

Diss. B 757

KAPILLÁRIS RENDSZEREK ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK

MODELL-VIZSGÁLATA

Hantos Zoltán

1972



Diss. B 757



BEVEZETÉS

A vér és a szövetek közötti anyagcsere az óriási kapilláris membránfelületen keresztül játszódik le. E transzport nagyrésze diffúziós jellegű, ennek megfelelően a kapilláris rendszerek vizsgálatának egyik fő irányát a funkcionális rendeltetés jelöli ki: ezek tehát diffúziós koncepción alapuló vizsgálatok.

Egy másik, vizsgálati módszereit is tekintve élesen elkülönülő témakör a kapilláris hemodinamika, melynek tisztázása "kényszerű", mivel a vérkeringési rendszerbe sorosan illeszkedő egységről van szó.

A diffúziós transzportfolyamatokat és a hemodinamikai jelenségeket egyaránt érinti a víz és oldott anyagok nem-diffúziós forgalma az intra- és extravascularis tér között. A víztranszport a jelenlegi felfogás szerint hidrodinamikai jellegű, azaz a kapillárisok minden pontján a hidrosztatikus és ozmotikus nyomások eredőjének aktuális értékétől függ. A kapilláris rendszerekben általában olyan állapot uralkodik, hogy az artériás oldalon a belső és külső /interstitialis/ tér közötti hidrosztatikus nyomáskülönbség nagyobb, mint az eltérő fehérjekoncentrációk eredményeként fennálló kolloid-ozmotikus /onkotikus/ nyomáskülönbség. A folyadékmozgás iránya itt tehát az interstitium felé mutat, filtrációs jellegű. A fordított esetben, amikor az onkotikus nyomáskülönbség nagyobb /általában a kapillárisok vénás szarán/, reszorpciós áramlás történik, az interstitiumból a kapilláris lumen felé. A reszorpciós folyadékmozgás intenzitása /időegység alatt reszorbeált volumen/ közelítőleg egyezik a filtrációs áramlásával, a kettő közötti különbség tehát nagyságrendekkel kisebb bármelyiknél. A klasszikus Starling-egyensúly arra az esetre vonatkozik, amikor a filtrációs és reszorpciós áramlásintenzitás pontosan megegyezik, azaz a transmuralis folyadékmozgások eredője zérus. Ezen egyensúlytól való eltérés az átmeneti folyamat tartama alatt a szövetközi folya-

dék volumenének változását okozza. Dinamikus egyensúlyi állapot fennállhat úgy is, ha a filtrációs áramlás nagyobb a reszorpciósnál; a különbséget ekkor a nyirokérrendszer szállítja el. A vérkör kapillárisait, az interstitiumot és a nyirokérrendszert tehát a vérkapillárisok transmuralis folyadékforgalma kapcsolja egységes rendszerré.

E rendszer hidrodinamikai folyamatainak középpontjában az alábbi jellegzetességek állnak:

- A folyamatok olyan alapvető élettani jelenségekkel kapcsolatosak, mint a vér és a szövetek közti anyagforgalom, az extracellul^{aris} térfogot homeosztázisa. Meghatározó szerepük van az interstitialis állapot, a nyirokkeringés, a kapilláris hemodinamika és esetleg a vérköri perifériás ellenállás szabályozásának vonatkozásában is. A rendszer elsődleges, reprezentáns mennyiségei /az intra- és extravascularis nyomások, a parakapilláris és nyirokáramlások/ ezért e rendszer határain kívüleső élettani jelenségek fontos tényezői is egyben.

- A rendszer tényezői bonyolult kölcsönhatásban állnak egymással. Az egyik karakterisztikus mennyiség, az interstitialis hidrosztatikus nyomás például nem csak meghatározója, hanem függvénye is a transmuralis folyadékforgalomnak. Ugyanez mondható el az interstitialis hidrosztatikus nyomás és a nyirokáramlás kapcsolatáról is. A filtrációs-reszorpciós áramlásokat megszabó egyik tényező - a kapilláris hidrosztatikus nyomás - helyfüggése, "profilja" pedig éppen a transmuralis folyadékforgalom következtében módosulhat. A tényezők ilyen és ehhez hasonló összefüggései a rendszerben lejátszódó jelenségeket bonyolulttá teszik, ezért az egy-egy tényező hatását magyarázó áttekinthető teóriák félrevezetőkké válhatnak.

- A rendszer megközelíthetősége korlátozott. Az egyedi reprezentáns mennyiségek mérési nehézségei is jelentősek. Elegendő itt az interstitialis nyomások mérési problematikájára utalni /a tüvel, ballonnal, Guyton-kapszulával mért nyomások különbözősége/. Továbbá az intravascularis nyomások,

áramlásintenzitások és koncentrációk a kapillárisok mentén pontról pontra változnak. Ez azt jelenti, hogy a funkciókat csak első lépésben közelíthetjük meg a rendszer egészére vonatkozó - globális - tényezők alapján. A helyfüggésből adódó belső dinamikáról így csak durva kvalitatív képpel rendelkezhetünk. E tekintetben a strukturális adottságok a rendszert - a szó szoros értelmében véve is - megközelíthetlenné teszi /nyomás-, áramlás-, koncentrációmérések stb./.

A fenti jellegzetességek miatt a rendszer megismerésére irányuló törekvések az egyedi fizikai jelenségeket összefüggésükben ábrázoló kép megteremtését igényelik. E "képnek" tartalmaznia kell az egyes folyamatok és összefüggéseik lényegét, a vizsgált rendszer dinamikai tulajdonságait, és alkalmasnak kell lennie hipotetikus elemek és folyamatok befo-gadására is.

A következőkben egyrészt egy ilyen kép kialakítását kíséreljük meg. E kép modell-realizációi segítségével pedig a rendszer néhány konkrét, élettani szempontból jelentős folyamatát: a transmuralis áramlások meghatározóit, jellegét, a rendszer belső paramétereinek és környezeti feltételeinek az interstitialis nyomásokra és a nyirokáramlásra gyakorolt hatását vizsgáljuk.

E dolgozatban a kapilláris rendszerek bizonyos - hidrodinamikai és ozmotikus - jelenségcsoportját modellek segítségével vizsgáljuk. Az alkalmazott módszer nem konvencionális, használata során szokatlan problémák és lehetőségek merülnek fel, ezért célszerűnek látszik néhány fogalom és előzetes megfontolás ismertetése.

Rendszer és környezete. Részrendszerek. Az anyagi világ valamely szempontból önálló, elkülöníthető objektumát, melyet strukturájával és működésével adhatunk meg, anyagi rendszernek nevezünk. Vizsgálatakor a rendszert a vele kapcsolatban lévő többi rendszer közül emeljük ki, melyek összessége a rendszer környezetét alkotja. Ha a vizsgálat több rendszer

együttesére terjed ki, az ujonnan alkotott rendszernek mind-egyik komponense részrendszerre válik.

Vérkeringési problémák vizsgálatakor a kapilláris hálózat részrendszerként tekintendő. A kapilláris filtrációs folyamatok tanulmányozása esetén viszont a kapilláris hálózat, az interstitium és a nyirokérrendszer egy rendszert alkot, melynek környezete - a vérkeringés többi része - a bemeneti mennyiségeket, a működés bizonyos határfeltételeit szolgáltatja.

Mozgásforma. A vizsgált rendszer, a kapilláris hálózat kémiai, fizikai és biológiai történések színhelye. A rendszer "rangját" ugyan a legmagasabb rendű mozgásforma szabja meg, de a különböző mozgásformákban lejátszódó funkciók fontosságát a rendszert környezetével együtt tekintve ítéljük meg.

Modell. A bonyolult rendszerek megismerésére irányuló törekvéseket mindig motiválja a következő kérdésfeltevés: a rendelkezésre álló információk alapján elképzelt rendszerben - mely tehát az objektum többé-kevésbé hű tükröződése - realizálódhatnak-e az utóbbiban megfigyelt funkciók. A kérdésre adott válaszok azután a felhasznált információk bővítésén /rendszerelésén/ és az elképzelt rendszer módosításán keresztül előkészítik az újabb kérdésfeltevést. A megismerés folyamán e "szembesítések" periodikusan jelentkeznek. Kézenfekvőnek tűnik a modell-fogalom kibővítése a megismerési folyamatra; az elképzelt rendszer esetében is egyfajta - gondolati - modelltől van szó. A bonyolultság egy bizonyos fokán a gondolati modell elkerülhetetlenül szétesne, vagy a beépítendő információ, vagy a modell áttekinthetlensége miatt. A gondolati modell ilyenkor "testet ölt": leírják /pl. matematikai modell/, megépítik /fizikai/ vagy egyszerűen kijelölik illetve feltételezik egy azonos mozgásformájú rendszerben /állatkísérlet/.

Az objektum és modellje egy-egy rendszer, strukturák és funkcióik vannak. Közöttük strukturális és/vagy funkcionális hasonlóság áll fenn. Minthogy a strukturális modellek

vagy pusztán demonstrációs jelentőségűek, vagy a funkciók modellezése során játszanak alárendelt szerepet, a továbbiakban modelleken kizárólag funkcionális modelleket értünk.

A dolgozatban leírt modelleket egy élettani rendszer fizikai mozgásformában lejátszódó jelenségeinek vizsgálatára konstruáljuk. A "gondolati modell" itt fizikai jelenségekre vonatkozik, és matematikai modellben realizálódik.

A dolgozatban alkalmazott fontosabb jelölések:

x	a kapilláris csőmodell hossz tengelye
L	a csőmodell hossza
ξ	az egységnyi hosszúságu csőmodell hossz tengelye
A	a csőmodell összfelülete
H	a csőmodell összkörülete
ρ	a csőmodell sugara
f	a plazma áramlásintenzitása /fehérjék nélkül/
y	a plazmafehérjék áramlásintenzitása
h	a vérsejtek áramlásintenzitása
ϕ_f	a fehérjementes folyadék transmuralis áramlássűrűsége
ϕ_y	a fehérjék transmuralis áramlássűrűsége
p	kapilláris hidrosztatikus nyomás
P	interstitialis hidrosztatikus nyomás
k	kapilláris onkotikus nyomás
K	interstitialis onkotikus nyomás
b	intravascularis fehérjekoncentráció
B	interstitialis fehérjekoncentráció
γ	a membrán felületegységenkénti konduktivitása
λ	a membrán felületegységenkénti fehérje-permeabilitása
η'	a vér látszólagos viszkozitása
a } c' }	a látszólagos viszkozitás képletében szereplő állandók
e	hematokrit-érték
C	az interstitialis tároló dinamikus tágulékonysága
V	az interstitialis tároló térfogata
f_{in}	az interstitialis tárolót töltő áramlás intenzitása
f_1	az interstitiumból elvezetett folyadék áramlásintenzitása
y_{in}	az interstitiumba irányuló fehérje-áramlásintenzitás
y_1	az elvezetésen távozó fehérjék áramlásintenzitása
Q_f	szöveti metabolikus vízforrás
Q_y	szöveti proteinforrás
P_e	a nyirokelvezetés végnyomása
R	a nyirokelvezetés ellenállása
A 2.1 és 2.2 modellek speciális jelölései:	
z	a plazma áramlásintenzitása

$z/0/$	artériás oldali áramlásintenzitás
$z/1/$	vénás oldali áramlásintenzitás
Z	eredő transmuralis áramlásintenzitás
Z^+	filtrációs áramlásintenzitás
Z^-	reszorpciós áramlásintenzitás

A 2.3 modell speciális jelölései:

i	a diszkrét szakaszok sorszama
N	a diszkrét szakaszok száma
F_i	a transmuralis folyadék áramlásintenzitása az i -edik szakaszon
Y_i	a transmuralis fehérjék áramlásintenzitása az i -edik szakaszon
Δp_i	hidrosztatikus nyomáscsökkenés az i -edik szakaszon
ΣF	eredő transmuralis áramlásintenzitás
ΣY	a transmuralis fehérjék eredő áramlásintenzitása
F^+	filtrációs áramlásintenzitás
F^-	reszorpciós áramlásintenzitás
f_1^b y_1^b	artériás oldali áramlásintenzitások
f_N^k y_N^k	
p_N^k	vénás oldali áramlásintenzitások
g_i	vénás oldali hidrosztatikus nyomás
λ_i	az i -edik szakasz konduktivitása
τ	az i -edik szakasz permeabilitása
	a diszkrét működés időpontjainak távolsága

1 A MODELL ÁLTALÁNOS LEÍRÁSA

Egy fiktív kapilláris rendszer áramlási viszonyainak modellvizsgálatához mindenekelőtt a rendszer geometriájának leegyszerűsítése szükséges.

Amennyiben a "működő" kapillárisok számát egy rendszeren belül /időben/ állandónak, egymásrahatásukat elhanyagolhatónak tételezzük fel, gondolatban egyesíthetjük az azonos kapilláris hidrosztatikus nyomáson levő keresztmetszeteiket. Az egyesített keresztmetszeteket helyezzük el az x -tengely mentén, az $x = 0$ pont a kapillárisok artériás végét, az $x = L$ pont a vénás végét jelentse. A tetszőleges x pontban egyesített keresztmetszetek összkerületét jelöljük $H(x)$ -szel. Hasonlóan felvehető egy $r(x)$ függvény is, amely a hálózat ekvipotenciális pontjaiban az elemi hosszúságú kapilláris szakaszok hidrodinamikai ellenállásának parallel eredője. A hálózatot egyetlen csővel reprezentálva, állandó viszkozitású folyadék Poiseuille-áramlását feltételezve $r(x)$ -hez a cső sugarak egy $\varphi(x)$ függvényét rendelhetjük ^{*}.

Legyen a modellben $f = f(x,t)$ az áramló plazma fehérjék nélküli áramlásintenzitása, $y = y(x,t)$ a plazmafehérjék áramlásintenzitása, $\phi_f = \phi_f(x,t)$ és $\phi_y = \phi_y(x,t)$ pedig a megfelelő transmuralis áramlássűrűségek. /Az áramlásintenzitás /flow/ térfogat/idő dimenziójú /pl. ml/min/ mennyiség. Az áramlássűrűség dimenziója térfogat/idő/felület, tehát tulajdonképpen sebesség jellegű. Filtrációs problémáknál plasztikusabbnak érezzük az áramlássűrűség fogalmát./

A fenti mennyiségek között a kontinuitási egyenletek teremtenek kapcsolatot:

* Könnyen belátható, hogy a konfiguráció egyszerűsítése után nyert modell korrekt geometriai interpretálása nem lehetséges, mivel az összkerület és az ellenállásazonosság alapján kapott redukált cső sugar között nem áll fenn a $H = 2\pi r$ összefüggés.

$$\frac{1}{H} \frac{df}{dx} = - \phi_f$$

$$\frac{1}{H} \frac{dy}{dx} = - \phi_y .$$

Az egyenletek jobboldalának negatív előjelével mindössze azt az előjelkonvenciót vezetjük be, hogy az interstitiumba irányuló folyadékmozgásokat tekintjük pozitívnak.

Az 1. ábrán az áramlási kép primitív skémáját nyújtjuk.

A transmuralis vízforgalom mechanizmusa a modellben hidrodinamikai jellegű. Erre Pappenheimer /1953/ kalkulációja szolgáltatja az alapot: A semipermeabilis membránok vízforgalmának diffúziós folyamatokból származó hányada a pórusnagyság növekedésével rohamosan csökken. 20 \AA - nél nagyobb pórusátmérők esetén a diffúziós hányad elhanyagolhatóvá válik a hidrodinamikai áramlásból származó hányad mellett. Pappenheimer a $0 - 20 \text{ \AA}$ pórusméret-tartományt a sejtmembrán jellegzetességének, a 20 \AA - nél nagyobb pórusméreteket a kapilláris membrán tulajdonságának tartja.

A modell transmuralis vízforgalmának leírása a Starling-elméleten alapszik. Eszerint egyensúlyi helyzetben a

$$p - P = k - K$$

egyenlőség áll fenn. p ill. P a kapilláris ill. interstitialis hidrosztatikus nyomás, k ill. K a megfelelő kolloid-ozmotikus nyomás.

Landis és Pappenheimer /1963/ összefüggése szerint az F filtrációs folyadékmozgás arányos e négy nyomás eredőjével:

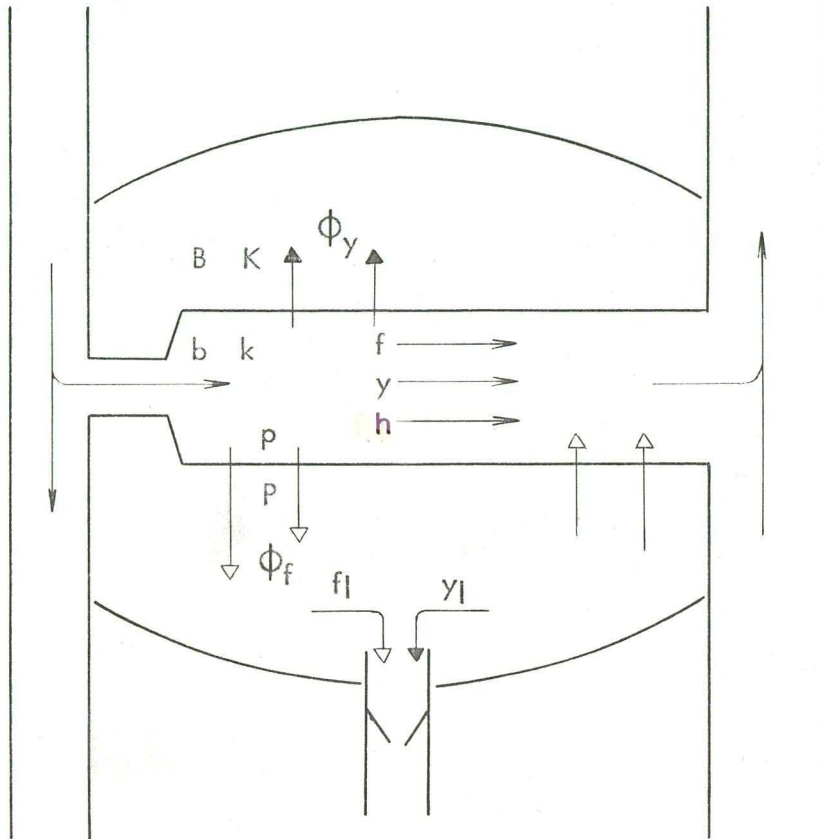
$$F = c [p - P - k + K]$$

ahol c hidrodinamikai konduktivitás dimenzióju /pl. ml/min. Hgmm/ állandó.

Meg kell jegyezni, hogy a Starling-elmélet megfogalmazása, valamint Landis és Pappenheimer összefüggésének alkalmazása csak egy elemi kapilláris felület esetére precíz; ka-

1. ábra

A kapilláris modell áramlási képének primitív szkémája. Jelölések: f a plazma /fehérjék nélkül/, y a plazmafehérjék és h a vörsejtek áramlásintenzitása; ϕ_f a fehérjementes folyadék, ϕ_y a fehérjék transmuralis áramlássűrűsége; p ill. P a hidrosztatikus, k ill. K a kolloid-ozmotikus nyomás az intravasculáris ill. az interstitialis térben; b ill. B a plazma ill. az interstitialis folyadék fehérjekoncentrációja; f_1 ill. y_1 a nyirokvezetésen távozó folyadék ill. fehérje áramlásintenzitása.



1. ábra

pilláris hálózatok filtrációs viszonyainak kvalitatív jellemzésére is csak első közelítésben alkalmazható.

A modell egy x pontjában a ϕ_f áramlássűrűség értéke a következőképpen írható fel:

$$\phi_f(x) = \gamma(x) [p(x) - P - k(x) + K] \quad /1.1/$$

ahol γ a fal hidrodinamikai konduktivitása, dimenziója pl.: ml / min . Hgmm . mm².

Ha $\phi_f > 0$, filtrációs, ha $\phi_f < 0$, reszorpciós folyadékmozgásról beszélünk. A tulajdonképpeni Starling-egyen-súlyt e pontban a $\phi_f = 0$ állapot jelenti.

A plazmafehérjék membrántranszportja experimentálisan nehezen megközelíthető, meglehetősen tisztázatlan jelenség. Valószínűleg diffúzió útján, a hidrodinamikai áramlás szin-helyéül szolgáló csatornákon keresztül történik. E csatornák 20 - 40 Å átmérőjűek, így nem csak a proteinek, hanem a ki-sebb molekulaméretű plazmakomponensek számára sem engedik a szabad diffúziót. A jelenség - amely az előzőek alapján áram-ló közegben történő gátolt diffúzió - finomabb megközelítésé-hez több információ lenne szükséges. A modellben a kapilláris membrán strukturája független a rendszer változótól, így megelégszünk egy primitív diffúziós mechanizmus feltételezé-sével:

$$\phi_y(x) = \lambda(x) [b(x) - B], \quad /1.2/$$

ahol λ a membrán permeabilitási együtthatója, b az intra-vascularis proteinkoncentráció és B az interstitialis pro-teinkoncentráció.

A következőkben megvizsgáljuk a transmuralis hidrodina-mikai áramlást meghatározó nyomások eredetét és természetét.

A kapilláris hidrosztatikus nyomás a vérkörben fennálló nyomásgradiensnek megfelelően a kapillárisok arteriás vége felől a vénás vég felé csökken. A modellben határfeltételként csak a vénás oldali nyomást rögzítettük, az arteriás oldalon a "környezetet" a modell bemeneti áramlásintenzitásai jelentik.

E választások alapját a következő megfontolások képezik:

a/ több parallel mikrocirkulációs rendszer feltételezésével a vénás nyomás függetlennek tekinthető a vizsgált fiktív hálózat áramlási viszonyaitól

b/ A praecapillaris vascularis resistentia relative magas értéke miatt feltehető, hogy a bemeneti áramlásintenzitás értékét a rendszer belső áramlási állapotváltozása nem befolyásolja.

A fenti idealizálások szerint tehát a modeliben a hidrosztatikus nyomásgradiens a bemeneti "áramlásgenerátor" hatására, a rögzített nyomású vénás oldal felől épül fel. Eszerint a modell tetszőleges x pontjában a hidrosztatikus nyomást az alábbi összefüggés adja meg:

$$p(x) = p(L) + \int_x^L (f + h + y) \frac{8 \eta'}{\rho^4 \pi} dx \quad /1.3/$$

ahol $p(L)$ a hidrosztatikus nyomás a vénás oldalon, η' a látszólagos viszkozitás és ρ a csőmodell sugara.

A vénás oldali nyomásra felépülő nyomásgradienst tehát az áramlás- és ellenállásprofil határozza meg. Az f áramlásintenzitás a filtrációs- reszorpciós folyadékmozgások eredményeként a modeliben pontról-pontra változik. f változása azonban az áramló folyadék sűrűségének és ezzel viszkozitásának változását is maga után vonja. Barras /1969/ exponenciális összefüggést talált az η' látszólagos viszkozitás és az e haematokrit-érték között:

$$\eta' = a \exp \{ ce \} \quad /1.4/$$

ahol a és c a csőátmérőtől, lineáris sebességtől, hőmérséklettől függő konstansok.

Az /1.2/ összefüggésben a haematokrit-érték felírható a vörsejtek h áramlásintenzitása és a totális áramlásintenzitás $(f + h + y)$ hányadosaként. A kapott kifejezést helyettesítsük be az /1.3/ egyenletbe:

$$p(x) = p(L) + \int_x^L (f + h + y) \frac{8a}{\rho^4 \pi} \exp \left\{ \frac{100 \cdot c \cdot h}{f + h + y} \right\} dx \quad /1.5/$$

A plazma-proteinek ozmotikus nyomása. Semipermeabilis membránnal különböző koncentrációju ideális oldatokat elválasztva, a fellépő ozmotikus nyomáskülönbség a koncentrációkkal arányos lenne. Landis és Pappenheimer /1963/ a mért ozmotikus nyomás - koncentráció - görbékét harmadfoku polinommal közelítette a 0 - 25% proteinkoncentráció-tartományban. Kizárólag albumint tartalmazó oldatra a

$$k_a = 2,8 b + 0,18 b^2 + 0,012 b^3,$$

plazmára a

$$k = 2,1 b + 0,16 b^2 + 0,009 b^3 \quad /1.6/$$

összefüggést nyerték. A klasszikus frakcionálási módszerekkel ellentétben a normál plazma albumin-globulin arányát /A:G/ 1,1 értékűnek találták.

Az ozmotikus nyomás nemlineáris koncentrációfüggése fontos szerepet játszik a filtrációs erők kiegyenlítésében és ezen keresztül a vértérfogat homeosztázisában. A nemlinearitásokat a Donnan-elmélet alapján a fehérjék töltésével kapcsolatos egyenlőtlen ionmegoszlással, a proteinek, valamint a proteinek és sók közötti elektrosztatikus kölcsönhatásokkal magyarázzák.

A kapillárisokban a transmuralis áramlások következtében a plazma-proteinek koncentrációja, ennek következtében pedig az intravasculáris ozmotikus nyomás a hely függvényében változik. A proteinkoncentráció, melynek szokásos dimenziója pl. g/100 ml plazma, a fajsúlyok ismeretében átszámítható térfogat-koncentrációba, és így felírható az áramlásintenzitások hányadosaként; az ozmotikus nyomásra tehát a

$$k = a_1 \frac{y}{f+y} + a_2 \left[\frac{y}{f+y} \right]^2 + a_3 \left[\frac{y}{f+y} \right]^3 = \psi \left(\frac{y}{f+y} \right) \quad /1.7/$$

összefüggést kapjuk.

Interstitialis hidrosztatikus nyomás. Guyton és mtsai /1971/ monográfiájukban a szöveti nyomás három típusát különböztetik meg: /1/ az interstitialis folyadék, /2/ a kollagén, elasztin stb. rostszerkezet és /3/ az interstitialis gél nyomása. A két utóbbit összefoglalva "szilárd" szöveti nyomásnak nevezik. A totális szöveti nyomást az interstitialis folyadék, valamint a szilárd szöveti nyomás - kapilláris falfelületre átlagolt - összege adja meg, melynek értéke az atmoszférás nyomással egyenlő.

Normál körülmények között tehát az interstitium "szilárd" váza olyan /pozitív/ nyomást fejt ki, amely éppen ellensúlyozza a folyadék /negatív/ nyomását^x. A kapilláris falra ható erőket a totális szöveti nyomás adja, a transmurális folyadékforgalmat viszont a kapilláris fal tulnyomó részével érintkező interstitialis folyadék nyomása határozza meg.

Filtráció-reszorpció egyensúly általában néhány Hgmm-es negatív interstitialis nyomás mellett áll fenn. A sejtek, kötőszöveti elemek és kapillárisok felszínén ekkor nem mobilizálható, kb. 0,5 - 1 μ vastagságu folyadék réteg helyezkedik el. A transmurális áramlások filtrációs tulsulya esetén megjelenő mobilizálható, szabad folyadékot a nyirokkapillárisok rendszere hivatott összegyűjteni és elszállítani, így 1 - 2 Hgmm pozitív nyomás még észrevehető interstitialis akkumulációhoz nem vezet. Nagyobb mennyiségű szabad folyadék jelenlétében az eddig "támasztó" szerepet betöltő szilárd szöveti elemek inkább összetartani igyekeznek a szöveti struktúrát, az akkumuláció további fokozódásakor pedig a szöveti struktúra felbomlik, a szerv térfogatváltozása észrevehetővé válik.

^x A dolgozatban - az élettani konvenciónak megfelelően - a nyomásokat az atmoszférás nyomáshoz viszonyítjuk. A "pozitív" nyomás tehát atmoszfére feletti, a "negatív" nyomás pedig szubatmoszférás nyomást jelent.

Hidrodinamikai szempontból az interstitium elképzelhető, mint a kapillárisok hálózatát körülvevő, összefüggő, rugalmas tároló. Modellünkben ezt a képet realizáltuk.

Mint hogy e modellkísérlet fő célja az állandósult állapotok meghatározása és analízise, a tranziens folyamatok szimulációját csak az előzőek segédeszközeként használjuk, és eredményként csak demonstratív jelentőségűek, az interstitialis tér $C = C(P)$ dinamikus compliance-karakterisztikáját egyszerű megfontolások alapján vettük fel: A tárolónak egy minimális és egy maximális térfogata van; atmoszférás $P = 0$ nyomáson a V_0 tárolótérfogat legyen a két fenti térfogathatár középértéke:

$$V_0 = \frac{V_{\min} + V_{\max}}{2} .$$

További egyszerűsítésként hanyagoljuk el a minimális térfogat értékét, azaz

$$V_0 = \frac{V_{\max}}{2} ,$$

és vegyük fel a térfogat nyomásfüggését az alábbi módon:

$$V = V_0 \left[1 + \frac{2}{\pi} \arctg \beta P \right] \quad /1.8/$$

A térfogat tehát nagy negatív nyomásoknál zérushoz, nagy pozitív nyomásoknál pedig a $V_{\max} = 2 V_0$ értékhez közeledik /2. ábra/. A közeledés gyorsasága a β paraméter értékétől függ.

Az egységnyi nyomásváltozáshoz tartozó térfogatváltozás az atmoszférás nyomás környékén a legnagyobb. Ez kitűnik a

$$C = \frac{dV}{dP} = \frac{2V_0 \beta}{\pi} \frac{1}{1 + \beta^2 P^2} \quad /1.9/$$

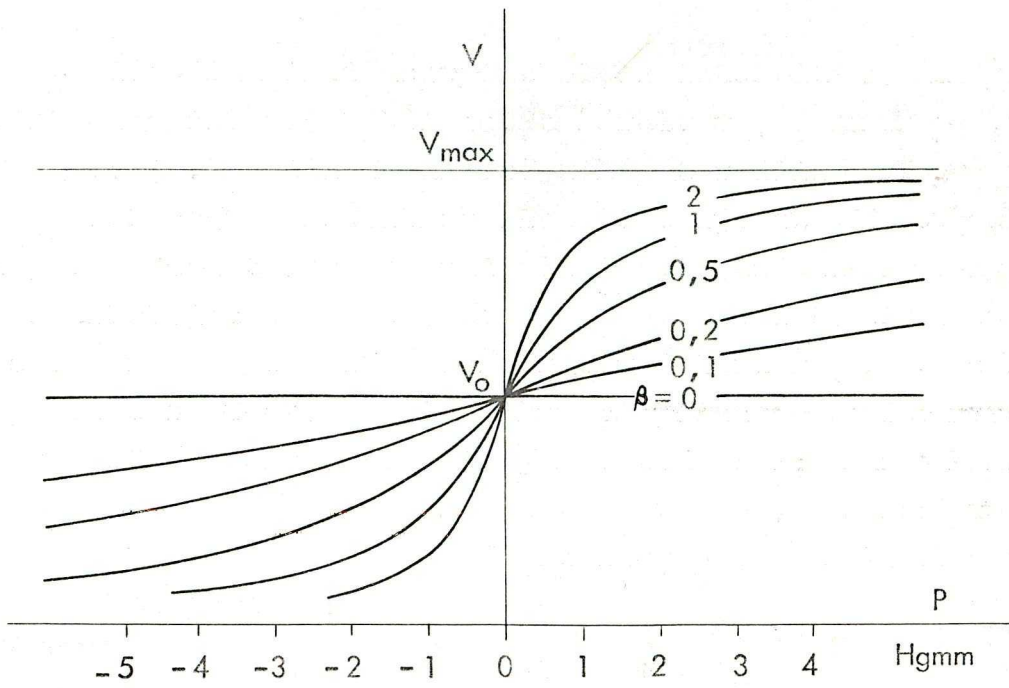
dinamikus tágulékonyág kifejezéséből is. A V_0 térfogatra normált tágulékonyág-görbéket különböző paraméterértékek mellett a 3. ábrán ábrázoltuk.

2. ábra

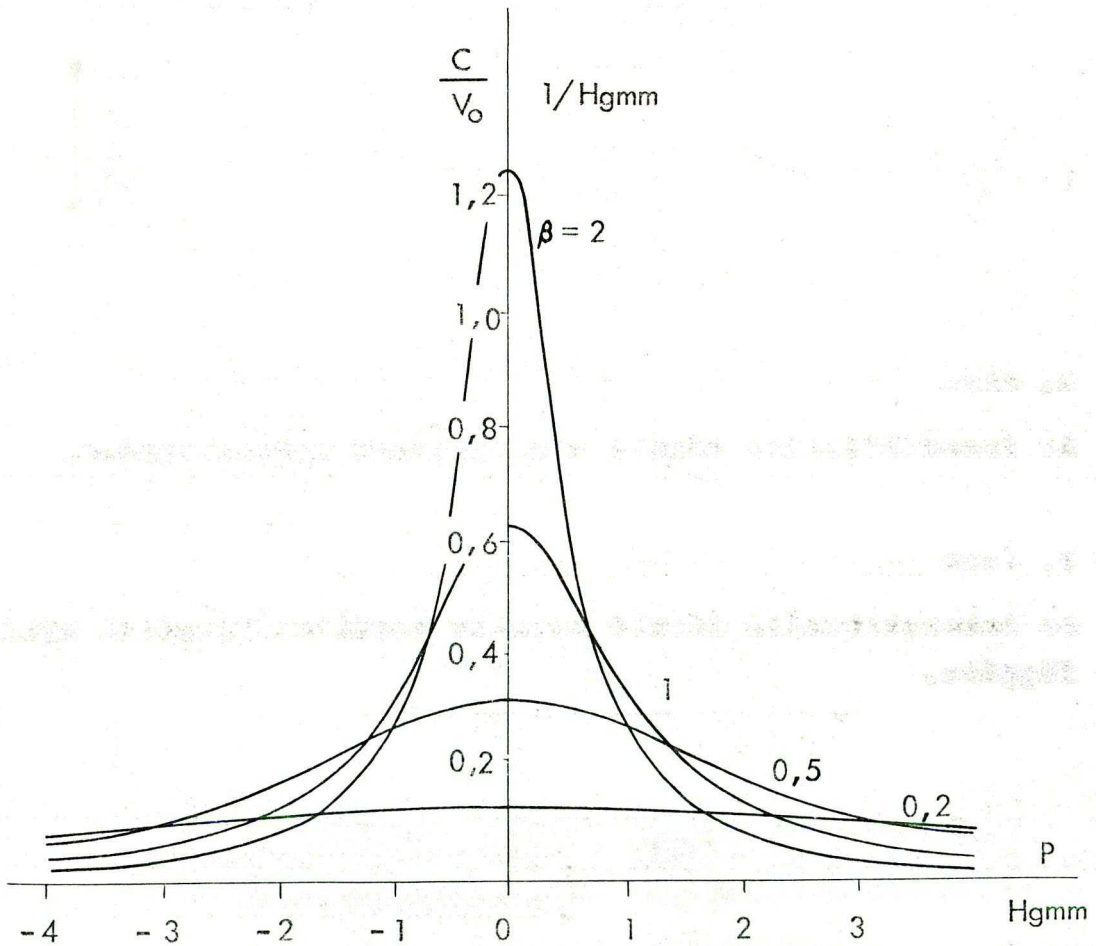
Az interstitialis tároló térfogatának nyomásfüggése.

3. ábra

Az interstitialis tároló relatív tágulékonyágának nyomásfüggése.



2. ábra



3. ábra

A fentiekben V_0 és β paraméterekkel megadott tárolóban kialakuló nyomás az interstitiumból és az interstitiumba irányuló folyadékmozgások függvénye. Az interstitiumra az alábbi kontinuitási egyenlet írható fel:

$$\int_0^L H \phi_f dx - f_{in} - f_1 = Q_f, \quad /1.10/$$

ahol f_{in} az interstitialis tárolót "töltő" áramlás intenzitása, f_1 az interstitiumból elvezetett folyadék áramlásintenzitása. Q_f vízforrás, a szöveti metabolikus víztermelést reprezentálja.

A szöveti anyagcsere vízhozamát elhanyagolva, a /1.10/ egyenlet egyszerűsödik:

$$\int_0^L H \phi_f dx - f_{in} - f_1 = 0. \quad /1.11/$$

A következőkben az interstitialis nyomás- és koncentrációkülönbségek gyors kiegyenlítődési lehetősége alapján a hidrosztatikus és kolloid-ozmotikus nyomás értékét az interstitiumban helyfüggetlennek tekintjük.

f_1 értéke bonyolult mechanizmusoktól függ: az interstitialis nyomás és a nyirokérrendszer transzportképessége a fő meghatározói. Ez utóbbi kialakításában szerepet játszik az arteriális pulzáció áttevődése, a nyirokerek vasomotorikája, centrális venás nyomás stb., valamint a perifériális nyirokérhálózat tónusán keresztül maga az interstitialis nyomás is.

Az interstitiumból történő elvezetés - itt nem értjük elvezetésként a kapillarisokba irányuló reszorpciós áramlást - modellezését a mechanizmus összetettsége, a megjelenő nagyságú hipotetikus elem nehezítené. Modellünkben végülis egy primitív elvezetést realizáltunk: az interstitiumot R hidrodinamikai ellenállású vezeték köti össze egy P_e nyomású térrel. A vezetékben egyirányú áramlást engedünk meg, amelyel a nyirokerek billentyűinek funkcióját reprezentáljuk. Az elvezetési áramlásintenzitás ekkor a következőképpen adható meg:

$$f_1 = \begin{cases} \frac{P - P_e}{R}, & \text{ha } P > P_e \\ 0, & \text{ha } P \leq P_e, \end{cases}$$

azaz

$$f_1 = \frac{1}{2R} [P - P_e + |P - P_e|] . \quad /1.12/$$

Itt elhanyagoltuk a transcapillaris fehérjék hidrodinamikai szempontból jelentéktelen áramlásintenzitását.

Az interstitialis hidrosztatikus nyomás értékét

$$P(t) = P(0) + \frac{1}{C} \int_0^t f_{in} d\tau \quad /1.13/$$

egyenlet adja. $P(0)$ az interstitialis nyomás $t = 0$ időpontbeli, tehát a szimuláció kezdetén felvett értéke. Az /1.1/, /1.11/, /1.12/ és /1.13/ összefüggések felhasználásával a következő integrálegyenletet nyerjük:

$$P(t) = P(0) + \frac{1}{C} \int_0^t \left\{ \int_0^L \gamma_H (p - P - k + K) dx - \right. \\ \left. - \frac{1}{2R} [P - P_e + |P - P_e|] \right\} d\tau . \quad /1.14/$$

Interstitialis kolloid-ozmotikus nyomás. Proteinre is felírható a /1.10/ egyenlettel analóg összefüggés:

$$\int_0^L H \phi_y dx - y_{in} - y_1 = Q_y ,$$

ahol y_{in} az interstitialis tárolót töltő áramlásintenzitás, y_1 az elvezetésen távozó áramlásintenzitás és Q_y az interstitialis proteinforrás.

Az interstitialis fehérjék lebomlását megadó Q_y proteinforrás szerepeltetésekor a hidrodinamikai modell bioké-

miai mechanizmusokkal bővülne. A továbbiakban $Q_y = 0$ egyszerűsítő feltételezéssel élünk, de az eredmények értékelésénél még visszatérünk Q_f és Q_y lehetséges szerepére:

$$\int_0^L H \phi_y dx - y_{in} - y_1 = 0 . \quad /1.15/$$

Az interstitialis folyadék B fehérjekoncentrációja a t időpontban az addig akumulálódott proteinmennyiség és az aktuális térfogat függvénye:

$$B(t) = B(0) + \frac{1}{V(t)} \int_0^t y_{in} d\tau . \quad /1.16/$$

Az elvezetésről feltételezzük, hogy azon a mindenkori B koncentrációju folyadék folyik el, azaz

$$y_1 = \frac{B}{2R} \left[P - P_e + |P - P_e| \right] . \quad /1.17/$$

Az /1.2/, /1.15/, /1.16/ és /1.17/ összefüggések felhasználásával az alábbi integrálegyenletet nyerjük B(t)-re:

$$B(t) = B(0) + \frac{1}{V(t)} \int_0^t \left\{ \int_0^L \lambda H \left[\frac{y}{y+f} - B(t) \right] dx - \frac{B}{2R} \left[P - P_e + |P - P_e| \right] \right\} d\tau . \quad /1.18/$$

A koncentráció és az ozmotikus nyomás közti kapcsolat az /1.7/ összefüggéshez hasonlóan:

$$K = \psi(B) = a_1 B + a_2 B^2 + a_3 B^3 . \quad /1.19/$$

2 MODELL - REALIZÁCIÓK

Az előzőekben élettani és fizikai megfontolások alapján egy elvi fizikai rendszert konstruáltunk, mely egy fiktív kapilláris hálózat hidrodinamikai és ozmotikus jelenségeit modellezi. A rendszert nemlineáris integrál- és differenciálegyenletek írják le, melyek egzakt megoldásával felesleges kísérleteznünk. A továbblépés egyik utja az elvi fizikai rendszer leegyszerűsítése - a leíró matematikai modell egzakt megoldása reményében. Ez természetesen a modelltől nyerhető információ csökkenésével jár. Másik lehetőség a közelítő, numerikus módszerek használata, számítógép segítségével. A következőkben mindkét módszert egy-egy realizációval illusztráljuk.

Egy harmadik lehetőségre a 2.3 pontban mutatunk példát. E modell a figyelembe vett folyamatok tekintetében az 1. pontban megfogalmazott rendszer megfelelője, de "működési" elvét tekintve eltér attól: térben és időben egyaránt diszkrét, szakaszos jellegű.

2.1 Elosztott paraméterű, időfüggetlen modell

Bizonyos egyszerűsítésekkel az 1. pontban leírt rendszerből levezethető egy primitivebb modell /Hantos és Lázár /1970//. E feltételeket a következőképp foglalhatjuk össze:

- a/ kizárólag stacionárius esetekkel foglalkozunk, azaz a rendszer összes mennyisége időben állandó értékű
- b/ fehérjére impermeabilis kapilláris membránt tételezünk fel $\lambda = 0$, tehát $\Phi_y = 0$, $B = 0$, és $K = 0$
- c/ a γ hidrodinamikai konduktivitást a modell koordinátája mentén állandónak tekintjük
- d/ stacionárius esetek vizsgálatánál nincs szerepe a rugalmas tárolónak
- e/ az elvezetési ellenállás lineáris elem /nem szelepszerű elvezetés/
- f/ közömböz, hogy a modell $A = H L$ összfelületét mi-

lyen H és L értékek állítják elő. Így célszerű bevezetni a

$$\xi = \frac{x}{L}$$

koordinátatranszformációt. Ekkor a $\xi = 0$ pont a csőmodell artériás végét, a $\xi = 1$ pont a vénás végét reprezentálja.

g/ a kapilláris hidrosztatikus nyomás nem a modellben alakul ki, hanem a rendszerre rákényszerített, rögzített, lineáris nyomásprofil:

$$p(\xi) = p(0) - \xi [p(0) - p(1)] .$$

A modell áramlási viszonyait ekkor a következő differenciálegyenlet írja le:

$$\begin{aligned} \frac{df}{d\xi} &= \frac{d(f+y)}{d\xi} = - \gamma A (p - P - k) = \\ &= - \gamma A \left\{ p(0) - \xi [p(0) - p(1)] - \right. \\ &\quad \left. - P - \psi \left(\frac{y}{y+f} \right) \right\} . \end{aligned} \quad /2.1/$$

Bevezetve az $y + f = z$ helyettesítést, valamint a

$$\begin{aligned} \gamma A a_1 y 10^2 &= G_1 , \\ \gamma A a_2 y^2 10^4 &= G_2 , \\ \gamma A a_3 y^3 10^6 &= G_3 \end{aligned}$$

és az

$$\begin{aligned} \alpha &= \gamma A \left\{ p(1) - R[f(0) - f(1)] \right\} , \\ \beta &= \gamma A [p(1) - p(0)] \end{aligned}$$

jelöléseket, a következő elsőrendű, nemlineáris differenciálegyenletet nyerjük:

$$\frac{dz}{d\xi} = \frac{G_1}{z} + \frac{G_2}{z^2} + \frac{G_3}{z^3} - \alpha + \beta \xi . \quad /2.2/$$

Az egyenlet egzakt megoldásának létezése bizonyítható /legalábbis a fizikailag reális tartományra/, az egzakt megoldás azonban ismeretlen. Numerikus megoldásokat számítógépen, Runge - Kutta módszerrel nyertünk.

2.2 "k = konstans" modell

A fenti egyszerű modell vizsgálatának az volt a fő célja, hogy a transmuralis folyadékforgalom és a plazma onkotikus nyomása közötti kölcsönhatás jelentőségét kiemeljük. Ehhez azonban egy szándékosan továbbegyszerűsített modell megalkotása és eredményeinek a 2.1 modell eredményeivel való összevetése vált szükségessé.

E "továbbegyszerűsített" modell lényege az, hogy eltekintünk az intravasculáris kolloid-ozmotikus nyomásérték helyfüggésétől, amelyet a transmuralis folyadékmozgások hoznak létre, azaz feltételezzük, hogy

$$k(\xi) = k(0) = \text{konstans.}$$

A /2.1/ differenciálegyenlet ekkor a következő alakura egyszerűsödik:

$$\frac{dz}{d\xi} = - \gamma A \left\{ p(0) - \xi [p(0) - p(1)] - P - k \right\} \quad /2.3/$$

Ez integrálással megoldható:

$$z(\xi) = z(0) - \gamma A \left\{ [p(0) - k] \xi - P \xi - \frac{1}{2} [p(0) - p(1)] \xi^2 \right\} .$$

E modellt a később ismerttetendő modellel való összevetésre is felhasználjuk. Ezért realizáljuk az egyirányu elvezetést; biztosítanunk kell, hogy a $z(0) \geq z(1)$ reláció teljesüljön, vagyis /állandósult állapotok! / ne történhessen effektív reszorpció. Mivel az interstitialis nyomás kialakulásának mechanizmusa más $z(0) > z(1)$ illetve $z(0) = z(1)$ esetben, e két esetre külön-külön keressük /2.3/ megoldását.

a/ effektív filtráció: $z(0) > z(1)$

$$z(\xi) = z(0) - \gamma A \left\{ [p(0) - k] \xi - R [z(0) - z(1)] \xi - \frac{1}{2} [p(0) - p(1)] \xi^2 \right\}.$$

$z(1)$ meghatározásához végezzük el a $\xi = 1$ helyettesítést, majd rendezzük az egyenletet:

$$z(1) = z(0) - \frac{1}{R} \frac{\bar{p} - k}{1 + \frac{1}{\gamma AR}}$$

ahol

$$\bar{p} = \frac{1}{2} [p(0) + p(1)]$$

az átlagos kapilláris hidrosztatikus nyomás. Visszahelyettesítve $z(1)$ értékét, majd bevezetve az

$$U = \gamma A \left[p(0) - k - \frac{\bar{p} - k}{1 + \frac{1}{\gamma AR}} \right]$$

és a

$$W = \frac{\gamma A}{2} [p(0) - p(1)]$$

jelöléseket, a kapilláris áramlásintenzitásra a

$$z(\xi) = z(0) - U \xi + W \xi^2 \quad /2.4/$$

kifejezés adódik. A filtrációs és reszorpciós áramlásintenzitások eredője:

$$z = - \int_0^1 dz(\xi) = z(0) - z(1) = \frac{1}{R} \frac{\bar{p} - k}{1 + \frac{1}{\gamma AR}} = U - W \quad /2.5/$$

Fontos mennyiség még a Z^+ filtrációs és a Z^- reszorpciós intenzitások értéke. Meghatározásukhoz keressük meg a filtrációs és reszorpciós tartományok ξ_0 határpontját. A

$$\left. \frac{dz(\xi)}{d\xi} \right|_{\xi=0} = 0$$

feltételből:

$$\xi_0 = \frac{U}{2W} .$$

Ezzel:

$$z^+ = - \int_0^{\xi_0} dz(\xi) = \int_0^{\frac{U}{2W}} (U - 2W\xi) d\xi = \frac{U^2}{4W} \quad /2.6/$$

és

$$z^- = z^+ - z .$$

Mivel általában $z^+ \approx z^-$, z^+ -t és z^- -t egyaránt tekinthetjük a paracapillaris keringés mértékének.

Végül a kialakult interstitialis nyomás:

$$P/a/ = z R = \frac{\bar{P} - k}{1 + \frac{1}{\gamma_{AR}}} . \quad /2.7/$$

b/ filtrációs egyensúly: $z(0) = z(1)$

$$z(\xi) = z(0) - \gamma_A \left\{ [p(0) - k] \xi - P_{/b/} \xi - \frac{1}{2} [p(0) - p(1)] \xi^2 \right\} . \quad /2.8/$$

Mivel triviálisan

$$z = z(0) - z(1) = 0 ,$$

/2.8/-ből $\xi = 1$ helyettesítéssel az interstitialis nyomásra

$$P_{/b/} = \bar{P} - k \quad /2.9/$$

érték adódik. Figyelemreméltó, hogy $P_{/b/}$ nem függ az érfal γ_A hidrodinamikai konduktivitásától.

A kapillaris áramlásintenzitásra a

$$z(\xi) = z(0) - W[\xi - \xi^2]$$

összefüggést kapjuk. Ekvilibrumban tehát $z(\xi)$ független a plazma kolloid-ozmotikus nyomásától.

A határpontra

$$\xi_0 = \frac{1}{2}$$

értéket kapunk, azaz a $z(\xi)$ görbék szimmetrikusak. Ezzel a parakapilláris keringés intenzitása:

$$z^+ = z^- = \frac{W}{4} = \frac{1}{8} \sigma A [p(0) - p(1)]. \quad /2.10/$$

2.3 Koncentrált paraméterű, szakaszos működésű /discrete-time/ modell

Az 1. pontban konstruált modell, annak egy /történetiség szempontjából ismerttetett/ egyszerűsített változata, valamint a "továbbegyszerűsített" $k = \text{konstans}$ modell elosztott paraméterű rendszerek, hidrodinamikai változóik a csőmodell koordinátája mentén folytonosan változnak. A modell általános megfogalmazásában ezenkívül időfüggő változókat szerepeltetünk, azaz a megoldások nem csak a különböző dinamikus egyensúlyi állapotokat, hanem a közbenső folytonos állapotváltozásokat is szolgáltatják /Hantos és Hunya /1970//.

A következőkben ismertetendő rendszer konstrukciója az előzőektől eltérő szemléleten alapul, a modell strukturálisan és funkcionálisan megváltozott jellegű. Az átalakítást egyrészt a geometriai strukturán végezzük: felosztjuk a csövet longitudinálisan N darab egyenlő szakaszra. A hidrodinamikai paramétereket egy-egy szakaszon belül állandónak tekintjük, koncentrált paraméterű rendszert képezünk. Az interstitiális tároló továbbra is egységes elemként szerepel.

Az összefüggések felírásánál támaszkodunk az 1. pont megfontolásaira és összefüggéseire.

a/ az elemi szakasz leírása. Alkalmazzuk az 1. pont folytonos

modelljének összefüggéseit az i -edik szakasz áramlási viszonyaira /4. ábra/.

A bemeneti, kimeneti, valamint a transmuralis áramlásintenzitások közötti kapcsolatok:

$$\begin{aligned}f_i^b - f_i^k &= F_i && \text{/plazmára/} \\y_i^b - y_i^k &= Y_i && \text{/fehérjékre/} \\h_i^b - h_i^k &= 0 && \text{/véresejtekre/ .}\end{aligned}$$

Képezzük az áramlásintenzitások, nyomások és koncentrációk szakaszon belüli átlagértékét:

$$\begin{aligned}\bar{f}_i &= \frac{1}{2} (f_i^b + f_i^k) & ; & \quad \bar{y}_i = \frac{1}{2} (y_i^b + y_i^k) \\ \bar{p}_i &= \frac{1}{2} (p_i^b + p_i^k) & ; & \quad \bar{k}_i = \frac{1}{2} (k_i^b + k_i^k) = \psi(\bar{b}_i) \\ \bar{b}_i &= \frac{1}{2} (b_i^b + b_i^k) = \frac{1}{2} \left(\frac{y_i^b}{y_i^b + f_i^b} + \frac{y_i^k}{y_i^k + f_i^k} \right) .\end{aligned}$$

A véresejtek térfogatváltozásából adódó áramlásintenzitásváltozástól eltekintünk:

$$h_i^b = h_i^k = h_i$$

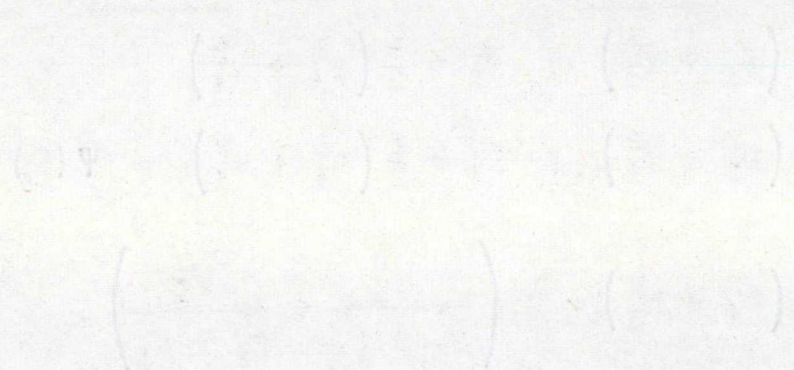
A transmuralis intenzitások:

$$\begin{aligned}F_i &= g_i (\bar{p}_i - P - \bar{k}_i + K) , \\ Y_i &= \lambda_i (\bar{b}_i - B) ,\end{aligned}$$

ahol g_i az elemi szakasz felfelületének hidrodinamikai konduktivitása, λ_i pedig a fehérjékre vonatkozó permeabilitása.

A hidrodinamikai nyomásesés:

$$p_i = p_i^b - p_i^k = r_i (\bar{f}_i + \bar{y}_i + h_i) =$$



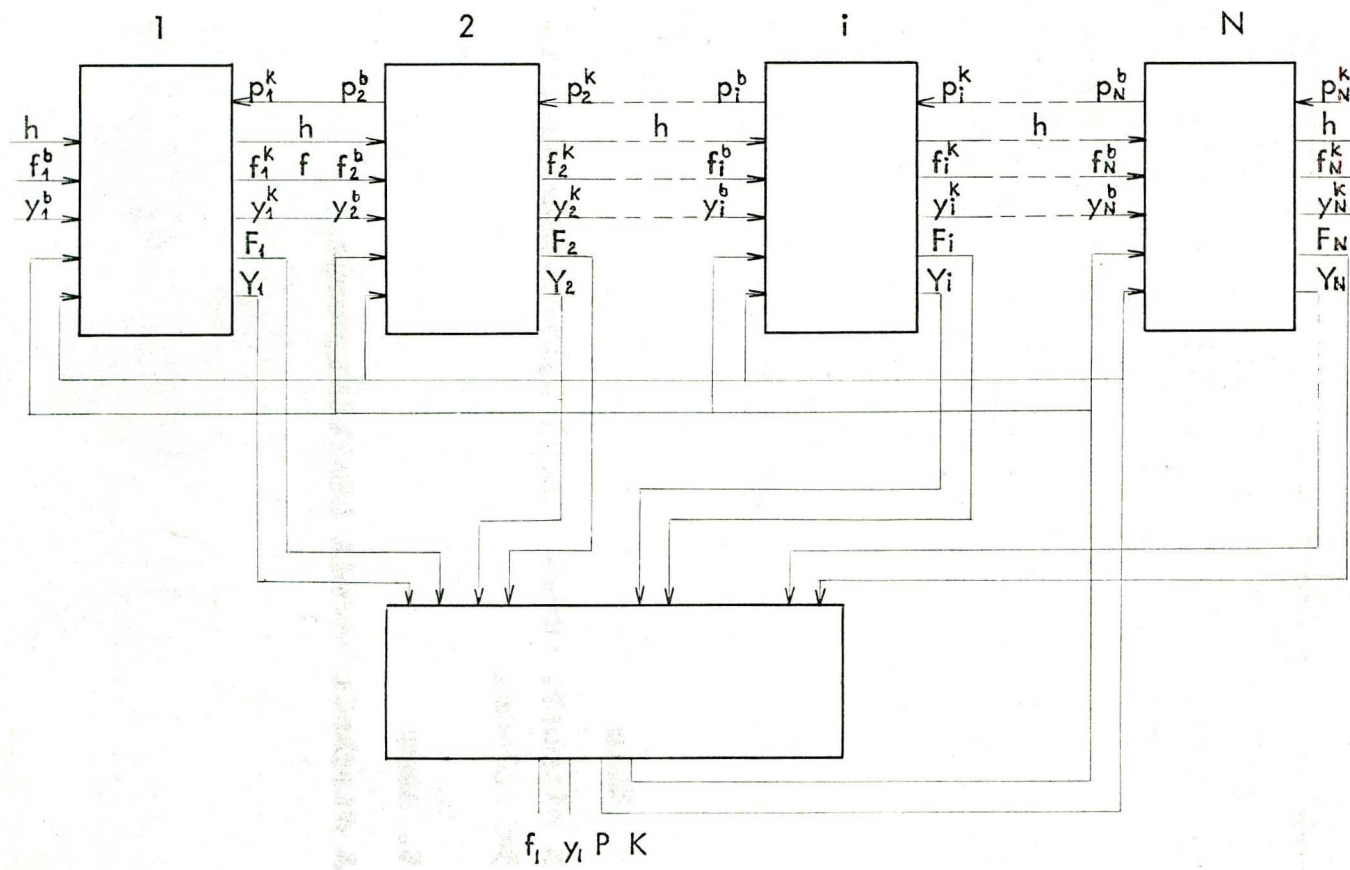
4. ábra

A diszkrét modell elemi szakaszának áramlás- és nyomásérték-jelölései.

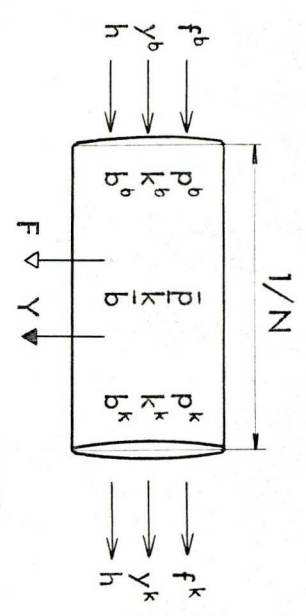
5. ábra

A diszkrét modell blokkdiagramja.

5. Abira



4. Abira



$$= \frac{8 a_1}{N \rho_1^4 \pi} \exp \left\{ c_1' \frac{h_1}{\bar{r}_1 + \bar{y}_1 + h_1} \right\} \cdot (\bar{r}_1 + \bar{y}_1 + h_1) \quad /2.11/$$

b/ csőmodell-konstrukció elemi szakaszokból

Az egyes szakaszok a következőképpen illeszkednek egymáshoz:

$$f_i^b = f_{i-1}^k ; \quad Y_i^b = Y_{i-1}^k ; \quad h_i = h_{i-1} ;$$

$$P_i^b = P_{i-1}^k = P_{i-1}^b - P_{i-1} \cdot$$

A fentiekből következik, hogy

$$b_i^b = b_{i-1}^k \quad \text{és} \quad k_i^b = k_{i-1}^k \cdot$$

Az illesztési feltételek bármely i -edik $(i=1, 2, \dots, N)$ szakaszra érvényesek.

A hidrosztatikus nyomásprofil a csőmodell vége felől épül fel:

$$P_i^b = P_N^k + \sum_{l=i}^N \Delta P_l \cdot$$

bármely szakaszra. Speciálisan a modell arteriális végére a

$$P_1^b = P_N^k + \sum_{l=1}^N \Delta P_l$$

nyomáérték alakul ki. A P_N^k mennyiség a folytonos modellek $p(L)$ ill. /normált koordináta esetén/ $p(1)$ nyomásának, P_1^b pedig a $p(0)$ nyomásnak felel meg.

Behelyettesítve a /2.11/ képletet, az i -edik szakasz bementi nyomására a

$$P_i^b = P_N^k + \sum_{l=i}^N \frac{8 a_1}{N \rho_1^4 \pi} \exp \left\{ c_1' \frac{h_1}{\bar{r}_1 + \bar{y}_1 + h_1} \right\} \cdot (\bar{r}_1 + \bar{y}_1 + h_1)$$

összefüggést kapjuk, amelynek általánosságát a rendelkezésre álló ismeretek alapján nem tudjuk kihasználni. Így eltekintünk attól a lehetőségtől, hogy az a_i , c_i' és ρ_i paramétereknek szakaszonként különböző értéket adjunk, azaz tetszőleges a_i , c_i' és ρ_i -profilt vegyünk fel. Hasonlóan kezeljük a g_i és λ_i paramétereket is, tehát a továbbiakban $a_i = a$; $c_i' = c'$; $\rho_i = \rho$; $g_i = g$; $\lambda_i = \lambda$ jelöléseket vezetünk be. A fenti paraméterek közül elsősorban g_i és ρ_i helyfüggésétől származhatna érdekes eredmény.

c/ a transmuralis áramlások eredője

A víz és vízben oldott anyagok ΣF eredő transmuralis áramlásintenzitását a szakaszok F_i értékének előjelhelyes összegzésével nyerjük:

$$\Sigma F = \sum_{i=1}^N F_i = g \sum_{i=1}^N (\bar{P}_i - P - \bar{K}_i + K) .$$

A transcapillaris proteinek áramlásintenzitása:

$$\Sigma Y = \sum_{i=1}^N Y_i = \lambda \sum_{i=1}^N (\bar{E}_i - B) .$$

Az a/, b/ és c/ pontokban felirt összefüggéseknek bármely t időpontban teljesülniök kell, ezért az időpontokra utaló jelöléseket elhagytuk.

A diszkrét struktúra az 5. ábra blokkdiagramjával szemléltethető. Az ábrázolt rendszer egységei között speciális kapcsolatok állnak fenn: a csőmodellt felépítő N blokk mindegyike kap bemeneti mennyiségeket a megelőző blokk kimenetéről /intravascularis mennyiségek/, ezenkívül a tárolót reprezentáló "közös" blokk kimenetéről /interstitialis mennyiségek/ is. Másrészt a tároló bemeneti mennyiségeit az N blokk egyes kimenetei /transmuralis mennyiségek/ szolgáltatják.

Digitális számítógépen a valóságos rendszerek időben foly-

tonos működését időskála szerinti /discretetime/ modellekkel szimuláljuk. A modell t_1 időpontbeli állapotát használjuk fel a $t_2 = t_1 + \Delta t$ időpontbeli állapot meghatározására. Az interstitialis egyenletek átírásánál tehát időskála szerinti működésre vonatkozó rekurzív összefüggéseket kell megállapítanunk.

d/ interstitialis hidrosztatikus nyomás

A t_k időpontra alakuljon ki a modellben $\Sigma F(t_k)$ eredő transmuralis áramlásintenzitás és $P(t_k)$ interstitialis hidrosztatikus nyomás. Tekintsük a $\Sigma F(t_k)$ értéket állandónak a következő t_{k+1} időpontig. A tároló "bemenetére" tehát impulzusfüggvényt kapcsolunk.

A kialakult nyomást a $t_k \leq t \leq t_{k+1}$ időpontban, $P(t) > P_e$ esetre a

$$P(t) = P(t_k) + \frac{1}{C_k} \int_{t_k}^t \left[\Sigma F(t_k) - \frac{P(t) - P_e}{R} \right] d\tau$$

egyenlet adja meg. C_k a $P(t_k)$ nyomáshoz tartozó tágulékonyosság. Képezzük az egyenlet Laplace-transzformáltját:

$$P(s) = \mathcal{L}\{P(t)\} = \frac{P(t_k)}{s} + \frac{1}{s} \left[\frac{\Sigma F(t_k)}{C_k} \frac{e^{-st_k} - e^{-st_{k+1}}}{s} + \frac{P(s) - \frac{P_e}{s}}{R} \right]$$

Rendezve és bevezetve a $\tau = t_{k+1} - t_k$ jelölést,

$$P(s) = \frac{P(t_k)}{s + \omega_k} + R \Sigma F(t_k) e^{-st_k} \left(1 - e^{-s\tau} \right) \frac{\omega_k}{s(s + \omega_k)} + P_e \frac{\omega_k}{s(s + \omega_k)}$$

ahol $\omega_k = \frac{1}{RC_k}$ az interstitialis tároló időállandója.

Visszatranszformálva:

$$P(t) = \mathcal{L}^{-1} \{P(s)\} = P(t_k) e^{-\omega_k \tau} + \left[P_e + R \Sigma F(t_k) \right] \cdot (1 - e^{-\omega_k \tau}) .$$

Ha a szakaszos működés ismétlődési ideje kellően rövid, azaz $\tau \ll R C_k$,

$$e^{-\omega_k \tau} \approx 1 - \omega_k \tau ,$$

rendezés és $t = t_{k+1}$ helyettesítés után az impulzus hatására a t_{k+1} időpontra kialakult nyomás értéke:

$$P(t_{k+1}) \approx \frac{\Sigma F(t_k)}{C_k} \tau - \frac{P(t_k) - P_e}{R C_k} \tau + P(t_k) .$$

Az elvezetés áramlásintenzitása /1.12/ alapján:

$$f_1(t_k) = \frac{P(t_k) - P_e}{R} .$$

Amennyiben $\frac{P(t_k)}{R} \leq P_e$, elvezetés nincs / $f_1 = 0$ / és az interstitiumra a

$$P(t) = P(t_k) + \frac{1}{C_k} \int_{t_k}^t \Sigma F(t_k) d\tau$$

egyenlet írható fel. Ekkor a

$$P(t_{k+1}) \approx P(t_k) + \frac{\Sigma F(t_k)}{C_k} \tau$$

formulát kapjuk.

e/ interstitialis proteinkoncentráció és ozmotikus nyomás.

A hidrosztatikus nyomáshoz hasonlóan itt is rekurzív formula felírására törekszünk. A proteinkilépés intenzitását a $t_k \leq t \leq t_{k+1}$ idő alatt állandónak tekintjük. A t_k időpontban a tárolóban $B(t_k) \cdot V_k$ fehérjemennyiség van. A belépő mennyiség $\Sigma Y(t_k) \tau$, az elvezetésen pedig $f_1(t_k) B(t_k) \tau$

intenzitással távozik fehérje. Ilyen feltételek mellett

$$B(t_{k+1}) = \frac{1}{V_{k+1}} \left[B(t_k) V_k + \Sigma Y(t_k) \tau - f_1(t_k) B(t_k) \tau \right] .$$

V_k ill. V_{k+1} a $P(t_k)$ ill. $P(t_{k+1})$ nyomáshoz tartozó tárolótérfogat. A tágulékonyság és a térfogat nyomásfüggését az /1.8/ és /1.9/ összefüggések írják le.

Az onkotikus nyomás pedig /1.19/ alapján:

$$K(t_k) = \psi(B(t_k)) .$$

A fenti koncentrált paraméterű, discrete-time rendszer működési állapota lehet átmeneti /tranzienst/ illetve állandósult /stacionárius, steady-state/. Mivel a rendszer indításakor nem tudjuk minden strukturális elem számára megadni a beadott paraméterekre vonatkozó állandósult értékeket, csak az áramlási peremfeltételeket /artériás oldali intenzitások: f_1^b , h , y_1^b , a vénás oldali nyomás: p_N^k , az elvezetés végnyomása: P_e / szabjuk meg, a modell e működési fázisa nem tükrözi a modellezett rendszer "értelmes" működését. A modell ilyen indítási fázisa az első "értelmes" állandósult állapot megtalálásával végződik.

Állandósult állapotot akkor ér el a modell, ha a t_n időpontban a rendszer összes változójának értéke megegyezik a megfelelő változók t_{n+1} időpontbeli értékével.

A szimuláció során leggyakrabban az a célunk, hogy a különböző környezeti feltételekhez és belső paraméterértékekhez tartozó első egyensúlyi állapotokat megkeressük. Két esetben viszont lehetőségünk van a már megtalált állandósult állapotban tényezők értékeinek megváltoztatására. A beavatkozás a tényezők értékeinek ugrásszerű változását jelenti: p_N^k vénás oldali nyomás emelése ill. csökkentése, R elvezetési ellenállás változtatása. E két paramétert azért tűntettük ki ugrásfüggvény-jellegű változtatási lehetőséggel, mert ezek in vivo is hasonló jelleggel módosíthatók.

Ilyen beavatkozást követően a modell új állandósult állapotot vesz fel, az átmenet pedig - τ értékének alkalmas

megválasztása esetén - értelmes, valóságghű.

Mindazonáltal a tranziens folyamatok - éppugy, mint a kapilláris rendszereknél - a modell működésében is másodlagos jelentőségűek. Tranziens szimuláció tehát nem annyira cél, mint a különböző állandósult állapotok megkeresésének segédeszköze.

Közelítési hiba

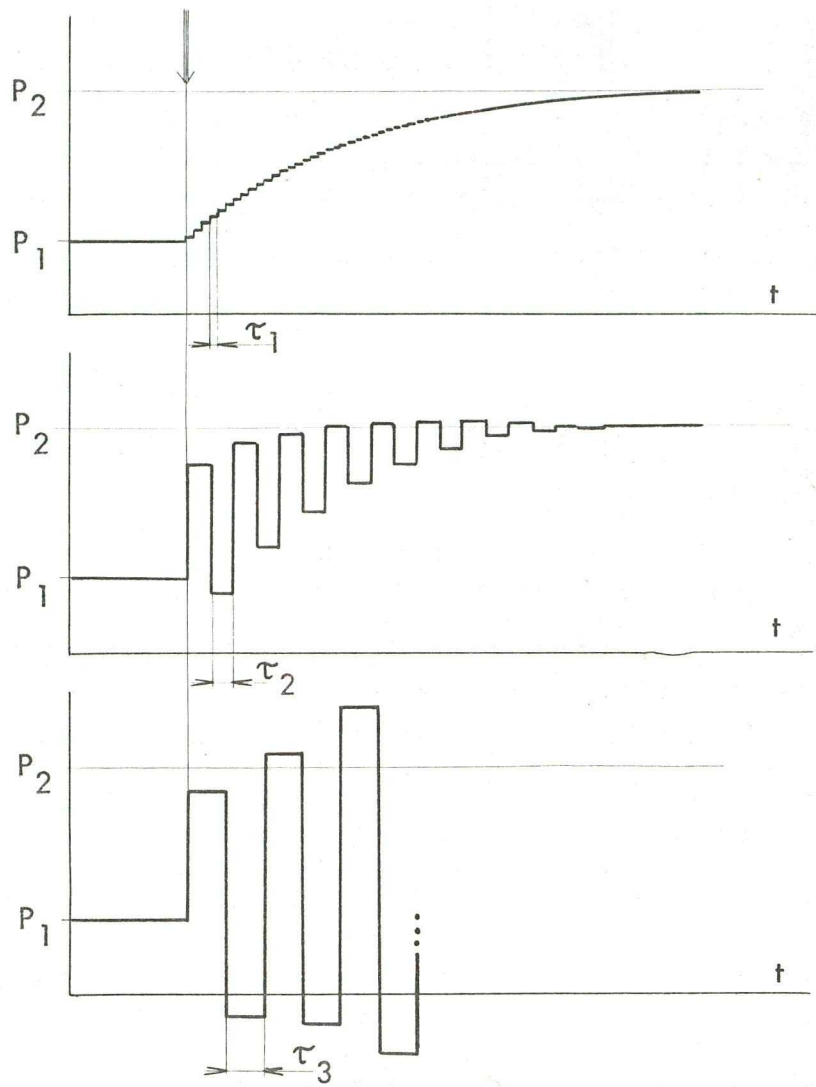
a/ A folytonos geometria diszkrét közelítéséből származó hiba értéke nyilvánvalóan a szakaszok N számától függ, azzal fordítva arányos. A 2.3 modell közelítési hibája a közelített rendszert leíró matematikai rendszer egzakt megoldása hiányában formulával nem adható meg, N -függésének felvételével pedig adósok maradtunk. A folytonos 2.1 modell esetén viszont - a számítási idő rovására - tetszőleges hibahatárt tudtunk megadni. Minthogy az a és c' paraméterekre olyan, fizikailag reális értékek választhatók, hogy a koncentrált paraméterű modellben a kapilláris hidrosztatikus nyomás "lineáris" profilja alakuljon ki, a 2.1 és a 2.3 modellek hiba-orientált összehasonlítását elvégezhetjük. Az összevetésből kiderült, hogy a szimuláció kényelmi szempontjai alapján választott $N=60$ érték esetén a két modell - azonos paraméterekhez és környezeti feltételekhez tartozó - eredményei között maximálisan 1 % eltérés jelentkezik. A jelen modell-vizsgálat tárgyának, módszerének és célkitűzésének természete alapján ekkora hibától eltekinthettünk.

b/ A modell változóinak állandósult állapotban felvett értékei bizonyíthatóan függetlenek a diszkrét működés időpontjainak τ távolságától. A változók tranziensei viszont τ -függők. A valóságos és az elvi-fizikai rendszer állandósult állapotai között csakis "sima" átmenetek történhetnek. A szakaszos működésű modellben azonban a "sima" átmenet lépcsőzetes megközelítésén kívül - bizonyos τ érték felett - oszcillációs jelenségek is előfordulhatnak, sőt egy kritikus τ értéket meghaladva, a rendszer labilissá válik, változói nem konvergálnak az új állandósult állapotbeli értékekhez /6. ábra/.

Mivel a modell egy diszkrét időpontbeli állapotának ki-

6. ábra

Az állandósult állapotok megközelítésének jellege a diszkrét modellben, a működés időpontjainak különböző τ távolsága esetén.



$$\tau_1 < \tau_2 < \tau_3$$

6. ábra

A diagram illustrating the response of a system to a step change in input pressure. The vertical axis represents pressure (P) and the horizontal axis represents time (t). The initial steady-state pressure is P₁, and the final steady-state pressure is P₂. The disturbance is applied at t = 0. The three plots show the system's response for different relaxation times (τ):

- The top plot shows a smooth, exponential-like rise from P₁ to P₂ with a time constant τ₁.
- The middle plot shows a staircase-like response with a time constant τ₂.
- The bottom plot shows a series of rectangular pulses with a time constant τ₃.

The relationship between the relaxation times is given by:

$$\tau_1 < \tau_2 < \tau_3$$

számítása a számítógépen kb. 1,6 másodpercet igényelt /az eredmény kinyomtatása nélkül/, nem volt célszerű a tranzienek alakhü szimulációjára törekedni, kis τ értékek alkalmazásával. $\tau = 60$ sec választása esetén a tranzienek általában 50 - 1000 sec szimulációs időt vettek igénybe, amely a folyamatos idejű rendszerben 0,5 - 10 óra működésnek felel meg.

Környezeti feltételek és fizikai paraméterek értékei

Mint hogy a modellekkel egy fiktív kapilláris hálózat áramlási jelenségeit szimuláljuk, valamint a konfiguráció leegyszerűsítése már egymagában kizárja a szerv-specifikus jelenségek vizsgálatának lehetőségét, a számításoknál a hűmán szervezet globális, nem-szerv-specifikus jellemzőinek számszerű értékét adtuk meg.

A vénás oldali hidrosztatikus nyomás a szimuláció során 15 - 25 Hgmm értékű volt. Az artériás oldalon ekkor - a rendszer belső paramétereitől függően - általában 28 - 40 Hgmm-es nyomás alakult ki.

A plazmafehérjék koncentrációja a modell artériás oldalán $b_1^b = 7\%$, melynek 1.6 szerint $k_1^b = 25,63$ Hgmm kolloid-ozmotikus nyomás felel meg. A vörsejtek h áramlásintenzitása a bemeneti $f_1^b + y_1^b + h$ összintenzitás 42 %-a.

A szimuláció során az elvezetési végnyomás $P_e = 0$ értékével dolgoztunk, az elvezetési ellenállás pedig a 0,01 - 5,0 /leggyakrabban 0,1 - 1,0/ Hgmm.min/ml tartományban mozgott.

A csőmodell fal-paramétereit széles tartományban változtattuk: egy szakasz konduktivitás-értéke 0,001 és 10 ml/min.Hgmm közé esett. E széles skálán a kapilláris membrán valódi konduktivitás-értékét elhelyezni igen körülményes. A konduktivitás egyrészt erősen szerv-specifikus érték: az izomkapillárisok konduktivitásához képest mesenteriumban 20-30-szoros, glomerulusokban 100-200-szoros értékeket találtak. Másrészt a kisebb specierekre általában nagyobb konduktivitás jellemző /Landis és Pappen-

heimer, 1963/. A későbbiek során utalunk arra, hogy a keringési egységek globális /pl. pletizmográfia vagy izogrametria alapján számított/ konduktivitásának - filtrációs koeficiensének - átszámítása a kapilláris fal felületegységére nem adja meg az érfal e paraméterének valódi értékét, kiindulásként mindenesetre támaszkodunk Pappenheimer és Soto-Rivera /1948/, valamint Pappenheimer és mtsai /1951/ adataira.

Kutya izomkapillárisaira a

$$2,5 \cdot 10^{-8} \text{ ml/sec} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{Hgmm}$$

/felületegységre vonatkoztatott/ filtrációs koeficiensre találtak. Ezt átszámítva az általunk használt mértékegységre,

$$N \frac{g}{A} = 2,04 \cdot 10^{-2} \text{ ml/min} \cdot \text{Hgmm} \cdot \text{m}^2$$

felületegységenkénti konduktivitást kapunk.

Kérdéses még, hogy mekkorára válasszuk a csőmodell összfelületét. Az $f_1^b + y_1^b + h$ bemeneti áramlásintenzitás, valamint az A összfelület nem választhatók meg egymástól függetlenül. Catchpole és Gersh /1947/ kapilláris összfelület/szöveti összterfogat-értékei közül a kutya izomkapillárisaira vonatkozó

$$494 \text{ l/cm}$$

értéket és a súlyegységenkénti áramlásintenzitásra talált

$$110 - 580 \text{ ml/min.kg}$$

értékeket felhasználva

$$0,084 - 0,45 \text{ m}^2 \cdot \text{min/ml}$$

áramlásegységre vonatkoztatott felületet kapjuk. Ezzel

$$f_1^b + y_1^b + h = 1035 \text{ ml/min}$$

értékű bemeneti áramlásintenzitás esetén a modell falfelületére

$$A = 87 - 466^2,$$

a szakasz g konduktivitására /ha N = 60/

$$g = 0,03 - 0,16 \text{ ml/min.Hgmm}$$

érték adódik.

Hasonló számítást elvégezve Pappenheimer és Soto-Rivera /1948/ adataival /kutya, hátsó láb izomkapillárisai/, felületegységre:

$$N \frac{g}{A} = 0,014 \text{ ml/min.Hgmm.100 gr,}$$

egy szakaszra

$$g = 0,013 - 0,25 \text{ ml/min.Hgmm}$$

értéket kapunk.

A fehérjékre vonatkozó λ permeabilitási együtthatóra nem találtunk tájékoztató adatot. Értéke a szimuláció során a 0 - 0,5 ml/min tartományba esett. Hatásának ellenőrzésére Guyton /1964/ interstitialis fehérjekoncentráció-adatait használtuk.

A rendszer paraméterei és környezeti feltételei általában olyan értékeket kaptak, hogy a filtrációs állapot a Starling-egyensúly környékén alakuljon ki. Extrém filtrációs állapotok a modellben ugyan létrehozhatók, de ekkor /pl. igen magas átlagos kapilláris nyomás/ bizonyos, a Starling-egyensúly környezetére jogosnak ítélt feltételezések /pl. a kapilláris átmérő és a hidrodinamikai konduktivitás nyomás-függetlensége/ érvényüket vesztenék.

A szimulációt a József Attila Tudományegyetem Kibernetikai Laboratóriumának MINSZK-22 típusú digitális számológépén végeztük. A programok elkészítéséért Hunya Péter és Lázár Zsolt tudományos munkatársaknak tartozunk köszönettel.

3 EREDMÉNYEK

A 2.3 modell axiális irányú áramlásintenzitásának helyfüggvényeire állandósult állapotok esetén a 7. ábrán látható tipikus görbéket kaptuk. Az ábrán a különböző konduktivitás-értékeknél felvett $f_1 + y_1$ görbéken kívül szaggatott vonallal a $k = \text{konstans}$ modell megfelelő $z(\xi)$ görbéit is ábrázoltuk. Mivel a vérsejtek áramlásintenzitása feltételeink értelmében állandó, elegendőnek láttuk a plazma-áramlásintenzitás ábrázolását.

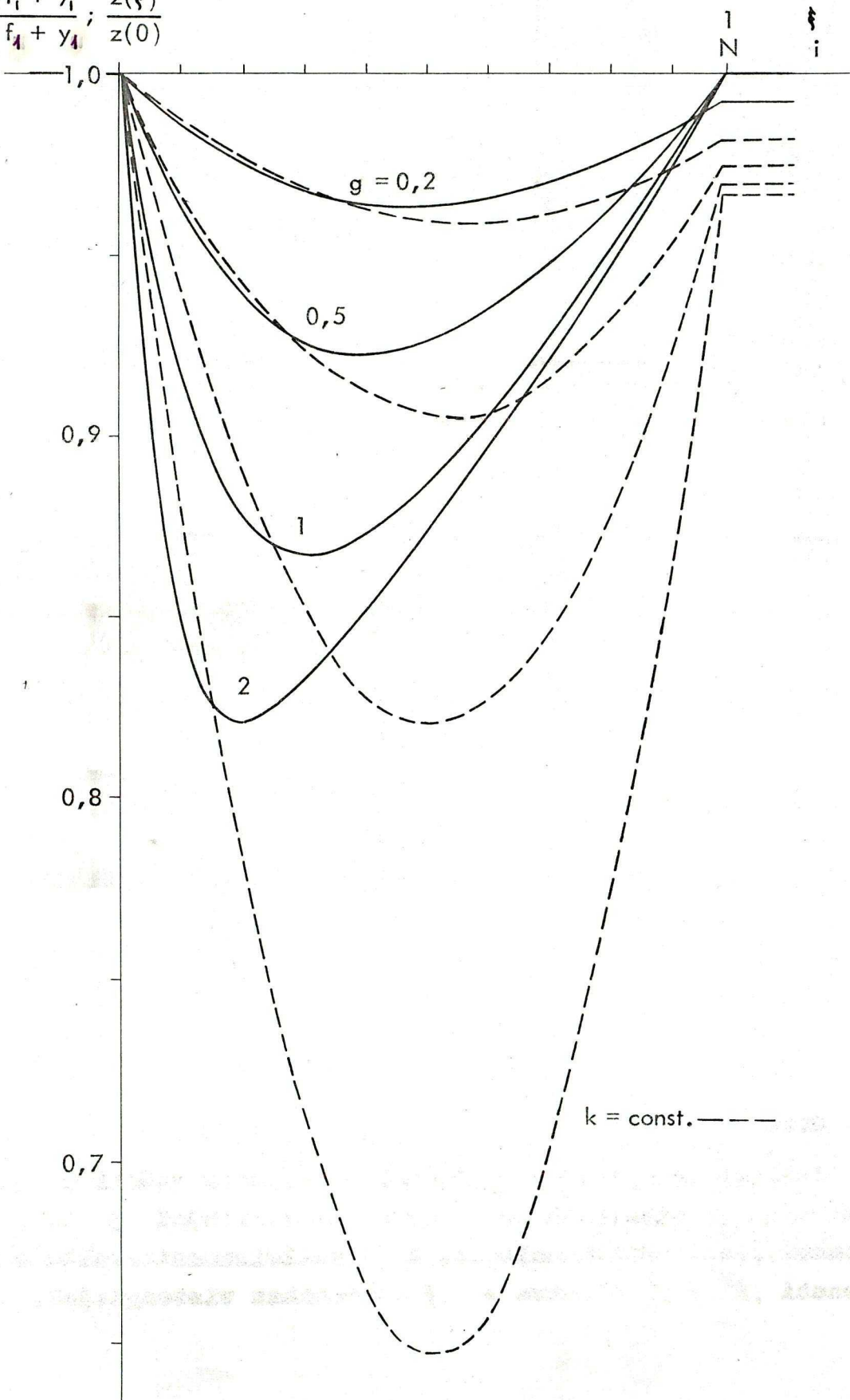
Az axiális áramlás hely függése szemléletesen tükrözi a filtrációs-reszorpciós folyamatokat. Az artériás oldalról indulva az f_1 áramlásintenzitás a filtráció következtében csökken, minimális értékét a hidrosztatikus és onkotikus nyomásdifferenciák egyenlősége esetén éri el. A minimumpont után a transmuralis áramlás előjelet vált, reszorpció történik, egészen a csőmodell vénás végéig.

Növekvő konduktivitás a görbék egyre nagyobb "belógását" eredményezi, az $f_1 + y_1$ és a $z(\xi)$ görbékénél egyaránt. Három lényeges különbség azonban megfigyelhető az összetartozó $f_1 + y_1$ és $z(\xi)$ helyfüggvények között: 1/ A $k = \text{konst.}$ modellnél a maximális áramlásintenzitáscsökkenés a g konduktivitással durván arányos. Ez nem mondható el a diszkrét modell eredményeiről. 2/ Az $f_1 + y_1$ görbén minimumpontjai növekvő konduktivitás esetén egyre közelebb kerülnek az artériás véghez /a reszorpciós tartomány hossza a filtrációs rovására nő/, míg a $z(\xi)$ görbékénél a minimumpont alig változik. 3/ Legfontosabb különbség azonban a vénás oldalon felvett $f_N + y_N$ ill. $z(1)$ értékek eltérő konduktivitás-függése: ha kis g /ill. γ / értékeknél $z(1) < z(0)$, azaz effektív filtráció áll fenn, γ növelésével a $Z = z(0) - z(1)$ eredő transmuralis áramlásintenzitás monoton nő /v.ö. 2.5 egyenlet/, míg az $f_1 - y_1 - f_N - y_N = \Sigma F$ különbség csak bizonyos g -értékig nő, felette csökken, majd a $\Sigma F = 0$ filtráció-reszorpció egyensúly áll be.

7. ábra

A diszkrét modell $f_1 + y_1$ és a $k = \text{konstans}$ modell $z(\xi)$ áramlásintenzitásának helyfüggvényei különböző g ill. γ konduktivitás-érték mellett. Az áramlásintenzitásokat a bemeneti $/E_1^b + y_1^b$ illetve $z(0) /$ értékekhez viszonyítjuk.

$$\frac{f_i + y_i}{f_1 + y_1}; \frac{z(\xi)}{z(0)}$$



7. ábra

A felsorolt eltérésekért tehát a plazma kolloid-ozmotikus nyomásának változása felelős /8. ábra/. A fehérje-mentes vagy fehérjeszegény folyadék filtrációja az artériás oldalon a plazma fehérjekoncentrációjának és ezzel okotikus nyomásának növekedését okozza, így a nyomásdifferenciák kiegyenlítődését indikáló minimumpont az artériás vég felé tolódik. A növekvő konduktivitás esetén fellépő fokozott artériás oldali filtráció a minimumpont eltolódását még kifejezettebbé teszi.

E folyamat tükröződik a 9. ábrán is, ahol az egyes szakaszok F_1 transmuralis áramlásintenzitását ábrázoltuk a hely függvényében, különböző konduktivitás-értékek esetén. A filtrációs áramlás maximális intenzitását közvetlenül az artériás oldalon, az alsó szakaszon veszi fel, ettől kezdve meredeken csökken. Bármelyik F_1 görbe nullátmenete egybeesik a megfelelő $f_1 + y_1$ görbe minimumpontjával, illetve a k_1 görbe maximumpontjával. A reszorpciós szakaszon F_1 értéke negatív, és viszonylag kevésbé változik a hely függvényében.

Az axiális irányu áramlásintenzitás vénás végi értékeivel kapcsolatban említett jelenség szemléletesebben mutatkozik a 11. ábrán, ahol a g konduktivitás függvényében az f_1 elvezetési áramlásintenzitás /állandósult állapotban $f_1 = \Sigma F /$ különböző vénás oldali kapilláris hidrosztatikus nyomáshoz tartozó értékeit ábrázoltuk. A kolloid-ozmotikus nyomás állandóságának feltételezésével nyert görbék /szaggatott vonal/ monoton emelkednek, növekedésüket csak az elvezetési ellenállás áramláskorlátozó hatása /relative nagy konduktivitásnál/ mérsékli. A koncentráció-változásokat figyelembevéve /folytonos vonal/ a görbék előbb-utóbb csökkenő szakaszba mennek át, majd a $\Sigma F = 0$ filtrációs egyensúly áll be, mivel a növekvő konduktivitás intenzívebb transmuralis folyadékforgalmat és ennél fogva nagyobb fokú kapilláris onkotikus nyomásemelkedést tesz lehetővé.

Ugyanezen okra vezethető vissza a két modell F^+ /III. Z^+ / filtrációs áramlásintenzitás-görbéinek eltérése /10. ábra/. A transmuralis folyadékforgalom önmagát mérséklő ha-

8. ábra

A plazma k_1 onkotikus nyomásának helyfüggvényei különböző g konduktivitás-értékek mellett.

9. ábra

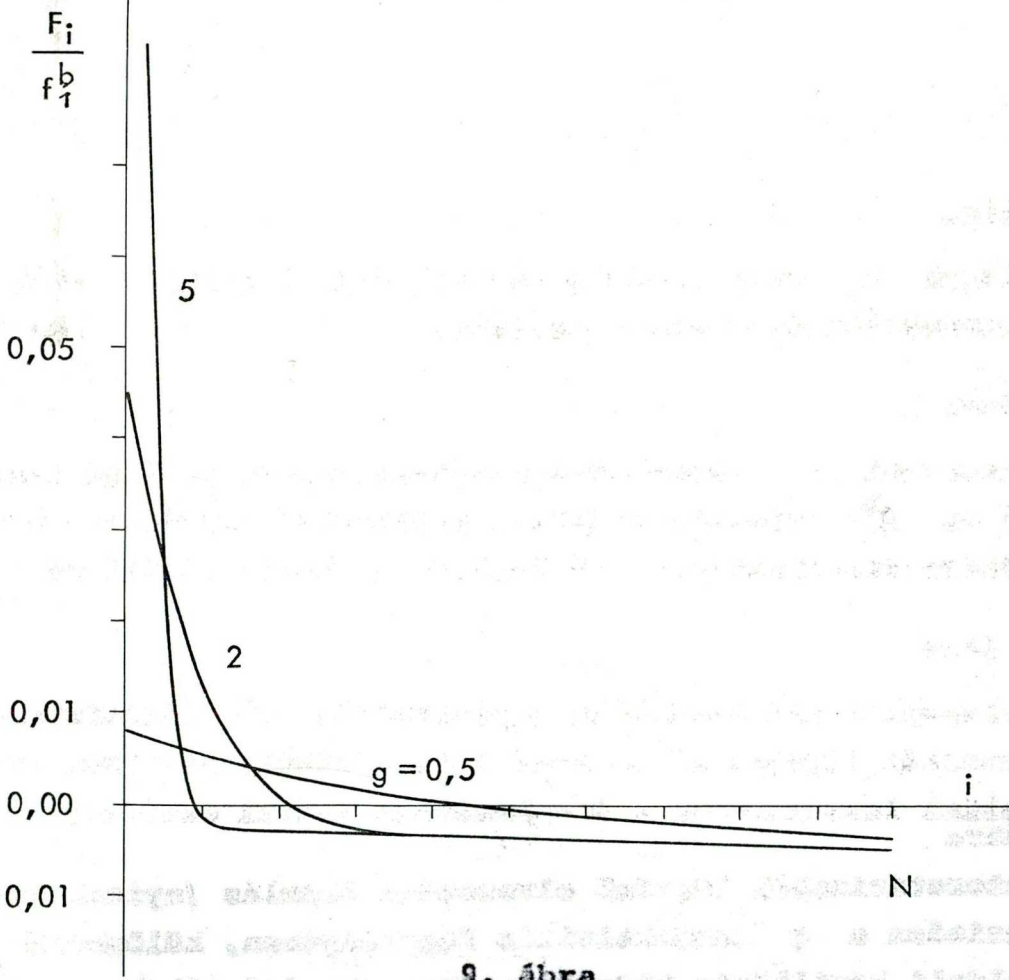
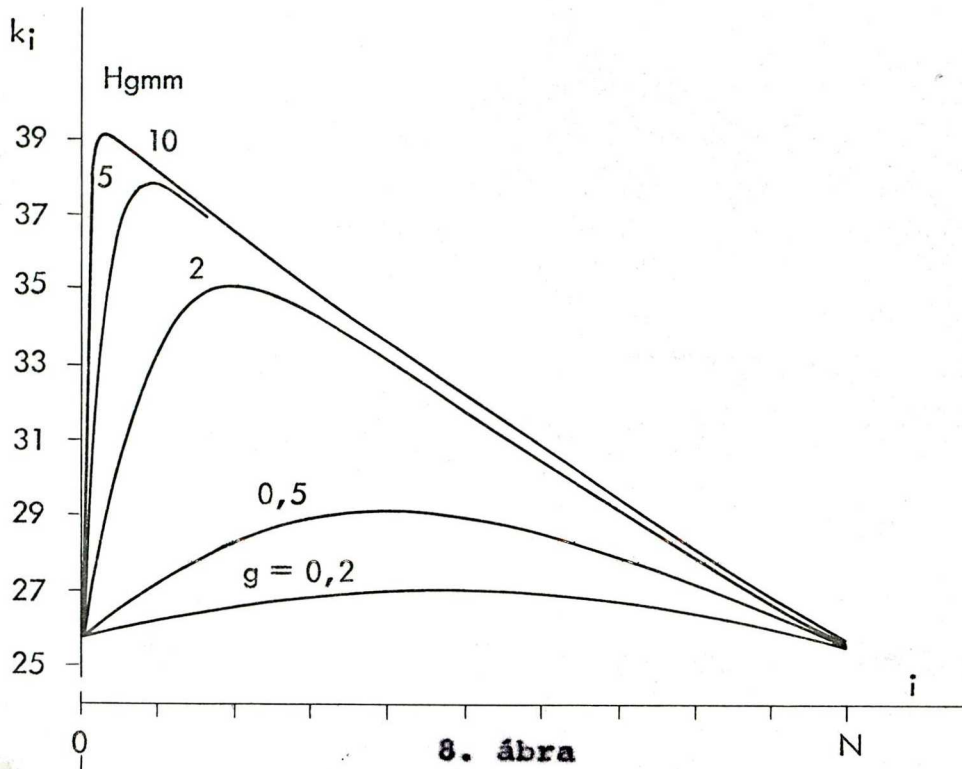
A szakaszok F_1 transmuralis áramlásintenzitásának helyfüggvényei az f_1^b artériás oldali /kapilláris/ áramlásintenzitás értékére vonatkoztatva, különböző g konduktivitás-értékek mellett.

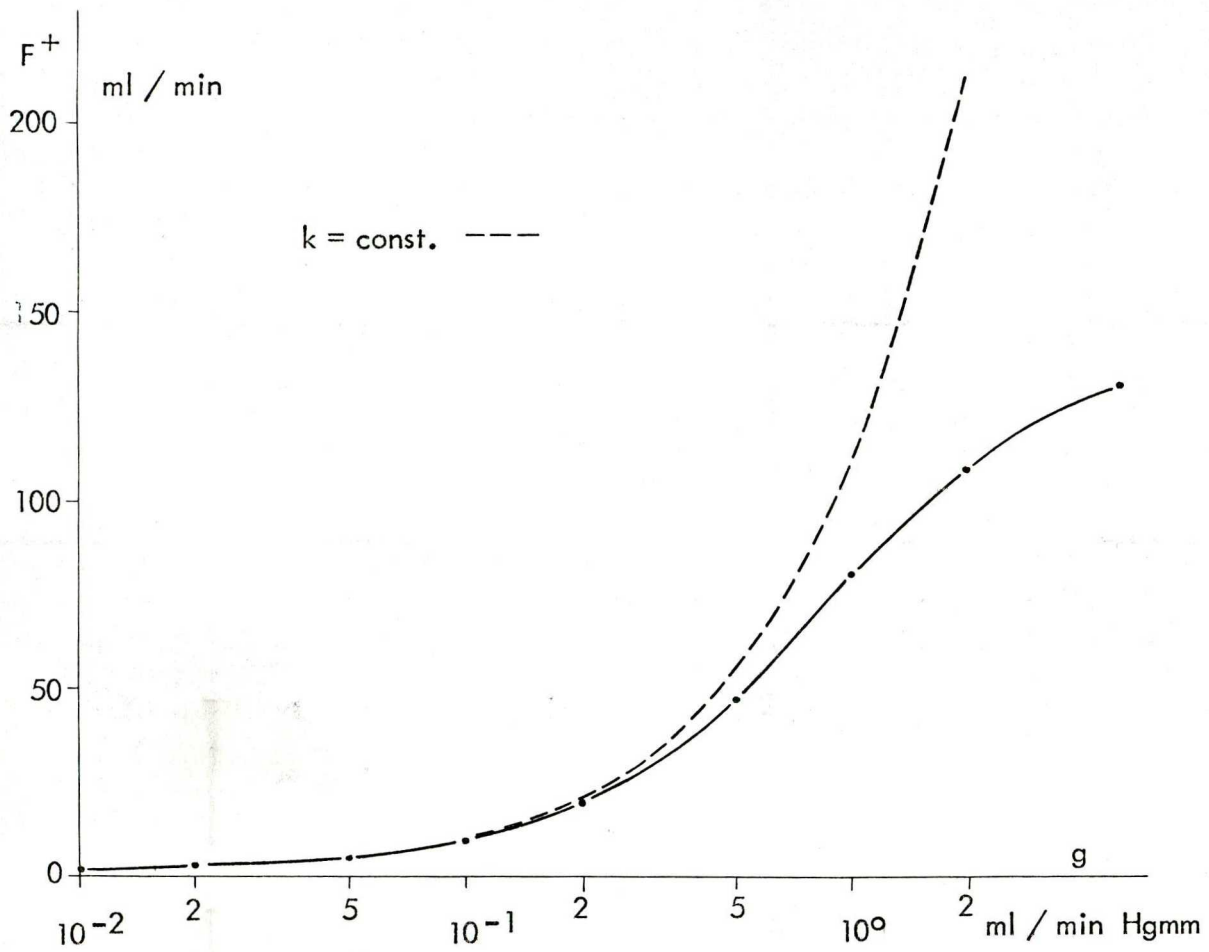
10. ábra

A paracapillaris keringést reprezentáló F^+ filtrációs áramlásintenzitás függése a g konduktivitásától. Az ábrán szaggatott vonallal feltüntettük a $k = \text{konstans}$ modell eredményét.

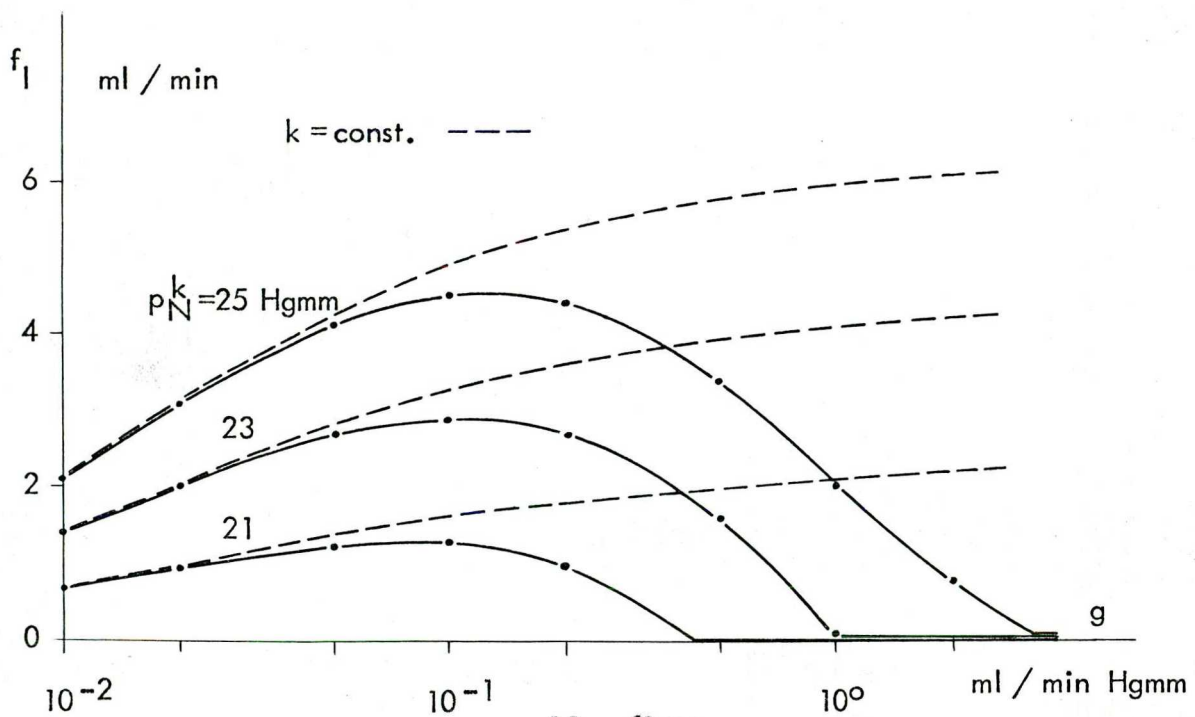
11. ábra

Az interstitiumból történő elvezetési áramlás /nyirokáramlás/ f_1 intenzitása a g konduktivitás függvényében, különböző p_N^k vénás oldali kapilláris hidrosztatikus nyomásértékek esetén. Szaggatott vonallal a $k = \text{konstans}$ modell megfelelő eredményét ábrázoljuk.





10. ábra



11. ábra

tása nagyobb konduktivitás-értékeknél válik kifejezetté, sőt itt feltehetőleg egy másik - figyelembe nem vett - önszabályozási lehetőség is felmerül. A paracapilláris keringés - melyet F^+ vagy F^- , illetve Z^+ vagy Z^- reprezentál - útjában ugyanis nemcsak a filtrációs és a re-szorpciós membránfelületek konduktivitásai állnak, hanem a szöveti konduktivitás is, mely viszonylag nagy g -értékeknél valószínűleg jelentős áramláskorlátozó szereppel rendelkezik.

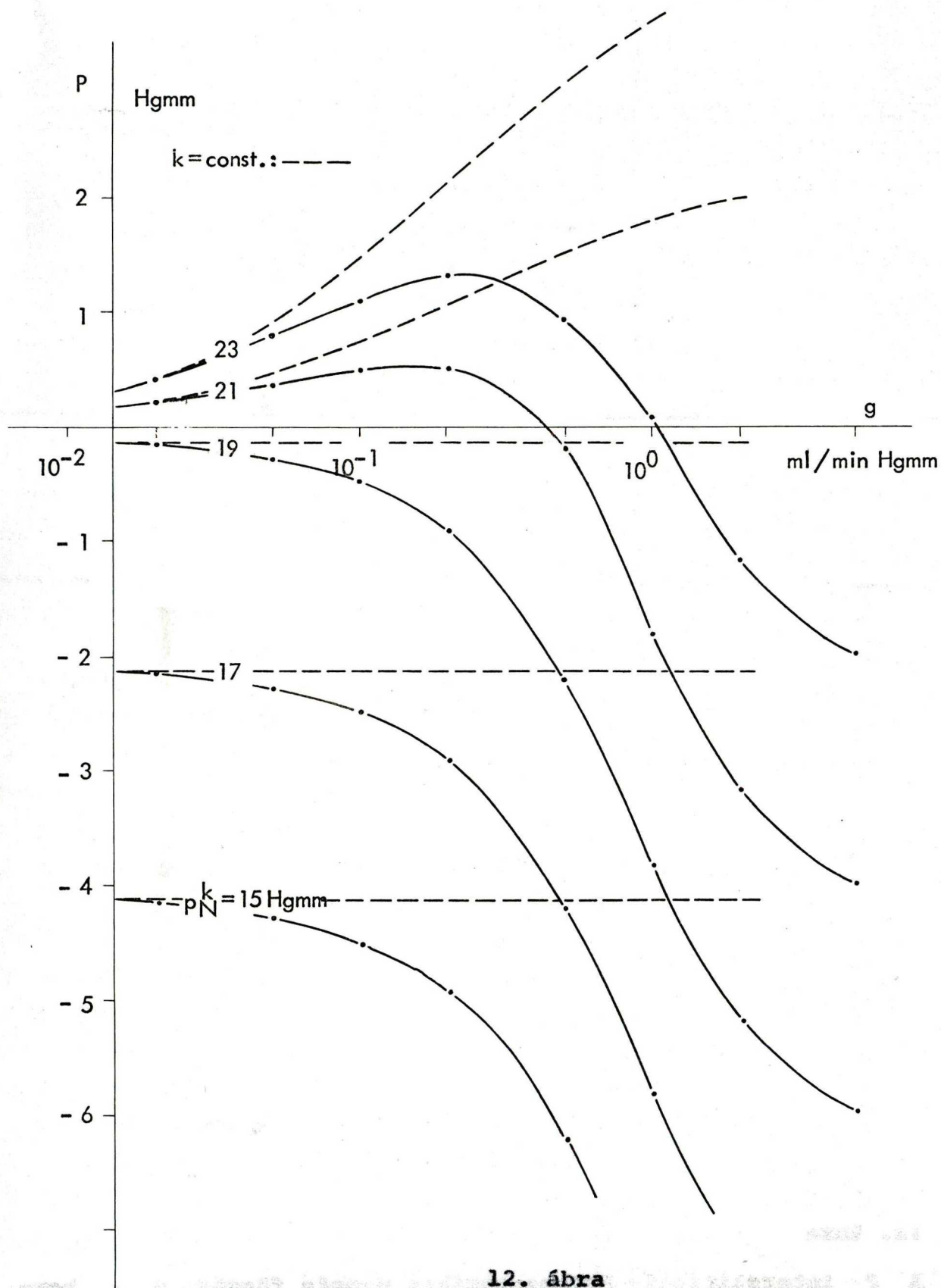
A P interstitialis hidrosztatikus nyomás és a P_e elvezetési végnyomás viszonya alapján a modellben két, strukturális szempontból is eltérő állapotot különböztethetünk meg. $P > P_e$ esetben az interstitiumból elvezetés történik, míg $P \leq P_e$ esetén a csőmodell és az interstitialis tároló együttese zárt rendszert alkot, elfolyás nincs. E két állapot felismerhető a 12. ábra görbéin, melyek az interstitialis nyomás értékeit ábrázolják a konduktivitás függvényében, különböző vénás oldali hidrosztatikus nyomásértékek esetén.

A P_e nyomás értéket nullára választottuk, így a $P = 0$ tengely az ábrát két, különböző szakaszra osztja. A $P > 0$ nyomásértékek függenek az R elvezetési ellenállás nagyságától, a g konduktivitás hatásának jellege azonban változatlan, és az elvezetésre tett $P = R f_1$ feltétel alapján azonos az f_1 -görbék /ld. 11. ábra/ jellegével. Figyelemreméltó, hogy a maximumok éppen a korábbi, durva kalkulációink adta valóságos konduktivitás-értékek környezetében helyezkednek el. A maximumok után a P értékek csökkennek, sőt átmenhetnek a negatív interstitialis nyomások tartományába, nagy g -értékek esetén pedig fokozatosan konduktivitás-függetlenné válnak és stabilizálódnak. A konduktivitás-növelés nyomáscsökkenő kapacitása tehát véges: e modellben mintegy 6 Hgmm értékű.

Az elvezetési végnyomásnál kisebb értékeknél, azaz a $P < 0$ tartományban induló nyomásgörbék kezdettől fogva csökkenő, majd stabilizálódó értékeket vesznek fel. A különböző

12. ábra

A P interstitialis hidrosztatikus nyomás függése a g konduktivitástól, különböző p_N^k vénás oldali kapilláris hidrosztatikus nyomásértékek esetén. Szaggatott vonallal a $k = \text{konstans}$ modell megfelelő eredményét ábrázoljuk.



12. ábra

vénás oldali nyomásokhoz tartozó görbék függőleges eltolódása pontosan megfelel a P_N^k értékek változásának.

A 12. ábra alapján a $P(g)$ görbékét összevethetjük a $k = \text{konst.}$ modell megfelelő eredményeivel. A $k = \text{konst.}$ görbék /szaggatott vonal/ kezdeti filtrációs tulsuly esetén monoton nőnek, míg a reszorpciós erők tulsulyakor függetlenek a konduktivitás értékétől. A filtrációs tulerő nagy g értékek esetén sem érvényesül korlátlanul, mivel az elvezetési ellenállás limitáló hatást gyakorol az f_1 és P értékekre.

Az összevetésből megállapítható, hogy a helyfüggetlen kapilláris onkotikus nyomás feltételezésével konstruált modellhez képest a 2.3 modellben a filtrációs nyomás- és áramlásviszonyok eltolódnak. A konduktivitás növelésével az eltolódás egyre jelentősebb. A transmuralis folyadékforgalom okozta kapilláris onkotikus nyomásváltozás az áramlási viszonyokat az effektív reszorpció irányába /egyirányú elvezetés esetén a filtráció-reszorpció egyensúly irányába/ igyekszik módosítani.

Az eddig ismertetett eredmények fehérjére apermeabilis / $\lambda = 0$ / modellre vonatkoztak.

Az interstitialis hidrosztatikus nyomást a modell vénás végén uralkodó P_N^k kapilláris nyomás függvényében a 13. ábra mutatja. Szaggatott vonallal bejelöltük a $k = \text{konst.}$ modell eredményét is. Fehérjére apermeabilis érfal / $\lambda = 0$ / esetén a vénás oldali nyomás és az interstitialis nyomás közt $P < 0$ esetben egységnyi meredekségű egyenes húzható. A $P > 0$ tartományban is arányosság áll fenn /ld. 12. ábra/, az arányossági tényező annál jobban megközelíti az egységet, minél kisebb az R elvezetési ellenállás és minél nagyobb a g konduktivitás. Ugyanez érvényes a $k = \text{konst.}$ modell eredményére is, de az azt közelítő egyenes már kisebb P_N^k értéknél átlép a $P > 0$ tartományba.

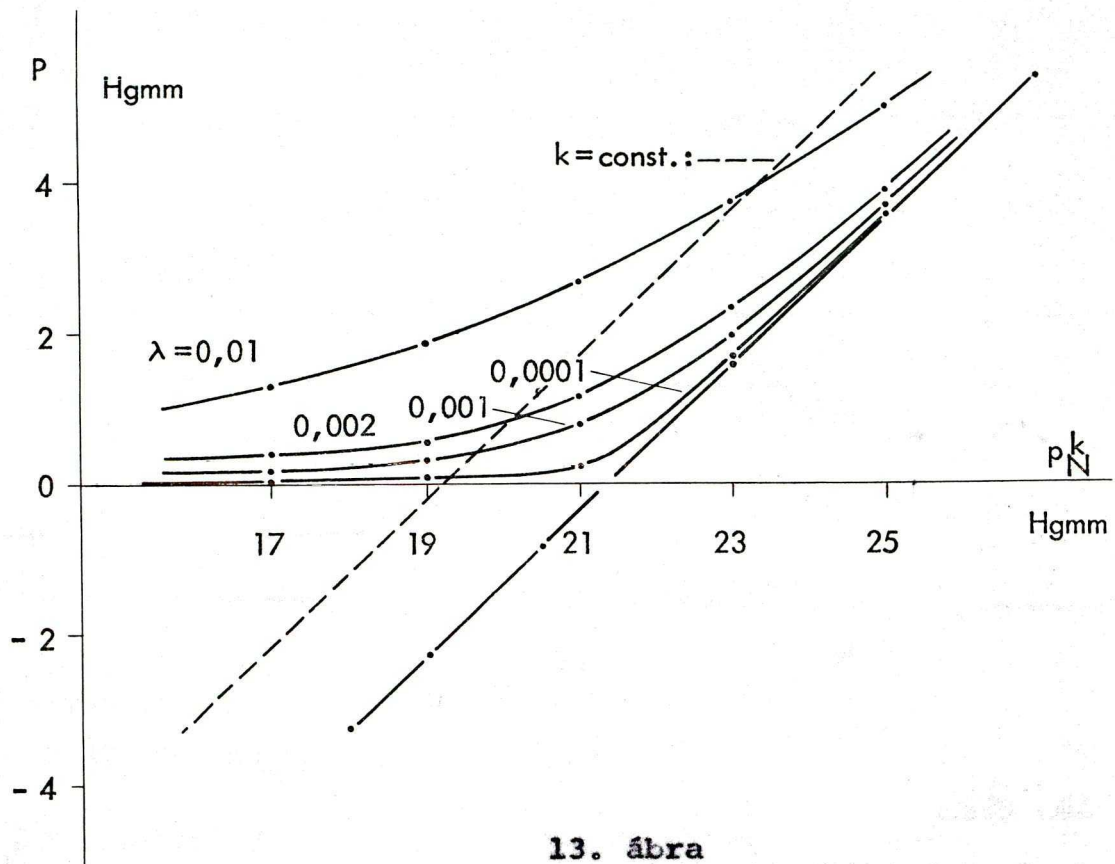
A λ permeabilitás növekvő értékeihez tartozó $P(P_N^k)$ görbék egyre magasabban helyezkednek el, és aszimptotikusan

13. ábra

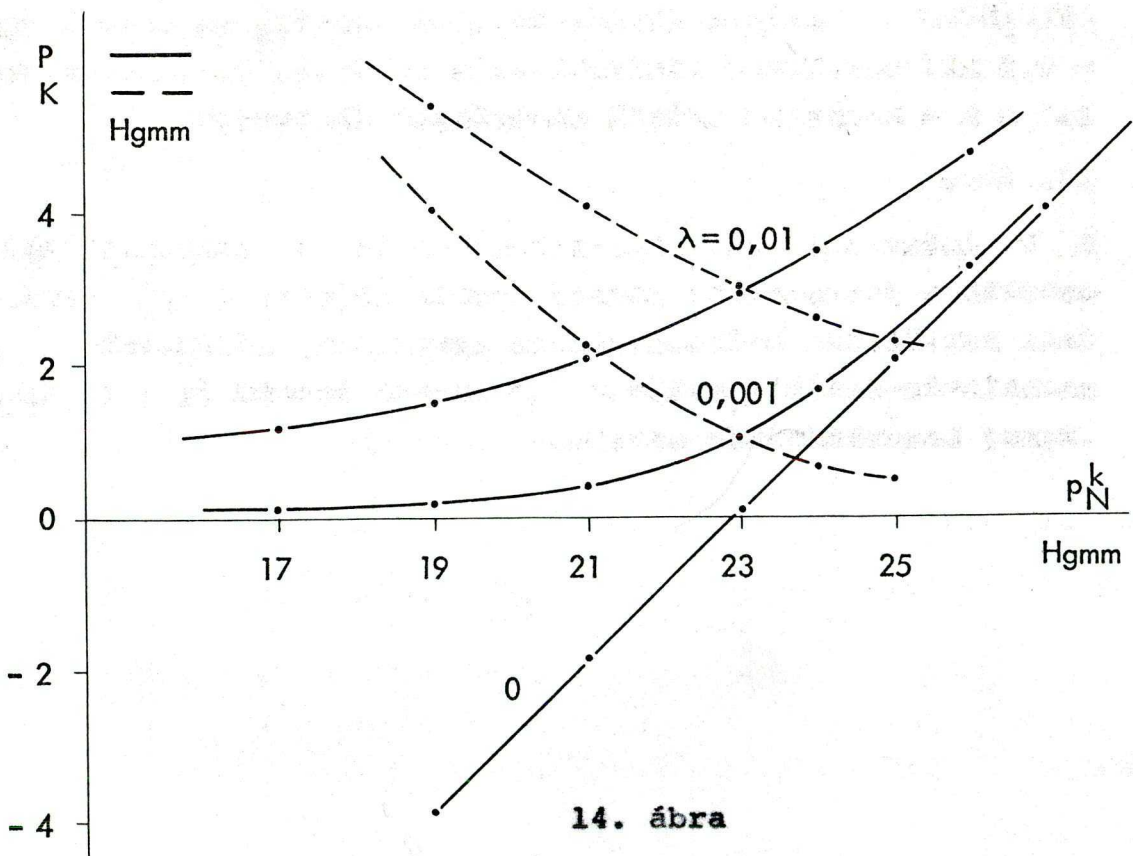
A P interstitialis hidrosztatikus nyomás függése a P_N^k vénás oldali kapilláris hidrosztatikus nyomás értékétől, különböző λ permeabilitás-értékek esetén, de azonos $/g = 0,5 \text{ ml/min.Hgmm/}$ konduktivitás mellett. Szaggatott vonalal a $k = \text{konstans}$ modell eredményét ábrázoljuk.

14. ábra

A P interstitialis hidrosztatikus és K interstitialis onkotikus /szaggatott vonal/ nyomás függése a P_N^k vénás oldali kapilláris hidrosztatikus nyomástól, különböző λ permeabilitás-értékek mellett, de azonos értékű $/g = 1 \text{ ml/min.Hgmm/}$ konduktivitás esetén.



13. ábra



14. ábra

simulnak egyrészt a $\lambda = 0$ esethez tartozó egyeneshez, másrészt a $P = 0$ tengelyhez. A 13. ábráról azonban félrevezető lenne azt állítani, hogy a különböző értékű permeabilitásokhoz tartozó interstitialis állapotokat helyesen körühatárolja:

1/ A modell szerint fehérjére permeabilis érfal esetén negatív interstitialis hidrosztatiku nyomás nem jön létre. Ezt a következő modell-mechanizmus magyarázza: $P \leq 0$ interstitialis nyomásértékeknél az interstitiumból nincs elvezetés, a fehérjék diffúziója következtében az interstitialis onkotikus nyomás szakadatlanul növekszik, egészen addig, míg a reszorpciós erők tulsúlyát meg nem szünteti. Ekkor azonban a megindult elvezetési áramlás megállítja az interstitialis fehérjeakkumulációt, a P és K interstitialis nyomások felveszik állandósult értéküket, az f_1 elvezetési áramlás pedig egy viszonylag kis értéken stabilizálódik.

Az elvezetési végnyomás $P_e < 0$ felvételekor - a centrális vénás nyomás szubatmoszférás értéke és/vagy intenzív nyirokér-vasomotorika esetén - a $\lambda \neq 0$ görbék alulról már negatív nyomásértékekhez simulnak. Így tehát állandósult negatív P értékek is létrejöhetnek. Viszont továbbra is ellentmondásosnak tűnik az, hogy a $P < P_e$ tartományban a $\lambda = 0$ és a $\lambda \neq 0$ görbék között hiányzik az állandósult állapotok valamilyen folytonos átmenete.

2/ A 13. ábra eredményei azon modell-állapotokra vonatkoznak, amelyekben a λ permeabilitás változtatása mellett a g konduktivitást állandó értéken tartottuk. Ez az eljárás azonban nem más, mint a modell - egy paramétere szempontjából - lehetséges állapotainak statikus meghatározása. Valószínűtlen ugyanis, hogy a λ és g paraméterek változása egymástól független legyen. Osztályozva g változásának módjait, a következő lehetőségek adódnak: a/ kapilláris rendszer felületnövekedése változatlan pórusméretek és pórusűrűség, azaz változatlan falstruktúra mellett /keringési volumen-disztribúció változáskor: anyagcseretermékek felszaporodása, sphincterek megnyílása/. Ekkor azonban a rendszeren átáramló vérmennyiség növekedését is figyelembe kellene venni. b/ felületegységenkénti konduktivitás változása állandó összfelület és átáramlás mellett. Itt további két eset lehet-

séges: vagy a pórusűrűség illetve a pórusméret növekszik, az utóbbi azonban nem éri el a fehérjék átjutásához elégséges értéket /elképzelhető a metabolitok kapilláris falra gyakorolt direkt hatása útján/, vagy elsősorban a pórusméret nő, meghaladva azt az értéket, melynél a fehérjék gátolt diffúziója már létrejöhet. Ekkor g és λ együtt növekszik /shock/.

Természetesen a fenti osztályok közt átmenetek is elképzelhetők. Ugy tűnik, hogy a modell λ - és g - mechanizmusokra orientált finomítása a falstruktúra alaposabb ismerete nélkül áttekinthetetlen adathalmazt eredményezne.

A g és λ közti bizonytalan kapcsolat ellenére valószínű, hogy egy nagyobb λ értéknél felvett $P(p_N^k)$ görbe $\lambda = 0$ határoló-egyenesre az egyuttal megnőtt konduktivitás következtében jobbra tolódik, amellyel a rendszerben egy rezorpciós tendenciájú tényező jelentkezik. Állandó λ -értéket feltételezve, a $P(p_N^k)$ görbék a rendszer dinamikus karakterisztikájának tekinthetők. Egyrészt megállapítható, hogy azonos vénás oldali nyomáshoz annál nagyobb interstitialis nyomás /és elvezetési áramlás/ tartozik, minél nagyobb a permeabilitás. Másrészt meglepő, hogy $\lambda \neq 0$ esetén P érzékenyebb p_N^k változásaira, mint $\lambda = 0$ esetben, azaz a karakterisztikák közül a határolóegyenes meredeksége a legnagyobb. E jelenséget a 14. ábra alapján magyarázhatjuk: A növekvő vénás oldali nyomás nagyobb interstitialis nyomást és ennek következtében fokozódó elvezetési áramlást eredményez, amely az interstitialis fehérjekoncentráció és így az onkotikus nyomás csökkenéséhez vezet. A filtrációs hatású kapilláris hidrosztatikus nyomás emelkedésének hatását tehát a hasonló természetű interstitialis onkotikus nyomás egyidejű csökkenése részben ellensúlyozza.

Az interstitiumból történő elvezetést a modellben a P_e elvezetési végnyomás és az R elvezetési ellenállás értékeivel jellemezzük. Ezek közül R értékét változtattuk $P_e = 0$ nyomás mellett.

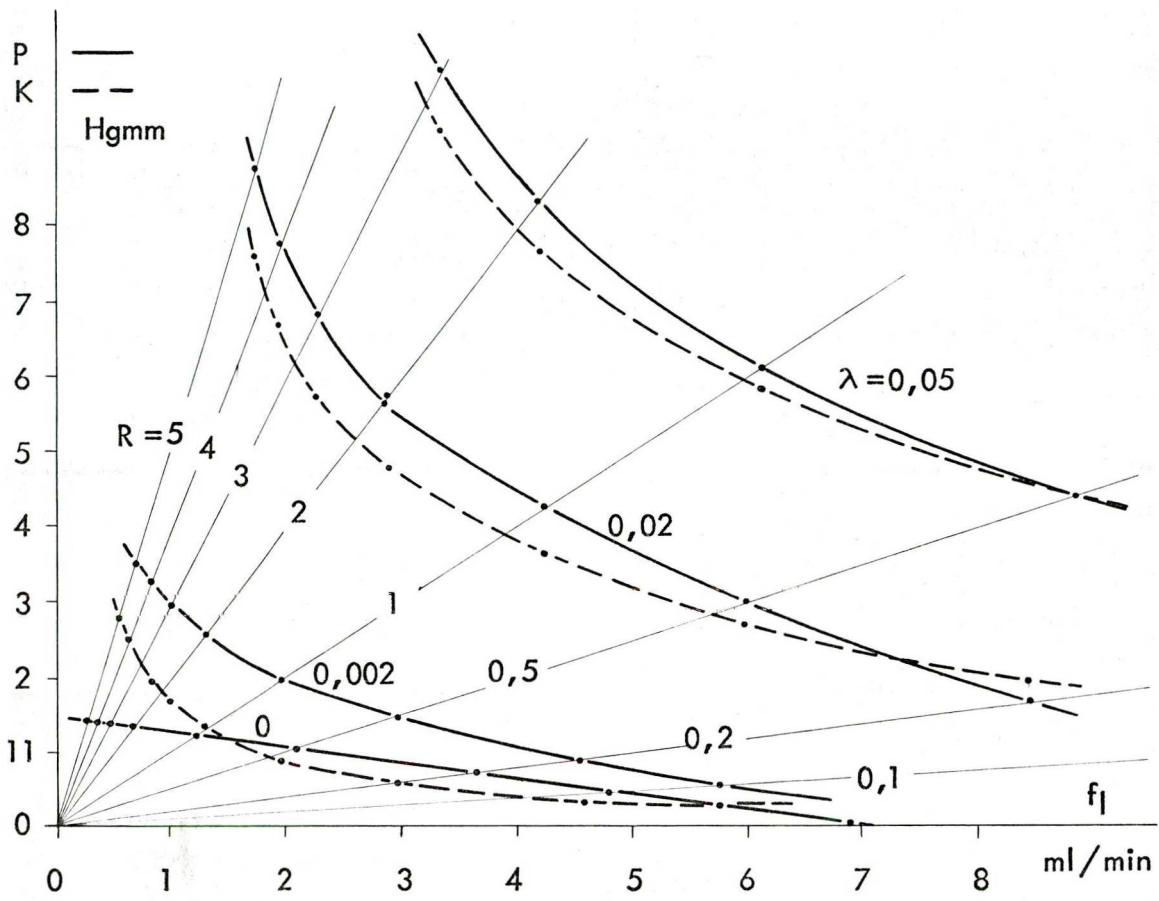
A 15. ábra az interstitium - R változtatásával felvett

15. ábra

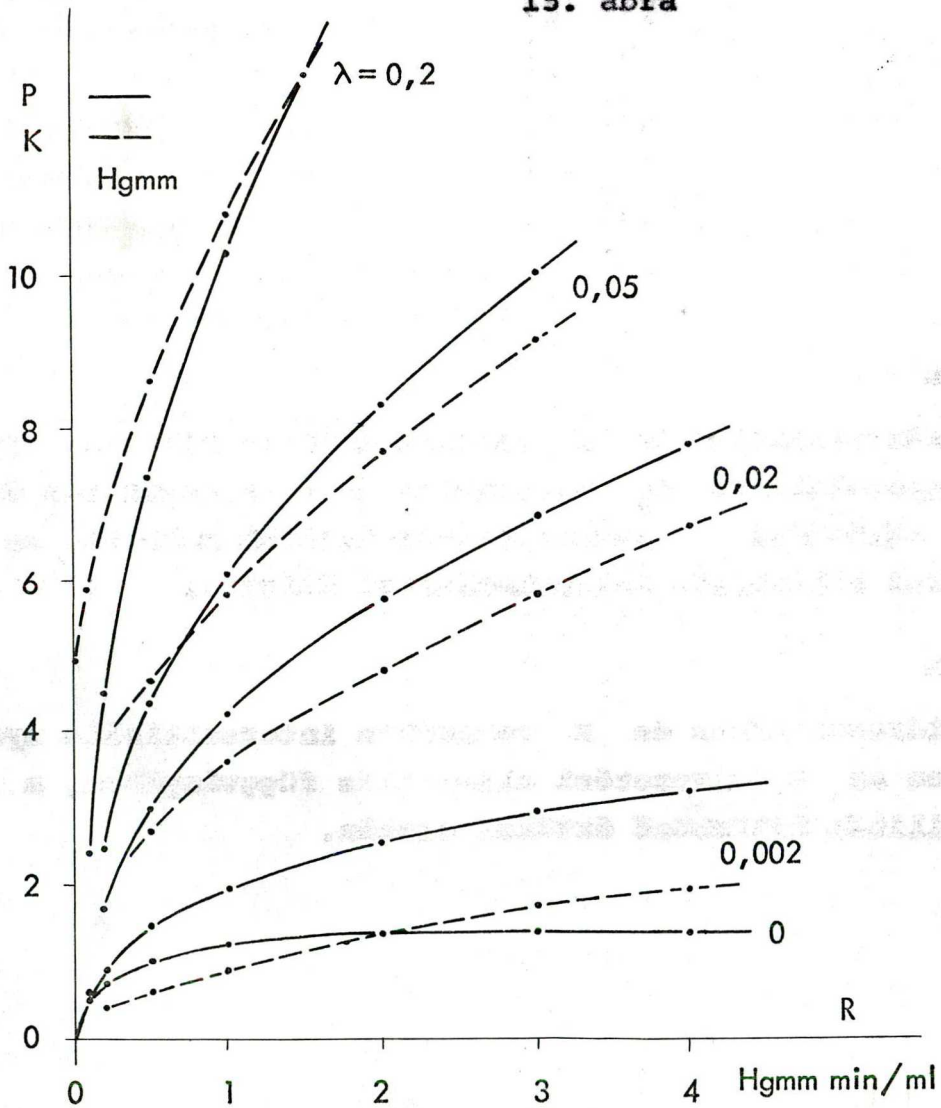
A P hidrosztatikus és K onkotikus interstitialis nyomások kapcsolata az f_1 elvezetési áramlásintenzitás értékeivel, különböző λ permeabilitás-értékek mellett, az R elvezetési ellenállás változtatásával felvéve.

16. ábra

A P hidrosztatikus és K onkotikus interstitialis nyomás változása az R elvezetési ellenállás függvényében, a λ permeabilitás különböző értékei esetén.



15. ábra



16. ábra

- $P(f_1)$ és $K(f_1)$ karakterisztikáit ábrázolja különböző λ permeabilitás-értékek esetén. Ha a membrán fehérjére aperméabilis / $\lambda = 0$ /, P és f_1 között lineáris kapcsolatot áll fenn, extrapolációval meghatározhatjuk a két extrém értéket: 1/ nyirokblokád esetén / $R = \infty$ / nincs elvezetési áramlás, a zárt interstitiumban kialakult nyomás értékét az egyenes és a P -tengely metszéspontja adja, 2/ végtelen jó elvezetésnél / $R = 0$ /, "terheletlen" interstitiumban az elvezetés végnyomása uralkodik, az elvezetési áramlás pedig ekkor éri el maximális intenzitását.

A $\lambda \neq 0$ görbék hiperbolikus jellegűek, az extrém értékek nem határozhatók meg. R növelését f_1 csökkenése és az interstitialis nyomások egyre meredekebb emelkedése követi.

A membrán fehérjeáteresztőképességének hatása jól követhető a 16. ábrán, amelyen a P és K interstitialis nyomásokat ábrázoltuk az R ellenállás függvényében. A legalacsonyabb nyomásértékeket $\lambda = 0$ esetben kapjuk, R növelésével P igen hamar megközelíti maximális értékét. λ növekvő értékeinél az interstitialis nyomások egyre meredekebb R -függést mutatnak. Érdekes az összetartozó P és K görbék "együttfutása"; közöttük a különbség általában nem haladja meg az 1 Hgmm-t. Ezt az alábbi mechanizmussal magyarázhatjuk: Az elvezetési ellenállás növekedése arányosan magasabb P nyomást hozna létre, amely viszont mérsékli az eredő transmuralis áramlásintenzitást, azaz az elvezetendő f_1 értéket. A létrejött egyensúlyi állapotban tehát P emelkedése nem lesz arányos R növelésével. Fehérjére permeabilis membrán esetén azonban az interstitialis nyomást szabályozó mechanizmus bonyolultabb: az R -növelést követő áramláscsökkenés a gyakorlatilag változatlan fehérjediffúzió következtében az interstitialis fehérjekoncentráció és a K onkotikus nyomás emelkedését eredményezi. Így a filtrációs erők csökkenés helyett növekednek. Az ennek következtében fokozódó eredő transmuralis és elvezetési áramlás ugyan stabilizálja az interstitialis koncentrációt, de a nyomáskiegyenlítődés végülis jóval magasabb hidrosztatikus nyomásszinten

következik be. Az esetleges további R-növekedés pedig - a $\lambda = 0$ esettel ellentétben - a P és K nyomások újabb erőteljes növekedéséhez vezet.

A b_1^b plazmafehérje-koncentráció csökkenése /hypoalbuminemia/ a transmuralis folyamatok filtrációs irányába történő eltolódását, növekedése pedig a reszorpciós hatások erősödését okozza. A 17. ábrán a P interstitialis nyomást ábrázoltuk a g konduktivitás függvényében, 6, 7 és 8 %-os bemeneti fehérjekoncentráció esetén. Az eredmények hasonlóak a 12. ábra $P(g)$ görbéihez, a transmuralis folyadékforgalom önszabályozó jellege tehát a normálisnál kisebb vagy nagyobb plazmafehérje-szint esetén is érvényre jut, csak az interstitialis hidrosztatikus nyomás és az elvezetési áramlás magasabb ill. alacsonyabb szintjén. Következésképpen a plazmafehérje-koncentráció növekedése P és f_1 szempontjából ekvivalens hatású a vénás oldali nyomás csökkenésével.

A modellben a kapilláris hidrosztatikus nyomásprofil alakját két, ellentétes hatás szabja meg: Egyrészt a filtráció következtében a szakaszokban csökken az axiális irányú áramlásintenzitás, amely ugyancsak csökkenő Δp_1 nyomásesésértékeket eredményezne az artériás oldal és a minimumpont között. Másrészt az áramló vér megnőtt hematokrit-értéke a viszkozitás és ezáltal a hidrodinamikai ellenállás növekedését jelenti. A fehérjekoncentráció változásának a viszkozitásra gyakorolt hatását - adatok hiányában-nem vettük figyelembe. A szimuláció során leggyakrabban olyan a és c' értékeket használtunk, hogy e két hatás kompenzálta egymást, és így közelítőleg lineáris nyomásprofilokat kaptunk.

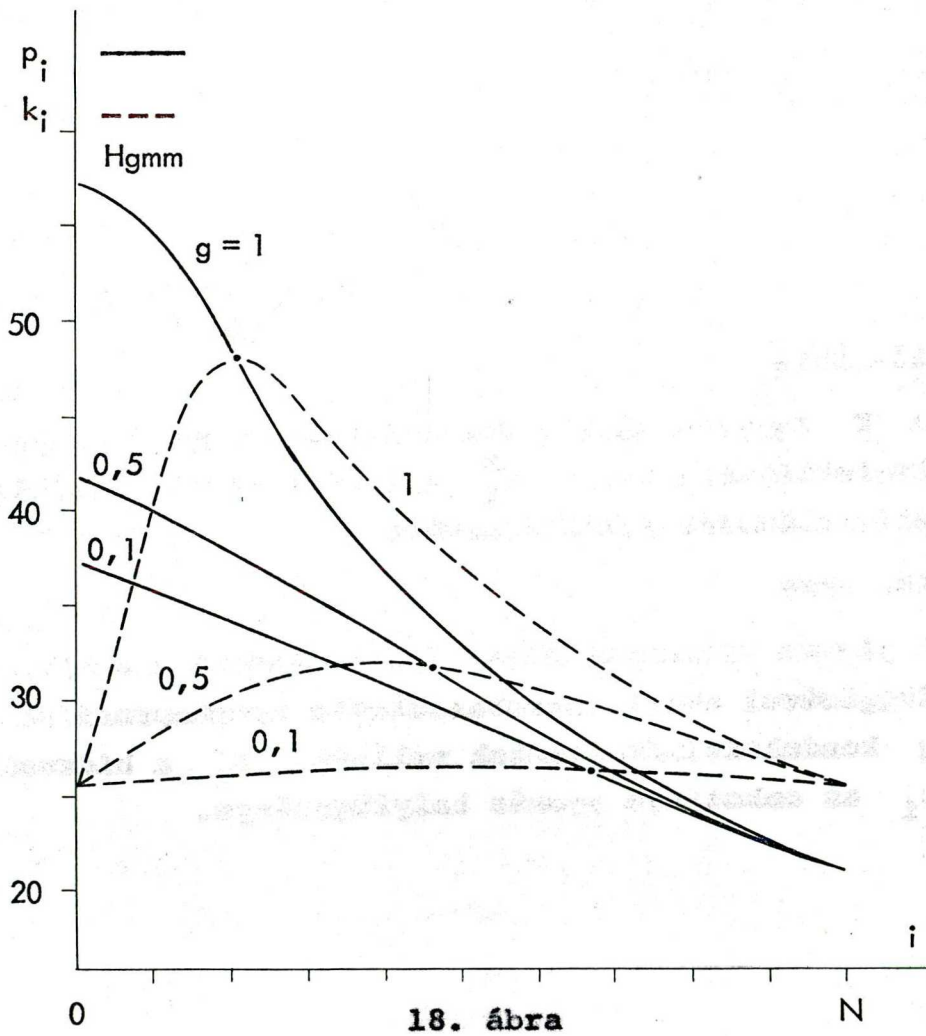
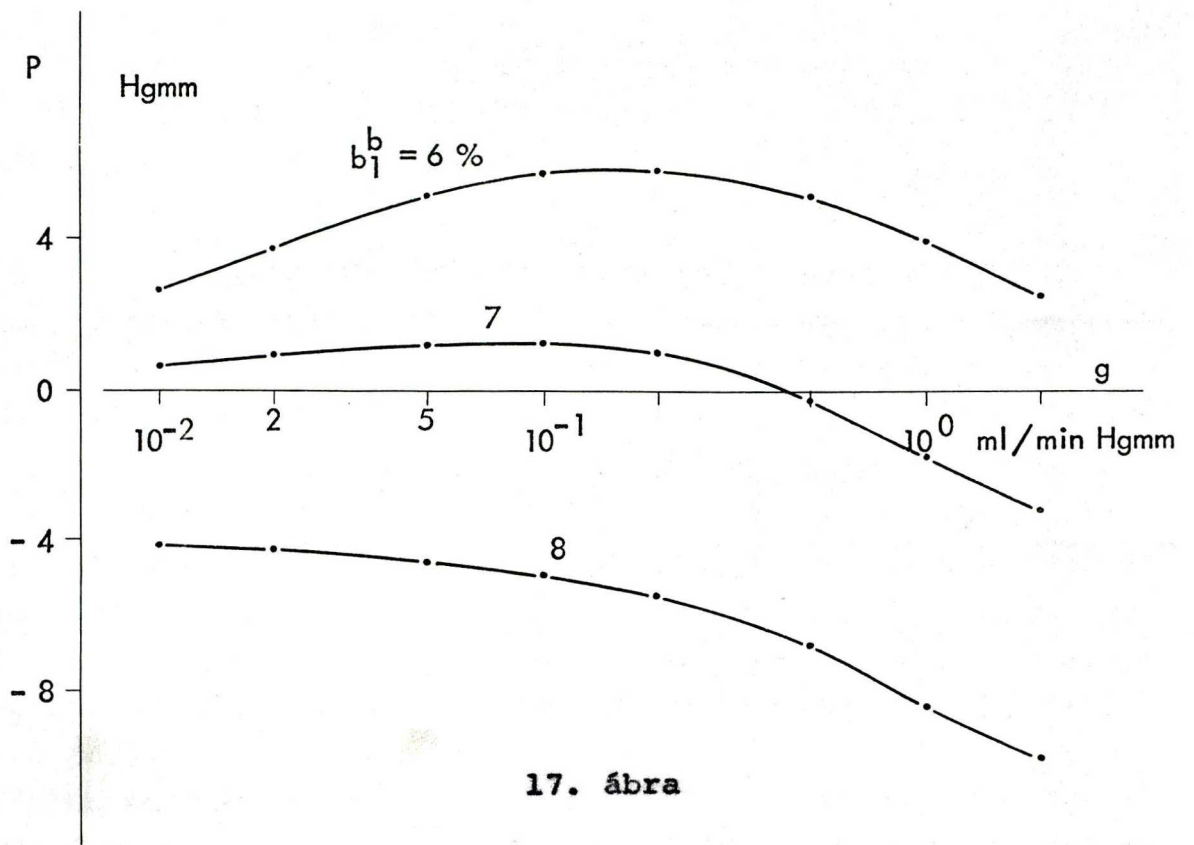
Mint hogy a viszkozitás hematokrit-függésére vonatkozó adatokat, valamint a változó fehérjekoncentráció hatásának elhanyagolását nem tartottuk megnyugtatónak, próbaképpen megvizsgáltuk a modell működését különlegesen nagy viszkozitásgadozások esetében. Az a és c' együtthatókat úgy választottuk meg, hogy amikor a plazma áramlásintenzitása

17. ábra

A P interstitialis hidrosztatikus nyomás függése a g konduktivitástól, a b_1^b artériás oldali fehérjekoncentráció különböző értékei esetén.

18. ábra

A plazma viszkozitásának feltételezett erős koncentrációfüggésével nyert intravascularis nyomásprofilok. különböző g konduktivitás-értékek mellett. p_1 a hidrosztatikus, π_1 az onkotikus nyomás helyfüggvénye.



$/f_1 + y_1/$ a filtráció következtében 12 %-kal csökken, a viszkozitás kétszeresére nőjön. A hidrosztatikus nyomásprofilra - különböző konduktivitásértékek mellett - kapott eredményeinket a 18. ábra mutatja. Kis g értéknél a transmuralis folyadékforgalom olyan kicsi, hogy a nyomásprofil nemlinearitása alig vehető észre. Nagyobb konduktivitásnál azonban a torzulás jelentős, sőt az artériás oldalon igen magas hidrosztatikus nyomás alakul ki, melynek intenzív filtráció a következménye. Ezáltal viszont az onkotikus nyomás /szaggatott vonal/ is erőteljesen megnő, másrészt a hidrosztatikus nyomás is meredeken esik, mintegy biztosítva a széles reszorpciós tartományt. Végeredményben csak a paracapillaris áramlás fokozódott, az eredő transmuralis áramlásintenzitásra hasonló értéket kaptunk, mint egyéb a és c' értékek esetén, azaz a modell - interstitialis jellemzők tekintetében - e mesterkélt érzékenység-fokozódás ellenére is stabil maradt.

A 2.3 modell időben lejátszódó folyamatainak illusztrálására a 19. és a 20. ábrán a rendszer néhány jellemző paraméterének változását mutatjuk be.

A 19. ábra esetében a modell gyors működésű: az indítást követően változói $k = 15 - 20$ lépés után eléri az első állandósult állapothoz tartozó értéküket. Ezt követően a környezeti feltételek egyikét, a p_N^k vénás oldali hidrosztatikus nyomást 2 Hgmm-rel emeltük, amelyre a modell rövid tranziens választ adott, majd felvette a megváltozott környezeti feltételhez tartozó új állandósult állapotát. A tranziens az elvi-fizikai modell kb. félórás működését jelenti. E kísérletben a viszonylag gyors átmenetet az érfal fehérje-apermeabilitásának tulajdoníthatjuk. Az indítási szakaszban különösen feltűnő nem-exponenciális tranziens jellegét az interstitialis tároló nemlineáris karakterisztikája okozza.

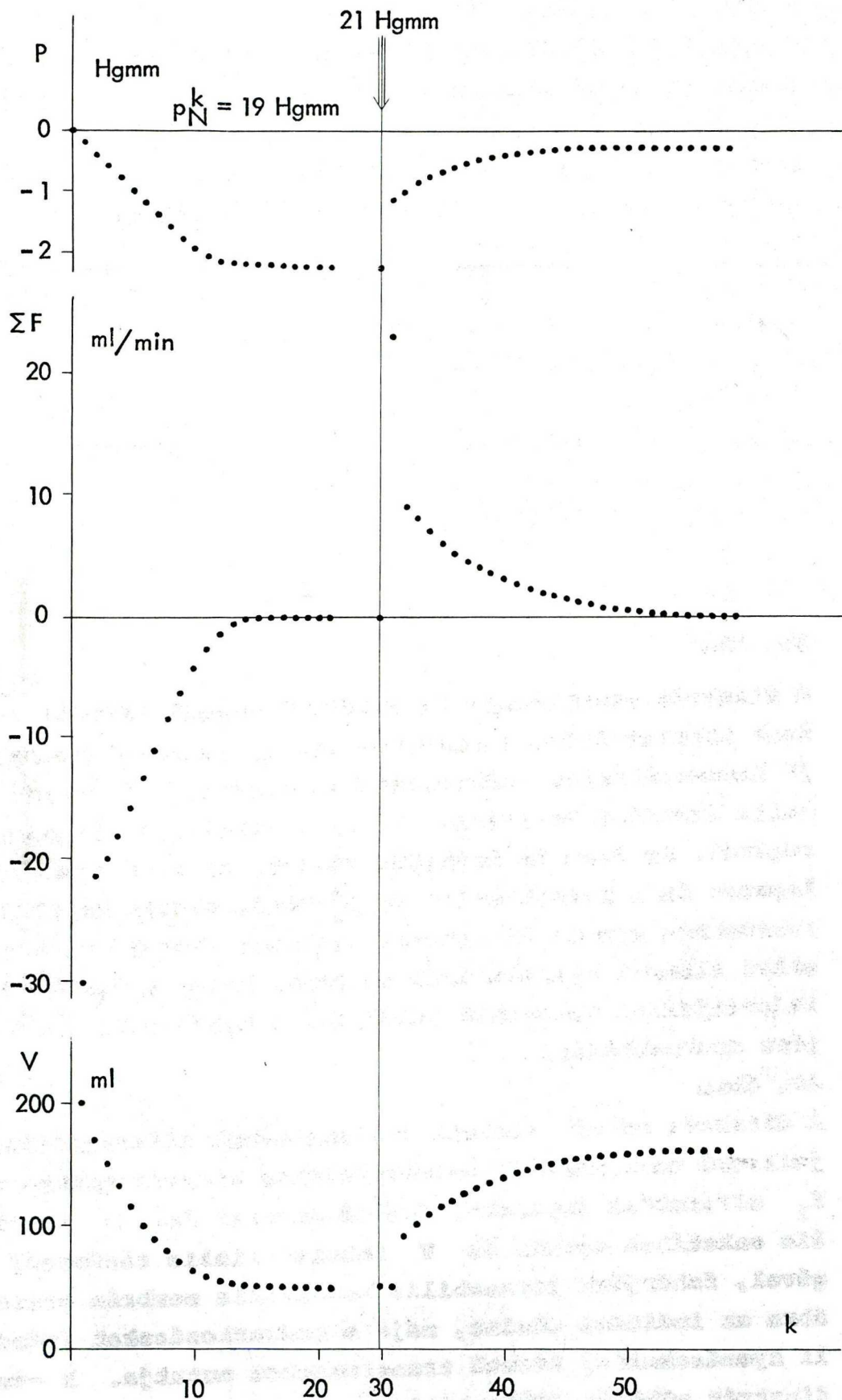
Csaknem egy nagyságrenddel nő a hasonló beavatkozásra adott tranziens válaszok hossza permeabilis érfal esetén /20.

19. ábra

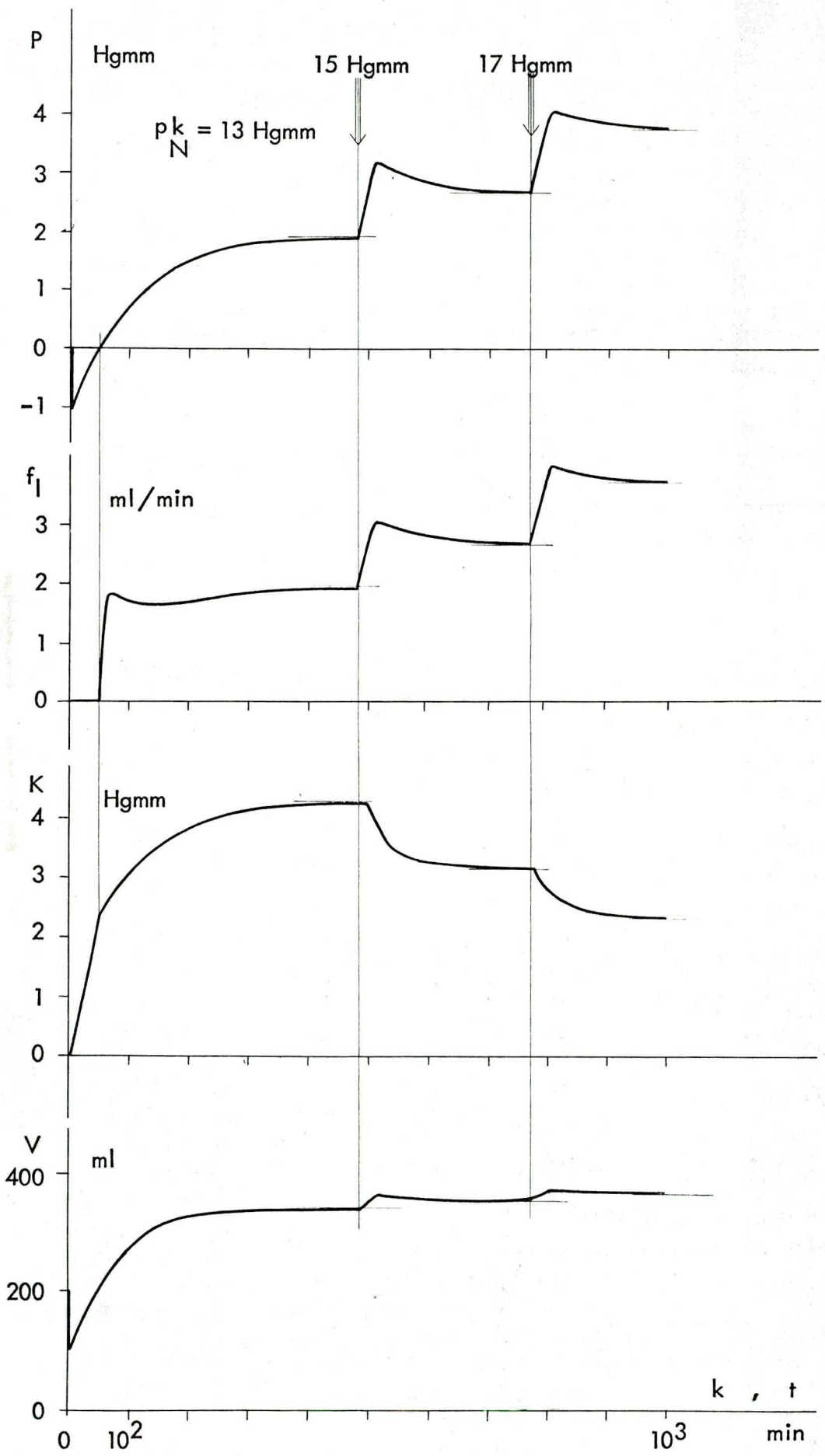
A diszkrét strukturájú és működésű modell időbeli folyamatainak illusztrálása a rendszer néhány jellemző mennyiségének /P interstitialis hidrosztatikus nyomás, F eredő transmuralis áramlásintenzitás, V interstitialis térfogat/ segítségével. Az ábra az indítási fázist, az első egyensúlyi állapotot és a beavatkozást /a p_N^k vénás oldali kapilláris hidrosztatikus nyomás 21 Hgmm-re emelését/ követő második egyensúlyi állapot kialakulását mutatja. k-val a diszkrét működés időpontjainak sorszámát jelöljük. A kapilláris membrán fehérjére apermeabilis.

20. ábra

A diszkrét modell időbeli folyamatainak illusztrálása néhány jellemző mennyiség /P interstitialis hidrosztatikus nyomás, f_1 elvezetési /nyirok-/ áramlásintenzitás, K interstitialis onkotikus nyomás és V interstitialis térfogat/ segítségével, fehérjére permeabilis kapilláris membrán esetén. Az ábra az indítási fázist, majd a beavatkozásokat /vénás oldali nyomásemelés/ követő tranzienseket mutatja. k -val a diszkrét működés időpontjainak sorszámát, t -vel a valósidejű működés percekben mért idejét jelöljük.



19. ábra



20. ábra

ábra/. Az első állandósult állapot kialakulásához 400 - 500 lépés /400 - 500 perc valósidejű működés/ volt szükséges. Az ábrán jól megfigyelhető a 13. ábrával kapcsolatban említett jelenség: Az indítási fázisra kezdeti reszorpciós túlsúly jellemző. A zárt interstitiumban a fehérjekoncentráció emelkedése addig tart rohamosan, míg a filtrációs és reszorpciós erők kiegyenlítődése be nem következik. A megnyílt elvezetésen meginduló áramlás / f_1 / a további fehérjeakkumulációt és a K onkotikus nyomás emelkedését lefékezi.

4 MEGBESZÉLÉS

A kapilláris hálózatok filtrációs viszonyainak első kvantitativ leírásaként tulajdonképpen a Starling-hipotézis formulával történő megadását tekinthetjük. E hipotézis, melyet a nagyszámu kísérleti és klinikai tapasztalat alapján bizonyított elméletként fogadhatunk el, a filtráció-reszorpció egyensúly állapotára vonatkozik. Landis és Pappenheimer /1963/ képlete már az eredő transmuralis áramlásintenzitás értékét adja meg; az eredő filtrátum eszerint arányos a filtrációs és reszorpciós nyomások előjelhelyes összegével.

Ezen összefüggések a folyamatok durva leírására kétségtelenül alkalmasak. Finomabb elemzésre történő alkalmazásuk azonban felvet néhány problémát. Elsősorban a képletekben szereplő nyomások jelentése kérdéses: térbeli átlagértékeket, helyfüggvényeket, vagy csak egy adott pontban felvett értékeket jelentenek. A kapilláris hidrosztatikus nyomás helyfüggése pl. nyilvánvaló; minden magyarázat, mely a Starling-elméletre épül, figyelembe veszi ezt, és ennek alapján beszélhetnek elkülönülő filtrációs és reszorpciós tartományról.

E dolgozatban először is a fenti elmélet precízebb megfogalmazására törekedtünk. A kapilláris hidrosztatikus és onkotikus nyomásokat helyfüggvényekként fogtuk fel, a transmuralis áramlásra vonatkozó Landis-Pappenheimer - összefüggést pedig egy elemi filtráló felület esetére értettük. A fenti képletek hálózatra vonatkozó globális alkalmazása ugyanis elfedi azt a tényt, hogy a bennük szereplő nyomások nem függetlenek egymástól! Így például a tényezők különböző filtrációs súlyának ilyen egyszerű modellre épült posztulálása /Földi és Lehotai, 1967/ e leírások könnyű félreérthetőségének következménye.

A helyfüggés, valamint a tényezők egymásrahatásának figyelembevétele egy pontig még megengedi a használható formulák megadását /2.2 modell/, efelett azonban a terebélyesedő matematikai modell analitikusan kezelhetetlenné válik, más

leírásmódra /2.3 modell/ és számítógépes vizsgálatra szorul /2.1 és 2.3 modellek/.

A következőkben néhány szempont alapján értékelni kívánjuk e modellek által nyert eredményeinket:

A kapilláris onkotikus nyomás helyfüggése. Konduktivitás és permeabilitás

A plazma kolloid-ozmotikus nyomásának helyfüggése modellkísérletünk tanúsága szerint jelentős módon visszahat a helyfüggést előíró transmurális áramlások értékére. A 2.3 pontban leírt, e helyfüggést tükröző modell és a 2.2 pont "k=konstans" modellje eredményeinek összevetéséből megállapítható, hogy e visszahatás a filtrációs erők gyengülését eredményezi. Bár a filtrációs-reszorpciós folyadékmozgások a durva kalkulációink alapján fiziológiásnak ítélt konduktivitás-tartományban mindössze 1-2 Hgmm értékű átlagos /térbeli átlag!/ onkotikus nyomásemelkedést okoznak, e folyamat nagyobb konduktivitás-értékek mellett fellépő fokozott érvényesülése azt a következtetést sugallja, hogy a kapilláris membrán vizre és oldott anyagokra vonatkozó áteresztőképességének növekedése önmagában nem sorolható az ödémát okozó tényezők közé, míg a filtrációs erők jelentős kezdeti tulsulya esetén sem. Lényeges lenne tehát az ödémaképződés membránogén tényezőjének tartott permeabilitás-növekedés alatt kizárólag a fehérjékre vonatkozó áteresztőképesség növekedését érteni.

E két áteresztőképesség strukturális alap tekintetében nem független membránparaméter. A közöttük fennálló kapcsolat kvantitatív ismerete hiányában együttes változásuk hatását itt nem vizsgáltuk. Kísérleti és klinikai tapasztalatokkal megegyező eredményt adott egy korábbi modellkísérletünk /Hantos és Hunya, 1970/, melyben a konduktivitás növelésével párhuzamosan önkényesen emeltük a fehérje-permeabilitás értékét. E kísérletben a permeabilitás növekedése egy kritikus érték felett az eredő transmurális áramlásintenzitás és az intersticiális hidrosztatikus nyomás erős fokozódását okozza. Eközben viszont a konduktivitás is szük-

ségszerűen fokozódik, tehát bizonyos, hogy az interstitialis nyomás a 12. ábrán megnyilvánuló mechanizmus nélkül még meredekebben növekedne. Az onkotikus nyomás belső változásának a konduktivitás növekedésével egyre erősödő mechanizmusát tehát jelentősnek kell tartanunk, függetlenül attól, hogy a permeabilitás fokozódása, melynek filtrációs hatása korlátlanabb, eltakarja-e az előző hatását.

A konduktivitás növekedésének "ártalmatlan" jellege továbbá egy hipotetikus mechanizmus lehetőségét is sugallja. Elképzelhető ugyanis, hogy az anyagcseretermékek interstitialis koncentrációjának növekedése - még a sphinkterek nyitáshoz szükséges érték alatti tartományban - direkt hatást gyakorol a kapilláris membránra; megnöveli a konduktivitást, anélkül, hogy /1/ a fehérje-áteresztőképesség jelentősen nőne, és /2/ a szerv átáramlása megváltozna.

Interstitialis hidrosztatikus nyomás

A pozitív interstitialis nyomásértékek értelmezésével kapcsolatban az irodalom különösebb problémát nem tükröz. Az interstitialis folyadékakkumuláció vizuálisan is észlelhető fokán ugyanis a folyadék nyomásának mérése és koncentrációjának megállapítása nem ütközik akadályba. A kapilláris keringési egység fiziológias állapotainak legnagyobb részét viszont az jellemzi, hogy a transmuralis nyomások eredője reszorptív irányú. Ez negatív /kapilláris lumen felé irányuló/ eredő transmuralis áramlást, azaz a filtrációnál intenzívebb reszorpciót igényelne. A reszorpciós igény ellenben csak átmenetileg elégülhet ki a mobilizálható interstitialis folyadék felszívása útján, további lehetőséget mindössze a metabolikus vízhozam jelenthet, melynek értéke az alapanyagcsere szintjén metabolizáló szövetben különösen elhanyagolható. A reszorpciós túlsúly tehát az interstitialis nyomás csökkenéséhez vezet, a transmuralis áramlások pedig az ezáltal megnőtt filtráció következtében - negatív nyomásértékek mellett - egyensúlyba kerülnek.

A negatív nyomásértékek mérése összefüggő folyadéktér

hiányában hagyományos módszerekkel /pl. tüvel/ nem lehetséges. Guyton /1964/ perforált kapszulákat vart subcutisba. Néhány héttel a kapszulák beültetése után a lokális gyulladási folyamatok lezajlottak, a kapszulák külső és belső felületére normális kapilláris hálózattal rendelkező szövet nőtt, a kapszula közepén pedig összefüggő folyadéktér keletkezett, melyet nyomásmérés és mintavétel céljából a perforált lyukakon keresztül meg lehetett közelíteni. Guyton és mindazok, akik e módszert átvették, a kapszulákban általában negatív nyomást mértek, amely azonban a vénás nyomás emelésére, vagy hipoozmotikus folyadék keringésbe juttatására pozitívá is válhatott.

Guyton szerint a kapszula-folyadék - nyomás és összetétel tekintetében egyaránt - az interstitialis folyadék reprezentánsa, melynek nyomása úgy változik, hogy a kapilláris rendszerre teljesüljön a Starling-egyensúly. A módszer és az eredmények interpretálása ennek ellenére meglehetősen vitatott. Kirsch és mtsai /1971/ Guyton-kapszulával végzett kísérletek alapján a mért negatív nyomást a kapszula sajátos ozmotikus rendszerének tulajdonítják: a plazma és a kapszula-folyadék eltérő fehérjekoncentrációja reszorpciós erőt eredményez, amely folyadékot szivna a kapszulából, és így ott negatív nyomást hoz létre. Ez viszont lényegében egyezik a fentiekben leírt folyamattal, mellyel a "valódi" interstitialis folyadék negatív nyomásának kialakulása magyarázható.

Modellünkben az interstitiumnak egy rugalmas tároló felelt meg; a transmuralis folyadékmozgást pedig csak egy elemi felületre adtuk meg a négy nyomás eredőjével arányosnak. A modell globális viselkedése mégis a Starling-egyensúlynak megfelelő, ha az interstitialis nyomás negatív: pl. az átlagos kapilláris nyomás megváltoztatása ugyanakkora interstitialis nyomásváltozást okoz. A negatív interstitialis nyomásértékeket tehát egyrészt fizikailag reálisnak, másrészt pedig a Starling-egyensúly érvényesülése jelének tartjuk.

Interstitialis onkotikus nyomás

Eredményeink ismertetése során említettük, hogy a modell-

ben fehérjére permeabilis érfal esetén nem jön létre negatív interstitialis hidrosztatikus nyomás. Ez Guyton /1964/, valamint Kirsch és mtsai /1971/ tapasztalatainak egyaránt ellentmond: a kapszulákban a negatív nyomású folyadék számottevő /kb. 2 %/ fehérjét tartalmazott, melynek onkotikus nyomása közelítőleg 4-5 Hgmm értékű.

Modellünk viselkedését a korábbiakban megmagyaráztuk: a zárt nyirokelvezetés miatt az interstitialis fehérjekoncentráció szakadatlanul növekszik, egészen addig, míg a filtrációs erők tulsulyra jutván az elvezetés megnyílik. Amennyiben a Q_y proteinforrás nem zérus, hanem pl. $Q_y = -d \cdot B$ értékű, azaz az interstitialis fehérjék "eltünése" a mindenkori B fehérjekoncentrációval arányos, a diffúzió útján kijutott fehérjék áramlásintenzitása bizonyos koncentrációszinten megegyezhet a proteinforrás időegységenkénti fehérjefogyasztásával, az interstitialis onkotikus nyomás pedig negatív hidrosztatikus nyomás mellett stabilizálódhat.

Azt tehát, hogy fehérjetartalmu interstitialis folyadékokban negatív nyomás uralkodjon, nem magyarázhatják passzív hidrodinamikai mechanizmusok; a zárt interstitiumban aktiv sejttevékenységet /fehérje-lebontást, vagy a nyirokkapillárisok falának aktivitását/ kell feltételezni.

Az ödémát okozó tényezők

végző soron a következő 3 csoportba tartoznak:

- 1/ hidrodinamikai jellegű tényezők: a vérkeringés egyes paramétereinek olyan változása, amely a kapilláris hidrosztatikus nyomás emelkedésén keresztül megnőtt filtrációra vezet /pl. phlebohypertoniás ödéma/; illetve a nyirokkeringés mechanikus elégtelensége
- 2/ membránogén tényező: a kapilláris permeabilitás fokozódása /renalis, anaemiás stb. ödémában/
- 3/ hypoonkia: a plazma fehérjekoncentrációjának csökkenése, illetve a plazmafehérje-spektrum kisebb onkotikus nyomást eredményező megváltozása /éhezési, hepaticus illetve nephrosisos ödémában/

Egy ödémaformában természetesen több fenti tényező is szerepelhet egyszerre. E kombinált formációk korrekkt szimulációja modellünk strukturális terjedelme miatt nem volt lehetséges, kísérletünkben előforduló paraméter- és környezeti feltétel-változtatások a fenti osztályozást követték, vagyis általában nem feleltek meg e típusok reális kórélettani kombinációinak. A modell szemszögéből nézve e kombinációk a környezeti feltételek együttes megváltozása útján is létrejöhetnek /pl. gravitációs lokális phlebohypertonia + magas nyirokelvezetési ellenállás/, de sok ödéma-formációnál a környezeti feltételek megváltozása a rendszer belső paramétereinek megváltozásával párosul /pl. phlebohypertonia + hypoxia:sejtkárosodás /membránogén faktor//.

A modellkísérlet ödéma-orientált része tehát nem a valódi ödématípusok, hanem a fenti, ödémát okozó tényezők hatásának vizsgálatát jelentette. Összefoglalva:

1/a a modell vénás oldali nyomásának emelkedése az átlagos kapilláris nyomás és az eredő transmuralis áramlásintenzitás értékének növekedéséhez vezet.

1/b a nyirokelvezetéssel szembeni ellenállás fokozódása ugyan csökkenti az eredő transmuralis áramlásintenzitást /és a nyirokáramlást/, de az interstitialis nyomás eközben emelkedik.

2/ a fehérjére vonatkozó áteresztőképesség növekedése az interstitialis onkotikus nyomást, az eredő transmuralis áramlásintenzitást és így az interstitialis hidrosztatikus nyomást emeli.

3/ a plazma fehérjekoncentrációjának csökkenése /változatlan fehérjespektrum mellett/ az onkotikus nyomás csökkenésén keresztül a kapilláris hidrosztatikus nyomás emelkedésével ekvivalens hatást fejt ki az interstitialis nyomásra.

Az ödéma elleni biztonsági tényező

Guyton és mtsai /1971/ szerint a kapilláris keringési egység normális állapotának az ödémás állapottól való eltérése un. biztonsági tényezőnek köszönhető, mely három komponensből tevődik össze:



1/ a nyugalmi szöveti nyomás kb. -6 Hgmm értékű. A rendszer belső és külső mennyiségeinek akkora megváltozása, amelyet az interstitialis nyomás 6 Hgmm-es emelkedése tükröz, tehát még a szöveti térfogat változatlan értéke mellett történhet.

Ez felhívja a figyelmet modellünk interstitialis nyomás-térfogat karakterisztikájának pontatlanságára; itt ugyanis - szemben Guyton adataival - az atmoszférás nyomáson már a maximális érték felére csökken a tároló térfogata.

2/ A szöveti protein-kimosási tényező. A nyirokáramlás megindulása és fokozódása az ödémás állapotig az interstitialis folyadék fehérjekoncentrációjának csökkenését okozza, amely az onkotikus nyomás kb. 5 Hgmm-ről 1-2 Hgmm-re esésében jelentkezik. E tényező tehát Guyton és mtsai szerint mintegy 3 Hgmm tartalékot jelent.

A 14. ábrán mutattuk be e modellben is létrejövő folyamatot. A vénás nyomás emelkedésére fellépő interstitialis nyomásemelkedés meredekségét láthatóan fékezi az onkotikus nyomás koncentrációcsökkenés okozta egyidejű csökkenése.

3/ A nyirokérrendszer folyadékkelvezető működése /nyirokpumpa/. Érdeemes idézni Guyton és mtsai /1971/ Landis és Pappenheimer /1963/ képletére épített gondolatmenetét az egyszerűség kedvéért az e dolgozatban alkalmazott jelölésekkel és a számértékekre vonatkozó irodalmi utalások nélkül.

A filtrációs erő értéke, ha $Z = 0,003$ ml/min és $\gamma = 0,01$ ml/min.Hgmm:

$$\frac{Z}{\gamma} = p - P - k + K = 0,3 \text{ Hgmm.}$$

Ha még az ödéma megjelenése előtti állapotban Z 20-szorosára nő, a filtrációs erő 6 Hgmm-re emelkedik. E gondolatmenet eredménye mindössze azt jelenti, hogy az atmoszférás nyomás felett még 6 Hgmm-es tartalék áll rendelkezésre az ödémás állapotig.

A nyirokerekek szerepe - véleményünk szerint - lényegesen világosabban mutatkozik modellünk eredményeiben, mint a fenti számpéldában. E folyamatot a - passzív elvezetési rendszerű

modellben a 12. ábrával szemléltethetjük. A vénás nyomás emelkedése pl. $g = 0,02 \text{ ml/min.Hgmm}$ konduktivitás mellett /az idézett adatoknak ez felel meg legjobban, minthogy a számpélda 100 g szövetre vonatkoztatott értékeket használ/ a negatív nyomástartományban ugyanakkora interstitialis nyomásemelkedést, a pozitív tartományban ellenben 1-nél kisebb arányossági tényezőt mutat. Minél kisebb az arányosság a kapilláris és az interstitialis nyomás között, annál nagyobb a "megtakarítás" az interstitialis nyomás értékében. E harmadik komponens általunk javasolt értelmezése természetesen a nyirok-elvezetés ellenállásának értékét is figyelembe veszi.

Módszerünk sajátosságának köszönhető az ödéma elleni biztonsági tényező egy negyedik, nagy valószínűségű komponensének megállapítása: A konduktivitás növelése /12. ábra/ az interstitialis nyomás értékét a teljes konduktivitás-skálára vonatkozóan csökkenti, e csökkenés 6 Hgmm értékű is lehet. Minden olyan ödématípusnál tehát, ahol a permeabilitás nagyfokú növekedése szerepet játszik, a konduktivitás egyidejű - szükségszerű - emelkedése kompenzálni igyekszik az előző membránparaméter hatását.

A modell korlátainak és továbbfejlesztési lehetőségeinek jellemzése

1/ A csőmodell. Az elvi-fizikai modell konstrukciójának első lépése, a vizsgált struktúra koncentrációja alapos eltérést okozott a modellezett objektum és a modell struktúrája között. Ez természetesen a vizsgálható funkciók körének - részben látszólagos - beszűkülését vonta maga után.

Egy kapilláris keringési egység aktivitásszintje az anatómiailag adott "potenciális struktúra" kihasználásában tükröződik. Ismeretes, hogy izomban a nyitott kapillárisok száma aktív izomműködés esetén 20-50 -szeresére nőhet. E jelenség modellezése előtt elemezni kell azt a mechanizmust, amely következtében e struktúra funkcionáló részstruktúrája változik. A mechanizmus meghatározásával és beépítésével megmaradhatunk a primitív csőmodell-elrendezésnél, hiszen minden átáramlás-szinthez kiadódik a filtráló felület megfelelő értéke.

2/ A struktúra-alapu rendszerdinamika. A strukturális koncentrációhoz természetesen fel kellett tételezni az egyes párhuzamos kapilláris szakaszok transmuralis folyamatainak egymástól való függetlenségét és hasonlóságát. Ezt modellünkben az interstitialis nyomások és koncentrációk helyfüggetlenségére, korlátlan kiegyenlítődésére tett feltétel fejezi ki.

Ha a kiegyenlítődési lehetőségek nem tekinthetők korlátlanoknak, azaz számolni kell a koncentráció megoszlásának heterogén jellegével /interstitialis hidrosztatikus nyomásgradiens kialakulása mindenképp valószínűtlen/; a modellstruktúrában az interstitialis helyfüggés lehetőségét meg kell adni. Másrészt, a kapillárisok közötti, az interstitium közvetítésével létrejövő kölcsönhatások modellezéséhez esetleg több kapilláris tipikus, "reprezentáns" elrendeződését kell felvenni. Ez utóbbi probléma figyelembevételének azonban csak szer-[✓]specifikus modellben van értelme.

Összefoglalva, a kapillárisok hálózatának egyetlen csőmodellel való reprezentációja a valóban nagyfokú strukturális egyszerűsítés ellenére jogosnak látszik. A cső ugyanis nem egy kapilláris modellje, hanem a hálózat két szempont /eredő hidrodinamikai ellenállás, filtráló összfelület/ alapján koncentrált reprezentánsa, amely ilyen módon geometriailag nem interpretálható alakzat. Ezenkívül más természetű kapilláris modellek, pl. Koch /1964/ autoregulációs, Johnson és Wilson /1966/ diffúziós modellje is hasonló elrendezésűek. Lewitt /1971/ szakit először ezzel a kialakítással: diffúziós folyamatok vizsgálatára konstruált modelljében a kapillárisok körszimmetrikusan helyezkednek el, és diffúziós tevékenységeik kölcsönhatásban vannak.

3/ A modellbe - annak strukturális változtatása nélkül - néhány hipotetikus elem beépítése feltétlenül hasznosnak látszik. Elsősorban a konduktivitás- és ellenállásprofil variálásától, valamint e profilok nyomásfüggésétől várható élettanilag interpretálható eredmény.

4/ Extenzív struktúra-fejlesztés. A vizsgálható funkciók számát meghatározta az a határvonal, melyet a vizsgált rendszer köré huzzunk, kiemelve azt környezetéből. A határvonalon "kívül-

rekedt" mennyiségek így függetlenekké váltak a modell működésétől, értéküket a modell számára környezeti feltételek formájában adták át.

A leírt modellkísérlet során világossá vált, hogy egyes belső működési állapotok bizonyos környezeti feltételekre gyakorolt hatása érdekes lehet. Pl. a hidrosztatikus nyomásprofil filtráció okozta lényeges módosulása befolyásolhatja az artériás oldalon belépő vér áramlásintenzitását. Ahhoz tehát, hogy a transmuralis folyamatoknak a szervátáramlás szabályozásában játszott esetleges szerepét megvizsgálhassuk, a modellt az artériák irányába ki kell bővíteni. Ekkor az új rendszer környezeti feltételeiben a bemeneti áramlásintenzitások helyét az artériás nyomás veszi át. A modell ilyen irányú továbbfejlesztésekor dönthető csak el, hogy az arteriális oldali beáramlásnak a belső folyamatoktól független, állandó értéke jogos feltételezés volt-e.

Ugyancsak szükségessé válik a modellstruktúra extenzív kiegészítése az általános vénás nyomásemelkedés /generalizált phlebohypertonia/ vizsgálata esetén. Ekkor a nyirokelvezetés végpontja és az eredeti modell vénás vége a venulákat és a vénás rendszert reprezentáló szakaszokon keresztül záródik.

A dolgozatban ismertetett modellkísérletnél - a modellkonstrukció és a nyert eredmények verifikálása során egyaránt - általános, azaz a kapilláris rendszerekre közösen jellemző élettani ismeretekre támaszkodtunk, mely ismeretek általánossága azonban nem feltétlen érvényű. Ha az előzőekben felsorolt továbbfejlesztési lehetőségek szervspecifikus modellben valósulnak meg, a modellkísérlet nem nélkülözheti a közben felmerülő problémák és hipotézisek fiziológiai objektumon, fiziológiai módszerekkel történő párhuzamos vizsgálatát.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kapilláris rendszerek transmuralis folyadékforgalmának vizsgálatát e folyamatoknak alapvető élettani jelenségekben /vér és szövetek közötti anyagforgalom, az extracellularis folyadéktérfogot homeosztázisa, a nyirokkeringés és a kapilláris hemodinamika/ játszott szerepe teszi fontossá.

E fiziológiai objektum jelenségeinek modellezési módszerekkel történő megközelítését a rendszer alábbi jellegzetességei indokolják:

1/ A rendszer tényezőinek kapcsolatát bonyolult kölcsönhatások jellemzik. A struktúra valamint néhány reprezentáns mennyiség ismerete alapján elképzelt működés sok esetben nem kielégítő. A mennyiségek egymástól való függése, a folyamatok összekapcsolódása miatt néhány alapvető összefüggés és reprezentáns mennyiség ismeretében konstruált, könnyen áttekinthető kép nem adhat mindig kielégítő magyarázatot a rendszer működésére.

2/ A rendszer megközelíthetősége korlátozott. A mérési nehézségek miatt csak néhány globális mennyiséget ismerhetünk, más mennyiségek helyfüggéséből adódó belső dinamikáról csak durva kvalitatív képpel rendelkezhetünk.

3/ A modellben lehetőség nyílik egyes tényezők izolált hatásának, valamint hipotetikus folyamatoknak vizsgálatára.

A dolgozatban elsősorban a kapilláris rendszerek bizonyos fizikai mozgásformában lejátszódó jelenségeinek egységes képét igyekeztünk kialakítani: fizikai természetű gondolati modellt konstruáltunk.

Az élettani és fizikai megfontolások alapján nyert elvi-fizikai modell egyszerű strukturájú: a kapilláris hálózatot egyetlen csővel reprezentáltuk, az interstitialis mennyiségeket pedig helyfüggetleneknek tételeztük fel. A rendszer mennyiségei általában időfüggvények, mindazonáltal elsődleges fiziológiai jelentőséggel a modell állandósult állapotai rendelkeznek. A gondolati /elvi-fizikai/ modell matematikai leírása analitikus módszerekkel kezelhetetlennek bizonyult, a

konkrét modell-realizációk részben ezt a problémát tükrözik.

Az első modell-realizációnál - több más egyszerűsítés mellett - eltekintettünk az időbeli működés modellezésétől, csak állandósult állapotokat kerestünk. A rendszert leíró differenciálegyenlet egzakt megoldása nem ismert, eredményeket numerikus módszerekkel, számítógép segítségével nyertünk.

A transmuralis folyadékforgalomnak a plazma onkotikus nyomásprofiljára gyakorolt hatását egy továbbegyszerűsített /k = konstans/ modell segítségével domborítottuk ki.

A harmadik realizáció a figyelembe vett folyamatok tekintetében az elvi-fizikai modell megfelelője, strukturájának és működésének jellegében azonban eltér attól és a másik két realizációtól: míg az előzőeknél a hidrodinamikai paraméterek a modell koordinátája mentén elosztottak voltak, valamint az elvi-fizikai rendszert időben folytonos működésűnek képeztük el, a harmadik realizációnál a struktúra diszkrét /koncentrált paraméterű/, a működés pedig szakaszos /discrete-time/ jellegű. E modell vizsgálata ismét csak számítógép segítségével volt lehetséges.

E két utóbbi modell eredményeinek összehasonlítása alapján megállapítottuk, hogy a filtrációs-reszorpciós folyadékmozgások az áramló plazma fehérjekoncentrációját és így onkotikus nyomását jelentős mértékben befolyásolják, még hozzá az eredő filtrációs áramlásintenzitást mérséklő jelleggel. E hatás a kapilláris membrán vizre és oldott anyagokra vonatkozó áteresztőképességének fokozódásával egyre inkább érvényesül.

Mint hogy - eredményeink alapján - a konduktivitás növekedése önmagában inkább reszorpciós tendenciájú folyamatok előtérbe kerülését, mintsem ödéma irányába ható mechanizmus aktiválódását jelenti, a strukturális alap tekintetében egyébként nem független membránparaméterek /konduktivitás és fehérje-permeabilitás/ fogalmát célszerű elkülöníteni.

Az interstitialis hidrosztatikus nyomás kialakulásának, valamint a rendszer környezeti feltételei és belső paraméterei hatásának vizsgálata során megállapítható, hogy egyrészt a kapilláris rendszer egészére vonatkozó Starling-egyensúly tel-

jesülése bizonyos körülmények között negatív/szubatmoszférás/ interstitialis nyomásértékek fennállását teszi szükségessé, másrészt a negatív nyomás kialakulása fizikailag reális. A modellkísérlet továbbá felhívja a figyelmet arra, hogy interstitialis onkotikus nyomás zérustól különböző értéke esetén csak akkor állhat fenn negatív hidrosztatikus nyomás, ha az interstitumban olyan aktiv sejttevékenységet /fehérje-lebontást, vagy a nyirokkapillárisok falának aktivitását/ tételezünk fel, amely a mindenkori interstitialis fehérjekoncentrációval arányosan fejti ki hatását.

Az ödémát okozó tényezők biofizikai szempontból a következő 3 csoportba sorolhatók: /1/ hidrodinamikai /haemo- és lymphodinamikai/, /2/ membránogén és /3/ csökkent plazmafehérjekoncentráció. A modellkísérletben - a modell strukturális korlátai miatt - nem a fenti tényezők reális körélettani kombinációját, azaz a tényleges ödéma-formációkat szimuláltuk, az egyes tényezők hatásának vizsgálatánál mindenesetre a tapasztalatokkal megegyező eredményeket kaptunk.

IRODALOM

- Barras, J.-P.: Les propriétés rhéologiques du sang dans le capillaires de très petit diamètre. *Angéiologie*, 21: 43-53, /1969/
- Catchpole, H. R., I. Gersh: *Physiol. Rev.* 27: 360-397, /1947/ /cit.: Th.C.Ruch, H.D. Patton: *Physiology and biophysics*. Saunders, Philadelphia - London, 1965 p. 620./
- Földi M., Lehotai L.: Az oedemakeletkezés Starling-féle elméletének matematikai elemzése haemo-lymphodynamikai szempontok figyelembevételével. *MTA V. Oszt. Közl.* 18: 253-264, /1967/
- Guyton, A. C.: A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circulation Res.* 12: 399-414, /1964/
- Guyton, A. C.: H. J. Granger and A. E. Taylor: Interstitial fluid pressure. *Physiol. Rev.* 51: 527-563, /1971/
- Hantos, Z., Z. Lázár: The flow of fluid through the wall of capillary systems studied by a mathematical model. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 38: 265-280, /1970/
- Hantos, Z., P. Hunya: Application of cybernetical and mathematical models to the study of the fluid exchange through capillary membrane. In: *Proceedings of the 6th International Congress on Cybernetics, Namur, /1970/, /megjelenés alatt/*
- Johnson, J. A., Th. A. Wilson: A model for capillary exchange. *Am. J. Physiol.* 210: 1299-1303, /1966/
- Kirsch, K., W. Rafflenbeul und H. Roedel: Untersuchungen zur Ursache des negativen interstitiellen Gewebsdruckes /Guyton-Kapsel/. *Pflügers Arch.* 328: 193-204, /1971/
- Koch, A. R.: Some mathematical forms of autoregulatory models. *Circulation Res. Supplement I.* 14-15: 1031-1040, /1964/

- Landis, E. M., J. R. Pappenheimer: Exchange of substances through capillary walls. In: Handbook of physiology, Section 2: Circulation, vol. 2., Amer. Physiol. Society, Washington, 961-1034, /1963/
- Lewitt, D. G.: Theoretical model of capillary exchange incorporating interactions between capillaries. Am. J. Physiol. 220: 250-255, /1971/
- Pappenheimer, J. R., A. Soto-Rivera: Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cat and dog. Am. J. Physiol. 152: 471-491, /1948/
- Pappenheimer, J. R., E. M. Renkin and L. M. Borrero: Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. Am. J. Physiol. 167: 13-46, /1951/
- Pappenheimer, J. R.: Passage of molecules through capillary walls. Physiol. Rev. 33: 387-423, /1953/

