

**FOLYAMATMODELLEK
KÍSÉRLETI MEGHATÁROZÁSA,
ELEMZÉSE ÉS
ORVOS-ÉLETTANI ALKALMAZÁSA**

**Dr. Benyó Zoltán
Egyetemi professzor**

A.

Folyamatok dinamikájának elméleti leírása kompartment modellek segítségével.

B.

Folyamatok dinamikájának gépi szimulációja és a folyamatmodellek meghatározása.

C.

Keringés-élettani folyamatok vizsgálata kompartment modellek segítségével.

D.

Kórélettani folyamatok összefüggéseinek számítógépes-statisztikai elemzése.

E.

Élettani folyamatok kóros elváltozásainak meghatározása, eseményfelismerés. Modellkísérletek.

Az általam használt legfontosabb fogalmak a következők:

Rendszer: Olyan biokémiai vagy fiziológiai elrendezés, amelyben valamely anyag viselkedését tanulmányozzuk. A rendszeren a kísérletek sorozatát végezzük, valamilyen előre meghatározott céllal. Rendszer lehet pl.: egy teljes szervezet, élő szerv, élő sejt, vagy sejtek összetevői (például mitochondrium: sejtrészecske/sejtorganellum, amelyben intenzív anyagcsere-folyamatok zajlanak le). A vizsgálat tárgya lehet pl. egy nyomjelző anyag megoszlása a vér és a szövetek között. Ebben az esetben a megfigyelt jelenség a nyomjelző transzportja a vérbe, illetve a vérből. A rendszer lehet: *zárt* és *nyitott*.

Zárt rendszer: Olyan rendszer, melybe nem lép be és melyet nem is hagy el anyag.

Nyitott rendszer: Olyan rendszer, amely anyagcserét folytat környezetével.

Alrendszer: Bonyolult, összetett rendszerek önállóan is értelmezhető része.

Kompartment: Kinetikailag elhatárolható, *homogén, egyenletes eloszlású anyagmennyiség*, melyet transzportjának kinetikája jellemez. A kompartment nem azonos a fizikai térfogattal vagy a fiziológiai térrel. Egy anyagnak az egyik kompartmentből a másikba történő átvitele lehet az illető anyagnak az egyik fiziológiás helyről a másikra való átvitele, vagy az illető anyagnak ugyanazon fiziológiás határon belül történő átalakítása. A kompartment méretét a benne lévő anyagmennyiség határozza meg, mértékegysége tömegegység (mol, gramm).

Elméleti modell: Egy biológiai rendszer valamely alkotóelemének kinetikai leírása.

Matematikai modell: Az elméleti modellből származtatott egyenletek rendszere, mely a vizsgált anyag koncentrációjának és mennyiségének a változását írja le az idő függvényében.

Kompartment analízis: Azon eljárások összessége, melyek lehetővé teszik, hogy egy biológiai rendszer viselkedését leírassuk *elméleti és matematikai* modellel.

Nyomjelző: Egy rendszer kinetikájának vizsgálatára alkalmazott jelző anyag (legtöbbször izotóp).

Turnover: Egy adott anyag megújulása egy kompartmentben.

Turnover idő: Az az idő, amely alatt kicserélődik egy kompartment anyagtartalma.

t	<i>idő (független változó)</i>
n	<i>a rendszer kompartmentjeinek száma</i>
Q_j	<i>a j-edik kompartment anyagának mennyisége (tömeg)</i>
q_j	<i>a j-edik kompartment nyomjelzőjének mennyisége (tömeg)</i>
$a_j/a_j(0)$	<i>a j-edik kompartmentben lévő nyomjelző relatív specifikus aktivitása</i>
k_{ij}	<i>a j-edik kompartmentből az i-edikbe történő mozgás sebességi állandója (idő⁻¹)</i>
R_{ij}	<i>a jelöletlen anyag transzportjának sebessége a j-edik kompartmentből az i-edikbe (tömeg x idő⁻¹)</i>
k	<i>a becsült paraméterek száma</i>
$t_1, \dots, t_n$	<i>mintavételi időpontok (független változó)</i>
$y_1, \dots, y_n$	<i>mért adatok a $t_1, \dots, t_n$ mintavételi időpontokban</i>
$\hat{y}_1, \dots, \hat{y}_n$	<i>becsült értékek a $t_1, \dots, t_n$ mintavételi időpontokban</i>
$q_j(0)$	<i>a j-edik kompartment kezdeti nyomjelző mennyisége</i>
$a_j(0)$	<i>a j-edik kompartmentben lévő nyomjelző kezdeti specifikus aktivitása</i>
X_i	<i>az i-edik exponenciális kifejezés együtthatója</i>
λ_i	<i>az i-edik exponenciális kifejezés kitevője (idő⁻¹)</i>
$x(t)$	<i>mérhető állapoteltérés vektor</i>
$u^k(t)$	<i>esemény indikátor vektor</i>

A.

**FOLYAMATOK DINAMIKÁJÁNAK LEÍRÁSA
KOMPARTMENT MODELLEK SEGÍTSÉGÉVEL****KOMPARTMENT- (REKESZ) MODELLEK LEÍRÁSA
ÁLLANDÓSULT ÁLLAPOTBAN LEVŐ RENDSZEREK
ESETÉN**

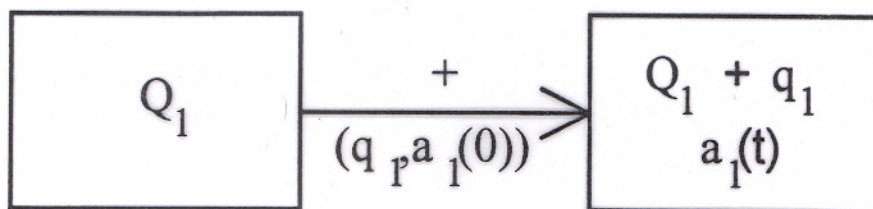
Állandósult állapotú kompartment rendszerek analízisének a következő feltételezésekkel élünk:

- a kinetikai folyamatok irreverzibilisek,
- a kompartment "régi" és "új" molekulái között nem teszünk különbséget,
- a kompartmentekben minden pillanatban homogén a molekulák eloszlása.

Feltételezzük továbbá, hogy a *keveredési idő sokkal kisebb*, mint a *turnover idő*, a *nyomjelzők ideálisak*, a *rendszer viselkedésének leírásához a legkisebb számú kompartmentet használjuk* fel, vagyis kevesebb kompartmenttel már nem lehet modellezni a rendszert. Ha egy rendszert *nyomjelzővel vizsgálunk*, akkor a következő *lépéseket* kell végrehajtanunk:

1. Ismert mennyiségű jelzőanyagot juttatunk a rendszer egy kompartmentjébe.
2. Megfelelő időnként mintát veszünk ebből és/vagy egy másik kompartmentből és meghatározzuk a specifikus aktivitást.
3. A rendszer elméleti és matematikai modelljének felhasználásával a kísérleti adatokból meghatározzuk a modell paramétereit.
4. Ha a modell nem megfelelő, egy újat választunk.

A nyomjelzős hígítási módszer elvét az 1. ábra mutatja.



1. ábra

Az 1. ábrán látható kompartment Q_1 jelöletlen anyagot tartalmaz. Adjunk hozzá $a_1(0)$ specifikus aktivitású q_1 mennyiségű nyomjelzőt és várjuk meg, amíg elkeveredik. Ezután meghatározzuk a kompartment specifikus aktivitását. A nyomjelző kezdeti aktivitásának egyenlőnek kell lennie a kompartment keveredés utáni aktivitásával:

$$q_1 a_1(0) = (Q_1 + q_1) a_1(t) \quad (1)$$

Átrendezve:

$$Q_1 = q_1 \left(\frac{a_1(0)}{a_1(t)} - 1 \right) \quad (2)$$

Ha

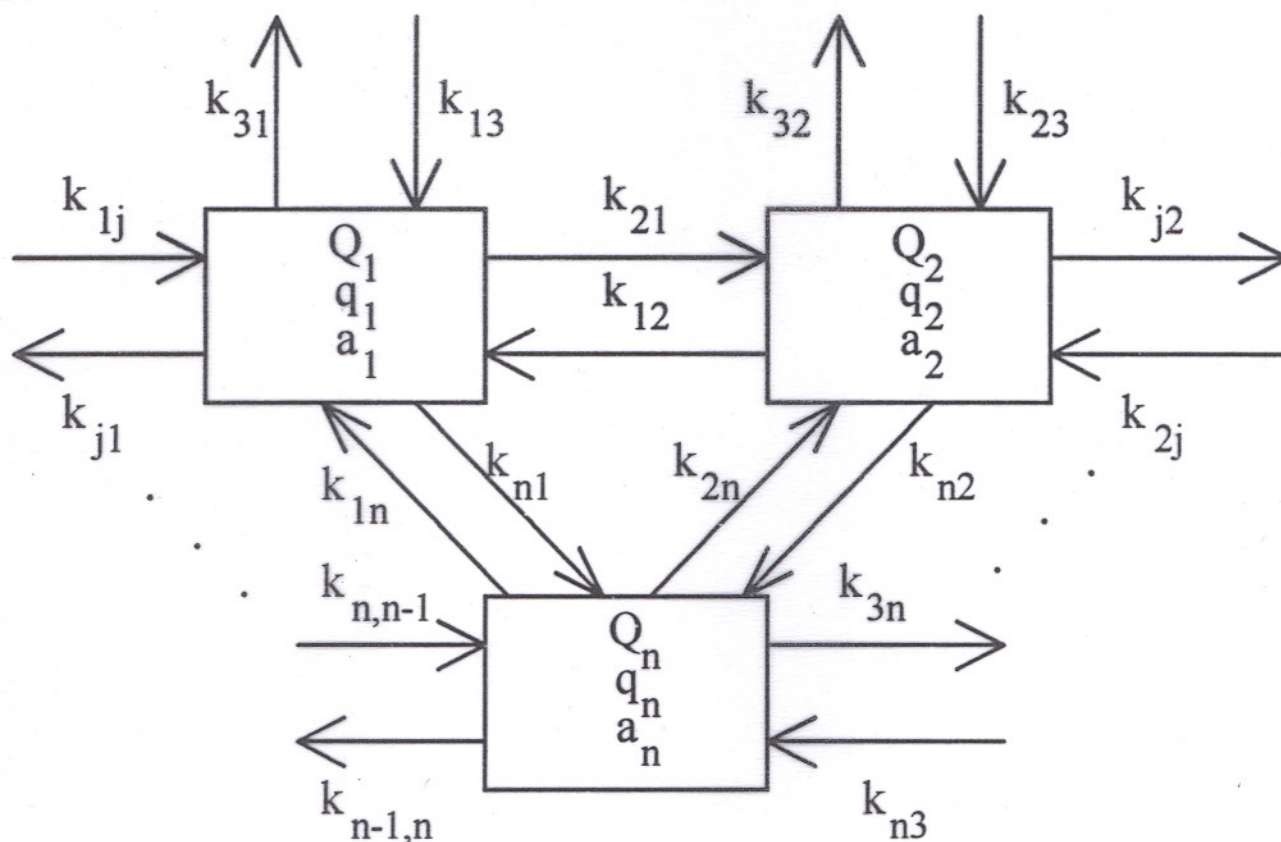
$$Q_1 \gg q_1$$

$$Q_1 = q_1 \frac{a_1(0)}{a_1(t)} \quad (3)$$

A (3) alapján a **kompartment mennyisége** vagy **specifikus aktivitása** meghatározható.

ZÁRT RENDSZEREK

Vizsgáljunk meg egy n kompartmentból álló, dinamikus egyensúlyban lévő zárt rendszert (2. ábra).



2. ábra

A rendszert a következő matematikai modellel tudjuk leírni:

$$\frac{dQ_1}{dt} = k_{12}Q_2 + k_{13}Q_3 + \dots + k_{1n}Q_n - k_{21}Q_1 - k_{31}Q_1 - \dots - k_{n1}Q_1$$

⋮

$$\frac{dQ_n}{dt} = k_{n1}Q_1 + k_{n2}Q_2 + \dots + k_{n,n-1}Q_{n-1} - k_{1n}Q_n - k_{2n}Q_n - \dots - k_{n-1,n}Q_n \quad (4)$$

Itt k_{ij} természetesen nincs értelmezve, mert egy kompartment önmagával nem folytat anyagátvitelt.

A (4) egyenlet felírható:

$$\frac{dQ_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} Q_j - Q_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} \quad (5)$$

Mivel a rendszer *állandósult állapotban van*, a kompartmentekbe belépő és kilépő anyagok egyenlők, így

$$\frac{dQ_i}{dt} = 0$$

A *nyomjelzőkre* (5)-höz hasonló egyenlet írható fel:

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} q_j - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} q_i \quad (6)$$

$$\frac{dq_i}{dt} = Q_i \frac{da_i}{dt}$$

Ez a (1) egyenletből és Q_i állandóságából következik. A (6) egyenlet tovább alakítva:

$$\frac{da_i}{dt} = \frac{1}{Q_i} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} a_j Q_j - a_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} \quad (7)$$

Mivel *nyomjelzőt csak egy kompartmentbe juttattunk*, ezért *koncentrációja nincs állandósult állapotban*

$$\frac{da_i}{dt} \neq 0$$

viszont *a nyomjelző mennyisége a rendszer zártsága miatt állandó*, ezért

$$\sum_{j=1}^n \frac{dq_i}{dt} = 0 \quad (8)$$

Tehát a rendszert leíró n egyenletből csak $(n-1)$ független.

Legyen A_i *Laplace-transzformáltja* a_i -nek ($A_i = L(a_i)$). Így a (7) egyenlet:

$$sA_1 - a_1(0) = k_{12} \frac{Q_2}{Q_1} A_2 + k_{13} \frac{Q_3}{Q_1} A_3 + \dots + k_{1n} \frac{Q_n}{Q_1} A_n - A_1 \sum_{j=2}^n k_{j1}$$

$$\vdots$$

$$sA_n - a_n(0) = k_{n1} \frac{Q_1}{Q_n} A_1 + k_{n2} \frac{Q_2}{Q_n} A_2 + \dots + k_{n,n-1} \frac{Q_{n-1}}{Q_n} A_{n-1} - A_n \sum_{j=1}^{n-1} k_{jn} \quad (9)$$

Rendezve az egyenletet:

$$\left(s + \sum_{j=2}^n k_{j1} \right) A_1 - k_{12} \frac{Q_2}{Q_1} A_2 - \dots - k_{1n} \frac{Q_n}{Q_1} A_n = a_1(0)$$

$$-k_{21} \frac{Q_1}{Q_2} A_1 + \left(s + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq 2}}^n k_{j2} \right) A_2 - \dots - k_{2n} \frac{Q_n}{Q_2} A_n = a_2(0)$$

$$\vdots$$

$$-k_{n1} \frac{Q_1}{Q_n} A_1 - k_{n2} \frac{Q_2}{Q_n} A_2 - \dots + \left(s + \sum_{j=1}^{n-1} k_{jn} \right) A_n = a_n(0) \quad (10)$$

Ezt az eredményt mátrixos alakban is leírhatjuk, ami egy *sajátérték problémát* eredményez.

$$\underline{I} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & & \\ \vdots & & \ddots & \\ 0 & & & 1 \end{bmatrix}$$

$$\underline{A} = \begin{bmatrix} A_1 \\ A_2 \\ \vdots \\ A_n \end{bmatrix}$$

$$\underline{a}(0) = \begin{bmatrix} a_1(0) \\ a_2(0) \\ \vdots \\ a_n(0) \end{bmatrix}$$

$$\underline{Q} = \begin{bmatrix} Q_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & Q_2 & & \\ \vdots & & \ddots & \\ 0 & & & Q_n \end{bmatrix}$$

$$\underline{k} = \begin{bmatrix} -k_{11} & k_{12} & \dots & k_{1n} \\ k_{21} & -k_{22} & \dots & k_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{n1} & k_{n2} & \dots & -k_{nn} \end{bmatrix}$$

$$\underline{\underline{\lambda}} = \begin{bmatrix} -\lambda_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & & \\ \vdots & & \ddots & \\ 0 & & & -\lambda_n \end{bmatrix} \quad \underline{\underline{X}} = \begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \cdots & X_{1n} \\ X_{21} & X_{22} & \cdots & X_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{n1} & X_{n2} & \cdots & X_{nn} \end{bmatrix}$$

Mivel k_{ii} diagonál elemek nincsenek definiálva, legyen

$$k_{ii} = \sum_{j=1}^n k_{ji}$$

$$\Delta = \det(s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})$$

$\Delta_{ij}(s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})$ mátrix aldeterminánsának $(-1)^{i+j}$ -szerese $\Delta_{ij}^T = \text{adj}(s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})$.

Tehát az ismert matematikai tétel alapján:

$$(s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})^{-1} = \frac{\Delta_{ij}^T}{\Delta} \quad (11)$$

Így a (10) egyenlet felírható:

$$\underline{\underline{Q}}^{-1}(s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})\underline{\underline{Q}}\underline{\underline{A}} = \underline{\underline{a}}(0)$$

Tovább alakítva:

$$(s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})\underline{\underline{Q}}\underline{\underline{A}} = \underline{\underline{Q}}\underline{\underline{a}}(0)$$

$$\underline{\underline{Q}}\underline{\underline{A}} = (s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})^{-1}\underline{\underline{Q}}\underline{\underline{a}}(0)$$

$$\underline{\underline{A}} = \underline{\underline{Q}}^{-1}(s\underline{\underline{I}} - \underline{\underline{k}})^{-1}\underline{\underline{Q}}\underline{\underline{a}}(0) \quad (12)$$

(11)-et behelyettesítve $\underline{\underline{A}}$ egy eleme

$$A_j = \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_{ij}}{\Delta} \frac{Q_i}{Q_j} a_i(0) \quad (13)$$

Bebizonyítható, hogy $\Delta = 0$ egyenletnek n valós negatív gyöke van és $-\lambda_1 > -\lambda_2 > \dots > -\lambda_n$ sorba állíthatók, ahol $-\lambda_1 = 0$.

Így (13)-at felbonthatjuk

$$A_j = \sum_{i=1}^n \frac{X_{ji}}{(s + \lambda_i)} \quad (14)$$

alakban. Ennek inverz Laplace-transzformáltja adja

$$a_j = \sum_{i=1}^n X_{ji} e^{-\lambda_i t} \quad (15)$$

$\underline{X}$ és $\underline{\lambda}$ a *kísérleti adatokból számítható* valamelyik később ismertetett görbeillesztő eljárással. Éppen ez az eljárás az oka, hogy többszörös gyök általában nem fordul elő, mert az eljárás ilyen gyököket nem tud szétválasztani. Ha (15)-öt (17)-be helyettesítjük, n egyenletet kapunk.

$$\begin{aligned} X_{li} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} - \frac{Q_2}{Q_1} k_{12} X_{2i} - \frac{Q_3}{Q_1} k_{13} X_{3i} - \dots - \frac{Q_n}{Q_1} k_{1n} X_{ni} &= \lambda_i X_{li} \\ \vdots \\ -\frac{Q_1}{Q_n} k_{n1} X_{li} - \frac{Q_2}{Q_n} k_{n2} X_{2i} - \frac{Q_3}{Q_n} k_{n3} X_{3i} - \dots + X_{ni} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{jn} &= \lambda_i X_{ni} \end{aligned} \quad (16)$$

ahol $i = 1, 2 \dots n$. (Tulajdonképpen nem tettünk mást, mint behelyettesítettük a sajátértéket és sajátvektort a sajátérték feladatba.) A (16) mátrixos alakban

$$\underline{Q}^{-1} \underline{k} \underline{Q} \underline{X} = \underline{X} \underline{\lambda}$$

$\underline{k}$ -ra megoldva

$$\underline{k} \underline{Q} \underline{X} = \underline{Q} \underline{X} \underline{\lambda}$$

$$\underline{k} \underline{Q} = \underline{Q} \underline{X} \underline{\lambda} \underline{X}^{-1}$$

$$\underline{k} = \underline{Q} \underline{X} \underline{\lambda} \underline{X}^{-1} \underline{Q}^{-1}$$

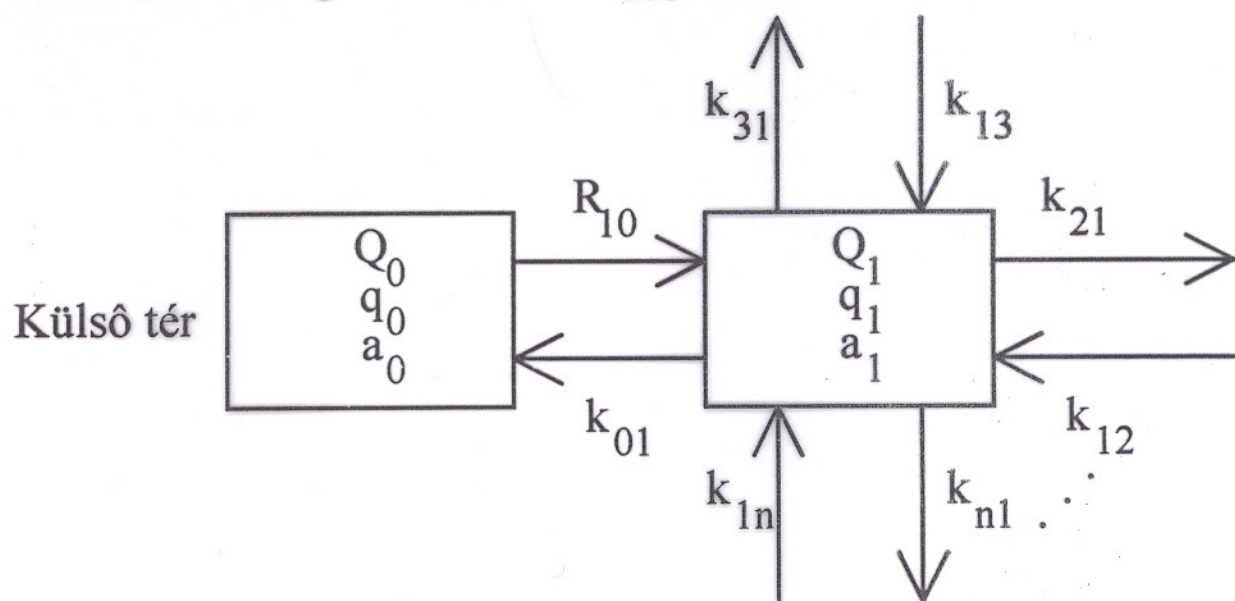
Legyen $\Delta_X = \det(\underline{X})$, Δ_{jl}^X pedig $\underline{X}$ aldeterminánsának $(-1)^{j+1}$ -szerese.
Így $\underline{k}$ egy eleme:

$$k_{ij} = \frac{Q_i}{Q_j} \sum_{l=1}^n X_{il} \lambda_l \frac{\Delta_{jl}^X}{\Delta_X} \quad (17)$$

Mivel $\underline{X}$ és $\underline{\lambda}$ a kísérletek kiértékelésénél, $\underline{Q}$ pedig az izotóphígításnál látott (3) egyenletből adódik, így $\underline{k}$ meghatározható (17)-ből.

NYITOTT RENDSZEREK

Ebben az esetben a rendszert a 3. ábrán látható modell jellemzi. Minden kompartment kapcsolatban van a külső térrel. Az anyag R_{i0} ($i = 1, 2 \dots n$) áramlási sebességgel lép be és nyomjelzőt nem tartalmaz. A nyomjelzőt valamelyik kompartmenthez kezdetben adtuk és most k_{0i} sebességi állandóval hagyja el a rendszert.



3. ábra

A matematikai modell:

$$\frac{dQ_i}{dt} = R_{i0} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} Q_j - Q_i \sum_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^n k_{li} \quad (18)$$

(6)-hoz hasonlóan:

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} q_j - q_i \sum_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^n k_{li} \quad (19)$$

(7) pedig ez alapján

$$\frac{da_i}{dt} = \frac{1}{Q_i} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} a_j Q_j - a_i \sum_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^n k_{li} \quad (20)$$

Mivel a nyomjelző most elhagyhatja a rendszert, (8) már nem igaz

$$\sum_{j=1}^n \frac{dq_j}{dt} \neq 0 \quad (21)$$

Ezután a megoldás megegyezik az előző fejezetével, azzal a módosítással, hogy

$$k_{ii} = \sum_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^n k_{li} \quad (22)$$

és ezért λ_1 nem lesz nullával egyenlő.

Néha előfordul, hogy csak a rendszer teljes anyagára vonatkozó méréseket tudunk végrehajtani. Ilyenkor a nyomjelző teljes anyagára a

$\sum_{i=1}^n q_i$ függvényt kapjuk, melyet a ***rendszer kimosási függvényének*** nevezünk. A függvény idő szerinti deriváltja a ***rendszer kimeneti jelgörbéje***.

SPECIÁLIS ESETEK

A fentiekben ismertettük, hogy miképpen határozzuk meg $\underline{k}$ -t zárt és nyitott rendszer esetén. A gyakorlatban a $\underline{k}$ mátrix sokszor egyszerűbb alakú lesz. Ilyenkor a megoldás leegyszerűsödik.

1. Állhat a rendszer több egymástól elkülönült **alrendszer**ből. Ezek a modellből felismerhetők és a kompartmentek úgy számozhatók, hogy a $\underline{k}$ mátrix a főátlójamenti négyzetes mátrixokból álljon. Ilyenkor a differenciál egyenlet több alrendszerre esik szét.

2. **Szeparálható rendszer**nek nevezzük a rendszert, ha $/1/$, $/2/$... $/k/$ alrendszerre bontható úgy, hogy $/1/$ -nek nincs bemenete $/2/$, $/3/$... $/k/$ -ból, $/2/$ -nek $/3/$, $/4/$... $/k/$ -ból, de $/1/$ -ből lehet bemenet, $/3/$ -nak csak $/1/$ és $/2/$ -ből lehet bemenete és így tovább.

Így $/1/$ önálló alrendszer lesz, önállóan megoldható, megoldásai a többi alrendszerre bemenetként hatnak. Így $/2/$ is megoldható most már a többitől függetlenül és így tovább.

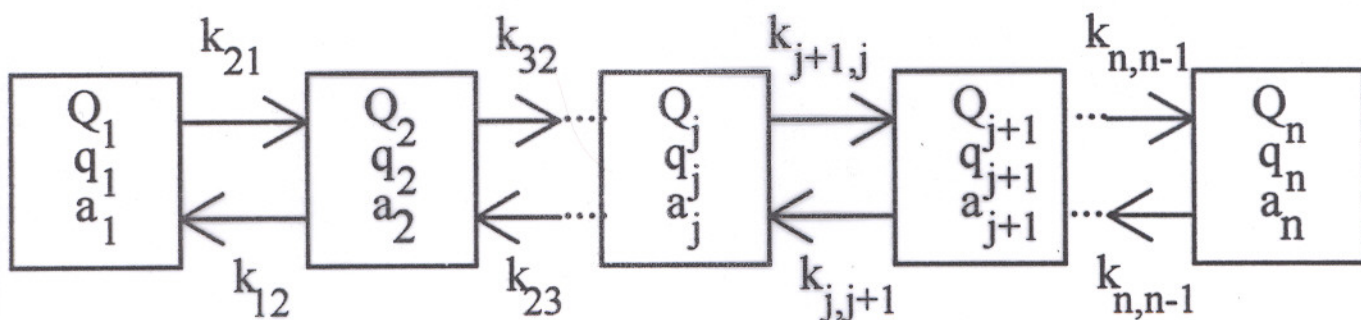
3. A **gyűjtő rendszer** olyan kompartment alrendszer, amelynek a rendszer többi részéből van bemenete, de egyetlen kompartmentjének sincs kimenete külső kompartmenthez.

Ez természetesen egyetlen kompartmentből is állhat, melynek **gyűjtő kompartment** a neve. Ha egy rendszerben van egy gyűjtő, akkor van egy zérus sajátértéke. Az állítás fordítva is igaz. Ha van egy zérus sajátérték, akkor a rendszernek van gyűjtője, vagy az egész rendszer gyűjtő, tehát zárt. A zérus sajátérték és a gyűjtő kapcsolata szemléletből is belátható. Ha egy sajátérték kicsi, az azt jelenti, hogy az alrendszer tároló jellegű, kimeneti átvitele a rendszer többi részéhez viszonyítva lassú. A továbbiakban két esettel - gyakorlati jelentősége miatt - részletesebben foglalkozunk.

LÁNC RENDSZER

Ha egy rendszert úgy rendezünk el, hogy minden kompartmentnek csak a szomszédjával van kapcsolata, lánc rendszert kapunk.

Ilyet ábrázol a 4. ábra.



4. ábra

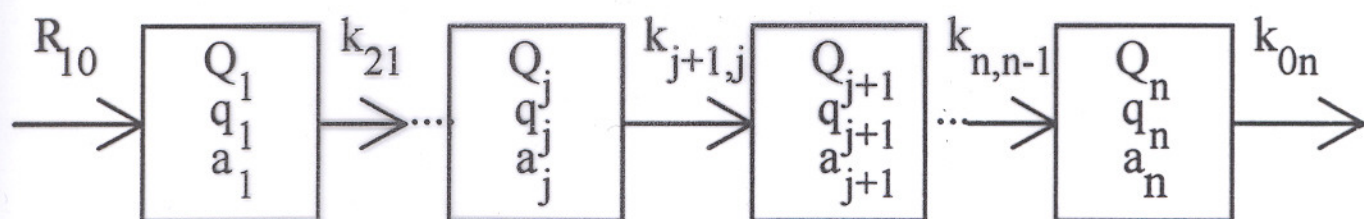
(16) így alakul ebben az esetben:

$$\begin{aligned}
 k_{21}X_{1i} - \frac{Q_2}{Q_1}k_{12}X_{2i} &= \lambda_i X_{1i} \\
 -\frac{Q_1}{Q_2}k_{21}X_{1i} + (k_{12} + k_{32})X_{2i} - \frac{Q_3}{Q_2}k_{23}X_{3i} &= \lambda_i X_{2i} \\
 -\frac{Q_2}{Q_3}k_{32}X_{2i} + (k_{23} + k_{43})X_{3i} - \frac{Q_4}{Q_3}k_{34}X_{4i} &= \lambda_i X_{3i} \\
 &\vdots \\
 -\frac{Q_{n-1}}{Q_n}k_{n,n-1}X_{n-1,i} + (k_{0n} + k_{n-1,n})X_{ni} &= \lambda_i X_{ni}
 \end{aligned}
 \tag{ 23 }$$

$A \stackrel{k}{=}$ mátrix ilyenkor a következő alakú lesz:

$$\stackrel{k}{=} = \begin{bmatrix} -k_{21} & k_{12} & 0 & \dots & 0 \\ -k_{21} & -(k_{12} + k_{32}) & k_{23} & \dots & 0 \\ 0 & k_{32} & -(k_{23} + k_{43}) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -(k_{n-1,n} + k_{0n}) \end{bmatrix} \quad (24)$$

Látható, hogy bár az egyenletrendszer egyszerűbb lett, az ismeretlenek meghatározása most sem könnyű feladat. Sokkal egyszerűbb a megoldás arra az esetre, mikor egy kompartment csak az őt követőnek szállít anyagot, mint a 5. ábrán, tehát $k_{11} = k_{21}$, $k_{22} = k_{32}$, ... $k_{nn} = k_{0n}$.



5. ábra

Ilyenkor az első kompartmentbe szokták a nyomjelzőt fecskendezni, ezért $a_1(0) \neq 0$ és $a_2(0) = a_3(0) = \dots = 0$.

$sI - \stackrel{k}{=}$ leegyszerűsödik:

$$sI - \stackrel{k}{=} = \begin{bmatrix} (s + k_{21}) & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -k_{21} & (s + k_{32}) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -k_{32} & (s + k_{43}) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & (s + k_{0n}) \end{bmatrix} \quad (25)$$

$$\Delta = (s + k_{21})(s + k_{32})(s + k_{43}) \dots (s + k_{0n})$$

$$\Delta_{11} = (s + k_{32})(s + k_{43}) \dots (s + k_{0n})$$

$$\Delta_{12} = -[-k_{21}(s + k_{43}) \dots (s + k_{0n})]$$

$$\Delta_{13} = k_{21}k_{32}(s + k_{54}) \dots (s + k_{0n})$$

$$\vdots$$

$$\Delta_{1n} = (-1)^{1+n}(-k_{21})(-k_{32})(-k_{43}) \dots (-k_{0n})$$

Így A_i (13) kifejezésébe helyettesítve:

$$A_1 = \frac{1}{(s + k_{21})} a_1(0)$$

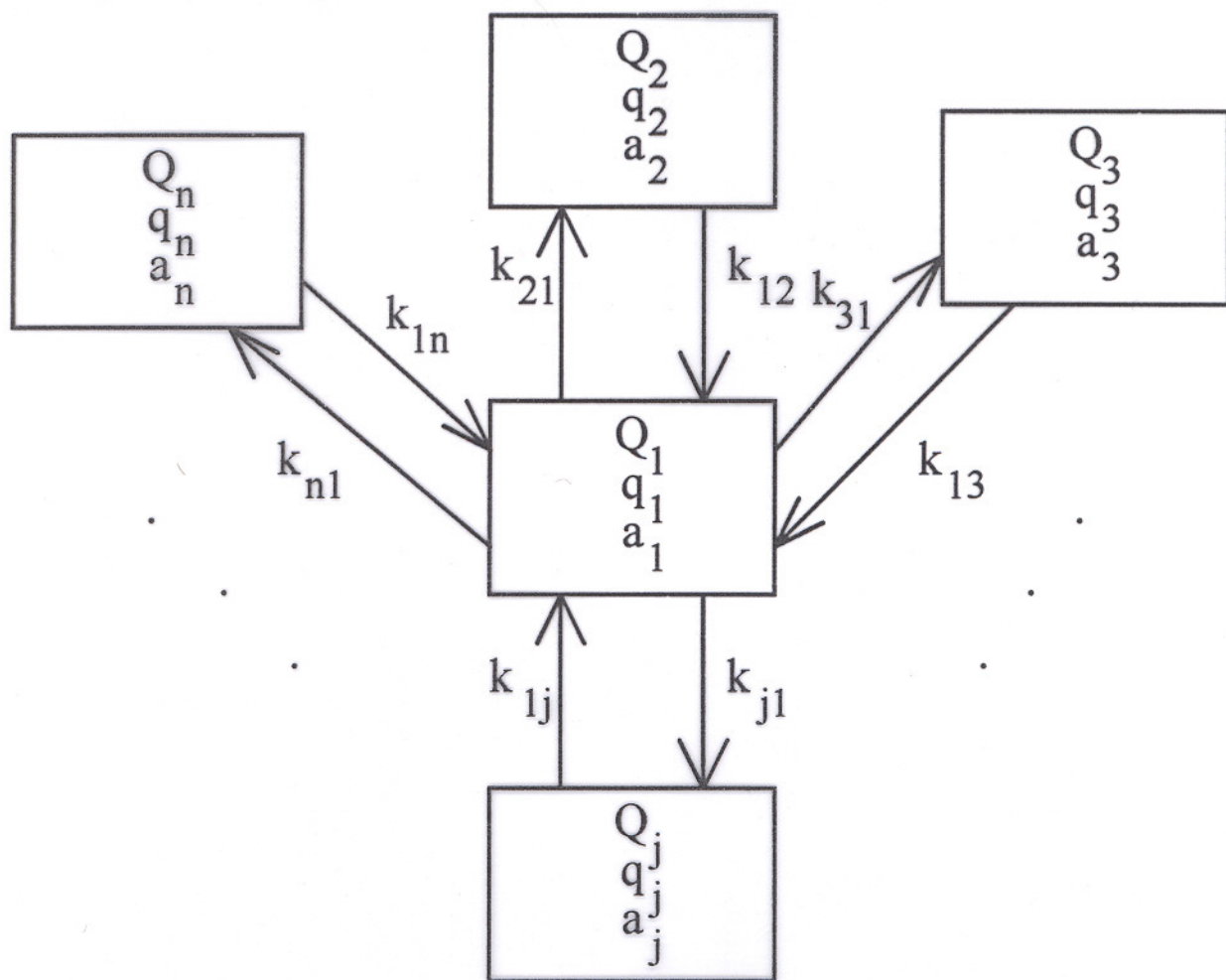
$$A_2 = \frac{k_{21}}{(s + k_{21})(s + k_{32})} \frac{Q_1}{Q_2} a_1(0) \quad (26)$$

Az első kompartmentből mintát véve Q_1 és k_{21} számítható. A második kompartment még ismeretlen k_{32} , Q_2 -je ezek után szintén meghatározható és az eljárást így folytathatjuk tovább.

MAMMILLARY (ANYA) RENDSZER

Ez a rendszer egy **központi** kompartmentet tartalmaz, melyet a többi körülvesz. Anyagcsere csak a **központi** és **szélső** kompartmentek között folyik.

A 6. ábrán látható az n kompartmentből álló zárt mamillary rendszer elméleti modellje. Ezt a rendszert gyakran használják a csak szövetközi térbe és nem a szervek sejt-terébe bejutó anyag eloszlása kinetikájának vizsgálatára.



6. ábra

A rendszert leíró $\underline{A}$, $\underline{a}(0)$, $\underline{Q}$ és $\underline{\lambda}$ mátrixok nem változnak, viszont $\underline{k}$ egyszerűbb lesz.

$$\underline{\underline{k}} = \begin{bmatrix} -k_{21} & k_{12} & k_{13} & \dots & k_{1n} \\ k_{21} & -k_{12} & 0 & \dots & 0 \\ k_{31} & 0 & -k_{13} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{n1} & 0 & 0 & \dots & -k_{1n} \end{bmatrix} \quad (27)$$

A nyomjelzőt csak a központi kompartmentbe szokták fecskendezni.
 $a_1(0) \neq 0$ és $a_2(0) = a_3(0) = \dots = a_n(0) = 0$.

Így a (13) egyenlet

$$A_j = \frac{\Delta_{1j}}{\Delta} \frac{Q_1}{Q_j} a_1(0) \quad (28)$$

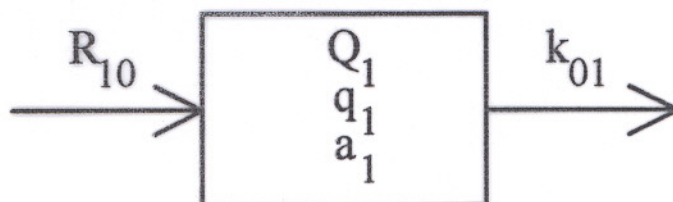
Ebben az esetben mind a központi, mind az őt körülvevő kompartmentek egy konstans és (n-1) exponenciális kifejezést tartalmaznak.

Ezek után vizsgáljuk meg a *gyakorlatban* leginkább előforduló eseteket.

NÉHÁNY GYAKORLATI ESET VIZSGÁLATA

EGY-KOMPARTMENT RENDSZER

Az elméleti modell a 7. ábrán látható:



7. ábra

A rendszer viselkedését a

$$\frac{dQ_1}{dt} = R_{10} - k_{01}Q_1 \quad (29)$$

differentiál egyenlet írja le.

A rendszer állandósult állapotban van, ezért:

$$\frac{dQ_1}{dt} = 0 \quad \text{és} \quad R_{10} = k_{01}Q_1 \quad (30)$$

A rendszerbe $t = 0$ -ban fecskendezett jelzőanyag viselkedését a következő egyenletek írják le:

$$\begin{aligned} \frac{dq_1}{dt} &= -k_{01}q_1 \\ Q_1 \frac{da_1}{dt} &= -k_{01}a_1Q_1 \end{aligned} \quad (31)$$

Átrendezve és integrálva:

$$\begin{aligned} -k_{01} \int_0^t dt &= \int_{a_1(0)}^{a_1} \frac{da_1}{a_1} \\ -k_{01}t &= \ln a_1 - \ln a_1(0) = \ln \left(\frac{a_1}{a_1(0)} \right) \end{aligned}$$

$$a_1 = a_1(0)e^{-k_{01}t}$$

(32)

Vegyük ennek tízes alapú logaritmusát:

$$\lg a_1 = \lg a_1(0) - 0,4343k_{01}t$$

Tehát, ha adatokat féllogaritmikus papíron ábrázoljuk, egyenest kapunk, melynek meredeksége:

$$\frac{-(\lg a_1(t_1) - \lg a_1(t_2))}{(t_2 - t_1)}$$

(33)

Ezek után a keresett értékek könnyen számíthatók:

$$k_{01} = \frac{-\text{meredekség}}{0,4343}$$

az y tengellyel való metszéspontja adja a kezdeti specifikus aktivitás értéket ($a_1(0)$).

Az izotóphígítás elve alapján

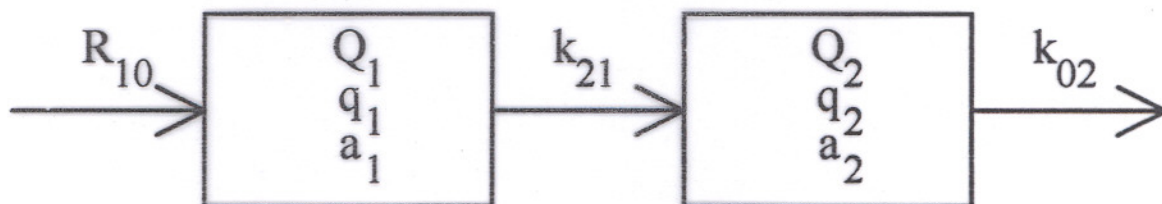
$$Q_1 = \frac{a_T q_T}{a_1(0)}$$

(34)

ahol q_T a nyomjelző mennyisége és a_T a specifikus aktivitása volt a befecskendezés előtt.

KÉT-KOMPARTMENT LÁNC RENDSZER

Az elméleti modell:



8. ábra

A rendszert leíró differenciál egyenletek:

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_{21}q_1$$

$$\frac{dq_2}{dt} = -k_{21}q_1 - k_{02}q_2$$

(35)

illetve

$$\frac{da_1}{dt} = -k_{21}a_1$$

$$\frac{da_2}{dt} = -k_{21} \frac{Q_1}{Q_2} a_1 - k_{02}a_2$$

(36)

$$a_1 = a_1(0)e^{-k_{21}t}$$

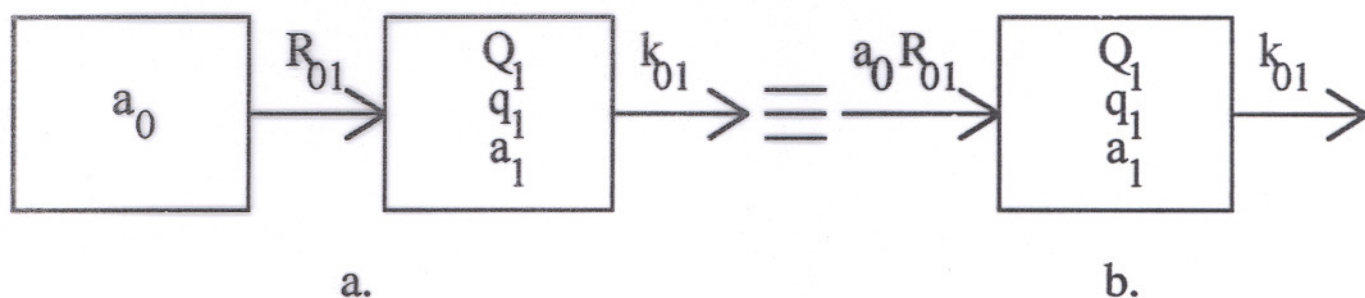
$$a_2 = \frac{k_{21}a_1(0)Q_1}{(k_{21} - k_{02})Q_2} (e^{-k_{02}t} - e^{-k_{21}t})$$

(37)

$a_1(0)$, Q_1 és k_{21} az előző fejezet eljárásával számítható. k_{02} és k_{21} egy később ismertett görbe analízis eljárással nyerhető. Q_2 -t ezek után könnyen megkaphatjuk a_2 kifejezéséből.

EGY-KOMPARTMENT RENDSZER, MELYNEK BEMENETE ÁLLANDÓ FORRÁS

A 9.a. ábrán látható az elméleti modell:



9. ábra

A differenciál egyenlet, mely ezt a rendszert jellemzi, leírja az állandó infúzió esetét is. Az állandó infúziót a 9.b. ábra mutatja.

A két rendszert leírhatjuk a következő egyenletekkel:

$$\frac{dQ_1}{dt} = R_{10} - k_{01}Q_1 \quad (38)$$

állandósult állapotban: $R_{10} = k_{01}Q_1$.

Jelzőanyagra:

$$\frac{dq_1}{dt} = R_{10}a_0 - q_1k_{01} \quad (39)$$

Átírva:

$$\frac{da_1}{dt} = k_{01}(a_0 - a_1) \quad (40)$$

A (40) egyenletet megkaphatjuk Laplace-transzformációval, de egyszerűbb, ha az előző fejezet speciális esetének tekintjük. Ekkor a rendszer olyan két-kompartment rendszer, ahol a 0. kompartment végtelen.

Ez alapján:

$$a_1 = \frac{k_{10}Q_0a_0}{(k_{10} - k_{01})}(e^{-k_{01}t} - e^{-k_{10}t})$$

(41)

Az első kompartment állandósult állapota miatt:

$$k_{10}Q_0 = k_{01}Q_1$$

Így

$$a_1 = \frac{k_{01}a_0}{(k_{10} - k_{01})}(e^{-k_{01}t} - e^{-k_{10}t})$$

(42)

Ha $Q_0 \rightarrow \infty$ és $k_{10} \rightarrow 0$

$$a_1 = a_0(1 - e^{-k_{01}t})$$

(43)

$$\left(1 - \frac{a_1}{a_0}\right) = e^{-k_{01}t}$$

$\lim_{t \rightarrow \infty} a_1(t) = a_0$. Tehát ha $\left(1 - \frac{a_1}{a_1(\infty)}\right)$ kifejezést ábrázoljuk féllogaritmikus papíron, akkor a paramétereket az előző módszerrel megállapíthatjuk. Használhatóbb módszer később kerül ismertetésre.

TÖBBSZÖRÖS DÓZIS

A nyomjelzőt n egyenlő dózisban t egyenlő időközönként adjuk egy egy-kompartment rendszerbe. Egy-egy dózis nem zavarhatja meg az egyensúlyi állapotot.

A rendszerre, a nyomjelzők beadása közötti időtartamban, igaz az egy-kompartmentre korábban felírt differenciál egyenlet, vagyis

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_{01}q_1 \quad (44)$$

$t = 0$ -ban $a_1(0)$ specifikus aktivitású nyomjelzőt juttatunk a rendszerbe. t_1 -ben a specifikus aktivitása a következő:

$$a_1(t_1) = a_1(0)e^{-k_{01}t} \quad (45)$$

Ekkor újabb dózist adunk be. A specifikus aktivitás nagyon kis idő (δt) múlva:

$$a_1(t_1 + \delta t) = a_1(0)(1 + e^{-k_{01}\delta t}) \quad (46)$$

Egy újabb intervallum elteltével:

$$a_1(t_2) = a_1(0)(1 + e^{-k_{01}\delta t})e^{-k_{01}t} \quad (47)$$

A harmadik befecskendezés után:

$$\begin{aligned} a_1(t_2 + \delta t) &= a_1(0)(1 + e^{-k_{01}\delta t})e^{-k_{01}t} + a_1(0) = \\ &= a_1(0)(1 + e^{-k_{01}\delta t} + e^{-2k_{01}\delta t}) \end{aligned} \quad (48)$$

Az n -edik befecskendezés után:

$$\begin{aligned} a_1(t_{n-1} + \delta t) &= a_1(0)(1 + e^{-k_{01}\delta t} + e^{-2k_{01}\delta t} + \dots + e^{-(n-1)k_{01}\delta t}) = \\ &= \frac{a_1(0)(1 - e^{-nk_{01}\delta t})}{(1 - e^{-k_{01}\delta t})} \end{aligned} \quad (49)$$

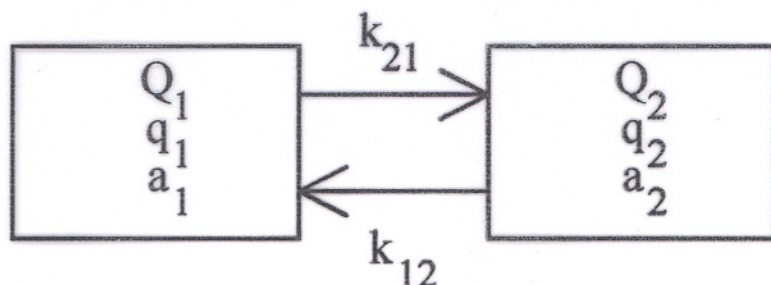
Ha $n \rightarrow \infty$ befecskendezés után:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} a_1(t) = \frac{a_1(0)}{(1 - e^{-k_{01}\delta t})}$$

(50)

KÉT-KOMPARTMENT ZÁRT RENDSZER

Az elméleti modell a 10. ábrán látható:



10. ábra

A matematikai modell:

$$\begin{aligned}\frac{dQ_1}{dt} &= k_{12}Q_2 - k_{21}Q_1 = 0 \\ \frac{dQ_2}{dt} &= k_{21}Q_1 - k_{12}Q_2 = 0\end{aligned}\quad (51)$$

A nyomjelzőkre ($q_1 + q_2 = \text{állandó}$):

$$\begin{aligned}\frac{dq_1}{dt} &= k_{12}q_2 - k_{21}q_1 \\ \frac{dq_2}{dt} &= k_{21}q_1 - k_{12}q_2\end{aligned}\quad (52)$$

A specifikus aktivitásokra:

$$\begin{aligned}\frac{da_1}{dt} &= k_{12}a_2 \frac{Q_2}{Q_1} - k_{21}a_1 \\ \frac{da_2}{dt} &= k_{21}a_1 \frac{Q_1}{Q_2} - k_{12}a_2\end{aligned}\quad (53)$$

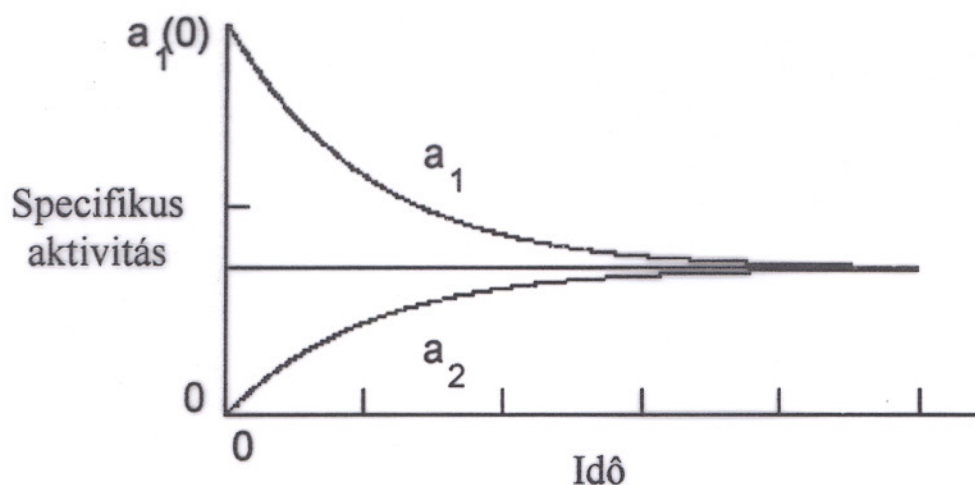
A megoldás például Laplace-transzformációval történhet. Ha Q_1 -be fecskendezünk $t = 0$ -ban nyomjelzőt, a (53) egyenletek megoldása a következő:

$$a_1 = \frac{k_{12}a_1(0)}{(k_{21} + k_{12})} + \frac{k_{21}a_1(0)}{(k_{21} + k_{12})}e^{-(k_{21}+k_{12})t} = X_0 + X_1e^{-\lambda t}$$

$$a_2 = \frac{k_{12}a_1(0)}{(k_{21} + k_{12})}(1 - e^{-(k_{21}+k_{12})t}) = X_0(1 - e^{-\lambda t})$$

(54)

a_1 és a_2 képét a 11. ábra mutatja.



11. ábra

Q_1 , Q_2 , k_{12} és k_{21} -et többféle módon határozhatjuk meg: vagy Bleehan-Fisher módszerével, vagy X_0 -át és X_1 -et valamilyen görbeillesztéssel meghatározzuk és Q_1 -re felírjuk az izotóphígítás alapegyenletét. Egy harmadik módszert is ismertetünk, e szerint:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} a_1(t) = X_0$$

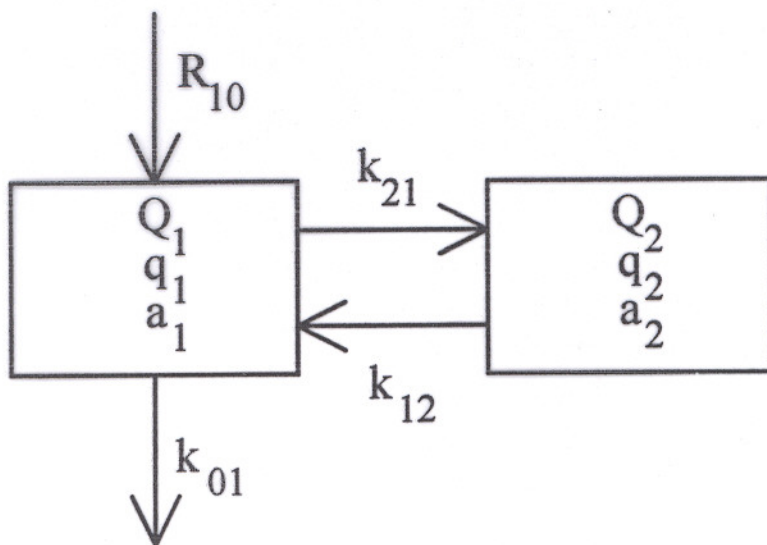
Ezért (54)-et átrendezve:

$$\frac{a_1}{a_1(\infty)} - 1 = \frac{X_1}{X_0}e^{-\lambda t} \quad (55)$$

A (55) egyenletet féllogaritmikus papíron ábrázoljuk és a paramétereket az egyenesből meghatározzuk.

KÉT-KOMPARTMENT NYITOTT RENDSZER

A rendszer elméleti modellje a 12. ábrán látható:



12. ábra

A rendszer differenciál egyenlete:

$$\frac{dq_1}{dt} = k_{12}q_2 - k_{21}q_1 - k_{01}a_1$$

$$\frac{dq_2}{dt} = k_{21}q_1 - k_{12}q_2$$

(56)

A specifikus aktivitásokkal felírva:

$$\frac{da_1}{dt} = k_{12}a_2 \frac{Q_2}{Q_1} - k_{21}a_1 - k_{01}a_1$$

$$\frac{da_2}{dt} = k_{21}a_1 \frac{Q_1}{Q_2} - k_{12}a_2$$

(57)

Ha az 1. kompartmentbe juttattuk a nyomjelzőt, a fenti egyenletek megoldása a következő lesz:

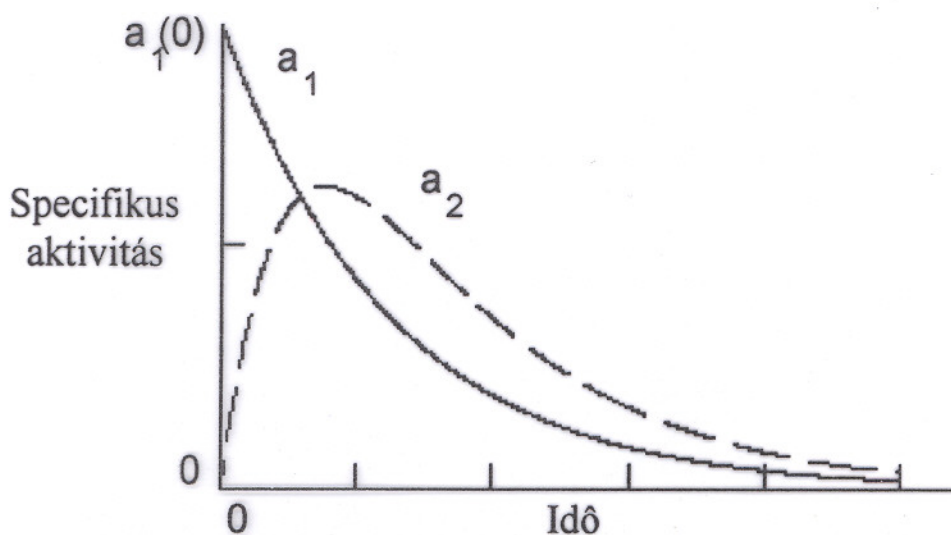
$$\begin{aligned}
 a_1 &= \frac{a_1(0)}{(\lambda_1 - \lambda_2)} ((\lambda_1 - k_{12})e^{-\lambda_1 t} + (k_{12} - \lambda_2)e^{-\lambda_2 t}) \\
 a_2 &= \frac{a_1(0)k_{21}Q_1}{(\lambda_1 - \lambda_2)Q_2} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \\
 -\lambda_{1,2} &= \frac{-(k_{12} + k_{21} + k_{01}) \pm \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{01})^2 - 4k_{01}k_{12}}}{2}
 \end{aligned} \quad (58)$$

Az egyenleteket leírhatjuk

$$\begin{aligned}
 a_1 &= X_1 e^{-\lambda_1 t} + X_2 e^{-\lambda_2 t} \\
 a_2 &= X_3 e^{-\lambda_1 t} + X_4 e^{-\lambda_2 t}
 \end{aligned}$$

(59)

formában is. A specifikus aktivitás-idő függvényt a 13. ábrán követhetjük. A paramétereket a görbe analízis segítségével határozhatjuk meg.

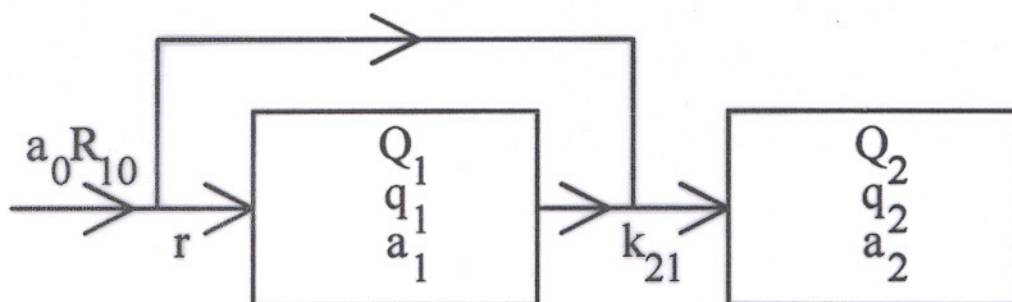


13. ábra

KOMPARTMENTCSATOLÁSOK

ELŐRECSATOLÁS

Elképzeltethető, hogy egy kompartmentbe nem kerül be a felé irányuló összes anyag, hanem egy része kikerüli, és a kompartment után egyesül ismét a kiáramló anyaggal. Ilyenkor előrecsatolásról beszélünk, mint azt a 14. ábra is mutatja.



14. ábra

Vizsgáljuk meg, hogy egy előrecsatolt tag hogyan változtatja meg az őt követő - például egy gyűjtő kompartment - bemenetét. A bemenet legyen állandó infúzió és ennek r -szerese jut az első kompartmentbe.

$$\frac{dq_1}{dt} = rR_{10}a_0 - q_1k_{21} \quad (60)$$

Megoldva a (60) egyenletet:

$$q_1 = \frac{rR_{10}a_0}{k_{21}}(1 - e^{-k_{21}t}) \quad (61)$$

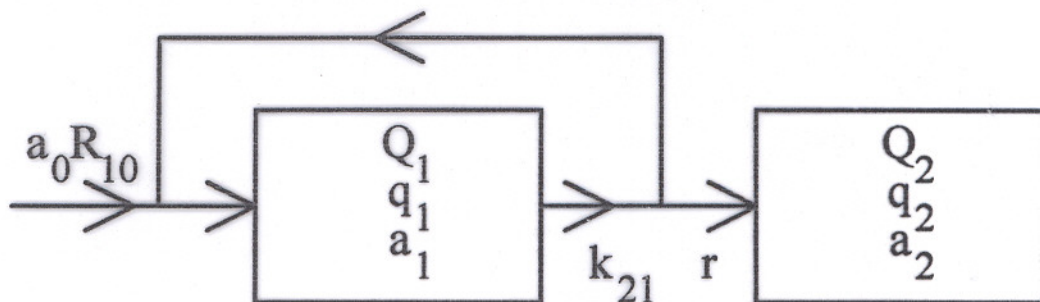
A másik ágon az előrecsatolás nem változtatja meg az anyag menetét. Így a következő kompartment bemenete:

$$\frac{dq_1}{dt} = k_{21} \frac{rR_{10}a_0}{k_{21}}(1 - e^{-k_{21}t}) + (1-r)R_{10}a_0 \quad (62)$$

$$\frac{dq_1}{dt} = R_{10}a_0 - rR_{10}a_0 e^{-k_{21}t} \quad (63)$$

VISSZACSATOLÁS

Az elméleti modellt a 15. ábrán láthatjuk:



15. ábra

Az első kompartmentet a következő differenciál egyenlet írja le:

$$\frac{dq_1}{dt} = a_0 R_{10} + (1-r)k_{21}q_1 - k_{21}q_1 \quad (64)$$

$$\frac{dq_1}{dt} = a_0 R_{10} - rk_{21}q_1 \quad (65)$$

Ennek megoldása az előzőkhöz hasonlóan:

$$q_1 = \frac{R_{10}a_0}{rk_{21}}(1 - e^{-rk_{21}t}) \quad (66)$$

Kérdés: milyen hatással van ez a következő kompartmentre? Írjuk fel ennek a differenciál egyenletét.

$$\frac{dq_2}{dt} = rk_{21} \frac{R_{10}a_0}{rk_{21}}(1 - e^{-rk_{21}t}) \quad (67)$$

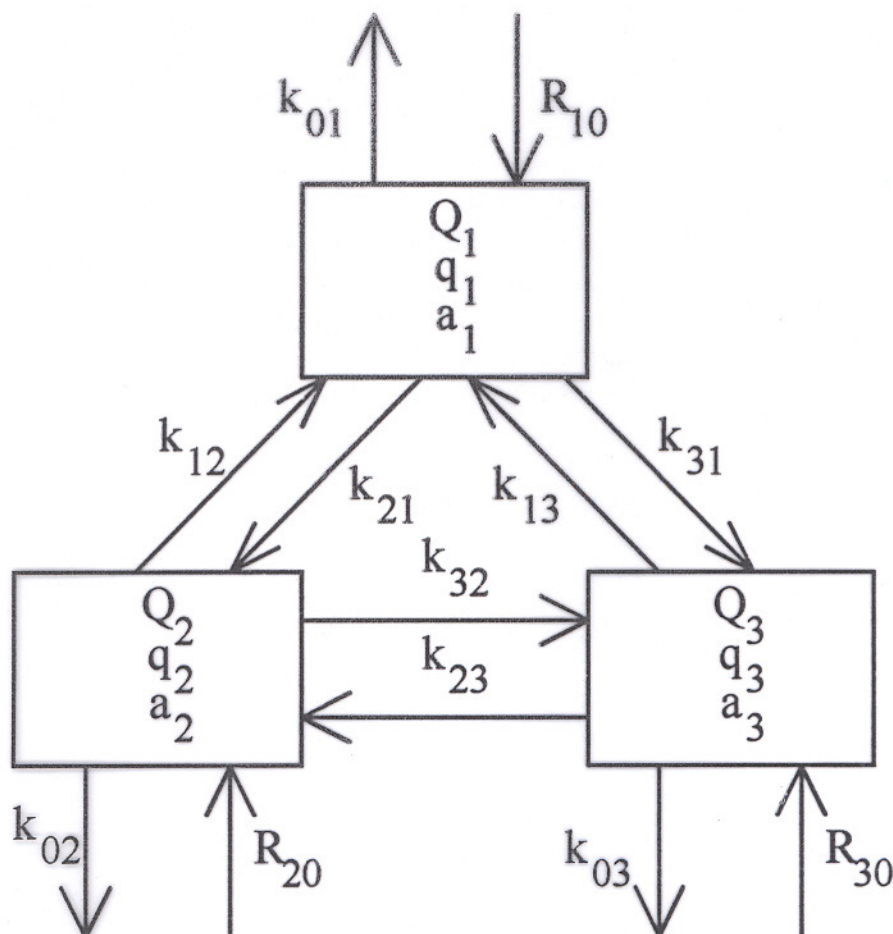
$$\frac{dq_2}{dt} = R_{10}a_0(1 - e^{-rk_{21}t}) \quad (68)$$

A visszacsatolás tehát **megváltoztatja** a görbe **időállandóját** is. A **visszacsatolás miatt az anyag jobban keveredik a kompartmentben**. Lényegében úgy képzelhetjük el az egész folyamatot, mintha egy belső "keverő készüléket" adtunk volna a rendszerhez.

Kompartimenteket párhuzamosan is csatolhatunk. Ekkor kimenetük összeadódik és két exponenciális görbe összege lesz.

HÁROM-KOMPARTMENT RENDSZEREK

Vizsgáljuk meg a 16. ábrán látható három-kompartment rendszert.



16. ábra

$$\frac{dq_1}{dt} = -(k_{01} + k_{21} + k_{31})q_1 + k_{12}q_2 + k_{13}q_3$$

$$\frac{dq_2}{dt} = k_{21}q_1 - (k_{02} + k_{12} + k_{32})q_2 + k_{23}q_3$$

$$\frac{dq_3}{dt} = k_{31}q_1 + k_{32}q_2 - (k_{03} + k_{13} + k_{23})q_3$$

(69)

Illetve:

$$\begin{aligned}\frac{da_1}{dt} &= -(k_{01} + k_{21} + k_{31})a_1 + k_{12} \frac{Q_2}{Q_1} a_2 + k_{13} \frac{Q_3}{Q_1} a_3 \\ \frac{da_2}{dt} &= k_{21} \frac{Q_1}{Q_2} a_1 - (k_{02} + k_{12} + k_{32})a_2 + k_{23} \frac{Q_3}{Q_2} a_3 \\ \frac{da_3}{dt} &= k_{31} \frac{Q_1}{Q_3} a_1 + k_{32} \frac{Q_2}{Q_3} a_2 - (k_{03} + k_{13} + k_{23})a_3\end{aligned}\quad (70)$$

A karakterisztikus polinom:

$$0 = \begin{bmatrix} (k_{01} + k_{21} + k_{31} + s) & -k_{12} & -k_{13} \\ -k_{21} & (k_{02} + k_{12} + k_{32} + s) & -k_{23} \\ -k_{31} & -k_{32} & (k_{03} + k_{13} + k_{23} + s) \end{bmatrix} \quad (71)$$

Ennek gyökei a rendszer sajátértékei.

Vizsgáljuk meg a legfontosabb speciális eseteket.

ZÁRT RENDSZER

Ha $k_{01} = k_{02} = k_{03} = 0$, a (71) egyenlet a következő alakra egyszerűsödik:

$$s^3 + s^2(k_{12} + k_{13} + k_{21} + k_{23} + k_{31} + k_{32}) + s[k_{13}(k_{21} + k_{12} + k_{32}) + k_{21}(k_{23} + k_{32}) + k_{31}(k_{23} + k_{12} + k_{32}) + k_{12}k_{23}] = 0 \quad (72)$$

A sajátértékek: zérus és a (72) megmaradó másodfokú kifejezésének gyökei.

NYITOTT RENDSZER

Tételezzük fel, hogy a (71) egyenletben minden $k_{ij} = 1$. Ekkor a karakterisztikus polinom a következő:

$$s^3 + 9s^2 + 24s + 16 = 0 \quad (73)$$

A sajátértékek $-\lambda_1 = -1$, $-\lambda_2 = -4$ és $-\lambda_3 = -4$, vagyis $-\lambda = -4$ gyök multiplicitása kettő. Annak ellenére, hogy ez egy három-kompartment rendszer, csak két különböző bomlási konstans van.

LÁNC RENDSZER

Lánc rendszernél $k_{13} = k_{31} = k_{01} = k_{02} = 0$. Újra megvizsgáljuk azt a speciális esetet, amikor $k_{12} = k_{21} = k_{23} = k_{32} = k_{03} = 1$. A sajátértékek a következő egyenlet gyökei:

$$s^3 + 4s^2 + 3s + 1 = 0 \quad (74)$$

Ennek az egyenletnek három különböző negatív valós gyöke van.

MAMMILLARY (ANYA) RENDSZER

A három-kompartmentű mamillary rendszerben $k_{23} = k_{32} = k_{02} = k_{03} = 0$.

Ha $k_{12} = k_{21} = k_{13} = k_{31} = k_{01} = 1$, a sajátértékek az alábbi karakterisztikus polinom gyökei:

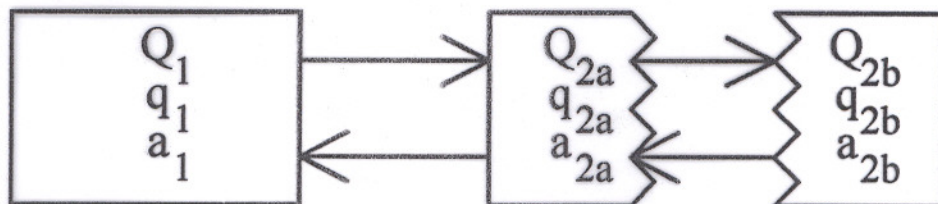
$$s^3 + 6s^2 + 9s + 3 = 0 \quad (75)$$

Újra három különböző valós gyököt kapunk.

INHOMOGENITÁS

Idáig a kompartmenteket mindig homogéneknek feltételeztük. Ha egy inhomogén kompartment is jelen van, akkor azt két al-kompartmenttel helyettesítjük. Az egyik gyors anyagcserében van a rendszer többi részével, a másik pedig lassú forgalmat bonyolít az előzővel.

Egy ilyen példa a 17. ábrán látható:



17. ábra

A nyomjelző mennyisége az első kompartmentben:

$$q_1 = a_1 Q_1 \quad (76)$$

A nyomjelző teljes mennyisége a második kompartmentben:

$$q_2 = q_{2a} + q_{2b} = a_{2a} Q_{2a} + a_{2b} Q_{2b} = \bar{a}_2 Q_2 \quad (77)$$

ahol $\bar{a}_2$ a 2. kompartment specifikus aktivitásának átlaga.

Mivel Q_1 és Q_2 között gyors a kicserélődés, ezért a_{2a} majdnem egyenlő a_1 -gyel:

$$\begin{aligned} \bar{a}_2 Q_2 &\cong a_1 Q_{2a} + a_{2b} Q_{2b} \\ a_{2b} Q_{2b} &\cong \bar{a}_2 Q_2 - a_1 Q_{2a} \end{aligned} \quad (78)$$

Tételezzük fel, hogy a nyomjelzőt az első kompartmenthez adjuk, $a_{2b}(0) = 0$. Így $t = 0$ -ban:

$$\bar{a}_2(0) Q_2 - a_1(0) Q_{2a} = a_{2b}(0) Q_{2b} = 0$$

$$\frac{Q_{2a}}{Q_2} = \frac{\bar{a}_2(0)}{a_1(0)} \quad (79)$$

Az al-kompartmentek nagysága tehát meghatározható. Más úton is megközelíthetjük az inhomogenitást.

TRANZIENS ÁLLAPOTBAN LÉVŐ RENDSZEREK

A gyakorlatban sokszor merül fel a tranziens állapotú élettani folyamatok leírásának igénye.

TRANZIENS RENDSZER FOGALMA

A 7. ábrán látható modellt leíró egyenlet:

$$\frac{dQ_1}{dt} = R_{10} - k_{01}Q_1 \quad (80)$$

Ha R_{10} és k_{01} állandó, de $R_{10} \neq k_{01}Q_1$, akkor Q_1 , vagyis a kompartment mérete változik az idő függvényében. Ha nincs nyomjelző a rendszerben, akkor (80) lineáris differenciál egyenletet - melynek függő változója Q_1 - oldjuk meg. Ha van nyomjelző a rendszerben, akkor

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_{01}q_1 \quad (81)$$

illetve

$$\frac{d(Q_1 a_1)}{dt} = -k_{01}Q_1 a_1 \quad (82)$$

függvényt kell megoldanunk, ahol Q_1 és a_1 is változik az idő függvényében.

A szerzők olyan rendszereket is tanulmányoztak, melyekben a normál körülmények között állandósult állapotban lévő anyagok egyensúlyi koncentrációja megbomlott, és/vagy új egyensúlyi állapotba került, vagy visszatért az előző állandósult állapotba. Feltételezték, hogy a változás nem nagy, a kinetika lineáris.

IDEGEN ANYAGOK KINETIKÁJA

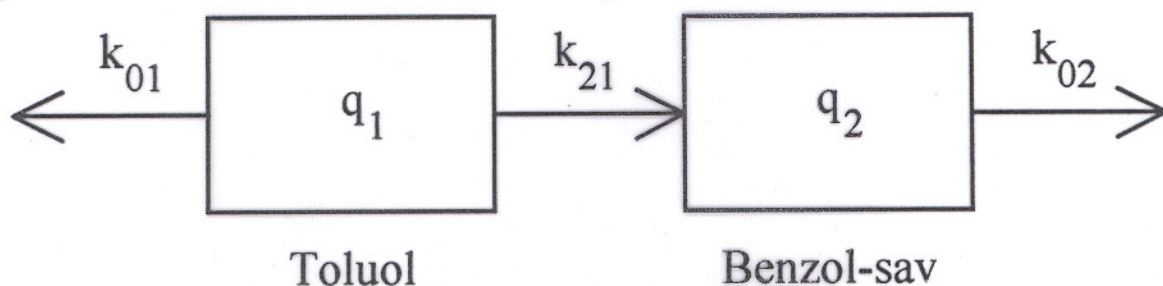
Általában az idegen anyag kinetikájának vizsgálatánál az előzőhöz hasonló nem állandósult modellt használnak. Az anyagcsere vizsgálatában már a radiotív nyomjelzők előtt eredményesen használták az idegen anyagokat.

1920-ban Widmark acetont fecskendezett a nyulak bőre alá és mérte a vérben az aceton koncentrációját. Kimutatta, hogy az adatokra illesztett görbe exponenciális.

Gehlen 1933-ban már néhány olyan elméleti következtetésre jutott, ami már a két-kompartment rendszerre utal.

Teorell 1937-ben magadta egy állat szervei és szövetei közti gyógyszer mozgásának (átalakulásának) kinetikai leírását. A legtöbb rendszerben a gyógyszerek kiáramlási sebessége a kompartmentből egyenesen arányos a kompartmentben lévő gyógyszer koncentrációjával.

Bray, Thorpe, White olyan idegen anyagot fecskendezett a kísérleti állatba, mely részben változatlanul, részben kevésbé toxikus anyagként válik ki. A toluol kinetikáját a 18. ábra mutatja.



18. ábra

Az 1. kompartmentben lévő toluol egy része változatlanul vált ki (k_{01}), más része oxidálódott (k_{21}). Így a 2. kompartmentben benzol keletkezett, mely elhagyta a rendszert (k_{02}). Ennek a kivált benzolnak mérték a teljes mennyiségét. A 2. kompartmentet gyűjtő kompartmentnek tekintették.

Egyenleteik:

$$\frac{dq_1}{dt} = -(k_{21} + k_{01})q_1 \quad (83)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = k_{21}q_1 \quad (84)$$

Egy adott pillanatban a kivált benzol teljes mennyisége $q_2(t)$, a végső összes kivált benzol mennyisége $q_2(\infty)$. A t időpontban visszamaradó toluol $q_1(t)$, a beadott toluol $q_1(0)$. Így a két egyenletet elosztva egymással:

$$\frac{dq_2}{dq_1} = -\frac{k_{21}}{k_{21} + k_{01}} \quad (85)$$

A (85) egyenletet megoldva:

$$\frac{q_2(\infty) - q_2}{q_1} = \frac{k_{21}}{k_{21} + k_{01}} \quad (86)$$

$t = 0$ -ban:

$$\frac{q_2(\infty)}{q_1(0)} = \frac{k_{21}}{k_{21} + k_{01}} \quad (87)$$

Legyen $q_2(\infty) - q_2(t) = B$, ekkor:

$$k_{21} = \frac{(k_{21} + k_{01})B}{q_1} \quad (88)$$

Ezt (84)-be helyettesítve:

$$\frac{dq_2}{dt} = (k_{21} + k_{01})B \quad (89)$$

Tehát, ha $\lg B$ -t idő grafikonon ábrázoljuk, az egyenes meredeksége $(k_{21} + k_{01})$ -t adja. $q_2(\infty)$ és $q_1(0)$ ismeretében (87) felhasználásával k_{21} és k_{01} kiszámítható. Ez azt jelenti, hogy a nyúlból kiváló toluol sebesség konstansa felbontható a benzollá válás oxidálódásának és a változatlanul kiváló anyagnak a sebesség konstansára.

NYOMJELZŐVEL JELÖLT RENDSZEREK

Vizsgáljuk meg azt az esetet, amikor nem csak a nyomjelző mennyisége (Q_i), hanem a kompartment anyagának a mennyisége (Q_i) is változik az idő függvényében. A modell az általános n -kompartment rendszer. Az i -edik kompartmentbe áramló anyag teljes mennyisége:

$$\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ij} \quad (90)$$

A kompartmentből való kiáramlás sebessége:

$$\sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n R_{ji} \quad (91)$$

Az eredő sebesség, mellyel az anyag az i -edik kompartmentben felhalmozódik, e sebesség különbsége:

$$\frac{dQ_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ij} - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ji} \quad (92)$$

A nyomjelző mozgását leírja a következő egyenlet:

$$\frac{d(a_i Q_i)}{dt} = \frac{dq_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n a_j R_{ij} - a_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ji} \quad (93)$$

Míg (92)-t a_i -vel megszorozva:

$$a_i \frac{dQ_i}{dt} = a_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ij} - a_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ji} \quad (94)$$

(94) egyenletet (93)-ba helyettesítve:

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n a_j R_{ij} - a_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ij} + a_i \frac{dQ_i}{dt} \quad (95)$$

Mivel $q_i = a_i Q_i$, ezért:

$$\frac{dq_i}{dt} = a_i \frac{dQ_i}{dt} + Q_i \frac{da_i}{dt} \quad (96)$$

(95) és (96) egyenletekből:

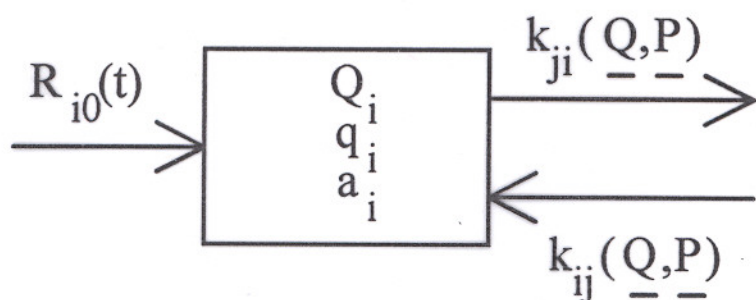
$$Q_i \frac{da_i}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n a_j R_{ij} - a_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ij} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n R_{ij} (a_j - a_i) \quad (97)$$

NEMLINEÁRIS RENDSZEREK

Nagyon sok, számunkra fontos rendszer nemlineáris. A következőkben a nemlineáris rendszerek egy általános megfogalmazásával, valamint a perturbációs és relaxációs módszerek ismertetésével foglalkozunk.

ÁLTALÁNOS MODELL

Általános nemlineáris kompartment rendszerben az i -edik kompartmentből a j -edikbe történő anyagátvitel sebessége az összes $Q_1, Q_2, \dots, Q_n$ mennyiségek és több $P_1, P_2, \dots, P_n$ paraméter függvénye. Így a sebesség konstansok $\underline{Q}$ és $\underline{P}$ vektorok függvényei. Egy ilyen rendszer i -edik kompartmentjét mutatja a 19. ábra.



19. ábra

Sok esetben k_{ij} Q_i, Q_j és még egy vagy több paraméter függvénye. $R_{i0}(t)$ jelentheti a rendszerben szintetizált anyagot éppúgy, mint a környezetből belépőt. A rendszer matematikai modellje:

$$\frac{dQ_i}{dt} = - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n k_{ji} Q_i + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} Q_j + R_{i0}(t) \quad (98)$$

Legyen

$$k_{ii} = \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n k_{ji}$$

Ekkor:

$$\frac{dQ_i}{dt} = -k_{ii}Q_i + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}Q_j + R_{i0}(t) \quad (99)$$

Általában keveset mondhatunk a megoldásról az állandósult állapot kivételével. Ilyenkor Q_i állandó és $\frac{dQ_i}{dt} = 0$, minden $R_{i0}(t)$ bemenet állandó R_{i0} . Így:

$$Q_i = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{k_{ij}}{k_{ii}} Q_j + \frac{1}{k_{ii}} R_{i0} \quad (100)$$

PERTURBÁCIÓS ÉS RELAXÁCIÓS MÓDSZEREK

Csak az állandósult állapotú rendszereket vizsgáljuk. **Perturbáción** az állandósult állapotban lévő rendszer **kis változását** értjük, mely egy vagy több kompartmentbe fecskendezett kis anyagmennyiség hatására jön létre. Ezután a rendszer visszatér ugyanabba az állandósult állapotba. A **relaxáció az állapotváltozók hirtelen kis megváltozása** (ezek az állapotváltozók nem a különböző kompartmentek mennyiségei), ilyen állapotváltozók például a hőmérséklet és a nyomás. Az állandósult állapot megszűnik és egy új állapot felé tart a rendszer, mely nem egyezik meg az eredetivel.

RELAXÁCIÓ

Viszsgáljuk meg a (100) egyenlettel megadott rendszerrel mi történik, ha például a hőmérséklet kissé megváltozik. Q_j^0 az új állandósult állapotbeli érték, mely felé a rendszer tart. ΔQ_j legyen Q_j -nek az állandósult állapotbeli értéktől való pillanatnyi elmozdulása.

$$Q_j = Q_j^0 + \Delta Q_j \quad (101)$$

A rendszert, mint láttuk a (99) differenciál egyenlet írja le. A bemenetek megváltoztathatók az állapotváltozó (hőmérséklet) eltolásával. Feltételezzük, hogy így új állandó állapothoz tartanak és ekkor R_{i0} is egy új állandó lesz. $\underline{P}$ paraméter vektor is új $\underline{P}^x$ -re változhat. k_{ij} így $k_{ij}(\underline{Q}, \underline{P}^x)$ és az új állandósult állapot $k_{ij}^0 = k_{ij}(\underline{Q}^0, \underline{P}^x)$ sebességi állandókkal jellemezhető.

Ha az eltérések már elég kicsik (10%-nál kisebbek), k_{ij} -t Taylor-sorba fejthetjük k_{ij}^0 körül és az első deriváltaknál

magasabbrendű kifejezéseket elhanyagolhatjuk. Ekkor így alakul a (99) egyenlet:

$$\begin{aligned} \frac{dQ_i}{dt} = & - \left(k_{ii}^o + \sum_{k=1}^n \frac{\partial k_{ii}^o}{\partial Q_k} \Delta Q_k \right) (Q_i^o + \Delta Q_i) + \\ & + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \left[\left(k_{ij}^o + \sum_{k=1}^n \frac{\partial k_{ij}^o}{\partial Q_k} \Delta Q_k \right) (Q_j^o + \Delta Q_j) \right] + R_{i0} \end{aligned} \quad (102)$$

$$\frac{\partial k_{ij}^o}{\partial Q_k}$$

ahol $\frac{\partial k_{ij}^o}{\partial Q_k}$ az állandósult állapotra kiszámított parciális deriváltat jelenti. Állandósult állapotra:

$$0 = -k_{ii}^o Q_i^o + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}^o Q_j^o + R_{i0}(t) \quad (103)$$

Ezt felhasználva és a magasabbrendű tagokat elhagyva:

$$\begin{aligned} \frac{dQ_i}{dt} = & - \left(k_{ii}^o + \frac{\partial k_{ii}^o}{\partial Q_k} Q_i^o - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{\partial k_{ii}^o}{\partial Q_i} \Delta Q_j^o \right) \Delta Q_i + \\ & + \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq i}}^n \left[- \frac{\partial k_{ii}^o}{\partial Q_k} Q_i^o + k_{ik}^o + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{\partial k_{ij}^o}{\partial Q_k} Q_j^o \right] \Delta Q_k \end{aligned} \quad (104)$$

ΔQ_i és ΔQ_k együttthatói konstansok, így az új állandósult állapothoz tartozó relaxáció egy állandó együttthatójú lineáris differenciál egyenletrendszer.

PERTURBÁCIÓ

A rendszer egy Q_i kompartmentjébe fecskendezett kis $\Delta Q_i(0)$ anyagmennyiséggel kimozdítható az állandósult állapotból. Ezután magára hagyjuk, hogy visszatérhessen eredeti állandósult állapotába. ΔQ_i most se legyen nagyobb az állandósult állapotbeli ΔQ_i^0 érték 10 %-ánál.

(104) egyenletet most is tudjuk használni azzal az eltéréssel, hogy most $\underline{P}$ paraméterek nem változnak meg és kezdeti eltérés csak Q_i kompartmentben van. Gyakran még jobban leegyszerűsíthetők az egyenletek. Ha a (104) egyenletek együttható mátrixa diagonálisan domináns, akkor egy kompartmentben bekövetkező kis változás bármely más kompartmentben csak magasabbrendű változásra vezet. Ilyenkor már a következő egyenlet is jó közelítést ad:

$$\frac{d\Delta Q_i}{dt} = - \left(k_{ii}^0 + \frac{\partial k_{ii}^0}{\partial Q_i} Q_i^0 - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{\partial k_{ij}}{\partial Q_i} Q_j^0 \right) \Delta Q_i = -K_i \Delta Q_i \quad (105)$$

ahol K_i a (104) egyenlet főátlóbeli együtthatója. Így:

$$\Delta Q_i = Q_i - Q_i^0 = \Delta Q_i(0) e^{-K_i t} \quad (106)$$

Ekkor az első megközelítésben Q_i az állandósult állapotba exponenciálisan tér vissza és a többi kompartmentben csak másodrendű hullámozás (lüktetés) van.

B.

**FOLYAMATOK DINAMIKÁJÁNAK GÉPI SZIMULÁCIÓJA
ÉS A FOLYAMATMODELLEK MEGHATÁROZÁSA.**

Az élettani folyamatok leírására használt kompartment modellek analitikus megoldása *háromnál* nagyobb kompartmentszámú rendszereknél igen bonyolult és nehezen áttekinthető, ezért összetett élettani folyamatoknál gyakorlatilag csak a *gépi szimuláció* a járható út. Célul tűztem ki olyan *szimulációs technikák* kifejlesztését, amelyekkel megfelelő számítási sebesség és pontosság érhető el.

Ismert, hogy kompartment analízis alkalmazásánál a legnehezebb az ún. *inverz feladat* megoldása. Ebben az esetben adott a rendszer egy vagy több plauzibilis modellje. A feladat a modellparaméterek meghatározásához szükséges adatok kiválasztása, és ezek alapján a modell felállítása.

Célul tűztem ki olyan *folyamatmodell-meghatározó módszerek* kidolgozását, amely gyors, könnyen kezelhető, és alkalmazásával az előre specifikált pontosság biztosítható.

GÉPI SZIMULÁCIÓ

Kompartment analízissel leírt folyamat analitikus megoldása általános esetben *három* kompartmentig áttekinthető. Ha ennél több kompartmenttel írhatóak csak le a vizsgálni kívánt folyamatok, akkor a számítógépes szimulációs módszereket kell alkalmazni.

Olyan szimulációs módszereket dolgoztam ki, amelyek a rendszert alkotó kompartmentek számától függetlenül alkalmasak élettani folyamatok vizsgálatára. A számítási eljárást úgy terveztem meg, hogy a kezdeti adatok bevitele után automatikusan felismerje, hogy *zárt* vagy *nyitott* rendszerről, esetleg valamely *speciális* esetről

COMPUTER AIDED SIMULATION

$k_{ij} = \text{constant}$ (that means that this is a linear system);

$$k_{ij}(t) = c_{ij}t(t);$$

$$k_{ij}(t) = c_{ij} \exp(\alpha t) \quad (\alpha > 0; \text{ or } \alpha < 0);$$

$$k_{ij}(t) = c_{ij}t^2(t);$$

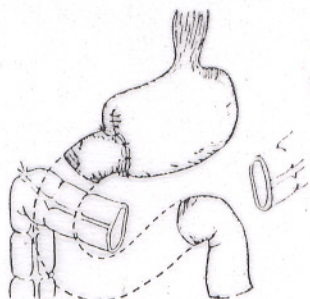
$$k_{ij}(t) = c_{ij}(t - \tau) \quad (\tau = \text{dead time}).$$

With given input parameters the program decides automatically whether it is a catenary or a mammillary system. The program is a so called "menu" kind, written for IBM PC. Its application is supported by appropriate graphs. It has often been applied successfully in practice for example for evaluation of liver function examination, in case of different tracers, for examinations of enterohepatic circulation, etc. [1], [5].

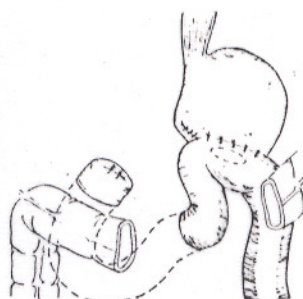
MÁJKERINGÉS VÁLTOZÁSAI BILLROTH I. ÉS II. TIPUSÚ GYOMOR RESECTIOK UTÁN

ULCIUS BETEGSÉG MIATT VÉGZETT GYOMOR RESECTIO UTÁN KÜLÖNBÖZŐ JELLEGŰ MÁJKÁROSODÁSOK LÉPHETNEK FEL. A POSTOPERATIV MÁJÁRTALMAK GYAKORISÁGÁT ILLETŐEN KÜLÖNBÖSÉG VAN AZ EGYES MŰTÉTI TIPUSOK KÖZÖTT. IGY A BILLROTH I. TIPUSÚ GYOMOR RESECTIO KEVÉSBÉ DISPONÁL A MÁJKÁROSODÁS KIFEJLŐDÉSÉRE, MINT A BILLROTH II. SZERINTI RESECTIO, AHOL A DUODENUMOT A TÁPLÁLÉK ÚTJÁBÓL KIREKESZTETTÜK.

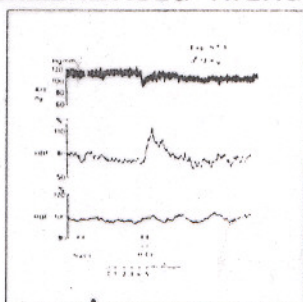
GYOMOR-RESECTIO
BILLROTH I. SZERINT



GYOMOR-RESECTIO
BILLROTH II. SZERINT



ELŐZETES KÍSÉRLETEINKBEN MEGÁLLAPÍTOTTUK, KUTYÁBAN INTRADUODENALIS SAVANYÍTÁSSAL A MÁJON ÁTÁRAMLÓ VÉRMEENNYISÉG ÁTLAG 25%-KAL EMELKEDIK.



A duodenumba bevitt 0,1 mol HCl hatására a májban (100%) az a véráramlás (100%) átlagosan 25%-kal emelkedik.

BETEGANYAGUNKBAN 3 ML/KG 0,1 MOL HCL INTRADUODENALIS BEVITEL SZIGNIFIKÁNSAN FOKOZZA AZ INTRAVÉNÁSAN BEADOTT $Au-198$ KOLLOID FELVÉTELÉT A MÁJBAN. AZAZ A MÁJ RÉSZÁT-ÁRAMLÁSÁT. A BILLROTH I. TIPUSÚ MŰTÉT UTÁN MEGISMÉTELTELT VIZSGÁLATOKNÁL A MÁJÁTÁRLÁST GYAKORLATILAG VÁLTOZATLANNAK TALÁLTUK ÉS A SAVBEVITEL UGYANOLYAN REAKCIÓT VÁLTOZT KI, MINT MŰTÉT ELŐTT. A BILLROTH II. MŰTÉT UTÁN A MÁJÁTÁRLÁS SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKEN.

A májkeringés változása Billroth I. típusú műtét után

	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6	A_7
1.	0,4900	0,4184	0,4618	0,4302	1,2830	0,5577	1,3036
2.	0,4663	0,3938	0,4538	0,5181	1,2727	0,5722	1,2428
3.	0,5181	0,2783	0,2077	0,2860	1,2301	0,8104	1,2888
4.	0,3452	0,4444	0,3555	0,4780	1,3058	1,0298	1,3288
5.	0,3442	0,4974	0,3563	0,4908	1,2236	0,7477	1,3333
6.	0,2842	0,3782	0,3895	0,3787	1,3074	1,0010	1,3076
7.	0,4215	0,3445	0,4144	0,3188	1,2857	0,9405	1,2303
8.	0,2982	0,3642	0,3380	0,3785	1,2280	0,9455	1,2727
9.	0,3518	0,4768	0,3687	0,4881	1,3398	0,7782	1,1800
10.	0,3627	0,4632	0,3187	0,4623	1,2779	0,922	1,282
11.	0,5083	0,5078	0,5074	0,5041	0,7034	0,5050	0,5028

A_1 : máj vérellátás (100%)
 A_2 : máj vérellátás (100%)
 A_3 : máj vérellátás (100%)
 A_4 : máj vérellátás (100%)
 A_5 : máj vérellátás (100%)
 A_6 : máj vérellátás (100%)
 A_7 : máj vérellátás (100%)
 A_8 : máj vérellátás (100%)
 A_9 : máj vérellátás (100%)
 A_{10} : máj vérellátás (100%)
 A_{11} : máj vérellátás (100%)

$(K \pm 1) = \frac{A_1}{A_2}$ perc

A májkeringés változása Billroth II. típusú műtét után

	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6	A_7
1.	0,3638	0,4272	0,3932	1,2383	0,8193		
2.	0,3682	0,4481	0,3013	1,2638	0,8183		
3.	0,4485	0,5128	0,3850	1,2787	0,8718		
4.	0,4622	0,3608	0,3313	1,2075	0,8005		
5.	0,3894	0,4333	0,3653	1,2025	0,7882		
6.	0,2582	0,3821	0,3058	1,2831	0,8089		
7.	0,4438	0,3643	0,3779	1,2770	0,8380		
8.	0,3628	0,3918	0,3508	1,2388	0,8012		
9.	0,4632	0,3134	0,3102	1,2818	0,7327		
10.	0,4118	0,4374	0,3433	1,2807	0,8488		
11.	0,3883	0,4381	0,2874	1,251	0,824		
12.	0,5232	0,5038	0,5011	0,5028	0,5013		

A_1 : máj vérellátás (100%)
 A_2 : máj vérellátás (100%)
 A_3 : máj vérellátás (100%)
 A_4 : máj vérellátás (100%)
 A_5 : máj vérellátás (100%)
 A_6 : máj vérellátás (100%)
 A_7 : máj vérellátás (100%)

$(K \pm 1) = \frac{A_1}{A_2}$ perc

A RADIOAKTIV ARANYKOLLOID MÁJ ÁLTAL TÖRTÉNŐ FELVÉTELÉNEK VIZSGÁLATA KÜLSŐ DETEKTÁLÁSSAL EGYSZERI BEVITEL UTÁN, ÉS A GÖRBÉK SZÁMÍTÓGÉPES ANALIZISÉVEL TÖRTÉNT (IDENTIFIKÁCIÓ, STB.).

(pl. anyarendszer) van-e szó. Ezen módszer alkalmazása a kezelési technikát könnyíti, a gyakorlati alkalmazást pedig nagyban segíti.

PARAMÉTERBECSLÉS (INVERZ FELADAT)

Élettani folyamatok méréses vizsgálatával meghatározhatjuk azt a matematikai modellt, amely leírja az adott folyamatot. Az élettani folyamatok matematikai modelljének meghatározására korábban egy grafoanalitikus, majd egy általam kidolgozott - átmeneti függvény felvételén alapuló - identifikációs eljárást alkalmaztunk. Ezen módszerek időigényessége miatt határoztam el új paraméterbecslő eljárás kidolgozását.

Abból indultam ki, hogy a modellalkotásnál sokszor előfordul, hogy a rendszerstruktúrát eleve ismerjük, tehát tudjuk például azt, hogy az adott rendszer/folyamat hány kompartmentből épül fel, és azok milyen kapcsolatban vannak egymással. Ebben az esetben a *folyamatidentifikációs* feladat *paraméterbecslési* feladattá egyszerűsödik. Különösen így van ez egyes orvosi diagnosztikai vizsgálatok (ún. clearance vizsgálatok) esetén, ahol az előzetes orvosi-élettani kutatások már tisztázták a modell struktúráját. A feladat ebben az esetben a modellparaméterek meghatározása és ezen paraméterek alapján az élettani jellemzők (pl. véráramlás értékek) kiszámítása.

A *paraméterbecslési* feladat megoldásánál a kompartment analízis segítségével megalkottuk a vizsgált élettani folyamat elméleti modelljét. Ez általában lineáris elsőrendű differenciál-egyenletrendszer eredményez. A továbbiakban az ilyen típusú differenciál-egyenletrendszer megoldását adó exponenciális tagok, majd azok ismeretében az élettani folyamat jellemzők meghatározása a feladat.

A gépi szimulációs és a paraméterbecslési feladat megoldásához kapcsolódó elméleti levezetések (elméleti megfontolások, választott

algoritmus, számítógépes program stb.) ismertetése és annak alkalmazása az orvosi diagnosztikai vizsgálatokra a Függelékben [F1.5, F2.2, F2.4, F2.10, F2.15] részleteiben megtalálhatók.

CLEARANCE-VIZSGÁLATOK MÉRÉSI ADATAINAK SZÁMÍTÓGÉPES KIÉRTÉKELÉSE

A Clearance vizsgálatok kompartment modelljének matematikai leírása általában lineáris elsőrendű differenciálegyenlet-rendszer. A vizsgálat kiértékelése tulajdonképpen az ilyen differenciálegyenlet-rendszer megoldását adó

$$y = \sum_{i=1}^n X_i e^{\lambda_i t} \quad \lambda_1 = 0 \quad (1)$$

egyenletben szereplő X_i és λ_i paraméterek meghatározásából áll.

A feladat ezek után az, hogy a vizsgálati eredményeket hordozó mérési pontsorozatra egy exponenciális tagok összegéből álló görbét illesszünk, és miután az illesztés jósága (pontossága) egy adott értéket elért, kiírassuk az X_i együtthatók és λ_i kitevők értékét.

Legyenek adottak:

- m a mérési adatok száma,
- k a becsült paraméterek száma,
- $t_1, t_2, \dots, t_m$ mintavételi időpontok (független változó),
- $y_1, y_2, \dots, y_m$ a mért adatok a fenti időpontokban,
- $\hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_m$ becsült értékek a fenti időpontokban,
- $b_{10}, b_{20}, \dots, b_{k0}$ a becsülni kívánt paraméterek kezdeti értéke

Feladat: meg kell határozni azokat a $b_1, \dots, b_k$ paraméter értékeket, melyekre teljesül, hogy a mért y_i adatok és a kiszámított $\hat{y}_i$ becsült értékek különbségének négyzetösszege minimális, azaz

$$\Phi = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (2)$$

minimalizálása.

AZ EXPONENCIÁLIS REGRESSZIÓ EREDMÉNYEI:

$$Y=B(1)+B(I)*EX^{(B(I+1)*X)} \quad \text{AHOL } I=2,4,6,\dots$$

$B(1) = 317$
 $B(2) = 7647$
 $B(3) = -.426$
 $B(4) = 2116$
 $B(5) = -.223$
 $B(6) = 982$
 $B(7) = -.061$

HIBANEGYZETEK ÖSSZEGE= 4262

X MERT	Y MERT	Y SZÁMITOTT
1	9130	7927
2	5676	5801
3	4346	4348
4	3245	3345
5	2650	2644
6	2165	2147
8	1588	1536
9	1328	1335
10	1172	1188
11	1106	1073

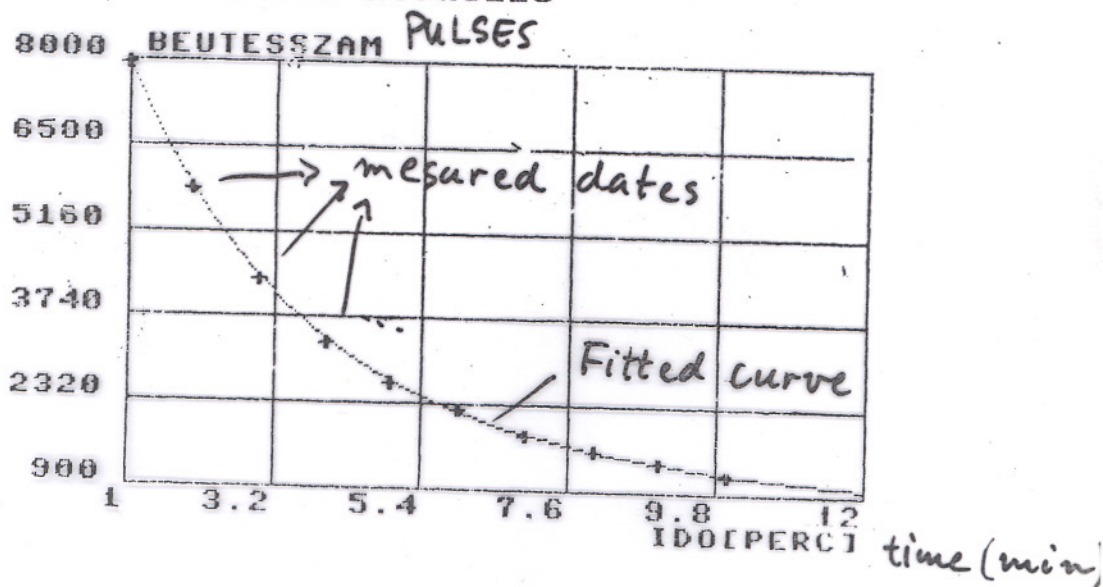
A MAJ RES SEJTJEIRE VONATKOZO FELEZESI IDO: 1.63[MIN]

A LEP RES SEJTJEIRE VONATKOZO FELEZESI IDO: 3.11[MIN]

CSONTVELO RES SEJTJEIRE
VONATKOZO FELEZESI IDO: 11.43[MIN]

A MAJON ATARAMLO VERMÉNNYISÉG:
 $V = 42.64\%$

198-AS AU KOLLOID KIÜRÜLES



C.

**KERINGÉS-ÉLETTANI FOLYAMATOK VIZSGÁLATA
KOMPARTMENT MODELLEK SEGÍTSÉGÉVEL.**

A szplachnikus (zsigeri) vérkeringés vizsgálatában különösen jól használhatók a kompartment modellek, hiszen

- a zsigeri vérkeringési rendszer egységes egészet alkot, amelyen belül az egyes szervek véráramlása szorosan összefügg egymással (pl. a belekből összegyűlő vér részt vesz a máj vérellátásában, stb.)
- a nyomjelző-elven működő módszerek jól alkalmazhatók a zsigeri szervek véráramlásának mérésére.

Kutatásaim során feladatul tűztem ki a véráramba bevitt természetes (pl. hormonok), illetve mesterséges (pl. gyógyszerek) vegyületek zsigeri vérkeringésre kifejtett hatásának vizsgálatát. Célul tűztem ki annak vizsgálatát is, hogy a véráramlásváltozást okozó vegyületek közvetlenül a keringésre hatnak-e, vagy pedig a szövetek anyagcseréjének növelésén/csökkentésén keresztül okozzák-e a szöveti tápanyag- és oxigénigény, illetve az ennek biztosításához szükséges véráramlás növekedését/csökkenését.

A sebészeti gyakorlatban a gyomor csonkolására kétfajta műtéti eljárás (Billroth I., Billroth II.) terjedt el. Célul tűztem ki annak a közvetlen klinikai jelentőséggel bíró problémának vizsgálatát, hogy ezen *két műtéti beavatkozás milyen hatással van a zsigeri vérkeringésre.*

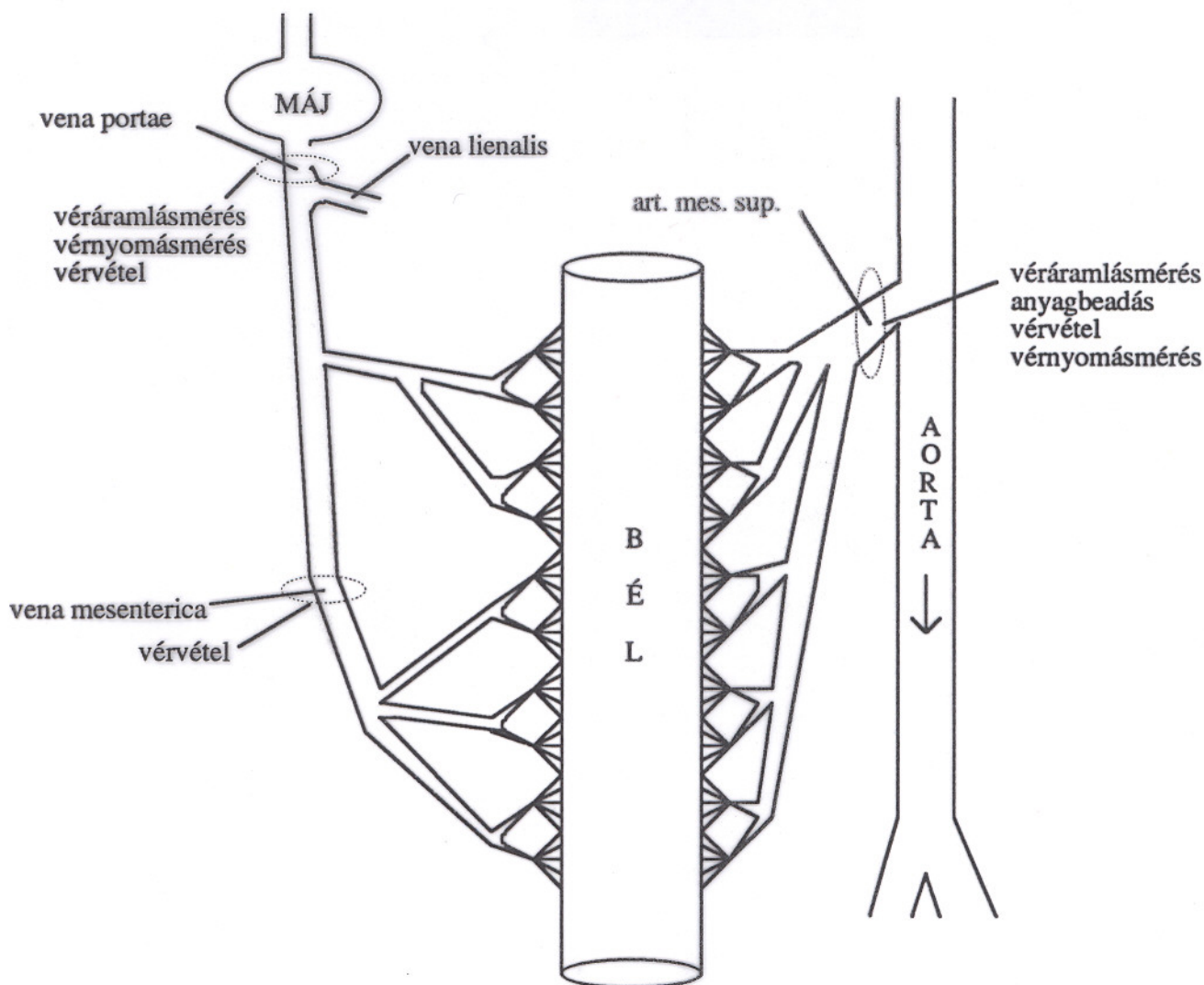
A keringés-élettani folyamatok vizsgálatakor a kísérletek mérési eredményeinek kiértékelésére a kompartment modellek gépi módszereit alkalmaztam.

A szplachnikus (zsigeri) vérkeringés vizsgálatánál szokás a *kétkompartmentes modell* használata [F3.11-5,6,7], mely azon a feltételezésen alapul, hogy a bél vérellátása *két* részből áll: az *egyik*

részben a szövetek anyagcseréje illetve az oxigén felvétele *független* a vérkeringéstől (jó vérellátású, normoxiás rész), a *másik* részben az oxigénfelvétel *függvénye* a vérkeringésnek (elégtelen vérellátású, hipoxiás rész). Más szerzők megállapították, hogy e modell szerint a bél 30-70 %-ának hipoxiásnak kellene lenni, amely egy normál bél esetében nem képzelhető el. Így a *kétkompartmentes modell* használata *korlátozott* ahhoz, hogy pontosan leírja például az értágítók hatását az oxigén utilizációra a normális bél esetén.

A fentiek figyelembe vételével a véráramba bevitt természetes hormonok és mesterséges vegyületek zsigeri keringésre kifejtett hatásának vizsgálatához új módszereket alkalmaztunk. Ennek lényege, hogy a kompartmentek számát nem definiáltuk előre, az a nagyszámú mérés gépi kiértékelése után nyert meghatározást.

Azon feltevésből indultunk ki, hogy egy szerv (szövet) oxigénfelhasználását meghatározhatjuk, ha ismerjük a szervet ellátó verőeres (artériás), illetve a szervből jövő gyűjtőeres (vénás) vér oxigéntartalmát, valamint a szerv véráramlását. A vér oxigéntartalma közvetlenül nem mérhető, csak több jellemző méréséből származó adatok alapján számítható. A véráramlás, valamint az artériás, illetve vénás vér oxigéntartalmának szorzata adja az artériás, illetve a vénás oxigén áram értékét, a bemeneti és a kimeneti oxigén áram értékek előjeles összege pedig a felhasznált oxigén áramot, vagyis az utilizációt. Ilyen célból végzett kísérletünk egyik megoldása látható az 1. számú ábrán.



1. ábra Mérési módszer vázlata

A vérben levő oxigén mennyiségének meghatározása esetünkben a következőképpen történik:

Az 1. számú ábrán feltüntetett helyekről megfelelő időpontban vérmintát veszünk, majd azt analizáljuk. A kapott pH, parciális oxigén nyomás értékekből számítható az oxigén saturáció, vagy oxigén telítettség, mely megadja az oxidált hemoglobin százalékos arányát. A levett vérmintákból meghatározható a hematokrit (a testes elemek százalékos aránya a vérben), illetve a hemoglobin koncentrációja. Ezen adatok meghatározása után számítható ki a vérben lévő oxigén mennyisége térfogat-százalékban. Ebből - az áramlás értékeket

felhasználva - kapjuk meg az oxigénfogyasztást (illetve annak változását).

Kísérleteink elvégzéséhez új mérési módszert dolgoztunk ki. A számítógépes mérőrendszer kialakításánál figyelembe vettük a meglévő műszerezettséget, a számítógép és a perifériák által nyújtott lehetőségeket, s nem utolsó sorban a felhasználói igényeket.

A véráramlás mérése két Nyctron gyátmányú Blood Flow Meter készülékkel történt. Ezek a készülékek a Faraday törvényen alapuló indukciós áramlásmérés elvén működő jelátalakítókat alkalmaznak (ahol a mozgó vezető a vér). A beépített integrátorok segítségével átlagértékeket kapunk a közepes áramlási értékekről különböző intervallumokra. Az artériás és vénás vérnyomás mérésére Hellige típusú mérőműszert használtunk piezoelektromos jelátalakítókkal. A mérőrendszer kialakításánál - mivel kisszintű jelek mérése történt - ügyelni kellett a zajhatások csökkentésére, megbízható földelési és árnyékolási megoldásokra.

Az általunk kifejlesztett szoftver eszközök feladata **kettős** : a programok **egyik része** a kísérlet folyamán a mérést, naplózást, adatgyűjtést, stb., **másik részük** a további számításokat, kiértékeléseket végzik el.

A kifejlesztett új számítógépes mérőrendszer más élettani kísérletekhez is eredményesen alkalmazható.

D.

**KÓRÉLETTANI FOLYAMATOK ÖSSZEFÜGGÉSEINEK
SZÁMÍTÓGÉPES-STATISZTIKAI ELEMZÉSE.**

Élettani folyamatok vizsgálatánál és a gyógyító-megelőző orvosi tevékenységnél egyaránt fontos szerepet töltenek be a modern számítógépes statisztikai elemző módszerek.

Célul tűztem ki kórházi beteganyag, tehát *valós dokumentumok* alapján a panaszok, a tünetek, a laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményeinek elemzését, az ezek alapján diagnosztizált betegségek és a beavatkozás lehetséges módjai közötti *összefüggések, kapcsolatok feltárását*, az összetartozó betegcsoportok és az összevonható változók osztályainak vizsgálatát. A *szakértői-tanácsadói rendszer* kialakítását is megcélzó vizsgálatok emésztőszervi megbetegedésekre összpontosultak.

Számítógépes-statisztikai vizsgálatainkhoz, amelyeket a Fővárosi Jahn Ferenc Kórház sebészeti adatbázisában tárolt, emésztőszervi megbetegedésben szenvedő betegekre vonatkozó adatok alapján végeztünk el, a lényegkiemelés és osztályozás módszereit használtuk fel. Az adatbázisban tárolt alapadatok statisztikai szempontból különböző típusú változókra vonatkoznak. Ezek a típusok a következők:

1. *menyiségi változók* (pl. laborleletek, életkor stb.);
2. *minőségi* (kategorikus) *változók* (e változók egy fajtája az ún. *dichotom változó*, melynek megfeleltethető egy (0,1) értékkészlettel rendelkező bináris változó, pl. műtéten átesett-e már, dohányzik-e, stb., ide tartoznak továbbá olyan *speciális változók*, mint a WHO, BNO kódok).

Vizsgálataink megkezdése előtt el kellett végeznünk az alapadatok szelekcióját. Ez érintette egyrészt a változókat, másrészt az eseteket. Ily módon 286 olyan változó keletkezett, amelyeken a további vizsgálatokat elvégeztük, és 400 esetet tudtunk a további feldolgozásba bevonni.

A megvizsgált 400 esetből 5 nagy betegségcsoportot emelhetünk ki a BNO kódok szerint osztályozva:

1519 - TUMOR VENTRICULI (GYOMORRÁK)

1533 - SIGMA TUMOR (SZIGMA BÉLSZAKASZ-RÁK)

1539 - VASTAGBÉL RÁK

1541 - RECTUM TUMOR (VÉGBÉL RÁK)

5320 - NYOMBÉLFEKÉLY.

Ezen 5 CSOPORT AZ ESETEK 65 %-át tartalmazza.

A változók közötti kapcsolatok hagyományos, egyszerűbb módszerekkel történő elemzésén túlmenően a matematikai statisztika lényegkiemelő módszereinek felhasználásával igyekeztünk felderíteni az összefüggéseket, a mögöttük meghúzódó háttérváltozókat. Ezek felismerése, számuk meghatározása, az eredeti változókkal történő számszerű kifejezésük a rendszerről meglévő ismereteink bővítését, a rendszer lényegi összefüggéseinek felismerését segíti.

A 26 mennyiségi változó faktoranalízisével kialakított 5 faktor az összes információ 65%-át tartalmazza. A faktorok aránylag egyenletesen oszlanak meg, és viszonylag kis szórás százalékos értékkel rendelkeznek. Ez azt mutatja, hogy a változók kiválasztása helyesen történt, az információ szempontjából kicsi a változók 'átfedése'.

A mennyiségi változók faktoranalízisét a minőségi változók korrespondenciaanalízisével egészítettük ki, annak 'dual scaling'

technikáját alkalmazva. (A 'dual scaling' a faktoranalízis kategorikus analógja.)

A betegek (esetek) struktúrájának klaszteranalízis segítségével folytatott vizsgálata során arra kerestünk választ, hogy kialakíthatók-e összetartozó betegcsoportok, ezek milyen közös jellemzőkkel rendelkeznek, illetve mi különbözteti meg őket egy másik csoporttól. Nem hierarchikus klaszteranalízist végeztünk oly módon, hogy a klaszterszám fokozatos növelésével különböző klaszterrendszereket alakítottunk ki, és ezek közül határoztuk meg az optimálisat. Ennek klasztereit a leletek alapján elvégzett diszkriminanciaanalízis segítségével jellemeztük.

E.

ÉLETTANI FOLYAMATOK KÓROS ELVÁLTOZÁSAINAK MEGHATÁROZÁSA, ESEMÉNYFELISMERÉS. MODELLKÍSÉRLETEK.

Élettani folyamatok (élő szervezetek) esetleges rendellenes működésének felismerése kiemelkedő fontosságú feladat. Különösen fontos az élő szervezetben bekövetkező kóros elváltozások gyors felismerése. Dinamikus rendszerekben ezt általában *hibadetektálás*nak szokás nevezni, élő szervezeteknél a rendellenességet *eseménynek* nevezzük.

Célul tűztem ki, hogy megoldom a vizsgált élő rendszeren belüli változások gépi felismerését real-time és időszakos detektálással, valamint modellkísérleteket végzek a kidolgozott módszer alkalmazhatóságának igazolására.

E tématerület kidolgozásához az adta a lehetőséget, hogy az általunk kifejlesztett és a B. pontban már vázolt szimulációs programok felhasználásával különböző, nehezen felismerhető eseményeket követő élettani átmeneti folyamatokat is elő tudunk állítani.

ESEMÉNYFELISMERÉSI ELV

Többszörös dinamikus rendszer:

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{A}\underline{x}(t) + \underline{B}\underline{u}(t)$$

ahol $\underline{x}(t)$ mérhető *állapoteltérés vektor*
 $\underline{u}(t)$ *esemény indikátor vektor*

Tanulási folyamat:

$$I(a_{ij}, b_{ij}) = \sum_{i=1}^N \int_0^T (\dot{\underline{x}}_m^n - \underline{A} \underline{x}_m^n - \underline{B} \underline{u}_m^n)^2 dt \quad (1)$$

Eseményfelismerés:

$$\underline{x}^{k+1} = \underline{\Phi}(\Delta T) \underline{x}^k + \frac{\Delta T}{2} \underline{B} \underline{u}^{k+1} + \frac{\Delta T}{2} \underline{B} \underline{u}^k \quad (2)$$

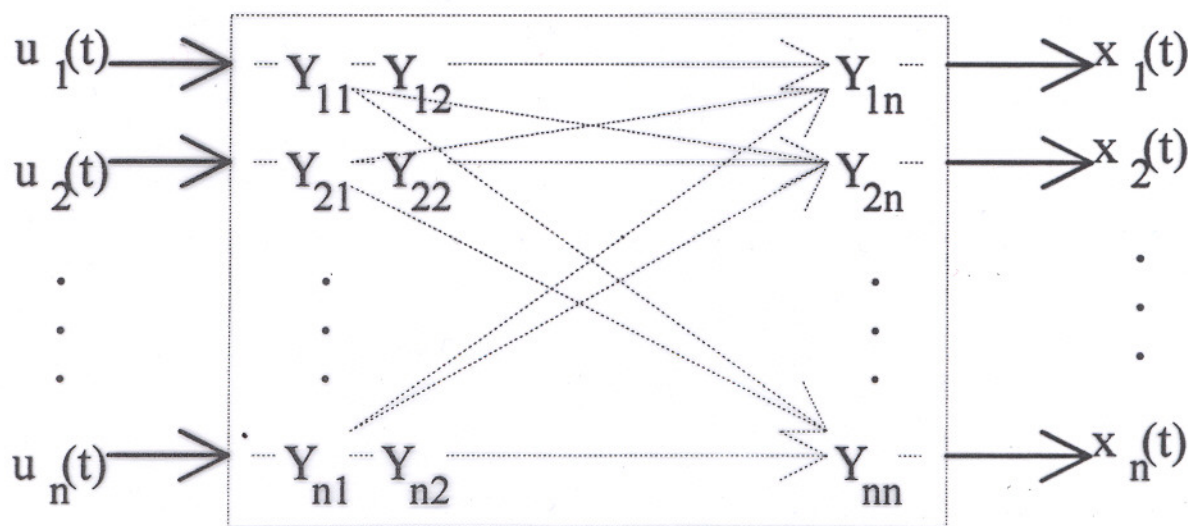
ahol

$$\underline{\Phi}(\Delta T) = e^{A \Delta T}, \quad \underline{x}^k = \underline{x}(t), \quad t = k \Delta T \quad (3)$$

A (2) kifejezést átrendezve u-ra:

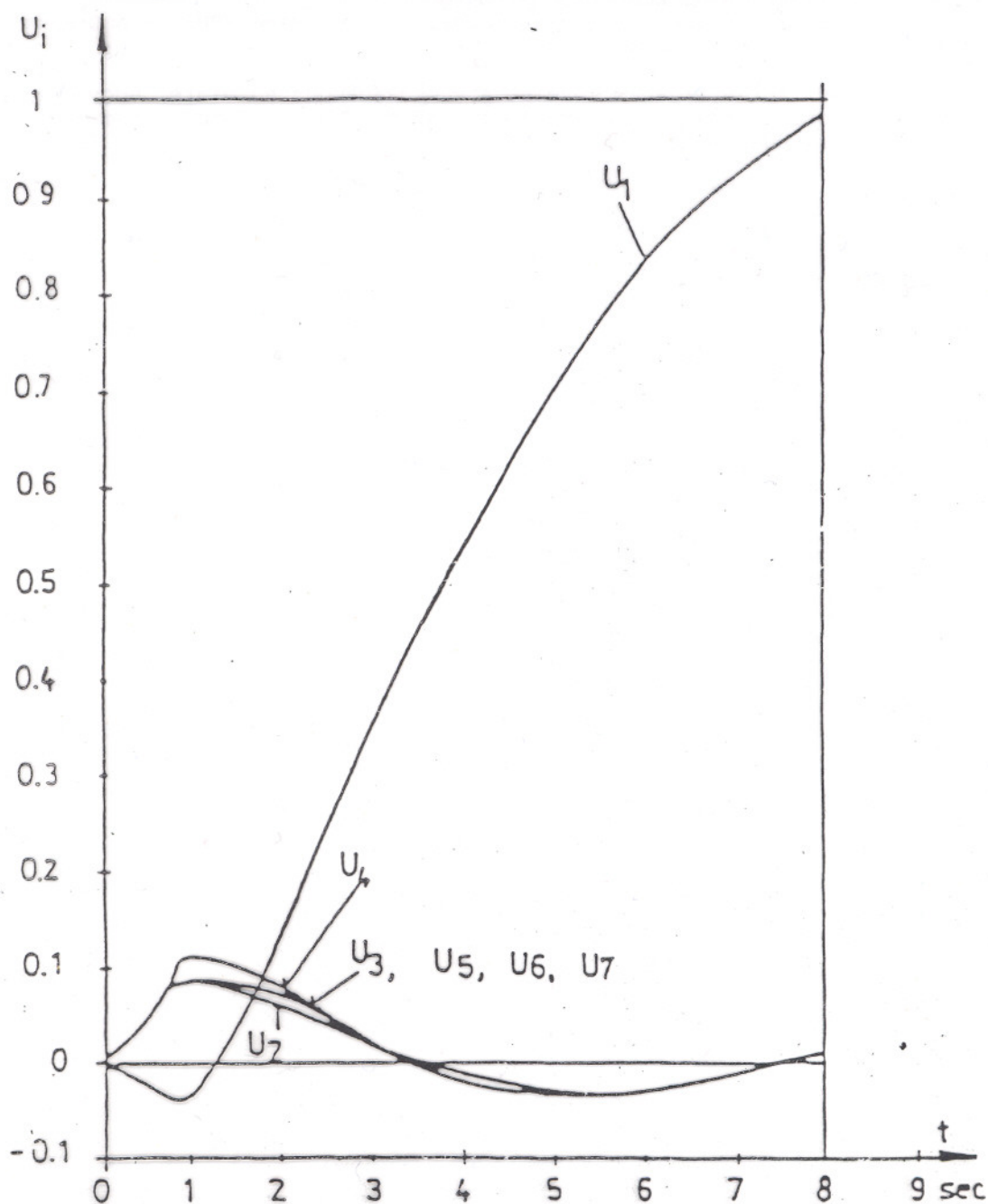
$$\underline{u}^{k+1} = \frac{2}{\Delta T} \underline{B}^{-1} \underline{x}^{k+1} - \frac{2}{\Delta T} \underline{B}^{-1} \underline{\Phi}(\Delta T) \underline{x}^k - \underline{B}^{-1} \underline{\Phi}(\Delta T) \underline{B} \underline{u}^k \quad (4)$$

ESETTANULMÁNY



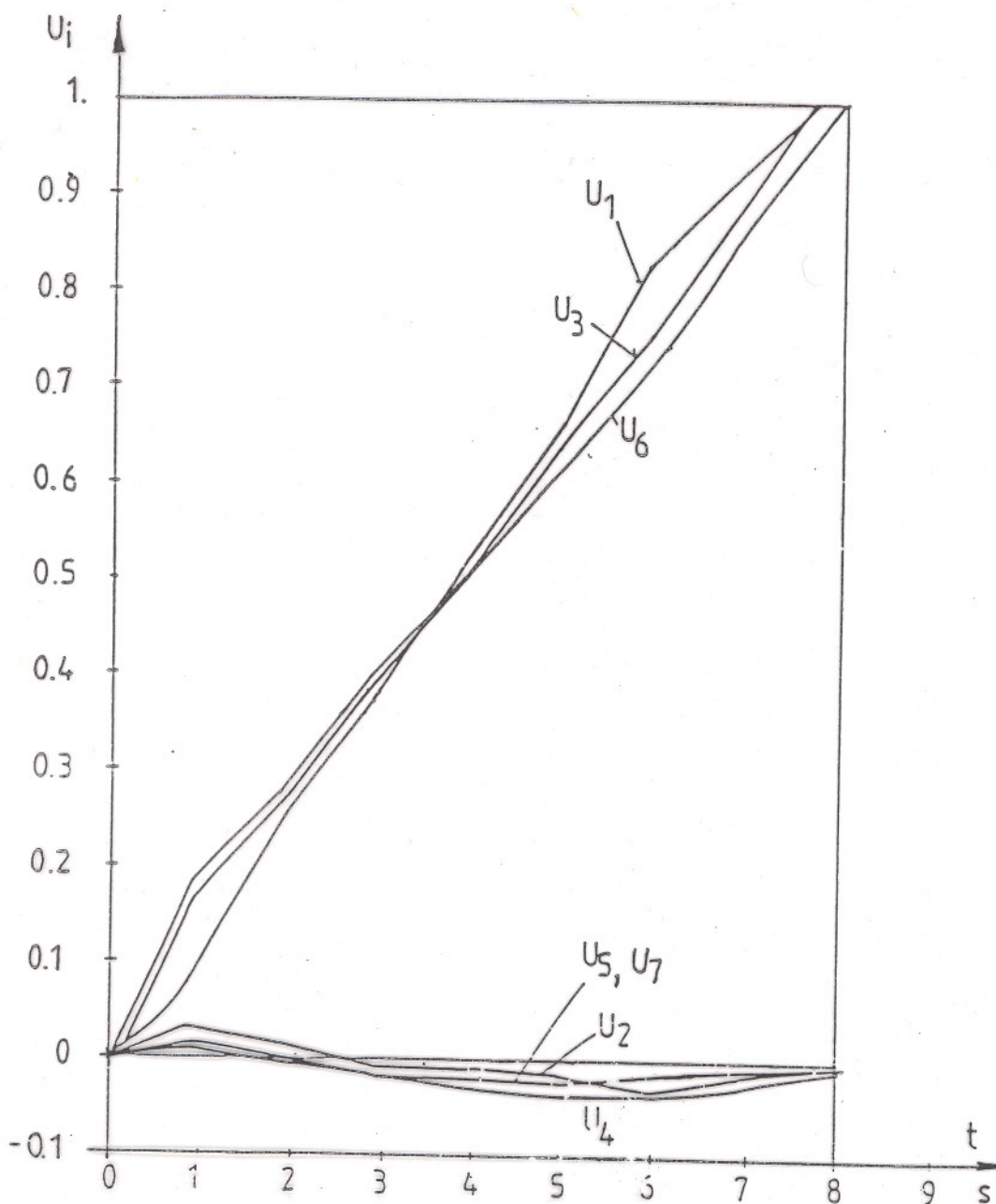
1. ábra

Több bemenetű, több kimenetű dinamikus rendszer



EVENT RECOGNITION AFTER DISTURBANCE, U_1

Figure 2. Event Recognition after disturbance: $u_1 = 1$



EVENT RECOGNITION AFTER DISTURBANCE, $U_1+U_3+U_6$

FIG.1.