

PROBLEMY OSZACOWANIA NIEPEWNOŚCI POMIARÓW BIOMEDYCZNYCH

Barbara Juroszek
Politechnika Wrocławska

1. Wstęp

Poznanie rzeczywistości zawsze jest niepełne. Składają się na to błędy pomiaru, które są wynikiem skończonej precyzji opisu badanego obiektu bądź związanych z nim zjawisk. Konsekwencją tego jest przyjęta metoda pomiarowa, a realizujące ją urządzenia pomiarowe zawsze mają ograniczoną dokładność. Jeśli przewiduje się, że zewnętrzne warunki badania (zwykle są to warunki otoczenia) mogą mieć wpływ na ocenę rzeczywistości, to ich wpływ można zastabilizować lub uwzględnić w końcowym budżecie niepewności pomiaru. W przypadku badania obiektów technicznych obecność wymienionych składowych niepewności łatwo wcześniej przewidzieć i dlatego można nazwać je *ujawnionymi składowymi niepewnościami*.

Badanie pacjenta, jako obiektu biomedycznego (biologicznego), wiąże się z dodatkowymi, *nieujażnionymi* wpływami, które są źródłem powstania często trudnych do oszacowania składowych niepewności. Należy tu zaliczyć wpływ metody (urządzenia) na przebieg badanego zjawiska, bądź też świadome (lub nieświadome) działania pacjenta. Tak trudne sytuacje występują podczas diagnostyki różnych układów, a szczególnie układu oddechowego i układu krążenia.

Diagnostyka medyczna stanowi istotny etap pracy lekarza. Jej podstawą jest prawidłowe określenie przebiegu zjawisk zachodzących w organizmie oraz ocena ich parametrów. Od ich wiarygodności zależy powodzenie leczenia.

Obecnie identyfikacja parametrów obiektu biomedycznego dokonywana jest za pomocą elektronicznej aparatury pomiarowej. Nieodłącznym elementem jest więc precyzja, z jaką podawany jest wynik. Niepewność w pomiarach pacjenta wynika z obecności składowej przypadkowej jego cech i sygnałów (tzw. biological changeability, np. [1, 2]) i z często zupełnie przypadkowych oddziaływań czynników zewnętrznych. Przyczyny powodujące te zmiany wcale nie muszą być od siebie niezależne. Wpływy, których rezultatem jest powstanie niepewności typu A i typu B, mają różne źródła.

2. Charakterystyka badanego obiektu biomedycznego

Organizm ludzki stanowi strukturę drzewiastą. Jego podstawą są komórki, które tworzą tkanki. Te zaś budują narządy, które są częścią składową układów. Wszystkie wymienione elementy podlegają autoregulacji i często poddają się także wpływowi otaczającego środowiska. Zachodzą w nich bezustannie procesy istotnie świadczące o stanie prawidłowej pracy bądź też o patologii.

Zjawiska zachodzące w organizmie ludzkim są źródłem różnorodnych sygnałów (biologicznych, chemicznych i fizycznych) niosących cenne informacje diagnostyczne. Sygnały te można zebrać w cztery grupy:

- sygnały spontaniczne, występujące niezależnie od świadomego wpływu pacjenta i od świadomego wpływu eksperymentatora – lekarza (np. potencjały czynnościowe serca),
- sygnały zmodyfikowane przez świadome działanie osoby badanej. Wprawdzie są one wytworzone naturalnie przez organizm, ale mogą być dowolnie zmieniane przez pacjenta (np. zmiany objętości wydychanego powietrza podczas natężonego wydechu),
- sygnały modyfikowane przez świadomą ingerencję lekarza. Celem działania jest taki wpływ na pacjenta, aby zmienić jego typowe i spontaniczne zachowanie. Chociaż bodziec zostaje uformowany sztucznie, ale może być powtarzany wielokrotnie, w odniesieniu do jednego, a także do wielu pacjentów, stanowiąc tym samym swoisty wzorec pobudzenia (charakteryzują go starannie dobrane cechy, np. kontrola wpływu leków rozkurczających oskrzela na jakość oddychania i w konsekwencji inny sposób wydychania powietrza),
- sygnały uzyskane dzięki zastosowaniu zewnętrznego źródła testującego, które przyczynia się do powstania dwóch typów sygnału:
 - pomocniczego, będącego odpowiedzią organizmu, np. tomografia NMR: odpowiedź komórek na pobudzenie impulsowym polem magnetycznym,
 - zmodyfikowanego przez organizm, który znajduje się na drodze transmisji sygnału testującego od źródła do odbiornika (np. badanie rentgenowskie: promieniowanie jonizujące stłumione przez tkanki).

Pacjent jako obiekt pomiarowy odróżnia się w sposób szczególny od obiektów technicznych ze względu na to, iż stanowi złożony system wielu powiązanych ściśle ze sobą podsystemów [3], których wszelkie odstrojenia od stanu „równowagi” mogą być skompensowane przez inne podsystemy. Niedopuszczalne jest zakłócanie pracy jednych układów fizjologicznych podczas badania innych. Nie jest możliwe rozdzielanie podsystemów, a więc oddzielne badanie odseparowanego pojedynczego układu. Występuje duża różnorodność wielkości biologicznych, chemicznych i fizycznych, charakteryzujących pracę każdego podsystemu i ogromna liczba parametrów. Wyróżnia go silna zmienność w czasie. Jego cechy uzależnione są od mierzalnych warunków otoczenia i innych wpływów niemierzalnych. Pozyskiwane sygnały są niskoenergetyczne, o wartościach porównywalnych z zakłóceniami otoczenia i o pokrywających się z nimi pasmach częstotliwości. Składowa stała sygnału biomedycznego jest zwykle bardzo duża, w porównaniu ze znikomą małą składową zmienną, niosącą często znacznie cenniejsze informacje diagnostyczne.

Pacjenta charakteryzuje swoista cecha, jaką jest inteligencja. Dzięki niej można doprowadzić układ do specjalnego stanu zapewniającego: powtarzalność zjawisk, specjalny rodzaj pracy układów, wskazanie innych charakterystycznych stanów obiektu, czasem zaś zaskakującą zmienność pracy układów.

Naturalną cechą pacjenta jest losowa zmienność wielu jego cech i zachowań. Widoczna jest ona zarówno na poziomie molekuł, organów jak i całego organizmu.

Rozrzuty wyników obserwacji są także rezultatem interakcji między systemami fizjologicznymi. Kontrola lub eliminacja tych wpływów jest mało realna. Wartości parametrów mierzonych sygnałów i innych cech zmieniają się nawet wtedy, gdy warunki badania lub inne kontrolowane czynniki pozostają niezmienione.

3. Niepewność pomiaru w odniesieniu do pomiarów w inżynierii biomedycznej

Źródła niepewności pomiaru wskazuje „Przewodnik” [4], według którego *niepewność pomiaru to parametr związany z wynikiem pomiaru, charakteryzujący rozrzut wartości, które można w uzasadniony sposób przypisać wielkości mierzonej*, na którą składa się:

- niepełna definicja wielkości mierzonej,
- niedoskonała realizacja definicji wielkości mierzonej,
- niereprezentatywne próbkowanie – próbka mierzona może nie reprezentować danej wielkości mierzonej,
- niepełna znajomość oddziaływań otoczenia na pomiar albo niedoskonały pomiar warunków otoczenia,
- subiektywne błędy w odczytywaniu wskazań przyrządów analogowych,
- skończona rozdzielczość albo próg pobudliwości przyrządu,
- niedokładne wartości przypisane wzorcom i materiałom odniesienia,
- niedokładne wartości stałych i innych parametrów otrzymywanych ze źródeł zewnętrznych do pomiaru, a używanych w procedurach przetwarzania danych,
- przybliżenia i założenia upraszczające tkwiące w metodzie i procedurze pomiarowej,
- zmiany w powtarzanych obserwacjach wielkości mierzonej w pozornie identycznych warunkach.

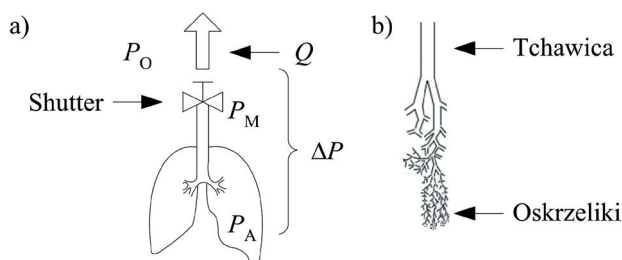
W przypadku obiektu biomedycznego występują prawie wszystkie wymienione źródła, które wynikają z charakterystycznych cech samego obiektu. Chociaż w niektórych przypadkach mają one podobny charakter jak obiekty techniczne, to jednak różnica tkwi w specyficznych cechach obiektu biomedycznego, o których była mowa na początku. Cechy te powodują, że wiele z wymienionych źródeł niepewności pomiaru ma kolosalne znaczenie ze względu na ich ważki udział w końcowym budżecie. Potwierdzeniem tego faktu są przykłady przedstawione poniżej.

4. Problemy określenia niepewności podczas pomiarów układu oddechowego

Układ oddechowy, decydujący o sprawnym działaniu całego organizmu, wymaga rzetelnej oceny sprawności. Pomiar jego cech odbywa się w warunkach, o których decyduje zachowanie się samego obiektu, stan fizyczny otoczenia, przyjęta metoda pomiarowa i stosowana aparatura. Metoda wraz z aparaturą dobierane są odpowiednio do przyjętego modelu obiektu.

4.1. Definicja wielkości mierzonej i realizacja definicji wielkości mierzonej

Definicja wielkości mierzonej, choć jest często precyzyjna z technicznego punktu widzenia, to jednak skomplikowana budowa obiektu biomedycznego sprawia, że należy liczyć się ze znacznym przybliżeniem opisu. Przykładem jest opór przepływu dróg oddechowych wyznaczany metodą okluzji (np. [5], rys. 1).



Rys. 1. Wyznaczanie oporu oddechowego metodą okluzji:
a – schematyczne przedstawienie zasady, b – struktura dróg oddechowych (drzewo oskrzelowe) poczynawszy od najszerszego jednego przewodu (tchawicy) do bardzo licznych i bardzo wąskich przewodów – oskrzelików

Przebieg pomiaru jest następujący: pacjent swobodnie oddycha przez zwężkę. Gdy wydmucha określoną, niewielką objętość powietrza, wtedy następuje zamknięcie drogi przepływu na okres 100 ms. Bezpośrednio przed zamknięciem zwężki mierzona jest prędkość wydychania powietrza. Zakłada się jednak, że w tym czasie następuje zrównanie ciśnienia P_M w ustach z ciśnieniem P_A panującym w pęcherzykach płucnych. Tak więc można wyznaczyć różnicę ciśnień między pęcherzykami płucnymi (P_A) oraz otoczeniem (P_O), czyli pomiędzy końcami rurociągu, jaki stanowią drogi oddechowe poczynawszy od szerokiej tchawicy, aż do drobnych oskrzelików. Zwężka pełni tu trzy funkcje: 1 – służy do pomiaru prędkości wydychanego powietrza, 2 – blokuje przepływ powietrza na czas 100 ms, 3 – umożliwia pomiar ciśnienia w ustach.

Przy wyznaczaniu oporu korzysta się z ogólnej definicji:

$$R = \frac{(P_O - P_A)}{Q} = \frac{\Delta P}{Q} \quad (1)$$

gdzie: R – opór dróg oddechowych, ΔP – spadek ciśnienia w drogach oddechowych, Q – prędkość przepływu powietrza.

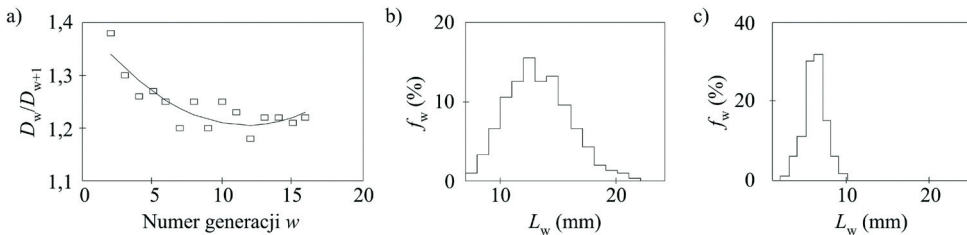
„Niepełnym” założeniem jest przyjęcie okresu, po jakim uzyskuje się informację o ciśnieniu P_A w pęcherzykach. Jego określenie na podstawie znajomości wartości ciśnienia P_M w ustach jest znacznym przybliżeniem. Jest to istotne szczególnie w przypadku zmian patologicznych w obrębie oskrzeli, które mogą być niedrożne.

Definicja wielkości mierzonej dotyczy oporu przepływu, który określany jest na podstawie znajomości prędkości przepływu w rurociągu oraz spadku ciśnienia na nim. Traktuje się go jako rurę, o stałym polu przekroju wewnętrznego i gładkiej powierzchni wewnętrznej. Rzeczywisty „rurociąg”, jaki tworzy drzewo oskrzelowe

we ma charakter bardzo złożony. Tchawica (rura o długości ok. 120 mm i średnicy ok. 18 mm) rozgałęzia się w przybliżeniu dychotomicznie i ostatni przewód ma długość ok. 0,8 mm i średnicę ok. 0,4 mm. Drobnych przewodów pęcherzykowych jest ponad 4 mln [6, 7].

Pomiary drzewa oskrzelowego człowieka wykazują znaczne odstępstwa od przyjętego wyżej modelu, który często tworzono w oparciu o obserwacje struktury płuc zwierząt. W rzeczywistości jest to asymetryczny układ dychotomiczny o zaburzonej symetrii, która może dotyczyć średnicy przewodu, jego długości lub obu tych cech równocześnie (rys. 2) [8]. Prócz tego niektóre przewody charakteryzują się malejącą średnicą przekroju na swej długości, a czasem nawet elipsoidalnym kształtem przekroju poprzecznego.

Zmiana średnicy, w zakresie od 4 mm do 16 mm, pociąga za sobą kolejny rozrzut wartości długości przewodów [6, 10]. Wymiary dróg oddechowych ulegają zmianie z wiekiem. Niemalą wpływ wywiera także otyłość oraz w mniejszym stopniu płeć.



Rys. 2. Cechy oskrzeli człowieka, wg [6, 9]: a – średnice oskrzeli w kolejnych generacjach (podane jako stosunek średnicy poprzedniej D_w i następnej D_{w+1}), b – różnorodność długości przewodów w drzewie oskrzelowym: przewody doprowadzające do oskrzeli płatowych, c – przewody w oskrzelach płatowych

Opór oddechowy u zdrowych ludzi ma przeciętną wartość równą 150 Pa/dm³/s. Ponad 80 % oporów pochodzi od dróg centralnych, czyli górnych to znaczy tych, których średnica jest większa od 2 mm. Pozostałą część stanowi opór dróg peryferyjnych, czyli dolnych. W opisaniej metodzie pomiarowej wyznaczona wartość oporu przepływu układu oddechowego ma charakter przybliżony i dyskusowanie niepewności pomiarowej przy jego podawaniu jest bezprzedmiotowe i może dotyczyć jedynie niepewności aparaturowej, związanej z pomiarem przepływu powietrza oddechowego i pomiarem samego ciśnienia.

4.2. Niereprezentatywne próbkowanie

Zgodnie z definicjami zawartymi w pracy [4] niereprezentatywne próbkowanie oznacza, że zmierzona próbka może nie reprezentować danej wielkości mierzonej. W rozważanym przykładzie wyznaczania oporów oddechowych otrzymana wartość nie reprezentuje rzeczywistej wielkości mierzonej. W przyjętej definicji (1) pomiar ciśnienia P_A odbywa się z opóźnieniem Δt , czyli po pomiarze prędkości przepływu powietrza Q , zatem tak wyznaczona wartość oporu R' definiuje formuła:

$$R' = \frac{(P_{O(t_0)} - P_{A(t_0+\Delta t)})}{Q_{(t_0)}} \quad (2)$$

Opór przepływu uwarunkowany jest średnicą przewodów, ich rozgałęzieniami oraz „przeszkodami” (np. występującym śluzem lub tkanką nowotworową). Prócz tego przepływające medium powoduje zawsze powstanie turbulencji i w konsekwencji zmieniający się opór. Dlatego tak ważne jest precyzyjne określenie prędkości przepływu powietrza równocześnie z odpowiadającym mu spadkiem ciśnienia. Formułę (2) charakteryzuje zatem niespójność w czasie.

4.3. Znajomość oddziaływań otoczenia na pomiar oraz niedoskonały pomiar warunków otoczenia

Cechy charakterystyczne człowieka, ważne z punktu widzenia diagnostyki medycznej silnie zależą od różnych czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Warunkują one stan pacjenta, a tym samym ocenę jego cech. Znajomość tych oddziaływań na pomiar jest niepełna. Otoczenie ujawnia się nie tylko poprzez mierzalne wpływy jak temperatura i ciśnienia, chociaż mierzone są one rzadko. Do nie mierzonych i niemierzalnych należą takie czynniki jak stres, sposób odżywiania się, zażywanie leków, zanieczyszczenie środowiska itp., co należy zaliczyć do niepełnego albo niedoskonałego pomiaru warunków „otoczenia”. Może to być przyczyną występowania przypadkowych zmian w powtarzanych obserwacjach wielkości, mierzonej w pozornie identycznych warunkach.

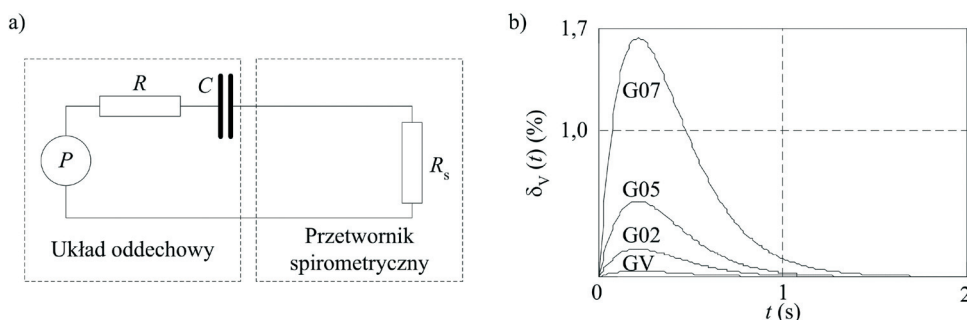
Pomiary biomedyczne odbywają się zawsze w znanych warunkach otoczenia, przy czym szczególną uwagę zwraca się na temperaturę. Tak jest w przypadku badania objętości powietrza wydychanego z płuc (badanie spirometryczne). Oczywiście sprawą jest, iż powietrze zawarte w płucach jest ciepłe (+37 °C), a wydychane na zewnątrz ulega ochłodzeniu (temperatura otoczenia jest zwykle równa +20 °C). Dlatego po uwzględnieniu odpowiednich praw fizycznych wprowadza się współczynnik korekcyjny. Takie działanie było i jest uzasadnione w przypadku, gdy w pomiarach stosowany jest przetwornik objętościowy typu dzwonowego [11]. Obecnie wszystkie spirometry wyposażone są w przetworniki typu przepływowego. Pacjent trzyma przetwornik bardzo blisko ust, dlatego wydychane powietrze nie ma czasu na ochłodzenie się, jak to jest w przypadku przetwornika dzwonowego. Jednak nadal wprowadza się taki sam współczynnik korekcyjny jak poprzednio, co więcej, nie można przyjąć jako końcowej ani temperatury otoczenia ani tej, która panuje w płucach. Temperatura rzeczywista pomiaru objętości zależy bowiem od wielu czynników, co opisano szczegółowo w pracy [12].

Zdefiniowany współczynnik korekcyjny, odnoszący się do warunków unormowanych, może być stosowany tylko w przypadku spirometrycznych przetworników objętościowych. Wykorzystanie przetwornika przepływowego zmienia warunki fizyczne pomiaru w stosunku do tych, przyjętych z punktu widzenia przetwornika objętościowego. Istotna jest „historia” użycia przetwornika przepływowego: krotność wydechów wykonanych przez pacjenta (pacjentów poprzedzających) oraz

moment, w którym przeprowadzono kalibrację przetwornika. Korekcja przyjęta dla przetworników przepływowych wymaga uwzględnienia wpływu gęstości i lepkości powietrza, co dotąd nie było brane pod uwagę w formule przeliczeniowej. Zarówno gęstość jak i lepkość powietrza zmieniają się zależnie od jego składu (wdech/wydech) i temperatury [13].

Natężony wydech trwa od 3. do 6. sekund. W tym czasie następuje pomiar różnych objętości (np. w pierwszej, w drugiej, w trzeciej sekundzie trwania wydechu). Zmienia się wtedy temperatura: ciepłe powietrze wychodzące z płuc ogrzewa zimny przetwornik przepływowy. Powietrze, którego prędkość przepływu jest mierzona, początkowo zostaje ochłodzone, a w końcowej fazie wydychania ma temperaturę prawie $+37^{\circ}\text{C}$. Jednak bieżąca termiczna korekta uzyskanych wartości objętości (bądź przepływu) nie jest realizowana. To zawsze jest źródłem dodatkowych niepewności.

Oddzielne zagadnienie stanowi wpływ oporu przepływowego przetwornika. Jego „współdziałanie” z układem oddechowym pacjenta w całym okresie trwania natężonego wydechu jest źródłem trudnego do oszacowania błędu, który można tu nazwać błędem metody (rys. 3).



Rys. 3. Współdziałanie oporu przepływowego przetwornika spirometrycznego R_s z oporem układu oddechowego R : a – model elektryczny, b – błędy $\delta_v(t)$ wyznaczenia objętości wydychanego powietrza dla czterech przetworników; C – podatność pęcherzyków płucnych na rozciąganie, P – źródło ciśnienia napędowego, wg [14]

Podczas realizacji natężonego wydechu pacjent zmuszony jest do wykonania wysiłku i przesunięcia porcji powietrza z płuc na zewnątrz przez przetwornik i rurociąg pomiarowy, który stawia opór przepływającemu medium. Zaistniałą sytuację łatwo przedstawić w oparciu o model elektryczny układu oddechowego. Rurociąg połączony jest szeregowo z drogami oddechowymi, co stanowi analogię do układu pomiaru prądu za pomocą szeregowo włączonego w obwód amperomierza. Wiadomo, że wynikający stąd błąd metody będzie tym mniejszy, im mniejsza będzie rezystancja wewnętrzna amperomierza w porównaniu z rezystancją obwodu, do którego został włączony.

Przy badaniu układu oddechowego trzeba liczyć się jeszcze ze specjalnym efektem dodatkowym. W przypadku niektórych schorzeń występuje zamknięcie światła części drobnych dróg oddechowych. Odblokowują się one tylko wtedy, gdy w płucach

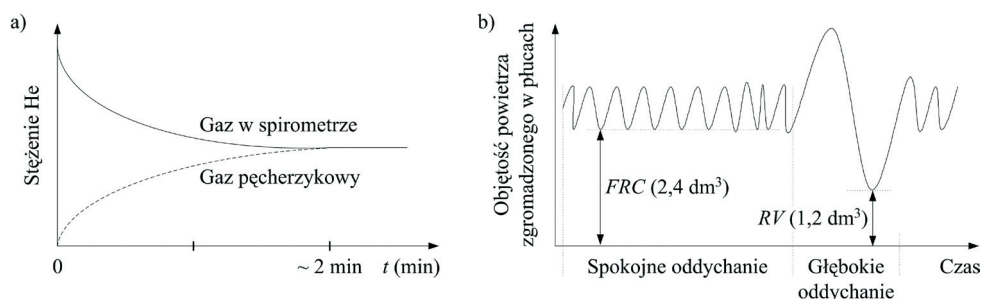
zostanie wytworzone wyższe, niż normalnie, ciśnienie napędowe, do czego przyczyni się zwiększony opór przetwornika spirometrycznego. Tym samym nastąpi otwarcie zamkniętych dotąd pęcherzyków płucnych, co spowoduje zwiększenie się objętości powietrza wydostającego z płuc.

Opór przetwornika spirometrycznego współdziała z oporem układu oddechowego w pełnym zakresie trwania natężonego wydechu. Toteż wszystkie parametry spirometryczne, w których ujawnia się wpływ oporu przepływowego mogą w trakcie pomiaru ulegać zmianie w zależności od relacji, jaka istnieje między oporami obu elementów. Teoretycznie łatwy do oszacowania wpływ (rys. 3) okazuje się trudnym do określenia w warunkach rzeczywistych, ponieważ zmienia się nie tylko opór przetwornika, ale i opór układu oddechowego. Pojawiająca się tu niepewność może mieć dwie składowe: zarówno typu B, ze względu na łatwy do oszacowania opór przetwornika, jak i typu A, ze względu nieprzewidziane zmiany oporu układu oddechowego, np. podyktowane rodzajem schorzenia, stopniem jego zaawansowania lub różną reakcją zablokowanych drobnych oskrzeli.

4.4. Niedokładne wartości stałych i innych parametrów otrzymywanych ze źródeł zewnętrznych do pomiaru, a używanych w procedurach przetwarzania danych

Parametry układu oddechowego wyznacza się często metodami pośrednimi. Przykładem jest objętość zależąca RV określająca tę ilość powietrza, które pozostaje w płucach pomimo całkowitego opróżnienia płuc, tj. przy maksymalnym wydechu. Z fizjologicznego punktu widzenia nie ma innej możliwości jak pośrednie wyznaczenie tej objętości powietrza.

Stosowane są obecnie różne metody. W dwóch metodach do powietrza oddechowego dodaje się gaz znacznikowy, jakim jest hel lub azot. Połączenie pomocniczego zbiornika (o znanej pojemności i znanym stężeniu znacznika) z płucami prowadzi do zrównania stężeń gazów. W konsekwencji wyznacza się interesującą objętość. Jeśli gazem znacznikowym jest azot, wtedy badanie przeprowadza się w kilku etapach [15]. Przed testem pacjent swobodnie oddycha powietrzem z otoczenia, którego stężenie



Rys. 4. Wyznaczenie czynnościowej pojemności zależącej FRC metodą wypłukiwania azotu: a – wyrównanie się stężenia azotu w zbiorniku i w płucach, b – znaczenie pojemności FRC na tle innych objętości oddechowych

azotu jest mierzone. Następnie zostaje podłączony do zbiornika z czystym tlenem. Po otwarciu zaworu łączącego płuca ze zbiornikiem dochodzi do wyrównania stężenia azotu w obu układach. Proces trwa kilka minut i w tym czasie pacjent wykonuje kilkanaście spokojnych oddechów (rys. 4a). Pomiar stężenia azotu musi nastąpić w odpowiedniej chwili (rys. 4b). Ze względu na uciążliwość badania dla pacjenta (długi czas badania, wymagane spokojne oddychanie) wyznacza się czynnościową pojemność zalegającą FRC , która mówi o objętości powietrza pozostającego w płucach po spokojnym wydechu.

Interesującą wartość pojemności FRC wyznacza się wg zależności:

$$FRC = \frac{(V_E + V_{DS}) \cdot (F_{EN2} - F_{IN2})}{(F_{A1N2} - F_{A2N2})} - 0,275 \quad (3)$$

gdzie: V_E – objętość powietrza wydychana w czasie oddychania tlenem, V_{DS} – objętość przestrzeni martwej aparatury, F_{EN2} , F_{IN2} – stężenie azotu w zbiorniku na początku i na końcu oddychania, F_{A1N2} , F_{A2N2} – stężenie azotu w zbiorniku na początku i na końcu w powietrzu pęcherzykowym.

W końcowych obliczeniach występuje wartość $0,275 \text{ dm}^3$, określająca objętość azotu, którą jest w stanie wyprodukować organizm ludzki i dodać do powietrza wydychanego z płuc. Wartość ta została ustalona statystycznie, na podstawie badań populacyjnych, podobnie jak w przypadku wyznaczania norm medycznych. Niepewność podania tej „stałej” przenosi się zatem na dokładność wyznaczania czynnościowej pojemności zalegającej FRC .

4.5. Zmiany w powtarzanych obserwacjach wielkości mierzonej w pozornie identycznych warunkach

Badanie różnych układów fizjologicznych zawsze dostarcza zmiennych wartości mierzonych parametrów. Tłumaczy się to nie tylko właściwościami całego organizmu, którego zadaniem jest optymalna regulacja procesów biologicznych w taki sposób, aby zachowana została stabilność. Znaczna zmienność będąca rezultatem nałożenia się nieliniowych procesów stochastycznych charakteryzuje nie tylko układ oddechowy, a także układ krążenia i układ mięśniowy.

W przypadku badania układu oddechowego podczas natężonego wydechu otrzymuje się wyniki, które różnią się co do wartości (tab. 1). Celem tego badania jest uzyskanie odpowiedzi dotyczącej zmian objętości powietrza wydostającego się z płuc w sposób specjalny: nagły, szybki maksymalny wydech, trwający kilka sekund, poprzedzony głębokim wdechem. Pomocniczą rolę pełni generator uruchamiający mięśnie oddechowe (rys. 5a). Niestety, jak dotąd nie jest możliwe jego skontrolowanie.

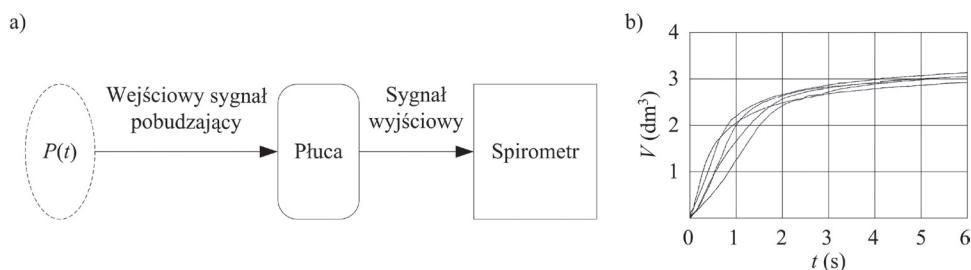
Zwraca się uwagę na większą zmienność wyników występującą w oddechowym teście wysiłkowym, a także u pacjentów ze zmianami patologicznymi w obrębie układu oddechowego. Dla zminimalizowania rozrzutu wyników badań poleca się pacjentowi powtarzanie prób, co zawarto w odpowiednich przepisach [17]. Aby można było zaakceptować test oddechowy pacjent musi wydychać powietrze w taki sposób, aby

uzyskać ograniczenie przepływu. Niespełnienie tego warunku lub też znaczne różnice uzyskane w kolejnych próbach wskazują na brak właściwego wysiłku ze strony pacjenta.

Tabela 1. Wyniki pomiarów pojemności życiowej VC i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV_1 w serii prób

Numer pacjenta	Liczba prób	$VC^{(1)}$ (dm ³)			$FEV_1^{(2)}$ (dm ³)		
		VC_{max}	VC_{min}	$\delta_{VC}^{(3)}$ (%)	FEV_{1max}	FEV_{1min}	$\delta_{FEV_1}^{(3)}$ (%)
1.	10	3,27 ₍₂₎ ⁽⁴⁾	2,97 ₍₁₎	9,1	2,57 ₍₆₎	1,91 ₍₇₎	25,6
2.	21	4,85 ₍₃₎	4,42 ₍₁₎	8,8	3,86 ₍₁₀₎	3,46 ₍₆₎	10,3
3.	10	4,75 ₍₆₎	4,49 ₍₁₎	5,6	3,86 ₍₈₎	3,43 ₍₁₎	11,1
4.	18	6,40 ₍₆₎	5,84 ₍₄₎	8,8	5,15 ₍₉₎	4,55 ₍₁₅₎	11,5
5.	8	4,19 ₍₇₎	3,30 ₍₂₎	21,3	3,27 ₍₇₎	2,08 ₍₁₎	36,4
6.	12	2,21 ₍₄₎	1,85 ₍₉₎	16,4	1,42 ₍₈₎	1,06 ₍₆₎	25,6

⁽¹⁾ maksymalna objętość powietrza wydychanego po maksymalnym głębokim wdechu; ⁽²⁾ objętość powietrza wydychana podczas realizacji natężonego wydechu w ciągu pierwszej sekundy liczonej od początku wydechu; ⁽³⁾ błąd δ zdefiniowano w następujący sposób: $\delta = (V_{max} - V_{min})/V_{max}$, gdzie V_{max} , V_{min} – odpowiednio: wartość maksymalna lub minimalna mierzonej objętości, pojawiająca się w zbiorze wartości; ⁽⁴⁾ w nawiasie podano numer próby, w której pojawia się przytoczona wartość parametru

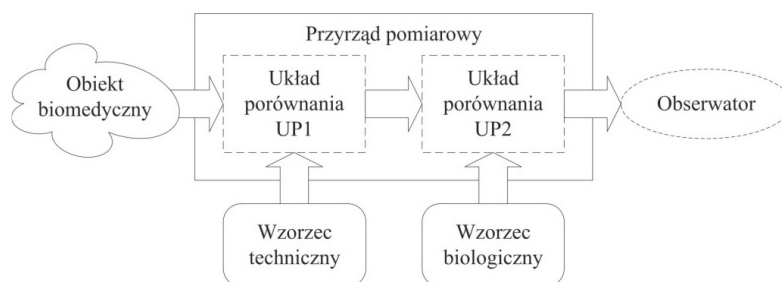


Rys. 5. Badanie natężonego wydechu: a – struktura pomiarowa, b – zarejestrowane zmiany objętości wydychanego powietrza przy pięciu próbach

4.6. Niedokładne wartości przypisane wzorcom i materiałom odniesienia

W urządzeniach stosowanych w pomiarach biomedycznych wzorzec występuje dwukrotnie (rys. 6). Pierwsze miejsce zajmuje wzorzec techniczny, który (jako oczywisty) jest niezbędny do nadania odpowiedniej jednostki mierzonej wielkości. Podstawowym celem pomiaru medycznego jest jednak ustalenie rodzaju schorzenia i stopnia jego zaawansowania. Stąd też niezbędny jest wzorzec medyczny zwany tutaj normą. Wartości normy określa się dla danej populacji, z uwzględnieniem zmienności wieku, wzrostu, płci i ewentualnie innych cech pacjenta. Podawane są w for-

mie przedziału wartości, charakterystycznego dla każdego wyznaczanego parametru badanego układu czy systemu.



Rys. 6. Struktura pomiaru cech obiektu biomedycznego

Przy ustalaniu normy bierze się pod uwagę:

- liczną grupę zdrowych ludzi (najczęściej wolontariuszy),
- grupę reprezentatywną pod każdym względem, w której uwzględniono: przedział wieku i wzrostu, masę ciała, płeć, rasę, grupę etniczną, grupę społeczną (warunki życia), wpływ czynników dodatkowych (np. zanieczyszczenia otaczającego środowiska),
- właściwie dobrane warunki badania uwzględniające: technikę wykonywania badania (przyjętą metodę pomiarową), rodzaj sprzętu pomiarowego (jego parametry techniczne),
- inne czynniki, mogące wpływać na rezultaty badania.

Normy stanowią zbiór wartości, które mają być odniesieniem dla wszystkich parametrów diagnostycznych człowieka. Określają one granice, w których zaznaczają się zmiany patologiczne i bardzo często są wskaźnikiem rodzaju schorzenia i miarą stopnia jego zaawansowania. W wielu przypadkach są one podane poprzez wskazanie płci oraz przedziału wartości cech osobniczych o charakterze ilościowym, tzn. wieku i wzrostu (tab. 2).

Tabela 2. Dokładność określenia normy dla pojemności życiowej *FVC* płuc wyznaczonej dla mężczyzny w wieku 50 lat i o wzroście 180 cm (formuły normy cytowane za [17])

Lp.	Autorzy opracowanej normy	<i>FVC</i> (dm ³)	$\delta_N^{(1)}$ (%)	$\delta_H^{(2)}$ (%)	$\delta_A^{(3)}$ (%)	$\delta_{HA}^{(4)}$ (%)
1.	Knudson ^{1983*}	4,92	26	1,7	0,6	2,3
2.	Roca ¹⁹⁸⁶	5,41	19	1,3	0,3	1,6
3.	Paoletti ¹⁹⁸⁶	5,88	22	1,2	0,5	1,7
4.	Crapo ¹⁹⁸¹	5,08	25	1,2	0,4	1,6
5.	ECSC ¹⁹⁹³	4,73	25	1,2	0,6	1,8
Średnio			23,4	1,32	0,48	1,80

⁽¹⁾ przedział niepewności wyznaczenia normy; ⁽²⁾ błąd będący rezultatem określenia wzrostu ± 1 cm; ⁽³⁾ błąd będący rezultatem określenia wieku ± 1 rok; ⁽⁴⁾ błąd sumaryczny określenia wzrostu (± 1 cm) oraz wieku (± 1 rok);

* zanaczono rok opublikowania normy

Opracowane normy związane z daną populacją nigdy nie obejmują wszystkich parametrów układu bądź systemu fizjologicznego. Dlatego w praktyce korzysta się z różnych źródeł i łączy tak, aby uzyskać kompletną normę. Jednak normy opracowane przez różnych autorów mogą różnić się między sobą (tab. 3), za sprawą rozbieżności warunków przeprowadzania testów wymienionych wyżej (tab. 4).

Tabela 3. Niektóre cechy norm dotyczących parametrów układu oddechowego wyznaczonych na podstawie różnych źródeł [17]

Lp.	Autorzy opracowanej normy	FVC				FEV ₁			
		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni	
		ρ	RSD	ρ	RSD	ρ	RSD	ρ	RSD
1.	Knudson ¹⁹⁸³	0,85	0,64	0,70	0,48	0,86	0,52	0,86	0,52
2.	Roca ¹⁹⁸⁶	0,72	0,53	0,75	0,40	0,75	0,45	0,82	0,32
3.	Paoletti ¹⁹⁸⁶	0,69	0,58	0,62	0,39	0,59	0,48	0,69	0,29
4.	Crapo ¹⁹⁸¹	0,73	0,64	0,86	0,39	0,80	0,49	0,89	0,33
5.	ECSC ¹⁹⁹³	nie podano	0,61	nie podano	0,43	nie podano	0,51	nie podano	0,38

ρ – współczynnik korelacji liniowej; RSD – resztkowe odchylenie standardowe

Tabela 4. Różnorodne formuły przyjęte do wyznaczania wartości normy dla natężonej pojemności życiowej FVC płuc, dla mężczyzny o wzroście $H = 180$ cm i o wieku $A = 50$ lat, proponowane przez różnych badaczy (cytowane za [17])

Lp.	Autorzy opracowanej normy	Formuła normy	Wartość normy (dm ³)	Względna wartość normy**	Względna różnica wartości normy** (%)
1.	Knudson ^{1983*}	$0,0844 H - 0,0298 A - 8,782$	4,92	1,00	0
2.	Roca ¹⁹⁸⁶	$0,0678 H - 0,0147 A - 6,055$	5,41	1,10	10,0
3.	Paoletti ¹⁹⁸⁶	$0,0724 H - 0,0273 A - 6,382$	5,28	1,07	7,3
4.	Crapo ¹⁹⁸¹	$0,0600 H - 0,0214 A - 4,650$	5,08	1,03	3,2
5.	ECSC ¹⁹⁹³	$0,0576 H - 0,0260 A - 4,340$	4,73	0,96	-3,9

* norma o najwyższym współczynniku korelacji; ** wartości w odniesieniu do normy Knudsona

Na przykładzie danych dotyczących układu oddechowego zamieszczonych w tabeli 4 widać, że zależnie od źródła, wartość normy dla parametru FVC wyliczona dla przykładowego mężczyzny o wzroście 180 cm i wieku 50 lat jest różna, a rozbieżności mogą dochodzić do 10 % (por. poz. 2: $FVC(\max) = 5,28$ dm³, poz. 5: $FVC(\min) = 4,73$ dm³). Najwyższy współczynnik korelacji liniowej podano dla normy Knudsona i jest on równy 0,84. Tę właśnie normę uznano za najbardziej wiarygodną (tab. 5) i w tabeli 4 do niej porównano pozostałe.

Tabela 5. Różne warunki identyfikacji wartości normy dla objętości FVC, cytowane za [18]

Lp.	Autorzy normy	Parametry badanej populacji		Współczynnik korelacji liniowej
		Liczność	Przedział wieku	
1.	Ferris ¹⁹⁶⁵	156	25-74	0,64
2.	Cotes ¹⁹⁶⁶	275	20-64	0,82
3.	Morris ¹⁹⁷¹	517	20-84	0,65
4.	Cherniak ¹⁹⁷²	870	15-79	0,57
5.	Higgins ¹⁹⁷³	2150	20-74	0,62
6.	Schoenberg ¹⁹⁷⁸	194	18-80	0,75 ⁿ
7.	Crapo ¹⁹⁸¹	125	15-91	0,73
8.	Knudson ¹⁹⁸³	86	25-70	0,84
9.	Leech ¹⁹⁸³	329	15-35	0,54 ⁿ

ⁿ – współczynnik korelacji nieliniowej

Często zwraca się uwagę na to, aby normy używane w praktyce diagnostycznej dobierać indywidualnie do przyrządu, na jakim przeprowadzane są aktualne testy pacjentów. Niespełnienie tego warunku może być źródłem dodatkowych i znacznych błędów kwalifikacji zmian patologicznych.

5. Problemy określenia niepewności podczas niektórych pomiarów układu krążenia

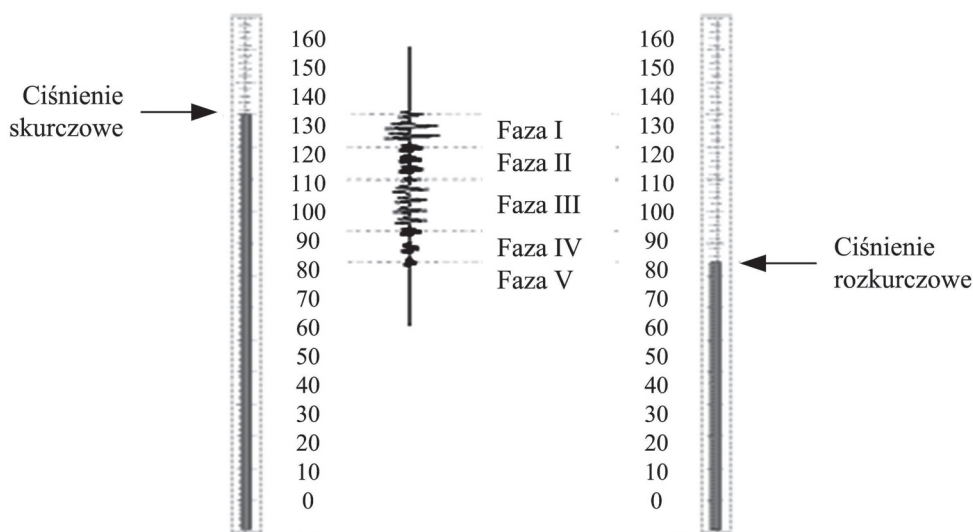
Pomiar ciśnienia tętniczego krwi jest jednym z najważniejszych elementów badania przedmiotowego. Podczas pomiaru wyznacza się tzw. ciśnienie tętnicze skurczone, które odpowiada fazie skurczu lewej komory serca oraz ciśnienie rozkurczone, które odpowiada fazie rozkurczu tej komory.

Najchętniej stosowana jest metoda nieinwazyjna (bezkrwawa), w której najczęściej na ramię nakłada się mankiet uciskający tętnicę. Miernik ciśnienia tętniczego krwi, działający w oparciu o pomiar nieinwazyjny (tzw. mankietowy), może wykorzystywać dwa typy zjawisk towarzyszących pulsacyjnemu przepływowi krwi przez naczynie krwionośne uciskane mankietem: dźwięki (tzw. tony Korotkova) oraz oscylacje ciśnienia. Ze względu na prostotę wykonania pomiaru, nie tylko lekarze, ale i pacjenci wykonują takie pomiary samodzielnie. Niepewność uzyskanych rezultatów jednak wciąż budzi kontrowersje.

5.1. Subiektywne błędy w odczytywaniu wskazań przyrządów pomiarowych

W pomiarach biomedycznych bardzo często występuje składowa w postaci błędu subiektywnego. Nie jest ona związana z odczytem wyniku z analogowego pola odczytowego, lecz ujawnia się inaczej, co ma miejsce w nieinwazyjnej osłuchowej metodzie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi (skurczonego i rozkurczonego).

Metoda ta polega na obserwacji zmian ciśnienia w mankiecie okładującym ramię badanego pacjenta. Podczas tej obserwacji lekarz słucha dźwięki pojawiające się cyklicznie, w takt tętna (rys. 7), umieszczając membranę słuchawki w dołku łokciowym okłudowanej ręki pacjenta. Nazywane są one tonami Korotkova.



Rys. 7. Tony Korotkova na tle skali ciśnieniomierza rtęciowego

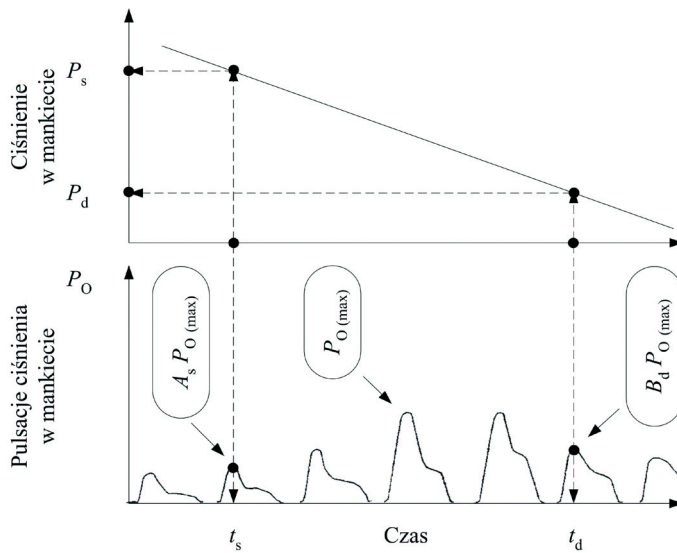
Pierwszy, najwyraźniejszy ton wskazuje na ciśnienie w mankiecie, które odpowiada wartości ciśnienia skurczowego. Ostatni, najcichszy ton, wskazuje na wartość ciśnienia rozkurczowego. Ocena tych tonów jest subiektywna: zależy od doświadczenia lekarza, stanu jego słuchu, a także od indywidualnych cech sygnału pacjenta. Czasem tony są bardzo wyraźne, łatwe do zidentyfikowania. Innym razem są słabe, a szczególnie słaby jest ton ostatni. Rozwiązaniem tego problemu wydaje się być powtórzenie pomiaru. Wielokrotne powtarzanie nie jest jednak wskazane, ze względu na możliwość zmęczenia naczynia i w konsekwencji nieprawdziwe wyniki [19].

Metodą uniknięcia rozważanego tu błędu subiektywnego jest automatyczna identyfikacja tonów poprzez zastąpienie słuchawki lekarskiej – mikrofonem. Wskazanie właściwego ciśnienia w mankiecie nastąpi wtedy, gdy będzie odpowiedni poziom dźwięku, który z kolei uruchomi układ automatyki (w celu zapamiętania właściwej wartości ciśnienia). Jeśli jednak dźwięki będą bardzo słabe (tzw. słabe tętno, oznaczające bardzo ciche tony Korotkova) rzeczywista wartość ciśnienia zostanie źle oszacowana. Regulacja wzmocnienia sygnału dźwiękowego wprawdzie jest możliwa, ale może spowodować odczyt zawyżonej wartości ciśnienia skurczowego bądź zaniżonej wartości ciśnienia rozkurczowego. W końcu rozwiązanie automatycznej identyfikacji tonów jest stosowane w urządzeniach bardzo niechętnie. Liczba takich ciśnieniomierzy na rynku jest znikoma. Stąd też należy liczyć się z tym, że błąd opisany może pojawiać się nadal.

5.2. Przybliżenia i założenia upraszczające tkwiące w metodzie i procedurze pomiarowej

Oscylometryczna metoda wyznaczania ciśnienia tętniczego krwi jest obecnie realizowana w większości urządzeń. Są one łatwo dostępne na rynku, a ze względu na prostotę obsługi są szeroko używane w warunkach domowych.

Zasada pomiaru polega na obserwacji pulsacji ciśnienia krwi uwarunkowanych cykliczną pracą serca. Pulsacje, o amplitudzie pojedynczych mmHg, pojawiają się wtedy, gdy zmienia się ciśnienie w mankcie okłudującym, gdy ciśnienie rośnie bądź maleje. Początkowo amplituda pulsacji jest mała, potem zaczyna rosnąć, a następnie znowu maleje. Zmieniające się wartości amplitudy pulsacji są podstawą do wyznaczenia ciśnienia w mankcie, odpowiadającego wartości ciśnienia skurczowego P_s i rozkurczowego P_d . Sposób identyfikacji obu ciśnień przedstawiono na rys. 8.



Rys. 8. Zasada wyznaczania ciśnienia tętniczego krwi metodą oscylometryczną.

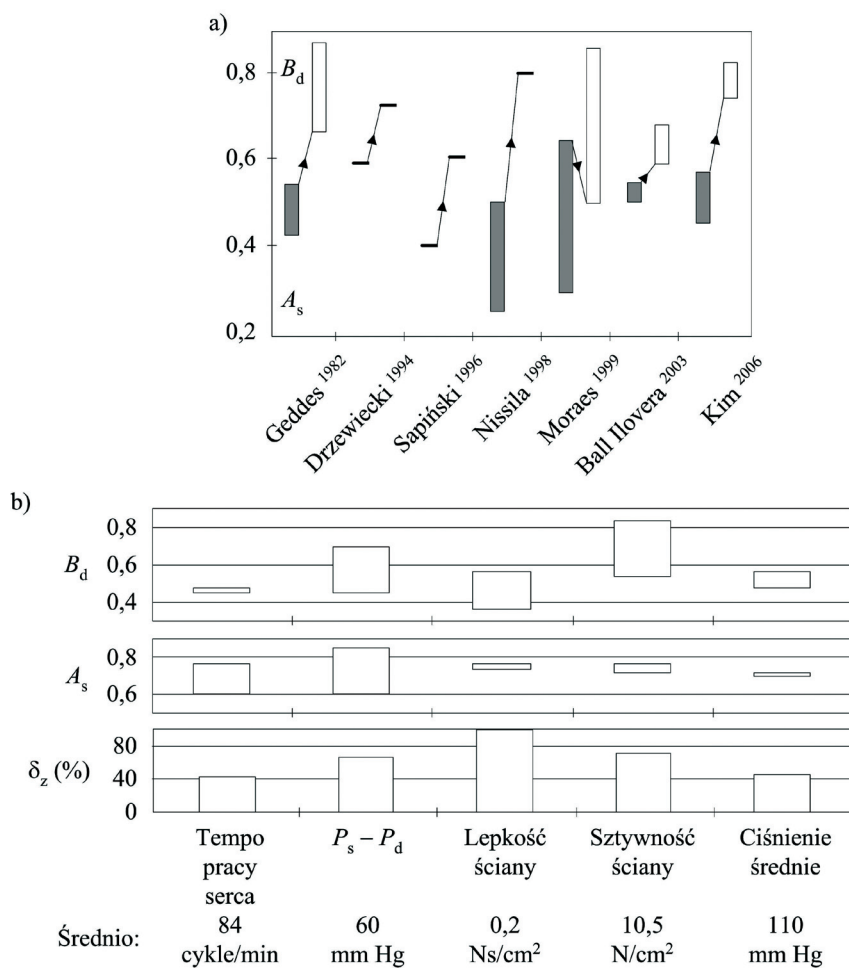
Oscylacje jako podstawa wyznaczenia ciśnienia P_s i P_d ,
gdzie: P_O – amplituda oscylacji ciśnienia; A_s i B_d – współczynniki

Podstawą do wyznaczenia tych ciśnień jest maksymalna amplituda pulsacji $P_{O(max)}$. Przy znajomości odpowiednich współczynników A_s i B_d obliczane są dwie inne wartości amplitud pulsacji:

$$P_{Os} = A_s \cdot P_{O(max)}, \quad P_{Od} = B_d \cdot P_{O(max)} \quad (4)$$

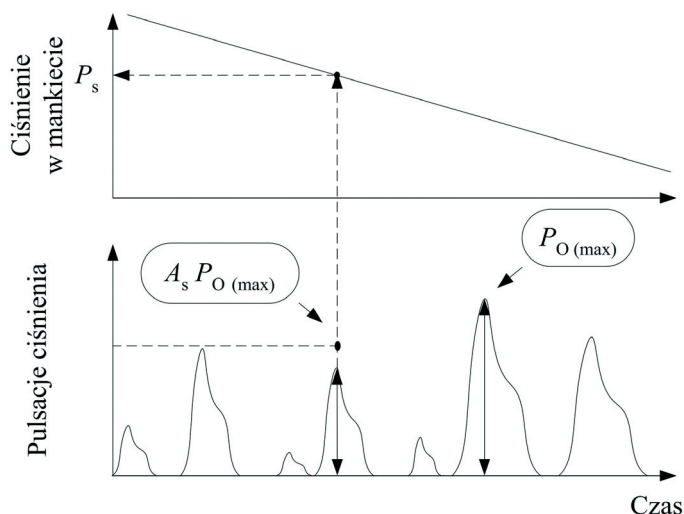
Wyznaczenie amplitudy oscylacji P_{Os} , która pojawia się w chwili t_s , umożliwia odczytanie wartości ciśnienia, jakie panowało wtedy w mankcie. Odpowiada ono ciśnieniu skurczowemu P_s . Podobnie wyznacza się ciśnienie rozkurczowe P_d . Współczynniki A_s i B_d ustalane są na drodze badania populacji zdrowych pacjentów. Opisana tu metoda wyznaczania ciśnienia krwi jest metodą obliczeniową w porównaniu

do wcześniej opisanej metody osłuchowej, która zawsze była, jest i będzie metodą odniesienia (w literaturze nazywana jest „złotym standardem”). Współczynniki A_s i B_d mają charakter statystyczny. Podawane w literaturze ich wartości różnią się między sobą (rys. 9).



Rys. 9. Oscylometryczna metoda wyznaczania ciśnienia tętniczego krwi:
 a – wartości współczynników A_s i B_d proponowane przez różnych autorów,
 b – wpływ innych cech układu krążenia na wartości współczynników A_s i B_d ;
 δ_z – względny rozrzut wartości wokół średniej

Poważny problem stanowi ustalenie ciśnienia u ludzi chorych, których naczynia krwionośne są sztywniejsze (np. u diabetyków) [20]. Wyznaczane wartości mogą być nieprawdziwe: np. zawyżone P_s lub/i zaniżone P_d . Oddzielny problem stanowi arytmiczna praca serca, w której pulsacje pojawiają się niecyklicznie i równocześnie amplitudy pulsacji mają charakter nieuporządkowany (rys. 10).



Rys. 10. Problematyczne wyznaczenie wartości tętniczego ciśnienia skurczowego w obecności arytmii

Niepewności wyznaczenia ciśnienia tętniczego krwi związane z ustaleniem współczynników A_s i B_d mogą być znaczne, a często nawet niemożliwe do oszacowania. To sprawia, że metoda daje w niektórych przypadkach jedynie orientacyjne wartości ciśnienia krwi. Wprawdzie producenci takich ciśnieniomierzy podają dokładności, lecz dotyczą one głównie jakości użytych czujników ciśnienia.

6. Spostrzeżenia i wnioski

Istotnym problemem odróżniającym obiekt techniczny od obiektu biomedycznego jest to, że podczas eksperymentu pomiarowego z obiektem biomedycznym pojawiają się dodatkowe, w stosunku do obiektów technicznych, źródła niepewności. Takie niepewności, których źródła można często nie zauważyć, można nazwać *nieujawnionymi*, ze względu na trudności w ich szybkiej i jednoznacznej identyfikacji.

Wynikają one głównie z jego specyfiki, bowiem cechuje go znaczna zmienność. Jest to złożony układ, zbudowany ze ściśle współdziałających układów fizjologicznych, których rozdzielenie nie jest możliwe. W rezultacie tego podczas obserwacji jednego układu zakłóceniem będą sygnały pochodzące od innych układów. Efektem tego jest znaczne rozproszenie wartości uzyskiwanych rezultatów pomiarów.

Niestąłość wyników może być tak znaczna, że wymagane jest ustalenie zaleceń dotyczących sposobu postępowania zarówno lekarza jak i pacjenta. Szczególnie dotyczy to układu oddechowego, gdzie pacjent może świadomie lub nieświadomie wpływać na wyniki badań. Sformułowano więc specjalne przepisy (*Manouwer Performance Recommendation – Subject Instruction and Manouwer Performance*) zawarte w zaleceniach [16], które można wyegzekwować dzięki takiej cesze obiektu biomedycz-

nego, jaką jest inteligencja. Wykorzystanie rezultatów pomiarowych do celów diagnostyki jest możliwe po spełnieniu kryteriów dotyczących akceptowalności i powtarzalności testu.

Znajomość oddziaływań zewnętrznych na obiekt pomiaru jest bardzo często utrudniona i niepełna. To istotnie rzutuje na wynik pomiaru i jego niepewność.

Sprawdzenie jakości diagnostycznej aparatury medycznej przez producenta w typowych dla urządzeń technicznych warunkach jest niewystarczające. Przyjętą tradycją jest zbadanie urządzenia za pomocą symulatorów odpowiednich cech pacjenta. W taki sposób określa się na przykład jakość spirometru. Bazę stanowią 24 sygnały (zapisane w formie cyfrowej), którymi sterowana jest strzykawka zadająca odpowiedni przepływ powietrza [21].

Innym sposobem kontroli wiarygodności pomiarów jest porównanie wyników badań pacjentów uzyskanych za pomocą dwóch urządzeń pomiarowych: znanego i tego, podlegającego ocenie. Jednak ze względu na wiadomą zmienność losową cech populacji (opisaną np. w [22 ÷ 24]) przyjęto statystyczny sposób interpretacji rezultatów pomiarów, specyficzny dla obiektów biomedycznych. Podstawą jest szstandarowa praca autorów Bland i Altman [25] dotycząca określania błędów pomiarowych i współczynników korelacji.

7. Podsumowanie

Do wielu dziedzin pomiarów medycznych można wprost aplikować metody stosowane w technice pomiarowej, a w innych konieczne jest stosowanie specyficznych metod, opracowanych tylko dla potrzeb diagnostyki medycznej. Wiarygodne rezultaty uzyskuje się dzięki aparaturze spełniającej odpowiednie, dla danej dziedziny diagnostyki medycznej, standardy pomiarowe. Standaryzacja dotyczy także strony medycznej pomiaru – zachowania pacjenta i lekarza oraz procedury przeprowadzenia testu. Specyficzny jest wzorzec – norma medyczna. Wyznacza się ją dla części populacji, a traktowana jest jako norma obowiązująca całą populację.

Zapewnienie powtarzalności wyników jest trudne do realizacji. Chociaż wymóg powtórzenia badań w tych samych warunkach jest spełniony z technicznego punktu widzenia, to pojawiają się zmienne wyniki pomiarów będące efektem zmienności (często losowej zmienności) mierzonych cech pacjenta. Warunek odtwarzalności wyników może nie być spełniony. Pomiar w zmienionych warunkach może być powodem otrzymania zupełnie innych rezultatów. Zmienione warunki spowodują zmianę parametrów samego obiektu. Cecha „powtarzalność” i „odtwarzalność”, na którą zwraca uwagę „Przewodnik” [4] może tu mieć odniesienie tylko i wyłącznie do aparatury pomiarowej, ale nie do badanego obiektu, jakim jest pacjent.

W końcowym budżecie niepewności, gdy precyzuje się jej składowe typu A i typu B, udział przyrządu pomiarowego zaznacza się głównie w niepewności typu B. Składowe losowe (niepewność typu A) związane z aparaturą są tu do pominięcia.

Udział pacjenta w budżecie niepewności zaznacza się w dwóch typach składowych. Niepewność typu B może mieć charakter znany, gdy pochodzi od styku pacjent-przyrząd. Wprawdzie oddziaływanie przyrządu na pacjenta wykazuje charak-

ter systematyczny, to zmienność cech pacjenta czyni to oddziaływanie zmiennym, a wynikająca stąd niepewność jest trudna do oszacowania. Taka sytuacja występuje na przykład podczas badania układu oddechowego (natężony wydech), gdy współdziała opór oddechowy z oporem przepływowym przetwornika spirometrycznego.

Składowe losowe niepewności (typu A) pochodzą od cech samego obiektu. Czasem znane są rozkłady prawdopodobieństwa tych cech (często jest to rozkład normalny). Aby ograniczyć losową zmienność rezultatów badania, wynikającą z natury pacjenta, próbuje się formułować standardy jego zachowania podczas badania. Takie zalecenia sformułowano m.in. dla badania układu oddechowego [26].

Literatura

- [1] W. Guder, H. Wisser, S. Narayanan, B. Zawta, M. Woźniak (red. wyd. pol.): *Próbki: od pacjenta do laboratorium. Wpływ zmienności przedanalizacyjnej na jakość wyników badań laboratoryjnych*. MedPharm, Warszawa 2009.
- [2] VP. Alferov: *Safety of life in light of thermic conditions in environment*. Ekologiczna Bezpieka 2008, 1, 1, 22-26.
- [3] B. Juroszek: *Metrologiczne aspekty badania czynności mechanicznej układu oddechowego*. Ofic. Wyd. Polit. Wrocł. Wrocław 2004.
- [4] *Wyrażanie niepewności pomiaru. Przewodnik*. GUM, Warszawa 1999.
- [5] T. Grzelewski, I. Stelmach: *Badania oporów oddechowych w monitorowaniu astmy u dzieci*. Alergia Astma Immunologia 2003, 8, 3, 117-120.
- [6] K. Horsfield, G. Cumming: *Morphology of the bronchial tree in man*. J. Appl. Physiol. 1968, 24, 3, 373-383.
- [7] A. Zen-Jebria: *Gas mixing in lung model ventilated by high frequency oscillation: effect of tidal volume, frequency and molecular diffusivity*. Med. Biol. Eng. and Comp. 1991, 29, 1, 75-78.
- [8] A. S. Slutsky, G. G. Berdine, J. M. Drazen: *Steady flow in a model of human central airways*. J. Appl. Physiol. 1980, 49, 3, 417-423.
- [9] J. R. Hammersley, D. E. Olson: *Physical models of smaller pulmonary airways*. J. Appl. Physiol. 1992, 72, 6, 2402-2414.
- [10] A. Wasiutyński: *Patomorfologia płuc*. PZWL Warszawa 1978.
- [11] B. Juroszek: *Air features in spirometric transducers*. Measurement 2006, 39, 466-476.
- [12] B. Juroszek: *Warunki kalibracji spirometru*. W: Jakubiec J., Moron Z., Juniewicz H. (red.), *Metrologia dziś i jutro*, Ofic. Wyd. Polit. Wrocł. Wrocław 2010, 249-260.
- [13] Z. Turney, W. Blumenfeld: *Heated Fleisch pneumotachometer: a calibration procedure*. J. Appl. Physiol. 1973, 34, 1, 117-121.
- [14] B. Juroszek: *Evaluation of the transducer's flow resistance on the spirometric results*. Allergy and Asthma Proceedings, 2006, 27, 5, 388-396.
- [15] J. Stocks, PH. Quanjer: *Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity*. Eur. Respir. J. 1995, 8, 492-506.
- [16] RM. Gardner, JL Hankinson, JL. Clausen, et al.: *Standardization of spirometry – 1987 update*. Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136, 1285-1298.
- [17] J. Roca, F. Burgos, J. Sunyer, et al.: *Reference values for forced spirometry*. Eur. Respir. J. 1999, 11, 1354-1362.

- [18] M. R. Becklake: *Concepts of normality applied to the measurement of lung function*. Am. J. of Med. 1986, 80, 1158-1163.
- [19] A. Sapiński: *Sfigmomanometria*. DNH-PAN Poznań 1991.
- [20] B. Juroszek: *Metoda oscylometryczna pomiaru ciśnienia tętniczego krwi – modelowanie układu*. Przegląd Elektrotechniczny 2008, 84, 12, 304-307.
- [21] R. O. Crapo: *Standardization of spirometry. 1994 update*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995, 152, 1107-1136.
- [22] T. Busso, P. J. Liang, P. A. Robbins: *Breath-to-breath relationships between respiratory cycle variables in humans at fixed and-tidal PCO₂ and PO₂*. J. Appl. Physiol. 1996, 81, 5, 2287-2296.
- [23] W. Jarisch, J. S. Detwiler: *Statistical model of fetal heart rate variability*. IEEE Tr. on BME 1980, 27, 10, 582-589.
- [24] B. E. Pennock, R. M. Rogers, D. R. McCaffree: *Changes in measured spirometric indices. What is significant?* Chest. 1981, 80, 1, 97-99.
- [25] J. M. Bland, D. G. Altman: *Measurement error and correlation coefficients*. Br. Med. J. 1996, 313, 41-42.
- [26] M. R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson, et al.: *Standardisation of spirometry*, Series „ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing” (Brusasco V., Crapo R., Viegi G., (Number 2 in this Series), Eur. Respir. J. 2005, 26, 319-338.