

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

Számítógépes programrendszerterv farmakológiai kísérletek tudományos feldolgozásra és a gyakorlati megvalósítás eredményei

Huszár László, Sütő Gergely

Mindenekelőtt szeretnénk általánosságban vázolni mindazokat az objektív és szubjektív okokat, melyek alapján munkatervünk kialakult. Az első konkrét problémakör, amelyben a farmakológiai kísérleti munkánk eredményeinek feldolgozására a számítógép használata felvetődött, a vérkeringési kísérletek voltak.

Kísérleteink során több különböző paramétert mérünk: vérnyomás, véráramlás különböző érterületekről, szívfrekvencia, szivizomkontraktilitás és egyéb paraméterek.

Ezen kísérletek folyamán minimálisan 4-5 paramétert mérünk, 5-10 állatból álló csoportokon és a beavatkozások száma 6-20 kísérletenként. Ha csak 3-4 különböző kísérlet-típust, vagy műtéti beavatkozást veszünk számításba egy-egy farmakológiai kérdés közelítő tisztázására, ez már önmagában 360-4000 közti adatot jelent. Egy ilyen típusu adathalmaz minimális szintű statisztikai elemzése több heti munkát vesz igénybe a megfelelő dokumentálással együtt.

Az előbbieken vázolt problémák felvetődése után kezdtünk hozzá egy olyan programrendszerterv kidolgozásához, mely már további szempontokat is tartalmaz és végső formájában alkalmas nemcsak a keringési kísérletek, hanem egyéb hatástani területről nyert biológiai adatok részletes statisztikai értékelésére.

Természetesen fontos szempont volt saját farmakológiai laboratóriumunk speciális igényeihez és a meglévő lehetőségekhez alkalmazkodni, de igyekez-

tünk olyan input/output rendszert kidolgozni, amely alkalmas egyszerű módosításokkal további szélesebbkörű felhasználásokra.

A rendszer gazdasági okok miatt jelenleg meghatározott számú adathalmaz feldolgozására képes, de felépítése és ezen belül az egységes programok kialakítása is olyan, hogy sem elméleti, sem gyakorlati akadálya nincs a feldolgozható adatmennyiség növelésének. Mielőtt a rendszer egészének ismertetésére rátérnék, röviden vázolom a rendszerterv kialakításának orvosi, biológiai szempontjait.

A farmakológiai laboratóriumunkban végzett kísérletek többsége a következő csoportokba osztható:

- 1) Önkontrollos kísérletek, melyeket leggyakrabban az egymintás t-próbával értékelünk a módszer érzékenysége miatt.
- 2) Két állatcsoport vizsgálata, valamint két különböző beavatkozás alkalmazása - ezeket az előbbieket alapján általában kétmintás t-próbával számoljuk.
- 3) Több állatcsoporton végzett kísérletek, ezek egy, illetőleg több szempontos varianciaanalízissel elemezhetők.

Az előzőekben felsorolt típusú kísérletek egy része további statisztikai elemzés tárgyát képezheti, ugymint korrelációszámítás, illetve lineáris regresszióanalízis.

Fenti statisztikai jelentéseket igen szerény becsléssel is a példaként említett adatmennyiségből álló adattömbön a szokásos kézi módszerekkel végezve igen hosszadalmas munka, és gondos előkészítés után is csak a legszükségesebb statisztikai elemzésekre kerülhet sor, ami a legtöbb esetben számottevő információvesztést jelent.

Ezek elkerülésére dolgoztuk ki a már említett és a következőkben ismertetendő programrendszereket.

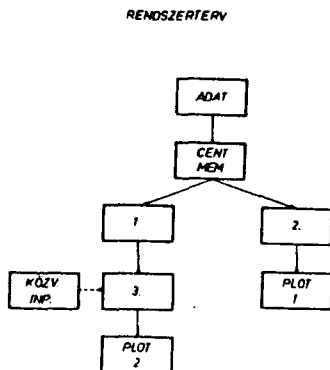
A rendszerterv vázlatos rajza az 1. ábrán látható. Az adatgyűjtés után az adatok egy központi tárbba kerülnek, ahonnan megfelelő válogatás és rendezés után kétirányú elágaztatást végzünk. Az adatok az egyik irányban be- kerülnek az un. reprezentáns-érték számító blokkba.

Ennek lényegi működése, hogy valamely beavatkozást követő reakció két szélső értékét választja ki. Ez gyakorlatilag egyenértékű azzal, amit a kutató egy biológiai regisztrátum kiértékelésekor valamely beavatkozás előtti és utáni értékének meghatározásakor végez.

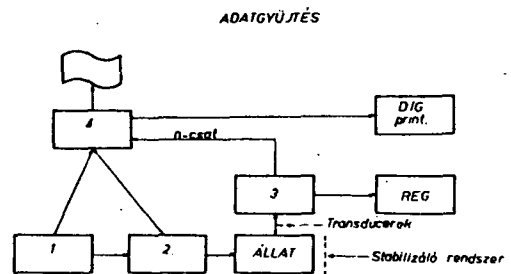
Ezek az adatok kerülnek be a statisztikai elemző blokkba, melynek közvetlen inputja is van: lyukszalag, illetve lyukkártya.

Az eredmények, melyeket a statisztikai elemző blokk kiszámolt, kinyomtatásra és kirajzolásra kerülnek. A másik irányban az adatok a folyamatelemző blokkba jutnak, amely egy-egy biológiai reakció részletes elemzését végzi. Ezen elemzés eredményét a függvénykiértékelő blokk segítségével jelenítjük meg, részint rajz, részint táblázat formájában. Terveink szerint egy-egy biológiai reakció időfüggvényének, illetve két-két biológiai paraméter egymás függvényekénti ábrázolására lesz alkalmas.

A biológiai adatok kigyűjtésére alkalmas rendszerterv látható a 2. ábrán.



1. ábra

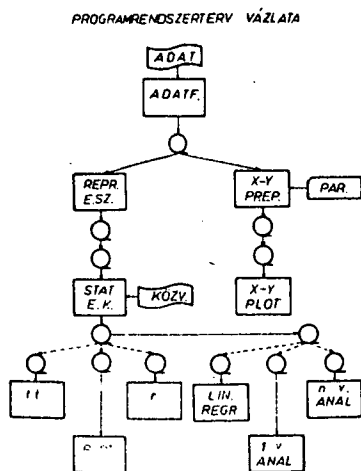


2. ábra

A rendszer kiinduló pontja egy kézi beállítású kísérletvezérlő egység. Ezen beállítható a beavatkozások, illetve anyagbeadások időprogramja. Ennek kimenőjele két egység inputjaként szolgál. Egyrészt indítja az automata injekciós pumpát, amely meghatározott dózist ad be az állatnak, illetve trigger kimenete más beavatkozást indíthat el, másrészt ugyanezen jel a tároló és kiolvasó egység számára szolgáltat jelet. Az automata injekciós pumpa kimenő jele szintén inputja a tároló és kiolvasó egységnek. A kísérleti állaton elhelyezett transducerek jele folyamatosan kerül be a műveleti és konvertáló egységbe.

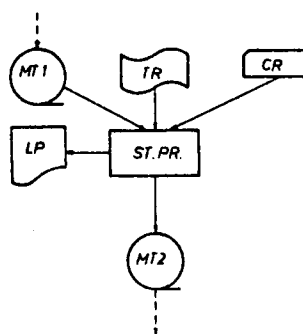
Ezen egység analóg kimenete folyamatosan regisztrálható. A konvertált jelek bekerülnek a tároló és kiolvasó egységbe, ahonnan a megfelelő automatikus print parancsra digitális printeren, illetve lyukszalagon jelennek meg.

Ez utóbbi adatfelvevő rendszer jelenleg még a tervezés stádiumában van.



3. ábra

STATISZTIKAI ALAPADATOKAT ELŐÁLLÍTÓ PROGRAM INPUT-OUTPUTJAI



4. ábra

Az előzőekben vázolt farmakológiai célkitűzések megvalósítására a 3. ábrán látható programrendszer tervet alakítottuk ki. Az ábrán technikai okokból rövidítéseket kellett alkalmaznunk, ezért a következőkben ismertetem ezek jelentését.

A mérési eredményeket tartalmazó lyukszalagra az adathalmaz a mérés sorrendjében több részletben és rendezetlenül kerül. Ezért szükséges egy központi adattár kialakítása, amelynek felhasználásával a kísérlet alatt, vagy befejezése után elkészíthetők az igényelt feldolgozások. Erre a tárra van szükség ismételt feldolgozás, kísérleti bővítés, vagy új szempontok szerinti kiértékelés esetén is. A legfelső ADATF rövidítésű blokk az adatokat ebbe a tárba elhelyező programot jelenti.

A program felvitelekor az adatot egy kódszámmal látja el (indexeli), mely kódszám a későbbiek folyamán az adat egyértelmű azonosítására szolgál.

Az ábrán ez alatt, jobbra helyezkedik el az X-Y PREP jelzésű tömb. Ez jelképezi azt a programot, amely paraméterkártyás vezérléssel biztosítja az adatok válogatását, a függvénykapcsolatok kirajzolásához. A válogatás az előzőekben az adatokhoz rendelt kódszámok alapján történik. A program végrehajt még egy konvertálást, melynek során a kiválasztott értékeket a következő programnak megfelelően adatokká alakítjuk.

Az ez alatt látható blokk (jelölése : X-Y PLOT) a függvények kirajzolását végző program.

Ezen függvények közül megemlíteném az anyaghatás időbeli lefolyásának, vagy két jellemző (pl. vérnyomás-véráramlás) biológiai paraméternek egymás függvényekénti ábrázolását.

A függvények kirajzolása az értékhatároknak megfelelően dinamikus skálázású koordináta rendszerben történik.

Az adattár alatt balra látható REPR.E.SZ. jelzésű blokk a statisztikai kiértékelés számára az időfüggvényből az anyaghatásra legjellemzőbb pontot (az un. reprezentáns értéket) kiválasztó programot jelenti. Ezek az értékek alkotják később a már jelenleg is működő statisztikai programcsomag inputját. Az ábrán ez alatt helyezük el szaggatott vonallal bekeretezve a rendszer jelenleg működő részét, amely a statisztikai adatok előfeldolgozását, (mérési értékek és azok differenciáinak kiírása, egymintás t-próba, változások százalékanak kiszámítása, magasabbrendű differenciák képzése), a korreláció számítását, a két-

mintás t-próba számítást és a statisztikai eredmények kirajzolását tartalmazza. Ezekről részletesebben majd a következő ábrák bemutatásakor lesz szó.

Ezen az ábrán található még három program, mely az előfeldolgozott adatokból indul ki. Az egyik LIN.REGR-el jelölve a lineáris regresszió számítás. A másik az egy szempontos, a harmadik a többszempontos varianciaanalízis.

A továbbiakban a megvalósított részrendszert ismertetjük (4. ábra).

A jelenleg működő feldolgozásnak, de a kiterjesztett statisztikai értékelésnek is a középponti programja ezen és a következő ábrán látható ST.PR. jelű blokk. Az ábrán feltüntetettük, hogy az input a kapcsoló állástól függően lyukszalag, vagy lyukkártya, illetve mágnesszalag lehet. A mágnesszalag az előzőekben említett automatikus adatgyűjtésből származó szelektált és rendezett adatokat tartalmazza.

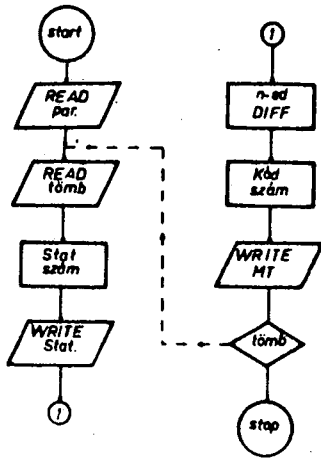
Jelenleg csak a lyukszalag vagy lyukkártya inputot használjuk. Ezeket a bemeneteket a későbbiekben is megtartjuk egyszerűbb kézi mérések kiértékelésére. A program outputjai az eredményeket tartalmazó táblázatok és az a mágnesszalag, amely a további feldolgozáshoz szükséges adatokat tartalmazza.

A mágnesszalag egy rekordjában a különböző állatokon végzett ugyanazon kísérlet, mérés- és beavatkozás-típus előfeldolgozott adatait helyeztük el. A rekordot kiegészítettük még az azonosítást biztosító kódszámmal és a rekordra jellemző szöveggel.

A program működését az 5. ábrán bemutatott vázlaton követhetjük végig.

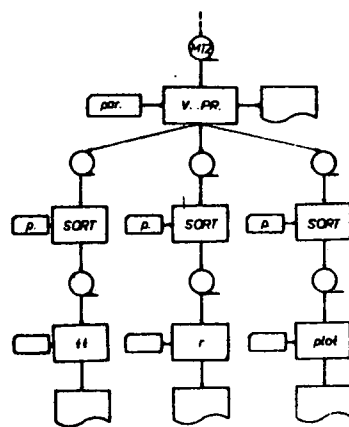
Először a program beolvassa a paramétereket, az állandó adatokat és szövegeket. Ezután visszük be a paraméterek által meghatározott nagyságú adattömböt, mely egy 3 dimenziós mátrix, jelenleg 1200-as elemszámmal. Ez a méret a memóriakapacitás határáig növelhető. A teljes kezelhető adattömb egy 5 dimenziós mátrix, 97200-as elemszámmal, mely szám elvileg korlátlanul növelhető.

STATISZTIKAI ALAPADATOKAT ELŐÁLLÍTÓ PROGRAM



5. ábra

AZ ALAPADATOKBÓL FELVETŐ TÖMBBŐL TÖVÁBBI FELDOLGOZÁS



6. ábra

Itt végzünk el egy - szintén a paraméterek által meghatározott - adatátalakítást (konvertálást).

A következő számítási blokk az adattömbön elvégzi az egymintás t-próba számítását, mindig az aktuális esetszámokkal.

Ezután iratjuk ki az eredményeket, a mért értékeket és differenciájuk oszlopait, ezek átlagát, szórását, standard error-ját, a t és a szignifikancia értékét. A program folytatása a továbbkerülő adatok számítása és mágnesszalagra vitele.

Elsőként a kutató orvos kérése szerint, tetszőleges oszlopok között további differenciákat képzünk, majd meghatározzuk az azonosító kódot.

Ezután visszük mágnesszalagra a rekordokat, az előállítás sorrendjében. A file a könnyebb és általánosabb kezelhetőség érdekében egyszerű adatfile.

A következő lépés egy feltételes ugrás, melynél megvizsgáljuk, hogy van-e újabb beolvasható tömb. Ha nincs, a program futása befejeződik.

Az iménti programmal előállított mágnesszalag a 6. ábra szerint kerül feldolgozásra.

A szalagokról a rekordokat paraméterkártyákon megadott szempontok szerint munkaszalagra válogatjuk, kétmintás t-próba és korreláció számítás-hoz, valamint rajzoláshoz.

Az ezt követő rendezéseket standard könyvtári programmal végezzük. A rendezés célja, hogy a rekordok vagy rekordpárok a beolvasás sorrendjében álljanak rendelkezésre a következő programokhoz.

Ezek után működtetjük a következő programokat:

Kétmintás t-próba. Ez két különböző kísérlettypusból, az azonos biológiai paraméterű és megegyező anyagbeadáshoz tartozó adatcsoporton végzi el a számítást. A programmal az állandó adatokat kártyán közöljük, az eredmények pedig táblázatos formában jelennek meg. Ha az adatcsoportok nem felelnek meg az F-teszt feltételeinek, a táblázatban NO felirat jelenik meg.

Korreláció számítást két különböző biológiai paraméterű, azonos kísérlettypushoz és anyagbeadáshoz tartozó adatcsoport között hajtjuk végre. A paramétereket kártyán adjuk meg, a korreláció értékeket táblázatosan nyomtatjuk ki.

A harmadik program a rajzolás. Ez egy azonos kísérlettypushoz tartozó, egyező biológiai paraméterű adatcsoportot kezel. A rajzot line-printeren készítjük és a biológiai jellemző átlagértékét ábrázoljuk a beavatkozás mértékének (dózisának) függvényében. A rajzon a program a hibaszávot is bejelöli. A koordináta tengelyeket és a skálát a program automatikusan és dinamikusan jelöli ki az aktuális értékhatároknak megfelelően. Lehetőség van lineáris és logaritmus skála készítésére is.

Az előadásban vázlatosan ismertetett programrendszerénél a speciális igények kielégítése mellett minden esetben figyelembe vettük a sokoldalú alkalmazhatóság lehetőségeit. Ezért a rendszer hasonló problémák megoldására kis átalakítással általánosítható, vagy az igényeknek megfelelően adaptálható.