

Bogumir Gr a l a, Janina Ś w i e t l i c k a - G r a l a,  
Jerzy W o j t a s z e k (Poznań)

ANALIZA KRZYWYCH REAKCJI ILOŚCIOWYCH W BADANIACH  
HEMODYNAMICZNYCH <sup>1)</sup>

1. Wstęp

Wpływ rozmaitych czynników doświadczalnych na wartość różnych cech przyrodniczych obserwowanych na jednostkach doświadczalnych można badać stosując wieloczynnikową analizę wariancji. Przy wielokierunkowej klasyfikacji zarówno jednostek doświadczalnych, jak i powtarzanych na nich pomiarów jednej cechy stosuje się analizę profilową, czyli wielozmienną analizę wariancji powtarzanych pomiarów (por. [5]).

Powtarzane pomiary są zazwyczaj sklasyfikowane według miejsc i terminów ich wykonywania, co przy liniowym uporządkowaniu pomiarów pozwala wykreślać pewne "profile" jednostek lub obiektów doświadczalnych. Ponieważ pomiary jednakowego charakteru powtarzane są na tych samych jednostkach ustaloną liczbę razy, zatem otrzymane obserwacje można przedstawić jako punkty w układzie współrzędnych prostokątnych, w którym jedną zmienną jest czas lub miejsce w uporządkowanej przestrzeni, a drugą - wartość obserwowanej cechy biologicznej. Tego rodzaju wykresy informują nas o reakcji cechy przyrodniczej na działanie badanych czynników. Czynniki określające klasyfikację jednostek doświadczalnych w taki

---

<sup>1)</sup> Pracę wykonano pod kierunkiem prof. dra T. Calińskiego w ramach problemu O6.1.1 koordynowanego przez Instytut Matematyczny PAN. Obserwacje medyczne zebrano w ramach cyklu badań byłej II Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu pod kierunkiem doc. dr J. Hasika.

sposób, że poziomy lub kombinacje poziomów czynników badane są na różnych jednostkach, nazywamy czynnikami klasyfikacyjnymi, natomiast czynniki, których poziomy bada się na tych samych jednostkach - czynnikami profilowymi.

Jeżeli poziomy czynnika profilowego zmieniają się w sposób ilościowy (co wiąże się przeważnie ze zmianą natężenia pewnego bodźca) i reakcja obserwowanej cechy na ten czynnik ma charakter ilościowy, to uzyskujemy tak zwaną krzywą reakcji ilościowej. Nie każda krzywa reakcji ilościowej jest krzywą profilową (co ma miejsce np. przy stosowaniu dawek pewnego czynnika doświadczalnego na różne jednostki) i na odwrót.

Z badaniami krzywych reakcji ilościowych mamy do czynienia szczególnie często w medycynie, gdzie w wielu przypadkach występuje specyficzny czynnik profilowy, mianowicie stosowany bodziec biochemiczny lub biofizyczny, którego wpływ na organizm obserwowany jest w czasie i w przestrzeni. Specyfiką badań medycznych jest również to, że nie zawsze istnieje druga grupa jednostek, służąca do porównania jako grupa wzorcowa (standard) lub kontrolna (norma).

Korzystając z wyników badań nad pierwotną niedoczynnością tarczycy przeprowadzonych przez Wojtaszka [9] chcemy przedstawić analizę krzywych reakcji ilościowych organizmu człowieka na przeciwnie działające bodźce w różnych warunkach czasowo-przestrzennych. W omawianym przykładzie występują cztery czynniki profilowe, nie ma natomiast czynnika klasyfikacyjnego (mamy do czynienia z jedną tylko grupą jednostek).

## 2. Materiał i metodyka badań

Upośledzenie wydzielania hormonów tarczycy prowadzi między innymi do zmian paramiażdżycowych w układzie krążenia. Pacjenci zgłaszają stałe odczuwanie zimna, obrzęk powiek i twarzy, przyrost wagi ciała, obniżenie barwy głosu, łatwe męczenie się i duszność wysiłkową, senność i skłonność do zasypiania w ciągu dnia.

Głównym celem badań w pracy Wojtaszka [9] było rozstrzygnięcie problemu, w jakim stopniu przy niedoczynności tarczycy tętnice tracą elastyczność i który ich odcinek jest na to szczególnie narażony. Wskaźnikiem zaawansowania ewentualnych zmian chorobowych może być między innymi szybkość fali tętna na jednym z najdłuższych przebiegów (od serca do palca środkowego włącznie).

Badania hemodynamiczne wykonano u 15 chorych z pierwotną niedoczynnością tarczycy (12 kobiet i 3 mężczyzn w wieku od 30 do 65 lat) przy pomocy czterokanałowego aparatu elektrokardiograficznego typu Sanhorn. Zapis krzywej fali tętna rejestrowano przy użyciu czujników piezoelektrycznych wmontowanych w drugi i trzeci kanał, w pierwszym uzyskiwano drugie elektrokardiograficzne odprowadzenie kończynowe. Czujniki piezoelektryczne przykładano do tętnicy szyjnej lewej w połowie długości brzegu wewnętrznego mięśnia mostkowo-obojczykowego oraz do tętnicy promieniowej lewej w okolicy nadgarstka. Na środkowy palec lewej ręki nakładano szklany cylinder. Rytmicznie powtarzająca się zmiana objętości palca umożliwiała zarejestrowanie krzywej fali tętna przy pomocy pisaka termicznego na papierze ciepłoczułym. Pomiary wykonywano w dwóch miejscach (nadgarstek i palec) po to, żeby ocenić oddzielnie elastyczność dużych i małych tętnic. Badanych obciążano dwoma bodźcami: acetylocholiną 0.2 a następnie levonorem 0.1 w ilości 1 ml każdy. Preparaty te wstrzykiwano domięśniowo w celu oceny reakcji organizmu w postaci zmian szybkości fali tętna przy rozszerzaniu się i obkurczaniu naczyń krwionośnych. Pomiary powtórzono po miesiącu terapii preparatami tarczycy dla zbadania wpływu leczenia. Szybkość fali tętna mierzono bezpośrednio przed iniekcją bodźca oraz 5, 10 i 15 minut po iniekcji (iniekcję levonoru wykonywano po ustąpieniu zmian wywołanych acetylocholiną).

Występują tu zatem cztery czynniki profilowe:

- A - terminy badań (przed i po miesiącu leczenia);
- B - terminy pomiarów (0, 5, 10, 15 minut);
- C - miejsca pomiarów (nadgarstek, palec);
- D - bodźce biochemiczne (acetylocholina, levonor).

Szczególą rolę odgrywają tutaj terminy pomiarów, w których obserwacje wyznaczają krzywą pewnej reakcji ilościowej organizmu (wynik w każdym punkcie jest obserwacją zmiennej losowej o rozkładzie typu ciągłego, zależnym od poziomu czynnika profilowego). Pozostałe czynniki profilowe mają tutaj charakter jakościowy, gdyż ich poziomy nie zmieniają się w sposób ciągły. Należy zauważyć, że w odniesieniu do miejsc pomiarów, krzywe reakcji uzyskuje się jednocześnie. Natomiast punkty krzywych dla terminów badań i bodźców obserwuje się w czasie w ustalonej kolejności. Pozwala to na łączenie odpowiednich wykresów.

Układ jednostek doświadczalnych charakteryzuje tutaj wektor  $\underline{x} = 1_N$  (tzn. wektor kolumnowy o N składowych równych 1). Hipotezę

dotyczącą porównań między punktami krzywych profilowych zapisać można w następującej postaci macierzowej:

$$(1) \quad H_0 : \underline{\mu}' \underline{M} = \underline{0},$$

gdzie  $\underline{\mu}$  typu  $p \times 1$  jest wektorem nieznanych parametrów, określających efekty  $p$  poszczególnych kombinacji poziomów czynników profilowych zaś  $\underline{M}$  typu  $p \times u$ ,  $p \geq u$  jest macierzą określającą  $u$  związków liniowych między elementami wektora  $\underline{\mu}$  (patrz: [4]).

Do testowania tego rodzaju hipotez służy statystyka  $T^2$  Hotellinga, postaci

$$(2) \quad T^2 = N(N-1) \underline{\bar{y}}' \underline{M} (\underline{M}' \underline{S}_e \underline{M})^{-1} \underline{M}' \underline{\bar{y}},$$

gdzie  $N$  jest liczbą jednostek doświadczalnych,  $\underline{\bar{y}}$  jest wektorem typu  $p \times 1$ , którego składowymi są średnie uzyskane dla  $p$  poszczególnych kombinacji poziomów czynników profilowych (w omawianym przykładzie mamy  $N = 15$ ,  $p = 32$ ),  $\underline{S}_e$  jest macierzą sum kwadratów i sum iloczynów odchyień dla błędu doświadczalnego, typu  $p \times p$ , obliczoną według wzoru:

$$(3) \quad \underline{S}_e = \underline{Y}' \underline{Y} - \underline{Y}' \underline{x} (\underline{x}' \underline{x})^{-1} \underline{x}' \underline{Y},$$

gdzie  $\underline{Y}$  jest macierzą uzyskanych w doświadczeniu obserwacji, typu  $N \times p$  (patrz: [1]).

Jeżeli hipoteza zerowa jest prawdziwa, wówczas statystyka

$$(4) \quad F = \frac{N-u}{(N-1)u} T^2$$

ma rozkład  $F$  Fishera-Snedecora z  $u$  i  $N-u$  stopniami swobody.

Gdy wyliczona przy pomocy wzoru (4) wartość statystyki  $F$  przekracza wartość krytyczną  $F_{\alpha; u, N-u}$  odczytaną z tablic rozkładu  $F$  dla  $u$  i  $N-u$  stopni swobody oraz obranego poziomu istotności  $\alpha$  (por. [3]), wtedy hipotezę zerową odrzucamy.

W przypadku odrzucenia hipotezy zerowej interesować nas mogą funkcje liniowe parametrów, to znaczy funkcje postaci  $\Psi = \underline{\mu}' \underline{M} \underline{a}$ , gdzie  $\underline{a}$  jest pewnym wektorem niezerowym typu  $u \times 1$ . Przedział ufności dla takiej pojedynczej funkcji, zwany przedziałem Hotellinga, ma postać

$$(5) \quad \hat{\Psi} - T_{\alpha} \hat{\sigma}_{\hat{\Psi}} \leq \Psi \leq \hat{\Psi} + T_{\alpha} \hat{\sigma}_{\hat{\Psi}},$$

gdzie  $\hat{\Psi} = \underline{\bar{y}}' \underline{M} \underline{a}$  jest estymatorem (uzyskany metodą najmniejszych kwadratów) funkcji  $\Psi$ ,  $\hat{\sigma}_{\hat{\Psi}}^2 = (N-1)^{-1} N^{-1} \underline{a}' \underline{M}' \underline{S}_e \underline{M} \underline{a}$  jest estymatorem nieobciążonym wariancji funkcji  $\hat{\Psi}$ , natomiast  $T^2 = \frac{u(N-1)}{N-u} F_{\alpha; u, N-u}$

jest  $100 \cdot \alpha$  procentową wartością krytyczną z rozkładu  $T^2$  Hotellinga (zob. [1]).

Przy uwzględnieniu czterokierunkowej klasyfikacji pomiarów, wektor nieznanych parametrów można zapisać jako

$$\underline{\mu} = \left\{ \mu_{ijkl} \right\},$$

gdzie wskaźniki  $i, j, k, l$ , odpowiadają poszczególnym czynnikom profilowym, przy czym  $i = 1, \dots, d$ ;  $j = 1, \dots, c$ ;  $k = 1, \dots, b$ ;  $l = 1, \dots, a$ .

W opisanym przykładzie mamy:  $d = 2$  (bodźce),  $c = 2$  (miejsca pomiarów),  $b = 4$  (terminy pomiarów),  $a = 2$  (terminy badania). Zatem matematyczny model obserwacji zmian szybkości fali tętna  $q$ -tej jednostki doświadczalnej, pod wpływem  $i$ -tego bodźca, w  $j$ -tym miejscu,  $k$ -tym terminie pomiarów oraz  $l$ -tym terminie badania jest postaci:

$$y_q [ijkl] = \mu [ijkl] + e_q [ijkl],$$

gdzie  $\mu [ijkl]$  oznacza wpływ  $i$ -tego bodźca w  $j$ -tym miejscu,  $k$ -tym terminie pomiarów,  $l$ -tym terminie badania,  $e_q [ijkl]$  - błąd losowy związany z  $(qijkl)$ -tą kombinacją wymienionych wyżej czynników profilowych. Wektory  $e_q$  mają  $a \cdot b \cdot c \cdot d = 32$  wymiarowe rozkłady normalne o wartościach oczekiwanych 0 i nieznannej macierzy kowariancji  $\Sigma$ .

Do testowania hipotez dotyczących omawianych tu czynników profilowych służy nam macierz  $\underline{M}$  typu  $32 \times 31$  następującej postaci:

$$\underline{M} = \left[ \underline{M}_A \underline{M}_B \underline{M}_C \underline{M}_D \underline{M}_{AB} \underline{M}_{AC} \underline{M}_{AD} \underline{M}_{BC} \underline{M}_{BD} \underline{M}_{CD} \underline{M}_{ABC} \underline{M}_{ABD} \underline{M}_{ACD} \underline{M}_{BCD} \underline{M}_{ABCD} \right]$$

(patrz ryc. 1). Macierz  $\underline{M}_D$  typu  $32 \times 1$  służy do porównania wpływu bodźców,  $\underline{M}_C$  typu  $32 \times 1$  służy do porównania miejsc pomiarów,  $\underline{M}_B$  typu  $32 \times 3$  - dla porównania terminów pomiarów, wreszcie  $\underline{M}_A$  typu  $32 \times 1$  - dla porównania wpływu leczenia. Do testowania hipotez dotyczących odpowiednich interakcji między czynnikami profilowymi służą pozostałe bloki macierzy  $\underline{M}$  zamieszczonej na ryc. 1 (patrz [5]).

W tym przypadku może interesować nas nie jedna wspólna, lecz więcej oddzielnych hipotez postaci (1). W szczególności mogą tu nas interesować następujące hipotezy:  $1^\circ$  o braku wpływu czynnika A;  $2^\circ$  o braku wpływu czynnika B;  $3^\circ$  o braku wpływu czynnika C;  $4^\circ$  o braku wpływu czynnika D;  $5^\circ$  o braku interakcji czynników A i B, itd. Uwzględniając wszystkie interakcje będziemy mieli  $2^4 - 1$





oddzielnych hipotez postaci (1), o różnych macierzach  $\underline{M}$ , przy czym zachodzić będzie zawsze warunek  $1'_p \underline{M} = \underline{0}$  oraz rząd  $\underline{M} \leq p$ . Ogólnie, przy  $g$  czynnikach profilowych byłoby  $2^g - 1$  takich hipotez. Do tych hipotez można stosować test (4), a także przedział ufności (5) gdy po odrzuceniu którejś z oddzielnych hipotez interesujące będą pojedyncze funkcje parametryczne związane z tą hipotezą (zob. [2]).

Wyjaśnienia wymaga sposób interpretacji poziomu istotności  $\alpha$  i współczynnika ufności  $1 - \alpha$ . W przypadku hipotezy (1) jest to prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy tej postaci przez test oparty na statystyce (4). W odniesieniu do przedziału ufności Hotellinga (5),  $1 - \alpha$  jest prawdopodobieństwem tego, że nierówność w (5) spełniona będzie jednocześnie dla wszystkich możliwych funkcji  $\psi = \underline{\mu}' \underline{M} \underline{a}$  powstałych przy zastosowaniu dowolnych niezerowych wektorów  $\underline{a}$ . Jeśli więc w naszym przykładzie zastosuje się jedną wspólną macierz  $\underline{M}$  rzędu  $31$  i taką, że  $1'_p \underline{M} = \underline{0}$ , to  $\alpha$  będzie prawdopodobieństwem odrzucenia hipotezy, gdy ona jest prawdziwa i tym samym prawdziwe są wszystkie hipotezy dotyczące oddzielnie wpływu poszczególnych czynników i ich interakcji. Podobnie, współczynnik ufności  $1 - \alpha$  będzie interpretowany jako prawdopodobieństwo jednoczesnego spełnienia nierówności (5) dla wszystkich funkcji  $\psi$  opartych na macierzy  $\underline{M}$ , a tym samym dla wszystkich funkcji opartych na macierzach odpowiadających hipotezom oddzielnym. Przeciwnie, jeśli będziemy oddzielnie badać hipotezy dotyczące poszczególnych czynników i ich interakcji, to poziom istotności  $\alpha$  będzie prawdopodobieństwem odrzucenia danej oddzielnej hipotezy, gdy jest ona prawdziwa, bez względu na prawdziwość każdej innej oddzielnej hipotezy. Podobnie, współczynnik ufności  $1 - \alpha$  oznaczać będzie prawdopodobieństwo spełnienia nierówności (5) tylko dla tych wszystkich pojedynczych funkcji parametrycznych, które oparte są na macierzy  $\underline{M}$  odpowiadającej danej oddzielnej hipotezie, nie obejmując funkcji parametrycznych zbudowanych na innej hipotezie oddzielnej ([1], [6], [7], [5]).

### 3. Wyniki i ich omówienie

Wartości funkcji testowych określonych przy pomocy wzorów (2) i (4) zamieszczono w tabelicy 1.

Jak widać z tabelicy 1, zachodzą wysoce istotne różnice między terminami badań (A), miejscami pomiarów (C), bodźcami (D). Występuje także istotna interakcja terminów i miejsc pomiarów z bodź-



Tablica 1

Wartości statystyki  $T^2$  Hotellinga oraz odpowiadającej jej statystyki  $F$  Fishera-Snedecora przy czterech czynnikach profilowych

Źródło zmienności	$T^2$	Liczba stopni swobody dla $F$	$F$	$F_{0,10}$	$F_{0,05}$	$F_{0,01}$
A (terminy badań)	75,300	1;14	75,300 <sup>xx</sup>	3,10	4,60	8,86
B (terminy pomiarów)	5,771	3;12	1,649	2,61	3,49	5,95
C (miejsca pomiarów)	105,189	1;14	105,189 <sup>xx</sup>	3,10	4,60	8,86
D (bodźce)	9,316	1;14	9,316 <sup>xx</sup>	3,10	4,60	8,86
A x B	4,812	3;12	1,375	2,61	3,49	5,95
A x C	0,217	1;14	0,217	3,10	4,60	8,86
A x D	1,144	1;14	1,144	3,10	4,60	8,86
B x C	7,110	3;12	2,031	2,61	3,49	5,95
B x D	11,352	3;12	3,243 <sup>+</sup>	2,61	3,49	5,95
C x D	0,319	1;14	0,319	3,10	4,60	8,86
A x B x C	2,898	3;12	0,828 <sup>+</sup>	2,61	3,49	5,95
A x B x D	9,260	3;12	2,646 <sup>+</sup>	2,61	3,49	5,95
A x C x D	0,747	1;14	0,747	3,10	4,60	8,86
B x C x D	15,118	3;12	4,319 <sup>x</sup>	2,61	3,49	5,95
A x B x C x D	3,403	3;12	0,972	2,61	3,49	5,95

xx oznacza istotne różnice na poziomie istotności  $\alpha = 0,01$ ,

x oznacza istotne różnice na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ ,

+ oznacza istotne różnice na poziomie istotności  $\alpha = 0,10$ .

Uwaga: Poziom istotności  $\alpha = 0,10$  wzięto ze względu na niezbyt dużą liczebność grupy chorych ( $N = 15$ ) oraz ze względu na możliwość wystąpienia różnego stopnia zaawansowania zmian paramiażdżycowych, co mogłoby wpłynąć na istotność różnic.

cami biochemicznymi ( $B \times C \times D$ ). Wynika stąd, że kształty profili reakcji organizmu zależą od kombinacji miejsca pomiaru i stosowanego bodźca. Istotną okazała się interakcja bodźców z terminami pomiarów ( $B \times D$ ) oraz bodźców z terminami pomiarów i badań ( $A \times B \times D$ ). Kształty profili nie będą więc jednakowe, lecz będą zależały od bodźca oraz terminu badania.

Średnie dla kombinacji poziomów wszystkich czynników profilowych podane są w tablicy 2.

Szczegółowe wnioski można wyciągnąć dopiero po wyliczeniu odpowiednich przedziałów ufności określonych wzorem (5). Weźmy macierz  $\underline{M}_{BCD}$  (patrz ryc. 1). Zgodnie ze wzorem (5) obieramy wektor

Tablica 2

Średnie dla kombinacji terminów badań z terminami i miejscami pomiarów oraz bodźcami biochemicznymi (A × B × C × D)

				Terminy pomiarów			
				0'	5'	10'	15'
Acetylocholina	Nadgarstek	przed leczeniem	$\bar{y}_{11k1}$	386	377	365	359
		po leczeniu	$\bar{y}_{11k2}$	475	519	458	448
			$\bar{y}_{11k.}$	430,5	448,0	411,5	403,5
	Palec	przed leczeniem	$\bar{y}_{12k1}$	438	429	432	453
		po leczeniu	$\bar{y}_{12k2}$	557	556	533	552
			$\bar{y}_{12k.}$	497,5	492,5	482,5	502,5
Levonor	Nadgarstek	przed leczeniem	$\bar{y}_{21k1}$	403	384	385	367
		po leczeniu	$\bar{y}_{21k2}$	475	507	532	518
			$\bar{y}_{21k.}$	439,0	445,5	458,5	442,5
	Palec	przed leczeniem	$\bar{y}_{22k1}$	456	457	452	435
		po leczeniu	$\bar{y}_{22k2}$	557	589	581	567
			$\bar{y}_{22k.}$	506,5	523,0	516,5	501,0

$\mathbf{1e}' = [100]$ , a następnie mnożymy przez niego lewostronnie macierz  $\underline{M}'_{B \times C \times D}$  wybierając w ten sposób jej pierwszy wiersz. Wyliczoną uprzednio macierz sum kwadratów i sum iloczynów odchyień dla błęd  $\underline{S}_e$  (wzór (3)) mnożymy lewostronnie przez macierz  $\underline{M}'_{B \times C \times D}$ , a prawostronnie przez jej transpozycję (macierz o wierszach zamienionych na kolumny i odwrotnie) otrzymując macierz

$$\underline{M}'_{BCD} \underline{S}_e \underline{M}'_{BCD} = \begin{bmatrix} 41,9502 & 13,9847 & -3,3591 \\ 13,9847 & 9,5944 & 0,0461 \\ -3,3591 & 0,0461 & 24,6130 \end{bmatrix}$$

Po przemnożeniu tej macierzy lewostronnie przez wektor  $\underline{a}'$ , a prawostronnie przez jego transpozycję, otrzymujemy pierwszą liczbę znajdującą się na głównej przekątnej macierzy, czyli 41,9502. Wreszcie, przy pomocy wartości krytycznej  $F_{0.05; 3; 12} = 3,49$  wyliczamy następujący przedział ufności dla istotnej różnicy między pierwszym i drugim terminem pomiarów przy uwzględnieniu różnic między miejscami pomiarów uzyskanych z różnic między średnimi dla bodźców biochemicznych:

$$\mu_{111} - \mu_{112} - \mu_{121} + \mu_{122} - \mu_{211} + \mu_{212} + \mu_{221} - \mu_{222} \epsilon$$

$$\epsilon < -34,0; -31,0 >$$

Odpowiednie średnie zamieszczone są w tablicy 2.

Postępując w ten sposób po obraniu wektora  $\underline{a}' = [0 \ 1 \ 0]$ , uzyskano wyliczony na różnicach między miejscami pomiarów z różnic między bodźcami przedział ufności dla różnicy średnich między pierwszym i trzecim terminem pomiaru, postaci

$$\mu_{111} - \mu_{113} - \mu_{121} + \mu_{123} - \mu_{211} + \mu_{213} + \mu_{221} - \mu_{223} \epsilon$$

$$\epsilon < 12,7; 14,3 >$$

a dla różnicy między pierwszym i czwartym terminem pomiaru (przy  $\underline{a}' = [0 \ 0 \ 1]$ ), postaci

$$\mu_{111} - \mu_{114} - \mu_{121} + \mu_{124} - \mu_{211} + \mu_{214} + \mu_{221} - \mu_{224} \epsilon$$

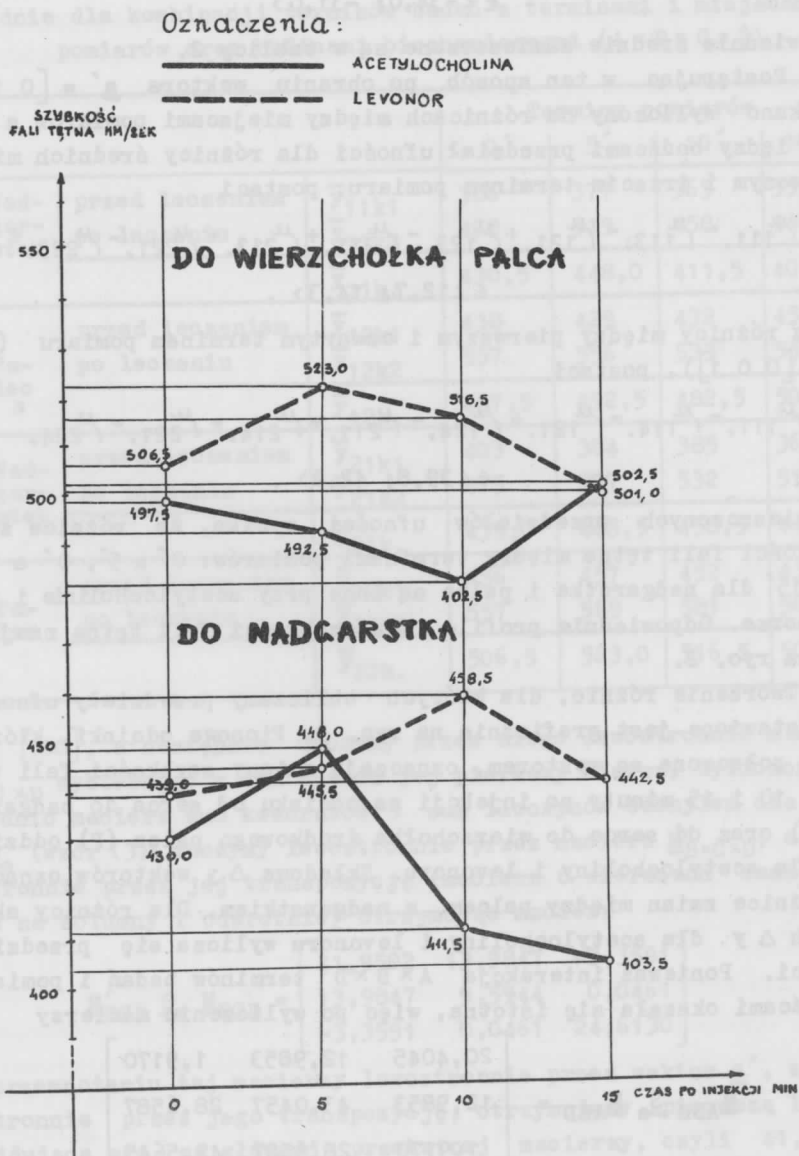
$$\epsilon < 39,8; 42,2 >$$

Z zamieszczonych przedziałów ufności wynika, że różnice zmian szybkości fali tętna między terminami pomiarów: 0' a 5', 0' a 10', 0' a 15' dla nadgarstka i palca są inne przy acetylocholinie i przy lewonorze. Odpowiednie profile dla szybkości fali tętna znajdują się na ryc. 2.

Tworzenie różnic, dla których obliczamy przedziały ufności, przedstawione jest graficznie na ryc. 3. Pionowe odcinki, których końce połączone są wektorem, oznaczają zmiany szybkości fali tętna do 5, 10 i 15 minuty po iniekcji na odcinku od serca do nadgarstka (N) oraz od serca do wierzchołka środkowego palca (P) oddzielnie dla acetylocholin i lewonoru. Składowe  $\Delta y$  wektorów oznaczają różnice zmian między palcem a nadgarstkiem. Dla różnicy składowych  $\Delta y$  dla acetylocholin i lewonoru wylicza się przedziały ufności. Ponieważ interakcja  $A \times B \times D$  terminów badań i pomiarów z bodźcami okazała się istotna, więc po wyliczeniu macierzy

$$\underline{M}'_{ABD} \underline{S}_e \underline{M}_{ABD} = \begin{bmatrix} 20,4045 & 12,9853 & 1,9170 \\ 12,9853 & 43,0457 & 28,6587 \\ 1,9170 & 28,6587 & 42,5645 \end{bmatrix}$$

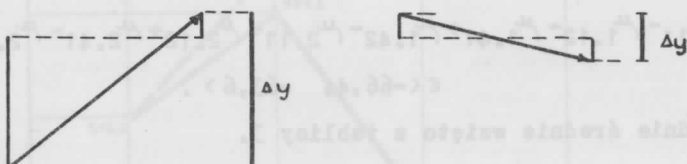
utworzono odpowiednie przedziały ufności postępując analogicznie, jak przy znajdowaniu poprzednio omawianych przedziałów ufności. I tak, przy pomocy wartości krytycznej  $F_{0,10;3;12} = 2,61$  wyliczono na różnicach dla bodźców z różnic dla terminów badań przedzia-



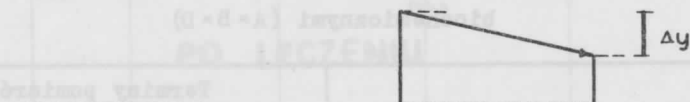
Ryc. 2. Profile zmian szybkości fali tętna na odcinku od serca do wierzchołka palca po podziałaniu bodźcami biochemicznymi

**ACETYLOCHOLINA LEVONOR**

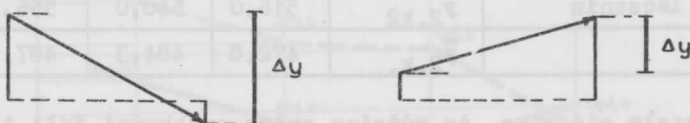
15 - 0 MIN



10 - 0 MIN



5 - 0 MIN



NADGARSTEK

PALEC

NADGARSTEK

PALEC

ODCINEK ODPOWIADAJĄCY SZYBKOŚCI FALI  
TĘTNA 10 MM/SEK

Ryc. 3. Tworzenie różnic między średnimi potrzebnych przy znajdowaniu przedziałów ufności dla kombinacji  $B \times C \times D$

ły ufnosci dla różnicy między średnimi dla terminów pomiarów 0' i 5', postaci

$$\mu_{1.11} - \mu_{1.12} - \mu_{1.21} + \mu_{1.22} - \mu_{2.11} + \mu_{2.12} + \mu_{2.21} - \mu_{2.22} \epsilon$$

$$\epsilon < -11,4; -9,6 > ,$$

dla różnicy między terminami pomiarów 0' i 10', postaci

$$\mu_{1.11} - \mu_{1.12} - \mu_{1.31} + \mu_{1.32} - \mu_{2.11} + \mu_{2.12} + \mu_{2.31} - \mu_{2.32} \epsilon$$

$$\epsilon < -59,9; -57,1 > ,$$

a dla różnicy między terminami 0' i 15', postaci

$$\mu_{1.11} - \mu_{1.12} - \mu_{1.41} + \mu_{1.42} - \mu_{2.11} + \mu_{2.12} + \mu_{2.41} - \mu_{2.42} \epsilon$$

$$\epsilon < -66,4; -63,6 > .$$

Odpowiednie średnie wzięto z tablicy 3.

Tablica 3

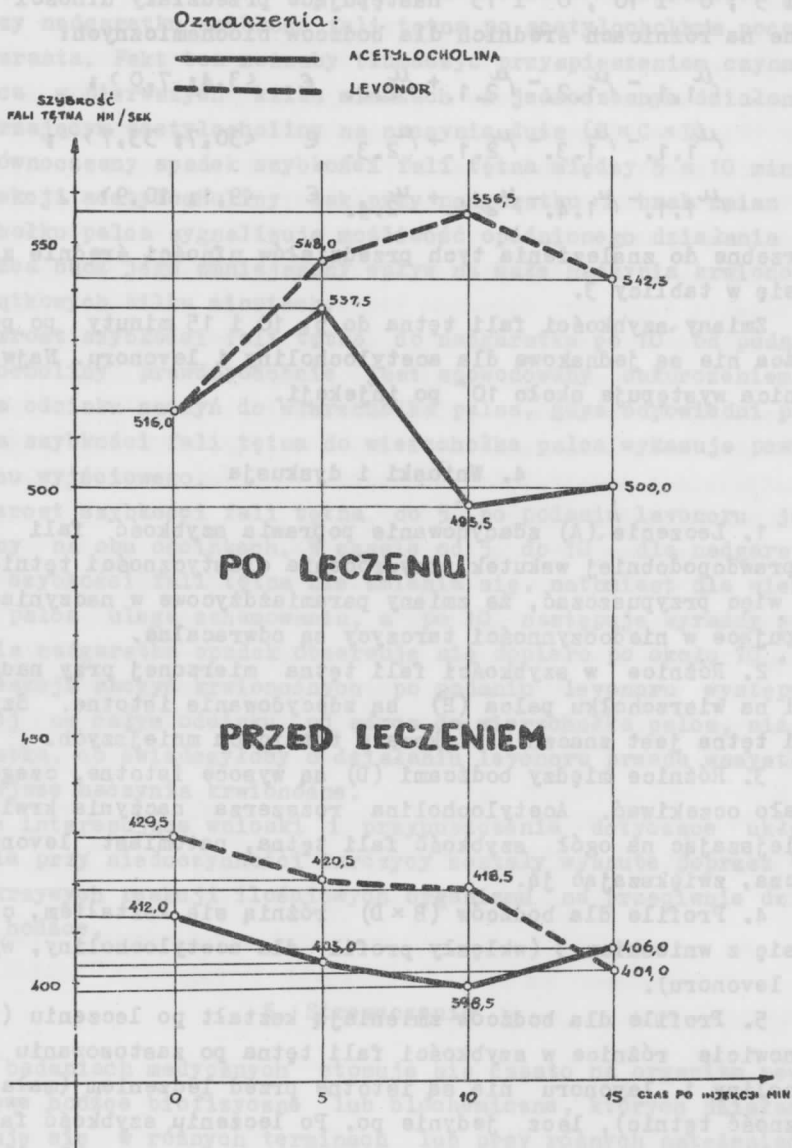
Średnie dla kombinacji terminów badań i pomiarów z bodźcami biochemicznymi (A × B × D)

		Terminy pomiarów				
		0'	5'	10'	15'	
Acetylocholina	przed leczeniem	$\bar{y}_{1.k1}$	412,0	403,0	398,5	406,0
	po leczeniu	$\bar{y}_{1.k2}$	516,0	537,5	495,5	500,0
		$\bar{y}_{1.k.}$	464,0	470,3	446,5	453,0
Levonor	przed leczeniem	$\bar{y}_{2.k1}$	429,5	420,5	418,5	401,0
	po leczeniu	$\bar{y}_{2.k2}$	516,0	548,0	556,5	542,5
		$\bar{y}_{2.k.}$	472,8	484,3	487,5	471,8

Okazało się więc, że różnice zmian szybkości fali tętna między terminami pomiarów 0' i 5', 0' i 10', 0' i 15' przed i po miesiącu leczenia są inne dla acetylocholin i inne dla levonoru. Największe różnice stwierdzono przy zmianach do 15 i do 10 minuty po iniekcji. Profile zmian szybkości fali tętna nie uwzględniające miejsc pomiarów znajdują się na ryc. 4.

W końcu, dla interakcji B × D terminów pomiarów z bodźcami biochemicznymi wyliczono macierz

$$\underline{M}_{BD} \underline{S}_e \underline{M}_{BD} = \begin{bmatrix} 73,6995 & 40,3442 & -3,7698 \\ 40,3442 & 50,8805 & -1,4918 \\ -3,7698 & -1,4918 & 19,7217 \end{bmatrix}$$



Ryc. 4. Profile zmian szybkości fali tętna przed i po miesiącu leczenia oraz po podziałaniu bodźcami biochemicznymi

Powtarzając poprzednie rozumowanie, dla wartości krytycznej  $F_{0,10;3;12} = 2,61$  uzyskano dla różnic między terminami pomiarów  $0'$  i  $5'$ ,  $0'$  i  $10'$ ,  $0'$  i  $15'$  następujące przedziały ufności wyliczone na różnicach średnich dla bodźców biochemicznych:

$$\mu_{1.1.} - \mu_{1.2.} - \mu_{2.1.} + \mu_{2.2.} \in \langle 3,4; 7,0 \rangle ;$$

$$\mu_{1.1.} - \mu_{1.3.} - \mu_{2.1.} + \mu_{2.3.} \in \langle 30,7; 33,7 \rangle ;$$

$$\mu_{1.1.} - \mu_{1.4.} - \mu_{2.1.} + \mu_{2.4.} \in \langle 9,1; 10,9 \rangle .$$

Potrzebne do znalezienia tych przedziałów ufności średnie znajdują się w tablicy 3.

Zmiany szybkości fali tętna do 5, 10 i 15 minuty po podaniu bodźca nie są jednakowe dla acetylocholin i levonoru. Największa różnica występuje około  $10'$  po iniekcji.

#### 4. Wnioski i dyskusja

1. Leczenie (A) zdecydowanie poprawia szybkość fali tętna, najprawdopodobniej wskutek przywrócenia elastyczności tętnic. Można więc przypuszczać, że zmiany paramiażdżycowe w naczyniach występujące w niedoczynności tarczycy są odwracalne.

2. Różnice w szybkości fali tętna mierzonej przy nadgarstku i na wierzchołku palca (B) są zdecydowanie istotne. Szybkość fali tętna jest znacznie większa w tętnicach mniejszych.

3. Różnice między bodźcami (D) są wysoce istotne, czego należało oczekiwać. Acetylocholina rozszerza naczynia krwionośne zmniejszając na ogół szybkość fali tętna, natomiast levonor obkurcza, zwiększając ją.

4. Profile dla bodźców (B×D) różnią się kształtem, co wiąże się z wnioskiem 3 (wklęsły profil dla acetylocholin, wypukły dla levonoru).

5. Profile dla bodźców zmieniają kształt po leczeniu (A×B×D), mianowicie różnice w szybkości fali tętna po zastosowaniu acetylocholin i levonoru nie są istotne przed leczeniem (mała elastyczność tętnic), lecz jedynie po. Po leczeniu szybkość fali tętna pod wpływem acetylocholin początkowo wzrasta. Po leczeniu wzrost szybkości fali tętna wywołany levonorem jest większy niż spadek pod wpływem acetylocholin. Wynika to zapewne z aktywności użytych dawek obu bodźców jak i różnic w elastyczności naczyń przy rozkurczaniu i obkurczaniu.



6. Bodźce nie wpływają w jednakowym stopniu na szybkość fali tętna na odcinkach: serce - nadgarstek i serce - wierzchołek palca. Przy nadgarstku szybkość fali tętna po acetylocholinie początkowo wzrasta. Fakt ten możnaby tłumaczyć przyspieszeniem czynności serca w pierwszych kilku minutach z jednoczesnym działaniem rozszerzającym acetylocholinę na naczynia duże ( $B \times C \times D$ ).

Równoczesny spadek szybkości fali tętna między 5 a 10 minutą po iniekcji acetylocholinę tak przy nadgarstku i brak zmian na wierzchołku palca sygnalizuje możliwość opóźnionego działania tego bodźca bądź jego zmniejszony wpływ na małe naczynia krwionośne w początkowych kilku minutach.

Wzrost szybkości fali tętna do nadgarstka po 10' od podania acetylocholinę prawdopodobnie jest spowodowany obkurczeniem na dalszym odcinku naczyń do wierzchołka palca, gdyż odpowiedni profil dla szybkości fali tętna do wierzchołka palca wykazuje powrót do stanu wyjściowego.

Wzrost szybkości fali tętna do 5' po podaniu levonoru jest zbliżony na obu odcinkach. W czasie od 5' do 10' dla nadgarstka wzrost szybkości fali tętna nie zmienia się, natomiast dla wierzchołka palca ulega zahamowaniu, a po 10' następuje wyraźny spadek. Dla nadgarstka spadek obserwuje się dopiero po około 10'.

Reakcja naczyń krwionośnych po podaniu levonoru występuje szybciej na całym odcinku od serca do wierzchołka palca, niż do nadgarstka, co świadczyłoby o działaniu levonoru przede wszystkim na mniejsze naczynia krwionośne.

Te interesujące wnioski i przypuszczenia dotyczące układu krążenia przy niedoczynności tarczycy zostały wysnute poprzez badanie krzywych reakcji ilościowych organizmu na przeciwnie działające bodźce.

## 5. Streszczenie

W badaniach medycznych stosuje się często na organizm pewne ilościowe bodźce biofizyczne lub biochemiczne, których działanie obserwuje się w różnych terminach lub przy różnych natężeniach. Użycie bodźca pozwala wcześniej wykryć patologiczne odchylenie od normy na podstawie zmian wartości pewnych cech. Jeżeli reakcja obserwowanej cechy ma charakter ilościowy, to mamy do czynienia z tzw. krzywą reakcji ilościowej. Krzywe reakcji ilościowych mogą być uzyskane w różnych warunkach czasowo-przestrzennych i przy róż-

nych bodźcach (na tych samych jednostkach doświadczalnych), co pozwala na wyciągnięcie większej ilości wniosków nawet przy małej liczbie tych jednostek. Proponowana analiza statystyczna krzywych tego typu uwzględnia skorelowanie obserwacji dla tych samych jednostek traktując powtarzane pomiary jako zmienne. Przy użyciu testu  $T^2$  Hotellinga dokonać można porównań dotyczących omawianych krzywych nawet dla jednej grupy jednostek.

Analizę krzywych reakcji ilościowych pokazano na przykładzie badań hemodynamicznych wykonanych w byżej II Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu. U 15 chorych z niedoczynnością tarczycy uzyskano krzywe reakcji szybkości fali tętna na dwa bodźce: acetylocholinę i levonor (pomiary wykonano przed oraz 5, 10 i 15 minut po iniekcji) dla dwóch miejsc: nadgarstka i wierzchołka środkowego palca lewej ręki. Badania powtórzono po miesiącu leczenia preparatami tarczycy dla oceny zwiększenia się elastyczności tętnic. W doświadczeniu mieliśmy do czynienia z czterema czynnikami profilowymi (por. [4]).

Stwierdzono wysoce istotny wpływ leczenia na szybkość fali tętna, różnice między bodźcami i między miejscami w szybkości fali tętna oraz zmiany w kształcie krzywych w zależności od działającego bodźca i miejsca pomiaru, a także bodźca i terminu badania.

Przy pomocy przedziałów ufności Hotellinga dokonano pojedynczych porównań między poziomami czynników profilowych i ich kombinacjami (patrz [2]).

Obliczenia wykonano przy użyciu programu napisanego w języku autokodowym MAT 4 na elektroniczną maszynę cyfrową MINSK 22 (zob. [8]).

Na zakończenie składamy serdeczne podziękowanie Panu Prof. dr T. Calińskiemu za cenne wskazówki i sugestie udzielone nam w trakcie pisania pracy.

## Literatura cytowana

- [ 1 ] Caliński, T., Wielozmienna analiza wariancji i pokrewne metody wielowymiarowe, Polska Akademia Nauk, Wydział V Nauk Rolniczych i Leśnych, Warszawa 1970.
- [ 2 ] Morrison, D. F., Multivariate Statistical Methods, New York 1967.
- [ 3 ] Oktaba, W., Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczeń, Warszawa 1966.
- [ 4 ] Świetlicka-Grała, J., Analiza profilowa, Polska Akademia Nauk, Wydział V Nauk Rolniczych i Leśnych, Warszawa 1972.
- [ 5 ] Świetlicka-Grała, J. i Domański, J., Wielozmienna analiza wariancji pomiarów odczynu mięsa u różnych ras świń, Listy Biometryczne Nr 29 (1971).
- [ 6 ] Świetlicka-Grała, J. i Grała, B., Zastosowanie analizy profilowej w doświadczeniach rolniczych, Listy Biometryczne Nr 34-36 (1972), str. 31-40.
- [ 7 ] Świetlicka-Grała, J. i Grała, B., Zastosowanie wielozmiennej analizy wariancji do doświadczeń nawozowo-płodozmianowych, Listy Biometryczne Nr 42-45 (1974), str. 43-54.
- [ 8 ] Świetlicka-Grała, J., Grała, B. i Mieczkowski, K., Ogólny algorytm jedno i wielozmiennej analizy wariancji dla klasyfikacji krzyżowej (model stały), Algorytmy Biometryczne i Statystyczne WSR w Poznaniu (w druku).
- [ 9 ] Wojtaszek, J., Badania odcinkowe szybkości rozchodzenia się fali tętna w niedoczynności tarczycy (praca doktorska).