

UNIVERSITATEA “ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI

FACULTATEA DE INFORMATICĂ

LUCRARE DE LICENȚĂ



Modelarea matematică a detectării unui medicament / drog
în organismul uman, cu tratare în Matlab

Propusă de :

Mihaela Veronica Holoca

Coordonator științific:

Lect.Dr. Florin Iacob

Sesiunea: iulie, 2017

UNIVERSITATEA “ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI
FACULTATEA DE INFORMATICĂ

Modelarea matematică a detectării unui medicament / drog
în organismul uman, cu tratare în Matlab

Propusă de :
Mihaela Veronica Holoca

Coordonator științific:
Lect.Dr. Florin Iacob

Sesiunea: iulie, 2017

Cuprins

Introducere	5
I. Elemente teoretice relative la detectarea prezenței unui medicament/drog în corpul uman.....	7
I.1 Scurt istoric și aspecte teoretice.....	7
I.2 Efectele medicamentelor/drogurilor asupra organismului uman.....	8
I.3 Detectarea medicamentelor/drogurilor în organismul uman.....	20
I.4 Importanța detectării medicamentelor/drogurilor în anumite domenii.....	23
II. Modele matematice.....	25
II.1 Difuzia medicamentului/drogului prin compartimentele sângelui și a țesutului.....	27
II.2 Estimarea concentrațiilor de medicament/drog în fluidul creierului uman.....	33
II.3 Concentrația de alcool în corpul uman.....	47
II.4 Concentrația de cofeină în corpul uman.....	49
III. Implementare în Matlab ale unor modele descrise	51
Concluzii.....	57
Bibliografie.....	58

Introducere

În zilele noastre trăim vremuri în care tehnologia a evoluat și încă evoluează extrem de rapid și de mult, însă evoluția nu are loc doar în acest domeniu. Un alt domeniu în care se evoluează rapid și se fac mari descoperiri, din cele mai vechi timpuri, este medicina. Cu ajutorul medicinei avansate din ziua de azi, corpul uman poate trece prin mari schimbări, operații, tratamente fără dureri, obținându-se rezultatele uimitoare. Alt avantaj al medicinei avansate este faptul că în corpul uman se poate detecta orice substanță, prin diferite metode, uneori chiar și după ce a trecut o lungă perioadă de timp de la momentul în care a intrat în organism. Acest lucru reprezintă un mare avantaj, dar pentru unii poate avea și multe dezavantaje.

Relevanța alegerii temei

Detectarea drogurilor are un rol important în multe domenii ale societății, cum ar fi sportul(testare dopaj), infracțiunile violente(testare luciditate persoană în culpă), decesele suspecte, călătoriile și siguranța muncii. Din punct de vedere istoric, rolul detecției de droguri a fost util în elucidarea cauzei decesului în cazul otrăvirilor suspecte sau supradozelor. Agențiile de justiție penală au căutat detectarea drogurilor pentru a le asista în procesul lor de luare a deciziilor. Cel mai cunoscut regim de testare a drogurilor în domeniul justiției penale, acceptat pe scară largă, este testarea aleatorie a alcoolului. Primul test, în cazul unui accident, este testarea concentrației de alcool în aerul respirat, urmând testarea concentrației de alcool din sânge. (v [25])

Detectarea drogurilor are un rol deosebit de important în special în lumea sportului. În 2016, un grup de hackeri ruși au reușit să acceseze baza de date WADA (Agenția Mondială Anti-Dopaj). Misiunea acestora este de a conduce o mișcare colaborativă la nivel mondial pentru sportul fără dopaj(sursă Wikipedia). Ca urmare a acestui atac, date confidențiale despre sănătatea sportivelor precum Venus Williams, Serena Williams și Elena Delle Donne au fost divulgate. După ce au fost făcute publice informațiile, acestea ar fi declarat că au luat anumite medicamente, dar că și tratament pentru anumite boli de care ar suferi încă din copilărie, și astfel ar fi trecut testul anti-dopaj.

Declarația hackerilor: „După studierea detaliată a bazelor de date WADA, ne-am dat seama că zeci de sportivi americani au fost testați pozitiv. Medaliștii olimpici din Rio foloseau în mod regulat medicamente puternice ilicite justificate prin certificate de aprobare pentru utilizare terapeutică. Cu alte cuvinte, tocmai au primit licențele lor pentru dopaj. Acestea sunt alte dovezi ale faptului că WADA și departamentul medical și științific al IOC(Comitetul Internațional Olimpic) sunt corupte și înșelătoare.“ (v [30])

Fancy Bear este site-ul care a publicat rapoartele medicale aparținând lui Biles, Elena Delle Donne, cea care a condus echipa de baschet a femeilor americane la o medalie de aur cu un record perfect de 6-0, și Serena și Venus Williams, două foste olimpice americane câștigătoare în tenis, care au fost eliminate în cele mai recente jocuri Olimpice. Documentele au arătat că toate cele patru sportive din SUA au fost testate pozitiv cu substanțele care sunt restricționate de Comitetul Internațional Olimpic, dar li s-au acordat scutiri medicale. Potrivit documentelor, Biles a fost

testată pozitiv pentru metilfenidatul psihostimulant și a luat, de asemenea, amfetamină. Donne, între timp, a luat hidroclorizol, în timp ce Serena Williams se presupune că a luat oxicodonă și hidromorfonă, prednison, prednisolon și metilprednisolon, iar sora ei Venus obișnuia să ia prednison, prednisolon, triamcinolon și formoterol. Într-o declarație emisă oficialilor Olimpiadei Newsweek, niciunul dintre sportivii selectați pe site-ul Fancy Bear nu a respectat nici o regulă. (v [30])

De asemenea, la începutul lunii august 2015 au apărut informații în presă despre doparea în masă a atleților. Conform acestor informații, o treime dintre atleții de cursă lungă care au câștigat medalii la competiții mondiale sau olimpice din 2001 până în 2012 au trișat, dopându-se cu substanțe care le-au crescut performanțele sau au folosit o metodă destul de periculoasă numită "dopajul cu sânge". (v [32])

Structura lucrării

Lucrarea este structurată pe 3 capitole.

Capitolul 1 are 4 subcapitole în care sunt descrise detaliat drogurile și efectele acestora. În primul subcapitol este un scurt istoric și o descriere a medicamentelor, a diferenței dintre medicament și drog și cum de cele mai multe ori un medicament poate fi drog. În al doilea subcapitol sunt prezentate efectele drogurilor asupra organismului, cât de mult poate afecta organismul uman chiar și o cantitate mică. În al treilea subcapitol sunt prezentate metode de detectare a acestora, iar în ultimul subcapitol vom vedea importanța acestora în diferite domenii.

În **capitolul 2** sunt prezentate modele matematice pentru detectarea unui medicament în organism. Odată ajuns în corpul uman medicamentul/drogul se va distribui cu ajutorul sângelui în organele corpului. În primul subcapitol sunt descrise modele matematice pentru difuzia medicamentului/drogului prin compartimentele sângelui și a țesutului. Prezicerea cantității de medicament în fluxul sangvin și în țesut la orice moment se realizează prin modelele de compartimentare: modelul cu un singur compartiment, cu 2 compartimente și cu 3 compartimente.

În al doilea subcapitol este prezentat modelul matematic pentru estimarea concentrațiilor de medicament/drog în fluidul creierului uman. După ce un medicament sau un drog este administrat oral sau prin injecție venoasă ajunge la creier prin sânge.

În al treilea capitol este prezentat un model pentru detectarea concentrației de alcool din stomac și sânge, iar în ultimul capitol este prezentat un model pentru detectarea concentrației de cofeină, de asemenea, în stomac și sânge.

În **capitolul 3** survine originalitatea lucrării. În mediul Matlab este creată o interfață grafică care implementează o parte din modelele descrise în capitolul doi.

În finalul lucrării apar **concluzii** legate de rezultatele obținute în Matlab după aplicarea modelelor, dar și concluziile legate de lucrare în general.

Bibliografia cuprinde lista de lucrări consultate în vederea elaborării lucrării.

Finalitatea spre care tinde această lucrare constituie, în primul rând, modelarea matematică a detectării unui medicament/drog utilizând ecuațiile diferențiale, urmată de tratarea acestora din urmă în mediul Matlab.

Contribuții

Pe baza întregului material bibliografic consultat și prin selectarea informațiilor potrivite temei lucrării, s-a ajuns la o adecvată sintetizare a acestuia. Din multitudinea de resurse s-au folosit doar informații relevante și utile persoanelor interesate de acest domeniu.

Elementele circumscrise temei au fost formulate cu precizie. Pentru o mai bună înțelegere a temei, au fost descrise, în primul rând, câteva droguri și efectele acestora asupra organismului uman, prezentându-se apoi metodele de detectare a lor. Prima parte încheie prin descrierea importanței detectării prezenței unor substanțe interzise în corpul uman.

S-a realizat o analiză în mediul Matlab a unor studii de caz relative la dependența organismului uman față de excesul de alcool și cofeină. S-au tratat modelele matematice ale acestei dependențe, urmărindu-se concentrația respectivelor substanțe ingerate în exces din diferite compartimente ale organismului uman de-a lungul unei perioade de timp.

I. Elemente teoretice relative la detectarea prezenței unui medicament/drog în corpul uman

I.1. Scurt istoric și aspecte teoretice

Folosirea plantelor halucinogene datează din cele mai vechi timpuri. Acestea au fost utilizate la început în scopuri religioase, iar mai apoi au fost descoperite și calitățile lor curative. (v [3]) Primele sistematizări în domeniul medicamentului au fost făcute de preoții egipteni, în jurul anului 2000 î.Hr. și s-au bazat pe rezultate experimentale precum: folosirea pâinii mușcate pentru tratarea rănilor, a esenței de mac pentru calmarea durerilor sau a uleiului de ricin, un component important în industria farmaceutică. (v [3])

În secolul al XVII-lea s-a descoperit morfina, un medicament care calma durerile provocate de răni. Cu timpul s-a realizat că morfina administrată în mod repetat duce foarte repede la dependență fizică și psihică, iar ca urmare, s-a căutat un înlocuitor. Prin derivarea morfinei cu opium-ul s-a descoperit heroina, care inițial se credea că nu dă dependență așa de mare ca morfina. În realitate dependența de heroină este de 7 ori mai mare decât cea de morfină. De asemenea,

efectele drogurilor erau „benefice” pentru armatele diverselor popoare care trebuiau să reziste în regim de război, de multe ori fără hrană și fără apă. (v [15])

Din punct de vedere legal medicamentele sunt de 2 tipuri: medicamente legale, în general cele prescrise de medic în caz de boală, durere sau alte probleme de sănătate, și medicamente ilegale, drogurile, ale căror întrebuințare este larg răspândită în ziua de azi, în special în rândul tinerilor, dar și a persoanelor adulte. Deși drogurile sunt ilegale, se pot găsi aproape oriunde și există orașe precum Amsterdam, Washington și multe altele unde acestea sunt legale sau legale doar cu scop medical.

Medicamentul (legal) „este o substanță simplă, o asociere de substanțe sau un produs complex capabil să producă un efect terapeutic, fiind prezentat într-o formă care să poată fi folosită de bolnav urmând un anumit mod de utilizare.” (v [3])

Drogul (medicamentul ilegal) „în sens farmacologic este o substanță utilizată sau nu în medicină, a cărei folosire abuzivă poate crea dependență fizică și psihică sau tulburări grave ale activității mintale, ale percepției și comportamentului. (v [4]) În general, prin „drog” se înțelege orice substanță care provoacă o modificare biochimică asupra creierului sau trupului.” (v [3])

Chiar și medicamentele legale, în exces sau luate fără prescripția medicului pot avea consecințe devastatoare. Este greu de precizat pragul de la care un medicament devine drog, dar este important ca administrarea de medicamente să fie făcută cu avizul medicului sau al farmacistului. Combinația anumitor medicamente poate avea consecințe grave asupra organismului uman sau în unele cazuri poate duce la deces.

În funcție de natura lor, drogurile, în general, pot fi clasificate astfel:

- Analgezicele, având ca scop atenuarea durerilor
- Sedativele, sunt deprimante neselective
- Hipnoticele (somniferele) sunt substanțe deprimante ale SNC (v [20])

Toate drogurilor au efecte pe termen scurt și pe termen lung, însă unele sunt mai riscante decât altele. De exemplu, marijuana și cofeina dau dependență, dar efectele acestora nu pot fi comparate. Drogurile ilegale nu au efecte benefice, pe când drogurile legale pe care le întâlnim în fiecare zi, uneori ne sunt de ajutor. De exemplu medicamentele sunt luate în caz de boală, alcoolul se consumă pentru relaxare mentală, pentru reducerea stării de anxietate, iar cafeaua pentru a te păstra treaz. (v [5])

Deși scopul pentru care sunt folosite drogurile și medicamentele este ameliorarea unei dureri sau obținerea unei stări de bine, de cele mai multe ori duce la dependență iar starea de bine nu va persista decât dacă este continuu alimentată cu droguri.

I.2. Efectele medicamentelor/drogurilor asupra organismului uman

În ultimii ani, consumul de droguri a crescut semnificativ, cu preponderență în rândul tinerilor. În plan criminalistic, infracțiunile în care sunt implicate stupefiantele sunt pe zi ce trece tot mai numeroase, mai complexe și mai dificil de împiedicat.

Efectele drogurilor sunt mult mai puternice decât ale plantelor de la care provin. Consumul acestora este unul din principalii factori de mortalitate. Consecințele consumului unor astfel de substanțe sunt afecțiuni organice și psihice grave, depersonalizarea și degradarea omului, asociate frecvent cu săvârșirea unor infracțiuni grave, omoruri, tâlhării, violuri, și altele. (v [5])

Drogurile afectează fiecare parte a corpului uman, de la ceea ce putem vedea până la ceea ce nu vedem. Corpul uman nu este făcut să poată ingera cantități mari de substanțe care nu sunt naturale iar drogurile sunt pline de substanțe chimice. Nici unul nu este pur sau natural. Toate conțin, mai mult sau mai puțin substanțe chimice. Efectele fizice ale abuzului de droguri sunt clare când sunt privite prin prisma funcțiilor normale ale organismului. Drogurile pot cauza următoarele: bătăi de inimă rapide, gura și gâtul uscate, mâini transpirate, pupile dilatate. Abuzul de droguri pe termen lung are ca rezultat toleranța, ceea ce înseamnă obișnuință. Aceasta nu înseamnă că drogul este acceptat de corpul uman, ci înseamnă că părți ale corpului care respingeau drogul, încep să moară încet. Fiecare parte a corpului este afectată de dependența de droguri.

Abuzul de droguri prelungit duce la pierderea elasticității pielii. Dependenții de droguri pot arăta cu 20 de ani mai bătrâni decât sunt. Dependența de droguri cauzează probleme dentare, probleme cu respirația, pierderea părului și vederea, tulburărilor respiratorii, scăderea în greutate, probleme ale constipației, iar la femei apar menstruații neregulate. (v [14])

Afecțiunile psihice ce pot să apară sunt: oboseală extremă, schimbări ale stării de spirit, anxietate, depresie, insomnie, iritabilitate, paranoia (boală psihică cronică care se manifestă prin lipsă de logică în gândire, prin idei fixe, prin susceptibilitate, prin orgoliu exagerat, prin mania persecuției, prin halucinații etc.). (v [9])

De asemenea, sunt afectate și organele interne: sistemul cardiovascular, respirator, gastrointestinal, muscular. Efecte deosebit de grave se pot vedea și la nivelul creierului. (v [14])

Drogurile pot provoca stări emotive necontrolate sau dereglări mentale serioase. De exemplu, cei care iau heroina pentru prima dată au stări violente. Dacă un utilizator de droguri începe să se injecteze, acest lucru poate genera infecții locale ale sângelui sau chiar infecție cu HIV-SIDA ori hepatita B, abcese la locul injectării, tromboze. (v [9])

Halucinogenele „sunt substanțe naturale sau de sinteză care induc o stare psihică anormală, iar individul are senzația că percepe lucruri sau situații inexistente, denumite halucinații. Substanțele halucinogene, denumite și psihodisleptice, induc și halucinații, dar și halucinoze, percepții anormale dar conștientizate de către bolnav ca nefiind reale.“ (v [8])

Efectul halucinogen se produce la doze mici, favorizând apariția intoxicațiilor cu consecințe uneori letale. Deși, în general, nu induc dependență fizică, datorită efectului psihic marcat, caracterizat printr-o euforie patologică, determină dependență psihică intensă, ceea ce justifică includerea acestor substanțe în categoria drogurilor. (v [8])

Acțiunea diferitelor droguri asupra organismului

Opiul „se extrage dintr-o plantă asemănătoare cu macul. Tulpina, frunzele și capsulele imature secretă, atunci când sunt rupte sau tăiate, un suc alb, lipicios, numit latex. În contact cu aerul acesta se închide la culoare, devine brun și se solidifică. Prin tratare (încălzire, coacere, fermentare) se elimină impuritățile vegetale și se obține opiul pentru fumat, care are aspectul plastilinei și culoarea cafeniu închis. Când este fumat degajă un miros acru, înțepător. În medicină opiul se folosește în cantități mici ca somnifer, calmant, analgezic, fiind mai ales utilizat ca materie primă pentru fabricarea legală a morfinei, a codeinei (alcaloid extras din opiu utilizat ca analgezic și calmant al tusei) și a altor derivați. “(v [9])

Amfetaminele sunt droguri, care măresc viteza de reacție a corpului. Ele cresc pulsul inimii și pompează adrenalina în sistem. „Sunt stimulante ale sistemului central nervos ce produc efecte asemănătoare cu cele ale adrenalinei. Uzul medical al amfetaminelor era un lucru obișnuit în anii 50 și 60 când erau folosite în mod excesiv pentru combaterea depresiei și pentru scăderea în greutate. Între cele două războaie mondiale, au fost folosite ca drog militar pentru a le da soldaților mai multă energie și a le mări viteza. “ (v [9])

Acestea au apărut în 1930, inițial, ca un remediu împotriva congestiei nazale, sub forma unei pulberi albe (sulfat de amfetamină) ori a unui lichid cu miros aromat, de culoarea coniacului. Amfetaminele provenite din circuitul legal au o puritate de 99% și culoarea albă. Cele obținute în laboratoarele ilegale, în general, nu depășesc 20-30% substanță activă și culoarea lor este spre galben. Consumarea acestora se face oral (sub formă de capsule), prizate, fumate sau injectate. Doza terapeutică este de aproximativ 1-3 comprimate pe zi. Sunt des utilizate în asociație cu opiaceele, barbituricele sau în alternanță cu ele. O persoană sub influența lor este energic, euforic, cu pupilele dilatate, vorbăreț, atent, sigur de sine, superior.

Amfetamina Sulfat „dă extra energie pentru 4-6 ore, previne somnul, reduce apetitul, mărește viteza inimii, accelerează respirația și dilată pupilele. Consumatorii acestei amfetamine se simt plini de energie, mai veseli și mai încrezători și din cauza acestor efecte există un risc foarte mare al dependenței psihologice. “ (v [9])

Resursele de energie ale organismului sunt consumate rapid din cauza lipsei alimentelor, somnului și crește cerința acestuia de noi resurse. Din această cauză consumatorul se simte deseori obosit la câteva zile după folosirea drogului. Având această senzație de oboseală, consumatorii se pot simți de asemenea iritați, anxioși și neliniștiți. Dozele mari, mai ales dacă sunt repetate des în doar câteva zile, în unele cazuri, produc delir, panică, halucinații și sentimentul de paranoia. Multe femei care folosesc amfetamine constată că ciclul menstrual devine neregulat sau se oprește. Folosirea de amfetamine și contraceptive duce la creșterea presiunii sângelui, care apoi afectează inima, vasele de sânge și ficatul.

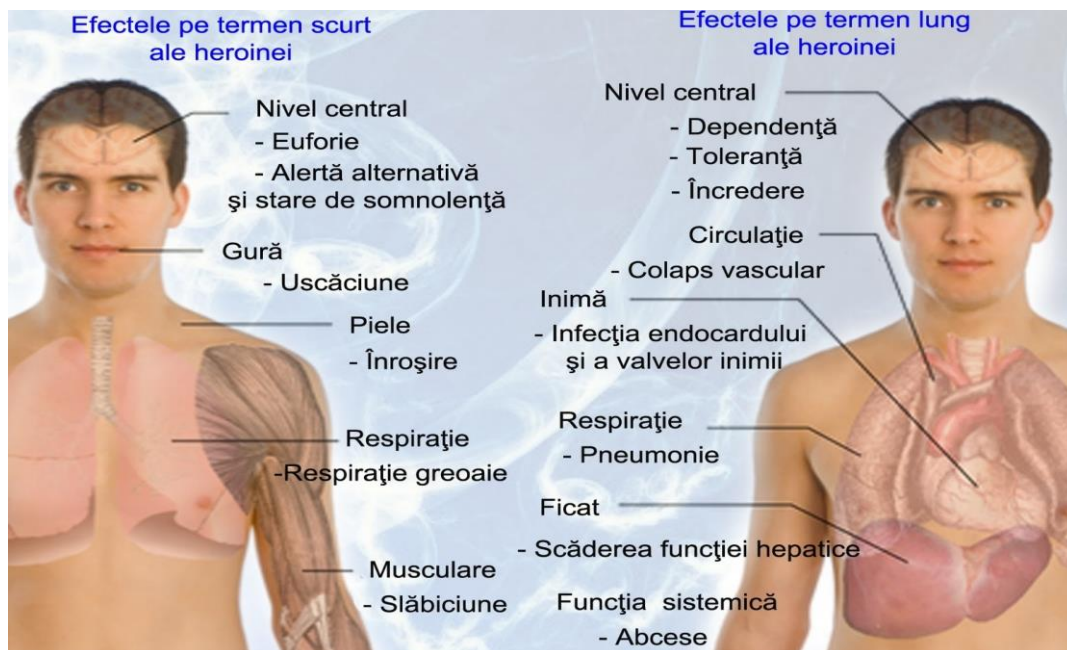
Efectele pe termen scurt ale acestui drog sunt acnee severă, nervozitate, uneori paranoia sau agresivitate, creșterea pulsului și a presiunii sangvine, migrene. Efectele pe termen lung sunt ulcer,

afecțiuni ale vaselor sangvine, psihoză, malnutriție din cauza lipsei apetitului, stop cardiac și multe altele. (v [9])

Heroina, care mai este denumită PCP(phencyclidine), „afectează memoria, percepția, puterea de concentrare și judecată și poate declanșa comportament violent și psihoze. A apărut în 1874. Alte denumiri ale acesteia sunt: diacetylmorfina, black tar, mud, smack, brown sugar, China white, Mexican brown, praf sau naftalină. Este un derivat semi-sintetic al morfinei și induce o puternică dependență fizică și psihică. Este de 3 sau 4 ori mai puternic decât morfina și inițial era considerat un analgezic ce nu creează dependență, substitut al morfinei. Are gust amar, prin încălzire degajă miros de oțet. Cel mai folosit mod de utilizare este prin injectare (subcutanată, intramusculară sau chiar intravenoasă), dar sub formă de pudră poate fi prizată sau fumată. O persoană care a consumat heroină are pupilele micșorate, pleoapele căzute, se află într-o stare de depresie, apatie, greață. Un utilizator frecvent poate da din cap în mod regulat și poate părea somnoros.“ (v [9])

Efectele pe termen scurt sunt numeroase, dar câteva dintre acestea sunt: dependența fizică ultrarapidă, pentru a evita durerile pe care le provoacă lipsa drogului, vomă, crampe, transpirație, gura uscată, piele iritată, senzație de greutate la extremitățile corpului, probleme cardiace și respiratorii, carii, abcese, dinți căzuți, gălbejeală. În aproximativ cinci zile aceste efecte dispar. Efectele pe termen lung sunt: rigiditate musculară, contracția vezicii biliare, constipație, complicații pulmonare (inclusiv pneumonie), boli hepatice, septicemie, SIDA. O supradoză de heroină poate fi letală, provocând starea de comă sau moartea celui care o consumă.

Efectele heroinei variază și consumatorilor le este greu să descrie și să prezică ce se întâmplă sau se poate întâmpla odată ce s-au drogat. PCP poate cauza nebunie temporară, comportament violent și psihoză. Consumatorii vor fi adesea deziluzionați de capacitățile lor și de ceea ce pot să facă. Ei cred că pot face lucruri extraordinare. Au fost nenumărate cazuri în care consumatorii de heroină au sărit de pe clădiri, crezând că pot zbura. (v [9])



Sursa imagine (v [18])

Cocaina „este o substanță extrasă din frunzele de coca prin procedee chimice, cu ajutorul unui solvent precum petrolul sau kerosenul. Forma de bază a acestei este crack-ul, care se prezintă ca niște cristale bej sau brune. În formă rafinată, este o pudră albă. Clorhidratul de cocaină este obținut din tratarea pastei de coca cu acid clorhidric și este foarte des folosit. Distribuitorii ilegali diluează în general substanța pură cu amidon, procaină (substanță cu proprietăți asemănătoare novocainei) sau amfetamine. Se consumă prizat, fumată (crack-ul este fumat în pipe de sticlă) sau injectată. Unii folosesc combinația cocaină (praf sau crack)+heroină, combinație care se numește speedball și este extrem de periculoasă. Durata extazului este între 15 și 30 de minute. Extazul este urmat de o depresie profundă, de irascibilitate, agitație, oboseală mentală și de o mare dorință pentru o altă doză. O persoană sub influența cocainei are pupilele dilatate, îi curge nasul, este energic, euforic, sigur de sine și nu are poftă de mâncare.“ (v [9])

Efectele pe termen scurt sunt: creșterea temperaturii corpului, a ritmului cardiac și a presiunii arteriale, epilepsie, anxietate, amnezii, acte de violență, instabilitate, panică, senzația de persecuție. Imediat după doză efectele sunt: dureri de cap de circa o oră, tremurături, senzație de cald sau rece, câteva zile de depresie. Efectele pe termen lung sunt: hepatita A, B sau C, paranoia, infarct cerebral sau miocardic, dureri abdominale, comportament agresiv, halucinații, dependență psihică .

Cea mai populară formă de utilizare a cocainei este, în zilele noastre, “priza”. În câteva secunde de la consum apare o senzație de amorțire în interiorul nasului, care durează aproximativ cinci minute. După aceasta se inițiază o stare de euforie și energizare, apoi un moment culminant ce durează 10-20 de minute, apoi descrește semnificativ. În dorința lor de a menține acest punct culminant, utilizatorii continuă să prizeze drogul cam la fiecare 30 de minute, până când cantitatea de drog disponibilă se epuizează. Cocaina are un efect anestezic datorită interferenței sale în transmiterea informațiilor de la o celulă nervoasă la alta. Folosită în trecut ca anestezic local în chirurgia oculară, s-a descoperit că afectează corneea și are și alte efecte secundare nedorite.

Cocaina „este un potențial vasoconstrictor, ce îngustează(sau contractă) vasele de sânge. De asemenea, accelerează respirația, mărește temperatura corpului și induce starea de vomă. În doze mărite poate produce o stare de tremur și convulsii. Aceste efecte de stimulare pot rapid să conducă la un colaps al sistemului nervos central, care poate duce la rândul lui la insuficiență respiratorie și stop cardiac și, într-un final, poate duce la moarte. După expuneri frecvente la efectele cocainei anumite arii ale sistemului limbic(grup de structuri ale creierului legate de emotivitate și motivație) sunt mult mai sensibile la un tip de convulsii similare epilepsiei. Cocaina produce o puternică pierdere a apetitului, ceea ce duce la o severă pierdere în greutate și la dezechilibru alimentar. De asemenea, conduce și la apariția insomniilor. Efectele cocainei asupra psihicului includ în mod obișnuit paranoia, delirul de persecuție, halucinațiile vizuale, auditive și tactile, creșterea numărului de acte iraționale, nervozitatea, neîncrederea, depresia și lipsa motivațională.“ (v [9])

Datorită solicitării sporite a inimii din timpul consumului de cocaină, persoanele cu probleme cardiace, cum ar fi cei cu hipertensiune sau cu probleme cardiovasculare, sunt mult mai expuși unor traumatisme fatale. Există și cazuri de hemoragii cerebrale (sângerări în interiorul creierului) datorate unei măriti acute a presiunii sangvine. În cazul administrării intravenoase, seringile nesterile pot cauza infecții și boli. Aceste afecțiuni pot include hepatita B, otrăvirea sângelui, inflamarea inimii și a valvelor sale, precum și SIDA. Fumatul pastei de cocaină produce grave complicații precum bronșită, tuse persistentă, imagine neclară, disfuncții ale circulației pulmonare. Folosirea frecventă și vicioasă a cocainei duce la depresie, anxietate, iritabilitate și la alte boli psihice menționate anterior. Persoanelor dependente de drog le este foarte greu să renunțe,

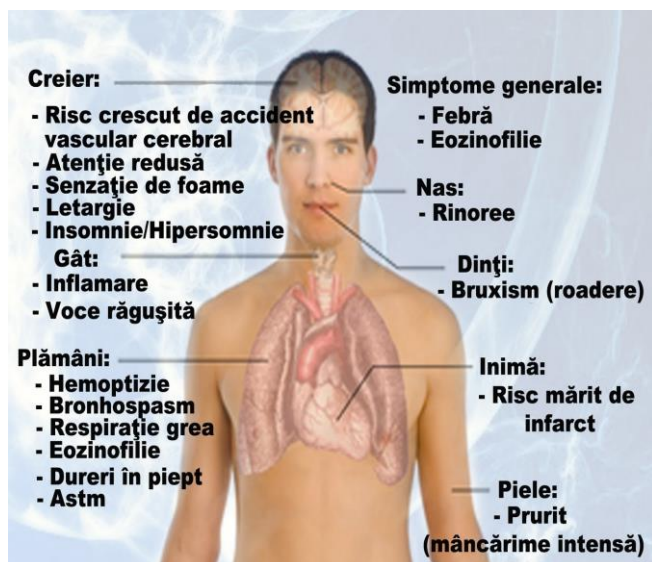
atâta vreme cât îl pot obține cu ușurință. Cei care consumă cocaină declară că folosirea drogului este mult mai importantă decât hrana, prietenii, familia sau locul de muncă. . (v [9])

Canabisul „este o plantă care seamănă cu tutunul și atinge 6 metri înălțime. Data primei apariții este menționată într-un tratat de botanică datând din secolul XX î.Hr. Alte denumiri ale acesteia sunt: cânepa indiană, iarbă, buruiană, marijuana, kif, ganja, shang. Pricipalul compus al său este THC (beta-9-tetrahidrocanabinol), care are un rol asemănător substanțelor chimice naturale secretate de creier și care acționează la nivelul sistemului nervos central. Se prezintă sub diferite forme: marijuana (preparată din frunze și flori uscate), hașiș(preparat din rășină de cannabis care se amestecă cu ceară, rezultând tablete de diverse culori. În funcție de zona de proveniență poate fi: kaki (Maroc), maro(Liban) sau negre(Afganistan, cele mai puternice). Marijuana și hașișul se fumează ca o țigară sau pot fi mâncate (efectul este mai puternic). “ (v [9])

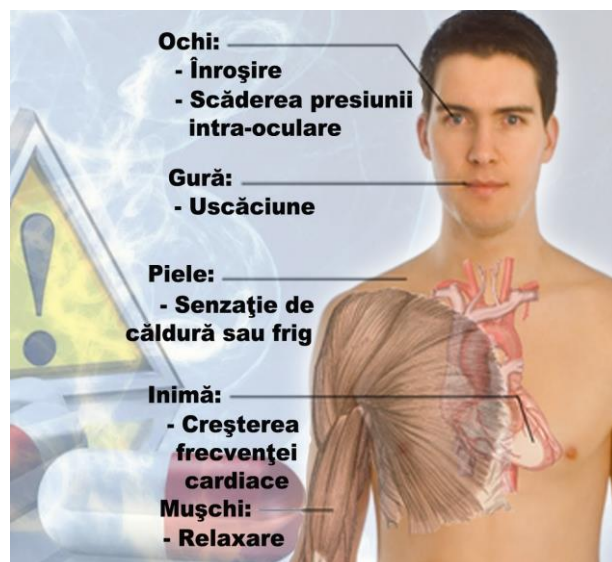
Efectele pe termen scurt sunt: ochi roșii, relaxare, confuzie, gură uscată, puls mărit, mărirea sensibilității vizuale și auditive, veselie, oboseală, panică, paranoia, probleme respiratorii. În combinație cu PCP (praful îngerilor) poate provoca halucinații, comă sau chiar moarte. Efectele pe termen lung sunt: probleme respiratorii, afecțiuni cerebrale sau pierderea memoriei, dedublarea personalității. La persoanele mai sensibile apar halucinații, sentimentul persecuției, cancer.

Fumătorii de marijuana se aseamănă mult cu fumătorii de țigări, deoarece din punct de vedere medical au aceleași probleme la nivel respirator, ei fiind expuși infecțiilor pulmonare, însă riscul este mult mai mare decât al celor din a doua categorie pentru că marijuana conține un număr mai mare de substanțe toxice, cancerigene. Studiile au arătat că consumul regulat de marijuana și pe o perioadă îndelungată poate duce la apariția cancerului, în special la nivelul gâtului. (v [9])

Efectele cocainei:



Efectele cannabisului:



Sursa imagine (v [18])

Tetrahidrocanabinolul (T.H.C.) „este principalul psihoactiv conținut în canabis sau cânepă , plantă ierbacee care poate ajunge la 6-7 m înălțime. Produsele obținute din cânepa indiană pot fi administrate sub diverse forme, pe cale respiratorie: fumat-hașiș în pipe, marijuana în țigări, inhalat, prizat; digestivă: pilule, siropuri, șerbet și determină ca element caracteristic, pe fondul stării euforice de bine general în care subiectul se simte protejat, un râs nestăpânit, convulsiv, alternând cu stări de calm și introspecție. “ (v [9])

Ca urmare a consumului, se produce deteriorarea funcției gândirii, cu trecerea de la o idee la alta, fără a avea legătură între ele, și, de asemenea, cresc dimensiunile tempo-spațiale (minutele devin ore, distanțele se măresc), instinctele sunt dezinhibate, fond pe care se pot contura deliruri diverse, uneori cu urmări grave și irepetabile. În timp se instalează o stare de pasivitate, cu reducerea instinctului de conservare (nu se alimentează, nu reacționează în fața pericolului), insomnie, dezorientare tempo-spațială, indiferență față de anturaj, care conduc inevitabil în cazul continuării administrării, la degradarea psihică și fizică. (v [9])

Steroizii anabolizanți „au fost folosiți după anul 1930 pentru a trata cazurile unor bărbați ce nu aveau testosteron suficient în organism, precum și pentru vindecarea unor boli precum anemia, a unor afecțiuni ale ficatului, sau a cancerului de sân inoperabil. Alte denumiri sunt: roids, sauce, juice. Aceștia sunt versiunea sintetică a hormonilor masculini de testosteron. Sunt capsule cu un conținut mare de apă sau lichid pe bază de ulei. Se consumă oral sau prin injectare. Steroizii sub formă de capsule rămân în corp maxim 40 de zile, iar cei pe bază de ulei rămân în corp mai multe luni. Se consumă pentru a obține performanțe sportive, pentru a avea un aspect mai impunător și mușchi mai dezvoltati.“ (v [9])

Efectele secundare sunt: la bărbați, creșterea sânilor(efect ireversibil), atrofierea testiculelor, reducerea cantității de spermă, instalarea sterilității, iar la femei, creșterea excesivă a părului pe corp, îngroșarea vocii. La ambele sexe efectele sunt căderea podoabei capilare, stimulare sexuală. Efectele abuzurilor: infarct miocardic, accidente vasculare, tumori hepatice, acnee, seboree, hepatita de tip B, SIDA, depresii, suicid. De asemenea, cresc irascibilitatea și agresivitatea, consumarea steroizilor în doze mari putând duce până la posibilitatea comiterii de crime. (v [9])

Barbituricele „au fost folosite începând cu anul 1900. Sunt antidepresive puternice care încetinesc sistemul nervos central. Au efecte sedative, iar la doze puternice au efecte hipnotice. Sunt prescrise de către medici pentru a trata insomniile, neliniștea și tensiunea. Unele dintre ele sunt folosite și pentru anestezii. Cel mai des folosite produse sunt sub forma unor capsule roșii, albastre, galbene sau albe. Se administrează pe cale orală sau prin injectare. Barbituricele sunt clasificate, în funcție de durata efectelor, ca având acțiune foarte scurtă, scurtă, intermediară și de lungă durată. Cele cu durată foarte scurtă produc anestezia într-un minut de la administrarea injectabilă, cele cu acțiune scurtă și medie acționează după 15–40 de minute de la administrarea orală și durează până la 6 ore. Barbituricele cu acțiune îndelungată își fac efectul într-o oră și durează 12 ore. “ (v [9])

Efectele pe termen scurt sunt: efecte similare cu beția, relaxare sau agitație, pierderea inhibițiilor, dezorientare, capacitate scăzută de articulare a cuvintelor, tremur slab, puls accelerat, acuitate vizuală scăzută. Barbituricele combinate cu alcool sau alte medicamente pot cauza coma sau moartea. Efecte pe termen lung sunt: dependență, afecțiuni hepatice, pulmonare, cardiace, renale, irascibilitate. Abuzul poate provoca convulsii, iar supradoza poate provoca moartea. (v [9])

LSD (lysergic acid diethylamide - acid lisergic dietilamid) „a apărut în 1938, produs de către dr. Albert Hoffman. Este o substanță care face parte din categoria halucinogenelor, fabricată exclusiv în laborator. Este un lichid incolor și inodor. Se prezintă pe „suporturi” îmbibate cu produs (sugativă, țesături, zahăr sau pilule). Se absoarbe pe cale orală în cantități foarte mici. Durata extazului este între 7 și 12 ore. “ (v [9])

Efectele pe termen scurt sunt: stare de euforie, probleme de conștiință, pupile dilatate, alterarea noțiunii de timp, a percepțiilor vizuale și auditive, palpitații, tremurături, panică, scăderea presiunii sangvine până la colaps circulator, acte violente, necontrolate. Efectele pe termen lung pot apărea uneori și la câteva săptămâni, luni, alteori ani de la data ultimului consum, manifestându-se sub formă de accese de panică. (v [9])

Ecstasy „a apărut în 1912. Alte denumiri ale acestuia sunt: MDMA, Adam, XTC, Disco Burgers, New Yorkers. Este un drog sintetic psihoactiv, cu proprietăți halucinogene. Are formă de tablete sau pudră albă. Se consuma prin înghițire sau priză. O persoană sub influența acestui drog are pupile dilatate, temperatura corpului foarte mare, dezinhibiție, ușurință de a comunica și de a intra în contact cu ceilalți. Durata extazului este între 3 și 6 ore. Ecstasy a fost consumat de cel puțin o dată de 8% dintre tinerii din Europa de Vest. Este foarte popular la petrecerile techno-rave. “ (v [9])

Efectele pe termen scurt sunt: dezinhibiție, câteodată greață; 5-8 ore după, vâjâie urechile, insomnii, contracții musculare (dificultate în urinare); după 48 de ore, depresie, gânduri morbide, coșmaruri. Efectele pe termen lung sunt: probleme psihologice, panică, tahicardie, epilepsie, leziuni hepatice, cardiace și cerebrale, degradarea ireversibilă a creierului, moarte provocată de hipertermie.

Specifice pentru ecstasy sunt ca efecte: senzația de gât și gură uscate, transpirație excesivă și creștere a presiunii sângelui. Drogurile, în general, reduc senzația de foame și oboseală și stimulează abilitatea de coordonare a corpului. Consumatorul se simte relaxat și în completă armonie cu toți prietenii și tot ceea ce îl înconjoară. Consumul frecvent și pe termen îndelungat poate conduce la stări de frică, panică și confuzie. (v [9])

Ecstasy (M.D.M.A.) „un derivat metamfetaminic care a înlocuit M.D.A. (drogul adevărului-metildioxiamfetamina) și M.D.E.A. (metildioxietilamfetamina), utilizat în special în cadrul „rave”-urilor datorită dezinhibiției și stării euforice pe care le produce, este considerat „drogul dragostei”, deși în realitate nu are proprietăți afrodisiace și nici nu îmbunătățește performanța sexuală.

Acest drog se prezintă sub formă de comprimate (albe sau cafenii) ori alte capsule, în care sunt frecvent incluse și alte substanțe active (cofeina, phenciclidina etc.). Pe lângă efectele euforizante și dezinhibante ce urmează scurtei perioade inițiale de dezorientare, când înlătură autocenzura socială favorizând apropierea și comunicarea cu diverse persoane din grupul respectiv, drogul induce o stare de epuizare și de depresie cu somnolență. “ (v [8])

Analizând efectele asupra organismului ale câtorva dintre cele mai întâlnite droguri în rândul consumatorilor tineri și foarte tineri, s-a putut observa și simptomele toxicomanilor în funcție de stupefiantul folosit. Identificarea dependențelor de droguri se poate face ușor, până la testul medico-legal, doar urmărind comportamentul acestora:

– Când se apropie momentul injectării sau ingerării, la toxicomani apar simptome ca: lacrimări, rinoree, dureri, mâncărimi, stări de teamă, transpirații, frisoane, dilatarea pupilelor, irascibilitate, agitație, nervozitate;

– Toxicomanii aflați sub influența stupefiantelor sunt somnolenți, apatici, nu prea comunică, privesc în gol și se izolează pentru a „gusta plăcerea” stupefiantelor;

– Diversele obiecte aflate în preajma drogatului, asupra sa (pipe cu care s-a fumat, resturi de țigări, fiole groase etc.) sau mirosurile specifice îi pot trăda pe cei care au consumat stupefiant;

– Urmele lăsate de instrumentele de administrare (înțepături, cruste, cicatrice etc.) pe membrele superioare sau inferioare sunt indicii că este vorba de toxicomani. (v [8])

Cofeina

În trecut, cafeaua era cultivată și consumată pentru a înlătura oboseala (pentru același efect este folosită și astăzi), a stimula vigilența și a îmbunătăți starea de spirit. Cofeina este cel mai popular și răspândit drog din lume. Deși cofeina este o substanță chimică ce poate fi folosită în scopuri medicale sau nu, ea este folosită de cele mai multe ori fără prescripție medicală, pentru efectele sale asupra stării și comportamentului. Drogurile consumate în acest scop sunt cunoscute sub numele de droguri psihoactive. Câteva dintre acestea sunt: heroina, cocaina, marijuana, nicotina, alcoolul și cofeina.

„Cofeina pură este un praf alb cu gust amar ce se aseamănă cu amidonul. Este solubilă în procentaj moderat în apă la temperatura corpului omenesc și ușor solubilă în apa încălzită. A fost pentru prima dată extrasă din cafea în 1820, iar din ceai în 1827, dându-i-se numele de “theina”. Curând după aceasta s-a descoperit și faptul că proprietatea de a modifica starea de spirit și comportamentul se datorează tocmai cofeinei și în cazul cafelei și în cel al ceaiului. După ceai și cafea, cea mai importantă sursă de cofeină o reprezintă băuturile nealcoolice, apoi cacao și ciocolata.

Persoanele care consumă în mod regulat cantități mari de cafea (mai mult de cinci cești pe zi) realizează adesea că organismul lor s-a adaptat acestor cantități, astfel că și toleranța la această substanță crește. Rezultatul este că ei trebuie să mărească și consumul pentru ca substanța să mai aibă efect stimulator. Pe de altă parte, dacă unii renunță la consumul de cafea pentru un timp, uneori chiar și câteva ore, se pot confrunta cu simptome inverse, cum ar fi oboseala, dureri de cap, iritabilitate datorată dependenței lor fizice și mentale față de acest drog.

Afirmațiile, conform cărora cofeina stimulează activitatea sistemului nervos central, creierul și măduva spinării, se bazează pe foarte puține informații ale sistemului în sine. Existența acestui stimul se bazează mai mult pe apariția efectelor drogului asupra stării și comportamentului și se presupune că activitatea creierului este afectată într-o anumită măsură. Observațiile făcute asupra creierului animalelor arată că prezența cofeinei intensifică activitatea celulelor de la suprafața creierului (ceea ce se asociază unui complex de senzații și unui anumit comportament) și a structurilor mai adânci (asociate instinctului și emoției). “ (v [9])

Studiile legate de acțiunea cofeinei asupra activității au arătat prelungirea timpului în care cineva poate lucra la nivel maxim și scurtarea perioadei de timp necesare pentru recuperarea în urma unei activități extenuante. O performanță redusă se înregistrează, însă, în cazul activităților în care este necesară o coordonare foarte bună și o fermitate a mișcărilor mâinilor. Cofeina afectează

coordonarea motorie, ceea ce presupune creșterea tremurului brațelor și a mâinilor, uneori numite „agitațiile cafelei”. Cercetările pornite de la ipoteza, că aceasta ar putea contracara efectele alcoolului au fost neconcludente. Deși consumarea cafelei produce reacții diferite, în general cei ce sunt mari consumatori de cafea dorm mai puțin decât ceilalți, unii dintre ei putând suferi de anumite forme de insomnie sau de o proastă dispoziție matinală. Cafeaua conduce la creșterea tensiunii arteriale și mărește numărul de bătăi ale inimii. S-a demonstrat, de asemenea, că există o conexiune și cu accelerarea ritmului respirator.

Consumul mare de cafea crește și cantitatea de acid secretată în stomac. Cofeina încetinește, de asemenea, și trecerea alimentelor prin intestinul subțire, însă o accelerează în intestinul gros. Toate aceste efecte, în timp, pot duce la probleme grave de sănătate precum tulburări digestive sau chiar la ulcer al stomacului sau al intestinului subțire. Cafeaua și ceaiul reduc capacitatea organismului de absorbție a anumitor substanțe nutritive. Duplicarea ADN-lui este un proces foarte important în reproducerea celulelor și a organismelor. Cofeina, datorită similitudinii cu anumite părți critice ale codului genetic, poate interfera cu acest proces, dar poate produce și erori în reproducerea celulelor. Acest lucru poate duce la boli grave: tumori, cancer și malformații genetice. (v [9])

Experimente pe păianjeni

Oamenii de știință germani demonstrat, printr-o metodă extrem de ingenioasă, efectul pe care îl au diverse droguri. Cercetătorii de la Institutul din Münster au urmărit felul în care își țes păianjenii pânza după consumul anumitor droguri.

După consumul de marijuana, în prima fază, păianjenii au țesut pânza cu multă energie, dar "lucrarea" a rămas neterminată.

După consumul de cofeină rezultatul a fost o pânză haotică.

În cazul consumului de ecstasy, pânza a fost țesută foarte repede, dar fără a se respecta "modelul"clasic, iar în cazul somniferelor, la început, pânza a fost țesută normal, dar apoi păianjenii au adormit. (v [9])

Tabagismul (v [9]) este o problemă globală destul de răspândită. „Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății în lume fumează mai mult de o jumătate din numărul bărbaților și mai mult de un sfert din numărul femeilor. Anual, tabagismul provoacă numeroase decese; 3,5 milioane de oameni,aproximativ 10000 decese pe zi. De-a lungul timpului s-a bănuț că tutunul este un drog a cărui folosire poate duce cu ușurință la apariția exceselor și că nicotina era substanța care le provoca.

Nicotina ajunge la creier mult mai rapid atunci când este inhalată, decât atunci când este administrată intravenos. Este foarte ușor absorbită prin membranele subțiri ale cavității bucale și ale nasului și este la fel de eficientă când este folosită sub formă de tutun masticabil sau priză. Oprirea consumului drogului pe o scurtă perioadă de timp conduce la crearea unei stări de discomfort și la accentuarea dorinței de a-l consuma.

Multe droguri provoacă neplăcere și discomfort în perioade de abstenență, iar nicotina nu

face excepție. Studiile făcute atât pe subiecți umani, cât și pe animale au arătat că efectul pe care îl are nicotina asupra organismului este suficient pentru a determina un consum susținut. Aceasta nu înseamnă că trebuie ignorată importanța factorilor de ordin cultural și social. Ceea ce contează cu adevărat este faptul că efectele pe care le produce, fac din nicotină o substanță ideală pentru a produce dependență și a conduce la excese, mai ales dacă avem în vedere faptul că este foarte ușor de procurat. În urma studiilor s-a constatat că fumatul este o acțiune în urma căreia fumătorul devine dependent de drogul numit nicotină.

Când nicotina este inhalată în plămâni, fluxul sangvin arterial preia această substanță și o transportă către creier într-un interval de zece secunde. Atât în cazul femeilor, cât și al bărbaților, răspândirea tuturor afecțiunilor respiratorii cronice (bronșită, astm, afecțiuni respiratorii) este strâns legată de nivelul fumatului. Fumatul a mai mult de o jumătate de pachet de țigări pe zi este asociat cu un număr ridicat de cazuri de infertilitate și sterilitate. Ciclul menstrual neregulat are o cotă ridicată printre fumătoare, iar menopauza se produce mai devreme.

Aproximativ 130.000 de oameni mor în fiecare an din cauza cancerului provocat de fumat. Numărul de cazuri de femei bolnave de cancer pulmonar a crescut. Fumatul este, de asemenea, cauza principală în apariția cancerului laringian, al gurii și al esofagului. Contribuie la apariția cancerului vezicii urinare, a pancreasului și a rinichilor. Fumatul țigărilor sau a pipei este adesea implicat în cancerul pulmonar, al gurii și esofagian.

Fumatul este unul dintre cei trei factori de risc majori în afecțiunile coronariene ale inimii, celelalte două fiind tensiunea ridicată și colesterolul mărit. Dintre toate sursele generatoare de boli sau moarte în lume, fumatul este prima care trebuie oprită. Copiii născuți de către mame fumătoare cântăresc în medie cu 300 de grame mai puțin decât cei ai unei nefumătoare. Acest fapt este unul foarte important, deoarece greutatea la naștere este determinantă pentru evoluția ulterioară a copilului. Se pare că această scădere a greutății este legată de cantitatea mai mică de oxigen pe care o primește fătul intrauterin.

Un alt efect este acela al măririi posibilităților de avort spontan. De fapt, acest risc este dublu în cazul fumătoarelor. Există, de asemenea, o mare varietate de complicații posibile în timpul sarcinii și al travaliului, risc de hemoragii și de declanșare prematură a nașterii. De asemenea, există o legătură certă între fumat și cazurile de moarte infantilă. Copiii născuți de la mame fumătoare se pot dezvolta mult mai încet, sunt predispuși disfuncțiilor cerebrale, pot avea o dezvoltare psihică nearmonioasă și o inteligență sub medie. Fumatul este, în plus, un important factor de risc pentru stări de mare agitație la copii. ” (v [9])

„**Dopajul** reprezintă utilizarea de substanțe dopante, substanțe care permit creșterea în mod artificial a performanțelor sportive ale unui individ. De cele mai multe ori, substanțele dopante sunt medicamente deturnate de la folosința lor normală: stimulante (amfetamine, cofeina), analgezice, hormoni (anabolizanți, hormoni de creștere, corticosteroizi), betablocante. După caz, ele permit diminuarea oboselii, creșterea volumului și forței musculare sau chiar atenuarea senzațiilor dureroase ale subiectului.

Efectele lor nedorite, numeroase și grave, variază după natura substanțelor. Ele pot fi de ordin cardiovascular (moarte subită în timpul competiției, hemoragie cerebrală, hipertensiune arterială), tumoral (tumori ale ficatului, ale prostatei), hormonal și genital (sterilitate, impotența la bărbat, virilizare la femeie), osos sau traumatic (oprirea creșterii la un adolescent, fracturi, rupturi de tendoane). Lista substanțelor dopante a căror folosire este interzisă în competiții este fixată de

către fiecare federație sportivă, care, de fapt, adoptă de cele mai multe ori lista stabilită de către Comitetul Internațional Olimpic. Sunt efectuate regulat controale antidopaj în timpul competițiilor și al antrenamentelor, de către medici care au depus un jurământ. ” (v [10])

Eritropoietina (abreviată EPO) „este o proteină hormonală produsă de rinichi. După ce este eliberată în sânge această proteină stimulează producția de celule roșii. În medicină EPO este folosită pentru a trata anumite forme de anemie (ex. în cazul problemelor renale). Logic, deoarece EPO accelerează producția de celule roșii, el crește și capacitatea de oxigenare a organismului, lucru care face ca rezistența unui sportiv la efort să crească. „Blood doping”, cum este numit, este procesul prin care se mărește artificial numărul de celule roșii din sânge cu scopul obținerii performanțelor sportive. În trecut acest lucru era obținut prin transfuzie. Atletul „dona” o unitate de sânge care era depozitată și după 3 săptămâni, când organismul refăcea rezerva de sânge, se făcea transfuzia înapoi în corp. Acest lucru se făcea de obicei înaintea unei curse oferind un surplus de globule roșii sportivului. Procedura a fost interzisă nu doar pentru că este incorectă dar mai ales pentru că este extrem de periculoasă.” (v [28])

Exemple de sportivi dopați:

●**Lance Armstrong** – ciclist american care a câștigat Turul Franței de șapte ori la rând și o medalie olimpică. Ulterior a fost prins că s-a dopat cu EPO și cu testosteron, iar titlurile obținute începând cu 1998 i-au fost retrase;

●**Marion Jones** – atletă americană care a câștigat nu mai puțin de cinci medalii olimpice la Olimpiada de la Sydney din 2000, din care trei de aur. Ulterior a fost prinsă că s-a dopat cu EPO și cu steroizi, prin urmare i-au fost retrase toate medaliile olimpice;

●**Kelli White** – atletă americană care a câștigat două medalii de aur la Campionatul Mondial de la Paris din 2003. Ulterior a fost prinsă că s-a dopat cu EPO și cu steroizi (printre altele), prin urmare i-au fost retrase medaliile obținute la Paris;

●**Benjamin Sinclair** – atlet canadian care a câștigat două medalii de bronz și una de aur la Olimpiada de la Seul din 1988. La trei zile de la câștigarea medaliilor fost prins că s-a dopat cu steroizi, prin urmare i-au fost retrase medaliile olimpice și una mondială. Ulterior alți șase atleți care concuraseră cu **Ben Johnson** au fost la rândul lor depistați pozitiv. (v [28])

Efectul drogurilor asupra oamenilor este de cele mai multe ori devastator. Majoritatea persoanelor care se droghează ajung în stări de extaz, dependență, comă. Mulți nu știu ce își doresc: moarte sau vindecare. Îi vezi pe stradă, în locuri obscure, în gară, la metrou. Îi recunoști ușor: au fețele palide, cadaverice, răvășite, ochii roșii, închiși pe jumătate, cearcăne adânci și o expresie visătoare, pierdută. Sunt ruși de realitate și nu vor ajunge cu picioarele pe pământ decât peste câteva ore. Și atunci vor vrea să cunoască din nou extazul. O nouă doză, un alt vis frumos. Și apoi coșmarul depresiei, o altă doză și în nou extaz. Devin dependenți de vise frumoase și sfârșesc la spital, în comă, dacă nu la morgă.

Cauza este de cele mai multe ori curiozitatea însă o altă cauză poate fi și anturajul. Sunt puține șanse să mai aiibă o viață normală, chiar dacă renunță la droguri. Doctorii zic ca este nevoie de cel puțin 2 ani pentru o vindecare completă.

Lucruri importante despre droguri:

- Persoana care consumă ilicit droguri este supusă uneia dintre următoarele măsuri: cura de dezintoxicare sau supraveghere medicală.
- Drogurile afectează regularitatea ciclului menstrual și cantitatea de sânge scursă.
- Dacă o femeie însărcinată se droghează în timpul sarcinii, substanțele pe bază de opiu trec din sângele mamei în cel al fătului. Se poate vorbi de o "dependență naturală" de droguri, care se instalează o dată cu nașterea copilului.
- La ora actuală unul din 10 copii riscă să moară sau prezintă grave malformații pentru că mama sa a consumat droguri în perioada sarcinii. După unele statistici, în 1989 în SUA au fost născuți cel puțin 378.000 de copii dependenți de cocaină.
- Drogurile te fac să scapi de inhibiții. Astfel apare riscul de a face ceva ce poți regreta mai târziu: sex neprotejat, jafuri și chiar crime.
- Seringile nesterilizate sunt răspunzătoare pentru complicațiile infecțioase, care pot duce uneori la septicemie, hepatită virală sau SIDA.
- Este dificil pentru un toxicoman să cunoască exact procentul de puritate al prafului alb pe care și l-a procurat. Astfel se pot explica unele accidente de supradoză.
- La ora actuală marijuana este fumată peste tot în lume. (v [9])

Principalele riscuri ale consumului de droguri sunt:

- producerea unui accident sub influența drogurilor;
- câteva categorii de droguri pot îngreuna sau bloca respirația;
- supradoza accidentală poate duce la inconștiență sau chiar la moarte;
- dependență, după utilizarea regulată. (v [9])

I.3. Detectarea medicamentelor/drogurilor în organismul uman

În prezent, există diverse metode de detectare a consumului de droguri. Exisă 5 modalități principale de detecție: din urină, din sânge, din păr, din salivă și din transpirație. Cea mai utilizată metodă este cea pentru care se folosesc **probe de urină**, având numeroase avantaje, printre care de a nu fii costisitoare și de a nu avea caracterul de intruziune pe care îl are testarea folosind probe de sânge. Urmele unui drog se păstrează mai mult în urină decât în sânge. Testele de urină detectează în principal folosirea drogurilor în săptămâna precedentă (sau pe o perioadă mai mare în cazul

uzului frecvent de droguri). Rezultatul poate fi viciat dacă persoana testată s-a abținut de la consumul de droguri pe o perioadă înaintea testului.

Testele folosind ca probe fire de păr sunt considerate drept metode cu grad mic de intruziune. Deși sunt de câteva ori mai scumpe decât testele de urină au avantajul de a detecta consumul de droguri pe o perioadă lungă de timp. În mod normal nu detectează dacă persoana testată a consumat droguri în ultima săptămână. Necesită mai multe fire de păr, lungi de aproximativ 3,75 cm. Testul nu este viciat de scurte perioade de abținere de la consumul de droguri. Testul poate în unele cazuri să determine când a avut loc consumul de droguri și dacă acesta a fost continuu sau nu (mai ales în cazul opiaceelor, cu condiția ca lungimea firului de păr să fie mai mare).

Testele folosind ca probă sângele sunt considerate drept metodele cu gradul cel mai mare de intruziune. Sunt cele mai costisitoare metode și sunt cele mai rar folosite.

Testele folosind ca probă saliva sunt considerate drept metode cu grad mic de intruziune. Sunt încă puțin folosite și sunt ușor de folosit.

Testele folosind ca proba transpirația sunt considerate drept metode cu grad mare de intruziune deoarece necesită purtarea unui plasture pe o perioadă relativ mare de timp. Sunt încă puțin cunoscute. Acuratețea rezultatelor este controversată deoarece contactul cu fumul de canabis de exemplu poate vicia rezultatul. (v [19])

Testele de salivă sau sânge detectează doar drogul consumat în ultimele 24 ore, iar analizele de sânge fiind scumpe, sunt făcute foarte rar. **Un examen de urină** arată toate drogurile administrate în ultimele 4 zile, astfel că pentru a vedea dacă o persoană este sub influența drogurilor un test de salivă sau urină este suficient. Analiza firului de păr poate da informații despre drogurile administrate în ultimele 3 luni sau chiar mai mult. Urmele substanțelor dispar repede din sânge, urină sau salivă, însă rămân în structura firului de păr permanent.

În cazul unei angajări pentru depistarea existenței un istoric în consumul de droguri, în cazul unui tratament de dezintoxicare analizele pe firele de păr sunt cele mai utile. Acestea sunt mai dificil de realizat și nu sunt la fel de exacte ca cele de urină dacă nu sunt realizate în laboratoare profesionale. Drogurile trebuie să fi fost consumate de cel puțin 3 sau 4 ori pentru a ieși la analize.

În cazul analizelor de urină perioadele de depistare sunt:

- pentru alcool 12-24 ore;
- amfetamine 2-3 zile;
- buprenorfină 2-3 zile;
- canabis 2-7 zile până la o lună în cazul celor ce consumă regulat;
- cocaină 12 ore–3 zile;
- diazepam 1-2 zile;
- ecstasy 2-4 zile;
- heroină 1-2 zile;
- LSD 2-3 zile;
- metadonă 2 zile;
- temazepam 1-2 zile (sau mai mult în cazul injectării).

Există situații în care testele pot da rezultat fals pozitiv sau fals negativ, în cazul în care s-au administrat anumite medicamente înainte de testare. De exemplu, anumite medicamente pentru tratarea răcelii pot duce la un test pozitiv pentru opioizi sau amfetamine. (v [11])

Testul de urină pentru detectarea drogurilor este foarte folosit pentru testarea drogurilor opioide (clasă de droguri care include substanțe naturale și sintetice: de exemplu heroina) și ilicite (LSD, ecstasy, cocaina). Există două tipuri de UDT(testare drog în urină): un test de screening și un test de confirmare. (v [7])

DEPISTARE DROGURI ÎN URINĂ (SCREENING) (exemplu clinica Synevo)

Ca recipient de recoltare s-a folosit o eprubetă pentru urină. Cantitatea recoltată a fost de 10 mL . Și evident, ca probă, a fost folosită urina. Nu este necesară adăugarea de aditivi sau substanțe conservante; pH-ul probelor de urină trebuie să se mențină în intervalul fiziologic 5-8.5. Probele de urină sunt stabile 3 zile la 2-8°C. Dacă nu este posibilă testarea lor în acest interval de timp probele vor fi congelate.

Metoda imunocromatografică este o metodă imunologică calitativă de evidențiere a substanțelor toxice sau metaboliților acestora în urină. Testul folosește conjugate proteice cu substanțele toxice menționate mai sus, ce intră în competiție cu drogurile din urină pentru anumite situsuri de pe anticorpii specifici.

Dacă drogurile sunt prezente în urină în concentrații mai mici decât cut-off-ul, situsurile anticorpilor specifici nu sunt saturate și anticorpii vor reacționa cu conjugatele proteice. Complexele astfel formate sunt vizualizate în zona care conține banda testului sub forma unei linii colorate. Prezența drogurilor peste limita cut-off-ului va satura situsurile specifice de pe anticorpi și nu va determina apariția unei benzi colorate. În test este inclusă și o bandă de control.

Test negativ – linia de control (C) + linia colorată (T); indică o concentrație urinară mai mică decât cut-off-ul.

Test pozitiv – doar linia de control (C); indică o concentrație urinară mai mare decât cut-off-ul.

Valori de referință – negativ pentru fiecare din cele 8 droguri testate. Rezultatele pozitive semnifică prezența unei concentrații de substanțe toxice mai mari decât cut-off-ul.

Test	Cut-off (ng/mL)
Amfetamine	1
Barbiturice	300
Benzodiazepine	300
Cocaină	300
Canabis	50
Metadonă	300
Opiacee	300
Fenciclidină	25

Limite și interferențe

Un rezultat pozitiv indică de cele mai multe ori „prezența substanțelor toxice în probă, dar nu furnizează informații despre gradul intoxicației, modul de administrare sau concentrația urinară. Este posibil ca ingestia de alimente care conțin semințe de mac să determine rezultate pozitive la testarea opiaceelor ca urmare a conținutului natural în morfină al semințelor de mac. Se recomandă ca toate rezultatele pozitive să fie confirmate printr-o metodă mai specifică: gaz-cromatografie/spectrometrie de masă. Un rezultat negativ nu indică neapărat lipsa consumului de substanțe nocive, acestea putând fi la un nivel sub limita de detecție a metodei. “ (v [13])

Screening-ul medical pentru abuzul de medicamente este axat, în primul rând, pe stabilirea medicamentelor sau combinațiilor de medicamente pe care o persoană se poate să le fi luat, astfel încât aceasta să poată primi tratamentul adecvat. Gravitatea efectului unei substanțe asupra unei anumite persoane depinde de răspunsul organismului său la respectivul medicament, în funcție de cantitatea și de combinația luată, precum și de momentul în care a fost luat fiecare medicament. (v [12])

I.4 Importanța detectării în anumite domenii

Depistarea drogurilor în organismul uman este foarte importantă în multe domenii. În medicină, de exemplu atunci când se face autopsia unui om, se poate verifica dacă acesta era consumator de droguri sau sunt cazuri în care oameni iau medicamente recomandate de medic dar în cantități abuzive pentru a-și lua viața. În domeniul sportiv se fac foarte des teste pentru depistarea drogurilor sau ale altor substanțe folosite pentru îmbunătățirea performanței.

De asemenea, în criminalistică, testele pentru depistarea drogurilor au o deosebită importanță. Consumul de droguri este ilegal. Administrarea de droguri de mare risc unei persoane, în afara condițiilor legale, se pedepsește cu închisoare de la 6 luni la 4 ani. (Legislația privind sancționarea traficului și consumului de droguri. Art. 7)

Testarea judiciară și medico-legală

Scopul realizării testelor în vederea detectării unui drog, în organismul uman, este de a detecta prezența drogurilor ilegale și interzise. Un astfel de test se desfășoară în următorul mod: donatorul oferă o probă biologică, „care este sigilată printr-un sigiliu de securitate, în prezența acestuia. "Lanțul de custodie al probelor" constituit din documente însoțește apoi proba de-a lungul întregului proces de testare. Fiecare persoană care manipulează sau face teste pe probă, va semna documentele necesare, prin care va explica motivul pentru care proba va fi transferată. Acest mod de lucru creează un lanț de înregistrări permanente pentru fiecare pas al procesului. “ (v [12])

Exemple de screening judiciar pentru consumul de droguri includ:

- Mandatul pentru efectuarea testării pentru consumul de droguri, emis de către o instanță judecătorească, implică, de obicei, monitorizarea aleatoare a unei persoane care a mai fost condamnată pentru consumul de droguri ilegale. Testarea poate fi, de asemenea, ordonată în cazurile de custodie a copiilor, pentru a exclude consumul de droguri de către unul sau ambii părinți;
- Serviciile sociale guvernamentale pentru protecția copilului pot cere uneori monitorizarea extinsă a unui părinte care este cunoscut că a avut o problemă cu consumul de droguri, pentru a se asigura că acesta nu a revenit la consum;
- Testarea pentru consumul de droguri, prin efectul legii, poate fi făcut atunci când cineva provoacă un accident și este suspectat de a fi fost sub influența alcoolului sau a drogurilor;
- Companiile de asigurări pot efectua screening-uri pentru consumul de droguri asupra solicitanților lor. Acestea pot include un test pentru cocaină și unul pentru nicotină, chiar dacă tutunul este o substanță legală;
- Școlile pot implementa programe care includ testarea aleatoare antidrog. Aceasta poate include controlul folosirii de medicamente și droguri ilegale de către sportivi, precum și testarea pentru folosirea de substanțe ce potențează performanța sportivă. (v [12])

Testarea antidrog la angajare

Testarea antidrog se poate face la angajare: aleatoriu, ca urmare a producerii unui accident de muncă. Există cazuri în care angajatorul are o suspiciune rezonabilă că angajatul său folosește droguri ilegale și atunci acesta solicită efectuarea unui test pentru detectarea drogului în organismul angajatului său. Sunt testate cele mai importante droguri de abuz, iar orice rezultat pozitiv este confirmat și printr-o altă metodă de testare. Testarea antidrog a personalului angajat este o acțiune obișnuită. Acest tip de testare este obligatoriu în anumite industrii și activități, cum ar fi cele din transporturi, poliție, etc., și reprezintă o practică curentă în multe alte industrii.

„Ca și în cazul testărilor judiciare sau medico-legale, procedurile de colectare și testare a probei pentru testare antidrog a personalului angajat, sunt adesea strict controlate și documentate pentru a menține un cadru legal al "lanțului de custodie". Proba se obține de la angajat (de obicei, o probă de urină) într-un recipient care este închis cu un sigiliu, în prezența acestuia. Ulterior, pe întreg lanțul de custodie, există documente care însoțesc proba de-a lungul procesului de testare, precum și documentele generate de către fiecare persoană care manipulează și/sau testează proba. Această practică creează înregistrarea permanentă a fiecărui pas al procesului.” (v [12])

Screening-ul sportiv/atletic(v [12])

În timp ce de testele convenționale antidrog se fac pe sportivii înscriși în competiții, accentul principal este pe dopaj, droguri sau suplimente alimentare care sunt luate pentru a obține creșterea masei musculare și îmbunătățirea forței musculare și a rezistenței. La nivel local, testarea sportivilor poate fi limitată, dar la nivel național și internațional, această activitate a devenit extrem de bine organizată.

„ Organismele naționale și internaționale antidrog lucrează împreună pentru a monitoriza consumul de droguri al atleților, la nivel național, internațional și olimpic. Fiecare dintre aceste organisme funcționează după coduri scrise de conduită, care stabilesc atât norme uniformizate pentru testarea antidrog, cât și sancțiuni pentru toate sporturile și țările, pe baza unei liste cuprinzătoare de substanțe interzise. Sportivii sunt responsabili pentru prezența în organismul lor, în timpul testării, a oricăror substanțe interzise. Cei mai mulți dintre compușii testați sunt considerați pozitivi indiferent de cantitatea detectată, în timp ce alte substanțe, cum ar fi cafeina, sunt interzise numai atunci când sunt prezente în cantități mari. “

Unele substanțe, cum ar fi steroizii anabolizanți (testosteron) și hormonii peptidici, cum sunt eritroproteinele, hormonul de creștere și factorul insulin-similar de creștere 1, sunt interzise dar sunt dificil de măsurat, deoarece sunt produse și de către organism în mod natural. Metodele de testare trebuie să fie capabile să distingă între substanțele endogene (produse de către organismul atletului) și compușii proveniți din exterior (exogeni).

Programele de screening efectuează teste antidrog aleatorii la sportivi în perioadele de antrenamente dintre competiții, pentru a depista steroizii anabolizanți, cum este testosteronul, care sa susțină creșterea accelerată a masei musculare. În timpul competițiilor, testarea antidrog se face frecvent, atât la întâmplare (aleator), cât și la toți câștigătorii, și include categorii de substanțe precum: stimulente, narcotice, agenți anabolici, hormoni și peptide.

În sporturile cum sunt tirul cu arcul, gimnastica și tirul, se adăugă teste suplimentare pentru anumite substanțe cum sunt beta-blocantele, care sunt interzise în aceste sporturi, deoarece scad tensiunea arterială și ritmul cardiac.

Organizațiile sportive profesionale, cum sunt federațiile sportive naționale, dispun de programe de testare a sportivilor, care includ seturi de teste pentru diverse medicamente, și care combină aspecte sportive și ocupaționale. De asemenea, sportivii profesioniști care iau parte la Jocurile Olimpice, sunt supuși acelorași testări, înainte și după competiție, la fel ca și ceilalți sportivi cu care concurează.

Testarea anti-drog se face ori de câte ori un medic, un angajator, o persoană juridică sau o organizație dorește să stabilească dacă în organismul unei persoane există sau nu substanțe ilegale sau interzise. Acest test poate fi comandat înainte de începerea activității la noul loc de muncă, înainte de semnarea unor polițe de asigurare, dar și la comanda unei instanțe judecătorești, sau la indicația unui medic - pentru a monitoriza un pacient cunoscut sau suspectat a fi consumator de droguri și ori de câte ori o persoană are simptome care sugerează consumul de droguri. (v [12])

II. Modele matematice

Un model matematic este o ecuație sau un set de ecuații a căror soluție descrie comportamentul fizic al unui sistem fizic asociat. Formularea ecuațiilor se bazează pe experimentare, observații fizice și intuiție. Un model matematic este întotdeauna o descriere simplificată, sau caricatură, a realității fizice exprimată în termeni matematici.

Rețeta pentru modelarea matematică a unui sistem fizic este în esență un corolar(idee care decurge dintr-o teorie, dintr-o afirmație etc) al metodei științifice:

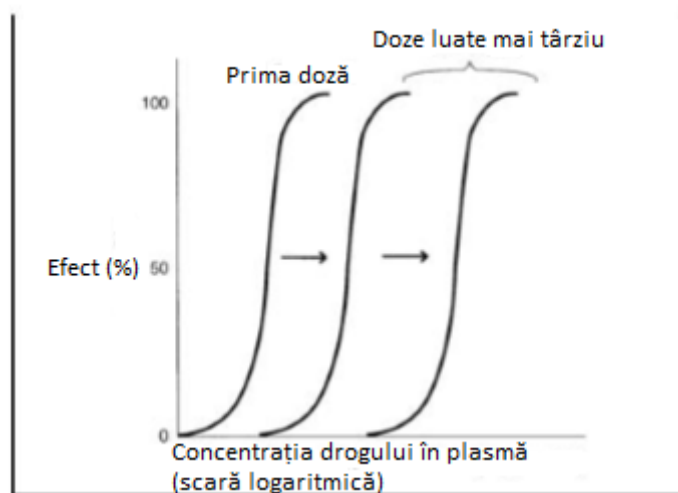
1. experimente și observații fizice
2. selectarea variabilelor fizice relevante
3. formularea de ecuații care reglementează interdependența acestor variabile
4. soluția ecuațiilor prin analiză și simulare numerică
5. validarea modelului matematic prin comparație cu observațiile (v [26])

Farmacocinetica este o ramură a farmacologiei generale care urmărește drumul parcurs de medicament în organism plecând de la absorbție și continuând cu distribuția, metabolismul și excreția. (v [12]) Aceste 4 acțiuni joacă un rol semnificativ în mișcarea drogurilor în sistemul uman. **Absorbția** se referă la faptul că medicamentul este capabil să fie trecut biologic printr-o membrană celulară bilipidă, fie activ sau pasiv. Medicamentul poate intra prin 3 metode de administrare: oral, intravenos sau transcutanat. **Distribuția** este procesul medicamentului de a fi transferat către alte regiuni ale corpului prin fluidele corpului. Transformarea medicamentului în compuși și molecule folositoare se numește **metabolism** și, de obicei, are loc în ficat sau în sistemul hepatic. **Excreția** este eliminarea drogului din corp, de obicei având loc în rinichi sau în sistemul renal.

Nu este posibilă accesarea directă a locului unde medicamentul își face efectul, dar se poate măsura concentrația medicamentului oricând, în sânge, salivă sau urină. Un volum mare de distribuție indică faptul că administrarea medicamentului a fost distribuită complet în fluidele corpului. Concentrația medicamentului în fluxul sangvin este direct proporțional cu concentrația din țesut. Doze mai mari de medicament implică o doză mai mare în fluxul sangvin, iar prin urmare doză mai mare difuzată în țesut.

Farmacodinamica se referă la relația dintre concentrația medicamentului la locul de acțiune și efectul care rezultă. Există câteva variabile care influențează relația. **Cursul de timp** este una dintre variabile definite ca fiind durata de timp cât un medicament stă în locul receptor care determină lungimea efectului său.

Altă variabilă este **toleranța**, care înseamnă că o concentrație crescută în timp la un receptor poate determina ca efectul medicamentului să scadă. Când numărul de doze crește, concentrația de medicament trebuie să crească pentru a obține același efect dorit, deoarece corpul uman dezvoltă o rezistență la medicament. Corpul uman crește metabolismul, astfel că un medicament/drog este eliminat din organism mai repede și timpul său în organism scade.



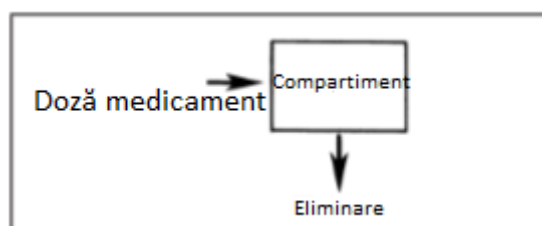
Modurile în care medicamentele sunt primite de corp diferă în funcție de tipul medicamentului și modul de acțiune al acestuia. De exemplu, un medicament care ajută la scăderea tensiunii arteriale se va îndrepta către anumite celule ale inimii pentru a bloca eliberarea de calciu, deci încetinirea contracțiilor în inimă și scăderea presiunii arteriale.

Consumul de medicamente în exces poate avea același efect ca și consumul de droguri. De exemplu, Ibuprofenul, codeina, aspirina și paracetamolul, toate sunt medicamente care calmează durerea și care pot fi luate cu ușurință în doze periculoase pentru organism. Excesul de paracetamol este letal, Ibuprofenul luat incorect produce hemoragii, codeina poate crea dependență, aspirina poate conduce la ulcer. (v [27])

Deoarece medicamentele și drogurile pot avea de multe ori aceleași efecte, în modelele pe care le voi descrie am folosit, în mare parte, denumirea de medicament. Scopul modelelor este detectarea concentrației unui medicament/drog în lichidele corpului uman, precum în sânge și lichidul creierului, dar și în organism.

II.1 Modele matematice pentru difuzia medicamentului/drogului prin compartimentele sângelui și a țesutului (sursă model și imagini v[23])

Prezicerea cantității de medicament/drog în fluxul sangvin și în țesut la orice moment se realizează prin modelele de compartimentare. Compartimentele într-un model dat reprezintă locațiile unde medicamentul călătorește prin corp, de exemplu, fluxul sangvin, țesuturile organelor sau urină. Cel mai simplu este modelul cu un singur compartiment.



Modelul simplu compartimentat (v [24])

Medicamentul este administrat în organism, intră în plasmă și este eliminat din compartiment. Acest proces poate fi privit din punct de vedere matematic. Există cantitatea dozei inițiale, compartimentul, care este concentrația medicamentului în corp, iar mișcarea de ieșire este rata la care medicamentul se elimină, sau rata de schimbare. Din moment ce rata descrește exponențial, se poate folosi funcția exponențială de degradare pentru a determina cantitatea de medicament la un anumit timp. Rata de schimbare în concentrație este proporțională cu concentrația curentă.

Există ecuația $\frac{dp}{dt} = Pk$ unde k este rata de creștere, P este cantitatea curentă, iar $\frac{dp}{dt}$ este rata de schimbare. Această ecuație este separabilă deci :

$$\begin{aligned}\frac{1}{P} dP &= k dt &\rightarrow \int \frac{1}{P} dP &= \int k dt \\ &&\rightarrow \ln|P| &= kt + C \\ &&\rightarrow P &= e^{kt+C} = e^{kt} e^C \\ &&\rightarrow P &= P_0 e^{kt}\end{aligned}$$

Fiecare soluție a ecuației $\frac{dp}{dt} = Pk$ poate fi scrisă sub forma $P = P_0 e^{kt}$, unde P_0 este valoarea lui P în $t=0$ și $k>0$ reprezintă creșterea, iar $k<0$ reprezintă descreșterea. Utilizând această aplicație, se pot rezolva, cu ușurință, aplicații din viața reală.

De exemplu, rata la care medicamentul părăsește fluxul sangvin și trece în urină este proporțională cu cantitatea de drog din sânge în acel moment. Dacă o doză inițială de Q_0 este injectată direct în sânge, 20% rămâne în sânge după 3 ore. Din moment ce 20% rămâne, se știe că $Q_0 = 1$ și $Q(3) = 0.2$ deci se poate folosi funcția de descreștere $Q = Q_0 e^{kt}$ și să se rezolve pentru k . Deci :

$$\begin{aligned}0.2 &= e^{k3} \\ &\rightarrow \ln|0.2| = k3 \\ &\rightarrow k = -.536479 \\ &\rightarrow Q = Q_0 e^{-0.536479t}\end{aligned}$$

În plus, dacă se adaugă o valoare de timp și cantitatea de dozaj inițial, se poate determina cât de mult medicament este în corpul unui pacient la un moment dat. (v [24])

Analiza matematică duce întotdeauna la soluția optimă la diverse probleme complexe. Astfel, este important să se stabilească modelul matematic de estimare a concentrației de medicamente în locuri diferite și în sânge. Când medicamentul este administrat oral, se dizolvă și se eliberează în

tractul gastro-intestinal. Medicamente administrate se difuză de acolo în sânge și sistemul circulator ia medicamentul/drogul către locul unde are efect terapeutic. Medicamentele sunt eliminate treptat din sânge de către ficat și rinichi.

Debitul de medicamente în cadrul corpului este modelat prin tratarea diferitelor părți ale corpului ca și compartimente și apoi de urmărirea medicamentelor ce intră și ies din fiecare compartiment. Medicamentul părăsește un compartiment și intră în altul la rata proporțională cu concentrația medicamentului prezent în primul compartiment. Constanta de proporționalitate este determinată în principal de medicament, compartiment și sănătatea generală a individului.

Modele cu 2 compartimente

După ce a fost introdus conceptul de modele cu un compartiment, se poate explora modelul cu 2 compartimente. Aceasta este o situație în care medicamentul trece prin două locații separate în interiorul corpului, incluzând sângele, organe și țesuturi, sau urină.

Primul compartiment corespunde tractului GI(gastro-intestinal) și de acolo medicamentul este difuzat în compartimentul al doilea, și anume sângele. $c_1(t)$ și $c_2(t)$ indică concentrația de medicament în stomac și fluxul sangvin. c_0 este concentrația inițială a dozei de medicament. Forma generală a modelului cu 2 compartimente care descrie rata de schimbare în administrarea de medicamente pe cale orală este dată ca:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dc_1(t)}{dt} &= -k_1 c_1(t); & c_1(0) &= c_0 \\ \frac{dc_2(t)}{dt} &= k_1 c_1(t) - k_e c_2(t); & c_2(0) &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

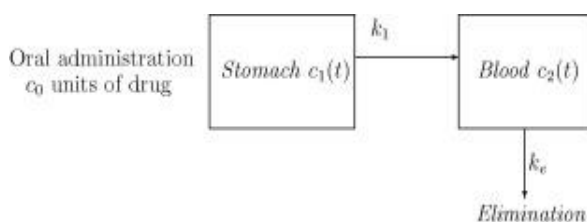


Figura 1. Proces de administrare a medicamentului prin stomac și sânge (Oral administration c_0 units of drug = Administrare orală c_0 unități de medicament, Stomach = stomac, Blood = sânge, Elimination = eliminare)

Fiecare ecuație descrie modul de schimbare în concentrația de medicament în compartimentele lor în timp. De asemenea cantitățile k_1 și $k_e > 0$ desemnează constantele ratei de la un compartiment la altul și constanta clearance. Ecuațiile (1) sunt bazate pe modelare dozei unice de debit de medicament prin tractul GI a țesutului.

Rezolvând ecuațiile (1) rezultă:

$$c_1(t) = c_0 e^{-k_1 t} \quad (2)$$

$$c_2(t) = \frac{c_0 k_1}{(k_1 - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_1 t}); \quad k_1 \neq k_e \quad (3)$$

Ecuția (2) corespunde degradării exponențiale a medicamentului în termeni de absorbție. Prin urmare, comportamentul pe termen lung a concentrației medicamentului în tractul GI se va diminua la nivelul zero. Doza de medicament variază de la pacient la pacient în funcție de starea și de gravitatea bolii. Astfel, cantitatea de medicament nu este uniformă. Luarea medicamentului pe cale orală este considerată a fi mai puțin eficientă în unele cazuri din cauza mai multor motive, incluzând sensibilitatea stomacului, disfuncția ficatului, reacția întârziată, etc. În astfel de condiții, doza eficientă și rapidă de medicamente este bazată în principal pe administrarea intravenoasă. De asemenea în unele cazuri de urgență, este necesar ca medicamentul să fie rapid absorbit de țesuturile organismului.

În continuare se va descrie un alt model cu 2 compartimente. Primul este de fluxul sanguin în care este injectat medicamentul și al doilea este țesutul unde medicamentul are efect terapeutic. Se presupune că sângele ia o parte din medicament la rata de k_b pe țesut și o fracțiune se elimină din sânge cu clearance-ul de k_e .

Astfel, avem un sistem cu 2 ecuații, fiecare ecuație descrie rata de modificare a concentrației de medicamente cu privire la timp în compartimentele lor ca în Fig. 2.

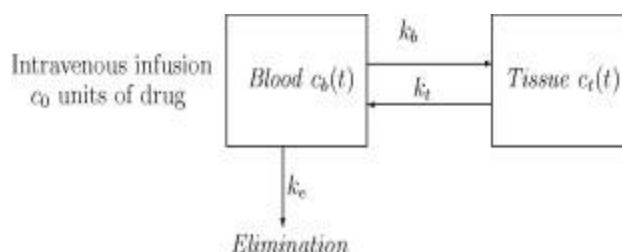


Figura 2. Administrarea drogului prin sânge și țesut cu un consum inițial de c_0 (Intravenous infusion c_0 units of drug = Infuzie intravenoasă c_0 unități de medicament, Blood = sânge, Tissue = țesut, Elimination = eliminare)

$c_b(t)$, $c_t(t)$ indică concentrația de medicament în compartimentele de sânge și respectiv de țesut și c_0 fie concentrația inițială a drogului injectat prin ruta intravenoasă. Forma matematică a modelului cu 2 compartimente descriind administrarea drogului este:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dc_b(t)}{dt} &= -(k_b + k_e)c_b + k_t c_t; & c_b(0) &= c_0 \\ \frac{dc_t(t)}{dt} &= k_b c_b - k_t c_t; & c_t(0) &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

Se rescrie ecuația 4 în formă matricială:

$$C'(t) = K_i C(t) \quad (5)$$

unde

$$C(t) = \begin{pmatrix} c_b(t) \\ c_t(t) \end{pmatrix} \text{ and } K_i = \begin{pmatrix} -(k_b + k_e) & k_t \\ k_b & -k_t \end{pmatrix} \quad (6)$$

cu condiția inițială $C(0) = \begin{pmatrix} c_0 \\ 0 \end{pmatrix}.$

Aplicând transformarea lui Laplace

$$\mathcal{L}(C'(t)) = \mathcal{L}(K_i C(t))$$

sau $B(s)\hat{C}(s) = C(0). \quad (7)$

$$B(s) = \begin{pmatrix} s + k_b + k_e & k_t \\ k_b & s + k_t \end{pmatrix}, \quad \hat{C}(s) = \begin{pmatrix} \hat{c}_1(s) \\ \hat{c}_2(s) \end{pmatrix}.$$

Pentru a rezolva ecuația 7 trebuie ca $\det(B(s)) \neq 0$

$$\det(B(s)) = \det(sI - K_i) = (s + \zeta_1)(s + \zeta_2) \quad (8)$$

unde

$$\zeta_i = \frac{1}{2} \left\{ (k_b + k_t + k_e) \pm \sqrt{(k_b + k_t + k_e)^2 - 4k_e k_t} \right\}; \quad i = 2, 3 \quad (9)$$

Deci

$$\begin{aligned} & \sqrt{(k_b + k_e + k_t)^2 - 4k_e k_t} \\ &= \sqrt{k_b^2 + (k_e - k_t)^2 + 2k_b(k_e + k_t)} > 0 \end{aligned}$$

Valorile $\zeta_i(i=1,2)$ sunt reale.

Folosind ecuația 9 și faptul că $\det(K_i) = k_e k_t (\neq 0)$, este evident că $\det(B(s)) > 0$, pentru orice $s \geq 0$.

Prin urmare, $\hat{c}_b(s) = \frac{c_0(s + k_t)}{(s + \zeta_1)(s + \zeta_2)} \quad (10)$ și $\hat{c}_t(s) = \frac{-c_0 k_b}{(s + \zeta_1)(s + \zeta_2)} \quad (11)$

Pentru a calcula concentrația reală a medicamentului din compartimentele de sânge și în

țesuturi, se invocă inversa transformării Laplace a ecuațiilor (10) și (11) și se folosește teorema lui Heaviside. Prin urmare

$$c_b(t) = \frac{c_0}{(\zeta_2 - \zeta_1)} \{(-\zeta_1 + k_t) \exp(-\zeta_1 t) - (-\zeta_2 + k_t) \exp(-\zeta_2 t)\} \quad (12)$$

$$c_t(t) = \frac{c_0 k_b}{(\zeta_1 - \zeta_2)} \{\exp(-\zeta_1 t) - \exp(-\zeta_2 t)\} \quad (13)$$

unde $-\zeta_1$ și $-\zeta_2$ sunt rădăcinile ecuației $s^2 + (k_b + k_e + k_t)s + k_e k_t = 0$

Pentru $\zeta_1 > \zeta_2$, rezultă din ecuația (12) că $c_b(t) > 0$ și din ecuația (13) este clar că $c_t(t) < 0$, ceea ce nu este posibil.

Model cu 3 compartimente

Fluxul sangvin în sistemul cardiovascular este uni-direcțional. Se presupune că consumul de medicamente prin sângele arterial spre țesut curge la rata de k_b și din compartimentul țesut la sângele venos cu rata de k_t . Deoarece nivelul de medicament în sânge venos crește cu timpul și în cele din urmă ajunge la 0 atunci când rinichii și ficatul elimină medicamentul din organele corpului. k_e Este rata clearance a medicamentului din sânge.

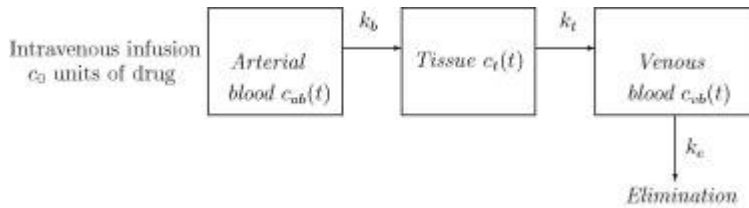


Figura 3. Administrarea medicamentului prin sânge arterial și țesuturi și sânge venos cu un aport inițial de medicament c_0 (Intravenous infusion c_0 units of drug = Infuzie intravenoasă c_0 unități de medicament, Arterial blood = sânge arterial, Tissue = țesut, Venous blood = sânge venos, Elimination = eliminare)

$c_{ab}(t)$, $c_t(t)$, $c_{vb}(t)$ denotă concentrația de medicament în sângele arterial, țesuturi și compartimentul sângelui venos, respectiv cu c_0 ca doză inițială a medicamentului. Formularea matematică a concentrației de medicament în ceea ce privește aceste compartimente se bazează pe următorul sistem :

$$\left. \begin{aligned} \frac{dc_{ab}(t)}{dt} &= -k_b c_{ab}(t); & c_{ab}(0) &= c_0 \\ \frac{dc_t(t)}{dt} &= k_b c_{ab}(t) - k_t c_t(t); & c_t(0) &= 0 \\ \frac{dc_{vb}(t)}{dt} &= k_t c_t(t) - k_e c_{vb}(t); & c_{vb}(0) &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (14)$$

Rezolvând ecuația 14 rezultă:

$$c_{ab}(t) = c_0 \exp(-k_b t) \quad (15)$$

$$c_t(t) = \frac{c_0 k_b}{k_b - k_t} \{ \exp(-k_t t) - \exp(-k_b t) \} \quad (16)$$

$$c_{vb}(t) = c_0 k_t k_b \left\{ \frac{\exp(-k_t t)}{(k_b - k_t)(k_e - k_t)} - \frac{\exp(-k_b t)}{(k_b - k_t)(k_e - k_b)} + \frac{\exp(-k_e t)}{(k_e - k_t)(k_e - k_b)} \right\} \quad (17)$$

Deoarece $k_e < k_t < k_b$ rezultă că $c_{ab}(t)$, $c_t(t)$, $c_{vb}(t)$ sunt toate pozitive.

II.2. Model matematic pentru estimarea concentrațiilor de medicament/drog în fluidul creierului uman (sursă model și imagini V[24])

Un medicament sau un drog, în general, este administrat oral sau prin injecție venoasă. În ambele cazuri un drog ajunge la creier prin sânge. Apoi intră în lichidul cefalorahidian (LCR), în ventriculul lateral prin circulația lichidului extracelular și prin difuzie peste stratul ependimar, care separă LCR și lichidul extracelular al creierului.

În afară de caracteristicile medicamentului, mai există și parametri fiziologici care pot avea impact asupra distribuției de medicamente. Acestea includ, de exemplu, fluxul de sânge cerebrospinal, pH-ul sângelui și țesutului și suprafața capilară. Există multe boli precum Parkinson, boala Alzheimer, scleroza multiplă sau tumori, pot provoca sau contribui la disfuncțiile barierei hemato-encefalică, ceea ce afectează, de asemenea, transportul de medicamente în creier. Alți parametri fiziologici relevanți sunt vârsta, sexul, sănătatea și chiar dieta persoanei.

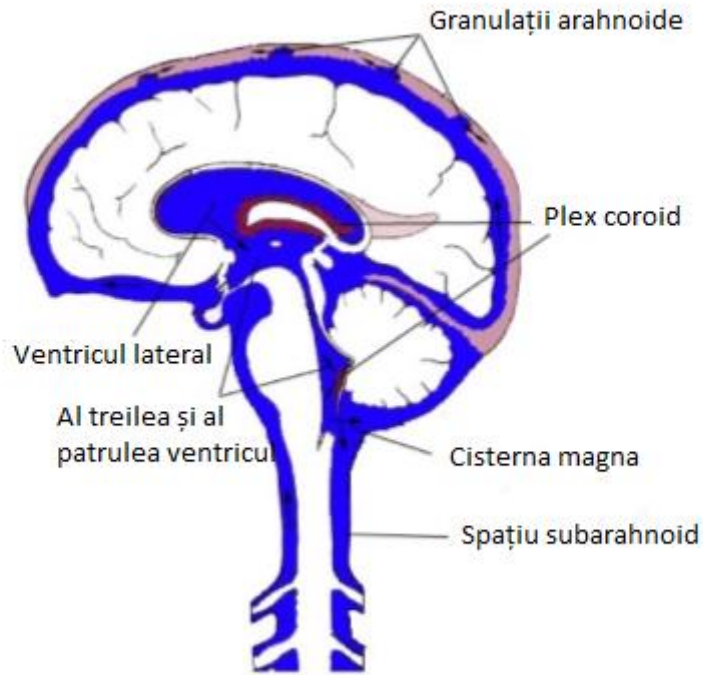


Figura 1: Localizarea compartimentelor creierului și circuitul lichidului cefalorahidian(LCR)
(culoarea albastră este LCR, roz = sânge venos, alb = creier/coloana vertebrală)

În acest model s-au luat în considerare doar anumite cazuri. Prima modificare apare în spațiul LCR. Acest este în formă de U, dar se va presupune că are forma unei conducte drepte care într-o dimensiune(1D) poate fi modelată ca un interval $[0, x_L]$. Limita inferioară corespunde compartimentelor intracerebrale iar limita superioară corespunde granulațiilor arahnoidale.

Funcția $c(x, t)$ modelează concentrația medicamentului la timpul t și în locul x . O altă modificare este faptul că schimbul dintre lichidul extracelular al creierului și lichidul cefalorahidian este posibil doar în ventriculii laterali, adică pentru valori mici ale lui x . Se presupune că medicamentul intră în spațiul LCR la timpul $t=0$. De asemenea se presupune că durata experimentului este un timp $T > 0$. Considerându-se că nu există eliminare și injectare atunci pentru fiecare subinterval $[a, b] \subset [0, x_L]$ schimbarea în concentrație este egală cu

$$\frac{d}{dt} \int_a^b c(x, t) dx = c(a, t)v(a, t) - c(b, t)v(b, t) = - \int_a^b \frac{\partial}{\partial x} (cv)(x, t) dx$$

unde $v(x,t)$ este viteza de curgere.

În mod normal, ecuația trebuie să descrie și schimbările de concentrație atunci când se injectează medicamentul și când medicamentul este eliminat prin revenirea înapoi în sânge. Deci, trebuie luat în considerare un termen sursă (injecție) și un termen de scufundare(eliminare) care va fi modelat de o funcție $I(x, t)$. Schimbul dintre lichidul cefalorahidian și extracelular al creierului nu este posibil în altă parte decât în ventriculii laterali, ceea ce înseamnă că medicamentul poate intra în spațiul LCR numai prin ventriculii laterali. Deci termenul sursă va fi de forma

$$c_{in}c_{ecf}(t)$$

într-un subinterval $[0, x_0]$ al intervalului $[0, x_L]$ și egal cu 0 oriunde altundeva. În acest caz, x_0 este mic în comparație cu x_L .

c_{in} Coeficientul descrie fracțiunea de concentrație a lichidului extracelular al creierului c_{ecf} care intră în spațiul LCR și se presupune că concentrațiile lichidului extracelular ale creierului sunt aceleași în orice punct al spațiului extracelular.

Se presupune, de asemenea, că eliminarea are loc doar în granulațiile arahnoide. De aceea, termenul de scufundare trebuie să fie de forma $c_{out}c(x,t)$ în alt subinterval $[x_1, x_L]$ al lui $[0, x_L]$ și este egal cu 0 oriunde altundeva. Aici x_1 este aproape de x_L , deci intervalul $[x_1, x_L]$ descrie granulațiile arahnoide.

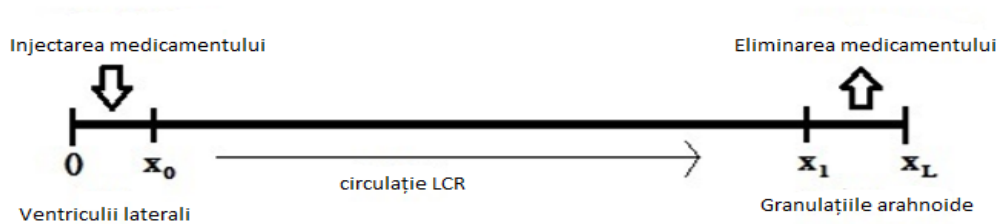


Figura 2: Intervalul $[0, x_L]$ și subintervalele lui. Săgeata groasă indică injectarea sau eliminarea drogului. Săgeata subțire indică direcția circulației LCR.

În consecință, funcția

$$c_{in}c_{ecf}(t)$$

descrie cantitatea de medicament care poate trece din lichidul extracelular al creierului în LCR, și c_{out} este fracțiunea din concentrația medicamentului $c(x,t)$ care părăsește sistemul când LCR este eliminat de granulațiile arahnoide. Desigur că

$$c_{ecf}, c_{in} \text{ și } c_{out}$$

diferă de la o persoană la alta și depind de caracteristicile medicamentului, dar și de gen, vârstă, sănătate și alți parametri ai individului.

Toate funcțiile sunt derivabile, deci se pot integra :

$$\int_a^b (\partial_t c + \partial_x (cv) - I) dx = 0$$

Adăugându-se sursa de mai sus și funcțiile de scufundare(eliminare), I este de forma (1):

$$I(x, t) = \begin{cases} c_{in} c_{ecf}(t) & 0 \leq x < x_0 \\ 0 & x_0 \leq x \leq x_1 \\ -c_{out} c(x, t) & x_1 < x \leq x_L \end{cases}$$

În cazul de față, subintervalele lui $[0, x_L]$ corespund ventriculilor laterali, spațiului subarahnoidian spinal și granulațiilor arahnoide.

În descrierea modelului nu este luată în considerare eliminarea. Ca urmare, funcția I se reduce la o funcție F, în care c_{out} este egal cu 0.

Aceasta nu este o simplificare nerezonabilă, având în vedere faptul că fluxul este considerat a fi unidirecțional și fluidul trece în regiunea lombară înainte de a ajunge la granulațiile arahnoide. Se presupune că nu există eliminare în regiunea spațiului subarahnoidian.

Astfel, eliminarea care are loc doar în granulațiile arahnoide (care sunt în cap) nu are efect asupra concentrației din partea inferioară a spatelui. Ecuația care rezultă descrie concentrația în acele părți ale sistemului în care nu există eliminare, adică în intervalul $[0, x_1]$.

De asemenea, există cazuri în care poate exista difuzie, iar pentru a integra efectul difuziei se poate adăuga la ecuație un termen de difuzie în concordanță cu a doua lege a lui Fick (Adolf Eugen Fick a fost fizician și fiziolog german – sursă Wikipedia):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \kappa \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

Întreaga ecuație devine (2):

$$\partial_t c + \partial_x (cv) - \kappa \partial_{xx} c = I \quad \text{în } (0, x_L) \times (0, T)$$

k este coeficientul de difuzie care depinde de proprietățile LCR, dar și de drogul în cauză. Se presupune că coeficientul de difuzie și viteza de curgere rămân constante. Rezultă ecuația (3):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -v \frac{\partial c}{\partial x} + \kappa \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + I(x, t)$$

Primul termen din partea dreaptă se numește termenul de advecție, iar cel de-al doilea se numește termenul de difuzie sau dispersie.

Advecția reprezintă efectul fluxului LCR. Aceasta înseamnă că o anumită concentrație se deplasează împreună cu LCR cu viteza v .

Difuzia se referă la faptul că medicamentul tinde să se difuzeze în locuri unde concentrația este mai mică. Dacă acest proces este lent în comparație cu procesul de advecție, atunci k (coeficientul de difuzie) este mic.

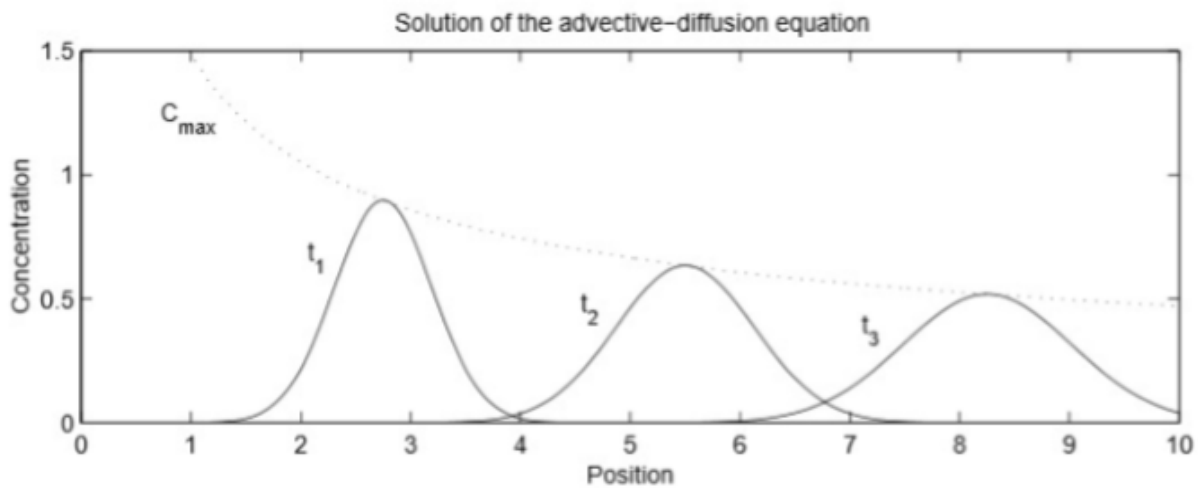


Figura 3: Soluția schematică a ecuației advection-difuză în planul (c, x) pentru diferite valori ale lui t . Linia punctată reprezintă concentrația maximă pe măsură ce valul se mișcă în aval. (Concentration = concentrație, Position = poziție, Solution to the advective-diffusion equation = soluție a ecuației advection-difuză)

Luând în considerare diferiți parametri, precum lățimea colanei vertebrale care diferă de la o persoană la alta, viteza poate varia destul de mult, dar în acest model se presupune a fi constantă.

Dimensiuni și scale

Prin transformarea tuturor parametrilor și a variabilelor în variabile fără dimensiune se reduce numărul de variabile și se simplifică calculele. Există ecuația diferențială parțială (4):

$$\frac{\partial c}{\partial t}(x, t) = -v \frac{\partial c}{\partial x}(x, t) + \kappa \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(x, t)$$

Pentru a indica dimensiunea se folosește []. Scala de lungime este notată cu L, scala timpului cu T și masa cu M.

În primul rând se ia în considerare partea dreaptă din ecuația (4). Concentrația este dată în masă pe volum. Fiindcă modelul este 1D, scala volumului L^3 se reduce la L. Prin urmare:

$$[c(x, t)] = \frac{[mass]}{[volume]} = \frac{[M]}{[L]}.$$

Rezultă:

$$\left[\frac{\partial c}{\partial x}(x, t) \right] = \left[\frac{\partial}{\partial x} \right] [c(x, t)] = \frac{[1]}{[L]} \frac{[M]}{[L]} = \frac{[M]}{[L^2]}$$

Viteza v este dată în lungime pe timp $[v] = \frac{[L]}{[T]}$:

$$\left[v \frac{\partial c}{\partial x}(x, t) \right] = \frac{[L]}{[T]} \frac{[M]}{[L^2]} = \frac{[M]}{[L][T]}$$

Difuzia coeficientului k este $[k] = \frac{L^2}{T}$, deci

$$\left[\kappa \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right] = [\kappa] \left[\frac{\partial^2}{\partial x^2} \right] [c] = \frac{[L^2]}{[T]} \frac{[1]}{[L^2]} \frac{[M]}{[L]} = \frac{[M]}{[L][T]}$$

Se observă că ambii termeni din partea dreaptă sunt dați în aceeași dimensiune.

Deci rezultă:

$$\left[\frac{\partial c}{\partial t} \right] = \frac{[1]}{[T]} \frac{[M]}{[L]} = \frac{[M]}{[L][T]}.$$

Problema directă

Ecuația advecție-difuzie:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -v \frac{\partial c}{\partial x} + \kappa \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + F(x, t),$$

$F(x,t)$ este termenul sursă descris anterior:

$$F(x,t) = \begin{cases} c_{in}c_{ecf}(x,t) & \text{pentru } 0 \leq x < x_0 \\ 0 & \text{altfel} \end{cases}$$

Pentru a se găsi o soluție unică trebuie impuse condiții funcției c .

Prima presupunere este faptul că medicamentul ajunge la spațiul LCR la momentul $t=0$. Prin urmare, se presupune că nici un medicament nu este încă prezent în întregul sistem LCR la $t=0$. Aceasta este condiția inițială (5)

$$c(x, 0) = 0; \quad x \in (0, x_L)$$

Luându-se în considerare cel mai simplu caz, și anume schimbul dintre lichidul extracelular și LCR este posibil numai într-un punct situat în ventriculii laterali, se poate lua acest punct să fie la $x = 0$. În acest caz, termenul sursă $F(x,t)$ poate fi setat la 0 și prima condiție limită devine (6)

$$c(0, t) = c_{in}c_{ecf}(t); \quad 0 < t < T.$$

Sursa este acum ca o condiție limită la $x = 0$. Pentru cea de-a doua condiție de limită la $x = x_L$, se observă că medicamentele tind să se difuze din regiunile cu concentrații mai mari la cele cu concentrații mai mici. Se poate deduce că difuzia are un efect egalizator asupra concentrației medicamentului.

Analizând figura 3, se poate observa că pentru valori mari de x , diferența de concentrație față de variabila spațială ar trebui să fie neglijabilă pentru toate timpurile: dacă t este mic, valul nu va fi atins încă punctul. Dacă t este mare, undele care trec punctul sunt foarte netede. Prin urmare, diferența de concentrație în raport cu variabila spațială x va fi neglijabilă în $x = x_L$ dacă x_L este suficient de mare. A doua condiție limită este (7)

$$\partial_x c(x_L, t) = 0; \quad 0 < t < T$$

Pentru înțelege modul în care c_{ecf} influențează concentrația în sistemul LCR, se rezolvă problema directă

$$G(t) = c_{in}c_{ecf}(t)$$

astfel încât să se obțină o expresie generală. Întâi este studiat cazul în care se presupune că nu există difuzie, viteza v este constantă, iar schimbul dintre LCR și lichidul extracelular al creierului este posibil numai la un punct al ventriculilor laterali. Apoi se folosesc condițiile inițiale și limită prezentate mai sus, și ecuația diferențială parțială se reduce la ecuația liniară de transport. Astfel, problema devine

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} &= -v \frac{\partial c}{\partial x}; & t > 0; \quad x \in (0, x_L) & \quad 8 \\ c(x, 0) &= 0; & x \in (0, x_L) & \quad 9 \\ c(0, t) &= c_{in} c_{ecf}(t) =: G(t); & 0 < t < T & \quad 10 \end{aligned}$$

v este viteza LCR-ului și sursa este inclusă ca o condiție inițială la $x = 0$.

Folosind metoda caracteristicilor se poate rezolva sistemul. Se presupune că K este o curbă parametrizată $(x(s), t(s))$ în planul (x, t) .

$$c(x, t) = c(x(s), t(s))$$

Făcând diferențierea pe K în raport cu variabila s rezultă:

$$\frac{dc}{ds} = \frac{\partial c}{\partial x} \frac{dx}{ds} + \frac{\partial c}{\partial t} \frac{dt}{ds}$$

Comparând aceasta cu (8) se vede că (11)

$$\frac{dx}{ds} = v, \quad \frac{dt}{ds} = 1$$

$$\frac{dc}{ds} = 0 \text{ pe } K$$

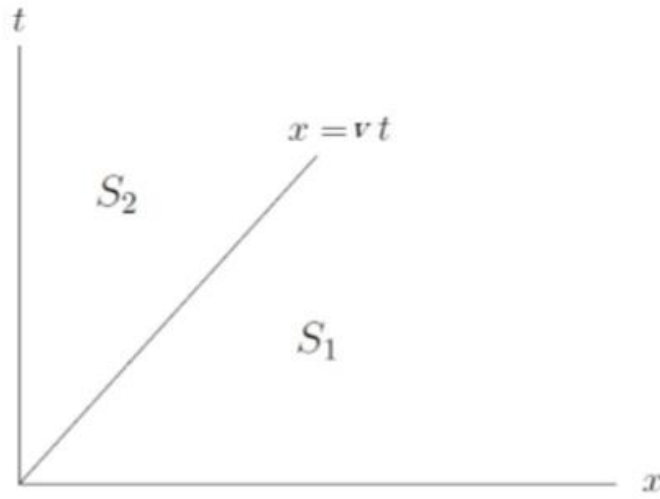


Figura 4: Suprafețele S_1 și S_2

K este o curbă caracteristică a ecuației (8). Împreună cu caracteristica, concentrația c este constantă. Din (11) rezultă că (12):

$$x(s) = vs + x_0; \quad t(s) = s + t_0$$

unde $x_0 = x(0)$, $t_0 = t(0)$. De asemenea, deoarece $\frac{dc}{ds} = 1$, rezultă că $dt=ds$, deci $x = vt + x_0$. Deoarece soluția c este constantă împreună cu fiecare caracteristică, soluția depinde doar de valoare lui $x-vt$ sau $t - \frac{x}{v}$. Deci $c(x,t)$ este de forma

$$c(x, t) = h(x - vt) \text{ sau } c(x, t) = H\left(t - \frac{x}{v}\right)$$

unde h, H sunt funcții arbitrar diferențiabile. Aceste funcții pot fi determinate de condițiile inițiale și limită (9), (10). Prin (9) funcția h este cunoscută doar pentru argumente pozitive, adică pentru $x > vt$, în timp ce H este determinat de (10) și condiția dă informații despre H doar pentru $0 < x < vt$, adică pentru $t - \frac{x}{v} > 0$.

Deci sunt definite $S_1 = \{(x,t) \mid x > vt\}$, $S_2 = \{(x,t) \mid 0 < x < vt\}$ ca în figura 4.

În S_1 soluția este determinată de (9), rezultând $h(t) = 0$ în S_1 . În S_2 soluția este determinată de (10), rezultând

$$H(t) = c_{in}c_{ecf}\left(t - \frac{x}{v}\right) \text{ în } S_2.$$

Astfel, soluția este (13):

$$c(x, t) = \begin{cases} 0; & x > vt \\ c_{in}c_{ecf}\left(t - \frac{x}{v}\right); & 0 < x < vt \end{cases}$$

Se poate observa că medicamentul se deplasează împreună cu fluidul cu viteza v . Pentru $x > vt$, nu se poate măsura concentrația deoarece fluidul care conține medicamentul nu a trecut încă

de acest punct. Putem vedea acest lucru prin folosirea unei funcții pentru c_{ecf} și reprezentând graficul de concentrație-timp definit de (13) pentru valorile diferite ale lui x . Se obține aceeași soluție rezolvând ecuația de transport neomogenă

$$\begin{aligned}\partial_t c + v\partial_x c &= c_{in}c_{ecf}(t)\delta(x); \quad 0 < t < T, \quad x \in (0, x_L) \\ c(x, 0) &= 0; \quad x \in (0, x_L).\end{aligned}$$

$\delta(x)$ este distribuția delta, care este 0 peste tot cu excepția lui $x = 0$. Aceasta indică faptul că sursa este inactivă peste tot, cu excepția punctului $x = 0$. Acest tip de sursă este numit o sursă punctuală. Folosind metoda de caracteristici, rezultă că

$$\begin{aligned}c(x, t) &= \int_0^t c_{in}c_{ecf}(s)\delta(x + v(s - t)) dt \\ &= c_{in}c_{ecf}(\{s \mid x + v(s - t) = 0\}) \\ &= c_{in}c_{ecf}(t - \frac{x}{v})\end{aligned}$$

Pasul următor este găsirea unei funcții $G(t)$ a cărei reprezentare a fost descrisă mai sus.

Se poate observa că toate grafurile au o formă similară, care este aproape gaussiană. Prin urmare, se poate folosi funcția

$$G(t) = c_{in}c_{ecf}(t) = c_{in} \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(-\frac{t - A}{4Dt}\right)$$

A este inițializat cu valoarea 0.8. Prin alegerea valorilor diferite pentru A , D și C_{in} sau prin înmulțirea funcției $G(t)$ cu o constantă adecvată, se poate face ca graficul să pară mai asemănător cu datele reale. Pentru simplitate și pentru că este mai importantă forma graficului decât valorile reale, este luat coeficientul $C_{in} = v = 1$, $A = 0.8$, $D = 0.1$.

Conform (13), soluția este ecuația (14)

$$G(t - \frac{x}{v}) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D(t - \frac{x}{v})}} \exp\left(-\frac{(t - \frac{x}{v}) - 0.8}{4D(t - \frac{x}{v})}\right)$$

Până acum problema a fost tratată pentru $k = 0$. În cele ce urmează, problema directă va fi tratată pentru k , coeficientul de difuzie, diferit de 0. Acesta va fi inclus în model pentru a vedea cu exactitate ce efect are asupra soluției.

$$\partial_t c(x, t) + v \partial_x c(x, t) - \kappa \partial_{xx} c(x, t) = 0; \quad x \in (0, x_L), t \in (0, T) \quad 15$$

$$c(x, 0) = 0; \quad x \in (0, x_L) \quad 16$$

$$c(0, t) = G(t), \quad \partial_x c(x_L, t) = 0; \quad t \in (0, T). \quad 17$$

Folosind transformarea (18)

$$c(x, t) = \Gamma(x, t) \exp \left(\frac{vx}{2\kappa} - \frac{v^2 t}{4\kappa} \right)$$

Ecuția (15) față de Γ poate fi scrisă ca (19)

$$\partial_t \Gamma = \kappa \partial_x^2 \Gamma$$

Se stabilesc condițiile inițiale și limită corespunzătoare, la fel ca în cazul $k = 0$:

$$\Gamma(x, 0) = 0$$

$$\Gamma(0, t) = G(t) \exp \left(\frac{v^2 t}{4\kappa} \right) =: \phi(t) \quad 20$$

$$\partial_x \Gamma(x_L, t) + \frac{v}{2\kappa} \Gamma(x_L, t) = 0; \quad x_L \rightarrow \infty.$$

Folosind metoda transformării lui Laplace, se înmulțește (19) cu e^{-pt} și integrând de la 0 la ∞ rezultă ecuația diferențială ordinară (21)

$$\frac{d^2 \bar{\Gamma}}{dx^2} = \frac{p}{\kappa} \bar{\Gamma}$$

unde

$$\bar{\Gamma}(x) = \int_0^\infty e^{-pt} \Gamma(x, t) dt$$

Condițiile inițiale și limită sunt transformate în același mod, adică, le fel, sunt înmulțite cu e^{-pt} și integrate de la 0 la ∞ .

$$\bar{\Gamma}(x, 0) = \int_0^\infty e^{-pt} \Gamma(x, 0) dt = 0$$

$$\bar{\Gamma}(0, t) = \int_0^\infty e^{-pt} \Gamma(0, t) dt = \int_0^\infty e^{-pt} G(t) \exp\left(\frac{v^2 t}{4\kappa}\right) dt = \int_0^\infty G(t) \exp\left(\left(\frac{v^2}{4\kappa} - p\right)t\right) dt$$

$$\int_0^\infty e^{-pt} \left(\partial_x \Gamma(x_L, t) + \frac{v}{2\kappa} \Gamma(x_L, t)\right) dt = 0; \quad x_L \rightarrow \infty.$$

Soluția generală la ecuația (21) este dată de (22)

$$\bar{\Gamma}(x) = Ae^{-qx} + Be^{qx}$$

unde $q = \sqrt{\frac{p}{\kappa}}$ și $B = 0$.

Principiul lui Duhamel spune că în loc să se rezolve problema (19) pentru $\Gamma(0, t) = \varphi(t)$ precum e definită de ecuația (20) se poate rezolva întâi problema pentru $\Gamma(0, t) = 1$. Deci, folosindu-se acest principiu avem: fie $f(x, t)$ soluția pentru (19) cu $\Gamma(0, t) = 1$ și celelalte două condiții ca în (20). Apoi, pentru $\Gamma(0, t) = \varphi(t)$, soluția pentru (19) este dată de (22)

$$\Gamma = \int_0^t \phi(\tau) \frac{\partial}{\partial t} f(x, t - \tau) d\tau$$

Fie $\Gamma(0, t) = 1$. Deoarece

$$\Gamma(0, t) = 1 \Rightarrow \bar{\Gamma}(0) = \int_0^\infty e^{-pt} \Gamma(0, t) dt = -\frac{1}{p} [e^{-pt}]_0^\infty = \frac{1}{p}$$

rezultă că

$$\bar{\Gamma}(x) = \frac{1}{p} e^{-\sqrt{\frac{p}{\kappa}} x}$$

$$\Gamma(x, t) = \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2\sqrt{\kappa t}}\right) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_{\frac{x}{2\sqrt{\kappa t}}}^\infty e^{-\eta^2} d\eta$$

Apoi, folosind principiul lui Duhamel (22), soluția problemei originale cu $\Gamma(0, t) = \varphi(t)$ este dată de (23)

$$\Gamma = \int_0^t \phi(\tau) \frac{\partial}{\partial t} \left[\frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_{\frac{x}{2\sqrt{\kappa(t-\tau)}}}^\infty e^{-\eta^2} d\eta \right] d\tau.$$

Deoarece $e^{-\eta^2}$ este continuă, se poate diferenția sub integrală, folosind formula

$$\frac{d}{dx} \left(\int_{a(x)}^{b(x)} f(x, t) dt \right) = f(x, b(x))b'(x) - f(x, a(x))a'(x) + \int_{a(x)}^{b(x)} \frac{\partial}{\partial x} f(x, t) dt.$$

Apoi,

$$\frac{\partial}{\partial t} \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_{\frac{x}{2\sqrt{\kappa(t-\tau)}}}^{\infty} e^{-\eta^2} d\eta = \frac{x}{2\sqrt{\kappa\pi}(t-\tau)^{3/2}} e^{-\frac{x^2}{4\kappa(t-\tau)}}$$

Prin urmare

$$\Gamma(x, t) = \frac{x}{\sqrt{\pi\kappa}} \int_0^t \phi(\tau) e^{\frac{-x^2}{4\kappa(t-\tau)}} \frac{d\tau}{(t-\tau)^{3/2}}$$

Substituția

$$\xi = \frac{x}{2\sqrt{\kappa(t-\tau)}}$$

Apoi avem (24)

$$\Gamma(x, t) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_{\frac{x}{2\sqrt{\kappa t}}}^{\infty} \phi \left(t - \frac{x^2}{4\kappa\xi^2} \right) e^{-\xi^2} d\xi$$

Se obține o formulă generală pentru soluția din ecuația(19) cu condițiile inițiale și limită (20). Dacă medicamentul este administrat pe cale orală sau printr-o singură injecție în sânge, concentrația va crește într-o perioadă scurtă de timp până când acesta va atinge un maxim. În cazul majorității medicamentelor și a drogurilor, concentrația scade exponențial. În primele minute, sau ore, în funcție de drog, concentrația crește semnificativ în sânge și în lichidul creierului, dar după o perioadă aceasta scade, iar dacă nu este administrat din nou, va ajunge la concentrație egală cu 0.

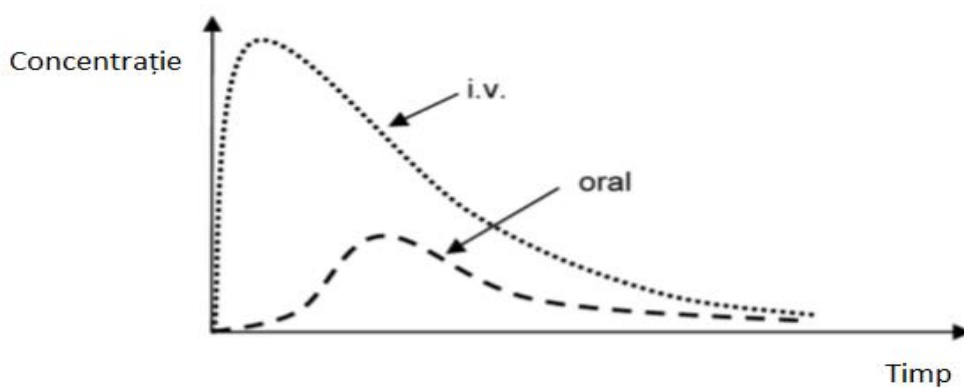


Figura 5: Profil schematic al concentrației-timp plasmatic pentru injecții intravenoase sau luate oral

Dacă se administrează un medicament la o rată constantă pe o perioadă mai lungă de timp, în mod obișnuit prin perfuzie, concentrația în plasmă va ajunge în cele din urmă la starea de echilibru. Odată ce perfuzia este oprită, sau un drog nu mai este administrat, concentrația va începe să scadă exponențial.

Din moment ce $c(0,t)$ este de tip $G(t)$ și profilele concentrație-timp pentru lichidul extracelular cerebral arată asemănător cu cele pentru plasmă în majoritatea studiilor, trebuie luate în considerare 3 cazuri:

1. creșterea concentrației de medicament până la concentrația maximă (agregarea medicamentului).

Pentru acest caz se alege o funcție de forma $c_0 - c_0 \exp(-\lambda t)$.

2. starea de echilibru;

Acest caz corespunde unei concentrații inițiale $c(0, t) = c_0$.

3. eliminarea medicamentului.

Acest caz corespunde cu $c(0, t) = c_0 \exp(-\lambda t)$ pentru o constantă $c_0 > 0$.

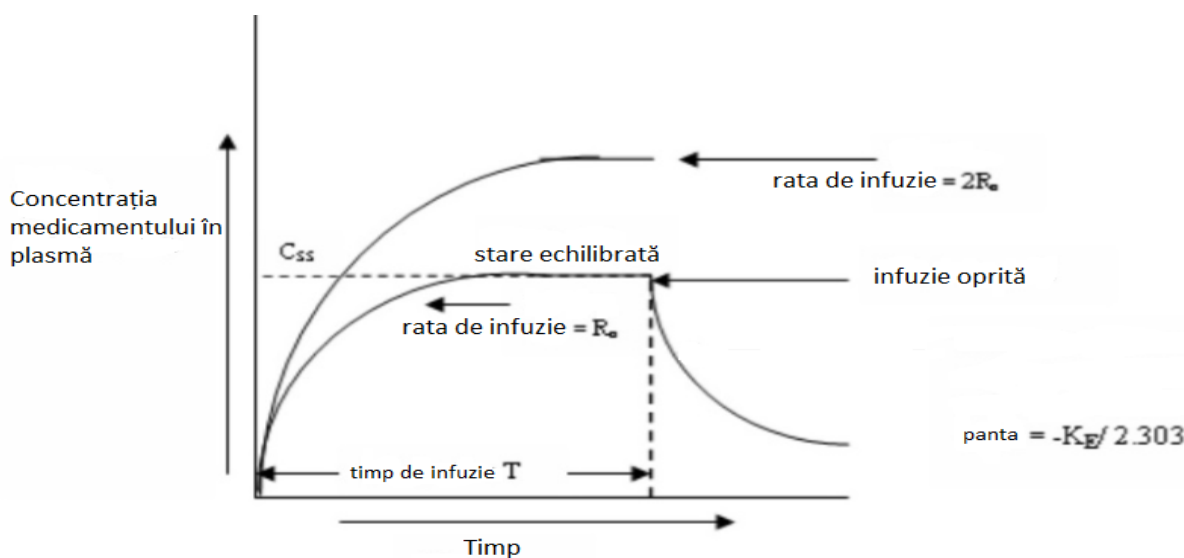


Figura 6: Profil schematic al concentrației-timp în plasmă dacă concentrația stării de echilibru este atinsă

Cel mai simplu caz este cel în care se presupune un nivel de concentrație stabil în lichidul extracelular al creierului. Aceasta corespunde unei situații în care starea de echilibru a fost atinsă și o doză de întreținere este dată pentru a menține concentrațiile de medicament constante în lichidul extracelular al creierului.

Există următoarea problemă (25)

$$\begin{aligned}\partial_t c &= -v\partial_x c + \kappa\partial_{xx} c \\ c(0, t) &= c_0; \quad 0 \leq t \\ c(x, 0) &= 0; \quad 0 < x < x_L \\ \partial_x c(x_L, t) &= 0; \quad t \geq 0.\end{aligned}$$

Pentru x_L suficient de mare, ultima condiție este doar o aproximare pentru $\partial_x c(\infty, t) = 0$. Se va examina mai întâi problema de mai sus cu a doua condiție limită înlocuită de $\partial_x c(\infty, t) = 0$. Aplicând evaluarea integrală, soluția poate fi dată de

$$c(x, t) = \frac{c_0}{2} \left(\operatorname{erfc} \left(\frac{x - vt}{2\sqrt{\kappa t}} \right) + \exp \left(\frac{vx}{\kappa} \right) \operatorname{erfc} \left(\frac{x + vt}{2\sqrt{\kappa t}} \right) \right)$$

prin substituția

$$\phi(t) = G(t) \exp \left(\frac{v^2 t}{4\kappa} \right) = c_0 \exp \left(\frac{v^2 t}{4\kappa} \right)$$

în (24).

Cazul 2: $c(0, t) = c_0$ pentru $0 < t < t_0$, dar $c(0, t) = 0$ pentru $t > t_0$ a cărei soluție este dată de (26)

$$c(x, t) = \begin{cases} c_0 A(x, t) & 0 < t < t_0 \\ c_0 A(x, t) - c_0 A(x, t - t_0) & t > t_0, \end{cases}$$

unde

$$A(x, t) = \frac{1}{2} \left(\operatorname{erfc} \left(\frac{x - vt}{2\sqrt{\kappa t}} \right) + \exp \left(\frac{vx}{\kappa} \right) \operatorname{erfc} \left(\frac{x + vt}{2\sqrt{\kappa t}} \right) \right)$$

În faza de eliminare (cazul 3), are loc decăderea exponențială. Se folosește $c(0, t) = c_0 \exp(-\lambda t)$ cu $c_0 = t$, $\lambda = 1$. Acest caz corespunde medicamentului prezent în LCR în ventriculii laterali la o anumită concentrație c_0 . La $t = 0$, injectarea este oprită și eliminarea începe.

II.4. Model matematic pentru detectarea concentrației de alcool în corpul uman (sursă model V[34])

Alcoolul se absoarbe rapid în sânge și poate fi măsurat imediat după câteva minute după ce a fost consumat. Cantitatea de alcool din sânge atinge nivelul cel mai înalt la aproximativ o oră după

ce a fost băut, însă alimentele din stomac pot crește cantitatea de timp necesar pentru ca alcoolul din sânge să ajungă la nivelul maxim.

Aproximativ 90% din alcool este metabolizat în ficat. Restul este trecut din organism în urină și în respirația expirată. Alcoolul are un efect vizibil asupra organismului, chiar și atunci când este consumat în cantități mici. În cantități exagerate, alcoolul acționează ca un sedativ și diminuează funcțiile sistemului nervos central. (v [36])

Concentrația de alcool din sânge este afectată de trei procese diferite: absorbția alcoolului în sânge, metabolizarea alcoolului și excreția alcoolului prin respirație și urină. Fiecare dintre aceste procese este influențat, la rândul său, de alți factori. Absorbția este influențată de cantitatea de alimente din stomac, de rata la care stomacul se golește în intestine și de sex.

Metabolismul este influențat de greutatea corporală, funcția hepatică și perioada de timp în care este consumat alcoolul. În cele din urmă, excreția este influențată de cantitatea de alcool, de sex, de sănătate și de durata consumului de alcool. (v [33])

Time (minutes)	Blood Alcohol Level (mg/L)
0	0
10	150
20	200
30	160
45	130
80	70
90	60
110	40
170	20

Tabel 1: Nivelul de alcool din sânge pentru o persoană de 75 kg după ce a băut 15 ml de alcool 95% (time=timp, minutes=minute, blood alcohol level=nivelul de alcool din sânge)

În acest model se modelează prelucrarea etanolului în corpul uman folosind următoarea schemă:

$$A \Rightarrow B \Rightarrow C \quad (1)$$

A este concentrația de alcool în stomac, B este concentrația de alcool în sânge și C este concentrația de produse secundare în sânge după ce alcoolul este metabolizat de către ficat. Împreună cu schema dată, avem de ordinul întâi următoarele ecuații:

$$\frac{dA}{dt} = -k_1 A \quad (2)$$

$$\frac{dB}{dt} = k_1 A - k_2 B \quad (3)$$

Având în vedere condițiile inițiale $A(0) = A_0$ și $B(0) = 0$ și folosind datele experimentale din Tabelul 1 se va determina nivelul de alcool din sânge $B(t)$.

Ecuația (2) este separabilă

$$dA = (-k_1 A) dt \quad (4)$$

și după integrarea condiției inițiale $A(0) = A_0$, se obține:

$$\ln(A) = -k_1 t + C = -k_1 t + \ln(A_0). \quad (5)$$

Ecuația (5) se poate rescrie sub forma:

$$A = A_0 e^{-k_1 t}. \quad (6)$$

Înlocuind (6) în (3) rezultă următoarea ecuație diferențială liniară de ordinul întâi:

$$\frac{dB}{dt} + k_2 B = k_1 A_0 e^{-k_1 t}. \quad (7)$$

Deoarece (7) este o ecuație liniară de ordinul întâi, aceasta se poate scrie sub forma:

$$B(t) = e^{-\int k_2 dt} \left[\int (k_1 A_0 e^{-k_1 t} e^{-\int k_2 dt}) dt \right]. \quad (8)$$

Integrând ecuația (8) împreună cu condiția inițială $B(0) = 0$ rezultă ecuația (9) care reprezintă nivelul de alcool din sânge la timpul t :

$$B(t) = A_0 \left(\frac{k_1}{k_2 - k_1} \right) (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}). \quad (9)$$

II.5. Model matematic pentru detectarea concentrației de cofeină în corpul uman (sursă model (V[35]))

Cofeina este foarte cunoscută pentru efectul său. Aceasta are multe efecte benefice asupra organismului precum: ajută oamenii să rămână treji și îmbunătățește performanțele cognitive. Dar, de asemenea, cauzează insomnie și iritabilitate în exces. Cofeina este cunoscută din punct de vedere medical ca trimetilxantină. Cofeina este utilă ca stimulant al sistemului cardiac și al sistemului nervos central. Acesta poate oferi o impresie de energie și un sentiment de vigilență și concentrare. Cofeina funcționează utilizând aceleași mecanisme ca și amfetaminele, cocaina și heroina pentru a stimula creierul și, de asemenea, dă dependență.

Cofeina funcționează ca stimulant în creier prin inhibarea legării adenozei la situsurile receptorilor, ceea ce împiedică senzația de inducere a somnului. O cană medie de cafea conține 100 mg de cofeină. O sticlă de cola medie conține aproximativ 70 mg. Durata medie de înjumătățire a cofeinei este de 5 ore, însă variază în funcție de greutatea corporală și de alți factori, inclusiv de cât de des este consumată.

Odată ajunsă în corpul uman, cofeina are o pierdere exponențială în ficat. Ecuația pentru cantitatea de cofeină din organism în orice moment t :

$$A = A_0 e^{-\ln(2) \cdot t / H_{1/2}} \quad (1)$$

A_0 este cantitatea inițială consumată la $t = 0$ și $H_{1/2}$ este perioada de înjumătățire a cofeinei. Această ecuație modelează cantitatea de cofeină din organism după ce a fost consumată. Acest model se axează pe nivelul de cofeină din sânge care afectează creierul, care aduce un sistem de două ecuații diferențiale:

$$\frac{dA}{dt} = -(\ln(2)/H_{1/2}) * A$$

$$\frac{dB}{dt} = -k_1 B + k_2 A \quad (2)$$

B este cantitatea de cofeină din fluxul sangvin în orice moment t . A doua ecuație este schimbarea cofeinei în sânge, care ajunge la creier și afectează în mod direct nivelul de vigilență al unui individ. Durata medie de înjumătățire a cofeinei este de 4,5 ore, cu un interval de timp cuprins între 1,5 și 9,5 ore. Studiile experimentale au arătat că nivelul de absorbție maximă a cofeinei are loc între 15 și 120 de minute. Această informație a fost folosită pentru estimarea valorilor pentru k_1 , constanta pentru metabolizarea cofeinei (2,5 (1 / h)) și k_2 , constanta pentru absorbția cofeinei din stomac în sânge (2,7 (1 / h)).

Nivelul optim de cofeină din sânge este cuprins între 200-300 mg. Iritabilitatea, deshidratarea și anxietatea apar atunci când există un exces de cofeină care ajunge la creier. Schimbările de dispoziție pot apărea și în cazul în care nivelul cofeinei fluctuează prea mult.

Există mulți factori care influențează modul de funcționare a cofeinei în organism. În mod specific, timpul de înjumătățire al cofeinei nu este constant. Potrivit cercetărilor, timpul de înjumătățire variază, de la om la om, în funcție de anumite substanțe chimice din corpul lor precum cele din fumat, care diminuează timpul de înjumătățire al cofeinei, contraceptivele orale, sarcina și masa corporală.

În general, persoanele cu o masă corporală mai mică sau copiii metabolizează cofeina mai lent, deoarece au ficatul mai mic. Ecuația de înjumătățire a drogului:

$$H_{1/2} = C (280 - W)/26(3)$$

W este greutatea corporală în kilograme, C este o constantă chimică care în condiții normale este egală cu 1. Dacă persoana este fumătoare, C este cuprins între 0,5 și 0,9. Potrivit studiilor, s-a arătat ca sexul(feminin/masculin) nu are efect semnificativ asupra nivelului de cofeină.

Atunci când se dorește măsurarea vigilenței unui individ, trebuie luați în considerare și alți factori decât cantitatea de cofeină din sânge. Chiar dacă cofeina împiedică apariția oboselii și a necesității somnului, aceasta nu poate fi folosită permanent ca înlocuitor al somnului. Prin consum exagerat, în timp, va interveni starea de oboseală.

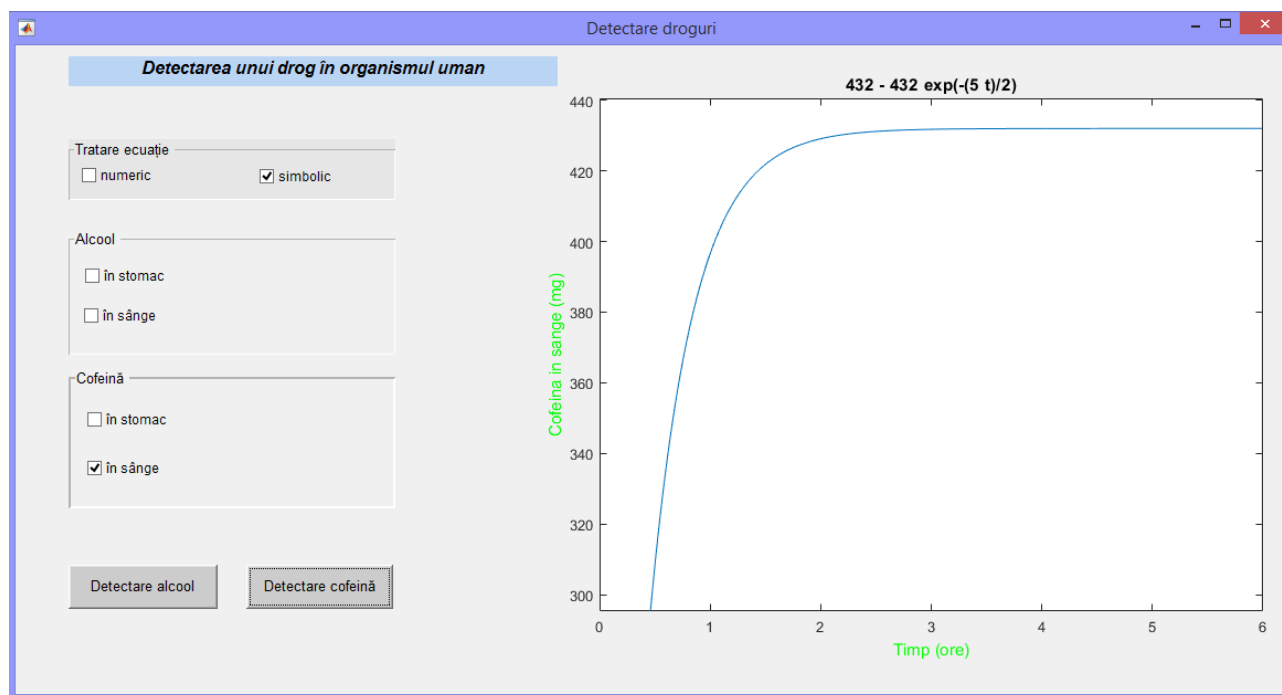
$$\frac{dE}{dt} = c_1 \frac{dB}{dt} - c_2(S + t - c_3)^2 \quad (4)$$

$\frac{dE}{dt}$ este schimbarea nivelului de energie, $\frac{dB}{dt}$ este schimbarea nivelului de cofeină din sânge, S este numărul de ore în care persoana a fost trează înainte de consumul de cofeină și valorile constantelor c pot fi manipulate și ajustate.

Deși sunt persoane care consideră că prin consumul de cofeină for avea un randament mai mare în toate activitățile zilnice, fizice și intelectuale, în timp, corpul se obișnuiește cu acest drog, iar nivelul de energie va scădea chiar dacă cofeina este menținută la un nivel optim.

Există mulți factori care influențează modul în care cofeina influențează rețeaua complexă din creier. Câțiva dintre aceștia sunt: masa corporală, cantitatea de somn în ultimele ore, substanțele chimice prezente în organism, cantitatea de alimente în stomac, cantitatea de exerciții fizice, indiferent că este sau nu un utilizator obișnuit de cofeină. Cofeina, atunci când este utilizată corespunzător, poate fi foarte benefică pentru cei care vor să stea mai mult timp treji. Pentru perioade mai lungi de timp, cofeina fără somn este în detrimentul sănătății individului.

III. Implementări în Matlab ale unor modele descrise



Pentru a înțelege mai bine modelele descrise, a fost concepută o aplicație în mediul de lucru Matlab. Folosind ecuațiile diferențiale de la două dintre modelele descrise s-au generat grafice, pentru a determina cantitatea de drog în sânge sau în stomac din momentul ingerării și o anumită perioadă după ingerare.

Ecuațiile au fost tratate din punct de vedere numeric și simbolic iar rezultatul acestora este desenarea unui grafic (cu valori sau grafic al tratării ecuației din punct de vedere simbolic).

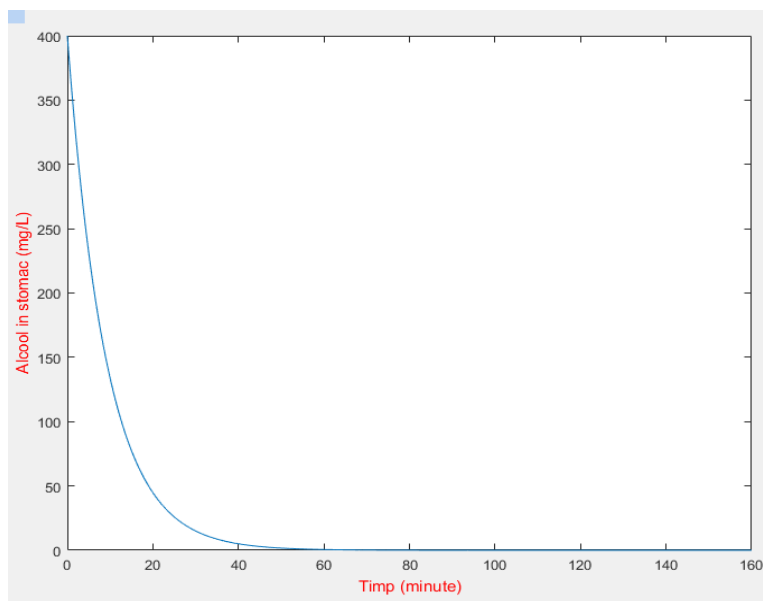


Figura 1: Alcool în stomac din momentul $t=0$ minute până în momentul $t=160$ minute. Tratare ecuație din punct de vedere numeric.

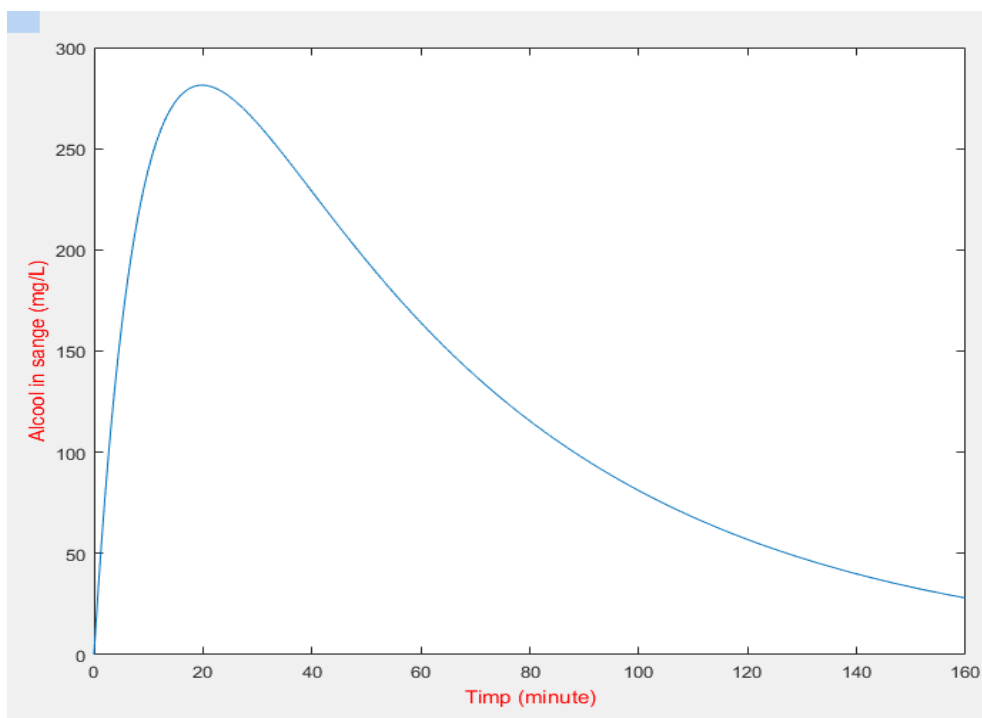


Figura 2: Alcool în sânge din momentul $t=0$ minute până în momentul $t=160$ minute. Tratare ecuație din punct de vedere numeric.

În graficul din figura 1 se poate observa cum cantitatea de alcool din stomac scade semnificativ în prima jumătate de oră de la ingerare, însă în aceeași perioadă crește cantitatea de alcool din sânge.

În tot intervalul de timp în care o persoană bea, alcoolul este absorbit în vasele de sânge, așa încât ea își va crește concentrația de alcool în sânge, până va atinge un maxim după care va începe să scadă. Chiar și atunci când băutorul a încetat să mai consume, alcoolul este încă prezent în stomac și intestine, faza de absorbție a alcoolului nu este încheiată în totalitate decât ceva mai târziu.

Dacă intestinul și stomacul sunt lipsiți de hrană solidă, atunci alcoolul înghițit vine mai repede în contact cu pereții intestinali așa că absorbția nu este împiedicată. În aceste condiții absorbției îi poate lua doar 30 de minute să fie terminată după ce ultima băutură a fost înghițită. Oricum, dacă stomacul este relativ plin de mâncare datorită unor mese recente sau în desfășurare, atunci absorbția alcoolului în sânge este încetinită și poate dura până la 90 minute sau chiar mai mult pentru a se încheia. (v[37])

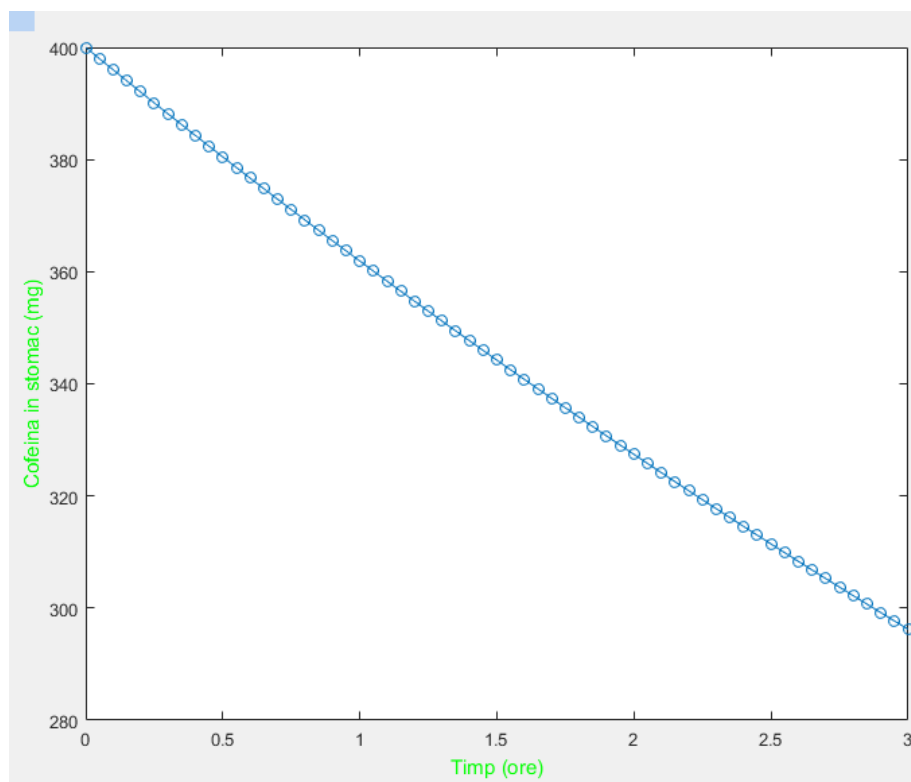


Figura 3: Cofeină în stomac din momentul $t=0$ ore până în momentul $t=3$ ore. Tratare ecuație din punct de vedere numeric.

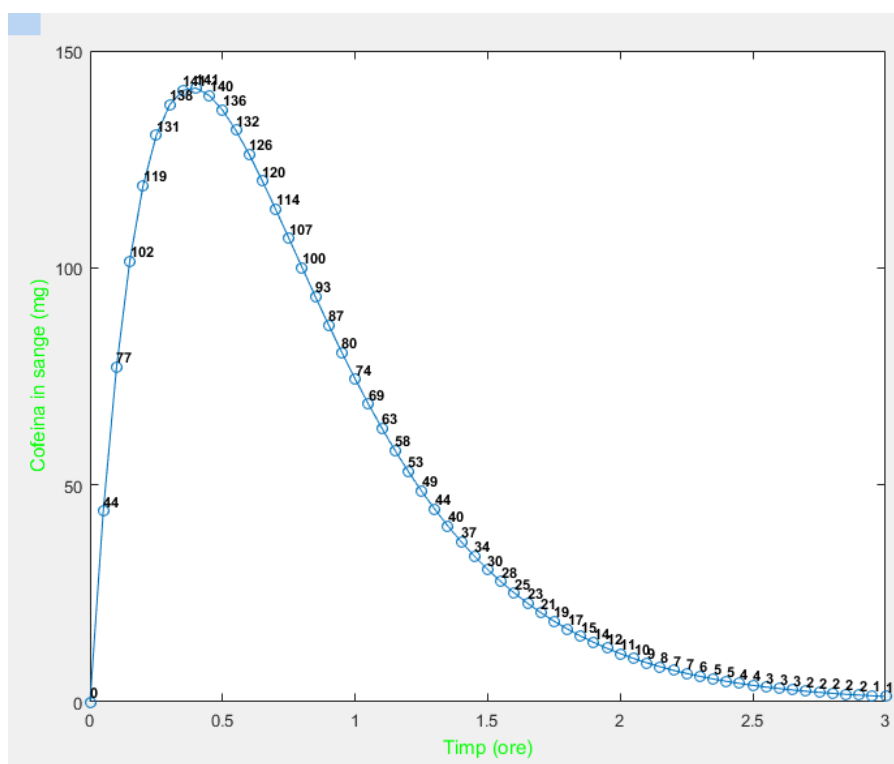


Figura 4: Cofeină în sânge din momentul $t=0$ ore până în momentul $t=3$ ore. Tratare ecuație din punct de vedere numeric.

Cofeina trece cu ușurință prin membranele corpului, astfel încât de la prima înghițire cofeina să intre în sânge prin mucoasa gurii, gâtului și stomacului. Este nevoie de doar 45 de minute pentru ca 99% din cofeină să fie absorbită prin aceste membrane. (v[38])

După cum se poate observa și în figura 4 cofeina este absorbită rapid în organism și este distribuită imediat creierului.

În cele ce urmează se vor oferi bucăți de cod care au dus la realizarea graficelor prezentate anterior.

```
A0 = 400;
k1 = 0.109456;
k2 = 0.017727;

t = 0:0.05:160;

if nccheckbox==1
    if stomachcheckbox==1
        for i=1:length(t)
            st(i) = A0 * exp(-k1*t(i));
        end
    elseif bloodcheckbox==1
        for i=1:length(t)
            b(i) = A0*(k1/(k2-k1))*(exp(-k1*t(i))-exp(-k2*t(i)));
        end
    end
elseif sccheckbox==1
    if stomachcheckbox==1
        ys = dsolve("Dy = -0.109 * y", "y(0)=400");
    elseif bloodcheckbox==1
        yb = dsolve("Dy + 0.018 * y = 0.109 * 400 * exp(-0.109 * t)", "y(0)=0");
    end
end

% desenare grafic
if nccheckbox==1
    if stomachcheckbox==1
        plot(st)
        plot(t, st)

        xlabel('Timp (minute)', 'Color', 'r')
        ylabel('Alcool in stomac (mg/L)', 'Color', 'r')

    elseif bloodcheckbox==1
        plot(b)
        plot(t, b)

        xlabel('Timp (minute)', 'Color', 'r')
        ylabel('Alcool in sange (mg/L)', 'Color', 'r')
    end
elseif sccheckbox==1
```



```

if stomachcheckbox==1
    ezplot(ys)

    xlabel('Timp (minute)','Color','r')
    ylabel('Alcool in stomach (mg/L)','Color','r')
elseif bloodcheckbox==1
    ezplot(yb)

    xlabel('Timp (minute)','Color','r')
    ylabel('Alcool in sange (mg/L)','Color','r')
end
end

A0 = 400;
W = 100;
C = 1;
H12 = C*(280-W)/26;

k1 = 2.5;
k2 = 2.7;

t = 0:0.05:3;
if nccheckbox==1
    if bodycheckbox==1
        for i=1:length(t)
            a(i) = A0*exp(-log(2)*t(i)/H12);
        end
    elseif bloodcheckbox==1
        for i=1:length(t)
            bc(i) = A0*(k1/(k2-k1))*(exp(-k1*t(i)) - exp(-k2*t(i)));
        end
    end
elseif sccheckbox==1
    if bodycheckbox==1
        yc = dsolve("Dy = -(log(2)/(1*(280-100)/26))*y", "y(0)=400");
    elseif bloodcheckbox==1
        ycb = dsolve("Dy = -2.5*y+2.7*400", "y(0)=0");
    end
end

if nccheckbox==1
    if bodycheckbox==1
        plot(a)
        plot(t, a, '-o')

        xlabel('Timp (ore)','Color','g')
        ylabel('Cofeina in stomach (mg)','Color','g')

    elseif bloodcheckbox==1
        plot(bc)
        plot(t, bc, '-o')
        for i=1:length(t)
            txt = num2str(round(bc(i), 0));
            tx = text(t(i), bc(i), cellstr(txt),'VerticalAlignment','bottom', 'HorizontalAlignment','left');
            tx.FontSize = 8;
            tx.FontWeight = 'bold';
        end
    end
end

```

```

        end

        xlabel('Timp (ore)','Color','g')
        ylabel('Cofeina in sange (mg)','Color','g')
    end
elseif sccheckbox==1
    if bodycheckbox==1
        ezplot(yc)

        xlabel('Timp (ore)','Color','g')
        ylabel('Cofeina in stomac (mg)','Color','g')

    elseif bloodcheckbox==1
        ezplot(ycb)

        xlabel('Timp (ore)','Color','g')
        ylabel('Cofeina in sange (mg)','Color','g')
    end
end
end

```

Concluzii

Modelele abordate în lucrare au importanță deosebită în contextul în care se dorește să fie amplificată lupta împotriva dopajului. Desigur că detectarea drogurilor și a medicamentelor nu este importantă doar în domeniul sportiv. De exemplu, atunci când se produce un accident, este foarte important ca prelevarea de lichid din organismul uman, salivă, sânge sau urină să se facă la timp, pentru a vedea dacă persoana în culpă era lucidă la momentul în care s-a produs accidentul. Dacă prelevarea se face de exemplu după 30 minute de la producerea evenimentului, putem vedea cu aproximație, cu ajutorul modelelor matematice, cantitatea de drog (foarte aproape de valoarea reală) prezent în organism la momentul accidentului, stabilindu-se astfel luciditatea celui în cauză la momentul respectiv.

În funcție de anumiți parametri, precum sexul sau vârsta, (se pot adăuga mulți alții, pentru o mai mare exactitate) suntem în stare a aproxima durata de eliminare a unui drog din organismul uman. Deoarece există substanțe care sunt total interzise în rândul sportivilor, este util a se cunoaște perioada de timp de eliminare a fiecărui drog. Prin prelevarea de lichide din organismul unui sportiv la sfârșitul competiției, se poate determina cantitatea existentă în organismul acestuia la momentul desfășurării probei lui și se poate stabili dacă drogul a influențat în vreun fel starea sportivului.

Mediul de lucru Matlab poate fi de o mare utilitate celor care sunt implicați sau care vor să se implice în investigațiile de detectare ale anumitor droguri în corpul sportivilor și nu numai. Făcându-se experimente pe mai multe persoane cu variații ale parametrilor amintiți mai sus și tratând aceste cazuri în Matlab, se poate obține o precizie mai exactă a timpului de eliminare a unui drog dintr-un anumit compartiment al organismului uman. Aceste informații sunt importante pentru a se ști când anume ar trebui prelevat sângele și ce concentrație de drog a existat la un moment dat.

Colaborarea dintre specialiștii din domenii diferite este esențială și conduce la rezultate cât mai corecte și reale. Asemenea medicilor și celorlalte persoane care, implicate în procesul de prelevare a lichidelor din organism în vederea detectării substanțelor interzise, au rol foarte important, la fel și cei din domeniul IT au importanța lor în stabilirea unor parametri din situații culpabile. Aceștia din urmă, pot crea tot felul de programe și analize computaționale, pentru investigarea prezenței unui anumit drog în corpul celui în culpă.

Deși în această lucrare au fost abordate modele ale prezenței corporale a unor droguri care sunt într-o oarecare măsură acceptate de către Agenția Mondială Anti-Dopaj, s-ar putea continua tratarea temei de față și prin abordarea modelelor relative la droguri total interzise, precum cannabis, marijuana și altele. Firesc, ar trebui luați în considerare mult mai mulți factori necesari investigării, ca de exemplu cantitatea de mâncare din stomac, greutatea corporală etc. Aceștia pot influența cu siguranță timpul de eliminare al unui drog din corpul uman. Pe baza unui complex mai mare de considerente, se ajunge la rezultate cu un grad evident-sporit de corectitudine.

Bibliografie

1. **Steven B. Karch** – Drug Abuse Handbook
2. **Klonoff Harry** - Marijuana and driving in real life situations
3. De la medicamente la droguri ilegale. Istoria consumului de plante halucinogene
<http://www.descopera.ro/cultura/12641819-de-la-medicamente-la-droguri-ilegale-istoria-consumului-de-plante-halucinogene>
4. <http://rizescu-atlanthenian-personal.blogspot.ro/2009/05/medicamente-droguri-vitamine.html>
5. Broșură „Informează-te despre droguri!”
<https://www.healthpromotion.ie/hp-files/docs/HPM00053RM.pdf>
6. **Roman Espejo** - Drug Abuse
7. <https://drugtestingnetwork.com/urine-testing>
8. <http://www.criminalistic.ro/efectele-drogurilor-asupra-organismului-uman-identificarea-toxicomanilor/>
9. Drogurile și efectele lor asupra organismului!
<http://sanatate2009.hweb.hirlau.info/drogurile.htm>
10. http://www.sfatulmedicului.ro/dictionar-medical/dopaj_3200
11. Testarea pentru consumul de droguri
<http://rhrn.ro/ro/resurse/informatii-despre-droguri/testarea-pentru-consumul-de-droguri/>
12. <http://www.labtestsonline.ro/tests/teste-toxicologice.html?tab=3>
13. <https://www.synevo.ro/depistare-droguri-in-urina-screening-amfetamine-barbiturice-benzodiazepine-cocaina-metadona-opiacee-fenciclidina-pcp-cannabis-thc/>
14. Drug Use From Head to Toe: How Drug Abuse Affects the Body
<http://www.12keysrehab.com/blog/drug-use-from-head-to-toe-how-drug-abuse-affects-the-body/>
15. <https://ro.scribd.com/doc/29966137/Droguri-medicamente-vitamine>
16. Drug and alcohol information and support - <http://www.drugs.ie/>
17. **Rick NG** - Drugs from discovery to approval, Third Edition
18. Construiește-ți un viitor fără droguri
http://antidrogresita.blogspot.ro/2011/11/heroina_14.html
19. Detectarea drogurilor
https://www.studentie.ro/campus/detectarea_drogurilor/c-256-a-510

20. **Emilian Stancu, Gabriel Ion Olteanu** - Criminalistică
21. Drug Action: How Drugs Act on Receptors
<http://www.aviva.co.uk/health-insurance/home-of-health/medical-centre/medical-encyclopedia/entry/drug-action-how-drugs-act-on-receptors/>
22. <https://ro.wikipedia.org/wiki/Farmacologie>
23. Mathematical models for drug diffusion through the compartments of blood and tissue medium
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090506816300136>
24. **Laila Kristin Gabriel** - A mathematical model for estimating drug concentrations în human brain fluid – Master Thesis
25. **John Lewis** - Drug Detection and its Role in Law Enforcement
26. **Dion Weatherley** - MATH3203 Lecture 1 Mathematical Modelling and ODEs
27. http://adevarul.ro/sanatate/medicina/luate-incorect-medicamentele-calmeaza-durerea-extrem-periculoase-1_50abb6497c42d5a6637f145f/index.html
28. <http://www.ciclism.ro/2008/11/eritropoietina-ce-este-epo/>
29. <http://computergames.ro/ce-inseamna-dopaj-paralela-intre-sport-si-esport/>
30. <https://arstechnica.com/security/2016/09/anti-doping-agency-pins-leak-of-us-gold-medalists-data-on-russian-hackers/>
31. **Olivia Nguyen and Xiaoyu Shi** - Modeling the absorption, circulation, and metabolism of tirapazamine
32. <http://www.scientia.ro/biologie/corpul-omenesc/6721-dopajul-masiv-al-atletilor-moderni-ce-este-dopajul-cu-sange-cum-pot-fi-pacalite-testele-antidoping.html>
33. Exploring Mathematical Models for Calculating Blood Alcohol Concentration - S. J. Kouba, M. B. M. Elgindi, R. W. Langer, Department of Mathematics University of Wisconsin
34. Blood Alcohol Content - **Chris Ludwin**, University of South Florida
35. **Lindsay Crowl** - Modeling Caffeine in the Human Body
36. <http://www.webmd.com/mental-health/addiction/blood-alcohol#1>
37. <http://www.alcooltester.ro/curba-alcoolemiei---faza-inghitire-absorbtie-alcool-in-corpul-uman.html>
38. <https://www.caffeineinformer.com/caffeine-metabolism>

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT

Prin prezenta declar că sunt de acord ca Lucrarea de licență cu titlul „*Modelarea matematică a detectării unui medicament/drog în organismul uman, cu tratare în Matlab*”, codul sursă al programelor și celelalte conținuturi (grafice, multimedia, date de test etc.) care însoțesc această lucrare să fie utilizate în cadrul Facultății de Informatică.

De asemenea, sunt de acord ca Facultatea de Informatică de la Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași să utilizeze, modifice, reproducă și să distribuie în scopuri necomerciale programele-calculator, format executabil și sursă, realizate de mine în cadrul prezentei lucrări de licență.

Iași, *data*

Absolvent Prenume Nume

(semnătura în original)

Declarație privind originalitatea și respectarea drepturilor de autor

Prin prezenta, declar că lucrarea de licență cu titlul „*Modelarea matematică a detectării unui medicament/drog în organismul uman, cu tratare în Matlab*” este scrisă de mine și nu a mai fost prezentată niciodată la o altă facultate sau instituție de învățământ superior din țară sau străinătate. De asemenea declar că toate sursele utilizate, inclusiv cele preluate de pe Internet, sunt indicate în lucrare, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise între ghilimele și dețin referință exactă a sursei;
- reformularea în cuvinte proprii a textelor scrise de către alți autori deține referință precisă;
- codul sursă, imaginile, etc. preluate din proiectele open-source sau alte surse sunt utilizate cu respectarea drepturilor de autori și dețin referințe precise;
- rezumarea ideilor altor autori precizează referință precisă la textul original.

Iași, *data*

Absolvent Prenume Nume

(semnătura în original)