

UNIVERSITÀ DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea in Ingegneria dell'Informazione

Un modello a parametri distribuiti degli scambi sangue-tessuto

Relatore:
GIANNA MARIA
TOFFOLO

Presentata da:
MARTINA
VETTORETTI

Sessione Autunnale
Anno Accademico 2010/11

Indice

1	Introduzione	4
2	La fisiologia degli scambi sangue-tessuto	6
2.1	La rete capillare	6
2.2	La struttura dei capillari e le modalità di scambio	7
2.3	Le tecniche di studio	8
3	Il modello	10
3.1	La singola unità capillare-tessuto	10
3.2	Metodi risolutivi per il modello a quattro regioni	14
3.2.1	La soluzione analitica	14
3.2.2	Un metodo numerico basato su elementi di fluido scorrevoli	15
3.3	Il modello multicapillare	18
3.3.1	L'eterogeneità del flusso: il modello proposto da Goresky	19
3.3.2	L'eterogeneità del flusso: il modello proposto da Bassingthwaighe	22
4	Un'applicazione del modello per descrivere il trasporto e il metabolismo del glucosio nel cuore.	24
4.1	La scelta dei traccianti e delle specie utilizzate	24
4.2	I modelli impiegati	25
4.3	Le curve di diluizione e di estrazione	26
4.4	Metodo di ottimizzazione del valore dei parametri basato sull'uso delle funzioni sensitività	28
4.5	L'influenza dei parametri sulla soluzione del modello.	30

5 Conclusione

32

Bibliografia

34

Elenco delle figure

2.1	Struttura di una rete capillare: a sinistra è raffigurato uno stato di massima perfusione, mentre a destra la rete capillare risulta cortocircuitata dalla metarteriola.	7
3.1	Rappresentazione schematica di un'unità capillare-tessuto a quattro regioni.	11
3.2	Relazione tra i tre modelli. La pendenza per la retta caratteristica del terzo modello può assumere qualsiasi valore compreso tra quelli relativi agli altri due modelli, a seconda del grado di vasodilatazione.	20
3.3	Rappresentazione schematica di due unità capillare-vaso maggiore: in alto è raffigurata una situazione di vasodilatazione, mentre in basso una di parziale vasoconstrizione.	21
3.4	Struttura del modello dei capillari paralleli.	23
4.1	Curve di diluizione, estrazione relativa e funzioni sensitività per la soluzione di un modello capillare-fluido interstiziale-cellula. I parametri utilizzati per generare la soluzione del modello sono: $F_s = 1.5 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $PS_c = 0.75 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $PS_{pc} = 0.5 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $G_{pc} = 0.5 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $\gamma_{pc} = 10$, $\gamma_{isf} = 5$	27
4.2	Curve di diluizione e di estrazione misurate nel cuore di un coniglio, in seguito all'iniezione dei traccianti nell'aorta al tempo $t = 0$	28
4.3	Curve di diluizione per il glucosio D al variare dei parametri PS_{pc} (in figura A senza reflusso dalle cellule, in figura B con reflusso dalle cellule) e G_{pc} (in figura C). Per l'eterogeneità del flusso è stato usato un modello a 7 unità parallele, con distribuzione gaussiana dei flussi avente dispersione relativa del 30%.	31

Capitolo 1

Introduzione

Un modello può essere definito come una rappresentazione approssimata di un sistema reale. In particolare, i sistemi fisiologici sono realtà abbastanza complesse, soprattutto a causa del gran numero di componenti coinvolti e delle interconnessioni tra questi. Una rappresentazione semplificata di realtà fisiologiche complesse può tuttavia essere costruita mediante un insieme appropriato di equazioni, algebriche o differenziali, che ne costituiscono un modello matematico. In molti casi, sistemi fisiologici possono essere descritti tramite modelli a parametri concentrati. Questi modelli si basano sull'assunzione di una distribuzione uniforme delle sostanze nei vari spazi fisici coinvolti. Le variabili caratteristiche del modello sono dunque considerate come funzioni esclusivamente del tempo. Pertanto i modelli a parametri concentrati vengono descritti tramite equazioni differenziali ordinarie. Ci sono tuttavia situazioni in cui tali ipotesi di omogeneità non rappresentano verosimilmente la realtà. Perciò in molti casi si ricorre all'uso di modelli a parametri distribuiti. Tali modelli non prevedono alcuna assunzione di omogeneità e considerano le varie grandezze come funzioni del tempo e dello spazio. Un modello a parametri distribuiti, per descrivere l'evoluzione dello stato del sistema, ha dunque bisogno di equazioni alle derivate parziali. Risolvere equazioni alle derivate parziali può tuttavia essere molto complicato, tant'è che in molti casi non è possibile trovare una soluzione esatta. Per questo spesso i modelli a parametri distribuiti vengono approssimati da modelli a parametri concentrati, discretizzando opportunamente lo spazio. Tale processo di discretizzazione può essere pensato come una sorta di integrazione numerica delle equazioni alle derivate parziali.

Nel presente elaborato verrà preso in esame un classico esempio di utilizzo di un modello a parametri distribuiti, vale a dire il suo impiego per la descrizione dello scambio di sostanze tra il sangue e i tessuti a livello dei capillari sanguigni. Infatti, a causa del moto convettivo del sangue nel capillare, non è verosimile considerare la concentrazione delle varie sostanze uniforme nel capillare e nelle regioni ad esso adiacenti. Per questo la singola unità capillare-tessuto è descritta mediante un modello a parametri distribuiti. Come vedremo, il modello considerato presenta una soluzione analitica alquanto complicata e scomoda da utilizzare. Tuttavia attraverso metodi di discretizzazione e alcune approssimazioni è possibile risolvere il modello più agevolmente. In seguito presenteremo anche dei modelli per l'intero organo e come il flusso sanguigno si distribuisce nella rete capillare. Infine vedremo l'applicazione del modello ad un caso di studio particolare, riguardante il trasporto e il metabolismo del glucosio nel cuore.

Capitolo 2

La fisiologia degli scambi sangue-tessuto

2.1 La rete capillare

Gli scambi metabolici tra il sangue e i tessuti avvengono nelle periferie del sistema circolatorio, a livello dei capillari sanguigni. Ogni organo infatti è alimentato da una rete di capillari intrecciati costituente il cosiddetto letto capillare. I capillari si suddividono in una parte arteriosa, la quale trasporta sangue ricco di ossigeno e sostanze nutritive, proveniente da un'arteriola terminale, seguita da una parte venosa che raccoglie l'anidride carbonica e le sostanze di rifiuto prodotte dal metabolismo cellulare e termina in una venula postcapillare. Nel punto di origine dei capillari è presente lo sfintere precapillare. Si tratta di una valvola, formata da un anello di fibre muscolari, il cui compito è quello di regolare il flusso sanguigno nel capillare. Quando gli sfinteri precapillari sono contratti, il flusso sanguigno scorre totalmente in una metarteriola che cortocircuita la rete capillare, collegando direttamente l'arteriola terminale con la venula corrispondente. Quando invece gli sfinteri sono rilassati, il flusso sanguigno si distribuisce nei vari rami della rete capillare, permettendo la perfusione dei tessuti adiacenti. Tuttavia, a causa del diverso grado di contrazione degli sfinteri, il flusso non si distribuisce in maniera uniforme nei vari capillari. Per questo si parla di eterogeneità del flusso, la quale a sua volta si riflette in un'eterogeneità del metabolismo.

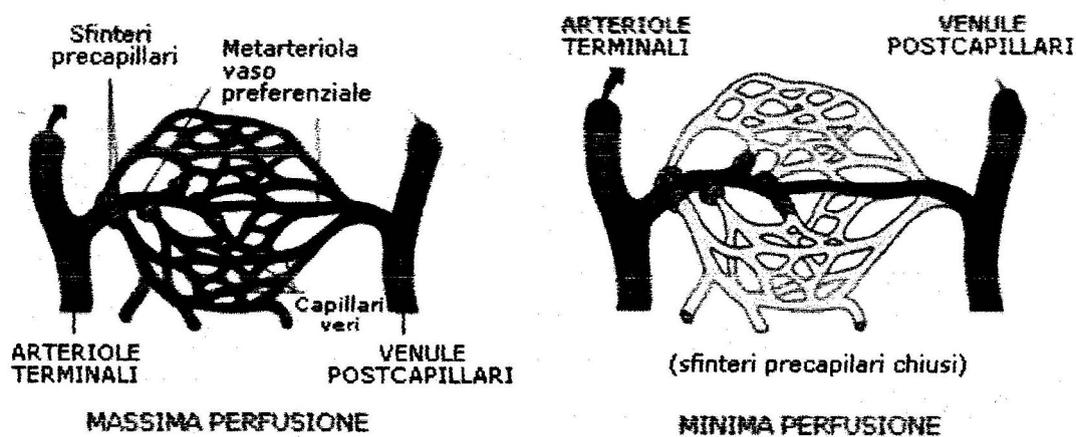


Figura 2.1: Struttura di una rete capillare: a sinistra è raffigurato uno stato di massima perfusione, mentre a destra la rete capillare risulta cortocircuitata dalla metarteriola.

2.2 La struttura dei capillari e le modalità di scambio

Per quanto concerne la struttura, i capillari si contraddistinguono dagli altri vasi sanguigni per il diametro ridotto e la sottigliezza delle pareti, le quali risultano costituite da un singolo strato di piatte cellule endoteliali incastrate fra loro. Sono proprio queste caratteristiche a rendere possibile lo scambio delle varie sostanze tra il plasma, che scorre nel capillare, e il liquido interstiziale, che circonda le cellule dei tessuti. Tale scambio può essere sostanzialmente di due tipi:

- trasporto passivo: le molecole passano per semplice diffusione attraverso dei piccoli pori, o fenestrature, presenti tra le cellule endoteliali della parete capillare. La diffusione riguarda in genere particelle di piccole dimensioni soggette ad un continuo movimento casuale. Esse tendono sempre a spostarsi dalle aree a più elevata concentrazione a quelle a concentrazione più bassa, con lo scopo di raggiungere uno stato di distribuzione uniforme.
- trasporto attivo: le molecole di dimensioni maggiori non riescono a passare attraverso i pori dell'endotelio. Esse possono tuttavia raggiungere il liquido interstiziale entrando nelle cellule endoteliali attraverso il plasmalemma lu-

minale (parte della membrana delle cellule endoteliali rivolta verso l'interno del capillare, detto anche lume), per poi uscirvi attraversando il plasmalemma antiluminale (parte della membrana delle cellule endoteliali rivolta verso l'esterno del capillare). Questo tipo di trasporto avviene grazie a processi che richiedono il consumo di energia prodotta all'interno della cellula. Per questo si parla di trasporto attivo.

Una volta raggiunto il liquido interstiziale, le sostanze possono essere scambiate con le cellule parenchimali che costituiscono l'organo. Lo scambio avviene attraverso la membrana cellulare. All'interno delle cellule certe sostanze possono essere utilizzate per dare luogo a reazioni chimiche che rientrano nel metabolismo cellulare. Un consumo irreversibile delle varie sostanze può verificarsi anche nelle altre regioni coinvolte nello scambio, vale a dire il lume capillare, le cellule endoteliali e il fluido interstiziale.

2.3 Le tecniche di studio

La principale tecnica per lo studio degli scambi sangue-tessuto è quella che viene chiamata *multiple tracer dilution*, ossia diluizione dei traccianti multipli. Essa consiste fondamentalmente nell'iniezione simultanea di alcune sostanze, dette appunto traccianti, nell'arteria che alimenta la rete capillare. La concentrazione delle medesime sostanze viene successivamente misurata nella venula postcapillare. L'idea che sta alla base di questa tecnica è quella di risalire alle caratteristiche del sistema fisiologico, basandosi sulla misura dell'andamento temporale della concentrazione dei traccianti immessi. I traccianti devono quindi essere sostanze rilevabili dall'esterno attraverso appositi strumenti. Essi inoltre devono avere comportamento analogo alle sostanze che si vogliono studiare, altrimenti non rilevabili. In questo modo il comportamento di quest'ultime può essere dedotto dalle misure ottenute per i traccianti. Affinchè sia possibile ricostruire tutte le fasi del particolare processo di scambio, è necessario scegliere accuratamente le specie molecolari da iniettare. Generalmente a tale scopo si utilizzano quattro traccianti:

- una specie intravascolare: sostanza che non oltrepassa la membrana capillare, ma scorre esclusivamente all'interno della rete capillare. Essa è necessaria per la ricostruzione delle caratteristiche del trasporto intravascolare.

-
- una specie extracellulare: sostanza che può essere scambiata con il fluido interstiziale, ma non può essere assorbita dalle cellule parenchimali. Questo tracciante permette di risalire alle caratteristiche del trasporto attraverso la membrana capillare.
 - una specie intracellulare non metabolizzata: sostanza che può essere assorbita dalle cellule parenchimali, ma non può essere da esse utilizzata. Si tratta di un tracciante impiegato per l'analisi dell'assorbimento di materiale da parte delle cellule.
 - una specie intracellulare metabolizzata: sostanza che può essere assorbita dalle cellule dei tessuti e consumata nelle reazioni metaboliche. Evidentemente essa è necessaria per ricostruire il consumo metabolico di sostanze all'interno delle cellule.

Capitolo 3

Il modello

3.1 La singola unità capillare-tessuto

Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi modelli a parametri distribuiti per la descrizione della singola unità capillare-tessuto. Il modello più completo tra questi fu quello presentato da J.B. Bassingthwaighe e colleghi nel 1989 e illustrato in figura 3.1. Si tratta di un modello a quattro regioni basato su alcune semplici ipotesi:

- il capillare è percorso da un flusso stazionario caratterizzato da velocità costante in ogni sezione perpendicolare all'asse del vaso.
- l'assenza di gradienti di concentrazione radiale all'interno delle varie regioni. Infatti, essendo il raggio dei capillari molto ridotto, la diffusione radiale al loro interno può essere trascurata. Inoltre in genere la rete capillare è molto fitta, per cui anche le distanze fra i vari capillari si presentano molto ridotte. Pertanto, in un'analisi semplificata, è verosimile considerare la concentrazione dei traccianti nelle varie regioni come funzione esclusiva del tempo t e della coordinata assiale x , misurata lungo l'unità capillare-tessuto.
- i coefficienti che descrivono lo scambio e il consumo nelle varie regioni sono assunti come indipendenti dalla dimensione assiale.

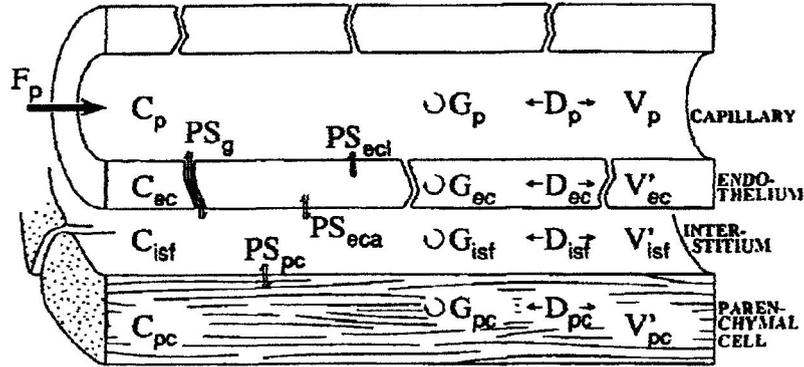


Figura 3.1: Rappresentazione schematica di un'unità capillare-tessuto a quattro regioni.

Sulla base delle menzionate assunzioni, l'evoluzione della concentrazione di una sostanza nel plasma può essere descritta dalla seguente equazione:

$$\frac{\partial C_p}{\partial t} = -\frac{F_p L}{V_p} \frac{\partial C_p}{\partial x} - \frac{PS_g}{V_p} (C_p - C_{isf}) - \frac{PS_{ecl}}{V_p} (C_p - C_{ec}) - \frac{G_p}{V_p} C_p + D_p \frac{\partial^2 C_p}{\partial x^2} \quad (3.1)$$

Per brevità è stata omessa la dipendenza delle concentrazioni dal tempo e dalla coordinata spaziale x . Il primo termine del secondo membro della 3.1 rappresenta il contributo dovuto alla convezione del fluido nel capillare. Il segno negativo indica che la convezione porta ad una diminuzione della concentrazione. Il rapporto $\frac{F_p L}{V_p}$ rappresenta la velocità di convezione α nel capillare. Ciò si può spiegare infatti con semplici passaggi. Il flusso attraverso il capillare può essere scritto come:

$$F_p = \frac{dV}{dt} = \frac{dA dx}{dt} = dA \alpha$$

dove dV rappresenta il volume infinitesimo di materia che passa al secondo attraverso una sezione dA del capillare. Da ciò segue:

$$\frac{F_p L}{V_p} = \frac{dA \alpha L}{dA L} = \alpha$$

dove V_p rappresenta il volume del capillare.

Il secondo termine della 3.1 indica la fuoriuscita di molecole attraverso i pori endoteliali (*gaps*). Tale perdita è proporzionale alla differenza tra la concentrazione

nel plasma C_p e quella presente nel liquido interstiziale C_{isf} . Inoltre, il passaggio di una molecola attraverso i pori endoteliali dipende dall'ampiezza dei pori e dalla loro distribuzione sulla membrana. Ciò spiega la presenza del fattore PS_g , vale a dire il prodotto tra la permeabilità della membrana e la superficie di membrana effettivamente coinvolta nello scambio. La permeabilità della membrana fu definita da Crone e Lassen come il rapporto tra il flusso attraverso la membrana e il prodotto tra la superficie della membrana e il gradiente di concentrazione attraverso la medesima:

$$P = \frac{\text{flusso attraverso la membrana}}{\text{superficie della membrana} \times \text{gradiente di concentrazione attraverso la membrana}}$$

Nel nostro modello, tale permeabilità è stata assunta costante sia nella direzione assiale che in quella radiale. Pertanto, la permeabilità nella direzione uscente e quella nella direzione entrante risultano avere il medesimo valore.

Analogamente il terzo termine della 3.1 descrive la perdita di sostanza dovuta al passaggio di molecole dal lume del capillare all'interno delle cellule endoteliali, attraverso il versante luminale della loro membrana.

Il quarto termine della 3.1 indica il contributo legato al consumo irreversibile di sostanza, il quale può verificarsi nel capillare qualora per esempio la sostanza in considerazione prenda parte a determinate reazioni chimiche. G_p rappresenta il coefficiente di rimozione regionale nel capillare ed è espresso in (millilitri/grammi)/secondi.

L'ultimo termine della 3.1 è legato alla presenza della diffusione assiale delle molecole e la sua espressione è spiegata dalla seconda legge di Fick. Tale legge infatti descrive la diffusione di un fluido immerso in un ambiente ed afferma che in condizioni non stazionarie la concentrazione del fluido varia nel tempo secondo questa espressione:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}$$

dove D è detto diffusività o coefficiente di diffusione. Nel nostro caso pertanto D_p rappresenta la diffusività nel plasma e si misura in centimetri quadrati al secondo.

Allo stesso modo possiamo scrivere le equazioni che descrivono come varia la concentrazione nelle altre regioni coinvolte nello scambio. Per quanto riguarda le cellule

endoteliali abbiamo:

$$\frac{\partial C_{ec}}{\partial t} = -\frac{PS_{ecl}}{V'_{ec}}(C_{ec} - C_p) - \frac{PS_{eca}}{V'_{ec}}(C_{ec} - C_{isf}) - \frac{G_{ec}}{V'_{ec}}C_{ec} + D_{ec}\frac{\partial^2 C_{ec}}{\partial x^2} \quad (3.2)$$

Il primo termine del secondo membro della 3.2 rappresenta il reflusso di molecole dalle cellule endoteliali al lume capillare. Il secondo termine indica la perdita dovuta allo scambio con il fluido interstiziale. Infine il terzo e il quarto termine indicano il contributo rispettivamente del consumo irreversibile e della diffusione assiale nell'endotelio. Notiamo che nel simbolo del volume è stato utilizzato un apice per indicare che non si tratta del volume della regione considerata, piuttosto del volume di distribuzione delle sostanze nella medesima. Tale volume di distribuzione si può ottenere dividendo la quantità di tracciante presente per la sua concentrazione nella regione di interesse.

Per la regione dell'interstizio, l'equazione caratteristica è la seguente:

$$\frac{\partial C_{isf}}{\partial t} = -\frac{PS_g}{V'_{isf}}(C_{isf} - C_p) - \frac{PS_{eca}}{V'_{isf}}(C_{isf} - C_{ec}) - \frac{PS_{pc}}{V'_{isf}}(C_{isf} - C_{pc}) - \frac{G_{isf}}{V'_{isf}}C_{isf} + D_{isf}\frac{\partial^2 C_{isf}}{\partial x^2} \quad (3.3)$$

Il primo termine del secondo membro della 3.3 indica gli scambi tra l'interstizio e il lume capillare, il secondo termine quelli tra interstizio e cellule endoteliali, il terzo termine quelli tra interstizio e cellule parenchimali. Il quarto e il quinto termine rappresentano rispettivamente il consumo irreversibile e la diffusione assiale nella regione interstiziale.

Infine per la regione del parenchima possiamo scrivere la seguente:

$$\frac{\partial C_{pc}}{\partial t} = -\frac{PS_{pc}}{V'_{pc}}(C_{pc} - C_{isf}) - \frac{G_{pc}}{V'_{pc}}C_{pc} + D_{pc}\frac{\partial^2 C_{pc}}{\partial x^2} \quad (3.4)$$

Il primo termine del secondo membro della 3.4 indica lo scambio tra parenchima e interstizio, il secondo termine rappresenta il consumo metabolico delle sostanze, mentre l'ultimo termine indica il contributo della diffusione assiale.

Il modello che abbiamo appena presentato è il più completo di una serie di modelli realizzati per gli scambi sangue-tessuto. Esistono infatti molti modelli semplificati, nei quali certi contributi vengono trascurati. Ad esempio un modello, che può essere considerato l'antenato di quello appena esposto, venne utilizzato da Kuikka e colleghi

per lo studio del trasporto del glucosio nel cuore. Si tratta di un modello a tre regioni che trascura la presenza delle cellule endoteliali e la cui applicazione verrà analizzata nel prossimo capitolo. Ulteriori semplificazioni possono portare a trascurare l'effetto della diffusione assiale e quello del consumo irreversibile nella regione plasmatica e in quella interstiziale.

3.2 Metodi risolutivi per il modello a quattro regioni

Esistono diversi metodi per ricavare la soluzione del modello a parametri distribuiti della singola unità capillare-tessuto. In primo luogo è possibile ottenere una soluzione analitica esatta, la quale tuttavia risulta complicata e scomoda da utilizzare. Per questo sono stati sviluppati dei metodi numerici, i quali, basandosi su ipotesi semplificative e approssimazioni, permettono di ricavare una soluzione più gestibile del modello.

3.2.1 La soluzione analitica

Trascurando gli effetti della diffusione assiale, è possibile giungere ad una soluzione analitica in forma chiusa del modello, attraverso l'utilizzo delle trasformate di Laplace. Di seguito daremo un'idea indicativa dei passaggi utilizzati per ricavarla. Per semplicità di esposizione rinominiamo i termini coinvolti nelle equazioni 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 come segue: $C_p = u$, $C_{ec} = v$, $C_{isf} = w$, $C_{pc} = z$. Come già menzionato, la velocità del plasma risulta $\alpha = \frac{F_p L}{V_p}$. Possiamo inoltre definire i seguenti rapporti tra volumi: $\gamma_{ec} = \frac{V'_{ec}}{V_p}$, $\gamma_{isf} = \frac{V'_{isf}}{V_p}$, $\gamma_{pc} = \frac{V'_{pc}}{V_p}$. Gli altri coefficienti infine li possiamo rinominare nel seguente modo: $\frac{PS_g}{V_p} = k_1$, $\frac{PS_{ecl}}{V_p} = k_2$, $\frac{PS_{eca}}{V_p} = k_4$, $\frac{PS_{pc}}{V_p} = k_6$, $\frac{G_p}{V_p} = k_3$, $\frac{G_{ec}}{V_p} = k_5$, $\frac{G_{isf}}{V_p} = k_7$, $\frac{G_{pc}}{V_p} = k_8$. Le equazioni 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 diventano dunque:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \alpha \frac{\partial u}{\partial x} = -k_1(u - w) - k_2(u - v) - k_3u \quad (3.5)$$

$$\gamma_{ec} \frac{\partial v}{\partial t} = -k_2(v - u) - k_4(v - w) - k_5v \quad (3.6)$$

$$\gamma_{isf} \frac{\partial w}{\partial t} = -k_1(w - v) - k_4(w - v) - k_6(w - z) - k_7w \quad (3.7)$$

$$\gamma_{pc} \frac{\partial z}{\partial t} = -k_6(z - w) - k_8 z \quad (3.8)$$

Per ottenere la risposta impulsiva del sistema, prendiamo come ingresso al tempo $t = 0$ un impulso $\delta(x)$ all'estremità arteriosa del capillare. Pertanto le condizioni iniziali risultano:

$$u(x, 0) = \delta(x) \quad (3.9)$$

$$v(x, 0) = w(x, 0) = z(x, 0) = 0 \quad (3.10)$$

Se chiamiamo U, V, W, Z le trasformate di Laplace di u, v, w, z , le equazioni 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 portate nel dominio di Laplace diventano:

$$sU + \alpha \frac{\partial U}{\partial x} = -k_1(U - W) - k_2(U - V) - k_3U + \delta(x) \quad (3.11)$$

$$\gamma_{ec}sV = -k_2(V - U) - k_4(V - W) - k_5V \quad (3.12)$$

$$\gamma_{isf}sW = -k_1(W - U) - k_4(W - V) - k_6(W - Z) - k_7W \quad (3.13)$$

$$\gamma_{pc}sZ = -k_6(Z - W) - k_8Z \quad (3.14)$$

Dalle ultime tre delle equazioni precedenti possiamo ricavare V, W e Z in funzione di U . Andando a sostituire tali espressioni nella 3.11 otteniamo un'equazione differenziale in U . Una volta ottenuta la soluzione per tale equazione possiamo antitrasformarla per ottenere la soluzione del modello nel dominio del tempo $u(x, t)$. Si tratta di una soluzione esatta, ma molto complicata e scomoda da applicare.

3.2.2 Un metodo numerico basato su elementi di fluido scorrevoli

Allo scopo di ottenere una soluzione più semplice del modello, possiamo approssimare il modello a parametri distribuiti con uno a parametri concentrati, a patto di discretizzare opportunamente lo spazio. Suddividiamo dunque il capillare e la porzione dei tessuti ad esso adiacenti in N parti di uguale lunghezza $\Delta x = L/N$. Essendo $\bar{t}_p = \frac{V_p}{F_p}$ il tempo di transito del plasma nel capillare, il tempo di percorrenza di ciascuna delle N porzioni risulta essere: $\Delta t = \frac{\bar{t}_p}{N} = \frac{V_p}{F_p N}$. Una volta posta tale suddivisione, stabiliamo che all'inizio di ogni intervallo di tempo Δt il contenuto di ogni sezione avanzi di un segmento, passando nella sezione successiva dell'unità

capillare-tessuto. Pertanto possiamo scrivere :

$$C_p(x_{i+1}, j\Delta t_+) = C_p(x_i, j\Delta t_-) \quad (3.15)$$

$$C_p(L, t) = C_{out}(j\Delta t_+) = C_p(x_N, j\Delta t_-) \quad (3.16)$$

dove $j\Delta t_+$ rappresenta l'istante all'inizio del j -esimo intervallo di tempo, mentre $j\Delta t_-$ rappresenta l'istante al termine del $(j-1)$ -esimo intervallo di tempo. E' fra questi due istanti che avviene la convezione del fluido nel capillare. Tra gli istanti $j\Delta t_+$ e $(j+1)\Delta t_-$ avvengono invece gli scambi fra le varie regioni nella direzione radiale. Vedremo di seguito due metodi per la soluzione del modello appena presentato.

Soluzione analitica locale del modello a elementi di fluido scorrevoli: Come abbiamo appena spiegato, tra gli istanti $j\Delta t_+$ e $(j+1)\Delta t_-$ avvengono esclusivamente gli scambi nella direzione radiale. Possiamo dunque pensare di risolvere il modello durante una particolare fase di scambio e di utilizzare la soluzione così ottenuta come condizione iniziale per la fase di scambio successiva. Poichè durante la fase di scambio non avvengono movimenti lungo la direzione assiale, possiamo omettere dalle equazioni del modello il termine convettivo e portarci a risolvere il seguente insieme di equazioni:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -k_1(u - w) - k_2(u - v) - k_3u \quad (3.17)$$

$$\gamma_{ec} \frac{\partial v}{\partial t} = -k_2(v - u) - k_4(v - w) - k_5v \quad (3.18)$$

$$\gamma_{isf} \frac{\partial w}{\partial t} = -k_1(w - v) - k_4(w - v) - k_6(w - z) - k_7w \quad (3.19)$$

$$\gamma_{pc} \frac{\partial z}{\partial t} = -k_6(z - w) - k_8z \quad (3.20)$$

Questa volta ci troviamo in presenza di un sistema lineare, per il quale sappiamo che la generica soluzione può essere scritta nel seguente modo:

$$\mathbf{U}(t) = e^{\mathbf{A}\Delta t} \mathbf{U}_0 \quad (3.21)$$

dove $\mathbf{U}(t)$ rappresenta il vettore delle concentrazioni $(u, v, w, z)^T$, \mathbf{U}_0 rappresenta la condizione iniziale ed \mathbf{A} è una matrice 4x4 di coefficienti che può essere ricavata dalle equazioni del modello riscritte qui sopra. Pertanto possiamo scrivere:

$$\mathbf{U}(t + \Delta t) = e^{\mathbf{A}(t+\Delta t)}\mathbf{U}_0 = e^{\mathbf{A}\Delta t}e^{\mathbf{A}t}\mathbf{U}_0 = e^{\mathbf{A}\Delta t}\mathbf{U}(t) \quad (3.22)$$

Per ottenere la soluzione è dunque necessario il calcolo di $e^{\mathbf{A}\Delta t}$. Ciò può essere fatto attraverso l'uso degli autovalori e degli autovettori. Possiamo infatti trovare 4 autovalori λ_i $i = 1, 2, 3, 4$ per la matrice \mathbf{A} risolvendo questa relazione:

$$|\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I}| = 0 \quad (3.23)$$

Gli autovettori corrispondenti ϕ_i soddisfano invece la seguente:

$$(\mathbf{A} - \lambda_i\mathbf{I})\phi_i = \mathbf{0} \quad (3.24)$$

Pertanto se chiamiamo Φ la matrice che ha come colonne gli autovettori e Λ la matrice 4x4 diagonale con gli autovalori corrispondenti sulla diagonale, possiamo scrivere:

$$e^{\mathbf{A}\Delta t} = \Phi e^{\Lambda\Delta t} \Phi^{-1} \quad (3.25)$$

dove $e^{\Lambda\Delta t}$ si può calcolare semplicemente come la matrice diagonale avente sulla diagonale le quantità $e^{\lambda_i\Delta t}$. Pertanto l'equazione 3.22 può essere riscritta come:

$$\begin{bmatrix} u(x_i, t + \Delta t) \\ v(x_i, t + \Delta t) \\ w(x_i, t + \Delta t) \\ z(x_i, t + \Delta t) \end{bmatrix} = \Phi e^{\Lambda\Delta t} \Phi^{-1} \begin{bmatrix} u(x_{i-1}, t) \\ v(x_i, t) \\ w(x_i, t) \\ z(x_i, t) \end{bmatrix} \quad (3.26)$$

e fornisce la soluzione analitica locale del modello.

Soluzioni approssimate: In alternativa alla soluzione analitica, possiamo risolvere la 3.22 più rapidamente attraverso delle approssimazioni. Una scelta possibile è quella di utilizzare per il termine esponenziale l'approssimazione di Padè, in base

alla quale possiamo scrivere:

$$e^{\mathbf{A}\Delta t} \simeq [\mathbf{I} - \frac{1}{2}\mathbf{A}\Delta t + \frac{1}{12}(\mathbf{A}\Delta t)^2]^{-1} [\mathbf{I} + \frac{1}{2}\mathbf{A}\Delta t + \frac{1}{12}(\mathbf{A}\Delta t)^2] \quad (3.27)$$

commettendo un errore pari a $-\frac{1}{720}\|\mathbf{A}\Delta t\|^5$. Si può dimostrare che l'uso di tale approssimazione porta a risultati piuttosto accurati, nel caso in cui gli autovalori della matrice \mathbf{A} siano sufficientemente piccoli. In caso contrario, si può approssimare l'esponenziale con il suo sviluppo in serie di Taylor:

$$e^{\mathbf{A}\Delta t} \simeq \mathbf{I} + \mathbf{A}\Delta t + \frac{(\mathbf{A}\Delta t)^2}{2!} + \frac{(\mathbf{A}\Delta t)^3}{3!} + \frac{(\mathbf{A}\Delta t)^4}{4!} + \frac{(\mathbf{A}\Delta t)^5}{5!} \quad (3.28)$$

commettendo un errore pari a $\frac{\|\mathbf{A}\Delta t\|^6}{6!}$. Naturalmente se sono tollerabili valori maggiori per l'errore, è possibile ridurre i termini dello sviluppo in serie, rendendo così l'approssimazione più semplice.

3.3 Il modello multicapillare

Finora abbiamo concentrato la nostra attenzione sullo studio della singola unità capillare-tessuto. Tuttavia, come è già stato introdotto, ciascun organo è in realtà perfuso da un fitta rete di capillari che si diramano dai vasi principali. Pertanto il flusso sanguigno che alimenta l'organo si partiziona fra i vari capillari e tale suddivisione, come già abbiamo spiegato, non avviene in maniera uniforme, bensì in modo eterogeneo. Questa eterogeneità del flusso, causata dal diverso grado di dilatazione dei capillari, influenza a sua volta il modo in cui le varie sostanze si presentano alle cellule dei tessuti. E' importante dunque cercare di sviluppare un modello per l'intero organo che tenga in considerazione questo fenomeno. A questo proposito sono stati sviluppati due principali approcci: il primo venne ideato da Goresky e colleghi, mentre il secondo, chiamato anche modello dei capillari paralleli, venne realizzato da Bassingthwaight e colleghi. Di seguito vedremo di descriverne i tratti principali.

3.3.1 L'eterogeneità del flusso: il modello proposto da Goresky

Negli anni '70 Colin P. Rose e Carl A. Goresky condussero degli esperimenti sulla circolazione coronaria canina, allo scopo di studiare l'eterogeneità del flusso, nonché quella dei tempi di transito del plasma nei capillari. Nella loro analisi essi elaborarono e misero a confronto tre modelli per descrivere il sistema formato dalla rete capillare e i vasi di calibro maggiore che la alimentano e la drenano. Il primo di questi modelli non considerava l'eterogeneità del flusso e pertanto assumeva come costante il tempo di transito nei capillari, come variabile il tempo di transito nei vasi di calibro maggiore. Viceversa il secondo modello rappresentava la massima eterogeneità del flusso. Esso dunque considerava costante il tempo di transito nei vasi di calibro maggiore, ma variabile il tempo di transito nei capillari. Tuttavia Rose e Goresky dimostrarono che entrambi questi modelli si rivelavano inaccurati, in quanto i risultati da essi previsti non aderivano sufficientemente ai dati acquisiti sperimentalmente. Un'eccezione va fatta per il primo modello, il quale si dimostrava accurato esclusivamente nel caso in cui la circolazione coronaria si trovava in condizioni di massima dilatazione. Essi dunque elaborarono un terzo modello più generale che si rivelò un'approssimazione molto buona del comportamento della microcircolazione coronaria. Tale modello rappresenta la rete circolatoria come un insieme di unità capillare-vaso maggiore poste in parallelo. Il tempo di percorrenza di ciascuna unità viene partizionato tra il tempo di transito nel vaso di calibro maggiore e il tempo di transito nel capillare, entrambi considerati variabili. Per semplicità, assumiamo che i capillari aventi il medesimo tempo di transito siano alimentati dalla medesima arteriola e drenati dalla medesima venula. In questo modo, tempi di transito nei capillari più lunghi sono associati a tempi di transito nei vasi di calibro maggiore più lunghi. Basandosi sui dati acquisiti sperimentalmente, Rose e Goresky modellarono il tempo di transito nei capillari $\tau_c(t)$ attraverso una retta:

$$\tau_c(t) = a + b(t - \tau_{lm} - \tau_{cm}) \quad (3.29)$$

dove τ_{lm} indica il minimo tempo di transito nei vasi maggiori, mentre τ_{cm} indica il minimo tempo di transito nei capillari. I valori per i parametri a e b possono essere dedotti dai dati sperimentali e in particolare risulta $a = \tau_{cm}$. Il tempo di transito

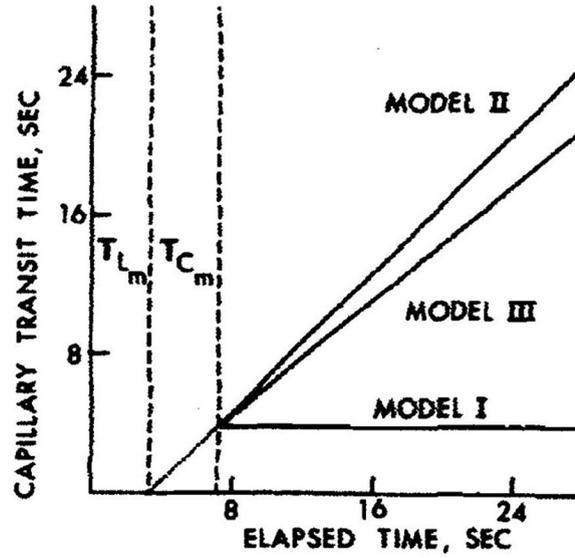


Figura 3.2: Relazione tra i tre modelli. La pendenza per la retta caratteristica del terzo modello può assumere qualsiasi valore compreso tra quelli relativi agli altri due modelli, a seconda del grado di vasodilatazione.

nei vasi maggiori $\tau_l(t)$ risulta pertanto:

$$\tau_l(t) = t - \tau_c(t) = \tau_{lm} + (1 - b)(t - \tau_{lm} - \tau_{cm}) \quad (3.30)$$

Dunque in generale per tempi $t \geq \tau_{cm} + \tau_{lm}$ si ha:

$$\frac{\tau_c(t)}{\tau_l(t)} = \frac{\tau_{cm} + b(t - \tau_{cm} - \tau_{lm})}{\tau_{lm} + (1 - b)(t - \tau_{cm} - \tau_{lm})} \quad (3.31)$$

L'espressione precedente include come casi particolari quelle relative ai primi due modelli. Infatti per $b = 0$ otteniamo l'espressione:

$$\frac{\tau_c(t)}{\tau_l(t)} = \frac{\tau_{cm}}{t - \tau_{cm}} \quad (3.32)$$

la quale rappresenta la situazione in cui il tempo di transito nei capillari è costante. Al contrario se poniamo $b = 1$ l'espressione diventa:

$$\frac{\tau_c(t)}{\tau_l(t)} = \frac{t - \tau_{lm}}{\tau_{lm}} \quad (3.33)$$

la quale rappresenta il caso in cui il tempo di transito nei vasi di calibro maggiore è costante, vale a dire la situazione descritta dal secondo modello. Possiamo quindi concludere che il primo e il secondo modello non sono altro che dei casi limite del terzo modello, come è illustrato nel grafico di figura 3.2.

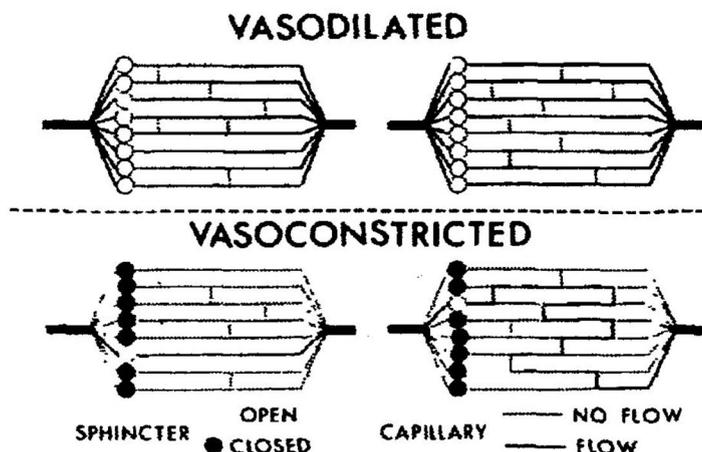


Figura 3.3: Rappresentazione schematica di due unità capillare-vaso maggiore: in alto è raffigurata una situazione di vasodilatazione, mentre in basso una di parziale vasoconstrizione.

Rose e Goresky cercarono inoltre di fornire delle basi teoriche per il loro modello. Essi pensarono alla rete capillare come un insieme di capillari paralleli aventi la medesima lunghezza e comunicanti in alcuni punti grazie a piccoli collegamenti chiamati anastomosi. Il flusso attraverso i vari capillari è regolato dagli sfinteri precapillari. Quando tutti gli sfinteri risultano aperti, ci troviamo in condizioni di massima dilatazione: il sangue tende a fluire esclusivamente attraverso i capillari principali, soggetti tutti alla medesima pressione intravascolare, senza perciò attraversare gli anastomosi. Poichè i capillari principali possiedono la stessa lunghezza, essi sono caratterizzati dal medesimo tempo di percorrenza, il quale risulta pertanto costante. Quando invece non tutti gli sfinteri precapillari sono aperti, si creano delle differenze di pressione intravascolare tra i vari capillari principali. Ciò porta il sangue a distribuirsi nella rete attraverso gli anastomosi. Si creano così percorsi di lunghezza variabile attraverso la rete capillare, a seconda della struttura della medesima e di quali sono gli sfinteri aperti. In questo modo si origina una situazione di eterogeneità dei tempi di transito nei capillari. I due casi appena menzionati sono

illustrati in figura 3.3. Dunque la rete circolatoria che alimenta l'intero organo è pensata come un insieme discreto di percorsi paralleli. Se supponiamo di poter raccogliere i campioni all'uscita in maniera infinitamente rapida, ogni campione risulta l'uscita di un singolo tipo di unità capillare-vaso maggiore. Conseguentemente a ciò, un'incremento del tempo totale t corrisponde ad un aumento costante del tempo di transito nel capillare. Pertanto, la presente relazione lineare tra il tempo di transito nei capillari e il tempo totale non è altro che una manifestazione macroscopica della natura quantica del trasporto microcircolatorio.

3.3.2 L'eterogeneità del flusso: il modello proposto da Bassingthwaighte

Il modello elaborato da Bassingthwaighte e colleghi per descrivere l'eterogeneità del flusso è chiamato anche modello dei capillari paralleli. L'intero organo è infatti pensato come un insieme di N unità di scambio parallele (figura 3.4). Ogni unità rappresenta una particolare regione dell'organo, caratterizzata da una certa frazione F_i , $i = 1, \dots, N$, del flusso totale F_p . Chiamiamo w_i la funzione densità di probabilità del flusso relativo $f_i = \frac{F_i}{F_p}$, $i = 1, \dots, N$. Possiamo inoltre definire l'ampiezza per la funzione di distribuzione dei flussi relativi come segue:

$$\begin{aligned}\Delta f_1 &= f_2 - f_1 \\ \Delta f_i &= \frac{f_{i-1} + f_{i+1}}{2}, \quad i = 2, \dots, N-1 \\ \Delta f_N &= f_N - f_{N-1}\end{aligned}\tag{3.34}$$

In questo modo tale funzione di distribuzione dei flussi relativi risulta avere area e media unitarie:

$$\sum_{i=1}^N w_i \Delta f_i = 1\tag{3.35}$$

$$\sum_{i=1}^N f_i w_i \Delta f_i = 1\tag{3.36}$$

Detto ciò, la risposta impulsiva dell'intera regione di scambio è data dalla media pesata delle risposte delle singole unità parallele:

$$h_E = \sum_{i=1}^N w_i f_i \Delta f_i h_{a,i}(t) \otimes h_{c,i}(t) \otimes h_{v,i}(t) \quad (3.37)$$

dove $h_{a,i}(t)$ rappresenta la risposta impulsiva dell'arteriola dell' i -esima unità di scambio, $h_{c,i}(t)$ è la risposta impulsiva del capillare dell' i -esima unità, $h_{v,i}(t)$ è la risposta impulsiva della venula nell' i -esima unità, mentre \otimes rappresenta l'operazione di convoluzione. Infine se teniamo conto del contributo dell'arteria che alimenta la rete e della vena che la segue, la risposta impulsiva totale risulta:

$$h(t) = h_A(t) \otimes h_E(t) \otimes h_V(t) \quad (3.38)$$

dove $h_A(t)$ è la risposta impulsiva dell'arteria, mentre $h_V(t)$ è la risposta impulsiva della vena.

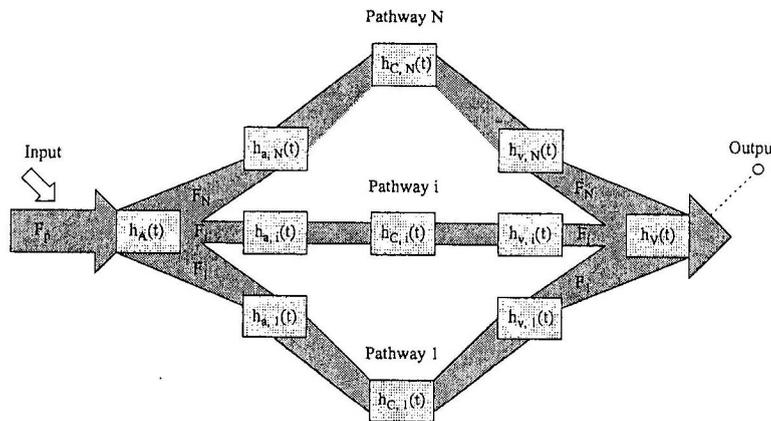


Figura 3.4: Struttura del modello dei capillari paralleli.

Capitolo 4

Un'applicazione del modello per descrivere il trasporto e il metabolismo del glucosio nel cuore.

Una classica applicazione del modello che abbiamo descritto riguarda lo studio del trasporto e del metabolismo del glucosio nel cuore. Negli anni '80 Jyrki Kuikka, Michael Levin e James B. Bassingthwaighite condussero una serie di esperimenti sul cuore di cani e conigli, allo scopo di misurare l'assorbimento del glucosio attraverso la tecnica della diluizione dei traccianti multipli.

4.1 La scelta dei traccianti e delle specie utilizzate

Per i loro esperimenti Kuikka e colleghi scelsero di utilizzare quattro traccianti:

- albumina come tracciante intravascolare che non abbandona il lume capillare.
- L-glucosio come tracciante extracellulare che non viene assorbito dalle cellule parenchimali.
- 2-deossi-D-glucosio come tracciante che viene assorbito dalle cellule, ma non metabolizzato. Esso viene trattenuto all'interno delle cellule per tempi abbastanza lunghi e questo ne ha portato all'utilizzo come indicatore dell'assorbimento e quindi del metabolismo del glucosio.

- D-glucosio come tracciante che viene assorbito dalle cellule e metabolizzato.

Anche le specie utilizzate per gli esperimenti furono scelte con accuratezza. Il cuore canino è alimentato da un flusso sanguigno più basso, il quale favorisce quindi l'assorbimento e il metabolismo del glucosio all'interno delle cellule parenchimali. La specie canina è scelta pertanto per la stima dei parametri legati alle ultime fasi del processo di scambio sangue-tessuto. Il cuore dei conigli, invece, è alimentato da un flusso maggiore, il quale è accompagnato da una maggiore fuoriuscita di sostanze dal capillare, ma risulta troppo rapido perchè l'assorbimento del glucosio da parte delle cellule possa essere considerevole. La specie dei conigli è dunque preferita per la stima dei parametri legati alle prime fasi del processo di scambio.

4.2 I modelli impiegati

Per quanto riguarda i modelli utilizzati, per descrivere la singola unità capillare-tessuto Kuikka e colleghi si servirono del modello semplificato a tre regioni. Tale modello non prevede la presenza delle cellule endoteliali come regione di scambio. Viene inoltre trascurato il consumo irreversibile di sostanze nella regione plasmatica e in quella interstiziale. Pertanto le equazioni del modello risultano essere le seguenti:

- per la regione capillare:

$$\frac{\partial C_c}{\partial t} = -\frac{F_c L}{V_c} \frac{\partial C_c}{\partial x} - \frac{PS_c}{V_c} (C_c - C_{isf}) + D_c \frac{\partial^2 C_c}{\partial x^2} \quad (4.1)$$

- per la regione interstiziale:

$$\frac{\partial C_{isf}}{\partial t} = -\frac{PS_c}{V'_{isf}} (C_{isf} - C_c) - \frac{PS_{pc}}{V'_{isf}} (C_{isf} - C_{pc}) + D_{isf} \frac{\partial^2 C_{isf}}{\partial x^2} \quad (4.2)$$

- per la regione delle cellule parenchimali:

$$\frac{\partial C_{pc}}{\partial t} = -\frac{PS_{pc}}{V'_{pc}} (C_{pc} - C_{isf}) - \frac{G_{pc}}{V'_{pc}} C_{pc} + D_{pc} \frac{\partial^2 C_{pc}}{\partial x^2} \quad (4.3)$$

Poichè il glucosio possiede un basso tasso di trasporto, la presenza di fenomeni di diffusione assiale non ha molta influenza nella stima dei parametri. Possiamo dunque ulteriormente semplificare il modello ponendo: $D_c = D_{isf} = D_{pc} = 0$.

Per quanto riguarda l'intero organo, Kuikka e colleghi utilizzarono il modello dei capillari paralleli proposto da Bassingthwaighte. Per valutare l'eterogeneità del flusso nei cuori presi in esame, essi utilizzarono la tecnica della deposizione di microsfere. Si tratta di una tecnica molto invasiva che prevede l'iniezione di microsfere nell'aorta durante l'esperimento, al termine del quale il cuore viene sezionato in circa 300 parti. Successivamente viene determinata la radioattività di ciascun pezzo e costruita la densità di probabilità dell'attività regionale delle microsfere. Quest'ultima viene infine interpretata come un'equivalente della densità di probabilità della distribuzione dei flussi regionali. In questo modo vengono dati dei valori ai w_i , $i = 1, \dots, N$, di cui abbiamo parlato nel capitolo precedente.

4.3 Le curve di diluizione e di estrazione

In figura 4.1, in alto a sinistra, sono rappresentate le curve di diluizione del flusso in uscita normalizzate, vale a dire:

$$h(t) = \frac{F_p C(t)}{q_0} \quad (4.4)$$

dove q_0 indica la quantità di tracciante iniettata, mentre $C(t)$ indica la concentrazione del tracciante all'uscita del capillare. I pedici R e D stanno rispettivamente per il tracciante intravascolare e quello diffusibile nelle regioni adiacenti al capillare. Chiaramente, nella prima fase la curva di diluizione del tracciante diffusibile raggiunge valori più bassi rispetto a quella del tracciante intravascolare, in quanto parte del tracciante diffusibile lascia il capillare per entrare nella regione interstiziale. Tuttavia, nella fase finale la curva di diluizione del tracciante diffusibile attraversa quella del tracciante intravascolare e ne mantiene valori superiori. Questo è spiegato dal fatto che la fase finale è interessata dal reflusso di sostanze che dall'interstizio rientrano nel lume capillare. Ad ogni modo, al progredire del tempo entrambe le curve tendono a zero, in quanto le sostanze vengono portate altrove dalla circolazione venosa.

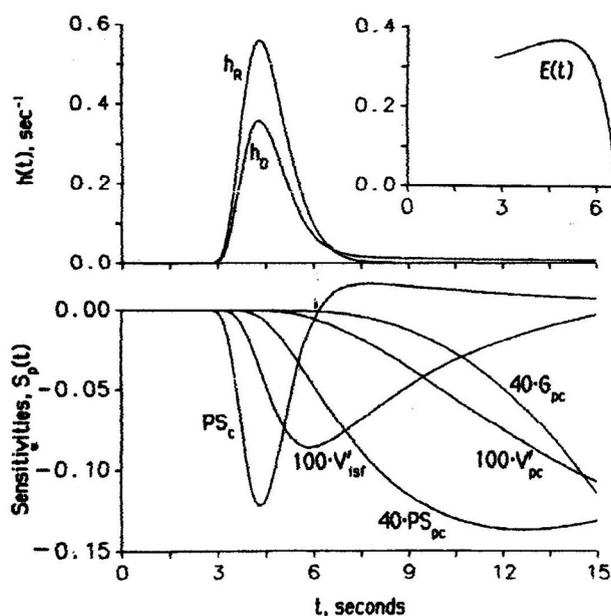


Figura 4.1: Curve di diluizione, estrazione relativa e funzioni sensitività per la soluzione di un modello capillare-fluido interstiziale-cellula. I parametri utilizzati per generare la soluzione del modello sono: $F_s = 1.5 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $PS_c = 0.75 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $PS_{pc} = 0.5 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $G_{pc} = 0.5 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $\gamma_{pc} = 10$, $\gamma_{isf} = 5$.

Sempre in figura 4.1 in alto a destra è rappresentata la curva di estrazione del tracciante diffusibile relativa al tracciante intravascolare definita come:

$$E(t) = 1 - \frac{h_D(t)}{h_R(t)} \quad (4.5)$$

Essa raggiunge il suo valore massimo E_{max} all'incirca nell'istante in cui la curva $h_R(t)$ raggiunge il suo picco, cioè quando $h_R(t)$ risulta molto più grande di $h_D(t)$.

In figura 4.2 sono invece rappresentate le curve di diluizione misurate sperimentalmente. Come si può notare, la curva relativa all' L-glucosio e quella relativa al D-glucosio risultano praticamente coincidenti nella loro parte iniziale. Da ciò possiamo quindi dedurre che il tasso di trasporto attraverso la parete capillare per l'L-glucosio e il D-glucosio è sostanzialmente lo stesso. Le differenze tra le due curve emergono piuttosto nella fase di discesa.

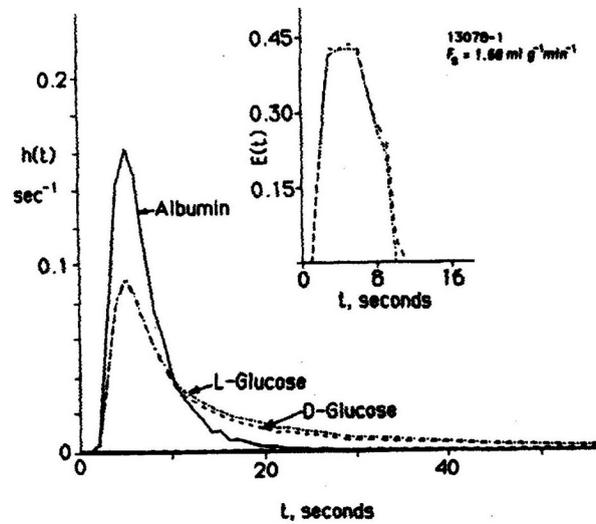


Figura 4.2: Curve di diluizione e di estrazione misurate nel cuore di un coniglio, in seguito all'iniezione dei traccianti nell'aorta al tempo $t = 0$.

4.4 Metodo di ottimizzazione del valore dei parametri basato sull'uso delle funzioni sensitività

Per ottenere una buona aderenza della previsione del modello ai dati sperimentali, Kuikka e colleghi scelsero di utilizzare una tecnica basata sull'uso delle funzioni sensitività. Le funzioni sensitività, $S_p(t)$, sono funzioni del tempo definite come derivate parziali della soluzione del modello, $\hat{h}(t)$, rispetto ad un parametro p :

$$S_p(t) = \frac{\partial \hat{h}(t)}{\partial p} \quad (4.6)$$

Tali funzioni costituiscono un indice di quanto la soluzione del modello è sensibile ai propri parametri al variare del tempo. In generale, parametri indipendenti tra loro presentano funzioni sensitività che non possono essere sovrapposte moltiplicando una di esse per uno scalare positivo o negativo. E' questo il caso dei parametri del nostro modello PS_c , V'_{isf} , PS_{pc} , V'_{pc} , G_{pc} , le cui funzioni sensitività sono raffigurate in basso in figura 4.1. Osserviamo per esempio la curva di sensitività relativa al parametro PS_c . Nella fase iniziale essa risulta essere negativa, ciò significa che un aumento del parametro PS_c porta ad una riduzione di $\hat{h}_D(t)$. Nella fase finale invece, quella interessata dal reflusso, un aumento di PS_c porta ad un aumento

di \hat{h}_D . Infatti la S_{PS_c} in quest'ultima fase diventa positiva. Osserviamo inoltre che nella prima fase risulta maggiore in modulo la sensitività dei parametri legati alle regioni più vicine al capillare. Con il passare del tempo invece, quest'ultime si attenuano, mentre aumenta l'influenza dei parametri relativi alle regioni più distanti dal capillare. Le funzioni sensitività sono dunque importanti in quanto ci dicono in ogni istante quanto i vari parametri influenzano la soluzione del modello. Pertanto l'idea è quella di dedurre, a partire dalle funzioni di sensitività, di quanto variare i parametri, al fine di rendere minima in ogni istante la distanza tra la predizione del modello $\hat{h}_D(t)$ e i dati sperimentali $h_D(t)$. Supponiamo per esempio di avere soltanto tre parametri PS_c , γ , PS_{pc} (se i parametri sono cinque la tecnica è la stessa). Supponiamo inoltre che le funzioni sensitività corrispondenti possiedano il loro valore massimo, in modulo, rispettivamente ai tempi t_1 , t_2 , t_3 . Sulla base di quanto osservato, possiamo costruire delle equazioni lineari, in cui in ogni istante la differenza tra la predizione del modello e i dati sperimentali è messa in relazione con le funzioni sensitività, attraverso le variazioni dei parametri corrispondenti. Si ottengono così le seguenti:

$$\begin{aligned} h(t_1) - \hat{h}(t_1) &= \Delta PS_c S_{PS_c}(t_1) + \Delta \gamma S_\gamma(t_1) + \Delta PS_{pc} S_{PS_{pc}}(t_1) \\ h(t_2) - \hat{h}(t_2) &= \Delta PS_c S_{PS_c}(t_2) + \Delta \gamma S_\gamma(t_2) + \Delta PS_{pc} S_{PS_{pc}}(t_2) \\ h(t_3) - \hat{h}(t_3) &= \Delta PS_c S_{PS_c}(t_3) + \Delta \gamma S_\gamma(t_3) + \Delta PS_{pc} S_{PS_{pc}}(t_3) \end{aligned} \quad (4.7)$$

dove i Δp sono incogniti e rappresentano le variazioni da applicare ai parametri per ottenere il miglior fit del modello. Le equazioni 4.7 possono anche essere riscritte in maniera più compatta come segue:

$$\begin{aligned} D_1 &= \Delta p_1 S_{11} + \Delta p_2 S_{12} + \Delta p_3 S_{13} \\ D_2 &= \Delta p_1 S_{21} + \Delta p_2 S_{22} + \Delta p_3 S_{23} \\ D_3 &= \Delta p_1 S_{31} + \Delta p_2 S_{32} + \Delta p_3 S_{33} \end{aligned} \quad (4.8)$$

dove $D_1 = h(t_1) - \hat{h}(t_1)$, $D_2 = h(t_2) - \hat{h}(t_2)$, $D_3 = h(t_3) - \hat{h}(t_3)$, $p_1 = PS_c$, $p_2 = \gamma$, $p_3 = PS_{pc}$, $S_{PS_c}(t_1) = S_{11}$, e così via. Il sistema formato dalle equazioni precedenti può essere riscritto in forma matriciale e risolto nel vettore delle variazioni parame-

triche, attraverso la tecnica di inversione delle matrici. I nuovi valori per i parametri del modello si ottengono dunque sommando ai precedenti i Δp così trovati. A questo punto il procedimento può essere ripetuto fin quando il coefficiente di variazione CV risulta inferiore all' 1%. Il coefficiente di variazione rappresenta una misura della bontà del fit ottenuto ed è definito come:

$$CV = \frac{\left[\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{h}_i - h_i)^2}{n-1} \right]^{\frac{1}{2}}}{\frac{\sum_{i=1}^n \hat{h}_i}{n}} \quad (4.9)$$

dove n rappresenta il numero di campioni, mentre \hat{h}_i e h_i sono forme compatte per scrivere $\hat{h}(t_i)$ e $h(t_i)$.

4.5 L'influenza dei parametri sulla soluzione del modello.

Per concludere, vediamo come certi parametri influenzano con il loro valore le soluzioni del modello. In particolare, in figura 4.3 sono raffigurate le influenze dei parametri PS_{pc} e G_{pc} sulle curve di diluizione. Come evidenziano le curve di sensitività di figura 4.1, tali influenze emergono nella parte terminale delle curve di diluizione. In figura 4.3 A è rappresentata una situazione nella quale non è previsto il verificarsi del reflusso dalle cellule verso il capillare. In questo caso si ha che le curve di diluizione per il glucosio D, ottenute al variare del parametro PS_{pc} , presentano tutte un andamento analogo nella fase iniziale, decrescente all'aumentare della permeabilità della membrana cellulare nella fase finale. Supponiamo inoltre di tracciare in questo caso le curve di diluizione per una singola unità capillare-tessuto: le curve per il glucosio D, $h_{D_i}(t)$, avrebbero la stessa forma di quelle per il traccian-te intravascolare, $h_{R_i}(t)$. Esse risulterebbero tuttavia scalate verso il basso di un fattore definito dall'espressione di Crone-Renkin:

$$\frac{h_{D_i}(t)}{h_{R_i}(t)} = \frac{e^{-PS_c}}{F_i} \quad (4.10)$$

Questo però non accade per la risposta impulsiva complessiva $h_D(t)$, vale a dire la

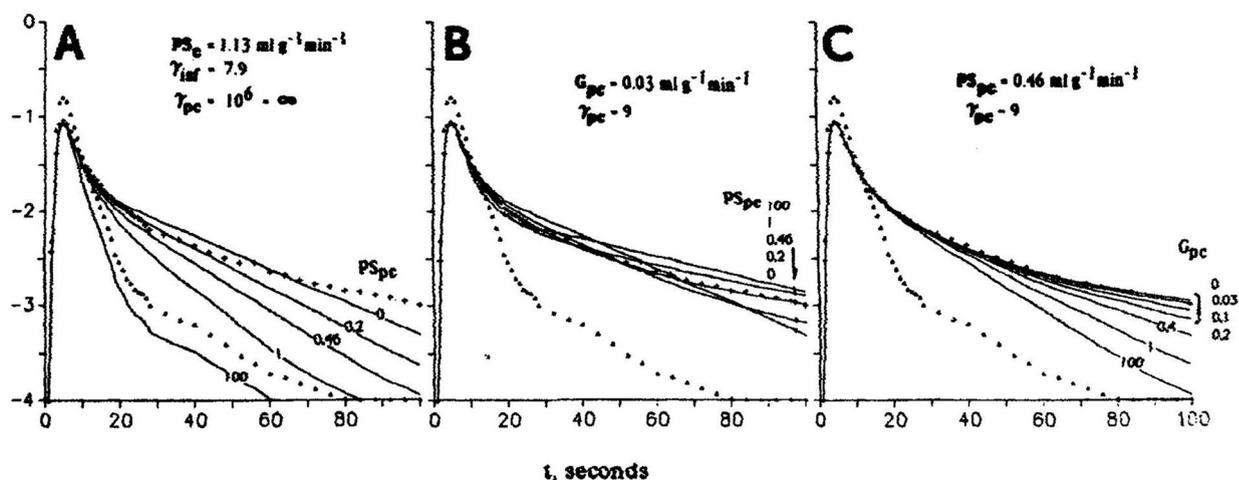


Figura 4.3: Curve di diluizione per il glucosio D al variare dei parametri PS_{pc} (in figura A senza reflusso dalle cellule, in figura B con reflusso dalle cellule) e G_{pc} (in figura C). Per l'eterogeneità del flusso è stato usato un modello a 7 unità parallele, con distribuzione gaussiana dei flussi avente dispersione relativa del 30%.

somma pesata delle risposte impulsive $h_{D_i}(t)$ per le singole unità. Infatti le cellule soggette a flussi minori assorbono una quantità maggiore di tracciante, rispetto a quelle soggette a flussi maggiori.

Nella parte B della figura 4.3 sono ancora rappresentati gli andamenti delle curve per il glucosio D al variare del parametro PS_{pc} , questa volta però in una situazione che prevede il reflusso di sostanza dalle cellule verso il capillare. L'effetto del reflusso è evidente nella parte terminale delle curve di diluizione, quando le curve caratterizzate da valori di PS_{pc} maggiori di 0 attraversano la curva del glucosio L, cioè quella per $PS_{pc} = 0$. In questa situazione inoltre, al crescere del parametro PS_{pc} , la parte terminale delle curve di diluizione si sposta verso l'alto.

Infine, nella parte C della figura 4.3 è raffigurato l'andamento delle curve di diluizione del glucosio D al variare del parametro G_{pc} . L'effetto di un aumento di G_{pc} è quello ridurre il reflusso dalle cellule e quindi di spostare verso il basso la parte terminale delle curve di diluizione.

Possiamo concludere dunque che ciascuno dei parametri, indipendentemente dagli altri, influenza una determinata parte delle curve di diluizione, come già evidenziato dalle diverse curve di sensibilità.

Capitolo 5

Conclusione

Nel presente elaborato abbiamo visto come il sistema fisiologico coinvolto negli scambi sangue-tessuto sia un esempio significativo di impiego dei modelli a parametri distribuiti. Tuttavia, risulta evidente che non esiste un unico modello per la descrizione della singola unità capillare-tessuto. Piuttosto in ogni situazione particolare, in base agli scopi dell' esperimento e alle sostanze utilizzate, possono essere fatte le più appropriate approssimazioni, su cui basare la costruzione del modello opportuno. Trattandosi di un modello a parametri distribuiti, esso presenta una soluzione analitica particolarmente complicata e scomoda da utilizzare, disponibile soltanto nel caso in cui venga trascurata la diffusione assiale. Per questo nella pratica si preferisce ricorrere alle soluzioni numeriche, di cui abbiamo parlato, le quali si rivelano più rapide da calcolare. Abbiamo visto un caso specifico di impiego del modello semplificato a tre regioni, vale a dire quello per la descrizione del trasporto e del metabolismo del glucosio nel cuore. Il modello a quattro regioni è invece utilizzato nelle situazioni in cui è importante il ruolo delle cellule endoteliali. Ad esempio Wangler e colleghi utilizzarono questo modello nello studio del trasporto dell'adenosina nel cuore dei maiali. Per raccogliere i dati utilizzarono anch'essi la tecnica della diluizione dei traccianti multipli. I dati registrati per la concentrazione dell' albumina provvidero informazioni sul trasporto intravascolare. Il saccarosio venne invece utilizzato come tracciante per definire la permeazione nel liquido interstiziale attraverso le fenestrate dell'endotelio. Infine l'adenosina, in quanto tracciante che penetra nelle cellule endoteliali, venne utilizzata per la stima del prodotto permeabilità-superficie della membrana endoteliale e del metabolismo intraendoteliale. In questo modo essi sco-

prirone che l'assorbimento dell' adenosina da parte delle cellule endoteliali e il suo metabolismo risultano considerevoli. Naturalmente esistono molte altre situazioni, come quelle menzionate, in cui il modello che abbiamo analizzato viene utilizzato per ricostruire processi metabolici e raccogliere informazioni potenzialmente utili per finalità cliniche. Ciò giustifica l'importanza che lo studio di questo modello ha assunto nel corso degli anni nel settore della bioingegneria.

Bibliografia

- [1] Cobelli C, Carson ER: *Introduction To Modeling In Physiology And Medicine*, Accademy Press, pp. 90-101, 2008.
- [2] Bassingthwaighte JB, Wang CY, and Chan IS: *Blood-tissue exchange via transport and transformation by capillary endothelial cells*. *Circulation Research* 65:1-24, 1989.
- [3] Rose CP, Goresky CA: *Vasomotor control of capillary transit time heterogeneity in the canine coronary circulation* *Circulation Research* 39:541-554, 1976.
- [4] Kuikka J, Levin M, Bassingthwaighte JB: *Multiple tracer dilution estimates of D- and 2-deoxy-D-glucose uptake by the heart*. *American Journal of Physiology* 250:H29-H42, 1986.
- [5] Vicini P, Cobelli C: *Parameter estimation in distributed models of blood-tissue exchange: a Monte Carlo strategy to assess precision* *Annals of Biomedical Engineering* 25:815-821, 1997.
- [6] Wangler RD, Gorman MW, Wang CY, De Witt DF, Chan IS, Bassingthwaighte JB, Sparks HV: *Transcapillary adenosine transport and interstitial adenosine concentration in guinea pig hearts (abstract)*. *American Journal of Physiology* 257:H89, 1989.