

Analisi sistematica di un modello bicompartimentale^(*)

Riassunto: Gli AA., allo scopo di consentire una più immediata interpretazione dei risultati sperimentali provenienti da studi di problemi fisiologici, biochimici, etc., affrontati con il modello compartimentale, presentano un'analisi sistematica, corredata da una raccolta di curve, delle caratteristiche di risposta di un sistema di due compartimenti, al variare dei parametri che li individuano.

L'analisi, che per maggiore generalità viene condotta utilizzando valori relativi dei parametri, è eseguita mediante un calcolatore analogico.

Una variazione del gruppo dei parametri che caratterizzano il modello compartimentale equivale, se la variazione di ciascuno di essi è proporzionale ad una stessa costante s , ad una trasformazione della variabile indipendente « tempo ». La risposta del sistema compartimentale, pur rimanendo in valore assoluto uguale, differisce, per una tale variazione, per il tempo in cui uno stesso valore viene raggiunto. Si ottiene cioè una contrazione o una dilatazione della base dei tempi.

Questa considerazione permette agli AA. la presentazione di una sistematica formalmente succinta, ma che copre un vasto campo di variabilità dei parametri.

Résumé: Les AA., afin de permettre une interprétation plus immédiate des résultats expérimentaux décrits des études des problèmes physiologiques, biochimiques, etc., abordés par modèle compartimental, présentent une analyse systématique, accompagnée d'une suite de courbes, des caractéristiques de réponse d'un système bicompartimental, rapportée à la variation des paramètres qui les identifient.

L'analyse, qui dans le but d'obtenir une généralisation plus poussée est faite en utilisant des valeurs relatives des paramètres, est effectuée par un calculateur analogique. Une variation du groupe des paramètres qui caractérisent le modèle compartimental équivaut, si la variation de chacun d'eux est proportionnelle à une constante s , à une transformation de la variable « temps » indépendant. La réponse du système compartimental, tout en restant égale en valeur absolue, diffère pour le temps dans lequel une même valeur est obtenue. À savoir on obtient une contraction ou bien une dilatation de la base des temps.

Cette considération permet aux auteurs la présentation d'une systématique formellement concise, mais étendue sur une grande variabilité des paramètres.

Summary: A systematic analysis of a two-compartment system with a collection of curves is reported. Each curve is obtained by changing the parameters which characterize the system. If a change of each parameter is proportional to a same constant s , a change

^(*) Memoria presentata dall'Accademico DOMENICO MAROTTA.

of the parameter set leads to a transformation of the independent variable « time ». A contraction or expansion of time base is thus obtained.

The analysis, developed in order to permit a rapid interpretation of experimental data from physiological and biochemical studies with compartmental model, is performed by an analog computer.

A formally concise systematic analysis is achieved correspondingly to a wide range of parameter change.

GENERALITÀ.

Il modello compartimentale ha trovato e trova la sua più ampia applicazione, come dimostrato dal notevole numero di pubblicazioni sull'argomento, in campi che vanno per es. dalle ricerche fisiologiche e biologiche miranti a stabilire le vie della dinamica di scambio, di trasformazione e di eliminazione delle sostanze di importanza vitale, alla ricerca farmacologica di meccanismi di azione di nuove molecole.

Lo studio di sistemi multi-compartimentali in genere è stato affrontato e analizzato da molti ricercatori; anche dal punto di vista analitico il sistema di equazioni differenziali relativo non presenta particolari difficoltà.

Nell'analisi della bibliografia che ci è stata possibile esplorare, e che, naturalmente, è molto più vasta di quella a noi direttamente interessante (ottime fonti bibliografiche sono ad es. i lavori citati ai punti ^{2, 13, 14, 15}), ci siamo sempre trovati di fronte, fondamentalmente, a due diversi tipi di lavori, alcuni a carattere decisamente teorico (nei quali vengono forniti metodi analitici e geometrici per la risoluzione delle equazioni che descrivono il modello e per la determinazione dei parametri caratteristici ^{3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 16, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41}), altri di tipo applicativo relativi alla risoluzione di un particolare problema (^{1, 4, 5, 6, 9, 14, 17, 18, 19, 20, 25, 27, 30}).

In ogni caso il ricercatore che volesse utilizzare il modello compartimentale per lo studio di problemi di scambio, deve attualmente ricorrere alla trattazione di tipo teorico e ricavare per via analitica i valori dei parametri che lo interessano, non potendo però mai prevedere rapidamente, sia pure in prima approssimazione, le possibili modificazioni delle risposte al variare relativo dei parametri caratteristici dei due compartimenti.

Nell'intento di permettere invece una visione più generale, ci è sembrata utile una presentazione sistematica degli andamenti, in funzione del tempo, delle soluzioni del sistema di equazioni descrittive il modello bi-compartimentale, che pur essendo uno dei più semplici, è anche il più usato nello studio dei parametri caratteristici dei più diversi compartimenti organismici.

Scopo di questo articolo è quindi di fornire, con la raccolta di curve presentata, una guida per la interpretazione dei dati sperimentali riguardanti i sistemi bi-compartimentali aperti, capace di permettere una immediata valutazione, sia pure approssimata, dei rapporti esistenti tra i vari parametri (volumi, scambi, scarichi).

Un primo accenno ad una sistematica si intravede nel lavoro di GARAVAGLIA *et al.* (*) i quali analizzano, servendosi di un modello idrodinamico, sistemi com-

partimentali diversi. Questi AA. forniscono una serie di curve, ciascuna delle quali relativa ad una specifica situazione delle tante descrivibili con il modello idrodinamico da loro proposto, senza interessarsi delle possibili modificazioni di risposta al variare relativo dei parametri.

Analoga impostazione sistematica presentano i lavori di SKINNER *et al.* (¹⁶), SHARNEY *et al.* (¹⁷) e ROBERTSON (¹⁸), nei quali maggiore risalto è però dato ai procedimenti algebrici.

È evidente che, quanto più a fondo si vuol spingere l'analisi della variabilità delle soluzioni in funzione dei diversi parametri e quanto maggiore è il loro numero, tanto più laborioso diventa il procedimento analitico per giungere alla soluzione. È del pari chiaro che, anche se il sistema compartimentale in esame è fortemente semplificato, l'analisi predetta può essere realizzata solo disponendo di una strumentazione che consenta una elevata velocità di calcolo. Per queste ragioni ci siamo avvalsi di un calcolatore elettronico analogico.

TERMINOLOGIA E PREMESSE TEORICHE.

Riportiamo qui di seguito le definizioni dei diversi parametri che utilizzeremo nella nostra analisi. Utili e chiarificatrici discussioni sull'esatto significato dei termini usati sono riportati da diversi AA. per cui riteniamo inutile insistere in questa sede (^{5, 7, 13, 14, 15}).

Possiamo anzitutto definire il termine *compartimento* come segue (¹³): se una sostanza *S* è presente in un sistema in forme o zone di spazio perfettamente individuabili e se *S* passa da una forma o da una zona ad un'altra con una velocità di trasferimento misurabile, chiameremo *compartimento* ciascuna di queste forme o zone. Intenderemo quindi con *dimensione del compartimento o spazio di sostanza* la quantità di sostanza o il volume da essa occupato. Indicheremo questa grandezza con il simbolo *V*.

Consideriamo un sistema aperto di due compartimenti (Fig. 1) in equilibrio dinamico (*steady state*), vale a dire un sistema in cui si possa considerare la dimen-

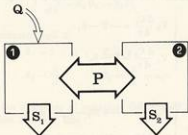


Fig. 1.

sione (V) del compartimento costante nel tempo, con il seguente significato dei simboli che compaiono in figura:

— ciascun compartimento viene indicato schematicamente a mezzo di un rettangolo ed è caratterizzato da un volume V_i e dalla presenza di una quantità di sostanza Q_i , funzione del tempo, e quindi dalla concentrazione $C_i = Q_i/V_i$. Nell'ipotesi di equilibrio dinamico è quindi equivalente scrivere le equazioni che descrivono il modello in termini di Q_i oppure di C_i .

— S_1 quantità di sostanza alienata (non trasferita) dall'*i*-esimo compartimento per unità di tempo.

— P quantità di sostanza trasferita per unità di tempo, al netto, dal primo al secondo compartimento e considerata positiva quando il trasferimento avviene in tal senso.

Il sistema viene analizzato nell'ipotesi che una certa quantità di sostanza Q venga immessa all'istante iniziale in uno dei due compartimenti, che sempre riferiremo come compartimento n. 1. Inoltre supponiamo sempre verificate le seguenti condizioni:

a) il tempo di mescolamento sia molto breve rispetto al tempo di alienazione e di trasferimento di una quantità significativa di sostanza per cui si possa considerare la sua concentrazione uniforme in tutto il volume di sostanza;

b) l'alienazione ed il trasferimento possano essere trattati come reazioni del 1° ordine, cioè le quantità di sostanza trasferite o alienate sono direttamente proporzionali alla quantità Q_i della sostanza presente o, che è lo stesso, alla concentrazione C_i .

Nell'ipotesi (b) potremo quindi scrivere:

$$S_1 = \sigma_1 C_1 \quad \text{e} \quad P = \pi (C_1 - C_2)$$

dove σ_1 e π hanno il significato rispettivamente di una portata (o velocità) di alienazione e di una portata di scambio.

Il sistema di equazioni che descrive il modello è il seguente:

$$\begin{cases} V_1 \frac{dC_1}{dt} = -P - S_1 \\ V_2 \frac{dC_2}{dt} = P - S_2 \end{cases} \quad (1)$$

e quindi

$$\begin{cases} V_1 \frac{dC_1}{dt} = -\pi (C_1 - C_2) - \sigma_1 C_1 \\ V_2 \frac{dC_2}{dt} = \pi (C_1 - C_2) - \sigma_2 C_2 \end{cases} \quad (2)$$

Al fine di poter giungere ad una sistematica di più chiara interpretazione e della più ampia generalità, è conveniente esprimersi in termini relativi. Pertanto abbiamo introdotto i seguenti parametri:

$$a = \frac{V_2}{V_1} ; \quad \alpha_1 = \frac{\sigma_1}{V_1} ; \quad \alpha_2 = \frac{\sigma_2}{V_2} = \frac{\sigma_2}{a V_1} ; \quad \beta = \frac{\pi}{V_1} \quad (3)$$

ove gli α_i rappresentano le velocità di alienazione per unità di spazio di sostanza e β la portata di scambio per unità di spazio di sostanza del primo compartimento.

Possiamo allora scrivere le (2) ottenendo

$$\begin{cases} \frac{d C_1}{d t} = -(\beta + \alpha_1) C_1 + \beta C_2 \\ \frac{d C_2}{d t} = \frac{\beta}{a} C_1 - \frac{\beta + a \alpha_2}{a} C_2 \end{cases} \quad (4)$$

nelle quali ora compaiono soltanto i valori dei rapporti tra le diverse grandezze.

Le (4) descrivono dunque un sistema di due compartimenti tra i quali esistono i dati rapporti, indipendentemente dai valori assoluti assunti dalle varie grandezze.

Quando si assuma che la concentrazione iniziale del compartimento 1 sia pari a 100, l'andamento delle concentrazioni nel tempo sarà riportato in % del valore iniziale $C_1(0)$. È in tal modo possibile utilizzare i dati desunti dalla risoluzione del sistema (4) semplicemente assumendo come 100% il valore iniziale di concentrazione determinato sperimentalmente per il problema particolare in esame. Questo punto verrà meglio chiarito in seguito.

Considerazioni sulla risoluzione del sistema di equazioni differenziali.

Riscriviamo il sistema (4) nella forma seguente:

$$\begin{cases} \frac{d C_1}{d t} = -Z_1 C_1 + Z_2 C_2 \\ \frac{d C_2}{d t} = Z_3 C_1 - Z_4 C_2 \end{cases} \quad (4')$$

con il seguente significato degli Z_i

$$\begin{aligned} Z_1 &= \beta + \alpha_1 ; & Z_2 &= \beta \\ Z_3 &= \frac{\beta}{a} ; & Z_4 &= \frac{\beta}{a} + \alpha_2 . \end{aligned} \quad (5)$$

Esso è un sistema omogeneo di equazioni differenziali lineari a coefficienti costanti, le cui soluzioni sono del tipo:

$$\begin{cases} C_1(t) = D_{11} e^{-T_1 t} + D_{12} e^{-T_2 t} \\ C_2(t) = D_{21} e^{-T_1 t} + D_{22} e^{-T_2 t} \end{cases} \quad (6)$$

Senza entrare nel merito del procedimento di risoluzione che porta a determinare nelle (6) le soluzioni del sistema (4'), osserviamo una particolare proprietà presentata dal sistema stesso. Ove si moltiplichino per un numero $n > 0$ i coefficienti Z_i del sistema (4'), le soluzioni del sistema stesso differiscono da quelle ottenute per $n = 1$ solo per il diverso valore attribuibile alla ascissa temporale.

Infatti le (4') diventano evidentemente

$$\begin{cases} \frac{1}{n} \frac{d C_1}{d t} = -Z_1 C_1 + Z_2 C_2 \\ \frac{1}{n} \frac{d C_2}{d t} = Z_3 C_1 - Z_4 C_2. \end{cases} \quad (4'')$$

Ma, dato che $n = \text{cost.}$ rispetto al tempo, si può scrivere:

$$\frac{1}{n} \frac{d C_1}{d t} = \frac{d C_1}{d(nt)} = \frac{d C_1}{d \tau} \quad (\text{per } \tau = nt)$$

per cui

$$\begin{cases} \frac{d C_1}{d \tau} = -Z_1 C_1(\tau) + Z_2 C_2(\tau) \\ \frac{d C_2}{d \tau} = Z_3 C_1(\tau) - Z_4 C_2(\tau). \end{cases} \quad (4''')$$

Il confronto tra (4'') e (4') permette di stabilire che l'unica differenza consiste nel fatto che la variabile indipendente è passata da t a τ e, di conseguenza, le soluzioni sono passate da $C_i(t)$ a $C_i(\tau)$ essendo $\tau = nt$; le soluzioni del sistema (4''') saranno sempre le (6) con t sostituito da τ . Pertanto i valori assunti dalle $C_i(t)$ del sistema (4'), per es., per $t = 1$ sono gli stessi assunti dalle $C_i(\tau)$ del sistema (4''') per $\tau = n$.

Se, ad es., $t = 10$ min, $C_1 = C_1^*$ e $C_2 = C_2^*$ in corrispondenza a certi valori dei coefficienti di scambio e di alienazione, aumentando detti coefficienti di un fattore $n = 10$ nel sistema (4'), si otterranno gli stessi valori di concentrazione dopo un tempo $\tau = 10$ min e cioè dopo un tempo $t = \tau/n$ pari ad 1 min.

Se il fattore moltiplicativo fosse stato $n = 0.1$, si sarebbe avuto corrispondentemente $t = 100$ min.

Vediamo ora a quale risultato pratico porta la proprietà cui abbiamo accennato. Risolvendo le (5) rispetto ad α , β , etc., otteniamo:

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{Z_3}{Z_2} & ; & \quad \beta = Z_2 \\ \alpha_1 &= Z_1 - Z_2 & ; & \quad \alpha_2 = Z_1 - Z_3 \end{aligned} \quad (7)$$

dalle quali risulta evidente che moltiplicare gli Z_i per un $n > 0$, significa moltiplicare per lo stesso fattore i parametri β , α_1 , α_2 . Il parametro α risulta invece non modificato.

Allora, per un determinato rapporto α dei volumi dei compartimenti, una stessa coppia di curve C_1 e C_2 descrive non solo l'andamento delle concentrazioni per quel sistema bi-compartimentale aperto caratterizzato da quel determinato gruppo di valori β , α_1 , α_2 , ma anche l'andamento delle concentrazioni di qualsiasi altro sistema bi-compartimentale aperto i cui parametri caratteristici differiscano dai precedenti per un fattore comune n . Elemento di discriminazione rimane il « tempo » che, nel secondo caso, differisce dal primo per lo stesso valore n .

Ci sembra opportuno esemplificare quanto esposto. Nel caso di tre sistemi di compartimenti caratterizzati dai seguenti gruppi di parametri

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha = 1 \\ \beta = 1 \\ \alpha_1 = 1 \\ \alpha_2 = 1 \end{array} \right. \quad (8'') \qquad \left\{ \begin{array}{l} \alpha = 1 \\ \beta = 0.1 \\ \alpha_1 = 0.1 \\ \alpha_2 = 0.1 \end{array} \right. \quad (8''') \qquad \left\{ \begin{array}{l} \alpha = 1 \\ \beta = 10 \\ \alpha_1 = 10 \\ \alpha_2 = 10 \end{array} \right. \quad (8''')$$

e quindi differenziatisi dal primo per un fattore n rispettivamente 0,1 e 10, l'andamento comune delle rispettive concentrazioni è riportato in Fig. 2 in cui l'ascissa temporale è quella indicata.

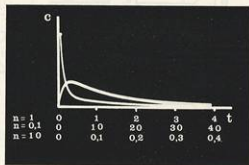


Fig. 2.

Abbiamo dunque stabilito che i sets (8'') (8''') (8''') sono completamente equivalenti a parte le considerazioni di una diversa base dei tempi. Per i nostri scopi è quindi sufficiente considerare la sola condizione $\beta = 1$ e rapportare i valori assumibili dagli α al valore di β .

Soluzione del sistema di equazioni con calcolatore analogico.

Il sistema (4), con evidenti passaggi, può essere messo nella forma seguente :

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{d C_1}{d t} = \alpha_1 C_1 + \beta (C_1 - C_2) \\ \frac{d C_2}{d t} = -\alpha_2 C_2 + \frac{\beta}{a} (C_1 - C_2) \end{array} \right. \quad (9)$$

che presenta il vantaggio di permettere la variazione indipendente dei parametri caratteristici α , β , α_1 e α_2 .

In Fig. 3 è riportato lo schema di programmazione del calcolatore per la soluzione del sistema (9).

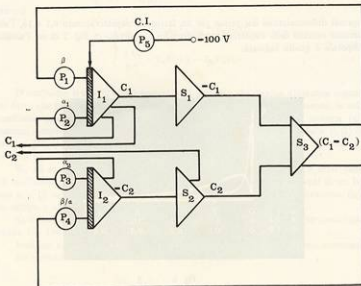


Fig. 3.

Le soluzioni del sistema (9) sono costituite dalle due funzioni $C_1(t)$ e $C_2(t)$ che evidentemente sono disponibili rispettivamente alle uscite di I_1 e di S_2 .

IMPOSTAZIONE E SIGNIFICATO DELLA SISTEMATICA.

Per evitare di allegare un eccessivo numero di curve, abbiamo dovuto limitare la scelta dei valori dei parametri caratteristici entro un ambito che fosse a un tempo sufficientemente esteso per fornire un quadro significativo dell'effetto della variazione di ciascun parametro e dall'altro, che consentisse una economia di tracciati per una pratica e semplice consultazione.

Abbiamo pertanto limitato la nostra scelta a tre valori per i rapporti tra i volumi dei compartimenti e a quattro valori base per i coefficienti di alienazione. Tali valori sono riportati in Tabella 1 e sono stati scelti con il criterio di comprendere il campo di variazione dei valori più probabilmente assunti da essi nelle situazioni riscontrabili in problemi pratici.

La raccolta di curve è stata ordinata secondo lo schema riportato nella Tabella 2.

Tabella 1		
parametri	valori assunti	schema
a	0,1	
	1	
	10	
α ₁	0	
	0,1	
	1	
	10	
α ₂	0	
	0,1	
	1	
	10	

Tabella 2				
$\beta = n$	$\alpha_1 = 0$	$\alpha_1 = 0,1 \cdot n$	$\alpha_1 = 1 \cdot n$	$\alpha_1 = 10 \cdot n$
$\alpha_1 = 0$	1	2	3	4
$\alpha_1 = 0,1 \cdot n$	5	6	7	8
$\alpha_1 = 1 \cdot n$	9	10	11	12
$\alpha_1 = 10 \cdot n$	13	14	15	16

Da essa è possibile, per un determinato valore di β , la selezione della famiglia di curve relative ad una coppia di valori assunti dalle velocità di alienazione per unità di spazio di sostanza (α). Ciascuna famiglia di curve, inoltre, è relativa alle tre diverse situazioni conseguenti la variazione dei rapporti delle dimensioni di compartimento. La scelta del valore assunto da β in un problema particolare, permette l'automatica determinazione delle α . Il grafico corrispondente verrà quindi univocamente determinato.

Criteri di accessibilità alle curve.

Vediamo ora le modalità con cui la raccolta di curve può venire utilizzata.

È utile distinguere, a questo scopo, i diversi casi che potrebbero presentarsi in pratica.

1) *Risalire dai dati sperimentali alle caratteristiche del compartimento.*

È questo sicuramente il caso di più frequente utilizzazione del modello compartimentale.

La raccolta dei dati sperimentali porta alla costruzione di curve « concentrazione vs tempo » nei due compartimenti di cui si desidera conoscere le caratteristiche fondamentali, noto eventualmente qualche parametro.

La conoscenza dell'andamento relativo delle concentrazioni permette la ricerca della coppia di curve tra quelle riportate, che approssima maggiormente l'andamento sperimentale.

Effettuato il riconoscimento è facile risalire immediatamente alla situazione cui il modello si riferisce.

È necessario a questo proposito notare come, dall'analisi da noi espletata, risultati di fondamentale importanza non limitare le determinazioni sperimentali ad un periodo breve, estrapolando soltanto il comportamento a più lunga scadenza. Diversi sistemi compartimentali, di caratteristiche abbastanza diverse, possono presentare infatti andamenti iniziali tanto simili da poter indurre a ipotizzare uno schema di sistema compartimentale profondamente diverso da quello reale.

Per poter procedere al riconoscimento della coppia di curve che meglio approssima il particolare caso in studio, è necessario tener presente che, per utilizzare le curve riportate nel seguito, le concentrazioni nei due compartimenti dovranno essere espresse in % della concentrazione iniziale del primo compartimento (cioè del compartimento di immissione).

Per la valutazione del fattore n occorre riferirsi ad un punto caratteristico delle curve relative (punto di massimo assoluto, punto di intersezione delle curve, ecc.) e valutare la corrispondente ascissa temporale rispetto all'ascissa riportata sul grafico. Noti n risultano anche numericamente noti i parametri di alienazione già qualitativamente individuati dal riconoscimento della coppia di curve.

La valutazione del coefficiente n rimane invece qualitativa, in quanto è possibile solo stabilire se il suo valore è compreso tra 0,1 e 1 oppure tra 1 e 10.

2) *Noti con approssimazione i valori di coefficienti, precedere l'andamento qualitativo delle concentrazioni.*

Questa previsione è resa possibile in modo particolarmente agevole dalla Tabella 2. Ciascun numero che in essa compare è univocamente individuato da un determinato valore dei parametri β , α . Questo numero individua la famiglia di curve.

3) *Precisione della variazione dell'andamento delle concentrazioni al variare dei parametri.*

Individuato sperimentalmente l'andamento delle due concentrazioni, è particolarmente semplice prevedere la modificazione di tale andamento in funzione dei rapporti dei volumi e dei parametri caratteristici.

Raccolta di curve.

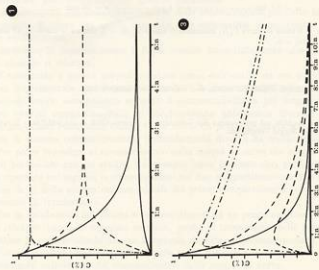
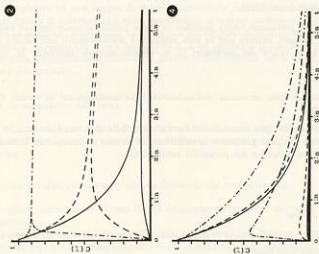
Nei grafici, le coppie di curve C_1 e C_2 relative ad un determinato valore del rapporto $a = \frac{V_2}{V_1}$ sono indicate come segue:

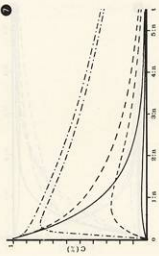
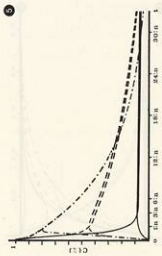
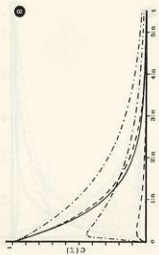
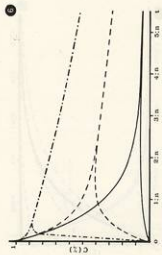
$a = 0,1$ con; $a = 1$ con; $a = 10$ con

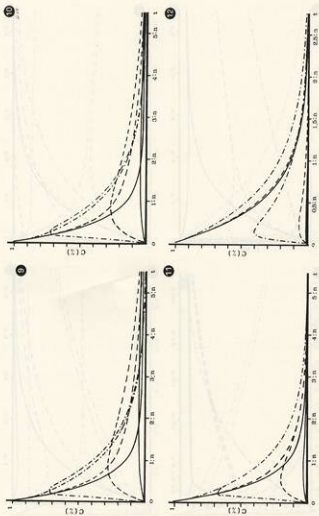
Per $t = 0$ tutte le curve $C_1(t)$ assumono il valore $C_1(0) = 1$, mentre le curve $C_2(t)$ assumono il valore $C_2(0) = 0$.

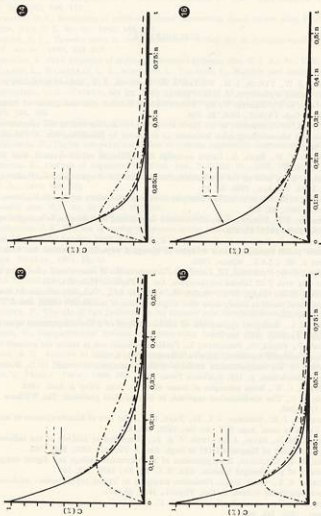
Roma - Istituto di Fisiologia umana dell'Università - Dicembre 1968.

Lavoro eseguito nel programma del Contratto di Ricerca CNR n. 115/402/724 - Direttore di ricerca: Prof. Sergio Cerquiglino.









BIBLIOGRAFIA

- (¹) BACKER, J. W., TAYLOR, I. M., WELLEN, J. M., HASTINGS, A. B., Rate of potassium exchange of the human erythrocyte, *J. Gen. Physiol.*, 1950, **33**, 691.
- (²) SHEPARD, C. W., MARTIN, W. R., Cation exchange between cells and plasma of mammalian blood, *J. Gen. Physiol.*, 1950, **33**, 793.
- (³) VAN DYKE, D. C., SIMPSON, M. E., LI, C. H., EVANS, H. M., Survival in the circulation of the growth and adrenocorticographic hormones as evidenced by parabiosis, *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 297.
- (⁴) SHEPARD, C. W., BEYL, G., Cation exchange in mammalian erythrocytes, *J. Gen. Physiol.*, 1951, **34**, 691.
- (⁵) RIERMAN, A., A note on the thermodynamics and kinetics of open and steady-state systems, *Bull. Math. Biophys.*, 1954, **16**, 97.
- (⁶) SOLOMON, A. K., GOLD, G. L., The transport of sodium into human erythrocytes in vivo, *J. Gen. Physiol.*, 1955, **38**, 289.
- (⁷) ROBERTSON, J. S., Theory and use of tracers in determining transfer rates in biological systems, *Physiol. Rev.*, 1957, **37**, 133.
- (⁸) GARAVAGLIA, C., POLYANI, C., SILVERSTINI, R., A collection of curves obtained with a hydrodynamic model simulating some schemes of biological experiments carried out with tracers, Report n. 60, C.I.S.E., Milano, 1958.
- (⁹) FLEMING, D. G., CALDWELL, L., JACOBS, R., Determination of rate of cross circulation in parabiotic rats with P-32 labeled erythrocytes, *Am. J. Physiol.*, 1959, **196**, 753.
- (¹⁰) SKINNER, S. M., CLARK, R. E., BAKER, N., SUPLEY, R. A., Complete solution of the three-compartment model in steady-state after single injection of radioactive tracer, *Am. J. Physiol.*, 1959, **196**, 238.
- (¹¹) SNORE, M. L., Biological applications of kinetic analysis of a two-compartment open system, *J. Appl. Physiol.*, 1961, **16**, 771.
- (¹²) PAVONI, P., VITALLI, O., PIERACCINI, L., Problemi connessi con lo studio dei processi biologici mediante sostanze traccianti, *Minerva Nucleare*, 1962, **6**, 246.
- (¹³) SOLOMON, A. K., Compartmental methods of kinetic analysis, in Comar, C. L., Bronner, F., *Mineral Metabolism*, p. 119, Academic Press, 1960.
- (¹⁴) SHEPARD, C. W., Basic principles of tracer methods, John Wiley & Sons, 1962.
- (¹⁵) RIGGS, D. S., The mathematical approach to physiological problems, The Williams & Wilkins Co., 1963.
- (¹⁶) BERKOWITZ, J. M., SHERMAN, J. L. Jr., HART, H. E., The rate of decarboxylation of mevalonic acid-1-C-14 in man, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **168**, 250.
- (¹⁷) BLAUFOX, M. D., OREIS, A. L., OWEN, C. A. Jr., Compartment analysis of the radiorenogram and distribution of Hippuran-1-131 in dogs, *Am. J. Physiol.*, 1963, **204**, 1659.
- (¹⁸) SNORE, M. L., CALLAHAN, R., Application of hydrodynamic analogs and digital computer to the study of phospholipid kinetics, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **168**, 147.
- (¹⁹) SOLOMON, A. K., GOLD, G. L., Potassium transport in human erythrocytes: evidence for a three-compartment system, *J. Gen. Physiol.*, 1955, **38**, 371.
- (²⁰) HUFF, R. L., TRAUTMAN, R., VAN DYKE, D. C., Nature of exchange in parabiotic rats, *Am. J. Physiol.*, 1950, **161**, 56.
- (²¹) BERGER, E. Y., SYKES, J. M., The calculation of transfer rates in two-compartment systems not in dynamic equilibrium, *J. Gen. Physiol.*, 1958, **41**, 1135.
- (²²) GREGG, E. C., An analog computer for the generalized multi-compartment model of transport in biological systems, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **168**, 128.

- (17) BROWNELL, G. B., CALLAHAN, A. B., Transform methods for tracer data analysis, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 172.
- (18) GARDNER, D. C., Resolution of multi-component exponential decay curves using Fourier transforms, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 195.
- (19) BEGGER, E. Y., Transfer rates in two-compartment system not in dynamic equilibrium, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 217.
- (20) RESCIGNO, A., Flow diagrams of multi-compartment systems, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 204.
- (21) SHARNEY, L., WASSERMAN, L. R., SCHWARTZ, L., TENDLER, D., Multiple pool analysis as applied to erythro-kinetics, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 203.
- (22) WRENSHALL, G. A., HETENVI, G. Jr., Tests of the validity of tracer calculated amounts and transfer rates of substances in the blood plasma of living animal systems, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 259.
- (23) BRITTON, R., The pattern of flow and sequential stages in bacterial nucleic acid synthesis, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 273.
- (24) GARFINKEL, D., Digital computer simulation of systems apparently compartmented at the cellular level, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 293.
- (25) HIGGINS, J., Analysis of sequential reactions, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 305.
- (26) CHANCE, B., Localization of intracellular and intramitochondrial compartments, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 322.
- (27) LANDAHL, H. D., Some mathematical aspects of multi-compartment analysis of tracer experiments, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 331.
- (28) ROBERTSON, J. S., Summary-Physiological aspects, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 336.
- (29) ROBERTSON, J. S., The use of analog computers in the kinetic analysis of compartmented systems, *Ann. N.Y. Ac. Sc.*, 1963, **105**, 506.
- (30) RESCIGNO, A., SEGRE, G., On some topological properties of the systems of compartments, *Bull. Math. Biophys.*, 1964, **26**, 31.
- (31) ALONZO, G. L., NIKONOV, J. M., MESTORINO, R. J., CALVI, R., Kinetics of calcium metabolism *Acta Physiol. Lat. Am.*, 1965, **15**, 333.
- (32) JAMES, R. G., OSBURN, J. O., The analysis of glucose measurements by computer simulation, *J. Physiol.*, 1965, **181**, 59.
- (33) LEITNER, F., The use of two radiotracers for transfer rate determinations in closed two-compartment systems, *Bull. Math. Biophys.*, 1965, **27**, 431.
- (34) SEGRE, G., Compartmental systems and generating functions, *Bull. Math. Biophys.*, 1965, **27**, 49.
- (35) HART, H. E., Analysis of tracer experiments, *Bull. Math. Biophys.*, 1966, **28**, 261.
- (36) STOCLET, J. C., Mouvements du calcium dans le muscle au repos et en activité chez le rat in vivo, *J. Physiol. (Paris)*, 1966, **58**.