

SysModel: un programa orientado a la modelización de la biocinética de isótopos en los seres vivos y en el ambiente

Autor: Guillermo Sánchez, gsl@fab.enusa.es. ENUSA Industrias Avanzadas, S.A. Apdo. 328. 37080 Salamanca

Abstract.- *SysModel* is a *Mathematica* program that solves System of Ordinary Differential Equations (SODE). It is included in *Biokmod*. *Biokmod* is a *Mathematica* Toolbox for solving compartmental and physiological models, for fitting parameters and convolution. It can be applied in Medicine, Pharmacology and Radioprotection. It run on line in the web side: <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>

SysModel has some features to be applied for solving compartmental and physiological models in an easy way. It has the following innovations:

- a) The program uses symbolic computation (eigenvalues and eigensystem methods, laplace transformation, analytic integration, etc.) for solving linear models.
- b) Also, applied numeric methods for linear and Nonlinear models.
- c) Besides acute and constant inputs, it can practically be used for any kind of continuous inputs (exponentials, periodic, etc.), even for random inputs.
- d) The user can build himself compartmental models in a very easy way generating automatically the System of ODE.

Introducción

Entre los proyectos I+D que se están realizando en ENUSA y Molypharma está el desarrollo de herramientas computacionales aplicada a la modelización de la biocinética de radisótopos en los seres vivos y el medio ambiente. En este sentido se ha desarrollado el programa *SysModel* integrado como parte de la aplicación *Biokmod*.

Biokmod es un programa desarrollado utilizando *Mathematica* [1] orientado a la resolución de modelos compartimentales, de interés en: dosimetría interna, farmacología, medicina nuclear y ecología. Incluye *paquetes* específicos orientados a la resolución de los modelos de la ICRP. Se han desarrollado técnicas para optimizar la realización de los cálculos que están descritas en [2]. La versión web del programa, denominada *BiokmodWeb*, es a la que nos referiremos en esta ponencia. Está disponible en: <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>

Fundamentos de modelización compartimental

Muchos procesos físicos y químicos pueden ser representados matemáticamente a través de lo que se denomina *Análisis compartimental* [3-5]. Éste se basa en la descomposición de un proceso o fenómeno en un número finito de partes llamadas compartimentos que interactúan entre sí a través de intercambio de flujo. El flujo puede consistir en transmisión de partículas, sustancias químicas, individuos de una población, etc. El análisis compartimental tiene numerosas aplicaciones: medicina nuclear, ecología, reacciones químicas, etc. Es de destacar su aplicación en dosimetría interna,

donde viene siendo habitualmente utilizada por la ICRP para la modelización de la incorporación de isótopos en el organismo.

Un modelo compartimental es usualmente representado por un diagrama de bloques (figura 1), donde los compartimentos se representan por rectángulos o circunferencias y por flechas, los intercambios de compartimentos entre sí y de compartimentos con el exterior.

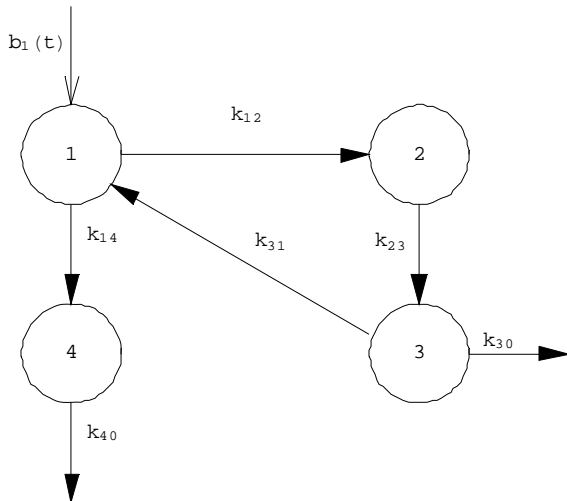


Figura 1.-Modelo del yodo (según [6]), con entrada a través de la sangre (compartimento 1)

La retención en función del tiempo para un compartimento i se denota por $x_i(t)$ y el coeficiente de transferencia desde el compartimento i al compartimento j por k_{ij} (Algunos autores prefieren k_{ji}). A veces, cuando no hay ambigüedad respecto al compartimento destino, se escribe k_i . El exterior del sistema compartimental se representa por “0”, así el coeficiente de transferencia desde i al exterior es k_{i0} . La desintegración radiactiva se considera una transferencia al exterior con un coeficiente de transferencia λ , esto es $k_{i0} = \lambda$, que es la constante de desintegración. Si desde un compartimento i hay transferencias hacia varios, el coeficiente de transferencia total de i será K_i , que corresponde a la suma de cada uno de los coeficientes individuales. La entrada desde el exterior al compartimento i se denota por $b_i(t)$, si hay m entradas hacia un mismo compartimento i entonces $b_i(t) = \sum_k b_{ki}(t)$ con $k = \{1, \dots, m\}$. La evolución de un sistema compartimental es descrito matemáticamente por un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden. En concreto, la formulación general para sistemas de n compartimentos con coeficientes de transferencia constantes está dada por (1).

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{A} \mathbf{x}(t) + \mathbf{b}(t), \text{ con } t \geq 0 \text{ y con condición inicial } \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0 \quad (1)$$

\mathbf{A} es la matriz compartimental (cuadrada) formada por los términos constantes $\{a_{ij}\}$ con $a_{ij} = \sum_j (-k_{ij} + k_{ji})$. Supondremos que los k_{ij} son todos distintos entre sí.

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

$$\mathbf{x}(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]^T$$

$$\mathbf{b}(t) = [b_1(t), b_2(t), \dots, b_n(t)]^T$$

(T indica matriz transpuesta)

Para coeficientes \mathbf{A} constantes la solución es

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

SysModel

El paquete *SysModel* facilita extraordinariamente la resolución de modelos compartimentales. De hecho el usuario ni siquiera tiene que conocer ni el planteamiento ni a la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales. A través de una sintaxis bastante sencilla el usuario puede definir el modelo, el programa genera las ecuaciones diferenciales y las resuelve, dando tanto las soluciones analíticas como la representación gráfica. La pantalla de acceso se muestra en la figura 2, (está en la dirección web.: <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>, eligiendo “*Compartmental modeling*”).

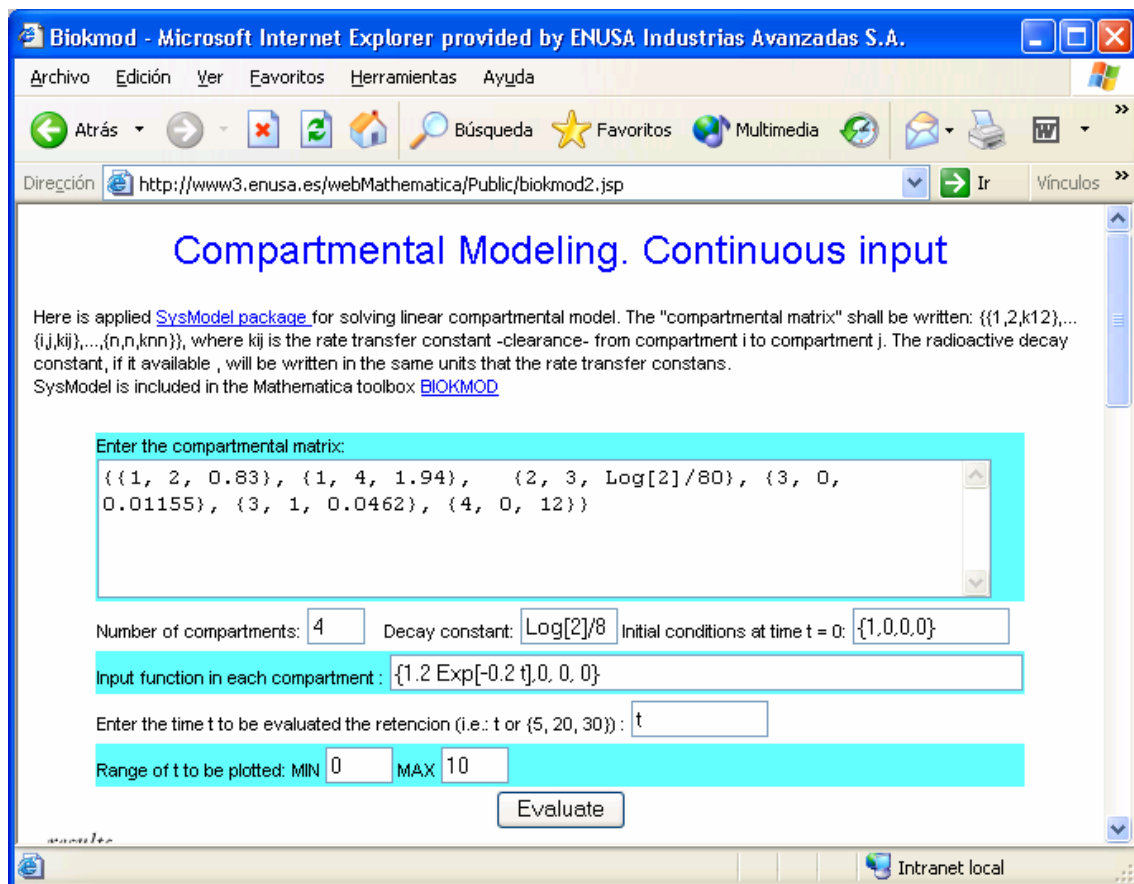


Figura 2.- Pantalla de acceso al paquete *SysModel*. El ejemplo incluido corresponde al modelo de Iodo-131 asumiendo una incorporación de la forma $1.2 \text{Exp}(-0.2 t)$ a través del compartimento 1.

El usuario tiene que cumplimentar los distintos recuadros como sigue (véase fig. 2):

1. Tasas de transferencia entre los compartimentos.- Se introducen en el recuadro que dice "Enter the compartmental matrix" con el siguiente formato $\{\{1, 2, k_{12}\}, \dots, \{i, j, k_{ij}\}, \dots\}$, donde i es el compartimento origen del flujo y j el compartimento destino, y k_{ij} es la tasa de transferencia de i a j . Sólo es necesario indicar los compartimentos entre los que hay transferencias.

2. Constante de desintegración radiactiva.- Se introduce en la casilla “Decay constant” (en el caso de que no se trate de un isótopo radiactivo se escribe 0). Debe tener las mismas unidades que las tasas de transferencia.
3. Condiciones iniciales.- Se introducen en la casilla “Initial conditions” con el siguiente formato: $\{x_1(0), \dots, x_i(0), \dots, x_n(0)\}$ donde $x_i(0)$ corresponde al contenido en el compartimento i en $t=0$.
4. Funciones de entrada. - Se introduce en la casilla “Input function...” con el siguiente formato: $\{f_1(t), \dots, f_i(t), \dots, f_n(t)\}$ donde $f_i(t)$ corresponde a la función de entrada en el compartimento i , si no hay entrada simplemente se escribe 0.
5. Información sobre el periodo para el que quiere que se hagan los cálculos y la representación gráfica.- Se introducirá en los recuadros correspondientes de la fig. 2. Si se prefiere se puede optar por dejar la solución en función del tiempo t

Una descripción más detallada de la entrada puede encontrarse en la ayuda que incluye el programa.

Vamos a mostrar un ejemplo de cómo puede usarse el programa. Para ello utilizaremos el modelo biocinético del yodo representado en la figura 1. El compartimento 1 corresponde a la sangre, el compartimento 2 representa al tiroides y el compartimento 3 al resto del cuerpo. El modelo en total consta de cuatro compartimentos, una entrada que se hace a través del compartimento 1 y dos salidas, una a través del compartimento 3 y otra desde el (4). Los coeficientes de transferencia (ICRP 78, ref.: [6]) para varones son los siguientes (en d^{-1}): $k_{10} = 1.9404$, $k_{12} = 0.8316$, $k_{23} = 0.0086625$, $k_{30} = 0.01155$ y $k_{31} = 0.0462$. Supondremos que en el compartimento 1 la cantidad retenida en $t = 0$ es 1, y en el resto es 0, que equivale a tomar como condición inicial $q_1(0) = 1$, $q_2(0) = q_3(0) = q_4(0) = 0$. Suponemos que se trata de I-131 cuyo periodo de semidesintegración es 8 días. Suponemos que la entrada en el compartimento 1 está dada por la función $1.2 \text{Exp}[-0.2 t]$ (obsérvese que se emplean corchetes en vez de paréntesis). Introducimos estos datos según la sintaxis antes descrita (corresponde al ejemplo utilizado en la figura 2).

En la figura 3 se muestra la salida que da el programa al ejemplo de la figura 2. Se puede observar que el propio programa genera las ecuaciones diferenciales del modelo, da la solución analítica (retención en cada compartimento), representación gráfica para el periodo elegido y desintegraciones totales en cada compartimento.

Conclusiones

SysModel es un programa aplicable a la resolución de modelos compartimentales y fisiológicos de forma sencilla. El propio programa genera el sistema de ecuaciones diferenciales del modelo a partir de una sintaxis muy simple. El programa usa programación simbólica para la resolución de los modelos con coeficientes de transferencia constante.

Existen dos versiones del programa: una que se ejecuta directamente en web, *BiokmodWeb*, y otra más completa, *Biokmod*, que requiere tener previamente instalado el programa *Mathematica*. Esta última tiene la posibilidad de resolver modelos no lineales y de ajustar los coeficientes del modelo a partir de datos experimentales. Se prevé ir ampliando *BiokmodWeb* para incluir otras funcionalidades de *Biokmod*.

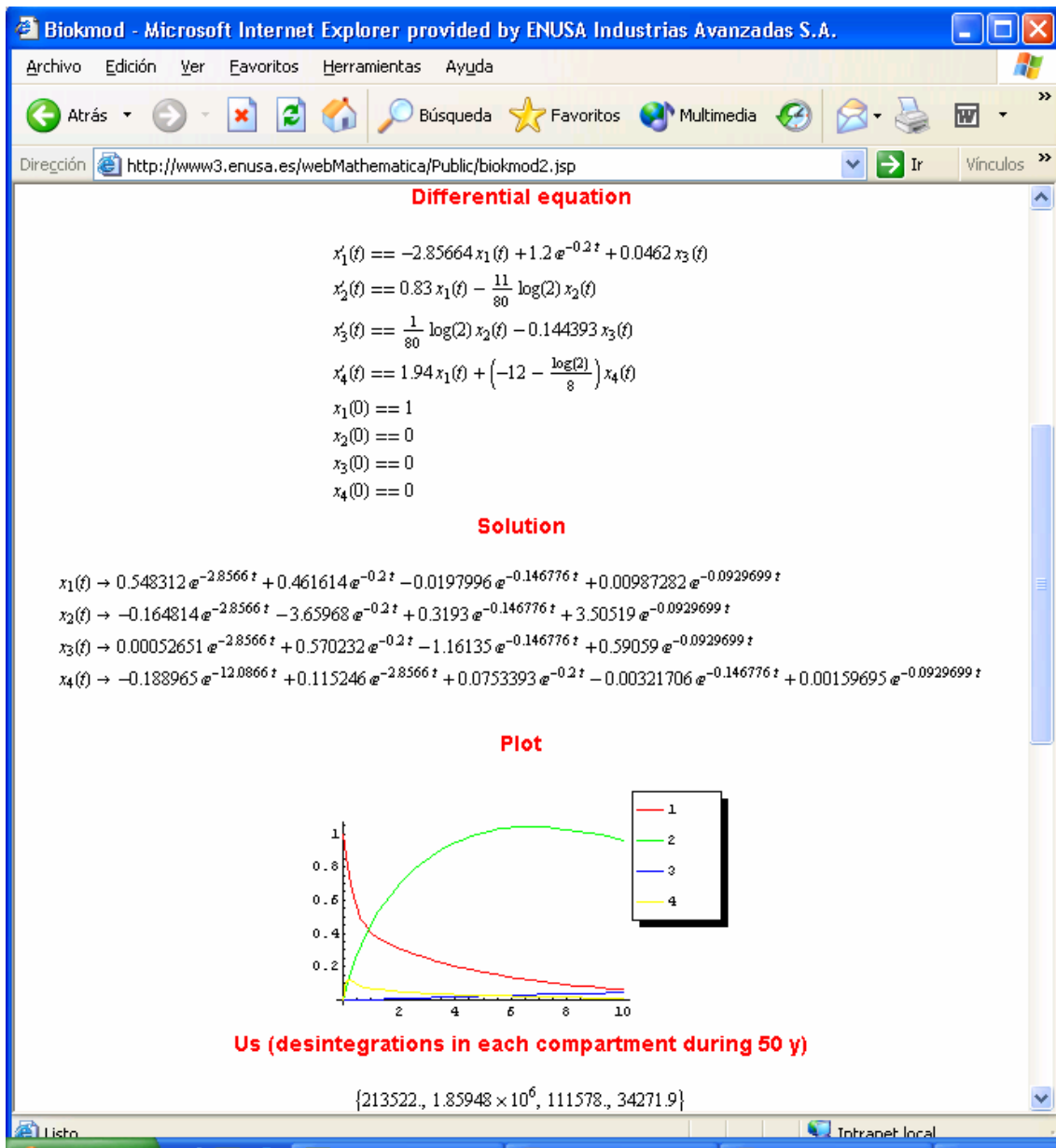


Figura 3.- Salida que da el programa al ejemplo introducido en la figura 2.

REFERENCIAS

- [1] Wolfram S. The Mathematica Book. Wolfram Media/Cambridge University Press; 2003 (<http://www.wolfram.com>)
- [2] Sánchez G y López-Fidalgo J. Mathematical techniques for solving analytically large compartmental systems (Health Physics.,n 85(2); 2003
- [3] Anderson, D.H. Compartmental analysis and tracer kinetics. Berlin: Springer-Verlag; 1983.
- [4] Godfrey, K. Compartmental models and their application. London: Academic Press; 1983.
- [5] Jazquez, J. A. Compartmental analysis in biology and medicine. Ann Arbor. The University of Michigan Press, 1985
- [6] International Commission on Radiological Protection. Individual monitoring for internal exposure of workers. Oxford: Pergamon Press; ICRP Publication 78; 1997