

Beata Sokołowska

**KOMPENSACJA ODDECHOWA
PO STOPNIOWYM ODNERWIANIU
PRZEPONY U KOTA**

Promotor: Prof. dr hab. med. Mieczysław Pokorski

Zakład Neurofizjologii

*Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk*

WARSZAWA

Wrzesień 2002

Rozwój badań biologicznych i klinicznych przyczynił się do tego, iż metody statystyczne w naukach biomedycznych zajmują ważne miejsce, stając się powszechnym i nieocenionym narzędziem badawczym:

*„Etymologiczna definicja STATYSTYKI to dane otrzymane pewnymi środkami. Co wyrażają dane i jak to wykorzystujemy w konkretnym celu? Musimy wiedzieć, jakiego rodzaju i ile informacji umożliwiającej rozwiązanie danego problemu znajduje się w danych (...). Dane same w sobie nie są rozwiązaniem. Ale są podstawowym materiałem, na podstawie którego wydajemy sąd o tym, na ile prawidłowo można odpowiedzieć na pytanie, na ile niepewna jest określona odpowiedź lub jaką ufność możemy w niej pokładać. Dane trzeba przetwarzać, aby dowiedzieć się, do jakiego stopnia można usunąć niepewność. Wiedza o zasobie niepewności zawartej w danych jest kluczem do podjęcia odpowiedniej decyzji. Pozwala nam ona na porównanie następstw różnorodnych możliwości i wybór jednej, najmniej szkodliwej. Statystyka, taka jak się ją rozumie obecnie, jest logiką, za pomocą której możemy wspiąć się po drabinie **od danych do informacji** o jeden szczebel wyżej.”*

Rao 1994

SPIS TREŚCI

1	WSTĘP	6 – 43
1.1	PODSTAWY BIOLOGICZNE BADANIA KOMPENSACJI ODDECHOWEJ	
1.2	PODSTAWY METOD STATYSTYCZNEJ TEORII ROZPOZNAWANIA OBRAZÓW	
2	HIPOTEZY i CELE BADAWCZE	44 – 45
3	MATERIAŁ BADAWCZY	46 – 49
3.1	ZWIERZĘTA DOŚWIADCZALNE	
3.2	PREPARATYKA i POMIARY	
4	METODY BADAWCZE	50 – 54
4.1	OCENA STANU UKŁADU ODDECHOWEGO	
4.2	OCENA ODPOWIEDZI ODDECHOWEJ	
4.3	KOMPUTEROWA REJESTRACJA i OBRÓBKA SYGNAŁÓW	
4.4	STATYSTYCZNA ANALIZA DANYCH	
5	WYNIKI	55 – 92
5.1	KREW TĘTNICZA	
5.2	WZORZEC ODDECHOWY	
5.3	KOŃCOWO-WYDECHOWY CO ₂ i O ₂	
5.4	AKTYWNOŚĆ NERWÓW PRZEPONOWYCH	
5.5	EMG PRZEPONY	
5.6	POGŁĘBIONE WDECHY	

5.7	KORELACJE BADANYCH ZMIENNYCH ZE STOPNIEM ODNERWIENIA PRZEPONY	
5.8	ZBIORCZA ANALIZA ROZPOZNAWANIA KLAS ODNERWIENIA	
6	DYSKUSJA	93 – 111
6.1	CZĘŚĆ BIOLOGICZNA	
6.2	CZĘŚĆ INFORMATYCZNO-STATYSTYCZNA	
7	PODSUMOWANIE i WNIOSKI	112 - 113
	STRESZCZENIE	114 – 118
	PIŚMIENNICTWO	119 - 131

STOSOWANE SKRÓTY

DIA	przepona
DRG	grzbietowa grupa neuronów oddechowych
EMG	elektromiogram
ENG	elektroneurogram
f	częstość oddychania
JR	jednostki ruchowe
P_aO_2	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
P_aCO_2	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej
$P_{ET}O_2$	końcowo-wydechowa prężność O_2 w powietrzu wydychanym
$P_{ET}CO_2$	końcowo-wydechowa prężność CO_2 w powietrzu wydychanym
PHR	nerw przeponowy
T_I	czas trwania wdechu
T_E	czas trwania wydechu
UO	układ oddechowy
V_E	wentylacja minutowa
V_T	objętość oddechowa
VRG	brzuszna grupa neuronów oddechowych

STOSOWANE SYMBOLE STATYSTYCZNE

e_r, e_r^{k-NS}	błąd mylnej klasyfikacji (rozpoznania) dla klasyfikatora k-NS
$k_\gamma, k_\gamma(X, Y)$	współczynnik korelacji gamma pomiędzy zmiennymi X i Y
k-NS	klasyfikator „k najbliższych sąsiadów”
$k_S, k_S(X, kl)$	współczynnik korelacji rang Spearmana pomiędzy zmienną fizjologiczną (X) a stopniem odnerwienia przepony
kl	klasa, klasa (=stopień) odnerwienia przepony
p	poziom istotności statystycznej
p_{K-W}	poziom istotności w analizie wariancji (rang) Kruskala-Wallis

1 WSTĘP

W biologii doświadczalnej i klinice funkcjonują różnorodne podejścia modelowe, celem opisu i analizy badanych zjawisk i procesów biologicznych.

Najczęściej stosowane są modele eksperymentalne (Bartlet i Tenney 1970, Bezard i Gross 1998, Blondet et al. 2002) oraz kliniczne (Wrigge et al. 1998, Broeders et al. 2000). Modele zwierzęce wykorzystywane są do badania patogenezy różnych schorzeń (Gommers et al. 1998, Picciotto i Wickman 1998, Hayot et al. 2001), jak również do opracowywania nowych terapeutycznych strategii, stosowanych m.in. w leczeniu ludzi (Urlesberger et al. 1999, Vazquez de Anda et al. 1999). Każdy z modeli pozwala na uzyskanie określonych korzyści, ale ma także własne ograniczenia. W zależności od celu badania modele te pozwalają na poznanie występujących zmian oraz mechanizmów leżących u ich podstaw.

Drugim podejściem w opisie i analizie podejmowanych problemów badawczych w naukach biomedycznych jest stosowanie różnorodnych metod matematycznych. W naukach eksperymentalnych to podejście może być realizowane na dwa podstawowe sposoby (Pabis 1985, Soderstrom i Stoica 1997):

- badanym strukturom empirycznym przypisuje się pewne struktury abstrakcyjne - matematyka staje się językiem opisu,
- bada się własności tych struktur - matematyka jest narzędziem badawczym.

W podejściu matematycznym korzysta się z odpowiedniego aparatu formalnego i właściwej teorii matematycznej. Wymaga to stworzenia pewnego modelu formalnego badanego zjawiska i wnioskowania w ramach tego modelu. Stopień ogólności takich modeli bywa bardzo różny. Od ogólnego podejścia, jakie prezentują niektóre z modeli generacji rytmu oddechowego u ssaków (Bianchi et al. 1995, Butera et al. 1999^{a,b}), po opis konkretnych metod doświadczalnych, jak np.

wyznaczanie szybkości przewodzenia impulsów w nerwie przeponowym (Chen et al. 1995). W szczególności każda nawet najprostsza analiza statystyczna wyników badania eksperymentalnego jest stosowaniem matematyki. Testowanie hipotez jest bowiem możliwe jedynie wtedy, gdy założy się, że wyniki eksperymentu biologicznego lub klinicznego mają charakter losowy (Matthews i Farewell 1996, Brandt 1998). Oznacza to, że przyjmuje się pewien model probabilistyczny badanego zjawiska lub schematu eksperymentalnego. Stosowana teoria wnioskowania statystycznego jest właśnie działem matematyki (Fisz 1958, Rao 1994, Carnap 2000). Bardzo trafnie ujmuje to Fisz (1958, str.281):

„Skonstruowaliśmy model matematyczny rachunku prawdopodobieństwa, w którym abstrakcyjne pojęcie prawdopodobieństwa jest matematycznym odpowiednikiem pojęcia częstości zjawisk przypadkowych, jakie możemy zaobserwować w wielu dziedzinach otaczającej nas rzeczywistości (...). Zagadnienia statystyczne, z którymi będziemy się spotykali, będą polegały najczęściej na tym, że na podstawie znajomości cech odpowiednio wybranej części elementów należących do pewnej zbiorowości będziemy wysuwali wnioski dotyczące rozważanych cech dla pozostałych, nieznanych elementów tej zbiorowości”.

Wkraczanie metod matematycznych, do biologii doświadczalnej i kliniki, jest naturalnym i nieuniknionym następstwem stosowania coraz dokładniejszych metod opisu i analizy zjawisk, będących przedmiotem zainteresowania biologów i lekarzy. Powstające teorie biologiczne, aby doskonale i lepiej opisywać rzeczywistość, włączają do własnych metod badawczych także metody oferowane przez różne działy matematyki. Nowe kierunki prowadzonych badań są także inspirowane przez samą matematykę. I tak na przykład, dzięki rozwojowi teorii informacji, statystycznej teorii decyzji oraz informatyki (np. Kulikowski 1972, Dasarathy 1991,

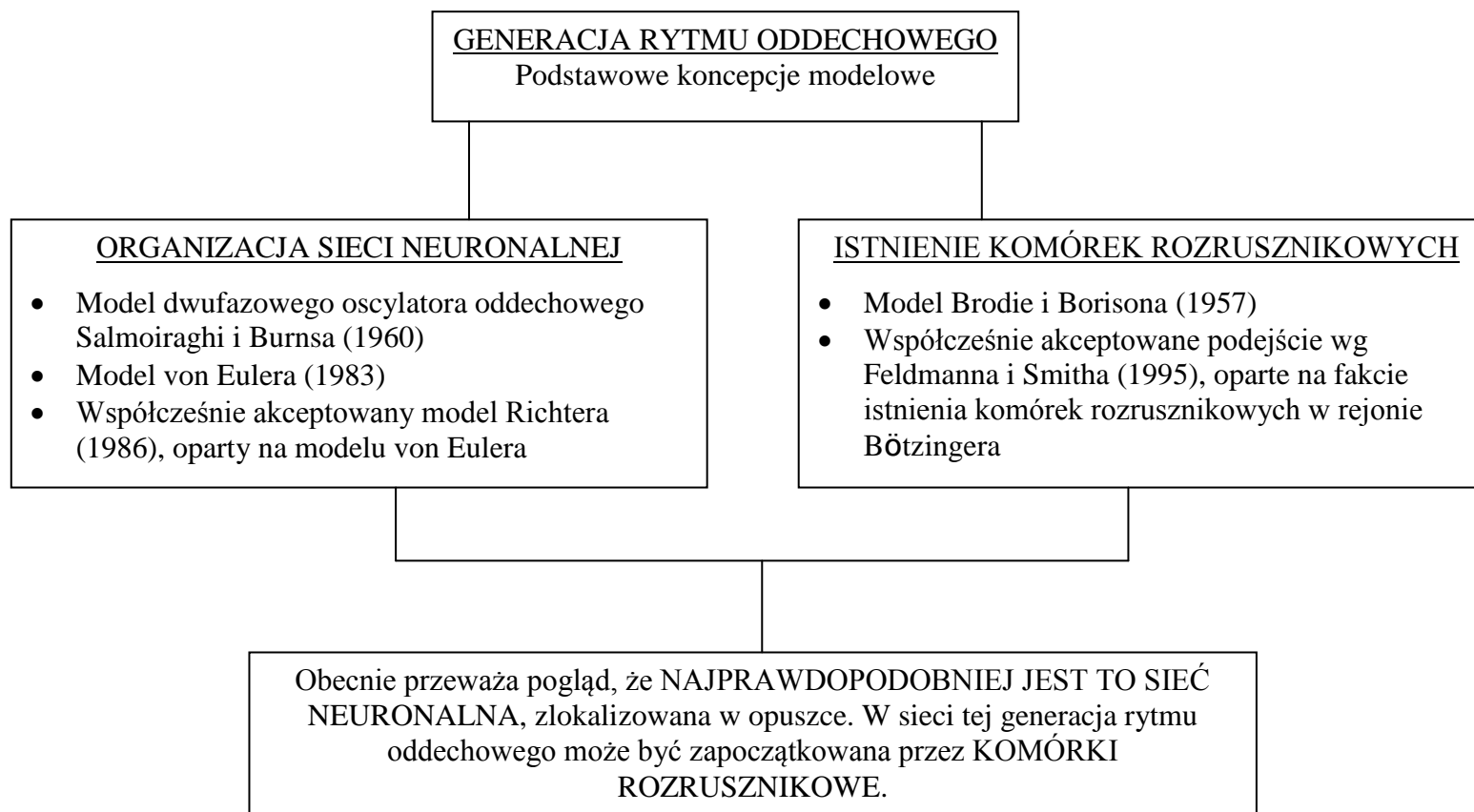
Kurzyński 1997, Rutkowska et al. 1999) zaproponowano szereg modeli opisujących zjawiska lub procesy biologiczne. Proponowany zakres ich stosowalności jest bardzo szeroki, poczynając od opisu funkcjonowania (sieci) neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym, po ogólne modele działania mózgu i funkcjonowania całych układów biologicznych (Hampson 1994, MacKenna et al. 1994, Tadeusiewicz 1994, Thomas et al. 1999, Altmeier 2000). Wśród podejść modelowych ważną i cenną grupę stanowią propozycje modeli diagnostycznych. Obejmują one:

- nowe techniki standaryzacji metod diagnostycznych stosowanych w klinice (Mols et al. 1999),
- skuteczniejsze, a często i mniej obciążające pacjenta, sposoby diagnozowania różnych schorzeń (Baty et al. 2000, Vihanninjoki et al. 2000) oraz monitorowania określonych parametrów fizjologicznych (Preisman et al. 1997, Hekking et al. 1998),
- nowe kliniczne lub epidemiologiczne czynniki prognostyczne (ryzyka) dla różnych grup chorych (Hauer et al. 1996, Cosi et al. 1997, Garcia-Ordenez et al. 2001),
- diagnozy post-mortem, dla wyjaśnienia przyczyn zgonu (Tsokos et al. 2001),
- eksperymentalno-kliniczne modele diagnostyczne, np. u zmutowanych zwierząt oraz u pacjentów z chorobami genetycznymi (Kim et al. 1999) lub pacjentów sztucznie wentylowanych (Nomori et al. 2001),
- teoretyczne podstawy stosowania statystyk diagnostycznych (LaMotte 1999).

Wraz z upowszechnieniem się i dostępnością komputerów we wszystkich sferach życia, systemy komputerowe są systematycznie włączane w nurt prowadzonych prac naukowo-badawczych. Dzieje się tak przez wyposażanie ich w specjalistyczne oprogramowanie, jak też poprzez wdrażanie praktycznych procedur, które są ogólnie

dostępne w postaci wydawnictw z dyskietkami lub płytami CD (Brandt 1998, Luszniwicz i Słaby 2001). Interesującą jest też idea udostępniania oryginalnych wyników w formie specjalnie tworzonych baz danych, np. baz klinicznych, dostępnych przez Internet (Wjst i Immervoll 1998). Przykładem są bazy takie jak: „GPRD” w Wielkiej Brytanii, *General Practice Research Database*, (Jick 1997, Walley i Mantgani 1997) lub „NLM” w USA, *National Library of Medicine* (<http://nlm.nih.gov>; JAMA 2000, 283:1675-1676). Naukowa baza danych GPRD obejmuje około 300 praktyk lekarzy ogólnych z Wielkiej Brytanii i zawiera dane kliniczne z okresu od końca lat 80 do września 1998. Bazy te pozwalają m.in. na testowanie i weryfikowanie różnych modeli proponowanych przez badaczy z pokrewnych nauk klinicznych lub nawet spoza tych dziedzin. To z kolei otwiera nowe możliwości interdyscyplinarnych dociekań, często bez konieczności prowadzenia kosztownych eksperymentów.

Uogólniając, w badaniach w podejściu modelowym wykorzystuje się model do reprezentowania zjawiska lub procesu biologicznego. Jak wcześniej wskazano, proces uzyskiwania takiej reprezentacji nie zawsze jest prosty. Wymaga on wyodrębnienia pewnego zespołu zjawisk empirycznych, dobrania konkretnego systemu formalnego i ustalenia odpowiedniości pomiędzy nimi (Ogilve et al. 1992, Duffin et al. 2000^a). Do reprezentacji tego samego zjawiska empirycznego można wykorzystać różne modele (Klaveren i Demedts 1998, Park et al. 1999, Whiteley et al. 2002). Przykładowo ilustruje to schemat na rys. 1 dotyczący koncepcji modelowych dla generacji rytmu oddechowego.

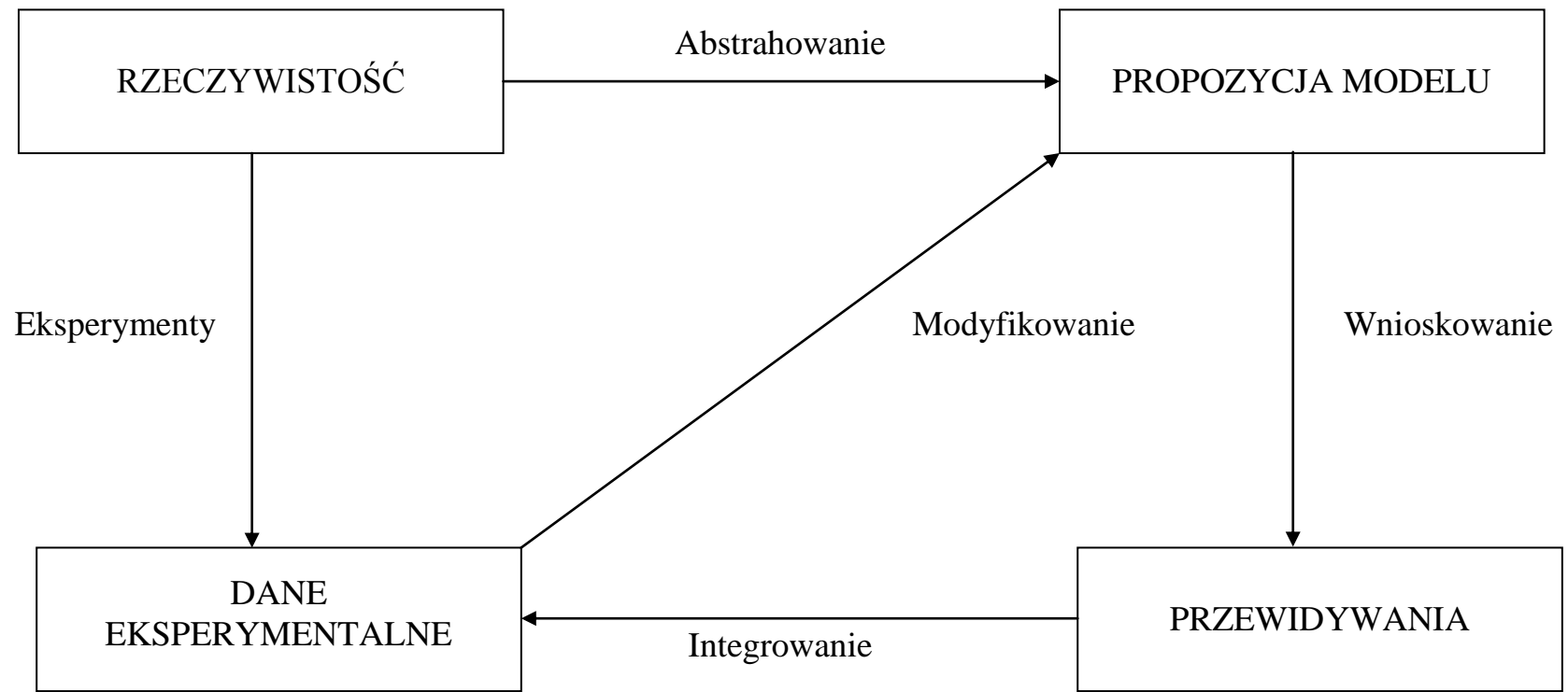


Rys. 1. Przykłady różnych podejść modelowych dla generacji rytmu oddechowego.

Wśród proponowanych matematycznych opisów układu oddechowego można wyodrębnić modele o charakterze:

- geometrycznym (Reisch et al. 1999, Angelillo et al. 2000),
- algebraicznym (Macklem et al 1983, Bui et al. 1998, Whiteley et al. 2002),
- probabilistycznym (Liang et al. 1996, Rogers et al. 2001).

Jednocześnie modele mogą być sformułowane w postaci programu komputerowego lub układu równań, a niektóre z nich mają charakter aksjomatyczny. Przegląd stosowanych różnych podejść modelowych w badaniach nad układem oddechowym można znaleźć w pracy Semple et al. (1995). Podstawową cechą charakterystyczną wszystkich modeli jest to, że określone własności rzeczywiste reprezentuje się za ich pomocą w systemie abstrakcyjnym. Schemat podejścia modelowego przedstawiono na rys. 2, uwzględniając w sposób bardzo ogólny związki pomiędzy różnymi jego fazami. Przyjmuje się, że model jest abstrakcyjną reprezentacją badanego zjawiska, a proces modelowania jest abstrahowaniem. Wnioskowanie w tak zbudowanym modelu przeprowadza się przy użyciu zasad logiki i odpowiedniego aparatu matematycznego. Warto podkreślić, że proces wnioskowania w ramach modelu jest czysto formalny i niezależny od interpretacji. Logiczne konsekwencje modelu traktuje się, przy ustalonej jego reprezentacji, jako przewidywania. Należy je porównać z danymi empirycznymi w celu określenia stopnia zgodności modelu z rzeczywistym procesem lub zjawiskiem. Ta faza opracowania modelu wymaga zarówno pojęciowej (empirycznej) interpretacji otrzymanych wniosków, jak i statystycznej interpretacji danych empirycznych. Na ogół wyniki takiej interpretacji prowadzą do zrewidowania lub rozbudowania modelu oryginalnego. Otrzymany model jest znów modyfikowany po to, aby uzyskiwać zgodność z nowymi danymi.



Rys. 2. Schemat podejścia modelowego.

Przykładem może być ewolucja kolejnych modeli generacji rytmu oddechowego, następująca wraz ze zdobywaniem pełniejszej informacji o organizacji i funkcjonowaniu ośrodków oddechowych, rys. 1. W takim przypadku badanie naukowe można scharakteryzować jako próbę zbudowania modelu rzeczywistości. Model ten jest następnie testowany przez porównanie jego konsekwencji z obserwowanymi faktami. W zagadnieniu określania wartości modelu poprzez sprawdzenie jego empirycznych konsekwencji występują zarówno aspekty statystyczne, jak i logiczne. Problemy statystyczne związane z procesem weryfikacji polegają na określeniu:

- jak dobrze model pasuje do danych empirycznych,
- jaki jest w świetle tych danych – stopień prawdopodobieństwa, iż model ten jest poprawny.

Są one bardzo istotne dla zrozumienia modelu i interpretacji danych. Z logicznego punktu widzenia warto zauważyć, że dane empiryczne mogą posłużyć jedynie do odrzucenia modelu. Nie służą do jego potwierdzenia, gdyż inne modele mogą oferować podobne przewidywania, ponieważ: jeśli A implikuje B, to A jest warunkiem wystarczającym dla B, a B – warunkiem koniecznym dla A (Wójcicki 1982, Hempel 2001). Oznacza to, iż trafność modelu jest warunkiem wystarczającym dla występowania pewnych właściwości danych. Wystąpienie tych właściwości jest warunkiem koniecznym trafności modelu.

W pracy podjęto badania na temat wczesnej kompensacji oddechowej po stopniowym wyłączaniu czynności najważniejszego mięśnia oddechowego - przepony. Problem ten nie był dotychczas systematycznie badany. Zastosowano dwa (komplementarne) podejścia modelowe:

- eksperymentalne, naśladujące osłabienie skurczu mięśnia na skutek stopniowego jego odnerwienia, (model zwierzęcy),
- probabilistyczno-diagnostyczne, wykorzystujące metody oferowane przez statystyczną teorię decyzji (statystyka komputerowa).

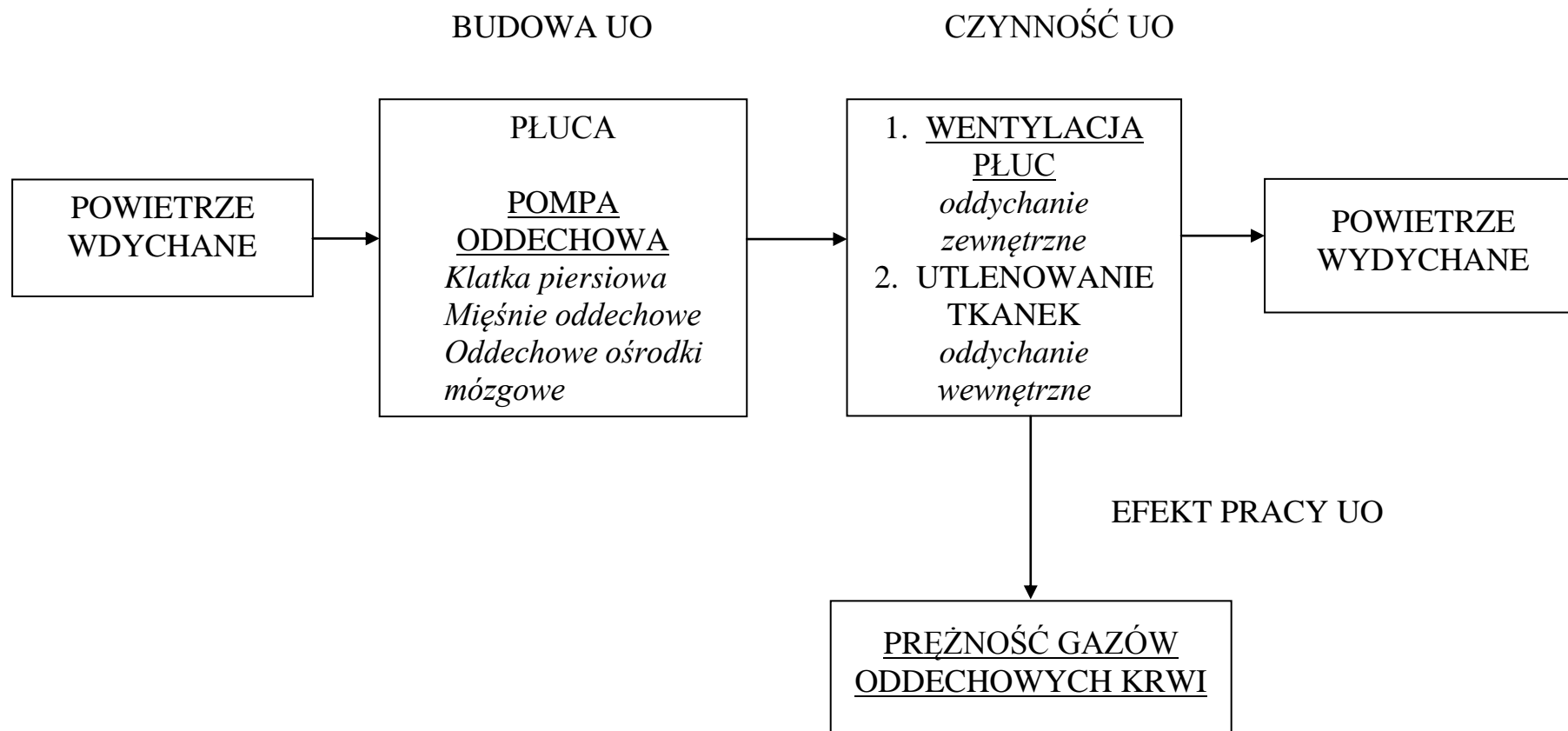
1.1 PODSTAWY BIOLOGICZNE BADANIA KOMPENSACJI ODDECHOWEJ

Biologiczne podstawy eksperymentalnego modelu do badania kompensacji oddechowej dotyczą trzech podstawowych zagadnień:

- motorycznego układu oddechowego i znaczącego udziału czynności przepony w tworzeniu wentylacji płucnej,
- kontroli ośrodkowej i regulacji obwodowej oddychania,
- oddechowych mechanizmów kompensacyjnych występujących w dysfunkcji mięśni oddechowych.

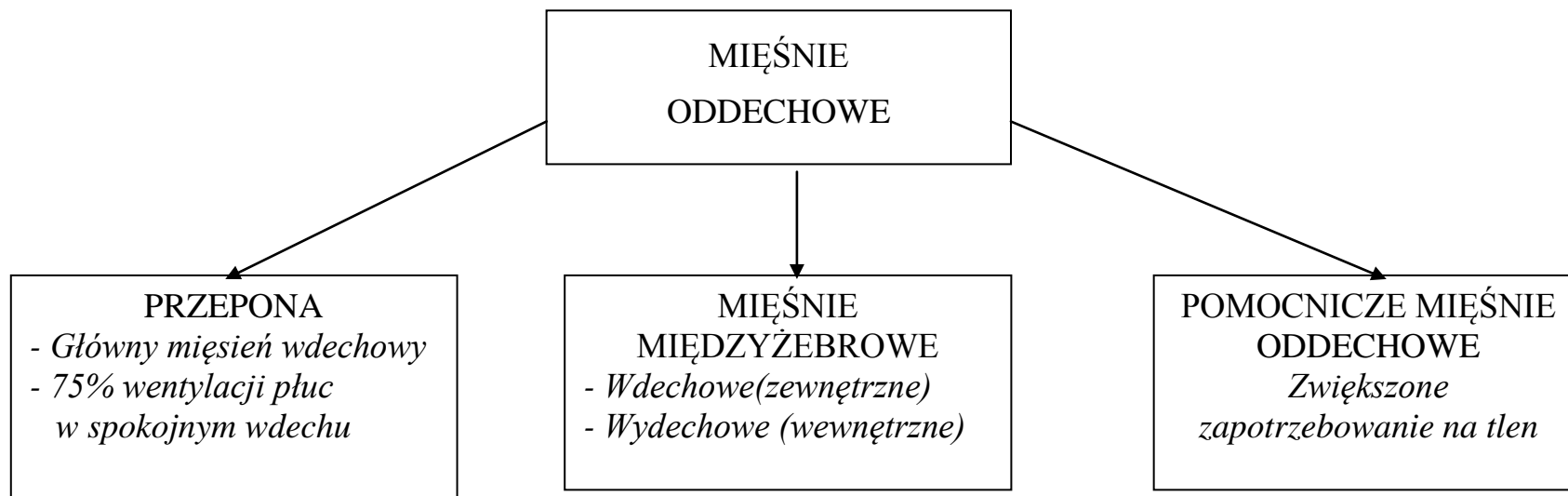
1.1.1 Budowa i czynność motorycznego układu oddechowego

Czynność mięśniowej pompy oddechowej bezpośrednio warunkuje spełnianie podstawowej funkcji układu oddechowego (De Troyer 1988, Farkas 1991, Epstein 1994). Funkcją tą jest utrzymanie właściwej wentylacji płuc, celem zapewnienia koniecznej wymiany gazowej między otoczeniem a organizmem. Układ oddechowy (UO), według budowy anatomicznej, obejmuje: jamę nosowo-gardłową, krtań, tchawicę i drzewo oskrzelowe. Czynnościowo UO tworzą płuca i klatka piersiowa, rys. 3. Płuca są podstawowym narządem oddechowym i stanowią tkankę bierną. Zmiana ich objętości jest wynikiem ruchów klatki piersiowej.



Rys. 3. Schemat anatomiczno-czynnościowy układu oddechowego (UO).

Płuca wentylowane są dzięki mięśniowej pompie oddechowej, tworzonej przez czynność przepony przy udziale innych mięśni oddechowych, rys. 4. Mięśnie te wraz ze szkieletem kostnym klatki piersiowej stanowią motoryczny układ oddechowy, utrzymujący homeostazę dwutlenku węgla (CO_2) i tlenu (O_2) oraz pH we krwi tętniczej. Mięśnie oddechowe są mięśniami poprzecznie prążkowanymi. Kurczą się one rytmicznie celem pokonania oporów bezwładności oraz oporów elastycznych i nieelastycznych wynikających z mechaniki układu oddechowego. Kontrolą i regulacją ich czynności zawiadują ośrodki oddechowe zlokalizowane w moście i pniu mózgu. Mięśnie oddechowe są jedynymi mięśniami szkieletowymi, które podlegają świadomej i automatycznej kontroli ośrodkowego układu nerwowego. Zgodnie z następującymi po sobie fazami cyklu oddechowego, wdechem i wydechem, wyróżnia się grupę mięśni wdechowych oraz mięśni wydechowych. Do mięśni wdechowych należy przepona, mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne, mięśnie przymostkowe oraz dodatkowe mięśnie wdechowe, tj. mięśnie szyi, przede wszystkim mięśnie mostkowo-obojczykowo-sutkowe i mięśnie pochyle szyi. W spokojnym oddychaniu dodatkowe mięśnie wdechowe nie odgrywają istotnej roli. Włączają się one dopiero w warunkach zwiększonego zapotrzebowania na tlen. U zdrowych ludzi i zwierząt istnieje znaczna rezerwa siły mięśni wdechowych. Jest ona wykorzystywana podczas wysiłku lub utrudnionego oddychania, np. w chorobach przebiegających w układzie oddechowym lub po urazach w obrębie klatki piersiowej. Z fazą wydechu wiąże się zmniejszenie objętości płuc. W przeciwieństwie do fazy wdechu, która jest aktem czynnym, w warunkach oddychania spoczynkowego wydech jest procesem biernym.



(Mięśnie oddechowe rozciągają sprężyste tkanki płuc i klatki piersiowej, poruszając tkanki nieelastyczne i przesuując powietrze w drogach oddechowych)

Rys. 4. Schemat mięśniowej pompy oddechowej.

Do grupy mięśni wydechowych, których skurcz dodatkowo wspomaga wydech w czasie wysiłku lub w chorobach UO, należą mięśnie międzyżebrowe wewnętrzne oraz mięśnie proste i skośne brzucha. Mięśnie wydechowe biorą udział w uruchamianiu wydzieliny podczas kaszlu i kichania. Budowa klatki piersiowej i jej podatność na zmieniający się opór w drogach oddechowych, obok siły skurczu mięśni oddechowych, jest także istotnym czynnikiem wpływającym na mechanikę oddychania. Wyraźnie widoczne jest to w stanach patologicznych powodujących zmianę postawy, np. po porażeniach mięśni oddechowych (Tobin 1988, Loring et al. 1991, Slack i Shucart 1994).

1.1.2 Przepona - główny mięsień wdechowy

Wśród mięśni oddechowych u ssaków najważniejszym mięśniem wdechowym jest przepona (Sieck 1988, Epstein 1994), a jego czynność ma istotny wpływ na układ oddechowy (Chan et al. 1988, Pole et al. 1997, Sinderby et al. 1998).

Czynność i skurcz przepony

Przepona to płaski, kopulasty mięsień ze ścięgnistym środkiem w kształcie fasoli. Przyczepiona jest do ścian klatki piersiowej - kręgosłupa, żeber i mostka. Stanowi ona mięśniowe odgraniczenie jamy brzusznej od jamy klatki piersiowej i tego rodzaju mięśniową przegrodę posiadają tylko ssaki. Podobnie jak inne mięśnie oddechowe jest mięśniem poprzecznie prążkowanym tylko częściowo podlegającym świadomej kontroli. Włókna mięśniowe przepony, należące do grupy I i IIA, decydują że umieszcza się ją pomiędzy wolnym i szybkim typem mięśnia (Close 1972, Sieck et al. 1983, Gordon et al. 1989). Spośród wszystkich mięśni wdechowych przeponę cechuje najwolniejsze tempo narastania skurczu oraz

najdłuższy czas relaksacji. Czynność przepony wytwarza około 75% wentylacji płuc u ludzi i zwierząt w spokojnym oddychaniu i ponad 30% we wzmożonym wysiłku (Agostini et al. 1965, Sant' Ambrogio et al. 1966). Pozostałą część pracy wykonują inne mięśnie oddechowe. Skurcz przepony wytwarza ujemne ciśnienie w klatce piersiowej poprzez obniżenie się kopuły mięśnia i rozszerzenie dolnej części klatki piersiowej. Dwa podstawowe mechanizmy decydują o efekcie skurczu przepony:

- sposób połączenia włókien przepony z łukiem żebrowym (efekt przyczepienia),
- ułożenie przepony względem ściany klatki piersiowej (efekt przylegania).

O skuteczności obu mechanizmów decyduje wielkość obszaru przylegania przepony do wewnętrznej powierzchni klatki piersiowej. Zgodnie z somatotopowym unerwieniem przepony wyróżniono w niej część żebrową i lędźwiową (Duron et al. 1979^{a,b}, Fournier 1988, Gordon et al. 1989). Skurcz tych części ma jakościowo różny wpływ na dolną część klatki piersiowej i większy jest udział skurczu części żebrowej (De Troyer et al. 1982).

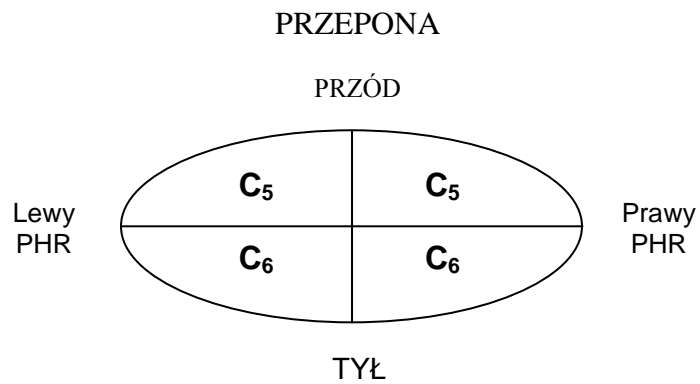
Kontrola i unerwienie przepony

Impulsy nerwowe pobudzające włókna mięśni szkieletowych, w tym i mięśni oddechowych, przesyłane są drogą korowo-rdzeniową, piramidową (nerwową kontrolę i regulację oddychania opisano w punkcie 1.1.3). Obejmuje ona kolejno: komórki piramidalne Betza kory mózgu, neurony mózdzku, neurony zlokalizowane w jądrach ruchowych nerwów czaszkowych i rdzenia kręgowego. Mięśnie oddechowe otrzymują impulsy nerwowe z okolic opuszki, jądra migdałowatego, podwzgórza, mostu i mózdzku (Long i Duffin 1986, Loring et al. 1991, Monteau i Hilaire 1991). Mięsień przepony unerwiony jest przez ruchowe włókna nerwu przeponowego, których neurony umiejscowione są w rogach przednich segmentów

szyjnych rdzenia kręgowego (Rikard-Bell i Bystrzycka 1980, Monteau i Hilaire 1991). Motoneurony nerwu przeponowego otrzymują wejścia synaptyczne zarówno z układu zawiadującego świadomą kontrolą oddychania, tj. drogami korowodrzeniowymi, jak i z ośrodków w pniu mózgu odpowiedzialnych za wytwarzanie wzorca oddechowego niezależnego od świadomości (Lipski et al. 1986, Elenberger et al. 1990, Duffin et al. 2000^b). Istnienie tych dróg neuronalnych umożliwia z jednej strony świadomą kontrolę oddychania, np. podczas śpiewu, mówienia, jedzenia, czy pływania, a z drugiej zapewnia osiągnięcie odpowiedniego poziomu wentylacji bez udziału kory mózgu.

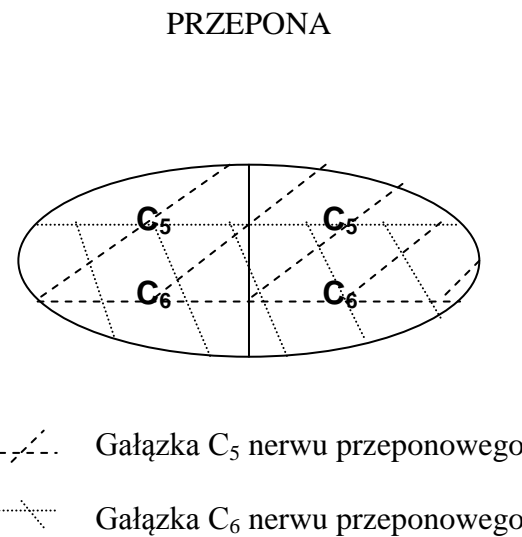
Istnieje zróżnicowanie anatomiczno-czynnościowe na poziomie segmentalnego unerwienia przepony. Każda z obu synchronicznie współdziałających połówek przepony (lewej i prawej strony) posiada własne unerwienie. U kota pochodzi ono przede wszystkim z segmentów szyjnych C₅ i C₆ rdzenia kręgowego, rys. 5A. Gałązka C₅ nerwu przeponowego unerwia mostkową i żebrową część przepony, zaś gałązka C₆ przede wszystkim część żebrową i lędźwiową, rys. 5B. Takie unerwienie przepony pozwala na eksperymentalne modelowanie niedomogi mięśnia przez stopniowe osłabianie siły jego skurczu w wyniku przecinania kolejnych gałązek nerwów przeponowych, rys. 6. To z kolei jest czynnikiem uruchamiającym mechanizmy kompensujące ubytek funkcji tak odnerwionego mięśnia, celem zapewnienia koniecznej wentylacji płucnej. Nerwowa kontrola i regulacja obwodowa oddychania ulega modyfikacji w nowych warunkach, spowodowanych przez osłabienie siły skurczu mięśnia.

A. PODEJŚCIE MODELOWE



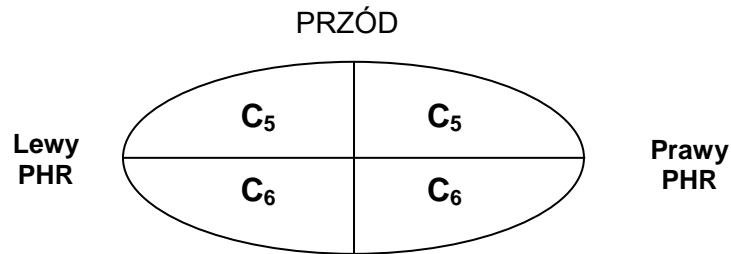
PHR nerw **przeponowy**

B. DANE EKSPERYMENTALNE

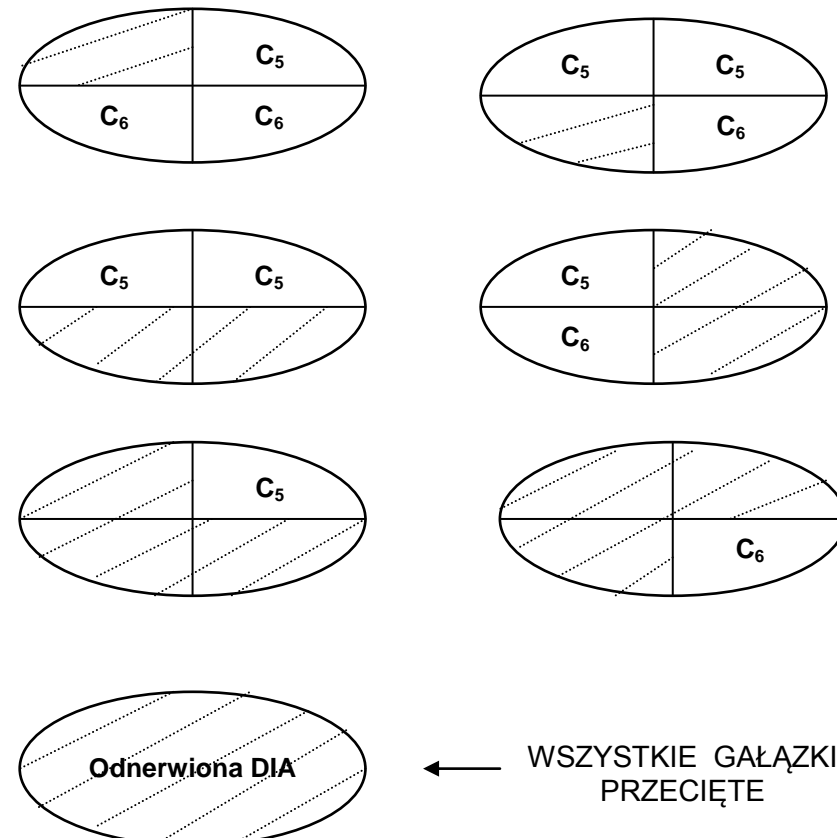


Rys. 5. Schemat obszarów unerwienia przepony u kota: A) w modelu i B) w eksperymencie.

A. Schemat unerwienia przepony



B. Schemat odnerwianych obszarów przepony



C. Procent odnerwionego obszaru przepony

Liczba gałązek Odnerwionych	Obszar Odnerwiony [%]
1	25
2	50
3	75
4	100

Rys. 6. Schemat stopniowego odnerwiania przepony (DIA) poprzez przecięcie kolejnych gałązek C₅ i C₆ nerwów przeponowych (PHR) u kota.

1.1.3 Kontrola ośrodkowa i regulacja obwodowa oddychania

Nerwowa kontrola oddychania związana jest z generacją rytmu oddechowego bądź kontrolą czasu trwania kolejnych faz cyklu oddechowego (Cohen 1979, Richter et al. 1992, Bianchi 1995, St John 1998). Przyjmuje się obecnie, że podstawowy automatyczny rytm oddechowy generowany jest przez dwie populacje neuronów oddechowych opuszki mózgu, zlokalizowanych symetrycznie po jej obu stronach (Feldman et al. 1990, Ogilvie et al. 1992). W każdej z nich wyróżnia się grzbietową grupę neuronów oddechowych (DRG) w obrębie jąder pasma samotnego oraz brzuszную grupę neuronów oddechowych (VRG) w okolicy jąder ruchowych nerwu błędnego i jąder dodatkowych mięśni wdechowych. Wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego, jak most, podwzgórze, wzgórze, wstępujący twór siatkowaty, kora mózgowa, a także aktywność czuciowych włókien nerwu błędnego, nerwu językowo-gardłowego oraz nerwów somatycznych modyfikuje aktywność neuronów DRG i VRG. Grupa neuronów DRG otrzymuje projekcje głównie z obwodowych chemoreceptorów tętnicznych i z mechanoreceptorów poprzez dośrodkowe (aferyentne) włókna nerwu błędnego i językowo-gardłowego. Wzrost aktywności tworu siatkowatego wpływa także pobudzająco na neurony DRG. Natomiast rozciągnięcie tkanki płuc poprzez zwiększenie aktywności w dośrodkowych włóknach unerwiających mechanoreceptory dróg oddechowych wpływa hamująco na aktywność neuronów DRG. Odśrodkowa (eferentna) droga z neuronów DRG prowadzi do kontralateralnej puli motoneuronów nerwu przeponowego i nerwów międzyżebrowych oraz do neuronów oddechowych VRG. W górnej części mostu położona jest niezależna grupa neuronów oddechowych, która jest podstawą czynności mechanizmu pneumatycznego przełączającego wdech na wydech. Obustronne przecięcie nerwów błędnych lub zniszczenie ośrodka

pneumotaksycznego powoduje zmianę wzorca oddechowego, polegającą na wydłużeniu okresów wdechu, tzw. oddychanie apneustyczne (St John et al. 1972).

Ważną rolę odgrywają chemoreceptory ośrodkowe, czyli neurony umiejscowione pod brzuszną powierzchnią opuszki mózgu (Bruce i Cherniack 1987, Ballantyne i Scheid 2001). Neurony te wrażliwe są na zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w płynie zewnątrzkomórkowym w ich otoczeniu. Wzrost prężności dwutlenku węgla, a zatem i stężenia jonów H^+ , pobudzając neurony chemowrażliwe, powoduje wzrost wentylacji. Spadek prężności dwutlenku węgla, czyli spadek stężenia jonów H^+ , działa odwrotnie. Około 75% spoczynkowego napędu oddechowego pochodzenia chemicznego jest uwarunkowane pobudzającym wpływem dwutlenku węgla na chemoreceptory ośrodkowe. Pozostałe 25% napędu oddechowego pochodzi od chemoreceptorów obwodowych (tętnicznych), zlokalizowanych w kłębkach szyjnych i aortalnych (Pokorski i Lahiri 1983, Gonzalez et al. 1994). Bodźcami fizjologicznymi dla tych receptorów są: spadek prężności tlenu, wzrost prężności dwutlenku węgla oraz wzrost stężenia jonów H^+ we krwi tętniczej. Chemoreceptory tętnicze są jedynymi receptorami wrażliwymi na zmiany prężności tlenu w organizmie. Aferentne włókna z chemoreceptorów tętnicznych kłębka szyjnego i aortalnego biegną odpowiednio w nerwie językowo-gardłowym i w nerwie błędnym. Wzrost aktywności w tych włóknach powoduje zarówno pogłębienie wdechów, jak i wzrost częstości oddychania. Wzrost wentylacji pęcherzykowej wywołany hipoksemią powoduje nadmierne usuwanie dwutlenku węgla z organizmu, co prowadzi do obniżenia prężności tego gazu w płynach ustrojowych.

Inne receptory obwodowe mające znaczenie w regulacji oddychania (Paintal 1973, Coleridge i Coleridge 1984, Widdicombe 2001) to mechanoreceptory

znajdujące się w ścianie małych oskrzeli. Wrażliwe są one na rozciąganie tkanki płucnej. Inicjuje to inflacyjny odruch Heringa – Breuera kończący fazę wdechu. Odruch Heringa - Breuera występuje u ssaków, ale u dorosłego człowieka jedynie w ekstremalnych sytuacjach, np. w czasie wysiłku. Uważa się, że odruch ten może mieć większe znaczenie w kontroli oddychania u noworodków (Hilaire i Duron 1999, Hannam et al. 2000, Hassan et al. 2001). Drugim odruchem jest odruch deflacyjny wynikający ze spadku aktywności mechanoreceptorów wraz ze spadkiem objętości płuc przy wydechu lub z pobudzenia bliżej nieokreślonych jeszcze mechanoreceptorów. Pojawia się on np. w warunkach nagłego zamknięcia dróg oddechowych. Znaczenie tego odruchu u człowieka nie zostało jeszcze poznane. Może on leżeć u podstawy tzw. spontanicznych głębokich wdechów pojawiających się okresowo w warunkach normalnych, a mających ważniejsze znaczenie np. w stanach patologicznych przebiegających z niedodmą płuc. Pobudzenie mechanoreceptorów małych oskrzeli, przewodzone przez dośrodkowe włókna nerwu błędnego, hamuje aktywność wdechową opuszkowych i mostowych ośrodków oddychania. Pobudzenie receptorów podnabłonkowych typu I, umiejscowionych pod błoną śluzową tchawicy i dużych oskrzeli, wywołuje różne reakcje odruchowe, typu kaszel, skurcz mięśniówki oskrzeli, nadmierne wydzielanie śluzu, a nawet zatrzymanie oddechu (wywołane przez substancje drażniące, np. zawarte w dymie papierosowym). Receptory J, znajdujące się w tkance płuc w bezpośrednim kontakcie z naczyniami włosowatymi, pobudzane są przez rozciągnięcie naczyń płucnych bądź egzogenne substancje chemiczne. Ich podrażnienie powoduje odruchowe przyspieszenie i spłycenie oddychania. Receptory ścian klatki piersiowej przekazują informację o sile skurczu mięśni oddechowych do ośrodków oddechowych.

1.1.4 Podstawowe oddechowe mechanizmy kompensacyjne w dysfunkcji mięśni oddechowych

Upośledzenie funkcji mięśni oddechowych, w tym i przepony, może być spowodowane przez różne schorzenia układu oddechowego (Rochester 1992, Pole et al. 1997, Sinderby 1998). Mogą to być przewlekłe obturacyjne choroby oskrzelowo-płucne, COPD, (Levine et al. 1997, McKenzie et al. 2000), chorobowe zmiany w układzie nerwowo-mięśniowym (Spitzer et al. 1992, Rochester i Esau 1994), np. dystrofie mięśniowe (Coirault 1999), schorzenia płytki końcowej lub polineuropatie (Hassoun i Bartolome 2000). Dysfunkcję mięśni mogą powodować także zniekształcenia kostnych części klatki piersiowej lub urazowe przerwanie przewodnictwa w ośrodkowym układzie nerwowym (Slack i Shucart 1994).

W tabeli 1 przedstawiono niektóre z przyczyn dysfunkcji mięśni oddechowych i wówczas uruchamiane podstawowe mechanizmy kompensujące ubytek ich funkcji. Wspólnym objawem chorób COPD, do których należy: rozedma płuc, astma oskrzelowa, czy przewlekłe zapalenie oskrzeli, jest zwężenie oskrzeli powodujące zwiększenie oporu oddechowego. Wskutek wzrostu oporu oddechowego (choroby obturacyjne) lub spadku podatności płuc (choroby restrykcyjne płuc) mięśnie oddechowe kurczą się silniej, aby pokonać dodatkowe obciążenia układu oddechowego. Ważnym parametrem decydującym o wielkości wykonanej pracy oddechowej jest częstość oddychania. U ssaków istnieje precyzyjny mechanizm dostosowujący objętość oddechową i częstość oddychania w taki sposób, aby praca oddechowa przy danej wielkości wentylacji była najniższa.

PRZYCZYNY DYSFUNKCJI MIĘŚNI ODDECHOWYCH	URUCHAMIANE MECHANIZMY KOMPENSUJĄCE
Zwiększenie sił sprężystości, spadek podatności płuc (choroby restrykcyjne płuc)	Spłycenie i przyspieszenie oddychania
Zwiększony opór dróg oddechowych (choroby obturacyjne oskrzelowo- płucne)	Pogłębienie i zwolnienie cykli oddechowych, włączenie się mięśni wydechowych, przez co zmniejsza się prędkość przepływu i tarcia, a zatem maleje opór oddechowy
Zmiany w układzie nerwowo-mięśniowym	Zmiany plastyczne, a w efekcie zmiany adaptacyjne w układzie nerwowo-mięśniowym
Zniekształcenia klatki piersiowej	Zmiany postawy

Tab. 1. Przykłady mechanizmów kompensujących, które pozwalają na utrzymanie koniecznego poziomu wentylacji.

W zaburzeniach wentylacji o charakterze restrykcyjnym mięśnie wdechowe wykonują większą pracę, by pokonać zwiększone siły retrakcji (praca oddechowa jest proporcjonalna do wielkości sił sprężystości i objętości oddechowej). Nakład pracy związany ze zwiększeniem sił sprężystości może być zmniejszony przez mechanizm kompensujący, polegający na spłyceniu i przyspieszeniu oddychania. W przypadku, gdy mniejszej objętości oddechowej towarzyszy wzrost częstości oddychania, całkowita wentylacja pęcherzykowa może pozostać na niezmiennym poziomie.

W zaburzeniach wentylacji o charakterze obturacyjnym praca oddechowa rośnie z powodu zwiększonego oporu w drogach oddechowych. Przy dużym oporze w drogach oddechowych kurczą się mięśnie wydechowe, zapewniając w ten sposób należny przepływ gazów oddechowych podczas wydechu. Praca związana z pokonaniem znacznych oporów oddechowych maleje po uruchomieniu mechanizmów kompensujących, powodujących pogłębienie i zwolnienie cykli oddechowych. Spowolnienie fazy wdechu i wydechu zmniejsza prędkość przepływu gazów oddechowych. Im mniejsza jest ta prędkość przepływu, tym mniejsze są siły tarcia i w efekcie maleje też opór. Przy zmniejszonej wielkości przepływu, wzrost objętości oddechowej zapobiega spadkowi wentylacji pęcherzykowej. Mięśnie oddechowe, podobnie jak i inne mięśnie szkieletowe, w wyniku dużego i długotrwałego obciążenia ulegają zmęczeniu (Roussos 1985, Grassino i Clanton 1990). W takim przypadku siła mięśni wdechowych może być niewystarczająca do pokonania sił sprężystości płuc i oporu w drogach oddechowych, dochodzi wówczas do spadku wentylacji płuc. W efekcie może wystąpić:

- ograniczenie tkankowej podaży tlenu (hipoksja),
- zmniejszenie usuwania dwutlenku węgla z organizmu (hiperkapnia),
- powstanie kwasicy oddechowej.

W przebiegu przewlekłej kwasicy oddechowej narasta stężenie dwuwęglanów celem utrzymania prawidłowej wartości pH krwi tętniczej. Długotrwała hipoksja jest zjawiskiem niepożądanym i prowadzi do nadciśnienia płucnego, w konsekwencji może być też przyczyną powstania tzw. serca płucnego. Ostatecznie zatem, dysfunkcja mięśni wdechowych prowadzić może do obniżenia ciśnienia parcjalnego O_2 i zwiększenia ciśnienia parcjalnego CO_2 we krwi tętniczej, co w konsekwencji

prowadzi do niewydolności oddechowej. W czasie oddychania spoczynkowego wydech jest aktem biernym, stąd osłabienie kurczliwości mięśni wydechowych nie odgrywa tak ważnej roli, jak to jest w przypadku mięśni wdechowych. To przede wszystkim skurcz mięśni wdechowych dostarcza siły koniecznej do pokonania zarówno sił sprężystości, jak i oporów oddechowych.

1.1.5 Podstawowe założenia modelu eksperymentalnego

Badając wpływ osłabienia siły skurczu przepony na oddychanie, przyjęto kilka podstawowych założeń dotyczących eksperymentów modelowych. Założenia te oparto na danych biologicznych, a niektóre z nich przedstawiono powyżej:

- stopniowe odnerwianie mięśnia jest kontrolowanym czynnikiem wpływającym na siłę skurczu przepony. Jest też czynnikiem uruchamiającym oddechowe mechanizmy kompensacyjne;
- przecinanie kolejnych gałązek nerwu przeponowego, zgodnie z somatotopowym unerwieniem przepony, odnerwia obszar przez nie unerwiony. Na tej podstawie przyjęto umowną procentową skalę ciężkości odnerwienia, zgodnie z rys. 6:
 - lekkiego 25%,
 - średniego 50%,
 - ciężkiego 75%,
 - całkowitego 100%;
- zachowano ciągłość przepływu informacji aferentnej pochodzącej z:
 - pozostałych mięśni oddechowych,
 - płuc,
 - chemoreceptorów obwodowych,

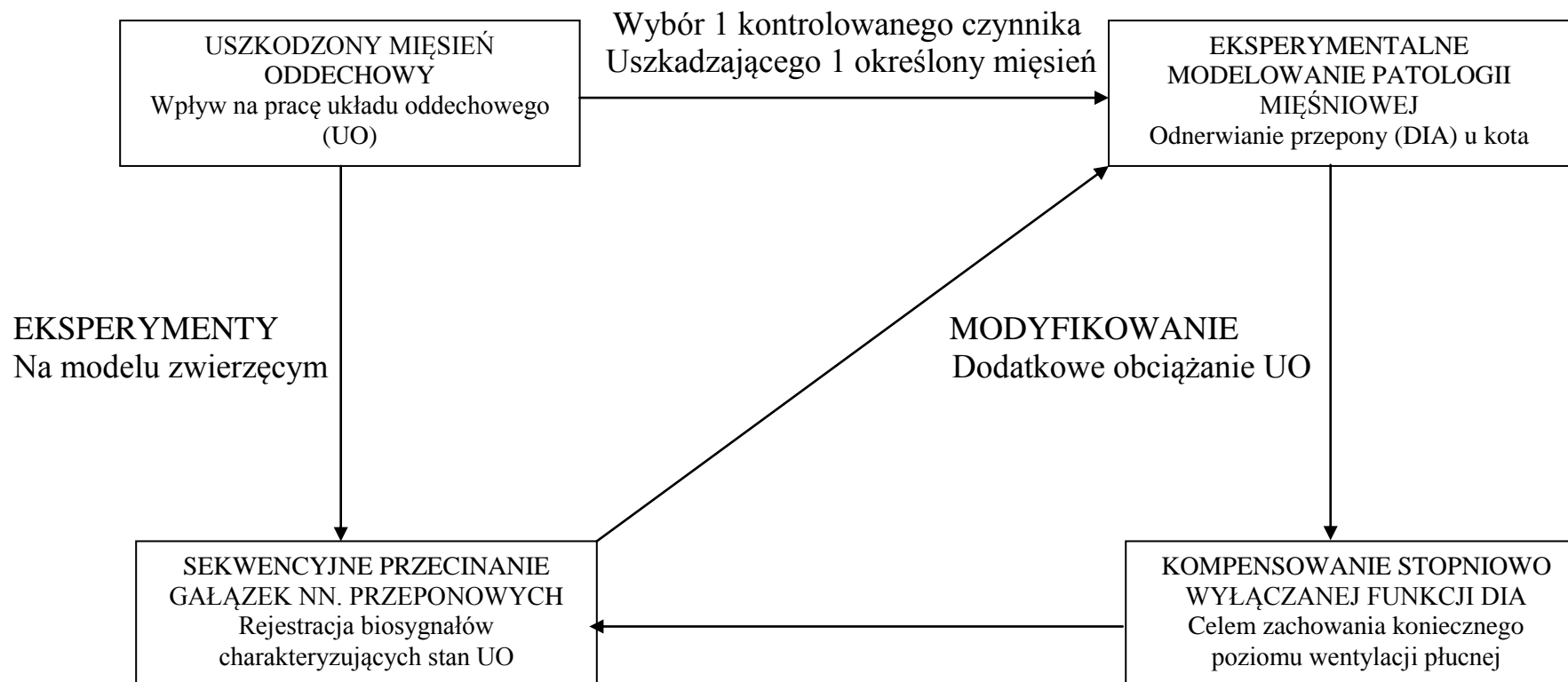
oraz zachowano ciągłość informacji eferentnej, za wyjątkiem tej przewodzonej nerwami przeponowymi;

- siłę skurczu przepony oceniano na podstawie EMG rejestrowanego z obu połówki mięśnia;
- rejestrowana aktywność nerwów przeponowych jest wykładnikiem ośrodkowego napędu skierowanego przede wszystkim do przepony.

Schemat przyjętego podejścia modelowego przedstawia rys. 7. Dodatkową pracę (tj. dodatkowe obciążenie UO) układ oddechowy wykonuje pod działaniem bodźców chemicznych, opisanych szczegółowo w części dot. METOD BADAWCZYCH.

Czynność mięśniowej pompy oddechowej w założonych warunkach eksperymentalnych można także ocenić stosując algorytmy statystycznej teorii rozpoznawania obrazów, która wywodzi się ze statystycznej teorii decyzji. Metody te wydają się być szczególnie przydatne w tego typu badaniach. Oferują bowiem różnorodne techniki rozróżniania obiektów należących do różnych klas.

W tych badaniach odpowiednikiem klas są kolejne stopnie eksperymentalnego odnerwienia przepony, będące przyczyną zmian w układzie oddechowym.



Rys. 7. Schemat eksperymentalnego podejścia dla modelowania patologii głównego mięśnia wdechowego.

1.2 PODSTAWY METOD STATYSTYCZNEJ TEORII ROZPOZNAWANIA OBRAZÓW

Rozpoznawanie obrazów, z języka angielskiego „pattern recognition”, ma w języku polskim kilka synonimów, jak: „rozpoznawanie postaci”, „rozpoznawanie wzorów”, „rozpoznawanie obiektów”, a literaturze medycznej spotyka się również określenie „rozpoznawanie wzorców”. Ogólnie celem rozpoznawania obrazów jest przypisanie obiektu, na podstawie zaobserwowanych danych, do odpowiedniej klasy. Początki teorii rozpoznawania obrazów i kolejne jej etapy rozwoju bardzo trafnie opisuje Jajuga (1990, str.20), w swojej klasycznej już monografii:

„ Jako dziedzina nauki teoria rozpoznawania obrazów narodziła się w połowie lat pięćdziesiątych. Pierwotnie była nastawiona na konstruowanie maszyn czy automatów zdolnych do rozpoznawania liter, ogólniej -znaków graficznych. Taka jest też geneza nazwy tej dziedziny wiedzy. Z czasem, w miarę jej rozwoju, okazało się, że wiele innych zagadnień praktycznych daje się zapisać w stworzonej przez nią terminologii i notacji (...). Obrazy to również obiekty podlegające poznaniu naukowemu, które na pierwszy rzut oka nie mają wiele wspólnego z obrazami w klasycznym rozumieniu (...). W teorii rozpoznawania obrazów wyróżnia się dwa podstawowe podejścia, znacznie od siebie odległe. Pierwsze podejście jest nazywane statystycznym; mówi się przeto o statystycznym rozpoznawaniu obrazów (...). Rozpoznawanie obrazów, czy też obiektów, utożsamiane jest [tutaj] z ich klasyfikacją (...). W podejściu statystycznym rozpoznawanie (klasyfikacja) jest zatem rozumiane jako tworzenie klas obrazów (obiektów), tzn. rozpoznanie dla każdego obrazu klasy mu właściwej. Dokonuje się tego na podstawie zbioru charakterystyk opisujących rozpoznawany obraz. Charakterystyki te, zwane zmiennymi (lub czasem cechami),

są określane z punktu widzenia celu rozpoznawania. Drugie podstawowe podejście wykorzystywane w teorii rozpoznawania obrazów jest nazywane syntaktycznym, strukturalnym bądź lingwistycznym (...). Podejście to jest wykorzystywane zwłaszcza wtedy, gdy liczba charakterystyk (zmiennych) opisujących obraz jest duża. Wtedy wyodrębnienie właściwych aspektów klasy, tzn. jej opisanie, może być bardziej przydatne niż bezpośrednia klasyfikacja za pomocą metod statystycznych”.

Opis Jajugi wart jest zacytowania, jako że w skondensowanej formie pokazuje najważniejsze i aktualne do dzisiaj, cechy i drogi rozwoju tej dziedziny wiedzy.

Zakres wykorzystania teorii rozpoznawania obrazów jest rozległy i obejmuje wiele różnorodnych metod, rozwiązań oraz dziedzin zastosowań praktycznych (Dasaraty 1991, Chen 1996, Kurzyński 1997). Wyróżnia się dwie podstawowe kategorie danych analizowanych metodami rozpoznawania obrazów:

- dokładnie zdefiniowane struktury kodowe, jak np.:
 - litery drukowane,
 - pismo odręczne,
 - odciski palców,
 - dźwięki mowy, wraz z rozróżnieniem zarówno tekstu, jak i osoby mówiącej;
- reprezentacje obrazowe, typu:
 - fotografii, np. w spektroskopii elektronowej bądź fotografii lotniczej wykonanej z ziemi bądź z satelitów (także o przeznaczeniu militarnym),
 - dane geologiczne, łącznie z fotografią napowietrzną i rejestracją sygnałów sejsmicznych,
 - dane służące prognozowaniu pogody, na podstawie pomiarów: kierunku wiatru, ciśnienia atmosferycznego, wilgotności i temperatury powietrza,

- w biznesie oraz finansach (w tym i w bankowości), przy określaniu i prognozowaniu kondycji firm oraz wyznaczaniu kierunku ich rozwoju,
- w diagnostyce medycznej, przy interpretacji elektrokardiogramów, elektroencefalogramów, elektromiogramów oraz widm NMR.

1.2.1. Systemy rozpoznawania obrazów

W statystycznej teorii rozpoznawania obrazów, jak wspomniano powyżej, rozpoznaniu podlegają obiekty, nazywane też obrazami, które są obrazami wielowymiarowymi. Oznaczmy przez \mathcal{O} pewien zbiór badanych obiektów O_i , wówczas mamy:

$$\mathcal{O} = \{O_1, O_2, \dots, O_n\},$$

gdzie $i=1,2,\dots,n$, zaś n jest liczbą rozpatrywanych obiektów. Każdy z obiektów jest charakteryzowany przez wartości m zmiennych X_j :

$$X_1, X_2, \dots, X_m, \quad j=1,2,\dots,m.$$

Zmienną (tutaj zakładamy, że jest to zmienna ciągła o rozkładzie ciągłym) traktujemy jako przekształcenie przestrzeni obrazu \mathcal{O} w przestrzeń zbioru liczb rzeczywistych \mathcal{R} :

$$X_j: \mathcal{O} \rightarrow \mathcal{R}.$$

W rozpoznawaniu obrazów, podobnie jak w każdym badaniu statystycznym, możemy przyjąć jedno z dwóch podejść: opisowe (deterministyczne) albo stochastyczne. W podejściu stochastycznym zbiór badanych obiektów stanowi próbę losową pobraną z populacji o pewnym rozkładzie, zaś rozpatrywane zmienne są losowe. Każdy obiekt jest charakteryzowany przez wartości m zmiennych, tworzących wektor losowy \mathbf{X} :

$$\mathbf{X} = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_m]^T$$

Wartości zmiennych obserwowane dla zbioru obiektów możemy zapisać w postaci macierzy obserwacji:

$$\begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1m} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{nm} \end{pmatrix}$$

gdzie x_{ij} to wartość zmiennej X_j dla obiektu O_i . Rozpatrujemy zatem n obserwacji:

$$\mathbf{x}_i = [x_{i1} \ x_{i2} \ \dots \ x_{im}]^T, \quad i=1, \dots, n.$$

Oznacza to, że każda m -wymiarowa obserwacja odpowiada jednemu obiektowi.

Pozwala to utożsamiać te obserwacje z punktami w przestrzeni m -wymiarowej.

W konsekwencji w literaturze często zamiennie używa się pojęć: „obiekt”, „obraz”

lub „obserwacja”. Obserwacje $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n$ stanowią próbę losową pochodzącą

z populacji, w której wektor losowy $\mathbf{X} = [X_1, X_2, \dots, X_m]^T$ ma pewien rozkład

wielowymiarowy. Podstawowymi charakterystykami rozkładu wektora losowego są:

wektor średnich i macierz kowariancji. Ponieważ obserwacje interpretujemy jako

punkty w przestrzeni m -wymiarowej to odległość pomiędzy dwoma punktami będzie

miarą podobieństwa dwóch obiektów odpowiadających tym obserwacjom. Odległość

d_{ik} pomiędzy dwiema obserwacjami \mathbf{x}_i oraz \mathbf{x}_j , można zdefiniować na wiele różnych

sposobów. Najważniejszymi i zarazem najczęściej stosowanymi są (Jajuga 1990,

Clarkson 1999):

- odległość miejska

$$d_{ik} = \sum |x_{ij} - x_{kj}|,$$

- odległość euklidesowa

$$d_{ik} = \sum [x_{ij} - x_{kj}]^{0.5}, \quad \text{sumowane po } j=1, \dots, m.$$

Przy stosowaniu tych odległości ważne jest, aby wszystkie zmienne wektora losowego mierzone były w tych samych jednostkach lub ich wartości były liczbami niemianowanymi. Związane jest to z tym, że każda zmiana skali, np. zmiana jednostek pomiaru, powoduje zmianę odległości pomiędzy obserwacjami. Przy stosowaniu zatem metod opartych na odległościach miejskiej lub euklidesowej konieczne jest przeprowadzenie normalizacji. Najczęstszym sposobem normalizacji jest standaryzacja zgodna ze wzorem:

$$z_{ij} = (x_{ij} - \bar{x}_j) / s_j, \quad i=1, 2, \dots, n; \quad j=1, 2, \dots, m,$$

gdzie:

$$\bar{x}_j = (\sum x_{ij}) / n$$

$$s_j = [\sum (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 / (n-1)]^{0.5}, \quad \text{sumowane po } i=1, 2, \dots, n.$$

Pierwsza z wielkości (\bar{x}_j) jest po prostu średnią arytmetyczną, a druga (s_j) jej odchyleniem standardowym.

Statystyczna teoria rozpoznawania obrazów oferuje metody konstrukcji klasyfikatorów oraz metody oceny jakości klasyfikacji, rozumianej jako prawdopodobieństwo poprawnej decyzji. Chcąc skonstruować klasyfikator w powyższym sensie nasuwa się pytanie o najlepszą, teoretycznie możliwą, regułę klasyfikacji. Gdyby prawdopodobieństwa występowania klas oraz gęstości rozkładu prawdopodobieństw dla każdej z nich były znane, to taką regułę (klasyfikator) oferowałby wzór Bayesa (Devijver i Kitler 1982):

$$p(j/x) = p(j) * f(x/j) / f(x),$$

gdzie $p(j/x)$ jest prawdopodobieństwem pojawienia się obiektu z klas j przy założeniu, że posiada on cechy x , $p(j)$ jest prawdopodobieństwem wystąpienia klasy j , $f(x/j)$ jest gęstością rozkładu prawdopodobieństwa x dla klasy j , a $f(x)$ oznacza gęstość rozkładu prawdopodobieństwa x dla wszystkich klas razem. W przypadku

dyskretnych wartości składowych wektorów \mathbf{x} , funkcje $f(\mathbf{x}/j)$ oraz $f(\mathbf{x})$ są zastępowane rozkładami prawdopodobieństw $p(\mathbf{x}/j)$ i $p(\mathbf{x})$. W praktyce nie znamy tej funkcji, a rozważane klasy zdefiniowane są w sposób stochastyczny poprzez podanie zbioru obiektów już poklasyfikowanych, zwany zbiorem uczącym lub zbiorem odniesienia. Zbiór ten wykorzystywany jest do wyprowadzenia reguły decyzyjnej pozwalającej klasyfikować nowe obiekty, które są spoza zbioru uczącego. Konstrukcja reguły decyzyjnej polega na wyborze rodziny reguł decyzyjnych z dokładnością do jednego lub więcej parametrów, a następnie dopasowaniu tych parametrów w oparciu o informację zawartą w zbiorze uczącym, co określamy jako uczenie klasyfikatora.

Oddzielnym zagadnieniem jest problem oceny jakości klasyfikacji.

W badaniach zastosowano dwie metody oceny prawdopodobieństwa mylnej klasyfikacji:

- metodę *minus jednego elementu*,
- metodę *zbioru testującego*.

Możliwe są również kombinacje obu tych metod. Metoda *zbioru testującego* wymaga dodatkowego zbioru obiektów już poklasyfikowanych (zbiór uczący).

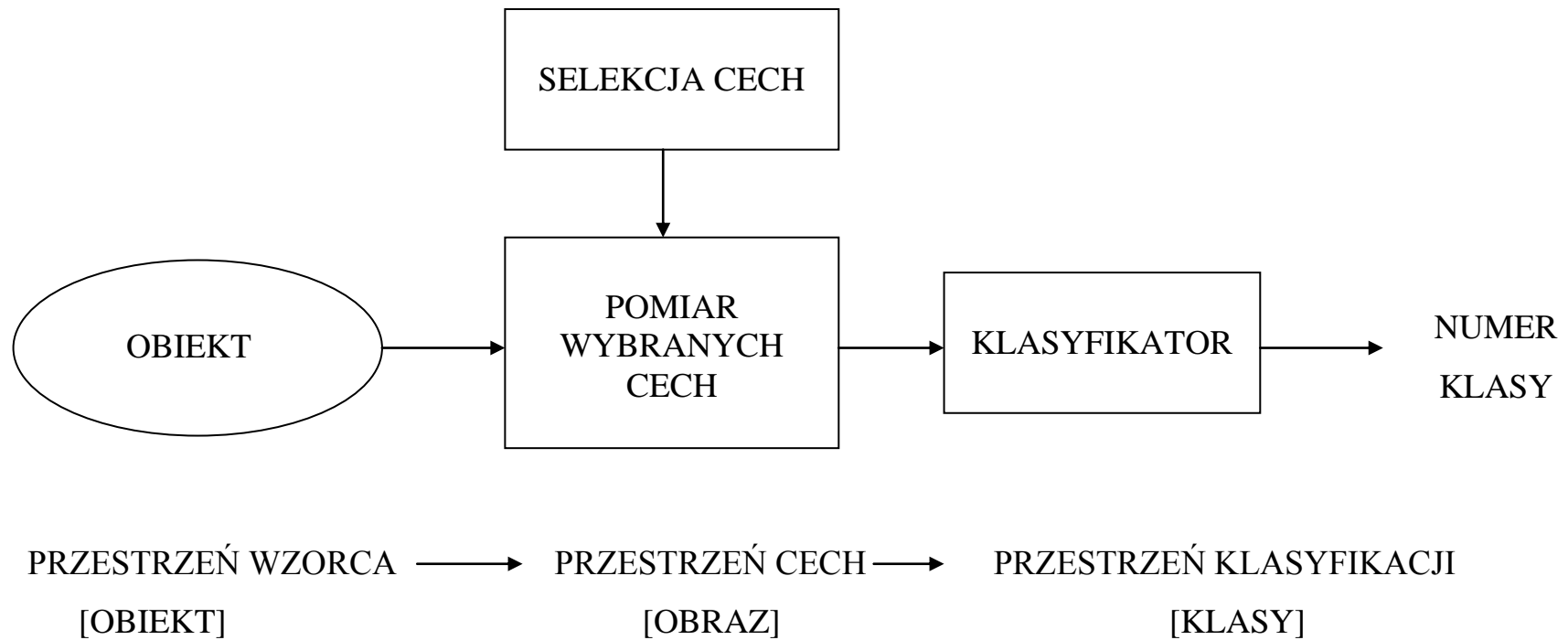
Regułę decyzyjną, wyprowadzoną ze zbioru uczącego, stosuje się do obiektów zbioru testującego (zbioru obiektów bez numerów klas). Dzieląc liczbę obiektów mylnie rozpoznanych przez liczebność zbioru testującego otrzymujemy oszacowanie prawdopodobieństwa mylnej decyzji (e_r). Metoda *minus jednego elementu* polega na klasyfikacji każdego obiektu ze zbioru uczącego z użyciem reguły decyzyjnej wyprowadzonej ze zbioru uczącego pomniejszonego o aktualnie klasyfikowany obiekt. Zaletą tej metody jest brak konieczności dysponowania zbiorem testującym.

Podstawową wadą zaś jest tendencja do wyników zbyt optymistycznych, spowodowana między innymi tym, że ten sam zbiór uczący jest wykorzystywany zarówno do konstrukcji jak i do oceny klasyfikatora. Oznacza to, że parametry klasyfikatora można „podstroić” pod zbiór uczący. Dlatego w metodzie *minus jednego elementu* dąży się do tego, aby oceniany klasyfikator miał *a priori* zadane parametry, wtedy jest on jednoznacznie zdefiniowany. W badaniach biomedycznych, gdy dysponujemy mało licznymi zbiorami danych, nie dokonuje się ich podziału na część uczącą i testującą, a ocenia się klasyfikator właśnie metodą *minus jednego elementu* (Devijver i Kitler 1982).

Ogólny schemat systemu rozpoznawania obrazów, uwzględniający kolejne jego etapy przedstawia rys. 8. Badanemu obiektowi na podstawie (wartości) cech, z możliwością dokonania wcześniejszej selekcji cech najbardziej związanych z rozważanymi klasami, klasyfikator przyporządkowuje odpowiedni numer klasy. Bardziej szczegółowy opis prezentowanych metod oraz innych algorytmów rozpoznawania obrazów można znaleźć w dobrych i dostępnych opracowaniach oraz podanych tam odniesieniach literaturowych (np. Kulikowski 1972, Jajuga 1990, Kurzyński 1997).

1.2.2. Reguła decyzyjna „*k* najbliższych sąsiadów” (*k*-NS)

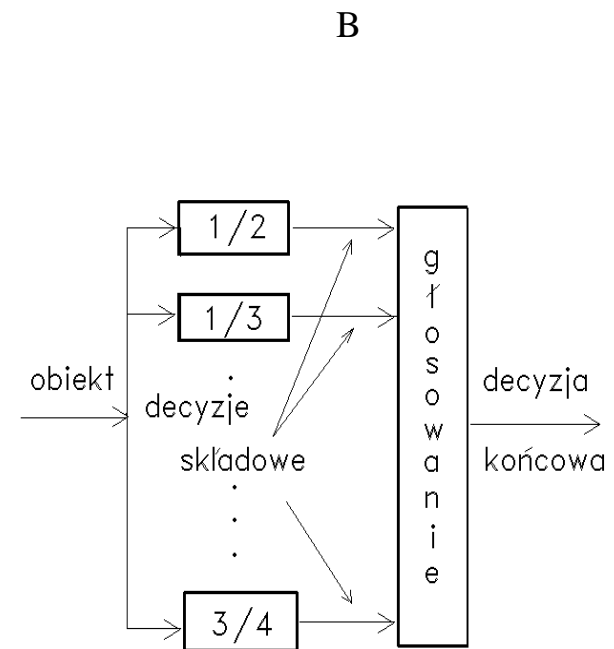
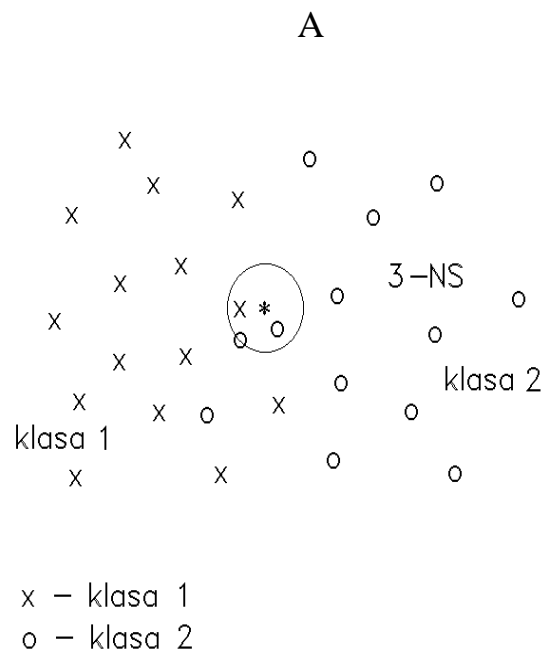
Jedną z bardziej znanych rodzin reguł decyzyjnych jest rodzina reguł „*k* najbliższych sąsiadów”, *k*-NS (Fix i Hodges 1951). Obecnie reguła ta uznawana jest za standardową. Zgodnie z nią, klasyfikowany obiekt zaliczany jest do klasy najliczniej reprezentowanej wśród jego *k* „najbliższych sąsiadów”. Jeżeli w tej samej odległości, co *k*-ty „sąsiad” znajdują się jeszcze inne obiekty, to wszyscy „sąsiedzi” biorą udział w głosowaniu nad jego przynależnością do klasy.



Rys. 8. Schemat systemu rozpoznawania.

Uniezależnia to decyzję od uporządkowania zbioru danych (uczącego). Działanie tej reguły dla $k=3$ i sztucznego małego dwuwymiarowego zbioru odniesienia przedstawia rys. 9A. Najczęściej dokonuje się wyboru optymalnej liczby sąsiadów k , takiej, której odpowiada najmniejsze prawdopodobieństwo mylnej decyzji. Do oceny prawdopodobieństwa mylnej klasyfikacji można zastosować jedną z wcześniej opisanych metod oceny jakości klasyfikacji, tzn. metodę *minus jednego elementu* lub metodę *zbioru testującego*. Zbiór uczący może zawierać cechy „nadmiarowe”, czyli takie cechy, które są słabo związane bądź nie są związane z wyróżnionymi klasami. Cechy te mogą pogarszać jakość klasyfikacji, a wtedy prawdopodobieństwo poprawnej decyzji, podjętej w oparciu o większą liczbę cech, może być mniejsze od prawdopodobieństwa uzyskanego przy stosowaniu mniejszej liczby cech. Zjawisko takie występuje w przypadku, gdy zbiór uczący jest niedostatecznie liczny w stosunku do liczby cech. Gdy liczebność zbioru odniesienia jest dostatecznie duża, to zbędne cechy, co najwyżej nie pomagają w klasyfikacji. Z tego powodu wskazane jest przeprowadzenie selekcji cech, jak przedstawiono to na rys 8. Selekcji wśród m cech, charakteryzujących badane obiekty, można dokonać korzystając z następujących strategii przeglądu zestawów cech:

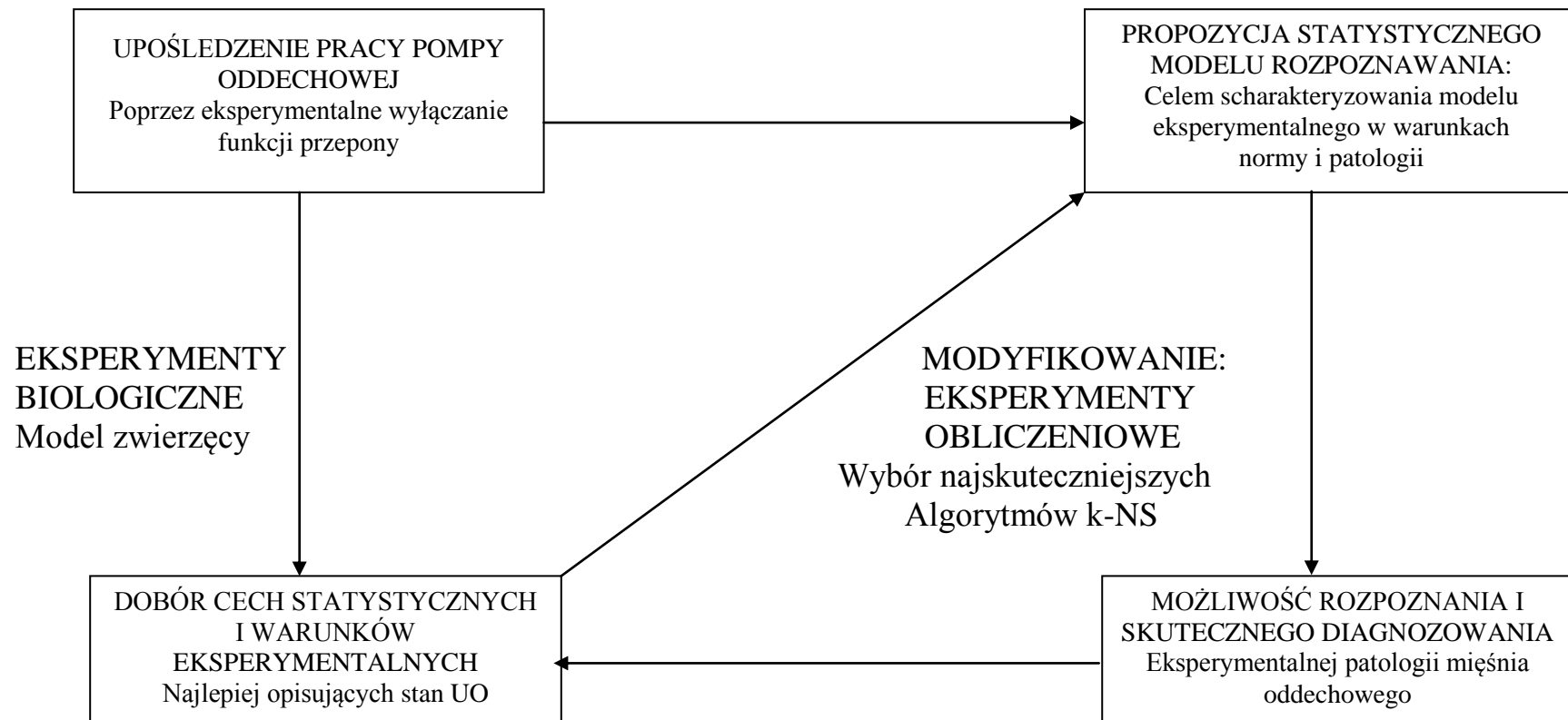
- przeglądu wszystkich możliwych kombinacji cech, przy czym liczba kombinacji jest równa 2^m , a zatem pełny przegląd jest możliwy tylko dla niezbyt dużej liczby cech,
- strategii kolejnego dołączania cech,
- strategii kolejnego odrzucania cech.



Rys. 9. A. Ilustracja reguły k-NS dla k=3; B. Schemat klasyfikatora równoległego.

Każdy klasyfikator, w tym też reguła k-NS, wyznacza w przestrzeni cech pewne obszary decyzyjne (rys. 8). Są to zbiory punktów, którym przypisano ten sam numer klasy. Powierzchnie, które rozdzielają te obszary skonstruowane są z fragmentów hiperpłaszczyzn. W przypadku stosowania powyżej przedstawionej (standardowej) reguły k-NS dla więcej niż dwóch klas, o granicy rozdzielającej obszary decyzyjne klas i oraz j decydują także punkty należące do pozostałych klas jako możliwi sąsiedzi klasyfikowanego obiektu. Działają one wtedy jak szum. Wpływ ten można istotnie zredukować poprzez zastosowanie równoległej sieci dwudecyzyjnych klasyfikatorów typu k-NS. W sieci każdy z klasyfikatorów składowych odpowiada innej parze klas. Schemat takiej sieci przedstawiono na rys. 9B. W tym przypadku selekcja cech jest przeprowadzana oddzielnie dla każdego z klasyfikatorów składowych. Bez oddzielnej selekcji cech jakość klasyfikacji zaproponowanej sieci byłaby porównywalna z jakością, którą oferuje standardowa reguła k-NS. Zjawisko to zostało potwierdzone eksperymentalnie w pracach (np. Józwik 1994, Józwik et al. 1998).

Problem badany w niniejszej rozprawie, który dotyczy kompensacji oddechowej w dysfunkcji przepony, jest zadaniem intuicyjnie nadającym się do rozwiązania metodami z dziedziny rozpoznawania obrazów. Kolejne stopnie odnerwienia przepony definiują klasy odnerwienia, których jest więcej niż dwie. Zadaniem klasyfikatora byłoby rozpoznanie klas odnerwienia na podstawie badanych zmiennych fizjologicznych. W efekcie klasyfikator wyprowadzony z danych doświadczalnych, byłby podstawą statystycznego systemu rozpoznawania odnerwienia przepony. Schemat takiego podejścia statystycznego, realizowanego w pracy na podstawie przyjętego schematu eksperymentalnego (rys. 2), przedstawia rys. 10.



Rys. 10. Schemat przyjętego modelu statystycznego opisu i rozpoznania patologii głównego mięśnia wdechowego.

2 HIPOTEZY i CELE BADAWCZE

Sformułowano dwie podstawowe hipotezy badawcze, które następnie podlegały weryfikacji w oparciu o przeprowadzone doświadczenia i przegląd literatury.

Hipoteza pierwsza

Udział składowej objętościowej i częstotliwościowej cyklu oddechowego mogłoby się zmieniać w zależności od stopnia odnerwienia przepony i obciążenia układu oddechowego. Świadczyłyby to o optymalizacji działania mechanizmów kompensacyjnych służących utrzymaniu wentylacji płucnej.

Hipoteza druga

Odnierwienie przepony i odpowiedź na nią ze strony układu oddechowego mogłaby posłużyć jako podstawa statystycznego systemu diagnozującego wywołaną patologię głównego mięśnia wdechowego. W ramach proponowanego modelu eksperymentalnego możliwa byłaby weryfikacja skuteczności diagnostycznej takiego systemu.

Cele badawcze

Badania miały na celu ocenę wpływu różnego stopnia niedomogi przepony na wzorzec oddechowy. Analizowano odpowiedzi i kompensację oddechową po sekwencyjnym przecinaniu nerwów przeponowych aż do całkowitego odnerwienia przepony.

Poszukiwano odpowiedzi na następujące pytania:

1. Które z mechanizmów kompensacji oddechowej są uruchamiane?
2. Czy kompensacja oddechowa jest wystarczająca do podtrzymania wentylacji płucnej?
3. Czy statystyczne metody rozpoznawania obrazów mogłyby posłużyć do rozpoznania odnerwienia mięśnia i oceny ciężkości jego uszkodzenia?

Przeprowadzone badania eksperymentalno-statystyczne nad układem oddechowym dotyczą czterech zagadnień:

1. Oceny czynności mięśniowej pompy oddechowej;
2. Oceny napędu ze strony ośrodków oddechowych;
3. Oceny skuteczności wentylacji płucnej;
4. Oceny proponowanego statystycznego systemu rozpoznawania dysfunkcji przepony.

3 MATERIAŁ BADAWCZY

3.1 ZWIERZĘTA DOŚWIADCZALNE

Przeprowadzono 44 ostre eksperymenty na spontanicznie oddychających kotach: 32 samcach (73% badanych zwierząt) o średniej wadze $3,8 \pm 0,6$ kg (od 3,2 do 5,5 kg) i 12 samicach (27%) o wadze $3,3 \pm 0,7$ kg (od 2,5 do 4,5 kg). Koty znajdowały się w uśpieniu ogólnym wywołanym przy pomocy α -chloralozy z uretanem, którą podawano dootrzewnowo, w dawce podstawowej odpowiednio 33 i 800 mg/kg. Po zakończeniu doświadczenia zwierzęta były poświęcane przez podanie letalnej dawki środka anestetycznego. Badania przeprowadzono zgodnie z zezwoleniem Komisji Etycznej Instytutu Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

3.2 PREPARATYKA i POMIARY

U kotów wykonywano tracheostomię i rejestrowano objętość oddechową za pomocą elektrospirometru (Mercury CS6, Gm Instruments Ltd) z głowicą Fleisha nr 1. Oznaczano frakcje gazów w powietrzu wydychanym:

- tlenu, $P_{ET}O_2$,
- dwutlenku węgla, $P_{ET}CO_2$,

za pomocą kapnografu typu Respina IH26, firmy NEC Sani-ei Instruments Ltd.

Kaniulowano obie tętnice i żyłę udową celem:

- monitorowania ciśnienia tętniczego krwi, przez miernik ciśnienia i rytmu serca typu MCK 4011S TEMED-Zabrze;
- pobierania próbek krwi tętniczej do oznaczeń gazometrycznych, za pomocą aparatu Ciba Corning 238, DLH C092DX:

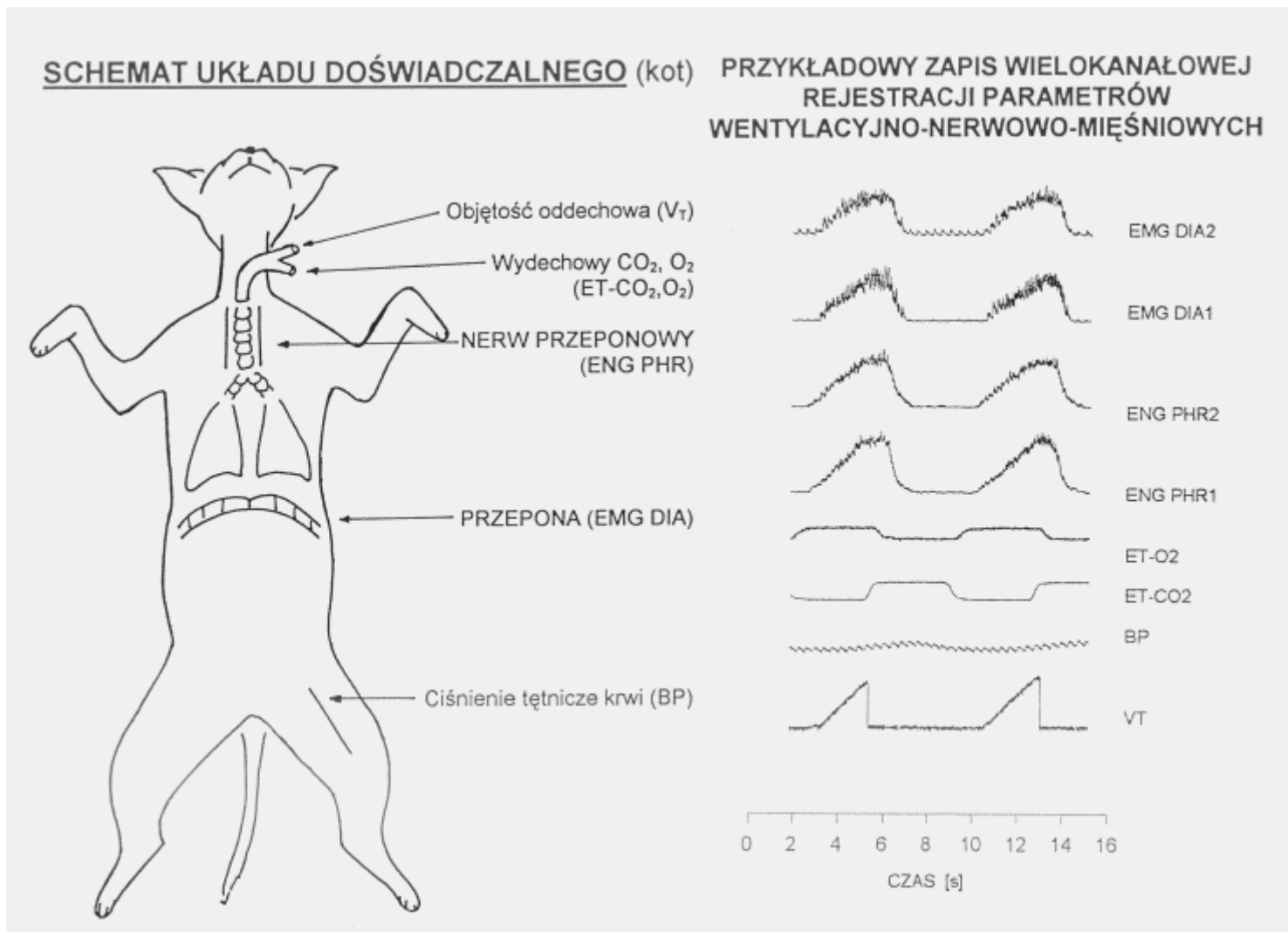
- ciśnienia parcjalnego tlenu, P_aO_2 ,
- ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, P_aCO_2 ,
- poziomu pH,
- dożylnego uzupełniania płynów fizjologicznych, przez podanie glukozy.

Kontrolowano też temperaturę ciała zwierzęcia w odbycie i utrzymywano ją na poziomie $38^{\circ}C$ za pomocą poduszki elektrycznej.

Preparowano obustronnie, w odcinku szyjnym, gałązki C_5 i C_6 nerwów przeponowych. Gałązki te identyfikowano przez elektryczną stymulację w wydechu, pojedynczym impulsem o natężeniu $100\mu A$ i czasie trwania 0,5 ms. Impuls ten wywołuje obserwowalny skurcz przepony. Następnie przecinano kolejne gałązki, aż do całkowitego odnerwienia przepony, kiedy to obserwowano paradoksalny ruch powłok brzusznych i zanikała aktywność elektromiograficzna przepony.

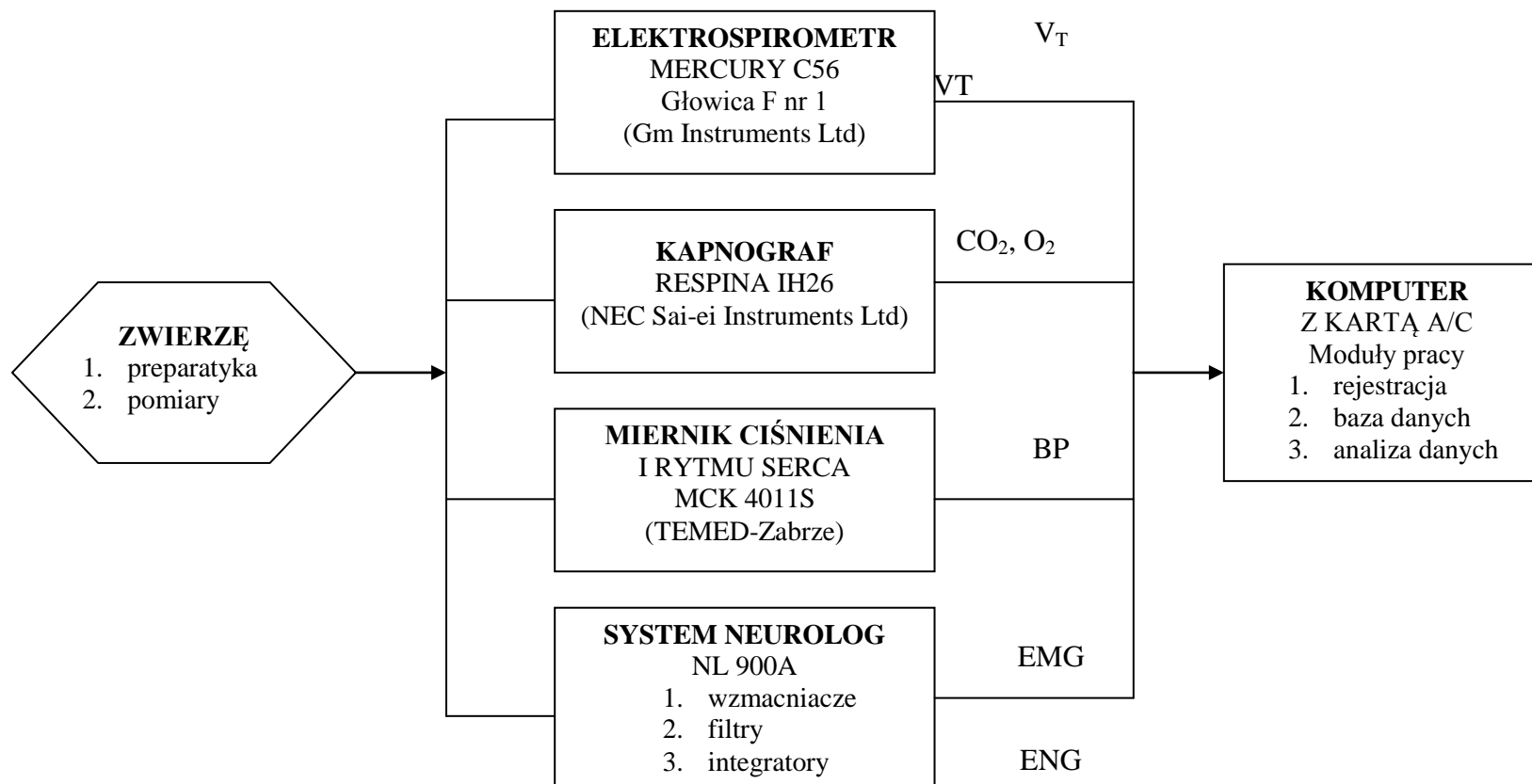
Rejestrowano aktywność centralnego odcinka gałązek C_5 nerwów przeponowych za pomocą srebrnych dwubiegunowych elektrod. Aktywność przepony rejestrowano przy użyciu wszywanych lub wkłuwanych elektrod mięśniowych. Sygnały nerwowe i mięśniowe wzmacniano za pomocą układu elektrofizjologicznego Neurolog System NL. Sygnały filtrowano w paśmie od 50 Hz do 5 kHz oraz integrowano ze stałą czasu 100 ms. Wyznaczano wartości maksymalnych amplitud sygnałów zintegrowanych. Parametry wentylacyjne takie jak: a) objętość oddechowa, V_T , mierzono jako wartość maksymalnej amplitudy integrowanego sygnału przepływu, b) częstość oddychania, f , oraz c) czas trwania faz cyklu oddechowego, T_I i T_E , wyznaczano z sygnału zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego, zaś d) wentylację minutową, V_E , obliczano jako iloczyn wartości V_T i f .

Schemat układu doświadczalnego przedstawiono rys. 11. a układu pomiarowego na rys. 12.



Rys. 11. Schemat układu doświadczalnego.

UKŁAD DOŚWIADCZALNO – POMIAROWO - OBLICZENIOWY



Rys. 12. Podstawowy schemat układu badawczego.

4 METODY BADAWCZE

4.1 OCENA STANU UKŁADU ODDECHOWEGO

Analizy czynnościowej układu oddechowego dokonywano na podstawie pomiaru następujących zmiennych:

Prężności gazów oddechowych we krwi tętniczej:

- tlenu, P_aO_2 ,
- dwutlenku węgla, P_aCO_2 ;

Wzorca oddechowego:

- czasu trwania cyklu oddechowego, T_{TOT} , i jego faz: wdechu, T_I , oraz wydechu, T_E , stosunków T_I/T_{TOT} i T_E/T_{TOT} ;
- wentylacji minutowej, V_E , i jej podstawowych składowych: objętościowej, V_T , oraz częstotliwościowej, f ;

Aktywności elektroneurograficznej nerwów przeponowych, ENG_{PHR} , mierzonej jako szczytowa amplituda zintegrowanego elektroneurogramu nerwów;

Aktywności elektromiograficznej przepony, EMG_{DIA} , mierzonej jako maksymalna amplituda zintegrowanego elektromiogramu;

Napędu oddechowego wyrażonego jako ENG_{PHR} oraz jako stosunki: V_T/T_I i ENG_{PHR}/T_I .

4.2 OCENA ODPOWIEDZI ODDECHOWEJ

Badano chemiczną regulację oddychania poprzez ocenę odpowiedzi oddechowej po podaniu, w oddychaniu zwrotnym przez okres 3 minut, bodźców chemicznych typu:

- **hiperkapnii**, z worka zawierającego 0,7 litra mieszanki gazowej 5% CO₂ w O₂,
- **hipoksji**, z worka zawierającego 2 litry 11% O₂ w N₂.

W badaniu tym oceniano odpowiednio odpowiedzi na narastającą hiperkapnię oraz pogłębiającą się hipoksję. W celu eliminacji sprzężeń zwrotnych pomiędzy oboma bodźcami test hiperkapniczny przeprowadzono w warunkach hiperoksji, zaś test hipoksyczny w warunkach izokapnii (osiągano to poprzez odpowiedni dobór mieszanin gazowych).

Bodźce chemiczne podawano na każdym etapie odnerwienia przepony. Przy czym, gdy przecinano gałązkę nerwu przeponowego lub odejmowano bodziec, odczekiwano do momentu ustabilizowania się wartości analizowanych zmiennych wentylacyjno-krażeniowo-gazometrycznych u badanych zwierząt.

4.3 KOMPUTEROWA REJESTRACJA i OBRÓBKA SYGNAŁÓW

Rejestracji *on-line* biosygnarów dokonywano za pomocą systemu komputerowego, tworzono go przez:

- wzmacniacze biologiczne, czyli urządzenia opisane w części 3.2 pracy nt. PREPARATYKA i POMIARY,
- kartę przetwornika analogowo-cyfrowego, typu *Navo*,
- komputer osobisty PC,
- oprogramowanie JULADC (Czerwosz 1998, Czerwosz et al. 1999).

Warunki rejestracji cyfrowej były następujące:

- czas rejestracji: do 6 min,
- liczba kanałów: do 8,
- częstość próbkowania: podstawowa $F_0=500$ Hz
- typowa pamięć eksperymentu: do 20 MB.

W analizie *off-line* sygnałów korzystano z programów aplikacyjnych środowiska DOS i Windows 98:

- pakietu statystycznego *STATISTICA* wersji 5,
- pakietu programów analizy danych *DATAN* (Brandt 1998)
- programu statystycznego *ARCHISTAT* (wg A. Józwicka, nie opublikowane)
- oraz własnych programów obliczeniowych.

4.4 STATYSTYCZNA ANALIZA DANYCH

Na podstawie zebranego materiału doświadczalnego utworzono podstawową komputerową bazę danych eksperymentalnych odnerwienia przepony. Baza ta zawiera pełną informację o przeprowadzonych eksperymentach. W oparciu o tę bazę wyodrębniono 3 macierze obserwacji (3 bazy danych): kontrolną (oznaczoną jako KONTROLA) oraz po podaniu bodźca hiperkapnicznego (HIPERKAPNIA) i po bodźcu hipoksyjnym (HIPOKSJA). Wektory pomiarowe tych macierzy to zmierzone wartości zmiennych fizjologicznych. U badanych zwierząt, w każdej grupie odnerwienia rejestrowano:

- przynajmniej 5 kolejnych oddechów w spokojnym oddychaniu,
- kolejne oddechy po podaniu bodźców chemicznych, przez okres 3 minut, dzieląc czas rejestracji na przedziały 1-minutowe.

Wyniki opracowano korzystając z metod statystyki matematycznej oraz metod rozpoznawania obrazów. W klasycznej analizie uśredniano kolejne pomiary u każdego zwierzęcia, a następnie obliczano średnie grupowe. W tabelach i na wykresach wyniki podawano jako wartości średnie zmiennych wraz z odchyleniem standardowym. W analizie metodami rozpoznawania w macierzach obserwacji nie uśredniano danych. Podejście statystyczne z użyciem wybranych metod rozpoznawania obrazów doprowadziło do zaproponowania systemu diagnostycznego.

Zastosowane metody statystyki matematycznej

Obliczone wartości średnie (wraz z odchyleniem standardowym) wszystkich zmiennych biologicznych porównywano z poziomem kontroli podstawowej dla unerwionej przepony, który przyjmowano jako 100%. Testy oceny istotności statystycznej wyników, dobierano w zależności od tego, czy rozkłady zmiennych lub ich zestawów uznano za rozkłady normalne, czy też nie. Hipotezę o normalności rozkładu zmiennych weryfikowano testem Shapiro-Wilka lub Kołmogorowa – Smirnowa. Hipotezę odrzucano w przypadku $p > 0,05$. Sprawdzano też homogeniczność wariancji testem Levene'a lub Bartletta (dla nierównej liczebności grup). W badanym układzie doświadczalnym do oceny wpływu odnerwienia przepony na zmienne zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji. Kolejne poziomy czynnika zdefiniowano jako procent odnerwienia przepony, zgodnie z rys.6, któremu odpowiadają kolejne numery klas (przedstawione w tab. 3). W zależności od przyjęcia bądź odrzucenia hipotezy o *normalności rozkładów i o jednorodności wariancji*, stosowano odpowiednio:

a) parametryczną jednoczynnikową analizę wariancji bądź b) nieparametryczną analizę wariancji rang Kruskala-Wallisa. Test Kruskala-Wallisa w przypadku porównań dwóch grup nazywany jest testem Manna-Whitneya (lub Wilcoxon dla zmiennych zależnych). Wyznaczano współczynniki korelacji: a) rang Spearmana, k_S , pomiędzy zmiennymi a stopniem uszkodzenia (odnerwienia) mięśnia oraz b) współczynniki gamma, k_γ , dla obserwacji reprezentujących ten sam wariant cechy przed i po podaniu bodźców chemicznych w każdej klasie. W przypadkach, gdy było to konieczne korzystano z poprawki na nierówne liczebności w grupach. W tej części badań analizy wykonano z pomocą pakietu statystycznego *STATISTICA*.

Zastosowane metody rozpoznawania obrazów

Analizując istnienie lub brak zależności pomiędzy badanymi zmiennymi, tj. cechami statystycznymi, a stopniem odnerwienia przepony, tj. klasami statystycznymi, zastosowano równoległą sieć klasyfikatorów, opartych na regule decyzyjnej k-NS z metryką miejską. Do oceny jakości klasyfikacji w przypadku badanych zestawów cech użyto *metodę minus jednego elementu*, zaś dla zestawu wszystkich cech *metodę minus jednego elementu* i *metodę zbioru testującego*. Zależność pomiędzy klasą rzeczywistą i klasą przyporządkowaną weryfikowano statystycznie za pomocą testu χ^2 lub jego odpowiedniej modyfikacji, zgodnie z zaleceniami literaturowymi (np. Domański 1990, Luszczewicz i Słaby 2001). Model statystyczny wraz z procedurą testującą ma formę interaktywnego wielomodułowego programu komputerowego *ARCHISTAT*.

W dalszej części pracy stosowano terminy „rozpoznawanie przez klasyfikator k-NS” lub „analiza k-NS” jako synonim analiz przeprowadzonych z zastosowaniem równoległej sieci dwudecyzyjnych klasyfikatorów k-NS.

5 WYNIKI

Eksperymentalny model odnerwiania przepony, którego schemat przedstawia rys. 7, charakteryzują zmienne fizjologiczne przedstawione w tabeli 2. Zmienne te podzielono na pięć podstawowych grup, wg kryterium istotności z punktu widzenia fizjologii oddychania. Odpowiadają im określone zestawy cech statystycznych. Taki wybór grup pozwala na badanie modelu w kilku podstawowych aspektach, które dotyczą:

- gazometrii krwi tętniczej, dla oceny wydolności oddechowej,
- wzorca oddechowego, łącznie z analizą powietrza wydechowego,
- aktywności nerwów przeponowych, celem oceny napędu ze strony ośrodków oddechowych, skierowanego do przepony,
- aktywności przepony, dla oceny pracy efektora po jego stopniowym odnerwianiu.

Upośledzenie funkcji przepony wywoływano poprzez stopniowe jej odnerwianie, tj. przez sekwencyjne przecinanie gałązek nerwów przeponowych. Przeponę unerwiają cztery gałązki, należące parami odpowiednio do prawego i do lewego nerwu przeponowego. Oznacza to, iż możliwych jest aż 16 wariantów stopniowego odnerwiania przepony. Jest ich zbyt wiele do weryfikacji eksperymentalnej. Wybrano spośród nich te, które mogą mieć istotne znaczenie dla fizjologii. Ostatecznie ustalono sześciostopniową skalę odnerwiania i na jej podstawie zdefiniowano sześć klas odnerwienia. Klasy te przedstawiono w tabeli 3, są to kolejno:

- klasa 1, żadna z gałązek nerwowych nie jest przecięta, zachowanie 100% unerwienia mięśnia,
- klasa 2, przecięcie tylko jednej gałązki C₅ lub C₆, zachowanie 75% unerwienia,
- klasa 3, przecięcie dwóch gałązek po tej samej stronie ciała, tj. C₅ i C₆, zachowanie 50% unerwienia jednostronnie,
- klasa 4, przecięcie dwóch gałązek C₅ lub C₆ po obu stronach, zachowanie 50% unerwienia obustronnie,
- klasa 5, przecięcie trzech gałązek, tj. C₅ i C₆ po jednej stronie i jednej z nich po drugiej stronie, pozostawienie 25% unerwienia,
- klasa 6, przecięcie wszystkich gałązek nerwów przeponowych, a w efekcie całkowite odnerwienie mięśnia, 0% unerwienia przepony.

W każdej z klas wyłączano jednostki ruchowe przepony o odmiennej lokalizacji przestrzennej, ilustruje to rys. 6.

W części eksperymentalnej badań zdefiniowano dwie kontrole: 1) kontrolę podstawową oraz 2) kontrolę przed podaniem bodźców. Kontrola podstawowa odpowiada warunkom, w których przepona jest całkowicie unerwiona i nie podawano żadnych bodźców. W kontroli tej wyznaczano wyjściowe wartości zmiennych fizjologicznych. W kontroli przed podaniem bodźców chemicznych szacowano wartości zmiennych tuż przed podaniem bodźców, a po każdym przecięciu gałązki nerwu przeponowego. Jest to ważne dla oceny stanu stabilności układu oddechowego, w tym i stanu ogólnego zwierzęcia.

ZESTAW CECH Statystycznych	Symbol	ZMIENNE (jednostki ^{**})	BIOLOGICZNE Opis
<u>Krew</u>	pH		Poziom pH
<u>tętnicza:</u>	P_aCO_2	(mm Hg)	Prężność dwutlenku węgla
{pH, P_aCO_2 , P_aO_2 }	P_aO_2	(mm Hg)	Prężność tlenu
<u>Wzorzec</u>	T_I	(s)	Czas wdechu
<u>oddechowy:</u>	T_E	(s)	Czas wydechu
{ T_I , T_E , f, V_T , V_E }	f	(odd/min)	Częstość oddychania
	V_T	(ml)	Objętość oddechowa
	$V_E=f \cdot V_T$	(ml/min)	Wentylacja minutowa
<u>Powietrze</u>	$P_{ET}CO_2$	(%)	Prężność dwutlenku węgla
<u>wydechowe:</u>	$P_{ET}O_2$	(%)	Prężność tlenu
{ $P_{ET}CO_2$, $P_{ET}O_2$ }			
<u>Aktywność</u>	PHR	(umowne ^{*)})	Elektroneurogram nerwu
<u>nn. przeponowych:</u>	lub		przeponowego strony
{napęd oddechowy}	ENG_{PHR}		przeciwnej do przecięcia
<u>Aktywność</u>	DIA_{IPSI}	(umowne ^{*)})	EMG przepony
<u>przepony:</u>			po stronie odnerwianej
{ DIA_{IPSI} , DIA_{KONTRA} }	DIA_{KONTRA}	(umowne ^{*)})	EMG po stronie przeciwnej
			do odnerwianej
			(ogólnie: EMG_{DIA})

^{*)} umowne, tzn. liczone względem kontroli podstawowej, czyli unerwionej przepony,

^{**)} przyjęto jednostki powszechnie stosowane w literaturze przedmiotu.

Tab. 2. Zestaw cech statystycznych zdefiniowanych na podstawie zmiennych fizjologicznych.

KLASA ODNERWIENIA PRZEPONY	LICZBA PRZECIĘTYCH GAŁĄZEK PHR	STRONA ODNERWIANA	PULA DIA Odnervionych jednostek ruchowych
kl 1	0	Żadna	0 %
kl 2	1	Jednostronnie	25 %
kl 3	2	Jednostronnie	50 %
kl 4	2	Obustronnie	50 %
kl 5	3	Obustronnie	75 %
kl 6	4 (wszystkie)	Obustronnie	100 %

Tab. 3. Zestaw klas statystycznych zdefiniowanych wg stopniowego odnerwiania przepony (DIA), po sekwencyjnych przecięciach nerwów przeponowych (PHR).

Rozkłady cech i zestawów cech, w badanych grupach i warunkach doświadczalnych, ogólnie nie spełniają wymogów dla rozkładu normalnego. W testach na jednorodność wariancji tylko w przypadku zmiennych dotyczących amplitudy nerwu przeponowego oraz przepony odrzucono hipotezę o jednorodności wariancji. Nie są spełnione warunki konieczne dla stosowania testów parametrycznych. Z tych to powodów, ostatecznie przeprowadzono analizy w ramach nieparametrycznych modeli statystycznych. W analizie klasycznej zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji z testem Kruskala-Wallisa, dokonując porównań między grupami wg testu U Manna-Whitneya (zgodnie z punktem 4.4). Poziomy istotności statystycznej tej analizy, p_{K-W} , jak również pozostałe wyniki oceny statystycznej przedstawiono na wykresach lub w tabelach. Wszystkie eksperymenty obliczeniowe przeprowadzono w trzech schematach, które zdefiniowano w oparciu o badane warunki doświadczalne, są to:

- schemat kontrolny (oznaczany jako KONTROLA), odpowiadający warunkom spokojnego (spontanicznego) oddychania przed podaniem bodźców chemicznych, a po każdym z etapów odnerwienia mięśnia,
- schemat z bodźcem hiperkapnicznym (HIPERKAPNIA), tj. po podaniu zwierzęciu, w oddychaniu zwrotnym, mieszaniny gazowej o składzie:
5% CO₂ w O₂,
- schemat z bodźcem hipoksyjnym (HIPOKSJA), po podaniu mieszaniny gazowej:
11% O₂ w N₂.

5.1 KREW TĘTNICZA

Pierwszym zestawem cech statystycznych, które poddano analizie są pomiary gazometryczne krwi tętniczej {pH, P_aCO₂, P_aO₂}. W spokojnym oddychaniu i w kontroli podstawowej, czyli w sytuacji, gdy przepona jest unerwiona, średnie wartości cech równe są, tab.4:

$$\text{pH} = 7,31 \pm 0,09$$

$$\text{P}_a\text{CO}_2 = 5,0 \pm 1,1 \text{ kPa} \quad (38 \pm 9 \text{ mm Hg})$$

$$\text{P}_a\text{O}_2 = 11,3 \pm 1,7 \text{ kPa} \quad (85 \pm 13 \text{ mm Hg}).$$

Wraz z odnerwianiem przepony wzrasta średnia wartość P_aCO₂. Po całkowitym odnerwieniu mięśnia parametry osiągają wartości:

$$\text{pH} = 7,25 \pm 0,11$$

$$\text{P}_a\text{CO}_2 = 5,6 \pm 1,9 \text{ kPa} \quad (42 \pm 15 \text{ mm Hg})$$

$$\text{P}_a\text{O}_2 = 10,6 \pm 2,5 \text{ kPa} \quad (80 \pm 19 \text{ mm Hg})$$

Odpowiada to średniemu wzrostowi prężności dwutlenku węgla o 13% i średniemu spadkowi tlenu o 6%. Ogólnie, po stopniowym odnerwianiu przepony: 1) wzrasta średni poziom P_aCO₂, 2) wyróżniają się dwie klasy: 3 i 6, tj. jednostronne

i obustronne porażenie mięśnia (rys. 13 i tab. 4). Dla tych klas, spośród pozostałych, średni wzrost P_aCO_2 , jak i spadek P_aO_2 są największe. Obserwowane zmiany są nieznamiennie statystycznie. Na podstawie cech krwi tętniczej, klasyfikator k-NS rozpoznaje wyłącznie dwie klasy: 1 i 6, tj. unerwioną oraz całkowicie odnerwioną przeponę. Oznacza to, że każda z rozważanych klas zostaje przypisana do klasy 1 bądź do klasy 6 (tab. 6). Ma to wpływ na wartość globalnego błędu mylnej klasyfikacji, który równy jest aż 0,68. Ocena klasyfikatora jest istotna statystycznie, nie jest decyzją losową, a dowodzi słabego zróżnicowania klas ze względu na parametry krwi tętniczej w spokojnym oddychaniu.

Następnie, krew tętniczą analizowano po podaniu bodźca hiperkapnicznego, a tuż przed jego odjęciem. Wówczas parametry osiągają, dla unerwionej przepony, średnie wartości:

$$pH = 7,17 \pm 0,08$$

$$P_aCO_2 = 8,1 \pm 1,6 \text{ kPa} \quad (61 \pm 12 \text{ mm Hg})$$

a po jej całkowitym odnerwieniu:

$$pH = 7,12 \pm 0,10$$

$$P_aCO_2 = 9,3 \pm 2,9 \text{ kPa} \quad (70 \pm 21 \text{ mm Hg})$$

Odpowiada to średniemu wzrostowi prężności dwutlenku węgla o ok. 15% i jest to największy wzrost, tab. 4. Klasy 3 i 6 charakteryzuje największy spośród pozostałych klas, średni poziom prężności dwutlenku węgla. Obserwowane średnie zmiany P_aCO_2 po stopniowym odnerwianiu przepony są nieznamiennie statystycznie. Natomiast dla tego parametru, po 50% i większym odnerwieniu mięśnia, występuje silna korelacja dla warunków przed i po podaniu bodźca, i jest ona istotna statystycznie (tab. 5). Wskazuje to na istotny wpływ cięższego odnerwienia mięśnia na odpowiedź oddechową po podaniu bodźca hiperkapnicznego.

W analizie k-NS, podobnie jak w spokojnym oddychaniu, rozpoznawane są wyłącznie klasy 1 i 6. W tym przypadku błąd mylnej klasyfikacji maleje do wartości 0,60 (tab. 6) na korzyść już 71% rozpoznania klasy 6. Ogólna ocena rozpoznania dokonana przez klasyfikator jest istotna statystycznie.

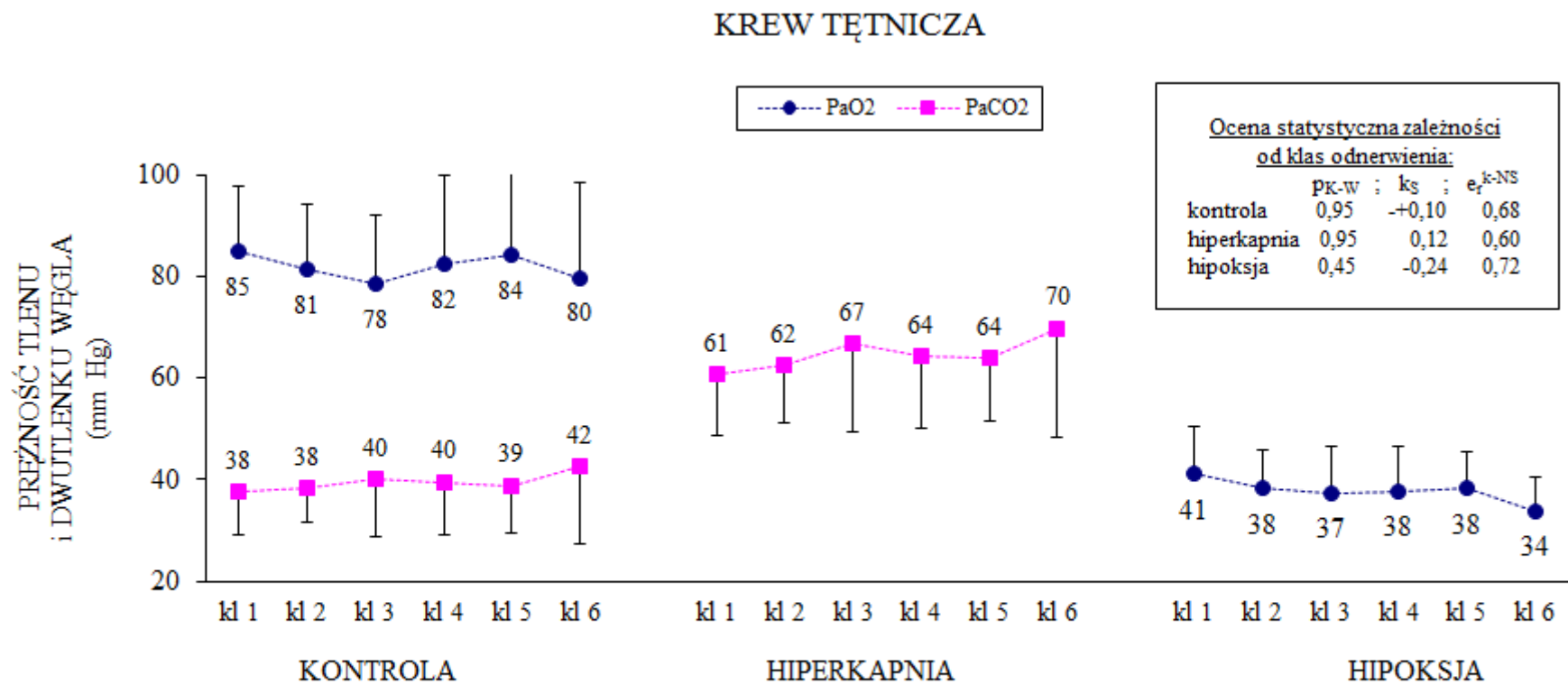
Po podaniu bodźca hipoksyjnego, parametry gazometryczne osiągają wartości średnie dla unerwionej przepony:

$$\text{pH} = 7,35 \pm 0,10$$

$$\text{P}_a\text{O}_2 = 5,5 \pm 1,2 \text{ kPa} \quad (41 \pm 9 \text{ mm Hg}).$$

Po jej całkowitym odnerwieniu prężność tlenu maleje do wartości $4,5 \pm 0,9$ kPa (34 ± 7 mm Hg). W przypadku tego bodźca, również wyróżniają się klasy 3 i 6, dla nich średni spadek P_aO_2 jest największy, odpowiednio o 9% i 18% (tab. 4).

Po 50% i większym odnerwieniu mięśnia, dla P_aO_2 , występują znaczące korelacje k_r , lecz za wyjątkiem klas 4 i 6, nie są one istotne statystycznie (tab. 5). W analizie k-NS błąd mylnej klasyfikacji równy jest 0,72 (tab. 6) i jest maksymalny. Jednakże, w stosunku do spokojnego oddychania, skuteczniej rozpoznawana jest klasa 6. Wzrasta z 12% do 33% jej poprawne rozpoznanie, ale jest to gorzej niż po zastosowaniu bodźca hiperkapnicznego, dla którego osiągnano 71% poprawnych zaklasyfikowań do klasy 6.



Rys. 13. Ciśnienie parcjale tlenu (P_aO₂) i dwutlenku węgla (P_aCO₂) we krwi tętniczej po stopniowym odnerwianiu przepony.

KLASA ODNERWIENIA	pH	P _a CO ₂ [mm Hg]	P _a O ₂ [mm Hg]
<u>KONTROLA</u>			
1	7,31±0,09	38± 9	85±13
2	7,34±0,06	38± 7	81±13
3	7,25±0,10	40±11	78±14
4	7,31±0,09	40±11	82±18
5	7,31±0,08	39±10	84±16
6	7,25±0,11	42±15	80±19
<u>HIPERKAPNIA</u>			
1	7,17±0,08	61±12	
2	7,19±0,07	62±11	
3	7,12±0,09	67±17	
4	7,16±0,08	64±14	
5	7,18±0,07	64±12	
6	7,12±0,10	70±21	
			Średni poziom
			tlenu: 369±45
<u>HIPOKSJA</u>			
1	7,35±0,10	37± 9	41± 9
2	7,37±0,04	36±15	38± 8
3	7,30±0,14	42±15	37± 9
4	7,35±0,08	36± 8	38± 9
5	7,35±0,07	36± 8	38± 7
6	7,29±0,12	46±19	34± 7

Tab. 4. Wartości średnie parametrów krwi tętniczej z odchyleniem standardowym.

KLASA	PRZED I PO HIPERKAPNII		PRZED I PO HIPOKSJI	
	$k_\gamma(P_aCO_2^{\text{kontrola}}, P_aCO_2^{\text{hiperkapnia}})$		$k_\gamma(P_aO_2^{\text{kontrola}}, P_aO_2^{\text{hipoksja}})$	
1	0,55*	p=0,001	0,27	p=0,162
2	0,31	p=0,245	0,13	p=0,659
3	0,80*	p=0,014	0,43	p=0,176
4	0,87*	p<0,001	0,70*	p=0,031
5	0,73*	p=0,039	0,54	p=0,072
6	0,98*	p<0,001	0,55*	p=0,016

Tab. 5. Korelacje gamma wraz z poziomem istotności dla gazów oddechowych we krwi tętniczej przed i po podaniu bodźców chemicznych, w każdej z klas odnerwienia przepony.

WARUNKI	PRZEPONA	ROZPOZNANIE	ROZPOZNANIE
		POPRAWNE [%]	BŁĘDNE [%]
KONTROLA			
$e_r=0,68$	Unerwiona	100	0
$p<0,001$ (test V^2)	Odnerwiana	12 (klasa 6)	88
HIPERKAPNIA			
$e_r=0,60$	Unerwiona	89	11
$p<0,001$ (test χ^2)	Odnerwiana	71 (klasa 6)	29
HIPOKSJA			
$e_r=0,72$	Unerwiona	87	13
$p<0,001$ (test χ^2)	Odnerwiana	33 (klasa 6)	67

e_r błąd klasyfikatora bez selekcji cech

p poziom istotności oceny klasyfikatora

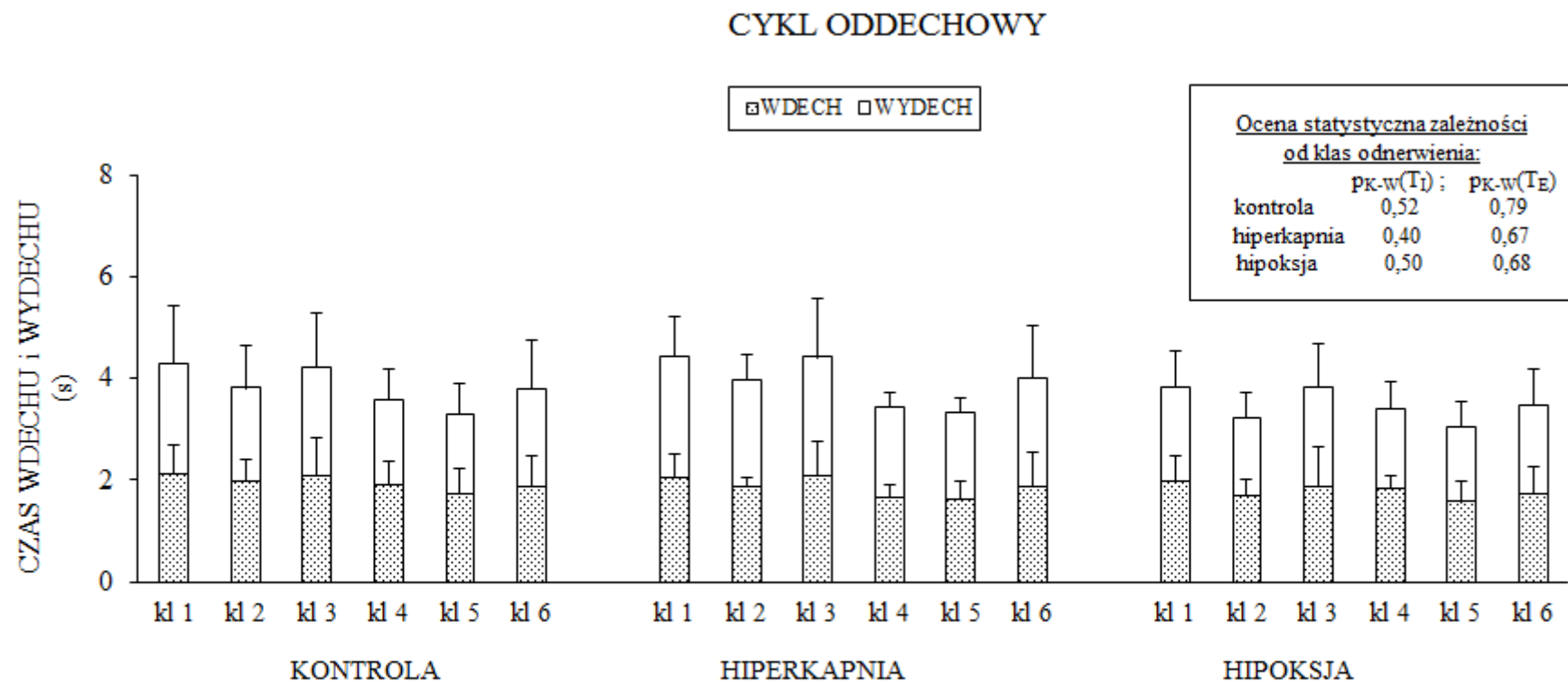
Tab. 6. Rozpoznanie k-NS odnerwienia przepony dla zestawu cech krwi tętniczej $\{pH, P_aCO_2, P_aO_2\}$.

5.2 WZORZEC ODDECHOWY

W spokojnym oddychaniu, gdy przepona jest unerwiona, średni czas oddechu równy jest $4,3 \pm 1,6$ s. Średnie czasy trwania każdej z faz cyklu oddechowego równe są odpowiednio dla wdechu i wydechu: $T_I = 2,1 \pm 0,6$ s, $T_E = 2,2 \pm 1,1$ s.

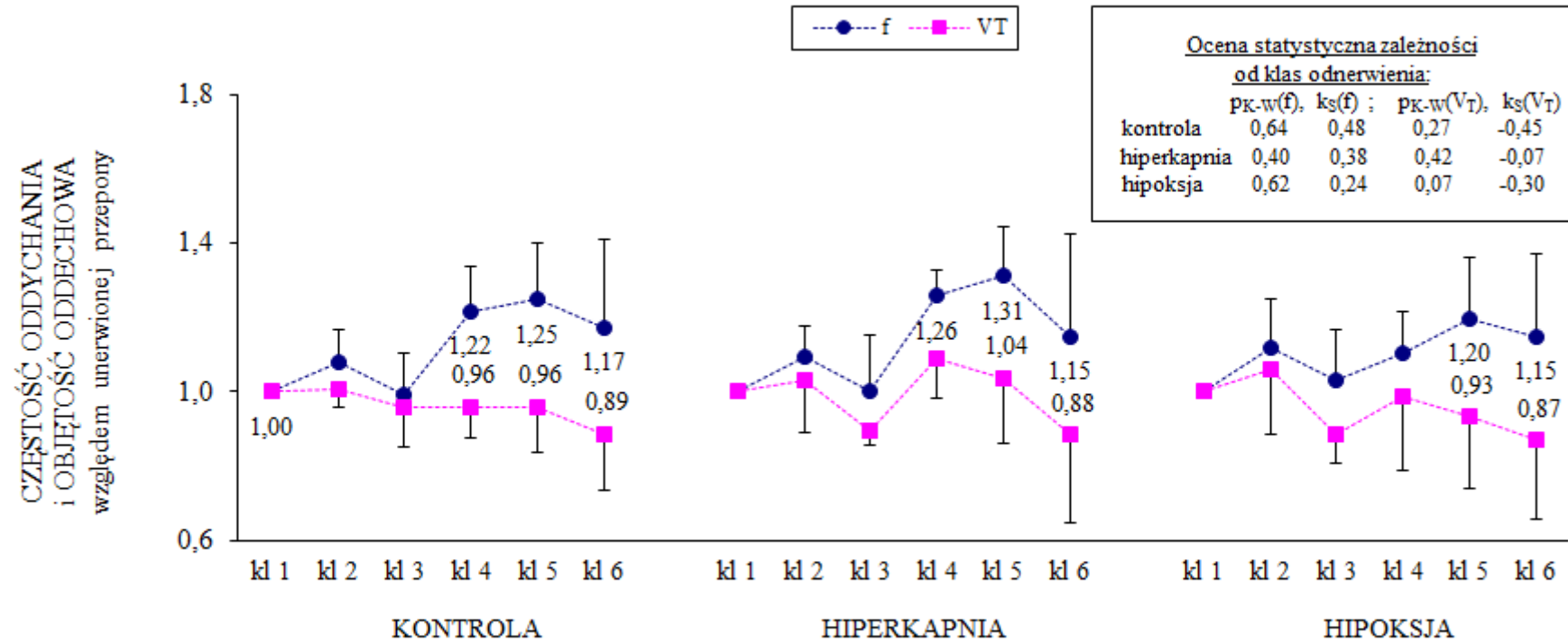
Po jednostronnym porażeniu przepony średni czas trwania oddechu i jego faz nie ulega zmianie. Po obustronnym porażeniu mięśnia obie fazy ulegają skróceniu o ok. 10%. W pozostałych cząstkowych odnerwieniach, wraz ze wzrostem odnerwienia, maleją średnie wartości T_{TOT} , T_I i T_E (rys. 14 i tab. 7). Zmiany te nie są znamienne statystycznie. Częstość oddychania wzrasta o ok. 20%, od wartości $15,7 \pm 5,3$ odd/min dla unerwionej przepony, do $17,7 \pm 5,5$ odd/min po jej całkowitym odnerwieniu. Towarzyszy jej spadek objętości oddechowej maksymalnie o ok. 10%, odpowiednio od wartości $30 \pm 5,1$ ml, dla unerwionej przepony, do 26 ± 5 ml, po jej całkowitym odnerwieniu (rys. 15 i tab. 7). Wynika stąd, iż ze wzrostem stopnia odnerwienia składowa wentylacja f zmienia się w większym stopniu niż jej składowa V_T . Zmiany są nieznamiennie statystycznie. W efekcie, wentylacja minutowa wzrasta dla klasy 4 i 5, zaś w pozostałych klasach utrzymuje się na poziomie bliskim kontroli podstawowej (tab. 7 i rys. 16).

Uogólniając: 1) po jednostronnym odnerwianiu przepony (25% oraz 50%) wentylacja i jej składowe cechuje niewielka dynamika zmian, 2) obustronne odnerwianie zwiększa tę dynamikę, V_E wzrasta ok. 16-19%, 3) po całkowitym odnerwieniu przepony średni poziom wentylacji bliski jest kontroli podstawowej. W analizie k-NS klasy odnerwienia rozpoznawane są na podstawie zestawu 5 cech $\{f, V_T, T_I, T_E, V_E\}$ z globalnym błędem e_r równym 0,18. Najskuteczniej rozpoznawane są dwie klasy: pierwsza w 89% oraz szósta w 98% (tab. 10).

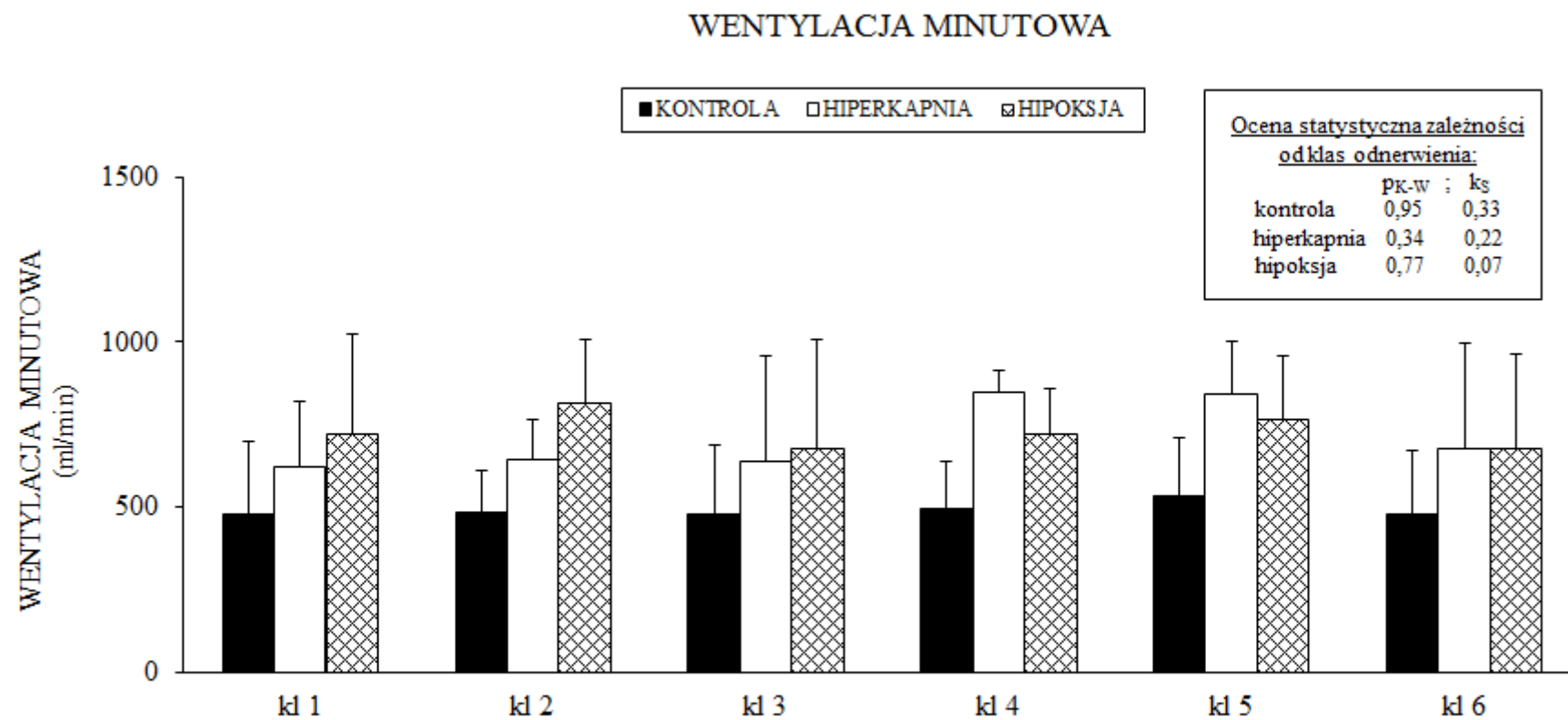


Rys. 14. Czasy trwania faz cyklu oddechowego: wdechu (T_I) i wydechu (T_E) po stopniowym odnerwianiu przepony.

SKŁADOWE WENTYLACJI PŁUC



Rys. 15. Częstość oddychania (f) i objętość oddechowa (V_T) po stopniowym odnerwianiu przepony.



Rys. 16. Wentylacja minutowa po stopniowym odnerwianiu przepony.

Wynik oceny klasyfikatora jest istotny statystycznie i wskazuje na znacznie lepsze różnicowanie klas ze względu na cechy wzorca oddechowego, niż ze względu na cechy krwi tętniczej w spokojnym oddychaniu.

Po podaniu bodźca hiperkapnicznego, w ostatniej minucie jego działania, obserwowano wzrost częstości oddychania po odnerwieniach. Największe średnie spadki w wartości V_T i jednocześnie mniejsze średnie przyrosty f występują po jednostronnym i obustronnym odnerwieniu DIA. (rys. 15, tab. 7). Najsilniejsze korelacje k_γ występują dla częstości oddychania, i za wyjątkiem klasy 2, są one istotne statystycznie. Nie stwierdzono natomiast żadnych istotnych statystycznie korelacji dla objętości oddechowej (tab. 8). Wskazuje to na zmiany przede wszystkim w składowej częstotliwościowej w odpowiedzi na ten bodziec. Ma to wpływ na obserwowaną silną korelację dla wentylacji minutowej po obustronnych odnerwieniach mięśnia (tab. 8). W analizie k-NS, podanie bodźca hiperkapnicznego poprawia klasyfikację, tj. e_r w kontroli równy 0,18 maleje teraz do wartości 0,12 (tab. 10). Jest to rozpoznanie znacznie skuteczniejsze od rozpoznania wg zestawu cech krwi tętniczej w tych warunkach.

Po podaniu bodźca hipoksyjnego, charakter obserwowanych zmian parametrów jest zbliżony do odpowiedzi na bodziec hiperkapniczny, ale osiągnęte są średnio niższe wartości parametrów wzorca (T_I, T_E, V_T, V_E), niż po bodźcu hiperkapnicznym (rys. 14-16, tab. 7). Występują też silne i istotne statystycznie korelacje k_γ dla składowej częstotliwościowej oraz dodatkowo silne i znamienne korelacje dla składowej objętościowej po jednostronnym i obustronnym porażeniu przepony (tab. 9). W analizie k-NS, podanie bodźca hipoksyjnego, podobnie jak bodźca hiperkapnicznego poprawia klasyfikację w stosunku warunków przed jego zastosowaniem.

Uogólniając, zestaw cech wzorca oddechowego w stosunku do cech krwi tętnicznej, pozwala na poprawne rozpoznawanie wszystkich klas odnerwienia. Podanie bodźców rozpoznanie to poprawia, pozwalając na osiągnięcie 88% poprawnych zaklasyfikowań. Ocena klasyfikatora jest istotna statystycznie.

KLASA ODNERWIENIA	f [odd/min]	V _T [ml]	V _E [ml/min]	T _I [s]	T _E [s]
<u>KONTROLA</u>					
1	15,7±5,3	29,9±5,1	476±224	2,1±0,6	2,2±1,1
2	17,0±4,5	28,5±1,7	482±126	2,0±0,4	2,0±0,4
3	16,2±5,9	29,0±4,2	446±212	2,1±0,7	2,1±1,1
4	17,7±4,3	27,6±1,7	494±145	1,9±0,5	1,7±0,6
5	19,6±5,1	27,1±3,1	534±173	1,7±0,5	1,6±0,6
6	17,7±5,5	26,3±4,8	476±195	1,9±0,6	1,9±0,9
<u>HIPERKAPNIA</u>					
1	14,2±2,9	43,1±8,5	621±198	2,1±0,4	2,4±0,8
2	15,4±2,3	43,8±7,8	642±124	1,9±0,2	2,1±0,5
3	15,1±4,8	40,2±11	638±321	2,1±0,7	2,3±1,2
4	17,7±2,8	48,2±3,7	848±167	1,7±0,3	1,8±0,3
5	18,5±3,7	45,6±4,7	841±163	1,6±0,4	1,7±0,3
6	16,8±5,2	38,2±9,7	677±318	1,9±0,7	2,1±1,0
<u>HIPOKSJA</u>					
1	17,0±4,0	41,7±7,5	721±301	2,0±0,5	1,9±0,7
2	19,5±4,3	42,0±3,8	815±193	1,7±0,3	1,5±0,5
3	17,9±6,9	37,0±5,5	673±335	1,9±0,8	2,0±0,8
4	18,3±3,6	39,6±3,0	722±139	1,8±0,3	1,6±0,3
5	20,9±5,1	36,7±3,0	766±191	1,6±0,4	1,5±0,5
6	19,0±5,7	35,2±6,7	678±285	1,7±0,5	1,8±0,7

Tab. 7. Wartości średnie parametrow wzorca oddechowego z odchyleniem standardowym.

KLASA	$k_\gamma(f^{\text{kontrola}}, f^{\text{hiperkapnia}})$	$k_\gamma(V_T^{\text{kontrola}}, V_T^{\text{hiperkapnia}})$	$k_\gamma(V_E^{\text{kontrola}}, V_E^{\text{hiperkapnia}})$
1	0,78* p=0,006	0,50 p=0,083	0,71* p=0,013
2	0,67 p=0,174	-0,33 p=0,601	0,33 p=0,601
3	0,80* p=0,050	0,60 p=0,142	0,40 p=0,327
4	1,00* p=0,041	-0,33 p=0,497	1,00* p=0,041
5	1,00* p=0,041	0,67 p=0,174	0,67 p=0,174
6	0,94* p<0,001	0,44 p=0,095	0,78* p=0,003

Tab. 8. Korelacje gamma z poziomem istotności dla wentylacji i jej składowych przed i po podaniu bodźca hiperkapnicznego w każdej z klas odnerwienia przepony.

KLASA	$k_\gamma(f^{\text{kontrola}}, f^{\text{hipoksja}})$	$k_\gamma(V_T^{\text{kontrola}}, V_T^{\text{hipoksja}})$	$k_\gamma(V_E^{\text{kontrola}}, V_E^{\text{hipoksja}})$
1	0,85* p<0,001	0,33 p=0,131	0,64* p=0,004
2	0,62* p=0,051	-0,05 p=0,881	0,71* p=0,024
3	1,00* p=0,014	1,00* p=0,014	1,00* p=0,014
4	0,87* p=0,015	-0,20 p=0,573	0,60 p=0,091
5	0,71* p=0,024	0,05 p=0,881	0,54 p=0,098
6	0,82* p<0,001	0,60* p=0,010	0,85* p<0,001

Tab. 9. Korelacje gamma z poziomem istotności dla wentylacji i jej składowych przed i po podaniu bodźca hipoksyjnego w każdej z klas odnerwienia przepony.

KLASA ODNERWIENIA	PROCENT POPRAWNEGO ROZPOZNANIA ODNERWIENIA PRZEPONY		
	Warunki: KONTROLA	HIPERKAPNIA	HIPOKSJA
1	89	97	86
2	67	59	73
3	79	94	70
4	63	75	96
5	75	93	93
6	98	92	97
Błąd globalny e_r	0,18	0,12	0,13
Poziom p	<0,001	<0,001	<0,001

e_r błąd klasyfikatora bez selekcji cech

p poziom istotności oceny klasyfikatora, użyto testu test χ^2 z poprawką Yates'a

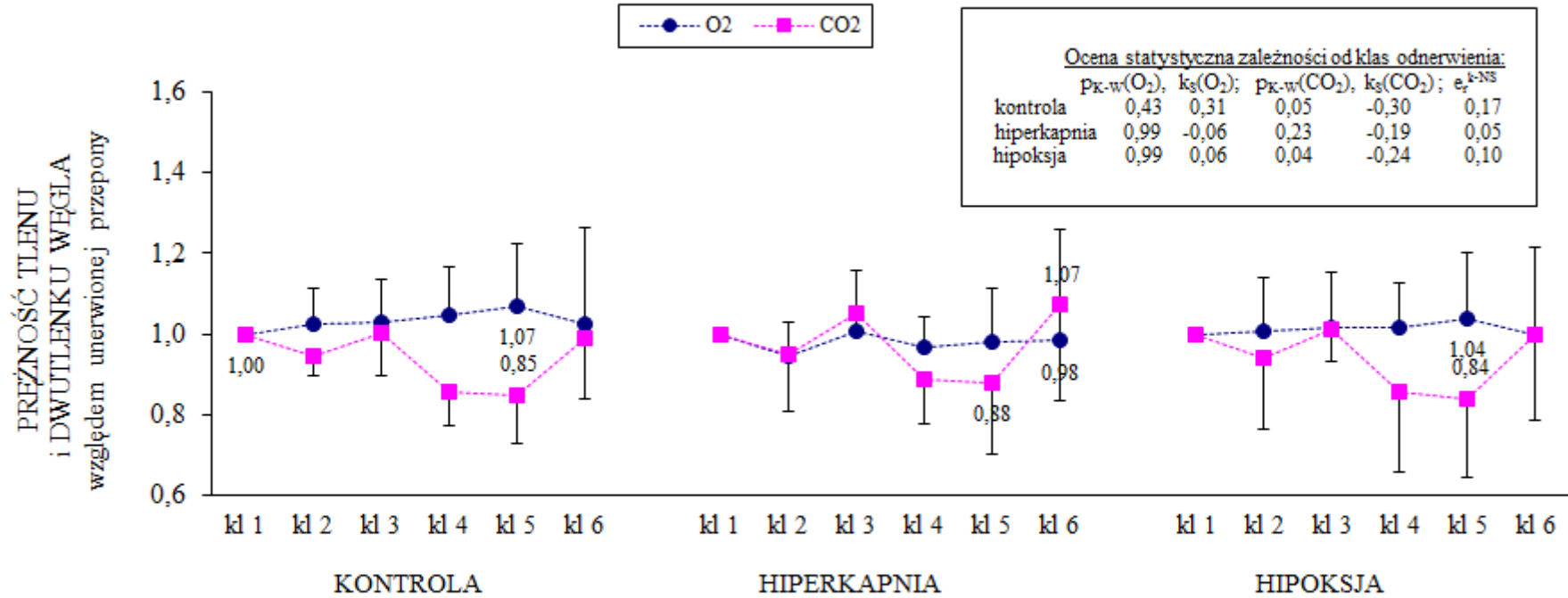
Tab. 10. Wyniki analizy k-NS rozpoznania każdej z klas odnerwienia dla zestawu cech wzorca oddechowego: {f, V_T , T_I , T_E , V_E }.

5.3 KOŃCOWO - WYDECHOWY CO_2 i O_2

W spokojnym oddychaniu, gdy przepona jest unerwiona, średnie wartości prężności gazów oddechowych w powietrzu wydychanym dla dwutlenku węgla i tlenu równe są odpowiednio: $P_{ET}CO_2 = 5,3 \pm 1,3\%$, $P_{ET}O_2 = 15,8 \pm 1,7\%$.

Po jednostronnym i obustronnym porażeniu przepony $P_{ET}CO_2$ bliski jest kontroli podstawowej. W przypadku pozostałych cząstkowych odnerwień jego średni poziom maleje, osiągając najniższe wartości dla klasy 4 i 5 (rys. 17 i tab. 11). Zmiany te są znamienne statystycznie (przy porównaniu klas dla par: {1,4}, {1,5}, {3,4}, {3,5}). Wydechowy tlen utrzymuje się na średnim poziomie nieco wyższym niż w kontroli podstawowej, zmiany te są nieznamienne (rys. 17 i tab. 11).

POWIETRZE WYDECHOWE



Rys. 17. Prężność tlenu (O₂) i dwutlenku węgla (CO₂) w powietrzu wydychanym po stopniowym odnerwianiu przepony.

Błąd mylnej klasyfikacji, dla cech powietrza wydechowego, w spokojnym oddychaniu, równy jest 0,17 (tab. 13).

Po podaniu bodźca hiperkapnicznego, w klasach 3 i 6, wraz ze zwiększeniem numeru klasy wzrasta średni poziom wydechowego CO₂. W pozostałych klasach jest on niższy niż w warunkach unerwionej przepony (rys. 17). Zmiany te są nieistotne statystycznie. Istnieją natomiast bardzo silne i znamienne statystycznie, za wyjątkiem klasy 2, korelacje k_r dla P_{ET}CO₂, świadczące o wpływie wyjściowego poziomu dwutlenku węgla (przed bodźcem, a po odnerwieniu) na odpowiedź na ten bodziec. Bodziec hiperkapniczny najskuteczniej pomaga też klasyfikatorowi k-NS w różnicowaniu wszystkich stopni odnerwienia. Błąd mylnej klasyfikacji osiąga, w tym przypadku, wartość najniższą równą zaledwie 0,05 (tab. 13).

Po podaniu bodźca hipoksyjnego, po stopniowym odnerwianiu przepony, poziom wydechowego dwutlenku węgla odpowiada kontroli, tj. wartości przed jego podaniem. Poziom tlenu nieznacznie fluktuuje i brak jest jakichkolwiek znamienych korelacji dla tego parametru (rys. 17 i tab. 11). Podanie tego bodźca pozwala klasyfikatorowi k-NS na poprawienie jakości klasyfikacji stopnia odnerwienia przepony, w stosunku do spokojnego oddychania. Jest to jednak gorzej niż dla bodźca hiperkapnicznego. Błąd mylnej klasyfikacji dla bodźca hipoksyjnego osiąga wartość 0,10 (tab. 13).

KLASA ODNERWIENIA	KONTROLA		HIPERKAPNIA	HIPOKSJA	
	[%]		[%] ^{a)}	[%]	
	P _{ET} CO ₂	P _{ET} O ₂	P _{ET} CO ₂	P _{ET} CO ₂	P _{ET} O ₂
1	5,3±1,3	15,8±1,7	8,4±1,8	12,2±2,8	5,0±1,2
2	4,5±1,5	16,4±0,7	7,1±1,7	12,0±3,2	4,4±1,5
3	6,1±1,1	16,2±2,8	9,4±2,1	11,5±1,6	5,9±1,1
4	3,8±1,1	16,6±0,8	6,5±1,3	12,6±3,2	3,6±0,9
5	4,1±1,5	17,2±1,5	6,4±1,1	12,4±3,1	3,9±1,3
6	5,4±2,1	16,2±2,5	8,6±3,3	12,3±2,9	5,2±2,2

^{a)} średni poziom wydechowego tlenu po podaniu bodźca hiperkapnicznego to 23,2±0,3%.

Tab. 11. Wartości średnie parametrów powietrza wydechowego z odchyleniem standardowym.

KLASA	PRZED I PO HIPERKAPNII		PRZED I PO HIPOKSJI	
	k _γ (P _{ET} CO ₂ ^{kontrola} , P _{ET} CO ₂ ^{hiperkapnia})		k _γ (P _{ET} O ₂ ^{kontrola} , P _{ET} O ₂ ^{hipoksja})	
1	0,86*	p=0,001	0,20	p=0,392
2	1,00	p=0,245	0,24	p=0,453
3	0,80*	p=0,014	0,20	p=0,624
4	0,67*	p<0,001	0,33	p=0,347
5	0,67*	p=0,039	0,14	p=0,652
6	0,83*	p<0,001	0,20	p=0,421

Tab. 12. Korelacje gamma z poziomem istotności dla dwutlenku węgla i tlenu w powietrzu wydychanym, przed i po podaniu bodźców w każdej z klas.

KLASA	PROCENT POPRAWNEGO ROZPOZNANIA		
	Warunki: KONTROLA	HIPERKAPNIA	HIPOKSJA
1	92	94	93
2	43	96	86
3	98	97	89
4	74	90	92
5	83	100	82
6	93	95	92
Błąd globalny e_r	0,17	0,05	0,10
Poziom p	<0,001	<0,001	<0,001

e_r błąd klasyfikatora bez selekcji cech

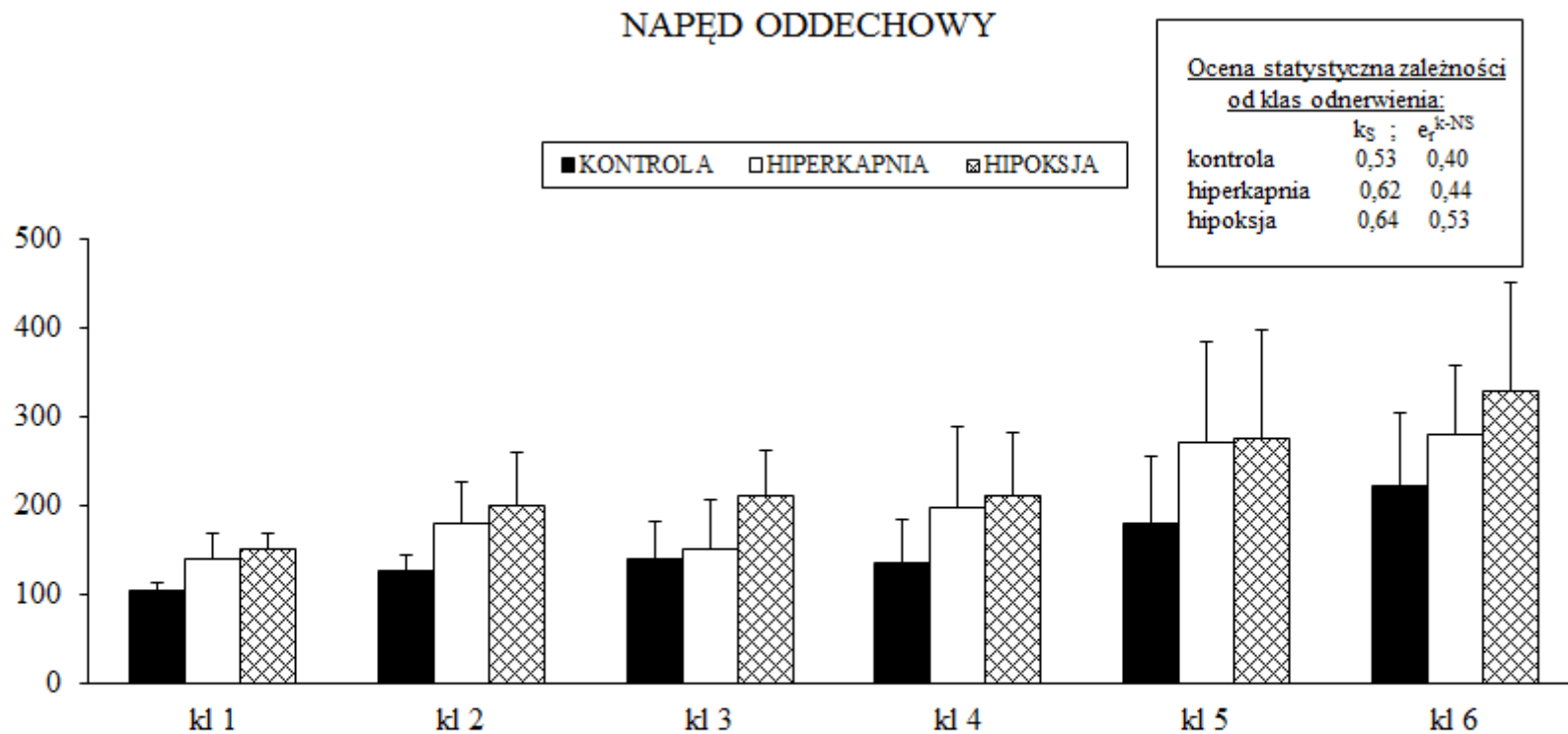
p poziom istotności oceny klasyfikatora, użyto testu test χ^2 z poprawką Yates'a

Tab. 13. Wyniki analizy k-NS prężności CO₂ i O₂ w powietrzu wydychanym w klasach odnerwienia wg {P_{ET}CO₂, P_{ET}O₂}.

5.4 AKTYWNOŚĆ NERWÓW PRZEPONOWYCH

Napęd ze strony ośrodków oddechowych, skierowany do przepony po odnerwieniach, oceniano na podstawie zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego (ENG_{PHR}). Na rys. 18 przedstawiono średnią amplitudę ENG_{PHR} po stronie przeciwnej do aktualnie odnerwianej, przyjmując poziom w kontroli podstawowej za 100%. Aktywność ta wzrasta wraz ze zwiększaniem się stopnia odnerwienia przepony, zarówno w spokojnym oddychaniu, jak i po podaniu bodźców chemicznych. Znaczący wzrost aktywności PHR obserwowano dla klas: 5 i 6. ENG_{PHR} osiąga wartości maksymalne po całkowitym odnerwieniu mięśnia.

AMPLITUDA ENG NERWU PRZEPONOWEGO
(jednostki umowne)



Rys. 18. Aktywność nerwu przeponowego po stopniowym odnerwianiu przepony, rejestrowana po stronie kontralateralnej do aktualnego przecięcia gałązki nerwowej.

Nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji k_γ dla bodźca hiperkapnicznego, za wyjątkiem klasy 5. Natomiast w przypadku bodźca hipoksyjnego istnieją silne korelacje już po 25% odnerwieniu przepony. Korelacje te są znamienne statystycznie dla klas 4, 5 i 6 (tab. 14). Dowodzą one znaczącego oddziaływania ze strony ośrodków oddechowych w odpowiedzi na bodziec hipoksyjny, po stopniowym odnerwianiu przepony Uogólniając, amplituda ENG_{PHR} osiąga średni przyrost o wartość: 1) w spokojnym oddychaniu od 30% do 120 % (po całkowitym odnerwieniu mięśnia), 2) po podaniu bodźca hiperkapnicznego do 180%, zaś 3) dla bodźca hipoksyjnego do 230%.

KLASA	PRZED I PO HIPERKAPNII		PRZED I PO HIPOKSJI	
	$k_\gamma(ENG_{PHR}^{kontrola}, ENG_{PHR}^{hiperkapnia})$		$k_\gamma(ENG_{PHR}^{kontrola}, ENG_{PHR}^{hipoksja})$	
1	0,43	p=0,138	0,38	p=0,102
2	0,40	p=0,117	0,62	p=0,051
3	0,40	p=0,327	0,60	p=0,142
4	0,30	p=0,496	0,73*	p=0,039
5	1,00*	p=0,041	0,90*	p=0,004
6	0,44	p=0,095	0,69*	p=0,005

Tab. 14. Korelacje gamma wraz z poziomem istotności dla aktywności nerwu przeponowego (ENG_{PHR}) przed i po podaniu bodźców, w każdej z klas odnerwienia przepony.

Aktywność nerwu przeponowego, po stronie ipsilateralnej do leżji, zachowuje jakościowo podobny charakter zmian, co strona kontralateralna. Nie przedstawiono jej ze względu na to, że na zapisy nakładały się artefakty mechaniczne związane

z aktem przecięcia gałązek nerwowych. Klasyfikacja odnerwienia przepony dokonana na podstawie aktywności nerwów przeponowych obarczona jest znacznym błędem mylnej klasyfikacji już w spokojnym oddychaniu, który wzrasta po podaniu bodźców chemicznych (tab. 15).

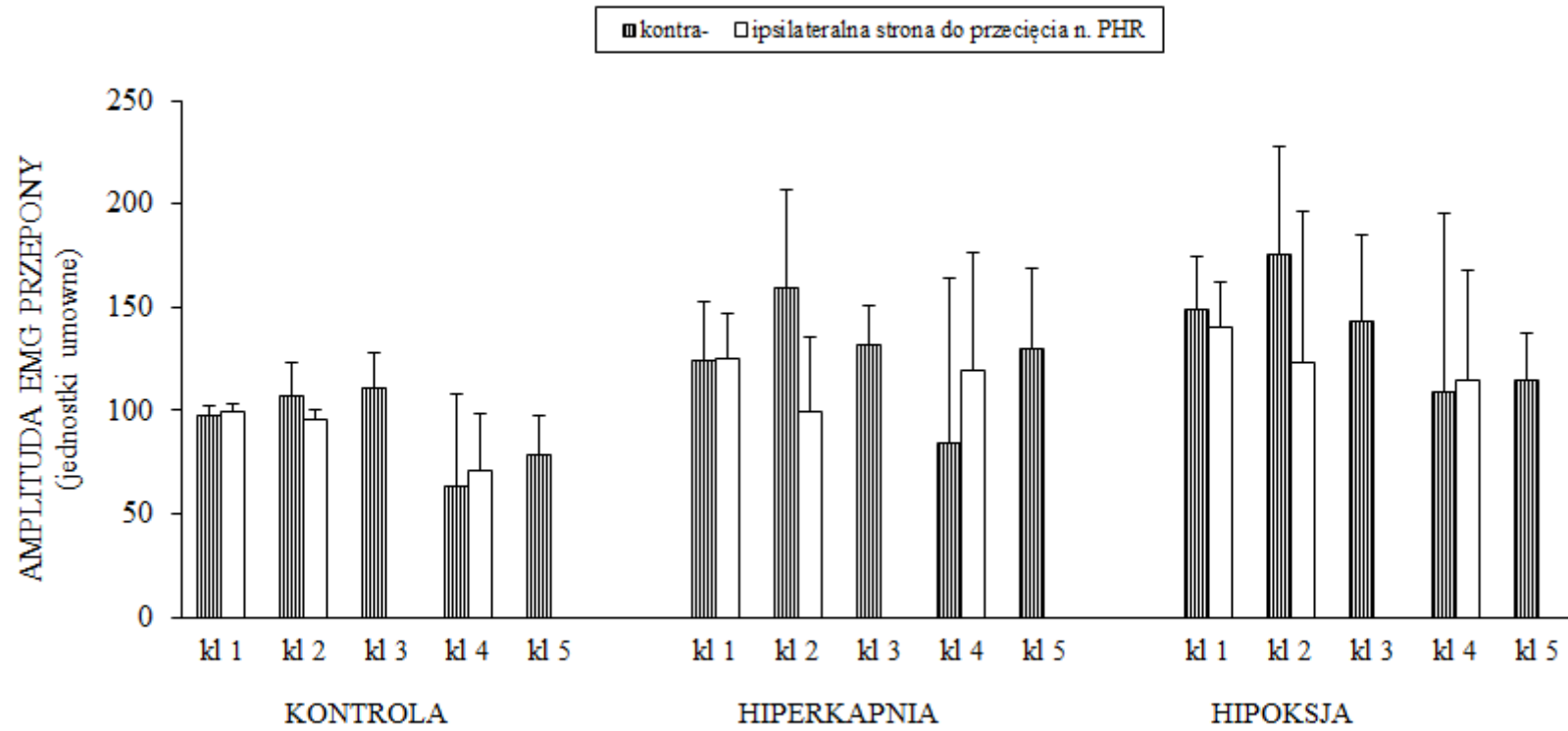
ZESTAW CECH	BŁĄD MYLNEJ KLASYFIKACJI: e_r		
Warunki: {napęd oddechowy}	KONTROLA	HIPERKAPNIA	HIPOKSJA
	0,40	0,44	0,53
	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tab. 15. Wyniki analizy k-NS dla aktywności nn. przeponowych.

5.5 EMG PRZEPONY

Rejestrowano niezależnie elektromiogramy prawej i lewej strony przepony (EMG_{DIA}). Na rys. 19 przedstawiono EMG przepony, jako stronę ipsi- lub kontralateralną w zależności od strony, po której przecinano gałązkę nerwu przeponowego (PHR). EMG_{IPSI} oznacza stronę aktualnie odnerwianą, zaś EMG_{KONTRA} stronę do niej przeciwną. W spokojnym oddychaniu, po przecięciu jednej gałązki PHR zmiany są nieznaczne. Można tu zaobserwować nadkompensacyjną aktywność nieodnerwionej połowy mięśnia, wzrasta jej aktywność o ok. 26%. Potwierdza to obserwowany także wzrost aktywności nerwu przeponowego o ok. 30%, który zaopatruje tę nieodnerwioną połowę mięśnia. Wraz z postępującym odnerwieniem przepony, EMG po stronie odnerwianej maleje i towarzyszy jej zawsze wzrost aktywności po stronie przeciwnej, wcześniej częściowo odnerwionej. Stopniowo wzrasta też napęd oddechowy skierowany do przeciwnej połowy mięśnia. Dowodzi tego wzrost zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego po stronie kontralateralnej (rys. 18). Zmiany są tym większe, im w większym procencie odnerwiony jest mięsień.

EMG PRZEPONY



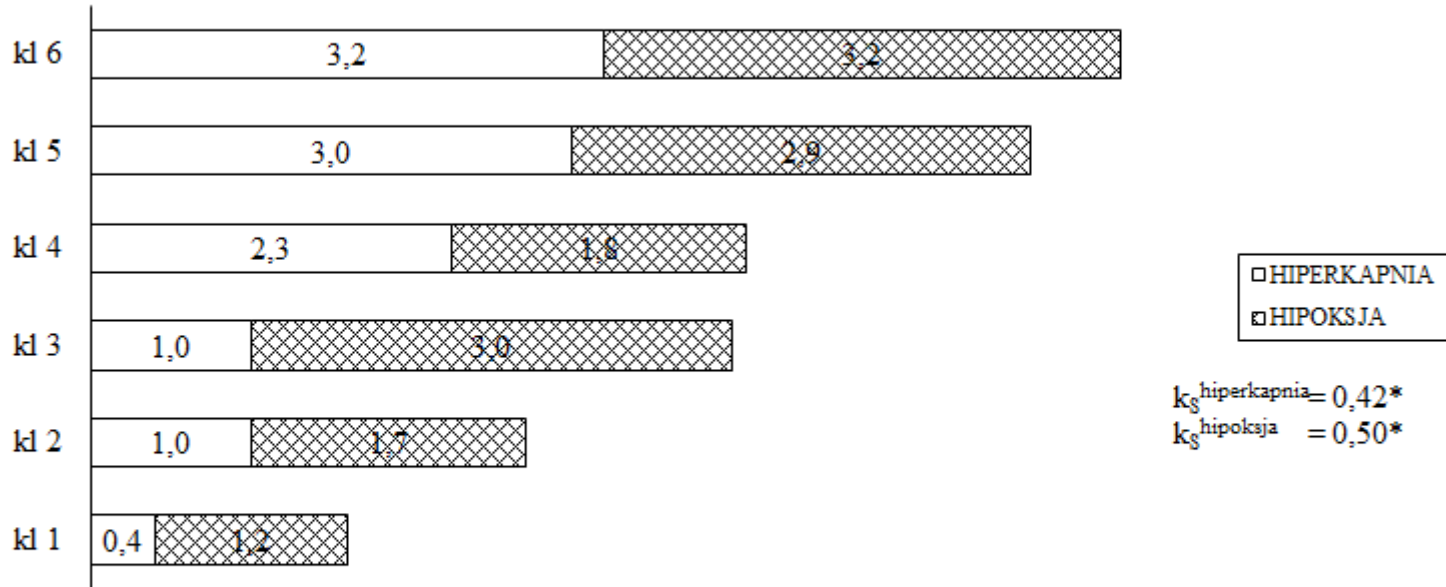
Rys. 19. Aktywność przepony po jej stopniowym odnerwianiu.

Przełomowym punktem, przy stopniowym odnerwianiu przepony, jest jej jednostronne porażenie. Wówczas wzrasta aktywność mięśni międzyżebrowych, których czynność monitorowano w czasie eksperymentów. Pozostają one aktywne już na każdym kolejnym etapie odnerwienia. Uogólniając, pozostawienie częściowego unerwienia przepony ujawnia jej własne możliwości kompensacyjne. Podanie dodatkowych bodźców, hiperkapnicznego i hipoksyjnego, potwierdza istnienie, po stopniowym odnerwianiu przepony, opisanych zmian wzorca aktywności każdej z połówek mięśnia. Ze względu na złożony charakter tych zmian, EMG_{IPSI} i EMG_{KONTRA}, oraz brak danych w niektórych klasach (a koniecznych przy porównaniach), nie włączono zapisów EMG do zestawu cech, które poddano dalszej analizie statystycznej.

5.6 POGŁĘBIONE WDECHY

W spokojnym oddychaniu, u badanych zwierząt, sporadycznie obserwowano występowanie pogłębionych wdechów, nawet po znaczącym odnerwieniu mięśnia przepony. Po podaniu bodźców chemicznych częściej występowały takie pogłębione wdechy. Wraz z odnerwianiem przepony ich liczba i amplituda wzrasta z odnerwieniem przepony, osiągając średnią liczbę trzech pogłębionych wdechów po przecięciu przynajmniej trzech gałęzi nerwów przeponowych, co ilustruje rys. 20. Istnieje istotna statystycznie korelacja k_s liczby pogłębionych wdechów ze stopniem odnerwienia dla bodźca hiperkapnicznego i hipoksyjnego, równa odpowiednio 0,42 oraz 0,50 (tab. 16). Maksymalna obserwowana ich liczba, w czasie podania bodźca, to 5 pogłębionych wdechów, obserwowanych po całkowitym odnerwieniu mięśnia.

POGŁĘBIONE WDECHY



Rys. 20. Średnia częstość pojawiania się pogłębionych wdechów w klasach odnerwienia, po podaniu bodźców chemicznych.

5.7 KORELACJE BADANYCH ZMIENNYCH ZE STOPNIEM ODNERWIENIA PRZEPONY

Wyznaczono współczynniki korelacji rang Spearmana, k_s , aby ocenić czy istnieją korelacje badanych zmiennych z postępującym odnerwieniem przepony. Odnerwianie to odpowiada zwiększającej się ciężkości uszkodzenia mięśnia. Wyniki przedstawiono w tabeli 16. Nie obserwowano żadnych istotnych statystycznie korelacji ze stopniem odnerwienia mięśnia dla parametrów krwi tętniczej w badanych warunkach. W przypadku wentylacji płucnej i jej składowych silne i znamienne statystycznie korelacje obserwowano w kontroli. Dla składowej częstotliwościowej wszystkie korelacje k_s są dodatnie i znamienne statystycznie, przy czym najsilniejsze są w kontroli, 0,45, nieco mniejsze zaś w hiperkapnii, 0,38, i hipoksji, 0,36. Korelacje k_s dla składowej objętościowej są ujemne i istotne statystycznie w kontroli i po podaniu bodźca hipoksyjnego. Po podaniu bodźca hiperkapnicznego takiej korelacji nie obserwowano. Dowodzi to udziału przede wszystkim składowej częstotliwościowej w kompensowaniu ubytku funkcji przepony, zarówno przed jak i po podaniu bodźców. Jednakże tylko w przypadku bodźca hiperkapnicznego nie obserwowano towarzyszącego, stopniowemu odnerwianiu, spadku objętości oddechowej. Kompensacja w tym przypadku następuje przez obie składowe. Wraz z odnerwianiem ulegają skróceniu czasy trwania obu faz cyklu oddechowego, czego dowodzą ujemne i istotne statystycznie korelacje, choć nie są one silne. Korelacje dla wydechowego dwutlenku węgla są słabe i wskazują na jego spadek.

ZMIENNA	KONTROLA	HIPERKAPNIA	HIPOKSJA
pH	-0,17 p=0,099	-0,18 p=0,138	-0,23 p=0,064
P_aCO₂	0,08 p=0,413	0,12 p=0,324	0,11 p=0,365
P_aO₂	-0,10 p=0,339	-0,14 p=0,303	-0,24 p=0,061
F	0,48* p<0,001	0,38* p<0,001	0,36* p<0,001
V_T	-0,45* p<0,001	-0,07 p=0,103	-0,30* p<0,001
T_I	-0,37* p<0,001	-0,31* p<0,001	-0,42* p<0,001
T_E	-0,37* p<0,001	-0,33* p<0,001	-0,25* p<0,001
V_E	0,33* p<0,001	0,22* p<0,001	0,07 p=0,056
P_{ET}CO₂	-0,30* p<0,001	-0,19* p<0,001	-0,24* p<0,001
P_{ET}O₂	0,31* p<0,001	-0,06 p=0,235	0,06 p=0,133
PHR	0,53* p<0,001	0,62* p<0,001	0,64* p<0,001
Pogłębione Wdechy	-	0,42* p<0,001	0,50* p<0,001

Tab. 16. Korelacje Spearmana wraz z poziomem istotności pomiędzy parametrami fizjologicznymi a stopniem odnerwienia przepony.

Najsilniejsze korelacje k_S ze stopniem odnerwienia przepony obserwowano dla:

1) aktywności nerwów przeponowych, w kontroli 0,53, po podaniu bodźca hiperkapnicznego 0,62 i hipoksyjnego 0,64 oraz 2) częstości pojawiania się pogłębionych wdechów, po bodźcu hiperkapnicznym 0,42 i hipoksyjnym 0,50.

Dowodzą one wzrastającego, wraz z odnerwianiem mięśnia, napędu ze strony ośrodków oddechowych. Fakt ten wraz z obserwowanymi: 1) słabymi korelacjami dla wentylacji minutowej, 2) zmianami w obu jej składowych, oraz 3) słabymi korelacjami dla parametrów krwi tętniczej, świadczą o skutecznym kompensowaniu odnerwiania przepony i ostatecznie utrzymywaniu wystarczającego poziomu wentylacji płucnej, przed i po podaniu bodźców chemicznych.

5.8 ZBIORCZA ANALIZA ROZPOZNAWANIA KLAS ODNERWIENIA

Badania eksperymentalne, wraz z przeprowadzoną analizą z zastosowaniem metod statystyki matematycznej oraz metod rozpoznawania obrazów, wskazują na istotny wpływ stopnia odnerwienia przepony na osiągnięte wartości parametrów fizjologicznych, charakteryzujących stan układu oddechowego. Na tej podstawie, w ostatnim etapie analiz, zaproponowano i przetestowano statystyczny system rozpoznawania klas odnerwienia przepony. W systemie tym wykorzystano zestaw cech obejmujący: wzorzec oddechowy, powietrze wydechowe i napęd oddechowy oraz zastosowano opisane metody ze statystycznej teorii rozpoznawania obrazów. Analizowano zbiór danych eksperymentalnych (macierze obserwacji) złożony z 8 cech i 6 klas o średnich liczebnościach w kolejnych klasach: 337, 194, 190, 202, 236, 359. Zbiór ten pozwala na skonstruowanie klasyfikatora, który na podstawie wartości cech rozpoznaje klasę.

Rezultaty obliczeń prezentuje tabela 17, w której podano globalne wyniki przed i po selekcji cech, oraz tabela 18, w której przedstawiono rozpoznanie w poszczególnych klasach, dokonane bez selekcji cech.

ANALIZA K-NS	BŁĄD MYLNEJ KLASYFIKACJI e_r		
	Warunki: KONTROLA	HIPOKSJA	HIPERKAPNIA
Bez selekcji cech	0,03	0,01	0,01
Po selekcji cech	Bez zmiany	Bez zmiany	0,00
Wybrane cechy	Wszystkie	Wszystkie	{ $F, V_T, P_{ET}CO_2, PHR$ }

Tab. 17. Błędy mylnej klasyfikacji dla zestawu wszystkich cech: {wzorca oddechowego, powietrza wydechowego, napędu oddechowego}.

KLASA	PROCENT POPRAWNEGO ROZPOZNANIA		
	Warunki: KONTROLA	HIPOKSJA	HIPERKAPNIA
1	99	99	100
2	94	96	100
3	100	100	100
4	88	99	100
5	98	100	96
6	100	100	99
Błąd globalny e_r	0,028	0,009	0,007
Poziom p	<0,001	<0,001	<0,001

e_r błąd klasyfikatora bez selekcji cech,

p poziom istotności oceny klasyfikatora

Tab. 18. Wyniki analizy k-NS dla następującego zestawu cech: {wzorca oddechowego, powietrza wydechowego, napędu oddechowego} w każdej klasie odnerwienia.

Wskazują one, iż dokonany wybór cech może stanowić podstawę statystycznego systemu rozpoznającego ciężkość uszkodzenia mięśnia. Wyniki w tabeli 18 pokazują, iż możliwe jest praktycznie rozpoznanie każdego stopnia odnerwienia przepony, od najmniejszego, przez jedną gałązkę, aż po całkowite wyłączenie mięśnia z udziału w tworzeniu wentylacji płucnej. Skuteczność rozpoznania poprawia zastosowanie bodźców chemicznych. Błędne decyzje klasyfikatora stanowią, co najwyżej 3% wszystkich decyzji diagnostycznych dotyczących odnerwienia przepony, w przypadku, gdy wykorzystamy pełną informację o eksperymentach zawartą w tym zbiorze odniesienia. Wyniki testowania systemu diagnozującego w kontroli oraz po podaniu bodźca hiperkapnicznego i hipoksyjnego zilustrowano także na rys. 21. System stwarza zatem możliwość diagnozowania patologii przepony w proponowanym eksperymentalnym modelu badawczym.

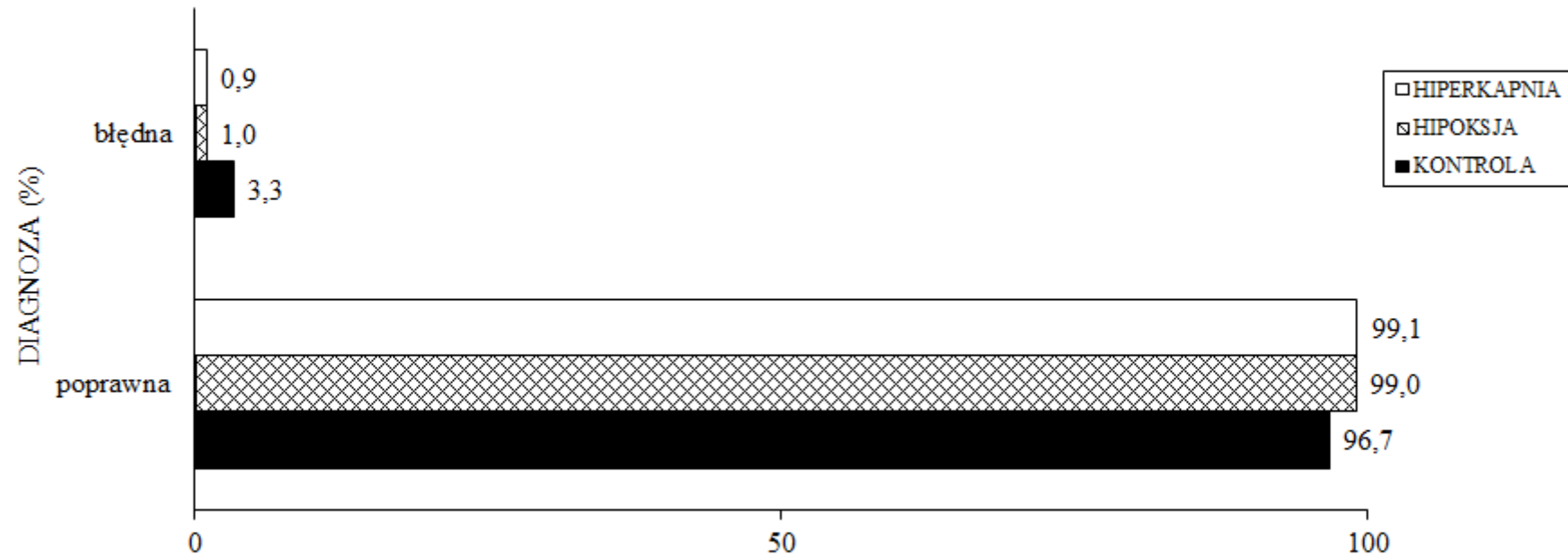
5.8.1 Przykłady różnicowania dwóch szczególnych przypadków:

1. jednostronnego i obustronnego 50% odnerwienia przepony

2. unerwionego i całkowicie odnerwionego mięśnia

Przy stopniowym odnerwianiu przepony, dwa przypadki są szczególnie interesujące z punktu widzenia fizjologii oddychania oraz skuteczności ich rozpoznawania w proponowanym systemie diagnozującym. Jest to rozpoznanie: 1) odnerwionej przepony w 50% jednostronnie a odnerwionej w 50% obustronnie, czyli klasy 3 i 4 oraz 2) unerwionego a całkowicie porażonego mięśnia, czyli klasy 1 i 6. Wśród zestawów cech wzorzec oddechowy i powietrze wydechowe są najskuteczniejsze w ich rozpoznawaniu. Okazuje się też, że w jednym i w drugim przypadku możliwe jest ich bezbłędne rozpoznanie na podstawie analizy proponowanych 8 cech statystycznych, tabele 19 i 20.

ROZPOZNANIE EKSPERYMENTALNEJ PATOLOGII PRZEPONY
w statystycznym systemie rozpoznawania obrazów



Rys. 21. Wyniki diagnozowania odnerwienia przepony wg klasyfikatora k-NS, w warunkach przed i po podaniu bodźców chemicznych.

RÓŻNICOWANIE	BŁĄD MYLNEJ KLASYFIKACJI			
Klas 3 i 4	e_r			
	Warunki:	KONTROLA	HIPOKSJA	HIPERKAPNIA
{krew tętnicza}		0,350	0,400	0,381
{wzorzec oddechowy}		0,000	0,012	0,021
{powietrze wydechowe}		0,000	0,000	0,000
{napęd oddechowy}		0,237	0,296	0,049
{wszystkie cechy razem}		0,000	0,000	0,000

Tab. 19. Zestawienie wyników zróżnicowania 50% jednostronnego (klasa 3) oraz 50% obustronnego (klasa 4) odnerwienia przepony.

RÓŻNICOWANIE	BŁĄD MYLNEJ KLASYFIKACJI			
Klas 1 i 6	e_r			
	Warunki:	KONTROLA	HIPOKSJA	HIPERKAPNIA
{krew tętnicza}		0,367	0,333	0,246
{wzorzec oddechowy}		0,001	0,027	0,009
{powietrze wydechowe}		0,005	0,019	0,043
{napęd oddechowy}		0,074	0,090	0,114
{wszystkie cechy razem}		0,000	0,000	0,000

Tab. 20. Zestawienie wyników zróżnicowania unerwionej (klasa 1) i całkowicie odnerwionej przepony (klasa 6).

5.8.2 Dwie metody oceny klasyfikatora:

1. metoda „minus jednego elementu”

2. metoda „zbioru testującego”

Dotychczas jako metodę oceny jakości klasyfikacji dla wszystkich badanych zestawów cech stosowano metodę *minus jednego elementu*. Do oceny klasyfikatora, wyprowadzonego na podstawie zupełnego (przedstawionego powyżej) zbioru danych eksperymentalnych, zastosowano metodę, jak dotychczas, *minus jednego elementu* oraz metodę *zbioru testującego*. W metodzie *minus jednego elementu* ocena klasyfikatora jest dokonywana w oparciu o zbiór uczący, równy całemu zbiorowi danych. W przypadku metody *zbioru testującego*, kiedy to nie znamy numeru właściwej klasy, konieczny jest dodatkowy zbiór danych eksperymentalnych, którego możnaby użyć w roli zbioru testującego. Dokonano, zatem losowego podziału całego zbioru danych na dwa podzbiory. Jeden z nich pełni wówczas rolę zbioru uczącego, w którym znane są numery klas, a drugi zbioru testującego i w tym zbiorze klasyfikatorowi nie jest dostępna informacja o numerze klasy. Jeżeli ocena metodą *zbioru testującego* jest dostatecznie bliska ocenie metodą *minus jednego elementu*, to można uznać, że tym bardziej jest ona rzetelna, gdy w roli zbioru uczącego użyjemy całego zbioru danych. W tym przypadku zbiór uczący wykorzystany jest do konstrukcji klasyfikatora, który jest następnie stosowany do rozpoznawania przypadków ze zbioru testującego. W zbiorze testującym porównano numery klas rozpoznanych z klasami rzeczywistymi. Wyniki oceny klasyfikatora skonstruowanego w oparciu o cały zbiór danych (wg metody *minus jednego elementu*) oraz w oparciu o jego podzbiory (wg obu metod) przedstawia tabela 16.

Wynika z niej, że ocena metodą *minus jednego elementu* (kolumna 3) jest porównywalna z oceną metodą *zbioru testującego* (kolumna 4) w przypadku kontroli i bodźca hipoksyjnego. W przypadku bodźca hiperkapnicznego ocena metodą *minus jednego elementu* jest znacznie lepsza, jak 144 do 381. Gdybyśmy tą proporcję przenieśli na cały zbiór danych, to moglibyśmy się spodziewać błędu 0,0191, tj. około 2%. Fakt, że ocena dla całego zbioru danych jest ponad dwa razy korzystniejsza wynika z większej liczebności zbioru uczącego, na podstawie którego skonstruowano klasyfikator. Podsumowując, niezależnie od warunków (kontrola, hipoksja, hiperkapnia), konstruując klasyfikator w oparciu o cały zbiór danych możemy spodziewać się około 3% mylnych zaklasyfikowań.

WARUNKI	CAŁY ZBIÓR DANYCH	CZEŚĆ UCZĄCA	CZEŚĆ TESTUJĄCA
KONTROLA			
Błąd e_r	0,028 p<0,001	0,090 p<0,001	0,089 p<0,001
HIPOKSJA			
Błąd e_r	0,009 p<0,001	0,047 p<0,001	0,058 p<0,001
HIPERKAPNIA			
Błąd e_r	0,007 p<0,001	0,014 p<0,001	0,038 p<0,001
e_r	błąd klasyfikatora bez selekcji cech		
p	poziom istotności oceny klasyfikatora, użyto testu χ^2 z poprawką Yates'a		

Tab. 21. Wyniki oceny klasyfikatora wg metody *minus jednego elementu* oraz *zbioru testującego*.

Poziomy istotności statystycznej oceny klasyfikatora osiągają wartości poniżej 0,001, a to wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo istnienia zależności pomiędzy dwiema zmiennymi (jakościowymi), klasą rzeczywistą i klasą rozpoznaną.

W tabeli 22 przedstawiono wyniki rozpoznania 50% oraz 100% odnerwienia przepony (tj. klas: {3,4} oraz {1,6}) z zastosowaniem metody *zbioru testującego*.

W jednej i drugiej metodzie uzyskano praktycznie bezbłędne rozpoznanie klas, co dowodzi ich zupełnego zróżnicowania.

WARUNKI Eksperymentalne	PIERWOTNY ZBIÓR UCZĄCY	PODZBIÓR UCZĄCY	PODZBIÓR TESTUJĄCY
KONTROLA			
Klasy 3,4	0,000	0,000	0,000
Klasy 1,6	0,000	0,011	0,000
HIPOKSJA			
Klasy 3,4	0,000	0,000	0,000
Klasy 1,6	0,000	0,000	0,000
HIPERKAPNIA			
Klasy 3,4	0,000	0,000	0,000
Klasy 1,6	0,000	0,000	0,000

Tab. 22. Błędy mylnej klasyfikacji, bez przeprowadzania selekcji cech, przy różnicowaniu 50% jednostronnego i obustronnego odnerwienia (klasy 3,4) oraz unerwionej i całkowicie odnerwionej przepony (klasy 1,6).

6 DYSKUSJA

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zaproponowany eksperymentalny model odnerwiania głównego mięśnia oddechowego, pozwala na prześledzenie stopniowo rozwijających się mechanizmów wczesnej kompensacji oddechowej. Podstawowymi założeniami modelu są dwa fakty doświadczalne, dobrze udokumentowane w piśmiennictwie, że: 1) po porażeniu przepony, to kompensacyjny wzrost aktywności pozostałych mięśni pompy oddechowej utrzymuje wentylację płuc, 2) informacja przekazywana nerwami błędnymi odgrywa znaczącą rolę w utrzymaniu poziomu wentylacji płuc oraz wartości prężności gazów oddechowych we krwi tętniczej w zakresie normy (Nochomovitz et al. 1981, De Troyer i Kelly 1982, Easton et al. 1983, Ninane et al. 1989, Katagiri et al. 1994). Ogólnie, wraz z ciężkością uszkodzenia przepony, wzrasta czynność przede wszystkim mięśni wdechowych. Przy zwiększonym wysiłku, dodatkowo włączają się mięśnie wydechowe i dodatkowe mięśnie oddechowe. Po całkowitym porażeniu mięśnia, oddychanie bez przepony, wspomagają również mięśnie brzuszne. Zachowanie przewodnictwa w nerwach błędnych warunkuje kompensacyjny wzrost nerwowo-mięśniowej aktywności oddechowej pompy. Przerwanie tego przewodnictwa, np. w wyniku przecięcia nerwów błędnych, znosi kompensacyjny wkład czynności pompy, powodując w efekcie znaczący spadek V_E i wzrost P_aCO_2 .

W prezentowanej pracy badano zmiany kompensacyjne dotyczące czynności samej przepony, po jej odnerwianiu, oraz towarzyszące zmiany: we krwi tętniczej, we wzorcu oddechowym, w powietrzu wydechowym i napędzie oddechowym.

Głównym pytaniem w badaniach jest: czy stopniowe zniesienie czynności przepony może być skutecznie kompensowane w spokojnym oddychaniu oraz w warunkach dodatkowego obciążenia układu oddechowego, we wczesnym etapie

po odnerwieniu. Dodatkowo badania odpowiadają na pytanie: czy obserwowane zmiany mogą stanowić podstawę dla komputerowego systemu rozpoznawania eksperymentalnie wywołanej patologii mięśniowej. Celem takiego systemu byłoby skuteczne diagnozowanie czynności upośledzonej przepony.

Podjęte zagadnienia badawcze dotyczą czynności przepony, najważniejszego mięśnia oddechowego. Praca tego mięśnia ma istotny wpływ na funkcjonowanie układu oddechowego, a zatem i na jakość życia (Chan et al. 1988, Pole et al. 1997, Sinderby et al. 1998). Proponowane modelowanie sekwencyjnego upośledzenia przepony i wielostronna ocena stanu układu oddechowego jest uzupełnieniem w stosunku do danych literaturowych (np. De Troyer et al. 1982, Maskrey et al. 1992, Zhan et al. 1995, Marie et al. 1997^{a,b}, Bach i Mitchel 2000, Geiger et al. 2001). Dotyczy to czterech aspektów, z których trzech pierwszych dotychczas nie uwzględniano w badaniach:

- 1) postępującego w czasie odnerwiania przepony i badania „homogenicznych” efektów, nie odroczonego w czasie,
- 2) stopniowego odnerwiania: od lekkiego 25% (tj. przecięcie 1 gałązki nerwu przeponowego), przez średni 50% (przecięcie 2 gałązek) wraz z rozróżnieniem wynikających stąd dwóch możliwości, odnerwiania jednostronnego i obustronnego, poprzez ciężki 75% (pozostawienie tylko 1 gałązki nerwowej), aż do 100% odnerwienia mięśnia.
- 3) badania jednocześnie zmian: EMG przepony, wzorca oddechowego, prężności gazów oddechowych we krwi tętniczej i w powietrzu wydechowym, na każdym z etapów odnerwienia mięśnia,
- 4) modelu na kocie, który w przeciwieństwie do królika, dobrze „toleruje” wszystkie stopnie odnerwiania przepony, a w porównaniu z psem, jest bardziej „uwrażliwiony”

na zmiany w jej czynności. Szczur zaś, jako mały ssak, stwarza w takim podejściu eksperymentalnym oczywiste trudności techniczne. Ważne jest i to, że funkcjonowanie układu oddechowego u kota „bliższe” jest naczelnym.

Dodatkowym i nowym elementem badań jest zaproponowanie i przetestowanie komputerowego systemu dla rozpoznawania odnerwienia przepony. System ten oparto na nowoczesnych metodach statystycznych, które coraz częściej stosowane są w naukach biomedycznych i innych.

6.1 CZĘŚĆ BIOLOGICZNA

Ograniczenie funkcji mięśni oddechowych, w tym i przepony, oraz ocenę efektów tego ograniczenia bada się w różnych kliniczno-eksperymentalnych podejściach modelowych. Począwszy od obserwacji pacjentów z różnego stopnia dysfunkcją mięśniową, włączając warunki wywoływania u nich zmęczenia mięśni oddechowych (Levine et al. 1997), poprzez eksperymenty na różnych gatunkach zwierząt, wśród dużych ssaków na: małpach, koniach, owcach, świniami, oposach, psach, kotach czy królikach (Imanaka et al. 1997, Aleksandrova i Isaev 1997, Marie et al. 1997^{a,b}) oraz na małych ssakach, jak: chomiki, szczury lub myszy (Rocco et al. 1997, Geiger et al. 2001) do badań na hodowlach zwierząt z mutacjami genetycznymi w obrębie mięśni oddechowych (Coirault et al. 1999).

Eksperymenty przeprowadzane są *in vivo* (Robertson et al. 1998, Coirault et al. 1999) lub na preparatach technikami *in vitro* (Shindoh et al. 1994, Peever i Duffin 2001, Makarov et al. 2002). Bada się zarówno efekty ostre, czyli tuż po osłabieniu skurczu mięśnia lub w nieodległym odstępie czasowym od niego (Maskrey et al. 1992, Marie et al. 1997^b, Sokołowska et al. 1997), bądź też prowadzi

się doświadczenia chroniczne (Marie et al. 1997^{a,b}, Rocco et al. 1997, Prezant et al. 1998). Zmiany w czynności jednostek ruchowych wywoływane są najczęściej metodami: 1) chirurgicznymi, przez przecięcia nerwów (Marie et al. 1997^{a,b}, Rocco et al. 1997), 2) farmakologicznymi, np. osłabiając siłę skurczu (Teitelbaum et al. 1993, Prezant et al. 1998) lub 3) fizycznymi, np. oziębiając nerwy (Nochmovitz et al. 1981, Castro-Moure 1996). W zależności od zastosowanej metody, obserwacje dotyczą procesów: 1) nieodwracalnych, np. tuż po lezjach (Fackler et al. 1967, Marie et al. 1997^b, Sokołowska et al. 1997), 2) częściowo odwracalnych, po implantacjach, przeszczepach lub jako efekty procesu reinerwacji (Ogawa et al. 1958, Sant' Ambrogio et al. 1963, Hammond et al. 1989) lub 3) całkowicie odwracalnych, np. po oziębianiu (Nochomovitz et al. 1981).

Wśród tej różnorodności prowadzonych badań, szczególnie eksperymentalnych, zdecydowano się na wybór takiego modelu, w którym możliwe jest ominięcie trudności wskazywanych przez różnych autorów, a który jednocześnie pozwala na kontrolowane osłabianie skurczu przepony.

6.1.1 Charakterystyka badanego modelu eksperymentalnego

Badania własne dotyczą modelu zwierzęcego *in vivo*. Wszystkie doświadczenia przeprowadzono na spontanicznie oddychających kotach w narkozie chloralozowo-uretanowej. Jako czynnik ograniczający czynność przepony wybrano sekwencyjne przecinanie gałązek nerwów przeponowych. Oceniano odpowiedź układu oddechowego po ok. 30 minutach od dokonanego odnerwienia mięśnia

i w 3 minucie po podaniu bodźców chemicznych. Oznacza to, że odnerwianie przepony jest procesem nieodwracalnym i jednocześnie jest czynnikiem uruchamiającym mechanizmy kompensujące postępującą dysfunkcję przepony.

Przy wyborze podejścia modelowego, przedstawionego na rys. 7, kierowano się, na podstawie literatury przedmiotu, kilkoma przesłankami. W badaniach, w których oceniano efekty oddechowe w dysfunkcji przepony, skupiano się przede wszystkim na: 1) całkowitym porażeniu mięśnia, i tych prac jest najwięcej (np. Nochomovitz et al. 1981, Chan et al. 1988, Ninane et al. 1989, Maskrey et al. 1992), 2) jednostronnym porażeniu przepony (np. Fackler et al. 1967, Easton et al. 1983, Shindoh et al. 1994, Zhan et al. 1995, Bach i Mitchell 2000, Geiger et al. 2001), bądź 3) jedno- i obustronnym porażeniu mięśnia (np. Stradling et al. 1987, Katagiri et al. 1994, Rocco et al 1997). Znacząco mniej eksperymentów dotyczy cząstkowych porażen przepony (np. De Troyer et al. 1982, Marie 1997^{a,b}). Doświadczenia przeprowadzane są najczęściej na psach, szczurach i królikach. Układ oddechowy tych ostatnich cechuje większa niż u innych gatunków wrażliwość na wyłączenie głównego mięśnia wdechowego. Po porażeniu przepony u kota, układ oddechowy nadal spełnia swoją podstawową funkcję.

Dotychczasowe badania nie koncentrują się też na wczesnych skutkach odnerwienia przepony, ale raczej na efektach oddechowych bardziej przesuniętych w czasie. Wśród prowadzonych badań można wyróżnić te, które dotyczą efektów: 1) do 48 godzin po odnerwieniu (np. Maskrey et al. 1992, Nachazel i Palecek 1992), 2) po kilku dniach (np. Shindoh et al. 1994, Rocco et al. 1997), 3) po kilku tygodniach (np. Easton et al. 1983, Liou i Goshgarian 1994, Bach i Mitchel 2000), a nawet 4) po miesiącach od odnerwienia przepony (np. Marie et al. 1997^{a,b}).

Z punktu widzenia kliniki, np. w przypadku konieczności udzielenia nagłej pomocy oraz w podejmowanej później rehabilitacji pacjentów po urazach w obrębie klatki piersiowej, czy po operacjach chirurgicznych (Siafakas et al. 1999), w których dochodzi do uszkodzenia nerwów przeponowych lub samej przepony, czas jest istotnym czynnikiem, który może dodatkowo decydować o jakości i skuteczności udzielonej pomocy.

6.1.2 Efekty stopniowego wyłączania czynności przepony

W zespole Marie (Marie et al. 1997^{a,b}) dokonano, u 47 dorosłych królików, zróznicowanego cząstkowego odnerwienia jednej strony przepony. Zgodnie z przyjętym przez badaczy protokołem, przecinano korzonki C₄, C₅ i C₆, które unerwiają przeponę u królika. Po 2 miesiącach od odnerwienia, badano: 1) EMG z obu stron przepony, z różnych jej obszarów (mostkowego, żebrowego i lędźwiowego), 2) wzorzec oddechowy (Marie et al. 1997^b) oraz 3) morfologię włókien mięśniowych przepony, u 39 zwierząt (Marie et al. 1997^a). Z badań tych wynika, że rejestrowane EMG przepony po stronie odnerwianej: 1) dla kolejnych cząstkowych odnerwień nie różni się istotnie statystycznie, 2) po całkowitym jednostronnym odnerwieniu brak jest jakiegokolwiek aktywności EMG. Natomiast po stronie nieodnerwionej zaobserwowano, że: 1) we wszystkich odnerwianych cząstkowo grupach EMG wzrasta względem grupy kontrolnej (z unerwioną przeponą), 2) znamienne hipertrofię włókien mięśniowych 3) silną korelację pomiędzy zmianami morfologicznymi i EMG_{DIA} tej strony. Nie obserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic we wzorcu oddechowym po zróznicowanym odnerwianiu jednej strony przepony. W grupach ze znacznie odnerwioną przeponą, prężność CO₂ we krwi tętniczej wzrasta w stosunku do zwierząt z nieznacznie

odnerwioną przeponą. W ostatniej części tych badań, dodatkowo dokonano ostrego całkowitego porażenia mięśnia. Obserwowano wówczas, we wszystkich badanych grupach, wyraźne zmniejszenie poziomu wentylacji minutowej.

Takie stopniowe obustronne porażanie przepony, jak u (Marie et al. 1997^{a,b}), czyli najpierw chroniczne jednostronne, a następnie ostre obustronne, jest często stosowane przez badaczy. Procedura ta pozwala na uniknięcie zejścia zwierząt po ostrym obustronnym porażeniu przepony (u królika aż 90% zgonów, Sant' Ambrogio et al. 1970).

W pracy Shindoh et al. (1994) u 40 dorosłych szczurów badano wpływ jednostronnego przecięcia nerwów przeponowych na kurczliwość przepony po 1, 3, 7 i 14 dniach. Analizowano parametry czynnościowe i morfologiczne w preparatach przepony oraz porównano efekty zmęczenia mięśnia. Z badań tych wynika, że obie połowy przepony różnią się istotnie pomiędzy sobą. Właściwości nieodnerwionej strony nie zmieniają się w stosunku do kontroli (tj. unerwionej przepony). Po stronie odnerwionej maleje kurczliwość i wzrasta męczliwość mięśnia. Znajduje to odzwierciedlenie w dekompozycji włókien mięśniowych tej połowy mięśnia (po 3 dniach). Znacząco maleje obszar i procentowy udział włókien I typu, a wzrasta II typu, przez co właśnie mięsień staje się wolny i bardziej męczliwy. Obserwowane (chroniczne) zmiany po odnerwianiu przepony, jak wynika i z innych prac (Prakash et al. 1999, Geiger et al. 2001, po 2 tygodniach), wpływają modelująco na złącze nerwowo-mięśniowe płytki końcowej przepony.

W pracach Sant' Ambrogio et al. (1970) i Nochomovitz et al. (1981) badano z kolei wpływ porażenia przepony na odpowiedzi oddechowe po podaniu bodźca hiperkapnicznego (3% oraz 7% CO₂ w O₂) u uśpionych i spontanicznie

oddychających zwierząt. U Sant' Ambrogio et al. (1970) przecinano nerwy przeponowe u 14 królików i 5 kotów, zaś u Nochomovitza et al. (1981) odwracalnie oziębiano nerwy PHR u 13 psów. Króliki porażano najpierw jednostronnie, a po 1-2 miesiącach obustronnie, zaś koty, w ostrym doświadczeniu, porażano obustronnie.

Po obustronnym porażeniu przepony, zarówno u królików jak i kotów, po podaniu bodźców, maleją parametry wentylacyjne i wzrasta P_aCO_2 . U królików istnieje duże zróżnicowanie w odpowiedziach po ostrym obustronnym porażeniu przepony względem jednostronnego porażenia, wskazujące na niemożność skompensowania tego porażenia. Odwrotna relacja występuje przy porównaniu odpowiedzi po ostrym a chronicznym obustronnym porażeniu przepony. U chronicznych zwierząt poprawiają się odpowiedzi oddechowe na bodźce, co wskazuje na skuteczne działanie mechanizmów kompensujących, w stosunku do kompensacji u zwierząt poddanych ostremu porażeniu przepony. Dokonana przez autorów ocena morfologiczna wskazuje na brak istotnych zmian w mięśniach międzybrowych u chronicznie jednostronnie porażonych królików. Zaobserwowano w nich jedynie istotny statystycznie wzrost liczby i objętości mitochondriów. Z kolei badania Nochmovitza et al. (1981), za względu na zastosowaną metodę oziębiania nerwów przeponowych, zbliżone są do modelu ciągłego, ze względu na czynnik czasu, i zarazem stopniowego osłabiania skurczu przepony. Obustronne porażenie przepony u psów utrzymywano na przeciąg 120 sekund. Powrót do wartości kontrolnych następuje już po 1-3 minutach. Oziębiając nerwy obserwowano zanikanie aktywności przepony i towarzyszący jej stopniowy wzrost aktywności nerwów przeponowych oraz mięśni międzybrowych. Dzieje się tak, aż do momentu całkowitego porażenia mięśnia. W czasie tego „stopniowego” porażania obserwowano nieznanieny niewielki wzrost końcowo-wydechowego poziomu

dwutlenku węgla i wzrost prężności tętniczego dwutlenku węgla. Po odwracalnym obustronnym porażeniu przepony, w odpowiedzi na bodziec hiperkapniczny, który podawano w oddychaniu zwrotnym w czasie 10 minut przed oziębieniem nerwów: 1) V_T maleje, a f wzrasta, 2) T_I i V_E pozostają niezmiennione.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, także na przykładzie przytoczonych powyżej niektórych rezultatów badań eksperymentalnych, iż mogą być rozwijane różne mechanizmy kompensacyjne w odpowiedzi na porażenie przepony. W odroczonej procesach byłby to wzrost aksonalny, czyli reinerwacja i w efekcie ponowne unerwienie odnerwionej przepony, np. przez kontralateralny nerw przeponowy lub nerwy mięśni międzyżebrowych (Ogawa et al. 1958, Sant' Ambrogio et al. 1963, Hammond et al. 1989). W badaniach Marie (1997^{a,b}) nie doszło do reinerwacji, ponieważ nie zaobserwowano żadnej aktywności EMG w porażonej połowie mięśnia. Obecnie wśród badaczy przeważa pogląd, iż raczej nie dochodzi do ponownego unerwienia odnerwionej przepony, przez kontraletalny nerw przeponowy lub inne nerwy międzyżebrowe. Z kolei, w wyniku chronicznego jednostronnego porażenia przepony dochodzi do kompensacyjnych zmian czynnościowych i anatomicznych przede wszystkim w samej przeponie, jak i w innych mięśniach oddechowych. Znajduje to odzwierciedlenie m.in. w dekompozycji włókien mięśniowych przepony i zmianach plastycznych jej złącza nerwowo-mięśniowego. Uzasadniony jest wniosek, iż to zwiększona aktywność po stronie przeciwnej do jednostronnie porażonej połowy mięśnia jest jej kompensacyjną aktywnością w odpowiedzi na częściowo utraconą funkcję. Obustronne porażenie przepony powoduje zmniejszenie wentylacji płuc oraz wzrost prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej. Obserwuje się spadek objętości oddechowej i wzrost częstości oddychania. Jeżeli oceniano wydechowy dwutlenek

węgla, to jego poziom po porażeniach nie ulega zmianie lub nieznacznie wzrasta, w zgodzie z kierunkiem zmian P_aCO_2 . Te niekorzystne zmiany w układzie oddechowym, po upływie przynajmniej 1-2 tygodni, w wyniku rozwijających się procesów kompensacyjnych, ulegają znaczącej poprawie. Wyraźnym tego objawem jest wzrost wentylacji płuc i polepszenie gazometrii krwi tętniczej w stosunku do ostrego porażenia mięśnia. Nie jest jednak osiągnany stan odpowiadający warunkom, gdy przepona jest unerwiona.

Kompensacyjna czynność przepony po cząstkowych odnerwieniach

W badaniach własnych, po upływie 30 minut od przecięcia gałązek nerwów przeponowych, obserwowano jak u Marie, podobną strategię wzrostu EMG po stronie przeciwnej do odnerwionej. Przecięcie jednej, a następnie kolejnych gałązek, zarówno jednostronnie jak i obustronnie, zawsze powoduje wzrost aktywności EMG po stronie kontralateralnej. Niezależnie od tego czy strona ta była już wcześniej odnerwiona. Sugeruje to, iż obserwacje poczynione przez Marie i jej zespół, są słuszne nie tylko po cząstkowym i całkowitym jednostronnym jej porażeniu. Uogólniając, czego nie pokazują ich badania, to wzrost EMG strony przeciwnej do aktualnie odnerwianej występuje i po stopniowym obustronnym odnerwianiu mięśnia. Dowodzi to tego, że w badanej dysfunkcji przepony, wczesna kompensacja częściowego jej odnerwienia polega na zwiększonej czynności nieodnerwionej puli jednostek ruchowych strony kontralateralnej. Potwierdza to również zawsze rosnąca aktywność nerwu przeponowego strony przeciwnej do odnerwianej, przy czym największy wzrost towarzyszy całkowitemu odnerwieniu mięśnia. Ta strategia kompensacji czynnościowej przepony pojawia się również po podaniu bodźców chemicznych.

Kompensacyjne zmiany we wzorcu oddechowym i gazometrii krwi tętniczej

W badaniach własnych zmiany we wzorcu oddechowym początkowo analizowano wg parametrów: f , V_T , T_I , T_E , V_E oraz V_T/T_I , T_I/T_{TOT} . Korzystając z metod rozpoznawania obrazów, oceniono ich związek z klasami odnerwienia. Okazuje się, że dwie ostatnie cechy nie niosą ważnej informacji, będąc przekształceniem matematycznym pozostałych cech, stąd wyłączono je z analiz (podobnie jest dla ENG_{PHR}/T_I). Tak jasnej sytuacji nie ma w przypadku V_E , gdyż cecha ta pojawia się w niektórych zestawach przy wstępnej selekcji cech, jakiej dokonano w badaniach pilotażowych. Z tego powodu i faktu, iż jest to kluczowy parametr oceny wentylacji płucnej, cecha ta jest włączona do zestawów statystycznych. Opisanemu powyżej problemowi (w nieco szerszym ujęciu statystycznym) poświęcono inną pracę (Jóźwik i Sokołowska 2002). Stopniowemu odnerwianiu przepony w spokojnym oddychaniu towarzyszy spadek objętości oddechowej i wzrost częstości oddychania. Po nieznacznym częściowym odnerwianiu przepony, procentowy wzrost częstości oddychania jest większy niż obserwowany procentowy spadek objętości oddechowej. Powoduje to, że średnia wentylacja minutowa jest nieco wyższa niż w kontroli podstawowej i wzrasta poziom wydechowego CO_2 . Przy cięższym odnerwieniu mięśnia prężność CO_2 we krwi tętniczej znacząco wzrasta. Na tle obserwowanych zmian zdecydowanie wyróżniają się dwie sytuacje odnerwienia: z jednostronnym i obustronnym porażeniem przepony. Kompensacja częstotliwościowa tym razem jest mniej skuteczna. Po całkowitym porażeniu przepony wentylacja minutowa maleje i zdecydowanie wzrasta poziom CO_2 we krwi tętniczej. Wynik ten jest zgodny

z danymi dotyczącymi porażania jednostronnego i obustronnego przepony u różnych gatunków (Katagiri et al. 1994, Marie et al. 1997^b, Rocco et al. 1997). U kota obserwowane zmiany nie są tak dramatyczne jak u królika, co potwierdzają również badania przeprowadzone w naszym laboratorium (dane niepublikowane).

Porównanie odpowiedzi po podaniu bodźców chemicznych

W części eksperymentalnej badań, po stopniowym odnerwianiu przepony, dodatkowo oceniano odpowiedź oddechową na podanie, w oddychaniu zwrotnym, dwóch bodźców chemicznych: hiperkapnicznego (5% CO₂ w O₂) i hipoksyjnego (11% O₂ w N₂). Bodźce podawano przez trzy minuty, w ostatniej minucie dokonując pomiarów gazometrycznych krwi tętniczej. Analizowano zmiany parametrów w pierwszej, drugiej i trzeciej minucie po podaniu każdego bodźca. Zastosowanie metod ze statystycznej teorii rozpoznawania obrazów dla rozpoznania odnerwienia, w przyjętym modelu doświadczalnym, pokazuje, iż ostatnia minuta bodźca jest najskuteczniejsza w różnicowaniu stopniowego odnerwiania przepony.

Wyniki w każdej minucie po podaniu bodźców, dla powietrza wydechowego i 5 klas odnerwienia, zaprezentowano w innej publikacji (Sokołowska i Józwik 2002).

W rozprawie przedstawiono odpowiedzi oddechowe u badanych zwierząt w trzeciej minucie działania każdego z bodźców. To podejście uzasadniają przyjęte cele badawcze.

Podanie bodźca hiperkapnicznego po stopniowym odnerwianiu, powoduje największe spadki objętości oddechowej po jednostronnym i obustronnym porażeniu przepony. Jak widać, bodziec ten pogłębia efekt obserwowany wcześniej w kontroli, tj. przed podaniem bodźca, a po odnerwieniu. Dla pozostałych stopni odnerwienia, po podaniu bodźca hiperkapnicznego V_T rośnie. Wszystkim stopniom odnerwienia

towarzyszy wzrost częstości oddychania względem unerwionej przepony, przy czym jest on najmniejszy dla jednostronnie i obustronnie porażonego mięśnia. Powoduje to w efekcie, że wentylacja minutowa po odnerwieniach w odpowiedzi na bodziec hiperkapniczny jest wyższa niż przed odnerwianiem. Wynik wskazuje na nadkompensacyjną odpowiedź ze strony układu oddechowego po podaniu bodźca hiperkapnicznego, w warunkach częściowo obustronnie odnerwionej przepony. Z kolei po podaniu bodźca hipoksyjnego, po odnerwieniach mięśnia, obserwuje się tendencję spadku V_T i wzrostu f . Podobnie jak dla bodźca hiperkapnicznego, V_T maleje znacząco po jednostronnym i obustronnym porażeniu. Wraz z odnerwianiem przepony ujawnia się też mechanizm wspomagający oddychanie po działaniem bodźców, są nim pogłębione wdechy. Występują one przede wszystkim po podaniu bodźca hipoksyjnego, lecz po ponad 50% odnerwieniu mięśnia obserwowano je także dla bodźca hiperkapnicznego. Amplituda ich rośnie wraz z ciężkością odnerwienia. Zmniejszenie objętości oddechowej, obserwowane w hipoksji, najprawdopodobniej pobudza receptory płucne i w efekcie wywołuje pogłębione wdechy, celem wyrównania poziomu wentylacji. Nie jest to jednak jedyny czynnik. Zwiększenie częstości występowania pogłębionych wdechów, zarówno w hipoksji jak i w hiperkapnii, po znacznym odnerwieniu przepony, związane jest ze zwiększonym napędem ze strony ośrodków oddechowych oraz pobudzenia obwodowych i ośrodkowych chemoreceptorów (Bartlet 1971, Cherniak et al. 1981). Jest odpowiedzią na znaczne upośledzenie czynności przepony i dodatkowe obciążenie bodźcami chemicznymi, a w konsekwencji i na pogorszające się warunki wentylacji płucnej.

Uogólniając, można stwierdzić, iż odnerwienie przepony kompensowane jest przez składową częstotliwościową wentylacji dla kontroli i hipoksji, a przez obie

składowe, częstotliwościową i objętościową, dla hiperkapnii. Stopniowe odnerwianie przepony i podanie bodźców chemicznych powoduje wzrost EMG odnerwianego mięśnia i stopniowy wzrost napędu oddechowego, który skierowany jest zarówno do przepony jak i do pozostałych mięśni oddechowych. Stanowi to podstawę rozwijających się wczesnych mechanizmów kompensujących odnerwianie przepony. Po całkowitym odnerwieniu mięśnia, podobnie jak opisano w literaturze przedmiotu, układ oddechowy nie kompensuje w pełni wyłączenia czynności przepony. Pomimo czynnego włączenia się pozostałych mięśni pompy oddechowej, nie są one zdolne do zapewnienia wentylacji płucnej na takim samym poziomie, jak układzie z w pełni funkcjonującą przeponą. Widocznym objawem niewydolności układu oddechowego jest znaczący wzrost P_aCO_2 i towarzyszący mu spadek P_aO_2 .

Wyniki przeprowadzonych badań pokazują, iż rozwijane wczesne mechanizmy kompensacji oddechowej w odpowiedzi na postępujące odnerwianie przepony są bardziej zróżnicowane niż to opisano w literaturze przedmiotu. Dzięki tej zróżnicowanej strategii podejmowanej przez układ oddechowy, a zdeterminowanej stanem zachowanego unerwienia przepony, i: 1) rekrutacją innych mięśni oddechowych, 2) wspieranych czynnością ocalałych jednostek ruchowych przepony, 3) przy wzrastającym napędzie ze strony ośrodków oddechowych, kolejne klasy odnerwienia różnią się od siebie. Różnice mierzonych zmiennych są na tyle istotne, by można było rozpoznać stopień uszkodzenia przepony, nie tylko po jednostronnym i obustronnym całkowitym porażeniu mięśnia, jak to ma miejsce w piśmiennictwie. Temu zagadnieniu poświęcono drugą część rozprawy.

6.2 CZEŚĆ INFORMATYCZNO - STATYSTYCZNA

Statystyka matematyczna, ogólnie przedstawiając, obejmuje analizę danych wraz z modelowaniem probabilistycznym (Fisz 1958, Rao 1994, Matthews i Farewell 1996, Domański i Pruska 2000). Statystyczna analiza danych dotyczy danych liczbowych (najczęściej są to pomiary, ale też i dane jakościowe), które są traktowane jako ściśle określony zbiór liczb. Zbiór ten charakteryzuje badane lub obserwowane zjawisko bądź proces. Przy czym, na zbiór tych liczb nie nakłada się żadnych dodatkowych ograniczeń poza wymogiem reprezentatywności. Celem analizy zbioru danych liczbowych jest wykrycie jego własności i charakterystyka zbioru. W modelowaniu probabilistycznym dokonywane jest podejście formalnego ujęcia i reprezentacji wiedzy o mechanizmach leżących u podstaw pozyskanych w badaniu danych liczbowych.

6.2.1 Charakterystyka komputerowego systemu rozpoznawania

W części informatyczno-statystycznej badań własnych, dane pomiarowe są podstawą dla konstrukcji komputerowego systemu rozpoznającego stopnie (klasy) odnerwienia przepony. Z danych tych utworzono bazę eksperymentalną, którą zdefiniowano jako „model odnerwienia przepony u kota”. W bazie tej dokonano szeregu obliczeń wg przyjętych schematów w części doświadczalnej badań. System komputerowy oparto na metodach statystycznej teorii rozpoznawania obrazów (Andrew 1972, Devijver 1982, Jajuga 1990, Kurzyński 1997). Podstawą systemu jest równoległy klasyfikator „k najbliższych sąsiadów”, k-NS (Bezdek 1986, Siedlecki 1994, Józwik et al. 1998, Józwik 2002). O takim wyborze zdecydowały dwa podstawowe powody. Po pierwsze, z przeglądu literatury, dotyczącej m.in. biomedycznych zastosowań metod oferowanych przez statystyczną teorię

rozpoznawania obrazów, wynika, że algorytmy te są dokładniejsze niż inne (Chen 1996, Perchiazzi et al. 2001, Hayashi i Setiono 2002). Spośród nich reguły k-NS zajmują czołowe miejsce. W praktyce oznacza to, że prawdopodobieństwo poprawnej klasyfikacji, dla klasyfikatorów opartych na regule k-NS, przewyższa prawdopodobieństwa prawidłowej decyzji, uzyskane przez inne typy klasyfikatorów (Siedlecki 1994, Carpenter i Grossberg 1996). Po drugie, dokonując wyboru klasyfikatora k-NS, w badaniach własnych porównywano skuteczność klasyfikacji w oparciu o różne modyfikacje reguły k-NS (Jóźwik et al. 2001, Sokołowska et al. 2001, Stawska et al. 2001). Na podstawie tych wyników oraz rozważań teoretycznych (np. Siedlecki 1994) i eksperymentalnych (np. Jóźwik et al. 1998) zastosowano sieć równoległych klasyfikatorów k-NS, jako podstawową regułę decyzyjną w rozpoznawaniu upośledzenia czynności przepony. Parametry klasyfikatora własnej bazy danych, celem ich rzetelnego wyznaczenia, takie jak: liczba sąsiadów dla klasyfikatorów składowych i cechy klasyfikatorów składowych, przy obliczaniu poziomów istotności statystycznej, ustalono *a priori*, zgodnie z sugestią zawartą w pracy (Devijver i Kittler 1982). Odpowiada to następującym warunkom analizy: 1) wszystkich cech, tj. „bez selekcji cech”, 2) jako liczby k najbliższych sąsiadów, w regułach k-NS dla par klas, przyjęcie części całkowitych pierwiastków kwadratowych z liczebności zbiorów uczących. Ten sam błąd klasyfikacji ma inne znaczenie w przypadku dwóch, a inne w przypadku większej liczby klas. Przykładowo, błąd mylnej klasyfikacji równy 50% w przypadku dwóch klas oznacza najgorszy z możliwych klasyfikatorów. W przypadku sześciu klas, jak ma to miejsce w badaniach własnych, najgorszy z klasyfikatorów cechuje błąd rzędu 83,3% ($\approx 5/6$). Dla przyjętej 6-stopniowej skali odnerwienia mięśnia, dla żadnego z analizowanych zestawów cech statystycznych, nie uzyskano takiej wartości.

„Najgorszy” wynik, równy 72% błędów, otrzymano dla zestawu cech krwi tętniczej. Spośród wszystkich zestawów cech, najlepszy wynik, równy 5% mylnych decyzji, uzyskano dla cech powietrza wydechowego. Okazuje się, że najlepszą jakość diagnozy oferuje zestaw 8 cech w warunkach obciążenia układu oddechowego. Błąd klasyfikacji maleje wówczas do zaledwie 1%. Otrzymanie tak małego błędów, przy rozpoznawaniu klas odnerwienia przepony, jest ważnym wynikiem, ponieważ nie narzucano żadnych wstępnych warunków klasyfikacji, ani w badaniach eksperymentalnych, ani w schematach obliczeniowych dla k-NS.

6.2.2 Skuteczność rozpoznawania stopni odnerwienia przepony

Badając wpływ odnerwienia przepony na funkcjonowanie układu oddechowego, we wczesnym etapie po odnerwieniu, oceniano kolejno zmiany: we krwi tętniczej, we wzorcu oddechowym, w powietrzu wydechowym i w napędie oddechowym. Na podstawie wyłącznie parametrów krwi tętniczej, $\{pH, P_aCO_2, P_aO_2\}$, w warunkach kontroli poprawnie rozpoznawana jest tylko klasa 1, tj. unerwiona przepona, w 100% przypadków. Pozostałe zaś klasy odnerwienia, od 2 do 6 są poprawnie rozpoznawane zaledwie w 12% przypadków, co świadczy o nakładaniu się obszarów tych klas. W sumie oznacza to, że wszystkie klasy są poprawnie rozpoznawane tylko w 32%. Jest to sytuacja bardzo niekorzystna. Ulega ona poprawie po podaniu bodźców chemicznych. Wówczas najskuteczniej rozpoznawane są dwie klasy odnerwienia 1 oraz 6. Z punktu widzenia celu diagnostycznego, aby jak najlepiej rozpoznawać wszystkie stopnie odnerwienia, jest to jednak wynik niezadowalający. Sugeruje on, iż analiza gazometryczna w systemie komputerowej diagnostyki jest niewystarczająca dla postawienia poprawnej diagnozy. Z kolei, opierając się wyłącznie na informacji zawartej w cechach wzorca

oddechowego, $\{f, V_T, T_I, T_E, V_E\}$, system rozpoznaje klasy odnerwienia z błędem mylnej klasyfikacji równym w kontroli 18%. W porównaniu do cech krwi tętniczej, dla której błąd ten równy jest aż 65%, jest to znacząca poprawa. Okazuje się dalej, że dla wzorca oddechowego, po podaniu bodźców chemicznych, błąd mylnej klasyfikacji maleje do ok. 12%. Nadal jednak ze względu na wymaganą poprawność diagnostyczną jest to wynik niezadowalający. Analiza wyłącznie cech powietrza wydechowego $\{P_{ET}CO_2, P_{ET}O_2\}$ w kontroli nieznacznie poprawia błąd mylnej klasyfikacji, równy teraz 17%. Podanie bodźca hiperkapnicznego pozwala już na bardzo dobre rozpoznanie. Błąd mylnej decyzji osiąga wartość 5%. Jest to też wynik dwukrotnie lepszy niż po podaniu bodźca hipoksyjnego.

Ostatecznie okazuje się, że najniższe błędy mylnej klasyfikacji, spośród wszystkich analizowanych zestawów cech: krwi tętniczej (błąd 54%), wzorca oddechowego (błąd 12%), powietrza wydechowego (5%) i napędu oddechowego (40%), oferuje analiza składu powietrza wydechowego po podaniu bodźca hiperkapnicznego. Wynik ten sugeruje, iż w systemie mającym poprawnie diagnozować wczesne odnerwienie przepony, istotną będzie informacja o prężności dwutlenku węgla i tlenu w powietrzu wydechowym.

Skuteczność diagnozowania można jeszcze poprawić ucząc system, czyli klasyfikator, rozpoznawania stopni odnerwienia w oparciu o te informacje, które najlepiej temu służą. Z przeprowadzonych analiz wynika, iż zestaw cech obejmujący jednocześnie wzorzec oddechowy, powietrze wydechowe i napęd oddechowy, pozwala z błędem zaledwie 3% poprawnie diagnozować ciężkość uszkodzenia mięśnia w kontroli. Po podaniu bodźców chemicznych błąd mylnej decyzji osiąga wartość poniżej 1%, co oznacza poprawne rozpoznanie klas odnerwienia przepony w 99%.

Błędy mylnej klasyfikacji, w eksperymentalnej bazie danych, oceniano metodą „*minus jednego elementu*”. W ostatnim etapie obliczeń dokonano dodatkowej oceny równoległego klasyfikatora k-NS *metodą zbioru testującego*. W metodzie tej klasyfikator uczy się rozpoznawać stopnie odnerwienia w zbiorze uczącym, a następnie dokonuje klasyfikacji w zbiorze testującym. Zbiory uczący i testujący otrzymano w wyniku losowego podziału zbioru danych modelowych na te dwa podzbiory. **Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdzają skuteczność klasyfikatora k-NS w proponowanej eksperymentalnej diagnostyce.**

Uogólniając, to zaprezentowany sposób konstrukcji komputerowego systemu diagnozującego jest ogólnym podejściem i nadającym się do zastosowania w dowolnej bazie danych biomedycznych. Na przykład w bazie klinicznej każdy nowy przypadek byłby wstępnie klasyfikowany w oparciu o istniejące już w niej informacje. Następnie dane o tym pacjencie, po dodatkowych badaniach, które potwierdzą lub nie poprawność postawionej diagnozy, byłyby uzupełniającym materiałem do „douczenia” się klasyfikatora. Służyłoby to zwiększeniu prawdopodobieństwa prawidłowej decyzji systemu diagnozującego.

W świetle tych rozważań cennym zastosowaniem metod i wyników przedstawionych w tej pracy byłaby ich weryfikacja w oparciu o materiał kliniczny, najlepiej dotyczący chorych z dysfunkcją mięśniową, ze wskazaniem na patologię przepony.

7 PODSUMOWANIE i WNIOSKI

1. Odnerwianie przepony, poprzez sukcesywne przecinanie gałązek nerwów przeponowych, jest dobrym modelem do badania ostrych skutków i mechanizmów kompensacji ubytku czynności głównego mięśnia oddechowego.
2. Istnieje wyraźne zróżnicowanie skuteczności rozwijających się mechanizmów kompensacji, ze względu na stopień uszkodzenia:
 - Po odnerwieniu 25% przepony, tj. przecięciu jednej gałązki nerwu przeponowego, strategie w układzie oddechowym prowadzą do nadkompensacji, czego efektem jest obniżony poziom dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym.
 - Przy dalszym odnerwianiu przepony, aż do 75%, co odpowiada zachowaniu ciągłości jednej gałązki nerwu przeponowego, w układzie oddechowym utrzymywane są możliwości kompensacyjne.
 - Całkowite jednostronne lub całkowite obustronne porażenie przepony powoduje niekorzystne zmiany zmiennych fizjologicznych w stosunku do częściowego obustronnego odnerwienia mięśnia.
 - Całkowite odnerwienie przepony powoduje utratę zdolności do kompensacji. Objawem jest znaczący wzrost prężności dwutlenku węgla i spadek tlenu we krwi tętniczej.

3. Uruchamiane wczesne mechanizmy oddechowe, kompensujące stopniowo zwiększającą się niedomogę przepony to:
 - Wzrost aktywności nieporażonych części mięśnia po obu jego stronach, w kontroli i przy obciążeniu, tj. w hipoksji i hiperkapnii.
 - Zwiększanie napędu ze strony ośrodków oddechowych, skierowanego do przepony, w kontroli i przy obciążeniu.
 - Wzrost częstości oddychania w kontroli i przy obciążeniu.
 - Zwiększony udział składowej objętościowej w hiperkapnii w stosunku do hipoksji.
 - Występowanie pogłębionych wdechów w hipoksji i hiperkapnii.

4. Ocena stanu układu oddechowego na podstawie analizowanych zmiennych fizjologicznych, w warunkach kontroli i przy dodatkowym obciążeniu, stanowi wystarczającą bazę danych dla rozpoznawania ciężkości uszkodzenia przepony. Na podstawie ciśnień parcjalnych dwutlenku węgla i tlenu w powietrzu wydechowym, diagnozowanie zgodnie z decyzją sieci równoległych klasyfikatorów k-NS, ze statystycznej teorii rozpoznawania obrazów, obarczone jest błędem mylnej klasyfikacji: 17% w kontroli i 5% w hiperkapnii.

5. Dokładność diagnostyki można jeszcze polepszyć analizując zestaw cech obejmujący zmienne dla: wzorca oddechowego, powietrza wydechowego i napędu oddechowego. Klasyfikator k-NS oferuje wtedy najmniejszy błąd rozpoznania klas odnerwienia przepony: 3% w kontroli oraz 1% przy obciążeniu.

STRESZCZENIE

Podstawową funkcją układu oddechowego jest zapewnienie koniecznej wentylacji płuc. Realizację tego zadania umożliwia praca mięśniowej pompy oddechowej. Tworzą ją: przepona, mięśnie międzyżebrowe i pomocnicze mięśnie oddechowe. Sprawność tej pompy warunkuje właściwe funkcjonowanie kolejnego podstawowego narządu oddechowego, jakim są płuca. Sprawność z kolei układu pompa-płuca wraz z nerwowo-chemiczną kontrolą i regulacją oddychania decyduje o jakości życia. Zaburzenia na jakimkolwiek poziomie w systemie, jakim jest układ oddechowy, może mieć i często ma niekorzystne konsekwencje. W celu poznania możliwości ich uniknięcia, przeciwdziałania i łagodzenia skutków podejmowane są badania zarówno kliniczne, jak i eksperymentalne lub teoretyczne. W układzie oddechowym ssaków ważną rolę spełnia przepona, którą określa się jako główny mięsień wdechowy. Wynika to stąd, iż jej czynność odpowiada za ok. 75% osiąganego poziomu wentylacji płuc w spokojnym oddychaniu oraz za ok. 30% podczas wysiłku. Jakiegokolwiek zaburzenia w funkcjonowaniu przepony mogą mieć i mają wpływ na oddychanie. Z tego też powodu jej budowa oraz czynność w normie i w patologii jest przedmiotem intensywnie prowadzonych badań, w wielu ośrodkach na świecie. U ludzi i zwierząt jednostronne porażenie przepony wywołuje niewielkie zmiany w układzie oddechowym, a po czasie następuje ich wyrównanie. Odmiennie przedstawia się sytuacja po obustronnym porażeniu przepony. Niemal natychmiast maleje wentylacja płuc i w konsekwencji pogarsza się stan układu oddechowego. U niektórych zwierząt, jak np. u królików, całkowite odnerwienie przepony w 90% przypadków powoduje zgon zwierzęcia. U ludzi problem osłabienia skurczu przepony i jego wpływu na oddychanie jest szczególnie ważny. Zaburzenia w czynności mięśnia mogą być spowodowane np. chorobami nerwowo-mięśniowymi.

W tych stanach patologicznych, jak również po urazach i przy niektórych zabiegach chirurgicznych (w obrębie klatki piersiowej) może dochodzić do uszkodzenia nerwów przeponowych lub samej przepony. Może prowadzić to do osłabienia skurczu mięśnia, a nawet do jego całkowitego porażenia. W literaturze niewiele jest prac, w których badano w sposób systematyczny efekty stopniowego porażania przepony. Szczególne miejsce wśród tych badań zajmują modele eksperymentalne. W perspektywie, niektóre z rezultatów tych badań mogą być wykorzystane w klinice ludzkiej. Jednym z pytań, na które nie ma jeszcze odpowiedzi jest problem badawczy podjęty w tej rozprawie. Dotyczy on poznania oraz rozpoznawania efektów oddechowych i rozwijającej się kompensacji oddechowej, w warunkach postępującego osłabienia skurczu przepony.

W pracy sformułowano następujące pytania badawcze:

- 1) Jakie wczesne zmiany we wzorcu i napędzie oddechowym oraz w czynności samej przepony wywołuje stopniowe jej odnerwianie?
- 2) Które z mechanizmów kompensacji oddechowej są wtedy uruchamiane?
- 3) Czy kompensacja oddechowa jest wystarczająca do podtrzymania wentylacji płuc?
- 4) Czy metody statystycznej teorii rozpoznawania obrazów mogą być stosowane do skutecznego rozpoznania odnerwienia mięśnia?
- 5) Czy w oparciu o te metody możliwe jest zaproponowanie systemu służącego do diagnozowania ciężkości uszkodzenia przepony?

W badaniach stosowano 3 grupy metod: 1) metody doświadczalne (model zwierzęcy), 2) rejestracje komputerowe (program do rejestracji danych biologicznych JULADC), 3) metody informatyczno-statystyczne (pomocnicze programy: Statistica, Archistat, Makra). Badania realizowano na dwóch modelach:

eksperymentalnym i statystycznym. W pierwszej części badań wykonano ostre eksperymenty na dorosłych kotach, w narkozie chloralozowo-uretanowej.

Rejestrowano podstawowe zmienne fizjologiczne, które dotyczą: 1) gazometrii krwi tętniczej {pH, P_aCO₂, P_aO₂}, 2) wzorca oddechowego {f, V_T, T_I, T_E, V_E}, 3) prężności dwutlenku węgla i tlenu w powietrzu wydechowym {P_{ET}CO₂, P_{ET}O₂}, 4) aktywności przepony {EMG_{DIA}} i 5) nerwów przeponowych {ENG_{PHR}}.

W tej części badań analizowano warunki eksperymentalne, takie jak: 1) kontrola, gdy zwierzęta oddychają powietrzem atmosferycznym, 2) hiperkapnia, gdy oddychają zwrótnie przez 3 minuty mieszaniną gazową o składzie 5% CO₂ w O₂, 3) hipoksja, gdy oddychają przez 3 minuty 11% O₂ w N₂. W każdym z tych warunków oceniano wpływ sekwencyjnego przecinania gałązek nerwów przeponowych na mierzone zmienne. Dane te stanowią podstawową bazę danych eksperymentalnych.

W drugiej części badań modelowych, w oparciu o informacje zawarte w bazie eksperymentalnej, „uczono” równoległą sieć dwudocyjnych klasyfikatorów k-NS rozpoznawania stopni odnerwienia przepony. Klasyfikator k-NS jest jednym ze skuteczniejszych algorytmów ze statystycznej teorii rozpoznawania obrazów.

Stanowi on podstawę zaproponowanego systemu diagnostycznego. Stopnie odnerwienia mięśnia zdefiniowano jako klasy odnerwienia, a zmienne fizjologiczne to cechy statystyczne. Oceniano różne zestawy cech pod kątem skuteczności rozpoznawania ciężkości odnerwienia przepony.

W badaniach wykazano, że częściowe odnerwianie przepony poprowadzone w taki sposób, aby po każdej stronie ciała została zachowana pewna pula nieuszkodzonych włókien mięśniowych nie zmniejsza wentylacji płuc w spokojnym oddychaniu. Przy 25% odnerwieniu jest ona wyższa niż dla unerwionego mięśnia, co jest efektem nadkompensacji ze strony mięśniowej pompy oddechowej.

Całkowite jednostronne lub obustronne porażenie przepony powoduje niekorzystne zmiany parametrów w badanym układzie doświadczalnym w stosunku do częściowego obustronnego odnerwiania mięśnia. Po całkowitym wyłączeniu przepony następuje największy spadek objętości oddechowej oraz największy wzrost prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej. W miarę wzrostu napędu dla oddychania maleją wentylacyjne możliwości kompensacji znacznego odnerwiania przepony przez pozostałe mięśnie oddechowe. Obserwowane zmiany parametrów, cech statystycznych, stanowią wystarczającą bazę dla rozpoznawania stopnia odnerwiania przepony. Skuteczność rozpoznania poprawia się przy obciążeniu układu oddechowego. Wówczas trafność klasyfikacji dla kolejnych zestawów cech osiąga wartości: 1) 56% wg krwi tętniczej, 2) 88% dla wzorca oddechowego, 3) 95% wg powietrza wydechowego, 4) 60% dla napędu oddechowego. Najskuteczniejsza jest ocena obejmująca zestaw cech: wzorca oddechowego, powietrza wydechowego i napędu oddechowego. Kolejne stopnie odnerwiania przepony są rozpoznawane w 97% przed podaniem i w 99% po podaniu bodźców chemicznych.

Z przeprowadzonych badań wynika, że:

- 1) Odnerwianie przepony, poprzez sukcesywne przecinanie gałązek nerwów przeponowych, jest dobrym modelem do badania ostrych skutków i mechanizmów kompensacji ubytku przepony.
- 2) Istnieje wyraźne zróżnicowanie skuteczności rozwijających się mechanizmów kompensacji zależne od stopnia uszkodzenia. Po przecięciu jednej gałązki nerwu przeponowego w układzie oddechowym obserwuje się nadkompensację. Dalsze odnerwianie przepony, przy zachowaniu ciągłości przynajmniej jednej gałązki nerwu przeponowego pozwala na utrzymanie możliwości kompensacyjnych w układzie oddechowym. Całkowite odnerwienie przepony powoduje utratę zdolności do

kompensacji. Objawem jest znaczący wzrost prężności dwutlenku węgla i spadek tlenu we krwi tętniczej.

3) Uruchamiane wczesne mechanizmy oddechowe, kompensujące stopniowo zwiększającą się niedomogę przepony to: a) wzrost aktywności nieporażonych części mięśnia w kontroli i przy obciążeniu (w hiperkapnii i hipoksji), b) zwiększanie napędu oddechowego i wzrost częstości oddychania w kontroli i przy obciążeniu, c) zwiększony udział składowej objętościowej w hiperkapnii w stosunku do hipoksji, d) pogłębione wdechy w hiperkapnii i w hipoksji.

4) Ocena stanu układu oddechowego wg analizowanych parametrów jest wystarczająca do rozpoznawania ciężkości uszkodzenia przepony z zastosowaniem klasyfikatora k-NS. Na podstawie ciśnień parcjalnych gazów oddechowych w powietrzu wydychanym poprawnie rozpoznawane jest uszkodzenie przepony w 83% w kontroli oraz w 95% w hiperkapnii.

5) Dokładność diagnostyki polepsza się, gdy zestaw cech obejmuje zmienne: wzorca oddechowego, powietrza wydechowego i napędu oddechowego. Wówczas rozpoznawanie klas odnerwienia osiąga 97% bez obciążenia, a 99% przy obciążeniu układu oddechowego.

Zaprezentowane podejście eksperymentalno-statystyczne do badania zmian i rozwijanych mechanizmów kompensacji w układzie oddechowym, we wczesnym etapie po odnerwieniu przepony, ujawnia możliwe strategie i istniejące możliwości kompensacyjne w układzie oddechowym. Maleją one zdecydowanie po całkowitym odnerwieniu mięśnia. W badaniach statystyką posłużono się nie tylko do oceny istotności obserwowanych zmian w UO. Stanowi ona komplementarną ich część i jest podstawą zaproponowanego komputerowego systemu rozpoznawania upośledzenia czynności mięśnia oddechowego.

PIŚMIENICTWO

Lista piśmiennictwa ułożona alfabetycznie obejmuje 172 pozycje.

Cytowania w pracy podawano zgodnie z rokiem publikacji i w kolejności alfabetycznej autorów.

Agostoni E, Mognoni P, Torri G, Saragino F, 1965, *Relation between changes of rib cage circumference and lung volume*. J Appl Physiol 20:1179-1186.

Aleksandrova NP, Isaev GC, 1997, *Central and peripheral components of diaphragmatic fatigue during inspiratory resistive load in cats*. Acta Physiol Scand 161:355-360.

Altmeier WA, McKinney S, Glenny RW, 2000, *Fractal nature of regional ventilation distribution*. J Appl Physiol 88:1551-1557.

Andrew HC, 1972, *Mathematical techniques in pattern recognition*. Wiley-Interscience, New York.

Angelillo M, Boriek AM, Rodarte JR, Wilson TA, 2000, *Shape of the canine diaphragm*. J Appl Physiol 89:15-20.

Bach KB, Mitchel GS, 2000, *Effects of phrenicotomy and exercise on hypoxia-induced changes in phrenic motor output*. J Appl Physiol 89:1889-1891.

Ballantyne D, Scheid P, 2001, *Central chemosensitivity of respiration: a brief overview*. Respir Physiol 129:5-12.

Bartlet D, 1971, *Origin and regulation of spontaneous deep breaths*. Respir Physiol 12:230-238.

Bartlett D, Tenney SM, 1970, *Control of breathing in experimental anemia*. Respir Physiol 10:384-395.

Baty V, Viel J-F, Schuhmacher H, Jaeger F, Canton P, Hoen B, 2000, *Prospective validation of diagnosis model as an aid to therapeutic decision-making in acute meningitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:422-426.

Bezard E, Gross CE, 1998, *Compensatory mechanisms in experimental and human parkinsonism: towards a dynamic approach*. Progress Neurobiol 55:93-116.

Bezdek JC, Chuah SK, 1986, *Generalized k-nearest neighbor rules*. Fuzzy Sets and Systems 18:237-256.

- Bianchi AL**, Denavit-Saubie M, Champagat J, 1995, *Central control of breathing in mammals neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters.* *Physiol Rev* 75:1-45.
- Blondet B**, Carpentier G, Ait-Ikhlef A, Murawsky M, Rieger F, 2002, *Motoneuron morphological alterations before and after the onset of the disease in the wobbler mouse.* *Brain Res* 930:53-57.
- Brandt S**, 1998, *Analiza danych. Metody statystyczne i obliczeniowe.* WN PWN Warszawa.
- Brodie DA**, Borison HL, 1957, *Evidence for a medullary inspiratory pacemaker. Functional concept of regulation of respiration.* *Am J Physiol* 188:347-354.
- Broeders MEA**, Heijdra YF, Smits P, Folgering HTM, Kramers C, 2000, *Varapamil causes decreased diaphragm endurance but no decrease of nocturnal O₂ saturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* *Eur J Clin Pharmacol* 55:729-732.
- Bruce EN**, Cherniack NS, 1987, *Central chemoreceptors.* *J Appl Physiol* 62:389-403.
- Bui T**, Dabdub D, George S, 1998, *Modeling bronchial circulation with application to soluble gas exchange: description and sensitivity analysis.* *J Appl Physiol* 84:2070-2088.
- Butera RJ**, Rinzel J, Smith JC, 1999^a, *Models of respiratory rhythm generation in pre-Botzinger complex. I. Bursting pacemaker neurons.* *J Neurophysiol* 81:382-397.
- Butera RJ**, Rinzel J, Smith JC, 1999^b, *Models of respiratory rhythm generation in pre-Botzinger complex. II. Populations of coupled pacemaker neurons.* *J Neurophysiol* 81:398-415.
- Carnap R**, 2000, *Wprowadzenie do filozofii nauki.* Fundacja Aletheia, Warszawa.
- Carpenter GA**, Grossberg S, *Learning, categorization, rule formation, and prediction by fuzzy neural networks.* W: Chen CH, 1996, *Fuzzy logic and neural network handbook.* McGraw-Hill Inc. New York.
- Castro-Moure F**, Goshgarian, 1996, *Reversible cervical hemispinalization of the rat spinal cord by a cooling device.* *Exp Neurol* 141:102-112.
- Chan CK**, Loke J, Virgulto JA, Mohsenin V, Ferranti R, Lammertse T, 1988, *Bilateral diaphragm paralysis: clinical spectrum, prognosis, and diagnostic approach.* *Arch Phys Med Rehabil* 69:976-979.

- Chen CH**, 1996, *Fuzzy logic and neural network handbook*.
McGraw-Hill Inc. New York.
- Chen R**, Collins S, Remtula H, Parkes A, Bolton CF, 1995, *Phrenic nerve conduction study in normal subjects*. *Muscle Nerve* 18:330-335.
- Cherniack NS**, von Euler C, Głogowska M, Homma I, 1981, *Characteristic and rate of occurrence of spontaneous and provoked augmented breaths*. *Acta Physiol Scand* 111:349-360.
- Clarkson KL**, 1999, *Nearest neighbor queries in metric spaces*.
Dis Comp Geom 22:63-93.
- Close R**, 1972, *Dynamic properties of mammalian skeletal muscle*.
Physiol Rev 52:129-195.
- Cohen MI**, 1979, *Neurogenesis of respiratory rhythm in mammal*.
Physiol Rev 59:1105-1173.
- Coirault C**, Lambert F, Marchand-Adam S, Attal P, Chemla D, Lecarpentier Y, 1999, *Myosin molecular motor dysfunction in dystrophic mouse diaphragm*.
Am J Physiol 277:C1170-C1176.
- Coleridge JCG**, Coleridge HM, 1984, *Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance*.
Rev Physiol Biochem Pharmacol 99:1-110.
- Cosi V**, Romani A, Raiola E, Bergamaschi R, Piccolo G, Citterio A, Berzuini C, 1997, *Prognosis of myasthenia gravis: a respective study of 380 patients*.
J Neurol 244:548-555.
- Czerwosz L**, 1998, *Nowy wielofunkcyjny program komputerowy do rejestracji sygnałów biologicznych: zastosowanie do badań oczopląsu*.
Rozprawa doktorska. I-CMDiK PAN Warszawa.
- Czerwosz L**, Sokołowska B, Budzińska K, Myrcha J.W., 1999, *A multifunction application of computer system in biology and medicine by the example of using the Juladc software package*. *Aktualia' 98 w fizjopatologii i klinice oddychania*. Monografia pod red. prof. Frank-Piskorskiej A., 161-171.
- Dasarathy BV**, 1991, *Nearest neighbor (NN) norms: NN pattern classification techniques*. IEEE CSPT Washington.
- De Troyer A**, Estenne M, 1988, *Functional anatomy of the respiratory muscle*.
Clin Chest Med 9:175-193.

- De Troyer A, Kelly S, 1982**, *Chest wall mechanics in dogs with acute diaphragm paralysis*. J Appl Physiol 53:373-379.
- De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Macklem PT, 1982**, *Action of costal and crural parts of the diaphragm on the rib cage in dog*. J Appl Physiol 53:30-39.
- Devijver PA, Kittler J, 1982**, *Pattern recognition: A statistical approach*. PHI Englewood Cliffs-Wellington.
- Domański C, 1990**, *Testy statystyczne*. PWE Warszawa.
- Domański C, Pruska K, 2000**, *Nieklasyczne metody statystyczne*. PWE Warszawa.
- Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S, 2000^a**, *A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement*. Respir Physiol 120:13-26.
- Duffin J, Tian Guo-Feng, Peever JH, 2000^b**, *Functional synaptic connections among respiratory neurons*. Respir Physiol 122:237-246.
- Duron B, Marlot D, Larnicol N, Jung-Caillol MC, Macron JM, 1979^a**, *Somatotopy in phrenic in the phrenic motor nucleus of the cats revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase*. Neurosci Lett 14:159-163.
- Duron B, Marlot D, Macron JM, 1979^b**, *Segmental motor innervation of the cat diaphragm*. Neurosci Lett 15:93-96.
- Easton PA, Fleetham JA, Rocha A, Anthonisen NR, 1983**, *Respiratory function after paralysis of the right hemidiaphragm*. Am Rev Respir Dis 127:125-128.
- Ellenberger HH, Vera PL, Haselton, CL, Schneiderman N, 1990**, *Brainstem projections to the phrenic nucleus: an anterograde and retrograde HRP study in the rabbit*. Brain Res 24:163-174.
- Epstein SK, 1994**, *An overview of respiratory muscle function*. Clin Chest Med 15:619-639.
- Euler C, 1983**, *On the central pattern generator for the breathing rhythmicity*. J Appl Physiol 55:1647-1659.
- Fackler CD, Perret GD, Bedell GN, 1967**, *Effect of unilateral phrenic nerve section on lung function*. J Appl Physiol 23:923-926.
- Farkas GA, 1991**, *Functional characteristics of the respiratory muscles*. Semin Respir Med 12:247-257.

- Feldman JL**, Smith JC, 1995, *Neural control of pattern in mammals: A overview*.
W: ed. Dempsey JP, Pack AI, Regulation of breathing lung biology in health and disease 79:39-69.
- Feldman JL**, Smith JC, Ellenberger CA, Connelly G, Liu JJ, Greer AD, Lindsay D, Otto MR, 1990, *Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern emerging concepts*. Am J Physiol 259:879-886.
- Fish M**, 1958, *Rachunek prawdopodobieństwa i statystyka matematyczna*.
PWN Warszawa.
- Fix E**, Hodges JL, 1951, *Discriminatory analysis-nonparametric discrimination: consistency properties*. Project 21-49-004, Report no.4, USAF School of Aviation Medicine, Randolph Field, Tex, 261-279.
- Fournier M**, Sieck GC, 1988, *Somatotopy in the segmental innervation of the cat diaphragm*. J Appl Physiol 64:291-298.
- Garcia-Ordonez MA**, Garcia-Jimenez JM, Paez F, Alvarez F, Poyato B, Franquelo M, Colmenero JD, Juarez C, 2001, *Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalized for community-acquired pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20:14-19.
- Geiger PC**, Cody MJ, Mackem RL, Bayrd M, Sieck GC, 2001, *Effect of unilateral denervation on maximum specific force in rat diaphragm muscle fibers*. J Appl Physiol 90:1196-1204.
- Gommers D**, Eijking EP, So KL, Veen A, Lachmann B, 1998, *Bronchoalveolar lavage with a diluted surfactant suspension prior to surfactant instillation improves the effectiveness of surfactant therapy in experimental acute respiratory distress syndrome (ARDS)*. Intensive Care Med 24:494-500.
- Gonzalez C**, Almaraz L, Obeso A, Rigual R, 1994. *Carotid body chemoreceptors, from natural stimuli to sensory discharges*. Physiol Rev 74:829-898.
- Gordon DC**, Hammond CGM., Fisher JT, Richmond FJR, 1989. *Muscle-fiber architecture, innervation, and histochemistry in the diaphragm of the cat*. J Morphology 201:131-143.
- Grassino A**, Clanton T, 1990. *Respiratory muscle fatigue*. Semin Respir Med 12:305-321.
- Hammond CGM**, Gordon DC, Fisher JT, Richmond JR, 1989, *Motor unit territories supplied by primary branches of the phrenic nerve*. J Appl Physiol 66:61-71.

- Hampson S**, 1994, *Problem solving in artificial neural networks*.
Progress Neurobiol 42:229-281.
- Hannam S**, Ingram DM, Rabe-Hesketh S, Milner AD, 2000, *Characterisation of Hering-Breuer deflation reflex in the human neonate*.
Respir Physiol 124:51-64.
- Hassan A**, Gossage J, Ingram D, Lee S, Milner AD, 2001, *Volume of activation of the Hering-Breuer inflation reflex in the newborn infant*.
J Appl Physiol 90:763-769.
- Hassoun PM**, Bartolome RC, 2000, *Bilateral diaphragm paralysis secondary to central von Recklinghausen's disease*. Chest 117:1196-1199.
- Hauer AC**, Rosegger H, Has J, Haxhija EQ, 1996, *Reactions of term newborn with prolonged postnatal dyspnoea to early oxygen, mask continuous positive airway pressure, randomized, clinical trial*. Eur J Pediatr 155:805-810.
- Hayashi Y**, Setiono R, 2002, *Combining neural network predictions for medical diagnosis*. Comput Biol Med 32:237-246.
- Hayot M**, Barreiro E, Perez G, Czaika G, Comtois AS, Grassino AE, 2001, *Morphological and functional recovery from diaphragm injury: in vivo rat diaphragm injury model*. J Appl Physiol 90:2269-2278.
- Hekking M**, Ulenkate HJLM, Puyenbroek MJE, Goldschmidt HMJ, Gelsema ES, 1998, *A re-appraisal of the tri-axial chart for monitoring arterial acid-base values*. Intensive Care Med 24:977-980.
- Hempel CG**, 2001, *Filozofia nauk przyrodniczych*. Fundacja Aletheia, Warszawa.
- Hilaire G**, Duron B, 1999, *Maturation of the mammalian respiratory system*.
Physiol Rev 79: 325-360.
- Imanaka H**, Kimball WR, Wain JC, Nishimura M, Okubo K, Hess D, Kacmarek RM, 1997, *Recovery of diaphragmatic function in awake sheep after two approaches to thoracic surgery*. J Appl Physiol 83:1733-1740.
- Jaeger F**, Duchene LF, Baty V, Baillet S, Estavoyer JM, Hoen B, 2000, *Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age*.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:418-421.
- Jajuga K**, 1990, *Statystyczna teoria rozpoznawania obrazów*. PWN Warszawa.
- Jansen AH**, Cherniack V, 1983, *Development of respiratory control*.
Physiol Rev 63:437-483.

- Jick H**, 1997, *A database worth saving*. Lancet 350:1045-1046.
- Jóźwik A**, 1994, *Pattern recognition method based on k nearest neighbor rule*.
Journal of Communications, t.XLV:27-29.
- Jóźwik A**, 2002, *Practical approaches to statistical pattern recognition*.
Biocyber Biomed Engineer 22:207-221.
- Jóźwik A**, Budzińska K, Sokołowska B, 2001, *The stage fuzzy k-NN classifier and its use for analysis of different ways of respiration in an experimental model*. 10th International Conference on System Modelling Control, Łódź:1:339-344.
- Jóźwik A**, Serpico S, Roli F, 1998, *A parallel network of modified 1-NN and k-NN classifier-application to remote-sensing image classification*.
Pattern Recog Lett 19:57-62.
- Jóźwik A**, Sokołowska B, 2002, *Some problems with construction of the k-NN classifier for recognition of experimental respiration pathology*.
Praca w druku.
- Katagiri M**, Young RN, Platt RS, Kieser TM, Easton PA, 1994, *Respiratory muscle compensation for unilateral or bilateral hemidiaphragm paralysis in awake canines*. J Appl Physiol 77:1972-1982.
- Kim H-S**, Klimanskaya IV, Damsky CK, Pedersen RA, Lebo RV, 1999,
Preimplantation diagnosis of the $\beta 1$ integrin knockout mutation as a model for aneuploid gene testing. Hum Genet 105:480-488.
- Klaveren RJ**, Demedts M, 1998, *A mathematical and physiological evaluation of the different hypoxic response models in normal man*.
Respir Physiol 113:123-133;
- Kulikowski JL**, 1972, *Cybernetyczne układy rozpoznające*. PWN Warszawa.
- Kurzyński M**, 1997, *Rozpoznawanie obiektów. Metody statystyczne*.
OWPW Wrocław.
- LaMotte LR**, 1999, *Collapsibility hypotheses and diagnostic bounds in regression analysis*. Metrika 50:109-119.
- Levine S**, Kaiser L, Leferovitch J, Tikunov B, 1997, *Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease*.
N Engl J Med 337:1799-1806.

- Liang P-J**, Pandit JJ, Robbins PA, 1996, *Statistical properties of breath-to-breath variations in ventilation at constant P_{ETCO_2} and P_{ETO_2} in humans.*
J Appl Physiol 81:2274-2286.
- Liou WW**, Goshgarian HG, 1994, *Quantitative assessment of the effect of chronic phrenicotomy on the induction of the crossed phrenic phenomenon.*
Exp Neurol 127:145-153.
- Lipski J**, Bektas K, Porter R, 1986, *Short latency inputs to phrenic motoneurons from the sensorimotor cortex in the cat.* Exp Brain Res 177:1-11.
- Long S**, Duffin J, 1986, *The neural determinants of respiratory rhythm.*
Progress Neurobiol 27:101-182.
- Loring SH**, Banzett RB, Lansing RW, 1991, *Activation of the respiratory muscle.*
Seminar Respir Med. 12:270-276.
- Luszniewicz A**, Słaby T, 2001, *Statystyka z pakietem komputerowym STATISTICATM PL. Teoria i zastosowania.* Wydawnictwo CH Beck Warszawa.
- MacKenna TM**, McMullen TA, Shlesinger MF, 1994, *The brain as a dynamic physical system.* Neuroscience 60:587-605.
- MacKlem PT**, MacKlem DM, De Troyer, 1983, *A model of inspiratory muscle mechanics.* J Appl Physiol 55:547-557.
- Makarov PR**, Wiswedel I, Augustin W, Schild L, 2002, *Hypoxia/reoxygenation-induced damage to mitochondrial activity is determined by glutathione threshold in astroglia-rich cell cultures.* Brain Res 933:91-97.
- Marie JP**, Laquerriere A, Lerosey Y, Bodenat C, Tardif C, Hemet J, Tadie M, Aandrieu-Guitrancourt J, Dehesdin D, 1997^a, *Selective resection of the phrenic nerve roots in rabbits. Part I: Cartography of the residual innervation.* Respir Physiol 109: 127-138.
- Marie JP**, Tardaif C, Lerosey Y, Gibon JF, Hellot MF, Tadie M, Aandrieu-Guitrancourt J, Dehesdin D, Pasquis P, 1997^b, *Selective resection of the phrenic nerve roots in rabbits. Part II: Respiratory effects.*
Respir Physiol 109:139-148.
- Maskrey M**, Evans SE, Mesch U, Andersen NA, Sherrey JH, 1992, *Phrenicotomy in the rat: acute changes in blood gases, pH and body temperature.* Respir Physiol 90:47-54.
- Matthews DE**, Farevel VT, 1996, *Using and understanding medical statistics.*
Karger Basel-Sydney.

- McKenzie DK**, Gorman RB, Tolman J, Pride NB, Gandevia SC, 2000,
Estimation of diaphragm length in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol* 123:225-234.
- Mols G**, Brandes I, Kessler V, Lichtwarck-Aschoff M, Loop T, Geiger K, Guttman J, 1999, *Volume-dependent compliance in ARDS: proposal of a new diagnostic concept*. *Intensive Care Med* 25:1084-1091.
- Monteau R**, Hilaire G, 1991, *Spinal respiratory motoneurons*. *Progress Neurobiol* 37:83-144.
- Nachazel J**, Palecek F, 1992, *Hypoventilation after acute phrenicotomy of the urethane anaesthetized rats*. *Physiol Rev* 41:375-380.
- Ninane V**, Farkas GA, Baer R, De Troyer A, 1989, *Mechanism of rib cage inspiratory muscle recruitment in diaphragmatic paralysis*. *Am Rev Respir Dis* 139:146-149.
- Nochomovitz ML**, Goldman M, Mitra J, Cherniack NS, 1981, *Respiratory responses in reversible diaphragm paralysis*. *J Appl Physiol* 51:1150-1156.
- Nomori H**, Horio H, Suemasu K, 2001, *Pressure-controlled ventilation via a minitracheostomy tube: experimental study using a mechanical lung model*. *Surg Today* 31:780-784.
- Ogawa T**, Jefferson NC, Necheles H, 1958, *Phrenic cross innervation of the hemidiaphragm in the dog*. *Am J Physiol* 194:355-358.
- Ogilvie MD**, Gottschalk A, Anders K, Richter DW, Pack AI, 1992, *A network model of respiratory rhythmogenesis*. *J Physiol* 263:962-975.
- Pabis S**, 1985, *Metodologia i metody nauk empirycznych*. PWN Warszawa.
- Paintal AS**, 1973, *Vagal sensory receptors and their reflex effects*. *Physiol Rev* 53:159-227.
- Park HK**, Fernandez I, Dujovny M, Diaz FG, 1999, *Experimental animal models of traumatic brain injury: medical and biomechanical mechanism*. *Crit Rev Neurosurg* 9:44-52.
- Peever JH**, Duffin J, 2001, *Bilateral synchronization of respiratory motor output in rats: adult versus neonatal in vitro preparations*. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 442:943-951.
- Perchiuzzi G**, Hogman M, Rylander C, Giuliani R, Fiore T, Hedenstierna G, 2001, *Assessment of respiratory system mechanics by artificial neural networks: an exploratory study*. *J Appl Physiol* 90:1817-1824.

- Picciotto MR, Wickman K, 1998, *Using knockout and transgenic mice to study neurophysiology and behaviour.* Physiol Rev 78:1131-1163.**
- Pokorski M, Lahiri S, 1983, *Aortic and carotid chemoreceptor responses to metabolic acidosis in the cat.* Am J Physiol 244:R652-R658.**
- Pole DC, Sexton WL, Farkas GA, Powers SK, Reid MB, 1997, *Diaphragm structure and function in health and disease.* Med Sci Sports Exerc 29:738-754.**
- Prakash YS, Miyata H, Zhan W-Z, Sieck GC, 1999, *Inactivity-induced remodeling of neuromuscular junctions in rat diaphragmatic muscle.* Muscle Nerve 22:307-319.**
- Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A, 1997, *New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume.* Intensive Care Med 23:651-657.**
- Prezant DJ, Karwa ML, Richner B, Maggiore D, Gentry EI, Chung V, Cahill J, 1998, *Short term vs long term dexamethasone treatment: effects on rat diaphragm structure and function.* Lung 176:267-280.**
- Rao CR, 1994, *Statystyka i prawda.* PWN Warszawa.**
- Reisch S, Steltner H, Timmer J, Renotte C, Guttman J, 1999, *Early detection of upper airway obstructions by analysis of acoustical respiratory input impedance.* Biol Cybern 81:25-37.**
- Richter DW, Ballanyi K, Remmers, 1986, *How is the respiratory rhythm generated? A model.* NIPS 1:109-112.**
- Richter DW, Ballanyi K, Schwarzacher S, 1992, *Mechanism of respiratory rhythm generation.* Curr Opin Neurol 2:788-793.**
- Rikard GC, Bystrzycka EK, 1980, *Localization of the phrenic motor nucleus in the cat and rabbit studied with horseradish peroxidase.* Brain Res 194:479-483.**
- Robertson DG, Braden TK, Urda ER, Lawani ND, Iglesias FA, 1998, *Elucidation of mitochondrial effects by tetrahydroaminoacridine (tacrine) in rat, dog, monkey and human hepatic parenchymal cells.* Arch Toxicol 72:362-371.**
- Rocco PRM, Feijoo M, Menezes SL, Vasconcellos FP, Zin WA, 1977, *Effects of uni- and bilateral phrenicotomy on active and passive respiratory mechanics in rats.* Respir Physiol 110:9-18.**

- Rochester DF**, 1992, *Respiratory muscle failure and respiratory failure*.
Seminar Respir Med 13:7-13.
- Rochester DF**, Esau SA, 1994, *Assessment of ventilatory function in patients with neuromuscular disease*. Clin Chest Med 15:751-763.
- Rogers RF**, Runyan JD, Vaidyanathan G, Schwaber JS, 2001, *Information theoretic analysis of pulmonary stretch receptor spike trains*.
J Neurophysiol 85:448-461.
- Roussoss C**, 1985, *Function and fatigue of respiratory muscles*.
Chest 88S:124S-132S.
- Rutkowska D**, Piliński M, Rutkowski L, 1999, *Sieci neuronowe, algorytmy genetyczne i systemy rozmyte*. WN PWN Warszawa, Łódź.
- Salmoiraghi GC**, Burns BD, 1960, *Notes on mechanism of rhythmic respiration*.
J Neurophysiol 23:14.
- Sant' Ambrogio G**, Decandia M, Provini L, 1966, *Diaphragmatic contribution to respiration in the rabbit*. J Appl Physiol 21:843-847.
- Sant' Ambrogio G**, Frazier DT, Wilson MF, Agostini E, 1963, *Motor innervation and pattern of activity of cat diaphragm*. J Appl Physiol 18:43-46.
- Sant' Ambrogio G**, Miani A, Camoresi E, Pizzini G, 1970, *Ventilatory response to hypercapnia in phrenicotomized rabbits and cats*.
Respir Physiol 10:236-248.
- Semple SJG**, Adams L, Whip BJ, 1995, *Modeling and control of ventilation*.
Advances in Experimental Medicine and Biology, tom 393.
- Shindoh C**, Hida W, Kurosawa H, Ebihara S, Kikuchi Y, Takishima T, Shirato K, 1994, *Effects of unilateral phrenic nerve denervation on diaphragm contractility in rat*. Tohoku J Exp Med 173:291-302.
- Siafakas NM**, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D, 1999,
Surgery and the respiratory muscles. Thorax 54:458-465.
- Sieck GC**, 1988, *Diaphragm muscle: structural and functional organisation*.
Clin Chest 9:195-210.
- Sieck GC**, Roy RR, Powel P, Blanco C, Edgerton VR, Harper RM, 1983,
Muscle fiber type distribution and architecture of the cat diaphragm.
J Appl Physiol 55:1386-1392.
- Siedlecki WW**, 1994, *A formula for multi-class distributed classifier*.
Pattern Recog Lett 15:739-742.

- Sinderby C**, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A, 1998, *Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease*. J Appl Physiol 85:2146-2158.
- Slack RS**, Shucart, 1994, *Respiratory dysfunction associated with traumatic injury to the central nervous system*. Clin Chest Med 15:739-749.
- Soderstrom T**, Stoica P, 1997, *Identyfikacja systemów*. WN PWN Warszawa.
- Sokołowska B**, Budzińska K, Pokorski M, 1997, *Elektromiogram przepony i wzorzec oddechowy po jednostronnym i obustronnym częściowym odnerwieniu przepony u kota*. Pneum Alerg Polska, 65:500-507.
- Sokołowska B**, Budzińska K, Józwik A, 2001, *Recognition of the respiratory pathology by statistic methods*. Eur Respir J 18:240s.
- Sokołowska B**, Józwik A, 2002, *Significance of end-expiratory parameters for recognition of diaphragm denervation*. VIII Polish-German Conference Advances in Pneumology, Warsaw, 9-11 May.
- Spitzer AR**, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A, 1992, *Neuromuscular causes of prolonged ventilatory dependency*. Nerve Muscle 15:682-686.
- Stawska Z**, Józwik A, Sokołowska B, Budzińska, 2001, *A multistage classifier based on distance measure and its use for detection of respiration pathology*. Computer Recognition System, Wrocław 2001.
- St John WM**, Glasser RL, 1972, *Rhythmic respiration in awake vagotomized cats with chronic pneumotoxic area lesions*. Respir Physiol 15:233.
- Stradling JR**, Kozar LF, Kozar LF, Dark J, Kirby T, Andrey SM, Phillipson EA, 1987, *Effect of acute diaphragm paralysis on ventilation in awake and sleeping dogs*. Am Rev Respir Dis 136:633-637.
- Tadeusiewicz R**, 1994, *Problemy biocybernetyki*. WN PWN Warszawa.
- Teitelbaum J**, Borel CO, Magder S, Traystman RJ, Hussain SNA, 1993, *Effect of selective diaphragmatic paralysis on the inspiratory motor drive*. J Appl Physiol 74:2261-2268.
- Thomas EA**, Bertrand PP, Bornstein JC, 1999, *Genesis and role of coordinated firing in a feedforward network: a model study of the enteric nervous system*. Neuroscience 93: 1525-1537.
- Tobin M**, 1988, *Respiratory muscles in disease*. Clin Chest Medicine 9:263-286.
- Tsokos M**, Reichelt U, Nierhaus A, Puschel K, 2001, *Serum procalcitonin (PCT); a valuable biochemical parameter for post-mortem diagnosis of sepsis*. Int J Legal Med 114:237-243.

- Urlesberger B**, Zobel G, Dacar D, Rodl S, Trafojer U, Trantina A, Knez J, 1999, *Partial liquid ventilation combined with kinetic therapy in acute respiratory failure in piglets*. Intensive Care Med 25:469-502.
- Vazquez de Anda GF**, Hartog A, Gommers D, Lachmann B, 1999, *The open lung concept: pressure controlled ventilation is as effective as high frequency oscillatory ventilation in improving gas exchange and lung mechanics in surfactant-deficient animals*. Intensive Care Med 25:990-996.
- Vihanninjoki K**, Teesalu P, Burk R, Laara E, Tuulonen A, Airaksinen PJ, 2000, *Search for an optimal combination of structural and functional parameters for the diagnosis of glaucoma*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 238:477-481.
- Walley T**, Mantgani, 1997, *The UK general practice research database*. Lancet 350:1045-1046.
- Whiteley J**, Gavaghan DJ, Hahn CEW, 2002, *Mathematical modeling of oxygen transport to tissue*. J Math Biol 44:503-522.
- Widdicombe**, 2001, *Airway receptors*. Respir Physiol 125:3-15.
- Wjst M**, Immervoll T, 1998, *An Internet linkage and mutation database for the complex phenotype asthma*. Bioinformatics 14:827-828.
- Wójcicki R**, 1982, *Wykłady z metodologii nauk*. PWN Warszawa.
- Wrigge H**, Sydow M, Zinserling J, Neumann P, Hinz J, Burchardi H, 1998, *Determination of functional residual capacity (FRC) by multibreath nitrogen washout in a lung model in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med 24:487-493.
- Zhan W-Z**, Farkas GA, Schoroeder MA, Gosselin LE, Sieck GC, 1995, *Regional adaptations of rabbit diaphragm muscle fibers to unilateral denervation*. J Appl Physiol 79:941-959.