

Nessun effetto è in natura senza ragione;
intendi la ragione e non ti bisogna speranza.
Leonardo da Vinci

Capitolo 4

Modelli a compartimenti

L'uso dei modelli a compartimenti costituisce una tecnica particolarmente adatta allo studio di trasformazioni (bio)chimiche.

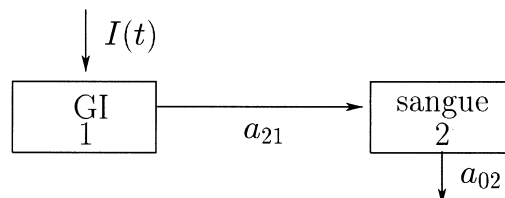
Le sostanze studiate e loro trasformate sono ripartite in classi di equivalenza, dette *compartimenti*, e definite a partire dalle proprietà chimico-fisiche.

L'analisi compartimentale consiste nello studio nel corso del tempo degli scambi di materia tra i differenti compartimenti.

4.1 Studio dell'azione di un farmaco



L'azione di un farmaco, assunto oralmente, può essere schematizzata come in Figura.



Il farmaco entra nel tratto GI (gastro-intestino), è assorbito nella circolazione, distribuito nel corpo per essere metabolizzato, e alla fine viene eliminato.

Per studiare l'effetto del farmaco su un particolare organo, si aggiunge al modello un opportuno compartimento corrispondente all'organo studiato.

Sia $q_1(t)$ la quantità di farmaco presente al tempo t nel compartimento 1 (tratto GI) e $q_2(t)$ la quantità nel compartimento 2 (flusso di sangue).

Se l'intensità di assunzione del farmaco è $I(t)$, una assunzione plausibile per il modello è che:

$$\frac{dq_1}{dt} = I(t) - \text{velocità di distribuzione da 1 a 2}$$

La precedente equazione corrisponde ad un *bilancio di massa*. Nel caso di una cinetica del primo ordine la velocità di distribuzione da 1 a 2 è supposta proporzionale alla massa (o concentrazione) di farmaco nel tratto GI.

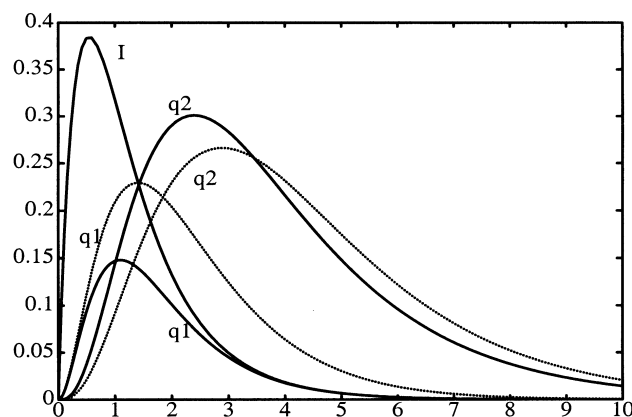


Figura 4.1: Modello a compartimenti della cinetica di un farmaco. Le curve a tratto continuo corrispondono ai valori dei parametri $a_{21} = 1$ e $a_{02} = 0.5$, mentre le curve a punti corrispondono ai valori $a_{21} = 2$ e $a_{02} = 0.5$. L'intensità di introduzione del farmaco è simulata dalla funzione $I(t) = e^{-t} - e^{-3t}$.

Sia a_{21} la costante di proporzionalità.

Allora l'equazione precedente diventa:

$$\frac{dq_1}{dt} = I(t) - a_{21}q_1 \quad (i)$$

Per il compartimento 2 si ha:

$$\frac{dq_2}{dt} = \text{velocità di flusso in} - \text{velocità di flusso out}$$

Abbiamo visto che la velocità di flusso dal tratto GI è data da $a_{21}q_1$. D'altra parte la velocità di flusso dal compartimento 2 è, sempre nell'ipotesi di una cinetica del primo ordine, proporzionale a q_2 . Si ha quindi:

$$\frac{dq_2}{dt} = a_{21}q_1 - a_{02}q_2 \quad (ii)$$

ove a_{02} indica la costante di proporzionalità.

Le equazioni (i)–(ii), insieme ad appropriate *condizioni iniziali* $q_1(0)$, $q_2(0)$, costituiscono un *modello matematico del metabolismo del farmaco*.

Nelle applicazioni interessa, in particolare, conoscere $q_2(t)$ che fornisce la variazione nel tempo della massa del farmaco nella circolazione sanguigna. La sua conoscenza, insieme alle indicazioni sull'effetto del farmaco, permette di impostare in maniera razionale il problema del *dosaggio ottimale*.

Perché questo sia possibile, rimane tuttavia da risolvere il problema del *legame tra il modello e i dati*, ossia della individuazione dei parametri a_{21} , a_{02} .

In Figura 4.1 sono rappresentate le soluzioni $q_1(t)$ e $q_2(t)$, con $q_1(0) = q_2(0) = 0$ e corrispondenti ad una particolare forma della funzione $I(t)$ e a due coppie differenti di valori dei coefficienti a_{21} , a_{02} .

Tali soluzioni, ottenute mediante un procedimento numerico, danno un'idea di come le variabili di stato dipendono dai parametri. Ulteriori indicazioni possono essere ottenute studiando il comportamento asintotico (ossia per $t \rightarrow \infty$) delle soluzioni.

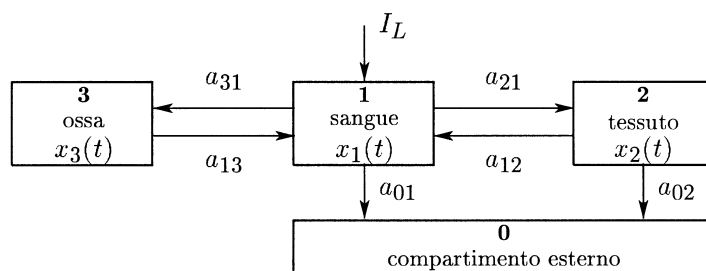
Dal punto di vista *sperimentale* si possono avere indicazioni, mediante opportuni campionamenti sul sangue, della variabile $q_2(t)$.

Il confronto tra tali valori e quelli relativi alla variabile $q_2(t)$ fornita dal modello matematico è alla base del procedimento di identificazione dei parametri.

4.2 Modello a compartimenti per lo studio della concentrazione del piombo nel corpo umano

Il piombo è assorbito dal corpo attraverso la respirazione, i cibi e le bevande.

Dal polmone e dall'intestino il piombo entra nel sangue e quindi distribuito al fegato e ai reni.



Esso è assorbito lentamente dagli altri tessuti e molto lentamente dalle ossa.

Il piombo è eliminato dal corpo principalmente attraverso il sistema urinario e i capelli, le unghie, e il sudore.

Il modello matematico, che considereremo per lo studio del flusso del piombo attraverso il corpo, è basato sul seguente principio di conservazione:

La velocità complessiva di ricambio di una sostanza in un compartimento è uguale alla velocità di ingresso meno la velocità di uscita.

Indichiamo con $x_i(t)$ la quantità di piombo nel compartimento i al tempo t . Assumeremo che la velocità di trasferimento del piombo dal compartimento j al compartimento i , con $i \neq j$, sia proporzionale alla quantità x_j , mentre la velocità di flusso contrario da i a j sia proporzionale a x_i . Indicheremo con a_{ij} il fattore di proporzionalità da j in i e con a_{ji} quello da i in j .

Nelle precedenti ipotesi si ha il seguente *modello matematico*:

$$\begin{aligned}
 (\text{sangue}) \quad x_1' &= -(a_{01} + a_{21} + a_{31})x_1 + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + I_L \\
 (\text{tessuto}) \quad x_2' &= a_{21}x_1 - (a_{02} + a_{12})x_2 \\
 (\text{ossa}) \quad x_3' &= a_{31}x_1 - a_{13}x_3
 \end{aligned}$$

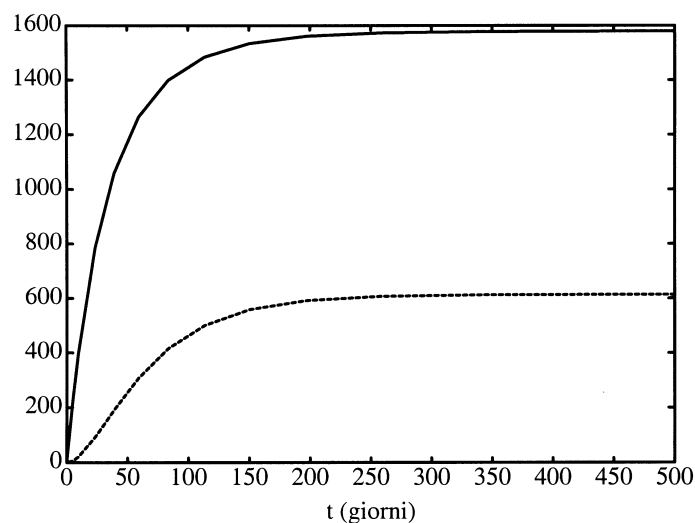


Figura 4.2: Assorbimento di piombo nel sangue (—) e nel tessuto (---).

Con $I_L(t)$ si indica la velocità di assorbimento del piombo nel sangue (intensità di inquinamento).

Il compartimento 0 rappresenta l'ambiente esterno. Per ipotesi non vi è ritorno di piombo nel sistema.

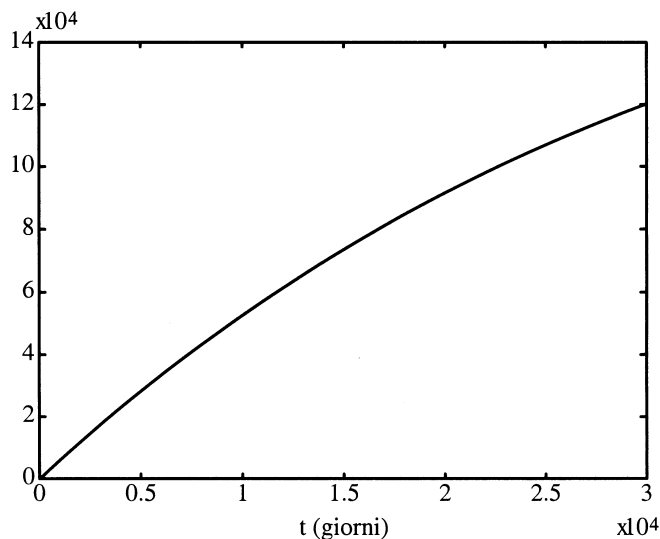


Figura 4.3: Assorbimento di piombo nel tessuto osseo.

I coefficienti a_{ij} sono da determinare sulla base di un procedimento di identificazione a partire da opportuni dati sperimentali.

Una volta che tali coefficienti sono determinati, le soluzioni del sistema dinamico, corrispondenti a particolari condizioni iniziali, ad esempio $x_1(0) = x_2(0) = x_3(0) = 0$, forniscono per ogni input I_L la distribuzione nel tempo del piombo nei tre compartimenti considerati.

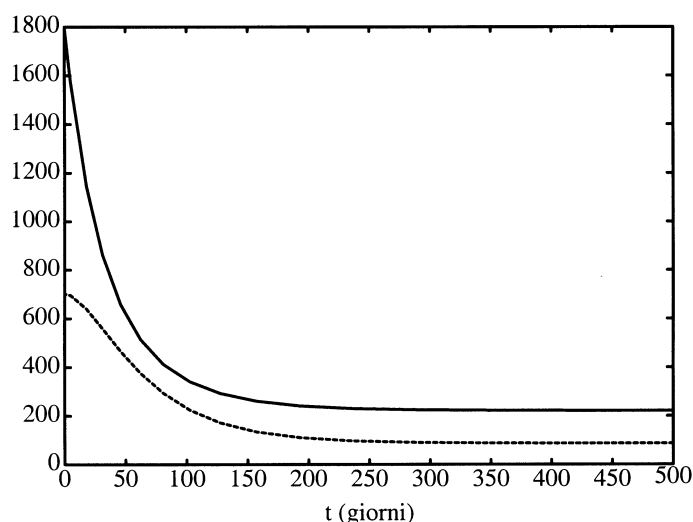


Figura 4.4: Eliminazione del piombo nel sangue (—) e nel tessuto (---).

Si può dimostrare analiticamente che quando i coefficienti a_{ij} sono costanti (positive) e la velocità di input I_L è pure costante, le soluzioni del sistema differenziale tendono a una soluzione *stazionaria* $[\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{x}_3]$, che si ottiene risolvendo il seguente sistema lineare nelle incognite \bar{x}_i , $i = 1, 2, 3$:

$$\begin{aligned} 0 &= -(a_{01} + a_{21} + a_{31})\bar{x}_1 + a_{12}\bar{x}_2 + a_{13}\bar{x}_3 + I_L \\ 0 &= a_{21}\bar{x}_1 - (a_{02} + a_{12})\bar{x}_2 \\ 0 &= a_{31}\bar{x}_1 - a_{13}\bar{x}_3 \end{aligned}$$

Consideriamo come esemplificazione la risoluzione numerica del seguente caso particolare¹.

$$\begin{aligned} x'_1 &= -\frac{65}{1800}x_1 + \frac{1088}{87500}x_2 + \frac{7}{200000}x_3 + 49.3 \\ x'_2 &= \frac{20}{1800}x_1 - \frac{20}{700}x_2 \\ x'_3 &= \frac{7}{1800}x_1 - \frac{7}{200000}x_3 \end{aligned}$$

ove x'_i , $i = 1, 2, 3$ e I_L sono espresse in unità di microgrammi (μg) di piombo per giorno.

Si ottiene lo *stato stazionario* per:

$$\bar{x}_1 = 1800; \quad \bar{x}_2 = 701; \quad \bar{x}_3 = 200010 \quad (4.1)$$

In Figura 4.2 sono riportate le soluzioni $x_1(t)$ e $x_2(t)$, ottenute numericamente mediante un metodo di Runge-Kutta. Come si vede, sia nel sangue che nel tessuto la condizione di equilibrio è raggiunta rapidamente. Al contrario, come si vede nella Figura 4.3, il raggiungimento della condizione di equilibrio è molto più lento nel tessuto osseo.

¹I valori dei parametri corrispondono ai dati sperimentali raccolti in un centro urbano industriale (cfr. Rabinowitz, Wetheril, Kopple, *Science* 182 (1973), 725-727 e Batschelet, Brand, Steiner *J. Math. Biol.* 8 (1979), 15-23.

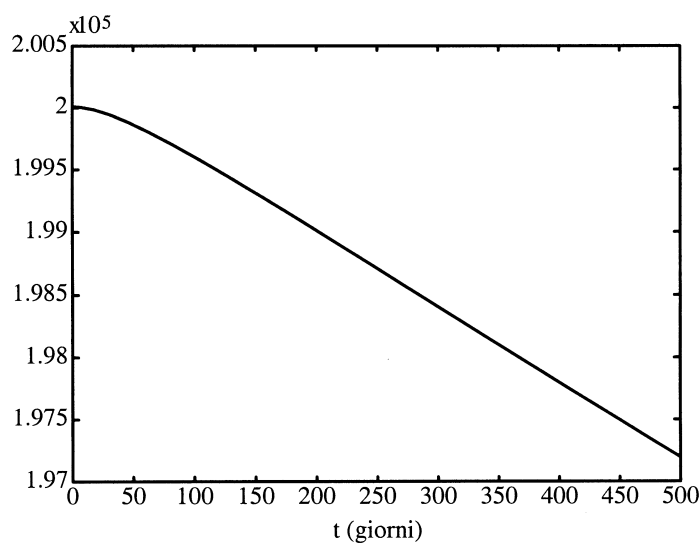


Figura 4.5: Eliminazione del piombo nel tessuto osseo.

Nelle Figure 4.4 e 4.5 sono riportate le soluzioni numeriche ottenute in corrispondenza a $I_L = 0$ e al valore iniziale posto uguale allo stato stazionario indicato in (4.1). Come prevedibile, mentre il sangue e i tessuti si liberano rapidamente del contenuto di piombo, il rilascio relativo al tessuto osseo è decisamente più lento.

4.3 Diffusione

Consideriamo la diffusione di un materiale tra due compartimenti separati da una membrana attraverso la quale il materiale può diffondere, non necessariamente con la stessa permeabilità nelle due direzioni.

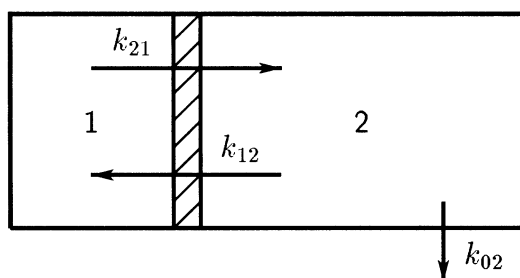


Figura 4.6: Diffusione tra due compartimenti.

Siano $c_1(t)$, $c_2(t)$ le concentrazioni del materiale nei due compartimenti, che vengono supposti perfettamente miscelati e di volume, rispettivamente V_1 , V_2 , fissato.

Indicando con $y_i(t)$ la massa del materiale nel compartimento i all'istante t , si ha

$$y_i(t) = c_i(t)V_i, \quad i = 1, 2$$

La *legge di Fick* stabilisce che la velocità del trasferimento per diffusione del materiale attraverso il piano della membrana è proporzionale al prodotto dell'area A della superficie della membrana per il gradiente della concentrazione tra le due regioni.

Supponendo che la permeabilità possa essere diversa nelle due direzioni, si ottengono le seguenti equazioni

$$\begin{aligned}\frac{dy_1}{dt} &= -k_{21}Ac_1 + k_{12}Ac_2 \\ \frac{dy_2}{dt} &= k_{21}Ac_1 - k_{12}Ac_2 - k_{02}c_2\end{aligned}$$

ove si è supposto che l'escrezione del materiale dal compartimento 2 avvenga seguendo una cinetica del primo ordine.

Introducendo le seguenti quantità, chiamate *coefficienti frazionali di trasferimento* (fractional transfer coefficients)

$$f_{ij} = \frac{k_{ij}A}{V_j}, \quad i, j = 1, 2, \quad f_{02} = \frac{k_{02}}{V_2}$$

il modello precedente può essere scritto nella seguente forma

$$\begin{aligned}\dot{y}_1(t) &= -f_{21}y_1(t) + f_{12}y_2(t) \\ \dot{y}_2(t) &= f_{21}y_1(t) - (f_{12} + f_{02})y_2(t)\end{aligned}$$

Il modello ora considerato è un caso particolare dell'equazione della *diffusione*

$$\frac{\partial y}{\partial t} = k \frac{\partial^2 y}{\partial x^2} + f(x, t)$$

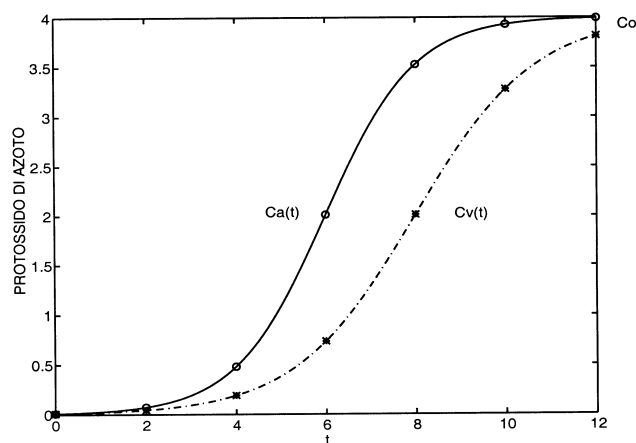
Flusso del sangue nel cervello

Per “stimare” il flusso del sangue (volume di sangue per unità di tempo che attraverso un punto della circolazione: *litri/minuto*) nel cervello, si può utilizzare la seguente tecnica, basata sul cosiddetto *principio di Fick* (diretta applicazione del principio di conservazione della massa):

si inala un gas inerte, come il protossido di azoto N_2O , a una concentrazione costante e si misura a intervalli successivi la concentrazione $C_a(t)$ del gas nel sangue arterioso che entra nel cervello e la concentrazione $C_v(t)$ nel sangue venoso che lascia il cervello. Si suppone che il sangue in una delle vene (vena giugulare sinistra o destra) rappresenti il flusso venoso dal cervello.

Indicando con $m(t)$ la quantità di protossido d'azoto nel cervello al tempo t e con Q la velocità stazionaria del flusso di sangue che entra o lascia il cervello, si ha

$$\frac{dm}{dt} = Q(C_a(t) - C_v(t))$$



da cui

$$m(T) - m(0) = Q \int_0^T (C_a(t) - C_v(t)) dt$$

Quando $T \rightarrow \infty$ si raggiunge l'equilibrio e C_a, C_v tendono allo stesso valore asintotico C_0 , che rappresenta la concentrazione del protossido di azoto nel sangue cerebrale all'equilibrio.

Se il protossido di azoto penetra nel tessuto cerebrale per diffusione, C_0 è anche la concentrazione di equilibrio nel tessuto.

Allora $m(\infty) = V_B C_0$, ove V_B è il volume del cervello, e poiché $m(0) = 0$, si ha

$$V_B C_0 = Q \int_0^\infty (C_a(t) - C_v(t)) dt$$

da cui

$$\frac{Q}{V_B} = \frac{C_0}{\int_0^\infty (C_a(t) - C_v(t)) dt}$$

Il secondo membro è determinabile mediante rilevamenti sperimentali.

4.4 Propagazione dell'AIDS

4.4.1 I modello

L'AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) è uno stato di immunodeficienza causato dal virus HIV (human immunodeficiency virus).

Un individuo viene ritenuto infetto quando si rivelano gli anticorpi al virus HIV, e in questo caso il paziente viene chiamato sieropositivo o HIV positivo.

Tra la rilevazione di anticorpi al virus HIV e la manifestazione della sindrome AIDS vi è un periodo di latenza, la cui lunghezza può variare da alcuni mesi ad alcuni anni. Una previsione sull'entità di tale periodo è, naturalmente, uno dei problemi più importanti per lo studio della diffusione del virus.

Una prima indicazione può essere ottenuta mediante il seguente modello matematico.