Humorap: Un programa aplicable a la resolución analítica de los modelos compartimentales de la ICRP 66 y 78

Guillermo Sánchez (gsl@fab.enusa.es). Enusa Industrias Avanzadas. S:A.

Sinopsis.- Las ICRP 66 y 78 describen los modelos metabólicos para la incorporación de isótopos radiactivos en el cuerpo humano. Dichos modelos se han implementado en un programa llamado *Humorap*, programado en *Mathematica*. Una característica destacada del programa es que todas las constantes del modelo son parametrizables, además permite considerar distintos tipos de incorporaciones (puntuales, constantes, variables en el tiempo, etc.). El programa es especialmente indicado para: a) la evaluación de los resultados de bioensayos (medidas con el contador corporal, análisis de orina, etc.), b) Uso de factores de trasferencia distintos a los incluidos en las ICRP 66/78 para adaptarlo a la información experimental, c) Estudios de sensibilidad.

Abstract.- The ICRP 66 and 78 describe the metabolic models for the intake (inhalation, ingestion, etc.) of radioactive isotope in the human body. We have implemented it in a friendly *Mathematica* package. This package provides several functions to calculate the retention resulting from intake of airborne radionuclides in the respiratory tract. It can be applied to compute the body and organ content, the daily urinary and faecal excretion for a time *t* after a simple intake. It can be expanded to include continuous and other kind of intake. Default values are applied but many parameters (decay constant, initial depositions, clearance, absorption types factors, etc) can be modified by users. It also could be used to accidental intake study, sensibility analysis, etc.

Introducción

La ICRP ha ido emitiendo distintos guías que describen por sistemas compartimentales la incorporación de partículas radiactivas en el cuerpo humano. Una característica general es que estos han sido cada vez mas complicado.

En la actualidad la situación podemos resumirla como sigue:

a) Para el tracto respiratorio (TR).- Es aplicable la publicación ICRP 66. El modelo biocinético es común para todos los isótopos. Lo que varia son algunas constantes de trasferencia relativas al tipo de metabolización - rápida (F)-, media (M), o lenta (L) - relacionadas con la forma química en la que se presenta el isótopo, y la las fracciones de deposición que están relacionadas con las características aerodinámicas (AMAD y AMTD) de los aerosoles, El único parámetro típico de cada isótopo es su constante de desintegración.
b) Para el resto del cuerpo.- La publicación ICRP 78 recoge el conjunto de todos los modelos biocinéticos compartimentales aplicables en la actualidad. Estos modelos son específicos para grupos de isótopos. En el caso del tracto Gastrointestinal (GI) la guía mantiene el mismo modelo de la ICRP 30.

Para su resolución se han utilizado habitualmente métodos numéricos. Nosotros hemos desarrollado una metodología que permite afrontar la resolución analítica de modelos con gran número de compartimentos. Utilizándola hemos desarrollado un programa denominado *Humorap* que lo permite resolver los modelos de ICRP 66 y 78, incluso da la posibilidad de ir añadiendo modelos para isótpos ahora no incluidos en la ICRP 78.

Interconectabilidad de sistemas

La ecuación general para los sistemas compartimentales lineales en las que los coeficientes de transferencia son constante es la siguiente:

$$\mathbf{x'}(t) = \mathbf{A}\,\mathbf{x}(t) + \mathbf{b}(t), \text{ con } t \geq 0$$
$$\mathbf{x}(0) = \mathbf{x_0} \qquad \text{eq (1)}$$

A es la matriz compartimental (cuadrada) formada por los términos constante $\{a_{ij}\}$ con $a_{ij} = \sum_j (-k_{ij} + k_{ji})$.

$$\mathbf{x'}(t) = [x'_1(t), x'_2(t), \ldots, x'_n(t)]^T$$

$\mathbf{x}(t) = [x_1(t), x_2(t),\ldots, x_n(t)]^T$
$\mathbf{b}(t) = [b_1(t), b_2(t),\ldots, b_n(t)]^T$ donde $b_i(t)$ es el input en *i* desde el exterior.
Para los coeficientes **A** constantes, que es al caso que aquí nos referiremos, la solución es:

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0\, e^{t\mathbf{A}} + \int_0^t \mathbf{b}(\tau) e^{(t-\tau)\mathbf{A}} d\tau \quad \text{eq (2)}$$

La solución dada por la eq(2) es aplicable a cualquier sistema compartimental lineal con coeficientes constantes. Sin embargo su utilización práctica es problemática cuando el número de compartimentos (y por consiguiente la dimensión de **A**) es grande. Una forma de abordar el problema consiste en subdividir el modelo compartimental completo en bloques, formados por distintos compartimentos a los que se les denomina *sistemas*. Cada *sistema*, desde el punto de vista matemático, puede tratarse de forma independiente del resto del modelo, la conexión con los compartimentos del modelo no incluidos en el sistema es representada por entradas (*inputs*) y salidas (*outputs*) al exterior del sistema. En esta línea, por nuestra parte, hemos obtenido una serie de criterios muy adecuados para los modelos de la ICRP, pero extensible a otros modelos.

Para facilitar la explicación en las figuras hemos adoptado la norma de representar a los sistemas por rectángulos. Las flechas en forma de líneas representan intercambios individuales entre compartimentos o entre compartimentos y el exterior. Las flechas gruesas (huecas) esquematizan intercambios que involucran a mas de un compartimento.

Criterio 1.- Consideremos un modelo compartimental (como ejemplo véase Figura 1). Lo dividimos en dos sistemas A y B. En el sistema A buscamos aquellos reciben aportes desde otros compartimentos de A o desde el exterior y no tienen trasferencias hacía otros compartimentos de su sistema pero si hacía compartimentos situados en B. Dentro de su sistema estos compartimentos pueden considerarse finales, es decir no hay flujo hacia otros compartimentos de su sistema. Los compartimentos que cumplen estos requisitos los llamamos *compartimentos de acumulación* (En el modelo de nuestro ejemplo, este requisito lo cumplen los compartimentos *i* y *j*,veáse Figura 2 y Figura 3). Denotamos por $q_{Ac\ i}(t)$ la retención (sin considerar las trasferencias hacia B) en cualquier compartimento *i* que cumpla estas características. La tasa del flujo entrante en *i* corresponde a la derivada $q_{Ac\ i}'(t)$, que es equivalente a considerar un *input* en *i* desde el exterior $b_i(t) = q_{Ac\ i}'(t)$. Si ahora consideramos el sistema B podremos resolverlo como un sistema independiente incluyendo en los compartimentos de acumulación de A, con sus respectivos *inputs* dados por $b_i(t)$ (véase Figura 3).

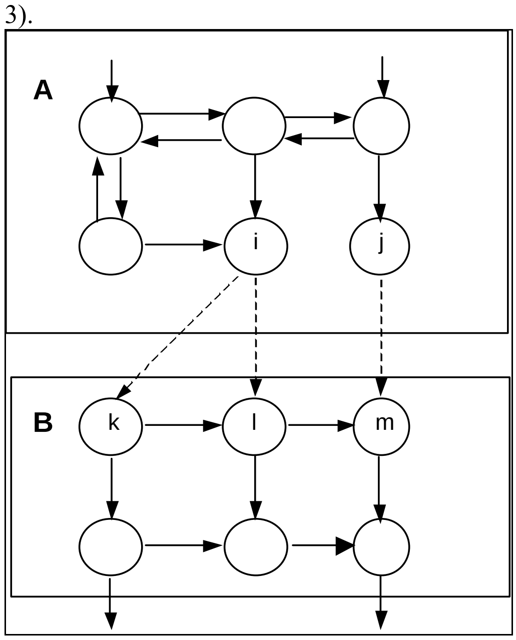

Figura 1 Division de un modelo en dos sistemas

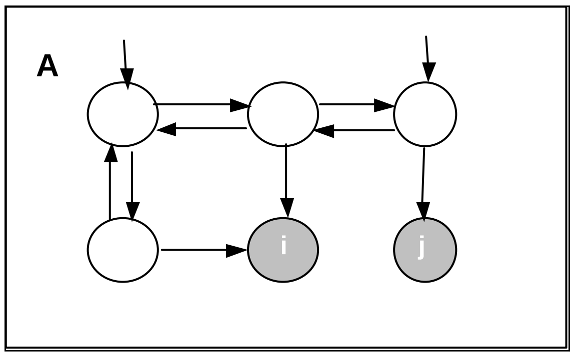

Figura 2 En el modelo de la Figura 1 se eligen los compartimentos de acumulación (en fondo gris)

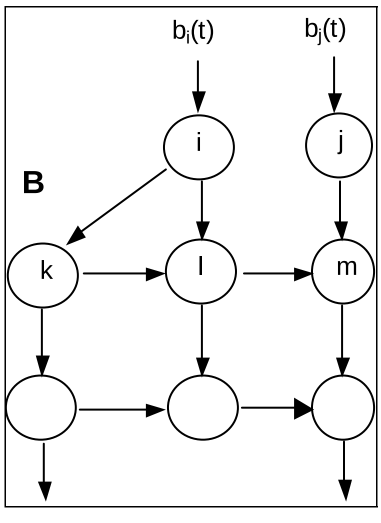

Figura 3 El sistema B al que se le añadido los compartimentos i y j con sus inputs. El sistema resultante puede resolverse de forma autónoma.

En numerosas ocasiones (*inputs* puntuales, constantes o exponenciales) la retención en los compartimentos que no son de acumulación están dados por una suma de términos exponenciales, entonces es fácil comprobar que la retención en los compartimentos de acumulación es de la forma:
$q_{Ac\ i}(t) = d_i - \sum b_j$ Exp[$-c_j\ t$] y de aquí se obtiene que $b_i(t) = q'_{Ac\ i}(t) = \sum c_i\ b_j$ Exp[$-c_j\ t$].
Esto es de gran utilidad pues facilita la resolución de la eq.(2). Al resultar el termino integrando la suma de términos exponenciales, de fácil solución. Además, cuando se dan las condiciones apropiadas, permite aplicar el criterio que se describe a continuación.

Criterio 2.- Supongamos un compartimento 1 inicio de una cadena catenaria hacía el cual hay un *input* de la forma $b_1(t) = \sum_{l=1}^{m} b_l Exp[-k_{0l} t]$ la retención en cualquier compartimento de dicha cadena puede calcularse considerando *m* cadenas catenarias cada una de las cuales esta formada por un compartimento 0 con input puntual b_l en t =0 (b_l puede tomar valor negativo) y constante de trasferencia desde 0 hacia 1 dada por k_{0l}.. Con este criterio se aplica la ecuación de Scrable (Anexo I) *m* veces (una por término exponencial) sumándose los resultados. Obsérvese que este criterio es aplicable al modelo de la Figura 3

Resolución de los modelos de las ICRP 66 y 78

Los criterios anteriores de interconectividad lo hemos aplicado a los modelos de la ICRP 66 y 78. Hemos afrontado la resolución del modelo global empezando por resolver el sistema común (Figura 5) considerando inicialmente que el compartimento B es de acumulación, es decir, que desde él no hay trasferencia a otros compartimentos. Se da la circunstancia que para esta parte del modelo ningún compartimento presenta recirculación por lo que si se desea puede dividirse en ramas catenarias facilitando su resolución matemática (p. ej.: utilizando la fórmula de Scrable).

A partir del modelo de la Figura 5 se obtiene la función de retención en el compartimiento en B, considerado de acumulación. Su derivada respecto del tiempo nos da la función input $b_B(t)$, que la utilizamos en el sistema de la Figura 6 como *input*. Este sistema es especifico para grupos conjunto de isótopos (estos grupos están recogidos en la ICRP78). A la hora de resolver el sistema para un grupo concreto puede darse dos situaciones:

a) Que el grupo al que corresponda el isótopo no presente recirculación, en cuyo caso se resuelve tratándolo como un conjunto de ramas catenarias (ej.: cesio) .
b) Que el grupo al que corresponda el isótopo si presente recirculación (ej: sodio, uranio, etc.), en cuyo caso se recurre a la resolución analítica del sistema compartimental, para lo que puede aplicarse técnicas convencionales de resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales tales como las basadas en la obtención de los autovalores- o en las transformadas de Laplace.

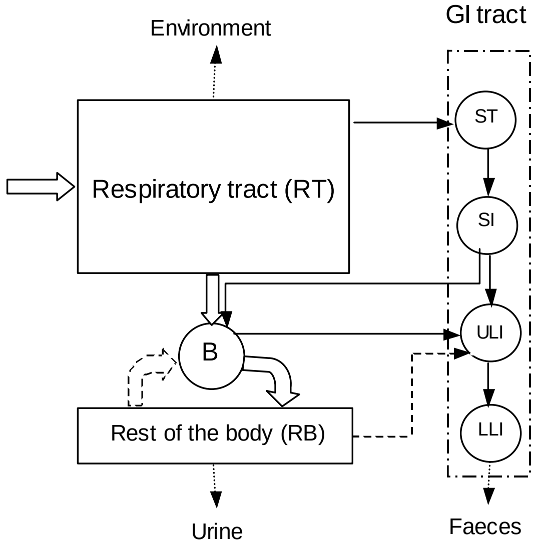

Figura 4 Modelo global de la ICRP 66 y 78

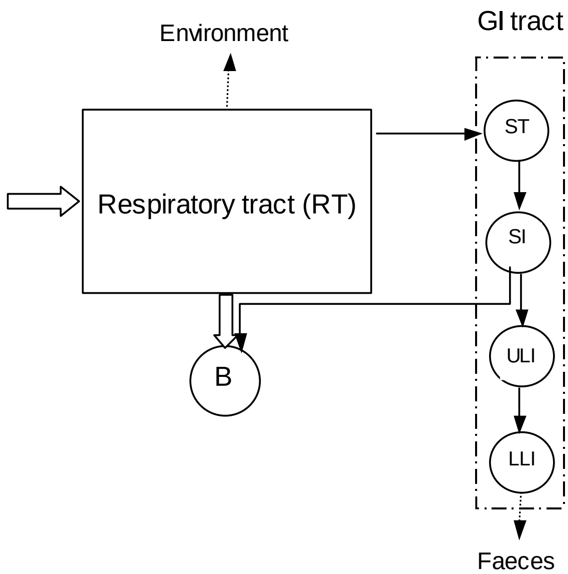

Figura 5 Modelo común de la ICRP 66 y 78

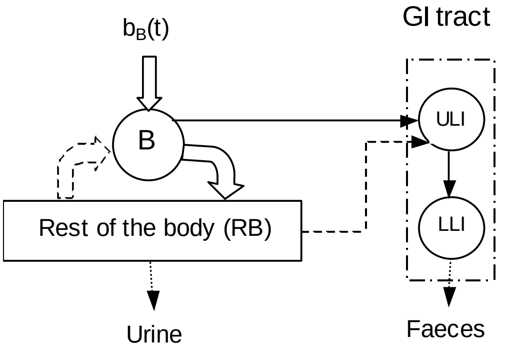

Figura 6 Modelo especifico por grupo de isótopos (ICRP78)

El programa Humorap

Los criterios antes descritos los hemos incorporado en un programa informático llamado *Humorap*. Este permite calcular la retención en cada compartimento en función del tiempo y de las características del isótopo incorporado (diámetro aerodinámico, tipo de metabolización, clase de incorporación, factores de trasferencia y constante de desintegración radiactiva).

Entre las innovaciones de este programa, que no conocemos estén incorporadas a otros, destacan las siguientes:

a) Da expresiones analíticas para la retención en los pulmones, y en los distintos compartimentos, así como la excreción urinaria y fecal.
b) Es completamente parametrizable (utiliza por defecto los coeficientes. de las ICRP pero pueden modificase a voluntad)
c) Además de las incorporaciones las puntuales y constantes permite incorporaciones variables en el tiempo e incluso aleatorias.
d) Permite que el usuario le defina nuevos modelos (para contemplar la posibilidad de adaptarse a futuras modificaciones introducidas por la ICRP).

El programa está desarrollado en el lenguaje *Mathematica* pero se puede acceder a él a través de la hoja de calculo Excel e incluso con un navegador como Explorer.

El programa está disponible en:

http://web.usal.es/~guillerm/FileModeling.htm

En el mismo sitio se puede ver ejemplos de su aplicación, sin necesidad de descargar el programa..

Resumen

Para facilitar la resolución analítica de los modelos de las ICRP 66 y 78 se han deducido varios criterios de interconectabilidad entre sistemas compartimentales. Además se han desarrollado varios criterios de programación simbólica de la resolución. Estos criterios se han aplicado en un programa informático llamado *Humorap* que permite dar soluciones analíticas completamente parametrizables de forma muy eficiente desde el punto de vista computacional. Aunque se ha aplicado a modelos concretos es extensible a variaciones futuras que puedan darse. De hecho el programa *Humorap* incluye utilidades que permiten introducir variaciones en los modelos por el propio usuario e incluso construir modelos completamente nuevos.

Referencias

ICRP 66 (1994). Human Respiratory Tract Models for Radiological Protection. ICRP Publication 66.Pergamon.

ICRP 78 (1997). Individual Monitoring for Internal Exposure of Workers. ICRP Publication 78.Pergamon.

Mathematica 4. Wolfram S. 1999 (www.mathematica.com)

ANEXO I.Ecuación de Scrable

La retención en un compartimento *n* de una cadena catenaria esta cadena está dado por:

$$x_n(t) = b_1\left(\prod_{p=1}^{n-1} k_{p,p+1}\right)\sum_{j=1}^{n}\left(\frac{e^{-K_j t}}{\prod_{\substack{p=i\\ p\neq j}}(K_p - K_j)}\right)$$

donde $K_p = k_p + k_{p,0}$ siendo K_p la constante de trasferencia total desde un compartimiento cualquiera *p*, k_p corresponde a la constante de trasferencia desde p a p+1 (situado en la misma cadena catenaria) y $k_{p,0}$ la suma de las constantes de trasferencia hacía el exterior de la cadena catenaria considerada (la constante de desintegración radiactiva puede considerse matemáticamente como una salida al exterior).