
ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**SIMULAZIONE DELLA DINAMICA
DEL FLUIDO INTERSTIZIALE**

Elaborato in

BIOINGEGNERIA

Relatore

Prof. Ing. **Gianni Gnudi**

Presentato da

Emanuele Lamberti

Anno Accademico 2016/2017

Sessione I

INDICE

Introduzione	pag. 4
Capitolo 1: Concetti fondamentali per la regolazione del fluido interstiziale	pag. 5
1.1 Afflusso interstiziale di liquido e proteine	pag. 6
1.2 Deflusso interstiziale di liquido e proteine	pag. 7
1.3 Conservazione della massa	pag. 9
1.4 Accumulo interstiziale	pag. 11
1.5 Limitazioni dei convenzionali modelli matematici di bilancio di fluido.	pag. 13
Capitolo 2: Determinazione del punto di equilibrio	pag. 14
2.1 Le equazioni algebriche che determinano il punto di equilibrio	pag. 14
2.2 Risultati grafici del modello allo stato stazionario in diversi tessuti animali	pag. 15
2.3 Validazione del modello nel caso stazionario	pag. 19
2.4 Influenza della compliance sulla pressione interstiziale allo stato stazionario	pag. 20
2.5 Analisi di sensibilità	pag. 20

Capitolo 3: Calcolo della soluzione durante il transitorio	pag. 22
3.1 Equazioni differenziali valide	pag. 22
3.2 Risposta del modello ad una variazione a gradino della pressione capillare	pag. 24
3.3 Simulazione della risposta del modello ad una ustione della pelle	pag. 30
3.4 Analogo elettrico e descrizione del modello in termini di resistenze di afflusso e deflusso	pag. 33
3.5 Analisi grafica del punto di equilibrio	pag. 37
Conclusioni	pag. 40
Appendice	pag. 42
A.1 Forme non lineari dell'equazione di afflusso proteico	pag. 42
A.2 Accuratezza delle equazioni per l'afflusso proteico	pag. 43
A.3 Liste MatLab per la riproduzione delle figure	pag. 45
Bibliografia	pag. 57

Introduzione

I singoli processi che sono coinvolti nella regolazione del volume del fluido interstiziale e delle proteine sono: filtrazione microvascolare, ritorno linfatico e accumulo interstiziale. Nonostante siano relativamente semplici, la loro interazione è molto complessa. Lo scopo del presente studio è sviluppare un approccio algebrico semplice, trasparente e generale, che predica la pressione del fluido interstiziale (P_i) e la concentrazione delle proteine nel fluido interstiziale (C_i), in transitorio e all'equilibrio, prendendo in considerazione tutti e tre i processi sopra citati.

La prima parte di questo elaborato tratterà i fenomeni che regolano gli scambi tra membrana capillare e liquido interstiziale, e il successivo decorso al sistema linfatico, riportando la loro descrizione matematica dalla letteratura.

La seconda parte descrive il comportamento del modello in regime stazionario, mostrando i valori all'equilibrio di P_i e C_i , i metodi di risoluzione delle equazioni che caratterizzano il flusso del liquido e delle proteine in funzione di P_i e C_i e di altri parametri strutturali. I valori di equilibrio di P_i e C_i si presentano come punti ricavati dall'intersezione grafica dei flussi linfatici e trans-microcapillari.

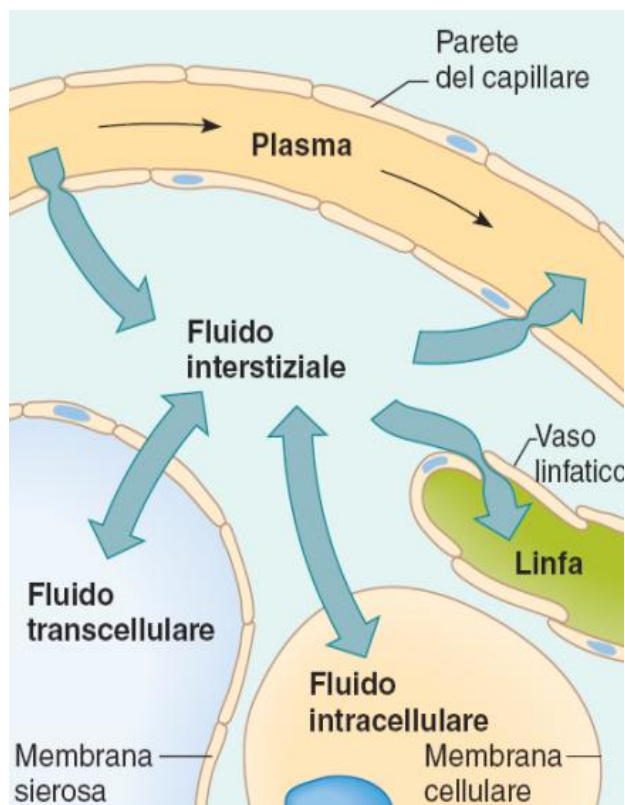
Nella terza ed ultima parte di questo elaborato, si completa la descrizione del modello con il calcolo della soluzione nella fase di transitorio e a regime, attraverso la risoluzione numerica, con il metodo di Eulero, delle equazioni che lo caratterizzano.

Capitolo 1

Concetti fondamentali per la regolazione del fluido interstiziale

Il liquido interstiziale è una soluzione acquosa che riempie lo spazio presente fra le cellule dei tessuti e ha la funzione di mediatore negli scambi tra esse ed il sangue, permettendo quindi il passaggio di elettroliti, sostanze nutritive e di scarto, nonché ormoni. Il liquido interstiziale in eccesso viene drenato dal sistema linfatico; una volta entrato nei capillari linfatici prende il nome di linfa e viene portato ai linfonodi per essere depurato da eventuali batteri.

Nel passaggio attraverso i linfonodi si arricchisce di linfociti e anticorpi, formando un liquido più denso che si riverserà a livello della congiunzione tra vene succlavie e vena giugulare per poi essere immesso nel circolo sanguigno.



I concetti basilari che verranno trattati di seguito sono:

- Afflusso interstiziale di liquido e di proteine
- Deflusso interstiziale di liquido e di proteine
- Conservazione della massa
- Accumulo interstiziale

1.1 Afflusso interstiziale di liquido e proteine

La portata di fluido attraverso la membrana micro-capillare, originariamente descritta dall'equazione di Starling-Landis (Equazione 1), è il risultato di uno squilibrio tra due forze concorrenti: pressione idrostatica e colloid-osmotica.

Una diminuzione della pressione idrostatica del fluido interstiziale aumenta il gradiente di pressione idrostatica, spingendo il fluido nell'interstizio.

Una diminuzione della concentrazione proteica interstiziale, tuttavia, aumenta il gradiente di pressione colloid-osmotica, trattenendo il fluido nel microcircolo.

$$J_V = K_f [(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)] \quad [(\text{ml}/\text{min})/100\text{g}] \quad (1)$$

La portata di fluido (J_V) è direttamente proporzionale al coefficiente di filtrazione microvascolare (K_f), il cui valore dipende dalla superficie della membrana microvascolare e dalla sua permeabilità all'acqua. La differenza tra le pressioni idrostatica capillare (P_c) e interstiziale (P_i) tende a portare fluido nell'interstizio.

La differenza tra le pressioni colloid-osmotica capillare (Π_c) e interstiziale (Π_i) tende a spostare il fluido nella direzione opposta, dall'interstizio ai micro-vasi.

Il coefficiente di riflessione (σ) caratterizza la permeabilità relativa del microcircolo alle proteine plasmatiche ed ha un valore compreso tra 0 e 1 e quindi modula il contributo di pressione colloid-osmotica all'effettiva pressione microvascolare.

Per essere coerente con il resto dell'analisi, l'equazione di Starling-Landis è formulata in termini di concentrazioni di proteine plasmatiche (C_c) e interstiziali (C_i), espressa dall'equazione 2, che sarà utilizzata d'ora in poi.

$$J_V = K_f [P_c - P_i - \alpha\sigma(C_c - C_i)] \quad [(\text{ml}/\text{min})/100\text{g}] \quad (2)$$

Quando la concentrazione è espressa in moli per chilogrammo, α può essere stimato da $R \cdot T$, dove R è la costante dei gas ideali e T è la temperatura assoluta (in K).

Quando la concentrazione è espressa in milligrammi per millilitro, si usa un valore derivato sperimentalmente di α . I parametri P_c , P_i , C_c , e C_i sono considerati variabili, mentre K_f e σ sono considerati parametri strutturali.

Il flusso proteico dai microcapillari all'interstizio (J_{sV}) è descritto dall'equazione lineare di Taylor-Granger (Equazione 3). In questa formulazione, il flusso proteico attraverso la membrana microvascolare è determinato da processi convettivi tanto quanto quelli diffusivi. Il gradiente di concentrazione proteica attraverso la membrana microvascolare ($C_c - C_i$) guida la diffusione proteica e viene modificato dal prodotto tra la permeabilità proteica microvascolare e la superficie ($P \cdot S$).

$$J_{sV} = J_V(1 - \sigma)C_c + (C_c - C_i)PS \quad [(\text{mg}/\text{min})/100\text{g}] \quad (3)$$

1.2 Deflusso interstiziale di liquido e proteine

Il sistema linfatico drena fluido e proteine fuori dall'interstizio. Descrivere il comportamento di un singolo vaso linfatico è complicato, poiché deriva dall'interazione del suo gradiente di pressione assiale, pressione trasmurale, e sollecitazione di taglio endoteliale. Caratterizzare la funzione di un intero sistema linfatico, tuttavia, è relativamente semplice, dal momento che la relazione pressione-flusso del sistema linfatico può essere lineare su un vasto range di pressioni. All'aumentare della pressione del fluido interstiziale, il conseguente aumento del gradiente di pressione assiale e della pressione trasmurale agiscono insieme per aumentare il flusso di linfa.

In una serie di articoli, Drake e Laine (1) hanno descritto con successo il rapporto pressione linfatica-flusso con due parametri empiricamente derivati: la resistenza linfatica (R_L) e la pressione della pompa linfatica (P_p).

Un recente studio ha legato i valori di R_L e P_p alle proprietà meccaniche dei vasi linfatici, tra cui la contrattilità dei vasi e la frequenza di contrazione.

Questa semplice descrizione non è ancora stata utilizzata per affrontare l'interazione linfatica-microvascolare. Infatti, un numero significativo di studi trascurano l'effetto della funzione linfatica sul bilancio del liquido interstiziale (1).

L'equazione di Drake-Laine (Equazione 4) descrive la funzione linfatica mettendo in relazione la portata linfatica (J_L) con un'effettiva pressione idrostatica di conduzione linfatica. Dal momento che la pressione di uscita linfatica (P_{out}) è tipicamente maggiore della pressione del fluido interstiziale (P_i), la differenza tra P_i e P_{out} tende a ritardare il flusso linfatico. Il valore di $(P_i + P_p)$ rappresenta la pressione di guida linfatica ed è composto dalla pressione idrostatica interstiziale e la pressione di pompaggio linfatico (P_p). L'effettiva resistenza linfatica (R_L) è la pendenza della curva della pressione di conduzione linfatica, mentre il termine $(P_i + P_p - P_{out})$ rappresenta la pressione della linfa risultante.

$$J_L = \frac{P_i + P_p - P_{out}}{R_L} \quad [(\text{ml}/\text{min})/100\text{g}] \quad (4)$$

In questa formulazione P_p e R_L sono parametri derivati empiricamente utilizzati per descrivere la relazione pressione-flusso linfatico e non sono necessariamente equivalenti alla pressione sviluppata dalla contrazione dei vasi linfatici o dalla resistenza al flusso linfatico.

Poiché il flusso trans-sieroso è infine raccolto da vasi linfatici e restituito alla circolazione sistemica, esso è fornito dal modello di Drake-Laine (Equazione 4).

Il flusso di drenaggio linfatico delle proteine interstiziali (J_{sL}) (Equazione 5) può essere descritto usando l'equazione di Drake-Laine (Equazione 4), moltiplicandola

semplicemente per la concentrazione proteica interstiziale C_i , poiché il tasso di efflusso interstiziale delle proteine è determinato soltanto da un processo convettivo.

$$J_{sL} = C_i J_L = C_i \frac{P_i + P_p - P_{out}}{R_L} \quad [(\text{mg}/\text{min})/100\text{g}] \quad (5)$$

1.3 Conservazione della massa

Sulla base del principio di conservazione della massa, il tasso di variazione di volume del liquido interstiziale (V) è determinato dalla differenza tra i flussi interstiziali in ingresso (J_V) e in uscita (J_L) (Equazione 6a)

Analogamente, il tasso di variazione di contenuto proteico interstiziale (Q) è determinato dalla differenza tra i flussi di proteine in ingresso (J_{sV}) e uscita (J_{sL}) (Equazione 6b).

$$\frac{dV}{dt} = J_V(P_i, C_i) - J_L(P_i) \quad [(\text{ml}/\text{min})/100\text{g}] \quad (6a)$$

$$\frac{dQ}{dt} = J_{sV}(P_i, C_i) - J_{sL}(P_i, C_i) \quad [(\text{mg}/\text{min})/100\text{g}] \quad (6b)$$

In condizioni stazionarie, il volume del fluido interstiziale e la concentrazione proteica sono costanti, e quindi $\frac{dV}{dt} = 0$ e $\frac{dQ}{dt} = 0$.

Pertanto, l'afflusso è equilibrato con il deflusso e $J_V = J_L$ e $J_{sV} = J_{sL}$.

Quando il tasso di afflusso è maggiore del tasso di efflusso, il volume del fluido interstiziale aumenta. Viceversa, quando il tasso di deflusso è maggiore del tasso di afflusso, il volume del fluido interstiziale diminuisce. Il principio di conservazione della massa, tuttavia, non è sufficiente nel descrivere alcune situazioni patologiche che si creano da uno squilibrio di flussi di liquido interstiziale o proteico.

Ad esempio, la sola misura di volume del liquido interstiziale non rivela se la filtrazione microvascolare è aumentata o se la funzione linfatica è diminuita.

Infatti, una volta creatosi l'edema, l'afflusso è uguale al deflusso, e nessuna informazione è disponibile per determinare se è stata compromessa la funzione microvascolare o linfatica. Inoltre, la quantità di filtrazione microvascolare e il flusso di linfa nello stato stazionario non è direttamente correlata al volume del liquido interstiziale; l'edema può essere associato sia con alti flussi che con bassi flussi (2).

Infine, perché sia la conservazione della massa sia l'equilibrio di forze sono necessarie per caratterizzare i sistemi meccanici, la descrizione dell'edema come una discrepanza tra afflusso e deflusso è teoricamente incompleta. La conservazione della massa è necessaria, ma non sufficiente, per caratterizzare l'equilibrio dei fluidi interstiziali; sorge quindi la necessità di completare la loro interazione con ulteriori relazioni matematiche.

1.4 Accumulo interstiziale

La capacità dell'interstizio di immagazzinare fluido è una proprietà meccanica fondamentale descritta dalla complianza interstiziale $\left(\frac{dV}{dP_i}\right)$, la pendenza data dal rapporto volume fluido interstiziale-pressione interstiziale. La relazione tra pressione e volume del fluido interstiziale dipende dal livello di idratazione dei tessuti e può essere altamente non lineare. Tuttavia, la relazione tra volume del liquido interstiziale-pressione è stata approssimata per essere “lineare a tratti”, una tecnica comunemente usata per trattare l'effetto di idratazione sulla complianza interstiziale. Si crede che la complianza interstiziale giochi un ruolo fondamentale nell'equilibrio del liquido interstiziale: determina quanto volume del fluido interstiziale aumenta con l'aumento della pressione del fluido interstiziale. Per esempio, l'alta complianza interstiziale riportata per il polmone può prevenire le complicanze derivanti da edema. In questo caso, il volume del liquido interstiziale può aumentare significativamente senza un concomitante aumento della pressione del fluido interstiziale, impedendo così il riempimento alveolare.

Un altro esempio è che se si agisce diminuendo l'effettiva complianza interstiziale si può ridurre l'edema periferico. In questo caso, la riduzione del volume del liquido interstiziale deriva dal fatto che la filtrazione microvascolare è diminuita a favore di un miglior drenaggio linfatico. Il presupposto comune a questi esempi, è la convinzione che un cambiamento della complianza interstiziale alteri l'equilibrio della pressione del fluido interstiziale. Tipicamente, in condizioni normali, nel range negativo delle pressioni interstiziali, la pressione del fluido interstiziale è sensibile alle variazioni di volume del fluido interstiziale e la relazione tra volume del fluido interstiziale-pressione è rappresentata da una relazione lineare (con complianza piccola). Con iper-idratazione, tuttavia, la pressione interstiziale può diventare positiva, e la complianza interstiziale può diventare molto più grande.

Così, con edema significativo, si perde la sensibilità del volume del liquido interstiziale alla pressione del fluido interstiziale. Per catturare questo comportamento, il rapporto volume del fluido interstiziale-pressione in questo intervallo può essere rappresentato da un'altra relazione lineare, con una pendenza maggiore rappresentante la maggiore compliance interstiziale. Mentre in un particolare intervallo lineare, il tasso di accumulo di volume di fluido interstiziale è legato alla compliance interstiziale e alla variazione di pressione del fluido interstiziale, $\frac{dP_i}{dt}$ (Equazione 7a).

$$\frac{dV}{dt} = \frac{dV}{dP_i} \frac{dP_i}{dt} \quad [(\text{ml}/\text{min})/100\text{g}] \quad (7a)$$

L'accumulo interstiziale delle proteine è caratterizzato dal rapporto tra la totalità delle proteine interstiziali (Q) e il volume del liquido interstiziale (Equazione 7b).

$$C_i = \frac{Q}{V} \quad [\text{mg}/\text{ml}] \quad (7b)$$

1.5 Limitazioni dei convenzionali modelli matematici di bilancio di fluido.

I singoli processi coinvolti nella regolazione del volume di fluido interstiziale (afflusso, deflusso e accumulo) sono relativamente semplici e possono essere espressi in termini di formule algebriche generali. Integrarli per predire volume e pressione del fluido interstiziale, tuttavia, è stato problematico.

L'interazione è complicata dalla presenza di feedback negativo; un aumento di volume del liquido interstiziale limita la filtrazione microvascolare e aumenta il drenaggio linfatico. Inoltre, l'effetto della funzione linfatica non è stato esplicitamente introdotta nei modelli di bilancio di fluidi, limitando la generalità dei risultati. Inoltre, l'accumulo di volume del liquido interstiziale e di proteine introduce integrali che hanno richiesto una soluzione numerica.

Nel loro insieme, v'è una notevole mancanza di una formula algebrica che correli il volume interstiziale a parametri critici comunemente usati per caratterizzare il movimento di fluido interstiziale. Pertanto, lo scopo del presente studio è quello di sviluppare un semplice e generale approccio algebrico che predica la pressione di fluido interstiziale, il volume e la concentrazione proteica risultante dall'interazione tra la funzione microvascolare, interstiziale e linfatica.

Capitolo 2

Determinazione del punto di equilibrio

2.1 Le equazioni algebriche che determinano il punto di equilibrio

In condizioni stazionarie, il volume del fluido interstiziale e la concentrazione proteica sono costanti, e quindi $\frac{dV}{dt} = 0$ e $\frac{dQ}{dt} = 0$.

Pertanto, l'afflusso è equilibrato con il deflusso e consegue che $J_V = J_L$ e $J_{sV} = J_{sL}$.

Le equazioni necessarie per caratterizzare lo stato di equilibrio sono dunque le equazioni 6a e 6b, le quali sono state risolte tramite metodi algebrici standard, in termini di parametri strutturali quali K_f , R_L , σ , α , P_p , i cui valori sono stati considerati costanti, dove le rispettive variazioni di V e Q sono nulle.

I valori nello stato stazionario di P_i e C_i risultanti sono stati usati per prevederne l'andamento in funzione del tempo, confrontando i risultati ottenuti con i valori derivati sperimentalmente (1). I valori dei parametri K_f , σ , R_L , P_p sono stati raccolti da varie pubblicazioni che hanno usato modelli sperimentali e condizioni simili (Tabella 1).

Tabella 1. Confronto tra i valori di P_i e C_i previsti dal modello e quelli precedentemente riportati. Riprodotta da R. M. Dongaonkar, G. A. Laine, R. H. Stewart, and C. M. Quick. “Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation”. 2009.

Modello animale	Intervento	Valori degli altri parametri	Stimato		Misurato	
			P_i (mmHg)	C_i (mg/ml)	P_i	C_i
Polmone del cane	Controllo	$RL = 76$ (mmHg·min/ml)/100 g, $Kf = 0.07$ (ml/min·mmHg)/100 g, $P_c = 7$ mmHg, $C_c = 58$ mg/ml, $\sigma = 0.62$, $\alpha = 0.37$, $PS = 0.07$ (ml/min)/100 g, $P_p = 20$ mmHg, $P_{out} = 2$ mmHg.	-2.2	31	-2.7	35
Muscolo scheletrico del cane	Riferimento	$RL = 200$ (mmHg·min/ml)/100 g, $Kf = 0.007$ (ml/min·mmHg)/100 g, $P_c = 24$ mmHg, $C_c = 54$ mg/ml, $\sigma = 0.72$, $PS = 0.03$ (ml/min)/100g, $P_p = 25$ mmHg, $P_{out} = 2$ mmHg, $\alpha = 0.37$.	-0.4	23.3	-0.1	22.4
Fegato del cane	Controllo	$RL = 74$ (mmHg·min/ml)/100 g, $Kf = 0.3$ (ml/min·mmHg)/100 g, $P_c = 7$ mmHg, $C_c = 60$ mg/ml, $\sigma = 0.02$, $\alpha = 0.37$, $PS = 1.6$ (ml/min)/100 g, $P_p = 20$ mmHg, $P_{out} = 2$ mmHg.	5.9	59.8	6	56.7
Piccolo intestino del cane	Controllo	$RL = 34$ (mmHg·min/ml)/100 g, $Kf = 0.37$ (ml/min·mmHg)/100 g, $P_c = 10$ mmHg, $C_c = 60$ mg/ml, $\sigma = 0.7$, $\alpha = 0.37$, $PS = 0.09$ (ml/min)/100 g, $P_p = 20$ mmHg, $P_{out} = 2$ mmHg.	-0.6	24.3	0	
Polmone di pecora	Riferimento	$RL = 100$ (mmHg·min/ml)/100 g, $Kf = 0.014$ (ml/min·mmHg)/100 g, $P_c = 14.34$ mmHg, $C_c = 74$ mg/ml, $\sigma = 0.48$, $\alpha = 0.37$, $PS = 0.02$ (ml/min)/100 g, $P_p = 20$ mmHg, $P_{out} = 2$ mmHg.	-2.4	42.5		44.7

Unità di misura del SI: 1 mmHg = 133.32 Pa

2.2 Risultati grafici del modello allo stato stazionario in diversi tessuti animali

I valori di P_i e C_i nello stato stazionario possono essere rappresentati graficamente, come intersezione tra le rette dei flussi, ovvero quando $J_V = J_L$. Le figure che seguono rappresentano il punto di equilibrio del flusso di fluido interstiziale nei vari tessuti animali considerati. Per costruirlo, prima si traccia la relazione tra P_i e J_V (Equazione 2). Supponendo che la concentrazione proteica interstiziale sia in equilibrio, questa relazione è lineare, con una pendenza di $-K_f$.

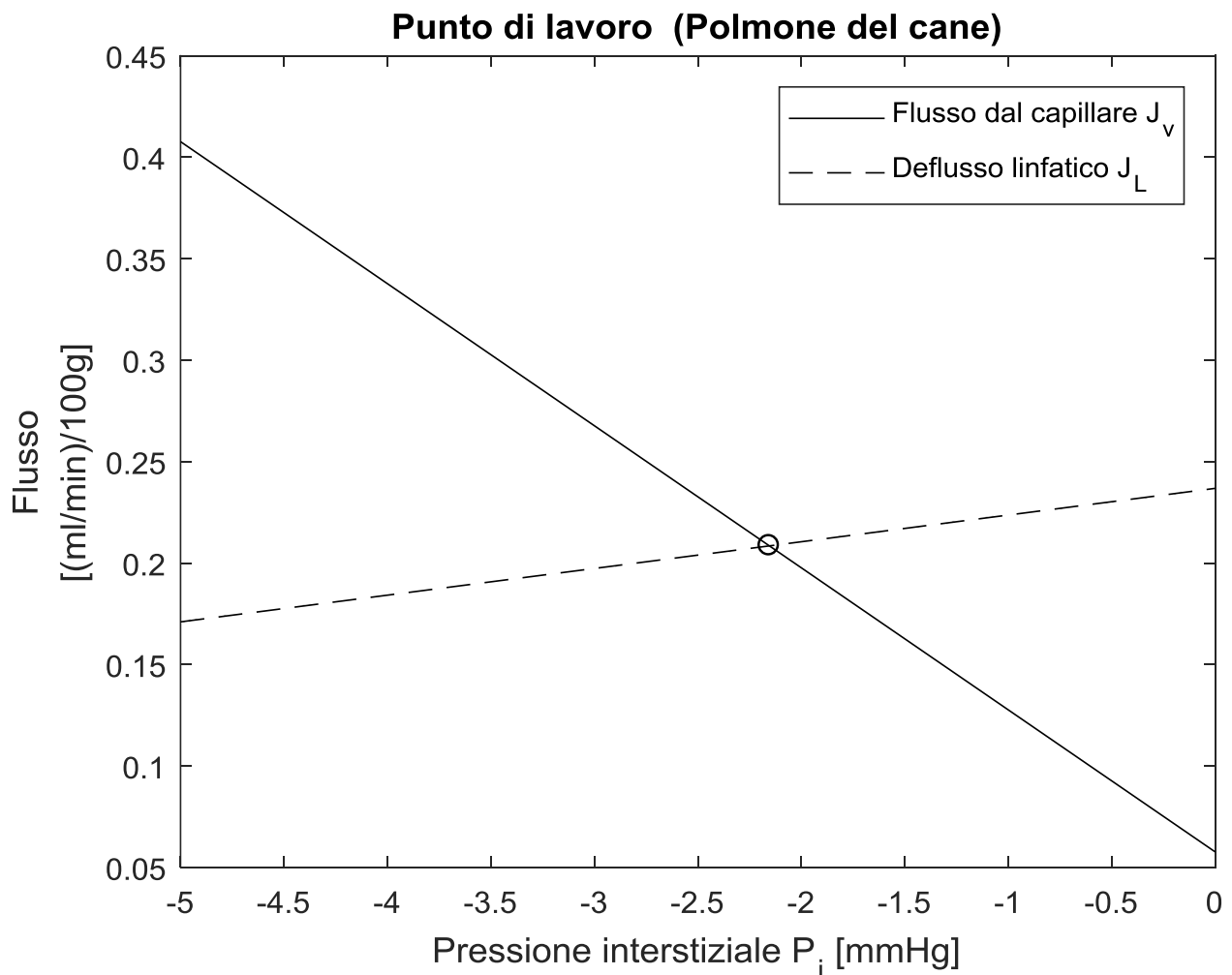
L'intercetta sull'asse x, $P_c - \alpha \sigma (C_c - C_i)$, è pari al valore di P_i quando $J_V = 0$.

Poi si traccia la relazione tra P_i e J_L (Equazione 4). Anche questa relazione è lineare, ed ha una pendenza pari a $\frac{1}{R_L}$.

L'intercetta sull'asse x, $P_{out} - P_p$, è pari al valore di P_i quando $J_L = 0$.

Un processo simile può essere utilizzato per costruire un grafico che illustra il punto di equilibrio del flusso proteico interstiziale dalle equazioni 3 e 5.

Figura 1. Rappresentazione grafica del punto di equilibrio nel tessuto polmonare del cane. I parametri necessari alla risoluzione delle equazioni derivano dalla Tabella 1.



Una volta raggiunto lo stato stazionario, i tassi di afflusso interstiziali sono equilibrati con i tassi di deflusso, portando il volume del liquido interstiziale e il contenuto proteico a valori costanti. Le soluzioni per P_i e C_i sono state ottenute risolvendo rispettivamente le relazioni $J_V = J_L$ e $J_{sV} = J_{sL}$. L'equazione 8 caratterizza la pressione del fluido interstiziale e la concentrazione di proteine come funzione di parametri strutturali ($K_f, R_L, \sigma, \alpha, P_p$) e variabili di ingresso e di uscita (P_c, C_c, P_{out}). L'approccio algebrico risolutivo viene ora descritto nel dettaglio. Riordinando le equazioni 6a e 6b nelle due incognite P_i e C_i , con i rispettivi termini differenziali nulli, e sostituendo le equazioni 2, 3, 4, 5 si ottengono le espressioni 8a e 8b:

$$\frac{dV}{dt} = J_V(P_i, C_i) - J_L(P_i) = 0 \quad (6a)$$

$$\frac{dQ}{dt} = J_{sV}(P_i, C_i) - J_{sL}(P_i, C_i) = 0 \quad (6b)$$

$$P_i = \frac{K_f R_L}{(1 + K_f R_L)} [P_c - \alpha \sigma (C_c - C_i)] + \frac{(P_{out} - P_p)}{(1 + K_f R_L)} \quad (8a)$$

$$C_i = \frac{[(1 - \sigma) K_f (P_c - P_i - \alpha \sigma C_c) + PS] C_c}{\frac{P_i + P_p - P_{out}}{R_L} - [\alpha \sigma (1 - \sigma) K_f C_c - PS]} \quad (8b)$$

Dove, riordinando i parametri strutturali, considerati costanti, si ottengono espressioni più compatte delle equazioni 8a e 8b:

$$P_i = b_2 C_i + b_1 \quad (8c)$$

$$C_i = \frac{a_1 + a_2 P_i}{a_3 + a_4 P_i} \quad (8d)$$

Dove:

$$b_1 = \frac{R_L K_f (P_c - \alpha \sigma C_c) - P_p + P_{out}}{R_L K_f + 1}$$

$$b_2 = \frac{R_L K_f \alpha \sigma}{R_L K_f + 1}$$

$$a_1 = K_f \alpha \sigma (1 - \sigma) C_c^2 - K_f (1 - \sigma) C_c P_c - C_c P S$$

$$a_2 = K_f (1 - \sigma) C_c$$

$$a_3 = K_f \alpha \sigma (1 - \sigma) C_c - P S - \frac{P_p - P_{out}}{R_L}; \quad a_4 = -\frac{1}{R_L}$$

Sostituendo la 8d nella 8c si ottiene un'equazione di 2° grado nella sola incognita P_i

$$a_4 P_i^2 + (a_3 - b_1 a_4 - b_2 a_2) P_i - b_2 a_1 - b_1 a_3 = 0 \quad (9a)$$

Le cui radici sono reali, nei casi considerati.

Sostituendo la 8c nella 8d si ottiene un'equazione di 2° grado nella sola incognita C_i

$$a_4 b_2 C_i^2 + (a_3 + b_1 a_4 - b_2 a_2) C_i - a_1 - b_1 a_2 = 0 \quad (9b)$$

le cui radici, nei casi considerati, sono reali, una positiva e una negativa.

Poiché una concentrazione negativa non ha significato fisico, si può accettare soltanto la radice C_i positiva (Equazione 9b) insieme alla corrispondente radice della pressione interstiziale P_i (Equazione 9a). Nel sotto-capitolo A.3 viene mostrato il codice MatLab che implementa questo metodo algebrico.

In particolare, la compliance interstiziale non ha alcun effetto sulla pressione del fluido interstiziale all'equilibrio, essendo assente nella risoluzione all'equilibrio di P_i . Con C_i noto, l'equazione 9a produce immediatamente il valore di P_i . Al contrario, con la misura di P_i , l'equazione 9b produce immediatamente un valore di C_i . Tuttavia, gli approcci numerici possono essere utilizzati per risolvere le equazioni 9a e 9b simultaneamente per dare valori di P_i e C_i senza queste misurazioni.

Sostituendo le equazioni 9a e 9b nelle equazioni 4 e 5, si ottengono i flussi linfatici di liquido e proteine all'equilibrio (Equazioni 10a e 10b).

$$J_V = J_L = \frac{K_f}{1 + K_f R_L} [P_c - \alpha\sigma(C_c - C_i) + (P_p - P_{out})] \quad (10a)$$

$$J_{sV} = J_{sL} = \frac{(P_i + P_p - P_{out})[(1 - \sigma)K_f(P_c - P_i - \alpha\sigma C_c) + PS]C_c}{P_i + P_p - P_{out} - [\alpha\sigma(1 - \sigma)K_f C_c - PS]R_L} \quad (10b)$$

2.3 Validazione del modello nel caso stazionario

La Tabella 1 illustra il confronto tra la pressione del fluido interstiziale e la concentrazione di proteine ottenute con misure sperimentali. I valori di stato stazionario predetti di pressione e di concentrazione proteica del fluido interstiziale sono confrontati con valori misurati in tutti i modelli animali, trovando un riscontro positivo. Gli errori medi nelle previsioni di pressione del fluido interstiziale e la concentrazione di proteine per tutti i modelli animali in Tabella 1 sono rispettivamente $0,3 \pm 0,3$ mmHg e $2,0 \pm 1,6$ mg/ml (media \pm SD) (1).

2.4 Influenza della compliance sulla pressione interstiziale allo stato stazionario

Come nel lavoro originale di Guyton (2), si può pensare che la compliance interstiziale influenzi la pressione del fluido nel compartimento interstiziale.

La compliance interstiziale per definizione correla una variazione di volume di fluido interstiziale ad una variazione della pressione del fluido interstiziale. Tuttavia, il lavoro (1) dimostra che il valore assoluto della pressione del fluido interstiziale allo stato stazionario non è influenzato dalla compliance interstiziale (Equazione 9a).

Allo stato stazionario la pressione del fluido interstiziale è solo funzione delle resistenze di afflusso e deflusso di fluido interstiziale ($\frac{1}{K_f}$ e R_L) e delle pressioni

$\{[P_c - \alpha\sigma (C_c - C_i)]$ e $[P_{out} - P_p]\}$. Dunque la compliance interstiziale non influenza la pressione del fluido interstiziale a regime, tuttavia determina il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario.

2.5 Analisi di sensibilità

Nel lavoro (1) viene anche effettuato uno studio di sensibilità. Per questo è stato valutato l'effetto della variazione del 10% in ogni parametro sulla stima di J_L e P_i per il caso illustrativo del polmone del cane (Tabella 2). Mentre un parametro è stato variato del 10%, i parametri rimanenti sono stati assunti costanti e pari a quelli elencati in Tabella 1.

Tabella 2. Effetti della variazione dei parametri sui valori stimati di P_i e J_L nel polmone di cane. Riprodotta da R. M. Dongaonkar, G. A. Laine, R. H. Stewart, and C. M. Quick. “Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation”. 2009.

Parametro	Unità di misura	Variazione di P_i	Variazione di J_L
Pressione capillare (P_c)	mmHg	0.55 mmHg	0.0071 (ml/min)/100g
Concentrazione proteica nel plasma (C_c)	mg/ml	-0.48 mmHg	-0.0062 (ml/min)/100g
Coefficiente di filtrazione capillare (K_f)	(ml/min · mmHg)/100g	0.22 mmHg	0.0028 (ml/min)/100g
Coefficiente di riflessione capillare (σ)		-0.99 mmHg	-0.0130 (ml/min)/100g
Prodotto Superficie-Permeabilità proteica (PS)	(ml/min)/100g	0.12 mmHg	0.0015 (ml/min)/100g
Resistenza linfatica effettiva (RL)	(mmHg · min/ml)/100g	0.33 mmHg	-0.0150 (ml/min)/100g
Pressione di pompaggio linfatica (P_p)	mmHg	-0.44 mmHg	0.0205 (ml/min)/100g
Pressione linfatica in uscita (P_{out})	mmHg	0.04 mmHg	-0.0021 (ml/min)/100g

Unità di misura del SI: 1 mmHg = 133.32 Pa

La sensibilità relativa di P_i e J_L alla variazione strutturale, così come i parametri di afflusso e deflusso, è stata valutata nel polmone del cane utilizzando i valori dei parametri elencati nella Tabella 1. Mentre il parametro in esame è stato aumentato del 10%, gli altri parametri sono stati mantenuti costanti. Le variazioni di P_i e J_L sono state stimate utilizzando le equazioni 9a e 10a.

Capitolo 3

Calcolo della soluzione durante il transitorio

3.1 Equazioni differenziali valide

Per determinare la soluzione in transitorio, ovvero quando i flussi J_V e J_L non si bilanciano, non è sufficiente un approccio algebrico. A seguito di uno sbilancio tra i flussi, quindi, vi è una variazione del volume del fluido interstiziale come descritto dall'equazione 6a. Analogamente, varia anche il bilancio di massa proteica interstiziale, come descritto dall'equazione 6b

$$\frac{dV}{dt} = J_V(P_i, C_i) - J_L(P_i) = f_1(P_i, C_i) \quad [(\text{ml}/\text{min})/100\text{g}] \quad (6a)$$

$$\frac{dQ}{dt} = J_{sV}(P_i, C_i) - J_{sL}(P_i, C_i) = f_2(P_i, C_i) \quad [(\text{mg}/\text{min})/100\text{g}] \quad (6b)$$

Nell'ipotesi che il volume V dipenda solo dalla pressione P_i

$$\frac{dV}{dt} = \frac{dV}{dP_i} \frac{dP_i}{dt} \quad [(\text{ml}/\text{min})/100\text{g}] \quad (7a)$$

Dove $\frac{\Delta V}{\Delta P_i} = c$ è la complianza interstiziale

Tenendo conto delle equazioni 6a e 7a, si ottiene un'equazione nella forma

$$\frac{dP_i}{dt} = \frac{f_1(P_i, C_i)}{\frac{dV}{dP_i}} \quad [\text{mmHg}/\text{min}] \quad (11)$$

Tenendo conto delle equazioni 6b e 7b, si ottiene un'equazione nella forma

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{d(C_i V)}{dt} = \frac{dC_i}{dt} V + C_i \frac{dV}{dt} = f_2(P_i, C_i)$$

dove, rimaneggiando, si ottiene:

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{f_2(P_i, C_i) - C_i f_1(P_i, C_i)}{V(P_i)} \quad [(\text{mg/ml})/\text{min}] \quad (12)$$

Il sistema di due equazioni differenziali 11 e 12 è stato risolto numericamente con il metodo di Eulero rispetto alle due funzioni incognite $P_i(t)$ e $C_i(t)$, a partire dalle condizioni iniziali $P_i(0)$ e $C_i(0)$. Le funzioni $f_1(P_i, C_i)$ e $f_2(P_i, C_i)$ sono note essendo noti i secondi membri delle equazioni (6a) e (6b). Per quanto riguarda la relazione $V(P_i)$ fra pressione e volume del fluido interstiziale, si è ipotizzata lineare, espressa dall'equazione 13:

$$V(P_i) = V_o + \Delta V(P_i) \quad [\text{ml}/100\text{g}] \quad (13)$$

dove V_o è il volume del fluido interstiziale a riposo (quando $P_i = 0$) e

$$\Delta V(P_i) = c \cdot P_i$$

con $c = \frac{\Delta V}{\Delta P_i}$, pari alla compliance dello spazio interstiziale che è espressa in

$[\text{ml}/\text{mmHg})/100\text{g}]$, assunta costante. In condizioni di equilibrio, noto il valore della compliance c , si può ricavare il valore di V_o come segue:

$$V_o = V_{equilibrio} - c P_{i, equilibrio} \quad (14)$$

3.2 Risposta del modello ad una variazione a gradino della pressione capillare

Il sistema di equazioni, nel caso non stazionario, deve essere risolto numericamente, e tutti i valori dei parametri devono essere definiti in modo esplicito. I valori dei parametri (K_f , σ , R_L , P_p) sono stati raccolti da varie pubblicazioni (Tabella 1).

Per illustrare il ruolo della compliance interstiziale, la risposta ad una variazione della pressione capillare P_c , a partire da una condizione di equilibrio, è stata simulata per diversi valori di compliance interstiziale. Le equazioni 7, 11, 12 sono state risolte simultaneamente utilizzando il metodo di Eulero implementato in MatLab, e sono stati tracciati in funzione del tempo l'andamento del transitorio nei cambiamenti di pressione P_i , volume V , concentrazione C_i e la totalità delle proteine Q . Nel presente studio sono state effettuate simulazioni sui diversi tessuti considerati fin ora.

Figura 2.1 Simulazione del modello nel caso del polmone del cane. I valori di complianza considerati sono rispettivamente 0.3 e 0.6 $\frac{ml}{mmHg \cdot 100g}$

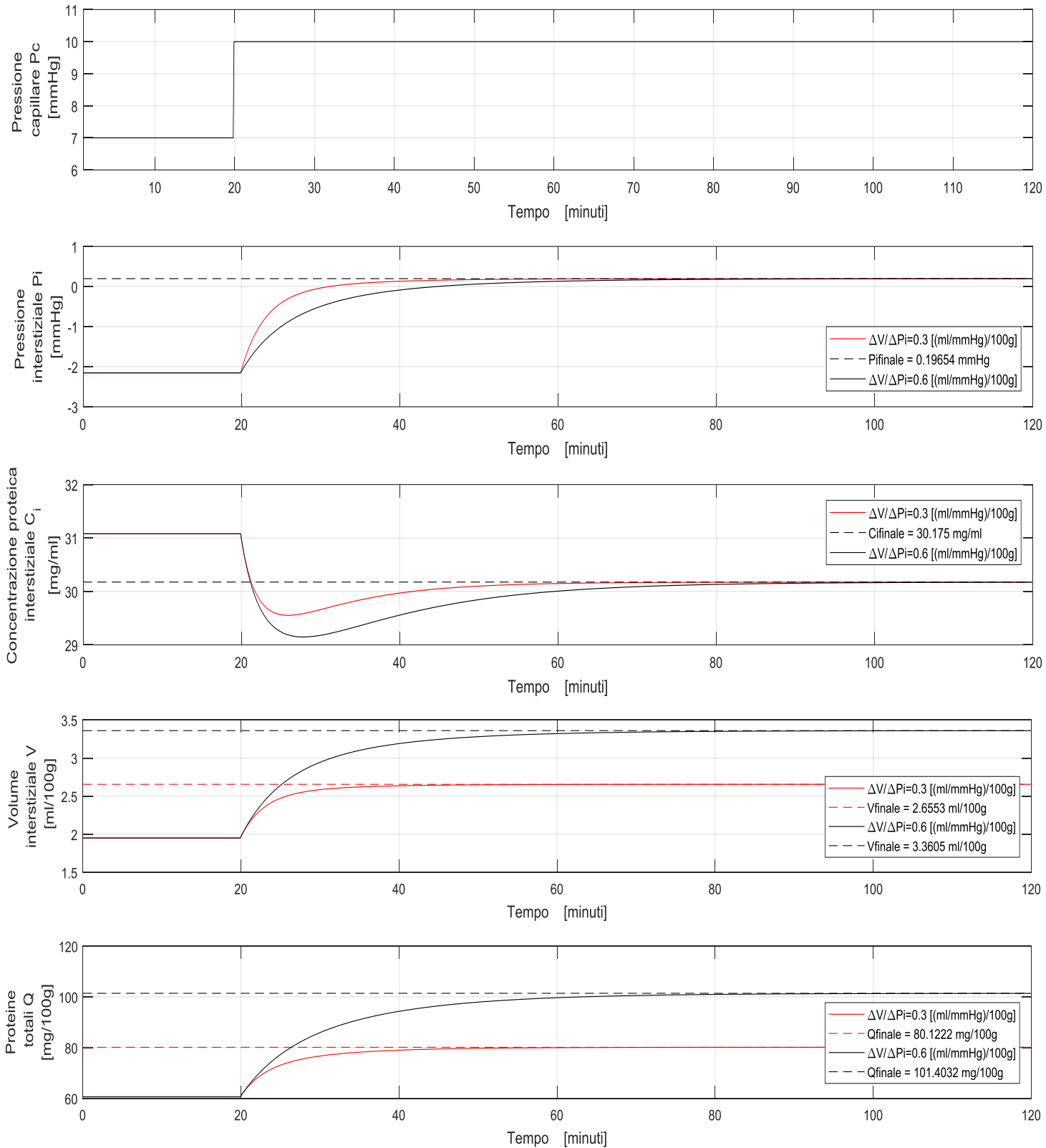


Figura 2.2 Simulazione del modello nel caso del muscolo scheletrico del cane. I valori di compliance considerati sono rispettivamente 0.3 e 0.6 $\frac{ml}{mmHg \cdot 100g}$

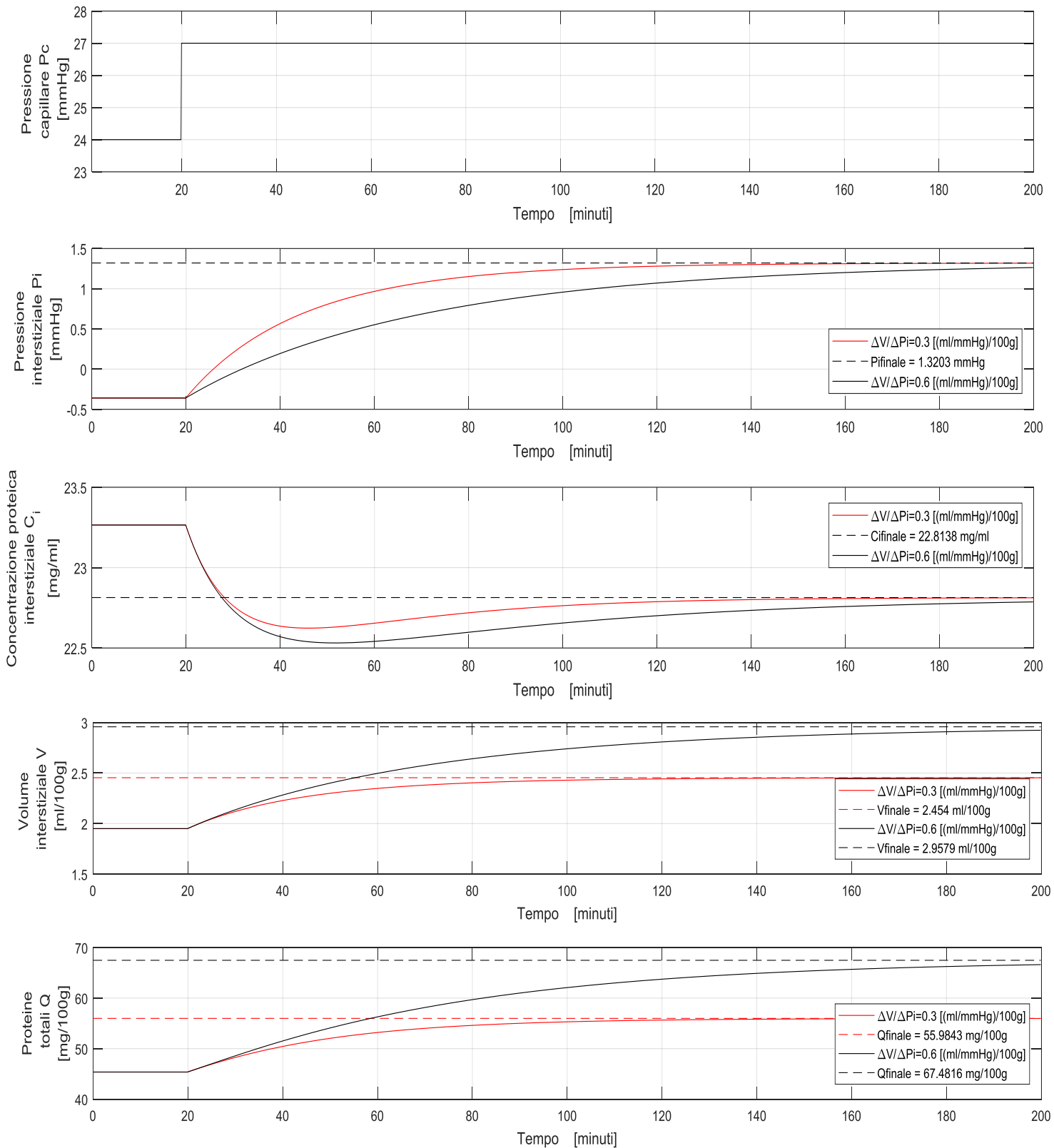


Figura 2.3 Simulazione del modello nel caso del fegato del cane. I valori di complianza considerati sono rispettivamente 0.3 e $0.6 \frac{ml}{mmHg 100g}$

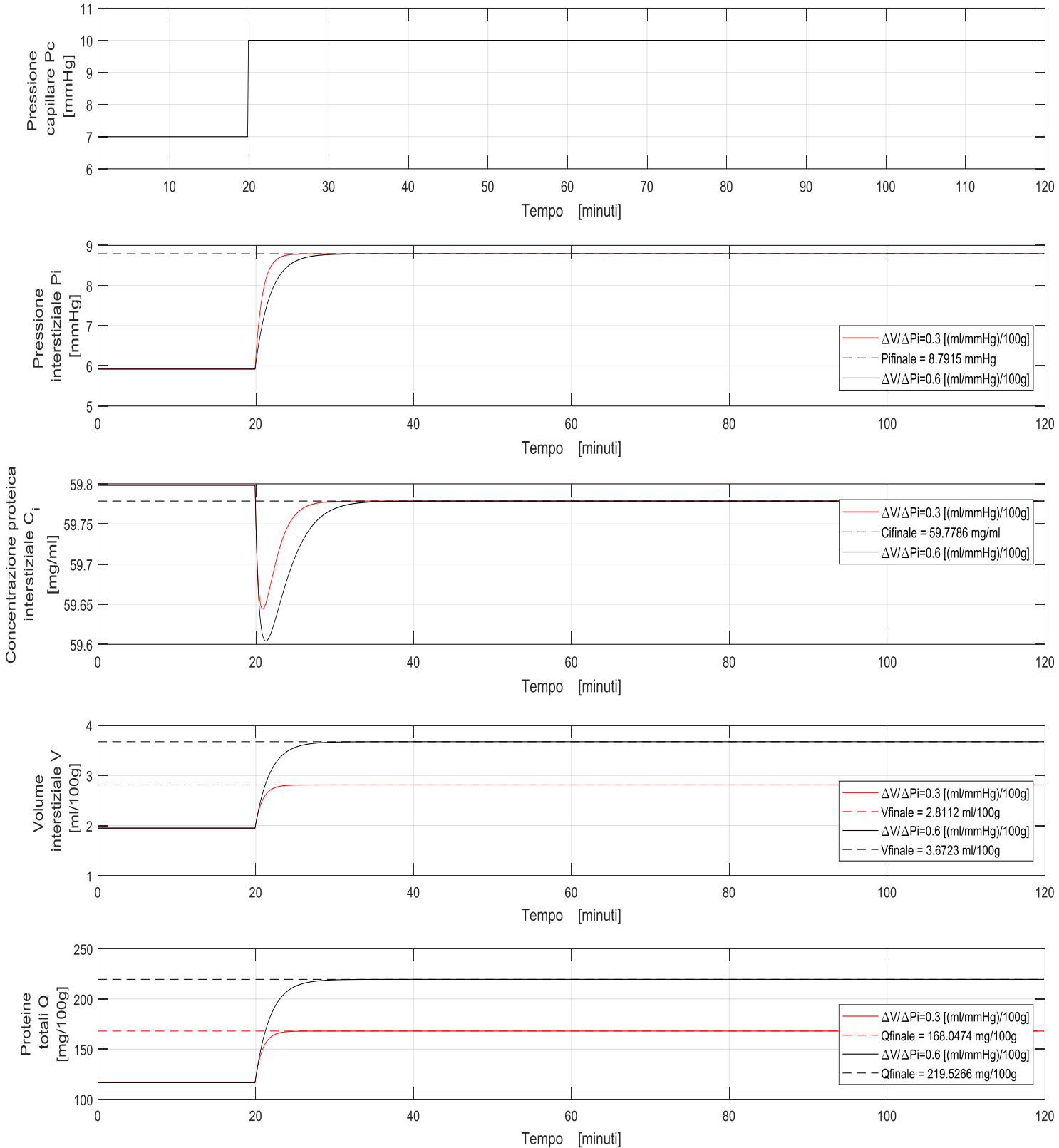


Figura 2.4 Simulazione del modello nel caso del piccolo intestino del cane. I valori di complianza considerati sono rispettivamente 0.3 e $0.6 \frac{ml}{mmHg 100g}$

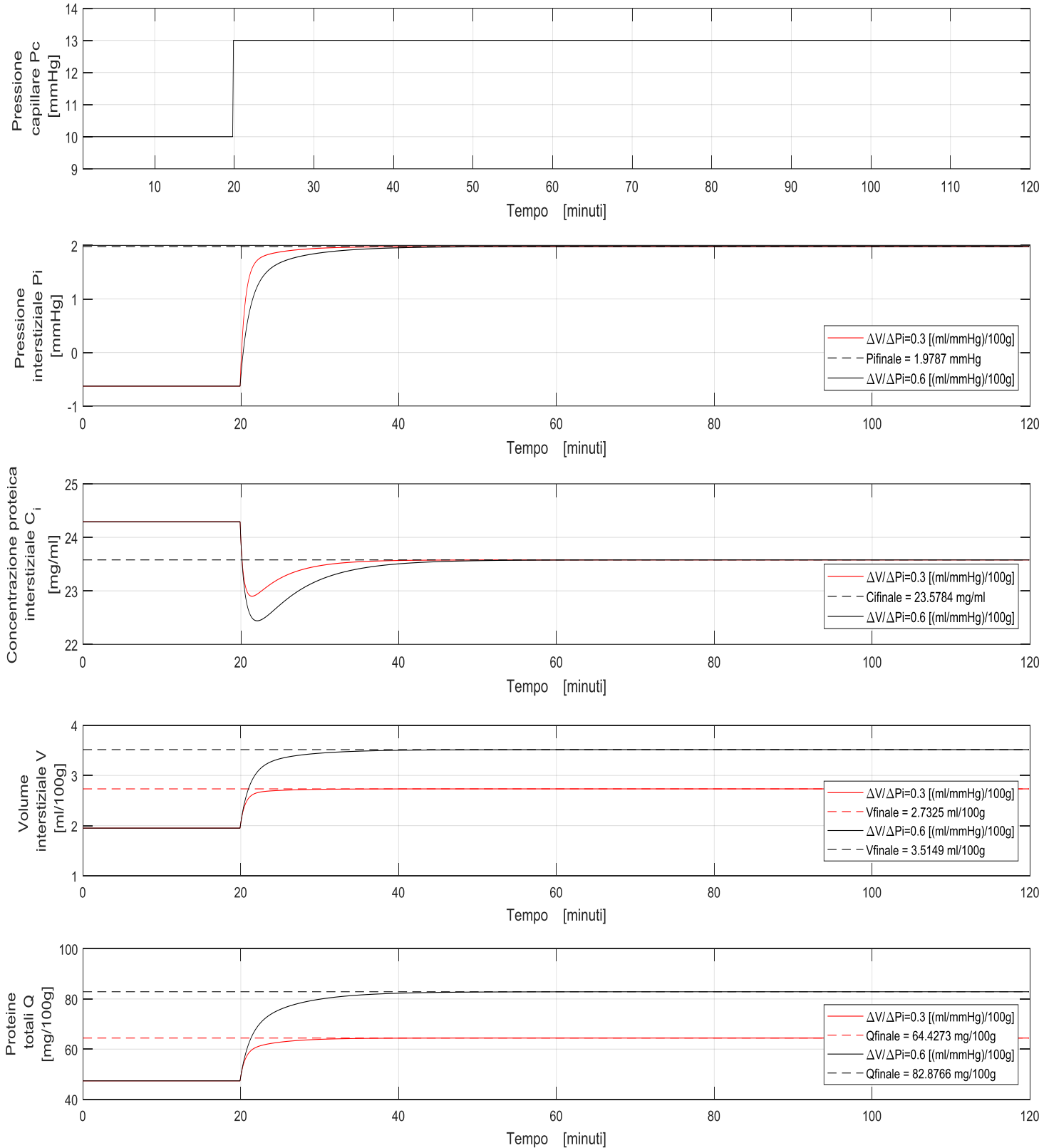
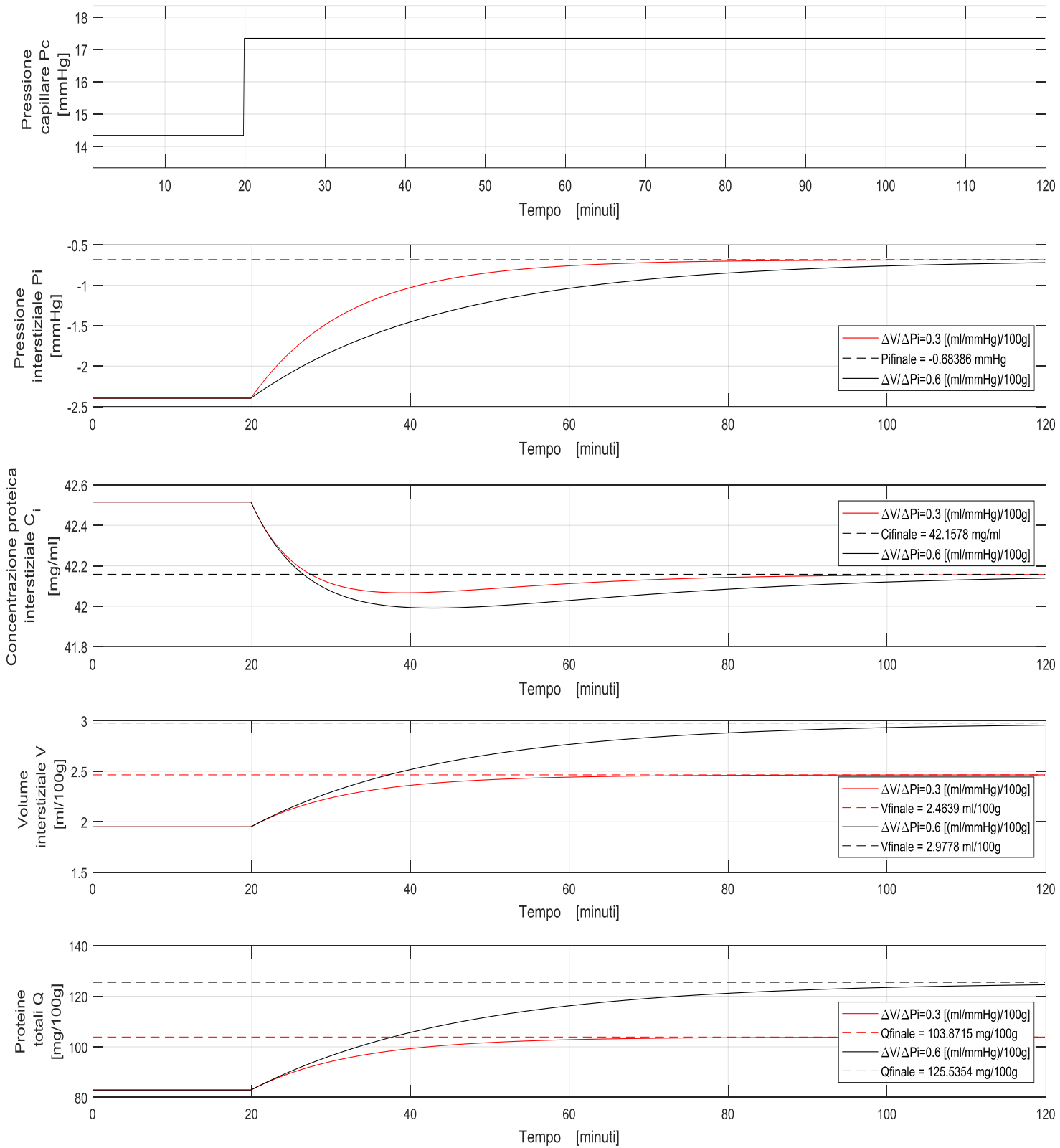


Figura 2.5 Simulazione del modello nel caso del polmone di pecora. I valori di complianza considerati sono rispettivamente 0.3 e $0.6 \frac{ml}{mmHg 100g}$



Questi grafici evidenziano tre aspetti critici. In primo luogo, la compliance interstiziale ha un effetto importante sul volume di fluido interstiziale a regime.

Un aumento di 10 volte della compliance interstiziale da 0.06 a 0.6 [(ml/mmHg)/100g] aumenta il volume di fluido interstiziale di ~1.5 volte. In secondo luogo, il valore della compliance interstiziale determina quanto velocemente il sistema ritorna allo stato stazionario dopo una perturbazione. Un aumento di 10 volte della compliance interstiziale da 0.06 a 0.6 [(ml/mmHg)/100g] prolunga il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario da circa 50 a ~300 min. In terzo luogo, la pressione allo stato stazionario non è influenzata dalla compliance interstiziale (1).

3.3 Simulazione del modello in seguito ad una ustione della pelle

Un ulteriore esperimento sul fluido interstiziale, per valutare la risposta del modello e per studiarne il comportamento in transitorio, è stato condotto da Lund (3).

I dati sono stati ottenuti da misurazioni della pressione del fluido interstiziale in pelle di topo sottoposta a lesioni ustionanti sul 40% della superficie corporea (Body Surface Area). Per simulare questo esperimento, Lund ipotizzò una variazione lineare della compliance interstiziale per 25 minuti, per poi stabilizzarsi a un valore costante. Con un aumento della sola compliance interstiziale a seguito di ustioni, la pressione del fluido interstiziale non varia, come già spiegato nel capitolo precedente. Per spiegare il fenomeno per cui la pressione interstiziale cali bruscamente e recuperi poi esponenzialmente, per poi ritornare, a regime, al valore iniziale, in questo elaborato si è ipotizzato che in risposta ad una ustione ne consegua una rapida perdita iniziale di fluido interstiziale, causata da una disidratazione dello spazio interstiziale (3).

Per riprodurre questa ipotesi, nella risoluzione del transitorio, si è considerato un ulteriore termine nell'equazione 11, in termini di portata di volume, $q_f(t)$ (Equazione 15).

$$\frac{dP_i}{dt} = \frac{f_1(P_i, C_i) - q_f(t)}{c} \quad [\text{mmHg/min}] \quad (15)$$

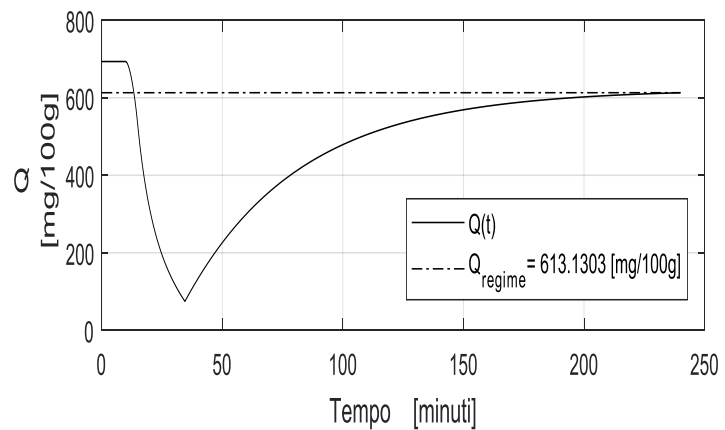
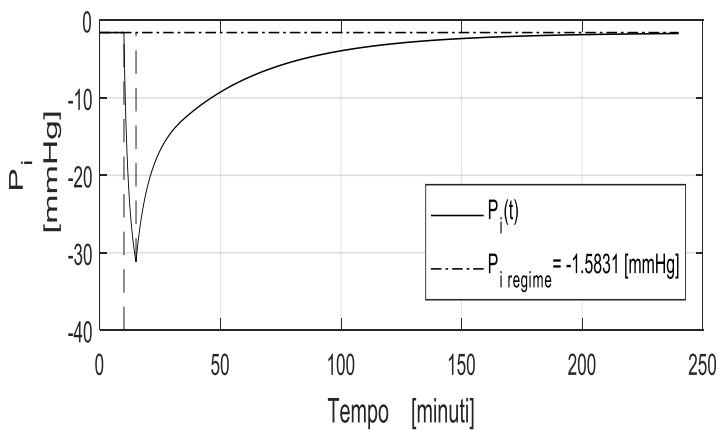
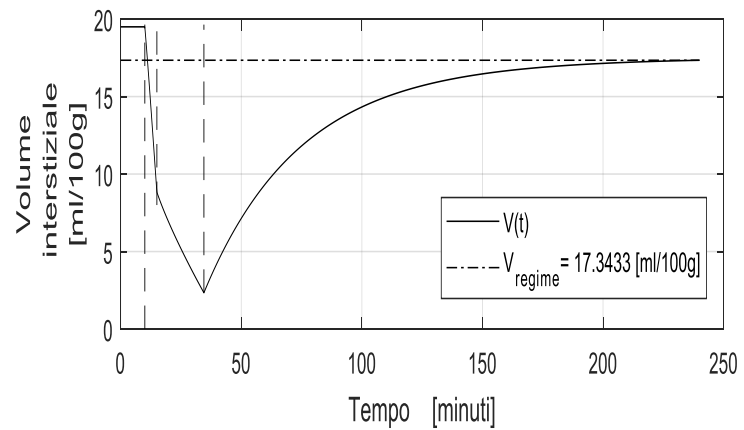
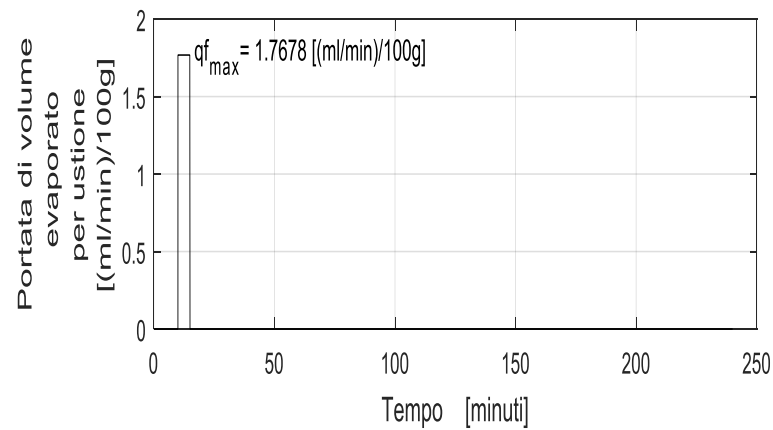
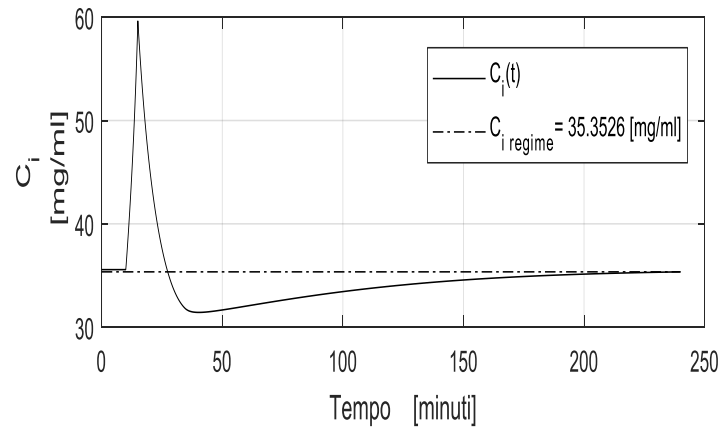
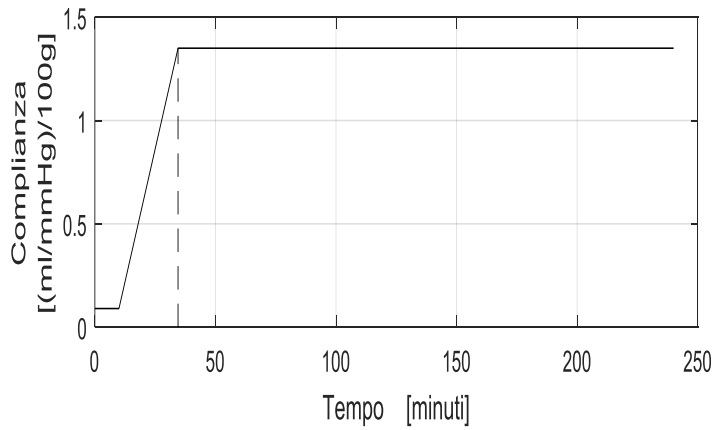
dove $c = \frac{dV}{dP_i}$ è la compliance interstiziale, espressa in (ml/mmHg)/100g di tessuto.

La simulazione, quindi, è stata fatta risolvendo contemporaneamente le equazioni 12 e 15, col metodo di Eulero implementato in MatLab. Si ottengono dunque gli andamenti della pressione interstiziale P_i , della concentrazione C_i , del volume V , e della totalità delle proteine Q . I risultati del modello (Figura 3) mostrano la pressione del fluido interstiziale scendere bruscamente, per ritornare vicino ai valori iniziali (costante di tempo ≈ 45 minuti) (3). Analogamente, anche la concentrazione C_i , dopo un rapido e consistente incremento, ritorna, a regime, pressoché al suo valore iniziale.

Figura 3 Simulazione del modello in risposta ad una ustione della pelle.

L'insieme dei parametri del modello è stato scelto in modo tale che la pressione del fluido interstiziale allo stato stazionario riportata prima dell'ustione fosse di circa -1.6 mmHg.

I parametri del modello utilizzati sono: $P_c = 16$ mmHg, $C_c = 58$ mg/ml, $\sigma = 0.62$, $P_p = 20$ mmHg, $P_{out} = 2$ mmHg, $K_f = 0.02$ (ml/mmHg·min)/100g, e $R_L = 66$ (mmHg·min/ml)/100g.



3.4 Analogo elettrico e descrizione del modello in termini di resistenze di afflusso e deflusso

Dal presente lavoro deriva una serie di semplici formule algebriche che caratterizzano la pressione del fluido interstiziale e la regolazione delle proteine, utilizzando i classici concetti di linearità e tempo invarianza. La figura 4 illustra la regolazione della pressione del fluido interstiziale (P_i) in termini di compartimenti di fluido durante il transitorio (Figura 4A) e in condizioni di stato stazionario (Figura 4B). In condizioni transitorie, un maggiore afflusso interstiziale rispetto al deflusso porta ad un aumento di volume del liquido interstiziale. A regime, tuttavia, il volume interstiziale tende a un valore costante, e l'afflusso è uguale al deflusso.

Il presente lavoro riformula le equazioni che descrivono la filtrazione microvascolare (1) come rapporto relativo a una pressione di guida micro-capillare $\{(P_c - P_i) - \alpha\sigma (C_c - C_i)\}$ ad un flusso di ingresso J_v . Questo rapporto determina una resistenza efficace per la filtrazione microvascolare pari a $\frac{1}{K_f}$.

Analogamente, Drake (1) ha caratterizzato il drenaggio linfatico come rapporto relativo ad una pressione di guida linfatica ($P_i + P_p - P_{out}$) ad un flusso di uscita J_L , determinando una resistenza linfatica R_L (Equazione 4). La compliance interstiziale, che mette in relazione la pressione del fluido interstiziale al volume del liquido interstiziale, determina la capacità interstiziale (Equazione 7a). La combinazione di questi tre componenti suggeriscono un'analogia con un circuito elettrico costituito da due resistenze in serie e un condensatore in parallelo (Figura 4A). La costante di tempo risultante R_L fornisce una frequenza di taglio che è molto più bassa ($\ll 1$ Hz) (1) rispetto alle oscillazioni di pressione sia capillare che linfatica, ciò spiega in parte perché le pressioni interstiziali mancano tipicamente di pulsazioni.

In condizioni di stato stazionario, il circuito elettrico analogo degenera in un circuito costituito soltanto da due resistenze in serie (Figura 4B).

Sulla base di questa analogia elettrica, le tre intuizioni diventano evidenti. In primo luogo, il rapporto tra R_L e $\frac{1}{K_f}$ determina la pressione del fluido interstiziale

(Figura 4B).

Infatti, i valori relativi di R_L e $\frac{1}{K_f}$ determinano che quando P_i si avvicina alla pressione microvascolare (quando $R_L > \frac{1}{K_f}$) o alla pressione di pompaggio linfatico

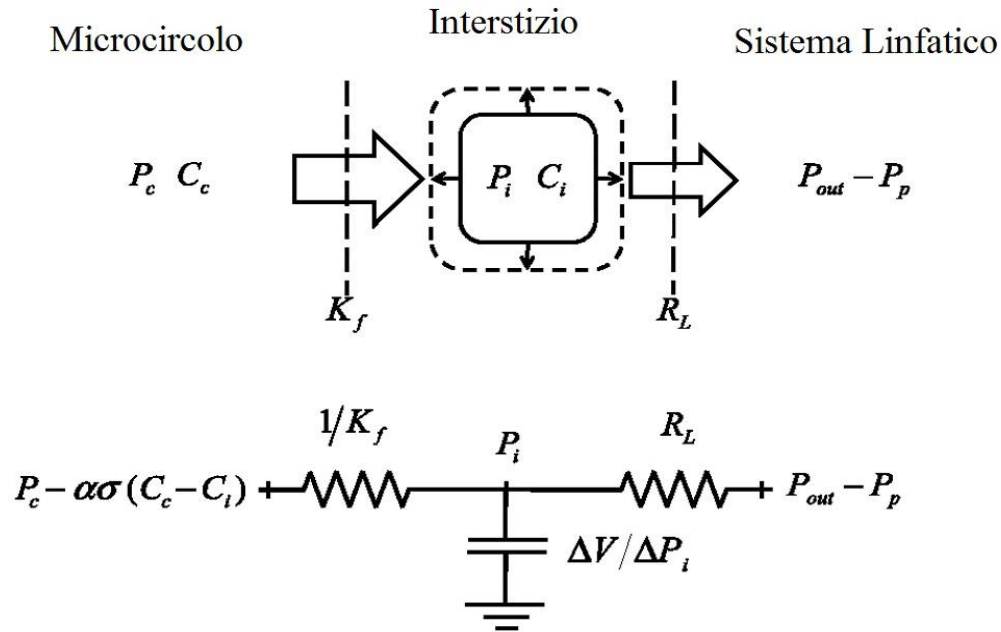
(quando $R_L < \frac{1}{K_f}$) in condizioni stazionarie.

In secondo luogo, la somma di R_L e $\frac{1}{K_f}$ determina la resistenza totale e quindi il

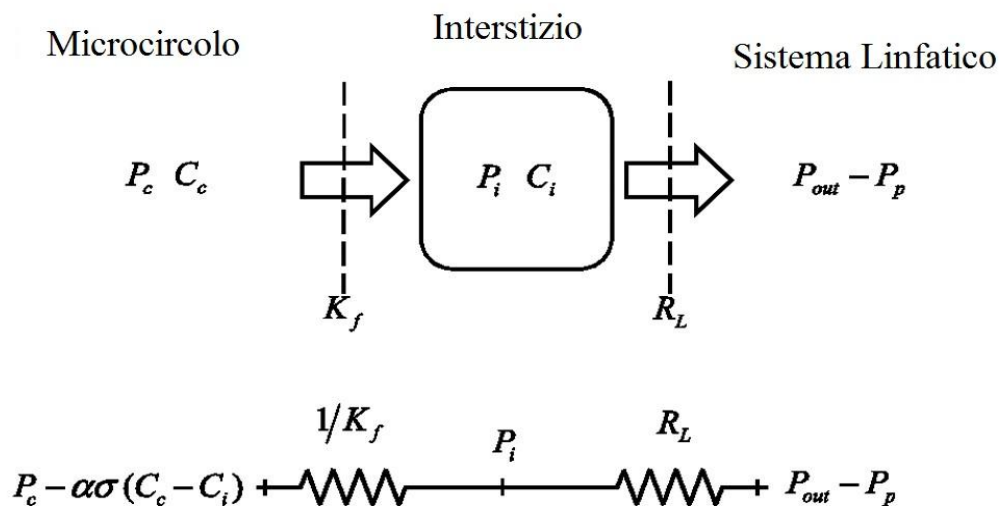
flusso linfatico.

Figura 4 Analogo elettrico del modello a compartimenti di fluido. Riprodotta da R. M. Dongaonkar, G. A. Laine, R. H. Stewart, and C. M. Quick. "Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation". 2009.

A Transitorio



B Stato Stazionario



La Figura 4 rappresenta la regolazione della pressione del fluido interstiziale (P_i) in termini di compartimenti di fluido e con un'analogia elettrica sotto transitorio (Fig.4A) e in condizioni di stato stazionario (Fig.4B). Con l'analogia elettrica, la resistenza di ingresso è equivalente all'inverso del coefficiente di filtrazione microvascolare ($\frac{1}{K_f}$), la resistenza di uscita è equivalente alla resistenza linfatica efficace (R_L), e la capacità è equivalente alla complianza interstiziale $\frac{dV}{dP_i}$.

La tensione di ingresso effettiva è equivalente a $[P_c - \alpha\sigma(C_c - C_i)]$, che dipende dalla pressione capillare (P_c), il coefficiente di riflessione (σ), e la differenza nelle concentrazioni interstiziali capillari e delle proteine ($C_c - C_i$). La tensione in uscita è equivalente a $(P_{out} - P_p)$, che dipende dalla pressione linfatica di uscita (P_{out}) e la pressione della pompa linfatica effettiva (P_p). In condizioni transitorie, quando l'afflusso interstiziale è maggiore del deflusso, aumenta il volume del fluido interstiziale. In questo caso, la complianza interstiziale influenza cambiamenti del transitorio di P_i . Allo stato stazionario, l'afflusso è uguale al deflusso, e la complianza interstiziale cessa di influenzare P_i .

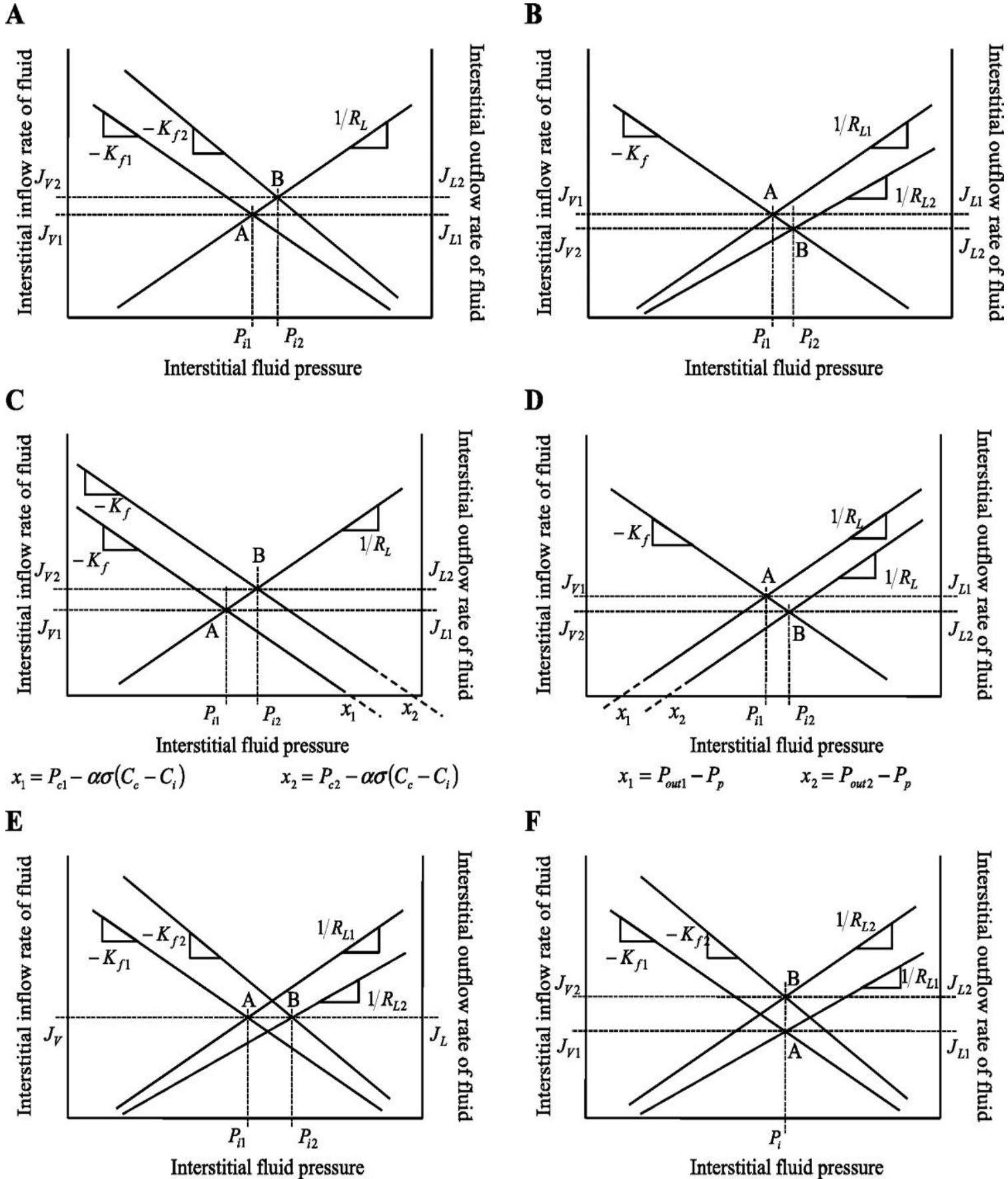
In questo caso, il rapporto di $\frac{1}{K_f}$ e R_L determina se P_i si avvicina alla pressione di guida micro-capillare $[P_c - \alpha\sigma(C_c - C_i)]$ o all'effettiva pressione di pompaggio linfatico ($P_{out} - P_p$).

3.5 Analisi grafica del punto di equilibrio

Analogamente al lavoro di Guyton (2), che ha usato l'approccio del punto di equilibrio per caratterizzare l'interazione gittata cardiaca-ritorno venoso, nel lavoro (1) si è caratterizzata l'interazione microvascolare e linfatica come un equilibrio tra l'afflusso e deflusso di fluidi e proteine (Figura 1).

L'approccio grafico del punto di equilibrio che segue dall'uguaglianza delle equazioni 2 e 4 viene utilizzato per stimarne il comportamento in seguito a variazioni dei suoi parametri strutturali, come mostrato di seguito in Figura 5.

Figura 5 Rappresentazione grafica del punto di equilibrio al variare di alcuni parametri strutturali. Riprodotta da R. M. Dongaonkar, G. A. Laine, R. H. Stewart, and C. M. Quick. "Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation". 2009.



La figura 5A illustra che all'aumentare del coefficiente di filtrazione microvascolare (da K_{f1} a K_{f2}), si sposta il punto di equilibrio (da A a B), ottenendo una maggiore pressione del fluido interstiziale (da P_{i1} a P_{i2}) e maggior flusso linfatico.

La Figura 5B illustra che aumentando la resistenza effettiva linfatica (da R_{L1} a R_{L2}) sposta il punto di equilibrio da A a B e aumenta la pressione del fluido interstiziale (da P_{i1} a P_{i2}) e minor flusso linfatico. La Figura 5C illustra che un aumento della pressione capillare (da P_{c1} a P_{c2}) sposta il punto di equilibrio da A a B e si traduce in una maggiore pressione del fluido interstiziale (da P_{i1} a P_{i2}) e flusso linfatico.

La figura 5D mostra che all'aumento della pressione di uscita linfatica (da P_{out1} a P_{out2}) sposta il punto di equilibrio da A a B e si traduce in una maggiore pressione del fluido interstiziale (P_{i1} a P_{i2}) e consegue minore flusso linfatico. Forse ancora più importante, questo approccio grafico può rivelare un comportamento sorprendente risultante dall'interazione di più parametri.

Ad esempio, anche se si aumenta simultaneamente K_f e R_L (spostando il punto di equilibrio da A a B in Figura 5E) produrrà una maggiore pressione del fluido interstiziale (da P_{i1} a P_{i2}) ma lasciando J_v e J_L inalterati. Al contrario, un aumento di K_f , se è accompagnato da una diminuzione della R_L , (spostando il punto di equilibrio da A a B in Figura 5F) produrrà maggiore flusso microvascolare e linfatico senza una corrispondente variazione della pressione del fluido interstiziale. Infatti, il volume del liquido interstiziale rimarrebbe invariato se la compliance interstiziale fosse rimasta costante.

Conclusioni

Il presente lavoro fornisce una descrizione predittiva dell'equilibrio del fluido interstiziale risultante dall'interazione della funzione microvascolare, interstiziale, e linfatica. Questo approccio costituisce un progresso rispetto ai modelli convenzionali di bilancio di fluidi perché esso:

- Non trascura la funzione linfatica e il suo effetto sulla pressione del fluido interstiziale
- Non presuppone che la pressione di fluido o che la concentrazione di proteine sia costante
- Caratterizza l'equilibrio del fluido in termini di resistenze al trasporto di fluidi
- Fornisce una soluzione algebrica generale in termini di parametri microvascolari e linfatici

I risultati mostrano che:

- la compliance interstiziale non ha alcun effetto in regime stazionario sulla pressione del fluido interstiziale
- la pressione interstiziale è più sensibile alle variazioni di pressione capillare che alla pressione linfatica in uscita
- la compliance interstiziale gioca un ruolo fondamentale durante il transitorio: un suo aumento di 10 volte può prolungare di 6 volte il tempo di assestamento e di circa 1.5 volte il volume dello spazio interstiziale

I risultati illustrati, tuttavia, presentano varie limitazioni. In primo luogo, tutti i parametri utilizzati per validare il modello attuale non hanno avuto origine dallo stesso studio, il che vincola la capacità di identificare i limiti del modello. In secondo luogo, l'andamento temporale della formazione dell'edema è clinicamente rilevante, e la ricerca del punto di equilibrio caratterizza solo la condizione di regime.

In terzo luogo, la pratica comune di utilizzare la misura della concentrazione linfatica di proteine per stimare la concentrazione proteica interstiziale può portare il modello a sovrastimare il valore previsto della pressione del fluido interstiziale. In quarto luogo, il modello non è ancora stato usato per esplorare come le specie diverse presentano diverse strategie adattative per raggiungere l'equilibrio ottimale dei fluidi.

Appendice

A.1 Forme non lineari dell'equazione di afflusso proteico

Basata sui principi della termodinamica irreversibile, l'equazione di Kedem e Katchalsky (Equazione A1) (1) tratta il trasporto di soluti attraverso le membrane sierose, ipotizzando che i processi convettivi e diffusivi responsabili dell'afflusso di proteine sono considerati indipendenti l'uno dall'altro. D'altra parte, la formulazione di Patlak-Hoffman (Equazione A2) (1) considera simultaneamente la convezione e la diffusione delle proteine attraverso la stessa via. La formulazione di Manning (Equazione A3) (1) è un'approssimazione lineare della formulazione di Patlak-Hoffman, assumendo J_V piccolo. La formulazione di Taylor-Granger (Equazione 3) è l'approssimazione lineare empirica della formulazione di Kedem-Katchalsky. Le formulazioni suggeriscono che $\frac{C_L}{C_c}$ si avvicina $(1-\sigma)$ all'aumentare di J_V , cioè, la concentrazione proteica di linfa (C_L), si avvicina ad un valore costante per J_V alto.

$$J_{sV}^{KK} = J_V(1-\sigma) \frac{(C_c - C_i)}{\ln \frac{C_c}{C_i}} + (C_c - C_i)PS \quad (\text{A.1})$$

$$J_{sV}^{PH} = \frac{J_V(1-\sigma) \left(e^{\frac{J_V(1-\sigma)}{PS}} C_c - C_i \right)}{e^{\frac{J_V(1-\sigma)}{PS}} - 1} \quad (\text{A.2})$$

$$J_{sV}^M = J_V(1-\sigma) \frac{(C_c + C_i)}{2} + (C_c - C_i)PS \quad (\text{A.3})$$

$$J_{sV} = J_V(1-\sigma)C_c + (C_c - C_i)PS \quad (3)$$

A.2 Accuratezza delle equazioni per l'afflusso proteico

Vari studi comparativi hanno riportato l'accuratezza delle diverse caratterizzazioni della fuoriuscita microvascolare di proteine, considerando la formulazione di Patlak-Hoffman come "gold standard". Il rapporto degli errori nella stima di J_{SV} è determinato dalle equazioni A4a ed A4b. L'equazione A4b confronta la formulazione di Taylor-Granger con quella di Manning.

$$R_1 = \frac{|J_{SV}^{PH} - J_{SV}^{kk}|}{|J_{SV}^{PH} - J_{SV}^{TG}|} \quad R_1 > 1 \quad (A4a)$$

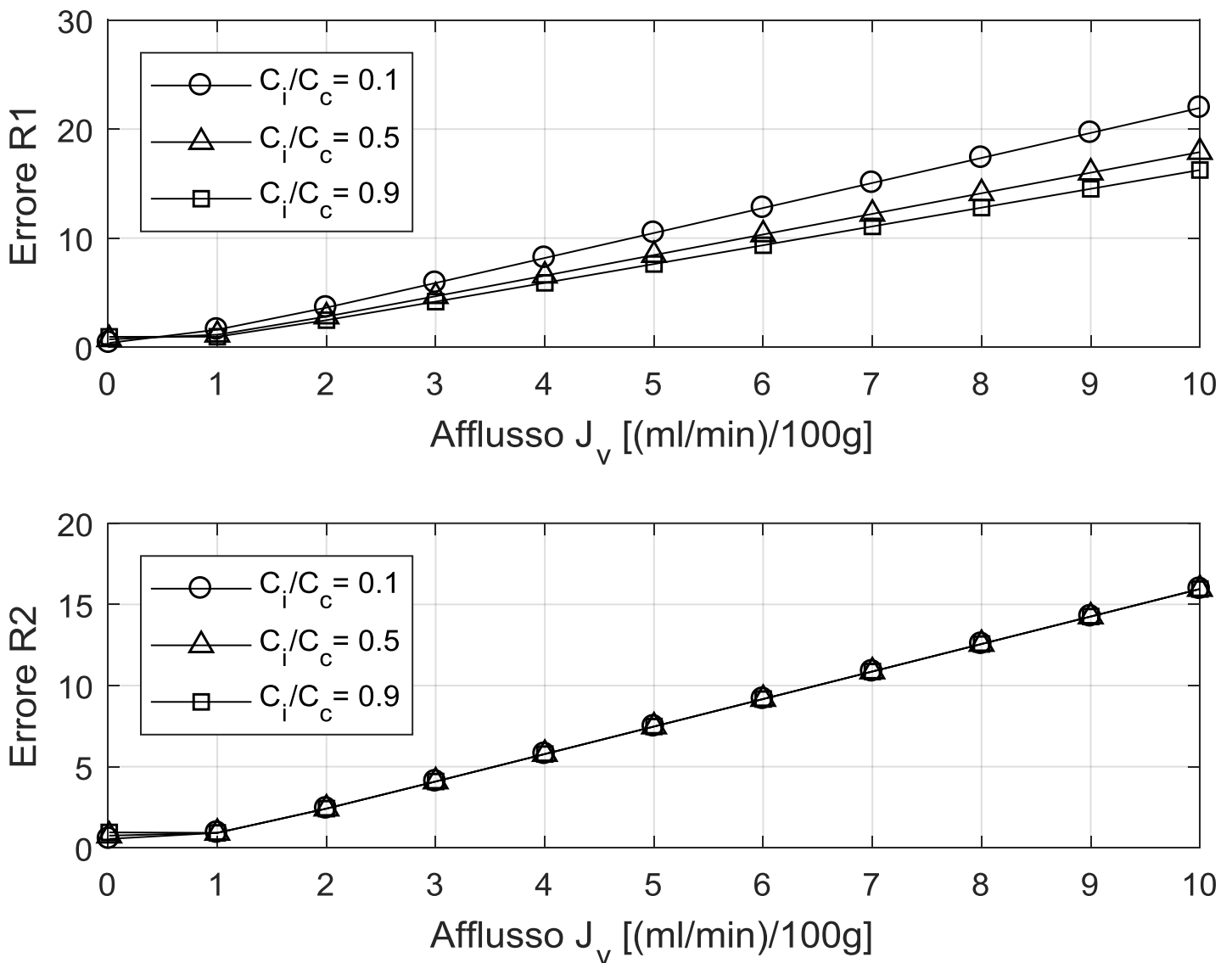
$$R_2 = \frac{|J_{SV}^{PH} - J_{SV}^M|}{|J_{SV}^{PH} - J_{SV}^{TG}|} \quad R_2 > 1 \quad (A4b)$$

La figura 6 (1) illustra rispettivamente R_1 e R_2 in funzione di J_V con $\frac{C_i}{C_c} = 0.1, 0.5$ e 0.9 ($\sigma = 0.6$ e $PS = 0.118$). R_1 diminuisce quando C_i si approssima a C_c .

Tuttavia, può essere dimostrato algebricamente riducendo l'equazione A4b, che R_2 è indipendente da C_c o C_i e quindi non è influenzata da cambiamenti del rapporto $\frac{C_i}{C_c}$.

La formulazione di Taylor-Granger è quella che, tra tutte le altre, approssima meglio la formulazione di Patlak-Hoffman con un aumento progressivo di J_V .

Figura 6. Rappresentazione grafica dell'accuratezza delle equazioni per l'afflusso proteico, nei casi in cui $\frac{C_i}{C_c} = 0.1, 0.5$ e 0.9 . R1 confronta la formulazione di Patlak-Hoffman con quella di Kedem-Katchalsky; R2 paragona la formulazione di Patlak-Hoffman con quella di Manning. Riprodotta da R. M. Dongaonkar, G. A. Laine, R. H. Stewart, and C. M. Quick. "Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation". 2009.



A.3 Liste MatLab

Per la riproduzione delle figure 1, 2, 3 e 6 sono stati implementati i seguenti script in MatLab:

Figura 1

```
clc, clear, close all
%% Dati relativi alla Tabella 1
Rl=[76 200 74 34 100]; % resistenza linfatica[(mmHg*min)/ml]/100g]
Kf=[0.07 0.007 0.3 0.37 0.014]; % coefficiente di filtrazione
microvascolare[(ml/min*mmHg)/100g]
Pc=[7 24 7 10 14.34]; % pressione idrostatica capillare[mmHg]
Cc=[58 54 60 60 74]; % concentrazione proteica plasmatica[mg/ml]
sigma=[0.62 0.72 0.02 0.7 0.48]; % coefficiente di riflessione [adimensionale]
PS=[0.07 0.03 1.6 0.09 0.02]; % prodotto permeabilità*superficie
[(ml/min)/100g]
Pp=[20 25 20 20 20]; % pressione della pompa linfatica[mmHg]
Pout=[2 2 2 2 2]; % pressione linfatica in uscita[mmHg]
alfa=0.37;
%% coefficienti equazioni 8c e 8d
b1=((Rl.*Kf.*(Pc-(alfa.*sigma.*Cc)))-Pp+Pout)./(1+(Rl.*Kf));
b2=(Rl.*Kf.*alfa.*sigma)./(Rl.*Kf)+1);
a1=(Kf.*alfa.*sigma.*(1-sigma).*(Cc.^2)-(Kf.*(1-sigma).*Cc.*Pc)-(Cc.*PS);
a2=Kf.*(1-sigma).*Cc;
a3=(Kf.*alfa.*sigma.*(1-sigma).*Cc)-PS-((Pp-Pout)./Rl);
a4=-1./Rl;
%% calcolo concentrazione Ci
A=a4.*b2;
B=a3+(a4.*b1)-(b2.*a2);
C=-(b1.*a2)-a1;
delta=(B.^2)-(4.*A.*C);
Ci_1=(-B+sqrt(delta))./(2.*A); % negativa, non accettabile
Ci_modello=(-B-sqrt(delta))./(2.*A); % positiva, accettabile
% calcolo pressione Pi corrispondente
Pi_modello=b1+(b2.*Ci_modello);
% calcolo valore corrispondente dei flussi
Jl_modello=(Pi_modello+Pp-Pout)./Rl;
Jv_modello=Kf.*(Pc-Pi_modello-(alfa.*sigma.*(Cc-Ci_modello)));
Jsl_modello=Jl_modello.*Ci_modello;
Jsv_modello=(Jv_modello.*(1-sigma).*Cc)+((Cc-Ci_modello).*PS);
%% grafico equilibrio polmone di cane
Pix=-5:0.01:0;
Jv=Kf(1)*(Pc(1)-Pix-(alfa*sigma(1)*(Cc(1)-Ci_modello(1))));
Jl=(Pix+Pp(1)-Pout(1))/Rl(1);
Str={'Flusso dal capillare J_v'; 'Deflusso linfatico J_L'};
labx=['Pressione interstiziale P_i [mmHg]'];
laby={'Flusso'; '[ml/min)/100g]'};
figure ('Name', 'Polmone di cane')
plot(Pix, Jv, 'k', Pix, Jl, '--k', Pi_modello(1), Jl_modello(1), 'ok');
ylabel(laby);
xlabel(labx);
title('Punto di lavoro (Polmone di cane)');
legend(Str);
%% grafico muscolo scheletrico di cane
Pix1=-1:0.01:0;
Jv1=Kf(2)*(Pc(2)-Pix1-(alfa*sigma(2)*(Cc(2)-Ci_modello(2))));
Jl1=(Pix1+Pp(2)-Pout(2))/Rl(2);
figure ('Name', 'Muscolo scheletrico di cane')
```

```

plot(Pix1,Jv1,'k',Pix1,Jl1,'--k',Pi_modello(2),Jl_modello(2),'ok');
ylabel(laby);
xlabel(labx);
title('Punto di lavoro (Muscolo scheletrico di cane)');
legend(Str);
%% grafico fegato di cane
Pix2=5.8:0.001:6.1;
Jv2=Kf(3)*(Pc(3)-Pix2-(alfa*sigma(3)*(Cc(3)-Ci_modello(3))));
Jl2=(Pix2+Pp(3)-Pout(3))/Rl(3);
figure('Name','Fegato di cane')
plot(Pix2,Jv2,'k',Pix2,Jl2,'--k',Pi_modello(3),Jl_modello(3),'ok');
ylabel(laby);
xlabel(labx);
title('Punto di lavoro (Fegato di cane)');
legend(Str);
axis([5.8 6 0.28 0.37]);
%% grafico piccolo intestino di cane
Pix3=-1.2:.01:0;
Jv3=Kf(4)*(Pc(4)-Pix3-(alfa*sigma(4)*(Cc(4)-Ci_modello(4))));
Jl3=(Pix3+Pp(4)-Pout(4))/Rl(4);
figure('Name','Piccolo intestino di cane');
plot(Pix3,Jv3,'k',Pix3,Jl3,'--k',Pi_modello(4),Jl_modello(4),'ok');
ylabel(laby);
xlabel(labx);
title('Punto di lavoro (Piccolo intestino di cane)');
legend(Str);
%% grafico polmone di pecora
Pix4=-2.55:.001:-2.25;
Jv4=Kf(5)*(Pc(5)-Pix4-(alfa*sigma(5)*(Cc(5)-Ci_modello(5))));
Jl4=(Pix4+Pp(5)-Pout(5))/Rl(5);
figure('Name','Polmone di pecora')
plot(Pix4,Jv4,'k',Pix4,Jl4,'--k',Pi_modello(5),Jl_modello(5),'ok');
ylabel(laby);
xlabel(labx);
title('Punto di lavoro (Polmone di pecora)');
legend(Str);

```

Figura 2 (polmone di cane)

```

clc, clear, close all
%% Dati relativi alla Tabella 1 (Polmone di cane)
Rl=76; % resistenza linfatica[(mmHg*min)/ml]/100g]
Kf=0.07; % coefficiente di filtrazione microvascolare[(ml/min*mmHg)/100g]
Cc=58; % concentrazione proteica plasmatica[mg/ml]
sigma=0.62; % coefficiente di riflessione [adimensionale]
PS=0.07; % prodotto permeabilità*superficie[(ml/min)/100g]
Pp=20; % pressione della pompa linfatica[mmHg]
Pout=2; % pressione linfatica in uscita[mmHg]
alfa=0.37;
tmax=120; % intervallo di tempo [min]
h=0.1; % passo di integrazione [min]
t=tmax/h; % n. di istanti di campionamento
Pciniziale=7; % pressione capillare iniziale[mmHg]
inizio=equilibrio(Rl,Kf,Pciniziale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
% calcolo dei valori iniziali di Pi e Ci
COMPLIANZA=input('compliance= deltaV/deltaPi in [(ml/100g)/mmHg] = ');
Cstr=num2str(COMPLIANZA);
S=['\DeltaV/\DeltaPi=' Cstr ' [(ml/mmHg)/100g]'];
Pc=Pciniziale;
Pcg(1)=Pc;

```

```

Ci(1)=inizio(1);      %[mg/ml]
Pi(1)=inizio(2);      %[mmHg]
V(1)=1.95;           %[ml/100g] valore iniziale (preso dal grafico dell'articolo)
V0=V(1)-COMPLIANZA*Pi(1);      % volume a riposo
fi1(1)=0;
fi2(1)=0;
fi3(1)=0;
Q(1)=Ci(1)*V(1);           % proteine totali a riposo
Pcfinale=10;
fine=equilibrio(Rl,Kf,Pcfinale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
Pifinale=num2str(fine(2));
Cifinale=num2str(fine(1));
%% calcolo soluzione numerica
for i=2:t
    if i>=20/h Pc=Pcfinale; end
    Pcg(i)=Pc;
    %calcolo di Pi e Ci col metodo di EULERO
    Pi(i)=Pi(i-1)+h*fi1(i-1)/COMPLIANZA;
    Ci(i)=Ci(i-1)+h*fi3(i-1);
    Jl(i)=(Pi(i)+Pp-Pout)/Rl;  %[(ml/min)/100g]
    Jv(i)=Kf*(Pc-Pi(i)-(alfa*sigma*(Cc-Ci(i))))); %[(ml/min)/100g]
    Jsl(i)=Jl(i)*Ci(i);
    Jsv(i)=Jv(i)*(1-sigma)*Cc+PS*(Cc-Ci(i));
    fi1(i)=Jv(i)-Jl(i);
    fi2(i)=Jsv(i)-Jsl(i);
    V(i)=V0+COMPLIANZA*Pi(i);
    fi3(i)=(fi2(i)-Ci(i)*fi1(i))/V(i);
    Q(i)=Ci(i)*V(i);
end
%% grafico
tg=[0:(t-1)]*h;
figure('Name','POLMONE DI CANE')
subplot(3,2,1)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,3)
    plot(tg,Pi,'k',[0 tg(t)],[fine(2) fine(2)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'interstiziale Pi'; ' [mmHg]'})
    legend(S,['Pifinale = ',Pifinale,' mmHg'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,5)
    Vfinale=V0+COMPLIANZA*fine(2);
    Vstr=num2str(Vfinale);
    plot(tg,V,'k',[0 tg(t)],[Vfinale Vfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Volume '; 'interstiziale V'; ' [ml/100g]'})
    legend(S,['Vfinale = ',Vstr,' ml/100g'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,2)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,4)
    plot(tg,Ci,'k',[0 tg(t)],[fine(1) fine(1)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Concentrazione proteica'; 'interstiziale Ci'; ' [mg/ml]'})
    legend(S,['Cifinale = ',Cifinale,' mg/ml'])
subplot(3,2,6)
    Qfinale=fine(1)*Vfinale;

```

```

Qstr=num2str(Qfinale);
plot(tg,Q,'k',[0 tg(t)],[Qfinale Qfinale],'--k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'Proteine';' totali Q';'[mg/100g]'})
legend(S,['Qfinale = ',Qstr,' mg/100g'],'Location','SouthEast')

```

Figura 2 (muscolo scheletrico di cane)

```

clc, clear, close all
%% Dati relativi alla Tabella 1 (Muscolo scheletrico di cane)
Rl=200; %[(mmHg*min)/ml]/100g]
Kf=0.007; %[(ml/min*mmHg)/100g]
Cc=54; %[mg/ml]
sigma=0.72;
PS=0.03; %[(ml/min)/100g]
Pp=25; %[mmHg]
Pout=2; %[mmHg]
alfa=0.37;
tmax=120; % intervallo di tempo [min]
h=0.1; % passo di integrazione [min]
t=tmax/h; % n. di istanti di campionamento
Pciniziale=24; %[mmHg]
inizio=equilibrio(Rl,Kf,Pciniziale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
COMPLIANZA=input('compliance= deltaV/deltaPi in [(ml/100g)/mmHg] = ');
Cstr=num2str(COMPLIANZA);
S=['\DeltaV/\DeltaPi=' Cstr ' [(ml/mmHg)/100g]'];
Pc=Pciniziale;
Pcg(1)=Pc;
Ci(1)=inizio(1); %[mg/ml]
Pi(1)=inizio(2); %[mmHg]
V(1)=1.95; %[ml/100g] valore iniziale (preso dal grafico dell'articolo)
V0=V(1)-COMPLIANZA*Pi(1); % volume a riposo
fi1(1)=0;
fi2(1)=0;
fi3(1)=0;
Q(1)=Ci(1)*V(1);
Pcfinale=27; %[mmHg]
fine=equilibrio(Rl,Kf,Pcfinale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
Pifinale=num2str(fine(2));
Cifinale=num2str(fine(1));
%% calcolo soluzione numerica
for i=2:t
    if i>=20/h Pc=Pcfinale; end
    Pcg(i)=Pc;
    %calcolo di Pi e Ci col metodo di EULERO
    Pi(i)=Pi(i-1)+h*fi1(i-1)/COMPLIANZA;
    Ci(i)=Ci(i-1)+h*fi3(i-1);
    Jl(i)=(Pi(i)+Pp-Pout)/Rl; %[(ml/min)/100g]
    Jv(i)=Kf*(Pc-Pi(i)-(alfa*sigma*(Cc-Ci(i))))); %[(ml/min)/100g]
    Jsl(i)=Jl(i)*Ci(i);
    Jsv(i)=Jv(i)*(1-sigma)*Cc+PS*(Cc-Ci(i));
    fi1(i)=Jv(i)-Jl(i);
    fi2(i)=Jsv(i)-Jsl(i);
    V(i)=V0+COMPLIANZA*Pi(i);
    fi3(i)=(fi2(i)-Ci(i)*fi1(i))/V(i);
    Q(i)=Ci(i)*V(i);
end

```



```

%% grafico
tg=[0:(t-1)]*h;
figure('Name','MUSCOLO SCHELETRICO DI CANE')
subplot(3,2,1)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,3)
    plot(tg,Pi,'k',[0 tg(t)],[fine(2) fine(2)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'interstiziale Pi'; ' [mmHg]'})
    legend(S,['Pifinale = ',Pifinale,' mmHg'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,5)
    Vfinale=V0+COMPLIANZA*fine(2);
    Vstr=num2str(Vfinale);
    plot(tg,V,'k',[0 tg(t)],[Vfinale Vfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Volume '; 'interstiziale V'; ' [ml/100g]'})
    legend(S,['Vfinale = ',Vstr,' ml/100g'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,2)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,4)
    plot(tg,Ci,'k',[0 tg(t)],[fine(1) fine(1)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Concentrazione proteica'; 'interstiziale Ci'; ' [mg/ml]'})
    legend(S,['Cifinale = ',Cifinale,' mg/ml'])
subplot(3,2,6)
    Qfinale=fine(1)*Vfinale;
    Qstr=num2str(Qfinale);
    plot(tg,Q,'k',[0 tg(t)],[Qfinale Qfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Proteine'; ' totali Q'; ' [mg/100g]'})
    legend(S,['Qfinale = ',Qstr,' mg/100g'],'Location','SouthEast')

```

Figura 2 (fegato di cane)

```

clc, clear, close all
%% Dati relativi alla Tabella 1 (Fegato di cane)
Rl=74;      %[(mmHg*min)/ml]/100g
Kf=0.3;    %[(ml/min*mmHg)/100g]
Cc=60;     %[mg/ml]
sigma=0.02;
PS=1.6;    %[(ml/min)/100g]
Pp=20;     %[mmHg]
Pout=2;    %[mmHg]
alfa=0.37;
tmax=120;  % intervallo di tempo [min]
h=0.1;    % passo di integrazione [min]
t=tmax/h;  % n. di istanti di campionamento
Pciniziale=7; % [mmHg]
inizio=equilibrio(Rl,Kf,Pciniziale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
COMPLIANZA=input('compliance= deltaV/deltaPi in [(ml/100g)/mmHg] = ');
Cstr=num2str(COMPLIANZA);
S=['\DeltaV/\DeltaPi=' Cstr ' [(ml/mmHg)/100g]'];
Pc=Pciniziale;
Pcg(1)=Pc;

```

```

Ci(1)=inizio(1);      %[mg/ml]
Pi(1)=inizio(2);      %[mmHg]
V(1)=1.95;           %[ml/100g] valore iniziale (preso dal grafico dell'articolo)
V0=V(1)-COMPLIANZA*Pi(1);      % volume a riposo
fi1(1)=0;
fi2(1)=0;
fi3(1)=0;
Q(1)=Ci(1)*V(1);
Pcfinale=10; %[mmHg]
fine=equilibrio(Rl,Kf,Pcfinale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
Pifinale=num2str(fine(2));
Cifinale=num2str(fine(1));
%% calcolo soluzione numerica
for i=2:t
    if i>=20/h Pc=Pcfinale; end
    Pcg(i)=Pc;
    %calcolo di Pi e Ci col metodo di EULERO
    Pi(i)=Pi(i-1)+h*fi1(i-1)/COMPLIANZA;
    Ci(i)=Ci(i-1)+h*fi3(i-1);
    Jl(i)=(Pi(i)+Pp-Pout)/Rl;  %[(ml/min)/100g]
    Jv(i)=Kf*(Pc-Pi(i)-(alfa*sigma*(Cc-Ci(i))));  %[(ml/min)/100g]
    Jsl(i)=Jl(i)*Ci(i);
    Jsv(i)=Jv(i)*(1-sigma)*Cc+PS*(Cc-Ci(i));
    fi1(i)=Jv(i)-Jl(i);
    fi2(i)=Jsv(i)-Jsl(i);
    V(i)=V0+COMPLIANZA*Pi(i);
    fi3(i)=(fi2(i)-Ci(i)*fi1(i))/V(i);
    Q(i)=Ci(i)*V(i);
end
%% grafico
tg=[0:(t-1)]*h;
figure('Name','FEGATO DI CANE')
subplot(3,2,1)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,3)
    plot(tg,Pi,'k',[0 tg(t)],[fine(2) fine(2)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'interstiziale Pi'; ' [mmHg]'})
    legend(S,['Pifinale = ',Pifinale,' mmHg'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,5)
    Vfinale=V0+COMPLIANZA*fine(2);
    Vstr=num2str(Vfinale);
    plot(tg,V,'k',[0 tg(t)],[Vfinale Vfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Volume '; 'interstiziale V'; ' [ml/100g]'})
    legend(S,['Vfinale = ',Vstr,' ml/100g'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,2)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,4)
    plot(tg,Ci,'k',[0 tg(t)],[fine(1) fine(1)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Concentrazione proteica'; 'interstiziale Ci'; ' [mg/ml]'})
    legend(S,['Cifinale = ',Cifinale,' mg/ml'],'location','se')
subplot(3,2,6)
    Qfinale=fine(1)*Vfinale;

```

```

Qstr=num2str(Qfinale);
plot(tg,Q,'k',[0 tg(t)],[Qfinale Qfinale],'--k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'Proteine';' totali Q';'[mg/100g]'})
legend(S,['Qfinale = ',Qstr,' mg/100g'],'Location','SouthEast')

```

Figura 2 (piccolo intestino di cane)

```

clc, clear, close all
%% Dati relativi alla Tabella 1 (Piccolo intestino di cane)
Rl=34;          %[(mmHg*min)/ml]/100g]
Kf=0.37;       %[(ml/min*mmHg)/100g]
Cc=60;         %[mg/ml]
sigma=0.7;
PS=0.09;       %[(ml/min)/100g]
Pp=20;         %[mmHg]
Pout=2;        %[mmHg]
alfa=0.37;
tmax=120;      % intervallo di tempo [min]
h=0.1;         % passo di integrazione [min]
t=tmax/h;      % n. di istanti di campionamento
Pciniziale=10; % [mmHg]
inizio=equilibrio(Rl,Kf,Pciniziale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
COMPLIANZA=input('compliance= deltaV/deltaPi in [(ml/100g)/mmHg] = ');
Cstr=num2str(COMPLIANZA);
S=['\DeltaV/\DeltaPi=' Cstr ' [(ml/mmHg)/100g]'];
Pc=Pciniziale;
Pcg(1)=Pc;
Ci(1)=inizio(1); % [mg/ml]
Pi(1)=inizio(2); % [mmHg]
V(1)=1.95;      % [ml/100g] valore iniziale (preso dal grafico dell'articolo)
V0=V(1)-COMPLIANZA*Pi(1); % volume a riposo
fi1(1)=0;
fi2(1)=0;
fi3(1)=0;
Q(1)=Ci(1)*V(1);
Pcfinale=13;    %[mmHg]
fine=equilibrio(Rl,Kf,Pcfinale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
Pifinale=num2str(fine(2));
Cifinale=num2str(fine(1));
%% calcolo soluzione numerica
for i=2:t
    if i>=20/h Pc=Pcfinale; end
    Pcg(i)=Pc;
    %calcolo di Pi e Ci col metodo di EULERO
    Pi(i)=Pi(i-1)+h*fi1(i-1)/COMPLIANZA;
    Ci(i)=Ci(i-1)+h*fi3(i-1);
    Jl(i)=(Pi(i)+Pp-Pout)/Rl; %[(ml/min)/100g]
    Jv(i)=Kf*(Pc-Pi(i)-(alfa*sigma*(Cc-Ci(i))));%[(ml/min)/100g]
    Jsl(i)=Jl(i)*Ci(i);
    Jsv(i)=Jv(i)*(1-sigma)*Cc+PS*(Cc-Ci(i));
    fi1(i)=Jv(i)-Jl(i);
    fi2(i)=Jsv(i)-Jsl(i);
    V(i)=V0+COMPLIANZA*Pi(i);
    fi3(i)=(fi2(i)-Ci(i)*fi1(i))/V(i);
    Q(i)=Ci(i)*V(i);
end
%% grafico
tg=[0:(t-1)]*h;
figure('Name','PICCOLO INTESTINO DI CANE')

```

```

subplot(3,2,1)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,3)
    plot(tg,Pi,'k',[0 tg(t)],[fine(2) fine(2)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'interstiziale Pi'; ' [mmHg]'})
    legend(S,['Pifinale = ',Pifinale,' mmHg'],'Location','SouthEast')
    axis([1 tmax Pi(1)-0.5 Pi(tmax/h)+0.5])
subplot(3,2,5)
    Vfinale=V0+COMPLIANZA*fine(2);
    Vstr=num2str(Vfinale);
    plot(tg,V,'k',[0 tg(t)],[Vfinale Vfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Volume '; 'interstiziale V'; ' [ml/100g]'})
    legend(S,['Vfinale = ',Vstr,' ml/100g'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,2)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,4)
    plot(tg,Ci,'k',[0 tg(t)],[fine(1) fine(1)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Concentrazione proteica'; 'interstiziale Ci'; ' [mg/ml]'})
    legend(S,['Cifinale = ',Cifinale,' mg/ml'])
subplot(3,2,6)
    Qfinale=fine(1)*Vfinale;
    Qstr=num2str(Qfinale);
    plot(tg,Q,'k',[0 tg(t)],[Qfinale Qfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Proteine'; ' totali Q'; ' [mg/100g]'})
    legend(S,['Qfinale = ',Qstr,' mg/100g'],'Location','SouthEast')

```

Figura 2 (polmone di pecora)

```

clc, clear, close all
% Dati relativi alla Tabella 1 (Polmone di pecora)
Rl=100; % [(mmHg*min)/ml]/100g
Kf=0.014; % [(ml/min*mmHg)/100g]
Cc=74; % [mg/ml]
sigma=0.48;
PS=0.02; % [(ml/min)/100g]
Pp=20; % [mmHg]
Pout=2; % [mmHg]
alfa=0.37;
tmax=120; % intervallo di tempo [min]
h=0.1; % passo di integrazione [min]
t=tmax/h; % n. di istanti di campionamento
Pciniziale=14.34; % [mmHg]
inizio=equilibrio(Rl,Kf,Pciniziale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
COMPLIANZA=input('compliance= deltaV/deltaPi in [(ml/100g)/mmHg] = ');
Cstr=num2str(COMPLIANZA);
S=['\DeltaV/\DeltaPi=' Cstr ' [(ml/mmHg)/100g];'];
Pc=Pciniziale;
Pcg(1)=Pc;
Ci(1)=inizio(1); % [mg/ml]
Pi(1)=inizio(2); % [mmHg]

```

```

V(1)=1.95;      %[ml/100g] valore iniziale (preso dal grafico dell'articolo)
V0=V(1)-COMPLIANZA*Pi(1);      % volume a riposo
fi1(1)=0; fi2(1)=0; fi3(1)=0;
Q(1)=Ci(1)*V(1); Pcfinale=17.34; %[mmHg]
fine=equilibrio(Rl,Kf,Pcfinale,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
Pifinale=num2str(fine(2));
Cifinale=num2str(fine(1));
%% calcolo soluzione numerica
for i=2:t
    if i>=20/h Pc=Pcfinale; end
    Pcg(i)=Pc;
    %calcolo di Pi e Ci col metodo di EULERO
    Pi(i)=Pi(i-1)+h*fi1(i-1)/COMPLIANZA;
    Ci(i)=Ci(i-1)+h*fi3(i-1);
    Jl(i)=(Pi(i)+Pp-Pout)/Rl; %[ (ml/min)/100g]
    Jv(i)=Kf*(Pc-Pi(i)-(alfa*sigma*(Cc-Ci(i)))); %[ (ml/min)/100g]
    Jsl(i)=Jl(i)*Ci(i);
    Jsv(i)=Jv(i)*(1-sigma)*Cc+PS*(Cc-Ci(i));
    fi1(i)=Jv(i)-Jl(i);
    fi2(i)=Jsv(i)-Jsl(i);
    V(i)=V0+COMPLIANZA*Pi(i);
    fi3(i)=(fi2(i)-Ci(i)*fi1(i))/V(i);
    Q(i)=Ci(i)*V(i);
end
%% grafico
tg=[0:(t-1)]*h;
figure('Name','POLMONE DI PECORA')
subplot(3,2,1)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,3)
    plot(tg,Pi,'k',[0 tg(t)],[fine(2) fine(2)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'interstiziale Pi'; ' [mmHg]'})
    legend(S,['Pifinale = ',Pifinale,' mmHg'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,5)
    Vfinale=V0+COMPLIANZA*fine(2);
    Vstr=num2str(Vfinale);
    plot(tg,V,'k',[0 tg(t)],[Vfinale Vfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Volume '; 'interstiziale V'; ' [ml/100g]'})
    legend(S,['Vfinale = ',Vstr,' ml/100g'],'Location','SouthEast')
subplot(3,2,2)
    plot(tg,Pcg,'k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Pressione '; 'capillare Pc'; ' [mmHg]'})
    axis([1 tmax Pciniziale-1 Pcfinale+1])
subplot(3,2,4)
    plot(tg,Ci,'k',[0 tg(t)],[fine(1) fine(1)],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Concentrazione proteica'; 'interstiziale Ci'; ' [mg/ml]'})
    legend(S,['Cifinale = ',Cifinale,' mg/ml'])
subplot(3,2,6)
    Qfinale=fine(1)*Vfinale;
    Qstr=num2str(Qfinale);
    plot(tg,Q,'k',[0 tg(t)],[Qfinale Qfinale],'--k'), grid
    xlabel('Tempo [minuti]')
    ylabel({'Proteine'; ' totali Q'; ' [mg/100g]'})
    legend(S,['Qfinale = ',Qstr,' mg/100g'],'Location','SouthEast')

```

Figura 3

```
clc,clear,close all
% dati
Pc=16;           % pressione idrostatica capillare[mmHg]
Cc=58;           % concentrazione proteica plasmatica[mg/ml]
sigma=0.62;
alfa=0.37;
Pp=20;           % [mmHg]
Pout=2;          % [mmHg]
Kf=0.02;         % [(ml/mmHg*min)/100g]
Rl=66;           % [(mmHg*min/ml)/100g]
PS=0.15;         % [(ml/min)/100g] VALORE APPROSSIMATO --> Pi_equilibrio=-1.583 mmHg
tmax=240;        % intervallo di tempo [min]
h=0.001;         % passo di integrazione [min]
t=tmax/h;        % n. di istanti di campionamento
c_iniziale=0.09; % [(ml/100g)/mmHg] complianza iniziale
c_finale=15*c_iniziale; % complianza finale
inizio=equilibrio(Rl,Kf,Pc,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa);
tqf_min=10; % [min] istante iniziale della perdita di fluido
tqf_max=15; % [min] istante finale della perdita di fluido
tc_finale=2.3*tqf_max; % istante in cui c raggiunge il suo valore massimo
% valori all'istante zero
qf=0;
qf_rect(1)=qf;
c=c_iniziale;
c_step(1)=c;
Ci(1)=inizio(1); % [mg/ml]
Pi(1)=inizio(2); % [mmHg]
fi1(1)=0;
fi2(1)=0;
fi3(1)=0;
V(1)=19.5; % [ml/100g] valore iniziale del volume interstiziale(ipotizzato)
V0=V(1)-c_iniziale*Pi(1); % volume a riposo
qf_max=V0/(tqf_max-tqf_min)*0.45; % (ml/min)/100g
for i=2:t
    if i>=tqf_min/h
        qf=qf_max;
        c=c_iniziale+(c_finale-c_iniziale)/(tc_finale-tqf_min)*(i*h-tqf_min);
    end
    if i>=tqf_max/h
        qf=0; end
    if i>tc_finale/h
        qf=0; c=c_finale; end
    c_step(i)=c;
    qf_rect(i)=qf;
    %calcolo di Pi e Ci col metodo di EULERO
    Pi(i)=Pi(i-1)+h*(fi1(i-1)-qf)/c;
    Ci(i)=Ci(i-1)+h*fi3(i-1);
    Jl(i)=(Pi(i)+Pp-Pout)/Rl; % [(ml/min)/100g]
    Jv(i)=Kf*(Pc-Pi(i)-alfa*sigma*(Cc-Ci(i))); % [(ml/min)/100g]
    Jsl(i)=Jl(i)*Ci(i);
    Jsv(i)=Jv(i)*(1-sigma)*Cc+PS*(Cc-Ci(i));
    fi1(i)=Jv(i)-Jl(i);
    fi2(i)=Jsv(i)-Jsl(i);
    V(i)=V0+c*Pi(i);
    fi3(i)=(fi2(i)-Ci(i)*(fi1(i)-qf))/V(i);
end
%% grafico
tg=[0:(t-1)]*h;
```

```

figure('Name','Variazione di P_i in seguito ad una ustione del 40% della
pelle')
subplot(3,2,1)
plot(tg,c_step,'k',[tc_finale tc_finale],[0 c_finale],'--k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'Compliance';' [(ml/mmHg)/100g]'})
subplot(3,2,3)
plot(tg,qf_rect,'k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'Portata di volume';' evaporato';'per ustione';' [(ml/min)/100g]'})
S=[' qf_m_a_x= ' num2str(qf_max) ' [(ml/min)/100g]'];
text(tqf_max,qf_max,S)
subplot(3,2,5)
plot(tg,Pi,'k',[0 tg(t)],[Pi(1) Pi(1)],'-.k',[tqf_min tqf_min],[-40 max(Pi)],'--
-k',[tqf_max tqf_max],[min(Pi) max(Pi)],'--k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'P_i';' [mmHg]'})
Ps=['P_i_r_e_g_i_m_e= ' num2str(Pi(1)) ' [mmHg]'];
legend('P_i(t)',Ps,'Location','SouthEast')
subplot(3,2,4)
V_regime=V0+c_finale*Pi(t);
Vstr=['V_r_e_g_i_m_e= ' num2str(V_regime) ' [ml/100g]'];
plot(tg,V,'k',[0 tg(t)],[V_regime V_regime],'-k',[tqf_min tqf_min],[0
V0],'--k',[tqf_max tqf_max],[8 V0],'--k',[tc_finale tc_finale],[min(V) V0],'--
k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'Volume';' interstiziale';' [ml/100g]'})
legend('V(t)',Vstr,'Location','SouthEast')
subplot(3,2,2)
plot(tg,Ci,'k',[0 tg(t)],[Ci(tmax/h) Ci(tmax/h)],'-.k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'C_i';' [mg/ml]'})
Cstr=['C_i_r_e_g_i_m_e= ' num2str(Ci(tmax/h)) ' [mg/ml]'];
legend('C_i(t)',Cstr,'Location','NorthEast')
subplot(3,2,6)
Q=Ci.*V;
Q_regime=V_regime*Ci(tmax/h);
Qstr=['Q_r_e_g_i_m_e= ' num2str(Q_regime) ' [mg/100g]'];
plot(tg,Q,'k',[0 tg(t)],[Q_regime Q_regime],'-k'), grid
xlabel('Tempo [minuti]')
ylabel({'Q';' [mg/100g]'})
legend('Q(t)',Qstr,'Location','SouthEast')

```

Figura 6

```

clc, clear, close all
%% Dati
sigma=0.6;
PS=0.118;    %[(ml/min)/100g]
Cc=75;      % [mg/ml] VALORE ASSEGNATO
Ci=[0.1*Cc 0.5*Cc 0.9*Cc]; % [mg/ml]
Jv=0:10;    %[(ml/min)/100g]
Jv(1)=0.01;
a=Jv*(1-sigma);
k=a/PS;
%EQUAZIONI TAYLOR-GRANGER
Jsv_TG1=(a*Cc)+((Cc-Ci(1))*PS);    %[(mg/min)/100g]
Jsv_TG2=(a*Cc)+((Cc-Ci(2))*PS);

```

```

Jsv_TG3=(a*Cc)+((Cc-Ci(3))*PS);
%EQUAZIONI Kedem-Katchalsky
Jsv_KK1=a*((Cc-Ci(1))/log(Cc/Ci(1)))+(Cc-Ci(1))*PS;
Jsv_KK2=a*((Cc-Ci(2))/log(Cc/Ci(2)))+(Cc-Ci(2))*PS;
Jsv_KK3=a*((Cc-Ci(3))/log(Cc/Ci(3)))+(Cc-Ci(3))*PS;
%EQUAZIONI DI MANNING
Jsv_M1=(a*0.5*(Cc+Ci(1)))+(Cc-Ci(1))*PS;
Jsv_M2=(a*0.5*(Cc+Ci(2)))+(Cc-Ci(2))*PS;
Jsv_M3=(a*0.5*(Cc+Ci(3)))+(Cc-Ci(3))*PS;
%EQUAZIONI DI Patlak-Hoffman
Jsv_PH1=(a.*((Cc*exp(k))-Ci(1))./(exp(k)-1);
Jsv_PH2=(a.*((Cc*exp(k))-Ci(2))./(exp(k)-1);
Jsv_PH3=(a.*((Cc*exp(k))-Ci(3))./(exp(k)-1);
Jsv_PH1(1)=(Cc-Ci(1))*PS; % valori per Jv=0
Jsv_PH2(1)=(Cc-Ci(2))*PS;
Jsv_PH3(1)=(Cc-Ci(3))*PS;
%ERRORE R1: CONFRONTO Kedem-Katchalsky/TAYLOR-GRANGER
R1_1=abs(Jsv_PH1-Jsv_KK1)./abs(Jsv_PH1-Jsv_TG1);
R1_2=abs(Jsv_PH2-Jsv_KK2)./abs(Jsv_PH2-Jsv_TG2);
R1_3=abs(Jsv_PH3-Jsv_KK3)./abs(Jsv_PH3-Jsv_TG3);
%ERRORE R2: CONFRONTO MANNING/TAYLOR-GRANGER
R2_1=abs(Jsv_PH1-Jsv_M1)./abs(Jsv_PH1-Jsv_TG1);
R2_2=abs(Jsv_PH2-Jsv_M2)./abs(Jsv_PH2-Jsv_TG2);
R2_3=abs(Jsv_PH3-Jsv_M3)./abs(Jsv_PH3-Jsv_TG3);
%GRAFICO
figure(6)
subplot(2,1,1)
plot(Jv,R1_1,'-ok',Jv,R1_2,'-^k',Jv,R1_3,'-sk'), grid
S={'C_i/C_c= 0.1';'C_i/C_c= 0.5';'C_i/C_c= 0.9'};
xlabel('Afflusso J_v [(ml/min)/100g]');
ylabel('Errore R1');
legend(S,'location','NorthWest');
subplot(2,1,2)
plot(Jv,R2_1,'-ok',Jv,R2_2,'-^k',Jv,R2_3,'-sk'), grid
xlabel('Afflusso J_v [(ml/min)/100g]');
ylabel('Errore R2');
legend(S,'location','NW');

```

Funzione per il calcolo dei valori di P_i e C_i all'equilibrio

```

function [Ci_Pi_modello] = equilibrio(Rl,Kf,Pc,Cc,sigma,PS,Pp,Pout,alfa)
%interstizio: Calcola pressione interstiziale e Concentrazione proteica
%interstiziale all'equilibrio dati i parametri
%coefficienti
b1=((Rl*Kf*(Pc-(alfa*sigma*Cc)))-Pp+Pout)/(1+(Rl*Kf));
b2=(Rl*Kf*alfa*sigma)/((Rl*Kf)+1);
a1=(Kf*alfa*sigma*(1-sigma)*(Cc^2)-(Kf*(1-sigma)*Cc*Pc)-(Cc*PS);
a2=Kf*(1-sigma)*Cc;
a3=(Kf*alfa*sigma*(1-sigma)*Cc)-PS-((Pp-Pout)/Rl);
a4=-1/Rl;
% calcolo concentrazione Ci
A=a4*b2;
B=a3+(a4*b1)-(b2*a2);
C=-(b1*a2)-a1;
delta=(B^2)-(4*A*C);
Ci_modello=(-B-sqrt(delta))/(2*A); % positiva, accettabile
% calcolo Pi
Pi_modello=b1+(b2*Ci_modello);
Ci_Pi_modello=[Ci_modello Pi_modello];
end

```


Riferimenti bibliografici

1. **R. M. Dongaonkar, G. A. Laine, R. H. Stewart, and C. M. Quick.** Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297: R6-RI6, 2009.HI094, 1986.
2. Dispense di Bioingegneria del Sistema cardiocircolatorio. A.A. 2014/2015. Alma Mater Studiorum Università di Bologna.
3. **Lund T, Wiig H, Reed RK.** Acute post burn edema: role of strongly negative interstitial fluid pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 255: HI069-HI074,1988.