

Matematický model jaterní chromoexkreční funkce

P. JIROUNEK, J. BROUSIL, P. RABAN, V. GREGORA

Na základě informací získaných funkčním jaterním testem se značenou bengálskou červeň odvodili autoři matematický model optimálně aproximující jaterní chromoexkreční funkci.

A. ÚVOD

Játra jsou největším žláznovým orgánem v těle. Funkce jater jsou mnohočetné a velmi rozmanité, často se tu uskutečňuje jen část procesu, který začíná nebo končí v jiných orgánech. Proto je výzkum jaterních funkcí často velmi obtížný.

Do jater je přiváděna jednak tepenná krev, jednak krev přitékající z trávicího ústrojí (krev portální). Játra se tak mohou zúčastňovat zpracování látek vstřebaných ve střevě i látek přítomných v ostatním krevním oběhu.

Tepenná krev, přivádějící kyslík se mísí s krví portální, protéká krevními sinusoidami, kde přichází do přímého styku s jaterními buňkami. Každá buňka se stýká přímo svým povrchem alespoň s jednou sinusoidou. Stěnu sinusoid tvoří neobyčejně tenký povlak, přiléhající těsně na povrch buněk. Tato stěna má velkou permeabilitu, je prostupná i pro bílkoviny a krevní plasma tu přichází v úzký styk s povrchem jaterních buněk. Zde dochází k detoxikační činnosti jater. Děje se tak buď chemickou přeměnou látky škodlivé na látku inertní, nebo dočasným uskladněním a pomalým vylučováním látky, která je v malé koncentraci neškodná, nebo vylučováním této látky do žluče.

Pro posouzení funkčního stavu jater máme k dispozici řadu biochemických testů, ale žádné z nich sám o sobě nepodává úplné informace o jaterní funkci. Velká část zmíněných testů je kromě toho nespecifická a jednotlivé testy zkoumají jen jednu jaterní funkci.

Za nejspecifičtější se dnes kromě enzymologických vyšetření považují testy chromoexkreční, které sledují vylučování některých barviv z krve do žluči.

Vhodné barvivo se musí vylučovat selektivně žlučí, nesmí být toxické, musí být co nejméně vychytáváno jinými systémy než játry a jeho kinetika v organismu musí být snadno sledovatelná. Tyto podmínky zhruba splňují dvě barviva, která jsou nejčastěji používána při chromoexkrečních testech. Jsou to bromsulfoftalein a bengálská červeň (tetrachlortetrahydrofluorescein).

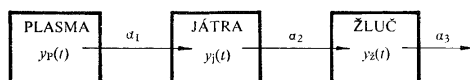
Při klasickém provedení testu se po i.v. vpichu barviva sledoval jeho odsun z krve. V roce 1955 označil Taplin a spol. [1] bengálskou červeň radioaktivním jodem ^{131}I a modifikoval chromoexkreční test tak, že pro sledování průběhu radioaktivity bengálské červeně v játrech použil scintilačního detektoru záření, umístěného nad játry pacienta. Průběh aktivity zaznamenával registrač-

ním přístrojem a podle takto získané křivky hodnotil jaterní funkci. Tato metoda se rychle rozšířila a je nyní používána na mnoha lékařských pracovištích, zejména v experimentálních provezech.

Při klinických zkouškách však někteří autoři zjistili malou citlivost tohoto testu a velké rozptyly normálních hodnot. U nás se zavedením tohoto testu v experimentu i v klinice zabývali Hoening a spol. [2] a Āndrysek a spol. [8]. Keclík a spol. [3] vypracoval metodu hodnocení křivek a Frič a spol. [4] prověřil metodiku v klinické praxi. Tato skupina autorů však dospěla k závěru, že v klinické praxi není test významným přínosem k dosavadním metodám diagnostiky jaterních onemocnění.

Proto jsme se pokusili zlepšit metodiku provedení testu tak, aby vyhovoval požadavkům na něj kladeným. Zajímaly nás zejména příčiny velkých rozptylů normálních hodnot a způsob vyhodnocování získaných výsledků.

Hlavní příčinou dosavadních ne zcela uspokojivých výsledků jaterních chromoexkrečních testů je podle našeho názoru předpoklad klasického a doposud téměř



Obr. 1. Zjednodušené distribuční schéma bengálské červene v organismu.

výhradně používaného způsobu hodnocení křivek, že registrovaný průběh aktivity bengálské červene v játrech je rozdílem dvou exponenciálních funkcí. Tento předpoklad vyplývá z příliš zjednodušeného modelu kinetiky bengálské červene v organismu (obr. 1).

Systém znázorněný na obr. 1 je možno popsat soustavou lineárních diferenciálních rovnic:

$$(1) \quad \left. \begin{aligned} \frac{dy_p(t)}{dt} &= -\alpha_1 y_p(t), & y_p(0) &= 1, \\ \frac{dy_j(t)}{dt} &= \alpha_1 y_p(t) - \alpha_2 y_j(t), \\ \frac{dy_z(t)}{dt} &= \alpha_2 y_j(t) - \alpha_3 y_z(t). \end{aligned} \right\}$$

Řešením této soustavy snadno vypočítáme předpokládaný průběh aktivity v játrech:

$$(2) \quad y_j(t) = \frac{\alpha_1}{\alpha_2 - \alpha_1} (e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}).$$

Cílem klasických metod hodnocení jaterních chromoexkrečních křivek je grafickým postupem určit hodnoty exponentů α_1 a α_2 . Žádný z postupů hodnocení však nedává uspokojivé výsledky. Je to způsobeno jednak příliš zjednodušeným modelem kinetiky bengálské červene (obr. 1), jednak nedokonalostí používaných grafických metod.

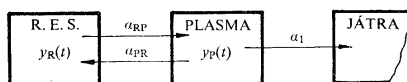
Jinými slovy řešení zobrazovacích rovnic (1) neaproximuje s dostatečnou přesností skutečný průběh aktivity v játrech a tento nedokonale aproximující průběh je pak vyhodnocován ne dosti přesnými metodami. Cílem naší práce bylo vypracování takového způsobu hodnocení, který by uvedené nedostatky odstranil. Proto jsme nejprve určili optimální aproximaci matematického popisu chování sledovaného systému (jater).

B. MODELOVÁNÍ JATERNÍ FUNKCE

Při určování matematického modelu, který nejpřesněji popisuje jaterní chromoexkreční funkci jsme použili analogového počítače a metody popsané v [5], a to v asi 270 případech.

Pro náš vyšetřovaný systém jsme měli k dispozici průběh aktivity bengálské červeně v krvi (byl měřen scintilačním detektorem nad hlavou pokusných zvířat) a průběh

Obr. 2. Distribuční schéma bengálské červeně použité pro analýzu křivek získaných scintilačním detektorem nad hlavou.



aktivity v játrech (byl měřen scintilačním detektorem směřovaným na žeburní oblouk). Průběh aktivity v krvi jsme považovali za vstupní veličinu a označili ji $u(t)$, průběh aktivity v játrech za výstupní veličinu a označili ji $v(t)$. Tyto dvě veličiny nám sloužily jako základní informace pro nalezení přenosové funkce, příslušné vyšetřovanému systému.

Předpokládali jsme, že jaterní chromoexkreční funkce je popsána lineárními diferenciálními rovnicemi s konstantními koeficienty. Příslušnou přenosovou funkci jsme hledali ve tvaru racionální lomené funkce typu

$$(3) \quad F(p) = \frac{b_0 + b_1 p + b_2 p^2 + \dots + b_m p^m}{a_0 + a_1 p + a_2 p^2 + \dots + a_n p^n}; \quad m \leq n.$$

Tuto přenosovou funkci jsme namodelovali na analogovém počítači tak, abychom mohli každý koeficient a_k a b_k měnit jedním potenciometrem. Koeficienty jsme volili tak, aby model byl stabilní filtr.

Na vstup této namodelované přenosové funkce jsme přiváděli vstupní průběh vytvořený podle křivky registrované scintilačním detektorem nad hlavou. Tato křivka však je součtem aktivity bengálské červeně v krvi a aktivity určité části retikuloendoteliálního systému. Proto jsme za vstupní funkci nepovažovali přímo registrovanou křivku, nýbrž průběh získaný následujícím postupem.

Předpokládali jsme distribuční schéma podle obr. 2. Toto schéma jsme popsali lineárními diferenciálními rovnicemi:

$$\begin{aligned} \frac{dy_P(t)}{dt} &= \alpha_{RP} y_R(t) - (\alpha_{PR} + \alpha_1) y_P(t); \quad y_P(0) = 1, \\ (4) \quad \frac{dy_R(t)}{dt} &= \alpha_{PR} y_P(t) - \alpha_{RP} y_R(t), \\ y(t) &= k_1 y_P(t) + k_2 y_R(t). \end{aligned}$$

Poslední rovnice této soustavy vyjadřuje skutečnost, že registrovaná křivka je součtem aktivity v krvi a aktivity retikuloendoteliálního systému.

Tuto soustavu jsme namodelovali na počítač tak, aby každý koeficient byl na samostatném potenciometru. Vzájemný poměr konstant k_1 a k_2 jsme pevně zvolili, zpětný návrat z retikuloendoteliálního systému je velice nepatrný, proto jsme položili $\alpha_{RP} = 0$. Měněním koeficientů α_1 a α_{PR} jsme se snažili nasimulovat výstupní průběh tak, aby se co nejméně lišil od registrované křivky aktivity nad hlavou.

Tímto postupem jsme získali jednak velikost rychlostní konstanty odtoku bengálské červeně jinak než do jater, jednak „čistou“ krevní křivku, nezkruslenou přítomností určité části retikuloendoteliálního systému v zorném poli detektoru. Tato „čistá“ krevní křivka byla použita jako vstupní průběh $u(t)$ přiváděný na vstup namodelované přenosové funkce (3).

Měněním koeficientů a_k a b_k přenosové funkce (3) jsme pak měnili chování modelu tak dlouho, až se výstupní funkce $v(t)$ co nejlépe shodovala s průběhem registrovaným detektorem záření umístěným nad játry. Přenosová funkce, která nejlépe aproximovala chování vyšetřovaného systému, byla téměř ve všech z 270 hodnocených křivek tvaru

$$(5) \quad F(p) = \frac{b_0 + b_1 p + b_2 p^2 + b_3 p^3}{a_0 + a_1 p + a_2 p^2 + a_3 p^3}.$$

Další zvyšování řádu jmenovatele a čitatele nepřineslo již podstatné zlepšení aproximace. Lepšího výsledku nebylo dosaženo ani uvažováním „čisté“ jaterní křivky, nezkruslené aktivitou retikuloendoteliálního systému.

C. URČENÍ ODPOVÍDAJÍCÍCH DIFERENCIÁLNÍCH ROVNIC

Výslednou přenosovou funkci (5) je možno psát v mnoha různých tvarech. Můžeme ji např. rozepsat takto:

$$(6) \quad F(p) = k_1 F_1(p) F_2(p) F_3(p) + k_2 F_1(p) F_2(p) + k_3 F_1(p) + k_4,$$

kde

$$(7) \quad F_1(p) = \frac{\alpha_1}{p + \alpha_2},$$

$$(8) \quad F_2(p) = \frac{\alpha_2}{p + \alpha_3},$$

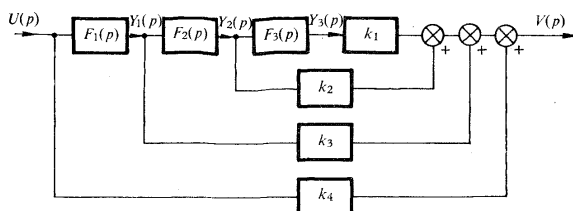
$$(9) \quad F_3(p) = \frac{\alpha_3}{p + \alpha_4}.$$

Koeficienty a_k a b_k z (3) jsou pak kombinacemi koeficientů $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, k_1, k_2, k_3$ a k_4 . Blokové schéma odpovídající tvaru (6) je na obr. 3.

Zpětnou Laplaceovou transformací vztahů (7), (8) a (9) a pomocí obrázku 3 můžeme nyní určit soustavu zobrazovacích rovnic popisujících jaterní chromoexkreční funkci:

$$(10) \quad \begin{aligned} \frac{dy_1(t)}{dt} &= \alpha_1 u(t) - \alpha_2 y_1(t), \\ \frac{dy_2(t)}{dt} &= \alpha_2 y_1(t) - \alpha_3 y_2(t), \\ \frac{dy_3(t)}{dt} &= \alpha_3 y_2(t) - \alpha_4 y_3(t), \end{aligned}$$

$$v(t) = k_1 y_1(t) + k_2 y_2(t) + k_3 y_3(t) + k_4 u(t).$$



Obr. 3. Blokové schéma odpovídající výrazu (6).

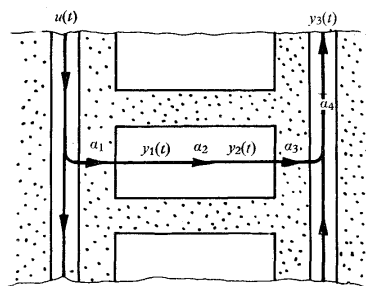
Vzhledem k odvozené soustavě diferenciálních rovnic je možno představit si jednotlivé fáze exkreční činnosti jaterních buněk tak, jak je naznačeno na obr. 4. Koeficienty α_1, α_2 a α_3 v sobě zahrnují konstanty jednotlivých hypotetických chromoexkrečních reakcí a koeficient α_4 je rychlostní konstanta odtoku žluče interhepatálními žlučovody.

Poslední rovnice soustavy (10) vyjadřuje skutečnost, že v detekčním poli scintilačního detektoru jsou kromě jaterních buněk ještě cévy a jaterní vývody, takže výsledná registrovaná křivka je součtem průběhů koncentrace aktivity bengálské červeně ve všech těchto částech. Konstanty k_1, k_2, k_3 a k_4 vyjadřují měřítka, v jakých jsou tyto průběhy zastoupeny ve výsledné registrované křivce.

Řešení soustavy (10) na analogovém počítači aproximuje poměrně přesně experimentálně získané průběhy. Odchytky, které se u tohoto modelu ještě vyskytují nelze

již další úpravou přenosové funkce (5) podstatně snížit. Je proto pravděpodobné, že chování vyšetřovaného systému (jaterní chromoexkreční funkce) se neřídí lineárními závislostmi a že odvozený model je pouze jeho lineární aproximací.

Je několik hypotéz, kterými je možno vysvětlit nelinearitu jaterní chromoexkreční funkce. Zdá se nejpravděpodobnější, že koeficienty α_1 , α_2 , α_3 a α_4 nejsou ve skuteč-



Obr. 4. Hypotetická představa jaterní chromoexkrece, vyplývající z odvozené soustavy (10). Bengálská červeň přitéká s krví vlásečnicí sinusoidy, prochází třemi fázemi chromoexkrece (při vstupu do jaterní buňky, při jejím průchodu a při opouštění buňky) a odtéká interhepatálními žlučovody.

nosti konstantní, ale stávají se funkcí vstupního průběhu $u(t)$, mění se tedy s pracovním zatížením jater.

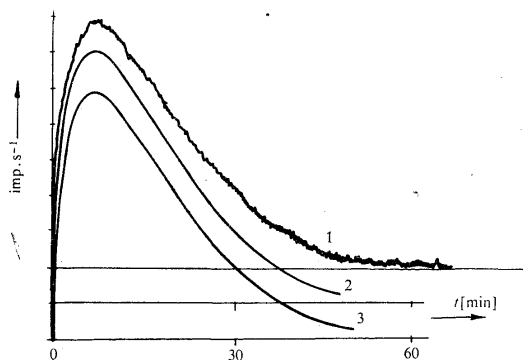
S ohledem na tuto skutečnost můžeme soustavu upravit na konečný tvar:

$$(11) \quad \begin{aligned} \frac{dy_1(t)}{dt} &= [\alpha_1 u(t) - \alpha_2 y_1(t)] Cu(t), \\ \frac{dy_2(t)}{dt} &= [\alpha_2 y_1(t) - \alpha_3 y_2(t)] Cu(t), \\ \frac{dy_3(t)}{dt} &= [\alpha_3 y_2(t) - \alpha_4 y_3(t)] Cu(t), \\ v(t) &= k_1 y_1(t) + k_2 y_2(t) + k_3 y_3(t) + k_4 u(t). \end{aligned}$$

Řešením této soustavy nelineárních diferenciálních rovnic získali jsme průběhy, které byly v naprosté shodě s experimentálně získanými křivkami. Minimální odchylky byly v toleranci chyb vzniklých nepřesností měřicích přístrojů nebo řešení na počítači. Na obrázku 5 je označena číslem 1 křivka získaná experimentálně scintilačním detektorem, číslem 2 řešení soustavy nelineárních diferenciálních rovnic (11) a číslem 3 řešení soustavy lineárních diferenciálních rovnic (10).

Poslední rovnice soustavy (11) má vztah pouze k průběhu získanému scintilačním detektorem a nevyjadřuje žádný fyziologický děj (obdobně jako poslední rovnice soustavy (10)).

446 Pomocí odvozeného modelu jsme sledovali vliv změny jednotlivých koeficientů na tvar jaterní křivky. Přitom jsme došli k závěru, že téměř shodného tvaru křivky (lišícího se jen v amplitudovém měřítku) lze dosáhnout různými kombinacemi koeficientů, to znamená, že při různých poruchách jaterní funkce můžeme dostat stejné křivky. To není na závadu v experimentu, kde můžeme typ poruchy předpo-



Obr. 5. Křivka 1 je záznam scintilačního detektoru na registračním papíře, křivka 2 je řešení soustavy nelineárních diferenciálních rovnic (11) a křivka 3 je řešení soustavy lineárních diferenciálních rovnic (10). Křivky jsou pro názornost posunuty ve směru osy pořadnic. Na této ose odpovídá jednomu dílku četnost 50 imp sec^{-1} .

kládat, je to však vážnou závadou při klinickém použití, kde máme o výsledek jednoho testu opírat diagnosu. Domníváme se však, že pomocí číslicového počítače bude možno provádět dokonalou analýzu jaterních křivek, použitelnou, v klinické praxi.

(Došlo dne 16. února 1966.)

LITERATURA

- [1] Taplin G. V., Meredith O. M., Kade H.: The radioactive rose-bengal up take-excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J. Lab. clin. Med.* 45 (1955), 665–78.
- [2] Hoenig V., Schück O., Jirsa M.: Clearance bromsulfaleinu a bengálské červení. *Čas. Lék. čes.* 93 (1954), 697–704.
- [3] Keclík M., Frič P., Andrysek O., Malý V.: Funkční vyšetření hepatobiliárního systému bengálskou červení značenou ^{131}I u anikterických nemocných. II. Hodnocení křivek. *Sborník lék.* 66 (1964), 198–212.

- [4] Frič P., Keclík M., Andrysek O., Roth Z.: Funkční vyšetření hepato biliárního systému bengálskou červení značenou ^{131}I u anikterických nemocných. III. Stanovení změn průchodnosti mimojaterních žlučovodů a odlišení parenchymatosního poškození jater. Sborník lék. 66 (1964), 212–20.
- [5] Matyáš J.: Metody vyšetřování spojitých systémů a jejich optimální regulace. SNTL, Praha 1963.
- [6] Romanovskij P. I.: Fourierovy řady. Teorie pole. Analytické a speciální funkce. Laplaceova transformace. SNTL, Praha 1964.
- [7] Oppelt W.: Příručka regulační techniky. SNTL, Praha 1958.
- [8] Andrysek O., Liebster J., Zvěřinová J.: Funkční jaterní test pomocí bengálské červeně ^{131}I . Acta Univ. Carol. Med. (1960), Suppl. 10, 143–1951.
- [9] Hisada K., Kawanishi H.: Liver function test with radioactive rose bengal and other labeled compounds with special reference to quantitative evaluation. Redicl. Kanazawa Japan 62 (1960), 1–16.
- [10] Lum C. M., Marshall W. J., Konoll D. D.: The use of radioactive rose bengal in the study of human liver disease. Ann. Surg. 149 (1959), 353–67.
- [11] Nordyke R. A.: Radioiodinated rose bengal in liver and biliary tract function testing. Gastroenterology 39 (1960), 258–9.
- [12] Westover J. L., Greenfield M. A., Norman A.: A clinically usefull liver function test using radioactive rose-bengal. J. Lab. clin. Med. 54 (1959), 174.

SUMMARY

Mathematical Model of Liver Chromoexcretory Function

P. JIROUNEK, J. BROUSIL, P. RABAN, V. GREGORA

The information from the test with ^{131}I I-bengal-rose was used to determine the mathematical model of liver chromoexcretory function. The transfer function of the studied system (liver), was assumed as a racional fractionated one. For the input function the activity in blood was determinated from the curve registrated over the head of the observed animal. The output function of the modelated transfer was compared with the courve obtained by a detector over the liver area. It was found that the model is only a linear approximation of the real nonlinear liver function. A system of nonlinear equations was designed the solution of which was in good correlation with experimental results.

Petr Jirounek, MUDr Jindřich Brousil CSc., Ing. Pavel Raban CSc., Vladimír Gregora, Katedra lékařské fyziky a nukleární medicíny FVL UK v Praze, Salmovská 3, Praha 2.