

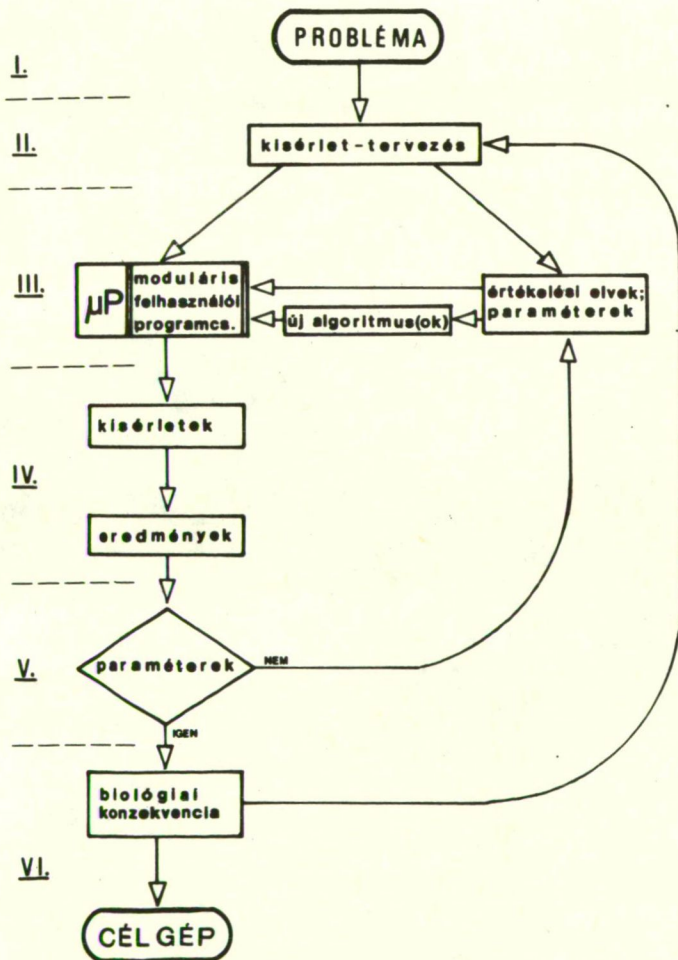
MEGVÁLTÁS-E A MIKROGÉP?

Sarkadi Ádám, Ambrus András

Kőbányai Gyógyszerárugyár Farmakológiai Kutató Központ

Kísérletes és klinikai elektrofiziológiai munkához ma a laboratóriumi mikroszámítógépet tekintik ideálisnak, mivel az egyszerű mérés-technikai szolgáltatásoknál nagyságrendileg több lehetőséget biztosít. Ezek a lehetőségek azonban akkor sem jelentenek probléma-orientált megoldásokat, ha a gép software-ellátottsága megfelelő. Ennek illusztrálására ismertetjük egy moduláris felépítésű általános elektrofiziológiai felhasználói software-rel /pl. korreláció, FFT, stb./ is ellátott BME-MMT mikrogépen történt kiváltott válasz értékelő programrendszer kidolgozási folyamatát /1. ábra/.

1. ábra



I. Vizuális kiváltott válasz a felvillanó fényinger után a látókérgen jelentkező oszcilláció, melyben patkányon a két-három pozitív és negatív komponensből álló hullámokat /visual evoked potential - VEP/ egy vagy több késői potenciálváltozás kísérheti, és ezeket utókisülésnek /afterdischarge - AD/ nevezték. A 70-es évek közepétől néhány munkacsoport számos közleményben a jelenség farmakológiai alkalmazását javasolta, elsősorban az epilepszia egy speciális formája, a petit mal vonatkozásában. Gyári gyógyszerkutatási feltételek között a modell érdemi hasznosíthatósága számítógépes értékeléshez kötött, tehát meg kell oldanunk e kiváltott válaszok elérhető pontosságú gépi jellemzését.

Az irodalomban jól definiált körülmények között 25 kiváltott választ hardware-es uton, tehát sorrendben átlagoltak. Az átlagból félig manuálisan meghatározták a csucslatenciákat, esetleg az első néhány komponens amplitúdódifferenciáit, és manuálisan, - egy hossz mérő görgővel -, az utókisülés görbe hosszát, lineáris kiterjedését. A görcskeltő hatás a görbehossz növekedésében, a görcsgátló hatás a görbehossz csökkenésében, azaz az AD suppressiojában, elnyomásában nyilvánult meg.

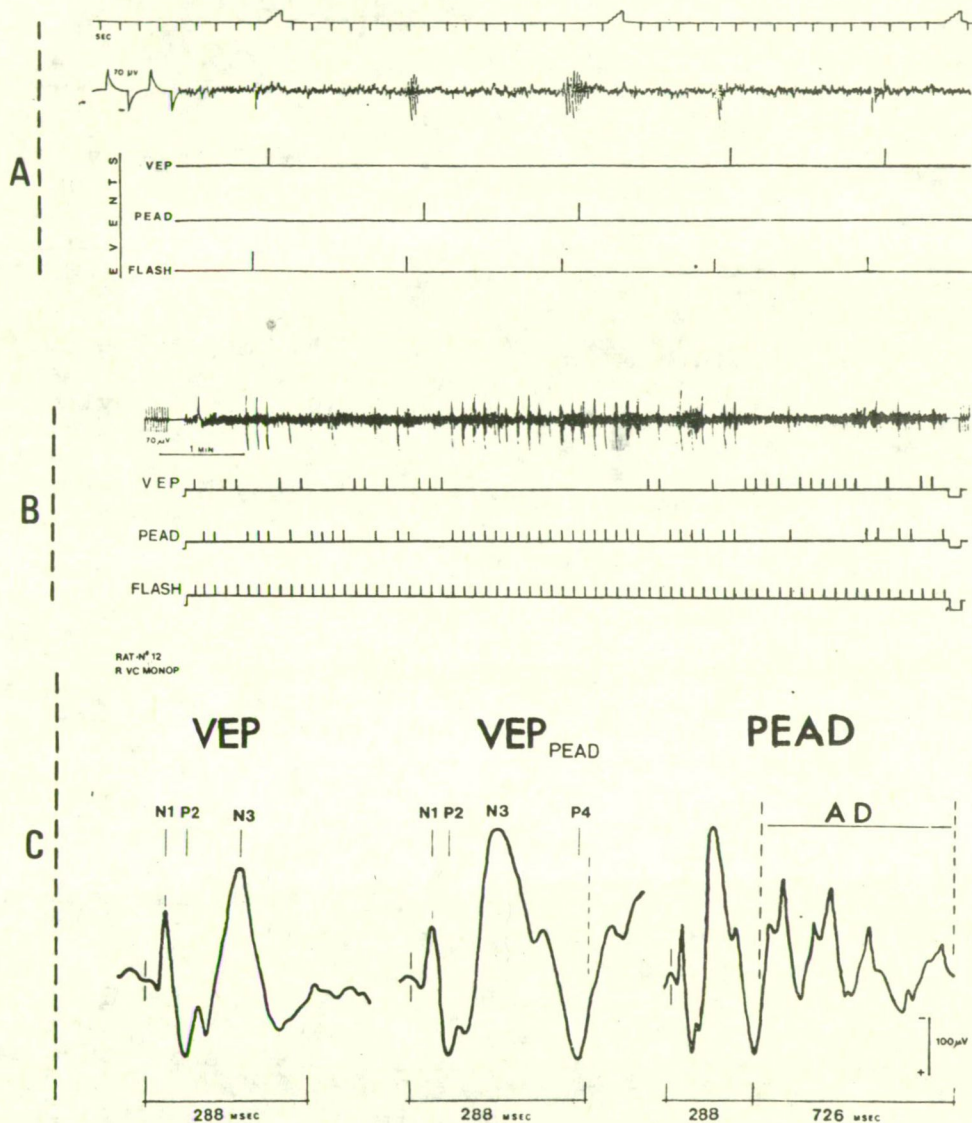
II. A módszer beállítását 1980 őszén a kísérleti műszer-szett összeállításával és mintegy 40 patkány krónikus elektrofiziológiai vizsgálataira való előkészítésével kezdtük. Ezekkel magatartási vizsgálatokat végezve részint az irodalommal egyező eredményeket kaptunk, részint pedig vizuális analízis alapján legalább kétféle fény-kiváltott válasz volt megkülönböztethető: nincs AD és van AD /2. ábra, A/. Automatikus elkülönítés céljából egy feszültség-idő ablakdiszkriminátor, a görbehossz objektív mérésére pedig program készült el a leendő BME MMT mikrogépre, mivel ilyen a felhasználói programkönyvtárban nem szerepelt.

III. 1981 nyárutón megérkezett a gép és a két kiváltott választípusra részint a BME MMT által készített /mintavételezés, átlagolás, simítás, megjelenítés/, részint pedig általunk továbbfejlesztett vagy kialakított /csucskeresés, vonalintegrál, négyzetes integrál/ programmodulokból az AVEP és az AVAD nevű programcsomagokat állítottuk össze a kiváltott potenciálok, ill. az utókisülés értékelésére, melyek a mintavételezés és a vonalintegrál paramétereiben, valamint a dokumentáció szövegben különböztek egymástól. Ugyanis az állatonkénti 6 perces, 44-45 vizuális kiváltott választ tartalmazó felvételek /2. ábra B/ off-line feldolgozása úgy történt, hogy mágnesszalagról háromszor visszajátszottuk a felvételt. Először átlagoltuk és értékeltük azokat a kiváltott potenciálokat, melyek után nem detektáltunk utókisülést /VEP/, másodszer átlagoltuk és értékeltük az utókisüléssel kiváltott potenciálokat /VEPpead/, harmadszor pedig átlagoltuk és értékeltük az egész fény-kiváltott utókisüléssel jelenséget /phottically evoked afterdischarge - PEAD; 2. ábra, C/. Ennek eredményeképp, mindent egybevetve, tíz perc alatt egy vizsgált programcsomag-modalitásra előállt egy szöveges jegyzőkönyv, amely tartalmazta a vizsgált kiváltott válasz adatait és rajzát.

IV.1. Két, egyenként 10 tagu állatcsoportot indítottunk el annak vizsgálatára, miként befolyásolja az amygdala-gerjesztett epilepszia kialakulása e jelenségeket. A mérés információt ad az epilepszia hatásáról a kiváltott potenciálokra és az utókisülésre egyaránt.

A kísérletsorozat eredményeit statisztikában összesítve azt kaptuk, hogy az amygdala-gerjesztett epilepszia kialakulásának folya-

2. ábra. Az electrocorticogramban jelentkező fény-kiváltott válaszok osztályozása.



mán enyhén, nem szignifikánsan csökkentette a PEAD gyakoriságát, vég-
eredményben nem változott jelentősen a VEP egyik paramétere sem, míg
a VEP pead késői komponenseinek fokozatos latencia-növekedése párhuz-
amos volt az AD-vonalintegrál 25 %-os csökkenésével, az utókisülés
suppressiójával. Ez azt jelentette, hogy ugyanarra a folyamatra a két
kiváltott potenciál különbözőképpen viselkedett, főképp nem specifi-
kus komponenseiben.

IV.2. Ha a két kiváltott válasz különbözőképpen reagál egy bio-
lógiai beavatkozásra, vajon különbözőek-e normális körülmények között
is? Erre a célra irt programunk software-esen szimulálta a feszült-
ség-idő ablakdiszkriminátor funkciót, ennek alapján elvégezte az át-

lagolásokat úgy, hogy egyidejűleg kiszámolta az átlagolt görbe minden egyes pontjának szórását. E vizsgálatokat elvégezve öt olyan állatra, ahol a VEP és PEAD gyakorisága közel azonos volt, jelentős és szignifikáns különbség volt kimutatható a két kiváltott potenciál N3 komponenseinek latenciájában.

Tehát az értékelési elvekre összefűzött programcsomag megfelelőnek bizonyult fiziológiai hatások elkülönítésére.

IV.3. Következő lépés a farmakológiai hasznosíthatóság vizsgálata volt olyan anyagokra, amelyeket az adott hatásirányban használnak, és az állatkísérletes modell irodalmi ajánlói is alkalmaztak. - Három, egyenként 6 tagú állatcsoportot készítettünk elő vizsgálatra, és ezeken négy anyag, egyenként 3 dózist vizsgáltuk az AVEP és AVAD modulcsomagokkal.

Az összesített eredményekből kitűnt, hogy a görcskeltő metrazol durván, azaz 2-7-szeresére növelte a PEAD/VEP arányt, valamint enyhén növelte a VEP és a VEPpead latenciáit; a klinikailag bizonyítottan petit mal ellenes trimethadion mérsékelten csökkentette a PEAD/VEP arányt, és nem változtatta meg a kiváltott potenciálok paramétereit; az eredendően nem görcsgátlónak született, de megfelelő dózisban erre a célra is sikerrel alkalmazható diazepam igen lényegesen csökkentette a PEAD/VEP arányt, és ugyancsak nem változtatta meg a kiváltott potenciálok paramétereit; míg a petit malra egyáltalán nem, de a generalizált és focalis epilepsziákra specifikusan hatásos megphenytoin hatástalan maradt az említett paraméterekre. Ugyanakkor nem mutattak semmiféle változást a vonalintegrálok. Azaz: a korábbi szerzők által a hardware-es átlagolás és manuális értékelés módszerével kapott AD-suppressió eredmények elsősorban a VEP/PEAD arány megváltozásának következményei lehettek. De: mint ahogy azt az amygdala-gerjesztés kísérletben láttuk, lehetséges a szelektív AD-suppressió. Amíg azonban ez a gerjesztett epilepszia kísérletben a nativ electrocorticogramok vizuális analiziséből is szembeötlő volt, addig a farmakológiai vizsgálatnál a metrazol esetében a növekedés, a trimethadionnál és a diazepamnál a csökkenés a magasabb dózisoknál is csak alig és főképp másképp jelentkezett, tehát a vonalintegrál paraméter vagy ennek alkalmazási módja nem volt elég érzékeny.

V. Ennek, és az egyes programmodulokkal kapcsolatban eddig összegyűlt apróbb tapasztalatoknak alapján újból átgondoltuk a mérést és a feldolgozást, majd tovább pontosítottuk a csucskeresést és a vonalintegrált, bevezettük az AD-hossz mérését, és egyenlőre nem használjuk a négyzetes integrált, mivel nem volt informatív. Továbbá annak érdekében, hogy a két választípus összesen három részének értékelése 3 helyett egy futás alatt történhessen, átalakítottuk a feszültség-idő ablakdiszkriminátort, módosítottuk a mintavételezés és átlagolás modulokat a trigger-jel oldalról, valamint ezek következtében átdolgoztuk a megjelenítést, egész a jegyzőkönyv formátumáig.

Tehát eljutottunk odáig, hogy az adott vizuális kiváltott válaszok feldolgozását teljesen automatizálhattuk, mégpedig úgy, hogy egyrészt kiszelektáltuk a megfelelő paramétereket, másrészt minimalizáltuk a feldolgozás időigényét. Azonban ez továbbra is off-line történik, tehát még egyszer annyi időt vesz igénybe, mint a mérés maga, mely most már automatikusan vezérelhető is lehetne.

Itt merül fel a kérdés: megváltás-e a mikrogép? - Kétségtelenül megváltás a kutatónak, főképp a flexibilitás miatt, mivel egyrészt egy kísérleten belül gyorsan változtatható a feldolgozás módja, más-

részt többféle kísérlet végezhető rajta, és mindez ott van a laboratóriumban, árban elérhető módon. - De nem megváltás a mikrogép, ha figyelembe vesszük, hogy ily módon való alkalmazásához ugyanugy szükséges software-es és hardware-es szakember, mint bármely más számítógépnél egyrésztől, másrésztől pedig az így kidolgozott célprogram rutinszerű alkalmazása

VI. további biológiai kérdésfelvetésekre és/vagy farmakológiai kutatásra a mikrogép éppen azon funkcióit korlátozza, amiért alkalmazása előnyös. - Még ennyire sem megváltás a mikrogép a klinikus kutatónak, és egyáltalán nem a klinikusnak, mivel egyiküknek sem elsősorban eljárás-alkalmazási lehetőségekre, hanem többé-kevésbé rutinszerűen alkalmazható, jól definiált célprogramokra van szükségük. Ezek véleményünk szerint csakis az itt demonstrált módon dolgozhatók ki viszonylag rövid idő alatt. Az így előállított célprogram meghatároz egy hardware konfigurációt, mely a továbbiakban nem más, mint egy intelligens mérőműszer.