



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Марија Ж. Јеремић

**БИОКИНЕТИЧКИ МОДЕЛ ^{90}Y -ДОТАТОС У
ЦИЉАНОЈ МОЛЕКУЛАРНОЈ РАДИОНУКЛИДНОЈ
ТЕРАПИЈИ НЕУРОЕНДОКРИНИХ ТУМОРА**

-докторска дисертација-

Крагујевац, 2019

Идентификациона страница докторске дисертације

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме:	Марија Јеремић
Датум и место рођења:	4.03.1976. године, Крагујевац
Садашње запослење:	Шеф Одсека за контролу квалитета и заштиту од јонизујућих зрачења у Центру за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов:	БИОКИНЕТИЧКИ МОДЕЛ ⁹⁰ Y-DOTATOC У ЦИЉАНОЈ МОЛЕКУЛАРНОЈ РАДИОНУКЛИДНОЈ ТЕРАПИЈИ НЕУРОЕНДОКРИНИХ ТУМОРА
Број страница:	164
Број слика:	31
Број библиографских података:	105
Установа и место где је рад израђен:	ПМФ, Крагујевац
Научна област (УДК):	616-006.4:[539.1:546.64(497.11)](043.3) 616.4-006:[539.1:546.64(497.11)](043.3)
Ментор:	Проф. др Драгослав Никезић
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме:	8.06.2016.године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	690/XII-1, 31.08.2016. године
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Др Драгослав Никезић, редовни професор ПМФ-а у Крагујевцу. Ужа научна област: Радијациона физика, ментор ❖ Др Милован Матовић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Ужа научна област: Нуклеарна медицина ❖ Др Драгана Крстић, доцент ПМФ-а у Крагујевцу. Ужа научна област: Радијациона физика ❖ Др Оливера Цирај Бјелац, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду, виши научни сарадник Института за нуклеарне науке “Винча”. Ужа научна област: Нуклеарна техника 	
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:	
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Др Милован Матовић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Ужа научна област: Нуклеарна медицина ❖ Др Драгана Крстић, доцент ПМФ-а у Крагујевцу. Ужа научна област: Радијациона физика ❖ Др Оливера Цирај Бјелац, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду, виши научни сарадник Института за нуклеарне науке “Винча”. Ужа научна област: Нуклеарна техника 	
Датум одбране дисертације:	

ЗАХВАЛНИЦА

Ова докторска дисертација је плод заједничког рада мултидисциплинарног тима. Истраживања су рађена је у Центру за нуклеарну медицину Клиничког Центра Крагујевац, Институту за физиологију Факултета за медицинске науке у Крагујевцу и Институту за физику Природно-математичког факултета у Крагујевцу при Катедри за радијациону физику, под менторством Проф. др Драгослава Никезића.

Захваљујем се ментору Проф. др Драгославу Никезићу на несебичној помоћи, који је својим ангажовањем дао огроман допринос овој дисертацији.

Посебно се захваљујем директору Центра за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац Проф. др Миловану Матовићу који ме је увео у свет науке и допринео мом професионалном сазревању, на свим корисним саветима, позитивном стимулансу и на разумевању током низа година заједничког рада.

Захваљујем се Др Драгани Крстић и Др Сузани Пантовић на помоћи током експерименталних и теоријских истраживања.

Такође се захваљујем и Проф. др Оливери Цирај- Бјелац на корисним саветима и сугестијама у завршној фази израде ове дисертације.

Захваљујем се и медицинским техничарима Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, на несебичној стручној помоћи око узорковања крви пацијената, као и свим члановима колектива на помоћи и подрици.

Захваљујем се својој породици и свим изузетним људима који су се нашли на путу мог личног и професионалног развоја.

СПИСАК ОЗНАКА КОЈЕ СЕ ПОЈАВЉУЈУ У ТЕКСТУ

A – Активност [Bq]

D - Апсорбована доза [Gy]

H – Еквивалентна доза [Sv]

E – Ефективна доза [Sv]

λ - Константа радиоактивног распада [s^{-1}]

λ_{ij} - Константа преноса радиоактивности из одељка i у одељак j [s^{-1}]

N_i - Број атома радиофармацеутика у одељку i

AF - Апсорбована фракција

AP (Anterior) – са предње стране

SAF - Специфична апсорбована фракција

cpm (count per minut) – Број импулса у минути

BED (Biologically Effective Dose) – Биолошка ефективна доза

DOTA - Бифункционални хелатор

EANM – European Association of Nuclear Medicine

GEP (Gastroenteropancreatic) – Гастро-ентеро-панкреатични ендокрини систем

IAEA (International Atomic Energy Agency) – Међународна агенција за атомску енергију

ICRP (International Commission on Radiological Protection) – Међународна комисија за заштиту од јонизујућих зрачења

ICRU (The International Commission on Radiation Units and Measurements) – Међународна комисија за радијационе јединице и мере

LET (Linear Energy Transfer) – Линеарни енергетски трансфер

MC (Monte Carlo) – Монте Карло симулација

MIRD (Medical Internal Radiation Dose) – Медицинске интерне дозе зрачења

MTC – Медуларни тиреоидни карцином

NET (Neuroendocrine tumour) – Неуроендокрини тумор

PA (Posterior) – са задње стране

PET (Positron Emission Tomography) – Позитронска емисиона томографија

PBK (Physiologically Based Pharmacokinetic Model) - Фармакокинетички модел базиран на физиолошком нивоу

PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) – Радиопептидна терапија

RADAR - Radiation Dose Assessment Resource

RBE (Relative biological effectiveness) – Релативна биолошка ефикасност

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) – Једнофотонска емисиона копјутерска томографија

TOC (Phe¹-Tyr³) octreotide – октреотид

TOF (Time Of Flight) – време прелета

TATE (Tyr³) octreotate – октеротат

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) – Научни комитет Уједињених нација о ефектима атомског зрачења

WHO (World Health Organization) – Светска здравствена организација

СПИСАК СЛИКА

Слика 1. Шематски приказ стварања DOTA-ТОС (Marincek et al 2013)

Слика 2. Шематски приказ деловања јонизујућег зрачења у радионуклидној терапији (Brady et al 2013)

Слика 3. Три генерације фантома људског тела; а) стилизовани ОРНЛ фантом, б) вокселизовани фантом, с) BREP фантом (X George 2014)

Слика 4. Модел левог плућног крила дефинисан различитим методама моделовања; а) CSG тип пре Boolean-ове операције (одузимања) где су плућна крила представљена као елипсоиди А и В, б) након одузимања В од А, с) вокселизовано представљање плућа, д) BREP тип представљања плућа помоћу полигонских мрежа (X George 2014)

Слика 5. Шематски приказ четворокомпартманског биокинетичког модела

Слика 6. Шематски приказ двокомпартманског биокинетичког модела

Слика 7. Леви график: Фитована крива двокомпартманског модела са слике 6, експериментални подаци измерени у компартману 1. Десни график: Одговарајућа предикција у компартману 2 за два сета параметара (Giussani and Uusijarvi 2011)

Слика 8. Шематски приказ петокompартманског биокинетичког модела ^{90}Y -DOTATOC

Слика 9. Упоредни приказ слика са ОРНЛ фантома и претерапијског дијагностичког whole body сцинтиграма у AP и PA пројекцији за туморске локације у јетри, центру абдомена и плућима

Слика 10. Енергетски спектар β^- честица насталих распадом ^{90}Y

Слика 11. Шематски приказ течног сцинтилационог детектора

Слика 12. Снимак енергетског пика на течном сцинтилационом бројачу 1219 RACKBETA за ^{90}Y (лева фотографија) и ^{177}Lu (десна фотографија)

Слика 13. Формулар који су користили пацијенти при узорковању урина

Слика 14. Снимак екрана рачунара на коме се уживо *on line*, са било које удаљености прати пацијент и његове виталне функције у болесничкој соби Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац (Matovic et al 2012)

Слика 15. Илустрација система за праћење пацијената са било које удаљености преко мобилног телефона (Matovic et al 2012)

Слика 16. Приказ детектора зрачења у болесничкој соби Центра за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац (Matovic et al 2014)

Слика 17-30. Графички приказ расподеле активности у времену код 14 пацијената

Слика 31. Графички приказ апсорбованих доза у тумору и бубрезима код 14 пацијената (Jeremic et al 2018)

СПИСАК ТАБЕЛА

Табела 1. Ткивни тежински фактори

Табела 2. *S-value* [$mGy/(MBq \cdot s)$] када је извор у тумору, а тумор је позициониран у јетри за различите пречнике тумора

Табела 3. *S-value* [$mGy/(MBq \cdot s)$] када је извор у тумору, а тумор је позициониран у панкреасу, односно у центру абдомена, за различите пречнике тумора

Табела 4. *S-value* [$mGy/(MBq \cdot s)$] када је извор у тумору, а тумор је позициониран у плућима за различите пречнике тумора

Табела 5. Измерене вредности ^{90}Y приликом калибрације бета бројача

Табела 6. Измерена активност у узорцима крви пацијената након апликације PRRT

Табела 6а. Измерена активност у узорцима крви код преосталих седам пацијената

Табела 7. Измерена активност у узорцима урина након апликације PRRT. Део активности у урину у односу на примењену активност је дат у заградама у процентима

Табела 8. Подаци о пацијентима и трансфер коефицијенти за сваког од пацијената

САДРЖАЈ

САЖЕТАК	10
SUMMARY	11
1 ОПШТИ ДЕО	12
УВОД.....	12
ЦИЉЕВИ И ЗАДАЦИ СТУДИЈЕ	16
РАСПОРЕД МАТЕРИЈАЛА ПО ГЛАВАМА	17
1.1 ВЕЛИЧИНЕ И ЈЕДИНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У ОВОМ РАДУ	20
1.2 ИСТОРИЈСКИ ПРЕГЛЕД ДОЗИМЕТРИЈСКИХ ПРИСТУПА У НУКЛЕАРНОЈ МЕДИЦИНИ – ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....	25
1.2.1 Маринели/Кимби метод.....	25
1.2.2 Препоруке међународне комисије за заштиту од зрачења (ICRP).....	26
1.2.3 Medical Internal Radiation Dose (MIRD) System	27
1.2.4 RADAR (Radiation Dose Assessment Resource) систем	29
1.3 ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ ЗА ^{90}Y -ДОТАТОС ТЕРАПИЈУ	29
1.4 ФОРМУЛАЦИЈА И ИДЕНТИФИКАЦИЈА БИОКИНЕТИЧКОГ МОДЕЛА	34
1.4.1 Аналитички опис мерења активности	34
1.4.2 ДЕФИНИЦИЈА МОДЕЛА ОДЕЉАКА.....	35
1.4.3 МАТЕМАТИЧКО РЕШАВАЊЕ МОДЕЛА ОДЕЉАКА.....	35
1.4.4 <i>A priori</i> идентификација модела.....	39
1.4.5 <i>A posteriori</i> идентификација модела	41
2. ТЕОРИЈСКО-ЕКСПЕРЕМЕНТАЛНИ ДЕО.....	42
2.1 БИОКИНЕТИЧКИ МОДЕЛ ^{90}Y -ДОТАТОС РАЗВИЈЕН У ОВОМ РАДУ	42
2.1.1 Модел промене активности по одељцима у току апликације радиофармацеутика	43
2.1.2 Модел промене активности по одељцима после апликације радиофармацеутика	58
2.2 ПРОРАЧУН АПСОРБОВАНИХ ФРАКЦИЈА МОНТЕ КАРЛО МЕТОДОМ.....	84
2.3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО РАДА.....	90
2.3.1 Калибрација бета бројача.....	90

2.3.2	Узорковање и мерење биолошких узорака	93
2.3.3	Праћење, надгледање и мерење нивоа радиоактивности у телу пацијената током хоспитализације.....	95
2.4	РЕЗУЛТАТИ	99
2.5	ДИСКУСИЈА	110
2.5.1	Зависност активности ^{90}Y -DOTATOC у одељцима од времена	112
2.5.2	Монте Карло симулација	114
2.5.3	Апсорбоване дозе у тумору и бубрезима	115
	ЗАКЉУЧЦИ.....	116
	ЛИТЕРАТУРА.....	118
	БИОГРАФИЈА.....	127
	ДОДАТАК 1: Компјутерски програм BioKin5	128
	ДОДАТАК 2: Публиковани радови	165

САЖЕТАК

У овом раду, развијен је модел од пет међусобно повезаних компартмана расподеле активности радиоактивног изотопа ^{90}Y у људском телу, као и његова еволуција у времену за циљану молекуларну терапију радиофармацеутиком ^{90}Y -DOTATOC. Модел се састоји од десет диференцијалних једначина, од којих пет описују расподелу активности коришћеног радионуклида у току апликације радиофармацеутика, а преосталих пет описују расподелу његове активности након апликације. Ове једначине су решене аналитички. Комплетан поступак решавања је представљен у раду. Модел се заснива на коефицијентима преноса λ_{ij} , који описују део пренете активности из i -тог у j -ти одељак у јединици времена (h^{-1}). Решавањем ових једначина настало је 12 непознатих константи које су решене из граничних и почетних услова. У математици је добро познато да се из система од 10 једначина може одредити 10 непознатих величина. Како се овај проблем састоји од 12 непознатих константи, било је неопходно додати још две независне једначине да би систем био одређен. Једанаеста једначина представља такозвано нормирање система, према којем је у тренутку завршетка апликације радиофармацеутика збир активности по одељцима једнак апликованој активности. Дванаеста једначина се базира на експерименталним подацима мерења активности у крви у неком тренутку времена. Из наведених разлога, немогуће је аналитички решити модел са више од пет компартмана. Модели који имају већи број компартмана решавају се нумеричким методама. Конкретно, за ^{90}Y -DOTATOC терапију у тренутку када је започето ово истраживање није постојао биокинетички модел. Били су доступни радови у којима су одрађена дозиметријска истраживања, али уз коришћење комерцијално доступних софтвера. У публикацијама Међународне комисије за заштиту од зрачења (ICRP) још увек не постоји биокинетички модел за ову врсту терапије, али постоје извештаји да се на томе ради и да ће се у догледно време појавити.

У овом раду нису коришћени комерцијални софтвери за аутоматско фитовање *Time-Activity* кривих, већ је фитовање одрађено мануелно, варирањем константи преноса. На основу развијеног модела, написан је компјутерски програм у програмском језику FORTRAN90, у њему су испрограмирана решења диференцијалних једначина, при чему су константе преноса λ_{ij} биле променљиве варијабле. Великим бројем симулација и поређењем са резултатима добијеним мерењем активности у крви и урину добијен је најповољнији скуп трансфер коефицијената λ_{ij} за сваког појединачног пацијента. Како је функција *Time-Activity* кривих позната, јер су одређени трансфер коефицијенти, следећи корак је био да се ова функција интегрални у времену и да се та вредност помножи са апсорбованом фракцијом, добијеном Монте Карло симулацијом, како би се одредиле апсорбоване дозе у критичним органима који су дати моделом. Апсорбована доза је одређена за бубреге и за тумор по јединици апликоване активности (у Gy/MBq).

SUMMARY

Five compartment biokinetic model was developed in this work, in order to study distribution of ^{90}Y in human body during the DOTATOC molecular therapy. The motivation for this work was the fact that there is not generally accepted biokinetic model for ^{90}Y . Accordingly, there is no ICRP publication related to this biokinetic model, although work on it is in progress. Model is consist of 10 differential equations, where the first five describe distribution of radioactivity during application of radiopharmaceutical, and the second set of five equation describe its distribution after termination of application. This system of differential equation was solved analytically. Model is based on transfer coefficients λ_{ij} , which represent fraction of activity transferred from i^{th} to j^{th} compartment in unit of time (1 hour in our case). Solving of this system produced 12 unknown constants which need to be determined from boundary and initial conditions. However, there are totally 10 boundary and initial conditions, so that two additional conditions had to be set. Eleventh condition is so called normalization of the system, according to which total activity in all compartments at the moment when application was finished must be equal to the total activity applied. Twelfth equation is taken from the measurement results.

Based on analytical solution of the system, computer program was developed in FORTRAN90 programming language, which was used to calculate distribution of ^{90}Y in compartments for some given set of transfer coefficients. Calculated results were compared with experimental values of radioactivity in blood and urine. Calculation procedure was repeated many times with different sets of transfer coefficients in order to find the best one, reproduction of experimental time activity curve. By integration of time-activity curves, total number of beta particles emitted was found in all considered compartments.

On the other side, absorbed fraction of ^{90}Y beta particles in source-target organs was calculated by using Monte Carlo methods, specially using MCNP5/X software. Multiplication of absorbed fraction and number of emitted beta particles gives energy absorbed in some organs, which divided by mass results in absorbed dose. As a result absorbed doses in kidneys and tumor were determined per unit of applied activity (in Gy/MBq).

1 ОПШТИ ДЕО

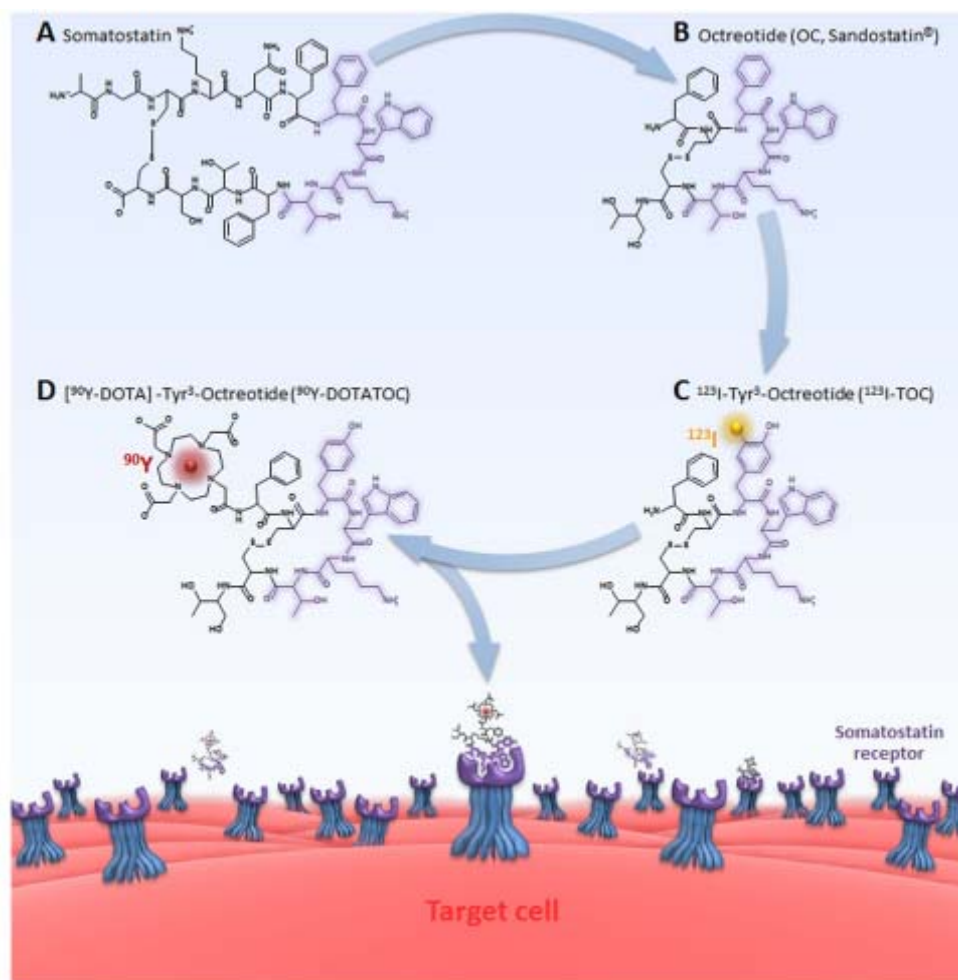
УВОД

Непосредно након открића “X” зрака 1895. године од стране Рентгена (Wilhelm Conrad Röntgen) и природне радиоактивности 1896. године од стране брачног пара Кири и њиховог професора Бекерела (Antoine Henri Becquerel, Marie Sklodovska Curie, Pierre Curie), дошло се на идеју да се јонизујуће зрачење може примењивати у лечењу неких обољења. До првих покушаја је дошло већ 1896. године када је Емил Грубе (Emil Grubbe) применио рентгенско зрачење за лечење тумора дојке. Неколико година касније, 1901. године Данлос (Henri-Alexandre Danlos) је покушао да коришћењем изотопа радијума и баријума лечи системски лупус. Неколико деценија касније, 1941. године Херц (Saul Hertz) је први пут применио ^{131}I *in vivo* у терапијске сврхе. Ова терапија се користи и у савременој медицини за лечење тиреотоксикозе и добро диферентованих тиреоидних карцинома. Средином деведесетих година прошлог века отпочело се са применом пептидне радионуклидне терапије за лечење неуроендокриних тумора, први радови су се појавили 1996. године (Krenning et al 1996, Lamberts et al 1996). То је покренуло својеврсну ренесансу у нуклеарној медицини. Развијени су нови протоколи за лечење различитих врста карцинома уз употребу изотопа, преобладајуће бета емитера, као што су ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re и других. Сви ови протоколи базирају се на способности туморских рецептора да у веома кратком временском интервалу вежу радиофармацеутик, а да се невезани остатак излучи преко урина из тела пацијента. Зато се ова терапија и назива циљана молекуларна терапија. Развојем ових протокола лечења, јавила се и потреба за развојем дозиметрије и заштите од зрачења пацијента.

Свако излагање пацијента јонизујућим зрачењима, налаже да се изврши процена апсорбоване дозе у циљаном ткиву, као и укупна ефективна доза, што су битни елементи оптимизације заштите од зрачења, односно баланса између добити од медицинске радиолошке процедуре и потенцијалног ризика за пацијента. Док се у конвенционалној радиотерапијској пракси, све више усавшава дозиметријски приступ и свака терапија се индивидуално планира, водећи рачуна о специфичностима сваког појединца, у нуклеарној медицини се тај тренд појавио одавно (Gear et al 2018). Једном израчунате и усвојене вредности доза примењују се често неселективно, а заснивају се на апликацији одређене активности у складу са телесном масом пацијента (MBq/kg), стадијума и врсте болести. Међутим, развојем нових радиофармацеутика, и све већом применом снажних бета емитера у терапији малигних болести, све чешће се јавља потреба за персонализацијом доза и њиховог прилагођавања потребама и специфичностима сваког појединачног пацијента. При томе се посебно мора имати у виду да се највећи део ових супстанци излучује из организма преко урина, при чему се може значајно оштетити бубрежна функција. Дешава се да су некада последице примењене пептидне радионуклидне терапије такве да могу изазвати велика оштећења бубрежне функције, тако да пацијенти морају бити привремено или трајно подвргнути дијализи. Зато је веома важно извршити прорачун апсорбованих доза, како у тумору, тако и у критичним органима, где може доћи до значајних оштећења и што представља потенцијалне изворе нових оштећења здравља пацијента.

Пептидна радионуклидна терапија је циљана молекуларна терапија која се базира на аналозима соматостатина обележеним погодним краткоживећим бета емитером. Користе се пептиди као што су DOTA-ТОС, DOTA-TATE, DOTA-NOC, DOTAVOC-ATE (Virgolini et al 2005), који су обележени радиоактивним изотопима ^{90}Y и ^{177}Lu . Избор радиофармацеутика, односно радионуклида се врши у складу са димензијама тумора, а метода се назива Peptide Receptor Radiopharmaceutical Therapy (PRRT). Генерална препорука је да се за туморе димензија већих од 2 cm користе пептиди обележени са ^{90}Y , а за туморе мањих димензија пептиди обележени са ^{177}Lu , (Baum et al 2012, Swikla et al 2010), што оправдање има у енергији бета честица примењених радионуклида. Ови радиоактивни пептиди се користе или самостално (single PRRT) или наизменично (dual PRRT) или истовремено (tandem PRRT). Ова врста терапије представља стандардну нуклеарномедицинску методу у лечењу пацијената оболелих од неуроендокриних тумора (NET), који имају високу експресију рецептора соматостатина, посебно подтипова 2 и 5 (sst2 i sst5) (Bergsma 2017). Ова терапија се у свету примењује од 1990. године, а у Клиничком Центру Крагујевац, у Центру за нуклеарну медицину од 2007. године.

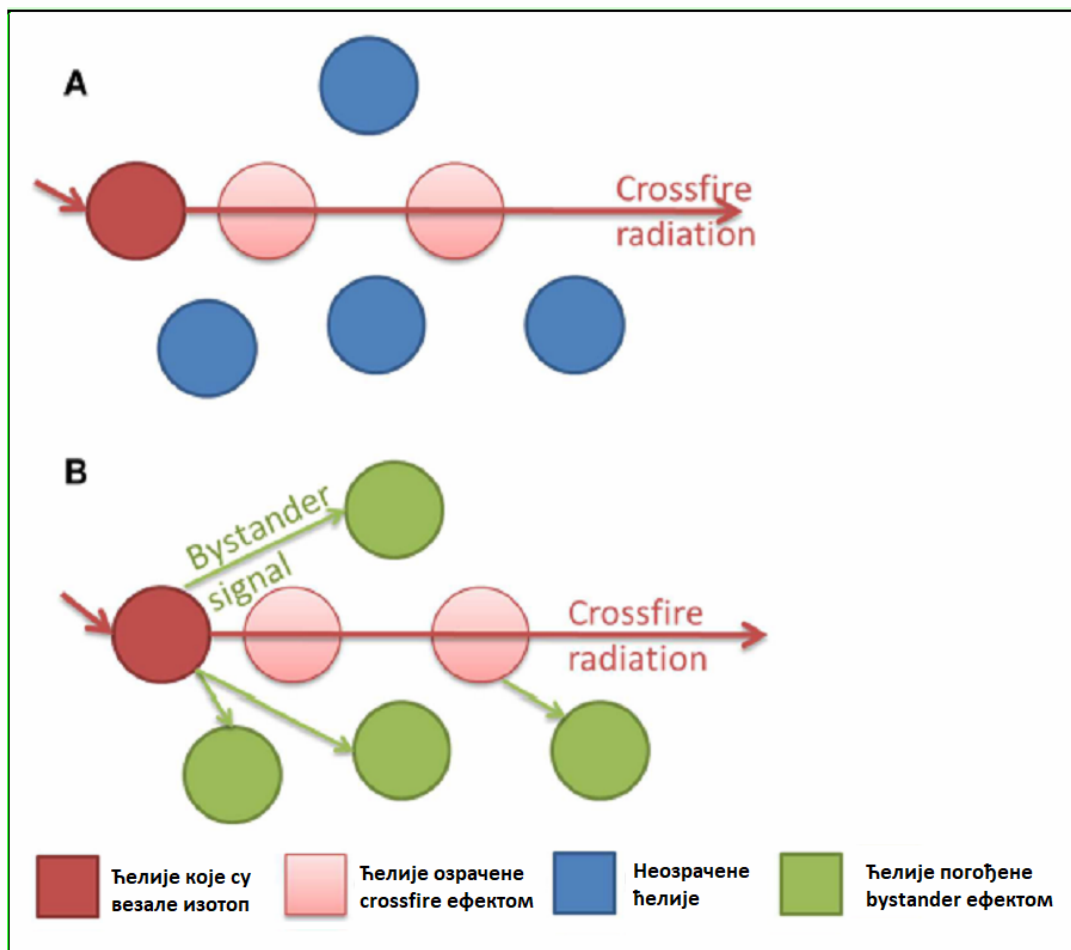
На слици 1 дат је шематски приказ стварања молекула пептида који се користи у пептидној радионуклидној терапији неуроендокриних тумора.



Слика 1. Шематски приказ стварања DOTA-ТОС (Marincek et al 2013)

Природни молекул соматостатина (Слика 1. А) скраћен је на биолошки стабилнији молекул октреотида који се састоји од 8 аминокиселина (Слика 1. В), а који се користи за лечење неуроендокриних тумора. Увођењем тирозина (Tyr^3) у трећу позицију октреотидне секвенце је омогућило маркирање овог пептидног ланца са ^{123}I , гама емитером захваљујући коме се могу добити слике његове просторне дистрибуције на гама камери, односно скинтиграми (Krenning et al 1989) (Слика 1. С). Тиме је створена компонента ТОС за коју је у последњој секвенци везан хелат DOTA, што је резултирало стварањем октапептида DOTA-ТОС (Слика 1. D). За овако створен молекул пептида могу се узети различити радиоизотопи као што су ^{111}In , ^{177}Lu , ^{90}Y и слично (Marincek et al 2013). Конкретно, у овој студији, примењена је пептидна радионуклидна терапија ^{90}Y -DOTATOC за лечење пацијената оболелих од неуроендокриних тумора.

Када овако створен радиоактивни молекул доспе у циљано туморско ткиво биолошки ефекат се добија апсорпцијом енергије емитованог зрачења. На ћелијском нивоу дешавају се процеси који резултирају смањењем или потпуним уништавањем туморског ткива. На слици 2 шематски су приказани процеси који се одвијају у ћелијама тумора.



Слика 2. Шематски приказ деловања јонизујућег зрачења у радионуклидној терапији (Brady et al 2013)

На слици 2 су приказани „crossfire“ и „bystander“ ефекти који су заслужни за смрт ћелија тумора. Суштина оба ефеката је јединствена карактеристика радионуклида да могу да униште и суседне ћелије тумора чак и ако им недостаје специфични рецептор за везивање радионуклидом обележеног пептида. Код „crossfire“ ефекта долази до апсорпције енергије јонизујућег зрачења у околини ћелије која је „везала“ молекул радиопептида. Код „bystander“ ефекта долази до индуковане смрти ћелија које нису директно озрачене, али се налазе у непосредној близини озрачених ћелија (Brady et al 2013). „Bystander“ ефекат подразумева и низ оштећења које могу претрпети ове ћелије, као што је оштећење ДНК, хромозомске аберације, геномска нестабилност, трансформације, дедиференцијације, пролиферације, експресија онкогена и слично. Код Bystander ефекта, ћелија оштећена зрачењем емитује одређени сигнал (ензим или слично) који даље дифундује кроз ткиво и може да оштети суседне ћелије. Емитује се више врста ових сигнала са различитим дometом кроз ткиво.

Неуроендокрини тумори обично немају типичне симптоме и њихова дијагностика је веома тешка, неретко бивају случајно дијагностиковани у каснијим стадијумима болести, када већ постоје мултипле метастазе (у просеку након 9.2 година (Vinik et al 2010, Singh et al 2017)). Најчешће се јављају на органима гастроинтестиналног тракта (GI), мада могу настати у свим органима људског тела где има нервних завршетака (Vinik et al 2018).

Пептидна радионуклидна терапија се апликује интравенски и подразумева кратак боравак пацијента у болници, типично до три дана. Пацијенти је углавном добро подносе уз спорадичну појаву мучнине која пролази након неколико дана. Апликује се у неколико циклуса, у појединачним активностима од 3.70 -7.40 GBq, најчешће 5.55 GBq. Пацијенту се, уколико има туморе веће од 2 cm, у првом циклусу најчешће апликује терапија која подразумева пептиде обележене ^{90}Y , док се у каснијим циклусима могу апликовати пептиди обележени ^{177}Lu , или њихова комбинација, такозвана *Tandem PRRT*. Радиопептид ^{90}Y -DOTATOC има висок афинитет везивања за туморско ткиво, међутим ова врста терапије може оштетити и здрава ткива, као што су бубрези и црвена коштана срж (Barone et al 2005, Bodei et al 2003, Bodei et al 2008, Valkema et al 2005, Imhof et al 2011, Severi et al 2017). Клиничке студије показују да апсорбоване дозе које прими тумор могу бити веома високе, чак и до 200 Gy, али и да дозе које приме бубрези (Guerrero et al 2013, Rolleman et al 2010), јетра (Forster et al 2001, Collamati et al 2015) и црвена коштана срж (Helisch et al 2004, Walrand et al 2011) могу бити релативно високе. Из тог разлога је и одређена максимална доза коју могу примити бубрези, као најкритичнији органи и она износи 23 Gy за све циклусе ове терапије (Menda et al 2018). Други лимит је постављен због хематотоксичности терапије и он се састоји у томе да је максимална апликована активност по једном циклусу за пептиде обележене са ^{90}Y 5.55 GBq, односно да доза коју прими црвена коштана срж мора бити мања од 2 Gy.

У последњем извештају групе за дозиметрију Европског удружења нуклеарне медицине (Flux et al 2017) истакнуто је да постоји обавеза планирања у циљаној молекуларној терапији (IAEA, 2014) у складу са Европском директивом

2013/59/Euratom, којом су дефинисани основни стандарди заштите од зрачења у Европској Унији. Како постоји обавеза усаглашавања Законске регулативе Србије са Законском регулативом Европске Уније, може се очекивати да се овај стандард дефинише и у нашој земљи у догледној будућности. Зато је важно размотрити постојеће ресурсе у овој области и развити нове, поуздане методе за процену апсорбованих доза у циљаним ткивима, на основу чега се касније могу развити протоколи за предикцију апсорбованих доза у зависности од апликоване активности.

Како биокинетички модели пружају могућност рачунања доза како ретроспективно, тако и проспективно идеја је била да се развије математички биокинетички модел који се састоји од пет међусобно повезаних одељака који представљају крв, бубреге, мокраћну бешику, тумор и све остале органе људског тела збирно. Овако конципиран модел може омогућити одређивање апсорбованих доза у тумору и бубрезима након апликоване терапије. Све то даје основ за развој софтвера који би служио за планирање пептидне радионуклидне терапије, где би се у зависности од процењене запремине тумора и бубрежне функције одређивала максимална активност коју би пацијент могао да прими током једног циклуса пептидне радионуклидне терапије. Пре него што се отпочело са истраживањем, које је трајало неколико година, постављени су циљеви неведени у наредном поглављу ове дисертације.

ЦИЉЕВИ И ЗАДАЦИ СТУДИЈЕ

Први циљ ове студије: развити математички модел са што је могуће више одељака; написати диференцијалне једначине дистрибуције броја молекула ^{90}Y -DOTATOC по одељцима и тако формиран систем једначина решити аналитички.

Други циљ: написати компјутерски програм у програмском језику FORTRAN90. Овај програм би се користио за одређивање најбољег скупа коефицијената трансфера λ_{ij} , који се појављују у решењима диференцијалних једначина, а представљају брзину преноса радиофармацеутика између одељака.

Трећи циљ: извршити мерења активности у телу пацијента у временским интервалима, који реално описују дистрибуцију радиофармацеутика у телу пацијента; одредити метод мерења која пружа највећу поузданост добијених резултата.

Четврти циљ: ускладити временски зависне криве (Time-activity curve) добијене варирањем трансфер коефицијената са временски зависним кривама добијеним мерењима, како би се добио најбољи сет трансфер коефицијената λ_{ij} .

Пети циљ: дефинисати Монте Карло симулације које описују реалну ситуацију код пацијената у смислу локације и запремине туморског ткива, као и позиције извора зрачења у људском телу, како би се добиле апсорбоване фракције за ^{90}Y у критичним органима.

Шести циљ: одредити апсорбоване дозе у бубрезима, као најкритичнијим органима здравог ткива и тумору код одређеног броја пацијената оболелих од неуроендокриних тумора при примени пептидне радионуклидне терапије ^{90}Y -DOTATOC.

РАСПОРЕД МАТЕРИЈАЛА ПО ГЛАВАМА

Ова докторска дисертација се састоји од два дела:

1. ОПШТА РАЗМАТРАЊА
2. ТЕОРИЈСКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО РАДА

У првом делу су дати општи појмови из ове области и преглед литературе. Овај део је монографског карактера. Састоји се из четири главе.

У првој глави дате су дефиниције основних дозиметријских величина које су у складу са ICRP и ICRU публикацијама, а које су коришћене у овом раду.

У другој глави дат је историјски преглед развоја дозиметрије у нуклеарној медицини. Поменути су први радови и први дозиметријски модели који су настали у овој области.

Трећа глава представља преглед актуелне литературе у овој области. Представљени су резултати најзначајних радова из области дозиметрије пептидне радионуклидне терапије везане за примену ^{90}Y -DOTATOC.

У четвртој глави дат је теоријски основ за развој биокинетичких модела на основу кога је развијен петоконтурни модел описан у овој дисертацији. Такође, су размотрени проблеми идентификације модела, односно ситуације када је модел неодређен и могуће импликације неодређености модела.

Други део представља оригинални научно-истраживачки рад. У првој глави другог дела приказан је математички петоконтурни биокинетички модел за ^{90}Y -DOTATOC терапију. Постављена су два сета диференцијалних једначина, које описују дистрибуцију радиоактивности у људском телу. Дат је комплетан поступак решавања ових диференцијалних једначина и одређивања коефицијената трансфера. Из овог дела публикован је један рад у међународном часопису, категорије M21 са импакт фактором 2.884:

1. **Jeremic M**, Matovic M, Pantovic S, Krstic D, Nikezic D. A five compartment biokinetic model for ^{90}Y -DOTATOC therapy. Medical Physics; Oct 2018 DOI: 10.1002/mp.13229

као и неколико саопштења на конференцијама:

1. **Jeremic M**, Matovic M, Krstic D, Nikezic D. Određivanje transfer koeficijenata u biokinetičkom modelu za ^{90}Y -DOTATOC terapiju. 29. Simpozijum Društva za zaštitu od zračenja Srbije i Crne Gore, Srebrno jezero 27-29. Septembar 2017
2. **Jeremic M**, Krstic D, Matovic M, Pantovic S, Nikezic D. Compartment biokinetic model for ^{90}Y -DOTATOC. Conference: 5th international conference on radiation and applications in various fields of research, June 11-16th, 2017, Budva, Montenegro
3. **Jeremic M**, Matovic M, Pantovic S, Krstic D, Nikezic D. Analytical solving of biokinetics model for ^{90}Y -DOTATOC. 8th AAMP conference Proceedings Novi Sad, Serbia 25-27 May 2017

У другој глави представљена је методологија и резултати Монте Карло симулација коришћених у овом раду. Из овог дела публикована су два рада од којих је први у часопису категорије M23, са импакт фактором 0.423, а други у часопису који није на Thomson-Reuters SCI листи (категирија M51):

1. **Jeremić M**, Matović M, Pantović S, Nikezić D, Krstić D. Calculation of absorbed dose due to the ^{90}Y -DOTATOC peptide receptor radionuclide therapy by MCNP5/X. Nuclear technology and radiation protection; Oct 2018 DOI: 10.2298/NTRP180411006J
2. Krstic D, Nikezic D, Matovic M, Pantovic S, **Jeremic M**. Biokinetic and dosimetry of ^{90}Y -DOTATOC therapy for neuroendocrine tumours Kragujevac J. Sci. 39 (2017) 47-52.

Такође, публиковани су апстракти и радови су саопштени на неколико међународних конфереција:

1. D. Krstic, **M. Jeremic**, D. Nikezic, M. Matovic, R. Krstic. Dosimetry for ^{90}Y -DOTATOC therapies, calculation of absorbed dose to kidney. 29th Annual EANM Congress (EANM'16), Barcelona, Spain 15-19 October 2016
2. **Jeremic M**, Nikezic D, Krstic D. Monte Carlo MCNP calculation of absorbed dose for ^{90}Y . Physica Medica: European Journal of Medical Physics Abstract ID:151
3. **Jeremić M**, Matović M, Pantović S, Nikezić D, Krstić D. Microdosimetry as the first step in PRRT planning. Serbian Congress of Nuclear Medicine 2018 with International Participation, September 27-29th 2018, Beograd, Srbija

У трећој глави другог дела приказана је методологија експерименталног дела рада. Ова глава је подељена у неколико целина у којима су описани различити делови експерименталног рада. Описан је начин узорковања и мерења радиоактивности крви и урина код пацијената који су били обухваћени овом студијом, као и калибрација бета бројача рађена за потребе ове студије. Представљени су протоколи који су развијени за праћење нивоа радиоактивности у телу пацијената. Публикована су два рада, први у

часопису категорије M22 са импакт фактором 1.791 и други у часопису категорије M23 са импакт фактором 1.4:

1. Matovic M, **Jeremic M**, Jankovic S, Urosevic V, Ravlic M, Vlajkovic M. THYRPAN-TM Prototype: New System for Online Telemonitoring of Patients with Thyroid Carcinoma During the Treatment with a High Dose of Radioiodine. TELEMEDICINE AND E-HEALTH. vol. 21 br. 9, str. 756-760, 2015.
2. Matovic M, Jankovic S, **Jeremic M**, Vlajkovic M, Matovic V. Online Remote Monitoring of Patients with Differentiated Thyroid Carcinomas and Neuroendocrine Tumors Treated with High Doses of Radionuclides. TELEMEDICINE AND E-HEALTH. 18(4):264-270, 2012.

Проистекло је више саопштења која су представљена на различитим међународним конференцијама, а најзначајнија су:

1. Matovic M, **Jeremic M**, Urosevic V, Ravlic M, Vlajkovic M. Three reasons for on-line remote telemonitoring of patients treated with high doses of radionuclide therapy. Our experience. Hell J Nucl Med. 2015 Sep-Dec;18 Suppl 1:151.
2. Matović M, **Jeremić M**, Urošević V, Ravlić M, Vlajković M. On-line telemonitoring of patients treated with high doses of radionuclide therapy. our comprehensive telemedicine system as useful tool in clinical practice. 4th Balkan Congress of Nuclear Medicine (BCNM-2015) 3-6 September 2015, Ohrid, Macedonia
3. Matovic M, **Jeremic M**, Urosevic V, Ravlic M, Vlajkovic M. Our approach to development of safety system for monitoring of patients treated with high doses of radionuclide therapy, in case of the unauthorized trying to leave "restricted area". 10th International conference on radiopharmaceutical therapy (ICRT-2015), May 4-8, 2015, Innsbruck, Austria.
4. Matovic M, **Jeremic M**, Urosevic V, Ravlic M, Vlajkovic M. An overview of our specially-developed online remote radiation monitoring system for patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. Invited lecture on 8th International Conference on Radiopharmaceutical Therapy, (ICRT-2013), 17-21 November 2013, Manila, Philippines.
5. Matovic M, **Jeremic M**, Urosevic V, Ravlic M, Vlajkovic M. Remote radiation monitoring system for patients treated with high doses of radionuclide therapy – personal experience. 2nd Serbian Symposium on Hybrid Imaging and Molecular Therapy with International Participation. April 3-5, 2014, Novi Sad, Serbia.

6. Matovic M, **Jeremic M**, Urosevic V, Ravlic M, Vlajkovic M, Tasic Z. Telemedicine: new approach to on-line monitoring of patients with differentiated thyroid carcinomas (dtc) and neuroendocrine tumors (net) treated with high doses of radionuclide therapy (RNT). 9th ICRT in conjunction with the 11th WFNMB Congress, August 27 – 31 2014, Cancun, Mexico.

Из овог дела је и Матични научни одбор за електронику, телекомуникације и информационе технологије Министарства просвете, науке и технолошког развоја, доделио сертификат за оригинално техничко решење под насловом „Систем за интерактивно праћење нивоа радиоактивности пацијената са карциномом штитасте жлезде након третмана високим дозама радиоактивног јода“ чији су аутори Тијана Ђукић, **Марија Јеремич**, Ненад Филиповић, Мирослав Равлић и Милован Матовић, категорије М82 „Ново техничко решење (метода) примењено на националном нивоу“.

У четвртој глави су приказани најзначајнији резултати целокупног истраживања, дата су мерења радиоактивности крви и урина код 14 пацијената обухваћених овим истраживањем, као и израчунате апсорбоване дозе у бубрезима и тумору. Такође, су представљени сви трансфер коефицијенти за сваког појединачног пацијента. Неки резултати су дати у главама где је описана методологија тог дела истраживања ради лакшег праћења.

У петој глави су дискутовани добијени резултати, а у шестој глави закључци који су проистекли из овог истраживања. Извршена су и поређења са резултатима које су добили други аутори.

У Додатку 1 дат је оригинални компјутерски код који је програмиран у програмском језику FORTRAN90 за потребе овог истраживања.

1.1 ВЕЛИЧИНЕ И ЈЕДИНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У ОВОМ РАДУ

Термин радиоактивност се везује за низ феномена који су повезани са спонтаним трансформацијама атомског језгра или променама енергетског стања језгра атома. Енергија ослобођена у овим трансформацијама емитује се у виду наелектрисаних честица (алфа честице, електрони, позитрони) и (или) фотона. Ове трансформације представљају стохастички процес у коме је укључен цео атом, јер нуклеарне трансформације унутар језгра утичу и на структуру атомског омотача, изазвају емисију електрона или електронски захват, емитовање фотона или и једно и друго.

Активност је количник броја нуклеарних трансформација у неком интервалу времена и тог интервала времена, тј.:

$$A = -\frac{dN}{dt} \quad (1.1)$$

Јединица за активност је Бекерел Bq и представља један распад у секунди:

$$Bq = \frac{1}{s} \quad (1.2)$$

Активност се још може дефинисати и као производ константе радиоактивног распада λ за дати радионуклид у одређеном стању и броја језгара у том стању:

$$A = \lambda N \quad (1.3)$$

При чему се λ дефинише као:

$$\lambda = \frac{-dN/N}{dt} \quad (1.4)$$

Однос $\ln(2)/\lambda$ се назива време полураспада $T_{1/2}$ и представља интервал времена за који се почетни број језгара смањи на пола услед нуклеарних трансформација. Јединица за константу радиоактивног распада је s^{-1} (ICRU, 2011).

Апсорпција енергије јонизујућег зрачења је примарни процес који индукује физичко-хемијске трансформације у озраченој материјалној средини, што за последицу има стварање одређеног радијационог ефекта. Коначан ефекат је у вези са енергијом апсорбованом у телу, услед чега је дефинисана физичка величина апсорбована доза. Она се дефинише на следећи начин

Апсорбована доза је основна физичка дозиметријска величина и представља количник средње енергије $d\varepsilon$ предате елементу запремине неке материје и масе dm тог елемента запремине:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (1.5)$$

При чему је укупна предата енергија дефинисана као:

$$\varepsilon = \sum \varepsilon_1 - \sum \varepsilon_2 + \sum Q_1 - \sum Q_2 \quad (1.6)$$

Овде су:

$\sum \varepsilon_1$ - сума кинетичких енергија свих непосредно и посредно јонизујућих честица које улазе у ткиво дате запремине;

$\sum \varepsilon_2$ - сума кинетичких енергија свих непосредно и посредно јонизујућих честица које су напустиле ткиво дате запремине;

$\sum Q_1$ - сума енергија ослобођених при нуклеарним трансформацијама унутар ткива и

$\sum Q_2$ - укупна енергија утрoшена приликом тих трансформација

Средња апсорбована доза у ткиву или органу $D_{T,R}$ дефинише се следећом релацијом:

$$D_{T,R} = \frac{1}{m_T} \int_{m_T} D dm = \frac{\varepsilon_T}{m_T} \quad (1.7)$$

Где је:

m_T маса органа који се разматра
 ε_T укупна енергија зрачења предата ткиву или органу.
 Индекс T се односи на посматрано ткиво, а R на одређену врсту зрачења .

Јединица за апсорбовану дозу је Греј:

$$Gy = \frac{J}{kg} \quad (1.8)$$

Јачина апсорбоване дозе (\dot{D}) се дефинише као промена апсорбоване дозе у јединици времена:

$$\dot{D} = \frac{dD_{T,R}}{dt} \quad (1.9)$$

Јединица за јачину апсорбоване дозе је Греј у секунди (Gy/s).

Старија јединица за апсорбовану дозу је rad , $1 Gy = 100 rad$.

- **Апсорбована фракција (AF) $\phi(k \leftarrow h)$** представља однос енергије E_0 емитоване из региона извора h и апсорбоване енергије E у региону мете k .

$$\phi(k \leftarrow h) = \frac{E}{E_0} \quad (1.10)$$

- **Специфична апсорбована фракција (SAF) $\Phi(k \leftarrow h)$** представља однос апсорбоване фракције и масе ткива региона мете m_k :

$$\Phi(k \leftarrow h) = \frac{\phi(k \leftarrow h)}{m_k} \quad (1.11)$$

- **S-value или C-вредност ($Gy(Bq \cdot s)^{-1}$)** је средња апсорбована доза у региону ткива мете k по јединици кумулативне активности у региону извора јонизујућег зрачења h :

$$S(k \leftarrow h) = \sum_i \Delta_i \Phi(k \leftarrow h) \quad (1.12)$$

При чему је $\Delta_i = n_i E_i$, где је E_i енергија емитована од радиоактивности типа i са вероватноћом n_i (Violling et al 2017).

Линеарни енергетски трансфер (LET- Linear Energy Transfer) или линеарни пренос енергије LPE наелектрисаних честица у материји L_Δ одређује се односом:

$$L_\Delta = (dE / dl)_\Delta \quad (1.13)$$

Где је dE средњи губитак енергије, условљен таквим сударима на путу dl , при којима је предата енергија мања од задате вредности Δ .

Наелектрисане честице при проласку кроз материју губе своју енергију у еластичним и нееластичним сударима. Резултат тих судара је утрошак енергије на јонизације и побуђивање атома средине, а један део се троши и на закочно зрачење (Bremsstrahlung). Уколико је предата енергија довољна да један или неколико електрона напусте атом са извесном кинетичком енергијом, одиграо се процес познат као јонизација. Уколико ослобођени електрони имају довољно енергије да даље врше јонизације материјалне средине могу образовати сопствени траг и они се називају δ

честицама. Електрони који имају енергије за свега неколико јонизација на свом путу, могу створити неколико јонских парова и не могу створити самостални траг; а та група малог броја јона се назива кластер.

Енергија прага Δ која је дата у претходној формули обично се односи на енергију δ електрона. Ако при интеракцији примарна наелектрисана честица ствара δ електрон са енергијом већом од Δ , онда се вредност те енергије не укључује у вредност dE , и δ електрон са енергијом већом од Δ сматра се самосталном примарном честицом. Избор енергије прага Δ се сматра произвољним и зависи од конкретних услова. Максимална енергија δ честица одговара делу енергије примарне честице који је приближно једнак $4m_0M_0/(m_0 + M_0)^2$, где је M_0 маса примарне наелектрисане честице, а m_0 маса електрона. Ако је примарна честица електрон, онда максимална енергија δ честице може достићи половину кинетичке енергије инцидентног електрона (Иванов 1978).

Еквивалентна доза (H) је уведена да би се што боље дефинисала биолошка ефикасност разних врста зрачења која зависи од просторне расподеле створеног наелектрисања, односно од LET-а. Она повезује апсорбовану дозу са вероватноћом појављивања стохастичких ефеката код популације изложене различитим типовима зрачења. Стохастички ефекти укључују биолошке резултате изложености зрачењу као што су појава карцинома у каснијем животном добу или појаву наследних обољења.

Еквивалентна доза је дефинисана као производ апсорбоване дозе у ткиву или органу $D_{T,R}$ и бездимензионог фактора w_R :

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (1.14)$$

где су:

$D_{T,R}$ средња вредност апсорбоване дозе врсте зрачења R у ткиву T ;

w_R радијациони тежински фактор за врсту зрачења R , који искључиво зависи од линеарног трансфера енергије (LET) за дату врсту зрачења.

За X и γ зрачење и електроне $w_R = 1$; за протоне $w_R = 5$; за α честице $w_R = 20$; за неутроне вредност фактора w_R је у опсегу од 5 до 20 у зависности од енергије неутрона. Неки радионуклиди који се користе у нуклеарној медицини (као што су ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{125}I , ^{201}Tl) у интеракцији са материјом могу проузроковати емисију Ожеових (Auger) електрона за које ICRP није дала специфичне препоруке за вредност радијационог тежинског фактора w_R . Међутим Америчко удружење физичара у медицини (AAPM) је у свом извештају бр. 49(15) преложило да у овом случају w_R буде једнак 20, као и за α честице, јер је релативна биолошка ефикасност (RBE) слична као код α честица (Bloch et al 2009).

Јединица за еквивалентну дозу је Сиверт (Sv), иако је природа ове величине иста као и апсорбована доза и такође је $Sv = J/kg$, уведен је нови назив да би се направила разлика између ових величина.

Јачина еквивалентне дозе (\dot{H}) се дефинише као промена еквивалентне дозе у јединици времена. Јединица за јачину еквивалентне дозе је Сиверт у секунди Sv/s.

Ефективна доза (E) је величина која још узима у обзир и осетљивост различитих органа и ткива људског тела на јонизујуће зрачење. Дефинише се као збир еквивалентних доза H_T у свим ткивима и органима људског тела помноженим са одговарајућим ткивним тежинским факторима w_T . Јединица за ефективну дозу је такође сиверт Sv.

$$E = \sum_T H_T w_T \quad (1.15)$$

Ткивни тежински фактор, w_T , је бездимензиона величина и користи се у заштити од јонизујућих зрачења да би се узела у обзир различита осетљивост појединих органа и ткива људског тела на појаву стохастичких ефеката. Они представљају вероватноћу појаве карцинома на одређеном органу или ткиву, ако је целокупно људско тело униформно озрачено. На тај начин, укупно оштећење људског тела је сума оштећења појединачних органа. Сума релативних доприноса за све органе нормализована је на јединицу, $\sum w_T = 1$.

Ткивни тежински фактори w_T су први пут дефинисани ICRP 26 публикацијом из 1977. године, па су затим промењене вредности у ICRP 60 публикацији из 1991. године, и још једном у публикацији ICRP 103 из 2007. Године. Упркос зависности од пола и узраста особе, за потребе заштите од зрачења вредности ткивних тежинских фактора су константне и применљиве на просечну популацију. У табели 1. приказани су актуелни ткивни тежински фактори за различите органе (ICRP 103, 2007).

Табела 1. Ткивни тежински фактори (ICRP 103, 2007)

Орган	Ткивни тежински фактори w_T
Црвена коштана срж	0.12
Плућа	0.12
Дојке	0.12
Желудац	0.12
Дебело црево	0.12
Остатак	0.12
Гонаде	0.08
Јетра	0.04
Штитаста жлезда	0.04
Једњак	0.04
Мокраћна бешика	0.04
Кожа	0.01
Површина костију	0.01
Мозак	0.01
Пљувачне жлезде	0.01

Органе остатка, који су наведени у табели чине следећи органи: надбубрежне жлезде, екстраторакални регион, жучна кесица, срце, бубрези, лимфни чворови,

мишићи, орална слезница, панкреас, простата (код мушкараца), слезина, тимус, материца/грлић материце (код жена).

Тежински фактори w_T и w_R су међусобно независни, односно ткивни тежински фактор w_T је независан од врсте зрачења, док је радијациони тежински фактор w_R независан од врсте ткива (Podgorsak, 2003):

$$E = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} = \sum_R w_R \sum_T w_T D_{T,R} \quad (1.16)$$

У случају постојања само једне врсте зрачења једначина 1.16 постаје:

$$E = \sum w_T D_{T,R} \quad (1.17)$$

Јачина ефективне дозе (\dot{E}) је промена ефективне дозе у јединици времена, а јединица је Sv/s:

$$\dot{E} = \frac{dE}{dt} \quad (1.18)$$

1.2 ИСТОРИЈСКИ ПРЕГЛЕД ДОЗИМЕТРИЈСКИХ ПРИСТУПА У НУКЛЕАРНОЈ МЕДИЦИНИ – ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

До наглог развоја нуклеарне медицине је дошло након открића и развоја Мо-Тс генератора 1957. године од стране тима стручњака у Брукхевен националној лабораторији (САД) на челу са Тукером (W.D.Tucker) и открића сцинтилационе гама камере, исте године од стране Хала Ангера (Hal Anger). Пре овог открића ^{131}I се дуго година користио за дијагностику и терапију у нуклеарној медицини. Први тест радиојодне фиксације као прву *in-vivo* примену радиоактивних изотопа на људима је извео Хамилтон (J.G.Hamilton) 1938. године. У том периоду су публиковани и први научни радови на тему дозиметрије у нуклеарној медицини, и то први 1948. године чији су аутори били Леонидас Маринели (Leonidas Marinelli) и сарадници, а друга 1963. године чији су аутори били Едит Кимби (Edith Quimby) и Сергеј Феителберг (Sergei Feitelberg). По овим пионирима у нуклеарномедицинској дозиметрији је и назван први дозиметријски приступ - Маринели-Кимби метод (Quimby and Feitelberg, 1963, Marinelli et al 1948).

1.2.1 Маринели/Кимби метод

Ово је први дозиметријски метод који једном полуемпиријском формулом дефинише апсорбовану дозу у ткиву, насталу услед излагања бета емитерима:

$$D_\beta = 73.8 \cdot C \cdot E_\beta \cdot T \quad (1.19)$$

Овде је: D_β - апсорбована доза у јединици *rad*, ($100 \text{ rad} = 1 \text{ Gy}$) C - концентрација радионуклида у јединици $\mu\text{Ci/g}$, E_β - средња енергија по распаду радионуклида, T - време полуживота радионуклида у ткиву (Marinelli et al 1948).

Касније, 1956. године је развијена формула за гама емитере:

$$D_{\gamma} = 10^{-3} \cdot \Gamma \cdot C \cdot \int_V \frac{e^{-\mu r}}{r^2} dV \quad (\text{rad/h}) \quad (1.20)$$

Где је Γ гама константа, која у суштини представља степен изложености по једној дезинтеграцији. Интеграл у овој једначини у суштини представља апсорбовану фракцију, при чему је μ коефицијент апсорпције (Hine and Brownell 1956). Овај интеграл се може решити аналитички само за једноставне геометрије, као што су сфера, цилиндар и слично.

1.2.2 Препоруке међународне комисије за заштиту од зрачења (ICRP)

На првом Међународном конгресу радиолога, одржаном 1925. године у Лондону, указано је на штетне последице јонизујућих зрачења. Биле су описане повреде на кожи особа које су се бавиле применом зрачења. На овом конгресу, као главни проблем препозната је квантификација зрачења, због чега је формирана ICRU Комисија (International Commission on Radiation Units and Measurements), под тадашњим називом „International X-ray Unit Committee“. А тек на другом Међународном конгресу радиолога 1928. године у Стокхолму формирана је Међународна комисија за заштиту од зрачења ICRP (Clarke and Valentin 2008).

ICRP је независна међународна организација која развија и одређује стандарде, законе и препоруке за заштиту од јонизујућих зрачења. До сада ICRP је објавила 135 публикација које садрже препоруке из области заштите од зрачења. Ове препоруке су засноване на научним резултатима који се добрим делом сумирани у извештају Научног комитета Уједињених нација о ефектима атомског зрачења (UNSCEAR) . Светска здравствена организација (WHO) и Међународна агенција за атомску енергију са седиштем у Бечу (IAEA) користе препоруке ICRP-а за имплементацију заштите од јонизујућих зрачења у пракси. И коначно, национална регулаторна тела, у нашем случају „Директорат за радијациону и нуклеарну сигурност и безбедност Србије“, усвајају препоруке и имплементирају у своје законодавство (Kang 2016).

Првобитно је еквивалентна доза у овим публикацијама дефинисана односом:

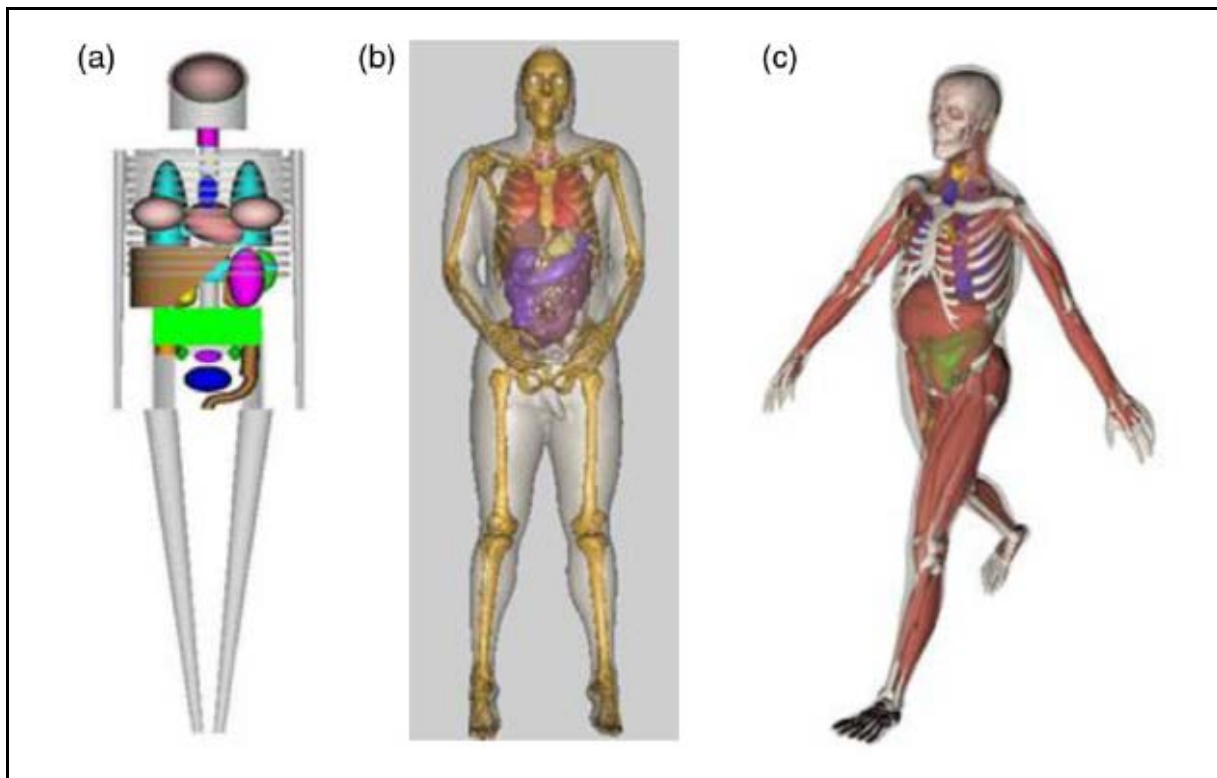
$$H = \frac{51.2 \cdot A \cdot \xi}{m} \quad (1.21)$$

док апсорбована доза уопште није дефинисана овом публикацијом (ICRP 26, 1977). Касније је уведена иновација у публикацији ICRP 30 (ICRP 30, 1979), уведен је такозвани еквивалент ефективне дозе, где су одређеним органима додељене бездимензионе величине које описују њихову радиосензитивност, а настали су низом истраживања. Множењем ових фактора са еквивалентном дозом и њиховим сумирањем одређивала се укупна ефективна доза под претпоставком да је цело тело од 70 kg

униформно озрачено, што се у пракси готово никада не догађа. Аутори су користили веома једноставан и примитиван фантом људског тела у виду сфера хомогеног састава. Тек увођењем MIRD формализма дошло је до напретка и у дизајну фантома који се користе у дозиметријским студијама, као и до прецизнијег прорачуна апсорбованих доза.

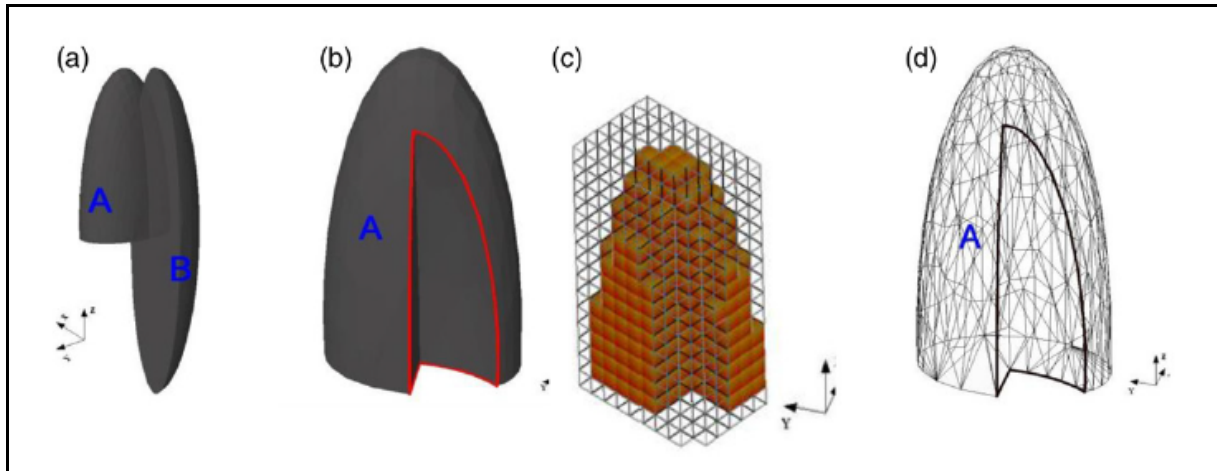
1.2.3 Medical Internal Radiation Dose (MIRD) System

MIRD формализам је развила америчка група научника која је оформила комитет за прорачун различитих доза при медицинским излагањима. Они су схватили значај апсорбоване дозе и развили неколико компјутерских програма за прорачун апсорбованих доза. Дефинисали су низ фантома који се користе у Monte Carlo симулацијама. Од 1968. године па до сада успешно су радили на развоју дозиметријских система и њиховој примени у медицини. Њихови радови су прихваћени и од стране ICRP и постали су саставни део свих новијих ICRP публикација. Развили су неколико комерцијално доступних компјутерских софтвера за прорачун доза, под називом MIRDSE. Ови софтвери се базирају на релативно једноставној математици да би се уштедело компјутерско време за прорачун доза (Schlafke-Stelson et al 1995). Развили су први стилизовани фантом људског тела за Monte Carlo симулације под називом ORNL фантом. На слици 4. су представљене три генерације фантома људског тела настале развојем дозиметријских система.



Слика 3. Три генерације фантома људског тела; а) стилизовани ORNL фантом, б) вокселизовани фантом, с) BREP фантом (X George 2014)

Разлике између ових фантома најбоље је уочити на примеру дефинисања структуре плућа која је представљена на слици 5.



Слика 4. Модел левог плућног крила дефинисан различитим методама моделовања; а) CSG тип пре Boolean-ове операције (одузимања) где су плућна крила представљена као елипсоиди А и В, б) након одузимања В од А, с) вокселизовано представљање плућа, д) BREP тип представљања плућа помоћу полигонских мрежа (X George 2014)

Како је већ претходно напоменуто, развојем компјутерске технике развијали су се и фантоми. Данас постоје фантоми за мушки и женски пол људског тела, као и фантоми деце различитих узраста који верно описују све анатомске особине људског тела.

Једначина за апсорбовану дозу у MIRD формализму је:

$$D_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h) \quad (1.22)$$

У овој једначини r_k представља регион мете, а r_h представља регион извора. \tilde{A}_h је кумулативна активност, а D_{r_k} је апсорбована доза. Варијабла S је дата релацијом:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \frac{k \sum_i y_i E_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_{r_k}} \quad (1.23)$$

У овој једначини k је 2.13, апсорбована доза је у јединици rad , активност је \tilde{A}_h у јединици μCi , маса у јединици g , а енергија у MeV . MIRD систем је првенствено намењен да се процене дозе које приме пацијенти услед апликације различитих радиофармацеутика у нуклеарној медицини.

1.2.4 RADAR (Radiation Dose Assessment Resource) систем

Почетком двадесет првог века успостављен је нови електронски ресурс на интернету за прорачун апсорбованих доза у нуклеарној медицини, који је свима доступан на сајту www.doseinfo-radar.com. На сајту се такође могу наћи и бројне публикације у којима су описане методе које се користе у систему. У RADAR систему је дат најједноставнији приказ једначине за кумулативну апсорбовану дозу (Stabin and Siegel 2003):

$$D = N \times DF \quad (1.24)$$

Где је N број дезинтеграција у органу извору радиоактивности, а DF је дато релацијом:

$$DF = \frac{k \sum_i y_i E_i \phi_i}{m} \quad (1.25)$$

DF је концептуално веома слично S вредности дефинисаној у MIRD формализму и представља апсорбовану фракцију која потиче од зрачења типа i у ткиву масе m . Број дезинтеграција је интеграл функције временски-зависне (Time-activity) криве за регион извора. Чланови RADAR-а су оформили базу података са информацијама о радиоактивним распадима различитих радионуклида, конверзионе факторе доза, као и стандардизоване моделе апсорбованих доза за раднике и пацијенте у нуклеарној медицини. Такође су направили OLINDA/EXM софтвер за персонални рачунар, који је коришћен у многим дозиметријским студијама (Stabin et al 2005). Овај компјутерски програм је у основи ревидирана верзија веома популарног програма MIRDOSE. RADAR сајт и OLINDA/EXM компјутерски програм имплементирају све најновије приступе у дозиметрији и стално се ажурирају како би се стално пратиле промене које се јављају у науци о процени интерних доза. RADAR је сада званични Одбор, као што су MIRD и ICRP, а његови чланови су објавили бројне публикације, сетове података и алате који су веома важни за тренутну дозиметријску праксу. На жалост на сајту www.doseinfo-radar.com нема података, ни разрађеног дозиметријског модела за ^{90}Y -DOTATOC терапију (Stabin 2008.).

1.3 ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ ЗА ^{90}Y -DOTATOC ТЕРАПИЈУ

На упит дозиметрија у пептидној радионуклидној терапији, на итернет претраживачу PubMed, на упит «PRRT» се може наћи 525 радова, а на упит «Dosimerty PRRT» се може наћи 98 радова (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), од којих се добар део односи на друге емитере као што је ^{177}Lu , али свакако постоји и доста радова

везаних за ^{90}Y . У овом прегледу литературе приказани су најзначајнији радови из ове области.

Прва дозиметријска студија појавила се 1998. године аутора Otte и сарадника (Otte et al 1998), у којој су аутори указали да се код извесног броја пацијената (5 од 29 опсервираних пацијената) јавља оштећење бубрежне функције услед примене ове терапије. С друге стране 20 пацијената од 29 опсервираних је имало стабилизацију болести, а код преосталих 9 било је два парцијална одговора, четири смањења туморске масе <50% и три прогресије раста тумора. Код ових пацијената нису примењивана ренопротективна средства, осим у неким спорадичним случајевима. Тек касније се појавила препорука да се током терапије апликују позитивно наелектрисане аминокиселине (L-Lizin и L-Arginin), које повећавају осмолалност резидуалног урина и омогућавају крупним молекулима пептида да брже напусте бубрежне тубуле.

Исте године италијанска група истраживача (Cremonesi et al 1999) објавила је рад у коме су на основу биодистрибуције ^{111}In -DOTATOC предвидели биодистрибуцију ^{90}Y -DOTATOC. Користили су комерцијалне софтвере за прорачун доза у оквиру MIRD формализма. И ова група истраживача је дошла до закључка да су дозе у бубрезима високе за жељени терапијски ефекат.

Две године касније немачка група истраживача (Forster et al 2001) је допунила претходну дозиметријску студију додавши још испитивање биодистрибуције помоћу ^{86}Y -DOTATOC, радиофармацеутика који се користи у позитронској емисионој томографији (PET), да би направили компарацију са хемијски идентичним једињењем. Касније им је замерено (Zaknun et al 2013) да ^{86}Y -DOTATOC јесте хемијски идентично једињење ^{90}Y -DOTATOC, али да се времена полураспада толико разликују, да се не могу извући валидни закључци. Закључак њихове студије је био да се везивање ^{86}Y -DOTATOC и ^{111}In -DOTATOC у туморском ткиву веома разликује, да та разлика иде чак до 85.9% и да дозиметријске студије треба вршити са хемијски истим једињењем, али да треба узети у обзир и физичке карактеристике радионуклида од којих може зависити његова биокинетика и биодистрибуција. Од тада датира проблем који је још увек актуелан, ^{90}Y је тешко прецизно детектовати у ткивима јер је чист бета емитер, а уколико се користе други изотопи везани за исти молекул пептида, као што је ^{111}In (у ^{111}In -DOTATOC), биокинетика није иста.

Касније су рађене многе дозиметријске студије, са посебним акцентом на дозиметрију у ткиву бубрега. Појавиле су се студије које су обухватале велики број пацијента где је јасно указано на ренотоксичност препарата. Уведена је обавезна употреба ренопротективних средстава.

Лиса Бодети (Lisa Bodei) и сарадници су себи поставили за циљ да испитају која је то максимално толерантна доза ^{90}Y -DOTATOC по пацијенте са неуроендокриним туморима уколико се апликација врши заједно са позитивно наелектрисаним аминокиселинама (Bodei et al 2003). Дошли су до закључка да се пацијентима не сме апликовати више од 5.55 GBq ^{90}Y -DOTATOC, по циклусу. Они су нашли да је 48% пацијената током овакве апликације радиофармацеутика развило гастроинтестиналну

акутну токсичност (мучнина и повраћање). Међутим, код троје од седам опсервираних пацијената се јавила хематолошка токсичност трећег степена, па је из тог разлога дефинисана максимална апликована активност по циклусу од 5.55 GBq. Акутне ренотоксичности није било ни у једном случају, али како је регистровано да је временом долазило до пада бубрежне функције, препоручено је да апсорбована доза у бубрезима не би требало да прелази 25 Gy током лечења ⁹⁰Y-DOTATOC терапијом за све циклусе.

У другој студији (Varone et al 2005) су покушали да прилагоде MIRD фантом реалним ситуацијама, узимајући у обзир реалну запремину и функцију бубрега за сваког појединачног пацијента. Опсервирани су 18 пацијената (9 мушкараца и 9 жена). Дошли су до закључка да када је биолошка ефикасна доза (BED) у бубрезима већа од 45 Gy долази до губитка бубрежне функције више од 20% по години. Ова група истраживача из Брисела је објавила низ радова на тему ренотоксичности PRRT терапије (Jamar et al 2003, Valkema et al 2006, Walrand et al 2011).

Дуго се спекулисало са максималном дозом коју могу да приме бубрези и из тих разлога су вршене процене биолошке ефективне дозе (BED), дефинисане MIRD формализмом. Сви аутори (Bodei et al 2006, 2008, Dale et al 2004) су се сложили да ограничење треба да буде 28 Gy за пацијенте који су пре терапије имали дуготрајни и слабо контролисани дијабетес, хипертензију и слично и виши праг од 40 Gy за пацијенте који нису имали ове симптоме. Различите вредности које су добили ови аутори за граничну вредност апсорбоване дозе у бубрезима су настале пре свега због коришћења различитих модела за процену апсорбоване дозе. При коришћењу линеарног квадратног модела, процењено је да је горњи праг безбедне дозе за бубреге 35 Gy, док је нпр. при коришћењу софтвера препорученог од MIRD комитета та вредност износила 27±10 Gy. Међутим, најчешће се узима да је гранична вредност дозе у бубрезима 23 Gy (Menda et al 2018) за све циклусе PRRT.

Истовремено, иста група аутора публикује и неколико радова који се односе на биокинетику и дозиметрију PRRT (Cremonesi et al 1999, 2006, 2010, 2011). Сви се заснивају на коришћењу комерцијално доступних софтвера MIRDSE и OLINDA/EXM. У овим радовима су дате вредности за апсорбоване дозе за здрава ткива, као што су бубрези и црвена коштана срж при примени PRRT терапије.

У мултицентричној студији (Bushnell et al 2010), показано је да примена PRRT са ⁹⁰Y-DOTATOC доводи до клинички стабилне болести или до делимичног одговора код лечених пацијената, према критеријумима Southwest Oncology Group (SWOG). Код 74% пацијената је терапија утицала на преживљавање, а симптоми као што је дијареја, су значајно смањени услед стабилизације болести. У студији Фазе I/II (Valkema et al 2006, Kwekkeboom et al 2008) 58 пацијената са GEP-NET-ом третираних са 1.7-32.8 GBq PRRT-а пријавило је клиничко побољшање у 57% случајева (прави објективни одговор је био 20%), у временском интервалу од 36.7 месеци у просеку.

Вишедеценијско клиничко искуство показује да је примена PRRT релативно безбедна и да је пацијенти добро подносе уз спорадичну појаву мучнине и повраћања

који се углавном повезују са применом аминокиселина у циљу заштите бубрега (Bodei et al 2017). Други нежељени догађаји су појава замора и погоршање ендокриног синдрома или хормонске кризе (~ 1% пацијената, углавном се јављају у лечењу функционалних тумора). Хронични и трајни ефекти на ризичним органима здравог ткива, пре свега на бубрезима и црвеној коштаној сржи су благи уколико су предузете све мере заштите.

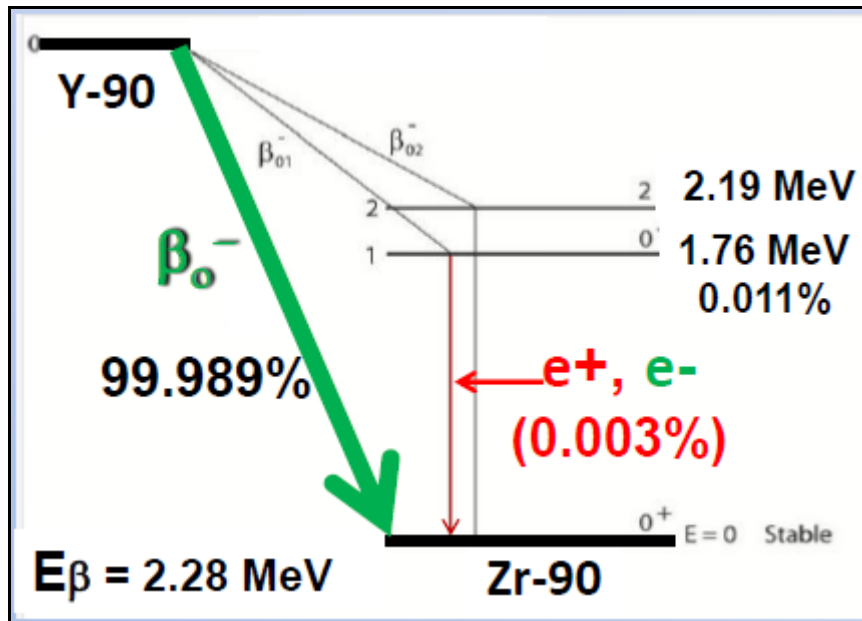
У студији која је обухватила велики број пацијената лечених PRRT терапијом (Imhof et al 2011) појавио се један случај акутне леукемије и један случај синдрома мијелодисплазије од 1109 праћених пацијената у временском интервалу од 23 месеца након PRRT.

Један од веома значајних радова појавио се 2007. године, који је објавила Хиндорф са сарадницима (Hindorf et al 2007). У овом раду су одређене дозе у бубрезима и тумору по *MBq* апликоване активности, које су износиле 3.7 *mGy/MBq* (распон 1.96-7.6 *mGy/MBq*) за леви бубрег, 4.3 *mGy/MBq* (распон 3.7-7.4 *mGy/MBq*) за десни бубрег и 3.8 *mGy/MBq* (распон 0.9-5.4 *mGy/MBq*) за тумор. У литератури се веома ретко срећу експлицитно процењене апсорбоване дозе за критична ткива и када су дате бројчане вредности велика је разлика од најмање процењене дозе до највеће, као у случају прочене апсорбоване дозе за леви бубрег у овом раду.

Још једна група истраживача из Немачке објавила је неколико десетина радова на тему биокенетике ^{90}Y -DOTATOC. Они су користили раније дефинисан фармакокинетички модел базиран на физиолошком нивоу (PBK- Physiologically Based Pharmacokinetic Model)(Kletting et al 2015, 2016, Hardiansyah et al 2016^a), да одреде концентрацију молекула пептида у ткивима од значаја (Maab et al 2016). Неуобичајено је то што они нису одређивали активност, већ концентрацију молекула пептида. Значај њиховог рада је у томе што су успели да направе предикцију апсорбованих доза у тумору и критичним органима и да направе свој софтвер који се може користити у PRRT терапији (Hardiansyah et al 2016^b, Hardiansyah et al 2017, Jiménez-Franco et al 2018). Они су дефинисали временски зависне криве за критичне органе, укључујући бубреге и тумор.

У марту 2018. године објављен је рад са веома занимљивом методом одређивања временски зависних кривих под називом: ^{90}Y -DOTATOC Dosimetry-Based Personalized Peptide Receptor Radionuclide Therapy (Menda et al 2018). Аутори су користили две хибридне технике да би добили реалне временски зависне криве, са циљем да се процени апсорбована доза у бубрезима. Мерења су вршена на PET-CT уређају захваљујући чињеници да је ^{90}Y претежно β^- емитер и да у свом распаду има грану са минималним доприносом продукције пара, свега 0.003% (Слика 5). Као последица ове емисије долази до ефекта који се назива positron annihilation in flight - PAF, односно овако настали позитрон ће интераговати са слободним електроном анихилацијом која ће произвести два коинцидентна фотона, што је суштина PET детекције. Они су ову методу назвали TOF (TOF - Time of flight) PET-CT. Шема распада ^{90}Y је дата на слици 5. Други метод за визуализацију просторне дистрибуције ^{90}Y -DOTATOC и за процену апсорбоване дозе је сцинтиграфија на SPECT-CT гама камери користећи ефекат

закочног зрачења на енергетском пику од 150 keV са ширином прозора од 50%. У свом раду они су проценили апсорбоване дозе за бубреге по јединици апликоване активности.



Слика 5. Шема распада ^{90}Y (Madsen et al 2016)

Постојали су и покушаји да се одраде дозиметријска испитивања на основу сцинтиграма насталог као последица емитованог закочног зрачења ^{90}Y на енергетском пику гама камере од 75 keV , са ширином прозора од 50% (Marinik et al 2008). Међутим, на тако добијеној слици се не могу јасно разграничити различита ткива, тако да су ови сцинтиграми практично неупотребљиви за потребе дозиметрије.

Важно је споменути и групу истраживача из Бад Берке (Немачка) која се већ дужи низ година бави PRRT терапијом, на челу са Ричардом Баумом (Richard Baum). Ова група истраживача је прихватила нови нуклеарномедицински приступ под називом Theranostic, где се проналазе оптимални дијагностичко – терапијски парови (Baum and Kulkarni 2012). Другим речима, сваки изотоп који се примењује у терапијске сврхе има свој краткоживећи пар који се користи у дијагностичке сврхе (Rosch et al 2017). Оваква врста дијагностике омогућава персонализацију молекуларне терапије и одабир најефикаснијег лека у зависности од подтипова саме болести. Конкретно за ^{90}Y адекватан пар је ^{86}Y , позитронски емитер који се користи у PET дијагностици. Најновија метода коју ова група истраживача примењује је лечење метастатских карцинома простате новим радиолигандом $^{177}\text{Lu-PSMA}$, где се као дијагностички пар користи $^{68}\text{Ga-PSMA}$ (Baum et al 2016). Професор Баум је аутор или коаутор близу 300 радова и преко 100 поглавља у различитим књигама из ове области (Baum 2014, Zhang et al 2018, Baum et al 2018).

1.4 ФОРМУЛАЦИЈА И ИДЕНТИФИКАЦИЈА БИОКИНЕТИЧКОГ МОДЕЛА

1.4.1 Аналитички опис мерења активности

Вредности измерене активности су основа за дефинисање временски зависне криве опадајуће активности у органима. Најједноставнији начин да се добије аналитичка формула за временски-зависну активност $A(r_s, t)$ у региону од интереса r_s је да се сумирају експоненти из експерименталних података (Giussani and Usijärvi 2011):

$$A(r_s, t) = \sum_{i=1}^n a_i e^{-b_i t} \quad (1.26)$$

Генерално, сума експонената може да опише криву дистрибуције радиоактивности у органима пацијената. Под дистрибуцијом се подразумева и задржавање и излучивање радиофармацеутика (uptake-clearance curves). Једини услов је да број експерименталних података буде већи од броја слободних коефицијената које треба оредити. Обично су почетни услови у тренутку $t=0$, познати односно нема активности у органима r_s осим активности A_0 која се апликује. Дакле треба узети у обзир следећу једначину:

$$A(r_s, 0) = \sum_{i=1}^n a_i = 0 \quad (1.27 \text{ a})$$

Односно (алтернативно):

$$A(r_s, 0) = \sum_{i=1}^n a_i = A_0 \quad (1.27 \text{ б})$$

Број слободних параметара постаје $2n-1$.

Сада се може дефинисати временски зависна крива у тренутку T_D :

$$\tilde{A}(r_s, T_D) = \sum_{i=1}^n \frac{a_i}{b_i} (1 - e^{-b_i T_D}) \quad (1.28)$$

Ова анализа, међутим, није заснована на физиолошким разматрањима и не узима у обзир повезаност органа. Сходно томе крива се не може користити да предвиди будућу дистрибуцију у органима. Ове једначине су осмишљене да опишу доступне експерименталне податке и нису валидне за процену будуће дистрибуције радиоактивности (Giussani and Usijärvi 2011).

1.4.2 ДЕФИНИЦИЈА МОДЕЛА ОДЕЉАКА

Много елегантнији и моћнији приступ је коришћење физиолошки реалистичног модела – модела одељака. Генерално, оваква анализа се користи за развој биокинетичних модела.

Модел се састоји од низа међусобно повезаних јединица (преграда, одељака, компартмана). Основна претпоставка је да се супстанца понаша униформно и хомогено унутар једног одељка, тако да се њено понашање у оквиру одељка може описати једном променљивом. Стрелице између одељака показују размену материја између одељака или клиренс према спољном окружењу, као што је приказано на слици 5.

У случају радиофармацеутика који се апликује пацијентима, одељци могу представљати изворе у органима и одговарајуће променљиве представљају активности у тим органима. Заправо није неопходно да један одељак представља један орган, већ један одељак може представљати више органа, где се претпоставља да се супстанца понаша слично или један орган може бити подељен на више одељака када се супстанца не понаша хомогено у том органу, када нема хомогене дистрибуције.

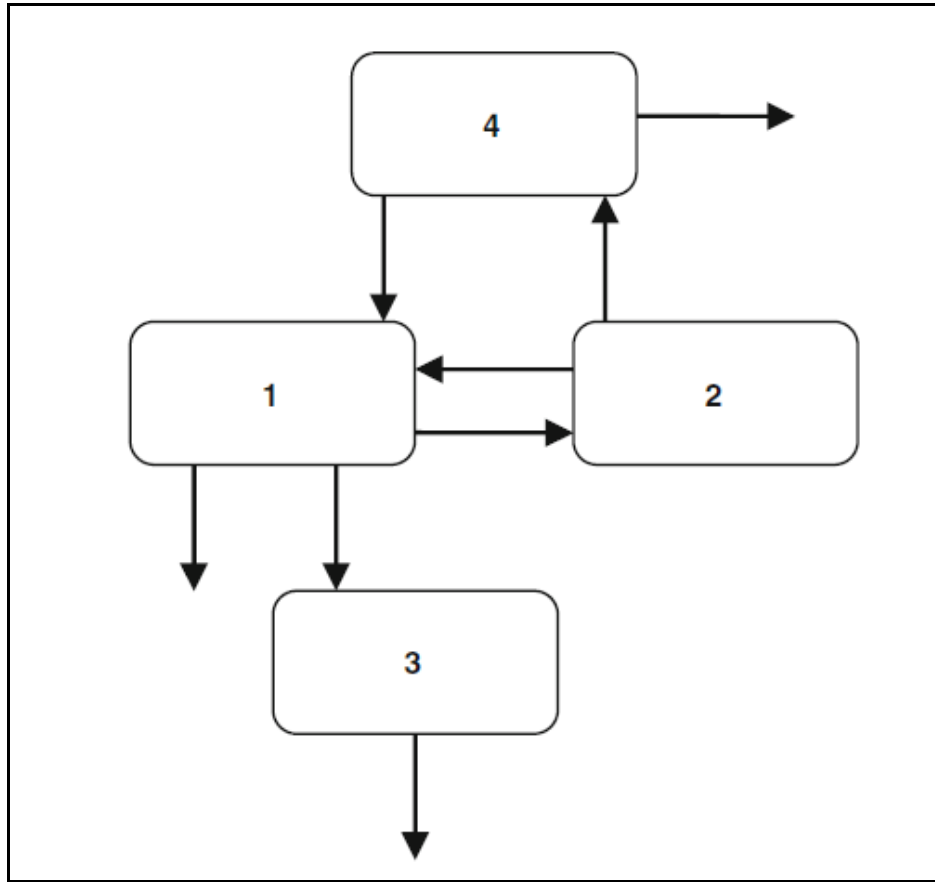
Предности модела одељака су вишеструке. Сви прикупљени подаци за све органе и регионе од интереса могу бити симултано анализирани узимајући у обзир међузависност и везе између различитих јединица. Сходно томе, више општих информација се користи за формулацију модела. Под овим претпоставкама, модел може добро да се примени за потенцијалне, а не само за описане сврхе (Giussani and Usijärvi 2011).

1.4.3 МАТЕМАТИЧКО РЕШАВАЊЕ МОДЕЛА ОДЕЉАКА

Модел одељака се математички описује системом диференцијалних једначина, где променљива (нпр.активност) представља суму свих активности које улазе и излазе из одељка (оне које улазе су позитивне, а оне које излазе су негативне вредности) (Giussani and Usijärvi 2011):

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = R_{in}(t, \underline{q}) - R_{out}(t, \underline{q}) \quad (1.29)$$

За специфични случај модела са слике:



Слика 5. Шематски приказ четворокомпартманског биокинетичког модела

Можемо написати следећи систем једначина:

$$\begin{aligned}
 \frac{dq_1(t)}{dt} &= -R_{21}(t, \underline{q}) - R_{31}(t, \underline{q}) - R_{01}(t, \underline{q}) + R_{12}(t, \underline{q}) + R_{14}(t, \underline{q}) \\
 \frac{dq_2(t)}{dt} &= R_{21}(t, \underline{q}) - R_{21}(t, \underline{q}) - R_{12}(t, \underline{q}) - R_{42}(t, \underline{q}) \\
 \frac{dq_3(t)}{dt} &= R_{31}(t, \underline{q}) - R_{03}(t, \underline{q}) \\
 \frac{dq_4(t)}{dt} &= R_{42}(t, \underline{q}) - R_{14}(t, \underline{q}) - R_{04}(t, \underline{q})
 \end{aligned}
 \tag{1.30}$$

Овде R_{ij} представља размену између одељака i и j , док 0 представља размену са спољашњом средином.

У недостатку конкретних доказа о сложеним механизмима претпоставља се да је активност пребачена из једног одељка у други (или ка спољном окружењу) пропорционална претходном одељку:

$$R_{ij}(t, \underline{q}) = k_{ij} q_j(t) \tag{1.31}$$

Где је k_{ij} трансфер коефицијент.

*Клиренс¹ из одељка i представља суму свих одлива из тог одељка и његова временска константа се представља као обрнута сума свих трансфер коефицијената:

$$\tau_i = \frac{1}{\sum_{j=0, j \neq i}^n k_{ji}} \quad (1.32)$$

систем диференцијалних једначина добија облик:

$$\begin{cases} \frac{dq_1(t)}{dt} = -(k_{21} + k_{31} + k_{01}) \cdot q_1(t) + k_{12} \cdot q_2(t) + k_{14} \cdot q_4(t) \\ \frac{dq_2(t)}{dt} = k_{21} \cdot q_1(t) - (k_{12} + k_{42}) \cdot q_2(t) \\ \frac{dq_3(t)}{dt} = k_{31} \cdot q_1(t) - k_{03} \cdot q_3(t) \\ \frac{dq_4(t)}{dt} = k_{42} \cdot q_2(t) - (k_{04} + k_{14}) \cdot q_4(t) \end{cases} \quad (1.33)$$

Једноставније се може написати као матрица:

$$\frac{dq}{dt} = Aq \quad (1.34)$$

Где је A матрица трансфер коефицијената:

$$A = \begin{bmatrix} -(k_{01} + k_{21} + k_{31}) & k_{12} & 0 & k_{14} \\ k_{21} & -(k_{12} + k_{42}) & 0 & 0 \\ k_{31} & 0 & -k_{03} & 0 \\ 0 & k_{42} & 0 & -(k_{04} + k_{14}) \end{bmatrix} \quad (1.35)$$

Из линеарне алгебре познато је, да је решење предходне једначине сума експонената:

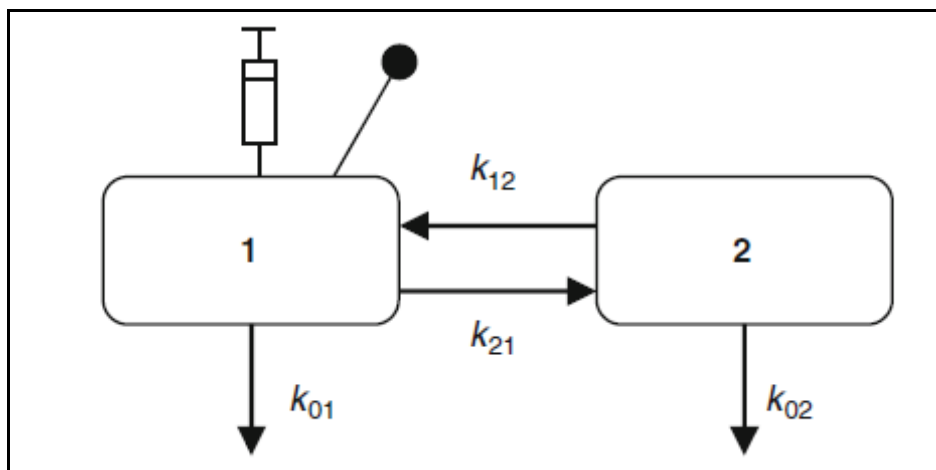
$$q_i(t) = \sum_{m=1}^n a_{mi} e^{-b_m t} \quad (1.36)$$

Где је n број одељака у моделу.

¹ *Клиренс представља меру елиминације неке супстанце из компартмана i у компартман j или спољашњу средину у јединици времена. У медицини, клиренс је мера реналне екскреционе способности, капацитета организма да се ослободи неке супстанце у јединици времена.

На основу наведеног, добија се да је аналитичко решење модела са n одељака сума експонената (у зависности од почетних услова, некада сума коефицијената a_{mi} може бити једнака 0).

Међутим, није једноставно одредити коефицијенте трансфера k_{ij} из односа коефицијената a_{mi} и b_m . Ради једноставности размотриће се модел са два одељка:



Слика 6. Шематски приказ двокомпатманског биокинетичког модела

Шприц представља спољашњи улаз у одељак 1 (Нпр. апликовану радиоактивност A_0 у тренутку t_0), а тачка указује на тачку узорковања (мерења се врше у одељку 1).

Решење једначине за два одељка је збир два експонента:

$$A(r_{S_1}, t) = q_1(t) = a_{11} \cdot e^{-b_1 t} + a_{21} \cdot e^{-b_2 t} \quad (1.37)$$

Где су коефицијенти израчунати из матрице (1.35):

$$a_{11} = A_0 \frac{k_{12} + k_{02} - k_{21} - k_{01} + \sqrt{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01})^2 - 4 \cdot (k_{21}k_{02} + k_{01}k_{12} + k_{01}k_{02})}}{2 \cdot \sqrt{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01})^2 - 4 \cdot (k_{21}k_{02} + k_{01}k_{12} + k_{01}k_{02})}}$$

$$a_{21} = A_0 \frac{k_{21} + k_{01} - k_{12} - k_{02} + \sqrt{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01})^2 - 4 \cdot (k_{21}k_{02} + k_{01}k_{12} + k_{01}k_{02})}}{2 \cdot \sqrt{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01})^2 - 4 \cdot (k_{21}k_{02} + k_{01}k_{12} + k_{01}k_{02})}}$$

$$b_1 = \frac{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01}) - \sqrt{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01})^2 - 4 \cdot (k_{21}k_{02} + k_{01}k_{12} + k_{01}k_{02})}}{2}$$

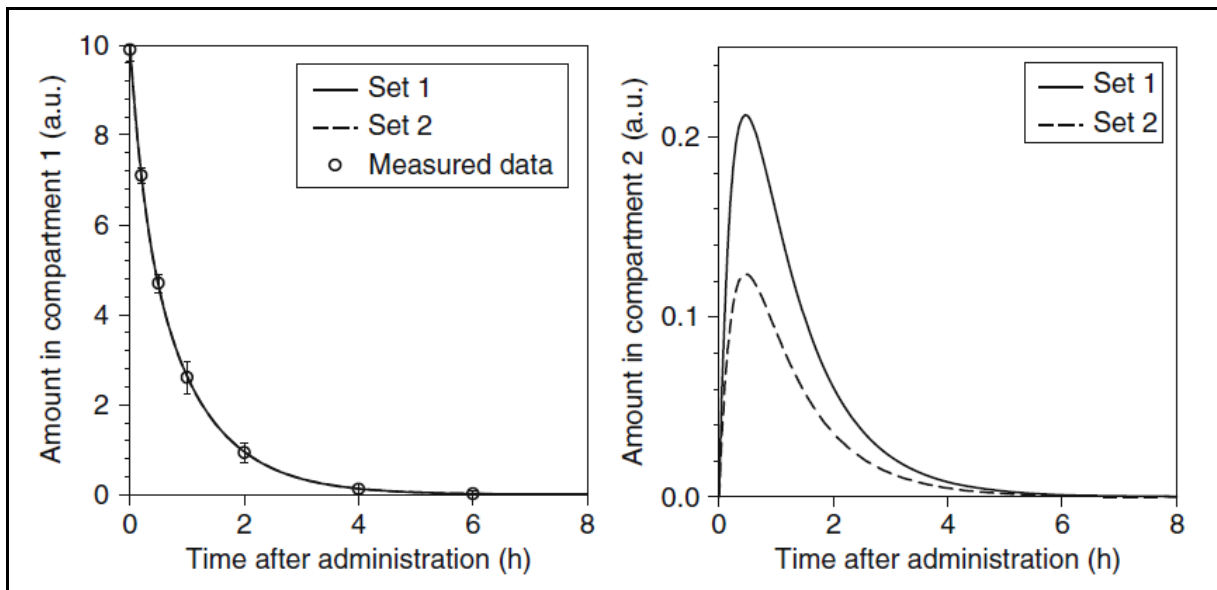
$$b_2 = \frac{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01}) + \sqrt{(k_{12} + k_{02} + k_{21} + k_{01})^2 - 4 \cdot (k_{21}k_{02} + k_{01}k_{12} + k_{01}k_{02})}}{2}$$

(1.38)

Очигледно је, да како се повећава број одељака, повећава се и сложеност решавања једначина. Постоје многи комерцијални софтверски пакети који омогућавају решавање модела одељака (као што су MIRDose, OLINDA/EXM и слично), међутим не треба се заваравати да ови пакети имају универзалну применљивост, већ је потребно направити проверу теоријских модела и одредити његову валидност посебним софтверским решењима кастомизираним за ту намену.

1.4.4 *A priori* идентификација модела

Да би се објаснио проблем *A priori* идентификације, неопходно је поново размотрити пример приказан на слика 6 (модел са два одељка). Овај модел има четири непозната параметра κ_{12} , κ_{02} , κ_{01} , κ_{21} у четири једначине које се односе на κ_{ij} са коефицијентима a_{11} , b_1 , a_{21} , b_2 , који се поклапају (рачунају се помоћу претходних коефицијената) са претходним коефицијентима. Међутим, два коефицијента a_{11} и a_{21} су повезани једначином $a_{11} + a_{21} = A_0$ (иницијална активност која је убризгана у одељак 1), тако да уместо четири има три независне једначине и систем једначина 1.52 се не може решити. Другим речима, постоје бесконачне комбинације вредности κ_{ij} које одговарају одређеном скупу повезаних коефицијената и модел је неодређен. Слика 7 јасно показује импликације модела који није одређен.



Слика 7. Леви график: Фитована временски зависна крива двокомпартманског модела са слике 6, експериментални подаци измерени у компартману 1. Десни график: Одговарајућа предикција у компартману 2 за два сета параметара. На ординатама је дата активност у компартманима, а на апсцисама време након апликације радионуклида. (Giussani and Uusijarvi 2011)

Модел од два одељка слика 6 одговара експерименталним подацима који су мерени у одељку 1. Као што је већ разматрано, постоји бесконачни број комбинација параметара које одговарају моделу и које се добро уклапају у криву (или који се добијају фитовањем криве). Леви график на слици 7 показује криве за два од

бесконачног скупа параметара; као што је очекивано, криве у одељку 1 су идентичне. Међутим, очекивања у одељку 2 су значајно различита за два скупа параметара (десни график слика 7) и заправо свака друга комбинација би дала различита предвиђања у одељку 2. У принципу, предност модела лежи у могућности да се користи за предвиђање развоја система, без потребе за извођењем додатних истраживања (нпр, тешко је извести експериментална мерења или их је немогуће извести у неким одељцима у одређено време). Неодређени модел је бескористан са ове тачке гледишта.

Питање неодређености је чисто математички проблем: без обзира колико су добра и колико су честа мерења, без обзира колико добро се подаци поклапају (леви график слика 7), увек ће бити немогуће математички добити јединствена решења за параметре модела. На приказаном примеру, увек ће бити 3 независне једначине за 4 непознате променљиве и спровођење више мерења у одељку 1 или повећавање њихове тачности и прецизности неће помоћи. Да бисмо омогућили добијање вредности параметара потребан је већи број независних једначина. Ово може бити урађено, нпр. узимајући у обзир другу тачку мерења у одељку 2. Активност у овом одељку дата је једначином 1.39:

$$A(r_{s_2}, t) = q_2(t) = a_{12} \cdot e^{b_1 t} + a_{22} \cdot e^{b_2 t} \quad (1.39)$$

На основу наведеног, битно је уочити две једначине које су повезане коефицијентима a_{12} и a_{22} са k_{ij} . Од ових једначина, само је једна непозната, јер имамо да је $a_{12} + a_{22} = 0$ (почетна активност у одељку 2=0); Међутим, једна додатна независна једначина је управо оно што нам је неопходно да би смо решили систем једначина и да би смо добили јединствена решења за k_{ij} .

Овај једноставан пример показује да могућност одређивања јединственог решења за непознате параметре не зависи само од структуре модела, већ од комбинације структуре модела и пропозиција експеримента (избор улазних и излазних параметара у одељцима).

A priori (теоретска) одређеност требало би бити проверена пре експерименталних студија (сакупљања података). Ако се докаже да је структура неодређена, експериментална поставка мора бити ревидирана. На претходном примеру, додајући ново место мерења у другом одељку омогућава јединствену одређеност свих параметара. Друга могућност је измена структуре модела, тј. поједностављење модела. На пример, ако се елиминише једна путања трансфера у структури модела слика 6, смањује се број непознатих параметара на 3, тј. број независних једначина. Ово поједностављење модела се препоручује једино када је физиолошки реално и не повлачи губитак информација које могу бити добијене овим моделом. Трећа опција се састоји у проналажењу информација (нпр. у научној литератури) које ће се користити за одређивање једног или више параметара.

1.4.5 *A posteriori* идентификација модела

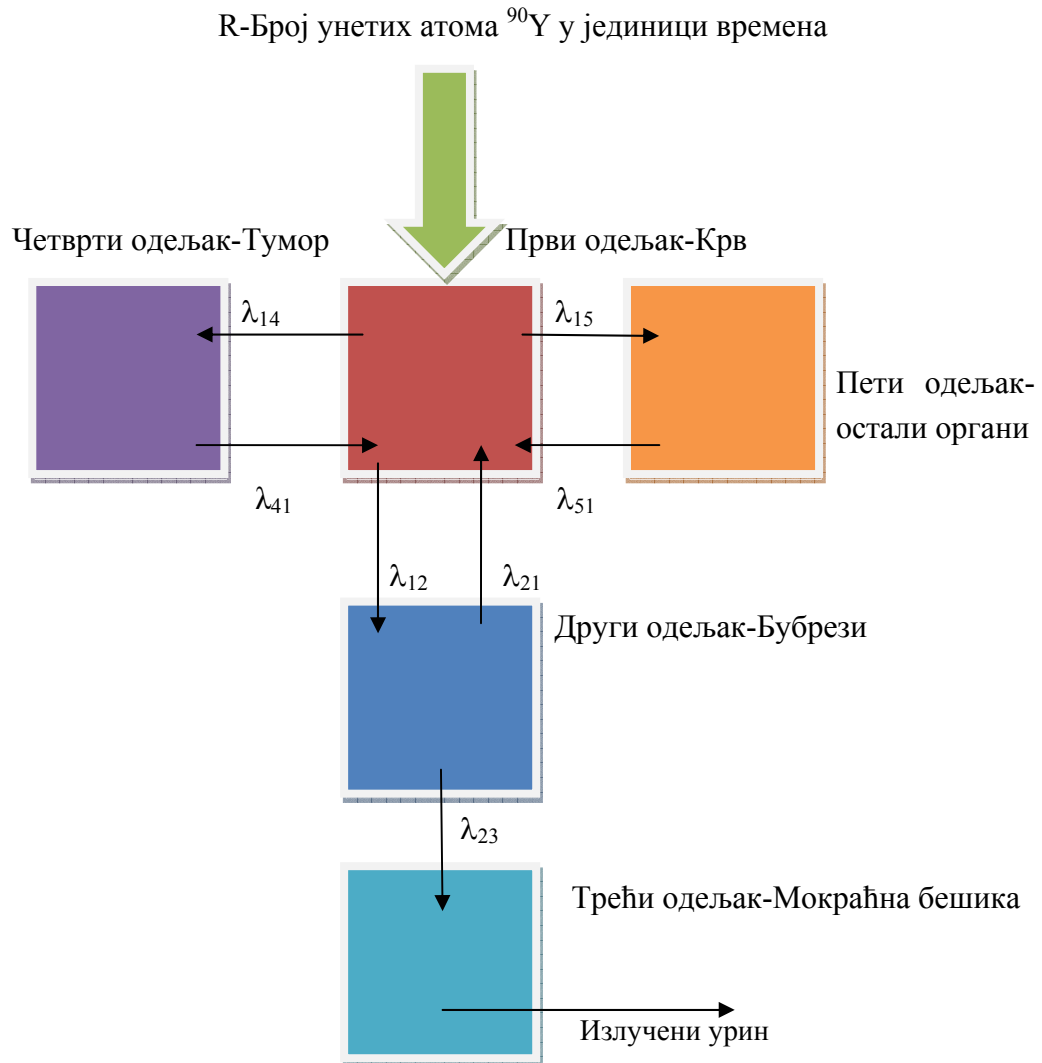
Провера *A priori* валидности модела је само први корак у решавању модела; Једном када је јединственост решења за параметре модела потврђена са теоретске (математичке) тачке гледишта, вредности параметара морају бити одређене. Ово је обично одрађено пре фитовања кривих са експерименталним подацима, повећавајући вероватноћу или методом најмањих квадрата. За разлику од проблема *A priori* одређености постављене технике су описане детаљно у многим текстовима и доступне су на интернету. Овде се треба сконцентрисати једино на неколико аспеката повезаних са квалитетом добијених резултата.

Могу се појавити два главна проблема: модел није у могућности да предвиди податке, односно одређивање параметара фитовања је лоше. Ово се обично догађа ако се подаци добијени моделом и експериментално пореде визуелном методом преклапања временски зависних крива. Графичко поређење може бити субјективно. Добијање најбољег сета коефицијената трансфера требало би да се заснива на статистичким методама, што подразумева велики број итерација. Такође, треба узети у обзир и физиолошки очекивани облик криве и одбацити сва решења која се не поклапају са физиолошки логичним решењем. Прецизност процене параметара треба да зависи искључиво од мерне несигурности експериментално добијених података. Што је мерна несигурност мања, то је прецизност одређивања трансфер коефицијената боља. Такође време узорковања (нпр. крви или урина) је веома битно и ако је неопходно треба извршити оптимизацију у распореду узорковања како би добијени подаци били што поузданији.

A priori идентификацијом модела не може се предвидети лош распоред мерења или непрецизност експериментално добијених података, већ само одредити да ли је могуће математички решити модел. С друге стране, прилагођавање експериментално добијених података није довољно да обезбеди тачне вредности коефицијената трансфера у моделу, ако модел није једнозначно одређен. Идеална комбинација је да параметри модела буду једнозначно одређени и *A Posteriori* идентификација – решење модела блиско подсећа на експериментално добијене податке и параметри се могу проценити са прихватљивом статистичком прецизношћу (Giussani and Usijärvi 2011).

2. ТЕОРИЈСКО-ЕКСПЕРЕМЕНТАЛНИ ДЕО

2.1 БИОКИНЕТИЧКИ МОДЕЛ ^{90}Y -DOTATOC РАЗВИЈЕН У ОВОМ РАДУ



Слика 8. Шематски приказ петокомпартаманског биокинетичког модела ^{90}Y -DOTATOC

Прецизан математички опис догађаја у људском организму током и после апликације радиоактивне супстанце, је могуће обавити преко два скупа диференцијалних једначина. Први скуп једначина описује шта се догађа током апликације радиофармацеутика, а други скуп једначина описује догађаје након завршене апликације, а константа U у првом скупу једначина представља укупан број унетих атома, односно:

$$U = \frac{A_{00}}{\lambda_s} \quad (2.1)$$

при чему је A_{00} укупна апликована активност ^{90}Y којим је обележен DOTATOC. Разматран је људски организам као систем од пет одељака (compartment-a) као што је

приказано на слици 8. Први представља крв, други бубреге, трећи мокраћну бешику, четврти тумор и пети одељак су сви остали органи збирно (обзиром да остали органи имају занемарљив афинитет везивања овог радиофармацеутика, може се претпоставити да је дистрибуција радиофармацеутика у свим осталим органима хомогена, односно да нема накупљања радиоактивности).

Количник U и времена апликације T представља број унетих атома по јединици времена:

$$R = U / T \quad (\text{atom/h}) \quad (2.2)$$

2.1.1 Модел промене активности по одељцима у току апликације радиофармацеутика

Промена броја атома у првом компартману, тј. у крви је дата диференцијалном једначином:

$$\frac{dN_1}{dt} = R - \lambda N_1 - \lambda_{12}N_1 - \lambda_{14}N_1 - \lambda_{15}N_1 + \lambda_{21}N_2 + \lambda_{41}N_4 + \lambda_{51}N_5 \quad (2.3)$$

Ознаке: 1, 2, 3, 4 и 5 означавају следеће компартмане: крв, бубреге, мокраћну бешику, тумор и све остале органе збирно, респективно.

Промена броја атома у преостала четири компартмана дата је следећим скупом диференцијалних једначина:

$$\frac{dN_2}{dt} = -\lambda N_2 + \lambda_{12}N_1 - \lambda_{21}N_2 - \lambda_{23}N_2 \quad (2.4)$$

$$\frac{dN_3}{dt} = -\lambda N_3 + \lambda_{23}N_2 \quad (2.5)$$

$$\frac{dN_4}{dt} = -\lambda N_4 + \lambda_{14}N_1 - \lambda_{41}N_4 \quad (2.6)$$

$$\frac{dN_5}{dt} = -\lambda N_5 + \lambda_{15}N_1 - \lambda_{51}N_5 \quad (2.7)$$

Где су λ_{12} коефицијент трансфера, односно део пренете активности у јединици времена радиофармацеутика из крви у бубреге, а λ_{21} коефицијент трансфера радиофармацеутика из бубрега натраг у крв, λ_{23} коефицијент трансфера радиофармацеутика из бубрега у мокраћну бешику, λ_{14} и λ_{41} су коефицијент трансфера радиофармацеутика из крви у тумор и из тумора у крв, респективно и λ_{15} и λ_{51} су коефицијент трансфера радиофармацеутика из крви у све остале органе и из свих осталих органа у крв, респективно.

N_1, N_2, N_3, N_4 и N_5 означавају број атома у крви, бубрезима, мокраћној бешици, тумору и свим осталим органима збирно, респективно.

Након прегруписавања чланова, једначина (2.3) је:

$$\frac{dN_1}{dt} + \lambda N_1 + \lambda_{12}N_1 + \lambda_{14}N_1 + \lambda_{15}N_1 = R + \lambda_{21}N_2 + \lambda_{41}N_4 + \lambda_{51}N_5 \quad (2.8)$$

$$\frac{dN_1}{dt} + (\lambda + \lambda_{12} + \lambda_{14} + \lambda_{15})N_1 = R + \lambda_{21}N_2 + \lambda_{41}N_4 + \lambda_{51}N_5 \quad (2.9)$$

Може се увести смена:

$$L = \lambda + \lambda_{12} + \lambda_{14} + \lambda_{15} \quad (2.10)$$

Претходна једначина се може записати:

$$\frac{dN_1}{dt} + LN_1 = R + \lambda_{21}N_2 + \lambda_{41}N_4 + \lambda_{51}N_5 \quad (2.11)$$

Ово је линеарна диференцијална једначина првог реда, типа:

$$y' + P(x) = Q(x) \quad (2.12)$$

Тражено решење је у облику:

$$y = e^{-\int p dx} \left[C + \int Q(x) e^{\int p dx} dx \right] \quad (2.13)$$

Односно за N_1

$$N_1 = e^{-\int L dt} \left[C + \int (R + \lambda_{21}N_2 + \lambda_{41}N_4 + \lambda_{51}N_5) e^{\int L dt} dt \right] \quad (2.14)$$

$$\frac{dN_1}{dt} + N_1 L = R + \lambda_{21}N_2 + \lambda_{41}N_4 + \lambda_{51}N_5 \quad (2.15)$$

У преосталим једначинама кофигурише N_1 и оне се након прегруписавања могу записати у облику:

$$\frac{dN_2}{dt} + (\lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23})N_2 = \lambda_{12}N_1 \quad (2.16)$$

$$\frac{dN_4}{dt} + (\lambda + \lambda_{41})N_4 = \lambda_{14}N_1 \quad (2.17)$$

$$\frac{dN_5}{dt} + (\lambda + \lambda_{51})N_5 = \lambda_{15}N_1 \quad (2.18)$$

Ради једноставности уводе се смене: $\lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23} = X_1$; $\lambda + \lambda_{41} = X_2$, $\lambda + \lambda_{51} = X_3$.

$$\frac{dN_2}{dt} + X_1N_2 = \lambda_{12}N_1 \quad (2.19)$$

$$\frac{dN_4}{dt} + X_2N_4 = \lambda_{14}N_1 \quad (2.20)$$

$$\frac{dN_5}{dt} + X_3N_5 = \lambda_{15}N_1 \quad (2.21)$$

Ове једначине су, такође, линеарне диференцијалне првог реда као и (2.11).

Тражено решење је у облику:

$$y = e^{-\int p dx} \left[C + \int Q(x) e^{\int p dx} dx \right] \quad (2.13)$$

Решења претходне три једначине су дата формулама:

$$N_2 = e^{-X_1 t} \left(C_1 + \lambda_{12} \int N_1 e^{X_1 t} dt \right) \quad (2.22)$$

$$N_4 = e^{-X_2 t} \left(C_2 + \lambda_{14} \int N_1 e^{X_2 t} dt \right) \quad (2.23)$$

$$N_5 = e^{-X_3 t} \left(C_3 + \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt \right) \quad (2.24)$$

Када се ова решења смене у једначину (2.11), односно (2.3), добија се:

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} + N_1 L = R + \lambda_{21} e^{-X_1 t} \left[C_1 + \lambda_{12} \int N_1 e^{X_1 t} dt \right] + \\ + \lambda_{41} e^{-X_2 t} \left[C_2 + \lambda_{14} \int N_1 e^{X_2 t} dt \right] + \lambda_{51} e^{-X_3 t} \left[C_3 + \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt \right] \end{aligned} \quad (2.25)$$

Ову једначину треба помножити са $e^{X_1 t}$:

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} e^{X_1 t} + N_1 L e^{X_1 t} = R e^{X_1 t} + \lambda_{21} \left[C_1 + \lambda_{12} \int N_1 e^{X_1 t} dt \right] + \\ + \lambda_{41} e^{(X_1 - X_2)t} \left[C_2 + \lambda_{14} \int N_1 e^{X_2 t} dt \right] + \lambda_{51} e^{(X_1 - X_3)t} \left[C_3 + \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt \right] \end{aligned} \quad (2.26)$$

Након диференцирања по времену добија се:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^2 N_1}{dt^2} e^{X_1 t} + X_1 \frac{dN_1}{dt} e^{X_1 t} + \frac{dN_1}{dt} L e^{X_1 t} + N_1 L X_1 e^{X_1 t} = R X_1 e^{X_1 t} + \lambda_{21} \lambda_{12} N_1 e^{X_1 t} \\
& + \lambda_{41} (X_1 - X_2) C_2 e^{(X_1 - X_2)t} + \left[\lambda_{41} (X_1 - X_2) e^{(X_1 - X_2)t} \lambda_{14} \int N_1 e^{X_2 t} dt + \lambda_{41} e^{(X_1 - X_2)t} \lambda_{14} N_1 e^{X_2 t} \right] + \\
& \lambda_{51} (X_1 - X_3) C_3 e^{(X_1 - X_3)t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_1 - X_3)t} \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt + \lambda_{51} e^{(X_1 - X_3)t} \lambda_{15} N_1 e^{X_3 t}
\end{aligned} \tag{2.27}$$

Може се скратити $e^{X_1 t}$:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^2 N_1}{dt^2} + X_1 \frac{dN_1}{dt} + \frac{dN_1}{dt} L + N_1 L X_1 = R X_1 + \lambda_{21} \lambda_{12} N_1 + \lambda_{41} (X_1 - X_2) C_2 e^{(-X_2)t} + \\
& \left[\lambda_{41} (X_1 - X_2) e^{(-X_2)t} \lambda_{14} \int N_1 e^{X_2 t} dt + \lambda_{41} \lambda_{14} N_1 \right] + \\
& \lambda_{51} (X_1 - X_3) C_3 e^{(-X_3)t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(-X_3)t} \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt + \lambda_{51} \lambda_{15} N_1
\end{aligned} \tag{2.28}$$

Након прегруписавања, добија се:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^2 N_1}{dt^2} + (X_1 + L) \frac{dN_1}{dt} + N_1 (L X_1 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) = R X_1 + \lambda_{41} (X_1 - X_2) C_2 e^{(-X_2)t} + \\
& \left[\lambda_{41} (X_1 - X_2) e^{(-X_2)t} \lambda_{14} \int N_1 e^{X_2 t} dt \right] + \\
& \lambda_{51} (X_1 - X_3) C_3 e^{(-X_3)t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(-X_3)t} \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt
\end{aligned} \tag{2.29}$$

Сада једначину треба помножити са $e^{X_2 t}$:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^2 N_1}{dt^2} e^{X_2 t} + (X_1 + L) \frac{dN_1}{dt} e^{X_2 t} + N_1 e^{X_2 t} (L X_1 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) = \\
& = R X_1 e^{X_2 t} + \lambda_{41} (X_1 - X_2) C_2 + \left[\lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} \int N_1 e^{X_2 t} dt \right] + \\
& + \lambda_{51} (X_1 - X_3) C_3 e^{(X_2 - X_3)t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt
\end{aligned} \tag{2.30}$$

Опет се диференцира по времену, да би се изгубио још један интеграл:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^3 N_1}{dt^3} e^{X_2 t} + \frac{d^2 N_1}{dt^2} e^{X_2 t} (X_2 + X_1 + L) + \frac{dN_1}{dt} e^{X_2 t} (L X_1 + X_1 X_2 + L X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) + \\
& + N_1 X_2 e^{X_2 t} (L X_1 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) = R X_1 X_2 e^{X_2 t} + \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} N_1 e^{X_2 t} + \\
& + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) C_3 e^{(X_2 - X_3)t} + \\
& + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt + \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} \lambda_{15} N_1 e^{X_3 t}
\end{aligned} \tag{2.31}$$

Како се у сваком члану јавља $e^{X_2 t}$, може се скратити:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^3 N_1}{dt^3} + \frac{d^2 N_1}{dt^2} (X_2 + X_1 + L) + \frac{dN_1}{dt} (L X_1 + X_1 X_2 + L X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) + \\
& + N_1 X_2 (L X_1 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) = R X_1 X_2 + \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} N_1 + \\
& \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) C_3 e^{-X_3 t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) e^{-X_3 t} \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt + \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15} N_1
\end{aligned} \tag{2.32}$$

Након прегруписавања чланова добија се:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^3 N_1}{dt^3} + \frac{d^2 N_1}{dt^2} (X_2 + X_1 + L) + \frac{dN_1}{dt} (LX_1 + X_1 X_2 + LX_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) + \\
& + N_1 (LX_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15}) \\
& = RX_1 X_2 + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) C_3 e^{-X_3 t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) e^{-X_3 t} \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt
\end{aligned} \tag{2.33}$$

Сада се једначина множи $e^{X_3 t}$:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^3 N_1}{dt^3} e^{X_3 t} + \frac{d^2 N_1}{dt^2} e^{X_3 t} (X_2 + X_1 + L) + \frac{dN_1}{dt} e^{X_3 t} (LX_1 + X_1 X_2 + LX_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) + \\
& + N_1 e^{X_3 t} (LX_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15}) \\
& = RX_1 X_2 e^{X_3 t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) C_3 + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \lambda_{15} \int N_1 e^{X_3 t} dt
\end{aligned} \tag{2.34}$$

Још једном се диференцира по времену, да би се изгубио и последњи интеграл:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^4 N_1}{dt^4} e^{X_3 t} + \frac{d^3 N_1}{dt^3} X_3 e^{X_3 t} + \frac{d^3 N_1}{dt^3} e^{X_3 t} (X_2 + X_1 + L) + \frac{d^2 N_1}{dt^2} X_3 e^{X_3 t} (X_2 + X_1 + L) + \\
& \frac{d^2 N_1}{dt^2} e^{X_3 t} (LX_1 + X_1 X_2 + LX_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) + \\
& + \frac{dN_1}{dt} X_3 e^{X_3 t} (LX_1 + X_1 X_2 + LX_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) \\
& + \frac{dN_1}{dt} e^{X_3 t} (LX_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15}) + \\
& + N_1 X_3 e^{X_3 t} (LX_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15}) \\
& = RX_1 X_2 X_3 e^{X_3 t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \lambda_{15} N_1 e^{X_3 t}
\end{aligned} \tag{2.35}$$

Након груписања чланова, једначина добија облик:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^4 N_1}{dt^4} e^{X_3 t} + \frac{d^3 N_1}{dt^3} e^{X_3 t} (X_2 + X_1 + L + X_3) + \\
& + \frac{d^2 N_1}{dt^2} e^{X_3 t} (X_2 X_3 + X_1 X_3 + LX_3 + LX_1 + X_1 X_2 + LX_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) + \\
& + \frac{dN_1}{dt} e^{X_3 t} (LX_1 X_3 + X_1 X_2 X_3 + LX_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_3 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_3 - \\
& - \lambda_{51} \lambda_{15} X_3 + LX_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \\
& - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15}) \\
& + N_1 e^{X_3 t} (LX_1 X_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 X_3 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 X_3 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 X_3 - \\
& - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} X_3 - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15} X_3 - \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \lambda_{15}) \\
& = RX_1 X_2 X_3 e^{X_3 t}
\end{aligned} \tag{2.36}$$

Очигледно је да се може пократити $e^{X_3 t}$:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^4 N_1}{dt^4} + \frac{d^3 N_1}{dt^3} (X_2 + X_1 + L + X_3) + \\
& + \frac{d^2 N_1}{dt^2} (X_2 X_3 + X_1 X_3 + L X_3 + L X_1 + X_1 X_2 + L X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15}) + \\
& + \frac{d N_1}{dt} (L X_1 X_3 + X_1 X_2 X_3 + L X_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_3 - \\
& - \lambda_{41} \lambda_{14} X_3 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_3 + L X_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \\
& - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15}) \\
& + N_1 (L X_1 X_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 X_3 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 X_3 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 X_3 - \\
& - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} X_3 - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15} X_3 - \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \lambda_{15}) \\
& = R X_1 X_2 X_3
\end{aligned} \tag{2.37}$$

Овако добијен израз је прегломазан и треба увести смене:

$$Y_3 = X_2 + X_1 + L + X_3 \tag{2.38}$$

$$Y_2 = X_2 X_3 + X_1 X_3 + L X_3 + L X_1 + X_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15} \tag{2.39}$$

$$\begin{aligned}
Y_1 = & L X_1 X_3 + X_1 X_2 X_3 + L X_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_3 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_3 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_3 + L X_1 X_2 - \\
& - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15}
\end{aligned} \tag{2.40}$$

$$\begin{aligned}
Y = & L X_1 X_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 X_3 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 X_3 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 X_3 - \\
& - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} X_3 - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15} X_3 - \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \lambda_{15}
\end{aligned} \tag{2.41}$$

При чему је :

$$\lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23} = X_1, \quad \lambda + \lambda_{41} = X_2, \quad \lambda + \lambda_{51} = X_3 \tag{2.42}$$

Након увођења смена једначина добија облик:

$$\frac{d^4 N_1}{dt^4} + \frac{d^3 N_1}{dt^3} Y_3 + \frac{d^2 N_1}{dt^2} Y_2 + \frac{d N_1}{dt} Y_1 + N_1 Y = R X_1 X_2 X_3 \tag{2.43}$$

Ово је нехомогена диференцијална једначина четвртог реда, и неопходно је прво решити њен хомогени део:

$$\frac{d^4 N_1}{dt^4} + \frac{d^3 N_1}{dt^3} Y_3 + \frac{d^2 N_1}{dt^2} Y_2 + \frac{d N_1}{dt} Y_1 + N_1 Y = 0 \tag{2.44}$$

Једначина овог типа решава се увођењем следеће смене:

$$N_1 = e^{\alpha t} \tag{2.45}$$

$$\frac{d N_1}{dt} = \alpha e^{\alpha t} \tag{2.46}$$

$$\frac{d^2 N_1}{dt^2} = \alpha^2 e^{\alpha t} \quad (2.47)$$

$$\frac{d^3 N_1}{dt^3} = \alpha^3 e^{\alpha t} \quad (2.48)$$

$$\frac{d^4 N_1}{dt^4} = \alpha^4 e^{\alpha t} \quad (2.49)$$

Добија се карактеристична једначина која се може помножити са $e^{-\alpha t}$

$$\alpha^4 e^{\alpha t} + \alpha^3 e^{\alpha t} Y_3 + \alpha^2 e^{\alpha t} Y_2 + \alpha e^{\alpha t} Y_1 + e^{\alpha t} Y = 0 \quad (2.50)$$

Након елиминације $e^{\alpha t}$ треба решити једначину четвртог степена:

$$\alpha^4 + \alpha^3 Y_3 + \alpha^2 Y_2 + \alpha Y_1 + Y = 0 \quad (2.51)$$

По литератури (Shmakov 2011), једначина овог типа решава се по Фераријевом методу. Може имати 4, 3, 2, 1 или ни једно реално решење: $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ и α_4 . Како цео систем описује реалне физиолошке процесе у обзир се узимају само реална решења, а одбацују коњуговано комплексна.

Решење хомогеног дела дато је у облику:

$$N_{1h} = v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} = \sum_{i=1}^4 v_i e^{\alpha_i t} \quad (2.52)$$

Коначно решење је збир хомогеног и нехомогеног решења и дато је у облику:

$$N_1 = v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} = \sum_{i=1}^4 v_i e^{\alpha_i t} + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} \quad (2.53)$$

При чому су:

$$\begin{aligned}
 \alpha_1 = & \frac{-Y_3}{4} - \frac{1}{2} \sqrt{\frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3}} + \\
 & \sqrt[3]{\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y +}{3} + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3 + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}^{\frac{1}{3}} + \\
 & \left(\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y +}{54} + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}^{\frac{1}{3}} \right) - \\
 & \left(\frac{Y_3^2}{2} - \frac{4Y_2}{3} - \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} - \sqrt[3]{\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y +}{3} + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}^{\frac{1}{3}} \right) - \\
 & \frac{1}{2} \left(\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y +}{54} + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}^{\frac{1}{3}} \right) - \\
 & \frac{-Y_3^3 + 4Y_3Y_2 - 8Y_1}{4} \sqrt{\frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3}} + \\
 & \sqrt[3]{\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y +}{3} + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3 + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}^{\frac{1}{3}} + \\
 & \left(\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y +}{54} + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}^{\frac{1}{3}} \right) +
 \end{aligned}$$

(2.54)

$$\begin{aligned}
\alpha_2 = & \frac{-Y_3}{4} - \frac{1}{2} \sqrt{\frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3}} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3 + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}} \\
& + \frac{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}}{54} + \\
& \frac{Y_3^2}{2} - \frac{4Y_2}{3} - \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}} \\
& + \frac{1}{2} \left[\frac{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}}{54} - \right. \\
& \left. -Y_3^3 + 4Y_3Y_2 - 8Y_1 \right] \\
& \frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3 + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}} + \\
& \frac{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}}{54}
\end{aligned}$$

(2.55)

$$\begin{aligned}
\alpha_3 = & \frac{-Y_3}{4} - \frac{1}{2} \left[\frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \right. \\
& \left. \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \right. \right. \\
& \left. \left. + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3} + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2 \right)} \right]^{\frac{1}{3}} + \\
& + \left[\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \right. \\
& \left. + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)} + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}{54} \right]^{\frac{1}{3}} - \\
& \frac{Y_3^2}{2} - \frac{4Y_2}{3} - \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \right. \\
& \left. + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)} + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2 \right)} \\
& \frac{1}{2} - \left[\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \right. \\
& \left. + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)} + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}{54} \right]^{\frac{1}{3}} + \\
& + \frac{-Y_3^3 + 4Y_3Y_2 - 8Y_1}{4} \\
& \frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \right. \\
& \left. + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3} + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2 \right)} + \\
& + \left[\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \right. \\
& \left. + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)} + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}{54} \right]^{\frac{1}{3}}
\end{aligned}$$

(2.56)

$$\begin{aligned}
\alpha_4 = & \frac{-Y_3}{4} - \frac{1}{2} \sqrt{\frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3}} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3 + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}} \\
& + \sqrt[3]{\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}{54}} + \\
& \frac{Y_3^2}{2} - \frac{4Y_2}{3} - \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}} \\
& + \frac{1}{2} \sqrt[3]{\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}{54}} + \\
& + \frac{-Y_3^3 + 4Y_3Y_2 - 8Y_1}{\sqrt{\frac{Y_3^2}{4} - \frac{2Y_2}{3} + \frac{2^{\frac{1}{3}}(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)}{3}}} \\
& \sqrt[3]{\left(2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y)^3 + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}\right)^{\frac{1}{3}}} + \\
& + \sqrt[3]{\frac{2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + 27Y_3^2Y - 72Y_2Y + \sqrt{-4(Y_2^2 - 3Y_3Y_1 + 12Y) + (2Y_2^3 - 9Y_3Y_2Y_1 + 27Y_1 + Y_3^2Y - 72Y_2Y)^2}}{54}}
\end{aligned}$$

(2.57)

Преузето са сајта:

https://ipfs.io/ipfs/QmXoypizjW3WknFiJnKLwHCnL72vedxjQkDDP1mXWo6uco/wiki/Quartic_function.html#cite_note-14 и адаптирано за овај случај.

Када је добијено решење за N_1 , могу се решити и преостале једначине система:

$$\frac{dN_2}{dt} = -\lambda N_2 + \lambda_{12}N_1 - \lambda_{21}N_2 - \lambda_{23}N_2 \quad (2.4)$$

Након регруписавања добија се:

$$\frac{dN_2}{dt} + (\lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23})N_2 = \lambda_{12}N_1 \quad (2.58)$$

Заменом решења за N_1 претходна једначина добија облик:

$$\frac{dN_2}{dt} + (\lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23})N_2 = \lambda_{12}(v_1e^{\alpha_1 t} + v_2e^{\alpha_2 t} + v_3e^{\alpha_3 t} + v_4e^{\alpha_4 t} + \frac{RX_1X_2X_3}{Y}) \quad (2.59)$$

Може се увести смена: $X_1 = \lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23}$ (2.60)

$$\frac{dN_2}{dt} + X_1N_2 = \lambda_{12}(v_1e^{\alpha_1 t} + v_2e^{\alpha_2 t} + v_3e^{\alpha_3 t} + v_4e^{\alpha_4 t} + \frac{RX_1X_2X_3}{Y}) \quad (2.61)$$

Ово је линеарна диференцијална једначина првог реда која се решава по формули (2.13):

$$N_2 = e^{-X_1 t} \left[V_5 + \lambda_{12} \int (v_1e^{\alpha_1 t} + v_2e^{\alpha_2 t} + v_3e^{\alpha_3 t} + v_4e^{\alpha_4 t} + \frac{RX_1X_2X_3}{Y}) e^{X_1 t} dt \right] \quad (2.62)$$

$$N_2 = \left[V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} e^{-X_1 t} \int (v_1 e^{(\alpha_1 + X_1)t} + v_2 e^{(\alpha_2 + X_1)t} + v_3 e^{(\alpha_3 + X_1)t} + v_4 e^{(\alpha_4 + X_1)t} + \frac{RX_1X_2X_3}{Y} e^{X_1 t}) dt \right] \quad (2.63)$$

Након интеграљења, добија се:

$$N_2 = \left[V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} e^{-X_1 t} \frac{v_1}{(\alpha_1 + X_1)} e^{(\alpha_1 + X_1)t} + \lambda_{12} e^{-X_1 t} \frac{v_2}{(\alpha_2 + X_1)} e^{(\alpha_2 + X_1)t} + \lambda_{12} e^{-X_1 t} \frac{v_3}{(\alpha_3 + X_1)} e^{(\alpha_3 + X_1)t} + \lambda_{12} e^{-X_1 t} \frac{v_4}{(\alpha_4 + X_1)} e^{(\alpha_4 + X_1)t} + \frac{\lambda_{12} e^{-X_1 t} RX_1X_2X_3 e^{X_1 t}}{X_1 Y} \right] \quad (2.64)$$

Очигледно је да се неки експоненти могу пократити:

$$N_2 = \left[\begin{array}{l} V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_1}{(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_2}{(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 t} + \\ + \lambda_{12} \frac{v_3}{(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{v_4}{(\alpha_4 + v)} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \end{array} \right] \quad (2.65)$$

Добија се решење за N_2 , које се краће може записати:

$$N_2 = \left[V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} \sum_{i=1}^4 \frac{v_i}{(\alpha_i + X_1)} e^{\alpha_i t} + \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \right] \quad (2.66)$$

Сада треба решити једначину за N_3 :

$$\frac{dN_3}{dt} = -\lambda N_3 + \lambda_{23} N_2 \quad (2.5)$$

Сменом решења за N_2 , добија се линеарна диференцијална једначина првог реда:

$$\frac{dN_3}{dt} + \lambda N_3 = \lambda_{23} \left[\begin{array}{l} V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_1}{(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_2}{(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 t} + \\ \lambda_{12} \frac{v_3}{(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{v_4}{(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \end{array} \right] \quad (2.67)$$

Решење ове једначине дато је у облику (2.13):

$$N_3 = e^{-\lambda t} \left[V_6 + \lambda_{23} \int \left[\begin{array}{l} V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_1}{(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_2}{(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 t} + \\ \lambda_{12} \frac{v_3}{(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{v_4}{(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \end{array} \right] e^{\lambda t} dt \right] \quad (2.68)$$

Након интеграљења добија се:

$$N_3 = e^{-\lambda t} \left[\begin{array}{l} V_6 + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} e^{(\lambda - X_1)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda)(\alpha_1 + X_1)} v_1 e^{(\alpha_1 + \lambda)t} + \\ + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + X_1)} v_2 e^{(\alpha_2 + \lambda)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda)(\alpha_3 + X_1)} v_3 e^{(\alpha_3 + \lambda)t} + \\ + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + X_1)} v_4 e^{(\alpha_4 + \lambda)t} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3 e^{\lambda t}}{\lambda Y} \end{array} \right] \quad (2.69)$$

Када се помножи са $e^{-\lambda t}$, једначина се може записати:

$$N_3 = \left[\begin{aligned} &V_6 e^{-\lambda t} + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda)(\alpha_1 + X_1)} \frac{v_1}{(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + X_1)} \frac{v_2}{\lambda Y} e^{\alpha_2 t} + \\ &+ \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda)(\alpha_3 + X_1)} \frac{v_3}{(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + X_1)} \frac{v_4}{\lambda Y} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y} \end{aligned} \right] \quad (2.70)$$

Овако добијено решење, краће се може записати:

$$N_3 = \left[V_6 e^{-\lambda t} + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} + \lambda_{23} \lambda_{12} \sum_{i=1}^4 \frac{1}{(\alpha_i + \lambda)(\alpha_i + X_1)} \frac{v_i}{\lambda Y} e^{\alpha_i t} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y} \right] \quad (2.71)$$

Следи решавање једначине за N_4 :

$$\frac{dN_4}{dt} = -\lambda N_4 + \lambda_{14} N_1 - \lambda_{41} N_4 \quad (2.6)$$

$$\frac{dN_4}{dt} + (\lambda + \lambda_{41}) N_4 = \lambda_{14} N_1$$

Раније је уведена смена:

$$\lambda + \lambda_{41} = X_2$$

$$\frac{dN_4}{dt} + X_2 N_4 = \lambda_{14} N_1$$

Замењује се решење за N_1 : $N_1 = v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} + \frac{R X_1 X_2 X_3}{Y}$

$$\frac{dN_4}{dt} + X_2 N_4 = \lambda_{14} \left[v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} + \frac{R X_1 X_2 X_3}{Y} \right] \quad (2.72)$$

Добија се такође линеарна диференцијална једначина првог реда, чије решење је дато у облику (2.12):

$$N_4 = e^{-X_2 t} \left[V_7 + \lambda_{14} \int \left(v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} + \frac{R X_1 X_2 X_3}{Y} \right) e^{X_2 t} dt \right] \quad (2.73)$$

$$N_4 = e^{-X_2 t} \left[V_7 + \lambda_{14} \int \left(v_1 e^{(\alpha_1 + X_2)t} + v_2 e^{(\alpha_2 + X_2)t} + v_3 e^{(\alpha_3 + X_2)t} + v_4 e^{(\alpha_4 + X_2)t} + \frac{R X_1 X_2 X_3}{Y} e^{X_2 t} \right) dt \right] \quad (2.74)$$

$$N_4 = e^{-X_2 t} \left[V_7 + \frac{\lambda_{14} v_1 e^{(\alpha_1 + X_2)t}}{\alpha_1 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_2 e^{(\alpha_2 + X_2)t}}{\alpha_2 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_3 e^{(\alpha_3 + X_2)t}}{\alpha_3 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_4 e^{(\alpha_4 + X_2)t}}{\alpha_4 + X_2} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_2 X_3 e^{X_2 t}}{X_2 Y} \right] \quad (2.76)$$

$$N_4 = V_7 e^{-X_2 t} + \frac{\lambda_{14} v_1 e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_2 e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_3 e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_4 e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_2} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_3}{Y} \quad (2.77)$$

Као и у претходним случајевима добија се решење које се краће може записати:

$$N_4 = V_7 e^{-X_2 t} + \lambda_{14} \sum_{i=1}^4 \frac{v_i e^{\alpha_i t}}{\alpha_i + X_2} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_3}{Y} \quad (2.78)$$

На крају треба решити и пету једначину. Решавање је потпуно аналогно као за N_4 :

$$\frac{dN_5}{dt} = -\lambda N_5 + \lambda_{15} N_1 - \lambda_{51} N_5 \quad (2.7)$$

$$\frac{dN_5}{dt} + (\lambda + \lambda_{51}) N_5 = \lambda_{15} N_1$$

Раније је уведена смена:

$$\lambda + \lambda_{51} = X_3$$

$$\frac{dN_5}{dt} + X_3 N_5 = \lambda_{15} N_1$$

Решење је:

$$N_5 = V_8 e^{-X_3 t} + \frac{\lambda_{15} v_1 e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_2 e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_3 e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_4 e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_3} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2 X_3}{X_3 Y} \quad (2.79)$$

$$N_5 = V_8 e^{-X_3 t} + \frac{\lambda_{15} v_1 e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_2 e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_3 e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_4 e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_3} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y} \quad (2.80)$$

Или у скраћеном облику:

$$N_5 = V_8 e^{-X_3 t} + \lambda_{15} \sum_{i=1}^4 \frac{v_i e^{\alpha_i t}}{\alpha_i + X_3} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y} \quad (2.81)$$

2.1.2 Модел промене активности по одељцима после апликације радиофармацеутика

Други скуп једначина описује дистрибуцију радиоактивности у пет одељака након завршене апликације радионуклида. У суштини, оне су исте као и у претходном случају с тим да нема члана R – број унетих атома у јединици времена. Број атома је означен са M , да би се разликовало од ознака у првој фази.

$$\frac{dM_1}{dt} = -\lambda M_1 - \lambda_{12}M_1 - \lambda_{14}M_1 - \lambda_{15}M_1 + \lambda_{21}M_2 + \lambda_{41}M_4 + \lambda_{51}M_5 \quad (2.82)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = -\lambda M_2 + \lambda_{12}M_1 - \lambda_{21}M_2 - \lambda_{23}M_2 \quad (2.83)$$

$$\frac{dM_3}{dt} = -\lambda M_3 + \lambda_{23}M_2 \quad (2.84)$$

$$\frac{dM_4}{dt} = -\lambda M_4 + \lambda_{14}M_1 - \lambda_{41}M_4 \quad (2.85)$$

$$\frac{dM_5}{dt} = -\lambda M_5 + \lambda_{15}M_1 - \lambda_{51}M_5 \quad (2.86)$$

Следеће четири једначине после груписања чланова изгледају:

$$\frac{dM_1}{dt} + (\lambda + \lambda_{12} + \lambda_{14} + \lambda_{15})M_1 = \lambda_{21}M_2 + \lambda_{41}M_4 + \lambda_{51}M_5 \quad (2.87)$$

$$\frac{dM_2}{dt} + M_2(\lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23}) = \lambda_{12}M_1 \quad (2.88)$$

$$\frac{dM_4}{dt} + M_4(\lambda + \lambda_{41}) = \lambda_{14}M_1 \quad (2.89)$$

$$\frac{dM_5}{dt} + M_5(\lambda + \lambda_{51}) = \lambda_{15}M_1 \quad (2.90)$$

Могу се увести смене:

$$L = \lambda + \lambda_{12} + \lambda_{14} + \lambda_{15}, \quad \lambda + \lambda_{21} + \lambda_{23} = X_1, \quad \lambda + \lambda_{41} = X_2, \quad \lambda + \lambda_{51} = X_3 \quad (2.91)$$

Претходне једначине се могу записати:

$$\frac{dM_1}{dt} + LM_1 = \lambda_{21}M_2 + \lambda_{41}M_4 + \lambda_{51}M_5 \quad (2.92)$$

$$\frac{dM_2}{dt} + X_1 M_2 = \lambda_{12} M_1 \quad (2.93)$$

$$\frac{dM_4}{dt} + X_2 M_4 = \lambda_{14} M_1 \quad (2.94)$$

$$\frac{dM_5}{dt} + X_3 M_5 = \lambda_{15} M_1 \quad (2.95)$$

Све ове једначине су типа:

$$y' + P(x)y = Q(x)$$

а решење је у облику:

$$y = e^{-\int p dx} \left[C + \int Q(x) e^{\int p dx} dx \right]$$

и може се записати:

$$M_1 = e^{-\int L dt} \left[Q_1 + \lambda_{21} \int M_2 e^{\int L dt} dt + \lambda_{41} \int M_4 e^{\int L dt} dt + \lambda_{51} \int M_5 e^{\int L dt} dt \right] \quad (2.96)$$

$$M_1 = e^{-L t} \left[Q_1 + \lambda_{21} \int M_2 e^{L t} dt + \lambda_{41} \int M_4 e^{L t} dt + \lambda_{51} \int M_5 e^{L t} dt \right] \quad (2.97)$$

$$M_2 = e^{-X_1 t} (Q_2 + \lambda_{12} \int M_1 e^{X_1 t} dt) \quad (2.98)$$

$$M_4 = e^{-X_2 t} (Q_4 + \lambda_{14} \int M_1 e^{X_2 t} dt) \quad (2.99)$$

$$M_5 = e^{-X_3 t} (Q_5 + \lambda_{15} \int M_1 e^{X_3 t} dt) \quad (2.100)$$

Сменом једначина 2.98, 2.99 и 2.100 у 2.97 добија се:

$$\begin{aligned} \frac{dM_1}{dt} + L M_1 &= \lambda_{21} e^{-X_1 t} (Q_2 + \lambda_{12} \int M_1 e^{X_1 t} dt) + \lambda_{41} e^{-X_2 t} (Q_4 + \\ &+ \lambda_{14} \int M_1 e^{X_2 t} dt) + \lambda_{51} e^{-X_3 t} (Q_5 + \lambda_{15} \int M_1 e^{X_3 t} dt) \end{aligned} \quad (2.101)$$

Када се претходна једначина помножи са $e^{X_1 t}$, добија се:

$$\begin{aligned} \frac{dM_1}{dt} e^{X_1 t} + L M_1 e^{X_1 t} &= \lambda_{21} (Q_2 + \lambda_{12} \int M_1 e^{X_1 t} dt) + \\ &+ \lambda_{41} e^{(X_1 - X_2)t} (Q_4 + \lambda_{14} \int M_1 e^{X_2 t} dt) + \lambda_{51} e^{(X_1 - X_3)t} (Q_5 + \lambda_{15} \int M_1 e^{X_3 t} dt) \end{aligned} \quad (2.102)$$

Након диференцирања по времену, биће:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_1 t} + \frac{dM_1}{dt} X_1 e^{X_1 t} + \frac{dM_1}{dt} L e^{X_1 t} + X_1 L M_1 e^{X_1 t} &= \lambda_{12} \lambda_{21} M_1 e^{X_1 t} + \lambda_{41} (X_1 - X_2) e^{(X_1 - X_2)t} Q_3 + \\ + \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) e^{(X_1 - X_2)t} \int M_1 e^{X_2 t} dt + \lambda_{41} \lambda_{14} e^{(X_1 - X_2)t} M_1 e^{X_2 t} &+ \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_1 - X_3)t} Q_4 + \\ + \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_1 - X_3)t} \int M_1 e^{X_3 t} dt + \lambda_{15} \lambda_{51} e^{(X_1 - X_3)t} M_1 e^{X_3 t} & \end{aligned} \quad (2.103)$$

Након прегруписавања чланова добија се:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_1 t} + \frac{dM_1}{dt} e^{X_1 t} (X_1 + L) + M_1 e^{X_1 t} (X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21}) - \\ - \lambda_{41} \lambda_{14} e^{(X_1 - X_2)t} M_1 e^{X_2 t} - \lambda_{15} \lambda_{51} e^{(X_1 - X_3)t} M_1 e^{X_3 t} = \\ = \lambda_{41} (X_1 - X_2) e^{(X_1 - X_2)t} Q_3 + \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) e^{(X_1 - X_2)t} \int M_1 e^{X_2 t} dt + \\ + \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_1 - X_3)t} Q_4 + \\ + \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_1 - X_3)t} \int M_1 e^{X_3 t} dt \end{aligned} \quad (2.104)$$

Ову једначину треба помножити са:

$$e^{-(X_1 - X_2)t}, \text{ односно } e^{(X_2 - X_1)t}$$

$$\begin{aligned} \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_2 t} + \frac{dM_1}{dt} e^{X_2 t} (X_1 + L) + M_1 e^{X_2 t} (X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51}) = \\ = \lambda_{41} (X_1 - X_2) Q_3 + \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) \int M_1 e^{X_2 t} dt + \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} Q_4 + \\ + \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} \int M_1 e^{X_3 t} dt \end{aligned} \quad (2.105)$$

Поново се диференцира по времену:

$$\begin{aligned} \frac{d^3 M_1}{dt^3} e^{X_2 t} + \frac{d^2 M_1}{dt^2} X_2 e^{X_2 t} + \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_2 t} (X_1 + L) + \frac{dM_1}{dt} e^{X_2 t} X_2 (X_1 + L) + \\ + \frac{dM_1}{dt} e^{X_2 t} (X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51}) + \\ M_1 e^{X_2 t} X_2 (X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51}) = \\ = \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) M_1 e^{X_2 t} + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} Q_4 + \\ + \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} \int M_1 e^{X_3 t} dt + \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} M_1 e^{X_3 t} \end{aligned} \quad (2.106)$$

Након прегруписавања чланова, добија се:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^3 M_1}{dt^3} e^{X_2 t} + \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_2 t} (X_2 + X_1 + L) + \\
& + \frac{dM_1}{dt} e^{X_2 t} (X_2 X_1 + X_2 L + X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51}) + \\
& + M_1 e^{X_2 t} \left(X_2 X_1 L - X_2 \lambda_{12} \lambda_{21} - X_2 \lambda_{41} \lambda_{14} - X_2 \lambda_{15} \lambda_{51} - \right. \\
& \left. - \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) - \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) \right) = \\
& = \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} Q_4 + \\
& + \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) e^{(X_2 - X_3)t} \int M_1 e^{X_3 t} dt
\end{aligned} \tag{2.107}$$

Једначину треба помножити са:

$$e^{-(X_2 - X_3)t}, \text{ односно } e^{(X_3 - X_2)t}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{d^3 M_1}{dt^3} e^{X_3 t} + \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_3 t} (X_2 + X_1 + L) + \\
& + \frac{dM_1}{dt} e^{X_3 t} (X_2 X_1 + X_2 L + X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51}) + \\
& M_1 e^{X_3 t} \left(X_2 X_1 L - X_2 \lambda_{12} \lambda_{21} - X_2 \lambda_{41} \lambda_{14} - \right. \\
& \left. - X_2 \lambda_{15} \lambda_{51} - \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) - \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) \right) = \\
& = + \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) Q_4 + \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \int M_1 e^{X_3 t} dt
\end{aligned} \tag{2.108}$$

Поново се диференцира по времену:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^4 M_1}{dt^4} e^{X_3 t} + \frac{d^3 M_1}{dt^3} X_3 e^{X_3 t} + \frac{d^3 M_1}{dt^3} e^{X_3 t} (X_2 + X_1 + L) + \\
& + \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_3 t} X_3 (X_2 + X_1 + L) + \\
& + \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_3 t} (X_2 X_1 + X_2 L + X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51}) + \\
& + \frac{dM_1}{dt} e^{X_3 t} X_3 (X_2 X_1 + X_2 L + X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51}) + \\
& + \frac{dM_1}{dt} e^{X_3 t} \left(X_2 X_1 L - X_2 \lambda_{12} \lambda_{21} - X_2 \lambda_{41} \lambda_{14} - X_2 \lambda_{15} \lambda_{51} - \right. \\
& \left. - \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) - \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) \right) + \\
& + M_1 e^{X_3 t} X_3 \left(X_2 X_1 L - X_2 \lambda_{12} \lambda_{21} - X_2 \lambda_{41} \lambda_{14} - X_2 \lambda_{15} \lambda_{51} - \right. \\
& \left. - \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) - \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) \right) = \\
& = \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) M_1 e^{X_3 t}
\end{aligned} \tag{2.109}$$

Након прегруписавања, добија се:

$$\begin{aligned}
& \frac{d^4 M_1}{dt^4} e^{X_3 t} + \frac{d^3 M_1}{dt^3} e^{X_3 t} (X_3 + X_2 + X_1 + L) + \\
& + \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_3 t} \left(X_3 X_2 + X_3 X_1 + X_3 L + X_2 X_1 + X_2 L + \right. \\
& \left. + X_1 L - \lambda_{12} \lambda_{21} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{15} \lambda_{51} \right) + \\
& + \frac{dM_1}{dt} e^{X_3 t} \left(\begin{array}{l} X_3 X_2 X_1 + X_3 X_2 L + X_3 X_1 L - \\ - X_3 \lambda_{12} \lambda_{21} - X_3 \lambda_{41} \lambda_{14} - X_3 \lambda_{15} \lambda_{51} + X_2 X_1 L - \\ - X_2 \lambda_{12} \lambda_{21} - X_2 \lambda_{41} \lambda_{14} - X_2 \lambda_{15} \lambda_{51} - \\ - \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) - \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) \end{array} \right) + \\
& + M_1 e^{X_3 t} \left(\begin{array}{l} X_3 X_2 X_1 L - X_3 X_2 \lambda_{12} \lambda_{21} - X_3 X_2 \lambda_{41} \lambda_{14} - \\ X_3 X_2 \lambda_{15} \lambda_{51} - X_3 \lambda_{41} \lambda_{14} (X_1 - X_2) - \\ - X_3 \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) - \lambda_{15} \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \end{array} \right) = \quad (2.110) \\
& = 0
\end{aligned}$$

Неопходно је увести смене:

$$Y_3 = X_2 + X_1 + L + X_3 \quad (2.111)$$

$$Y_2 = X_2 X_3 + X_1 X_3 + L X_3 + L X_1 + X_1 X_2 + L X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} - \lambda_{41} \lambda_{14} - \lambda_{51} \lambda_{15} \quad (2.112)$$

$$\begin{aligned}
Y_1 = & L X_1 X_3 + X_1 X_2 X_3 + L X_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_3 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_3 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_3 + \\
& + L X_1 X_2 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15} \quad (2.113)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
Y = & L X_1 X_2 X_3 - \lambda_{21} \lambda_{12} X_2 X_3 - \lambda_{41} \lambda_{14} X_2 X_3 - \lambda_{51} \lambda_{15} X_2 X_3 - \lambda_{41} (X_1 - X_2) \lambda_{14} X_3 - \\
& - \lambda_{51} (X_1 - X_3) \lambda_{15} X_3 - \lambda_{51} (X_1 - X_3) (X_2 - X_3) \lambda_{15} \quad (2.114)
\end{aligned}$$

Једначина добија облик:

$$\frac{d^4 M_1}{dt^4} e^{X_3 t} + \frac{d^3 M_1}{dt^3} e^{X_3 t} Y_3 + \frac{d^2 M_1}{dt^2} e^{X_3 t} Y_2 + \frac{dM_1}{dt} e^{X_3 t} Y_1 + M_1 e^{X_3 t} Y = 0 \quad (2.115)$$

Када се једначина подели са $e^{X_3 t}$, добија се:

$$\frac{d^4 M_1}{dt^4} + \frac{d^3 M_1}{dt^3} Y_3 + \frac{d^2 M_1}{dt^2} Y_2 + \frac{dM_1}{dt} Y_1 + M_1 Y = 0 \quad (2.116)$$

Ово је хомогена диференцијална једначина четвртог реда и своди се сменом на линеарну једначину четвртог степена:

$$M_1 = e^{\alpha t} \quad (2.117)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = \alpha e^{\alpha t} \quad (2.118)$$

$$\frac{d^2 M_1}{dt^2} = \alpha^2 e^{\alpha t} \quad (2.119)$$

$$\frac{d^3 M_1}{dt^3} = \alpha^3 e^{\alpha t} \quad (2.120)$$

$$\frac{d^4 M_1}{dt^4} = \alpha^4 e^{\alpha t} \quad (2.121)$$

Једначина постаје:

$$\alpha^4 e^{\alpha t} + \alpha^3 e^{\alpha t} Y_3 + \alpha^2 e^{\alpha t} Y_2 + \alpha e^{\alpha t} Y_1 + e^{\alpha t} Y_3 = 0 \quad (2.122)$$

Када се подели са

$e^{\alpha t}$, добија се:

$$\alpha^4 + \alpha^3 Y_3 + \alpha^2 Y_2 + \alpha Y_1 + Y_3 = 0 \quad (2.123)$$

Ова једначина има низ реалних и коњуговано комплексних решења, а опште решење диференцијалне једначине може се записати:

$$M_1 = v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} = \sum_{i=1}^4 v_i e^{\alpha_i t} \quad (2.124)$$

При чему су параметри α_i дефинисани једначинама од 2.54 до 2.57 и представљају веома комплексну комбинацију коефицијената трансфера λ_i .

Сада је могуће решити остале једначине:

$$M_2 = e^{-X_1 t} (Q_2 + \lambda_{12} \int M_1 e^{X_1 t} dt)$$

$$M_2 = e^{-X_1 t} (Q_2 + \lambda_{12} \int (v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t}) e^{X_1 t} dt) \quad (2.125)$$

$$M_2 = e^{-X_1 t} (Q_2 + \lambda_{12} \int (v_1 e^{(\alpha_1 + X_1)t} + v_2 e^{(\alpha_2 + X_1)t} + v_3 e^{(\alpha_3 + X_1)t} + v_4 e^{(\alpha_4 + X_1)t}) dt) \quad (2.126)$$

$$M_2 = e^{-X_1 t} Q_2 + e^{-X_1 t} \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{(\alpha_1 + X_1)t} + e^{-X_1 t} \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{(\alpha_2 + X_1)t} + e^{-X_1 t} \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{(\alpha_3 + X_1)t} + e^{-X_1 t} \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{(\alpha_4 + X_1)t} \quad (2.127)$$

$$M_2 = e^{-X_1 t} Q_2 + \lambda_{12} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{12} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t}$$

(2.128)

Или краће:

$$M_2 = e^{-X_1 t} Q_2 + \lambda_{12} \sum_{i=1}^4 \frac{V_i}{\alpha_i + X_1} e^{\alpha_i t}$$

(2.129)

Овим је решена друга једначина, сада је неопходно решити трећу једначину:

$$\frac{dM_3}{dt} = -\lambda M_3 + \lambda_{23} M_2$$

$$\frac{dM_3}{dt} + \lambda M_3 = \lambda_{23} \left[e^{-X_1 t} Q_2 + \lambda_{12} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{12} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} \right]$$

(2.130)

$$M_3 = e^{-\lambda t} \left[Q_3 + \lambda_{23} \int \left[e^{-X_1 t} Q_2 + \lambda_{12} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{12} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} \right] e^{\lambda t} dt \right]$$

(2.131)

$$M_3 = e^{-\lambda t} \left[Q_3 + \lambda_{23} \frac{Q_2}{\lambda - X_1} e^{(\lambda - X_1)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_1} e^{(\lambda + \alpha_1)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_1} e^{(\lambda + \alpha_2)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_1} e^{(\lambda + \alpha_3)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_1} e^{(\lambda + \alpha_4)t} \right]$$

(2.132)

$$M_3 = Q_3 e^{-\lambda t} + \lambda_{23} \frac{Q_2}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t}$$

(2.133)

Или краће:

$$\boxed{M_3 = Q_3 e^{-\lambda t} + \lambda_{23} \frac{Q_2}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} + \lambda_{23} \lambda_{12} \sum_{i=1}^4 \frac{1}{\lambda + \alpha_i} \frac{v_i}{\alpha_i + X_1} e^{\alpha_i t}}$$
(2.134)

Четврта једначина се решава на следећи начин:

$$M_4 = e^{-X_2 t} (Q_4 + \lambda_{14} \int M_1 e^{X_2 t} dt)$$

$$M_4 = e^{-X_2 t} (Q_4 + \lambda_{14} \int (v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t}) e^{X_2 t} dt)$$
(2.135)

$$M_4 = e^{-X_2 t} (Q_4 + \lambda_{14} \int (v_1 e^{(\alpha_1 + X_2)t} + v_2 e^{(\alpha_2 + X_2)t} + v_3 e^{(\alpha_3 + X_2)t} + v_4 e^{(\alpha_4 + X_2)t}) dt)$$
(2.136)

$$M_4 = e^{-X_2 t} Q_4 + e^{-X_2 t} \lambda_{14} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_2} e^{(\alpha_1 + X_2)t} + e^{-X_2 t} \lambda_{14} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_2} e^{(\alpha_2 + X_2)t} +$$

$$+ e^{-X_2 t} \lambda_{14} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_2} e^{(\alpha_3 + X_2)t} + e^{-X_2 t} \lambda_{14} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_2} e^{(\alpha_4 + X_2)t}$$
(2.137)

$$\boxed{M_4 = e^{-X_2 t} Q_4 + \lambda_{14} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_2} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{14} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_2} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{14} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_2} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{14} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_2} e^{\alpha_4 t}}$$

(2.138)

Или краће:

$$\boxed{M_4 = e^{-X_2 t} Q_4 + \lambda_{14} \sum_{i=1}^4 \frac{v_i}{\alpha_i + X_2} e^{\alpha_i t}}$$
(2.139)

И треба решити и пету једначину:

$$M_5 = e^{-X_3 t} (Q_5 + \lambda_{15} \int M_1 e^{X_3 t} dt)$$

$$M_5 = e^{-X_3 t} (Q_5 + \lambda_{15} \int (v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t}) e^{X_3 t} dt)$$
(2.140)

$$M_5 = e^{-X_3 t} (Q_5 + \lambda_{15} \int (v_1 e^{(\alpha_1 + X_3)t} + v_2 e^{(\alpha_2 + X_3)t} + v_3 e^{(\alpha_3 + X_3)t} + v_4 e^{(\alpha_4 + X_3)t}) dt)$$
(2.141)

$$M_5 = e^{-X_3 t} Q_5 + e^{-X_3 t} \lambda_{15} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_3} e^{(\alpha_1 + X_3)t} + e^{-X_3 t} \lambda_{15} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_3} e^{(\alpha_2 + X_3)t} +$$

$$+ e^{-X_3 t} \lambda_{15} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_3} e^{(\alpha_3 + X_3)t} + e^{-X_3 t} \lambda_{15} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_3} e^{(\alpha_4 + X_3)t}$$
(2.142)

$$M_5 = e^{-X_3 t} Q_5 + \lambda_{15} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_3} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{15} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_3} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{15} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_3} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{15} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_3} e^{\alpha_4 t} \quad (2.143)$$

Или краће:

$$M_5 = e^{-X_3 t} Q_5 + \lambda_{15} \sum_{i=1}^4 \frac{V_i}{\alpha_i + X_3} e^{\alpha_i t} \quad (2.144)$$

Из почетних услова треба одредити константе V_5, V_6, V_7 и V_8 , као и $v_i, i=1,2,3,4$

У тренутку $t=0$ пре почетка апликације радионуклида нема радиоактивности ни у једном одељку, тј., $N_1=N_2=N_3=N_4=N_5=0$. Могу се написати једначине за $t=0$:

$$N_1(0) = v_1 + v_2 + v_3 + v_4 + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} = 0 : \text{тј.}, \quad N_1(0) = \sum_{i=1}^4 v_i + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} = 0 \quad (2.145)$$

$$N_2(0) = V_5 + \lambda_{12} \frac{v_1}{(\alpha_1 + a)} + \lambda_{12} \frac{v_2}{(\alpha_2 + a)} + \lambda_{12} \frac{v_3}{(\alpha_3 + a)} + \lambda_{12} \frac{v_4}{(\alpha_4 + a)} + \frac{\lambda_{12} RX_1 X_2 X_3}{aY} = 0 \quad (2.146)$$

$$N_3(0) = \left[V_6 + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - a} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda)} \frac{v_1}{(\alpha_1 + a)} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda)} \frac{v_2}{(\alpha_2 + a)} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda)} \frac{v_3}{(\alpha_3 + a)} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda)} \frac{v_4}{(\alpha_4 + a)} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} RX_1 X_2 X_3}{a\lambda Y} \right] \quad (2.147)$$

$$N_4(0) = V_7 + \frac{\lambda_{14} v_1}{\alpha_1 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_2}{\alpha_2 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_3}{\alpha_3 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_4}{\alpha_4 + \lambda + \lambda_{41}} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_2 X_3}{(\lambda + \lambda_{41})Y} = 0 \quad (2.148)$$

$$N_5(0) = V_8 + \frac{\lambda_{15} v_1}{\alpha_1 + \lambda + \lambda_{51}} + \frac{\lambda_{15} v_2}{\alpha_2 + \lambda + \lambda_{51}} + \frac{\lambda_{15} v_3}{\alpha_3 + \lambda + \lambda_{51}} + \frac{\lambda_{15} v_4}{\alpha_4 + \lambda + \lambda_{51}} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2 X_3}{(\lambda + \lambda_{51})Y} = 0 \quad (2.149)$$

С обзиром да се из почетних услова добија пет једначина, а има 8 непознатих константи, систем је неодређен. Систем се може и нормирати тако да се добија још једна једначина. Тако се добија 6 једначина. Решење једначине 4-тог степена доводи до два или до четири реална решења. Познато је да апликација радионуклида траје $T=30$ min код свих пацијената, односно да је након апликације радионуклида збир

радиоактивности по одељцима (compartment-има) једнак апликованој радиоактивности подељеној са константом радиоактивног распада:

$$N_1(T) + N_2(T) + N_3(T) + N_4(T) + N_5(T) = \frac{A00}{\lambda_s} \quad (2.150)$$

λ_s константа радиоактивног распада у секундама, $A00$ укупна унета радиоактивност у Bq . Овде се занемарује број атома који се распадне у току саме апликације, јер је време од 30 минута знатно краће од времена полураспада ^{90}Y које износи 64.1 сати. Такође, у том периоду нема излучивања.

$$\begin{aligned} & v_1 e^{\alpha_1 T} + v_2 e^{\alpha_2 T} + v_3 e^{\alpha_3 T} + v_4 e^{\alpha_4 T} + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} + V_5 e^{-aT} + \\ & \lambda_{12} \frac{v_1}{(\alpha_1 + a)} e^{(\alpha_1)T} + \lambda_{12} \frac{v_2}{(\alpha_2 + a)} e^{(\alpha_2)T} + \lambda_{12} \frac{v_3}{(\alpha_3 + a)} e^{(\alpha_3)T} \\ & + \lambda_{12} \frac{v_4}{(\alpha_4 + a)} e^{(\alpha_4)T} + \frac{\lambda_{12} RX_1 X_2 X_3}{aY} + \\ & V_6 e^{-\lambda t} + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - a} e^{(-a)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda)(\alpha_1 + a)} v_1 e^{(\alpha_1)t} + \\ & + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + a)} v_2 e^{(\alpha_2)t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda)(\alpha_3 + a)} v_3 e^{(\alpha_3)t} + \\ & \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + a)} v_4 e^{(\alpha_4)t} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} RX_1 X_2 X_3}{a\lambda Y} + \\ & V_7 e^{-(\lambda + \lambda_{41})T} + \frac{\lambda_{14} v_1 e^{(\alpha_1)T}}{\alpha_1 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_2 e^{(\alpha_2)T}}{\alpha_2 + \lambda + \lambda_{41}} + \\ & + \frac{\lambda_{14} v_3 e^{(\alpha_3)T}}{\alpha_3 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_4 e^{(\alpha_4)T}}{\alpha_4 + \lambda + \lambda_{41}} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_2 X_3}{(\lambda + \lambda_{41})Y} + \\ & V_8 e^{-(\lambda + \lambda_{51})T} + \frac{\lambda_{15} v_1 e^{(\alpha_1)T}}{\alpha_1 + \lambda + \lambda_{51}} + \frac{\lambda_{15} v_2 e^{(\alpha_2)T}}{\alpha_2 + \lambda + \lambda_{51}} + \frac{\lambda_{15} v_3 e^{(\alpha_3)T}}{\alpha_3 + \lambda + \lambda_{51}} + \\ & + \frac{\lambda_{15} v_4 e^{(\alpha_4)T}}{\alpha_4 + \lambda + \lambda_{51}} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2 X_3}{(\lambda + \lambda_{51})Y} = \frac{A00}{\lambda_s} \end{aligned}$$

(2.151)

У скраћеној форми претходна једначина је:

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^4 v_i e^{\alpha_i T} + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} + V_5 e^{-aT} + \lambda_{12} \sum_{i=1}^4 \frac{v_i}{(\alpha_i + a)} e^{\alpha_i T} + \frac{\lambda_{12} RX_1 X_2 X_3}{aY} + \\
& V_6 e^{-\lambda t} + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - a} e^{(-a)t} + \lambda_{23} \lambda_{12} \sum_{i=1}^4 \frac{1}{(\alpha_i + \lambda)(\alpha_i + a)} \frac{v_i}{(\alpha_i + a)} e^{\alpha_i t} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} RX_1 X_2 X_3}{a\lambda Y} + \\
& V_7 e^{-(\lambda + \lambda_{41})T} + \lambda_{14} \sum_{i=1}^4 \frac{v_i e^{\alpha_i T}}{\alpha_i + \lambda + \lambda_{41}} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_2 X_3}{(\lambda + \lambda_{41})Y} + \\
& V_8 e^{-(\lambda + \lambda_{51})T} + \lambda_{15} \sum_{i=1}^4 \frac{v_i e^{\alpha_i T}}{\alpha_i + \lambda + \lambda_{51}} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2 X_3}{(\lambda + \lambda_{51})Y} = \frac{400}{\lambda_s}
\end{aligned} \tag{2.152}$$

Почетни услови за други део су:

$$M_1(0) = N_1(T) \tag{2.153}$$

$$M_2(0) = N_2(T) \tag{2.154}$$

$$M_3(0) = N_3(T) \tag{2.155}$$

$$M_4(0) = N_4(T) \tag{2.156}$$

$$M_5(0) = N_5(T) \tag{2.157}$$

Односно, активност у неком одељку у тренутку завршетка апликација (први део) једнак је почетној активности у том одељку после прекида апликације (други део) .

Време у другом делу почиње да се мери од тренутка прекида апликације радиофармацеутика. T је трајање апликације терапије, односно трајање првог дела.

Како има шест једначина из првог дела и пет из другог дела, укупно једанаест једначина, а дванаест непознатих константи које треба одредити, мора се узети један податак из мерења и исписати дванаеста једначина:

$$M_1(t_{\text{exp}}) = A_{\text{exp}} / \lambda \tag{2.158}$$

Пошто су вршена мерења радиоактивности у крви, односно у овом случају у првом компартману, може се рећи да је у неком тренутку мерења t_{exp} број атома ^{90}Y у првом компартману једнак измереној активности у крви подељеној са константом радиоактивног распада.

Добија се систем од 12 једначина, одакле треба одредити 12 непознатих константи. Одређивање константи је могуће извршити на два начина. Први начин је решити систем једначина методом смене, што би у овом случају дало прегломазне изразе. Други метод је исписивање детерминанте система, тзв. Вронскијан система. Добија се

детерминанта 12×12 , чији су чланови исписани у наставку. Из првог дела има шест једначина које у почетним условима, односно у $t = 0$ имају облик:

$$N_1(0) = v_1 + v_2 + v_3 + v_4 + \frac{RX_1X_2X_3}{Y} = 0 \quad (2.159)$$

$$N_2(0) = v_1 \frac{\lambda_{12}}{\alpha_1 + X_1} + v_2 \frac{\lambda_{12}}{\alpha_2 + X_1} + v_3 \frac{\lambda_{12}}{\alpha_3 + X_1} + v_4 \frac{\lambda_{12}}{\alpha_4 + X_1} + V_5 + \frac{\lambda_{12}RX_2X_3}{Y} = 0 \quad (2.160)$$

$$N_3(0) = \left[\begin{array}{l} v_1 \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_1 + \lambda} \frac{1}{\alpha_1 + X_1} + v_2 \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_2 + \lambda} \frac{1}{\alpha_2 + X_1} + v_3 \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_3 + \lambda} \frac{1}{\alpha_3 + X_1} + \\ v_4 \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_4 + \lambda} \frac{1}{\alpha_4 + X_1} + V_5 \frac{\lambda_{23}}{\lambda - X_1} + V_6 + \frac{\lambda_{12}\lambda_{23}RX_2X_3}{\lambda Y} \end{array} \right] \quad (2.161)$$

$$N_4(0) = v_1 \frac{\lambda_{14}}{\alpha_1 + X_2} + v_2 \frac{\lambda_{14}}{\alpha_2 + X_2} + v_3 \frac{\lambda_{14}}{\alpha_3 + X_2} + v_4 \frac{\lambda_{14}}{\alpha_4 + X_2} + V_7 + \lambda_{14} \frac{RX_1X_3}{Y} = 0 \quad (2.162)$$

$$N_5(0) = v_1 \frac{\lambda_{15}}{\alpha_1 + X_3} + v_2 \frac{\lambda_{15}}{\alpha_2 + X_3} + v_3 \frac{\lambda_{15}}{\alpha_3 + X_3} + v_4 \frac{\lambda_{15}}{\alpha_4 + X_3} + V_8 + \lambda_{15} \frac{RX_1X_2}{Y} = 0 \quad (2.163)$$

$$\begin{aligned} & v_1 \left(e^{\alpha_1 T} + \frac{\lambda_{12}}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 T} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_1 + \lambda} \frac{1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{14}e^{\alpha_1 T}}{\alpha_1 + X_2} + \frac{\lambda_{15}e^{\alpha_1 T}}{\alpha_1 + X_3} \right) + \\ & + v_2 \left(e^{\alpha_2 T} + \frac{\lambda_{12}}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 T} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_2 + \lambda} \frac{1}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \frac{\lambda_{14}e^{\alpha_2 T}}{\alpha_2 + X_2} + \frac{\lambda_{15}e^{\alpha_2 T}}{\alpha_2 + X_3} \right) + \\ & + v_3 \left(e^{\alpha_3 T} + \frac{\lambda_{12}}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 T} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_3 + \lambda} \frac{1}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{14}e^{\alpha_3 T}}{\alpha_3 + X_2} + \frac{\lambda_{15}e^{\alpha_3 T}}{\alpha_3 + X_3} \right) + \\ & + v_4 \left(e^{\alpha_4 T} + \lambda_{12} \frac{\lambda_{12}}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 T} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_4 + \lambda} \frac{1}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{14}e^{\alpha_4 T}}{\alpha_4 + X_2} + \frac{\lambda_{15}e^{\alpha_4 T}}{\alpha_4 + X_3} \right) + \\ & + V_5 \left(e^{-X_1 T} + \frac{\lambda_{23}}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} \right) + V_6 e^{-\lambda t} + V_7 e^{-X_2 T} + V_8 e^{-X_3 T} + \\ & + \frac{RX_1X_2X_3}{Y} + \frac{\lambda_{12}RX_2X_3}{Y} + \frac{\lambda_{12}\lambda_{23}RX_2X_3}{\lambda Y} + \lambda_{14} \frac{RX_1X_3}{Y} + \lambda_{15} \frac{RX_1X_2}{Y} = \frac{A00}{\lambda_s} \end{aligned} \quad (2.164)$$

Почетни услови за други део се разликују и неопходно је исписати једначине које формирају чланове детерминанте:

$$M_1 = v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} = v_1 e^{\alpha_1 T} + v_2 e^{\alpha_2 T} + v_3 e^{\alpha_3 T} + v_4 e^{\alpha_4 T} + \frac{RX_1X_2X_3}{Y} \quad (2.165)$$

У $t=0$ биће:

$$\boxed{v_1(1-e^{\alpha_1 T}) + v_2(1-e^{\alpha_2 T}) + v_3(1-e^{\alpha_3 T}) + v_4(1-e^{\alpha_4 T}) = \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y}} \quad (2.166)$$

$$\begin{aligned} M_2(0) &= Q_2 + \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} + \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} + \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} + \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} = \\ &V_5 e^{-X_1 T} + \lambda_{12} \frac{v_1}{(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 T} + \lambda_{12} \frac{v_2}{(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 T} + \lambda_{12} \frac{v_3}{(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 T} + \\ &+ \lambda_{12} \frac{v_4}{(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 T} + \frac{\lambda_{12} R X_1 X_2 X_3}{X_1 Y} \end{aligned} \quad (2.167)$$

$$\boxed{\begin{aligned} &v_1 \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_1 + X_1} (1 - e^{\alpha_1 T}) + v_2 \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_2 + X_1} (1 - e^{\alpha_2 T}) + \\ &+ v_3 \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_3 + X_1} (1 - e^{\alpha_3 T}) + v_4 \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_4 + X_1} (1 - e^{\alpha_4 T}) - V_5 e^{-X_1 T} + Q_2 = \\ &= \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \end{aligned}} \quad (2.168)$$

У тренутку $t=0$, M_3 постаје:

$$\begin{aligned} M_3(0) &= Q_3 + \lambda_{23} \frac{Q_2}{\lambda - X_1} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} + \\ &+ \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} = N_3(T) \end{aligned} \quad (2.169)$$

$$N_3(T) = \left[\begin{aligned} &V_6 e^{-\lambda T} + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} e^{-X_1 T} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda)(\alpha_1 + X_1)} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 T} + \\ &+ \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + X_1)} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 T} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda)(\alpha_3 + X_1)} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 T} + \\ &\frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + X_1)} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 T} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_1 X_2 X_3}{X_1 \lambda Y} \end{aligned} \right] \quad (2.170)$$

$$\boxed{\begin{aligned} &v_1 \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{1}{\alpha_1 + X_1} (1 - e^{\alpha_1 T}) + v_2 \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{1}{\alpha_2 + X_1} (1 - e^{\alpha_2 T}) + \\ &+ v_3 \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{1}{\alpha_3 + X_1} (1 - e^{\alpha_3 T}) + v_4 \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{1}{\alpha_4 + X_1} (1 - e^{\alpha_4 T}) + \\ &- \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} e^{-X_1 T} - V_6 e^{-\lambda T} \lambda_{23} \frac{Q_2}{\lambda - X_1} + Q_3 = \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y} \end{aligned}} \quad (2.171)$$

У тренутку $t=0$, M_4 постаје:

$$M_4(0) = Q_4 + \lambda_{14} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_2} + \lambda_{14} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_2} + \lambda_{14} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_2} + \lambda_{14} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_2} = N_4(T) \quad (2.172)$$

$$N_4 = V_7 e^{-(\lambda + \lambda_{41})T} + \frac{\lambda_{14} v_1 e^{\alpha_1 T}}{\alpha_1 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_2 e^{\alpha_2 T}}{\alpha_2 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_3 e^{\alpha_3 T}}{\alpha_3 + \lambda + \lambda_{41}} + \frac{\lambda_{14} v_4 e^{\alpha_4 T}}{\alpha_4 + \lambda + \lambda_{41}} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_2 X_3}{(\lambda + \lambda_{41})Y} \quad (2.173)$$

Када се замени у M_4 , добија се:

$$Q_4 + \lambda_{14} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_2} + \lambda_{14} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_2} + \lambda_{14} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_2} + \lambda_{14} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_2} = V_7 e^{-(\lambda + \lambda_{41})T} + \frac{\lambda_{14} v_1 e^{\alpha_1 T}}{\alpha_1 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_2 e^{\alpha_2 T}}{\alpha_2 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_3 e^{\alpha_3 T}}{\alpha_3 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_4 e^{\alpha_4 T}}{\alpha_4 + X_2} + \lambda_{14} \frac{RX_1 X_2 X_3}{X_2 Y} \quad (2.174)$$

$$\boxed{v_1 \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_1 + X_2} (1 - e^{\alpha_1 T}) + v_2 \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_2 + X_2} (1 - e^{\alpha_2 T}) + v_3 \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_3 + X_2} (1 - e^{\alpha_3 T}) + v_4 \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_4 + X_2} (1 - e^{\alpha_4 T}) - V_7 e^{-(\lambda + \lambda_{41})T} + Q_4 = \lambda_{14} \frac{RX_1 X_3}{Y}} \quad (2.175)$$

У тренутку $t=0$, M_4 постаје:

$$M_5(0) = Q_5 + \lambda_{15} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_3} + \lambda_{15} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_3} + \lambda_{15} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_3} + \lambda_{15} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_3} = N_5(T) \quad (2.176)$$

$$N_5(T) = V_8 e^{-(\lambda + \lambda_{51})T} + \frac{\lambda_{15} v_1 e^{\alpha_1 T}}{\alpha_1 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_2 e^{\alpha_2 T}}{\alpha_2 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_3 e^{\alpha_3 T}}{\alpha_3 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_4 e^{\alpha_4 T}}{\alpha_4 + X_3} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2 X_3}{X_3 Y} \quad (2.177)$$

Када се претходна једначина замени у M_5 добија се:

$$\boxed{v_1 \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_1 + X_3} (1 - e^{\alpha_1 T}) + v_2 \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_2 + X_3} (1 - e^{\alpha_2 T}) + v_3 \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_3 + X_3} (1 - e^{\alpha_3 T}) + v_4 \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_4 + X_3} (1 - e^{\alpha_4 T}) - V_8 e^{-X_3 T} + Q_5 = \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y}} \quad (2.178)$$

$$M_1(t_{\text{exp}}) = A_{\text{exp}} / \lambda_s$$

$$\boxed{v_1 e^{\alpha_1 t_{\text{exp}}} + v_2 e^{\alpha_2 t_{\text{exp}}} + v_3 e^{\alpha_3 t_{\text{exp}}} + v_4 e^{\alpha_4 t_{\text{exp}}} = A_{\text{exp}} / \lambda_s} \quad (2.179)$$

Овим су исписане све једначине у почетним условима, које формирају чланове детерминанте из које треба одредити непознате константе.

Чланови детерминанте су:

$$\boxed{A_{11} = 1, \quad A_{12} = 1; \quad A_{13} = 1; \quad A_{14} = 1; \quad A_{15} = 0, \quad A_{16} = 0, \\ A_{17} = 0, \quad A_{18} = 0, \quad A_{19} = 0, \quad A_{110} = 0, \quad A_{111} = 0, \quad A_{112} = 0} \quad (2.180)$$

$$\boxed{A_{21} = \frac{\lambda_{12}}{\alpha_1 + X_1}; \quad A_{22} = \frac{\lambda_{12}}{\alpha_2 + X_1}; \quad A_{23} = \frac{\lambda_{12}}{\alpha_3 + X_1}; \quad A_{24} = \frac{\lambda_{12}}{\alpha_4 + X_1}; \quad A_{25} = 1; \\ A_{26} = 0, \quad A_{27} = 0, \quad A_{28} = 0, \quad A_{29} = 0, \quad A_{210} = 0, \quad A_{211} = 0, \quad A_{212} = 0} \quad (2.181)$$

$$\boxed{A_{31} = \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_1 + \lambda} \frac{1}{\alpha_1 + X_1}; \quad A_{32} = \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_2 + \lambda} \frac{1}{\alpha_2 + X_1}; \quad A_{33} = \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_3 + \lambda} \frac{1}{\alpha_3 + X_1}; \\ A_{34} = \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_4 + \lambda} \frac{1}{\alpha_4 + X_1}; \quad A_{35} = \frac{\lambda_{23}}{\lambda - X_1}; \quad A_{36} = 1, \quad A_{37} = 0, \quad A_{38} = 0, \\ A_{39} = 0, \quad A_{310} = 0, \quad A_{311} = 0, \quad A_{312} = 0,} \quad (2.182)$$

$$\boxed{A_{41} = \frac{\lambda_{14}}{\alpha_1 + X_2}; \quad A_{42} = \frac{\lambda_{14}}{\alpha_2 + X_2}; \quad A_{43} = \frac{\lambda_{14}}{\alpha_3 + X_2}; \quad A_{44} = \frac{\lambda_{14}}{\alpha_4 + X_2}, \quad A_{45} = 0, \\ A_{46} = 0, \quad A_{47} = 1, \quad A_{48} = 0, \quad A_{49} = 0, \quad A_{410} = 0, \quad A_{411} = 0, \quad A_{412} = 0} \quad (2.183)$$

$$\boxed{A_{51} = \frac{\lambda_{15}}{\alpha_1 + X_3}; \quad A_{52} = \frac{\lambda_{15}}{\alpha_2 + X_3}; \quad A_{53} = \frac{\lambda_{15}}{\alpha_3 + X_3}; \quad A_{54} = \frac{\lambda_{15}}{\alpha_4 + X_3}; \quad A_{55} = 0; \\ A_{56} = 0 \quad A_{57} = 0; \quad A_{58} = 1; \quad A_{59} = 0; \quad A_{510} = 0; \quad A_{511} = 0; \quad A_{512} = 0} \quad (2.184)$$

$$\boxed{A_{61} = \left(e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{12}}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_1 + \lambda} \frac{1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{14} e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_2} + \frac{\lambda_{15} e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_3} \right); \\ A_{62} = \left(e^{\alpha_2 t} + \frac{\lambda_{12}}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_2 + \lambda} \frac{1}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \frac{\lambda_{14} e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_2} + \frac{\lambda_{15} e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_3} \right); \\ A_{63} = \left(e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{12}}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_3 + \lambda} \frac{1}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{14} e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_2} + \frac{\lambda_{15} e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_3} \right); \\ A_{64} = \left(e^{\alpha_4 t} + \lambda_{12} \frac{\lambda_{12}}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{23}\lambda_{12}}{\alpha_4 + \lambda} \frac{1}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{14} e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_2} + \frac{\lambda_{15} e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_3} \right); \\ A_{65} = \left(e^{-X_1 t} + \frac{\lambda_{23}}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} \right); \quad A_{66} = e^{-\lambda t}, \quad A_{67} = e^{-X_2 t}, \quad A_{68} = e^{-X_3 t}, \\ A_{69} = 0, \quad A_{610} = 0, \quad A_{611} = 0, \quad A_{612} = 0,} \quad (2.185)$$

$$A_{71} = 1 - e^{\alpha_1 t}, \quad A_{72} = 1 - e^{\alpha_2 t}; \quad A_{73} = 1 - e^{\alpha_3 t}; \quad A_{74} = 1 - e^{\alpha_4 t}; \quad A_{75} = 0, A_{76} = 0, \\ A_{77} = 0, A_{78} = 0, A_{79} = 0, A_{710} = 0, A_{711} = 0, A_{712} = 0 \quad (2.186)$$

$$A_{81} = \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_1 + X_1} (1 - e^{\alpha_1 T}), \quad A_{82} = \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_2 + X_1} (1 - e^{\alpha_2 T}); \\ A_{83} = \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_3 + X_1} (1 - e^{\alpha_3 T}); \quad A_{84} = \lambda_{12} \frac{1}{\alpha_4 + X_1} (1 - e^{\alpha_4 T}); \\ A_{85} = -e^{-X_1 T}, \quad A_{86} = 0, A_{87} = 0, A_{88} = 0, A_{89} = 1, A_{810} = 0, A_{811} = 0, A_{812} = 0 \quad (2.187)$$

$$A_{91} = \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{1}{\alpha_1 + X_1} (1 - e^{\alpha_1 T}), \quad A_{92} = \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{1}{\alpha_2 + X_1} (1 - e^{\alpha_2 T}); \\ A_{93} = \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{1}{\alpha_3 + X_1} (1 - e^{\alpha_3 T}); \quad A_{94} = \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{1}{\alpha_4 + X_1} (1 - e^{\alpha_4 T}); \\ A_{95} = -\frac{\lambda_{23}}{\lambda - X_1} e^{-X_1 T}, \quad A_{96} = e^{-\lambda T}, \quad A_{97} = 0, A_{98} = 0, \\ A_{99} = \lambda_{23} \frac{1}{\lambda - X_1}, \quad A_{910} = 1, A_{911} = 0, A_{912} = 0 \quad (2.188)$$

$$A_{101} = \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_1 + X_2} (1 - e^{\alpha_1 T}), \quad A_{102} = \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_2 + X_2} (1 - e^{\alpha_2 T}); \\ A_{103} = \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_3 + X_2} (1 - e^{\alpha_3 T}); \quad A_{104} = \lambda_{14} \frac{1}{\alpha_4 + X_2} (1 - e^{\alpha_4 T}); \quad A_{105} = 0, \\ A_{106} = 0, A_{107} = -e^{-(\lambda + \lambda_{41}) T}, \quad A_{108} = 0, A_{109} = 0, A_{1010} = 0, A_{1011} = 1, A_{1012} = 0 \quad (2.189)$$

$$A_{111} = \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_1 + X_3} (1 - e^{\alpha_1 T}), \quad A_{112} = \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_2 + X_3} (1 - e^{\alpha_2 T}); \\ A_{113} = \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_3 + X_3} (1 - e^{\alpha_3 T}); \quad A_{114} = \lambda_{15} \frac{1}{\alpha_4 + X_3} (1 - e^{\alpha_4 T}); \quad A_{115} = 0, \\ A_{116} = 0, A_{117} = 0, A_{118} = -e^{-(\lambda + \lambda_{51}) T}, \quad A_{119} = 0, A_{1110} = 0, A_{1111} = 0, A_{1112} = 1 \quad (2.190)$$

$$A_{121} = v_1 e^{\alpha_1 t_{\text{exp}}}, \quad A_{122} = v_2 e^{\alpha_2 t_{\text{exp}}}; \quad A_{123} = v_3 e^{\alpha_3 t_{\text{exp}}}; \quad A_{124} = v_4 e^{\alpha_4 t_{\text{exp}}}; \quad A_{125} = 0, \\ A_{126} = 0, A_{127} = 0, A_{128} = 0, A_{129} = 0, A_{1210} = 0, A_{1211} = 0, A_{1212} = 0 \quad (2.191)$$

Неопходно је решити детерминанту система или Вронскијан, чији су чланови исписани, а детерминанта има облик:

$$\text{Det} = \begin{bmatrix}
 A_{11} & A_{12} & A_{13} & A_{14} & A_{15} & A_{16} & A_{17} & A_{18} & A_{19} & A_{110} & A_{111} & A_{112} \\
 A_{21} & A_{22} & A_{23} & A_{24} & A_{25} & A_{26} & A_{27} & A_{28} & A_{29} & A_{210} & A_{211} & A_{212} \\
 A_{31} & A_{32} & A_{33} & A_{34} & A_{35} & A_{36} & A_{37} & A_{38} & A_{39} & A_{310} & A_{311} & A_{312} \\
 A_{41} & A_{42} & A_{43} & A_{44} & A_{45} & A_{46} & A_{47} & A_{48} & A_{49} & A_{410} & A_{411} & A_{412} \\
 A_{51} & A_{52} & A_{53} & A_{54} & A_{55} & A_{56} & A_{57} & A_{58} & A_{59} & A_{510} & A_{511} & A_{512} \\
 A_{61} & A_{62} & A_{63} & A_{64} & A_{65} & A_{66} & A_{67} & A_{68} & A_{69} & A_{610} & A_{611} & A_{612} \\
 A_{71} & A_{72} & A_{73} & A_{74} & A_{75} & A_{76} & A_{77} & A_{78} & A_{79} & A_{710} & A_{711} & A_{712} \\
 A_{81} & A_{82} & A_{83} & A_{84} & A_{85} & A_{86} & A_{87} & A_{88} & A_{89} & A_{810} & A_{811} & A_{812} \\
 A_{91} & A_{92} & A_{93} & A_{94} & A_{95} & A_{96} & A_{97} & A_{98} & A_{99} & A_{910} & A_{911} & A_{912} \\
 A_{101} & A_{102} & A_{103} & A_{104} & A_{105} & A_{106} & A_{107} & A_{108} & A_{109} & A_{1010} & A_{1011} & A_{1012} \\
 A_{111} & A_{112} & A_{113} & A_{114} & A_{115} & A_{116} & A_{117} & A_{118} & A_{119} & A_{1110} & A_{1111} & A_{1112} \\
 A_{121} & A_{122} & A_{123} & A_{124} & A_{125} & A_{126} & A_{127} & A_{128} & A_{129} & A_{1210} & A_{1211} & A_{1212}
 \end{bmatrix} \quad (2.192)$$

Слободни чланови су:

$$\begin{aligned}
 S_1 &= -\frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} \\
 S_2 &= -\frac{\lambda_{12} RX_2 X_3}{Y} \\
 S_3 &= -\frac{\lambda_{12} \lambda_{23} RX_2 X_3}{\lambda Y} \\
 S_4 &= -\lambda_{14} \frac{RX_1 X_3}{Y} \\
 S_5 &= -\lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y} \\
 S_6 &= \frac{A00}{\lambda_s} - \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} - \frac{\lambda_{12} RX_2 X_3}{Y} - \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} RX_2 X_3}{\lambda Y} - \lambda_{14} \frac{RX_1 X_3}{Y} - \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y} \\
 S_7 &= \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} \\
 S_8 &= \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \\
 S_9 &= \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y}
 \end{aligned}$$

$$S_{10} = \lambda_{14} \frac{RX_1 X_3}{Y}$$

$$S_{11} = \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y}$$

$$S_{12} = A_{\text{exp}} / \lambda_s$$

Сада треба одредити број распада у сваком компартману у току апликације терапијске дозе ^{90}Y -DOTATOC. Број распада се одређује тако што се добијени број атома интегрални у времену и помножи са константом радиоактивног распада за ^{90}Y . У првом случају границе временског интеграла су од тренутка почетка апликација ^{90}Y -DOTATOC, односно од $t = 0$, до завршетка апликације, односно до $T = 30 \text{ min}$.

$$\delta R_1 = \lambda \int_0^T N_1 dt \quad (2.193)$$

Раније је већ израчунат број атома у првом одељку, односно у крви:

$$N_1 = v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y}$$

Када се ова једначина замени и израчуна интеграл, добија се:

$$\delta R_1 = \lambda \int_0^T \left(v_1 e^{\alpha_1 t} + v_2 e^{\alpha_2 t} + v_3 e^{\alpha_3 t} + v_4 e^{\alpha_4 t} + \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} \right) dt \quad (2.194)$$

$$\delta R_1 = \lambda v_1 \int_0^T e^{\alpha_1 t} dt + \lambda v_2 \int_0^T e^{\alpha_2 t} dt + \lambda v_3 \int_0^T e^{\alpha_3 t} dt + \lambda v_4 \int_0^T e^{\alpha_4 t} dt + \lambda \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} \int_0^T dt$$

$$\begin{aligned} \delta R_1 &= \lambda v_1 \frac{1}{\alpha_1} e^{\alpha_1 T} - \lambda v_1 \frac{1}{\alpha_1} e^{\alpha_1 0} + \lambda v_2 \frac{1}{\alpha_2} e^{\alpha_2 T} - \lambda v_2 \frac{1}{\alpha_2} e^{\alpha_2 0} + \lambda v_3 \frac{1}{\alpha_3} e^{\alpha_3 T} - \lambda v_3 \frac{1}{\alpha_3} e^{\alpha_3 0} \\ &+ \lambda v_4 \frac{1}{\alpha_4} e^{\alpha_4 T} - \lambda v_4 \frac{1}{\alpha_4} e^{\alpha_4 0} + \lambda \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} T - \lambda \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} 0 \end{aligned} \quad (2.195)$$

Како је $e^0 = 1$, за први компартман се добија:

$$\boxed{\delta R_1 = \lambda v_1 \frac{1}{\alpha_1} e^{\alpha_1 T} - \lambda v_1 \frac{1}{\alpha_1} + \lambda v_2 \frac{1}{\alpha_2} e^{\alpha_2 T} - \lambda v_2 \frac{1}{\alpha_2} + \lambda v_3 \frac{1}{\alpha_3} e^{\alpha_3 T} - \lambda v_3 \frac{1}{\alpha_3} + \lambda v_4 \frac{1}{\alpha_4} e^{\alpha_4 T} - \lambda v_4 \frac{1}{\alpha_4} + \lambda \frac{RX_1 X_2 X_3}{Y} T} \quad (2.196)$$

$$\delta R_2 = \lambda \int_0^T N_2 dt \quad (2.197)$$

$$N_2 = \left[V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_1}{(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_2}{(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{12} \frac{v_3}{(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{v_4}{(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \right]$$

$$\delta R_2 = \lambda \int_0^T \left(V_5 e^{-X_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \right) dt \quad (2.198)$$

$$\delta R_2 = \lambda V_5 \int_0^T e^{-X_1 t} dt + \lambda \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} \int_0^T e^{\alpha_1 t} dt + \lambda \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} \int_0^T e^{\alpha_2 t} dt +$$

$$+ \lambda \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} \int_0^T e^{\alpha_3 t} dt + \lambda \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} \int_0^T e^{\alpha_4 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} \int_0^T dt \quad (2.199)$$

$$\delta R_2 = \lambda V_5 \frac{1}{-X_1} e^{-X_1 T} - \lambda V_5 \frac{1}{-X_1} + \lambda \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 (\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 T} - \lambda \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 (\alpha_1 + X_1)} +$$

$$+ \lambda \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 (\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 T} - \lambda \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 (\alpha_2 + X_1)} + \lambda \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 (\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 T} -$$

$$- \lambda \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 (\alpha_3 + X_1)} + \lambda \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 (\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 T} - \lambda \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 (\alpha_4 + X_1)} + \lambda \frac{\lambda_{12} R X_2 X_3}{Y} T \quad (2.200)$$

За трећи компартман ће бити:

$$\delta R_3 = \lambda \int_0^T N_3 dt \quad (2.201)$$

$$N_3 = \left[V_6 e^{-\lambda t} + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda) (\alpha_1 + X_1)} \frac{v_1}{(\alpha_2 + \lambda) (\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda) (\alpha_2 + X_1)} \frac{v_2}{(\alpha_3 + \lambda) (\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_2 t} + \right.$$

$$\left. + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda) (\alpha_3 + X_1)} \frac{v_3}{(\alpha_4 + \lambda) (\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda) (\alpha_4 + X_1)} \frac{v_4}{\lambda Y} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y} \right]$$

$$\delta R_3 = \lambda \int_0^T \left(V_6 e^{-\lambda t} + \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} e^{-X_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda) (\alpha_1 + X_1)} \frac{v_1}{(\alpha_2 + \lambda) (\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda) (\alpha_2 + X_1)} \frac{v_2}{(\alpha_3 + \lambda) (\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_2 t} + \right.$$

$$\left. + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda) (\alpha_3 + X_1)} \frac{v_3}{(\alpha_4 + \lambda) (\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda) (\alpha_4 + X_1)} \frac{v_4}{\lambda Y} e^{\alpha_4 t} + \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y} \right) dt \quad (2.202)$$

$$\begin{aligned}
\delta R_3 = & \lambda V_6 \int_0^T e^{-\lambda t} dt + \lambda \frac{\lambda_{23} V_5}{\lambda - X_1} \int_0^T e^{-X_1 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_1 + \lambda)(\alpha_1 + X_1)} \int_0^T e^{\alpha_1 t} dt + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + X_1)} \int_0^T e^{\alpha_2 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_3 + \lambda)(\alpha_3 + X_1)} \int_0^T e^{\alpha_3 t} dt + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + X_1)} \int_0^T e^{\alpha_4 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y} \int_0^T dt
\end{aligned} \tag{2.203}$$

$$\begin{aligned}
\delta R_3 = & \lambda V_6 \frac{1}{-\lambda} e^{-\lambda T} - \lambda V_6 \frac{1}{-\lambda} - \lambda \frac{\lambda_{23} V_5}{X_1(\lambda - X_1)} e^{-X_1 T} + \lambda \frac{\lambda_{23} V_5}{X_1(\lambda - X_1)} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_1(\alpha_1 + \lambda)(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 T} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_1(\alpha_1 + \lambda)(\alpha_1 + X_1)} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_2(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 T} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_2(\alpha_2 + \lambda)(\alpha_2 + X_1)} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_3(\alpha_3 + \lambda)(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 T} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_3(\alpha_3 + \lambda)(\alpha_3 + X_1)} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_4(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 T} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_4(\alpha_4 + \lambda)(\alpha_4 + X_1)} + \lambda \frac{\lambda_{12} \lambda_{23} R X_2 X_3}{\lambda Y} T
\end{aligned} \tag{2.204}$$

За четврти компартман је:

$$\delta R_4 = \lambda \int_0^T N_4 dt \tag{2.205}$$

$$N_4 = V_7 e^{-X_2 t} + \frac{\lambda_{14} v_1 e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_2 e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_3 e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_4 e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_2} + \lambda_{14} \frac{R X_1 X_3}{Y}$$

$$\delta R_4 = \lambda \int_0^T \left(V_7 e^{-X_2 t} + \frac{\lambda_{14} v_1 e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_2 e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_3 e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_2} + \frac{\lambda_{14} v_4 e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_2} + \lambda_{14} \frac{R X_1 X_3}{Y} \right) dt \tag{2.206}$$

$$\begin{aligned}
\delta R_4 = & \lambda V_7 \int_0^T e^{-X_2 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{14} v_1}{\alpha_1 + X_2} \int_0^T e^{\alpha_1 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{14} v_2}{\alpha_2 + X_2} \int_0^T e^{\alpha_2 t} dt + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{14} v_3}{\alpha_3 + X_2} \int_0^T e^{\alpha_3 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{14} v_4}{\alpha_4 + X_2} \int_0^T e^{\alpha_4 t} dt + \lambda \lambda_{14} \frac{R X_1 X_3}{Y} \int_0^T dt
\end{aligned} \tag{2.207}$$

$$\begin{aligned}
\delta R_4 = & \lambda V_7 \frac{1}{-X_2} e^{-X_2 T} - \lambda V_7 \frac{1}{-X_2} + \lambda \frac{\lambda_{14} v_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_2)} e^{\alpha_1 T} - \lambda \frac{\lambda_{14} v_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_2)} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{14} v_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_2)} e^{\alpha_2 T} - \lambda \frac{\lambda_{14} v_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_2)} + \lambda \frac{\lambda_{14} v_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_2)} e^{\alpha_3 T} - \\
& - \lambda \frac{\lambda_{14} v_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_2)} + \lambda \frac{\lambda_{14} v_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_2)} e^{\alpha_4 T} - \lambda \frac{\lambda_{14} v_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_2)} + \lambda \lambda_{14} \frac{RX_1 X_3}{Y} T
\end{aligned} \tag{2.208}$$

И за пети компартман:

$$\delta R_5 = \lambda \int_0^T N_5 dt \tag{2.209}$$

$$N_5 = V_8 e^{-X_3 t} + \frac{\lambda_{15} v_1 e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_2 e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_3 e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_4 e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_3} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y}$$

$$\delta R_5 = \lambda \int_0^T \left(V_8 e^{-X_3 t} + \frac{\lambda_{15} v_1 e^{\alpha_1 t}}{\alpha_1 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_2 e^{\alpha_2 t}}{\alpha_2 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_3 e^{\alpha_3 t}}{\alpha_3 + X_3} + \frac{\lambda_{15} v_4 e^{\alpha_4 t}}{\alpha_4 + X_3} + \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y} \right) dt \tag{2.210}$$

$$\begin{aligned}
\delta R_5 = & \lambda V_8 \int_0^T e^{-X_3 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{15} v_1}{\alpha_1 + X_3} \int_0^T e^{\alpha_1 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{15} v_2}{\alpha_2 + X_3} \int_0^T e^{\alpha_2 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{15} v_3}{\alpha_3 + X_3} \int_0^T e^{\alpha_3 t} dt + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{15} v_4}{\alpha_4 + X_3} \int_0^T e^{\alpha_4 t} dt + \lambda \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y} \int_0^T dt
\end{aligned} \tag{2.211}$$

$$\begin{aligned}
\delta R_5 = & \lambda V_8 \frac{1}{-X_3} e^{-X_3 T} - \lambda V_8 \frac{1}{-X_3} + \lambda \frac{\lambda_{15} v_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_3)} e^{\alpha_1 T} - \lambda \frac{\lambda_{15} v_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_3)} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{15} v_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_3)} e^{\alpha_2 T} - \lambda \frac{\lambda_{15} v_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_3)} + \lambda \frac{\lambda_{15} v_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_3)} e^{\alpha_3 T} - \\
& - \lambda \frac{\lambda_{15} v_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_3)} + \lambda \frac{\lambda_{15} v_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_3)} e^{\alpha_4 T} - \lambda \frac{\lambda_{15} v_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_3)} + \lambda \lambda_{15} \frac{RX_1 X_2}{Y} T
\end{aligned} \tag{2.212}$$

За други део поступак је исти, с тим да се разликују границе интеграла. Наиме, други део почиње у тренутку $t = T$, и може трајати до бесконачности. Међутим како су пацијенти посматрани 72 сата након апликације терапије и сва мерења су вршена током тих 72 сата, за горњу границу интеграла се може узети и то време или нпр. 100 сати.

$$\delta R' = \lambda \int_T^{T_1} M_1 dt \tag{2.213}$$

Где је R' број распада

$$M_1 = \alpha_1 e^{v_1 t} + \alpha_2 e^{v_2 t} + \alpha_3 e^{v_3 t} + \alpha_4 e^{v_4 t}$$

$$\delta R'_1 = \lambda \int_T^{T_1} (\alpha_1 e^{v_1 t} + \alpha_2 e^{v_2 t} + \alpha_3 e^{v_3 t} + \alpha_4 e^{v_4 t}) dt \quad (2.214)$$

$$\delta R'_1 = \lambda \int_T^{T_1} \alpha_1 e^{v_1 t} dt + \lambda \int_T^{T_1} \alpha_2 e^{v_2 t} dt + \lambda \int_T^{T_1} \alpha_3 e^{v_3 t} dt + \lambda \int_T^{T_1} \alpha_4 e^{v_4 t} dt \quad (2.215)$$

$$\delta R'_1 = \lambda \alpha_1 \int_T^{T_1} e^{v_1 t} dt + \lambda \alpha_2 \int_T^{T_1} e^{v_2 t} dt + \lambda \alpha_3 \int_T^{T_1} e^{v_3 t} dt + \lambda \alpha_4 \int_T^{T_1} e^{v_4 t} dt \quad (2.216)$$

$$\begin{aligned} \delta R'_1 &= \lambda \alpha_1 \frac{1}{v_1} e^{v_1 T_1} - \lambda \alpha_1 \frac{1}{v_1} e^{v_1 T} + \lambda \alpha_2 \frac{1}{v_2} e^{v_2 T_1} - \lambda \alpha_2 \frac{1}{v_2} e^{v_2 T} + \\ &+ \lambda \alpha_3 \frac{1}{v_3} e^{v_3 T_1} - \lambda \alpha_3 \frac{1}{v_3} e^{v_3 T} + \lambda \alpha_4 \frac{1}{v_4} e^{v_4 T_1} - \lambda \alpha_4 \frac{1}{v_4} e^{v_4 T} \end{aligned} \quad (2.217)$$

$$\begin{aligned} \delta R'_1 &= \lambda \alpha_1 \frac{1}{v_1} (e^{v_1 T_1} - e^{v_1 T}) + \lambda \alpha_2 \frac{1}{v_2} (e^{v_2 T_1} - e^{v_2 T}) + \\ &+ \lambda \alpha_3 \frac{1}{v_3} (e^{v_3 T_1} - e^{v_3 T}) + \lambda \alpha_4 \frac{1}{v_4} (e^{v_4 T_1} - e^{v_4 T}) \end{aligned}$$

(2.218)

За други компартман:

$$M_2 = e^{-X_1 t} Q_2 + \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t}$$

$$\delta R'_2 = \lambda \int_T^{T_1} \left(e^{-X_1 t} Q_2 + \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} \right) dt \quad (2.219)$$

$$\begin{aligned} \delta R'_2 &= \lambda Q_2 \int_T^{T_1} e^{-X_1 t} dt + \lambda \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_1 t} dt + \lambda \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_2 t} dt + \\ &+ \lambda \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_3 t} dt + \lambda \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_4 t} dt \end{aligned} \quad (2.220)$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_2 = & \lambda Q_2 \frac{1}{-X_1} e^{-X_1 T_1} - \lambda Q_2 \frac{1}{-X_1} e^{-X_1 T} + \lambda \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 T_1} - \\
& - \lambda \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_1)} e^{\alpha_1 T} + \lambda \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 T_1} - \\
& - \lambda \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_1)} e^{\alpha_2 T} + \lambda \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 T_1} - \lambda \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_1)} e^{\alpha_3 T} + \\
& + \lambda \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 T_1} - \lambda \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_1)} e^{\alpha_4 T}
\end{aligned} \tag{2.221}$$

Овај израз може се краће написати:

$$\boxed{
\begin{aligned}
\delta R'_2 = & \lambda Q_2 \frac{1}{X_1} (e^{-X_1 T} - e^{-X_1 T_1}) + \lambda \lambda_{12} \frac{v_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_1)} (e^{\alpha_1 T_1} - e^{\alpha_1 T}) + \\
& + \lambda \lambda_{12} \frac{v_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_1)} (e^{\alpha_2 T_1} - e^{\alpha_2 T}) + \lambda \lambda_{12} \frac{v_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_1)} (e^{\alpha_3 T_1} - e^{\alpha_3 T}) + \\
& + \lambda \lambda_{12} \frac{v_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_1)} (e^{\alpha_4 T_1} - e^{\alpha_4 T})
\end{aligned}
} \tag{2.222}$$

Трећи компартман:

$$\begin{aligned}
M_3 = & Q_3 e^{-\lambda t} + \lambda_{23} \frac{Q_2}{\lambda - X_1} e^{X_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\xi_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \\
& + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t}
\end{aligned}$$

$$\delta R'_3 = \lambda \int_T^{T_1} \left(Q_3 e^{-\lambda t} + \lambda_{23} \frac{Q_2}{\lambda - X_1} e^{X_1 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\xi_1 t} + \right. \\
\left. + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 t} + \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 t} \right) dt \tag{2.223}$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_3 = & \lambda Q_3 \int_T^{T_1} e^{-\lambda t} dt + \lambda \lambda_{23} \frac{Q_2}{(\lambda - X_1)} \int_T^{T_1} e^{-X_1 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_1} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_1 t} dt + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_2} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_2 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_3} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_3 t} dt + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\lambda + \alpha_4} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} \int_T^{T_1} e^{\alpha_4 t} dt
\end{aligned} \tag{2.224}$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_3 = & \lambda Q_3 \frac{1}{-\lambda} e^{-\lambda T_1} - \lambda Q_3 \frac{1}{-\lambda} e^{-\lambda T} + \lambda \lambda_{23} \frac{Q_2}{-X_1(\lambda - X_1)} e^{-X_1 T_1} - \\
& - \lambda \lambda_{23} \frac{Q_2}{-X_1(\lambda - X_1)} e^{-X_1 T} + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_1(\lambda + \alpha_1)} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 T_1} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_1(\lambda + \alpha_1)} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} e^{\alpha_1 T} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_2(\lambda + \alpha_2)} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 T_1} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_2(\lambda + \alpha_2)} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} e^{\alpha_2 T} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_3(\lambda + \alpha_3)} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 T_1} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_3(\lambda + \alpha_3)} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} e^{\alpha_3 T} + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_4(\lambda + \alpha_4)} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 T_1} - \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_4(\lambda + \alpha_4)} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} e^{\alpha_4 T}
\end{aligned} \tag{2.225}$$

Или краће:

$$\begin{aligned}
\delta R'_3 = & \lambda Q_3 \frac{1}{\lambda} (e^{-\lambda T} - e^{-\lambda T_1}) + \lambda \lambda_{23} \frac{Q_2}{X_1(\lambda - X_1)} (e^{-X_1 T} - e^{-X_1 T_1}) + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_1(\lambda + \alpha_1)} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_1} (e^{\alpha_1 T_1} - e^{\alpha_1 T}) + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_2(\lambda + \alpha_2)} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_1} (e^{\alpha_2 T_1} - e^{\alpha_2 T}) + \\
& + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_3(\lambda + \alpha_3)} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_1} (e^{\alpha_3 T_1} - e^{\alpha_3 T}) + \lambda \frac{\lambda_{23} \lambda_{12}}{\alpha_4(\lambda + \alpha_4)} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_1} (e^{\alpha_4 T_1} - e^{\alpha_4 T})
\end{aligned} \tag{2.226}$$

Четврти компартман:

$$\begin{aligned}
M_4 = & e^{-X_2 t} Q_4 + \lambda_{14} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_2} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{14} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_2} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{14} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_2} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{14} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_2} e^{\alpha_4 t} \\
\delta R'_4 = & \lambda \int_T^{T_1} \left(e^{-X_2 t} Q_4 + \lambda_{14} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_2} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{14} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_2} e^{\alpha_2 t} + \right. \\
& \left. + \lambda_{14} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_2} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{14} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_2} e^{\alpha_4 t} \right) dt
\end{aligned} \tag{2.227}$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_4 = & \lambda Q_4 \int_T^{T_1} e^{-X_2 t} dt + \lambda \lambda_{14} \frac{v_1}{\alpha_1 + X_2} \int_T^{T_1} e^{\alpha_1 t} dt + \lambda \lambda_{14} \frac{v_2}{\alpha_2 + X_2} \int_T^{T_1} e^{\alpha_2 t} dt + \\
& + \lambda \lambda_{14} \frac{v_3}{\alpha_3 + X_2} \int_T^{T_1} e^{\alpha_3 t} dt + \lambda \lambda_{14} \frac{v_4}{\alpha_4 + X_2} \int_T^{T_1} e^{\alpha_4 t} dt
\end{aligned} \tag{2.228}$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_4 = & \lambda Q_4 \frac{1}{-X_2} e^{-X_2 T_1} - \lambda Q_4 \frac{1}{-X_2} e^{-X_2 T} + \lambda \lambda_{14} \frac{V_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_2)} e^{\alpha_1 T_1} - \\
& - \lambda \lambda_{14} \frac{V_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_2)} e^{\alpha_1 T} + \lambda \lambda_{14} \frac{V_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X)} e^{\alpha_2 T_1} - \lambda \lambda_{14} \frac{V_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X)} e^{\alpha_2 T} + \\
& \lambda \lambda_{14} \frac{V_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_2)} e^{\alpha_3 T_1} - \lambda \lambda_{14} \frac{V_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_2)} e^{\alpha_3 T} + \\
& + \lambda \lambda_{14} \frac{V_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_2)} e^{\alpha_4 T_1} - \lambda \lambda_{14} \frac{V_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_2)} e^{\alpha_4 T}
\end{aligned} \tag{2.229}$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_4 = & \lambda Q_4 \frac{1}{X_2} (e^{-X_2 T} - e^{-X_2 T_1}) + \lambda \lambda_{14} \frac{V_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_2)} (e^{\alpha_1 T_1} - e^{\alpha_1 T}) + \\
& + \lambda \lambda_{14} \frac{V_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X)} (e^{\alpha_2 T_1} - e^{\alpha_2 T}) + \lambda \lambda_{14} \frac{V_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_2)} (e^{\alpha_3 T_1} - e^{\alpha_3 T}) + \\
& + \lambda \lambda_{14} \frac{V_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_2)} (e^{\alpha_4 T_1} - e^{\alpha_4 T}) e^{\alpha_4 T_1}
\end{aligned}$$

(2.230)

Пета једначина ће бити:

$$\begin{aligned}
M_5 = & e^{-X_3 t} Q_5 + \lambda_{15} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_3} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{15} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_3} e^{\alpha_2 t} + \lambda_{15} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_3} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{15} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_3} e^{\alpha_4 t} \\
\delta R'_5 = & \lambda \int_T^{T_1} \left(e^{-X_3 t} Q_5 + \lambda_{15} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_3} e^{\alpha_1 t} + \lambda_{15} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_3} e^{\alpha_2 t} + \right. \\
& \left. + \lambda_{15} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_3} e^{\alpha_3 t} + \lambda_{15} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_3} e^{\alpha_4 t} \right) dt
\end{aligned} \tag{2.231}$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_5 = & \lambda Q_5 \int_T^{T_1} e^{-X_3 t} dt + \lambda \lambda_{15} \frac{V_1}{\alpha_1 + X_3} \int_T^{T_1} e^{\alpha_1 t} dt + \lambda \lambda_{15} \frac{V_2}{\alpha_2 + X_3} \int_T^{T_1} e^{\alpha_2 t} dt + \\
& + \lambda \lambda_{15} \frac{V_3}{\alpha_3 + X_3} \int_T^{T_1} e^{\alpha_3 t} dt + \lambda \lambda_{15} \frac{V_4}{\alpha_4 + X_3} \int_T^{T_1} e^{\alpha_4 t} dt
\end{aligned} \tag{2.232}$$

$$\begin{aligned}
\delta R'_5 = & \lambda Q_5 \frac{1}{-X_3} e^{-X_3 T_1} - \lambda Q_5 \frac{1}{-X_3} e^{-X_3 T} + \lambda \lambda_{15} \frac{V_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_3)} e^{\alpha_1 T_1} - \\
& - \lambda \lambda_{15} \frac{V_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_3)} e^{\alpha_1 T} + \lambda \lambda_{15} \frac{V_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_3)} e^{\alpha_2 T_1} - \\
& - \lambda \lambda_{15} \frac{V_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_3)} e^{\alpha_2 T} + \lambda \lambda_{15} \frac{V_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_3)} e^{\alpha_3 T_1} - \\
& - \lambda \lambda_{15} \frac{V_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_3)} e^{\alpha_3 T} + \lambda \lambda_{15} \frac{V_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_3)} e^{\alpha_4 T_1} - \lambda \lambda_{15} \frac{V_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_3)} e^{\alpha_4 T}
\end{aligned} \tag{2.233}$$

Након прегруписавања чланова, овај израз се може записати:

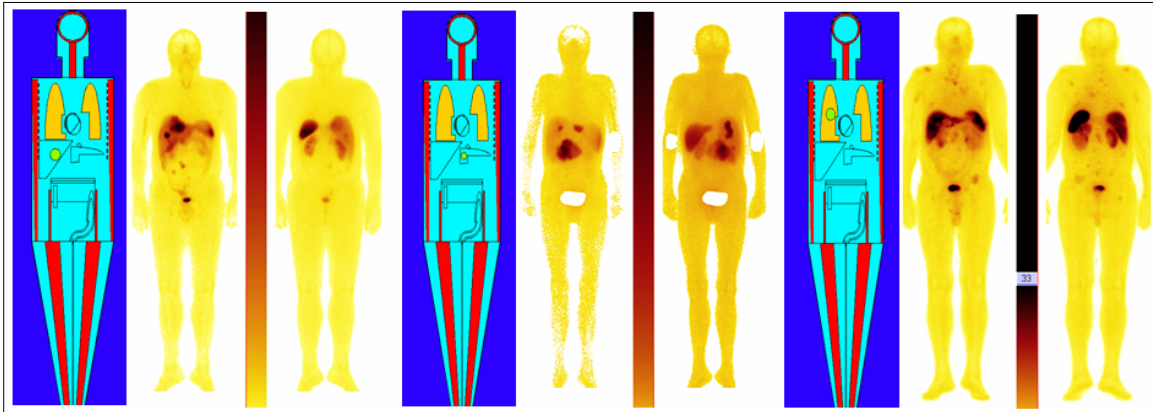
$$\begin{aligned}
\delta R'_5 = & \lambda Q_5 \frac{1}{X_3} (e^{-X_3 T} - e^{-X_3 T_1}) + \lambda \lambda_{15} \frac{V_1}{\alpha_1(\alpha_1 + X_3)} (e^{\alpha_1 T_1} - e^{\alpha_1 T}) e^{\alpha_1 T_1} + \\
& + \lambda \lambda_{15} \frac{V_2}{\alpha_2(\alpha_2 + X_3)} (e^{\alpha_2 T_1} - e^{\alpha_2 T}) e^{\alpha_2 T_1} + \lambda \lambda_{15} \frac{V_3}{\alpha_3(\alpha_3 + X_3)} (e^{\alpha_3 T_1} - e^{\alpha_3 T}) e^{\alpha_3 T_1} + \\
& + \lambda \lambda_{15} \frac{V_4}{\alpha_4(\alpha_4 + X_3)} (e^{\alpha_4 T_1} - e^{\alpha_4 T})
\end{aligned} \tag{2.234}$$

Када се решења ових интеграла помноже са апсорбованом фракцијом, која је добијена Монте Карло рачуном, добија се апсорбована доза за орган чија крива је интегралена за време T_1 .

2.2 ПРОРАЧУН АПСОРБОВАНИХ ФРАКЦИЈА МОНТЕ КАРЛО МЕТОДОМ

У овом раду коришћен је ORNL математички фантом и софтверски пакет MCNP5/X (X-5 Monte Carlo Team 2003). Циљ је био да се одреде апсорбоване дозе у тумору и бубрезима као најкритичнијем органу, из разлога што се највећи део невезаног радиофармацеутика излучује преко бубрега и урина у првим сатима након апликације терапије.

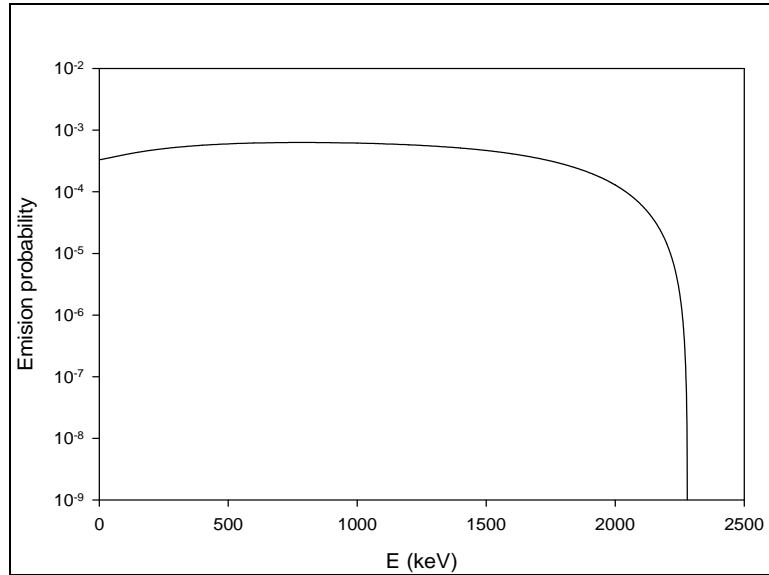
Тумор је симулиран као сфера различитих пречника (1, 2, 3, 4 и 5 cm) на различитим локацијама у људском телу, где су ови тумори најчешће лоцирани. Симулације су одрађене за случај када се тумор налази у центру абдомена, у јетри и плућима.



Слика 9. Упоредни приказ слика са ORNL фантома и претерапијског дијагностичког whole body сцинтиграма у AP и PA пројекцији за туморске локације у јетри, центру абдомена и плућима

На слици 9 приказани су пресеци ORNL фантома, начин на који је вршена Монте Карло симулација и сцинтиграми добијени на гама камери SIEMENS e.cam Dual Head у стандардној претерапијској дијагностичкој процедури. Пацијентима је апликован ^{99m}Tc -Tectrotyd (^{99m}Tc -HYNIC-TOC), који има сличну биокинетику као ^{90}Y -DOTATOC, и из тог разлога се и користи у дијагностици неуроендокриних тумора.

За све Монте Карло симулације коришћен је спектар енергија бета честица ^{90}Y , уместо уобичајених моноенергетских електрона како се најчешће среће у радовима. На слици 10 приказан је енергетски спектар бета честица који је коришћен у овом истраживању, а који је преузет са сајта: Table of Radioactive Isotopes <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/perchart.htm> (Krstic et al 2017).



Слика 10. Енергетски спектар β^- честица насталих распадом ^{90}Y

Резултат Монте Карло симулације је енергија коју преда једна емитована бета честица у датом ткиву, изражена као $\text{MeV}/\text{particle}$. За потребе ове студије овај резултат је прерачунао у апсорбовану дозу по једној бета честици изражено у $\text{Gy}/\text{particle}$. Како је принос бета честица у распаду ^{90}Y приближно једнак јединици ($0.9982 \sim 1$), ова вредност уједно представља апсорбовану дозу по јединичној активности, која се у литератури назива S – value (Villoing et al 2017).

Резултати ових Монте Карло симулација дати су у табелама 2, 3 и 4.

Јетра је симулирана као елиптични цилиндар запремине 1830 cm^3 . Једначина која представља јетру у ORNL фантому је:

$$\left(\frac{x}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 \leq 1 \tag{2.241}$$

$$\frac{x}{x_m} + \frac{y}{y_m} - \frac{z}{z_m} \leq -1, \quad \text{и} \quad z_1 \leq z \leq z_m \tag{2.242}$$

Где су вредности параметара: $a = 16.50 \text{ cm}$, $b = 8 \text{ cm}$, $x_m = 35 \text{ cm}$, $y_m = 45 \text{ cm}$, $z_m = 43 \text{ cm}$. Међутим, јетра није обухваћена посебним компартманом у биокинетичком моделу, већ је симулирана ситуација када се тумор налази у јетри и ови резултати су приказани у Табели 2, за различите дијаметре тумора.

Табела 2. S -value [$mGy/(MBq \cdot s)$] када је извор у тумору, а тумор је позициониран у јетри, за различите пречнике тумора

Органи људског тела	Дијаметар тумора				
	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm
Надбубреж не жлезде	$0.20 \cdot 10^{-7}$	$0.20 \cdot 10^{-7}$	$0.20 \cdot 10^{-7}$	$0.21 \cdot 10^{-7}$	$0.21 \cdot 10^{-7}$
Мокраћна бешика	$0.45 \cdot 10^{-9}$	$0.49 \cdot 10^{-9}$	$0.49 \cdot 10^{-9}$	$0.49 \cdot 10^{-9}$	$0.48 \cdot 10^{-9}$
Површина костију	$0.29 \cdot 10^{-8}$	$0.29 \cdot 10^{-8}$	$0.29 \cdot 10^{-8}$	$0.3 \cdot 10^{-8}$	$0.3 \cdot 10^{-8}$
Желудац	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$
Танка црева	$0.39 \cdot 10^{-8}$	$0.38 \cdot 10^{-8}$	$0.38 \cdot 10^{-8}$	$0.39 \cdot 10^{-8}$	$0.39 \cdot 10^{-8}$
Дебело црево	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.37 \cdot 10^{-8}$
Жучна кеса	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.36 \cdot 10^{-7}$
Бубрези	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$
Јетра	$0.32 \cdot 10^{-4}$	$0.17 \cdot 10^{-4}$	$0.11 \cdot 10^{-4}$	$0.87 \cdot 10^{-5}$	$0.67 \cdot 10^{-5}$
Плућа	$0.64 \cdot 10^{-8}$	$0.64 \cdot 10^{-8}$	$0.64 \cdot 10^{-8}$	$0.65 \cdot 10^{-8}$	$0.65 \cdot 10^{-8}$
Панкреас	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$
Слезина	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.24 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$
Штитаста жлезда	$0.07 \cdot 10^{-9}$	$0.15 \cdot 10^{-9}$	$0.12 \cdot 10^{-9}$	$0.14 \cdot 10^{-9}$	$0.17 \cdot 10^{-9}$
Тумор	0.16	$2.68 \cdot 10^{-2}$	$8.66 \cdot 10^{-3}$	$3.81 \cdot 10^{-3}$	$2.0 \cdot 10^{-3}$

Панкреас је симулиран једначином:

$$\left(\frac{x-x_0}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 + \left(\frac{z-z_0}{c}\right)^2 \leq 1$$

Где је : $x \geq x_0$ и $z \geq z_0$ ако је $x > x_1$, а вредности параметара једначине су: $a=16.00$, $b=1.20$, $c=3.30$, $x_0=-1.00$, $y_0=6.00$, $z_0=37.50$, $x_1=3.00$. Укупна запремина панкреаса је 90.7 cm^3 . Резултати MC симулације су дати у табели 3 за различите пречнике сферног тумора смештеног у панкреасу. Панкреас у овој студији није посматран као независан компартман, симулације су вршене да се установи да ли постоје разлике у туморским дозама у зависности од локације тумора и густине ткива у коме је смештен. Међутим, како је за туморско ткиво узимана увек иста густина, резултати су готово идентични за све локације.

Табела 3. *S-value* [*mGy/(MBq·s)*] када је извор у тумору, а тумор је позициониран у панкреасу, односно у центру абдомена, за различите пречнике тумора

Органи људског	Дијаметар тумора				
	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm
Надбубреж не жлезде	$0.47 \cdot 10^{-7}$	$0.46 \cdot 10^{-7}$	$0.47 \cdot 10^{-7}$	$0.48 \cdot 10^{-7}$	$0.49 \cdot 10^{-7}$
Мокраћна бешика	$0.58 \cdot 10^{-9}$	$0.56 \cdot 10^{-9}$	$0.55 \cdot 10^{-9}$	$0.61 \cdot 10^{-9}$	$0.60 \cdot 10^{-9}$
Површина костију	$0.44 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.47 \cdot 10^{-8}$
Желудац	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.30 \cdot 10^{-7}$
Танка црева	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$
Дебело црево	$0.43 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$	$0.44 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$
Жучна кеса	$0.36 \cdot 10^{-7}$	$0.34 \cdot 10^{-7}$	$0.37 \cdot 10^{-7}$	$0.36 \cdot 10^{-7}$	$0.38 \cdot 10^{-7}$
Бубрези	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$
Јетра	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$
Плућа	$0.52 \cdot 10^{-8}$	$0.53 \cdot 10^{-8}$	$0.53 \cdot 10^{-8}$	$0.52 \cdot 10^{-8}$	$0.53 \cdot 10^{-8}$
Панкреас	$0.65 \cdot 10^{-3}$	$0.33 \cdot 10^{-3}$	$0.16 \cdot 10^{-3}$	$0.79 \cdot 10^{-4}$	$0.33 \cdot 10^{-4}$
Слезина	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$
Штитаста жлезда	$0.12 \cdot 10^{-9}$	$0.14 \cdot 10^{-9}$	$0.12 \cdot 10^{-9}$	$0.02 \cdot 10^{-9}$	$0.08 \cdot 10^{-9}$
Тумор	0.16	$2.68 \cdot 10^{-2}$	$8.66 \cdot 10^{-3}$	$3.81 \cdot 10^{-3}$	$2.0 \cdot 10^{-3}$

Плућа су симулирана као два полу-елипсоида, који су дефинисани једначином:

$$\left(\frac{x+x_0}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 + \left(\frac{z-z_0}{c}\right)^2 \leq 1 \text{ and } z \geq z_0$$

Где је $z_{1R} \leq z \leq z_{2R}$, $y < y_{1R}$ и $x \leq x_{1R}$. Одговарајуће вредности су: $z_{1R}=41.60$ cm, $z_{2R}=48.50$ cm, $y_{1R}=1.20$ cm и $x_{1R}=-5.00$ cm.

Координате центра елипсоида су: $x_0=7,33$ cm, $y_0=0$ и $z_0=39.21$ cm; a , b и c представљају осе елипсоида, чије су вредности 4.09 cm, 6.98 cm и 20.55 cm. Ознаке R и L односе се на десно и лево плућно крило. За лево плућно крило ($x+x_0$) треба заменити са ($x-x_0$); z_{1R} са z_0 ; z_{2R} са z_{2L} ; y_{1R} са y_{1L} . Одговарајуће вредности левог плућног крила су: $z_{2L}=49.00$ cm и $y_{1L}=7.00$ cm.

Табела 4. *S-value* [$mGy/(MBq \cdot s)$] када је извор у тумору, а тумор је позициониран у плућима, за различите пречнике тумора

Органи људског тела	Дијаметар тумора				
	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm
Надбубреж не жлезде	$0.47 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.47 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$
Мокраћна бешика	$0.70 \cdot 10^{-10}$	$0.75 \cdot 10^{-10}$	$0.82 \cdot 10^{-10}$	$0.86 \cdot 10^{-10}$	$0.68 \cdot 10^{-10}$
Површина костију	$0.41 \cdot 10^{-8}$	$0.41 \cdot 10^{-8}$	$0.40 \cdot 10^{-8}$	$0.40 \cdot 10^{-8}$	$0.39 \cdot 10^{-8}$
Желудац	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$
Танка црева	$0.41 \cdot 10^{-9}$	$0.40 \cdot 10^{-9}$	$0.41 \cdot 10^{-9}$	$0.39 \cdot 10^{-9}$	$0.39 \cdot 10^{-9}$
Дебело цево	$0.36 \cdot 10^{-9}$	$0.35 \cdot 10^{-9}$	$0.35 \cdot 10^{-9}$	$0.34 \cdot 10^{-9}$	$0.35 \cdot 10^{-9}$
Жучна кеса	$0.20 \cdot 10^{-8}$	$0.18 \cdot 10^{-8}$	$0.20 \cdot 10^{-8}$	$0.19 \cdot 10^{-8}$	$0.19 \cdot 10^{-8}$
Бубрези	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$
Јетра	$0.60 \cdot 10^{-8}$	$0.59 \cdot 10^{-8}$	$0.58 \cdot 10^{-8}$	$0.58 \cdot 10^{-8}$	$0.57 \cdot 10^{-8}$
Плућа	$0.63 \cdot 10^{-4}$	$0.33 \cdot 10^{-4}$	$0.22 \cdot 10^{-4}$	$0.17 \cdot 10^{-4}$	$0.13 \cdot 10^{-4}$
Панкреас	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.27 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.26 \cdot 10^{-8}$
Слезина	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.10 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$
Штитаста жлезда	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.98 \cdot 10^{-9}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$
Тумор	0.16	$2.66 \cdot 10^{-2}$	$8.62 \cdot 10^{-3}$	$3.80 \cdot 10^{-3}$	$1.99 \cdot 10^{-3}$

Ове вредности апсорбованих доза по јединици кумулативне активности за туморско ткиво су коришћене у биокинетичком моделу за прорачун апсорбованих доза у тумору по јединици апликоване активности (Jeremic et al 2018).

Како је познато да је ова терапија ренотоксична и да временом код пацијената може доћи до опадања бубрежне функције, као и чињеница да је препоручена граница за апсорбовану дозу у бубрезима 23 Gy (Bodei et al 2008), јако је важно одредити апсорбовану дозу у бубрезима по јединици апликоване активности за сваког пацијента. У Монте Карло симулацијама узета је у обзир грађа бубрега.

Бубрези су симулирани као елипсоиди укупне запремине 288 cm^3 . Узета је у обзир грађа бубрега и разлика у густини бубрежног ткива. Узето је да бубрежна чашица и

бубрежни кортекс чине 2/3 укупне запремине бубрега, а 1/3 чини бубрежна медула. Сви органи људског тела у ORNL фантому су представљени аналитичким једначинама (Eckerman et al 2009, Krstic and Nikezic 2007). Једначина за бубреге је дата:

$$\left(\frac{x-x_0}{a}\right)^2 + \left(\frac{y-y_0}{b}\right)^2 + \left(\frac{z-z_0}{c}\right)^2 \leq 1 \text{ где је } |x| \geq x_1 \quad (2.240)$$

Параметар x_0 је позитиван за леви бубрег и негативан за десни. Остали параметри у овом моделу износе : $y_0 = 6 \text{ cm}$, $z_0 = 32.5 \text{ cm}$, $a = 2.5 \text{ cm}$, $b = 1.5 \text{ cm}$ и $c = 5.5 \text{ cm}$.

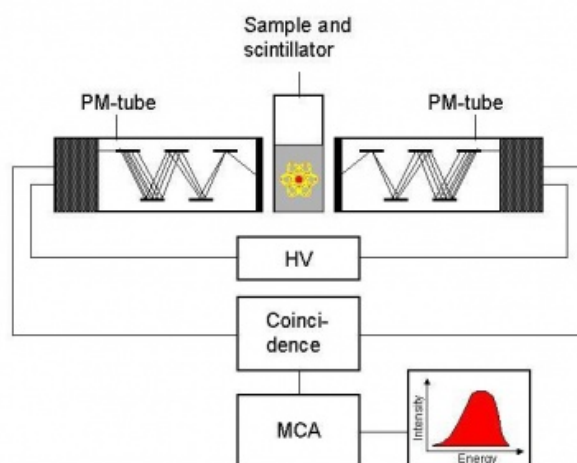
Добијена је вредност $1.2 \cdot 10^{-13} \text{ Gy/particle}$, која је коришћена за прорачун апсорбованих доза у бубрезима пацијената по јединици апликоване активности.

2.3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО РАДА

2.3.1 Калибрација бета бројача

У овом раду коришћен је течни сцинтилациони бета бројач (LSC-Liquid Scintillation Counter) Rack Beta Wallac (LKB, Финска). Ова врста детектора погодна је за мерења ниских активности бета емитера због веома високе ефикасности мерења. Користи се за одређивање присуства бета емитера у узорцима воде, најчешће се мери активност трицијума (^3H) у пијаћој води, а има и веома широку примену у медицини у различитим врстама *in vitro* анализа.

Прицип рада течног сцинтилационог детектора суштински се разликује од већине детектора јонизујућих зрачења. Наиме, могу се мерити само течни узорци, који се смештају у посебну тефлонску кивету, у коју се потом додаје 2 ml сцинтилационе течности и 2 ml алкохола, након чега је узорак спреман за мерење. Запремина самог узорка не сме бити већа од 1 ml, како би се избегла значајнија самоапсорпција, а и због запремине саме кивете. Сцинтилација се догађа у кивети, а фотомултипликаторске цеви, добијени светлосни сигнал умножавају, након чега се он конвертује у електрични сигнал. Шема детектора дата је на слици:



Слика 11. Шематски приказ течног сцинтилационог детектора

Кивета са узорком се аутоматски смешта између две фотомултипликаторске цеви, које се напајају одговарајућим високим напонем. Кивете су направљене од тефлона, јер се он показао као материјал који најмање апсорбује сцинтилациону светлост (Devine and Naas 1987) Селектују се само коинцидентни светлосни сигнали, како би се што више смањило шум околине и како би се повећала ефикасност мерења. Број емитованих светлосних фотона из кивете, пропорционалан је броју распада у кивети, док је висина електричног импулса из фотомултипликатора пропорционална интезитету светлости која настаје у интеракцији, односно енергији бета честица. Електрични импус се пропушта кроз вишеканални анализатор (MCA), који мери висину импулса, након чега се може одредити енергија бета честица и на основу тога и извршити идентификација

изотопа. Због ове особине овај детектор је и спектрометар, осим активности може се одредити и врста мереног радиоактивног изотопа.

Пре било каквог мерења узорка у бета бројачу, неопходно је прво премерити оригиналне калибрационе изворе које произвођач испоручује уз бета бројач. То су извори ^3H , ^{14}C и бочица без икакве активности за мерење природног фона (background). Може се подешавати ширина прозора у опсегу од 0 до 950 *nm*, тако да се могу мерити и два изотопа ако су њихови пикови довољно далеко и не преклапају се.



Слика 12. Снимак енергетског пика на течном сцинтилационом бројачу 1219 RACKBETA за ^{90}Y (лева фотографија) и ^{177}Lu (десна фотографија)

Сва мерења узорка крви и урина су вршена у течном сцинтилационом бројачу који има велику ефикасност за мерење бета честица. Због лимита бројача од 9 999 999 *срт*, па је утврђено да је оптимална запремина узорка 100 μl . Буџет мерне несигурности је прорачунат по формули:

$$\frac{\Delta A}{A} = \sqrt{\left(\frac{1}{\sqrt{N_c}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta V}{V}\right)^2 + \left(\frac{\Delta K}{K}\right)^2} \quad (2.245)$$

Где је N_c број импулса, $\Delta V/V$ је релативна мерна несигурност при одређивању запремине крви и урина, која је процењена да износи 5%, $\Delta K/K$ је мерна несигурност калибрационог извора, који је дат сертификатом од стране произвођача POLATOM, Пољска и износи 10%. Просечна мерна несигурност за сва мерења је износила 12.8%. За већину мерења мерна несигурност није прелазила 11%, док је за нека мерења при јако ниским активностима, мерна несигурност износила 20%.

Како је у овом раду одређивана активност ^{90}Y у узорцима крви и урина, било је неопходно одредити однос измерених импулса у минути и активности у *MBq*, као и ефикасност бета бројача. Коришћен је калибрациони извор активности 50 *MBq* у запремини од 1 *ml* (POLATOM, Пољска), калибрисан у 14 *h* на дан мерења. Мерење је завршено на дан калибрације у 17 *h* 04 *min*, тако да није узимана у обзир корекција на распад. Калибрациони узорци су постављени на исти начин како су касније постављани узорци крви и урина за мерење. У тефлонску кивету, аутоматском пипетом постањено је 10 μl оригиналног узорка и затим је аутоматском пипетом додато још 2 *ml* алкохола и

2 ml сцинтилационог коктела 0.1 g POPOP [1.4-bis[2-(5-Phenyloxazoly) benzene]] и 4 g PPO (2.5-Diphenyloxazole), растворених у 1 l Toluol-a. Након хомогенизације на вортекс машини, узорци су били спремни за мерење. Код свих детектора јонизујућих зрачења, разликује се одговор детектора у зависности од активности мереног узорка. Повећањем активности узорка расте број импулса добијених на излазу детекторског система. Међутим, повећањем активности узорка, мења се одговор детектора, јер се повећава број изгубљених импулса (lost count), због тзв. мртвог времена бројача. Коришћени бета бројач још има ограничење броја импулса на 10 000 000 *срт*, тако да је максималан број импулса који се може измерити 9 999 999 импулса у минути. Из тог разлога је постављено пет серија од по 10 узорака у различитим дилуционим односима 1:10:100:1000:10 000. Добијени резултати дати су у табели.

Табела 5. Измерене вредности ^{90}Y приликом калибрације бета бројача

Серија	Прва серија		Друга серија		Трећа серија		Четврта серија		Пета серија	
Редни бр.узорка	Активност (МВq)	Измерен број импулса (срт)	Активност (МВq)	Измерен број импулса (срт)	Активност (МВq)	Измерен број импулса (срт)	Активност (МВq)	Измерен број импулса (срт)	Активност (МВq)	Измерен број импулса (срт)
1	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2532008	$5 \cdot 10^{-3}$	274847.9	$5 \cdot 10^{-4}$	27817.7	$5 \cdot 10^{-5}$	2763.53
2	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2540367.4	$5 \cdot 10^{-3}$	280625.2	$5 \cdot 10^{-4}$	28158.8	$5 \cdot 10^{-5}$	2846.72
3	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2652306.5	$5 \cdot 10^{-3}$	285461.5	$5 \cdot 10^{-4}$	28313	$5 \cdot 10^{-5}$	2937.87
4	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2586783.7	$5 \cdot 10^{-3}$	283811	$5 \cdot 10^{-4}$	28201	$5 \cdot 10^{-5}$	2873.52
5	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2588936.5	$5 \cdot 10^{-3}$	280004.7	$5 \cdot 10^{-4}$	28808	$5 \cdot 10^{-5}$	3031.02
6	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2619042.9	$5 \cdot 10^{-3}$	286333.1	$5 \cdot 10^{-4}$	28820	$5 \cdot 10^{-5}$	2864.55
7	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2670612.9	$5 \cdot 10^{-3}$	283392	$5 \cdot 10^{-4}$	27603.1	$5 \cdot 10^{-5}$	2806.1
8	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2579606.1	$5 \cdot 10^{-3}$	279713.6	$5 \cdot 10^{-4}$	28361.41	$5 \cdot 10^{-5}$	3001.3
9	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2613307.9	$5 \cdot 10^{-3}$	280073.2	$5 \cdot 10^{-4}$	27913.41	$5 \cdot 10^{-5}$	2700.09
10	0.5	10000000	$5 \cdot 10^{-2}$	2584709.6	$5 \cdot 10^{-3}$	278521.5	$5 \cdot 10^{-4}$	28809.73	$5 \cdot 10^{-5}$	2835.83

У Табели 5 су приказани резултати калибрације бета бројача, за свих пет серија. Прва серија је пипетирана из оригиналног узорка са циљем да се измери активност од пола МВq, међутим та активност је била превисока и течни сцинтилациони бета бројач није могао да измери (Колона 3). Затим је узорак дилуиран 10 пута и та активност је била мерљива (Колона 5). Међутим због «високе» активности ових узорака добија се нешто нижи број импулса него за остале серије где је оригинални извор вишеструко дилуиран како је описано у претходном пасусу. Али су и ове вредности узете у обзир за одређивање калибрационог односа и ефикасности бета бројача.

Из ових мерења може се израчунати ефикасност бета бројача. Ефикасност је једнака средњој вредности броја измерених импулса у секунди по *Bq*, помноженој са приносом бета честица, који за ^{90}Y износи 0.9982. Изотоп ^{90}Y је готово чист бета емитер, чије је време полураспада 64.1 h. Добија се да је ефикасност бета бројача за ^{90}Y

једнака 0.903440686, односно да је апсолутна ефикасност 90.34%. Овако висока ефикасност бета бројача потврђује добар избор детектора за мерење активности ^{90}Y . Средњи број импулса у минути по MBq за ^{90}Y је 54108870.

2.3.2 Узорковање и мерење биолошких узорака

Након апликације радиофармацеутика, треба прикупити узорке крви, урина и столице и измерити активност у њима. Познато је да се пептиди кратко задржавају у крви, док антитела дуже циркулишу крвљу. Из тог разлога је веома важно правовремено узорковање крви да би се направила валидна процена брзог клиренса коришћеног радиопептида из крви. Ако би се први узорак крви узео 24 *h* након апликације било би немогуће проценити колико брзо је радиопептид елиминисан из крви. С друге стране, за антитела вероватно не би било велике разлике у узорцима након апликације и након 24 *h*. За процену брзог клиренса радиофармацеутика из крви важно је укључити временске интервале одмах након апликације, док је за дуготрајно задржавање битно узети у обзир временске тачке касније након апликације радиофармацеутика – спори клиренс.

Некада је неопходно да пацијенти сакупе и узорке урина и столице (фецеса). Различити пацијенти сакупљају узорке урина у различитим временским интервалима. Укупно сакупљање урина зависи од ефективног времена полуелиминације радиофармацеутика у коме значајно партиципира биолошки период полураспада радиофармацеутика. Чешће се сакупљају узорци урина него узорци столице, не само зато што су бубрези заједнички пут излучивања, већ и због непријатности за пацијенте због сакупљања фекалија. (Cantone and Hoeschen 2011).

Код пацијената којима се апликује терапија ^{90}Y - DOTATOC могуће је одредити количину урином излучене радиоактивности, као и активност у крви у појединим временским тренуцима. Због брзог везивања ^{90}Y - DOTATOC за туморско ткиво, узорковања крви су вршена одмах након апликације терапије и тај тренутак је узет као нулти, као и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 и 72 сата након апликације. Пацијентима је у латералну кубиталну вену апликована браунила кроз коју су примали терапију ^{90}Y - DOTATOC и у контралатералну кубиталну вену је апликована браунила кроз коју су примали раствор позитивно наелектрисаних аминокиселина који служи да повећа осмолалност у бубрежним тубулама и поспешује излучивање ^{90}Y - DOTATOC. Пацијентима је крв узоркована из брауниле кроз коју се апликују аминокиселине, а браунила кроз коју се апликује терапија ^{90}Y - DOTATOC се одмах по завршеној апликацији одстрањује из тела пацијента, како би се смањио ризик од контаминације. Узимано је по 2 *ml* крви која је након тога центрифугирана 20 минута на 3 000 обртаја на 18⁰ C. Мерења активности ^{90}Y су вршена у издвојеним узорцима серума.

Узорке урина су пацијенти сами узимали, тако што им је дата градуисана пластична мензура у коју су мокрили. Дати су им и нумерисани шприцеви у које су узимали узорке урина после благог мешања у мензури, као и формулар у који су уписивали време мокрења и измокрену запремину урина коју су читали са мензуре. Пацијентима

су дата детаљна упутства о начину узорковања урина, како би се избегла контаминација руку и површина у Терапијском блоку Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац.

Узорци фецеса нису мерени, због непријатности коју би имали пацијенти, као и због познате чињенице да се већи део невезане радиоактивности излучује преко урина.

_____ дд. месец, 201X. године, АПАРТМАН_____

редни број узорка	датум	време	запремина урина
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Слика 13. Формулар који су користили пацијенти при узорковању урина

На слици 13 приказан је формулар у којем су пацијенти уписивали податке о узорцима урина. Редни број мокрења је уредно и редни број шприца које су пацијенти добили за прикупљање узорака. У формулар су још уписивали и датум и време мокрења као и запремину коју су очитали на мензури за свако мокрење. Након узорковања остатак урина су просипали у WC шољу уз детаљна упутства о мерама заштите и спречавању евентуалне контаминације.

Овако сакупљени узорци припремљени су на следећи начин за мерење у бета бројачу. Аутоматском пипетом је у тefлонске кивете одмерено 10 μ l узорка, 2 ml сцинтилационог коктела и 2 ml 98% алкохола. Овако припремљени узорци су након хомогенизације на вортекс машини мерени у бета бројачу. Добијен број импулса у минути је прерачунат у MBq по ml, према калибрацији бета бројача.

Сада се може одредити елиминација излучене радиоактивности, али је проблем одредити активност у укупној запремини крви за све мерне тачке. Укупна запремина крви у људском телу варира у зависности од пола, структуре ткива, као и од телесне масе и висине пацијента, па се тако сматра да мишићав мушкарац има 75 ml крви по килограму телесне масе, док мушкарац нормалне грађе има око 70 ml, а мршави мушкарци имају 65 ml и гојазни 60 ml по килограму телесне масе. Сличне вредности су дате и за жене и децу. Међутим овај метод је јако субјективан и непрецизан, па је укупна запремина крви пацијената израчуната по формули (Retzlaff et al 1969):

$$BVL = 31.9 \cdot HT + 26.3 \cdot WT - 2402 \quad (\text{за мушкарце}) \quad (2.243)$$

$$BVL = 56.9 \cdot HT + 14.1 \cdot WT - 6460 \quad (\text{за жене}) \quad (2.244)$$

Где је BVL запремина крви, HT је телесна висина, WT је телесна маса.

Овако добијене активности за измокрен урин и укупну запремину крви (Retzlaff et al 1969), неопходно је још кориговати на физички распад изотопа ^{90}Y . Све дозе ^{90}Y допремане су у Лабораторију за изотопе Института за нуклеарне науке „Винча“, где је извршено маркирање DOTATOC-а по протоколу произвођача и где су обављена сва неопходна мерења и контрола квалитета добијеног радиофармацеутика ^{90}Y -DOTATOC (Petrovic et al 2012). Затим су припремљене дозе истог дана транспортоване у КЦ Крагујевац, Центар за нуклеарну медицину, где је у поподневним сатима извршена апликација радиофармацеутика пацијентима. На амбалажи бочице, на налепници исписана је активност препарата која је измерена у Институту за нуклеарне науке „Винча“ и та активност је узета као апликована активност, а време завршетка апликације је узето као нулто време. За све узорке осим за нулти, узета је у обзир корекција на физички распад ^{90}Y .

2.3.3 Праћење, надгледање и мерење нивоа радиоактивности у телу пацијената током хоспитализације

Центар за нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац располаже са две болесничке собе за примену терапијских доза радионуклида. Болесничке собе су изграђене по свим важећим стандардима радиолошке заштите, тако да јачина амбијенталног дозног еквивалента не прелази 2 $\mu\text{Sv/h}$ за излагање становништва, односно 20 $\mu\text{Sv/h}$ за излагање запослених јонизујућим зрачењима, када је у питању ^{131}I . Ове собе поседују посебну канализациону мрежу, где се системом одлежавања обезбеђује да присуство радионуклида у стандардној канализацији буде у оквиру прописаних граница. Пројекат мера радијационе сигурности и безбедности израђен је у Лабораторији за заштиту од зрачења и заштиту животне средине, Института за нуклеарне науке „Винча“, а прихваћен је и верификован од стране Агенције за заштиту од јонизујућих зрачења и нуклеарну сигурност Србије.

Боравак пацијената у овом простору лимитиран је преосталом активношћу у њиховим организмима. Обично се пацијенти задржавају 3-4 дана док ниво радиоактивности не опадне на Законом прописане границе. Граница за отпуштање

пацијената из Терапијског блока је 400 MBq када је у питању ^{131}I или јачина амбијенталног дозног еквивалента $20 \mu\text{Sv/h}$ измерено на растојању од 1 m . За ^{90}Y , нашим Законом, као и међународним препорукама није прописана гранична активност за задржавање пацијената у Терапијском блоку, већ се они хоспитализују искључиво из медицинских разлога. Из ових разлога развијено је неколико оригиналних система надзора и праћења нивоа активности у телу пацијената.

У болесничким собама постављене су *IP* камере са могућношћу праћења са било ког рачунара који је конектован на интернет са циљем да се пацијентима пружи што квалитетнија здравствена заштита, а да се при том што више смањи контакт запослених са пацијентима којима су апликоване високе активности радиоактивних изотопа. Ова могућност је изведена и за монитор животних функција, на коме се прате витални параметри пацијента. Развојем смарт мобилних телефона, ова могућност је постала доступна за праћење пацијената и преко паметних мобилних телефона *on-line*.



Слика 14. Снимак екрана рачунара на коме се уживо *on-line* са одређене удаљености прати пацијент и његове виталне функције у болесничкој соби Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац (Matovic et al 2012)

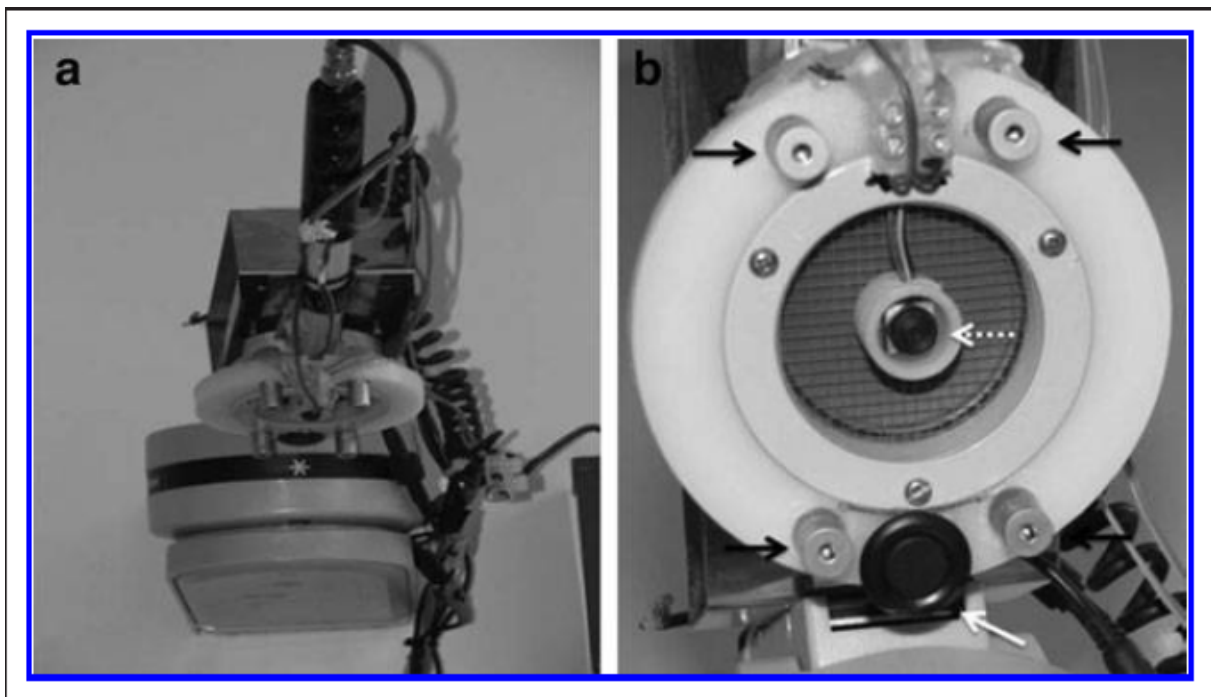


Слика 15. Илустрација система за праћење пацијената са одређене удаљености преко мобилног телефона (Matovic et al 2012)

Осим потребе за оваквом врстом видео надзора, указала се потреба и за усавршавањем постојећег начина мониторинга радиоактивности у телу пацијента. Наиме, мониторинг радиоактивности се вршио искључиво проко монитора зрачања ТВМ-15Д

with Pancase Probe, произвођача: Technical Associates (survey meter), који су монтирани тако да је сонда фиксирана на зиду у болесничким собама, а сам уређај у претпростору Терапијског блока Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, где су се читавала мерења. Пацијентима је наложено да легну равно на леђа на средини кревета док трају мерења. Овакав систем мерења је подразумевао да особа која врши мерења буде присутна у болници и то у Терапијском блоку ЦНМ, што је за студије где се прати ретенција радиоактивности из сата у сат, у телу пацијента јако заморан посао. Из тог разлога осмишљен је и монтиран систем који омогућава удаљен приступ мерењима и мониторинг радиоактивности.

За овај систем коришћена је иста сонда као и код монитора зрачења (model T-1190, Technical Associates, Canoga Park, CA), пречника 2.5 инча која је монтирана на PTZ (pan-tilt-zoom) уређај на растојању приближно 1 m од тела пацијента. Овај PTZ уређај се користи као носач сонде и служи да се она усмери ка региону од интереса на телу пацијента. Позиционирање детектора помоћу PTZ уређаја се врши преко дигиталног видеорекодера и одговарајућег софтвера. У центру детектора монтирана је микрокамера, која не утиче на квалитет мерења, а посматрачу пружа слику позиције пацијента у реалном времену.



Слика 16. Приказ детектора зрачења у болесничкој соби Центра за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац (Matovic et al 2014)

По ободу детектора на посебном пластичном носачу монтирана су и четири ласерска показивача који омогућавају лакше позиционирање пацијента. Такође је монтиран и ултразвучни сензор PS-LC3-R, који се углавном користи за паркирање аутомобила, модел PM9805 (Parkmatic, Aurolite Industrial Limited, Hong Kong), а који омогућава мерење растојања од детектора до пацијента, слика 16 б.

2.4 РЕЗУЛТАТИ

У табели 6. приказани су резултати мерења узорака крви за све пацијенте обухваћене овом студијом. Мерења су вршена у течном сцинтилационом бета бројачу Rack Beta Wallac (ЛКВ, Финска). У колонома Е су представљени експериментално добијени резултати одброја броја импулса на течном сцинтилационом бројачу у *срт*. У колонама R су представљене рачунски добијене вредности активности у *МВq* у укупном волумену крви пацијената. Ове вредности су добијене тако што је узета вредност из података о калибрацији течног сцинтилационог бета бројача, где је утврђен однос *срт* и *МВq*, а затим је по формулама 2.243 и 2.244 добијена вредност активности у укупном волумену крви. Узорковања крви су вршена одмах по завршеној апликацији радиофармацеутика, затим на сваких сат времена до шестог сата по завршеној апликацији терапије, а потом на сваких 12 сати до отпуштања са болничког лечења пацијената. Сви узорци су мерени истовремено након последњег узорковања крви, при чему је извршена је корекција на радиоактивни распад за сваки узорак. Укупно су пацијенти опсервирани 66 сати. У последњој колони табеле је приказана укупна апликована активност у *МВq*.

Табела б. Измерена активност у узорцима крви пацијената након апликације PRRT

Пацијент и	1		2		3		4		5		6		7	
	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R
0	381586	640	212409	320	325389	747	283378	940	208978	342	1539044	3137	47401	707
1	161639	270	62927	85	114447	260	62514	205	66789	108	79333	160	23485	346
2	114500	190	49054	65	68930	155	29997	97	37394	60	55629	111	16783	244
3	78876	130	44535	59	48836	108	19016	61	23088	37	46141	91	12520	180
4	58153	93	47012	61	38431	84	19898	63	18659	29	44522	87	9526	135
5	47955	76	47052	60	32330	70	14369	45	354908	24	41922	81	7896	110
6	56687	89	46269	59	26714	57	15764	49	13909	21	40492	77	7392	102
18	16836	23	28831	32	13778	25	11725	32	7155	10	34234	57	4678	56
30	13287	16	26006	26	9234	15	6282	15	4676	6	26634	39	3764	40
42	12754	13	21125	18	7561	11	5295	11	3535	4	22075	28	3108	29
54	11155	10	20013	15	6351	8	4265	8	2827	3	19594	22	2318	19
66	10689	9	19299	12	7021	8	4180	7	3113	2	17765	18	2450	17
Апл.Акт. (MBq)	5400	5100	3700	3500	2700	4650	3700	3500	2700	4650	3700	3500	2700	4650

Табела ба. Измерена активност у узорцима крви код преосталих седам пацијената

Пацијент и	8		9		10		11		12		13		14	
	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R
0	97911	1353	998771	1661	509994	896	2981585	6879	595402	1394	490873	6203	142501	3392
1	56662	774	322630	531	166611	290	207154	472	140610	325	50137	626	36401	856
2	41141	556	195108	318	96820	166	118892	268	14133	32	30438	376	20225	470
3	28004	374	127448	205	76431	130	87288	195	18111	40	16967	207	13008	299
4	19921	263	87675	140	54365	91	63253	139	20154	44	11545	139	9722	220
5	17248	225	56825	89	51422	86	50779	111	15398	33	7302	87	7463	167
6	13849	178	53827	84	51804	85	41046	88	15241	33	5585	65	6494	144
18	2338	26	10339	14	31474	45	25720	48	11955	22	2584	26	3154	61
30	1218	11	5892	7	23526	30	15662	25	6228	10	1675	14	2115	35
42	909	7	3997	4	19152	21	13799	20	5381	7	1310	10	1694	25
54	626	4	3023	3	16973	17	11235	14	4742	6	961	6	1320	17
66	813	4	2620	2	13777	12	10535	12	4647	5	867	5	1119	12
Апл.Акт. (MBq)	4500	5230	5330	3700	5550	4500	5330	3700	5550	4500	5330	3700	5550	4500

У Табели 7. приказане су активности у урину пацијената. Ове вредности су добијене тако што је након мерења у бета бројачу добијени број импулса у минути помножен са одговарајућим калибрационим фактором како би се добила активност у MBq , након тога је све помножено са запремином урини која је измокрена за свако мерење, коју су пацијенти записивали у формулару приказаном на слици 13. У другој колони су дате вредности које су пацијенти измокрили у првом мокрењу по завршеној апликацији радиофармацеутика. У трећој колони су дате вредности укупне активности које су пацијенти измокрили за 24 h, а у четвртој колони су дате вредности укупне активности коју су пацијенти измокрили током боравка у болници, односно током приближно 72 h. Ове вредности су добијене сабирањем активности за свако појединачно мокрење у току тих интервала времена. У заградама, уз број који представља активност у MBq , дато је колика је та вредност процентуално од апликоване активности. У последњој колони је дата вредност апликоване активности за сваког пацијента.

Табела 7. Измерена активност у узорцима урина након апликације PRRT. Део активности у урину у односу на примењену активност је дат у заградама у процентима

Редни број пацијента	Измокрена активност у првом мокрењу (MBq)	Измокрена активност након 24 ^h (MBq)	Укупна измокрена активност (MBq)	Апликована активност (MBq)
1.	180 (3%)	$10 \cdot 10^2$ (19%)	$13 \cdot 10^2$ (24%)	5400
2.	550 (11%)	$13 \cdot 10^2$ (25%)	$18 \cdot 10^2$ (35%)	5100
3.	580 (16%)	$12 \cdot 10^2$ (32%)	$14 \cdot 10^2$ (38%)	3700
4.	240 (7%)	460 (13%)	580 (16%)	3500
5.	160 (6%)	600 (22%)	660 (24%)	2700
6.	250 (5%)	780 (17%)	$11 \cdot 10^2$ (24%)	4650
7.	710 (19%)	$10 \cdot 10^2$ (27%)	$11 \cdot 10^2$ (30%)	3700
8.	$21 \cdot 10^2$ (47%)	$23 \cdot 10^2$ (51%)	$24 \cdot 10^2$ (53%)	4500
9.	$12 \cdot 10^2$ (23%)	$24 \cdot 10^2$ (46%)	$29 \cdot 10^2$ (55%)	5230
10.	370 (7%)	700 (13%)	$10 \cdot 10^2$ (19%)	5330
11.	$16 \cdot 10^2$ (29%)	$22 \cdot 10^2$ (40%)	$23 \cdot 10^2$ (41%)	5550
12.	350 (9%)	590 (16%)	700 (19%)	3700
13.	$26 \cdot 10^2$ (58%)	$27 \cdot 10^2$ (60%)	$27 \cdot 10^2$ (60%)	4500
14.	$17 \cdot 10^2$ (38%)	$22 \cdot 10^2$ (49%)	$23 \cdot 10^2$ (51%)	4500

На сликама 17-30 представљене су временски-зависне криве (*Time-activity curve*) за све пацијенте обухваћене овом студијом. На панелу А је за сваког пацијента понаособ представљена крива дистрибуције активности у времену у крви и урину и то:

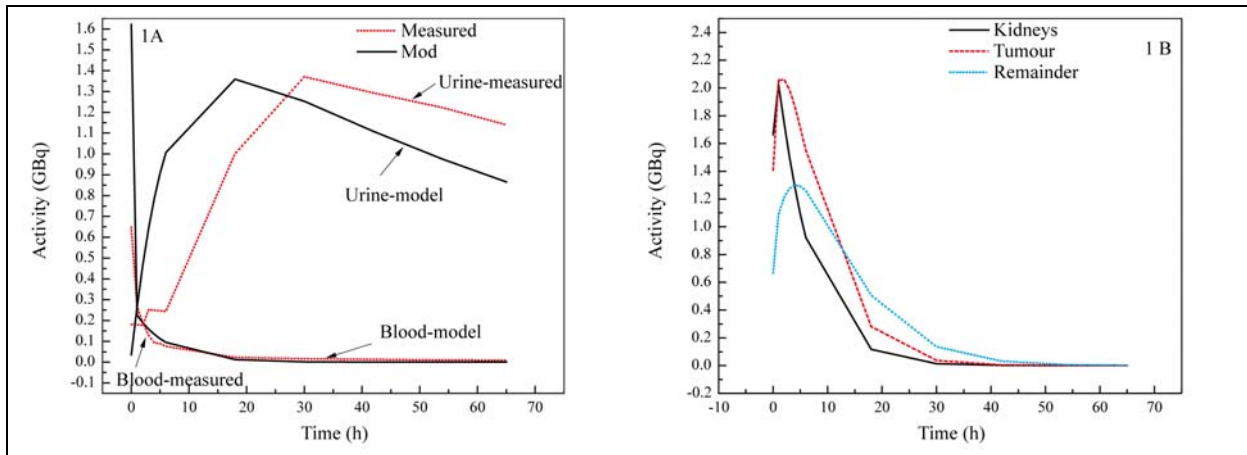
1. Испрекиданом црвеном линијом су представљене криве добијене експерименталним мерењима у течној сцинтилационој бета бројачу. За крв то су колоне R у табелама 6 и 6а, а за урин пета колона у табели 7.
2. Пуном црном линијом су дате криве које предвиђа биокинетички модел за сет трансфер коефицијената датих у табели 8.

На панелу В су дате временски-зависне криве које представљају еволуцију активности у бубрезима (пуна црна линија), тумору (испрекидана црвена линија) и свим осталим органима људског тела (испрекидана плава линија).

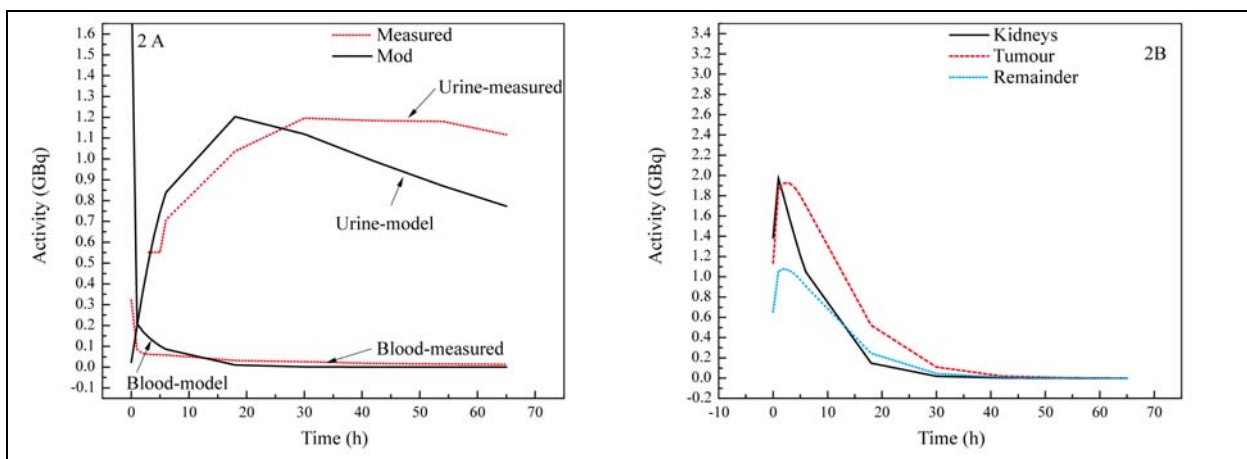
На апсцисама свих графика налази се време у сатима, док је на ординатама активност у *GBq*.

Вредности за криве, које нису добијене мерењима, су резултат прорачуна компјутерског програма под називом BioKin 5 израђеног у програмском језику FOTRAN90, који је дат у Додатку 1. Програмирано је да се добију вредности активности у 5 одељака људског тела у истим временским тачкама за која су вршена мерења. Поређењем кривих за урин и крв одређен је најбољи сет трансфер коефицијената за сваког пацијента. Тамо где нису вршена мерења, панел В, вредности су добијене захваљујући међусобној уској спрези трансфер коефицијената и на основу података из литературе. Приликом симулација, уколико би се задала нека немогућа вредност за било који од трансфер коефицијената, програм би избацио коментар да нема решења. Подсећања ради, основа за добијање вредности трансфер коефицијената су решења једначина четвртог степена: 2.54, 2.55, 2.56 и 2.57. Ове једначине могу имати и коњуговано-комплексна решења, и сваки пут када би се задала нека немогућа вредност неког од трансфер коефицијената добио би се минус под кореном, односно коњуговано-комплексно решење које би компјутерски програм BioKin 5 одмах одбацио и појавио би се коментар «нема рачуна». Овде се под немогућим вредностима на пример подразумева да повратни трансфер коефицијенти имају већу вредност од директних и слично.

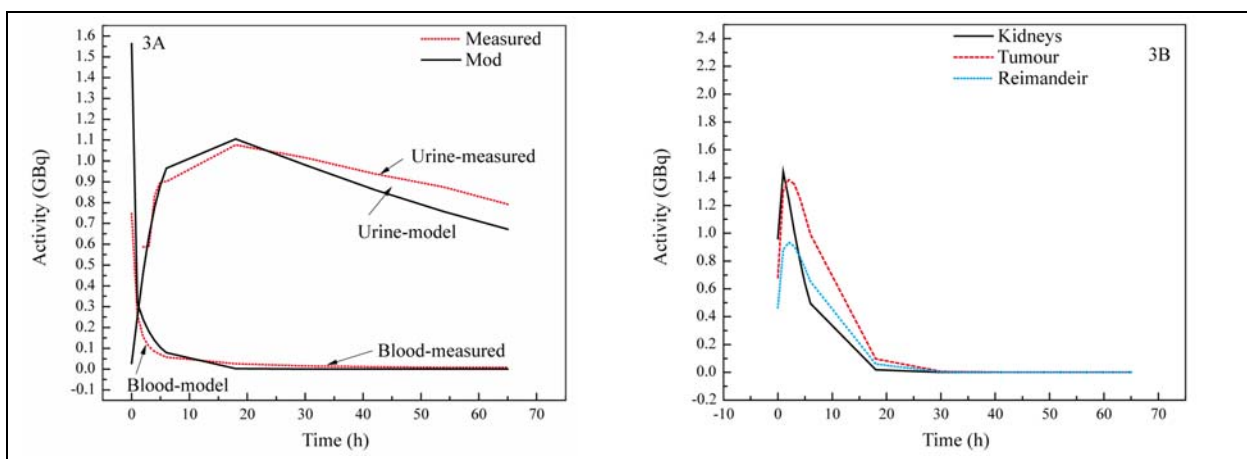
Овако добијене вредности су из програма BioKin 5 копиране у програм OriginPro8, у коме су исцртани графици.



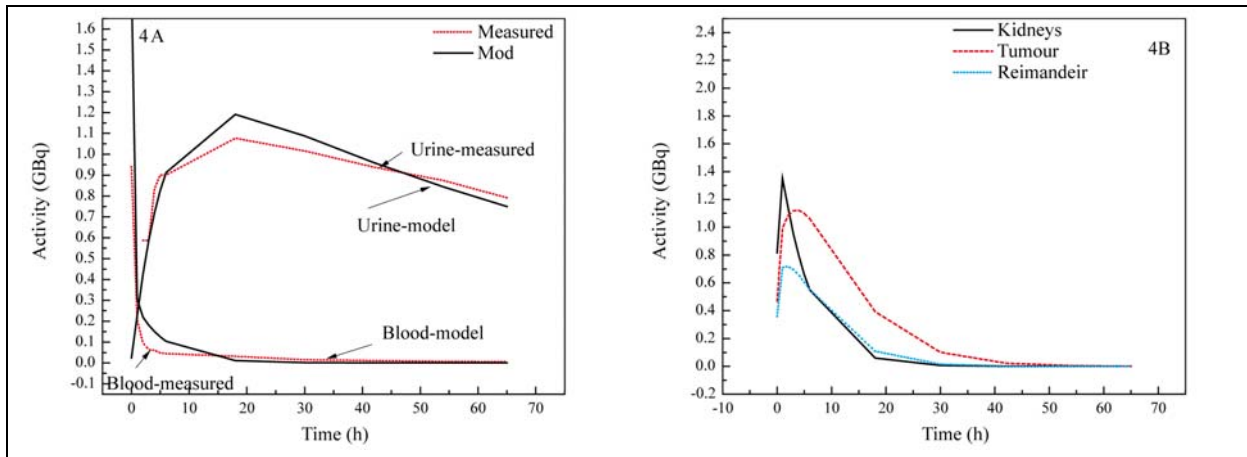
Слика 17. Пацијент бр 1- графички приказ расподеле активности у времену



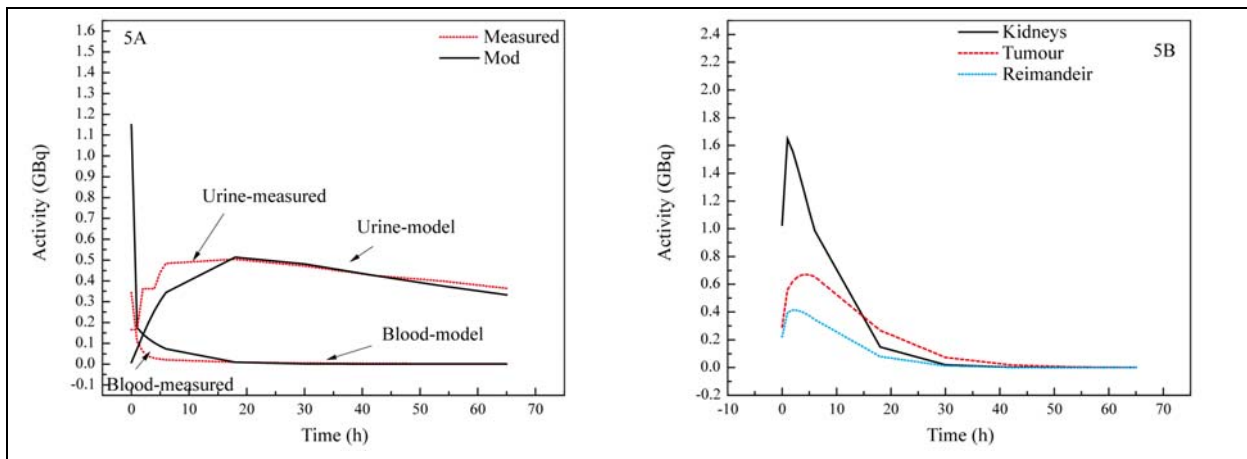
Слика 18. Пацијент бр 2- графички приказ расподеле активности у времену



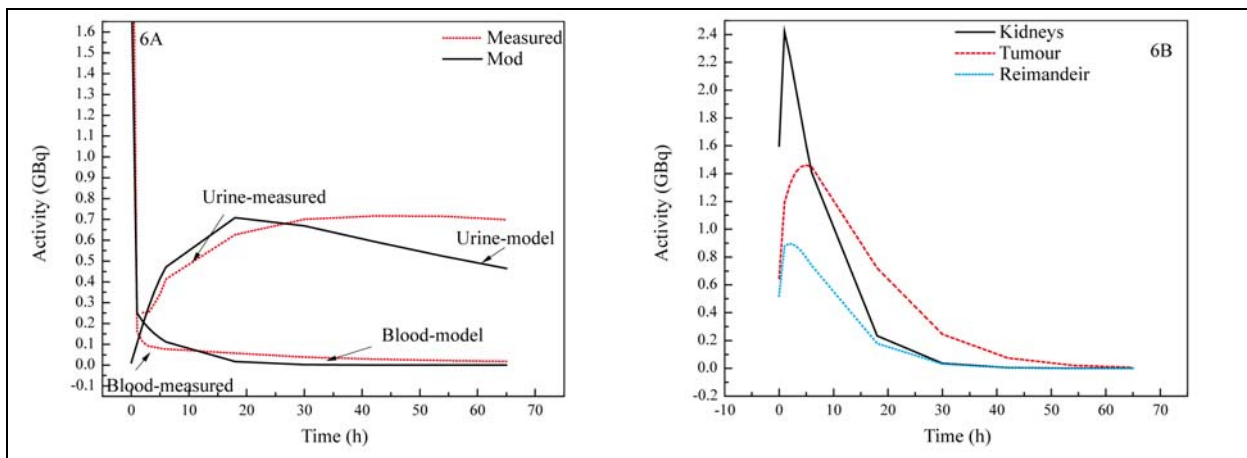
Слика 19. Пацијент бр 3- графички приказ расподеле активности у времену



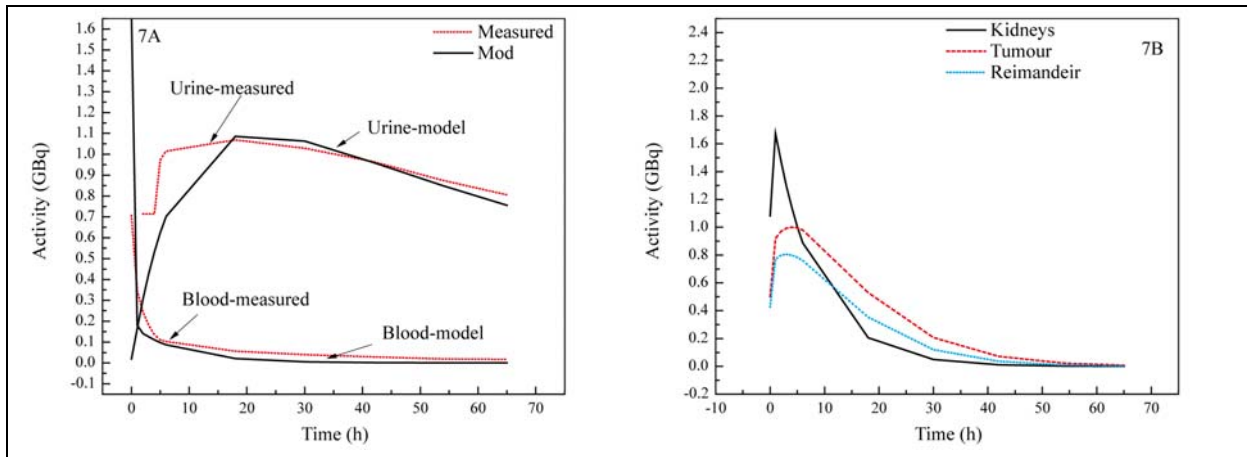
Слика 20. Пацијент бр 4- графички приказ расподеле активности у времену



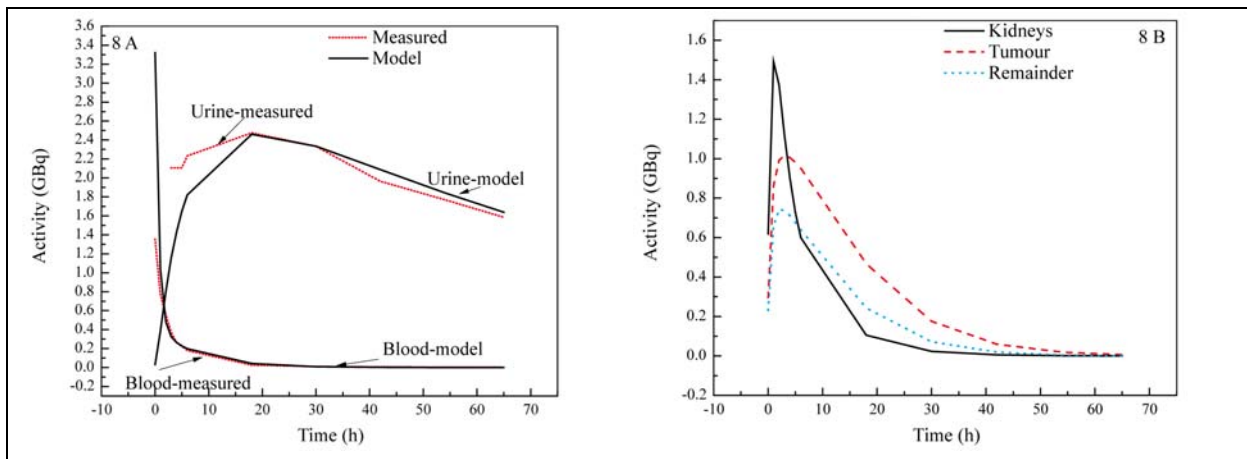
Слика 21. Пацијент бр 5- графички приказ расподеле активности у времену



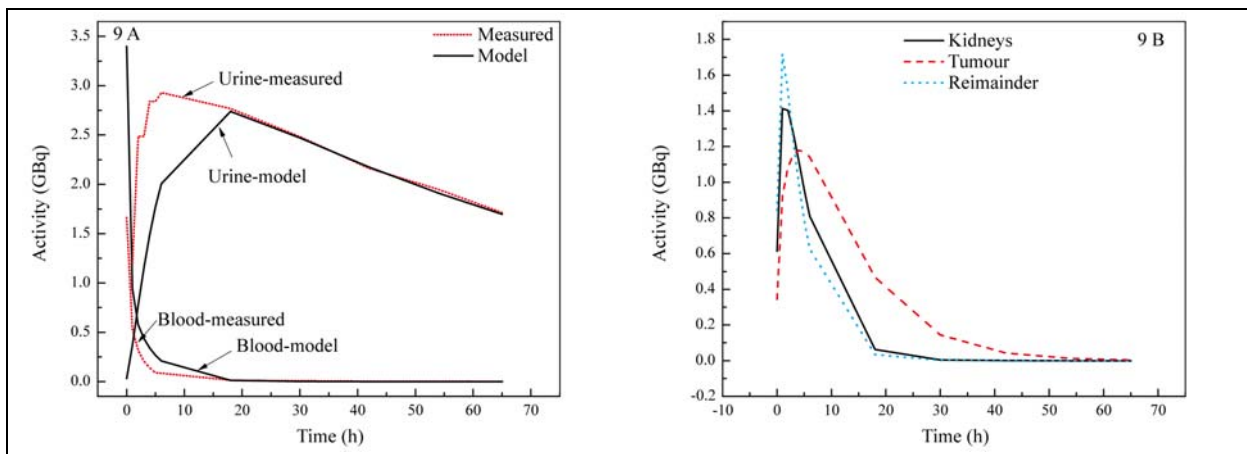
Слика 22. Пацијент бр.6- графички приказ расподеле активности у времену



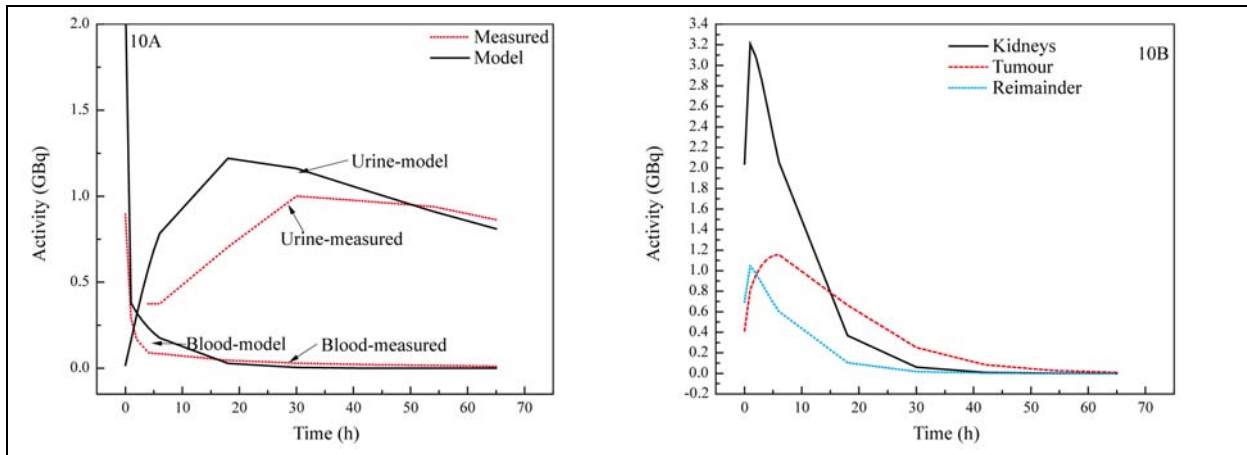
Слика 23. Пацијент бр.7- графички приказ расподеле активности у времену



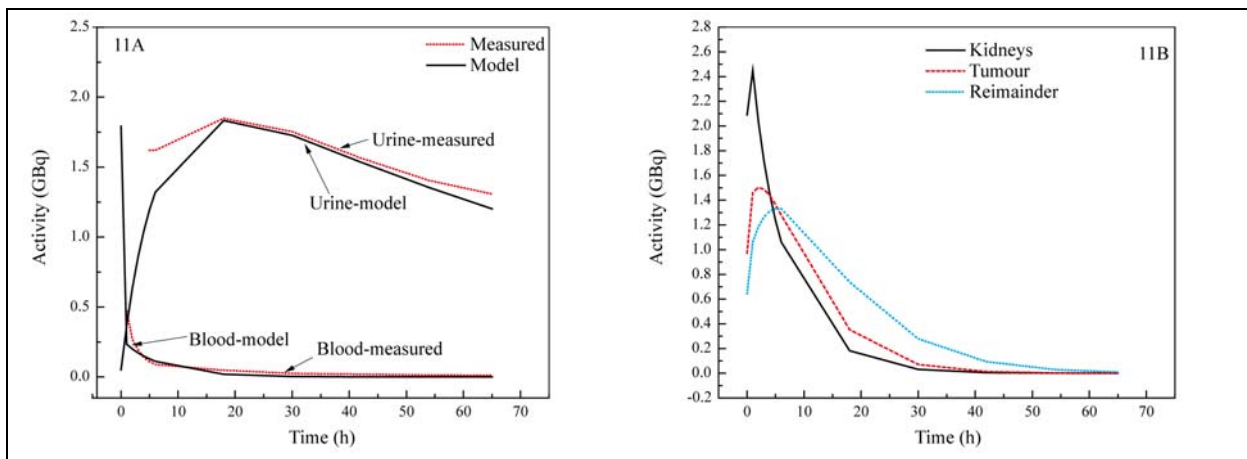
Слика 24. Пацијент бр. 8- графички приказ расподеле активности у времену



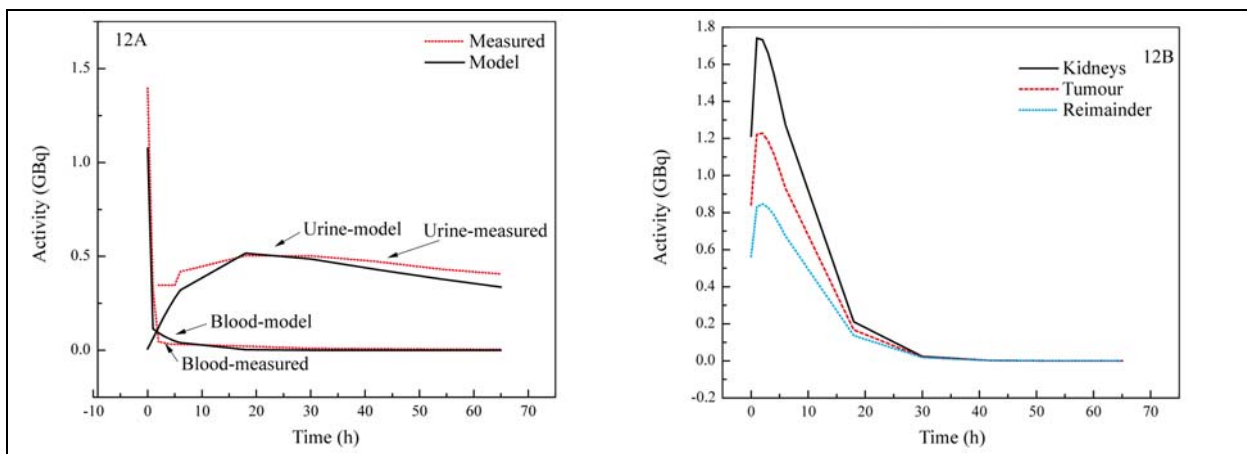
Слика 25. Пацијент бр.9- графички приказ расподеле активности у времену



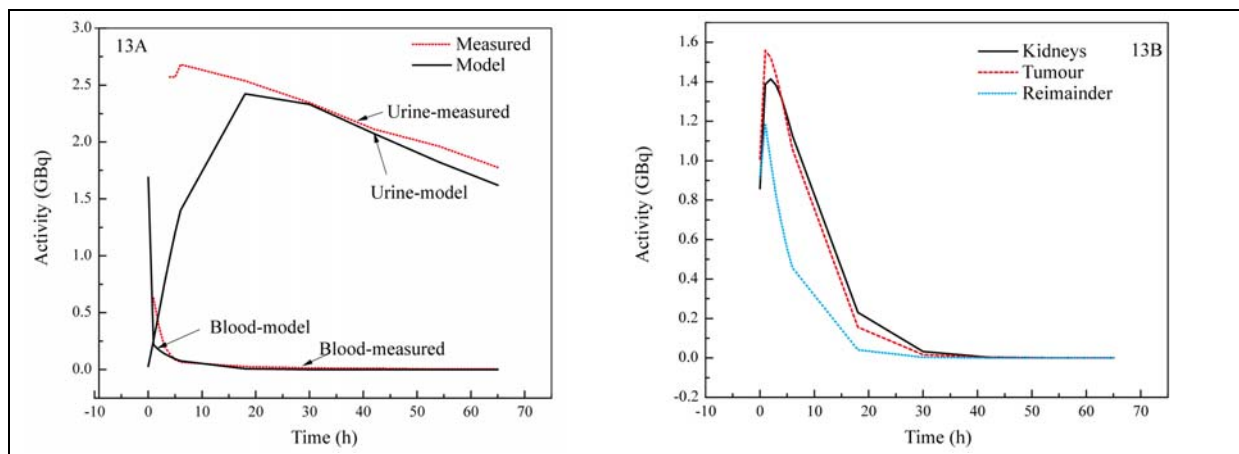
Слика 26. Пацијент бр.10- графички приказ расподеле активности у времену



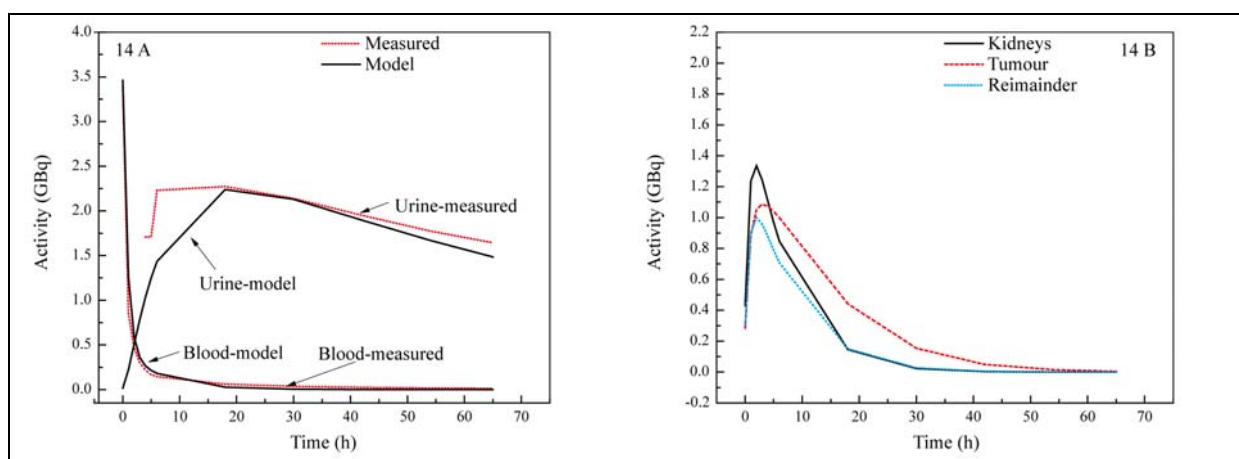
Слика 27. Пацијент бр. 11- графички приказ расподеле активности у времену



Слика 28. Пацијент бр. 12- графички приказ расподеле активности у времену



Слика 29. Пацијент бр. 13- графички приказ расподеле активности у времену



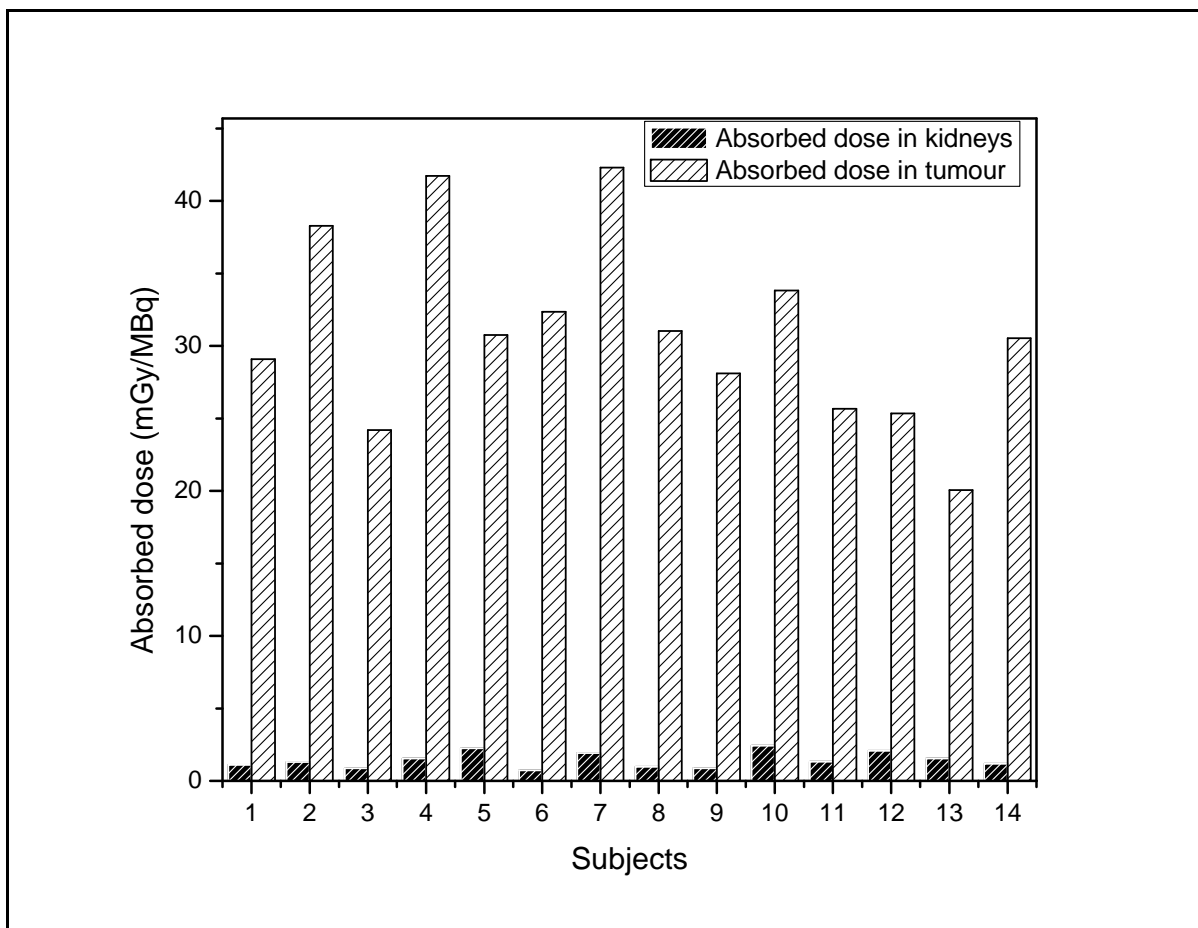
Слика 30. Пацијент бр. 14- графички приказ расподеле активности у времену

У табели 8. су дати основни подаци о пацијентима: пол, старост, висина и телесна маса пацијената, основна дијагноза, активност која им је апликована и вредност сваког од трансфер коефицијената за сваког пацијента понаособ. Ова табела је саставни део рада (Jeremić et al) који је публикован у часопису Medical physics, као плод овог истраживања.

Табела 8. Подаци о пацијентима и трансфер коефицијенти за сваког од пацијената

Редни бр. пацијента	Пол	Старост (годи на)	HT/WT (cm/kg)	Dg.	Апликавана активно ст [GBq]	λ_{12} (h^{-1})	λ_{21} (h^{-1})	λ_{23} (h^{-1})	λ_{14} (h^{-1})	λ_{41} (h^{-1})	λ_{15} (h^{-1})	λ_{51} (h^{-1})
1.	F	59	169/85	GEP	5.4	3.54	0.41	0.11	2.86	0.27	1.32	0.12
				-								
2.	F	33	165/68	NET GEP	5.1	2.49	0.25	0.09	1.97	0.15	1.14	0.17
				-								
3.	M	44	184/92	NET GEP	3.7	2.47	0.48	0.16	1.64	0.26	1.12	0.27
				-								
4.	M	55	172/71	NET GEP	3.5	1.64	0.33	0.04	0.9	0.12	0.7	0.22
				-								
5.	F	52	168/72	NET GEP	2.7	3.31	0.32	0.042	0.92	0.11	0.74	0.21
				-								
6.	M	62	175/80	NET GEP	4.65	3.12	0.33	0.34	1.2	0.098	0.99	0.22
				-								
7.	F	71	165/64	NET GEP	3.7	2.21	0.24	0.063	0.98	0.097	0.84	0.12
				-								
8.	F	47	167/63	NET GEP	4.5	0.73	0.13	0.29	0.33	0.094	0.26	0.13
				-								
9.	F	39	173/53	NET GEP	5.23	0.69	0.05	0.28	0.37	0.091	0.98	0.55
				-			3					
10.	F	57	171/67	NET GEP	5.33	3.43	0.36	0.048	0.66	0.089	1.18	0.47
				-								
11.	M	55	185/98	NET MTC	5.55	3.9	0.43	0.123	1.7	0.21	1.1	0.09
12.	M	54	185/95	MTC	3.7	3.89	0.19	0.043	2.7	0.2	1.8	0.19
13.	F	47	160/64	MTC	4.5	1.6	0.01	0.18	1.9	0.25	1.8	0.49
14.	M	65	182/89	MTC	4.5	0.48	0.01	0.22	0.31	0.09	0.34	0.19

На слици 31. Графички су представљене апсорбоване дозе добијене у тумору и бубрезима код 14 пацијената обухваћених овом студијом за временски интервал од 72 сата. Ове вредности су добијене тако што су интегралне функције које описују временски зависне криве расподеле активности представљене на сликама 18-34, у интервалу од 0 до 72 сата. Математички се овим интегралима добија површина испод криве. Када се та вредност помножи са S-Value добијене из Монте Карло симулације која заправо представља апсорбовану дозу по јединици кумулативне активности у секунди, добија се апсорбована доза за тај орган за временски интервал дат границама интеграла. Овај график је такође преузет из рада (Jeremic et al 2018), који је проистекао из овог истраживања.



Слика 31. Графички приказ апсорбованих доза у тумору и бубрезима код 14 пацијената (Jeremic et al 2018)

2.5 ДИСКУСИЈА

У овој студији аналитички је решен систем диференцијалних једначина који описује дистрибуцију $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ у људском телу, које је овде посматрано као пет међусобно повезаних одељака. Укупно је било десет диференцијалних једначина, пет које описују расподелу активности током апликације терапије и пет које описују расподелу активности након завршене терапије. Већи број одељака би резултирао већим бројем диференцијалних једначина, самим тим и већим бројем неодређених константи интеграције и тако добијен систем би био нерешив. У овом случају, из десет диференцијалних једначина добијено је дванаест константи, које су одређене нормирањем система, тако што је у тренутку завршетка апликације терапије $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ сума активности по одељцима изједначена са апликованом активношћу док је за дванаесту једначину узет податак из мерења активности у крви у шестој мерној тачки, односно мерење активности у крви $5 h$ након завршене апликације терапијске дозе радиофармацеутика. Ова тачка је изабрана јер активност у крви у том тренутку још увек довољно висока да се добије реална расподела у времену, а представља аритметичку средину свих мерења, укупно је било 12 мерних тачака у крви. Све једначине се базирају на коефицијентима трансфера λ_{ij} , који описују део пренете активности из i -тог у j -ти одељак у јединици времена (h^{-1}).

Експериментални део студије дизајниран је тако да се добију што реалистичнији подаци о дистрибуцији радиоактивности у људском телу. С обзиром да се $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ брзо дистрибуира из крви у друге органе људског тела, прво узорковање крви је учињено одмах након завршене апликације радиофармацеутика, која је у свим случајевима трајала 30 минута. У неким случајевима је измерен велики проценат унетог радиофармацеутика у првом узорку крви. Код пацијената оболелих од GEP-NET у првом узорку крви измерено је од 6.31% до 67.47% од укупне апликоване активности, док је код пацијената оболелих од MDT тај проценат био нешто већи и кретао се у опсегу од 37.7% до 88.9% апликоване активности.

Подаци о времену задржавања $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ у критичним органима су публиковани у једној ранијој студији (Forster et al 2001) и у тој студији она износе: τ_{jetra} 1.59–2.79 h ; $\tau_{slezena}$ 0.07–1.68 h ; и $\tau_{bubrezi}$ 0.55–2.46 h . Ови подаци су добијени на основу студија рађених са $^{86}\text{Y-DOTATOC}$ и $^{111}\text{In-DTPA-octreotide}$ и време задржавања радиофармацеутика је слично као и у овој студији, међутим дозе добијене у тумору се значајно разликују. Резултати презентовани у овом раду нису директно упоредиви са резултатима наведеним у раду (Forster et al 2001) .

Активност у бубрезима брзо опада у првих неколико сати, а затим знатно спорије, што указује да постоје две фазе елиминације, брза и спора. То такође указује на чињеницу да у бубрезима постоји везивање радиофармацеутика. Слична запажања су имали и још неки аутори (Guerriero et al 2013) у студији која је обухватила 41 пацијента. Приметили су да се радиофармацеутик код 29 пацијената брзо излучио, док је код 12 пацијената запажено да је брзу фазу пратила спора фаза излучивања.

У ранијој студији (Cremonesi et al 1999), такође су објављени подаци о времену задржавања ^{90}Y -DOTATOC у критичним органима. Приказани резултати о времену задржавања ^{90}Y -DOTATOC су: $2.2 \pm 1.8 h$ у слезини, $1.7 \pm 1.2 h$ у бубрезима, $2.4 \pm 1.9 h$ у јетри, $1.5 \pm 0.3 h$ у мокраћној бешици и $9.4 \pm 5.5 h$ у осталим органима људског тела; средње време задржавања у тумору је било у њиховој студији $0.47 h$ (опсег: 0.03 – $6.50 h$). У овом случају је време задржавања радиофармацеутика у осталим органима људског тела много веће него код критичних органа и тумора за које се поуздано зна да интензивније везују радиофармацеутик. У неким случајевима време задржавања радиофармацеутика код пацијената опсервираних у овој студији слично је подацима које су публиковали (Cremonesi et al 1999) и (Forster et al 2001), док у неким у случајевима постоје значајне разлике, које вероватно проистичу из специфичности сваког појединачног пацијента, као и због разлика између коришћених софтвера.

У студији (Baechler et al 2008), проучавано је време „чишћења“ пептида из крви. Они су утврдили да је ефективно време полу-задржавања радиофармацеутика у крви 1 сат. Мерења извршена у овој студији показују да је након 2 сата код већине пацијената присутно око 10% апликоване активности. Код свих пацијената је присутна мала количина активности у крви у каснијим сатима након апликације терапијске дозе која није једнака нули. Ово указује да вероватно долази до отпуштања везаних молекула пептида из критичних органа и тумора у крвоток (re-entry).

У овом раду нису коришћени комерцијални софтвери за одређивање коефицијената трансфера, већ су коефицијенти одређени великим бројем итерација, при чему су ручно варирани коефицијенти трансфера и поређењем теоријских кривих са кривама добијеним експерименталним мерењима. Коришћена је метода најмањих квадрата да се одреди најмања разлика између вредности добијених теоријски и експериментално у крви и уринима. Активности у другим одељцима су добијене као разлика између укупне апликоване активности и активности у крви и урину. Облик криве је претпостављен на основу података из литературе (Haradiansyah et al 2017), јер у тим одељцима није било могуће извршити директна мерења. У табели 8 приказани су резултати одређивања коефицијената трансфера за 14 пацијената обухваћених овом студијом. Првих 10 пацијената су као дијагнозу имали GEP-NET туморе, а преосталих 4 МТС туморе. Пацијенти 11 и 12 у табели су заправо иста особа која је ову терапију примила два пута у временском размаку од годину дана.

У Табели 8. дате су вредности свих коефицијената трансфера за свих 14 пацијената који су обухваћени овом студијом. Највећу вредност има коефицијент трансфера λ_{12} , који описује брзину преноса радиофармацеутика из крви у бубреге. Средња вредност за GEP-NET туморе износи $2.36 h^{-1}$ (опсег: од $0.69 h^{-1}$ до $3.54 h^{-1}$), док је његова вредност за МТС туморе $2.47 h^{-1}$ ($0.48 h^{-1}$ – $3.9 h^{-1}$). Генерално, радиофармацеутик се веома брзо транспортује из крви у друге органе, што је утврђено мерењима. Одмах по завршеној апликацији радиофармацеутика у трајању од пола сата измерена активност у крви је у просеку 24% (опсег од 6% до 67%) од апликоване активности за GEP-NET туморе и 56% за МТС туморе (Табеле 6 и 6а).

Трансфер из бубрега у мокраћну бешику λ_{23} веома се разликује од пацијента до пацијента. Средња вредност износи $0.146 h^{-1}$ (опсег $0.04 h^{-1} - 0.34 h^{-1}$) за GEP-NET туморе и $0.141 h^{-1}$ (опсег $0.01h^{-1} - 0.22h^{-1}$) за МТС туморе. Свим пацијентима је извршено испитивање бубрежне функције пре апликације терапијске дозе и сви су имали лекарски налаз који је био у границама нормале за њихову животну доб. Међутим, постојале су велике разлике у броју мокрења, као и у временским размацима између два мокрења, а евалуација је одрађена на основу активности измокреног урина.

Средња вредност коефицијента трансфера из крви у тумор λ_{14} је $1.18 h^{-1}$ (опсег $0.33 h^{-1} - 2.86 h^{-1}$) за GEP-NET туморе и $1.65 h^{-1}$ (опсег $0.31 h^{-1} - 2.7 h^{-1}$) за МТС туморе. Овде је изненађујуће да се радиофармацеутик брже распоређује код медуларних тироидних карцинома с обзиром да је њихова маса далеко мања од масе GEP-NET тумора, што се можда може објаснити њиховим биолошким специфичностима, вероватно бољом прокрвљеношћу.

Средња вредност коефицијента трансфера који описује дистрибуцију радиофармацеутика из крви ка свим другим органима збирно λ_{15} је износила $0.93 h^{-1}$ (опсег $0.26 h^{-1} - 1.32 h^{-1}$) за GEP-NET туморе и $1.26 h^{-1}$ (опсег $0.34 h^{-1} - 1.8 h^{-1}$) за МТС туморе.

Коефицијенти трансфера који описују повратак радиофармацеутика из органа обухваћених моделом у крв су имали вредности: $\lambda_{21}=0.29 h^{-1}$ (опсег $0.05 h^{-1} - 0.48 h^{-1}$) за GEP-NET туморе и $\lambda_{21}=0.16 h^{-1}$ (опсег $0.01 h^{-1} - 0.43 h^{-1}$) за МТС туморе; $\lambda_{41}=0.138 h^{-1}$ ($0.089 h^{-1}-0.27 h^{-1}$) за GEP-NET туморе и $\lambda_{41}=0.185 h^{-1}$ ($0.09 h^{-1}-0.25 h^{-1}$) за МТС туморе, $\lambda_{51}=0.25h^{-1}$ ($0.12h^{-1}-0.55h^{-1}$) за GEP-NET туморе и $\lambda_{51}=0.24 h^{-1}$ ($0.09 h^{-1}-0.49 h^{-1}$) за МТС туморе. Ови трансфер коефицијенти утичу на нагиб временски зависних кривих. Што је повратак радиофармацеутика у крв мањи, то су криве имале бржи пад ка нули.

2.5.1 Зависност активности $^{90}\text{Y-DOТАТОС}$ у одељцима од времена

Сви претходни изрази и једначине су упрограмирани у програмском језику FORTRAN90 и направљен је компјутерски програм под називом BioKin5. Улазни подаци се састоје од неколико линија: апликована активност по пацијенту у GBq , вредности трансфер коефицијената λ_{ij} и експерименталних резултата мерења активности $^{90}\text{Y-DOТАТОС}$ у крви и урину. Излазни резултати су дистрибуција активности $^{90}\text{Y-DOТАТОС}$ у свим одељцима биокинетичког модела, на основу којих су у програму ORIGIN нацртане временски зависне криве. Облик криве зависи од трансфер коефицијената λ_{ij} . Поређењем теоријских предвиђања модела и експериментално добијених резултата у крви и урину, добијен је најбољи сет трансфер коефицијената. Облик временски зависних кривих за други, четврти и пети компартман је претпостављен на основу података из литературе (Hardiansyah D et al, 2017) и на основу разлике између компартмана где су извршена мерења. Претпостављено је да временски – зависне криве за бубреге имају вишу амплитуду у односу на временски –

зависне криве у тумору, али да имају стрмији пад, односно време задржавања радиофармацеутика у бубрезима је краће у односу на тумор.

У биокинетичком моделу је намерно остављено да се сав урин накупља у трећем одељку, односно у мокраћној бешици. Циљ овог рада није био да се процени апсорбована доза у зиду мокраћне бешике, па је овај начин, где се практично сав урин прикупља на једном месту, омогућио лакше математичко решавање и поређење са експериментално добијеним резултатима. Измерене вредности активности у урину су сабране, узимајући у обзир радиоактивни распад за ^{90}Y и добијен је облик растуће криве за урин. На сликама од 17-30, панел А представљен је графички приказ временски-зависних кривих за урин и крв. У већини случајева облик криве за урин се поклапа у оба случаја, само је у већини случајева крива која представља експериментална мерења померена лево или десно од криве која представља предвиђања теоријског модела. Ово се дешава највероватније зато што су неки пацијенти мокрили одмах након завршетка апликације терапијске дозе ^{90}Y -DOTATOC, а неки чак и 4.5 сати касније. Код свих пацијената највећа активност је била у првом мокрењу након завршене апликације радиофармацеутика, чак до 29% од апликоване активности (опсег 3% код пацијенткиње која је мокрила одмах по завршетку апликације радиофармацеутика до 29% код пацијента чије је прво мокрење уследило 4.5 сати након завршене апликације терапијске дозе ^{90}Y -DOTATOC (Табела 7) и са тумором релативно мале масе). Постоје случајеви као што су пацијенти под редним бројем 3, 4, 6 и 12 где се ове криве готово идеално поклапају, али коначни прорачун апсорбованих доза у бубрезима код ових пацијената и осталих се не мења значајно.

На истом левом панелу, слике 17-30, представљене су и временски-зависне криве за крв. Прегледом свих графика види се добро поклапање експериментално добијених резултата и резултата које предвиђа теоријски модел. Међутим код свих пацијената, изузев пацијента број 12 измерена је нижа вредност активности у крви у првом мерењу и у мерењу након 1 сата од завршене апликације радиофармацеутика него што предвиђа теоријски модел. У каснијим сатима криве се одлично поклапају са веома малим одступањима. Ово вероватно проистиче из чињенице да се ^{90}Y -DOTATOC веома брзо транспортује из крви у тумор и остале органе, тако да је у првом мерењу, одмах по завршеној апликацији радиофармацеутика измерено највише 10% од апликоване радиоактивности код пацијената оболелих од GEP-NET тумора, док је код пацијената оболелих од МТС тумора тај проценат већи. Може се закључити да је код већине пацијената, елиминација радиофармацеутика из крви толико брза, да модел то не може да испрати у првом сату након апликације радиофармацеутика.

На десном панелу слика од 17-30 представљене су временски – зависне криве за преостале одељке биокинетичког модела: бубреге, тумор и све остале органе збирно. Код већине пацијената дистрибуција активности ^{90}Y -DOTATOC у бубрезима је таква да у првим сатима има нагли скок, затим брзи пад тако да се до двадесетог сата елиминише већи део активности из бубрега. Високе активности у бубрезима (оштар пик) у првом сату након завршене апликације радиофармацеутика је последица малог броја компартмана. Међутим, све ове криве имају тз. „дуги реп“, односно да се неке

минималне количине активности задржавају дуго у овим органима. Након двадесет сати активност је блиска нули, али се не може занемарити. Крива за тумор има нешто другачији облик, нема оштар пик, већ заобљен, што указује да се везана активност дуже задржава. Код већине пацијената, активност у тумору постаје блиска нули тек након 40 сати, што и одговара подацима из литературе. Овакво задржавање радиофармацеутика и даје далеко веће дозе у тумору и жељени терапијски ефекат. Што се тиче криве која представља све остале органе збирно, она је добијена као разлика укупне активности и претходна четири компартмана. У већини случајева њен облик је исти са пиком у првих неколико сати за вредности активности радионуклида од најчешће 1000 MBq (опсег од 300 MBq до 1300 MBq).

Интеграљењем овако добијених временски зависних кривих у временском интервалу од 0 h до 72 h и множењем са апсорбованом фракцијом добијеном Монте Карло симулацијом добијене су апсорбоване дозе за тумор и бубреге за 14 пацијената обухваћених овом студијом. Ови резултати представљени су на слици 31.

2.5.2 Монте Карло симулација

За Монте Карло симулацију Коришћен је ONL математички фантом људског тела и компјутерски програм MCNP5/X. Коришћен је континуални спектар бета енергија за ^{90}Y (слика 10), што није случај у већини других радова где су аутори углавном користили средњу енергију бета честица у својим симулацијама. Тумор је симуларан као сфера различитих пречника од 1 cm до 5 cm, на различитим локацијама које одговарају реалној ситуацији код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора. Међутим, без обзира на локацију, апсорбована доза по једној бета честици у тумору је била иста и зависила је искључиво од густине туморског ткива и димензија тумора. Ови резултати су коришћени у прорачуну апсорбованих доза за тумор представљених на слици 31. Резултати су дати у табелама од 1 до 3. Сличне резултате су добили и (Stabin et al 1994), вршећи симулације са тачкастим извором на различитим дистанцама. Међутим, као је у овом раду симулација вршена са сферичним извором различитих пречника и испуњеног радиоактивношћу, директно поређење није могуће. У табелама су представљене и апсорбоване дозе које приме околно здраво ткиво од активности акумулиране у тумору. Из табела 2, 3 и 4 јасно се види да се не могу занемарити дозе које прими јетра, ако је тумор у јетри, или панкреас ако је тумор у панкреасу. Доза у плућима, када је тумор у плућима је нешто мања због структуре ткива. Дозе у удаљеним органима у односу на орган где је смештен тумор су неколико редова величине мање и у принципу се могу занемарити.

Бубрези су симулирани као елипсоиди укупне запремине 288 cm^3 . Извор је смештен у центру елипсоида тако да заузима $1/3$ запремине бубрега што прати реалну морфологију бубрега. Добијен је резултат од $1.2 \cdot 10^{-15} \text{ Gy}$ по емитованој честици и тај резултат је коришћен у прорачуну за апсорбоване дозе у бубрезима. Сличан резултат су добили и (Baechler et al 2008).

За све ове симулације одрађен је велики број Монте Карло симулација, око 10^8 , како би се смањила статистичка грешка процене на мање од 1%. Због овако великог броја Монте Карло симулација, овај рачунарски експеримент је у неким случајевима код органа са великом масом, као што је јетра трајао неколико недеља.

2.5.3 Апсорбоване дозе у тумору и бубрезима

На слици 31 графички су представљене дозе у бубрезима и тумору код 14 пацијената, добијене овим моделом. Просечна вредност апсорбованих доза у бубрезима је износила 1.43 mGy/MBq (опсег: $0.73\text{-}2.42 \text{ mGy/MBq}$). У истраживању (Menda et al. 2018) комбиновањем две хибридне технике TOF PET и Bremsstrahlung SPECT аутори су добили да су дозе у бубрезима $1.46 \pm 0.60 \text{ mGy/MBq}$ (опсег: $0.32\text{-}3.0 \text{ mGy/MBq}$). Друга група аутора (Hindorf C et al. 2007) је добила нешто веће дозе у бубрезима 3.7 mGy/MBq (опсег: $1.9\text{-}7.6 \text{ mGy/MBq}$) за леви бубрег и 4.3 mGy/MBq (опсег: $3.4\text{-}7.4 \text{ mGy/MBq}$) за десни бубрег, у студији базираној на биодистрибуцији $^{111}\text{In-}\text{DOTATOC}$. У ранијој студији (Jamar F et al. 2003) средња апсорбована доза у бубрезима је била $1.71 \pm 0.89 \text{ mGy/MBq}$ (опсег: $1.20\text{-}5.10 \text{ mGy/MBq}$). Треба нагласити да су у свим овим дозиметријским студијама примењивана ренопротективна срдства у виду позитивно наелектрисаних аминокиселина. Због великих варијација у добијеним резултатима у другим студијама, може се рећи да се резултат наше студије у неким случајевима поклапа, а у некима не, мада је ред величине у свим студијама исти.

Средња вредност апсорбоване дозе у тумору у овом раду је 31 mGy/MBq (опсег: $20\text{-}42 \text{ mGy/MBq}$). Већина пацијената је имала туморско ткиво релативно велике масе, што се могло видети на пре-терапијским скинтиграмима. У литератури се могу наћи веома различити подаци за туморске дозе. У студији која се базира на биокинетици $^{111}\text{In-}\text{DOTATOC}$ (Cremonesi M et al. 1999) су добили апсорбоване дозе у тумору $1.4\text{-}31.0 \text{ mGy/MBq}$. Друга група аутора (Forrier et al. 2004) у студији која се такође базира на биокинетици $^{111}\text{In-}\text{DOTATOC}$ су добили апсорбоване дозе у тумору $2.4\text{-}41.7 \text{ mGy/MBq}$. У новијим студијама (Zaknun et al. 2013) добијене су туморске дозе веће од 200 mGy , по једном циклусу PRRT, што је упоредиво са резултатима овог рада. У овом раду, максимална апсорбована доза у тумору је износила 195 mGy код пацијента коме је апликована активност од $5.1 \text{ GBq } ^{90}\text{Y-}\text{DOTATOC}$. Такође, и мали број одељака могао би резултирати оваквим дозама у туморском ткиву. Већи број одељака би резултирао другачијом расподелом активности, што би можда резултирало и мањим дозама у тумору и другим органима обухваћеним моделом.

У овом раду анализирани су пацијенти са претпоставком да је тумор лоциран на једном месту. Генерално ова терапија се примењује код пацијената са мултиплим метастаским променама. Међутим, активност у тумору добијена описаним моделом може се поделити на више лезија према њиховој маси (или запремини). У том случају је могуће извршити поновну процену туморских доза користећи податке из табеле 8.

ЗАКЉУЧЦИ

У овој студији аналитичко решавање биокинетичког морела за ^{90}Y -DOTATOC, омогућило је одређивање трансфер коефицијената и добијање временски – зависних кривих за 14 пацијената који су опсервирани. Систем је уско спрегнут и мала варијација једног од трансфер коефицијената узрокује промене свих временски-зависних кривих за све остале органе или се добија немогући резултат. Овај модел је омогућио израчунавање броја дезинтеграција у свим одељцима и затим одређивање апсорбоване дозе у бубрезима и тумору. Резултати који су добијени овим моделом упоредиви су са резултатима који се могу наћи у литератури. Модел се може применити и на друге радионуклиде који имају претежно уринарну екскрецију, што је случај код већине радионуклида који се примењују у нуклеарној медицини.

Временски-зависне криве добијене моделом се у већини случајева добро поклапају са експериментално добијеним кривама. Овај начин фитовања омогућава бољу процену сваког појединачног трансфер коефицијента од комерцијално доступних софтвера. Комерцијално доступним софтверима би се добиле нумеричке вредности за коефицијенте α_i , али би тешко било прецизно одредити коефицијенте λ_i , обзиром на сложеност израза 2.54-2.57.

Избор технике мерења узорака крви и урина је омогућио прецизно одређивање активности у овим одељцима. Ова метода се показала као веома добра, узимајући у обзир релативну ефикасност течног сцинтилационог бета бројача за ^{90}Y . Међутим, могле би се размотрити и друге мерне технике, које су се од недавно појавиле у литератури, ради процене активности у одељцима где није било могуће извршити мерења овом методом. То би значајно побољшало тачност одређивања трансфер коефицијената и прецизност самог модела.

Монте Карло симулација одрађена у овом истраживању је омогућила реалну процену апсорбованих доза за бубреге и тумор код сваког појединачног пацијента. Ова процена би се у будућности могла унапредити коришћењем других фантома, као што је вокселизовани фантом. То би могло да омогући предикцију апсорбованих доза за сваког појединачног пацијента, што би резултирало персонификацијом ове врсте терапије и тачним прорачуном максималне и минималне активности коју је неопходно апликовати сваком пацијенту током различитих циклуса лечења.

Добијене апсорбоване дозе се поклапају са подацима из литературе у већини случајева. Међутим, већина аутора је добила велики распон између најниже и највише апсорбоване дозе за појединачне пацијенте у критичним органима. Већи број компартмана би вероватно резултирао ширим распоном између најниже и највише апсорбоване дозе у овој студији.

Овај модел може омогућити планирање радионуклидне терапије. Уколико је бубрежна функција у границама референтних вредности и позната је туморска маса, могу се

унапред проценити дозе у тумору и бубрезима на основу претходних истраживања. То би омогућило оптимизацију доза за сваког појединачног пацијента и мању апсорбовану дозу у критичним органима здравог ткива, првенствено у бубрезима. У овом случају истраживање би требало проширити на већи број пацијената.

ЛИТЕРАТУРА

- Baechler S, Hobbs R, Prideaux A, Wahl R, Sgouros G (2008) Extension of the biological effective dose to the MIRD schema and possible implications in radionuclide therapy *Med Phys* 35: 1123-34
- Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R et al (2005) Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate finding a dose-effect relationship *J Nucl Med* 46: 99-106
- Baum R (2014) Therapeutic Nuclear Medicine *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*
- Baum R and Kulkarni H (2012) THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy—The Bad Berka Experience *Theranostics* 2(5): 437-47
- Baum R, Kulkarni H, Schuchardt C et al (2016) Lutetium-177 PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy *J Nucl Med*. 57(7): 1006-13
- Baum RP, Singh A, Schuchardt C et al (2018) ¹⁷⁷Lu-3BP-227 for Neurotensin Receptor 1-Targeted Therapy of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: First Clinical Results *J Nucl Med* 59(5): 809-14
- Bergsma H (2017) PRRT & Onkology *Erasmus University Rotterdam Rotterdam, The Netherlands* 1-260
- Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR (2009) MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature *J Nuc Med* 50(3):477-84
- Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S et al (2003) Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 207-16
- Bodei L, Cremonesi M, Grana C M et al (2012) Yttrium-labelled peptides for therapy of NET *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39 Suppl 1: 93-102.
- Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M et al (2008) Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role associated factors *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 1847-56
- Bodei L, Ćwikla J, Kidd M, and Modlin I M (2017) The role of peptide receptor radionuclide therapy in advanced/metastatic thoracic neuroendocrine tumors *J Thorac Dis* 9(Suppl 15): 1511–23

- Brady D, O'Sullivan JM, Prise KM (2013) What is the Role of the Bystander Response in Radionuclide Therapies? *Front Oncol* 3: 215
- Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al (2010) ^{90}Y -edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide *J Clin Oncol* 28(10): 1652–9
- Cantone M C, Hoeschen C (2011) Radiation Physics for Nuclear Medicine, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*
- Clarke R H and Valentin J (2008) The History of ICRP and the Evolution of its Policies, ICRP Publication 109. Pergamon Press, Oxford, United Kingdom 75-110.
- Collamati F, Bellini F, Bocci V et al (2015) Time Evolution of DOTATOC Uptake in Neuroendocrine Tumors in View of a Possible Application of Radioguided Surgery with β^- Decay *J Nucl Med* 56: 1501-6
- Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S et al (1999) Biokinetics and dosimetry in patients administrated with ^{111}In -DOTA-Tyr3-octreotide: implications for internal radiotherapy with ^{90}Y -DOTATOC *Eur J Nucl Med* 26: 877-86
- Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G (2006) Dosimetry in Peptide Radionuclide Receptor Therapy: A Review *J Nucl Med* 47: 1467-75
- Cremonesi M, Botta F, Di Dia A et al (2010) Dosimetric approaches Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A Review *Q J Nucl Med Mol Imaging* 54(1): 37-51.
- Cremonesi M, Ferrari M, Di Dia A et al (2011) Recent issues on dosimetry and radiobiology for peptide receptor radionuclide therapy *Q J Nucl Med Mol Imaging* 55(2): 155-67
- Cwikla J B, Sankowski A, Seklecka N et al (2010) Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study *Ann Oncol* 21 (4): 787-94
- Dale R (2004) Use of the linear-quadratic radiobiological model for quantifying kidney response in targeted radiotherapy *Cancer Biother Radiopharm* 19(3): 363–70
- Devine J M, Haas H Scintillation (1987) Counter Performance at the SMU *RADIO CARBON* 29(1): 12-7
- Eckerman K F, Cristy M, Ryman J C (2009) The ORNL Mathematical Phantom Series *Oak Ridge National Laboratory Report* (Oak Ridge, TN, USA, 1996) Updated 08 April (2009) <http://ordose.ornl.gov/resources/Mird.pdf>

Flux G, Stokke C, Sjogreen Gleisner K et al (2017) Internal Dosimetry Task Force Report on: Treatment Planning For Molecular Radiotherapy: Potential And Prospects *European Association of Nuclear Medicine* 1-67

Forster G J, Engelbach M J, Brockmann J J et al (2001) Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatinreceptor positive tumours: comparison of ^{86}Y -DOTATOC and ^{111}In -DTPA-octreotide *Eur J Nucl Med* 28: 1743–50

Gear JJ, Cox MG, Gustafsson J et al (2018) EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations *Eur J Nucl Med Mol Imaging* doi: 10.1007/s00259-018-4136-7 [Epub ahead of print]

Guerriero F, Ferrari M E, Botta F et al(2013) Kidney dosimetry in ^{177}Lu and ^{90}Y peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, Time-activity integration method, and risk factors *BioMed Research International* Vol 2013, Article ID 935351, 12 pages

Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S (2015) Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes *Cancer* 121: 589-97

Hardiansyah D, Begum N J, Kletting P, Mottaghy FM, Glatting G (2016) Sensitivity Analysis of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model Used for Treatment Planning in Peptide Receptor Radionuclide Therapy *Cancer Biother Radiopharm* 31(6): 217-24

Hardiansyah D, Maass C, Attarwala A A (2016) The role of patient-based treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43(5): 871-80

Hardiansyah D, Attarwala A A, Kletting P, Mottaghy FM, Glatting G (2017) Prediction of time-integrated activity coefficients in PRRT using simulated dynamic PET and a pharmacokinetic model *Phys Med* 42: 298-304

Helisch A, Förster GJ, Reber H, et al (2004) Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of ^{86}Y -DOTA-Phe 1-Tyr3-octreotide versus ^{111}In -pentetreotide in patients with advanced neuroendocrine tumours *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 1386–92

Hindorf C, Chittenden S, Causer L, Lewington V, Mäcke H, Flux G (2007) Dosimetry For ^{90}Y -DOTATOC Therapies in Patients with Neuroendocrine Tumors *Cancer BiotherRadiopharm* 22: 130-5

Hine G and Brownell G (1956) *Radiation Dosimetry* New York: Academic

https://ipfs.io/ipfs/QmXoyvizjW3WknFiJnKLwHCnL72vedxjQkDDP1mXWo6uco/wiki/Quartic_function.html#cite_note-14, 17.03.2018.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=dosimetry+prrt>, 14.01.2019.

Eckerman K F, Cristy M, Ryman J C (1996) The ORNL Mathematical Phantom Series. *Oak Ridge National Laboratory Report, Oak Ridge, TN, USA*, Updated 08 April 2009 <http://ordose.ornl.gov/resources/Mird.pdf>

IAEA Safety Standards for protecting people and the environment, Radiation Protection Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3, No GSR Part 3 *INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY VIENNA*, 2014: 1-436

Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al (2011) Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers *J Clin Oncol* 29: 2416-23

International Commission on Radiological Protection ICRP 26, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Pergamon Press, Oxford*, 1977, 1(3): 1-53

International Commission on Radiological Protection ICRP 30, Limits for intakes of radionuclides by workers. *Pergamon Press, Oxford*, 1979, 2:1-116

International Commission on Radiological Protection (ICRP), Publication 60, Annals of the ICRP, "Recommendations of the International Commission on Radiological Protection", International Commission on Radiological Protection, *Pergamon Press, Oxford*, United Kingdom (1991)

International Commission on Radiological Protection Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26. *Ann ICRP* 1977;1: 1–53

International Commission on Radiological Protection (ICRP). Limits for intakes of radionuclides by workers. Oxford: Pergamon Press; ICRP Publication 30 Part 1 *Ann ICRP* 2(3/4); 1979

International Commission on Radiological Protection ICRP 103, Quantities used in radiological protection. A Report of a Task Group the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103, *Pergamon Press, Oxford*, Annex B., 2007, 37: 247-322

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (2011) Report 85: Fundamental quantities and units for ionizing radiation (Revised) *J. ICRU* 11(1):1-31

Иванов В И (1978) Курс дозиметрии *Москва Атомиздат*

Jamar F, Barone R, Mathieu I et al (2003) ^{86}Y -DOTA⁰-d-Phe¹-Tyr³-octreotide (SMT487)—a phase I clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion *EJNMMI* 30(4) 510-8

Jeremić M, Matović M, Pantović S, Nikezić D, Krstić D (2018) Calculation of absorbed dose due to the ^{90}Y -DOTATOC peptide receptor radionuclide therapy by MCNP5/X *NT&RP* DOI: 10.2298/NTRP180411006J [Epub ahead of print]

Jeremic M, Matovic M, Pantovic S, Krstic D, Nikezic D (2018) A five compartment biokinetic model for ^{90}Y -DOTATOC therapy *Med Phy* DOI: 10.1002/mp.13229 [Epub ahead of print]

Jiménez-Franco L D, Kletting P, Beer AJ, Glatting G (2018) Treatment planning algorithm for peptide receptor radionuclide therapy considering multiple tumor lesions and organs at risk *Med Phys* doi: 10.1002/mp.13049 [Epub ahead of print]

Kang K W (2016) History and Organizations for Radiological Protection *J Korean Med Sci* 31 4-5

Kletting P, Maaß C, Reske S, Beer AJ, Glatting G (2015) Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Is Essential in ^{90}Y -Labeled Anti-CD66 Radioimmunotherapy *PLoS One* 10(5): e0127934

Kletting P, Kull T, Maaß C et al (2016) Optimized Peptide Amount and Activity for ^{90}Y -Labeled DOTATATE Therapy *J Nucl Med* 57(4):503-8

Kletting P, Thieme A, Eberhardt N et al (2018) Modeling and predicting tumor response in radioligand therapy *J Nucl Med* pii: jnumed.118.210377. doi: 10.2967/jnumed.118.210377 [Epub ahead of print]

Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA et al (1989) Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin *Lancet* 1(8632): 242-4

Krenning EP, Kooij PP, Pauwels S et al (1996) Somatostatin receptor: scintigraphy and radionuclide therapy *Digestion* 57 (1): 57-61

Krstic D, Nikezic D (2007) Input files with ORNL-mathematical phantoms of the human body for MCNP-4B *Com Phys Commun* 176: 33-7

Krstic D, Nikezic D, Matovic M, Pantovic S, Jeremic M (2017) Biokinetic and dosimetry of ^{90}Y -DOTATOC therapy for neuroendocrine tumours *Kragujevac J Sci* 39: 47-52

Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al (2008) Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA 0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival *J Clin Oncol* 26(13): 2124–30

Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ (1996) Octreotide *N Engl J Med* 334 (4): 246-54

Loevinger R, Budinger T F and Watson E E 1991 *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations* revised edn (New York: The Society of Nuclear Medicine)

Maaß C, Sachs JP, Hardiansyah D, Mottaghy FM, Kletting P, Glatting G (2016) Dependence of treatment planning accuracy in peptide receptor radionuclide therapy on the sampling schedule *EJNMMI* 6(1): 30

Madsen M T, Menda Y, Sunderland J J et al (2016) Personalized kidney dosimetry for Y-90 DOTATOC Radionuclide Therapy *SNMMI's 63rd Annual Meeting*, June 11–15, 2016, San Diego, California

Marinelli L, Quimby E and Hine G (1948) Dosage determination with radioactive isotopes: II. Practical considerations in therapy and protection *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 59: 260–80

Matovic M, Jankovic S, Jeremic M, Vlajkovic M, Matovic V (2012) Online Remote Monitoring of Patients with Differentiated Thyroid Carcinomas and Neuroendocrine Tumors Treated with High Doses of Radionuclides *Telemed J E Health* 18(4): 264-70

Matovic M, Jeremic M, Jankovic S, Urosevic V, Ravlic M, Vlajkovic M (2015) THYRPAN-TM Prototype: New System for Online Telemonitoring of Patients with Thyroid Carcinoma During the Treatment with a High Dose of Radioiodine *Telemed J E Health* 21(9): 756-60

Marincek N, Jörg AC, Brunner P et al (2013) Somatostatin-based radiotherapy with [^{90}Y -DOTA]-TOC in neuroendocrine tumors: long-term outcome of a phase I dose escalation study *J Transl Med* 11(17): 10 pages

Menda Y, Madsen MT, O'Dorisio TM et al (2018) ^{90}Y -DOTATOC Dosimetry-Based Personalized Peptide Receptor Radionuclide Therapy *J Nucl Med* 59(11): 1692-98

Minarik D, Gleisner K S, Ljungberg M (2008) Evaluation of quantitative ^{90}Y SPECT based on experimental phantom studies *Phys Med Biol* 53: 5689–703

Oberg K (2012) Molecular Imaging Radiotherapy: Theranostics for Personalized Patient Management of Neuroendocrine Tumors (NETs) *Theranostics* 2(5): 448-58

Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR (1998) Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment *Lancet* 351(9100): 417-8

Petrovic Dj, Nikolic N, Stankovic D, Djokic D (2012) Electrochemical Separation Of 90-Yttrium in the Electrochemical $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Generator and its use for Radiolabelling of DOTA-Conjugated Somatostatin Analog [DOTA⁰,Tyr³]Octreotate NT& RP 27(3): 260-8

Podgorsak B E (2003) Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, Department of Medical Physics, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada (2003)

Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, de Jong M (2010) Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 1018–31.

Rösch F, Herzog H, Qaim SM (2017) The Beginning and Development of the Theranostic Approach in Nuclear Medicine, as Exemplified by the Radionuclide Pair ^{86}Y and ^{90}Y *Pharmaceuticals (Basel)* 10(2): 56 1-28

Quimby E, Feitelberg S (1963) Radioactive Isotopes in Medicine and Biology *Journal of Medical Education* 38(7): 1-616

Schlafke-Stelson A T, Watson E E and Cloutier R J (1995) A history of medical internal dosimetry *Health Phys* 69: 766–82

Sergei L. Shmakov (2011) A UNIVERSAL METHOD OF SOLVING QUARTIC EQUATIONS *International Journal of Pure and Applied Mathematics* 71: 251-9

Severi S, Grassi I, Nicolini S, Sansovini M, Bongiovanni A, Paganelli G (2017) Peptide receptor radionuclide therapy in the management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: efficacy profile, safety, and quality of life *Onco Targets and Therapy* 10:551-557

Singh S, Granberg D, Wolin E et al (2017) Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs *JGO* 3: 43-53

Stabin M G and Siegel J A (2003) Physical models and dose factors for use in internal dose assessment *Health Phys* 85: 294–310

Stabin M (2008) Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry *Springer Science+Business Media, LLC* 1-241

Stabin M, Sparks R, Crowe E (2005) OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine *J Nucl Med* 46: 1023-7

Stabin M (2008) Uncertainties in internal dose calculations for radiopharmaceuticals *J Nucl Med* 49: 853-60

Stabin M (2013) Internal dosimetry in nuclear medicine *Braz J Rad Sci* 01: 1-15

Table of Radioactive Isotopes. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/perchart.htm>

Table of Isotopes, R B Firestone, V S Shirley, C M Baglin, J Zipkin, F Chu (1996) *WILEY INTERSCIENCE*

Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK et al (2005) Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0), Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate *J Nucl Med* 46 83-91

Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al (2006) Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0, Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36(2): 147–156

Villoing D, Marcatili S, Garcia MP, Bardiès M (2017) Internal dosimetry with the Monte Carlo code GATE: validation using the ICRP/ICRU female reference computational model *Phys Med Biol* 62(5): 1885-1904

Vinik A I, Woltering E A, Warner R R et al (2010) NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor *Pancreas* 39(6): 713-734

Vinik A, Hughes M S, Feliberti E, et al (2018) Carcinoid Tumors [Updated 2018 Feb 5]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279162/>

Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C et al (2005) Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19(2): 213-227

www.doseinfo-radar.com, 13.12.2016.

Walrand S, Barone R, Pauwels S, Jamar F (2011) Experimental facts supporting a red marrow uptake due to radiometal transchelation in 90Y-DOTATOC therapy and relationship to the decrease of platelet counts *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38(7): 1270-80

X-5 Monte Carlo Team (2003) MCNP—a General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5 Vol. I: Overview and Theory Los Alamos, NM: *Los Alamos National Laboratory*

X George Xu (2014) An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year history *Phys Med Biol* 59: 233–302

Zhang J, Kulkarni HR, Lehmann C, Singh A, Baum RP (2018) Pregnancy and Delivery After PRRT Without Sequelae *Clin Nucl Med* 43(11): 842-5

Zaknun J, Bodei L, Mueller-Brand J et al (2013) The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours *Eur J Nuc Med Mollmaging* 40: 800-16



БИОГРАФИЈА

Марија Ж. Јерemiћ, рођена је 4.03.1976. године у Крагујевцу, од оца Живка и мајке Драгане. ОШ „Ђура Јакшић“ завршила је са одличним успехом 1991. године у Крагујевцу. По завршетку основног школовања, уписује Прву техничку школу у Крагујевцу, где по завршетку добија звање електротехничар аутоматике. Природно-математички факултет у Крагујевцу, одсек физика уписала је 1995. године, а дипломирала 2003. године са просечном оценом 8,00. Од децембра 2003. године запослена је у Центру за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац, где и данас ради на месту Шефа одсека за контролу квалитета рада инструмената и заштиту од јонизујућих зрачења.

Специјализацију из области медицинске физике завршила је 2012. године на Медицинском факултету у Новом Саду и стекла звање Специјалиста медицинске нуклеарне физике.

Школске 2012-2013. године уписује Академске докторске студије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу, смер Радијациона физика. Одлуком Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу 2015. године изабрана је у звање Истраживач-приправник.

Похађала је бројне стручне едукације у земљи и иностранству од којих су најзначајније:

2011. год, Праг, Република Чешка: European School of Nuclear Medicine, 1st Course for Physicist

2011. год, Београд, Србија: 49th Seminar of the European School of Nuclear Medicine

2015. год, Фукушима, Јапан: Train the Trainers workshop on Medical Physics support for Nuclear or Radiological Emergencies

2015. год, Санкт Петербург, Русија: Regional Train the Trainers Course on Radiation Protection in Diagnostic and Intervention Radiology

2015. год, Београд, Србија: Training Course on Physical Protection and Security Management of Radioactive Sources

2018. год, Душанбе, Таџикистан: Train the Trainers Course for Radiation Protection Officers of Medical and Industrial Facilities

Члан је Удружења нуклеарне медицине Србије и Удружења медицинских физичара Србије. Говори енглески и руски језик. Удата је за Милоша Шкорића и са њим има сина Бранка.

ДОДАТАК 1: Компјутерски програм BioKin5

```
PROGRAM BIODIN51
```

```
!TRETIRA 5 KOMPARTMENTI MODEL Y90
```

```
IMPLICIT REAL(8) (A-Z)          ! (L,K,N,M)
```

```
INTEGER INDIKATOR ,JEXPERIMENT, I
```

```
DIMENSION VREME(12), AEKSP(12), AKRV(12),ABUBREG(12), ABESIKA(12),  
ATUMOR(12), AJETRA(12)
```

```
COMMON LAMBDA, R, TV,TE, A00,TM, AEXP /ZONA/ALFA1,ALFA2,ALFA3,ALFA4
```

```
OPEN(10, FILE='INPUT.DAT')
```

```
OPEN(15,FILE='PACIJENTI.DAT')
```

```
OPEN(20,FILE='IZLAZ.DAT')
```

```
OPEN(50,FILE='VREMENSKAPROMENA.DAT')
```

```
OPEN(60, FILE='INPUTKVJEDN.DAT')
```

```
READ(10,*) A00          !UNETA AKTIVNOST U GBq
```

```
READ(10,*) TV          !VREME APLIKACIJE U SATIMA
```

```
READ(10,*)LAMBDA12, LAMBDA21, LAMBDA23, LAMBDA14 ,LAMBDA41,  
LAMBDA15, LAMBDA51          !1- KRV, 2- BUBREZI, 3- BESIKA, 4- TUMOR, 5-  
JETRA
```

```
READ(10,*)JEXPERIMENT
```

```
!KONSTANTE PRENOSA U 1/h
```

```
LAMBDA= DLOG(2.D0)/64.          !KONSTANTA RASPADA U 1/h
```

```
LAMBDA5= DLOG(2.D0)/(64.*3600.) !KONSTANTA RASPADA U S
```

```
U=A00/LAMBDA5 !UNET BROJ ATOMA ZA CELO VREME APLIKACIJE , 10^9  
ATOMA/h
```

```
R=U/TV          !BRZINA UNOSENJA ATOM/SATU
```

```
PRINT *, ' R ', R
```

```
DO I=1,12
```

```
READ(15,*) VREME(I), AEKSP(I) !VREMENA MERENJA NAKON PREKIDA  
APLIKACIJE I IZMERENE AKTIVNOSTI U GBq
```



```

END DO

TE=VREME(JEXPERIMENT )

AEXP= AEKSP(JEXPERIMENT)

CALL PODPROGRAM51(NUMBER, LAMBDA12, LAMBDA21,
LAMBDA23,LAMBDA14,LAMBDA41,LAMBDA15,LAMBDA51, M1,M2,M3,M4,M5,
INDIKATOR, VREME, AKRV,ABUBREG, ABESIKA, ATUMOR, AJETRA)

! IF( NUMBER==4) CALL PODPROGRAM7( LAMBDA12, LAMBDA21,
LAMBDA23,LAMBDA14,LAMBDA41,LAMBDA15,LAMBDA51, M1,M2,M3,M4,M5,
INDIKATOR, VREME, AKRV,ABUBREG, ABESIKA, ATUMOR, AJETRA)

!IF( NUMBER==4) CALL PODPROGRAM62( LAMBDA12, LAMBDA21,
LAMBDA23,LAMBDA14,LAMBDA41,LAMBDA15,LAMBDA51, M1,M2,M3,M4,M5,
INDIKATOR, VREME, AKRV,ABUBREG, ABESIKA, ATUMOR, AJETRA)

!CALL PODPROGRAM8(LAMBDA12, LAMBDA21,
LAMBDA23,LAMBDA14,LAMBDA41,LAMBDA15,LAMBDA51, M1,M2,M3,M4,M5,
INDIKATOR, VREME, AKRV,ABUBREG, ABESIKA, ATUMOR, AJETRA)

IF(INDIKATOR==0) THEN

PRINT *, 'NEMA RACUNA'

END IF

! IF(N1<0. .OR.N2<0. .OR. N3<0. .OR. N4<0. .OR. N5<0. ) CYCLE

DO I = 1, 12

WRITE(20,21)VREME(I), AEKSP(I),AKRV(I),ABUBREG(I), ABESIKA(I),
ATUMOR(I), AJETRA(I)

21 FORMAT(' ',F6.2,2X,6(E12.5,2X) )

END DO

END

MODULE PolynomialRoots

! -----

! PURPOSE - Solve for the roots of a polynomial equation with real
! coefficients, up to quartic order. Retrun a code indicating the nature
! of the roots found.

! AUTHORS - Alfred H. Morris, Naval Surface Weapons Center, Dahlgren,VA
! William L. Davis, Naval Surface Weapons Center, Dahlgren,VA

```

```

!      Alan Miller, CSIRO Mathematical & Information Sciences
!
!      CLAYTON, VICTORIA, AUSTRALIA 3169
!
!      http://www.mel.dms.csiro.au/~alan
!
!      Ralph L. Carmichael, Public Domain Aeronautical Software
!
!      http://www.pdas.com
!
!  REVISION HISTORY
!
!  DATE  VERS PERSON STATEMENT OF CHANGES
!
!  ??   1.0 AHM&WLD Original coding
!
! 27Feb97 1.1  AM   Converted to be compatible with ELF90
!
! 12Jul98 1.2  RLC   Module format; numerous style changes
!
! 4Jan99 1.3  RLC   Made the tests for zero constant term exactly zero
!
!  IMPLICIT NONE
!
!  INTEGER,PARAMETER,PRIVATE:: SP=KIND(1.0), DP=KIND(1.0D0)
!
!  REAL(DP),PARAMETER,PRIVATE:: ZERO=0.0D0, FOURTH=0.25D0, HALF=0.5D0
!
!  REAL(DP),PARAMETER,PRIVATE:: ONE=1.0D0, TWO=2.0D0, THREE=3.0D0,
!  FOUR=4.0D0
!
!  COMPLEX(DP),PARAMETER,PRIVATE:: CZERO=(0.D0,0.D0)
!
!  REAL(DP),PARAMETER,PRIVATE:: EPS=EPSILON(ONE)
!
!  CHARACTER(LEN=*),PARAMETER,PUBLIC:: POLYROOTS_VERSION= "1.3 (4 Jan
!  1999)"
!
!  INTEGER,PRIVATE:: outputCode
!
!  =0 degenerate equation
!
!  =1 one real root
!
!  =21 two identical real roots
!
!  =22 two distinct real roots
!
!  =23 two complex roots
!
!  =31 multiple real roots
!
!  =32 one real and two complex roots
!
!  =33 three distinct real roots
!
!  =41

```

! =42 two real and two complex roots

! =43

! =44 four complex roots

PRIVATE:: CubeRoot

PUBLIC:: LinearRoot

PRIVATE:: OneLargeTwoSmall

PUBLIC:: QuadraticRoots

PUBLIC:: CubicRoots

PUBLIC:: QuarticRoots

PUBLIC:: SolvePolynomial

!-----

INTERFACE Swap

MODULE PROCEDURE SwapDouble, SwapSingle

END INTERFACE

CONTAINS

FUNCTION CubeRoot(x) RESULT(f)

!-----

! PURPOSE - Compute the Cube Root of a REAL(DP) number. If the argument is

! negative, then the cube root is also negative.

REAL(DP),INTENT(IN) :: x

REAL(DP):: f

!-----

IF (x < ZERO) THEN

f=-EXP(LOG(-x)/THREE)

ELSE IF (x > ZERO) THEN

f=EXP(LOG(x)/THREE)

ELSE

f=ZERO

END IF

```

RETURN
END Function CubeRoot ! -----
SUBROUTINE LinearRoot(a, z)
! -----
! PURPOSE - COMPUTES THE ROOTS OF THE REAL POLYNOMIAL
!          A(1) + A(2)*Z
! AND STORES THE RESULTS IN Z. It is assumed that a(2) is non-zero.
REAL(DP),INTENT(IN),DIMENSION(:):: a
REAL(DP),INTENT(OUT):: z
!-----
IF (a(2)==0.0) THEN
  z=ZERO
ELSE
  z=-a(1)/a(2)
END IF
RETURN
END Subroutine LinearRoot ! -----
SUBROUTINE OneLargeTwoSmall(a1,a2,a4,w, z)
! -----
! PURPOSE - Compute the roots of a cubic when one root, w, is known to be
! much larger in magnitude than the other two
REAL(DP),INTENT(IN):: a1,a2,a4
REAL(DP),INTENT(IN):: w
COMPLEX(DP),INTENT(OUT),DIMENSION(:):: z
REAL(DP),DIMENSION(3):: aq
!-----
aq(1)=a1
aq(2)=a2+a1/w
aq(3)=-a4*w

```

```

CALL QuadraticRoots(aq, z)
z(3)=CMPLX(w,ZERO,DP)
IF (AIMAG(z(1)) == ZERO) RETURN
z(3)=z(2)
z(2)=z(1)
z(1)=CMPLX(w,ZERO,DP)
RETURN
END Subroutine OneLargeTwoSmall ! -----
SUBROUTINE QuadraticRoots(a, z)
! -----
! PURPOSE - COMPUTES THE ROOTS OF THE REAL POLYNOMIAL
!           $A(1) + A(2)*Z + A(3)*Z**2$ 
! AND STORES THE RESULTS IN Z. IT IS ASSUMED THAT A(3) IS NONZERO.
REAL(DP),INTENT(IN),DIMENSION(:):: a
COMPLEX(DP),INTENT(OUT),DIMENSION(:):: z
REAL(DP):: d, r, w, x, y
!-----
IF(a(1)==0.0) THEN ! EPS is a global module constant (private)
  z(1) = CZERO ! one root is obviously zero
  z(2) = CMPLX(-a(2)/a(3), ZERO,DP) ! remainder is a linear eq.
  outputCode=21 ! two identical real roots
  RETURN
END IF
d = a(2)*a(2) - FOUR*a(1)*a(3) ! the discriminant
IF (ABS(d) <= TWO*eps*a(2)*a(2)) THEN
  z(1) = CMPLX(-HALF*a(2)/a(3), ZERO, DP) ! discriminant is tiny
  z(2) = z(1)
  outputCode=22 ! two distinct real roots
  RETURN

```

```

END IF
r = SQRT(ABS(d))
IF (d < ZERO) THEN
  x = -HALF*a(2)/a(3)    ! negative discriminant => roots are complex
  y = ABS(HALF*r/a(3))
  z(1) = CMPLX(x, y, DP)
  z(2) = CMPLX(x,-y, DP) ! its conjugate
  outputCode=23          ! COMPLEX ROOTS
  RETURN
END IF
IF (a(2) /= ZERO) THEN    ! see Numerical Recipes, sec. 5.5
  w = -(a(2) + SIGN(r,a(2)))
  z(1) = CMPLX(TWO*a(1)/w, ZERO, DP)
  z(2) = CMPLX(HALF*w/a(3), ZERO, DP)
  outputCode=22          ! two real roots
  RETURN
END IF
x = ABS(HALF*r/a(3))    ! a(2)=0 if you get here
z(1) = CMPLX( x, ZERO, DP)
z(2) = CMPLX(-x, ZERO, DP)
outputCode=22
RETURN
END Subroutine QuadraticRoots ! -----
SUBROUTINE CubicRoots(a, z)
!-----
! PURPOSE - Compute the roots of the real polynomial
!           $A(1) + A(2)*Z + A(3)*Z**2 + A(4)*Z**3$ 
REAL(DP),INTENT(IN),DIMENSION(:):: a
COMPLEX(DP),INTENT(OUT),DIMENSION(:):: z

```

```

REAL(DP),PARAMETER:: RT3=1.7320508075689D0  ! (Sqrt(3))
REAL (DP) :: aq(3), arg, c, cf, d, p, p1, q, q1
REAL(DP):: r, ra, rb, rq, rt
REAL(DP):: r1, s, sf, sq, sum, t, tol, t1, w
REAL(DP):: w1, w2, x, x1, x2, x3, y, y1, y2, y3
! NOTE - It is assumed that a(4) is non-zero. No test is made here.
!-----
IF (a(1)==0.0) THEN
  z(1) = CZERO ! one root is obviously zero
  CALL QuadraticRoots(a(2:4), z(2:3)) ! remaining 2 roots here
  RETURN
END IF
p = a(3)/(THREE*a(4))
q = a(2)/a(4)
r = a(1)/a(4)
tol = FOUR*EPS
c = ZERO
t = a(2) - p*a(3)
IF (ABS(t) > tol*ABS(a(2))) c = t/a(4)
t = TWO*p*p - q
IF (ABS(t) <= tol*ABS(q)) t = ZERO
d = r + p*t
IF (ABS(d) <= tol*ABS(r)) GO TO 110
!      SET SQ = (A(4)/S)**2 * (C**3/27 + D**2/4)
s = MAX(ABS(a(1)), ABS(a(2)), ABS(a(3)))
p1 = a(3)/(THREE*s)
q1 = a(2)/s
r1 = a(1)/s
t1 = q - 2.25D0*p*p

```

```

IF (ABS(t1) <= tol*ABS(q)) t1 = ZERO
w = FOURTH*r1*r1
w1 = HALF*p1*r1*t
w2 = q1*q1*t1/27.0D0
IF (w1 >= ZERO) THEN
    w = w + w1
    sq = w + w2
ELSE IF (w2 < ZERO) THEN
    sq = w + (w1 + w2)
ELSE
    w = w + w2
    sq = w + w1
END IF
IF(ABS(SQ)>1.D126)THEN
    RETURN
END IF
IF (ABS(sq) <= tol*w) sq = ZERO
rq = ABS(s/a(4))*SQRT(ABS(sq))
IF (sq >= ZERO) GO TO 40
!           ALL ROOTS ARE REAL
arg = ATAN2(rq, -HALF*d)
cf = COS(arg/THREE)
sf = SIN(arg/THREE)
rt = SQRT(-c/THREE)
y1 = TWO*rt*cf
y2 = -rt*(cf + rt3*sf)
y3 = -(d/y1)/y2

x1 = y1 - p

```



```

x2 = y2 - p
x3 = y3 - p
IF (ABS(x1) > ABS(x2)) CALL Swap(x1,x2)
IF (ABS(x2) > ABS(x3)) CALL Swap(x2,x3)
IF (ABS(x1) > ABS(x2)) CALL Swap(x1,x2)
w = x3
IF (ABS(x2) < 0.1D0*ABS(x3)) GO TO 70
IF (ABS(x1) < 0.1D0*ABS(x2)) x1 = -(r/x3)/x2
z(1) = CMPLX(x1, ZERO,DP)
z(2) = CMPLX(x2, ZERO,DP)
z(3) = CMPLX(x3, ZERO,DP)
RETURN
!          REAL AND COMPLEX ROOTS
40 ra =CubeRoot(-HALF*d - SIGN(rq,d))
rb = -c/(THREE*ra)
t = ra + rb
w = -p
x = -p
IF (ABS(t) <= tol*ABS(ra)) GO TO 41
w = t - p
x = -HALF*t - p
IF (ABS(x) <= tol*ABS(p)) x = ZERO
41 t = ABS(ra - rb)
y = HALF*rt3*t
IF (t <= tol*ABS(ra)) GO TO 60
IF (ABS(x) < ABS(y)) GO TO 50
s = ABS(x)
t = y/x
GO TO 51

```

50 $s = \text{ABS}(y)$

$t = x/y$

51 IF ($s < 0.1\text{D}0 * \text{ABS}(w)$) GO TO 70

$w1 = w/s$

$\text{sum} = \text{ONE} + t*t$

IF ($w1*w1 < 0.01\text{D}0 * \text{sum}$) $w = - ((r/\text{sum})/s)/s$

$z(1) = \text{CMPLX}(w, \text{ZERO}, \text{DP})$

$z(2) = \text{CMPLX}(x, y, \text{DP})$

$z(3) = \text{CMPLX}(x, -y, \text{DP})$

RETURN

! AT LEAST TWO ROOTS ARE EQUAL

60 IF ($\text{ABS}(x) < \text{ABS}(w)$) GO TO 61

IF ($\text{ABS}(w) < 0.1\text{D}0 * \text{ABS}(x)$) $w = - (r/x)/x$

$z(1) = \text{CMPLX}(w, \text{ZERO}, \text{DP})$

$z(2) = \text{CMPLX}(x, \text{ZERO}, \text{DP})$

$z(3) = z(2)$

RETURN

61 IF ($\text{ABS}(x) < 0.1\text{D}0 * \text{ABS}(w)$) GO TO 70

$z(1) = \text{CMPLX}(x, \text{ZERO}, \text{DP})$

$z(2) = z(1)$

$z(3) = \text{CMPLX}(w, \text{ZERO}, \text{DP})$

RETURN

! HERE W IS MUCH LARGER IN MAGNITUDE THAN THE OTHER ROOTS.

! AS A RESULT, THE OTHER ROOTS MAY BE EXCEEDINGLY INACCURATE

! BECAUSE OF ROUND OFF ERROR. TO DEAL WITH THIS, A QUADRATIC

! IS FORMED WHOSE ROOTS ARE THE SAME AS THE SMALLER ROOTS OF

! THE CUBIC. THIS QUADRATIC IS THEN SOLVED.

! THIS CODE WAS WRITTEN BY WILLIAM L. DAVIS (NSWC).

70 $\text{aq}(1) = a(1)$

```

aq(2) = a(2) + a(1)/w
aq(3) = -a(4)*w
CALL QuadraticRoots(aq, z)
z(3) = CMPLX(w, ZERO,DP)
IF (AIMAG(z(1)) == ZERO) RETURN
z(3) = z(2)
z(2) = z(1)
z(1) = CMPLX(w, ZERO,DP)
RETURN
!-----
!           CASE WHEN D = 0
110 z(1) = CMPLX(-p, ZERO,DP)
    w = SQRT(ABS(c))
    IF (c < ZERO) GO TO 120
    z(2) = CMPLX(-p, w,DP)
    z(3) = CMPLX(-p,-w,DP)
    RETURN
120 IF (p /= ZERO) GO TO 130
    z(2) = CMPLX(w, ZERO,DP)
    z(3) = CMPLX(-w, ZERO,DP)
    RETURN
130 x = -(p + SIGN(w,p))
    z(3) = CMPLX(x, ZERO,DP)
    t = THREE*a(1)/(a(3)*x)
    IF (ABS(p) > ABS(t)) GO TO 131
    z(2) = CMPLX(t, ZERO,DP)
    RETURN
131 z(2) = z(1)
    z(1) = CMPLX(t, ZERO,DP)

```

```

RETURN
END Subroutine CubicRoots ! -----
SUBROUTINE QuarticRoots(a,z)
!-----
! PURPOSE - Compute the roots of the real polynomial
!           A(1) + A(2)*Z + ... + A(5)*Z**4
REAL(DP), INTENT(IN)  :: a(:)
COMPLEX(DP), INTENT(OUT) :: z(:)
COMPLEX(DP) :: w
REAL(DP):: b,b2, c, d, e, h, p, q, r, t
REAL(DP),DIMENSION(4):: temp
REAL(DP):: u, v, v1, v2, x, x1, x2, x3, y
! NOTE - It is assumed that a(5) is non-zero. No test is made here
!-----
IF (a(1)==0.0) THEN
  z(1) = CZERO ! one root is obviously zero
  CALL CubicRoots(a(2:), z(2:))
  RETURN
END IF
b = a(4)/(FOUR*a(5))
c = a(3)/a(5)
d = a(2)/a(5)
e = a(1)/a(5)
b2 = b*b
p = HALF*(c - 6.0D0*b2)
q = d - TWO*b*(c - FOUR*b2)
r = b2*(c - THREE*b2) - b*d + e

! SOLVE THE RESOLVENT CUBIC EQUATION. THE CUBIC HAS AT LEAST ONE

```

! NONNEGATIVE REAL ROOT. IF W1, W2, W3 ARE THE ROOTS OF THE CUBIC
! THEN THE ROOTS OF THE ORIGINAL EQUATION ARE

! $Z = -B + \text{CSQRT}(W1) + \text{CSQRT}(W2) + \text{CSQRT}(W3)$

! WHERE THE SIGNS OF THE SQUARE ROOTS ARE CHOSEN SO

! THAT $\text{CSQRT}(W1) * \text{CSQRT}(W2) * \text{CSQRT}(W3) = -Q/8$.

temp(1) = -q*q/64.0D0

temp(2) = 0.25D0*(p*p - r)

temp(3) = p

temp(4) = ONE

CALL CubicRoots(temp,z)

IF (AIMAG(z(2)) /= ZERO) GO TO 60

! THE RESOLVENT CUBIC HAS ONLY REAL ROOTS

! REORDER THE ROOTS IN INCREASING ORDER

x1 = DBLE(z(1))

x2 = DBLE(z(2))

x3 = DBLE(z(3))

IF (x1 > x2) CALL Swap(x1,x2)

IF (x2 > x3) CALL Swap(x2,x3)

IF (x1 > x2) CALL Swap(x1,x2)

u = ZERO

IF (x3 > ZERO) u = SQRT(x3)

IF (x2 <= ZERO) GO TO 41

IF (x1 >= ZERO) GO TO 30

IF (ABS(x1) > x2) GO TO 40

x1 = ZERO

30 x1 = SQRT(x1)

x2 = SQRT(x2)

IF (q > ZERO) x1 = -x1

temp(1) = ((x1 + x2) + u) - b

```

temp(2) = ((-x1 - x2) + u) - b
temp(3) = (( x1 - x2) - u) - b
temp(4) = ((-x1 + x2) - u) - b
CALL SelectSort(temp)
IF (ABS(temp(1)) >= 0.1D0*ABS(temp(4))) GO TO 31
t = temp(2)*temp(3)*temp(4)
IF (t /= ZERO) temp(1) = e/t
31 z(1) = CMPLX(temp(1), ZERO,DP)
z(2) = CMPLX(temp(2), ZERO,DP)
z(3) = CMPLX(temp(3), ZERO,DP)
z(4) = CMPLX(temp(4), ZERO,DP)
RETURN
40 v1 = SQRT(ABS(x1))
v2 = ZERO
GO TO 50
41 v1 = SQRT(ABS(x1))
v2 = SQRT(ABS(x2))
IF (q < ZERO) u = -u
50 x = -u - b
y = v1 - v2
z(1) = CMPLX(x, y,DP)
z(2) = CMPLX(x,-y,DP)
x = u - b
y = v1 + v2
z(3) = CMPLX(x, y,DP)
z(4) = CMPLX(x,-y,DP)
RETURN
! THE RESOLVENT CUBIC HAS COMPLEX ROOTS
60 t = DBLE(z(1))

```

```

x = ZERO
IF (t < ZERO) THEN
    GO TO 61
ELSE IF (t == ZERO) THEN
    GO TO 70
ELSE
    GO TO 62
END IF
61 h = ABS(DBLE(z(2))) + ABS(AIMAG(z(2)))
IF (ABS(t) <= h) GO TO 70
GO TO 80
62 x = SQRT(t)
IF (q > ZERO) x = -x
70 w = SQRT(z(2))
    u = TWO*DBLE(w)
    v = TWO*ABS(AIMAG(w))
    t = x - b
    x1 = t + u
    x2 = t - u
    IF (ABS(x1) <= ABS(x2)) GO TO 71
    t = x1
    x1 = x2
    x2 = t
71 u = -x - b
    h = u*u + v*v
    IF (x1*x1 < 0.01D0*MIN(x2*x2,h)) x1 = e/(x2*h)
z(1) = CMPLX(x1, ZERO,DP)
z(2) = CMPLX(x2, ZERO,DP)
z(3) = CMPLX(u, v,DP)

```

```

z(4) = CMPLX(u,-v,DP)
RETURN
80 v = SQRT(ABS(t))
z(1) = CMPLX(-b, v,DP)
z(2) = CMPLX(-b,-v,DP)
z(3) = z(1)
z(4) = z(2)
RETURN
END Subroutine QuarticRoots
SUBROUTINE SelectSort(a)
! -----
! PURPOSE - Reorder the elements of in increasing order.
REAL(DP),INTENT(IN OUT),DIMENSION(:):: a
INTEGER:: j
INTEGER,DIMENSION(1):: k
! NOTE - This is a n**2 method. It should only be used for small arrays. <25
!-----
DO j=1,SIZE(a)-1
  k=MINLOC(a(j:))
  IF (j /= k(1)) CALL Swap(a(k(1)),a(j))
END DO
RETURN
END Subroutine SelectSort ! -----
SUBROUTINE SolvePolynomial(quarticCoeff, cubicCoeff, quadraticCoeff, &
  linearCoeff, constantCoeff, code, root1,root2,root3,root4)
! -----
REAL(DP),INTENT(IN):: quarticCoeff
REAL(DP),INTENT(IN):: cubicCoeff, quadraticCoeff
REAL(DP),INTENT(IN):: linearCoeff, constantCoeff

```



```

INTEGER,INTENT(OUT):: code
COMPLEX(DP),INTENT(OUT):: root1,root2,root3,root4
REAL(DP),DIMENSION(5):: a
COMPLEX(DP),DIMENSION(5):: z
!-----
a(1)=constantCoeff
a(2)=linearCoeff
a(3)=quadraticCoeff
a(4)=cubicCoeff
a(5)=quarticCoeff
IF (quarticCoeff /= ZERO) THEN
  CALL QuarticRoots(a,z)
ELSE IF (cubicCoeff /= ZERO) THEN
  CALL CubicRoots(a,z)
ELSE IF (quadraticCoeff /= ZERO) THEN
  CALL QuadraticRoots(a,z)
ELSE IF (linearCoeff /= ZERO) THEN
  z(1)=CMPLX(-constantCoeff/linearCoeff, 0, DP)
  outputCode=1
ELSE
  outputCode=0  ! { no roots }
END IF
code=outputCode
IF (outputCode > 0) root1=z(1)
IF (outputCode > 1) root2=z(2)
IF (outputCode > 23) root3=z(3)
IF (outputCode > 99) root4=z(4)
RETURN
END Subroutine SolvePolynomial !-----

```

```

SUBROUTINE SwapDouble(a,b)
! -----
! PURPOSE - Interchange the contents of a and b
REAL(DP),INTENT(IN OUT):: a,b
REAL(DP):: t
!-----

t=b
b=a
a=t

RETURN

END Subroutine SwapDouble ! -----
SUBROUTINE SwapSingle(a,b)
! -----
! PURPOSE - Interchange the contents of a and b
REAL(SP),INTENT(IN OUT):: a,b
REAL(SP):: t
!-----

t=b
b=a
a=t

RETURN

END Subroutine SwapSingle ! -----
END Module PolynomialRoots !
=====

SUBROUTINE QuarticSolver(AS,AS1,AS2,AS3,AS4, INDIKATOR,Z )
USE PolynomialRoots
IMPLICIT NONE
INTEGER,PARAMETER:: DP=KIND(1.0D0)
CHARACTER(LEN=*),PARAMETER:: FMT = "(2ES20.12)"
!CHARACTER(LEN=80):: buffer

```

```

INTEGER:: i, INDIKATOR
REAL(dp),DIMENSION(0:4):: a
COMPLEX(dp),DIMENSION(4):: z
REAL(DP) AS, AS1,AS2,AS3,AS4
indikator =0
!OPEN(711,FILE='INPUTKVJEDN.DAT')
!OPEN(712,FILE='RESULTKVJEDN.DAT')
!-----
! WRITE(*,*) "Solve quadratic, cubic or quartic eqns. with real coefficients"
! WRITE(*,*) " "
! WRITE(*,*) " A*x**4 + B*x**3 + C*x**2 + D*x + E = 0"
! WRITE(*,*) " "
!WRITE(*,*) "Enter the coefficient of the constant term:"
!READ(*,(A')) buffer
! READ(buffer,(F80.0)) a(0)
!READ(711,*) A(0)
      A(0)=AS
! WRITE(*,*) "Enter the coefficient of the linear term:"
! READ(*,(A')) buffer
! READ(buffer,(F80.0)) a(1)
!READ(711,*) A(1)
      A(1)=AS1
!WRITE(*,*) "Enter the coefficient of the quadratic term:"
!READ(*,(A')) buffer
!READ(buffer,(F80.0)) a(2)
!READ(711,*) A(2)
      A(2)=AS2
!WRITE(*,*) "Enter the coefficient of the cubic term:"
!READ(*,(A')) buffer

```

```

!READ(buffer,'(F80.0)') a(3)
!READ(711,*) A(3)
A(3)=AS3
! WRITE(*,*) "Enter the coefficient of the quartic term:"
! READ(*,'(A)') buffer
! READ(buffer,'(F80.0)') a(4)
!READ(711,*) A(4)
A(4)=AS4
IF (a(4) /= 0.0) THEN
CALL QuarticRoots(a, z)
INDIKATOR=4
WRITE(*,*) " Roots: REAL PART IMAGINARY PART"
WRITE(*,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,4)
! WRITE(712,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,4)
ELSE IF(a(3) /= 0.0) THEN
CALL CubicRoots(a, z)
! WRITE(*,*) " Roots: REAL PART IMAGINARY PART"
INDIKATOR=3
WRITE(*,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,3)
! WRITE(712,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,3)
ELSE IF(a(2) /= 0.0) THEN
CALL QuadraticRoots(a, z)
! WRITE(*,*) " Roots: REAL PART IMAGINARY PART"
INDIKATOR=2
WRITE(*,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,2)
! WRITE(712,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,2)
ELSE IF(a(1) /= 0.0) THEN
z(1)=CMPLX(-a(0)/a(1), 0.0, DP)
!WRITE(*,*) " Roots: REAL PART IMAGINARY PART"

```

```

        INDIKATOR=1
        WRITE(*,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,1)
        ! WRITE(712,FMT) (DBLE(z(i)), AIMAG(z(i)), i=1,1)
    ELSE
        !WRITE(*,*) "The equation is degenerate."
        INDIKATOR=0
    END IF
END subroutine QuarticSolver !
=====

SUBROUTINE PODPROGRAM51(NUMBER,L12,L21,L23,L14,L41,L15,L51,
M1,M2,M3,M4,M5, INDIKATOR,VREME, AKRV,ABUBREG, ABESIKA, ATUMOR,
AJETRA)

IMPLICIT REAL (8) (A-Z) !(L,K,N,M)

INTEGER INDIKATOR

DIMENSION VREME(12), AKRV(12),ABUBREG(12), ABESIKA(12), ATUMOR(12),
AJETRA(12)

DIMENSION  KKBUBR(20), KKJETRA(20), KKTUMOR(20)

COMPLEX(8),DIMENSION(4):: z

COMMON L, R, TV,TE, A00, TM, AEXP /ZONA/ALFA1,ALFA2,ALFA3,ALFA4

OPEN(501,FILE='NEKIIZALAZ.DAT')

OPEN(502,FILE='CONSTANTE.DAT')

LS=DLOG(2.D0)/(64.1*3600.) !KONSTANTA RASPADA U S

L=DLOG(2.D0)/64.1D0

T1=100.

LV=L+L12+L14+L15

X1=L+L21+L23

X2=L+L41

X3=L+L51

Y3=X1+X2+X3+LV

```

Y2=X2*X3 + X1*X3 + X1*X2 + LV*X1+LV*X2+ LV*X3 -L12*L21- L14*L41-
L15*L51

Y1= LV*X1*X3 +X1*X2*X3+LV*X2*X3-L21*L12*X3-L41*L14*X3 -
L51*L15*X3+LV*X1*X2 -L21*L12*X2-L14*L41*X2 -L15*L51*X2-L41*L14*(X1-X2)-
L51*(X1-X3)*L15

Y= LV*X1*X2*X3 - L12*L21*X2*X3-L41*L14*X2*X3-L51*L15*X2*X3-
L41*L14*X3*(X1-X2)- L51*L15*X3*(X1-X3)-L51*L15*(X1-X3)*(X2-X3)

!WRITE(501,*)L12,L23,R,X1,X2,X3,X1,L,Y

!DO T=-4 , 1 , .01

!POL=T**4+Y3*T**3+Y2*T**2+Y1*T+Y

!WRITE(501,*) T, POL

! END DO

CALL QuarticSolver(Y,Y1,Y2,Y3,1.D0, INDIKATOR,Z)

! CALL QuarticSolver(1.D0,Y3,Y2,Y1,Y, INDIKATOR,Z)

PRINT *, 'INDIKATOR', INDIKATOR

IF(INDIKATOR==0) THEN

!RETURN

END IF

NUMBER=0

IF(AIMAG(Z(1))==0.D0)NUMBER=NUMBER+1

IF(AIMAG(Z(2))==0.D0)NUMBER=NUMBER+1

IF(AIMAG(Z(3))==0.D0)NUMBER=NUMBER+1

IF(AIMAG(Z(4))==0.D0)NUMBER=NUMBER+1

PRINT *, 'BROJ REALNIH RESENJA JE ', NUMBER

IF(NUMBER==0)THEN

INDIKATOR=0

!RETURN

END IF

ALFA1=0.D0

```

        ALFA2=0.D0
        ALFA3=0.D0
        ALFA4=0.D0
IF(INDIKATOR==4)THEN
    IF(AIMAG(Z(1))==0.D0) ALFA1=DBLE(z(1) )
    IF(AIMAG(Z(2))==0.D0) ALFA2=DBLE(z(2) )
    IF(AIMAG(Z(3))==0.D0) ALFA3=DBLE(z(3) )
    IF(AIMAG(Z(4))==0.D0) ALFA4=DBLE(z(4) )
ELSE IF(INDIKATOR==3)THEN
    IF(AIMAG(Z(1))==0.D0) ALFA1=DBLE(z(1) )
    IF(AIMAG(Z(2))==0.D0) ALFA2=DBLE(z(2) )
    IF(AIMAG(Z(3))==0.D0) ALFA3=DBLE(z(3) )
ELSE IF (INDIKATOR==2)THEN
    IF(AIMAG(Z(1))==0.D0)ALFA1=DBLE(z(1) )
    IF(AIMAG(Z(2))==0.D0)ALFA2=DBLE(z(2) )
ELSE IF (INDIKATOR==1)THEN
    IF(AIMAG(Z(1))==0.D0) ALFA1=DBLE(z(1) )
END IF
PRINT *, 'RESENJA KUBNE JEDNACINE SU U PETICI', ALFA1, ALFA2, ALFA3,
ALFA4
        PRINT *, ALFA1**4+ALFA1**3*Y3+ALFA1**2*Y2+ALFA1* Y1+Y
        PRINT *, ALFA2**4+ALFA2**3*Y3+ALFA2**2*Y2+ALFA2* Y1+Y
        PRINT *, ALFA3**4+ALFA3**3*Y3+ALFA3**2*Y2+ALFA3* Y1+Y
        PRINT *, ALFA4**4+ALFA4**3*Y3+ALFA4**2*Y2+ALFA4* Y1+Y

!WRITE(*,*) ALFA1,ALFA2,ALFA3,ALFA4,R*X1*X2*X3/Y
        !IF(NUMBER==4) THEN
        !RETURN

```

```

!END IF

IF(ALFA1>88. .OR. ALFA2>88. .OR. ALFA3>88. .OR. ALFA4>88.)THEN

INDIKATOR=0

RETURN

END IF

A=L+L21+L23

A11=1.

A12=1.

A13=0

A14=0.

A15=0.

A16=0.

A21=L12/(ALFA1+A)

A22=L12/(ALFA2+A)

A23=1.

A24=0.

A25=0.

A26=0.

A31=L12*L23/((ALFA1+A)*(ALFA1+L) )

A32=L12*L23/((ALFA2+A)*(ALFA2+L) )

A33= L23/(L-A)

A34=1.

A35=0.

A36=0.

A41= L14/(ALFA1+L+L41)

A42= L14/(ALFA2+L+L41)

A43=0

```


$$A44=0.$$

$$A45=1.$$

$$A46=0.$$

$$A51= L15/(ALFA1+L+L51)$$

$$A52= L15/(ALFA2+L+L51)$$

$$A53=0.$$

$$A54=0.$$

$$A55=0.$$

$$A56=1.$$

$$A61=EXP(ALFA1*TV)+L12*EXP(ALFA1*TV)/(ALFA1+A)+L23*L12*EXP(ALFA1*TV) / (ALFA1+L)/(ALFA1+A)+L14*EXP(ALFA1*TV)/(ALFA1+L+L41)+ L15*EXP(ALFA1*TV)/(ALFA1+L+L51)$$

$$A62=EXP(ALFA2*TV)+L12*EXP(ALFA2*TV)/(ALFA2+A)+L23*L12*EXP(ALFA2*TV) / (ALFA2+L)/(ALFA2+A)+L14*EXP(ALFA2*TV)/(ALFA2+L+L41)+ L15*EXP(ALFA2*TV)/(ALFA2+L+L51)$$

$$A63=EXP(-A*TV)+L23*EXP(-A*TV)/(L-A)$$

$$A64=EXP(-L*TV)$$

$$A65=EXP(-(L+L41)*TV)$$

$$A66=EXP(-(L+L51)*TV)$$

$$S1=-(R*X1*X2*X3)/Y$$

$$S2=-(L12*R*X1*X2*X3)/A/Y$$

$$S3=-(L12*L23*R*X1*X2*X3)/A /L/Y$$

$$S4=-(L14*R*X1*X2*X3)/(L+L41)/Y$$

$$S5=-(L15*R*X1*X2*X3)/(L+L51)/Y$$

$$S6= A00/LS+S1+S2+S3+S4+S5$$

$$DETERMINANTA=DET6(A11,A12,A13,A14,A15,A16,A21,A22,A23,A24,A25,A26, A31, A32,A33,A34,A35,A36,A41,A42,A43,A44,A45,A46 ,A51,A52,A53,A54,A55,A56,A61, A62,A63,A64,A65,A66)$$

$$!WRITE(*,321) A11,A12,A13,A14,A15,A16$$

```

!WRITE(*,321) A21,A22,A23,A24,A25,A26

!WRITE(*,321) A31, A32,A33,A34,A35,A36

!WRITE(*,321) A41,A42,A43,A44,A45,A46

!WRITE(*,321) A51,A52,A53,A54,A55,A56

!WRITE(*,321) A61, A62,A63,A64,A65,A66

321 FORMAT(' ', 6(E12.5,1X))

PRINT *, ' DETERMINANTA',s1,s2,s3,s4,s5,s6, DETERMINANTA

IF(DETERMINANTA==0.) THEN

INDIKATOR=0

RETURN

END IF

DETNI1= DET6( S1,A12,A13,A14,A15,A16, S2,A22,A23,A24,A25,A26,
S3,A32,A33,A34,A35,A36, S4,A42,A43,A44,A45,A46, S5,A52,A53,A54,A55,A56,
S6,A62,A63,A64,A65,A66)

DETNI2= DET6(A11, S1,A13,A14,A15,A16, A21,S2,A23,A24,A25,A26,
A31,S3,A33,A34,A35,A36, A41,S4,A43,A44,A45,A46, A51,S5,A53,A54,A55,A56,
A61,S6,A63,A64,A65,A66)

DETV5= DET6(A11,A12, S1,A14,A15,A16, A21,A22,S2,A24,A25,A26,
A31,A32,S3,A34,A35,A36, A41,A42,S4,A44,A45,A46, A51,A52,S5,A54,A55,A56,
A61,A62,S6,A64,A65,A66)

DETV6= DET6(A11,A12,A13,S1, A15,A16, A21,A22,A23,S2,A25,A26,
A31,A32,A33,S3,A35,A36, A41,A42,A43,S4,A45,A46, A51,A52,A53,S5,A55,A56,
A61,A62,A63,S6,A65,A66)

DETV7= DET6(A11,A12,A13,A14,S1, A16, A21,A22,A23,A24,S2,A26,
A31,A32,A33,A34,S3,A36, A41,A42,A43,A44,S4,A46, A51,A52,A53,A54,S5,A56,
A61,A62,A63,A64,S6,A66)

DETV8= DET6(A11,A12,A13,A14,A15,S1 , A21,A22,A23,A24,A25,S2,
A31,A32,A33,A34,A35,S3, A41,A42,A43,A44,A45,S4, A51,A52,A53,A54,A55,S5,
A61,A62,A63,A64,A65,S6)

!PRINT *, 'DETNI1, DETNI2', DETNI1, DETNI2, DETV5, DETV6, DETV7, DETV8

NI1= DETNI1 /DETERMINANTA

```

NI2=DETNI2/DETERMINANTA

V5 =DETV5/DETERMINANTA

V6 =DETV6/DETERMINANTA

V7 =DETV7/DETERMINANTA

V8 =DETV8/DETERMINANTA

! PRINT *, 'N1', NI1,EXP(ALFA1*TM),NI2,EXP(ALFA2*TM), (R*X1*X2*X3)/Y

PRINT *, 'LAMBDA',L , LV,Y,Y1,Y2,Y3

N1=NI1*EXP(ALFA1*Tv)+NI2*EXP(ALFA2*Tv)+ (R*X1*X2*X3)/Y

N2=V5*EXP(-
A*Tv)+L12*NI1*EXP(ALFA1*Tv)/(ALFA1+A)+L12*NI2*EXP(ALFA2*Tv)/(ALFA2+A)
+L12*R*X1*X2*X3/A /Y

N3=V6*EXP(-L*Tv)+L23*V5*EXP(-A*Tv)/(L-A)+
L23*L12*NI1*EXP(ALFA1*Tv)/(ALFA1+A)/(ALFA1+L)+
L23*L12*NI2*EXP(ALFA2*Tv)/(ALFA2+A)/(ALFA2+L)+
L12*L23*R*X1*X2*X3/A/L/Y

N4=V7*EXP(-
(L+L41)*Tv)+L14*NI1*EXP(ALFA1*Tv)/(ALFA1+L+L41)+L14*NI2*EXP(ALFA2*Tv)/(
ALFA2+L+L41)+(L14*R*X1*X2*X3)/(L+L41)/Y

N5=V8*EXP(-
(L+L51)*Tv)+L15*NI1*EXP(ALFA1*Tv)/(ALFA1+L+L51)+L15*NI2*EXP(ALFA2*Tv)/(
ALFA2+L+L51)+(L15*R*X1*X2*X3)/(L+L51)/Y

DO TX=0.01, 0.5, 0.01

N1=NI1*EXP(ALFA1*Tx)+NI2*EXP(ALFA2*Tx)+ (R*X1*X2*X3)/Y

N2=V5*EXP(-
A*Tx)+L12*NI1*EXP(ALFA1*Tx)/(ALFA1+A)+L12*NI2*EXP(ALFA2*Tx)/(ALFA2+A)
+L12*R*X1*X2*X3/A /Y

N3=V6*EXP(-L*Tx)+L23*V5*EXP(-A*Tx)/(L-A)+
L23*L12*NI1*EXP(ALFA1*Tx)/(ALFA1+A)/(ALFA1+L)+
L23*L12*NI2*EXP(ALFA2*Tx)/(ALFA2+A)/(ALFA2+L)+
L12*L23*R*X1*X2*X3/A/L/Y

N4=V7*EXP(-
(L+L41)*Tx)+L14*NI1*EXP(ALFA1*Tx)/(ALFA1+L+L41)+L14*NI2*EXP(ALFA2*Tx)/(
ALFA2+L+L41)+(L14*R*X1*X2*X3)/(L+L41)/Y

```
N5=V8*EXP(-
(L+L51)*Tx)+L15*NI1*EXP(ALFA1*Tx)/(ALFA1+L+L51)+L15*NI2*EXP(ALFA2*Tx)/(
ALFA2+L+L51)+(L15*R*X1*X2*X3)/(L+L51)/Y
```

```
write(501,515) tx,n1*ls,n2*ls,n3*ls,n4*ls,n5*ls
```

```
END DO
```

```
515 FORMAT(F6.3, 5(E12.5,2X))
```

```
DELTAN1= L*NI1*(1/ALFA1)*DEXP(ALFA1*Tv)-
L*NI1/ALFA1+L*NI2*(1/ALFA2)*DEXP(ALFA2*Tv)-L*NI2/ALFA2 +
L*(R*X1*X2*X3)*TV/Y
```

```
DELTAN2= -L*V5*(1/A)*DEXP(-
A*Tv)+L*V5*(1/A)+L*L12*NI1*DEXP(ALFA1*Tv)/((ALFA1+A)*ALFA1)-
L*L12*NI1/((ALFA1+A)*ALFA1)+L*L12*NI2*DEXP(ALFA2*Tv)/((ALFA2+A)*ALFA2)
)-L*L12*NI2/((ALFA2+A)*ALFA2)+L*L12*R*X2*X3*TV /Y
```

```
DELTAN3= -V6*DEXP(-L*TV)+V6-L*L23*V5*DEXP(-A*TV)/(A*(L-
A))+L*L23*V5/(A*(L-A))+
L*L23*L12/(ALFA1*(ALFA1+L))*NI1*DEXP(ALFA1*TV)/(ALFA1+A)-
L*L23*L12/(ALFA1*(ALFA1+L))*NI1/(ALFA1+A) + &
```

```
L*L23*L12/(ALFA2*(ALFA2+L))*NI2*DEXP(ALFA2*TV)/(ALFA2+A)-
L*L23*L12/(ALFA2*(ALFA2+L))*NI2/(ALFA2+A) + L12*L23*R*X2*X3*TV/Y
```

```
DELTAN4= -L*V7*DEXP(-X2*TV)/X2 + L*V7/X2 +
L*L14*NI1*DEXP(ALFA1*TV)/(ALFA1*(ALFA1+X2)) -
L*L14*NI1/(ALFA1*(ALFA1+X2)) +
L*L14*NI2*DEXP(ALFA2*TV)/(ALFA2*(ALFA2+X2)) -
L*L14*NI2/(ALFA2*(ALFA2+X2)) + L*L14*R*X1*X3*TV/Y
```

```
DELTAN5= -L*V8*DEXP(-X3*TV)/X3 + L*V8/X3 +
L*L15*NI1*DEXP(ALFA1*TV)/(ALFA1*(ALFA1+X3)) -
L*L15*NI1/(ALFA1*(ALFA1+X3)) +
L*L15*NI2*DEXP(ALFA2*TV)/(ALFA2*(ALFA2+X3)) -
L*L15*NI2/(ALFA2*(ALFA2+X3)) + L*L15*R*X1*X2*TV/Y
```

```
DELTAN3TEST=-V6*DEXP(-L*TV)+V6 -L*L23*V5*(DEXP(-A*TV)-1.)/(A*(L-A)) +
L*L23*L12*NI1*( DEXP(ALFA1*TV)-1.)/ALFA1/(ALFA1+L)/(ALFA1+A)
+L*L23*L12*NI2*(DEXP(ALFA2*TV)-
1.)/ALFA2/(ALFA2+L)/(ALFA2+A)+L12*L23*R*X2*X3*tv/Y
```

```
print *, 'DELTAN', DELTAN1, DELTAN2, DELTAN3, DELTAN4, DELTAN5
```

```
A1=N1*LS
```

```

A2=N2*LS
A3=N3*LS
A4=N4*LS
A5=N5*LS
SUMA=A1+A2+A3+A4+A5
!WRITE(*,105)A1,A2,A3,A4, A5
PRINT *, ' SUMARNA AKTIVNOST NA KRAJU APLIKACIJE JE ', SUMA
    IF(N1<0. .OR.N2<0. .OR. N3<0. .OR. N4<0. .OR. N5<0.) then
        indikator=0
        return
    end if
F= LV
F1=X1
F2=X2
F3=X3
B11=1.
B12=1.
B13=0.
B14=0.
B15=0.
B16=0.
B21=L12/(ALFA1+F1)
B22=L12/(ALFA2+F1)
B23=1.
B24=0.
B25=0.
B26=0.

```

$$B31=L23*L12/ ((L+ALFA1)*(ALFA1+F1))$$

$$B32=L23*L12/ ((L+ALFA2)*(ALFA2+F1))$$

$$B33=L23/(L-F1)$$

$$B34=1.$$

$$B35=0.$$

$$B36=0.$$

$$B41=L14/(ALFA1+F2)$$

$$B42=L14/(ALFA2+F2)$$

$$B43=0$$

$$B44=0$$

$$B45=1.$$

$$B46=0.$$

$$B51=L15/(ALFA1+F3)$$

$$B52=L15/(ALFA2+F3)$$

$$B53=0$$

$$B54=0$$

$$B55=0$$

$$B56=1.$$

$$B61=EXP(ALFA1*TE)*(1.+L12/(ALFA1+F1)+L23*L12/((L+ALFA1)*(ALFA1+F1))+L14/(ALFA1+F2)+L15/(ALFA1+F3))$$

$$B62=EXP(ALFA2*TE)*(1.+L12/(ALFA2+F1)+L23*L12/((L+ALFA2)*(ALFA2+F1))+L14/(ALFA2+F2)+L15/(ALFA2+F3))$$

$$B63= EXP(-F1*TE)+L23*EXP(-F1*TE)/(L-F1)$$

$$B64= EXP(-L*TE)$$

$$B65= EXP(-F2*TE)$$

$$B66= EXP(-F3*TE)$$

$$DETERMINANTAB=DET6(B11,B12,B13,B14,B15,B16,B21,B22,B23,B24,B25,B26, B31, B32,B33,B34,B35,B36,B41,B42,B43,B44,B45,B46 ,B51,B52,B53,B54,B55,B56,B61, B62,B63,B64,B65,B66)$$

!PRINT *, 'DETERMINANTAB', DETERMINANTAB

SB1=N1

SB2=N2

SB3=N3

SB4=N4

SB5=N5

SB6=A00*EXP(-L*TE)/LS

D1= DET6(SB1,B12,B13,B14,B15,B16, SB2,B22,B23,B24,B25,B26,
SB3,B32,B33,B34,B35,B36, SB4,B42,B43,B44,B45,B46, SB5,B52,B53,B54,B55,B56,
SB6,B62,B63,B64,B65,B66)

D2= DET6(B11, SB1,B13,B14,B15,B16, B21,SB2,B23,B24,B25,B26,
B31,SB3,B33,B34,B35,B36, B41,SB4,B43,B44,B45,B46, B51,SB5,B53,B54,B55,B56,
B61,SB6,B63,B64,B65,B66)

D3= DET6(B11,B12, SB1,B14,B15,B16, B21,B22,SB2,B24,B25,B26,
B31,B32,SB3,B34,B35,B36, B41,B42,SB4,B44,B45,B46, B51,B52,SB5,B54,B55,B56,
B61,B62,SB6,B64,B65,B66)

D4= DET6(B11,B12,B13,SB1,B15,B16, B21,B22,B23,SB2,B25,B26,
B31,B32,B33,SB3,B35,B36, B41,B42,B43,SB4,B45,B46, B51,B52,B53,SB5,B55,B56,
B61,B62,B63,SB6,B65,B66)

D5= DET6(B11,B12,B13,B14,SB1, B16, B21,B22,B23,B24,SB2,B26,
B31,B32,B33,B34,SB3,B36, B41,B42,B43,B44,SB4,B46, B51,B52,B53,B54,SB5,B56,
B61,B62,B63,B64,SB6,B66)

D6= DET6(B11,B12,B13,B14,B15,SB1, B21,B22,B23,B24,B25,SB2,
B31,B32,B33,B34,B35,SB3, B41,B42,B43,B44,B45,SB4, B51,B52,B53,B54,B55,SB5,
B61,B62,B63,B64,B65,SB6)

BNI1=D1/DETERMINANTAB

BNI2=D2/DETERMINANTAB

Q2= D3/DETERMINANTAB

Q3= D4/DETERMINANTAB

Q4= D5/DETERMINANTAB

Q5= D6/DETERMINANTAB

M1=BNI1*EXP(ALFA1*TE) + BNI2*EXP(ALFA2*TE)

$$M2=Q2*EXP(-F1*TE) + L12*BNI1*EXP(ALFA1*TE)/(ALFA1+F1) + L12*BNI2*EXP(ALFA2*TE)/(ALFA2+F1)$$

$$M3=Q3*EXP(-L*TE)+Q2*L23*EXP(-F1*TE)/(L-F1) +L23*L12*BNI1*EXP(ALFA1*TE)/((L+ALFA1)*(ALFA1+F1))+L23*L12*BNI2*EXP(ALFA2*TE)/((L+ALFA2)*(ALFA2+F1))$$

$$M4=Q4*EXP(-F2*TE)+L14*BNI1*EXP(ALFA1*TE)/(ALFA1+F2)+L14*BNI2*EXP(ALFA2*TE)/(ALFA2+F2)$$

$$M5=Q5*EXP(-F3*TE)+L15*BNI1*EXP(ALFA1*TE)/(ALFA1+F3)+L15*BNI2*EXP(ALFA2*TE)/(ALFA2+F3)$$

$$AP1=M1*LS$$

$$AP2=M2*LS$$

$$AP3=M3*LS$$

$$AP4=M4*LS$$

$$AP5=M5*LS$$

$$SUMAP=AP1+AP2+AP3+AP4+AP5$$

IF(M1<0. .OR.M2<0. .OR. M3<0. .OR. M4<0. .OR. M5<0.) then

 indikator=0

 return

 end if

DO TJ=0.5, 100., 0.5

TX=TJ-0.5

$$M1=BNI1*EXP(ALFA1*TX) + BNI2*EXP(ALFA2*TX)$$

$$M2=Q2*EXP(-F1*TX) + L12*BNI1*EXP(ALFA1*TX)/(ALFA1+F1) + L12*BNI2*EXP(ALFA2*TX)/(ALFA2+F1)$$

$$M3=Q3*EXP(-L*TX)+Q2*L23*EXP(-F1*TX)/(L-F1) +L23*L12*BNI1*EXP(ALFA1*TX)/((L+ALFA1)*(ALFA1+F1))+L23*L12*BNI2*EXP(ALFA2*TX)/((L+ALFA2)*(ALFA2+F1))$$

M4=Q4*EXP(-
F2*TX)+L14*BNI1*EXP(ALFA1*TX)/(ALFA1+F2)+L14*BNI2*EXP(ALFA2*TX)/(ALFA2+F2)

M5=Q5*EXP(-
F3*TX)+L15*BNI1*EXP(ALFA1*TX)/(ALFA1+F3)+L15*BNI2*EXP(ALFA2*TX)/(ALFA2+F3)

write(501,515) TJ,M1*ls,M2*ls,M3*ls,M4*ls,M5*ls

END DO

DELTAM1= L*BNI1*DEXP(ALFA1*T1)/ALFA1 - L*BNI1*DEXP(ALFA1*TV)/ALFA1
+ L*BNI2*DEXP(ALFA2*T1)/ALFA2 - L*BNI2*DEXP(ALFA2*TV)/ALFA2

DELTAM2= -L*Q2*DEXP(-F1*T1)/F1 + L*Q2*DEXP(-F1*TV)/F1 +
L*L12*BNI1*DEXP(ALFA1*T1)/(ALFA1*(ALFA1+F1)) -
L*L12*BNI1*DEXP(ALFA1*TV)/(ALFA1*(ALFA1+F1)) +
L*L12*BNI2*DEXP(ALFA2*T1)/(ALFA2*(ALFA2+F1)) -
L*L12*BNI2*DEXP(ALFA2*TV)/(ALFA2*(ALFA2+F1))

DELTAM3= -Q3*DEXP(-L*T1)+Q3*DEXP(-L*TV)-L*L23*Q2*DEXP(-F1*T1)/(F1*(L-F1))+L*L23*Q2*DEXP(-F1*TV)/(F1*(L-F1)) +
L*L23*L12/(ALFA1*(L+ALFA1))*BNI1*DEXP(ALFA1*T1)/(ALFA1+F1) -
L*L23*L12/(ALFA1*(L+ALFA1))*BNI1*DEXP(ALFA1*TV)/(ALFA1+F1) +
L*L23*L12/(ALFA2*(L+ALFA2))*BNI2*DEXP(ALFA2*T1)/(ALFA2+F1) -
L*L23*L12/(ALFA2*(L+ALFA2))*BNI2*DEXP(ALFA2*TV)/(ALFA2+F1)

DELTAM4= -L*Q4*DEXP(-F2*T1)/F2 + L*Q4*DEXP(-F2*TV)/F2
+L*L14*BNI1*DEXP(ALFA1*T1)/(ALFA1*(ALFA1+F2)) -
L*L14*BNI1*DEXP(ALFA1*TV)/(ALFA1*(ALFA1+F2)) +
L*L14*BNI2*DEXP(ALFA2*T1)/(ALFA2*(ALFA2+F2)) -
L*L14*BNI2*DEXP(ALFA2*TV)/(ALFA2*(ALFA2+F2))

DELTAM5= -L*Q5*DEXP(-F3*T1)/F3 + L*Q5*DEXP(-F3*TV)/F3
+L*L15*BNI1*DEXP(ALFA1*T1)/(ALFA1*(ALFA1+F3)) -
L*L15*BNI1*DEXP(ALFA1*TV)/(ALFA1*(ALFA1+F3)) +
L*L15*BNI2*DEXP(ALFA2*T1)/(ALFA2*(ALFA2+F3)) -
L*L15*BNI2*DEXP(ALFA2*TV)/(ALFA2*(ALFA2+F3))

DO II = 1,12

AKRV(II)=(BNI1*EXP(ALFA1*VREME(II)) + BNI2*EXP(ALFA2*VREME(II)))*LS

ABUBREG(II)=(Q2*EXP(-
F1*VREME(II))+L12*BNI1*EXP(ALFA1*VREME(II))/(ALFA1+F1)+L12*BNI2*EXP(ALFA2*VREME(II))/(ALFA2+F1))*LS

```

ABESIKA(II)=(Q3*EXP(-L*VREME(II))+Q2*L23*EXP(-F1*VREME(II))/(L-F1)
+L23*L12*BNI1*EXP(ALFA1*VREME(II))/
((L+ALFA1)*(ALFA1+F1))+L23*L12*BNI2*EXP(ALFA2*VREME(II))/
((L+ALFA2)*(ALFA2+F1)))*LS

```

```

ATUMOR(II)=(Q4*EXP(-
F2*VREME(II))+L14*BNI1*EXP(ALFA1*VREME(II))/(ALFA1+F2)+L14*BNI2*EXP(AL
FA2*VREME(II))/(ALFA2+F2))*LS

```

```

AJETRA(II)=(Q5*EXP(-
F3*VREME(II))+L15*BNI1*EXP(ALFA1*VREME(II))/(ALFA1+F3)+L15*BNI2*EXP(AL
FA2*VREME(II))/(ALFA2+F3))*LS

```

```

END DO

```

```

WRITE(*,105)A1,A2,A3,A4,A5

```

```

WRITE(*,106)AKRV(1), ABUBREG(1), ABESIKA(1), ATUMOR(1),AJETRA(1)

```

```

105 FORMAT(' ' AKTIVNOSTI NA KRAJU APLIKACIJE ',/, 5(E12.5,2X))

```

```

106 FORMAT(' ' AKTIVNOSTI NA POCETKU DRUGOG DELA ',/, 5(E12.5,2X))

```

```

WRITE(502,516)DELTAN1,DELTAN2, DELTAN3, DELTAN4, DELTAN5

```

```

WRITE(502,516)DELTAM1,DELTAM2, DELTAM3, DELTAM4, DELTAM5

```

```

WRITE(502,516)DELTAN1+DELTAM1,DELTAN2+DELTAM2,
DELTAN3+DELTAM3, DELTAN4+DELTAM4, DELTAN5+DELTAM5

```

```

516 FORMAT(' ', 5(E12.5,2X) )

```

```

OPEN(600,FILE='INPUTBUBREG.DAT')

```

```

READ(600,*) BUBR, JETRA, TUMOR

```

```

!DO I = 1, 20

```

```

!READ(600,*)KKBUBR(I), KKJETRA(I), KKTUMOR(I)

```

```

!END DO

```

```

!DB=0.

```

```

!DO I = 1, 20

```

```

DOZABUBREG=(DELTAN2+DELTAM2) *BUBR *1.E-18 *1.E9

```

```

DOZAJETRA= (DELTAN5+DELTAM5) *JETRA*1.E-18 *1.E9

```

```

DOZATUMOR=(DELTAN4+DELTAM4) *TUMOR*1.E-18 *1.E9

```

```

!END DO

PRINT *, 'DBUBREG ', DOZABUBREG,DOZAJETRA, DOZATUMOR

!DT=0.

!DO I = 1, 20

!DT=DT+(DELTAN4+DELTAM4)*KKTUMOR(I)

!END DO

!PRINT *, 'DTUMOR ', DT*1.E-18*1.E9

END SUBROUTINE PODPROGRAM51

```

```

REAL(8) FUNCTION DET3(A11,A12,A13,A21,A22,A23,A31,A32,A33)

    IMPLICIT REAL(8) (A,D)

DET3=A11*(A22*A33-A23*A32)-A12*(A21*A33-A23*A31)+A13*(A21*A32-A22*A31)

END FUNCTION DET3

```

```

REAL(8) FUNCTION DET4(A11,A12,A13,A14,A21,A22,A23,A24,A31,A32,A33,A34,
A41,A42,A43,A44)

    IMPLICIT REAL(8) (A,D)

DET4=&

A11*DET3(A22,A23,A24, A32,A33,A34, A42,A43,A44)-      &
A12*DET3(A21,A23,A24, A31,A33,A34, A41,A43,A44)+      &
A13*DET3(A21,A22,A24, A31,A32,A34, A41,A42,A44)-      &
A14*DET3(A21,A22,A23, A31,A32,A33, A41,A42,A43)

END FUNCTION DET4

```

```

REAL(8) FUNCTION DET5(A11,A12,A13,A14,A15, A21,A22,A23,A24,A25,
A31,A32,A33,A34,A35 ,A41,A42,A43,A44,A45, A51,A52,A53,A54,A55)

    IMPLICIT REAL(8) (A,D)

DET5= &

A11*DET4(A22,A23,A24,A25, A32,A33,A34,A35, A42,A43,A44,A45,
A52,A53,A54,A55)- &

```

A12*DET4(A21,A23,A24,A25, A31,A33,A34,A35, A41,A43,A44,A45,
A51,A53,A54,A55)+ &

A13*DET4(A21,A22,A24,A25, A31,A32,A34,A35, A41,A42,A44,A45,
A51,A52,A54,A55)-&

A14*DET4(A21,A22,A23,A25, A31,A32,A33,A35, A41,A42,A43,A45,
A51,A52,A53,A55)+&

A15*DET4(A21,A22,A23,A24, A31,A32,A33,A34, A41,A42,A43,A44,
A51,A52,A53,A54)

END FUNCTION DET5

REAL(8) FUNCTION DET6(A11,A12,A13,A14,A15,A16,
A21,A22,A23,A24,A25,A26, &

A31,A32,A33,A34,A35,A36,
A41,A42,A43,A44,A45,A46, &

A51,A52,A53,A54,A55,A56,
A61,A62,A63,A64,A65,A66)

IMPLICIT REAL(8) (A,D)

DET6=A11*DET5(A22,A23,A24,A25,A26, A32,A33,A34,A35,A36,
A42,A43,A44,A45,A46, A52,A53,A54,A55,A56, A62,A63,A64,A65,A66)-&

A12*DET5(A21,A23,A24,A25,A26, A31,A33,A34,A35,A36, A41,A43,A44,A45,A46,
A51,A53,A54,A55,A56, A61,A63,A64,A65,A66)+&

A13*DET5(A21,A22,A24,A25,A26, A31,A32,A34,A35,A36, A41,A42,A44,A45,A46,
A51,A52,A54,A55,A56, A61,A62,A64,A65,A66)-&

A14*DET5(A21,A22,A23,A25,A26, A31,A32,A33,A35,A36, A41,A42,A43,A45,A46,
A51,A52,A53,A55,A56, A61,A62,A63,A65,A66)+&

A15*DET5(A21,A22,A23,A24,A26, A31,A32,A33,A34,A36, A41,A42,A43,A44,A46,
A51,A52,A53,A54,A56, A61,A62,A63,A64,A66)-&

A16*DET5(A21,A22,A23,A24,A25, A31,A32,A33,A34,A35, A41,A42,A43,A44,A45,
A51,A52,A53,A54,A55, A61,A62,A63,A64,A65)

END

ДОДАТАК 2: Публиковани радови



A five-compartment biokinetic model for ^{90}Y -DOTATOC therapy

Marija Z. Jeremic^{a)}

Department of Nuclear Medicine, Clinical Center Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

Department of Physics, Faculty of Science, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

Milovan D. Matovic

Department of Nuclear Medicine, Clinical Center Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

Dragana Z. Krstic

Department of Physics, Faculty of Science, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

Suzana B. Pantovic

Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

Dragoslav R. Nikezic

Department of Physics, Faculty of Science, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

(Received 16 May 2018; revised 16 August 2018; accepted for publication 22 September 2018; published 24 October 2018)

Purpose: Neuroendocrine tumors (NETs) are now routinely treated by radiolabeled peptide targeted therapy using somatostatin receptor-binding peptides such as ^{90}Y - and ^{177}Lu -DOTATOC. The objective of this work was to develop a biokinetics model of ^{90}Y labelled DOTATOC, which is applied in the therapy of NETs to estimate doses in kidney and tumor.

Methods: A multi-compartment model described by two sets of differential equations, one set for the actual 30-min infusion and the other set for the post-infusion period was developed and activities were measured by liquid scintillation counting in blood (compartment 1) and the urine (compartment 3). The inter-compartment transfer coefficients, λ_{ij} , were varied to yield the best fit of the calculated to the measured time-activity data and the ^{90}Y -DOTATOC time-activity data in the five-compartments comprising the human body were thus determined. The resulting time-activity curves were integrated over the interval from 0 to 72 h post administration to obtain the number of radioactive decays in each compartment and, in case of the kidneys and tumor, then multiplied by the self-dose ^{90}Y beta particle absorbed fraction, determined by Monte Carlo (MC) simulation, the kidney and tumor absorbed doses.

Results: Transfer coefficients λ_{ij} , were determined for five-compartments for all patients. Time-activity curves of ^{90}Y -DOTATOC in 14 patients were determined, and two typical ones are shown graphically. Absorbed doses in the tumor and kidneys, obtained by the developed method, were determined. The mean absorbed dose in a kidney per unit of administered activity is 1.43 mGy/MBq (range 0.73–2.42 mGy/MBq). The tumor dose was determined as 30.94 mGy/MBq (range 20.05–42.31 mGy/MBq).

Conclusion: Analytical solution of a biokinetic model for ^{90}Y -DOTATOC therapy enabled determination of the transfer coefficients and derivation of time-activity curves and kidney and tumor absorbed doses for 14 treated patients. The model can be applied to other radionuclides where elimination is predominantly through urine, which is often the case in radiopharmaceuticals. © 2018 American Association of Physicists in Medicine [https://doi.org/10.1002/mp.13229]

Key words: ^{90}Y -DOTATOC, analytical solving, biokinetic model, dosimetry, PRRT

1. INTRODUCTION

Neuroendocrine tumors (NETs) are malignant tumors most often found in the gastrointestinal tract (about 54% of cases) and pancreas (22%) although they can appear in other organs like lungs (12%).¹ In some cases, NETs can be found in the breast, thymus, and urogenital system (about 5%).² These tumors often do not show any symptoms before metastasizing.

In the period from 1994 to 2009, the incidence of NETs increased from 1.09 cases to 5.25 cases in 10⁵ persons per

year.³ This kind of tumor usually appears in adults, but can also appear in younger individuals including children.^{4–6} One of the possible therapeutic options for these tumors is peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), which is based on somatostatin analogs labelled with energetic beta emitters, such as ^{90}Y or ^{177}Lu .⁷ According to literature data, ^{90}Y is used to treat tumors which are larger in volume, while ^{177}Lu is used for smaller tumors.^{8,9} ^{90}Y is a pure beta emitter with a maximal energy of 2.28 MeV and range in tissue of up to 11.3 mm. This confers a good probability of killing tumor cells by means of the cross-fire effect.¹⁰

CALCULATION OF ABSORBED DOSE DUE TO THE ⁹⁰Y-DOTATOC PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY BY MCNP5/X

by

**Marija Ž. JEREMIĆ¹, Milovan D. MATOVIĆ^{1,2}, Suzana B. PANTOVIĆ³,
Dragoslav R. NIKEZIĆ^{4*}, and Dragana Ž. KRSTIĆ⁴**

¹ Department of Nuclear Medicine, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³ Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴ Department of Physics, Faculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Scientific paper

<http://doi.org/10.2298/NTRP180411006J>

Strong beta emitters, like ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu labelled peptide, are used for treatment of neuroendocrine tumours where there is a good expression of somatostatin receptors. In this work, MCNP5/X computer software and ORNL human phantoms were used to calculate absorbed dose due to ⁹⁰Y labelled DOTATOC in the peptide receptor radionuclide therapy. Tumour was considered as a sources of beta radiation and represented as a sphere with diameter of 1-4 cm and 5 cm in liver, pancreas, and lungs. Results are expressed as absorbed dose per unit of cumulated activity, S – value in units mGy·(MBq·s)⁻¹. The far largest dose is in tumour itself, then in organ which contains the tumour. Doses in other organs, where the metastasis are the most frequent, due to the bremsstrahlung radiation, are much smaller and could be neglected. The largest dose, 8.66·10⁻³ mGy·(MBq·s)⁻¹ was obtained for tumour with size of 3 cm.

Key words: Monte Carlo simulation, ⁹⁰Y-DOTATOC, radionuclide therapy, dosimetry

INTRODUCTION

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with radioactive somatostatin analogues was developed recently [1, 2]. It is a targeted molecular therapy based on somatostatin analogues which uses short-lived strong beta emitters like ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, or their combination labelled peptide molecules as DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC, DOTABOC-ATE etc., [3-9]. It has been recommended to use ⁹⁰Y for tumours larger than 2 cm, and ¹⁷⁷Lu for the treatment of smaller ones, both labelled peptide [10]. This recommendation is based on physical characteristics of ⁹⁰Y, which emits beta particles with the maximal energy of 2.28 MeV, with the range of 11.3 mm in soft tissue. On the other side, ¹⁷⁷Lu emits gamma radiation and beta particles with maximal energy of 0.497 MeV, whose range is below 2 mm in tissue [11]. This kind of therapy is standard nowa days in nuclear medicine practice for curing of the neuroendocrine tumours (NET).

The NET do not have specific symptoms, and mainly are diagnosed by the case in later phases of the illness (median, 9.2 years) [12], when numerous metastasis were already spread out through the body. Usually NET appear in gastrointestinal tract, although

they can be found at in other organs in human body [13].

The PRRT is applied intravenously and patients spend relatively short period in hospital, up to 3 days. Therapy is usually divided in several portions, where each one is with activity of about 5.5 GBq. Peptide molecules are nephrotoxic [14-16] and relatively large; they could be absorbed in proximal tubules, being retained for long time in renal interstitium [17, 18]. In order to prevent re-absorption of PRRT drugs, positively charged amino acids (like L-Lysine and L-Arginine), which compete for drug transporters, are administered simultaneously [19, 20]. As a consequence, dose delivered to kidney could be large and kidney functions could deteriorate seriously [21]. Some authors proposed to limit the dose in kidney down to 23 Gy [20]. Due to this, it is very important to optimize the dose in pre therapeutic dosimetric study [22-25].

The ⁹⁰Y is very convenient for this kind of therapy because it is a pure beta emitters with maximal energy of 2.28 MeV, the average energy of beta particles is 0.934 MeV and half-life is 64 h. Maximal range of these beta particles in tissue is 11.3 mm [11]. On the other side, it is difficult to detect and measure ⁹⁰Y distribution in human body. This can be done by measuring of bremsstrahlung radiation emitted by beta particles.

The objective of this work is to calculate absorbed dose per one emitted beta particle from ⁹⁰Y, in

* Corresponding author; e-mail: nikezic@kg.ac.rs

Online Remote Monitoring of Patients with Differentiated Thyroid Carcinomas and Neuroendocrine Tumors Treated with High Doses of Radionuclides

Milovan Matovic, M.D., M.Sc., Ph.D.,¹
Slobodan Jankovic, M.D., M.Sc., Ph.D.,²
Marija Jeremic, B.Sc.,¹ Marina Vljakovic, M.D., M.Sc., Ph.D.,³
and Vesna Matovic, B.Sc.⁴

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Pharmacology, Clinical Center Kragujevac and Medical Faculty University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia.

³Department of Nuclear Medicine, Clinical Center Nis and Medical Faculty University of Nis, Serbia.

⁴1st Gymnasium Kragujevac, Kragujevac, Serbia.

Abstract

Background: Telemedicine could be very useful for patients in remote areas experiencing adverse drug reactions or being in need of sophisticated diagnostic or therapeutic procedures. The aim of this article is to show the experience of our Department of Nuclear Medicine (DNM) in telemonitoring patients with differentiated thyroid carcinomas and neuroendocrine tumors. **Subjects and Methods:** The DNM at the Clinical Center Kragujevac, Serbia, uses continuous remote monitoring of patients' vital functions, including heart rate, electrocardiogram, respiration rate, blood pressure, and oxygen saturation, as well as video surveillance of the physical isolation area for patients with neuroendocrine tumors (NETs) and some patients with differentiated thyroid carcinomas (DTCs), during administration of radionuclide therapy and for the days following treatment. **Results:** The DNM used a telemonitoring system for 156 patients with either DTC or NET who received radionuclide therapy during the last 3 years. There were 32 interventions on patients in the physical isolation area based on changes of the patients' vital functions detected by the telemonitoring system. Twenty-five patients (78%) experienced symptoms, whereas the other seven patients (22%) were symptomless. A responsible physician intervened with treatment of tachycardia (18 cases), hypertension (10 cases), hypotension (2 cases), ventricular extrasystoles (1 case), and ST-segment depression (1 case). After administration of the treatment the health status of the patients was normalized. **Conclusion:** From our experience gained over the past 3 years, this model of organization and supervision with a telemonitoring system of patients receiving radionuclide therapy ensures a high level of safety for the patient, with significant reduction of staff costs.

Key words: telemedicine, radionuclide therapy, patient monitoring

Introduction

Telemedicine (TM) could be very useful for patients in remote areas experiencing adverse drug reactions or being in need of sophisticated diagnostic or therapeutic procedures. It becomes vital in emergencies, when complex decisions have to be made quickly. The majority of TM systems in intensive care units (ICUs) are designed specifically for cardiovascular patients,¹⁻⁶ and some are oriented towards patients with malignancies.⁷⁻⁹ In these cases, online monitoring of their physiological functions could improve care and speed recovery.

Remote patient monitoring could be achieved by specialized communication lines and equipment, but also by common Internet connections with standard equipment.^{1-4,10-18} There is an increasing trend to use telemedical systems based on standard public telecommunication lines. Recently, systems that utilize Internet connections and new-generation mobile phones (smartphones) have become popular, because of their simplicity, low cost, and easy access.^{4,6,13,17,19}

TM could be useful also for patients with special accommodation requirements, like those receiving high-dose radionuclide therapy of differentiated thyroid carcinomas (DTCs) and neuroendocrine tumors (NETs). After administration of a radiopharmaceutical the patient has to be accommodated in a physical isolation area for a few days, until radioactivity drops below a certain limit.²⁰

There are legal requirements for maximal allowed radioactivity at the moment of the patient discharge from the hospital. The requirements vary among different states. For example, after administration of ¹³¹I in some countries patients are allowed to live at home with 1,110 MBq,^{21,22} whereas in Serbia maximal allowed radioactivity for outpatients is 400 MBq.²³ Except in the case of an emergency, during the period of isolation, contacts between patients and medical personnel are limited, in order to prevent endangering the health of the staff. This practically means that during their stay in the physical isolation area the patients are alone, which makes permanent video surveillance necessary.⁸ Besides, the patients treated by radionuclides often have comorbidities, like coronary artery disease and hypertension, and in the case of NETs and some DTCs, there are potentially serious complications caused by biologically active tumor products (thyroxine, serotonin, epinephrine, etc.). For such patients not only video surveillance of the physical isolation area but also remote monitoring of their vital functions is necessary for timely recognition and treatment of complications. Development and implementation of remote video surveillance of the physical isolation area and the remote patient monitoring systems are increasingly

Brief Communication

THYRPAN-TM Prototype:

New System for Online Telemonitoring of Patients with Thyroid Carcinoma During the Treatment with a High Dose of Radioiodine

Milovan D. Matovic, MD, MSc, PhD,¹ Marija Jeremic, BSc,¹
Slobodan Jankovic, MD, MSc, PhD,² Vlade Urosevic, BSc, PhD,³
Miroslav Ravlic, BSc, MSc,⁴ and Marina Vlajkovic, MD, MSc, PhD⁵

¹Centre of Nuclear Medicine and ²Centre of Clinical Pharmacology, Clinical Center Kragujevac and Faculty of Medical Sciences Kragujevac, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia.

³Faculty of Technical Sciences, University of Kragujevac, Cacak, Serbia.

⁴Prizma Company, Kragujevac, Serbia.

⁵Center of Nuclear Medicine, Clinical Center Nis and Medical Faculty Nis, University of Nis, Nis, Serbia.

Abstract

Background: Our team devised a real-time telemonitoring system (THYRPAN-TM) for measurement of the radiation exposure rate during the hospitalization of patients treated with high doses of radioiodine in the special premises with restricted access ("restricted area" [RA]). **Subjects and Methods:** The THYRPAN-TM prototype was tested for stability, efficacy, and linearity in a 32-day measurement of a 110 MBq ¹³¹I source. Furthermore, it was tested on 15 patients with differentiated thyroid carcinoma who stayed in the RA for 3 days, following their radioiodine treatment. **Results:** Minor deviation from the theoretical values was detected when the ¹³¹I source was measured by the THYRPAN-TM, but only at the beginning of the measurement (7.20%). **Conclusions:** THYRPAN-TM is a stable, user-friendly detection system for the measurement of the exposure rate following radioiodine administration. It enables the telemonitoring of patients, as well as real-time and online measurement of the whole-body burden of ¹³¹I.

Key words: telemedicine, radioiodine therapy, telemonitoring, thyroid cancer

Introduction

The application of radioactive iodine ¹³¹I in patients with differentiated thyroid cancers was approved more than 60 years ago,¹ both for ablation and for the treatment of remnants/recurrences and/or local and

distant metastases of differentiated thyroid cancers. It is considered essential in the differentiated thyroid cancer treatment algorithm for the majority of patients.^{2,3}

Hospitalization in special premises with restricted access ("restricted area" [RA]) is mandatory for patients who receive radioiodine ¹³¹I until their body radiation drops below the allowed value,^{4,5} as it minimizes environmental hazards. Legal requirements for maximum patient radiation levels upon discharge differ among countries, so the hospitalization can last between 2 and 5 days.

Keeping in mind the overall costs of radioiodine treatment, the limited capacity of the hospital premises for radionuclide therapy, and the slight inconvenience of being confined in the RA, it is of great importance that patients be discharged as soon as possible. The standard procedure for checking the whole-body burden after receiving high doses of radioiodine is to measure the exposure rate by a manual Geiger-Müller counter or a similar device at a distance of approximately 1 m from the patient's body. The procedure has serious shortcomings and limitations: it is subjective and imprecise due to variable geometry of the measurement; it usually involves the overexposure of the staff to significant levels of radiation, especially after repeated measurements, which require them to be in the vicinity of the patient at least several times per day; and, finally, it is time consuming, as it requires the presence of the personnel even during weekends or holidays.

In order to overcome the disadvantages of the usual measuring procedure for patients receiving radioiodine ¹³¹I, our team has devised a detection system for online, real-time telemonitoring (THYRPAN-TM), which can provide remote measurement of the radiation exposure rate.

Materials and Methods

TECHNICAL CHARACTERISTICS OF THE REAL-TIME ONLINE TELEMONITORING DEVICE THYRPAN-TM

The THYRPAN-TM was constructed using a 2-inch-diameter pancake probe (model T-1190; Technical Associates, Canoga Park, CA) as a substructure, which was placed on a pan-tilt-zoom device used to direct the detector toward the desired region of the patient's body. The positioning of the detector via

BIOKINETIC AND DOSIMETRY OF ^{90}Y -DOTATOC THERAPY FOR NEUROENDOCRINE TUMOURS

Dragana Krstić^{1*}, Dragoslav Nikezić¹, Milovan Matović^{2,3}, Suzana Pantović³, Marija Ž. Jeremić²

¹University of Kragujevac, Faculty of Science, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Republic of Serbia

²Clinical center Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Republic of Serbia

³University of Kragujevac, Faculty of Medical Science, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Republic of Serbia

*Corresponding author; E-mail: dragana@kg.ac.rs

(Received March 31, 2017; Accepted May 8, 2017)

ABSTRACT. Biokinetic model is a mathematical model which describes the behavior of the ^{90}Y in human body during the treatment of neuroendocrine tumours. This paper presents calculation of absorbed doses in human organs in biokinetic model ^{90}Y for DOTATOC therapy. For this purpose, the human body is represented by five compartments: blood, kidneys, urinary bladder, tumour and liver. The input file was developed and designed to calculate absorbed doses in human organs, when compartments, as kidneys, liver and tumour, are sources of ^{90}Y . For this purpose, computer software MCNP5/X was used. To solve the system of equations obtained from the model, one data must be taken from the measurements of ^{90}Y in blood or urine. Results obtained, showed that highest absorbed dose is in tumour, compared to other organs in human body.

Key words: ^{90}Y , DOTATOC THERAPY, neuroendocrine tumours, biokinetic model, MCNP5/X software.

INTRODUCTION

^{90}Y -DOTATOC ([Y-DOTA0, Tyr3]-octreotide) is successfully used during last 15 years for the treatment of neuroendocrine tumours that are inoperable, or metastatic (ZAKNUN et al., 2013, CREMONESI *et al.*, 2010). These tumours often have no symptoms and are discovered only when metastases occur. These tumours increased from 1.09 to 5.25 cases per 100 000 inhabitants per year in the period from 1994 to 2009 (SINGH *et al.*, 2017).

^{90}Y -DOTATOC in Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) is used to treat the patient with neuroendocrine tumours (NET), as this kind of peptide provides quick concentration of radionuclide to tumour tissue, while the rest activity is excreted through the kidneys and bladder. Certain amount of radioactivity is accumulated in kidney which can cause the significant damages and reducing the kidney function (BARONE *et al.*, 2005; OTTE *et al.*, 1999). Due to this fact, there is a tendency to optimize the treatments by development of the personalized dosimetry in order to achieve the largest doses in tumour with smaller as possible dose in kidneys (BODEI *et al.*, 2015; HINDORF *et al.*, 2009).

COMPARTMENT BIOKINETIC MODEL FOR ^{90}Y -DOTATOC

Marija Ž. Jeremić¹, Milovan Matović^{1,3}, Suzana Pantović³,
Dragoslav Nikezić², Goran Ristić⁴, Dragana Krstić^{2*}

¹Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²University of Kragujevac, Faculty of Science, Kragujevac, Serbia

³University of Kragujevac, Faculty of Medical Science, Kragujevac, Serbia

⁴University of Niš, Faculty of Electronic Engineering, Niš, Serbia

Abstract. Biokinetic of ^{90}Y -DOTATOC in human body during treatment of neuroendocrine and medullary thyroid tumors is described in this work. For this purpose, the human body may be represented by 4 compartments: blood, kidneys, urinary bladder and tumor. System of differential equations was developed, whose solution is presented in this paper. The aim is the determination of transfer coefficients between individual compartments for a better estimation of the dose in the tumor and other organs of the human body. A computer program is written in standard Fortran90 programming language.

Key words: PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy), ^{90}Y -DOTATOC therapy, compartment, biokinetic model

DOI: 10.21175/RadProc.2017.33

1. INTRODUCTION

PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) is a molecular targeted radiation therapy, which is based on the intravenous administration of a radioactive single-labeled peptide with high binding affinity for the specific receptors of the tumor, acting on the tumor [1]. ^{90}Y -DOTATOC ([Y-DOTAo, Tyr3]-octreotide) has been successfully utilized during in the past 15 years for the treatment of neuroendocrine tumors that are inoperable, or metastatic, which express the somatostatin receptor type 2 [2,3]. ^{90}Y is a pure β -emitter, whose physical half-life is 64 h. The energy of the released β -particles is up to 2.28 MeV, range of beta particles in soft tissues is short, consequently killing the cells near the point of emission. However, in this type of procedure, a significant amount of ^{90}Y decays in other organs, causing unwanted irradiation of healthy tissue [4,5].

^{90}Y -DOTATOC is slowly administered intravenously, using a pump and the application itself takes 30 minutes. During this time, the radioactive ^{90}Y -DOTATOC is distributed throughout the body, and a fraction is retained in the tumor [6,7]. The experience gained from the implementation of this method is positive, and the final result depends on the individual.

2. MATERIAL AND METHOD

^{90}Y -DOTATOC is used for the PRRT of the patients with neuroendocrine tumors (NETs). A dose in the

range of 2.7-5.4 GBq is administered according to standard protocols proposed by European Association of Nuclear Medicine (EANM). In order to protect the renal function, positively charged amino acids are co-administered (lysine and arginine) [8,9]. It is known that this kind of peptide binds very quickly to tumor tissue, while the rest of the activity is excreted through the kidneys and bladder. A certain amount of radioactivity is accumulated in kidneys, which can cause significant damage and reduce kidney functionality. Due to this, there is a tendency to develop personalized dosimetry in order to maximize tumors' doses and minimize kidneys' doses [2].

Measurements were performed on 10 patients who were treated with this therapy in Kragujevac Clinical Centre. Patients were administered with an activity of ^{90}Y -DOTATOC in the range of 2.7-5.4 GBq. Blood samples were taken when the administration was terminated, then every hour in the first 6 hours and after in the intervals of 6 and 12 hours up to 72 hours after administration. Measurements were done with liquid scintillation beta counter RackBeta, LKB Wallac. Urine was also collected and measured in the period of 72 h after application.

In order to better understand the biokinetic of this nuclide in human body, we developed two sets of differential equations which described the behavior of peptides in human body. Human body was considered to consist of four compartments and differential equations describe the balance of ^{90}Y -DOTATOC in each of them. Equations were solved analytically and

* dragana@kg.ac.rs

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Јерemiћ, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

“Биокинетички модел 90Y-DOTATOC у циљаној молекуларној радионуклидној терапији неуроендокриних тумора”

која је одбрањена на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 21.1.2019. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Јеремић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

“Биокинетички модел 90Y-DOTATOC у циљаној молекуларној радионуклидној терапији неуроендокриних тумора”

која је одбрањена на Природно-математичком факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 21.1.2019. године,


_____ потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)