

MASTER

Een model van de ademhaling geregeld systeem en regelaar : een simulatie onderzoek

van Dooren, J.A.H.Q.

Award date:
1981

[Link to publication](#)

Disclaimer

This document contains a student thesis (bachelor's or master's), as authored by a student at Eindhoven University of Technology. Student theses are made available in the TU/e repository upon obtaining the required degree. The grade received is not published on the document as presented in the repository. The required complexity or quality of research of student theses may vary by program, and the required minimum study period may vary in duration.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

EEN MODEL VAN DE ADEMHALING
GEREGELD SYSTEEM EN REGELAAR
EEN SIMULATIE ONDERZOEK

J.A.H.Q. van DOOREN

Verslag van het afstudeerverslag
uitgevoerd van 1-8-1979 tot 31-12-1980
bij de groep Systeemregulaties van de afdeling
Fysiologie
Katholieke Universiteit Nijmegen
in opdracht van Prof.ir.O.Rademaker
Prof.dr.J.A.Bernards
onder leiding van Dr.ing.A.Vis

VOORWOORD

De bereidheid tot hulp van de medewerkers van de groep Systeemregulaties en de intensieve samenwerking binnen de groep hebben deze afstudeerperiode voor mij tot een bijzonder leerzame en prettige tijd gemaakt. Mijn dank aan allen die hiertoe hebben bijgedragen, in het bijzonder aan Dr.ing.A.Vis die mij begeleidde gedurende het afstudeeronderzoek en Dr.J.A.Bernards die mij gastvrijheid verleende.

SAMENVATTING

Het ademhalingsregelsysteem kan opgebouwd gedacht worden uit een geregeld systeem en een regelaar.

Vanuit de centrale chemosensoren in de hersenen en de perifere chemosensoren in de halsslagader krijgt de regelaar informatie uit het geregelde systeem. Door mechanische terugkoppeling via de Nervus Vagus vindt ademfrequentie en amplituderegeling plaats.

Er is gezocht naar tijdsconstanten in geregeld systeem en regelaar. De vraag is welke tijdsconstante bepalend is voor het gedrag van het ademhalingsysteem.

Het model van het geregelde systeem bestaat o.a. uit long en lichaamscompartiment met parallel daaraan het hersencompartiment. De bloedsomloop verbindt de diverse onderdelen. Het hersencompartiment heeft een autonome doorbloedingsregeling (CBF). We bepalen de CO_2 -verdeling in het geregelde systeem. Hierbij wordt aangenomen dat diffusie de beperkende factor is. We vinden een maximale tijdsconstante, $\tau=75$ sec. bij een op- en afstap van CO_2 in het hersencompartiment. De CBF-regeling heeft een stabiliserende invloed op deze veranderingen.

De regelaar wordt gemodelleerd met behulp van gekoppelde neuronenzamelingen. Een aantal modellen wordt onderzocht. Het model van 2 gekoppelde relaxatie oscillatoren met vagus terugkoppeling op de expiratoire oscillator voldoet het beste aan de gestelde eisen. Simulaties geven aan dat het model van de regelaar zeer snel zijn activiteit start maar slechts langzaam stopt (vliegwiel, $\tau=40$ sec.).

Voor het dynamisch gedrag van het ademhalingsysteem geldt dat:

1. Bij een opstap is het geregelde systeem de beperkende factor met $\tau = 75$ sec.
2. Bij een afstap spelen zowel regelaar ($\tau=40$ sec.) als geregeld systeem ($\tau=75$ sec.) een rol.

SUMMARY

The respiratory regulating system consists of a controller and a controlled system.

The controller receives information from the controlled system via the central chemoreceptors in the brainstem and the peripheral chemoreceptors in the carotid artery. The respiratory frequency and amplitude are regulated by mechanical feedback via the vagal nerve.

In the present study we investigate the timeconstants of the controller and the controlled system. The question is which timeconstant determinates the behaviour of the respiratory system.

The model of the controlled system exists a.o. of a lung and a body compartment and a brain compartment parallel to the latter.

The circulation of the blood makes a link between these various parts.

The brain compartment has an autonomous regulation of the blood flow (CBF). We determine the CO_2 distribution in the controlled system, assuming that diffusion is the limiting factor.

We find a maximum time constant, $\tau=75$ sec with an up- and down transient of CO_2 in the brain compartment. The CBF-regulation has a stabilizing influence on these changes.

The controller is modelled by means of coupled neuron pools. Some possible models are investigated. The model of two coupled relaxation oscillators with vagus feedback to the expiratory oscillator satisfies best to the demands posed.

Simulations show that the model of the controller is very fast in starting its activity but rather slow in stopping (fly wheel, $\tau=40$ sec).

For the dynamic behaviour of the respiratory system we can state that: The controlled system is the limiting factor ($\tau=75$ sec) during an up-transient;

Both controller and controlled system play a role during a down-transient ($\tau=40$, $\tau=75$).

INHOUDSOPGAVE

	blz.
1.0 Inleiding	1
2.0 Het model van het geregeld systeem	5
2.1 Algemeen	5
2.2 Circulatie	6
2.3 Veneuse buffer	8
2.4 Longmodel	9
2.5 Lichaamscompartiment	11
2.6 Hersencompartiment	11
3.0 Geregeld systeem, resultaten en conclusies	13
4.0 Gebruik van het model van het geregeld systeem	17
5.0 Een neuronaal model van de regelaar	18
5.1 Algemeen	18
5.2 Het neuronaal basismodel	18
5.3 Twee gekoppelde oscillatoren	22
6.0 Regelaar, resultaten en conclusies	25
7.0 Gebruik van het model van de regelaar	33
8.0 Synopsis	34
Litteratuurlijst	35
Appendix 1 De CBF-regeling	37
Appendix 2 De P-C relatie	38
Appendix 3 Curve fitting	39
Appendix 4 Het "HELP" commando	40
Appendix 5 Het "SHOW" commando	44
Appendix 6 "Dynamo" flowdiagram en programma	45
Appendix 7 "Breath"	48

1.0 INLEIDING (litt.1)*

In de groep Systeemregulaties van de afdeling Fysiologie (K.U. Nijmegen) wordt onderzoek gedaan naar de dynamische eigenschappen van de regeling van de ademhaling. Hiertoe worden al jaren dierproeven verricht. Het gebruikte proefdier is een kat.

Door dit onderzoek is men tot een voorlopig model van het ademhalingsstelsel gekomen. Dit model wordt opgebouwd gedacht uit een geregeld en een regelend systeem (litt.2). Ook ik ga uit van dit model.

De functie van het regelend systeem is het handhaven van de homeostasis. Het milieu interieur van een organisme wordt door de regelaar voortdurend bewaakt en zo konstant mogelijk gehouden (litt.3).

De ademhalingsregelaar ontvangt zijn informatie onder andere van de centrale en perifere chemosensoren. De centrale chemosensoren liggen op de hersenstam. Ze zijn gevoelig voor de zuurgraad, pH van het vocht om de cellen. De perifere chemosensoren liggen in het arteriële bloed van de halsslagader. Ze zijn gevoelig voor de partiële zuurstof en koolzuurspanning P_aO_2 , P_aCO_2 in het arteriële bloed.

Door deze informatie over het milieu interieur kan de regelaar zodanig actie ondernemen dat pH, P_aO_2 en P_aCO_2 zo konstant mogelijk blijven. Hij doet dit door de ventilatie \dot{V} , produkt van ademdiepte V_T en ademfrequentie f , overeenkomstig aan te passen.

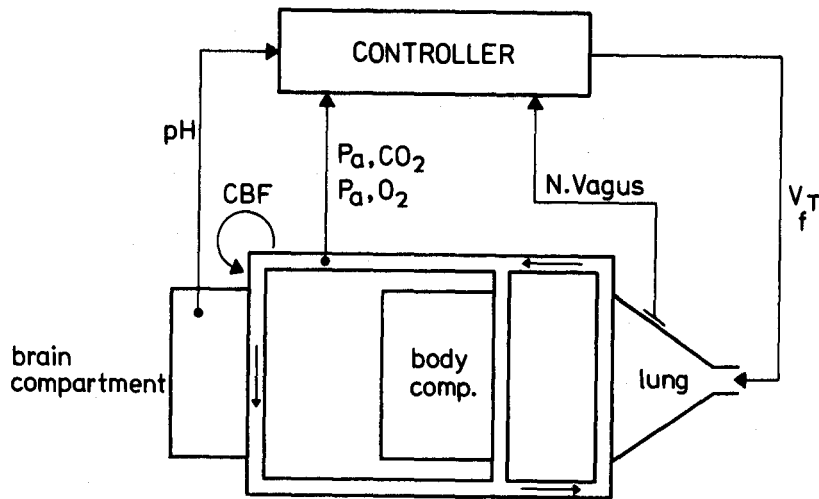
Een der zenuwen, die door de regelaar geactiveerd wordt is de Nervus Frenicus. Deze loopt naar het middenrif. Op de juiste wijze gekwantificeerd is de elektrische activiteit in deze zenuw een afspiegeling van de ventilatie (litt.2).

We kunnen het model van het ademhalingsstelsel als volgt weer-
geven, fig.1 **.

De centrale chemosensoren liggen in de hersenstam. Daar de hersenen een autonome doorbloedingsregeling (CBF) hebben afhankelijk van P_aCO_2

* zie literatuurlijst

** zie figuur 1



figuur 1

vormt het een apart compartiment in het model van het geregelde systeem. Het effect van deze doorbloedingsregeling is een demping van de globale pH-veranderingen in het hersencompartiment (zie Hfst: 3.0).

Naast chemische koppeling van regelaar en geregelde systeem is er een mechanische terugkoppeling via rekceptoren. Deze rekceptoren liggen in de longen. Het signaal van deze rekceptoren gaat via de Nervus Vagus naar de regelaar. De functie van deze terugkoppeling is een mechanisch optimale verdeling tussen teugvolume en ademfrekwentie.

Verstoringsen in pH , $P_a O_2$, $P_a CO_2$ kunnen op twee plaatsen ontstaan. Bij de longen door hyper- of hypoventilatie of inspiratoir aanbieden van CO_2 of wegnemen van O_2 . In het lichaamscompartiment bij een verandering van het metabolisme.

Na verloop van tijd zal deze verandering in de $P_a CO_2$, $P_a O_2$ bij de chemosensoren komen. De regelaar zal dan de ventilatie aanpassen. Bij het inspiratoir aanbieden van CO_2 is de verandering van \dot{V} geheel anders dan bij een metabole verstoring t.g.v. inspanning. Bij inspanning is er wel ventilatieverhoging, echter geen verandering van de gemiddelde $P_a O_2$,

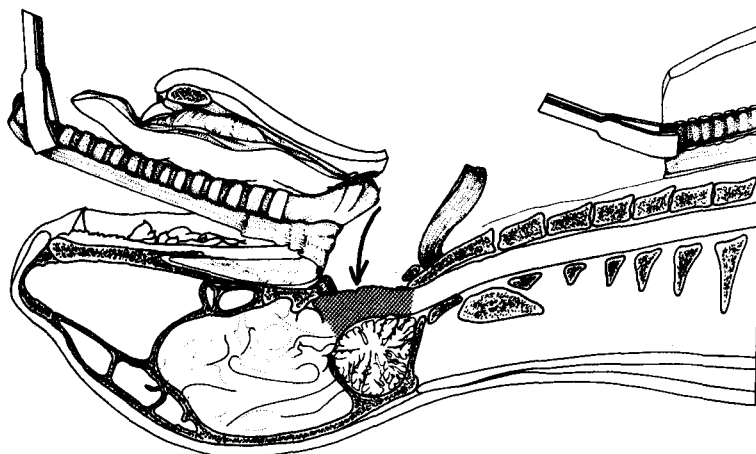
$P_a CO_2$. Oorzaak hiervan is nog onbekend. Daar de ventilatie toeneemt nemen de oscillaties in $P_a O_2$, $P_a CO_2$ toe. Dit is mogelijk een input van de regelaar.

Bij veranderingen van $P_a O_2$, $P_a CO_2$ wordt de ventilatie aangepast. Deze aanpassing is echter niet instantaan. Tussen de storingsbron, lichaamscompartiment of long en de detectieplaats, de chemosensoren bevindt zich een complex systeem, het geregelde systeem.

Hierdoor zullen transporttijden van het bloed en de tijdsconstanten ten gevolge van diffusie tussen bloed en longen, lichaams- en hersencompartiment een rol kunnen spelen in het gedrag van het totale systeem. Daarnaast kan de regelaar ook een eigen traagheid bezitten (litt.16).

De vraag is welke tijdsconstanten voor het totale gedrag bepalend zijn. Er zijn sterke aanwijzingen dat de bepalende tijdsconstanten zich in het passieve deel bevinden (litt.3).

In de groep Systeemregulaties worden dierproeven gedaan. Om inzicht te krijgen in het dynamische gedrag van de regeling van de ademhaling worden in en uitgangsgrootheden van de regelaar bepaald. Dit vereist moeilijke operationele technieken. Om metingen te kunnen doen aan de pH van de hersenstam in de buurt van de centrale chemosensoren worden luchtpijp, slokdarm en een deel van de schedel verwijderd. Dit vraagt tenminste 4 uur voorbereidend werk voordat met de eigenlijke metingen kan worden begonnen (fig.2).



figuur 2

In figuur 2 zien we met een pijl aangegeven de plaats waar de pH-metingen worden uitgevoerd.

Van het hierboven beschreven geregelde systeem is een mathematische beschrijving ontwikkeld waarmee simulaties zijn uitgevoerd. Omdat CO_2 de belangrijkste input is van de regelaar is de beschrijving alleen gedaan voor CO_2 . De beschrijving voor O_2 is niet essentieel anders. Een deel van de mathematische beschrijving is reeds in een drietal tussenverslagen vastgelegd (litt. 2, 4, 5, 8). Om doublures te voorkomen zal zoveel mogelijk hiernaar worden verwezen.

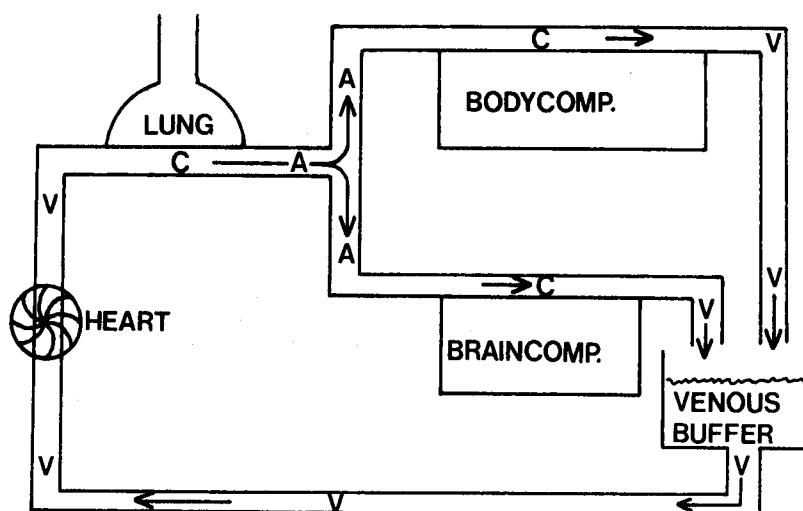
2.0 HET MODEL VAN HET GEREGELDE SYSTEEM (litt.4, 5)

2.1 Algemeen

Aan een model van het geregelde systeem worden twee eisen gesteld.

1. Door de autonome doorbloedingsregeling van het hersencompartiment moet het model zo gekozen worden dat hersen- en lichaamscompartiment variabel en onafhankelijk van elkaar doorbloed worden.
2. Door het ademritme met frekwentie, f ontstaan oscillaties in de arteriële bloedgaswaarden. Deze oscillaties met dezelfde frekwentie f kunnen een input zijn voor de regelaar (litt.6). Het model moet deze oscillaties weergeven.

We zijn tot het volgende model gekomen, fig.3.



figuur 3

Veneus bloed (V) komt aan bij de longcapillairen (c). Hier vindt uitwisseling plaats van CO_2 en O_2 . Het nu arteriële bloed (A) gaat van de longen naar hersen- en lichaamscompartiment. Hier vindt verbranding plaats.

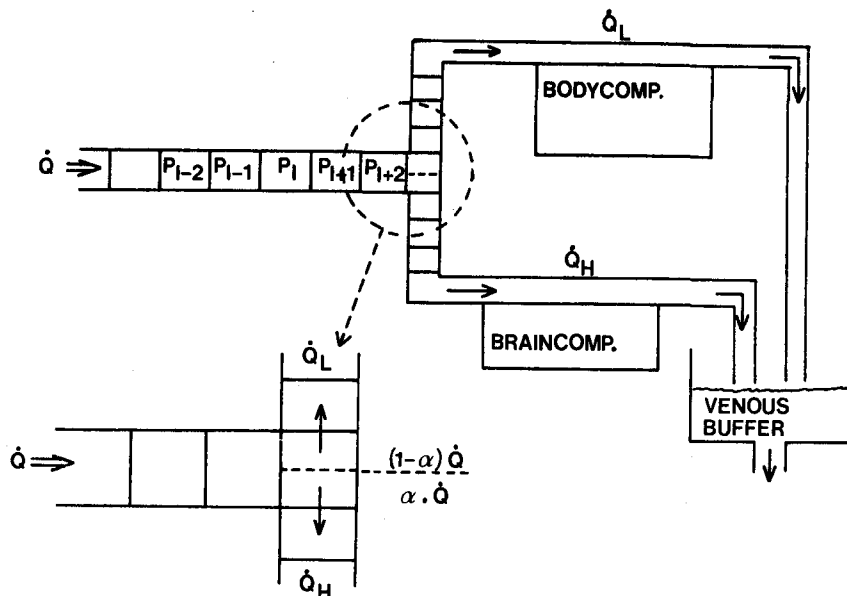
O_2 wordt opgenomen uit de capillairen (c) en CO_2 afgestaan. Het nu veneuze bloed komt samen in de veneuse buffer. Hieruit wordt het bloed door het hart weer naar de longen gepompt.

Van de diverse onderdelen van het model worden de bijbehorende differentiaalvergelijkingen gegeven. Deze vergelijkingen worden gediscrètiseerd in tijd en indien nodig in ruimte. Numerieke integratie wordt uitgevoerd met stapgrootte Δt in de tijd.

2.2 Circulatie

Na in de longen CO_2 te hebben afgestaan gaat het arteriële bloed naar weefsel- en hersencompartment. De oscillaties in de $P_a CO_2$ ten gevolge van het ademhalingsritme moeten behouden blijven in het bloed. Hiertoe is het totale bloedvolume, Q_{BLD} onderverdeeld in N compartimenten met ieder zijn bijgehorende PCO_2 , fig.4, P_{i-1} , P_i , P_{i+1} .

Bij een cardiac output \dot{Q} geldt voor het volume van het i^{de} compartiment in de bloedbaan, V_i en voor Q_{BLD} , (1), (2)*.



figuur 4

* zie vergelijking 1, 2

$$V_i = \dot{Q} \cdot \Delta t \quad (1)$$

$$Q_{\text{BLD}} = \sum_{i=1}^N V_i \quad (2)$$

Stromen van het bloed wordt gesimuleerd door het schuiven met deze compartimenten.

De bloedstroom splitst zich vervolgens in een fractie, α door het hersencompartiment en $(1-\alpha)$ door het lichaamscompartiment. Hierbij geldt voor de doorbloeding van hersencompartiment, \dot{Q}_H en lichaamscompartiment, \dot{Q}_L (3), (4)

$$\dot{Q}_H = \alpha \cdot \dot{Q} \quad (3)$$

$$\dot{Q}_L = (1-\alpha) \cdot \dot{Q} \quad (4)$$

In (3) is \dot{Q}_H afhankelijk van $P_a \text{CO}_2$ zodat α en \dot{Q} afhankelijk zijn van $P_a \text{CO}_2$. Deze afhankelijkheid wordt beschreven als een niet lineair 1^e orde systeem met tijdsconstante $r = 40$ sec volgens (5).

$$\dot{Q}_H + r\dot{\dot{Q}}_H = A_1 P_{i+3} + A_2 P_{i+3}^2 + A_0 \quad (5)$$

Bij een verandering, $d\dot{Q}_H$ van de flow door het hersencompartiment wordt de nieuwe cardiac output en de nieuwe, α volgens (6), (7)

$$\dot{Q}_n = \dot{Q} + d\dot{Q}_H \quad (6)$$

$$\alpha = \dot{Q}_H / \dot{Q}_n \quad (7)$$

Na het doorlopen van hersen- en weefselcompartiment komen de beide bloedbanen samen in het veneuze buffer.

2.3 Veneuze buffer

Dit buffer heeft dezelfde functie als het veneuze deel van de bloedsomloop in werkelijkheid, een variabel vloeistofbuffer. Voor de partiële CO_2 -

spanning, P_B en het volume, Q_B van het veneuze buffer in figuur 5 geldt (8), (9).

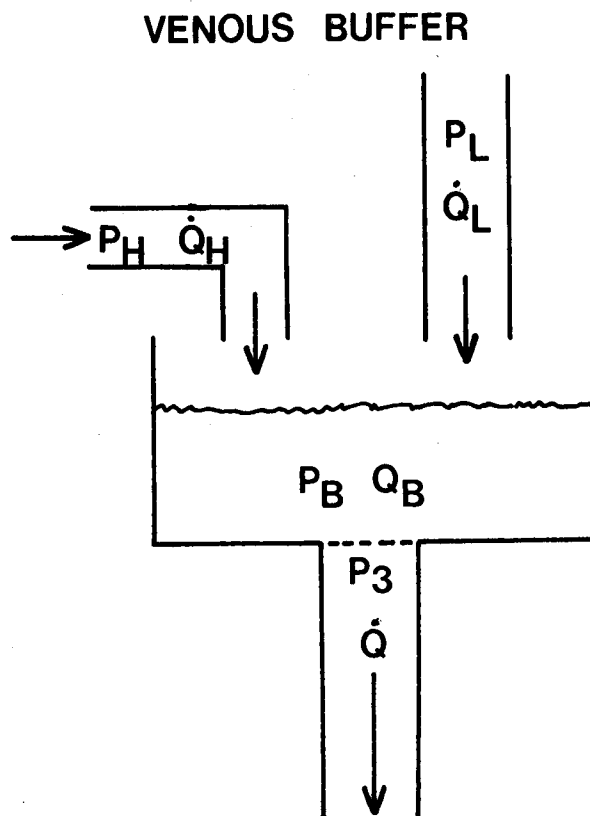
$$\frac{d(P_B \cdot Q_B)}{dt} = P_L \dot{Q}_L + P_H \dot{Q}_H - P_3 \dot{Q} \quad (8)$$

$$\frac{dQ_B}{dt} = \dot{Q}_H + \dot{Q}_L - \dot{Q} \quad (9)$$

$$P_B(t_0) = P_{B_0}, \quad Q_B(t=0) = Q_{B_0}$$

We veronderstellen instantane menging, $P_B = P_3$

Voor veneus bloed bij het buffer geldt dat alle partiële drukken in dezelfde orde van grootte liggen. De druk-concentratie relatie mag lineair verondersteld worden (appendix 2).



figuur 5

Voor de oplossing van (8) en (9) geldt (10)

$$P_B(t) = (P_{B0} - \frac{B}{A})e^{-At} + \frac{B}{A} \quad (10)$$

$$A = \frac{\dot{Q}_L + \dot{Q}_H}{Q_B}, \quad B = \frac{P_L \dot{Q}_L + P_H \dot{Q}_H}{Q_B}$$

Het bloed gaat vervolgens naar de longen.

2.4 Longmodel

De longen zijn gemodelleerd als één homogeen geventileerde ruimte met dode ruimte. Diffusie van CO₂ vindt plaats tussen de alveolaire (long)-ruimte en longcapillairen. Voor de partiële druk in de alveolaire ruimte, P_A geldt (11)

$$d\left(\frac{P_A V_A}{dt}\right) = FL \cdot P_D(n) + \sum_i (P_{BL_i} - P_A) \quad (11)$$

$$FL = \frac{dV_A}{dt}$$

Hierbij moeten we rekening houden met de 2^e orde polynoom relatie tussen concentratie en partiële druk in bloed (appendix 2). In (11) worden totaal longvolume V_A en dus luchtflow FL voorgeschreven door een long-generator (regelaar) en zijn dus bekend. De 2^e term in het rechterlid van (11) vertegenwoordigt de diffusie met constante, D tussen bloed met partiële druk, P_{BL} en alveolaire ruimte. De 1^e term is de bijdrage van de ventilatie. Deze term is 0 tijdens expiratie. P_D(n) is de partiële druk in het laatste compartiment van de dode ruimte. De oplossing van P_A uit (11) wordt verkregen door expliciete discretisatie van (11) in de tijd volgens (12)

$$P_A^{n+1} = P_A^n - \frac{P_A^n \cdot FL \cdot \Delta t}{V_A^{n+1}} + \frac{P_D(n) \cdot FL \cdot \Delta t}{V_A^{n+1}} + \frac{D \cdot \Delta t}{V_A^{n+1}} \sum_{j=1}^i (P_{BL}(j) - P_A^n) \quad (12)^*$$

* hier is P_Aⁿ⁺¹ P_A ten tijde (n+1)Δt

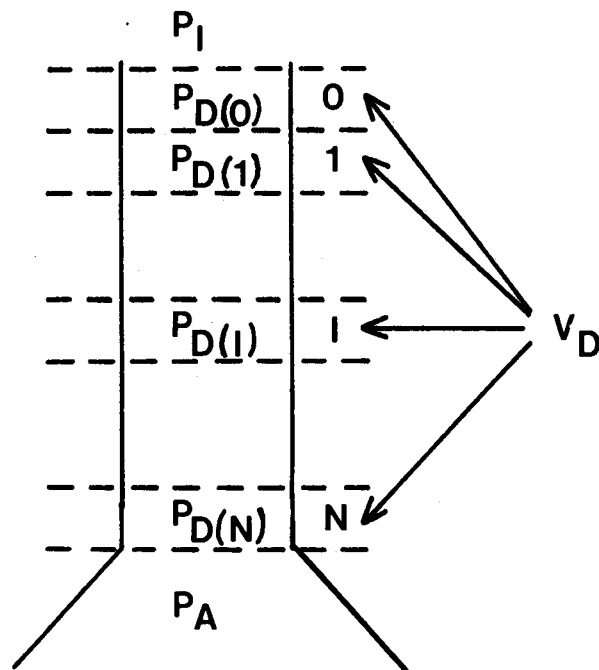
Voordat bij inspiratie buitenlucht de alveolaire ruimte bereikt moet eerst de anatomisch dode ruimte doorlopen worden. Deze ruimte met volume, V_D bestaat uit neus, keelholte, luchtpijp en bronchiën. Hierdoor neemt de effectieve ventilatie af. De dode ruimte veroorzaakt looptijd en menging. We modelleren de dode ruimte als een cascade-schakeling van 10 compartimenten, fig.6.

Voor het i^{de} compartiment geldt (13)

$$P_D(i) = \frac{FL}{V_D} (P_D(i-1) - P_D(i)) \quad (13)$$

Vergelijking (13) wordt expliciet gediscretiseerd.

Voor expiratie zijn soortgelijke formules af te leiden. Als het aantal compartimenten $\rightarrow \infty$, dan wordt de beschrijving van de dode ruimte een pure looptijd.



figuur 6

2.5 Lichaamscompartiment

In het lichaamscompartiment vindt verbranding plaats. Hierbij wordt CO_2 geproduceerd. Voor de partiële druk P_{BOD} geldt bij een compartimentvolume, V_{BOD} en een CO_2 -bronterm M_{BOD} (14)

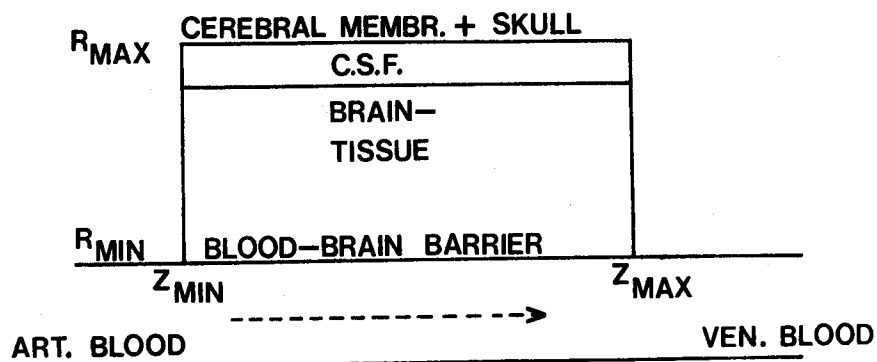
$$V_{\text{BOD}} \frac{dP_{\text{BOD}}}{dt} = \sum_i D(P_{\text{BL}}(i) - P_{\text{BOD}}) + M_{\text{BOD}} \quad (14)$$

Hierbij moeten we rekening houden met de 2^e orde polynoom relatie tussen partiële druk en concentratie. Vergelijking (14) wordt expliciet gediscretiseerd tot (15)

$$P_{\text{BOD}}^{n+1} = P_{\text{BOD}}^n + \frac{D \cdot \Delta t}{V_{\text{BOD}}} \sum_{i=1}^j (P_{\text{BL}}(i) - P_{\text{BOD}}^n) + \frac{M_{\text{BOD}}}{V_{\text{BOD}}} \quad (15)$$

2.6 Hersencompartiment

Ergens in dit compartiment liggen de centrale chemosensoren. Daarom is gekozen voor een cilindrisymmetrisch model waarvoor de 2-dimensionale diffusievergelijking met bronterm wordt opgelost, fig.7 (litt.2).



figuur 7

In figuur 7 geldt

$$\text{voor weefsel} \quad \frac{dP}{dt} = D \left(\frac{d^2P}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dP}{dr} + \frac{d^2P}{dz^2} \right) + MB \quad (16)$$

$$\text{randvoorwaarden} \quad \left(\frac{dP}{dz} \right)_{z \min} = \left(\frac{dP}{dz} \right)_{z \max} = \left(\frac{dP}{dr} \right)_{r \max} = 0 \quad (17)$$

$$\text{bloed-hersenbarriere} \quad \left(\frac{dP}{dt} \right)_{r \min} = \frac{D}{V} (a_1^2 - 4a_2P)^{\frac{1}{2}} \left(\frac{dP}{dr} \right)_{r \min} \quad (18)$$

$$\text{Hersenvloeistof (CSF): } M_{BR} = 0 \quad \text{weefsel: } P = \frac{1}{\text{opl}} \cdot C$$

$$\text{Beginvoorwaarde } P(t=0) = P_V \quad \text{bloed : } P = a_1 C + a_2 C^2$$

In (18) is rekening gehouden met de 2^e orde polynoom relatie tussen P en C in bloed, a₁, a₂ zijn polynoom coëfficiënten (appendix 2).

Vergelijking (16) wordt met behulp van een O'Brien discretisatie schema met een ADI modificatie opgelost (litt.7).

Met behulp van het model van het geregelde systeem gaan we een aantal simulaties doen. Resultaten uit experimenten en simulaties worden vergeleken.

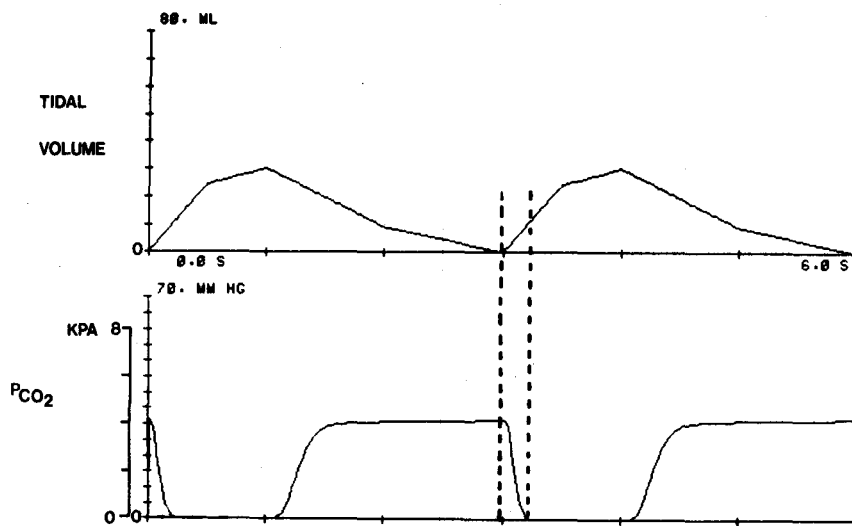
3.0 GEREDELDE SYSTEEM, RESULTATEN EN CONCLUSIES

Ten gevolge van de dode ruimte onstaat looptijd en menging van CO_2 voordat veranderingen in de alveolaire PCO_2 t.g.v. m en expiratie zich voordoen respektievelijk gemeten kunnen worden, fig.8.

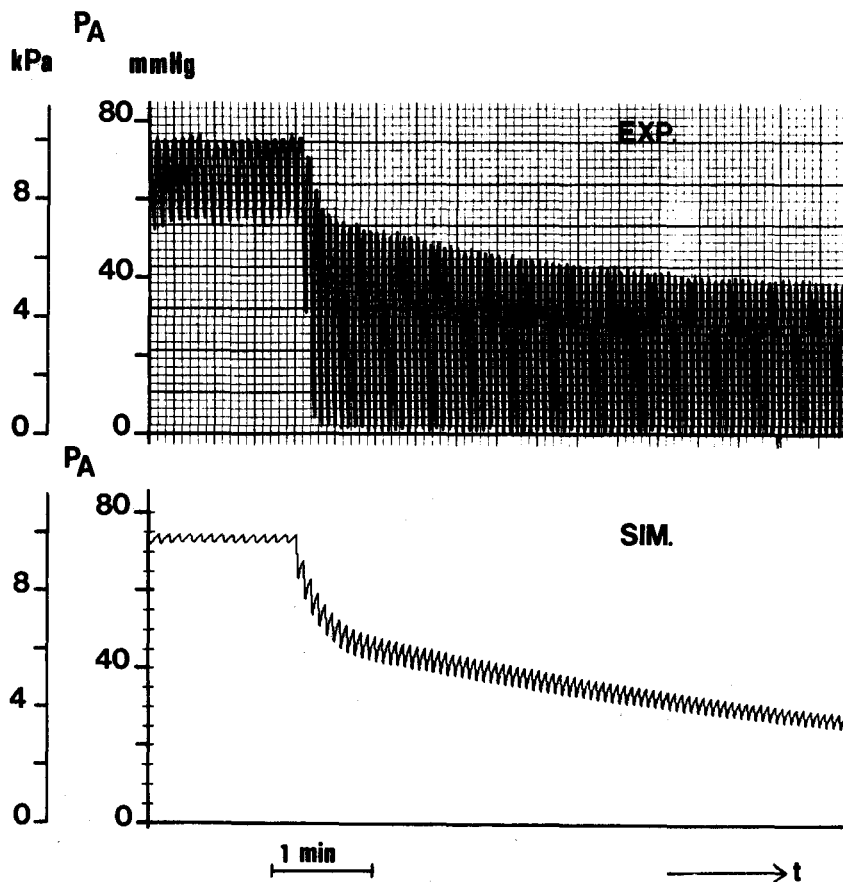
In figuur 8 staat teugvolume en PCO_2 in het middelste compartiment van de dode ruimte uit als functie van de tijd. De twee curves zijn t.o.v. elkaar verschoven. Dit komt door de looptijd van de dode ruimte. De afrondingen in de PCO_2 curve zijn t.g.v. menging.

Een afstap in de alveolaire CO_2 is o.a. op de volgende manier te bereiken. We bieden gedurende enige tijd inspiratoir CO_2 aan tot het systeem geheel is opgeladen. Als we dit inspiratoire gas wegnemen zal de P_ACO_2 snel dalen. Dit is zowel experimenteel gedaan alsook gesimuleerd, fig.9.

De 1^e curve van figuur 9 geeft weer de PCO_2 op de meetplaats in de dode ruimte bij een experiment, de 2^e de P_ACO_2 bij een simulatie. De bovenste omhullende van beide curven vertonen hetzelfde verloop. Uit de 2^e curve van figuur 9 krijgen we een indruk van de oscillaties in de PCO_2 die ook in het arteriële bloed voorkomen.



figuur 8



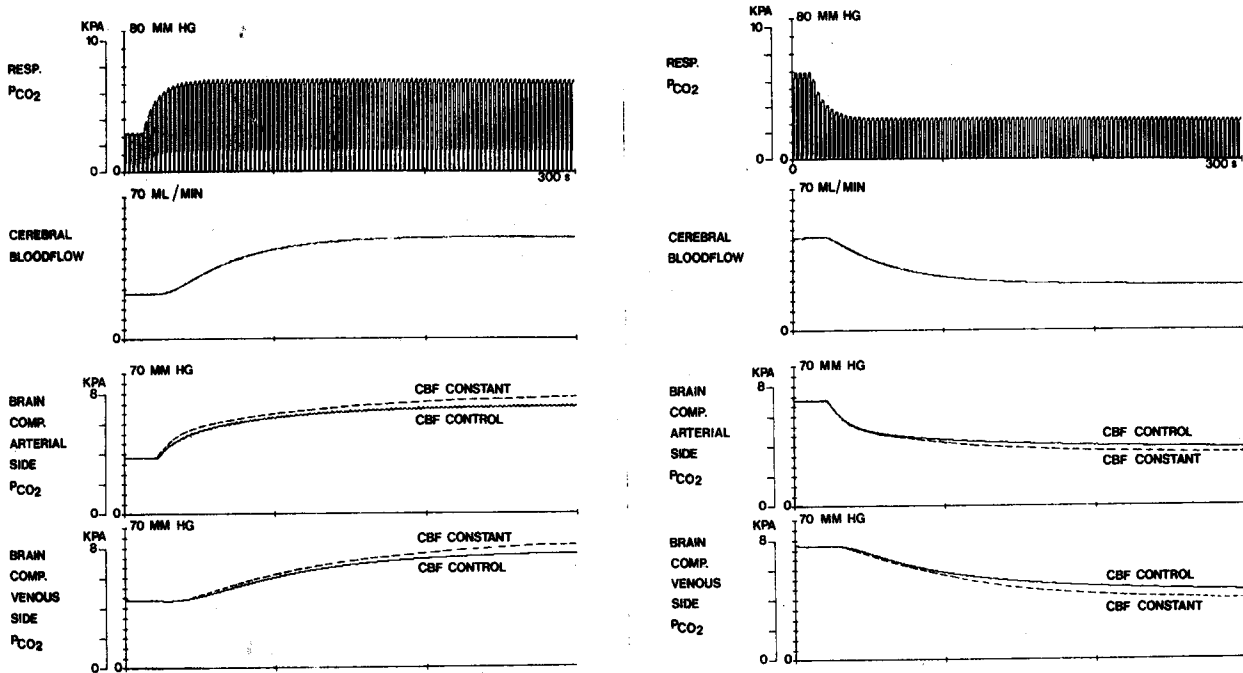
figuur 9

Door middel van een CO_2 injectie in de Vena Femoralis (in de lies) wordt een op of afstap in de PCO_2 verkregen. Bij passage van deze verstoring in de PCO_2 door de longen wordt dit zichtbaar in het PCO_2 -patroon. Gesimuleerd is een op- en afstap bij een 300 sec. durende injectie. Hierbij is gekeken naar het effect van de hersendoorbloedingsregeling (CBF), fig.10.

Weergegeven zijn CO_2 , de CBF en de PCO_2 in het hersencompartiment op 10% relatieve diepte aan de arteriële zijde en 90% relatieve diepte aan de veneuze zijde. Dit zowel bij autonome CBF-regeling als bij een constante CBF van $36 \text{ ml}/\text{min}$ (CBF control en CBF constant).

Uit fig.10 zijn de volgende conclusies te trekken.

Het gebruikte model van de bloedsomloop zal oscillaties in de arteriële bloedgaswaarden sterker weergeven dan in werkelijkheid. Experimentele waarden van de oscillaties in het bloed zijn in de orde van



opstap

afstap

figuur 10

2 mmHg. In het model vinden we oscillaties in de orde van 5 mmHg. In figuur 10 komen in het hersencompartment geen PCO₂ oscillaties meer voor, ook niet in de arteriële hoek van de hersencilinder. Ter plaatse van de centrale chemosensoren zullen geen oscillaties in de PCO₂ aangetroffen worden.

De conclusie is dat oscillaties in de bloedgaswaarden slechts op perifeer niveau worden gezien door de ademhalingsregelaar.

De doorbloedingsregeling zorgt ervoor dat globale veranderingen in de PCO₂ gedempt worden. Vergelijk hiertoe in figuur 10 het verloop in PCO₂ met (CBF-control) en zonder (CBF-constant) flow regeling.

Met betrekking tot de tijdsconstanten in het geregelde systeem is op basis van figuur 10 het volgende te zeggen.

Het longmodel heeft een tijdsconstante van 20 seconden ($\dot{V} = 800$ ml/min).

Deze waarde is afhankelijk van V_A en \dot{V} .

De looptijd tussen longen en weefsel of hersencompartiment bedraagt 10 seconden.

Het PCO_2 patroon in het hersencompartiment heeft een tijdsconstante van 75 seconden. Dit is bepaald door de simulaties aan dezelfde berekeningen (curve-fitting) te onderwerpen als een echt experiment (voorbeeld: appendix 3).

Er is geen wezenlijk verschil tussen op- en afstap van figuur 10. In beide gevallen is teugvolume $V_T = 40$ ml en ademfrequentie $f = 20$ min^{-1} constant gehouden.

Bij experimenten in de werkgroep Systeemregulaties wordt o.a. de pH op de hersenstam gemeten. Van deze metingen wordt via curve-fitting de tijdsconstante bepaald. Deze ligt in de orde van 50 seconden (L. Teppema, K.U. Nijmegen).

De tijdsconstanten die experimenteel en met het simulatiemodel gevonden worden liggen in dezelfde orde van grootte. De veronderstelling dat diffusie de beperkende faktor is, is waarschijnlijk juist.

4.0 HET GEBRUIK VAN HET MODEL VAN HET GEREGELDE SYSTEEM

Van het model is een computer-programma geschreven in fortran 4⁺. Het is bekend onder file Dynamo-TSK. Back-up versie en listing bevinden zich bij de groep systeemregulaties van de afdeling Fysiologie (K.U. Nijmegen). Het flow diagram van Dynamo-TSK bevindt zich in appendix 6, alsook een fortran-versie van het hoofd programma Dynamo-F~~L~~N.

Het model heeft de mogelijkheid ingezet te worden bij studenten instructies. Hiervoor is een uitgebreide handleiding geschreven. Via het commando "help" wordt deze door de computer via het beeldscherm van de Terminal aan de gebruiker aangeboden (appendix 4). Met het commando "show" wordt op de Terminal de aktuele staat van de parameters van Dynamo weergegeven. Een voorbeeld is te zien in appendix 5. De aldaar weergegeven waarden van de parameters zijn tevens (default) startwaarden.

Het computermodel is tevens inzetbaar in het lopende onderzoek. In de toekomst kan mogelijk met een kleiner aantal proefdieren volstaan worden zonder daarmee de essentie van het lopende onderzoek aan te tasten.

5.0 EEN NEURONAAL MODEL VAN DE REGELAAR (litt.8)

5.1 Algemeen

Er zijn in de litteratuur en in de werkgroep Systeemregulaties een groot aantal experimenten beschreven waarbij informatie over de ademhalingsregelaar verkregen is.

De regelaar regelt de ventilatie. Door rekceptoren in de longen is er een terugkoppeling via de Nervus Vagus naar de regelaar. Hierdoor ontstaat een mechanisch optimale verhouding tussen ademfrequentie en ademdiepte. Bij doorsnijding van beide Vagi (tweezijdige vagotomie) is de frequentieregeling verdwenen (litt.9).

Van de perifere chemosensoren loopt de sinuszenuw naar de regelaar. Bij elektrisch stimuleren van de sinuszenuw ontstaat aan één uitgang van de regelaar, de Nervus Frenicus, een vliegwiellachtig signaal. Bij prikkeling van de sinuszenuw stijgt de activiteit van de Frenicus snel tot een bepaalde waarde. Indien de prikkeling gestopt wordt duurt het relatief lang voordat de Frenicus-activiteit weer op het oude niveau is teruggevallen ($r \approx 40$ sec.).

De regelaar heeft dus een eigen tijdsconstante.

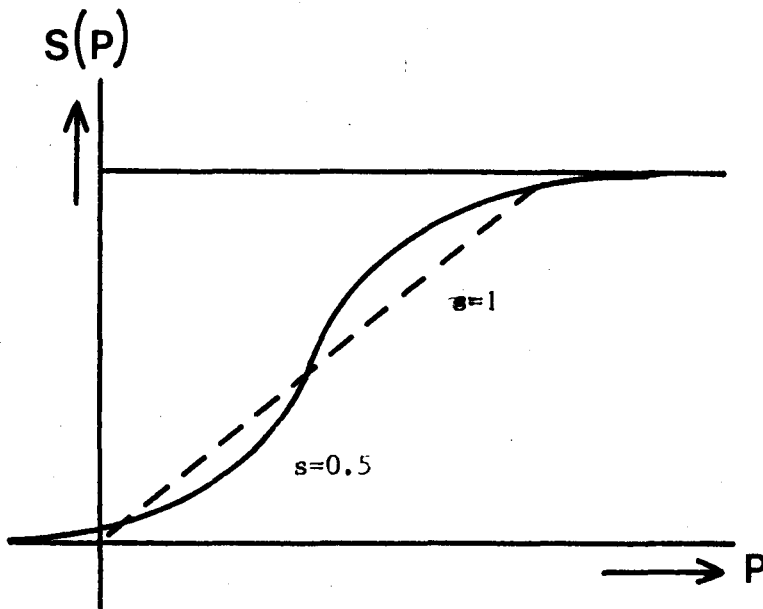
Mikroelektrode metingen in de hersenstam hebben ons enige informatie gegeven over de aldaar gelegen respiratoire neuronen. Er zijn neuronen gevonden die alleen tijdens inspiratie actief zijn en neuronen die alleen tijdens expiratie actief zijn. Globale expiratoire activiteit heeft een twee keer zo lange tijdsduur dan inspiratoire. De terugkoppeling via de Vagus kan remmend werken op de inspiratoire neuronen of stimulerend op de expiratoire neuronen.

De hersenen bestaan uit een groot aantal neuronale structuren. We gaan de dynamica van de ademhalingsregelaar benaderen met behulp van gekoppelde neuronen-verzamelingen.

5.2 Het neuronaal basismodel

We nemen als basismodel een grote collectie van onderling random verbonden en gelijke neuronale elementen.

De toestand van een neuron wordt gegeven door zijn membraan-
 potentiaal, P . Door binnenkomende actiepotentialen van andere neuronen
 verandert P . Kleine veranderingen in P relaxeren met een tijdsconstante,
 $1/a$. Bij grote veranderingen van P gaat het neuron zelf vuren. De akti-
 viteit van een neuron is zijn vuurfrequentie, $S(P)$. Vanwege de relaxatie-
 tijd is er een maximale vuurfrequentie, a . De relatie tussen P en $S(P)$
 wordt gemodelleerd volgens fig.11 (litt.10) (19).



$$S(P) = sS_1(P) + (1-s)S_2(P)$$

$$P < 0 \quad S_1(P) = 0$$

$$0 < P < 4 \quad S_1(P) = P$$

$$P > 4 \quad S_1(P) = 4$$

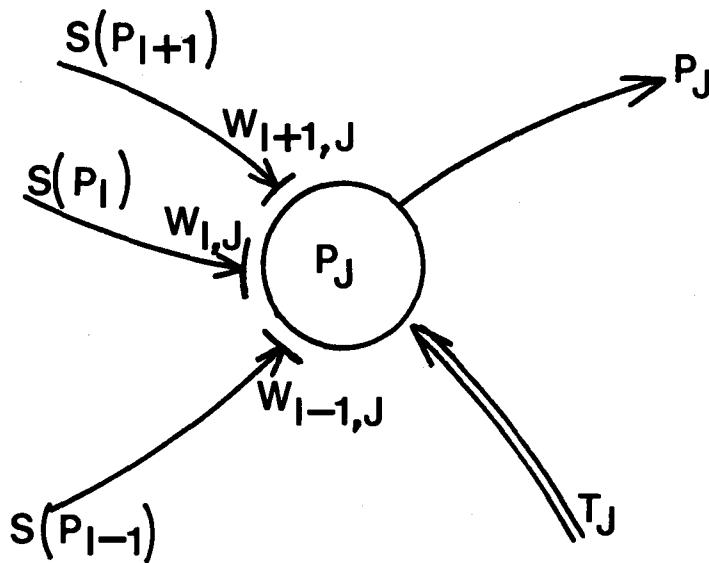
$$S_2(P) = \frac{4}{1 + e^{-1.75(P-2)}}$$

figuur 11

Voor ieder element, j geldt dat de membraanpotentiaal, P_j een
 lineaire functie is van de som der inputs. Als de input wegvalt gaat
 P_j exponentieel naar de rustpotentiaal. Input kan zowel van buiten komen,
 T_j als van andere neuronen, i in de neuronenverzameling, P_i . Dit laatste
 is afhankelijk van de verbindingen tussen de elementen, W_{ij} . Deze zijn
 te interpreteren als een synaps weegfaktor. Afhankelijk van het teken

van W_{ij} is de verbinding exciterend (+) of inhiberend (-). W_{ij} is net als een synaps afhankelijk van de PCO_2 . T en W zijn in een model van de regelaar te interpreteren als input via de sinuszenuw uit de perifere chemosensoren en input uit de centrale chemosensoren.

Bekijken we het j^{de} neuron van zo'n verzameling neuronen dan kunnen we dit als volgt voorstellen, fig.12.



figuur 12

Voor de depolarisatie van het j^{de} neuron geldt (20)

$$\frac{dP_j}{dt} = -\frac{1}{a} P_j + \sum_{i=1}^n W_{ij} S(P_i) + T_j \quad (20)$$

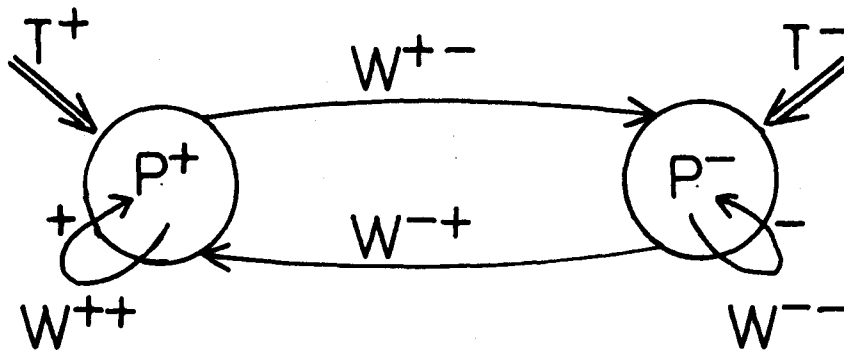
De waarde van de parameters W, T bepalen de gemiddelde activiteit van de verzameling neuronen.

We nemen de neuronenverzameling als homogeen. De gemiddelde activiteit van de verzameling is onafhankelijk van het aantal neuronen in die verzameling. Een enkel neuron is representatief voor de verzameling

(litt.14). In een homogene verzameling van gelijke neuronale elementen zijn oscillaties niet mogelijk (litt.11).

Met behulp van een exciterend en een inhiberende neuron is een oscillator te creëren. Dit noemen we, model 1, fig.13.

model 1



figuur 13

Onder bepaalde voorwaarden kan dit systeem van figuur 13 gaan oscilleren. De relaxatie oscillator wordt beschreven door twee gekoppelde niet lineaire differentiaalvergelijkingen (21, 22).

$$\frac{dP^+(t)}{dt} = -\frac{1}{a^+} P^+(t) + W^{++} S(P^+(t)) - W^{-+} S(P^-(t)) + T^+ \quad (21)$$

$$\frac{dP^-(t)}{dt} = -\frac{1}{a^-} P^-(t) + W^{+-} S(P^+(t)) - W^{--} S(P^-(t)) + T^- \quad (22)$$

De oplossing van (21),(22) is begrensd. Daar het een twee dimensionaal probleem is worden optredende oscillaties* beschreven met het Poincaré-Bendixson theorema. Een noodzakelijke voorwaarde is dat er geen stabiele

* eigenlijk: limit cycle

stationaire punten, $\frac{dP}{dt} = 0$ bestaan. Dit kan met storingsrekening onderzocht worden. Hierbij speelt de Jacobiaan van het stelsel (21), (22) een belangrijke rol. Voor de eigenwaarde, λ_{12} van de Jacobiaan geldt (litt.8) (23).

$$\lambda_{12} = \frac{1}{2} \text{SPR} \pm \sqrt{\text{SPR}^2/4 - \text{Det}} \quad (23)$$

Hierin is SPR: spoor en Det: determinant van de Jacobiaan. Indien λ_1 of λ_2 positief dan is het stationaire punt instabiel. Indien λ_1 en λ_2 negatief dan is het stationaire punt stabiel. Met behulp van T wordt het bijbehorende instelpunt zodanig gekozen dat een stabiele oplossing van (21), (22) niet bestaat (litt.8). λ_{12} is slechts een functie van a, W.

Indien $\text{SPR} \approx 0$ dan gaat de oscillator over naar een nieuwe toestand met een overgangsverschijnsel met eindige tijdsduur. Afhankelijk van $\text{SPR} > 0$ of $\text{SPR} < 0$ krijgen we een oscillerende of stabiele eindtoestand.

De enkelvoudige oscillator (model 1) heeft gebreken als model van de regelaar. Er is geen activiteit gedurende de halve periode van de oscillatie en de frekwentieregeling is onvoldoende.

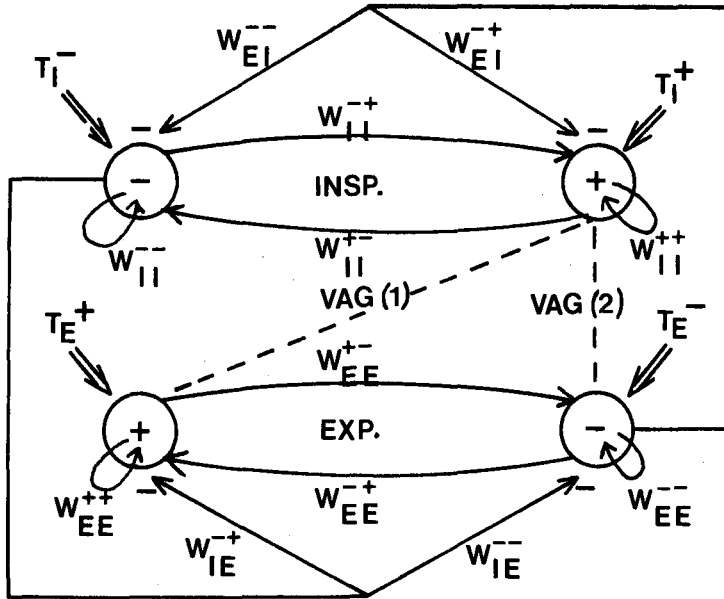
We gaan uit van een nieuw model. Dit bestaat uit een inspiratoire en een expiratoire oscillator. De frekwentie van de eerste is twee maal zo groot dan de frekwentie van de tweede. De beide oscillatoren worden onderling inhiberend gekoppeld.

5.3. Twee gekoppelde oscillatoren

We modelleren de regelaar met behulp van twee gekoppelde relaxatie oscillatoren. De beide oscillatoren worden onderling inhiberend gekoppeld (model 2).

We definiëren de P^+ neuron-verzameling van de inspiratoire oscillator als uitgang van het nieuwe model. Terugkoppeling naar de regelaar via de vagus vindt plaats exciterend op de expiratoire oscillator (model 3) of inhiberend op de inspiratoire oscillator (model 4). We komen schematisch voor model 3, fig.14.

model 3



figuur 14

De beide oscillatoren zijn remmend gekoppeld met synaps weegfactoren, W_{EI}^{-+} , W_{EI}^{--} , W_{IE}^{-+} , W_{IE}^{--} .

De vergelijkingen die model 3 van gekoppelde relaxatie oscillatoren beschrijven van figuur 14 zijn (24), (25), (26), (27).

$$\frac{dP_i^+}{dt} = -\frac{1}{a_i^+} P_i^+ + W_{ii}^{++} S(P_i^+) - W_{ii}^{-+} S(P_i^-) - W_{ei}^{-+} S(P_e^-) + T_i^+ \quad (24)$$

$$\frac{dP_i^-}{dt} = -\frac{1}{a_i^-} P_i^- + W_{ii}^{+-} S(P_i^+) - W_{ii}^{--} S(P_i^-) - W_{ei}^{--} S(P_e^-) + T_i^- \quad (25)$$

$$\frac{dP_e^+}{dt} = -\frac{1}{a_e^+} P_e^+ + W_{ee}^{++} S(P_e^+) - W_{ee}^{-+} S(P_e^-) - W_{ie}^{-+} S(P_i^-) + T_e^+ + \text{vag}(1)S(P_i^+) \quad (26)$$

$$\frac{dP_e^-}{dt} = -\frac{1}{a_e^-} P_e^- + W_{ee}^{+-} S(P_e^+) - W_{ee}^{--} S(P_e^-) - W_{ie}^{--} S(P_i^-) + T_e^- + \text{vag}(2)S(P_i^+) \quad (27)$$

De diverse factoren W , T , $\frac{1}{a}$ in (24), (25), (26), (27) zijn zo gekozen dat per oscillator aan de stabiliteitsvoorwaarde volgens het Poincaré-Bendixson theorema is voldaan. De interoscillatoire koppelingsfactoren W_{IE}^{--+} , W_{IE}^{---} , W_{EI}^{--+} , W_{EI}^{---} zijn zodanig gekozen dat ze $\frac{1}{10}$ van de waarden van de W -factoren per oscillator zijn. Voor numerieke waarden zie appendix 7 (litt.14).

De vergelijkingen (24), (25), (26), (27) zijn 4 niet-lineaire differentiaalvergelijkingen. De oplossing is begrensd. Het is een 4-dimensionaal probleem. Optredende oscillaties worden beschreven met de Brouwers dekpuntstelling (litt.12) en het Hopf-splitsings-theorema (litt. 12, 13). Het oscillatoire gedrag van het model is afhankelijk van het instelpunt. Dit is weer afhankelijk van de T -factoren. Dit gedrag wordt door het Hopf-splitsings-theorema beschreven.

Het is in theorie mogelijk de Brouwers dekpuntstelling en het Hopf-splitsings-theorema geheel uit te werken voor het probleem beschreven door (24), (25), (26), (27). We volstaan met de numerieke waarden van appendix 7. Deze zijn bepaald met behulp van de eisen die aan een eenvoudige oscillator (model 1) gesteld moeten worden om te oscilleren.

De differentiaalvergelijking beschreven door (24), (25), (26), (27) wordt opgelost door numerieke integratie. De hierbij gebruikte methode is een variabele stap adems predictor corrector.

Met behulp van simulaties worden een aantal eigenschappen van de modellen getoond.

6.0 DE REGELAAR, RESULTATEN EN CONCLUSIES

In dezelfde volgorde als waarin ze behandeld zijn in hfst.5 worden de eigenschappen van de modellen besproken:

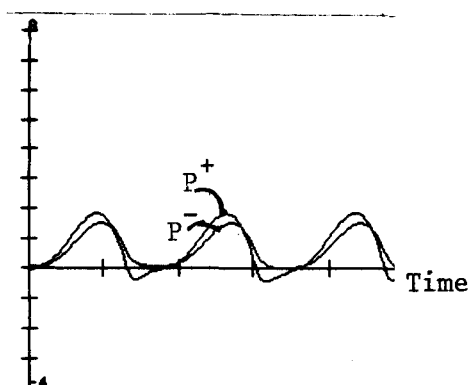
model 1: enkelvoudige oscillator

model 2: twee gekoppelde oscillatoren

model 3: twee gekoppelde oscillatoren, terugkoppeling op de expiratoire oscillator

model 4: twee gekoppelde oscillatoren, terugkoppeling op de inspiratoire oscillator.

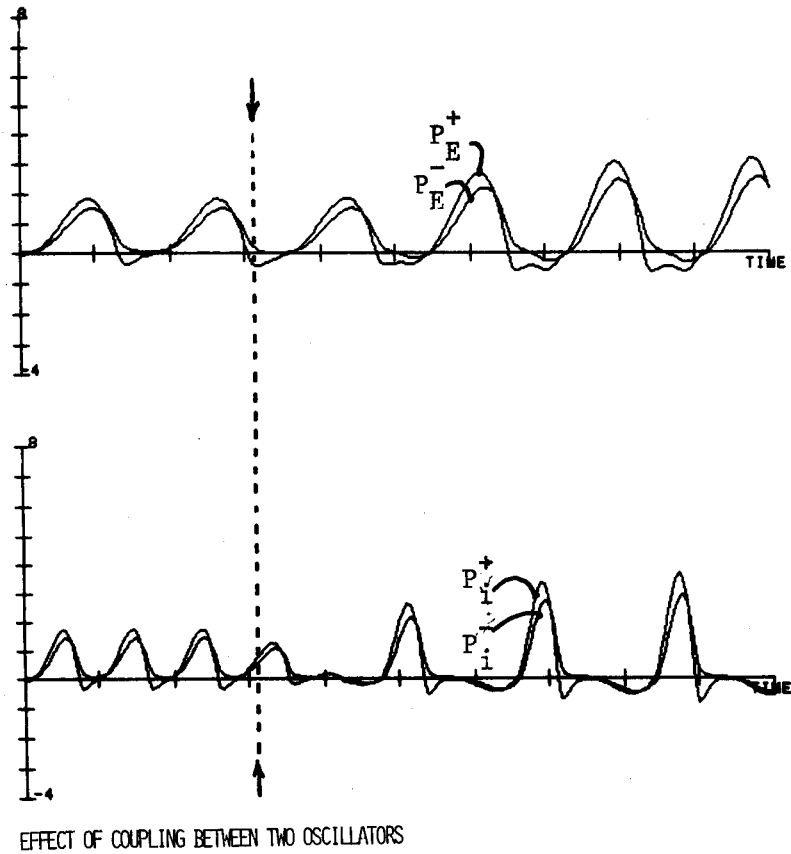
De optredende oscillaties in model 1 beschreven door (21), (22) zijn een functie van de parameters W , T . Bij de standaardwaarden van deze parameters (app.7) hebben deze oscillaties de volgende vorm (fig.15)



figuur 15

We zien dat P^+ ten opzichte van P^- voorloopt in fase. Het is echter niet mogelijk dit faseverschil voldoende groot te maken om met P^+ en P^- de in- en expiratie te sturen.

We nemen nu 2 oscillatoren (model 2), een inspiratoire met frequentie, $2f$ en een expiratoire met frequentie, f . Na een aantal oscillaties worden de interoscillatoire koppelingsfactoren, W_{EI}^{-+} , W_{EI}^{--} , W_{IE}^{-+} , W_{IE}^{--} aangebracht, fig.16.

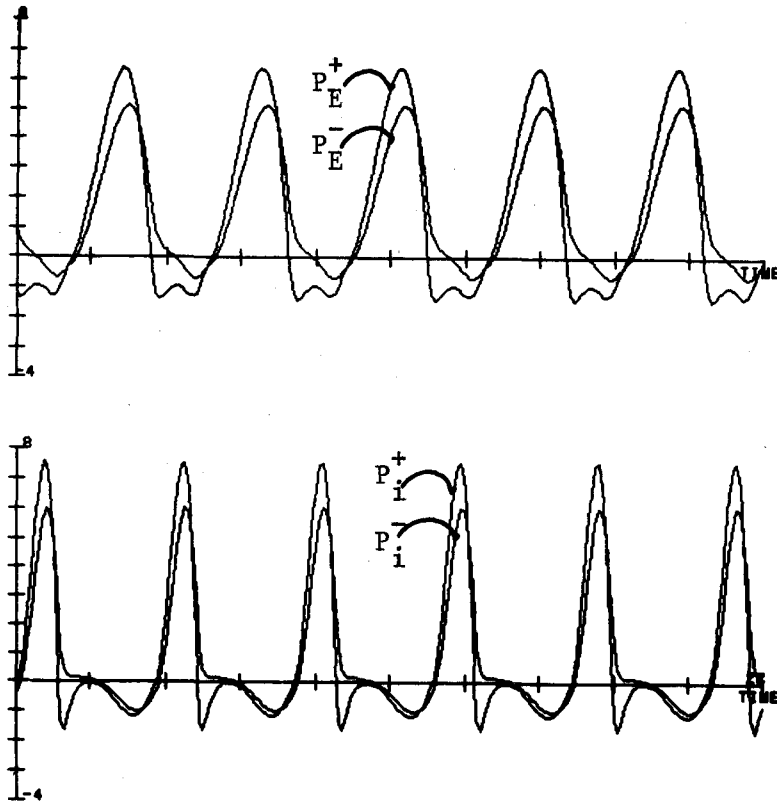


EFFECT OF COUPLING BETWEEN TWO OSCILLATORS

figuur 16

We zien dat na koppeling (\uparrow) vrij snel een nieuwe stabiele oscillatoire toestand ontstaat. In de bovenste curve van figuur 16 staan P^+ en $P^-(t)$ uit van de expiratoire oscillator, in de onderste $P^+(t)$ en $P^-(t)$ van de inspiratoire oscillator. In beide gevallen lopen, zowel voor als na koppeling, de exciterende neuronen voor in fase op de inhiberende. Ten gevolge van de interoscillatoire koppeling neemt de amplitude van de oscillaties toe. Er vindt synchronisatie plaats (litt.16).

In figuur 16 verhouden de frekwentie van in- en expiratoire oscillator zich als 2:1. Een afwijking van $\pm 10\%$ van deze verhouding is onderzocht met behulp van simulatie. Deze afwijking veroorzaakt geen noemenswaardige veranderingen in het gedrag van het model van 2 gekoppelde oscillatoren (model 2).



EFFECT OF INCREASED W

figuur 17

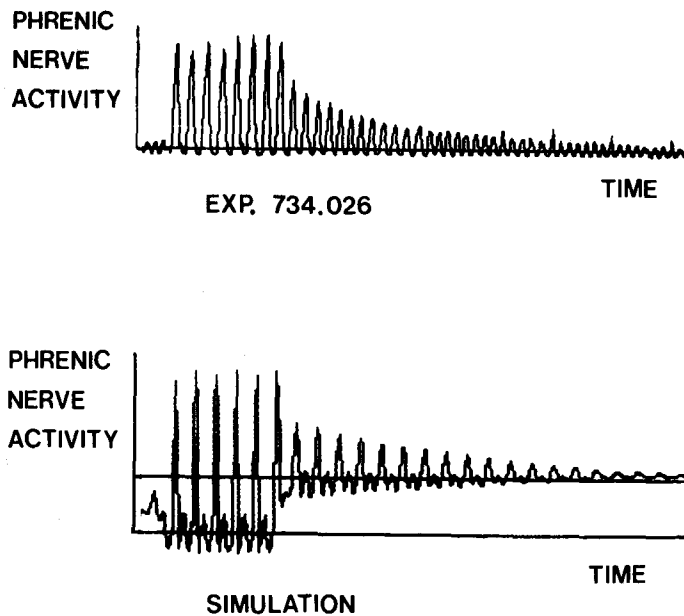
Het gedrag van de oscillatoren is afhankelijk van de parameters W , T . W bepaald het dynamisch gedrag van het model, T de ligging van het werkgebied. Bij een toename van de W -factoren krijgen de eigenwaarden van de Jacobiaan voor $0 < P < 4$ een hogere (positieve) waarde. Het gedrag van het model zal in zo'n geval veranderen, fig.17.

In de bovenste curve van fig.17 staan $P_E^+(t)$ en $P_E^-(t)$ uit. In de onderste staan $P_i^+(t)$ en $P_i^-(t)$ uit.

We zien dat vooral de amplitude van de oscillaties toenemen. Dit is te interpreteren als een toename van de amplitude van de ademhaling, V_T , echter met voldoende frekwentieregeling.

Indien in model 1 $SPR \rightarrow 0$ dan gaat de oscillator volgens een vliegwielpatroon naar de nieuwe toestand. Deze voorwaarde wordt op het model

model 2



figuur 18

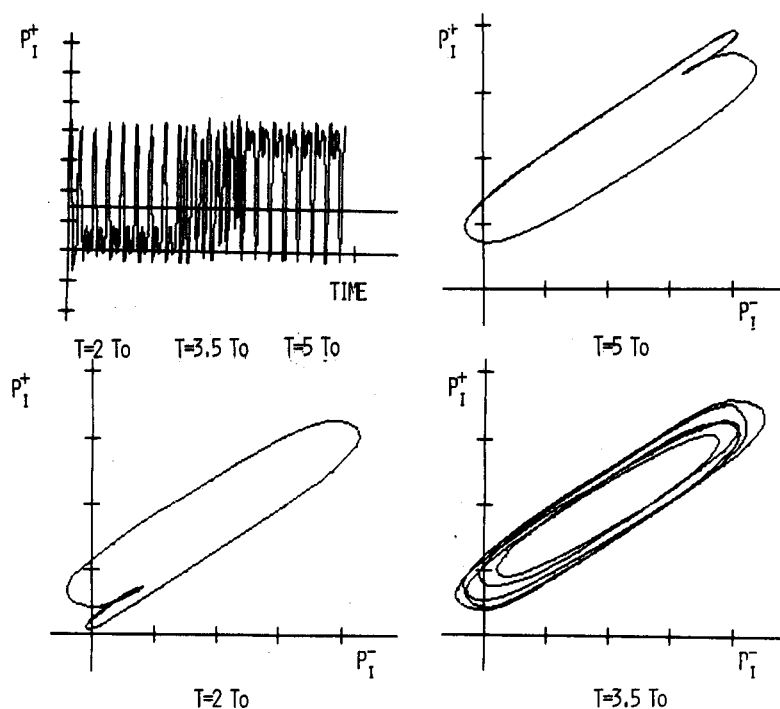
van 2 gekoppelde oscillatoren (model 2) toegepast en wel zo dat beide oscillatoren aan de voorwaarde voldoen.

We nemen P_i^+ als uitgang van het model van de regelaar. Deze uitgang is in werkelijkheid de Nervus Frenicus. In figuur 18 is een experiment met een simulatie vergeleken. Bij simulatie neemt const. W en T toe. Vervolgens neemt W af volgens $SPR \rightarrow 0$.

De bovenste omhullende van beide resultaten komen redelijk overeen. We zien dat de onderste omhullende van de simulatie stijgt. Deze stijging is te verklaren met het Hopf-splitsings-theorema. We gaan met behulp van simulatie na wat de invloed is van T op het gedrag van model 2. Hiertoe is P_i^+ uitgezet als functie van de tijd voor een T vermenigvuldigingsfactor: 2, 3.5, 5. Van deze 3 faktorwaarden is tevens het fase-diagram P_i^+ , P_i^- bepaald, fig.19.

Voor vermenigvuldigingsfactoren: 2 en 5 zien we gespiegelde faseplaatjes. Het signaal P_i^+ is a.h.w. geïnverteerd. Hiertussen voor een faktor = 3.5 is geen stabiele oscillatie mogelijk.

Voor de T vermenigvuldigingsfaktor geldt dat die faktor begrensd is bij model 2 van de regelaar.



figuur 19

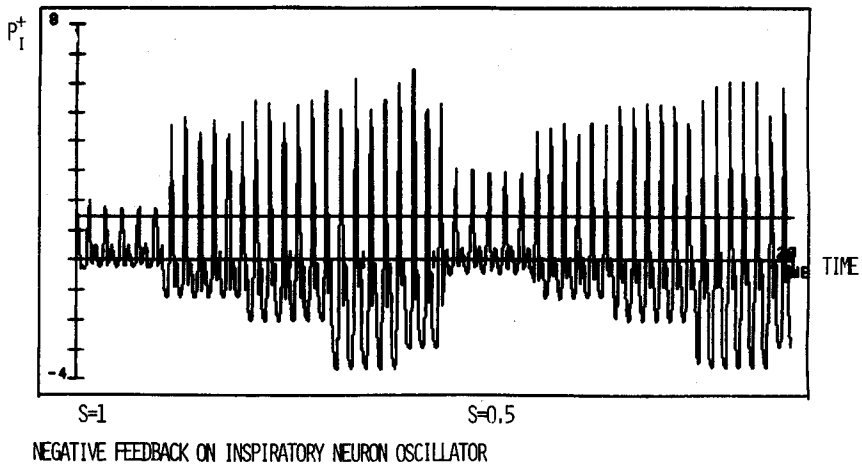
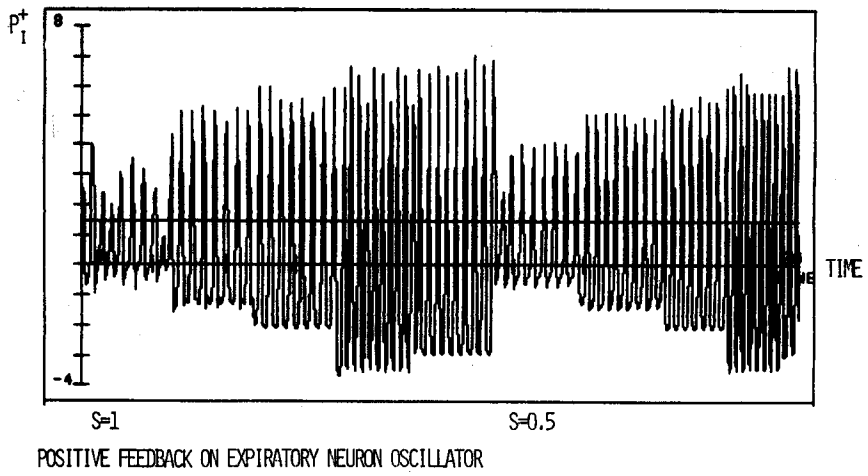
We gaan na wat de invloed is van een negatieve terugkoppeling van P_i^+ op de inspiratoire (model 4) of van een positieve terugkoppeling van P_i^- op de expiratoire oscillator (model 3).

Dit bij toenemende centrale PCO_2 ofwel toenemende W , vag. (fig.20).

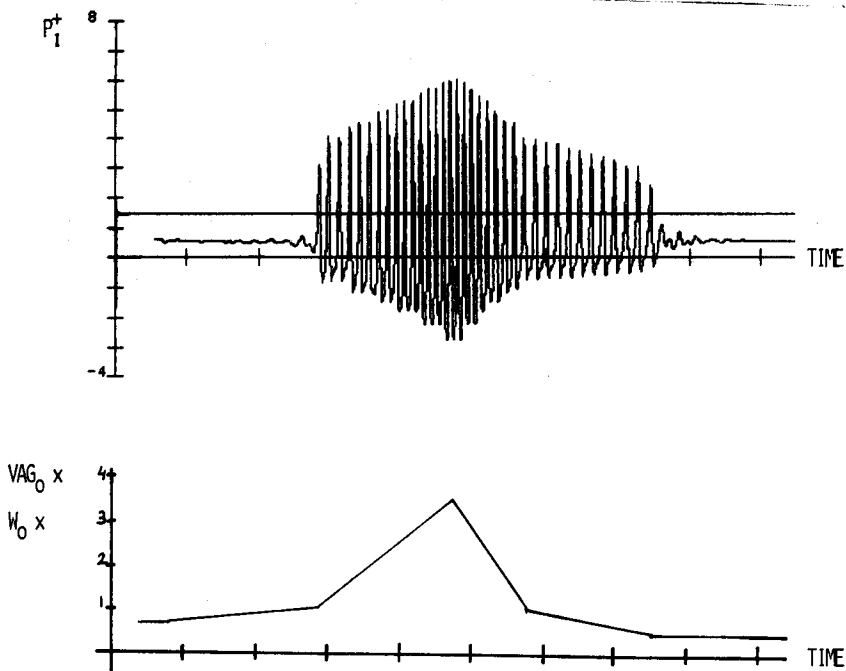
Dit is zowel voor een lineaire ($S=1$, model 3A, model 4A) als voor een S-vormige $S(P)$, P relatie ($S=0.5$, model 3B, model 4B) gedaan.

Het eerste plaatje van figuur 20 is het resultaat van model 3. Het tweede plaatje het resultaat van model 4. We zien voor model 4 slechts amplituderegeling het resultaat is ongeacht de waarde van S . Bij model 3 is het resultaat zowel amplitude als frekwentieregeling. Het effect van een S-vormige $S(P)$, P relatie ($S=0.5$) is stabilisering van de oscillator. Dit laatste model 3 wordt op basis van frekwentie en amplituderegeling geaksepteerd als 1^e model van de Regelaar.

Van het model gaan we een mogelijke regelkarakteristiek bepalen. Als functie van de centrale PCO_2 zullen de synaps verbindingen W , vag toenemen. Hierdoor zal amplitude en frekwentie van het oscillatiemodel toenemen, fig.21.



figuur 20



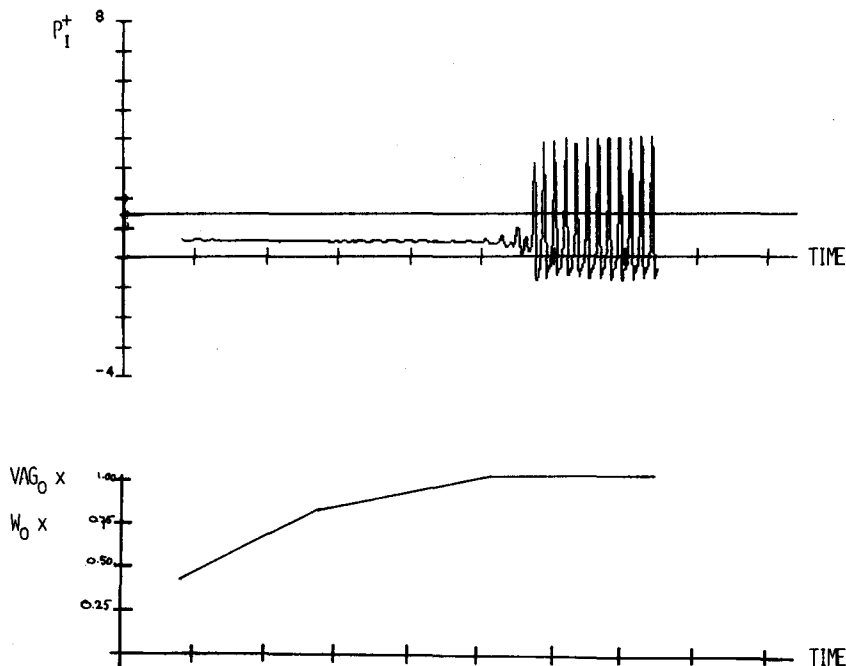
figuur 21

In figuur 21 staat P_i^+ uit als functie van de tijd. Eronder is het bijbehorende verloop van de vermenigvuldigingsfactoren van W en Vag weergegeven. Steeds is T constant gebleven. We zien in eerste instantie amplituderegeling en bij hogere waarden W , vag ook frekwentieregeling. De P_i^+ curve is asymmetrisch.

Deze laatste twee resultaten zijn fysiologisch juist. De regelaar start zijn activiteit bij een hogere waarde van $W(PCO_2)$ dan de waarde van W waarbij hij zijn activiteit stopt. Het opstarten van de regelaar na een periode van geen activiteit (apneu) geeft op een bepaald moment een plotseling vrij grote toename van activiteit. Bij dalende waarde van W gaat de activiteit geleidelijk aan naar de rustwaarde en stopt. Onder bepaalde voorwaarden is deze overgang naar het rustpatroon een vlieg-wieleffekt (fig.18) ($Vag \rightarrow 0$, $SPR \rightarrow 0$).

We gaan het opstarten van de regelaar gedetailleerd bekijken (fig.22). In figuur 22 is hetzelfde uitgezet als in figuur 21. We zien dat plotseling de activiteit van de regelaar een oscillatoir karakter krijgt.

In al onze oscillator modellen zijn we ervan uitgegaan dat W gekoppeld was aan de centrale en T aan de perifere sensoren. W beïnvloedt



figuur 22

het dynamische gedrag en T het werkgebied.

Fysiologisch wordt echter aangenomen, dat beide sensoren op een gelijk niveau inwerken op de regelaar. Door de W in de modellen te vervangen voor een combinatie van W en T. Dit is te interpreteren als een model met presynaptische inhibitie. Verder onderzoek hiernaar is reeds in gang gezet (litt.8).

Desondanks vertoont het gepresenteerde model een aantal interessante eigenschappen.

7.0 HET GEBRUIK VAN HET MODEL VAN DE REGELAAR

Van het model is een computer-programma geschreven in Fortran 4⁺. Het is bekend onder File Breath. TSK. Back-up versie en listing bevinden zich bij de groep Systeemregulaties van de afdeling Fysiologie (K.U. Nijmegen). Het kommentaar blok van het hoofdprogramma bevindt zich in appendix 7.

Het is de bedoeling dat de volumegenerator van het programma Dynamo van het geregelde systeem vervangen wordt door de P_i^+ activiteit van het ontwikkelde model van de regelaar.

Ingangs-parameters voor de regelaar worden voortgebracht door het programma Dynamo. Hiertoe moeten "normerings" relaties opgesteld worden tussen W , vag en de PCO_2 in de hersenstam en T en de PCO_2 in de bloedbaan naar het hersencompartiment. De uitgang P_i^+ van het model van de regelaar levert vervolgens het ademhalingspatroon voor Dynamo.

8.0 SYNOPSIS

Met behulp van twee eenvoudige modellen worden interessante resultaten verkregen.

Het dynamisch gedrag van het model van het geregeld systeem geeft aan dat de tijdsconstante van de diffusie in het hersencompartiment een overheersende rol speelt.

Via een eenvoudig model dat uitgaat van 4 gekoppelde neuronen worden interessante resultaten verkregen m.b.t. de regelaar. Effekten als vliegwiel, frekwentie en amplitude regeling volgen direkt uit dit model door koppelingen aan te brengen tussen de neuronen overeenkomstig de fysiologische gegevens.

Indien de PCO_2 daalt worden de synapskoppelingen W kleiner. De oscillator wordt uiteindelijk stabiel. Dit is fysiologisch analoog aan de ademstilstand (apneu).

Met betrekking tot het dynamische gedrag van het totale systeem kunnen we op grond van de vorige hoofdstukken het volgende stellen.

Bij een CO_2 -opstap reageert de regelaar zeer snel. De beperkende tijdsconstante bevindt zich in het geregelde systeem (diffusie $r=75$ sec.). Bij een CO_2 -afstap reageert de regelaar traag ($r=40$ sec.). Zowel regelaar als geregeld systeem hebben invloed op het dynamische gedrag van het totale systeem (litt.17, 18).

LITTERATUURLIJST

1. F.D.J.Smolders, H.Th.M.Folgering: Actions and interactions of CO_2 and O_2 on the controlling system of the lungventilation. Proefschrift K.U. Nijmegen.
2. J.A.H.Q.van Dooren: Uitbreiding van een simulatiemodel van de ademhaling. Stageverslag T.H. Eindhoven. NR-521.
3. J.A.Bernards en L.N.Bouman: Fysiologie van de mens. Oosthoek (74).
4. J.A.H.Q.van Dooren: Uitbreiding van een simulatiemodel van de ademhaling. Sub 1. Afstudeer-tussenverslag, T.H. Eindhoven. NR-572.
5. J.A.H.Q.van Dooren: Uitbreiding van een simulatiemodel van de ademhaling. Sub 2. Afstudeer-tussenverslag, T.H. Eindhoven. NR-682.
6. A.M.S.Black, R.W.Torrence: Chemoreceptor effects in the respiratory cycle. Proc.of the Phys.Soc. 14-1-67, 59P.
7. W.F.Ames: Numerical methods for partial differential equations. Cambridge.
8. J.A.H.Q.van Dooren: Uitbreiding van een simulatiemodel van de ademhaling. Sub 3. Afstudeer-tussenverslag, T.H. Eindhoven. NR-681.
9. D.Trenehart: Role of pulmonary stretch receptors during breathing in rabbits, cats and dogs. Resp.Phys. 1977, 29, 231-246.
10. R.M.Engemann, G.D.Swanson: Transient response of the Geman-Miller respiratory oscillator model. J.Appl.Physiol. (R.E.E.) 1979, vol. 46(6), 491-495.
11. S.I.Amari: Characteristics of random nets of analog neuronlike elements. IEE Trans.on systems man cybern., vol.SMC-2 no.5, 11-72.
12. N.M.T.Emme: Nonlinear analysis, vol.1. Math.Center A'dam syl 26.1.
13. L.Grass, J.S.Pasternach: Predictions of limit cycles in math. models of Biol. Bull of math.Biol. vol.40, 1970.
14. S.Geman, M.Miller: Computer simulation of brainstem respiratory activity. J.Appl.Phys., vol.41, no.6, 12, 1976.
15. A.Vis, H.Folgering: The dynamic effect of $P_{\text{ET},\text{CO}_2}$ on vertebral blood flow in cats. Resp.Physiol. 1980, 131-143.
16. J.Grasman, M.J.W.Jansen: Mutually synchronized relaxation oscillators as prototypes of oscillating systems in biology. J.math.Biol. 1979, 7, 171-197.

17. D.E.Millhorn, F.L.Eldridge, T.G.Waldrop: Prolonged simulation of respiration by a new central neural mechanism. *Resp.Physiol.* 1980, 41, 87-103.
18. A.Vis: Phrenic nerve afterdischarge after electrical stimulation of the carotid sinus nerve in cats (to be published).

APPENDIX 1

De CBF regeling (litt.15)

In de stationaire toestanden blijkt de volgende curve te gelden voor de flow door de vertebralis (fig.1). Voor $PCO_2 < 3kPa$ is de flow constant en gelijk aan 1.5 ml/min.

De CBF is een funktie van de arteriele, $P_a CO_2$. Voor de totale doorbloeding van de hersenen levert de vertebralis 1/15 deel van het totaal, maar is wel een representatie van dat totaal.

De flow regeling F beschrijven we door (1)

$$F + r \frac{dF}{dt} = A_0 + A_1 P_a CO_2 + A_2 P_a CO_2^2 \quad (1)$$

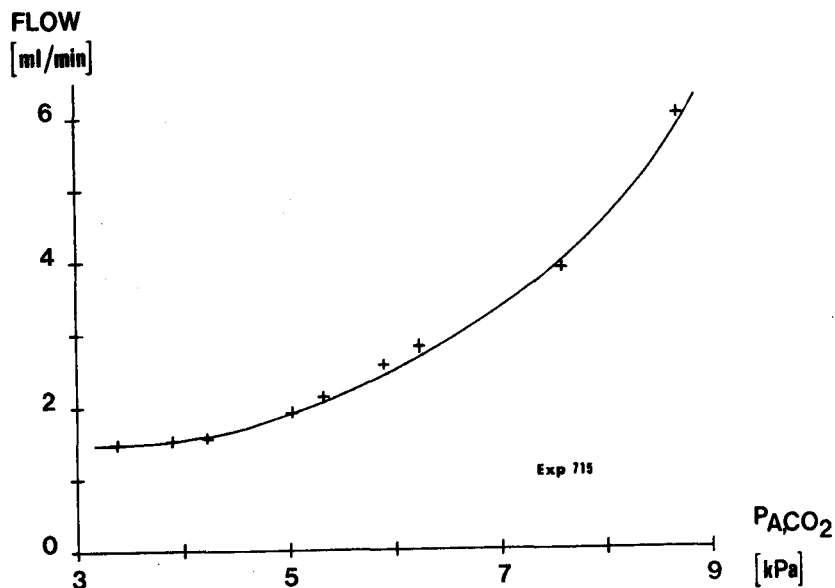
$$A_0 = 40.55, A_1 = -1.61, A_2 = 0.026$$

$$r = 40 \text{ sekonden}$$

Experimenteel zijn de diverse parameters bepaald indien $P_a CO_2$ in mmHg.

De oplossing van (1) wordt verkregen door expliciet discretisatie volgens (2)

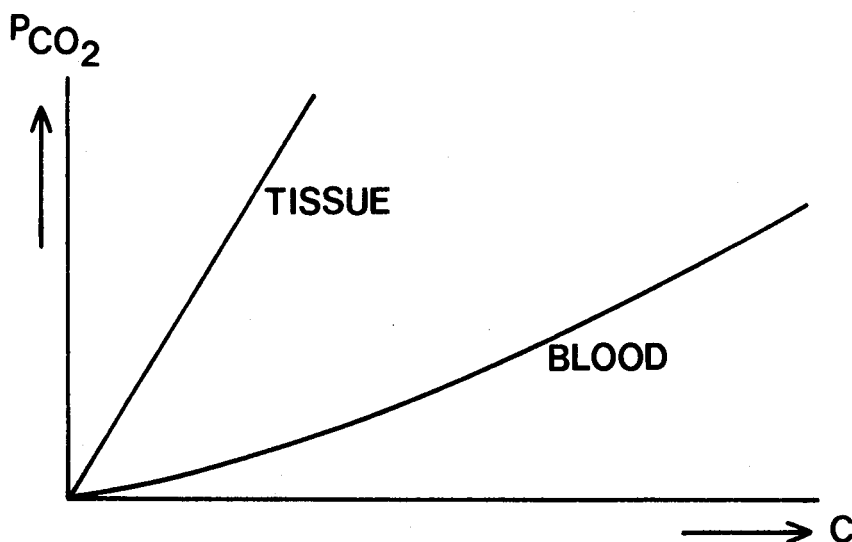
$$F^{n+1} = F^n \left(1 - \frac{\Delta t}{r}\right) + \frac{\Delta t}{r} (A_0 + A_1 P_a CO_2 + A_2 P_a CO_2^2) \quad (2)$$



figuur 1

APPENDIX 2. P-C relatie

De relatie tussen partiele CO₂ druk en de concentratie in weefsel is niet gelijk aan die voor bloed (fig.1).



figuur 1

Voor bloed geldt een 2^e orde polynoom volgens:

$$P = a_1 C + a_2 C^2$$

$$a_1 = -0.0018$$

$$a_2 = 0.01652$$

Voor weefsel geldt:

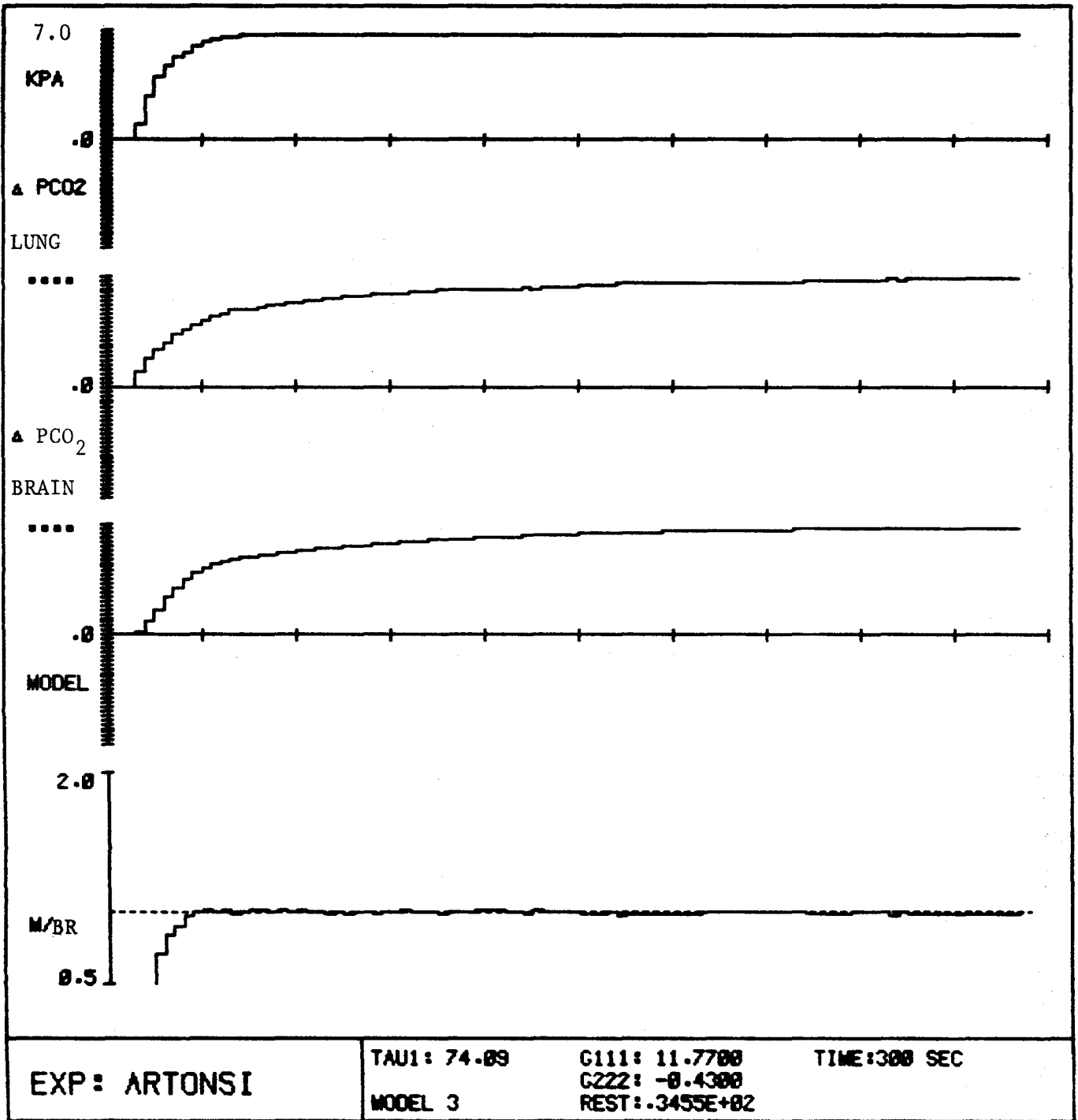
$$P = \frac{1}{\text{opl}} C$$

$$\text{opl} = 0.03$$

Indien de partiele drukverschillen groot zijn zoals bij het arteriele bloed bij lichaams- of bij hersencompartment en veneus bloed bij de longen moet hiermee rekening gehouden worden!

APPENDIX 3.

Curve-fitting



Volgens het model

$$Y + \text{TAU1} \cdot \dot{Y} = G111 \cdot X + G222 \cdot X^2$$

APPENDIX 4

Het "HELP" commando

DYNAMO" 7.3

WELKOM TO PROGRAM: "DYNAMO"
WRITTEN BY JAHQ VAN DOOREN
! WARNING ON USE !!

BE "MILLILITERS" FOR VOLUME UNITS
BE "MM HG" FOR PRESSURE UNITS
BE "SECONDS" FOR TIME UNITS
BE "ML/MIN" FOR DIFFUSION CONSTANTS

OPTIMAL VALUES ARE DEFAULT (TYPE:"SHOW")
DO NOT FORGET DEC. POINT WITH REAL
!! IF "CONTINUE" IS ASKED PRESS "RETURN" FOR CONTINUE!!!!

IF YOU HAVE PROBLEMS ON THE USE OF DYNAMO TYPE:"HELP"
YOU WILL GET A BRIEF DISCRPTION ON THE FEATURES OF DYNAMO

YOU CAN ONLY USE THE NEXT VALUES OF THE VARIABLE:"NNNN"
NNN= 100 , 150 , 200 , 250
ELT , IHLT , QBLD , :ARE CHANGED ACCORDING TO EACHOTHER

! GOOD LUCK !!

INFORMATION ON "DYNAMO"
DYNAMO IS A DYNAMIC MODEL OF THE RESPIRATORY SYSTEM
THIS SYSTEM IS DIVIDED
CONTROLLED SYSTEM:"DYNAMO"
CONTROLLER:"BREATH"

DYNAMO HAS THE FOLLOWING FEATURES:
AUTO CEREBAL BLOODFLOW REGULATION
THE BRAINCOMPARTMENT IS STRUCTURED
TIME-STEP DEPENDS ON CERTAIN VARIABELS AS:
CARDIAC OUTPUT
TOTAL BLOODVOLUME
NUMBER OF BLOODFLOW-COMPARTMENTS

DETAILED INFORMATION ON "DYNAMO" CAN BE OBTAINED FROM THE NEXT PUBLISHED PAPERS:
UITBREIDING VAN EEN SIMUALTIEMODEL VAN DE ADEMHALING(STAGEVERSLAG)
AND THE EXTENSIONS : SUB 1, SUB 2 , SUB 3 ,
WRITTEN BY J.A.H.Q. VAN DOOREN/PHYSIOLOGY/SYSTEMMREGULATIONS/
U NIJMEGEN

INFORMATION ON PARAMETERS AND USE OF DYNAMO

THE FIRST ROW IS THE VARIABLE.
THE SECOND ROW IS THE TYPE OF THE VARIABLE
THE THIRD ROW IS THE FUNCTION OF THE VARR

A CHANGE OF A VARR. CAN BE MADE LIKE THE NEXT EXAMPLE.

'DYNAMO>'VTID=50.
VTID HAS THE VALUE: 50

FRCO	REAL	FUNCTIONAL RESUDUAL CAPP. OF LUNG
VTID	REAL	TIDAL VOLUME LUNG
TRES	REAL	DURATION OF RESPIRATORY CYCLE
DLNG	REAL	DIFFUSION CAPP. OF LUNGTISSUE
PIINS	REAL	PRESS OF INSPIRATORY CO2 MM HG
VBUFF	REAL	VOLUME OF BUFFERTISSUE LUNG
DBUFF	REAL	DIFFUSION CAPP. OF LUNGTISSUE
VBOD	REAL	BODYVOLUME
DBOD	REAL	DIFF. CAPP. BODY
MBOD	REAL	METHABOLIC RATE BODY
MBRN	REAL	METHABOLIC RATE BRAIN
DBRN	REAL	DIFF. CAPP. BRAIN
RCAR		GARDIAC OUTPUT (ML/MIM)
RBLD		TOTAL BLOODVOLUME IN MODEL (ML)
ROOD		TOTAL VOLUME OF AIRWAY DEADSPACE
RSYS		TOTAL VOLUME OF MESUREMENT SYSTEM (ML)

INFORMATION ON MODEL VARRIATIONS AND PLOTTER VARR.FUNCTIONS

MOST VARR. ARE INTEGERS

PLOT=1	PLOTS PCO2 IN LUNG
PLOT=2	PLOTS ARTERIAL PCO2
PLOT=3	PLOTS PCO2 IN CAPPILARES
PLOT=4	PLOTS PCO2 IN VENOUS BLOODPART
PLOT=5	PLOTS PCO2 IN BODY
PLOT=6	PLOTS PCO2 IN VENOUS BUFFER
PLOT=7	PLOTS PCO2 IN BRAINCOMPARTMENT
PLOT=8	GIVES PCO2 ALONG LUNG BRAIN AND BODY
PLOT=9	GIVES THREE-DIMM. PLOT OF BRAIN
ITEK	GIVES PLACE AT WITH PCO2 IN AIRWAYS IS PLOTTED

PSMX	MAXIMUM PCO2 ON SCREEN
VSIX	IS MAXIMUN VTID ON SCREEN
PTIME	MAX TIME ON SCREEN
PAFDR	GIVES VALUES OF PCO2 IN "BRAIN"
PCOPY	GIVES HARCOPY OF SCREEN

BR1 R-COORDINATE ONN CENTRAL CHEMORECEPTOR
BR2 Z-COORDINATE OF CENTRAL CHEMORECEPTOR
NJK PLACE OF CO2-INJECTION (>1 , <ILV)
NNN NUMBER OF TRAJECTORY ELEMENTS
PYP NUMBER OF COMPARTMENTS IN AIRWAY
ELT TIMESTEP USED, CAN ONLY BE CHOSEN ON FIRST CALL OF "DYNAMO"

--> SHOW <---
--> SHOWS ALL PARAMETERVALUES <---

AFTER STARTUP OF "DYNAMO" SOME VARIABLES ARE FIXED FROM INPUT:
QCAR "DELT" "IHLT" "ALFA"

OTHERS GIVE CHANGES IN THE BASIC MODEL:

LOW 1: CBF REGULATION
2: NO REGULATION
DIF :1 BRAIN HAS ONE DIMENSIONAL DIFFUSION

IF YOU WANT MORE INFORMATION

HERE IS AN EXAMPLE

FOR THE NEXT SIMULATION:

RUN 5 TIMES ON DEFAULT VALUES

CHANGE "VTID" BY TYPING: "VTID=70."

RUN THIS DURING 5 BREATHCYCLES

CHANGE "TRES" BY TYPING: "TRES=2." IGNORE MESSAGES AND RUN THIS DURING 5 BREATHCYCLES

CHANGE "PLOT" BY TYPING: "PLOT=8" AND LOOK AT THE RESULT

RETURN TO PLOT=7(BRAIN) BY TYPING: "PLOT=7"

RUN THIS DURING 5 BREATHCYCLES

SIMULATE A WORKLOAD BY CHANGING THE METABOLIC RATE , TYPE: "MBOD=100."

RUN THIS DURING 5 BREATHCYCLES

RETURN NOW TO MBOD=35.

BY NOW YOU ARE FAIRLY FAMILIAR WITH "DYNAMO"

SHOW A LAST FEATURE:

CHANGE VTID TO A VALUE<DOOD BY TYPING: "VTID=5."

THIS IS DEADSPACEBREATHING

THE NEXT SIMULATION RUNS ARE MORE COMPLICATED!!
 CHANGE THE INSPIRATORY PCO2 TO 80 BY TYPING: "PINS=80."
 DO THIS DURING 5 BREATHCYCLES
 NOW CHANGE THE TOTAL VENTILATION BY TYPING: "VTID=80." AND "TRES=4"
 EXPLAIN THE RESULTS IN P-ALV,P-BRN,VTID
 WHY DOES THE PCO2 GETTING SMALLER?
 NOW JUST TO LOOK AT THE EFFECTS
 TYPE ONE AFTER ANOTHER THE NEXT EXPRESSIONS:

AFDR"
 DIF=1
 LOW=0
 LFA=30.
 ELT=4.
 TIME=700.
 SMX=100.
 SMX=100.
 TEK=11
 CONTINUE?>

THIS EXPLAINS HOW TO PUT A CO2-INJECTION IN DE VENE FEMORALIS
 TYPE: "INJK" AND ANSWER THE QUESTION WHICH APPEARS
 ENTER THE PRESSURE OF YOUR INJECTION
 CHECK ALL BY TYPING: "SHOW"

HOPE YOU ENJOY YOURSELF

PLEASE SEND ANY COMMENT ON "DYNAMO" TO ME
 MY ADRES IS:
 J.A.H.Q. VAN DOOREN
 REDASEWEG 362
 EINDHOVEN
 TEL:013-673175

```

*****
*****          CALL DEPARTMENT OF FYSIOLOGIE          ****
*****          GROEP SYSTEMREGULETIONS                ****
*****          KU NIJMEGEN TEL:080-514211              ****
*****
*****          ASK INFORMATION ON "DYNAMO"              ****
*****          WRITTEN BY J.A.H.Q.VAN DOOREN           ****
*****          UNIVERSITY OF TECHNOLOGY EINDHOVEN      ****
*****

```

APPENDIX 5

Het "SHOW" commando

```
-----  
***** DYNAMO PARAMETERS *****  
-----  
**** FLOW PARAMETERS ****  
NLOC NNNN  ILV  ILA  IBA  IBV  IHLT  VBUFF  PBUFF  QCAR  QBLD  ALFA  
  8  200  116  136  176  196    1   9.3   38.3  349.3  240.0  0.072  
-----  
****BODY AND BRAIN PARAMETERS ****  
VBOD  DBOD  MBOD  PBOD  VBRN  DBRN  MBRN  PBRN  VOLBO  VOLBR  
1000.  25.0  15.0  38.4  36.0  25.0   2.0  43.7   1.1  0.084  
-----  
****RESPIRATION VALUES ****  
PINS  VSYS  DOOD  NPYP  ITEK  FRCO  VTID  TRES  DLNG  VLBFF  DLBFF  PLBFF  
  0.0   0.0  10.0   10    5  90.0  30.0   3.0  25.0  90.0   3.0  31.3  
-----  
***VALUES ***  
TIME  DELT  IPER  IPLOT  PMAX  PMIN  VMAX  IBR1  IBR2  INJK  PINJ  
100.0 .2000  1    7   70.0  0.0  80.0   1    1    0    0.0  
-----  
**** PLOTTER VALUES ****  
  
  IPLOT---1(8)---2---3(8)---4---5---6---7(8)---9  
PRESS  LUNG  ART  CAPP  VEN  BOD  BUF  BRAIN-:R3  
-----
```

APPENDIX 6

PROGRAM DYNAMO

MODELLEN VAN DODE RUIMTE LONG ADEMHALING BLOEDCIRCULATIE
HERSEN COMPARTIMENT EN ADEMHALINGSREGELAAR VORMEN SAMEN
EEN DYNAMISCH MODEL VAN DE ADEMHALING:DYNAMO

DE VOLGENDE SUBROUTINES HOREN BIJ DYNAMO

- 1 SUBR. DYNINF REGELT DE PARAMETERINPUT
- 2 SUBR. LONG LONGMODEL
- 3 SUBR. BODY LICHAAMSMODEL
- 4 SUBR. FLOW CIRCULATIEMODEL
- 5 SUBR. VOLUME ADEMHALINGSPATROON (SUBR. BIJ LONG)
- 6 SUBR. PARADY PRINT PARAMETERWRDN.(SUBR. BIJ DYNINF)
- 7 SUBR. DYFRAM TEKENT DE FRAMES
- 8 SUBR. PLOTRA TEKENT DOORSNEDE DOO LONG EN BODY COMP.(IPLOT=7)
- 9 SUBR. DEAD EFFECT VAN DODE RUIMTE (SUBR. BIJ LONG)
- 10 SUBR. START GEEFT STARTWAARDE VOOR DYNAMO
- 11 SUBR. CALCUL BEREKEND OPT. STAPGROOTTE (SUBR. BY DYNINF)
- 12 SUBR. PLOT PLOT FLAATJES (DYNAMISCH)
- 13 SUBR. BRAIN HERSENMODEL
- 14 SUBR. COMP COMPONENTEN BER (SUBR. BY BRAIN)
- 15 SUBR. THOMAS LOST TRIDIAGONALE STELSELS OP(SUBR. BIJ BRAIN)
- 16 SUBR. CONTRL MODEL CEREBAL BLOEDFLOW REGELING
- 18 SUBR. R3PLOT QUASI DRIE DIM FLAATJE VAN BRAIN
- 19 SUBR. PRINTC PRINT MATRIX

J. VAN DOOREN PHYSIOLOGY/SYSTEM REGULATIONS/ JULY 1979

DATA AND COMMON BLOCK

BYTE LINE(10),STR(16)

REAL MB,MBR

COMMON/ADEM/VO,VT,TA,DL,VC,DC,PC/BODY/VB,DB,MB,FB

1 /DSFACE/DOOD,VSYS,ITEK,NFYP,PI,PD(0:11)

2 /PLOT/IPLOT,FMAX,VMAX,TS,TGO,FMIN,IBR1,IBR2

3 /FLOW/PBL(251),PBR(-1:11,0:11),VOLBR(21),VOLBO(41),PBRBL(21)

4 /BRAIN/VBRN,DBR,MBR,STRL,DELM/TEMP/VLO,PL1,PL2,PL3

5 /BLOOD/QQ,QB,NN,TAUW,QQBR,NLOC,VBUFF,PBUFF,ALFA,INJK,PINJ

6 /BORDER/ILV,ILA,IBA,IBV,IHLT

```
DATA V0,VT,TA,DL,FI,VC,DOOD,VSYS,DC,ITEK,NPYP,NLOC,IBR1,IBR2/  
1 90.,30.,3.,25.,0.0,90.,10.0,0.,3.,5,10,8,1,1/  
2 VB,DB,MB,PMAX,TS,VMAX,IPLOT,IHLT,PMIN,ALFA,IFLSW/  
3 1000.,25.,15.,70.,100.,80.,7,1,0.,0.1,1/  
4 QQ,QQBR,QB,NN,TAUW/360.,36.,240.,200,0.2/  
5 ILV,ILA,IBA,IBV,INI,N,TTOT,IPER,VBRN,DBR,MBR,STRL/  
6 116,136,176,196,1,0,0.,0,36.,25.,2.,0.6/  
CALL MCPINN  
CALL ERRSET(63.,.TRUE.,.FALSE.,.FALSE.)  
CALL ERRSET(64.,.TRUE.,.FALSE.,.FALSE.)  
GOTO 2
```

C-----
C SINGLE ACTION BLOCK
C-----

```
1 WRITE(6,50)  
50 FORMAT(' FRAMES FILLED'// IF NEW DATA PUSH:'RETURN' ELSE : 'N')  
INI=1
```

C INPUT

```
2 CALL DYNINP(INI,IPER,IPLSW,IDIFF)  
IF(IPER.EQ.0)CALL START(VLN,IPER)  
IF(IPLOT.EQ.8)CALL PLOTTRA(TTOT,IPER)  
IF(IPLOT.EQ.9)CALL R3PLOT(TTOT,IPER)  
IF((IPLOT.EQ.8).OR.(IPLOT.EQ.9))GOTO 2  
IF(INI.EQ.1)CALL DYFRAM(TTOT,INI,TYD)
```

C-----
C MAIN UNIT-DYNAMIC SIMULATION
C-----

```
3 ENCODE(16,40,STR)IPER,0  
40 FORMAT(I3,'CONTINUE?>',A1)  
CALL INPUT(STR,LINE,1,NCHAR,DUMM,0)  
IF(NCHAR.NE.0)GOTO 2  
IPER=IPER+1 !PERIOD COUNTER  
N=0
```

C TIMESTEP

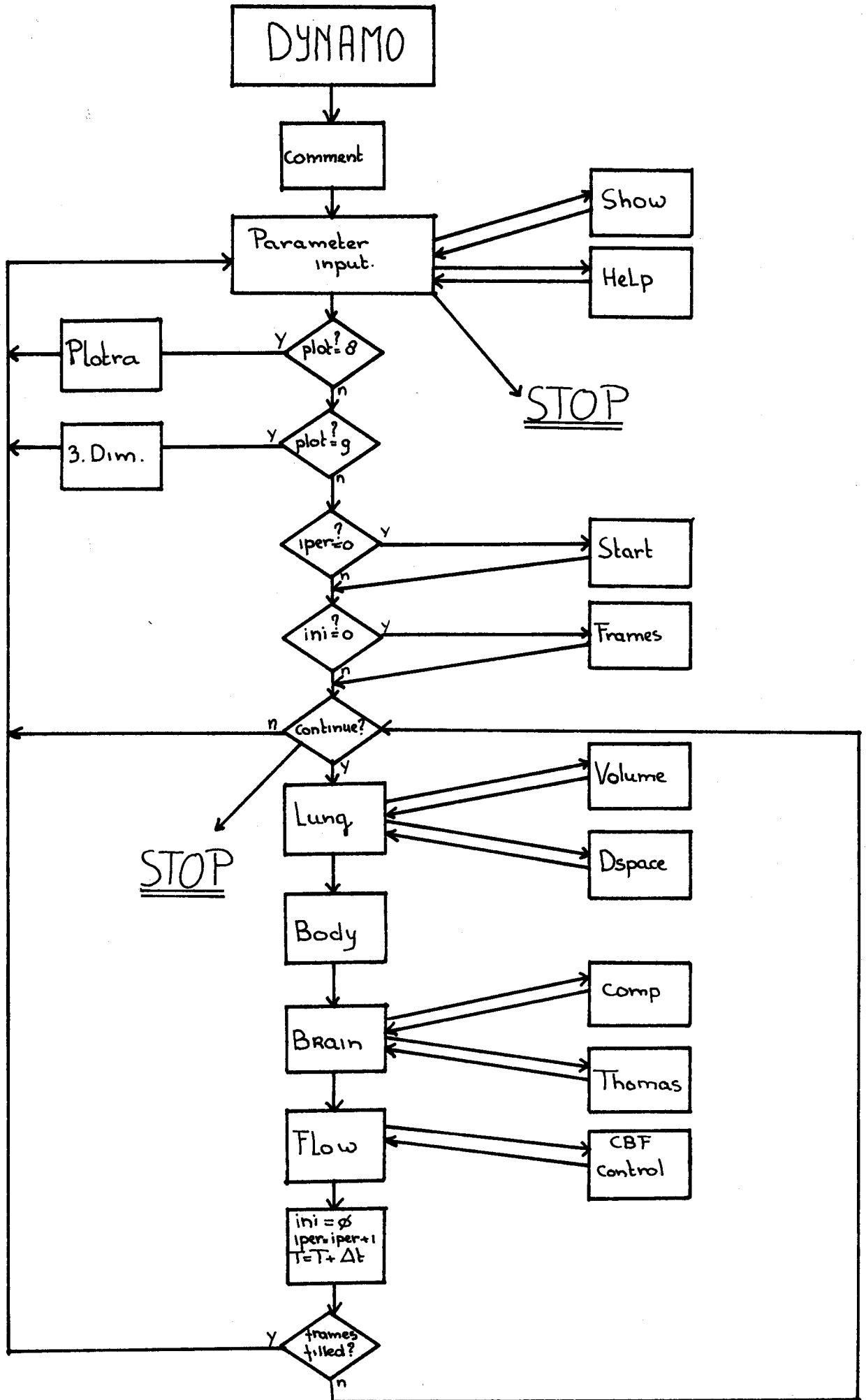
```
4 N=N+1 !NUMBER OF STEPS PER PERIOD  
TYD=TYD+TAUW !TOTAL TIME ON SAME FRAMES  
TTOT=TTOT+TAUW !TOTAL TIME AFTER STARTUP
```

C SCREEN OVERFLOW-NEW START

```
IF(TYD.GT.TS)GOTO 1  
IF(N*TAUW.GE.TA)GOTO 3 !RETURN TO MAIN UNIT
```

C CALCULATIONS AND PLOTTING OF VARIABELS

```
CALL LONG(N,VLN)  
CALL BODY  
CALL BRAIN(IDIFF) ! IF IDIFF=1 1-DIMM. DIFF MODEL  
IF(IPLSW.EQ.1)CALL CONTRL(IPER) ! CONTRL IF IPLSW=1  
CALL FLOW(TTOT,ISTOP)  
CALL PLOT(VLN,TTOT)  
GOTO 4  
END
```



APPENDIX 7. "Breath"

: THIS PROGRAM IS A MODEL OF BRAINSTEM-ACTIVITY INRELATIONSHIP TO BREATH
: THE BREATING CONTROLER IS MODELLER ACC. TO THE GEMAN-MILLER ONE
: IT CONTAINES AN INSPIRATORY AND EXPIRATORY POOL OF NEURON LIKE
: ELLEMENTS.EACH OF THESE OSCILLATES FOR THEM SELFS BECAUSE EACH
: CONTAINS A INHIBITTORIE AND EXITATORY POOL
: THE EQUATIONS WICH DESCRIBE THESE POOLS (4 COPPELD DIFF. EQUATIONS)
: ARE SOLVED BY SUBROUTINE 'DGEAR' WICH IS A VARIABLE STEP ADAMS
: PREDICTOR CORRECTOR METHOD OR A GEAR-METHOD
: COMMON BLOCK 'SYNAPS' CONTAINS VALUES OF SYNAPTIC WEIGH FACTORS
: (CUPPLING) AND OF THE TONIC INPUT PARAMETERS WICH GIVE RISE TO
: ACTIVITY. W(12) ARE SYNAPTIC WEIGHTS T(4) TONIC INPUTS

: W(1)=II++=2. W(5)=EE++=1.065
: W(2)=II-+=2. W(6)=EE-+=1.065
: W(3)=II+-=1. W(7)=EE+-=0.533
: W(4)=II--=1. W(8)=EE--=0.533

: W(9)=EI-+=0.2 T(1)=TTI+=0.2
: W(10)=EI--=.1 T(2)=TTI-=0.1
: W(11)=IE-+=.107 T(3)=TTE+=.107
: W(12)=IE--=.053 T(4)=TTE-=.053

: W(1)-W(8): SYNAPS VALUES FOR THE ELEMENTARY NEURON OSSILATORS
: VALUES OF W(1)-W(4) MUST BE TWO TIMES THE VALUES OF
: W(5)-W(9) BECAUSE OF DIFFERENCE IN INSPR. AND EXPR. TIME
: W(9)-W(12): SYNAPS VALUES FOR INTER-POOL CUPPLING
: THESE VALUES ARE 1/10 OF ALL THE OTHER W(*)
: VAGUS(*) : VAGUS FEEDBACK VALUE OF INSPR. ACTIVITY
: IN THE RANGE OF W(9)-W(12)
: T(*) THE TONIC INPUT

: SSSS: FIREFREQUENCE-DEPOLARISATION RELATION OF NEURONS
: RELATION STRAIGHT SSSS=1
: RELATION SMOOTH SSSS=0
: RELATION BETWEEN SSSS=.5

: FAC1 IS A FACTORIAL CHANGE OF W(*)
: FAC2 IS A FACTORIAL CHANGE OF T(*)
: FAC3 IS A AFCTORIAL CHANGE OF TAUW(*)
: FAC4 IS A FACTORIAL CHANGE OF VAGUS(*) FEEDBACK!
: FAC5 IS A FACTORIAL CHANGE IN PRESYN.INHIBITION

: TOLL TOLLERANCE IN NUMERICAL INTEGRATION
: Y(*) OUTPUT VARR.:DEPOLARISATION OF NEURONS
: CALCULATED BY DIFSOL,DIFSTR,DIFCON
: X INPUT DEPENDENT VARR (TIME)

: ALST ELDRIDGE WAY OF STIMULATION : =1 ALTERNATING INSPR. T(*) STIMM
: 2 ALTERNATING INSPR. W(*) STIMM
: -1 ALTERNATING EXPR. T(*) STIMM
: -2 ALTERNATING EXPR. W(*) STIMM

: DELX SIZE OF INTERVAL AT WICH INTEGRATION TAKES PLACE,
: ALSO PRECISION OF PLOT-OPTION

: SEVERE ERROR CONDITION ON THE OSCILLATORY NEURON MODEL 1-9
: ARE DISCRIBED BY MANUSCRIPT: AN OSCILLATORY NEURON MODEL OF BREATHING
: JAHQ VAN DOOREN / OKT 1980/ TH.EINDHOVEN/

: SUBROUTINES CALLED BY MAIN: DIFSOL: DIFFERENTIAL SOLVER
: DIFSTR: MAIN FRAME DIFF. SOLVER
: DIFCON: CONST. USED IN ADEMS PRED.CORR.