



POLITECHNIKA GDAŃSKA
Wydział Elektroniki, Telekomunikacji
i Informatyki



Wojciech Słomiński

**Wspomaganie oceny czynności układu
oddechowego u chorych na cukrzycę,
w oparciu o badania eksperymentalne
oraz modelowanie procesów dyfuzji
i wymiany gazowej z wykorzystaniem
integracji danych wielomodalnych**

Rozprawa doktorska

Promotor:

prof. dr hab. inż. Renata Kalicka
Wydział Elektorniki, Telekomunikacji i
Informatyki
Politechnika Gdańska

Gdańsk 2011

Spis treści

1. Wstęp.....	4
1.1. Określenie problemu.....	5
1.2. Cele i teza pracy	5
1.3. Układ oddechowy.....	8
1.3.1. Anatomia	8
1.3.1.1. Mechanizm wentylacji	8
1.3.1.2. Mechanizm wymiany gazowej	12
1.3.2. Patologia układu oddechowego.....	17
1.3.3. Metody diagnostyki układu oddechowego.....	19
1.3.3.1. Badanie spirometryczne.....	21
1.3.3.2. Pletyzmografia	24
1.3.3.3. Pomiar metodą oscylacji wymuszonych.....	24
1.3.3.4. Pomiar pojemności dyfuzyjnej.....	28
1.3.3.5. Tomografia dynamiczna	36
2. Przegląd literatury	38
2.1. Badanie spirometryczne	39
2.2. Pomiar metodą oscylacji wymuszonych.....	40
2.3. Pomiar pojemności dyfuzyjnej	41
2.4. Tomografia dynamiczna	43
2.5. Podsumowanie.....	44
3. Metoda.....	45
3.1. Modelowanie wyników badań czynnościowych	46
3.1.1. Badanie spirometryczne	46
3.1.2. Pomiar metodą oscylacji wymuszonych	48
3.1.3. Pomiar pojemności dyfuzyjnej.....	56
3.2. Dokładność estymat parametrów modeli	65
3.2.1. Badanie spirometryczne	65
3.2.2. Badanie techniką oscylacji wymuszonych.....	67
3.2.3. Badanie pojemności dyfuzyjnej	69

3.3.	Badania eksperymentalne	70
3.3.1.	Badanie spirometryczne	71
3.3.2.	Badanie techniką oscylacji wymuszonych	71
3.3.3.	Badanie pojemności dyfuzyjnej	72
3.3.4.	Tomografia dynamiczna	73
3.4.	Analiza danych	74
3.5.	Ocena jakości testu diagnostycznego	77
3.6.	Integracja danych	81
4.	Wyniki	91
4.1.	Badanie spirometryczne	91
4.1.1.	Dokładność estymat parametrów	92
4.1.2.	Wyniki badań eksperymentalnych	93
4.1.2.1.	Tradycyjne parametry spirometryczne	94
4.1.2.2.	Parametry modelu	95
4.1.3.	Propozycja procedury diagnostycznej	96
4.2.	Pomiar techniką oscylacji wymuszonych	98
4.2.1.	Dokładność estymat parametrów	98
4.2.2.	Wyniki badań eksperymentalnych	106
4.3.	Pomiar pojemności dyfuzyjnej	109
4.3.1.	Dokładność estymat parametrów	109
4.3.2.	Wyniki badań eksperymentalnych	110
4.3.2.1.	Pojemność dyfuzyjna	112
4.3.2.2.	Parametry modelu	113
4.3.3.	Propozycja procedury diagnostycznej	118
4.4.	Tomografia dynamiczna	121
4.4.1.	Wyniki badań eksperymentalnych	121
4.5.	Integracja danych	124
5.	Wnioski	135
6.	Wykaz oznaczeń	139
7.	Bibliografia	145

1. Wstęp

Diagnostyka medyczna jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną medycyny. Stwarza ona szansę na szybsze i dokładniejsze stawianie prawidłowego rozpoznania, co daje możliwość bardziej skutecznego leczenia. Zastosowanie metod matematycznych i informatycznych w diagnostyce jest obecnie jednym z najbardziej znaczącym kierunkiem rozwoju metod wykrywania zaburzeń funkcjonowania organizmu. Rozwój diagnostyki wymaga poszukiwania nowych, czułych wskaźników stanu zdrowia, zwłaszcza, gdy istniejące metody identyfikacji choroby są niewystarczające. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku diagnostyki mikroangiopatii płuc występującej w trakcie przebiegu cukrzycy. Cukrzyca jest schorzeniem charakteryzującym się wysokim stężeniem glukozy we krwi i nieprawidłową przemianą węglowodanów, białek i tłuszczów. Przyczyną zaburzenia metabolizmu glukozy jest upośledzone wydzielanie insuliny, niewłaściwe oddziaływanie insuliny na tkanki lub jednoczesne występowanie oby mechanizmów. Długotrwała cukrzyca wywiera negatywny wpływ na funkcjonowanie całego organizmu w szczególności na wzrok, nerki, obwodowy układ nerwowy oraz układ sercowo – naczyniowy. Zmiany obserwowane w trakcie cukrzycy są określane, jako mikroangiopatia i makroangiopatia. Mikroangiopatie, w szczególności retinopatia (narząd wzroku), nefropatia (nerki) i neuropatia (układ nerwowy) są dobrze poznanymi powikłaniami cukrzycy. Wiedza na temat innych powikłań zaburzenia metabolizmu glukozy nie jest aż tak szczegółowa. Mało poznanym skutkiem cukrzycy jest mikroangiopatia płucna charakteryzująca się uszkodzeniem bariery pęcherzykowej oraz obniżeniem pojemności i przepływów płucnych. Obecny ograniczony stan wiedzy dotyczący mikroangiopatii płucnej wynika z trudności w pobraniu materiału badawczego do badań histopatologicznych mogących potwierdzić uszkodzenie bariery pęcherzykowej. Materiał pobrany podczas biopsji nie jest miarodajny do oceny wpływu cukrzycy na układ oddechowy. Badania doświadczalne na zwierzętach oraz badania autopsyjne u ludzi chorych na cukrzycę bez innych płucnych schorzeń wykazały, że płuca posiadające gęstą sieć naczyń podlegają destruktywnemu wpływowi hiperglikemii. Histopatologia wykazała dwa rodzaje zmian: pogrubienie ściany pęcherzyków płucnych oraz pogrubienie blaszki podstawnej naczyń włosowatych i śródbłonna. Wynika z tego celowość i potrzeba poszukiwania nowych i czułych wskaźników choroby możliwych do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

1.1. Określenie problemu

Mikroangiopatia płucna, poza badaniami histopatologicznymi może być wykrywana również metodami nieinwazyjnymi. Do tych metod należą: spirometria oraz pomiar pojemności dyfuzyjnej. Dotychczasowe opublikowane badania wykazywały [1], że jednorazowy pomiar spirometryczny nie jest wystarczający do rozpoznania powikłania cukrzycy. Pomiar pojemności dyfuzyjnej ma obecnie większe praktyczne znaczenie w diagnostyce mikroangiopatii płucnej. Badanie pojemności dyfuzyjnej polega na ocenie jakości funkcjonowania bariery pęcherzykowo – włóściwkowej. Istotą powikłań płucnych jest właśnie uszkodzenie tej bariery. Do pełnego obrazu wpływu cukrzycy na układ oddechowy konieczna jest również ocena stopnia degradacji mechanizmu wentylacji, polegającego na obniżeniu objętości i przepływów płucnych.

Dotychczasowe nieinwazyjne badania kliniczne umożliwiły zastosowanie, jako wskaźnik istnienia mikroangiopatii płucnej, kierunku zmiany wartości pojemności dyfuzyjnej uzyskanej podczas badania w pozycji stojącej i leżącej na plecach. Przyczyną trudności identyfikacji choroby może być olbrzymia rezerwa naczyniowa i pojemnościowa płuc, która kompensuje skutek degradacji funkcjonowania układu oddechowego w przebiegu długotrwałej hiperglikemii. Dlatego też podjęto prace badawcze, których celem było poszukiwanie dodatkowych, diagnostycznie istotnych informacji zawartych w rutynowych badaniach klinicznych.

1.2. Cele i teza pracy

Celem niniejszej rozprawy było opracowanie metody wsparcia procesu diagnostycznego mikroangiopatii płucnej w przebiegu cukrzycy na podstawie rutynowo wykonywanych badań układu oddechowego przy wykorzystaniu metod modelowania oraz integracji danych wielomodalnych. Obecnie stosowane metody pomiaru jakości funkcjonowania mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej są wykorzystywane w diagnostyce różnych schorzeń układu oddechowego. Jedną z dysfunkcji układu oddechowego jest mikroangiopatia płuc. Spodziewanym rezultatem badań jest propozycja metody wsparcia procesu diagnostycznego.

Na tle obecnego stanu wiedzy w dziedzinie diagnostyki mikroangiopatii płuc postawiono następującą tezę pracy:

Integracja danych wielomodalnych (spirometria statyczna, dynamiczna, pletyzmografia, pojemność dyfuzyjna, badania metodą oscylacji wymuszonych oraz TK) w badaniach stanu i funkcji układu oddechowego umożliwi wczesną diagnostykę ograniczenia rezerw wentylacyjnych układu oddechowego i upośledzenie pojemności dyfuzyjnej płuc u chorych na cukrzycę.

Wyniki modelowania na podstawie rutynowo wykonywanych badań układu oddechowego poprzez zaproponowane procedury diagnostyczne i integrację danych wielomodalnych, umożliwią wsparcie procesu diagnostycznego mikroangiopatii płuc.

Sformułowano następujące cele pracy, których realizacja posłużyć ma udowodnieniu postawionej tezy:

1. Ocena stosowanych klinicznie metod badania układu oddechowego pod względem ich przydatności do wspomagania diagnostyki mikroangiopatii płucnej, jako powikłania cukrzycy (spirometria, pletyzmografia, pomiar pojemności dyfuzyjnej, technika oscylacji wymuszonych, tomografia dynamiczna).
2. Opracowanie modelu badania spirometrycznego i metody estymacji jego parametrów na podstawie wyników rutynowego badania klinicznego.
3. Opracowanie modelu procesu dyfuzji tlenu z pęcherzyków płucnych do krwi i metody estymacji jego parametrów na podstawie wyników rutynowego badania klinicznego.
4. Przeprowadzenie badań eksperymentalnych na grupie osób chorych na cukrzycę z potwierdzoną lub niepotwierdzoną klinicznie mikroangiopatią płucną.
5. Wykonanie analizy danych pomiarowych i wyników modelowania. Ocena przydatności parametrów dla celów klasyfikacji binarnej.
6. Propozycja procedur diagnostycznych z wykorzystaniem wyników modelowania.
7. Integracja danych pomiarowych i wyników modelowania ukazująca aktualny stan funkcjonalny mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej zrealizowana poprzez program komputerowy *Wizualizacja*.
8. Weryfikacja przydatności zaproponowanych procedur diagnostycznych i funkcjonalności programu *Wizualizacja* jako wsparcie procesu diagnostycznego mikroangiopatii płuc.

Na etapie realizacji rozprawy nie było możliwe zgromadzenie wyników pomiarów techniką oscylacji wymuszonych na badanej grupie chorych na cukrzycę. Dlatego też przeprowadzona weryfikacja klinicznej przydatności metody oscylacji wymuszonych została oparta o wyniki pomiarów dostępnych w literaturze. Badanie peltyzmograficzne ze względu na fakt, że część parametrów wyznaczanych tą metodą pomiarową jest jednocześnie identyfikowana przez pomiar spirometrii dynamicznej i badania pojemności dyfuzyjnej zostało wyłączone z głównego nurtu badań. Dobrze rokującą metodą pomiarową jakości funkcjonowania układu oddechowego jest tomografia dynamiczna. Uzyskane wyniki nowatorskiego zastosowanie tomografii w badaniu układu oddechowego wskazały na celowość kontynuowania dalszych badań. Ostatecznie w głównym nurcie badań znalazła się spirometria i badanie pojemności dyfuzyjnej, jako metody pomiarowe najczęściej stosowane w praktyce klinicznej.

Prezentowana rozprawa składa się z pięciu rozdziałów. Pierwszy rozdział (Rozdział 1 „Wstęp”) został poświęcony określeniu celów i tezy pracy oraz wprowadzeniu w tematykę diagnostyki układu oddechowego. W kolejnym rozdziale (Rozdział 2 „Przegląd literatury”) przedstawiony jest stan wiedzy związany z poruszaną tematyką. Opis metody badawczej (Rozdział 3 „Metoda”) został podzielony na sześć części. Na początku zaprezentowano modele procesu dyfuzji i wymiany gazowej oraz metodę wyznaczania dokładności estyma parametrów. Następnie przedstawiono metodykę badań eksperymentalnych wykonanych na osobach chorych na cukrzycę z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc. Uzyskane dane pomiarowe poddano analizie ich przydatności jak wskaźnik istnienia mikroangiopatii płucnej. Na podstawie otrzymanych wyników zaproponowano testy diagnostyczne będące najistotniejszym elementem procedur diagnostycznych. Testy diagnostyczne poddano weryfikacji oceniając ich czułość i specyficzność. Na zakończenie przeprowadzono integrację danych wielomodalnych umożliwiającą spojrzenie na układ oddechowy w sposób całościowy obejmujący oba współistniejące mechanizmy: mechanizm wentylacji i mechanizm wymiany gazowej. Służy temu program komputerowy *Wizualizacja* integrujący wyniki badań i wyniki modelowania. Zawiera on także graficzną ilustrację jakości funkcjonowania płuc oraz informację diagnostyczną wynikającą z zaproponowanych procedur diagnostycznych. W rozdziale czwartym (Rozdział 4 „Wyniki”) zawarto otrzymane wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z przedstawioną w rozdziale poprzednim, metodą. Ostatni rozdział (Rozdział 5 „Wnioski”) został poświęcony podsumowaniu przeprowadzonych badań i wynikających z nich wniosków.

1.3. Układ oddechowy

Celem podrozdziału jest zaprezentowanie i wprowadzenie w problematykę związaną z układem oddechowym człowieka. Przedstawiona została budowa układu oddechowego wraz ze specyficznymi dla procesu oddychania mechanizmami. Zaprezentowano główne zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego i przyczyny obserwowanych objawów chorobowych. Ostatnia część podrozdziału została poświęcona badaniom, które umożliwiają określenie jakości funkcjonowania układu oddechowego. Omówione zostały następujące metody pomiarowe: badanie spirometryczne, badanie techniką oscylacji wymuszonych, badanie pojemności dyfuzyjnej, badanie pletyzomgraficzne oraz tomografia dynamiczna.

1.3.1. Anatomia

Zadaniem układu oddechowego jest dostarczanie tlenu ze środowiska zewnętrznego do wszystkich tkanek i narządów ciała oraz wydalanie dwutlenku węgla będącego zbędnym produktem procesów życiowych komórek.

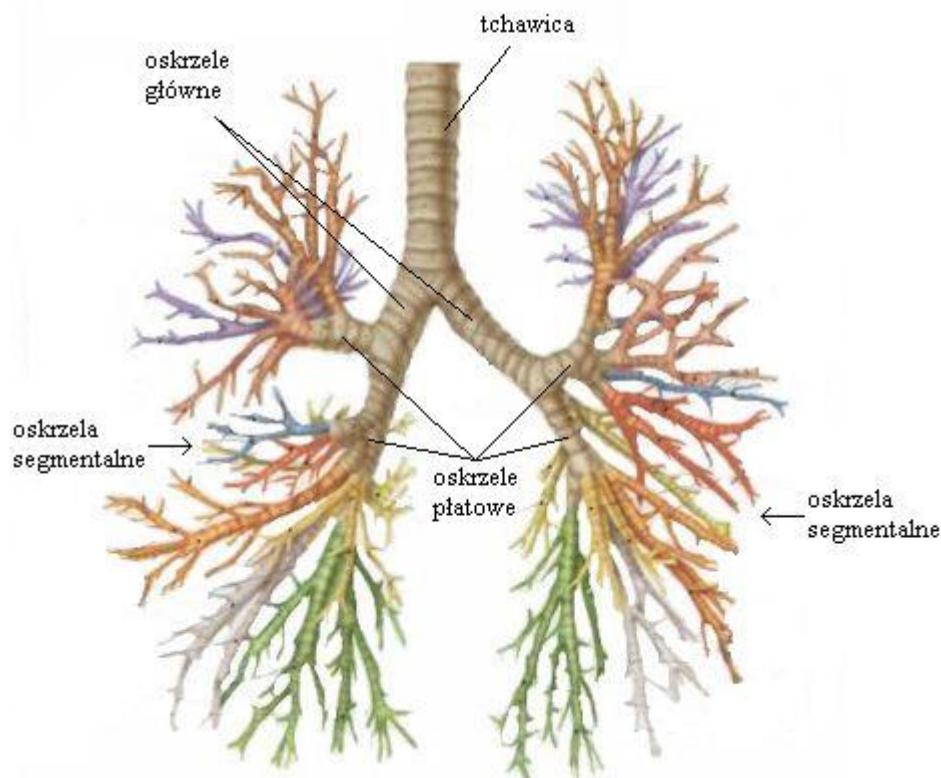
Funkcjonowanie układu oddechowego opisuje się za pomocą dwóch mechanizmów: mechanizmu wentylacji i mechanizmu wymiany gazowej [2]. Mechanizm wentylacji odpowiada za dostarczenie tlenu ze środowiska zewnętrznego do pęcherzyków płucnych, zaś mechanizm wymiany gazowej odpowiada za wymianę gazów pomiędzy pęcherzykami a krwią. Eryocyty, nośniki tlenu we krwi, dostarczają tlen do wszystkich komórek. Dzięki współdziałaniu obu mechanizmów możliwa jest realizacja podstawowego zadania układu oddechowego: zaopatrywanie w tlen całego organizmu.

Opis anatomii układu oddechowego został podzielony na dwie części. Pierwsza omawia budowę i funkcjonalność mechanizmu wentylacji natomiast druga część opisuje funkcjonowanie i budowę mechanizmu wymiany gazowej.

1.3.1.1. Mechanizm wentylacji

Układ oddechowy będący jednostką anatomiczno - czynnościową składa się z dróg oddechowych oraz płuc. Mechanizm wentylacji polega na transporcie powietrza ze środowiska zewnętrznego do pęcherzyków płucnych [3].

W skład dróg oddechowych wchodzi jama nosowa, gardło, krtań, tchawica i oskrzela. Ze względu na średnicę przekroju wyróżnia się oskrzela główne, płatowe i segmentalne (patrz Rys. 1). Oskrzela o najmniejszej średnicy nazywane są oskrzelikami, na końcu, których znajdują się pęcherzyki płucne.



Rys. 1 Układ oddechowy człowieka: drzewo oskrzelowe.

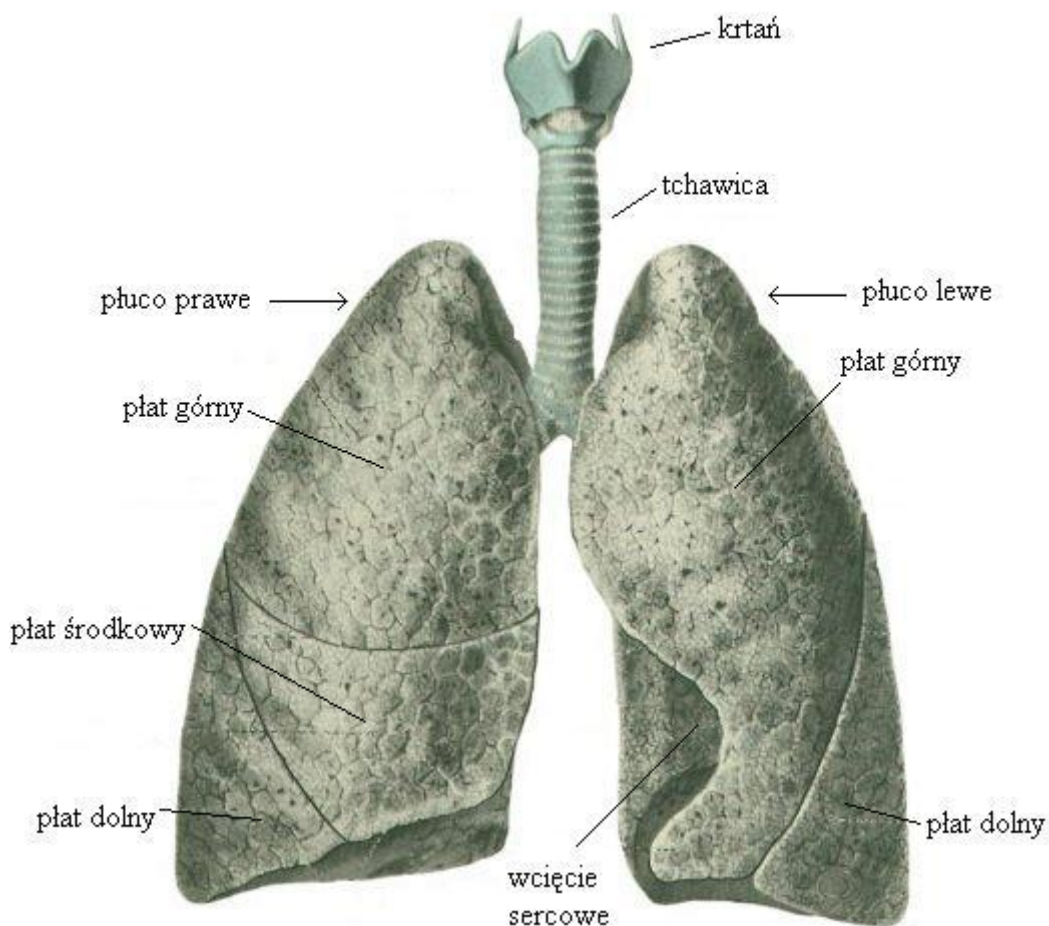
Jama nosowa w procesie oddychania pełni rolę filtru. Powietrze dostające się do niej jest ogrzewane, nawilżane oraz filtrowane z drobnoustrojów oraz kurzu. Ogrzane i oczyszczone powietrze przechodzi z jamy nosowej do gardła. Błona śluzowa wyścielająca gardło jest przedłużeniem błony śluzowej jamy nosowej.

Kolejnym elementem dróg oddechowych jest krtań łącząca gardło z tchawicą (Rys. 2). Tchawica stanowiąca przedłużenie krtani zapewnia dopływ powietrza do płuc. U swego dolnego końca, tchawica dzieli się na dwa oskrzela główne: prawe i lewe. Wewnątrz płuc oskrzela dzielą się wielokrotnie na coraz węższe, tworząc tak zwane drzewo oskrzelowe. Oskrzeliki są rozgałęzieniami oskrzeli. Oskrzeliki są najmniejszym elementem układu oddechowego, który pełni wyłącznie funkcje transportowe. Na końcu najmniejszych oskrzelików znajdują się pęcherzyki płucne.

Liczbę pęcherzyków w płucach człowieka szacuje się na 300-500 milionów, a ich średnica wynosi od 0,15 do 0,25 [mm]. Łączna powierzchnia pęcherzyków płucnych wynosi od 50 do 90 [m²].

Naczynia włosowate znajdują się na zewnątrz pęcherzyków płucnych, tworząc na ich powierzchni gęstą sieć. Pomiedzy krwinkami znajdującymi się we włosniczkach, a pęcherzykami zachodzi proces wymiany gazowej. Krew wpływająca do włosniczek jest

krwią zawierającą duże stężenie dwutlenku węgla. W trakcie przemieszczania się krwi włosniczkami otaczającymi pęcherzyki, dwutlenek węgla jest uwalniany zaś dyfundujący tlen wiązany jest z hemoglobina zawartą w krwinkach. Krew opuszczająca włosniczki pęcherzykowe jest bogata w tlen, który jest następnie transportowany do wszystkich komórek ustroju.



Rys. 2 Układ oddechowy człowieka: krtań, tchawica, płuca.

Zdrowy człowiek posiada dwa płuca: prawe i lewe (patrz Rys. 2). Oba znajdują się w klatce piersiowej i mają kształt stożka z podstawą na przeponie. Płuca są pęcherzykowatymi narządami składającymi się z płatów. Płuco prawe ma trzy płaty, zaś płuco lewe tylko dwa, ze względu na umiejscowienie serca.

Wentylację płuc zapewniają ruchy ssąco - tłoczące klatki piersiowej. Prawidłowy wdech polega na zwiększaniu wszystkich trzech wymiarów klatki piersiowej. Zmiana wymiarów powoduje zwiększenie objętości płuc i wytworzenie podciśnienia zasysającego powietrze. Wydech jest najczęściej aktem biernym. Przyczyną wydechu jest ustanie

aktywności mięśni wydechowych. Ciężar klatki piersiowej oraz siły sprężyste płuc powodują bierne i mechaniczne zmniejszenie objętości klatki piersiowej. W drugiej fazie wydechu, szczególnie podczas nasilonych wydechów, włącza się aktywność mięśni wydechowych oraz mięśni międzyżebrowych.

Metody badawcze pozwalają na pomiar objętości powietrza wdychanego i wydychanego. W medycynie stosuje się dwa pojęcia: objętość i pojemność do określenia objętości powietrza w układzie oddechowym. Różnica w znaczeniu tych pojęć polega na założeniu, że objętość odnosi się do objętości niepodzielnej z punktu widzenia fizjologii zaś pojemność jest kombinacją dwóch lub więcej objętości płuc. Zdefiniowane są następujące pojemności i objętości płuc [4][5]:

ERV [l] (*Expiratory Reserve Volume*) objętość zapasowa wydechowa - objętość powietrza wydychaną z płuc po zakończeniu spokojnego wydechu,

FEV₁ [l] (*Forced Expiratory Volume in one second*) natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa - objętość powietrza wydychana w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu,

FRC [l] (*Functional Residual Capacity*) czynnościowa pojemność zalegająca - objętość powietrza pozostająca w płucach po zakończeniu spokojnego wydechu,

FVC [l] (*Forced Vital Capacity*) natężona pojemność życiowa - objętość powietrza wydychanego przy maksymalnym wysiłku wydechowym po uprzednim maksymalnym wdechu,

IC [l] (*Inspiratory Capacity*) pojemność wdechowa - maksymalna objętość powietrza wdychana do płuc po zakończeniu spokojnego wydechu,

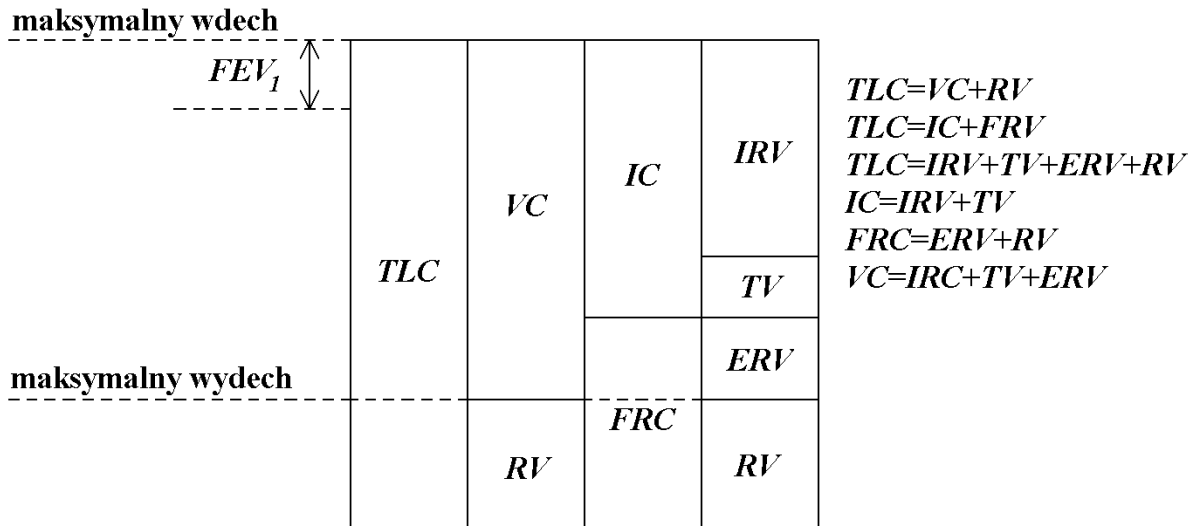
IRV [l] (*Inspiratory Reserve Volume*) objętość zapasowa wdechowa - objętość powietrza wdychana do płuc po zakończeniu spokojnego wdechu,

RV [l] (*Residual Volume*) objętość zlegająca - objętość powietrza pozostająca w płucach po zakończeniu pełnego wydechu,

TLC [l] (*Total Lung Capacity*) całkowita pojemność płuc - całkowita objętość powietrza znajdującą się w płucach w momencie maksymalnego wdechu,

TV [l] (*Tidal Volume*) objętość oddechowa - objętość powietrza wdychana i wydychana z płuc w trakcie spokojnego cyklu oddechowego,

$VC [l]$ (*Vital Capacity*) pojemność życiowa - objętość powietrza wydychana podczas spokojnego maksymalnego wydechu, który następuje po maksymalnym wdechu.

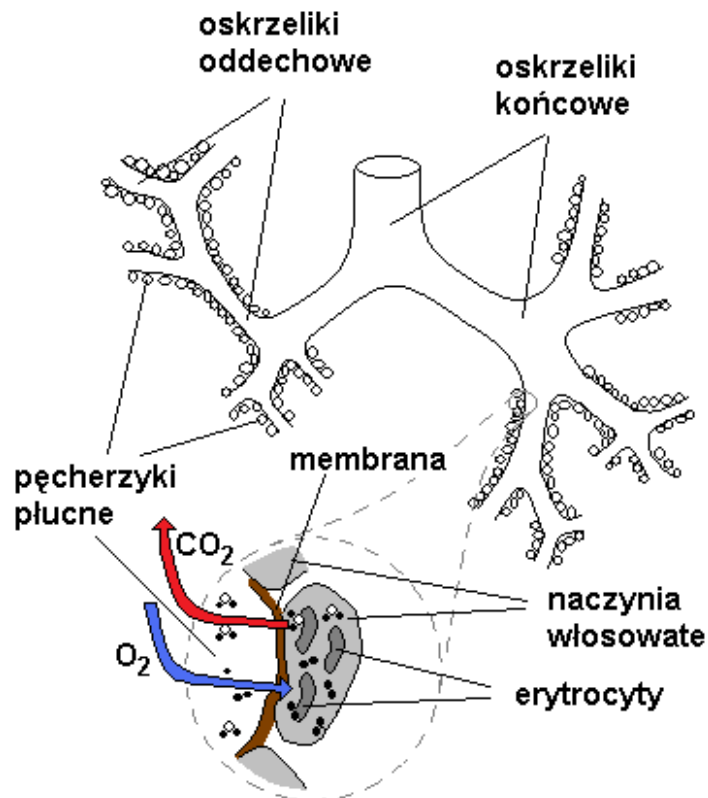


Rys. 3 Relacje pomiędzy poszczególnymi pojemnościami i objętościami płuc.

Relacje pomiędzy zaprezentowanymi pojemnościami i objętościami płuc prezentuje Rys. 3. Pojemność życiowa płuc VC składa się z: objętości zapasowej wdechowej IRV , objętości oddechowej TV oraz objętości zapasowej wydechowej ERV . W skład czynnościowej pojemności zalegającej FRC wchodzi: objętość zapasowa wydechowa ERV i objętość zalegająca RV . Pojemność wdechowa IC zawiera objętość oddechową TV oraz objętość zapasową wdechową IRV . Całkowita pojemność płuc TLC to suma objętości IRV , TV , ERV i RV .

1.3.1.2. Mechanizm wymiany gazowej

Prawidłowa wymiana tlenu i dwutlenku węgla pomiędzy pęcherzykami płucnymi a krwią jest istotnym elementem procesu oddychania. Wydajność transportu cząstek gazu jest zależna od stanu drogi dyfuzyjnej (Rys. 4) i od reakcji chemicznych zachodzących w krwinkach czerwonych. Proces transportu gazu opisuje się matematycznie, jako dyfuzję pasywną [1][6][7]. Oznacza to, że układ rozpatrywany jest jako system posiadający gradient ciśnienia, który powoduje przemieszczanie się cząstek powietrza będącego mieszaniną gazów. Dla mieszaniny gazów definiuje się tzw. ciśnienie parcjalne.



Rys. 4 Schemat drogi dyfuzyjnej tlenu i dwutlenku węgla.

Ciśnienie parcjalne jest to ciśnienie, jakie wywierałby dany składnik mieszaniny gazów, gdyby w tej samej temperaturze zajmował tę samą objętość, co mieszanina gazów. Równanie stanu gazu doskonałego, równanie Clapeyrona, to równanie opisujące związek pomiędzy temperaturą, ciśnieniem i objętością gazu doskonałego, a w sposób przybliżony opisujący gazy rzeczywiste

$$n = \frac{pV}{RT} \quad (1)$$

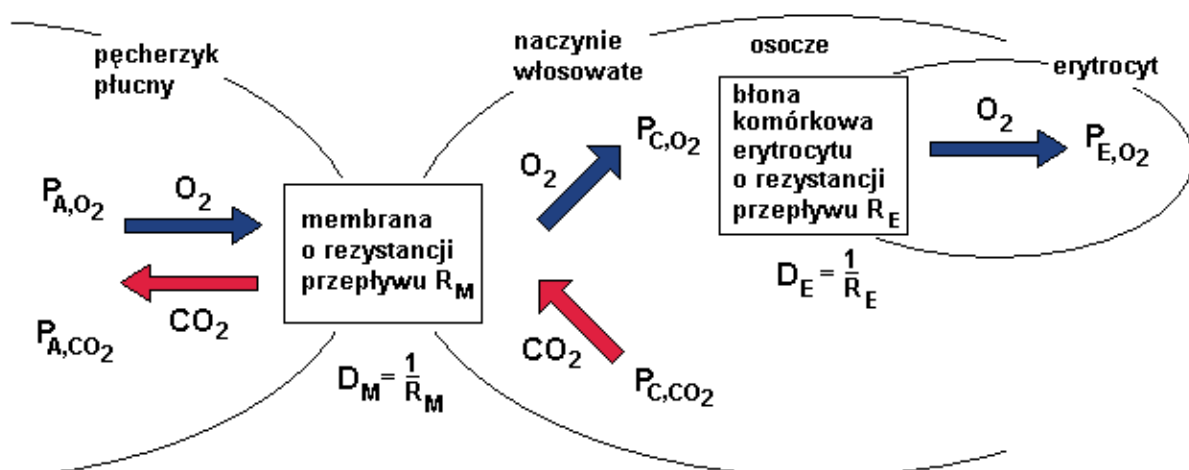
gdzie $n[mol]$ to liczba moli gazu, $p[kPa]$ ciśnienie, $V[m^3]$ objętość, $R = 8,3145[Nm K^{-1} mol^{-1}]$ stała gazowa i $T[K]$ temperatura bezwzględna. Ciśnienie r składnikowej mieszaniny gazowej jest sumą ciśnień parcjalnych wszystkich składników

$$p = \sum_{i=1}^r P_{ac,i} = \sum_{i=1}^r \frac{n_{ac,i}}{V} \cdot R \cdot T \quad (2)$$

gdzie $P_{ac,i}$ [kPa] to ciśnienie parcjalne i -tego składnika powietrza ac (air component) mieszaniny gazowej, $n_{ac,i}$ [mol] ilość moli tego składnika, V [m³] i T [K] to objętość i temperatura całej mieszaniny gazowej.

Używany w pracy termin ciśnienie parcjalne w odniesieniu do gazu rozpuszczonego w osoczu i gazu związanego z hemoglobina należy rozumieć, jako ciśnienie parcjalne gazu wolnego, który jest w stanie równowagi termodynamicznej z gazem rozpuszczonym lub związanym.

Powietrze atmosferyczne jest mieszaniną tlenu O_2 , dwutlenku węgla CO_2 , pary wodnej H_2O , azotu N_2 oraz śladowych ilości innych gazów takich jak argon, neon, metan, krypton, wodór. Ciśnienia parcjalne składników powietrza w warunkach normalnych ($P_{atm} = 101,10$ [kPa], $T = 273,15$ [K]) wynoszą odpowiednio: $P_{N_2} = 79,26$ [kPa], $P_{O_2} = 21,04$ [kPa], $P_{H_2O} = 0,76$ [kPa] i $P_{CO_2} = 0,04$ [kPa]. Podczas wdechu powietrze przechodzące przez drogi oddechowe zostaje wysycane parą wodną, co powoduje, że ciśnienie parcjalne składników powietrza znajdującego się w pęcherzyku płucnym $P_{A,ac}$ (Alveolar) różni się od ciśnienia w powietrzu wdychanym. Ciśnienia parcjalne składników powietrza pęcherzykowego wynoszą: $P_{A,N_2} = 76,20$ [kPa], $P_{A,O_2} = 13,30$ [kPa], $P_{A,H_2O} = 6,25$ [kPa], $P_{A,CO_2} = 5,32$ [kPa]. Ciśnienie parcjalne składnika ac w płucnych naczyniach włosowatych oznaczane będzie symbolem $P_{C,ac}$ (Capillary).



Rys. 5 Schemat blokowy drogi dyfuzyjnej tlenu O_2 i dwutlenku węgla CO_2 ;
 relacja $P_{A,O_2} - P_{C,O_2} > 0$ powoduje dyfuzję O_2 ,
 relacja $P_{C,CO_2} - P_{A,CO_2} > 0$ powoduje zwrotną dyfuzję CO_2 .

Rys. 5 przedstawia schemat blokowy drogi dyfuzyjnej gazu. Pierwszym komponentem, jaki wyróżnia się na drodze dyfuzyjnej, jest pęcherzyk płucny [8][9][10]. Istniejący gradient ciśnienia powoduje przemieszczanie się cząstek gazu poprzez membranę pomiędzy pęcherzykiem płucnym a naczyniem włosowatym. Bariera pęcherzykowo – włosniczkowa (membrana) obejmuje płyn wysięłający wnętrze pęcherzyków płucnych, nabłonek, błonę podstawną pęcherzyka, tkankę łączną oraz błonę podstawną i śródbłonek naczyń włosowatych [1]. Właściwości membrany opisuje się za pomocą pojemności dyfuzyjnej $D_M [mol s^{-1} kPa^{-1}]$ (*Membrane*). Pojemność dyfuzyjną membrany D_M definiuje się, jako ilość gazu dyfundującego z pęcherzyków płucnych do naczyń włosowatych w czasie 1 sekundy przy różnicy ciśnień parcjalnych wynoszącej $1[kPa]$. Parametrem charakteryzującym membranę jest rezystancja przepływu membrany $R_M [mol^{-1} s kPa]$ zdefiniowana, jako odwrotność pojemności dyfuzyjnej D_M :

$$R_M = \frac{1}{D_M} \quad (3)$$

Drugim komponentem wyróżnianym na drodze dyfuzyjnej jest osocze wypełniające naczynie włosowate [8]. Cząstki tlenu znajdujące się w osoczu po przejściu przez membranę dyfundują do wnętrza krwinki czerwonej, gdzie następuje związanie cząstek tlenu z hemoglobina. Błonę komórkową erythrocytu charakteryzuje się za pomocą pojemności dyfuzyjnej $D_E [mol s^{-1} kPa^{-1}]$ (*Erythrocyte*). Pojemność dyfuzyjna erythrocytu D_E oznacza ilość cząstek gazu dyfundujących z osocza do krwinki czerwonej w czasie 1 sekundy przy różnicy ciśnień parcjalnych wynoszącej $1[kPa]$.

$$D_E = \theta_{O_2} \cdot V_C = \frac{1}{R_E} \quad (4)$$

gdzie $V_C [m^3]$ to objętość krwi w naczyniach płucnych, $R_E [mol^{-1} s kPa]$ (*Erythrocyte*) to rezystancja przepływu komponentu erythrocytu. D_E zależy od współczynnika prędkości wiązania tlenu z hemoglobina $\theta_{O_2} [mol s^{-1} kPa^{-1} m^{-3}]$. θ_{O_2} definiuje się, jako ilość gazu dyfundującego z osocza do erythrocytu w czasie 1 sekundy przy różnicy ciśnień parcjalnych wynoszącej $1[kPa]$ w określonej objętości krwi o hematokrycie HCT zgodnym z normą. Hematokryt $HCT[\%]$ jest to stosunek objętości erythrocytów do objętości całej krwi

wyrażony w procentach. Dla kobiet norma wynosi $HCT = 40,2 \pm 4,1\%$ zaś dla mężczyzn $HCT = 45,5 \pm 4,8\%$ [1][6].

Ostatnim, trzecim komponentem drogi dyfuzyjnej tlenu, jest wnętrze erytrocytów. Podstawową funkcją erytrocytów jest transport tlenu z płuc do wszystkich tkanek organizmu. Możliwe jest to, dzięki obecności w erytrocycie czerwonego barwnika hemoglobiny, posiadającego zdolność do nietrwałego wiązania tlenu.

Całkowita rezystancja $R_L [mol^{-1}s kPa]$ (*Lung*) drogi dyfuzyjnej tlenu jest sumą połączonych szeregowo rezystancji składowych [7]

$$R_L = \frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{D_E} \quad (5)$$

gdzie $D_L [mol s^{-1} kPa^{-1}]$ oznacza całkowitą pojemność dyfuzyjną. Właściwości dyfuzyjne membrany i erytrocytu nie są zależne od rodzaju dyfundującego przez nią gazu [10].

Jednym z głównych zadań układu krążenia jest dystrybucja tlenu w organizmie. Dzieli się on na dwie części: krążenie małe i duże [2]. Krążenie małe odpowiedzialne jest za zaopatrzenie organizmu w tlen i wydalenie z ustroju dwutlenku węgla. Z serca tętnicami płucnymi przez naczynie włosowate do pęcherzyków płucnych płynie krew odtlenowana. Następnie po procesie wymiany gazowej krew natlenowana żyłami płucnymi płynie do serca. Krążenie duże jest odpowiedzialne za zaopatrzenie komórek organizmu w substancje odżywcze i tlen. Krew bogata w tlen i składniki odżywcze poprzez tętnice doprowadzana jest do obszaru naczyń włosowatych, z których oddaje komórkom substancje niezbędne do życia, a zabiera produkty przemiany materii. Krew odtlenowana powraca żyłami do serca, skąd ponownie dostaje się do krążenia małego.

Ilość tlenu dostarczanego do wszystkich komórek organizmu zależy od jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej jak również od wielkości anatomicznego przecieku płucnego. Przeciekiem płucnym nazywamy część krwi, która nie podlega procesowi utleniania a dostaje się do krążenia dużego z pominięciem krążenia małego. Odtlenowana krew dostaje się bezpośrednio do krwi natlenowanej w lewej komorze i w lewym przedsionku serca poprzez tętnice oskrzelowe, zespolenie tętniczo - żyłne krążenia małego oraz żyły wieńcowe. Wielkość przecieku płucnego wynosi około 1,3% pojemności minutowej serca, czyli 1,3% krwi pompowanej przez serce w ciągu 1 minuty [8].

1.3.2. Patologia układu oddechowego

Choroby układu oddechowego można podzielić na schorzenia mechanizmu wentylacji i schorzenia mechanizmu wymiany gazowej [4][5]. Zaburzenia mechanizmu wentylacji powodują zmniejszenie wydajności wentylacji płuc, co prowadzi do spadku ilości tlenu dostarczanego do pęcherzyków płucnych. Mniejsza ilość tlenu biorąca udział w wymianie gazowej przyczynia się do spadku poziomu natlenowania krwi. Do zmniejszenia ilości tlenu rozprowadzanego w organizmie przyczyniają się również choroby obniżające sprawność mechanizmu wymiany gazowej. Jednak w tym, przypadku źródłem problemu jest pogorszenie się właściwości drogi dyfuzyjnej. Spada ilość cząsteczek tlenu dyfundujących z pęcherzyków płucnych do krwi.

Schorzenia mechanizmu wentylacji układu oddechowego można podzielić ze względu na rodzaj ograniczenia rezerw wentylacyjnych. Wyróżnia się trzy typy zmian chorobowych: zmiany obturacyjne, zmiany restrykcyjne i zmiany mieszane [4]. Zmniejszeniem przepływów powietrza w płucach charakteryzuje się obturacyjny typ zaburzeń wentylacji, a zmniejszeniem pojemności czynnościowej płuc charakteryzuje się typ restrykcyjny. Zaburzenia rezerw wentylacyjnych typu mieszanego oznaczają jednoczesne występowanie objawów typ obturacyjnego i restrykcyjnego.

Obturacja jest częściową lub całkowitą niedrożnością dróg oddechowych powodującą zaburzenie przepływu powietrza podczas oddychania [4]. Pacjent ma trudności przede wszystkim przy wypuszczaniu powietrza z płuc, choć także i jego nabieranie może sprawiać trudności. Chory, który doświadcza obturacji odczuwa duszność, ucisk w klatce piersiowej i niejednokrotnie słyszy głośny, świszczący oddech. Zmiany obturacyjne występują w przebiegu wielu różnych schorzeń związanych nie tylko ze zmianami w układzie oddechowym. Obturacja może dotyczyć zarówno górnych jak i dolnych dróg oddechowych. Do najczęstszych przyczyn obturacji zalicza się *POCHP* (Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc) i astmę. W przebiegu *POCHP* obserwowana jest obturacja płucopochodna, to znaczy wynikająca z rozedmy płuc i przewlekłego zapalenia oskrzeli. Natomiast astma charakteryzuje się obturacją oskrzelopochodną wynikającą ze skurczu oskrzeli. Najczęstszymi przyczynami występowania obturacji górnych dróg oddechowych są: porażenie lub niedowład strun głosowych, guzy krtani, przerośnięte migdałki gardłowe, czynniki psychogenne oraz ciało obce. Źródłem obturacji dolnych dróg oddechowych może być: astma, *POCHP*, nowotwory tchawicy, nowotwory oskrzeli, znacznie powiększone węzły chłonne uciskające

oskrzela oraz zatorowość płucna. Do pozapłucnych przyczyn powstawania obturacji zalicza się niewydolność lewej komory serca.

Zaburzenia mechanizmu wentylacji o charakterze restrykcyjnym związane są ze zmniejszeniem pojemności czynnościowej płuc wynikającym z ubytku czynnego miększu płucnego [5]. Przyczyną obniżenia objętości płuc mogą być zarówno schorzenia układu oddechowego, jak i innych układów. Restrykcja może być następstwem chorób płuc (zapalenie płuc, włóknienie płuc, mukowiscydoza, stan po resekcji tkanki płucnej, niedodma, nowotworowe nacieki miększu płucnego, przerzuty nowotworowe, porażenie przepony), chorób opłucnej (wysięk lub przesięk w opłucnej, odma opłucna, zwłóknienie i zwapnienie opłucnej), chorób ściany klatki piersiowej (skolioza, zniekształcenie klatki piersiowej, złamanie żeber, zaburzenia nerwowomięśniowe, silny ból), chorób przewodu pokarmowego (znaczna przepuklina rozworu przełykowego przepony, znaczne wodobrzusze) oraz otyłość.

Obniżenie wydajności mechanizmu wymiany gazowej związane jest z obniżeniem jakości funkcjonowania drogi dyfuzyjnej [5]. Do zmian właściwości drogi dyfuzyjnej dochodzi na skutek toksycznych uszkodzeń płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej oraz niektórych zakażeń. W chorobach tych obserwowany jest obrzęk przestrzeni pęcherzykowo - włókniskowej wynikający z uszkodzenia śródbłonna naczyń. Również zmiany naczyniowe powodujące ich przebudowę mogą znacznie zmniejszyć skuteczność mechanizmu wymiany gazowej. Zalicza się do nich między innymi zapalenie naczyń płucnych oraz choroby tkanki łącznej przebiegające z zajęciem płuc. Innymi schorzeniami wpływającymi destrukcyjnie na wydajność mechanizmu wentylacji są: samoistne włóknienie płuc, ziarniniakowe śródmiąższowe zapalenie płuc, pylice płuc, alergiczne zapalenie płuc oraz polekowe zapalenie płuc.

Degradację jakości funkcjonowania mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej obserwuje się również w trakcie przebiegu cukrzycy. Długotrwałe wysokie stężenie glukozy we krwi oraz nieprawidłowa przemiana węglowodanów, białek i tłuszczów wywiera negatywny wpływ na funkcjonowanie całego organizmu. Jednym ze skutków cukrzycy jest mikroangiopatia płucna. Charakteryzuje się ona uszkodzeniem bariery pęcherzykowej oraz obniżeniem pojemności i przepływów płucnych. Obecny ograniczony stan wiedzy dotyczący mikroangiopatii płucnej spowodowany jest znacznymi trudnościami w pobraniu miarodajnego materiału badawczego. Punktowo wykonana biopsja nie umożliwia wykonania rzetelnej oceny wpływu hiperglikemii na układ oddechowy [11]. Destruktywny wpływ cukrzycy na sieć naczyń płucnych został potwierdzony w badaniach doświadczalnych na zwierzętach oraz badaniach autopsyjnych u ludzi chorych [12][13][14]. Badania

histopatologiczne wykazały pogrubienie ściany pęcherzyków płucnych oraz pogrubienie blaszki podstawnej naczyń włosowatych i śródbłonna [15][16].

Diagnostyka mikroangiopatii płucnej oparta jest na badaniu spirometrycznym oraz pomiarze pojemności dyfuzyjnej [17]. Dotychczasowe badania wykazywały, że jednorazowy pomiar spirometryczny nie jest wystarczający do jednoznacznego rozpoznania istnienia powikłania hiperglikemii [1]. Podczas pomiarów wartości parametrów spirometrycznych w dłuższych odstępach czasu uzyskano lepsze wyniki identyfikacji mikroangiopatii płuc [1]. W kilku badaniach, podczas długotrwałej obserwacji uzyskano u chorych na cukrzycę obniżenie wartości FVC i FEV_1 [18][19][20]. Obecnie większe praktyczne znaczenie w diagnostyce ma pomiar pojemności dyfuzyjnej, ponieważ mierzy jakość funkcjonowania bariery pęcherzykowo – włósniczkowej będącą istotą powikłań płucnych cukrzycy. Jednak do pełnego obrazu stanu układu oddechowego jest również konieczna ocena stopnia degradacji mechanizmu wentylacji.

Opublikowane wyniki badań nieinwazyjnych dotyczące mikroangiopatii płucnej w przebiegu cukrzycy nie potwierdziły jednoznacznie negatywnego wpływu choroby na funkcjonowanie układu oddechowego [21]. Spowodowane może to być istnieniem znacznej rezerwy naczyniowej i pojemnościowej płuc. To właśnie te rezerwy kompensują skutek degradacji funkcjonowania układu oddechowego w przebiegu długotrwałej hiperglikemii i utrudniają określenie rzeczywistego stanu funkcjonalnego mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej.

Funkcja układu oddechowego człowieka jest w głównej mierze realizowana poprzez mechanizm wentylacji i mechanizm wymiany gazowej. Zaburzenia wydajności tylko jednego z mechanizmów powoduje pogorszenie się stanu całego organizmu. Ograniczenia w dostarczaniu tlenu są odczuwane przez wszystkie narządy, co niekorzystnie wpływa na ich funkcjonowanie. Spadek jakości działania narządów ma swoje odzwierciedlenie w ogólnym stanie pacjenta.

1.3.3. Metody diagnostyki układu oddechowego

Badanie mechanizmów wentylacji i wymiany gazowej wymaga znajomości ciśnień wytwarzanych w układzie oddechowym. Ciśnienia te zmieniają się cyklicznie dzięki pracy mięśni oddechowych. Budowa anatomiczna człowieka powoduje, że układ oddechowy jest niedostępny pomiarowo. Oznacza to, że nie ma możliwości bezpośrednich pomiarów strumieni gazów i ciśnień wytwarzanych wewnątrz klatki piersiowej.

Badania czynnościowe układu oddechowego stosowane są w codziennej praktyce pneumonologicznej. Umożliwiają one ocenę jakości działania układu wymiany gazowej, która w sposób istotny wpływa na jakość życia pacjenta. Do podstawowych badań zalicza się spirometrię statyczną i dynamiczną, pletyzmografię, technikę oscylacji wymuszonych oraz pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc.

Najważniejszym i najszerzej stosowanym badaniem czynnościowym jest badanie spirometryczne. Obecnie powszechnie stosowana jest spirometria dynamiczna. Zastosowanie pomiarów dynamicznych daje możliwość uzyskania informacji na temat przepływu powietrza w poszczególnych fazach wdechu i wydechu oraz umożliwia określenie pojemności i objętości płuc. Wyniki pomiarów pozwalają na rozpoznanie i zróżnicowanie ograniczeń wentylacji, będących skutkiem zaburzeń przepływu powietrza, z ograniczeniami wynikającymi z ubytku czynnej powierzchni oddechowej. Badanie to jest testem przesiewowym w przypadku przewlekłej obturacji płuc (*POCHP*) oraz astmy. W przypadku podejrzenia istnienia zmian restrykcyjnych konieczne jest wykonanie pletyzmografii. Badanie to dostarcza informacji o całkowitej pojemności płuc *TLC* oraz objętości zalegającej *RV*.

Inne podejście do pomiaru właściwości układu oddechowego zastosowano w technice oscylacji wymuszonych. Celem badania jest pomiar właściwości oporowych i elastycznych układu oddechowego przy pomocy wymuszonej fali ciśnieniowej. Na podstawie wyników pomiaru możliwe jest określenie stanu zaawansowania choroby (np. astma, alergia) z większą czułością niż w innych badaniach czynnościowych oraz możliwa jest ocena skuteczności zastosowanej terapii.

Stan funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej określa się za pomocą badania pojemności dyfuzyjnej. Wartość pojemności dyfuzyjnej opisuje jakość procesu dyfuzji powietrza z płuc przez barierę pęcherzykowo – włósczkową (membranę) i osocze do krwinek.

Rozwój techniki badań tomograficznych otworzył nowe możliwości obrazowania naczyń i miąższu płuc. Badanie TK jest nieinwazyjną i czułą metodą obrazowania badanych struktur. Pozwala na ilościową ocenę krążenia, poprzez określenie zmian gęstości tkankowej podczas przepływu środka kontrastującego przez łożysko naczyniowe. Dzięki temu nowatorskiemu wykorzystaniu tomografii dynamicznej uzyskuje się dodatkowe dane opisujące w sposób ilościowy stan naczyń płucnych istotny dla jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej.

Praktyka diagnostyczna oparta na wynikach wszystkich omawianych badań czynnościowych układu oddechowego (spirometria, pletyzmografia, technika oscylacji

wymuszonych, pojemność dyfuzyjna) w większości przypadków nie ma problemów z identyfikacją schorzenia. Każde z badań w specyficzny dla siebie sposób ukazuje jakość funkcjonowania mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej. Czułość na zmiany chorobowe poszczególnych elementów układu oddechowego jest inna dla każdej z metod pomiarowych.

W praktyce klinicznej zastosowanie określonego zestawu badań uzależnione jest od wstępnej hipotezy dotyczącej przyczyn aktualnego stanu pacjenta. Dlatego też, pomimo wiodącej prym w diagnostyce spirometrii równoważnymi pomiarami są: pomiary techniką oscylacji wymuszonych, pomiary pojemności dyfuzyjnej, pletyzmografia oraz nowatorskie zastosowanie tomografii dynamicznej.

1.3.3.1. Badanie spirometryczne

Istotą badania spirometrycznego jest pomiar objętości $V(t)$ i przepływu $Q(t)$ podczas wykonywanego wdechu i wydechu [5]. Wielkością mierzoną jest przepływ $Q(t)[l\ s^{-1}]$. Zależność pomiędzy objętością $V(t)$ a przepływem $Q(t)$ jest następująca [22][23]

$$V(t) = \int Q(t)dt \quad (6)$$

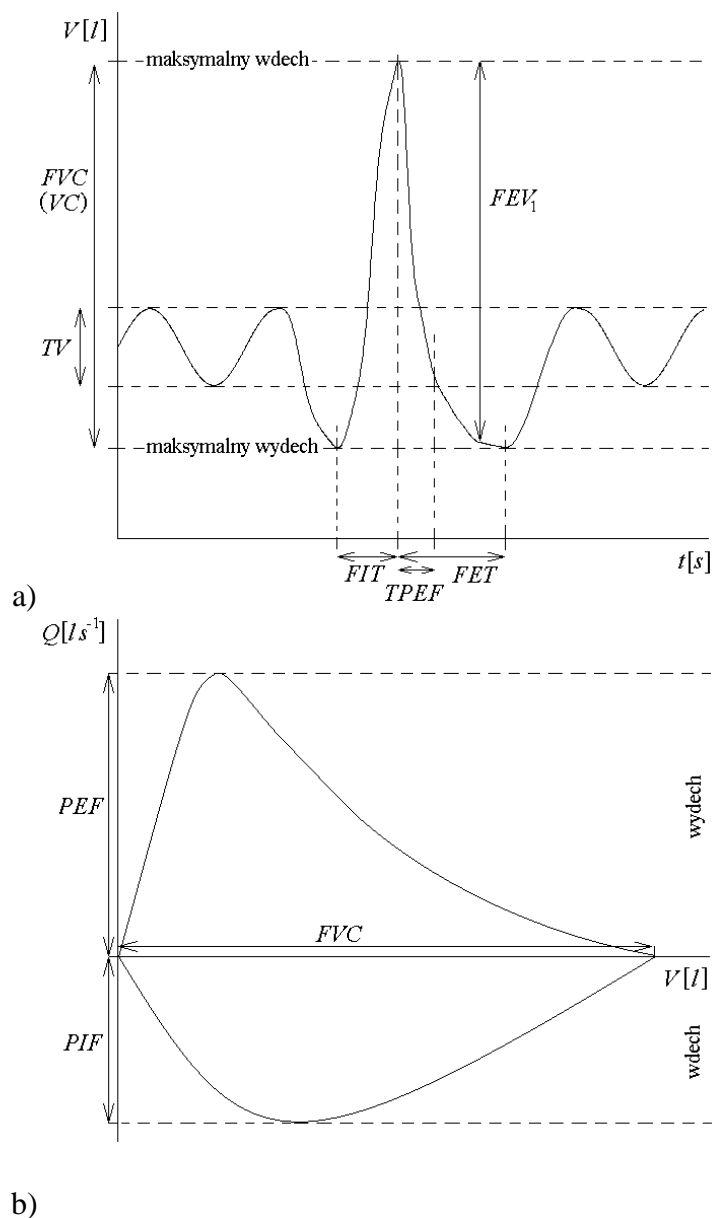
Objętości $V(t)$ uzyskuje się z pomierzonego $Q(t)$ poprzez zastosowanie elektronicznego integratora. Na podstawie uzyskanych wyników badania, wyznaczane są parametry respiracji opisujące stan układu oddechowego.

Podczas badania pacjent wykonuje ściśle określone manewry oddechowe. Początkowo wykonywanych jest kilka spokojnych oddechów. Następnie wykonuje się kolejno: maksymalny spokojny wydech, maksymalny wdech i ponownie maksymalny wydech. Na Rys. 6a przedstawiono zmianę objętości powietrza w płucach $V(t)$ podczas badania spirometrycznego.

Krzywa objętość - czas $V(t)$, prezentowana na Rys. 6a służy do obliczeń następujących parametrów respiracji [22]: $VC [l]$ (*vital capacity*) pojemność życiowa płuc podczas gwałtownego (FVC) lub spokojnego (VC) wdechu lub wydechu, $TV [l]$ (*tidal volume*) objętość oddechowa, $FEV_1 [l]$ (*forced expiratory volume during the first second of expiratory*) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, $TPEF [s]$ (*time to peak expiratory flow*) czas osiągnięcia maksymalnego przepływu wydechowego, $FET [s]$ (*forced expiratory time*) czas maksymalnego wydechu, $FIT [s]$ (*forced inspiratory time*) czas

maksymalnego wdechu. Zdefiniowany jest również parametr $FEV_1\%FVC$, jako stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV_1 do aktualnej natężonej pojemności życiowej płuc FVC wyrażony w procentach.

$$FEV_1\%FVC = \frac{FEV_1}{FVC} [\%] \quad (7)$$



Rys. 6 Wyniki badania spirometrycznego:
a) zmiana objętości powietrza w płucach $V(t)$
b) krzywa przepływ - objętość $Q(V)$.

Rys. 6b przedstawia krzywą przepływ - objętość $Q(V)$, która jest generowana przez spirometry dynamiczne. Jest to graficzne przedstawienie jednoczesnego pomiaru szybkości przepływu i objętości przepływającego powietrza zarówno podczas wydechu jak i wdechu. Na podstawie uzyskanej krzywej przepływ – objętość wyznacza się dodatkowe parametry respiracji [4]: $PIF [l s^{-1}]$ (*peak inspiratory flow*) szczytowy przepływ wdechowy, $PEF [l s^{-1}]$ (*peak expiratory flow*) szczytowy przepływ wydechowy, $FVC [l]$ (*forced vital capacity*) natężona pojemność życiowa płuc.

Wartości parametrów respiracji, wyznaczone podczas pomiaru spirometrycznego, obrazują stan mechanizmu wymiany gazowej. Do interpretacji wyników wykorzystuje się wartości odniesienia tj. wartości parametrów respiracji uzyskane dla reprezentatywnej populacji osób zdrowych [24][25][26]. Wartości referencyjne zależą od antropologicznych cech pacjenta takich jak płeć, wiek i wzrost.

Do wyznaczania wartości należnych (referencyjnych) dla parametrów respiracji y_j stosowany jest algorytm określony przez The European Respiratory Society [27][28]:

$$y_j = R_1^j \cdot H + R_2^j \cdot A + R_3^j \quad (8)$$

gdzie $y_j, j = 1, 2, 3$ $y_1 = FEV_1, y_2 = FVC, y_3 = PEF$, H to wzrost (od 1,45 do 1,95[m]), A wiek (od 25 do 70[lat]), zaś R_1^j, R_2^j, R_3^j to stałe podawane w formie tabelarycznej dla poszczególnych parametrów respiracji. W pracy rozpatrywane są te same przedziały wieku i wzrostu pacjentów, których dotyczą powyższe ustalenia.

Tab. 1 Wartości współczynników równania referencyjnego (8) dla FEV_1, FVC, PEF [27].

y_j	R_1^j	R_2^j	R_3^j
Mężczyźni			
$FEV_1, j = 1$	4,30	-0,029	-2,49
$FVC, j = 2$	5,76	-0,026	-4,34
$PEF, j = 3$	6,14	-0,043	0,15
Kobiety			
$FEV_1, j = 1$	3,95	-0,025	-2,60
$FVC, j = 2$	4,43	-0,026	-3,28
$PEF, j = 3$	5,50	-0,030	-1,11

Stałe R_1^j, R_2^j, R_3^j opublikowane przez The European Respiratory Society, przedstawiono w Tab. 1 [27]. Jak wynika z wartości stałych, parametry respiracji wykazują silniejszą zależność od wzrostu (R_1^j) niż zależność od wieku (R_2^j).

Wyniki uzyskane podczas badania spirometrycznego pacjenta zależą od stanu funkcjonowania mechanizmu wentylacji. Gdy wartości parametrów respiracji są zbliżone do 100% wartości referencyjnej, uznawane są za prawidłowe. Natomiast wartości wykazujące różnicę większą niż 20% w stosunku do wartości odniesienia interpretowane są jako nieprawidłowe [29][30][31].

1.3.3.2. Pletyzmografia

Pletyzmografia to badanie czynnościowe płuc, które pozwala ocenić całkowitą ilość powietrza zawartego w płucach. Daje możliwość wyznaczenia wartości całkowitej pojemności płuc TLC oraz objętości zalegającej RV , których nie wyznaczy badanie spirometryczne. Pomiar przeprowadzany jest w szczelnie zamkniętej kabinie. Pacjent oddycha przez ustnik pozwalający na pomiar ciśnienia i przepływu powietrza na poziomie ust. Podczas badania rejestrowana jest również zmiana ciśnienia wewnątrz kabiny wywołana zmianą objętości klatki piersiowej. Na podstawie prawa Boyle-a-Mariotta i prawa Poissona, ze zmian ciśnienia w kabinie oraz drogach oddechowych oraz znanej objętości kabiny wylicza się objętość gazu w znajdującym się w płucach badanego.

Ze względu na to, że najnowsze układy pomiarowe wyznaczające pojemność dyfuzyjną również dostarczają informacji o wartości TLC i RV , pletyzmografia znalazła się poza obrębem zainteresowania realizowanych prac badawczych.

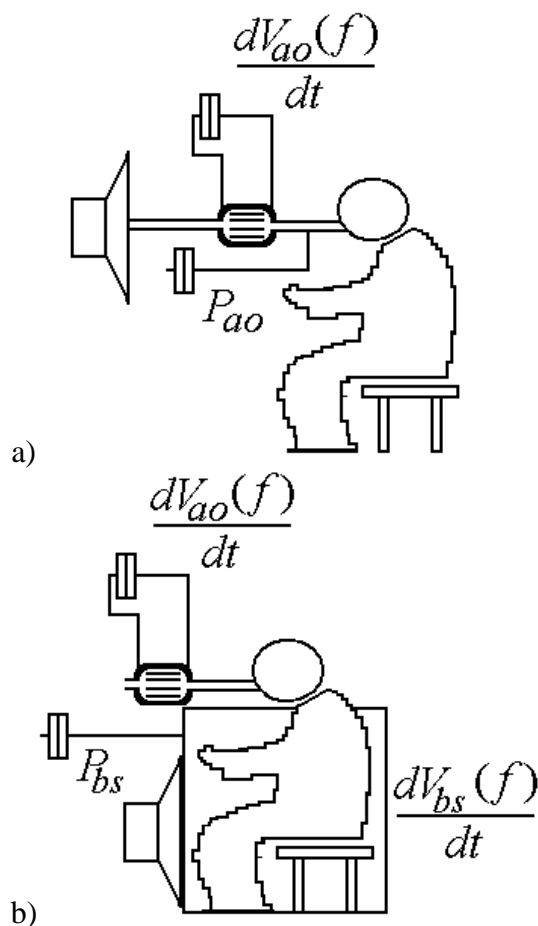
1.3.3.3. Pomiar metodą oscylacji wymuszonych

Klasyczne techniki badania właściwości układu oddechowego (np. spirometria) bazują na pomiarach pośrednich. Alternatywą do nich jest technika oscylacji wymuszonych (*Forced Oscillation Technique, FOT*) [32] badająca właściwości układu oddechowego przy pomocy wymuszonej fali ciśnieniowej.

Przeprowadzenie klasycznych badań czynnościowych układu oddechowego jest zależne od prawidłowej współpracy pomiędzy osobą badaną i badającą, a także zależy od prawidłowego wykonania spokojnych i natężonych manewrów oddechowych [4]. Pomiar techniką oscylacji wymuszonych, w porównaniu do klasycznych badań czynnościowych, jest prostszy i łatwiejszy do wykonania. Wykonanie badania *FOT* nie wymaga przeprowadzenia

forsownych manewrów oddechowych. Pomiar jest wykonywany podczas spokojnego oddychania. Ma to szczególne znaczenie w badaniach dzieci i osób starszych.

Technika oscylacji wymuszonych polega na badaniu mechanizmu oddychania z wykorzystaniem wymuszonego ciśnienia zewnętrznego [32]. Wytwarzana różnica ciśnień nazywana jest falą ciśnieniową. Fala ciśnieniowa aplikowana jest u wlotu dróg oddechowych (na poziomie ust) lub wokół klatki piersiowej (patrz Rys. 7).



Rys. 7 Technika oscylacji wymuszonych;

- a) fala ciśnieniowa aplikowana u wylotu dróg oddechowych (*airway opening*),
- b) fala ciśnieniowa aplikowana wokół klatki piersiowej (*body surface*).

Różnica ciśnień wymusza przepływ powietrza, który jest mierzony u wylotu dróg oddechowych lub wokół klatki piersiowej (przepływ peritorakalny). Stosunek ciśnienia do przepływu nazywany jest impedancją oddechową. W zależności od miejsca zaaplikowania ciśnienia wymuszającego, oraz od miejsca pomiaru odpowiedzi, wyróżnia się impedancję wejścia Z_{in} [$hPa \cdot s \cdot l^{-1}$] (*input*, pomiar wymuszenia i odpowiedzi w tym samym miejscu) oraz

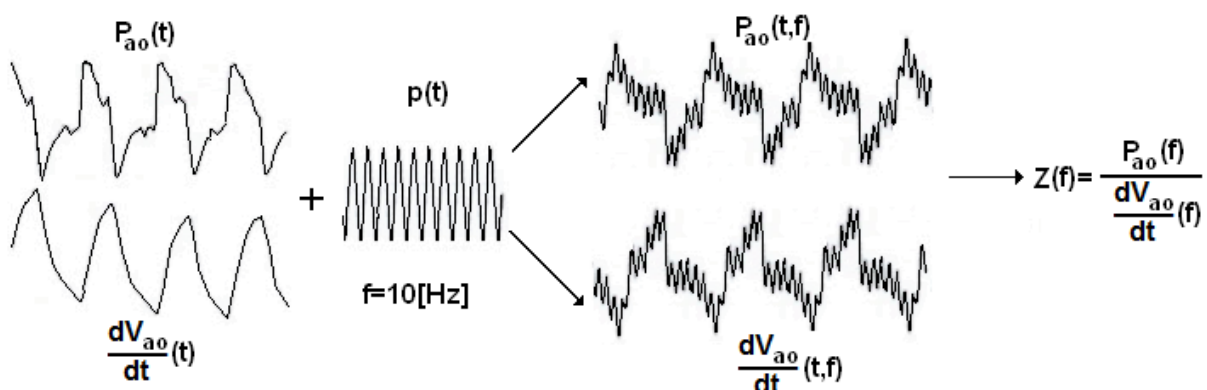
impedancję przejścia Z_{tr} [$hPa \cdot s \cdot l^{-1}$] (*transfer*, pomiar wymuszenia i odpowiedzi w różnych miejscach) [33][34]. Impedancje te zdefiniowane są następująco

$$Z_{in}(f) = \frac{P_{ao}(f)}{\frac{dV_{ao}(f)}{dt}} \quad \text{lub} \quad Z_{in}(f) = \frac{P_{bs}(f)}{\frac{dV_{bs}(f)}{dt}}, \quad (9)$$

$$Z_{tr}(f) = \frac{P_{ao}(f)}{\frac{dV_{bs}(f)}{dt}} \quad \text{lub} \quad Z_{tr}(f) = \frac{P_{bs}(f)}{\frac{dV_{ao}(f)}{dt}} \quad (10)$$

gdzie f [Hz] oznacza częstotliwość oscylacji wymuszonych, P_{ao} [hPa] i P_{bs} [hPa] to odpowiednio ciśnienie powietrza na poziomie ust (*ariway opening*) i ciśnienie peritorakalne (*body surface*), oraz dV_{ao}/dt [$l \cdot s^{-1}$] i dV_{bs}/dt [$l \cdot s^{-1}$] to odpowiednio przepływ na poziomie ust i przepływ peritorakalny.

Obie mierzone impedancje są rozpatrywane jako wielkości zespolone, czyli jako wartości charakteryzujące się modułem i fazą. Takie podejście pozwala na wyróżnienie w badanej impedancji części rzeczywistej (rezystancji) i urojonej (reaktancji). Impedancja oddechowa zawiera informację zarówno o właściwościach rezystancyjnych jak i o właściwościach elastycznych układu oddechowego. Pomiar impedancji wykonuje się przy zastosowaniu wymuszenia zewnętrznego o charakterze sinusoidalnym [29]. W konsekwencji następuje nakładanie się wymuszonej fali ciśnieniowej $p(t)$ o częstotliwości f na przebiegi $P_{ao}(t)$ i $dV_{ao}/dt(t)$ występujące podczas naturalnego oddychania. Ilustruje to Rys. 8.



Rys. 8 Nakładanie zewnętrznego wymuszenia (fali ciśnieniowej $p(t)$ o częstotliwości f) na naturalne zmiany ciśnienia podczas oddychania $P_{ao}(t)$.

Zaletą techniki oscylacji wymuszonych jest możliwość jednoczesnych pomiarów impedancji dla różnych częstotliwości. W takim przypadku stosuje się falę ciśnieniową będącą sumą wielu fal składowych [35]. Po zastosowaniu filtracji na wyjściu, możliwe jest otrzymanie odpowiedzi układu oddychania na pobudzenie przebiegiem o wybranej częstotliwości.

Zastosowanie techniki *FOT* wymaga unieruchomienia mięśni policzków podczas badania, gdyż fala ciśnienia powoduje rytmiczne drgania mięśni, co może zaburzyć prawidłowy pomiar.

Właściwa interpretacja wyników badań z wykorzystaniem techniki *FOT* wymaga uwzględnienia zmienności wartości parametrów respiracji w ciągu doby. Wpływ pory dnia na wynik pomiaru minimalizuje się poprzez wykonywanie badania w godzinach przedpołudniowych. W tym to czasie uzyskuje się najlepsze wyniki dla danego pacjenta. Dobowe wahania wartości parametrów respiracji są mniejsze od zmian wywołanych schorzeniami układu oddechowego [36][37]. Innym czynnikiem wpływającym na wynik pomiaru jest wiek osoby badanej. Ze względu na to stosuje się inne wartości należne (wartości uznane za normę) dla dzieci i dla dorosłych. W pracy rozważano pomiary i interpretację wyników badania *FOT* dla osób dorosłych.

Badanie układu oddechowego techniką oscylacji wymuszonych daje możliwość wykrycia wczesnego stadium zaburzeń drożności oskrzeli, sprzyja obiektywizacji oceny zaawansowania choroby oraz umożliwia monitorowanie postępów terapii. Istotnym elementem interpretacji uzyskanych wyników jest porównanie ich z normami dotyczącymi zbliżonej populacji osób zdrowych.

Poza wspomnianym powyżej zastosowaniem, metodę oscylacji wymuszonych *FOT* wykorzystuje się również w testach prowokacyjnych. Polegają one na badaniu zmiany odpowiedzi układu oddechowego wywołanej wdychaniem substancji farmakologicznych powodujących skurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli, np. histaminy lub metacholiny (tzw. nieswoiste testy prowokacyjne). Pomiary uzyskane metodą *FOT* wykazują większą czułość na zmiany własności mechanizmu wentylacji w testach prowokacyjnych niż parametry respiracji wyznaczone w badaniu spirometrycznym, co zwiększa trafność stawianych rozpoznań [29]. Pomiar nadreaktywności oskrzeli metodą *FOT* w porównaniu z klasyczną metodą eliminuje skurcz oskrzeli powodowany forsownym oddychaniem, co pozwala na uzyskanie wyników badania dokładniej odwzorowujących rzeczywisty stan pacjenta.

1.3.3.4. Pomiar pojemności dyfuzyjnej

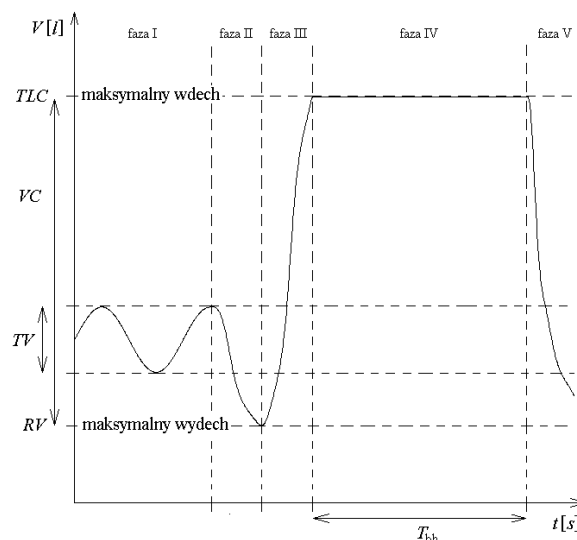
Całkowita pojemność dyfuzyjna płuc D_L jest zależna od cech antropologicznych pacjenta, takich jak płeć, wiek i wzrost. Wartość D_L dla osób zdrowych wynosi 6-13 [$mmol s^{-1} kPa^{-1}$] [1][38]. Do spadku pojemności dyfuzyjnej dochodzi w chorobach przebiegających z obrzękiem przestrzeni pęcherzykowo - włóscinkowej (membrany) będącym skutkiem uszkodzenia śródbłonka naczyń [39][40]. Zalicza się do nich zapalenie naczyń płucnych, toksyczne uszkodzenie płuc oraz choroby tkanki łącznej przebiegających z zajęciem płuc. Przyczyną zmniejszenia pojemności dyfuzyjnej płuc może być ponadto włóknienie śródmiąższu (tkanka pomiędzy pęcherzykami płucnymi) w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc. Pojemność dyfuzyjna powinna być także oceniana u chorych poddanych chemioterapii związanej z chorobą nowotworową. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że zastosowanie chemioterapii powoduje uszkodzenie zdrowego miąższu płucnego, co powoduje zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc [4].

Istotnym problemem w uzyskaniu ilościowego opisu kinetyki wymiany tlenu w procesie dyfuzji z pęcherzyków płucnych do wnętrza erytrocytów jest ciągle występowanie tlenu w organizmie. Dlatego do badania procesu dyfuzji wykorzystuje się substancję znacznikową (*tracer*). Znacznik wprowadzany jest z zewnątrz do organizmu i ma na celu dostarczenie danych eksperymentalnych umożliwiających ilościowy opis badanego procesu. Wymagane jest, aby wprowadzenie *tracer* do ustroju nie spowodowało zakłócenia pracy organizmu i jednocześnie umożliwiło detekcję znacznika w badanym procesie. Mianem *tracee* określa się substancję, której kinetyka stanowi przedmiot badania i która istnieje w organizmie. Aby można było na podstawie badania kinetyki znacznika (*tracer*) wnioskować o kinetyce substancji badanej (*tracee*), właściwości *tracer* i *tracee* muszą być nierozróżnialne w sensie fizjologicznym i muszą podlegać takim samym procesom. Substancją badaną w ocenie pojemności dyfuzyjnej jest tlen O_2 zaś substancją znacznikową jest tlenek węgla CO .

Badanie pojemności dyfuzyjnej płuc wykonuje się z użyciem powietrza zawierającego 0,3% stężenie tlenu węgla CO . W normalnych warunkach ilość CO we krwi jest śladowa. Dzięki zastosowaniu CO istnieje możliwość porównania stężenia tego gazu przed pojedynczym wdechem i występującym po nim wydechu. Wykorzystanie tlenu węgla uzasadnione jest tym, że droga dyfuzyjna tlenu i tlenu węgla jest taka sama, a pomiar dyfuzyjności CO jest prostszy. Cząsteczki, zarówno tlenu jak i tlenu węgla, przechodzą z pęcherzyków płucnych poprzez barierę pęcherzykowo - włóscinkową (membranę) do

krwinek czerwonych, gdzie następuje reakcja chemiczna wiązania tych cząstek z hemoglobina. Główną różnicą pomiędzy właściwościami O_2 i CO jest stopień powinowactwa do hemoglobiny. Cząstki O_2 mają mniejszą zdolność do reakcji chemicznej z hemoglobina niż cząstki CO . Większe powinowactwo tlenku węgla do hemoglobiny przyczynia się do większej czułości badania pojemności dyfuzyjnej płuc z wykorzystaniem CO .

Obecnie najczęściej stosowaną techniką pomiaru pojemności dyfuzyjnej jest metoda pojedynczego oddechu dla tlenku węgla. Idea metody została opracowana na początku XX wieku przez Marię i Augusta Krogh [41]. Stopniowo technika ta stawała się coraz bardziej popularna, co z kolei doprowadziło do powstawania coraz to dokładniejszych jej modyfikacji. W 1957 roku Charles Ogilvie wraz ze współpracownikami stworzył standard metody pojedynczego oddechu [42]. W dalszych latach opublikowano liczne prace prezentujące technikę pomiaru i ukazujące nowe aspekty poprawności wykonania badania. Dzięki zastosowaniu zautomatyzowanych i skomputeryzowanych urządzeń pomiarowych metoda ta współcześnie jest powszechnie stosowana w pomiarach pojemności dyfuzyjnej płuc. Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (*ATS American Thoracic Society*) rekomenduje metodę pojedynczego oddechu dla tlenku węgla do oceny pojemności dyfuzyjnej płuc [43].



Rys. 9 Przebieg badania pojemności dyfuzyjnej. Zmiana objętości powierza w płucach $V(t)$.

Badanie pojemności dyfuzyjnej płuc obejmuje pięć faz [4] (patrz Rys. 9). Podczas pierwszej fazy badany wykonuje kilka spokojnych oddechów, po których następuje faza druga to jest wydech do poziomu objętości zalegającej RV (*Residual Volume*). Trzecia faza

badania obejmuje wdech do poziomu całkowitej pojemności płuc *TLC* (*Total Lung Capacity*), w której pacjent wdycha gaz z worka zawierającego mieszaninę powietrza ze ściśle określonym stężeniem tlenu węgla. W mieszaninie stosowany jest również hel *He*, który wykorzystywany jest między innymi do wyznaczenia objętości pęcherzykowej V_A [m^3] (*Alveolar volume*). Po wykonanym wdechu następuje wstrzymanie oddechu przez około 10[s], faza czwarta. W tym czasie zachodzi proces dyfuzji O_2 i CO z pęcherzyków do krwinek. T_{bh} [s] oznacza czas wstrzymania oddechu (*breathhold*). Ostatnia piąta faza badania to głęboki wydech. Pobierana jest próbka wydychanego powietrza, które wypełniało pęcherzyki płucne. Początkowa część gazu wydychanego (0,75[l]) jest pomijana, ponieważ gaz ten wypełniał drogi oddechowe i nie brał czynnego udziału w wymianie gazowej. W pobranej próbce powietrza wydychanego mierzone jest stężenie CO i *He* [43].

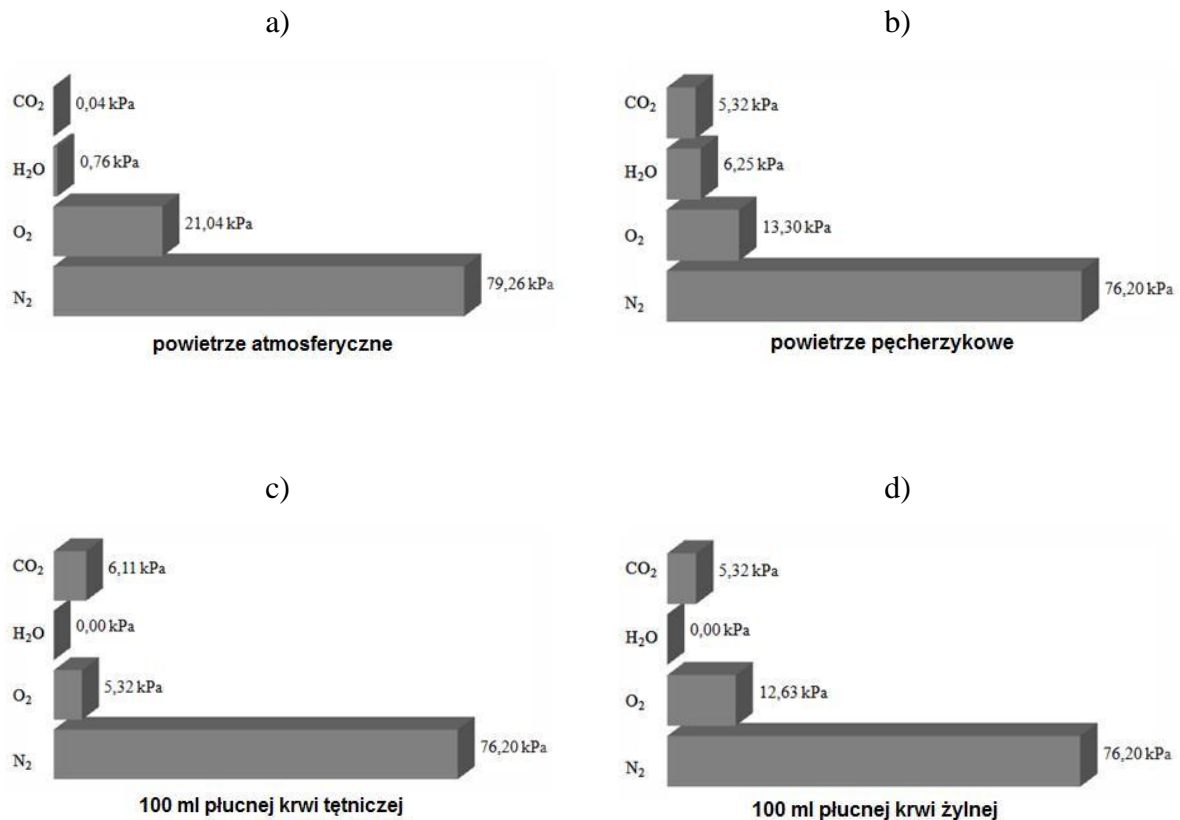
Metodyka analizy danych pomiarowych badania pojemności dyfuzyjnej stosuje pojęcie frakcji określając nim ilości danego gazu w danej objętości. Frakcja F [%] zdefiniowana jest jako udział stężenia gazu w stężeniu mieszaniny gazowej wyrażony w procentach, $F = c_s / c_m \cdot 100 \%$ gdzie c_s to stężenie składnika mieszaniny, c_m to stężenie całej mieszaniny. Na podstawie wyznaczonych z próbki frakcji składników mieszaniny gazowej oraz przy założeniu jednolitego rozmieszczenia cząstek mieszaniny w całej objętości wnioskuje się o frakcjach dla całej objętości pęcherzyków płucnych.

Zastosowanie *He* podczas badania pojemności dyfuzyjnej umożliwia wyznaczenie początkowej frakcji CO w pęcherzykach oraz objętości pęcherzykowej V_A . Cząsteczki *He* podczas wdechu wypełniają zarówno drogi oddechowe jak i pęcherzyki; *He*, w odróżnieniu od CO , nie dyfunduje do krwi. Dzięki temu na podstawie frakcji *He* w próbce powietrza pęcherzykowego można wyznaczyć, jaka część CO wdychanej mieszaniny brała udział w wymianie gazowej oraz jaka część wdychanej objętości mieszaniny wypełniła pęcherzyki płucne.

Wymiana gazowa na drodze dyfuzyjnej następuje na skutek różnicy ciśnień parcjalnych. Wartości ciśnienia parcjalnego CO_2 , H_2O , O_2 , N_2 dla powietrza atmosferycznego, powietrza pęcherzykowego oraz dla krwi wpływającej do płuc (płucna krew tętnicza) i krwi wypływającej z płuc (płucna krew żylna) przedstawiono na Rys. 10 [1].

Zawartość tlenu oraz jego ciśnienie parcjalne w powietrzu pęcherzykowym jest mniejsze niż w powietrzu atmosferycznym. Spowodowane jest to wysycaniem parą wodną powietrza w drogach oddechowych. Ciśnienie parcjalne H_2O w drogach oddechowych

wynosi $6,25[kPa]$. Powietrze wdychane poprzez drogi oddechowe dostaje się do pęcherzyków płucnych. Ciśnienie parcjalne O_2 w pęcherzykach wynosi $13,30[kPa]$. Dyfuzja tlenu z pęcherzyków płucnych do krwinek powoduje wzrost ciśnienia O_2 we krwi z $5,32[kPa]$ (ciśnienie parcjalne krwi wpływającej do płucnych naczyń włosowatych) do $12,63[kPa]$ (ciśnienie parcjalne krwi wypływającej z płucnych naczyń włosowatych).



Rys. 10 Ciśnienie parcjalne gazów w: a) powietrzu atmosferycznym b) powietrzu pęcherzykowym c) 100 ml płucnej krwi tętniczej d) 100 ml płucnej krwi żylniej.

Badanie pojemności dyfuzyjnej metodą pojedynczego oddechu dla tlenku węgla CO oparte jest na zależności opisującej wartości frakcji gazu znacznikowego w pęcherzykach płucnych w chwili T_{bh} [7]

$$F_{A,CO,T_{bh}} = F_{A,CO,0} \cdot e^{\left(-\frac{D_{L,CO} \cdot T_{bh} \cdot (P_{am} - P_{H_2O})}{V_A} \right)} \quad (11)$$

gdzie $F_{A,CO,0}$ [%], $F_{A,CO,T_{bh}}$ [%] to frakcja CO w pęcherzykach płucnych odpowiednio w chwili początkowej $t = 0$ i chwili końcowej $t = T_{bh}$, $D_{L,CO}$ [$mol\ s^{-1}\ kPa^{-1}$] pojemność drogi dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla, T_{bh} [s] czas wstrzymania oddechu (*breathhold*), P_{am} [kPa] ciśnienie atmosferyczne, P_{H_2O} [kPa] ciśnienie pary wodnej w pęcherzykach płucnych ($P_{H_2O} = 6,26$ [kPa] dla temperatury $37^\circ C$), V_A [m^3] objętość pęcherzykowa. Przekształcając równanie (11) otrzymujemy zależność umożliwiającą wyliczenie $D_{L,CO}$ na podstawie pomiarów T_{bh} , P_{am} , P_{H_2O} i $F_{A,CO,T_{bh}}$

$$D_{L,CO} = \frac{V_A}{T_{bh}} \cdot \frac{1}{P_{am} - P_{H_2O}} \cdot \ln\left(\frac{F_{A,CO,0}}{F_{A,CO,T_{bh}}}\right) \quad (12)$$

Pomiar pojemności dyfuzyjnej dla CO zakłada w chwili początkowej $t = 0$ śladowe ilości cząsteczek CO i He w drogach oddechowych, w pęcherzykach płucnych i we krwi. Dane uzyskiwane w sposób bezpośredni podczas badania to T_{bh} , P_{am} , P_{H_2O} i $F_{A,CO,T_{bh}}$. Frakcja CO w pęcherzykach płucnych po czasie T_{bh} , czyli $F_{A,CO,T_{bh}}$, mierzona jest w pobranej próbce wydychanego powietrza pęcherzykowego, które brało czynny udział w wymianie gazowej. Przy założeniu jednorodności mieszaniny, jaką jest wdychane i wydychane powietrze można wnioskować o frakcji $F_{A,CO,T_{bh}}$ na podstawie frakcji próbki gazu pęcherzykowego pobranej podczas wydechu $F_{Exha,CO}$ (*Exhaled*), $F_{A,CO,T_{bh}} = F_{Exha,CO}$.

Wartość frakcji CO w chwili $t = 0$, $F_{A,CO,0}$, wyznacza się za pomocą pomierzonej frakcji CO i He w powietrzu wdychanym, $F_{Inha,CO}$ $F_{Inha,He}$ (*Inhaled*), i na podstawie frakcji He w wydychanej próbce powietrza pęcherzykowego $F_{Exha,He}$.

He nie bierze udziału w procesie wymiany gazowej. Wdychana mieszanina charakteryzuje się znanymi wartościami frakcji poszczególnych jej składników, między innymi znana jest wartość $F_{Inha,CO}$ i $F_{Inha,He}$. W pęcherzykach płucnych w chwili $t = 0$, znajdują się frakcje $F_{A,CO,0}$ i $F_{A,He,0}$. Przy założeniu jednorodności mieszaniny gazowej w całej objętości płuc zachowana jest proporcja:

$$\frac{F_{A,CO,0}}{F_{Inha,CO}} = \frac{F_{A,He,0}}{F_{Inha,He}} \quad (13)$$

Ze względu na to, że *He* nie bierze udziału w procesie wymiany gazowej, w pobieranej próbce gazu pęcherzykowego frakcja $F_{Exha,He}$ jest równa frakcji $F_{A,He,0}$, $\frac{F_{A,CO,0}}{F_{Inha,CO}} = \frac{F_{Exha,He}}{F_{Inha,He}}$.

Objętość pęcherzykowa V_A nie jest wielkością mierzoną bezpośrednio ze względu na istniejącą objętość zalegającą płuc RV , czyli ze względu na objętość powietrza, która zawsze pozostaje w płucach po maksymalnym wydechu. Przy wyznaczaniu V_A wykorzystuje się pomierzone frakcje *He*, $F_{Inha,He}$ i $F_{Exha,He}$, oraz objętość mieszaniny gazowej, która wypełniła płuca podczas manewru maksymalnego wdechu po maksymalnym wydechu, V_{Inha} [43].

$$V_A = V_{Inha} \cdot \frac{F_{Inha,He}}{F_{Exha,He}} \quad (14)$$

Zastosowanie frakcji *He* do oznaczenia V_A pozwala uniezależnić wynik od istniejącej objętości zalegającej RV . Podczas badania pojemności dyfuzyjnej, przed manewrem maksymalnego wdechu, w płucach pacjenta znajduje się powietrze zalegające niezawierające cząstek *CO* i *He*. Dzięki powietrzu zalegającemu nie następuje zapadanie się pęcherzyków płucnych. W fazie trzeciej i czwartej pomiaru (maksymalny wdech i czas wstrzymania oddechu) ruch cząsteczek gazów wypełniających pęcherzyki powoduje powstanie mieszaniny jednolitej po względem rozmieszczenia cząsteczek. Dlatego też pobrana próbka powietrza pęcherzykowego reprezentuje skład powietrza w całej objętości pęcherzyków płucnych z uwzględnieniem objętości zalegającej RV . Ze względu na to, że *He* nie dyfunduje do krwi można wnioskować o objętości V_A na podstawie: frakcji *He* w powietrzu wdychanym $F_{Inha,He}$, frakcji *He* w próbce powietrza pęcherzykowego $F_{Exha,He}$ i objętości wdychanego powietrza V_{Inha} . Proporcja pomiędzy objętościami V_A i V_{Inha} a frakcjami $F_{Exha,He}$ i $F_{Inha,He}$ jest zachowana ze względu na jednolite rozmieszczenie cząstek *He* w pęcherzykach płucnych oraz ze względu na braku dyfuzji *He* do krwi.

Wartość pojemności dyfuzyjnej $D_{L,CO}$ wyznaczona podczas badania ukazuje jakość funkcjonowania drogi dyfuzyjnej. Do interpretacji wyników badania wykorzystuje się wartości odniesienia tj. wartości pojemności dyfuzyjnej uzyskane dla reprezentatywnej

populacji osób zdrowych. Wartości referencyjne są ustandaryzowane i zależą od antropologicznych cech pacjenta takich jak płeć, wiek i wzrost.

Uzyskana podczas pomiarów wartość pojemności dyfuzyjnej $D_{L,CO}$ jest zależna od aktualnego stężenia hemoglobiny Hb oraz od indywidualnej objętości pęcherzykowej pacjenta V_A . Wartości referencyjne zostały wyznaczone dla prawidłowych, ustandaryzowanych wartości V_A (zależnych od cech antropologicznych) oraz dla wartości stężenia hemoglobiny Hb równej $14,6[g\ dl^{-1}]$ dla mężczyzn i $13,4[g\ dl^{-1}]$ dla kobiet [43][44]. Porównanie wyników badania i wartości odniesienia jest możliwe po uniezależnieniu ich od osobniczej zmienności V_A i Hb . Uzyskuje się to poprzez korektę wartości referencyjnych z wykorzystaniem V_A i Hb pomierzonych dla danego pacjenta. Zależność opisująca korektę wartości referencyjnej $D_{L,CO,norm}$ ze względu na pomierzone V_A ma następującą, doświadczalnie wyznaczoną postać, [43][45][46][47][48]:

$$D_{L,CO,norm,K}^{V_A} = D_{L,CO,norm} \cdot \left(0,58 + 0,42 \cdot \frac{V_A}{V_{A,norm}} \right) \quad (15)$$

gdzie $D_{L,CO,norm,K}^{V_A}$ to skorygowana wartość referencyjnej pojemności dyfuzyjnej $D_{L,CO,norm}$, V_A pomierzona objętość pęcherzykowa, $V_{A,norm}$ referencyjna ustandaryzowana wartość objętości pęcherzykowej.

Stężenie hemoglobiny, będącej nośnikiem O_2 i CO , także znacząco wpływa na wartość pojemności dyfuzyjnej. Podczas porównywania wyników badania z wartościami referencyjnymi należy uwzględnić również korektę pojemności dyfuzyjnej ze względu na zmierzoną wartość Hb stężenia hemoglobiny [38][49][50][51]

$$D_{L,CO,norm,K}^{Hb} = D_{L,CO,norm} \cdot \left(\frac{1,7 \cdot Hb}{z + Hb} \right) \quad (16)$$

Wzór (16) ma charakter doświadczalny, gdzie z to stała, której wartość wynosi 10,22 i 9,38 odpowiednio, dla mężczyzn i dla kobiet [43].

Pojemność dyfuzyjna D_{gz} dla określonego gazu gz , jest proporcjonalna do współczynnika rozpuszczalności Bunsena $\alpha_{Bunsen,gz} [cm^3 mol^{-1}]$ i odwrotnie proporcjonalna do pierwiastka kwadratowego z masy molowej $M_{gz} [g mol^{-1}]$ [7].

$$D_{gz} = \frac{\alpha_{Bunsen,gz}}{\sqrt{M_{gz}}} \cdot const \quad (17)$$

Zależność (17) umożliwia wyznaczenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu D_{O_2} na podstawie wyznaczonej pojemności dyfuzyjnej dla tlenku węgla D_{CO} .

$$\frac{D_{O_2}}{D_{CO}} = \frac{\alpha_{Bunsen,O_2}}{\alpha_{Bunsen,CO}} \cdot \frac{\sqrt{M_{CO}}}{\sqrt{M_{O_2}}} \quad (18)$$

gdzie $M_{O_2} [g mol^{-1}]$, $M_{CO} [g mol^{-1}]$ to masa molowa tlenu i tlenku węgla a $\alpha_{Bunsen,O_2} [cm^3 mol^{-1}]$, $\alpha_{Bunsen,CO} [cm^3 mol^{-1}]$ to współczynnik rozpuszczalności Bunsena odpowiednio dla O_2 i CO , $\alpha_{Bunsen,O_2} = 0,0244 [cm^3 mol^{-1}]$, $\alpha_{Bunsen,CO} = 0,0184 [cm^3 mol^{-1}]$, $M_{O_2} = 32 [g mol^{-1}]$, $M_{CO} = 28 [g mol^{-1}]$ [51][52]. Wynik pomiaru pojemności dyfuzyjnej płuc $D_{L,CO}$ wykonywany dla substancji znacznikowej CO , jest przeliczany zgodnie ze wzorem (18) na wartość poszukiwanej pojemności dyfuzyjnej D_{L,O_2} dla O_2 . W dalszej części pracy symbolem D_L będzie określana pojemności dyfuzyjna dla O_2 .

Badanie pojemności dyfuzyjnej, na podstawie analizy składu powietrza wdychanego i wydychanego, pozwala określić wartość $D_{L,CO}$. Do interpretacji wyników pomiarów wykorzystuje się wartości referencyjne, które za pomocą korekty sprowadza się do wartości uwzględniającej osobniczą zmienność objętości pęcherzykowej pacjenta V_A i aktualne stężenie hemoglobiny Hb . Na podstawie uzyskanych pojemności dyfuzyjnych dla substancji znacznikowej CO wyznacza się poszukiwane pojemności dyfuzyjne dla O_2 .

Wartości referencyjne $D_{L,CO}$ wykorzystywane podczas interpretacji wyników pomiaru są wartościami uzyskanymi dla reprezentatywnej populacji osób zdrowych. Wartości referencyjne $D_{L,CO}$ zależą od antropologicznych cech pacjenta takich jak płeć, wiek i wzrost.

Do wyznaczania wartości należnej (referencyjnej) $D_{L,CO}$ stosowany jest następujący algorytm:

$$D_{L,CO} = R_1 \cdot H + R_2 \cdot A + R_3 \quad (19)$$

gdzie H to wzrost (od 1,45 do 1,95[m]), A wiek (od 25 do 70[lat]), zaś R_1, R_2, R_3 to stałe podawane, odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. W dalszej części pracy zastosowano te same przedziały wieku i wzrostu pacjentów, których dotyczą powyższe normy.

Tab. 2 Wartości współczynników równania referencyjnego (19) dla $D_{L,CO}$ [53][27].

$D_{L,CO}$	R_1	R_2	R_3
Mężczyźni	11,11	-0,066	-6,03
Kobiety	8,18	-0,049	-2,74

Wartości współczynników równania referencyjnego opublikowane dla The European Community for Coal and Steel (Wspólnota Węgla i Stali na bazie, której powstała Unia Europejska), przedstawiono w Tab. 2 [53]. Jak wynika z wartości stałych, $D_{L,CO}$ wykazuje silniejszą zależność od wzrostu (R_1) niż zależność od wieku (R_2).

1.3.3.5. Tomografia dynamiczna

Tomografia komputerowa jest badaniem radiologicznym tworzącym obrazy poprzecznych lub skrośnych warstw ciała za pomocą wiązek promieniowania rentgenowskiego [54]. Obraz powstaje dzięki pochłanianiu promieni rentgenowskich przez tkanki, które w zależności od gęstości charakteryzują się różnym liniowym współczynnikiem osłabienia. Wartość współczynnika osłabienia podawana jest w skali Hounsfielda [jH]. Dla tkanek ciała ludzkiego wartość współczynnika osłabienia zawierają się w granicach od około $-1000[jH]$ do $1000[jH]$. Dolna granica odpowiada osłabieniu emitowanej wiązki promieni rentgena przez tkankę płucną, zaś górna odpowiada tkance kostnej. Wartość $0[jH]$ odpowiada osłabieniu wiązki przez wodę. Często w trakcie badania wykorzystuje się niejonowe środki cieniujące celem zwiększenia kontrastu pomiędzy obrazowanymi tkankami.

Rozwój techniki badań TK (wielorzędowa tomografia komputerowa) umożliwił wykonywanie badań dynamicznych to znaczy wykonywanie sekwencji zdjęć TK po iniekcji

środka kontrastującego za pomocą strzykawki automatycznej. Dzięki temu można ocenić, w jakim stopniu środek kontrastujący napływa do określonych struktur i określić jak szybko wzrasta gęstość obserwowanych narządów po podaniu środka kontrastującego.

Na podstawie uzyskanych sekwencji obrazów TK, dla wybranych obszarów, obliczane są wartości następujących wskaźników perfuzji tkankowej: *BV* objętość (*blood volume*), *BF* przepływ (*blood flow*), *MTT* średni czas przejścia (*mean transit time*), *TTP* czas osiągnięcia amplitudy (*time to peak*) oraz *PS* współczynnik przenikania środka kontrastującego z łożyska naczyniowego do przestrzeni międzykomórkowej (*permeability surface*).

Zastosowanie dynamicznego badania TK w diagnostyce układu oddechowego jest obecnie w fazie badań. Badanie dynamiczne pozwala zaobserwować zmiany czynnościowe w obrębie łożyska naczyniowego. Podanie środka kontrastującego umożliwia ocenę zmiany gęstości tkanek związanej z przepływem krwi przez naczynia i tkanki. Stan łożyska naczyniowego w płucach w sposób istotny oddziałuje na mechanizm wymiany gazowej. Zaburzenia przepływu krwi w naczyniach płucnych powodują spadek ilości tlenu transportowanego do wszystkich narządów organizmu. Wyznaczone parametry tomografii dynamicznej opisujące stan jakości funkcjonowania łożyska naczyniowego w płucach dostarczają nowych, dodatkowych informacji mogących wesprzeć proces diagnostyczny.

2. Przegląd literatury

Pomiary właściwości układu oddechowego podlegają ograniczeniom o charakterze technicznym, ekonomicznym i etycznym. Złożona struktura drzewa oskrzelowego, złożona struktura tkankowa, nieliniowość charakterystyk, dynamiczne wzajemne oddziaływania elementów układu oraz ograniczona dostępność pomiarowa powodują, że prowadzone badania stają się bardzo skomplikowane. Zrozumienie funkcjonowania układu oddechowego oraz zrozumienie zachodzących procesów podczas oddychania stało się możliwe dzięki zastosowaniu modelowania. Tworzenie modeli pozwala na prognozowanie zachowania się elementów układu jak również pozwala na pogłębianie wiedzy na temat mechanizmów kierujących procesem wentylacji płuc i procesem wymiany gazowej.

Możliwości opisu modelowanego systemu fizjologicznego zależą od zakresu wiedzy o rozważanym procesie. Na podstawie określonych danych dotyczących modelowanego zjawiska tworzony jest bardziej lub mniej szczegółowy opis charakteryzujący się stopniem złożoności stosownym do poziomu posiadanej wiedzy. Najprostszym rodzajem opisu badanego procesu jest model konceptualny w postaci schematu blokowego. Zadaniem jego jest jakościowy opis danego zjawiska. Zastosowanie matematycznego opisu funkcjonowania poszczególnych bloków schematu umożliwia zastosowanie bardziej zaawansowanej analizy i tym samym opracowanie modelu matematycznego. Opis matematyczny jest swoistym przepisem działania rozważanego procesu. Inną możliwością przedstawienia sposobu funkcjonowania interesującego mechanizmu jest przeprowadzenie eksperymentu i badanie zależności wejście – wyjście. Na podstawie danych pomiarowych, nie znając struktury wewnętrznej, buduje się modele typu black - box zwane również modelami empirycznymi. Często jednak możliwe jest stworzenie opisu procesu na podstawie hipotetycznej reguły jego działania. Reguła wyrażana jest za pomocą równań algebraicznych, różniczkowych lub całkowych. Równania wraz z ich parametrami umożliwiają odtworzenia sygnału wyjściowego na podstawie sygnału wejściowego. Takie podejście do modelowania określane jest jako modelowanie strukturalne lub modelowaniem gray - box.

Licznie opisane w literaturze modele układu oddechowego są modelami konceptualnymi, czyli modelami, które pozwalają odtworzyć i lepiej zrozumieć rzeczywiste mechanizm składające się na badany proces. Opracowane modele opisujące funkcjonowanie układu oddechowego jako cel stawiają jak najdokładniejsze odwzorowanie fizjologii człowieka wykorzystując do tego analogii mechaniczne.

W prezentowanej pracy punktem wyjścia są dane pomiarowe uzyskane w rutynowej praktyce klinicznej. Celem modelowania jest wsparcie procesu diagnostycznego na podstawie powszechnie praktykowanej metodologii diagnostyki pneumonologicznej. Pomiary, jakimi można dysponować ograniczają się do standardowych parametrów respiracji wykorzystywanych w powszechnej diagnostyce pneumonologicznej.

Zastosowanie modelowania, opartego na klinicznych pomiarach funkcjonowania mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej, mające na celu wsparcie procesu diagnostycznego jest nowym elementem w badaniach układu oddechowego. Dzięki zastosowaniu modelowania do interpretacji uzyskanych wyników pomiarów otrzymuje się dodatkowe informacje, które można wykorzystać podczas podejmowania decyzji o wskazanych działaniach terapeutycznych. W prezentowanej pracy zostały opisane modele wspierające diagnostykę medyczną na podstawie badania spirometrycznego, badania techniką oscylacji wymuszonych oraz badania pojemności dyfuzyjnej. Przedstawiony model badania spirometrycznego i model drogi dyfuzyjnej tlenu w płucach są dokonaniem autorskimi. Model wykorzystywany podczas interpretacji wyników badania techniką oscylacji wymuszonych został zaczerpnięty z literatury. Uzupełniono go o autorską analizę dokładności estymat parametrów modelu oraz autorską symulacją zakłóconych danych pomiarowych.

W trakcie prac badawczych poszukiwano również innych metod pomiarowych możliwych do zastosowania w diagnostyce pneumonologicznej. Dobrze rokującą metodą pomiarową okazała się tomografia dynamiczna obrazująca hemodynamikę tkanek i narządów.

2.1. Badanie spirometryczne

Badanie spirometryczne określa jakość funkcjonowania mechanizmu wentylacji płuc. Model opisujący proces wentylacji zaproponowany przez Fry i Hyatt [55][56][57] stał się istotnym elementem w rozwoju problematyki modelowania płuc. Fry zaprezentował możliwość prognozowania przepływu powietrza na podstawie równań określających przepływ i mechanikę dróg oddechowych na całej ich długości [58][59][60]. Na skutek istniejących ograniczeń natury technicznej i poznawczej zaproponowany model bardziej ukazywał charakterystykę i kierunek zmian przepływu podczas wydechu niż wiernie go odtwarzał. Metoda integracji opisu przepływu powietrza i opisu właściwości mechanicznych dróg oddechowych została z powodzeniem zastosowana w procesie modelowania również przez innych badaczy [61][62]. Dalsze udoskonalenia opisu procesu wentylacji płuc umożliwiły wyznaczenie maksymalnego przepływu z zadawalającą precyzją jedynie dla dużych objętości płuc [63][64][65]. Przy małych objętościach płuc dokładność wyników

modelowania była niewystarczająca do zastosowań praktycznych; wskazywany przepływ był zbyt duży. Punktem zwrotnym w rozumieniu mechanizmu wentylacji była praca Dawson i Elliott [66][67]. Badacze zdefiniowali mechanizm ograniczenia przepływu przez prędkość falową. Prędkość przepływu nie może przewyższać wartości prędkości fali w danym punkcie oskrzeli. Samo wyjaśnienie natury obserwowanych ograniczeń przepływu i ich implementacja w modelu mechanizmu wentylacji nie pozwalała jednak nadal odtworzyć przepływu podczas maksymalnego wydechu. Metoda wyznaczająca dystrybucję ciśnienia w drogach oddechowych musiała uwzględnić również lokalizację miejsc ograniczających przepływ oraz lokalizację miejsc gdzie przepływ osiąga prędkość fali. Integracja opisów zjawisk zachodzących podczas maksymalnego przepływu doprowadziła Lamberta, w roku 1982, do stworzenia modelu przepływu powietrza ze strukturą symetryczną [68][69]. Model został oparty na opisie budowy drzewa oskrzelowego autorstwa Weibel [70]. W dalszych latach wielu badaczy udoskonalało i tworzyło nowe modele obrazujące mechanizm wentylacji, przy czym model Lamberta stał się swoistym punktem odniesienia [71][72][73][74][75][76][77]. Model Lamberta, w roku 1998, został rozszerzony na pełny zakres pojemności życiowej *VC* (*vital capacity*) [78]. Kolejne lata badań, doprowadziły do opracowania przez Polaka i Mrocza metody redukcji modelu ze strukturą symetryczną (redukcji liczby parametrów opisujących drogi oddechowe) poprzez zastosowanie funkcji skalujących [79].

Obecnie wiedza na temat przepływów podczas forsownych manewrów oddechowych uzyskana na podstawie stworzonych modeli pozwala na bardzo dokładne odtworzenie rzeczywistego zachowania się układu oddechowego w trakcie spirometrii zarówno osoby zdrowej jak i chorej. Uzyskuje się to przez zmianę wartości parametrów struktury modeli tak, aby odpowiedź modelu naśladowała wynik badania spirometrycznego. Zwiększenie szczegółowości odwzorowania funkcjonowania mechanizmu wentylacji prowadzi do zwiększenia stopnia złożoności modelu i większej liczby parametrów. Skutkiem zwiększenia liczby parametrów są trudności w identyfikacji parametrów modelu z zadawalającą dokładnością. Algorytmy identyfikujące wartości parametrów i algorytmu symulacji wymagają zaawansowanych metod matematycznych. Powadzone są obecnie prace nad uproszczeniem modeli układu oddechowego, które pozwolą na szersze ich zastosowanie [80][81].

2.2. Pomiar metodą oscylacji wymuszonych

Pierwsze pomiary jakości funkcjonowania układu oddechowego metodą oscylacji wymuszonych wykonał Dubois wraz z zespołem [82]. Do interpretacji wyników

zapropował model układu oddechowego zawierających 6 współczynników odnoszących się do oporu dróg oddechowych, oporu i podatności tkanek. W latach 60 Mead zmodyfikował rozwiązanie techniczne układu pomiarowego stosując głośniki jako generatory ciśnienia [83][82]. Dalsze prace konstruktorskie nad zastosowaniem techniki oscylacji wymuszonych pozwoliły na przeprowadzenie pierwszych badań klinicznych [84][85]. Kontynuacja badań doprowadziła do powstania opracowań dotyczących oceny błędu wprowadzonego przez przetworniki ciśnienia [86][87] oraz opracowań dotyczących zastosowania metody analizy widmowej sygnałów i szybkiej transformaty Fouriera do wieloczęstotliwościowych układów pomiarowych [88][89]. Uniezależnienia pomiarów od wpływu pozatorakalnych dróg oddechowych osiągnięto poprzez aplikowanie fali częstotliwościowej wokół głowy badanego [90][91][92]. Lata 90 przyniosły standaryzację układów pomiarowych, standaryzację metodologii przeprowadzania badań jak również opis wartości należnych parametrów układu oddechowego [93]. Badania techniką oscylacji wymuszonych zastosowano do oceny stanu układu oddechowego osób dorosłych [94][33] jak i dzieci [95][96][97][98]. Poza oceną jakości funkcjonowania mechanizmu wentylacji metodę wykorzystano od badania odpowiedzi na leki i bodźce drażniące układ oddechowy [99][100][101][102]. Ze względu na właściwości metody zastosowano technikę oscylacji wymuszonych do badań osób podłączonych do respiratora [103][104][105].

Obecnie technika oscylacji wymuszonych rozwija się w kilku aspektach jednocześnie. Pogłębiana jest wiedza na temat samej metody badawczej [75][106][107][108] jak również tworzone są nowe modele układu oddechowego, które coraz bardziej precyzyjnie odwzorowują jego budowę anatomiczną [109][110]. Techniczne rozwiązania układów pomiarowych ulegają udoskonaleniu i pozwalają zastosować zakresy wysokich częstotliwości fali wymuszającej [111][112][113]. Jednocześnie prowadzone są badania nad zastosowaniem techniki oscylacji wymuszonych w podstawowej diagnostyce pulmonologicznej [114][115].

2.3. Pomiar pojemności dyfuzyjnej

Pierwszym przełomowym momentem w badaniach poświęconych pomiarowi pojemności dyfuzyjnej była publikacja Roughton i Forster [7]. Badacze opisali całkowitą rezystancję drogi dyfuzyjnej za pomocą sumy rezystancji elementu membrany i elementu erythrocytu. Wykazali oni, że na funkcjonowanie mechanizmu wymiany gazowej wpływ mają nie tylko właściwości membrany, ale także zjawiska zachodzące w płucnych naczyniach włosowatych. W 1977 roku Hellums zaprezentował matematyczny opis transportu tlenu w systemie naczyń włosowatych z dyskretnymi, cylindrycznymi krwinkami czerwonymi [116].

Modyfikacja opisu dyfuzji cząstek tlenu wykonana przez Clark pozwoliła uwzględnić koncentrację hemoglobiny, ciśnienia parcjalego tlenu dla 50% saturacji oraz szybkość wiązania tlenu z hemoglobiną [117]. Federspiel and Popel pogłębili wiedzę na temat mechanizmu wymiany gazowej rozważając sferyczne krwinki czerwone z uwzględnieniem istniejącego pomiędzy nimi osocza [118]. Zaproponowana metoda obliczeniowa przepływu masowego tlenu zależna była, w sposób istotny, od wartości hematokrytu. Kolejnym krokiem był model opracowany przez Wang i Popel, który zakładał różnorodny kształt erytrocytów [119]. Wpływ szybkości przepływu krwinek czerwonych na wzrost przewidywanego przepływu masowego tlenu został opisany przez Groebe i Thews [120]. Rok 1989 przyniósł pełny model opisujący transportu tlenu z pęcherzyków płucnych do krwinek czerwonych [121]. Przepływ erytrocytów przez naczynia włosowate został zaprezentowany poprzez sferyczne czerwone krwinki umiejscowione w prostym, cylindrycznym kanale. Otrzymane wyniki badań Federspiel wskazały na istotną rolę odległości pomiędzy powierzchnią pęcherzyka płucnego a powierzchnią krwinki czerwonej z uwzględnieniem przyjętego opisu geometrycznego modelu. Hsia rozważając dwu wymiarowy model naczynia włosowatego zawierający cylindryczne krwinki również potwierdził wnioski sformułowane przez Federspiel [122].

Podsumowaniem dotychczasowych osiągnięć badań dotyczących opisu transportu tlenu pomiędzy pęcherzykami a krwinkami czerwonymi stał się model opracowany przez Frank [6]. Stworzony przez niego opis dyfuzji tlenu uwzględniał wszystkie właściwości opublikowanych wcześniej modeli. Zaproponowany model rozważany był przy pomocy geometrii dwu wymiarowej i geometrii eliptycznej. Łukowo – kształtne krwinki czerwone zostały umiejscowione w prostym kanale reprezentującym odcinek naczynia włosowatego. Badanie zjawiska transportu gazu z pęcherzyka płucnego do krwinek czerwonych był rozpatrywany przy założeniu segmentowej budowy włosniczki. Pojedynczy segment ograniczał się do jednego erytrocytu. W segmencie wyróżniono trzy obszary. Pierwszy z nich była membrana składająca się z błony fosfolipidowej, nabłonka pęcherzyka oraz nabłonka naczynia krwionośnego. Drugi obszar stanowiła plazma zaś trzeci to pojedynczy erytrocyt. Wpływ zmiennej wartości hematokrytu modelowany był za pomocą zmiennej długości segmentu. Model zakładał znikomy wpływ dyfuzji konwekcyjnej na ilość transportowanych cząstek tlenu. Założenie to jest dobrze spełnione w rozpatrywanym układzie pęcherzyk - erytrocyt; praktycznie skutek dyfuzji konwekcyjnej jest znacząco mniejszy niż dyfuzji molekularnej [6]. Dyfuzja molekularna jest procesem wyrównywania stężeń składników w mieszaninie gazów w wyniku bezładnego ruchu cząstek wywołanym gradientem stężenia.

Natomiast dyfuzja konwekcyjna to zjawisko przepływu cząstek substancji wynikające z ruchu materii w określonej objętości.

Prace nad udoskonaleniem opisu procesu dyfuzji tlenu trwają nadal i coraz dokładniej odwzorowują rzeczywistość. Obecnie prowadzone prace badawcze obejmują szeroki zakres problematyki modelowania procesu wymiany gazowej udoskonalając istniejące i tworząc nowe modele. Przykładem mogą być prace dotyczące wpływu ułożenia krwinki czerwonej w naczyniu włosowatym na proces dyfuzji [123].

2.4. Tomografia dynamiczna

Tomografia dynamiczna jest stosunkowo nową metodą obrazowania hemodynamiki tkanek i narządów. Celem badania jest ilościowy opis przepływu krwi przez tkanki. Ocena krążenia wykonywana jest na podstawie informacji o zmianie gęstości tkankowej podczas przepływu środka kontrastującego. Tomografia dynamiczna stosowana jest przede wszystkim w rozpoznawaniu i monitorowaniu chorych z udarem niedokrwiennym mózgu [124]. Badanie to znalazło również zastosowanie w diagnostyce innych narządów wewnętrznych takich jak wątroba, trzustka czy nerki [125][126]. Rozwój techniki umożliwił zastosowanie tomografii do obrazowania naczyń płucnych i mięszu płuc. Badania tomograficzne klatki piersiowej obecnie odgrywa znaczącą rolę w diagnostyce: raka płuc, zatorowości płucnej, chorób dystalnych dróg oddechowych oraz chorób śródmiąższowych płuc. Jednocześnie badanie wykorzystywane jest podczas rozpoznawania rozedmy i kwalifikowaniu pacjentów do zabiegu zmniejszenia objętości płuc.

Dostępne dotychczasowe publikacje poświęcone zastosowaniu tomografii w pulmonologii dotyczą zagadnień pokrewnych jednak nie ściśle związanych z mikroangiopatią płuc [129][130][131]. Przeprowadzone nowatorskie badania na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym wykazały możliwość zastosowania tomografii dynamicznej w diagnostyce mikroangiopatii płuc [127][128]. Uzyskane wartości parametrów perfuzji BV , BF , MTT oraz PS wykazały istotną różnicę pomiędzy grupą osób chorych a grupą osób zdrowych.

Nowe zastosowanie tomografii dynamicznej w rozpoznawaniu i monitorowaniu mikroangiopatii płuc otwiera możliwość prowadzenia dalszych badań, których celem jest wsparcie procesu diagnostycznego poprzez zastosowanie wyników modelowania.

2.5. Podsumowanie

Zaprezentowane w pracy proces modelowania układu oddechowego różni się od modeli opisanych w literaturze podejściem do badanej problematyki. Licznie opublikowane modele przepływów powietrza podczas oddychania jak i modele transportu tlenu miały na celu jak najdokładniejszy opis zjawiska. Dzięki nim wiedza na temat mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej jest coraz bardziej szczegółowa i pozwala na odtworzenie z dużą dokładnością procesów zachodzących podczas oddychania. Ceną za coraz bardziej szczegółowy opis procesów oddychania jest coraz to większy stopień złożoności i coraz to większa liczba parametrów modelu. To z kolei potęguje skalę trudności algorytmu identyfikacji parametrów modelu z zadawalającą dokładnością.

Praktyka kliniczna posiada ograniczone możliwości pomiarowe oraz oczekuj prostego, bezpośredniego i praktycznego zastosowania wyników modelowania. Jako założenie przyjęto, że modele będą opracowane na podstawie danych pomiarowych dostępnych w rutynowej praktyce klinicznej. Wyniki modelowania powinny dostarczać nowej i prostej w interpretacji dla lekarza, informacji diagnostycznej. Przy takim podejściu wyniki badań mogą znaleźć zastosowanie w codziennej diagnostyce układu oddechowego czyniąc ją możliwie najczulszą na zmiany chorobowe. Wsparcie procesu rozpoznawania schorzeń poprzez wyniki modelowania może przyczynić się do zwiększenia skuteczności podejmowanych czynności terapeutycznych.

3. Metoda

Celem prowadzonych badań było wsparcie procesu diagnostycznego poprzez wyniki modelowania wykorzystującego dane pomiarowe dostępne w rutynowej praktyce klinicznej. Prace badawcze przeprowadzono we ścisłej współpracy z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym. Dzięki nawiązanej kooperacji możliwe było wykonanie badań eksperymentalnych na grupie osób chorych na cukrzycę ze stwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc. Bezpośredni kontakt z lekarzami pozwolił, aby na każdym etapie badań, przeprowadzona była weryfikacja przydatności w praktyce diagnostycznej uzyskanych wyników modelowania.

W praktyce klinicznej podczas diagnostyki układu oddechowego wykorzystuje się trzy rodzaje pomiarów: badanie spirometryczne, pomiar techniką oscylacji wymuszonych oraz pomiar pojemności dyfuzyjnej. Każda z wymienionych metod pomiarowych we właściwy sobie sposób dostarcza informacji o jakości funkcjonowania określonych elementów układu oddechowego. Na podstawie zbioru danych pomiarowych zostały utworzone modele, których parametry mogłyby dostarczyć nowych informacji przydatnych w diagnostyce. W trakcie badań utworzono dwa autorskie modele: model badania spirometrycznego oraz model procesu dyfuzji tlenu w płucach. Modele badania techniką oscylacji wymuszonych zostały zaczerpnięte z literatury, ponieważ specyfika badania wymaga podczas interpretacji danych pomiarowych wykorzystanie modelu układu oddechowego, co z kolei spowodowało, że modele zostały wcześniej opracowane przez innych badaczy.

Długotrwały przebieg cukrzycy powoduje degradację funkcjonowania układu oddechowego. Wykrycie zaistnienia mikroangiopatii płucnej jest utrudnione z powodu dużych rezerw naczyniowych i pojemnościowych układu oddechowego. Ze względu na fakt, że pomiary bezpośrednie nie są miarodajne (biopsja) albo nie ma możliwości ich wykonania (autopsja), koniecznością jest oparcie procesu diagnostycznego na pomiarach pośrednich. Dzięki pomiarom pośrednim można określić stopień degradacji funkcjonowania układu oddechowego. W przypadku znacznego zaburzenia czynności płuc wnioskuje się o istnieniu mikroangiopatii płucnej. Informacja o wystąpieniu mikroangiopatii płucnej lub jej braku ma znaczący wpływ na podejmowane działania terapeutyczne. Badanie spirometryczne i badanie pojemności dyfuzyjnej są standardowymi badaniami wykonywanymi w diagnostyce mikroangiopatii płucnej. Obecnie nie są jeszcze określone wartości progowe parametrów

spirometrii i pojemności dyfuzyjnej pozwalające na jednoznaczne potwierdzenie wystąpienia negatywnego oddziaływania cukrzycy na układ oddechowy.

W trakcie badań eksperymentalnych każdy z pacjentów został poddany badaniu spirometrycznemu oraz badaniu pojemności dyfuzyjnej. Ze względu na ograniczoną dostępność układu pomiarowego badania techniką oscylacji wymuszonych nie zostały wykonane. Dodatkowo niektórzy pacjenci, zarówno z grupy osób z mikroangiopatią jak i grupy osób bez mikroangiopatii, zostali poddani dynamicznemu badaniu tomograficznemu.

Pierwszy etap prac badawczych został poświęcony utworzeniu modelu badania spirometrycznego oraz modelu drogi dyfuzyjnej. Modele badania techniką oscylacji wymuszonych zostały zaczerpnięte z literatury. Następnie została wykonana analiza dokładności estymat parametrów wszystkich rozważanych modeli. Ze względu na brak dostępnych danych pomiarowych dla modeli techniki oscylacji wymuszonych, przeprowadzono symulacje zakłóconych danych pomiarowych. Kolejnym krokiem w pracach badawczych była weryfikacja przydatności diagnostycznej parametrów modeli badania spirometrycznego i drogi dyfuzyjnej na podstawie wyników badań eksperymentalnych wykonanych na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Weryfikacja przydatności parametrów modeli badania techniką oscylacji wymuszonych została wykonana na podstawie wyników badań opublikowanych przez innych badaczy. Dodatkowym elementem badań było nowatorskie zastosowanie tomografii dynamicznej w diagnostyce mikroangiopatii płuc. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na celowość prowadzenia dalszych badań TK u chorych na cukrzycę.

3.1. Modelowanie wyników badań czynnościowych

Punktem wyjścia w pracach nad modelami wyników badań czynnościowych było założenie, że modele będą opracowane na podstawie danych pomiarowych dostępnych w rutynowej praktyce klinicznej. Oczekiwany wynikiem było utworzenie modeli, których parametry dostarczyłyby nowych i prostych w interpretacji dla lekarza informacji diagnostycznych. Poprzez nowe informacje zawarte w parametrach modele mogłyby stać się wsparciem dla procesu diagnostycznego.

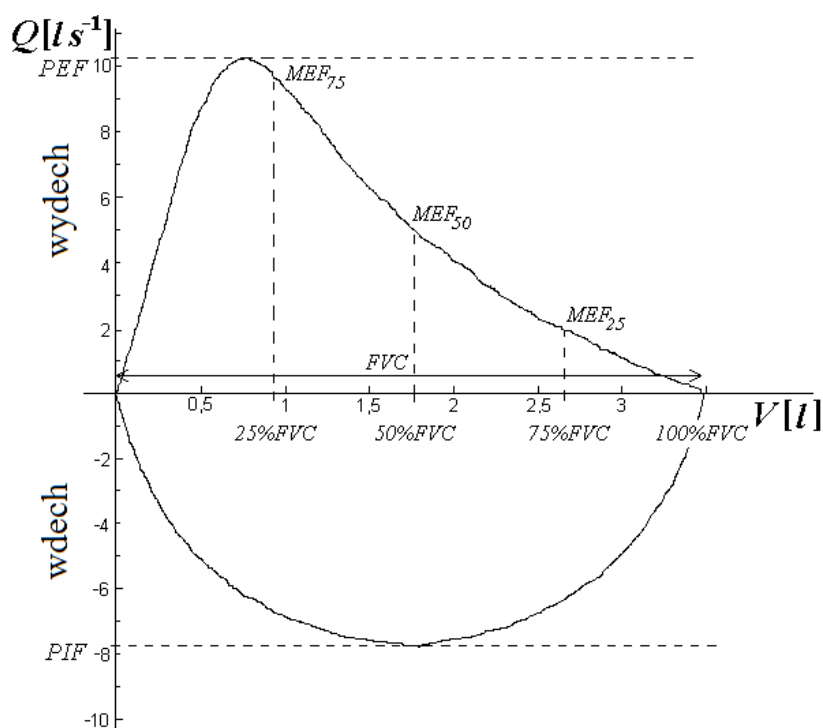
3.1.1. Badanie spirometryczne

Badanie spirometryczne mechanizmu wentylacji oparte jest na pomiarze przepływu powietrza wdychanego i wydychanego. Przepływ powietrza Q zależy od jakości

funkcjonowania układu oddechowego i od wykonywanego manewru oddechowego. Najważniejszym elementem badania spirometrycznego jest manewr maksymalnego wdechu i maksymalnego wydechu. W wyniku badania otrzymuje się trzy krzywe: przepływ – czas $Q(t)$, objętość - czas $V(t)$ oraz przepływ - objętość $Q(V)$.

W trakcie prac nad modelem badania spirometrycznego rozważono różne typy funkcji regresji (funkcje wykładnicze, wielomiany, funkcje sklepane i inne) dla wszystkich trzech zależności $Q(t)$, $V(t)$, $Q(V)$ otrzymywanych podczas badania spirometrycznego w zakresie maksymalnego wdechu i maksymalnego wydechu [132][133][134][135][136][137]. Najlepsze wyniki dla maksymalnego wydechu uzyskano dla krzywej przepływ - objętość $Q(V)$ z wykorzystaniem funkcji gamma, jako funkcji regresji [138]. Zależność $Q(V)$ w zakresie maksymalnego wdechu została zamodelowana funkcją sinus.

Zależność przepływu od objętości podczas maksymalnego wdechu $Q_{in}(V)$ i maksymalnego wydechu $Q_{out}(V)$ przedstawiono na Rys. 11.



Rys. 11 Wynik badania spirometrycznego – krzywa przepływ – objętość $Q(V)$. Parametry spirometryczne zdefiniowane na podstawie zależności $Q(V)$.

Zależność przepływ – objętość $Q_{in}(V)$ podczas manewru maksymalnego wdechu została zamodelowana za pomocą funkcji [134][135][136][137]:

$$Q_{in}(V) = A_{in} \cdot \sin(\varpi \cdot V), \quad 0 \leq V \leq FVC \quad (20)$$

gdzie A_{in} i ϖ to parametry modelu a FVC to natężona pojemność życiowa. Relacja przepływ - objętość $Q_{out}(V)$ podczas maksymalnego wydechu została zamodelowana za pomocą funkcji gamma:

$$Q_{out}(V) = K(V)^b e^{-V \cdot a}, \quad FVC \geq V \geq 0 \quad (21)$$

gdzie K , a i b są parametrami funkcji regresji.

Parametry modelu, opisanego równaniami (20) i (21), zostały uporządkowane w wektorze parametrów $\mathbf{p} = [p_i] = [A_{in}, \varpi, K, b, a]$, gdzie $i = 1, 2, \dots, 5$. Procedura wyznaczania estymat parametrów modelu przyjęła, jako funkcję celu metodę najmniejszych kwadratów

$$\mathbf{p} = \arg \left[\min_{\mathbf{p}} \sum_{V=0}^{V_{\max}} (Q^{\text{model}}(V, \mathbf{p}) - Q^{\text{spiro}}(V, \mathbf{y}^{\text{spiro}}))^2 \right] \quad (22)$$

gdzie $V_{\max} = FVC$, $\mathbf{y}^{\text{spiro}} = [y_j^{\text{spiro}}], j = 1, \dots, N$ jest wektorem danych pomiarowych. Procedura dopasowania była przeprowadzana osobno dla parametrów $\mathbf{p} = [p_i] = [A_{in}, \varpi]$ na podstawie równania (20) i osobno dla parametrów $\mathbf{p} = [p_i] = [K, b, a]$ na podstawie równania (21).

3.1.2. Pomiar metodą oscylacji wymuszonych

Istotnym i koniecznym elementem procesu interpretacji danych pomiarowych metodą oscylacji wymuszonych jest model układu oddechowego. Surowe wyniki pomiarów, bez wykorzystania rezultatów modelowania, nie dają możliwości oceny stanu zdrowia pacjenta. Układy pomiarowe bazujące na metodzie oscylacji wymuszonych muszą posiadać zaimplementowany model mechanizmu wymiany gazowej. Dlatego też, konieczne było opracowanie modelu układu oddechowego przez rozpoczęciem produkcji układów pomiarowych. W literaturze opisane zostały dwa modele mechanizmu wymiany gazowej wykorzystywane w układach pomiarowych: model czteroparametrowy oraz model sześcioparametrowy (patrz Rys.12). W dalszej części pracy wkład własny autora (analiza dokładności, symulacja zakłóconych danych pomiarowych) został oparty na wspomnianych dwóch modelach układu oddechowego.

Technika oscylacji wymuszonych polega na badaniu mechanizmu oddychania z wykorzystaniem fali ciśnieniowej. W zależności od miejsca zaaplikowania ciśnienia wymuszającego, oraz od miejsca pomiaru odpowiedzi, mierzona jest impedancja wejścia $Z_{in} [hPa s l^{-1}]$ lub impedancja przejścia $Z_{tr} [hPa s l^{-1}]$. Obie mierzone impedancje są rozpatrywanej, jako wielkości zespolone, czyli jako wartości charakteryzujące się modulem i fazą. Na podstawie pomiarów impedancji $Z_{FOT} [hPa s l^{-1}]$ (Z_{in} lub Z_{tr}) oblicza się dwie wielkości określające właściwości układu oddechowego: rezystancję $R_{FOT} [hPa s l^{-1}]$ (część rzeczywista impedancji) oraz reaktancję $X_{FOT} [hPa s l^{-1}]$ (część urojona impedancji)

$$Z_{FOT}(f) = R_{FOT}(f) + jX_{FOT}(f), \quad 0 < f \leq f_{\max} \quad (23)$$

Częstotliwości pomiarowe f zawierają się w przedziale od kilku do kilkudziesięciu Hz . Rezystancja R_{FOT} niesie informację o całkowitym oporze występującym w układzie oddechowym [35][82] składający się z rezystancji centralnych i obwodowych dróg oddechowych, rezystancji miąższu płucnego oraz rezystancji ścian klatki piersiowej. Dla osoby zdrowej wartość R_{FOT} jest prawie niezależna od częstotliwości. R_{FOT} może wykazywać niewielki wzrost wraz ze wzrostem częstotliwości fali ciśnieniowej [88][138][140]. Wzrost wartości rezystancji układu oddechowego uwarunkowany częstotliwością wymuszenia związany jest z budową anatomiczną dróg oddechowych (zmniejszająca się średnica dróg oddechowych począwszy od gardła, a kończąc na oskrzelikach).

Reaktancja X_{FOT} charakteryzuje właściwości elastyczne układu oddechowego, czyli bezwładność miąższu płuc i gazów w nich zawartych oraz nierównomierność dystrybucji wentylacji wywołanej przez falę ciśnieniową. Wspomniane właściwości układu oddechowego modeluje się [32] za pomocą szeregowego połączenia indukcyjności $L_{FOT} [hPa s^2 l^{-1}]$ i pojemności $C_{FOT} [hPa^{-1} l]$

$$X_{FOT}(\omega) = \omega \cdot L_{FOT} - \frac{1}{\omega \cdot C_{FOT}}, \quad \omega = 2 \cdot \pi \cdot f, \quad 0 < f \leq f_{\max} \quad (24)$$

Indukcja L_{FOT} opisuje inercję układu oddechowego, zaś pojemność C_{FOT} opisuje cechy związane z gromadzeniem powietrza w płucach. Reaktancja przyjmuje wartości ujemne dla

niskich częstotliwości fali oddechowej, zaś wartości dodatnie dla wyższych częstotliwości. Ujemne wartości wskazują na to, że dominujący wpływ na wielkość reaktancji mają właściwości elastyczne układu oddechowego oraz nierównomierność dystrybucji wentylacji.

Podczas wykonywania badania techniką oscylacji wymuszonych określa się również częstotliwość rezonansową f_{res} [Hz] [35], jako tę wartość częstotliwości, dla której reaktancja wynosi zero

$$f_{res} = \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot \sqrt{L_{FOT} \cdot C_{FOT}}}, \quad \omega_{res} = 2 \cdot \pi \cdot f_{res} \quad (25)$$

Dla zdrowej osoby f_{res} zawiera się w granicach od 3 do 12 [Hz] [37].

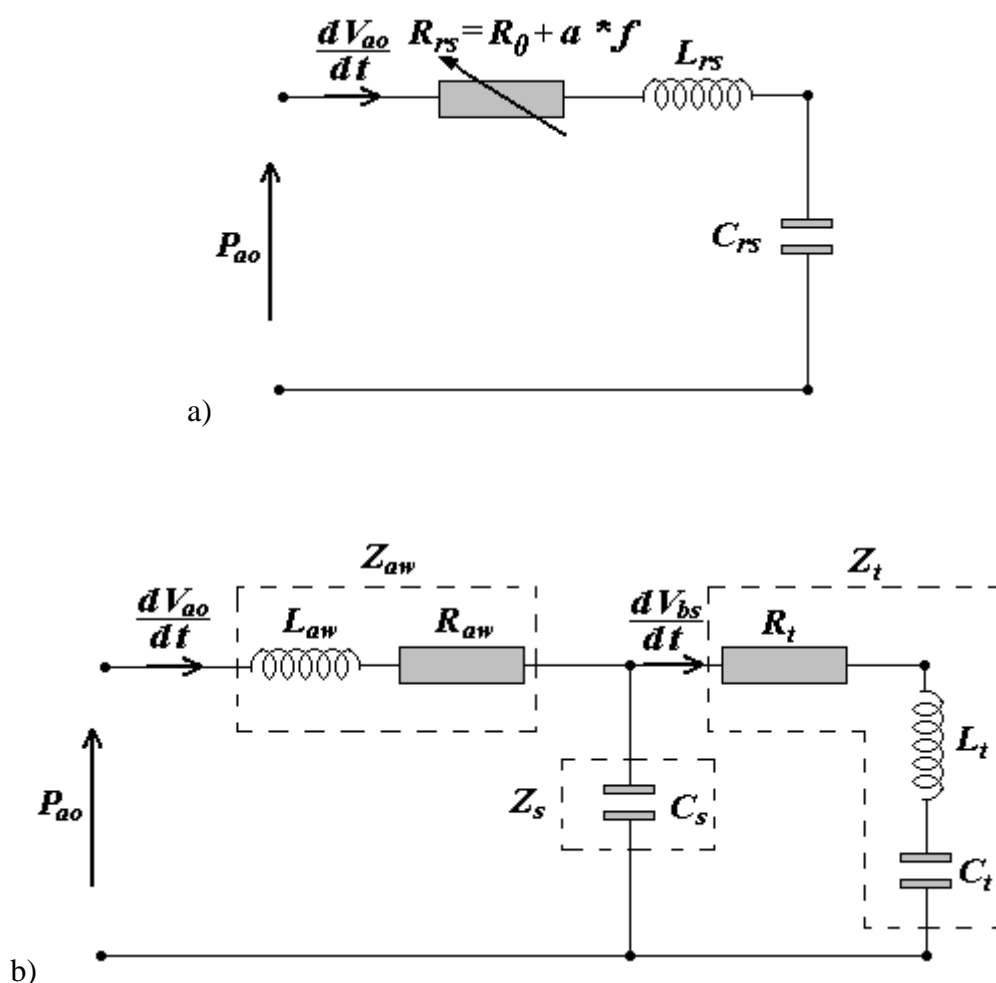
Wśród podstawowych parametrów modeli procesu oddychania wykorzystywanych do interpretacji wyników pomiarów techniką oscylacji wymuszonych, wyróżnia się trzy typy: opór układu oddechowego R_{FOT} (powoduje spadek ciśnienia przepływającego gazu), indukcyjność L_{FOT} (cecha związana z bezwładnością) oraz pojemność C_{FOT} (informuje o zmianie objętości wywołanej jednostkową zmianą ciśnienia). Znajomość estymat parametrów R_{FOT} , L_{FOT} , C_{FOT} modelu wymiany gazowej, wybranego do interpretacji wyników badania FOT , umożliwia w praktyce lekarskiej postawienie precyzyjnej diagnozy, opartej na wskaźnikach ilościowych, a nie tylko na ocenie jakościowej. Możliwe staje się zidentyfikowanie przyczyn istniejącej dysfunkcji układu oddechowego, co ma znaczący wpływ na dobór właściwego sposobu leczenia.

W przypadku obturacji dróg oddechowych, wzrasta wartość R_{FOT} [29]. Zaburzenie drożności oskrzeli powoduje obniżenie reaktancji X_{FOT} , szczególnie w zakresie niższych częstotliwości. Towarzyszy temu wzrost częstotliwości rezonansowej f_{res} oraz zmniejszenie pojemności C_{FOT} i indukcyjności L_{FOT} .

W zależności od stopnia złożoności modelu układu oddechowego zawiera on różną liczbę parametrów. Podstawowy zestaw parametrów opisujących mechanizm wymiany gazowej to R_{FOT} , L_{FOT} i C_{FOT} . Bardziej złożone modele posiadają większą liczbę parametrów. Każdy z parametrów opisuje wybrany element układu oddechowego.

Parametry modelu z Rys.12 można uporządkować w postaci wektora parametrów $\mathbf{p} = [p_1, p_2, \dots, p_i]$, gdzie i oznacza liczbę parametrów, czyli liczbę elementów typu rezystancji, pojemności oraz indukcyjności. Podczas interpretacji wyników pomiarów

techniką oscylacji wymuszonych stosuje się model cztero lub sześcioparametrowy (4p lub 6p) [29].



Rys.12 Modele mechanizmu oddychania o różnej liczbie parametrów:
a) model 4p; b) model 6p [82].

Wyniki badań impedancji wejścia $Z_{in}(f) = \frac{P_{ao}(f)}{dV_{ao}(f)/dt}$ lub $Z_{in}(f) = \frac{P_{bs}(f)}{dV_{bs}(f)/dt}$

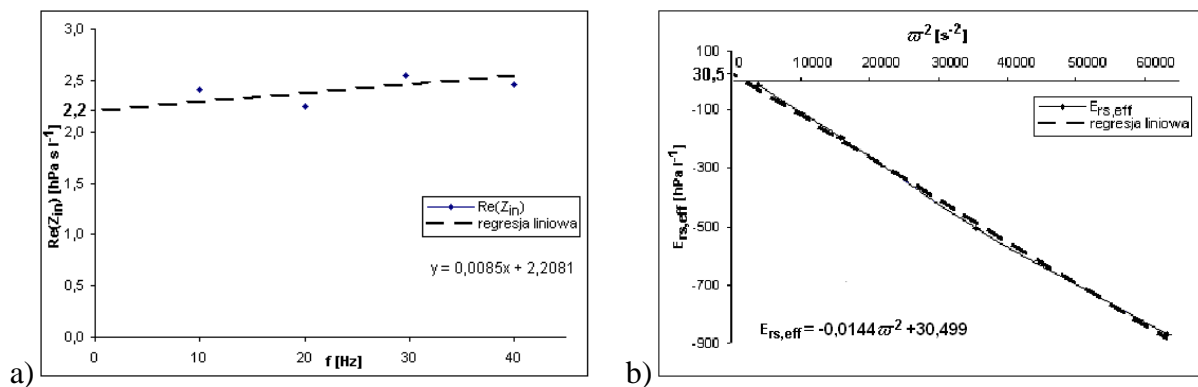
interpretuje się przy wykorzystaniu modelu 4p, $\mathbf{p} = [R_0, a, L_{rs}, C_{rs}]$, przedstawionego na Rys.12a. Model ten dostarcza informacji o właściwościach mechanizmu oddychania w ujęciu całościowym. Rezystancja $R_{rs} [hPa s l^{-1}]$ reprezentuje sumę wszystkich rezystancji występujących w układzie oddechowym. Pojemność $C_{rs} [hPa^{-1} l]$ reprezentuje właściwości związane z gromadzeniem powietrza w płucach, zaś indukcyjność $L_{rs} [hPa s^2 l^{-1}]$ opisuje

inercję mechanizmu wentylacji. Rezystancja R_0 [$hPa \cdot s \cdot l^{-1}$] to wartość rezystancji R_{rs} dla częstotliwości $f = 0$, $R_0 = R_{rs}(f = 0)$ natomiast a [$hPa \cdot s^2 \cdot l^{-1}$] jest współczynnikiem wzrostu R_{rs} wraz ze wzrostem częstotliwości fali oddechowej.

Model sześcioparametrowy (Rys.12b) jest modelem wykorzystywanym do analizy danych uzyskanych podczas pomiaru impedancji przejścia, $Z_{tr}(f) = \frac{P_{ao}(f)}{dV_{bs}(f)/dt}$ lub $Z_{tr}(f) = \frac{P_{bs}(f)}{dV_{ao}(f)/dt}$. Jest on rozwinięciem modelu 4p. Wyróżnia się w nim dwa segmenty: segment dróg oddechowych (elementy z indeksem *aw*, *airways*) oraz segment tkankowy (elementy z indeksem *t*, *tissular*). Sprężystość centralnych dróg oddechowych i gazu powoduje, że pewna część wdychanego powietrza nie bierze udziału w wymianie gazowej. Jest to tzw. przestrzeń martwa. Za zjawisko to, w modelu 6p, odpowiedzialna jest pojemność C_s [$hPa^{-1} \cdot l$] (*s*, *shunt*).

Model 4p jest podstawowym modelem stosowanym dla interpretacji wyników badań techniką oscylacji wymuszonych. Identyfikacja tego modelu wymaga jedynie pomiaru impedancji wejścia Z_{in} . Impedancja wejścia modelu z Rys.12a wynosi

$$Z_{in} = R_{rs} + j \cdot \left(\omega \cdot L_{rs} - \frac{1}{\omega \cdot C_{rs}} \right) = R_0 + a \cdot \frac{\omega}{2 \cdot \pi} + j \cdot \left(\omega \cdot L_{rs} - \frac{1}{\omega \cdot C_{rs}} \right) \quad (26)$$



Rys.13 Zależności: a) $Re(Z_{in}(f))$; b) $E_{rs,eff}(\omega^2)$ wraz z wyznaczonymi funkcjami regresji liniowej.

Wzrost wartości części rzeczywistej impedancji Z_{in} wynikającej z budowy anatomicznej dróg oddechowych zamodelowany został stałą regresji liniowej a . Wartości parametrów R_0 i a wylicza się poprzez regresję liniową części rzeczywistej impedancji

wejścia $Z_{in}(\omega)$ (patrz Rys.13a) [82]. R_0 wyznacza się poprzez ekstrapolację funkcji regresji do punktu $f = 0$, natomiast a to współczynnik nachylenia funkcji regresji liniowej.

Właściwości gromadzenia powietrza w płucach i właściwości inercyjne reprezentowane są przez C_{rs} i L_{rs} . Algorytm pozwalający na określenie ich wartości bazuje na efektywnej elastyczności $E_{rs,eff}$ [$hPa l^{-1}$] definiowanej następująco [82]:

$$E_{rs,eff} = -Im(Z_{in}) \cdot \omega \quad (27)$$

Podstawiając część urojoną impedancji wejścia Z_{in} (26) do równania (27) otrzymujemy

$$E_{rs,eff} = -L_{rs} \cdot \omega^2 + \frac{1}{C_{rs}} \quad (28)$$

Wartości parametrów C_{rs} i L_{rs} oblicza się z wykorzystaniem funkcji regresji liniowej efektywnej elastyczności $E_{rs,eff}(\omega^2)$ przedstawionej na Rys.13b.

Algorytm pozwalający na określenie wartości parametrów modelu 6p, $\mathbf{p} = [R_{aw}, L_{aw}, R_t, L_t, C_t, Z_s]$ z Rys.12b, bazuje na mierzonych w badaniu techniką oscylacji wymuszonych wartościach impedancji wejścia Z_{in} i przejścia Z_{tr} . Segment dróg oddechowych reprezentuje impedancja Z_{aw} [$hPa s l^{-1}$], segment tkankowy reprezentuje impedancja Z_t [$hPa s l^{-1}$], zaś przestrzeń martwą reprezentuje impedancja Z_s [$hPa s l^{-1}$].

Impedancja wejściowa i przejściowa dla modelu z Rys.12b są następujące:

$$Z_{in} = \frac{P_{ao}}{\frac{dV_{ao}(f)}{dt}} = Z_{aw} + \left(\frac{Z_t \cdot Z_s}{Z_t + Z_s} \right) \quad (29)$$

$$Z_{tr} = \frac{P_{ao}}{\frac{dV_{bs}(f)}{dt}} = Z_{aw} (1 + Z_t) + \frac{Z_t}{Z_s} \quad (30)$$

Impedancja Z_{aw} składa się z rezystancji R_{aw} [$hPa s l^{-1}$] oraz z indukcyjności L_{aw} [$hPa s^2 l^{-1}$].

Impedancja Z_t zawiera rezystancję R_t [$hPa s l^{-1}$], pojemność C_t [$hPa^{-1} l$] oraz indukcyjność

L_t [$hPa s^2 l^{-1}$], zaś impedancja Z_s zawiera pojemność C_s [$hPa^{-1} l$]. Po odpowiednich obliczeniach otrzymuje się następujące wyrażenia dla składowych impedancji Z_{in} oraz Z_{tr} ,

$$Re(Z_{in}) = R_{aw} + \frac{R_t}{\varpi^2 \cdot R_t^2 \cdot C_s^2 + M^2} \quad (31)$$

$$Im(Z_{in}) = \varpi \cdot L_{aw} + \frac{M \cdot \left(\varpi \cdot L_t - \frac{1}{\varpi \cdot C_t} \right) - \varpi \cdot R_t^2 \cdot C_s}{\varpi^2 \cdot R_t^2 \cdot C_s^2 + M^2} \quad (32)$$

gdzie $M = 1 - \varpi^2 \cdot C_s \cdot L_t + \frac{C_s}{C_t}$

$$Re(Z_{tr}) = \frac{1}{C_t} \cdot \left(C_s + L_{aw} + C_t \cdot R_{aw} \cdot (1 + R_t) - \varpi \cdot C_s \cdot C_t \cdot L_t - \varpi^2 \cdot C_t \cdot L_{aw} \cdot L_t \right), \quad (33)$$

$$Im(Z_{tr}) = C_s \cdot R_t - \frac{R_{aw}}{\varpi \cdot C_t} + \varpi \cdot (L_{aw} + L_t \cdot R_{aw} + L_{aw} \cdot R_t) \quad (34)$$

Można wykazać [141], że związki pomiędzy mierzonymi Z_{in} i Z_{tr} oraz poszukiwanymi dla celów diagnostycznych Z_{aw} i Z_t , są następujące

$$Z_t = Z_s \left(\frac{Z_{tr}}{Z_{in}} - 1 \right) \quad (35)$$

$$Z_{aw} = Z_{in} - Z_s \left(1 - \frac{Z_{in}}{Z_{tr}} \right) \quad (36)$$

gdzie $Z_t = R_t + j \cdot X_t = R_t + j \cdot \left(\varpi \cdot L_t - \frac{1}{\varpi \cdot C_t} \right)$, $Z_{aw} = R_{aw} + j \cdot X_{aw} = R_{aw} + j \cdot \varpi \cdot L_{aw}$

Jednym z wyników badania pletyzmoğraficznego jest wartość torakalnej objętości gazu (objętość gazu w klatce piersiowej) TGV [l] (*thoracic gas volume*). Na podstawie otrzymanej w wyniku pomiaru pletyzmoğraficznego wartości TGV wyznacza się impedancję Z_s [106][142]

$$Z_s = -j \cdot \frac{P_{atm} - P_{H_2O}}{TGV \cdot \varpi} \quad (37)$$

gdzie P_{atm} [kPa] to ciśnienie atmosferyczne, P_{H_2O} [kPa] to ciśnienie pary wodnej w środowisku zewnętrznym. Na podstawie wyrażen (35) i (37) otrzymujemy

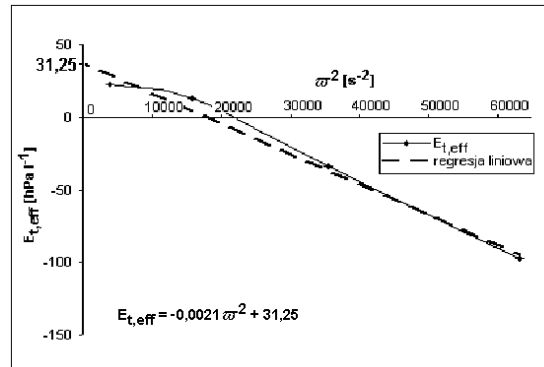
$$\operatorname{Re}(Z_t) = \operatorname{Im}\left(\frac{Z_{tr}}{Z_{in}}\right) \cdot \frac{P_{atm} - P_{H_2O}}{TGV \cdot \varpi} \quad (38)$$

$$\operatorname{Im}(Z_t) = \left(1 - \operatorname{Re}\left(\frac{Z_{tr}}{Z_{in}}\right)\right) \cdot \frac{P_{atm} - P_{H_2O}}{TGV \cdot \varpi} \quad (39)$$

Znając X_t pozwala wyznaczyć $E_{t,eff}$ [hPa l⁻¹], tzn. tkankową efektywną elastyczność, zdefiniowaną następująco [82]

$$E_{t,eff} = -X_t \cdot \varpi \quad (40)$$

gdzie $\varpi \cdot L_t = \frac{1}{\varpi \cdot C_t}$



Rys.14 Efektywna elastyczności tkankowa $E_{t,eff}(\varpi^2)$ wraz z wyznaczoną funkcją regresji liniowej.

Tkankową pojemność C_t i indukcyjność L_t oblicza się wykorzystując funkcję regresji liniowej wyznaczoną dla efektywnej elastyczności tkankowej $E_{t,eff}(\varpi^2)$ (Rys.14)

$$E_{t,eff} = -L_t \cdot \varpi^2 + \frac{1}{C_t} \quad (41)$$

Podobnie jak impedancję Z_t wyznacza się impedancję Z_{aw} na podstawie (36) i (37) [106]

$$R_{aw} = \operatorname{Re}(Z_{in}) + \frac{P_B - P_{H_2O}}{TGV \cdot \varpi} \cdot \operatorname{Im}\left(\frac{Z_{tr}}{Z_{in}}\right) \quad (42)$$

$$L_{aw} = \frac{1}{\varpi} \left(\operatorname{Im}(Z_{in}) + \frac{P_B - P_{H_2O}}{TGV \cdot \varpi} \cdot \left(1 - \operatorname{Re}\left(\frac{Z_{tr}}{Z_{in}}\right)\right) \right) \quad (43)$$

Jak wynika z przedstawionych powyżej wyrażeń, na podstawie wyników badań techniką oscylacji wymuszonych, przy dodatkowym wykorzystaniu wyniku badania pletyzmograficznego torakalnej objętości gazu TGV , można obliczyć parametry modelu 6p i wykorzystać je do celów diagnostycznych.

Identyfikacja parametrów modelu 4p jest mniej skomplikowana niż identyfikacja parametrów modelu 6p. Algorytm wyznaczania parametrów modelu 4p wymaga jedynie wyników pomiaru impedancji wejściowej Z_{in} . Przewagą modelu 6p nad modelem 4p jest dokładność opisu elementów układu oddechowego.

3.1.3. Pomiar pojemności dyfuzyjnej

Zjawisko dyfuzji polega na przemieszczaniu się cząsteczek danej substancji z obszaru o wyższym jej stężeniu do obszaru o niższym stężeniu. Proces dyfuzji prowadzi do wyrównania stężeń cząsteczek w rozpatrywanym układzie. Wypadkową ilość cząstek $n [mol]$ przechodzących przez jednostkę powierzchni $S [m^2]$ w jednostce czasu $t [s]$ nazywamy molowym strumieniem dyfuzyjnym $J_{mol} [mol \cdot s^{-1} \cdot m^{-2}]$

$$J_{mol} = \frac{1}{S} \cdot \frac{dn}{dt} \quad (44)$$

Zgodnie z pierwszym prawem Ficka wielkość molowego strumienia dyfuzyjnego jest wprost proporcjonalna do gradientu molowego stężenia dyfundującej substancji $c_{mol} [mol \cdot m^{-3}]$ i odwrotnie proporcjonalna do odległości od źródła tej substancji $x [m]$

$$J_{mol} = D_{coefficient} \cdot \frac{\Delta c_{mol}}{\Delta x} \quad (45)$$

gdzie $D_{coefficient} [m^2 \cdot s^{-1}]$ to współczynnik dyfuzji (*diffusion coefficient*).

Stężenie $c [g \cdot m^{-3}]$ definiuje się, jako stosunek masy substancji $m [g]$ do objętości $V [m^3]$ zaś stężenie molowe $c_{mol} [mol \cdot m^{-3}]$, jako stosunek ilość moli substancji $n [mol]$ do objętości $V [m^3]$

$$c = \frac{m}{V}, \quad c_{mol} = \frac{n}{V} \quad (46)$$

Liczbę moli gazu n wyznacza się na podstawie masy $m[g]$ i masy molowej substancji $M [g mol^{-1}]$:

$$n = \frac{m}{M} \quad (47)$$

Podstawiając równanie (46) do równania Clapeyrona (1) zgodnie z którym $n = \frac{p \cdot V}{R \cdot T}$ otrzymuje się następujący związek ciśnienia parcjalnego P ze stężeniem c oraz ze stężeniem molowym c_{mol} :

$$c = \frac{P \cdot M}{R \cdot T}, \quad c_{mol} = \frac{P}{R \cdot T} \quad (48)$$

Przyrównując równania (44) i (45) oraz podstawiając c_{mol} z równania (48) otrzymujemy

$$\frac{dn}{dt} = \frac{D_{coefficient} \cdot S}{R \cdot T} \cdot \frac{dP}{dx} \quad (49)$$

Całkowity strumień tlenu na drodze $l[m]$ pomiędzy pęcherzykiem i erytrocytem, wywołany różnicą ciśnień parcjalnych ΔP , opisuje wyrażenie:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{D_{coefficient} \cdot S}{R \cdot T} \cdot \frac{\Delta P}{l} \quad (50)$$

Na podstawie definicji, pojemność dyfuzyjna płuc $D_L [mol s^{-1} kPa^{-1}]$ (ilość moli gazu przechodząca przez drogę dyfuzyjną w czasie 1 sekundy przy różnicy ciśnień parcjalnych ΔP badanego gazu w pęcherzykach i włosniczkach płucnych wynoszącej $1[kPa]$) opisana jest zależnością:

$$D_L = \frac{1}{\Delta P} \cdot \frac{dn}{dt} \quad (51)$$

Z porównania (50) i (51) wynika, że $D_L = D_{\text{coefficient}} \cdot \frac{S}{R \cdot T \cdot l}$, natomiast z wzoru (48) wynika,

że $\Delta c = \frac{\Delta P \cdot M}{R \cdot T}$, zatem $\Delta P = \frac{\Delta c}{M} \cdot R \cdot T$ gdzie $M = \frac{m}{n}$. Po podstawieniu wyznaczonego ΔP

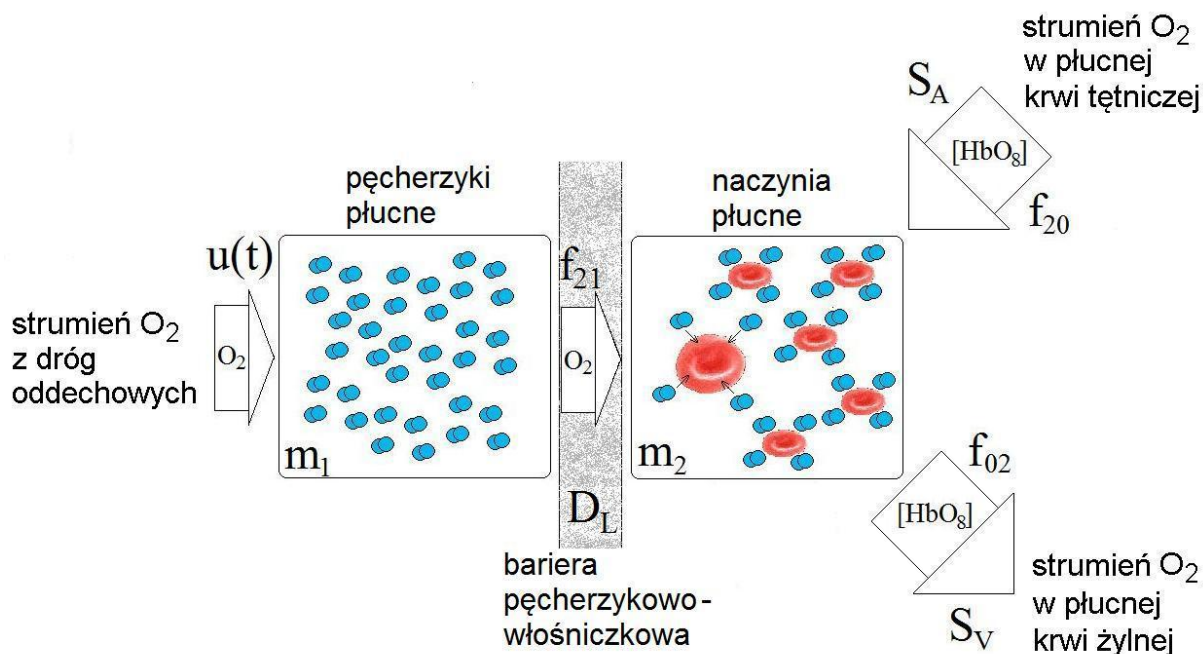
ze wzoru (51) otrzymujemy następujący strumień masy $f(t) = \frac{dm}{dt} [g \cdot s^{-1}]$, wynikający z różnicy stężeń Δc

$$f(t) = D_L \cdot R \cdot T \cdot \Delta c \quad (52)$$

Strumień masy $f(t)$ został wyrażony za pomocą pojemność dyfuzyjnej drogi oddechowej D_L . Strumień $f(t)$ wywołany różnicą stężeń Δc pomiędzy dwoma obszarami o stężeniach

$c_1 = \frac{m_1}{V_1}$ oraz $c_2 = \frac{m_2}{V_2}$, gdzie $c_1 > c_2$, przyjmuje następującą postać:

$$f(t) = D_L \cdot R \cdot T \cdot \left(\frac{m_1(t)}{V_1} - \frac{m_2(t)}{V_2} \right) \quad (53)$$



Rys.15 Model procesu dyfuzji tlenu. Wejściowy strumień tlenu $u(t)$ jest dostarczany do pęcherzyków w rytmie oddechu. Tlen wdychany dyfunduje do krwinek. Wymiana tlenu zachodzi za pośrednictwem płucnej krwi tętniczej f_{20} i płucnej krwi żylniej f_{02} .

Model procesu dyfuzyjnej tlenu przedstawiony jest na Rys.15. Strumień tlenu z dróg oddechowych $u(t)$ (strumień egzogeny) zasila pęcherzyki płucne. Transport tlenu pomiędzy pęcherzykami a krwią został przedstawiony w postaci strumienia f_{21} [$g s^{-1}$].

Strumienie f_{20} i f_{02} reprezentują odpowiednio ilość tlenu we krwi wpływającej (strumień zasilający, endogeniczny f_{20}) i wypływającej (strumień eliminacji f_{02}) z naczyń włosowatych płuc. Model procesu dyfuzji tlenu jest opisany następującym układem równań różniczkowych:

$$\begin{cases} \dot{m}_1(t) = -f_{21}(t) + u_1(t) & m_1(0) \\ \dot{m}_2(t) = f_{21}(t) + f_{20}(t) - f_{02}(t) & m_2(0) \end{cases} \quad (54)$$

Stan początkowy $t = 0$ to moment rozpoczęcia wdechu. Wartości początkowe $m_i(0)$ zależą od ciśnienia parcjalego tlenu $P_i(0)$ [143]. Na podstawie (46) i (48) wartości początkowe wynoszą:

$$\begin{aligned} m_1(0) &= P_1(0) \cdot V_1 \cdot \frac{M_{O_2}}{R \cdot T}, \\ m_2(0) &= P_2(0) \cdot V_2 \cdot \frac{M_{O_2}}{R \cdot T} \end{aligned} \quad (55)$$

gdzie P_i [kPa] i V_i [m^3] $i = 1, 2$ to odpowiednio ciśnienie parcjalne i objętość tlenu, M_{O_2} [$g mol^{-1}$] masa molowa tlenu, R [$Nm K^{-1} mol^{-1}$] stała gazowa, T [K] temperatura bezwzględna.

Stan początkowy w pęcherzykach płucnych $m_1(0)$ i we krwi $m_2(0)$ zależy od ciśnienia parcjalego tlenu w chwili rozpoczęcia wdechu oraz od objętości rozpatrywanych obszarów. W chwili $t = 0$ ciśnienie parcjalne tlenu w pęcherzykach i we krwi wynosi odpowiednio $P_1(0) = 13,32$ [kPa] i $P_2(0) = 12,63$ [kPa] [1][144][145]. Objętość pęcherzyków V_1 to objętość pęcherzykowa V_A mierzona podczas badania pojemności dyfuzyjnej. Objętość krwi V_2 to objętość krwi w naczyniach płucnych wynosząca 10^{-4} [m^3] [1][144][145].

Strumień $f_{21}(t)$, opisujący transport cząsteczek tlenu z pęcherzyków do krwi poprzez membranę, zgodnie z równaniem (53) przyjmuje postać:

$$f_{21}(t) = D_L \cdot R \cdot T \cdot \left(\frac{m_1(t)}{V_1} - \frac{m_2(t)}{V_2} \right) \quad (56)$$

Zewnętrzny sygnał pobudzający $u(t)$ opisuje strumień tlenu dostarczanego do pęcherzyków płucnych poprzez drogi oddechowe. Do celów modelowania i symulacji sygnał ten opisuje się przebiegiem prostokątnym, trójkątnym lub sinusoidalnym [146][147]. W prezentowanych badaniach zastosowano sygnał prostokątny o okresie T_p ($T_p = 4[s]$ [1][144][145]). Okres T_p reprezentuje jeden cyklu oddechowy (wdech i wydech).

$$u(t)[g \cdot s^{-1}] = u_0 \cdot \sum_{i=0}^{\infty} [\mathbf{1}(i \cdot T_p - t_0) - \mathbf{1}((i \cdot T_p - t_0) - T_p \cdot d)] \quad (57)$$

gdzie $u_0 [g \cdot s^{-1}]$ to stała, której wartość zależna jest od zapotrzebowania organizmu na tlen MR (*Metabolic Rate*), $t_0 [s]$ to opóźnienie spowodowane czasem przejścia powietrza poprzez drogi oddechowe do pęcherzyków płucnych ($t_0 = 0,5[s]$ [1][144][145]) a d to współczynnik wypełnienia sygnału $u(t)$ zdefiniowany jako stosunek czasu trwania impulsu do okresu ($d = 0,25[s]$ [1][144][145]). Wartość u_0 jest wyznaczana na podstawie MR i d .

$$u_0 = \frac{MR}{d} \quad (58)$$

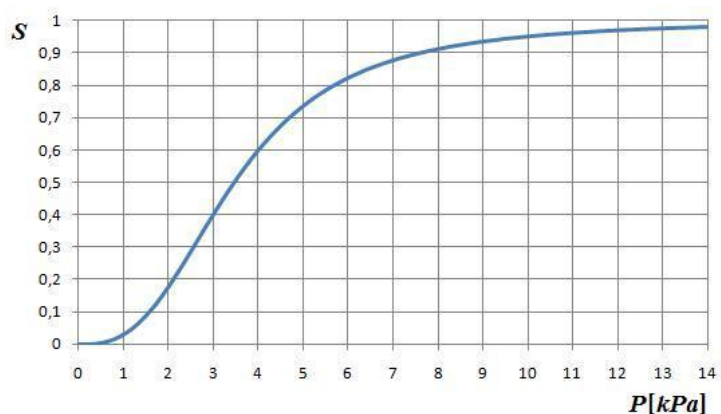
Zapotrzebowanie metaboliczne na tlen $MR [g \cdot s^{-1}]$ zależy od stanu aktywności organizmu i od masy ciała. Jednostka równoważnika metabolicznego MET (*metabolic equivalent of task*) zdefiniowana jest, jako ilość zużywanego tlenu wraźona w $[g]$ wciągu $1[s]$ na $1[kg]$ masy ciała podczas minimalnej aktywności fizycznej (w spoczynku), $1[MET] = 1,021 \cdot 10^{-5} [g \cdot kg^{-1} \cdot s^{-1}]$ [148]. W trakcie spoczynku organizm potrzebuje $1[MET]$ tlenu na każdy kilogram masy ciała zaś w trakcie intensywnej aktywności fizycznej zapotrzebowanie może wzrosnąć do $18[MET]$ [149]. Na przykład osoba o masie $65[kg]$ ma zapotrzebowanie metaboliczne na tlen wynoszące w spoczynku i przy intensywnym wysiłku fizycznym odpowiednio $MR = 66,36 \cdot 10^{-5} [g \cdot s^{-1}]$ i $MR = 1194,62 \cdot 10^{-5} [g \cdot s^{-1}]$.

Pojemność tlenowa krwi $\phi [mol \cdot m^3]$ to maksymalna ilość tlenu transportowana przez krwinki wynosząca $\phi = 9,24 [mol \cdot m^{-3}]$. Oznacza to, że w $1[cm^3]$ krwi znajduje się

maksymalnie $9,24 \cdot 10^{-6} [mol]$ tlenu [1][144][145]. Pojemność sekundową serca $\phi [m^3 s^{-1}]$ definiuje się, jako średnią objętość krwi wytłaczanej przez jedną z komór w czasie jednej sekundy, $\phi = 8,33 \cdot 10^{-5} [m^3 \cdot s^{-1}]$ [1][144][145]. Znajomość ϕ i ϕ umożliwia wyznaczenie szybkość przepływu krwinek czerwonych przez naczynia płucne. Saturacja krwi $S \in \langle 0,1 \rangle$ (podawana również, jako $S \in \langle 0,100\% \rangle$) ukazuje stopień wysycenia krwinek czerwonych tlenem, czyli określa, jaki procent pojemności tlenowej jest aktualnie transportowany przez krew. Strumień molowy $dn(t)/dt [mol s^{-1}]$ tlenu przenoszonego w krwinkach dla danej saturacji równa się [1][144][145]

$$\frac{dn}{dt} = S \cdot \phi \cdot \varphi \quad (59)$$

W praktyce lekarskiej wartość saturacji S jest podstawowym wskaźnikiem informacji na temat ilości tlenu transportowanego z płuc do wszystkich organów organizmu. W krążeniu dużym saturacja krwi tętniczej jest większa od saturacji krwi żyłnej $S_A > S_V$. Odwrotnie jest w krążeniu małym (płucnym), saturacja krwi tętniczej jest mniejsza niż saturacja krwi żyłnej $S_V > S_A$ [2]. Podstawowa funkcja hemoglobiny, znajdującej się w krwinkach, wiąże się ze zdolnością do odwracalnego łączenia się z tlenem [150][151][152]. Jedna cząsteczka hemoglobiny $[Hb]$ może maksymalnie związać cztery cząsteczki tlenu $[O_2]$. Reakcja łączenia się hemoglobiny z tlenem nie podlega prostemu prawu oddziaływania mas ze względu na obecność w cząsteczce czterech pozycji wiążących tlen (kooperatywne wiązanie tlenu) [153].



Rys.16 Krzywa wiązania tlenu we krwinkach - zależność saturacji od ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi $S(P)$.

Oznacza to, że hemoglobina może występować w stanie częściowego utlenienia $[HbO_2, HbO_4, HbO_6]$. Finalna postać w pełni natlenowana $[HbO_8]$ nazywana jest oksyhemoglobina. Zakładamy, że wszystkie cząsteczki hemoglobiny w trakcie natlenowania przyjmują postać finalną, a udział form pośrednich jest pomijalnie mały. Założenie to opiera się na relacji pomiędzy czasem przejścia krwinek przez naczynia płucne T_{trans} a czasem utleniania hemoglobiny t_{oxyd} . Typowe wartości T_{trans} i t_{oxyd} wynoszą odpowiednio 0,75[s] i 0,25[s], $T_{trans} > t_{oxyd}$ [2]. Oznacza to, że wszystkie cząsteczki hemoglobiny są wystarczająco długo w naczyniach płucny, aby nastąpił pełen proces natlenowania. Kinetykę dysocjacji tlenu do hemoglobiny opisuje równanie Hill'a [150].

$$S = \frac{K_{Hill} (P_{O_2})^{n_{Hill}}}{1 + K_{Hill} (P_{O_2})^{n_{Hill}}} \quad (60)$$

Stała Hill'a n_{Hill} dla hemoglobiny została wyznaczona empirycznie i przyjmuje wartość $n_{Hill} = 2,8$. Stała K_{Hill} w równaniu Hill'a to stała asocjacji (wiązania) wynosząca $K_{Hill} = 1,2256 \cdot 10^{-10} [Pa^{-n_{Hill}}]$.

Strumień eliminacji tlenu z elementu krwinek f_{02} reprezentuje ilość tlenu zawartego we krwi opuszczającej naczynia płucne zaś strumień f_{20} reprezentuje ilość tlenu zawartego we krwi wpływającej do naczyń płucnych. Parametry strumienia eliminacji f_{02} wyznacza się w oparciu o dane związane z szybkością przepływu krwi przez płuca φ , dane związane z maksymalną ilością tlenu, jaki może zostać przetransportowany przez daną objętość krwi ϕ oraz w oparciu o saturację krwi żyłnej S_v . Saturacja krwi żyłnej, wpływającej z naczyń płucnych zależy od jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej. Strumień endogeny f_{20} uzależniony jest od strumienia eliminacji f_{02} i zapotrzebowania organizmu na tlen MR .

Strumienie f_{02} i f_{20} , zgodnie z (47) i (59) przyjmują postać:

$$f_{20}(t) = f_{02}(t) - MR \quad (61)$$

$$f_{02}(t) = S_v(t) \cdot \phi \cdot \varphi \cdot M_{O_2} \quad (62)$$

Korzystając z równania Hill'a (60) oraz równań (46) i (48) strumień eliminacji f_{O_2} można zapisać następująco:

$$f_{O_2}(t) = \frac{K_{Hill} \cdot m_2^{n_{Hill}}(t) \cdot \left(\frac{R \cdot T}{M_{O_2} \cdot V_2} \right)^{n_{Hill}}}{1 + K_{Hill} \cdot m_2^{n_{Hill}}(t) \cdot \left(\frac{R \cdot T}{M_{O_2} \cdot V_2} \right)^{n_{Hill}}} \cdot \phi \cdot \varphi \cdot M_{O_2} \quad (63)$$

Układ równań (54), opisujący model procesu dyfuzji tlenu, otrzymuje następującą postać.

$$\begin{cases} \dot{m}_1(t) = -p_1 \cdot m_1(t) + p_2 \cdot m_2(t) + u_1(t), & m_1(0) \\ \dot{m}_2(t) = p_1 \cdot m_1(t) - p_2 \cdot m_2(t) - MR, & m_2(0) \end{cases}$$

$$p_1 = \frac{D_L \cdot R \cdot T}{V_1}, \quad p_2 = \frac{D_L \cdot R \cdot T}{V_2} \quad (64)$$

$$u_1(t) = \frac{MR}{d} \cdot \sum_{i=0}^{\infty} [\mathbf{1}(i \cdot T_p - t_0) - \mathbf{1}((i \cdot T_p - t_0) - T_p \cdot d)]$$

Parametry modelu, opisanego układem równań różniczkowych (64), zostały uporządkowane w wektorze parametrów $\mathbf{p} = [p_1, p_2]$, wyniki pomiarów w wektorze danych pomiarowych $\mathbf{y} = [y_1, y_2] = [D_L, V_A]$ ($V_1 = V_A$) a stałe fizjologiczne w wektorze stałych danych fizjologicznych $\mathbf{b} = [b_1, b_2, \dots, b_{12}] = [T_p, t_0, d, V_2, \phi, \varphi, m_1(0), m_2(0), MR, R, T, M_{O_2}]$. Proces identyfikacji parametrów modelu opisanego układem równań (64) polegał na wyznaczeniu estymat parametrów $\mathbf{p} = [p_1, p_2]$ na podstawie $\mathbf{y} = [y_1, y_2]$ i $\mathbf{b}[b_i]$ $i = 1, \dots, 12$.

Dla danych wektora stałych \mathbf{b} i wektora danych pomiarowych \mathbf{y} rozwiązanie układu równań dla $m_1(t)$, $m_2(t)$ przyjmuje postać:

$$\begin{cases} m_1(t) = \mathcal{L}^{-1}[m_1(s)] = \alpha^{-1} \left[\frac{L_1(s)}{M_1(s)} \right] = \sum_{k=1}^n \frac{1}{N_k - 1} \lim_{s \rightarrow s_k} \frac{d^{N_k-1}}{ds^{N_k-1}} \left[(s - s_k)^{N_k} \frac{L_1(s)}{M_1(s)} e^{s_k t} \right] \\ m_2(t) = \mathcal{L}^{-1}[m_2(s)] = \alpha^{-1} \left[\frac{L_2(s)}{M_2(s)} \right] = \sum_{k=1}^n \frac{1}{N_k - 1} \lim_{s \rightarrow s_k} \frac{d^{N_k-1}}{ds^{N_k-1}} \left[(s - s_k)^{N_k} \frac{L_2(s)}{M_2(s)} e^{s_k t} \right] \end{cases} \quad (65)$$

$$m_1(s) = \frac{L_1(s)}{M_1(s)} = \frac{a_{11} + a_{12} \cdot s + a_{13} \cdot s^2}{b_{11} \cdot s^2 + s^3},$$

$$m_2(s) = \frac{L_2(s)}{M_2(s)} = \frac{a_{21} + a_{22} \cdot s + a_{23} \cdot s^2}{b_{21} \cdot s^2 + s^3},$$

(66)

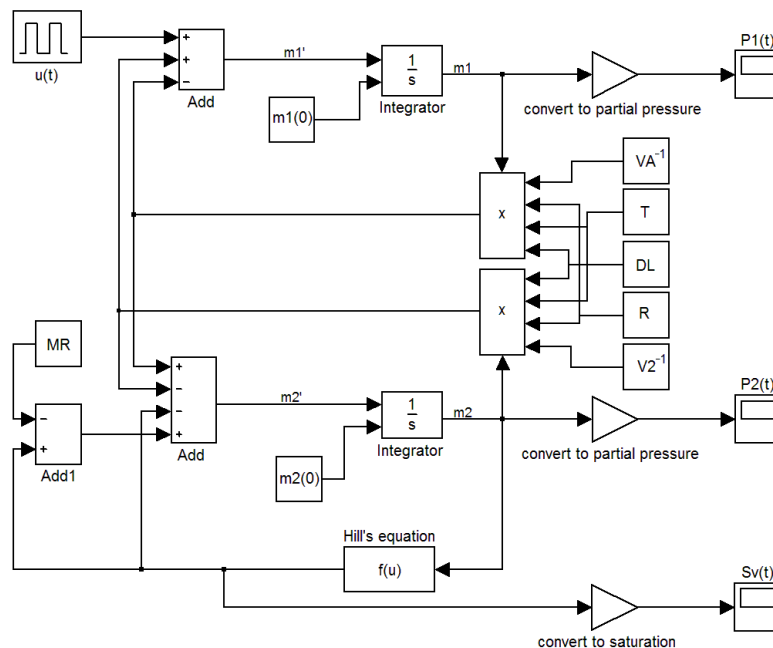
$$a_{11} = p_2 \cdot u(s) \quad a_{12} = u(s) + p_2 \cdot (m_2(0) + m_1(0) - MR)$$

$$a_{13} = m_1(0) \quad b_{11} = p_1 + p_2$$

$$a_{21} = p_1 \cdot u(s) \quad a_{22} = p_1 \cdot (m_2(0) + m_1(0) - MR)$$

$$a_{23} = m_2(0) - MR \quad b_{21} = p_1 + p_2$$

gdzie: $m_1(s)$, $m_2(s)$ to transformaty Laplace'a $m_1(t)$ i $m_2(t)$, $L_1(s)$, $L_2(s)$, $M_1(s)$ i $M_2(s)$ to odpowiednio licznik i mianownik $m_i(s)$, $i=1,2$, s_k to bieguny funkcji $m_i(s)$, $i=1,2$ czyli miejsca zerowa funkcji $L_i(s)$, $i=1,2$, N_k to rząd bieguna w punkcie s_k , $u(s)$ to transformata Laplace'a $u(t)$,



Rys.17 Schemat modelu procesu dyfuzji wykonany w programie Simulink - rozwiązanie układu równań różniczkowych (64).

Rozwiązanie układu równań różniczkowych (64) zostało zaimplementowane w programie Simulink (Rys.17). Dzięki zautomatyzowaniu obliczeń możliwe było przeprowadzenie symulacji w wyniku, której otrzymano estymaty: ciśnienia parcjalego w pęcherzykach $P_1(t)$, ciśnienia parcjalego we krwi $P_2(t)$ oraz saturacji krwi żyłnej $S_v(t)$

wyływającej z płuc na podstawie wektora parametrów modelu \mathbf{p} i wektora danych fizjologicznych \mathbf{b} .

3.2. Dokładność estymat parametrów modeli

Metoda oceny dokładności estyma parametrów modeli różniła się dla każdego rozważanego badania. Zastosowanie innych metod obliczania dokładności wynikało ze specyfiki danego badania, sposobu estymacji parametrów modelu oraz dostępności wyników eksperymentalnych.

Estymacja parametrów modelu badania spirometrycznego wykonywana była poprzez procedurę dopasowania parametrów funkcji regresji do posiadanych danych pomiarowych z określoną funkcją celu. Jakość tego dopasowania jest obiektem badań dokładności estymat parametrów modelu.

Technika oscylacji wymuszonych w interpretacji danych pomiarowych wykorzystuje model układu oddechowego. Zaprezentowane w poprzednim podrozdziale modele mechanizmy wentylacji, model 4p i 6p, zaczerpnięto z literatury. Poniżej opisana analiza dokładności estymat parametrów modeli oraz przeprowadzone symulacje zakłóconych danych pomiarowych są osiągnięciem autorskim. Celem badań symulacyjnych było sprawdzenie zdolności zastosowanych procedur do odtworzenia znanych (nominalnych) wartości parametrów modelu na podstawie danych pomiarowych obarczonych błędem. Pozytywny wynik oceny przydatności diagnostycznej otwierał drogę do wykorzystania wyników badania techniką oscylacji wymuszonych w integracji danych wielomodalnych.

Model badania pojemności dyfuzyjnej opisany został układem równań różniczkowych. Parametry modelu są zależne od wielkości mierzonych a także od stałych parametrów fizjologicznych. Dokładność parametrów estymuje się za pomocą formuły propagacji błędów na podstawie niepewności pomiarów składowych wektora pomiarowego.

3.2.1. Badanie spirometryczne

Model badania spirometrycznego opisują równania (20) i (21). Wartości parametrów modelu $\mathbf{p} = [p_i] = [A_{in}, \varpi, K, b, a]$, $i = 1, 2, \dots, 5$ estymowane są z zastosowaniem procedury dopasowania funkcji regresji do danych pomiarowych \mathbf{y}^{spiro} . Jako funkcję celu przyjęto metodę najmniejszych kwadratów (22). Dopasowanie przeprowadzono oddzielnie dla parametrów opisujących maksymalny wdech $\mathbf{p} = [p_i] = [A_{in}, \varpi]$ i parametrów opisujących maksymalny wydech $\mathbf{p} = [p_i] = [K, b, a]$ na podstawie równań (20) i (21).

Podstawową miarą jakości odpasowania funkcji regresji do danych pomiarowych jest wariancja residuów $res\ var$ (67). Dokładność estymat parametrów modelu opisuje wariancja var_{p_i} zdefiniowana równaniem (68).

$$res\ var = \min_{p_1, \dots, p_n} \frac{\sum_{j=1}^N [y_j^{model}(p_1, \dots, p_n) - y_j^{spiro}]^2}{N - n} = \sigma_y^2 \quad (67)$$

$$var_{p_i} = \sigma_{p_i}^2 = \sum_{j=1}^N \left(\frac{\partial p_i}{\partial y_j} \right)^2 \Big|_{p_i = p_{i,opt}} \cdot \sigma_y^2 \quad (68)$$

Dodatkowo dla każdego pacjenta obliczono błąd pomiaru Δp_i oraz współczynnik zmienności $CV_{p_i} \%$.

$$\Delta p_i = stddev_{p_i} = \sigma_{p_i} = \sqrt{var_{p_i}} \quad (69)$$

$$CV_{p_i} \% = \frac{\sqrt{var_{p_i}}}{p_{p_i,opt}} \quad (70)$$

gdzie N to liczba danych pomiarowych, n to liczba estymowanych parametrów, p_i to i -ty parametr modelu a $\mathbf{y}^{spiro} = [y_j^{spiro}]$, $j = 1, \dots, N$ to wektor danych pomiarowych.

Na podstawie otrzymanych wyników dla całej grupy badanej obliczono wartość średnią i odchylenie standardowe wartości średniej wariancja residuów $\overline{res\ var}$, błędu pomiaru $\overline{\Delta p_i}$ oraz współczynnika zmienności $\overline{CV_{p_i} \%}$.

$$\overline{res\ var} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^M (res\ var_j) \quad (71)$$

$$\overline{\Delta p_i} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^M (\Delta p_{i,j}) \quad (72)$$

$$\overline{CV_{p_i} \%} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^M (CV_{p_i} \%_j) \quad (73)$$

$$\sigma_{res\ var} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^M (res\ var_j - \mu_{res\ var})^2}{M(M-1)}} \quad (74)$$

$$\sigma_{\Delta p_i} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^M (\Delta p_{i,j} - \mu_{\Delta p_i})^2}{M(M-1)}} \quad (75)$$

$$\sigma_{CV_{p_i} \%} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^M (CV_{p_i} \%_j - \mu_{CV_{p_i} \%})^2}{M(M-1)}} \quad (76)$$

gdzie M to liczba pacjentów, p_i to i -ty parametr modelu. Wyliczenie wartości średnich i odchylenia standardowego wartości średniej pozwoliło na uogólnienie informacji o jakości dopasowania na poziomie badanej populacji.

3.2.2. Badanie techniką oscylacji wymuszonych

Analizę dokładności estymat parametrów przeprowadzono zarówno dla modelu 4p, jaki i dla modelu 6p. Parametry uporządkowano w postaci wektora parametrów $\mathbf{p} = [p_1, p_2, \dots, p_n]$. Wszystkie parametry modeli są funkcjami mierzonej impedancji wejścia (model 4p) lub impedancji wejścia i przejścia (model 6p). Ich dokładności Δp_i , dane wzorami (68) i (70), zależą od dokładności danych pomiarowych, odpowiednio ΔZ_{in} lub ΔZ_{in} i ΔZ_{tr} [154].

$$p_i = f_i(Z_{in}), i = 1, \dots, 4 \quad (77)$$

$$\Delta p_i = \sqrt{\left(\frac{df_i(Z_{in})}{dZ_{in}} \cdot \Delta Z_{in} \right)^2} \quad (78)$$

$$p_i = f_i(Z_{in}, Z_{tr}), i = 1, 2, 3, \dots, 6 \quad (79)$$

$$\Delta p_i = \sqrt{\left(\frac{\partial f_i(Z_{in}, Z_{tr})}{\partial Z_{in}} \cdot \Delta Z_{in} \right)^2 + \left(\frac{\partial f_i(Z_{in}, Z_{tr})}{\partial Z_{tr}} \cdot \Delta Z_{tr} \right)^2} \quad (80)$$

Dla każdego p_i wyliczono dokładność estymaty wynikającą z dokładności danych pomiarowych. Badania przeprowadzono dla czterech częstotliwości fali oddechowej: 10, 20, 30 i 40 Hz. Przyjęty zakres częstotliwości odpowiada zakresowi, jaki wykorzystują urządzenia pomiarowe impedancji oddechowej. Opierając się na informacjach producentów układów pomiarowych [155][156], przyjęto 3% błąd pomiaru Z_{in} i Z_{tr} .

Kolejnym krokiem weryfikacji była symulacja pomiarów obarczonych błędem. Przeprowadzono dwa rodzaje symulacji różniące się sposobem zakłócania danych

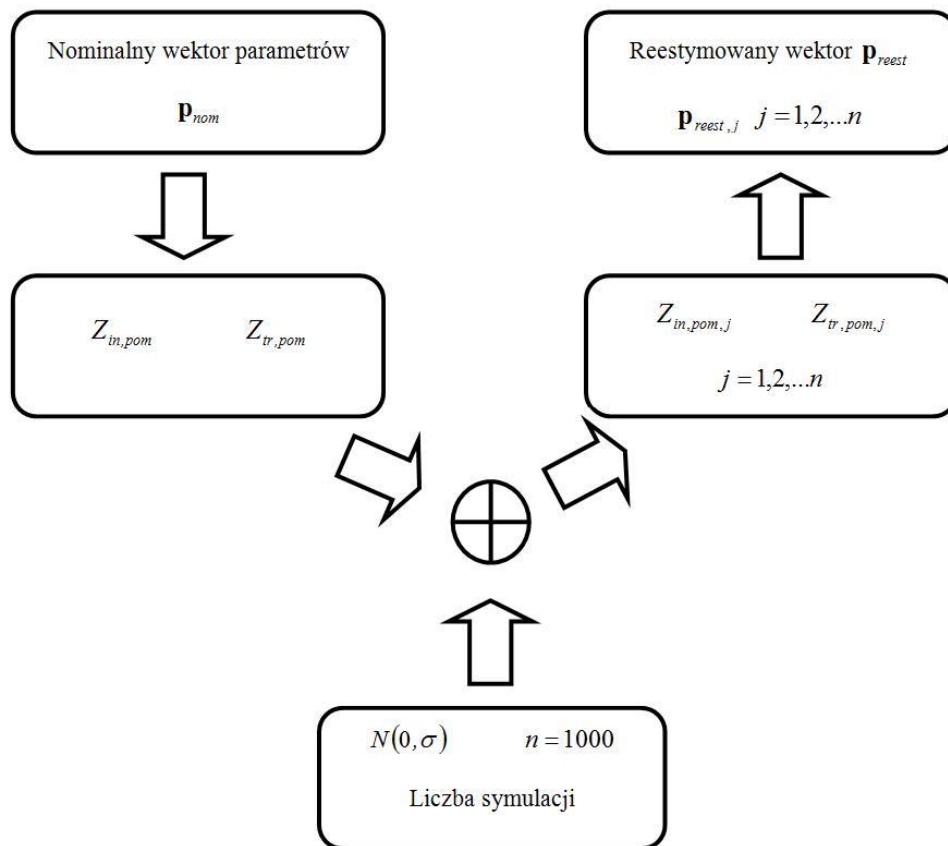
pomiarowych. Pierwszy rodzaj symulacji przyjmował stałą wielkość błędu równą błędowi układu pomiarowego zaś drugi symulował zakłócenie pomiarów szumem o rozkładzie normalnym.

Dla nominalnej wartości parametrów modelu $\mathbf{p}_{nom} = [p_{nom,1}, p_{nom,2}, \dots, p_{nom,n}]$ wyznaczono Z_{in} i Z_{tr} . Symulacja pomiarów polegała na uwzględnieniu błędu układu pomiarowego e [157]

$$Z_{in,pom} = Z_{in} \pm e \quad (81)$$

$$Z_{tr,pom} = Z_{tr} \pm e \quad (82)$$

gdzie $Z_{in,pom}$ to symulowana wartość pomiaru impedancji wejścia, $Z_{tr,pom}$ to symulowana wartość pomiaru impedancji przejścia. Na podstawie tak otrzymanych, symulowanych wyników pomiarów, reestymowano wektor parametrów modelu $\mathbf{p}_{reest} = [p_{reest,1}, p_{reest,2}, \dots, p_{reest,n}]$.



Rys.18 Schemat symulacji zakłóconych danych pomiarowych szumem o rozkładzie normalnym $N(0, \sigma)$.

Przeprowadzona została również symulacja zakłóconych pomiarów $Z_{in,pom}$ i $Z_{tr,pom}$ szumem o rozkładzie normalnym $N(0,\sigma)$. Parametry zastosowanego rozkładu normalnego $N(0;0,14)$ zostały określone na podstawie informacji o błędzie pomiarowym układów pomiarowych podanych przez producentów [155][156]. Schemat symulacji zaszumionych pomiarów zaprezentowano na Rys.18 [158].

Na podstawie nominalnego wektora parametrów $\mathbf{p}_{nom} = [p_{nom,1}, p_{nom,2}, \dots, p_{nom,n}]$ wyznaczono impedancję Z_{in} i Z_{tr} . Następnie do uzyskanej wartości impedancji dodano sygnał losowy (szum) o rozkładzie normalny otrzymując impedancje pomiarowe $Z_{in,pom}$ i $Z_{tr,pom}$. Na podstawie $Z_{in,pom}$ i $Z_{tr,pom}$ dokonano reestymacji parametrów modelu $\mathbf{p}_{reest} = [p_{reest,1}, p_{reest,2}, \dots, p_{reest,n}]$. Wykonano $n = 1000$ symulacji i otrzymano 1000 estymat wektora parametrów modelu.

Dla każdego z parametrów zweryfikowano hipotezę o rozkładzie normalnym przy wykorzystaniu testu Kołmogorowa-Smirnowa. Hipoteza o rozkładzie normalnym estymowanych parametrów modelu została przyjęta z prawdopodobieństwem popełnienia błędu na poziomie istotności statystycznej $p_{stat} < 0,01$. Przyjmując na tej podstawie rozkład

normalny dla każdego parametru modelu $p_{rest,i}$ obliczono wartość średnią $\bar{p}_{rest,i} = \frac{\sum_{j=1}^n p_{rest,i,j}}{n}$,

odchylenie standardowe wartości średniej $\sigma_{rest,i} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (p_{rest,i,j} - \bar{p}_{rest,i})^2}{n \cdot (n-1)}}$, względną wariancję

(współczynnik zmienności) $CV_i[\%] = \frac{\sigma_{rest,i}}{p_{rest,i}}[\%]$ oraz błąd bezwzględny $\delta_i = \frac{|\bar{p}_i - p_{norm}|}{p_{norm}}$.

Parametr C_s był wyliczany na podstawie torakalnej objętości gazu TGV uzyskanej w badaniu pletyzmograficznym.

3.2.3. Badanie pojemności dyfuzyjnej

Model badania pojemności dyfuzyjnej tlenu został opisany układem równań różniczkowych (54). Parametry modelu zostały uporządkowane w wektorze parametrów $\mathbf{p} = [p_1, p_2]$, dane pomiarowe w wektorze $\mathbf{y} = [y_1, y_2] = [D_L, V_A]$ oraz stałe parametry fizjologiczne w wektorze $\mathbf{b} = [b_1, b_2, \dots, b_{12}] = [T_p, t_0, d, V_2, \phi, \varphi, m_1(0), m_2(0), MR, R, T, M_{O_2}]$.

Rozwiązanie (64) układu równań różniczkowych (54) obrazuje sposób, w jaki stworzony model naśladuje funkcjonowanie mechanizmu wymiany gazowej.

Parametry p_i modelu drogi dyfuzyjnej tlenu są zależne od wielkości mierzonych $y_j : p_i = p_i(y_j)$ a także od stałych parametrów fizjologicznych \mathbf{b} . Odchylenie standardowe s_{p_i} estymat parametrów modelu p_i zależy od odchylenia standardowego s_{y_j} mierzonych wielkości $\mathbf{y} = [y_1, y_2] = [D_L, V_A]$, $s_{y_1} = s_{y_2}$. Dokładność p_i estymuje się za pomocą formuły propagacji błędu na podstawie niepewności pomiarów składowych wektora pomiarowego \mathbf{y} [159].

$$s_{p_i} = \sqrt{\sum_{j=1}^2 \left(\frac{\partial p_i}{\partial y_j} \right)^2 \cdot s_{y_j}^2}, i = 1, 2 \quad (83)$$

W wyniku zastosowania formuły otrzymuje się estymatę odchylenia standardowego p_i , która zależy od czułości parametru p_i względem wielkości mierzonych y_j oraz zależy od odchylenia standardowego s_{y_j} każdego pomierzonego y_j .

3.3. Badania eksperymentalne

Badania eksperymentalne zostały wykonane na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Przebadano 62 pacjentów z cukrzycą w tym $M = M^{micro} = 44$ osobową grupę chorych z potwierdzoną mikroangiopatią płuc oraz $M = M^{nomicro} = 18$ osobową grupę z wykluczoną mikroangiopatią płuc. Wszyscy badani posiadali objawy związane tylko z przebiegiem cukrzycy. Osoby zakwalifikowane do grupy badawczej nie miały innych istotnych, ostrych i przewlekłych schorzeń układu oddechowego wpływających na czynność płuc. Wystąpienie innych czynników wpływających na układ oddechowy dyskwalifikowało danego pacjenta. Choroby układu krążenia oraz fakt palenia tytoniu były głównymi czynnikami uniemożliwiającymi uwzględnić danego pacjenta w badaniach. Tak przeprowadzona selekcja pacjentów pozwoliła na wyeliminowanie wpływu na wyniki badań innych czynników chorobowych niż cukrzyca.

Wszyscy pacjenci zostali poddani badaniu spirometrycznemu oraz badaniu pojemności dyfuzyjnej. Badania techniką oscylacji wymuszonych nie wykonano z powodu braku dostępu do układu pomiarowego a wynik badań eksperymentalnych wykorzystane do oceny

zastosowania w praktyce klinicznej zaczerpnięto z literatury. Dodatkowo, spośród badanej grupy 18 osób zostało poddane badaniu tomografii dynamicznej (10 osób chorych z mikroangiopatią płuc i 8 osób bez mikroangiopatii płuc).

3.3.1. Badanie spirometryczne

Badanie spirometryczne jest podstawowym badaniem w diagnostyce pulmonologicznej. Pomiaru grupy osób chorych na cukrzycę z potwierdzoną i wykluczona mikroangiopatią płuc zostały wykonane spirometrem dynamicznym *Lungtest 1000* z zachowaniem wszystkich zaleceń ATS (*The American Thoracic Society*) i ERS (*The European Respiratory Society*) [24][26][27][160][161]. Dla potrzeb standardowej procedury diagnostycznej zmierzono następujące parametry spirometryczne: FEV_1 , FVC , PEF , MEF_{50} , $MEF_{25/75}$, IC , $FEV_1\%FVC$. Prace nad modelem badania spirometrycznego wymagały większej ilości danych pomiarowych, dlatego też pomierzono wszystkie możliwe parametry spirometryczne dostępne w zastosowanym układzie pomiarowym.

3.3.2. Badanie techniką oscylacji wymuszonych

Wyniki badań eksperymentalnych badania techniką oscylacji wymuszonych zostały zaczerpnięte z literatury ze względu na brak możliwości ich wykonania we współpracującym ośrodku badawczym. Najbardziej popularnym modelem wykorzystywanym podczas analizy danych pomiarowych jest model 4p. O powszechnym zastosowaniu tego modelu zdecydowała prostota jego budowy oraz związany z nią mało skomplikowany proces obliczeniowy. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia badań eksperymentalnych metodą *FOT*, do weryfikacji wykorzystano dane zawarte w publikacjach zawierające wyniki badań eksperymentalnych [142][162][163][164][165]. Badania te można podzielić na dwie grupy. Pierwsza z nich opisuje badania przeprowadzone w grupie osób z określonymi schorzeniami układu oddechowego (astma, śródmiąższowa choroba płuc). Celem tych badań było stworzenie procedury umożliwiającej diagnozę w początkowym okresie schorzenia. Druga grupa opisuje badania skuteczności zastosowanej terapii (podanie carbacholu). Obiektywna ocena reakcji chorego na prowadzone leczenie pozwala uzyskać lepsze i pełniejsze rezultaty kliniczne.

3.3.3. Badanie pojemności dyfuzyjnej

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią i nieprawidłową przemianą węglowodanów, białek i tłuszczów. Powoduje ona dwa istotne rodzaje zmian histopatologicznych w płucach: pogrubienie ścian pęcherzyków płucnych wywołane wzrostem ilości kolagenu i elastyny oraz pogrubienie blaszki podstawnej naczyń włosowatych [21]. Istotą degradacji jakości funkcjonowania płuc w przebiegu cukrzycy jest uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej (mikroangiopatia płucna). Dlatego też pomiar pojemności dyfuzyjnej ma największe znaczenie w klinicznej ocenie jakości funkcjonowania układu oddechowego osób z cukrzycą. Dotychczasowe badania wykazały, że w diagnostyce mikroangiopatii płucnej należy wykonywać badanie pojemności dyfuzyjnej dla dwóch pozycji ciała: w pozycji stojącej i w pozycji leżącej na plecach [166][167][168]. U chorych z mikroangiopatią obserwuje się spadek wartości pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej w porównaniu z otrzymanymi wynikami badania w pozycji stojącej.

Przyczyną zależności wyników pomiarów pojemności dyfuzyjnej od pozycji ciała jest uszkodzenie łożyska naczyniowego w przebiegu cukrzycy. Degradacja funkcji płuc wywołana zaburzeniem metabolizmu glukozy, przejawia się zmianą struktury naczyń włosowatych miąższu płucnego (zmniejszenie przekroju naczyń) oraz pogrubieniem ścian pęcherzyków płucnych [21]. Uszkodzenia naczyń krwionośnych powodują zmniejszenie ilości krwi przepływającej przez płuca podczas zmiany pozycji ciała z stojącej na leżącą. Jednocześnie na skutek pogrubienia ścian pęcherzyków następuje upośledzenie procesu dyfuzji.

Pomiary pojemności dyfuzyjnej osób bez mikroangiopatii płuc, bez zaburzeń czynnościowych miąższu płucnego, nie wykazują zależności od pozycji ciała. Zmiana pozycji z stojącej na leżącą nie powoduje ograniczenia objętości krwi znajdującej się w naczyniach włosowatych płuc. Obserwowane czasem podwyższenie wartości pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej tłumaczone jest rozszerzeniem łożyska naczyniowego [21].

Specyfika diagnozowania mikroangiopatii płucnej (badanie w pozycji stojącej i pozycji leżącej) nie pozwoliła zastosować w analizie danych pomiarowych wartości referencyjnej pojemności dyfuzyjnej zależnej od cech antropologicznych takich jak płeć, wiek, wzrost [53]. Wartości odniesienia są określone tylko dla pomiarów wykonywanych w pozycji stojącej. Dlatego też wykonano na grupie bez mikroangiopatii płuc pomiary pojemności dyfuzyjnej w

obu pozycjach ciała. Dzięki tym pomiarom możliwe było wnioskowanie na temat długotrwałego wpływu cukrzycy na stan jakości funkcjonowania układu oddechowego.

Pomiar pojemności dyfuzyjnej został wykonany spirometrem *Lungtest 1000* z modułem *Dyfuzja SB* zgodnie z wytycznymi ERS (*The European Respiratory Society*) i ATS (*The American Thoracic Society*) [38][43].

3.3.4. Tomografia dynamiczna

W ramach badań tomografią dynamiczną wykonano 18 badań perfuzyjnych klatki piersiowej (10 osób z mikroangiopatią płuc i 8 osób bez mikroangiopatii płuc). Badania TK płuc zostały wykonane z zastosowaniem 64-rzędowego tomografu komputerowego firmy *GE* typu *Light Speed VCT*. Przed wykonaniem właściwego badania dla każdego pacjenta wykonano badanie TK HR (badanie tomograficzne wysokiej rozdzielczości) celem oceny całości miąższu płuc. Wykrycie patologii miąższu płucnego dyskwalifikowało danego pacjenta z grupy badawczej.

Ocena perfuzji płuc została przeprowadzona w polu obejmującym obszar grubości 4[cm] (2[cm] poniżej poziomu rozwidlenia tchawicy), przez 40[s]. W badanym obszarze wyróżniono cztery 5[mm] warstwy, dla których wykonano pomiary parametrów perfuzji tkankowej. W czasie badania podawano dożylnie, za pomocą strzykawki automatycznej, 40[ml] bolus niejonowego środka kontrastującego. Prędkość iniekcji wynosiła 4[ml·s⁻¹]. Czas opóźnienia, czyli różnica czasu pomiędzy momentem rozpoczęcia podawania środka kontrastującego a momentem rozpoczęcia skanowania wynosiła 12[s]. W celu minimalizacji artefaktów oddechowych badanie przeprowadzono w czasie wstrzymania oddechu, lub podczas spokojnego spłyconego oddechu.

W wyniku badania jednego pacjenta uzyskano 40 obrazów dla każdej badanej warstwy. W trzech wybranych warstwach radiolog ręcznie wyznaczył 18 eliptycznych ROI (*region of interest*) obrazujących stan miąższu płucnego zlokalizowanych w obu polach płucnych tak, aby ominąć duże naczynia i oskrzela oraz ominąć obwód płuc. Punktem odniesienia był dodatkowo określony ROI w warstwie czwartej umiejscowiony w pniu tętnicy płucnej. Dla wszystkich określonych ROI wykonano pomiary parametrów perfuzji.

Pomiar parametrów perfuzji tkankowej zostały przeprowadzone przy użyciu standardowego oprogramowania *CT Perfusion 4*. U wszystkich badanych osób przeprowadzono pomiar perfuzji oddzielnie dla miąższu płucnego i dla punktu odniesienia z oceną następujących parametrów: *BV*, *BF*, *MTT* i *PS*. Uzyskane obrazy TK były

opisywane niezależnie przez dwóch radiologów. Radiolodzy nie wiedzieli czy dana osoba jest chora na cukrzycę, czy też należy do grupy kontrolnej.

Badanie uzyskało aprobatę komisję bioetycznej. Wszyscy uczestnicy wyrazili dobrowolną, pisemną, uświadomioną zgodę na udział w badaniu.

3.4. Analiza danych

Analiza danych obejmowała pomierzone wartości parametrów spirometrycznych, pojemności dyfuzyjnej, tomografii dynamicznej oraz estymowane wartości parametrów modelu badania spirometrycznego i modelu drogi dyfuzyjnej tlenu. Dla każdej rozważanej wartości obliczono wartość średnią $\bar{p}_i, i=1, \dots, n$ oraz odchylenie standardowe wartości średniej $\sigma_{\bar{p}_i}$ oddzielnie dla grupy z mikroangiopatią $M = M^{micro} = 44$ i dla grupy bez mikroangiopatii $M = M^{nomicro} = 18$:

$$\bar{p}_i^{micro} = \frac{1}{M^{micro}} \sum_{k=1}^{M^{micro}} (p_i^k), \quad i = 1, 2 \quad (84)$$

$$\bar{p}_i^{nomicro} = \frac{1}{M^{nomicro}} \sum_{k=1}^{M^{nomicro}} (p_i^k), \quad i = 1, 2$$

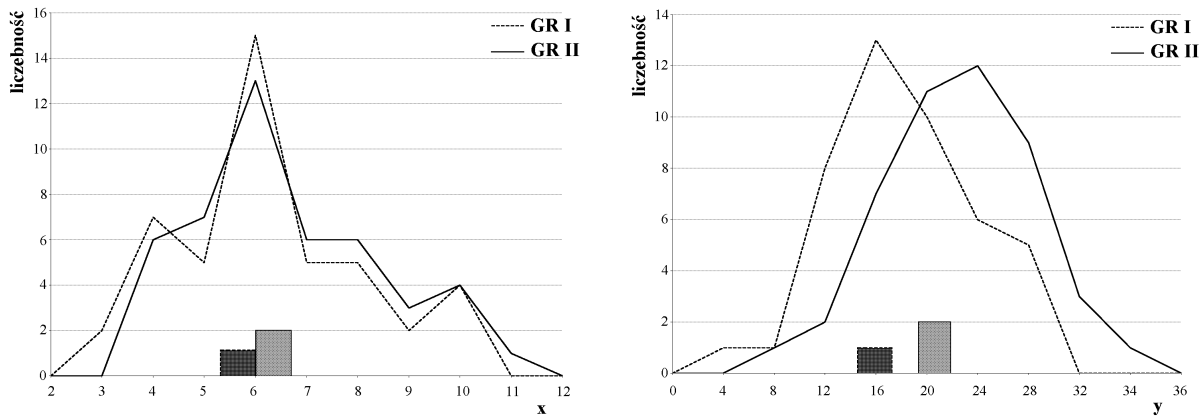
$$\sigma_{\bar{p}_i^{micro}} = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^{M^{micro}} (p_i^k - \bar{p}_i^{micro})^2}{M^{micro} (M^{micro} - 1)}}, \quad i = 1, 2 \quad (85)$$

$$\sigma_{\bar{p}_i^{nomicro}} = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^{M^{nomicro}} (p_i^k - \bar{p}_i^{nomicro})^2}{M^{nomicro} (M^{nomicro} - 1)}}, \quad i = 1, 2$$

gdzie p_i^k jest i -ty parametrem $i = 1, \dots, n$ uzyskany dla k -tego pacjenta, $k = 1, \dots, M$.

Badania porównawcze rezultatów uzyskanych dla dwóch badanych grup zostały przeprowadzone z użyciem metod statystycznych. Konieczność zastosowania statystyki wynika z faktu, że pierwszy ogląd wyników nie pozwala z wystarczającą pewnością wnioskować na temat istnienia różnic pomiędzy grupami. Dla przykładu rozważymy dwa parametry x i y . Wartości średnie \bar{x} , \bar{y} i odchylenia standardowe wartości średniej σ_x , σ_y dla grupy I i II wyniosły: $\bar{x}_{GRI} = 5,75$, $\sigma_{x,GRI} = 0,28$, $\bar{x}_{GRII} = 6,35$, $\sigma_{x,GRII} = 0,34$, $\bar{y}_{GRI} = 16,46$, $\sigma_{y,GRI} = 0,94$, $\bar{y}_{GRII} = 20,56$, $\sigma_{y,GRII} = 0,83$. Pierwszy ogląd danych wskazuje, że wartości obu parametrów uzyskane dla grupy I różnią się od uzyskanych dla grupy II.

Jednak analiza statystyczna wskazuje, że jedynie parametr y wykazuje istotnie statystycznie różnicę pomiędzy grupami.



Rys.19 Rozkład wartości parametru x i y dla grupy I i II wraz z zakresem $\mu \pm \sigma$.

Ważnym elementem analizy porównawczej wyników uzyskanych dla obu grup jest rozkład wartości parametru. Na rysunku przedstawiono rozkład parametru x i y (histogram) wraz z zaznaczonym zakresem rozrzutu wartości średniej. Wnioskowanie na podstawie zakresu $\bar{x} \pm \sigma_x$, $\bar{y} \pm \sigma_y$ bez uwzględnienia rozkładu wartości może doprowadzić do błędu. Parametr x , dla którego rozkład wartości parametru jest zbliżony dla obu grup, nie wykazuje istnienia statystycznie istotnej różnicy. Inaczej jest dla parametru y . Różnica rozkładu wartości parametru y dla grupy I i II ma swoje odzwierciedlenie w wyniku testu statystycznego. Wartość średnia parametru y uzyskana dla obu grup różni się na poziomie istotności statystycznej $p_{stat} \leq 0,001$.

Wyniki pomiarów i modelowania otrzymane dla obu przebadanych grup zweryfikowano, jako zmienne o rozkładzie normalnym. Statystyczne porównanie wykonano za pomocą testu T dla prób niezależnych lub dla prób zależnych w przypadku, kiedy istniała relacja pomiędzy elementami analizowanych grup (np. badania pojemności dyfuzyjnej wykonane dla jednego pacjenta w pozycji stojącej i leżącej) [169][170]. Test T jest najbardziej powszechnie stosowaną metodą oceny różnic między średnimi w dwóch grupach. Wykorzystujemy go do weryfikacji hipotezy o istnieniu różnic między wartościami średnimi danego parametru modelu wyliczonego dla dwóch grup pacjentów: grupy z wykrytą mikroangiopatią płuc i grupy z wykluczoną mikroangiopatią płuc (hipoteza zerowa $H_0 : \bar{p}_i^{micro} = \bar{p}_i^{no\ micro}$, hipoteza alternatywna jednostronna $H_A : \bar{p}_i^{micro} < \bar{p}_i^{no\ micro}$ lub

$H_A : \bar{p}_i^{micro} > \bar{p}_i^{nomicro}$). Podawany w wynikach testu T poziom p_{stat} odpowiada prawdopodobieństwu popełnienia błędu polegającego na odrzuceniu hipotezy zerowej H_0 i przyjęciu hipotezy alternatywnej H_A . Najczęściej wartości p_{stat} prezentuje się za pomocą poziomów istotności statystycznej. W wielu dziedzinach badań, jako typową wartość graniczną poziomu istotności przyjmuje się 0,05. Poniżej tej wartości rezultat oceniany jest, jako statystycznie istotny. Wyniki istotne na poziomie $p_{stat} \leq 0,01$ uważa się za statystycznie istotne, zaś wyniki istotne na poziomie $p_{stat} \leq 0,005$ lub $p_{stat} \leq 0,001$ są określane, jako wysoce istotne. Poziom istotności określa, że wyliczona wartość p_{stat} jest mniejsza niż dany poziom istotności statystycznej. W badaniach zastosowano następujące poziomy istotności: 0,05, 0,01 oraz 0,001. W przypadku, kiedy wartość $p_{stat} \geq 0,05$ oznaczało to, że porównanie parametru uzyskanego dla obu grup pacjentów nie wykazało statystycznej istotności. Prawdopodobieństwo popełnienia błędu jest za duże i nie daje pewność statystycznej do wnioskowania o różnicy wartości średnich parametru modelu wyznaczonych dla badanych grup.

Test T posiada dwa warianty postępowania, których wybór zależy od relacji między wariancjami obu próbek statystycznych (wyników uzyskanych dla obu rozpatrywanych grup). W pierwszej odmianie testu zakłada się, że oba zbiory danych pochodzą z rozkładów z takimi samymi wariancjami natomiast w drugiej zakłada się, że oba zbiory danych pochodzą z rozkładów o nierównych wariancjach. Oba warianty testu umożliwiają określenie, czy próbki pochodzą z rozkładów o równych wartościach średnich z populacji. Przed przystąpieniem do wykonywania obliczeń testem T należy wykonać test F stwierdzający istnienie bądź nie istnienie różnicy pomiędzy wariancjami obu próbek. Hipoteza zerowa testu F zakłada występowania takiego samego poziomu zróżnicowania danych w obu grupach zaś hipoteza alternatywna jednostronna zakłada, że wariancja jednej grupy jest większa od wariancji grupy drugiej. W przypadku, kiedy wyliczona wartość p_{stat} jest mniejsza od założonego poziomu istotności (0,05) hipoteza zerowa jest odrzucana, tym samym przyjmuje się, że wariancje obu próbek są różne i wykonuje się wariant testu T dla niejednorodnych wariancji. W sytuacji odwrotnej, kiedy wynik testu F wynosi $p_{stat} \geq 0,05$ wnioskuje się o równość wariancji. Dla stwierdzenia czy dane uzyskane w obu grupach pochodzą z rozkładów z równą średnią z populacji stosuje się test T dla jednorodnych wariancji.

3.5. Ocena jakości testu diagnostycznego

Najistotniejszym elementem procedury diagnostycznej jest test pozwalający na identyfikację przyczyny obserwowanych objawów degradacji funkcjonalnej organizmu. Binarna klasyfikacja analizowanego zjawiska jest zadaniem polegającym na sklasyfikowaniu danego obiektu do jednej z dwóch grup na podstawie posiadania lub nieposiadania określonej cechy lub właściwości. W medycynie właściwością klasyfikującą jest choroba. Test diagnostyczny ma na celu ustalenie czy pacjent ma dane schorzenie czy też nie. Trafność procedury diagnostycznej jest to zdolność do uzyskania wyniku zgodnego z stanem faktycznym. Im większa zdolność testu diagnostycznego do prawidłowego wnioskowania o stanie pacjenta tym z większą pewnością będzie on stosowy w praktyce klinicznej.

Koniecznym elementem do wykonania oceny jakości testu jest określenie wartości granicznej pomiędzy wynikiem prawidłowym a nieprawidłowym. Na podstawie przyjętego progu test może dać wynik dodatni lub ujemny. W rezultacie konfrontacji wyniku testu z rzeczywistym stanem pacjenta otrzymujemy cztery możliwości: pacjent chory z dodatnim wynikiem testu (wynik prawdziwie dodatni TP (*true positiv*)), pacjent chory z ujemnym wynikiem testu (wynik fałszywie ujemny FN (*false negative*)), pacjent zdrowy z dodatnim wynikiem testu (wynik fałszywie dodatni FP (*false positive*)) oraz pacjent zdrowy z ujemnym wynikiem testu (wynik prawdziwie ujemny TN (*true negative*)) [171][172].

Tab. 3 Ocena jakości testu diagnostycznego.

		Choroba	
		(+)	(-)
Test diagnostyczny	(+)	wynik prawdziwie dodatni TP	wynik fałszywie dodatni FP
	(-)	wynik fałszywie ujemny FN	wynik prawdziwie ujemny TN

Na podstawie Tab. 3 wyznacza się dwa podstawowe parametry jakości testu diagnostycznego: czułość *Sens* (*sensitivity*) i swoistość *Spec* (*specificity*) [171][172]. Czułość zdefiniowana jest, jako zdolność testu do wykrycia stanu chorobowego w przypadku, kiedy istnieje on rzeczywiście. Natomiast swoistość testu to zdolność do wykluczenia stanu chorobowego wśród pacjentów zdrowych. Teoretycznie optymalną trafność klasyfikacji binarnej jest 100% czułość (wszyscy chorzy są klasyfikowani, jako chorzy) i 100% swoistość (wszyscy zdrowi są klasyfikowani, jako zdrowi).

$$Sens = \frac{Prawdziwie\ dodatni}{Prawdziwie\ dodatni + Fałszywie\ ujemny} \quad (86)$$

$$Spec = \frac{Prawdziwie\ ujemny}{Prawdziwie\ ujemny + Fałszywie\ dodatni} \quad (87)$$

Inną stosowaną również miarą tego, jak dobrze test binarny klasyfikuje analizowane przypadki jest dokładność. Dokładność definiuje się, jako stosunek poprawnych przewidywań (zarówno prawdziwie dodatnich i prawdziwe negatywów) do całkowitej liczby ocenianych przypadków. Paradoks dokładności analizy predykcyjnej polega na tym, że modele predykcyjne przy danym poziomie dokładności mogą mieć większą moc niż modele predykcyjne z większą dokładnością [171][172]. Z tego powodu zrezygnowano z miary dokładności na rzecz wyżej wymienionych parametrów jakości testów.

Zmieniając wartość progową odgraniczającą wynik dodatni i ujemny powodujemy zmianę wartości rozpatrywanych parametrów jakości testu. Zwiększenie czułości uzyskuje się poprzez przesunięcie wartości progowej w kierunku wartości prawidłowych. Powoduje to jednak jednocześnie zmniejszenie ilości wyników fałszywie ujemnych i zwiększenie ilości wyników fałszywie dodatnich, co prowadzi do zmniejszenia wartości swoistości. Analogicznie zwiększając swoistość testu przesuwając wartość progową w stronę wyników nieprawidłowych uzyskuje się zminimalizowanie ilości wyników fałszywie dodatnich. Wiąże się to jednak zawsze z zwiększeniem ilości wyników fałszywie ujemnych i zmniejszeniem wartości czułości. Wybór optymalnej wartości progowej jest kompromisem pomiędzy największą czułością a największą swoistością testu.

Przed zastosowaniem algorytmów klasyfikacji binarnej w praktyce należy wyznaczyć wartości progowe $H_p, i = 1, \dots, n$ na podstawie, których będzie można określić rezultat testu, jako pozytywny lub negatywny. Zakres wartości każdego parametru, zawierającej średnią wartość parametru dla osób z mikroangiopatią p_{mean}^{micro} i średnią wartością dla osób bez mikroangiopatii $p_{mean}^{nomicro}$, został podzielony na przedziały z 1% krokiem. W każdym punkcie przedziału obliczono wartość $Sens$ i $Spec$. Wartość parametru, dla których $Sens + Spec$ osiągnęły maksimum był wybierany, jako diagnostyczna wartość progowa parametru.

Wartości $Sens$ i $Spec$ silnie zależą od danych eksperymentalnych. Prezentowane badania mają charakter innowacyjny i wartości progowe zostały wyznaczone dla całej badanej populacji bez względu na bardzo istotne czynniki, jakimi są: wiek, wzrost i płeć. Dane antropologiczne mają znaczący wpływ na parametry opisujące układ oddechowy, co z kolei wpływa na parametry modeli, diagnostyczne wartości progowe i ostatecznie na wyniki

klasyfikacji binarnej. Nie uwzględnienie cech antropologicznych przy wyznaczaniu wartości progowych może być powodem otrzymywania nie w pełni satysfakcjonujących wartości *Sens* i *Spec*. Dlatego też ograniczono badaną populację do kobiet powyżej 50 lat i nieprzekraczających 1,75 [m] wzrostu. Dla tak ograniczonej populacji wyznaczono nowe wartości progowe i wartości parametrów jakości testu diagnostycznego *Sens* i *Spec*.

Istotnym elementem w sposobie oceny jakości testu diagnostycznego jest ilość parametrów wykorzystywanych w trakcie podejmowania decyzji. Badanie jakości testu diagnostycznego poza wyznaczeniem czułości i swoistości ma na celu wyznaczenie najlepszego algorytmu wnioskowania. W przypadku, kiedy test diagnostyczny oparty jest o jeden parametr algorytm jest prosty. Parametr przekracza wartość graniczną lub nie, co jednoznacznie identyfikuje istnienie lub nie istnienie choroby. Posiadając wieloparametrowy opis stanu pacjenta można identyfikować zaburzenia lub ich brak, kierując się różnymi algorytmami decyzyjnymi. Analizie poddano trzy algorytmy wnioskowania z użyciem *Sens* i *Spec* jako miar skuteczności klasyfikacji: *mikroangiopatia – brak mikroangiopatii*. Pierwszy algorytm polegał na identyfikacji zaburzenia funkcjonowaniu układu oddechowego na skutek cukrzycy w przypadku przekroczenia wartości granicznych przez wszystkie rozpatrywane parametry. Zaprezentowane poniżej przykłady algorytmów wnioskowania dotyczą testu opartego na dwóch parametrach p_1 i p_2 przeprowadzonego na całej badanej populacji $M = M^{micro} + M^{no\ micro}$.

- Algorytm 1: w kolejnych krokach klasyfikacja binarna jest wykonywana na zbiorze pacjentów wyznaczonym w korku poprzedzającym:

Krok 1: z grupy pacjentów M wybieramy $M_{p_1} : p_1 < H_{p_1}$ pacjentów z podejrzeniem *mikroangiopatii*

Krok 2: z wybranej grupy M_{p_1} wybieramy $M_{p_2} : p_2 < H_{p_2}$ pacjentów, dla których stwierdzamy istnienie *mikroangiopatii*; pozostałych pacjentów $M - M_{p_2}$ klasyfikujemy, jako *brak mikroangiopatii*.

Drugi algorytm wnioskowania polegał na wykonywaniu w określonej kolejności porównań parametrów modelu z wartościami progowymi. W przypadku, kiedy dany parametr

wskazywał na istnienie zaburzenia przerywano proces porównywania z wnioskiem o istnieniu choroby.

- Algorytm 2: w kolejnych krokach klasyfikacja binarna jest wykonywana na pozostałym zbiorze pacjentów nie wyselekcjonowanym w korku poprzedzającym (kolejność analizowania: p_1, p_2)

Krok 1: z grupy pacjentów M wybieramy $M_{p_1} : p_1 < H_{p_1}$ pacjentów z podejrzeniem *mikroangiopatii*

Krok 2: z spośród pozostałych pacjentów $M - M_{p_1}$ wybieramy $M_{p_2} : p_2 < H_{p_2}$ pacjentów z podejrzeniem *mikroangiopatii*; grupa pacjentów $M_{p_1} + M_{p_2}$ klasyfikowana jest, jako *mikroangiopatia*, zaś pozostali klasyfikowani są, jako *brak mikroangiopatii*.

Trzeci algorytm różnił się od drugiego przyjętą kolejnością parametrów modelu poddawanych analizie. Dla algorytmu trzeciego przyjęto odwrotną kolejność porównywania parametrów z wartościami progowymi w stosunku do algorytmu drugiego.

- Algorytm 3: w kolejnych krokach klasyfikacja binarna jest wykonywana na pozostałym zbiorze pacjentów niewyznaczonym w korku poprzedzającym (kolejność analizowania: p_2, p_1)

Krok 1: z grupy pacjentów M wybieramy $M_{p_2} : p_2 < H_{p_2}$ pacjentów z podejrzeniem *mikroangiopatii*

Krok 2: z spośród pozostałych pacjentów $M - M_{p_2}$ wybieramy $M_{p_1} : p_1 < H_{p_1}$ pacjentów z podejrzeniem *mikroangiopatii*; grupa pacjentów $M_{p_1} + M_{p_2}$ klasyfikowana jest, jako *mikroangiopatia*, zaś pozostali klasyfikowani są, jako *brak mikroangiopatii*.

Na podstawie wykonanej oceny testu diagnostycznego możliwa jest weryfikacja przydatność zastosowania jego w praktyce klinicznej. W przypadku pozytywnego rezultatu

weryfikacji uzasadnione będzie zaprezentowanie propozycji procedury identyfikacji mikroangiopatii płuc opartej na zaproponowanym teście diagnostycznym.

3.6. Integracja danych

Integracja danych wielomodalnych polega na zespoleniu informacji pochodzących z wielu źródeł z wykorzystaniem różnych technik prezentacji stanu rzeczy i zjawisk tak, aby można było traktować je, jako jedną spójną całość [173][174][175][176]. Zintegrowana prezentacja danych oddziałująca w jak najszerszym zakresie na możliwości percepcyjne odbiorcy pozwala na szybki i wydajny przekaz informacji jednocześnie zapewniając wysoki poziom zrozumienia dostarczanych danych.

Prezentowana w niniejszej pracy integracja danych wielomodalnych klasyfikuje się, jako system wyszukiwania informacji. Za pomocą obrazu, ruchu, koloru, wykresów i wartości liczbowych prezentowany jest stan układu oddechowego na podstawie danych uzyskanych różnymi metodami pomiarowymi z wykorzystaniem wyników modelowania. Dzięki spójnej prezentacji informacji pochodzących z wielu źródeł możliwe jest całościowe zaprezentowanie stanu mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej. Zastosowanie różnych sposobów prezentacji danych zwiększa stopień wykorzystania możliwości percepcyjnych i poznawczych odbiorcy.

Diagnostyka pulmonologiczna bazuje na metodach pomiarowych dostarczających, we właściwy sobie sposób, informację o jakości funkcjonowania ściśle określonych elementów układów oddechowego. Dane pochodzące z jednej metody pomiarowej prezentują właściwości określonego elementu płuc niedostępnego dla innych metod pomiarowych. Zastosowanie kilku metod pomiarowych daje możliwość poznania pełnego stanu mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej. Celem przeprowadzonej integracji danych wielomodalnych było zaprezentowanie wszystkich właściwości układu oddechowego dostępnych poprzez pomiary i modelowanie. Integracja, w formie wspólnej prezentacji uzyskanych informacji o jakości funkcjonowaniu płuc, ma umożliwić przeprowadzenie szybkiej oceny stanu zdrowia pacjenta. Przedstawienie w jednym miejscu, z zastosowaniem różnych technik prezentacji, dostępnych parametrów opisujących działanie układu oddechowego ułatwi interpretację otrzymanych wyników. Zestawienie wszystkich możliwych od uzyskania informacji stanowi kompleksowy opis funkcjonowania układu oddechowego.

Proces integracji danych objął wyniki badania spirometrycznego, wyniki pomiaru metodą oscylacji wymuszonych, wyniki pomiaru pojemności dyfuzyjnej oraz tomografii dynamicznej. Dodatkowo integracja danych ujęła wyniki zaprezentowanego w pracy modelu

badania spirometrycznego, modelu układu oddechowego 4p oraz modelu drogi dyfuzyjnej. Model układu oddechowego 6p został pominięty ze względu na brak zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej spowodowany brakiem technicznej realizacji algorytmu identyfikacji parametrów modelu w powszechnie stosowanych układach pomiarowych. Każde z wymienionych badań ma na celu uzyskanie wartości parametrów opisujących układ oddechowy w specyficznym dla siebie aspekcie. Diagnoza stanu pacjenta na podstawie wyników jednej metody badawczej jest obarczona dużym prawdopodobieństwem popełnienia błędu. Dzięki integracji danych pochodzących ze różnych metod pomiarowych możliwe jest uzyskanie całościowego zobrazowania stanu funkcjonowania układu oddechowego a tym samym pozwala na postawienie dokładniejszej diagnozy.

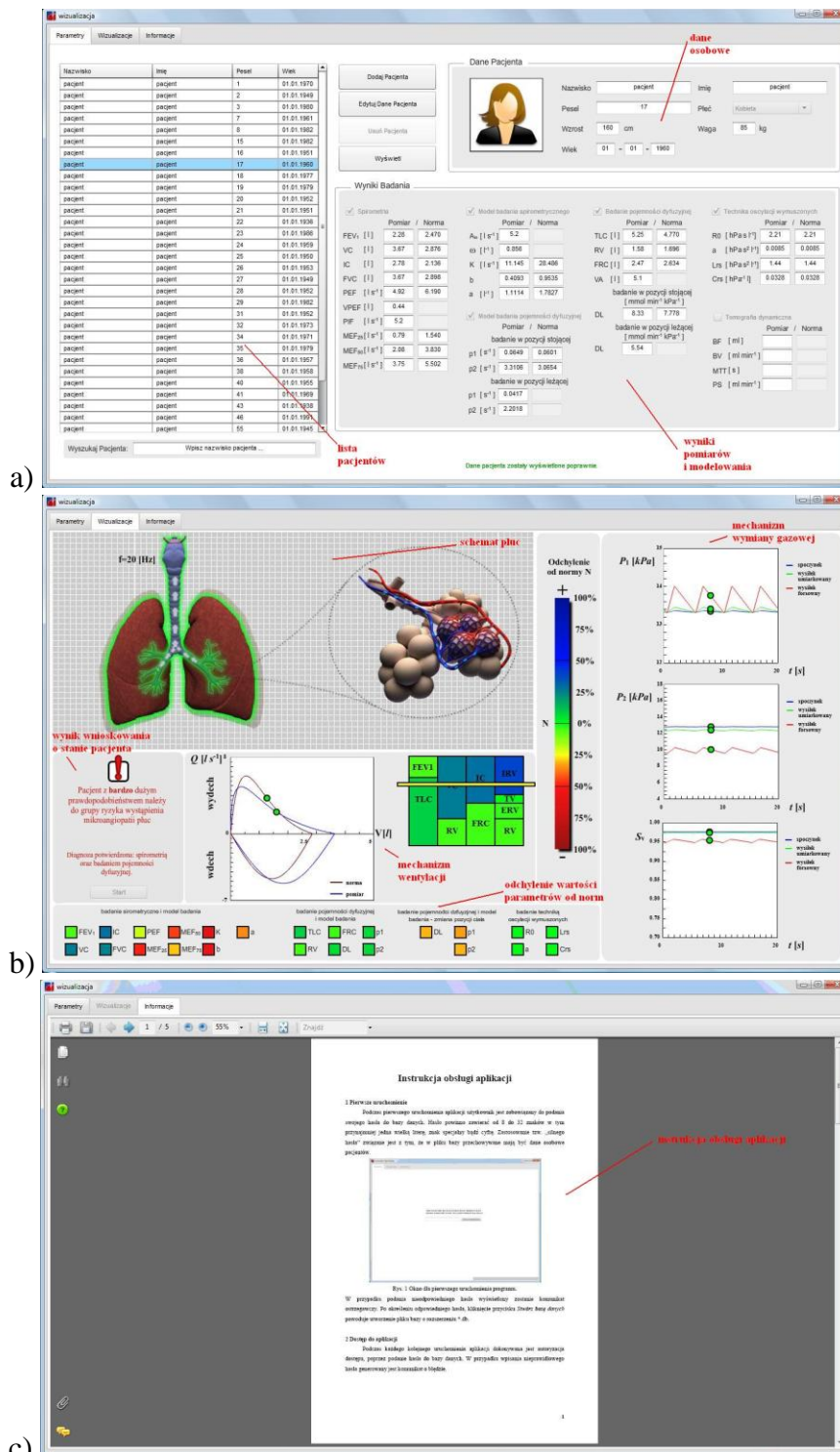
Jakość funkcjonowania mechanizmu wentylacji określana jest poprzez badanie spirometryczne. Parametry respiracji wyznaczone w badaniu opisują poszczególne pojemności płuc ukazujące ilość powietrza zgromadzonego w oskrzelach i pęcherzykach płucnych w zależności od wykonywanych manewrów oddechowych. Powietrze dostarczone do pęcherzyków bierze czynny udział w procesie wymiany gazowej. Jakość funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej jest uzależniona od stanu drogi dyfuzyjnej tlenu. Informacji na temat drogi dyfuzyjnej dostarcza pomiar pojemności dyfuzyjnej. Dzięki informacjom uzyskanym podczas badania można określić ilość tlenu dostarczanego z pęcherzyków płucnych do krwi a tym samym ilość tlenu dostarczanego do wszystkich elementów organizmu. Stan i jakość funkcjonowania płucnych naczyń krwionośnych w sposób istotny wpływa na mechanizm wymiany gazowej. Zastosowanie dynamicznego badania TK umożliwia ocenę łożyska naczyniowego w płucach. W badaniu metodą oscylacji wymuszonych uzyskuje się informację dotyczącą właściwości rezystancyjnych i elastycznych płuc w ujęciu całościowym. Część rzeczywista mierzonej impedancji oddechowej, zawiera informację na temat właściwości układu oddechowego o charakterze rezystancyjnym, zaś część urojona o właściwościach o charakterze elastycznym.

Na potrzeby integracji danych wielomodalnych stworzono aplikację *Wizualizacja* we współpracy z dyplomantem Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Gdańskiej [177]. Podstawową funkcjonalnością aplikacji jest prezentacja danych pomiarowych i wyników modelowania z wykorzystaniem różnych technik obrazowania. Dodatkowo program umożliwia gromadzenie i przechowywanie danych pacjentów na potrzeby wizualizacji.

Aplikacja składa się z dwóch elementów: programu wykonywalnego oraz bazy danych. Podczas pierwszego uruchomienia programu automatycznie tworzona jest baza danych

zabezpieczona hasłem podanym przez użytkownika. Kolejne uruchamianie aplikacji wymaga zastosowania podanego hasła.

Po zalogowaniu użytkownik ma do dyspozycji trzy zakładki: *Parametry* (zarządzanie danymi pacjentów), *Wizualizacje* (wizualizacja zintegrowanych danych wielomodalnych) oraz *Informacje* (instrukcja obsługi aplikacji) (Rys.20).

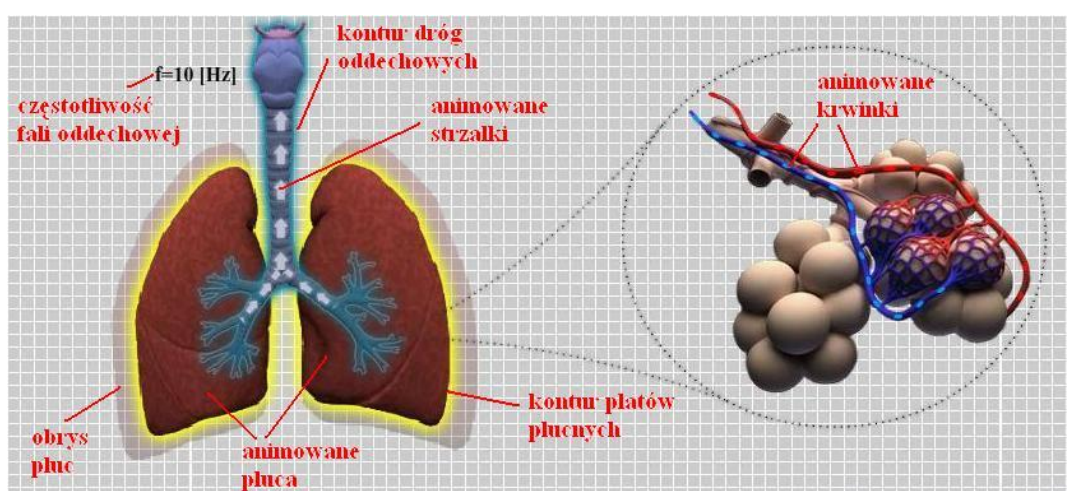


Rys.20 Zakładki aplikacji *Wizualizacja*: a) *Parametry*, b) *Wizualizacje*, c) *Informacje*.

Zarządzanie informacjami o pacjentach odbywa się przy pomocy formularza składającego się z dwóch części. Pierwszą część stanowi lista pacjentów zawierająca następujące pola: nazwisko, imię, PESEL oraz wiek. Listę tą można filtrować po polu nazwisko. Po wybraniu danego pacjenta z listy i naciśnięciu przycisku *Edytuj Dane Pacjenta* lub *Wyświetl* pola w drugiej części formularza wypełnią się danymi dotyczącymi wybranego pacjenta. Dane te są pogrupowane na dane osobowe i dane będące wynikami pomiarów i modelowania. W zależności od użytego przycisku, edycja prezentowanych danych jest możliwa bądź jest ona zablokowana. Zapisanie zmodyfikowanych danych wykonuje się po użyciu przycisku *Popraw* (przycisk widoczny tylko w trybie edycji danych). Nowego pacjenta dodaje się poprzez wciśnięcie przycisku *Dodaj Pacjenta*. Przycisk *Usuń Pacjenta* służy do usuwania wszystkich danych związanych z wybranym z listy pacjentem.

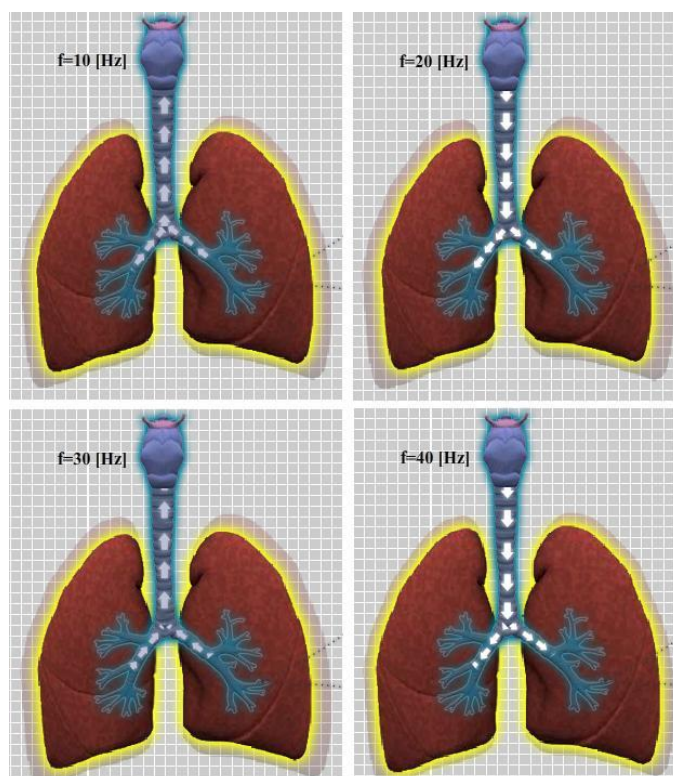
Panel prezentujący dane pacjenta zawiera informacje o danych osobowych, wynikach badania spirometrycznego, badania pojemności dyfuzyjnej, dynamicznego badania TK, badania techniką oscylacji wymuszonych oraz wynikach modelowania badania spirometrycznego i procesu dyfuzji tlenu.

Wielomodalna wizualizacja zintegrowanych danych dostępna jest w aplikacji w zakładce *Wizualizacje* [178]. Zakładka ta jest aktywna po wyborze z listy danego pacjenta i przyciśnięciu przycisku *Wyświetl*. Panel prezentacji danych został podzielony na pięć modułów prezentujących: ogólny schemat płuc, mechanizm wentylacji, mechanizm wymiany gazowej, odchylenie wartości parametrów od norm oraz wynik wnioskowania o stanie pacjenta.



Rys.21 Moduł panelu wizualizacji: schematu płuc i schemat pęcherzyków płucnych.

Najbardziej oddziaływującym na odbiorcę, poprzez ruch i kolory, jest moduł zawierający schemat płuc uzupełniony schematem pęcherzyków płucnych (Rys.21). Wielkość płuc jest uzależniona od pomierzonej i normatywnej wartości TLC . Norma wynikająca z cech antropologicznych pacjenta prezentowana jest, jako obrys płuc. Animacja schematu płuc ukazuje maksymalny wdech i maksymalny wydech. Strzałki pojawiające się w głównych drogach oddechowych ukazują kierunek i szybkość przepływu powietrza. Kolor animowanych strzałek odzwierciedla skład poruszającego się powietrza: biały – wdychane czyste powietrze z dużą zawartością tlenu, szary – wydychane powietrze z dużą zawartością dwutlenku węgla. Proces wymiany gazowej zobrazowano poprzez schemat pęcherzyków płucnych zawierający animowane krwinki przemieszczające się w naczyniach płucnych.



Rys.22 Moduł panelu wizualizacji: wizualizacja wyników badania techniką oscylacji wymuszonych.

Schemat płuc prezentuje również dane uzyskane podczas pomiarów techniką oscylacji wymuszonych. Impedancja oddechowa wejściowa Z_{in} zawiera informacje związane z rezystancyjnymi i elastycznymi właściwościami układu oddechowego. Kontury dróg oddechowych reprezentują rezystancyjny charakter impedancji R_{rs} zaś kontury płatów płucnych reprezentują elastyczne właściwości układu oddechowego X_{rs} . Kolor konturów

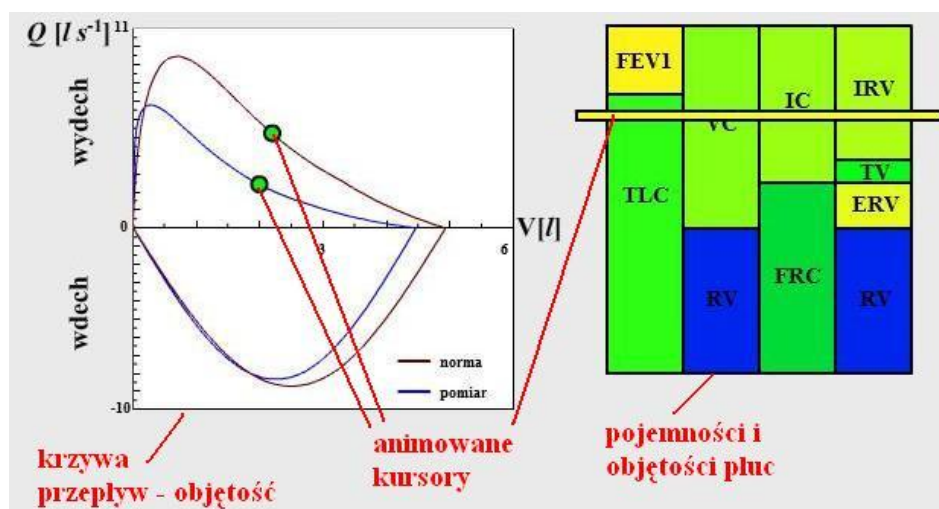
schematu oznacza procentową wartości rzeczywistej R_{rs} i urojonej X_{rs} części impedancji oddechowej w odniesieniu do wartości należnych.

Wartość oddechowej impedancji wejściowej Z_{in} jest uzależniona od częstotliwości oscylacji wymuszonych. Animacja ukazuje wartości R_{rs} i X_{rs} za pomocą koloru konturów schematu płuc dla czterech częstotliwości fali oddechowej: 10, 20, 30 i 40 [Hz]. Przyjęty zakres częstotliwości odpowiada zakresowi, jaki wykorzystują urządzenia pomiarowe impedancji oddechowej. Każdy z cykli animacji (maksymalny wdech i maksymalny wydech) odnosi się do danej częstotliwości oscylacji wymuszonych. Na Rys.22 przedstawiono cztery schematy płuc pochodzące z kolejnych cykli animacji przedstawiające wartości R_{rs} i X_{rs} dla wszystkich badanych częstotliwości. Aktualna wartość częstotliwości fali oddechowej wyświetlana jest na schemacie.

Kolejnym modułem wizualizacji jest moduł poświęcony mechanizmowi wentylacji (Rys.23). Podstawowym opisem jakości funkcjonowania mechanizmu jest krzywa przepływ - objętość $Q(V)$. Na wykresie zaprezentowano dwie krzywe $Q(V)$ wykreślone na podstawie parametrów modelu badania spirometrycznego $\mathbf{p} = [A_{in}, \varpi, K, b, a]$. Parametry modelu \mathbf{p} odnoszące się do stanu układu oddechowego diagnozowanego pacjenta estymowano na podstawie wyników pomiaru zaś parametry opisujące normatywną zależność $Q(V)$ wyznaczono w oparciu o normy paramentów badania spirometrycznego. Wykres został uzupełniony kursorem wskazującym aktualny moment wykonywanego manewru oddechowego (maksymalny wdech i maksymalny wydech). Cursor jest zintegrowany z pozostałymi kursorami wizualizacji.

Dodatkowo mechanizm wentylacji został graficznie opisany za pomocą prostokąta prezentującego pojemności i objętości płuc (Rys.23). Wysokość prostokąta jest uzależniona od wartości parametrów wyznaczonej podczas pomiarów układu oddechowego. Oceny wartości parametrów respiracji y_j wykonuje się poprzez porównywanie ich do wartości należnych y_{jnom} , charakteryzujących mechanizm wentylacji osób zdrowych. Kolor danego prostokąta prezentuje procentową wartość danego pomierzonego parametru respiracji w odniesieniu do jego wartości należnej, y_j/y_{jnom} [%]. Badanie metodą spirometrii dynamicznej wskazuje wartości parametrów IC i FEV_1 . Specyfika pomiaru pojemności dyfuzyjnej pozwala określić wartości TLC , FRC i RV . Pozostałe VC , IRV i ERV wyznacza się na podstawie zależności: $VC = TLC - RV$, $IRV = IC - TV$, $ERV = FRC - RV$

(patrz Rys. 3) oraz założonej wartości parametru $TV = 0,5[l]$ [1][24][27][179]. Parametr TV opisujący objętość powietrza wdychaną i wydychaną z płuc podczas spokojnego oddychania, nie jest mierzony i nie posiada wartości odniesienia ze względu na jego zależność od wielu czynników niezwiązanych ze stanem funkcjonalnym układu oddechowego [1][24][27][179].

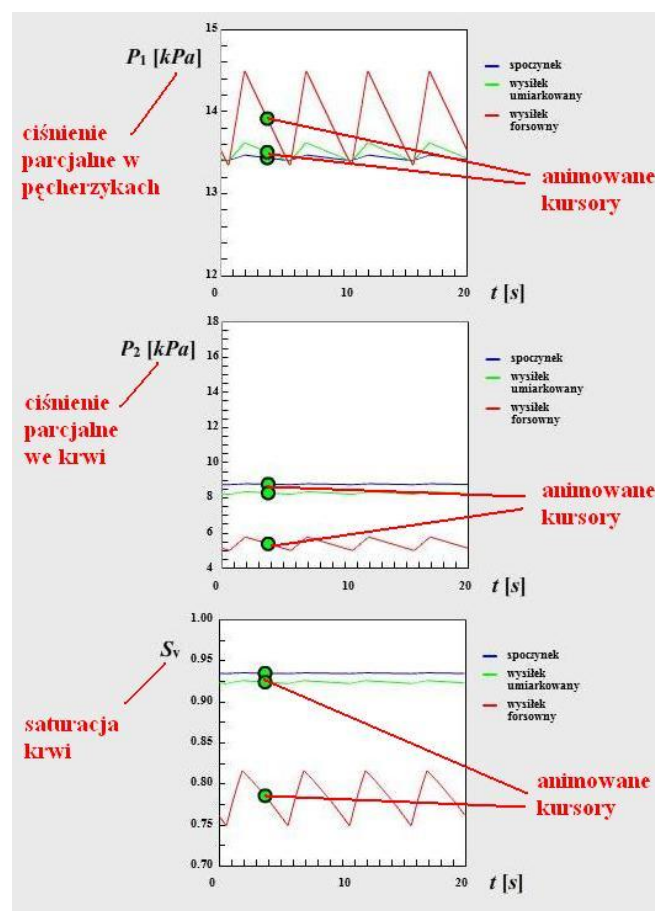


Rys.23 Moduł panelu wizualizacji: mechanizm wentylacji.

Prezentacja pojemności i objętości płuc uzupełniona jest poruszającym się kursorem (Rys.23). Ruch kursora ukazuje zmianę pojemności płuc podczas wykonywania maksymalnego wdechu i maksymalnego wydechu. Maksymalny wydech pozwala na zmianę pojemności płuc do poziomu objętości zalegającej RV . Objętość zalegająca zapobiega zapadaniu się pęcherzyków płucnych. Podczas maksymalnego wdechu płuca wypełniają się do poziomu pojemności życiowej VC . Pojemność życiowa składa się z wdechowej objętości zapasowej IRV , objętości oddechowej TV i wydechowej objętości zapasowej ERV . Zapasowa objętość wdechowa IRV oraz objętość oddechowa TV wchodzi w skład pojemności wydechowej IC , natomiast zapasowa objętość wydechowa ERV i objętość zalegająca RV wchodzi w skład czynnościowej pojemności zapasowej FRC . Natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa FEV_1 nie jest składnikiem żadnej z pojemności płuc i dlatego na wizualizacji pojawia się podczas wydechu (ruch kursora w dół) na powierzchni TLC . Kolor pojawiającego się prostokąta FEV_1 zależy od stosunku wartości pomierzonej do wartości odniesienia.

Jakość funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej zaprezentowano za pomocą przebiegów czasowych ciśnienia parcjalnego w pęcherzykach $P_1(t)$ i we krwi $P_2(t)$ oraz saturacji krwi żyłnej $S_v(t)$ wpływającej z płuc (Rys.24). Wykresy te są wynikiem symulacji

modelu drogi dyfuzyjnej tlenu wykonanej na podstawie wektora parametrów modelu \mathbf{p} i wektora danych fizjologicznych \mathbf{b} . Wartości parametrów modelu były estymowane z wyników pomiarów pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej. W trakcie symulacji przyjęto trzy stopnie aktywności fizycznej: spoczynek, umiarkowany wysiłek oraz wysiłek forsowny. Symulowana zmiana aktywności fizycznej umożliwia ocenę stopnia uszkodzenia funkcjonowania układu oddechowego i jego wpływ na fizyczne możliwości pacjenta w życiu codziennym. Wykresy posiadają również animowane kursory zintegrowane ze wszystkimi kursorami znajdującymi się na panelu wizualizacji. Na wykresach prezentowane są cztery cykle oddechowe.



Rys.24 Moduł panelu wizualizacji: mechanizm wymiany gazowej.

Moduł prezentujący odchylenie wartości parametrów od norm znajduje się w dolnej części panelu wizualizacji (Rys.25). Ocenie poddano te parametry, które posiadają określone i powszechnie przyjęte normy FEV_1 , VC , IC , FVC , PIF , MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75} , TLC , RV , FRC , D_L jak również parametry modeli estymowanych na podstawie pomiarów K , a , b , p_1 , p_2 , R_0 , a , L_{rs} , C_{rs} . Każdy z kwadratów reprezentuje jeden z parametrów. Kolor

kwadratu określa procentową wartość parametru w odniesieniu do wartości należnej dla wartości mierzonych $y_i/y_{inom}[\%]$ oraz dla wartości estymowanych $p_i/p_{inom}[\%]$. Dla estymowanych parametrów wartości odniesienia zostały estymowane na podstawie normatywnych wartości parametrów danego badania układu oddechowego. Dodatkowo na module panelu wizualizacji przedstawiono zmianę wartości parametrów D_L , p_1 , p_2 przy zmianie pozycji ciała podczas badania pojemności dyfuzyjnej.

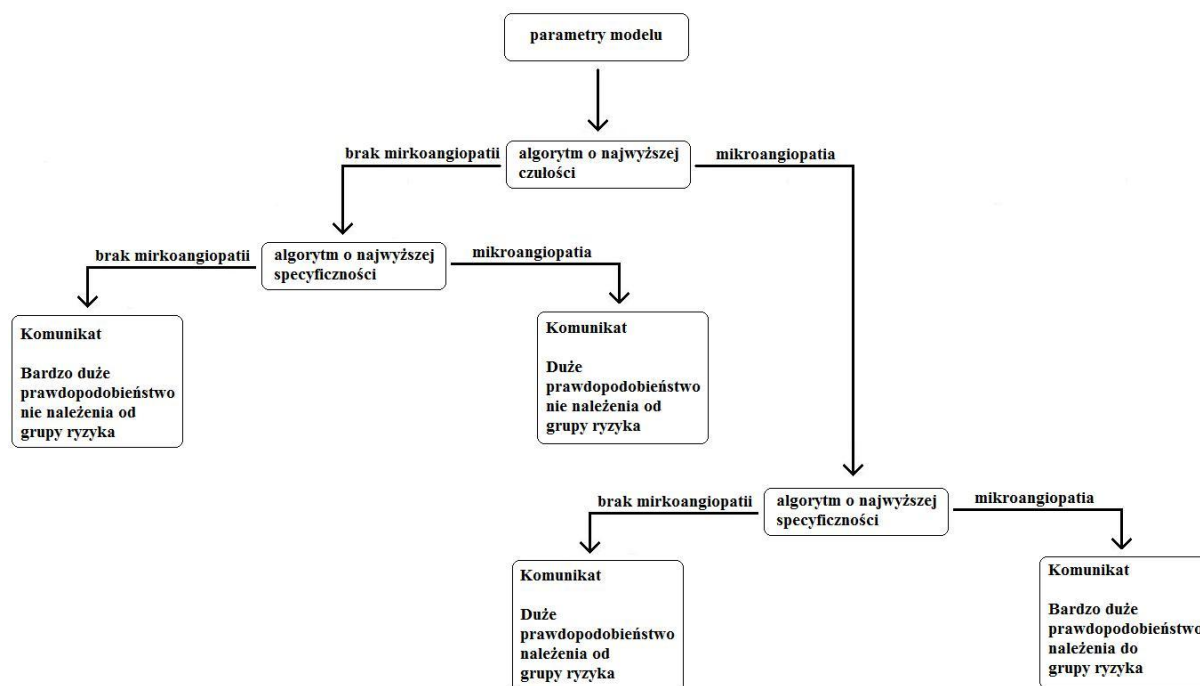


Rys.25 Moduł panelu wizualizacji: odchylenie wartości parametrów od norm.

Ostatnim z modułów wizualizacji jest moduł ukazujący wynik wnioskowania o stanie pacjenta (Rys.29). Komunikat wyświetlany jest w dwóch kolorach: czerwonym i zielonym. Kolor czerwony oznacza, że istnieje podejrzenie występowania mikroangiopatii płuc zaś kolor zielony informuje o braku podejrzenia mikroangiopatii płuc. Wnioskowanie o stanie pacjenta realizowane jest na podstawie testów diagnostycznych zaproponowanych w Rozdziale 4 „Wyniki” dla modelu badania spirometrycznego oraz modelu procesu dyfuzji tlenu.



Rys.26 Moduł panelu wizualizacji: wynik wnioskowania o stanie pacjenta (przykładowy wynik potwierdzający i wykluczający istnienie mikroangiopatii).



Rys.27 Schemat drzewa decyzyjnego testu diagnostycznego z zastosowaniem dwóch algorytmów wnioskowania.

Na Rys.27 zaprezentowano schemat drzewa decyzyjnego testu diagnostycznego dla jednego badania przy zastosowaniu dwóch algorytmów wnioskowania (algorytm o najwyższej czułości i algorytm o najwyższej swoistości). W przypadku, kiedy dwa z trzech testów diagnostycznych wskazuje na istnienie podejrzenia istnienia powikłań cukrzycy pacjent jest klasyfikowany do grupy ryzyka. Słowo „bardzo” pojawia się w komunikacie, kiedy przynajmniej dla jednego z badań wynik testu diagnostycznego zgodny z postawioną diagnozą będzie potwierdzony przez dwa różne algorytmy wnioskowania. Dodatkowo komunikat zawiera informacje na temat, jakie badania potwierdziły postawioną diagnozę.

4. Wyniki

Celem przeprowadzonych badań było poszukiwanie metody wspomagającej diagnostykę mikroangiopatii płuc. Na podstawie badań eksperymentalnych uzyskano wartości standardowych parametrów spirometrycznych i pojemności dyfuzyjnej charakteryzujących stan układu oddechowego. Postanowiono wyznaczyć również nowe parametry opisujące jakość funkcjonowania układu oddechowego czułe na zmiany wywołane cukrzycą. Wartości estymat parametrów modelu badania spirometrycznego i modelu drogi dyfuzyjnej, potencjalnie powinny zawierać informacje pozwalające na różnicowanie osób chorych na cukrzycę z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płucną. Ujawnienie nowych parametrów wrażliwych na istnienie zaburzenia mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej wynikające z przebiegu cukrzycy zwiększyłyby trafność procesu diagnostycznego.

Dodatkowym elementem prowadzonych badań było zastosowanie jednorazowej obserwacji pacjenta. Oznacza to, że określonego pacjenta poddano badaniom tylko raz. Nie prowadzono obserwacji długoterminowej, która ułatwia proces diagnostyczny poprzez możliwość obserwacji postępów choroby. Badanie jednorazowe bardziej odwzorowuje rzeczywistą praktykę kliniczną.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia pomiarów technika oscylacji wymuszonych rozważania poświęcone tej metodzie miały na celu weryfikację jej przydatności w diagnostyce schorzeń układu oddechowego.

W trakcie poszukiwań metody wspierającej diagnostykę mikroangiopatii płuc postanowiono sprawdzić przydatność dynamicznego badania tomograficznego. Przypuszczano, że tego rodzaju badanie może znaleźć również zastosowanie w identyfikowaniu powikłań cukrzycy. Potwierdzenie skuteczności w ocenie płucnej mikroangiopatii cukrzycowej uzasadniałoby kontynuację badań tomograficznych u chorych na cukrzycę a tym samym dalsze prace badawcze na kolejnym modelu opisującym hemodynamikę tkanki płucnej.

4.1. Badanie spirometryczne

Autorski model badania spirometrycznego zaprezentowany w poprzednim rozdziale został poddany weryfikacji przydatności estymat parametrów do celów diagnostyki mikroangiopatii płucnej. Weryfikacja została oparta na wynikach badań eksperymentalnych

przeprowadzonych na grupie osób chorych na cukrzycę z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc. Rezultatem wykonanej analizy dokładności estymat parametrów modelu oraz analizy wyników badań i modelowania jest propozycja procedury diagnostycznej.

4.1.1. Dokładność estymat parametrów

Proces identyfikacji parametrów modelu badania spirometrycznego został wykonany dla każdego pacjenta osobno. Dopasowanie funkcji regresji, równanie (20) i (21), do danych pomiarowych przeprowadzono oddzielnie dla parametrów opisujących maksymalny wdech $\mathbf{p}=[p_i]=[A_{in}, \varpi]$ i parametrów opisujących maksymalny wydech $\mathbf{p}=[p_i]=[K, b, a]$. Jakość dopasowania funkcji regresji w zakresie maksymalnego wdechu i wydechu określano wyliczając wariancję residuów $res\ var$ (67). Dodatkowo dla każdego parametru modelu obliczono błąd pomiaru Δp_i (69) oraz współczynnik zmienności $CV_{p_i} \%$ (70). Jakość dopasowania funkcji regresji uzyskana dla każdego pacjenta był różna w zależności od uzyskanych wyników badania spirometrycznego. Uogólnienie informacji o jakości dopasowania na poziomie badanej populacji uzyskano obliczając na podstawie otrzymanych wyników $\overline{res\ var}$, $\overline{\Delta p_i}$, $\overline{CV_{p_i} \%}$, $\sigma_{res\ var}$, $\sigma_{\Delta p_i}$ i $\sigma_{CV_{p_i} \%}$ odpowiednio zgodnie z równaniami (71), (72), (73), (74), (75) i (76). Ze względu na charakter funkcji regresji (funkcja sinus) oraz dostępnych danych pomiarowych (FVC , PIF) dopasowanie funkcji opisującej manewr maksymalnego wdechu nie wykazało błędu. Dla funkcji modelującej maksymalny wydech średnia wartość wariancji residuów wyniosła $\overline{res\ var} = 0,194$ a odchylenie standardowe wartości średniej $\sigma_{res\ var} = 0,242$. Pozostałe wyniki zaprezentowano w Tab. 4.

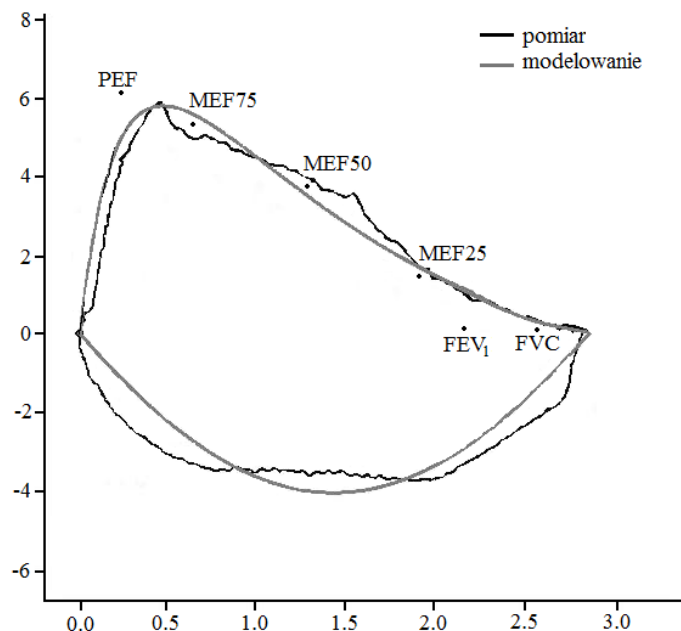
Tab. 4 Wartość średnia i odchylenie standardowe wartości średniej błędu pomiaru Δp_i i współczynnika zmienności $CV_{p_i} \%$ parametrów modelu badania spirometrycznego.

	K	b	a
$\overline{\Delta p_i}$	9,76	0,313	0,238
$\sigma_{\Delta p_i}$	1,45	0,022	0,016
$\overline{CV_{p_i} \%}$	26,12	35,04	18,72
$\sigma_{CV_{p_i} \%}$	1,73	3,09	1,25

Uzyskana jakość dopasowanie funkcji regresji do danych pomiarowych, wielkość błędu pomiaru oraz współczynnika zmienności są wystarczające i uzasadniają dalsze badania z wykorzystaniem modelu badania spirometrycznego.

4.1.2. Wyniki badań eksperymentalnych

Wyniki badań spirometrycznych przeprowadzonych na badanej grupie pacjentów umożliwiły nie tylko na analizę standardowych parametrów spirometrycznych, ale także na estymację parametrów modelu. Parametry modelu badania spirometrycznego potencjalnie powinny zawierać informacje umożliwiające identyfikację mikroangiopatii płucnej. Ujawnienie nowych parametrów wrażliwych na zmiany chorobowe pozwoliłoby zaproponować nowy test diagnostyczny.



parametr	jedn.	norma	pomiar
FEV ₁	l	2.17	2.25
FVC	l	2.58	2.84
PEF	l/s	5.81	5.79
MEF ₂₅	l/s	1.29	1.11
MEF ₅₀	l/s	3.56	3.47
MEF ₇₅	l/s	5.21	4.88
MEF _{75/25}	l/s	2.89	2.63
IC	l	1.87	2.81
FEV ₁ %FVC	%	78.27	78.95

Rys.28 Przykładowy wynik badania spirometrycznego wraz z modelowaną zależnością $Q(V)$.

Rys.28 przedstawia przykładowy wynik badania spirometrycznego uzyskany dla 59 letniej kobiety chorej na cukrzycę z potwierdzoną mikroangiopatią płuc. Na wykresie

zaprezentowano pomierzony przebieg $Q(V)$ oraz zamodelowane funkcje regresji $Q_{in}(V)$ i $Q_{out}(V)$ dla wektora parametrów modelu $\mathbf{p} = [A_{in}, \varpi, K, b, a] = [3,78, 1,03, 20,58, 0,772, 1,51]$. Tabela umiejscowiona pod wykresem zawiera pomierzone wartości tradycyjnych parametrów spirometrycznych wraz z odpowiadającymi im wartościami odniesienia wyznaczonymi dla osoby zdrowej charakteryzującymi się takimi samymi cechami antropologicznymi jak osoba badana.

4.1.2.1. Tradycyjne parametry spirometryczne

Obecna diagnostyka spirometryczna oparta jest na wielkościach obrazujących pojemności płuc i przepływy podczas manewru wdechu i wydechu. Standardowa procedura diagnostyczna mikroangiopatii płuc obejmuje następujące parametry: FEV_1 , FVC , PEF , MEF_{50} , $MEF_{25/75}$, IC , $FEV_1\%FVC$. Na podstawie uzyskanych dla każdego pacjenta wartości parametrów spirometrycznych wyznaczono wartości średnie \bar{p}_i (84) i odchylenie standardowe wartości średniej $\sigma_{\bar{p}_i}$ (85) oddzielnie dla grupy osób z i bez mikroangiopatii płuc (Tab. 5).

Tab. 5 Badanie spirometryczne – parametry standardowej procedury diagnostycznej.

	Mikroangiopatia		Brak mikroangiopatii		Poziom istotności statystycznej p
	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	
FEV_1	2,97	0,10	2,92	0,20	$p \geq 0,05$
FVC	4,24	0,14	4,01	0,29	$p \geq 0,05$
PEF	9,17	1,74	11,62	4,46	$p \geq 0,05$
MEF_{50}	5,26	1,56	3,69	0,39	$p \geq 0,05$
$MEF_{25/75}$	2,90	1,16	2,85	0,28	$p \geq 0,05$
IC	3,18	0,11	3,27	0,26	$p \geq 0,05$
$FEV_1\%FVC$	70,73	1,13	73,62	2,07	$p \geq 0,05$

Przeprowadzona analiza statystyczna testem T wykazała, że wszystkie parametry spirometryczne nie wykazują istotnych statystycznie różnic wartości średnich uzyskanych dla osób chorych na cukrzycę z mikroangiopatią oraz chorych na cukrzycę bez mikroangiopatii. Oznacza to, że zmiana wartości średnich nie może być wyjaśniona, jako skutek istnienia mikroangiopatii płuc. Żaden z badanych parametrów spirometrycznych nie może być

rozważany, jako wskaźnik zaistnienia powikłań układu oddechowego wynikające z przebiegu cukrzycy.

4.1.2.2. Parametry modelu

Funkcja regresji $Q(V)$ opisana równaniami (20) i (21) była dopasowywana do wyników pomiarów każdej z 62 badanych osób. Wektory parametrów $\mathbf{p} = [p_i] = [A_{in}, \varpi, K, b, a]$ estymowane były dla każdego pacjenta osobno. Po wykonaniu estymacji parametrów modelu dla wszystkich pacjentów obliczono wartość średnią parametrów modelu \bar{p}_i wraz z wartością odchylenia standardowego wartości średniej $\sigma_{\bar{p}_i}$ oddzielnie dla grupy osób z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc zgodnie z równaniami (84) i (85).

Tab. 6 Badanie spirometryczne – parametry modelu.

	Mikroangiopatia		Brak mikroangiopatii		Poziom istotności statystycznej p
	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	
A_{in}	5,92	0,28	5,88	0,55	$p \geq 0,05$
ϖ	0,78	0,03	0,82	0,06	$p \geq 0,05$
K	34,79	4,30	56,37	9,65	$p < 0,05$
b	1,19	0,13	1,59	0,27	$p \geq 0,05$
a	1,50	0,10	1,85	0,20	$p < 0,05$

Uzyskane wyniki, zaprezentowane w Tab. 6, ukazują statystycznie różnice wartości średnich parametrów modelu K i a pomiędzy osobami z mikroangiopatią a osobami bez mikroangiopatii (zacieniowane komórki). Zaobserwowano 38,28% i 18,92% spadek wartości K i a na skutek powikłań cukrzycy. Różnice wartości średnich pozostałych parametrów modelu nie mogą być interpretowane, jako różnice spowodowane istnieniem mikroangiopatii płuc. Parametry A_{in} , ϖ i b nie wykazały istotnie statystycznie różnic, przez co nie mogą być wykorzystywane podczas diagnozowania mikroangiopatii płuc.

Uzyskane wyniki ukazują, że estymaty dwóch parametrów modelu K i a zawierają nowe informacje dotyczące mikroangiopatii płuc i są dobrymi kandydatami do zastosowania w teście diagnostycznym.

4.1.3. Propozycja procedury diagnostycznej

Przeprowadzone badania wskazały na dwa parametry modelu, jako dobrze rokujące wskaźniki istnienia mikroangiopatii. Nadal jednak pozostało otwarte pytanie czy parametry te są wystarczająco czułe na zmiany wywołane płucnym powikłaniem cukrzycy tak, aby mogły być wykorzystane w binarnej klasyfikacji istnienia bądź nie istnienia mikroangiopatii. Analizie poddano trzy, zaprezentowane w rozdziale „Metoda”, algorytmy wnioskowania oparte na dwóch parametrach modelu badania spirometrycznego a i K .

Pierwszy algorytm decyzyjny polegał na identyfikacji zaburzenia funkcjonowaniu układu oddechowego na skutek cukrzycy w przypadku przekroczenia wartości granicznych przez wszystkie rozpatrywane parametry modelu a , K . Drugi algorytm wnioskowania polegał na wykonywaniu kolejno porównań parametrów modelu a , K z wartościami granicznymi. W przypadku, kiedy dany parametr wskazywał na istnienie powikłań cukrzycy przerywano proces porównywania z wnioskiem o istnieniu mikroangiopatii płucnej. Trzeci algorytm różnił się od drugiego przyjętą kolejnością parametrów modelu poddawanych analizie, K , a .

Tab. 7 Parametry *Sens* i *Spec* trzech binarnych klasyfikacji *mikroangiopatia – brak mikroangiopatii* na podstawie parametrów modelu badania spirometrycznego.

Algorytm wnioskowania	Cała grupa badanych pacjentów		Wyselekcjonowana grupa pacjentów ze względu na cechy antropologiczne	
	<i>Sens</i> [%]	<i>Spec</i> [%]	<i>Sens</i> [%]	<i>Spec</i> [%]
Algorytm 1: szukaj w kolejności a , K wśród wcześniej wybranych	64,10	62,50	87,53	80,51
Algorytm 2: szukaj wśród wcześniej niewybranych w kolejności a , K	71,79	56,25	87,60	80,06
Algorytm 3: szukaj wśród wcześniej niewybranych w kolejności K , a	82,05	50,03	100,00	80,25

Wartości parametrów *Sens* i *Spec* uzyskana dla badanych algorytmów przedstawiono w Tab. 7. Zaprezentowane wyniki dotyczą całej 62 osobowej grupy badanej, a także ograniczonej populacji 13 kobiet w wieku powyżej 50 i nieprzekraczających 1,75[m] wzrostu. Zacieniowane komórki tabeli zawierają wyniki większe niż 75% (teoretyczny optymalny wynik wynosi 100%), które uznamy za uzasadnione i zadowalające.

Jakość testu diagnostycznego (dla całej grupy badanej) w oparciu o trzeci algorytm opisuje czułość $Sens^{A3}$ wynosząca 82,05%. Oznacza, że test ten daje niewiele fałszywych alarmów; 82,05% osób z mikroangiopatią jest poprawnie klasyfikowane, jako *mikroangiopatia*. Uzyskana swoistość $Spec^{A3} = 50,03\%$ oznacza, że test jest w stanie wskazać 50,03% osób bez mikroangiopatii, jako *brak mikroangiopatii*. Wynik ten nie jest w pełni zadowalający i dlatego też prowadzono dalsze poszukiwanie bardziej skutecznego algorytm diagnostycznego.

W przypadku pozostałych badanych algorytmów uzyskana wartość $Sens$ nie przekraczała $Sens^{A3} = 82,05\%$. Wzrost wartości $Spec$ powodowała jednocześnie obniżenie wartości $Sens$. Najlepszy wynik $Spec$ uzyskano dla pierwszego algorytmu $Spec^{A1} = 62,50\%$.

Ograniczenie populacji do 13 pacjentów z uwzględnieniem cech antropologicznych spowodowało poprawę jakości testów diagnostycznych dla wszystkich rozważanych algorytmów. Uzyskane wartości $Sens$ i $Spec$ przekraczały wartość 80% (zacięzione komórki w Tab. 7). Największą czułość $Sens^{A3} = 100,00\%$ otrzymano dla Algorytmu 3, podczas gdy największą specyfikę $Spec^{A1} = 80,51\%$ osiągnięto dla Algorytmu 1.

Zaprezentowane wyniki pozwalają na zaproponowanie procedury diagnostycznej, której celem jest wykrycie mikroangiopatii płuc:

1. Wykonaj badanie spirometryczne,
2. Na podstawie wyników pomiaru wyznacz estymaty statystycznie istotnych parametrów modelu K , a ,
3. Wykonaj klasyfikację binarną za pomocą wybranego algorytmu z wykorzystaniem wartości granicznych H_K i H_a ; zastosuj Algorytm 3 w celu uzyskania najlepszej czułości testu a Algorytm 1 dla uzyskania najlepszej specyficzności.

Otrzymany wynik klasyfikacji binarnej jest dodatkową informacją dla lekarza. Ostateczną decyzję podejmuje lekarz biorąc pod uwagę rezultat zaproponowanej klasyfikacji wraz z innymi danymi diagnostycznymi. Uwzględnienie danych antropologicznych pozwoliło wykryć we wszystkich przypadkach istnienie mikroangiopatii gdy była ona obecna, co świadczy o doskonałej czułości testu.

4.2. Pomiar techniką oscylacji wymuszonych

Wnioskowanie o jakości mechanizmu wymiany gazowej na podstawie badań techniką oscylacji wymuszonych wymaga zastosowania określonych procedur obliczeniowych w wyniku których otrzymuje się wartości parametrów modelu. Dokładność estymacji parametrów warunkuje zastosowanie badania w praktyce klinicznej. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia badań eksperymentalnych na grupie osób z cukrzycą, celem badań nad pomiarami właściwości układu oddechowego techniką oscylacji wymuszonych była weryfikacja przydatności do celów diagnostycznych.

4.2.1. Dokładność estymat parametrów

Czteroparametrowy model układu oddechowego opisany jest wektorem parametrów $\mathbf{p} = [R_0, a, L_{rs}, C_{rs}]$. Stan funkcjonowania układu oddechowego diagnozuje się poprzez porównanie uzyskanych wyników badania z normami wyznaczonymi dla zdrowej populacji. Normy te określają wartości parametrów modelu respiracji, które cechują osoby zdrowe. Wartości należne (nominalne) dla modelu 4p zaprezentowano w Tab.8 [106][142].

Tab.8 Należne (nominalne) wartości parametrów modelu 4p [106][142].

R_0 [hPa s l ⁻¹]	a [hPa s ² l ⁻¹]	L_{rs} [Pa s ² l ⁻¹]	C_{rs} [hPa ⁻¹ l]
2,21	0,0085	1,44	0,0328

Dokładność parametrów modelu 4p, zgodnie z metodyką identyfikacji (patrz równanie (26) i (27)), zależne są od dokładności pomiaru impedancji wejścia ΔZ_{in} . Na podstawie równania (72) dla każdego parametru modelu obliczono jego dokładność Δp_i uwarunkowaną dokładnością danych pomiarowych. Uzyskane wyniki (Tab.9) okazują, że 3% błąd pomiaru impedancji przekłada się na 3,2%, 3,5%, 3,5% i 3,0% błąd wyznaczania estymat parametrów R_0 , a , L_{rs} , C_{rs} . Obliczenia wykonano dla częstotliwości fali oddechowej 10, 20, 30 i 40 Hz, które odpowiadają częstotliwościom wykorzystywanym w układach pomiarowych impedancji oddechowej. Ustalono, że dokładność parametrów modelu 4p wynikająca z błędu pomiaru Z_{in} nie zależy od częstotliwości fali oddechowej.

Tab.9 Dokładność parametrów modelu R_0 , a , L_{rs} , C_{rs}

wynikające z błędu pomiaru impedancji Z_{in} .

$ \Delta R_0 $ [hPa s l ⁻¹]	$\left \frac{\Delta R_0}{R_0} \right $	$ \Delta a $ [hPa s ² l ⁻¹]	$\left \frac{\Delta a}{a} \right $	$ \Delta L_{rs} $ [Pa s ² l ⁻¹]	$\left \frac{\Delta L_{rs}}{L_{rs}} \right $	$ \Delta C_{rs} $ [hPa ⁻¹ l]	$\left \frac{\Delta C_{rs}}{C_{rs}} \right $
0,07	3,2%	0,0003	3,5%	0,05	3,5%	0,0010	3,0%

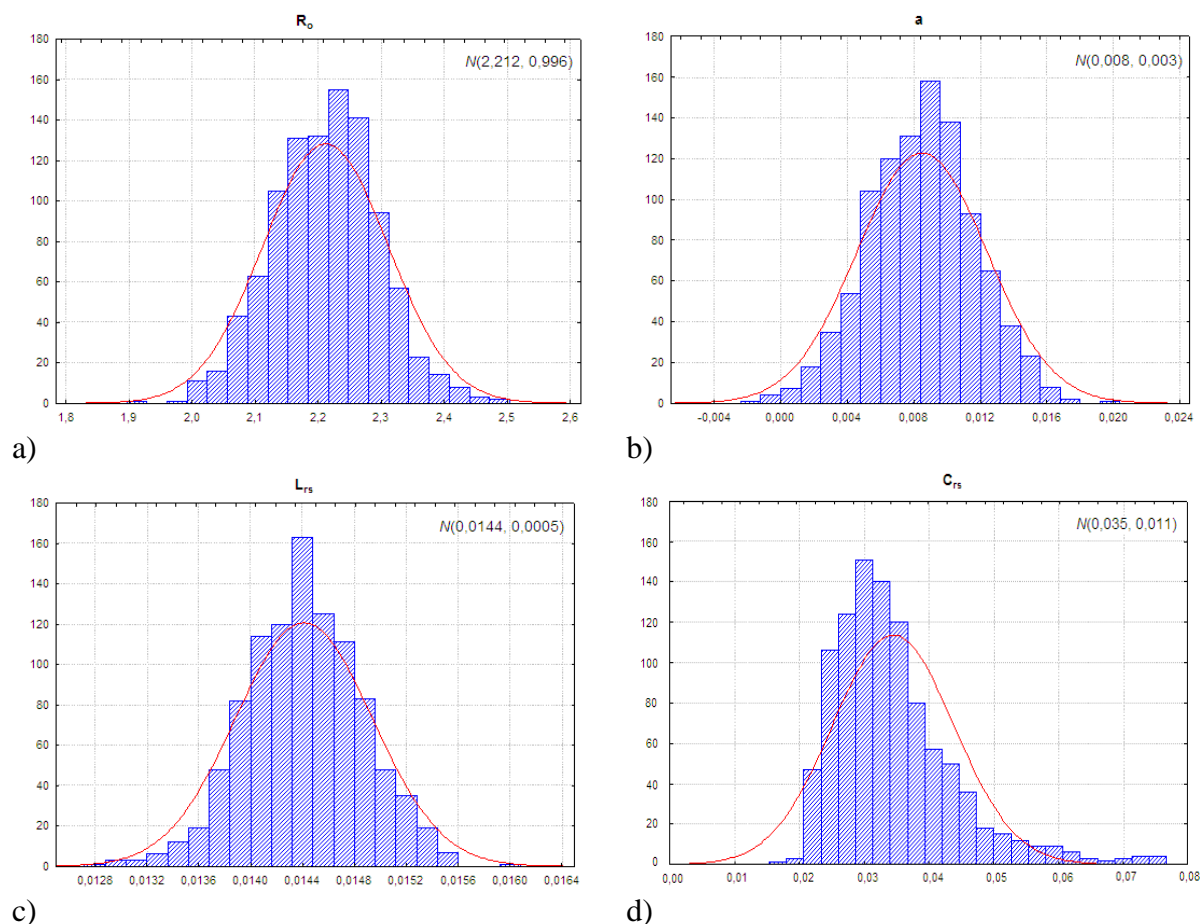
Kolejnym elementem przeprowadzonej analizy modelu 4p była symulacja wpływu błędu pomiaru impedancji wejściowej na reestymowany wektor parametrów modelu \mathbf{p}_{reest} . Błąd pomiarowy został zasymulowany zgodnie ze wzorem (75). W Tab.10 przedstawiono porównanie należnych wartości parametrów modelu 4p \mathbf{p}_{norm} z wartościami uzyskanymi w wyniku reestymacji na podstawie zakłóconych danych pomiarowych \mathbf{p}_{reest} . Różnica między otrzymanymi wartościami reestymowanych parametrów modelu na podstawie symulowanych wyników pomiaru a ich wartościami należnymi wyniosła od 2,35% do 3,47%.

Tab.10 Porównanie wektorów \mathbf{p}_{reest} i \mathbf{p}_{norm} modelu 4p.

	$P_{norm,i}$	$P_{reest,i}$	$\left \frac{P_{norm,i} - P_{reest,i}}{P_{norm,i}} \right $
R_0 [hPa s l ⁻¹]	2,21	2,27	2,71%
a [hPa s ² l ⁻¹]	0,0085	0,0087	2,35%
L_{rs} [Pa s ² l ⁻¹]	1,44	1,49	3,47%
C_{rs} [hPa ⁻¹ l]	0,0328	0,0318	3,05%

Przedstawione metody oceny dokładności estymat oparte były na stałym błędzie pomiaru, jaki występuje w układach pomiarowych. Obie metody dają zbliżone rezultaty, w obu przypadkach dokładności estymat są nie gorsze niż 3,5%. Niewielkie wartości odchyłek uwiarygodniają zastosowane metody i procedury obliczeniowe.

W praktyce rezultaty pomiarów obarczone są błędem o charakterze szumu. Symulacja zaszumionych pomiarów impedancji wejściowej przeprowadzona została za pomocą addytywnego szumu pomiarowego o rozkładzie normalnym $N(0, \sigma)$. Na podstawie zasymulowanych zaszumionych pomiarów Z_{in} dokonano identyfikacji parametrów modelu. Proces symulacji powtórzono 1000 krotnie. Na tej podstawie uzyskano histogramy wartości parametrów modelu 4p zaprezentowane na Rys.29.



Rys.29 Histogramy dla 1000 estymacji parametrów: a) R_0 , b) a , c) L_{rs} , d) C_{rs} z rozkładem normalnym w tle.

Test statystyczny Kołmogorowa-Smirnowa wykonany dla każdego parametru modelu 4p wykazał, że możliwość popelnienia błędu przyjmując hipotezę o rozkładzie normalnym estymowanych parametrów modelu jest na poziomie istotności statystycznej $p < 0,01$. Po założeniu rozkładu normalnego, obliczono wartości średnią $\bar{p}_{rest,i}$, odchylenie standardowe wartości średniej $\sigma_{rest,i}$, względną wariancję $CV[\%]$ i błąd bezwzględny δ . Uzyskane wyniki zamieszczono w Tab.11.

Dla parametrów R_0 i L_{rs} uzyskany współczynnik zmienności CV wyniósł odpowiednio 4,1%, 3,5% zaś dla a i C_{rs} dziesięciokrotnie więcej 37,5% i 29,9%. Ze względu na zbliżone wartości względnej wariancji do wartości błędu pomiarowego parametry R_0 i L_{rs} są dobrymi kandydatami dla celów diagnostycznych. O przydatności w diagnostyce parametrów a i C_{rs} będzie również decydowała wielkość zmian parametrów na skutek dolegliwości chorobowych.

Tab.11 Wartości $\bar{p}_{rest,i}$, $\sigma_{rest,i}$, $CV[\%]$ i δ dla reestymowanych parametrów w modelu 4p: R_0 , a , L_{rs} , C_{rs} .

	$\bar{P}_{rest,i}$	$\sigma_{rest,i}$	$CV[\%]$	$\delta[\%]$
R_0	2,21	0,09	4,1	0,0
a	0,008	0,003	37,5	0,0
L_{rs}	1,44	0,05	3,5	0,0
C_{rs}	0,034	0,010	29,9	6,3

Model 6p jest modelem bardziej rozbudowanym niż wcześniej omówiony model 4p. Opisany jest on wektorem parametrów $\mathbf{p} = [R_{aw}, L_{aw}, R_t, L_t, C_t, Z_s]$. Należne (nominalne) wartości parametrów modelu 6p, przedstawiono w Tab.12 [106][142].

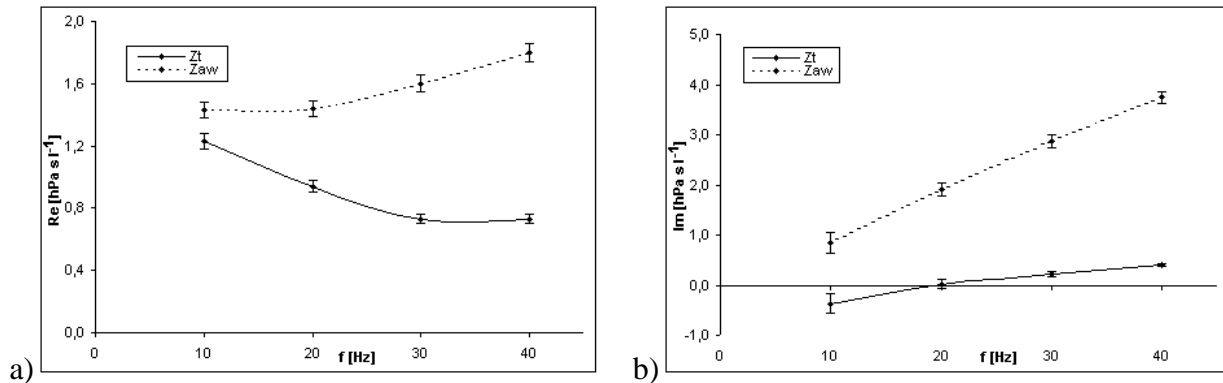
Tab.12 Należne (nominalne) wartości parametrów modelu 6p dla czterech częstotliwości fali oddechowej [106][142].

f	[Hz]	10	20	30	40
R_{aw}	[hPa s l ⁻¹]	1,43	1,44	1,60	1,80
L_{aw}	[Pa s ² l ⁻¹]	1,34	1,51	1,52	1,49
R_t	[hPa s l ⁻¹]	1,23	0,94	0,73	0,73
C_t	[hPa ⁻¹ l]	0,032	0,032	0,032	0,032
L_t	[Pa s ² l ⁻¹]	0,21	0,21	0,21	0,21
Z_s	[hPa s l ⁻¹]	4,35	2,19	1,45	1,07

Wartości parametrów R_{aw} , L_{aw} i R_t są zależne od częstotliwości. Wraz ze zmianą częstotliwości zmienia się również impedancja Z_s . W przeprowadzonych badaniach wpływ niepewności pomiaru TGV na wartość Z_s został pominięty. Pojemność C_t i indukcyjności L_t nie zależą od częstotliwości zgodnie ze wzorem (41) będącym podstawą do ich identyfikacji. Parametry te są stałe dla całego rozpatrywanego zakresu częstotliwości [106].

Dla należnych wartości elementów wektora \mathbf{p} obliczono impedancje Z_{aw} i Z_t . Jak wynika z przeprowadzonych obliczeń część rzeczywista impedancji dróg oddechowych Z_{aw} wykazuje niewielki wzrost wraz ze wzrostem częstotliwości (Rys.30 a), od wartości 1,43[hPa s l⁻¹] dla $f=10$ [Hz] do 1,80[hPa s l⁻¹] dla $f=40$ [Hz]. Zależność części urojonej Z_{aw} od częstotliwości ma charakter prawie liniowy (Rys.30 b). Obserwujemy wzrost jej

wartości od $0,84[hPa s l^{-1}]$ dla $f=10[Hz]$ do $3,74[hPa s l^{-1}]$ dla $f=40[Hz]$. Wartość $Im(Z_{aw})$ jest dodatnia, co pokazuje, że dominujący wpływ na nią ma indukcyjności układu oddechowego.



Rys.30 Zmienność części: a) rzeczywistej $Z_{aw}(f)$ i $Z_t(f)$; b) urojonej $Z_{aw}(f)$ i $Z_t(f)$.

Część rzeczywista impedancji tkankowej Z_t dla niższych częstotliwości maleje od $1,23[hPa s l^{-1}]$ dla $f=10[Hz]$ do $0,73[hPa s l^{-1}]$ dla $f=30[Hz]$, natomiast dla wyższych częstotliwości pozostaje bez zmian. $Im(Z_t)$ wykazuje wzrost wartości wraz ze wzrostem częstotliwości od ujemnej wartości $-0,36[hPa s l^{-1}]$ dla $f=10[Hz]$ do $0,40[hPa s l^{-1}]$ dla $f=40[Hz]$. Częstotliwość rezonansowa f_{res} dla impedancji tkankowej wyniosła $19,5[Hz]$. Poniżej częstotliwości f_{res} składowa $Im(Z_{aw})$ przyjmuje wartości ujemne wykazując tym samym dominujący wpływ pojemności tkankowej. Udział pojemności tkankowej w reaktancji X_{aw} maleje wraz ze wzrostem częstotliwości na korzyść zwiększającego się znaczenia indukcyjności.

Dokładność parametrów modelu 6p uwarunkowana jest dokładnością pomiaru impedancji wejścia ΔZ_{in} i impedancji przejścia ΔZ_{tr} . Korzystając z równania (74) dla każdego parametru modelu 6p obliczono jego dokładność Δp_i zależną od dokładności danych pomiarowych. Dane umieszczone w Tab.13 pokazują jak 3% błąd pomiaru impedancji przekłada się na błąd wyznaczania estymat parametrów R_{aw} , L_{aw} , R_t , C_t , L_t . Błąd estymaty R_{aw} zmienia się nieznacznie od 1,13% do 1,50%, błąd L_{aw} maleje wraz ze wzrostem częstotliwości od 13,88% do 1,36%, błąd R_t nieznacznie maleje ze wzrostem częstotliwości od 4,27% do 4,11%. Pozostałe błędy nie zależą od częstotliwości i wynoszą

4,76% i 28,13% odpowiednio dla L_t i dla C_t . Dokładność wyznaczenia estymat L_t i C_t zależy od dokładności odwzorowania funkcji $E_{t,eff}(\omega^2)$ przez funkcję regresji liniowej.

Tab.13 Błędy parametrów modelu R_{aw} , L_{aw} , R_t , C_t , L_t wynikające z błędów pomiaru impedancji.

f	[Hz]	10	20	30	40
$ \Delta R_{aw} $	[hPa s l ⁻¹]	0,05	0,05	0,05	0,06
$\frac{ \Delta R_{aw} }{R_{aw}}$		1,50%	1,47%	1,13%	1,33%
$ \Delta L_{aw} $	[Pa s ² l ⁻¹]	0,32	0,10	0,07	0,05
$\frac{ \Delta L_{aw} }{L_{aw}}$		13,88%	2,62%	1,61%	1,36%
$ \Delta R_t $	[hPa s l ⁻¹]	0,05	0,04	0,03	0,03
$\frac{ \Delta R_t }{R_t}$		4,27%	4,26%	4,11%	4,11%
$ \Delta L_t $	[Pa s ² l ⁻¹]	0,01	0,01	0,01	0,01
$\frac{ \Delta L_t }{L_t}$		4,76%	4,76%	4,76%	4,76%
$ \Delta C_t $	[hPa ⁻¹ l]	0,009	0,009	0,009	0,009
$\frac{ \Delta C_t }{C_t}$		28,13%	28,13%	28,13%	28,13%

Po wykonaniu symulacji interpretacji wyników pomiarów przy wykorzystaniu modelu 6p polegającej na addytywnym uwzględnieniu stałego błędu układu pomiarowego przeprowadzono kolejną symulację opierającą się na reestymacji parametrów modelu na podstawie zasymulowanych danych pomiarowych impedancji Z_{in} i Z_{tr} z błędem. Uzyskane wyniki zamieszczono w Tab.14. Najmniej wrażliwym parametrem na niepewność pomiaru impedancji wejściowej i przejściowej jest rezystancja dróg oddechowych R_{aw} . Błąd reestymacji L_{aw} i R_t jest zależny od częstotliwości i maleje wraz z jej wzrostem, odpowiednio od 13,37% do 0,6% i od 3,25% do 2,74%. Błąd pomiaru impedancji oddechowy wynoszący 3% przekłada się na błędy wyznaczenia estymat parametrów L_t i C_t o wielkościach, odpowiednio, 3,33% i 22,81%.

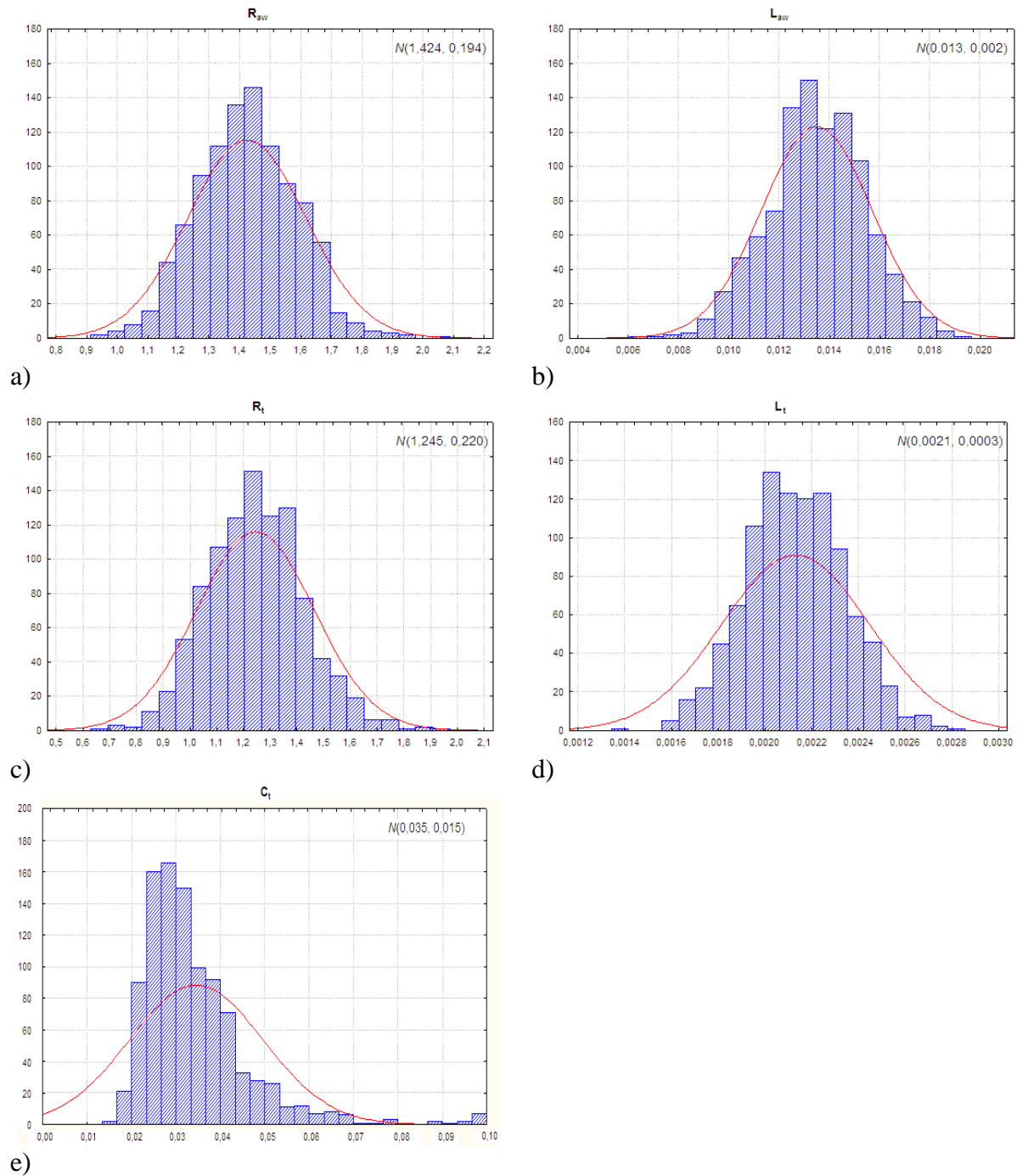
Wyniki obu metod badania dokładności estymat parametrów modelu oparte na stałym błędzie pomiaru, jaki występuje w układach pomiarowych dały zbliżone rezultaty.

Dokładność parametrów R_{aw} , L_{aw} , R_t zależy od częstotliwości fali oddechowej i z reguły nie przekracza kilku procent. Błąd estymacji parametrów L_t , C_t jest stały dla zakresu rozpatrywanych częstotliwości i zależy od dokładności odwzorowania funkcji $E_{t,eff}(\omega^2)$ przez funkcję regresji liniowej.

Tab.14 Porównanie wektorów \mathbf{p}_{reest} i \mathbf{p}_{norm} modelu 6p.

f [Hz]	[Hz]	10	20	30	40
R_{aw} [hPa s l ⁻¹]	$P_{norm,i}$	1,43	1,44	1,60	1,80
	$P_{reest,i}$	1,45	1,46	1,62	1,82
	$\frac{ P_{norm,i} - P_{reest,i} }{P_{norm,i}}$	1,40%	1,39%	1,25%	1,38%
L_{aw} [Pa s ² l ⁻¹]	$P_{norm,i}$	1,34	1,51	1,52	1,49
	$P_{reest,i}$	1,52	1,55	1,54	1,50
	$\frac{ P_{norm,i} - P_{reest,i} }{P_{norm,i}}$	13,37%	2,85%	1,29%	0,60%
R_t [hPa s l ⁻¹]	$P_{norm,i}$	1,23	0,94	0,73	0,73
	$P_{reest,i}$	1,27	0,97	0,75	0,75
	$\frac{ P_{norm,i} - P_{reest,i} }{P_{norm,i}}$	3,25%	3,19%	2,74%	2,74%
L_t [Pa s ² l ⁻¹]	$P_{norm,i}$	0,21	0,21	0,21	0,21
	$P_{reest,i}$	0,22	0,22	0,22	0,22
	$\frac{ P_{norm,i} - P_{reest,i} }{P_{norm,i}}$	3,33%	3,33%	3,33%	3,33%
C_t [hPa ⁻¹ l]	$P_{norm,i}$	0,032	0,032	0,032	0,032
	$P_{reest,i}$	0,025	0,025	0,025	0,025
	$\frac{ P_{norm,i} - P_{reest,i} }{P_{norm,i}}$	22,81%	22,81%	22,81%	22,81%

Przeprowadzona została również symulacja zakłóconych pomiarów $Z_{in,pom}$ i $Z_{tr,pom}$ szumem o rozkładzie normalnym. W celu uzyskania histogramów parametrów modelu estymowanych na podstawie symulowanych zaszumionych danych pomiarowych wykonano 1000 symulacji. Histogramy dla każdego z parametrów modelu 6p zaprezentowano na Rys.31.



Rys.31 Histogramy dla 1000 estymacji parametrów: a) R_{aw} , b) L_{aw} , c) R_t , d) C_t , e) L_t z rozkładem normalnym w tle.

Hipoteza o rozkładzie normalnym estymowanych parametrów została potwierdzona dla każdego parametru modelu 6p testem Kołmogorowa-Smirnowa na poziomie istotności statystycznej $p < 0,01$. Następnie obliczono wartości średnią $\bar{p}_{rest,i}$, odchylenie standardowe wartości średniej $\sigma_{rest,i}$, względną wariancję $CV[\%]$ i błąd bezwzględny δ . Wyznaczone wartości zaprezentowano w Tab.15.

Tab.15 Wartości $\bar{p}_{rest,i}$, $\sigma_{rest,i}$, $CV[\%]$ i δ dla reestymowanych parametrów modelu 6p R_{aw} , L_{aw} , R_t , C_t , L_t .

	$\bar{p}_{rest,i}$	$\sigma_{rest,i}$	$CV[\%]$	$\delta[\%]$
R_{aw}	1,42	0,19	13,4	0,7
L_{aw}	0,013	0,002	15,4	0,0
R_t	1,24	0,22	17,7	0,8
L_t	0,21	0,03	14,3	0,0
C_t	0,035	0,015	42,1	9,4

Wartości współczynnika wariancji CV dla parametrów modelu 6p R_{aw} , L_{aw} , R_t , L_t są zbliżone i wynoszą odpowiednio 13,4 %, 15,4 %, 17,7 % i 14,3 %. Największą wartość CV (42,1 %) uzyskano dla C_t .

Przedstawiona powyżej analiza dokładności oraz przeprowadzone symulacje zakłóconych danych pomiarowych zarówno dla modelu 4p jak i modelu 6p ukazały zasadność metod analizy i procedur obliczeniowych wyników pomiarów techniką oscylacji wymuszonych. Otwiera to możliwość do weryfikacji przydatności modeli w praktyce diagnostycznej.

4.2.2. Wyniki badań eksperymentalnych

Analiza wyników badań techniką oscylacji wymuszonych, oparta na wybranym modelu, umożliwia uzyskanie dokładniejszej diagnozy w rozpoznawaniu zaburzeń układu oddechowego. Wnioskowanie o jakości mechanizmu wymiany gazowej wymaga znajomości norm dla określonej zdrowej populacji. Normy te określają wartości parametrów modelu respiracji, które cechują osoby zdrowe. Dzięki porównaniu parametrów modelu respiracji wyznaczonych na podstawie danych pomiarowych z istniejącymi wartościami należnymi można precyzyjniej zdiagnozować stan pacjenta. Przeprowadzona analiza dokładności estymat parametrów modeli 4p i 6p oraz symulacja zakłóconych danych pomiarowych uzasadnia weryfikację przydatności pomiarów techniką oscylacji wymuszonych do celów diagnostycznych.

Wnioskowanie dotyczące diagnostycznej przydatności FOT oparte było na autorskich wynikach symulacji i danych eksperymentalnych zaczerpniętych z literatury. Wyniki badań

eksperymentalnych przeprowadzonych na grupie osób cierpiących na astmę, w różnym stanie zaawansowania, zaprezentowano w Tab.16 [162].

Tab.16 Wartości parametrów modelu dla osób chorych na astmę [162].

Stan zaawansowania astmy	R_0 [hPa s l ⁻¹]	a [hPa s ² l ⁻¹]	L_{rs} [Pa s ² l ⁻¹]	C_{rs} [hPa ⁻¹ l]
Łagodny	3,90	0,0200	1,44	0,026
Umiarkowany	5,00	0,0450	1,44	0,022
Ciężki	5,90	0,0690	1,44	0,025

Osoby chorujące na astmę wykazują zwiększoną wartość rezystancji R_0 oraz zwiększoną zależność rezystancji R_{rs} od częstotliwości, czyli wzrost wartości współczynnika a . Zmiany pojemność C_{rs} jednoznacznie nie wskazują na stan pacjenta. Ocena diagnostycznej przydatności C_{rs} wymaga dalszych badań. Zmiana tego parametru wraz ze wzrostem zaawansowania choroby nie jest monotoniczna, zaś różnica wartości pomiędzy stanem łagodnym a ciężkim jest znikoma. Parametr L_{rs} u osób chorych na astmę nie wykazuje zmian.

Porównanie wartości parametrów modelu R_0 i a estymowanych na podstawie danych pomiarowych z wartościami parametrów osoby zdrowej (wartości należą $R_0 = 2,21$ [hPa s l⁻¹], $a = 0,0085$ [hPa s² l⁻¹], patrz Tab.8), daje możliwość postawienia diagnozy. Dokładności estymat (patrz Tab.9) wynosi 0,07, 0,0003 odpowiednio dla R_0 i a . Dokładność ta jest tak dobra, że pozwala na rozpoznanie stanu chorobowego oraz na różnicowanie stopnia zaawansowania schorzenia. To bardzo optymistyczny wniosek, gdyż wskazuje na możliwość wdrożenia dokładnych procedur diagnostycznych bazujących na zaprezentowanych wynikach modelowania do powszechnej praktyki.

Tab.17 Wartości parametrów modelu respiracji osób z chorobami śródmiąższowymi płuc [163].

R_0 [hPa s l ⁻¹]	a [hPa s ² l ⁻¹]	L_{rs} [Pa s ² l ⁻¹]	C_{rs} [hPa ⁻¹ l]
3,50	0,0510	80,00	0,010

Dostępne w literaturze są również wyniki badań eksperymentalnych pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc [163]. Wartości poszczególnych parametrów modelu respiracji zamieszczono w Tab.17 [163].

Rozpoznanie choroby śródmiąższowej płuc jest możliwe poprzez porównanie estymat parametrów uzyskanych na podstawie pomiarów z parametrami dla osoby zdrowej (Tab.8). Dokładność estymacji, określona na podstawie autorskich symulacji pomiarów, jest wystarczająca do postawienia diagnozy. O istnieniu choroby świadczy wzrost wartości parametrów R_0 i L_{rs} oraz spadek wartości C_{rs} . Parametr L_{rs} jest bardzo czuły na zmiany śródmiąższowe płuc. Obserwuje się również zwiększenie zależności rezystancji R_{rs} od częstotliwości fali ciśnieniowej (większa wartość parametru a).

Tab.18 Wartości parametrów modelu respiracji po podaniu carbacholu [142].

dawka	R_0 [hPa s l ⁻¹]	a [hPa s ² l ⁻¹]	L_{rs} [Pa s ² l ⁻¹]	C_{rs} [hPa ⁻¹ l]
250[μg]	3,13	0,0011	1,20	0,030
500[μg]	3,83	0,0004	1,10	0,024

Technikę oscylacji wymuszonych stosuje się również w badaniach reakcji układu oddechowego na podanie substancji farmakologicznej. Przykładem mogą być pomiary parametrów respiracji po podaniu carbacholu (substancja oddziałująca na mięśnie gładkie dróg oddechowych). Wyniki badań zaczerpniętych z literatury przedstawiono w Tab.18 [164]. Podczas oceny praktycznej przydatności metody *FOT* w badaniu skuteczności zastosowanej terapii wykorzystano autorskie wyniki symulacji modelu 4p oraz opublikowane dane eksperymentalne.

Podanie dawki 250[μg] spowodowało wzrost rezystancji R_0 oraz spadek indukcyjności L_{rs} i pojemności C_{rs} . Zmianie, na skutek działania leku, uległa również zależność R_{rs} od częstotliwości fali ciśnieniowej. Wartość parametru a znacznie zmalała. Podanie większej dawki carbacholu, 500[μg], wywołuje jeszcze większe zmiany wartości opisywanych parametrów. Kierunek tych zmian po podaniu obu dawek był taki sam.

Przedstawiona analiza uzasadnia zastosowanie techniki oscylacji wymuszonych w praktyce klinicznej oraz pokazuje jak ważną rolę diagnostyczną odgrywa znajomość parametrów modelu respiracji. Wykorzystanie wyników modelowania mechanizmu wymiany gazowej pozwala na przeprowadzenie dokładniejszej, ilościowej, oceny stanu funkcjonalnego

i reakcji układu oddechowego na podanie wybranej substancji. Daje to możliwość skuteczniejszego dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb chorego, a więc możliwe staje się zastosowanie terapii osobniczo zmiennej i adaptacyjnej, tzn. zmieniającej się w miarę postępów leczenia.

4.3. Pomiar pojemności dyfuzyjnej

Model procesu dyfuzji tlenu, ukazujący jakość funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej pomiędzy pęcherzykami płucnymi a krwinkami, został poddany ocenie zastosowania w praktyce klinicznej. Przydatność wyników modelowania w diagnostyce zależy od czułości estymat parametrów modelu na zmiany stanu zdrowia. Weryfikacja zastosowania modelu została wykonana w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań na grupie osób chorych na cukrzycę z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc. Pierwszy etap oceny przydatności modelu dotyczył analizy dokładności estymat parametrów. Drugi etap został poświęcony badaniom eksperymentalnym na podstawie, których w etapie trzecim, został zaproponowana procedura diagnostyczna.

4.3.1. Dokładność estymat parametrów

Analizę dokładności estymat parametrów modelu $p = [p_1, p_2]$ przeprowadzono w oparciu o metodę propagacji błędu na podstawie niepewności pomiarów składowych wektora pomiarowego $y = [D_L, V_A]$ (patrz równanie (83)). Błąd pomiaru pojemności dyfuzyjnej i pojemności pęcherzykowej $s_{y_1} = s_{y_2}$ podawany przez producentów urządzeń pomiarowy, wynosi 3% [180][181]. Wykorzystując uzyskane danych pomiarowe wyznaczono względną dokładność s_{p_i} / p_i [%] estymat parametrów modelu p_i wynikającą z błędu pomiaru. Najlepszą dokładność spośród parametrów estymowanych na podstawie wyników pomiarów, wynosząca 3,00[%] wykazał parametr p_2 . Dla parametru p_1 uzyskano również zadawalającą dokładność równą 4,24[%].

Wpływ błędu pomiarowego na estymaty parametrów modelu nie jest szczególnie duży. Błąd charakteryzujący dokładności parametrów i błąd pomiarowy są tego samego rzędu wielkości. Czułość estymat parametrów modelu na błąd pomiaru jest umiarkowana i dopuszczalna.

4.3.2. Wyniki badań eksperymentalnych

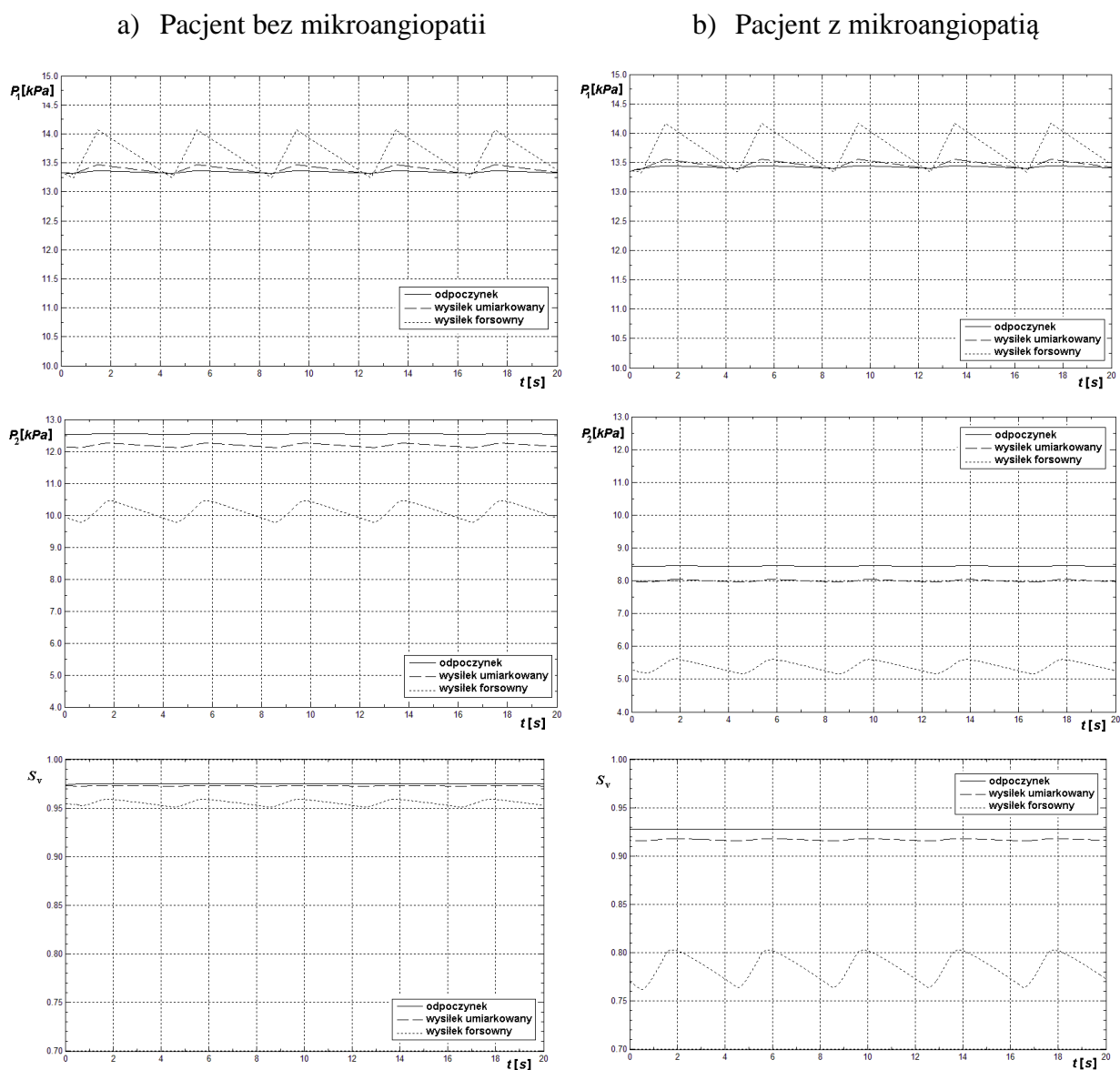
Obecnie stosowana metoda diagnozowania mikroangiopatii płucnej wymaga wykonania pomiaru pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej i w pozycji leżącej na plecach. Zmiana pozycji ciała powoduje u osób z mikroangiopatią i u osób bez mikroangiopatii odpowiednio spadek i wzrost wartości mierzonej pojemności dyfuzyjnej.

Parametry modelu estymowane na podstawie danych pomiarowych potencjalnie powinny zawierać informację wskazującą na istnienie mikroangiopatii płucnej. Określenie nowych parametrów wrażliwych na zmiany wywołane przebiegiem cukrzycy pozwoliłoby wyznaczyć nowy test diagnostyczny.

Dla każdego pacjenta estymaty parametrów modelu $\mathbf{p} = [p_1, p_2]$ obliczono na podstawie wektora danych pomiarowych $\mathbf{y} = [y_1, y_2] = [D_L, V_A]$. Symulacja modelu procesu dyfuzji tlenu (Rys.17) została wykonana na podstawie wektora parametrów modelu \mathbf{p} i wektora danych fizjologicznych \mathbf{b} . W wyniku symulacji otrzymano estymaty: ciśnienia parcjalnego w pęcherzykach $P_1(t)$, ciśnienia parcjalnego we krwi $P_2(t)$ oraz saturacji krwi żyłnej $S_V(t)$ wpływającej z płuc (Rys.32). Informacja na temat stopnia natlenowania krwi ma szczególne znaczenie kliniczne, ponieważ wskazuje na ilość tlenu dostarczaną do wszystkich narządów organizmu.

Opracowany model procesu dyfuzji umożliwił przeprowadzenie również symulacji funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej w warunkach różnego stopnia aktywności fizycznej. Zmiana aktywności symulowana była poprzez zmianę wartości zapotrzebowania metabolicznego na tlen MR będącego elementem wektora danych fizjologicznych \mathbf{b} . Rozpatrzono trzy stany aktywności: spoczynek $MR_{rest} = 1[MET] \cdot W[kg]$, wysiłek umiarkowany $MR_{meff} = 3,5[MET] \cdot W[kg]$, wysiłek forsowny $MR_{feff} = 18[MET] \cdot W[kg]$, gdzie W to waga ciała.

Wartości stałych fizjologicznych i wartości początkowych przyjętych w trakcie przeprowadzania symulacji wynosiły: $T_p = 4[s]$, $t_0 = 0,5[s]$, $d = 0,25[s]$, $M_{O_2} = 32[g \cdot mol^{-1}]$, $V_2 = 10^{-4}[m^3]$, $\phi = 9,24[mol \cdot m^{-3}]$, $\varphi = 8,33 \cdot 10^{-5}[m^3 \cdot s^{-1}]$, $T = 293,15[K]$, $R = 8,314[N \cdot m \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}]$, $m_1(0) = 0,967[g]$ i $m_2(0) = 0,016[g]$.



Rys.32 Wyniki symulacji w pozycji stojącej dla trzech stopni aktywności fizycznej:

$$\text{spoczynek } MR_{rest} = 1[MET] \cdot W[kg] ,$$

$$\text{umiarkowany wysiłek } MR_{meff} = 3,5[MET] \cdot W[kg] \text{ i}$$

$$\text{forsowny wysiłek } MR_{feff} = 18[MET] \cdot W[kg];$$

$$\text{a) pacjent bez mikroangiopatii } D_L = 1,55 \cdot 10^{-7} [mol \cdot s^{-1} \cdot Pa], V_A = 6,71 \cdot 10^{-3} [m^3]$$

$$p_1 = 5,22 \cdot 10^{-2}, p_2 = 4,04, W = 99[kg]$$

$$\text{b) pacjent z mikroangiopatią } D_L = 1,59 \cdot 10^{-7} [mol \cdot s^{-1} \cdot Pa], V_A = 5,42 \cdot 10^{-3} [m^3],$$

$$p_1 = 9,30 \cdot 10^{-2}, p_2 = 4,86, W = 102[kg].$$

Przykładowy wynik symulacji $P_1(t)$, $P_2(t)$ i $S_v(t)$ uzyskany dla osoby z mikroangiopatią płuc oraz osoby bez mikroangiopatii płuc zaprezentowano na Rys.32. W przypadku osoby z mikroangiopatią obserwuje się współzależność wzrostu obciążenia

fizycznego z coraz większym obniżeniem wartości $P_2(t)$ i $S_V(t)$ wobec wyników osoby bez mikroangiopatii. Wartość $P_1(t)$ nie wykazuje większych różnic pomiędzy zaprezentowanymi przykładami. Lekko większa wartość $P_1(t)$ dla pacjenta z mikroangiopatią spowodowana jest niższą wartością $P_2(t)$. Uszkodzenie funkcjonowania drogi dyfuzyjnej nie pozwala na wzrost wartości $P_2(t)$, co w konsekwencji powoduje wyższy poziom $P_1(t)$.

4.3.2.1. Pojemność dyfuzyjna

Diagnostyka mikroangiopatii płuc polega na porównaniu pomierzonych wartości pojemności dyfuzyjnej D_L uzyskanych dla dwóch pozycji ciała. Dodatkowo badanie dostarcza informacji na temat objętości pęcherzykowej V_A , czyli objętości pęcherzyków płucnych biorących czynny udział w procesie wymiany gazowej. Na podstawie uzyskanych wyników pomiaru obliczono wartości średnie \bar{p}_i (84) i odchylenie standardowe wartości średniej $\sigma_{\bar{p}_i}$ (85) dla grupy osób z i bez mikroangiopatii płuc (Tab. 19).

Tab. 19 Badanie pojemności dyfuzyjnej – parametry standardowej procedury diagnostycznej.

	Mikroangiopatia		Brak mikroangiopatii		Poziom istotności statystycznej p
	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	
Pozycja stojąca					
D_L	$1,64 \cdot 10^{-7}$	$0,14 \cdot 10^{-7}$	$1,48 \cdot 10^{-7}$	$0,11 \cdot 10^{-7}$	$p \geq 0,05$
V_A	$5,95 \cdot 10^{-3}$	$0,21 \cdot 10^{-3}$	$5,65 \cdot 10^{-3}$	$0,21 \cdot 10^{-3}$	$p \geq 0,05$
Pozycja leżąca					
D_L	$1,35 \cdot 10^{-7}$	$0,06 \cdot 10^{-7}$	$1,63 \cdot 10^{-7}$	$0,14 \cdot 10^{-7}$	$p < 0,05$
V_A	$6,04 \cdot 10^{-3}$	$0,27 \cdot 10^{-3}$	$5,90 \cdot 10^{-3}$	$0,40 \cdot 10^{-3}$	$p \geq 0,05$

W pozycji stojącej nie zaobserwowano różnic wartości średniej pojemności dyfuzyjnej D_L pomiędzy badanymi grupami. Test T nie wykazał istotności statystycznej. Bardziej znaczące wyniki dla procesu diagnostycznego otrzymano w przypadku badań w pozycji leżącej. Pojemność dyfuzyjna D_L wykazała istotną różnicę pomiędzy wartościami średnimi uzyskanymi dla osób z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc (zacięta komórka w tabeli). Jednocześnie brak istotnie statystycznej różnicy V_A pozwala wnioskować, że spadek wartości D_L pomierzony w badaniu w pozycji leżącej wywołany jest mikroangiopatią płuc. Objętość pęcherzykowa ma wpływ na wynik pomiaru pojemności

dyfuzyjnej D_L . Brak statystycznie istotnej różnicy V_A jest ważny, ponieważ w przypadku, kiedy średnie wartości objętości pęcherzykowej różniłyby się pomiędzy grupami oznaczałoby to, że jest to czynnik wpływający na wykrytą statystycznie różnicę wartości D_L .

Dotychczas nie wyznaczono wartości granicznych D_L w pozycji leżącej, które można byłoby wykorzystać w praktyce klinicznej. Dlatego też obecnie celem identyfikacji zaburzeń wywołanych cukrzycą wykonuje się, dla danego pacjenta, badanie w obu pozycjach. Uzyskane wyniki (Tab. 20) porównuje się i w przypadku znacznego obniżenia wartości D_L , pomiędzy pomiarem w pozycji stojącej a pomiarem w pozycji leżącej, stwierdza się istnienie mikroangiopatii płuc.

Tab. 20 Porównanie pojemności dyfuzyjnej w zależności od pozycji ciała podczas badania.

	Pozycja stojąca		Pozycja leżąca		Poziom istotności statystycznej p
	\bar{P}_i	$\sigma_{\bar{P}_i}$	\bar{P}_i	$\sigma_{\bar{P}_i}$	
Mikroangiopatia					
D_L	$1,64 \cdot 10^{-7}$	$0,144 \cdot 10^{-7}$	$1,35 \cdot 10^{-7}$	$0,06 \cdot 10^{-7}$	$p < 0,01$
Brak mikroangiopatii					
D_L	$1,48 \cdot 10^{-7}$	$0,11 \cdot 10^{-7}$	$1,63 \cdot 10^{-7}$	$0,14 \cdot 10^{-7}$	$p < 0,01$

Analiza statystyczna danych pomiarowych wykazała istotną różnicę pomiędzy wartością średnią D_L w pozycji stojącej a wartością średnią D_L w pozycji leżącej dla obu badanych grupy na poziomie istotności $p < 0,01$. Dla osób chorych z mikroangiopatią zaobserwowano 17,68% spadek wartości pojemności dyfuzyjnej natomiast dla osób bez mikroangiopatii zaobserwowano jej wzrost o 10,13%. Znaczy to, że spadek D_L dla osób z mikroangiopatią spowodowany jest istnieniem powikłania płucnego cukrzycy zaś wzrost D_L dla osób bez mikroangiopatii spowodowany jest właściwościami budowy anatomicznej uzależnionymi od pozycji ciała podczas badania.

4.3.2.2. Parametry modelu

Na podstawie rezultatów badania pojemności dyfuzyjnej, dla każdego pacjenta i dla obu pozycji ciała oddzielnie, estymowano aktualne wartości parametrów modelu $\mathbf{p} = [p_1, p_2]$. Następnie wykonywano symulację modelu procesu dyfuzji tlenu z wykorzystaniem wektora parametrów modelu \mathbf{p} i wektora danych fizjologicznych \mathbf{b} otrzymując $P_1(t)$, $P_2(t)$ i $S_v(t)$.

Wartości średnie przebiegów $P_1(t)$, $P_2(t)$ i $S_V(t)$ w stanie ustalonym zostały obliczone zgodnie z wzorami:

$$\begin{aligned}\overline{P_1^k} &= \frac{1}{T} \int_{4T}^{5T} P_1(t) dt \\ \overline{P_2^k} &= \frac{1}{T} \int_{4T}^{5T} P_2(t) dt \\ \overline{S_V^k} &= \frac{1}{T} \int_{4T}^{5T} S_V(t) dt\end{aligned}\quad (88)$$

gdzie $\overline{P_1^k}$, $\overline{P_2^k}$ i $\overline{S_V^k}$ to wartości uzyskane dla k -tego pacjenta, $k=1,..,M$. Do celów porównawczych dla parametrów modelu p_1 , p_2 i wyników symulacji $\overline{P_1}$, $\overline{P_2}$, $\overline{S_V}$ wyznaczono wartości średnie $\overline{p_i}$ (84) wraz z wartością odchylenia standardowego wartości średniej $\sigma_{\overline{p_i}}$ (85) oddzielnie dla grupy osób z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc. Symulacje powtarzano dla trzech różnych stopni aktywności fizycznej: spoczynek (1[*MET*]), umiarkowany wysiłek (3,5[*MET*]) i forsowny wysiłek (18[*MET*]). Dzięki wynikom symulacji możliwa stała się osobnicza ocena możliwości mechanizmu wymiany gazowej zaspokożenia zwiększonego zapotrzebowania na tlen.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, która pozwoliła określić czy czynnik różnicujący grupy, jakim jest istnienie mikroangiopatii, w sposób istotny wpływa na wyniki modelowania. Zastosowano test T dla prób niezależnych oraz dla prób zależnych w przypadku, kiedy istniała relacja pomiędzy elementami analizowanych grup. Porównywane dane w analizie statystycznej to wartości parametrów modelu \mathbf{p} oraz wyniki symulacji $\overline{P_1}$, $\overline{P_2}$ i $\overline{S_V}$. W trakcie badania rozpatrzono trzy zagadnienia. Pierwszym z nich była to różnica otrzymanych wyników pomiędzy osobami z i bez mikroangiopatii osobno dla obu pozycji ciała. Drugim zagadnieniem była analiza wpływu zmiany pozycji ciała na rezultat modelowania i symulacji oddzielnie dla obu grup badanych. Z kolei trzecim zagadnieniem był wpływ zmiany aktywności fizycznej na stopień natlenowania krwi wynikający z aktualnego stanu jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej.

Rezultaty analizy wpływu istnienia bądź nie istnienia mikroangiopatii na wyniki pomiarów i modelowania zaprezentowano w (Tab. 21).

Tab. 21 Parametry modelu drogi dyfuzyjnej $p_i, i = 1, 2$ i średnie wartości wyników symulacji w stanie ustalonym \bar{P}_1, \bar{P}_2 i \bar{S}_V .

	Mikroangiopatia		Brak mikroangiopatii		Poziom istotności statystycznej p
	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	
Pozycja stojąca					
p_1	$6,6176 \cdot 10^{-2}$	$0,4720 \cdot 10^{-2}$	$6,1900 \cdot 10^{-2}$	$0,2792 \cdot 10^{-2}$	$p \geq 0,05$
p_2	3,9330	0,3447	3,5301	0,2730	$p \geq 0,05$
\bar{P}_1	13327,68	3,56	13328,22	3,79	$p \geq 0,05$
\bar{P}_2	13165,12	65,43	13147,82	66,87	$p \geq 0,05$
\bar{S}_V	0,9780	0,0003	0,9781	0,0007	$p \geq 0,05$
Pozycja leżąca					
p_1	$5,4339 \cdot 10^{-2}$	$0,2233 \cdot 10^{-2}$	$6,5672 \cdot 10^{-2}$	$0,3139 \cdot 10^{-2}$	$p < 0,01$
p_2	3,2427	0,1551	4,0981	0,3518	$p < 0,01$
\bar{P}_1	13328,02	3,62	13328,08	3,41	$p \geq 0,05$
\bar{P}_2	13134,14	97,88	13163,09	60,90	$p \geq 0,05$
\bar{S}_V	0,9779	0,0006	0,9782	0,0005	$p \geq 0,05$

W pozycji stojącej dla wszystkich rozważanych wartości nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy wartości średnich pomiędzy pacjentami z potwierdzoną a pacjentami z wykluczoną mikroangiopatią płuc. Statystycznie istotne różnice wykazały parametry modelu p_1 i p_2 w pozycji leżącej na poziomie istotności $p < 0,01$. Oznacza to, że mikroangiopatia jest czynnikiem różnicującym wartości p_1 i p_2 w pozycji leżącej dla rozważanych grupy pacjentów.

Obecnie stosowana metoda diagnostyczna mikroangiopatii płuc wymaga wykonania badania w pozycji stojącej i w pozycji leżącej. Na podstawie obu pomiarów możliwe jest wnioskowanie o istnieniu zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego wywołanego cukrzycą. W przypadku uzyskania mniejszej wartości pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej niż w pozycji stojącej identyfikuje się mikroangiopatię płuc. Uzyskany rezultat analizy wyników modelowania pozwala przypuszczać, że wykorzystanie modelu procesu dyfuzji tlenu pozwoli na postawienie diagnozy jedynie na podstawie badania w pozycji leżącej.

Porównanie wyników modelowania dla różnych pozycji ciała w trakcie badania oddzielnie dla grupy osób z mikroangiopatią i grupy osób bez mikroangiopatii wskazały, że

parametry p_1 i p_2 zmieniają się tak samo jak D_L . U osób bez mikroangiopatii wartości parametrów modelu p_1 i p_2 wzrastają w pozycji leżącej w odniesieniu od pozycji stojącej. Dla osób z wykrytą mikroangiopatią wartości tych parametrów maleją (Tab. 21). Poziom istotności statystycznej różnic wartości średnich dla obu grup dla obu parametrów p_1 i p_2 uzyskano identyczny wynoszący $p < 0,01$ (Tab. 22).

Tab. 22 Porównanie parametrów modelu drogi dyfuzyjnej $p_i, i = 1,2$ i wyników symulacji $\overline{P_1}$, $\overline{P_2}$ i $\overline{S_V}$ w zależności od pozycji ciała podczas badania.

	Mikroangiopatia	Brak mikroangiopatii
	Poziom istotności statystycznej p	Poziom istotności statystycznej p
p_1	$p < 0,01$	$p < 0,01$
p_2	$p < 0,01$	$p < 0,01$
$\overline{P_1}$	$p < 0,001$	$p < 0,05$
$\overline{P_2}$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
$\overline{S_V}$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Cisnienie parcjalne w pęcherzykach $\overline{P_1}$ i we krwi $\overline{P_2}$ oraz saturacja $\overline{S_V}$ również wykazały czułość na zmianę pozycji ciała. U osób chorych z mikroangiopatią zaobserwowano spadek wartości $\overline{P_2}$ i $\overline{S_V}$ przy jednoczesnym wzroście $\overline{P_1}$. Uzyskane różnice wartości średnich wykazały istotność statystyczną dla $\overline{P_1}$, $\overline{P_2}$ i $\overline{S_V}$ na poziomie $p < 0,001$. Osoby bez mikroangiopatii charakteryzowały się przeciwnymi zmianami wartości parametrów jak osoby z mikroangiopatią, czyli wzrostem wartości $\overline{P_2}$, $\overline{S_V}$ i spadkiem wartości $\overline{P_1}$. Poziom istotności statystycznej zmiany wartości $\overline{P_2}$ i $\overline{S_V}$ dla osób bez mikroangiopatii wyniósł $p < 0,001$ natomiast dla $\overline{P_1}$ wyniósł $p < 0,05$.

Kolejnym etapem badań była symulacja jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej na zmianę stopnia aktywności fizycznej. Rozważono trzy stopnie aktywności: spoczynek, wysiłek umiarkowany oraz wysiłek forsowny. Symulacja była wykonywana na podstawie danych pomiarowych uzyskanych w pozycji stojącej. Zmiana stopnia aktywności fizycznej była realizowana poprzez zmianę wartości jednego elementu wektora danych fizjologicznych, jakim jest parametr MR . Grupy badanych analizowano rozdzielnie uzyskując tym samym możliwość porównania i wnioskowania o wpływie mikroangiopatii na

możliwości realizacji zwiększonego zapotrzebowania organizmu na tlen przez mechanizm wymiany gazowej. Parametrem ukazującym stan dotlenienia organizmu jest saturacja \overline{S}_V (Tab. 23).

Tab. 23 Symulacja sprawności mechanizmu wymiany gazowej podczas wysiłku fizycznego.

	Mikroangiopatia		Brak mikroangiopatii		Poziom istotności statystycznej p
	\overline{p}_i	$\sigma_{\overline{p}_i}$	\overline{p}_i	$\sigma_{\overline{p}_i}$	
Aktywność fizyczna: spoczynek					
\overline{S}_V	0,9780	0,0004	0,9781	0,0006	$p \geq 0,05$
Aktywność fizyczna: umiarkowany wysiłek					
\overline{S}_V	0,9764	0,0014	0,9773	0,0032	$p < 0,01$
Aktywność fizyczna: forsowny wysiłek					
\overline{S}_V	0,9611	0,0215	0,9674	0,0135	$p < 0,05$

Analiza testem T wykazała statystycznie istotną różnicę wartości średniej saturacji \overline{S}_V pomiędzy pacjentami z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatia podczas umiarkowanego i forsownego wysiłku, odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,05$. Podczas spoczynku nie wykryto statystycznie istotnej różnicy wartości średniej \overline{S}_V .

Istotną diagnostyczne informacją uzyskaną podczas symulacji była zmiana wartości saturacji \overline{S}_V spowodowana zmianą aktywności fizycznej. Dzięki uzyskanym informacjom można było prognozować stopień natlenowania organizmu podczas określonej aktywności fizycznej dla konkretnego pacjenta z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego mechanizmu wymiany gazowej. Osoby z mikroangiopatią wykazały średni spadek saturacji podczas umiarkowanego i forsownego wysiłku względem spoczynku, wynoszący odpowiednio 0,16[%], 1,73[%]. W identycznych warunkach dla osób bez mikroangiopatii odnotowano 0,08[%], 1,09[%] spadki wartości \overline{S}_V .

Średnia wartość saturacja krwi transportującej tlen do wszystkich komórek organizmu w spoczynku, wynosiła dla grupy osób z mikroangiopatią 97,80[%] a dla grupy osób bez mikroangiopatii 97,81[%]. W trakcie umiarkowanego wysiłku odnotowano spadek saturacji do poziomu 97,64[%], 97,73[%] odpowiednio dla grupy mikroangiopatia i brak mikroangiopatii. Znaczącą zmianę wartości saturacji zaobserwowano podczas forsownego wysiłku, kiedy dla osób z mikroangiopatią uzyskano średnią wartość saturacji równą

96,11[%] a dla osób bez mikroangiopatii równą 96,74[%]. Zmiana stopnia aktywności fizycznej powodowała obniżenie wartości saturacji i jednocześnie powiększenie istniejącej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Dla osób z mikroangiopatią zaobserwowano 0,01[%], 0,09[%], 0,65[%] spadek wartości saturacji względem osób bez mikroangiopatii, odpowiednio podczas spoczynku, umiarkowanego i forsownego wysiłku. Analiza testem T potwierdziła istotną statystycznie różnicę wartości średnich saturacji \overline{S}_v pomiędzy grupą osób bez mikroangiopatii a grupą osób z mikroangiopatią podczas forsownego i umiarkowanego wysiłku na poziomie istotności równym odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,05$. Pozostałych rozważanych przypadkach średnia wartość \overline{S}_v nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

Analizując otrzymane dane należy pamiętać, że norma poziomu saturacji zawiera się w granicach od 95[%] do 99[%] a każdy spadek poniżej normy powoduje niedotlenienie organizmu [8]. Dodatkowym czynnikiem obniżającym saturację a nieuwzględnionym w przedstawionych powyżej wynikach symulacji jest istniejący przeciek płucny powodujący spadek wartości saturacji nieprzekraczający 1,3[%] [8]. Zaprezentowane powyżej wartości saturacji są wartościami średnimi uzyskanymi dla każdej badanej grupy. Przykładem silnie destrukcyjnego wpływu mikroangiopatii płuc na funkcjonalność mechanizmu wentylacji jest wynik uzyskany dla jednego z badanych pacjentów (Rys.32b). Saturacja krwi w spoczynku wynosiła 92,94[%], co jest wynikiem poniżej średniej grupy osób z mikroangiopatią. Również podczas umiarkowanego wysiłku wartość saturacji pacjenta była poniżej średniej grupy i wynosiła 91,85[%]. Dopiero symulacja forsownego wysiłku ukazała stopień uszkodzenia jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej poprzez spadek poziomu saturacji do 78,13[%]. Tak niski poziom saturacji oznacza stan bardzo ciężki z koniecznością zastosowania sztucznej wentylacji płuc.

4.3.3. Propozycja procedury diagnostycznej

Przeprowadzone badania wykazały, że parametry modelu procesu dyfuzji tlenu (p_1 , p_2) dla badania w pozycji leżącej wskazują istotną statystyczną różnicę pomiędzy wartościami średnimi grupy osób z mikroangiopatią oraz grupy osób bez mikroangiopatii. Oznacza to, że zastosowanie modelu dostarcza nowych informacji dotyczących degradacji funkcjonowania płuc wywołanego przebiegiem cukrzycy. Jednak wciąż zostaje otwarte pytanie czy parametry p_1 , p_2 są wystarczającą czułą miarą mikroangiopatii dla pojedynczego

pacjenta i czy można zastosować je do klasyfikacji binarnej. Poszukiwania testu diagnostycznego będącego integralną częścią procedury diagnostycznej zostały przeprowadzone na podstawie badania pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej.

Dotychczasowa metoda diagnozowania mikroangiopatii wymagała przeprowadzania dwóch badań pojemności dyfuzyjnej, w pozycji leżącej i w pozycji stojącej. Porównanie wyników badań pozwalało na postawienie diagnozy. Uzyskane wyniki badań pokazują, że możliwe jest zaproponowanie testu diagnostycznego opartego tylko na jednym pomiarze.

Analizie poddano trzy algorytmy klasyfikacji binarnej oparte na wartościach progowych H_{p_i} ; $\mathbf{p}[p_i] = [p_1, p_2]$ pozwalających określić wynik, jako pozytywny bądź negatywny. Pierwszy algorytm w przypadku przekroczenia wartości granicznych przez wszystkie parametry modelu p_1 , p_2 identyfikuje zaburzenie funkcjonowania układu oddechowego na skutek cukrzycy. Drugi algorytm wnioskowania oparty był o procedurę kolejno wykonywanych porównań parametrów modelu z wartościami granicznymi. W przypadku, kiedy dany parametr przekraczał określoną wartość graniczną, wskazując na istnienie powikłań cukrzycy przerywano proces porównywania z wnioskiem o istnieniu mikroangiopatii płucnej. Przyjęta kolejność analizowania parametrów modelu była następująca p_1, p_2 . Trzecia metoda wnioskowania różniła się od drugiej przyjętą kolejnością parametrów modelu porównywanych z wartościami granicznymi, p_2, p_1 .

Wyznaczone wartości parametrów *Sens* i *Spec* dla rozważanych algorytmów przedstawiono w Tab. 24. Zaprezentowane wyniki dotyczą zarówno całej grupy badanej jak i ograniczonej populacji ze względu na cechy antropologiczne dla następujących wartości granicznych $H_{p_1} = 5,80 \cdot 10^{-2}$, $H_{p_2} = 3,50$, $H_{D_L} = 1,57 \cdot 10^{-7}$. Zacięzione komórki tabeli zawierają wyniki większe niż 75% (teoretyczny optymalny wynik wynosi 100%), które uznamy za uzasadnione i zadowalające.

Algorytm pierwszy (przekroczenie wartości granicznych przez wszystkie parametry) wykazał *Sens*^{A1} i *Spec*^{A1} wynoszącą odpowiednio 50,21% i 84,24% (Tab. 24). Test jest silnie selektywny przy jednoczesnej małej czułości. Silna selektywność testu gwarantuje poprawną identyfikację osób bez mikroangiopatii jako *brak mikroangiopatii*. Wzrost wartości czułości uzyskano dla metod wnioskowania bazujących na kolejnych porównaniach parametrów z wartościami granicznymi *Sens*^{A2} = 54,54%, *Sens*^{A3} = 75,77%. Wzrost ten spowodował jednak obniżenie wartości specyficzności *Spec*^{A2} = 83,33%, *Spec*^{A3} = 50,02% (Tab. 24).

Tab. 24 Parametry *Sens* i *Spec* trzech binarnych klasyfikacji *mikroangiopatia – brak mikroangiopatii* na podstawie parametrów modelu drogi dyfuzyjnej.

Algorytm wnioskowania	Cała grupa badanych pacjentów		Wyselekcjonowana grupa pacjentów ze względu na cechy antropologiczne	
	<i>Sens</i> [%]	<i>Spec</i> [%]	<i>Sens</i> [%]	<i>Spec</i> [%]
Algorytm 1: szukaj w kolejności p_1, p_2 wśród wcześniej wybranych	50,21	84,24	62,50	87,08
Algorytm 2: szukaj wśród wcześniej niewybranych w kolejności p_1, p_2	54,54	83,33	75,64	86,29
Algorytm 3: szukaj wśród wcześniej niewybranych w kolejności p_2, p_1	75,77	50,02	77,34	80,03
D_L	33,36	61,11	62,12	79,89

Wyniki pomiaru pojemności dyfuzyjnej są silnie zależne od cech antropologicznych pacjenta. Również parametry modelu drogi dyfuzyjnej estymowane na podstawie danych eksperymentalnych wykazują zależność od płci, wzrostu i wieku. Prezentowane badania mają charakter innowacyjny, co spowodowało, że badana populacja nie jest wystarczająca do wyznaczenia diagnostycznych wartości granicznych. Populacja, zapewniająca możliwość wyznaczenia wartości granicznych z zadawalającym stopniem pewności, powinna obejmować cały zakres wieku i wzrostu dla obu płci. Po ograniczeniu badanej populacji do kobiet powyżej 50 lat i nieprzekraczających 1,75 [m] wzrostu, uzyskano wzrost jakości testu dla pierwszego algorytmu do $Sens^{A1} = 62,50\%$, $Spec^{A1} = 87,08\%$. Algorytmy 2 i 3 po ograniczeniu populacji wykazały następując czułość i specyficzność: $Sens^{A2} = 75,64\%$, $Spec^{A2} = 86,29\%$, $Sens^{A3} = 77,34\%$, $Spec^{A3} = 80,03\%$ (Tab. 24). Przeprowadzenie licznych i długotrwałych badań obejmujących cały zakres wieku, wzrostu i płci zagwarantuje wyznaczenie wartości granicznych na podstawie, których testy diagnostyczne będą miały bardzo wysoką jakość diagnostyczną.

Uzyskane i zaprezentowane wyniki badań pozwalają na zaproponowanie procedury diagnostycznej identyfikującej istnienie mikroangiopatii płuc.

1. Wykonaj badanie pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej uzyskując wartości parametrów D_L i V_A .
2. Na podstawie wyników pomiaru i wartości stałych fizjologicznych wyznacz estymaty parametrów modelu p_1 , p_2 .
3. Wykonaj klasyfikacje binarną za pomocą wybranego algorytmu z wykorzystaniem wartości granicznych H_{p_1} i H_{p_2} ; zastosuj Algorytm 3 w celu uzyskania najlepszej czułości testu a Algorytm 1 dla uzyskania najlepszej specyficzności.

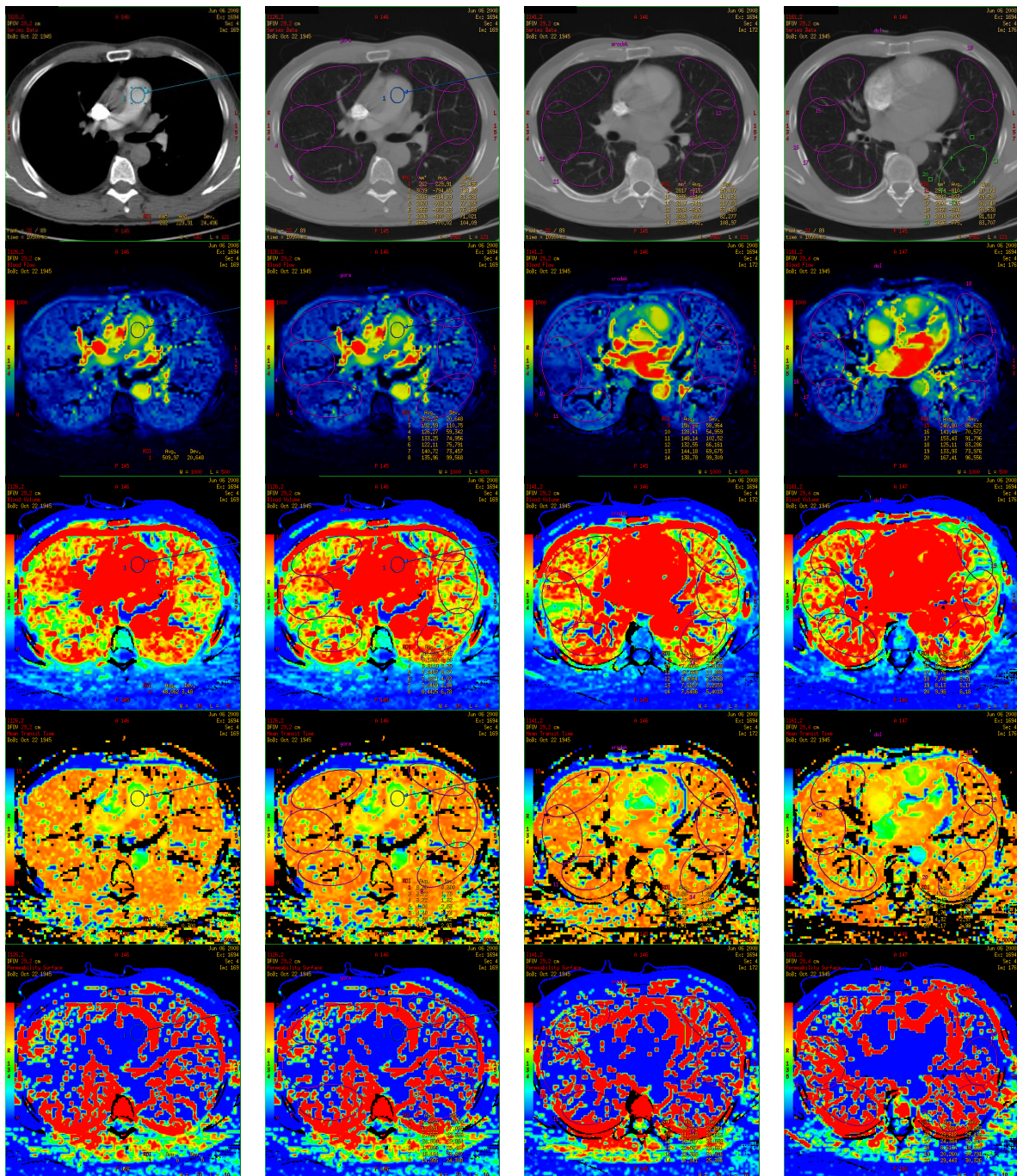
Uzyskany wynik klasyfikacji binarnej jest dodatkową informacją dla lekarza wskazującą lub wykluczającą, z dużym prawdopodobieństwem, istnienie mikroangiopatii. Ostateczną decyzję podejmuje lekarz prowadzący rozpoznawanie biorąc pod uwagę wynik zaproponowanej klasyfikacji wraz z innymi danymi diagnostycznymi. Silna selektywność testu opartego na Algorytmie 1 (wysoka wartość *Spec*) wskazuje, że proponowana procedura diagnostyki mikroangiopatii płuc jest wystarczająca do wskazania osób nieposiadających mikroangiopatii. Fakt wykluczenia osób bez mikroangiopatii z badanej populacji jest istotny ze względu na kompensację symptomów choroby przez rezerwy oddechowe.

4.4. Tomografia dynamiczna

Badanie TK jest nieinwazyjną i czułą metodą obrazowania narządów wewnętrznych organizmu. Obecnie ze względu na szerokie zastosowanie tomografii dynamicznej klatki piersiowej istnieją nowe możliwości ilościowej oceny krążenia w płucach. Celem przeprowadzonych badań było ustalenie roli badania tomograficznego w ocenie płucnej mikroangiopatii cukrzycowej.

4.4.1. Wyniki badań eksperymentalnych

Analiza wyniku badania tomografii dynamicznej polegała na wyznaczeniu przez radiologa 18 eliptycznych ROI obrazujących stan miąższu płucnego oraz dodatkowego ROI umiejscowionego w pniu tętnicy płucnej jako punktu odniesienia (Rys.33). Dla wyselekcjonowanych obszarów miąższu płucnego oraz punktu odniesienia wykonano pomiary parametrów perfuzji BF , BV , MTT i PS . Przykładowe wartości parametrów perfuzji pomierzonych dla 62 letniego mężczyzny chorego na cukrzycę z potwierdzoną mikroangiopatią, którego wynik badania prezentowany jest na Rys.33, wynoszą $BF = 298,1[ml]$, $BV = 16,8[ml \min^{-1}]$, $MTT = 4,0[s]$ i $PS = 38,3[ml \min^{-1}]$.



Rys.33 Przykładowy wynik analizy programem *Perfusion 4* badania tomografii dynamicznej uzyskany dla 62 letniego mężczyzny chorego na cukrzycę.

W kolejnych wierszach zaprezentowano wartości parametrów *BF* , *BV* , *MTT* i *PS* dla czterech badanych warstw.

W pierwszej kolejności wykonano analizę danych pomiarowych metodami statystycznymi mającą na celu wykluczyć wpływ czynnika ludzkiego. Nie stwierdzono istotności statystycznej dla średniej powierzchni ROI pomiędzy grupą osób z mikroangiopatią a grupą osób bez mikroangiopatii. Dobór punktu odniesienia był również prawidłowy,

ponieważ nie wykryto różnic statystycznie istotnych dla parametrów *BV*, *BF*, *MTT* i *PS* wyznaczonych dla tego ROI.

Dalsza analiza wyników tomografii dynamicznej polegała na wyznaczaniu wartości parametrów perfuzji i wykonaniu porównania uzyskanych wyników pomiędzy grupą z mikroangiopatią a grupą bez mikroangiopatii w oparciu o metody statystyczne. Rezultaty badań zamieszczono w Tab. 25.

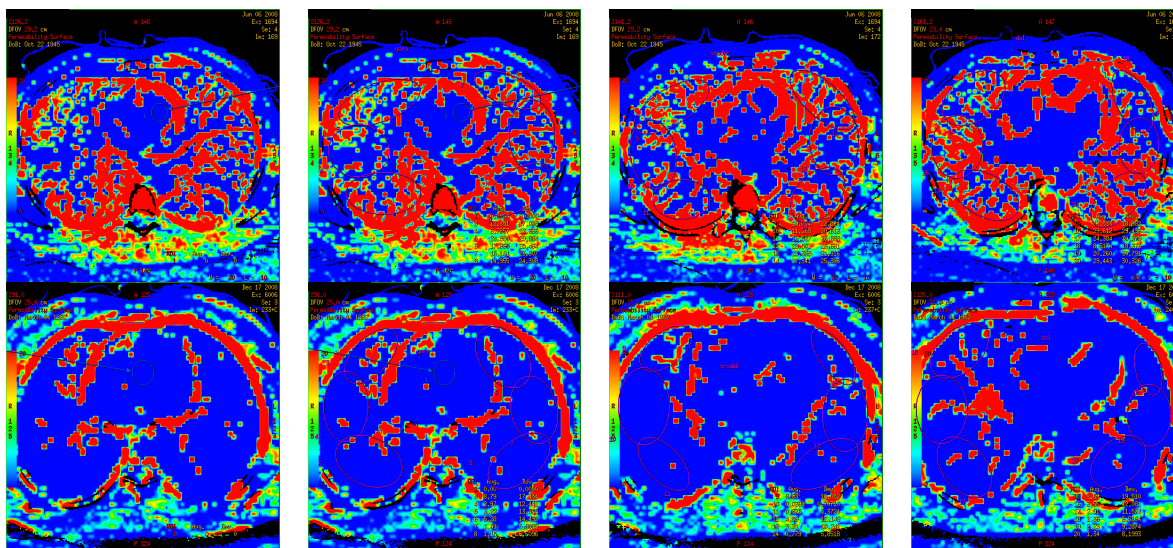
Uzyskane różnice wartości średnich parametrów *BF*, *BV* i *PS* pomiędzy grupami, wykazujące statystyczną istotność, można interpretować, jako powstałe na skutek istnienia mikroangiopatii płuc. Fakt ten może mieć znaczenie praktyczne w ocenie mięszu płuc u chorych na cukrzycę.

Tab. 25 Tomografia dynamiczna – parametry perfuzji.

	Mikroangiopatia		Brak mikroangiopatii		Poziom istotności statystycznej <i>p</i>
	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	\bar{p}_i	$\sigma_{\bar{p}_i}$	
<i>BF</i>	282,2	38,3	207,6	17,8	$p < 0,05$
<i>BV</i>	16,2	2,1	12,0	0,6	$p < 0,05$
<i>MTT</i>	3,9	0,3	4,1	0,2	$p \geq 0,05$
<i>PS</i>	35,6	8,2	8,6	1,6	$p < 0,01$

Mikroangiopatia płucna związana jest z nieprawidłową budową naczyń mikrokrążenia płucnego. Duże uszkodzenie bariery pęcherzykowo - włóściwkowej sprzyja ucieczce kontrastu z wnętrza naczyń do przestrzeni pozanaczyniowej (patrz Rys.34). Parametr *PS* jest wskaźnikiem uszkodzenia i wzrostu przepuszczalności uszkodzonych naczyń krwionośnych. Uzyskane wyniki ukazują, że *PS* zawiera nowe informacje dotyczące mikroangiopatii płuc i jest dobrym kandydatem do zastosowania w teście diagnostycznym.

Grupa poddana tomografii dynamicznej był również poddana badaniu pojemności dyfuzyjnej. Wyniki pomiarów i analizy statystycznej nie wykazały istotnej różnicy D_L pomiędzy osobami z mikroangiopatią a osobami bez mikroangiopatii. Jednocześnie ta sama populacja wykazała istotną różnicę dla parametru *PS*. Oznacza to, że osoby z mikroangiopatią miały uszkodzenia naczyń krwionośnych w stopniu niewystarczającym do zaburzenia poziomu dyfuzji w płucach wykrywanego poprzez badanie pojemności dyfuzyjnej.



Rys.34 Porównanie zobrazowania parametru PS osoby chorej na cukrzycę z mikroangiopatią (wiersz górny) oraz osoby chorej na cukrzycę bez mikroangiopatii (wiersz dolny). Każda kolumna odpowiada jednej badanej warstwie.

W płucach istnieje obszar miąższu płuc, który stanowi anatomiczną i czynnościową przestrzeń martwą. Oznacza to, że pęcherzyki płucne oraz otaczające je naczynia znajdujące się w tej przestrzeni pozostają fizjologicznie nieczynne. Dopiero na skutek dodatkowych czynników (np. wysiłku fizycznego, przewlekłej choroby płuc lub serca) pęcherzyki i naczynia przestrzeni martwej są rekrutowane. Prowadzi to do minimalizowania zaburzeń wentylacyjnych. Tak samo dzieje się w przebiegu cukrzycy. Początkowo pomimo uszkodzonych naczyń, czynnościowa funkcjonalność płuc pozostaje bez zmian korzystając z istniejących rezerw oddechowych.

Uzyskane wyniki wskazują na celowość kontynuowania badań nad zastosowaniem tomografii dynamicznej u chorych na cukrzycę.

4.5. Integracja danych

Zastosowanie integracji danych wielomodalnych w diagnostyce mikroangiopatii płuc przedstawione zostanie poprzez prezentację przykładowych wizualizacji, utworzonych na podstawie danych pomiarowych i wyników modelowania sześciu pacjentów wybranych spośród całej badanej populacji (3 osoby bez mikroangiopatii płuc oraz 3 osoby z mikroangiopatią płuc). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia badań techniką oscylacji wymuszonych założono, że wszyscy pacjenci uzyskali wyniki badania równe wartościom norm charakteryzujące osoby zdrowe.

Jako pierwsza zaprezentowana zostanie wizualizacja osoby chorej na cukrzycę z wykluczoną mikroangiopatią płuc (pacjent 1). Rys.35 przedstawia dane pacjenta, wyniki pomiarów, wyniki modelowania oraz panel wizualizacji będącej rezultatem integracji danych wielomodalnych. Pacjent został poddany badaniu spirometrycznemu oraz badaniu pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej i leżącej.



Rys.35 Dane pomiarowe, wyniki modelowania oraz panel wizualizacji osoby chorej na cukrzycę z wykluczoną mikroangiopatią płuc (pacjent 1).

Większość tradycyjnych parametrów opisujących mechanizm wymiany gazowej pomierzonych podczas spirometrii FEV_1 , VC , IC , FVC , PEF , MEF_{25} , MEF_{75} i badania pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej TLC , RV nie wykazały znaczących różnic od wartości norm określonych dla tej samej płci, wieku i wzrostu. W prostokącie prezentującym objętości i pojemności płuc dominuje kolor zielony. Również w module wizualizacji ukazującym odchylenie wartości parametrów od norm kwadraty parametrów

mechanizmu wentylacji są w większości zielone. Jedynie parametry FRC , MEF_{50} i ERV wykazują znaczącą różnicę w odniesieniu do norm. Dla FRC i ERV odnotowano odpowiednio 34,54% i 59,93% spadek wartości zaś dla MEF_{50} odnotowano 27,87% wzrost. Animowany schemat płuc, poprzez różnicę obrysu płuc a maksymalną wielkością płuc w trakcie maksymalnego wdechu, ukazuje 12,61% spadek wartości TLC w stosunku do normy.

Na wykresie przepływ – objętość $Q(V)$ zaobserwowano różnicę pomiędzy przebiegiem krzywej normatywnej i krzywej aktualnej dla analizowanego pacjenta. Jednak różnica ta nie wskazuje na istnienie mikroangiopatii, o czym informuje komunikat diagnostyczny. Parametry modelu badania spirometrycznego K , b i a wykazały wzrost wartości w odniesieniu do parametrów estymowanych na podstawie norm parametrów spirometrii.

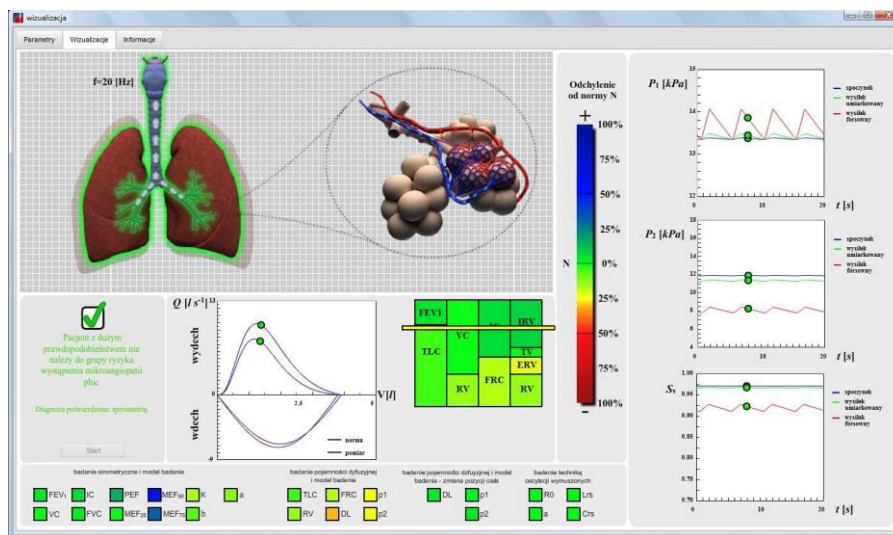
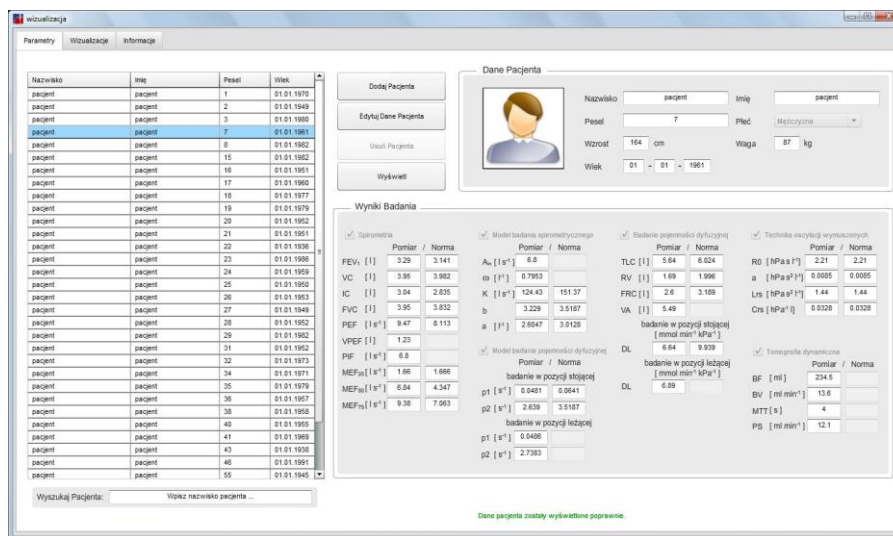
Funkcjonowanie mechanizmu wymiany gazowej prezentowanego pacjenta zostało ocenione poprawnie. Wyniki pomiarów pojemności dyfuzyjnej D_L i modelowania drogi dyfuzyjnej p_1 , p_2 są zbliżone do norm - zielony kolor kwadratów w module wizualizacji. Również zmiana wartości parametrów D_L , p_1 i p_2 pomiędzy badaniem wykonanym w pozycji stojącej a badaniem wykonanym w pozycji leżącej nie są znaczące i wynoszą odpowiednio 5,71%, 2,06% i 5,70%.

Na wykresach $P_1(t)$, $P_2(t)$, $S(t)$ prezentowany jest wyniki symulacji wydolności mechanizmu wymiany gazowej w trakcie wysiłku fizycznego. Dla analizowanego pacjenta można zauważyć spadek wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi $P_2(t)$ podczas forsownego wysiłku. Spadek ten powoduje spadek wartości saturacji krwi $S(t)$ wpływającej z płuc. Jednak wartość saturacji krwi jest zawałająca i wystarczająca do zrealizowania zapotrzebowania organizmu na tlen.

Automatyczne wnioskowanie o stanie pacjenta, opracowane na podstawie przedstawionych poprzednim rozdziale testów diagnostycznych, określiło, że pacjent z bardzo dużym prawdopodobieństwem nie należy do grupy ryzyka wystąpienia mikroangiopatii płuc. Diagnozę tą potwierdziły wyniki modelowania badania spirometrycznego i procesu dyfuzji tlenu.

Kolejnym przypadkiem (pacjent 2) jest pacjent chory na cukrzycę również z wykluczoną mikroangiopatią płuc jednak ze pierwszymi symptomami zakłócenia jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej (Rys.36). Przeważająca większość wartości parametrów wyznaczonych w badaniu spirometrycznym FEV_1 , VC , IC , FVC , PEF ,

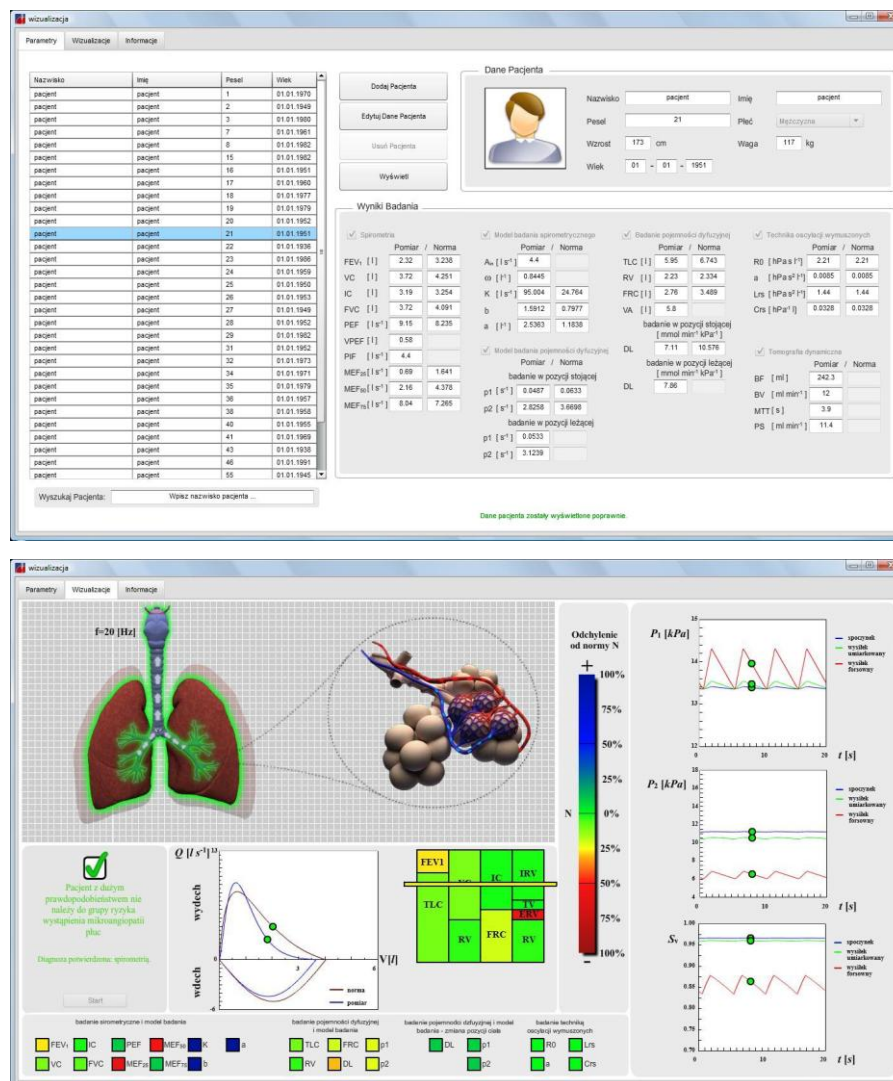
MEF_{25} nie wykazały znaczących odstępstw od norm opisujących osobę zdrową cechującą się tymi samymi cechami antropologicznymi (płeć, wzrost, wiek). Jedynie dla MEF_{50} i MEF_{75} zaobserwowano wzrost wartości o odpowiednio 57,35% i 32,80%. Parametry modelu badania spirometrycznego K , b i a estymowane na podstawie pomiarów również nie różniły się znacząco od parametrów estymowane na podstawie norm parametrów spirometrycznych. Test diagnostyczny oparty na wynikach modelowania wskazał, że pacjent nie należy do grupy ryzyka wystąpienia mikroangiopatii.



Rys.36 Dane pomiarowe, wyniki modelowania oraz panel wizualizacji osoby chorej na cukrzycę z wykluczoną mikroangiopatią płuc (pacjent 2).

Sygnal o zaburzeniu funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej daje wynik badania pojemności dyfuzyjnej i wynik modelowania procesy dyfuzji tlenu. Obserwowany spadek jakości działania nie wskazuje jednoznacznie na mikroangiopatię jako na przyczynę,

jednak nie można go pominąć w ocenie stanu pacjenta. Wartość pojemności dyfuzyjnej D_L w badaniu w pozycji stojącej spadła o 33,19% w odniesieniu do normy. Również parametry modelu p_1 i p_2 wykazały spadek wartości o odpowiednio 24,96% i 25,00%. Symulacja ciśnienia parcjalnego w pęcherzykach $P_1(t)$ i we krwi $P_2(t)$ oraz symulacja saturacji $S(t)$ podczas różnego stopnia aktywności fizycznej pozwoliła zaobserwować brak wpływu spadków wartości parametrów na działanie mechanizmu wymiany gazowej. Porównanie wyników badania pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej do wyników uzyskanych w pozycji leżącej na plecach nie ukazało znaczących różnic - zielony kolor kwadratów w module wizualizacji. Różnice pomiędzy tymi dwoma badaniami są obecnie głównym źródłem informacji wykorzystywanym w praktyce diagnostycznej o istnieniu bądź nie istnieniu mikroangiopatii płuc w przebiegu cukrzycy.

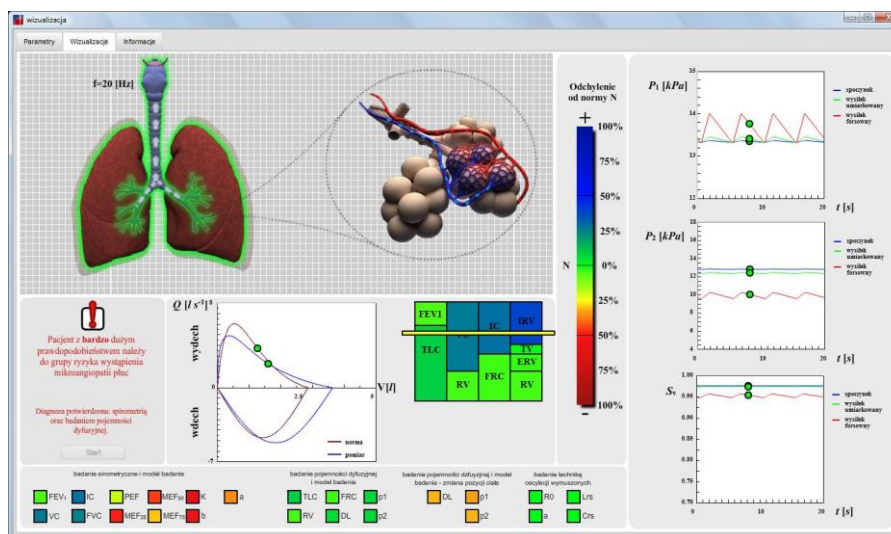
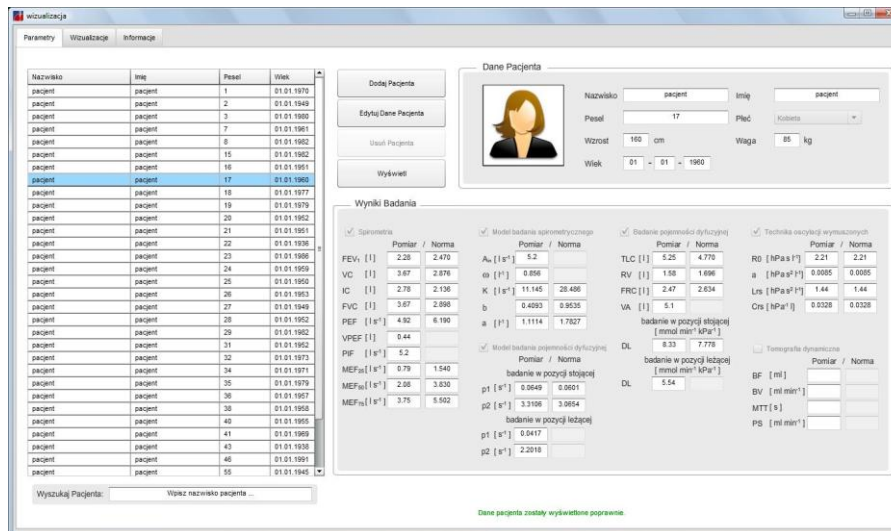


Rys.37 Dane pomiarowe, wyniki modelowania oraz panel wizualizacji osoby chorej na cukrzycę z wykluczoną mikroangiopatią płuc (pacjent 3).

Ostatnim prezentowanym pacjentem z grupy osób bez mikroangiopatii (pacjent 3) jest 61 letni mężczyzna, który podczas procesu diagnostycznego został poddany badaniu spirometrycznemu, badaniu pojemności dyfuzyjnej (w obu pozycjach ciała). Uzyskane wyniki badań i modelowania oraz wizualizacja przedstawione są na Rys.37. Ocena jakości funkcjonowania mechanizmu wentylacji ukazała istnienie zmian w odniesieniu do normatywnego funkcjonowania, jednak nieklasyfikujących pacjenta do grupy ryzyka wystąpienia mikroangiopatii płuc. Znaczącą zmianę zaobserwowano dla parametrów FEV_1 , MEF_{25} , MEF_{20} oraz ERV . Również parametry modelu badania spirometrycznego K , b i a estymowane na podstawie pomiarów wykazały znaczące różnice od wartości parametrów estymowanych na podstawie norm parametrów spirometrii. Różnica ta widoczna jest na wykresie $Q(V)$. Test diagnostyczny korzystający z wyników modelowania badania spirometrycznego zaklasyfikował pacjenta do grupy osób bez mikroangiopatii..

Badanie pojemności dyfuzyjnej nie potwierdza wyniku analizy stanu pacjenta zaimplementowanej w aplikacji i opisanej w Rozdziale 3. Zaobserwowano 32,77% obniżenie wartości D_L w badaniu w pozycji stojącej w odniesieniu do wartości normatywnej. Parametry modelu drogi dyfuzyjnej p_1 i p_2 również odnotowały spadek wartości o odpowiednio 23,06% i 22,99%. Oznacza to, że funkcjonowanie mechanizmu wymiany gazowej odbiega od normy jednak zaburzenie to nie wskazuje na mikroangiopatię płuc. Przeprowadzona symulacja ukazała jak wykryta dysfunkcja wpływa na ciśnienie parcjalne $P_1(t)$, $P_2(t)$ i saturację krwi $S(t)$ dla trzech stopni aktywności fizycznej. Podczas wysiłku forsownego saturacja spada do poziomu około 85%, co z jednej strony wskazuje na ograniczone możliwości sprostania dużemu obciążeniu fizycznemu, jednak z drugiej nie jest to sygnał wskazujący na istnienie mikroangiopatii płuc. Porównanie wyników uzyskanych podczas badania i modelowania dla obu pozycjach ciała wykazały 9,45%, 10,55%, 10,54% wzrost wartości wszystkich parametrów D_L , p_1 i p_2 . Zaobserwowane podwyższenie wartości parametrów charakteryzuje osoby bez mikroangiopatii i spowodowane jest rozszerzeniem łożyska naczyniowego w pozycji leżącej.

Kolejnym prezentowanym przykładem integracji danych wielomodalnych (Rys.38) jest wizualizacja wyników pomiaru i modelowania pacjenta chorego na cukrzycę z potwierdzoną mikroangiopatią płuc (pacjent 4). Podczas diagnostyki pacjent został poddany badaniu spirometrycznemu oraz badaniu pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej i leżącej.



Rys.38 Dane pomiarowe, wyniki modelowania oraz panel wizualizacji osoby chorej na cukrzycę z potwierdzoną mikroangiopatią płuc (pacjent 4).

Zaobserwowany wzrost wartości niektórych pojemności i objętości płuc opisujących mechanizm wentylacji jest przejawem minimalizacji skutków obniżenia jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej. W przypadku, kiedy proces wymiany gazowej jest zaburzony, wykorzystanie rezerw wentylacyjnych poprzez zwiększenie objętości płuc biorącej czynny udział w wymianie gazowej może zredukować negatywny wpływ mikroangiopatii płuc. U badanego pacjenta wartości parametrów IC , VC , FVC oraz TLC uległy zwiększeniu o odpowiednio 30,15%, 27,61%, 26,64%, 10,06%. Modelowany na podstawie pomiarów kształt krzywej przepływ – objętość $Q(V)$ wyraźnie uległ zmianie w odniesieniu od modelowanego na podstawie norm. Wartości parametrów modelu badania spirometrycznego K , b i a wykazały 60,88%, 57,21% i 37,66% spadek. Test

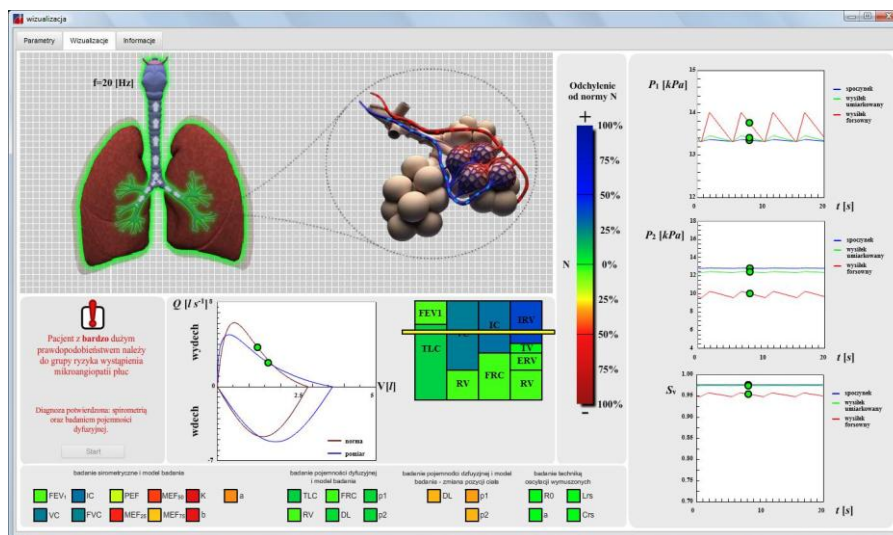
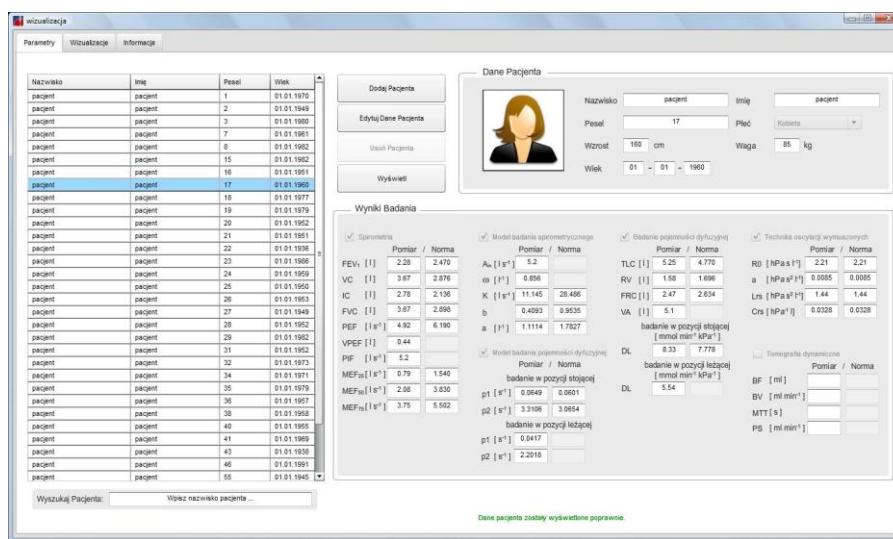
diagnostyczny wykorzystujący wyniki modelowania zaklasyfikował pacjenta do grupy ryzyka wystąpienia mikroangiopatii.

Badanie pojemności dyfuzyjnej wykonane w pozycji stojącej wykazało 7,10% wzrost wartości D_L w odniesieniu od wartości normatywnych. Jednak porównanie wyniku uzyskanego w badaniu w pozycji leżącej do wyniku uzyskanego w badaniu w pozycji stojącej wyraźnie wskazało na istnienie mikroangiopatii; 33,49% spadek wartości pojemności dyfuzyjnej. Parametry modelu drogi dyfuzyjnej p_1 i p_2 wykazały zmiany wartości analogicznie jak D_L . Dla badania w pozycji stojącej p_1 i p_2 nie różnią się znacząco od wartości estymowanych na podstawie istniejących norm badania pojemności dyfuzyjnej (kolor zielony na panelu wizualizacji). Porównanie wyników modelowania dla pozycji leżącej i stojącej wskazało na istnienie istotnych różnic wynoszących 35,75% i 34,49% odpowiednio dla p_1 i p_2 . Test diagnostyczny korzystający z wyników modelowania badania pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej wskazał na ryzyko istnienia mikroangiopatii płuc. Przeprowadzona symulacja funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej ($P_1(t)$, $P_2(t)$ i $S(t)$) dla różnego stopnia aktywności fizycznej pozwoliła stwierdzić, że wykorzystanie rezerw wentylacyjnych skutecznie niweluje skutki mikroangiopatii płuc.

Piąta prezentowana wizualizacja zintegrowanych danych wielomodalnych została wykonana na podstawie wyników badań i modelowania pomiaru spirometrycznego i pojemności dyfuzyjnej osoby chorej na cukrzycę z potwierdzoną mikroangiopatią płuc (Rys.39). Objętości i pojemności płuc RV , IC , TLC , VC , FVC , FRC , FEV_1 opisujące mechanizm wentylacji na skutek choroby zwiększyły swoją wartość w odniesieniu do wartości normatywnych odpowiednio o 41,18%, 37,68%, 19,23%, 18,45%, 17,26%, 4,74%, 2,69%. Organizm pacjenta przeciwdziałając skutkom przebiegu cukrzycy wykorzystuje dostępne rezerwy wentylacyjne poprzez zwiększenie ilości powietrza dostarczanego do płuc. Dodatkowo stałe wykorzystywanie istniejących rezerw w celu pełnego zrealizowania zapotrzebowania na tlen spowodowało powiększenie całej objętości płuc powyżej normy. Zwiększona objętość płuc zwiększa objętość biorącą czynny udział w wentylacji. Tym samym zwiększona objętość płuc oznacza zwiększanie objętości pęcherzyków biorących udział w wymianie gazowej. Poprzez zwiększenie objętości częściowo kompensowane są skutki zakłócenia procesu wymiany gazowej (6,67% spadek wartości D_L). Powiększenie się objętości płuc widoczne jest również na wykresie modelowanej krzywej przepływ – objętość $Q(V)$. Krzywa estymowana na podstawie pomiarów w porównaniu do

krzywej estymowanej na podstawie norm parametrów badania spirometrycznego wyraźnie wskazuje na wykorzystywanie istniejących rezerw wentylacyjnych.

Ocena mechanizmu wymiany gazowej na podstawie badania pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej i modelu drogi dyfuzyjnej ukazuje obniżenie jakości funkcjonowania poprzez obniżenie wartości parametrów D_L , p_1 i p_2 o 6,67%, 4,08%, 4,00%. Jednak rzeczywista skala choroby uwidacznia się podczas porównania wyników uzyskanych w pozycji leżącej do wyników uzyskanych w pozycji stojącej. Zaobserwowano 55,43%, 53,19%, 55,43% spadek wartości D_L , p_1 i p_2 przy zmianie pozycji ciała podczas badania.

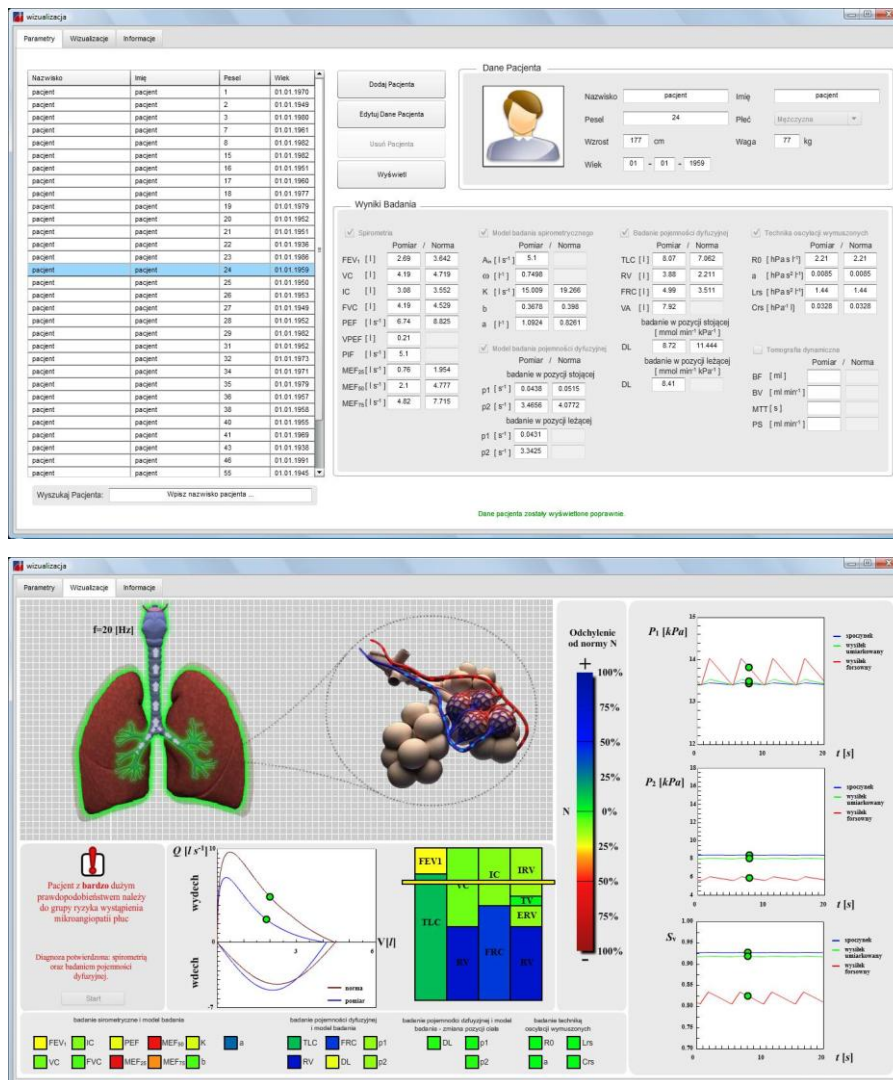


Rys.39 Dane pomiarowe, wyniki modelowania oraz panel wizualizacji osoby chorej na cukrzycę z potwierdzoną mikroangiopatią płuc (pacjent 5).

Przeprowadzona symulacja ciśnienia parcjalnego tlenu w pęcherzyka $P_1(t)$ i we krwi $P_2(t)$ oraz saturacji krwi wypływającej z płuc $S(t)$ pozwoliła na ocenę skuteczności procesu

wymiany gazowej podczas trzech stopni aktywności fizycznej. Forsowny wysiłek spowodował obniżenie wartości saturacji jednak poziom jej jest wystarczający do zrealizowania zapotrzebowania organizmu na tlen.

Wykorzystanie istniejących rezerw oddechowych nie zawsze zapewni prawidłowe natlenowania krwi podczas forsownego wysiłku. Przykładem takiej sytuacji może być kolejna wizualizacja danych pacjenta z mikroangiopatią płuc (pacjent 6) Rys.40. Diagnostyka została przeprowadzona na podstawie badania spirometrycznego i badania pojemności dyfuzyjnej wykonanego w pozycji stojącej oraz w pozycji leżącej. Wynik automatycznego wnioskowania o stanie pacjenta wskazał, że osoba badana należy do grupy ryzyka wystąpienia mikroangiopatii płuc.



Rys.40 Dane pomiarowe, wyniki modelowania oraz panel wizualizacji osoby chorej na cukrzycę z potwierdzoną mikroangiopatią płuc (pacjent 6).

Aktywizację rezerw układu oddechowego można stwierdzić na podstawie 14,27% wzrostu wartości TLC . Jednak wzrost pojemności płuc został zagospodarowany przez pojemności i objętości nieuczestniczące czynnie w procesie wentylacji. Odnotowano wzrost RV i FRC o odpowiednio 35,69% i 42,12%. Dodatkowo wartości parametrów FEV_1 , VC , IC , FVC , reprezentujące objętości i pojemności aktywne podczas wentylacji płuc, uległy 26,14%, 11,21%, 13,29%, 7,49% zmniejszeniu, co jeszcze bardziej ograniczyło możliwości kompensacji zaburzenia mechanizmu wymiany gazowej. Opisaną sytuację bardzo dobrze oddaje prostokąt prezentujący pojemności i objętości płuc oraz wykres $Q(V)$.

Pomiar pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej wskazał na istniejące obniżenie wartości D_L o 23,80% wobec wartości należnej charakteryzującą osobę zdrową o tych samych cechach antropologicznych. Różnica wyników pomiarów pomiędzy pomiarami w pozycji leżącej a w pozycji stojącej nie jest tak znacząca i wyniosła 3,56%. Analogicznie zmieniały się wartości parametrów modelu drogi dyfuzyjnej p_1 i p_2 . Wartości estymowane na podstawie pomiaru w pozycji stojącej wykazały odpowiednio 14,95%, 15,00% spadek wartości w odniesieniu do wartości estymowanych na podstawie norm. Porównanie parametrów modelu dla pozycji leżącej i dla pozycji stojącej pokazało jedynie 1,60%, 3,55% obniżenie wartości p_1 i p_2 .

Symulacja wpływu stopnia aktywności fizycznej na ciśnienia parcjalne $P_1(t)$ i $P_2(t)$ oraz na saturację krwi $S(t)$ ukazała istotny spadek ilości tlenu transportowanego przez krew podczas forsownego wysiłku. Długotrwałe natlenowanie krwi poniżej 85% powoduje niedotlenienie organizmu pogarszając w sposób znaczący ogólny stan pacjenta.

Przedstawione przykłady wizualizacji zintegrowanych danych wielomodalnych ukazują duży potencjał zaproponowanego rozwiązania. Spójna prezentacja informacji pochodzących z wielu źródeł umożliwia zobrazowanie stanu układu oddechowego w sposób całościowy. Wzajemne oddziaływanie elementów układu oddechowego, opisywanych poprzez różne metody pomiarowe, stało się bardziej widoczne i łatwiejsze do zinterpretowania. Wykorzystanie różnych technik prezentacji danych oddziałujących jak najszerszym zakresie na możliwości percepcyjne odbiorcy, zapewnia wydajny przekaz informacji oraz zwiększony stopień wykorzystania zdolności poznawczych. Dzięki temu zaprezentowana wizualizacja pozwala skutecznie wesprzeć lekarza w procesie diagnostycznym.

5. Wnioski

Celem przeprowadzonych badań było poszukiwanie metody wsparcia diagnostyki mikroangiopatii płuc w przebiegu cukrzycy w oparciu o rutynowe badania układu oddechowego. Szczegółowe cele badawcze postawione na początku rozprawy zostały osiągnięte. Opracowano dwa modele pomiarów układu oddechowego: model badania spirometrycznego oraz model procesu dyfuzji tlenu w płucach. Przeprowadzono również we współpracy z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym badania eksperymentalne na grupie osób chorych na cukrzycę z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc. Otrzymane wyniki badań oraz wyniki modelowania zostały poddane analizie. Na podstawie uzyskanych rezultatów zaproponowano procedury diagnostyczne wspierające proces identyfikacji powikłań cukrzycy w układzie oddechowym. Ostatnim zrealizowanym celem była integracja danych pomiarowych i wyników modelowania ukazująca aktualny stan funkcjonalny mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej.

Dodatkowo w trakcie prac badawczych przeprowadzono weryfikację klinicznej przydatności pomiaru metodą oscylacji wymuszonych. Pomimo pozytywnej weryfikacji ta metoda pomiarowa nie została zastosowana w badaniach eksperymentalnych dotyczących wpływu cukrzycy na układ oddechowy ze względu na brak dostępu do układu pomiarowego. Inną rozważaną w pracy i dobrze rokującą metodą pomiarową jakości funkcjonowania układu oddechowego jest tomografia dynamiczna. Uzyskane wyniki pomiarów na ograniczonej badanej populacji wskazują na celowość prowadzenia dalszych badań dotyczących zastosowania tomografii dynamicznej w diagnostyce chorych na cukrzycę.

Badanie spirometryczne dostarczające informacji o stanie funkcjonalnym mechanizmu wentylacji oparte jest na pomiarze przepływu powietrza wdychanego i wydechowego. W trakcie prac nad modelem badania spirometrycznego rozważano różne typy funkcji regresji dla wszystkich trzech zależności $Q(t)$, $V(t)$, $Q(V)$ uzyskiwanych podczas pomiaru. Najlepsze rezultaty uzyskano dla krzywej przepływ – objętość $Q(V)$. W zakresie maksymalnego wydechu zastosowano jako funkcję regresji funkcję gama zaś w zakresie maksymalnego wdechu zastosowano funkcję sinus.

Analiza statystyczna wyników modelowania przeprowadzonego na podstawie badań eksperymentalnych wykazała, że dwa parametry modelu mogą być wykorzystywane podczas

diagnozowania mikroangiopatii płuc. Parametry K i a wykazały odpowiednio 38,28% i 18,82% spadek wartości na skutek istnienia płucnych powikłań cukrzycy.

Zaproponowana procedura diagnostyczna identyfikująca zaburzenia w funkcjonowaniu układu oddechowego na skutek cukrzycy oparta jest na estymatach parametrów modelu K i a . Zastosowanie algorytmu wnioskowania polegającego na wykonywaniu kolejno porównań parametrów modelu K , a z wartościami granicznymi zapewnia uzyskanie najwyższej czułości testu wynoszącej 82,05% dla całej badanej populacji. W podgrupie pacjentów wyselekcjonowanej ze względu na cechy antropologiczne kalsyfikacja binarna wykryła istnienie mikroangiopatii w każdym przypadku, kiedy była ona obecna.

Opracowany model procesu dyfuzji tlenu z pęcherzyków płucnych do krwi opisany został układem równań różniczkowych. Procedura estymacji parametrów modelu opierała się na wynikach badania pojemności dyfuzyjnej oraz stałych danych fizjologicznych. Dzięki zastosowaniu modelu możliwe było przeprowadzenie symulacji jakości funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej dla różnych stopni aktywności fizycznej. Dostępność rezerw oddechowych kompensujących wpływ zmian chorobowych zmniejsza się podczas wysiłku fizycznego, ponieważ rezerwy te wykorzystywane są do pokrycia zwiększonego zapotrzebowania organizmu na tlen.

Badania eksperymentalne pojemności dyfuzyjnej przeprowadzono w pozycji stojącej i leżącej na plecach zgodnie z aktualnie stosowaną metodą diagnostyczną mikroangiopatii płuc. Porównanie wyników obu pomiarów umożliwia postawienie diagnozy o istnieniu bądź nie istnieniu mikroangiopatii. Parametry modelu p_1 i p_2 estymowane na podstawie pomiarów w pozycji leżącej wykazały statystycznie istotność, tym samym wskazując na istnienie zaburzeń spowodowanych cukrzycą. Oznacza, że wykonanie pomiaru tylko w pozycji leżącej umożliwia identyfikację istnienia mikroangiopatii na podstawie estymowanych parametrów modelu.

Symulacja funkcjonowania mechanizmu wymiany gazowej w trakcie zmiennej aktywności fizycznej dostarcza diagnostycznie istotną informację o zmianach wartości ciśnień parcjalnych $\overline{P_1(t)}$, $\overline{P_2(t)}$ i saturacji $\overline{S_v(t)}$ spowodowanych zwiększonym zapotrzebowaniem organizmu na tlen. Wartość $\overline{S_v(t)}$ wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy badanymi grupami podczas umiarkowanego i forsownego wysiłku. Dzięki symulacji możliwe jest przewidywanie reakcji organizmu pacjenta na zmianę stopnia aktywności fizycznej.

Najlepszą jakość testu diagnostycznego dla całej badanej populacji uzyskano dla algorytmu identyfikującego zaburzenie funkcjonowania układu oddechowego na skutek

cukrzycy w przypadku przekroczenia wartości granicznych przez wszystkie parametry modelu procesu dyfuzji tlenu. Uzyskana silna selektywność testu 84,24% potwierdza, że proponowana procedura diagnostyki jest wystarczająca do wskazania osób bez mikroangiopatii płuc.

Brak możliwości przeprowadzenia badań eksperymentalnych techniką oscylacji wymuszonych spowodowała, że możliwe było jedynie przeprowadzenie weryfikacji zastosowania w praktyce klinicznej. Wykonana analiza pokazuje, jak ważną rolę diagnostyczną odgrywa znajomość parametrów modelu respiracji. Zastosowania modelowania pozwala na przeprowadzenie dokładniejszej, ilościowej, oceny stanu funkcjonalnego mechanizmu wymiany gazowej. Technika oscylacji wymuszonych umożliwia również ocenę reakcji układu oddechowego na podanie wybranej substancji, przez co umożliwia bardziej skuteczne dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorego, zmieniających się w miarę postępów leczenia.

Wykonane badania nad zastosowaniem dynamicznej tomografii komputerowej w diagnostyce mikroangiopatii płuc wskazały na istniejący w tej metodzie pomiarowej duży potencjał wspierania procesu identyfikacji zaburzeń układu oddechowego. Analiza statystyczna wyników pomiaru wykazała statystycznie istotną różnicę wartości średnich parametrów perfuzji BF , BV i PS pomiędzy osobami z potwierdzoną i wykluczoną mikroangiopatią płuc. Zmiany wartości parametrów można interpretować, jako powstałe na skutek istnienia mikroangiopatii płuc. Szczególnie obiecującym jest parametr PS , który pozwolił zaobserwować zmiany czynnościowe w obrębie łożyska naczyniowego, zbyt małe do wykrycia w pomiarze pojemności dyfuzyjnej D_L .

Integracja danych wielomodalnych zrealizowana została za pomocą aplikacji komputerowej. Dzięki spójnej prezentacji danych uzyskanych różnymi metodami pomiarowymi z wykorzystaniem wyników modelowania możliwe jest całościowe zaprezentowanie stanu mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej. Zastosowanie różnych sposobów prezentacji danych pozwala oddziaływać w jak najszerszym zakresie na możliwości percepcyjne odbiorcy, tym samym zapewniając na szybki i wydajny przekaz informacji z wysokim poziomem zrozumienia dostarczanych danych.

Wizualizacja wyników pomiarów i wyników modelowania dla zaprezentowanych przypadków stanu zdrowia ukazała przydatność takiej formy prezentacji danych w procesie diagnostycznym. Prezentacja danych za pomocą obrazu, ruchu, koloru, wykresów i wartości liczbowych czyni je łatwiejszymi w interpretacji. Integracja informacji o stanie różnych

elementów układu oddechowego pozwala na ocenę ich współdziałania między sobą oraz na całościową ocenę jakości funkcjonowania płuc. Możliwość szerokiego spojrzenia na stan układu oddechowego jest bardzo istotne w procesie diagnostycznym. Zaproponowana integracja danych wielomodalnych umożliwia wykorzystanie wizualizacji danych pomiarowych i wyników modelowania, jako źródło dodatkowych informacji ułatwiających podejmowanie decyzji diagnostycznych i terapeutycznych.

Opracowany model badania spirometrycznego oraz stworzony model procesu dyfuzji tlenu w płucach wraz z zaproponowanymi procedurami diagnostycznymi poprzez zaprezentowaną integrację danych wielomodalnych są wsparciem dla procesu diagnostycznego mikroangiopatii płuc na podstawie rutynowo wykonywanych badań układu oddechowego.

6. Wykaz oznaczeń

a [$hPa s^2 l^{-1}$]	współczynnik wzrostu R_{rs} wraz ze wzrostem częstotliwości fali oddechowej,
a	parametr modelu badania spirometrycznego,
ac	składnik powietrza; O_2 tlen, CO_2 dwutlenku węgla, H_2O pary wodnej oraz N_2 azotu (<i>air component</i>),
A [lata]	wiek,
A_m	parametr modelu badania spirometrycznego,
\mathbf{b}	wektor danych fizjologicznych,
b	parametr modelu badania spirometrycznego,
BF	przepływ (<i>blood flow</i>),
BV	objętość (<i>blood volume</i>),
c [$g m^{-3}$]	stężenie,
c_m [$g m^{-3}$]	stężenie całej mieszaniny gazowej,
c_s [$g m^{-3}$]	stężenie składnika mieszaniny gazowej,
c_{mol} [$mol m^{-3}$]	stężenie molowe,
C_{FOR} [$hPa^{-1} l$]	pojemność układu oddechowego (<i>Forced Oscillation Technique</i>),
C_{rs} [$hPa^{-1} l$]	pojemność oddechowa (<i>respiratory</i>),
C_s [$hPa^{-1} l$]	pojemność przestrzeni martwej (<i>shunt</i>),
C_t [$hPa^{-1} l$]	pojemność segmentu tkankowego (<i>tissue</i>),
CV_{p_i} %	współczynnik zmienności,
d	wypełnienie sygnału pobudzenia $u(t)$,
dV_{ao}/dt [$l s^{-1}$]	przepływ na poziomie ust (<i>airway opening</i>),
dV_{bs}/dt [$l s^{-1}$]	przepływ peritorakalny (<i>body surface</i>),
$D_{coefficient}$ [$m^2 s^{-1}$]	współczynnik dyfuzji (<i>diffusion coefficient</i>),
D_{gz} [$m^2 s^{-1}$]	pojemność dyfuzyjna dla gazu gz ,
D_M [$mol s^{-1} kPa^{-1}$]	pojemność dyfuzyjna membrany (<i>membrane</i>),
D_E [$mol s^{-1} kPa^{-1}$]	pojemność dyfuzyjna erythrocytu (<i>erythrocyte</i>),
D_L [$mol s^{-1} kPa^{-1}$]	pojemność dyfuzyjna płuc (<i>lung</i>),
$D_{L,norm}$ [$mol s^{-1} kPa^{-1}$]	wartość referencyjna pojemności dyfuzyyjnej,
$D_{L,norm,K}$ [$mol s^{-1} kPa^{-1}$]	skorygowana wartość referencyjna pojemności dyfuzyyjnej,
$D_{L,norm,K}^A$ [$mol s^{-1} kPa^{-1}$]	skorygowana wartość referencyjna pojemności dyfuzyyjnej ze względu na V_A ,

$D_{L,norm,K}^{Hb}$ [mol s ⁻¹ kPa ⁻¹]	skorygowana wartość referencyjna pojemności dyfuzyjnej ze względu na <i>Hb</i> ,
e	błąd układu pomiarowego,
$E_{rs,eff}$ [hPa l ⁻¹]	elastyczność efektywna (<i>respiratory</i>),
$E_{t,eff}$ [hPa l ⁻¹]	tkankową efektywną elastyczność (<i>tissue</i>),
ERV [l]	objętość zapasowa wydechowa – objętość powietrza wydychaną z płuc po zakończeniu spokojnego wydechu (<i>Expiratory Reserve Volume</i>),
$f(t)$ [g s ⁻¹]	strumień masy,
f [Hz]	częstotliwość oscylacji wymuszonych,
f_{res} [Hz]	częstotliwość rezonansową (<i>resonance</i>),
f_{ji} [g s ⁻¹]	strumień skierowany od <i>i</i> -tego do <i>j</i> -tego elementu modelu,
F [%]	frakcja,
$F_{A,CO,t}$ [%]	frakcja <i>CO</i> w pęcherzykach płucnych (<i>alveolar</i>) w chwili <i>t</i> ,
$F_{B,CO,0}$ [%]	frakcja <i>CO</i> we krwi w chwili <i>t</i> = 0 (<i>blood</i>),
$F_{Exha,CO}$ [%]	frakcja <i>CO</i> dla powietrza wydychanego (<i>exhaled</i>),
$F_{Exha,He}$ [%]	frakcja <i>He</i> dla powietrza wydychanego (<i>exhaled</i>),
$F_{Inha,CO}$ [%]	frakcja <i>CO</i> dla powietrza wdychanego (<i>inhaled</i>),
$F_{Inha,He}$ [%]	frakcja <i>He</i> dla powietrza wdychanego (<i>inhaled</i>),
FET [s]	czas maksymalnego wydechu (<i>forced expiratory time</i>),
FEV_1 [l]	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>forced expiratory volume during the first second of expiratory</i>),
$FEV_1\%FVC$ [%]	stosunek FEV_1 do aktualnej natężonej pojemności życiowej płuc <i>FVC</i> wyrażony w procentach,
FIT [s]	czas maksymalnego wdechu (<i>forced inspiratory time</i>),
FVC [l]	pojemność życiowa płuc podczas gwałtownego wydechu lub wydechu (<i>forced vital capacity</i>),
FRC [l]	czynnościowa pojemność zalegająca - objętość powietrza pozostająca w płucach po zakończeniu spokojnego wydechu (<i>Functional Residual Capacity</i>),
H [m]	wzrost,
Hb [%]	stężenie hemoglobiny,
HCT [%]	hematokryt,
IC [l]	pojemność wdechowa - maksymalna objętość powietrza wdychana do płuc po zakończeniu spokojnego wydechu (<i>Inspiratory Capacity</i>),
IRV [l]	objętość zapasowa wdechowa - objętość powietrza wdychana do płuc po zakończeniu spokojnego wdechu (<i>Inspiratory Reserve Volume</i>),

J_{mol} [$g \cdot s^{-1} \cdot m^{-2}$]	molowy strumień dyfundujących cząsteczek gazu,
K	parametr modelu badania spirometrycznego,
K_{Hill} [$Pa^{-n_{Hill}}$]	stała asocjacji (wiązanania) Hill'a,
l [m]	odległość, na której zachodzi dyfuzja,
L_{FOT} [$hPa \cdot s^2 \cdot l^{-1}$]	indukcyjność układu oddechowego (<i>Forced Oscillation Technique</i>),
L_{aw} [$hPa \cdot s^2 \cdot l^{-1}$]	impedancja segmentu dróg oddechowych (<i>airways</i>),
L_{rs} [$hPa \cdot s^2 \cdot l^{-1}$]	indukcyjność oddechowa (<i>respiratory</i>),
L_t [$hPa \cdot s^2 \cdot l^{-1}$]	impedancja segmentu tkankowego (<i>tissue</i>),
$L_i(s)$	licznik funkcji $P_i(s)$,
m [g]	masa,
m_i [g]	masa i -tego elementu modelu,
$M, M^{no\ micro}, M^{micro}$	liczebność grup badanych pacjentów,
M [$g \cdot mol^{-1}$]	masa molowa,
M_{gz} [$g \cdot mol^{-1}$]	masa molowa gazu gz ,
$M_i(s)$	mianownik funkcji $P_i(s)$,
MR [$g \cdot s^{-1}$]	zapotrzebowanie metaboliczne na tlen,
MTT	średni czas przejścia (<i>mean transit time</i>),
n [mol]	liczba moli,
n_s	liczba symulacji,
n_{ac} [mol]	liczność moli ac składnika powietrza,
n_{Hill}	stała Hill'a,
N_k	rzęd bieguna w punkcie s_k ,
\mathbf{p}	wektor wartości parametrów modelu,
p [kPa]	ciśnienie,
P_i [kPa]	ciśnienie parcjalne w i -tym elemencie modelu,
$P_i(s)$	transformata Laplace'a funkcji $P_i(t)$,
p_i	parametr modelu,
P [kPa]	ciśnienie,
P_{ac} [kPa]	ciśnienie parcjalne ac składnika powietrza,
$P_{A,ac}$ [kPa]	ciśnienie parcjalne ac składnika powietrza w pęcherzyku płucnym (<i>alveolar</i>),
$P_{C,ac}$ [kPa]	ciśnienie parcjalne ac składnika powietrza w płucnym naczyniu włosowatym (<i>pulmonary capillary</i>),
P_{am} [kPa]	ciśnienie atmosferyczne,
P_{ao} [hPa]	ciśnienie powietrza na poziomie ust (<i>airway opening</i>),

P_{bs} [hPa]	ciśnienie peritorakalne (<i>body surface</i>),
P_{H_2O} [hPa]	ciśnienie pary wodnej,
P_{stat}	poziom istotności statystycznej,
PEF [$l\ s^{-1}$]	szczytowy przepływ wydechowy (<i>peak expiratory flow</i>),
PIF [$l\ s^{-1}$]	szczytowy przepływ wdechowy (<i>peak inspiratory flow</i>),
PS	współczynnik przenikania środka kontrastującego z łożyska naczyniowego do przestrzeni międzykomórkowej (<i>permeability surface</i>),
Q [$l\ s^{-1}$]	przepływ,
$Q(V)$	krzywą przepływ-objętość
$Q_{in}(V)$	modelowana zależność $Q(V)$ podczas maksymalnego wdechu,
$Q_{out}(V)$	modelowana zależność $Q(V)$ podczas maksymalnego wydechu,
r	ilość składników mieszaniny gazowej,
R [$N\ m\ K^{-1}\ mol^{-1}$]	stała gazowa,
R_M [$mol^{-1}\ s\ kPa$]	rezystancja membrany (<i>membrane</i>),
R_E [$mol^{-1}\ s\ kPa$]	rezystancja przepływu komponentu erytrocytu (<i>erythrocyte</i>),
R_L [$mol^{-1}\ s\ kPa$]	całkowita rezystancja drogi dyfuzyjnej tlenu (<i>lung</i>),
R_{FOT} [$hPa\ s\ l^{-1}$]	rezystancja układu oddechowego (<i>Forced Oscillation Technique</i>),
R_{aw} [$hPa\ s\ l^{-1}$]	rezystancja segmentu dróg oddechowych (<i>airways</i>),
R_{rs} [$hPa\ s\ l^{-1}$]	rezystancja oddechowa (<i>respiratory</i> , część rzeczywista impedancji),
R_t [$hPa\ s\ l^{-1}$]	rezystancja segmentu tkankowego (<i>tissue</i>),
R_1^j, R_2^j, R_3^j	współczynniki liniowego równania referencyjnego dla parametru respiracji y_j ,
$res\ var$	wariancja residuów,
RV [l]	objętość zlegająca - objętość powietrza pozostająca w płucach po zakończeniu pełnego wydechu (<i>Residual Volume</i>),
s_{y_j}	odchylenie standardowe wartości średniej parametru respiracji,
s_k	biegun funkcji $P_i(s)$ czyli miejsce zerowe funkcji $L_i(s)$,
S [m^2]	przekrój,
S, S_A, S_V	saturacja, saturacja krwi tętniczej (wpływającej do naczyń płucnych), saturacja krwi żylniej (wyływającej z naczyń płucnych),
$Sens$	czułość testu diagnostycznego (<i>sensitivity</i>),
$Spec$	swoistość testu diagnostycznego (<i>specificity</i>),
t [s]	czas,
t_0 [s]	opóźnienie spowodowane czasem przejścia powietrza poprzez drogi oddechowe do pęcherzyków płucnych,

t_{oxyd} [s]	czas utleniania hemoglobiny,
T [s]	okres modelowanego wdechu,
T [K]	temperatura bezwzględna,
T_{bh} [s]	czas wstrzymania oddechu (<i>breathhold</i>),
T_p [s]	okres sygnału pobudzającego $u(t)$,
T_{trans} [s]	czas przejścia krwinek przez naczynia płucne,
TLC [l]	całkowita pojemność płuc - całkowita objętość powietrza znajdująca się w płucach w momencie maksymalnego wdechu (<i>Total Lung Capacity</i>),
TV [l]	objętość oddechowa (<i>tidal volume</i>),
$TPEF$ [s]	czas osiągnięcia maksymalnego przepływu wydechowego (<i>time to peak expiratory flow</i>),
TTP	czas osiągnięcia amplitudy (<i>time to peak</i>),
TGV [l]	torakalna objętości gazu (<i>thoracic gas volume</i>),
$u(t)$	zewnątrzny sygnał pobudzający,
$u(s)$	transformata Laplace'a funkcji $u(t)$,
u_0	stała sygnału pobudzającego,
V [m ³]	objętość,
V_A [m ³]	objętości pęcherzykowa (<i>alveolar volume</i>),
$V_{A,norm}$ [m ³]	referencyjna wartość objętość pęcherzykowej,
V_{ao} [m ³]	objętość zmierzona na poziomie ust (<i>airway opening</i>),
V_{bs} [m ³]	objętość peritorakalna (<i>body surface</i>),
V_C [m ³]	objętość krwi w naczyniach płucnych,
V_i [m ³]	objętość i -tego elementu modelu,
V_{inha} [m ³]	objętość wdychanego powietrza (<i>inhaled</i>),
var_{p_i}	wariancja parametru p_i ,
VC [l]	pojemność życiowa płuc podczas spokojnego wydechu lub wydechu (<i>vital capacity</i>),
x [m]	odległością od źródła dyfundującej substancji,
X_{FOT} [hPa s l ⁻¹]	reaktancja układu oddechowego (<i>Forced Oscillation Technique</i>),
X_{rs} [hPa s l ⁻¹]	reaktancja oddechowa (<i>respiratory</i> , część urojona impedancji),
X_t [hPa s l ⁻¹]	reaktancja segmentu tkankowego (<i>tissue</i>),
\mathbf{y}	wektor parametrów respiracji wyznaczonych na podstawie pomiarów, wektor danych pomiarowych,
y_i	parametr respiracji,
$y_{i\ nom}$	nominalna wartość parametru respiracji,

Z_{aw} [$hPa s l^{-1}$]	impedancja segmentu dróg oddechowych (<i>airways</i>),
Z_{FOT} [$hPa s l^{-1}$]	impedancja układu oddechowego (<i>Forced Oscillation Technique</i>),
Z_{in} [$hPa s l^{-1}$]	impedancja wejścia (<i>input</i>),
$Z_{in,pom}$	symulowana wartość pomiaru impedancji wejścia (<i>input</i>),
Z_s [$hPa s l^{-1}$]	impedancja przestrzeni martwej (<i>shunt</i>),
Z_t [$hPa s l^{-1}$]	impedancja segmentu tkankowego (<i>tissue</i>),
Z_{tr} [$hPa s l^{-1}$]	impedancja przejścia (<i>transfer</i>),
$Z_{tr,pom}$	symulowana wartość pomiaru impedancji przejścia (<i>transfer</i>),
α_{Bunsen} [$cm^3 mol^{-1}$]	współczynnik rozpuszczalności Bunsena,
$\alpha_{Bunsen,gz}$ [$cm^3 mol^{-1}$]	współczynnik rozpuszczalności Bunsena dla gazu gz ,
σ	odchylenie standardowe wartości średniej,
Δp_i	błąd pomiaru parametru p_i ,
θ_{O_2} [$mol m^{-3} kPa^{-1} s^{-1}$]	współczynnik prędkości wiązania tlenu z hemoglobina,
ϕ [$mmol$]	pojemność tlenowa krwi,
φ [$m^3 s^{-1}$]	pojemność sekundowa serca,
ω	parametr modelu badania spirometrycznego,

7. Bibliografia

- [1] Kaminsky D. Spirometry and diabetes: Implications of reduced lung function. *Diabetes Care* 27, s.837–838, 2004.
- [2] Tarczyk W., Trzebski A. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Warszawa 1990.
- [3] Enderle J., Blanchard S., Bronzino J. *Introduction to Biomedical Engineering*. Burlington MA: Elsevier Academic Press Series; USA 2005.
- [4] Kuziemski K., Jassem E. *Ocena czynności układu oddechowego w codziennej praktyce lekarskiej*. Gdańsk 2005.
- [5] Gutkowski P., Lubiński W., Zielonka T. *Spirometria*. Medical Tribune, Warszawa 2005.
- [6] Frank A., Chuong C., Johnson R. A finite-element model of oxygen diffusion in the pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.* 82, s.2036-2044, 1996.
- [7] Roughton F., Forster R. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with the special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 11, s.290-302, 1957.
- [8] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Pojemność dyfuzyjna układu oddechowego - badania symulacyjne procesu dyfuzji przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową. *Zeszyty naukowe Wydziału ETI PG Technologie Informacyjne tom XII*, s.95-102, Gdańsk 2007.
- [9] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Interpretacja badań pojemności dyfuzyjnej płuc z zastosowaniem wyników modelowania. w: *XVI Krajowa Konferencja Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna*, s.168-169, Warszawa 2010.
- [10] Guyton A., Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. WB Saunders Company, USA 2010
- [11] Dalquen P. The lung in diabetes mellitus. *Respiration* 66, s.12-13, 1999.
- [12] Kida K., Utsuyama M., Takizawa T., Thurlbeck W. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128, s.125–131, 1983.
- [13] Popov D., Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur. Respir. J.* 10, s.1850–1858, 1997.

- [14] Kodolova I., Lysenko L., Saltykov B. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Ark. Patol.* 44, s.35–40, 1982.
- [15] Matsubara T., Hara F. The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 58, s.528–536, 1991.
- [16] Weynand B., Jonckheere A., Frans A., Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 66, s.14–19, 1999.
- [17] Goldman D. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care* 26, s.1913–1918, 2003.
- [18] Davis A., Knuiman M., Kendall P., Grange V., Davis T. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 27, s.752–757, 2004.
- [19] Litonjua A., Lazarus R., Sparrow D., DeMolles D., Weiss S. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir. Med.* 99, s.1583–1590, 2005.
- [20] Yeh H., Punjabi N., Wang N. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 31, s.741–746, 2008.
- [21] Kuziemski K., Górska L., Jassem E., Madej-Dmochowska A. Mikroangiopatia płucna w przebiegu cukrzycy. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 77/4, s.394-399, 2009.
- [22] Quanjer P., Tammeling J., Cotes J. Long volumes and forced ventilatory flows: report of working party, standardization of lung function tests. *Eur. Respir. J.* 6, 1993.
- [23] Miller W., Wu N., Johnson R. Convenient method of evaluating pulmonary ventilatory function with single breath test. *Anesthesiology*, 17, s.480-483, 1956.
- [24] American Thoracic Society Standardization of spirometry. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 152, s.1107-1136, 1995.
- [25] Falaschetti E., Laiho J., Primatesta P. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur. Respir. J.* 23, 2004.
- [26] Guidelines for the measurement of respiratory function, Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *Resp. Med.* 88, 1994.
- [27] Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society, *Eur. Respir. J.* 16, 1993.
- [28] Kuziemski K., Słomiński W., Kalicka R., Specjalski K., Jerzemowska A., Drozdowski J., Jassem E., Słomiński J. Ocena poprawności wykonania badania spirometrycznego przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz pneumonologów w ramach ogólnopolskiego NFZ: Program profilaktyki przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

XXX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Pneumonologia i Alergologia Polska 76, supl. 1, s.38, 2008.

- [29] Kowalski J., Kozirowski A., Radwan L. Ocena czynności płuc w chorobach układu oddechowego. Borgis, Warszawa 2004.
- [30] Kuziemski K., Górską L., Specjalski K., Słomiński W., Jassem E., Kalicka R., Słomiński J. Prevalence of asthma symptoms in athletes in the region of Tricity (Poland). 18th ERS Annual Congress, Eur. Respir. J. 32, suppl. 52, s.15-16, 2008.
- [31] Kuziemski K., Specjalski K., Słomiński W., Jassem E., Kalicka R., Słomiński J. Prevalence of asthma symptoms in athletes in the region of Gdansk (Poland). Biology of sport 26/3, s.275-284, 2009.
- [32] Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. The forced oscillation technique in clinical practise: methodology, recommendations and future developments. European Respiratory Journal 22, s.1026-1041, 2003.
- [33] Mishima M., Kawakami K., Higashiyama K., Fukunaga T., Ooka T., Kuno K. Frequency characteristics of airway and tissue impedances in respiratory diseases. Journal of Applied Physiology 71, s.259-270, 1990.
- [34] Peslin R., Duvivier C., Gallina C. Total respiratory input and transfer impedances in humans. Journal of Applied Physiology 59, s.492-501, 1985.
- [35] Ross D., Goldman M., Strieter R., Belperio J., Ardehali A. Multi-frequency forced oscillation technique (FOT) for assessment of lung allograft function: a pilot study. Heart Lung Transplant Journal 23, s.131-133, 2004.
- [36] Tomalak W., Elbousefi A., Kurzawa R., Doniec Z. Diurnal variations of respiratory system resistance and compliance derived for input impedance in asthmatic. Respiratory Physiology 123, s.101-108, 2000.
- [37] Wouters E., Polko A., Schouten H., Visser B. Contribution of impedance measurement of the respiratory system to bronchial challenge tests. Journal of Asthma 25, s.259-267, 1988.
- [38] Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Eur. Respir. J. 6, suppl. 16, s.41-52, 1993.
- [39] Kuziemski K., Górską L., Słomiński W., Kalicka R., Specjalski K., Adamczyk-Bąk K., Madej-Dmochowska A., Jassem E., Słomiński J. Znaczenie DLCO w wykrywaniu mikroangiopatii płucnej - doniesienie wstępne. XXX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Pneumonologia i Alergologia Polska 76, supl. 1, s.43, 2008.

- [40] Kuziemski K., Górska L., Specjalski K., Słomiński W., Jassem E., Kalicka R., Słomiński J. Measurement of lung diffusion capacity in patients with diabetes mellitus. 19th ERS Annual Congress, Eur. Respir. J. 34, suppl. 53, 2009.
- [41] Hughes J., Bates D. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity and its membrane and red cell components. Respir. Physiol. Neurobiol. 138, s.115-142, 2003.
- [42] Ogilvie C., Forster R., Blakemore W., Morton J. A Standardized breathholding technique for the clinical measurement to the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J Clin Invest 36, s.1-17, 1957.
- [43] American Thoracic Society: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique – 1995 update. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152, s.2185-2198, 1995.
- [44] Rubinsztajn R., Wrotek K., Krenke R., Przybyłowski T., Chazan R. Interpretacja badania zdolności dyfuzyjnej płuc w zależności od stężenia hemoglobiny krwi. Pneumonol. Alergol. Pol. 74, s.113-116, 2006;
- [45] Stam H., Versprille A., Bogaard J. The components of the carbon monoxide diffusing capacity in man dependent on alveolar volume. Bull Eur. Physiopath. Respir. 19, s.17-22, 1983.
- [46] Johnson D. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. Respir. Med. 94, s.28-37, 2000.
- [47] Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C. Effect of alveolar volume on the interpretation of single breath DLCO. Respir. Med. 91, s.263-273, 1997.
- [48] Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A. Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. J. Appl. Physiol. 76, s.2356-2363, 1994.
- [49] Cotes C. Lung Function, 5th Ed. Blackwell Scientific Publications, UK 1957.
- [50] Cores J., Dabbs J., Elwood P., Hall A., McDonald A., Saunders M. Iron-deficiency anemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during submaximal exercise. Clin. Sci. 42, s.325-335, 1972.
- [51] Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir. J. 26, s.720-735, 2005.
- [52] Paulev P.E., Medical Physiology and pathophysiology essentials and clinical problems. Copenhagen Medical Publishers, University of Copenhagen, 2000.

- [53] Quanjer P, Dalhuijsen A, Van Zoramem B. Standardised Lung Function Testing. Report of the working party for the European Community for Coal and Steel. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 19, suppl. 5, s.1–95, 1983.
- [54] Gasiorek D., Sosnowska-Pacuszko D., Turek T., Sasiadek M. Advances in Computed Tomography Diagnostics of Lung Neoplasms. *Advances in clinical and experimental medicine* 14, s.333-342, 2005.
- [55] Hyatt R., Schilder D., Fry D. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J. Appl. Physiol.* 13, s.331-336, 1958.
- [56] Fry D., Hyatt R. Pulmonary mechanics: a unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lungs of normal and diseased human subjects. *Am. J. Med* 29, s.672-689, 1960.
- [57] Hyatt R., Flath R. Relationship of airflow to pressure during maximal effort in man. *J Appl. Physiol.* 21, s.477-482, 1966.
- [58] Fry D. Theoretical considerations of the bronchial pressure-flow-volume relationships with particular reference to the maximum expiratory flow volume curve. *Phys. Med. Biol.* 3, s.174-194, 1958.
- [59] Fry D., Ebert R., Stead W., Brown C. The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema. *Am. J. Med.* 16, s.80-97, 1954.
- [60] Fry D. A preliminary lung model for simulating the aerodynamics of the bronchial tree. *Comput. Biomed. Res.* 2, s.111-134, 1968.
- [61] Pardeaens J., Clement A. A physical model of expiration. *J. Appl. Physiol.* 33, s.479-490, 1972.
- [62] Lambert R., Wilson T. A model for the elastic properties of the lung and their effect on expiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 34, s.34-48, 1973.
- [63] Hyatt R. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 83, s.676-683, 1961.
- [64] Hyatt R., Black L. The flow-volume curve; a current perspective. *Am. Rev. Respir. Dis.* 107, s.191-199, 1973.
- [65] Hyatt R., Rodarte I., Mead J., Wilson T.. Changes in lung mechanics; flow-volume relations. w: PT Macklem & S Permutt (eds), *The lung in the transition between health and disease.* New York, Dekker, s.73-112, 1979.
- [66] Dawson S., Elliott E. Wave-speed limitation on expiratory flow – a unifying concept. *J Appl. Physiol.* 43, s.498-515, 1977.

- [67] Elliott E., Dawson S. Test of wave-speed theory of flow limitation in elastic tubes. *J. Appl. Physiol.* 43, s.516-522, 1977.
- [68] Lambert R., Wilson T., Hyatt R., Rodarte J. A computational model for expiratory flow. *Journal of applied physiology* 51, s.44-56, 1982.
- [69] Lambert R., Paré P. Lung parenchyma shear modulus, airway wall remodeling and bronchial hyper responsiveness. *Journal of applied physiology* 83, s.140-147, 1997.
- [70] Weibel E. *Morphometry of the Human Lung*. Springer, Berlin, 1963.
- [71] Solway J., Fredberg J., Jr I., Pedersen O., Drazen J. Interdependent regional lung emptying during forced expiration: a transistor model. *J Appl. Physiol.* 62, s.2013-25, 1987.
- [72] Elad D., Kamm R., Shapiro A. Mathematical simulation of forced expiration. *J. Appl. Physiol.* 65, s.14–25, 1988.
- [73] Polak A., Lutchen K. Computational model for forced expiration from asymmetric normal lungs. *Annals of biomedical engineering* 31, s.891-907, 2003.
- [74] Lambert R., Wilson T. Smooth muscle dynamics and maximal expiratory flow in asthma. *J. Appl. Physiol.* 99 s.1885-90, 2005.
- [75] Polak A., Wysoczański D., Mroczka J. A multi-method approach to measurement of respiratory system mechanics. *Metrology and Measurement Systems* 1, s.3-18, 2006.
- [76] Lasoń W., Bogdał P., Walecki P., Pyrczak W. Model symulacyjny wymiany gazowej tlenu. *Bio-algorithms and med.-systems* 1, s.233-236, 2005.
- [77] Gólczewski T., Darkowski M. Wirtualny układ oddechowy i jego wykorzystanie w testowaniu metod sztucznej wentylacji i wspomaganie oddychania. *Bio-algorithms and med.-systems* 1, s.65-71, 2005.
- [78] Polak A. A forward model for maximum expiration. *Computers in biology and medicine* 28, s.613-25, 1998.
- [79] Polak A., Mroczka J. Nonlinear model for mechanical ventilation of human lungs. *Computers in biology and medicine* 36, s.41-58, 2006.
- [80] Mroczka J., Polak A. Reduced model for forced expiration and analysis of ITS sensitivity. w: *Modelling and Control in Biomedical Systems 2006, Proceedings volume from the 6 th IFAC Symposium*, s.159-164, 2006.
- [81] Mroczka J., Polak A. Selection of identifiable parameters from the reduced model for forced expiration. w: *Imaging the future medicine*, s.664-667, Springer, Berlin 2006.
- [82] DuBois A., Brody A., Lewis D., Burgess F. Oscillation mechanics of lung and chest in humans. *Journal of Applied Physiology* 8, s.587-594, 1956.

- [83] Mead J. Control of respiratory frequency. *Journal of Applied Physiology* 16, s.37-49, 1960.
- [84] Fisher A., Dubois A., Hyde R. Evaluation of the forced oscillation technique for the determination of resistance to breathing. *J. Clin. Invest.* 47, s.2045-2057, 1969.
- [85] Wohl M., Stigol L., Mead J. Resistance of total respiratory system in infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 43, s.495-509, 1969.
- [86] Delavault E., Saumon G., Georges R. Identification of transducers defect in respiratory impedance measurements by forced random noise. Correction of experimental data. *Resp. Physiol.* 40, s. 107-117, 1980.
- [87] Franken H., Clement J., Woestijne K. Systematic and random errors in the determination of respiratory impedance by means of forced oscillations technique: a theoretical study. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 10, s.643-651, 1983.
- [88] Landser F., Nagels J., Demedts M., Billiet L., Woestijne K. A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *Journal of Applied Physiology* 41, s. 101-106, 1976.
- [89] Michaelson E., Grassman E., Peter W. Pulmonary mechanics by spectral analysis of random noise. *J. Clin. Invest.* 56, s.1210-1230, 1975.
- [90] Peslin R., Duvivier C., Didelon J., Gallina C. Respiratory impedance measured with head generator to minimize upper airway shunt. *J. Appl. Physiol.* 5, s.1790-1795, 1985.
- [91] Peslin R., Duvivier C., Jardin P. Upper airway walls impedance measured with head plethysmograph. *J. Appl. Physiol.* 57, s.596-600, 1984.
- [92] Marcal F., Peslin R., Duvivier C., Gallina C., Crance J. Measurement of ventilator mechanical impedance in infants using a head pressure generator. *Pediatr. Pulmonol.* 7, s.209-216, 1989.
- [93] Zwart A., Woestijne K. Mechanical Respiratory Impedance by Forced Oscillation. *Eur. Respir. Rev.* s.4-19, 1994.
- [94] Farre R., Peslin R., Rotger M., Barbera J., Navajas D. Forced oscillation total respiratory resistance and spontaneous breathing lung resistance in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 14, s.172-180, 1999.
- [95] Hall G., Hantos Z., Wildhaber J., Petak F., Sly P. Methacholine responsiveness in infants assessed with low frequency forced oscillation and forced expiration technique. *Thorax* 56, s.42-49, 2001.

- [96] Lebecque P., Desmond K., Swartebroekx Y., Dubois P., Lulling J., Coates A. Measurement of respiratory system resistance by forced oscillation in normal children: a comparison with spirometric values. *Pediatr. Pulmonol.* 10, s.117-139, 1991.
- [97] Lebecque P., Stanescu D. Respiratory resistance by the forced oscillation technique in asthmatic children and cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 10, s.891-896, 1997.
- [98] Peslin R., Gallina C., Teclescu D., Pham Q. Respiratory input and transfer impedances in children 9-13 years old. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 23, s.107-112, 1987.
- [99] Bohadana A., Peslin R., Megherbi S., Teculescu D., Sauleu E., Wild P., Pham Q. Dose-response slope of forced oscillation and forced expiratory parameters in bronchial challenge testing. *Eur. Respir. J.* 13, s.295-300, 1999.
- [100] Mazurek H., Marchal F., Derelle J., Moneret-Vautrin J., Monin P. Specificity and sensitivity of respiratory impedance in assessing reversibility of airway obstruction in children. *Chest* 107, s.996-1002, 1995.
- [101] Bouaziz N., Beyaert C., Gauthier P., Monin P., Peslin R., Marchal F. Respiratory system resistance as an indicator of the intrathoracic airway response to methacholine in children. *Pediatr. Pulmonom.* 22, s.7-13, 1996.
- [102] Buhr W., Jörres R., Berdel D., Landser F. Correspondence between forced oscillation and body plethysmography during bronchoprovocation with carbachol in children. *Pediatr. Pulmonol.* 8, s.280-288, 1990.
- [103] Farre R., Ferrer M., Rotger M., Torres A., Navajas D. Respiratory mechanics in ventilated COPD patients: forced oscillation versus occlusion techniques. *Eur. Respir. J.* 12, s.170-176, 1998.
- [104] Navajas D., Farre R., Rotger M., Badia R., Pig de Morales M., Montserrat J. Assessment of airflow obstruction during CPAP by means of forced oscillation in patients with sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, s.1526-1556, 1998.
- [105] Peslin R., Felicio da Silva J., Duvivier C., Chabot F. Respiratory mechanics studied by forced oscillations during artificial ventilation. *Eur. Respir. J.* 6, s.772-784, 1993.
- [106] Tomalak W., Peslin R., Duvivier C. Respiratory tissue properties derived from flow transfer function in healthy humans. *Journal of Applied Physiology* 82, s.1098-1106, 1997.
- [107] Tomalak W., Peslin R., Duvivier C., Gallina C. Optimal frequency range to analyze respiratory transfer impedance with 6-coefficient model. *Journal of Applied Physiology* 75, s.2656-2664, 1993.

- [108] Latawiec W. Ocena wpływu pozatorakalnych dróg oddechowych na oddechową impedancję wejścia. Rozprawa doktorska, Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica, Kraków 2007.
- [109] Lutchen K., Greenstein J., Suki B. How inhomogeneities and airway walls affect frequency dependence and separation of airway and tissue properties. *J. Appl. Physiol.* 80, s.1696-1707, 1996.
- [110] Polak A., Adamusiak Ł., Mroczka J. Impact of airway compliance on measurement of respiratory mechanics by forced oscillations. *Proceedings of the VII Symposium Modelling and Measurements in Medicine*, s.49-54 Krynica 2005.
- [111] Suki B., Habib R., Jackson A. Wave propagation, input impedance, and wall mechanics of the calf trachea from 16 to 1600 Hz. *J. Appl. Physiol.* 75, s.2755-2766, 1993.
- [112] Guskowski T., Polak A., Mroczka J., Wszola W. Optimization of forced oscillation phases by means of a genetic algorithm. *XII Scientific Conference Biocybernetics and Bioengineering*, s.390-393, Warszawa 2001.
- [113] Wysoczański G., Polak A., Mroczka J. A computer-based system for measurement of respiratory system properties with the use of high-frequency forced oscillations. *Congress of Metrology KM 2004*, s.619-622 Wrocław 2004.
- [114] Mazurek H. Praca na stopień doktora habilitowanego, Rabka 2001.
- [115] Mazurek H., Willim G., Marchal F., Haluszka J., Tomalak W. Input respiratory impedance measured by head generator in preschool children. *Pediatric Pulmonology* 30, s.47-55, 2000.
- [116] Hellmus J. The resistance to oxygen transport in capillaries relative to that in the surrounding tissue. *Microvasc. Res.* 13, s.131-136, 1977.
- [117] Clark A., Federspiel W., Clark P., Cokelet G. Oxygen delivery from red cells. *Biophys. J.* 47, s.171-181, 1985.
- [118] Federspiel W., Popel A. A theoretical analysis of the effect of particulate nature of blood on oxygen release in capillaries *Microvasc. Res.* 32, s.164-189, 1986.
- [119] Wang E., Popel A. Effect of red blood cell shape on oxygen transport in capillaries. *Math. Biosci.* 116, s.89-110, 1993.
- [120] Groebe K., Thews G. Effects of red cell spacing and red cell movement upon oxygen release under conditions of maximally working skeletal muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* 248, s.175-185, 1989.
- [121] Federspiel W. Pulmonary diffusing capacity: implications of two-phase blood flow in capillaries. *Respir. Physiol.* 77, s.119-134, 1989.

- [122] Hsia C., Chuong C., Johnson R. Critique of conceptual basis of diffusing capacity estimates: a finite-element analysis. *J. Appl. Physiol.* 79, s.1039-1047, 1995.
- [123] Nabors L., Baumgartner W., Janke S., Rose J., Wagner W., Capen R. Red blood cell orientation in pulmonary capillaries and its effect on gas diffusion. *J. Appl. Physiol.* 94, s.1634-1640, 2003.
- [124] Hoeffner E., Case I., Jain R., Gujar S., Deveikis J., Carlom R., Thompson B., Harrigan M., Mukherji S. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology* 231, s.632-644, 2004.
- [125] Dugdale P., Miles K. Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 30, s.206-213, 1999.
- [126] Blomley M., Coulden R., Bufkin C., Lipton M., Dawson P. Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion. *Invest Radiol.* 28, s.72-77, 1993.
- [127] Kuziemski K., Słomiński W., Pieńkowska J., Górską L., Madej-Dmochowska A., Dziadziuszko K., Studniarek M., Kalicka R., Słomiński J. Role of chest perfusion CT in diagnosing diabetic angiopathy in lungs - preliminary results. 20th ERS annual congress, *Eur. Resp. J. Hiszpania* 2010.
- [128] Kuziemski K., Pieńkowska J., Słomiński W., Dziadziuszko K., Jassem E., Studniarek M., Kalicka R., Słomiński J. Role of quantitative chest perfusion computed tomography in detecting diabetic pulmonary microangiopathy. *Diabetes research and clinical practice* 91, s.7, 2010.
- [129] Perez A., Coxson H., Hogg J. Use of CT morphometry to detect changes in lung weight and gas volume. *Chest* 128, s.2471-2477, 2005.
- [130] Holbert M., Costello P., Hoffmen R. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol* 176, s.1287-1294, 2001.
- [131] Jong P., Long F., Wong P. Computed tomography estimation of lung dimension throughout the growth period. *Eur. Respir. J.* 27, s.261-267, 2006.
- [132] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Modelling of spirometry. Diagnostic usefulness of model parameters. w: *Eurocon 2007 IEEE Region 8: the international conference on 'Computer as a tool*, s.2137-2143, Warszawa 2007.
- [133] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Wykorzystanie wyników modelowania do interpretacji badań spirometrycznych. w: *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna XV krajowa konferencja naukowa*, Wrocław, wrzesień 2007, s. CD, 2007.

- [134] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Spirometry measurement model – the diagnostic purpose support. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, Vol. 28, no 3, s. 3-15, 2008.
- [135] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Model pomiaru spirometrycznego – zastosowanie w diagnostyce pulmonologicznej. *Zeszyty naukowe wydziału elektroniki, telekomunikacji i informatyki Politechniki Gdańskiej*, T. 15, s. 171-176, 2008.
- [136] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Modelowanie pomiaru spirometrycznego – wartości referencyjne parametrów modelu. *Pomiary Automatyka Kontrola*, Vol. 54, nr 3, s. 122-125, 2008.
- [137] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Modelling of spirometry - the application for diagnostic purposes. w: *Proceedings of the 1st International Conference on Information Technology Gdańsk*, 19-21 May 2008, Univ. Technol., s. 359-362, Gdańsk 2008.
- [138] Askey R., Roy R. Gamma function. w: Olver, Frank W. J., Lozier, Daniel M., Boisvert Ronald F. et al.: *Digital Library of Mathematical Functions*, N.I.S.T., 2010, <http://dlmf.nist.gov/5>.
- [139] Smith H., Reinhold P., Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *European Respiratory Monthly* 31, s.72–105, 2005.
- [140] Cauberghs M., Woestijne K. Changes of respiratory input impedance during breathing in humans. *Journal of Applied Physiology* 73, s.2355-2362, 1992.
- [141] Niven A., Backenson T., Goldman M., Weisman I. Resistance values measured by forced oscillation are race dependent and increased at low frequencies in non-caucasian subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 169, s.103-105, 2004.
- [142] Tomalak W., Peslin R., Duvivier C. Variations in airways impedance during respiratory cycle derived from combined measurements of input and transfer impedances. *European Respiratory Journal*, 12, s.1436-1441, 1998.
- [143] Pawlicki G. *Podstawy inżynierii medycznej*, Warszawa 1997.
- [144] West J. *Respiratory physiology - the essentials*, Eight Edition. Lippincott Williams & Wilkins, USA 2008.
- [145] Taylor A., Rehder K., Hyatt R., Parker J. *Clinical Respiratory Physiology*, W.B. Saunders Company, USA 1989.
- [146] Marini J. Pressure-controlled ventilation. w: Tobin MJ, ed. *Principles and practice of mechanical ventilation*. McGraw-Hill, s.305:323 New York 1994.

- [147] Nahum A, Marini J. Adjuncts to mechanical ventilation. *Clin Chest Med*, 17, s.491-502, 1996.
- [148] Byrne N., Hills A., Hunter G., Weinsier R., Schutz Y. Metabolic equivalent: one size does not fit all. *J. Appl. Physiol.* 99, s.1112-1119, 2005.
- [149] Ainsworth B., Haskell W., Whitt M., Irwin M., Swartz A., Strath S., O'Brien W., Bassett D., Schmitz K., Emplaincourt P., Jacobs D., Leon A. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, s.498-504, 2000.
- [150] Siggaard-Andersen O., Wimberley P., Gothgen I., Siggaard-Andersen M. A mathematical model of the hemoglobin-oxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature. *Clinical Chemistry* 30, s.1646-1651, 1984.
- [151] Doyle J. Arterial alveolar oxygen tension ratio: a critical appraisal. *Canadian Journal of Anesthesia* 33/4, s.471-474, 1986.
- [152] Golec L. Dysocjacja hemoglobiny krwi. *Polski Przegląd Medycyny Lotniczej* 12/3, s.249-256, 2006.
- [153] Leow M. Configuration of the hemoglobin oxygen dissociation curve demystified: a basic mathematical proof for medical and biological sciences undergraduates. *Advan Physiol Educ* 31, s.198-201, 2007.
- [154] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Komputerowe wspomaganie diagnostyki układu oddechowego człowieka. *Zeszyty Naukowe Wydziału Elektrotechniki i Automatyki Politechniki Gdańskiej* 23, s.61-64, 2007.
- [155] www.summittechnologies.ca
- [156] www.viasyshealthcare.com
- [157] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Wspomaganie diagnostyki układu oddechowego przez modelowanie parametrów respiracji metodą oscylacji wymuszonych. w: *Inteligentne wydobywanie informacji w celach diagnostycznych*, s. 323-339, Pomorskie Wydaw. Nauk.-Tech., Gdańsk 2007.
- [158] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Respiratory system modelling and simulation based on the forced oscillation technique. w: *Proceedings of the 16 th International Conference on Systems Science*, 3, s.477-488, Ofic. Wydaw. Politech., Wrocław 2007.
- [159] Ku H. Notes on the Use of Propagation of Error Formulas, *J Research of National Bureau of Standards-C. Engineering and Instrumentation* 70/4, s.263-273, 1966.

- [160] Kuziemski K., Słomiński W., Specjalski K., Jassem E., Kalicka R., Słomiński J. Ocena poprawności wykonywania badania spirometrycznego przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz pneumonologów w ramach ogólnopolskiego programu Narodowego Funduszu Zdrowia: "Profilaktyka POChP". *Pneumonologia i Alergologia Polska*, T. 77, nr 4, s. 380-386, 2009.
- [161] Kuziemski K., Specjalski K., Górska L., Jassem E., Słomiński J., Kalicka R., Słomiński W. Accuracy of spirometry performed by general practitioners. *European Respiratory Journal*, Vol. 30, Supl. 51, s. 127, 2007.
- [162] Cavalcanti J., Lopes A., Jansen J. Alterations in respiratory mechanics resulting from the progression of airway obstruction in asthmatic subjects analyzed by the forced oscillation technique. *Chest* 124, s.12-16, 2003.
- [163] Souza L., Jansen J., Melo P. Respiratory mechanics in interstitial lung disease patients with and without functional alterations in spirometry by forced oscillation. *Chest*, 124, s.192-196, 2003.
- [164] Lorino A., Lofaso F., Lorin H. Changes in respiratory resistance to low dose carbachol inhalation and to pneumatic trouser inflation are correlated. *Eur. Resp. J.* 7, s.2000-2004, 1994.
- [165] Marchal F., Mazurek H., Habib M. Input respiratory impedance to estimate airway hyperactivity in children: standard method versus head generator. *Eur. Resp. J.* 7, s.601-607, 1994.
- [166] Fuso L., Basso S., De Rosa M. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 110, s.1009–1013, 1996.
- [167] Strojek K., Ziora D., Sroczyński J. Objawy płucne późnych powikłań cukrzycowych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 61, s.166–170, 1993.
- [168] Kuziemski K., Górska L., Słomiński W. i wsp. Znaczenie DLCO w wykrywaniu mikroangiopatii płucnej. *Doniesienie wstępne. Pneumonol. Alergol. Pol.* 76, supl. 1, 43A, 2008.
- [169] e-Handbook of Statistical Methods, <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook>, 2008.
- [170] Zhou X., Obuchowski N., Obuchowski D. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. John Wiley and Sons, USA 2002.
- [171] Panzer R., Black E., Griner P. *Diagnostic strategies for common medical problems*. PA: American College of Physicians, USA 1991.
- [172] Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*, 5th Edition. California: Pacific Grove, USA 2000.

- [173] Lenzerini M. Data integration: a theoretical perspective. PODS '02 Proceedings of the twenty-first ACM SIGMOD-SIGACT-SIGART symposium on Principles of database systems, ACM New York, NY, USA 2002.
- [174] Ziegler P., Dittrich K.R. Three Decades of Data Integration - All Problems Solved? In 18th IFIP World Computer Congress, Volume 12, Building the Information Society, 2004.
- [175] Koch C. Data integration against multiple evolving autonomous schemata, PhD thesis, TU Wien, Vienna, Austria, 2001.
- [176] Hyung-Jae Lee, Kyoung-Yun Kim, Hyung-Jeong Yang, Soo-Hyung Kim and Sook-Young Choi. Multi-modal Data Integration Using Graph for Collaborative Assembly Design Information Sharing and Reuse. Lecture Notes in Computer Science, Vol. 4570/2007, s.521-530, 2007.
- [177] Hołowacz Ł. Program do symulacji badań spirometrycznych z wykorzystaniem wyników modelowania. praca magisterska Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Gdańskiej.
- [178] Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K. Modelowanie i wizualizacja wyników badania spirometrycznego - propozycja wsparcia procesu diagnostycznego. w: Systemy wykrywające, analizujące i tolerujące usterki, s.129-136, Gdańsk 2009.
- [179] Spirometry recommendations of the Polish Ftyzjopneumonological Society. Pneumonologia i Alergologia Polska 72 suppl. 2, s.1-32, 2004.
- [180] www.medisoft.fr
- [181] www.respironics.com