

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“EMODINAMICA E ALLOMETRIA”

Relatore: Prof. Francesca Maria Susin

Laureanda: Diletta De Franceschi

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 21/11/2023

Indice

SOMMARIO	
1. INTRODUZIONE	1
2. MODELLO DI WEST, BROWN E ENQUIST	4
1.1 Obiettivi e principi fondanti	4
1.2 Descrizione generale e definizione dei parametri	4
1.3 Ramificazione a riempimento spaziale	9
1.4 Frattale auto-simile	11
1.5 Derivazione dell'esponente $3/4$	12
1.6 Frattale auto-simile	15
1.6.1 Flusso non pulsatile	15
1.6.1 Flusso pulsatile	18
1.7 Conclusioni	23
3. CENNI DEL MODELLO DI BANAVAR, MARITAN E RINALDO	25
4. CONCLUSIONI	29
BIBLIOGRAFIA	31

Sommario

L'elaborato ha l'intento di illustrare al lettore due modelli matematici-ingegneristici sviluppati in letteratura al fine di giustificare una delle più importanti leggi di scala allometriche: quella che lega il tasso metabolico degli organismi alla massa corporea.

In questo senso è costituito da una parte introduttiva che fornisce una panoramica generale sull'allometria e le leggi di scala, per poi riportare la legge citata pocanzi detta anche Legge di Kleiber ricavata dallo stesso da dati empirici.

Il corpo del lavoro è costituito dalla descrizione di due teorie che, con approcci molto diversi, hanno l'obiettivo comune di giustificare l'esponente $3/4$ che compare nella legge di scala suddetta.

La prima, proposta da West, Brown ed Enquist ('97, '99), viene presa in analisi nel dettaglio.

Della seconda, proposta da Banavar, Maritan e Rinaldo ('99, '02), vengono riportati solo dei cenni con l'intento più che altro di evidenziare come assunzioni e metodi molto differenti dalla prima teoria portino agli stessi risultati.

Vengono in conclusione proposte delle considerazioni personali sul lavoro svolto.

1. Introduzione

Con allometria, dal greco *allos*, “altro” e *metros*, “misura”, si intende lo studio di strutture e processi biologici in relazione alle dimensioni degli esseri viventi.

Il termine, coniato da Julian Huxley e Georges Tessier nel 1936, faceva inizialmente riferimento esclusivamente all'accrescimento relativo di una parte dell'organismo rispetto a quello dell'organismo per intero. Si parla così di crescita allometrica come assenza di isometria, ossia di proporzionalità diretta tra la crescita dell'organo o parte del corpo e il corpo intero.

L'allometria si è poi sviluppata su diversi livelli: *allometria ontogenica* che corrisponde sostanzialmente a quella descritta da Huxley, *allometria statica* che attiene a differenze tra individui di una stessa popolazione, a differenti gradi di sviluppo ontogenetico e *allometria evolutiva* o *interspecifica* relativa a confronti tra individui di specie diverse.

Le relazioni dell'allometria vengono per la maggior parte espresse con leggi di potenza del tipo:

$$Y = Y_0 M^b$$

dove Y è il parametro biologico in analisi, M è la massa corporea, Y_0 e b sono delle costanti numeriche specifiche della legge.

Y_0 è anche detto fattore di conversione ed è caratteristico al tipo di organismo. Non è particolarmente significativo in termini allometrici.

Ciò che invece è al centro di tutta la trattazione seguente è l'esponente b, che assumendo valori differenti impone proporzionalità diverse tra la prima e la seconda grandezza.

Il fatto che il valore di b si estenda coerentemente per un gruppo di organismi o per diversi gruppi di organismi risulta biologicamente interessante, in quanto è potenzialmente indice dell'esistenza di verità generali di alcuni processi.

Una delle applicazioni più interessanti dal punto di vista biologico, che è poi il nocciolo dei prossimi capitoli, è la relazione tra tasso metabolico basale e massa corporea di diversi organismi.

La relazione tasso metabolico-massa corporea fu inizialmente presa in analisi con un approccio prettamente geometrico. Si pensava che il metabolismo basale di animali di diverse dimensioni scalasse con la superficie corporea dell'individuo, dunque con esponente b pari a $2/3$. Tale considerazione sostenuta dal fatto che il tasso metabolico in questo contesto era inteso come funzione della dissipazione di calore, e quindi proporzionale all'area della superficie del corpo attraverso cui questa avviene.

Tale relazione espressa da:

$$B \propto M^{\frac{2}{3}}$$

è detta *surface law* ed è stata formulata in modo abbastanza chiaro già a metà del '800 (Robiquet, Tillate, 1839).

Negli anni '30 del Novecento il biologo svizzero Max Kleiber in seguito all'osservazione e lo studio di dati raccolti, rifiuta la surface-power law e propone una nuova relazione tasso metabolico-massa corporea con esponente pari a $3/4$. Si riporta in Figura 1 il grafico in scala logaritmica ottenuto.

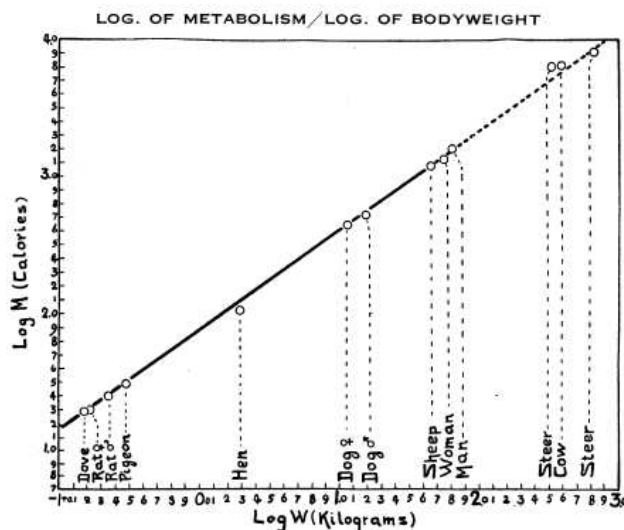


Figura 1: grafico in scala logaritmica rappresentativo della relazione tasso metabolico-massa corporea ottenuto da Kleiber dall'osservazione di una raccolta di dati

Questa diviene presto una fra le più note relazioni di scala in biologia e viene definita come “legge di Kleiber”, anche detta *three-quarter-power-law*:

$$B \propto M^{\frac{3}{4}}.$$

La formula è stata verificata con molteplici osservazioni empiriche.

Inoltre, ha trovato anche diverse applicazioni pratiche, dal calcolo della dose corretta di farmaci alla spiegazione della crescita di masse tumorali. In questo senso l’allometria rappresenta uno strumento per la scienza.

Tuttavia, la formula di Kleiber non è ancora stata provata da un punto di vista teorico.

In letteratura sono state proposte diverse teorie, le quali sono state molto discusse, contestate e comunque non condivise nella comunità scientifica. Tra queste ne verranno discusse due nei capitoli successivi.

1. Il modello di West, Brown ed Enquist

1.1. Obiettivi e principi fondanti

Il modello proposto da Brown, West ed Enquist ('97, '99) in diversi lavori successivi¹ si basa sull'idea generale che in termini di metabolismo, e di come questo possa scalare con la massa di un individuo, non può essere trascurato il contributo dato dal sistema di trasporto. E' infatti grazie alla rete circolatoria che tutte le cellule vengono rifornite delle molecole vitali (siano questi nutrienti o l'ossigeno). Tale sistema si assume sia lineare, ramificato e gerarchico.

La costruzione di tutto il modello si basa su tre principi contenenti in modo implicito costanti fisiche e geometriche che porteranno alla giustificazione della legge di scala $3/4$. Questi sono:

1. Affinché la rete possa rifornire l'intero volume è necessario rappresentarla come un modello di ramificazione gerarchica a riempimento spaziale (si veda in seguito il significato);
2. Le unità terminali della rete sono di dimensioni invarianti, ossia indipendenti dalla massa corporea;
3. Per motivi evolutivi le prestazioni della rete sono massimizzate; il che implica che l'energia necessaria per la distribuzione delle risorse sia minima.

2.2 Descrizione generale e definizione dei parametri

Vengono anzitutto fatte delle assunzioni al fine di semplificare il problema. In particolare i vasi vengono modellati come tubi a simmetria cilindrica e le turbolenze e gli effetti non lineari alle giunzioni vengono trascurati nella trattazione.

Come si osserva in Figura 2 il sistema circolatorio viene rappresentato come una rete composta da N livelli di diramazioni arrangiati in modo gerarchico a partire dall'aorta (livello 0) fino ad arrivare ai capillari (livello N).

¹ West G. B., Brown J. H., Enquist B. J., 1997, A general model for the origin of allometric scaling laws in biology, *Science*, vol. 276

West G. B., 1999, The origin of universal scaling laws in biology,

West G. B., Brown J. H., 2005, The origin of universal scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization, *The journal of experimental biology*

Si specifica di porre attenzione, nel seguito dell'elaborato, al fatto che con N viene indicato sia il numero di rami per ciascun livello sia il pedice per indicare il livello capillare.

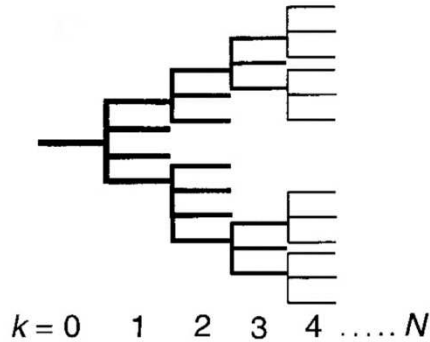


Figura 2: rappresentazione topologica del sistema circolatorio.

Al generico livello k -esimo un singolo ramo viene descritto, come da Figura 3, dai seguenti parametri chiave: la lunghezza l_k , il raggio del tubo r_k , la caduta di pressione tra monte e valle dello stesso Δp_k e la portata definita come:

$$\dot{Q}_k = A_k \cdot \bar{u}_k = \pi r_k^2 \cdot \bar{u}_k \tag{2.1}$$

dove

A_k : area della sezione trasversale del tubo

\bar{u}_k : velocità media rispetto alla sezione trasversale.

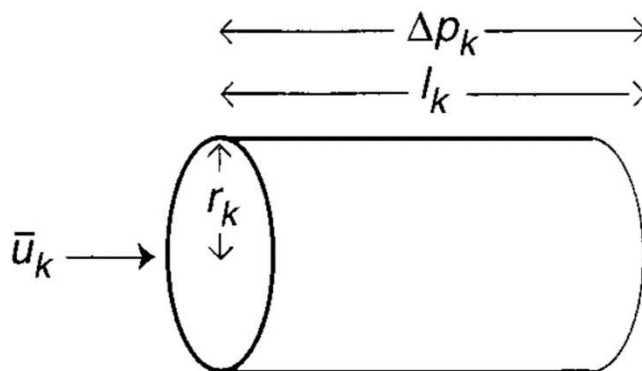


Figura 3: parametri caratteristici di un vaso appartenente al k -esimo livello.

Viene applicato quindi in modo ragionevole il principio fisico di conservazione della massa, che nelle condizioni assunte, permette di concludere che la portata totale (data dalla somma delle portate dei singoli vasi) ad ogni livello si mantiene costante:

$$\dot{Q}_0 = N_k \cdot \dot{Q}_k = N_k \cdot \pi r_k^2 \cdot \bar{u}_k = N_N \cdot \pi r_N^2 \bar{u}_N \quad (2.2)$$

dove

N_k : numero di diramazioni al livello k

\dot{Q}_k : portata di un singolo tubo al livello k-esimo

N_N : numero di capillari

$\pi r_N^2 \bar{u}_N$: portata di un singolo capillare.

Si torni ora alla relazione allometrica di partenza: $B \propto M^\alpha$.

Prendendo in considerazione il fatto che ossigeno e nutrienti coinvolti nel metabolismo di un organismo vengono trasportati dal sangue, si può pensare che:

$$\dot{Q}_0 \propto B \rightarrow \dot{Q}_0 \propto M^\alpha$$

dove si ricorda che da (2.2) $\dot{Q}_0 = N_N \cdot \pi r_N^2 \bar{u}_N$.

Viene introdotto il secondo principio secondo cui le grandezze caratteristiche dei capillari sono indipendenti dalla massa corporea dell'individuo. Da questo deriva che il numero di capillari N_N scala con la massa nel seguente modo:

$$N_N \propto M^\alpha \quad (2.3)$$

Al fine di descrivere in modo completo la rete, vengono definiti tre fattori di scala:

$\beta_k \equiv \frac{r_{k+1}}{r_k}$, rappresenta come varia la dimensione del raggio del singolo tubo al livello k rispetto al livello successivo;

$\gamma_k \equiv \frac{l_{k+1}}{l_k}$, rappresenta come varia la dimensione della lunghezza del singolo tubo al livello k rispetto al livello successivo;

$n_k \equiv \frac{N_{k+1}}{N_k}$, rappresenta come varia il numero di diramazioni in cui si divide un singolo tubo al livello k rispetto al livello successivo.

Si noti che nell'ipotesi in cui β_k , γ_k e n_k risultassero indipendenti da k , la rete sarebbe riconducibile a un frattale autosimile.

Il termine “frattale” è stato introdotto da Mandelbrot nel 1982 per definire una nuova geometria che si distacca da quella Euclidea, ritenuta troppo semplice per poter descrivere la complessità della natura. Mandelbrot sosteneva infatti che dentro a tale complessità vi fosse una regolarità del tutto nuova: l'ordine dell'auto-somiglianza, dell'omotetia.

Il concetto di frattalità è reso chiaro, ad alto livello, con l'esempio della linea costiera riportato nella pubblicazione del 1967 dell'articolo “How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension”, dello stesso. In questo articolo Mandelbrot sosteneva come ogni linea costiera possiede un perimetro che tende all'infinito, pur essendo l'area sottesa certamente finita. Le linee costiere sono dotate di auto-somiglianza: il grado di irregolarità della costa, cambiando scala (cioè prendendo riproduzioni della costa sempre più dettagliate) rimane essenzialmente invariato.

Nei prossimi due capitoli si cerca dunque di dimostrare tale indipendenza, utilizzando il primo principio fondante del modello.

2.3 Ramificazione a riempimento spaziale e conservazione del volume

Prima di procedere nella comprensione di quanto proposto nella teoria di W., B. ed E. ('97, '99), risulta di grande utilità capire il significato di “modello di ramificazione gerarchica a riempimento spaziale”, in inglese *space-filling network* o *space-filling tree*.

Uno *space-filling network* è definito da un processo incrementale (ne viene riportato un esempio in Figura 4) per il quale ogni punto di uno spazio continuo è connesso, da un percorso continuo e finito, a qualsiasi altro punto dello spazio. Rappresenta un concetto analogo alle *space-filling curve* introdotte nel diciannovesimo secolo da Peano.

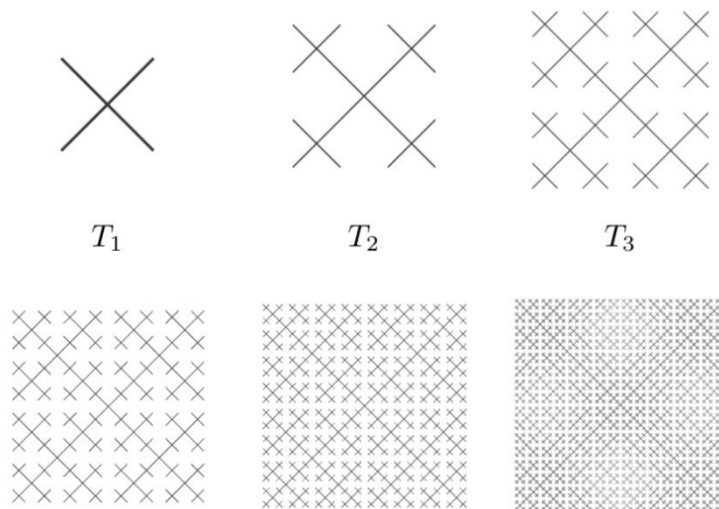


Figura 4: esempio di *space-filling tree*

Nel lavoro viene introdotta un'ulteriore grandezza: il volume di servizio v_N , rappresentante il gruppo di cellule servito da un singolo capillare. In questo senso, la rete deve diramarsi in modo tale da raggiungere ciascun volume di servizio.

Il volume totale servito è dato dunque da:

$$V = N_N \cdot v_N \tag{2.4}$$

Essendo la rete assunta come *space-filling network* e quindi costituita da un numero elevato di diramazioni (N), allora l'intero volume dell'organismo può essere pensato come interamente occupato dalla rete. Ne consegue che il volume servito V può costituire in modo equivalente il volume riempito dalla rete e quindi essere dato da:

$$V = \sum_k v_k$$

dove v_k rappresenta la somma dei volumi dei singoli vasi al k-esimo livello.

Per il generico vaso vale in generale che la dimensione del raggio sia molto minore della sua lunghezza, e che quindi il volume v_k sia proporzionale al cubo della lunghezza dei vasi al livello k:

$$v_k \propto l_k^3.$$

(2. 5)

Viene applicato il principio di conservazione del volume totale occupato dai vasi (ma anche servito per quanto detto pocanzi) tra una generazione e l'altra. Questo implica che l'espressione (2. 4) può essere scritta in modo equivalente come:

$$V = N_k \cdot v_k \propto N_k \cdot l_k^3$$

(2. 6)

Il principio di conservazione del volume viene ritenuto valido per tutta la rete, tuttavia è meno realistico per piccoli valori di k (aorta e grandi arterie).

Da ciò, ne consegue:

$$\gamma_k^3 \equiv \left(\frac{l_{k+1}}{l_k}\right)^3 \approx \frac{N_k}{N_{k+1}} = \frac{1}{n}$$

Quindi che

$$\gamma_k \approx n^{-1/3} \equiv \gamma$$

(2. 7)

in modo indipendentemente da k.

2.4 Conservazione dell'area trasversale

Nel paragrafo precedente si è visto come, introducendo il principio di conservazione dei volumi, è possibile dedurre l'indipendenza del fattore di scala γ da k . Tuttavia per poter definire la rete un frattale, devono risultare indipendenti anche gli altri due fattori di scala.

Allo scopo viene introdotto il principio di conservazione dell'area trasversale, o *area-preserving*, tra generazioni successive dal momento che detto principio è valido per molti sistemi, tra i quali il sistema vascolare delle piante.

Questo afferma che l'area data dalla somma delle sezioni trasversali dei rami figli di un generico vaso è uguale a quella del ramo stesso e si traduce in:

$$\pi r_k^2 = n \cdot \pi r_{k+1}^2 \tag{2.8}$$

Se il principio fosse effettivamente valido, allora si avrebbe che:

$$\beta_k \equiv \frac{r_{k+1}}{r_k} = n^{-1/2} \equiv \beta \tag{2.9}$$

indipendentemente da k .

Provare il principio di conservazione dell'area trasversale in modo rigoroso e analitico risulta essere molto difficile. Pertanto gli autori decidono di assumere l'indipendenza dei fattori di scala da k come vera e osservare la ricaduta di questo sul sistema circolatorio, valutando a posteriori la ragionevolezza dei risultati che si ottengono.

2.5 Derivazione dell'esponente $3/4$

Per poter mettere in relazione la variazione delle dimensioni dei vasi e la massa corporea dell'organismo viene utilizzata una nuova grandezza: il volume totale del fluido nella rete (V_b) che è considerato proporzionale alla massa corporea, $V_b \propto M$.

Tale grandezza è definita come:

$$V_b = \sum_{k=0}^N N_k \cdot V_k = \sum_{k=0}^N n^k \cdot \pi r_k^4 l_k$$

(2. 10)

dove con V_k viene indicato il volume di un singolo vaso al livello k.

Svolgendo l'espressione precedente si arriva a:

$$V_b = \frac{(n\gamma\beta^2)^{-(N+1)} - 1}{(n\gamma\beta^2)^{-1} - 1} \cdot n^N \cdot V_n$$

(2. 11)

dove V_n è il volume di un singolo capillare.

Se si considera che $n\gamma\beta^2 < 1$ e $N \gg 1$, da cui $(n\gamma\beta^2)^{-(N+1)} \gg 1$, tale formula può essere semplificata, ottenendo la seguente:

$$V_b \approx \frac{(n\gamma\beta^2)^{-N}}{1 - n\gamma\beta^2} \cdot V_n.$$

(2. 12)

Applicando il secondo principio fondante, il fatto che il volume totale di sangue sia proporzionale alla massa corporea si traduce in:

$$(n\gamma\beta^2)^{-N} \propto M.$$

(2. 13)

Ricordiamo da (2. 3) che il numero di capillari scala come M^α .

Inoltre, considerando n_k indipendente da k coerentemente a quanto detto sopra, il numero di rami aumenta geometricamente dal livello 0 al livello N come:

$$N_k = n^k \tag{2.14}$$

e nello specifico $N_N = n^N$.

Integrando tra loro le espressioni (2.13), (2.3) e (2.14) si ottiene:

$$n^N \propto (n\gamma\beta^2)^{-N\alpha}; \tag{2.15}$$

da cui, con qualche breve passaggio matematico, si ricava l'espressione dell'esponente:

$$\alpha = -\frac{\ln n}{\ln(\gamma\beta^2)} \tag{2.16}$$

Ora, ritornando alle ipotesi di lavoro prese in considerazione, cioè quelle di una struttura frattale in cui la rete risulta *space-filling* (2.7) e l'area delle sezioni trasversali viene conservata (2.9), il valore dell'esponente corrisponde a quanto enunciato dalla legge di Klaiber:

$$\alpha = \frac{3}{4}. \tag{2.17}$$

Da qui seguono in modo semplice altre leggi di scala, come ad esempio quelle relative alle dimensioni dell'aorta:

$$r_0 \propto M^{3/8}$$

$$l_0 \propto M^{1/4}.$$

Sono, però, da rendere noti due gravi problemi di consistenza con i dati biologici.

Il primo è relativo al rapporto tra raggio dell'aorta e raggio capillare; nell'uomo, in cui il numero di capillari è dell'ordine di 10^{10} , viene osservato anatomicamente un valore intorno a 10^4 in contrasto con quanto emerge dal lavoro (10^5).

Il secondo è dato dal fatto che, se al principio fisico dato dall'equazione di continuità (2.2) viene applicata l'assunzione di *area-preserving*, secondo cui:

$$A_0 = N_k \cdot A_k = N_N \cdot A_N,$$

si deriva che la velocità del sangue lungo tutta la rete viene mantenuta costante. Tale risultato è palesemente errato in quanto per permettere la diffusione dei metaboliti a livello cellulare, il sangue, che partendo dal cuore ha una velocità di circa 100 cm/s, rallenta fino a circa 1 cm/s in corrispondenza dei capillari.

Con questo viene dimostrato che l'ipotesi di *area-preserving*, e quindi di struttura frattale, assunta al termine della sezione precedente, non conduce a risultati coerenti con la realtà. Queste inconsistenze vengono risolte prendendo in considerazione successivamente la dinamica del sistema e il terzo principio fondante della teoria.

2.6 Introduzione del principio di minimizzazione dell'energia

Viene introdotto in questa sezione il terzo principio fondante della teoria secondo cui, per motivi evolutivi, le dissipazioni di energia lungo la rete sarebbero ridotte al minimo, in modo che le prestazioni siano massimizzate.

Per far questo W., B. e E. prendono prima in considerazione il caso più semplice di flusso non pulsatile in condotti rigidi facendo riferimento al moto di Poiseuille. In un secondo momento viene introdotto il moto pulsatile in condotti elastici, in grado di descrivere in modo più realistico il comportamento fisiologico della rete circolatoria, soprattutto per i grandi vasi.

2.6.1 Flusso non pulsatile

Viene preso come modello il moto di Poiseuille nelle ipotesi semplificative che:

- Il sangue viene considerato un fluido newtoniano incomprimibile;
- I vasi vengono considerati dei condotti rettilinei rigidi e quindi di diametro costante nel tempo;
- Il moto del sangue è stazionario e laminare.

La resistenza di un singolo vaso è dunque data dalla formula seguente:

$$R_k = \frac{8\mu l_k}{\pi r_k^4}$$

(2. 18)

dove μ rappresenta la viscosità dinamica del sangue.

Trascurando, in condizioni fisiologiche, gli effetti di turbolenza e non linearità alle giunzioni e considerando l'intera rete come una serie di vasi in parallelo (Figura 2), la resistenza totale della rete si ottiene come:

$$Z = \sum_{k=0}^N \frac{R_k}{N_k} = \sum_{k=0}^N \frac{8\mu l_k}{\pi r_k^4 n^k} = \frac{[1 - (n\beta^4/\gamma)^{N+1}]R_N}{(1 - n\beta^4/\gamma)n^N}$$

(2. 19)

In modo analogo a quanto fatto nel caso di V_b , tenendo presente che $n\beta^4/\gamma < 1$ e $N \gg 1$, e che quindi $(n\beta^4/\gamma)^{N+1} \ll 1$, la formula (2. 19)(2. 20) si può semplificare con:

$$Z \approx \frac{R_N}{(1 - n\beta^4/\gamma)N_N} \quad (2. 20)$$

Da qui è facile intuire come la resistenza totale del sistema diminuisce all'aumentare della massa corporea dell'organismo, infatti:

$$Z \propto N_N^{-1} \propto M^{-\alpha}. \quad (2. 21)$$

Seguono quindi altre due importanti leggi di scala secondo cui la caduta di pressione (Δp) e la velocità del sangue in aorta sono due grandezze indipendenti da M, in accordo con i dati empirici.

Permane il problema che l'assunzione della rete come *area-preserving*, implica che la velocità del sangue rimanga costante lungo la rete.

Prima di esporre l'applicazione matematica del principio di minimizzazione, si sottolinea che nel lavoro preso in analisi viene fatto riferimento a una quantità chiamata *cardiac output* W che risulta, contrariamente alla denominazione, la potenza della pompa cardiaca. Pertanto da qui in avanti la grandezza W verrà chiamata e trattata come potenza cardiaca, e definita come:

$$W = Q_0 \cdot \Delta p = Q_0^2 \cdot Z \quad (2. 22)$$

Per sostenere un dato tasso metabolico di un organismo con massa fissata M e con un dato volume di sangue V_b , la potenza cardiaca (W) deve essere ridotta al minimo, nel rispetto della geometria *space-filling*.

Per imporre tale vincolo, utilizziamo il metodo matematico dei moltiplicatori di Lagrange alla funzione W a più variabili (r_k, l_k, n_k, M) che ci permette di studiare il suo minimo vincolato a determinate condizioni espresse attraverso delle equazioni, che nel caso in questione sono date dall'imposizione di M, V e V_b .

Viene dunque definita la funzione Lagrangiana F rispetto a W:

$$F(r_k, l_k, n) = W(r_k, l_k, n_k, M) + \lambda V_b(r_k, l_k, n_k, M) + \sum_{k=0}^N \lambda_k N_k l_k^3 + \lambda_M M$$

Notare che per come viene definita la potenza W in (2. 22), minimizzare questa corrisponde a minimizzare la resistenza totale Z , dunque si può applicare la Lagrangiana a Z :

$$F(r_k, l_k, n) = \frac{R_N}{(1 - n \beta^4 / \gamma) N_N} + \lambda \frac{(\gamma \beta^2)^{-N}}{1 - n \beta^2} \cdot V_N + \sum_{k=0}^N \lambda_k N_k l_k^3 + \lambda_M M \quad (2. 23)$$

Dove:

λ , λ_k e λ_M sono i moltiplicatori di Lagrange;

il primo termine corrisponde all'approssimazione di Z (2. 20), il secondo rappresenta il volume di sangue, il terzo il volume dell'organismo e infine la massa.

Fissata M e imponendo $n_k = n$, risolvendo il sistema associato costituito dal gradiente di F e dalle equazioni di vincolo, si ottiene:

$$\beta_k = n^{-1/3}.$$

Notiamo che questo risultato non corrisponde a quello ottenuto in precedenza nell'assunzione di *area-preserving*; viceversa implica un comportamento *area-increasing* del sistema.

Il valore ottenuto per β_k porta a due risultati positivi: risolve il problema del rallentamento del sangue in corrispondenza dei capillari e conduce a un valore biologicamente ragionevole del rapporto tra la velocità in aorta e quella capillare:

$$\frac{\bar{u}_N}{\bar{u}_0} \approx 10^{-3}$$

Tuttavia inserendo il risultato ottenuto in (2. 16), il valore dell'esponente α si discosta da $\frac{3}{4}$.

Flusso pulsatile

Si prende in considerazione il flusso pulsatile con una trattazione ad alto livello dovuta alla complessità dell'argomento.

In questo modello:

- I vasi sono deformabili: si espandono e contraggono quando l'onda di pressione si propaga lungo di essi;
- La pressione ha un comportamento oscillatorio con pulsazione ω ;
- Nella sua propagazione l'onda di pressione viene smorzata. Questo dovuto al fatto che l'energia dell'onda viene trasferita alla condotta deformabile.

Dunque la pressione è descritta da:

$$p = p_0 \cdot e^{i(\omega t - 2\pi z/\lambda)}$$

Dove:

p_0 : ampiezza media sul raggio;

t: tempo;

z: distanza lungo il tubo;

λ : lunghezza d'onda;

$c = 2\pi\omega\lambda$: velocità dell'onda.

Per la descrizione del modello di flusso pulsatile in condotta deformabile viene utilizzato un set di equazioni date da l'equazione di Navier-Stokes del fluido, l'equazione di Navier che governa il movimento elastico dei tubi e dalle condizioni al contorno rappresentate dalla continuità della velocità e dalla continuità della forza nell'interfaccia della parete del tubo.

Utilizzando le seguenti approssimazioni:

- il sangue viene considerato un fluido incomprimibile;
- la parete del vaso presenta dimensioni molto ridotte se comparate a quelle del raggio del vaso in equilibrio statico;

il problema può essere risolto in modo analitico e porta ai seguenti risultati, di cui il secondo rappresenta l'impedenza dei vasi:

$$\left(\frac{c}{c_0}\right)^2 \sim -\frac{J_2(i^{3/2}\alpha)}{J_0(i^{3/2}\alpha)} \quad (2.24)$$

$$Z \sim \frac{c_0^2 \rho}{\pi r^2 c} \quad (2.25)$$

Nelle due formule precedenti:

J_n : funzioni di Bessel di ordine n ;

α : numero di Womersley;

c_0 : celerità di Korteweg-Moens.

Senza entrare nel dettaglio delle formule, concentreremo l'attenzione sul significato fisico di α e c_0 e in un secondo momento valuteremo come variano le espressioni al variare del numero di Womersley.

Il numero di Womersley è stato definito dallo stesso nel contesto di flusso pulsatile in condotta rigida come:

$$\alpha \equiv \sqrt{\frac{\rho}{\mu}} \cdot r$$

Dove:

ρ : densità del sangue;

v : pulsazione dell'onda pressoria;

μ : viscosità dinamica del fluido;

r : raggio del vaso.

Fisicamente rappresenta il rapporto tra le forze di inerzia temporale e le forze viscoso; pertanto un valore elevato di α implica che il moto è dominato prevalentemente dalle prime, viceversa per valori piccoli di α .

Notare che tale grandezza presenta una forte dipendenza dalla dimensione del raggio del vaso r .

La celerità di Korteweg-Moens è invece definita come:

$$c_0 \equiv \sqrt{\frac{Eh}{2\rho r}}$$

Dove:

E: modulo elastico della parete del vaso;

h: spessore del vaso.

c_0 ha il significato di celerità (ossia velocità relativa) della perturbazione, in quanto sovrapponendosi alla velocità propria del fluido da luogo alla velocità assoluta della perturbazione c .

Come già riportato il carattere dell'onda dipende in modo determinante dal valore di α e in particolare dal fatto che sia maggiore o minore di 1. Il numero di Womersley infatti fa variare il comportamento delle funzioni di Bessel: per piccoli α le funzioni di Bessel sono rappresentate da un'espansione in serie di potenza, mentre per grandi α da un'espansione con comportamento oscillatorio.

Vediamo quindi l'applicazione di quanto detto sopra al flusso di sangue nei vasi progressivamente più piccoli caratterizzanti il sistema circolatorio.

Nel caso di *vasi di grandi dimensioni* come possono essere l'aorta ($\alpha \sim 15$) e le arterie ($\alpha \sim 5$), il numero di Womersley assume valori maggiori di 1.

Questo richiama l'utilizzo di una determinata funzione di Bessel nella formula (2. 24) che porta a:

$$c \sim c_0.$$

(2. 26)

È una quantità puramente reale, quindi l'onda non viene né attenuata né dispersa.

Coerentemente, il fatto che α sia maggiore di 1 implica che gli effetti delle forze viscosse sono molto minori rispetto a quelli delle forze di inerzia temporale.

Da (2. 25) deriva quindi che l'impedenza della rete è data da:

$$Z \sim \frac{\rho c_0}{\pi r^2}$$

(2. 27)

Applicando il metodo dei moltiplicatori di Lagrange e introducendo (2. 27) in (2. 23) si ottiene $\beta_k = n^{-1/2}$, che rappresenta un comportamento *area-preserving* della rete.

Lo stesso risultato lo si ottiene se si considera che in una rete arbitraria non vincolata viene spesa energia per ovviare le possibili riflessioni in corrispondenza delle giunzioni dei rami; questo richiederebbe un aumento della potenza cardiaca. La minimizzazione dell'energia la si ottiene quindi eliminando tali riflessioni delle onde, con il metodo dell'adattamento di impedenza, il quale prevede che i due mezzi successivi debbano presentare un'impedenza molto simile affinché non vi siano dissipazioni di energia.

Da qui:

$$Z_k = Z_{k+1}$$

E quindi:

$$\pi r_k^2 = \pi r_{k+1}^2.$$

Guardando questo fatto con un'altra prospettiva il fatto di ottenere lo stesso risultato risolvendo analiticamente ci assicura che non ci siano dispersioni di energia a livello delle giunzioni.

I risultati ottenuti per vasi di grande calibro sono sostenuti dal valore biologicamente ragionevole di $c \sim 580 \text{ cm/s}$.

Nel caso di *piccoli vasi* come ad esempio possono essere arteriole ($\alpha \sim 0.04$) e capillari ($\alpha \sim 0.005$) dalla formula la velocità di propagazione dell'onda risulta essere:

$$c \sim \frac{1}{4} i^{1/2} \alpha c_0$$

(2. 28)

Ha una parte immaginaria significativa, il che porta l'onda pressoria ad essere fortemente smorzata. Questo ancora una volta corrisponde al significato fisico del valore molto minore di 1 assunto dal numero di Womersley: le forze di inerzia temporali giocano un ruolo quasi trascurabile rispetto a quelle viscosive, avvicinandosi sempre più a un comportamento stazionario descritto da Poiseuille.

L'espressione (2. 28) tende a zero in accordo con i dati osservabili.

In questa casistica ha senso assumere il flusso non-pulsatile come è stato trattato nella sezione precedente, considerare l'impedenza del sistema come (2. 22) e pertanto giungere come sopra al risultato $\beta_k = n^{-1/3}$ corrispondente a un comportamento *area-increasing* della rete.

2.7 Conclusioni

Per quanto visto sopra si può affermare che il fattore di scala β_k non è indipendente dal valore di k , ma varia da $n^{-1/2}$ a $n^{-1/3}$ all'aumentare del livello preso in considerazione e quindi al diminuire delle dimensioni del raggio, con un comportamento rappresentato in *Figura 5*.

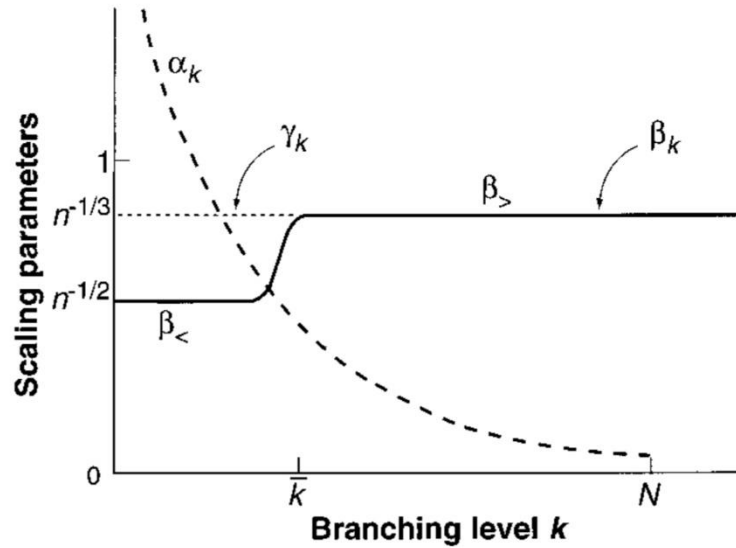


Figura 5: grafico rappresentativo dell'andamento dei fattori di scala e del numero di Womersley rispetto al livello di ramificazione k .

Inoltre viene riportato che il passaggio da un comportamento all'altro, indicato con \bar{k} in figura, avviene nella regione dove l'onda di pressione e l'impedenza di Poiseuille sono comparabili in dimensione.

Il numero di generazioni dove il moto di Poiseuille domina dato da:

$$\bar{N} = N - \bar{k}$$

dovrebbe essere quindi indipendente dalle dimensioni corporee e con un valore approssimato di 15.

D'altra parte:

$$\bar{k} \propto N.$$

La dominanza del flusso pulsatile, e di conseguenza di un comportamento *area-preserving*, nell'intero sistema è cruciale al fine di riscontrare complessivamente un valore di $\frac{3}{4}$ all'esponente per il tasso metabolico B.

Rigorosamente la teoria predice che l'esponente per B sia esattamente $\frac{3}{4}$ solo nel caso in cui il flusso pulsatile è completamente dominante.

Infatti al diminuire delle dimensioni corporee, i vasi di piccolo calibro costituiscono la maggior parte della rete circolatoria di un organismo. La viscosità, e la conseguente perdita di energia, gioca un ruolo sempre più crescente nel sistema di trasporto totale e anche le arterie maggiori diventano troppo piccole per sostenere la propagazione dell'onda pressoria.

Dunque, mammiferi di piccole dimensioni presentano sistemi di trasporto meno efficienti: dissipano più energia, quindi per garantire un giusto apporto metabolico deve essere richiesto un tasso metabolico maggiore.

In altre parole, si chiami il numero di cellule totali C che è in dipendenza lineare con la massa corporea M e si definisca il tasso metabolico cellulare $B_c = \frac{B}{C}$; allora sia quest'ultimo sia il tasso metabolico massa-specifico $\frac{B}{M}$ diminuiscono come $M^{-1/4}$. In questo senso animali più grandi sono più efficienti di quelli piccoli in quanto richiedono meno energia per unità di massa.

2. Cenni al modello di Banavar, Maritan e Rinaldo

Si riportano dei cenni riguardo la teoria proposta da Banavar, Maritan e Rinaldo ('99, '02), senza entrare nel dettaglio della trattazione, per rendere noto un altro possibile approccio alla giustificazione dell'esponente $\frac{3}{4}$ della legge di Kleiber.

I loro lavori² si basano su considerazioni più generali; infatti gli autori sostengono il fatto che l'esponente $\frac{3}{4}$ della legge di scala del tasso metabolico emerga da semplici proprietà geometriche delle reti di trasporto, vincolate alla funzione che queste hanno negli organismi biologici.

La loro teoria si basa quindi su due concetti principali:

- Le proprietà scalari delle reti di trasporto efficienti;
- Equilibrio domanda-offerta metabolica in un organismo.

Proprietà scalari di reti di trasporto efficienti

Viene anzitutto proposto un teorema valido in modo generale per i sistemi di trasporto, siano questi biologici (come la rete circolatoria) o inanimati (come le reti fluviali).

Si consideri tale sistema di trasporto generico costituito da:

- una fonte, rispetto al quale si ha un flusso di fluido uscente;
- dei siti di trasferimento distribuiti in modo uniforme ad occupare tutto l'oggetto D-dimensionale in cui si sviluppa la rete; questi devono essere alimentati dal sistema stesso con un determinato tasso costante e indipendente dalle dimensioni della rete (vedremo che nel caso biologico non è così).

Il tasso metabolico viene inteso, in questo contesto, come la quantità di fluido uscente dalla fonte in un istante di tempo, ovvero la quantità totale di nutrienti consegnati ai siti in un istante di tempo.

² Banavar J. R., Maritan A., Rinaldo A., 1999, Size and form in efficient transportation networks, *Nature*

Banavar J. R., Damuth J., Maritan A., Rinaldo A., 2002, Supply–demand balance and metabolic scaling, *PNAS*, Vol. 99, No. 16

La classe di reti più efficienti è definita come quella in cui il volume totale di fluido contenuto nella rete, è il più piccolo possibile. Notare che questa quantità dipende dalla struttura della rete stessa.

Dunque le reti più efficienti, nell'accezione sopra riportata, sono quelle dirette, cioè quelle in cui il flusso di metaboliti è orientato sempre dalla fonte verso i siti. Una descrizione più dettagliata delle possibili strutture assumibili da una rete è riportata in Figura 6.

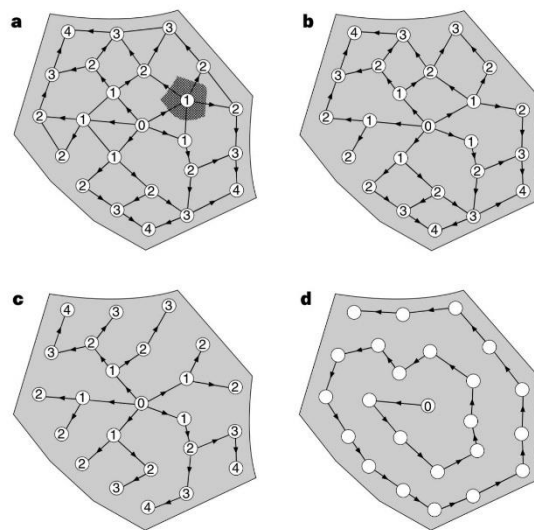


Figura 6: (a) rete completamente connessa; (b) rete massimamente diretta in cui vengono mantenuti solo i collegamenti orientati di (a), ossia quelli con il valore ai nodi differente; (c) rete ad albero spanning, in cui ogni sito è connesso alla sorgente 0 da un singolo percorso, il più breve appartenente alla rete (b), in questo caso la distanza fonte-siti media è minima; (d) rete a spirale, in cui i collegamenti sono diretti ma in questo caso la distanza fonte-siti media è massima. Da notare che ogni possibile rete diretta è rappresentabile come una sottorete della rete diretta massima (b) o come una rete diretta massima con solo alcuni collegamenti con flussi non nulli.

Il risultato chiave del teorema è che per questi sistemi, il volume di fluido contenuto nella rete risulta proporzionale al tasso metabolico con una costante di proporzionalità uguale alla distanza media tra la fonte e tutti i siti di trasferimento.

Per comprendere il significato fisico del teorema e la sua ragionevolezza si può prendere in considerazione il semplice esempio di una rete lineare di distribuzione idrica riportato in Figura 7.

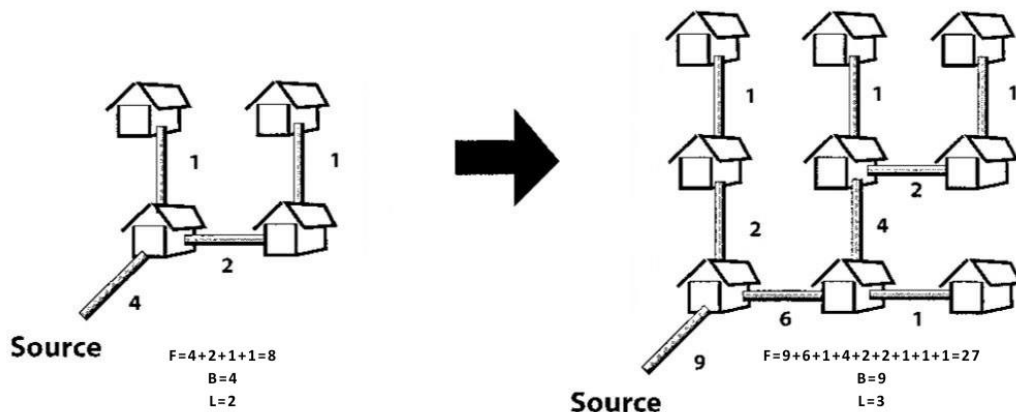


Figura 7: esempio esplicativo di reti idriche in due quartieri di diverse dimensioni nel quale con F viene indicato il flusso totale di acqua, con B il "tasso metabolico" e L la lunghezza media fonte-case.

Vincolo biologico e equilibrio domanda-offerta

In un secondo lavoro gli autori si occupano di applicare il teorema sopra accennato nel contesto biologico di un organismo vivente, prendendone in considerazione i vincoli e le funzionalità.

In primo luogo osservano che il sistema circolatorio non può essere considerato come una qualsiasi altra rete fisica. Infatti, c'è un ulteriore vincolo da tenere in considerazione: la rete deve essere contenuta interamente nel corpo e la sua massa e il suo volume sono parte della massa e del volume dell'intero organismo. È stato infatti osservato in modo empirico che nei mammiferi la massa del sangue si presenta in proporzioni costanti rispetto alla massa corporea (6/7%). Se negli organismi il sistema circolatorio scalasse come in Figura 7, il volume di sangue dovrebbe scalare con la massa con un esponente maggiore di 1. Tale relazione implicherebbe che specie di grandi dimensioni dovrebbero avere una grande quantità di sangue per unità di volume di tessuti e viceversa per le specie di piccola taglia. Si assume quindi che il volume e la massa del sangue scalino approssimativamente in modo isometrico rispetto alla massa corporea.

La considerazione più importante derivante da questa osservazione è che la richiesta metabolica per unità di volume non può essere indipendente dalla massa come stabilito

dal teorema generale per le reti. Deve invece scalare con la massa corporea al fine di garantire l'efficienza della rete, compensando gli effetti del vincolo sopra riportato.

Nell'articolo vengono poi definiti due tassi. Il primo definito come la portata totale di metaboliti per unità di massa; è associato alla capacità del sistema di rifornire i metaboliti e dipende dalla richiesta metabolica per unità di volume. Il secondo è dato proprio dalla richiesta metabolica.

Mantenere una corrispondenza tra i due suddetti tassi significa mantenere l'efficienza del sistema circolatorio in un intervallo di massa corporea. Perché questo si verifichi i due tassi devono scalare rispetto alla massa allo stesso modo.

Imponendo l'uguaglianza tra gli esponenti di scala gli autori dimostrano che si deriva direttamente la legge di scala allometrica per il tasso metabolico:

$$B \propto M^{\frac{D}{D+1}}.$$

Da questa relazione deriva anche:

$$E \propto M^{-\frac{1}{D+1}}$$

Dove E nell'articolo viene definito quello che pocanzi abbiamo chiamato richiesta metabolica per unità di volume. Dunque all'aumentare delle dimensioni dell'organismo E diminuisce.

Notare che i risultati ottenuti corrispondono a quelli della teoria di West, Brown ed Enquist. Si sottolinea il fatto che non vengono, però, fatte assunzioni stringenti riguardo la struttura della rete facendo riferimento a geometrie non-euclidee e a frattali.

4. Conclusioni

L'analisi dettagliata del modello proposto da West, Brown e Enquist e quella più generica del modello di Banavar, Maritan e Rinaldo mi hanno appassionato soprattutto per come le conoscenze nell'ambito della dinamica dei fluidi, dell'algebra, dell'analisi matematica e della fisica possono essere applicate con l'obiettivo ambizioso di giustificare delle generalità presenti in natura e di validare delle leggi empiriche.

Mi ha affascinato la natura profondamente diversa delle due teorie. La prima entra nel dettaglio della dinamica del flusso ematico seppur descritta da modelli semplificativi. La seconda si approccia alla questione proponendo un teorema sulla struttura e le dimensioni delle reti efficienti in generale; per poi applicarlo al sistema circolatorio prendendo in considerazione la funzione primaria di questo: garantire l'apporto di nutrienti richiesto dall'organismo.

La giustificazione della legge di Kleiber attraverso metodi e modelli matematici e ingegneristici è una questione ancora ampiamente dibattuta in letteratura; non vi sono effettivamente ancora teorie condivise.

Credo che le motivazioni di questa divisione risieda proprio nella difficoltà di descrivere in modo semplificato e con uno stampo matematico-ingegneristico processi biologici come quelli metabolici che per natura sono molto complessi.

Bibliografia

Banavar J. R., Maritan A., Rinaldo A., 1999, Size and form in efficient transportation networks, *Nature*

Banavar J. R., Damuth J., Maritan A., Rinaldo A., 2002, Supply–demand balance and metabolic scaling, *PNAS*, Vol. 99, No. 16

Bianciardi G., Geometria frattale, *Scienze e Ricerche* n.7 maggio 2015

Cheverud JM, Relationships among ontogenetic, static, and evolutionary allometry. *Am J Phys Anthropol.* 1982 Oct;59(2):139-49. doi: 10.1002/ajpa.1330590204. PMID: 7149015.

Kuffner J. J., LaValle S. M., Space-Filling Trees, The Robotics Intitute, Carnegie Mellon University, 2009

West G. B., Brown J. H., Enquist B. J., 1997, A general model for the origin of allometric scaling lawns in biology, *Science*, vol. 276

West G. B., 1999, The origin of universal scaling laws in biology, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Vol. 263

West G. B., Brown J. H., 2005, The origin of universal scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization, *The journal of experimental biology*