SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA

Modelli biocinetici e dosimetrici per incorporazione di radionuclidi

→ *Esposizione da fonti di radiazioni all'interno del corpo e su come valutare la dose*

Modellistica dei sistemi biologici.
Processi di trasporto e cinetiche fra compartimenti.
Sviluppo e uso di modelli biocinetici per l'incorporazione di radionuclidi
Modello sistemico, modello gastrointestinale ICRP 30
Modello del sistema respiratorio ICRP 30
Modello dosimetrico per l'osso ICRP 30, 70
Modelli biocinetici specifici per età ICRP 56, 67, 69.
Modelli biocinetici speciali, modello del ferro.
Modello embrione, feto, allattamento ICRP 88, 95.
Nuovo modello del sistema respiratorio ICRP 66 e riferimenti ICRP 71
Nuovo modello del tratto alimentare ICRP 100.

MODELLISTICA DEI SISTEMI FISIOLOGICI DI INTERESSE IN FISICA SANITARIA

I modelli matematici dei sistemi fisiologici sono

- di supporto al lavoro di figure professionali dell'area sanitaria: medico, fisico sanitario, bio-ingegnere, statistico-informatico

Un tempo il medico si poteva basare esclusivamente sulla sua esperienza, ora si trova di fronte alla scelta fra metodologie e apparecchiature con caratteristiche diverse e vi è un continuo sviluppo nelle conoscenze e nelle richieste di tipo tecnico

MODELLO - una rappresentazione semplificata di un oggetto-fenomeno, basata sulla corrispondenza fra elementi del modello ed elementi dell'oggetto.

in riferimento all'obiettivo:

a) modello descrittivo
b) modello interpretativo
c) modello predittivo

b)*Per fornire una interpretazione dei fenomeni che si osservano, una relazione fra parti del sistema o fra sistema ed esterno e dare indicazioni sulle proprietà del sistema (→modello interpretativo)*
c) *Fornisce previsioni su possibili evoluzioni e come un sistema potrà rispondere ad uno stimolo*

in riferimento alla struttura:

a) modello verbale
b) modello iconico
c) modello analogico
d) modello matematico

a) *Tipo qualitativo* ***b)*** *Riduzione in scala*
c) *Per analogia es. sostituzione di parti del sistema in esame con componenti di comportamento simile → ridurre il sistema a terreno noto, es. resistenze idrauliche.* ***d)*** *Rappresentazione piu potente sulle leggi fisiche seguite dagli elementi del sistema per scrivere un insieme di equazioni*

MODELLO MATEMATICO

con base empirica e/o teorica

alcuni vantaggi

- Rappresentare sinteticamente conoscenze empiriche e teoriche.
- Dedurre conseguenze logiche delle ipotesi introdotte:
  - prevedere risultati di esperimenti *es. valutare effetti legati alla introduz di modifiche, prima che vengano effettuate prima e anche senza che siano effettivamente testate*
  - valutare le ipotesi fatte
  - prevedere effetti di modifiche

Avere a che fare con una rappresentazione della realtà puo essere comodo e meno costoso, a maggior ragione quando l'oggetto è un sistema biologico

MODELLO MATEMATICO NEI SISTEMI FISIOLOGICI

- endocrino
- metabolico
- sensoriale
- oculomotore
- respiratorio
- cardiovascolare

- - - - - - - - - -

è di supporto

★ per la ricerca di base

★ per la pratica clinica

- applicazioni alla diagnosi, prognosi
  inquadramento stato patologico
- protocolli per ottimizzare impieghi
  esami clinici, somministr farmaci personalizz

MODELLO MATEMATICO NEI SISTEMI FISIOLOGICI

- endocrino
- metabolico
- sensoriale
- oculomotore
- respiratorio
- cardiovascolare
- - - - - - - - - -

è di supporto

★ per la ricerca di base

★ per la pratica clinica → applicazioni alla diagnosi, prognosi
inquadramento stato patologico
protocolli per ottimizzare impieghi
esami clinici, somministr farmaci personalizz

Lo sviluppo di modelli dei sistemi fisiologici **E' UTILE**	←	I sistemi fisiologici sono molto **COMPLESSI**
Lo sviluppo di modelli dei sistemi fisiologici **E' DIFFICILE**		Compiere esperimenti **E' COMPLESSO** **(etica, tecnologia..)**

MODELLO MATEMATICO NEI SISTEMI FISIOLOGICI

- endocrino
- metabolico
- sensoriale
- oculomotore
- respirat

è di supporto

★ per la ricerca di base

La formulazione di modelli nel campo fisiologico è quindi piu recente rispetto ad altri campi quali: fisica e chimica

★ prognosi

stato patologico

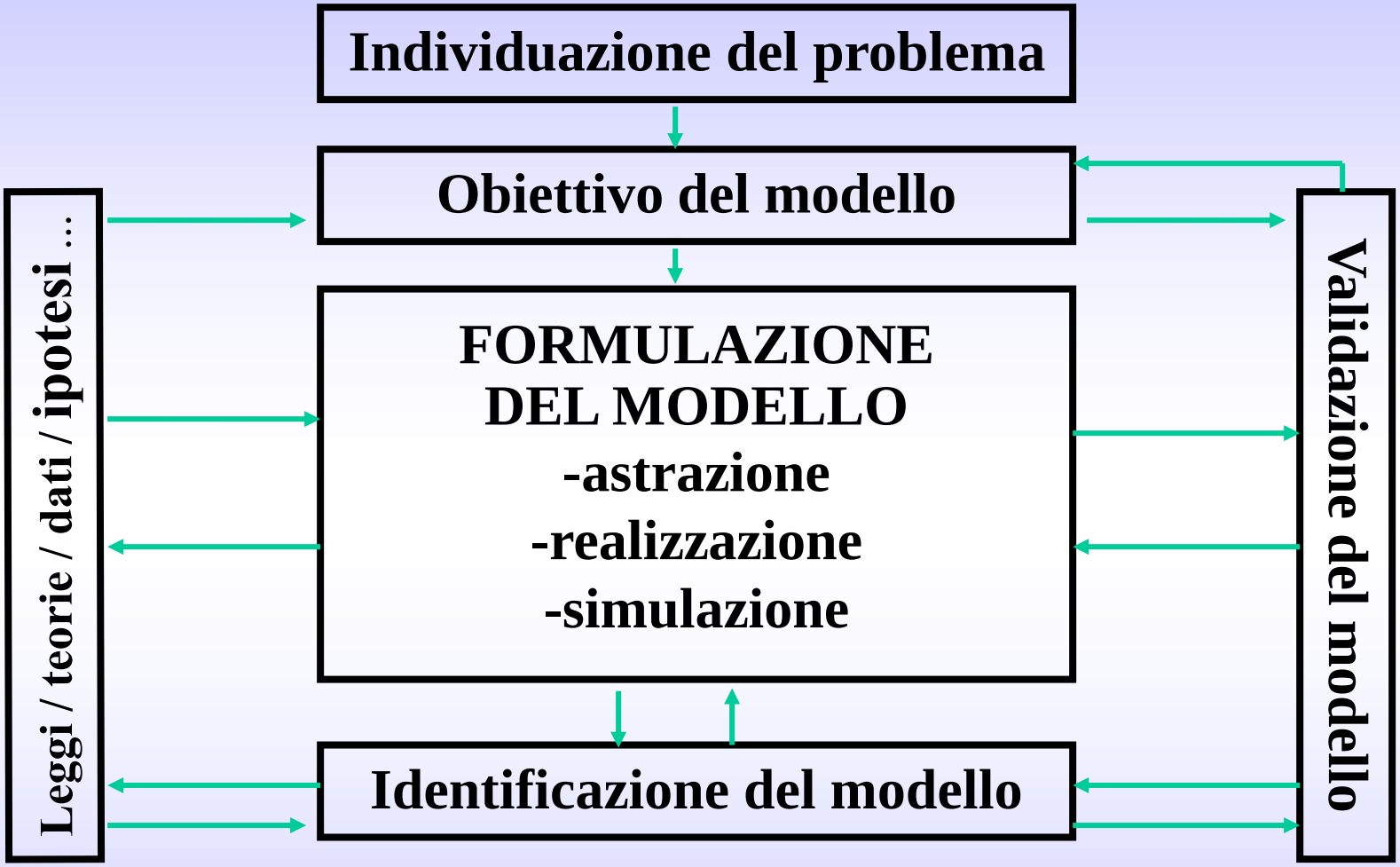
…com per ottimizzare impieghi

esami clinici, somministr farmaci personalizz

Lo s…appo di modelli dei sistemi fisiologici **E' UTILE**	←	I sistemi fisiologici sono molto **COMPLESSI**
Lo sviluppo di modelli dei sistemi fisiologici **E' DIFFICILE**		Compiere esperimenti **E' COMPLESSO** **(etica, tecnologia..)**

SVILUPPO DI UN MODELLO MATEMATICO

Lo sviluppo si poggia e puo arricchire la conoscenza



Astrazione *– descrizione funzionale di componenti o processi rilevanti per il modello*

Simulazione *– verifica risolubilità del modello*

Modello validato

APPROCCI PER LO SVILUPPO DI UN MODELLO MATEMATICO

★ **Modelling the data** (empirico – funzionale)

Input/Output → **DESCRITTIVO**

scatola nera, in cui si ignora il contenuto e si considera solo una descrizione quantitative input-output

★ **Modelling the system** (teorico e/o empirico-strutturale)

basi fisiologiche → **INTERPRETATIVO**
PREDITTIVO

empirico- *si basa anche su ossevazioni e su basi fisiche necessarie*

MODELLING THE DATA

quando:

- sono carenti le conoscenze fisiologiche
- è richiesta una rappresentazione dinamica del sistema in termini solo di I/O (es. per lo studio interazioni sistema-esterno)

tecniche:

- analisi della funzione di trasferimento
- convoluzione – deconvoluzione
- risposta all'impulso

operazioni inverse usate ad es. nella elaborazione dei segnali

MODELLING THE SYSTEM

quando:

- vi sono sufficienti conoscenze fisiologiche

- è possibile definire una corrispondenza fra componenti del sistema ed elementi del modello

MODELLO REALE

combinazione di conoscenza empiriche e teoriche

Ogni modello è in realtà il risultato del compromesso fra i due approcci :

EMPIRICO-FUNZIONALE

TEORICO-STRUTTURALE

Sulla base di obiettivi, natura dei dati, possibili ipotesi e in considerazione di identificabilità e validazione del modello.

- parti modellate con approccio empirico e parti con approccio teorico.
- ipotesi sulla struttura interna a partire dai dati empirici.

CLASSI DI MODELLI

STATICI	DINAMICI
DETERMINISTICI	STOCASTICI
TEMPO-VARIANTE	TEMPO-INVARIANTE
RAGGRUPPATI	DISTRIBUITI
LINEARI	NON LINEARI
CONTINUI	DISCRETI
TUTTE LE COMBINAZIONI	

CLASSI DI MODELLI

STATICI	DINAMICI
legato alle condizioni di equilibrio ***senza cogliere la ricchezza del modello dinamico*** *(es. considerare solo valori medi di pressione).*	
DETERMINISTICI	STOCASTICI
per la maggior parte si fa riferimento a ipotesi deterministiche, ma in realtà sono presenti componenti stocastici con effetti random	
TEMPO-VARIANTE	TEMPO-INVARIANTE
es. flusso del sangue non dipende dal tempo ma ci sono circostanze in cui ciò non è vero, es. proprietà elastiche che variano con l'età	

TUTTE LE COMBINAZIONI

risposta in funzione del tempo

MODELLI NON COMPARTIMENTALI

empirico-funzionale

per una conoscenza inadeguata del sistema

$h(t)$ risposta ad una perturbazione

$b(t)$ generico input applicato

$g(t)$ risposta a questo input

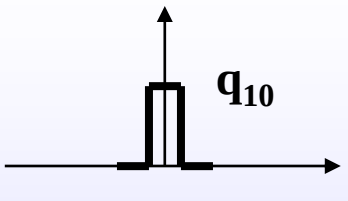
$$g(t) = \int_0^t b(\tau)\, h(t-\tau)\, d\tau$$

integrale di convoluzione di sistemi lineari

Volume di distribuzione iniziale $V = \dfrac{q_{10}\ \delta(t)}{y_0}$

V compartimento

quantità di tracciante iniettata

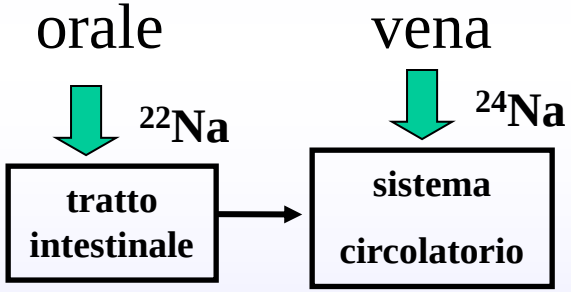


y_0, concentrazione a t =0

Rateo di clearance dal comparto i $CR_i = \dfrac{dq_{i\ out}(t)\ /\ dt}{y_i\ (t)}$

Tempo medio di transito nel comparto i $\bar{t} = \dfrac{-\ y_0}{(dy_i\ /\ dt)_{t=0}}$

assorbimento intestinale di sodio, approccio non - compartimentale



sistema circolatorio

iniettato in vena sodio radioattivo ^{24}Na curva 1

somministrato oralmente ^{22}Na curva 2

$$g(t) = \int_0^t b(\tau)\, h(t-\tau)\, d\tau$$

rateo di trasferimento in plasma

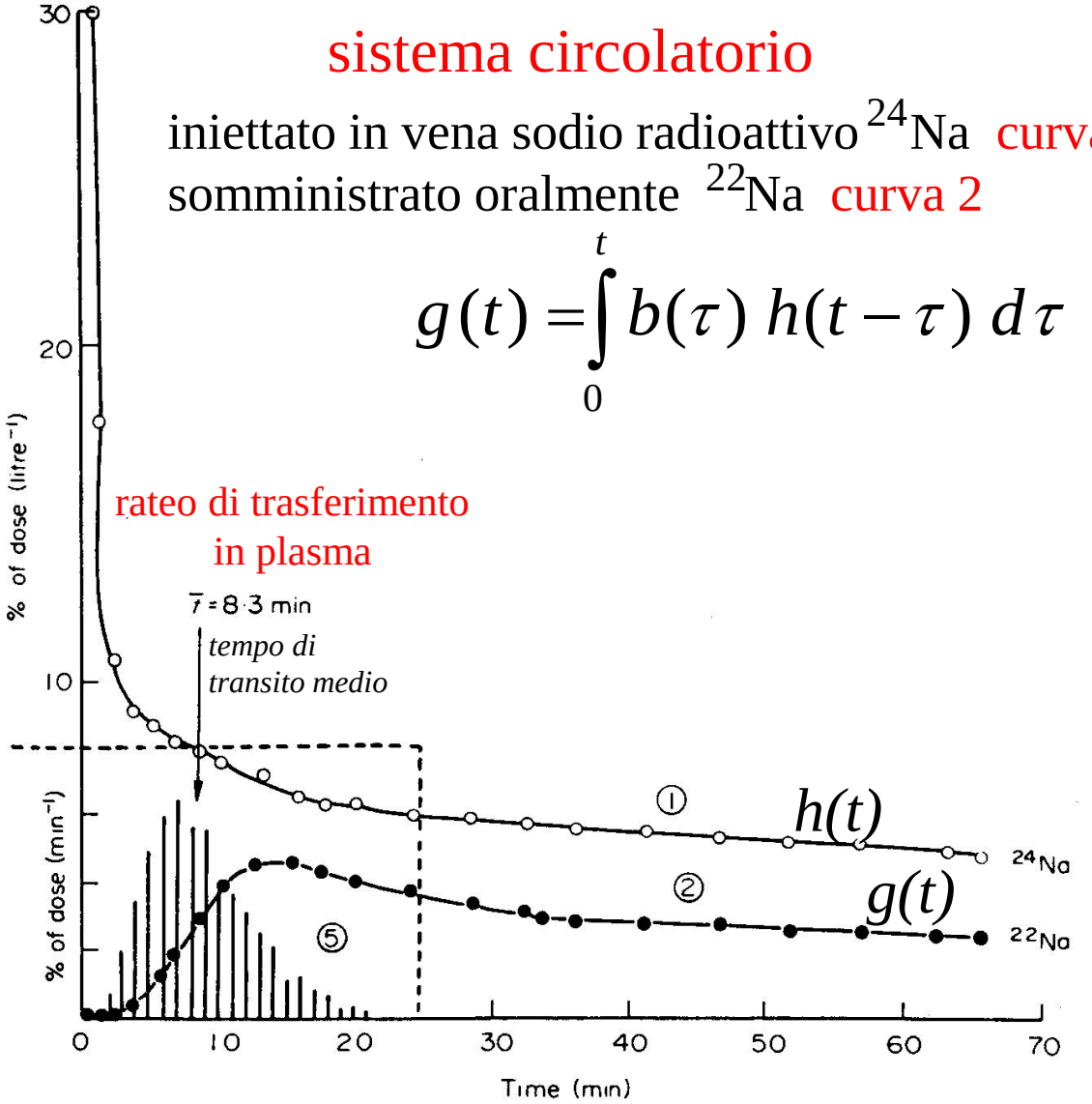


Figure 28. Plasma radioactivity as a function of time. Curve 1, ^{24}Na given intravenously; curve 2, ^{22}Na given orally. Function 5, single passage transfer rate from gut lumen to plasma; the mean transmit time, $\bar{t}$, in this example is shown. Reproduced from Love *et al.* (1973) by permission of *Clinical Science*

MODELLI COMPARTIMENTALI

Il flusso di materia da un compartimento ad un altro è assunto dipendere in modo lineare o non - lineare della massa presente nel compartimento sorgente, di arrivo e/o variabili di controllo.

applicati allo studio di processi di:

- trasporto e scambio materia
- trasformazioni chimiche

il modello compartimentale si basa su

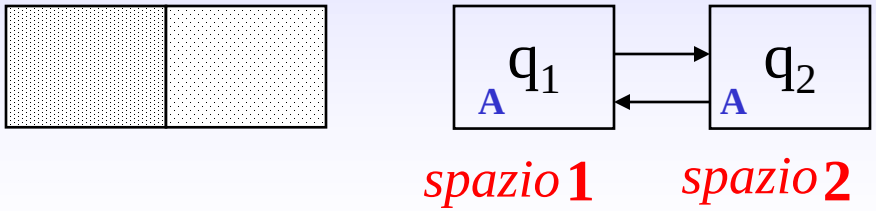
caratteristiche generali:

- numero finito di compartimenti
- ogni compartimento è omogeneo
- interagiscono attraverso scambi di materiale
- uno o più compartimenti può avere collegamenti con l'esterno (ingressi e/o uscite)

MODELLI COMPARTIMENTALI

"compartimento" per una sostanza presente in un sistema non coincide necessariamente con lo spazio occupato dalla sostanza.

Es. *a*) sostanza A scambiata fra 2 spazi fisiologici, es. per diffusione

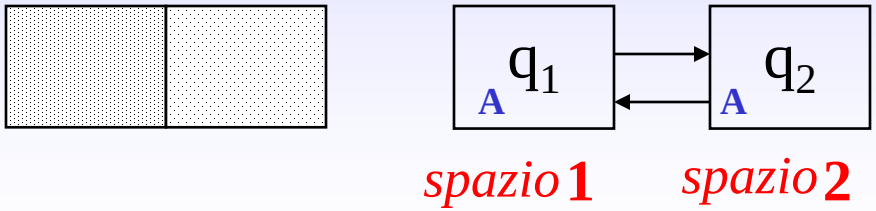


modello due compartimenti è una rappresentazione adeguata; il compartimento può coincidere con lo spazio fisiologico.

MODELLI COMPARTIMENTALI

"compartimento" per una sostanza presente in un sistema non coincide necessariamente con lo spazio occupato dalla sostanza.

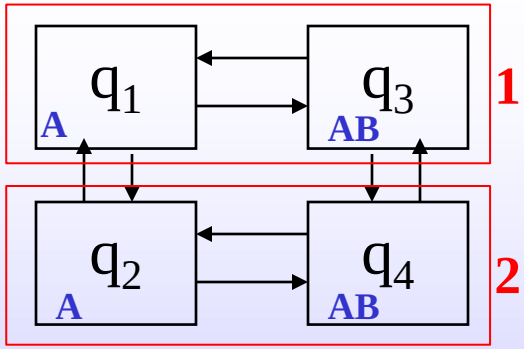
Es. *a*) sostanza A scambiata fra 2 spazi fisiologici, es. per diffusione



modello due compartimenti è una rappresentazione adeguata; il compartimento può coincidere con lo spazio fisiologico.

Es. *b*) sostanza A dell'Es.*a* reagisce anche in modo reversibile con una sost. B

(A + B ⟷ AB)



E' necessario un modello a quattro compartimenti

q_1,q_2 = quantità di sostanza A libera negli spazi 1 e 2

q_3,q_4 = quantità di sostanza A presente nel composto AB e presente negli stessi spazi 1 e 2.

★ **Uno stesso organo può essere rappresentato da più comparti**

★ **Uno stesso compartimento può rappresentare più organi**

MODELLI COMPARTIMENTALI

Per un sistema continuo

➡ **a parametri raggruppati (ODE)**

'lumped', parametri raggruppati

ODE in generale $F(t, y, dy/dt, d^2y/dt^2, \cdots, dy^n/dt^n)$ con $y = f(t)$

ODE lineari $a_0 \frac{d^n y}{dt^n} + a_1 \frac{d^{n-1} y}{dt^{n-1}} + \cdots a_n\, y = g(t)$

a tempo-invariante oppure a tempo variante per $a_i\ (t)$

➡ **a parametri distribuiti (PDE)** **Equazioni Differenziali alle derivate parziali**

$F(t,\ y,\ x,\ \partial y/\partial t,\ \partial y/\partial x,\ \partial^2 y/\partial t^2,\ \partial^2 y/\partial x^2, \cdots, \partial^n y/\partial t^n, \partial^n y/\partial x^n)$

parametri distribuiti con $y = f(x,t)$

ODE equazioni differenziali ordinarie

MODELLI COMPARTIMENTALI

Per un sistema continuo

➡ **a parametri raggruppati (ODE)**

'lumped', parametri raggruppati

ODE in generale $F(t, y, dy/dt, d^2y/dt^2, \cdots, dy^n/dt^n)$ con $y = f(t)$

ODE lineari $$a_0 \frac{d^n y}{dt^n} + a_1 \frac{d^{n-1} y}{dt^{n-1}} + \cdots a_n\, y = g(t)$$

a tempo-invariante oppure a tempo variante per $a_i\ (t)$

➡ **a parametri distribuiti (PDE)** **Equazioni Differenziali alle derivate parziali**

$$F(t,\ y,\ x,\ \partial y/\partial t,\ \partial y/\partial x,\ \partial^2 y/\partial t^2,\ \partial^2 y/\partial x^2, \cdots, \partial^n y/\partial t^n,\ \partial^n y/\partial x^n)$$

parametri distribuiti con $y = f(x,t)$

Per un sistema discreto ➡ Equazioni delle differenze

es. lineare, tempo-invariante

$$y_k = \overbrace{-a_1 y_{k-1} - a_2 y_{k-2} - \cdots - a_n y_{k-n}}^{\text{output}} + \overbrace{b_0 x_k + b_1 x_{k-1} + \cdots + b_n x_{k-n}}^{\text{input}}$$

Un esempio di **processo ricorsivo** descrizione della dinamica di concentrazione dell'ormone tiroideo T4 thyroxina, la concentrazione in pazienti che soffrono di tirotoxicoxi cambia in risposta alla terapia con farmaco.

MODELLI COMPARTIMENTALI

Per un sistema continuo

➡ **a parametri raggruppati (ODE)**

'lumped', parametri raggruppati

ODE in generale $F(t, y, dy/dt, d^2y/dt^2, \cdots, dy^n/dt^n)$ con $y = f(t)$

Sistema discreto 'ricorsivo' – il valore attuale y dipende non solo da input x ma anche dalla storia passata di input x, . . . e di precedenti output y , . . .

Es. sistema ricorsivo nella descrizione della dinamica tiroideo thyroxina

Per un sistema discreto ➡ Equazioni delle differenze

es. lineare, tempo-invariante

$$y_k = -a_1 y_{k-1} - a_2 y_{k-2} - \cdots - a_n y_{k-n} + b_0 x_k + b_1 x_{k-1} + \cdots + b_n x_{k-n}$$

output input

Un esempio di **processo ricorsivo** descrizione della dinamica di concentrazione dell'ormone tiroideo T4 thyroxina, la concentrazione in pazienti che soffrono di tirotoxicoxi cambia in risposta alla terapia con farmaco.

MODELLI COMPARTIMENTALI

RAPPRESENTAZIONE MATEMATICA

realizzazione

equazione di bilancio di massa per ogni compartimento

$$\frac{dQ_i}{dt} = R_{i0} + \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} R_{ij}(Q_j) - \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} R_{ji}(Q_i) - R_{0i}(Q_i)$$

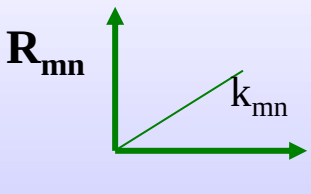
Q_i *i-esimo compartimento*

Dove:

Q_i	**quantità di sostanza nel compartimento i.**
R_{i0}	flusso ingresso in i dall'esterno (0).
R_{ij}	**flusso ingresso in i da j, dipende da q_j.**
R_{ji}	flusso in uscita da i verso j, dipende da q_i .
R_{0i}	**flusso di sostanza da i verso l'esterno (0).**

- Se il volume di distribuzione è costante, l'equazione si può esprimere per : $\frac{dc_i}{dt}$
  dove $c_i = Q_i / V$

- Se $R_{mn} = k_{mn} Q_n$ con $k_{mn} \geq 0$
  $k_{mn} = \cos t$



LINEARE

Convenzione pedici

ADA es. a i da j

MODELLI COMPARTIMENTALI

Regime stazionario (in assenza di perturbazioni)

- la portata che entra in un compartimento equilibra quella che esce, **si ha un continuo ricambio della sostanza**, da cui:

$$dq_i/dt = 0$$

- questa condizione non consente di avere sufficienti informazioni per quantificare il sistema.

necessario applicare una perturbazione al sistema e misurare le conseguenze nel corso del tempo su una o più variabili

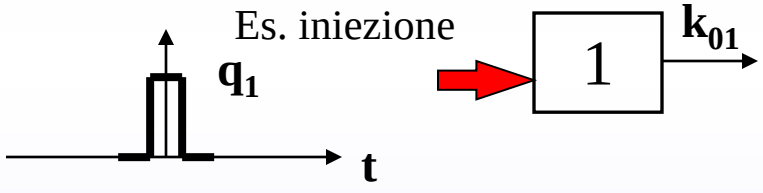
MODELLI COMPARTIMENTALI

PERTURBAZIONI

Applicare una perturbazione per:

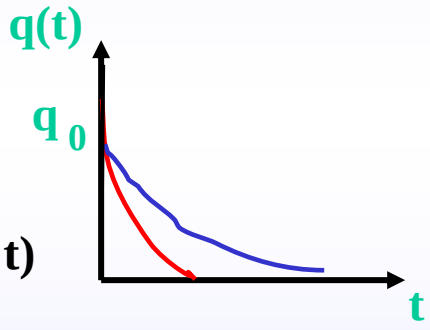
- testare l'adeguatezza della struttura proposta nel processo di modellizzazione.
- stimare parametri incogniti utilizzando una struttura di modello già definita.

Funzione ad impulso (singola iniezione)

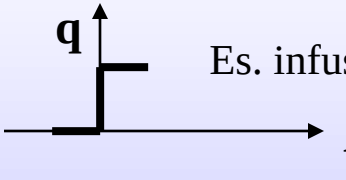


$$\begin{cases} dq_1/dt = -k_{01}\, q_1 \\ q_1(0) = q_0 \end{cases}$$

$$\Rightarrow q_1(t) = q_0 \exp(-k_{01}\, t)$$



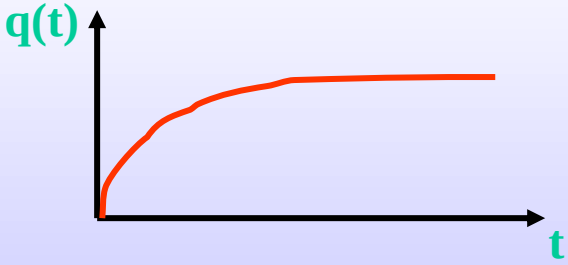
Funzione a gradino (infusione)



Es. infusione

$$\begin{cases} dq_1/dt = R_{10} - k_{01}\, q_1 \\ q(0) = 0 \end{cases}$$

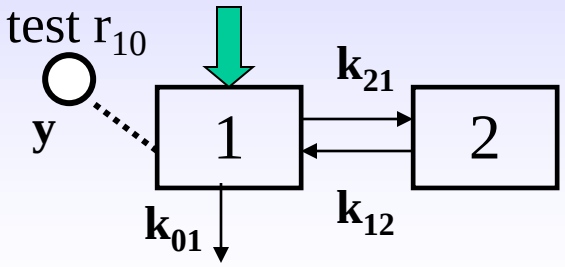
$$\Rightarrow q_1(t) = R_{10}/k_{01}\ [1 - \exp(-k_{01}\, t)]$$



Il gradino è l'integrale dell'impulso, allora la risposta alla funzione gradino è l'integrale della risposta all'impulso.

modello a due compartimenti

Es. 1-il compartimento vascolare, 2-il resto del corpo



In condizioni stazionarie:

$dq_1/dt = 0$ $dq_2/dt = 0$

Si applica una funzione impulso per perturbare quindi si misura la risposta.

q_1, q_2 variabili di stato

r_{10} test d'ingresso

k_{21}, k_{12}, k_{01} parametri

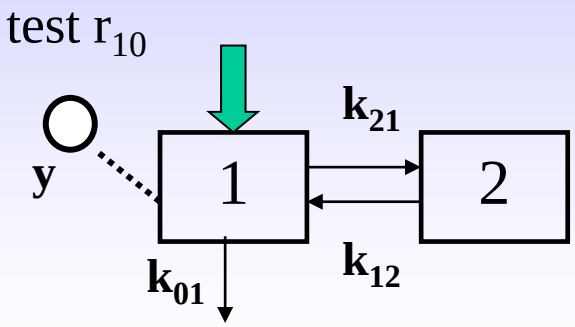
y_1 variabile misurata (concentrazione $y_1 = q_1/V$, relazione lineare fra la grandezza misurata e la variabile di stato)

$$dq_1/dt = - k_{21}q_1 - k_{01}q_1 + k_{12}q_2 + r_{10}$$

$$dq_2/dt = k_{21}q_1 - k_{12}q_2$$

modello a due compartimenti

Es. 1-il compartimento vascolare, 2-il resto del corpo



In condizioni stazionarie:

$dq_1/dt = 0$ $dq_2/dt = 0$

Si applica una funzione impulso per perturbare quindi si misura la risposta.

q_1, q_2 variabili di stato

r_{10} test d'ingresso

k_{21}, k_{12}, k_{01} parametri

y_1 variabile misurata (concentrazione $y_1 = q_1/V$, relazione lineare fra la grandezza misurata e la variabile di stato)

$$dq_1/dt = - k_{21}q_1 - k_{01}q_1 + k_{12}q_2 + r_{10}$$

$$dq_2/dt = k_{21}q_1 - k_{12}q_2$$

eq. di bilancio

$$dq_1/dt = - k_{21}q_1 - k_{01}q_1 + k_{12}q_2 + r_{10}$$

$$dq_2/dt = k_{21}q_1 - k_{12}q_2$$

→ k_{21}, k_{12}, k_{01}

$$dx_1/dt = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + b_1u_1$$

$$dx_2/dt = a_{21}x_1 + a_{22}x_2$$

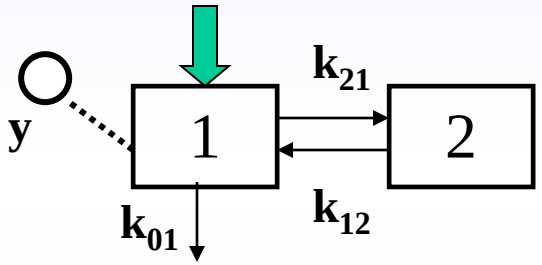
dove :

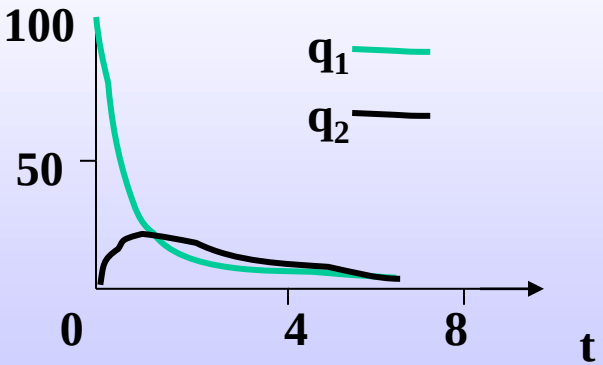
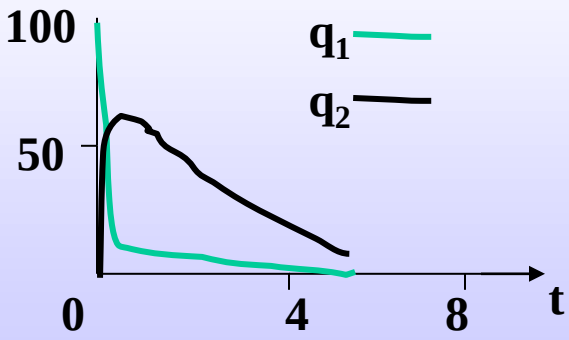
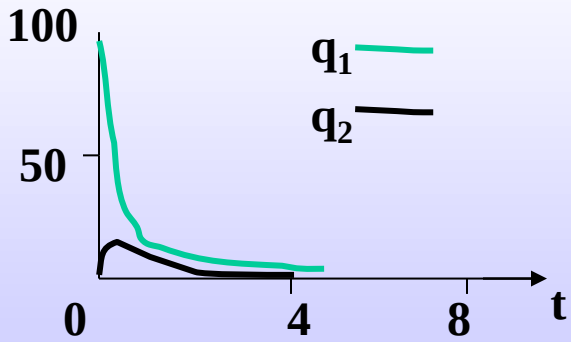
$a_{11} = - (k_{21} + k_{01})$

$a_{12} = k_{12}$

$a_{21} = k_{21}$

$a_{22} = - k_{12}$



$k_{21} = k_{12} = k_{01}$	$k_{21} > k_{12}$ e $k_{12} = k_{01}$	$k_{12} > k_{21}$ e $k_{12} = k_{01}$
		

cresce q_2

modello a n compartimenti

Equazioni di stato del modello

in forma matriciale

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{A}(\underline{p})\underline{x}(t) + \underline{B}(\underline{p})\underline{u}(t)$$

$$\underline{x}_0 = \underline{x}(t_0, \underline{p})$$

$$\underline{y} = \underline{C}\ \underline{x}$$

equazioni differenziali

$$\dot{x}_1(t) = a_{11}\, x_1(t) + \ldots + a_{1n}\, x_n(t) + b_1 u(t)$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}_n(t) = a_{n1}\, x_1(t) + \ldots + a_{nn}\, x_n(t) + b_n u(t)$$

Dove:

$\underline{A}$, $\underline{B}$, $\underline{C}$ sono le matrici dei rispettivi coefficienti

$\underline{x}$ vettore delle variabili di stato

$\underline{u}$ vettore degli input

$\underline{y}$ vettore delle variabili misurate

$\underline{p}$ vettore dei parametri incogniti costanti

MODELLI COMPARTIMENTALI NON LINEARI

In genere i processi sono di natura non-lineare ma considerati lineari per un certo range di valori.

Modelli non-lineari sono caratterizzati da una dipendenza non lineare fra massa (concentrazione) e flussi ($R_{m\,n} \neq k_{m\,n}\, Q_n$)

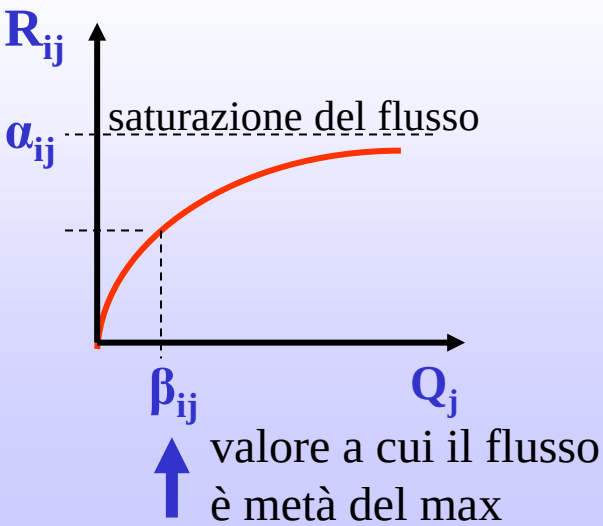
Non vale il "principio di sovrapposizione" ma sono descritti ancora da eq. differenziali

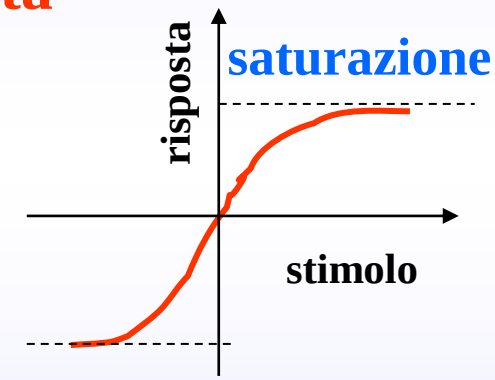
Principali forme di non-linearità

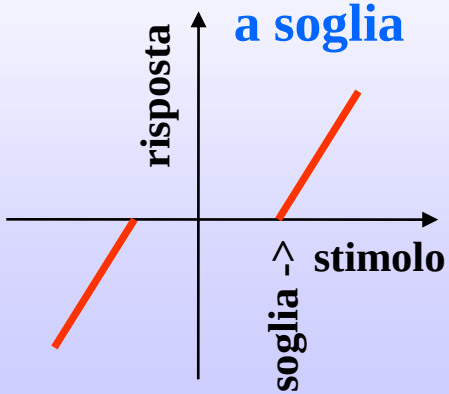
Michaelis-Menten

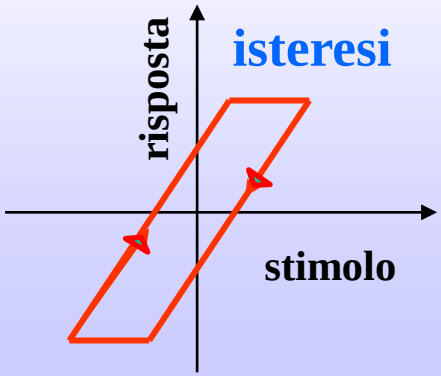
$$R_{ij} = \alpha_{ij}\, Q_j /(\beta_{ij} + Q_j)$$

il flusso a i da j dipende dalla massa in i secondo due parametri 'α' valore di saturazione del flusso e 'β' valore a cui il flusso è metà del massimo









PROCESSI DI TRASPORTO E CINETICHE FRA COMPARTIMENTI

Gli organismi viventi esplicano le loro funzioni biologiche attraverso l'assorbimento e l'eliminazione di sostanze.



Le molecole della sostanza introdotta seguono un percorso condizionato dalle caratteristiche delle *membrane* che incontrano *a separazione di settori diversi*.

Sostanze: miscele di gas o soluzioni di liquidi

Concentrazione di soluto (g/cm³) …… $c = \frac{m_{soluto}}{V_{soluzione}}$

Molalità (moli/kg)…….. $M = \frac{moli_{soluto}}{kg_{solvente}}$

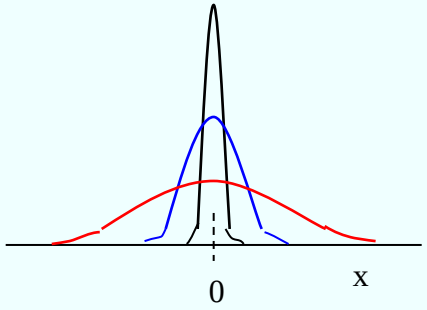
Molarità (moli/ cm³)…….. $M' = \frac{moli_{soluto}}{litri_{soluzione}}$

Flusso di soluto (moli/ cm² s). $J_S = \frac{moli_{soluto}}{\Delta t \; A}$

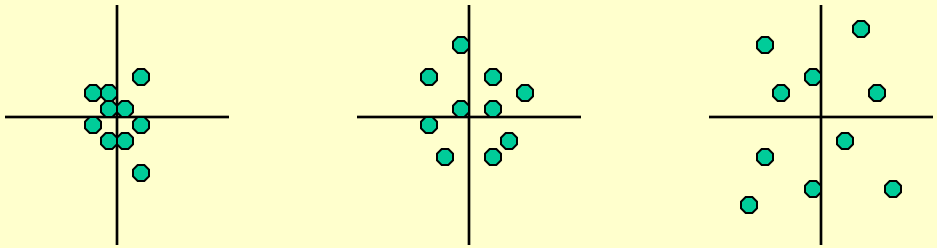
Flusso di volume (cm/s)…… $J_V = \frac{V_{soluzione}}{\Delta t \; A}$

EQUILIBIO DINAMICO $\vec{J}_{S\,TOT} = 0$ $\vec{J}_{V\,TOT} = 0$

DIFFUSIONE LIBERA - meccanismo di trasporto di atomi o molecole che si muovono spontaneamente secondo un processo statistico.



La deviazione standard σ della distribuzione cresce con la $\sqrt{t}$



Le molecole si allontanano senza avere nessuna direzione privilegiata.

Per la teoria cinetica dei gas

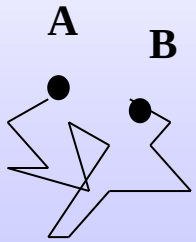
$E_{kin\ media} = (1/2\ mv^2)_{media} = 3/2\ kT$

$k = 1.38 \times 10^{-23}$ J/K cost di Bolzman

La velocità quadratica media fra due urti è elevata

$v_{qm} = \sqrt{3kT/m}$

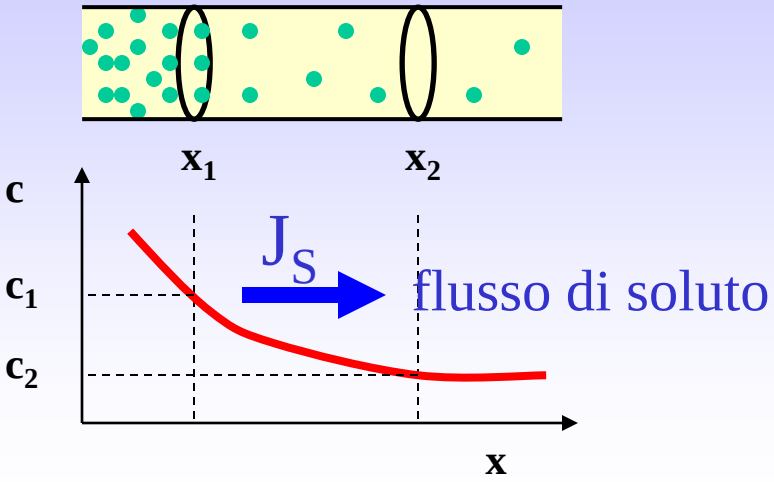
$v_D << v_{qm}$



O_2 in aria a 15 °C, $v_{qm} \sim 500$ m/s, $v_D \sim 1$ m/s

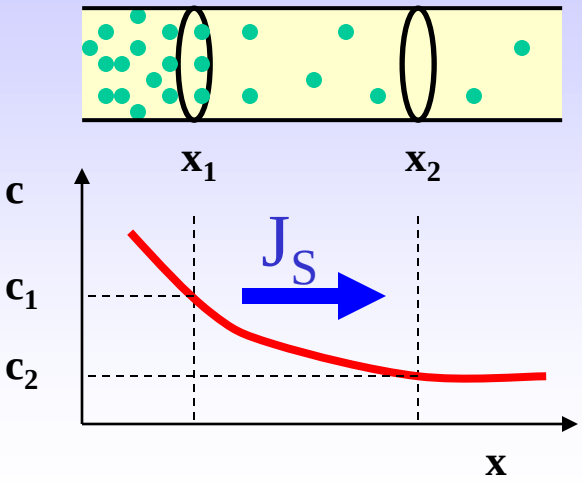
O_2 in acqua a 15 °C, $v_{qm} \sim 5$ m/s, $v_D \sim 1$ mm/s

Iª LEGGE DI FICK



Leggi di Fick regolano la diffusione

Iª LEGGE DI FICK



$$J_S = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

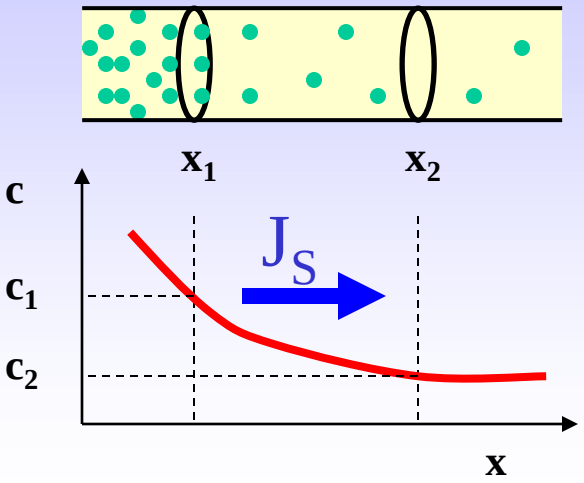
$\frac{moli}{cm^2 s}$ flusso di soluto

$\frac{cm^2}{s}$ D

$\frac{moli}{cm^3\ cm}$ gradiente concentrazione

Leggi di Fick regolano la diffusione

Iª LEGGE DI FICK



Leggi di Fick regolano la diffusione

$$J_S = -D\frac{\Delta c}{\Delta x}$$

$\frac{moli}{cm^2 s}$ flusso di soluto; $\frac{cm^2}{s}$ D; $\frac{moli}{cm^3\ cm}$ gradiente concentrazione

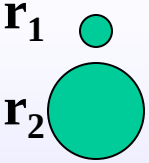
D, coefficiente di diffusione dipende dalla temperatura **e dalle** caratteristiche fisico-chimiche di soluto e solvente**.**

$D_{gas} \sim 10^4\ D_{liq}$

$D_{gas} \sim 10^{-1}\ cm^2/s$

$D_{liq} \sim 10^{-5}\ cm^2/s$

$D_{solid} \sim 10^{-10}\ cm^2/s$



$D_{r2} < D_{r1}$

Forza di Stoks

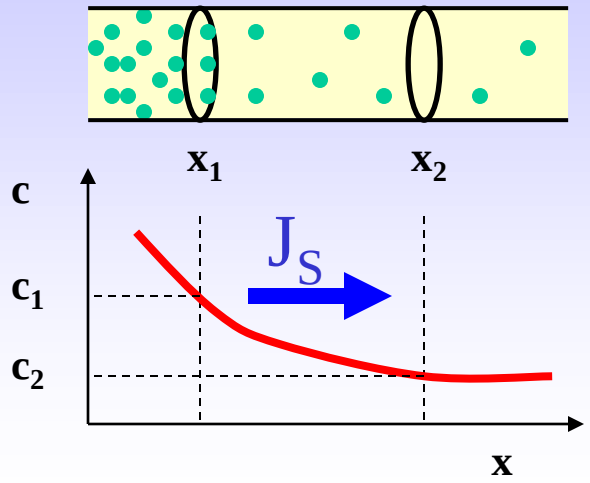
$$F = -fv \qquad f = 6\pi\,\eta\,r$$

$$D = \frac{kT}{f}$$

$$D = \frac{kT}{6\pi\,\eta\,r}$$

relazione di Eistein Smoluchowschi

Iª LEGGE DI FICK



Leggi di Fick regolano la diffusione

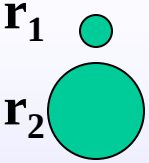
$$J_S = -D\frac{\Delta c}{\Delta x}$$

$\frac{moli}{cm^2 s}$ flusso di soluto; $\frac{cm^2}{s}$ D; $\frac{moli}{cm^3\ cm}$ gradiente concentrazione

D, coefficiente di diffusione dipende dalla temperatura **e dalle** caratteristiche fisico-chimiche di soluto e solvente**.**

$\mathbf{D_{gas} \sim 10^4\ D_{liq}}$

$\mathbf{D_{gas} \sim 10^{-1}\ cm^2/s}$
$\mathbf{D_{liq} \sim 10^{-5}\ cm^2/s}$
$\mathbf{D_{solid} \sim 10^{-10}\ cm^2/s}$



$\mathbf{D_{r2} < D_{r1}}$

IIª LEGGE DI FICK

Lega fra loro la variazione spaziale e temporale della concentrazione c (x; t)

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{dJ_S}{dx} \Rightarrow \frac{dc}{dt} = +D\frac{d^2c}{dx^2}$$

Forza di Stoks

$$F = -fv \qquad f = 6\pi\,\eta\,r$$

$$D = \frac{kT}{f} \qquad D = \frac{kT}{6\pi\,\eta\,r}$$

relazione di Eistein Smoluchowschi

$$J = -D\frac{\partial c}{\partial x} \qquad \frac{\partial c}{\partial x} = 0 \rightarrow J = 0$$ equilibrio

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \qquad \frac{\partial c}{\partial x} = \cos t \rightarrow J = costante$$ c. stazionaria

D, coefficiente di diffusione, in cm^2/s

Sulla scala delle strutture intracellulari la diffusione è un processo rapido e può agire come meccanismo di trasporto libero.

Tempo per diffondere ad una distanza d ($t \div d^2/D$)

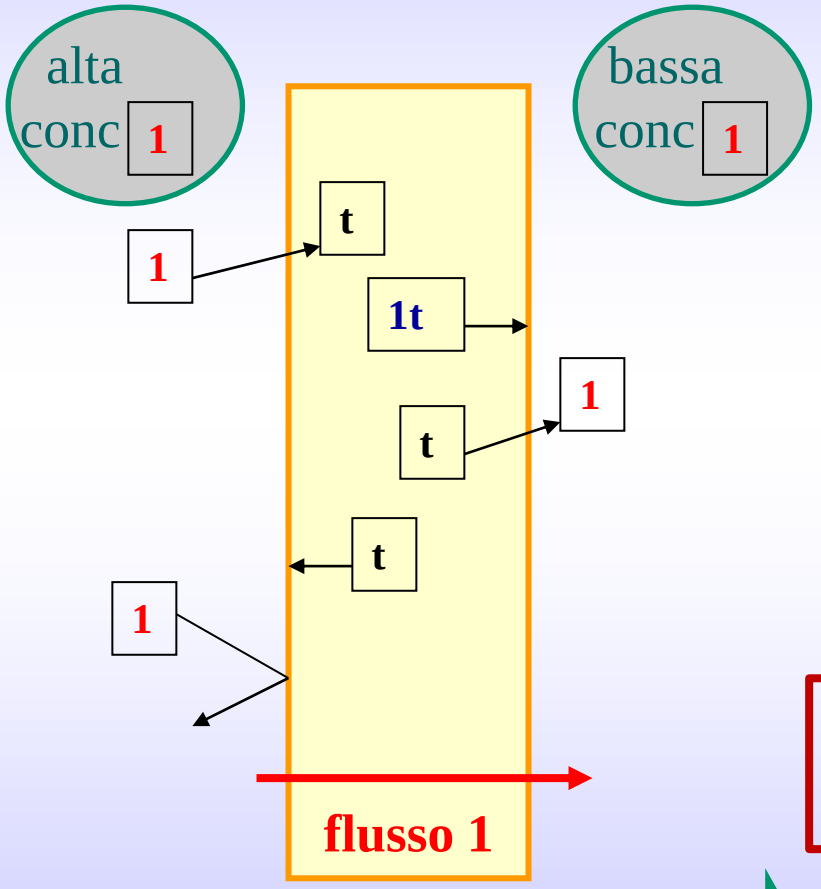
distanza d	tempo diffus t
1 μm	10^{-3} s
10 μm	0.1 s
1 mm	~15 min
1 cm	~ 1 day
1 m	~ 27 year

D, coeff diffisione (cm^2/s)

DIFFUSIONE, ATTRAVERSO MEMBRANE, SEMPLICE O FORZATA

TRASPORTO ATTIVO

(soluto 1) + (trasportatore t) $\rightleftharpoons$ (complesso 1t)



step del meccanismo che facilita la diffusione

a)-*carrier t* reagisce con soluto 1

b)-complesso diffonde attraverso la membrana

c)-a causa della adiacente diluizione del soluto, si ha la *reazione inversa* con rilascio del soluto 1

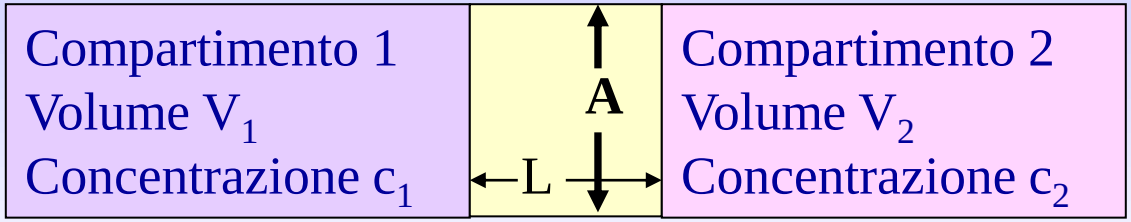
d)-carrier torna indietro attraverso la membrana

e)-soluto non unito al carrier non diffonde nella membrana per bassa solubilità

RISULTATO: la reazione con il carrier aumenta o facilita il flusso del soluto.

CINETICHE DI TRASPORTO

TRASPORTO PASSIVO



$$J = -D\frac{c_f - c_i}{L}$$

(1 legge di Fick)

$$J = \frac{dn}{A\,dt} = \frac{V\,dc}{A\,dt}$$

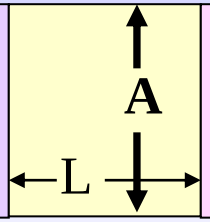
(vedi definizione di J_s)

$$J_s = \frac{moli_{soluto}}{\Delta t\ A}$$

$$\frac{V\,dc}{A\,dt} = -D\frac{c_f - c_i}{L}$$

CINETICHE DI TRASPORTO

TRASPORTO PASSIVO

Compartimento 1 Volume V_1 Concentrazione c_1		Compartimento 2 Volume V_2 Concentrazione c_2

$$J = -D\frac{c_f - c_i}{L}$$

(1 legge di Fick)

$$J = \frac{dn}{A\,dt} = \frac{V\,dc}{A\,dt}$$

(vedi definizione di J_s)

$$J_S = \frac{moli_{soluto}}{\Delta t\ A}$$

$$\frac{dc_1}{dt} = -\frac{DA}{LV_1}(c_1 - c_2)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = -\frac{DA}{LV_2}(c_2 - c_1)$$

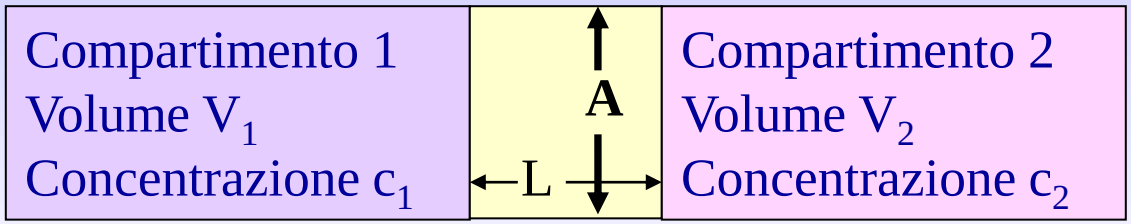
caratteristiche della membrana (s^{-1})

$$\frac{cm^2/s\ \ cm^2}{cm\ \ cm^3}$$

$$\frac{V\,dc}{A\,dt} = -D\frac{c_f - c_i}{L}$$

CINETICHE DI TRASPORTO

TRASPORTO PASSIVO



$$J = -D\frac{c_f - c_i}{L}$$

(1 legge di Fick)

$$J = \frac{dn}{A\,dt} = \frac{V\,dc}{A\,dt}$$

(vedi definizione di J_s)

$$J_S = \frac{moli_{soluto}}{\Delta t\ A}$$

$$\frac{dc_1}{dt} = -\frac{DA}{LV_1}(c_1 - c_2)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = -\frac{DA}{LV_2}(c_2 - c_1)$$

caratteristiche della membrana (s^{-1})

$$\frac{V\,dc}{A\,dt} = -D\frac{c_f - c_i}{L}$$

$$\frac{dc_1}{dt} = -\kappa\,(c_1 - c_2)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = -\kappa\,(c_2 - c_1)$$

IDEALIZZAZIONE: Per una membrana ideale un solo coefficiente per inglobare le caratteristiche di membrana e sostanza $\kappa = DA/LV$ con κ in s^{-1}.

Due approcci per descrivere il processo

"Leggi di Fick" (distributed-parameter-model)	**"Trasferimento di massa"** (lumped-parameter-model)

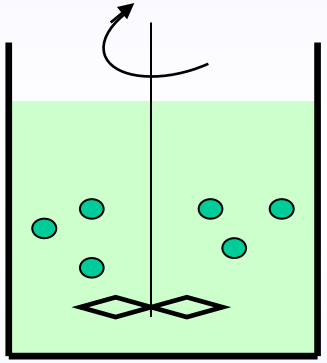
$y = f(x,t)$

c = c(x;t)

$y = f(t)$

c = c(t)

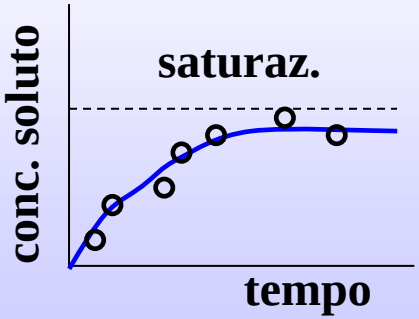
Es. soluto in soluzione



$$V\frac{dc}{dt} = \frac{D}{L}A(c_{sat} - c)$$

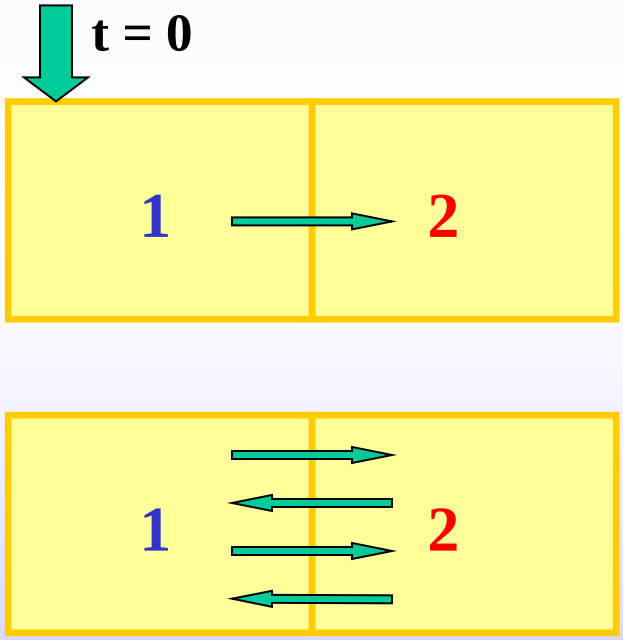
$$V\frac{dc}{dt} = k\ A(c_{sat} - c)$$

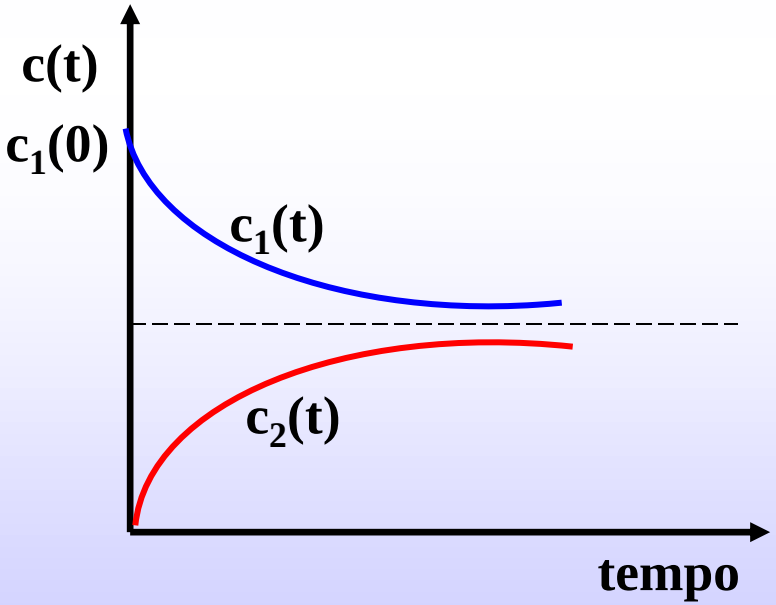
k **è il coeff. di trasferimento di massa**



Es. due compartimenti chiusi di uguale volume

$$\frac{dc_1}{dt} = -\kappa\,(c_1 - c_2) \qquad \frac{dc_2}{dt} = -\kappa\,(c_2 - c_1)$$





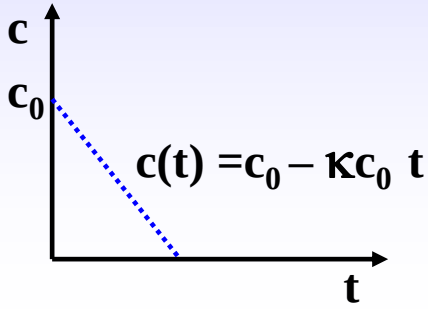
TRASPORTO ATTIVO

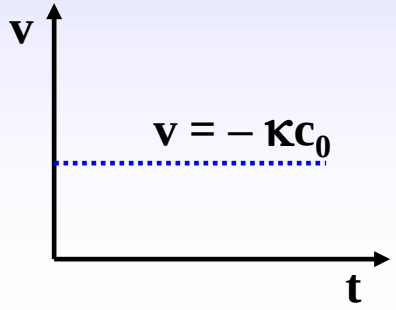
REGIME DI SATURAZIONE

cinetica di ordine ZERO

- un aumento di concentrazione non produce effetti ai fini del trasporto, la velocità è costante (viene rimossa sempre la stessa quantità).

$$\frac{dc}{dt} = -\kappa\, c_0$$



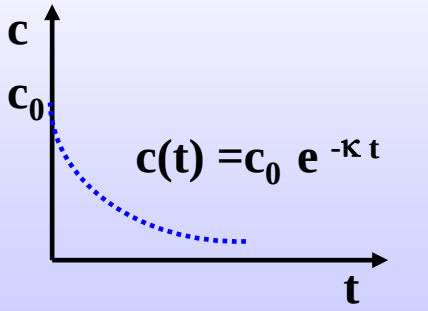


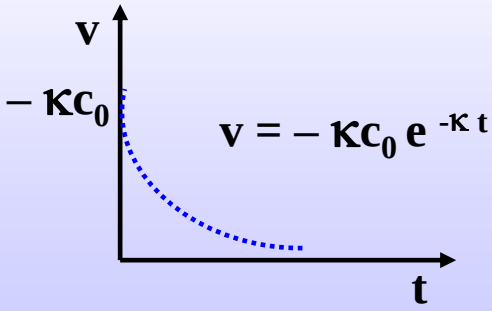
REGIME DI NON-SATURAZIONE

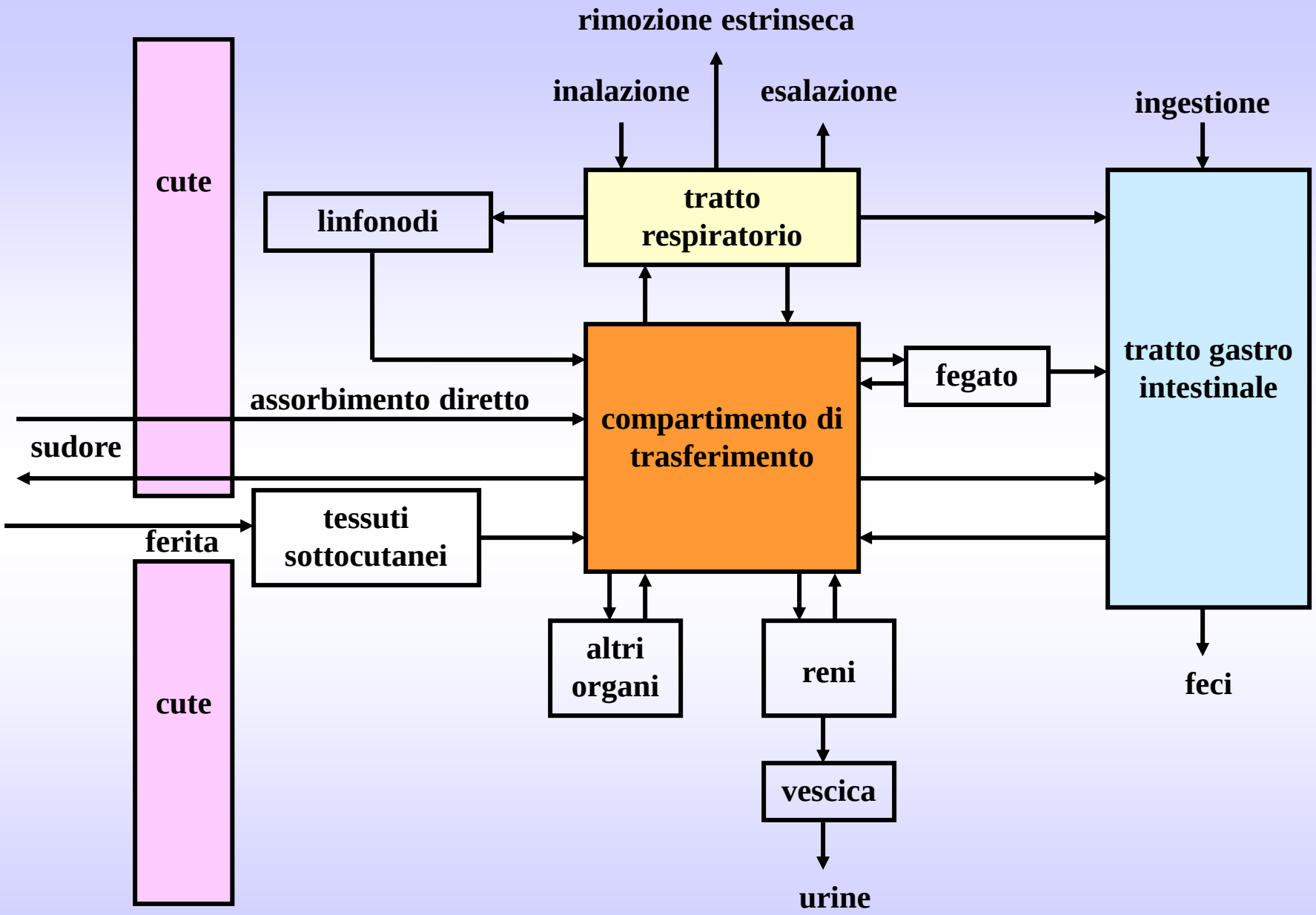
cinetica di PRIMO ordine

- viene rimossa una frazione dei residui, ovvero la quantità di sostanza che lascia un compartimento è proporzionale a quella presente nello stesso.

$$\frac{dc}{dt} = -\kappa\, c$$







Le vie di introduzione, trasferimento ed escrezione (ICRP Publ.78, 1997)

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

ICRP nasce nel 1928 come "International X-ray and Radium Committee" e adotta il suo attuale nome nel 1950.
Consiste in:

Main Commission
Committee 1 – Radiation Effects
Committee 2 – Doses from Radiation Exposures
Committee 3 –Protection in Medicine
Committee 4 –Application of ICRP Recommendations
Task Groups
Working Parties

L'ICRP prepara le sue raccomandazioni considerando i principi fondamentali e le basi quantitative su cui poggiare le misure radioprotezionistiche, lasciando poi ai vari organismi nazionali la responsabilità di definire una legislazione specifica e commisurata alle necessità dei singoli paesi.

67

ICRP Publication 67: **Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides**: Part 2 Ingestion Dose Coefficients
Annals of the ICRP Vol. 23/3-4
A Report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-041155-X, Year: 1994

66

ICRP Publication 66: **Human Respiratory Tract Model** for Radiological Protection
Annals of the ICRP Vol. 24/1-3
Edited by ICRP,
0-08-041154-1, Year: 1994

65

ICRP Publication 65: Protection Against Radon-222 at Home and at Work
Annals of the ICRP Vol. 23/2
Edited by ICRP,
0-08-042475-9, Year: 1994

64

ICRP Publication 64: Protection from Potential Exposure: A Conceptual Framework
A Report of a Task Group of Committee 4 of the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-042205-5, Year: 1993

63

ICRP Publication 63: Principles for Intervention for Protection of the Public in a Radiological Emergency
A Report of a Task Group of Committee 4 of the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-042204-7, Year: 1993

62

ICRP Publication 62: **Radiological Protection in Biomedical Research**
Also includes Addendum 1 to ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, and a Summary of the current ICRP Principles for Protection of the Patient in Diagnostic Radiology
A Report of Committee 3 adopted by the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-042203-9, Year: 1993

60

ICRP Publication 60: Recommandations ICRP (French Edition of ICRP 60, 1990 Recommendations)
Annals of the ICRP Vol. 20/1
Translated by H.P Jammet,
0-08-042275-6, Year: 1993

60

1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection - Users' Edition
Annals of the ICRP Vol. 21/1-3
ICRP,
0-08-041998-4, Year: 1992

60

ICRP Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection
Annals of the ICRP Vol. 21/1-3
Edited by ICRP,
0-08-041144-4, Year: 1991

59

ICRP Publication 59: The Biological Basis for Dose Limitation in the Skin
Annals of the ICRP Vol. 22/2
A Report of a Task Group of Committee 1 of the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-041143-6, Year: 1992

77

ICRP Publication 77: Radiological Protection Policy for the Disposal of **Radioactive Waste**
Annals of the ICRP Vol. 27 Supplement
Edited by ICRP,
0-08-042749-9, Year: 1998

76

ICRP Publication 76: Protection from Potential Exposures: Application to Selected Radiation Sources
Annals of the ICRP Vol. 27/2
Edited by ICRP,
0-08-042744-8, Year: 1997

75

ICRP Publication 75: General Principles for the Radiation Protection of Workers
Annals of the ICRP Vol. 27/1
Edited by ICRP,
0-08-042741-3, Year: 1997

74

ICRP Publication 74: Conversion Coefficients for use in Radiological Protection against External Radiation
Annals of the ICRP Vol. 26/3
Edited by ICRP,
0-08-042739-1, Year: 1996

73

ICRP Publication 73: Radiological Protection and **Safety in Medicine**
Annals of the ICRP Vol. 26/2
Edited by ICRP,
0-08-042738-3, Year: 1996

72

ICRP Publication 72: Age-dependent Doses to the Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 5 **Compilation** of Ingestion and Inhalation Coefficients
Edited by ICRP,
0-08-042737-5, Year: 1996

71

ICRP Publication 71: **Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides**: Part 4 Inhalation Dose Coefficients
A report of a Task Group Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-042736-7, Year: 1996

70

ICRP Publication 70: Basic Anatomical & Physiological Data for use in Radiological Protection: The Skeleton
A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-042879-7, Year: 1995

69

ICRP Publication 69: **Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides**: Part 3 Ingestion Dose Coefficients
A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection
By ICRP,
0-08-042658-1, Year: 1995

68

ICRP Publication 68: **Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers**
A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection
Edited by ICRP,
0-08-042651-4, Year: 1995

88 ICRP Publication 88: Doses to the **Embryo and Fetus** from Intakes of Radionuclides by the Mother
ICRP Online
Annals of the ICRP Vol. 31/1-3
Edited by ICRP,
0-08-044084-3, Year: 2001

87
ICRP Publication 87: Managing Patient Dose in **Computed Tomography**
ICRP Online
Annals of the ICRP Vol. 30/4
Edited bt ICRP,
0-08-044083-5, Year: 2001

86
ICRP Publication 86: Prevention of Accidents to Patients Undergoing **Radiation Therapy**
International Commission on Radiological Protection Online
Annals of the ICRP Vol. 30/3
Edited by ICRP,
0-08-044082-7, Year: 2001

85
ICRP Publication 85: Avoidance of Radiation Injuries from Medical Interventional Procedures
Annals of the ICRP Vol. 30/2
Edited by ICRP,
0-08-043975-6, Year: 2001

84
ICRP Publication 84: **Pregnancy and Medical Radiation**
Annals of the ICRP Vol. 30/1
Edited by ICRP,
0-08-043901-2, Year: 2000

83
ICRP Publication 83: Risk Estimation for Multifactorial Diseases
Annals of the ICRP Vol. 29/3-4
Edited by ICRP,
0-08-043900-4, Year: 2000

82
ICRP Publication 82: Protection of the Public in Situations of **Prolonged Radiation Exposure**
Annals of the ICRP Vol. 29/1-2
Edited by ICRP,
0-08-043898-9, Year: 2000

81
ICRP Publication 81: Radiation Protection Recommendations as Applied to the Disposal of **Long-lived Solid Radioactive Waste**
Annals of the ICRP Vol. 28/4
Edited by ICRP,
0-08-043859-8, Year: 2000

80
ICRP Publication 80: **Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals**
Annals of the ICRP Vol. 28/3
Edited by ICRP,
0-08-043573-4, Year: 1999

79
ICRP Publication 79: Genetic Susceptibility to Cancer
Annals of the ICRP Vol. 28/1-2
Edited by ICRP,
0-08-042752-9, Year: 1999

78
ICRP Publication 78: **Individual Monitoring for Internal Exposure of Workers**
Annals of the ICRP Vol. 27/3-4
Edited by ICRP,
0-08-042750-2, Year: 1998

88 ICRP Supporting Guidance 3: Guide for the Practical Application of the ICRP Human Respiratory Tract Model. (Year: 2003)

88 ICRP Supporting Guide 2: Radiation and Your Patient: A Guide for Medical Practioners.(Year: 2003)

89 ICRP Publication 89: Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values, 89.(Year: 2003)

ICRP Publication 93: Managing Patient Dose in Digital Radiology, 93. (Year: 2004)

ICRP Publication 92: Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (wR), 92. (Year: 2004)

ICRP Publication 91: A Framework for Assessing the Impact of Ionising Radioation on Non-Human Species, 91. (Year: 2004)

ICRP Publication 90: Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus), 90. (Year: 2004)

2004-12-21 New draft report for consultation: Low-dose cancer risk

2004-08-23 New draft report for consultation: Human Alimentary Tract Model

2004-05-17 New draft ICRP report for consultation: Protection after a radiological attack

SVILUPPO E USO DI MODELLI BIOCINETICI PER L'INCORPORAZIONE DI RADIONUCLIDI

ICRP Publ. 2, 1959 "Report of Committee on Permissible Dose for Internal Radiation" aveva posto l'attenzione su organi critici (MPBB, MPC), usava una singola funzione esponenziale per descrivere la ritenzione in quegli organi.
Le vie di escrezione del materiale non venivano però specificate.

Cresce la conoscenza sugli effetti delle radiazioni, con la ICRP Publ. 26, 1977 ("Recommendations of the International Commission on Radiological Protection") incomincia la valutazione del rischio per unità di dose e nascono i principi generali di limitazione di dose.:

- **Nessuna pratica deve essere adottata senza produrre un beneficio netto.**
- **Tutte le esposizioni devono essere tenute "as low as reasonably achievable" (ALARA), tenuto conto di fattori economici e sociali.**
- **La dose equivalente agli individui non deve eccedere i limiti raccomandati.**

Maximum permissible body burdens (**MPBB**) state the limit on internally absorbed radioactive materials. **Maximum permissible concentration** (**MPC**) is that amount in air (or water) that would result in the person receiving the **MPBB**

★ ICRP Publ.30, 1979 "Limits for Intakes of Radionuclides by Workers"

Part 1, 1979; Supplement to Part 1, 1979; Parte 2, 1980; Supplement to Part 2, 1981; Part 3, 1981; Supplement A to Part 3, 1982; Supplement B to Part 3, 1982; Part 4 An Addendum.

Ha introdotto significativi cambiamenti:

i) la dose è calcolata per molti organi e tessuti

ii) la ritenzione è descritta come somma di esponenziali e i modelli hanno un certo grado di significato biologico

iii) sono stati identificati tessuti radiosensibili come la superficie dell'osso

Nella ICRP 30, la Commisione ha usato i modelli dosimetrici e dati biocinetici per definire limiti secondari (ALI Annual Limits on Intake, DAC Derived Air Concentration) per i lavoratori.

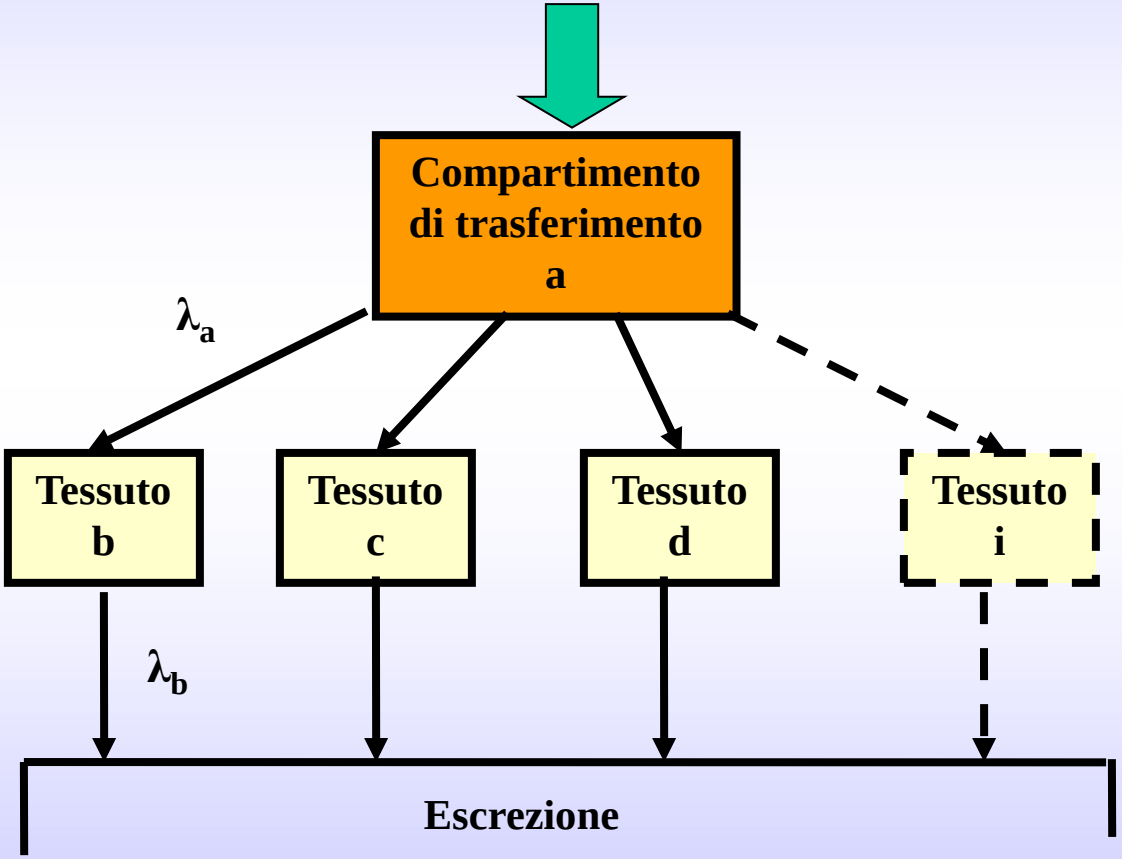
L'ICRP non raccomanda l'uso di questi dati biocinetici per il calcoli di dose equivalente e limiti di intake di radionuclidi da parte di membri della popolazione.

ICRP Publ. 30, 1979

1. Introduction
2. Basic Limits for the Control of Internal Dose
3. Secondary and Derived Limits for the Control of Internal Dose
4. Committed Dose Equivalent and Annual Limit on Intake
5. Dosimetric Model for Respiratory System
6. Dosimetric Model for Gastrointestinal Tract
7. Dosimetric Model for Bone
8. Dosimetric Model for Submersion in a Radioactive Cloud
9. Use and Limitations of the Dosimetric Data

MODELLO SISTEMICO (ICRP Publ.30, 1979)

Tratto GI e Sistema Respiratorio



L'attività q_a in ogni compartimento è calcolata attraverso le relazioni

$$\frac{dq_a(t)}{dt} = \dot{I}(t) - \lambda_a q_a(t) - \lambda_R q_a(t)$$

$$\frac{dq_b(t)}{dt} = b\lambda_a q_a - \lambda_b q_b(t) - \lambda_R q_b(t)$$

$(T_{1/2})_a$ = 0.25 d **λ_a = 2.77 d^{-1}**

$T_{1/2\ a} = \ln 2 / \lambda_a$

λ_R =cost di decadimento

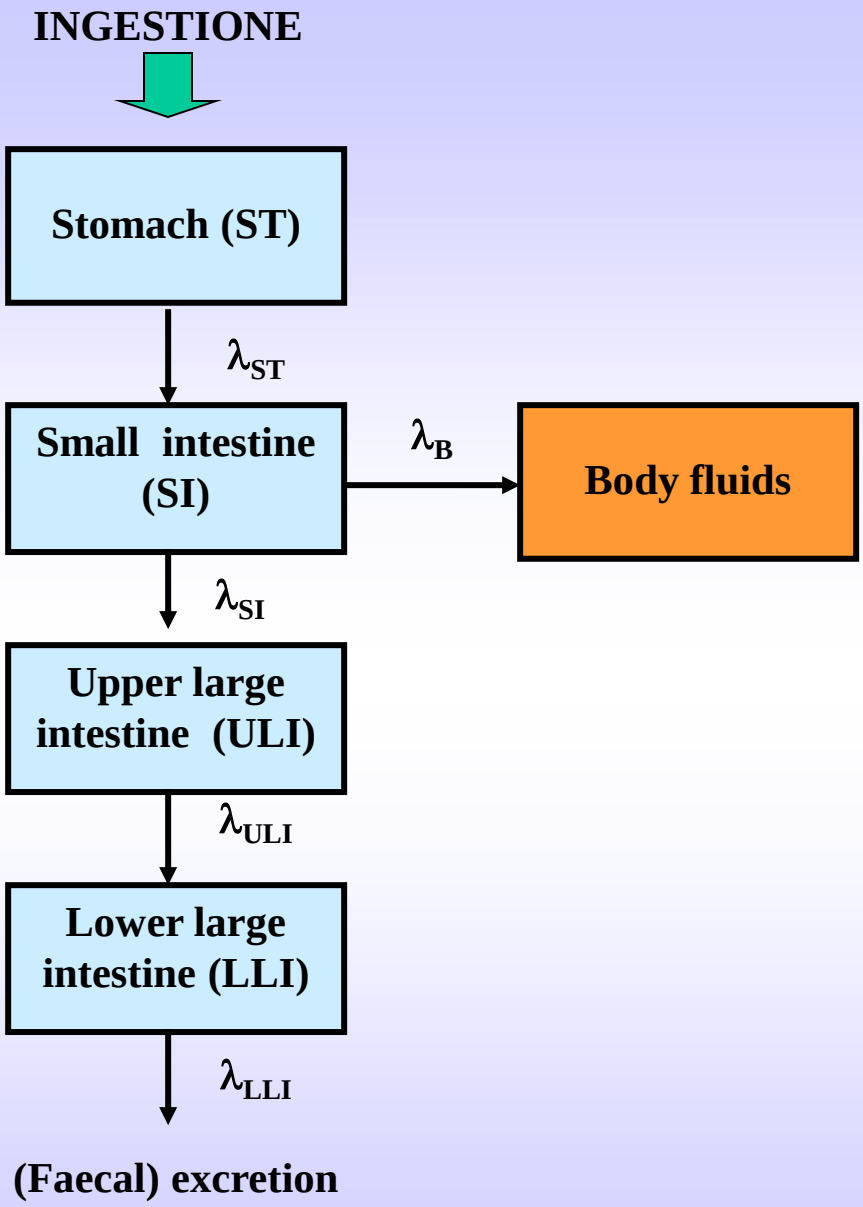
λ_b = rateo di uscita da compartimento b

MODELLO DEL TRATTO GASTRO INTESTINALE (ICRP Publ.30,1979)

Il tratto GI è rappresentato da 4 sezioni, ognuna è considerata come un singolo compartimento e il trasferimento da un compartimento all'altro si assume venga governato da una cinetica del primo ordine.

In questo modello l'intestino tenue (SI small intestine) si assume che sia l'unica sede di assorbimento dal GI tract ai fluidi corporei.

Scrivere le equazioni che descrivono il modello !!!



	τ(h)	λ(d^{-1})
ST	1	24
SI	4	6
ULI	13	1.8
LLI	24	1

τ mean residence time

$$f_1 = \frac{\lambda_B}{\lambda_B + \lambda_{SI}}$$

fraction reaching the body fluids

Modello matematico usato per il tratto gastro intestinale (ICRP Publ.30, 1979)

SVILUPPO E USO DI MODELLI BIOCINETICI PER L'INCORPORAZIONE DI RADIONUCLIDI

- ICRP Publ. 2, 1959
- ICRP Publ. 30, 1979

Nel 1987 l'ICRP ha stabilito un Task Group del Comitato 2 per

"valutare la dose per unità di introduzione per membri della popolazione"

Questo gruppo di lavoro sviluppa modelli biocinetici in dipendenza dall'età .

- **ICRP Publ.56, 1989 " Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 1**
- **ICRP Publ.67, 1993 "Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides, Part 2: Ingestion Dose Coefficients.**
- **ICRP Publ.69, 1995 "Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides, Part 3: Ingestion Dose Coefficients.**
- **ICRP Publ.71, 1995 "Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides, Part 4:Inhalation Dose Coefficients.**

SVILUPPO E USO DI MODELLI BIOCINETICI PER L'INCORPORAZIONE DI RADIONUCLIDI

ICRP 56, 1989, parte 1, riporta

- **modelli biocinetici e coefficienti di dose specifi-per-età per *ingestione e inalazione* di radioisotopi di H, C, Sr, Zr, Nb, Ru, I, Cs, Ce, Pu, Am, Np. Il calcolo della dose era stato fatto sulla base dei w_T dati nell'ICRP 26 (1977)**

ICRP 67, 1993 parte2, riporta

- **modelli biocinetici specifici-per-età per ingestione di radioisotopi di S, Co, Ni, Zn, Mo, Tc, Ag, Te, Po usando i w_T dati dalla ICRP Publ. 60, 1991;**
- **un modello generico per la biocinetica del Pb e alcalino terrosi: Sr, Ba, Ra, per calcolare i coefficienti di dose da ingestione;**
- **un aggiornamento dei modelli biocinetici e dati i coefficienti di dose per ingestione di Pu, Am Np;**
- **una rivisione dei coefficienti di dose per gli elementi della ICRP Publ.56 usando w_T dati dalla ICRP Publ.60.**

SVILUPPO E USO DI MODELLI BIOCINETICI PER L'INCORPORAZIONE DI RADIONUCLIDI

ICRP 69, 1995 parte 3, riporta

- **modelli biocinetici specifici-per–età e i coefficienti di dose per ingestione di Fe, Se, Sb, Th, U usando la metodologia adottata nella 67.**

ICRP 71, 1995 parte 4, riporta

- **<u>i coefficienti di dose per inalazione</u> per membri della popolazione usando il modello per il tratto respiratorio (ICRP Publ.66, 1994) per ben 29 elementi considerati nelle precedenti Publ,56, 67, 69 .**
- **i modelli biocinetici per Ca, Cu.**

Tabella 1. Fattori di peso dei tessuti (ICRP Publ.60,1991)

Tessuto o organo	w_T
Gonadi	0.20
Midollo osseo	0.12
Colon	0.12
Polmone	0.12
Stomaco	0.12
Vescica	0.05
Mammella	0.05
Fegato	0.05
Esofago	0.05
Tiroide	0.05
Cute	0.01
Superf. Osso	0.01
Remainder	0.05

Da utilizzare nella definizione della dose efficace per lavoratori, popolazione e entrambi i sessi.

"Remainder" è composto dai seguenti nove tessuti e organi: surrenali cervello, intestino tenue, rene, muscoli, pancreas, milza, timo e utero. Anche le vie aeree extratoraciche sono aggiunte con la pubblicazione ICRP 66.

$$H_{colon} = 0.57\, H_{ULI} + 0.43\, H_{LLI}$$