

SOTE Számítástechnikai Csoport, SOTE Biofizikai Intézet
és Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelő

Anyagtranszport vizsgálata rekesz (compartment) modellek segítségével

Kanyár Béla, Györgyi Sándor és Garas Zsuzsa

Az élő szervezet anyagcsere-folyamatának tanulmányozása során sok esetben feltételezhető, hogy a vizsgált anyag a szervezetben egymástól jól elkülönülő fázisokban, rekeszekben, idegen szóval kompartmentekben van jelen. A rekeszekre jellemző, hogy bennük az anyag keveredése sokkal gyorsabban megy végbe, mint a rekeszek között, és így a rekeszekben belül homogén anyageloszlást tételezhetünk fel.

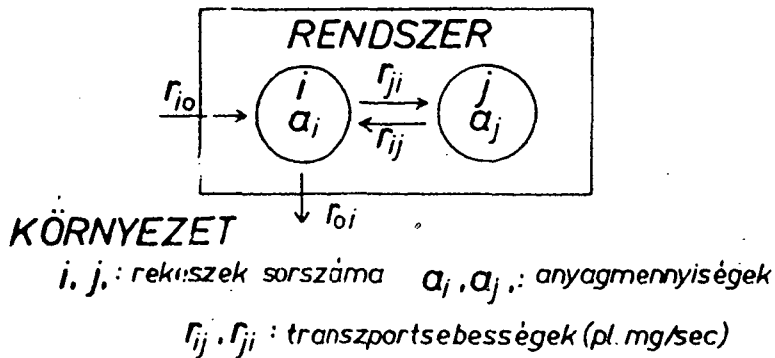
Kompartmentekből felépülő transzportrendszerek elemzésével elsősorban Berman, Sahn, Weiss /1,2,3/, Sheppard /11/ és Hearon /5/ munkái foglalkoznak. Stochasztikus szempontból vizsgálta a transzport jelenségeket Matis és Hartley /8/, valamint Sheppard /12/.

Konkrét alkalmazások köréből megemlíthetők Berman és munkatársai /4/ 11 rekeszből álló jóanyagcsere modellje, Silvers és Sanders /13/ insulin-metabolizmus vizsgálata, Waxman, Leins és Siemsen /14/ bengál-vörös kinetikát leíró májmodellje, valamint Latzkovits, Szentistványi és Fajsi /7/ vörösvértést foszfát anyagcseréjével kapcsolatos eredményei.

Rekeszekből álló transzportrendszer általános formában az 1. ábrán látható. Az egyes rekeszeket i és j , a környezetet 0 indexszel jelöltük. Az a_i és a_j anyagmennyiségeket, az r_{ij} ill. r_{ji} pedig a nyilaknak megfelelő irányú transzportsebességeket jelöl, definíciós egyenletük a következő differenciálegyenlet-rendszer:

$$\frac{da_i}{dt} = \sum_{j=0}^N r_{ji} - \sum_{j=0}^N r_{ij} \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (1)$$
$$i \neq j$$

ahol N a rekeszek száma.



1. ábra.

Az 1. ábrán vázolt rendszer hasonlóságot mutat a matematikából ismert gráfokhoz és így gráfelméleti szempontból is tárgyalják a metabolizmust.

A biológiai transzportfolyamatok vizsgálatánál rendszerint nyomjelzők (pl. radioaktív izotópok) használatosak. Ilyen esetben az anyaghoz képest elhanyagolható mennyiségű nyomjelző változása egy

$$\frac{df}{dt} = Pf \quad (2)$$

alakú lineáris differenciálegyenlet-rendszerrel jól leírható, ahol

f: vektor, melynek komponensei a rekeszekben lévő nyomjelző mennyisége,

P: mátrix, melynek elemei

$$\alpha_{ij} = \frac{r_{ji}}{a_i} \quad i \neq j$$

$$\alpha_{ii} = - \frac{\sum_{j \neq i}^N r_{ij}}{a_i}$$

Stacionárius esetben, amikor az α_{ij} transzportegységátlósok állandók, a differenciálegyenlet-rendszer megoldása exponenciális komponensek összegeként írható fel, ahol a P mátrix sajátértékei az exponenciálisok kitevői, sajátvektorai pedig az exponenciálisok együtthatói lesznek.

Egy transzportrendszer modellezésekor két fő kérdés merül fel:

1. Milyen a rendszer szerkezete, tehát hány rekeszt és milyen transzportutakat kell feltételezni?
2. Adott szerkezet mellett mekkorák a transzportegyütthatók és ezek változásából milyen biológiai folyamatra lehet következtetni?

Munkánk során elsősorban ez utóbbival, a transzportegyütthatók (paraméterek) becslésével foglalkoztunk és a rendszer szerkezetét orvosi és biológiai ismeretek alapján adottnak tételezzük fel.

A nyomjelzőkinetikai vizsgálatok során általában az egyes rekeszekben lévő nyomjelzőmennyiséget mérjük az idő függvényében. Kiértékeléskor az anyagcsere jellemzésére, diagnosztizálás céljából rendszerint az időben csökkenő görbeszakaszok felezési idejét, vagy két különböző időben mért érték hányadosát számoljuk. Ilyen hányados például a pajzsmirigy I-tárolási görbén a 48/24 órás érték.

Ismeretes azonban, hogy egy-egy mért érték általában több elemi transzportfolyamat eredőjeként alakul ki, sőt előfordul, hogy több rekeszt együtt mérünk. Pl. a renographiánál a vese feletti izotóp-aktivitás a vese és a környezeti szövetek értékének összegeként adódik.

Várható, hogy ha a mért görbékből a most bevezetett transzportegyütthatókat sikerülne meghatározni, akkor ezek jobban jellemeznék a metabolizmust, specifikusabbak lennének egy-egy betegségre, mint pl. a felezési idők, vagy tapasztalati hányadosok. Ennek ellenére a transzportegyütthatók meghatározásával járó lehetőségeket nem szabad eltulozni, ugyanis már a kiindulópont, a rekeszfeltételezés sem sem jogos minden esetben. Emellett meg kell jegyezni, hogy az együtthatók meghatározása során elkövethető hibák, valamint a sok számolással járó többletenergia szintén kérdésessé tehetik a munka célszerűségét.

Vizsgálatainkban a transzportegyütthatókat minden esetben a mérési eredmények és a feltételezett rekeszmodell, ill. az ezt leíró differenciálegyenlet-rendszer illesztéséből határoztuk meg.

Kezdetben analóg számítógéppel dolgoztunk. Becsült együtthatók mellett megoldottuk a differenciálegyenlet-rendszert, majd az így kapott számolt és a mért görbéket összehasonlítottuk. Ezután a paramétereknek megfelelő potenciómétereket addig állítottuk, amíg a két eredmény nem fedte egymást. Megfelelő illeszkedés után az együtthatókat a potencióméterek állásaiból olvastuk le.

Analóg, MEDA 41 gépet használtunk a vér alkáli ion transzportjának vizsgálatokor (2. ábra).

Feltételeztük, hogy a rendszerben a plazmán és az intracelluláris téren kívül a membrán is egy külön rekeszt képvisel.

⁴²K izotóp esetén a mért pontok és a számolt görbevonalak a 3. ábrán láthatók. Hasonló elven illesztettük a ⁸⁶Rb és ¹³⁷Cs izotópok esetén kapott görbéket.

A vázolt eljárásban a görbék fedésének megítélése szubjektív, mégis használatos e módszer, sőt Silvers és Sanders /13/ digitális gépen is ilyen módon értékelik ki méréseiket. Ez utóbbi esetben display és time-sharing rendszer elengedhetetlen.

A mérési eredmények és a rekeszmodellt leíró differenciálegyenlet-rendszer illesztésére digitális számítógépi programokat is kidolgoztunk. Illesztésre ekkor a legkisebb négyzetek módszerét használtuk. A súlyozott négyzetösszeg alakja

$$= \sum_i \sum_k \left[\frac{K_i}{\tilde{g}_{jk}} (g_{jk} - \tilde{g}_{jk})^2 \right], \quad (3)$$

ahol: \tilde{g}_{jk} : a j-ik mérőhelyen a k-ik időpontban mért érték,

g_{jk} : az előző számolt értéke becsült transzportegyütthatók mellett, és

K_i : a mérőhelyre jellemző súlytényező.

A K_i "alkalmi" súlytényező mellett még a Poisson-eloszlás szórásnégyzetének reciprokával, az $1/g_{jk}$ -val is súlyoztunk.

Mivel, mint említettük, az egyes rekeszekben lévő nyomjelzőt nem mindig tudjuk egymástól elkülönítve mérni, a g_{jk} több rekesz lineáris szuperpozíciója lehet, azaz

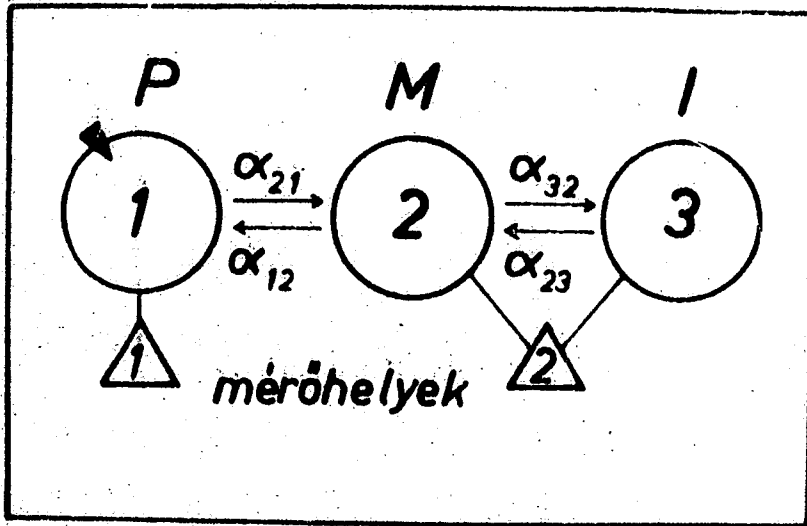
$$g_{jk} = \sum_i \sigma_{ji} \cdot f_{ik}$$

ahol f_{ik} : az i-ik rekeszben levő mennyiség a k-ik időpontban

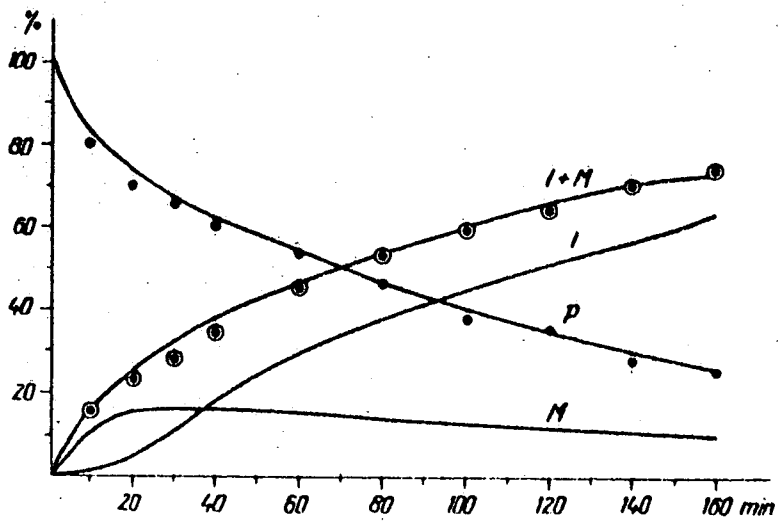
σ_{ji} : az i-ik rekesz mérésének hatásfoka a j-ik mérőhelyen.

A transzportegyütthatók az f_{ik} mennyiségben szerepelnek a (2) kifejezés szerint.

A σ_{ji} hatásfok mennyiségek nem mindig ismertek. Pl. a ¹³¹I izotóppal jelzett bengál-vörös májfunkciós vizsgálatoknál csak becsülni tudjuk, hogy milyen hatásfokkal mérjük a máj, ill. a vér izotóp



2. ábra



3. ábra

aktivitását. Ez esetben, ha a (4) kifejezésben g_{jk} -t \tilde{g}_{jk} -mal helyettesítjük, lineáris regresszióval a σ_{jj} paraméterekre adott kezdeti becslést pontosítani tudjuk.

A Φ négyzetösszeg minimalizálására gradiens és szimplex eljárásokon alapuló számítógépi programokat készítettünk.

Gradiens módszernél az együttható-paraméterek szerinti parciálisokat numerikusan képezzük, a lépésméretet pedig McGhee /9/ által javasolt eljárással határozzuk meg, ill. variáljuk. A program a σ_{jj} határfokparaméterek meghatározására egy lineáris regressziót végző szubrutint is tartalmaz. Hibabecslő rész nincs a programban. Az iteráció befejezését, vagy 12 ciklus, vagy az összes transzportegyüttható-paraméterek 2 %-nál kisebb javítása jelenti.

Szimplex módszernél Nelder és Mead /10/, valamint Horniak /6/ által közölt minimalizáló eljárást alkalmazzuk. A szimplex eljárásnál a négyzetösszeg minimumát n számú paraméter esetén egy n dimenziós teret meghatározó $n+1$ csúcspontból álló poliéder (un. szimplex) csúcsai mentén keressük. A poliéder csúcspontjait úgy változtatjuk, hogy mindig a maximális függvényértékhez tartozó pontot tükrözzük a megmaradó rész súlypontjára. Amennyiben ilyen tükrözésekkel már nem kapunk kisebb függvényértékű pontokat, a poliéder méretét csökkentjük és a tükrözést előlről kezdjük. Így a szimplex mintegy "begurul" a minimumba.

A programokat ezideig elsősorban a már említett vörösvértest alkáli iontranszport, valamint az izotópos májfunctiós vizsgálatoknál próbáltuk ki.

A 2. ábrán látható modell esetén kapott paraméterek közül az α_{32} , de különösen az α_{23} értékeit mindkét módszernél erősen befolyásolják az iterációs kezdőértékek, bár a mért és számolt értékek illeszkedése a vizsgált 5 esetben jónak mondható. A különböző kezdőértékek, valamint a gradiens és a szimplex módszerek mellett kapott α_{12} és α_{21} értékek egymástól való eltérése 20 %-nál kisebb volt, ugyanakkor az analóg géppel számolt értékeknek kb. a fele.

Májfunctiós vizsgálatoknál (I. Garas, Nagy és Kanyár: Izotóppal jelzett bengál-vörös májfunctiós mérések kiértékelése c. előadást) a 42 vizsgált esetszám közül 11-nél a kapott illeszkedés nem volt elfogadható. A kapott eredmények stabilitásának vizsgálata céljából 18 esetben két különböző iterációs kezdőértékből indultunk ki. A négy transzportegyüttható közül kettőnél a végeredmény csak 5-25 %-os eltérést mutatott, a másik kettőnél viszont többszörös eltérések is előfordultak, bár a minimális négyzetösszeg közel azonos volt.

Tapasztalatunk szerint a jelenlegi mérési eljárások és mérési hibák nem teszik lehetővé, hogy egyértelmű eredményeket kapjunk a feltételezett modellek transzportegyütthatóira. A vázolt nehézségek egy részét pl. globális (és nem lokális) minimumot kereső programmal, vagy néhány, a modellre vonatkozó megszorítás (pl. a paraméterek maximumának és minimumának megadása) révén esetleg csökkenteni lehet.

Az alkalmazott minimumkereső eljárásokkal nemlineáris és változó együtthatóú differenciálegyenlet-rendszert is lehet illeszteni mérési adatokhoz, bár ezidélg még ilyen igény nem jelentkezett. A differenciálegyenlet-rendszer megoldására a Runge-Kutta módszert használjuk, jelen esetben állandó együtthatókra specializálva.

A Fortran IV nyelven írt programok szerint a gép az iteráció befejezése után kinyomtatja a transzportegyütthatók értékét, a mért és számolt értékek %-os különbségét, valamint minden egyes rekészben található nyomjelző mennyiséget az idő függvényében.

Eddigi tapasztalatunk szerint a 2. ábrán látható modell illesztése 2x20 mérési pont esetén a Számítástechnikai Koordinációs Intézet Siemens 4004-es gépén 0,5-1 perc időt igényel mindkét programnál.

I r o d a l o m

1. M. Berman, E. Sahn, M.F. Weiss: *Biophys. J.*, 2, 275, 1962.
2. M. Berman, E. Sahn, M.F. Weiss: *Biophys. J.*, 2, 289, 1962.
3. M. Berman, E. Sahn, M.F. Weiss: *SAAM (Simulation, Analysis and Modeling) Manual*, 1971.
4. M. Berman, E. Hoff, M. Barandes, D.V. Becker, M. Sonenberg, R. Benua, D.A. Koutras: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 28, 1, 1968.
5. J.Z. Hearon: *Ann. NY. Acad. Sci.*, 108, 36, 1963.
6. Horniák G.: *Számológép (NIM IGÚSZI)*, 2, 33, 1972.
7. L. Latzkovits, I. Szentistványi, Cs. Fajsz: *Acta Biochim. Biophys.*, *Acad. Sci. Hung.*, 7, 55, 1972.
8. J.H. Matis, H.O. Hartley: *Biometrics*, 27, 77, 1971.
9. R.B. McGhee: In: M. Klerrer, G.A. Korn: *Digital Computer User's Handbook*, New York, 1967.
10. J.A. Nelder, R. Mead: *Computer J.*, 7, 308, 1965.
11. C.W. Sheppard: *Basic Principles of the Tracer Method*, New York, 1962.
12. C.W. Sheppard: *J. Theor. Biol.*, 33, 491, 1971.
13. A. Silvers, W.J. Sanders: *Computers Biomed. Res.*, 3, 133, 1970.
14. A.D. Waxman, P.A. Leins, J.K. Siemens: *Computers Biomed. Res.*, 5, 1, 1972.