

" Quod scripsi - scripsi "

... " Patientiam habe
in me et omnia
reddam tibi " ...

Mat., Mt. 26-27

Panu Profesorowi Jeremu Kajfasiewiczowi

Ku paniczki trzydziściu letnich

zmagani, z wypracowani murego

szacunku -

Poznan', 28. 2. 1965.

Szczesny Górci

Szczęsy Górsi

CHARAKTERYSTYKA TEMPERATUROWA WCHŁANIANIA NaJ-131

W SKÓRZE PRZEDRAMIENIA LUDZKIEGO

Z Katedry i Zakładu Radiologii
Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik:
Prof. dr habil. Jerzy Wójtowicz

Promotor pracy:
Prof. dr habil. Tadeusz Rudnicki

P o z n a ń 1 9 7 5

SPIS TRESCI

	str.
I. Wprowadzenie	1
I.1. Przedmiot pracy	7
I.2. Układ pracy	10
I.3. Słownictwo specjalne	12
II. Materiał	14
III. Metodyka	18
III.1. Część doświadczalna	18
III.1.1. Pomiary wmywania radioaktywnego znacznika	20
III.1.2. Pomiary temperatury powierzchni skóry	22
III.1.3. Pomiary temperatury wypadkowej otoczenia	23
III.2. Część teoretyczna	24
III.2.1. Zasada oceny przepływu krwi/ ^{metoda} pomiaru wmywania swobodnie dyfundującego znacznika, wg teorii klasycznej	24
III.2.1.1. Czynniki określające średni czas przejścia dla NaJ-131	27
III.2.1.1.a/ Oszacowanie udziału dróg limfatycznych w wmywaniu NaJ	28
III.2.1.1.b/ Oszacowanie udziału czynnika dyfuzyjnego w wmywaniu NaJ	29
III.2.1.1.c/ Frakcyjny przepływ krwi a przepływ frakcyjny odpowiednika	31
III.2.2. Dyskusja założeń	33
III.2.2.a/ Założenie o reprezentatywności przepływowej znacznika	33
III.2.2.b/ Stałość liczby cząstek odpowiednika w układzie	35
III.2.2.c/ Stałość przepływu odpowiednika	35
III.2.2.d/ Stacjonarność układu	35
III.2.2.e/ Niezależność od czasu współczynnika podziału tkanka - krew	36
III.2.2.f/ Zupełność pomiaru dystrybuanty rozkładu czasów przejścia	38

Omówienie paru przykładów hipotez o analitycznej postaci rozkładu czasów przejścia:	
1. Hipoteza o rozkładzie wykładniczym	39
2. Hipoteza o rozkładzie równomiernym	39
3. Inne hipotezy: o rozkładzie Weibull'a i logarytmiczno-normalnym	40
4. Hipotezy o rozkładach złożonych w sposób dyskretny	42
III.2.3. Wymywanie znacznika jako proces stochastyczny	47
III.2.4. Ogólne własności formalne procesu stochastycznego: wartość średnia i funkcja autokorelacyjna	55
III.2.6. Związek współczynników kierunkowych /nachyleń/ śluzowych przy poszczególnych przekształceniach, z parametrami rozkładów chwilowych i ich fizjologiczna interpretacja	59
III.2.6.a/ Interpretacja współczynników kierunkowych śluzowych nie przekształconej krzywej wymywania	62
III.2.6.b/ Interpretacja współczynników kierunkowych śluzowych krzywej wymywania, przy przekształceniu półlogarytmicznym	68
III.2.6.c/ Interpretacja współczynników kierunkowych śluzowych, przy przekształceniu linearyzującym dystrybuantę rozkładu Weibulla	72
III.3. Metodyka analizy na elektronicznej maszynie cyfrowej /emc/	77
IV. Wyniki i ich omówienie	80
IV.1. Badanie jednorodności zbiorów wyników	80
IV.2. Wybór grupy 33 wyników analizowanych z całego zbioru 150 wyników badanych	85
IV.3. Badanie średniego przebiegu krzywej wymywania	86
IV.4. Badanie I i II "pochodnej" średniego przebiegu krzywej wymywania - I kryterium formalne niejednorodności	87

	str.
IV.5. Analiza korelacyjna	88
IV.5.1. Badanie korelacyjne rzędnych krzywej wmywania	88
IV.5.2. Badania korelacyjne współczynników kierunkowych /nachyleń/ siecznych krzywej wmywania	88
IV.5.2.1. Przebieg funkcji autokorelacyjnej nachyleń siecznych krzywej wmywania-II kryterium formalne jakościowej niejednorodności	90
IV.5.2.2. Korelacje z temperaturą otoczenia-I kryterium fizjologiczne niejednorodności	93
IV.5.2.2.a/ Korelacje nachyleń kolejnych siecznych, bez przekształceń / α , T_0 /	93
IV.5.2.2.b/ Korelacje nachyleń kolejnych siecznych, przy przekształceniu półlogarytmicznym / λ , T_0 /	94
IV.5.2.2.c/ Korelacje nachyleń siecznych, przy przekształceniu podwójnie-logarytmicznym /Weibulla/ / S , T_0 /	95
IV.5.2.3. Korelacje z temperaturą skóry - II kryterium fizjologiczne niejednorodności	96
IV.5.2.3.a/ Korelacje nachyleń, bez przekształceń / α , T_s /	96
IV.5.2.3.b/ Korelacje nachyleń siecznych przy przekształceniu półlogarytmicznym / λ , T_s /	97
IV.5.2.4. Korelacje nachyleń siecznych z ciepłotą ciała	98
V Dyskusja	99
V.1. Jakościowe niejednorodności procesu wmywania	99
V.2. Istnienie dwóch grup termoczulych mechanizmów losowych o przeciwstawnych charakterystykach termicznych typu \wedge oraz \cup	
V.3. Dyskusja ekstrapolowanych temperatur zaniku wmywania znacznika oraz temperatury odpowiadającej ekstremom parabol regresji / α , T_0 ; λ , T_0 /	102

	str.
V.4. Próba wyjaśnienia fizjologicznych mechanizmów termoczułej reakcji w obrębie urządzeń typu \wedge oraz \vee ; korelacje $/ \alpha, T_o /$ i $/ \lambda, T_o /$	107
V.5. Znaczenie niesymetryczności dla ujawnienia przeciwstawnych tendencji. Drugie potwierdzenie zasadności przyjętego podziału wyników na grupy	108
V.6. Próba fizjologicznej interpretacji związków korelacyjnych, między szybkością wymywania znacznika a temperaturą skóry. (Korelacje $/ \alpha, T_s /$ oraz $/ \lambda, T_s /$) oraz ekstrapolowanych temperatur T_s zaniku wymywania	110
V.7. Interpretacja korelacji $/ S, T_o /$	113
V.8. Omówienie wyników dla III części krzywej wymywania	114
V.9. Przydatność modeli chwilowych	116
V.10. Hipotezy o anatomicznej naturze mechanizmów termoczułych typu \wedge i \vee	118
VI. W n i o s k i	122
Streszczenie	I
Wykaz użytych terminów specjalnych	
Piśmiennictwo	

SPIS RYCIN

	str.	
Rys. 1	Rozkłady wartości rzędnych krzywych wymywania od wstrzyknięcia do 30 minuty	16
Rys. 2	Rozkład wieku w badanej grupie	1a
Rys. 3	Rozkład temperatur wypadkowych otoczenia	16b
Rys. 4	Rozkład temperatur skóry	16c
Rys. 5	Udział badań analizowanych w ogólnej liczbie badań wykonanych w poszczególnych miesiącach	17
Rys. 6	Sposób ułożenia przedramienia, ustawienie licznika oraz umiejscowienie czujnika termometru skórniego	19
Rys. 6a	Wynik badania Nr 128; przykład sposobu graficznego wygładzenia krzywej wymywania	21a
Rys. 7	Rzut z góry /a/ i z boku /b/ złoża NaJ-131 wstrzykniętego podskórnice. Objętość 1 ml. Skala 2 : 1. Gamma - Kamera Nuclear Chicago	22
Rys. 8	Obraz aktywności złoża z rys. 6 w: 1. /a/, 5. /b/, 10. /c/, 15. /d/ i 20. /e/ minucie po wstrzyknięciu. Rzut izometryczny. Pozostałe dane jak dla rys. 7	22
Rys. 9	Schemat błędnego przyporządkowania przedziałów modelowych - anatomo-fizjologicznym	44
Rys. 10	Schemat stosunków przestrzennych w tkance. "Bliskie" i "dalekie" sąsiedztwo naczyń	60
Rys. 10a	Graficzna interpretacja współczynników kierunkowych /nachyleń/, chwilowych siecznych nie przekształconej krzywej wymywania	63
Rys. 10b	Graficzna interpretacja współczynników kierunkowych, chwilowych siecznych krzywej wymywania, przy półlogarytmicznej transformacji współrzędnych	69

- Rys. 10c Graficzna interpretacja współczynników kierunkowych, chwilowych siecznych krzywej wymywania przy podwójnie logarytmicznej transformacji odwrotności rzędnych i logarytmicznej transformacji czasu 74
- Rys. 11 Rozkład Weibull'a 75
- Rys. 11a Rozkład wartości 150 rzędnych krzywych wymywania w 3 minucie od pojedynczego wstrzyknięcia $0,03 \text{ cm}^3 \text{ NaJ-131}$
- Rys. 12 Przeciętna krzywa wymywania $1-F/t/$, bez przekształceń 86a
- Rys. 13 Przeciętna krzywa wymywania. Przekształcenie półlogarytmiczne 86b
- Rys. 14 Wykres wzajemnych korelacji, współczynników kierunkowych/nachyleń/siecznych krzywej wymywania, dla sąsiedztwa rzędu I - IX /funkcja autokorelacyjna/, wg wartości z tabl. IIa. Bez przekształceń 90a
- Rys. 15 Wykres wzajemnych korelacji, współczynników kierunkowych siecznych krzywej wymywania, dla sąsiedztwa rzędu I - IX /funkcja autokorelacyjna/, wg wartości z tabl. II b. Przekształcenie półlogarytmiczne 90b
- Rys. 16 Parabole regresji wsp. kierunkowych wybranych odcinków krzywej wymywania, z temperaturą otoczenia. Bez przekształceń $/\alpha, T_0/$ 93a
- Rys. 17 Parabole regresji wsp. kierunkowych, wybranych odcinków krzywej wymywania, z temperaturą otoczenia. Przekształcenie półlogarytmiczne $/\lambda, T_0/$ 94a
- Rys. 18 Wyniki analizy regresji wsp. kierunkowych, poszczególnych odcinków krzywej wymywania, z temperaturą otoczenia. Przekształcenie lineryzujące dla rozkładu Weibull'a $/\delta, T_0/$ 95a

- Rys. 19 Porównanie zakresów jednorodności w przebiegu krzywych wymywania, wg kryterium stacjonarności funkcji autokorelacyjnej oraz wg kryteriów fizjologicznych /korelacje z temperaturą skóry i otoczenia/ 99a
- Rys. 21 Porównanie zakresów stacjonarności funkcji autokorelacyjnej wsp. kierunkowych, siecznych krzywej wymywania $1-F/t/$, z zakresami korelacji, z temperaturą skóry i otoczenia, na tle przebiegu I i II pochodnej przeciętnej dystrybuanty $F/t/$ czasów przejścia cząstek znacznika. Bez przekształceń 99c
- Rys. 22 Porównanie zakresów stacjonarności funkcji autokorelacyjnej wsp. kierunkowych, siecznych krzywej wymywania, z zakresami korelacji z temperaturą skóry i otoczenia na tle przebiegu I pochodnej logarytmu dystrybuanty ^{2.} przeciętnej. ^{1.} Przy przekształceniu linearyzującym dla rozkładu wykładniczego 99d
- Rys. 23 Porównanie zakresu stacjonarności funkcji autokorelacyjnej wsp. kierunkowych, siecznych krzywej wymywania, z zakresami korelacji z temperaturą skóry i otoczenia, na tle przebiegu I pochodnej transformacji dystrybuanty ^{2.} ^{1.} przeciętnej. Przy przekształceniu linearyzującym dla rozkładu Weibull'a 99e
- Rys. 24 Schematyczne zestawienie wyników 99f
- Rys. 25 Korelacja poziomu metabolizmu z temperaturą skóry, w kąpieli wodnej, przy różnych temperaturach błony bębenkowej wg Benzingera 100a
- Rys. 26 Linia regresji przepływu krwi i temperatury skóry palucha. Dane wg Feldera i wsp., przekształcone półlogarytmicznie 110a

SPIS TABEL

str.

- Tabl. I Rozkład czasów trwania poszczególnych badań w grupie 33 "szybkich" przebiegów 20
- Tabl. II Zestawienie wyników korelacyjnej analizy krzywej wymywania - korelacje wzajemne nachyleń siecznych krzywej wymywania dla sąsiedztw rzędu I do IX /wartości unormowanej funkcji autokorelacyjnej/ oraz korelacje z temperaturą powierzchni skóry i z temperaturą otoczenia, dla kolejnych par pomiarów - 89a
- Tabl. III Charakterystyka regresji współczynników kierunkowych nachyleń poszczególnych siecznych krzywej wchłaniania, z temperaturą otoczenia / α , T_o /, wszystkie sieczne/. Obserwacje dystrybuanty bez przekształceń. 93b
- Tabl. IV Dane dotyczące regresji współczynników kierunkowych, poszczególnych siecznych krzywej wymywania, z temperaturą powierzchni, skóry / α , T_s /, bez przekształceń 96a
- Tabl. V Dane dotyczące regresji współczynników kierunkowych, poszczególnych siecznych krzywej wchłaniania, z temperaturą powierzchni skóry / λ , T_s /, przy przekształceniu półlogarytmicznym 97a

I. WPROWADZENIE

W 1948 r. S. Kety podał teoretyczną zasadę określania odżywczego przepływu w tkankach. Polegała ona na oznaczaniu wykładniczej stałej zaniku aktywności drobnocząsteczkowej substancji promieniotwórczej wprowadzonej śródtkankowo /45/. W ujęciu S.Kety, proces wymywania tej substancji jest uwarunkowany głównie przez przepływ włósniczkowy i ma charakter prostej funkcji wykładniczej czasu.

Metoda ta znalazła liczne zastosowania, m.in. w następujących zagadnieniach:

- do oceny ukrwienia odżywczego skóry /56/ i uszypułkowanych przeszczepów skóry /13/, mięśni /2/, podskórnej tkanki tłuszczowej /49/, wątroby /56/, łożyska /1/, ciężarnej macicy /23/, nerek /48/, mózgu /41/;
- do oceny wpływu na ukrwienie odżywcze bodźców cieplnych /56/, promieniowania nadfioletowego /51/, wpływu ćwiczeń fizycznych /47/, zastoju krwi, ciśnienia krwi, histaminy, adrenaliny, hialuronidazy, leków naczyniowych /2/, insuliny, glukozy /30/, oddychania tlenem /33/;
- do oceny celowości sympatektomii lędźwiowej oraz stanu ukrwienia w zapaleniu zakrzepowym tętnic /14/, w gościecu przewlekłym postępującym /28/, w cukrzycy /57/, w zespole wibracyjnym /25/;
- do badania obecności połączeń tętniczo żylnych /38/;
- do oceny ciśnienia krwi w skórze i w mięśniach /40/;

Opublikowano wiele doniesień metodycznych, dotyczących takich spraw jak:

- sposoby wprowadzania substancji promieniotwórczej do tkanki /np. dotętniczo /16/, drogą absorpcji przez skórę /65/, przez wżewanie radioaktywnych gazów /53/;
- zastosowanie różnych promieniotwórczych znaczników, j.np. F-18, Na-22, Na-24, K-42, Br-82, J-131/48/, Xe-133/42/, O-15 /59/, Kr-85/4/;
- wpływ na szybkość wymywania takich czynników jak wstrzyknięta objętość /72/, ogrzewanie i oziębianie powierzchni skóry w badanym miejscu, wywoływanie lokalnego zastoju przepływu krwi /21/, zmiany ciśnienia perfuzji /71/;
- zgodność wyników pomiarów przepływu krwi wykonywanych metodami bezpośrednimi i pletysmograficznymi oraz metodą wymywania znaczników promieniotwórczych /12, 61, 71/;
- zagadnienia teoretyczne: modele i analiza procesów wymywania swobodnie dyfundujących znaczników. Sprawy te najszerszej opracowali S.Kety /45/, K.Zierler /75, 74, 76/, P.E.Bergner /6, 8/, M.Berman /9/, W.Perl /59/, J.Robertson /63/, E.Odebland i wsp. /56/.

Własne próby zastosowania tej metody do oceny ukrwienia w skórze kończyn /28, 57, 25, 11/ zostały podjęte w przekonaniu o jej prostocie, zarówno w zakresie wykonywania jak i interpretacji wyników, co sugerowały doniesienia S.Kety /44/, E.Mc.Girr /24/ i W.Hollander ze wsp. /39/ i.i.

W trakcie tych pierwszych doświadczeń zaobserwowano duże odchylenia od prostej teorii wyjściowej, które starano się usunąć przez:

- lepsze ujednoczenie techniki wstrzykiwań;
- kolejne zmniejszanie wstrzykiwanej objętości z 0,5 do 0,4 i wreszcie do 0,03 ml.;
- użycie cieńszych igieł \varnothing 0,5 mm/;
- podgrzewanie stosowanego znacznika wraz ze strzykawką i igłami do temp. 32°C;
- zmiany w ułożeniu pacjenta i troskę o usunięcie ew. obaw przed badaniem;
- stosowanie różnych znaczników promieniotwórczych /Na²⁴Cl, Na J¹³¹, Na J¹²⁵/;
- wykluczenie z badań pacjentów z podwyższoną ciepłotą ciała.

Pomimo tych starań, nadal obserwowano odchylenia od wyników przewidywanych przez model S.Kety. Nie znaleziono dla nich wytłumaczenia w zmienności osobniczej ani w zmiennych warunkach mikroklimatycznych, gdyż te mają charakter niesystematyczny.

Wykonano 52 doświadczenia, wstrzykując śródskórnice Na²⁴Cl, przy czym starano się wyłączyć udział skóry właściwej, w wypłukiwaniu, przez tamponowanie eterem powierzchni skóry nad miejscem wstrzyknięcia, aż do wystąpienia wyraźnego zbieleńca. Można było oczekiwać, że przynajmniej w niektórych przypadkach zostaną spełnione założenia teorii S.Kety i przebieg krzywej wymywania będzie miał charakter prostej funkcji wykładniczej. W doświadczeniu tym krzywe wymywania, po naniesieniu na papier półlogarytmiczny, miały bez wyjątku charakter sigmoidalny wzgl. C - kształtny.

Powstała stąd potrzeba dokładniejszego zrozumienia mechanizmów wypłukiwania, tak aby można było przewidywać wyniki doświadczeń i ustalić najważniejsze czynniki wpływające na rezultaty, bez czego nie można w pełni odczytać informacji zawartych w krzywych wymywania.

W tym celu wykonano 150 badań wymywania izotonicznego roztworu NaJ-131, wstrzykiwanego śródskórnym na przedramionach, u mężczyzn cieszących się szczególnie dobrym stanem zdrowia, wg. ściśle ujednoliconej metodyki i jednocześnie wykonano pomiary takich wielkości jak: ciepłota ciała, temperatura powierzchni skóry nad miejscem wstrzyknięcia, w czasie badania, temperatura efektywna, temperatura wypadkowa otoczenia, wilgotność względna, entalpia powietrza, ciśnienie atmosferyczne i tendencja baryczna.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa wybrano 4 teoretyczne modele kinetyki obserwowanych procesów, które starano się dopasować do wyników doświadczalnych.

Spodziewano się, że na podstawie korelacji parametrów najdokładniejszego modelu z temperaturą powierzchni skóry i ze wskaźnikami temperatury i wilgotności otoczenia, będzie można ewentualnie przypisać ~~tem~~ tym parametrom określone znaczenie anatomiczno-fizjologiczne. Model taki znaleziono. Odznaczał się on bardzo dobrą zgodnością z wynikami doświadczeń. Był on oparty na założeniu, że logarytmy czasów pobytu cząstek znacznika w polu widzenia licznika mają rozkład Gaussa /26/. Bliższe szczegóły podano w części teoretycznej.

Jednakże drugi etap analizy - korelacja obliczonych z doświadczeń parametrów modelowych tj. wartości średnich, dyspersji i poszczególnych kwantyli, z temperaturą skóry, otoczenia, wilgotnością, entalpią powietrza i ciśnieniem atmosferycznym - nie dał oczekiwanych wyników /27/. Wbrew temu co wiadomo o związku tych czynników z przepływem krwi w skórze, korelacje okazały się nieistotne z wyjątkiem ujemnej korelacji między dyspersją rozkładu a temperaturą powierzchni skóry, istotnej na poziomie 0,05.

Znalezionemu modelowi nie można więc było przypisywać wyraźnego sensu biofizycznego.

Wobec negatywnych wyników, streszczonych wyżej, wcześniejszych badań, nasunęło się przypuszczenie, że przyczyną niepowodzenia był błąd w sposobie podejścia do zagadnienia, polegający na usiłowaniu ujęcia całego procesu wymywania w jedną, z góry założoną formułę.

W części teoretycznej omówiono ponadto przyczyny, dla których także przyjęcie modelu złożonego, będącego kombinacją liniową paru prostszych funkcji tego samego rodzaju - np. wykładniczych - wydawało się nie uzasadnione.

W związku z tym pojawiła się myśl, że przed przystąpieniem do opracowania szczegółowego, ilościowego modelu kinetyki wchłaniania, należy odpowiedzieć na następujące ogólne pytania jakościowe

- I. czy proces wymywania śródskórnie podanej, swobodnie dyfundującej substancji ulega w ciągu swego trwania jakimś skokowym przemianom jakościowym ?

II. Jeśli tak, to czy można oszacować po jakim przeważnie czasie, od chwili wstrzyknięcia, ujawniają się te zmiany; czy też momenty ich pojawienia się, w poszczególnych przebiegach, mają rozkład jednostajny, uniemożliwiający wyróżnienie jakiegoś czasu.

III. Jeśli proces okaże się wielofazowym, to jaką informację o strukturze i czynności sieci naczyniowej skóry można odczytać z przebiegu poszczególnych faz ?

"Klasyczne" modelowanie kinetyki procesów, posługujące się pojęciem "przedziałów", połączonych przepływami międzyprzedziałowymi w jedną sieć, polega na ustalaniu "funkcji rozkładu czasów przejścia" dla całej sieci i ew. dla poszczególnych "przedziałów" /9, 16, 26, 44, 45, 46, 48, 63, 74, 75, 76, 77/. W ujęciu tym funkcję rozkładu czasów przejścia traktuje się jako ustaloną dla danego przebiegu. Mówiąc inaczej rozpatrywanie takiej funkcji opiera się na założeniu, że badany układ działa jak pewne "urządzenie losowe" losujące czasy przejścia dla poszczególnych cząstek przechodzących przez ten , przy czym właściwości tego urządzenia są niezależne od czasu; Właściwości te są opisane przez parametry funkcji rozkładu takie jak średni czas przejścia, wariancja czasów przejścia i przez dalsze momenty rozkładu.

Z tych względów podejście klasyczne nie nadaje się do poszukiwania odpowiedzi na postawione pytania, dotyczące zmian charakteru procesu wymywania w czasie. Należało więc szukać takiego sposobu analizy, który dotyczyłby chwilowych właściwości procesu

wymywania, zarówno "formalnych" jak i "dynamicznych" w znaczeniu omówionym w części teoretycznej.

I.1. Przedmiot pracy

Przedmiotem niniejszej pracy było:

1. Znalezienie takiego sposobu analizy, który dotyczyłby chwilowych własności procesu wymywania śródskórnie wstrzykniętego NaJ-131 zarówno "formalnych" jak i "dynamicznych" w znaczeniu omówionym w części teoretycznej /zob. indeks terminów specjalnych/.

Znaleziony sposób polegał na przyjęciu, że układ biologiczny realizujący proces wymywania, działa w stosunku do "czasów przejścia" cząstek znacznika i jego "odpowiednika" /zob. indeks/ jak urządzenie losowe o własnościach zmieniających się w czasie. Inaczej mówiąc zastąpiono jeden model kinetyczny stacjonarny przez szereg modeli chwilowych. Rozpatrywano w tym celu zebrane wyniki jako proces stochastyczny, mający związek z przepływem krwi w skórze, realizowany przez urządzenie losowe, które poza przyjętą wyżej zmiennością w czasie, winno jeszcze odznaczać się korelacją swych chwilowych własności (natężenia, gęstości natężenia przepływu oraz stopnia złożoności) m.in. z temperaturą otoczenia i z temperaturą skóry;

2. Zbadanie jakościowej jednorodności w czasie, procesu wy-

wywania śródskórnie wstrzykniętego NaJ-131;

3. Zbadanie dynamiki chwilowych własności procesu wymywania śródskórnie wstrzykniętego NaJ-131, w zmieniających się warunkach temperatury otoczenia i skóry. Ustalenie, czy dynamika ta jest niezależna od czasu trwania procesu czy też zmienia się w sposób ciągły albo skokowy.

W tym celu określono trzy chwilowe parametry procesu wymywania znacznika:

- a. $\lambda S = \alpha$ tj. chwilową szybkość /wydajność/ wymywania znacznika przez krew, uwarunkowaną przez pole S powierzchni naczyń zdolnych do wymiany NaJ z tkanką, bez ograniczenia dyfuzyjnego, oraz przez chwilowe natężenie wymywania λ proporcjonalne do natężenia przepływu krwi, odniesione^{go} do jednostki S i do jednostki objętości tkanki.
- b. λ tj. parametr proporcjonalny do chwilowego natężenia przepływu krwi, uśrednionego dla wszystkich naczyń zdolnych do wymywania NaJ bez ograniczenia dyfuzyjnego i odniesionego do jednostki objętości tkanki i pola powierzchni S
- c. δ - parametr określający chwilową złożoność procesu wymywania, wyrażającą zróżnicowanie czynnościowe łożyska naczyniowego.

Bliższe szczegóły na ten temat podano w części teoretycznej.

Każdy z tych parametrów będący, w poszczególnym doświadczeniu, funkcją czasu, potraktowano także jako realizację pewnego procesu stochastycznego. Zbiory tych realiza-

cji dla wszystkich możliwych badań wymywania NaJ-131 określałyby w pełni odpowiednie funkcje losowe. Wobec niemożności zbadania wszystkich możliwych realizacji, potraktowano wybraną grupę 33 badań jako próbę z badanego procesu wymywania.

Dla tak określonych chwilowych parametrów procesu wymywania wstrzykniętego śródskórnie NaJ-131 a także dla samej funkcji losowej wymywania i jej transformacji wykładniczej oraz uogólnionej wykładniczej wyznaczono z 33 doświadczeń:

- a/ ich wartości średnie /w funkcji czasu/;
- b/ odpowiednie funkcje autokorelacyjne;
- c/ chwilowe korelacje liniowe i krzywoliniowe drugiego stopnia z temperaturą skóry i otoczenia /będące funkcjami czasu/.

Uzyskane wyniki poddano, w dyskusji, konfrontacji z danymi z piśmiennictwa, starając się wykazać ich sensowność w świetle znanych skądinąd wyników badań pletysmograficznych, neuro-fizjologicznych oraz dotyczących mechanizmów termoregulacji. Podjęto tam także próbę fizjologicznej interpretacji uzyskanych wyników, wysuwając dwie hipotezy dotyczące związku badanego procesu wymywania ze strukturą i czynnością odżywczą oraz termoregulacyjną łożyska naczyniowego skóry. Wreszcie wysunięto parę propozycji doświadczeń dla sprawdzenia wysuniętych hipotez.

I.2. Układ pracy

Zasadą porządkującą całość pracy była myśl przedstawienia jej w układzie możliwie mało odbiegającym od jej naturalnego rozwoju. Zasadę tę przyjęto jako sposobność do lepszego zobrazowania pewnych ogólnych spostrzeżeń metodycznych.

Zgodnie z tym, w rozdziale II pt. "Materiał" ^{zarówno} podano charakterystykę pierwotnej grupy 150 badań analizowanej w toku poprzednich prac, streszczonych powyżej jak i grupy wybranych spośród nich 33 badań, stanowiących materiał do niniejszego opracowania. Uczyniono tak w celu lepszego uwypuklenia dwóch dalszych, prawdopodobnych źródeł omówionych wcześniej niepowodzeń a mianowicie

- niejednorodności materiału,
- symetryczności w obdzieleniu radioaktywnym znacznikiem dwóch mechanizmów wymywania o przeciwstawnych charakterystykach temperaturowych.

Pierwsze-przyczynia się do rozmycia związków korelacyjnych poprzez zwiększenie dyspersji korelowanych zmiennych; Drugie - powoduje brak ujawnienia korelacji z temperaturą, spowodowany kompensowaniem się zmian w łącznym wypłukiwaniu znacznika przez oba mechanizmy. Szczegóły na ten temat podano w dyskusji.

Ponadto, dzięki takiemu przedstawieniu materiału uzyskano odniesienie, wykorzystane w dyskusji otrzymanych wyników.

Część metodyczną rozpoczęto od strony doświadczalnej, aby stworzyć wyobrażeniową podstawę dla części teoretycznej.

W części teoretycznej przedstawiono najpierw klasyczną zasadę oceny przepływu krwi metodą pomiaru wymywania swobodnie dyfundującego znacznika, podaną przez S.Kety /45/, w jej bardziej ogólnym i precyzyjnym ujęciu, wzorowanym na pracach K.Zierlera /74, 75, 76/. Szczegółowa dyskusja czynników określających średni czas przejścia dla NaJ-131 a także dyskusja spełniania, w omawianym doświadczeniu, poszczególnych założeń teorii, stanowią własny wkład pracy autora. Zagadnienia te, zgrupowane w rozdziałach od III.2.1. do III.2.2., przedstawiono jako zarys tego, co rozumie się w niniejszej pracy jako "podejście klasyczne" i "model stacjonarny".

Zamieszczenie tych rozdziałów wydawało się konieczne dla uwypuklenia istoty odmienności własnego ujęcia, stanowiącego element węzłowy tej pracy. Poza tym omawiane rozważania nie tracą, w nowym ujęciu, na ważności, pod warunkiem zastąpienia terminu "rozkład czasów przejścia" /stacjonarny/ przez - "chwilowy rozkład czasów przejścia" oraz terminu "model stacjonarny" przez "model chwilowy".

W rozdziałach od III.2.3. do III.2.6. omówiono własną metodę analizy obejmującą badanie chwilowych własności formalnych i chwilowych własności dynamicznych procesu wymywania NaJ-131.

W rozdziale IV połączono wyniki z ich doraźnym omówieniem. Było to podyktowane chęcią przygotowania materiału do dyskusji, którą ograniczono do spraw uważanych za najważniejsze.

W rozdz. V-"Dyskusja" porównano uzyskane wyniki z danymi z piśmiennictwa w celu sformułowania przesłanek dla wniosków i hipotez podanych w Rozdziale VI.

I.3. Słownictwo specjalne

W pracy przyjęto jako zasadę używanie terminów ogólnie przyjętych. Jednak nie udało się uniknąć wprowadzenia neologizmów dla wyrażenia niektórych ważnych pojęć zaczerpniętych z nowszego piśmiennictwa obcojęzycznego. Przykładem może być określenie "mother substance", węzłowe dla rozważań nad modelowaniem kinetyki procesów przy pomocy promieniotwórczych znaczników, wprowadzone przez P.E. Bergnera /7, 8/ i używane szeroko przez innych specjalistów /76, 77/. Nie oddają jego sensu ani termin "substancja macierzysta" ani - "nośnik" gdyż nie chodzi tu o substancję chemicznie identyczną ze znacznikiem, lecz o substancję pozostającą z nim w stanie równowagi termodynamicznej. W tym przypadku wybrano słowo "odpowiednik" /termodynamiczny danego znacznika/.

Poza tym, także we własnych rozważaniach, brakowało czasem gotowego słowa dla wyrażenia pewnych myślowych obrazów.

Wreszcie wrażenie neologizmów mogą sprawiać niektóre określenia należące do słownictwa dziedzin wiedzy z poza kręgu zainteresowań czytelników.

We wszystkich tych trzech przypadkach starano się podać odpowiednie określenia, których odszukanie ma ułatwić

indeks określeń specjalnych umieszczonych na końcu pracy.
Terminy te wyróżniano przy podawaniu ich określenia, cudzy-
słowem i podkreśleniem, które w dalszym tekście opuszcza-
no.

II. M A T E R I A Ł

Pierwotne obserwacje krzywych wymywania otrzymano wykonując 150 badań u 108 mężczyzn, kandydatów do pracy przy oczyszczaniu odlewów szlifierkami i młotkami pneumatycznymi, w ramach badań wstępnych.

Z uwagi na przyszłe narażenie na systematyczne i długotrwałe oddziaływanie drgań mechanicznych, pracowników dobierano spośród ludzi o bardzo dobrym ogólnym stanie zdrowia. Badania ogólnolekarskie i specjalistyczne, przeprowadzano w Przychodni Przemysłowej HCP. Szczególną uwagę poświęcono przy tym wykryciu odchyżeń od normy w zakresie układu nerwowego, ruchowego, krążenia i słuchu.

Osoby z niepełną sprawnością wzgl. chwiejnością w tym zakresie, były wyłączone z badanego zbioru.

Materiał ten otrzymano po wyłączeniu oczywistych artefaktów wywołanych m.in. silnymi poruszeniami pacjenta w czasie badania, wyciekami radioaktywnego znacznika z kanału iniekcyjnego wzgl. skażeniem powierzchni skóry w wyniku nieszczelnego osadzenia igły, wreszcie niewłaściwą pracą aparatury pomiarowej.

Krzywe wymywania, otrzymane sposobem opisanym w części metodycznej, poddano analizie statystycznej aby zdobyć wyraźniejszy pogląd na jednorodność zebranych wyników.

Na rys. 1 pokazano rozkłady wartości kolejnych rzędnych. Wynik uwidacznia zgrupowanie krzywych wymywania w conajmniej trzy główne pęki.

W rozdziale IV omówiono prawdopodobne przyczyny tej niejednorodności.

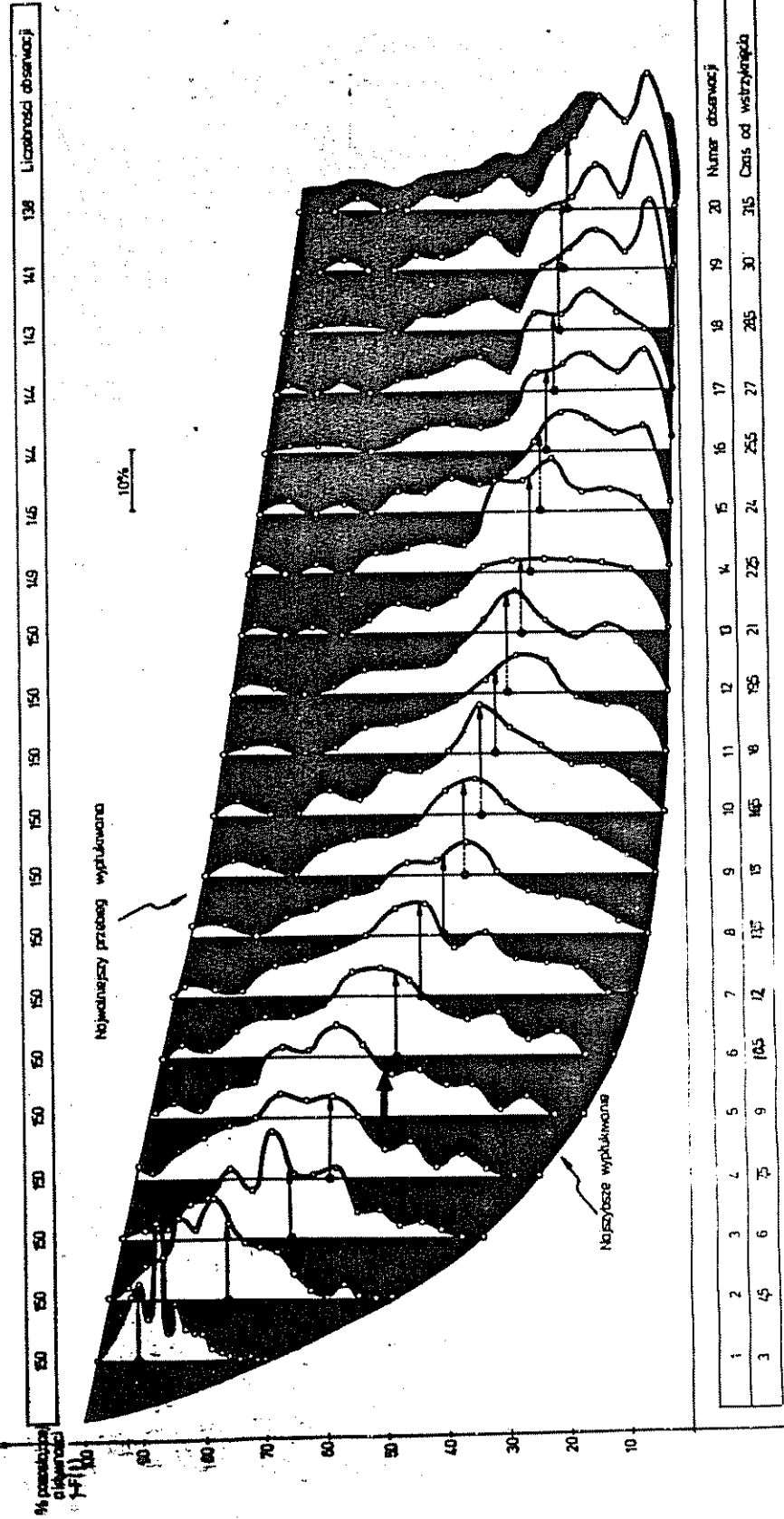
Z uwagi na to, że niejednorodność ta mogła być jedną z przyczyn rozmycia związków korelacyjnych, współodpowiedzialnego za niepowodzenie wcześniejszych badań, przedstawione we wprowadzeniu, całość materiału analizowano oddzielnie w 3 grupach: I/ przebiegów "szybkich" /33 badania/, II/- "średnich" /76 badań/ oraz III/- "wolnych" /41 badań/.

W toku obecnej pracy analizowano tylko pierwszą grupę. Omówienie pozostałych dwóch grup jest przedmiotem innego opracowania. Przedmiotowa grupa obejmowała 33 badania, wykonana u 31 osób. W dwóch przypadkach badania przeprowadzono na obu rękach u tej samej osoby. Badania wykonano 10 razy na prawym przedramieniu i 23 razy - na lewym.

Jako wartość graniczną między grupą badaną i grupą II przyjęto czas półzaniku aktywności równy 9 minut. Kryterium to przyjęto przede wszystkim na podstawie rozkładu rzędnych piątej obserwacji, kierując się częściowo przebiegiem pozostałych rozkładów pokazanych na rys. 1 i częściowo - intuicją; chodziło o to, aby wydzielić krzywe wyraźnie "szybkie", tj. takie, które miały wyraźną przewagę udziału aktywności wymywanej w początkowym okresie, o stromym przebiegu, nad końcowym - powolnym; jednocześnie, ze względów statystycznych, liczba badanych przebiegów nie mogła być zbyt mała.

RYS. 1 ROZKŁADY WARTOŚCI RZĘDNYCH KRZYWYCH WYMYWANIA, OD WSTRZYKNIECIA DO 30 MINUTY.

Profile niezacieniowane przedstawiają rozkłady wartości rzędnych krzywych wymywania obliczone dla kolejnych czasów obserwacji. Krzywe zacieniowane leżą poniżej linii oznaczonej strzałkami. Podziału dokonano wg wartości progowej oznaczonej grubą strzałką przy rozkładzie wartości Nr 5.



W rozdziałach IV i V podano właściwe uzasadnienie takiego podziału, częściowo otrzymane dopiero na podstawie wyników końcowych.

Na rys. 2, 3 i 4 podano rozkłady wieku, temperatury otoczenia i temperatury powierzchni skóry dla wszystkich 150 badań, zestawione z odpowiednimi rozkładami dla przedmiotowej grupy I.

Ciepłota ciała w grupie I /33 badania/

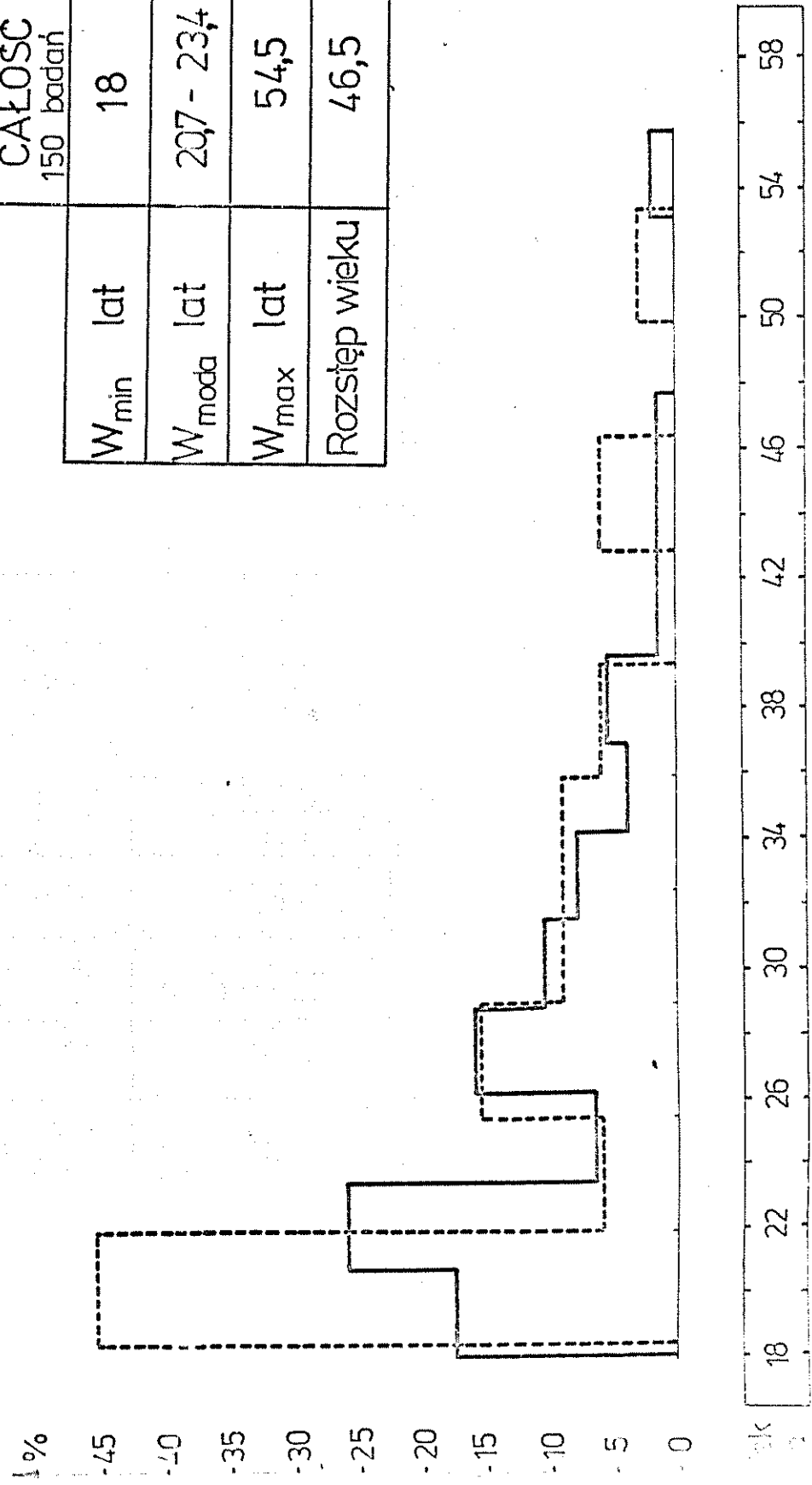
minimalna	36°C
średnia	36,6°C ± 0,3 /S.D./
maksymalna	37,3°C
rozstęp	0,7°C
rozkład normalny	

Na rys. 5 przedstawiono liczebność 33 badań wybranych do obecnego opracowania, wykonanych w poszczególnych miesiącach, na tle odp. liczebności wszystkich 150 badań.

Widać stąd, że materiał badany zebrano równomiernie w trzech porach roku, co osłabia ewentualny wpływ na wyniki około - rocznych rytmów fizjologicznych.

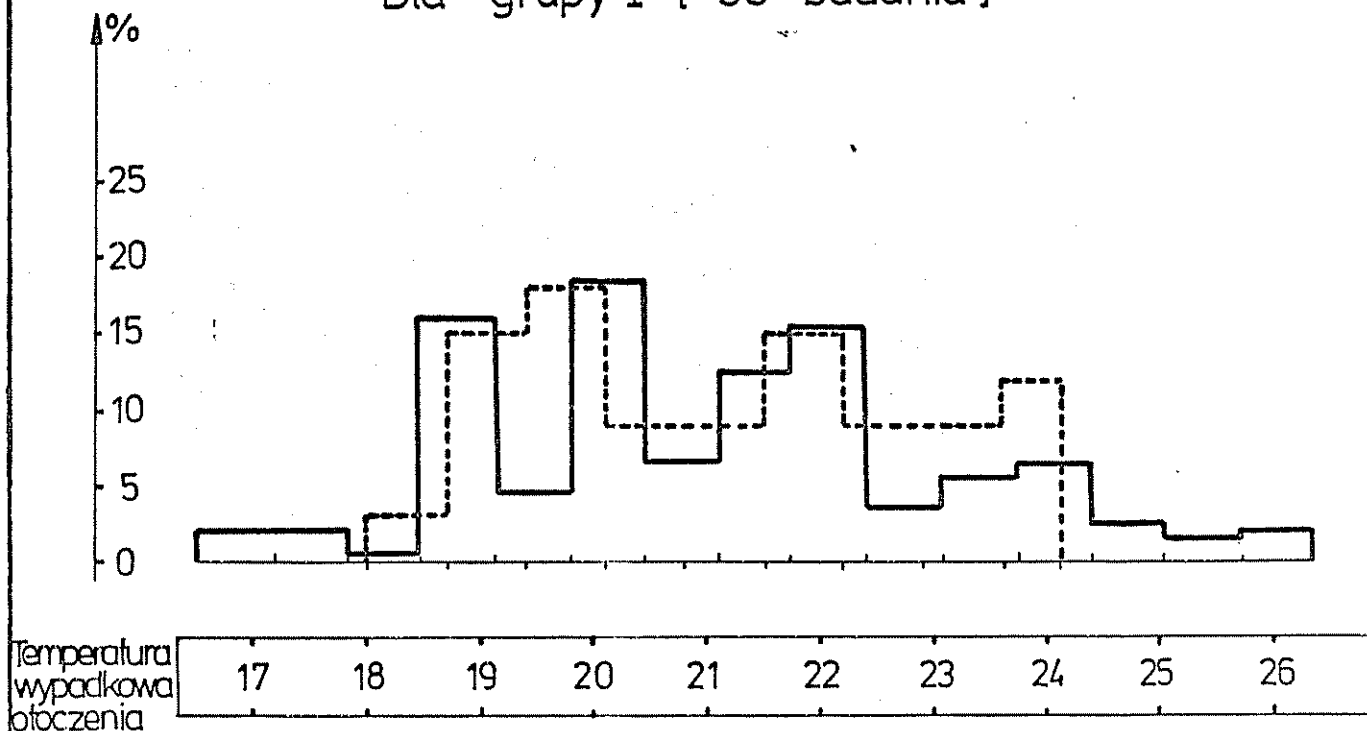
RYS.2 ROZKŁAD WIEKU: w całości materiału [150 badań] —
 w grupie I [33 badania] - - - -

	CAŁOŚĆ 150 badań	GRUPA I 33 badania
W_{min} lat	18	18,4
W_{moda} lat	20,7 - 23,4	18,4 - 22
W_{max} lat	54,5	53,4
Rozstęp wieku	46,5	35,3



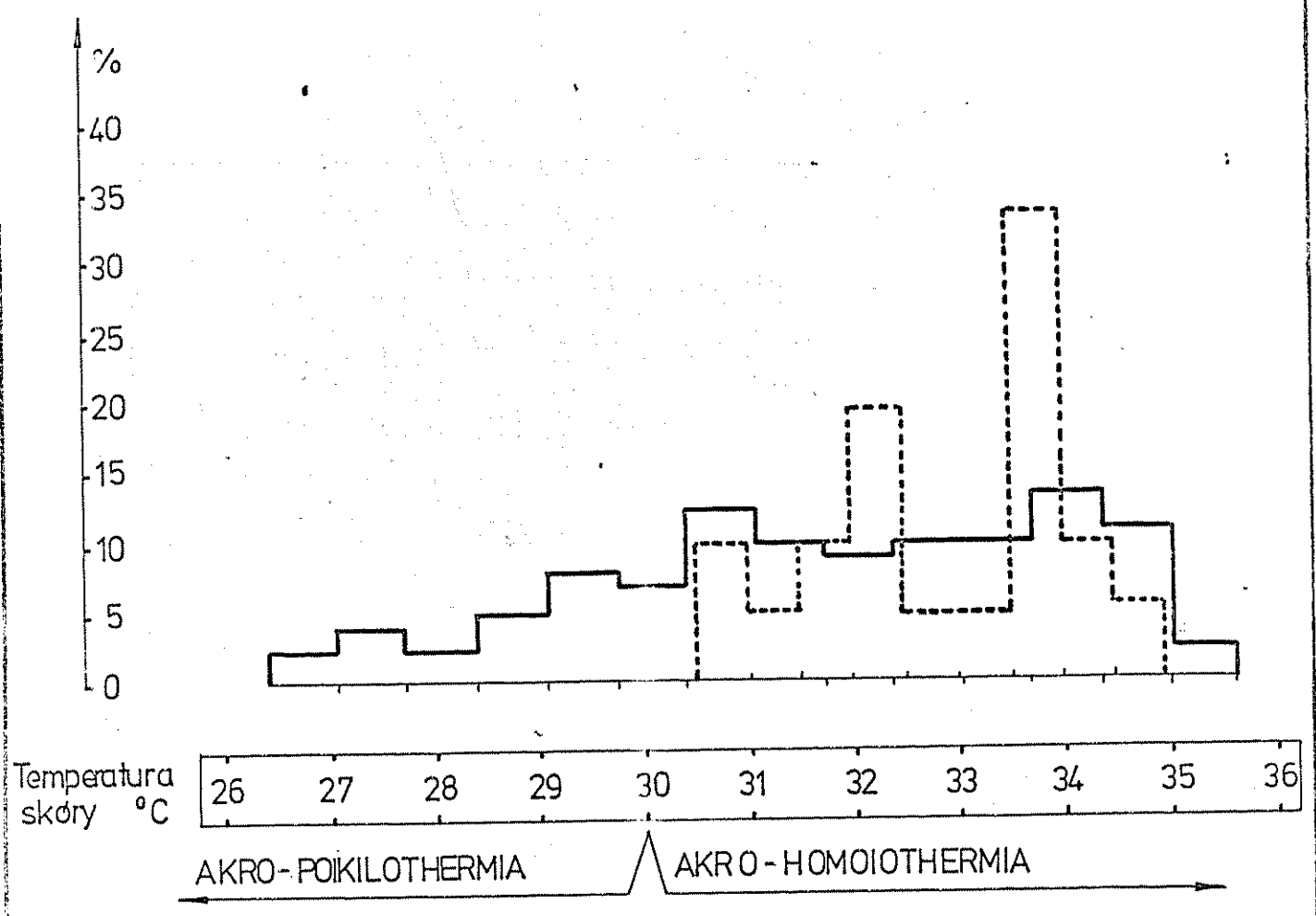
RYS.3 ROZKŁAD TEMPERATUR WYPADKOWYCH OTOCZENIA T_o

Dla całości [150 badań] ———
Dla grupy I [33 badania] - - - - -






		CAŁOŚĆ 150 badań	GRUPA I 33 badania
T_o min	°C	16,5	18
T_o moda	°C	19,6 – 20,3	19,3 – 20,1
T_o max	°C	26	24
Rozstęp T_o	°C	9,5	6

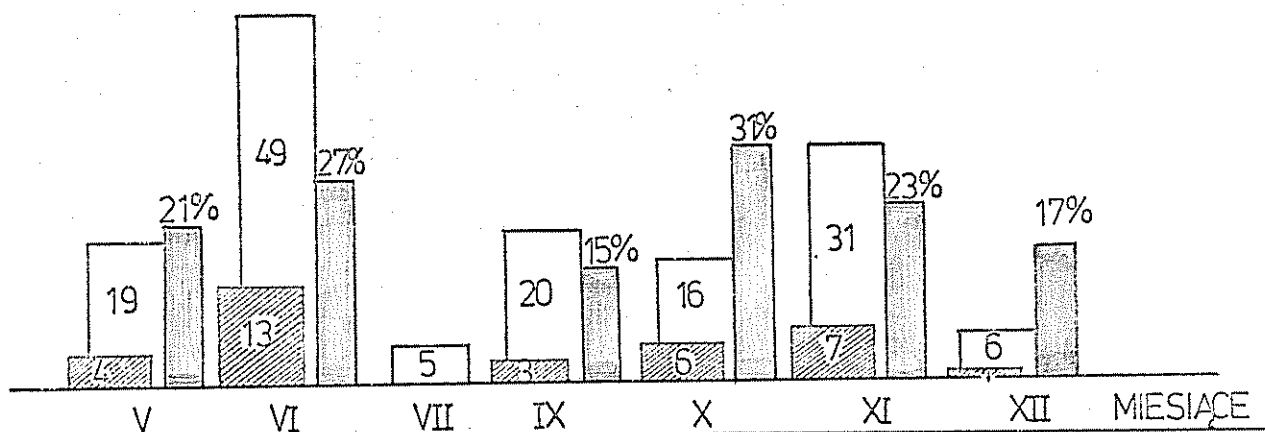
RYS.4 ROZKŁAD TEMPERATURY SKÓRY T_s
 dla całości materiału [150 badań] ———
 dla grupy I [33 badania] - - - - -



	CAŁOŚĆ 150 badań	GRUPA I 33 badania
T_s min °C	26,4	30,4
T_s moda °C	33,7 - 34,3	33,5 - 34,0
T_s mediana °C	30,8	32,8
T_s max °C	35,3	35,1
Rozstęp T_s °C	8,9	4,7

LEGENDA

-  — ogólna liczebność badań w danym miesiącu - N
-  — liczebność badań wybranych do analizy z d. miesiąca - n
-  — $\frac{n}{N} \cdot 100\%$



Rys. 5. Udział badań analizowanych w ogólnej liczbie badań wykonanych w poszczególnych miesiącach.

III. M E T O D Y K A

III.1. Część doświadczalna

W dniu poprzedzającym badanie oraz 1/2 godziny przed badaniem, pacjentom podawano doustnie po 10 kropli płynu Lugola w celu zablokowania tarczycy.

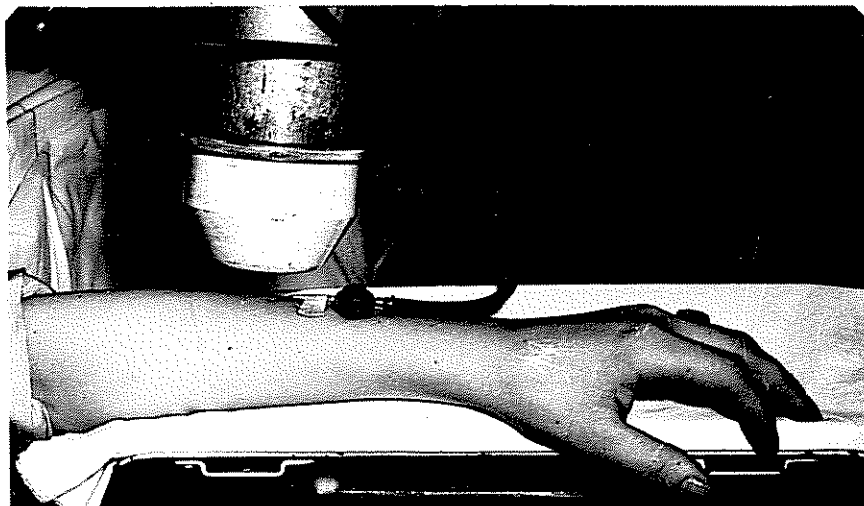
Pacjenci adaptowali się przynajmniej pół godziny przed badaniem, wstrzymując się w tym okresie od palenia. W tym czasie mierzyli temperaturę w lewym dole pachowym, określaną dalej jako "ciepłota ciała". Badania przeprowadzano w pozycji leżącej, z ramieniem na poziomie serca, unieruchomionym bocznie woreczkami z piaskiem, na podpórce, przyczem dbano aby nie spowodować utrudnień w przepływie krwi.

Mierzono tło promieniowania. Odkazano spirytusem miejsce wstrzyknięcia. Oczekiwano ok. 5 minut aby wygasła reakcja na oziębienie.

Przy pomocy strzykawki insulinowej z igłą \varnothing 0,5 mm wstrzykiwano śródskórnym, w 3 sąsiednich miejscach, bez wyjmowania igły, izotoniczny, sterylny i apyrogenny roztwór, NaJ-131, prod. J.B.J. w Świerku, rozcieńczony solą fizjologiczną do stężenia promieniotwórczego ok. $5 \mu\text{Ci}/0,1 \text{ ml}$. Łączna objętość wstrzyknięta w 3 punktach wynosiła 0,1 ml. Wstrzyknięcie 3-punktowe miało na celu ujednoczenie rozmieszczenia znacznika w skórze. Średnica nastrzykniętego obszaru wynosiła około 1 cm. Miejsce wstrzyk-

nięcia wybierano po stronie grzbietowej, w 1/3 dalszej części przedramienia, unikając bliskiego sąsiedztwa widocznych naczyń. Wstrzykiwania dokonywano w ciągu 1/2 minuty. Przed użyciem, preparat, strzykawkę i igłę ogrzewano w ciepłarce, do temperatury 32°C , w celu zmniejszenia odczynu naczyniowego.

Po usunięciu igły, miejsce wstrzyknięcia tamponowano parokrotnie ligniną zwilżoną wodą destylowaną, mającą temperaturę pomieszczenia i osuszano je, bez pocierania, suchą ligniną. Tamponowanie miało na celu usunięcie ew. wycieku z kanału igły, co prowadziłoby do włączenia w przebieg wymywania, wolnozmiennnej składowej pochodzącej od wchłaniania przez - skórny. Nad miejscem wstrzyknięcia ustawiano centralnie licznik scyntylacyjny, osłonięty ołowianym ogranicznikiem o grubości ścianki 1 cm, średnicy 4 cm i głębokości 5 cm. Odległość czoka ogranicznika od skóry wynosiła 2 cm. Pole widzenia licznika było oświetlone wewnętrzną żarówką /Rys. 6/.



Rys. 6. Sposób ułożenia przedramienia, ustawienie licznika oraz umiejscowienie czujnika termometru skórny.

III.1.1. Pomiary wymywania radioaktywnego znacznika

Po upływie 1/2 minuty od ukończenia wstrzykiwania, włączano przelicznik. Pomiary aktywności w miejscu wstrzyknięcia wykonywano w minutowych zliczeniach z 1/2 - minutowymi przerwami wykorzystywanymi na zapisywanie wyników.

Pomiary prowadzono do chwili spadku aktywności do 2-krotnej wartości tła, wzgl. do momentu, w którym badany zaczynał się źle czuć wzgl. poruszając się, powodował pojawienie się dużych nieregularności w przebiegu krzywej wymywania /Tab. 1/.

Tab. 1. Rozkład czasów trwania poszczególnych badań w grupie 33 "szybkich" przebiegów

Liczba badań	Czas trwania pomiarów /minuty/	Liczba pomiarów aktywności
33	22,5	15
32	27	17
31	28,5	18
28	31,5	20
26	36	23
24	37,5	24
21	39	25
19	40,5	26
16	42	27
13	43,5	28
12	48	32
9	52,5	33
7	64,5	43
5	67,5	45
2	69	46

Poszczególne zliczenia przeliczano na procenty pierwszego zliczenia i nanoszono na siatkę półlogarytmiczną, w funkcji czasu, z dokładnością nie gorszą niż 1 %. Na jeden rząd dziesiętny osi rzędnych siatki przypadało 25 cm.

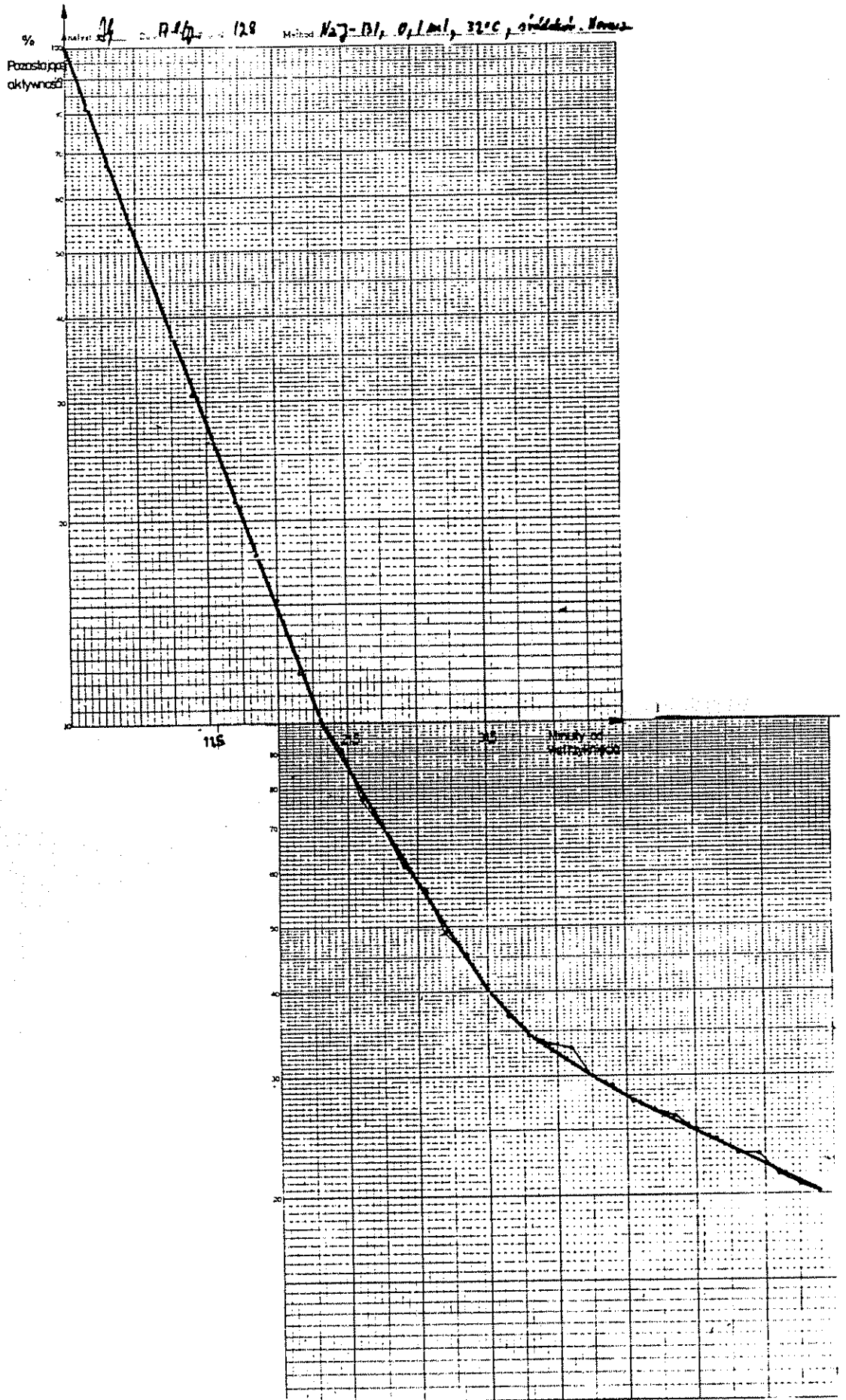
Następnie krzywe bez wyraźnych artefaktów, wygładzano metodą graficzną. Było to najczęściej potrzebne w części końcowej, w której na skutek małych zliczeń, pojawiały się większe fluktuacje. Na rys. 6a przedstawiono przykładowo wynik 128 badania oraz sposób wygładzenia graficznego.

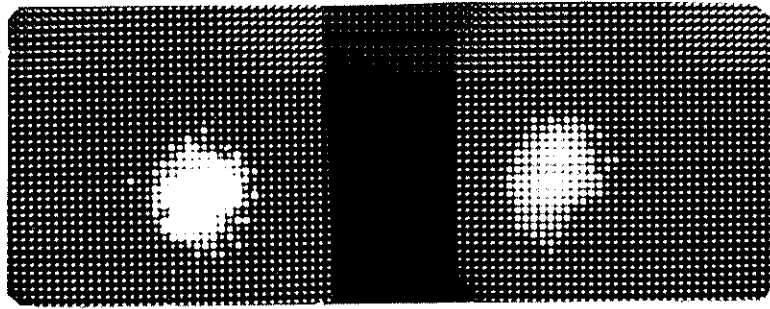
Dla oceny kształtu złoża NaJ-131 , oraz jego ewentualnego rozmywania się w tkance podczas pomiarów, wykonano dodatkowo, jednokrotnie, przy pomocy gamma kamery, serię zdjęć rozmieszczenia znacznika w czasie 20-0 minutowego wyniwania. Dla ostrożności wstrzyknięto objętość 1 ml tj 10-o krotnie większą niż w pozostałych badaniach.

Na rys. 7 pokazano rzut z góry i boczny wstrzykniętego złoża, zaś na Rys. 8 - obraz aktywności 1 ml złoża, w rzucie izometrycznym w 1, 5, 10, 15 i 20 minucie po wstrzyknięciu.

Na rys. 8 zwraca uwagę brak poszerzenia się z upływem czasu obszaru zajmowanego przez złoże, co przemawia za tym, że spadek aktywności jest spowodowany przez wymywanie konwekcyjne a nie przez dyfuzję, wzgl. przez rozprzestrzenianie się znacznika w tkance wskutek zwiększonego ciśnienia śródtkankowego.

RYS 6a PRZYKŁADOWA KRZYWA WYMYWANIA
SPOSÓB WYRÓWNYWANIA GRAFICZNEGO

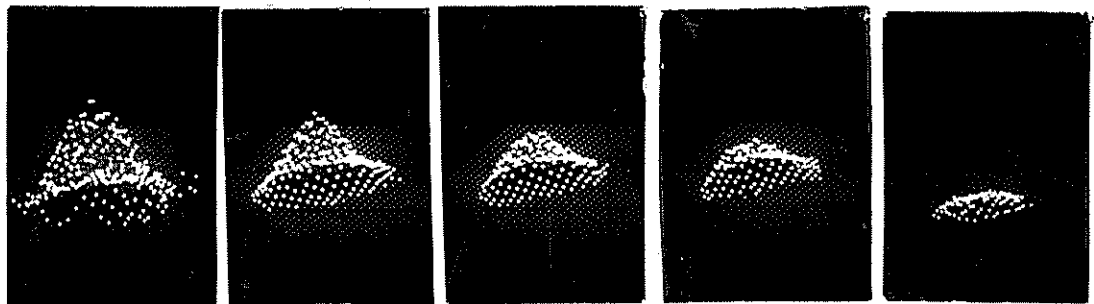




a

b

Rys. 7. Rzut z góry /a/ i z boku /b/ złoża NaJ-131 wstrzykniętego śródskórnice. Objętość 1 ml skala 2 : 1. Gamma-kamera Nuclear Chicago.



a

b

c

d

e

Rys. 8. Obraz aktywności złoża z rys. 7, po 1 /a/, 5 /b/, 10 /c/, 15 /d/ i 20 /e/ minutach od wstrzyknięcia. Rzut izometryczny. Pozostałe dane jak dla rys. 7.

III.1.2. Pomiary temperatury powierzchni skóry

Na przedramieniu, nad miejscem wstrzyknięcia, umieszczono czujnik termometryczny: termoparę konstantan - miedź, o stałej czasowej 1 sek., połączony z galwanometrem /Termometr

T-3 f-my Ellab/, wyskalowanym w st. C, z dokładnością odczytu $0,1^{\circ}\text{C}$. Zapisy temperatury przeprowadzane równocześnie z zapisami zliczeń, tj. co 1,5 minuty.

Do analizy korelacyjnej brano wartość średnią za cały okres badania. W badanej grupie, na 33 badania przeprowadzono pomiary temperatury skóry w 21 przypadkach.

III.1.3. Pomiary temperatury wypadkowej otoczenia

Wykonywano przy pomocy termometru kulistego wg Vernona, składającego się z precyzyjnego, atestowanego termometru z podziałem co $0,1^{\circ}\text{C}$, z bańką pomiarową umieszczoną w środku niedzianej kolby kulistej, o średnicy ok. 10 cm, poczernionej matową farbą olejną, z szyjką zatkaną korkiem z przepustem na termometr. Termometr ten był ustawiony na średnim poziomie ciała badanego w bezpośrednim sąsiedztwie leżanki do badań.

Temperatura wewnętrzna termometru kulistego jest wynikiem wymiany ciepła z otoczeniem drogą przewodnictwa, konwekcji i promieniowania cieplnego. Zależy więc ona od temperatury powietrza, od średniej temperatury promieniującego otoczenia i od szybkości ruchu powietrza. Średnica kuli jest tak dobrana, że współczynniki wymiany ciepła z otoczeniem przez konwekcję i przez promieniowanie w przybliżeniu są takie same dla kuli jak dla obnażonego człowieka /55,73/. Badani mieli na sobie spodnie i koszulę; przedramiona były obnażone.^{x/}

x/ Obecnie są dostępne w krajowym handlu termometry kuliste pokryte pianką poliuretanową, o współczynnikach wymiany ciepła przez konwekcję i promieniowanie odpowiadających współczynnikom dla człowieka ubranego w odzież roboczą, produkowane przez Zakład Doświadczalny Techniki Medycznej w Łodzi, Plac Komuny Paryskiej Nr 6.

III.2. Część teoretyczna

III.2.1. Zasada pomiaru przepływu krwi metoda wyrzynania znacznika

Rozważmy obszar tkanki o objętości $V \text{ cm}^3$, przemywany prądem krwi o stałej wydajności $P_k \frac{\text{cm}^3}{\text{min}}$ którą będziemy nazywali w dalszym ciągu "przepływem". Jeśli pomiar bezpośredni lokalnego przepływu jest niewykonalny, jak to ma miejsce w większości tkanek m.in. w skórze, można go oszacować pośrednio wprowadzając niewielką ilość swobodnie dyfundującej substancji promieniotwórczej - "znacznika" - i obserwując z zewnątrz jej ilość w badanym obszarze, w funkcji czasu. Po szybkim - w stosunku do wielkości przepływu - wprowadzeniu znacznika, w ilości Q_0 cząsteczek, rozpoczyna się rejestracja ilości Q znacznika pozostającego w tkance, będącej funkcją czasu $Q = Q(t)$. Zbiór wszystkich cząstek podlegających unoszeniu z krwią i z chłonką, znajdujących się w polu widzenia licznika, nazwiemy Ω . Zbiorowi temu odpowiada pewien obszar Ω_V .

Swobodnie dyfundujące cząstki znacznika przenikają do naczyń i unoszone przez krew i chłonkę opuszczają badany obszar. Czas pobytu cząstki znacznika w obszarze Ω_V będzie w dalszym ciągu nazywany "czasem przejścia" t przez Ω_V . Czasy przejścia, dla różnych cząstek będą różne, zależne od działania wielu przypadkowych czynników: odległości od naczynia włoskowatego, ruchu płynu w kanalikach śródkankowych, stanu otwarcia wzgl. zamknięcia najbliższego naczynia włoskowatego, od stopnia zawikłłości błędzenia po sieci naczyń włosowatych i od

wielkości natężenia przepływu krwi przypadającego na jednostkę powierzchni swobodnej wymiany z tkanką.

Jeśli w okresie t z pola widzenia licznika wyszła pewna liczba cząstek znacznika $\Delta Q / t$, to ułamek $\frac{\Delta Q / t}{Q_0}$ określa prawdopodobieństwo wystąpienia czasu przejścia zawartego między 0 i t . Zbiór takich prawdopodobieństw dla wszystkich czasów, od wprowadzenia znacznika do chwili t_{\max} opuszczenia pola widzenia licznika, przez wszystkie wprowadzone cząstki, stanowi dystrybuantę rozkładu czasów przejścia $F / t /$ /75/. Prawdopodobieństwo wystąpienia dowolnego czasu przejścia z przedziału $0, t_{\max}$ jest równe jedności.

Prawdopodobieństwo że nie wystąpi żaden czas przejścia z przedziału $0 - t$ będzie równe $1 - F / t /$; Inaczej mówiąc, jest to prawdopodobieństwo pozostania w układzie ułamka pierwotnej liczby cząstek równego

$$1 - \frac{\Delta Q / t}{Q_0}$$

Znając dystrybuantę rozkładu czasów przejścia można obliczyć średni czas przejścia \bar{t} . Meier i Zierler wykazali mianowicie,

że

$$\bar{t} = \int_0^{t_{\max}} (1 - F / t /) dt \quad \text{III.2.1./1/}$$

Przy tym ujęciu traktuje się tkankę jako pewne urządzenie do dystrybucji cząstek. Przyjmijmy, że w obszarze Ω_V znajduje się pewna stała liczba endogennych cząstek, które ulegają ciągłej wymianie ze stałą wydajnością, takich że rozkład czasów

przejścia przez Ω_V jest dla nich identyczny jak dla cząstek znacznika, przy tym samym sposobie wejścia. Te endogenne cząstki nazwiemy "odpowiednikiem" danego znacznika (mother substance /7/, tracee /10/) a ich zbiór oznaczymy przez Ω_σ .

Przypuśćmy że układ Ω jest w stanie ustalonym. Wówczas suma objętości fizycznych trajektorii zakreślonych przez wszystkie cząstki znacznika i odpowiednika, w całym okresie ich łącznego przechodzenia przez układ Ω od wejścia do wyjścia, stanowi pewną objętość V_Z , którą będziemy nazywać "przestrzenią" /space/ danego znacznika.

Między przepływem P_0 cząstek odpowiednika przestrzenią V_Z oraz średnim czasem przejścia \bar{t} istnieje podstawowy związek podany przez Zierler'a /64/.

$$\frac{P_0}{V_Z} = \frac{1}{\bar{t}} \quad \text{III.2.1./2/}$$

$\frac{P_0}{V_Z}$ będzie w dalszym ciągu nazywany "przepływem frakcyjnym" odpowiednika.

Zatem znajomość dystrybuanty rozkładów czasów przejścia pozwala określić przepływ frakcyjny odpowiednika.

Funkcję $1 - F /t/$ można wyznaczyć doświadczalnie, mierząc, w niezmiennej geometrii, natężenie /netto/ promieniowania A nad miejscem wstrzyknięcia i wyrażając je jako ułamek natężenia początkowego

$$A = K \cdot Q_0 /1 - F/t//; \quad [A] = \frac{\text{impulsy}}{\text{min}}$$

gdzie K - współczynnik obejmujący stałą rozpadu oraz wydajność układu liczącego, w tym czynnik geometryczny, czas martwy aparatury, wydajność scyntylatora itd.

$K \cdot Q_0$ - Pierwszy pomiar wykonany zaraz po wstrzyknięciu.

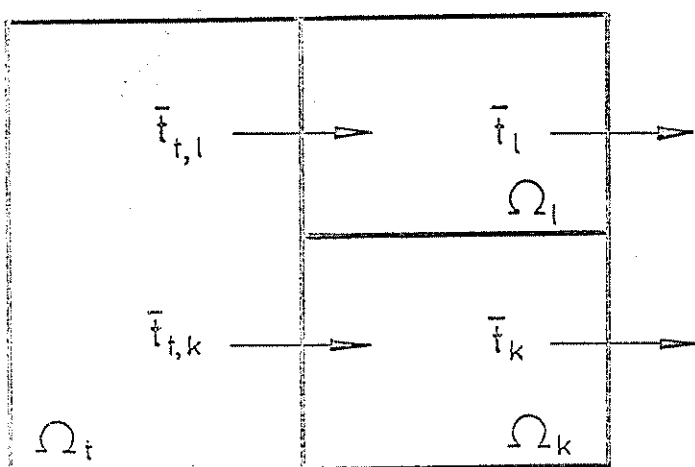
Skąd

$$\frac{A}{K \cdot Q_0} = 1 - F/t/$$

Funkcję $1 - F/t/$ wygodnie jest wyrażać w procentach.

III.2.1.1. Czynniki określające średni czas przejścia dla $Na J$

Proces wychodzenia cząstek poza granice zbioru Ω_v można uważać za szeregowe połączenie transportu z tkanki do naczyń naczyni i konwekcji w obrębie naczyń. Naczynia stanowią z kolei równoległe połączenie części krwionośnej i chłonnej. Sytuację tę przedstawia poniższy schemat.



$$\Omega = \Omega_t + \Omega_k + \Omega_l$$

$$\Omega_k + \Omega_l = \Omega_n$$

$$\frac{1}{\bar{t}} = \frac{1}{\bar{t}_{t,k} + \bar{t}_k} + \frac{1}{\bar{t}_{t,l} + \bar{t}_l}$$

$$\bar{t}_t = \frac{\bar{t}_{t,k} \times \bar{t}_{t,l}}{\bar{t}_{t,k} + \bar{t}_{t,l}} ;$$

$$\frac{1}{\bar{t}_{t,l} + \bar{t}_l} \approx 0$$

Ω_t - pod zbiór Ω cząstek w tkance pozanaczyniowej

Ω_n - pod zbiór Ω cząstek unoszonych w obrębie naczyń krwionośnych i chłonnych

Ω_l - pod zbiór Ω cząstek unoszonych przez chłonkę

Ω_k - pod zbiór Ω cząstek unoszonych przez krew

\bar{t} , \bar{t}_t , \bar{t}_l , \bar{t}_k - odpowiednie średnie czasy przejścia

Można dowieść /np. 64/, że wypadkowy, średni czas przejścia przez cały układ Ω wyniesie

$$\bar{t} = \bar{t}_t + \alpha \cdot \bar{t}_l + (1 - \alpha) \cdot \bar{t}_k \quad \text{III.2.1./3/}$$

gdzie α i $1 - \alpha$ określają odpowiednio udziały dróg chłonnych oraz krwionośnych w całkowitej konwekcji; $0 < \alpha < 1$.

III.2.1.1.a/ Oszacowanie udziału dróg limfatycznych w wymwie- niu Na J

Udziały te można oszacować porównując szybkość wymywania np. znakowanych albumin i elektrolitów. Z badań Hollandera i wsp. /39/ wynika, dla zdrowej skóry kończyn dolnych, że $\alpha = 0,008$. Podobny wynik otrzymali Stone i Miller w doświadczeniach wykonanych na psach /cyt. w 56/. Znaleźli oni w

piersiowym przewodzie limfatycznym niecały 1 % aktywności domięśniowo wstrzykniętego Na-24 Cl, natomiast prawie całą aktywność odnajdowali w żyłę udowej, po podwiązaniu naczyń obocznych. Wartość ta stanowi ok. 0,1 % błędu popełnianego przy graficznym wyznaczaniu średniego czasu przejścia. Wobec tego przyjęto w dalszym ciągu, że $\alpha = 0$, tzn. że

$$\bar{t}_n = \bar{t}_k$$

oraz

$$\bar{t} = \bar{t}_t + \bar{t}_k .$$

III.2.1.b/ Oszacowanie udziału czynnika dyfuzyjnego w wymy- weniu Na J

Od stosunku wartości \bar{t}_t i \bar{t}_k zależy stopień uw warunkowania całkowitego czasu \bar{t} przez czynnik dyfuzyjny i krą żeniowy.

Pappenheimer /58, s. 414/ szacuje, że dla pojedynczej kapilary

stosunek $\frac{\bar{t}_k}{\bar{t}_t} \approx 40$ dla Na Cl, zaś dla glukozy $\frac{\bar{t}_k}{\bar{t}_t} \approx 10$.

Zatem dla Na J ułamek ten będzie miał wartość pośrednią. Dla Na Cl $\bar{t}_k \approx 40 \bar{t}_t$ a więc o całkowitym czasie średnim przejścia przez kapilarę wraz z jej bezpośrednim otoczeniem, będzie tu decydował

czynnik krążeniowy. Na podstawie wyników obliczeń Copermana, przytoczonych przez S.Kety /46/, można przeprowadzić następujące oszacowanie: Jeśli przyjąć że współczynnik dyfuzji w tkance, dla jonów, jest rzędu $10^{-5} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$ /56/, że połowa maksymalnej odległości między naczyniami włoskowatymi w skórze wynosi najwyżej 15 μm /46, tabl. II/, to z danych Copermana /46 tabl. III/ wynika, że czas potrzebny na 95 % zrównoważenia stężeń między cylindrycznym otoczeniem kapilary o promieniu 15 μm i wnętrzem włosniczki o promieniu 2,5 μm wynosi 0,4 s. Natomiast efektywny średni czas przejścia, dla tkanki podskórnej, mierzony metodami radioizotopowymi, wynosi dla NaCl i NaJ 9 - 15 minut, wg. różnych autorów cytowanych przez Odeblada i wsp. /56/, a w badaniach własnych 5-10 minut. Dla ostrożności weźmy przypadek skrajnie wzmożonego przepływu, ze średnim czasem przejścia rzędu 1 minuty.

Wówczas

$$\frac{\bar{t}_k}{\bar{t}_t} = \frac{1 \times 60 \text{ s}}{0,4 \text{ s}} \approx 150 \quad \text{tj.} \quad \bar{t}_t \approx 0,006 \bar{t}_k$$

to znaczy, że o przepływie znacznika decyduje prawie wyłącznie czynnik krążeniowy. Wpływ czynnika dyfuzyjnego na średni czas przejścia i tempo wypłukiwania znacznika jest ^{więc} znikomy. Rozbieżność między podanymi szacowaniami wynika prawdopodobnie stąd, iż oszacowanie Pappenheimera odnosi się do pojedynczej kapilary, natomiast drugie z dyskutowanych oszacowań uwzględnia średni czas błędzenia po całej sieci naczyniowej odpowiadającej Ω_v ,

obejmujący postoje w zamkniętych chwilowo naczyniach i zmiany kierunku przepływu a także przepływ w naczyniach zbiorczych; taki bowiem właśnie czas mierzy się w badaniach radioizotopowych. Wniosek ten znajduje potwierdzenie w doniesieniach Landisa, Hymana i wsp., Madisona i Christiana, Gemella i Vealla, Stonea i Millera /cyt. w. 56/ oraz Jonesa i Kety /cyt. w. 46/.

Ostatecznie więc można napisać, że

$$\bar{t} \approx 0,006 \cdot \bar{t}_k + \bar{t}_k \quad \text{III.2.1./4/}$$

Zaniedbanie pierwszego składnika po prawej stronie i przyjęcie

$$\bar{t} \approx \bar{t}_k \quad \text{III.2.1./5/}$$

wprowadza więc błąd rzędu 1 % tj. porównywalny z błędami graficznego wyznaczania \bar{t} .

Proces wymywania cząstek znacznika z Ω spełniający założenie III.2.1./5/ będziemy dalej nazywać "uwarunkowanym przez przepływ krwi", wzgl. nie podlegającym "ograniczeniu dyfuzyjnemu" /np. w przypadku NaJ/. Natomiast w przypadku albumin $\bar{t} = \bar{t}_1$ tj. wymywanie jest uwarunkowane przez drenaż limfatyczny.

III.2.1.1.c/ Frakcyjny przepływ krwi a przepływ frakcyjny odpowiednika

Jeżeli wartość $\frac{\bar{t}_t}{\bar{t}_k}$ jest bardzo mała, można przy-

jąć że stężenie odpowiednika w krwi opuszczającej Ω będzie zrównoważone z jego stężeniem w tkance tj., że odpowiedni stosunek

stężeń tkanka/krew będzie niezależny od czasu

$$\frac{C_{t,k} / t /}{C_k / t /} = \text{const} = \Lambda \quad \text{III.2.1./6/}$$

$$C_{t,k} / t / = \frac{V_z}{V_{t,k}} \quad - \text{średnie stężenie objętościowe odpowiednika w tkance włącznie z zawartą w niej krwią /zależnie od czasu t/}$$

$$C_k / t / = \frac{V_{z,k}}{V_k} \quad - \text{stężenie objętościowe odpowiednika we krwi opuszczającej}$$

$$\Lambda \quad - \text{tzw. współczynnik podziału krew/tkanka}$$
$$[\Lambda] = \text{cm}^3 / \text{cm}^3 \text{ wzgl. } \text{cm}^3 / \text{g}$$

Przy takim założeniu, przepływ frakcyjny odpowiednika P_o można wyrazić przez przepływ frakcyjny krwi P_k w obszarze

$$\frac{P_o}{V_z} = \frac{P_k \cdot C_k}{V_{t,k} \cdot C_{t,k}} = \frac{P_k}{V_{t,k} \cdot \Lambda} \quad \text{III.2.1./7/}$$

lub, po uwzględnieniu III.2.1./2/

$$\frac{P_k}{V_{t,k} \cdot \Lambda} = \frac{1}{\bar{t}}$$

albo wobec III.2.1./1/

$$\frac{P_k}{100 \cdot V_{t,k} \cdot \Lambda} = \frac{1}{\int_0^{\infty} 1 - F / dt} \quad \text{III.2.1./8/}$$

wyrażony w $\frac{\text{cm}^3}{\text{min} \cdot 100 \text{ cm}^3 \text{ tkanki}}$ wzgl. $\frac{\text{cm}^3}{\text{min} \cdot 100 \text{ g tkanki}}$,

przyczym pod znakiem całki znajduje się doświadczalnie wyznaczalna, procentowa krzywa wymywania.

III.2.2. Dyskusja założeń

Związek III.2.1./8/ został wyprowadzony przy następujących założeniach:

- a/ Cząstki znacznika mają rozkład czasów przejścia przez układ identyczny jak cząstki odpowiednika. Spełnienie tego założenia będziemy nazywać "reprezentatywnością przepływową" znacznika;
- b/ Liczba cząstek odpowiednika $\underline{\Omega}_\sigma$ w układzie jest stała;
- c/ Przepływ odpowiednika jest ustalony;
- d/ Układ $\underline{\Omega}$ jest w stanie ustalonym tzn. funkcja rozkładu czasów przejścia nie ulega zmianom w ciągu trwania doświadczenia znacznikowego;
- e/ Współczynnik podziału tkanka / krew nie zależy od czasu;
- f/ Pomiar funkcji wymywania $1 - F/t$ musi być przeprowadzony do końca t.j. do momentu gdy $1 - F/t = 0$.

III.2.2.a

Spełnienie tego założenia jest możliwe pod warunkiem istnienia stanu termodynamicznej równowagi między znacznikiem i odpowiednikiem. Może to nastąpić wówczas, gdy cząstki znacznika i odpowiednika wchodzi do układu w jednakowy sposób, oraz gdy ich dystrybu-

cja wewnątrz układu jest taka sama. Inaczej mówiąc cząstki znacznika i odpowiednika muszą podlegać na wejściu do układu całkowitemu wymieszaniu. Warunek ten będziemy nazywać za Bergnerem /7/, "wejściem równoważnym".

U w a g a : Ze względu na obecność przepływu, cząsteczki znacznika nie mieszają się, nie mogą się wymieszać, z cząstkami, ~~które~~ ~~które~~, które znajdowały się już wcześniej w układzie, lub które weszły do układu nie równocześnie ze znacznikiem.

Za odpowiednik promieniotwórczego znacznika J^- można uważać zjonizowane elektrolity endogenne, nie rozpuszczalne w tłuszczach i mające podobną przenikliwość przez ścianki włósniczek - szabo wnikające do przestrzeni komórkowej. Będą to przede wszystkim jony Na^+ i Cl^- .

Wstrzyknięcia śródskórnego nie można wprawdzie traktować jako wejście równoważne. Układ Ω można jednak rozpatrywać jako składający się z 2 szeregowo połączonych części: poza naczyniowej Ω_t oraz z naczyniowej - krwionośnej Ω_k . Tkankę pozanaczyniową można uważać za urządzenie doprowadzające cząstki znacznika i odpowiednika, w sposób równoważny, do wejścia sieci naczyniowej odpowiadającej Ω_k . Ponieważ średni czas przejścia \bar{t}' prawie zupełnie nie zależy od \bar{t}_t , nierównomierności wejścia do Ω_t spowodowane wstrzyknięciem oraz nieidentyczność odp. dystrybucji, mają wpływ który można pominąć.

III.2.2.b

W stanie spoczynku, w 1 i 1/2 godzinny okresie badania, można przyjąć że warunek ten jest spełniony.

III.2.2.c

Z uwagi na grę naczyniową, przepływ \underline{P}_k nie jest stały. Zmienia się bowiem z częstością 6-12 razy na minutę. Jednakże zmiany te oscylują dość symetrycznie wokół wartości średniej, która nie ulega większym przesunięciom, jeśli nie występują czynniki emocjonalne oraz nie zmienia się zapotrzebowanie na tlen /32/. Można więc pomyśleć pewien stały przepływ, dla którego średni czas przejścia byłby taki sam jak dla badanego przepływu \underline{P}_k . Nazwiemy go "przepływem równoważnym" \underline{P}_r . Można wówczas powtórzyć wszystkie rozważania z rozdz. III.2.1., zastępując \underline{P}_k przez \underline{P}_r .

III.2.2.d

Jeśli natężenie przepływu w pojedynczych naczyniach jest stacjonarnym procesem losowego otwierania się i zamykania poszczególnych naczyń, to przy nieograniczonej rosnącej liczbie naczyń w $\underline{\Omega}_v$, rozkład czasów przejścia przez $\underline{\Omega}_v$ zmierza do stacjonarnego rozkładu granicznego /19/. Zatem założenie \underline{d} sprowadza się do przyjęcia:

1/ Stacjonarności;

2/ Losowości

(na poziomie mikro-krążenia) oraz

3/ Bardzo dużej ilości naczyń w $\underline{\Omega}_v$,

umożliwiającej korzystanie z prawa wielkich liczb. Warunki badania opisane w rozdz. III zdają się upoważniać do przyjęcia założenia 1. Założenie 2. znajduje uzasadnienie w mikroskopowych obserwacjach przepływu krwi w skórze /42/. Założenie 3. można przyjąć zważywszy, że w polu widzenia licznika znajduje się w zasięgu cząstek znacznika conajmniej 100.000 naczyń włosowatych / $10 \times 10 \text{ mm}^2 \times 1000 \text{ włóściczek/mm}^2$ / /46/.

Istnienie jednego stacjonarnego rozkładu czasów przejścia nie jest równoznaczne z możliwością jego bezpośredniej interpretacji fizjologicznej. Informacja o charakterze przepływu odżywczego i sieci naczyniowej, zawarta w omawianej funkcji rozkładu, może być w niej uwikłana w sposób uniemożliwiający odgadnięcie właściwego modelu biofizycznego. Autor sądzi, że trudność ta była właściwym źródłem ~~niepowodzenia~~ niepowodzeń poprzednich prób analizy, omówionych we wprowadzeniu. W obecnej pracy omówiono, w dalszym ciągu, własną metodę analizy procesu wymywania, traktowanego jako zbiór rozkładów chwilowych.

Inaczej mówiąc, zamiast przepływu równoważnego, odnoszącego się do całości procesu od chwili wstrzyknięcia znacznika do końca procesu wymywania /por. III.2.2.c./, rozpatruje się "chwilowe przepływy równoważne" obliczane dla 1,5-minutowych odcinków czasu.

III.2.2.e

Wobec powolności wahań składu osocza i płynu śródtkankowego, w szczególności poziomu elektrolitów a także wskutek tego, że

$\bar{v}_t / \bar{v}_k \ll 1$, /por. III.2.1.1.b./ wydaje się uzasadnione przyjęcie zrównoważenia stężeń znacznika w tkance i we krwi opuszczającej Ω . Według danych z piśmiennictwa, współczynniki Λ podziału krew/tkanka wynoszą: dla Xe w tkance mięśniowej - 0,71 /50/; dla Na w tkance mięśniowej - 0,43 /16/ wzgl. - 0,5 /50/; dla J w tkance mięśniowej - 0,21 /50/, w skórze - 0,5 /54/; wszystkie wartości podano w cm^3/g .

Duży współczynnik podziału dla Xe wiąże się z jego silną rozpuszczalnością w tłuszczach. Dzięki temu Xe może przenikać przez ścianki naczyń łatwiej niż J^- czy Na^+ . Zaletą Xe jako znacznika jest też około 1000 razy mniejsza dawka pochłonięta, niż w przypadku takiej samej aktywności $J-125$, zaś około 10.000 razy mniejsza niż dla $J-131$ lub $Na-24$ /37/. Natomiast zasadniczą wadą Xe jest to, że wskutek jego dużej rozpuszczalności w tłuszczach, współczynnik podziału, Λ między tkanką tłuszczową a krwią wynosi 7,7 cm^3/g , jest więc około 10-krotnie większy niż dla tkanki mięśniowej. Stąd wypadkowy współczynnik podziału krew/tkanka zależy silnie od zawartości tłuszczu. Z badań Żurowskiego i Grabana wynika, że 8 % różnica zawartości tłuszczu w tkance może powodować błąd oznaczenia przepływu krwi od 8-80 % /cyt. w 30/. Z drugiej strony średnie wielkości przepływu frakcyjnego otrzymane w niniejszej pracy przy użyciu $J-131$ są bardzo zbliżone do otrzymanych przez szereg innych badaczy, którzy stosowali $Na-24$ /56/, pomimo, że stosunek współczynników dyfuzji $\frac{D /Na^+ /}{D /J^- /} = 2,4$ /56/.

Niezależność stałej wymywania od współczynnika dyfuzji potwierdzają także doświadczenia Jonesa /cyt. w 46/, które dały identyczne stałe wymywania dla azotu, kryptonu i helu. Jeśli zważyć ponadto, że jony mogą ulegać hydratacji, wpływającej na ich ruchliwość, okaże się, że korzystniejszym jest zastosowanie jako znacznika jonu jodowego, dla którego energia hydratacji w pierwszej warstwie wynosi ok. 10 Kcal/mol wobec odpowiedniej energii dla Na^+ równej 21 Kcal/mol. /Dane wg. Paulinga, cyt. w 56/.

III.2.2.f

W prostych i ścisłych wyrażeniach III.2.1./1/ i /2/ kryje się jednak zasadnicza trudność praktyczna: aby wyznaczyć $\frac{P}{V}$, trzeba znać dystrybuatę - tzn. np. przebieg procentowej funkcji wymywania - od 0 do nieskończoności, a praktycznie do czasu spadku aktywności do wartości tła. Nie zawsze można przeprowadzać doświadczenia przez tak długi okres czasu. Trudność tą można przezwyciężyć jeśli znana jest matematyczna postać dystrybuanty. Można ją wówczas oszacować w całości na podstawie rozkładu obciętegoj drogą ekstrapolacji. W braku aktualnej znajomości mikroprocesów w tkance, analityczna postać dystrybuanty jest przedmiotem hipotezy. W tym przypadku nie ma jednakże pewności, że w dalszym przebiegu postać dystrybuanty nie ulegnie zmianie.

W doświadczalnictwie fizjologicznym rozpowszechniła się szeroko hipoteza, że dystrybuanta ma charakter wykładniczy¹. Taką hipotezę przyjął faktycznie S.Kety w swojej teorii wspomnianej we wprowadzeniu, która jest szczególnym przypadkiem przytoczonej tu teorii podanej przez K.Zierler'a /74/.

Sprawdzenie swej teorii oparł Kety na pomiarach trwających krótko: 15 - 20 minut, dotyczących mięśni, w których wymywanie przebiega szybko /44/, w takich warunkach można krótki stromy odcinek krzywej wymywania przybliżyć z równym powodzeniem przy pomocy różnych funkcji np. przy pomocy f. wykładniczej lub hiperbolicznej.

Omówienie paru przykładów hipotez o analitycznej postaci rozkładów czasów przejścia

1. Hipoteza o rozkładzie wykładniczym

W przypadku, gdy dystrybuanta rozkładu czasów przejścia $F/t/ = 1 - e^{-\lambda t}$ jest wyznaczona przez krzywą wymywania w postaci $1 - F/t/ = e^{-\lambda t}$, średni czas przejścia

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} dt = \frac{1}{\lambda} ;$$

Wtedy równoważny przepływ frakcyjny $\frac{P}{V} = \frac{\lambda}{\Lambda}$. W tym przypadku frakcyjny przepływ krwi można wyznaczyć z nachylenia krzywej wymywania zlinearyzowanej przez przekształcenie półlogarytmiczne. Λ oznacza współczynnik podziału krew/tkanka.

2. Hipoteza o rozkładzie jednostajnym /prostokątnym/

$$1 - F/t/ = 1 - \alpha \cdot t ;$$

Wówczas średni czas przejścia wynosi

$$t = \int_0^{\frac{1}{\alpha}} \frac{1}{1 - \alpha \cdot t} \cdot dt = \frac{1}{2 \alpha}$$

i przepływ frakcyjny może być wyznaczony z nachylenia prostej wymywania

$$\frac{P}{V} = \frac{2 \alpha}{\Lambda}$$

3. Inne hipotezy

We własnej pracy, cytowanej we wprowadzeniu /26/, rozważano ponadto następujące 3 inne hipotezy:

- Z uwagi na to, że element objętości tkanki $d\Omega_v$ możnaby traktować jako zbiór z szybkością wypływu proporcjonalną do stężenia znacznika /hipoteza o rozkładzie wykładniczym dla małych elementów tkanki/, rozważano hipotezę, że rozkład czasów przejścia w całym obszarze ma charakter uogólnionego rozkładu wykładniczego Weibulla z dystrybuantą o postaci

$$F/t/ = e^{-(\alpha t)^\delta}$$

(gdzie α jest parametrem skali /19, T.II.s.48/ zaś δ parametrem kształtu), wynikający z sumowania wykładniczych rozkładów dla poszczególnych elementów $d\Omega_v$. Rozkład ten przechodzi w wykładniczy przy $\delta = 1$.

Odpowiada mu średni czas przejścia /54, 55/

$$\bar{t} = \frac{1}{\alpha} \Gamma\left(\frac{1}{\delta} + 1\right)$$

gdzie $\Gamma\left(\frac{1}{\delta} + 1\right)$ oznacza funkcję gamma /por. np. 19 T.II. s. 50/ i odp. przepływ frakcyjny

$$\frac{P}{V} = \frac{\alpha}{\Gamma\left(\frac{1}{\delta} + 1\right)}$$

Rozkład Weibulla jest blisko związany z tzw. rozkładem gamma, będącym uogólnieniem rozkładu Poissona na przypadek

rozkładów ciągłych. Funkcję rozkładu gamma można otrzymać przez pomnożenie funkcji rozkładu Weibulla przez czynnik $t^{\Gamma(\frac{1}{\delta} + 1)}$ /19/. W teorii rachunku prawdopodobieństwa dowodzi się, że suma skończonej ilości n niezależnych zmiennych losowych X_i , mających rozkład wykładniczy - tj. wyrażenie $X_0 + X_1 + \dots + X_n$ - ma rozkład Poissona, któremu odpowiada dystrybuanta

$$F(x) = 1 - e^{-\lambda x} \left(1 + \frac{\lambda x}{1!} + \dots + \frac{(\lambda x)^n}{n!} \right)$$

Kładąc $x = t^{\delta} = t^{\frac{1}{n}}$; $\lambda^{\delta} = \lambda'$ otrzymuje się, dla dostatecznie małych $\lambda x / \lambda$ - jako parametr skali można uczynić dostatecznie małym, przybliżoną postać dystrybuanty

$$F(t) = 1 - e^{-(\lambda' t)^{\delta}}; \quad \lambda', \delta, n > 0; \quad n - \text{całkowite.}$$

Dla $\delta = \frac{1}{n} = 1$ otrzymujemy stąd dystrybuantę rozkładu wykładniczego $1 - e^{-\lambda t}$. Dla wartości δ z przedziału $(0, 1)$ tj. dla $n = 2, 3$ itd., dystrybuanta ta przedstawia sumę 2, 3 itd. składników wykładniczych /19, s. 17 i 50/ /Por.rys. 11/.

- Uwzględniając, że sieć włószniczek stanowi dla cząstek znaczni-ka zawiły labirynt przypadkowo otwierających się i zamykających kanałów z lokalnymi zmianami kierunku przepływu, ruch tych cząstek możnaby traktować jako błądzenie przypadkowe. W tym przypadku trzeba brać pod uwagę logarytmiczno-normalną funkcję rozkładu czasów przejścia

$$F(t) = \frac{1}{t \sigma \sqrt{2\pi}} \cdot \exp \left(- \frac{(\log t - \mu)^2}{2\sigma^2} \right).$$

Jak zaznaczono we wprowadzeniu, do 150 danych doświadczalnych pasował najlepiej rozkład log - normalny; Zgodność rozkładu teoretycznego i doświadczalnego była istotna na poziomie $p = 0,001$.

Tym niemniej, jak powiedziano wcześniej, model ten okazał się nieprzydatny do celów biologicznych ponieważ jego parametry μ i σ , obliczone dla zebranych obserwacji, nie korelowały z temperaturą otoczenia; jedynie wartości σ korelowały na poziomie istotności 0,05 z temperaturą skóry.

4. Hipotezy o rozkładach złożonych w sposób dyskretny.

Dotąd przedstawiano hipotezy, przyjmując istnienie jednej formuły dla całego rozkładu.

Możliwe są i szeroko stosuje się hipotezy o tym, że dystrybucja $F(t)$ rozkładu czasów przejścia, względnie $1 - F(t)$ tj. tzw. "krzywa wymywania", jest sumą 2, 3 lub większej ilości prostych rozkładów.

Najczęściej przyjmuje się, raczej dowolnie, że są to rozkłady wykładnicze. Założenie to prowadzi do analizowania krzywych wymywania, polegającego na znajdowaniu najwolniejszej składowej, ekstropolowaniu jej do czasu 0 i odejmowaniu od sumy, przez co powstaje krzywa o liczbie składników zmniejszonej o 1. Postępowanie to prowadzi się tak długo, aż pozostałość osiągnie przebieg monoeksponencjalny.

Zaletą takiego podejścia jest prostota obliczeń i interpretacji wyników. Wadą jest to, że bardzo często nie wiadomo, czy

badany przebieg osiągnął już przy końcu naprawdę mono-eksponencyjny charakter. W każdym badaniu, nawet u tej samej osoby, okres potrzebny na ustalenie się końcowej, czysto wykładniczej części, może być różny np. wskutek różnego obdzielenia znacznikiem poszczególnych części niejednorodnej tkanki; stąd oczywiste błędy jeśli się ekstrapolację uważa za dobrą dlatego tylko, że została poprowadzona z końcowej części krzywej. W wyniku błędu w ocenie ostatniej składowej otrzymuje się błędne wartości dla wszystkich pozostałych składowych.

Ogólnie rzecz biorąc, rozkładanie na składowe wykładnicze ma sens wówczas, gdy w grę wchodzi obszar wyraźnie podzielony na parę słabo, lub wcale nie połączonych ze sobą, jednorodnie ukrwionych części, do których znacznik dostaje się niezależnie i jest niezależnie wypłukiwany.

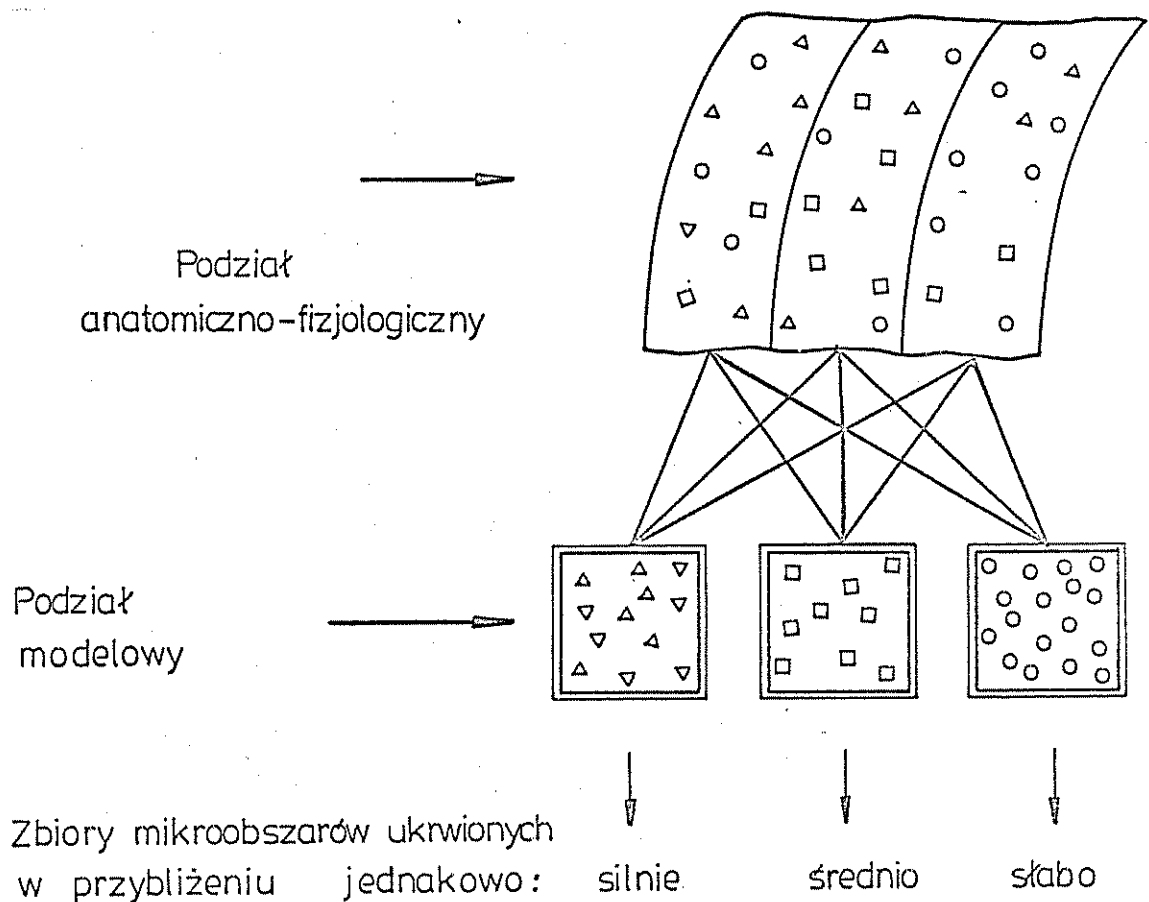
Wówczas wyznaczenie poszczególnych stałych zaniku pozwala na określenie frakcyjnych przepływów $\frac{P_i}{V_i}$ oddzielnie dla każdego

z tych podobszarów. Sytuacja taka prawdopodobnie zachodzi z dużym przybliżeniem w nerkach, natomiast w skórze ten model, wydaje się niewłaściwy ze względu na dużą możliwość wymiany pomiędzy przetrzeźnią międzypowięziową, tkanką podskórną i skórą właściwą, w związku z ich małą miąższością.

Nawet w przypadku istnienia oddzielnych stref z osobnymi gałęziami naczyniowymi, wyliczony składowy przepływ modelowy niekoniecznie musi odpowiadać oddzielnej strefie.

Rzeczywiste tkanki należy prawdopodobnie raczej traktować jako

zbiory jednorodnie ukrwionych mikroobszarów, różniących się między sobą przepływami, tworzącymi prawie ciągłą gradację pomiędzy skrajnymi wartościami; Traktowanie takiego układu jako równoległego połączenia paru większych podobszarów oznacza w istocie klasyfikację tego kontinuum w kategorie. Nawet jeśli struktura łożyska naczyniowego uzasadnia taki podział, tak jak to ma np. miejsce w przypadku nerka, podział ten może ulec zmianie np. pod wpływem zmian chorobowych tracąc swoje pierwotne przyporządkowanie anatomiczne. Można sobie wyobrazić powstanie tego rodzaju błędów w sytuacji przedstawionej schematycznie na rys. 9



Rys. 9. Schemat błędnego przyporządkowania przedziałów modelowych - anatomo - fizjologicznym.

W każdym razie, o sposobie ewentualnego podziału omawianych mikroobzarów na kategorie, winno rozstrzygać doświadczenie. Takie doświadczalne rozstrzygnięcie umożliwia, przedstawiona w dalszym ciągu, własna metoda chwilowych zastępczych modeli wymywania.

ciąg dalszy na str.47

III.2.3. Wymywanie znacznika jako proces stochastyczny

Pomimo uzasadnienia założeń teorii klasycznej, omówionego w rozdziale III.2.2., model opracowany na jej podstawie nie spełniał wymogów stawianych modelom biofizycznym /por, rozdz.I/.

Sensowność modelu biofizycznego wymaga wykazania związku jego parametrów z podstawowymi właściwościami anatomiczno - fizjologicznymi modelowanego procesu.

Np. parametry trójprzędziałowego modelu strefowego przepływu krwi w nerce muszą korelować ze stosunkami fizjologiczno-anatomicznymi i muszą odpowiednio zmieniać się ze zmianami warunków ukrwienia np. w nadciśnieniu, przy zaniku czy zwyrodnieniu tkanki w poszczególnych strefach.

Parametry modelu kinetyki wapnia muszą być wrażliwe na zmiany podaży wapnia itd., zaburzenia gospodarki wapniowej itd.

Mówiąc ogólnie warunkami dobroci biofizycznego modelu są:

- zgodność przebiegów wynikających z modelu, w ustalonych warunkach, z przebiegami obserwowanymi w modelowanym ~~układzie~~ układzie. Wymóg ten jest równoważny żądaniu aby doświadczalne i teoretyczne rozkłady czasów przejścia były jednakowe. Zgodność tę nazwiemy "zgodnością formalną";
- zgodność kierunku i wielkości zmian przebiegów wynikających z modelu z odp. kierunkami i wielkościami zmian zachodzących w układzie modelowym^{zn} w zmiennych warunkach; Zgodność tę nazwiemy "zgodnością dynamiczną".

W rozważanym w tej pracy przypadku modelu przepływu krwi w skórze przedramienia, pierwszy warunek mówi, że krzywe wymywania ze skóry muszą się dać pokryć, przy odpowiednim doborze parametrów, z przebiegiem krzywych opisanych równaniem modelowym /zgodność formalna/.

Zgodnie z drugim warunkiem, parametry modelu opisujące wielkość przepływu krwi winny korelować z czynnikami związanymi z przepływem krwi np. z temperaturą skóry i z temperaturą otoczenia, w sposób zgodny co do wielkości i kierunku ze zmianami, których się oczekuje od przepływu krwi w skórze /zgodność dynamiczna/.

Z modelowaniem wiążą się następujące dwie trudności: modele konstruuje się m.in. po to aby lepiej móc sobie przedstawić budowę i sposób działania przedmiotu modelowania. Zatem przynajmniej o niektórych własnościach modelowego układu nie wiemy nic lub prawie nic, a brakujących informacji poszukujemy drogą stawiania hipotez o strukturze modelu i przez badanie jego dynamiki w zmiennych warunkach. Jednakże interpretacja wyników takich badań jest w części właśnie rezultatem założonej struktury modelu. To jest trudność pierwsza.

Dlatego m.in. w niniejszej pracy zrezygnowano z konstruowania modelu jedno - i wielo przedziałowego. Natomiast potraktowano proces wymywania jako funkcję losową /proces stochastyczny/.

Mówiąc inaczej, zarówno w badaniu właściwości formalnych procesu wymywania (przebiegu wartości średniej i jej pochodnych, prze-

biegu funkcji autokorelacyjnej/ jak i w badaniu właściwości dynamicznych /korelacji z temperaturą skóry i otoczenia/, wybrano metodę badania własności "chwilowych", ograniczonych do najkrótszego odstępu czasu między dwoma obserwacjami.

Podejście to umożliwia wykrywanie najsubtelniejszych zmian zachodzących w przebiegu krzywej, możliwych do wykrycia w stosowanym /1,5 - minutowym/ okresie obserwacji.

Druga trudność polega na tym, że wnioski z badań modelu przenosi się na oryginalny układ, który nie jest jeszcze na tyle zbada-ny, aby można było być pewnym jego adekwatności z modelem.

* Informacja wynikowa, zawarta w modelu, pochodzi ~~mianowicie~~ z * dwóch źródeł. Jednym z nich jest doświadczenie, drugim -- teoria. Z kolei informacja płynąca z teorii, ma też dwa źródła: zasoby istniejącej wiedzy oraz to co możnaby nazwać intuicją /wglądem/, pozwalającą na sformułowanie hipotez. Dzięki intuicji informacja wynikowa może przekroczyć zasób informacji wyjściowej tj. zawartej w doświadczeniu i w wiedzy. Ta dodatkowa, * nowa informacja przejawia się m.in. w interpolacji i w ekstrapolacji. Model zdaje się tym cenniejszy im więcej wnosi informacji nowej, chociaż ma ona, do czasu sprawdzenia, wartość warunkową. Uogólniające wnioski z badań m.in. oparte na interpolacji i ekstrapolacji, trzeba traktować z całą ostrożnością, ale zdają się one wnosić do wyników wartość zasadniczą. Przy tych zastrzeżeniach rozpatruje się, w niniejszej pracy, różne * warianty interpolacji i ekstrapolacji, starając się wykazać ich

sensowność tj. niesprzeczność wzajemną oraz w stosunku do danych z piśmiennictwa.

Przyjęto 3 rodzaje interpolacji:

- liniową
- wykładniczą
- uogólnioną - wykładniczą /wg. rozkł. Weibulla/

Sprawę tą omówiono szczegółowo w dalszym ciągu tego rozdziału.

Esktrapolacje wyszczególniono i omówiono w rozdziałach IV i V.

Rozkład czasów przejścia w poszczególnym doświadczeniu z wymywaniem znacznika, zależy od wielu czynników losowych, takich jak: właściwości ukrwienia danej tkanki, sprawność regulatywna układu krążenia, sposób wstrzyknięcia, ogólne warunki wewnątrz - ustrojowe i warunki zewnętrzne: temperatura, wilgotność, ciśnienie atmosferyczne itp.

Różne realizacje procesu wymywania będą więc przebiegały na ogół odmiennie, co widać na rys. 1.

Dla każdej chwili obserwacji \underline{t}_i , otrzymany, na podstawie zbioru krzywych wymywania, pewien rozkład rzędnych $\underline{X} / \underline{t}_i /$.

Rozkłady takie pokazano na rys. 1.

Tego rodzaju zbiór losowych przebiegów, stanowi, zgodnie z definicją, pewien proces stochastyczny, /funkcję losową/ którego wartości są dla poszczególnych chwil \underline{t}_i , zmiennymi losowymi $\underline{X} / \underline{t}_i /$ rys. 1.

Potraktowanie procesu wymywania jako funkcji losowej różni się od ujęcia klasycznego /rozdz. III.2.1-2/ zasadniczo zmianą odnośnie założenia III.2.2.d.; zastępuje się mianowicie

jedno urządzenie losujące czasy przejścia cząstek, mające stacjonarną funkcję rozkładu czasów przejścia, przez urządzenie losujące o funkcji rozkładu zależnej od czasu. To ostatnie można sobie wyobrazić inaczej jako równoważną czasową sekwencję chwilowych urządzeń, z których każde z osobna spełnia warunek III.2.2.d. tj. posiada stacjonarną funkcję rozkładu czasów przejścia, lecz co chwila inne, kolejne urządzenie podejmuje proces losowania czasów przejścia. Z uwagi na to, że proces wymywania był próbkowany co 1,5 minuty, zakłada się w dalszym ciągu, że każde z tych urządzeń działa niezmiennie w ciągu 1,5 minuty, po czym włącza się następne. Co 1,5 minuty następuje więc skokowa zmiana funkcji rozkładu. Założenie to oznacza zastąpienie grup urządzeń ściśle chwilowych, działających w ciągu okresów 1,5 minuty, przez pojedyncze urządzenia zastępcze, które wylosowują /wymywają/ w tym samym czasie równoważną ilość znacznika. W tym ostatnim znaczeniu będą w dalszym ciągu stosowane terminy: "zastępczy mechanizm /urządzenie/ chwilowy", względnie "zastępczy rozkład chwilowy".

Założenie to oparto na fakcie, że wyniki obserwacji wymywania znacznika są średnimi z bardzo wielu cząsteczkowych zdarzeń elementarnych. Wydaje się więc, iż przejście graniczne od rozkładów zastępczych / $\Delta t = 1,5$ minuty / do rozkładów chwilowych / $\Delta t \rightarrow 0$ / jest jedynie sprawą użycia dostatecznie dużej aktywności znacznika, przez co można dowolnie zmniejszyć fluktuacje statystyczne. Przejście graniczne nie powinno więc podważać jakościowych wniosków wysnutych na podstawie przedstawia-

nej analizy: może jedynie zważyć na stronie ilościowej wyników.

W niniejszej pracy rozpatrywano trzy typy zastępczych rozkładów chwilowych:

- rozkład jednostajny /prostokątny/;
- rozkład wykładniczy;
- rozkład wykładniczy uogólniony;

Analiza obejmowała też rozkład logarytmiczno normalny. Jednakże wyniki badania zgodności dynamicznej były tak negatywne, że zrezygnowano z ich przytaczania.

Wyboru powyższego dokonano na podstawie tych samych przesłanek, które omówiono w rozdz. III.2.2.f. traktującym o teorii klasycznej /por. także 26/.

W dalszym ciągu rozważań korzysta się z wyników teorii klasycznej, podanych w rozdz. III.2.1-2, z tym, że obecnie odnoszą się one do zastępczych rozkładów chwilowych, co zaznaczono przez dodanie przy odpowiednich wielkościach wskaźnika \underline{i} .

Parametry $\alpha_{\underline{i}}$ zastępczych rozkładów chwilowych jednostajnych, wyznaczano na podstawie nachyleń siecznych przeprowadzanych przez kolejne pary sąsiednich punktów, doświadczalnych krzywych wymywania, we współrzędnych nie transformowanych.

$$[1 - F/t/, t]$$

Parametry $\underline{A}_{\underline{i}}$ dla zastępczych chwilowych rozkładów wykładniczych, uzyskiwano analogicznie, na podstawie logarytmicznej transformacji rzędnych krzywych wymywania, przy nie transformowanym czasie

$$\{ [1 - F/t/], t \}.$$

Dla zastępczych rozkładów chwilowych typu Weibulla wyznaczano jedynie parametry $\underline{\delta}$, na podstawie podwójnie logarytmicznego przekształcenia odwrotności rzędnych krzywych wymywania i logarytmicznego przekształcenia czasu

$$\left[\ln \ln \frac{1}{1 - F/t/}, \ln t \right].$$

Uzasadnienie tego postępowania podano w rozdz. III.2.6.

Wszystkie przytoczone transformacje jak również obliczenia parametrów chwilowych rozkładów zastępczych, zostały przeprowadzone przy pomocy e.m.c., na podstawie współrzędnych doświadczalnych krzywych wymywania, otrzymanych po ich graficznym wygładzeniu.

Otrzymane w ten sposób dane wtórne: $1 - F$; $\ln /1 - F/$; $\ln \ln \frac{1}{1 - F}$; t ; $\ln t$; $\frac{\alpha}{i}$, $\frac{\lambda}{i}$ oraz $\frac{\delta}{i}$, były poddawane analizie statystycznej, która miała ujawnić formalne i dynamiczne własności chwilowe badanego procesu.

Badania własności formalnych miały przyczynić się do odpowiedzi na tematy: A/ jakościowej jednorodności w czasie, procesu wymywania; B/ który z podanych typów rozkładów chwilowych i w jakich przedziałach czasowych, najlepiej opisuje badany proces.

Badania własności dynamicznych, poza dostarczeniem dodatkowych informacji odnośnie obu wyżej wymienionych zagadnień,

miały dopomóc w próbie fizjologiczno-anatomicznej interpretacji przebiegu wymywania.

Własności formalne badano, analizując czasowy przebieg wartości średniej i funkcji autokorelacyjnej, obliczonych dla obserwowanego procesu wymywania, dla jego transformacji wykładniczej i "Weibullowskiej", jak również dla "pochodnej" badanego procesu i "pochodnych" podanych transformacji tego procesu.^{x/}

Własności dynamiczne oceniano na podstawie korelacji parametrów α_i , λ_i oraz ξ_i chwilowych rozkładów zastępczych, z temperaturą skóry i z temperaturą otoczenia.

Obliczenia te również przeprowadzano przy pomocy e.m.c. Analiza korelacyjna obejmowała we wszystkich przypadkach zarówno korelacje liniowe jak i korelacje drugiego stopnia oraz obliczenie parametrów równań regresji I i II stopnia. Ponadto e.m.c. wyprowadzała, w stabelaryzowanej postaci, współrzędne parabol regresji, odpowiadających poziomom istotności co najmniej 0,1.

^{x/} Pochodna procesu stochastycznego jest też procesem stochastycznym /69/. W obecnej pracy zamiast pochodnej obliczono odpowiednie ilorazy różnicowe, odniesione do przedziału czasu między kolejnymi obserwacjami $\Delta t = 1,5$ min.

III.2.4. Ogólne własności formalne procesu stochastycznego- wartość średnia i funkcja autokorelacyjna

Podstawowymi cechami określającymi proces stochastyczny są tzw. momenty \underline{m}_i różnych rzędów i .

Spośród momentów, najważniejszymi, z punktu widzenia określania funkcji losowej, są momenty pierwszego i drugiego rzędu.

Moment pierwszego rzędu

$$m_1 = E \{ X/t/ \}$$

E - operator wartości oczekiwanej; \underline{m}_1 jest wartością przeciętną procesu stochastycznego w dowolnej chwili \underline{t} . Ta wartość przeciętna w ogólności jest różna dla różnych chwil. Zbiór wartości \underline{m}_1 dla wszystkich \underline{t}

$$E \{ X/t/ \} = \bar{x}/t/$$

jest już zwykłą nielosową funkcją czasu.

Momenty zwykłe rzędu drugiego mogą być dwojakiego rodzaju:

Momenty rzędu drugiego jednej wartości funkcji losowej, określone są przez

$$m_2 = E \{ X/t/ \}^2$$

zaś momenty mieszane rzędu drugiego są określone przez

$$m_{1,1} = E \{ X/t_1/ \cdot X/t_2/ \}$$

Moment \underline{m}_2 zależy od jednego argumentu \underline{t} natomiast moment

$\underline{m}_{1,1}$ od dwóch argumentów \underline{t}_1 i \underline{t}_2 .

Zamiast momentów zwykłych, częściej używa się "momentów centralnych rzędu drugiego", określonych dla jednej wartości funkcji losowej, jako wariancja

$$D^2 \{x/t/\} = E \{ X/t/ - \bar{x}/t/ \}^2$$

/Gdzie D^2 oznacza operator znajdowania wariancji wartości oczekiwanej kwadratu odchylenia od przeciętnej/, zaś dla pary dwóch dowolnych wartości funkcji losowej $X/t_1/$, $X/t_2/$ - jako moment korelacyjny czyli kowariancja

$$\begin{aligned} \text{Kov} \{ X/t_1/ \cdot X/t_2/ \} &= E \{ [X/t_1/ - \bar{x}/t_1/] \cdot [X/t_2/ - \bar{x}/t_2/] \} = \\ &= K/t_1, t_2/ \end{aligned}$$

Zbiór wartości $K/t_1, t_2/$ dla wszystkich możliwych par chwil t_1 , t_2 nazywa się funkcją autokorelacyjną procesu $X/t/$.

Wartość funkcji autokorelacyjnej dla $t_1 = t_2$ jest równa wariancji. Można też wprowadzić unormowaną postać funkcji autokorelacyjnej

$$r/t_1, t_2/ = \frac{\text{Kov} \{ X/t_1/ \cdot X/t_2/ \}}{\sqrt{D^2 [X/t_1/] \cdot D^2 [X/t_2/]}} \quad \text{III.2.3./1/}$$

*

która ma tę zaletę, że jest wielkością bezwymiarową, zaś jej wartości spełniają warunek

$$|r/t_1 t_2/| \leq 1$$

i są współczynnikami odp. korelacji liniowych.

Tej postaci użyto w niniejszej pracy.

Ciągłą funkcję autokorelacyjną można określić z przybliżeniem dyskretnym podając macierz współczynników korelacji między wartościami $X/t_1/$ oraz $X/t_2/$ odpowiadającymi dwom dowolnym parom chwil obserwacji.

W dalszym ciągu będziemy używali zamiennie z oznaczeniem $r/t_1, t_2/$, oznaczenie $r/t, t + \tau /$, gdzie $\tau = 1, 2, \dots, N$ jest "rzędem sąsiedztwa" korelowanych obserwacji, wzgl. $r_{i, i+\tau}$; np. wyrażenie $r/t, t + 1/$ oznacza współczynniki korelacji wszystkich par obserwacji w sąsiednich chwilach obserwacji, tzn. dla obserwacji o numerach porządkowych 1-2, 2-3, 3-4 itd. /sąsiedztwo I rzędu/; $r/t, t + 2/$ - współczynniki korelacji par zestawianych co drugą chwilę obserwacji tzn.:

dla obserwacji z numerami: 1-3; 2-4; 4-6 ... itd. /sąsiedztwo II rzędu/; $r/t, t + 3/$ - współczynniki korelacji par zestawianych co trzecią chwilę obserwacji tj. z numerami: 1-4; 2-5; 3-6 ... itd. /sąsiedztwo III rzędu/ itd.

Macierz autokorelacyjna, dla funkcji unormowanej, ma następujące własności:

- $r/t_1, t_2/ = r/t_2, t_1/$ tzn., jest symetryczna względem głównej przekątnej;

- $r/t_1, t_1/ = 1$ tzn. wartości na przekątnej są jedynkami.

Pierwsza własność jest następstwem tego, że elementy macierzy leżące poza przekątną, są, zgodnie z III.2.3./1/, współczynnikami korelacji liniowej pomiędzy parami obserwacji, natomiast druga własność wynika stąd, że dla jednej i tej samej chwili obserwacji kowariancja przechodzi w wariancję, stąd wyrażenie

III.2.3./1/ przyjmuje wówczas wartość 1.

Przykłady połówki symetrycznego wycinka macierzy funkcji autokorelacyjnej dla sąsiedztw rzędu od I do IX pokazano na Tabl.2, natomiast przebieg funkcji autokorelacyjnej odpowiadającej Tabl. 2a - na rys. 14, przedstawiającym empiryczne oszacowanie funkcji autokorelacyjnej obliczone na podstawie wyników omawianych badań własnych.

Funkcja autokorelacyjna określa charakter i stopień wewnętrznych zależności istniejących w obrębie danego procesu stochastycznego. Dlatego na jej podstawie można wnioskować o stacjonarności, ciągłości, różniczkowalności itp. własnościach danego procesu.

W obecnej pracy funkcja autokorelacyjna była narzędziem do ujawnienia lub wykluczenia istnienia ew. jakościowych niejednorodności w badanym procesie, wskazujących na jego ew. wielofazowość; była probierzem "gładkości" przebiegu procesu. Przypuszczano, że w miejscach ew. jakościowych, zmian charakteru procesu winno wystąpić silne obniżenie istotności współczynników autokorelacji, szczególnie w zakresie sąsiedztwa I i II rzędu.

Analiza poziomów istotności współczynników autokorelacji dla procesu pochodnego, przy każdym ze stosowanych przekształceń była też narzędziem do wykrywania najstosowniejszych przekształceń w różnych przedziałach czasu. Uważano, że najważniejsze do opisu procesu wymywania, w danym przedziale czasowym, jest

to przekształcenie, dla którego współczynniki autokorelacji procesu pochodnego, mają najwyższą istotność. (Por. Tabl. II), zaś przy tym samym poziomie istotności, za lepsze uważano to przekształcenie, dla którego współczynniki autokorelacji miały wyższe wartości.

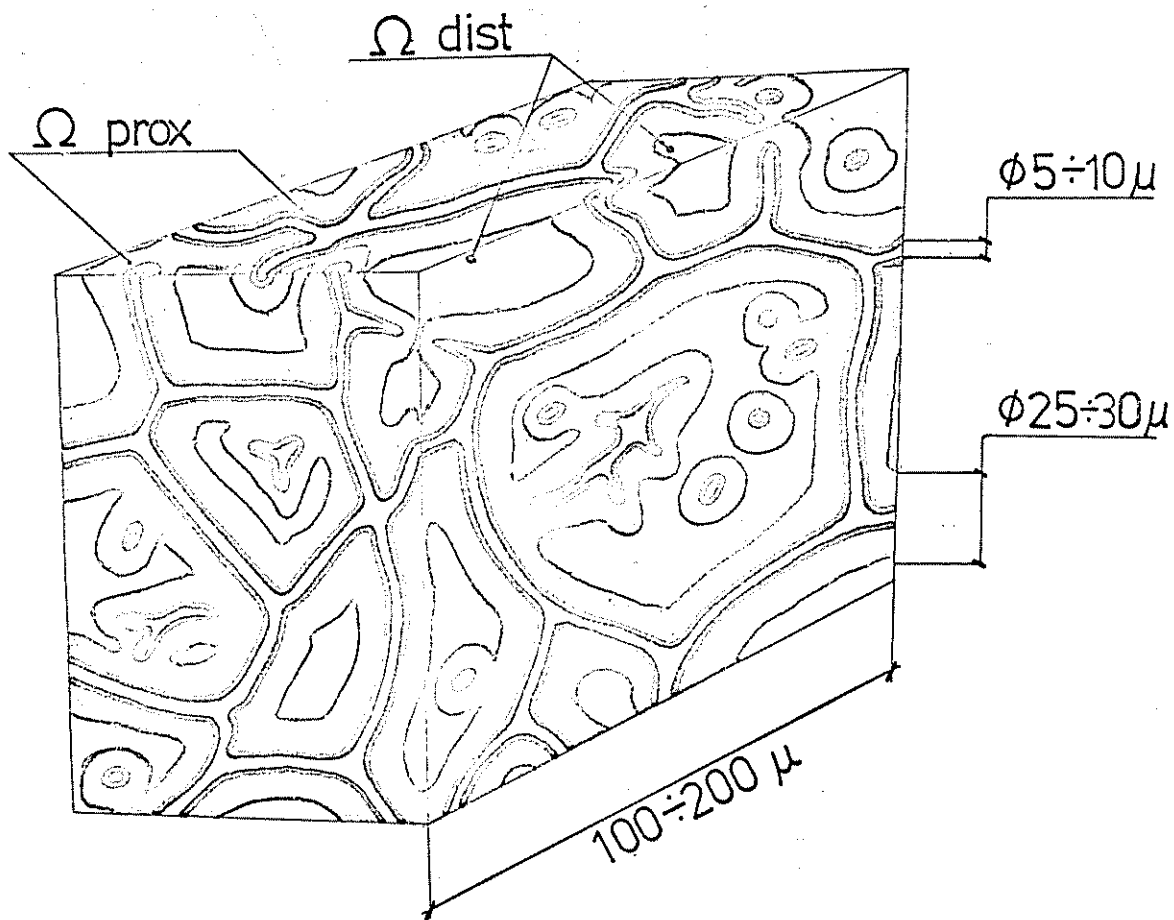
Uważano tak dla tego, że wysoce istotne autokorelacje świadczą o dużym stopniu wewnętrznej, jakościowej i ilościowej spójności procesu /69/. Jednocześnie wszelkie niejednorodności procesu muszą z oczywistych względów występować ostrzej w procesie pochodnym niż w pierwotnym.

III.2.6. Związek współczynników kierunkowych śięcznych przy poszczególnych przekształceniach, z parametrami zastępczych rozkładów chwilowych i ich fizjologiczna interpretacja

W dalszym ciągu tej pracy termin "naczynia" oznacza te tylko naczynia krwionośne, które biorą udział w wymianie znacznika z tkanką bez graniczenia dyfuzyjnego /por. III.2.1.1.b/.

Dla zilustrowania dalszych rozważań rozpatrzmy ilościowe stosunki przestrzenne w nastrzykniętej tkance.

Obszar ten jest domknięciem przestrzennej sieci naczyń, złożonej z wielu "oczek". Odpowiednie ilościowe stosunki przestrzenne pokazano schematycznie na rys. 10, sporządzonym na podstawie danych z piśmiennictwa /15, 32 s. 265, 42/.



Rys. 10. Schemat stosunków przestrzennych w tkance. Ω_{vprox} - "bliskie" sąsiedztwo naczyń odżywczych, w którym czas 95 % zrównoważenia stężeń dla NaJ między tkanką i krwią nie przekracza 0,5 sek. /obszar "natychmiastowego" mieszania/. Ω_{vdist} - "dalekie sąsiedztwo" naczyń odżywczych, w którym czas 95 % zrównoważenia stężeń przekracza 0,5 sek. Bliższe objaśnienia w tekście.

Podzielmy Ω_{v} na 2 podobszary:

Ω_{vdist} - "dalekie sąsiedztwo" naczyń, dla którego nie jest

spełnione założenie o zrównoważeniu stężeń znacznika w tkance i we krwi opuszczającej /por. III.2.1.1.c./

$\Omega_{v\text{prox}}$ - "bliskie sąsiedztwo" naczyń, dla którego założenie III.2.1.1.c. jest spełnione, tj. w którym stężenie znacznika osiąga bardzo prędko /w stosunku do przepływu/ równowagę ze stężeniem we krwi określona przez współczynnik podziału $\frac{A}{v}$ ^{x/}. Oznaczamy całkowite aktywności w tych obszarach przez A_{dist} oraz A_{prox} . Jeżeli w Ω istnieje nadmiar cząstek znacznika, przewyższający pojemność bliskiego sąsiedztwa $\Omega_{v\text{prox}}$, tworzy się swego rodzaju "kolejka" do naczyń. W miarę wypłukiwania dalsze cząstki znacznika mogą się przesuwać (dyfundują wzgl. są unoszone z płynem tkankowym) z $\Omega_{v\text{dist}}$ do $\Omega_{v\text{prox}}$.

^{x/} Szybkość przepływu krwi w pojedynczej włosniczce wału łozyska paznokciowego, zmierzona metodą stroboskopową /52/ wynosiła maks. 60 erytrocytów na sekundę, tj. ok. 30 $\mu\text{m/s}$. Szybkości tej odpowiada najkrótszy czas przejścia przez kapilarę, równy ok. 1,5 sekundy. Czas ten jest więc około trzykrotnie dłuższy od 0,5 sekundy /46/ potrzebnej na 95 % zrównoważenia stężeń między tkanką okołonacyniową o miąższości 10-15 μm oraz krwią /46/, co odpowiada wymiarom podanym na rys. 10. Faktycznie odp. czas na zrównoważenie stężeń jest jeszcze dłuższy ze względu na błądzący charakter ruchu cząstek znacznika poprzez szereg włosniczek. Znaczący to, że średnica odpowiadająca $\Omega_{v\text{prox}}$ jest przypuszczalnie większa od podanej. Ponadto pokazane na rys. 10 zagęszczenie naczyń jest w rzeczywistej tkance skórnej ^{przypuszczalnie} większe. Największą odległość od ściany najbliższego naczynia, znaleziomo w tkance tłuszczowej szczura. Wynosiła ona 34 μm . Najmniejszą zna-

Rzeczywisty rozkład przestrzenny znacznika w bliskim sąsiedztwie powierzchni naczyń zastąpimy w dalszych rozważaniach jednostajnym rozkładem zastępczym. Przypiszemy mianowicie każdemu naczyniu cylindryczną strefę tkanki bliskiego sąsiedztwa, o wszędzie jednakowej miąższości, równej średniej miąższości rzeczywistej, odnoszącej się do całej długości naczyń znajdujących się w bliskim zasięgu cząstek znacznika. Suma powierzchni wszystkich obszarów w ścianach naczyń, dostępnych dla swobodnej dyfuzji, będzie nazywana "powierzchnią swobodnej wymiany" S. Jeżeli rozmieszczenie porów w ścianach naczyń jest równomierne - co wydaje się konieczne ze względów fizjologicznych - można uważać, że pole powierzchni swobodnej wymiany jest proporcjonalne do pola powierzchni naczyń "opłaszczonych" przez cząstki znacznika.

Jeśli pole powierzchni ścian poszczególnych naczyń zastąpić średnią powierzchnią, przypadającą na jedno naczynie, to pole całkowitej powierzchni swobodnej wymiany można uważać za proporcjonalne do liczby czynnych /otwartych/ naczyń.

III.2.6.a. Interpretacja współczynników kierunkowych
/nachyleń/ siecznych nieprzekształconej
krzywej wymywania

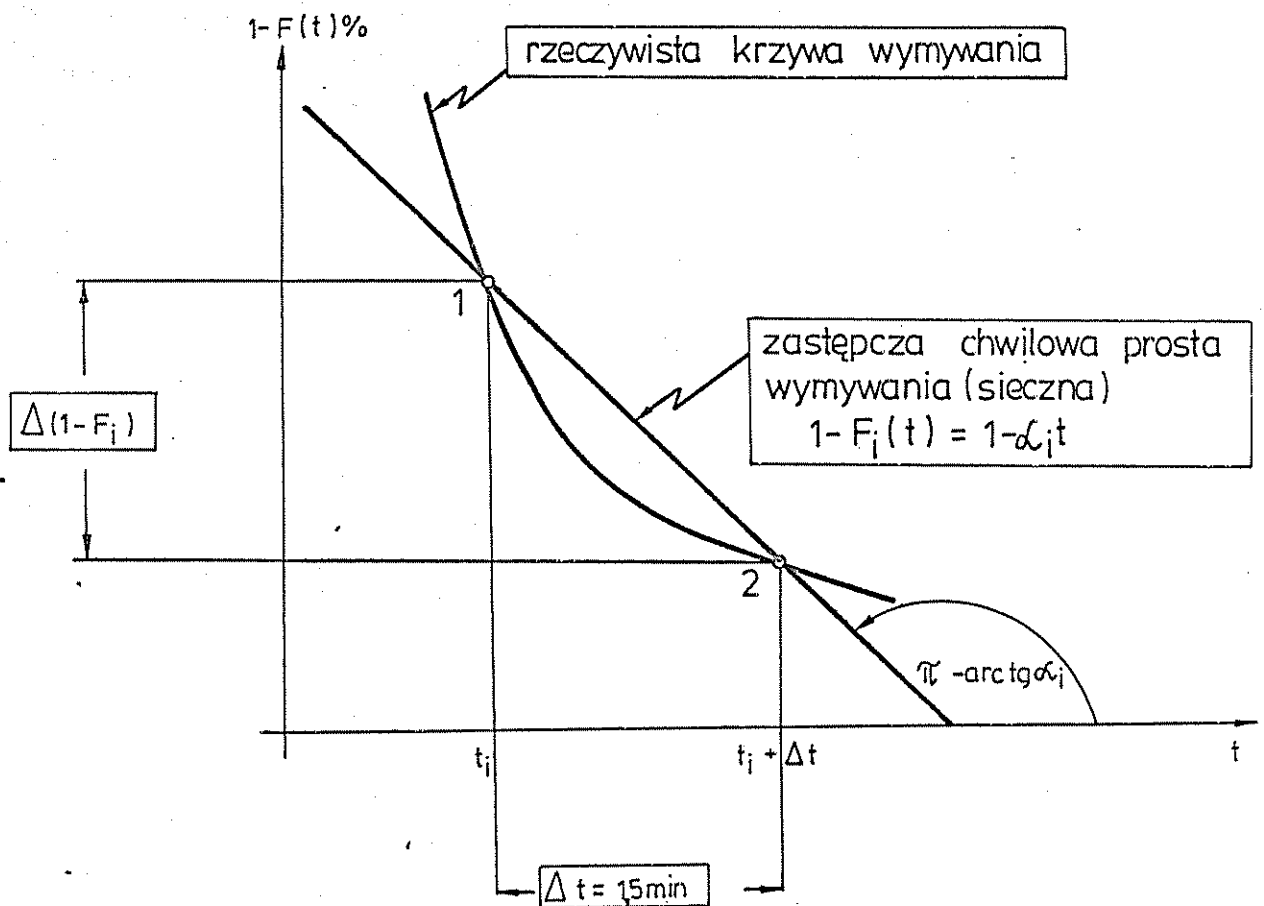
Rozpatrzmy dwa punkty 1 i 2 leżące na krzywej wymywania,

x/ c.d.

leżono w mięśniu lewej komory serca u człowieka oraz w rdzeniu nerki myszy. Wynosiły one odpowiednio 8 i 7 μm . /46/. Odpowiednich danych dla skóry człowieka nie znalazłem w znanym piśmiennictwie.

odpowiadające kolejnym chwilom obserwacji t_i oraz $t_i + \Delta t$,
rys. 10 a. Przyjmujemy, że w tym okresie losowanie czasów
przejścia znacznika przez Ω_v , wykonywał i -ty zastępczy
mechanizm chwilowy, charakteryzujący się jednostajną dys-
trybuantą rozkładu czasów przejść

$$F_i/t/ = \alpha_i \cdot t$$



Rys. 10 a. Objaśnienia w tekście.

Dystrybuancie \underline{F}_i odpowiada zastępcza, chwilowa sieczna krzywej wymywania $1 - F_i$, przeprowadzona przez punkty 1 i 2, obrócona w stosunku do dystrybuanty o kąt $\pi/2$. Na podstawie współrzędnych obu punktów można obliczyć $-\alpha_i$ tj. nachylenie siecznej

$$\frac{\Delta (1 - F_i)}{\Delta t} = -\alpha_i \quad \text{III.2.6.a./1/}$$

a stąd, przez zmianę znaku, współczynnik kierunkowy α_i dystrybuanty \underline{F}_i

$$\frac{\Delta F_i}{\Delta t} = \alpha_i$$

Zgodnie z rozważaniami rozdz. III.2.2.f. punkt 2 oraz uwagami podanymi w III.2.3. parametr α_i określa "chwilowy zastępczy frakcyjny odżywczy przepływ krwi"

$$\frac{P_i}{V} = \frac{2 \alpha_i}{\Lambda} \quad \text{III.2.6.a./2/}$$

Aby znaleźć powiązanie α_i z parametrami łożyska naczyniowego, rozważmy szybkość $\frac{dA}{dt}$ ubywania aktywności z pola widzenia licznika. Z uwagi na stosunki przedstawione na rys. 10 można przyjąć, że szybkość ta jest proporcjonalna do aktywności A_{prox} oraz do pola powierzchni naczyń kontaktujących się ze znacznikiem ("powierzchni swobodnej wymiany" S)

$$\frac{dA}{dt} = K \cdot A_{\text{prox}} \cdot S$$

K - współczynnik proporcjonalności

Jeśli $A_{\text{dist}} \gg A_{\text{prox}}$, tzn. "kolejka" jest duża i ubytki znacznika w Ω_{prox} są bardzo szybko uzupełniane ze zbioru Ω_{dist} , można przyjąć, że w okresie 1,5 minuty A_{prox} jest stałe, a także, że stałe jest S.

Wówczas można napisać

$$\frac{dA}{dt} = \mathcal{K} \cdot S = \text{const} \quad \text{III.2.6.a./3/}$$

$\mathcal{K} = K \cdot A_{\text{prox}}$ oznacza więc natężenie wymywania aktywności uśrednione po wszystkich naczyniach w Ω odniesione do jednostki pola powierzchni swobodnej wymiany S.

Po obustronnym pomnożeniu przez czynnik $\frac{100}{A_0}$, gdzie A_0 jest początkową aktywnością w polu widzenia licznika, otrzymujemy nachylenie stycznej do krzywej wymywania.

Przyjmując liniową interpolację na krzywej wymywania, można zastąpić różniczki skończonymi przyrostami.

Otrzymujemy wówczas związek między współczynnikami kierunkowymi chwilowej zastępczej krzywej wymywania a współczynnikami kierunkowymi omawianej dystrybuanty

$$\frac{100}{A_0} \frac{\Delta_i A}{\Delta t} = \frac{\Delta (1 - F_i)}{\Delta t}$$

Porównując prawe strony III.2.6.a./1/ i /3/ otrzymamy

$$\frac{100}{A_0} \cdot \alpha_i S_i = -\alpha_i \quad \text{III.2.6.a./4/}$$

Z uwagi na III.2.6.a./2/ i /4/ można napisać

$$\frac{\Lambda P_i}{2 V} = - \frac{100}{A_0} \cdot \alpha_i S_i = -\alpha_i$$

skąd

$$- \frac{200}{A_0 \cdot \Lambda} \cdot \alpha_i = \frac{P_i}{V \cdot S_i}$$

jest średnim natężeniem przepływu krwi, przypadającym na jednostkę powierzchni swobodnej wymiany \underline{S} w jednostce objętości tkanki \underline{V} .

Zatem wyrażenie

$$\frac{-2 \alpha_i}{\Lambda} = \frac{P_i}{V} = \frac{200}{A_0} \alpha_i S_i \quad \text{III.2.6.a./5/}$$

podaje związek pomiędzy współczynnikiem kierunkowym siecznej $\underline{\alpha}_i$, a całkowitym natężeniem przepływu krwi na jednostkę objętości tkanki wyrażonym jako wielkość proporcjonalna do iloczynu średniego natężenia przepływu krwi /przypadającego na jednostkę objętości tkanki i na jednostkę powierzchni swobodnej wymiany/ oraz całkowitej powierzchni swobodnej wymiany \underline{S} .

Zmiany stromości krzywej wymywania mogą więc być wywołane przez:

1. Zmiany pola całkowitej powierzchni naczyń, "opłaszczonej" przez cząstki znacznika, wywołane unoszeniem znacznika w przestrzeniach śródtkankowych;

2. Zmiany całkowitej powierzchni S_{Ω} wskutek zmian średniej liczby czynnych naczyń;
3. Zwiększanie intensywności wymiany przez jednostkę powierzchni, wskutek zwiększonego przepływu przez naczynie.

Czynnik pierwszy można wykluczyć w warunkach spoczynkowych, ponieważ pod wpływem nadciśnienia wywołanego wstrzyknięciem, znacznik zostanie prawdopodobnie od razu rozprowadzony po całym dostępnym obszarze /patrz rys. 8/. Czynniki te wchodziłyby w grę przy pracy, ćwiczeniach fizycznych, masażu itp.

Czynnik drugi wyraża wielkość żołyśka naczyniowego.

Czynnik trzeci wiąże się z przepływem przez pojedyncze naczynie.

Współczynnik proporcjonalności $\frac{200}{A_0 \cdot \Delta}$ ma wartość stałą

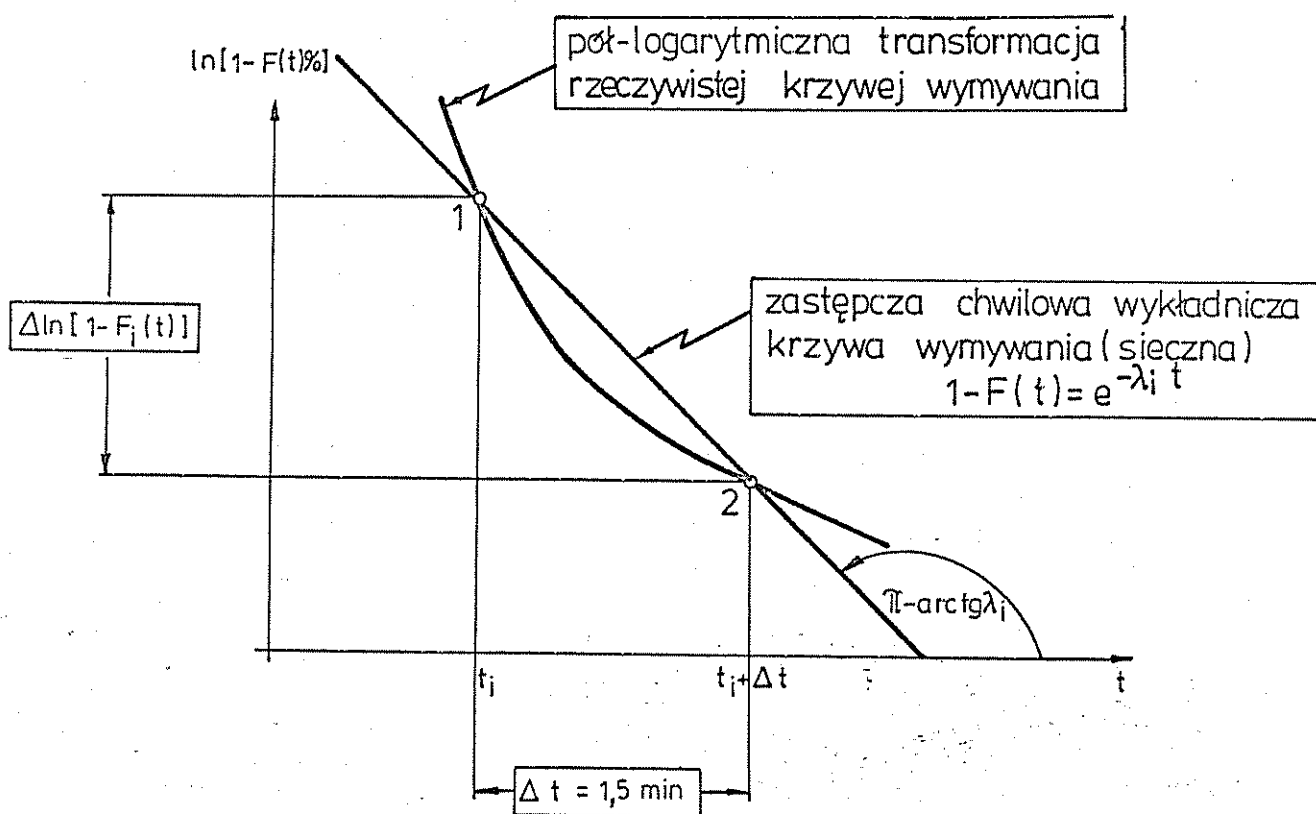
dla danej krzywej, natomiast jest na ogół różny dla poszczególnych krzywych. Dlatego przy przechodzeniu od krzywej do krzywej, jak to ma miejsce przy obliczaniu korelacji, czynnik ten będzie tę korelację nieco osłabiał, zwiększając rozrzut wartości współczynników kierunkowych sieciowych. Czynniki te można jednak traktować jako zmienną losową, niezależną od temperatury otoczenia lub skóry czy innych tym podobnych parametrów oraz niezależną od czasu i stąd nie naruszy on kierunku i charakteru odpowiednich korelacji.

Istotnie, przeprowadzone obliczenia wykazały brak korelacji aktywności początkowych A_0 z temperaturą otoczenia i tempe-

naturą skóry, a także brak korelacji z kolejnymi współczynnikami kierunkowymi. .

III.2.6.b. Interpretacja współczynników kierunkowych siecznych krzywej wymywania przy przekształceniu pół-logarytmicznym

Rozpatrzmy rysunek 10b, analogiczny do poprzedniego.



Rys. 10b. Objasnienia w tekście.

Tym razem przyjmuje się, że w i -tym okresie między obserwacjami, losowanie czasów przejścia dla cząstek znacznika, wykonuje i -ty "zastępczy mechanizm chwilowy", charakteryzujący się dystrybuantą czasów przejścia

$$F_i(t) = 1 - e^{-\lambda_i t}$$

Prostoliniowej transformacji dystrybuanty F_i odpowiada, w układzie współrzędnych półlogarytmicznych, zastępcza chwilowa sieczna krzywej wymywania, mająca równanie

$$\ln(1 - F_i) = -\lambda_i t,$$

przechodząca przez punkty 1 i 2, obrócona w stosunku do dystrybuanty o kąt $\pi/2$. Na podstawie współrzędnych punktów 1 i 2 można wyznaczyć jej współczynnik kierunkowy

$$\frac{\Delta \ln(1 - F_i)}{\Delta t} = -\lambda_i \quad \text{III.2.6.b./1/}$$

a stąd, przez zamianę znaku parametr λ_i dystrybuanty F_i .

$$\frac{\Delta \ln(F_i)}{\Delta t} = \lambda_i.$$

Zgodnie z rozważaniami w rozdz. III.2.2.f.1. oraz z uwagami podanymi w rozdz. III.2.3., parametr λ_i określa "chwilowy zastępczy, frakcyjny przepływ krwi"

$$\frac{P_i}{V} = -\frac{\lambda_i}{\Lambda} \quad \text{III.2.6.b./2/}$$

Aby znaleźć powiązanie parametru λ_i z parametrami żołyśka naczyniowego, rozważmy szybkość ubywania logarytmu procentu aktywności z pola widzenia licznika

$$\frac{d \ln 100 A/A_0}{dt} = \frac{100}{A} \frac{dA}{dt} \quad \text{III.2.6.b./3/}$$

Wyrażenie to określa współczynnik kierunkowy stycznej do półlogarytmicznej transformacji krzywej wymywania.

Założmy, że odwrotnie niż w poprzednim przypadku,

$A_{\text{dist}} \ll A_{\text{prox}}$ tj. "kolejkę" można pominąć. Wówczas

$A \approx A_{\text{prox}}$. Ponadto można wówczas uważać, że z powodu braku uzupełniania A_{prox} przez dopływ znacznika z Ω_{dist} do

Ω_{prox} , aktywność A_{prox} jest proporcjonalna do powierzchni swobodnej wymiany naczyń S .

$$A_{\text{prox}} = k \cdot S \quad ,$$

k - współczynnik gęstości powierzchniowej aktywności "współczynnik opłaszczenia naczyń".

Współczynnik ten dąży do liczby stałej gdy A zmierza do A_{prox} .

Niezależnie od tego założenia, $\frac{d A_{\text{prox}}}{dt}$ można wyrazić, podobnie jak w III.2.6.a, jako iloczyn natężenia wymywania znacznika /odniesiony do jednostki powierzchni swobodnej wymiany/ α oraz pola tej powierzchni S

$$\frac{d A_{\text{prox}}}{dt} = \alpha \cdot S \quad .$$

Uwzględniając ~~zrobione~~ założenie, można więc przepisać III.2.6.b./2/ w postaci

$$\frac{100 dA}{A \cdot dt} = \frac{100}{A_{\text{prox}}} \cdot \frac{d A_{\text{prox}}}{dt} = \frac{100 \alpha \cdot S}{k \cdot S} = \frac{100 \cdot \alpha}{k}$$

III.2.6.b./4/

Przyjmując interpelację wykładniczą na krzywej wymywania, można, na odcinku 1-2, zastąpić różniczki przez skończone przyrosty. Wówczas otrzymujemy związek nachylenia chwilowej zastępczej siecznej, odpowiadającej logarytmicznej transformacji i -tego odcinka krzywej wymywania, z nachyleniem chwilowej dystrybucyjnej zastępczej

$$\frac{\Delta_i \ln 100 A/A_0}{\Delta t} = \frac{\Delta \ln (1 - F_i)}{\Delta t} \quad \text{III.2.6.b./5/}$$

Porównując prawe strony III.2.6.b./1/ i /4/ otrzymujemy więc

$$\frac{100 \alpha_i}{k} = - \lambda_i \quad \text{III.2.6.b./6/}$$

Z uwagi na III.2.6.b./2/ i /6/, można napisać

$$\frac{\lambda \cdot P_i}{V} = \frac{100 \cdot \alpha_i}{K} = - \lambda_i$$

skąd

$\frac{100 \alpha_i}{k}$ jest średnim natężeniem przepływu krwi odniesionym do jednostki objętości tkanki. Ze względu na określenie i i wykładniczy charakter wymywania w zbiorze Ω_{prox} , odnosi się on do jednostki powierzchni swobodnej wymiany S .

Zatem wyrażenie

$$- \frac{\lambda_i}{\lambda} = \frac{P_i}{V} = \frac{100 \cdot \alpha_i}{K \cdot \lambda} \quad \text{III.2.6.b./7/}$$

podaje związek pomiędzy współczynnikiem kierunkowym - α_i siecznej przy przekształceniu półlogarytmicznym a średnim chwilowym natężeniem przepływu krwi, odniesionym do jednostki objętości V tkanki i do jednostki powierzchni S swobodnej wymiany.

Z rozważań III.2.6.a i b wynika, że w przypadku gdy $\underline{A}_{dist} \gg \underline{A}_{prox}$ tj. gdy w tkance są kolejki cząstek znacznika oczekujące na przedostanie się w bezpośrednie sąsiedztwo naczyń, bardziej dokładne będzie przybliżenie krzywych wymywania chwilowymi zastępczymi rozkładami jednostajnymi. Natomiast w przypadku gdy $\underline{A}_{dist} \ll \underline{A}_{prox}$ tj. gdy większość cząstek znacznika znajdzie się w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń, lepsze przybliżenie dadzą chwilowe zastępcze rozkłady wykładnicze.

O tym która z tych sytuacji ma faktycznie miejsce, można przypuszczać na podstawie poziomu istotności współczynników autokorelacji dla współczynników kierunkowych siecznych przy różnych przekształceniach. Wyższe poziomy istotności wzgl. wyższe współczynniki autokorelacji przy tym samym poziomie istotności, przemawiają za lepszym dopasowaniem odpowiedniego typu rozkładów chwilowych.

III.2.6.c. Interpretacja współczynników kierunkowych siecznych przy przekształceniu linearyzującym dystrybuante rozkładu Weibulla

Analogicznie jak poprzednio rozpatrzmy dowolną i -tą

parę kolejnych punktów 1 i 2, na krzywej wymywania. Tym razem przyjmiemy że w i -tym okresie czasu $\Delta_i t$, dzielącym te obserwacje, losowanie czasów przejścia znacznika wykonuje i -ty zastępczy mechanizm chwilowy, charakteryzujący się dystrybuantą czasów przejścia typu uogólnionego rozkładu wykładniczego /Weibulla/ w postaci

$$F_i/t/ = 1 - e^{-\vartheta t^\delta},$$

gdzie

$$\vartheta = \lambda^\delta; \quad \delta > 0; \quad \lambda > 0. \quad (\text{Por. III.2.2.f.})$$

Dystrybuancie tej odpowiada zastępcza chwilowa krzywa wymywania

$$1 - F_i/t/ = e^{-\vartheta t^\delta},$$

przechodząca przez punkty 1 i 2.

Równanie to można przekształcić do postaci

$$\frac{1}{1 - F/t/} = e^{\vartheta t^\delta};$$

po dwukrotnym zlogarytmowaniu

$$\ln \ln \frac{1}{1 - F/t/} = \delta \ln t + \ln \vartheta.$$

Wprowadźmy nowe ~~zmienną~~ zmienne

$$\ln \frac{1}{1 - F/t/} = y,$$

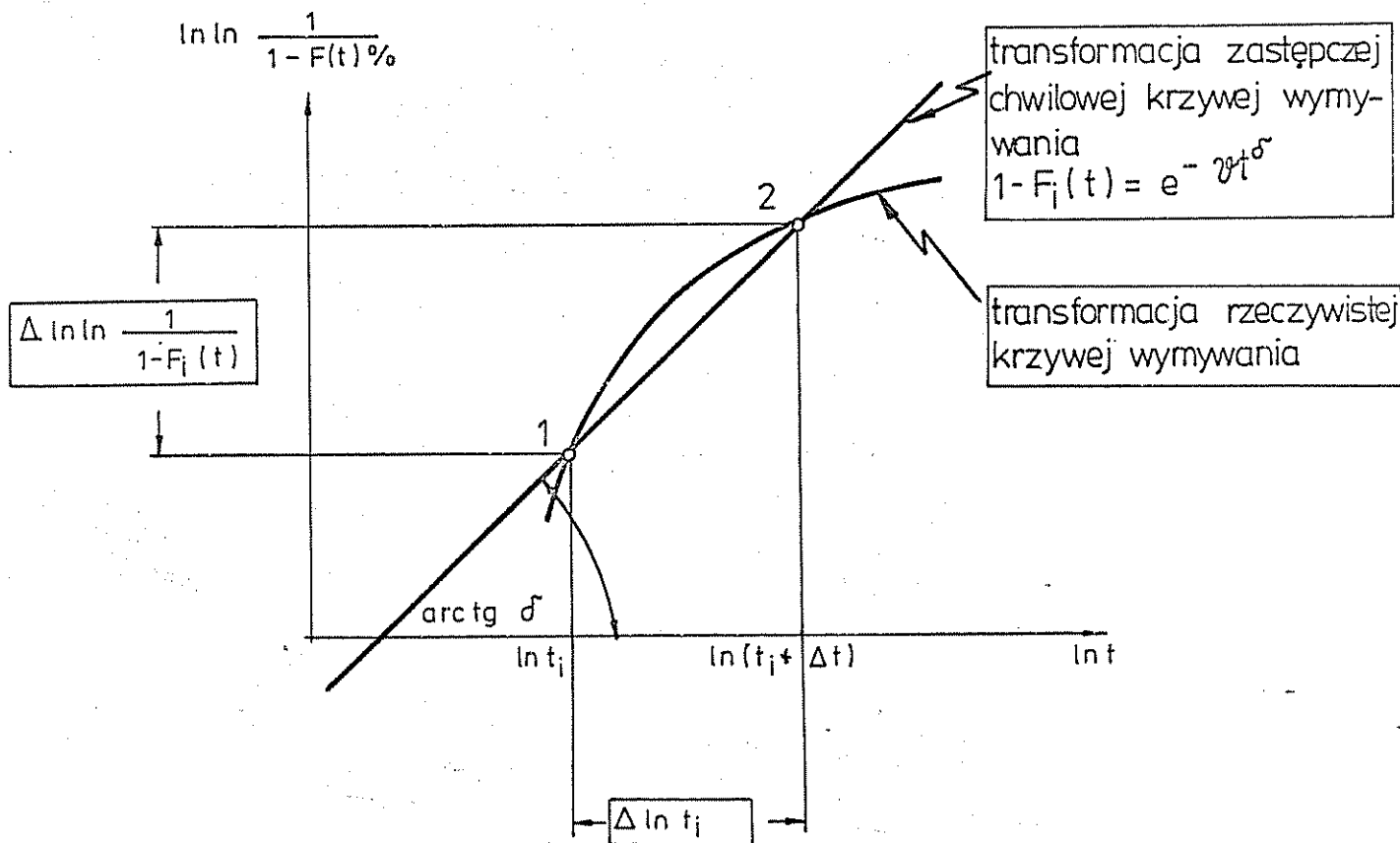
$$\ln t = x.$$

Wówczas ostatni związek można przepisać w postaci

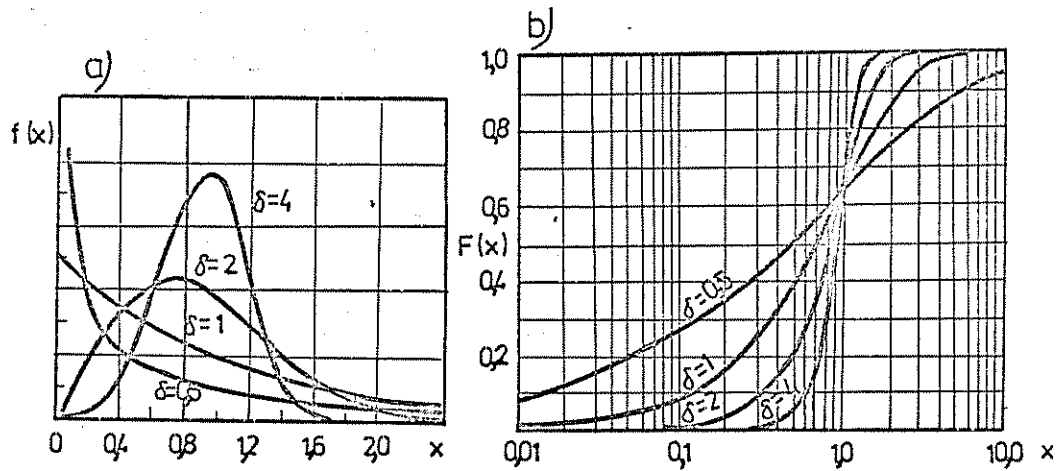
$$y = \delta x + \ln \vartheta.$$

W układzie nowych współrzędnych prostokątnych /y, x/ związek

ten przedstawia linię prostą o nachyleniu δ . Zatem współczynnik kierunkowy nachylenia stycznej poprowadzonej przez punkty 1 i 2, po podwójnie logarytmicznym przekształceniu odwrotności rzędnych krzywej wymywania $1 - F/t$, oraz po logarytmicznym przekształceniu czasu, określa parametr δ rozkładu Weibull'a. (Por. rys. 10 c.). Znaczenie tego parametru polega na tym, że można wyróżnić trzy jego zakresy $0 < \delta < 1$; $\delta = 1$; $\delta > 1$, takie, że przejściu od jednego do drugiego zakresu odpowiadają jakościowe zmiany charakteru funkcji, pokazane na rys. 11.



Rys. 10c. Objasnienia w tekście.



ROZKŁAD WEIBULLA dla $\delta = 0,5, 1, 2$ i 4 przy $\theta=1$
a) funkcja gęstości b) dystrybuanta

Rys. 11. Rozkład Weibulla /31/

Dla $0 < \delta < 1$ rozkład Weibulla ma charakter sumy conajmniej 2 rozkładów wykładniczych (por. III.2.2.f.); dla $\delta = 1$ rozkład Weibulla przechodzi w rozkład monoeksponencjalny; dla δ rosnącego wartościami większymi od jedności, rozkład Weibulla staje się coraz bardziej symetryczny tj. moda rozkładu zbliża się do jego wartości średniej; a charakter jego zbliża się, przy rosnącym δ , do rozkładu normalnego.

Parametr δ , zgodnie ze swym określeniem, wyraża stopień złożoności rozkładu Weibulla.

Uwzględniając wyniki rozważań podanych w III.2.1.1.a, b i c oraz w III.2.6., przyjmujemy, że złożoność ta wyraża zróżnicowanie czynności T_{izyka} naczyniowego. Zatem malenie δ wartoś-

ciami mniejszymi od jedności będziemy uważać za wyraz wzrastającego zróżnicowania czynności łożyska naczyniowego. Zróżnicowanie to miałoby charakter stratyfikacyjny. To znaczy funkcje wymywania znacznika, przez poszczególne "elementarne mechanizmy losowe /np. przez poszczególne naczynia czy bardzo małe obszary tkanki $d\Omega_v$ /por. III.2.2.f.3/, grupują się w 2 lub więcej zespołów, warstw; wymywanie w każdej z nich można przedstawić jako funkcję jedno-wykładniczą. Jest to więc zróżnicowanie w skali "makro" (Por. III.2.2.f.4.).

Natomiast wzrastanie δ wartościami większymi od jedności, będziemy uważać za wyraz wzrastającego zróżnicowania czynnościowego łożyska naczyniowego w skali "mikro". Ma to znaczyć, że funkcje wymywania "elementarnych" mechanizmów losowych mają parametry rozłożone w sposób losowy i nie da się ich pogrupować w wyraźnie odróżniające się podzespoły /Por. III.2.2.f.3/.

Podsumowując:

- współczynnik kierunkowy/nachylenie/ siecznej krzywej wymywania bez przekształceń, jest przybliżoną miarą całkowitego przepływu krwi w jednostce czasu, zależną od średniej ilości czynnych naczyń i średniego natężenia przepływu krwi w naczyniu, tym dokładniejszą im większa jest w tkance "kolejka" cząstek znacznika oczekujących na przedostanie się w pobliże naczyń. Jest więc wielkością ekstensywną związaną z liczbą naczyń;
- współczynnik kierunkowy /nachylenie/ siecznej przy przekształ-

caniu, półlogarytmicznym, jest przybliżoną miarą średniego natężenia przepływu krwi odniesionego do jednostki objętości tkanki, tym dokładniejszą im mniejsza "kolejka", a więc im gęstsza sieć czynnych naczyń. Jest wielkością intensywną, niezależną od liczby czynnych /otwartych/ naczyń.

- nachylenie siecznej przy przekształceniu podwójnie logarytmicznym jest proporcjonalnie do \underline{S} ; jest miarą złożoności procesu wymywania i wyraża zróżnicowanie czynności wymywania przez łożysko naczyniowe. Gdy $S < 1$, zróżnicowanie to ma charakter makroskopowo uchwytne, gdy $S > 1$, zróżnicowanie ma ciągły charakter losowy.

III.3. Metodyka analizy wyników na e.m.c.

Obliczenia zgodnie z planem podanym w części teoretycznej, wykonywano przy pomocy e.m.c. ODRA 1204, wg programów napisanych specjalnie dla tego zagadnienia przez mgr mat. Bogumira Gralę z Pracowni Informatyki A.M. i mgr mat. Leszka Konyśa z Zakładu Metod Metamatematycznych i Statystycznych Akademii Rolniczej w Poznaniu oraz ogólnego programu obliczeń statystycznych "OPOS" który napisał mgr B.Grała.

Do maszyny wprowadzano następujące dane:

- zakodowane kategorie krzywych, ustalone zgodnie z podziałem na grupy wg wybranych kryteriów podziału, pozwalające

wybrać do obliczeń z całości materiału /150 badań/, dowolne podgrupy;

- procenty aktywności wygładzone graficznie;
- obserwowane parametry: wiek badanych, temperaturę wypadkową otoczenia, temperaturę efektywną, temperaturę skóry, wilgotność względną, entalpię powietrza, ciśnienie atmosferyczne, tendencję baryczną i.i.;
- tablice wartości krytycznych testu t Studenta.

Wyprowadzone wyniki obliczeń z e.m.c. obejmowały:

- charakterystyki statystyczne wprowadzonych parametrów bez przekształceń i dla wszystkich przekształceń oraz charakterystyki statystyczne współczynników kierunkowych /nachyleń/ siecznych bez i po przekształceniach /wartości średnie, wariacje, dyspersje, błędy standardowe średniej, współczynniki zmienności, 95 % przedziały ufności dla średniej, dyspersję obserwacji, wskaźniki asymetrii i kurtozy rozkładów cech/;
- macierz współczynników korelacji liniowej dla wszystkich par cech za współczynnikami równania prostej regresji wraz z symbolami istotności korelacji na poziomach $p = 0,1$; $0,05$; $0,01$ i $0,001$ i liczbą korelowanych par;
- statystycznie istotne /począwszy od $p = 0,1$ / współczynniki korelacji krzywoliniowej, II stopnia, dla wszystkich par cech, z wartościami funkcji testowej istotności korelacji, współ-

czynniki równania paraboli regresji oraz liczbę korelowanych par;

- szeregi rozdzielcze z podaniem liczby obserwacji danej cechy, przedziału klasowego, rozstępu, wartości minimalnej i maksymalnej, liczby przedziałów klasowych;
- statystyki pozycyjne: kwantyle rzędu 100, 20, 10, 4 w zależności od liczebności obserwacji.

IV. WYNIKI I OMOWIENIE

IV.1. Badanie jednorodności zbioru wyników

Na podstawie obliczonych przez e.m.c. szeregów rozdzielczych dla rzędnych odpowiadających poszczególnym chwilom obserwacji procesu wypłukiwania znacznika, sporządzono wykres pokazany na rys. 1. Białe profile są wygładzonymi histogramami odpowiednich rozkładów. Górna granica zacieniowanego obszaru odpowiada najwolniejszemu przebiegowi wypłukiwania, dolna - najszybszemu.

Wyniki omawiane w dalszym ciągu dotyczą jednorodnej grupy 33 krzywych wymywania, leżących na rys. 1 poniżej linii zaznaczonej strzałkami.

Na wykresie zwraca uwagę zgrupowanie krzywych wymywania w 3 główne pęki. Są one szczególnie wyraźne po 3 minutach od wstrzyknięcia. To zróżnicowanie można tłumaczyć istnieniem 3 grup urządzeń losowych o różnej średniej szybkości wymywania. Można sobie wyobrazić, że przy wstrzyknięciu, urządzenia te są obdzielane znacznikiem w sposób losowy. Przyjmujemy, że z każdym urządzeniem wiąże się pewien warstwowy obszar tkanki oraz, że odpowiednie obszary są rozłączne /wyjawszy strefy graniczne/.

Wówczas, przy stosowanym sposobie wstrzykiwania, z trzykrotną, nieznaczoną zmianą położenia końca igły w skórce, najczęstsze

winne być przypadki takie, że wszystkie trzy wzgl. dwa wstrzyknięcia cząstkowe znajdują się w tym samym obszarze, zaś trzecie - w jednym z obszarów sąsiednich. Wynika to z uogólnienia zadania Buffona o rzutach igłą /19, s. 64/. Ponieważ sytuacja taka może zajść w odniesieniu do 3 obszarów, wystąpią trzy maksima częstości, tak jak podano na poniższym schemacie:

OBSZAR ZWIĄZANY Z URZĄDZENIEM:				UWAGI
wymywającym wolno	wymywającym średnio szybko	wymywającym szybko		
ROZKŁAD	+++	-	-	I szczyt - pek krzywych "wolnych"
WSTRZYK- NIĘC	++	+	-	
CZĄSTKO- WYCH	+	++	-	II szczyt najwyższy - pek krzywych "pośrednich"
	+	+	+	
	-	+++	-	
	-	++	+	
	-	+	++	III szczyt - pek krzy- wych "szybkich"
	-	-	+++	

Przedziały rozkładów leżące między maksimami, odpowiadają tym przypadkom, w których jedno, dwa lub trzy wstrzyknięcia przypadają na obszary graniczne między warstwami, gdyż prawdopodo-

bieństwa takich zdarzeń są znacznie mniejsze /por. zadanie Buffona o igle /19//.

Występowanie ostrych maksimów w 3 minuty po wstrzyknięciu znacznika, możnaby tłumaczyć niewielkim - początkowo - przenikaniem znacznika pomiędzy sąsiednimi obszarami. Z upływem czasu, przesiąkanie znacznika między sąsiednimi warstwami prowadziłoby, przy takim ujęciu, do wyrównania nierównomierności w obdzieleniu znacznikiem poszczególnych obszarów, czego wyrazem mogłoby być stopniowe rozmywanie się szczytów w rozkładach rzędnych, w późniejszych chwilach obserwacji, aż do 18-ej minuty po wstrzyknięciu.

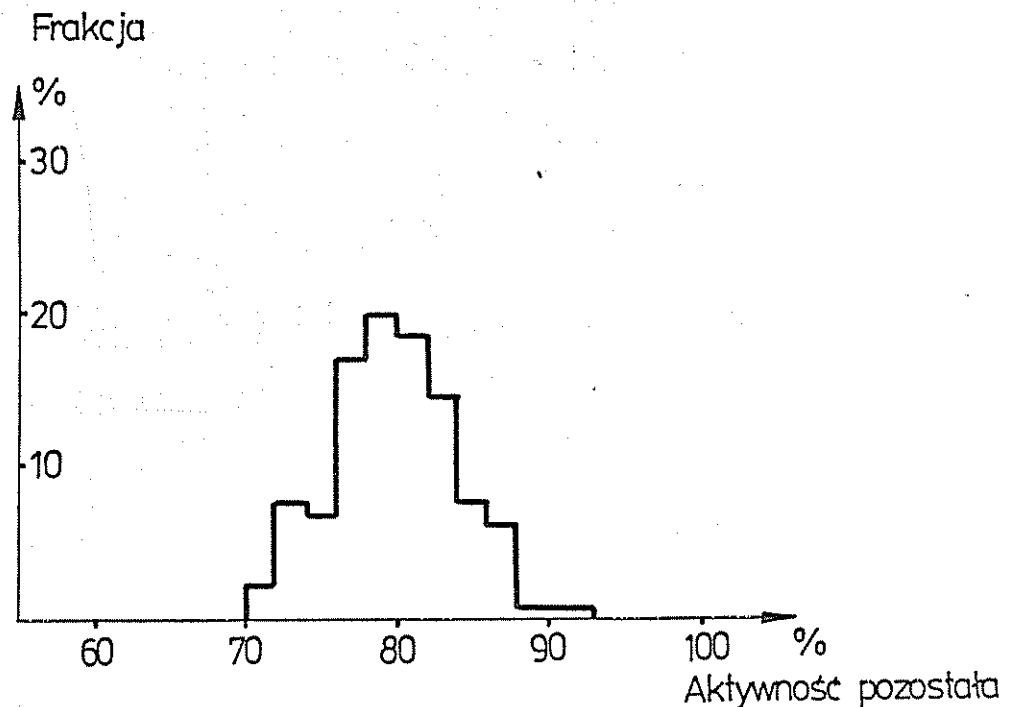
Z rys. 1. widać, że w jeszcze późniejszych chwilach obserwacji, rozkłady rzędnych ponownie naczynają się różnicować, ponownie pojawiają się 2-3 główne pęki krzywych. Zgodnie z podaną wyżej hipotezą o trzech obszarach odpowiadających trzem urządzeniom wymywającym, możnaby w tym upatrywać wynik nierównomierności wyjściowego obdzielenia tych obszarów wobec niejednakowej szybkości wymywania. Mianowicie po dostatecznie długim czasie /w naszym przypadku byłby to okres około 18-20 minut po wstrzyknięciu/, resztowe aktywności krzywych I pęku - "wolnych" byłyby utworzone, w przeważającej mierze, z zawartości obszaru wolnego płukania, gdyż obszary o średniej i dużej szybkości płukania byłyby już w tym czasie w znacznym stopniu wypłukane ze znacznika. Pęki "pośredni" oraz "szybki" byłyby utworzone z wyników tych doświadczeń, w których maksymalnie

oddzielone znaczkiem zostały odpowiednio obszar o średniej oraz o największej szybkości płukania. W ten sposób końcowe rozszczepienie aktywności odpowiadałoby rozszczepieniu wyjściowemu. Na rys. 1 nie pokazano rozkładów rzędnych dla dalszej części krzywych wmywania - po 32 - ej minucie - ze względu na malejącą liczbę krzywych, co stanowi dodatkowy czynnik różnicujący rozkłady w sposób odwrotny do wyżej omówionego tj. tym bardziej pomniejszający udział krzywych "szybkich" w stosunku do pozostałych im więcej było krzywych "szybkich" na początku. Już po 22 minutach, aktywność "najszybszych" krzywych wmywania spadała do wartości tła i doświadczenia trzeba było przerywać. Por. tabl. 1.

Jeśli podane wytłumaczenie stosunków wskazanych na rys. 1 jest słuszne, to stosując pojedyncze wstrzyknięcia i mniejszą objętość winno się otrzymać na początku rozkłady jedno-szczytowe, zaś w chwilach późniejszych ewentualne maksima winny być znacznie słabiej oddzielone od siebie, niż w omawianym tutaj przypadku wstrzyknięć potrójnych.

Aby się o tym przekonać zestawiono części^{toś} występowania poszczególnych rzędnych w 3 minuty po wstrzyknięciu 0,03 ml NaJ, na podstawie 150 kolejnych badań wybranych z kartoteki /badani o nazwiskach zaczynających się od G i K/.

Odpowiedni histogram podany na rys. 11a wykazuje oczekiwaną większą jednorodność.



Rys. 11a. Rozkład wartości 150 rzędnych krzywych wymywania, w 3 minucie od pojedynczego wstrzyknięcia $0,03 \text{ cm}^3 \text{ NaJ-131}$

Drugim źródłem niejednorodności, była prawdopodobnie niejednorodność populacji "zdrowych" : analogiczna do tej, którą zaobserwowali Gahlen, Klücken, Kleine-Notrop oraz Mali /22, 29, 64/. Badacze ci znaleźli mianowicie, w dużych grupach zdrowych ludzi /850 osób, 1500 osób i 2050 osób/, dwumodalne /dwuszczytowe/ rozkłady temperatur skóry, mierzonych na opuszkach palców. W związku z tym wyróżnili wśród zdrowych grupę osobników "kończyno-zmiennie-cieplnych" oraz "kończyno-stało-cieplnych". Temperatura skóry dzieląca te dwie grupy wynosiła ok. 27°C .

Podobne rozkłady znaleziono na przedramionach we własnej pracy opartej na materiale 814 badań /29, 64/. Znaczenie tych obserwacji dla niniejszych rozważań zostanie omówione poniżej oraz w rozdz. V.

IV.2. Wybór grupy 33 wyników analizowanych, z całego zbioru 150 wyników badanych

Z rysunków 2, 3, 4 oraz 5 widać, że rozkład wieku i temperatury otoczenia w badanej grupie I były zasadniczo takie same jak w całości materiału /150 badań/. Natomiast rozkład temperatur skóry, w grupie badanej jest przesunięty, w stosunku do rozkładu w całości materiału, ku wartościom wyższym. Już sam ten fakt sugeruje istnienie dodatniej korelacji liniowej, względnie krzywoliniowej stopnia nieparzystego, między szybkością wymywania NaJ-131 a temperaturą skóry. Potwierdziły to wyniki analizy korelacyjnej. Na skutek takiego doboru, w grupie I znalazły się wyniki badań osób "kończyno-stało-cieplnych" /wg terminologii Gahlena i Klükena /22, 29, 64//.

Dzięki temu, analiza korelacyjna szybkości wymywania znacznika z temperaturą otoczenia i z temperaturą skóry, mogła lepiej ujawnić właściwości termoregulacyjne ukrwienia skóry. Grupy II i III, składające się w przeważnej części z wyników badań u ludzi "kończyno-zmienno-cieplnych" stanowiły, pod tym względem, gorszy materiał. Wykazała to odpowiednia analiza

korelacyjna, wykonana dla tych grup, nie włączona do obecnej pracy.

Jest to pierwszy argument przemawiający za słusnością zasady przyjętego podziału.

Wpływ pory roku na uzyskane wyniki można chyba zaniedbać, ponieważ, jak wynika z rys. 5, badania wybrane do przedstawionej analizy, pochodziły z miesięcy: maja /4/ czerwca /13/, września /3/, października /6/ i listopada oraz grudnia /7/. Poza tym udział liczby krzywych "szybkich" n w ogólnej liczbie badań^N przeprowadzonych w danym miesiącu, nie wykazuje drastycznych wahań w poszczególnych okresach roku /maj - czerwiec śred. 24 %, wrzesień + październik: śred. 23 %; listopad i grudzień: śred. 20 %/.

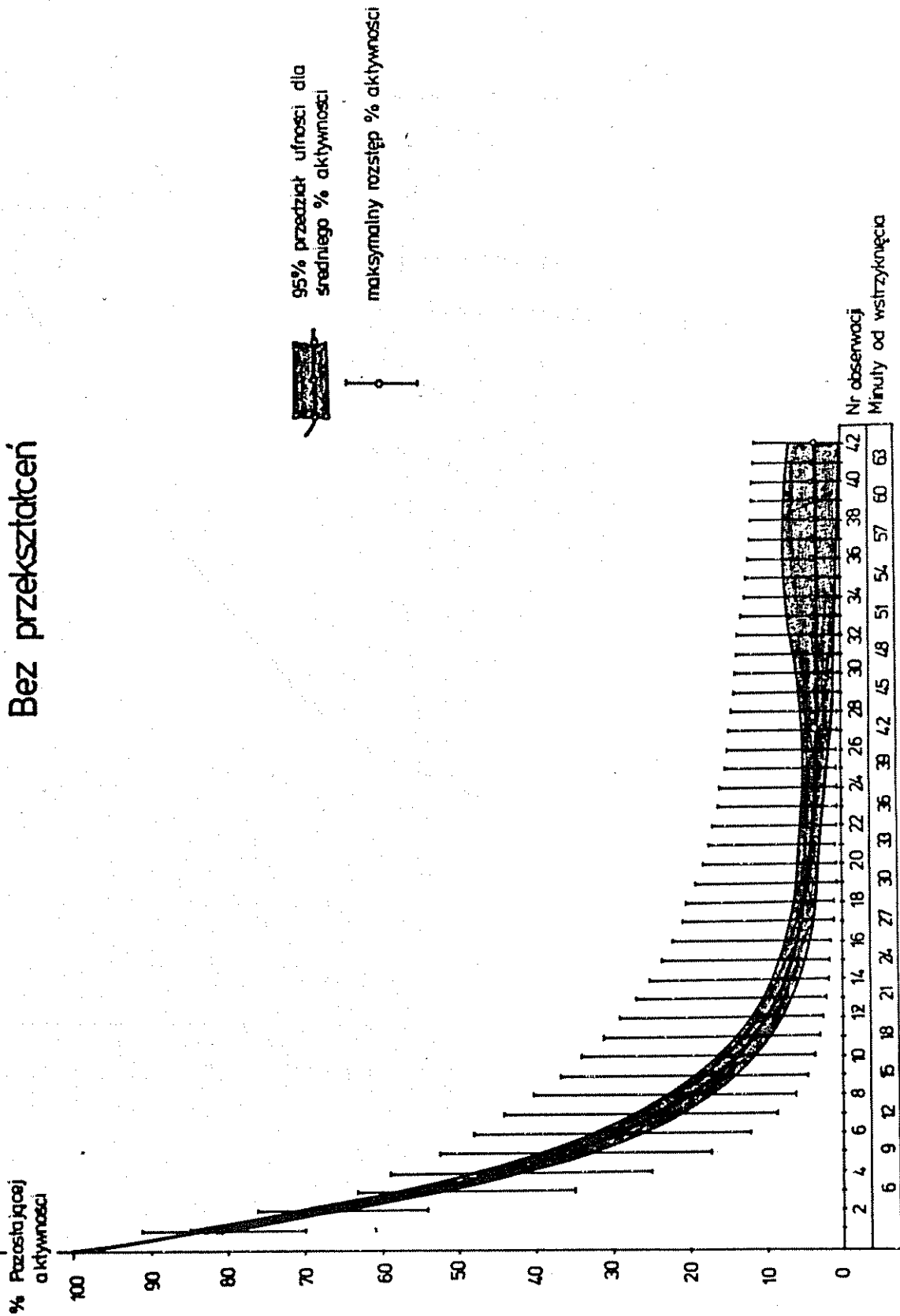
IV.3. Badania średniego przebiegu krzywej wymywania

Na rys. 12 pokazano średni przebieg krzywej wymywania, dla danych nie przekształconych. Przebieg ten wydaje się równomierny. Poszerzenie przedziału ufności dla średniej, począwszy od 24 obserwacji, jest przypuszczalnie następstwem zmniejszonej liczebności obserwacji. /Patrz Tabl. 1/

Średni przebieg krzywej wymywania przy przekształceniu półlogarytmicznym pokazano na rys. 13.

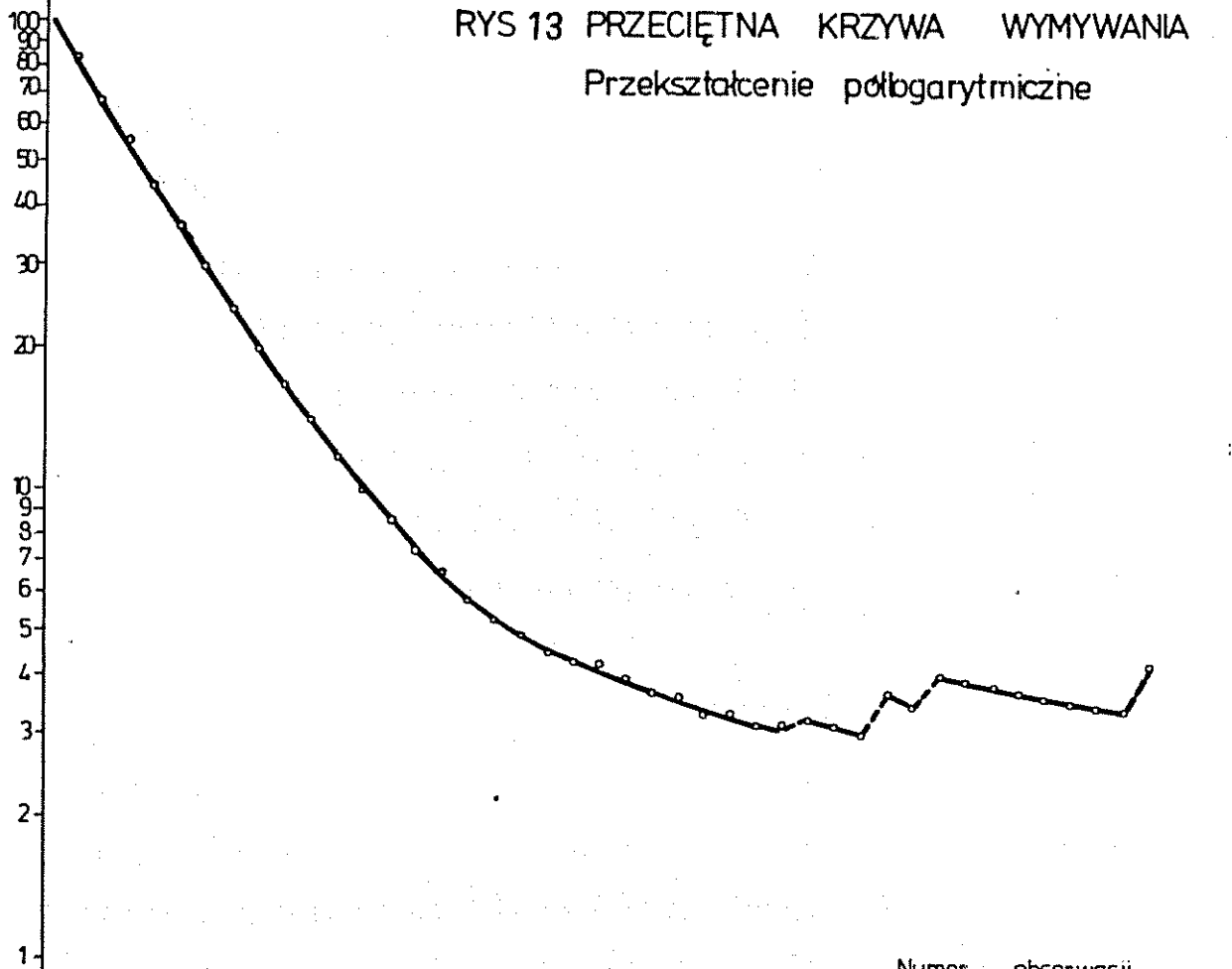
Zwracają uwagę fluktuacje średniej począwszy od obserwacji Nr 29, szczególnie silnie zaznaczone wskutek logarytmicznego

RYS 12 PRZECIĘTNA KRZYWA WYMYWANIA 1-F(t)
 Bez przekształceń



log % Pozostającej
aktywności

RYS 13 PRZECIĘTNA KRZYWA WYMYWANIA
Przekształcenie półlogarytmiczne



Numer obserwacji																					
1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43
3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66

Minuty od wstrzyknięcia

rozciągnięcia skali w tym obszarze. Przebieg średni można uznać, przy tym przekształceniu, za prostoliniowy w czasie około 3 pierwszych półokresów.

IV.4. Badanie I i II "pochodnej" średniego przebiegu krzywej wymywania - I kryterium formalne niejednorodności

Na rys. 21, 22, 23 pokazano przebieg ilorazu różnicowego I i II rzędu, jako przybliżenia pochodnej przebiegu średniego, dla danych nie przekształconych. Uwidaczniają się dwa miejsca, w których przebieg pochodnej traci swoją gładkość, a mianowicie przy obserwacji 12. /tj. 11. Nr siecznej/ oraz 27. /tj. 26. Nr siecznej/. Skok ten szczególnie wyraźnie występuje w przebiegu II pochodnej.

Zaburzeń tych nie można tłumaczyć jedynie gwałtowną zmianą liczby obserwacji, ponieważ liczby obserwacji przed - i po pierwszym skoku /tj. w 19,5 minucie oraz 21. minucie/ były jednakowe i wynosiły po 33, zaś przy drugim skoku, liczba obserwacji przed skokiem /42. minuta/ wynosiła 16, zaś w czasie skoku /43,5 minuta/ wynosiła 13; ponadto przedział ufności dla średniej zaczyna się poszerzać już od obserwacji Nr 24. /Patrz Tabl. I/

Podobne skoki ujawniły się w przebiegu I pochodnej średniego przebiegu wymywania, przy przekształceniu półlogarytmicznym i podwójnie logarytmicznym, w tych samych miejscach. II pochodnej nie wykreślono z uwagi na zbyt ostre skoki, nie pozwalają-

ce na utrzymanie rysunku w tej samej skali, bez stosowania przekształceń.

Zaobserwowane skoki zdają się wskazywać na jakościową niejednorodność badanego procesu.

IV. 5. Analiza korelacyjna

IV.5.1. Badanie korelacyjne ^{rzędnych} krzywej wymywania

z przekształceniami i bez nich, wykazało jej gładki przebieg bez skoków. Dlatego zrezygnowano z graficznego przedstawienia wyników. Również korelacje rzędnych krzywej wymywania z temperaturą skóry i otoczenia, uznano za nie interesujące ze względu na brak powiązania rzędnych z przepływem krwi.

IV.5.2. Badania korelacyjne współczynników kierunkowych /nachyleń/ siecznych krzywej wymywania

Wszystkie dalsze rozważania i informacje dotyczące współczynników kierunkowych /nachyleń/ siecznych, odnoszą się w rzeczywistości do parametrów α_i , λ_i oraz δ_i zastępczych rozkładów chwilowych. Uzyskano to przez zamianę, na przeciwny, znaków współczynników kierunkowych siecznych, dla nieprzekształconych krzywych wymywania oraz przy przekształceniu półlogarytmicznym. Zamianę tę uwzględniono także we wszystkich rysunkach i tabelach. /Por. III.2.6.a,b,c./.

W tabelicy II a, b, c zestawiono wyniki analizy korelacyjnej współczynników kierunkowych /nachyleń/ siecznych krzywej wymywania. Dane, w postaci wycinka symetrycznej macierzy autokorelacji, dla rzędu sąsiedztwa od I do IX, zestawiono ze współczynnikami korelacji nachyleń siecznych z temperaturą skóry T_s oraz temperaturą wypadkową otoczenia T_o ; zaznaczono jednocześnie typ odpowiedniej krzywej regresji.

W przypadku gdy znajdowano istotne korelacje zarówno I jak i II rzędu, podawano tę, dla której poziom ufności był wyższy /tj. poziom istotności p współczynnika korelacji-niższy/. Dlatego w tabelicy funkcji autokorelacyjnej nie wszystkie korelacje są liniowe.

Już pobieżne przejrzanie tabeli uwidacznia nieciągłości w wartościach współczynników korelacji wzajemnych $r_{i,j}$. W tabeli II a, dla nachyleń siecznych nie przekształconych, nieregularność wartości r_{ij} sięga od początku tabeli do siecznej Nr 8. Od siecznej Nr 9 do Nr 26, współczynniki autokorelacji zmieniają się dość gładko ze wzrostem numeru siecznej tj. wzdłuż krzywej a także w miarę oddalania sąsiedztwa ^{tj. w wierszach macierzy.} Przy siecznej Nr 27, zaznacza się skokowa zmiana znaku korelacji dla sąsiedztwa rzędu I, z wysoce istotnej wartości dodatniej na wysoce istotną wartość ujemną. /w tabeli podano odp. korelację II rzędu, ze względu na wyższą istotność/. Korelacje nachyleń siecznych Nr 27 z siecznymi Nr 28, 29.. 36 są nieistotne. W dalszym ciągu korelacje liniowe nachyleń siecznych Nr 28,

A

B

C

BEZ PRZEKSZTAŁCEN

PRZEKSZTAŁCENIE PÓŁLOGARYTMICZNE
(dla rozkładu wykładniczego)

PRZEKSZTAŁCENIE PODWÓJNIE
LOGARYTMICZNE DYSTRYBUANTY
I LOGARYTMICZNE-CZASU
(dla rozkładu Weibull'a)

Tablica II

ZESTAWIENIE WYNIKÓW KORELACYJNEJ
ANALIZY KRZYWEJ WYMYWANIA

Korelacje wzajemne nachyleń siecznych krzywej wymywania dla sąsiedztw rzędu I do IX (wartości unormowanej funkcji autokorelacyjnej) oraz korelacje z temperaturą powierzchni skóry i z temperaturą otoczenia dla kolejnych par pomiarów.

LEGENDA

Wartosci współczynnika korelacji r_{ij} w %
 r_{ij} na poziomie istotności $p \leq 0.001$
 r_{ij} na poziomie istotności $p = 0.01$
 r_{ij} na poziomie istotności $p = 0.02$
 r_{ij} na poziomie istotności $p = 0.05$
 \pm na poziomie istotności $p = 0.1$. Korelacja dodatnia
 $\wedge \vee$ wzgl. ujemna liniowa wzgl. paraboliczna
 r_{ij} korelacja liniowa dodatnia
 \bar{r}_{ij} korelacja liniowa ujemna
 $\square \square$ Korelacje krzywoliniowe II stopnia
 $\square \square$ Kształt łuku dotyczy paraboli regresji w obserwowanym zakresie.
 t_o - temperatura otoczenia t_s - temperatura skóry
 $S_i S_j$ - numery siecznych

ZAKRES STACJONARNOŚCI I KORELACJI Z TEMPERATURĄ OTOCZENIA

ZAKRES STACJONARNOŚCI

RZĄD SĄSIEDZTWA SIECZNYCH (I)

RZĄD SĄSIEDZTWA SIECZNYCH (I)

RZĄD SĄSIEDZTWA SIECZNYCH (I)

3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57 60 minuty od wstrzyknięcia

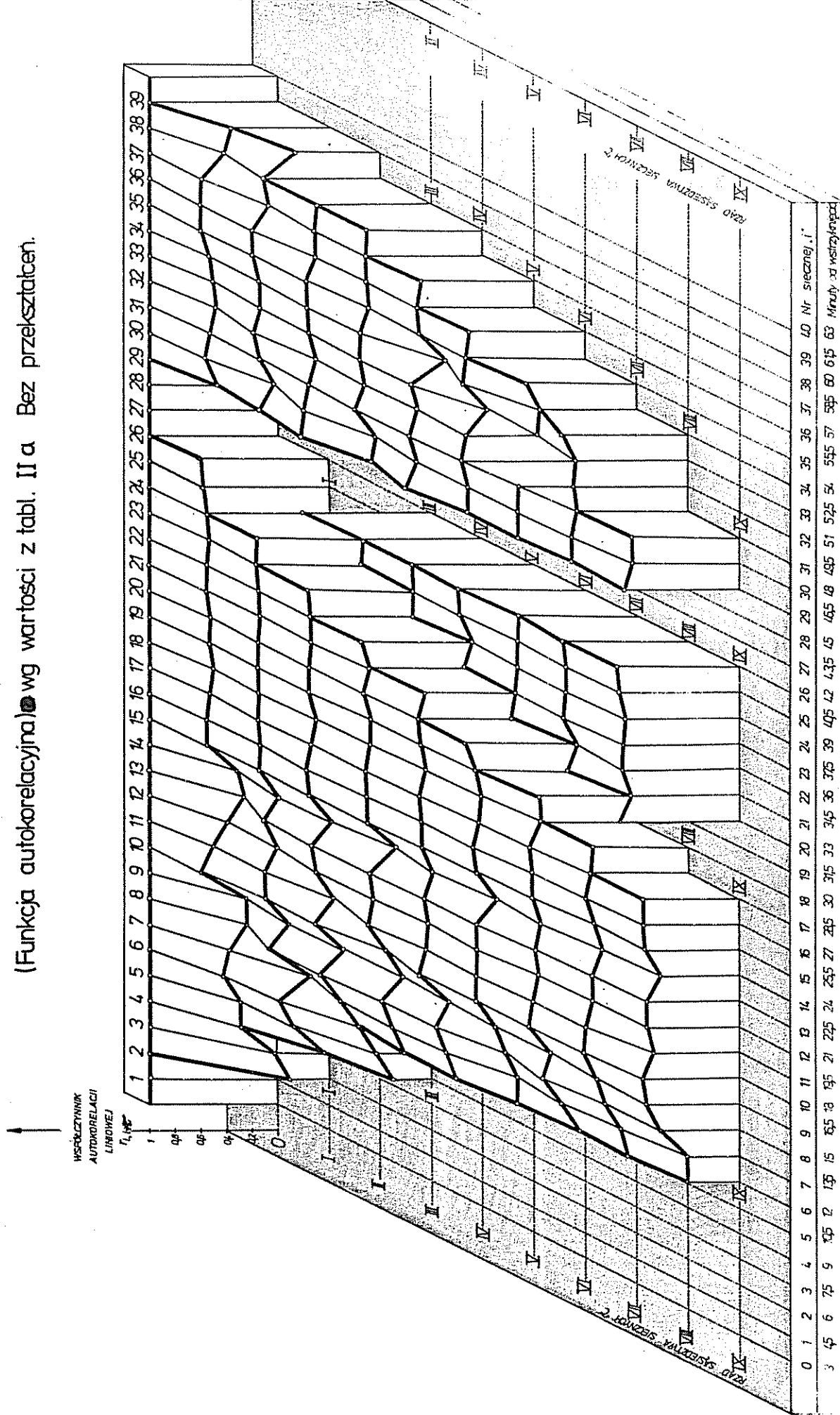
z nachyleniami siecznych 29, 30...37 okazały się nieistotne $/p > 0,05$. /W tabeli podano wysoce istotne symetryczne korelacje II stopnia/. Począwszy od siecznej S 29, przebieg współczynników korelacji wzajemnej ponownie wykazuje wyrównanie. Podobnie przedstawia się tablica II b oraz II c, przyczym pierwszy skok autokorelacji jest w nich zaznaczony słabiej, natomiast drugi - przy S 27 - podobnie mocno jak w tabeli II a. Rzut oka na korelacje z temperaturą skóry T_s i otoczenia T_o , pozwala zauważyć zasadniczą zbieżność omówionych "przedziałów funkcji autokorelacyjnej" /przedział I od S0-S8; przedział II od S 9 - S 26; przedział III od S 29 - S 42/, z przedziałami, w których występują korelacje nachyleń siecznych z temperaturą skóry i otoczenia. Szczególnie dobrze jest to widoczne dla zakresu S 9 - S 26 w części /a/ oraz dla zakresów S 0 - S 9 i S 12 - S 24 w części /b/. Zwraca uwagę całkowity brak korelacji w przedziale S 27 - S 42, czyli w końcowej części krzywej wymywania.

IV.5.2.1. Przebieg funkcji autokorelacyjnej nachyleń siecznych krzywej wymywania - II kryterium formalne jakościowej niejednorodności

Zbiory współczynników liniowej korelacji wzajemnej nachyleń siecznych krzywej wymywania odpowiadające danym z tabl. II a oraz II b, przedstawiono odpowiednio na rys. 14 oraz rys. 15.

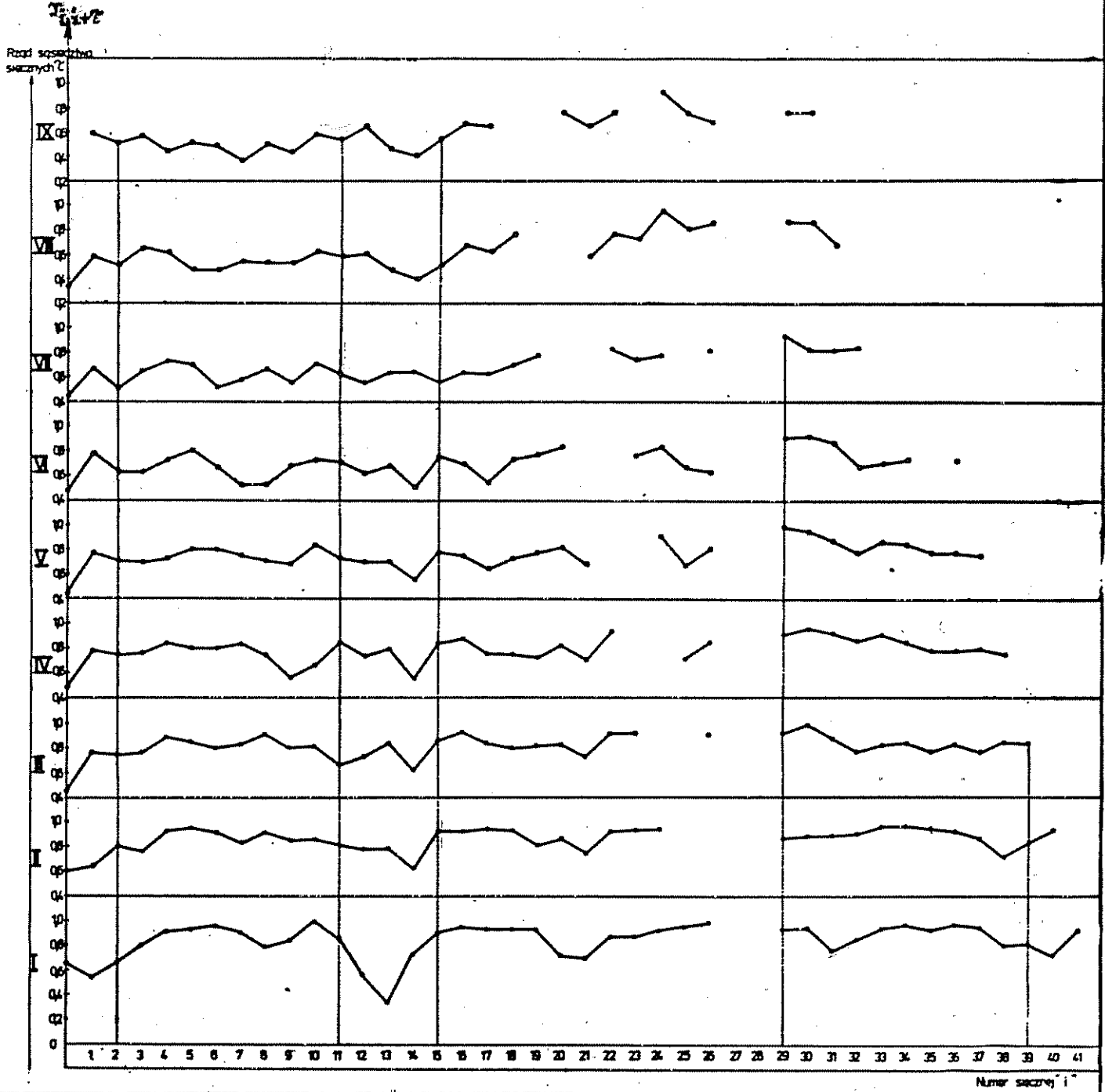
**RYS. 14 WYKRES KORELACJI WZAJEMNYCH NACHYLEN SIECZYNYCH KRZYWEJ WYMYWANIA DLA SAŚIEDZTW
RZĘDU I - IX**

(Funkcja autokorelacyjna) wg wartości z tabl. II a Bez przekształceń.



RYS. 15 WYKRES KORELACJI WZAJEMNYCH NACHYLEŃ KRZYWEJ WYMYWANIA DLA ŚĄSIEDZTW
RZĘDU I-IX

(Funkcja autokorelacyjna) wg wartości z tabl. IIb Przekształcenie półlogarytmiczne.



Rysunki te ukazują omówione właściwości przebiegu funkcji autokorelacyjnej. Widać je szczególnie dobrze na rys. 14, przedstawiającym powierzchnię wycinka symetrycznego "skrzydła" funkcji autokorelacyjnej, rozpiętą na wartościach liniowych współczynników korelacji z tabl. II a.

Zaznacza się wyraźnie nierównomierny, falisty przebieg powierzchni od S 1 do S 14, prawie stacjonarny przebieg od S 15 do S 26; gwałtowna zmiana korelacji przy S 27 z ujemnej na dodatnią została pokazana jedynie jako spadek $r_{i,j}$ do zera, ze względu na przejrzystość rysunku /odpowiednia rzędna winna być skierowana w dół - pod płaszczyznę podstawy/.

Wreszcie wyraźnie wyodrębnia się z całości przedział od S 29 do S 40, o dość wyrównanym przebiegu.

Podobne stosunki uwidacznia przebieg funkcji autokorelacyjnej nachyleń siecznych przy przekształceniu półlogarytmicznym; (rys. 15). Obraz nie jest tu jednak tak wyraźny, ze względu na brak panoramiczności rysunku a także z uwagi na silniej zaznaczone sfałdowanie funkcji autokorelacyjnej. Można jednakże wyodrębnić 3 przedziały: I - od S 1 - S 11, II - od S 15 - S 26 oraz III - od S 29 - S 39, między którymi znajdują się obszary nieciągłości - pierwszy obejmuje S 12 - S 14 i drugi S 27 - S 28. Poza obszarami nieciągłości f. autokorelacyjna ma raczej wyrównany przebieg, wskazujący na jednorodność wewnętrznych czasowych związków procesu w odpowiednich okresach wymywania. Omówione obszary funkcji autokorelacyjnej uwidaczniają się jesz-

cze lepiej przy uwzględnieniu poziomów istotności, zaznaczonych w Tabl. II poprzez grubość pisma.

Przegląd wartości współczynników korelacji oraz ich poziomów istotności sugeruje, że dla opisu pierwszego przedziału S1-S11 najbardziej właściwe byłyby zastępcze, chwilowe rozkłady wykładnicze, ewentualnie odpowiedni jeden średni rozkład wykładniczy dla całego przedziału. Natomiast dla przedziału drugiego /S15-S26/ i trzeciego /S28-S39/ możnaby szukać zastępczego rozkładu średniego zarówno w postaci liniowej jak i wykładniczej, z tym, że rozkład jednostajny wydaje się nieco lepszy, szczególnie w zakresie S19-S25. /Por. uwagi w zakończeniu III.2.4./ Znalezione obszary jakościowej nieciągłości stanowią wskazówkę, w jakich okresach czasu można się spodziewać jakościowej zmiany charakteru procesu wmywania. Dane te możnaby traktować jako pierwsze oszacowanie miejsc granicznych, przy iteracyjnej procedurze rozdzielania rozkładu złożonego na jego składowe, przy pomocy emc. Z praktyki wiadomo jak trudno znaleźć kryterium doboru tego oszacowania, jeżeli składowe rozkłady głęboko zachodzą na siebie. Przy omawianym podejściu, kryterium to wynika w sposób naturalny z analizy jakościowej procesu. Opisane wyniki analizy I i II pochodnej oraz funkcji autokorelacyjnej stanowią formalne kryteria jakościowej niejednorodności badanego procesu wmywania, wskazujące na jego troistą strukturę.

IV.5.2.2. Korelacje z temperaturą otoczenia - I kryterium
fizjologiczne niejednorodności

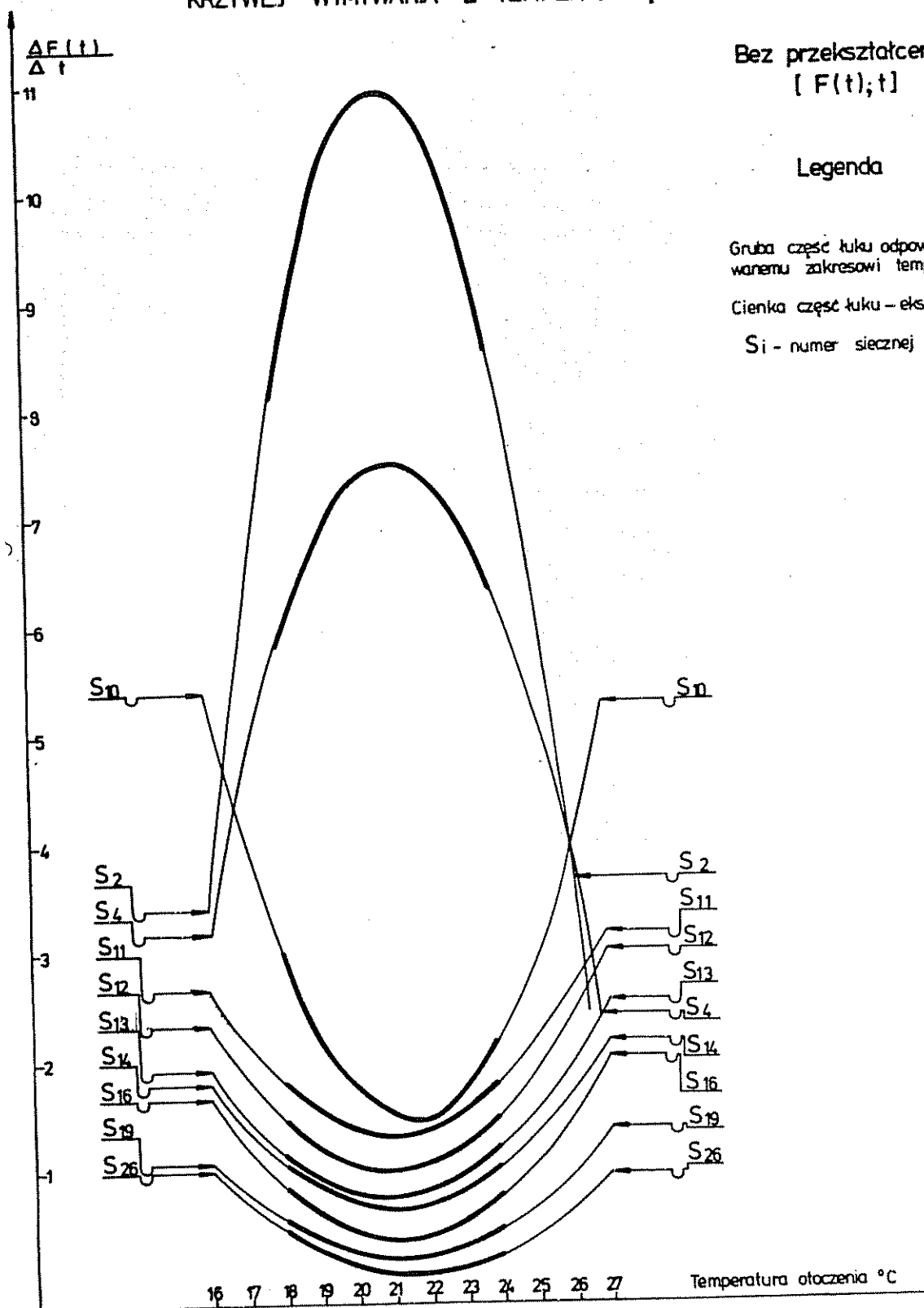
IV.5.2.2.a/ Korelacje nachyleń siecznych bez przekształceń (α, T_o)

Na rys. 16 oraz w tabl. III zestawiono szczegółowo wyniki analizy korelacyjnej nachyleń siecznych, nie przekształconej krzywej wymywania, z temperaturą otoczenia /ze znakami zmienionymi na przeciwne/. Wszystkie korelacje mają charakter krzywoliniowy parzystego stopnia. Badano jedynie korelacje II stopnia, dlatego pokazane na rys. 16 linie regresji są parabolami. Na uwagę zasługują:

- występowanie dwóch rodzin wzajemnie odwróconych parabol;
- oscylacja wartości temperaturowej współrzędnej okstremów, wszystkich parabol, wokół 21°C ;
- bardzo wysokie istotności, przy tak małej liczbie stopni swobody, dla S 10 - S 26 oraz niskie - dla S 2 - S 4;
- ekstrapolowane miejsca zerowania się nachylenia siecznych /zaniku całkowitego przepływu/, ok. 14°C i ok. 28°C ;
- całkowity brak istotności korelacji w przedziale od S 27 do końca.

Niskie istotności współczynników korelacji dla S 2 i S 4 oraz brak istotnych współczynników korelacji dla pozostałych siecznych z zakresu S 2 - S 9, mogą być rezultatem kompensacyjnego nakładania się w tym zakresie działania dwóch, współistniejących^z przeciwnych, mechanizmów, rządzących zmianami całkowit-

RYS 16 PARABOLE REGRESJI NACHYLEŃ WYBRANYCH ODCINKÓW
 KRZYWEJ WYMYWANIA Z TEMPERATURĄ OTOCZENIA (α, T_0) ●



Tablica III Charakterystyka regresji nachyleń poszczególnych odcinków krzywej wymywania z temperaturą otoczenia* (α , T_0) ●
 Obserwacje dystrybuanty bez przekształceń. (Wszystkie sieciowe)

[$F(t), t$]

Nr sieciowej S	Współczynnik korelacji krzywoliniowej R	Wartość funkcji testowej T	Liczba stopni swobody	Poziom istotności	Typ paraboli	Temperatura otoczenia odpowiadająca ekstremum paraboli (miejscam zerowym) °C
S ₂	0,3731	2 1337	30	p < 0,05	A	14,7 21,0 27,4
S ₄	0,3150	1.8118	30	p < 0,1	A	13,4 21,2 29,0
S ₁₀	0,6309	4.3778	30	p < 0,001	V	21,5
S ₁₁	0,4125	2.3274	30	p < 0,02	V	21,0
S ₁₂	0,4916	2.8216	30	p < 0,01	V	21,0
S ₁₃	0,4090	2.2027	30	p < 0,05	V	20,9
S ₁₄	0,3947	2.2773	30	p < 0,02	V	21,1
S ₁₅	0,5941	3.8091	29	p < 0,001	V	21,1
S ₁₆	0,5718	3.6968	29	p < 0,001	V	21,2
S ₁₇	0,5458	3.5072	29	p < 0,001	V	21,3
S ₁₈	0,6730	4.8083	28	p < 0,001	V	21,3
S ₁₉	0,5650	3.6149	28	p < 0,001	V	21,4
S ₂₀	0,7459	5.5386	25	p < 0,001	V	21,4
S ₂₁	0,6862	4.5029	23	p < 0,001	V	21,4
S ₂₂	0,6780	4.3509	23	p < 0,001	V	21,4
S ₂₃	0,7582	5.4513	23	p < 0,001	V	21,5
S ₂₄	0,5950	3.2874	21	p < 0,001	V	21,5
S ₂₅	0,6026	3.1846	18	p < 0,01	V	21,6
S ₂₆	0,6872	3.7585	17	p < 0,01	V	21,6
średnio						21,2

* BADANY ZAKRES TEMPERATUR OTOCZENIA 18-24°C

tego odżywczego przepływu krwi, związanymi z procesami termoregulacji.

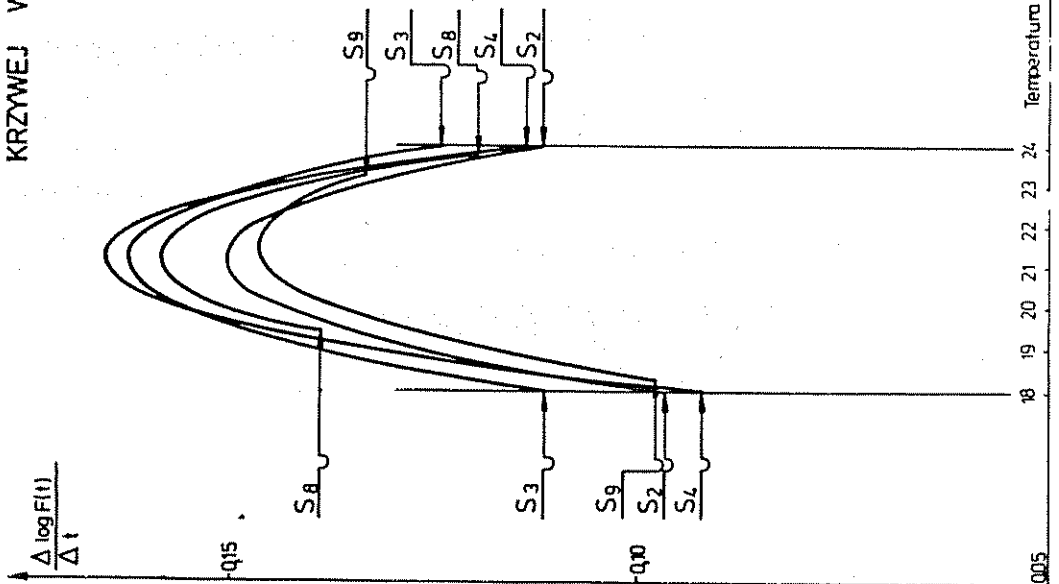
IV.5.2.2.b/ Korelacje nachyleń siecznych przy przekształceniu półlogarytmicznym (λ, T_0)

Na rys. 17 pokazano wybrane parabole regresji oraz tabelę z zestawem wyników dotyczących wszystkich istotnych regresji nachyleń siecznych przy przekształceniu półlogarytmicznym, ze znakami zmienionymi na przeciwne. Zwróćmy tutaj uwagę na:

- istnienie jednej rodziny parabol, odpowiadającej I przedziałowi krzywej wymywania od S 2 - S 9;
- przypadanie maksimum w pobliżu $21,4^{\circ}\text{C}$;
- oscylowanie ekstrapolowanych miejsc zerowych /zanik natężenia przepływu odżywczego krwi/ w pobliżu wartości $15,5^{\circ}\text{C}$ oraz $27,2^{\circ}\text{C}$;
- brak istotności korelacji w zakresie II i III jednorodnego przedziału krzywej wymywania tj. od S 10 do S 26 oraz od S 28 do S 42;
- wyższe istotności korelacji niż w przypadku danych bez przekształceń. Można to tłumaczyć brakiem współzistnienia przeciwstawnych korelacji /tj. brakiem współzistnienia przeciwnego, termoczułego mechanizmu regulacji natężenia odżywczego przepływu krwi/, który mógłby działać kompensująco na wyniki analizy korelacyjnej.

RYS 17 PARABOLE REGRESJI NACHYLEN WYBRANYCH ODCINKÓW
 KRZYWEJ WYMYWANIA Z TEMPERATURĄ OTOCZENIA (λ, T_0)

Przekształcenie półlogarytmiczne
 [$\log F(t), t$]



Wszystkie seczne

Nr secznej	Współczynnik korelacji (krzywoliniowej)	R	Wielkość funkcji testowej (stani swobody)	T	Liczba swobody	Poziom istotności	Typ paraboli	Temperatura otoczenia odpowiadająca maksimum parabol /m.zerowym/	°C
S ₁									
S ₂	0,3769		2,1970		30	P < 0,05	Δ	14,7	22 29,3
S ₃	0,3794		2,2068		30	P < 0,05	Δ	15,9	21,1 26,3
S ₄	0,4442		2,6994		30	P < 0,01	Δ	17,1	21,2 29,9
S ₅	0,4077		2,4126		30	P < 0,02	Δ	17,0	21,4 29,6
S ₆	0,3531		2,0672		30	P < 0,05	Δ	15,4	21,3 27,1
S ₇	0,3506		2,0316		30	P < 0,05	Δ	16,0	21,4 26,6
S ₈	0,3980		2,3716		30	P < 0,02	Δ	15,8	21,2 26,6
S ₉	0,3651		2,0851		30	P < 0,02	Δ	16,2	21,5 26,6
								średnio	15,5 21,4 27,4

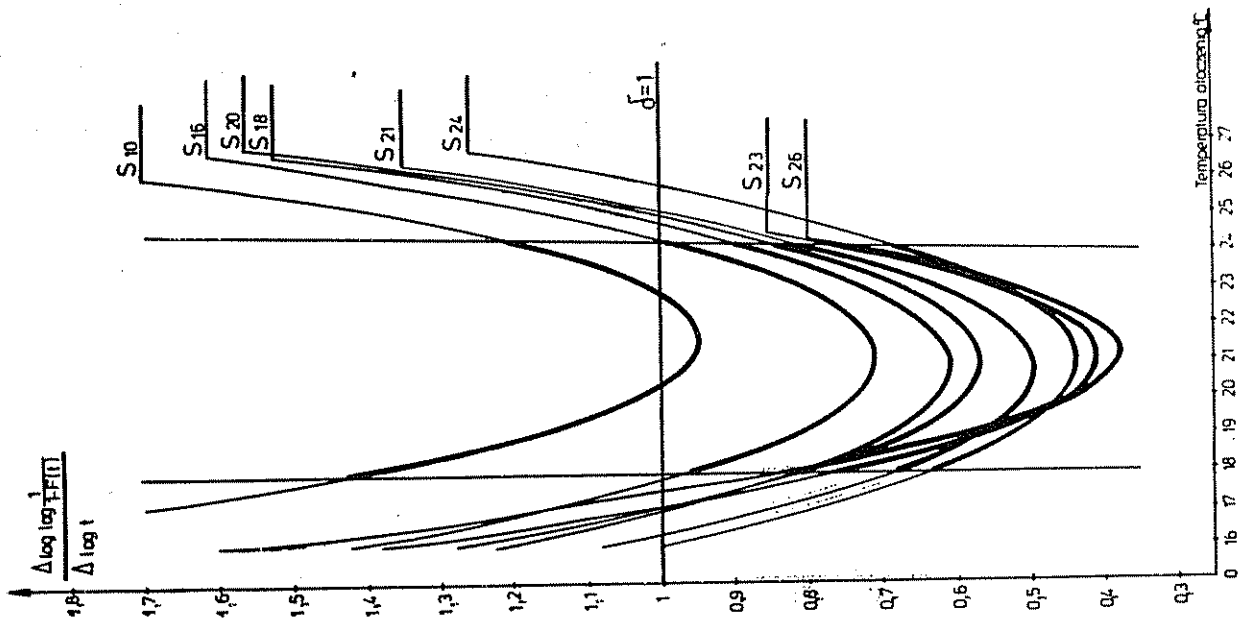
Temperatura otoczenia °C

IV.5.2.2.c/ Korelacja nachyleń siecznych przy przekształceniu
podwójnie - logarytmicznym /Weibull'a / (δ, π_0)

Na rys. 18 pokazano parabole regresji oraz tabelę wyników analizy korelacyjnej, nachyleń siecznych krzywej wymywania, przy podwójnie logarytmicznej transformacji ^{odwróconej} rzędnych /procentów aktywności/ i logarytmicznej transformacji czasu. Grube części parabol odpowiadają badanemu zakresowi temperatur otoczenia, cienkie - stanowią ekstrapolację.

Pokazana rodzina parabol stanowi jakby uzupełnienie przypadku transformacji półlogarytmicznej, dla zakresu II krzywej wymywania, tj. dla siecznych od S 10 do S 26. Rzędna parabol wyraża tutaj parametr δ funkcji Weibull'a, określający stopień jej złożoności /i zarazem stopień zróżnicowania czynności łożyska naczyniowego /por. III.2.6. oraz rys. 11/. Charakterystyczną linię podziału stanowi prosta $\delta = 1$. Zwracamy tu uwagę na:

- zbliżanie się zastępczych rozkładów chwilowych do typu jednowykładniczego /wyrażające prawdopodobnie tendencję do ujednolicania się łożyska naczyniowego/, przy temperaturach otoczenia bliskich 17°C oraz 25°C;
- maksymalne zróżnicowanie się procesu wymywania, prawdopodobnie w wyniku zróżnicowania się ^{czynności} łożyska naczyniowego, przy temperaturach otoczenia bliskich 21°C;
- brak istotności korelacji w przedziałach S 1 - S 10 oraz od S 26 - do końca tj. w I i III zakresie jednorodnego przebiegu krzywej wymywania.



Rys 18 Wyniki analizy regresji nachylen poszczególnych odcinków krzywej wyimowania z temperaturą otoczenia. (δ, T_0)

Przekształcenie linearyzujące dla rozkładu Weibulla
 $[\log \log \frac{1}{1-F(t)}, \log t]$

NR SIECZNE	WSPÓLNYNIK KORELACJI	WARTOŚĆ FUNKCJI TESTOWEJ T	LICZBA STOPNI SWOBODY	POZIOM IŚTOTNOŚCI	TYP PARABOLI REGRESJI	TEMPERATURA OTOCZENIA ODPOMADAJĄCA MINIMUM PARABOLI
S10	0,5421	3,2100	33	0,001	U	21,5
S16	0,3475	1,9083	32	0,05	U	21,5
S18	0,3755	1,8261	31	0,1	U	20,8
S20	0,4018	1,9716	28	0,05	U	21,0
S21	0,5166	2,2663	26	0,05	U	20,7
S23	0,6651	3,9362	26	0,001	U	21,1
S24	0,4682	2,1040	24	0,05	U	21,0
S26	0,5983	2,1819	19	0,05	U	21,2
Średnio						21,1

Brak istotności korelacji w I zakresie jest prawdopodobnie spowodowany tym, że w obszarze tym proces wymywania ma raczej charakter jedno-wykładniczy /patrz tabl. II b i rys.13/ co pociąga za sobą skupienie odpowiednich wartości δ wokół wartości $\delta = 1$ /Patrz pkt. III.2.6. oraz rys. 11 s. 75/, uniemożliwiające ujawnienie się korelacji przy tym przekształceniu.

IV.5.2.3. Korelacje z temperaturą skóry - II kryterium fizjologiczne niejednorodności

IV.5.2.3.a/ Korelacje nachyleń siecznych bez przekształceń (α, T_s)

W tabl. IV zestawiono wyniki analizy korelacji nachyleń siecznych, rozpiętych na wartościach nie transformowanych, z temperaturą powierzchni skóry.

Zwróćmy uwagę na:

- niskie istotności współczynników korelacji, będące prawdopodobnie wyrazem słabszego powiązania, z temperaturą skóry, odpowiedniego mechanizmu przepływowego;
- liniowy, dodatni charakter korelacji;
- ekstrapolowaną temperaturę skóry odpowiadającą zanikowi przepływu, wynoszącą około 11°C ;
- brak istotności korelacji dla siecznych od S 9 do S 26, z wyjątkiem słabej korelacji ujemnej dla S 14, oraz od S 27 do końca.

Tablica IV Dane dotyczące regresji nachyleń poszczególnych odcinków krzywej wymywania z temperaturą powierzchni skóry (α , T_s) ● bez przekształceń

$$\frac{\Delta \hat{F}(t)}{\Delta t} = \hat{f}(t, T) = b_{T,T}(t) \cdot T + \alpha(t)$$

t - czas

Nr sietznej	Współczynnik korelacji $r_{t,T}$	Poziom istotności $P \leq$	Współczynnik regresji liniowej $b_{t,T}$ wzgl. typ regresji krzywej liniowej	Ekstrapolowana temperatura zaniku wchłaniania T_{sk} Badany zakres T_{sk} 30,5 - 34,5
S2	0,5042	0,05	f	24,4 (max 33,2) 42
S5	0,4205	0,1	0,232 178	9,6
S6	0,4433	0,05	0,202 829	12
S8	0,4186	0,1	0,137 358	12,7
S14	0,4524	0,05	---	(min 33°)
średnio S5...S8				11,4

IV.5.2.3.b/ Korelacje nachyleń siecznych przy przekształceniu półlogarytmicznym (λ, T_s)

Odpowiednie dane zestawiono w tabl. V.

W tablicy tej zwraca uwagę;

- ekstrapolowana temperatura zaniku wchłaniania $26,8^{\circ}\text{C}$;
- dodatni, prostoliniowy charakter regresji;
- wysoce istotne współczynniki korelacji, co można traktować jako wyraz silnego powiązania odpowiedniego mechanizmu przepływowego z temperaturą skóry;
- niewielką istotność korelacji dla siecznych początkowej części krzywej wymywania /S 1 - S 10/.

Dodatni przebieg prostej regresji korelacji z temperaturą skóry, w przypadkach IV.4.2.2.a i b, jest jakościowo zgodny z podaną w III.2.6. propozycją interpretacji nachyleń siecznych bez transformacji i przy przekształceniu półlogarytmicznym, jako zastępczych, chwilowych miar odpowiednio całkowitego przepływu odniesionego do jednostki objętości tkanki oraz natężenia odżywczego przepływu krwi przypadającego w jednostce objętości tkanki na jednostkę powierzchni swobodnej wymiany /na jednostkę powierzchni naczyń/. Występowanie istotnych korelacji z temperaturą skóry, dla nachyleń siecznych nie przekształconych, w początkowej części krzywej wymywania, oraz korelacji tylko dla nachyleń siecznych przekształconych półlogarytmicznie (λ, T_s), w drugiej, środkowej części krzywej, możnaby łączyć z istnieniem,

Tablica V Dane dotyczące regresji nachyleń poszczególnych odcinków krzywej wymywania z temperaturą powierzchni skóry (λ, T_s) przy przekształceniu półlogarytmicznym.

$$\frac{\Delta \log \hat{F}(t|T)}{\Delta t} \stackrel{\text{def}}{=} \hat{f}(t|T) = b_{f,T}(t) \cdot T + c(t)$$

t - czas
T - temperatura

Nr siecznej S_i	Współczynnik korelacji $r_{f,T}$	Poziom istotności $p \leq$	Współczynnik regresji liniowej $b_{f,T}$ wzgl. typ regresji krzywoliniowej	Ekstrapolowana temperatura zaniku wchłaniania °C Badany zakres T_{SK} 30,5 - 34,5
S_2	0,4590	0,05	f	27,6 ^(max) / 33 / 36,2
S_9	0,4655	0,1	f	26,8 ^(max) / 33,8 / 33,9
S_{11}	0,4009	0,1	0,01046	20,9
S_{13}	0,6204	0,01	0,014259	25,4
S_{14}	0,4934	0,05	0,014522	25,3
S_{15}	0,7292	0,001	0,018999	27,8
S_{16}	0,7897	0,001	0,019456	28,2
S_{17}	0,6774	0,01	0,018477	28,5
S_{18}	0,6657	0,01	0,014813	27,8
S_{19}	0,7192	0,001	0,014957	28,5
S_{20}	0,6669	0,01	0,012936	27,8
S_{21}	0,6357	0,02	0,010013	26,7
S_{22}	0,6273	0,02	0,008498	26,3
S_{23}	0,5267	0,1	0,006924	25,3
S_{24}	0,6907	0,02	0,007681	26,4
S_{25}	0,7186	0,05	0,010362	28,8
S_{26}	0,7473	0,1	0,009509	27,8
średnio dla $S_{13} - S_{26}$				26,8

w ramach I mechanizmu termoczulęgo, przewagi powiązania temperatury skóry z całkowitym przepływem krwi oraz z przewagą powiązania temperatury skóry z natężeniem przepływu krwi, w ramach mechanizmu II.

IV.5.2.4. Korelacja nachyleń siecznych z ciepłota ciała

W badanym zakresie /35,7 - 37,4 st.C/ nie znaleziomo istotnej korelacji ani tendencji, na poziomie $p = 0,1$, z nachyleniami siecznych, przy żadnym z rozpatrywanych przekształceń. Prawdopodobnie jest to wynikiem zbyt małej rozpiętości ciepłoty u badanych osób. Być może, że gdyby temperaturę mierzo no nie pod pachą, lecz na błonie bębenkowej /5/, korelacja z przepływem krwi ujawniłyby się, gdyż wg Benzingera /5/, przy zmianie o $0,01^{\circ}\text{C}$ temperatury ^{podwzgórze}, ocenianej na podstawie pomiaru temperatury błony bębenkowej, reakcja metaboliczna wynosi ok. 10 % wartości przemiany podstawowej.

V. D Y S K U S J A

V.1. Jakościowe niejednorodności procesu wymywania

Na rys. 19 porównano zakresy jednorodności w przebiegu krzywych wymywania przy różnych przekształceniach.

Na rys. 20 - podano odpowiednie porównanie dla zakresów jednorodności wg. kryterium formalnego stacjonarności funkcji autokorelacyjnej oraz wg kryteriów fizjologicznych.

Na rys. 21, 22, 23 zestawiono poprzednie wyniki dodatkowo z przebiegiem I i II pochodnej przeciętnej krzywej wymywania. Wreszcie na rys. 24 zestawiono najważniejsze wyniki przeprowadzonych badań.

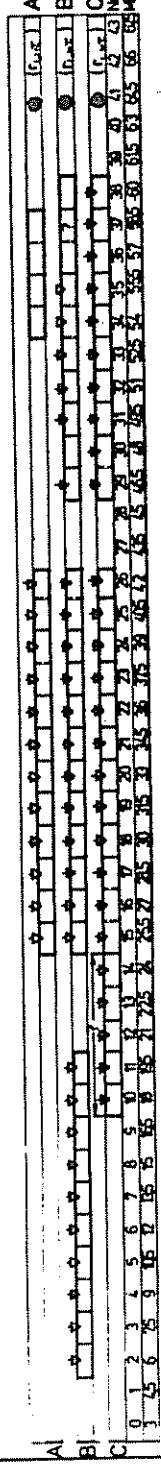
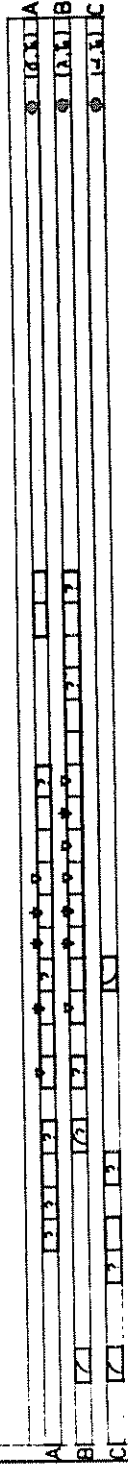
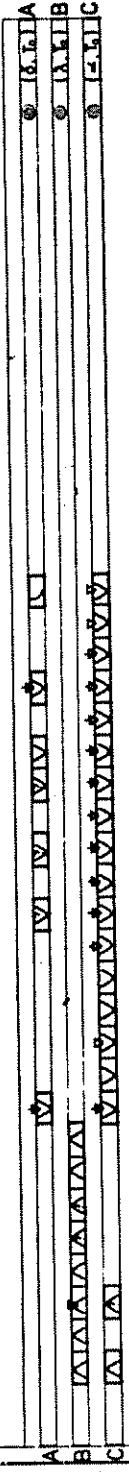
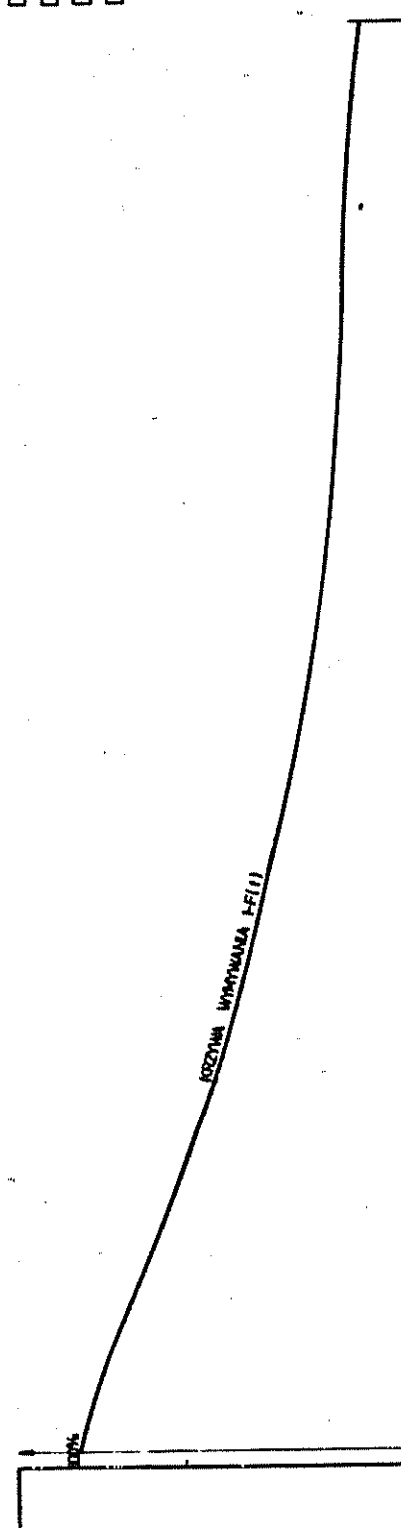
Przegląd załączonych rysunków pozwala zauważyć wyraźną zgodność zakresów podziału badanego procesu wymywania, ^{zarówno} przy zastosowaniu kryteriów formalnych /stacjonarności funkcji autokorelacyjnej, analiza przebiegu pochodnych/, jak i kryteriów fizjologicznych, uwzględniających dynamikę /korelacje z temperaturą skóry i otoczenia/.

Nauswa się tu uwaga, jak bardzo mylący może być pozornie gładki przebieg krzywej. Dopiero badanie pierwszej i wyższych pochodnych może uwidocznic mniej wyraźne niejednorodności. Niejednorodności ujawnionych na średniej krzywej wymywania, nie można uznać za artefakty, gdyż potwierdza je zarówno przebieg funkcji autokorelacyjnej jak i jakościowy skok we własnościach

**RYS 19 PORÓWNIANE ZAKRESÓW JEDNORODNOŚCI W PRZEBIEGU KRZYWYCH WYMIYMANIA
WG KRYTERIUM STACJONARNOŚCI FUNKCJI AUTOKORELACYJNEJ ORAZ WG KRYTERIÓW
FIZJOLOGICZNYCH (KORELACJE Z TEMPERATURĄ SKÓRY I OTOCZENIA)**

LEGENDA

- Zakresy korelacji nachylenia ścieżnych z temperaturą otoczenia
- Zakresy korelacji nachylenia ścieżnych z temperaturą skóry
- Zakres stacjonarności funkcji autokorelacyjnej
- Kształt tuku dotyczy porobu regresji w obserwowanym zakresie
- Brak tuku - korelacja liniowa oddana
- Poziom isotrofia korelacji $p < 0,001$
- $p < 0,01$
- $0,02 < p < 0,05$
- $p < 0,1$
- A Przekształcenie log log $F(t)$, log t i linearyzacja dystrybucyjny rozkład Weibulla
- B Przekształcenie $\log F(t)$, t i linearyzacja rozkład wykładniczy
- C Bez przekształceń



Zakresy korelacji nachylenia ścieżnych z temperaturą otoczenia

Zakresy korelacji nachylenia ścieżnych z temperaturą powierzchni skóry

Zakresy stacjonarności funkcji autokorelacyjnej nachylenia ścieżnych

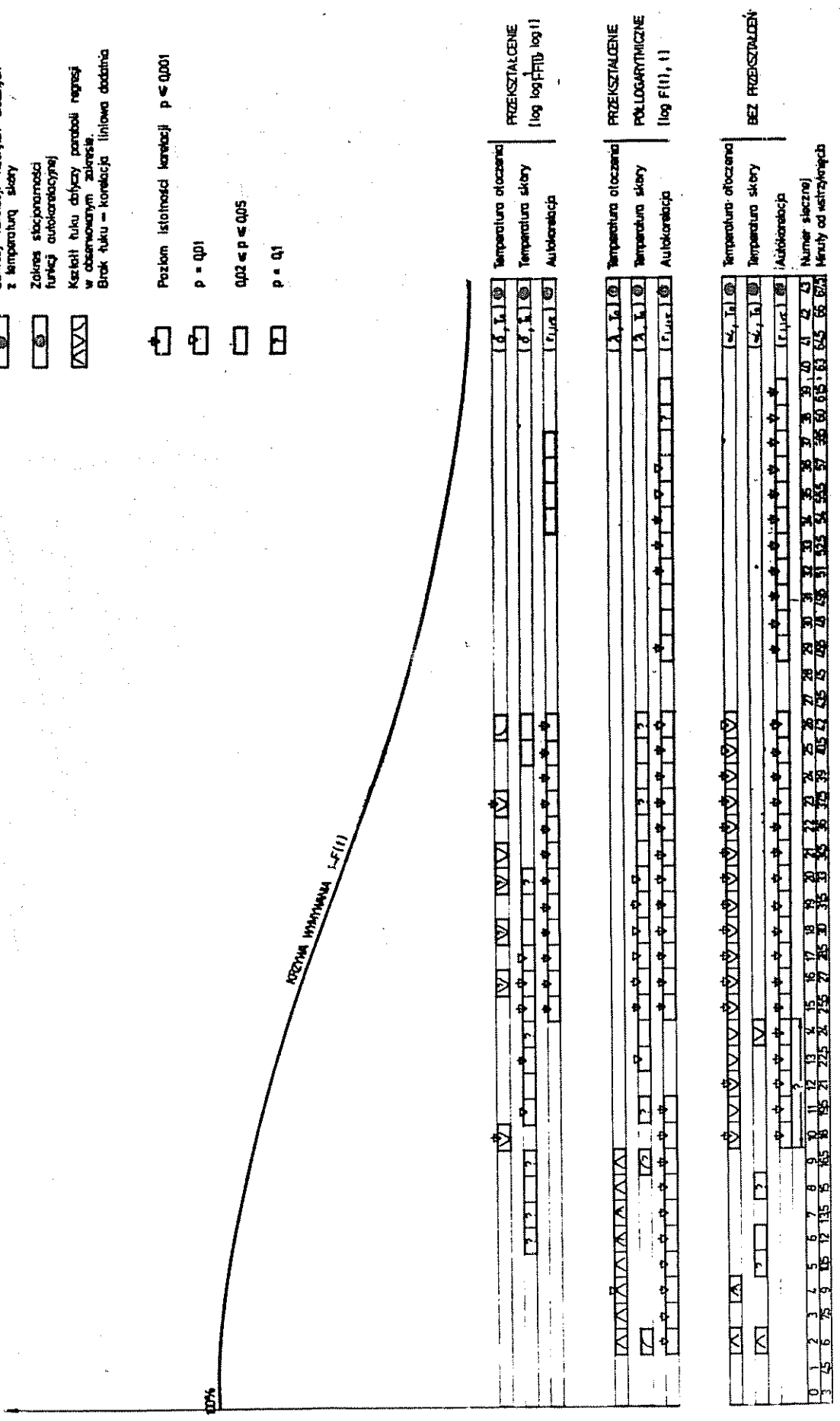
Number sacane
Metry od wazy-ropo

RYS 20 PORÓWNIANIE ZAKRESÓW JEDNORÓDNOŚCI W PRZEBIEGU KRZYWYCH WYMIYANIA
PRZY RÓŻNYCH PRZEKSZTAŁCENIACH WYNIKÓW OBSERWACJI

LEGENDA

- Zakresy korelacji nachylenia z temperaturą otoczenia
- Zakresy korelacji nachylenia słonecznych z temperaturą skóry
- Zakresy słabości funkcji autokorelacyjnej
- Kształt tła dotyczy parabol regresji w obserwowanym zakresie. Brak tła - korelacja liniowa dodatnia

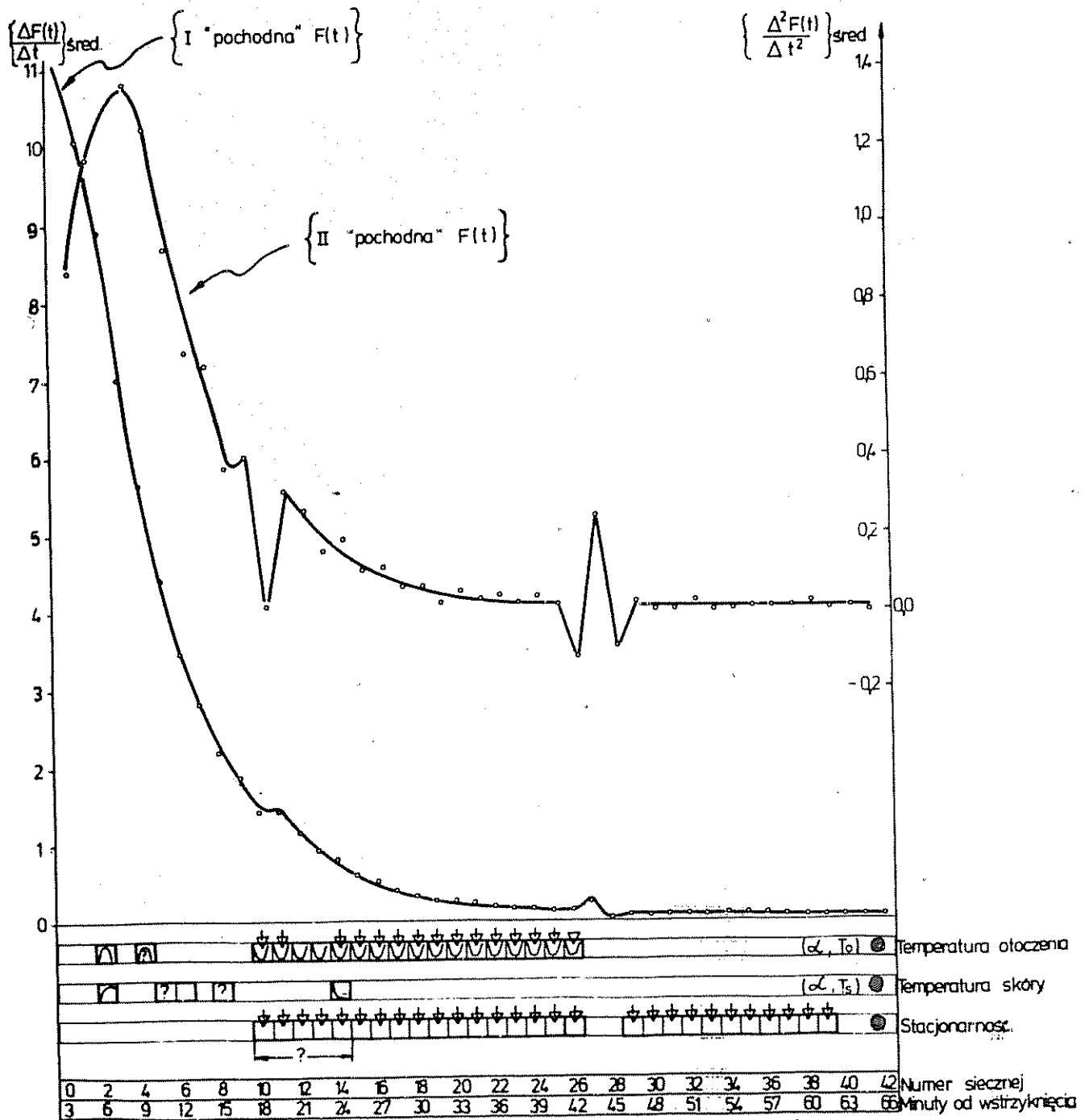
- Poziom istotności korelacji $p \leq 0,001$
- $p = 0,01$
- $0,02 \leq p \leq 0,05$
- $p = 0,1$



		PRZEKSZTAŁCENIE (log log P/PB log t)		PRZEKSZTAŁCENIE POLLOGARYTMICZNE (log F(t), t)		BEZ PRZEKSZTAŁCENIA	
		Temperatura otoczenia	Temperatura skóry	Temperatura otoczenia	Temperatura skóry	Temperatura otoczenia	Temperatura skóry
		Autokorelacja		Autokorelacja		Autokorelacja	
0	1	?	?	?	?	?	?
1	2	?	?	?	?	?	?
2	3	?	?	?	?	?	?
3	4	?	?	?	?	?	?
4	5	?	?	?	?	?	?
5	6	?	?	?	?	?	?
6	7	?	?	?	?	?	?
7	8	?	?	?	?	?	?
8	9	?	?	?	?	?	?
9	10	?	?	?	?	?	?
10	11	?	?	?	?	?	?
11	12	?	?	?	?	?	?
12	13	?	?	?	?	?	?
13	14	?	?	?	?	?	?
14	15	?	?	?	?	?	?
15	16	?	?	?	?	?	?
16	17	?	?	?	?	?	?
17	18	?	?	?	?	?	?
18	19	?	?	?	?	?	?
19	20	?	?	?	?	?	?
20	21	?	?	?	?	?	?
21	22	?	?	?	?	?	?
22	23	?	?	?	?	?	?
23	24	?	?	?	?	?	?
24	25	?	?	?	?	?	?
25	26	?	?	?	?	?	?
26	27	?	?	?	?	?	?
27	28	?	?	?	?	?	?
28	29	?	?	?	?	?	?
29	30	?	?	?	?	?	?
30	31	?	?	?	?	?	?
31	32	?	?	?	?	?	?
32	33	?	?	?	?	?	?
33	34	?	?	?	?	?	?
34	35	?	?	?	?	?	?
35	36	?	?	?	?	?	?
36	37	?	?	?	?	?	?
37	38	?	?	?	?	?	?
38	39	?	?	?	?	?	?
39	40	?	?	?	?	?	?
40	41	?	?	?	?	?	?
41	42	?	?	?	?	?	?
42	43	?	?	?	?	?	?
43	44	?	?	?	?	?	?
44	45	?	?	?	?	?	?
45	46	?	?	?	?	?	?
46	47	?	?	?	?	?	?
47	48	?	?	?	?	?	?
48	49	?	?	?	?	?	?
49	50	?	?	?	?	?	?
50	51	?	?	?	?	?	?
51	52	?	?	?	?	?	?
52	53	?	?	?	?	?	?
53	54	?	?	?	?	?	?
54	55	?	?	?	?	?	?
55	56	?	?	?	?	?	?
56	57	?	?	?	?	?	?
57	58	?	?	?	?	?	?
58	59	?	?	?	?	?	?
59	60	?	?	?	?	?	?
60	61	?	?	?	?	?	?
61	62	?	?	?	?	?	?
62	63	?	?	?	?	?	?
63	64	?	?	?	?	?	?
64	65	?	?	?	?	?	?
65	66	?	?	?	?	?	?
66	67	?	?	?	?	?	?
67	68	?	?	?	?	?	?
68	69	?	?	?	?	?	?
69	70	?	?	?	?	?	?
70	71	?	?	?	?	?	?
71	72	?	?	?	?	?	?
72	73	?	?	?	?	?	?
73	74	?	?	?	?	?	?
74	75	?	?	?	?	?	?
75	76	?	?	?	?	?	?
76	77	?	?	?	?	?	?
77	78	?	?	?	?	?	?
78	79	?	?	?	?	?	?
79	80	?	?	?	?	?	?
80	81	?	?	?	?	?	?
81	82	?	?	?	?	?	?
82	83	?	?	?	?	?	?
83	84	?	?	?	?	?	?
84	85	?	?	?	?	?	?
85	86	?	?	?	?	?	?
86	87	?	?	?	?	?	?
87	88	?	?	?	?	?	?
88	89	?	?	?	?	?	?
89	90	?	?	?	?	?	?
90	91	?	?	?	?	?	?
91	92	?	?	?	?	?	?
92	93	?	?	?	?	?	?
93	94	?	?	?	?	?	?
94	95	?	?	?	?	?	?
95	96	?	?	?	?	?	?
96	97	?	?	?	?	?	?
97	98	?	?	?	?	?	?
98	99	?	?	?	?	?	?
99	100	?	?	?	?	?	?

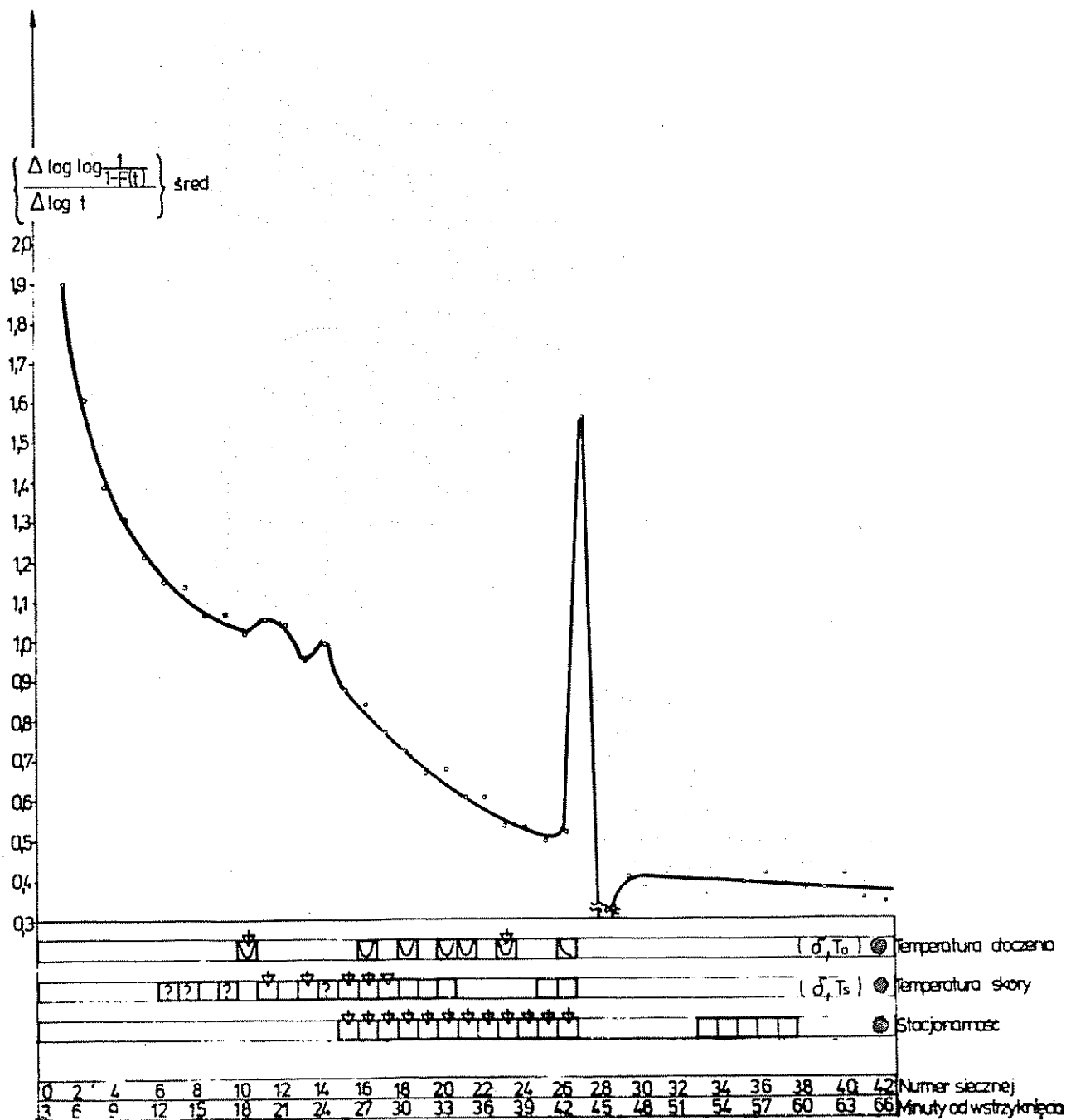
RYS 21 PORÓWNANIE ZAKRESU STACJONARNOŚCI F. AUTOKORELACYJNEJ
 SIECZNYCH KRZYWEJ WYMYWANIA 1-F(t),
 Z ZAKRESAMI KORELACJI Z TEMPERATURĄ SKÓRY I OTOCZENIA, NA TLE
 PRZEBIEGU I i II POCHODNEJ PRZECIĘTNEJ DYSTRYBUANTY F(t) CZASÓW
 PRZEJŚCIA CZĄSTEK ZNACZNIKA.

Bez przekształceń
 [F(t); t]

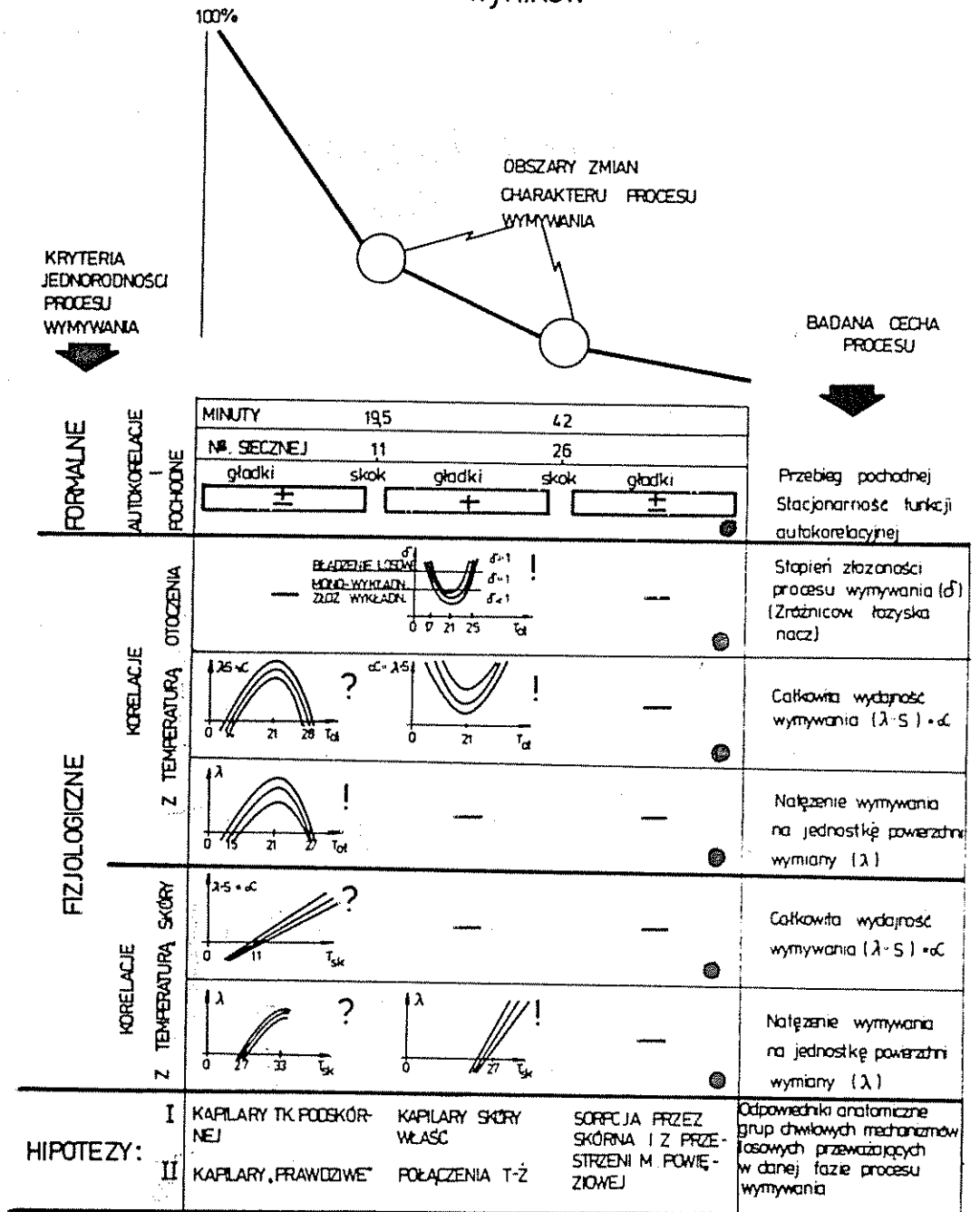


RYS 23 PORÓWNANIE ZAKRESU STACJONARNOŚCI F. AUTOKORELACYJNEJ
 SIECZNYCH KRZYWEJ WYMYWANIA, Z ZAKRESAMI KORELACJI
 Z TEMPERATURĄ SKÓRY I OTOCZENIA, NA TLE PRZEBIEGU I POCODNEJ
 PRZECIĘTNEJ DYSTRYBUANTY

Po przekształceniu linearyzującym
 dla rozkładu Weibull'a
 $[\log \log \frac{1}{1-F(t)}, \log t]$



Rys 24 Schematyczne zestawienie wyników



? - poziomy istotności korelacji $0,1 \leq p < 0,05$ z przewagą $p < 0,05$

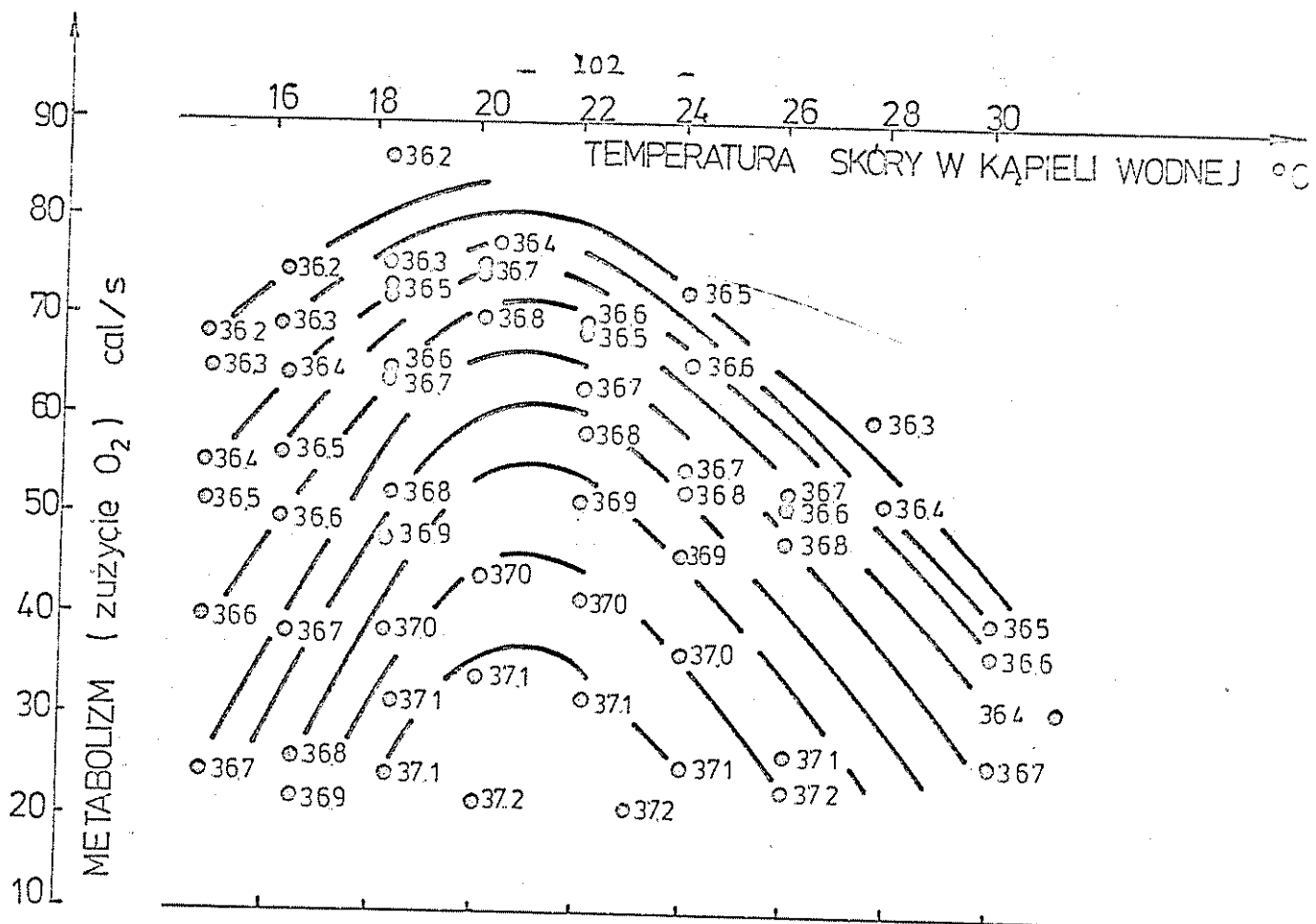
! - poziomy istotności korelacji $0,05 \leq p < 0,001$ z przewagą $p = 0,01$ i $p = 0,001$

dynamicznych, wyrażający się radykalnymi zmianami przebiegu linii regresji /skok poziomów istotności współczynników korelacji; drastyczna zmiana typu parabol regresji z temperaturą otoczenia (α, T_o) i jakościowa zmiana w zakresie regresji z temperaturą skóry $(\alpha, T_s; \lambda, T_s)$.

V.2. Istnienie dwóch grup termoczułych mechanizmów losowych o przeciwstawnych charakterystykach termicznych typu I i II

Stwierdzenie występowania, w początkowej części krzywej wymywania, krzywoliniowych korelacji parzystego stopnia, z gałęziami zwróconymi ku dołowi, zarówno dla całkowitego, odżywczego ^{frakcyjnego} przepływu krwi jak i dla jego natężenia ^{odniesionego do jednostki powierzchni swobodnej wymiany}, zdaje się mieć swój odpowiednik w wynikach, otrzymanych przez Benzingera /5/, który stwierdził istnienie podobnego typu regresji, metabolizmu mierzonego stopniem zużycia tlenu, z temperaturami skóry, u tego samego osobnika, z maksimum przypadającym w okolicy 20-21°C. rys. 25. Benzinger wywoływał zmiany temperatury skóry przy pomocy ^{całkowitej} kąpieli wodnej.

Uwaga: Ze względu na dużą, w stosunku do powietrza, przewodność cieplną wody i jej duże ciepło właściwe, temperatury skóry niewiele odbiegają od temperatury kąpieli. Można by je więc traktować, w pierwszym przybliżeniu, podobnie jak temperatury otoczenia w doświadczeniach omawianych w niniejszej pracy, szczególnie jeśli badani należeli do typu zmienno-cieplnych /por. 22/.



Rys. 25. Linie regresji zużycia tlenu z temperaturą skóry w kąpielii wodnej, przy różnych temperaturach błony bębenkowej /podwzgórza/. Wg Benzingera /5/.

V.3. Dyskusja ekstrapolowanych temperatur zaniku wymywania
znacznika oraz temperatury odpowiadającej ekstremom
parabol regresji / α , T_0 ; λ , T_0 /

Do podanych tu rozważań odnoszą się uwagi dotyczące ekstrapolacji, przedstawione w rozdz. III.2.3.

Pokażemy najpierw, że wartość niższej z ekstrapolowanych temperatur zaniku wymywania jest sensowna, w świetle danych fizjologicznych wziętych z przejrzanego piśmiennictwa.

Z wyników przytoczonych przez Benzingera /5/ wynikają temperatury minimalnego metabolizmu, leżące w przedziale 10° - 16° C oraz w przedziale 24° - 30° C. Rys. 25.

Hensel i Boman /36/ oraz Dodt i Zotterman /17/ stwierdzili zanikanie impulsacji z receptorów zimna przy temperaturach "termody" między 8° - 13°C oraz w okolicy 35°C . Natomiast zanikanie impulsowania ze skórnych receptorów ciepła autorzy ci znaleźli przy 25°C .

Zatem otrzymane wartości ekstrapolowanych temperatur zaniku wymywania znacznika /zaniku przepływu krwi/ w zakresie temperatur niskich 14° - 15° , patrz rys. 24, wydają się zgodne z podanymi rezultatami tych badaczy. Ponadto wiadomo, że w temperaturach otoczenia od 8° do 15°C , przepływ^w w naczyniach skórnych ulega zasadniczej zmianie jakościowej - pojawia^R się naprzemiennie całkowite skurcze i rozkurcze /tzw. hunting reaction /32, 62/. Omawiane własne wyniki wydają się więc zgodne z obecnym stanem wiedzy na ten temat.

Spróbujemy teraz uzasadnić sensowność^{wyższej z.} ekstrapolowanych temperatur zaniku wymywania NaJ. /zaniku odżywczego przepływu krwi, odpowiadającego pierwszej części krzywej wymywania, przy temperaturach otoczenia 27 - 28°C .. Patrz rys. 24/. W tym przypadku nie ma, tak prostej jak poprzednio, interpretacji neurologicznej, gdyż zanik impulsowania ze skórnych receptorów zimna następuje przy temperaturach około 35°C /17/. Jest wprawdzie możliwe, że pewna wskazówka dla interpretacji omawianego wyniku kryje się w fakcie, iż temperatura zaniku impulsacji ze skórnych receptorów ciepła, wynosi ok. 25°C /17/. Ewentualnie można przypuszczać, że hipotetyczne grupy termo-

czułych mechanizmów krążeniowych typu I i II, za którymi przemawia stwierdzenie dwóch przeciwstawnych rodzin parabol, są sprzężone ze sobą w taki sposób iż rozszerzenie naczyń w zakresie jednej prowadzi do zwężenia łożyska naczyniowego w obrębie drugiej. Potwierdzenia tej koncepcji możnaby doszukiwać się w fakcie redukcji ^(w całkowitej kąpielii wodnej) metabolizmu do poziomu podstawowego, przy temperaturach skóry z przedziału $24^{\circ} - 30^{\circ}\text{C}$ /Benzinger, rys. 25/ w zestawieniu z faktem wzrastania przepływu, mierzonego pletysmograficznie, przy wzroście ^{oraz} temperatury kąpieli ponad 20° /Spealman /75/; Aschoff /2/ Itoh i wsp. /43/, podają że, decydującym mechanizmem regulacji rozpraszania ciepła, w środowisku o temperaturach $23-30^{\circ}$, są zmiany światła naczyń a już w temperaturze ok. 25°C może nastąpić maksymalne rozszerzenie naczyń skóry ramion.

Wiadomo też, że termoregulacyjne wydzielanie potu pojawia się, gdy temperatura otoczenia przekracza $28 - 32^{\circ}\text{C}$. Przyjmuje się więc że w temperaturze otoczenia, około 28°C , dochodzi do bardzo silnego, a nawet do maksymalnego, rozszerzenia naczyń skóry. W świetle przedstawionych wyników, to maksymalne rozszerzenie dotyczyłoby tylko jednej grupy mechanizmów naczynio-ruchowych, reprezentowanej na rys. 24 przez parabole zwrócone gałęziami w górę. Można sobie wyobrazić, że przy dostatecznym zwiększeniu ukrwienia w łożysku naczyniowego "typu W" tj. przy $T_0 = 28^{\circ}\text{C}$ następuje maksymalny spadek przepływu w łożysku "typu A". W ten sposób uzyskano szukane uzasadnienie dla ekstrapolowanych temperatur $27 - 28^{\circ}\text{C}$.

Odnosnie wartości odciętej ekstremów parabol (ok. 21°C), zauważymy, że dzięki równomierności rozkładu temperatur /Rys. 3 s. 16 b/, można przyjąć, że nie jest to wynik skupiania się temperatur wokół 21°C .

Dla wykazania sensowności temperatury odpowiadającej szczytom parabol, tj. ok. 21°C , znaleziono w piśmiennictwie następujące argumenty:

1. Jest to temperatura środka pasa komfortu w warunkach spoczynkowych dla ubranych ludzi, zaadaptowanych w naszej strefie klimatycznej /73/;
2. Wartość ta jest bardzo zbliżona do uzyskanej przez Benzinger /5/ temperatury maksymalnego metabolizmu $/20^{\circ} - 21^{\circ}\text{C}/$;
3. Hensel i Boman /36/ oraz Dodt i Zotterman /17/ znaleźli maksymalną częstość impulsowania ze skórnych receptorów zimna u ludzi przy temperaturze "termody" ok. 20°C ;
4. Spealman i wsp. /67/ znaleźli minimum przepływu krwi przez rękę, mierzonego pletysmograficznie, w kąpielach wodnych o temperaturze ok. 20°C .

Temperatura^{ow} współrzędna szczytów parabol regresji może więc wiązać się z aklimatyzacją. Byłoby interesujące zbadać, czy dla ludzi zaadaptowanych np. w klimacie polarnym, następuje przesunięcie tego szczytu ku niższym temperaturom i czy istnieje odpowiednie przesunięcie ku temperaturom wyższym, w przypadku zaadaptowania do klimatu gorącego. Określenie temperatury ekstre-

mum parabol regresji / α , T_0 ; λ , T_0 /, w funkcji np. średnich temperatur rocznych dla różnych klimatów, mogłoby dostarczyć obiektywnej miary średniej zdolności do adaptacji termoregulacyjnej, dla badanych grup.

Ze względu na przeciwstawny charakter obu rodzin parabol / α , T_0 / i / λ , T_0 /, zgodnie z sensem minimalnej wartości parametrów ξ dla 21° /por. III.2.6.c./, temperaturze tej odpowiadałby stan maksymalnego zróżnicowania czynnościowego łożyska naczyń.

Ze względu na przytoczone wyniki Benzingera /5/, można uważać trzy omówione zakresy temperatur otoczenia jako temperatury charakterystyczne dla odżywczego przepływu krwi w skórze, odpowiadające kategorii "temperatur kardynalnych" / $T_{\text{minimum}} \cong 14^\circ\text{C}$; $T_{\text{optimum}} \cong 21^\circ\text{C}$; $T_{\text{maximum}} \cong 28^\circ\text{C}$ /, w znaczeniu używanym dla procesów fizjologicznych przez Prechta i Christophersena /60/. Jeśli wartości te znalazłyby potwierdzenie na większym materiale, znajomość ich mogłaby mieć duże znaczenie dla optymalizacji procesów gojenia skóry, dla terapii zaburzeń jej metabolizmu i krążenia . Znajomość takich temperatur może mieć także znaczenie dla oceny siły oddziaływania, wzgl. toksyczności związków chemicznych i w szczególności leków. Istotnie, krzywe regresji toksyczności leku z temperaturą otoczenia, mające podobny charakter jak znalezione w obecnej pracy regresje II stopnia, podał m.inn. J.Fuhrman /cyt. w. 67/.

V.4. Próba wyjaśnienia fizjologicznych mechanizmów termoczul-
łej reakcji w obrębie urządzeń typu \wedge oraz \cup /korela-
cje $/\alpha, T_0/$ i $/\lambda, T_0/$

Można zapytać o sposób fizjologicznej realizacji zmian ukrwienia w obrębie obu tych mechanizmów - tj. o działanie odpowiednich "urządzeń".

Współczynnik kierunkowy α siecznej jest proporcjonalny do iloczynu natężenia przepływu $\frac{\text{ka jednostka } S}{\text{polo } S}$ powierzchni swobodnej wymiany /tj. także do ilości otwartych naczyń; Por. III.2.6.a./. Regulacja przepływu może się więc odbywać zarówno przez zmiany λ jak i przez zmiany S , wzgl. przez łączną zmianę obu tych parametrów.

W przypadku mechanizmu "typu \cup ", wskazówką co się przypuszczalnie dzieje w rzeczywistości, jest wyraźniejsze występowanie w II części krzywej wymywania korelacji $/\alpha, T_0/$, z jednoczesnym brakiem istotności korelacji $/\lambda, T_0/$. Rys. 24. Można na tej podstawie sądzić, że w zmianach ukrwienia typu \cup wyraźniejszą rolę grają zmiany pola S powierzchni swobodnej wymiany tj. zmiany odbywają się raczej poprzez wahania ilości otwartych naczyń niż poprzez zmiany natężenia przepływu. To przypuszczenie odbiega od panujących obecnie poglądów na ten temat /por. np. 43/.

Przeciwnie ma się sprawa z realizacją mechanizmu typu \wedge . Tutaj najsilniej występują korelacje $/\lambda, T_0/$ zaś korelacje

α , T_0 są mniej zaznaczone. Stąd nasuwa się przypuszczenie, że regulacja przepływu krwi w obrębie mechanizmu typu \wedge odbywa się głównie poprzez zmiany natężenia \square przepływu krwi \wedge na jednostkę S w mniejszym stopniu wiąże się ze zmianami pola S powierzchni swobodnej wymiany, tj. ma mniejszy związek z liczbą czynnych naczyń.

V.5. Znaczenie niesymetryczności dla ujawnienia przeciwstawnych tendencji. Drugie potwierdzenie zasadności przyjętego podziału wyników na grupy

Współwystępowanie dwóch przeciwstawnych korelacji typu \wedge i ψ , dla α , T_0 , utrudnia ich ujawnienie, tym bardziej im bardziej symetrycznie są obdzielane znacznikiem obie grupy "mechanizmów losowych" I i II. Jeśli natomiast początkowe oddzielenie było niesymetryczne a także w miarę upływu czasu, jedna z tendencji korelacyjnych przeważa i może się ujawnić. Tym można tłumaczyć występowanie w wybranej grupie 33 krzywych "szybkich" wyraźniejszych korelacji niż dla pozostałych grup a także dla całości 150 badań, analizowanych łącznie /Jak to miało miejsce w poprzednich nieudanych próbach, por. rozdz. I/. Mianowicie dla krzywych "szybkich" początkowe oddzielenie znacznikiem obu grup mechanizmów \wedge i ψ jest wyraźnie niesymetryczne, co wyraża się długą,

stromą częścią początkową krzywej wymywania i krótką częścią końcową, o małym spadku. Na tej samej zasadzie można też tłumaczyć silniejsze ^{za}znaczenie ^okorelacji $/\alpha, T_0/$ w drugiej części krzywej wymywania w porównaniu z pierwszą.

Przedstawione wyniki dostarczają więc drugiego argumentu przemawiającego - ex post - za słusnością przyjętego podziału na ^ugrupy. Naturalnie nie oznacza to, że podział został dokonany w sposób optymalny. Potwierdza jedynie sensowność wyjściowej intuicji odnośnie zasady podziału. Zastosowanie w obecnej pracy postępowanie decyzyjne przy podziale na grupy jest zatem analogiczne do diagnostyki na zasadzie "ex iuuantibus"; zostało podjęte w warunkach podobnej niepewności.

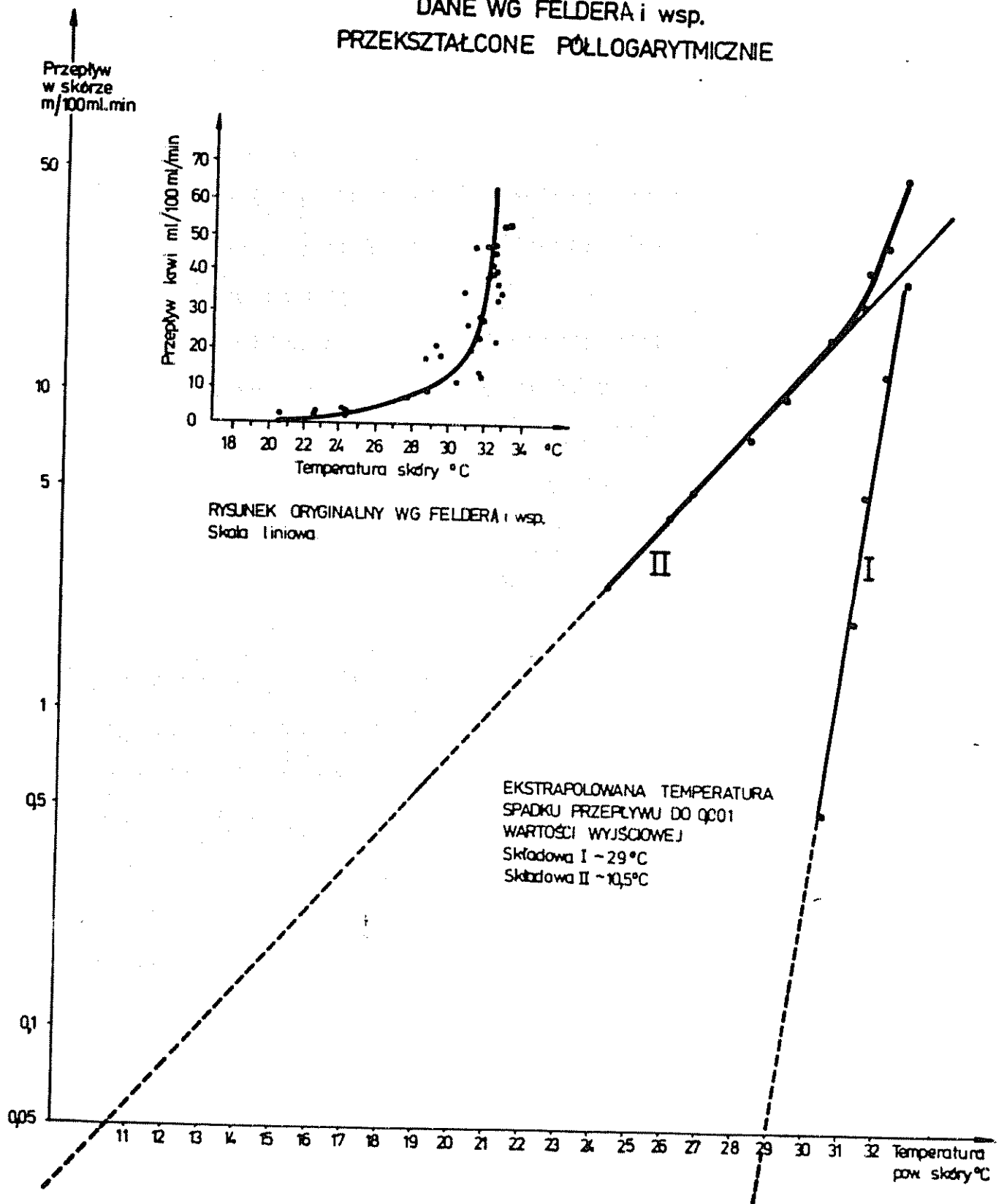
Z powyższych rozważań wynikają dwie istotne wskazówki metodyczne:

1. Aby wykryć ewentualne ^{współistnienie}przeciwstawne tendencje, należy tak dobrać materiał, aby odpowiadał jak najbardziej nierównym szansom działania dla obu tych tendencji. Praktycznie znaczy to, że lepiej w tym celu wybierać z grupy wyników te, które leżą na jednym lub drugim skraju a nie te, które leżą w pobliżu wartości średnich rozkładów odpowiednich cech w populacji. Tego rodzaju dobór możnaby nazwać stwarzaniem "sytuacji niesymetrycznej" wzgl. "doświadczeniem niesymetrycznym".
2. Badanie korelacji parzystego stopnia w doświadczeniach fizjologicznych jest sprawą istotną, gdyż ograniczenie się do badania korelacji nieparzystego stopnia może, w przypadku symetrycznych regresji, sugerować fałszywie brak korelacji

V.6. Próba fizjologicznej interpretacji związków korelacyjnych
między szybkością wymywania znacznika a temperaturą skóry.
Korelacje / α , T_s / oraz / λ , T_s / i ekstrapolowanych
temperatur T_s zaniku wymywania

Zacznijemy od faktu występowania dwóch ekstrapolowanych wartości temperatur skóry, przy których przepływ osiąga wartość zerową: ok. 11°C dla / α , T_s /, w początkowej części krzywej wymywania - oraz ok. 27°C - dla / λ , T_s / w części początkowej i środkowej. Rys. 24. Istnienie 2 pęków liniowych regresji przepływu z temperaturą skóry, skupiających się w sąsiedztwie podanych temperatur, możnaby traktować jako wyraz obecności w skórze dwustopniowej regulacji przepływu. Pierwszy "stopień" byłby "włączany" przy temperaturze skóry ok. 11°C , zaś drugi ujawniałby się począwszy od temperatury skóry ok. 27°C . Próbę odszukania potwierdzenia tego przypuszczenia w piśmiennictwie, pokazano na rys. 26. Przedstawiono na nim linię regresji pletysmograficznych pomiarów przepływu krwi z temperaturą skóry palucha, otrzymaną przez Feldera i wsp. /18/ /podobne wyniki dla palców i dla ręki otrzymał Aschoff /2//, przetworzone do współrzędnych półlogarytmicznych. Po takim przekształceniu, linię regresji można rozłożyć, w zwykły sposób, na dwie składowe monoeksponencjalne, dla których ekstrapolowane temperatury odpowiadające spadkowi przepływu do 0,001 wartości wyjściowej wynoszą odpowiednio ok. $10,5^{\circ}\text{C}$ oraz ok. 29°C , co zga-

RYS 26 LINIA REGRESJI PRZEPIYU KRWI I TEMPERATURY SKORY PALUCHA.
 DANE WG FELDERA i wsp.
 PRZEKSZTAŁCONE PÓLLOGARYTMICZNIE



dza się dość dobrze z, uzyskanymi w tej pracy, ekstrapolowanymi wartościami zanikania przepływu.

Niezależnie od adekwatności przytoczonej transformacji ^{wyników} Feldera i odpowiednich wartości ekstrapolowanych, zarówno wykres na rys. 26 jak i wykres podany przez Aschoffa, bardzo silnie przemawiają za koncepcją dwustopniowego związku przepływu krwi z temperaturą skóry.

Jak widać z rys. 24, pierwszy stopień regulacji działa poprzez zmiany całkowitego przepływu krwi ^{proporcjonalnego do} $\alpha = \lambda \cdot S$. Jego związek z temperaturą skóry jest niewielki, o czym świadczą niskie poziomy istotności współczynników korelacji $[\alpha, T_s]$. Jeśli tak jest rzeczywiście, to temperatury skóry niższe od 27°C nie są dobrym wskaźnikiem skórno przepływu krwi.

Drugi stopień regulacji przepływu działałby głównie poprzez zmiany ^{odniesionego do jednostki S} natężenia ^{nia λ , proporcjonalnego do odp.} wymywania ^{przepływu krwi} i tym m.in. różniłby się od pierwszego. Jest on wyraźnie silniej sprzężony z temperaturą skóry, co wyraża się bardziej istotnymi korelacjami $[\lambda, T_s]$. Zatem temperatury skóry, począwszy od 27° wzwyż, byłyby lepszym wskaźnikiem natężenia przepływu krwi, na ^{jedenastkę} ^{podaj}.

Pierwszy stopień miałby, przy tym ujęciu, charakter ekstensywny, drugi - charakter intensywny.

Związek między temperaturą skóry i przepływem krwi jest bardziej zaznaczony w II części krzywej wymywania. Znaczenie tego zostanie przedy ^{sku} ^{sk} towane na końcu tego rozdziału.

Fakt, że temperatura 27° , jakościowego skoku charakteru korelacji λ , T_s , por. rys. 24, ma taką samą wartość jak temperatury rozgraniczające ludzi zdrowych kończyno-zmienno-cieplnych od zdrowych, kończyno-stała cieplnych, znalezione przez Gahlena, Klůkenu, Kleine-Natropa, a także we własnych badaniach /por. IV.1 oraz 22, 29, 64/, można uznać za nieprzypadkowy. Osobnicy kończyno-zmienno-cieplni odznaczają się bowiem słabą autonomicznością termiczną. W kategoriach niniejszych rozważań dysponowałiby oni jedynie I stopniem, słabo termoczułej, regulacji przepływu krwi. W ujęciu tych badaczy, temperatury skórne takich ludzi byłyby wypadkową temperatury otoczenia oraz przepływu krwi prawie nie związanego z temperaturą skóry. Bowiem tylko w ten sposób można tłumaczyć bierne właściwości termiczne ich skóry.

Natomiast osobnicy kończyno-stała-cieplni, o dużej autonomiczności termicznej, dysponowałiby ponadto drugim poziomem, silnie termoczułej regulacji przepływu krwi. W ujęciu Gahlena etc., ich temperatury skórne byłyby, w znacznie większym stopniu, niż w poprzedniej grupie, wynikiem przepływu krwi. Zatem zarówno wyniki tej pracy, jak i wyniki własne i innych autorów, oparte na odmiennej metodyce, są zgodne. W ten sposób znaleziono dalsze potwierdzenie sensowności ekstrapolowanych temperatur skóry, przy których ustawałoby wymywanie znacznika.

V.7. Interpretacja korelacji δ , T_o

Rozpatrzmy linię charakterystyczną $\delta = 1$ na rys. 18. Sieczne i temperatury, przy których należy się spodziewać wymywania o przebieg jedno-wykładniczym są to sieczne S 16 - S 26 i temperatury otoczenia 16 - 18° oraz 24 - 25°. W tych więc temperaturach otoczenia łożysko naczyniowe byłoby najbardziej jednorodne.

Dla temperatur około 21°C, proces wymywania, dla siecznych S 16 - S 26, byłby najbardziej złożony. /łożysko naczyniowe byłoby najbardziej ^{czynnościowo} zróżnicowane/. Wartości δ dla 21°C oscylują wokół 1/2, tzn., że proces wymywania na odcinku S 16 - S 26 możnaby przedstawić, w tej temperaturze, jako sumę dwóch składowych wykładniczych /por. III.2.6.c./. Propozycje te są zgodne z sensem omówionych wyników odnośnie korelacji α , T_o / i λ , T_o /. Istotnie, w temperaturach około 14-15°C oraz ok. 27-28°C wartości przepływów, α dla obu grup mechanizmów: typu \wedge oraz \vee zbliżają się ku sobie /rys. 16/, natomiast dla $T_o \cong 21^\circ$ - są najbardziej różne.

Korelacje δ , T_o zdają się ^{więc} wskazywać na potrzebę uwzględnienia temperatury otoczenia, nie tylko jako czynnika ilościowego, lecz także jakościowego.

Ten sam odcinek krzywej wymywania może mianowicie wymagać przedstawienia przez różne układy kinetyczne, w zależności od temperatury.

V.8. Omówienie wyników dla III części krzywej wymywania

Odnosnie trzeciej części krzywej wymywania, w której nie występują żadne istotne korelacje należy podkreślić, że nie znaleziono korelacji istotnych nawet na poziomie $p=0,1$. Faktu tego nie można tłumaczyć jedynie małą liczbą pomiarów /por. tabl. I/, gdyż przy tej samej liczbie pomiarów, współczynniki autokorelacji, sąsiedztwa I rzędu były istotne na poziomie 0,001. /Por. tabl. II/. Zauważymy, że jak widać z rys. 22, średnie ~~liczby~~^{natężenie/S} wymywania λ , końcowej części krzywej, zawiera się w granicach 0,02 - 0,04 $\text{cm}^3/100 \text{ g} \cdot \text{min}$. W doświadczeniach opisanych przez P. Sejrseń'a /55/ stałe czasowe

$$\lambda = \frac{0,693}{t_{1/2}} \text{ przezskórnego wymywania radioaktywnego}$$

ksenonu z powierzchniowego złoża wynosiły od 0,028 - 0,054 $\text{/cm}^3/100 \text{ g min}$ (Por. III.2.2.e.).

Ta zgodność stałych czasowych odpowiadających III, końcowej części krzywej wymywania, otrzymanych w naszych badaniach, z wynikami Sejrseń'a, przy równoczesnym braku korelacji $(\lambda, \lambda S/T_0, T_s)$ nasuwa przypuszczenie, że wymywanie znacznika w czasie III fazy nie jest uwarunkowane przez przepływ krwi, lecz przez barierę tkankową. Można myśleć, że chodzi tu o wchłanianie przezskórne tej części znacznika, która pozostała, względnie wydostała się na powierzchnię skóry po wstrzyknięciu. Ponadto moż-

na też myśleć o przyczynku pochodzącym od wymywania części znacznika, która przedostała się do przestrzeni międzypowięziowej tj. pomiędzy powięź powierzchniową mięśni a powięź głęboką skóry.

Bowiem po pierwsze: Zarówno w przypadku wchłaniania przezskórnego jak i z przestrzeni międzypowięziowej, założenie, że średni czas przejścia przez tkankę do światła naczynia \bar{t}_t jest pomijalny, wydaje się nie uzasadnione.

Bardzo niskie wartości λ w doświadczeniach Sejsren'a, którym odpowiada całkowity średni czas przejścia \bar{t} od ok. 13 - 25 minut, /wobec wartości \bar{t} otrzymanych w niniejszych badaniach dla I i II części krzywej i w cytowanych doniesieniach /2/: 5 - 14 minut tj. $\lambda = 0,14 \div 0,05/\text{cm}^3/100 \text{ g min}$, przemawiają za tym, że szybkość wymywania jest w tym przypadku raczej uwarunkowana dyfuzyjnie tj. raczej przez \bar{t}_t niż przez \bar{t}_k tzn., że $\bar{t}_k \ll \bar{t}_t$ oraz

$$\bar{t} \approx \bar{t}_t$$

/por. III.2.1.1.b./.

Szybkość wymywania nie zależy wówczas ani od całkowitego, odżywczego przepływu krwi w skórze, ani od natężenia przepływu w poszczególnym naczyniu, co właśnie jest zgodne ze stwierdzonym brakiem korelacji z temp^{eraturą} skóry i otoczenia.

Po drugie: Za taką interpretacją końcowego odcinka krzywej wymywania, przemawia też to, że nawet gdyby zaniedbanie \bar{t}_k tj.

założenie $\bar{t} = \bar{t}_t$ było przesadne i trzeba by uwzględnić raczej, że

$$\bar{t} = \bar{t}_t + \bar{t}_k,$$

to w każdym razie średni czas przejścia dla cząstek znacznika, które przechodzą do naczyń przez skórę i zapewne dla tych, które wędrują z przestrzeni międzypowięziowej, jest znacznie /do 5 razy/ dłuższy niż dla cząstek znajdujących się w pobliżu naczyń, nie oddzielonych od nich barierą. Wskutek tego cząstki znacznika znajdujące się na skórze i w przestrzeni międzypowięziowej będą się opóźniały i pozostaną najdłużej w polu widzenia licznika, tworząc końcową część krzywej wymywania.

V.9. Przydatność modeli chwilowych

Podsumowując wyniki dotychczasowej dyskusji /por. V.1-8/ można stwierdzić sensowność otrzymanych rezultatów, w świetle istniejącej wiedzy oraz ich spójność przy rozpatrywaniu zarówno własności formalnych /autokorelacje i pochodne uśrednionej krzywej wymywania/ jak i dynamicznych /korelacje z temperaturą otoczenia i skóry/.

Zdaje się to świadczyć że 1/ zaproponowane w części teoretycznej /por. III.2.3-5/ stochastyczne ujęcie procesu wymywania nie doprowadza do sprzecznych konsekwencji i może być przydatne w analizie kinetyki i dynamiki procesu wymywania NaJ w skó-

rze. 2/ Podane w części teoretycznej interpretacje nachyleń siecznych przy poszczególnych przekształceniach, jako miar chwilowego, frakcyjnego przepływu krwi α , jego natężenia Δ odniesionego do jednostki pola powierzchni swobodnej wymiany S oraz stopnia Δ zróżnicowania czynności łożyska naczyniowego, okazały się sensowne i wykazały dynamikę zgodną z obecnym stanem wiedzy. 3/ Najbardziej spójny i adekwatny opis pierwszej części krzywej wymywania otrzymuje się przy zastosowaniu wykładniczych zastępczych rozkładów chwilowych. Dla drugiej części, można stosować zarówno jednostajne jak i wykładnicze chwilowe rozkłady zastępcze. 4/ Dla opisu trzeciej, ostatniej części krzywej wymywania bardziej nadają się rozkłady jednostajne. 5/ Ważność rozważań, podanych w części teoretycznej III.2.3.4. i 5., zależy jedynie od tego, czy dla danego procesu losowego da się obliczyć ilorazy różnicowe i czy proces jest na tyle gładki aby przejście od różniczek do przyrostów skończonych nie budziło zastrzeżeń. Dzięki temu przedstawiona w obecnej pracy metoda badania korelacji chwilowych zastępczych rozkładów może mieć szerokie zastosowanie do analizy kinetyki i dynamiki różnych procesów np. tzw. "krzywych wątrobowych", renogramów /z wyłączeniem obszarów nieciągłości/, krzywych gromadzenia /"build up"/ krzywych przeżycia itp. Metodę tę można stosować oczywiście także w przypadku użycia znaczników nieradioaktywnych /barwników, izotopów stabilnych, krzywych temperaturowych i./.. Stosowalność jej nie ogranicza się też do medycyny.

V.10. Hipotezy o anatomicznej naturze mechanizmów termoczucznych typu \wedge i \cup .

Opisywana metoda wymywania NaJ daje informację jedynie o odżywczej składowej przepływu krwi.

Zatem, w związku z badaniami Benzingera, Hensela - Bomana i Zottermana, wysuwa się przypuszczenie, że pierwszy mechanizm odpowiada par excellence metabolicznej składowej krążenia, zaś udział drugiego, w funkcjach metabolicznych, jest mniejszy, ^{substancyj.} /
Zgodnie z tym przypuszczeniem nasuwają się 2 hipotezy: Zgodnie z jedną, mechanizm pierwszy odpowiadałby przepływowi krwi w tkance podskórnej, zaś drugi - przepływowi w skórze właściwej. Druga możliwość, to przyjęcie że mechanizm pierwszy odpowiada przepływowi krwi w "prawdziwych kapilarach" /Zweifach, Chambers/ zaś drugi - przepływowi w naczyniach spełniających przede wszystkim funkcje termoregulacyjne.

Można przypuszczać, że mechanizmy typu \cup ; ze względu na mniejszą wydajność wymywania oraz na silniejsze powiązanie przepływu krwi z temperaturą otoczenia i temperaturą skóry - korelacje / α , T_o / i / \wedge , T_s / - spełniają raczej funkcje termoregulacyjne, a ich anatomiczne odpowiedniki winny się znajdować bliżej powierzchni skóry. Natomiast mechanizmom wymywania typu \wedge , słabiej związanym z temperaturą otoczenia i skóry, lecz mającym większą wydajność wymywania, należy przypisać głównie funkcje odżywcze. Można więc przyjąć, że anatomicznymi odpowiednikami obu typów mechanizmów wymywania są dwa ro-

dzaje naczyń. W związku z tym są dwie możliwości bliższej interpretacji:

Hipoteza I : Naczynia typu \wedge są włóściczkami należącymi do tkanki podskórnej.

Naczynia typu \cup są włóściczkami skóry właściwej.

Hipoteza II: Naczynia typu \wedge są włóściczkami "prawdziwymi" w sensie Zweifacha i Chambersa /15, 20, 42/. Naczyniami typu \cup są to, spełniające funkcje termoregulacyjne, mikro-anastomozy /de Sousa, Rodrigues, 66/, spinther capillaries /Chambers, Zweifach, 42/, thoroughfare channels /Illig, 42/, preferential channel /Zweifach, 42/, może częściowo podbrodawkowy splot żylny.

Za hipotezą I przemawia postulat większej bliskości naczyń typu \cup w stosunku do powierzchni skóry. Natomiast przeciw niej przemawia to, że kapilary nie mogą być, ze względu na swoją budowę, dobrymi efektorami termoregulacyjnymi /15, 20, 42, 66/. Obecnie uważa się, że funkcje termoregulacyjną w skórze pełnią mikro-anastomozy, naczynia krótkie, o średnicach około 50 μm , zdolne do szybkich, stopniowanych zmian średnicy, których gęstość mikroskopowa w skórze rąk i stóp sięga od 200 - 500/cm² /66/.

Możnaby starać się usunąć tą trudność uważając, że znalezione regresje / α , T_o / oraz / Ω , T_s / są biernym odbiciem gry naczyniowej anatomoz. Jednakże jeśli by tak było, to oczekiwany

kierunek zmian winien być przeciwny do obserwowanego. Wzrost liczby wzgl. średnicy anastomoz, związany ze wzrostem temperatury otoczenia T_o wzgl. skóry T_s , powinien prowadzić, w wyniku efektu bocznikującego, do spadku ilości naczyń i/lub natężenia przepływu odżywczego. Jednakże przedstawione wyniki mają wręcz przeciwny charakter. Wydaje się więc, że hipoteza I jest bardzo wątpliwa.

Niezgodność powyższa znika jeśli przyjąć drugą hipotezę.

Hipoteza ta jest jednakże niezgodna z obecnymi poglądami na budowę ścian anastomoz. Uważa się mianowicie, że ich silna mięśniówka uniemożliwia przenikanie jonów i innych drobno-cząsteczkowych metabolitów /20, 42, 68/ - co uniemożliwiałoby udział w procesie wymywania $NaJ-131$.

Jednakże autor nie znalazł w piśmiennictwie żadnych informacji o ewentualnych badaniach elektronowo-mikroskopowych subtelnej struktury ścian mikro-anastomoz skóry. Wobec tego sprawa słuszności drugiej hipotezy wydaje się otwarta do czasu przeprowadzenia odpowiednich badań. Wydaje się sensowne przyjąć, jako hipotezę roboczą, że ściany mikro-anastomoz tętniczo-żylnych skóry są w pewnym stopniu przepuszczalne dla jonów typu J^- . Wolniejsze tempo wymywania w drugiej części krzywej wiązałoby się ze znacznie mniejszą powierzchnią swobodnej wymiany oraz gęstością tych naczyń, w porównaniu do gęstości "prawdziwych włóściczków", a więc z mniejszymi wartościami S .

To, że wymywanie w II części krzywej daje się opisać przy pomocy chwilowych zastępczych rozkładów typu jednostajnego lepiej, niż przy użyciu typu wykładniczego, wskazywałoby na to, że w tkance istnieją duże "kolejki" cząstek znacznika, oczekujących na wymycie tzn. $A_{dist} \gg A_{prox}$ /por. III.2.6.2./.

Tworzenie się takich kolejek wydaje się zrozumiałe wobec mniejszej gęstości i powierzchni swobodnej wymiany anastomoz, niż "prawdziwych włośniczek". /Por. rys. 10/.

Autor skłania się ku drugiej hipotezie roboczej.

Kończąc, autor pragnie podkreślić potrzebę sprawdzenia przedstawionych wyników na większym materiale, pomimo, że uzyskane w obecnej pracy kryteria testowe były nieraz zaskakująco silne przy tak stosunkowo, niewielkiej liczbie stopni swobody.

VI. W N I O S K I

Wyniki niniejszej pracy pozwalają - zdaniem autora - na wysnucie następujących wniosków:

1. Przedstawiona metoda badania korelacji, chwilowych, zastępczych rozkładów czasów przejścia, okazała się przydatnym narzędziem analizy formalnych i dynamicznych właściwości procesu wymywania NaJ w skórze ludzkiego przedramienia. Ze względu na ogólność przyjętych założeń, metoda ta może mieć zastosowanie także do badania innych złożonych procesów fizjologicznych.
2. Przedstawiona metoda pozwala na oszacowanie wartości granicznych, przy znajdowaniu rozkładów składowych na podstawie rozkładu złożonego. Warunkiem tego jest dostateczna, pod względem statystycznym, ilość powtórzeń doświadczalnej realizacji rozkładu wypadkowego. W badaniach wykonanych wg przedstawionej metodyki, wartości te wynoszą ok. 15-24 minut i ok. 42 minuty od wstrzyknięcia.
3. Proces wymywania NaJ-131 w skórze ludzkich przedramion jest jakościowo niejednorodny, ma charakter trójfazowy. Mechanizmy wymywania NaJ w każdej z tych trzech faz są jakościowo wyraźnie różne.
4. Wymywanie NaJ w fazie pierwszej, jest procesem silnie związanym z temperaturą otoczenia i słabiej - z temperaturą skóry.

Odpowiednie

Linie regresji chwilowych szybkości wymywania i chwilowych logarytmicznych stałych wymywania, z temperaturą otoczenia, są krzywymi parzystego stopnia, z gałęziami zwróconymi ku dołowi.

Odpowiednie

Linie regresji chwilowych szybkości wymywania i chwilowych logarytmicznych stałych wymywania, z temperaturą skóry, są krzywymi nieparzystego stopnia, o dodatnim nachyleniu.

5. Wymywanie NaJ w fazie drugiej, jest procesem silnie związanym z temperaturą otoczenia i silnie związanym z temperaturą powierzchni skóry.

Linie regresji chwilowych szybkości wymywania, w fazie drugiej, z temperaturą otoczenia, są krzywymi parzystego stopnia z gałęziami zwróconymi ku górze.

Linie regresji chwilowych logarytmicznych stałych wymywania NaJ z temperaturą skóry, w fazie II, są krzywymi nieparzystego stopnia o dodatnim nachyleniu.

Wnioski 4, 5 i 6 odnoszą się do zakresu temperatur otoczenia 18-24°C i do temperatur skóry 30,5 - 34,5°C.

6. Wyżej wymienione linie regresji, chwilowych szybkości wymywania oraz logarytmicznych stałych wymywania NaJ, z temperaturą otoczenia, przybierają wartości ekstremalne przy temperaturach otoczenia bliskich 21°C.

Ekstrapolowane, na podstawie regresji parabolicznej, temperatury otoczenia, odpowiadające zerowym chwilowym nachyleniom pierwszej fazy krzywej wymywania - tj. zanikowi wymywania - wynoszą średnio $15,5^{\circ}\text{C}$ oraz $27,2^{\circ}\text{C}$.

7. Ekstrapolowane, na podstawie regresji prostoliniowej, temperatury skóry, odpowiadające zerowym chwilowym nachyleniom krzywej wymywania - tj. zanikowi wymywania - wynoszą średnio:

- dla całkowitej szybkości wymywania, w pierwszej fazie krzywej wymywania - $11,5^{\circ}\text{C}$;
- dla chwilowej logarytmicznej stałej wymywania, w pierwszej fazie krzywej - 25°C ;
- dla chwilowej logarytmicznej stałej wymywania, w drugiej fazie krzywej wymywania - $26,8^{\circ}\text{C}$.

8. Chwilowe szybkości wymywania $\text{NaJ-}^{131}\text{I}$, w skórze ludzkich przedramion, są związane z temperaturą skóry w sposób dwustopniowy. Przy temperaturach skóry do 27°C , szybkość wymywania NaJ jest słabo związana z temperaturą skóry, w pierwszej fazie procesu wymywania, i nie jest związana - w drugiej fazie. Przy temperaturach skóry przekraczających 27°C , chwilowe logarytmiczne stałe wymywania NaJ są słabo związane z temperaturą skóry, w pierwszej fazie i silnie związane - w drugiej fazie.

9. Wymywanie NaJ , w trzeciej fazie jest procesem nie związanym z temperaturą otoczenia i z temperaturą skóry.

Uzyskane wartości chwilowych logarytmicznych stałych wymywania, w fazie trzeciej, są zgodne z wartościami podawanymi w piśmiennictwie, dla procesu przez - skórno-ego wchłaniania Xe - 133.

10. Podane, w części teoretycznej, interpretacje nachyleń chwilowych siecznych nieprzekształconej krzywej wymywania, przy jej przekształceniu półlogarytmicznym oraz przy przekształceniu podwójnie logarytmicznym odwrotności rzędnych krzywej wymywania, z logarytmicznym przekształceniem czasu, jako miar α , Δ i δ odpowiednio: chwilowego frakcyjnego przepływu krwi; jego natężenia odniesionego do jednostki pola powierzchni swobodnej wymiany; oraz stopnia zróżnicowania czynności łożyska naczyniowego, okazały się sensowne i wykazały dynamikę zgodną z obecnym stanem wiedzy.

11. Proponuje się dwie hipotezy robocze odnośnie anatomicznych odpowiedników trzech typów chwilowych mechanizmów wymywania, do których odnoszą się wnioski 3, 4, 5, 9:

I

- Odpowiednikiem anatomicznym chwilowych mechanizmów wymywania, przeważających w fazie pierwszej, o charakterystyce temperaturowej typu Δ , są włócniczki tkanki podskórnej.

- odpowiednikiem anatomicznym chwilowych mechanizmów wymywania ^{przewodzących} w fazie drugiej, o charakterystyce temperaturowej typu ψ , są włóśniczki skóry właściwej.
- odpowiednikiem anatomiczno-fizjologicznym określającym wymywanie w fazie trzeciej, są bariery naskórkowa i powięziowa /związana z powięzią głęboką skóry i powięzią mięśniową powierzchniową/.

II

- Odpowiednikiem anatomicznym chwilowych mechanizmów wymywania, ^{przewodzących} w fazie pierwszej, o charakterystyce temperaturowej typu \wedge , są "kapilary prawdziwe", zarówno skóry właściwej jak i tkanki podskórnej.
- odpowiednikiem anatomicznym chwilowych mechanizmów wymywania o charakterystyce temperaturowej typu ψ , są połączenia tętniczo-żylnie /preferential channels, thoroughfare channels, mikro-anastomozy/ oraz ew. podbrodawkowy splot żylny.
- odpowiednikiem anatomiczno-fizjologicznym określającym wymywanie w trzeciej fazie, są bariery naskórkowa i powięziowa.

Autor pracy sądzi, że w świetle przeprowadzonej dyskusji, lepiej uzasadniona jest hipoteza druga.

STRESZCZENIE

W 1948 r. S.Kety podał teoretyczną zasadę określania odżywczego przepływu krwi w tkankach. Metoda jego polegała na oznaczaniu wykładniczej stałej zaniku aktywności, drobno-cząsteczkowej substancji promieniotwórczej, wprowadzonej śródtkankowo.

W ujęciu S.Kety, proces wymywania tej substancji jest warunkowany przez przepływ włóscinkowy i ma charakter prostej funkcji wykładniczej czasu. Metoda S.Kety znalazła liczne zastosowania, przytoczone we wprowadzeniu. W pracy opisano szczegółowo własną modyfikację tej metodyki, przy pomocy której wykonano 150 badań^u zdrowych mężczyzn.

W trakcie własnych prób zauważono znaczne odchylenia przebiegu procesu wymywania od funkcji wykładniczej. W pracy podano - bezskuteczne - ulepszenia sposobu badań dokonywane w celu usunięcia tych odchylenia. Streszczono założenia i omówienie negatywnych wyników, wcześniejszych, własnych doświadczeń, przeprowadzonych z zamiarem znalezienia modelu kinetycznego opisywanego jedną funkcją, różną od wykładniczej. Przedstawiono przyczyny skłaniające do zaniechania wysiłków opisanego procesu wymywania przez jedną funkcję, względnie przez kombinację liniową paru funkcji tego samego typu. Opisano odmienny, nowy sposób podejścia do analizy kinetyki tego procesu, polegający na poszukiwaniu jego naj-

ogólniejszych własności, tj. takich, które nie wymagałyby przyjmowania założeń na temat istnienia i matematycznej postaci żadnego szczególnego modelu kinetycznego. Zgodnie z tym założono jedynie, że wymywanie jest procesem stochastycznym - funkcją losową.

Istota tego ujęcia polega na uznaniu, że układ, realizujący badany proces wymywania, jest urządzeniem losowym, o właściwościach zmieniających się z czasem, w przeciwieństwie do podejścia klasycznego, zakładającego realizację procesu wymywania przez urządzenie losowe, o parametrach niezależnych od czasu. Poza tym, w jednym z etapów analizy, przyjęto dodatkowe założenie, że urządzenie to jest złożone - w sensie Weibulla - z bardzo wielu elementarnych "urządzeń wykładniczych", przy czym stopień tej złożoności - wyrażający się parametrem kształtu δ w funkcji Weibulla - jest losową funkcją czasu. Założenie to zostało uzasadnione w części teoretycznej.

W szczególności analiza wyników własnych badań obejmowała

A. Badanie własności formalnych tego procesu stochastycznego a mianowicie:

- A.1. Badanie jego wartości przeciętnej, wspomaganą analizą przebiegu jej pierwszej i drugiej "pochodnej";
- A.2. Badanie funkcji autokorelacyjnych procesu i jego "pochodnej" określającej chwilową szybkość wymywania;

III

A.3. Analogiczne, jak w p. A.1. i A.2., badania odnoszące się do wykładniczej i "Weibullowskiej" transformacji procesu oraz do odpowiednich "pochodnych", określających odpowiednio: gęstość natężenia wmywania oraz stopień jego złożoności.

B. Badanie dynamiki zmian tego procesu przy zmianach temperatury otoczenia i temperatury skóry, a mianowicie:

B.1. Badanie korelacji, liniowych i krzywoliniowych drugiego stopnia, wartości procesu dla kolejnych momentów obserwacji, z temperaturą otoczenia i skóry;

B.2. Analogiczne badania dla "chwilowych" wartości "pochodnej" procesu, określającej "chwilową" szybkość wmywania;

B.3. Analogiczne, jak w p. B.1. i B.2., badania korelacji z temperaturą otoczenia i skóry, dla wykładniczej i Weibullowskiej transformacji badanego procesu oraz dla "pochodnych" tych transformacji, określających odpowiednio gęstość natężenia wmywania oraz stopień jego złożoności.

Terminy "pochodna" i "chwilowy" oznaczają odpowiednio iloraz różnicowy oraz wartość średnią, obliczone dla kolejnych par wartości, zmierzonych w sąsiednich momentach obserwacji.

Przez "transformację Weibullowską" rozumie się podwójnie-logarytmiczne przekształcenie odwrotności obserwowanych rzędnych krzywej wmywania oraz logarytmiczną transformację czasu.

Zaletą przedstawionego ujęcia jest duża czułość zastosowanych metod analizy, na chwilowe, zmiany charakteru procesu. Dzięki swej ogólności metoda ta obejmuje także podejście klasyczne, jako przypadek szczególny. Może ona też być stosowana do badań modelowych kinetyki, bardzo ogólnej klasy procesów. Zdaniem autora, ten sposób analizy kinetyki procesów byłby właściwym etapem wstępnym, przy ustalaniu liczb ^{rozkładów czasów przejścia przez poszczególne przedziały} przedziałów i oszacowywaniu przepływów ~~przepływów~~ przedziałowych, dla klasycznych modeli kinetycznych, będących zawsze pewną idealizacją rzeczywistych procesów losowych. W pracy omówiono bliżej naturę tej idealizacji i poddano dyskusji jej stosowalność.

Obliczenia wykonano według przedstawionego wyżej planu, przy pomocy elektronicznej maszyny cyfrowej. Wstępne badanie jednorodności materiału wykazało istnienie w nim przynajmniej trzech podgrup. Aby uniknąć rozmycia korelacji, wybrano do dalszej analizy 33 wyniki, stanowiące jednorodną grupę, odpowiadającą najszybszym przebiegom wymywania. W pracy przedyskutowano celowość takiego wyboru.

Analiza "pochodnych" wartości przeciętnej wykazała występowanie punktów osobliwych, dla czasów wymywania około 19 i 42 minuty. Analiza autokorelacyjna wykazała istnienie trzech okresów względnej stacjonarności, przedzielonych dwoma miejscami o wyraźnej nieciągłości, odpowiadającymi ~~...~~

16-24 i 42 minucie wymywania. Również analiza korelacji z temperaturą otoczenia i skóry, potwierdziła istnienie trzech okresów, odznaczających się przebiegiem odpowiednich linii regresji, podobnym w obrębie danego okresu i zmieniającym się skokowo przy przejściu z okresu I do II, ^{na. w górę precyzyjnie,} z nagłym spadkiem poziomu istotności korelacji do wartości niższych od 0,1, - przy przejściu z okresu drugiego do trzeciego. Okresy te pokrywały się z omówionymi poprzednio. Linie regresji chwilowych szybkości wymywania z temperaturą otoczenia, miały charakter funkcji parzystych tj. miały przebieg kopulasty. Dla wszystkich par kolejnych obserwacji, przeprowadzanych od wstrzyknięcia do 18 minuty, odpowiednie linie regresji II stopnia były zwrócone szczytami ku górze. Natomiast w okresie od 18 do 42 minuty wszystkie szczyty były zwrócone ku dołowi. Wszystkie szczyty odpowiadały temperaturze otoczenia około 21°C. Podobny charakter wykazały linie regresji gęstości natężenia wymywania, z temperaturą otoczenia. Analogiczne linie regresji z temperaturą skóry miały charakter funkcji nieparzystych o dodatnim średnim nachyleniu, wykazującym skokową zmianę w 16-18 minucie wymywania. Po 42 minucie wymywania, poziom istotności tych relacji także spadał skokowo poniżej wartości 0,1.

Na podstawie uzyskanych wyników wnioskuje się, że w założonym kontinuum ^{chwilowych mikro-}mechanizmów wymywania można wyróżnić trzy kategorie. Badanie linii regresji z temperaturą otoczenia pro-

wadzi do wniosku o istnieniu, dla kategorii pierwszej, temperatury najszybszego wymywania bliskiej 21°C . Jest to zarazem temperatura najwolniejszego wymywania dla mechanizmów kategorii drugiej. Analiza korelacji stopnia^{makro} złożoności procesu z temperaturą otoczenia, wykazała, że osiąga on maksimum również w temperaturze bliskiej 21°C .

Drogą ekstrapolacji $/- 4^{\circ}\text{C}; + 5^{\circ}\text{C}/$ otrzymano ponadto, dla hipotetycznych mechanizmów kategorii pierwszej, dwie temperatury zaniku wymywania: jedną - bliską 14°C , drugą - bliską 28°C . Zarazem analiza korelacji stopnia złożoności procesu wymywania wykazała, przy zastosowaniu tejże ekstrapolacji, że wymywanie byłoby w tych temperaturach otoczenia zbliżone do prostego przebiegu wykładniczego. W dyskusji uzasadniono sensowność uzyskanych wyników odnośnie istnienia trzech kategorii mechanizmów wymywania oraz otrzymanych oszacowań trzech "temperatur kardynalnych" tego procesu, na podstawie danych z piśmiennictwa, dotyczących badań pletysmograficznych i innych. Podano^{dwie} hipotezy dotyczące czynnościowej struktury, sieci najmniejszych naczyń skóry, stanowiące próbę fizjologicznej interpretacji uzyskanych wyników. Wyszło parę propozycji dalszych badań, które mogłyby się przyczynić do sprawdzenia przedstawionych hipotez.

W Y K A Z

OKRESLEN UŻYTYCH TERMINÓW SPECJALNYCH

- Bliskie sąsiedztwo naczyń 60, 61
- Chwilowy przepływ równoważny 36
- Chwilowy rozkład zastępczy /czasów przejścia/ 51
- Chwilowe zastępcze urządzenie losowe 51
- Ciepłota ciała 18
- Czas przejścia /transit time/ 24
- Dalekie sąsiedztwo naczyń 60
- Dystrybuanta rozkładów czasów przejścia 25
- Doświadczenie niesymetryczne 109
- Frakcyjny przepływ 26
- Funkcja autokorelacyjna procesu stochastycznego 56
- Funkcja autokorelacyjna unormowana 56
- Klasyczne modelowanie kinetyki procesów 6,11
- Kolejka 61, 65
- Kończyno-stało-cieplne osoby 85
- Kończyno-zmienno-cieplne osoby 85
- Kowariancja (moment korelacyjny)⁵⁶ Krzywe wymywania wolne,
pośrednie, szybkie 82, 83
- Macierz autokorelacyjna, macierz współczynników auto-
korelacji 57
- Makro-zróżnicowanie czynnościowe łożyska naczyniowego 76
- Mikro-zróżnicowanie czynnościowe łożyska naczyniowego 76
- Mechanizm chwilowy wymywania 51
- Momenty centralne rzędu drugiego 56
- Moment korelacyjny, Kowariancja 56
- Momenty mieszane drugiego rzędu 55

Moment pierwszego rzędu 55
Momenty zwykłe drugiego rzędu 55
Nachylenie siecznych /współczynniki kierunkowe/ - interpretacja 52, 53, 62, 68, 72
Naczynia 59
Naczynia opłaszczone przez znacznik 62
Obszar natychmiastowego mieszania, bliskie sąsiedztwo naczyń 60, 61
Odpowiednik (termodynamiczny) znacznika /mother substance, tracee/ 12, 26
Ograniczenie dyfuzyjne 31
Pochodna procesu stochastycznego 54
Powierzchnia swobodnej wymiany 62
Proces pochodny 54
Przedziały funkcji autokorelacyjnej 90
Przepływ 24
Przepływ frakcyjny odpowiednika 26
Przepływ równoważny 35
Przestrzeń znacznika /space, space of distribution/ 26
Reprezentatywność przepływowa znacznika 33
Rozkład zastępczy chwilowy 51
Rozkład gamma 40
Rozkład Weibulla 40, 75
Rząd sąsiedztwa korelowanych obserwacji 57
Sąsiedztwo I, II., rzędu 57
Sąsiedztwo bliskie naczyń odżywczych 60, 61
Sąsiedztwo dalekie naczyń odżywczych 60, 61

Sredni czas przejścia /mean transit time/ 25
Sytuacja niesymetryczna 109
Szybkie krzywe wymywania 82
Temperatury kardynalne /główne/ procesu wymywania NaJ-131
Unormowana postać funkcji autokorelacyjnej 56
Uogólniony rozkład wykładniczy /Weibulla/ 40, 75
Urządzenie losowe, chwilowe, zastępcze 51
Weibulla rozkład 40, 75
Wejście równoważne 34
Wolne krzywe wymywania 82
Współczynnik opłaszczenia naczyń znacznikiem 70
Wydajność przepływu, wymywania 8
Wymywanie uwarunkowane przez przepływ krwi 31
Wymywanie uwarunkowane dyfuzyjnie 31, 114
Zastępczy mechanizm, urządzenie rozkład chwilowy 51, 69
Zgodność dynamiczna 47
Zgodność formalna 47
Znacznik 24
Zróżnicowanie - "makro" czynności łożyska naczyniowego 76
Zróżnicowanie "mikro" czynności łożyska naczyniowego 76

Piśmiennictwo

1. Aragon B.: Le débit placentaire dans la grossesse humaine; Thèse présentée à l'Université de Toulouse /1971/
2. Aschoff J.: Energie Haushalt und Temperaturregulation, w: Bd. 2. Physiologie des Menschen; Urban u. Schwartzberg, /1971/
3. Bayliss L.E.: Podstawy fizjologii ogólnej, T1 s. 116 Państw. Wyd. Roln. i Leśne W-wa 1967
4. Bell C, A.M. Harper: Measurement of regional blood flow through the skin from the clearance of krypton - 85; Nature, 202: /704 /1964/
5. Benzinger T.H.: Clinical Temperature; JAMA; 209: 1200 /1969/
6. Bergner P.E.: Dynamic aspects of method in tracer kinetics; Exper. Cell Res. 17: 328 /1959/
7. Bergner P.E.: Kinetic theory: Some aspects on the study of metabolic processes; in Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes; Proc. Symp.; Oak Ridge 21 - 25 October, /1963/ Ed. by US. Atomic Energy Commission
8. Bergner P.E.: On the solution of the compartmentalized tracer system; Exper. Cell Res. 20: 579 /1960/
9. Berman M. Schoenfeld R.: Invariants in experimental data on linear kinetics and the formulation of models; J. Appl. Phys. 27: 1361 /1956/
10. Brownell G.L., A.B. Ashare: Definition of pool and space; Pools and Spaces in Medicine and Physiology; Proc. Symp., Oak Ridge, 24-27 oct. /1967/ Ed. U.S.A. Atomic Energy Commission.

11. Bielski J., Górski S., Owczarek L., Zambrowicz T.: Badania nad wpływem wibracji na stan naczyń krwionośnych i układ kostno-stawowy; Przegl. Lek. 23 : 735 /1967/
12. Braithwaite F. et al.: Simultaneous measurement of blood flow and sodium 24 clearance in the skin; Brit. J. Plastic Surg., 12 : 3, 189 /1959/
13. Braithwaite F. Farmer F.T., Herbert F.I.: Observations on the vascular channels of tubed pedicles using radioactive sodium; Brit. J. Plastic Surg., 4 : 1,38 /1951/
14. Bucur A., Făgărășanu I., Bratu V. M. Vosneschensi; Nouvelle méthode pour explorer la circulation périphérique à l'aide du radio - iode 131; Bull. Soc. Int. Chir. /1964/: 1,95
15. H.R. Catchpole: The capillaries, veins and lymphatics; in Physiology and biophysics, T.C. Ruch, H.D. Patton, ed.; W.B. Saunders Comp, Philadelphia, London /1965/
16. Dobson E.L., Warner G.F.: Measurements of regional sodium turnover rates and their application to the estimation of regional blood flow; Am. J. Physiol. 180: 2, 269 /1957/
17. Dodt E.D., Zotterman Y.: Acta Physiol. Scand. 26: 345 /1952/; cyt. przez H. Hensel w H. Precht, J. Christophersen, H. Hensel: Temperatur und Leben; Springer Verl. /1955/
18. Felder, Russ, Montgomery, Horwitz: Clin. Sci. 13 : 251 /1954/ Cyt. za J.T. Shepherd: Physiology of the circulation in human limbs in health and disease; W.B. Saunders Comp. /1963/
19. Feller W.: Wstęp do rachunku prawdopodobieństwa, PWN, /1966/
20. Folkow B., E. Neil: Circulation; Oxford Univ. Press, London, Toronto /1971/

21. F.R.Franke et al.: Effect of physical factors on radio-sodium clearance from subcutaneous and intramuscular sites in animals; Proc.Soc.Exp.Biol. and Med.: 74 : 417 /1950/
22. Gahlen W., N.Klücken: Ueber Variation, Norm und Labilitaet der Haut-Temperatur; Klin.Wschr. , 31: 754 /1953/; Klin. Wschr. 32 : 1007 /1954/
23. M.Gembicki, Lisiak Wł. Bremborowicz H.: Ocena kliczna przydatności metody oznaczania miejscowego przepływu krwi przez mięsień ciężarnej macicy za pomocą promieniotwórczego Xenonu
Przegl. Lek.: 25 : 12,841 /1969/
24. McGirr E.M.: Tissue clearance of inorganic ions; Brit. Med. Bull. 20 : 334 /1952/
25. Górski S. Blok W.: Wczesna diagnostyka zmian włósniczkowych w chorobie wibracyjnej, Biul.Inst.Med.Morskiej 1 : 97 /1968/
26. Górski S., Grala B.: Compartmental and non - compartmental kinetic models of blood circulation; Pol.Rev.Rad. Nucl.Med. 35 : 211 /1971/
27. Górski S., Grala B.: Model ukrwienia skóry - korelacja wartości średniej i dyspersji oraz kwantyli IV i X rzędu, log-normalnego modelu rozkładu czasów przejścia, dla cząstek NaJ 131, wstrzykniętych śródskórnice, z temperaturą otoczenia i powierzchni skóry. Praca nie publikowana
28. Górski S., Mackiewicz S., Kwaśniewska M.: Die Beurteilung der Kapillardurchstromung bei Kranken mit chronischer Polyarthrititis mit Radioisotopenkapillarometrie, Zschr. fuer Rheumaforschung. 25: 403 /1966/

29. Górski S., J.Kłosowicz, W.Fibiger, M.Sikorski, B.Grała, A.Stadnicki, S.Rowiński: Opracowanie prototypu aparatu oraz metodyki wykrywania wczesnych zmian naczyniowych, w chorobie wibracyjnej, przy pomocy termografii; Sprawozdanie z prac w ramach tematu N.C.R. 105, Instytutu Badawczego Leśnictwa, Warszawa, /1975/. /Do wglądu w I.B.L., Zakład Ochrony Pracy, W-wa; Centr. Zarząd Lasów Państwowych, W-wa; Zakład Radiologii, A.M.Poznań/
30. Graban W.: Zastosowanie promieniotwórczego ksenonu do badań wpływu glukozy i insuliny na spoczynkowy przepływ mięśniowy;
Pol.Przegl.Radiol.Med.Nucl.: 34 : 127 /1970/
31. Grzesiak K., Kołodziejcki J., Netzel Z.: Badania trwałościowe obiektów technicznych; Wyd.Naukowo-Techniczne /1968/
32. Guyton A.C.: Textbook of medical physiology;
W.B.Saunders Comp. Philadelphia and London /1970/
33. Hansen M.Masden J.: Estimation of relative change in resting muscle blood flow by Xe-133 washout: The effect of oxygen; Scand J.Clin.Invest.Suppl. 31 : 2,133 /1973/
34. Häussler W.: Zastosowanie wykresu i - x w inżynierii sanitarnej; Arkady 1970
35. Harter H.L., Dubey S.: Theory and tables for tests of hypotheses concerning the mean and the variance of a Weibull population. ARL 67 - 0059 Research Report;
Wyd. Office of Aerospace Research U.S.Air Force, March /1967/
36. Hensel H.K., Boman K.K.A.: Afferent impulses in cutaneous sensory nerves in human subjects;
J.Neurophysiol. 23 : 564 /1960/
37. Hine G.J., R.E.Johnston: Absorbed dose from radionuclides; J.Nucl.Med., 11 : 468 /1970/

38. Hippensteele J.R.: Tracer kinetic studies of the dynamics of the microcirculation in peripheral vascular beds; Ph. D. Thesis; Berkeley, California /1967/
39. Hollander W., Reilly P., Burrows B.A.: Lymphatic flow in human subjects as indicated by the disappearance of J-131 - labeled albumin from the subcutaneous tissue; J.Clin.Invest. 40 : 222 /1961/
40. Holstein P., Lassen N.A.: Radioisotope clearance technique for measurement of distal blood pressure in skin and muscles; Scand.Clin.Lab.Invest.Suppl. 128, vol. 31 : 143 /1973/
41. Ingvar D.H., Lassen N.A.: Quantitative determination of regional cerebral blood - flow in man; Lancet II: 806 /1961/
42. Illig L.: Die terminale Strombahn, Capillarbett und Mikrocirculation; Springer Verl. Berlin, Gottingen, Heidelberg, /1961/
43. Itoh S., T.Hiroshige, T.Kosecki, T.Nakatsugawa; Fed.Proc., 25 : 1187 /1966/ Cyt. w. S.Klonowicz, S.Kozłowski: Człowiek a środowisko termiczne; PZWL /1970/
44. Kety S.: Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium; Am. Heart J. 38 : 3, 321 /1949/
45. Kety S.S.: Theory of blood - tissue exchange and its application to measurement of blood flow; Methods in Medical Research, Chicago Year Book Publ., 8 : 233 /1960/
46. Kety S.S.: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues; Pharm.Rev. 3 : 1, 1951
47. Kolař M., Soya J.: Unikové křviki Na²⁴a J¹³¹; Casopis Lekarů Ceskych; 11 : 341 /1961/

48. Lagefoged J.: Measurement of the renal blood flow in man with the xenon wash - out technique; Scand.J.Clin. and Lab. Investigation, 18 : 299 /1966/
49. Larsen O.A., Lassen N.A., Quaade F.: Blood flow through human adipose tissue determined with radioactive xenon; Acta Physiol. Scand. 66 : 337 /1966/
50. Lassen N.A., I.F.Lindberg, O.Munck: Measurement of blood flow through skeletal muscle by intramuscular injection of ¹³³Xenon; Lancet, 1 : 686 /1964/
51. Levan N.E.Hyman Ch., Friedman R., Rother F.: Biphasic changes in cutaneous effective blood flow after u.v. irradiation; J.Invest. Dermatol., 43 : 451 /1962/
52. Lovett Doust J.W., M.E.Salna: A stroboscopic method for estimating nailfold capillary blood flow in the skin of man; J.Nerv.Ment.Disease, 121 : 511 /1955/
53. Mallet B.L.Veall N.: The measurement of regional cerebral clearance rates in man using xenon - ¹³³ inhalation and extracranial recording; Clin.Sci. 29 : 179 /1965/
54. Malvano R., Buzzigoli G., Costa A., Cottino F.: Iodine determination in human and mouse tissues by neutron activation analysis; J.Nucl.Biol.Med., 13 : 71 /1969/
55. Missenard A.: Cours superieur de chauffage, ventilation et conditionnement de l'air; Ed. Eyrolles, Paris /1960/
56. Odeblad E., Westin B., Englund S.: Disappearance measurements. Theoretical, technical, biological and medical aspects; Acta Radiologica, Suppl 173 /1959/
57. Owczarek L., Przybył L., Górski S.: Ocena przydatności radioizotopowej metody pomiaru przepływu włóscinkowego, oscylometrii i pletysmografii, w diagnostyce zmian naczyniowych w przebiegu cukrzycy; Pam.Zjazdu T.I.P. Kraków /1966/

58. Pappenheimer J.R.: Passage of molecules through capillary walls; *Physiol.Rev.* 33 : 387 /1953/
59. Perl.W.: A Method for curve - fitting by exponential functions; *Intern. J.Applied Radiation and Isotopes* 8 : 211 /1960/
60. Precht, H., J.Christophersen, H.Hensel: *Temperatur und Leben*; Springer Verl /1955/
61. Prerowsky et al: The estimation of capillary circulation of the muscle in animals by Xe-133; *Radioisotopes in Animal Nutrition and Physiology, I.A.E.A., Wien /1965/*
62. Ratschow M.: *Angiologie*; G.Thieme Verl. 1959
63. Robertson J.E.: Mathematical treatment of uptake and release of indicator substances in relation to flow analysis in tissues and organs; *Handbook of Physiology, Washington, sect. 2, vol. 1, 617 /1962/*
64. Rowiński S., S.Górski, M.Sikorski: Termiczne próby czynnościowe we wczesnej diagnostyce zmian naczyniowych w chorobie wibracyjnej;
Pam. II Kraj.Zjazdu P.T.L.Medycyny Pracy, Kraków, 1975
65. Sejrsern Per.: Atraumatic local labeling of skin by inert gas: epic-utaneous application of xenon 133; *J.Appl. Physiol.*, 24 : 4,4570 /1968/
66. Sousa de, A., S.E.Rodrigues: La vascularisation de la peau; *Ann. Radiol.*, 4 : 613 /1961/
67. Spealman C.R., Newton M., Port R.; *Am. J.Physiol.* 150: 628 /1947/ cytowany przez W.Rewerski, S.Kozłowski, Z.Korkiewicz i T.E.Wróblewski: *Termoregulacja*; PZWL /1972/
68. Stüttgen G.: *Die normale und pathologische Physiologie der Haut*; G.Fischer Verl. Stuttgart, 1965

69. Swiesznikow A.A.: Podstawowe metody funkcji losowych; PWN, 1965
70. Ter-Pogossian M. et al: The determination of regional cerebral blood flow by means of water labeled with radioactive oxygen 15; Radiology, 93 : 1, 31 /1969/
71. Walder D.N.: The relationship between blood flow, capillary surface area and sodium clearance in muscle; Clin.Sci. 14 : 303 /1955/
72. Warner G.F. et al: Studies of human peripheral blood flow. The effect of injection volume on the intramuscular radiosodium clearance rate; Circulation, 8 : 732 /1968/
73. Więcek E., Gościcki J., Woźniak H.: Porównanie niektórych wskaźników oceny warunków mikroklimatycznych; Med. Pracy 24 : 191 /1973/
74. Zierler K.L.: Basic aspects of kinetic theory as applied to tracer distribution studies; Proc. Symp. on Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes, Oak Ridge, October 21-25, 55-80 /1963/
75. Zierler K.L.: Circulation times and theory of indicator - dilution methods for determining blood flow and volume; Handbook of physiology, Washington D.C., Sect. 2 vol. 1, 585-615 /1962/
76. Zierler K.L.: The Cardiovascular system; Proc. Symp. on Compartments, Pools and Spaces in Medical Physiology, Oak Ridge, October 24-27, 265-281 /1966/
77. Zierler K.L.: Use of tracers to measure flows and volumes; Script of lectures given at Lund, Sweden, Mai /1966/ /nie opublikowany drukiem, odbitka u autora oraz u W.Grabana, Zakład Radiologii A.M. w Warszawie.