

## Teoria dei Traccianti

(Tratto parzialmente del libro “*La Terapia dei traccianti con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare*”, Italo Svevo Editore, maggio 2000)

Per *Teoria dei Traccianti* si intende quella dottrina di studio che affronta il problema di risalire alla descrizione delle caratteristiche funzionali del sistema tracciato, in base alla misura della distribuzione e/o dall'andamento nel tempo della concentrazione di un tracciante immesso nel sistema.

I traccianti sono sostanze di cui è possibile seguire il destino dopo l'introduzione in un sistema, in quanto rilevabili e misurabili con idonei strumenti dall'esterno, e/o da campioni di materiale estraibile dal sistema. Dal loro comportamento si risale al comportamento di molecole omologhe *non* rilevabili altrimenti.

### Cap. 8.1.a: cinetica dei traccianti

E' lo studio che si occupa di rilevare le relazioni temporali e spaziali del tracciante e del sistema.

Gli studi con traccianti sono sempre studi di una funzione. Lo studio può essere relativo a:

- 1). Distribuzione della funzione nello spazio, a tempo idealmente fisso: sono studi morfo-funzionali, qualitativi o semi-quantitativi, generalmente basati sull'analisi di mappe scintigrafiche o di Risonanza Magnetica.
- 2). Andamento della funzione nel tempo, a spazio idealmente fisso: sono studi dinamico-funzionali, quantitativi, generalmente basati sull'analisi di curve dinamiche.
- 3). Distribuzione spaziale e del contemporaneo andamento temporale: sono studi di tipo misto, generalmente basati su analisi computerizzata.

Il parametro fisso (tempo in A e spazio in B), influenza grandemente la valutazione della funzione effettuata secondo le variazioni dell'altro parametro (spazio in A e tempo in B).

### Cap. 8.1.b.: traccianti

I traccianti sono sostanze dal comportamento identico a quello delle sostanze biologiche.

Ogni radiofarmaco o qualsiasi sostanza paramagnetica è, quindi, un tracciante, rilevabile nel primo caso tramite Gamma Camere e, nel secondo caso, tramite Risonanza Magnetica.

I requisiti ideali di un tracciante sono i seguenti:

- 1). Essere facilmente rilevabile dall'esterno.
- 2). Essere identico, sul piano comportamentale chimico-fisico, al materiale tracciato normale che si vuole studiare, come ad esempio nell'impiego del  $^{201}\text{Tl}$ , questo quasi del tutto simile al potassio normale, o del  $^{18}\text{F}$ -FDG, quest'ultimo quasi del tutto simile al *desossiglucosio*, entrambi utili, sia il  $^{201}\text{Tl}$  che il  $^{18}\text{F}$ -FDG, per lo studio della vitalità miocardica in Medicina Nucleare.

Anche una qualsiasi altra sostanza, rilevabile dall'esterno con altri sistemi diversi dalle radiazioni ionizzanti, come ad esempio il Gadolinio nella Tomografia a Risonanza Magnetica funzionale, è un tracciante (in questo caso paramagnetico).

### Cap.8.1.c.: immagine parametrica

Per *immagine parametrica* si intende un'immagine diversa da quella originariamente fornita dalla strumentazione, basata sulla distribuzione del tracciante (radioattivo o paramagnetico) nello spazio (immagine scintigrafica di Medicina Nucleare ottenuta tramite GammaCamere o immagine paramagnetica di *Risonanza Magnetica funzionale* ottenuta tramite tomografo a Risonanza Magnetica), ma che si tratta di un'immagine ricostruita.

Questa ricostruzione viene effettuata tramite computer sulla base dell'analisi di sequenze temporali di immagini fatte con il tracciante iniettato in vivo nel paziente.

L'immagine parametrica rappresenta, in una scala di grigi o di colori, i valori di parametri ottenuti da quest'analisi sui vari punti detti *pixel* (*PICTure ELeMent*) del campo d'indagine iniziale.

La fusione delle informazioni sull'andamento temporale e sulla distribuzione spaziale contenute nei *pixel* viene espressa con il termine *dixel* (*Dynamic studi pIXEL*), con il quale si definisce la più piccola componente dinamico-morfo-funzionale dell'immagine, a contenuto parametrico. Esso è può essere utilizzato per la ricostruzione delle più diverse immagini parametriche.

Queste ultime, pertanto, sono immagini distributive e spaziali del parametro prescelto.

Curve ed immagini scintigrafiche di Medicina Nucleare o di *Risonanza Magnetica funzionale*, comunque ottenute, sono concettualmente costruite su identiche grandezze funzionali e sono perciò sempre delle curve e delle immagini funzionali.

### Cap.8.1.d.: sistema, compartimenti e pool

Per *sistema*, si intende la struttura complessiva che si vuole studiare.

Esso è quindi un insieme di enti che si condizionano fra loro e reagiscono come un unico ente.

Alcuni sistemi possono essere considerati come composti da un numero finito di fasi, chiamate *compartimenti*, separati da delimitazioni, e aventi *attività specifica* uniforme in tutto il loro ambito.

Nota: per *attività specifica* si intende la radioattività/ massa dell'elemento considerato, indicata quindi come: *microCurie su grammo*, o *microCurie su Mole*, o *Bq su grammo*, o *Bq su Mole*.

*L'attività specifica* non deve essere confusa con *attività su volume*, che è invece la *concentrazione specifica*.

Nota: ogni compartimento è omogeneo: in ogni punto di esso c'è lo stesso valore di attività specifica, che è pertanto uniforme.

La suddivisione in diversi compartimenti può essere di tipo anatomico o chimico-biologico. Ad esempio, una separazione biochimica è data dalla diversa ripartizione nell'organismo umano fra Ioduro e Iodio organico. Vi sono però situazioni in cui non è possibile ricondursi al concetto della ripartizione in uno o più compartimenti. Ad esempio, nell'iniezione in bolo, la radioattività è massima a livello della testa del bolo iniettato, e minima in corrispondenza della sua coda.

I sistemi possono essere suddivisi in modelli *non* compartimentali, (o stocastici), che non saranno affrontati in questo lavoro, e in modelli compartimentali, questi ultimi suddivisibili in:

- 1) Sistemi aperti o chiusi: in dipendenza della presenza, o assenza, di scambio con l'esterno.
- 2) Sistemi mammillari o catenari: ove i compartimenti sono considerati connessi con un compartimento centrale (sistemi mammillari) oppure connessi fra loro in cascata, ciascuno soltanto con il precedente e con il successivo (sistemi catenari).

Per *pool* si intende la totalità delle molecole (unità elementari) presenti nel sistema, che siano interscambiabili fra loro, poichè aventi lo stesso destino metabolico.

### **Cap.8.1.e.: equilibrio dinamico e stato stazionario (*Steady state*)**

Per *equilibrio dinamico* dei sistemi biologici, si intende il continuo processo di rinnovamento dei tessuti il cui stato stazionario lo è solo su base numerica, poichè le molecole marcate sostituiscono molecole non marcate in uscita dal sistema, e sono a loro volta sostituiti, nei processi metabolici, da altre sostanze non marcate, ma identiche a loro per comportamento chimico-fisico. Quindi il numero degli elementi che compongono il sistema rimane praticamente costante nel tempo, e gli elementi stessi del sistema vengono continuamente rinnovati.

In tal modo un tracciante si inserisce con facilità nel sistema, e consente di studiare le caratteristiche del metabolismo degli elementi del sistema stesso.

Il *pool* di una determinata sostanza sarà caratterizzato dal fatto che ogni suo elemento può andare ad occupare il posto di un suo analogo nel sistema.

L'equilibrio del *pool* sarà pertanto assicurato da una serie di *processi di scambio*.

Questi *processi di scambio* possono essere *reversibili* (quando il trasporto di una molecola da un compartimento ad un altro non è definitivo) o *irreversibili*.

Lo studio completo di un *pool* consiste nella valutazione dei seguenti punti:

- 1). Dimensioni del *pool*;
- 2). Dimensioni del compartimento;
- 3). Definizione delle caratteristiche degli scambi che intervengono fra i singoli compartimenti e fra il *pool* e l'esterno.

### **Cap. 8.1.f.:parametri del sistema:**

Massa

Volume

Trasferimento

Tasso

Tempo

## Cap. 8.2.: parametri di massa

### A). Compartimento

E' suddivisione anatomica, fisiologica, chimica e fisica di un sistema, nel quale l'attività specifica di un tracciante è uniforme ad ogni istante.

Ciò comporta che la velocità con cui la sostanza, entrata nel sistema, si diffonde in esso, è di gran lunga maggiore della velocità con cui esce.

Nota: il compartimento è comunque solo una parte del sistema.

### B). Pool (massa)

E' la massa (M), cioè la quantità totale di una sostanza contenuta nel sistema.

Per il principio della diluizione, le molecole del tracciante si distribuiscono in tutto il *pool*.

Si misura in grammi e suoi equivalenti. Per gli scopi del nostro lavoro, definiremo:

*micro-pool* il complesso di  $^{157-159}\text{Gd-DTPA-biotina}_2$

*macro-pool* il complesso di [ $^{157-159}\text{Gd-DTPA-biotina}_2$ ]-liposoma.

### C). Carrier [M]

E' il nuclide stabile presente con il nuclide radioattivo (es.:  $^{157}\text{Gd}$  con  $^{159}\text{Gd}$ ).

Il *carrier* è presente usualmente in abbondanza maggiore rispetto al tracciante, sia deliberatamente (per motivi di stabilità complessiva), che per motivi di sintesi (es.: Tallio 201 e Tallio 203 [non radioattivo], oppure Fluoro 18 e Fluoro 19 [non radioattivo]).

Nel nostro caso potremo definire il  $^{158}\text{Gd Cl}_3$  *carrier* presente per motivi di sintesi, e il  $^{157}\text{Gd Cl}_3$  *carrier* presente per motivi di stabilità complessiva e di appoggio al segnale di R.M. (quest'ultimo fenomeno non presente nel caso del  $^{158}\text{Gd}$ ).

### D). Trasporto attivo per *carrier*

Sostanza che agisce come veicolo capace di trasferire molecole attraverso una membrana o una delimitazione di compartimento (esempio: vescicole liposomiali, oppure il complesso molecolare di veicolazione: DTPA-biotina<sub>2</sub>).

### E). Carrier-free

Termine impiegato per indicare che un dato elemento chimico è costituito completamente dal nuclide tracciante (es.:  $^{159}\text{Gd-DTPA-biotina}_2$ ).

### Cap. 8.3.: parametri di volume

#### Volume di distribuzione (Vd)

E' il volume ottenuto dividendo la quantità di tracciante, contenuta nel sistema, per la concentrazione (attività / volume) del tracciante nel compartimento.

E' il volume in cui si distribuisce il tracciante (cm cubi o mL).

Esso non è uguale al volume anatomico.

Ogni tipo di sostanza ha un proprio volume di distribuzione (vedi tabella 8.1.)

**Tab.8.1.** volumi di distribuzione di diverse sostanze su Uomo-Standard del M.I.R.D. (70 kg)

Sostanze	Vol. di distrib. in litri (Vd)	Frazione di estrazione (E)	Legame proteico (%)
DTPA	11	25	5
EDTA	11	50	5
OIH	7,5	78	60
MAG 3	5,5	60	90
DMSA	6	5	75

Sostanze	Clearance mL /minuto	legame con globuli rossi	Dalton
DTPA	120	0	492
EDTA	120	non noto	380
OIH	650	15%	310
MAG 3	450	5 %	376
DMSA	non noto	non noto	non noto

Il *volume di distribuzione* (Vd), è costituito dal volume ematico e dal volume tissutale extravascolare in cui diffonde il tracciante.

Tale volume (Vd), è definito come il rapporto tra la quantità di tracciante nel sistema all'equilibrio, q(equil), e la concentrazione ematica all'equilibrio ( $C_{\text{sangue}}$  (equil.)). Vedi tabella 8.2.:

**Tab.8.2.:** il volume di distribuzione (Vd)

$$Vd = q \text{ (equil)} / C_{\text{sangue}} \text{ (equil.)}$$

## Cap. 8.4. : parametri di trasferimento.

### A). Trasporto [ M / T ]

E' la quantità di sostanza (massa) che attraversa una barriera in una data direzione, o che cambia di stato nell'unità di tempo.

Può avvenire per cambiamento di stato chimico, o per separazione anatomica (passaggio attraverso barriera).

In un sistema compartimentale è la quantità di sostanza che si trasferisce da un compartimento all'altro nell'unità di tempo.

### B). Trasporto netto: [ M / T ]

E' la differenza tra due trasporti in direzioni opposte.

### C). Flusso: [ L<sup>3</sup> / T ]

Integrale della densità di flusso su *tutta l'area* considerata.

### D). Densità di flusso: $\frac{[L^3 / T]}{L^2} = [L / T]$

E' la quantità vettoriale corrispondente al **volume di sostanza** (flusso; L<sup>3</sup> / T) che attraversa l'**unità** di area (L<sup>2</sup>).

Nota : *flusso nel modello mono-compartimentale*:

Si ricava dalla Formula Generale della *Teoria dei Traccianti* indicata in tabella 8.3.a:

Tab.8.3.a.: Formula Generale di riferimento della *Teoria dei Traccianti*

$\frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd}$
--

Dove :

$dQ(t) / dt$  = portata di massa ( portata volumetrica x concentrazione)

$Vd / \text{tempo medio}$  = flusso (o portata volumetrica)

$Q$  = massa ( in grammi o in kg)

$Vd$  = volume di distribuzione

$Q / Vd$  = concentrazione

Il flusso *nel modello mono-compartimentale* sarà ottenuto attraverso la formula derivata dalla 8.3.a. (vedi tabella 8.3.b.):

**Tab.8.3.b.** Formula Generale di riferimento della Teoria dei Traccianti

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd}$$
$$\frac{dQ(t)}{dt} / \frac{Q}{Vd} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}}$$

*Flusso nel modello bi-compartimentale:*

In esso, la differenza, rispetto al flusso mono-compartimentale (indicato in tabella 8.3.b.), è dato dal fatto che K dovrà essere considerato sulla base di 2 termini esponenziali, e non su uno solo, poichè la curva di concentrazione  $[C_1]$  è la loro risultante. E' quindi un'analisi di tipo bi-compartimentale [mammiare] di tipo generale (vedi tabella 8.5).

Nota: la concentrazione è ricavabile dalla Formula Generale vista in tabella 8.3.a. (vedi tabella 8.4.).

**Tab.8.4.** concentrazione ricavabile dalla Formula Generale di tabella 8.3.a.

$$C = \frac{Q}{Vd} = \frac{dQ(t)}{dt} / \frac{Vd}{\text{tempo medio}}$$

Raffronto fra sistema mono-compartimentale e bi-compartimentale (tabella 8.5):

**Tab.8.5.:** sistema mono-compartimentale e bi-compartimentale

Concentrazione in caso di flusso *mono-compartimentale*:

$$C_1(t) = C_1(0) \times e^{-Kt}$$

Concentrazione in caso di flusso *bi-compartimentale* :

$$C_1(t) = C(0) \times (a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t})$$

## E). Frazione di estrazione

Formula Generale della *frazione di estrazione* (tabella 8.6):

**Tab.8.6.:** *frazione di estrazione* (Formula Generale)

$$E = \frac{Ca - Cv}{Cv}$$

Dove :

Ca : concentrazione arteriosa della sostanza

Cv : concentrazione venosa della sostanza

La *frazione di estrazione* della sostanza (E) può essere ottenuta anche in base a quest'altra formula (tabella 8.7).:

**Tab.8.7.:** *frazione di estrazione* della sostanza (E)

$$E = 1 - e^{(P.S. / F)}$$

Dove:

P.S. = permeabilità capillare e superficie capillare, pari a :

$$P.S. = - F \times 0,6931 \times (1 - E)$$

F = flusso

Nota: per avere la completa diffusione del tracciante, è richiesto un rapporto  $P.S./F = 5 / 1$

## F). Clearance

E' la depurazione di una sostanza, il *tasso di estrazione o di accumulo* (quest'ultimo meglio definibile come *uptake*) considerato come inversamente proporzionale al tasso di scomparsa della sostanza stessa dal sangue.

In genere, in Medicina viene intesa come “*la quantità di plasma (volume) che viene depurata in 1 minuto da tale sostanza, estratta ad opera del rene*”, secondo la formula:

$$\frac{[U] \times V}{[P]}$$

Dove : [U] = concentrazione urinaria della sostanza

V = volume urinario / minuto (flusso urinario)

[P] = concentrazione plasmatica della sostanza

Ma la *clearance* può essere definita anche in altro modo:



A)  $\frac{\text{Trasporto netto}}{\text{concentrazione della sostanza nel plasma}}$ .

B)  $\text{flusso plasmatico} \times \text{frazione di estrazione}$

**Nota 1:** *il principio di Fick:*

La quantità di sostanza rimossa dal plasma nell'unità di tempo è pari a:

**Flusso**  $\times$  **Ca** - **flusso**  $\times$  **Cv**

Quindi, **flusso** è pari anche a :  $\frac{d(Q) t}{dt} / Ca - Cv$

**Nota 2 :** flusso plasmatico  
 $[L^3 / T]$

E' il volume di plasma che perfonde l'organo (*o il tumore* ) nel tempo T.

**Nota 3:** se il *fattore di estrazione* (E) è pari ad **1**, il flusso plasmatico risulterà essere uguale al volume di plasma che perfonde l'organo (*o il tumore*) nel tempo T, cioè il flusso plasmatico sarà uguale alla sua *clearance*.

$$\text{Volume} / \text{tempo} = \text{flusso}$$

$$\text{Volume} / \text{tempo} \times \text{frazione di estrazione} = \text{clearance}$$

### **G). Stato stazionario (*Stady -state*)**

La quantità di tracciante è costante (identica) nel tempo, e in distribuzione omogenea.

### **H). Scambio**

Trasferimento bi-direzionale di sostanze attraverso una delimitazione o fra 2 fasi diverse.

## Cap. 8.5.: Parametri di Tasso : le costanti di trasferimento

In un sistema multi-compartimentale in *equilibrio dinamico*, le costanti di trasferimento possono essere costante di distribuzione ( $K$ ), oppure costante di rinnovamento ( $K$  oppure  $K$ ).

Il rinnovamento può essere discriminato ( $K$ ) o non discriminato ( $K$ ).

Quest'ultimo è più frequente.

Se discriminato ( $K$ ), esso corrisponde ad una quota fissa (vedi tabella 8.8).

E' una funzione lineare, una equazione di ordine zero:  $dC(t)/dt = K \times C(0)$ .

Se indiscriminato, ( $K$ ) corrisponde ad una frazione (vedi tabella 8.9.), ed è una equazione di ordine primo, ( $dC/dt = K \times C$ ), oppure di ordine secondo ( $dC/dt = K \times C^2$ ) o di valore più alto.

Tutto ciò è importante, perchè muta l'impiego delle formule, dato che (vedi tabella 8.9.) in questo lavoro ( $K$ ) è sempre considerato come frazione.

Se costante di *distribuzione* (non discriminato),  $K$  rappresenta la frazione di sostanza presente *nel compartimento* che esce da questo in una unità di tempo.

Se costante di *rinnovamento* (non discriminato),  $K$  rappresenta la frazione di sostanza presente *nel sistema* che esce da questo in una unità di tempo.

**Tab.8.8.:** Formula Generale di riferimento per rinnovamento o distribuzione discriminato

$$M(t) = M(0) \times (K - T_{\text{biologico}})$$

**$K$  = quantità fissa, non frazione**

**Tab.8.9.:** Formula Generale di riferimento per rinnovamento o distribuzione non discriminato

$$M(t) = M(0) \times e^{-K T_{\text{biologico}}}$$

**$K$  = frazione, (non quantità fissa come  $K$ )** ( $K = \frac{1}{\text{Tempo medio di transito}}$ )

Dove :

$M(t)$  = numero di elementi che si sono distribuiti o rinnovati nell'unità di tempo ( $t$ )

$M(0)$  = numero di elementi iniziali (al tempo zero)

$e$  = numero di Neper, equivalente a circa 2,7183

$K$  = costante di distribuzione, oppure costante di rinnovamento non discriminata (frazione),

pari a:  $\frac{0,6931}{T_{\text{biologico}}}$

$T_{\text{biologico}}$

$K$  si può definire come la frazione del numero di sostanza rimossa dal circolo ematico per tempo biologico considerato ( $T_{\text{biologico}}$ ).

$T_{1/2 \text{ biologico}}$  (tempo di emi-riduzione biologica): è il periodo di tempo che riduce di  $1/2^n$  volte la quantità di sostanza presente in un determinato compartimento (emi-distribuzione) o nel sistema (emi-rinnovamento).

$1 T_{1/2 \text{ biologico}}$  equivale al rapporto matematico fra il logaritmo naturale di 2 (pari a circa 0,6931) e  $K$  (costante di distribuzione, o costante di rinnovamento *non* discriminato).

Quindi  $n T_{1/2 \text{ biologico}}$  : è il periodo di tempo che riduce di  $1/2^n$  volte la quantità di sostanza presente in un determinato compartimento (distribuzione), o nel sistema (rinnovamento). (vedi tabella 8.10.).

**Tab.8.10:** rapporto fra  $n T_{1/2 \text{ biologico}}$  e riduzione di  $1/2^n$  volte

$n T_{1/2 \text{ biologico}}$	Riduzione di $1/2^n$ volte
$1 T_{1/2 \text{ biologico}}$	riduce di $1 / 2$ la quantità iniziale $M(0)$
$7 T_{1/2 \text{ biologico}}$	riducono di $1 / 128$ la quantità iniziale $M(0)$
$10 T_{1/2 \text{ biologico}}$	riducono di $1 / 1.024$ la quantità iniziale $M(0)$
$20 T_{1/2 \text{ biologico}}$	riducono di $1 / 1.000.000$ la quantità iniziale $M(0)$

$T_{\text{ biologico}}$  = tempo biologico considerato, di cui si vuol conoscere la frazione  $M(t)$  di sostanza rimasta.

**Tempo medio di transito** ( $\tau_{\text{trans.}}$ ): può essere definito come il tempo necessario per rimuovere la frazione  $1/e$ , pari a circa il 63% della quantità iniziale della sostanza  $M(0)$  presente nel compartimento o nel sistema.

Viene ottenuto moltiplicando il  $T_{1/2 \text{ biologico}}$  per **1,443**, quest'ultimo reciproco di 0,6931 (logaritmo naturale in base 2 del numero di Neper).

$$T_{1/2 \text{ biologico}} \times 1,443 = \tau_{\text{trans.}} \text{ (tempo medio di transito).}$$

Il tempo medio di transito è a sua volta il reciproco di  $K$ , secondo la formula :  $\tau_{\text{trans.}} \times K = 1$

Il tempo medio di transito dev'essere suddiviso a sua volta in:

Tempo medio ( $\tau$ ) di distribuzione: reciproco della costante di distribuzione  $K$ .

Tempo medio ( $\tau$ ) di rinnovamento: reciproco della costante di rinnovamento  $K$ .

E' il tempo medio che una particella rimane in una data regione del sistema.

Esso equivale all'intervallo di tempo necessario perchè, in equilibrio dinamico, si abbia una completa sostituzione ( $K$ ) oppure la sostituzione del 63 % ( $K$ ) della sostanza presente in quella regione.

Nota: Il segno meno (-) indica che la quantità di sostanza ( $M$ ) è decrescente in funzione del tempo biologico considerato ( $T_{\text{ biologico}}$ ).

### Cap. 8.6.: parametri di tempo

Tab.8.11.: Formula Generale di riferimento:

$$N(t) = N(0) \times e^{-\lambda T_{\text{fisico}}}$$

Dove :

$N(t)$  = numero di elementi che si disintegrano nell'unità di tempo (t)

$N(0)$  = numero di elementi iniziali (al tempo zero).

$e$  = numero di Neper, equivalente a circa 2,7183

$\lambda$  = costante di disintegrazione, pari a :  $\frac{0,6931}{T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}}$

$\lambda$  si può definire come la frazione del numero di radionuclidi decaduti in un arco di tempo considerato ben preciso e misurato in secondi.

$T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$  (Tempo di emi-riduzione fisica): è il periodo di tempo che riduce di  $1/2^n$  volte la quantità di radionuclidi presenti.

$1 T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$  equivale al rapporto matematico fra il logaritmo naturale di 2 (0,6931) e  $\lambda$  (costante radioattiva, o probabilità di disintegrazione).

Quindi  $n T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$  : è il periodo di tempo che riduce di  $1/2^n$  volte la quantità di radionuclidi presenti (vedi tabella 8.12.).

Tab.8.12.: rapporto fra  $n T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$  e riduzione di  $1/2^n$  volte

$n T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$	Riduzione di $1/2^n$ volte	
$1 T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$	riduce di $1 / 2$	la quantità iniziale $N(0)$
$7 T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$	riducono di $1 / 128$	la quantità iniziale $N(0)$
$10 T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$	riducono di $1 / 1.024$	la quantità iniziale $N(0)$
$20 T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$	riducono di $1 / 1.000.000$	la quantità iniziale $N(0)$

$T_{\text{fisico}}$  = Tempo fisico considerato, di cui si vuol conoscere la frazione  $N(t)$  di radionuclide rimasta.

**Vita media** ( $\tau$ ): Può essere definita come il tempo necessario per rimuovere la frazione  $1/e$ , pari a circa il 63%, della quantità iniziale del radionuclide  $N(0)$  presente all'inizio.

Viene ottenuta moltiplicando il  $T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}}$  per **1,443**, quest'ultimo reciproco di 0,6931 (logaritmo naturale in base 2 del Numero di Neper).

$$T_{\frac{1}{2} \text{ fisico}} \times 1,443 = \tau \text{ (vita media)}$$

$\tau$  è a sua volta il reciproco di  $\lambda$ , secondo la formula :  $\tau \times \lambda = 1$

Nota: Il segno meno (-) indica che la quantità di radionuclide (N) è decrescente in funzione del tempo fisico considerato ( $T_{\text{fisico}}$ ).

### Cap.8.7.: unificazione di $\lambda$ e di $K$ : il tempo di dimezzamento effettivo.

Il tempo di dimezzamento effettivo è l'insieme del tempo di dimezzamento fisico e di quello biologico (vedi anche cap.13, tabella 13.31).

#### **Tempo di dimezzamento fisico ( $T_{1/2 \text{ fisico}}$ ) :**

Come visto prima, è l'intervallo di tempo necessario affinché si abbia il decadimento della metà dei nuclei presenti in una determinata massa di radionuclidi dello stesso tipo.

tempo di dimezzamento fisico di un radionuclide =  $0,6931 / \lambda$

Dove :

$0,6931 = \text{logaritmo naturale di } 2.$

$\lambda = \text{frazione del numero di radionuclidi decaduti in un arco di tempo considerato ben preciso e misurato in secondi (} T_{\text{ fisico}}).$

#### **Tempo di dimezzamento biologico ( $T_{1/2 \text{ biologico}}$ ):**

Come visto prima, è l'intervallo di tempo necessario affinché il numero di particelle presenti in un compartimento o in un sistema, si riduca della metà con modalità diversa dal decadimento radioattivo responsabile del dimezzamento fisico.

Tempo di dimezzamento biologico di una sostanza =  $0,6931 / K$

Dove  $K = \text{costante di distribuzione o di rinnovamento.}$

#### **Tempo di dimezzamento effettivo ( $T_{1/2 \text{ effettivo}}$ ) :**

E' l'intervallo di tempo necessario affinché il numero di particelle presenti in un compartimento o in un sistema, si riduca della metà mediante decadimento radioattivo (dimezzamento fisico) e allontanamento biologico (dimezzamento biologico), secondo una qualsiasi delle seguenti formule :

$$T_{1/2 \text{ effettivo}} \text{ (tempo di dimezzamento effettivo)} = \frac{0,6931}{\lambda} + \frac{0,6931}{K}$$

Oppure, in altro modo :

$$\frac{0,6931}{\frac{0,6931}{(T_{1/2 \text{ fisico}})} + \frac{0,6931}{(T_{1/2 \text{ biologico}})}}$$

Oppure, in altro modo :

$$\frac{(T_{1/2 \text{ fisico}}) \times (T_{1/2 \text{ biologico}})}{(T_{1/2 \text{ fisico}}) + (T_{1/2 \text{ biologico}})}$$

### Cap. 8.8.:considerazioni ulteriori sulla Formula Generale

Riprendendo la Formula Generale di riferimento della *Teoria dei Traccianti*, vista in tabella 8.3.a., si ha:

**Tab.8.3.a.:** Formula Generale di riferimento della Teoria dei traccianti

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd}$$

Dove :

$dQ(t) / dt$  = portata di massa ( portata volumetrica x concentrazione)

$Vd / \text{tempo medio}$  = flusso (o portata volumetrica)

$Q$  = massa ( in grammi o in kg)

$Vd$  = volume di distribuzione

$Q / Vd$  = concentrazione

**Nota 1:** dalla Formula Generale (tabella 8.3.a.) isoliamo alcuni termini (tabella 8.13.):

**Tab.8.13.:** isolamento di alcuni termini dalla Formula Generale (tabella 8.3.a.)

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd}$$

$$\frac{Vd}{\text{tempo medio di transito}} \times \frac{1}{Vd} = \text{flusso} \times \frac{1}{Vd} = K$$

Oppure :

$$\frac{Vd}{\text{tempo medio di transito}} \times \frac{1}{Vd} = \frac{1}{\text{tempo medio di transito}} = K$$

Quindi, dalla Formula Generale :  $\frac{Vd / \text{tempo medio di transito}}{Vd} = K$

**Tab. 8.14. .:** isolamento di alcuni termini dalla Formula Generale (tabella 8.3.a.)

$$\frac{dQ(t)}{dt} = K \times Q$$

dove :

$dQ(t) / dt$  = portata di massa ( portata volumetrica x concentrazione).

$K$  = costante di distribuzione, oppure costante di rinnovamento non discriminata (frazione).

$Q$  = massa ( in grammi o in kg).

**Nota 1:**

flusso ( $F_{lss}$ ) = portata volumetrica = volume /tempo medio = metri cubi al secondo =

= (m<sup>3</sup> / sec) = Velocità media ( $V_{eloc.md}$ ) x area di sezione ( $A$ ) = ( $V_{eloc.md}$ ) ( $A$ ) =

= (m / sec) (m<sup>2</sup>).

Quindi, (vedi tabella 8.15.) : flusso ( $F_{lss}$ ) =  $V_{eloc.md}$  x area.

**Tab.8.15.:** flusso ( $F_{lss}$ ) =  $V_{eloc.md}$  x area in Formula Generale (tabella 8.3.a.)

$\frac{dQ(t)}{dt} = V_{eloc.md} \text{ (m / sec)} \times \text{area} \times \frac{Q}{Vd}$
---

La velocità di transito di una certa quantità di sangue attraverso una certa sezione dei vasi ematici, secondo la formula indicata in tabella 8.15. è quindi in rapporto con:

- 1) portata di massa (portata volumetrica x concentrazione) =  $dQ(t) / dt$
- 2) area di sezione (area)
- 3) concentrazione:  $Q / Vd$

Tale velocità di scorrimento sarà veloce o lenta, in dipendenza soprattutto del raggio del condotto (vedi tabella 8.18.).

Nota 1: queste formule sono valide nelle seguenti condizioni:

- 1) flusso laminare (non turbolento)
- 2) Il flusso è considerato in condotti cilindrici e rigidi.
- 3) Il fluido è considerato come composto di numerose particelle singole (molecole di acqua [solvente] con dispersi al suo interno cellule, albumina, liposomi, sali minerali, atomi di Gadolinio, etc. [soluti])

Nota 2: il fluido è considerato incomprimibile, con  $\rho$  quindi costante. Ciò determina pertanto la seguente relazione numerica, già indicata sopra:

velocità media x area = flusso

**Flusso x concentrazione** =  $[dQ(t) / dt]$  cioè pari a *portata di massa*, quest'ultima equivalente a *portata volumetrica* moltiplicata per *concentrazione*, essendo:

**$Vd / tempo\ medio$**  = flusso

$Q$  = massa ( in grammi o in kg)

Vale pertanto la seguente eguaglianza:

Velocità *ALFA* x area *ALFA* = velocità *BETA* x area *BETA* = portata volumetrica.

Ritornando alla Formula Generale (vedi tabella 8.3.a.), è pertanto utile fare le seguenti considerazioni (tabella 8.16.).

**Tab.8.16.:** Trasporto Netto dalla Formula Generale (tabella 8.3.a.)

$$\left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd} \right] > < \left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd} \right]$$

Ciò corrisponde a :

$$[Alfa] > < [Beta]$$

Dove si può considerare il *Trasporto Netto* (T.N.: vedi tabella 8.17.)

**Tab.8.17.:** Trasporto Netto (T.N.)

$$\left[ \frac{dQ(t)}{dt} \text{ ALFA} \right] > < \left[ \frac{dQ(t)}{dt} \text{ BETA} \right]$$

Nello studio delle curve di diluizione, bisognerà poi considerare:

- 1) Il numero degli ingressi.
- 2) Il numero delle uscite.
- 3) Mantenimento costante del volume di distribuzione ( $Vd$ ).
- 4) Ricircolo del tracciante.
- 5) Sapere se il tracciante è introdotto istantaneamente (in bolo), oppure in infusione continua.
- 6) Sapere se il volume del fluido:
  - scorre con flusso costante
  - modifica la propria velocità.

Nota: se il tracciante modifica la propria velocità, bisogna sapere se ciò è da imputare soltanto al cambiamento dell'area di sezione (vedi tabella 8.15) o se da altre cause aggiunte.

A sua volta, la portata volumetrica (o flusso) ( $F_{iss}$ ) che passa attraverso quel determinato condotto, sarà proporzionale alla caduta di pressione lungo il condotto, e alla quarta potenza del raggio condotto. Esso diminuisce con l'aumento della viscosità ematica e con l'incremento della lunghezza del condotto ( $L$ ) (Vedi tabella 8.18.)

**Tab.8.18.:** portata volumetrica (o flusso) in base ad altra formula.



$$(F_{lss}) = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8 \eta L}$$

Dove:

$\Delta P$  = differenza pressoria fra le due estremità del segmento di vaso considerato.

$\eta$  = viscosità ematica, o coefficiente di attrito interno (= 0,004 Newton-s / m<sup>2</sup>).

$L$  = Lunghezza del segmento di vaso considerato.

Da ciò deriva che, per conoscere la velocità ematica, e quindi in via presuntiva, la velocità degli stessi liposomi, è necessario conoscere il flusso ( $F_{lss}$ ) e l'area di sezione del condotto ( $A$ ).

Per conoscere ( $F_{lss}$ ) è necessario sapere  $\Delta P$ , cioè la differenza pressoria fra le due estremità del segmento di vaso considerato, il raggio del segmento e la lunghezza del segmento di vaso considerato ( $L$ ).

Trovato ( $F_{lss}$ ), lo si divide per l'area del vaso considerato, o dei vasi considerati, trovando in tal modo la velocità media (vedi tabella 8.20). In letteratura sono riportati diversi valori di questi diversi parametri per diverse sedi anatomiche (vedi tabella 8.19.a; tabella 8.19.b).

**Tab. 8.19.a:** raffronto fra Aorta ascendente e capillari

Vaso anatom.	Flusso ( $F_{lss}$ ) (m <sup>3</sup> /sec)	$\Delta P$ (mm Hg)	Raggio r (metri)	Lunghezza L (metri)	Velocità media (metri/sec)	Area A (metri q)
Aorta ascend.	0,83E-4	3	0,014 (*)	5E-2	0,33	2,5E-4(\$)
Capillari	1,65E-4	19,5	5-4E-6 (^)	10-3	0,66E-3	0,25 (\$)

Altri valori :  $\eta = 0,004$  Newton -s / m<sup>2</sup>

(\*) da: Sud V K.: Blood flow through the human arterial system in the presence of a steady magnetic field. Phys. Med. Biol. 34. 1989.795-805.

(^ ) da: Akabani G.: Absorbed Dose Calculations to Blood and Blood Vessels for Internally Deposited Radionuclides J.Nucl.Med. 1991. 32. 830-834.

(\$ ) da : (Guyton A.C.: Trattato di fisiologia medica. Piccin Editore. 1985. Pag.241).

**Tab. 8.19.b:** raggio di alcuni vasi anatomici

Vaso anatomico	Raggio r (metri)
Aorta ascend.	0,014 (*)
Arco aortico	0,011 (*)
Coronaria	0,0015 (#)
Aorta (picco)	0,014 (\$)
Aorta toracica	0,010 (*)
Aorta addomin.	0,0035 (*) 0,0024 (#)
Carotide com	0,0037 (*)
Arteria cerebr.	0,0008 (*)
Arteria oftalm.	0,0007 (*)
Art. succl sin.	0,0042 (*)
Arteria brach.	0,0024 (#)
Arteria radiale	0,0011 (*)
Arteria ulnare	0,0019 (*)
Arteria iliaca comune	0,0035 (*) 0,0052 (#)
Arteria femor.	0,0019 (*)
Vena femorale	0,0024 (#)
Arteria tibiale	0,0010 (*)
Piccole arterie	0,002 (^)
Arteriolo	15-8 E-6 (^)
Capillari	5-4 E-6 (^)

(\$) da: Cardinale A.: Prolegomeni alle energie radiative non ionizzanti. Effetti biologici ed elementi di proteximetria. La Radiologia Medica. 86. 1-15. 1993. Ed. Minerva Medica. Torino.)

(#) da: Sud V K.: Mathematical modelling of the human cardiovascular system in the presence of stenosis. Phys. Med. Biol. 38. 1993.369-378.

(\*) da: Sud V K.: Blood flow through the human arterial system in the presence of a steady magnetic field. Phys. Med. Biol. 34. 1989.795-805.

(^ ) da: Akabani G.: Absorbed Dose Calculations to Blood and Blood Vessels for Internally Deposited Radionuclides J.Nucl.Med. 1991. 32. 830-834.

(£) da : (Guyton A.C.: Trattato di fisiologia medica. Piccin Editore. 1985. Pag.241).

Nota 3:

L'Aorta è così larga che per mantenervi il normale flusso di sangue è sufficiente una  $\Delta P$  di soli 3 mm Hg. Perciò, all'imbocco dei vasi maggiori, essa è di 97 mm Hg (100-3).

Questi vasi hanno un diametro molto più piccolo dell'Aorta. Perciò è necessaria una caduta di pressione di 17 mm Hg per mantenere in essi il flusso ematico.

Quando il sangue entra nelle arteriole, la pressione è di circa 85 mm Hg.

Questi vasi hanno un diametro ancora più piccolo, e per mantenervi il flusso di sangue è richiesta una ulteriore caduta di pressione di 55 mm Hg (85 - 55 = 30 mmHg).

C'è infine una ulteriore caduta di pressione di 20 mm Hg quando il sangue passa attraverso i capillari (30-19,5 = 10,5).

Altre formule di possibile impiego (tabella 8.20):

**Tab.8.20** : velocità media; differenza pressoria fra le estremità; area del vaso

Velocità media (**V<sub>eloc.md</sub>**):

$$\frac{\Delta P r^2}{4 \eta L}$$

Differenza pressoria fra le due estremità  $\Delta P$ :  $4 \eta L \times (\mathbf{V_{eloc.md}}) / r^2$ :

Area del vaso (**A**) =  $\pi r^2$

Nota 4: nelle formule precedenti, dove il flusso era calcolato stimando di introdurre il tracciante in bolo, istantaneamente.(tabella 8.3.a.) la correlazione flusso =  $Vd / \tau$ , era considerata valida.

Esistono però delle situazioni in cui, anche introducendo il tracciante in bolo, bisogna considerare il tempo necessario al tracciante per raggiungere l'organo, anche se di pochi secondi, come accade ad esempio nello studio scintigrafico dinamico della funzionalità renale.

In tal caso, la correlazione: flusso =  $Vd / \tau$ , non può essere più considerata valida.

Per il tracciante introdotto in bolo, ma la cui distribuzione non può essere considerata istantanea per motivi di misurazione particolari, (studio scintigrafico dinamico della funzionalità renale), bisogna impiegare il Metodo di *Stewart-Hamilton* (tabella 8.21):

**Tab.8.21.**: formula di *Stewart-Hamilton*

$$F = \frac{Q(0)}{\int_0^{\infty} C(t) dt}$$

Il flusso lo si calcola in base allo studio di diluizione del tracciante.

**Cap. 8.9.: modelli compartimentali : infusione del tracciante a velocità costante**

Alcuni esempi di questo modello sono dati dalla terapia in fleboclisi o dal cateterismo intraluminale secondo tecnica di *Seldinger*.

A partire da un certo istante  $t(0)$ , la concentrazione nel compartimento comincia a salire, da quell'istante, fino a raggiungere un valore di equilibrio, detto *concentrazione all'equilibrio* :  $[C_{\text{equil}}]$ . L'equilibrio è raggiunto quando la quantità di tracciante che esce, e quella che entra nel compartimento nell'unità di tempo, saranno uguali.

Dalla Formula Generale:

$$\text{flusso} \times \text{conc.} (*) = \text{quantità di tracciante } \left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right] \text{ in } \textit{entrata} \text{ o in } \textit{uscita}$$

Conc. (\*):

$C_{\text{in}}$  : concentrazione del tracciante in *entrata*

$C_{\text{out}}$  : concentrazione del tracciante in *uscita*

Cioè (vedi tabella 8.22.):

**Tab.8.22.:** Formula Generale:

$$\left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd} \right] >< \left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \frac{Vd}{\text{tempo medio}} \times \frac{Q}{Vd} \right]$$

$$\left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \text{flusso} \times \frac{Q}{Vd} \right] >< \left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \text{flusso} \times \frac{Q}{Vd} \right]$$

$$\left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \text{flusso} \times C_{\text{in}} \right] >< \left[ \frac{dQ(t)}{dt} = \text{flusso} \times C_{\text{out}} \right]$$

Ciò corrisponde a :

$$\left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right]_{\text{in}} >< \left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right]_{\text{out}}$$

La variazione *netta* di attività nel compartimento  $\left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right] >< \left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right]$  dipenderà da:  $(C_{\text{in}} \text{ flusso}) - (C_{\text{out}} \text{ flusso})$ , secondo la formula indicata in tabella 8.23.

**Tab.8. 23.:** variazione netta di attività

$$\left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right]_{\text{in}} >< \left[ \frac{dQ(t)}{dt} \right]_{\text{out}} = (C_{\text{in}} \times \text{flusso}) - (C_{\text{out}} \times \text{flusso})$$

La variazione di attività in ciascuno dei 2 compartimenti [  $\frac{dQ(t)}{dt}$  ] dipenderà dalla **velocità media** in ciascuno dei 2 compartimenti e dall'**area di sezione** in ciascuno dei 2 compartimenti (cumulati nel valore di **flusso** in ciascuno dei 2 compartimenti) e dalla **concentrazione** in ciascuno dei 2 compartimenti (vedi tabella 8.24).

**Tab.8.24.:** variazione netta di attività

$$\frac{dQ.}{dt} = \text{Veloc.md (m / sec)} \times \text{area} \times \frac{Q.}{Vd}$$

$$\frac{dQ.}{dt} = \text{Veloc.md (m / sec)} \times \text{area} \times \text{concentrazione}$$

La velocità media d'infusione (**Veloc.md**), misurata in metri/sec., potrà essere ricavata sperimentalmente attraverso il computo della fleboclisi (Vedi tabella 8.25., e tabelle 8.29.a.,b).  
Le tabelle 8.29.a. e 8.29.b. danno i valori del numero di gocce infuse al minuto, supponendo gocce da 1/20 di millilitro (20 gocce = 1 mL). (Vedi anche tabella 8.25).

**Tab.8.25.:** formula di calcolo per fleboclisi

$$\frac{\text{Quantità di infusione in mL (o cc)}}{\text{Durata dell'infusione in ore} \times Z} = \text{gocce al min.}$$

Dove Z = 3, se gocce da 1/20 di mL

Ora, conoscendo il numero di gocce infuse al minuto, si ricava la quantità *volumetrica*, espressa in millilitri o centimetri cubi (cc) con la corrispettiva durata d'infusione espressa in ore (tabella 8.26)

**Tab.8.26.:** stima della quantità volumetrica oraria

$$\text{numero di gocce / minuto} = \text{cc / hr}$$

Questo valore, cc / hr può essere trasformato in metri cubi /hr (mc / hr):

$$1 \text{ cc / hr} = 1E-6 \text{ mc / hr}$$

dove:

cc : centimetri cubi

mc : metri cubi.

Ora, riportandosi alla formula espressa in tabella 8.24, sapendo l'area di sezione del tubicino plastificato del deflussore, o del catetere di *Seldinger*, si può ricavare la velocità media d'infusione, espressa in metri /hr, e quindi trasformabile successivamente in metri /secondo.

*Queste stime potranno essere importanti per calcolare la velocità d'infusione ottimale di liposomi radioattivi in sede loco-regionale sotto gradiente di campo, ad esempio in tecnica di Seldinger, una*

volta nota la forza paramagnetica, espressa in Oersted<sup>2</sup>/cm, necessaria per una una buona estrazione di almeno l'80-90% dei liposomi inoculati (vedi cap.11).

Ritornando ai concetti generali, il volume di distribuzione (**Vd**) potrà essere calcolato in condizioni di equilibrio, dalla formula indicata in tabella 8.27:

**Tab.8.27.:** stima del volume di distribuzione (**Vd**)  $Vd = Q_{equil} / C_{equil}$

Pertanto, la costante K (essendo  $K = \text{flusso} \times 1 / Vd$ ) potrà anche essere stimata in base al flusso, e alla quantità presente all'equilibrio diviso su *concentrazione all'equilibrio* (tabella 8.27), oppure dall'andamento della quantità o della concentrazione nel compartimento nel corso del tempo (tabella 8.28), espressa dalla formula di riferimento.

**Tab.8.28.:** formula di riferimento per il calcolo della costante K

$$C_{equil} - C(t) = C_{equil} \times e^{-Kt}$$

**Tab.8.29.a.:** numero di gocce al minuto, con deflussore Z = 1/20 (20 gocce/ minuto)

Millilitri	Ore									
	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9
100	66	33	16	11	8	6	5	4	3	-
200	133	66	33	22	16	13	11	10	9	7
250	166	83	42	24	17	16	14	13	11	10
300	200	100	50	33	25	20	17	15	13	12
400	266	133	66	44	33	27	22	19	17	14
500	333	166	83	55	41	33	28	24	21	19
1.000	666	333	166	111	83	66	56	48	42	37
2.000	-	667	333	222	167	133	111	95	83	74
3.000	-	-	500	333	250	200	167	142	125	111
4.000	-	-	666	444	333	267	222	190	167	148
5.000	-	-	833	555	417	333	278	238	208	185

(Da: Droste M. von Planta: Memorix. Edi Ermes Milano 1990 pag.3)

**Tab.8.29.b.:** numero di gocce al minuto, con deflussore  $Z=1/20$  (20 gocce/ minuto)

Millilitri	Ore									
	10	11	12	14	16	18	20	24	48	-
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
400	13	12	11	-	-	-	-	-	-	-
500	17	14	13	12	11	-	-	-	-	-
1.000	33	30	28	24	21	19	16	14	7	-
2.000	67	61	56	48	42	37	33	28	14	-
3.000	100	91	83	71	63	56	50	42	21	-
4.000	133	121	111	95	83	74	67	56	28	-
5.000	167	152	139	119	104	93	83	69	35	-

(Da: Droste M.von Planta: Memorix. Edi Ermes Milano 1990 pag.3)

### **Cap.8.10.: modelli compartimentali : infusione del tracciante in bolo**

#### **Cap.8.10.A: sistema a 2 compartimenti, con trasferimento irreversibile non discriminato, dal primo al secondo compartimento. (Vedi fig. 8.1.)**

Condizioni sperimentali di questo tipo:

- 1). Rinnovamento indiscriminato del plasma, con accumulo del tracciante in un organo depuratore che lo trattiene per tutto il tempo dell'indagine.
- 2). Rinnovamento indiscriminato del plasma con accumulo del tracciante in un escreto (urine) in cui sia possibile una raccolta completa.

E' un fenomeno speculare, dove la seconda equazione presenta l'esponenziale inversa, con K identica (fig.8.2.).

**Kr:** frazione di attività presente nel compartimento 1 che si trasferisce nel compartimento 2 nell'unità di tempo.

**Tab.8.30.:** formule principali

( n.1)	$q_1(t) = q_1(0) \times e^{-Kt}$
( n.2)	$q_2(t) = q_2(\infty) - q_2(\infty) \times 1 - e^{-Kt}$
( n.3)	$V_1 = q_1(0) / C_1(0)$
( n.4)	$V_2 = q_2(\infty) / C_2(\infty)$

Nel compartimento 1 (a rinnovamento indiscriminato) la quantità di tracciante decresce con legge esponenziale ( a. n.1 di tabella 8.30).

Quando  $q_2(\infty) = q_1(0)$ , allora tutta l'attività nel compartimento 1 si è trasferita nel compartimento 2. In definitiva, la n.2. in tabella 8.30 rappresenta l'andamento della quantità di tracciante nel compartimento 2. Essa è una esponenziale inversa, con K identica a quella del primo compartimento:

l'attività presente all'istante t considerato sarà uguale all'attività introdotta nel primo compartimento *meno* l'attività presente nel primo compartimento al tempo t.

Le suddette formule valgono anche per le curve di concentrazione (tabella 8.31.):

**Tab.8.31.:** formule per la stima di concentrazione

( n.1)	$C_1(t) = C_1(0) \times e^{-Kt}$
( n.2)	$C_2(t) = C_2(\infty) - C_2(\infty) \times 1 - e^{-Kt}$

Poichè la K del secondo compartimento è identica a quella del primo compartimento, la curva di concentrazione del secondo compartimento è una esponenziale semplice, coincidente (stessa costante K) a quella di scomparsa del compartimento 1.

K si otterrà dalla curva di concentrazione nel secondo compartimento, sottraendo da essa il suo asintoto, e ottenendo pertanto una funzione esponenziale semplice (fig.8.3).

K potrà essere determinata anche conoscendo solo la funzione che esprime l'andamento della q nel secondo compartimento:  $q_2(t) = q_2(\infty) - q_2(\infty) \times e^{-Kt}$  ( n.2 della tabella 8.31.).

K è una esponenziale, data dalla differenza fra asintoto e curva (fig.8.3.)



**Nota:** la funzione:  $q_2(t) = q_2(\infty) - q_2(\infty) \times 1 - e^{-Kt}$

deriva, dai seguenti passaggi:

$$q_2(t) = q_1(0) - q_1(t)$$

$$q_2(t) = q_1(0) - q_1(0) \times e^{-Kt}$$

All'infinito si avrà:

$$q_2(\infty) = q_1(0) \text{ perchè tutta l'attività rimasta in 1 è passata in 2.}$$

Quindi:

$$q_2(t) = q_2(\infty) - q_2(\infty) \times e^{-Kt} \quad \text{equivalente a:}$$
$$q_2(t) = q_2(\infty) \times 1 - e^{-Kt}$$

Il volume del compartimento 1 si determina in base al rapporto tra la quantità iniettata e la concentrazione iniziale del tracciante nel primo compartimento ( n.1 della tabella 8.32.).

Il volume del compartimento 2 si determina in base al rapporto tra la quantità iniettata e la concentrazione del tracciante in 2 su infinito, cioè al raggiungimento dell'asintoto (n.2 o 3 della tabella 8.32.).

**Tab.8.32.:** formule finali

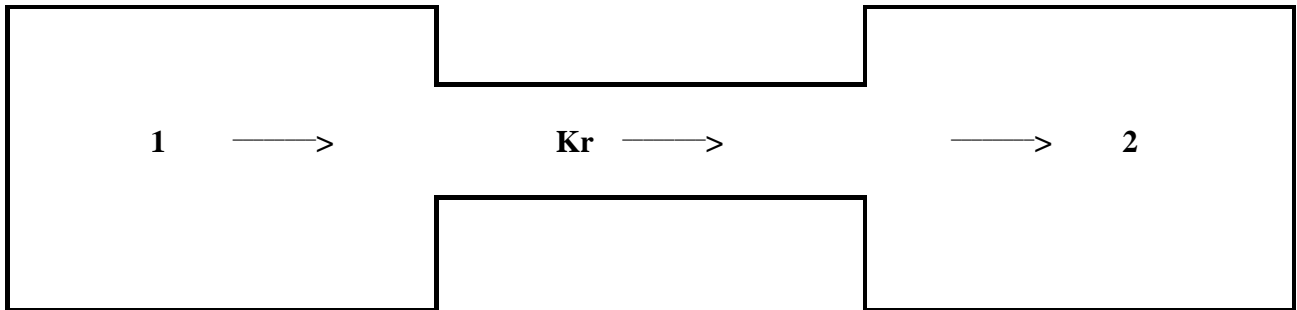
$$(n.1) \quad V_1 = q_1(0) / C_1(0)$$

$$(n.2) \quad V_2 = q_2(\infty) / C_2(\infty)$$

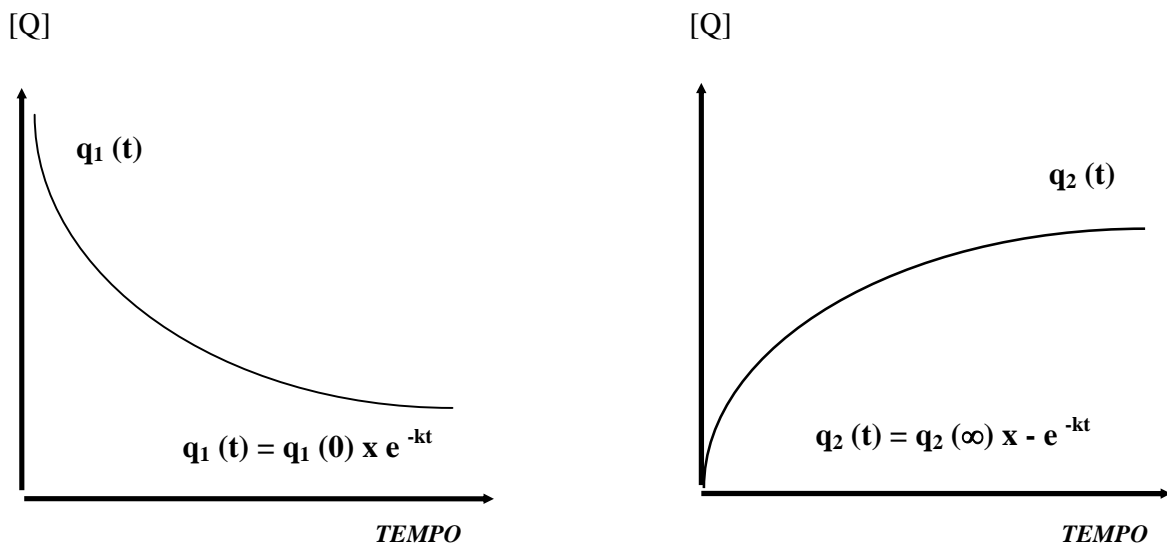
Nota: supponendo che il tracciante passi tutto nel secondo compartimento:

$$(n.3) \quad V_2 = q_1(0) / C_2(\infty) = q_2(\infty) / C_2(\infty)$$

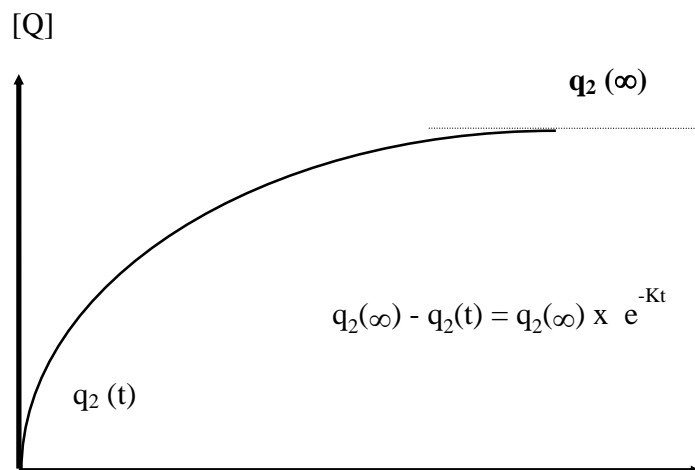
**Fig.8.1.:** sistema a 2 compartimenti, con trasferimento irreversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento



**Fig.8.2.:** sistema a 2 compartimenti, con trasferimento irreversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento



**Fig.8.3.:** sistema a 2 compartimenti, con trasferimento irreversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento



## Cap.8.10.B:

### sistema in compartimenti multipli di accumulo. Sistema chiuso. (Vedi fig. 8.4.)

E' un sistema chiuso con trasferimento dal compartimento centrale a quelli periferici, irreversibile e indiscriminato ( $K$  è quindi *frazione*).

Esempi clinici possono essere la *clearance* dei macrocolloidi, intesi come macroaggregati di albumina radioattivata al Tecnezio  $99^m$  per scintigrafia polmonare perfusoria, (diagnostica urgente per embolia polmonare), oppure la *clearance* dei nanocolloidi, intesi come microaggregati radioattivati al Tecnezio  $99^m$ , per chirurgia radioguidata di linfonodi-satellite in melamoma o tumore mammario.

Anche qui, come nel modello precedente, la quantità e la concentrazione del tracciante nel compartimento 1 varia nel tempo secondo una esponenziale semplice ( n.1 tabella 8.33.)

$K$  è la frazione di sostanza rimossa nell'unità di tempo, ma anche la somma delle varie costanti di trasferimento corrispondenti a tutti i compartimenti di accumulo  $K_1$  e  $K_2$  ( $K = K_1 + K_2$ )

Tab.8.33.: formule principali

( n.1)	$q_1(t) = q(0) \times e^{-Kt}$
( n.2)	$q_2(t) = \frac{K_1}{K_1+K_2} \times q(0) \times 1 - e^{-Kt}$
(n.3)	$q_2(\infty) = q(0) \frac{K_1}{K_1+K_2}$
(n.4)	$q_3(t) = \frac{K_2}{K_1+K_2} \times q(0) \times 1 - e^{-Kt}$
(n.5)	$q_3(\infty) = q(0) \frac{K_2}{K_1+K_2}$

L'altezza dell'asintoto per ciascuno dei compartimenti di accumulo dipende dal rapporto tra costante di trasferimento  $K_1$  (corrispondente a quel compartimento) e dalla somma di tutte le Costanti di trasferimento ( $K_1+K_2$ ). (Vedi fig.8.5)

La somma dei vari asintoti deve corrispondere a  $q(o)$ . [ Dove  $q(o)$  = quantità iniettata].

La ripartizione tra  $K_2$  e  $K_3$  dipenderà dal volume di arrivo corrispondente, cioè:

$K_1$  è proporzionale a volume del compartimento di arrivo 2.

$K_2$  è proporzionale al volume del compartimento di arrivo 3.

$K$  sarà tanto maggiore, quanto maggiore risulterà essere il volume del compartimento di arrivo.

Le Q trasferite da ogni compartimento dipendono da  $K_1$  e  $K_2$ , ma il tempo totale, che serve per esso, dipende dalla loro somma.

Perciò le due curve  $q_2(\infty)$  e  $q_3(\infty)$  raggiungono insieme (cioè allo stesso istante) la metà asintoto e poi l'asintoto stesso. Cioè hanno eguale andamento qualitativo (come ritmo), mentre le quantità accumulate in ciascun compartimento dipendono dalla singola  $K$  in rapporto alla loro somma:

$$\frac{K_1}{K_1+K_2} \quad \frac{K_2}{K_1+K_2}$$

L'andamento di accumulo in compartimento 2 e in compartimento 3 è uguale, ed è comandato da  $K$  e dalla *velocità relativa* della curva di decremento del compartimento 1.

Il valore relativo di  $K_1$  rispetto a  $K$  è determinante per l'asintoto della curva di quantità nel compartimento periferico 2.

A *plateau* (concentrazione stazionaria) arrivano con la stessa velocità, sia nel compartimento 2 che nel compartimento 3.

Questa velocità è la stessa con cui  $q_1$  arriva asintoticamente all'ascissa.

Nota: il valore relativo della quantità che si viene a trovare (a infinito) nei 2 compartimenti, dipenderà da  $K_1$  e  $K_2$ .

Quindi:

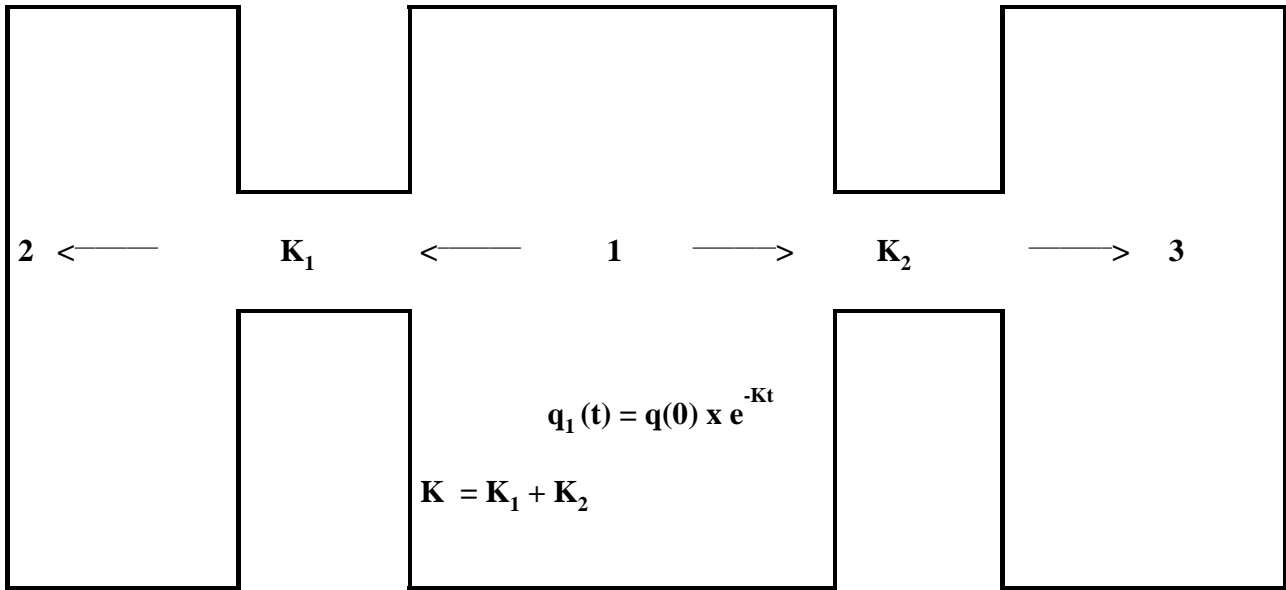
- 1) concentrazione nei compartimenti 2 e 3 dipenderà dai volumi.
- 2) la quantità nei compartimenti 2 e 3 dipenderà dai rapporti tra  $K$ ,  $K_1$  e  $K_2$ .
- 3) il tempo di arrivo su **metà asintoto** e su **asintoto** (*plateau*) è uguale in entrambe le curve.
- 4) La *velocità* è la stessa in entrambe le curve per arrivare a *plateau*.

**Nota:**

La differenza tra l'asintoto e la curva è data dalla curva decrescente che esprime l'andamento dell'attività nel primo compartimento, il che significa che lo svuotamento nel primo compartimento è speculare al riempimento del secondo compartimento, e viceversa.

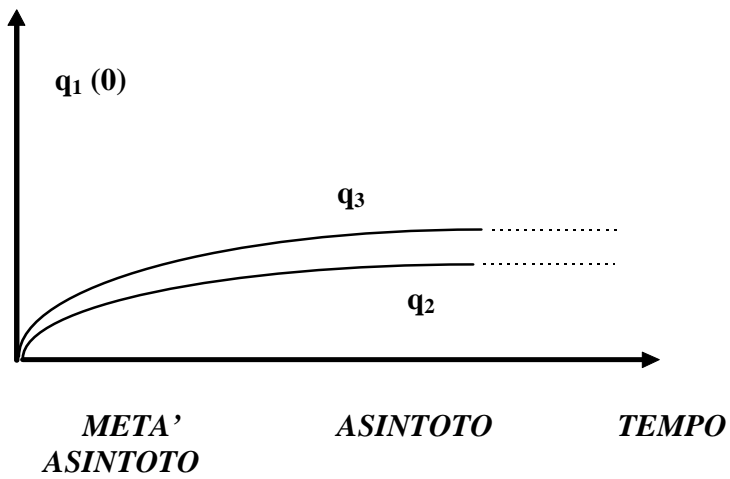
Ciò vale solo per un sistema mono-compartimentale (fig.8.6.).

**Fig. 8.4.:** sistema in compartimenti multipli di accumulo. Sistema chiuso.



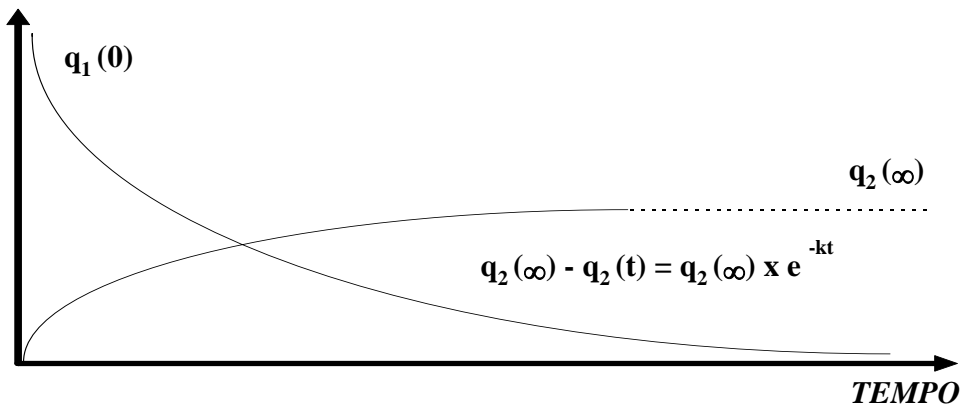
**Fig.8.5.:** sistema in compartimenti multipli di accumulo. Sistema chiuso

[Q]



**Fig.8.6.:** sistema in compartimenti multipli di accumulo. Sistema chiuso

[Q]



### Cap.8.10.C: sistema in 2 compartimenti di accumulo. Sistema aperto.

Sistema con trasferimento irreversibile del tracciante attraverso compartimenti in equilibrio dinamico.

E' un sistema aperto, una successione di compartimenti attraversati da un flusso diretto in un dato senso. (E' definito anche **sistema catenario a 2 compartimenti**). (Vedi fig.8.7 e fig.8.8).

Un esempio clinico è dato dalla siero-albumina marcata, che fuoriesce dal letto vascolare diffondendo subito nello spazio extravascolare.

Il tempo per arrivare allo stato di equilibrio (tabella 8.35) *non* cambia in base alla concentrazione, ma solo in base ai rapporti reciproci fra  $K_1$  e  $K_2$ .

Si suppone che il tracciante venga immesso istantaneamente nel compartimento 1.

La curva  $C_2$  raggiunge il Max quando incrocia  $C_1$

Poi assume un comportamento uguale alla curva  $C_1$  asintotica.

La curva di concentrazione nel compartimento 2 parte da zero, con pendenza massima iniziale, che si va poi progressivamente riducendo, fino ad annullarsi, quando la concentrazione nei 2 compartimenti diventa uguale.

La funzione è mono-esponenziale perchè il primo compartimento si comporta come se fosse da solo. Non c'è ritorno. Le formule 1 e 2 (tabella 8.34) sono la *curva di lavaggio* del sistema.

**Tab. 8.34.:** formule principali

$$\begin{aligned}
 \text{( n.1 )} \quad & q_1(t) = q_1(0) \times e^{-K_1 t} \\
 \text{( n.2 )} \quad & C_1(t) = C_1(0) \times e^{-K_1 t} \\
 \text{( n.3 )} \quad & C_2(t) = C_1(0) \times \frac{K_1}{K_2 - K_1} \times e^{-K_1 t} - e^{-K_2 t}
 \end{aligned}$$

Nota: se  $K_2 = K_1$ , allora (vedi tabella 8.21)  $C_2(t) = C_1(0) \times \frac{1}{e}$

$$\frac{1}{e} = 0,37 \text{ (circa) .}$$

Nota: L'incrocio delle 2 curve avverrà al tempo  $\tau$ , quest'ultimo pari al reciproco di  $K$  ( $1/\tau = K$ )

Dalle formule della tabella 8.34., si ricavano le seguenti informazioni:

1) Il tempo di raggiungimento della massima concentrazione nel compartimento 2 corrisponde al tempo di equilibrio tra compartimento 1 e 2 (tabella 8.35.):

**Tab. 8.35.:** Tempo di equilibrio (o tempo di raggiungimento della massima concentrazione nel compartimento 2)

$$\text{Tempo di equilibrio} = \frac{1}{K_2 - K_1} \times \ln(K_2 / K_1)$$

Nota: L'incrocio delle 2 curve avverrà al tempo  $\tau$ , quest'ultimo pari all'inverso di  $K$

$$(1/\tau = K), \text{ se } K_1 = K_2)$$

2) Rispetto a  $q_1$ ,  $q_2$  sarà tanto più alta, quanto maggiore è il rapporto  $K_1 / K_2$ , e non dipenderà da concentrazione, essendo  $q_2 = \frac{K_1}{K_2} \times q_1$

3) Quando  $K_1 (q_1) t = K_2 (q_2) t$ , allora la *derivata prima* si annulla, in quanto il sistema è in equilibrio (tabella 8.35): il volume che esce è uguale al volume che entra (sistema stazionario). Il flusso è uguale perchè siamo in equilibrio dinamico. Quindi la concentrazione è uguale nei 2 compartimenti nell'istante di equilibrio (tabella 8.35.)

**Tab.8.36.** formule particolari in *equilibrio dinamico*

Si ricorda che : Flusso = velocità media x sezione del vaso

$$\text{Flusso} = K \times \text{volume}$$

$$\text{Flusso} \times \text{concentrazione} = \frac{dq(t)}{dt}$$

In *equilibrio dinamico*, il flusso in *entrata* è uguale al flusso in *uscita*, cioè:

$$F_1 = F_2$$

$$\text{Flusso}_1 = K_1 \times \text{Vol.}_1 = \text{flusso}_2 = K_2 \times \text{Vol.}_2$$

### Parametri del compartimento 1 :

$$V_1 = \frac{q(0)}{C_1(0)}$$

La concentrazione nel punto di equilibrio (o concentrazione max., o punto di picco) dipenderà dalla concentrazione iniziale somministrata (tabella 8.37.)

**Tab.8.37.:** stima della concentrazione massima

$$C_{\max} = C(0) \frac{K_2}{K_1} \times \frac{K_2}{K_2 - K_1}$$

$K_1$  si calcola:

- 1) dalla formula :  $\text{flusso}_1 = K_1 \times \text{Vol.}_1$
- 2) in base alla pendenza della curva di concentrazione nel compartimento 1
- 3) in base al tempo medio di transito, essendo il suo inverso ( $1 / \tau = K$ )

### Parametri del compartimento 2:

$K_2$  si calcola in base a quanto indicato in tabella 8.38.

**Tab.8.38.:** stima di  $K_2$  e di  $\Delta C_2$



$$K_2 = \frac{\Delta C_2(t_1 - t_2)}{\int_{t_1}^{t_2} (C_1 - C_2)(t) dt}$$

$$\Delta C_2 = K_2 \int_{t_1}^{t_2} (C_1 - C_2)(t) dt$$

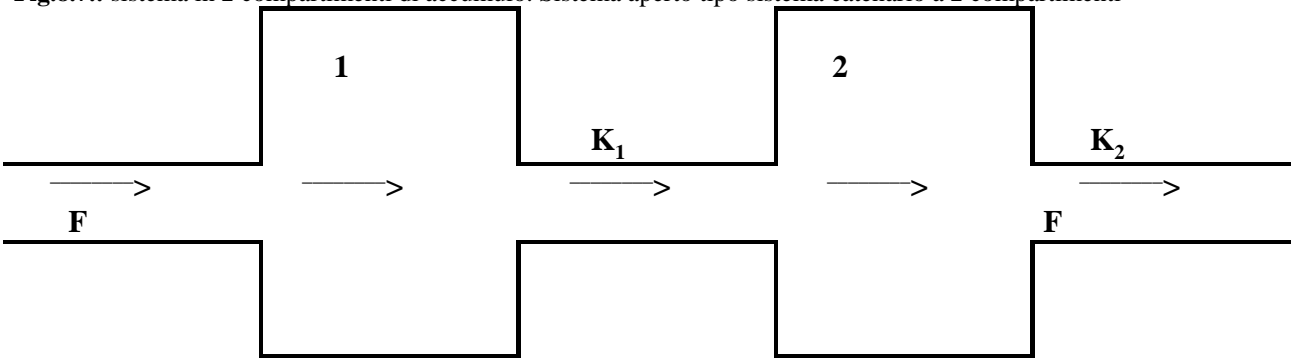
$\frac{dq_2(t)}{dt}$  si calcola in base a quanto indicato in tabella 8.39.

**Tab.8.39.** : stima di  $\frac{dq_2(t)}{dt}$

$$\frac{dq_2(t)}{dt} = F \times C_1(t) - F \times C_2(t)$$

$$\frac{dq_2(t)}{dt} = K_1 \times q_1(t) - K_2 \times q_2(t)$$

**Fig.8.7.:** sistema in 2 compartimenti di accumulo. Sistema aperto tipo sistema catenario a 2 compartimenti



**Fig. 8.8.:** sistema in 2 compartimenti di accumulo. Sistema aperto tipo sistema catenario a 2 compartimenti



**Cap.8.10.D: sistema aperto in compartimenti multipli di accumulo, definito anche sistema catenario a compartimenti multipli. (Vedi fig. 8.9. e 8.10).**

Anche qui, il tempo per arrivare allo stato di equilibrio *non* cambia in base alla concentrazione, ma solo in base a  $K_1$  e  $K_2$ .

Ciascuna delle curve di concentrazione sale fino al momento in cui interseca la curva del compartimento precedente, ed inizia poi a discendere con in certo ritardo rispetto ad essa, restando però sempre al di sopra di essa.

Dal terzo compartimento in poi, l'andamento della curva è ad *S* coricata. (fig.8.9. e 8.10.)

**Tab.8.40.:** formula principale

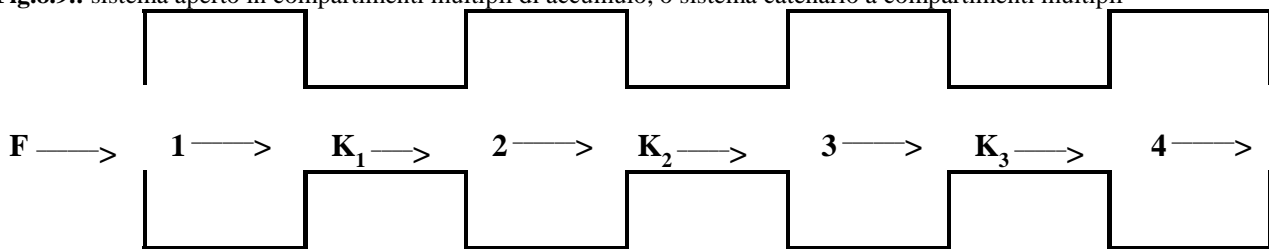
$\frac{dq_n(t)}{dt} = K(n-1) \times q_{xy}(n-1)(t) - K_n \times q_n(t)$
<p><math>K(n-1)</math> = compartimento a monte.</p> <p><math>q_{xy}</math> = quantità di attività presente nel compartimento immediatamente a monte.</p> <p><math>K_n</math> = compartimento considerato.</p>

Da questa equazione (tabella 8.40) si deduce che la pendenza iniziale delle curve relative a compartimenti successivi al secondo compartimento debba essere zero. Nei compartimenti successivi al secondo, la *derivata prima* ha valore iniziale zero:  $K_2 \times q_2(0) = \text{zero}$ .

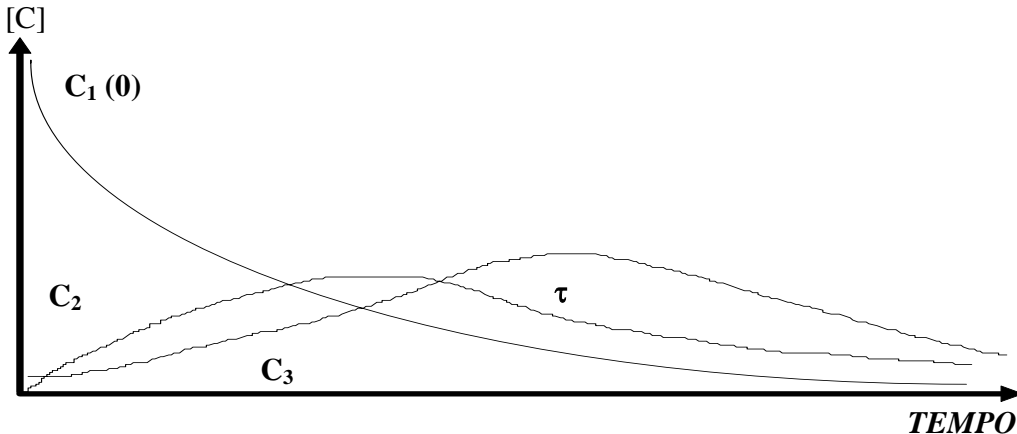
Poi cresce fino ad un massimo, dove ha il flesso. Quindi si annulla per un breve istante. Quindi decresce (valore negativo) e si annulla successivamente in asintoto quando raggiunge l'*equilibrio transitorio di distribuzione.*, con  $K_2 \times q_2(0) = \text{zero}$ .

Viceversa, analogamente a quanto visto prima nel catenario a 2 compartimenti, la *derivata prima* ha valore massimo a tempo zero:  $K_1 \times q_1(t) = > 0$

**Fig.8.9.:** sistema aperto in compartimenti multipli di accumulo, o sistema catenario a compartimenti multipli



**Fig.8.10.:** sistema aperto in compartimenti multipli di accumulo, o sistema catenario a compartimenti multipli



**Cap.8.10.E.:**

**sistema chiuso a 2 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile non discriminato, dal primo al secondo compartimento e viceversa).**

(Vedi fig.8.11., 8.12. e 8.13.)

Al tempo zero, tutto il tracciante è nel compartimento 1.

Poi sale nel secondo compartimento fino a diventare uguale al primo compartimento.

Le principali formule di riferimento sono riportate in tabella 8.41.

**Tab.8.41.:** principali formule

$\frac{dq_1(t)}{dt} = K_{2,1} \times q_2(t) - K_{1,2} \times q_1(t)$
$\frac{dq_2(t)}{dt} = K_{1,2} \times q_1(t) - K_{2,1} \times q_2(t)$

Altre formule principali di riferimento sono indicate in tabella 8.42.

$K_{1,2}$  : è l'attività che si trasferisce da 1 a 2. Corrisponde alla frazione di volume di distribuzione (Vd) del compartimento 1 che si scambia con una frazione di volume di distribuzione che giunge da 2 a 1, con flusso uguale. ( $F_1 = F_2$ ).

**Vd** (volume di distribuzione) è il volume rapportato come frazione del volume 1

Il flusso da 1 a 2 è uguale al flusso da 2 a 1. Quindi:

$F_{1,2} = F_{2,1}$  perchè siamo in *equilibrio dinamico*.

Ma il volume di distribuzione del primo compartimento ( $Vd_1$ ) sarà diverso da quello del secondo compartimento ( $Vd_2$ ).

Pertanto, essendo  $F = Vd \times K$ , cioè  $[F_{1,2} = Vd_1 \times K_{1,2}] > < [F_{2,1} = Vd_2 \times K_{2,1}]$ , anche  $K_{1,2}$  sarà diverso da  $K_{2,1}$

L'attività del compartimento 1, sommato all'attività del compartimento 2 è equivalente a  $q(0)$ , (attività iniettata), perchè il sistema è chiuso.

Com'è noto,  $Q(0) = \text{volume totale} \times C(\text{eq})$

$K = \text{flusso} / \text{volume totale}$

$$K = K_{2,1} + K_{1,2}$$

$$\text{volume totale} = \frac{q_1(0)}{C(\text{eq})}$$

Nota: volume totale ( $V$ ) =  $V_1 + V_2$

$K$  può essere ottenuta in base a:  $C_1(0) - C(\text{eq})$ . (Vedi fig.8.13)

Formule più particolari sono quelle riportate in tabella 8.42.

**Tab.8.42.:** ulteriori formule di riferimento

$K = F \frac{(V_2 + V_1)}{V_1 \times V_2}$
$K_{1,2} = K \frac{V_2}{V_1 + V_2}$
$K_{2,1} = K \times \frac{V_1}{V_1 + V_2}$

Da queste prime formule iniziali si possono fare le seguenti considerazioni (tabella 8.43)

**Tab.8.43.:** formule applicative

$$(n. 1) \quad \frac{dq_1(t)}{dt} = K_{2,1} \times q_2(t) - K_{1,2} \times q_1(t)$$

**Essendo:  $q_2 = q_0 - q_1(t)$  si ha:**

$$(n. 2) \quad \frac{dq_1(t)}{dt} = K_{2,1} \times q_0 - K_{2,1} \times q_1(t) - K_{1,2} \times q_1(t)$$

**Si raccoglie  $q_1(t)$**

$$(n. 3) \quad \frac{dq_1(t)}{dt} = q_1(t) \times (K_{2,1} + K_{1,2}) - K_{2,1} \times q_0$$

**Essendo  $(K_{2,1} + K_{1,2}) = K$ , la frazione totale di scambio, si ha :**

$$(n. 4) \quad \frac{dq_1(t)}{dt} = K_{2,1} \times q_2(t) - K_{1,2} \times q_1(t)$$

$$(n. 5) \quad \frac{dq_2(t)}{dt} = + K_{1,2} \times q_1(t) - K_{2,1} \times q_2(t)$$

La stessa cosa si può scrivere per la concentrazione (tabella 8.44.):

**Tab.8.44.:** formule di concentrazione

$$(n. 1) \quad \frac{dC_1(t)}{dt} = C_1(t) \times K - K_{2,1} \times C(0)$$

Nota: **K** = costante di scambio (ricavabile in base a fig.8.13)

**Integrando, si hanno le curve di concentrazione nei 2 compartimenti:**

$$(n. 2) \quad C_1(t) = [C(0) - C(eq)] \times e^{-Kt} + C(eq)$$

$$(n. 3) \quad C_2(t) = C(eq) \times 1 - e^{-Kt}$$

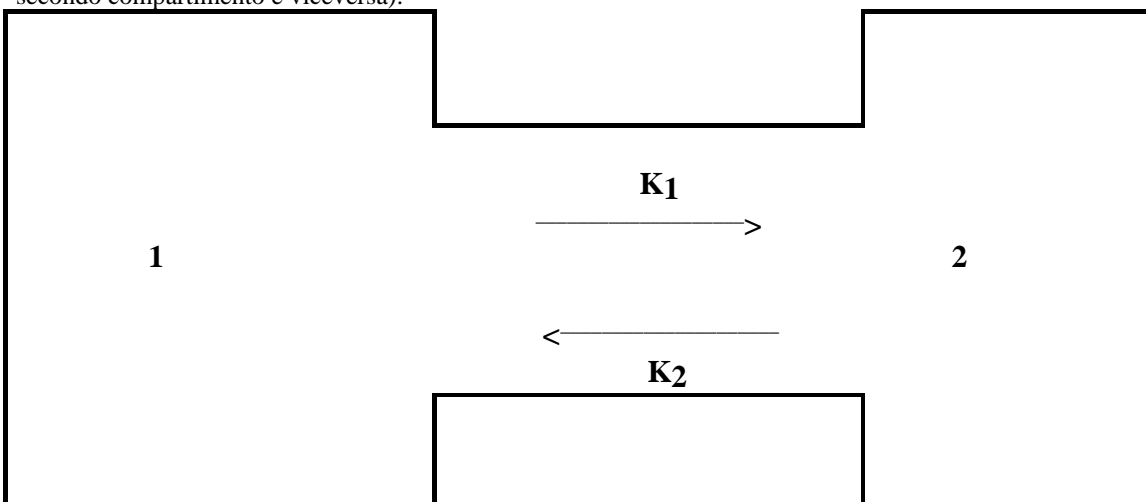
$$(n. 4) \quad C(eq) = C_1(0) \frac{V_1}{V_1 + V_2}$$

$$(n. 5) \quad \text{Vol. totale} = \frac{q_1(0)}{C(\text{equil.})}$$

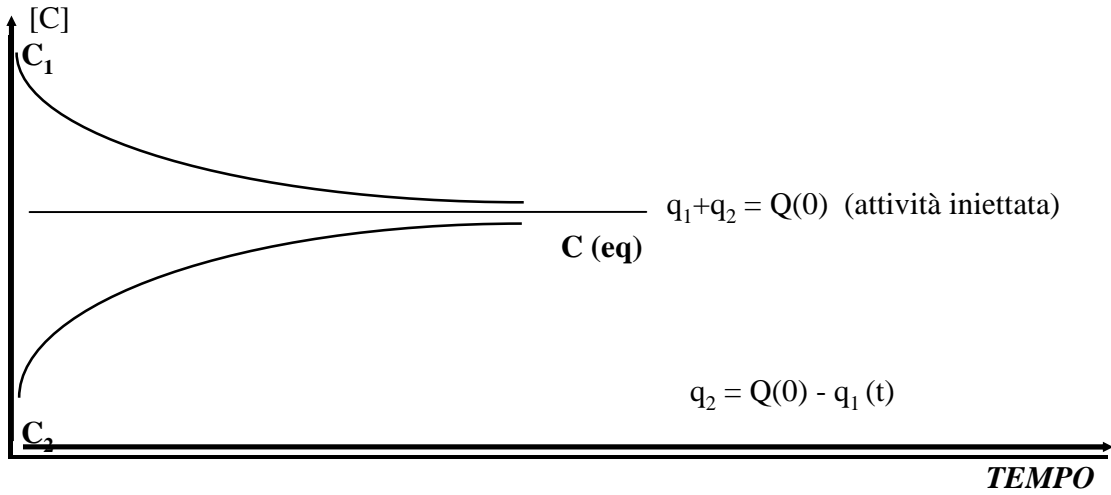
Nota: la costante esponenziale **K** è uguale per entrambe: ( $C_1(t)$ ) e ( $C_2(t)$ )

$K_{2,1}$  e  $K_{1,2}$  sono il ritmo di scambio nei 2 sensi, e si possono ricavare da **K**, una volta noti i volumi (tabella 8.42.).

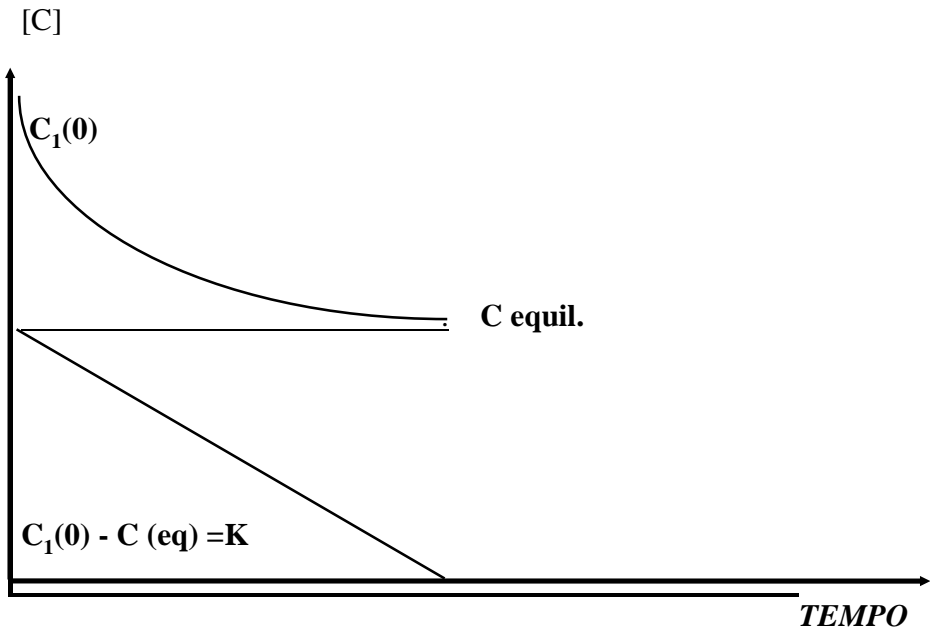
**Fig.8.11.:** sistema chiuso a 2 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento e viceversa).



**Fig.8.12.:** sistema chiuso a 2 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile non discriminato, dal primo al secondo compartimento e viceversa).



**Fig.8.13.:** sistema chiuso a 2 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento e viceversa).



### Cap.8.10.F.: sistema chiuso a 3 compartimenti, intercomunicanti

(con trasferimento reversibile non discriminato, dal primo al secondo compartimento, e viceversa; dal primo al terzo, e viceversa).

(Vedi fig.8.14., 8.15).

$C_1(t)$  decresce con andamento complesso (vedi tabella 8.45. n.1):

**Tab.8.45.:** formule principali

$$(n.1) \quad \frac{dq_1(t)}{dt} = -K_{1,2} \times q_1(t) - K_{1,3} \times q_1(t) + K_{2,1} \times q_2(t) + K_{3,1} \times q_3(t)$$

$$(n.2) \quad \frac{dC_1(t)}{dt} = K_{1,2} \times [C_2(t) - C_1(t)] + K_{1,3} [C_3(t) - C_1(t)]$$

$$(n.3) \quad C_1(t) = a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t} + C(\text{equil.})$$

Il secondo compartimento segue la formula riportata in tabella 8.46.

**Tab.8.46.:** stima della concentrazione nel secondo compartimento

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = K_{2,1} \times [C_1(t) - C_2(t)]$$

Il terzo compartimento segue la formula riportata in tabella 8.47.

**Tab.8.47.:** stima della concentrazione nel terzo compartimento

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = K_{3,1} \times [C_1(t) - C_3(t)]$$

I diversi termini sono in relazione fra loro attraverso le seguenti formule (tabella 8.48):



**Tab.8.48.:** relazioni generali fra compartimenti

$$K_{2,1} + K_{3,1} = -b_1 \times \left(1 - \frac{V_2}{V}\right) - b_2 \left(1 - \frac{V_3}{V}\right)$$

$$\frac{V_1}{V} \times b_1 \times b_2 = K_{2,1} \times K_{3,1}$$

$$V_1 = \frac{q(0)}{C(0)}$$

$$V = \frac{q(0)}{C(\text{equ.})}$$

$$V_2 = \frac{a_1 \times V}{C(0)}$$

$$V_3 = \frac{a_2 \times V}{C(0)}$$

L'andamento di  $C_1$  è rappresentato dalla somma dei 2 termini esponenziali e da una  $K$ , quest'ultima corrispondente alla  $C$  (equil.) nell'intero sistema.

$b_1$  è simile, ma non uguale, a  $K_{2,1}$

$b_2$  è simile, ma non uguale, a  $K_{3,1}$

Esiste quindi una complessa relazione tra  $b_1$  e  $b_2$ , cioè tra le pendenze relative alle 2 componenti esponenziali della curva di  $C_1(t)$ , e le costanti di scambio tra il primo e il secondo compartimento ( $K_{2,1}$ ), di tabella 8.46 e le costanti di scambio tra il primo e il terzo compartimento ( $K_{3,1}$ ), di tabella 8.47.

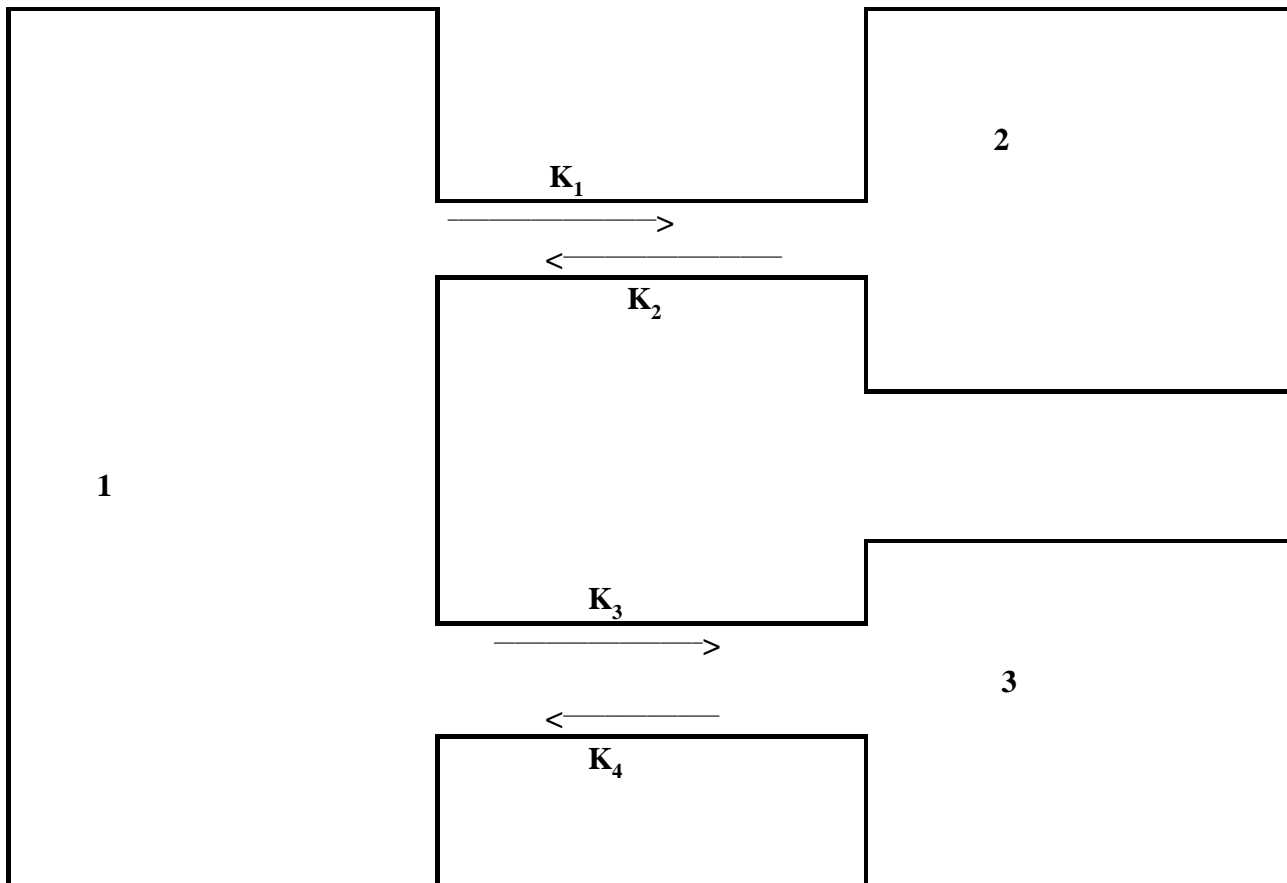
$a_1$  e  $a_2$  rappresentano le intercette con l'ordinata dei 2 termini esponenziali aventi come  $K$ ,  $b_1$  e  $b_2$

$K$  corrisponde alla  $C(\text{equil.})$ .

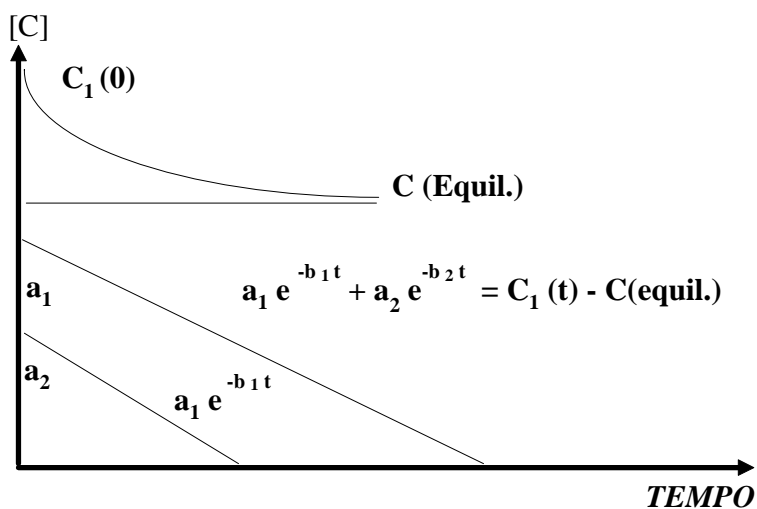
$K$  può essere sottratta graficamente, ottenendo una curva descritta dalla sola somma dei 2 termini esponenziali. Da questa, per estrapolazione retrograda del tratto rettilineo terminale, e successiva sottrazione della retta estrapolata, è possibile ottenere un'altra retta che descrive il solo primo termine esponenziale dell'equazione: è cioè una elaborazione grafica di *Best-Fit*.

(Vedi fig.8.15).

**Fig.8.14.:** sistema chiuso a 3 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento, e viceversa; dal primo al terzo, e viceversa).



**Fig.8.15.:** sistema chiuso a 3 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento, e viceversa; dal primo al terzo, e viceversa).



**Caso particolare**

Se una delle 2 costanti di scambio K è di gran lunga superiore rispetto all'altra K, sarà applicabile un procedimento semplificato per la determinazione del volume dei compartimenti 2 e 3, e dei valori delle costanti K di scambio (fig. 8.16 e 8.17). Nota:  $a_1$  e  $a_2$  si intersecano.

Se  $K_1 \gg K_2$ , allora le [C] si equilibrano *prima* in 1 e in 2, rispetto a 1 e a 3.

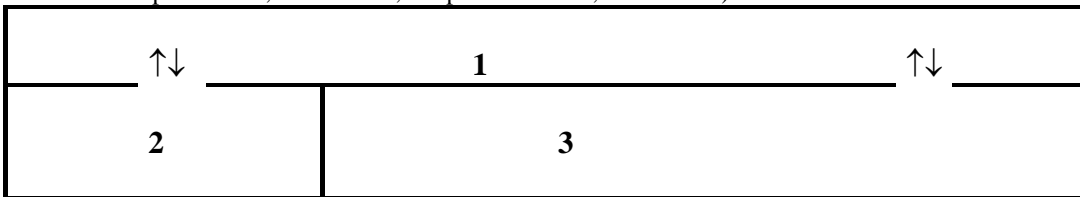
In tal caso, il valore di  $a_1 = [C]_1 + [C]_2$ , e il volume sarà dato (vedi tabella 8.49) da:

**Tab. 8.49.:** stima dei volumi

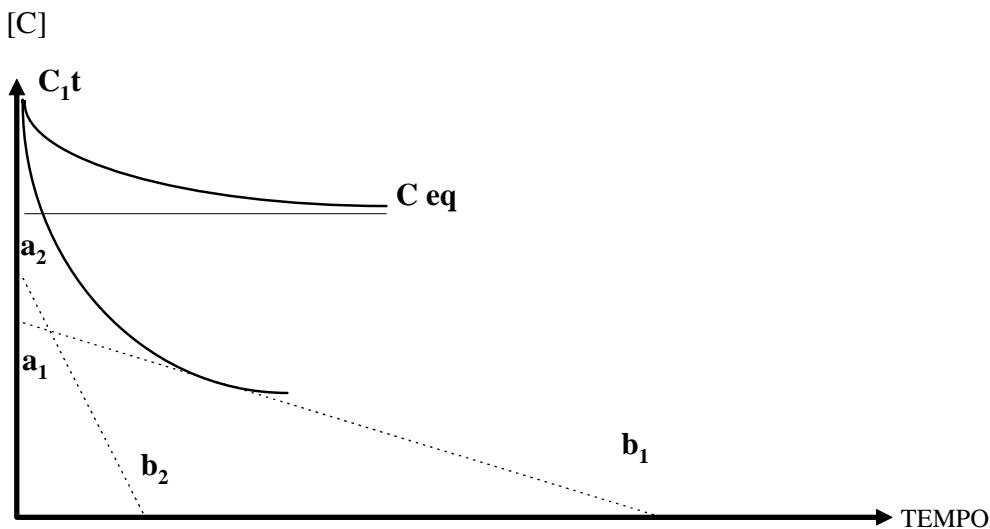
$V_1 + V_2 = \frac{q(0)}{a_1}$ $V_3 = \frac{\text{volume totale}}{V_1 + V_2}$
---

Sempre se  $K_1 \gg K_2$ , queste 2 costanti corrispondono alle pendenze delle 2 componenti rettilinee della curva ottenuta dopo sottrazione della costante.

**Fig. 8.16.:** sistema chiuso a 3 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento, e viceversa; dal primo al terzo, e viceversa).



**Fig.8. 17.:** sistema chiuso a 3 compartimenti, intercomunicanti (con trasferimento reversibile *non* discriminato, dal primo al secondo compartimento, e viceversa; dal primo al terzo, e viceversa).



### Cap.8.10.G.: sistemi complessi (A): sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario (fig.8.18., 8.19, 8.20)

Definizione di sistema mammillare: il sistema mammillare è formato da un compartimento centrale che scambia in maniera reversibile con dei compartimenti periferici.

Ma è un sistema aperto perchè il tracciante viene anche eliminato all'esterno in modo irreversibile (*emuntorio*).

Se  $t = 0$ ,  $C_2 = 0$

Se  $t$  (eq),  $C_1 = C_2$

$C_1$  e  $C_2$  tendono asintoticamente verso un valore simile.

Il compartimento centrale è il sangue con il quale scambiano in forma reversibile i compartimenti periferici, e in forma irreversibile il solo emuntorio, destinato alla eliminazione del tracciante.

**Tab.8.50.:** formule generali di riferimento

$$dC_1(t) / dt = - K_{1,2} [ C_1(t) - C_2(t) ] - K_r C_1(t)$$

$$dC_2(t) / dt = + K_{2,1} [ C_1(t) - C_2(t) ]$$

Le variazioni sono positive fintanto che  $C_1 > C_2$ .

Si annullano per  $C_1 = C_2$

Diventano negative per  $C_1 < C_2$

La curva del compartimento 2 ha un massimo quando raggiunge una concentrazione identica a quella presente nello stesso istante nel compartimento 1 (dove si incrocia).

In quel momento la variazione di concentrazione nel compartimento 1 dipende unicamente dal K di rinnovamento. Da quell'istante, la [C] nel secondo compartimento supera la [C] nel primo compartimento (dove si incrocia).

Dopo l'incrocio, le curve di concentrazione decrescono in entrambi i compartimenti, ma il rapporto  $C_2 / C_1$  continua ad aumentare, tendendo asintoticamente verso un massimo (max.), che viene raggiunto quando le due funzioni presentano un identico ritmo di variazione esponenziale ( $b_1$ ), dove ( $b_1$ ) è la pendenza del tratto esponenziale della curva  $C_1$

Cioè  $K_{1,2} = K_{2,1}$

Quindi (vedi tabella 8.51.):

**Tab. 8.51.:** formule ulteriori

$$dC_1(\infty) / C_1(\infty) = dC_2(\infty) / C_2(\infty) = -b_1 dt$$

Il massimo gradiente fra le 2 curve sarà ottenuto tramite la formula riportata in tabella 8.52:

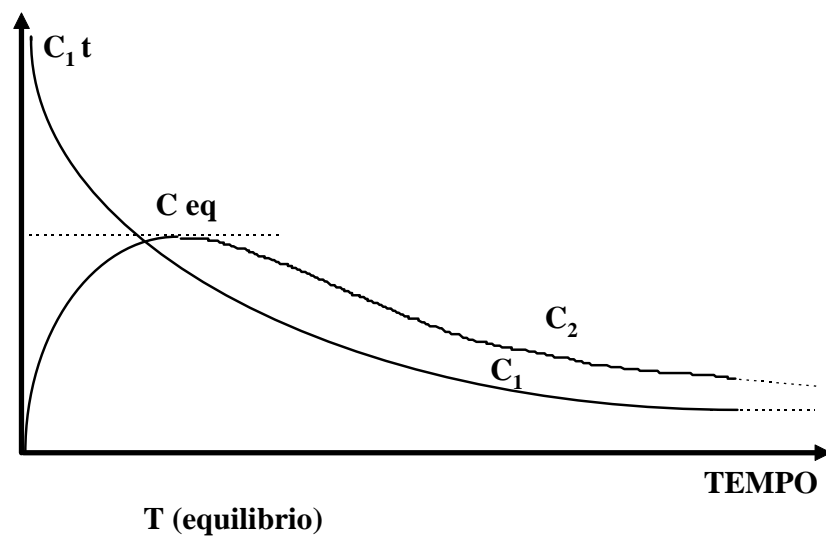
**Tab.8.52.:** massimo gradiente fra le 2 curve

$$C_1(\infty) / C_2(\infty) = \frac{K_{2,1} - b_1 dt}{K_{1,2}}$$

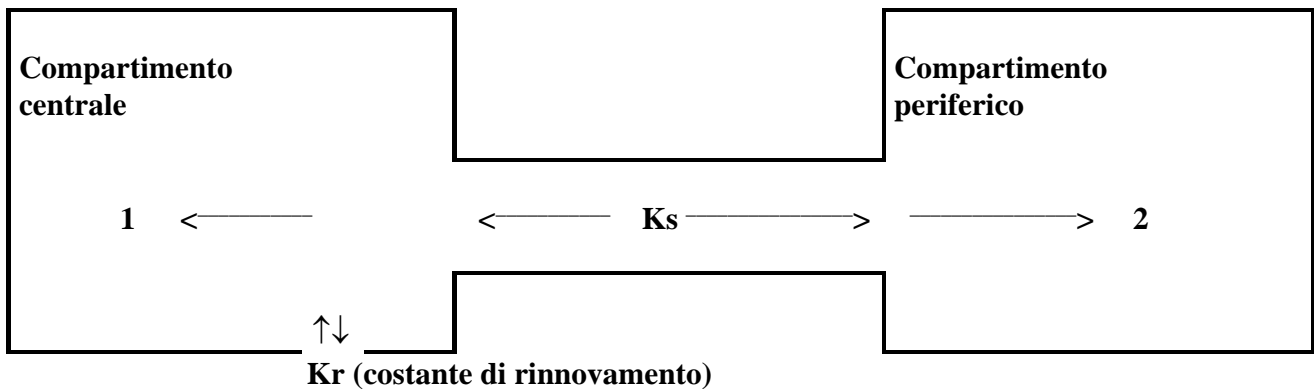
**Fig.8.18.:**

sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario

[C]



**Fig.8.19.:** sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario



### Caso numero 1: caso della tangente. (Fig.8.20, 8.21.)

Informazioni note:

- 1) Curva di  $[C]$  nel compartimento centrale.
- 2) E' nota la curva della quantità escreta.

Si suppone una distribuzione istantanea:

$$V_1 = Q(0) / C(0)$$

$$q_1 = V_1 \times C_1$$

Alla  $Q$  somministrata si sottrae la  $Q$  escreta con le urine, nel tempo  $t$ , ottenendo la  $Q$  residua in circolo e nel sistema  $V_d$  nel tempo  $t$  (tabella 8.53).

**Tab.8.53.:**  $Q$  residua in circolo e nel sistema  $V_d$  nel tempo  $t$

$$Q_{\text{somministrata}} - Q_{\text{escreta nel tempo } t} = Q_{\text{residua nel tempo } t \text{ in circolo } (q_1) \text{ e nel sistema } V_d (q_2)}$$

**A** è il punto d'incrocio.

**B** è l'acme di  $[C]_2$

**A** è diverso da **B**. Sarebbero uguali se  $Q$  fosse totale, e non  $Q_{\text{residua}}$ .

Tempo di equilibrio è **B**

All'equilibrio non esiste scambio fra i due compartimenti  $C_1$  e  $C_2$

Da ciò deriva che la pendenza della tangente alla curva è uguale a  $K_r + K_{1,2}$  (fig.8.21).

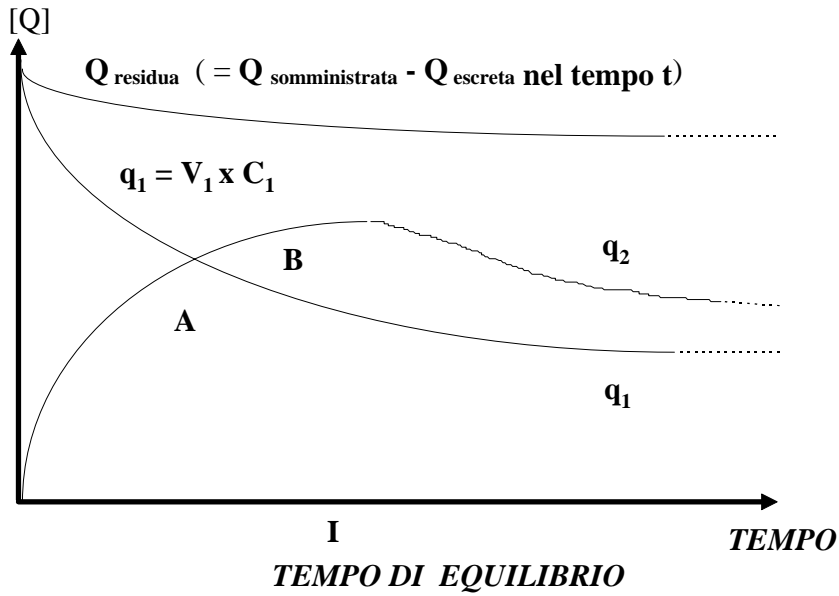
**Tab.8.54.:** stima dei volumi.

$$\text{volume totale} = \frac{Q_{\text{residuo}}}{Q_{\text{equilibrio}}}$$

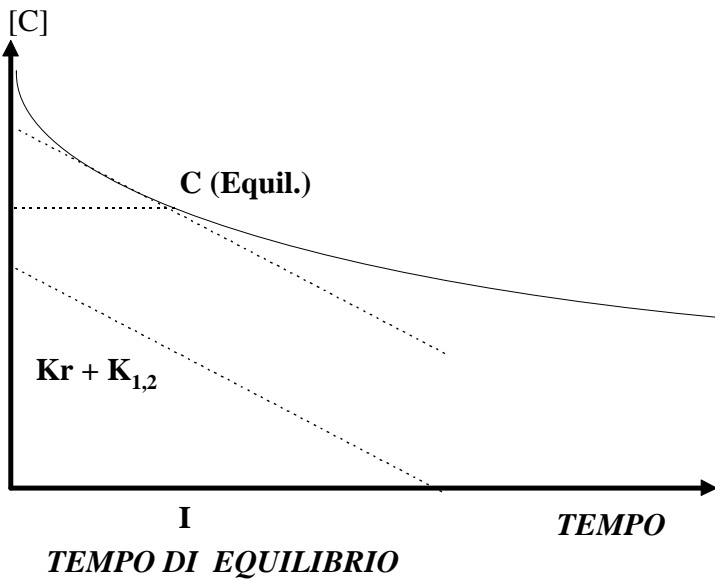
$$V_1 = \frac{q_1(0)}{C(0)}$$

**Fig.8.20.:** sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario

**Nota :**  $q_2 = Q_{\text{residua}} - q_1$



**Fig.8.21.** sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario



## Caso numero 2: caso generale in cui si conosce solo la curva di concentrazione nel compartimento centrale (sangue) (vedi fig.8.22, 8.23.)

E' un binomio di termini esponenziali (tabella 8.55)

Tab.8.55.: Formula Generale

$$C_1(t) = C(0) \times (a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t})$$

Dopo il tempo di equilibrio, la curva mostrerà un tratto terminale ad andamento esponenziale che, in ordinata logaritmica, sarà rettilinea.

$a_1$  e  $a_2$  sono le due intercette delle rette estrapolate sul tratto esponenziale della curva del primo compartimento. Esso è bi-esponenziale, ma tende ad essere mono-esponenziale all'asintoto, poichè all'equilibrio il trasporto netto dal compartimento secondario al compartimento primario diventa una frazione costante ( $K$ ) dell'attività contenuta nel compartimento secondario.

Perciò, essendoci una modifica costante della pendenza, considerando la curva di concentrazione che si avrebbe nel compartimento primario se il secondario non ci fosse, si ha allora un mono-compartimentale, cioè un mono-esponenziale, dove la  $K$  dell'esponenziale coincide con la  $K$  di rinnovamento del compartimento.

All'equilibrio, il trasporto netto dal compartimento secondario al compartimento primario diventa una frazione costante dell'attività contenuta nel secondario e, quindi, da bi-esponenziale la  $[C]$  del primo compartimento tende anch'essa a diventare mono-esponenziale all'asintoto.

Se il secondario scambia con il centrale, l'andamento della curva di concentrazione nel primo compartimento è governato da 2 fenomeni:

- 1) rinnovamento (mono-esponenziale) :  $K_r$
- 2) scambio con il secondo compartimento (trasporto netto dal secondario al primario).

Lo scambio prevale all'inizio dal primo compartimento verso il secondo compartimento.

Dall'equilibrio in poi, prevale dal secondo compartimento verso il primo compartimento (trasporto netto). Esso è frazione costante dell'attività presente nel secondo compartimento.

La  $b_1$  (pendenza del tratto esponenziale della curva bi-esponenziale del primo compartimento) è inferiore a  $K_r$ , perchè c'è una quota costante di frazione che entra, e che modifica la pendenza in maniera costante.

$b_1$  = costante del tratto esponenziale della curva.

$a_1 C(0)$  = intercetta zero dell'estrapolazione della esponenziale.

$b_2$  = pendenza dell'esponenziale che risulta dalla differenza tra la curva completa e la retta estrapolata.



Ci sono 2 esponenziali: se si toglie quella con  $b_1$  resta l'altra, che ha come esponente  $b_2$  e come intercetta  $a_2 C(0)$ . (Vedi tabella 8.56).

**Tab. 8.56.:** stima di  $K_r$ ,  $K_s$ ,  $V_1 / V_2$

$K_r > b_1$ $K_r = \frac{b_1 \times b_2}{a_1 b_2 + a_2 b_1}$ $K_s = a_1 b_2 + a_2 b_1 + \frac{a_1 a_2 (b_2 - b_1)^2}{a_1 b_2 + a_2 b_1}$ $\frac{V_1}{V_2} = \frac{(a_1 b_2 + a_2 b_1)^2}{a_1 a_2 (b_2 - b_1)^2}$
--

### Approccio semplificato del bi-compartimentale, ( se $K_s \gg \gg K_r$ )

Si postula che sia lo *scambio* che l'*eliminazione* avvengano in sequenza, anzichè simultaneamente (anche se in realtà avvengono simultaneamente): lo scambio non finisce.

Quando  $C_1$  assume un andamento rettilineo, si configura il fenomeno del *trasporto netto* (dal secondo compartimento al primo) poichè lo spazio interstiziale è 3-4 volte superiore a quello ematico.

$V_i$  è cioè una frazione costante di attività presente nel secondo compartimento che va nel primo.

Se questa quota è piccola perchè la costante di scambio ( $K_s$ ) è molto alta, allora si può semplificare il tutto, utilizzando il tratto rettilineo di  $[C]_1$  come se fosse la curva mono-esponenziale di un modello mono-compartimentale, in cui il volume di distribuzione sia uguale alla somma dei 2 volumi dei 2 compartimenti ( $V_d = V_1 + V_2$ ).

Quindi non si tiene conto di  $K_r$ .

Si estrapola questo tratto rettilineo fino all'ordinata zero e si trova il valore dell'intercetta che corrisponde abbastanza da vicino al volume di distribuzione complessivo, ritenendo trascurabile  $K_r$  (emuntorio).

Se il tempo per raggiungere un andamento mono-esponenziale è trascurabile ( $K_s$  molto alta), si può allora ritenere trascurabile  $K_r$ , e usare il modello mono-compartimentale.

Nel caso di impiego di piccole molecole legate al DTPA e all'EDTA, che scambiano subito tra il plasma e l'interstizio rispetto a  $K_r$  (urine), si può adottare questo approccio semplificato del bi-compartimentale, (con  $K_s \gg \gg K_r$ ), senza apprezzabili margini di errore.

Esso è sostanzialmente un sistema bi-compartimentale chiuso, interconnesso con la variante di  $C(\text{equil})$ , che non è costante, ma invece una esponenziale che ha per esponente  $K_r$  ( fig.8.23)

Il tratto iniziale è molto breve, perchè scambia rapidamente.

Il gradiente, tra il secondo compartimento e il primo, è costante e piccolo (sono quasi uguali).

Il gradiente è piccolo perchè il primo compartimento si rinnova lentamente, e il margine libero, attraverso cui passano i fluidi fra i due compartimenti, è largo.

In situazione di equilibrio, se il gradiente è costante, questo gradiente, essendo basso, influirà poco su  $K_r$ , per cui la pendenza dell'esponenziale sarà dominata da  $K_r$ .

La pendenza non è (in teoria) uguale a  $K_r$ , ma la si può considerare uguale.

Quindi, le differenze sostanziali sono le seguenti (tabella 8.57):

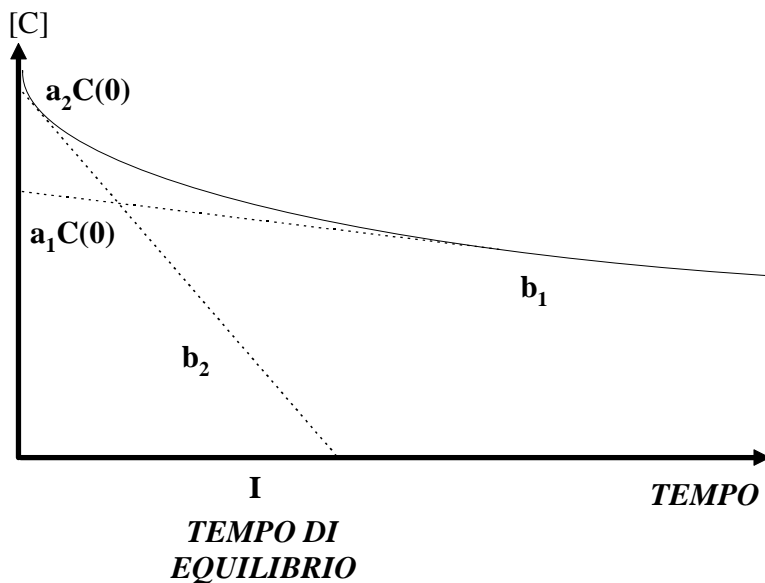
**Tab.8.57.:** formule riassuntive

**Sistema chiuso :**  $C_1(t) = C(0) - C(\text{equil.}) \times e^{-K^{(*)}t} + C(\text{equil.})$

**Sistema aperto :**  $C_1(t) = C(0) - C(\text{equil.}) \times e^{-K_s^{(*)}t} + C(\text{equil.}) \times e^{-K_r t}$

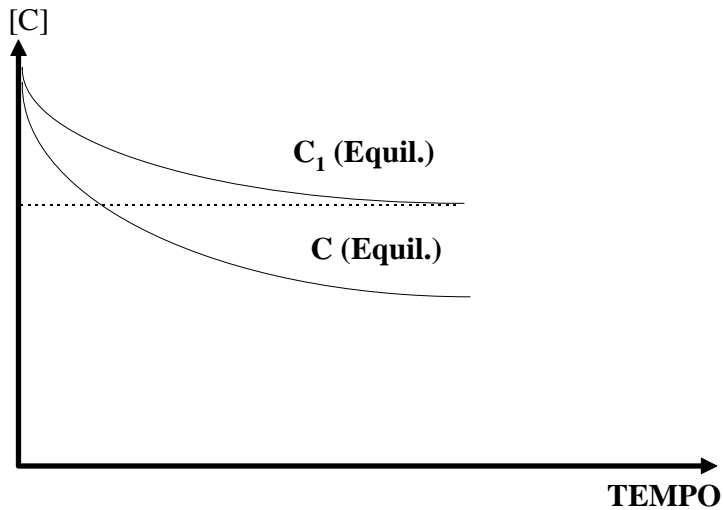
(\*) E' K di scambio ( $K_{1,2} + K_{2,1}$ )

**Fig. 8.22.:** sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario



**Fig.8.23.:**

sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario



### Cap. 8.10.H: sistemi complessi (B):

**sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento secondario (vedi fig. 8.24 e 8.25.)**

E' un binomio di termini esponenziali (tabella 8.58.), analogamente a quanto già indicato per il rinnovamento attraverso il primario.

**Tab.8.58.:** formula principale

$$C_1(t) = C(0) \times (a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t})$$

**Tab.8.59.:** formule generali di riferimento

$$(n.1) \quad dC_1(t) / dt = + K_{1,2} [ C_2(t) - C_1(t) ]$$

$$(n.2) \quad dC_2(t) / dt = + K_{2,1} [ C_1(t) - C_2(t) ] - Kr C_2(t)$$

Dalla fig.8.25. si evince che *non* c'è incrociamiento fra  $C_1$  e  $C_2$ .

Ciò avviene perchè l'uscita del tracciante dal sistema viene compiuto attraverso il secondo compartimento. Perciò, per quanto sia rapido lo scambio fra i due compartimenti, la curva del secondo compartimento sarà sempre più bassa della prima.

La formula n.1 della tabella 8.59. è particolare. La *derivata prima* ha valore iniziale più alto, perchè il valore maggiore è  $C_1$ , essendo  $C_2(0)$  pari a zero.

L'andamento della curva è negativa, con pendenza iniziale massima che va poi progressivamente decrescendo, poichè dominata da  $C_1$  (all'inizio) per poi ridursi, ma senza annullarsi.

L'inverso avviene con la formula n.2 della tabella 8.59.: c'è un valore positivo massimo con andamento ascendente e tendenza massima all'inizio, che poi man mano decresce fino a un valore minimo.

**Tab.8.60.:** rapporto  $C_1(t) / C_2(t)$

$$C_1(t) / C_2(t) = \frac{K_{2,1} + Kr + C'_2(t)}{C_2(t)} / K_{2,1}$$

La curva di concentrazione nel secondo compartimento sale progressivamente fino ad un massimo, in corrispondenza del quale la *derivata prima* di  $C'_2(t)$  è pari a zero.

Il raggiungimento di questo punto massimo non coincide con *l'equilibrio transitorio di distribuzione*, essendo sempre  $C_2 < C_1$ .

Dopo il massimo, la derivata prima di  $C_2$  diviene negativa. Ciò implica una progressiva riduzione del rapporto  $C_1(t) / C_2(t)$ , rapporto che tenderà al valore minimo indicato in tabella 8.61.

**Tab.8.61.:** rapporto  $C_1(t) / C_2(t)$  su infinito

$$C_1(\infty) / C_2(\infty) = \frac{K_{2,1} + Kr - b_1}{K_{2,1}} \quad (> 1)$$

Il rapporto è tanto più alto, quanto maggiore è  $K_s$  rispetto a  $K_r$ .

$b_1$  è sempre più piccolo di  $K_r$ , e quindi il rapporto è sempre maggiore di 1, per cui le due curve di  $[C]$  non si incrociano mai.

$b_1$  è la pendenza della curva di concentrazione nel primo compartimento, dopo il raggiungimento dell'equilibrio di variazione.

Il tracciante introdotto nel primo compartimento non giunge mai a distribuirsi nei 2 compartimenti con uguale concentrazione. Cioè  $[C_1]$  sarà sempre diverso da  $[C_2]$ .

Pertanto non si potrà mai fare ricorso ad una elaborazione del tipo descritta come metodo della tangente.

La funzione è comunque identica per la formula principale ( tabella 8.58.), vista precedentemente.

**Tab.8.58.:** formula principale

$$C_1(t) = C(0) \times (a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t})$$

E' invece diversa dalla tabella 8.56., per quanto riguarda il calcolo di Kr, Ks, e del rapporto  $V_1 / V_2$ .

**Tab.8.62.:** stima di Kr, Ks,  $V_1 / V_2$

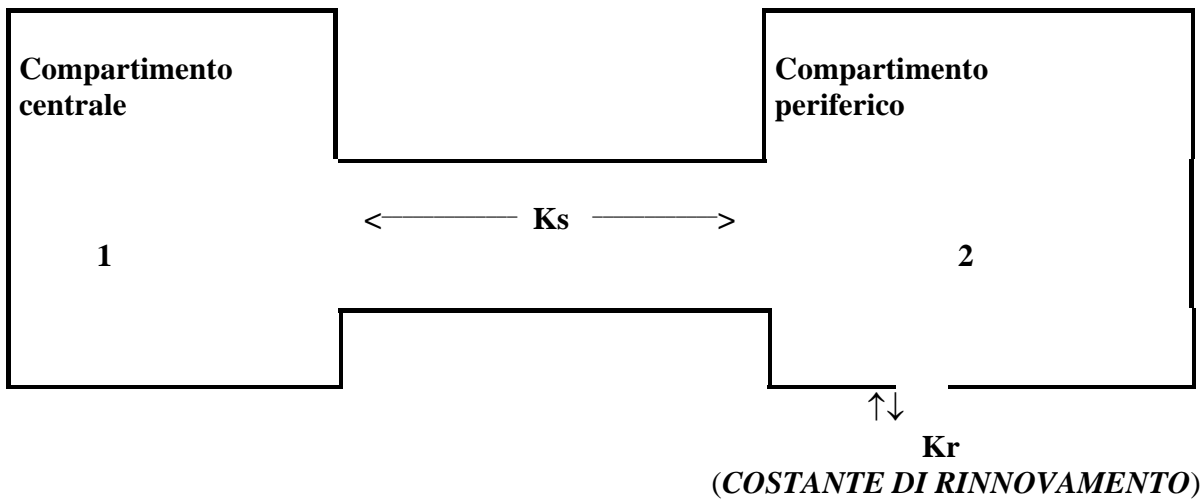
$$K_r = \frac{b_1 \times b_2}{a_1 b_1 + a_2 b_2}$$

$$K_s = a_1 b_1 + a_2 b_2 + \frac{a_1 a_2 (b_1 - b_2)^2}{a_1 b_1 + a_2 b_2}$$

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{a_1 a_2 (b_1 - b_2)^2}{a_1 b_1 + a_2 b_2}$$

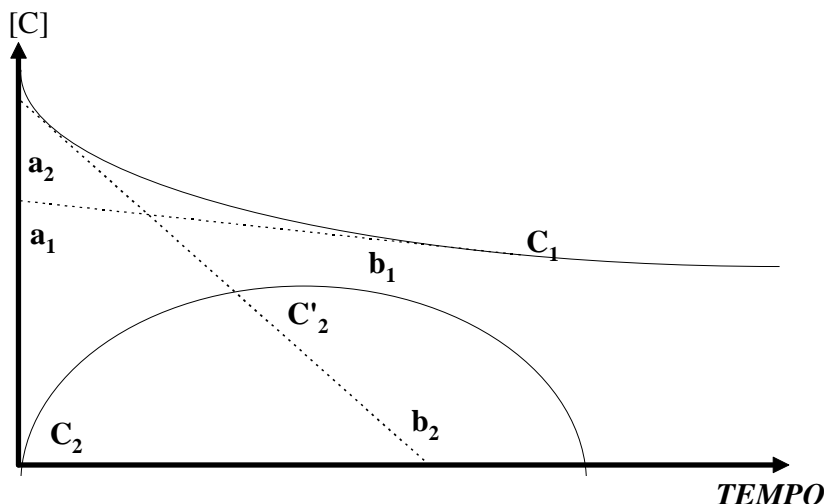
**Fig.8.24.:**

sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento secondario.



**Fig.8.25.:**

sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento secondario.



### **Cap.8.11.: applicazioni cliniche dei modelli compartimentali nella terapia oncologica con Gadolinio 159**

Allo scopo di calcolare il tasso di *trapping* neoplastico, si possono sostanzialmente definire 4 diverse tecniche di approccio, indicate precedentemente al capitolo 1 del presente lavoro:

#### Prima modalità terapeutica :

Radio-immunoterapia oncologica semplice, cioè *non* Magneto-Guidata [ $^{157-159}\text{Gd}$  in R.I.T.] eseguita con molecole libere. In essa la biotina-DTPA- $^{159}\text{Gd}$ , verrebbe iniettata in forma libera.

#### Seconda modalità terapeutica

Radio-immunoterapia oncologica Magneto-Guidata [ $^{157-159}\text{Gd}$  in R.I.T.-M.G.] con diverse migliaia di molecole di biotina<sub>2</sub>-DTPA- $^{157-159}\text{Gd}$ , contenute in vescicole liposomiali *Stealth* biotinilate, da 0,1 micrometri di diametro, per terapia sistemica.

#### Terza modalità terapeutica

Radio-immunoterapia oncologica Magneto-Guidata [ $^{157-159}\text{Gd}$  in R.I.T.-M.G.] con diverse migliaia di molecole di biotina<sub>2</sub>-DTPA- $^{157-159}\text{Gd}$ , contenute in liposomi biotinilati, da 6,3 micrometri di diametro, per terapia loco-regionale intra-peritoneale.

#### Quarta modalità terapeutica

Radio-immunoterapia oncologica Magneto-Guidata [ $^{157-159}\text{Gd}$  in R.I.T.-M.G.] con diverse migliaia di molecole di biotina<sub>2</sub>-DTPA- $^{157-159}\text{Gd}$ , contenute in liposomi biotinilati, da 6,3 micrometri di diametro, per terapia loco-regionale intra-arteriosa secondo tecnica di *Seldinger*.

Le curve di *clearance* ottenibili da campioni ematici di 100 microlitri di liquido (sangue intero o siero) verrebbero accuratamente contate e messe su grafico.

In merito al sistema compartimentale più idoneo da scegliere, si potrebbe propendere per:

- il sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario, riguardo alla prima e seconda modalità di terapia;
- il sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento secondario, riguardo alla terza modalità di terapia (loco-regionale intraperitoneale);
- il modello compartimentale dell'infusione del tracciante a velocità costante (*in fleboclisi*) e al sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario, riguardo alla quarta modalità di terapia.

Ma tutto ciò dev'essere ancora attentamente valutato.

In precedente esperienza, compiuta con biotina-LC-DOTA marcata con  $^{90}\text{Y}$ , ([Paganelli G.: Antibody guided therapy of CEA positive tumors using biotinylated monoclonal antibodies, avidin and  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Biotin: initial evaluation The Journal of Nuclear Medicine. June 1993 No. 373] ; [Paganelli G.: The Quarterly journal of nuclear medicine. Vol.40. Suppl.1 to N.2 June 1996. pp 8]), la *clearance* ematica si dimostrò costituita da due tratti, uno a rapido decadimento, e l'altro a decadimento più lento.

Questo fatto determinò la realizzazione di curve di *clearance* riferite a biotina-LC-DOTA marcata con  $^{90}\text{Y}$ , costituite dalla somma di due esponenziali, uno dei quali responsabile del primo tratto di curva, a rapido decadimento, e l'altro costituito dal secondo tratto di curva, a decadimento molto più lento. Le curve ottenute furono basate sul sistema mammillare a 2 compartimenti, con rinnovamento attraverso il compartimento primario, con la seguente formula principale:

$$Y = A e^{-Bt} + C e^{-Dt}$$

Dove:

**A+C** = percentuale di dose iniettata presente nel sangue al tempo zero.

**Bt e Dt** = i due tempi di dimezzamento effettivo.

L'integrale nel tempo della curva rappresenta l'attività accumulata nel sangue (attività).

$$\text{Attività} = \frac{A}{B} + \frac{C}{D}$$

La raccolta dei prelievi di sangue ha lo scopo di verificare i tempi e le modalità stimate della *clearance* ematica, la dose rilasciata al midollo osseo e la radio-tossicità del metodo.

La raccolta delle urine (vedi cap.16.1) permette invece di valutare il transito del radiocomposto attraverso la vescica e i tempi di smaltimento dello stesso.

#### Raccolta delle urine:

Poiché il Gadolinio DTPA-biotina<sub>2</sub> viene dismesso principalmente con le urine, ogni paziente la deve raccogliere in appositi contenitori di plastica (tarati volumetricamente) per tutta la durata di degenza in ospedale (vedi cap.16.1). I contenitori devono essere conservati in camera calda per tutto il tempo necessario per le analisi, e quindi devono essere svuotati nello scarico apposito (vasche di decantazione).

#### Analisi della *clearance* ematica:

Si assume come tempo zero quello della fine dell'inoculo, e si effettua una serie di prelievi di sangue rispettando il seguente ordine temporale:

- 1) tempo zero
- 2) 1 minuto
- 3) 5 minuti
- 4) 10 minuti
- 5) 15 minuti
- 6) 30 minuti
- 7) 45 minuti
- 8) 60 minuti
- 9) 90 minuti
- 10) 120 minuti
- 11) 3 -5 ore
- 12) 10-12 ore
- 13) 18-24 ore
- 14) 36-48 ore

I campioni devono essere costituiti da 0,1 mL di liquido (sangue intero o plasma).

Vanno eseguiti in doppio poichè, essendo effettuati entrambi tramite rubinetto a tre vie, il primo prelievo ha lo scopo di lavare il sistema prima del secondo prelievo, che viene salvato per le conte dosimetriche. Di ogni prelievo devono essere registrati i conteggi per minuto rilevati dal *Gamma Counter*, tarato sui 363 keV del Gadolinio 159:

Volume standard : CPM a contatto del volume standard = Volume di prelievo ematico : CPM ricercato

Questi valori, espressi in CPM, vanno poi moltiplicati per il volume totale plasmatico o ematico (vedi cap.16.3), utilizzando apposite tabelle che permettano di ricavare i due volumi suddetti dalla superficie corporea del paziente, normalizzati all'attività di standard iniettata e infine trasformati in mCi mediante una retta apposita di taratura:

$$\frac{\text{Massa ematica del paziente moltiplicata per i CPM /mL di sangue prelevato}}{\text{CPM /mL dello standard}} \quad \times 100$$

Le curve relative al plasma e al sangue intero devono risultare perfettamente sovrapponibili.

Differenze rilevate in pochi punti possono essere considerate trascurabili perchè attribuibili ad errori di pipettatura. La curva di *clearance* viene fittata come somma di due esponenziali, responsabili dei due tratti a decadimento presumibilmente stimabili sulla base delle esperienze conseguite con la biotina<sub>2</sub>- DTPA-Indio 111 (molto rapido il primo, molto lento il secondo).

$$Y = A e^{-Bt} + C e^{-Dt}$$

Dove:

**A+C** = percentuale di dose iniettata presente nel sangue al tempo zero.

**Bt e Dt** = i due tempi di *dimezzamento effettivi*.

L'integrale nel tempo della curva rappresenta l'attività accumulata nel sangue ( ATT).

$$\text{Attività} = \frac{A}{B} + \frac{C}{D}$$

Nota: benchè in contraddizione con quanto riportato al capitolo quarto in merito alla dose stimata al midollo osseo, è utile riportare un sistema semplificato di calcolo, molto usato in pratica clinica ( anche se ritenuto da molti come sotto-stimante la reale dose impartita al midollo osseo).

Sostanzialmente il sistema pratico di calcolo per la dose al midollo osseo è la seguente:

$$\text{attività al midollo osseo} = \frac{A}{B} + \frac{C}{D} \quad \times 0,25$$



B D

Dose impartita al midollo osseo, secondo sistema MIRD:

$$\frac{A}{B} + \frac{C}{D} \times 0,25 \times S$$

Dove  $S$  è la costante di Snyder.

Purtroppo non è nota in letteratura la dose assorbita effettiva al midollo rosso dovuta a Gadolinio 159 presente nel sangue (vedi tabella 8.63). Un calcolo *Monte Carlo* potrebbe definirlo con precisione.

**Tab. 8.63.:** dose assorbita effettiva per il  $^{159}\text{Gd}$  in  $\sum \Delta_i \phi_i$  in RAD /  $\mu\text{Ci/hr}$  (I.C.R.P.30, 1979)

	Organo-Sorgente						
	Polm.	S.I.	U.L.I.	L.L.I.	Reni	Fegato	Osso trabec.
<b>Organo-Bersaglio</b>							
Midollo rosso	3,3E-7	6,8 E-7	5,9E-7	9,5E-7	6,4E-7	2,5E-7	1,0 E-4
Polmoni	3,1E-4	4,5 E-8	4,8E-8	1,4E-8	1,5E-7	4,9E-7	1,8 E-7
Parete S.I.	3,7E-8	3,9 E-4	3,4E-6	1,8E-6	5,0E-7	2,8E-7	1,4 E-7
Parete U.L.I.	4,8E-8	4,9 E-6	7,0E-4	8,2E-7	5,1E-7	4,6E-7	1,2E -7
Parete L.L.I.	1,4E-8	1,4 E-6	5,7E-7	1,1E-3	1,4E-7	4,2E-8	1,8 E-7
Reni	1,6E-7	5,5 E-7	4,9E-7	1,5E-7	9,9E-4	7,1E-7	1,6 E-7
Fegato	4,7E-7	3,2 E-7	4,6E-7	4,8E-8	7,3E-7	1,7E-4	1,2 E-7

FINE

Parzialmente tratto dal libro “*La terapia dei tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare*, Italo Svevo Editore, 2000