SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA

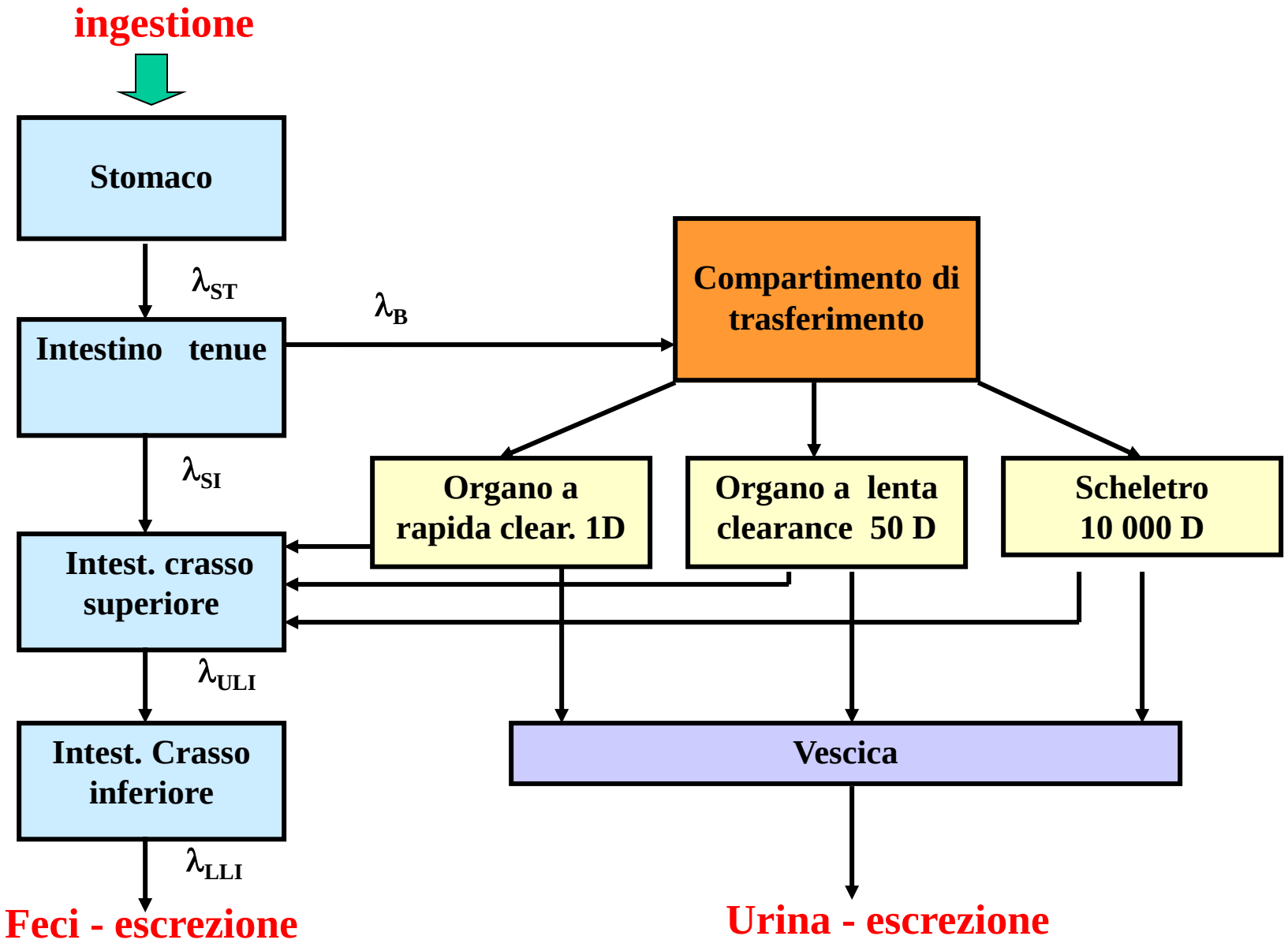
Modelli biocinetici e dosimetrici per incorporazione di radionuclidi

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.

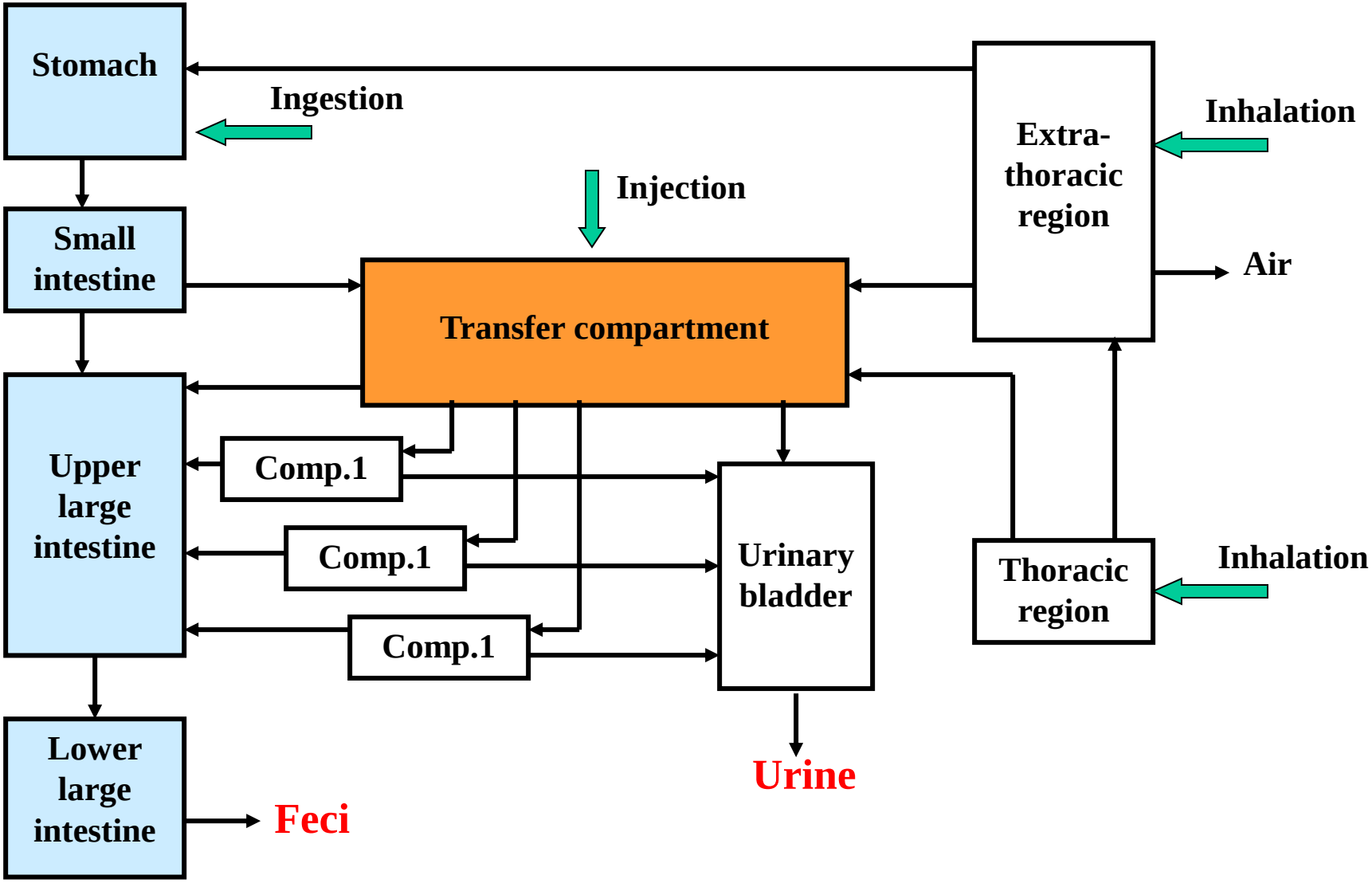
I MODELLI BIOCINETICI RECENTI

si possono distinguere in tre categorie:

- **modelli tipo ICRP-30**
- **modelli speciali**
- **generici su basi fisiologiche (alcaline-earth-like)(actinides)**



Modello biocinetico per ingestione di molibdeno ICRP 67



Modello compartimentale generalizzato usato per H, Co, Ru, Cs

MODELLO BIOCINETICO DEL FERRO
(ICRP 69,1995)

Il modello di ritenzione del ferro nella ICRP 53, 1987 (basato sul modello del MIRD Dose Report 11, 1983) include la dipendenza dall'età dei coefficienti di dose con il solo adeguamento alle diverse masse.

Nella ICRP 69, 1995 è riportata una struttura di modello più dettagliata che incorpora informazioni biocinetiche specifiche per età e tiene anche conto di piccole perdite di sangue.

MIRD – Medical Internal Radiation Dose

Il sangue è rappresentato da plasma e RBC (red blood cells, globuli rossi).

Il comparto tessuti molli a rapido turnover include il ferro extravascolare che scambia rapidamente con il plasma.

Il comparto RBC contiene il ferro incorporato nell'emoglobina dal midollo osseo rosso di sintesi.

La distruzione di RBC è vista avvenire nei midollo osseo rosso di transito.

Diversi comparti di deposito di ferro sono considerati

Il fegato è visto in due parti:

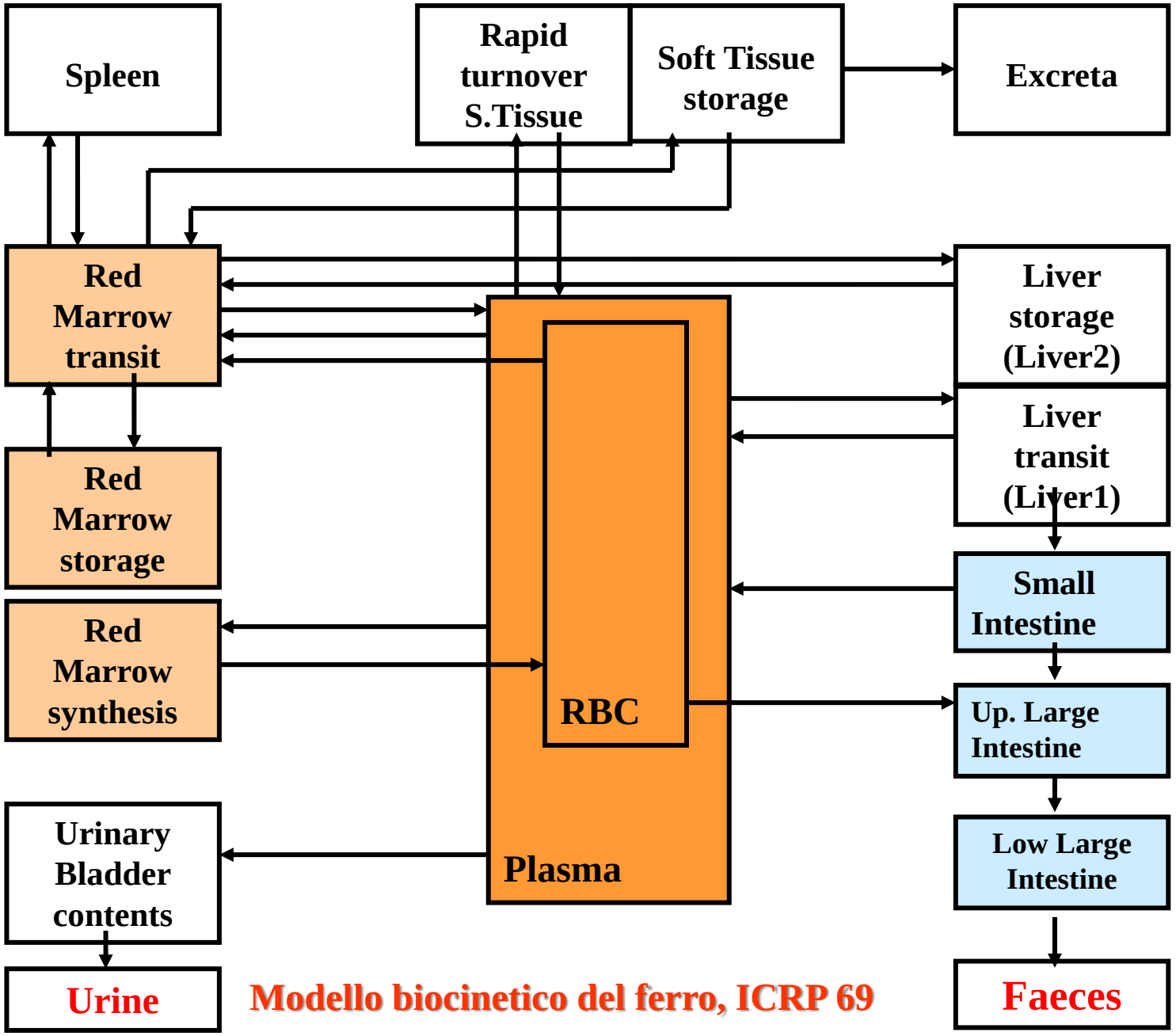
Liver 1, di transito che consiste nei tessuti parenchimali che scambiano con plasma;

Liver 2, deposito, che è associato al sistema reticulo deteliale.

L'escrezione biliare avviene dal Liver 1 (transito) nell'intestino tenue.

Ferro perso dal corpo: per esfoliazione, turnover fisiologico dell'epitelio di cute, GI tratto e tratto genito-urinario.

La perdita maggiore di ferro si ha quando si perdono globuli rossi piuttosto che cellule dell'epitelio.



Modello biocinetico del ferro, ICRP 69

Modello dosimetrico per l'osso - Dati anatomici e fisiologici per la Radioprotezione: lo scheletro (ICRP 70, 1995)

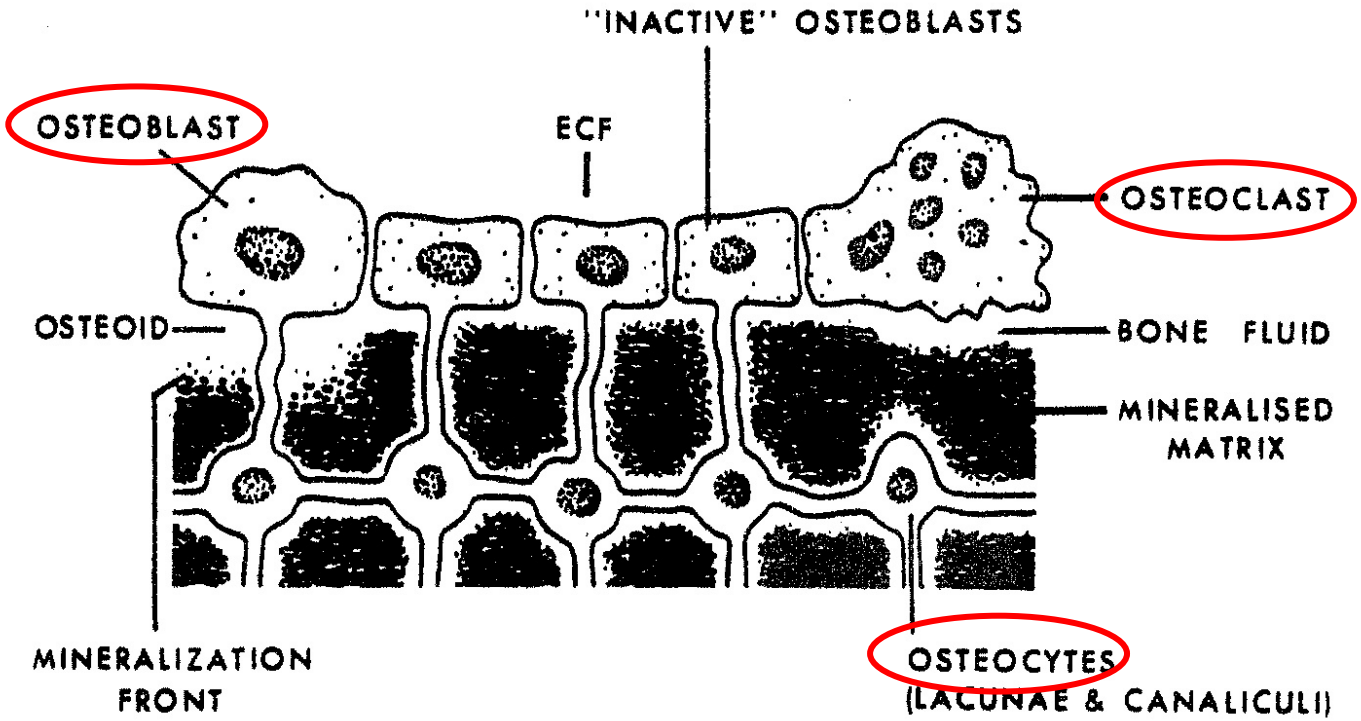
Tessuti principali del sistema scheletrico: **tessuto osseo**, **midollo osseo**, **periosto**, tutta la **cartilagine del corpo**, **denti** e **vasi sanguigni** contenuti in questi tessuti. **(ICRP 23 riporta 10 kg di scheletro)**

Osso: matrice organica impregnata di sali inorganici e permeata da una complessa rete cellulare.

Ricambio dell'osso con rimodellamento: formazione e riassorbimento di osso, grazie a cellule osteoblaste e osteoclaste.

In funzione a durezza, porosità e contenuto di tessuti molli si distinguono 2 strutture: compatto-corticale, spugnoso-trabecolare.

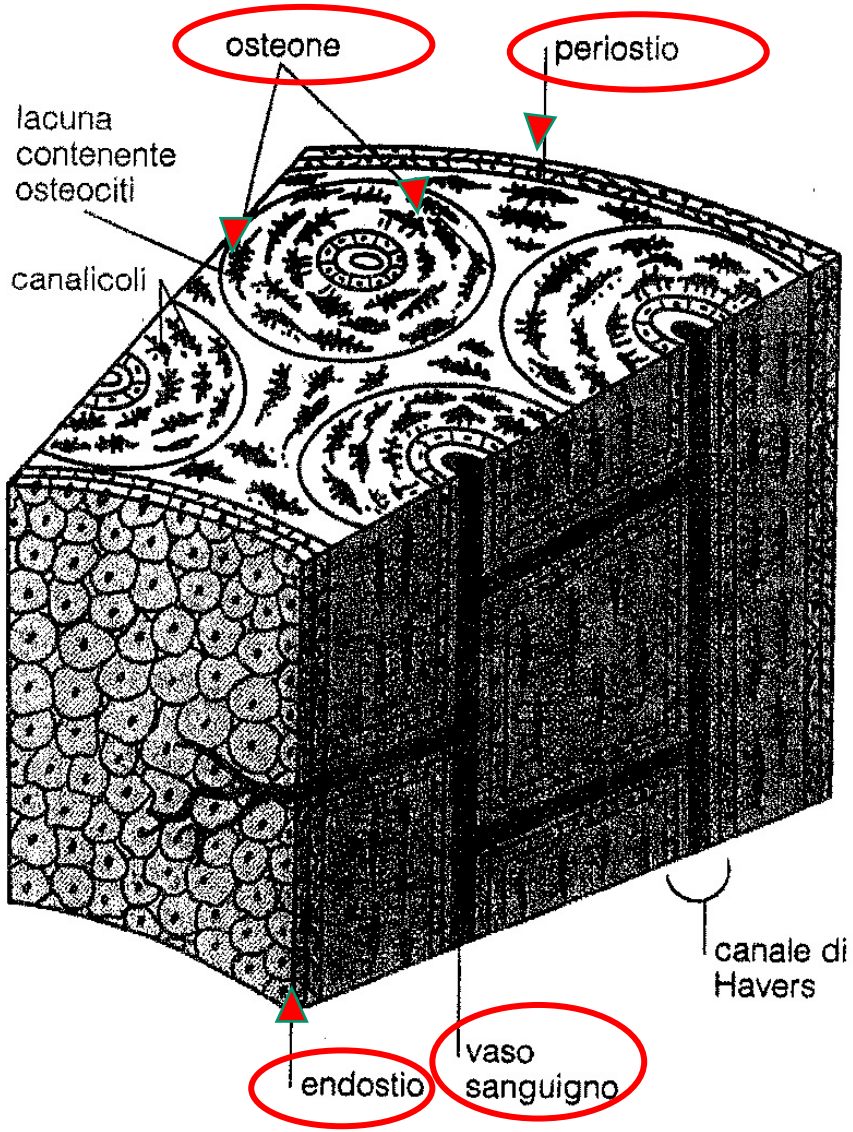
periosto, membrana di tessuto connettivo, vascolarizzata e riveste tessuto osseo



Osteoblasta, cellula che provvede alla formazione dell'osso.

Osteoclasta, cellula di grandi dimensioni situata nelle lacune dell'osso, con funzione di erosione dell'osso.

Osteocita, cellula situata in piccole cavità del midollo, dette lacune ossee. Il corpo dell'osteocita è piccolo ma con sottili prolungamenti.

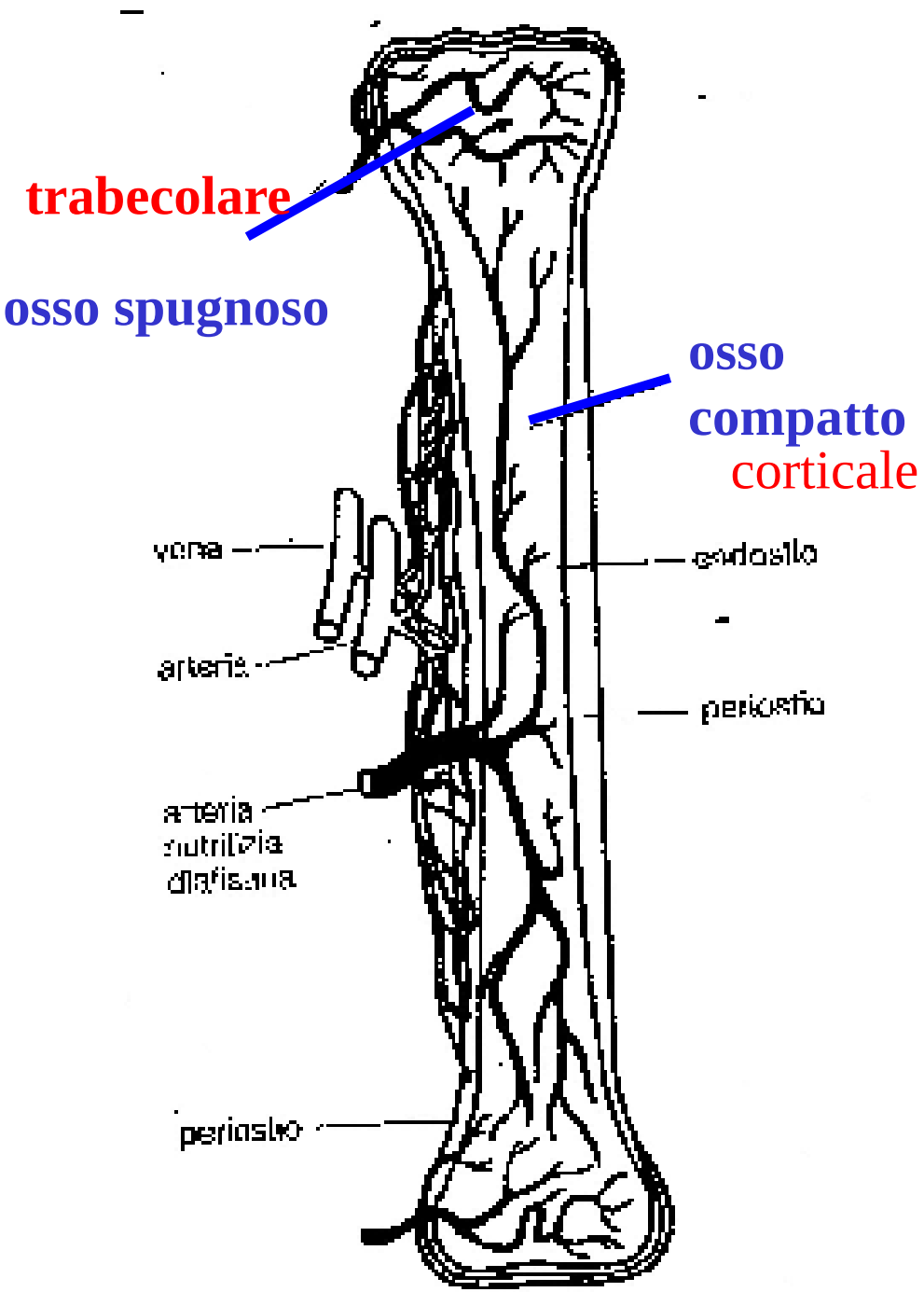


Periosto-
avvolge il tessuto osseo esterno, e provvede alla sua costruzione e nutrizione.

Endostio-
tappezza le cavità interne.

Osteone-
complesso di lamelle ossee disposte concentricamente attorno a canale di Havers, e garantisce all'osso particolare resistenza. All'interno del canale vi sono vasi sanguigni, linfatici, nervi e tessuto connettivo.

Le ossa ospitano all'interno il midollo tessuto con attività emopoietica (rinnovare globuli rossi


trabecolare
osso spugnoso
osso
compatto
corticale
vena
cartilagine
arteria
periostio
arteria
nutrizia
diafisaria
periosteo

CORTICALE **duro, denso**, **forma la parete esterna di tutte le ossa ma la maggior parte si trova nelle ossa lunghe**

TRABECOLARE **Soffice, spugnoso**, **composto da una intelaiatura di fragile apparenza, si trova all'interno di ossa piatte e agli estremi di quelle lunghe**

ICRP 70, riporta valori di riferimento

Massa scheletro

Neonato 370 g - 1 anno: 1170 g

5 anni: 2430 g - 10 anni: 4500 g

15 anni **m.** 7950 g - 15 anni **f.** 7180 g

Massa di scheletro maturo

Uomo adulto, 35 anni: 10.5 kg

Donna, adulta, 35 anni: 7.8 kg

Volume e superficie osso, uomo adulto

Corticale, 2130 cm^3, 6.5 m^2, **3 mm^2/mm^3**

Trabecolare, 580 cm^3, 10.5 m^2, **18 mm^2/mm^3**

RATEO DI RIMODELLAMENTO DELL'OSSO

Complesso da misurare, varia in dipendenza dal tipo di osso e sensibilmente con età, è definito con minore precisione per trabecolare che per corticale.

ICRP 1973 ha assunto nell'adulto un valore medio:
2.5 % y^{-1} per osso corticale e **10 % y^{-1} per osso trabecolare**

ICRP 70, 1995: **3% y^{-1} per corticale** e **18% y^{-1} per trabecolare**

Valori di riferimento (% y^{-1})

ETA'	CORTICALE	TRABECOLARE
0-3 mesi	300	300
1 anno	105	105
5 anni	56	66
10 anni	33	48
15 anni	19	35
22 anni	9	27
35 anni	2	10
60 anni	4	20
Media dopo i 25 anni	3 ←	18 ←

MIDOLLO OSSEO

Tessuto molle che occupa le cavità cilindriche delle ossa lunghe e le cavità all'interno dell'osso trabecolare di vertebre, sterno, costole e le ossa piatte di cranio e pelvi.

Rosso – **emopoietico, produzione di eritrociti**, granulociti, monociti, linfociti, piastrine, capacità di eritroclasia.

Giallo – **ricco di grassi**, non produce ma può essere convertito in rosso.

in funzione dell'età

Valori di riferimento per midollo attivo e inattivo

ETA'	ATTIVO	INATTIVO
Neonato	50 g	0 g
1 anno	150 g	20 g
5 anni	340 g	160 g
10 anni	630 g	630 g
M. 15 anni	1080 g	1480 g
F. 15 anni	1000 g	1380 g
M. 35 anni	1170 g	2480 g
F. 35 anni	900 g	1800 g

MODELLO DOSIMETRICO DELL'OSSO

Aspetti di Radiobiologia

Le cellule a rischio carcenogenico nello scheletro sono state identificate con le ''cellule ematopoietiche del midollo'' e fra le cellule osteogeniche particolarmente le cellule sulla superficie dell' endostio e alcune cellule epiteliali vicine alla superficie dell'osso (ICRP 11, 1968 - *Task Group on Radiosensitivity of Tissues in Bone*).

Le cellule ematopoietiche sono assunte essere distribuite all'interno dell'osso trabecolare (spugnoso). Allora la dose a queste cellule è calcolata come media sui tessuti che riempiono le cavità all'interno dell'osso trabecolare.

Per i tessuti osteogenici, le superfici endoestiali e l'epitelio sulla superficie dell'osso, la Commissione raccomanda che la dose equivalente sia calcolata come media fra i tessuti fino a una distanza di 10 micron dalla superficie rilevante di osso.

MODELLO DOSIMETRICO DELL'OSSO

Per l'osso sono TARGET:

BS – superficie dell'osso

RM – midollo rosso

$$SEE(T \leftarrow S;t) = \sum_R \frac{Y_R E_R w_R AF(T \leftarrow S;t)_R}{m_T(t)}$$

Y_R = in 1/(Bq s), radiazione R per trasformazione
E_R = in J, energia della radiazione R
w_R = fattore di peso della radiazione
AF(T ← S; t) = frazione assorbita in T per trasformazione in S per radiazione R all'età t
m_T = in kg, massa del tessuto bersaglio T all'età t
SEE, Specific Effective Energy, in J/kg (oppure anche Mev/g)

Con considerazioni metaboliche e dosimetriche i radionuclidi e le loro emissioni sono suddivisi in 6 categorie:

- **fotoni da tutti i radionuclidi.**
- **alfa da radionuclidi uniformemente distribuiti nel volume dell'osso.**
- **alfa da radionuclidi che stanno sulla superficie dell'osso.**
- **β per radionuclidi uniformemente distribuiti nel volume dell'osso.**
- **β per radionuclidi che stanno sulla superficie e che hanno energia $E_{\beta\ media} > 0.2$ MeV.**
- **β per radionuclidi che stanno sulla superficie e che hanno energia $E_{\beta\ media} < 0.2$ MeV.**

Nota: **Se un radionuclide appartiene a più classi (es. emettitore β e γ) bisogna calcolare la dose separatamente per ogni tipo di radiazione.**

Infatti AF è definito per ogni particolare emissione.

Nota: **Si fa una chiara distinzione fra i radionuclidi distribuiti nel volume (es. 226-Ra) e quelli tendono a stare in superficie (es. 239-Pu).**

Decidere se assumere che un radionuclide si distribuisce nel volume o sulla superficie, dipende dai dati metabolici.

Vi è però un criterio generali:

- **Gli isotopi degli alcalino terrosi con $T_{1/2}$ maggiore di 15 giorni sono considerati distribuirsi uniformemente nel volume (ICRP 20)**
- **Radionuclidi con $T_{1/2}$ minore di 15 giorni sono considerati distribuirsi sulla superficie dell'osso (BS - Bone Surface)**

Esempio: 224-Ra è assunto distribuirsi sulla superficie, mentre 226-Ra uniformemente nel volume.

$T_{1/2}$	224-Ra	226-Ra
	3.64 D	1600 Y

STIMA DI $AF(T \leftarrow S)$ NEI TESSUTI DELLO SCHELETRO PER LE DIVERSE CATEGORIE

- **γ emettitori**. Sorgente è qualsiasi organo nel corpo che contiene radionuclidi, e Target è sia **BS (Bone Surface) che RM (Red Marrow)**
- **α emettitori** distribuiti nel volume (si assumono distribuiti in modo uguale fra corticale e trabecolare)

AF(BS ← Trabecolare). **A causa del breve range delle alfa la superficie del trabecolare può essere considerata infinita e piana e sotto questa assunzione** AF calcolata 0.018 per alfa da 3 Mev e 0.032 per alfa da 8 MeV. Si assume 0.025 per radionuclidi α emettitori con distribuzione uniforme in tutto il volume del trabecolare

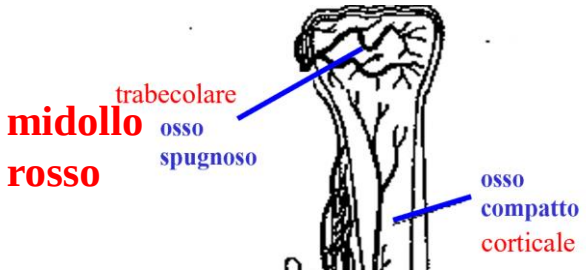
AF(RM ←Trabecolare). Calcolato 0.02 per 3 MeV e 0.09 per 8 MeV, scelto 0.05 per distribuzione uniforme nel volume trabecolare.

AF(RM ← Corticale). Il midollo rosso sta nelle cavità del trabecolare quindi questa AF è nulla.

Per l'osso sono TARGET:

BS – superficie dell'osso

RM – midollo rosso



- **α emettitori distribuiti sulla superficie** (si assumono distribuiti in uno spessore infinitesimo)

  AF(BS ← Trabecolare). Calcolata per uno spessore di 10 um, 0.43 per 3 Mev e 0.15 per alfa da 8 MeV. Si assume 0.25 per radionuclidi α emettitori che si trovano in superficie

  AF(BS ← Corticale)= AF(BS ← Trabecolare).

  AF(RM ← Trabecolare) =0.5.

  AF(RM ← Corticale).Il midollo rosso sta nelle cavità del trabecolare quindi questa AF è nulla.

- β emettitori distribuiti nel volume – metodo di calcolo e tabelle

  AF(BS ← Trabecolare) =0.025 AF(BS ← Corticale)=0.015

  AF(RM ← Trabecolare)=0.35 **AF(RM ← Corticale)= 0.0**

- β emettitori distribuiti sulla superficie –

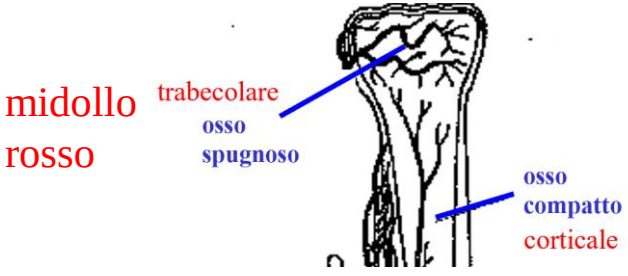
  AF(BS ← Trabecolare) =0.25 per $E_{\beta\ media}$ <0.2MeV (poiché range tipo alfa)

  AF(BS ← Trabecolare) =0.025 per $E_{\beta\ media}$ >0.2MeV(range >> dimesioni cavità)

  AF(BS ← Corticale)=0.25 e 0.015

  AF(RM ← Trabecolare)=0.5

  AF(RM ← Corticale)= 0.0



MODELLI BIOCINETICI PER ATTINIDI, SPECIFICI PER ETA'

ICRP 67,1993 – *Age-dependent Dose to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2 Ingestion Dose Coefficients*

→ **Il modello, i valori dei parametri per Np, Pu, Am**

ICRP 69,1995 – *Age-dependent Dose to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 3 Ingestion Dose Coefficients*

→ **I valori dei parametri per Th**

ICRP 71,1995 – *Age-dependent Dose to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 4 Inhalation Dose Coefficients*

→ **I valori dei parametri per Cm**

Il modello della ICRP 48, 1986, *The Metabolism of Plutonium and Related Elements*, tende a stime protettive di dose impegnate a lungo termine per l'adulto

Per ottenere previsioni dipendenti dall'età è necessario incorporare nel modello:

1) **i dati disponibili di questi elementi sull'uomo,**
2) **dati di questi elementi in funzione dell'età su animali,**
3) **dati in funzione dell'età di processi fisiologici generali che possono controllare il comportamento di questi elementi nell'organismo**
4) **ipotesi realistiche su modelli fisiologici dove mancano dati.**

Ma la natura empirica del modello biocinetico per gli attinidi del 1986 non è adeguata per incorporare i punti 2, 3 e 4 e quindi devono essere usati modelli alternativi.

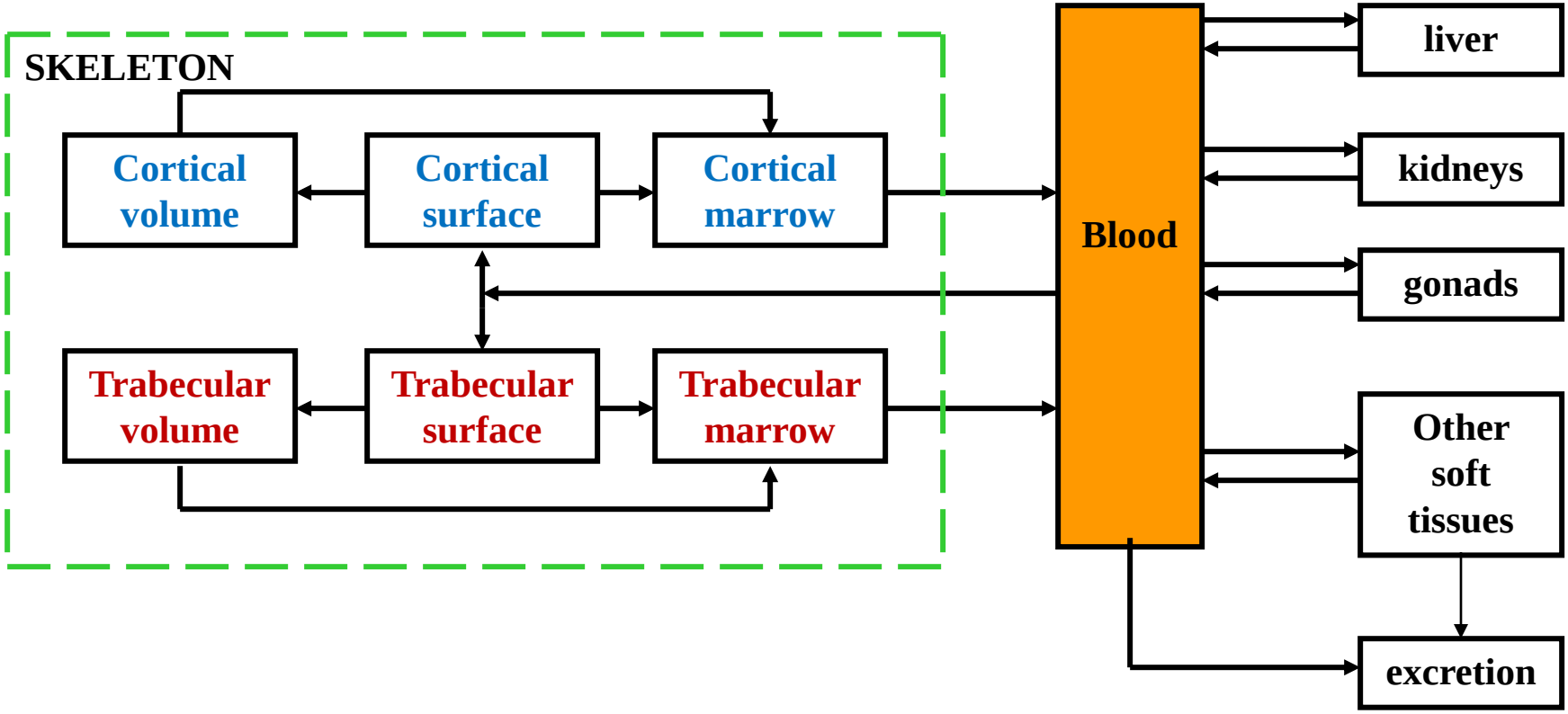
Come livello minimo di realismo fisiologico la struttura di modello deve includere considerazioni sui processi di:

i) crescita dell'osso,

ii) rimodellamento dell'osso,

iii) un ricircolo potenziale dell'attività rimossa dallo scheletro e dal fegato.

Nella ICRP 56 è stato adottato per Pu un modello semplificato a scopi dosimetrici, sulla base di quello di Leggett e Eckerman,1984.


SKELETON
Cortical volume
Cortical surface
Cortical marrow
Trabecular volume
Trabecular surface
Trabecular marrow
Blood
liver
kidneys
gonads
Other soft tissues
excretion

MODELLI BIOCINETICI PER ATTINIDI, SPECIFICI PER ETA' (ICRP 67, Appendix B)

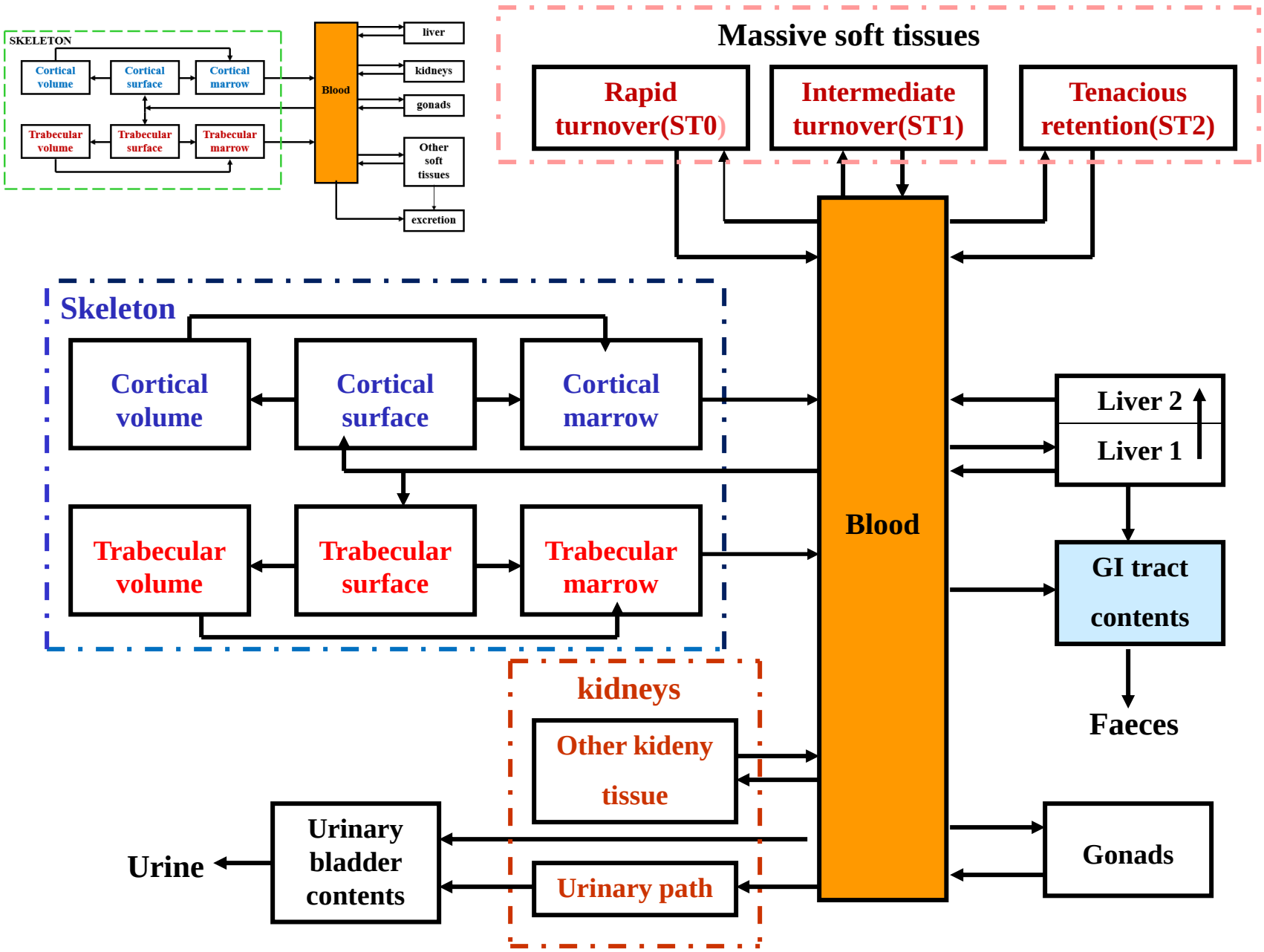
- Sangue trattato come un compartimento a distribuzione interna uniforme
- Osso ancora suddiviso in Corticale e Trabecolare nelle tre parti: superficie, volume, midollo
- Due compartimenti sono introdotti per il fegato per plutonio (Pu) e nettunio (Np)
- Due compartimenti per i reni (uno rilascia verso l'urina, l'altro scambia con sangue). Il 'contenuto della vescica' è un compartimento separato.
- Maggiori dettagli sono indicati per 'altri tessuti molli' (ST0,ST1,ST2)

MODELLI BIOCINETICI PER ATTINIDI, SPECIFICI PER ETA' (ICRP 67, Appendix B)

★ **Maggiori dettagli sono indicati per 'altri tessuti molli' (ST0, ST1, ST2)**

ST0 scambia con il sangue su un periodo di ritenzione di ore o giorni e rappresenta la prima circolazione di materiale. Le frazioni depositate per i comparti diversi da STO sono dati in termine di "attività che lascia la circolazione" e si riferiscono alla divisione di materiale fra i comparti diversi da STO.

I comparti **ST1** e **ST2** rappresentano la ritenzione intermedia (fino a 2 Y) e tenace (molti anni) nei tessuti molli massivi (muscoli, cute, grasso sottocutaneo, e tessuti molli non esplicitamente inclusi in altri compartimenti del modello).



Modello biocinetico per Th, Np, Pu, Am, Cu

NOTA:

- **I modelli ICRP 30 descrivono il trasferimento di radionuclidi dal sangue ai diversi organi o tessuti e la rimozione attraverso feci e urine senza considerare nessun ritorno al sangue.**
- **In maniera più realistica però ICRP 67 e 69 introducono il ritorno al sangue per Ca, Sr, Ba, Ra, Pb, Fe, Th, U, Np, Pu, Am, Cm e I.**

NOTA:

Il movimento di materiale è rappresentato da un processo di primo ordine.

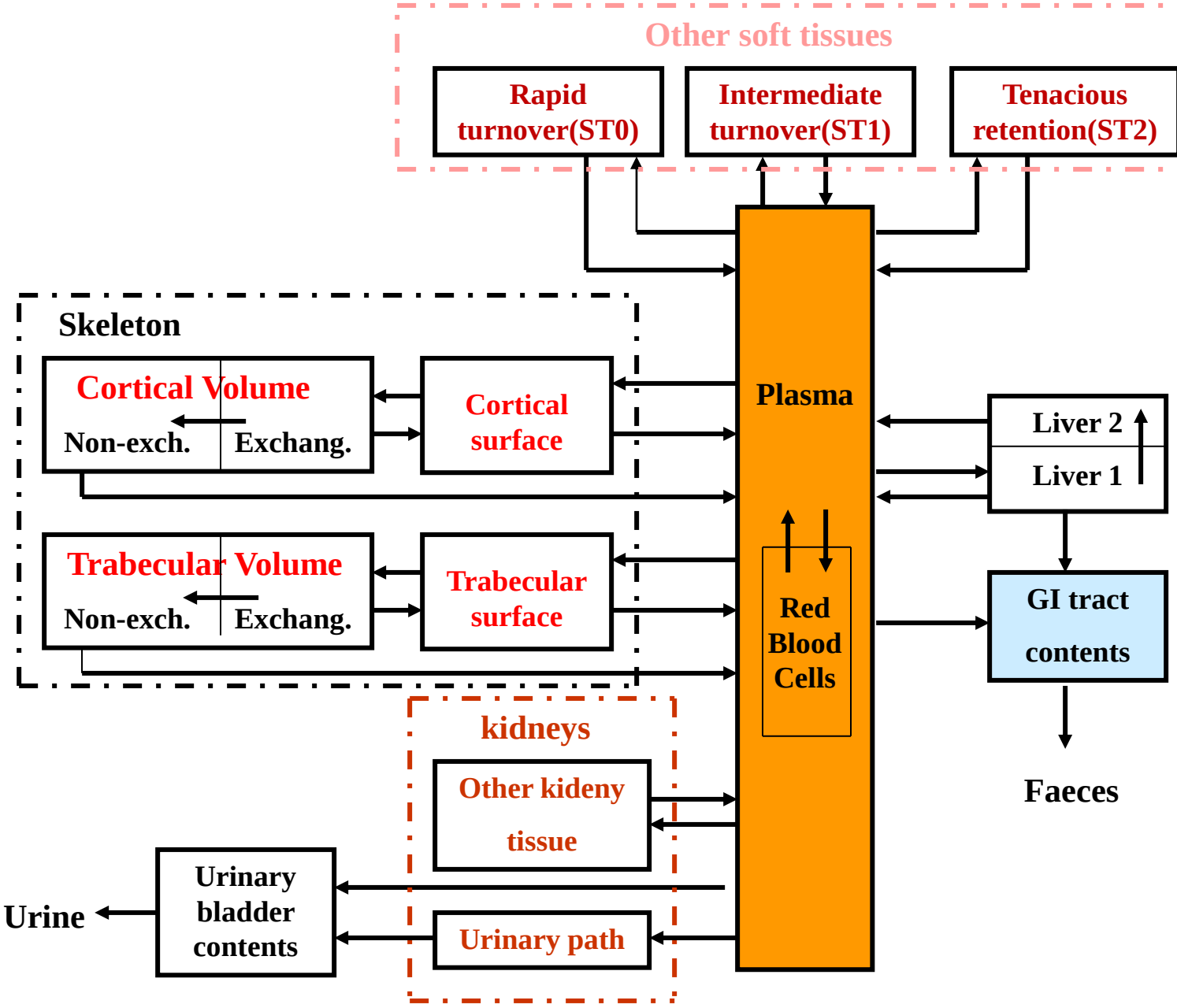
I valori dei parametri sono espressi come rateo di transito(frazione che fluisce per unità di tempo) fra i compartimenti.

I concetti di frazione depositata e T1/2 di rimozione sono usati nei modelli in cui non è previsto un riciclo. Fare attenzione al significato nel caso di riciclo.

Es. il T1/2 di rimozione di Am da ST0 (rapid turnover) verso il sangue è 0.5 D ma in realtà ci vuole più di 0.5 D per ridurre al 50% il contenuto di ST0, e questo a causa del fatto che il compartimento è continuamente alimentato .

Es. il T1/2 di rimozione di Am dal sangue (considerando tutte le vie) è assunto di 30 minuti (rateo di trasferimento di 0.693/0.020833 D =33.27 D^{-1}) ma la clearance ad 1 giorno suggerisce un T1/2 più lungo a causa del flusso da ST0 e da altri comparti

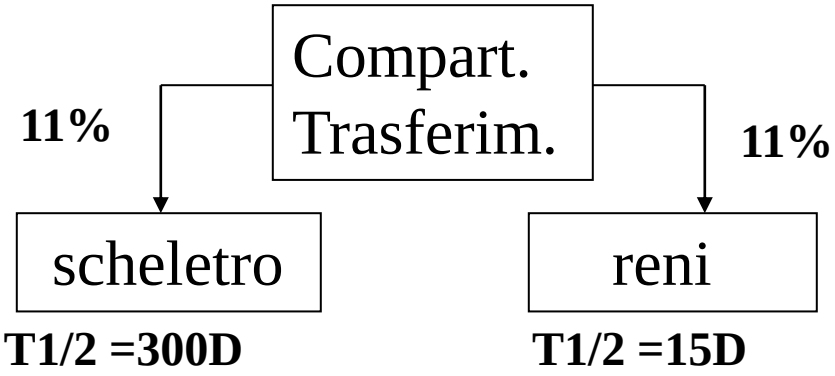
I ratei di trasferimento dal sangue ai vari compartimenti si basano sulla frazione depositata. Per es. il rateo di trasferimento di Am da sangue a Liver 1 si basa sulla stima che il 30% dell'attività che lascia il sangue è depositata in ST0, il 50% di quello che "lascia la circolazione" (ovvero che lascia la circolazione ma che non va in ST0) va in Liver 1. Segue che il rateo di trasferimento di tutte le altre destinazioni è 0.7 33.27 D^{-1} = 23.29 D^{-1} . Quindi il rateo di trasferimento di Am dal sangue verso il Liver 1 è 0.5 23.29 D^{-1} =11.6 D^{-1} .



Modello biocinetico per elementi "alkaline earth like" stronzio, radio e uranio

Modello biocinetico dell'uranio

ICRP Publ.2, 1959 si identificano due organi: scheletro e reni



ICRP 30, 1979 si usano funzioni a due esponenziali

