Politechnika Śląska w Gliwicach
Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki
Instytut Elektroniki

ROZPRAWA DOKTORSKA

Wykorzystanie metod sztucznej inteligencji do regulacji poziomu insuliny w organizmie człowieka.

Mgr inż. Rafał Doniec

Promotor:

Prof. dr hab. inż. Ewaryst Tkacz

Gliwice 2010

+
1 Wstęp ... 6
1.1 Cele i teza. ... 7
1.2 Podstawy medyczne dla cukrzycy ... 11
1.3 Charakterystyka i rozwój techniki reflektometrycznej w testach paskowych ... 13
1.4 Inne alternatywne metody pomiaru stężenia zawartości cukru we krwi ... 14
2 Wprowadzenie ... 15
2.1 Glukometry na testy Accutrend Glucose ... 16
2.2 Pompy insulinowe ... 22
2.3 Biosensory i czujniki zawartości cukru we krwi ... 27
2.4 Sieci neuronowe ... 29
2.5 Transformata falkowa. ... 36
2.6 Sieci falkowo neuronowe ... 44
2.7 Podsumowanie ... 46
3 Cele rozprawy. ... 47
3.1 Przeprowadzenie badań empirycznych, zebranie bazy danych. ... 48
3.2 Zbadanie cech sygnału biologicznego ... 52
3.3 Algorytmy falkowe ... 70
3.3.1 Algorytmy falkowe – falka Haara. ... 74
3.3.2 Algorytmy falkowe– falka Daubechies. ... 76
3.3.3 Algorytmy falkowe – falka Coiflets. ... 78
3.3.4 Algorytmy falkowe – falka biortogonalna. ... 80
3.3.5 Algorytmy falkowe – falka Symlets. ... 81
3.3.6 Algorytmy falkowe – falka alternatywna. ... 83
3.3.7 Podsumowanie. ... 88
3.4 Struktura sieci neuronowej dla falki alternatywnej ... 89
3.5 Założenia projektowe dla systemu informatycznego sztucznej trzustki. ... 90
3.6 Realizacja systemu informatycznego ... 93
3.7 Podsumowanie działania zaimplementowanej sieci neuronowej ... 94
4 Przegląd podobnych rozwiązań zaprezentowanych w ostatnich latach na świecie ... 100
5 Opis działania ... 108
6 Omówienie potencjalnych kierunków rozwoju systemu ... 115
7 Zakończenie i wnioski ... 117
Spis literatury ... 120
Spis rysunków ... 132
Spis tabel ... 135
Spis wykresów ... 136
Wzory i skróty ... 138
WWW, spis informacji pozyskanych w sieci Internet ... 142
Załącznik na płycie CD. ... 144
Z.1 Elementy fotometrii, wyjaśniające zasadę działania „testów suchych”. ... 145
Z.1.1 Inne sposoby wykonania testów suchych i pomp insulinowych ... 151
Z.1.1.1 Budowa paska Dextrostix ... 151
Z.1.1.1.1 Pomiar paskiem Dextrostix ... 153
Z.1.1.1.2 Podsumowanie ... 154
Z.1.1.2 Budowa paska Glucostix ... 155
Z.1.1.2.1 Metoda pomiaru ... 157
Z.1.1.2.2 Podsumowanie ... 158
Z.1.1.3 Budowa paska Exac Tech ... 159
Z.1.1.3.1 Procedura pomiarowa ... 160
Z.1.1.3.2 Podsumowanie ... 163
Z.1.1.4 Budowa ‘testów suchych’ typu Glucofilm ... 163
Z.1.1.4.1 Procedura pomiarowa ... 165
Z.1.1.4.2 Podsumowanie ... 167
Z.1.1.5 Porównanie przedstawionych testów suchych ... 168
Z. 2. Aproksymacja funkcją Fouriera. ... 171
Z. 3. Aproksymacja funkcją Gaussa. ... 187
Z. 4. Interpolacja. ... 201
Z. 5. Aproksymacja wielomianem. ... 202

Z. 6. Aproksymacja funkcją exp. 209
Z. 7. Aproksymacja funkcją potęgową. 211
Z. 8. Wygenerowane falki własne. 213
Z. 9. Spis literatury uzupełniającej 244

1 Wstęp

Medycyna i technika. Te dwie dziedziny nauki na przestrzeni wieków ulegały wielu przeobrażeniom, wzajemnie się przeplatając, zwłaszcza w ostatnich latach. Człowiek stara się naśladować, modelować, a nawet zastępować proces biologiczny. Coraz częściej spotykamy się w żargonie medycznym i na co dzień ze zwrotami: leczenie profilaktyczne lub leczenie poprzez profilaktykę. Profilaktyka obejmuje całokształt działalności i środków mających na celu zapobieganie chorobom, głównie poprzez szerzenie oświaty sanitarnej, zasad higieny, stosowanie masowych badań profilaktycznych, propagowanie racjonalnego trybu życia. Konieczność przeprowadzania masowych badań profilaktycznych wymusza na analizach medycznych zapotrzebowanie na precyzyjne, szybkie, a przede wszystkim tanie metody analityczne, diagnostyczne oraz wspomagające podejmowanie decyzji.

Rozwój techniki, chemii, biologii i innych nauk pozwala na wypracowanie takiej metodyki badań, która coraz bardziej łączy wyżej wymienione dziedziny. Głównym sprawcą takiego stanu rzeczy jest technika mikroprocesorowa i powiększająca się dostępność wiedzy dzięki globalnej sieci Internet. Wskutek rosnącej mocy obliczeniowej układów, zwiększającej się pojemności pamięci, tworzy się bardziej przyswajalne i dające więcej możliwości oprogramowanie zrozumiałe dla lekarza, inżyniera chemika czy biologa. Szybki postęp nauk technicznych umożliwia osiąganie wymiernych korzyści, do których możemy zaliczyć:

- Zmniejszenie kosztów produkcji.
- Skrócenie czasu dostępu pacjenta do badania.
- Uproszczenie procedur pomiarowych poprzez ich automatyzację.
- Skrócenie czasu badania.
- Miniaturyzację urządzeń analitycznych.
- Zmniejszenie awaryjności urządzeń analitycznych.
- Zwiększenie dokładności pomiarów.
- Zmniejszenie ryzyka niepoprawnej diagnozy.
- Wspomaganie procesu decyzyjnego.
- Wiele innych.

Wkład techniki w osiągnięcia nauk medycznych jest obecnie niekwestionowany i coraz większy.

1.1 Cele i teza.

Głównym celem pracy jest wyodrębnienie własnej struktury falkowo – neuronowej odwzorowującej krzywą cukrową, otrzymaną w wyniku pomiaru cukru we krwi pacjenta. Następnie, na tej podstawie, wypracowanie modelu sztucznej trzustki w oparciu o zagadnienia telemedycyny i algorytmy sztucznej inteligencji. Jest to kontynuacja pracy magisterskiej pt. „Optymalizacja metody pomiaru stężenia glukozy we krwi z wykorzystaniem suchych testów paskowych Accutrend Glucose", której efektem końcowym było zaproponowanie i wyprodukowanie glukometru własnej konstrukcji w firmie „Remed" w Gliwicach.

Obecna praca kompleksowo obejmuje temat modelowania układu insulina – cukier, proponując system wspomagania decyzji diagnostycznej w schorzeniach zaburzeń pracy trzustki.

Jego głównymi elementami są:

- Miernik stężenia glukozy we krwi, konstrukcyjnie oparty na przetworniku reflektancyjnym przystosowanym dla testów suchych Accutrend lub innych.
- Sztuczna inteligencja jako element wspomagania decyzji.
- Aplikator lub pompa insulinowa jako element zamykający pętlę sprzężenia zwrotnego układu glukoza-insulina.

Medium, łączącym wszystkie te elementy w jedną całość, jest aplikacja kolekcjonująca dane do obliczeń, umieszczona w sieci Internet.

W pracy wyznaczono następujące cele:

- Zapoznanie z rozwiązaniami dotyczącymi tematu pracy doktorskiej, ze zwróceniem szczególnej uwagi na: podstawy medyczne schorzeń cukrzycowych, metody pomiaru cukru we krwi za pomocą testów suchych, konstrukcje pomp insulinowych oraz wybrane elementy sztucznej inteligencji.

- Przeprowadzenie badań empirycznych, zebranie bazy danych (jak największej ilości wskazań dobowych poziomu cukru we krwi odzwierciedlających w miarę precyzyjnie pracę ludzkiej trzustki).

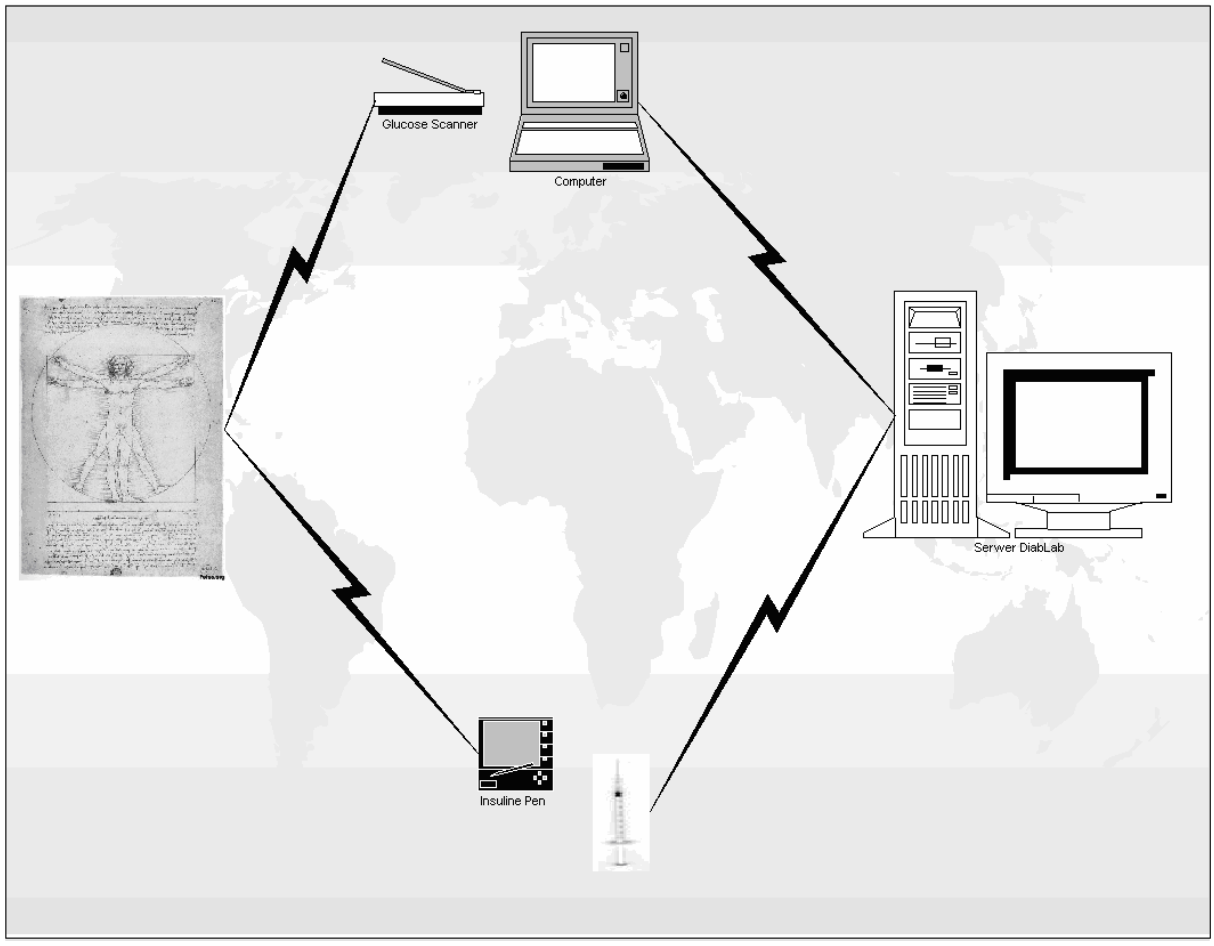
- Zbadanie cech i sformułowanie właściwości charakterystycznych dla wyników przeprowadzonych eksperymentów badawczych.

- Przy użyciu algorytmów falkowych opracowanie możliwości aproksymacji przebiegów powstałych z przeprowadzonych wcześniej eksperymentów badawczych dla określonej grupy pacjentów z diagnozowaną cukrzycą.

- Dla wyznaczonej funkcji aproksymującej określenie wyników pomiarów i wyprowadzenie struktury systemu sieci neuronowej, odzwierciedlającej przebieg pracy ludzkiej trzustki.

- Opracowanie założeń projektowych dla systemu informatycznego sztucznej trzustki.

- Zbudowanie systemu informatycznego realizującego wyżej opracowane założenia konstrukcyjne.



Rysunek 1.1: Schemat poglądowy układu sztucznej trzustki.

- Eksperymentalne porównanie działania zaimplementowanej sieci neuronowej działającej w oparciu o elementy sztucznej inteligencji algorytmów falkowych z algorytmami opartymi o aproksymacje wielomianowe szeregów trygonometrycznych i inne.
- Określenie przydatności wypracowanej metody oraz potencjalnych kosztów realizacji.

Główna teza opracowania jest następująca:
Istnieje możliwość odtworzenia przebiegu krzywej cukrowej, otrzymanej w wyniku pomiarów stężenia cukru we krwi z użyciem testów suchych, w oparciu o algorytmy neuronowo – falkowe.

Rozprawa składa się z siedmiu rozdziałów, wykazu literatury uzupełniającej, tabel, rysunków i załącznika.

Rozdział pierwszy wprowadza w tematykę rozprawy, przedstawia cele i tezy wytyczone przez autora, krótko omawia podstawy medyczne, rozwój technik informatycznych w medycynie oraz alternatywne metody monitorowania stężenia zawartości cukru we krwi.

Rozdział drugi to kompendium, zawierające opis pomiaru stężenia glukozy we krwi przy pomocy testów suchych Accutrend Glucose, budowę, działanie, kierunki badawcze wyznaczone dla glukometrów, pomp insulinowych, biosensorów i czujników glukozy. Następnie przytoczono informacje na temat: sieci neuronowych [SN], transformaty falkowej [TF] i struktur falkowo - neuronowych [SFN]. W podsumowaniu podkreślono wady i zalety prezentowanych rozwiązań.

Od rozdziału trzeciego rozpoczyna się część badawcza projektu. Przedstawiono w niej autorski system pozyskania danych, zaprojektowany i uruchomiony w ramach serwisu http://www.virtual-net.pl/DiabLab. Opisano elementy przygotowania danych do badań, wyniki doświadczeń nad aproksymacją krzywej cukrowej z użyciem funkcji potęgowych, Gaussa, Fouriera i znanych transformat falkowych.

Celem badań było sprawdzenie założeń przedstawionych w pracy, wybór funkcji falkowej, zaimplementowanie sieci neuronowej i opracowanie optymalnego dla projektu sztucznej trzustki algorytmu wspomagania decyzji.

Rozdział czwarty to przegląd podobnych rozwiązań, z którymi podczas studiów tematu spotkał się autor. Dokonano w nim analizy porównawczej rozwiązań zaprezentowanych w rozdziale z niniejszą rozprawą doktorską.

W kolejnych częściach pracy określono sposoby realizacji, przydatność rozwiązania, ewentualny koszt rozbudowy i korzyści wynikające z zastosowania metody.

W rozdziale szóstym wyszczególniono założenia konstrukcyjne dla systemu wspomagania decyzji lekarza diabetologa oraz sposób realizacji układu, uwzględniający opis narzędzi informatycznych.

W rozdziale siódmym podjęto próbę oceny jakości rozwiązania sztucznej trzustki, wyciągnięto wnioski i określono kierunki rozwoju dla systemu.

Pracę zamykają wykazy: ilustracji, tabel, cytatów i załącznik.

Załącznik w formie płyty CD obejmuje materiał, który ze względu na obszerność nie zmieścił się w części zasadniczej.
Umieszczono w nim: wyniki badań aproksymacji krzywej cukrowej, program pozwalający wyznaczyć optymalny dobór iteracji dla neuronowo – falkowego systemu wspomagania leczenia cukrzycy i spis literatury uzupełniającej, pozwalającej w szerszym zakresie spojrzeć na zagadnienie modelowania elementów biologicznych metodami sztucznej inteligencji.

1.2 Podstawy medyczne dla cukrzycy

Cukrzyca[104] to zaburzenie przemiany węglowodanowej wskutek upośledzonej czynności wydzielniczej tzw. wysp Langerhansa - grupy komórek w trzustce wytwarzających insulinę. Według danych statystycznych z 2007 roku, w Polsce na cukrzycę choruje około 2,5 miliona ludzi. Rozpoznanie schorzenia poprzedza wywiad lekarski.
Podczas wywiadu lekarz zadaje pytania dotyczące:

- Znacznego wielomoczu (do 10 litrów na dobę).
- Wagi ciała.
- Ogólnego zmęczenia.
- Nadmiernego pragnienia.

Po przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem lekarz kieruje go na dodatkowe badania specjalistyczne, które obejmują:

- Badanie krwi (test na poziom cukru na czczo, zawartość cukru we krwi).
- Badanie moczu (zadaniem którego jest wykrycie obecności cukru w moczu).
- Badanie EKG (mające na celu rozpoznanie cech odpowiadających uszkodzeniom mięśnia sercowego).
- Badanie oczu (badanie dna oka na występowanie mikrotętniaków, mikrozakrzepów, bliźniaczeń siatkówki).
- Badanie nerek (badanie zawartości białka w moczu - białkomocz powyżej 30 mg/dobę, wyszukanie zespołu nerczycowego lub zapalenia nerek).
- Badanie serca (ma na celu wykrycie kardiomiopatii - zmian zwyrodnieniowych serca).
- Neuropatię – (zapalenie nerwów obwodowych).

Geneza powstawania choroby nie jest do końca znana. Początkowo cukrzycę często mylono z nieszkodliwą i niewymagającą leczenia hiperglikemią.

Cukrzyca to nadmierne w stosunku do węglowodanów spalanie tłuszczów i białek, mogące prowadzić do kwasicy i śpiączki. Odporność ustroju jest osłabiona, stąd często towarzyszące inne choroby, jak gruźlica, czyraczność.
Obecnie znane są dwa charakterystyczne stany chorobowe [104].

Cukrzyca I IDDM - zależna od insuliny; objawy chorobowe narastają zwykle szybko, przeważnie w ciągu kilku tygodni, prowadzą do wystąpienia kwasicy ketonowej. Występuje zwykle u osób przed 25 rokiem życia.

Cukrzyca II NIDDM - niezależna od insuliny; powolne narastanie objawów, wykrywalna dopiero w chwili wystąpienia powikłań naczyniowo nerwowych, szczególnie ważne są tu czynniki genetyczne. Występuje u osób powyżej 40 roku życia.

Obecnie leczenie polega na diecie z dodatnim bilansem cukrów oraz podawaniu odpowiedniej ilości insuliny. Przed wyodrębnieniem insuliny w 1922 roku [103] z wyciągu trzustkowego, (autorzy rozwiązania: A.G. Banting, CH.H. Best, J.B. Collip, J.J.R. Macleod) cukrzyca była często chorobą śmiertelną.

Cukrzycy wymagają stałego monitorowania, dzięki któremu oprócz śledzenia stężenia cukru mogą zaplanować codzienną dietę. W tej sytuacji bardzo ważne jest prowadzenie profilaktycznych badań testowych tolerancji glukozy na czczo po podaniu bodźca (glukozy). Codzienne badania i testy są bardzo uciążliwe dla pacjenta, a przy tym odczynniki chemiczne niezwykle drogie. By skrócić procedurę testową i zmniejszyć koszty badań profilaktycznych, od roku 1964 rozwija się technika oparta na analizie reflektometrycznej zmian barwy testów paskowych, poddanych działaniu bodźca.

W Polsce główne ośrodki leczenia schorzeń cukrzycowych koncentrują się wokół następujących klinik uniwersyteckich i akademii medycznych:

- Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii ŚAM pod kierunkiem W. Grzeszczaka.
- Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej w Katowicach pod kierunkiem P. Jarosz-Chobot.
- Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego w Łodzi pod kierunkiem E. Małeckiej-Panas.
- Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii w Warszawie pod kierunkiem W. Karnafela.
- Katedra Chorób Metabolicznych CM UJ w Krakowie pod kierunkiem M. Małeckiego.

1.3 Charakterystyka i rozwój techniki reflektometrycznej w testach paskowych

Technika reflektometryczna obniża koszty badania poprzez uproszczenie procedury analitycznej, skraca czas badania, umożliwia przeprowadzenie badań bezpośrednio przy pacjencie. Zmniejszenie rozmiarów urządzeń pomiarowych i wyeliminowanie odczynników chemicznych stosowanych w metodach tradycyjnych - to dodatkowe zalety metody. Obszerny materiał dotyczący testów suchych przeznaczonych do badań medycznych, biologicznych i chemicznych zawarto w pracy, Chwojnowskiego[18].

Początkowe pomiary miały charakter subiektywny. Polegały one na wizualnej ocenie barwy odpowiednio spreparowanego paska i porównaniu jej z barwną skalą na opakowaniu testu. W ten sposób otrzymywano rezultat jakościowy, względnie półilościowy. Aby uzyskać wynik ilościowy, konieczne okazało się zwiększenie dokładności i powtarzalności odczytów testów suchych.

Opracowano, zatem pierwsze czytniki reflektometryczne, gdzie wykorzystuje się pomiar promieniowania monochromatycznego odbitego od powierzchni reagującej. Główną częścią czytnika jest przetwornik reflektometryczny, dokonujący pomiaru lub przetworzenia na sygnał elektryczny promieniowania monochromatycznego, odbitego od powierzchni zmieniającej barwę pod wpływem próbki pomiarowej.

Tą metodą można mierzyć różne wielkości biologiczne, ale z punktu widzenia tej pracy, najbardziej interesujący jest pomiar stężenia cukru we krwi.

Pierwszym czytnikiem był Reflectance Meter produkowany przez firmę Ames, która opracowała następne trzy modele: Eyetone, Dextrometer i Glucometer. Ostatnie dwa z wymienionych modeli oparte były na technice mikroprocesorowej i posiadały zakres pomiarowy 0 - 22 mmol/l (0 - 400 mg/dl) oraz cyfrową prezentację wyników. Wraz ze wzrostem znaczenia i obniżającym się kosztem produkcji mikroprocesorów (nowe mikrotechnologie - lata osiemdziesiąte:SSI, MSI, LSI aż do lat dziewięćdziesiątych ULSI, technologii Pentium 0.15μm czy współcześnie nanotechnologia) zaczęto opracowywać zwiększające obiektywność i dokładność pomiaru czytniki testów suchych.

Obecnie na polskim rynku dostępna jest szeroka gama modeli czytników, różniących się zaawansowaniem technicznym, metodą pomiarową i ceną.

Do najpopularniejszych czytników należą: Accu-Chek, One Touch II, One Touch, Profile, Glucometr Elite i Sure Step. W wielu krajach czytniki glukometryczne objęte są programami dofinansowania, stąd wzrastająca dostępność tych urządzeń na rynku.

Najbardziej skomplikowane modele pozwalają na zapamiętywanie ostatnich wyników, przesył danych, a w następstwie prowadzenie statystyk. Dobrym przykładem jest urządzenie Accu Chek Easy firmy Boehringer Mannheim (obecnie Roche) zawierające procesor do niedawna używany w sprzęcie PC. Obecnie, odpowiednio oprogramowane, pozwala na zapis, przesył i analizę wyników z wielu miesięcy badań.

1.4 Inne alternatywne metody pomiaru stężenia zawartości cukru we krwi

Obecnie na rynku pojawiają się opracowania, zastępujące metodę kolorymetryczną metodą elektro - chemiczną, jak to zrobiono w glukometrach: Glucocard II firmy Arkray, Exac Tech Sensor firmy MediSense. Są to mierniki ładunku elektrycznego wytworzonego pomiędzy elektrodami na pasku testowym pod wpływem reakcji oksydazy z glukozą zawartą we krwi. Powstają także zupełnie nowe metody unikające działań inwazyjnych (nakłuwania w celu pobrania próbki krwi), jak przykładowo skanowanie soczewki oka http: przy pomocy aparatu SpectRx firmy Boehringer Mannheim obecnie SpectRx Inc.[120]. Wszystkie wyżej wymienione metody, z wyjątkiem ostatniej, wymagają zastosowania specjalnie spreparowanych pasków.

Bez względu na rodzaj konstrukcji glukometrów, najważniejszymi cechami wszystkich czytników powinny być: powtarzalność i stabilność pomiarów.

2 Wprowadzenie

Pracę nad algorytmem sztucznej trzustki podzielono na dwa etapy:

- Uzupełnienie wiedzy na temat elementów konstrukcyjnych systemu wspomagania decyzji lekarza.
- Studia algorytmów sztucznej inteligencji.

W części pierwszej, sprawdzając dostępność materiałów potrzebnych do realizacji założeń pracy doktorskiej, sugerowano się przede wszystkim ich dostępnością. Z kilkunastu pozycji glukometrów i odpowiadających im testom suchym dostępnych na polskim rynku, zdecydowano się wybrać do celów badawczych glukometr na testy Accutrend Glucose. Jednak oprócz w/w wymienionych istnieje jeszcze kilku innych producentów glukometrów i testów suchych, prezentujących różne technologie wykonania. We wstępie wspomniano, że praca ta jest kontynuacją badań nad testami suchymi prowadzonych w ramach pracy magisterskiej autora. Uzyskane w tamtej pracy najistotniejsze wnioski przedstawiono w załączniku 1. Pozwoliły one także wybrać rozwiązanie konstrukcyjne „testów suchych", spełniające wymagania tej rozprawy doktorskiej. Badania uzupełniono o wiedzę na temat elementów wykonawczych dla systemu sztucznej trzustki: pomp insulinowych, biosensorów i czujników.

W części drugiej przedstawiono trzy mechanizmy działania z zakresu sztucznej inteligencji, będące bazą obliczeniową dla układu regulacji poziomu insuliny w organizmie człowieka, a w konsekwencji programem wspomagającym diagnozę lekarza diabetologa:

- Sieci neuronowe.
- Transformata falkowa.
- Sieci falkowo neuronowe.

2.1 Glukometry na testy Accutrend Glucose.

Każdy z producentów glukometrów przystosowuje je do odczytu określonego rodzaju pasków, mogących służyć do odczytu jednego lub wielu parametrów.

Do najczęściej spotykanych w Polsce i na świecie testów suchych należą niżej wymienione, produkowane przez firmy:

- Boehringer Mannheim&Roche testy:
  Accu - Chek Easy;
  Accu - Check Adventage;
  Accutrend Glucose.
- Johnson & Johnson testy:
  Sure Step;
  One Touch.
- Bayer Diagnostics i Ames:
  Elite;
  Encore.
- Medi Sense &Abbott Laboratories:
  Testy Medi Sense.

Analizy przeprowadzane za pomocą testów paskowych zalicza się do metod inwazyjnych, związanych z kłopotliwym zabiegiem nakłuwania. Jest to bardzo istotny problem, ponieważ u wielu diabetyków odporność organizmu jest osłabiona.

Zainteresowanie zagadnieniem pomiaru stężenia glukozy we krwi przy wykorzystaniu reflektancyjnych czytników testów suchych datuje się od roku 1971, kiedy zostało wyprodukowane przez firmę Ames (USA) pierwsze urządzenie tego typu o nazwie Reflectance Meter, pracujące z paskami Dextrostix. Następnie firma Ames wprowadzała systematycznie na rynek nowe konstrukcje testów suchych takie jak: Glucostix, Glucofilm. Po połączeniu z firmą Bayer Diagnostix powstały jeszcze elektrochemiczne kapilarne paski o nazwie Glucocard. Firma Ames odnotowała największe osiągnięcia w zakresie testów suchych, opracowała i wyprodukowała kilka wersji czytników, od najprostszych typu Reflectance Meter do najnowocześniejszych rozwiązań mikroprocesorowych.

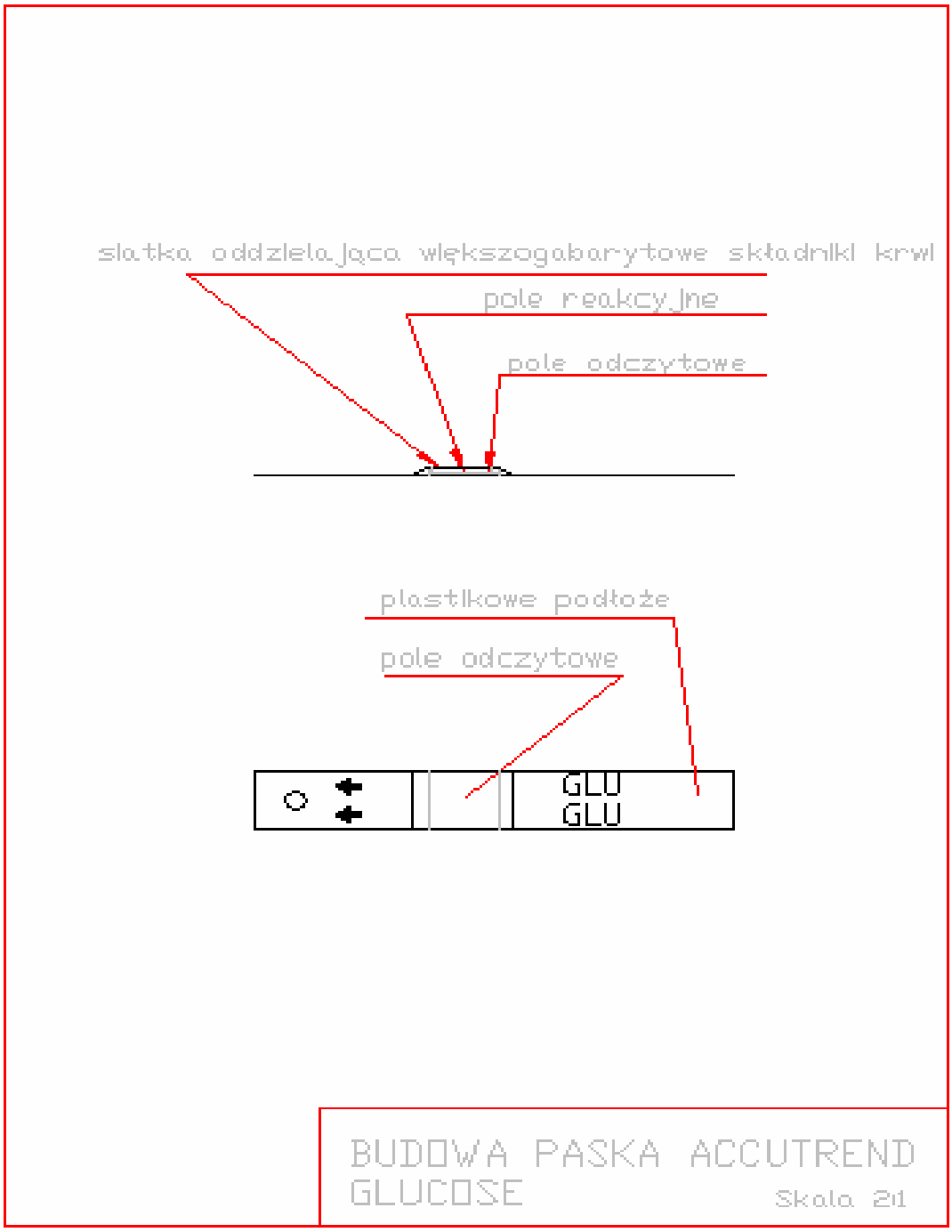
Pozostałe firmy, zajmujące się zagadnieniami testów paskowych to:
Boehringer Mannheim (RFN) z opracowaniami Reflotest, Accutrend, Accu Chek, Glucotrend; LifeScan z Jonhson & Jonhson (USA) - promuje od 1984 technologię produkcji testów o nazwie One Otuch; Kodak (USA) z własnym opracowaniem Ektachem.

Paski Accutrend Glucose (rys. 2.1) produkowane przez firmę Boehringer Mannheim są przeznaczone jedynie do pomiaru stężenia glukozy we krwi pełnej kapilarnej oraz żylnej heparynizowanej u osób, u których występuje podejrzenie cukrzycy lub osób chorych na cukrzycę.

Integralną częścią paska jest pole odczytowe umieszczone centralnie i przyklejone do plastikowego podłoża chemicznie nieaktywnym klejem.
Głównym składnikiem pola odczytowego jest specjalnie impregnowana bibuła. Naniesiona na nią mieszanina reaguje chemicznie z glukozą zawartą we krwi.
W skład tej mieszaniny wchodzą na cm^2:

- Oksydaza glukozy - 12,5 jednostek.
- 2-hydroxentyl-4-hydroximinocyclohexa-2,5-dienylidyn-ammoniumchlrid -35,0µg.
- 2,18-fosforomolybdansaure -191,4µg.

Tak przygotowane pole odczytowe umieszczone jest pomiędzy specjalną siateczką, pozwalającą na równomierne rozprowadzenie próbki krwi, a żółtą folią zabezpieczającą przed dostaniem krwi do przyrządu pomiarowego.
Działanie paska ściśle związane jest reakcją chemiczną utleniania glukozy do kwasu glukozowego z wytworzeniem równowagowej ilości wody utlenionej. Powstała woda utleniona reaguje ilościowo z chromagennym indykatorem, wywołując zmianę jego barwy. Głównym składnikiem ‘testów suchych’ jest stosowana jeszcze w paskach typu Dextrostix oksydaza glukozowa.
‘Oksydazy są to enzymy katalizujące odłączanie wodoru od substratu w reakcji, w której akceptorem wodoru jest tlen, a produktem jest woda. Oksydaza glukozowa jest enzymem otrzymywanym z grzybów. Dzięki niej można zidentyfikować za pomocą ‘testów suchych‘ zawartość we krwi innych cukrów (poza glukozą), świadczących o nieprawidłowej przemianie materii.‘, Rodwell[70].



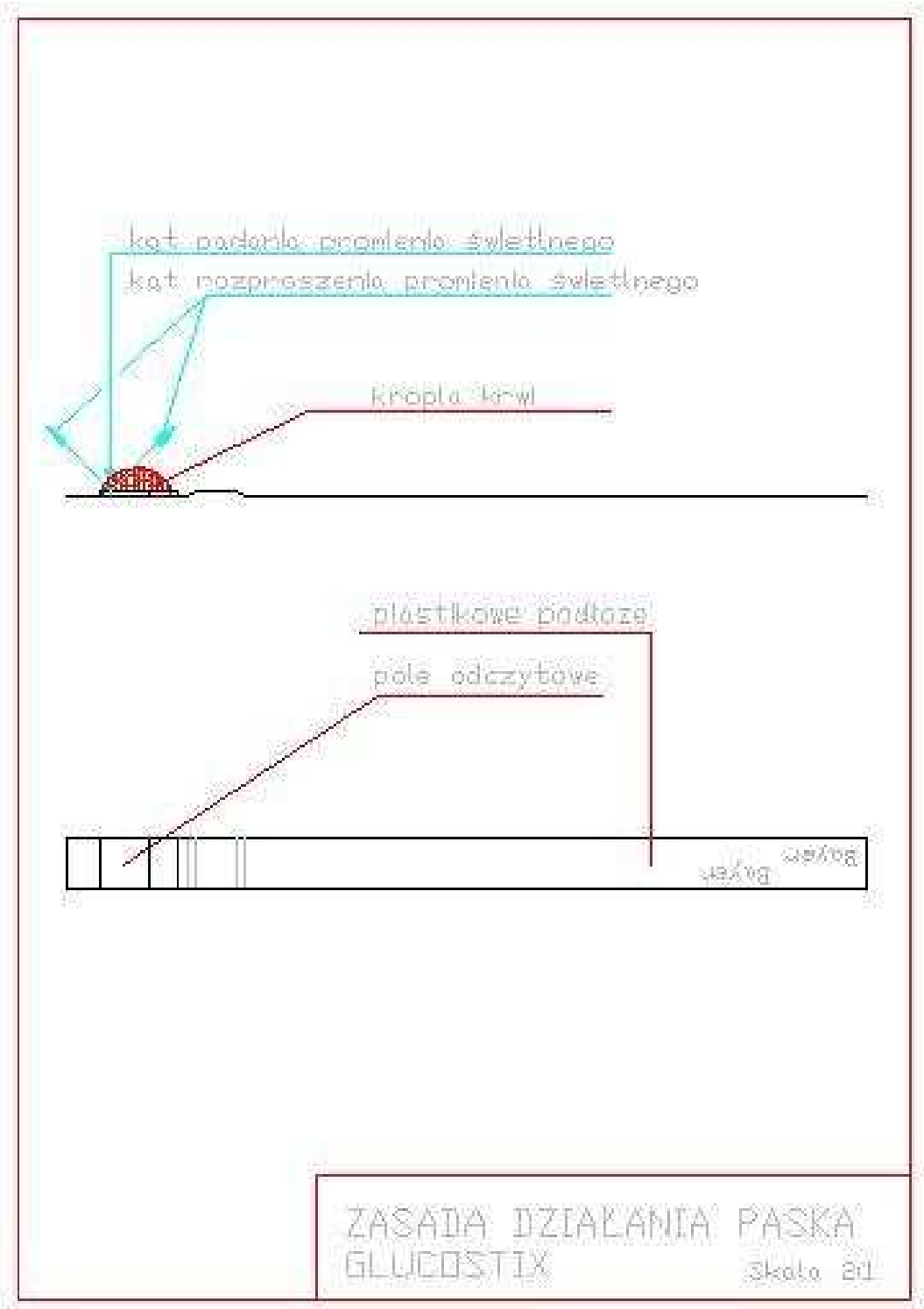
Rysunek 2.1 Budowa paska Accutrend Glucose

Schemat reakcji :

1. Glukoza + H_2O + O_2 = oksydaza glukozowa = H_2O_2 + kwas glukozowy

H_2O_2 + DH_2 = peroksydoza = $2H_2O$ + D

Skład chemiczny i budowa paska z punktu widzenia procedury pomiarowej są optymalne i funkcjonalne. Stosowanie pasków Accutrend umożliwia dokonywanie pomiarów przy objętości kropli krwi ok.3µl czas pomiaru do 20 sekund, zakres pomiarowy od 0,6 do 33.3 mmol/l. Pomiar odbywa się po przeciwnej stronie paska w stosunku do miejsca nanoszenia krwi, co zostało uwidocznione na rysunku (2.2).



Rysunek 2.2 Zasada działania paska Accutrend Glucose

Cechy wspólne dla testów suchych:

- Działanie paska ściśle związane jest z reakcją chemiczną utleniania glukozy.
- Głównym składnikiem ‘testów suchych’ jest oksydaza glukozowa.
- Integralną częścią paska jest pole odczytowe, umieszczone centralnie lub na jednym z końców, przyklejone do plastikowego podłoża chemicznie nieaktywnym klejem.
- Budowa umożliwia łatwe umieszczenie paska testowego w komorze pomiarowej.
- Odczyt może być dokonywany dwoma metodami: wizualną lub elektronicznego pomiaru reflektancji.

Do różnic należą przede wszystkim:

- Czasy reakcji wynikające z różnych składników użytych do preparacji pól odczytowych.
- Wyposażenie części pasków w błony odseparowujące większe składniki krwi, (Glucostix, Accutrend, Exac Tech) bądź kapilary, pozwalające na dokładne dozowanie krwi (Accutrend, Exac Tech).
- Skład pola odczytowego charakterystyczny dla każdego producenta (użycie różnych indykatorów, mających na celu przyspieszenie reakcji chemicznej).
- Procedury i zakresy pomiarowe (wynikają z różnic konstrukcyjnych pól odczytowych).

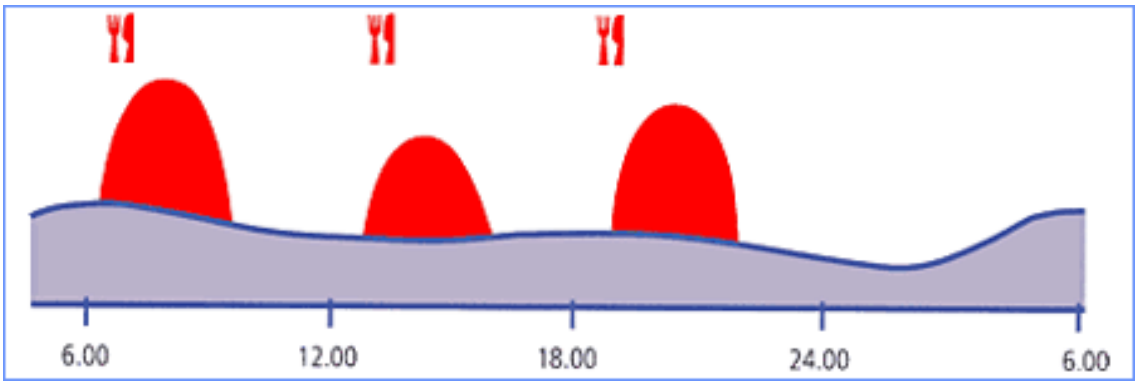
2.2 Pompy insulinowe

Pompy insulinowe są urządzeniami inwazyjnego wstrzykiwania insulin, podobnie jak inne urządzenia służące do tego celu zwane panami, wstrzykiwaczami czy automatami zastrzykowymi. Niektóre modele posiadają również zdolność pomiaru cukru we krwi. Uzupełniają one obecnie ofertę produktów wspomagających leczenie insuliną i są urządzeniami niezastąpionymi przy leczeniu cukrzycy typu I u dzieci. Głównymi zaletami urządzenia są małe gabaryty i waga (bardzo istotne cechy urządzenia przeznaczonego dla małych pacjentów). Dzięki możliwości zaprogramowania pompy niweluje się uciążliwości związane z koniecznością wlewów insuliny w nocy.

Pompy insulinowe przeznaczone są do intensywnego leczenia z wykorzystaniem metody CSII. Polega ona na ciągłym, wielokrotnym w ciągu dnia, wstrzykiwaniu insulin szybko działających, mających za zadanie utrzymywanie unormowanego poziomu cukru.
Cykl dobowy zapotrzebowania na insulinę jest szczególnie determinowany przez styl żywienia, sprawność ruchową oraz działanie trzustki.
Pod względem wydzielania insuliny możemy wyszczególnić główne pory doby:

- Podstawowe wydzielanie insuliny pomiędzy posiłkami.
- Skokowe wydzielanie insuliny w trakcie posiłków.
- Wydzielanie insuliny w nocy.

Pompy insulinowe pozwalają na uregulowanie i niwelowanie nadmiernych skoków lub spadków poziomu cukru we krwi.



Rysunek 2.3 Wydzielanie insuliny u osób zdrowych http://www.accu-chek.pl

Rysunek 2.3 przedstawia, jak rozkłada się zapotrzebowanie na insulinę. Jest zmienne na przestrzeni doby, najniższe jest w nocy i podczas wysiłku fizycznego. Zapotrzebowanie na insulinę w ciągu doby jest kwestią indywidualną. Na początku leczenia pompą insulinową zapotrzebowanie na insulinę zostaje określone indywidualnie przez lekarza i wprowadzone do

pamięci pompy na podstawie badań poziomu cukru we krwi. Pompa insulinowa dostarcza insulinę zgodnie z zaprogramowanym schematem przez 24 godziny na dobę.

Pompa insulinowa to urządzenie automatycznie podające insulinę. Lek dawkuje się w niej za pomocą układu dozującego, elektronicznego bądź mechanicznego. Pierwszymi realizacjami w/w założeń w latach 60 zeszłego wieku były układy opracowane w ramach amerykańskiego programu Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[107].W założeniach program obejmował długoletnie badania nad liczną grupą pacjentów poddanych intensywnej insulinoterapii. Pierwsze urządzenia wspierające ciągły monitoring oparte były o czujniki enzymatyczne i automaty wstrzykujące odpowiednią dawkę insuliny.

Program ciągłej i intensywnej insulinoterapii wymagał jednak sprzętu, który działałby przy nieznacznym udziale poddawanemu badaniu pacjenta. Najbardziej wymagająca dla sprzętu jest metoda Continuous Subcutanous Insulin Infusion (CSII), w której podstawowe zapotrzebowanie insuliny podawane jest w sposób ciągły poprzez cewnik. Jego igłę umieszcza się w skórze, przeważnie w górnej części brzucha. W celu podania dodatkowych jednostek przed posiłkami lub skorygowania podwyższonych wartości aktywuje się pompę poprzez manualne włączenie układu dozującego.

Pompy insulinowe nabierają coraz większego znaczenia w leczeniu według standardów opracowanych przez Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) i International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

Następnym krokiem w dziedzinie rozwoju pomp insulinowych był program opracowany na Wydziale Medycyny Uniwersytetu w Calgary przez zespół Rorstad , Jaremko[43]. Model sztucznej trzustki zakładał porównanie metod leczenia cukrzycy: Implanted Insulin Pump (IIP), Continuous Subcutaneous Insulin Infusion CSII według zaleceń DCCT, oraz badania rozwojowych metod takich jak: Evaluation dans le Diabète du Traitement par Implants Actifs (EVADIAC). Badania te przyczyniły się do opracowania konstrukcji sensora Implantable Insulin Pomp (IIP), wspierającej metodę wielokrotnego dziennego wlewu insuliny zależnego od dziennych wskazań poziomu cukru we krwi Multiple Daily Injection. Powstanie tego projektu umożliwił wzrost miniaturyzacji sprzętu elektronicznego oraz powszechność Internetu, bowiem pacjent, który znajdował się w szpitalu uniwersyteckim, był monitorowany zdalnie, a dane przesyłano Internetem do Wydziału Medycyny Uniwersytetu Calgary.

Jeszcze jednym z celów tych badań było określenie optymalnej konstrukcji implantowanej pompy insulinowej.

Pompy znajdujące się obecnie na rynku charakteryzują się następującymi cechami:

- Możliwość zaprogramowania pompy insulinowej dostosowanego do potrzeb i poziomu doświadczenia pacjenta.
- Przyciski kontrolne umożliwiające dyskretne podawanie dawek (np. pod ubraniem).
- Szybkie, bezpieczne i bezgłośne podawanie insuliny.
- Czytelne wyświetlacze.
- Układy mikroprocesorowe wykonujące ponad 9 milionów operacji kontrolnych dziennie.
- Alarmy tekstowe, akustyczne i wibracyjne.
- Pojemniki na insulinę z układami monitorującymi ilość insuliny i podającymi tę informację na wyświetlaczu.
- Dzięki miniaturyzacji zmniejszenie rozmiarów i masy urządzeń.
- Solidne, wodoszczelne konstrukcje obudów.
- Zasilanie bateryjne gwarantujące długą pracę urządzenia,**.**
- Możliwości przechowywania dużej ilości danych.

Oto zdjęcia i parametry pomp insulinowych dostępnych na naszym rynku.

Accu-Chek D-TRONplus

Rysunek 2.4 Pompa insulinowa Accu-Chek D-TRONplus.

Accu-Chek D-TRONplus jest jedyną pompą insulinową na wkłady do penów z insuliną dostępną w aptekach. Oczywiście puste pojemniki można również napełniać insuliną według własnego wyboru.

Rysunek 2.5 Pompa insulinowa H-TRONplus.

H-TRONplus to klasyczna pompa insulinowa. Co trzy minuty uwalnia małą porcję podstawowego zapotrzebowania na insulinę, podając tym samym insulinę w optymalny sposób. Bolus jest wykonywany szybko i cicho, bez żadnych dźwięków dochodzących z silniczka. Jest ona wygodna i bezpieczna: baza może być zwiększana lub zmniejszana po naciśnięciu przycisku – bez zmiany profilu bazy.

Rysunek 2.6 Pompa insulinowa Sprint

Pompa insulinowa w większości przypadków jest urządzeniem sterowanym mikroprocesorowo. Wyposażona jest w: linię infuzyjną w postaci drenu lub element wykonujący wkłucie w tkankę podskórną (czasem zastąpiony zestawem infuzyjnym),

wymienny zasobnik na podawany hormon oraz wyświetlacz, pozwalający kontrolować dawki i podstawowe funkcje urządzenia.

Zauważa się następujące tendencje na rynku pomp insulinowych:

- Miniaturyzacja.
- Zaawansowanie oprogramowanie układów sterowania.
- Funkcjonalność.

Opisana metoda ciągłego wlewu rokuje dalszy rozwój. Niskie nakłady przeznaczane na proces produkcji, nieskomplikowana obsługa, funkcjonalność użytkowa są cechami, mającymi wpływ na upowszechnienie tego typu leczenia.

„Korzyści z tak dobrego sposobu leczenia cukrzycy, wykazane w badaniu DCCT, przyczyniły się do rozpowszechnienia pomp insulinowych. W USA liczba użytkowników osobistych pomp insulinowych wzrosła z 15 000 w roku 1993 do 182 000 w roku 2001. Obecnie szacuje się, że na świecie jest używanych około 200 000 pomp. W USA, Szwecji i Norwegii około 5% chorych na cukrzycę typu I jest leczonych przez CSII. Znacznie mniejszy procent (0,1%), takich pacjentów jest w Anglii.

Również w Polsce coraz większa grupa chorych leczona jest w ten sposób”. Mróz[59]

2.3 Biosensory i czujniki zawartości cukru we krwi

Pierwsze wzmianki dotyczące biosensorów znajdujemy w literaturze lat 60, kiedy to Clark i Lyons zbudowali pierwszy bioczujnik, w którym jonoselektywna elektroda tlenowa została wyposażona w membranę do detekcji glukozy.

Głównym zadaniem czujnika jest konwersja mierzonego parametru nieelektrycznego na sygnał: elektryczny, optyczny lub akustyczny.

Biosensory, czujniki to sensory chemiczne składające się z:

- Warstwy receptorowej.
- Przetwornika wielkości nieelektrycznych.
- Kanału transmisji.
- Rejestratora.

Receptor rozpoznaje próbkę, a przetwornik „konwertuje" sygnał biologiczny na parametr mierzalny fizycznie. W części receptorowej sensora informacja chemiczna jest przekształcana w formę energii, która może być mierzona przez przetwornik.

Przetworniki to zwykle potencjometryczne lub amperometryczne elektrody jonoselektywne, tranzystory, termistory, piezokryształy, systemy optyczne.

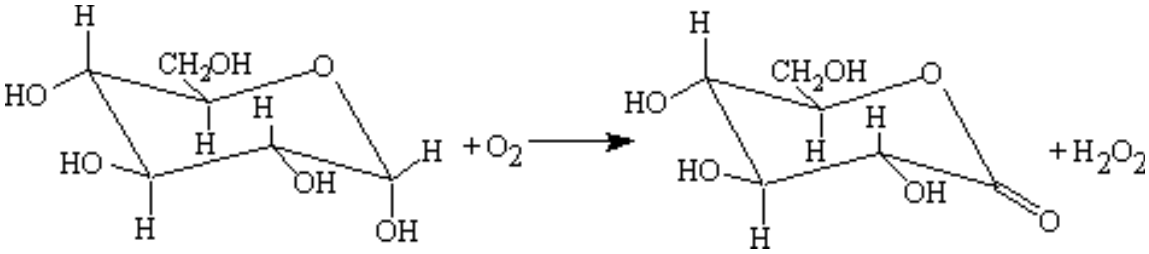
Biosensory[106] wykorzystują podstawową cechę materiału biologicznego jako warstwy detekcyjnej - selektywność, to znaczy zdolność do reagowania na jeden określony związek w obecności innych. Selektywność biosensora zależy ściśle od użytego materiału biologicznego. Połączenie chemicznie selektywnej warstwy z fizyczną częścią sensora jest bardzo ważne i ma znaczący wpływ na selektywność całego sensora. Jego sygnał może być przetwarzany na wiele sposobów z różnym stopniem skomplikowania, przedstawiany w formie analogowej, odejmowany od sygnału odniesienia, przetwarzany na sygnał cyfrowy i następnie przetwarzany metodami statystycznymi.

Sensor chemiczny, Brzózka, Wróblewski[15] jako urządzenie jest określany wieloma parametrami użytkowymi. Obok podstawowych, jak: dokładność, powtarzalność (definiowanych dla każdego pomiaru), występują parametry analityczne:

- Czułość – nachylenie krzywej odpowiedzi sensora, wyrażonej jako wartość sygnału na jednostkę stężenia, np. mV/j.pH.
- Zakres dynamiczny – zakres stężeń, w których czułość jest większa od zera.
- Selektywność – zdolność sensora do pomiaru stężenia jednego chemicznego składnika w obecności innych.

- Czas odpowiedzi – czas, w którym wyjściowy sygnał sensora osiąga 63% wartości końcowej w odpowiedzi na skokową zmianę stężenia oznaczanej substancji (w praktyce częściej używa się 95% wartości końcowej).
- Czas życia - czas poprawnie działającego sensora z zaznaczeniem trybu stosowania (przechowywanie, w użyciu).

Czujniki glukozy oparte są głównie o reakcję:



Glukoza + H_2O + O_2 = oksydaza glukozowa = H_2O_2 + kwas glukozowy

H_2O_2 + DH_2 = peroksydoza = $2H_2O$ + D

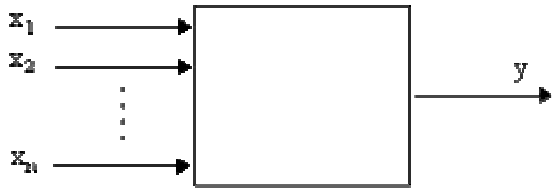
Dzięki czujnikowi cukru glukoza może być wykryta w roztworze krwi w sposób znacznie prostszy i mniej bolesny dla pacjenta, niż w metodach inwazyjnych. Ważną cechą jest selektywność czujników. Dzięki tej zalecie czujników, konkretna wielkość biologiczna jest szybko i prawie bezbłędnie wyodrębniana z próbki. Niższy koszt wytworzenia pozwala na rozpowszechnienie tej metody detekcji.

Wadami są koszty i czas przygotowania próbki do analizy poddanej czujnikiem, jednak niedogodności w coraz mniejszym stopniu dotyczą biosensorów.

Rozdział ten zamyka temat elementów wykonawczych, wykorzystanych w tej pracy doktorskiej. Następne rozdziały opisują pracę nad autorską metodą powiązania przedstawionych elementów w system pomiaru i regulacji, modelujący biologiczny układ ludzkiej trzustki.

2.4 Sieci neuronowe

Sztuczne neurony są bardzo uproszczonymi modelami komórek nerwowych występujących w przyrodzie. „Elementy, z których buduje się sieci, charakteryzują się występowaniem wielu wejść i jednego wyjścia.



Sygnały wejściowe xi (i = 1,2....n) oraz sygnał wyjściowy y mogą przybierać wartości z pewnego ograniczonego przedziału. Można przyjąć, że:

$$x_i \in [-1,1]$$

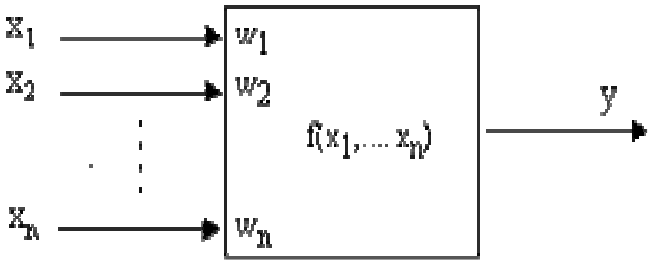
oraz

$$y \in [-1,1]$$

Sygnał wyjściowy związany jest z sygnałem wejściowym poprzez funkcję

$$y = f(x_1, x_2, ...x_n)$$

W najprostszym przypadku może być rozważana jako liniowa



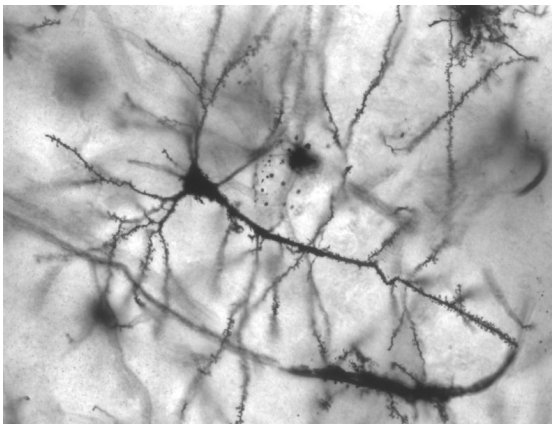
gdzie:

$$y = \sum_{i=1}^{n} w_i x_i \tag{2.1}$$

Współczynniki w_i z powyższego schematu nazywamy wagami synaptycznymi i mogą one podlegać modyfikacjom w procesie uczenia się, co jest jednym z zasadniczych wyróżników sieci neuronowych, jako adaptacyjnych systemów przetwarzania informacji. Ze względu na

postać funkcji wiążącej sygnały wejściowe i wyjściowe, rozróżniamy dwa typy neuronów: liniowe i nieliniowe. Neuron liniowy może być rozpatrywany jako szczególny przypadek neuronu nieliniowego.", Tadeusiewicz[82]. Znając podstawy biologiczne, wystarczyło poczekać na taki rozwój technologii, który przedstawione wyżej mechanizmy pozwoliłby zasymulować i zaimplementować. Publikacje Neumanna[61] i Taylora[87] były jednymi z pierwszych o tej tematyce.

Znajomość podstaw biologicznych dotyczących skomplikowanej budowy biochemicznej neuronu (rys.2.7), przyczyniła się do pogłębienia wiedzy na temat sztucznych sieci neuronowych.



Rysunek 2.7. Neuron. Obraz mikroskopowy. Powiększenie 40- krotne Creative Commons Attribution-ShareAlike 2.5

Neuron składa się z następujących elementów:

- Ciała komórki – cytoplazma otaczająca jądro komórkowe neuronu wraz jej organellami, głównie mitochondriami, w którym zachodzą procesy będące głównym źródłem energii dla komórki, w szczególności proces fosforylacji oksydacyjnej i ciałkami Nissla - grudek substancji zasadochłonnej w komórkach nerwowych.
- Jądra komórkowego (interfazowego, z rozpuszczoną chromatyną) – nośnik informacji DNA, posiada również własną otoczkę, mieści się zwykle w pobliżu środka komórki i przeważnie ma kształt kulisty, może jednak być również podłużne, owalne, występuje w nim w postaci ziarenek substancja silnie barwiąca się barwnikami zasadowymi, zwana chromatyną, wewnątrz jądra znajduje się maleńkie ciałko zwane jąderkiem.
- Synaps – połączeń między komórkami nerwowymi.
- Neurytów – realizujących połączenia pomiędzy neuronami.

Fenomen struktury biologicznej w mózgu człowieka, szacowanej na 10^{11} neuronów, Tadeusiewicz[83], pozwala przetwarzać i nadzorować tak skomplikowane procesy, jak jazda samochodem w ograniczonej widoczności i wiele innych.

Początkowo dziedzina sztucznych sieci neuronowych rozwijała się równolegle do badań biologicznych. Temat sieci neuronowych - jako odrębne zagadnienie - zaistniał dopiero wraz z wydaniem pracy McCulloch'a i Pitts'a w 1943 roku, w której po raz pierwszy przedstawiono matematyczny opis komórki nerwowej oraz powiązanie go z problemem przetwarzania danych, co rozwinięto w kolejnych pracach tych samych autorów. Zaprezentowany model wywarł wielki wpływ na późniejszy rozwój tej dziedziny. W 1949 roku Donald Hebb odkrył, że informacja może być przechowywana w strukturze połączeń pomiędzy neuronami, i jako pierwszy zaproponował metodę uczenia sieci, polegającą na zmianach wag połączeń między neuronami (reguła Hebba). W latach 50-tych zaczęto budować pierwsze sieci neuronowe.

Pierwszym szeroko znanym przykładem zbudowanej i ciekawie działającej sieci neuropodobnej jest perceptron (Rosenblatt 1968). Sieć ta była przedstawiona jako układ elektromechaniczny. Została ona zbudowana w 1957 roku w Cornell Aeronautical Laboratory. Jej zadaniem było rozpoznawanie znaków. Po próbach okazało się, że nie rozpoznawała bardziej złożonych znaków i wykazywała wrażliwość na zmianę skali obiektów, ich położenie w polu widzenia, oraz zmiany kształtu. Zaletą była zdolność do zachowania poprawnego działania - nawet po uszkodzeniu pewnej części elementów. Po ogłoszeniu przez twórców wyników, nastąpił gwałtowny rozwój tego typu sieci neuronowych na całym świecie. Niestety, większość naśladowców nie wyszła ponad odtworzenie pierwotnego rozwiązania, ale znaleźli się i tacy, którzy twórczo przekształcili pomysły Rosenblatta i Wightmana.

Bardzo istotnym przekształceniem jest sieć elektrochemicznych, uczących się elementów Adaline, zbudowana w 1960 roku przez Bernarda Widrowa z Uniwersytetu Standforda. Sieć ta składała się z pojedynczych elementów Adaline (ang. Adaptive linear element), które powielone oraz połączone dały układ Madaline (ang. Many Adaline). Był to pierwszy neurokomputer oferowany komercyjnie. Zadania jego były związane z adaptacyjnym przetwarzaniem sygnałów. Sieć Madaline wykorzystywana jest w radarach, sonarach, modemach i liniach telefonicznych.

Rozwój badań nad sieciami neuronowymi został gwałtownie zahamowany na początku lat 70-tych za sprawą książki Minsky'iego i Paperta (Minsky, Papert 1969), która zawierała formalny dowód, że sieci jednowarstwowe mają bardzo ograniczony zakres

zastosowań. Taki stan przestoju utrzymywał się przez około 15 lat, aż do ukazania się serii publikacji, które w sposób bardzo sugestywny pokazywały, że sieci nieliniowe wolne są od ograniczeń pokazanych w pracy wcześniejszej. Jednocześnie - mniej więcej w tym czasie - ogłoszono kilka bardzo efektywnych, formalnych przepisów na uczenie sieci wielowarstwowych.

Okres lat 70-tych nie jest jednak zupełnie bezpłodny, jeśli chodzi o tworzone nowe konstrukcje sieci neuronowych. Wymienić tu należy chociażby zbudowaną przez Stephena Grossberga na uniwersytecie w Bostonie sieć Avalanche. Służyła ona do rozpoznawania mowy oraz sterowania ramieniem robota. Z kolei w MIT powstał Cerebellatron skonstruowany przez badaczy Davida Mara, Jamesa Albusa i Andresa Pollioneze, także służący do sterowania robota. Odmienne zastosowanie miała sieć Brain State in the Box, zbudowana przez Jamesa Andersona z uniwersytetu Browna w 1977 roku. Funkcjonalnie była odpowiednikiem pamięci asocjacyjnej z dwustronnym dostępem (BAM), ale jej działanie nie było związane z iteracyjnym procesem poszukiwania, lecz polegało na szybkich zależnościach typu wejście - wyjście.

Badania nad sieciami neuronowymi nie zawężały się do powstawania nowych konstrukcji. W 1974 roku zostały podane przez Werbos'a zasady nowego schematu uczenia sieci warstwowej, które zostały odkryte i docenione dopiero 10 lat później. Badania nad pamięcią asocjacyjną prowadzone były przez Kohonena (1977, 1984, 1987) i Andersona (1977). Kohonen w 1982 roku opracował sieci do wydobywania cech, uczące się bez nauczyciela. Grossberg i Carpenter wprowadzili szereg architektur i teorii sieci neuronowych oraz rozwinęli teorię adaptacyjnych sieci rezonansowych.

W latach 80-tych pojawiły się pierwsze sieci ze sprzężeniem zwrotnym, w których rozwiązanie zadań polegało na poszukiwaniu przez sieć stanu równowagi w długim iteracyjnym procesie dynamicznym. Było to odrodzenie badań nad sieciami neuronowymi. Przykładem jest opracowana w 1982 roku przez Johna Hopfielda z AT&T Bell Labs sieć wykorzystywana do odtwarzania obrazów z ich fragmentów, a także stosowana do rozwiązywania zadań optymalizacyjnych (słynny problem komiwojażera).

Kolejne ożywienie spowodowało opublikowanie w 1986 roku dwutomowej monografii opracowanej przez McClellanda i Rumelharta na temat równoległego przetwarzania rozproszonego. Publikacja ta otworzyła nową erę dla kiedyś niedocenionych możliwości sieci warstwowych. Od połowy lat 80-tych zaczął się prawdziwy wyścig, którego uczestnikami, obok laboratoriów badawczych, są także firmy produkujące układy

elektroniczne. Osiągnięciami liczącymi się w tym wyścigu są: liczba elementów neuropodobnych umieszczonych w sieci, liczba połączeń i szybkość działania.

Zasadnicze znaczenie dla wznowienia zainteresowania sieciami neuronowymi pod koniec lat 80-tych miała książka Anderson'a (1988), która spowodowała powrót do tej tematyki. Istotny był tu także ogromny postęp, jaki dokonał się w dziedzinie technologii układów, mogących modelować sieci neuronowe oraz rozwój technik ich modelowania. Wzrasta również liczba zagadnień, które można rozwiązać przy użyciu sieci neuronowych.

Mimo że postęp w badaniach nad sztucznymi sieciami neuronowymi dokonywał się głownie w USA, prace były publikowane również w innych krajach. W Polsce zajmowano się problematyką sieci neuronowych i ich uczenia od samego początku istnienia tej dziedziny. Wydano szereg książek zajmujących się problematyką sieci neuronowych oraz rozpoznawania obrazów i metodami uczenia, wśród których należy wymienić monografie Gawrońskiego[36], Kulikowskiego[55] i Brodziaka[13]. Nowa fala zainteresowania sieciami neuronowymi w połowie lat 80-tych znajduje też odbicie w Polsce, gdzie wydano monografie Tadeusiewicza[82], Osowskiego[63], Korbicza, Obuchowicza i Ucińskiego[51], Kacprzak[47] i Ślota[79] oraz przetłumaczono monografię Hertza, Krogha i Palmera.”[109]. Oprócz wymienionych osób działających w ośrodkach akademickich w Krakowie, Warszawie i Zielonej Górze, dodać należy prace prowadzone pod kierunkiem Ducha[30] na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, oraz Rutkowskiego[73] na Politechnice Częstochowskiej.

Powszechnie podawanym przykładem sieci neuronowej był perceptron Rosenblatta[71].

„Prosty perceptron jest zwykłym modelem McCullocha-Pittsa o odpowiednio przyjętej strategii uczenia. Wagi sumatora prowadzące do sygnałów wejściowych x_j oznaczono poprzez w_{i0}. Funkcja aktywacji perceptronu jest nieliniowa typu skokowego, co oznacza, że sygnał wyjściowy neuronu może przyjmować tylko dwie wartości 0 lub 1, zgodnie z zależnością:

$$y_i(s_i) = \begin{cases} 1 & dla \quad s_i > 0 \\ 0 & dla \quad s_i \leq 0 \end{cases}$$

gdzie s_i jest sygnałem wyjściowym sumatora.

$$s_i = \sum_{j=0}^{N} w_{ij} x_j \tag{2.2}$$

We wzorze tym założono, że wektor *x* o długości N został rozszerzony o składową zerową x_0=1, stanowiącą sygnał polaryzacji.

Cechą charakterystyczną reguły perceptronu jest wykorzystanie w uczeniu jedynie informacji o aktualnej wartości sygnału wyjściowego neuronu i wartości zadanej.

Minimalizacja różnic między odpowiedziami aktualnymi neuronu y_i i wartościami zadanymi d_i odpowiada minimalizacji określonej funkcji błędu (funkcji celu) *E*, definiowanej najczęściej jako:

$$E = \sum_{n=1}^{p} (y_i(n) - d_i(n))^2 \tag{2.3}$$

gdzie *p* oznacza liczbę zadanych wzorców uczących.

Minimalizacja ta, w regule perceptronu, odbywa się zgodnie z metodą bezgradientową optymalizacji. Efektywność metody przy dużej liczbie wzorców jest stosunkowo niewielka, a liczba cykli uczących i czasu uczenia wzrasta szybko, nie dając przy tym gwarancji minimalnej funkcji celu. Usunąć te wady można jedynie przy przyjęciu ciągłej funkcji aktywacji, przy której funkcja celu *E* staje się również ciągła, co umożliwia wykorzystywanie w procesie uczenia informacji o wartości gradientu."[109]

Jako obiekt badań sieci neuronowe stanowią bardzo uproszczony (przez co łatwiejszy do ogarnięcia myślą lub do zamodelowania na komputerze), ale bogaty i ciekawy model rzeczywistego biologicznego systemu nerwowego. Składają się one z połączonych ze sobą obiektów (umownie zwanych neuronami). Istotną cechą sieci takich elementów jest możliwość uczenia się, to jest modyfikowania parametrów charakteryzujących poszczególne neurony w taki sposób, by zwiększyć efektywność sieci przy rozwiązywaniu zadań określonego typu.

Sieci neuronowe mogą być bardzo skuteczne jako narzędzia obliczeniowe i to w rozwiązywaniu takich zadań, z którymi typowe komputery i typowe programy sobie nie radzą. Przyczyną tego jest fakt, że sieci neuronowe mają w stosunku do typowych systemów obliczeniowych dwie zasadnicze zalety. Po pierwsze obliczenia są w sieciach neuronowych wykonywane równolegle, w związku z czym szybkość pracy sieci neuronowych może znacznie przewyższać szybkość obliczeń sekwencyjnych. Drugą zaletą sieci jest możliwość uzyskania rozwiązania problemu z pominięciem etapu konstruowania algorytmu rozwiązania problemu.

Istnieją metody uczenia i samouczenia sieci. Pozwalają one uzyskać ich celowe i skuteczne działanie nawet w sytuacji, kiedy twórca sieci nie zna algorytmu, według którego

można rozwiązać postawione zadanie. Program działania oraz informacje stanowiące bazę wiedzy, a także dane, na podstawie których wykonuje się obliczenia, jak i sam proces obliczania, są w sieci całkowicie rozproszone.

Sieć działa zawsze jako całość i wszystkie jej elementy mają swój wkład w realizację wszystkich czynności, które sieć realizuje. Jedną z konsekwencji takiego działania sieci jest jej zdolność do poprawnego działania, nawet po uszkodzeniu znacznej części wchodzących w jej skład elementów.

Struktura sieci powstaje w ten sposób, że wyjścia jednych neuronów łączy się z wejściami innych. Oczywiście, konkretna topologia sieci powinna wynikać z rodzaju zadania, jakie jest stawiane przed siecią. Jednak decyzje dotyczące struktury sieci nie wpływają na jej zachowanie w stopniu decydującym. Zachowanie sieci w zasadniczy sposób determinowane jest przez proces jej uczenia, a nie przez strukturę czy liczbę użytych do jej budowy neuronów.

Znane są doświadczenia, w których strukturę sieci wybierano w sposób całkowicie przypadkowy (ustalając na drodze losowania, które elementy należy ze sobą połączyć i w jaki sposób), a sieć mimo to zdolna była do rozwiązywania stawianych jej zadań.

Sieci neuronowe mogą całą swoją wiedzę zyskiwać wyłącznie w trakcie nauki i nie muszą mieć z góry zadanej, dopasowanej do stawianych im zadań, jakiejkolwiek precyzyjnie określonej struktury. Sieć musi jednak mieć wystarczający stopień złożoności, żeby w jej strukturze można było w toku uczenia "wykrystalizować" potrzebne połączenia i struktury. Zbyt mała sieć nie jest w stanie nauczyć się niczego, gdyż jej "potencjał intelektualny" na to nie pozwala - rzecz jednak nie w strukturze, a w liczbie elementów.

2.5 Transformata falkowa.

Z historycznego punktu widzenia analiza falkowa (ang. wavelet analize) nie jest nową metodą, jej podstawy matematyczne w prostej linii pochodzą z opracowania Josepha Fouriera, Harivel[40] wydanego w dziewiętnastym wieku. Fourier zakładał w swojej teorii, że każdą funkcję można poddać analizie częstotliwości. Teoria ta okazała się ogromnie ważna i istotna dla dalszych prac. Pierwsza wzmianka na temat "wavelet" ukazuje się 1910, w tezie zaprezentowanej przez Alfreda Haara[38].

Z pojęciem „wavelet” w jego obecnej formie spotykamy się w pracach Jean Morlet i jego zespołu pracującego przy zagadnieniach fizyki teoretycznej w ośrodku Alex Grossmann we Francji. Podstawy analizy „wavelet” zostały przedstawione przez Y. Meyer`a i jego kolegów, którzy zapewnili tej metodzie rozpowszechnianie. Inne podejście do algorytmu „wavelet” spotyka się w pracy Stephane Mallat z 1988r. Od tej pory badania nad „waveletami” stały się powszechne, szczególnie w Stanach Zjednoczonych, gdzie powstały dzieła takich naukowców jak Ingrid Daubechies[22], Ronald Coifman, i Victor Wickerhauser. Od tej pory powstaje wiele artykułów, ukazujących się w zasadzie co miesiąc na całym świecie, podejmujących temat wykorzystania w różnych dziedzinach życia „analizy wavelet”.

W przeciwieństwie do analizy fourierowskiej, analiza falek nie wyraża badanych funkcji poprzez wielomiany, ale poprzez pewne specjalne funkcje - falki, które są tworzone ze stałej funkcji zwanej falką macierzystą, poddanej wielokrotnym translacjom. Uzyskane w ten sposób falki mają szereg interesujących skalowalnych właściwości. Można je odnosić zarówno do czasu, jak i do częstotliwości, dopuszczając bliższe związki pomiędzy badaną funkcją (funkcją reprezentowaną) a jej współczynnikami. W ten sposób uzyskano większą numeryczną stabilność w procesie odtwarzania funkcji.

Zagadnienie wavelet opisuje literatura pozwalająca uzupełnić stan wiedzy. Do głównych autorów należą:

Hubbard[42] - historia i aktualności, terminy związane z wavelet.

Burrus[16] - matematyczna teoria i aplikacje dotyczące ciągłej i dyskretnej transformacji sygnałów.

Calderbank[17] - sposoby odzyskiwania utraconych części kodu za pomocą wavelet.

Daubechies[21] - podstawy teorii wavelet dla inżynierów i fizyków.

Kaiser[45] - podręcznik dla studentów zajmujących się analizą amplitudowo – czasową.

Korner[52] - metody reprezentowania sygnału o czasie ciągłym za pomocą ciągu próbek pobieranych w dyskretnych chwilach czasu.

Mallat[58] - metody analizy sygnałów.

Sheng[75] - zestaw zastosowań, aplikacji i ćwiczeń.

Vetterli[94] - zastosowania szybkiej transformaty Fouriera, implementacje filtrów sygnałowych.

Weiss[95] - zastosowanie transformaty waveletowej dla skorelowanych sygnałów szerokopasmowych.

W polskiej literaturze początkowo zagadnienia analiz waveletowych ściśle korespondowały z ośrodkami specjalizującymi się w badaniu sygnałów medycznych i pracach nad cyfrowym przetwarzaniem sygnałów i obrazów biomedycznych.

Badania wspierały prace przy elektronicznej aparaturze medycznej, systemach wspomagających diagnostykę medyczną w zakresie elektrokardiografii, elektroencefalografii i elektronystagmografii. Obecnie wachlarz zastosowania wyżej wymienionych technik jest znaczcie obszerniejszy, należą do nich: opracowywanie algorytmów kompresji obrazów, sygnałów, danych, odszumianie, filtrowanie sygnałów, modelowanie, identyfikacja procesów dynamicznych.

Z rodzimej literatury wyróżnić należy następujące pozycje:

Augustyniak[4][6] - przedstawienie medycznych zagadnień elektrodiagnostycznych w ujęciu inżynieryjnym.

Batko, Ziółko[8] - praktyczne zastosowania analizy falkowej z opisem matematycznym.

Białasiewicz[11] - analiza falkowa, przedstawienie czasowych oraz częstotliwościowych własności sygnałów, aproksymacje.

Dąbrowska., Dąbrowski[19] - falki w ujęciu elektrokardiografii holterowskiej.

Drozdek[29] - falki w ujęciu kompresji danych.

Duda[31] - implementacje filtrów biortogonalnych w oparciu rodzinę transformacji falkowych.

Heim[39] - opis podstawowych metod kompresji danych.

Korbicz[50] - omówienie sposobów modelowania z użyciem sieci neuronowych.

Tadeusiewicz[81][86] - analiza falkowa jako narzędzie badania sygnałów biologicznych.

Tkacz[89] - analiza widmowa zmienności rytmu serca (HRV).

Skarbek[78] - opis standardów reprezentacji informacji tekstowej, obrazowej i dźwiękowej w kontekście transmisji i składowania.

Wojtaszczyk[98] - podstawy matematyczne teorii falek.

W praktyce celem analizy falek jest znalezienie funkcji macierzystych i sposobów ich uzyskania za pomocą metod numerycznych. Każde zadanie posługujące się szybką

transformatą Fouriera może zostać sformułowane za pomocą falek, dając przy tym więcej informacji przestrzennej (o miejscu położenia) oraz częstotliwościowej. W ten sposób zamiast tworzyć spektrum (natężenie / częstotliwość), można otrzymać spektrum falkowe (ang. frequency spectrum versus wavelet spectrum). Analiza falek jest bardzo pożytecznym narzędziem w analizie zmiennych przebiegów (ang. nonstationary signals), sygnałów mocno zaszumionych (odtwarzanie oryginalnego sygnału, usuwanie zanieczyszczeń).

Falki są funkcjami, które zadowalają z pewnością matematyczne potrzeby i są używane do reprezentowania innych funkcji lub danych. Sama idea aproksymacji nie jest nowa. Na początku XIX w. Joseph Fourier odkrył, że za pomocą superpozycji sinusów i cosinusów, może przedstawiać inne funkcje. Jednak w analizie wavelet skala, której używamy, przyglądając się danym (skalowanie funkcji i analiza z odpowiednim dopasowaniem), gra główną rolę. W trakcie obliczeń numerycznych odpowiednich części danych z przypisaną im rozdzielczością czy skalą, można zauważyć duże szczegóły (właściwości), używając dużej skali, lub małe - przy odpowiednio małej skali. Analiza wavelet polega na znalezieniu prototypu funkcji zwanej falką macierzystą (ang. mother wavelet). Chwilowa analiza wykonywana jest z wysoką częstotliwością na funkcji prototypowej, równocześnie na tej samej funkcji odpowiednio przeskalowanej wykonywana jest obróbka niskoczęstotliwościowa. Sygnał oryginalny modelowany jest jako kombinacja liniowa współczynników funkcji wavelet. Szuka się funkcji najlepiej pasującej do danych. Ta własność powoduje, że jest to świetne narzędzie, jeżeli chodzi o kompresję danych.

Funkcje bazowe (ang. basis function) łatwiej wytłumaczyć jest w przestrzeni wektorowej.

Każdy wektor na płaszczyźnie można wyrazić przez kombinację wektorów elementarnych. Są to właśnie wektory bazowe, dlatego że każdy inny wektor można przedstawić jako kombinację liniową wektorów *i* oraz *j*. Dodatkową własnością wektorów bazowych jest to, że są one ortogonalne.

Wracając do zagadnienia przestrzeni funkcyjnych (zamiast wektora występuje funkcja), można dowolną funkcję *f(x)* skonstruować, składając ze sobą sinusy i cosinusy, używając różnych amplitud i częstotliwości, które w tym przypadku są funkcjami bazowymi, a jednocześnie są elementami szeregu Fouriera. Dla wybranych funkcji trygonometrycznych można dodatkowo postawić warunek ortogonalności, wybierając odpowiednie kombinacje tych funkcji, tak aby ich iloczyn skalarny był równy 0. Zestaw funkcji ortogonalnych jest równocześnie zestawem funkcji bazowymi w wybranej przestrzeni badanego sygnału.

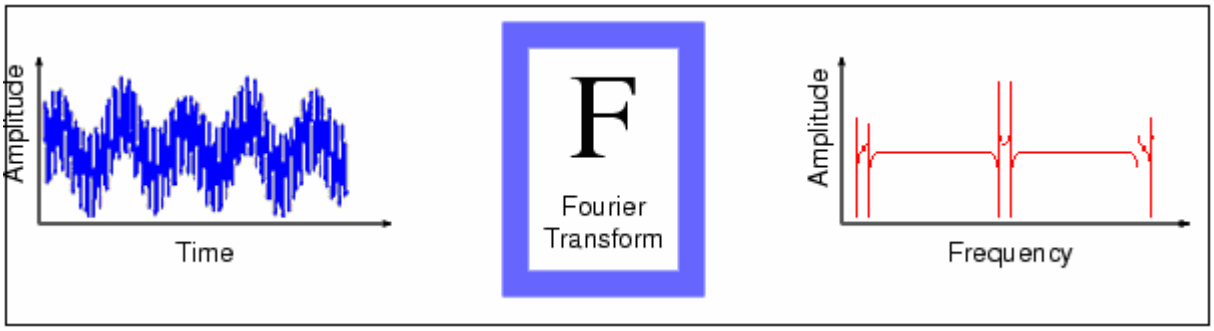
Natomiast funkcje bazowe różnej skali (ang. scale-varying basis function) są funkcjami powstającymi z analizy tego samego sygnału, lecz w różnej skali. W ten sposób dostaje się dokładniejsze informacje o całym sygnale.

Narzędziem realizującym znaczną część funkcjonalności zagadnień waveletowych jest Wavelet Toolbox z aplikacji Mathlab. Dzięki niemu można przeprowadzić analizę przebiegów stacjonarnych i niestacjonarnych.

Za pomocą analizy Fouriera, zgodnie z założeniem dla f(x):

- Funkcja f(x) musi być klasy L^1 (być całkowalna w przedziale),.
- Jest funkcją ciągłą.
- Jeśli $g(t) = f(t - \alpha)$, to $\hat{g}(\omega) = \hat{f}(\omega)e^{-i\alpha\omega}$.
- Jeśli $\alpha \neq 0$ i $g(t) = f(t / \alpha)$, to $\hat{g}(\omega) = \alpha\hat{f}(\alpha\omega)$.
- $f \hat{*} g = \sqrt{2\pi}\,\hat{f}\hat{g}$, gdzie operacja "*" oznacza splot funkcji „f” i „g”.
- Jeśli funkcja f ma pochodną spełniającą warunek należenia do L^1, to zachodzi $\hat{f}'(\omega) = i\omega\hat{f}(\omega)$.

Można sygnał rzeczywisty s(t) przedstawić jako złożenie z funkcji sin i cos o różnych częstotliwościach.



Rysunek 2.8. http://www.mathworks.com/, transformata Fouriera.

Ogólnie, dla sygnałów okresowych nie jest spełniony warunek $\int_{-\infty}^{\infty} |s(t)|dt < \infty$. Sygnały rzeczywiste po przekształceniu na formę dyskretną spełniają warunki istnienia transformaty Fouriera.

$$\int_{-\infty}^{\infty} |s(t)|^2 dt = \int_{-\infty}^{\infty} s(t)\overline{s(t)}dt = \int_{-\infty}^{\infty} s(t)dt \int_{-\infty}^{\infty} \overline{\hat{s}(f)}e^{i2^{tf}} dfdt =$$

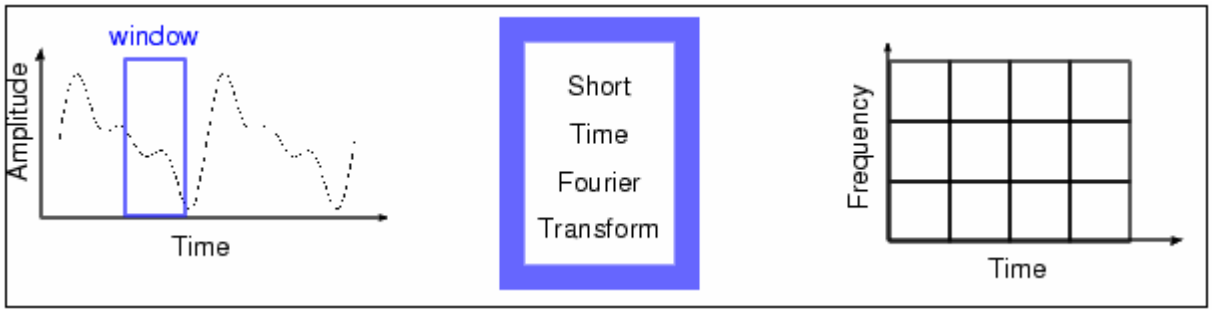
(2.4)

$$= \int_{-\infty}^{\infty} \overline{\hat{s}(f)} \int_{-\infty}^{\infty} s(t) e^{i2tf}\, dt df =$$

(2.5)

$$\int_{-\infty}^{\infty} \overline{\hat{s}(f)} \hat{s}(f) df = \int_{-\infty}^{\infty} |\hat{s}(f)|^2 df$$

(2.6)

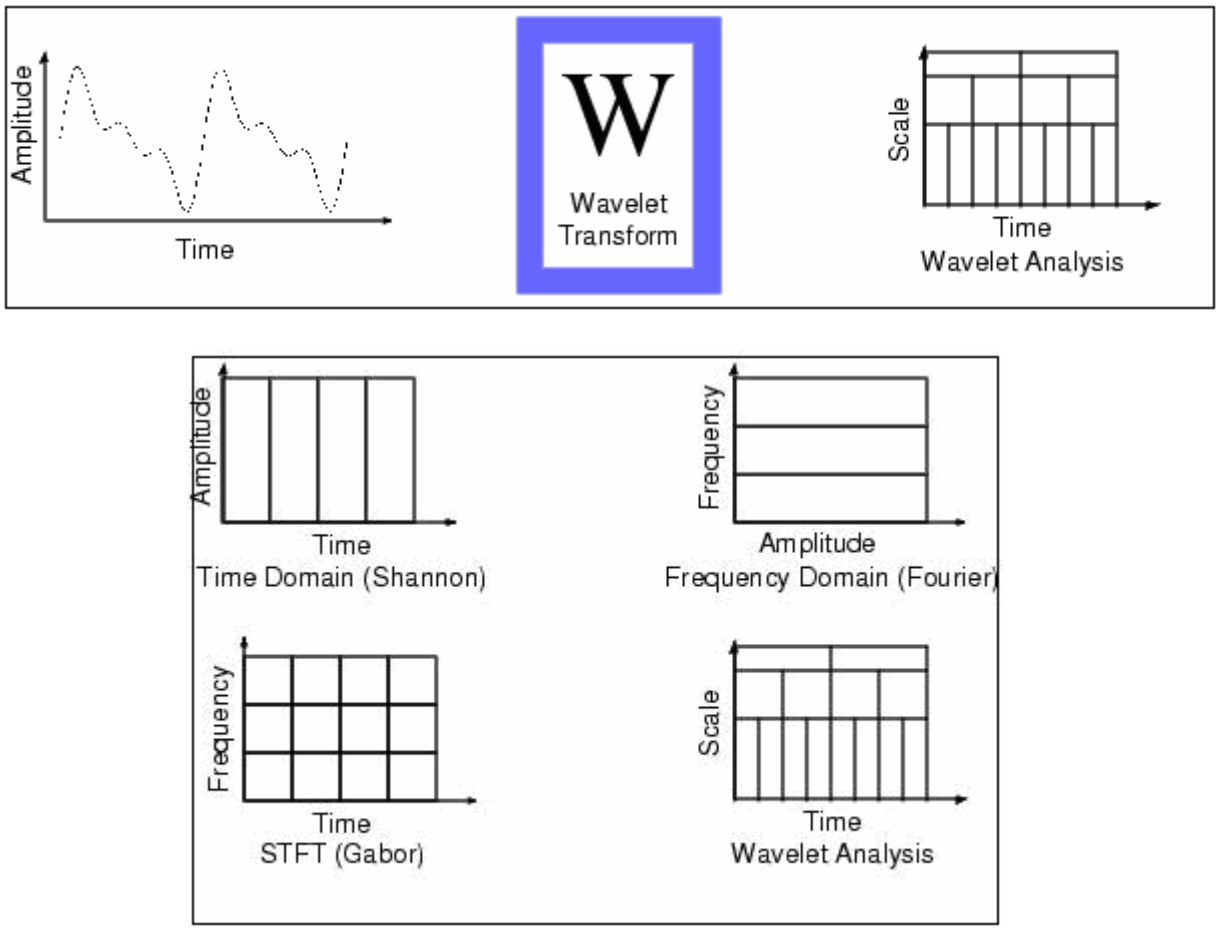


Rysunek. 2.9 http://www.mathworks.com/, szybka transformata Fouriera.

Ponieważ znaczna część sygnałów to sygnały niestacjonarne, szukano metody, która omijałaby ten warunek. Dzięki wprowadzonemu przez Gabora[35] do transformaty Fouriera funkcji Gaussa, dwuwymiarowa analiza widmowa rozwiązywała problem niestacjonarności, poprzez jednoczesne określenie charakterystyki czasowej i częstotliwościowej szeregu czasowego. Porównując transformatę waveletową (falkową) z krótkookresową transformatą Fouriera, do wspólnych właściwości zalicza się to, że są one liniowe w wyniku. Analizę przebiegów rzeczywistych przenosi się z dziedziny czasowej w dziedzinę skali, obie transformaty posiadają zbiór funkcji bazowych. Na tym podobieństwa się kończą. Zasadniczą przewagą transformaty falkowej jest możliwość analizy wybranych fragmentów sygnałów w oknie, którego szerokość i wysokość można określać w miarę potrzeb. Ograniczeniem jest możliwość zastosowania metody dla sygnałów wysokiej rozdzielczości, w których przygląda się detalom, jednocześnie w dziedzinie czasu i częstotliwości, zgodnie z zasadą nieoznaczoności Heisenberga.

$$\Delta t \Delta f \geq \frac{1}{4\pi}$$

(2.7)



Rysunek 2.10 http://www.mathworks.com/, reprezentacja okna czasowo – częstotliwościowego i porównanie z transformatą Fouriera.

Przy analizie przebiegów nieciągłych transformata Fouriera nie jest w stanie wykryć zakłócenia przebiegu, podczas gdy analiza transformatą falkową uwypukla tego typu deformacje sygnału. Informacji o zmianach częstotliwości badanego sygnału w czasie, dostarcza ciągła transformata falkowa (CWT).

Ciągłą transformatę falkową CWT definiuje się następująco:

$$CWT_f(a,b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)\psi^*_{a,b}(t)dt \tag{2.8}$$

gdzie:

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}}\psi\left(\frac{t-b}{a}\right), \quad a,b \in R, \quad a \neq 0 \tag{2.9}$$

oraz musi być spełniony warunek:

$$C_\psi = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{|\Psi(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega < \infty$$

(2.10)

We wzorze (2.10) zapis $\Psi(\omega)$ oznacza transformatę Fouriera funkcji $\psi(t)$. Z warunku (2.10) wynika, że musi zachodzić $\Psi(0) = 0$, a więc wartość średnia funkcji $\psi(t)$ musi wynosić zero:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = \Psi(0) = 0$$

(2.11)

Funkcja $\psi(t)$ jest nazywana falką matczyną lub główną (ang. mother wavelet). Ma ona zerową wartość średnią i nośnik zwarty (tzn. jej czas trwania jest skończony). Gwiazdka w definicji (2.8) oznacza sprzężenie zespolone, jednak powszechnie stosowane falki są funkcjami rzeczywistymi, dla których zachodzi $\psi^*(t) = \psi(t)$.

We wzorze (2.9) występuje współczynnik skali „a”, który powoduje zmianę czasu trwania („rozciąganie” lub „ściskanie”) falki, oraz współczynnik przesunięcia „b”, który zmienia położenie falki na osi czasu. Zgodnie z właściwością ciągłego przekształcenia Fouriera $\psi(at) \leftrightarrow \frac{1}{|a|}\Psi\left(\frac{f}{a}\right)$ „rozciąganiu” i „ściskaniu” falki towarzyszy odwrotna zmiana jej widma, czyli odpowiednio jego „zawężanie” i „rozszerzanie”.

Dla sygnałów dyskretnych o skończonym czasie trwania określimy dyskretną transformatę falkową (DWT).

Dyskretna transformata falkowa pozwala przedstawić sygnał w postaci liniowej kombinacji współczynników $c_{j_0}(k), d_j(k)$:

$$f(t) = \sum_k c_{j_0}(k) 2^{j_0/2} \phi(2^{j_0} t - k) + \sum_k \sum_{j=j_0}^{\infty} d_j(k) 2^{j/2} \psi(2^j t - k)$$

(2.12)

Porównując wyrażenie (2.12) z (2.9), można zauważyć, że współczynniki a, b zostały dobrane jako potęgi liczby 2. Podstawiając $a = \frac{1}{2^j}, b = \frac{k}{2^j}$ $j,k \in Z$ (Z - zbiór liczb całkowitych) do (2.9), otrzymuje się:

$$\psi_{j,k}(t) = 2^{j/2} \psi\left(2^j t - k\right), \quad j,k \in Z$$

(2.13)

Podobną konwencję zapisu stosuje się dla funkcji skalującej:

$$\phi_{j,k}(t) = 2^{j/2}\phi\left(2^j t - k\right), \quad j,k \in Z \tag{2.14}$$

Wzór (2.12), można zapisać:

$$f(t) = \sum_k c_{j_0}(k)\phi_{j_0,k}(t) + \sum_k \sum_{j=j_0}^{\infty} d_j(k)\psi_{j,k}(t) \tag{2.15}$$

2.6 Sieci falkowo neuronowe

Sieci falkowo neuronowe (ang. wavelet neural networks) [WNN] są koncepcją, w której połączono własności aproksymujące sztucznych sieci neuronowych z właściwościami wyodrębnienia cech charakterystycznych badanych przebiegów. Pierwsze publikacje dotyczące zastosowania w/w metod dotyczą przeważnie aproksymacji i detekcji sygnałów biologicznych, zwłaszcza EKG. Literatura obejmująca zagadnienia falkowo – neuronowe, ze względu na nowość rozwiązania, jest niewielka. Autorzy wymieniani najczęściej to:

Al-Fahour, Hewitt[2] - opis algorytmu detekcji i klasyfikacji arytmii z sygnału EKG,

Kobayashi, Torioka[49] - prezentacja metod aproksymacji funkcjami falkowo neuronowymi,

Pati, Krishnaprasad[65] – również prezentacja metod aproksymacji funkcjami falkowo neuronowymi,

Zhanga i Benveniste'a[102] - zastąpienie funkcji aktywacyjnej sieci neuronowej funkcją wavelet,

Shyu,Wu, Hu[77] - sieci neuronowo waveletowe, detekcja i klasyfikacja EKG.

Ostatnie publikacje dotyczą nie tylko zakresu badań sygnałów medycznych, ale również innych dziedzin jak energetyka, mechanika itp.

Kaewarsa i Attakitmongcol[44] - opis metod diagnozowania, lokalizowania uszkodzeń w energetyce.

W polskiej literaturze pierwsze zastosowania sieci waveletowo neuronowej także dotyczą badania sygnału EKG:

Augustyniak[3][5] - diagnostyka, klasyfikacja sygnałów EKG,

Duraj[34] i Krawczyk[32][33] - diagnostyka, klasyfikacja sygnałów EKG u wybranej grupy pacjentów,

Tadeusiewicz[85]- przegląd zastosowań algorytmów sztucznej inteligencji w badaniu sygnałów medycznych,

Tkacz[88], Kostka[53] - aproksymacje falkowo neuronowe sygnałów medycznych,

Wrześniowski[99] - rozprawa doktorska, nowy algorytm badań Holterowskich.

W literaturze możemy wyróżnić koncepcję reprezentacji badanych sygnałów z użyciem sieci falkowo neuronowych.

Reprezentuje ją wzór:

$$y(t) = \sum_{j=1}^{p} w_{ij} \psi\left(\frac{t - b_j}{a_j}\right) + w_0 \tag{2.16}$$

gdzie:

y(t) – wyjście sieci falkowo neuronowej,

w_{ij} – współczynniki wagowe,

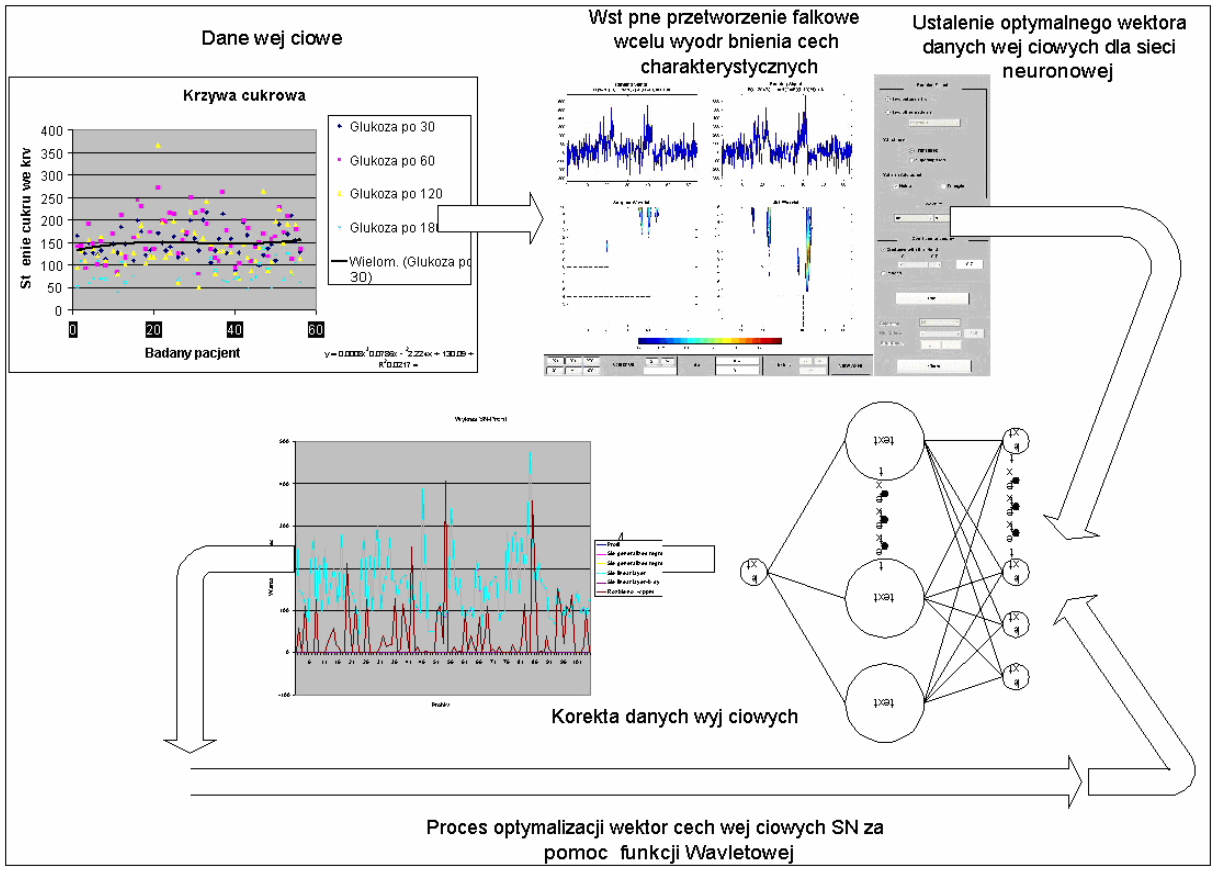
ψ - funkcje falkowe,

a_j b_j – współczynniki przesunięć.

Zgodnie z wzorem (2.16) wyjście sieci falkowo neuronowej jest sumą ważoną wartości funkcji falkowych Ψ, skalowalnych parametrami a_j ,b_j.

Idea koncepcji zakłada zastąpienie współczynników aktywizujących sieć neuronową odpowiednio dobraną funkcją falkową.

Nowością koncepcji jest eksperyment, za pomocą którego wektor cech wejściowych dla sieci neuronowej przygotowuje się za pomocą wcześniej wykonanej aproksymacji waveletowej. Powtarzając ten proces, optymalizuje się wektor cech wejściowych, zgodnie z schematem przedstawionym na rys. (2.11).



Rysunek 2.11. Proces optymalizacji wektora cech wejściowych [SN] za pomocą funkcji waveletowej.

2.7 Podsumowanie

Niniejszy rozdział podsumowuje i przybliża narzędzia zastosowane przez autora do opracowania i wdrożenia systemu informatycznego sztucznej trzustki.

Przedstawiono

- Zastosowanie sieci neuronowych [SN].
- Algorytm falkowy.
- Komponent obydwu tych dziedzin w analizie sygnałów.

W trakcie badań okazało się, że wprowadzenie do tematyki neuronowo – falkowego systemu wspomagania decyzji lekarza diabetologa jest znacznie obszerniejsze od zamierzonego, dlatego część materiału autor zdecydował się przenieść do „Załącznika”.
W „Załączniku” w rozdziale 1 umieszczono informacje dotyczące testów suchych, które były, bądź są dostępne na polskim rynku farmaceutycznym. W pozostałych rozdziałach „Załącznika” przedstawiono wyniki badań poszczególnych pacjentów (w postaci wykresów z kolejnych aproksymacji rzeczywistych zależności insulina – cukier).

3 Cele rozprawy.

W pracy wyznaczono następujące cele:

- Zapoznanie z dostępnymi rozwiązaniami dotyczącymi tematu pracy: podstaw medycznych schorzeń cukrzycowych, metody testów suchych pomiaru cukru we krwi, pompy insulinowe, wybrane elementy sztucznej inteligencji.
- Przeprowadzenie badań empirycznych, zebranie bazy danych.
- Zbadanie cech i sformułowanie właściwości charakterystycznych dla wyników przeprowadzonych eksperymentów badawczych.
- Za pomocą algorytmów falkowych opracowanie możliwości aproksymacji przebiegów otrzymanych z przeprowadzonych wcześniej eksperymentów badawczych dla określonej grupy pacjentów z diagnozowaną cukrzycą.
- Określenie i wyprowadzenie (dla wyznaczonej funkcji aproksymującej wyniki pomiarów) struktury systemu sieci neuronowej odzwierciedlającej precyzyjnie przebieg pracy ludzkiej trzustki.
- Opracowanie założeń projektowych dla systemu informatycznego sztucznej trzustki.
- Zbudowanie systemu informatycznego realizującego wyżej opracowane założenia konstrukcyjne.
- Eksperymentalne porównanie działania zaimplementowanej sieci neuronowej działającej w oparciu o elementy sztucznej inteligencji algorytmów falkowych z algorytmami opartymi o aproksymacje różniczkowe, szeregi trygonometryczne i inne.
- Określenie przydatności wypracowanej metody oraz potencjalnych kosztów realizacji.

3.1 Przeprowadzenie badań empirycznych, zebranie bazy danych.

Wstępne przetwarzanie danych bezpośrednio powiązane jest z ustaleniem wartości, cech, rozkładów badanego eksperymentu. By rozwiązać problemy klasyfikacji dla danych przestrzeni wejściowej sieci neuronowej Bishop[12], Ripley[69], dokonuje się transformacji danych.

Najczęściej opisywanymi sposobami transformacji danych jest normalizacja Qun[68], Baron[7], Aaron[1] lub standaryzacja danych, Shanker[74].

W naszych badaniach wykonano standaryzację danych zgodnie ze wzorem 3.1:

$$x_i' = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_x} \tag{3.1}$$

gdzie:

$\bar{x}$ - wartość średnia,

σ_x - odchylenie standardowe.

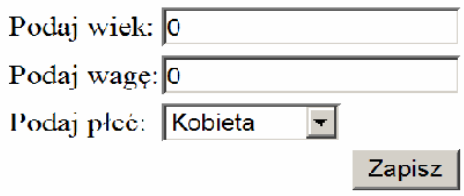
Ponieważ modelowano obiekt biologiczny, uwzględniono wartości nietypowe, wynikające z błędów pomiarowych, opisanych dokładniej w pracach [105], Tadeusiewicz[83]. Zwrócono szczególną uwagę na irracjonalności wskazań np. gdy zawartość cukru we krwi wynosi 500mg. Błąd ten mógł wynikać z nieprawidłowego wpisania kodu z opakowania pasków testowych lub nieprawidłowego wykonania procedury pomiarowej.

Drugim wariatem nieprawidłowych danych są wartości brakujące, spowodowane np. niewykonaniem pomiaru cukru we krwi przez pacjenta. Wyżej wymienione przypadki mogą w znaczący sposób zakłócić proces uczenia i w efekcie końcowym wpłynąć na brak efektywności sieci neuronowej.

W celu pozyskania materiału badawczego uruchomiono aplikację działającą w ramach serwisu www:http://diablab.virtual-net.pl:8080/DiabLab/person/main.action.

Dzięki niej badania przeprowadzono na grupie 56 pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem w funkcjonowaniu trzustki. Wszyscy pacjenci byli poddani próbie cukrzycowej, której wynik był pozytywny. Ponadto każdy z pacjentów poproszony został o dobowe monitorowanie poziomu cukru we krwi, oraz inne parametry podlegające laboratoryjnej analizie krwi, pozwalającej ekspertowi zorientować się w stanie zdrowia badanej osoby. Gromadzenie wyników badań podzielono zatem na dwie grupy: podstawową i rozszerzoną.

W wersji podstawowej rys.3.1, pacjent podaje wiek, wagę i płeć. Następnie wpisuje się wynik pomiaru uzyskany za pomocą testów suchych.



Rysunek 3.1 Okno logowania do strony z wynikami badania.

Rola administratora lub eksperta gwarantuje nasz dostęp do podglądu wpisywanych wyników oraz możliwość ich analizowania.

Lista osób

Wiek	Waga [kg]	Płeć	Ilość		
45	45	W	1	Pomiary	Wyniki
24	0	W	11	Pomiary	Wyniki
56	56	M	1	Pomiary	Wyniki
35	67	M	1	Pomiary	Wyniki
32	85	M	1	Pomiary	Wyniki

Rysunek 3.2 Okno aplikacji, w którym prezentowane są zbiorczo wyniki pomiarów poszczególnych pacjentów.

Aplikacja prezentuje zbiorczo: zakres pomiarów, czas ich przeprowadzenia oraz wyniki wstępnych obliczeń dawek insuliny w celu weryfikacji przez eksperta.

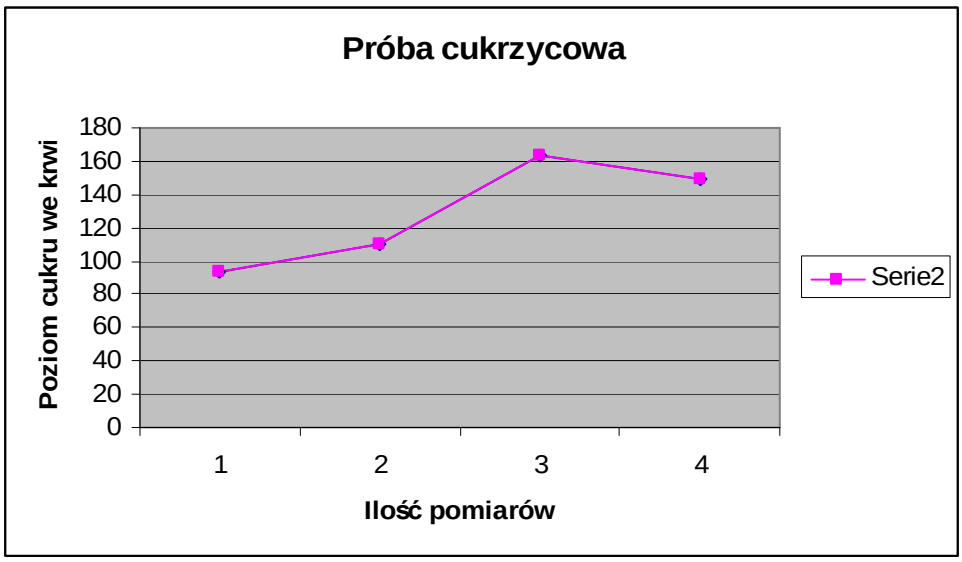
Lista pomiarów

Data i czas	Wartość
2007-03-30 10:26	82
2007-04-02 11:11	82
2007-04-02 11:26	165
2007-04-02 11:28	141
2007-04-08 21:54	82
2007-04-08 23:58	165
2007-04-09 00:08	114
2007-04-09 01:56	930
2007-04-09 02:00	98
2007-04-09 10:10	93
2007-04-09 10:15	110

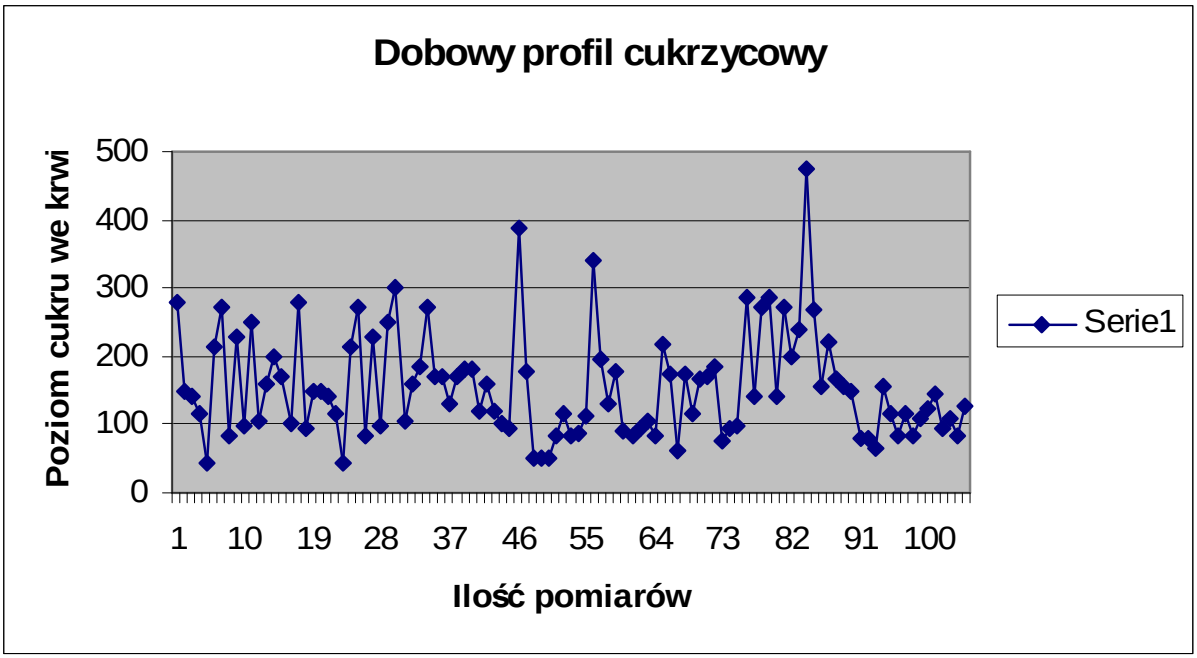
Powrót do listy osób

Rysunek 3.3 Okno aplikacji, w którym prezentowane są wyniki pomiarów jednego pacjenta.

Na podstawie zgromadzonych danych przeprowadzono analizę przebiegów wskazań dla próby cukrzycowej, oraz wskazań dobowych poziomu cukru we krwi. Próbę cukrzycową wykonywano kilkakrotnie, żeby potwierdzić rozpoznanie. Pobierano krew i oznaczano w niej poziom cukru (tzw. glikemię). Krew była pobrana rano, na czczo. Gdy zawierała ponad 120 mg/d glukozy, było prawie pewne, że pacjent ma cukrzycę. Analizowano również wskazania dobowe poziomu cukru. Kilkakrotnie w ciągu dnia była pobierana krew i oznaczany poziom cukru, żeby ustalić, jak dużych dawek insuliny wymaga pacjent.



Wykres 3.1.Wykres wskazań podczas przeprowadzenia próby cukrzycowej u jednego z pacjentów.



Wykres 3.2.Wykres wskazań przy ustalaniu profilu cukrzycowego u jednego z pacjentów.

Czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost glikemii jest nieodpowiednia dieta. Jednostką pozwalająca oszacować dobowe przyjęcie pokarmów jest wymiennik węglowodanowy.

Wymiennik węglowodanowy [WW] to termin używany w diabetologii. Określa on produkt, który zawiera taką samą ilość węglowodanów i powoduje podobny wzrost glikemii jak produkt porównywany. Jeden wymiennik węglowodanowy oznacza 10 - 12 gramów węglowodanów przyswajalnych (odpowiada to 50 - 70 kcal, czyli 210 - 294 kJ), które są zawarte w określonej ilości pożywienia. I tak jeden wymiennik węglowodanowy zawarty jest w kromce razowego chleba o wadze 20 gramów lub w ziemniaku o średniej wielkości. Istniejące tabele z wymiennikami węglowodanowymi pozwalają ułatwić i urozmaicić dietę osób chorych na cukrzycę.

Wstępna koncepcja neuronowo – falkowego systemu wspomagania decyzji oparta jest na modelu rzeczywistego układu biologicznego, regulującego poziom insuliny w zależności od poziomu cukru we krwi, który bezpośrednio jest determinowany dietą (przyjęciem określonej ilości [WW].

Tak zgromadzony materiał badawczy był podstawą do wyodrębnienia cech charakterystycznych oraz wyboru przebiegu wzorcowego przyjętego w pracy.

3.2 Zbadanie cech sygnału biologicznego

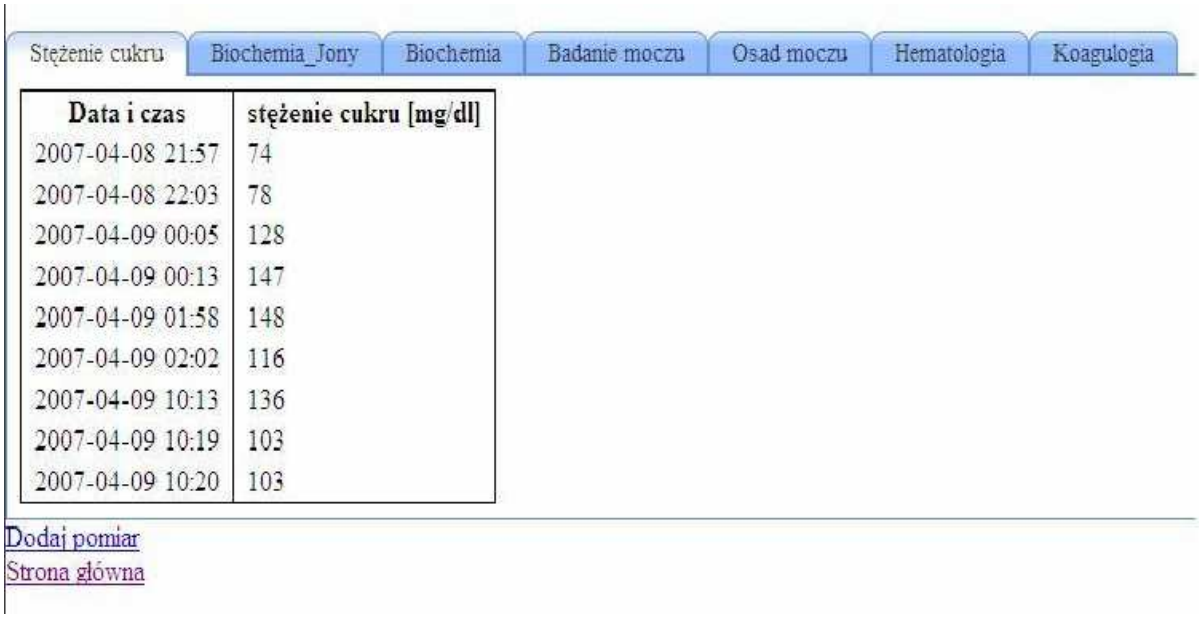
Wyodrębnienie cech charakterystycznych sygnału biologicznego z numerycznego punktu widzenia można wykonać na wiele sposobów, stosując takie narzędzia matematyczno- analityczne, jak:

- Funkcje aproksymujące badany sygnał.
- Przekształcenia matematyczne: całkowanie, różniczkowanie, uśrednianie itd..
- Badanie przebiegu całego lub części sygnału za pomocą wyznaczenia punktów załamania, regresji, korelacji itd..
- Filtrowanie sygnału (filtry dolnoprzepustowe, górnoprzepustowe, pasmowo-zaporowe, pasmowo-przepustowe).
- Przekształcenia widmowe.

Wybór metody zależy od stopnia skomplikowania badanego sygnału i dokładności, z jaką chcemy go odwzorować. Modelowanie układu biologicznego, jakim jest ludzka trzustka, jest procesem skomplikowanym i trudnym w realizacji. Ilość potencjalnych sygnałów, jakie można „pobrać z tego organu" jest ogromna, badania mogą dotyczyć wielkości fizycznych, biologicznych czy medycznych związanych z:

- Pomiarem metabolizmu: lipidów, białek, węglowodanów, stężenie cukru we krwi.
- Pomiarami endokrynologicznymi trzustki.
- Analizą czynników genetycznych.
- Analizą sygnałów środowiskowych.
- Analizą śmiertelności.

W trakcie badań kierowano się zasadą: im więcej zmiennych zawierał nasz model sztucznej trzustki, tym bardziej był on zgodny z organem rzeczywistym. Dla potrzeb tej pracy doktorskiej przyjęto założenie, iż model sztucznej trzustki w głównej mierze powinien opierać się na pomiarach zawartości cukru we krwi pacjenta. Jednak system przyjmował również inne parametry związane z morfologią, biochemią, koagulogią pacjenta, a dodatkowo gromadził dane na temat badań moczu i ciśnienia tętniczego, rys.3.4.

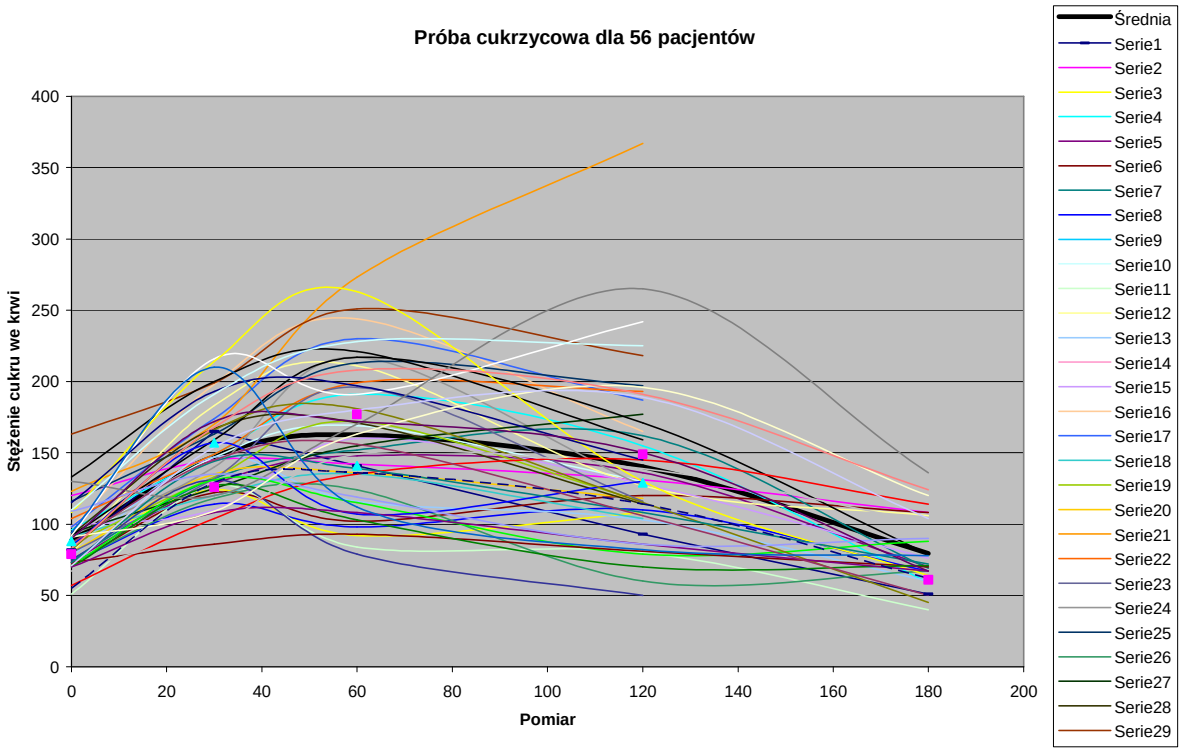


Rysunek 3.4 Okno aplikacji, w którym prezentowane są zbiorczo wyniki wszystkich pomiarów u jednego pacjenta.

W pierwszej kolejności podjęto analizę 56 prób cukrzycowych (wyk.3.3). Ustalono:

- Średnią zależność rozkładu stężenia cukru w czasie 2 godzin.
- Wynik aproksymacji wielomianowej dla poszczególnych pacjentów z osobna i dla wartości średniej.
- Wynik aproksymacji Fouriera dla poszczególnych pacjentów z osobna i dla wartości średniej.
- Wynik aproksymacji Gausa dla poszczególnych pacjentów z osobna i dla wartości średniej.
- Model przebiegu próby cukrzycowej.

Przeprowadzone w/w eksperymenty pozwoliły wyznaczyć wartości zbiorów uczących dla sieci neuronowej, której zadaniem było określenie konieczności podania leku insulinopochodnego.



Wykres 3.3. Wskazania dla profilu cukrzycowego u kolejnych z pacjentów w ciągu 180minut.

Przeprowadzone aproksymacje wykorzystano także w celu sprawdzenia efektywności zaimplementowanej sieci neuronowej. Aproksymacje przeprowadzono kilkoma funkcjami i otrzymano rozmaite modele adaptacyjne. Analityczne porównanie modeli pod względem różnic matematycznych pozwoliło utworzyć zbiór danych uczących sieć neuronową.

Przyjęto założenie, że model powinien w jak najszerszym zakresie pokrywać zgromadzone w wyniku eksperymentów dane. Dane w sposób losowy podzielono na zbiór treningowy i zbiór testowy. Dla badanej próby wykonano aproksymację i wypracowano między innymi, następujące modele:

Model 1 – aproksymacja próby cukrowej funkcją exp:

$$f(x) = a * \exp(b * x) \tag{3.2}$$

gdzie:

a = 133.4 (38.2, 228.6)

b = -0.0009577 (-0.008538, 0.006623)

Model 2 – aproksymacja próby cukrowej funkcją wielomianu:

$$f(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d \tag{3.3}$$

gdzie:

a = 5.426e-005 (-0.0001022, 0.0002107)

b = -0.02401 (-0.06649, 0.01847)

c = 2.509 (-0.4938, 5.512)

d = 89.92 (37.22, 142.6)

Model 3 – aproksymacja próby cukrowej funkcją Gaussa:

$$f(x) = a * \exp\left(\frac{(-x-b)}{c}\right)^2 \tag{3.4}$$

gdzie:

a = 167.8 (122.4, 213.2)

b = 80.16 (56.47, 103.9)

c = 110.6 (62.23, 158.9)

Model 4– aproksymacja próby cukrowej funkcją Fouriera:

$$f(x) = a_0 + a_1 * \cos(\omega x) + b_1 \sin(\omega x) \tag{3.5}$$

gdzie:

a_0 = 133 (-399.5, 665.5)

a_1 = -15 (-816, 786)

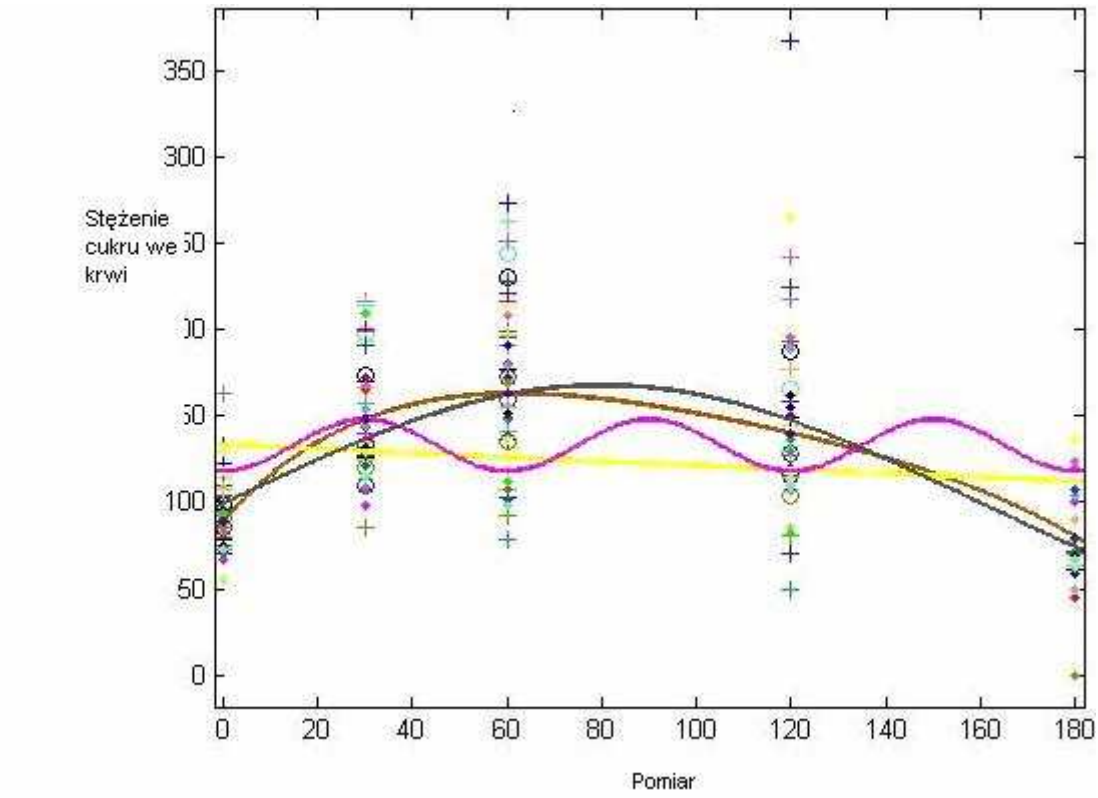
b_1 = 0 (-5.622e+018, 5.622e+018)

ω = 0.1047 (-1.995e+015, 1.995e+015)

W tabeli 3.1, dla przedstawionych modeli zebrano parametry jakości aproksymacji, porównano i wyodrębniono najlepsze.

	Aproksymacja Exp **Model 1**	**Aproksymacja Wielomianem** **Model 2**	**Aproksymacja Gaussa** **Model 3**	**Aproksymacja Fourier** **Model 4**
Metoda najmniejszych kwadratów	**5168**	**368,6**	**322,2**	**4794**
Współczynnik determinacji R^2	**0.06274**	**0,9967**	**0,9416**	**0.1306**
Współczynnik determinacji R^2_{adj}	**0,2497**	**0,9869**	**0,8831**	**2,478**

Tabela 3.1 Rozkład błędów dla badanych funkcji aproksymacji.



Wykres 3.4. Funkcje aproksymujące krzywą cukrzycową.
Kolor czarny – funkcja Gausa.
Kolor fioletowy – funkcja Fouriera.
Kolor żółty – funkcja wielomian.
Kolor brązowy – funkcja exp.

Dla próby opracowano cztery modelowe przebiegi. Najwyższą zbieżność ujawniają aproksymacje funkcjami: Gausa, Fouriera i wielomianową; pozostałe metody zawiodły. Przy badaniu prób cukrzycowych liczba punktów pomiarowych była zbyt niska, by model oprzeć na funkcji exp, Gausa lub funkcji Fouriera, mimo faktu, że sygnał, jaki reprezentowała baza wskazań stężenia cukru we krwi, był sygnałem niestacjonarnym.

Następnym etapem wypracowania modelu sztucznej trzustki było zbadanie długofalowej zależności insulina - cukier. Pomiar próbek dla sygnału wzorcowego wykonywany był co 2 godziny przez ponad dwa lata. Z tych wskazań otrzymano sygnał nieciągły, z dyskretną reprezentacją w dziedzinie czasu. Taki szereg czasowy poddano analizie, dzięki której można było wyodrębnić grupy próbek, które się powtarzają, oraz te, które występują w przebiegu jednorazowo. Wskazania stężenia cukru we krwi to a_1, a_2, a_2,..., a_n , S_n to sumy częściowe poszczególnych grup próbek:

$$
\begin{aligned}
&S_1 = a_1 \\
&S_2 = a_1 + a_2 \\
&... \\
&S_n = a_1 + a_2 + ... + a_n \\
&.....
\end{aligned}
\tag{3.6}
$$

$$
\sum_{n=1}^{\infty} a_n = a_1 + a_2 + ... + a_n + ...,
\tag{3.7}
$$

Sumy S_1, S_2,..., S_n,..., nazywano sumami częściowymi tego szeregu danych $\sum_{n=1}^{\infty} a_n$. Ciąg S_n nazywano ciągiem sum częściowych, powstałych na tle ciągu a_n. Zapis ten umożliwił przedstawienie naszego sygnału w formie szeregu Fouriera.

Sygnał rzeczywisty zapisany w postaci dyskretnego ciągu próbek:

$$
f(t) \approx f(n\Delta t), \qquad n = 1, 2, ..., N.
\tag{3.8}
$$

Nasz sygnał $f(t)$, podzielono na N równych przedziałów

$$
\Delta t = \frac{T}{N}
\tag{3.9}
$$

i znane są wartości funkcji $f(t)$ w punktach $t_n = n\Delta t$, $n = 1, 2, ..., N$.

Korzystając z definicji całki w sensie Riemanna, można wzory (3.7) i (3.8) zapisać w postaci skończonych sum, określających przybliżone współczynniki $\bar{a}_0/2$, $\bar{a}_k$, $\bar{b}_k$:

$$
\frac{a_0}{2} \approx \frac{\bar{a}_0}{2} = \frac{1}{N\Delta t}\sum_{n=1}^{N} f(n\Delta t)\Delta t = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N} f(n\Delta t),
\tag{3.10}
$$

$$
a_k \approx \bar{a}_k = \frac{2}{N\Delta t}\sum_{n=1}^{N} f(n\Delta t)\cos(k\frac{2\pi}{N\Delta t}n\Delta t)\Delta t = \frac{2}{N}\sum_{n=1}^{N} f(n\Delta t)\cos\frac{2\pi kn}{N}
\tag{3.11}
$$

$$
b_k \approx \bar{b}_k = \frac{2}{N\Delta t}\sum_{n=1}^{N} f(n\Delta t)\sin(k\frac{2\pi}{N\Delta t}n\Delta t)\Delta t = \frac{2}{N}\sum_{n=1}^{N} f(n\Delta t)\sin\frac{2\pi kn}{N}
\tag{3.12}
$$

Oczywiście, słuszne są również następujące związki:

$$\overline{F}_0 = \frac{\overline{a}_0}{2}, \qquad \overline{F}_k = \sqrt{\overline{a}_k^2 + \overline{b}_k^2}, \qquad \text{dla } k = 1, 2, \ldots$$

(3.13)

$$\overline{\psi}_0 = 0, \qquad \operatorname{tg} \overline{\psi}_k = -\frac{\overline{b}_k}{\overline{a}_k}, \qquad \text{dla } k = 1, 2, \ldots$$

(3.14)

Liczba współczynników szeregu Fouriera, które można w powyższy sposób obliczyć, jest ograniczona. Ograniczenie od góry wynika z *twierdzenia o próbkowaniu (Kotielnikowa - Shannona)*. W naszym przypadku nie próbkowano sygnału, ale jest to sygnał dyskretny, do którego stosuje się twierdzenie z dziedziny przetwarzania sygnałów.

Jeśli przebieg *f*(*t*) nie zawiera składowych (harmonicznych) o częstotliwościach większych od f_g (ma ograniczone widmo), to jest on w zupełności określony przez skończony ciąg jego próbek, pobranych w odstępach czasowych

$$\Delta t = \frac{1}{2 f_g}.$$

(3.15)

Tak określony przedział czasowy Δ*t* nosi nazwę przedziału Nyquista.

Stąd można wyznaczyć maksymalną liczbę $k = k_g$ współczynników, które poprawnie przedstawiają sygnał *f*(*t*) w zakresie częstotliwości od 0 do f_g. Z zależności (3.15), otrzymuje się:

(3.16)

Z poprzednich rozważań o szeregu Fouriera wynika drugi związek:

$$\omega_g = k_g \frac{2\pi}{T} = k_g \frac{2\pi}{N \Delta t} = 2\pi \frac{k_g}{N \Delta t}.$$

(3.17)

Z porównania prawych stron wzorów (3.16) i (3.17) otrzymuje się:

$$k_g = \frac{N}{2}.$$

(3.18)

Wynika stąd, że rzeczywista funkcja czasu może być odtworzona w przybliżeniu (lub dokładnie - gdy jej widmo jest ograniczone do f_g) na podstawie skończonego szeregu Fouriera:

$$f(n\Delta t) \approx \frac{\bar{a}_0}{2} + \sum_{k=1}^{N/2} (\bar{a}_k \cos\frac{2\pi kn}{N} + \bar{b}_k \sin\frac{2\pi kn}{N})$$

(3.19)

W celu ułatwienia obliczeń szereg czasowy *F(t)* dla danego parametru można opisać następująco :

$$F(t) = A_0 + A \cdot t + \sum_{i=1}^{\infty} A_i \cdot \sin(\frac{2 \cdot (t - t_i)}{T_i} \cdot t + \varphi_i) + \varepsilon(t)$$

(3.20)

gdzie : A_0 - wartość stała, A - tendencja zmian, t - czas, A_i - amplituda, T_i - okres,
φ_i - przesunięcie fazowe, i - numer harmonicznej, ε(t) - składnik losowy.

Dla badanego szeregu 2600 punktów pomiarowych przebadano aproksymację szeregiem Fouriera i stworzono 8 modeli. Oto 3 przykłady:
Model 1:

$$f(x) = a_0 + a_1 * \cos(wx) + b_1 \sin(wx)$$

(3.21)

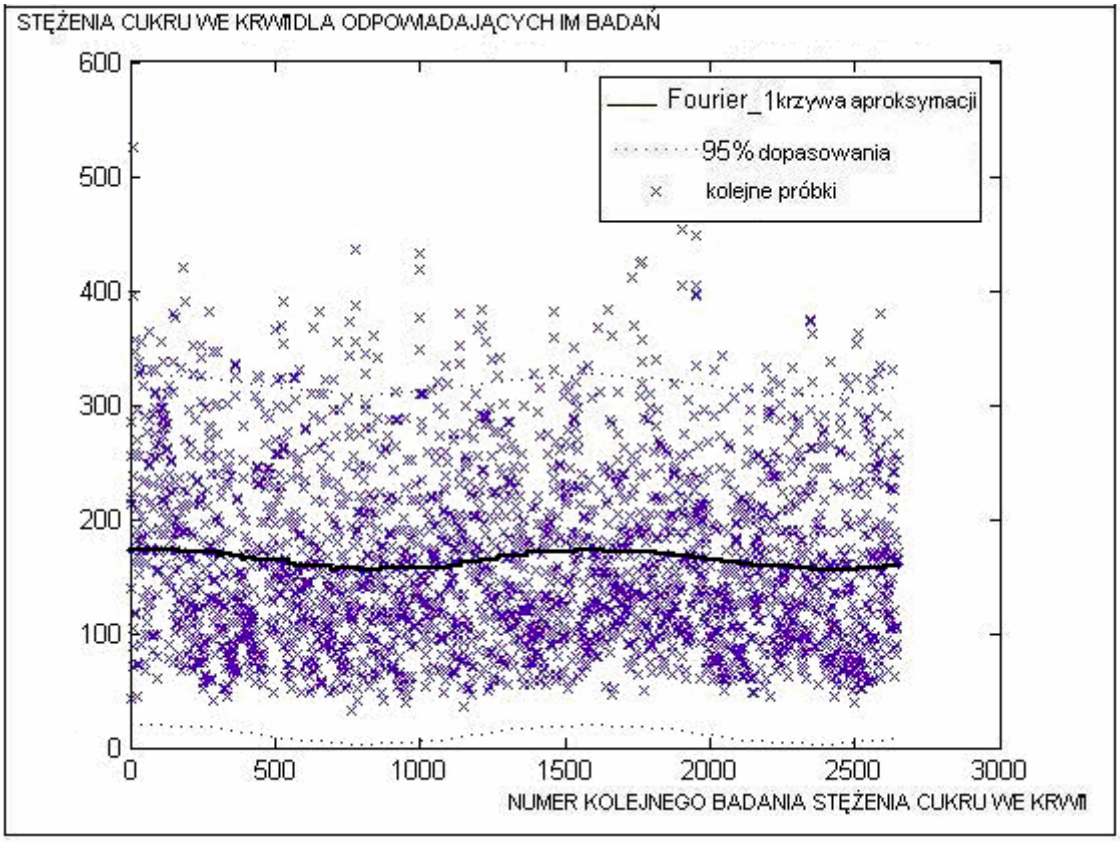
gdzie:

a_0 = 164.7 (160.7, 168.8)

a_1 = 8.79 (2.673, 14.91)

b_1 = 2.034 (-9.848, 13.92)

w = 0.00408 (0.003191, 0.004968)



Wykres 3.5.Aproksymacja szeregiem Fouriera – Model 1.

Model 2

$$f(x) = a_0 + a_1 * \cos(wx) + b_1 \sin(wx) + a_2 * \cos(2wx) + b_2 \sin(2wx) \tag{3.22}$$

gdzie:

a0 = 164.1 (159.9, 168.2)

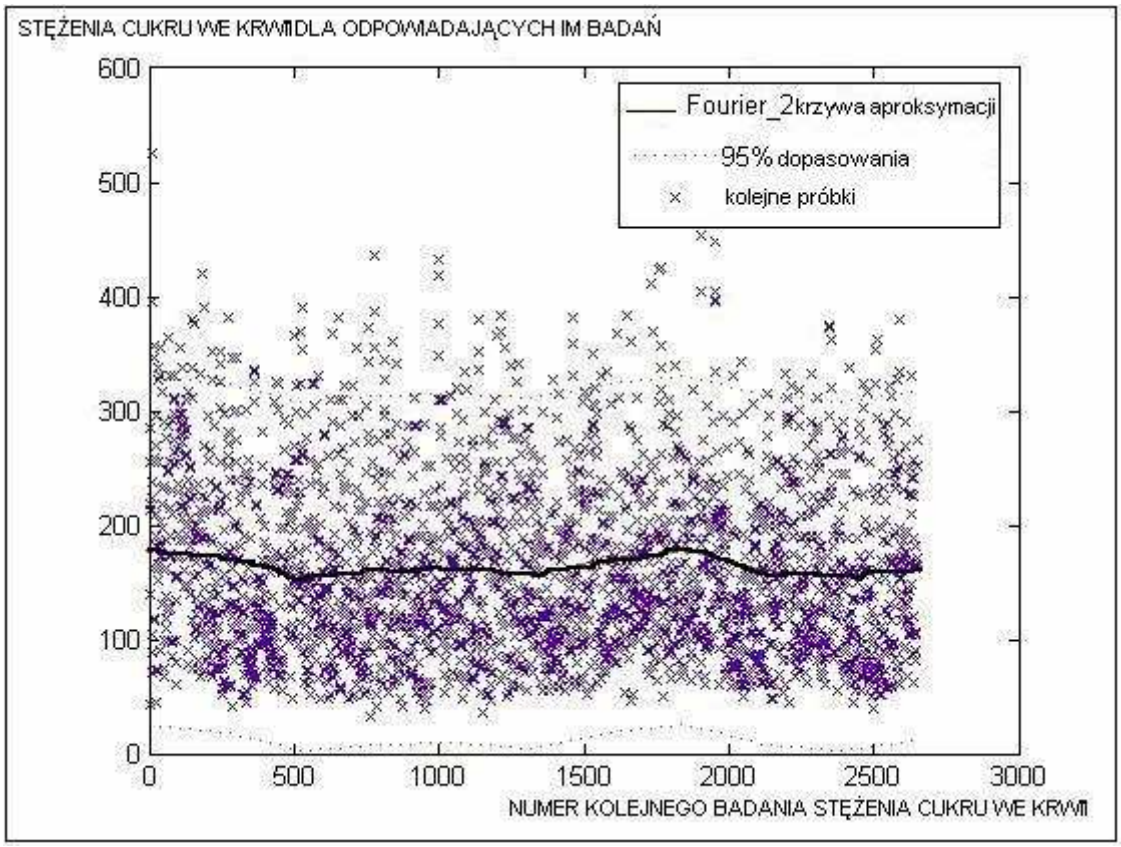
a1 = 7.715 (2.035, 13.39)

b1 = 0.5471 (-6.882, 7.976)

a2 = 5.798 (-1.671, 13.27)

b2 = 3.947 (-4.982, 12.88)

w = 0.003645 (0.003197, 0.004094)



Wykres 3.6.Aproksymacja szeregiem Fouriera – Model 2.

Model 8

$$f(x) = a_0 + a_1 * \cos(wx) + b_1 \sin(wx) + a_2 * \cos(2wx) + b_2 \sin(2wx)...a_8 * \cos(8wx) + b_8 \sin(8wx) \quad (3.23)$$

gdzie:

a0 = 163.6 (159.5, 167.7)

a_1 = 6.94 (1.139, 12.74)

b_1 = -0.003472 (-5.788, 5.781)

a_2 = 5.405 (-0.4319, 11.24)

b_2 = 4.25 (-1.608, 10.11)

a_3 = 7.791 (2.005, 13.58)

b_3 = 0.8134 (-5.294, 6.921)

a_4 = 1.385 (-4.513, 7.282)

b_4 = 3.76 (-2.055, 9.576)

a_5 = -4.51 (-12.23, 3.205)

b_5 = 9.409 (3.284, 15.53)

a_6 = -0.2751 (-6.031, 5.481)

b_6 = 0.7367 (-5.029, 6.502)

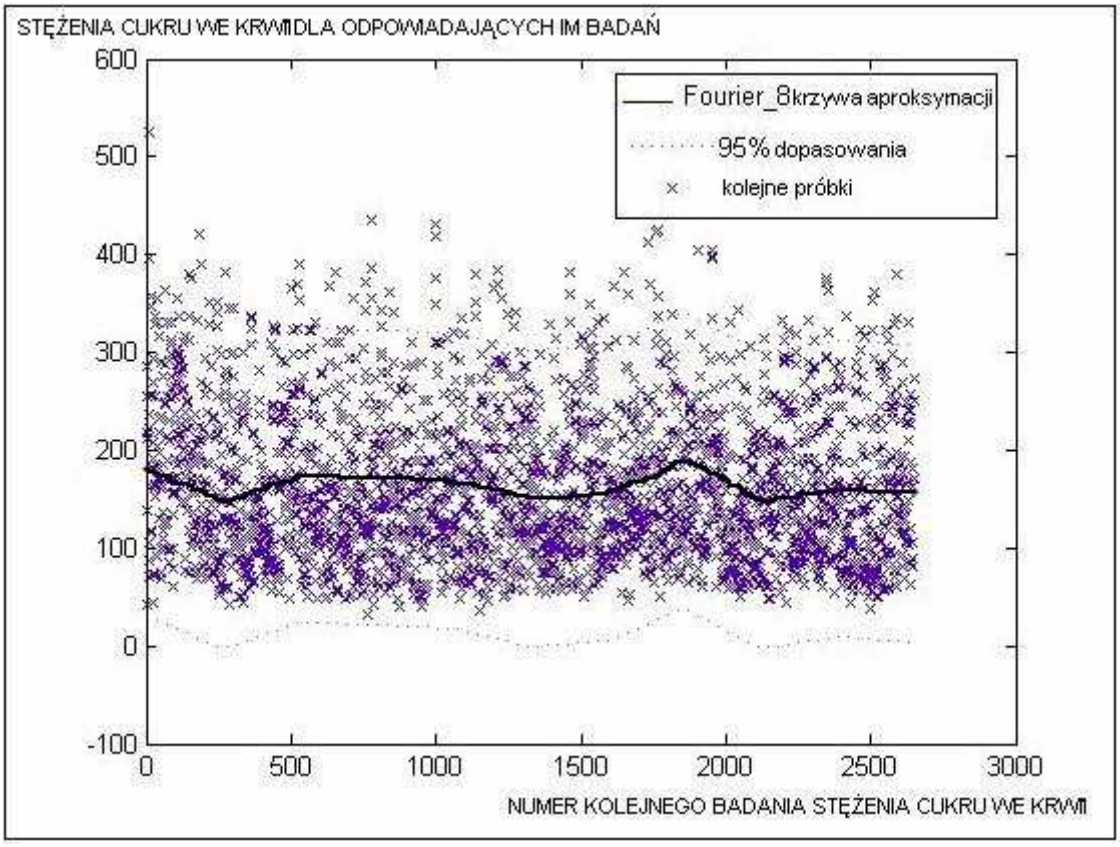
a_7 = 6.907 (1.102, 12.71)

b_7 = -1.208 (-9.232, 6.815)

a_8 = -6.056 (-13.68, 1.57)

b_8 = -6.184 (-13.65, 1.288)

w = 0.003518 (0.003441, 0.003595)

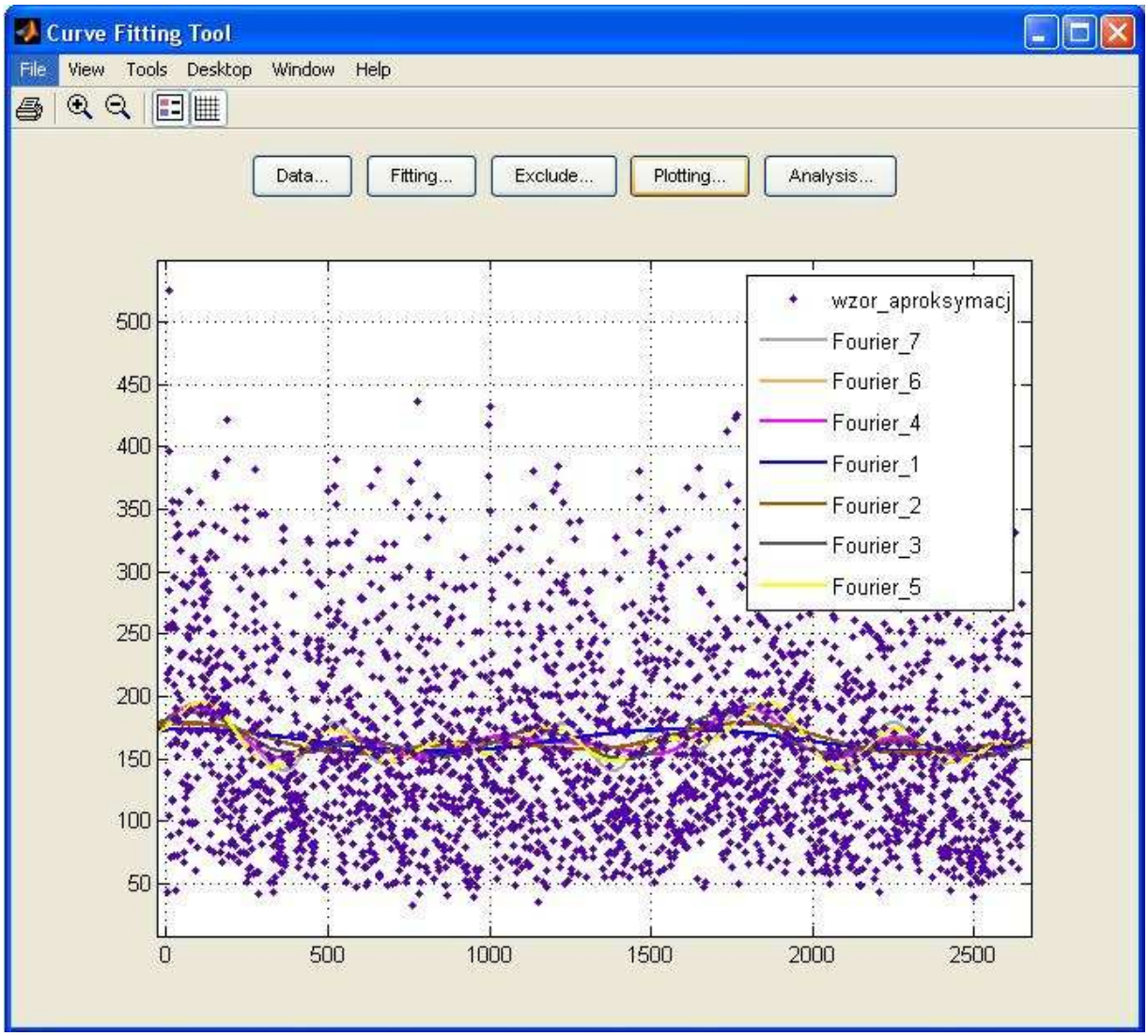


Wykres 3.7.Aproksymacja szeregiem Fouriera – Model 8.

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6	Model 7	Model 8
Metoda najmniejszych kwadratów	**1.606e+007**	**1.601e+007**	**1.587e+007**	**1.583e+007**	**1.571e+007**	**1.571e+007**	**1.566e+007**	**1.56e+007**
Współczynnik determinacji R^2	**0.006976**	**0.01002**	**0.01875**	**0.02115**	**0.02854**	**0.02854**	**0.03164**	**0.03536**
Współczynnik determinacji R^2_{adj}	**0.00585**	**0.008147**	**0.01615**	**0.01782**	**0.02449**	**0.02375**	**0.02613**	**0.02913**

Tabela 3.2 Rozkład błędów dla aproksymacji danych szeregiem Fouriera.

Aproksymacja szeregiem Fouriera spełnia założenia przedstawione w pracy i wykazuje elementy powtarzające się w badanym przebiegu.

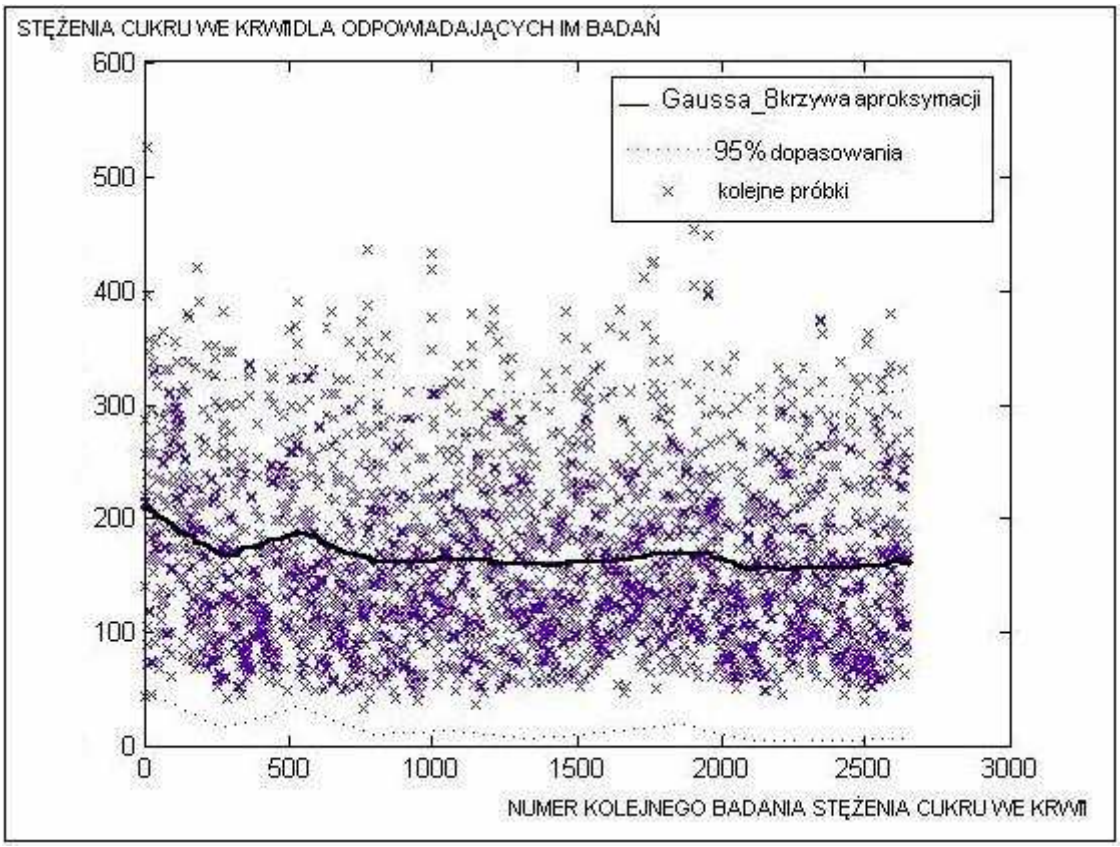


Wykres 3.8.Aproksymacja szeregiem Fouriera .

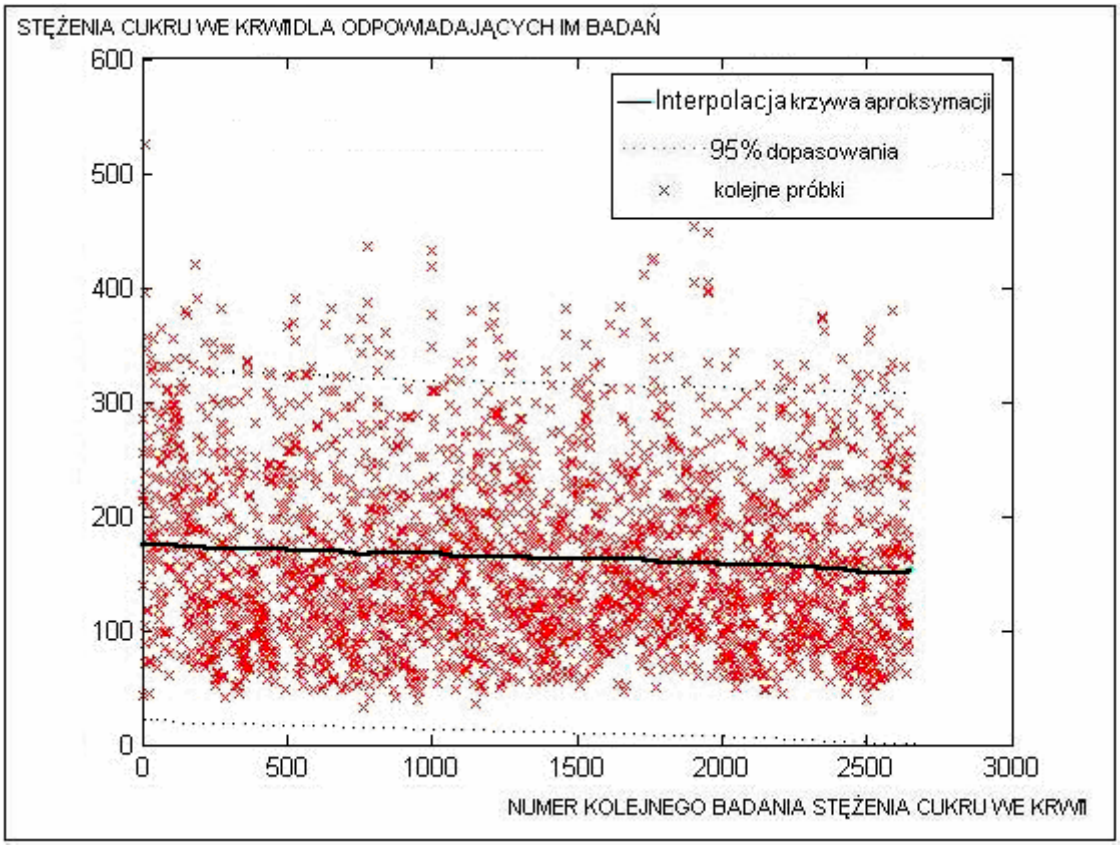
Na wykresie 3.8 wyraźnie widać elementy okresowe badanego przebiegu. Dzięki tym powtarzającym się przedziałom wyznaczono funkcję okresową, pozwalającą wyodrębnić trend w badanym przebiegu.

Dla porównania przeprowadzono również aproksymacje:

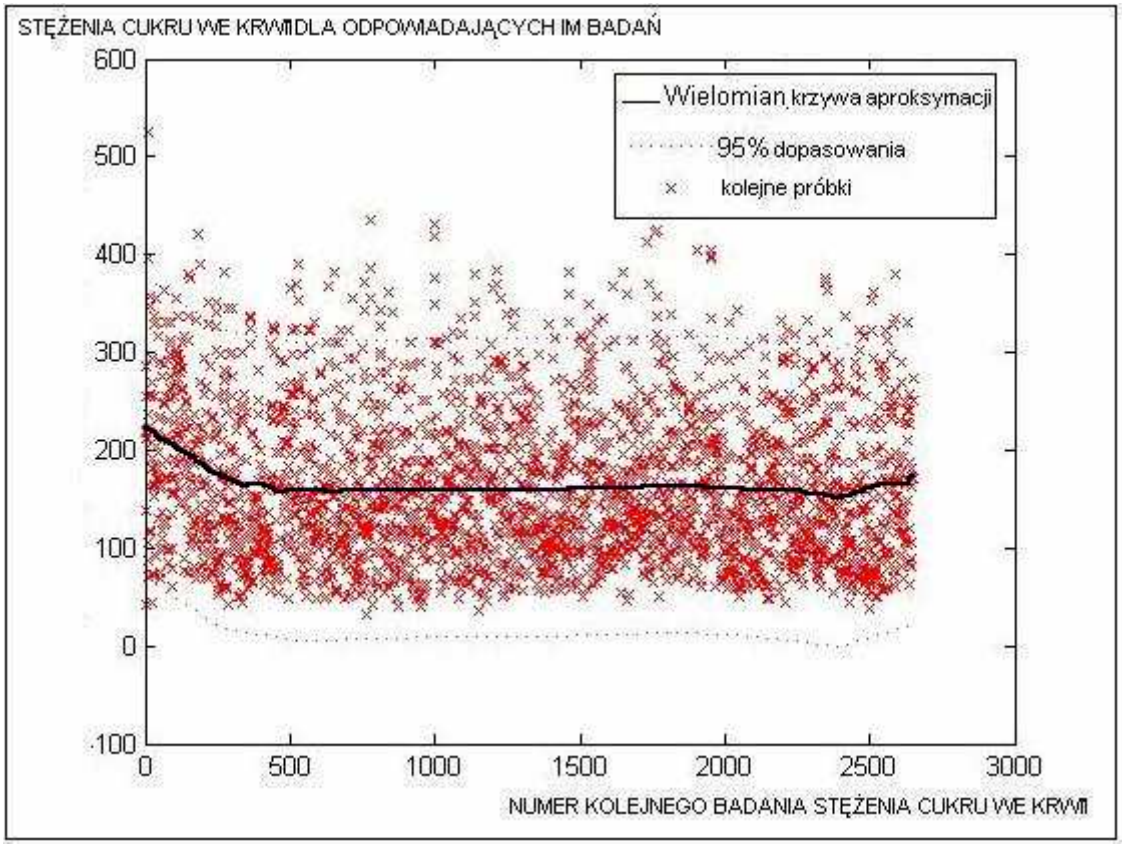
- Funkcją Gaussa, wykres 3.9.
- Funkcją interpolującą, wykres 3.10.
- Wielomianem, wykres 3.11.
- Funkcją exp, wykres 3.12.
- Funkcją potęgową, wykres 3.13.



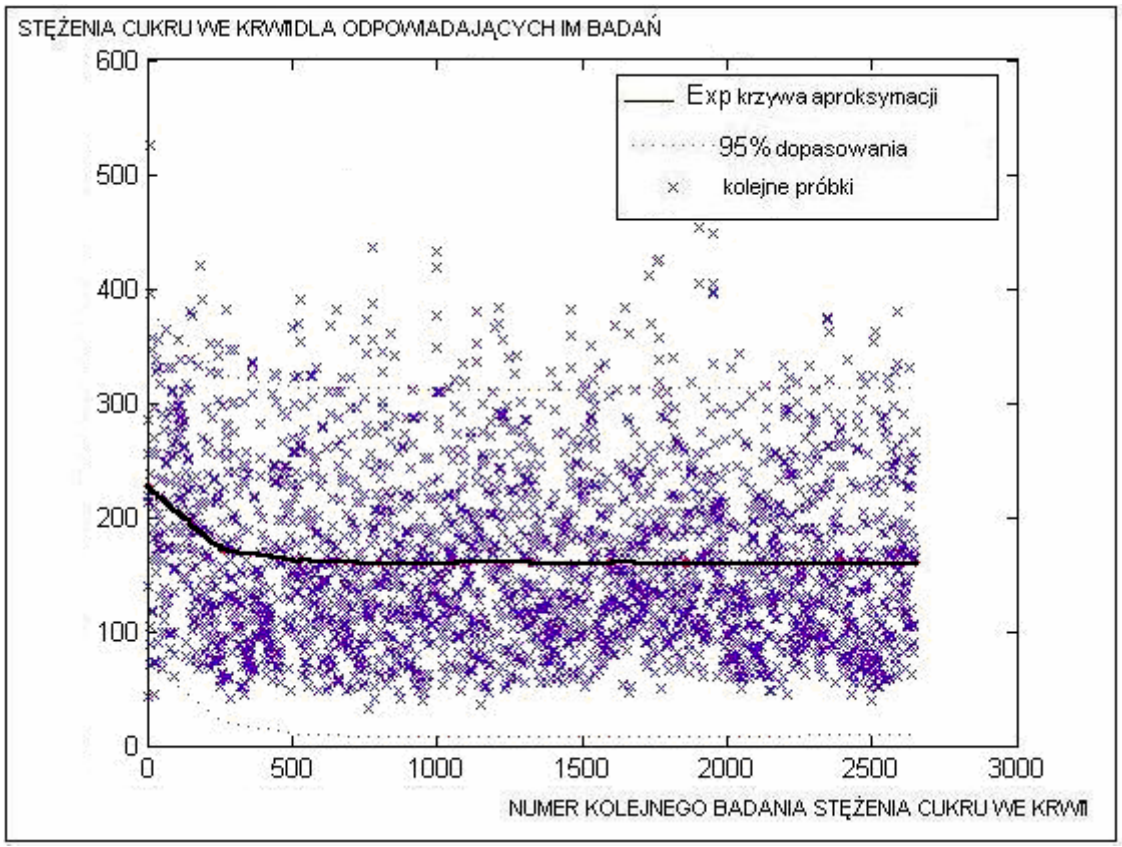
Wykres 3.9.Aproksymacja funkcją Gaussa.



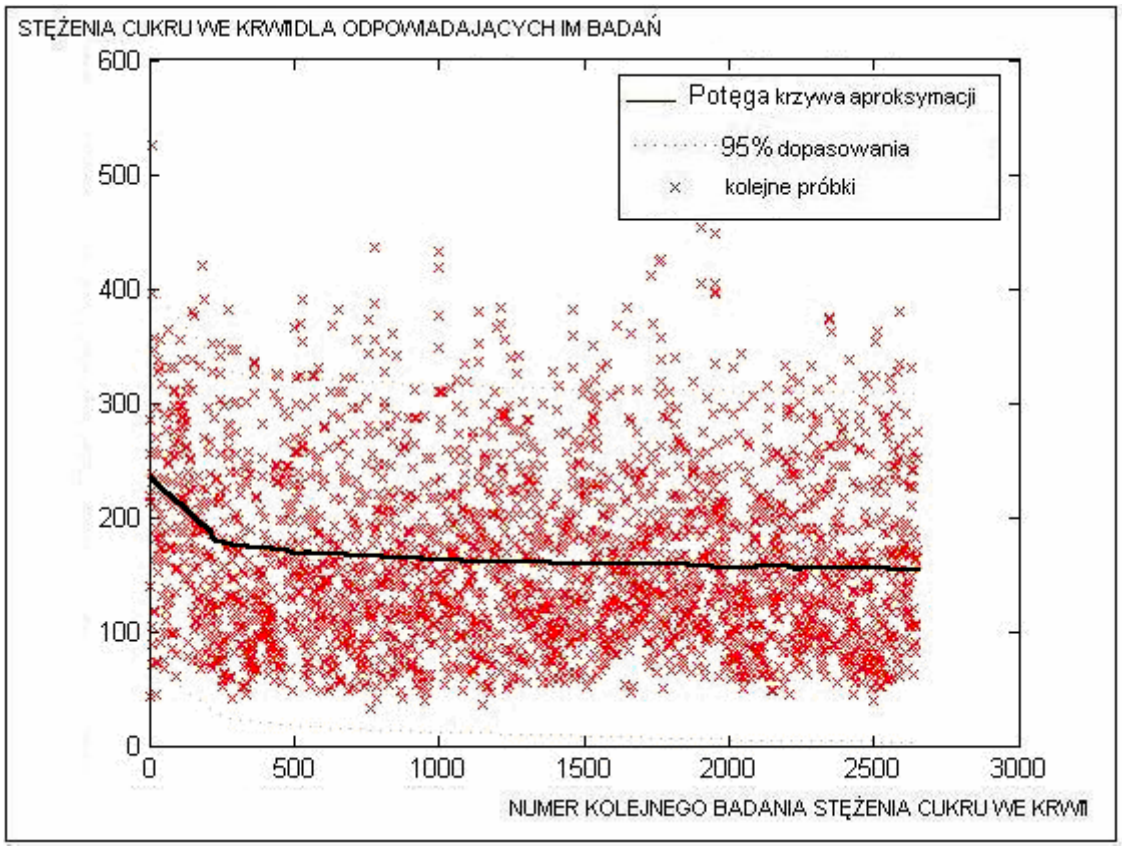
Wykres 3.10.Interpolacja.



Wykres 3.11.Aproksymacja funkcją wielomianu.

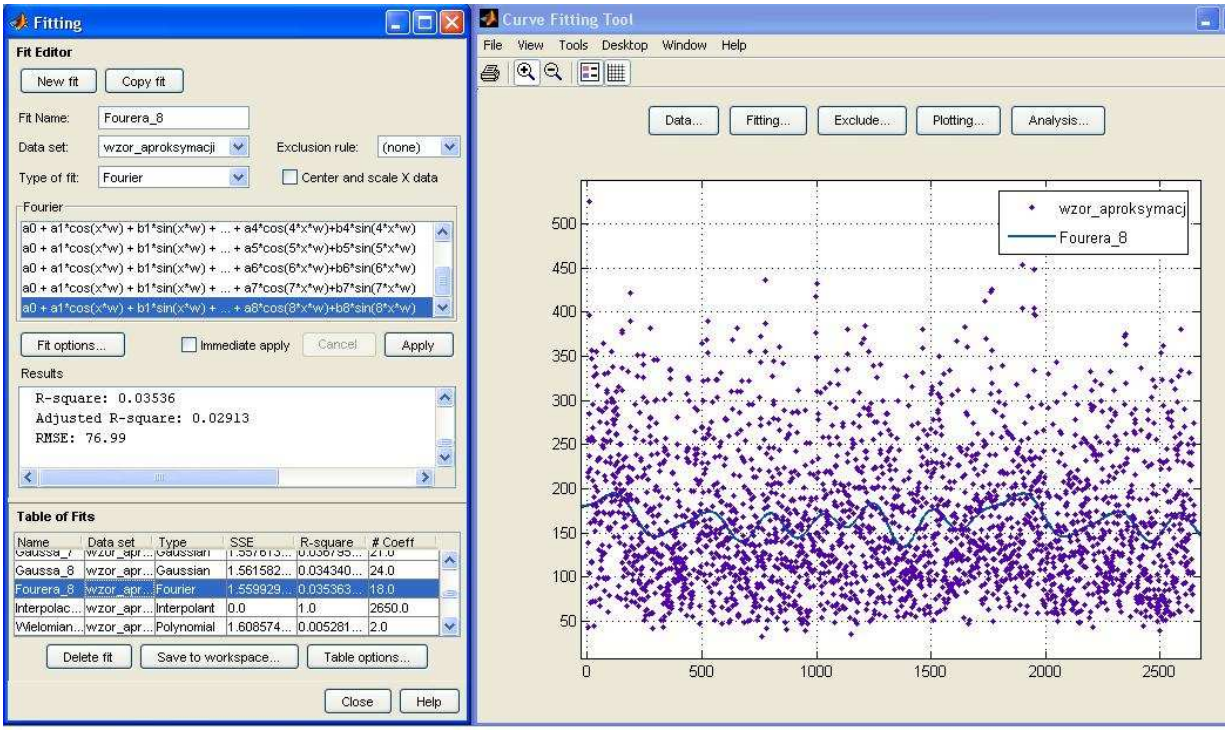


Wykres 3.12.Aproksymacja funkcją exp.



Wykres 3.13.Aproksymacja funkcją potęgową.

Ze względu na obszerność materiału na powyższych wykresach przedstawiono tylko wycinek badań. Wyniki wszystkich aproksymacji zaprezentowano w Załączniku Z2-Z8.



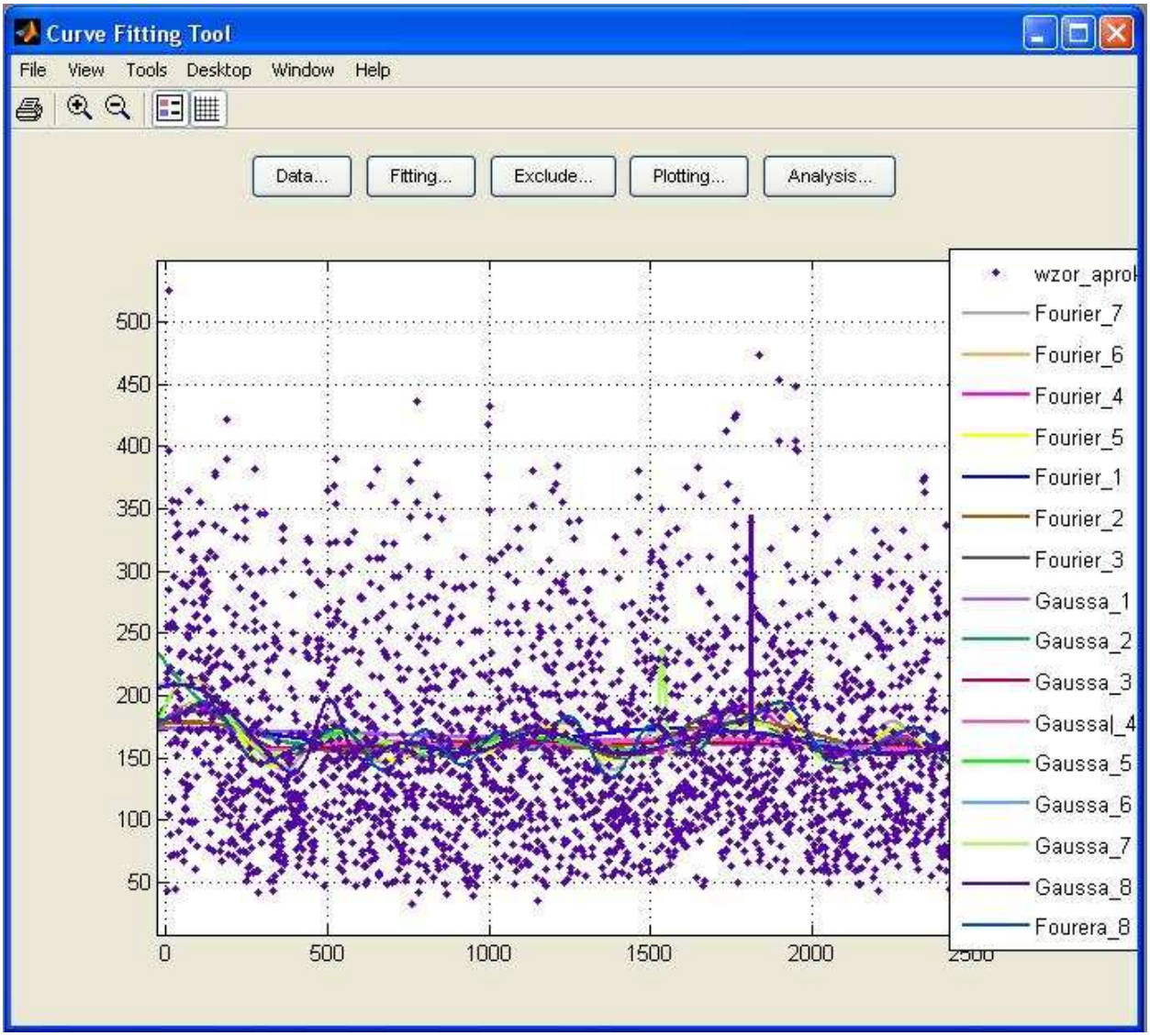
Wykres 3.14.Aproksymacja szeregiem Fouriera –model 8.

Najdokładniejszymi przybliżeniami są aproksymacje funkcją Fouriera i Gaussa (wykres 3.15), przy czym najmniejszy błąd aproksymacji wykazał model 8 – aproksymacja szeregiem Fouriera (wykres 3.14).

Metody aproksymacji potęgowej, exp i wielomianowej wykazały podobną sprawność odtworzenia sygnału aproksymowanego, tabela 3.3.

	Aproksymacja potęgowa	**Aproksymacja exp**	**Aproksymacja wielomianem st.2**	**Interpolacja**	**Aproksymacja Gaussa**	**Aproksymacja Fourier**
Metoda najmniejszych kwadratów	**1.596e+007**	**1.588e+007**	**1.603e+007**	**X**	**1.562e+007**	**1.56e+007**
Współczynnik determinacji R^2	**0.01304**	**0.01824**	**0.008724**	**X**	**0.03434**	**0.03536**
Współczynnik determinacji R^2_{adj}	**0.01229**	**0.01713**	**0.007975**	**X**	**0.02588**	**0.02913**

Tabela 3.3 Rozkład błędów dla badanych funkcji aproksymacji.



Wykres 3.15.Aproksymacja szeregiem Fouriera i Gaussa.

3.3 Algorytmy falkowe

Reprezentacja falkowa sygnału *s(t)* jest metodą stosunkowo nową. Istnieje niewiele opracowań, korzystających z tego narzędzia w analizie pracy i prób modelowania czynności, procesów i przebiegów przypisanych organizmowi ludzkiemu. Podjęcie tematu wypracowania modelu sztucznej trzustki czy też zasymulowania systemu glukoza – insulina, przy pomocy falkowej reprezentacji sygnału to zupełna nowość. Do nielicznego grona prac podejmujących podobną tematykę należą:

- Próba zasymulowania w środowisku SILMULINK kinetyki układu glukoza – insulina, Brown[14].
- Opracowanie inteligentnego kontrolera dla urządzenia monitorującego diabetyka Bellazzi[9].
- Opracowanie modelu kinetycznego komórek absorbujących insulinę Nucci, Corelli[62]
- Praca opisująca sposoby kontrolowania i monitorowania dostarczanych pacjentowi leków Parker[64].
- Zamodelowanie pracy trzustki podczas długoterminowej terapii insulinowej Young, Chuang[100].
- Kinetyczny zapis zmian poziomu cukru we krwi, model biologicznej sztucznej trzustki Young[101].
- Model układu regulacji insulina – glikoza z pętlą sprzężenia zwrotnego Tolic[90].

W Polsce tematykę sztucznej trzustki podejmowali w swoich publikacjach i monografiach członkowie IBIB PAN, Nałęcz[60], Świercz[80], Łodyżyński[57] a poza granicami kraju również Trojanowski, Wach[91][92][93].

Najbliżej tematyki rozprawy doktorskiej był czteroletni projekt[116] kierowany przez J. M. Wójcickiego[97], celem którego było opracowanie i ocena kliniczna systemu intensywnego nadzoru prowadzenia intensywnej insulinoterapii w grupie kobiet ciężarnych z cukrzycą. Opracowany system umożliwiał gromadzenie i codzienne automatyczne teletransmisyjne przekazywanie danych, dotyczących stanu metabolicznego pacjenta, bezpośrednio z jego domu do kliniki, z wykorzystaniem tradycyjnych lub komórkowych sieci telefonicznych.

W wyżej wymienionych publikacjach stosowano różne metody modelowania układu regulacji insulina – glukoza w oparciu o algorytmy sztucznej inteligencji, jednak nie podjęto

w znanej nam literaturze próby aproksymacji i modelowania z wykorzystaniem falkowych sieci neuronowych.

Podjęta próba aproksymacji krzywej cukrowej jest więc nowym spojrzeniem na modelowanie organu ludzkiego.

„Analiza falkowa pozwala skalować wybrany fragment z sygnału *s(t)* i przesuwać wybraną funkcję „wzdłuż" badanego sygnału. Funkcję $\psi(t)$, którą przesuwamy, nazywamy funkcją matką (ang. mother wavelet).

$$f(x) = \sum_m \sum_n d_{m,n} \psi(2^{-m} s - n) \tag{3.24}$$

Współczynniki $d_{m,n}$ oblicza się analogicznie jak w przypadku transformaty Fouriera.

$$d_{m,n} = 2^m \int f(s) \psi(2^{-m} s - n) dx \tag{3.25}$$

Wzór można interpretować również jako filtrację sygnału analizowanego *s(x)* przez sygnał analizujący $\psi(s,m,n)$."Augustyniak [5]

Przeprowadzając wielopoziomową analizę sygnału *s(t)* w przestrzeni $L^2(R)$, polegającą na kolejnych przekształceniach sygnału *s(t)* ciągu zamkniętych przestrzeni $\{V_m\}_{m \in Z}$ z odpowiednich baz ortogonalnych funkcji skalującej ϕ (t) im przypisanych, gdzie *M,i,j* - dowolna liczba całkowita $(M, i, j \in Z)$, należy spełnić aksjomaty:

$$V_M \subset V_{M+1} \subset ... \subset V_m \subset ... \subset L^2(R) \tag{3.26}$$

$$\mathbf{I}_{M \in Z} V_M = \{0\}, \mathbf{Y}_{M \in Z} V_M = L^2(R) \tag{3.27}$$

$$s(t) \in V_M \Leftrightarrow s(2^M s) \in V_0 \tag{3.28}$$

$$\text{dla } n \in Z \tag{3.29}$$

Równanie (3.26) określa wzajemne zawieranie się przestrzeni V_M ,w których analizowany jest sygnał *s(t)*. Ponadto istnieje taka funkcja (3.27), która należy do wszystkich analizowanych przestrzeni. Funkcja ta spełnia warunek skończonej wartości energii sygnału. Wszystkie

przestrzenie są skalowalne (3.28), a funkcja poddana translacji w jednej z wybranych przestrzeni, pozostaje w tej przestrzeni, w której znajdowała się początkowo (3.29).
Dzięki możliwości dopasowywania falki podstawowej poprzez przesuwanie i skalowanie, mechanizm falkowy świetnie nadaje się do aproksymacji przebiegów zmiennych w czasie, do których zaliczają się dane zgromadzone podczas badań nad tą pracą. Falki generowane, podstawowa $\psi(t)$ i skalująca $\phi(t)$, wykazują następujące właściwości:

- Ortogonalność.

$$\psi(t), \psi(t-l) = \delta_1 \text{ dla } l \in Z \tag{3.30}$$

$$\text{dla } l \in Z \tag{3.31}$$

Przestrzenie W_0 i V_0 natomiast spełniać powinny warunek:

$$W_0 \perp V_0 \tag{3.32}$$

Jeśli funkcja podstawowa i skalująca spełnia (3.30) i (3.31), otrzymuje się gwarancję, że funkcje powstałe po przeprowadzeniu wielopoziomowej analizy będą również ortogonalne.

- Biortogonalność.

Główną cechą biortogonalności funkcji podstawowej i skalującej jest istnienie dwóch falek podstawowych $\psi(t), \tilde{\psi}(t)$ i dwóch falek skalujących $\phi(t), \tilde{\phi}(t)$ .Stąd analogicznie do (3.30) i (3.31) :

$$\text{dla } l \in Z \tag{3.33}$$

$$\text{dla } l \in Z \tag{3.34}$$

Kolejne przestrzenie W_j i V_j natomiast spełniać powinny warunek:

$$\tilde{W}_j \perp V_j \text{ oraz}$$
$$W_j \perp \tilde{V}_j \tag{3.35}$$

- Ograniczony czas trwania.

$$\lim_{t\to\infty}\psi(t)=0 \tag{3.36}$$

$$\lim_{t\to\infty}\phi(t)=0 \tag{3.37}$$

$$\lim_{M\to\infty}V_M=0 \tag{3.38}$$

Warunek ten determinuje skończony wynik przekształcenia.

- Symetria.

(3.39)

Funkcje o właściwości (3.34) nie wprowadzają przesunięcia fazowego.

Ponadto należy wymienić właściwości, mające duże znaczenie podczas przetwarzania i filtracji badanego sygnału:

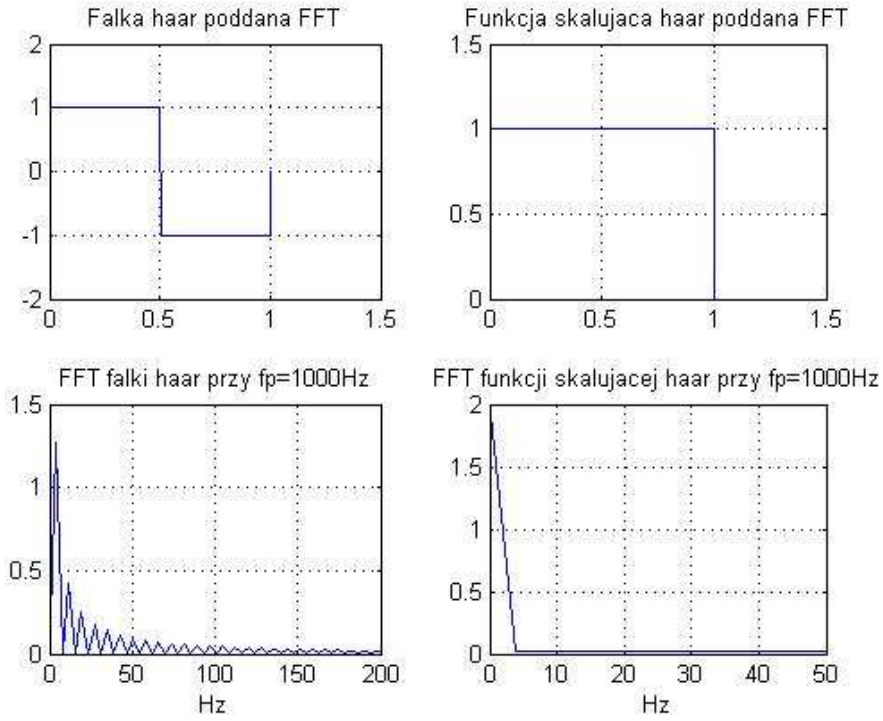
- Regularność, gładkość.
- Określona liczba momentów zanikających.
- Analityczny sposób zapisu falki podstawowej.
- Interpolacja.
- Wartości współczynników filtracji.

Skonstruowanie falki podstawowej charakteryzującej się wszystkimi tymi właściwościami jest niemożliwe. Jednak na etapie selekcji porównanie wygenerowanych funkcji jest niezbędne ze względu na wybór przebiegu optymalnego dla funkcji aktywującej sieć neuronową. W następnym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wszystkich dostępnych falek podstawowych w środowisku Matlab.

3.3.1 Algorytmy falkowe – falka Haara.

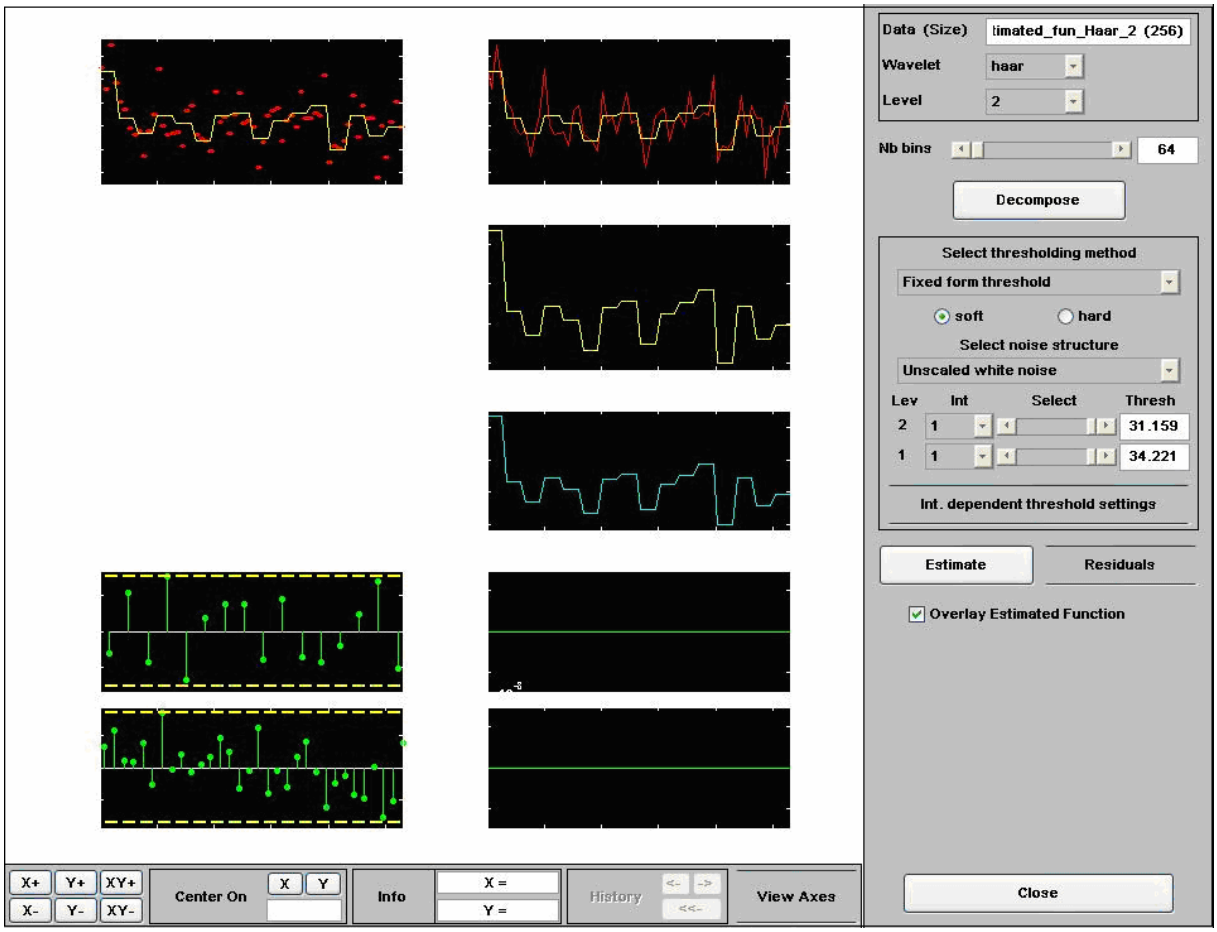
Najprostszą i często wykorzystywaną jako przykład diagnostyczny jest falka Haara[110]. Jej definicja wyraża się następująco, Augustyniak[5].

$$f(t)=\begin{cases}0 & dla \quad t<0\\ 1 & dla \quad 0\le t<0{,}5\\ -1 & dla \quad 0{,}5\le t<1\\ 0 & dla \quad t\ge 1\end{cases} \tag{3.40}$$



Rysunek 3.5. Falka Haara

W wyniku przeprowadzonej w środowisku Matlab aproksymacji tą falką otrzymano następujące rezultaty:



Rysunek 3.6 Okno aplikacji Mathlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 2 stopnia falka Haara.

Z przeprowadzonego doświadczenia, w którym badany sygnał poddawano aproksymacji z wykorzystaniem funkcji Haara, wynikają następujące wnioski:

- Sygnał badany charakteryzuje się znaczną zmiennością w dziedzinie amplitudy.
- Aproksymacja funkcją Haara nie zidentyfikowała obszarów powtarzających się.
- Aproksymacja funkcją Haara charakteryzuje się niską entropią.
- Aproksymacja funkcją Haara w znaczącym stopniu odbiega od sygnału badanego.

Aproksymowanie funkcją Haara nie spełnia założeń eksperymentu badawczego. Zgromadzony materiał można przedstawić jako prezentacyjny, przedstawiający w przejrzysty sposób mechanizmy działania aproksymacji prostą w implementacji falką Haara.

3.3.2 Algorytmy falkowe– falka Daubechies.

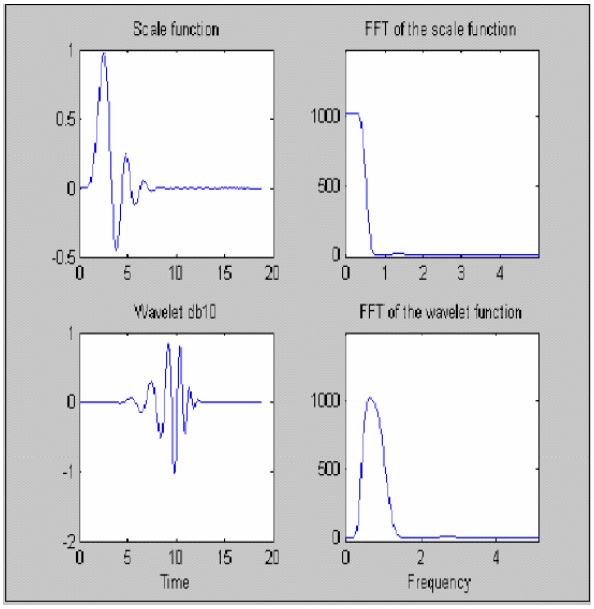
Następną funkcją, często spotykaną w literaturze, jest falka opisana przez Daubechies[112].

Falka Daubechchie wykorzystuje własność skalowana sygnału g(t) za pomocą transformaty wavlet.

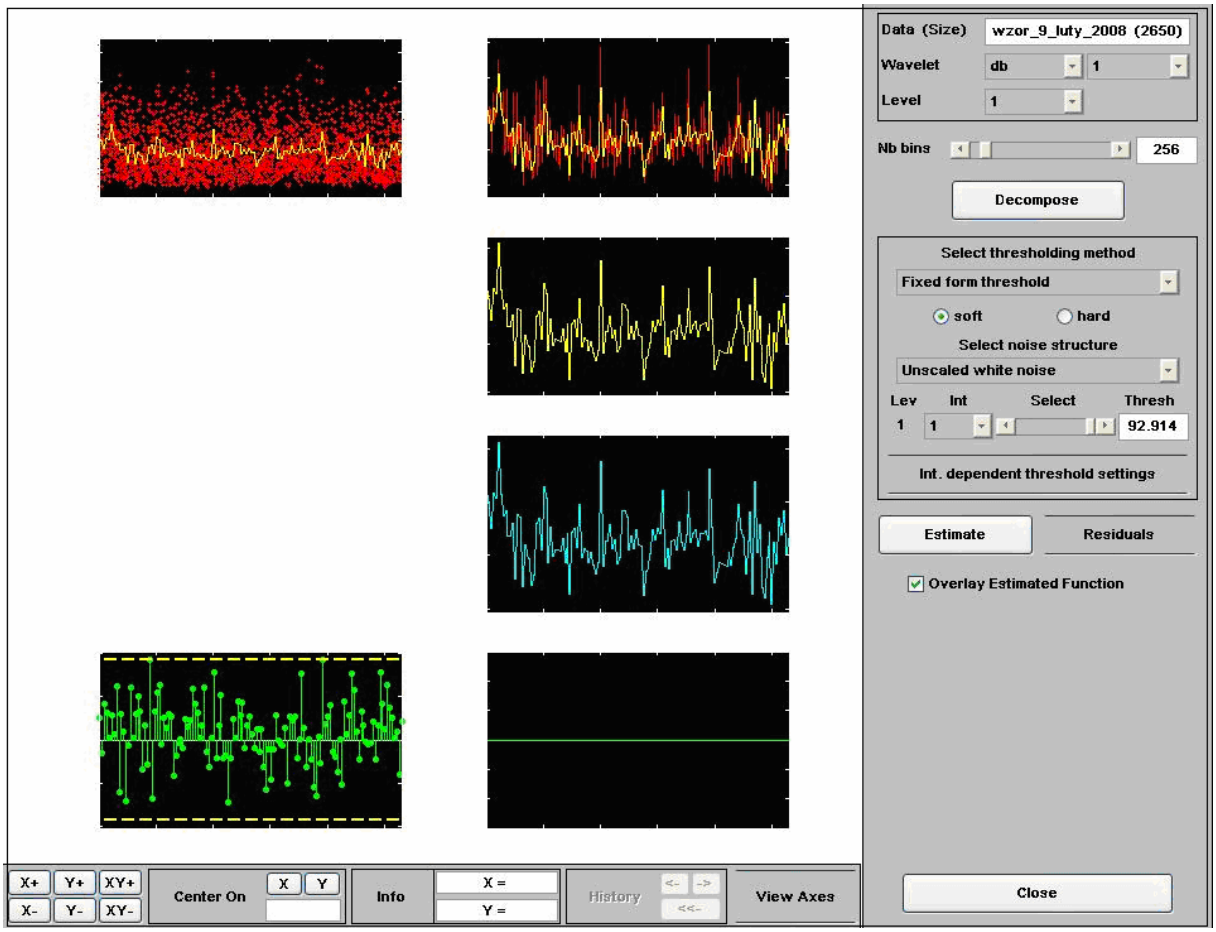
$$g(t) = \sum_{k} c_{j_0}(k)\varphi_{j_0 k}(t) + \sum_{k}\sum_{j=j_0}^{\infty} d_j(k)\psi_{j,k}(t) \tag{3. 41}$$

gdzie parametr j_0 definiuje rozmiar określonych podprzestrzeni.

Parametr ten, zgodnie z definicją, może przyjmować wartości od $\langle 0,\infty \rangle$ Wybór odpowiedniego parametru j_0 określa rozdzielczość przestrzeni rozpinanej przez $\varphi_{j_0,k}(t)$.



Rysunek 3.7: Falka Daubechies



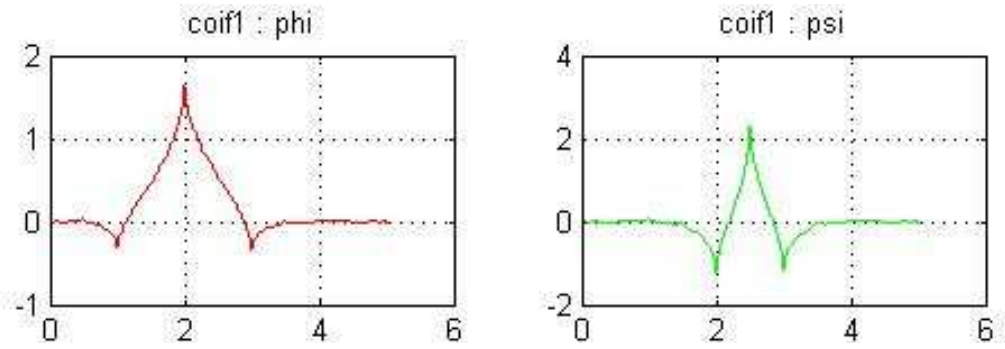
Rysunek 3.8. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia falka Daubechie.

Z przeprowadzonych doświadczeń, w których badany sygnał poddano aproksymacji z wykorzystaniem funkcji Daubechie, nasuwają się wnioski:

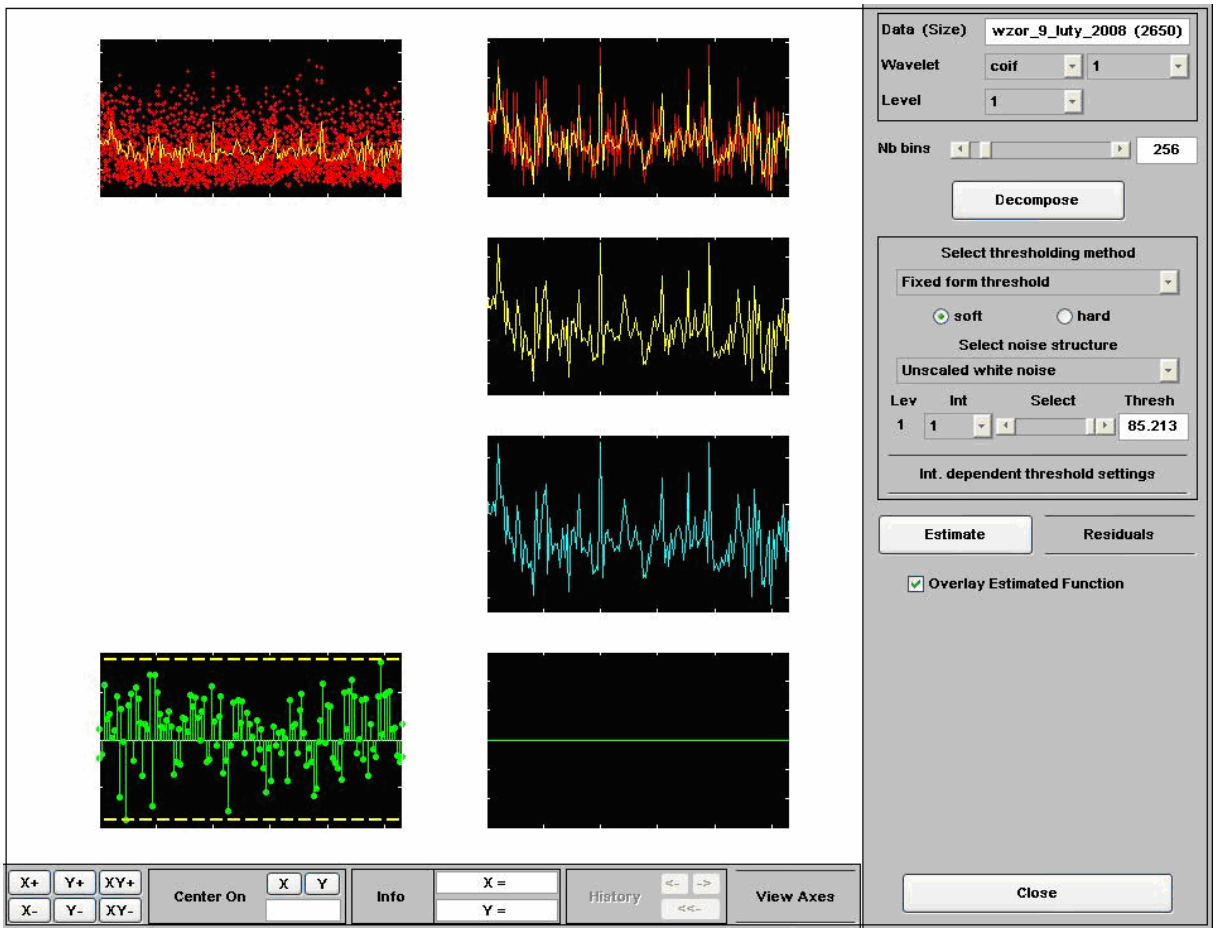
- Wraz ze wzrostem rzędu funkcji falkowej wzrasta „gładkość” funkcji aproksymującej.
- Wzrost rzędu funkcji skalującej również zwiększa „gładkość” funkcji aproksymującej.
- Przebieg badanego sygnału jest jednak na tyle skomplikowany, iż po aproksymacji trudno jest wskazać powtarzające się fragmenty przebiegu.

3.3.3 Algorytmy falkowe – falka Coiflets.

Metoda wyznaczenia cech charakterystycznych aproksymacją falkową za pomocą falki Coiflets, w której eliminuje się zjawisko przesunięć fazowych charakterystycznych dla falek Daubechie.



Rysunek 3.9. Falka Coiflets



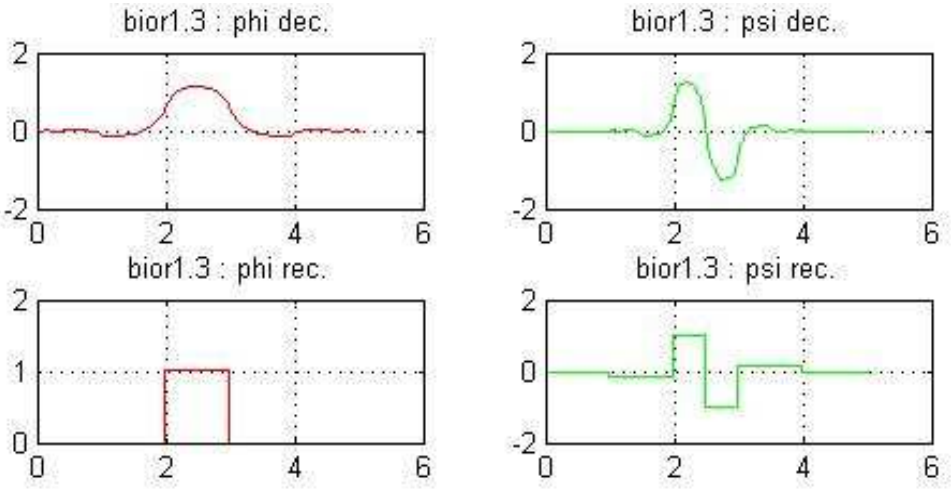
Rysunek 3.10. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia falka Coiflets.

Z przeprowadzonych doświadczeń, w których badany sygnał poddano aproksymacji z wykorzystaniem funkcji Coiflets, nasuwają się podobne do wcześniejszych wnioski:

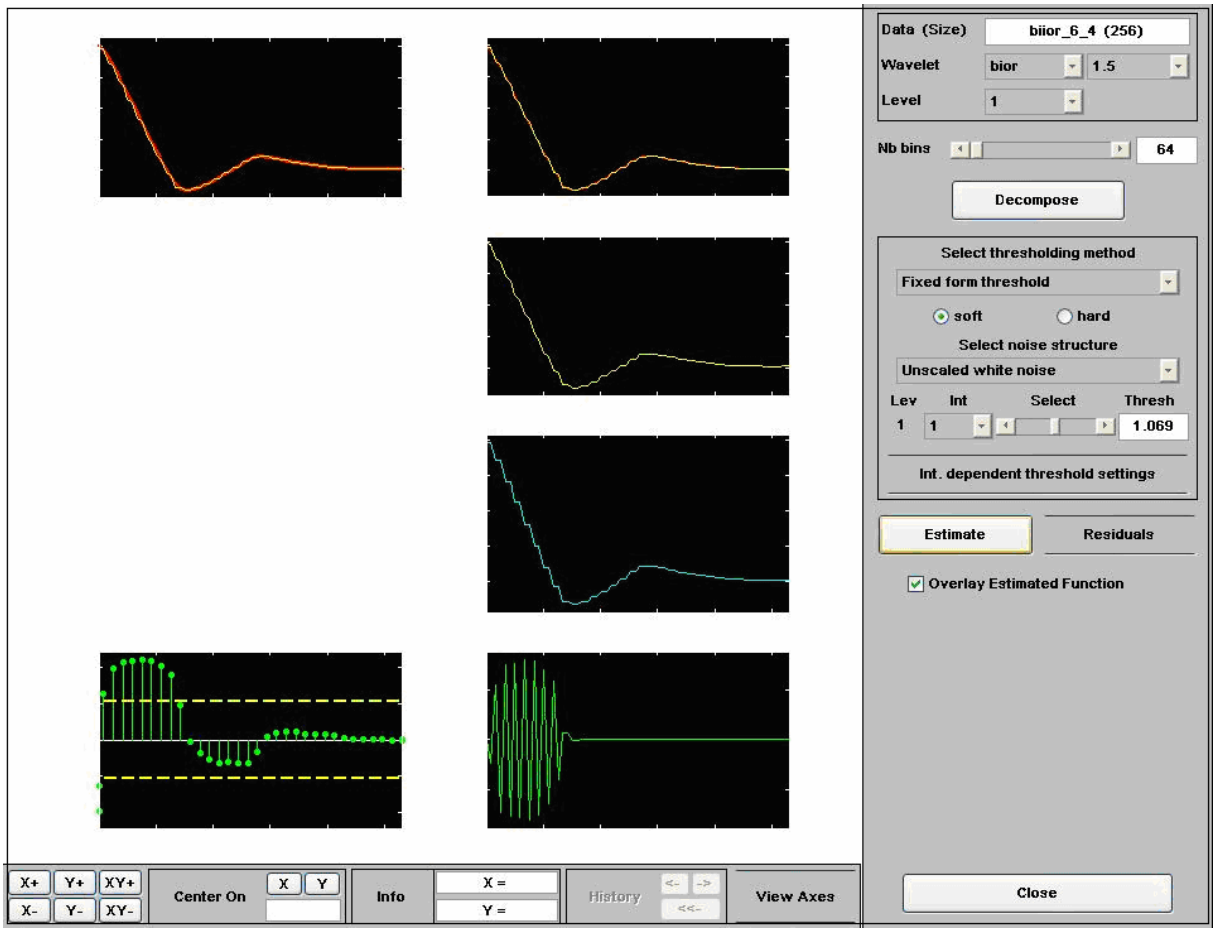
- Wraz ze wzrostem rzędu funkcji falkowej i skalującej wzrasta „gładkość” funkcji aproksymującej.
- Falka eliminuje przesunięcia falowe badanego sygnału, jednak nie ma to większego znaczenia dla naszego sygnału.

3.3.4 Algorytmy falkowe – falka biortogonalna.

Podobnie jak wcześniej przebadano skalowanie za pomocą falki biortogonalnej, ze skutkiem podobnym jak wcześniej opisano.



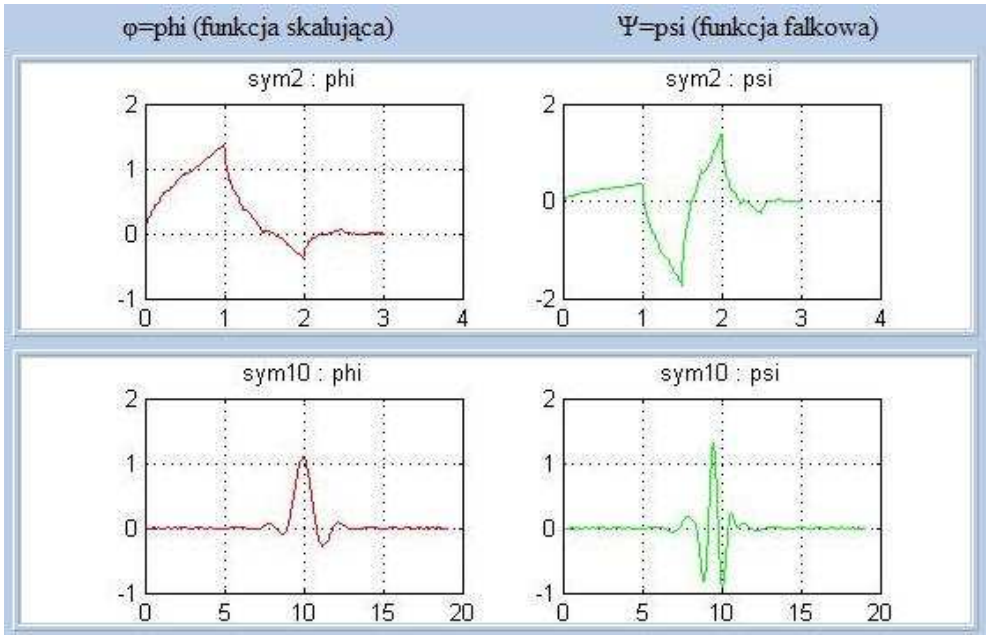
Rysunek 3.11. Falka biortogonalna



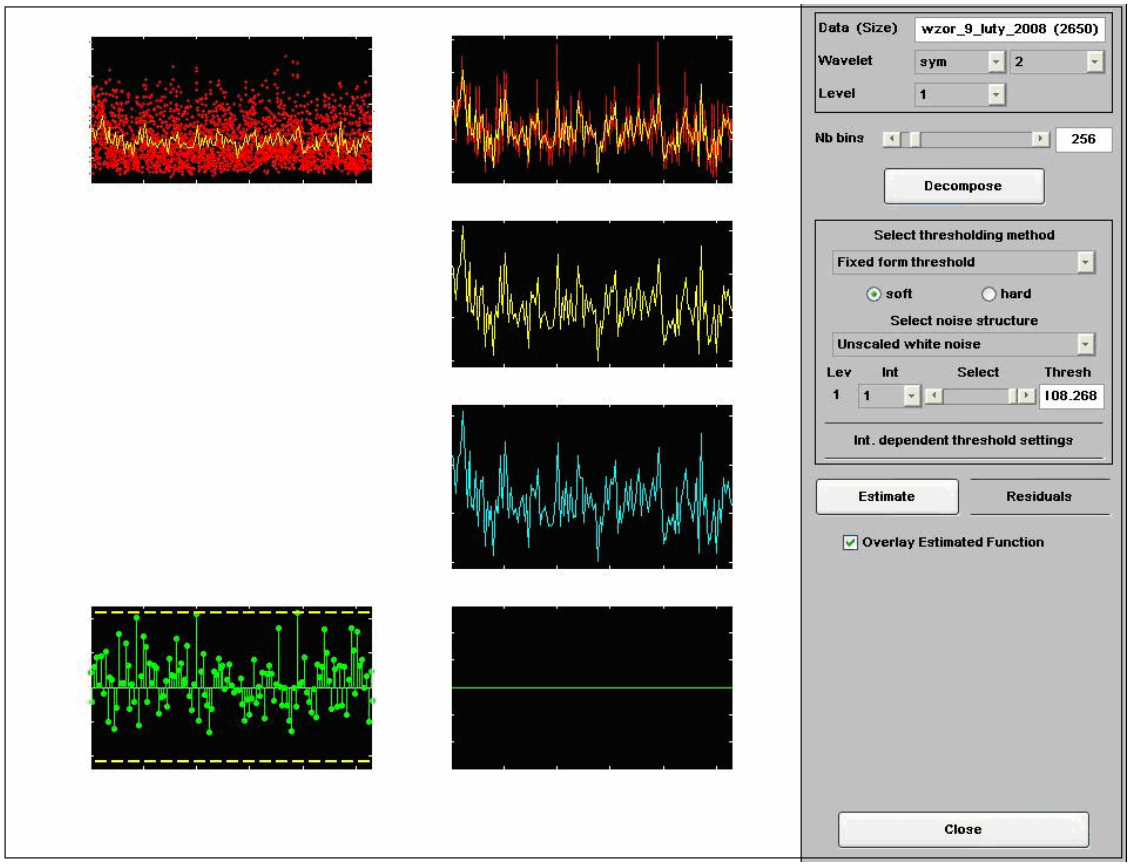
Rysunek 3.12. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia biortogonalna.

3.3.5 Algorytmy falkowe – falka Symlets.

Dla uzupełnienia doświadczeń sprawdzono również ostatnią z dostępnych w oprogramowaniu Toolbox aplikacji Matlab falkę Symlets.



Rysunek3.13. Falka Symelets[112].



Rysunek3.14. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia Symelets.

Z prac nad właściwościami sygnału, jakie są w stanie wychwycić falki dostępne w aplikacji „Wave Toolbox” jednoznacznie wynikło, że analiza badanego sygnału z użyciem transformat falkowych jest na tyle odpowiednia, by wychwycić fluktuacje tego sygnału.

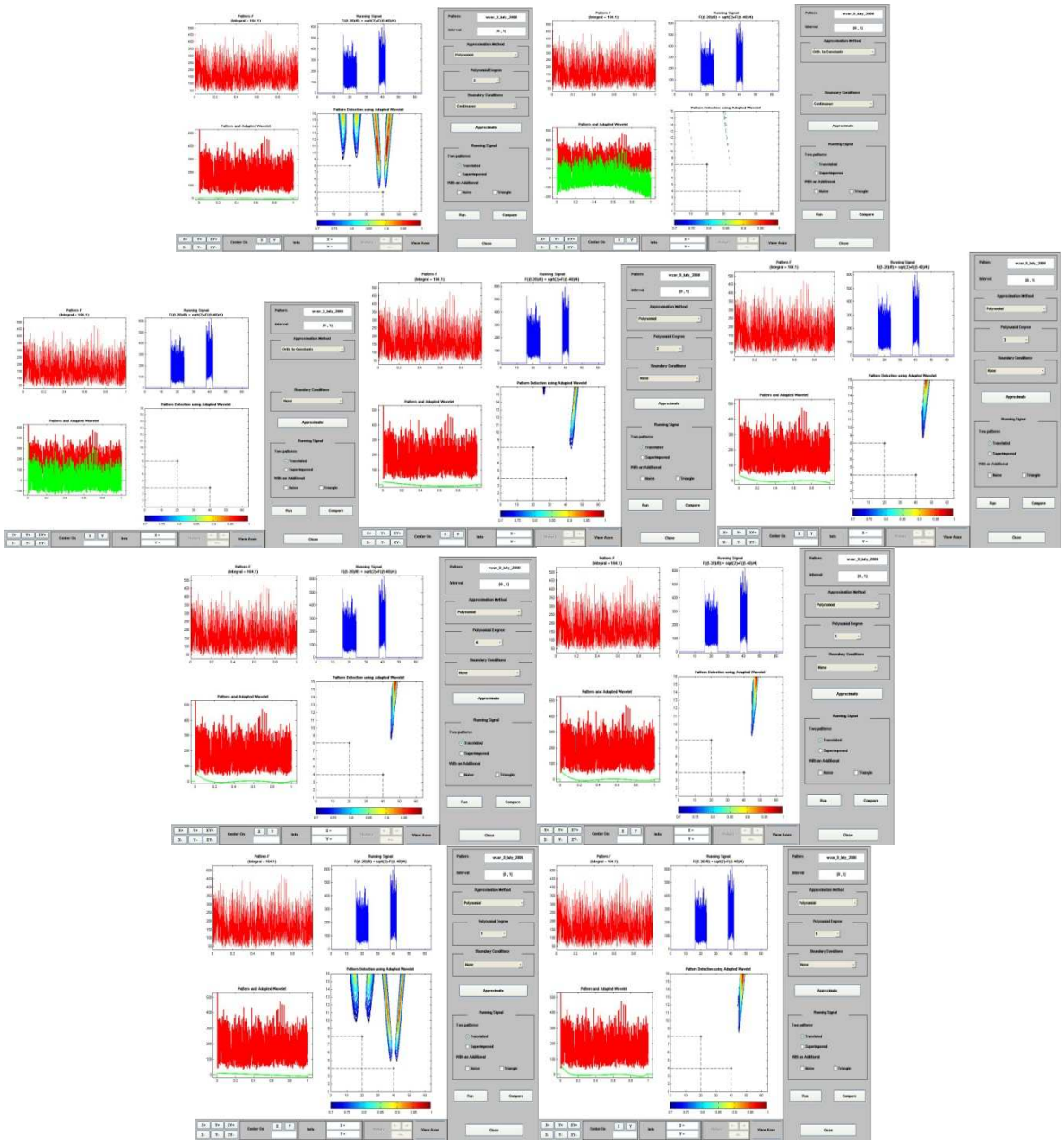
Analiza doświadczeń z falkami „podstawionymi” uświadomiła również, że żadna ze zbadanych transformat nie gwarantuje potwierdzenia głównej tezy rozprawy o możliwości odtworzenia przebiegu krzywej cukrowej, w oparciu o algorytmy falkowe. Szczegółowo wyjaśniono to w pracy Grzymkowskiego, Zielonki[37].

Opracowano zatem rozwiązanie alternatywne, autorskie, bazujące na określeniu własnej falki, nazwanej przez autora„diab”.

3.3.6 Algorytmy falkowe – falka alternatywna.

Metodę wyznaczenia cech charakterystycznych badanego sygnału podzielono na dwie fazy:

- Pierwsza faza polegała na sprawdzeniu możliwości adaptacji falek zaimplementowanych w środowisku Matlab; wynik tych badań ilustruje rysunek 3.24.



Rysunek 3.15. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja waveletowa dla dziewięciu stopni swobody.

Dzięki tym próbom określono miejsca „zagęszczenia” sygnału i przedziały charakterystyczne przebiegu. Jednak nie udało się wypracować falki, której cechy pokrywałyby się z badanym przebiegiem.

- Druga faza to utworzenie własnej falki, spełniającej założenia tezy głównej rozprawy.

Środowisko Matlab umożliwia za pomocą funkcji ‘wavemngr’ wprowadzenie własnych falek, a następnie pozwala na tej bazie utworzyć rodzinę falkową. Ważne przy tym zabiegu jest, by spełnić wymagania wynikające z teorii transformaty falkowej (patrz rozdział 3.3). Dla przypomnienia:

- Funkcja powinna być ograniczana.
- Wartość średnia funkcji powinna wynosić 0.
- Funkcja powinna być całkowalna z kwadratem.

Dla celów projektowych falki podstawowej przyjęto, zgodnie z założeniami określonymi w pracy, że większość energii przenoszonej przez falkę zawiera się w przedziale (ω_{min} ,ω_{max}), dane poza tym przedziałem są do pominięcia podczas tej analizy. Dla przedziału, który zdefiniujemy $\left[\frac{\omega_{\min}}{2^m}, \frac{\omega_{\max}}{2^m}\right]$, mamy:

$$\Psi_{\min}(\omega) = 2^{\frac{m}{2}} \Psi\left(2^m \omega\right) e^{-j2^m n\omega} \tag{3.42}$$

dla twierdzenia Parseval'a,

$$E = \int_0^{\infty} \psi^2(\omega) d\omega = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \left|\Psi(j\omega)\right|^2 d\omega \tag{3.43}$$

wiążącego moc ciągu $\psi(\omega)$ zarówno w dziedzinie czasu i częstotliwości. W ten sposób zdefiniowano widmo mocy dyskretnej transformaty Fouriera rzeczywistego ciągu $\Psi(\omega)$.

$$Wf(n,m) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi_{m,n}(t) f(t) dt = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \Psi^*(2^m \omega) e^{j2^m n\omega} d\omega \tag{3.44}$$

lub

$$Wf(b,a) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi_{a,b}(t) f(t) dt = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \Psi^*(a\omega) e^{jb\omega} d\omega \tag{3.45}$$

Jeżeli wykona się przeskalowanie przebiegu to:

- Skala a wynosi $a = 2^m$.
- Przesunięcie b wynosi odpowiednio $b = n2^m$.
- Częstotliwość środkowa $\omega_0 = \frac{1}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty}\omega\left|\Psi(\omega)\right|^2 d\omega$.
- Szerokość pasma odpowiadająca szerokości kostki Heisenberga $B_0 = \sigma_\omega = \omega_{\max} - \omega_{\min}$.

Otrzymuje się zatem:

$$\omega_{\min} = \omega_0 - \frac{B_0}{2} \tag{3.46}$$

$$\omega_{\max} = \omega_0 + \frac{B_0}{2} \tag{3.47}$$

Stąd dla nowo projektowanej falki o skali a, pasmo B_a i częstotliwość ω_α określono w następujący sposób:

$$B_a = \frac{\omega_{\max} - \omega_{\min}}{a} = \frac{B_0}{a} \tag{3.48}$$

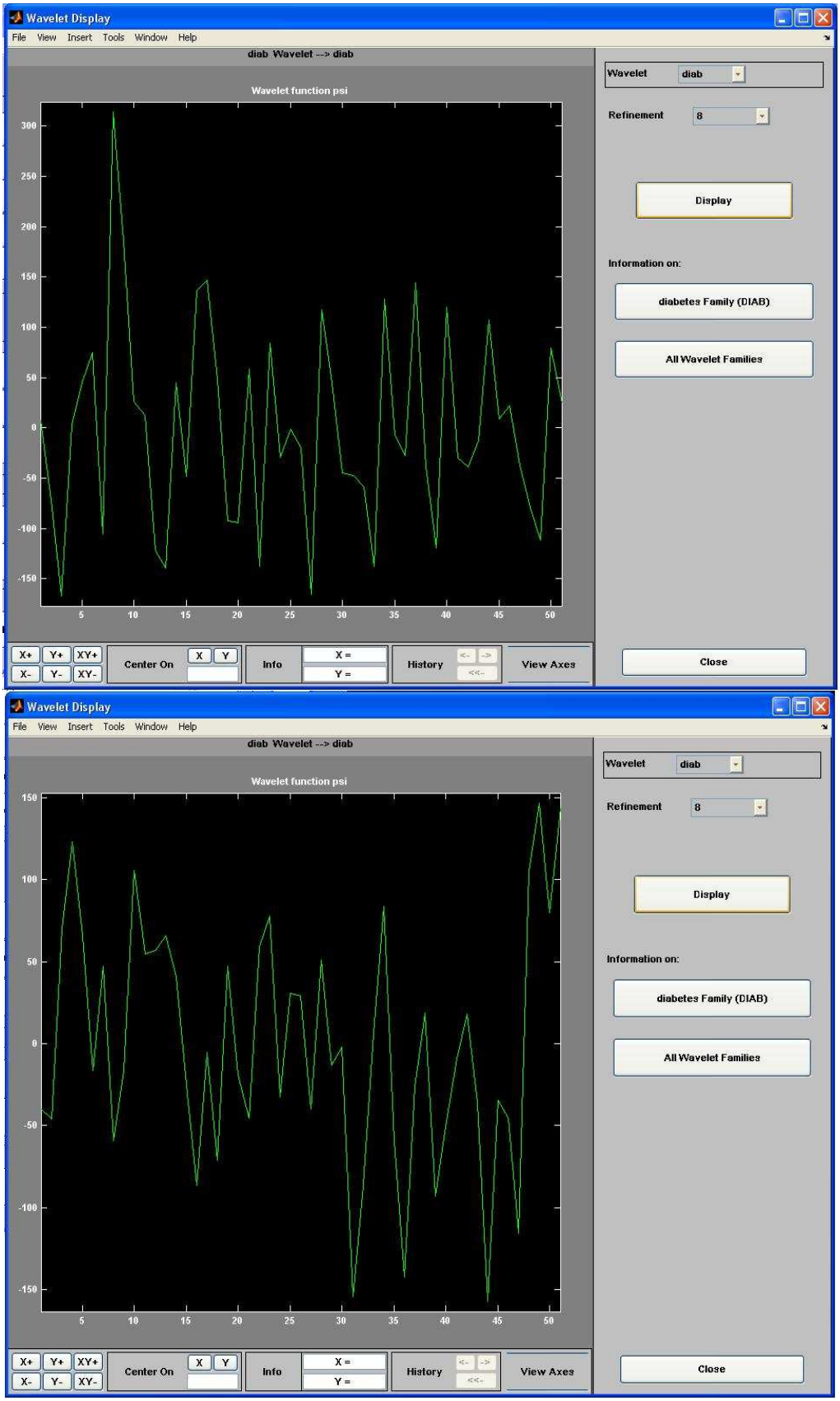
$$\omega_a = \frac{\omega_0}{a} \tag{3.49}$$

Konstrukcja własnych falek w środowisku Matlab sprowadza się do funkcji ‘wavemngr’. Argumenty funkcji ‘wavemngr’ (‘add’,FN,FSN,WT,NUMS,FILE,B) to:

- FN – pełna nazwa rodziny falek.
- FSN – nazwa skrócona dla rodziny falek.
- WT – rodzaj falki.
- NUMS – definicja falek.
- FILE – dopisuje skonstruowaną falkę do zbioru MATLAB.
- B – ilość próbek w definiowanej falce.

W efekcie prac nad bazą 2600 punktów pomiarowych wyodrębniono 51 „własnych” funkcji falkowych, które „wychwytują” cechy charakterystyczne układu insulina – cukier. Dwie z nich przedstawiono na rys.3.16, resztę zaprezentowano w Załączniku, Z.9.

Niepowodzeniem zakończyły się próby wyodrębnienia własnej falki na podstawie prób cukrzycowych 56 pacjentów. Cztery wskazania, które otrzymujemy w ciągu 180 min., to za mało, by wygenerować falkę zgodną z krzywą cukrzycową.



Rysunek 3.16. Okno aplikacji Matlab w którym prezentowana jest próba tworzenia własnych falek dla układu insulina -cukier (SFN).

3.3.7 Podsumowanie.

Wyznaczenie cech charakterystycznych krzywej cukrowej wydawało się zadaniem niewykonalnym. Jest to przebieg wysoce zmienny, uzależniony od wielu czynników: diety, pory dnia, metabolizmu, trybu życia, wykonywanej pracy i wielu innych. Aby uwzględnić jak najszerszą grupę cech osobniczych analizie poddano 2600 punktów pomiarowych. Z tej grupy danych wyselekcjonowano 200 przebiegów „charakterystycznych". Głównym zadaniem dekompozycji falkowej było określenie wektora cech, które w warstwie SN będą podlegały procesowi uczenia. Wyodrębnienie wektora cech przeprowadzono za pomocą wcześniej opisanych funkcji waveletowych:

- Falki Harra,
- Daubechie,
- Coiflets,
- Biortogonalnej,
- Symelets,
- Alternatywnej.

Wynik tych eksperymentów zakończył się niepowodzeniem, ponieważ nie otrzymano wektorów cech dla warstwy wejściowej systemu wspomagania leczenia cukrzycy.
Wektor cech to pierwsza część układu klasyfikatora, gdzie wyniki pomiaru metodą testów suchych cukru we krwi są poddane dekompozycji falkowej dla N współczynników skali a_i, określonych na podstawie szerokości przedziału analizowanych danych.

Opracowano zatem rozwiązanie alternatywne, projektując własne falki o nazwie „diab". W wyniku uzyskano N składowych falkowych, opowiadającym podprzedziałom zawartym w przedziale ograniczonym wartościami brzegowymi zadanej siatki parametrów skali a_i. Otrzymano wektor cech F_i dla warstwy wejściowej sieci neuronowej.

3.4 Struktura sieci neuronowej dla falki alternatywnej

Przed dokonaniem wyboru dotyczącego struktury [SN] testowano następujące sieci neuronowe dostępne w aplikacji „NNToolbox", programu Matlab.

- Jednokierunkowa, jednowarstwowa sieć neuronów liniowych.
- Jednokierunkowa, jednowarstwowa sieć neuronów.
- Jednokierunkowa, jednowarstwowa sieć perceptronów.
- Wielowarstwowa, jednokierunkowa sieć neuronowa.

W wyniku doświadczeń wykazano, iż dwie warstwy to optymalna liczba dla sieci, ponieważ przy jednej warstwie trudno było sieć wyzwolić, a liczba warstw większa od dwóch, wydłużała czas obliczeń (przy zachowaniu porównywalnej jakości wyników do sieci dwuwarstwowej).

Wybrano do realizacji dwie sieci neuronowe:

- Jednokierunkowa, wielowarstwowa SN.
- Jednokierunkowa wielowarstwowa rekurencyjna.

Wyniki dla obu struktur były podobne, wybrano wariant prostszy, który gwarantował większą niezawodność działania. W projekcie systemu wspomagania leczenia zaburzeń trzustki, wykorzystano model sieci [SN] jednokierunkowej, wielowarstwowej, opisywanej zarówno w literaturze zagranicznej, Herz [41] jak i krajowej, Tadeusiewicz[84].

3.5 Założenia projektowe dla systemu informatycznego sztucznej trzustki.

Sieć neuronowa, jednokierunkowa, wielowarstwowa realizuje następujące zadania:

- Rozpoznawanie cukrzycy - na podstawie krzywej cukrowej.

Rozpoznawanie cukrzycy na podstawie 2600 pomiarów. Nauczenie sieci neuronowej rozpoznawania funkcji powstałej w wyniku aproksymacji 2600 pomiarów cukru we krwi u jednego pacjenta z uregulowaną cukrzycą :

- Rodziną falek „diab".
- Fourierem, (model 8).
- Dla przeciwwagi, wielomianem stopnia drugiego.

- Określenie potrzeby wstrzykiwania insuliny - na podstawie próby cukrzycowej.

Określenie potrzeby wstrzykiwania insulin na podstawie 56 prób cukrzycowych. Nauczenie sieci neuronowej rozpoznawania funkcji powstałej w wyniku aproksymacji pomiarów cukru we krwi w 180min u 56 pacjenta z uregulowaną cukrzycą:

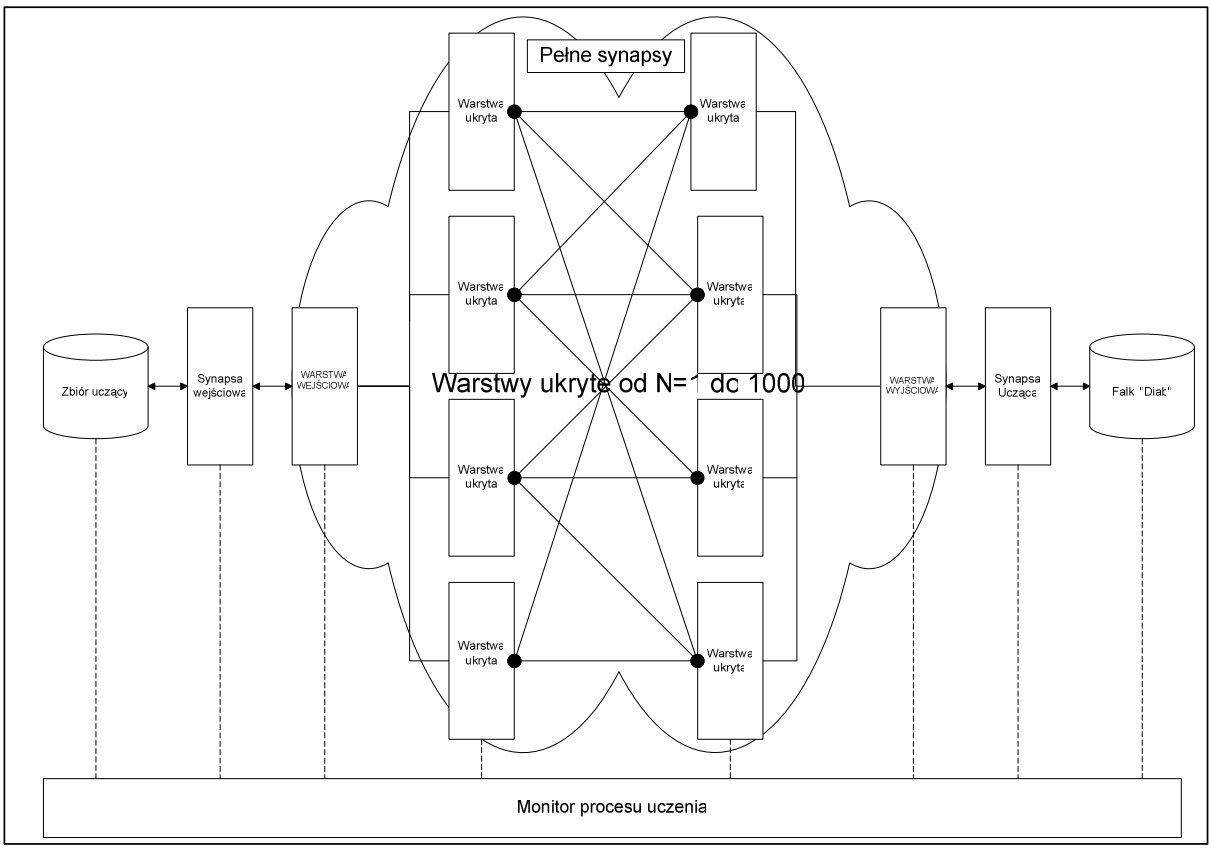
- Wielomianem.
- Funkcją Gausa.
- Bezpośrednio czterema pomiarami próby cukrzycowej.

- Określenie konkretnej dawki insuliny w jednostkach zgodnie z wirtualną tabelą dawkowania.

Sposób przyjęcia leku insulinowego			
Wlew insuliny w jednostkach			
	Gdy pomiar w przedziale (70-130mg)	**Gdy pomiar mniejszy niż 70mg**	**Gdy pomiar większy niż 130mg**
Dane [n] od 1-10 przy $n_i < n_j$	**0**	**0**	**4**
Dane [n]>10 i 50% [n] jest większy niż 130mg	**2**	**0**	**+ 2 do ostatniej dawki**

Tabela 3.4 Przyjęta reguła dawkowania leku insulinopodobnego.

W ramach projektu zrealizowano dwie sieci, wykonujące reguły wspomagania decyzji.
Sieć neuronowa przeznaczona dla rozpoznawania cukrzycy, wyzwalana rodziną funkcji „diab” z 51 wejściami i jednym wyjściem.
Sieć neuronowa określająca konieczność wykonania iniekcji oparta na 4 wejściach i 1 wyjściu.



Rysunek 3.17. Proces uczenia sieci falkowo – neuronowej.

Dzięki wykonanym w aplikacji Mathlab „NNTolbox” symulacjom struktur sieci neuronowych określono wstępnie model sieci falkowo - neuronowej, która była głównym algorytmem podejmowania decyzji w systemie „sztucznej trzustki”. Prawidłowość wyboru należało potwierdzić bezpośrednio w aplikacji, w której funkcjonował algorytm „sztucznej trzustki”. Za pomocą bibliotek Joone[118], oprogramowania przygotowanego dla modułowej implementacji sieci neuronowych w oparciu o aplety Java, przygotowano dwa zbiory uczące dla dwóch programów modelujących [SN]:

- Program „profil.cmd” - symulacja za pomocą [SFN] dobowego profilu stężeń cukru we krwi.
- Program „proba.cmd” – symulacja za pomocą [SN], przebieg próby cukrzycowej.

W oparciu o wcześniej przygotowane dla programów „profil.cmd” i „próba.cmd” zbiory uczące rozpoczęto proces uczenia sieci zgodnie z rys. 3.17.

Biblioteki Joone umożliwiają modułową budowę [SN] w oparciu o gotowe i nowo projektowane elementy. Proces uczenia można śledzić dzięki dedykowanemu apletowi Java, zwanym „Monitor". Sprzężony bezpośrednio z każdą synapsą i warstwą sieci, pozwala programiście śledzić postępy w procesie uczenia sieci.

W programach „profil.cmd" i „proba.cmd" parametry, które można zmieniać i śledzić skutki to: ilość warstw ukrytych oraz ilość iteracji potrzebnych do prawidłowego nauczenia sieci sekwencją danych ze zbiorów uczących.

Wirtualna tabela dawkowania została opracowana we współpracy z lekarzem diabetologiem i farmaceutą, na podstawie zalecanego dawkowania leku insulinopodobnego „NovoRapid"[111] , przeznaczonego dla pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1.

Wszystko zostało ujęte w formie czytelnej i prostej w obsłudze dla diabetyka strony tekstowej serwisu WWW. Ujęto w niej (jako formę wspomagania decyzji lekarza) sposób dawkowania leku insulinopochodnego.

3.6 Realizacja systemu informatycznego

System informatyczny wspomagania decyzji skonstruowano tak, by pacjent miał do niego dostęp przez 24 godziny i siedem dni w tygodniu z dowolnego miejsca na świecie, przy założeniu, że dysponuje w dowolnej formie dostępem do Internetu. Bardzo ważnym aspektem systemu jest możliwość ciągłego monitoringu chorego, zgodnie z założeniem, że im więcej pozyskanych danych, tym większa niezawodność systemu. Ważną cechą systemu jest również witryna WWW, czytelna dla osoby z niej korzystającej, stąd zrezygnowano z trybu graficznego na rzecz tekstowego. Dzięki stronie WWW pacjent otrzymuje dostęp do bazy danych, w której zapisuje wskazania dobowe poziomu cukru we krwi. Zasady działania ustalono tak, by nie sprawiały trudności w korzystaniu z systemu. Środowisko serwerowe, na którym działa aplikacja, to Apache/2.2.9.

Elementem wspomagania decyzji systemu są zaimplementowane dwie sieci neuronowe. Pierwsza z sieci, aktywowana rodziną falek „diab", realizuje funkcję wspomagania decyzji lekarza poprzez rozpoznawanie cukrzycy na podstawie 2600 pomiarów poziomu cukru we krwi. Druga definiuje konieczność wykonania potencjalnego wlewu insuliny na podstawie danych z 56 prób cukrzycowych, wykonanych u pacjentów z diagnozowaną cukrzycą.

Wybudowany system poddano próbie na sprzęcie wyposażonym w platformę sprzętową, Intel Core Duo2 T7250 z zegarem 2GHz, taktem magistrali głównej 777MHz, 1GB pamięci RAM.

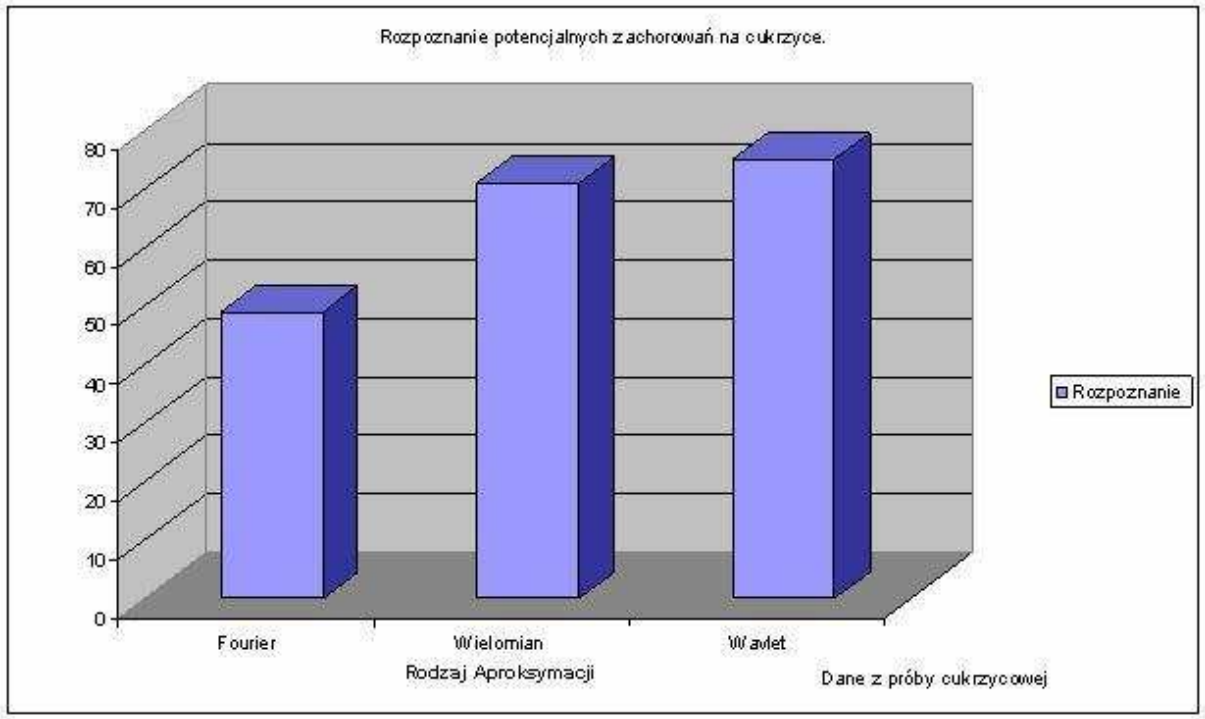
3.7 Podsumowanie działania zaimplementowanej sieci neuronowej

Podczas prób wykonanych na przebiegach wykreślonych według 2600 danych, pochodzących od pacjenta z zdiagnozowaną cukrzycą, system wykazał następujące zależności:

- Próba rozpoznania cukrzycy dla 100 losowo wybranych przypadków z grupy 2600 pomiarów.

Aproksymacja	Fourier	Wielomian	Wavelet „diab”
Rozpoznanie	49	71	75

Tabela 3.5. Wyniki rozpoznawania potencjalnych przebiegów cukrzycowych systemu falowo neuronowego aktywowanego alternatywną falką oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera.



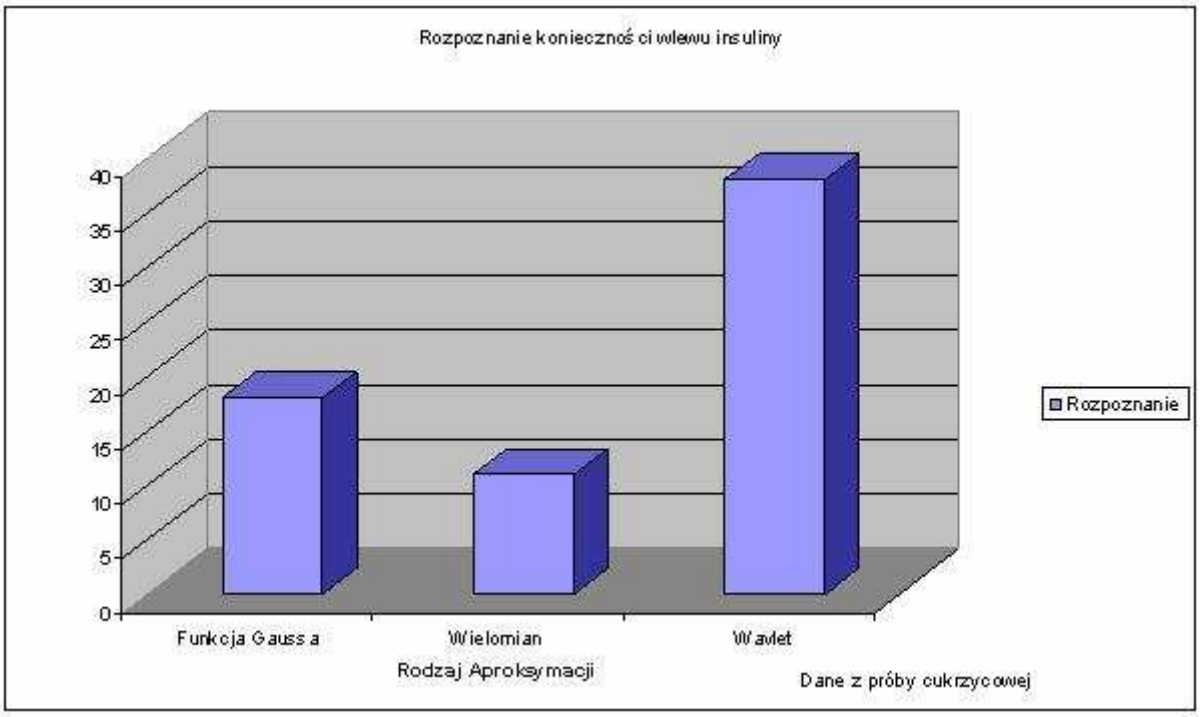
Wykres.3.16.Wyniki analizy rozpoznawania potencjalnych przebiegów cukrzycowych systemu falowo neuronowego aktywowanego alternatywną falką oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera.

Próba potwierdza wysoką sprawność systemu [SN], aktywowanego alternatywną falką „diab” lub wielomianem. System [SN] wyzwalany funkcją Fouriera wykazał rozpoznawalność na poziomie 49 z 100.

- Próba określająca konieczność wlewu dla grupy 56 pomiarów z bazy danych prób cukrzycowych.

Aproksymacja	Funkcja Gaussa	Wielomian	Dane z próby cukrzycowej
Rozpoznanie	18	11	38

Tabela 3.6. Wyniki rozpoznawania potencjalnych przebiegów cukrzycowych systemu falowo neuronowego aktywowanego alternatywną falką oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera.



Wykres.3.17.Wyniki analizy rozpoznawania potencjalnego wlewu insuliny dla systemu falowo-neuronowego aktywowanego alternatywną falką oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera.

Wykres 3.17 przedstawia wyższość systemu aktywowanego bezpośrednio z bazy danych wskazań pomiarów cukru we krwi, gdzie przy 56 wskazaniach próby cukrzycowej, dla których potwierdzono konieczność leczenia, 38 razy system to potwierdził.

Podczas symulacji przebiegu profilu cukrzycowego i próby cukrzycowej za pomocą zaimplementowanych sieci neuronowej i neuronowo falkowej szukano optymalnej względem wartości:

- Ilości iteracji uczenia sieci.
- Liczby warstw ukrytych sieci.
- Czasu działania.

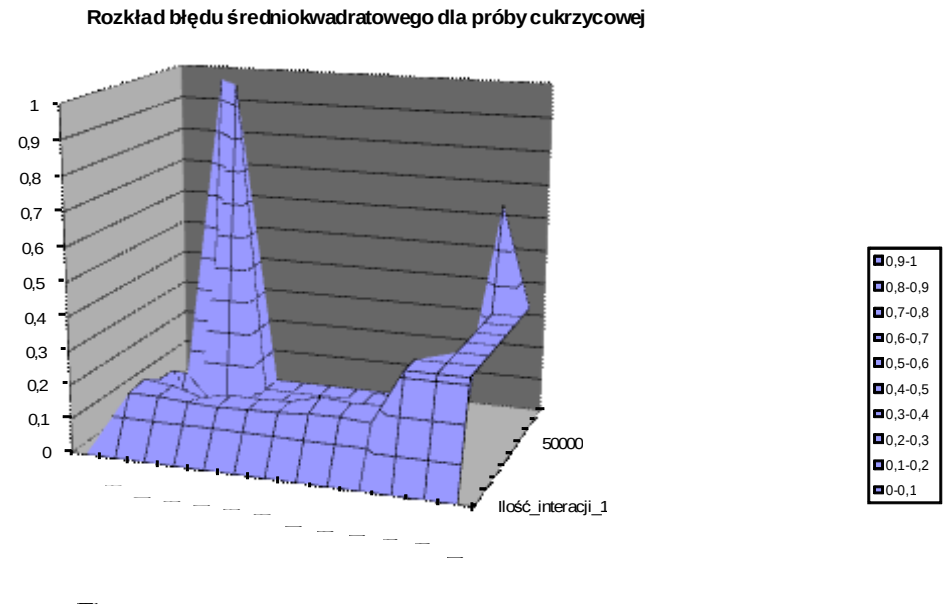
Opisany wyżej sprzęt był w stanie wykonać ok. 150 000 iteracji obliczeniowych w czasie 24 godzin. Otrzymano zaprezentowane w tabelach (3.7) i (3.8) i wykresach (3.18) i (3.19) wyniki rozkładu błędu średniokwadratowego dla próby i profilu cukrzycowej.

	Ilość_interacj	1000	2000	5000	10000	50000	100000	500000	1000000
Warstwy_ukryte_1									
5		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Fail	Fail
10		Fail	Fail	Fail	Pass	Fail	Pass	Fail	Pass
15		Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass
20		Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass
25		Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass
50		Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass
100		Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass
150		Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass
200		Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Fail	Pass
250		Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass
500		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
1000		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail

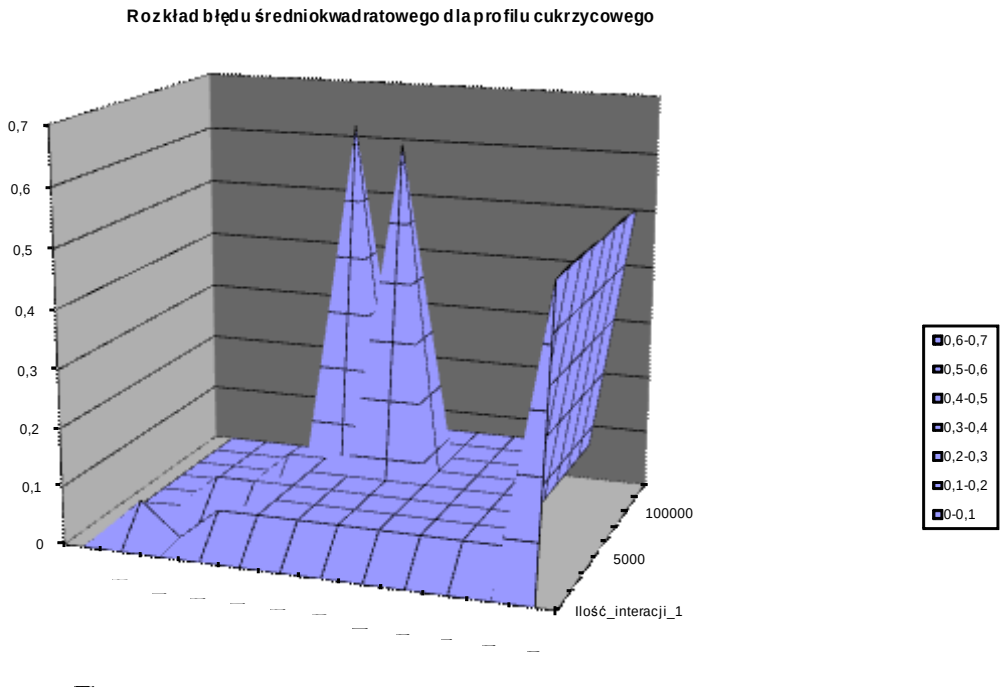
Tabela 3.7. Przyjęcia bądź odrzucenia cyklu uczącego dla próby cukrzycowej.

	Ilość_interacji_	1000	2000	5000	10000	50000	100000	500000	1000000
Warstwy_ukryte_1									
5		Fail	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass
10		Pass	Pass	Fail	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass
15		Fail	Pass	Fail	Pass	Fail	Pass	Pass	Pass
20		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Fail	Pass
25		Fail	Fail	Fail	Fail	Pass	Fail	Fail	Fail
50		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
100		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
150		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
200		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
250		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
500		Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail

Tabela 3.8. Przyjęcia bądź odrzucenia cyklu uczącego dla profilu cukrzycowej.



Wykres 3.18. Rozkład wartości błędu średniokwadratowego dla próby cukrzycowej w zależności od ilości warstw ukrytych sieci neuronowej oraz ilości iteracji uczenia sieci.



Wykres 3.19. Rozkład wartości błędu średniokwadratowego dla profilu cukrzycowego w zależności od ilości warstw ukrytych sieci neuronowej oraz ilości iteracji uczenia sieci.

Podsumowanie:

Na tym etapie pracy nad systemem osiągnięto następujące cele:

- Zapoznano z dostępnymi rozwiązaniami dotyczącymi tematu pracy: podstawami medycznymi schorzeń cukrzycowych, metodami konstrukcji i pomiaru za pomocą testów suchych cukru we krwi, budową pomp insulinowych, poznano wybrane elementy sztucznej inteligencji.
- Przeprowadzano szereg badań empirycznych. Do najważniejszych należało, porównanie aproksymacji przebiegu charakterystycznego dla pacjenta z diagnozowanym schorzeniem. Zebrano bazę danych wskazań poziomu cukru we krwi odzwierciedlających pracę ludzkiej trzustki - dla różnych pod względem cech osobniczych pacjentów. Zbadano cechy otrzymanych przebiegów w w/w grupie danych, na ich podstawie wybrano rodzaj aproksymacji przebiegu, wyszczególniono właściwości charakterystyczne tych przebiegów.
- Za pomocą standardowych algorytmów falkowych opracowano możliwości wyodrębnienia falki alternatywnej „diab".
- Dla wyznaczonej falki alternatywnej „diab" wyprowadzono strukturę systemu sieci neuronowej, odzwierciedlającej przebieg pracy ludzkiej trzustki, dającą możliwość wspomagania diagnozy w przypadkach zachorowań na cukrzycę.
- Opracowano założenia projektowe dla systemu informatycznego sztucznej trzustki.
- Zaimplementowano w ramach serwisu WWW system informatyczny realizujący wyżej opracowane założenia konstrukcyjne.

Algorytm sztucznej trzustki opracowano głównie jako system wspomagania decyzji diagnostycznej lekarza diabetologa. Pozwala on podjąć decyzję dotycząca ilościowego wlewu insuliny. System przeznaczony jest dla osób zdrowych i dla osób ze zdiagnozowaną cukrzycą, jednak powinny one pracować z nim pod ścisłą kontrolą lekarza. W tym również przypadku system może być użyteczny jako dziennik diabetyka. Pozwala on na prowadzenie dobowego monitoringu poziomu cukru we krwi i na tej podstawie śledzenie przebiegu choroby.

Narzędzia programistyczne zostały dobrane w ramach powszechnej licencji publicznej, udostępnianej w ramach ruchu na rzecz otwartego oprogramowania, tak by koszt utrzymania i implikacji był możliwie jak najniższy. Utrzymanie systemu sprowadza się zatem do opłat związanych z utrzymaniem domeny i serwisowaniem systemu. Ponadto zwrócono uwagę, by potencjalny użytkownik systemu nie był narażony na koszty, dlatego opracowany

system informatyczny wymaga od użytkownika dostępu do sieci Internet z urządzeń obsługujących standardowe przeglądarki internetowe niewymagające licencji:

- Mozilla/5.0, Firefox/2.0.
- MS Internet Explorer w wersji minimum 5.0..
- Oraz inne systemy przeglądarkowe, dostępne na telefonach komórkowych firm najbardziej powszechnych na rynku polskim.

Ponieważ większość dostawców sprzętu komputerowego i telefonów komórkowych wyposaża dostarczany przez siebie sprzęt w systemy operacyjne oraz przeglądarki internetowe, zatem koszty, które poniesie pacjent, stanowią równowartość zakupionego sprzętu. Powyższe rozwiązanie, zdaniem autora, jest optymalne pod względem ekonomicznym. Alternatywnym rozwiązaniem byłoby skorzystanie z płatnych licencji na system bazodanowy typu SQL, których wykaz znajduje się w spisie stron WWW.

Potencjalny koszt takiego rozwiązania rozpoczyna się od 1000 zł i obejmuje zakup środowiska programistycznego i oprogramowania. Górna granica finansowa jest nie do określenia i zależy od ilości danych i czasu ich przechowywania. Przydatność systemu uzależniona jest od wielu czynników, do głównych zaliczyć należy: niezawodność, ilość zmagazynowanych danych, szybkość działania. Te natomiast zależą znacząco od poniesionych kosztów. W chwili obecnej system pracuje optymalnie w stosunku do nakładów na niego przeznaczonych. Jednak w dalszej perspektywie rozwiązanie płatne byłoby technicznie uzasadnione ze względów bezpieczeństwa i niezawodności.

Należy jeszcze raz podkreślić, że system został tak opracowany, by wspierał decyzję lekarza diabetyka, a nie próbował ją zastąpić.

Głównym celem było potwierdzenie tezy:

Istnieje możliwość odtworzenia przebiegu krzywej cukrowej, otrzymanej w wyniku pomiarów stężenia cukru we krwi z użyciem testów suchych, w oparciu o algorytmy neuronowo – falkowe, z dokładnością wyższą od aproksymacji funkcją wielomianową, Fouriera lub Gaussa.

4 Przegląd podobnych rozwiązań zaprezentowanych w ostatnich latach na świecie

Prace nad sztuczną trzustką skupiają się wokół wszystkich klinicznych postaci cukrzycy:

- Cukrzyca typu I.
- Cukrzyca typu II.
- Cukrzyca wtórna i skojarzona.

Następnym podziałem dla badań są różne grupy pacjentów selekcjonowane pod względem:

- Cech osobniczych takich jak: płeć, wiek, waga. itd.
- Przebytych chorób.
- Używanych leków.
- Grup zawodowych.
- Innych, np. kobiet w ciąży.

W badaniach tych wykorzystywano modele sztucznej trzustki:

- Biologiczne.
- Biochemiczne.

Układy działały w oparciu o zbiory danych otrzymane w wyniku:

- Dyskretnych pomiarów glukozy.
- Ciągłych pomiarów glukozy.
- Inwazyjnych metod pomiaru cukru we krwi, np. najbardziej popularnej iniekcji podskórnej z wykorzystaniem testów suchych.
- Nieinwazyjnych, np. metoda oparta na zjawisku odwróconej jontoferezy.

Ze względu na architekturę układu realizującego regulację, rozróżniamy rozwiązania z otwartą bądź zamkniętą pętlą sprzężenia zwrotnego układu glukoza – insulina.

Prace nad sztuczną trzustką podjęto już w latach 60 ubiegłego wieku np. Westerhof[96] (twórca modeli matematycznych głównych organów ludzkich). Próby zdalnego monitorowania podstawowych parametrów życiowych sięgają nawet początku XX w i silnie korespondowały z rozwojem telekomunikacji.

Do głównych nurtów należą układy kontroli i regulacji oparte o technologie:

- Regulacji liniowej.
- Regulacji nieliniowej.

Ostatnio dzięki rozwojowi technologii mikro- i nanoprocesorowej szczególnym zainteresowaniem cieszą się układy oparte na elementach sztucznej inteligencji:

- Zbiory rozmyte.
- Sieci neuronowe.
- Układy eksperckie.
- Algorytmy genetyczne.

Do najciekawszych ostatnio publikowanych prac zaliczyć należy Bellazzi[9], w której opisano konstrukcję kontrolera wspomagającego metodę IDDB (ang. Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Na podstawie badań grupy 60 pacjentów określono w pracy dwa modele metabolizmu insuliny: pierwszy, wypracowany na podstawie codziennych pomiarów cukru we krwi, drugi, z pomiarów dostarczonych podczas konsultacji lekarskich. Badania te stały się podstawą zaprojektowania kontrolera działającego na podstawie rozmytej predykcji dostarczonych pomiarów. Dzięki kontrolerowi można było przewidywać stężenia cukru we krwi po posiłkach i po przespanych nocach. Najlepsze rezultaty metody wykazano bowiem dla najwyższych i najniższych wskazań, takich jakie odpowiadają gwałtownym skokom stężenia cukru po posiłkach i spadkom tego stężenia, towarzyszącym metabolizmowi nocnemu. Sztuczna inteligencja jest głównym mechanizmem układu opracowanego we włoskim uniwersytecie w Padvie przez zespół: Riccardo Bellazzi, Carlo Siviero, Mario Stefanelli, Giuseppe De Nicolao. Głównym celem projektu było stworzenie zewnętrznego kontrolera wspomagającego podawanie analogów insulinowych pacjentom z diagnozowaną cukrzycą insulinozależną, Mellitus. Model wykorzystuje zwykły plan zarządzania chorego na cukrzycę oparty na okresowej ocenie metabolizmu pacjenta, i na tej podstawie opracowanej przez lekarza matrycy dawkowania insuliny. Architektura urządzenia posiada dwa składowe elementy:

- Pierwszy, odpowiedzialny za wysoki poziom insuliny, wykorzystuje uzyskane dane z pomiarów i medyczną informację o rozkładzie dozowania insuliny.

- Drugi układ niskiego poziomu insuliny wyznaczanego w trakcie ciągłych, długotrwałych badań modyfikuje regulacje modułu odpowiedzialnego za wysoki poziom insuliny, a następnie wspomaga dawkowanie insulin. System pracuje na podstawie danych otrzymanych w wyniku podskórnego badania krwi. Oba kontrolery działają przy pomocy nieliniowego układu regulacji opartego na technice zbiorów rozmytych.

W kolejnej pracy Trojanowski, Wach[91] skupiono się na analizie błędu metody, występującego przy podskórnym pomiarze cukru we krwi, a stanowiącego jedną z głównych przeszkód dla opracowań sztucznej trzustki. Transport insulin w krwi żylnej podlega zahamowaniom i opóźnieniom z przyczyn fizjologicznych, komplikując założenia przy projektowaniu systemu nadającego się do noszenia przez pacjenta. Nieliniowość ta przenoszona jest na niestabilność modelu. Natomiast uogólnienia liniowe modelu wiążą się z opóźnieniami uniemożliwiającymi działanie układu w czasie rzeczywistym. Zaproponowany algorytm oparty na sieci neuronowej, który kontroluje czasy odpowiadające transportowi insulin we krwi, opisano w następnym artykule tego zespołu.

Następna praca Nucci, Cobelli[62] jest porównaniem modelu Trojanowskiego, Wach[91],[92], z modelami Kobayahy[48], Kraegena[54], Pucketta[67], Shimody[76], Berger[10] rozkładu koncentracji insuliny we krwi po wykonanym zastrzyku. Choć rozwiązania zaproponowane w tym artykule pochodzą z przełomu lat 1980/90, to ich analiza pozwoliła na określenie newralgicznych punktów modelowania układu insulina – cukier.

Ciekawy projekt prowadzony jest również w Juvenile Diabetes Research Foundation[115]. Jego celem jest zbudowanie skomputeryzowanej wyspy trzustkowej.

Rysunek 4.1. Sztuczna trzustka: komputer prognozuje, ile insuliny trzeba będzie wstrzyknąć choremu w najbliższych godzinach (u góry widać pompę insulinową wraz z czujnikiem) [źródło: Medtronic]

Urządzenie składałoby się z trzech głównych elementów. Pierwszy to czujnik, który stale mierzy poziom cukru we krwi. Drugim podzespołem jest mikrokomputer, odczytujący tę wartość i na podstawie odpowiedniego algorytmu prognozujący, ile insuliny będzie potrzebne, aby utrzymać poziom cukru w bezpiecznych granicach. Na końcu łańcucha znajduje się pompa wydzielająca organizmowi odpowiednią ilość insuliny. Dwa elementy – pompa i czujnik – już są sprzedawane cukrzykom, ostatnim elementem jest komputer, oceniający stan pacjenta i aplikujący insulinę w miarę potrzeb.

Ostatnią z prac, poświęconą przeglądowi wcześniej opublikowanych rozwiązań symulacji układu insulina – cukier, jest publikacja Tolic[90]. Autorka zwraca szczególną uwagę na periodyczność zachowania rozkładu cukrów, insuliny we krwi i nadmienia, iż mimo okresowości przebiegu, opisanie zależności formułą równań różniczkowych nie wywołuje deskrypcji tej zależności.

Wyżej opisane prace to jedne z pierwszych, podejmujące problematykę modelowania ludzkiej trzustki. Następne prace opisane wcześniej Parker[64], Puckett[67] i Brown[14] podejmują ten sam temat, jednak nie koncentrują się głównie na wyprowadzeniu ściśle dopasowanego do parametrów układu formuły matematycznej, ale większy nacisk kładą na

ogólny cel leczenia chorób ludzkich przez zarządzanie chorobą przy zminimalizowaniu negatywnego wpływu działań ubocznych związanych z terapią.

Rozwój sieci Internet, wzrost mocy obliczeniowej PC oraz szersza dostępność do środków łączności zachęca do automatyzacji systemu podawania leków, co przekłada się na efekty końcowe terapii .

Założenia, jakie powinien spełniać nowoczesny model układów biologicznych przestawia artykuł Parkera[64]. Układ taki powinien posiadać: umiejętności prognostyczne w rozumieniu działania procesu wejście-wyjście, a także zapewniać użyteczność w wykonywaniu obliczeń za pomocą Internetu dla procesu sterowania i optymalizacji. Istnieje możliwość stosowania metod obliczeniowych, wykorzystujących na przykład bardziej złożone modele, oparte na algorytmach sztucznej inteligencji, teorii zbiorów rozmytych Lascio[56], Rutkowski[72]. Pozwalają one w procesie sterowania zasymulować szerszą gamę zmiennych, związanych ze stężeniem insuliny i glukozy w organizmie.

Jednym z czynników, który utrudnia sterowanie biomedyczne i problematykę tworzenia modeli, może nawet bardziej niż system sterowania chemicznego, jest znaczna zewnętrzna i wewnętrzna zmienność pacjenta. Dlatego też kluczowym składnikiem systemu sterowania podawania leków jest element adaptacyjny. Wiadomo, że jest trudniej zagwarantować poziom stabilności i funkcjonalności dla tychże systemów, aniżeli dla statycznych algorytmów sterowania, Pomimo tego umiejętność algorytmu do zindywidualizowania się względem określonych zachowań pacjenta może prowadzić do znacznych ulepszeń w funkcjonowaniu urządzenia. Urządzenia będące obecnie w użyciu, jak pompy insulinowe o stałym wlewie, są zwykle stosowane w obwodzie zamkniętym. Prace nad automatycznym sterowaniem poziomu stężenia farmakologicznego leków wyszły ze stadium prób klinicznych, a wykorzystanie modeli np. w chemioterapii raka jest obecnie coraz powszechniej stosowane. Zważywszy na ciągłe udoskonalenia technik i metod obliczeniowych, potencjalny wpływ procesów sterowania na problematykę biomedyczną będzie wzrastać.

Poza środowiskiem akademickim prowadzone są również projekty badawcze w koncernach farmaceutycznych. Z postępami tych prac można zapoznać się na stronach www tych firm. Do pionierów należą:

- Szwajcarska firma Roche[119].
- Amerykańska Johnson & Johnson[117].
- Niemiecka Bayer[114].
- Amerykańska Abbott Laboratories[113].

Podsumowując materiał przedstawiony w rozdziale 4, większość ostatnio publikowanych badań koncentruje się wokół prób modelowania sztucznej trzustki w oparciu o metody sztucznej inteligencji, dlatego niniejsza praca wpisuje się w ogólnoświatowe trendy. Prace autorskie, dotyczące w/w opisywanego systemu publikowane podczas międzynarodowych i krajowych konferencji biomedycznych, były sposobem weryfikacji tez zamieszczonych w pracy oraz odzwierciedleniem kolejnych etapów modelowania zagadnień diabetycznych. Począwszy od pierwszego autorskiego artykułu, prezentującego zarys przyszłej pracy i potencjalne rozwiązania dotyczące aproksymacji krzywej układu insulina – cukier Doniec[23], opracowanie modelu sztucznej trzustki w oparciu o własną falkę poprzedzone zostało badaniami nad specyfiką pomiaru cukru we krwi za pomocą testów suchych i zaprojektowaniem własnej konstrukcji glukometru dla firmy „Remed" z Gliwic Doniec[28]. Następnym zagadnieniem, którym się zajęto, było porównanie najprostszych metod aproksymacji krzywej cukrzycowej Doniec[24]. W wyniku następnych doświadczeń wyznaczono optymalną metodę predykcji przebiegu, model uzupełniono o dane farmakodynamiczne leku i zaprezentowano w kolejnych referatach Doniec[25][27]. Końcowym elementem systemu było wyposażenie systemu w przyjazny pacjentowi serwis www, http://virtual-net.pl/DiabLab/person/main.action Doniec[26].

W ten sposób wraz z nastaniem ery zaawansowanych platform komputerowych i sieciowych, wzrastającym poziomem dostępu do informacji, praca ta wpisuje się w ogólno-światowe tendencje projektowania: nowatorskich czujników, modeli biologicznych czy systemów wspomagania diagnostyki medycznej. W ostatniej dekadzie nastąpił znaczny postęp w rozwoju matematycznych modeli złożonych systemów chemicznych i biologicznych. Cechy predykcyjne takich modeli czynią je idealnym narzędziem dla symulacji procesów biologicznych, farmakodynamicznych oraz rozwoju systemów sterowania układów tak złożonych jak organizm ludzki. W pracy tej podjęto próbę wiernego odtworzenia przebiegu krzywej cukrowej, opisującej funkcjonowanie ludzkiego narządu - trzustki. Posiadając najprostsze dostępne narzędzia: testy suche, środowisko Matlab, oraz dostęp do sieci Internet, wypracowano model sztucznej trzustki, który jest szczególnie przydatny w codziennym monitorowaniu zaawansowania choroby, wspiera podejmowanie decyzji o ewentualnym wlewie leku insulinopochodnego oraz zbiera dane, na podstawie których może przewidzieć czas działania i efekt dawki leku w odniesieniu do danego pacjenta, lub też może być zastosowany bezpośrednio do określenia zoptymalizowanego schematu podawania leków.

W ostatnim czasie otwarto wiele dyskusji na temat bezpośredniej dostępności symulatorów zachowań organizmu dla pacjenta. Głównym argumentem przeciwników takich rozwiązań jest możliwość przyspieszenia procesu przebadania nowych leków poprzez umożliwienie wykonania setek, a nawet tysięcy symulacji w czasie potrzebnym do przeprowadzenia jednego eksperymentu na zwierzętach. Przeciwnicy masowych metod badawczych ripostują, iż źle przygotowany proces wprowadzania nowego leku czy metody, może bardziej zaszkodzić, niż pomóc pacjentowi.

Zaprezentowany w rozprawie doktorskiej model sztucznej trzustki wpisuje się pomiędzy te dyskusje. Sprawdza się w przypadku prognozowania zachowań pacjenta, pomimo że struktura rzeczywistej ludzkiej trzustki składa się z dużej ilości parametrów, których zależności nie da się obecnie opisać za pomocą równań matematycznych, jak również z elementów nieliniowych, charakterystycznych dla procesów biologicznych. Z drugiej strony analiza numeryczna jest niedroga, a uszczegółowienie modelu pozwala na bardziej precyzyjne prognozy.

Należy rozpatrzyć również kwestię stosowności sterowania procesu medycznego i jego wpływu na życie pacjenta. Prezentowany model wspomaga leczenie choroby poprzez podawanie leków, jednak głównym wyznacznikiem przydatności modelu jest bezpośrednio samopoczucie pacjenta po zastosowaniu leczenia, a ta ocena powinna być wykonana przez odpowiednio wykwalifikowany personel medyczny.

Nie mniej ważnym aspektem, weryfikującym funkcjonalność systemu sterowania opartego na modelu sztucznej trzustki, jest precyzja modelu glukoza-insulina dla pacjenta chorego na cukrzycę. Szczegółowy model farmakodynamiczny działania glukozy i insuliny wymaga prześledzenia ogromnej ilości danych. Powstały model byłby prawdopodobnie precyzyjny, skomplikowany i wolny, podczas gdy proponowane rozwiązanie jest zaimplementowane na środowisku serwerowym, nie posiadającym ogromnej mocy obliczeniowej przy użyciu bezpłatnych narzędzi programistycznych.

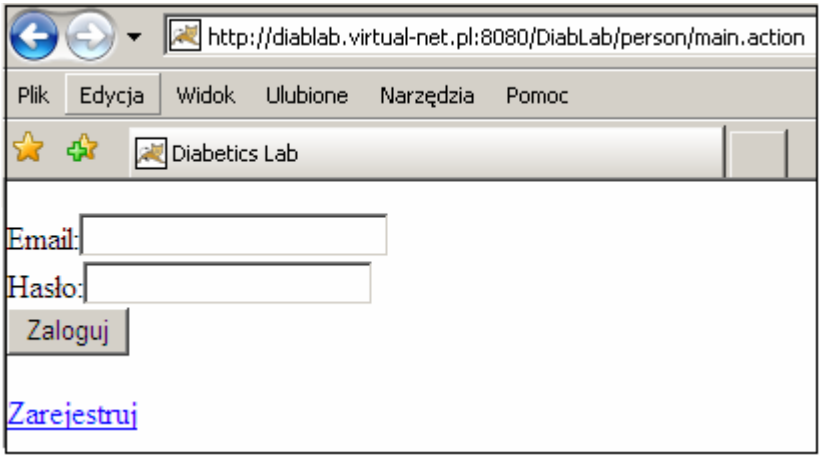
Kolejny istotny aspekt budowy modelu to identyfikacja poprawności działania modelu. Parametry modelu, zredukowanego do monitorowania najistotniejszej wielkości, jaką jest poziom cukru we krwi podskórnej, są łatwe do obliczenia w oparciu o niezbyt duży zbiór danych, którym dysponowano. Co więcej, adaptacja parametrów za pomocą Internetu w celu indywidualizacji pacjentów była stosunkowo prosta do wdrożenia. W przypadku modeli fundamentalnych, opartych na technikach przedziałowego śledzenia parametrów farmakokinetycznych, dane są zazwyczaj zaczerpnięte z dostępnych źródeł klinicznych, co

uniemożliwia indywidualizację działania względem ogólniejszej (różnej pod względem cech osobniczych) populacji pacjentów.
Biorąc pod uwagę kwestię prognozowania, model ten jest mniej precyzyjny niż modele fundamentalne, jednak w zależności od zapotrzebowania, możliwa jest ewentualna dalsza rozbudowa.

Celem pracy było osiągnięcie kompromisu pomiędzy pełną precyzją odzwierciedlenia pracy ludzkiej trzustki, a zdolnością do prognozowania poziomu cukru we krwi dla celów sterowania pompą insulinową. Brano pod uwagę fakt, że mniej skomplikowane modele oparte na metodach aproksymacji wielomianowej, różniczkowej, nie odzwierciedlają w pełni tegoż procesu w takim wymiarze, jak aproksymacja funkcją falkową o nazwie „diab".

5 Opis działania

Korzystanie z systemu sztucznej trzustki przez pacjenta rozpoczyna się od rejestracji danych i założenia indywidualnego konta w systemie. Pacjent będzie mógł z niego korzystać, wpisując kolejne pomiary zawartości cukru we krwi oraz inne parametry badania krwi. Podstawowym parametrem, którego wymaga system sztucznej trzustki, jest wynik pomiaru poziomu cukru we krwi za pomocą testów suchych opisanych szczegółowo w rozdziale 2 i Z.1 niniejszej rozprawy. Pomiar stężenia cukru we krwi może się także odbyć za pomocą metod alternatywnych (Rozdział 1.4). Po wykonaniu pomiaru zyskany wynik wprowadzamy do bazy danych z dowolnego urządzenia posiadającego dostęp do sieci Internet, obsługującego popularne przeglądarki internetowe. Dzięki stronie WWW pacjent otrzymuje dostęp do bazy danych, w której zapisuje wskazania dobowe poziomu cukru we krwi.



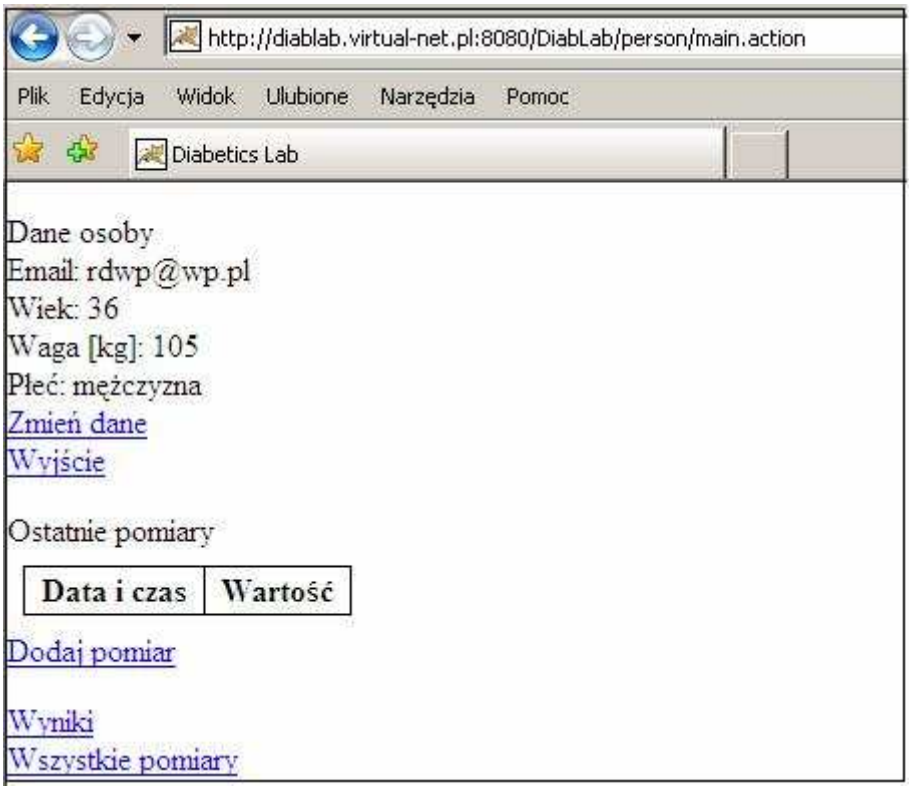
Rysunek 6.1. Okno rejestracji w systemie sztucznej trzustki.

Ponieważ dane, które ma przechować system „sztucznej trzustki”, są danymi osobowymi, dla zapewnienia bezpieczeństwa informacji na temat danego użytkownika, zarówno przed ich podglądem, jak i po wprowadzaniu, konieczna jest autoryzacja użytkownika poprzez wprowadzenie jego identyfikatora i hasła. Każdy z użytkowników uprawniony jest do przeglądania i modyfikacji tylko swoich danych, jedynie użytkownik będący administratorem systemu ma możliwość podglądu wszystkich danych wprowadzonych przez użytkowników. Przed pierwszym skorzystaniem z aplikacji konieczne jest utworzenie nowego konta za pomocą odpowiedniego ekranu aplikacji, gdzie użytkownik wprowadza swoje podstawowe dane do systemu, jak przedstawiono na rys. 6.1.

Po zalogowaniu pacjent sprawdza swoje dane (rys.6.2):

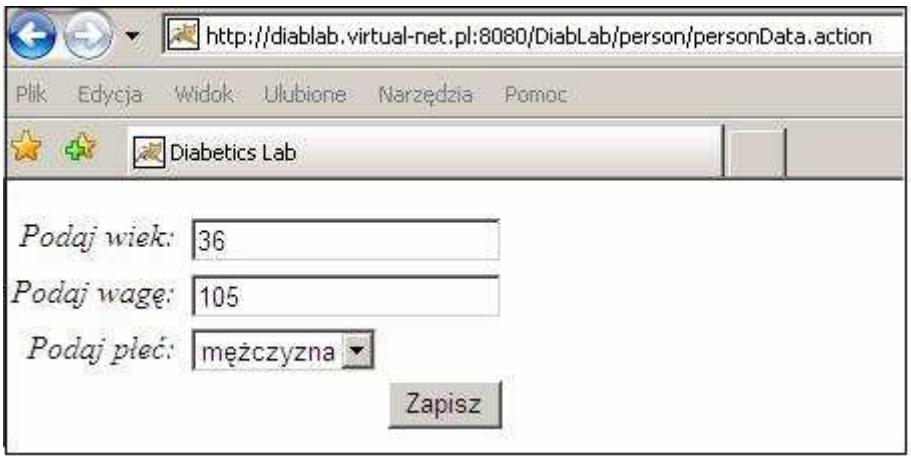
- Adres email, który podał przy rejestracji.

- Wiek.
- Waga.
- Płeć.



Rysunek 6.2. Okno rejestracji w systemie sztucznej trzustki.

W przypadku popełnienia przy rejestracji błędu przez pacjenta, bądź zmiany parametru np. wieku, wagi, dane można zmienić, przechodząc do zakładki „Zmień dane”, rys.6.3..



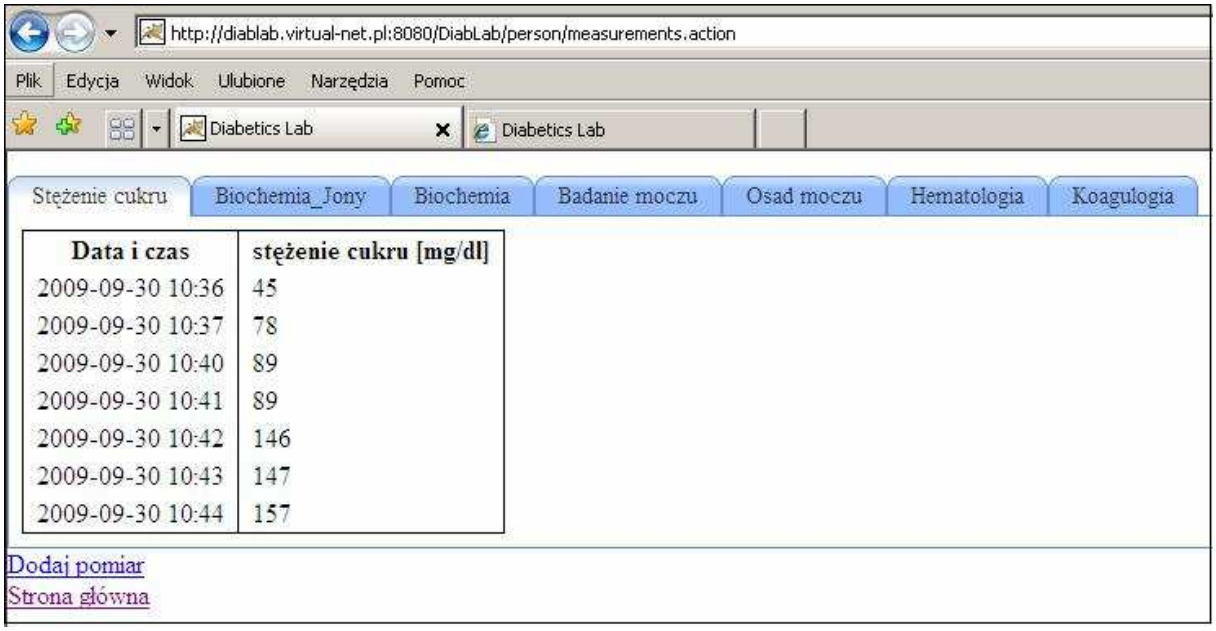
Rysunek 6.3. Okno zmiany danych w systemie sztucznej trzustki.

Po tych czynnościach, mając już określony wynik pomiaru cukru, w zakładce „Dodaj pomiar” wpisuje się wartość i potwierdza przyciskiem „Zapisz”. Kolejne wyniki zostają przedstawione w zakładce „Ostatnie pomiary”.

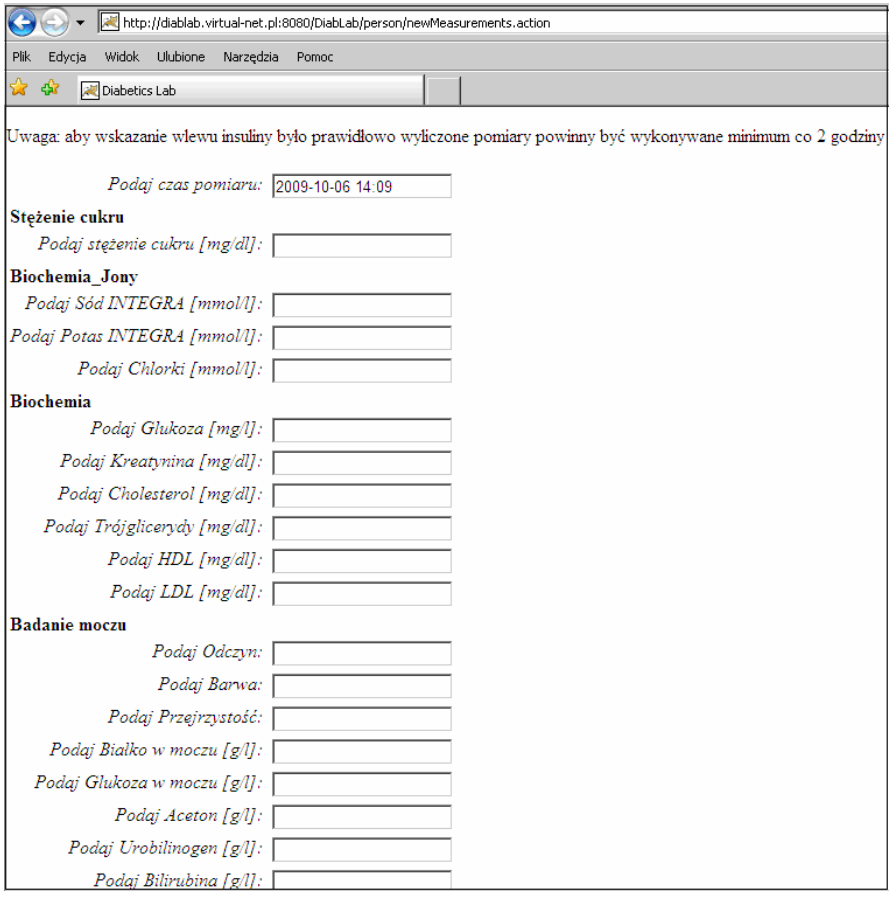
Rysunek 6.4. Okno podglądu pomiarów w systemie sztucznej trzustki.

System przyjmuje kolejne pomiary w odstępach jednominutowych. Daje to możliwość wpisania zaległych pomiarów i zweryfikowania działania systemu. Jednak zaleca się, by kolejne pomiary były wykonywane w odstępie 2 godzin.

Sztuczna trzustka przystosowana jest głównie do tego, by reagowała na wskazanie zawartości cukru we krwi, ale w nadziei, że system będzie rozbudowywany, dodano także inne parametry badań laboratoryjnych. Pacjent, wybierając z okna (patrz rys.6.5) zakładkę „Dodaj pomiar”, ma możliwość wpisania pozostałych wyników badań, jakie otrzymał z laboratorium analitycznego.



Rysunek 6.5. Okno podglądu pomiarów parametrów krwi i moczu w systemie sztucznej trzustki.



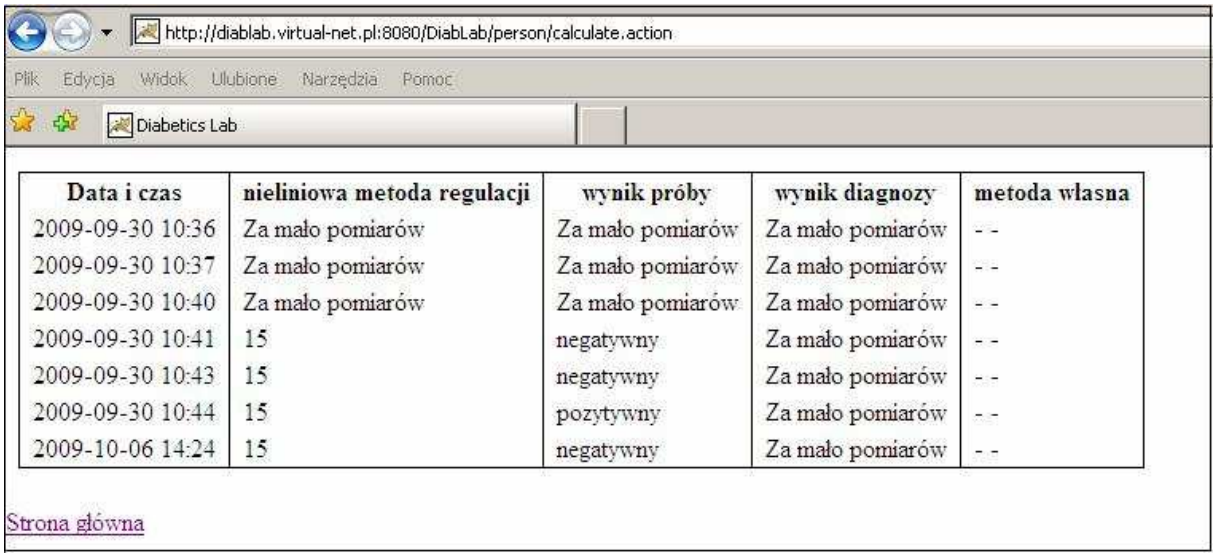
Rysunek 6.6. Okno edycji pomiarów parametrów krwi i moczu w systemie sztucznej trzustki.

Po wprowadzeniu wszystkich parametrów pacjent przechodzi do zakładki „Wyniki”.

W tym miejscu prezentowane są zalecenia dotyczące:

- Określenie potencjalnej dawki leku.

- Określenie wyniku próby cukrzycowej.
- Prezentacja diagnozy.
- Metoda własna określająca potencjalną dawkę leku.



Data i czas	nieliniowa metoda regulacji	wynik próby	wynik diagnozy	metoda własna
2009-09-30 10:36	Za mało pomiarów	Za mało pomiarów	Za mało pomiarów	- -
2009-09-30 10:37	Za mało pomiarów	Za mało pomiarów	Za mało pomiarów	- -
2009-09-30 10:40	Za mało pomiarów	Za mało pomiarów	Za mało pomiarów	- -
2009-09-30 10:41	15	negatywny	Za mało pomiarów	- -
2009-09-30 10:43	15	negatywny	Za mało pomiarów	- -
2009-09-30 10:44	15	pozytywny	Za mało pomiarów	- -
2009-10-06 14:24	15	negatywny	Za mało pomiarów	- -

Strona główna

Rysunek 6.7. Okno prezentacji decyzji w systemie sztucznej trzustki.

Zakładka „nieliniowa metoda regulacji” określa dawkę potencjalnego leku, zgodnie z zasadami modelowania prezentowanymi w monografii Kalicka[46]. Jednak wartość wlewu insuliny określono zgodnie ze wzorem bezpośrednio zaczerpniętym z publikacji Darowski, Orłowski, Weryński, Wójcicki[20].

Następną decyzję, którą prezentuje „sztuczna trzustka”, jest określenie zgodności wpisanych przez pacjenta pomiarów z 56 przebiegami wzorcowymi osób, u których próba cukrzycowa wykazała wynik pozytywny. Jeżeli wartości się pokrywają, system również orzeka pozytywny wynik próby. Decyzja ta realizowana jest poprzez sztuczną sieć neuronową z 25 warstwami ukrytymi, czterema wejściami i jednym wyjściem.

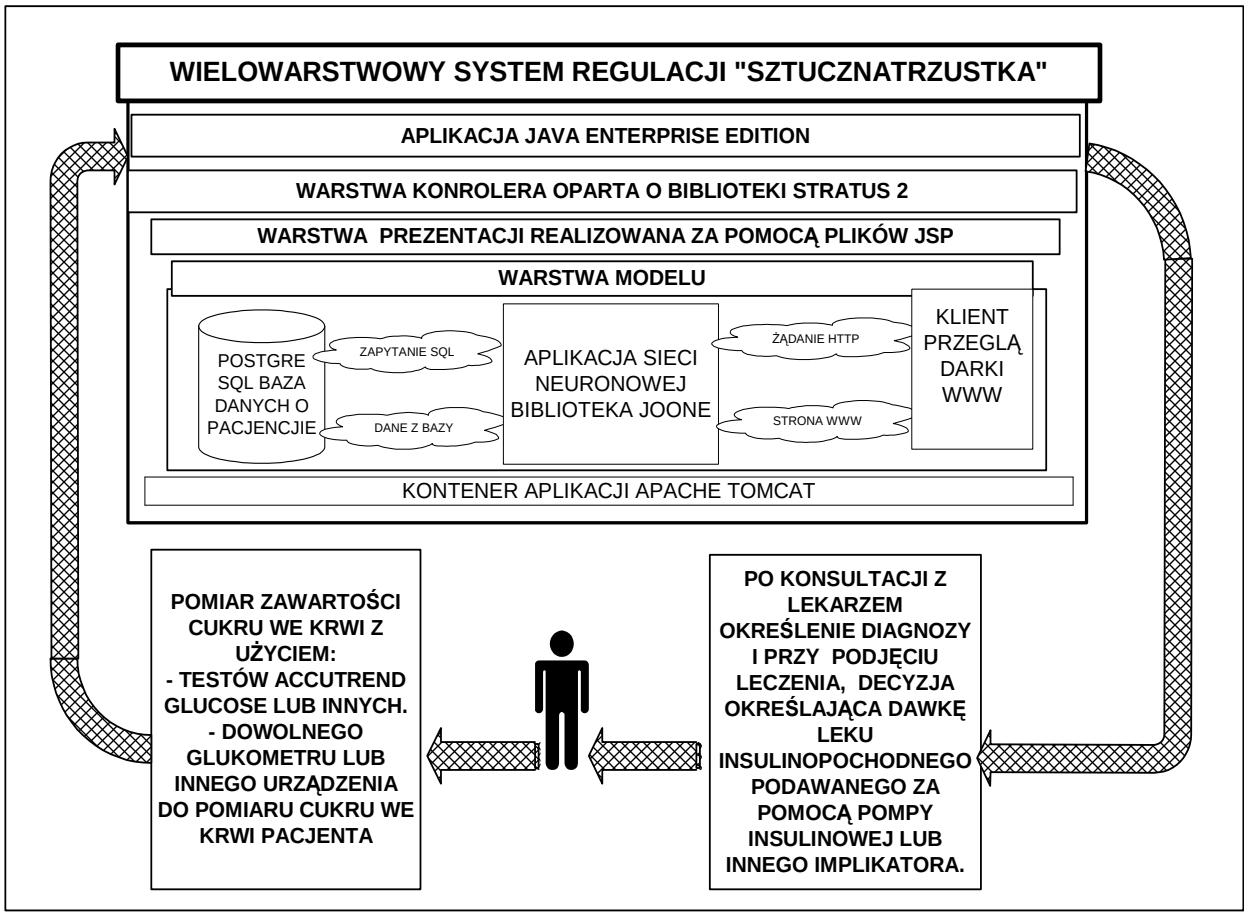
Jednak głównym zadaniem systemu jest rozpoznawanie dobowego profilu cukrzycowego pacjenta. Zadanie to zrealizowane zostało przez strukturę 50-warstwowej, sztucznej sieci neuronowej, wzbudzanej jedną z 51 funkcji falkowych, wygenerowanych wcześniej za pomocą aplikacji Wavlet Toolbox. System w 60 % rozpoznaje przebieg wzorcowy.

„Metoda własna” – to element, dzięki któremu może zostać wsparta decyzja dotycząca diagnozy o podjęciu leczenia insuliną.

System wydaje decyzję o niepodejmowaniu leczenia, gdy wynik na wyjściu chociaż jednej [SN] jest negatywny. Gdy na wyjściach obu [SN] odnotowujemy wyniki pozytywne, wtedy

układ zaleca podjęcie leczenia i na bieżąco określa dawkę na podstawie tabeli dawkowania 3.4. .

Całość została zrealizowana jako aplikacja Java Enterprise Editio[108], (rys.6.8), pracująca w środowisku kontenera aplikacji Apache Tomcat i łącząca się do bazy danych PostgreSQL. Architektura warstwowa MVC (ang. Model-View-Controler), o którą została oparta aplikacja, pozwala na podzielenie jej na współpracujące, ale niezależne moduły, które realizują zadania z zakresu swojej warstwy.



Rysunek 6.8. System regulacji „Sztuczna trzustka”.

I tak warstwę modelu stanowi baza danych oparta o serwer PostgreSQL wraz z obiektami domenowymi Java oraz obiektami dostępu do danych - DAO (Data Access Objects) - łączącymi się do serwera bazy za pomocą technologii JDBC. Ta warstwa umożliwia dostęp i operacje na danych wprowadzanych przez użytkownika.

Pozostałe dwie warstwy zostały zrealizowane przy pomocy biblioteki Struts 2, gdzie za prezentację odpowiada zestaw plików JSP, wykorzystujących dodatkowe znaczniki biblioteki Struts, a warstwę kontrolera tworzy zestaw klas Java, implementujących poszczególne akcje

użytkownika. Warstwa prezentacji umożliwia komunikację aplikacji z użytkownikiem poprzez wyświetlanie istniejących danych oraz nowych pobranych od użytkownika. Warstwa kontrolera spina te elementy aplikacji w całość, zarządzając przepływem danych od użytkownika do bazy (zapis danych) i od bazy do użytkownika (prezentacja danych).

Podsumowując, elementem wspomagania decyzji systemu „sztucznej trzustki" (na podstawie wskazań dobowych poziomu cukru we krwi), są dwie sieci neuronowe zaimplementowane zgodnie z założeniami wymienionymi w rozdziale 3.5 przy użyciu biblioteki Joone. System wspomaga, a nie zastępuje podjęcie diagnozy wystawianej przez lekarza diabetologa. Określa dla konkretnego pacjenta stężenia odpowiadające objawom chorobowym. Przy potwierdzeniu przez lekarza diagnozy o wystąpieniu objawów cukrzycy, wspiera decyzje dotyczące konieczności wykonania wlewu insuliny według tabeli 3.4.. Pacjent następnie powinien w uzgodnieniu z lekarzem uwzględnić wskazówki systemu. Elementem realizującym wlew insuliny są pompy insulinowe zaprezentowane w rozdziale 3.

6 Omówienie potencjalnych kierunków rozwoju systemu

Przy rosnącej liczbie zachorowań na cukrzycę, rozwiązania przedstawione w rozprawie są obiektem zainteresowania firm telekomunikacyjnych.

Podobne rozwiązanie do opisanego było testowane z pozytywnym skutkiem w ramach Orange Austria Pilinger[66]. Porównując rozwiązanie testowane w ramach sieci Orange Austria z projektem, którego bazą ma stać się system przedstawiony tu przez autora, wyróżnić należy zasadnicze różnice.

- Usługa Orange Austria ogranicza się do monitorowania pacjentów,
- Usługa skonstruowana jest tak, iż współpracuje tylko urządzeniem Accu-Chek Combo System, z technologią Bluethooth.

System, będący tematem pracy doktorskiej, nie ogranicza się do monitorowania stanu pacjenta, ale dzięki algorytmowi sieci falkowo-neuronowej wykonuje predykcję określająca konieczność wlewu insuliny. Jeżeli system zostanie uzupełniony o parametry farmakodynamiczne leków insulinopodobnych, będzie możliwe również określenie dawki leku poddawanego przez pompę insulinową.

System sztucznej trzustki jest elastyczny, nie wymaga wyspecjalizowanego sprzętu, może współpracować z każdym urządzeniem, mierzącym zawartość stężenia cukru pacjenta oraz z każdym urządzeniem, zamykającym pętlę sprzężenia zwrotnego w układzie insulina – cukier.

W ramach przyszłej rozbudowy systemu (w celu uzupełnienia i rozszerzenia zakresu badawczego) od strony sprzętowej należałoby uwzględnić:

- Uzupełnienie systemu o środowisko serwerowe, zapewniające większe bezpieczeństwo danych przechowywanych w systemie (są to dane medyczne),
- Zwiększenie ilości i szybkości obliczeń (proporcjonalnie do wzrostu ilości danych, przyjętych przez system).
- Narzędzia informatyczne wykorzystane do realizacji założeń konstrukcyjnych są niedrogie, dlatego nie zapewniają w bezpośredni sposób niezawodności i stabilności systemu.

Podczas dalszych badań można zdecydować się na analizę wyboru innych elementów sztucznej inteligencji:

- Zbiory rozmyte (ang.The Fuzzy Logic).
- Algorytmy genetyczne (ang.The Genetic Algorithm).

Kierunkiem, w którym system warto rozbudować jest (w miarę uzupełniania danych uzyskanych w wyniku badań biochemicznych krwi pacjenta) dodanie założeń wyszukujących zależności pomiędzy tymi parametrami krwi a rozwojem choroby. Wskazany jest również podział wskazań dobowych poziomu cukru we krwi na część nocną i dzienną.

Podkreślić należy fakt, że system opracowany został na podstawie ograniczonego zbioru danych, wykazując rozpoznawalność wzorcowego dobowego rozkładu poziomu cukru we krwi na poziomie 99%, a rozpoznawalność przebiegów rzeczywistych na badanej próbie wyniosła 70%. Dlatego rozwój systemu należy oprzeć na bazie danych, uzupełnionej o dodatkowe parametry medyczne.

7 Zakończenie i wnioski

W ramach rozprawy doktorskiej opracowano autorski model sztucznej trzustki w oparciu o zagadnienia telemedycyny i algorytmy sztucznej inteligencji.

Osiągnięte w pracy cele:

- Zapoznano z dostępnymi rozwiązaniami dotyczącymi tematu pracy: podstawami medycznymi schorzeń cukrzycowych, metodami pomiaru cukru we krwi przeprowadzonymi za pomocą testów suchych pomiaru, przedstawiono pompy insulinowe i wybrane elementy sztucznej inteligencji.
- Przeprowadzono badania empiryczne (których obszerne archiwum umieszczono również w Załączniku), zebrano bazy danych (zebrano dla profilu cukrzycowego 2600 pomiarów cukru we krwi przeprowadzonych w okresie dwóch i pół roku oraz zarchiwizowano wyniki 56 prób cukrzycowych).
- Zbadano cechy i sformułowano właściwości charakterystyczne dla wyników przeprowadzonych eksperymentów badawczych.
- Za pomocą standardowych algorytmów falkowych zawartych w aplikacji „Toolbox" oprogramowania „Matlab" sprawdzono możliwości aproksymacji przebiegów otrzymanych z przeprowadzonych wcześniej eksperymentów badawczych dla określonej grupy pacjentów z diagnozowaną cukrzycą.
- Dla wyznaczonej przy pomocy „Tooboxa" funkcji falkowej (nazwanej w pracy „diab") aproksymowano wyniki pomiarów, określono i wyprowadzono strukturę systemu sieci neuronowej, odzwierciedlającej przebieg pracy ludzkiej trzustki.
- Opracowano założenia projektowe dla systemu informatycznego sztucznej trzustki.
- Zbudowano w oparciu o Java Enterprise Editio, pracującą w środowisku kontenera aplikacji Apache Tomcat i bazy danych PostgreSQL, architekturę warstwową MVC dla systemu informatycznego, realizującego model sztucznej trzustki.
- Eksperymentalnie porównano działanie zaimplementowanej sieci neuronowej, działającej w oparciu o autorsko wygenerowaną falkę „diab" z algorytmami, opartymi o aproksymacje wielomianowe, szeregi trygonometryczne i inne.
- Określono przydatność wypracowanej metody oraz wskazano usługi telemedyczne, oferowane przez operatorów telekomunikacyjnych jako potencjalne miejsce pracy.

Potwierdzono tezę główną:

Istnieją możliwości odtworzenia przebiegu krzywej cukrowej, otrzymanej w wyniku pomiarów stężenia cukru we krwi z użyciem testów suchych, w oparciu o algorytmy neuronowo – falkowe, z dokładnością wyższą od aproksymacji funkcją wielomianową, Fouriera lub Gaussa.

Praca wprowadza w tematykę sztucznej trzustki pod kątem zagadnień medycznych, technicznych i inżynierskich pomiaru i regulacji stężenia zawartości cukru we krwi.

Zawiera szczegóły pomiaru stężenia glukozy we krwi przy pomocy testów suchych Accutrend Glucose, omawiając budowę testów suchych i specyfikę pomiarów z ich użyciem. W podsumowaniu podkreślono wady i zalety rozwiązania i uzasadniono wybór właśnie testów suchych jako części pomiarowej projektu. Dokładnie opisano budowę, działanie i kierunki badawcze wyznaczone dla pomp insulinowych oraz uzasadniono użycie tego rozwiązania jako elementu wykonawczego projektu. Część badawcza projektu to wprowadzenie do elementów sztucznej inteligencji zastosowanych w pracy i wyznaczenie własnego rozwiązania - falki o nazwie „diab", będącej bazą dla dalszej pracy. Określono dalszy rozwój zaprojektowanej i uruchomionej strony www http://www.virtual-net.pl/DiabLab/personData.html. W pracy porównano osiągnięcia własne z wykonanym przez autora rozprawy przeglądem podobnych rozwiązań.

Z pracy nad rozprawą doktorską wyciągnięto następujące wnioski.

Wniosek 1:

Analiza falkowa jest skutecznym narzędziem klasyfikacji, detekcji oraz eliminacji zakłóceń dla danych uzyskanych podczas ciągłego monitorowania poziomu cukru we krwi, dlatego możliwe jest w oparciu o algorytmy sztucznej inteligencji stworzenie algorytmu potwierdzającego prawidłowe leczenie cukrzycy z wykorzystaniem pompy insulinowej.

Wniosek 2:

Przeprowadzenie badań empirycznych, zebranie bazy danych z wynikami badań poziomu cukru we krwi pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą, zwiększa wiarygodność algorytmu wspomagania diagnozy.

Wniosek 3:

Zbadanie cech dobowych wskazań zawartości cukru we krwi podskórnej i sformułowanie właściwości charakterystycznych dla wyników przeprowadzonych eksperymentów badawczych może służyć rozwojowi metody.

Wniosek 4:

Za pomocą algorytmów falkowych otrzymuje się możliwość detekcji przebiegów uzyskanych z przeprowadzonych wcześniej eksperymentów badawczych dla określonej grupy pacjentów z diagnozowaną cukrzycą w znacznie wyższym stopniu, niż oferują to metody oparte na aproksymacji wielomianowej lub szeregiem Fouriera.

Wniosek 5:

Dla wyznaczonej funkcji alternatywnej wykonano strukturę pozwalającą wprowadzić wyniki pomiarów, określić wartość wlewów insulin i leków insulinopochodnych w stopniu odzwierciedlającym przebieg pracy ludzkiej trzustki.

Spis literatury

[1] Aaron C., *"Graph-based normalization and whitening for non-linear data analysis"*, Neural Networks; Volume 19, Issues 6-7, July-August 2006, str. 864-876……..str.48

[2] Al-Fahour A.S., Howitt I., *"Combine wavelet transform and radial basic neural networks for classifying life threatening cardiac arrhythmias"*, Medical and Biological Engineering Computational, Vol. 37, 1999…….....str.44

[3] Augustyniak P., *"Adaptacyjna dyskretna reprezentacja elektrokardiogramu, Rozprawy Monografie"*, Uczelniane Wydawnictwo Naukowo Dydaktyczne AGH, Kraków, 2003…….str.44

[4] Augustyniak P., "*Przetwarzanie sygnałów elektrodiagnostycznych"*, Wydawn. Nauk-Dyd. AGH, Kraków 2001……..……str.37

[5] Augustyniak P., *"Transformacje falkowe w zastosowaniach elektrodiagnostycznych"*, AGH Uczelniane Wydawnictwa Naukowo Dydaktyczne, Kraków 2003..str.44,71,74

[6] Augustyniak P., Wrzeniowski A., *"Adaptive Channels Weighting for the, QRS Detection in Long-Term Electrocardiograms"*, Materialy VI, International Conference SYMBIOSIS 2001, Szczyrk 11-13.09.2001, str. 27-32…….str.37

[7] Baron, R.; Girau, B.,*"Parameterized normalization: application to wavelet networks"*, Neural Networks Proceedings, 1998. IEEE World Congress on Computational Intelligence. The 1998 IEEE International Joint Conference on Volume 2, Issue , 4-9 May 1998, str.1433 – 1437…….str.48

[8] Batko W., Ziółko M, *"Zastosowanie teorii falek w diagnostyce technicznej"*, , Seria: Problemy inżynierii mechanicznej i robotyki nr 7., Wydawnictwo AGH, Kraków 2002…….……...…….……..…...str.37

[9] Bellazzi R., Siviero C., Stefanelli M., Nicolao G.,*"Adaptive controllers for inteligent monitoring"*, Artificial Intelligence in Medicine 7,1995, str. 515-540……...str.70,101

[10] Berger M., Rodbard D., *"Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection"*, Diabetes Care, vol.,12, 1997, str. 725-736……str.102

[11] Białasiewicz J.T., *"Falki i aproksymacje"*, WNT, Warszwa, 2000…….…..…str.37

[12] Bishop C.M, *"Neural Networks for Pattern Recognition"*, Oxford University Press, 1995……...…str.48

[13] Brodziak A., *"Psychonika. Teoria struktur i procesów informacyjnych centralnego systemu nerwowego człowieka i jej wykorzystanie w informatyce"*, Wydawnictwo Wydziału Nauk Medycznych PAN, Katowice, 1974……str.33

[14] Brown S.J., Ramaraju H., Luna A., Koch C., *" Model of Glucose and Insulin Kinetics Implemented in SIMULINK"*, Antwerp KV, BMED, Gorgia Institute of Technology, 2003…….……...…str.60,103

[15] Brzózka Z., Wróblewski W. *„Sensory chemiczne"*, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa, wyd.2, 1999……str.27

[16] Burrus C.S., Gopinath R.A., Guo H., *"Introduction to walvet transform, a primer"*, Upper Saddle River, NJ (USA) Prentice Hall, 1998……..str.36

[17] Calderbank A.R., Daubechies I., Sweldes W.,Yeo B.L., *"Wavelet transforms that map integers to integers"*, Proceedings of the IEEE Conference on Image Processing Preprint, IEEE Press, 1997……....str.36

[18] Chwojnowski A.,*"Suche testy kolorymetryczne dla medycyny, biologii i chemii"*, praca habilitacyjna IBIB PAN, Warszawa, 2000……...……str.13

[19] Dąbrowska B., Dąbrowski A., *"Podręcznik elektrokardiografii"*, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1993……..……..str.37

[20] Darowski M., Orłowski T.,Weryński A., Wójcicki J.M.,*"Sztuczne narządy.Tom 3"*, Wydawnictwo PAN, Warszawa,2000……..…….str.112

[21] Daubechies I., *"Ten Lectures on Wavelets"*, Philadelphia, SIAM, Regional Conference Series in Applied Mathematics, 1992…….str.36

[22] Daubechies I., *"The wavelet transform, time-frequency localizations and signal analysis"*, IEEE Transaction on Information Theory, Vol. 35, No. 5,1990, str. 961-1005…….…….…….str.36

[23] Doniec R., *"An Optimization Measurement Of Glucose Concentration And Comparison Polynominal With Wavelet Regression Method"*, 4rd International, Phd Students' Workshop, Control & Information Technology, Ostrava, October 15-16, 2005……..……...str.105

[24] Doniec R., *"Modeling Of Glucose Concentration Curve And Comparison Polynominal With Wavelet Regression Method"*, R. Doniec, 10th International Conference MIT 2005, Ustroń, October 20-22 2005……..…….str.105

[25] Doniec R., Doniec-Wolnik J, Doniec K, *„System Zdalnej Regulacji Poziomu Insuliny W Organizmie Człowieka"*, XV Krajowa Konferencja Naukowa Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, Wrocław, 12 - 15.09.2007……..str.105

[26] Doniec R., Doniec-Wolnik J., Doniec K., Goworek K., *"The Website Control System Of The Human Body Insulin Level"* , 13th Medical Informatics And Technologies 2008 (MIT), Szczawnica, 16.10.2008 - 18.10.2008……..……..str.105

[27] Doniec R., Doniec-Wolnik J., Doniec K., Goworek K., *„System Of The Remote Control Of The Insulin Level In The Body Of The Man"*, 19th International Conference Biosignal 2008, , Co-Sponsored By EURASIP, Technically Co-Sponsored By IEEE EMBS, Brno, Czech Republic, 2008……..str.105

[28] Doniec R., *„Optymalizacja metody pomiaru stężenia glukozy we krwi z wykorzystaniem suchych testów paskowych Accutrend Glucose”*, praca magisterska, Gliwice, 1999……...str.105

[29] Drozdek A., *"Wprowadzenie do kompresji danych"*, WNT, Warszawa 1999…...str.37

[30] Duch W., Korbicz J., Rutkowski L., Tadeusiewicz R., *„Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna, Tom 6, Sieci neuronowe”*, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2000……str.33

[31] Duda K. *"Projektowanie biortogonalnych układów falkowych w wersji predykcyjnej z uwzględnieniem zjawisk brzegowych”*, Zeszyty naukowe AGH Elektronika i Elektrotechnika, Tom 19, zeszyt 2, rok 2000……str.37

[32] Duraj A., Krawczyk A., *"Zastosowanie sieci falkowo neuronowej do detekcji zespolu QRS"*, Materialy XIV Krajowej Konferencji Naukowej Biocybernetyka i Inynieria Biomedyczna, Tom II, 2005, str. 947 -953……str.44

[33] Duraj A., Krawczyk A., Kumor M.,*"Detekcja zespolu QRS przy zastosowaniu sieci falkowo neuronowych"*, Przegld Elektrotechniczny, nr 12, 2005, str. 98 - 100…str.44

[34] Duraj A.,*"Algorytmy rozpoznawania zespołu QRS w sygnałach elektrokardiograficznych pochodzących od pacjentów z wszczepionym układem stymulującym"*, Rozprawa Doktorska, Uniwersytet Zielonogórski, 2007……str.44

[35] Gabor J., *"Theory of Communication"*, IEE, London, no.93, 1946……..str.40

[36] Gawroński R., *"Bionika”*, PWN, Warszawa 1970……str.33

[37] Grzymkowski R., Zielonka A., *„Zastosowanie teorii falek w zagadnieniach brzegowych. Wykład z modelowania matematycznego”*, Wydawnictwo Pracowni Komputerowej Jacka Skalmierskiego, Gliwice 2004……..…..str.82

[38] Haar A., *"Zur Theorie der orthogonalen Funktionensysteme"*, Mathematische Annalen 69, 1910……..str.36

[39] Heim K., *"Metody kompresji danych"*, MIKOM 2001…….str.37

[40] Herivel J., *„Joseph Fourier: Face aux objections contre sa théorie de la chaleur, Lettres inédites"*, 1808-1816, CTHS : Mémoires de la Section des Sciences 8 (Paris, 1980).....str.36

[41] Hertz J., Krogh A., Palmer R., *„Wstęp do teorii obliczeń neuronowych"*, WNT, Warszawa 1995……..str.89

[42] Hubbard B., *"The World According To Wavelets: The Story of a Mathematical Technique in the Making"*, A K Peters, Ltd.; 2 edition ,1998……...str.36

[43] Jaremko J., Rorstad O.,*"Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of dibetes"* "Diabetes care", volume 21, number 3, march 1998……...str.23

[44] Kaewarsa S., Attakitmongcol K., *"Diagnostic of Power Quality Disturbance using Wavelet-based Neural Networks"*, Energy and Power Systems - 2005……str.44

[45] Kaiser G., *"A friendly guide to wavelets"*, Boston, Birkhäuser, 1994……..str.36

[46] Kalicka R., *„Modelowanie procesów kinetycznych w systemach biomedycznych. Optymalna identyfikacja modelu"*, Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej, Monografie:18, Gdańsk 2000……..str.112

[47] Kasprzak A., *"Algorytmy równoczesnej optymalizacji* przepływów, *przepustowości kanałów i struktur topologicznych sieci teleinformatycznych"*, Prace Naukowe Instytutu Sterowania i Techniki Systemów Politechniki Wrocławskiej, seria Monografie nr 4, Wydawnictwo PWr, Wrocław, 1989…….str.33

[48] Kobayahsi T., Sawano S., Itoh T, Kosaka K., Hirayama H., Kasuya Y., *"The pharmacokinetics of insulin after continuous subcutaneous infusion or bolus subcutaneous injection in diabetic patients"*, Diabetes Care, vol. 14, 1984, str.331-336……...……str.102

[49] Kobayahsi K., Torioka T., *"A wavelet neural network for function approximation and network optimization"*, Proceedings of ANNIE'94, vol.4, 1994……str.44

[50] Korbicz J., *"Diagnostyka procesów. Modele. Metody sztucznej inteligencji. Zastosowania"*, WNT Warszawa, 2002……str.37

[51] Korbicz J., Obuchowicz A., Uciński D., *"Sztuczne sieci neuronowe: podstawy i zastosowania"*, Akademicka Oficyna Wydawnicza PLJ, Warszawa, 1994……..str.33

[52] Körner T. W., *"Fourier analysis"*, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1996……...str.37

[53] Kostka P, Tkacz E., *"Wavelet-neural systems as an approximators of unknown function. Comparison of biomedical signals classifiers"*, Task Quartely Journal, 8, No 2, 2004……..str.44

[54] Kraegen E.W., Chisholm D.J., *"Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infiusion: kinetic modeling studies"*, Diabetologia, vol. 26,, 1984, str. 208-213…..……...…str.102

[55] Kulikowski R., *"Optimale und Adaptive Prozesse in Regelungssystemen"*, Verlag Technik, Berlin 1974…….str.33

[56] Lascio L.D., Gisolfi A., Albunia A., Galardi G., Meschi F., *"A fuzzy-based methodology for the analysis of diabetic neuropathy"* , Fuzzy sets and Systems, vol. 129, 2001,str., 203-228……str.104

[57] Łodyżyński P., *"Efektywne metody I systemy monitorowania stanu pacjenta w leczeniu wybranych chorób przewlekłych"*, Prace IBIB PAN, Warszawa, nr. 70, 2008 r. ……..str.70

[58] Mallat S. G., *"A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation"*, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 11, No. 7, 1989……...str.37

[59] Mróz E., *„Krytyczna ocena leczenia cukrzycy pompami osobistymi (CSII) w kraju i na świecie"*,Medycyna Metaboliczna, Twoje Zdrowie, Warszawa, 1/2007…….str.26

[60] Nałęcz M. główny redaktor,*"Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000"*, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2001-2005……..str.70

[61] Neumann J., *"The computer and the brain"*, Yale University Press, New Haven, 1958……..str.30

[62] Nucci G., Cobelli C., *"Model of subcutaneous insulin kinetics. A critical review."* Computer Methods and Programs in Biomedicine 62, 2000, str. 249-257…str.70,102

[63] Osowski S., *„Sieci neuronowe w ujęciu algorytmicznym"*, Wydawnictwo Naukowo Techniczne, Warszawa, 1996……str.33

[64] Parker R., Doyle F., *"Control-relevant modeling In drug delivery"*, Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, 2001, str. 211-228……...……str.70,103,104

[65] Pati C.,Krishnaprasad P.,*"Analysis and synthesis of feedfirward neural networks using discrete affine wavelet transforms"*, IEEE Transactions on Neural Networks, 1992……...…str.44

[66] Pilinger J. *„E-Health, doświadczenia z testów uruchomienia usługi w Orange Austria"*, Konferencja, Innovation Day, Warszawa, 2009……..str.115

[67] Puckett W.R., Lightfoot L.N., *"A model for multiple subcutaneous insulin injections developed from individual diabetic patient data"*, Am. J. Physiol, 269,, 1995, str. 1115-1124…….str.102,103

[68] Qun Song, Kasabov, N., *"WDN-RBF: weighted data normalization for radial basic function type neural networks"*, Neural Networks, 2004. Proceedings. 2004 IEEE International Joint Conference on Volume 3, Issue , 25-29 July 2004, str. 2095 - 2098……...…str.48

[69] Ripley B.D., *"Pattern Recognition and Neural Networks"*, Cambridge University Press, Cambridge, 1996…….str.48

[70] Rodwell V., Harper H., Mayers P., *„Zarys chemii fizjologicznej"*, PZWL, W-wa 1983r., wyd.2, str.379, 381……..str.17

[71] Rosenblatt F., *"The perceptron. A theory of statistical separability in cognitive system"*, Cornell Areonautical ab.INC.Rep. No. V.G.1196-G-1, 1968…….str.33

[72] Rutkowski L, Bartczuk Ł, Korytkowski M. *„Zastosowanie Zespołów Sieci Neuronowo-Rozmytych do Diagnozowania Cukrzycy"*, XIV Krajowa Konferencja Naukowa "Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna", 2005……str.104

[73] Rutkowski L., *„Metody i techniki sztucznej inteligencji"*, PWN, Warszawa, 2005……...……....str.33

[74] Shanker M. ,Hu M. Y.,Hung M. S.,*"Effect of data standardization on neural network training"*, Elsevier, Exeter, Royaume-Uni,1996, vol. 24, str. 385-397…….str.48

[75] Sheng, Y., *"Wavelet transform"*, *"The transforms and applications handbook"*, Ed. by A. D. Poularikas, The Electrical Engineering Handbook Series, Boca Raton, Fl USA: CRC Press, 1996. ……str.37

[76] Shimoda S., Nishida K., Sakakida M., *"Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short acting insulin analog for long-term clinical application of a*

wearable artificial endocrine pancreas”, Frontiers Mod. Biol. Eng., vol 8, 1997, str.197-211……...……..str.33

[77] Shyu L.-Y., Wu Y.-H., Hu W.,*"Using wavelet transform and fuzzy neural networks for VPC detection from the Holter ECG"*, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 51, No. 7, July 2004…….str.44

[78] Skarbek W., *"Multimedia algorytmy i standardy kompresji”*, Akademicka Oficyna Wydawnicza PLJ, Warszawa 1998……str.38

[79] Ślota H, *"Operacyjne sterowanie retencją wody w zbiornikach z uwzględnieniem stanów końcowych”*, Monografie Komitetu Gospodarki Wodnej, PAN, Zeszyt 7, Warszawa, 1995…….str.33

[80] Świercz M., *"Zastosowanie sieci neuronowych do modelowania wybranych systemów biomedycznych. Regresja i klasyfikacja danych"*, praca habilitacyjna, IBIB PAN, Warszawa, 2001…….…...……...str.70

[81] Tadeusiewicz R., *"Podstawy elektroniki medycznej"*, skrypt uczelniany AGH nr 640, Kraków 1978……..str.37

[82] Tadeusiewicz R., *"Sieci neuronowe”*, Akademicka Oficyna Wydawnicza, Warszawa, 1993……...……...…str.30,33

[83] Tadeusiewicz R., Izworski A., Majewski J., *“Biometria”* , Wydawnictwa AGH, Kraków; 1993……....str.48

[84] Tadeusiewicz R.,*"Wstęp do informatyki"* , Wydawnictwo Poldex, Kraków, 1997.....str.89

[85] Tadeusiewicz R.,*"Wybrane obszary biomedycznych zastosowa sieci neuronowych"*, Nałęcz M. (red.), Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna, , Tom 6, Sieci neuronowe, Rozdzial 15, WNT, Warszawa 2000, str. 494 519……str.44

[86] Tadeusiewicz R., *”Sieci neuronowe – przewodnik problemowy”*, Elektrotechnika,t.10, str.125-167, 1991…….str.31

[87] Taylor W.K., *"Computers and the nervous system. Models and analogues in biology”*, Cambridge Press, 1960……..str.30

[88] Tkacz E., *"Detekcja i klasyfikacja migotania i trzepotania przedsionków serca przy użyciu sieci falkowo-neuronowych"*, Folia Kardiol, 2006, tom13, supl. A,……..……..……str.44

[89] Tkacz E., *"Nowe możliwości diagnostyczne analizy zmienności rytmu serca (HRV)"*, prace IBIB-PAN nr 45, Warszawa, 1996……...…str.37

[90] Tolic I.M., Mosekilde E., Sturis J., *“Modeling the Insulin-Glucose Feedback System The Significance of Pulsatile Insulin Secretion”*, J.theor.Biol. 207, 2000, str. 361-375……...…...str.70,103

[91] Trojanowski Z, Regittnig W., Wach P, *“Simulation study on neural predictive control of glucose using the subcutaneous route “*, Computer Methods and Programs in Biomedicine, 56, 1998, str.133-139……str.70,102

[92] Trojanowski Z., Regittnig W., Wach P., *“Neural predictive controller for closed-loop control of glucose using the subcutaneous route: A simulation study”*, Control Engeeniering Practice, vol., no. 12,1997, str. 1727-1730……...str.70,102

[93] Trojanowski Z., Wach P.,*“Neural Predictive Controller for Closed Loop Control of Glucose Rusing the Subcutaneous Router a Simulation Study”*, Control Eng. Practice 5, 1997, str. 1727-1730……..str.70

[94] Vetterli M., Herley C., *"Wavelets and filter banks: theory and design”*, IEEE Transactions on Signal Processing, Vol. 40, No. 9, 1992……..str.37

[95] Weiss L. G., *"Wavelets and wideband correlation processing”*, IEEE Signal Processing Magazine, January 1994……..str.37

[96] Westerhofa N., Noodergraafa A., *“Reduced models of the systemic arteries”*, Proc. Intl. Conf. Med. Biol. Eng., 1969……str.100

[97] Wójcicki J.M.,*"Metody technicznego wspomagania leczenia cukrzycy"*, praca habilitacyjna, IBIB PAN,Warszawa,1991…….str.70

[98] Wojtaszczyk P., *„Teoria Falek”*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa,2000……..str.38

[99] Wrześniowski A., *"Nowa metoda klasyfikacji ewolucji serca dla potrzeb badań holterowskich"*, Rozprawa Doktorska, Politechnika Śląska w Gliwicach, Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki, Gliwice 2002……..str.44

[100] Young T.H., Chuang W.Y., Hsieh M.Y., Chen L.W., Hsu J.P., *”Assessment and modeling of poly(winyl alcohil) bioartificial pancreas in vivo”*, Biomaterials 23, 2002, str.3495-3501……...str.70

[101] Young T.H., Hsu J.P., Nien T.W., *“Kinetic modelling of blond Glucose variation in a bioartificial pancreas”*, Biomateriale 24, 2003, str. 2251-2256……..……..str.70

[102] Zhang Q., Benveniste A.,*"Wavelet Networks"*, IEEE Transaction on Neural Networks, Vol. 3, No. 6, November 1992…….str.44

[103] Zbiorowa praca, *„Encyklopedia Powszechna PWN”*, tom 2, Warszawa 1974, wydanie pierwsze, str. 290…….str.12

[104] Zbiorowa praca, *„Informator dla Cukrzyków”*, ogólnopolski miesięcznik medyczny, ‘Medytex’, Wrocław 1996, nr ½, str. 4…….…….....str.11

[105] Zbiorowa praca, *“Statyczna analiza wielowymiarowa”*; Wydawnictwo Naukowe PWN; Warszawa; 1993……..str.48

[106] http://biosensor.webpark.pl/(stan na 30 stycznia 2010)…….....str.27

[107] http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/ (stan na 30 stycznia 2010)……..str.23

[108] http://java.sun.com/javaee/(stan na 30 stycznia 2010)……str.113

[109] http://kik.pcz.czest.pl/nn/historia.php(stan na 30 stycznia 2010)……..…str.33,34

[110] http://kmiw.imir.agh.edu.pl/falki/falki_funkcja_falkowa.php#falka_haara(stan na 30 stycznia 2010)……str.74

[111] http://novonordisk.com(stan na 30 stycznia 2010)……str.92

[112] http://wavelet.elektro.agh.edu.pl/wyklad/pdf/FalkiCyfrowo.pdf(stan na 30 stycznia 2010)……..str.76

[113] http://www.abbott.com(stan na 30 stycznia 2010)……..str.104

[114] http://www.bayer.com/en/homepage.aspx(stan na 30 stycznia 2010)…….str.104

[115] http://www.heise-online.pl/news/Technology-Review-mikrokomputer-steruje-pompa-insulinowa--/5600(stan na 30 stycznia 2010)…….str.102

[116] http://www.istworld.org/ProjectDetails.aspx?ProjectId=20e7da02fea54a82ac58112404053355.....str.70

[117] http://www.jnj.com/connect(stan na 30 stycznia 2010)……...str.104

[118] http://www.jooneworld.com/(stan na 30 stycznia 2010)…….……..str.91

[119] http://www.roche.com(stan na 30 stycznia 2010)……str.104

[120] http://www.spectrx.com (stan na 30 stycznia 2010)……..str.14

Spis rysunków

Rysunek 1.1. Schemat poglądowy układu sztucznej trzustki…….…….…….……...str.8

Rysunek 2.1. Budowa paska Accutrend Glucose….…….……...….……str.18

Rysunek 2.2. Zasada działania paska Accutrend Glucose…….……..……..str.20

Rysunek 2.3. Wydzielanie insuliny u osób zdrowych http://www.accu-chek.pl …...…str.22

Rysunek 2.4. Pompa insulinowa Accu-Chek D-TRONplus.....str.24

Rysunek 2.5.Pompa insulinowa H-TRONplus……..……...…….…str.25

Rysunek 2.6.Pompa insulinowa Sprint ..…….....str.26

Rysunek 2.7. Neuron. Obraz mikroskopowy. Powiększenie 40 krotne Creative Commons Attribution-ShareAlike 2.5 …… ……...str.30

Rysunek 2.8. Transformata Fouriera…….....str.40

Rysunek 2.9. Szybka transformata Fouriera. …….……...str.40

Rysunek 2.10. Reprezentacja okna czasowo – częstotliwościowego i porównanie z transformatą Fouriera……..…….....str.41

Rysunek 2.11. Proces optymalizacji wektora cech wejściowych SN za pomocą funkcji waveletowej……str.45

Rysunek 3.1. Okno logowania do strony z wynikami badania ...…….....……str.49

Rysunek 3.2 Okno aplikacji, w którym prezentowane są zbiorczo wyniki pomiarów poszczególnych pacjentów……...……..str.49

Rysunek 3.3 Okno aplikacji, w którym prezentowane wyniki pomiarów jednego pacjenta……..str.50

Rysunek 3.4 Okno aplikacji, w którym prezentowane są zbiorczo wyniki wszystkich pomiarów u jednego pacjenta……..……...str.53

Rysunek 3.5. Falka Haara….…….str. 74

Rysunek 3.6. Okno aplikacji Mathlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 2 stopnia falka Haara…….str.75

Rysunek 3.7. Falka Daubechies ……..……..str.76

Rysunek 3.8. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia falka Daubechie…….……...…….str.77

Rysunek 3.9. Falka Coiflets ……..……str.78

Rysunek 3.10. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia falka Coiflets……..str.78

Rysunek 3.11. Falka biortogonalne ……..…….str.80

Rysunek 3.12. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia biortogonalna……...…….……str.80

Rysunek 3.13. Falka Symelets.....str.81

Rysunek.3.14. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja dla 1 stopnia Symelets…….. ……..str.81

Rysunek 3.15. Okno aplikacji Matlab, w którym prezentowana jest aproksymacja waveletowa dla dziewięciu stopni swobody……...……...……..……..str.83

Rysunek 3.16. Okno aplikacji Matlab w którym prezentowana jest próba tworzenia własnych falek dla układu insulina -cukier (SFN)…….str.87

Rysunek.3.17. Sieć neuronowa jednokierunkowa, wielowarstwowa dla układu insulina – cukier……..str.91

Rysunek 4.1. Sztuczna trzustka: komputer prognozuje, ile insuliny trzeba będzie wstrzyknąć choremu w najbliższych godzinach (u góry widać pompę insulinową wraz z czujnikiem) [źródło: Medtronic]……..……str.103

Rysunek 6.1. Okno rejestracji w systemie sztucznej trzustki…….…….…….str.108

Rysunek 6.2. Okno rejestracji w systemie sztucznej trzustki……...……str.109

Rysunek 6.3. Okno zmiany danych w systemie sztucznej trzustki……..str.109

Rysunek 6.4. Okno podglądu pomiarów w systemie sztucznej trzustki……..str.110

Rysunek 6.5. Okno podglądu pomiarów parametrów krwi i moczu w systemie sztucznej trzustki……..str.111

Rysunek 6.6. Okno edycji pomiarów parametrów krwi i moczu w systemie sztucznej trzustki……..str.111

Rysunek 6.7. Okno prezentacji decyzji w systemie sztucznej trzustki……...str.112

Rysunek 6.8. System regulacji „Sztuczna trzustka”…….str.113

Spis tabel

Tabela 3.1. Rozkład błędów dla badanych funkcji aproksymacji……..…..…..str.56

Tabela 3.2. Rozkład błędów dla aproksymacji danych szeregiem Fouriera……...…...str.63

Tabela 3.3. Rozkład błędów dla badanych funkcji aproksymacji…….…….str.68

Tabela 3.4. Przyjęta reguła dawkowania leku insulinopodobnego……...….str.90

Tabela 3.5. Wyniki rozpoznawania potencjalnych przebiegów cukrzycowych, systemu falowo neuronowego aktywowanego alternatywną falką, oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera…….…….str.94

Tabela 3.6. Wyniki rozpoznawania potencjalnych przebiegów cukrzycowych, systemu falowo neuronowego aktywowanego alternatywną falką, oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera……..…str.95

Tabela 3.7. Przyjęcia bądź odrzucenia reguły uczącej dla próby cukrzycowej…….…str.96

Tabela 3.8. Przyjęcia bądź odrzucenia reguły uczącej dla profilu cukrzycowej……..…..str.96

Spis wykresów

Wykres 3.1. Wykres wskazań podczas przeprowadzenia próby cukrzycowej u jednego z pacjentów……..str. 50

Wykres 3.2. Wykres wskazań przy ustalaniu profilu cukrzycowego u jednego z pacjentów……...…str.51

Wykres 3.3. Wykres wskazań przy ustalaniu profilu cukrzycowego u kolejnych z pacjentów w ciągu180 minut…..…...…….……..…….str.54

Wykres 3.4. Wykres krzywych aproksymujących krzywą cukrzycową……..……..…..str.57

Wykres 3.5. Aproksymacja szeregiem Fouriera – Model 1…….....str.61

Wykres 3.6. Aproksymacja szeregiem Fouriera – Model 2……..…..……..str.62

Wykres 3.7. Aproksymacja szeregiem Fouriera – Model 8……..…….…….…..str.63

Wykres 3.8. Aproksymacja szeregiem Fouriera …….…….…….str.64

Wykres 3.9. Aproksymacja funkcją Gaussa……..…...…….str.65

Wykres 3.10. Interpolacja……..……...…….str.65

Wykres 3.11. Aproksymacja funkcją wielomianu……...……...……..str.66

Wykres 3.12. Aproksymacja funkcją exp…….…….str.66

Wykres 3.13. Aproksymacja funkcją potęgową…….....……..str.67

Wykres 3.14. Aproksymacja szeregiem Fouriera – model 8…….…….…...str.67

Wykres 3.15. Aproksymacja szeregiem Fouriera i Gaussa…….……..str.69

Wykres 3.16. Wyniki analizy rozpoznawania potencjalnych przebiegów cukrzycowych, systemu falowo neuronowego aktywowanego, alternatywną falką, oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera…….……..str.94

Wykres 3.17.Wyniki analizy rozpoznawania potencjalnego wlewu insuliny dla systemu falowo-neuronowego aktywowanego, alternatywną falką oraz sieci neuronowej aktywowanej funkcją wielomianową i przebiegiem Fouriera…….……..str.95

Wykres 3.18. Rozkład wartości błędu średniokwadratowego dla próby cukrzycowej w zależności od ilości warstw ukrytych sieci neuronowej oraz ilości interakcji uczenia sieci……...….str.97

Wykres3.19. Rozkład wartości błędu średniokwadratowego dla profilu cukrzycowego w zależności od ilości warstw ukrytych sieci neuronowej oraz ilości iteracji uczenia sieci……...…….str.97

Wzory i skróty

[AF] – analiza falkowa, (ang. Wavelet Analyze),……. ……. str.46

[CWT] – ciągła transformata falkowa (ang. Continuous Wavelet Transform) ,……. str.42

[DWT] – dyskretna transformata falkowa (ang. Discrete Wavelet Transform),…….... str. 43

[DCCT] – prospektywne badanie randomizowane intensywnej insulinoterapii pacjentów z cukrzycą typu 1(ang.Diabetes Control and Complications Trial)……str.23

[FF] – funkcja falkowa (ang. Wavelet Function),…….……. str.46

[IFCC] – Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej (ang. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)…….str. 23

[SN] – sieć neuronowa (ang. Neural Network),……..…str.29

[SFN],[WNN] – sieci falkowo - neuronowe (ang. Wavelet Neural Network),……...…str.44

[TF] – transformata falkowa (ang. Wavelet Transform),….....……str. 36

Wielkości

A_0 - wartość stała,

A - tendencja zmian,

f – częstotliwość,

t - czas,

A_i - amplituda,

T_i - okres,

φ_i - przesunięcie fazowe,

i - numer harmonicznej,

$\varepsilon(t)$ - składnik losowy.

$g(t)$, $f(t)$ – funkcja czasu

$f(x)$,– funkcja argumentu x

$x_i \in [-1,1]$- sygnały wejściowe dla [SN]

$\bar{x}$ - wartość średnia,

σ_x - odchylenie standardowe

$\Delta t = \frac{1}{2 f_g}$ - przedział czasowy,

$a = 2^m$ - skala, dla transformaty falkowej, skala

b – przesunięcie dla transformaty falkowej, wynosi odpowiednio $b = n2^m$.

Wzory

(2.1) $y = \sum_{i=1}^{n} w_i x_i$ - Matematyczny wzór neuronu z wejściami x_i, wyjściem y_i i wagą w_i ……... str.29

(2.2) $y_i(s_i) = \begin{cases} 1 & dla \quad s_i > 0 \\ 0 & dla \quad s_i \le 0 \end{cases}$, gdzie $s_i = \sum_{j=0}^{N} w_{ij} x_j$ - model perceptronu wg, McCullocha-Pittsa, ……...str.34

(2.3) $E = \sum_{n=1}^{p} (y_i(n) - d_i(n))^2$ - Minimalizacja różnic między odpowiedziami aktualnymi neuronu y_i i wartościami zadanymi d_i odpowiada minimalizacji określonej funkcji błędu (funkcji celu) E, Gdzie, p oznacza liczbę zadanych wzorców uczących…… str.34

(2.4),(2.5),(2.6) $\int_{-\infty}^{\infty} \overline{\hat{s}(f)} \hat{s}(f) df = \int_{-\infty}^{\infty} |\hat{s}(f)|^2 df$ - transformata Fouriera …….……...….str.40

(2.7) $\Delta t \Delta f \ge \frac{1}{4\pi}$ - zasada nieoznaczoności Heisenberga ……..…...….str.40

(2.8),(2.9),(2.10),(2.11) $CWT_f(a,b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi_{a,b}^*(t) dt$ Ciągła Transformata Falkowa CWT

gdzie, $\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right), \quad a,b \in R, \quad a \ne 0$ – dowód. ……...str.41,42

(2.12),(2.13),(2.14),(2.15) $f(t) = \sum_k c_{j_0}(k) 2^{j_0/2} \phi(2^{j_0} t - k) + \sum_k \sum_{j=j_0}^{\infty} d_j(k) 2^{j/2} \psi(2^j t - k)$ - DWT dyskretna transformata falkowa , dowód ...……..str.42,43

(2.16) $y(t) = \sum_{j=1}^{p} w_{ij} \psi\left(\frac{t - b_j}{a_j}\right) + w_0$ - model struktury falkowo – neuronowej……...str .44

(3.1) $x_i' = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_x}$ - wzór na standaryzację danych -……str.48

(3.2) $f(x) = a * \exp(b * x)$ - Model 1 - aproksymacja próby cukrowej funkcją, exp…..…str.55

(3.3) $f(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d$ - Model 2 – aproksymacja próby cukrowej funkcją, wielomianu……..…str.55

(3.4) $f(x) = a * \exp\left(\frac{(-x - b)}{c}\right)^2$ - Model 3 – aproksymacja próby cukrowej funkcją Gaussa..

……..str.55

Od (3.6) do (3.20) $F(t) = A_0 + A \cdot t + \sum_{i=1}^{\infty} A_i \cdot \sin(\frac{2 \cdot (t - t_i)}{T_i} \cdot t + \varphi_i) + \varepsilon(t)$ - modelowanie przebiegów czasowych szeregiem Fouriera – dowód…….……..str 58-60

Od (3.6) do (3.20) $F(t) = A_0 + A \cdot t + \sum_{i=1}^{\infty} A_i \cdot \sin(\frac{2 \cdot (t - t_i)}{T_i} \cdot t + \varphi_i) + \varepsilon(t)$ - modelowanie przebiegów czasowych szeregiem Fouriera – dowód…….……..str 58-60

(3.21) - $f(x) = a_0 + a_1 * \cos(wx) + b_1 \sin(wx)$ Model 1, Aproksymacja szeregiem Fouriera……..….str.60

(3.22) $f(x) = a_0 + a_1 * \cos(wx) + b_1 \sin(wx) + a_2 * \cos(2wx) + b_2 \sin(2wx)$ - Model 2, Aproksymacja szeregiem Fouriera, …….…….….. str.61

(3.23)
$f(x) = a_0 + a_1 * \cos(wx) + b_1 \sin(wx) + a_2 * \cos(2wx) + b_2 \sin(2wx) .. a_8 * \cos(8wx) + b_8 \sin(8wx)$ - Model 8, Aproksymacja szeregiem Fouriera……...str. 62

Od (3.24) do (3.39) $f(x) = \sum_m \sum_n d_{m,n} \psi(2^{-m} s - n)$ - właściwości transformaty falkowej funkcji f(x) ……..str.71-73

(3.40) $\psi(x) = \begin{cases} 1 \quad dla \quad 0 \le x < 0{,}5 \\ -1 \quad dla \quad 0{,}5 \le x < 1 \\ 0 \end{cases}$ - właściwości falki Haara…….str.74

(3.41) $g(t) = \sum_k c_{j_0}(k) \varphi_{j_0 k}(t) + \sum_k \sum_{j=j_0}^{\infty} d_j(k) \psi_{j,k}(t)$ - falka Daubechchie ……..…. str.76

(3.42) $\Psi_{\min}(\omega) = 2^{\frac{m}{2}} \Psi\left(2^m \omega\right) e^{-j 2^m n \omega}$ - definicja transformaty falkowej dla przedziału $\left[\frac{\omega_{\min}}{2^m}, \frac{\omega_{\max}}{2^m} \right]$……str.84

(3.43) $E = \int_0^{\infty} \psi^2(\omega) d\omega = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} |\Psi(j\omega)|^2 d\omega$ - Twierdzenie Parselvala ……..……str.84

(3.44),(3.45) $Wf(n,m) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi_{m,n}(t) f(t) dt = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \Psi^*(2^m \omega) e^{j 2^m n \omega} d\omega$ - Definicja widma mocy, dyskretnej transformaty Fouriera, rzeczywistego ciągu $\Psi(\omega)$……..…. str.84

od (3.46) do(3.49) $\omega_a = \frac{\omega_0}{a}$ - wyznaczenie szerokości pasma dla transformaty falkowej, zgodnie z definicją „kostki” Heisenberga…….... str.85

WWW, spis informacji pozyskanych w sieci Internet

Adresy stron internetowych o tematyce medycznej:

[1]http://www.freespace.virgin.net/alexander.bain/eyeexam
[2]http://www.boehringer-mannheim.com/products/glucose/spectrix
[3]http://www.accu-chek.pl
[4]http://www.biosensor.webpark.pl
[5]http://www.roche.com
[6]http://www.jnj.com/connect
[7]http://www.bayer.com/en/homepage.aspx
[8]http://www.abbott.com

Adresy stron internetowych dotyczących oprogramowania:

[1] http://www.firebirdsql.org
[2] http://www.firstsql.com
[3] http://www.greenplum.com
[4] http://www.hsqldb.org/
[5] http://www.ingres.com
[6] http://www-01.ibm.com/software/data/informix/ids/
[7] http://www.sqlly.com/?gclid=CNmw3qCNgZgCFYwh3godQFFXDQ
[8]https://www.sdn.sap.com/irj/sdn/maxdb
[9] http://www.mathlab.com
[10]http://www.microsoft.com
[11] http://www.mimer.com
[12] http://www.mysql.com
[13] http://www.netezza.com
[14]http://www.oracle.com/global/pl/index.html
[15]http://www.postgresql.org
[16] http://www.pervasive.com
[17]http://www.sqlite.org
[18]http://www.sybase.com
[19]http://www.teradata.com/t

[20]http://www.jooneworld.com
[21]http://java.sun.com/javaee

Załącznik na płycie CD.

Z.1 Elementy fotometrii, wyjaśniające zasadę działania „testów suchych”.

Do ilościowego wyznaczania składników płynów ustrojowych wykorzystuje się różne zasady pomiarowe, jednak najczęściej stosowane są metody fotometryczne.

Większość analiz wykonywanych jest w oparciu o jedną z najstarszych metod, fotometrię absorpcyjną. Jej zaletą jest duża dokładność wyniku.

Pomiar stężenia glukozy we krwi przy pomocy testów suchych z wykorzystaniem czytnika reflektancyjnego również polega na określeniu strumienia promieniowania pochłanianego przez pole testowe. Ponieważ mamy do czynienia z niejednorodnym środowiskiem, oprócz pochłaniania występuje jednocześnie zjawisko rozpraszania promieniowania. W tym przypadku udział promieni zaabsorbowanych nie może być zmierzony bezpośrednio, lecz jedynie na podstawie zmian zdolności odbijania.

Załóżmy, że strumień promieniowania, padając pod kątem α względem normalnej do powierzchni odbijającej, zostanie częściowo odbity pod kątem β, przy czym kąt α nazywamy kątem oświetlenia, a kąt β kątem obserwacji.

Zdefiniujmy reflektancję jako stosunek strumienia promieniowania odbitego Φ_r do strumienia promieniowania padającego Φ_o , czyli :

$$R_\infty = \frac{\Phi_r}{\Phi_o} \tag{Z.1}$$

R_∞ - reflektancja warstwy barwnej tak grubej, że jej zwiększanie nie ma znaczącego wpływu na zmianę reflektancji .

Znając R_∞ możemy określić stosunek współczynnika absorpcji k do współczynnika rozproszenia s; k/s, który zależy w sposób bezpośredni od stężenia danego medium w warstwie testowej paska.

Na podstawie teorii Kubelka - Munka postarano się znaleźć zależność wiążącą reflektancję ze stężeniem.

Teoria Kubelka - Munka opisuje właściwości optyczne ośrodków niejednorodnych, w których padające promieniowanie podlega absorpcji i rozproszeniu. Teoria ta jest bardzo ogólna i stosuje się również do ośrodków przezroczystych o współczynniku rozproszenia s=0 . Została ona wprowadzona w oparciu o uproszczony model warstwy barwnej.

Całkowity efekt osłabienia strumienia, pochodzący od barwnego pigmentu, objawia się zmniejszeniem w wyniku absorpcji strumienia ‘i’ o wartość $k*i*dx$ oraz o wartość $s*i*dx$,

wynikającą ze zmiany kierunku części tego strumienia na skutek rozproszenia. Strumień ‘i’ będzie oprócz tego zwiększony o wartość sjdx wynikającą z rozproszenia strumienia ‘j’ w kierunku zgodnym z biegiem strumienia ‘i’. Podobną dyskusję można przeprowadzić dla strumienia ‘i’.

Dla strumienia biegnącego w dół warstwy otrzymuje się równanie określające jego zmianę:

(Z.2)

a dla strumienia biegnącego ku górze:

(Z.3)

Różne znaki algebraiczne przy di oraz dj obrazują dwa przeciwne kierunki biegu tych samych strumieni.

W równaniach (Z.2) i (Z.3) ‘k’ oznacza współczynnik absorpcji (pochłaniania) a ‘s’ współczynnik rozproszenia warstwy barwnej (pola testowego paska).

Można je zdefiniować następująco:

$$k = \left(\frac{dT_i}{dX} \right) dla X \geq 0$$

(Z.4)

(Z.5)

gdzie :

T_i - transmitancja wewnętrzna warstwy

X - grubość warstwy

R_o - reflektancja warstwy o idealnie czarnym podłożu ($R_g = 0$)

R_g - reflektancja podłoża, na którym umieszczone jest pole testowe (warstwa barwna)

Zależności (Z.2) i (Z.3) opisują całkowicie zmiany strumieni ‘i’ oraz ‘j’, mające miejsce przy ich przechodzeniu przez warstwę elementarną dx pola testowego.

Znając charakter zmian wartości współczynników ‘k’ i ‘s’ w warstwie, można określić warunki brzegowe i wyznaczyć charakter ‘i’ oraz ‘j’ jako funkcję x. Dla więcej niż dwóch warstw obliczenia się komplikują .

Po rozwiązaniu równań (Z.2) i (Z.3) otrzymuje się zależność na R, jako funkcję grubości warstwy X, dla dowolnej warstwy barwnej o znanym współczynniku absorpcji ‘k’ i rozproszenia ‘s’, umieszczonej na podłożu o reflektancji R_g:

$$R = \frac{\left(R_g - R_\infty\right)}{\left(R_\infty - R_\infty\left(\frac{R_g - 1}{R_\infty}\right)\right)e^{sX\left(\frac{1}{R_\infty} - R_\infty\right)}} \over {R_g - R_\infty - \left(R_g - \frac{1}{R_\infty}\right)e^{sX\left(\frac{1}{R_\infty} - R_\infty\right)}}$$

(Z.6)

gdzie:

$R_\infty = (R)_{X \to \infty}$ - reflektancja warstwy barwnej tak grubej, że dalsze jej zwiększanie nie ma znaczącego wpływu na zmianę reflektancji

Współczynnik absorpcji ‘k’ nie zawsze występuje jawnie w zależności (Z.6). Jest on określony przez reflektancję R, która zależy od stosunku $\frac{k}{s}$ według wzoru:

$$\frac{k}{s} = \frac{\left(1 - R_\infty\right)^2}{2R_\infty}$$

(Z.7)

Zależność (Z.6) jest słuszna przy następujących założeniach:

- powierzchnia górna warstwy barwnej nie odbija promieniowania padającego na nią;
- współczynniki: pochłaniania ‘k’ i rozproszenia ’s’ są stałe w funkcji grubości warstwy;
- cząsteczki pigmentu w warstwie barwnej są zorientowane bezładnie, dzięki czemu strumień wychodzący z warstwy jest dyfuzyjne rozproszony;
- na warstwę barwną pada monochromatyczne promieniowanie dyfuzyjne,
- (rozproszenie we wszystkich kierunkach).

Pomimo licznych ograniczeń zależność ta jest bardzo przydatna, ponieważ jest zależnością ogólną i podstawową.

Jeśli mamy do czynienia z mieszaniną „n” różnych składników, w różny sposób rozpraszającą i pochłaniającą promieniowanie o danej długości fal, obowiązuje wtedy zależność (Z.8) i (Z.9).

$$k_\lambda = c_1 k_{\lambda 1} + c_2 k_{\lambda 2} + c_i k_{\lambda i} + ... + c_n k_{\lambda n} = c_i k_{i\lambda} \tag{Z.8}$$

$$s_\lambda = c_1 s_{\lambda 1} + c_2 s_{\lambda 2} + c_i s_{\lambda i} + ... + c_n s_{\lambda n} = c_i s_{i\lambda} \tag{Z.9}$$

gdzie:

k_λ -całkowity współczynnik absorpcji mieszaniny „n" składników przy długości λ

$k_{\lambda i}$ - współczynnik absorpcji właściwej składnika i-tego

s_λ - całkowity współczynnik rozproszenia mieszaniny „n" składników

$s_{\lambda i}$ - współczynnik rozproszenia właściwego składnika i-tego

c_i - stężenie i-tego składnika

Po podstawieniu zależności (Z.8) i (Z.9) do wzoru (Z.7) otrzymujemy (Z.10)

$$\frac{(1-R_\infty)^2}{2R_\infty} = \frac{\sum_{i=1}^{n} c_i k_{i\lambda}}{\sum_{i=1}^{n} c_i s_{i\lambda}} \tag{Z.10}$$

Dokonując pomiarów reflektancji R przy różnych długościach fal promieniowania można, dla znanych współczynników $k_{\lambda i}$ i $s_{\lambda i}$, określić stężenia poszczególnych składników w mieszaninie. Jest to możliwe do rozwiązania przy założeniu, że współczynniki $k_{\lambda i}$ i $s_{\lambda i}$ wzajemnie na siebie nie oddziaływają i nie są zależne od stężeń c_i.

Gdy mamy do czynienia z warstwą wieloskładnikową dyspersje rozpraszają promieniowanie, wówczas współczynniki $s_{\lambda i}$ można przyjąć za równe jeden

$\left(\sum_{i=1}^{n} c_i s_{i\lambda} = 1\right)$ co upraszcza wyrażenie (Z.10) do postaci:

$$\left[\frac{(1-R_\infty)^2}{2R_\infty}\right]_\lambda = \frac{\sum_{i=1}^{n} c_i \lambda_{i\lambda}}{\sum_{i=1}^{n} c_i s_{i\lambda}} = \sum_{i=1}^{n} c_i k_{i\lambda} \tag{Z.11}$$

Przy spełnieniu założeń dotyczących zależności (Z.11), dla wyznaczenia stężeń wszystkich składników w mieszaninie, należy dokonać pomiaru reflektancji R, przy co najmniej n -

długościach fal promieniowania. Założono, że reagent oddziaływał tylko z jednym składnikiem. Upraszcza to ogólną zależność stężenia od reflektancji (Z.11) do wyrażenia :

$$\frac{(1-R_\infty)^2}{2R_\infty} = k_1 c_1 \qquad \text{(Z.12)}$$

Podsumowując:

- na warstwę barwną pada promieniowanie monochromatyczne, promieniowanie dyfuzyjne, rozproszone;
- reagent, którym jest wysycane pole testowe, oddziałuje tylko z jednym składnikiem krwi;
- współczynniki: pochłaniania i rozproszenia są stałe w funkcji grubości warstwy;
- powierzchnia górna warstwy barwnej nie odbija promieniowania padającego na nią;
- cząsteczki pigmentu w warstwie barwnej są zorientowane bezładnie, dzięki czemu strumień wychodzący z warstwy jest dyfuzyjne rozproszony.

Zależność (Z.12) przyjmuje postać następującą :

$$\frac{(1-R)^2}{2R} = k\ c \qquad \text{(Z.13)}$$

Do wyznaczenia świetlnych parametrów materiałów można zastosować różne metody pomiarowe. Parametry świetlne, występujące w równaniach, wyznacza się na ogół w specjalne przygotowanych przetwornikach optoelektronicznych, działających w oparciu o urządzenie zwane kulą Ulbrichta. Pomiary mogą być wykonywane zarówno metodą porównawczą, jak i metodą podstawienia. W metodzie porównawczej próbka i wzorzec znajdują się jednocześnie w różnych otworach kuli, a w metodzie podstawienia umieszcza się je kolejno w tym samym otworze. Na ogół zaleca się metodę porównawczą.[1]

U podstaw teorii kuli Ulbrichta leżą następujące założenia:

- Wnętrze ma kształt kuli.
- W kuli nie znajdują się żadne przedmioty, które wpływają na rozchodzenie się światła lub pochłaniają światło.
- Wewnętrzna powierzchnia kuli odbija światło całkowicie rozpraszając i we wszystkich miejscach jednakowo.

[1] „Podstawy fotometrii”, Erich Helbig, WNT Warszawa, 1975r. wyd.1, str.150,151

- Powłoka wewnętrzna kuli jest selektywna, tzn. jej możliwości odbicia są niezależne od długości fali światła.

Jeżeli pierwsze trzy warunki są spełnione, to pośrednie natężenie oświetlenia na wewnętrznej ścianie kuli jest proporcjonalne do całkowitego strumienia świetlnego źródła, jest wszędzie równe i niezależne od przestrzennego rozsyłu światła oraz od miejsca umieszczenia źródła.[2]

Wymiary kuli Ulbrichta zależą od wymiarów mierzonych źródeł. Kula może być wykonana z dowolnego materiału, musi on jedynie mieć dobrą przyczepność oraz gładką powierzchnię wewnętrzną.[3] Do pomiarów reflektancji pasków Accutrend użyto przetwornika optoelektronicznego własnej konstrukcji wyprodukowanego w firmie Remed.

Źródłem promieniowania jest dioda LED, detektorem fotoelektrycznym jest fotodioda.

Pole testowe paska oświetlone jest promieniowaniem rozproszonym .

Po odbiciu promieniowanie odebrane bezpośrednio znad powierzchni paska przez rurkę optyczną kierowane jest na fotodiodę. Według założeń Ulbrichta, wewnętrzną powierzchnię półkuli pomalowano lakierem optycznym dla uzyskania maksymalnego rozproszenia. Specjalne wcięcie umożliwia ustawienie paska pod otworem pomiarowym. Pasek zostaje umieszczony w centralnej części pola odczytowego. Półkula zamykana jest od góry specjalnym ekranem mającym na celu: szczelne zamknięcie komory pomiarowej i dociśnięcie pola odczytowego do otworu pomiarowego.

Prądowy sygnał elektryczny z wyjścia fotodiody poddawany jest przekształceniu na sygnał napięciowy w konwerterze prąd na napięcie. Wartość zmierzonego napięcia jest proporcjonalna do strumienia promieniowania odbitego od paska i może być przeliczona na reflektancję według zależności (Z.14):

$$R = \frac{U_p - U_{cp}}{U_w - U_{cw}} \qquad \text{(Z.14)}$$

gdzie:

U_p - sygnał napięciowy uzyskiwany przy pomiarze badanej próbki,

U_{cp} - sygnał napięciowy uzyskiwany przy pomiarze próbki i wyłączonym źródle promieniowania,

U_w - sygnał napięciowy uzyskiwany przy pomiarze wzorca (paska czystego)

U_{cw} - sygnał napięciowy uzyskiwany przy pomiarze wzorca i wyłączonym źródle promieniowania,

[2] „Podstawy fotometrii”, Erich Helbig, WNT Warszawa, 1975r. wyd.1, str.130

[3] „Podstawy fotometrii”, Erich Helbig, WNT Warszawa, 1975r. wyd.1, str.221

($U_{cp} = U_{cw}$)

W wyniku przeprowadzonych pomiarów otrzymano zależności rozkładu napięcia w zależności od stężenia glukozy dla różnych długości fal. Ponadto zbadany został czas ustalenia sygnału w zależności od stężenia glukozy, również dla różnych długości fal.

Po przeliczeniu wartości uzyskanych w wyniku doświadczenia według wzoru (Z.13) otrzymano krzywą opisującą rozkład wartości reflektancji w funkcji stężenia, dla różnych długości fal pobudzenia.

Otrzymaną krzywą aproksymowano metodą aproksymacji liniowej, następnie sprawdzono korelację pomiędzy krzywą doświadczalną, a krzywymi powstałymi w wyniku aproksymacji liniowej.

Największą zgodność wykazała krzywa trzeciego stopnia dla długości fali pobudzenia 660 nm.

Wyciągnięto więc wniosek ,że zmiana reflektancji zachodząca w pasku Accutrend może zostać opisana przy pomocy równania trzeciego stopnia. Taki opis dobrze spełnia założenia teoretyczne wynikające z teorii Kubelka - Munka.

Z.1.1 Inne sposoby wykonania testów suchych i pomp insulinowych

Z.1.1.1 Budowa paska Dextrostix

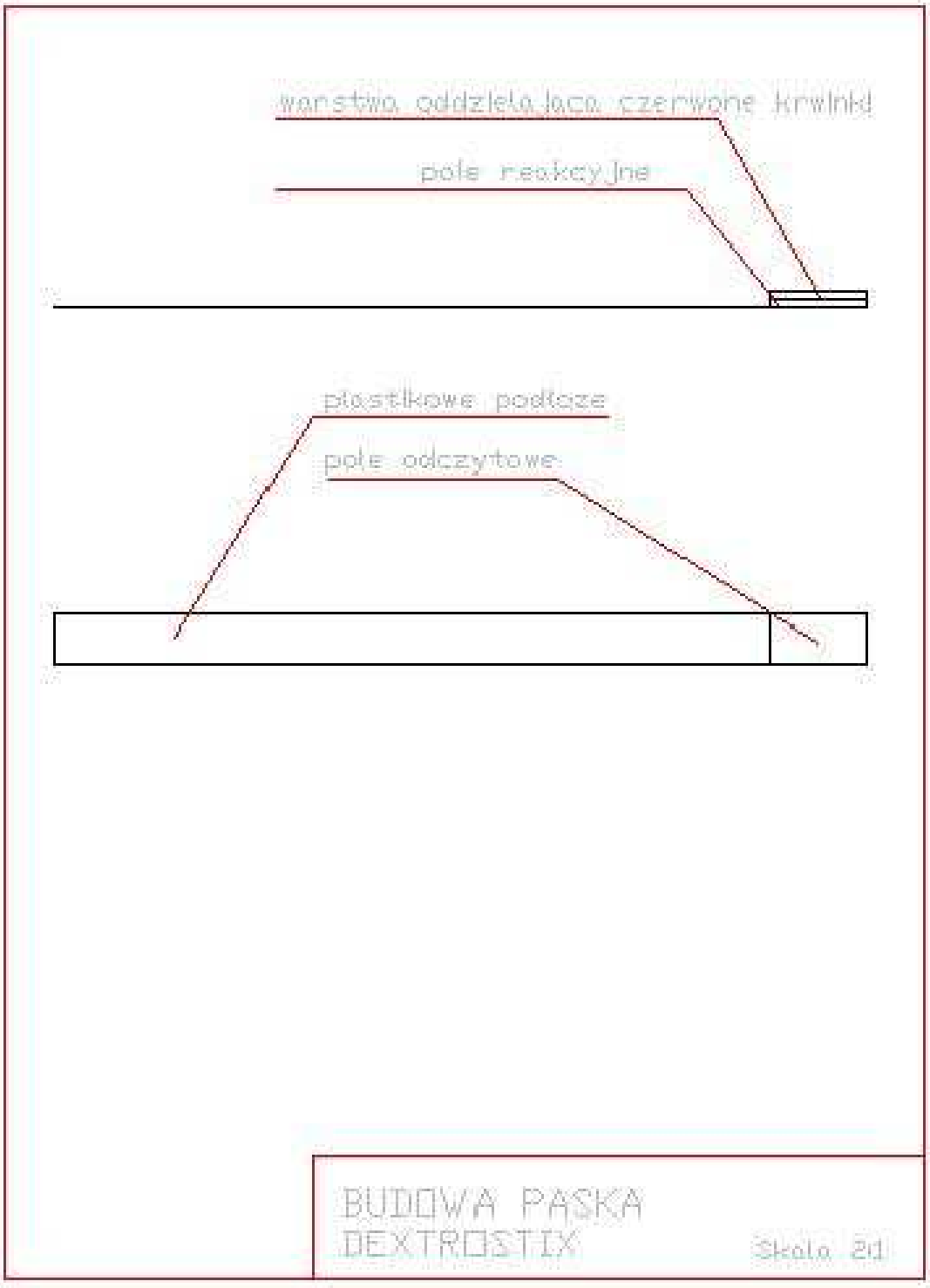
Pasek Dextrostix[4] (rys.Z.1) produkowany przez firmę Ames, jest jednoparametrowym paskiem do pomiaru stężenia glukozy we krwi pełnej.

Pole odczytowe przyklejone jest do plastikowego podłoża chemicznie biernym klejem. Samo pole odczytowe zostało wykonane z odpowiednio impregnowanej i uszlachetnionej bibuły. Impregnatorem jest mieszanina oczyszczonej oksydazy d- glukozy, peroksydazy, oraz chromogennego indykatora.

Zabezpieczeniem pola odczytowego przed niektórymi składnikami krwi, mogącymi zakłócić pomiar (głównie czerwone krwinki), jest półprzepuszczalna błona o małej średnicy porów. Cząsteczki o dużej średnicy pozostają na powierzchni błonki, z czego wynika konieczność oczyszczania paska przed pomiarem przez spłukiwanie strumieniem wody destylowanej.

Zasada działania paska Dextrostix polega na enzymatycznym utlenieniu glukozy do kwasu glukozowego, z wytworzeniem równowagowej ilości wody utlenionej. Powstała woda utleniona reaguje ilościowo z chromagennym indykatorem, wywołując zmianę jego barwy.

[4] http://www.puri.com.pl

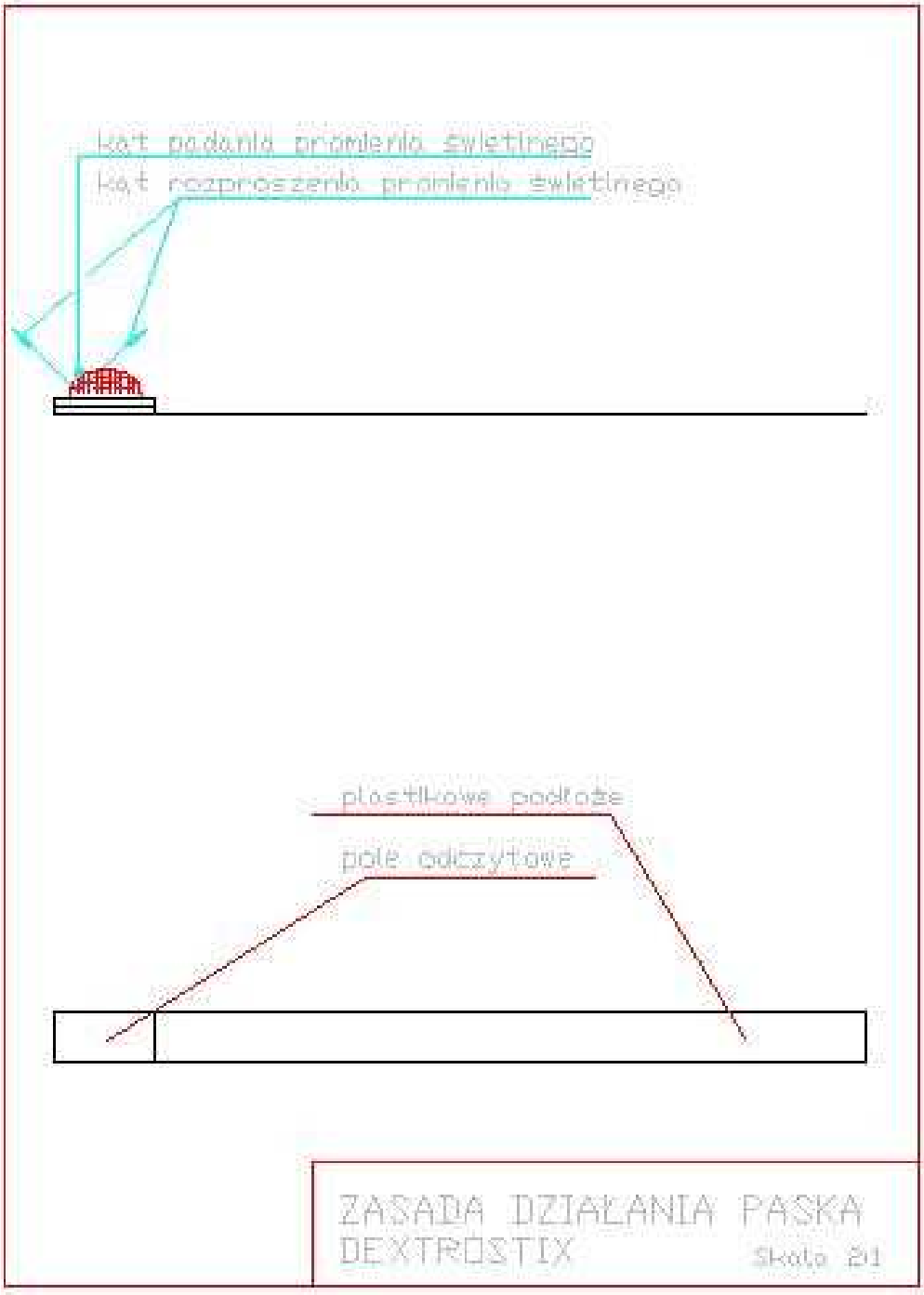

warstwa oddzielająca czerwone krwinki
pole reakcyjne
plastikowe podłoże
pole odczytowe
BUDOWA PASKA
DEXTROSTIX
Skala 2:1

Rys Z.1 Budowa paska Dextrostix

Z.1.1.1.1 Pomiar paskiem Dextrostix

Pomiar paskiem Dextrostix (rysZ.2) wymaga przeprowadzenia następujących czynności:

- Należy porównać zabarwienie suchego pola odczytowego paska ze skalą barwną odpowiadającą wartości Φ. Gdy porównanie wypadnie niepomyślnie, pasek nie nadaje się do pomiarów. Każda zmiana zabarwienia pola odczynnikowego świadczy o utracie jego własności chemicznych.
- Dużą kroplę krwi kapilarnej lub żylnej umieścić należy na końcu paska tak, aby w całości pokryć pole odczytowe. Zbyt mała kropla krwi po rozprowadzeniu daje cienką warstewkę krwi, co może spowodować powstanie bledszego zabarwienia, a więc zaniżenie wyniku.
- Należy odczekać dokładnie 60 sekund. Bardzo istotnym z punktu widzenia techniki pomiarowej jest fakt, że reakcje indykatora barwy są reakcjami dynamicznymi. Stąd też bardzo wąski margines czasowy.
- Po upływie tego czasu należy szybko (w ciągu 1 do 2 sekund) zmyć ostrym strumieniem wody krew z końca paska i delikatnie osuszyć go ligniną. Ostry strumień pozwala usunąć fałszujące wyniki czerwone krwinki.
- Natychmiast po usunięciu krwi (w ciągu 1 do 2 sekund) odczytać wynik badania.
- Zakres zmian zabarwienia jest uzależniony ściśle od stężenia glukozy we krwi.
- Zbyt długie porównywanie może wpłynąć na zły odczyt barwy pola pomiarowego, a co za tym idzie zafałszowanie wyniku pomiaru.



Rys Z.2 Metoda pomiaru paska Dextrostix

Z.1.1.1.2 Podsumowanie

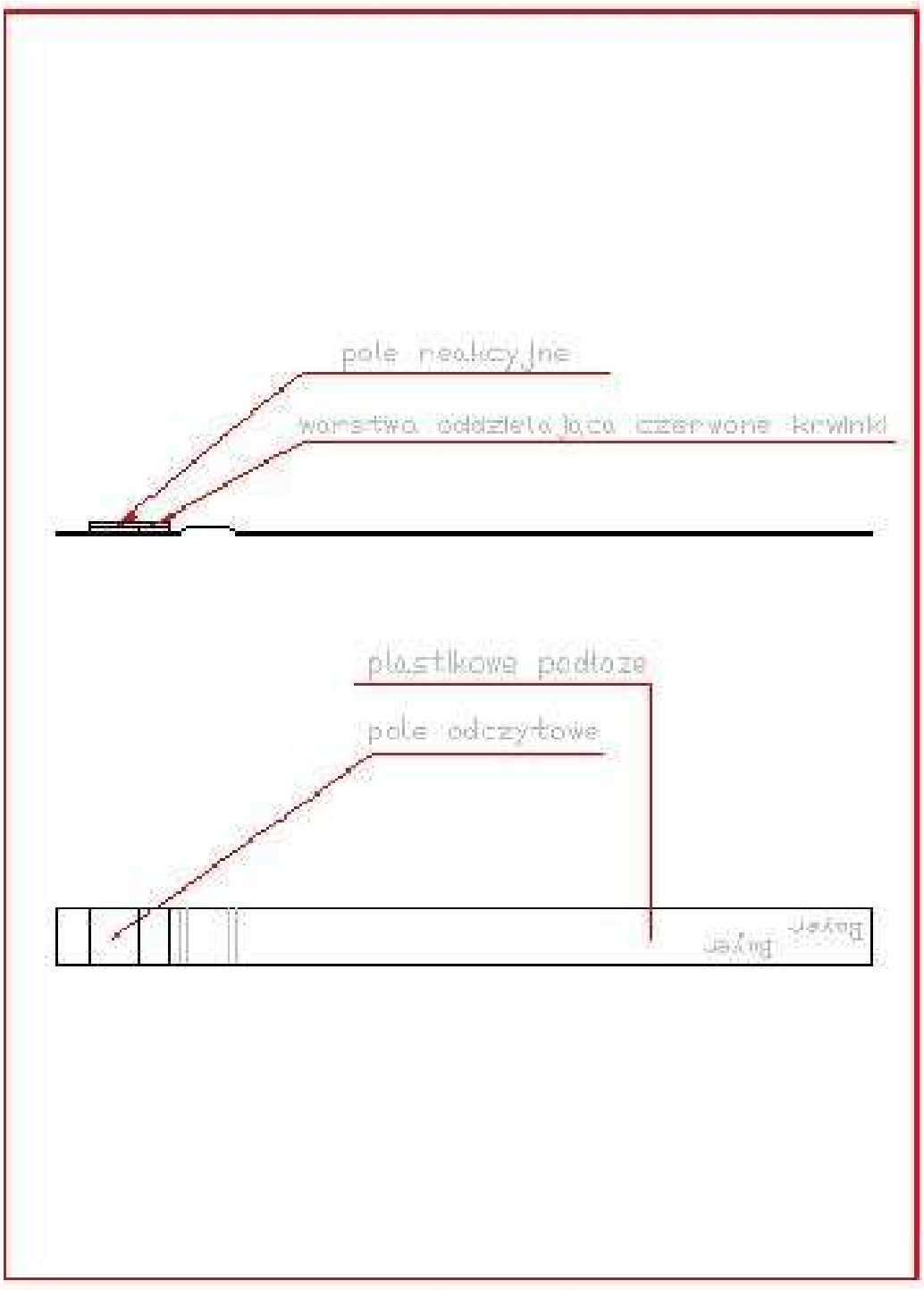
Pasek Dextrostix skonstruowany jest w ten sposób, że podłoże paska jest nośnikiem pola odczytowego. Umożliwia to łatwe umieszczenie w komorze pomiarowej czytnika

(Reflectance Meter lub Dextrometrze) tych pasków, jednak procedura pomiarowa jest bardzo skomplikowana. Problemy wynikające z niedokładnego wypełnienia pola odczytowego krwią kapilarną, zmywania próbki strumieniem wody destylowanej i osuszanie paska, wpływają na dokładność pomiaru. Czas pomiaru 60 sekund, zakres pomiarowy ilościowy od 1,4 do 13,9 mmol/l, przy objętości kropli krwi ok. 10µl. Podsumowując, jego skład i budowa z punktu widzenia procedury pomiarowej są optymalne i funkcjonalne.

Z.1.1.2 Budowa paska Glucostix

Paski Glucostix [5] (rys.Z.3) początkowo produkowane były przez firmę Ames, obecnie są produktem koncernu Ames wraz z Bayer Diagnostics. Pod względem budowy paski przypominają wcześniej opisane testy Dextrostix. Jednak wprowadzono pewne usprawnienia. Test paskowy Glucostix jest paskiem plastykowym z dwoma polami odczynnikowymi do pomiaru stężenia glukozy (cukru) w krwi pełnej, jedno z nich dla zakresu małych stężeń, drugie dla zakresu dużych stężeń . Glukoza we krwi reaguje z odczynnikami pól, powodując zmianę barwy jednego z nich lub obydwu równocześnie. Zabarwienie pola dla małych stężeń (1-6 mmol/l) zmienia się w zakresie różnych odcieni zielonej barwy. Zabarwienie pola dla dużych stężeń (8 - 44 mmol/l) przybiera różne odcienie koloru pomarańczowego w zależności od stężeń glukozy we krwi. Im większe stężenie glukozy, tym ciemniejszą uzyskuje się barwę pola odczynnikowego. Paskiem testowym GLUCOSTIX można oznaczać poziom zawartości cukru we krwi we krwi ilościowo w zakresie 2,2 - 22,2 mmol/l przy użyciu fotometru odbiciowego GLUCOMETR, oraz półilościowo w zakresie 1 - 44 mmol/l, przez porównanie zabarwienia pól odczynnikowych z referencjną skalą barw znajdującą się na etykiecie słoika.

[5] http://www.puri.com.pl



Rys.Z.3 Budowa paska Glucostix.

Z.1.1.2.1 Metoda pomiaru

Podczas pomiaru paskiem Glucostix (rys. Z.4) należy wykonać następujące czynności:

- Porównać pola testowe paska z polami skali barwnej umieszczonymi na opakowaniu. Jeśli na polu testowym pojawiły się odbarwienia lub ściemnienia, pasek należy wyrzucić i wziąć inny z innego opakowania.
- Nakłuć opuszek palca, a następnie wystarczająco dużą kroplą krwi pokryć całkowicie oba pola testowe.
- Po nałożeniu na oba pola testowe kropli krwi należy natychmiast zacząć odmierzać 30 sekund, trzymając pasek poziomo. Sprawdzić, czy krew całkowicie pokryła oba pola testowe.
- Dokładnie po 30 sekundach osuszyć pola testowe w następujący sposób: położyć pasek polem testowym skierowanym do góry na chusteczkę papierową, zwinięty brzeg chusteczki papierowej przyciskać 1- 2 sekundy do pól testowych. Jeśli z pól testowych nie usunięto całkowicie krwi, należy natychmiast czynność powtórzyć.
- Odczekać dodatkowe 90 sekund (łączny czas pomiaru wynosi 120 sekund). Odczytać wynik, porównując zabarwienie pól testowych ze skalą barwną.

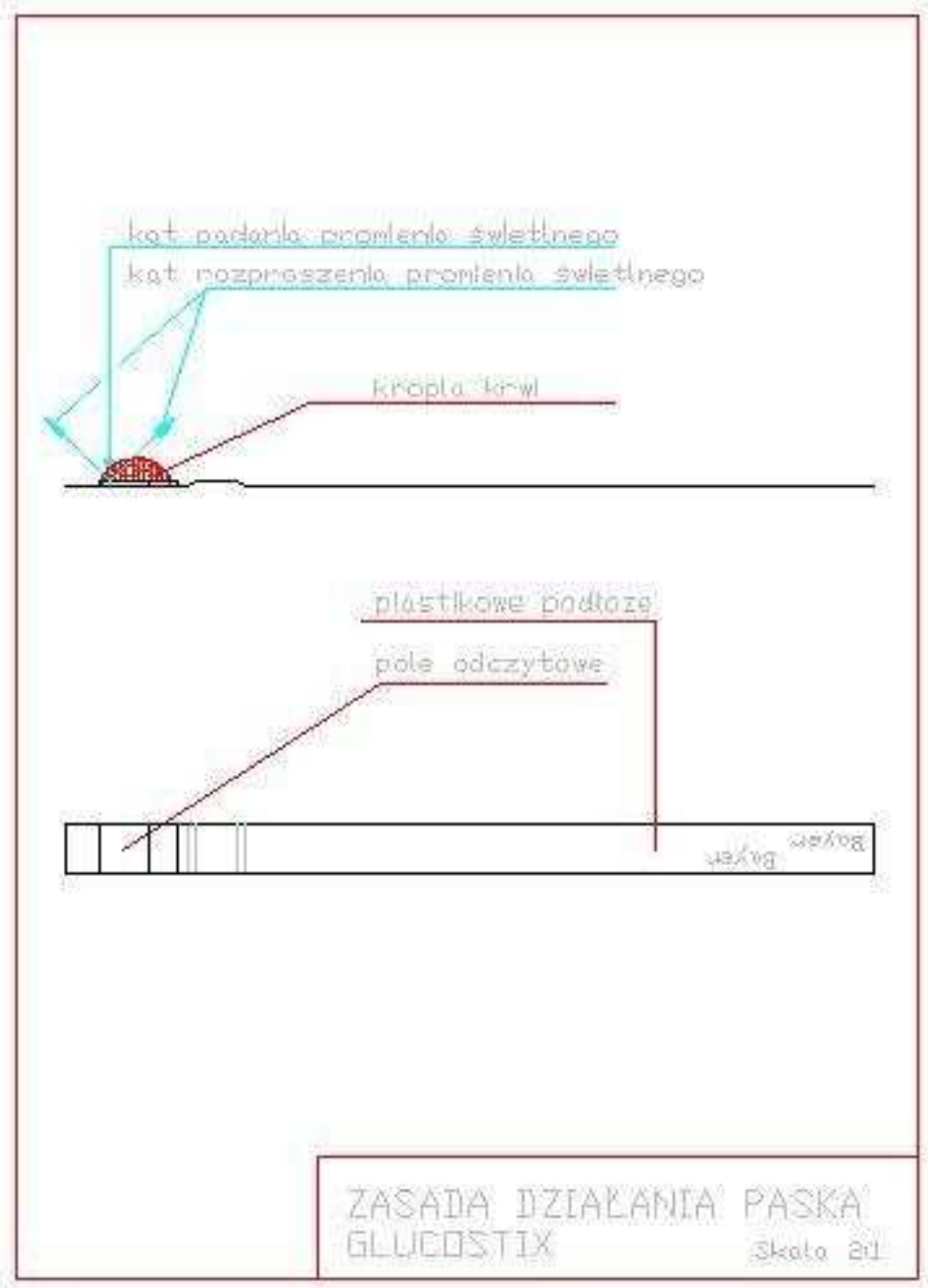
Jeśli zielone pole wskazuje 6 mmol/l lub mniej, na skali barwnej pominąć rezultat pola pomarańczowego. Jeśli pole zielone paska jest ciemniejsze niż 6 mmol/l w skali barwnej, należy porównać zmienione w wyniku reakcji pole pomarańczowe z najbardziej zbliżonym kolorem skali barwnej. W przypadku uzyskania zabarwienia mieszczącego się pomiędzy dwiema sąsiadującymi ze sobą barwami, należy uśrednić wynik odczytu.

Reakcje pól odczynnikowych testów paskowych Glucostix wynikają z działania oksydazy glukozowej, enzymu swoistego dla glukozy. Glukoza we krwi, w obecności tego enzymu, utleni się tlenem z powietrza do kwasu glukonowego z wytworzeniem nadtlenku wodoru .

W obecności peroksydazy nadtlenek wodoru utlenia różne układy barwników:

- Na polu odczynnikowym dla zakresu małych stężeń, reakcja chemiczna oparta na o- toluidynie, prowadzi do powstania zabarwienia zielonego;
- Na polu odczynnikowym dla zakresu dużych stężeń, reakcja chemiczna oparta o raminoantypirynę i dwuchlorohydroksybenzenosulfonian, prowadzi do zabarwienia pomarańczowego.

Intensywność zabarwienia w obu przypadkach jest proporcjonalna do stężenia glukozy.



Rys Z.4 Pomiaru paskiem Glucostix

Z.1.1.2.2 Podsumowanie

Pasek Glucostix posiada dwa pola odczytowe do pomiaru stężenia glukozy w krwi pełnej: jedno z nich dla zakresu małych stężeń, drugie dla zakresu dużych stężeń . Czas pomiaru 120 sekund, zakres pomiarowy ilościowy dla małych stężeń (1-6 mmol/l), dla dużych stężeń (8 -

44 mmol/l) przy objętości kropli krwi ok.10µl. Czas procedury pomiarowej wydłuża się dwukrotnie w stosunku do pasków Dextrostix, ale nie jest konieczne spłukiwanie strumieniem wody. Pomiar przy pomocy Glucometru odbywa się w podobny sposób jak przy pomiarze półilościowym. Kolejne kroki procedury pomiarowej są sygnalizowane na wyświetlaczu i przy pomocy sygnału dźwiękowego. Pomiarów czasów reakcji (podobnie jak dla metody półilościowej łączny czas pomiaru wynosi 120 minut) dokonuje się przy pomocy Glucometru. Na wyświetlaczu - po zakończeniu procedury pomiarowej – odczytuje się wynik pomiaru.

Z.1.1.3 Budowa paska Exac Tech

Paski Exac Tech[6] (rys. Z.5) produkuje brytyjska firma MediSense. Testy te przeznaczone są do oznaczania zawartości glukozy w pełnej krwi kapilarnej.

Pasek posiada jedno pole odczytowe umieszczone na plastykowym podłożu. Pole odczytowe zostało spreparowane według podanej przez producenta reguły:

około 3 jednostki oksydazy glukozy (Aspergillus niger);

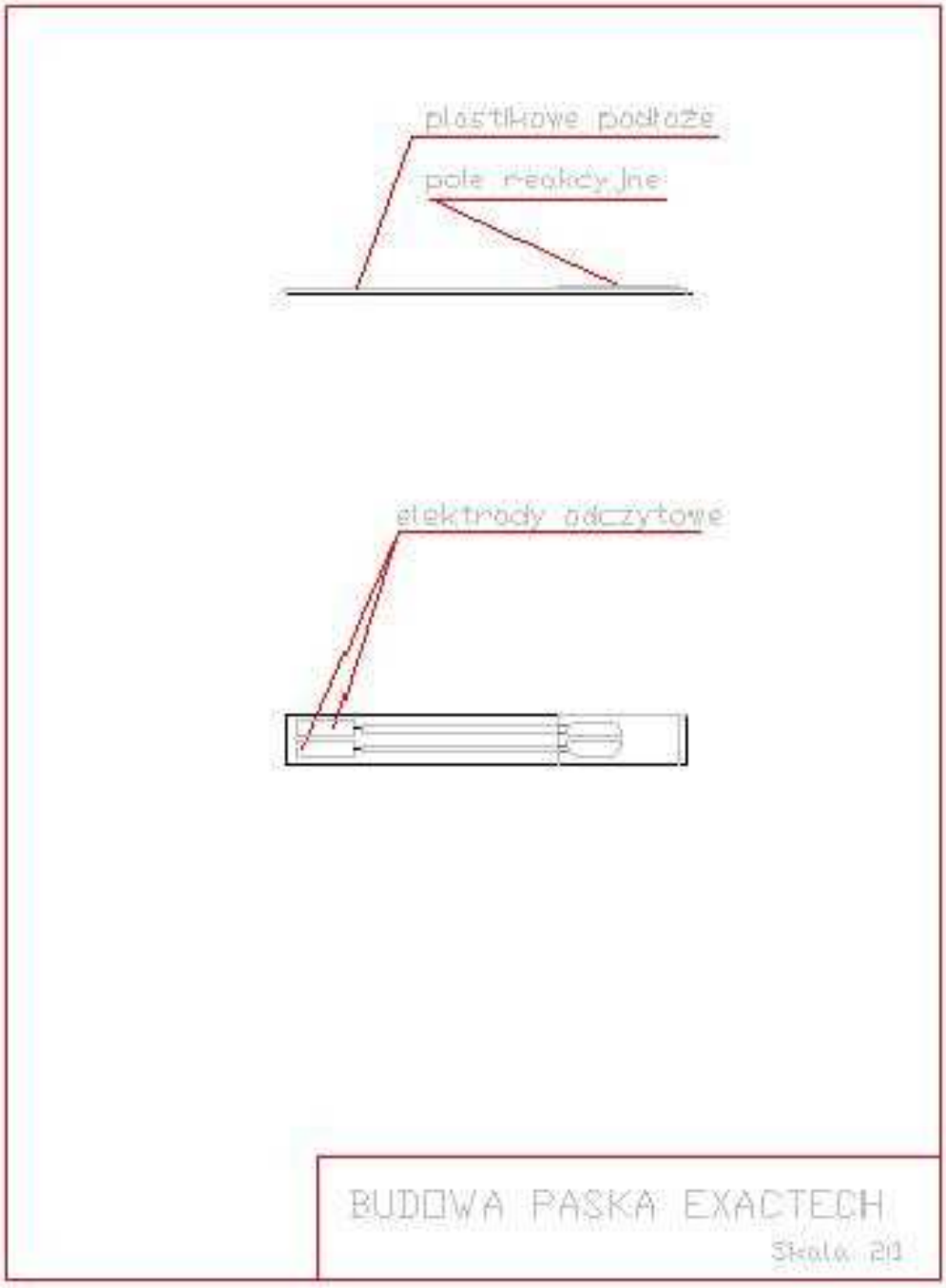
0.1mg składnika nieaktywnego.

Każdy pasek umieszczony jest w hermetycznie zamkniętej folii, zabezpieczającej pole odczytowe przed wilgocią.

Producent podkreśla, że testy Exac Tech zaprojektowane są do oznaczania świeżej pełnej krwi kapilarnej, dlatego testy powinny być użyte natychmiast po nakłuciu .

Paski Exac Tech wykonane są w technice elektro – chemicznej. Pomiar polega na zmierzeniu ładunku elektrycznego wytworzonego pomiędzy elektrodami, umieszczonymi na pasku na wskutek reakcji glukozy zawartej we krwi, a oksydazą glukozy, którą nasączone jest pole reakcyjne na pasku.

[6] http://www.puri.com.pl



Rys. Z.5 Budowa paska Exac Tech

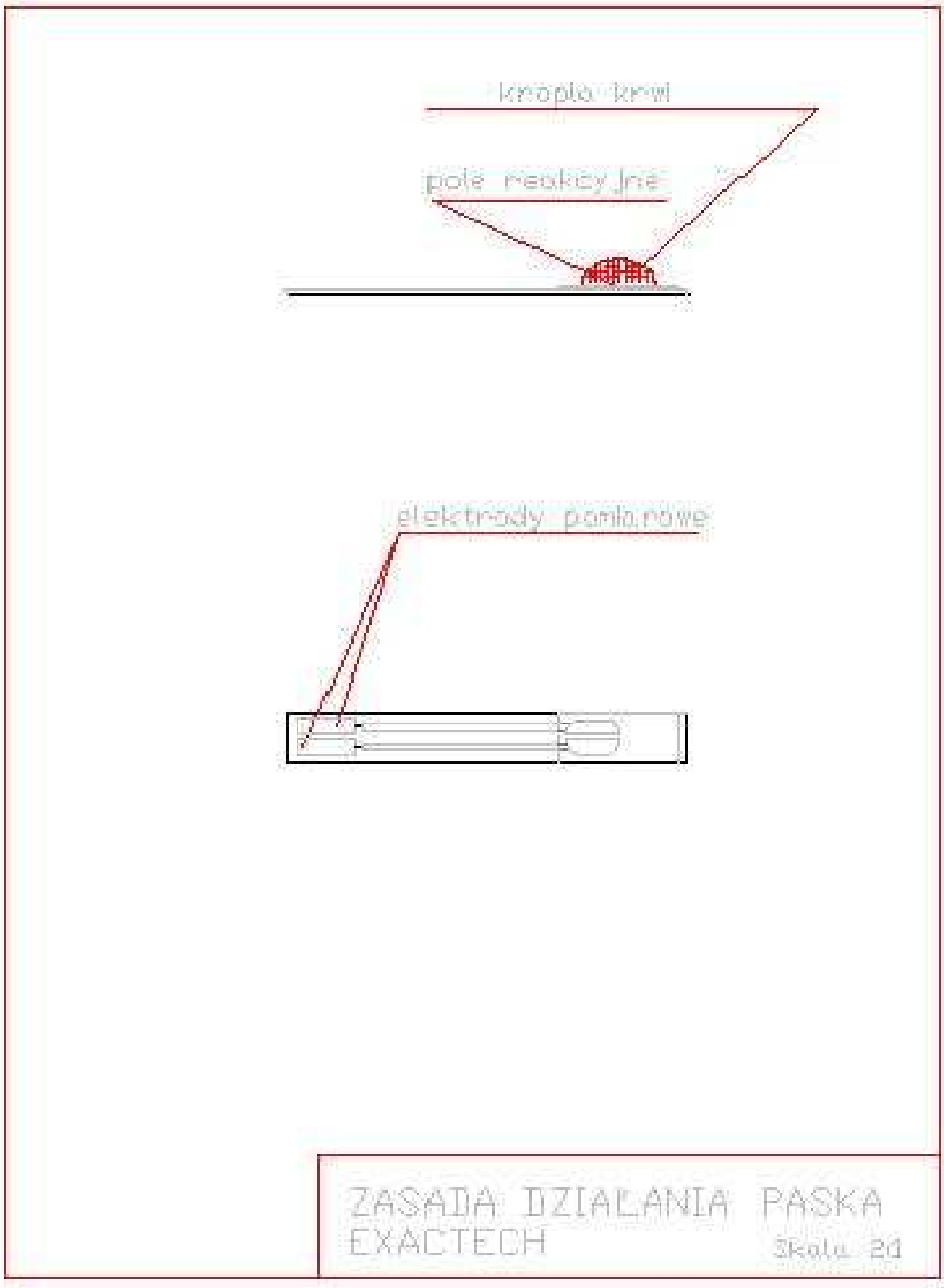
Z.1.1.3.1 Procedura pomiarowa

Przed przystąpieniem do pomiaru miejsce nakłucia (w szczególności palce) powinny zostać dokładnie umyte i osuszone.

Każde opakowanie testów Exac Tech zawiera dwa paski kalibrujące (kalibratory) urządzenie pomiarowe. Kalibrator zawiera informacje zapisane w postaci kodu kreskowego, dotyczące współczynnika korygującego pomiar na danej serii pasków.

Podczas pomiaru wykonuje się następujące czynności:

- Należy sprawdzić, czy numer wydrukowany na kalibratorze zgadza się z numerem na opakowaniu testów.
- Następnie kalibrator umieszcza się w szczelinie pomiarowej urządzenia. Na wyświetlaczu powinien pojawić się numer zgodny z numerami na opakowaniu i kalibratorze.
- Identyczne czynności wykonać z drugim kalibratorem.
- Po wyświetleniu przez urządzenie pomiarowe komunikatu (CAL OK) można przystąpić do właściwej procedury pomiarowej.
- Po otworzeniu folii,w której znajdują się paski, należy wyeksponować tę część paska, która zawiera kod paskowy, bez odsłaniania tej części paska, w której zostało umieszczone pole odczytowe.
- Po odczytaniu kodu paskowego należy zdjąć całkowicie folię ochroną i umieścić natychmiast po nakłuciu w polu odczytowym próbkę krwi, jak przedstawiono to na rys.(Z.6).
- Po 3 sekundach należy włączyć zegar, który będzie odmierzał czas pomiaru od 30s do 1s.
- Po 30 sekundach na wyświetlaczu pojawia się wynik pomiaru.



Rys Z.6 Zasada działania paska Exatech.

Z.1.1.3.2 Podsumowanie

Pasek Exac Tech wyróżnia się precyzyjną procedurą pomiarową, która dokładnie wykonana, może znacznie ograniczyć błędy metody. Pomiary dokonywane za pomocą pasków Exac Tech nie powinny być dokonywane na krwi tętniczej, żylnej ani też na próbkach plazmy lub serum. Każdy pasek pakowany jest w hermetycznie zamkniętą folię, co zapewnia odizolowanie go od warunków zewnętrznych, które mogłoby spowodować uszkodzenie. Budową paski Exac Tech różnią się od pozostałych: posiadają umieszczone wzdłuż paska elektrody pomiarowe, a nie - jak w przypadku wcześniej omówionych pasków - pole odczytowe. Z jednej strony paska możliwe jest nanoszenie próbki krwi, a z drugiej odczyt. Taki podział pozwala na dokładne dozowanie kropli krwi oraz pozbycie się konieczności zmywania nadmiaru lub osuszania próbki krwi. Dzięki testom Exac Tech możliwe są pomiary ilościowe w granicach 2.2 - 25 mmol/l, objętość próbki krwi wynosi 10µl. Producent zastrzega, że zasadniczy wpływ na wynik pomiaru ma wartość hematokrytu .

Przykładowo: próbka krwi z wartością hematokrytu powyżej 55% da wynik zaniżony, dla próbki krwi z wartością hematokrytu poniżej 35% wynik będzie zawyżony.

Przedział temperatur, dla których otrzymujemy największą powtarzalność wyników to:
od 18^{O} C – do 30^{O} C.

Z.1.1.4 Budowa ‘testów suchych’ typu Glucofilm

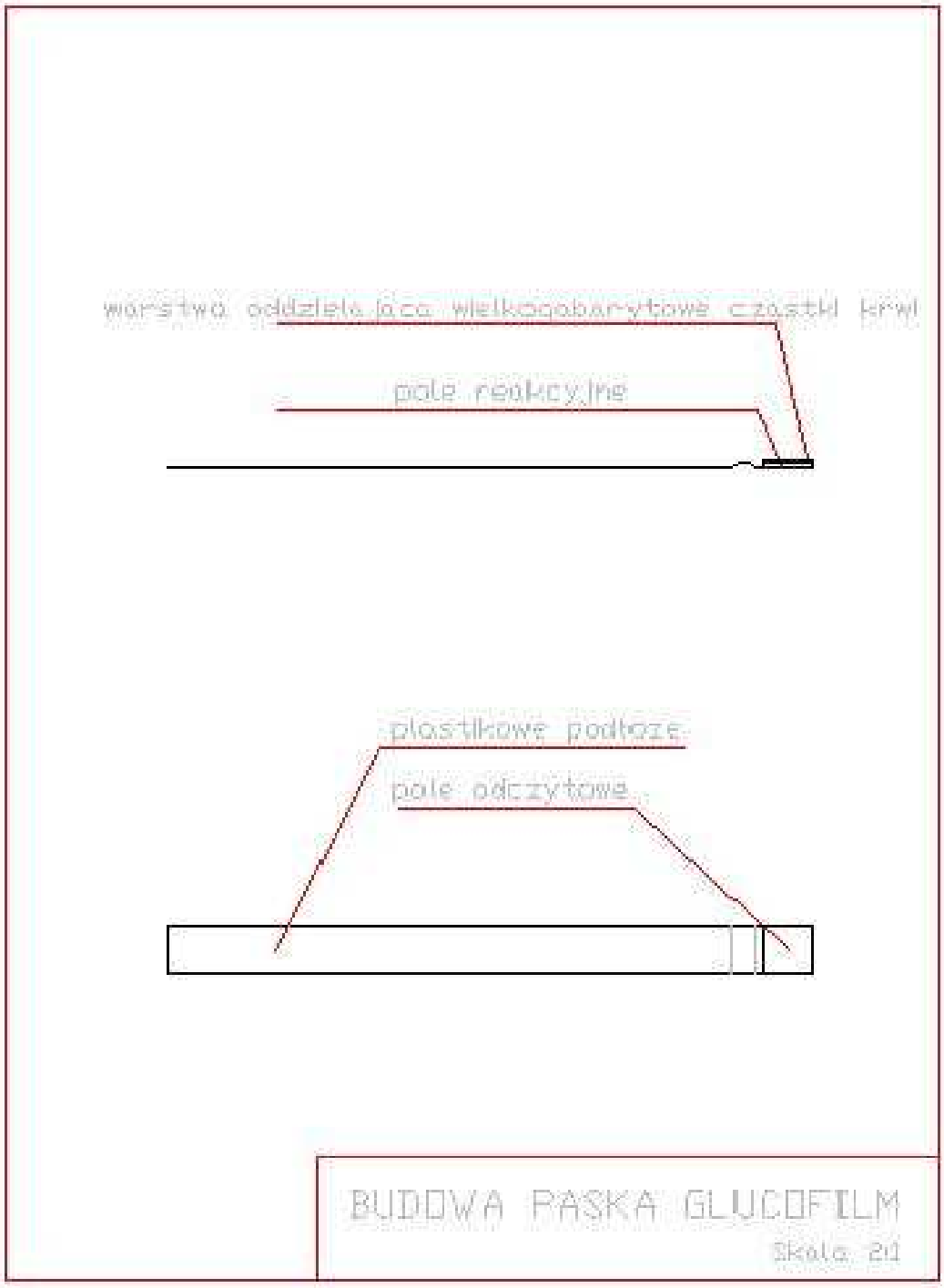
Test paskowy Glucofilm[7] (rys.Z.7) jest paskiem plastykowym z wyodrębnionym odcinkiem, pozwalającym na dokonanie pomiaru poziomu ilości cukru we krwi w zakresie od 20÷500 mg/dL, (1,1÷27mmol/L). Test paskowy Glucofilm przeznaczony jest do pomiarów przyrządami: Glukometr 3, Glukometr M+, Glukometr QA.

Przybliżony skład chemiczny pola reakcyjnego testów Glucofilm:

- 0,6 % - oksydaza glukozy
- 0,6 % - peroksydaza
- 1,7 % - czterometylobenzydyna

Zasada oznaczenia jest następująca: oksydaza glukozy katalizuje utlenienie glukozy we krwi w obecności tlenu do kwasu glukozydowego, powstały w tej reakcji nadtlenek wodoru, w obecności peroksydazy, utlenia czterometylobenzydynę. Natężenie powstającego błękitnego zabarwienia jest proporcjonalne do stężenia cukru w próbce.

[7] http://www.puri.com.pl



Rys. Z.7 Budowa paska Glucofilm

Z.1.1.4.1 Procedura pomiarowa

Paski przeznaczone są do użycia in vitro, nie mogą być stosowane do badań surowicy bądź plazmy. Wynik poniżej 50 mg/dL (2,7 mmol/L) lub powyżej 250 mg/dL (13,9 mmol/L) wymaga konsultacji z lekarzem.

Podczas korzystania z testów Glucofilm należy pamiętać, by:

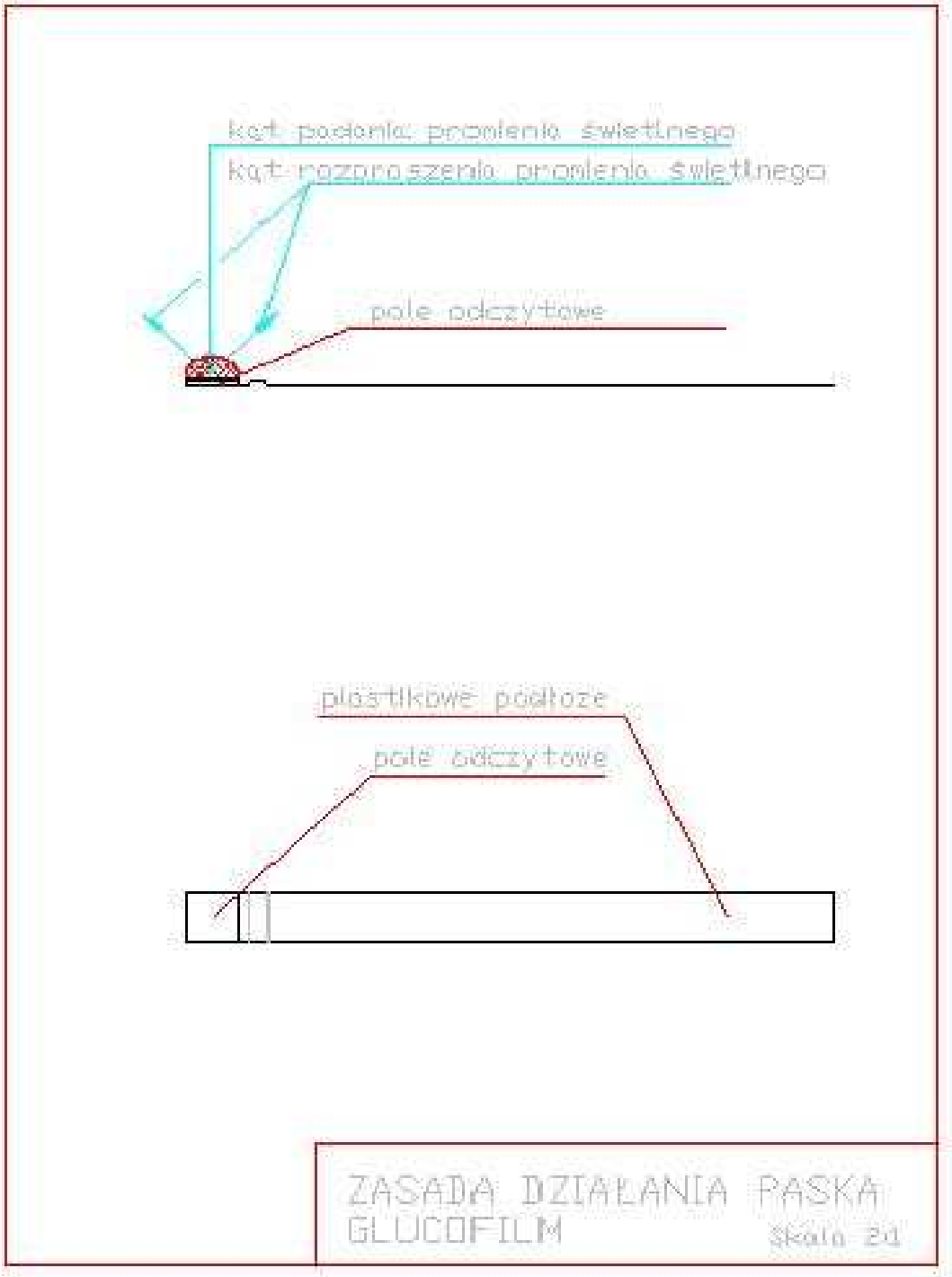
- Paski przechowywać tylko w oryginalnym słoiku. Po wyjęciu pasków w ilości potrzebnej do natychmiastowego wykonania badań, należy natychmiast szczelnie zamknąć słoik. Nie należy usuwać ze słoika pakietu chłonącego wilgoć, lub wkładać do niego materiałów bawełnianych lub innych.
- Nie dotykać palcami pól odczynnikowych paska, spowodowałoby to niedokładność odczytu.
- Słoik z paskami Glucofilm może być używany przez okres 4 miesięcy od daty pierwszego otwarcia słoika. Na etykiecie słoika należy zapisać tę datę. Nie należy wykonywać badań przy użyciu pasków po upływie terminu ich ważności. Paski należy przechowywać w chłodnym, suchym miejscu w temperaturze niższej niż 30°C. Nie można przechowywać ich w lodówce.

Jeżeli otrzymane wyniki budzą wątpliwości, należy przed dalszym użyciem pasków sprawdzić, czy nie są one przeterminowane i czy dają wyniki zgodne z testem kontrolnym.

Przygotowanie do przeprowadzenia testu:

W celu przeprowadzenia testu należy nakłuć palec, wycisnąć dużą kroplę krwi z opuszka palca i umieścić na pasku tak, jak to pokazano na rys (Z.8).

Do wykonania testu można również użyć próbki krwi pobranej z żyły. W tym przypadku badanie musi być wykonane w ciągu 30 minut od pobrania krwi. Przeciw krzepnięciu krwi można stosować heparynę bądź EDTA, nie należy używać fluorków, których działanie opóźnia reakcję oksydaza glukozy/peroksydaza, powodując znaczne zaniżenie wyników testu. Zabarwienie, pojawiające się na pasku, może być porównane ze skalą barw umieszczoną na buteleczce - pojemniku. Porównanie to musi być wykonane w minutę po odczytaniu wyniku na wyświetlaczu aparatu i jest pomocne w weryfikacji wyniku.



Rys Z.8 Zasada działania paska Glucofilm

Z.1.1.4.2 Podsumowanie

Wyniki otrzymane przy użyciu Glucofilmu można porównać z wynikami osiągniętymi przy użyciu innych metod.

Występują następujące ograniczenia metody:

- Hematokryt

Na wyniki testu przeprowadzonego przy użyciu pasków Glucofilm nie ma wpływu wartość hematokrytu pomiędzy 20÷60 %, jednak obecność niewielkiej ilości cukru we krwi 60 mg/dL (3,3 mmol/L) w zestawieniu z wysokim hematokrytem (60 %) może spowodować obniżenie wyników testu o ponad 20 %.

- Fluorki

Nie należy stosować antykoagulantów na bazie fluorków.

- Nadmiar tłuszczu we krwi

Poziom cholesterolu powyżej 6g/L (15 mmol/L) lub trójglicerydów powyżej 20g/L (22,6 mmol/L) nie wpływa w sposób znaczący na wyniki testu.

- Metabolity

Substancje takie, jak kwas askorbinowy i moczowy na normalnym poziomie nie mają wpływu na wyniki testu.

- Wysokość ponad 600m

Przed przeprowadzeniem testu należy zmodyfikować numer programu aparatu w sposób następujący: przy wysokości 600÷900m do numeru programu dodaje się 1, natomiast przy wysokości 900÷1200m dodaje się 2.

Wyniki testu na wysokości powyżej 1200m będą obniżone w stosunku do metod laboratoryjnych, nawet po wprowadzeniu w/w poprawek. Na wysokości ponad 1800m metoda ta nie jest zalecana. Normalny poziom cukru we krwi, z wyłączeniem chorych na cukrzycę i kobiet w ciąży jest następujący:

- na czczo: 60÷90 mg/dL (3,3÷5,3 mmol/L) - krew żylna i włośniczkowa;

Dwie godziny po doustnym podaniu cukru:

- krew żylna < 120 mg/dL (6,7 mmol/L)
- krew włośniczkowa 140 mg/dL (7,9 mmol/L)

Nieprawidłowe wskazania poziomu cukru we krwi mogą być dwojakiego rodzaju:

- Zbyt niski poziom cukru - hipoglikemia, gdy krew zbyt krótko znajdowała się na pasku, kropla krwi była zbyt mała, nadmiar krwi został źle usunięty z paska, pasek testowy jest przeterminowany lub został naruszony na skutek działania ciepła lub wilgoci. Trzeba anulować wynik badania i przeprowadzić test ponownie, należy koniecznie skonsultować się z lekarzem.
- Zbyt wysoki poziom cukru hiperglikemia, gdy krew zbyt długo znajdowała się na pasku, nadmiar krwi źle usunięty z paska, pasek testowy jest przeterminowany lub został naruszony na skutek działania ciepła lub wilgoci. Trzeba anulować wynik badania i przeprowadzić test ponownie przy użyciu nowego opakowania Glucofilmów. Należy koniecznie skonsultować się z lekarzem.

Z.1.1.5 Porównanie przedstawionych testów suchych

Przedstawione tu zostały przekrojowo najpopularniejsze testy znajdujące się na rynku. Stanowią one wyznacznik zmian konstrukcyjnych kolejnych testów. Zwiększyła się dokładność pomiarowa i łatwość obsługi.

Zasadniczym elementem pasków jest pole odczytowe, w którym zachodzi reakcja barwna. Przedstawiono dwie metody pomiarowe :

reflektometryczną :Dextrostix, Glucostix, Accutrend Glucose, Glucofilm,

elektro - chemiczną: Exac Tech, Glucocard.

Producenci pasków testowych skonstruowanych w oparciu o metodę reflektometryczną stosują różne metody preparowania pola reakcyjnego reagentami o różnych składach chemicznych. Różnice występują także w sposobie przytwierdzania pola testowego do podłoża paska. Jedno z rozwiązań polega na przyklejeniu chemicznie biernym klejem bibułek odczytowych bezpośrednio do podłoża paska.

Drugie rozwiązanie polega na przytrzymywaniu pól przez delikatną siateczkę z tworzywa sztucznego zgrzewaną do podłoża paska.

Sposób przytwierdzenia ma zasadniczy wpływ na oddzielenie składników krwi zakłócających pomiar.

W paskach z przyklejonym polem odczytowym oddzielenie składników następuje na odpowiednio przygotowanej bibule o małej średnicy porów, tutaj cząsteczki o dużej średnicy zostają odseparowane.

Dla testów ze zgrzewanym polem odczytowym oddzielenie szkodliwych składników następuje w siateczce. Siateczka umożliwia przejście wszystkich składników krwi biorących udział w reakcji, a zatrzymuje składniki szkodliwe dla reakcji oznaczania. Konieczność i sposób oczyszczania pola odczytowego określa producent w instrukcji postępowania z danym testem.

Paski działające w oparciu o metodę elektro – chemiczną odznaczają się dużą dokładnością i powtarzalnością wyników. Pomiar polega na zmierzeniu ładunku elektrycznego wytworzonego pomiędzy elektrodami umieszczonymi na pasku wskutek reakcji glukozy zawartej we krwi, a oksydazą glukozy, którą nasączone jest pole reakcyjne na pasku.

Cechy wspólne dla wszystkich przedstawionych testów:

- Działanie paska ściśle związane jest reakcją chemiczną utleniania glukozy;
- Głównym składnikiem ‘testów suchych’ jest oksydaza glukozowa;
- Integralną częścią paska jest pole odczytowe, umieszczone centralnie lub na jednym z końców, przyklejone do plastikowego podłoża chemicznie nieaktywnym klejem;
- Budowa umożliwia łatwe umieszczenie paska testowego w komorze pomiarowej;
- Odczyt może być dokonywany dwoma metodami : wizualną lub elektronicznego pomiaru reflektancji.

Do różnic należy przede wszystkim :

- Czasy reakcji wynikające z różnych składników użytych do preparacji pól odczytowych;
- Część pasków była wyposażona w błony odseparowujące większe składniki krwi (Glucostix, Accutrend, Exac Tech) , bądź kapilary pozwalające na dokładne dozowanie krwi (Accutrend, Exac Tech);
- Skład pola odczytowego jest charakterystyczny dla każdego producenta; używane są różne indykatory, mające na celu przyspieszenie reakcji chemicznej;

Różnice procedur i zakresów pomiarowych wynikają z różnych składów chemicznych oraz różnic konstrukcyjnych pól odczytowych.

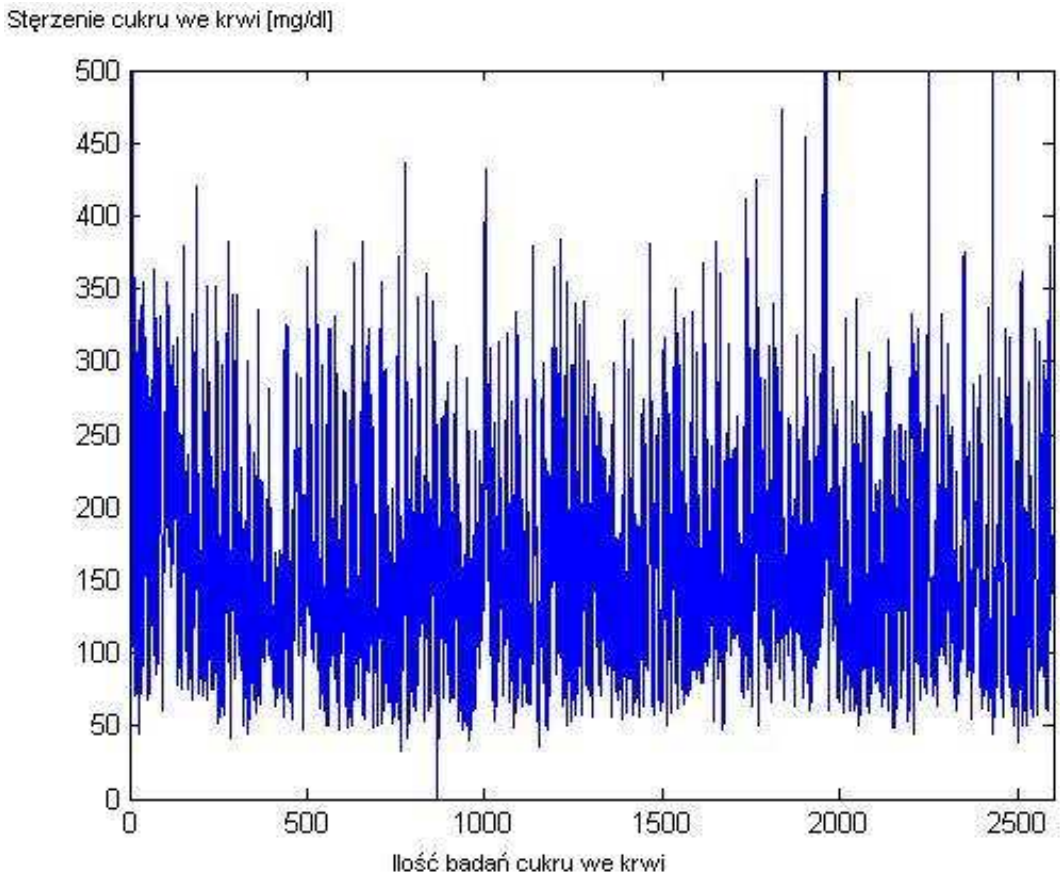
W trakcie badań doświadczenia i pomiary prowadzono z udziałem pacjentów używających testów suchych Accutrend Glucose, jednak nie ma szczególnych przesłanek, by opracowana metoda sztucznej trzustki wykluczała jakikolwiek rodzaj testu prezentowany powyżej.

Z. 2. Aproksymacja funkcją Fouriera.

Zgromadzone za pomocą strony http://www.virtual-net.pl/DiabLab dane aproksymowano funkcją Fouriera .

Za pomocą aplikacji Toolbox w oprogramowaniu Matlab przeprowadzano kolejne eksperymenty badawcze.

Dane to zbiór 2600 wskazań otrzymanych dzięki wpisowi jednego z pacjentów z diagnozowana cukrzycą typu I.



Rys Z.9 Wykres 2600 pomiarów u jednego pacjenta.

Na opisanej powyżej próby badawczej wykonano aproksymacje kolejnymi przybliżeniami funkcją Fouriera.

Poniżej zaprezentowano wyniki w formie tabel z kolejnych przybliżeń funkcją Fouriera, wraz z wykresami, według schematu:

- f(x) - wartość przybliżenia,
- a_i , b_j – wartości kolejnych współczynników funkcji,
- „w” - wartość współczynnika korekcji funkcji,
- wartości dopasowania zgodnie z zasadami regresji, kolejno:
- SSE, suma kwadratów błędów (ang. sum of squares due to error),

$$SSE = \sum_{i=1}^{n} w_i (y_i - \hat{y}_i)^2$$

(Z.15)

- SSR, suma kwadratów błędów regresji (ang. sum of squares of the regression),

$$SSR = \sum_{i=1}^{n} w_i (\hat{y}_i - \bar{y}\ )^2$$

(Z.16)

- SST, suma kwadratów wartości średniej (ang.sum of squares about the mean),

$$SST = \sum_{i=1}^{n} w_i (y_i - \bar{y})^2$$

(Z.17)

SST=SSR+SSE

(Z.18)

- $R - square = \frac{SSR}{SST}$ przyjmuje wartości z przedziału: <0,1>.

- RMSE, błąd średniokwadratowy (ang. root mean squared error).

W ostatniej tabeli zaprezentowano, jaka średnia wartość przybliżeń w kolejnych przedziałach danych jest kolejno niższa od f9x), zgodna z f(x) i wyższa od f(x).

Przykład 1: Dla funkcji

$f(x) = 164{,}7 + 8{,}79 * \cos(0{,}004x) + 2{,}034 * \sin(0{,}004x)$ - otrzymano następujące wartości współczynników regresji.

General model Fourier1:

f(x) = a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w)

Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 164.7 (160.7, 168.8)

a1 = 8.79 (2.673, 14.91)

b1 = 2.034 (-9.848, 13.92)

w = 0.00408 (0.003191, 0.004968)

Goodness of fit:

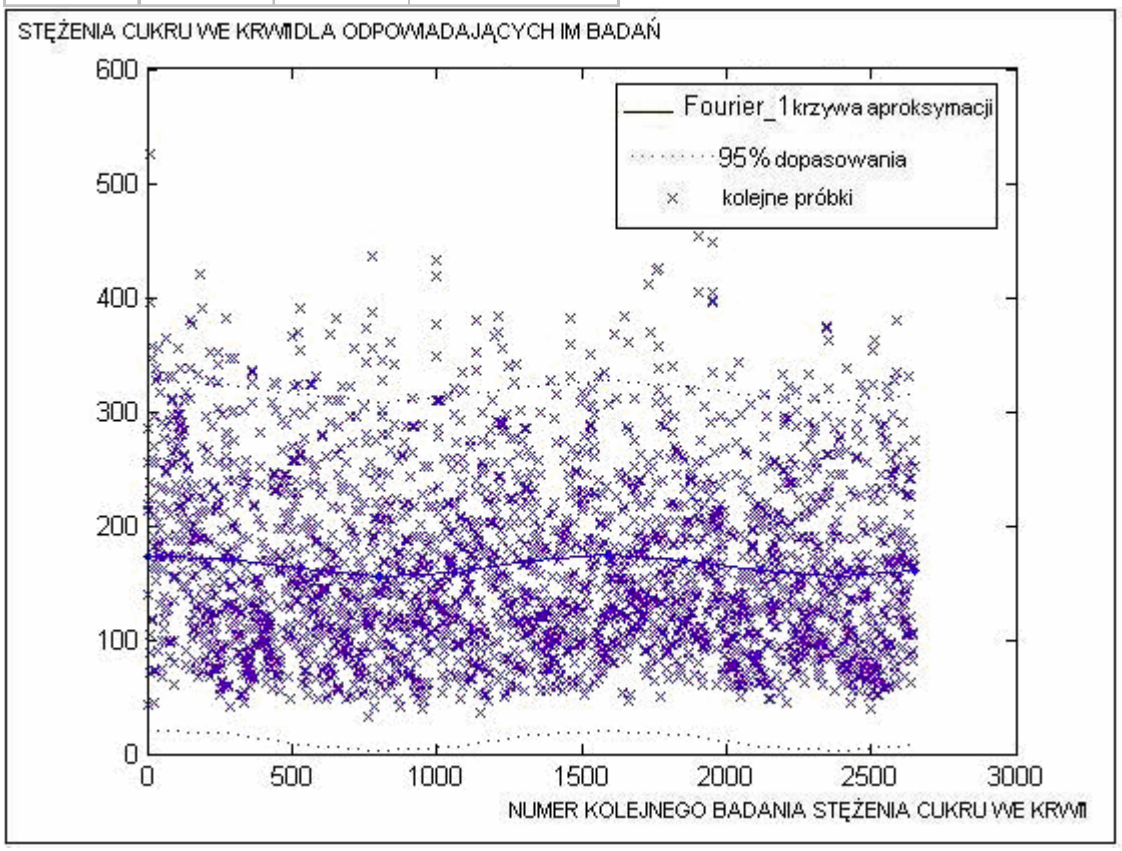
SSE: 1.606e+007

R-square: 0.006976

Adjusted R-square: 0.00585

RMSE: 77.9

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	20.6655	173.543	326.421
265.9	17.7527	170.649	323.546
530.8	8.61477	161.505	314.395
795.7	2.95569	155.79	308.624
1060.6	6.68988	159.554	312.418
1325.5	15.9382	168.813	321.687
1590.4	20.9116	173.765	326.619
1855.3	16.2985	169.169	322.039
2120.2	6.98835	159.889	312.79
2385.1	2.91406	155.749	308.584
2650	8.1216	161.131	314.141



General model Fourier2:

f(x) = a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w) +
a2*cos(2*x*w) + b2*sin(2*x*w)

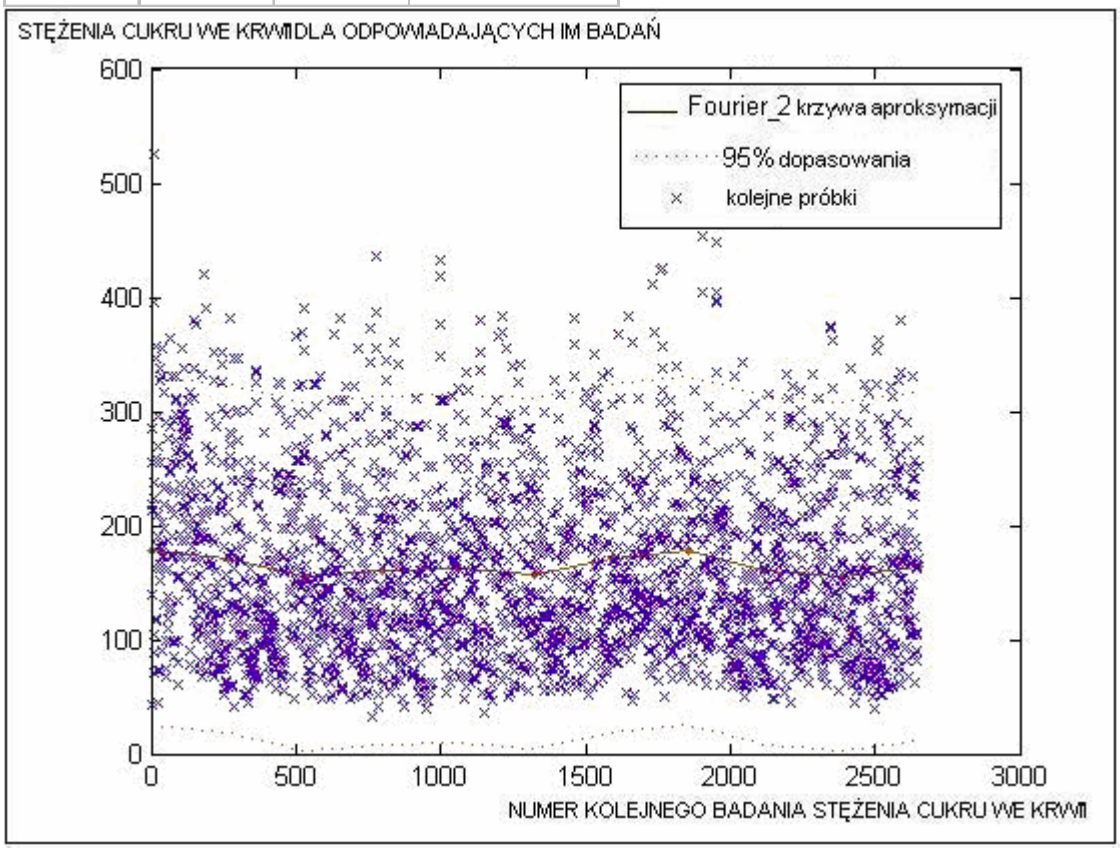
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 164.1 (159.9, 168.2)
a1 = 7.715 (2.035, 13.39)
b1 = 0.5471 (-6.882, 7.976)
a2 = 5.798 (-1.671, 13.27)
b2 = 3.947 (-4.982, 12.88)
w = 0.003645 (0.003197, 0.004094)

Goodness of fit:

SSE: 1.601e+007
R-square: 0.01002
Adjusted R-square: 0.008147
RMSE: 77.81

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	24.8214	177.627	330.433
265.9	17.6667	170.499	323.332
530.8	2.19359	154.894	307.594
795.7	7.30784	160.032	312.755
1060.6	9.79241	162.566	315.339
1325.5	5.10357	157.894	310.685
1590.4	17.8918	170.667	323.443
1855.3	25.0148	177.737	330.459
2120.2	8.15771	160.947	313.736
2385.1	2.70972	155.419	308.127
2650	10.678	163.413	316.148



General model Fourier3:

f(x) = a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w) +
a2*cos(2*x*w) + b2*sin(2*x*w) + a3*cos(3*x*w) + b3*sin(3*x*w)

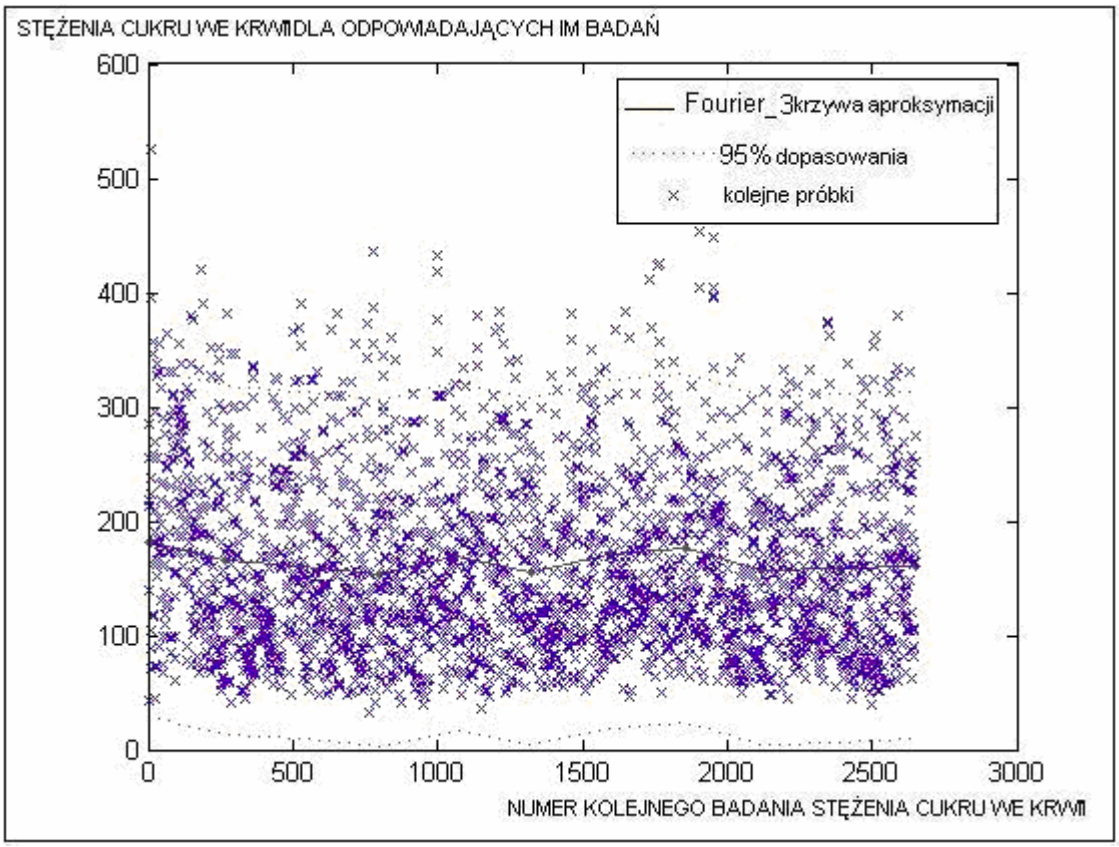
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 164.1 (160, 168.2)
a1 = 6.653 (0.9977, 12.31)
b1 = 0.9515 (-5.306, 7.209)
a2 = 3.344 (-3.709, 10.4)
b2 = 6.673 (0.6696, 12.68)
a3 = 8.074 (-0.1998, 16.35)
b3 = 6.931 (-2.712, 16.57)
w = 0.003793 (0.003558, 0.004028)

Goodness of fit:

SSE: 1.587e+007
R-square: 0.01875
Adjusted R-square: 0.01615
RMSE: 77.5

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	29.8649	182.299	334.733
265.9	13.5421	165.804	318.066
530.8	8.85082	160.992	313.134
795.7	2.06634	154.203	306.34
1060.6	16.5941	168.829	321.063
1325.5	3.85575	156.125	308.394
1590.4	18.9514	171.19	323.429
1855.3	24.4403	176.656	328.872
2120.2	4.54563	156.686	308.826
2385.1	6.81397	158.982	311.149
2650	9.05761	161.391	313.725


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Fourier_3krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Fourier4:

f(x) = a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w) +
a2*cos(2*x*w) + b2*sin(2*x*w) + a3*cos(3*x*w) + b3*sin(3*x*w) +
a4*cos(4*x*w) + b4*sin(4*x*w)

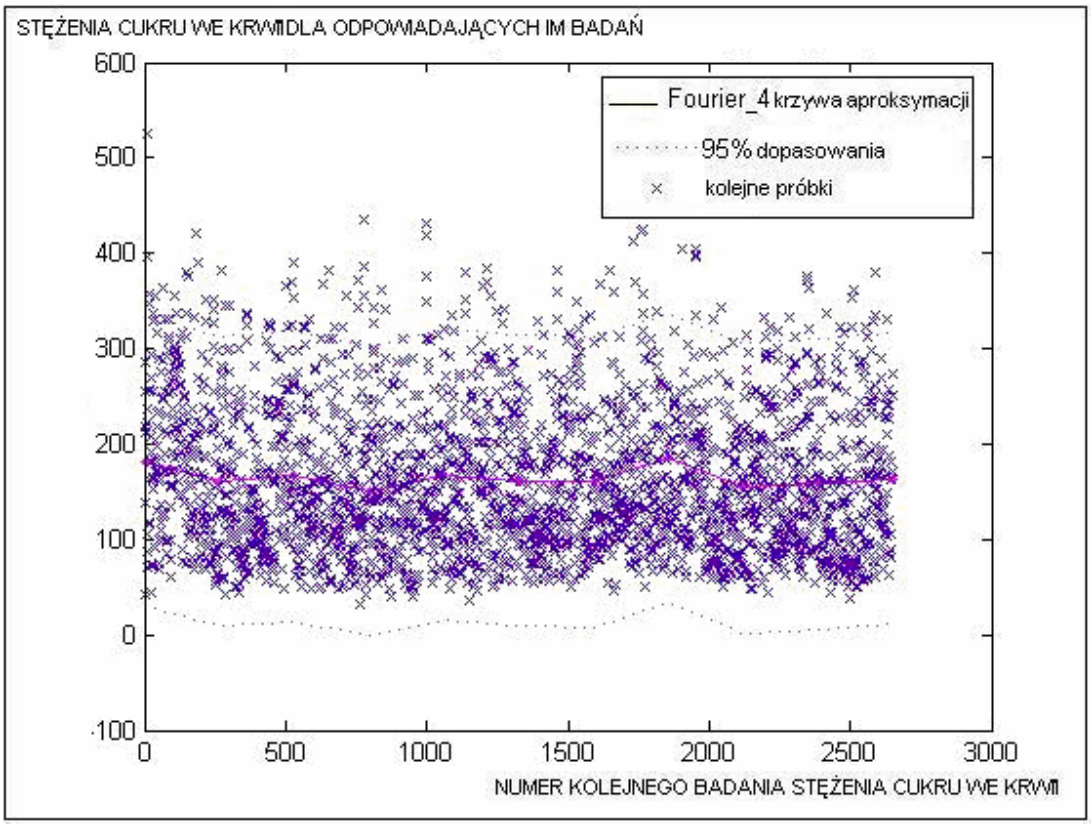
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 163.9 (159.8, 168)
a1 = 6.356 (0.7018, 12.01)
b1 = 0.6703 (-5.378, 6.718)
a2 = 4.523 (-1.821, 10.87)
b2 = 5.995 (-0.03911, 12.03)
a3 = 7.758 (1.601, 13.92)
b3 = 4.467 (-3.349, 12.28)
a4 = -0.5494 (-8.142, 7.043)
b4 = 6.248 (0.5844, 11.91)
w = 0.00369 (0.003528, 0.003853)

Goodness of fit:

SSE: 1.583e+007
R-square: 0.02115
Adjusted R-square: 0.01782
RMSE: 77.43

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	29.8577	182.197	334.536
265.9	8.92375	161.079	313.235
530.8	14.2586	166.303	318.347
795.7	-1.15516	150.889	302.933
1060.6	15.6651	167.874	320.083
1325.5	9.3862	161.612	313.837
1590.4	7.98942	160.201	312.413
1855.3	33.628	185.721	337.814
2120.2	2.12451	154.186	306.248
2385.1	6.03827	158.128	310.217
2650	11.329	163.476	315.622


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Fourier_4 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
-100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Fourier5:

f(x) = a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w) +
a2*cos(2*x*w) + b2*sin(2*x*w) + a3*cos(3*x*w) + b3*sin(3*x*w) +
a4*cos(4*x*w) + b4*sin(4*x*w) + a5*cos(5*x*w) + b5*sin(5*x*w)

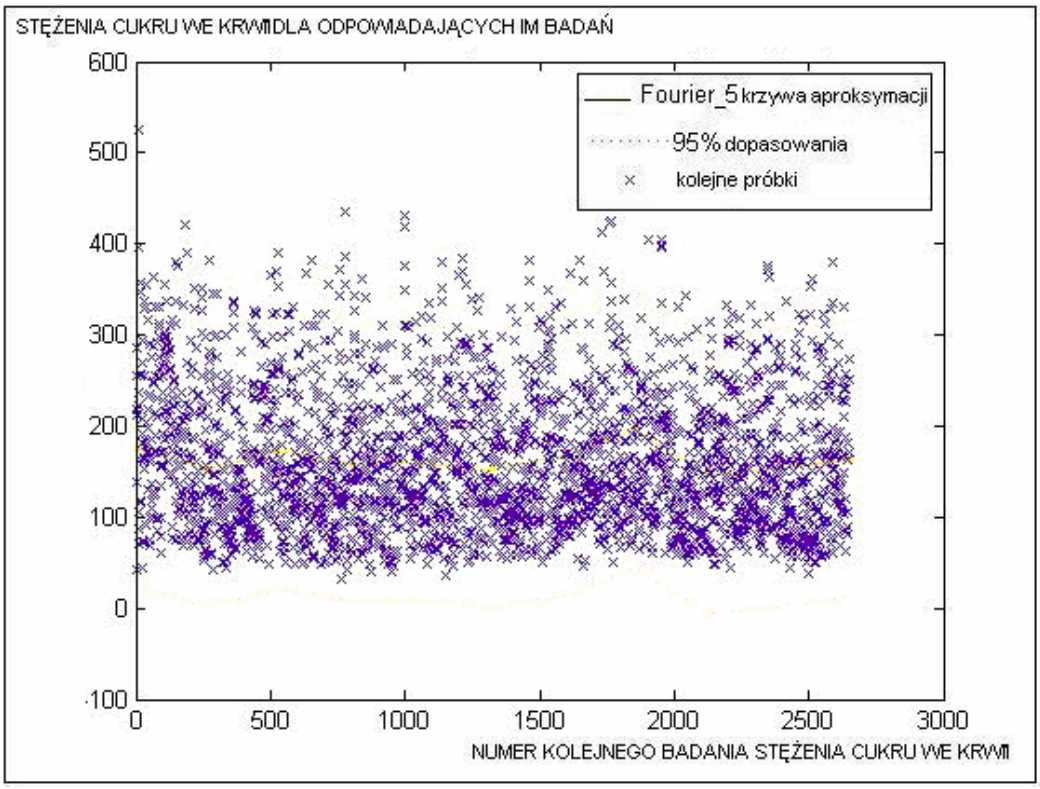
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 163.7 (159.6, 167.8)
a1 = 6.646 (0.9253, 12.37)
b1 = 0.3005 (-5.566, 6.167)
a2 = 5.092 (-0.756, 10.94)
b2 = 4.762 (-1.19, 10.71)
a3 = 7.936 (2.226, 13.65)
b3 = 2.24 (-4.203, 8.683)
a4 = 0.9619 (-5.077, 7.001)
b4 = 4.293 (-1.562, 10.15)
a5 = -8.526 (-15.18, -1.875)
b5 = 6.302 (-1.579, 14.18)
w = 0.003586 (0.003487, 0.003686)

Goodness of fit:

SSE: 1.571e+007
R-square: 0.02854
Adjusted R-square: 0.02449
RMSE: 77.17

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	29.8577	182.197	334.536
265.9	8.92375	161.079	313.235
530.8	14.2586	166.303	318.347
795.7	-1.15516	150.889	302.933
1060.6	15.6651	167.874	320.083
1325.5	9.3862	161.612	313.837
1590.4	7.98942	160.201	312.413
1855.3	33.628	185.721	337.814
2120.2	2.12451	154.186	306.248
2385.1	6.03827	158.128	310.217
2650	11.329	163.476	315.622


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Fourier_5 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
-100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Fourier6:

f(x) =

a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w) +
a2*cos(2*x*w) + b2*sin(2*x*w) + a3*cos(3*x*w) + b3*sin(3*x*w) +
a4*cos(4*x*w) + b4*sin(4*x*w) + a5*cos(5*x*w) + b5*sin(5*x*w) +
a6*cos(6*x*w) + b6*sin(6*x*w)

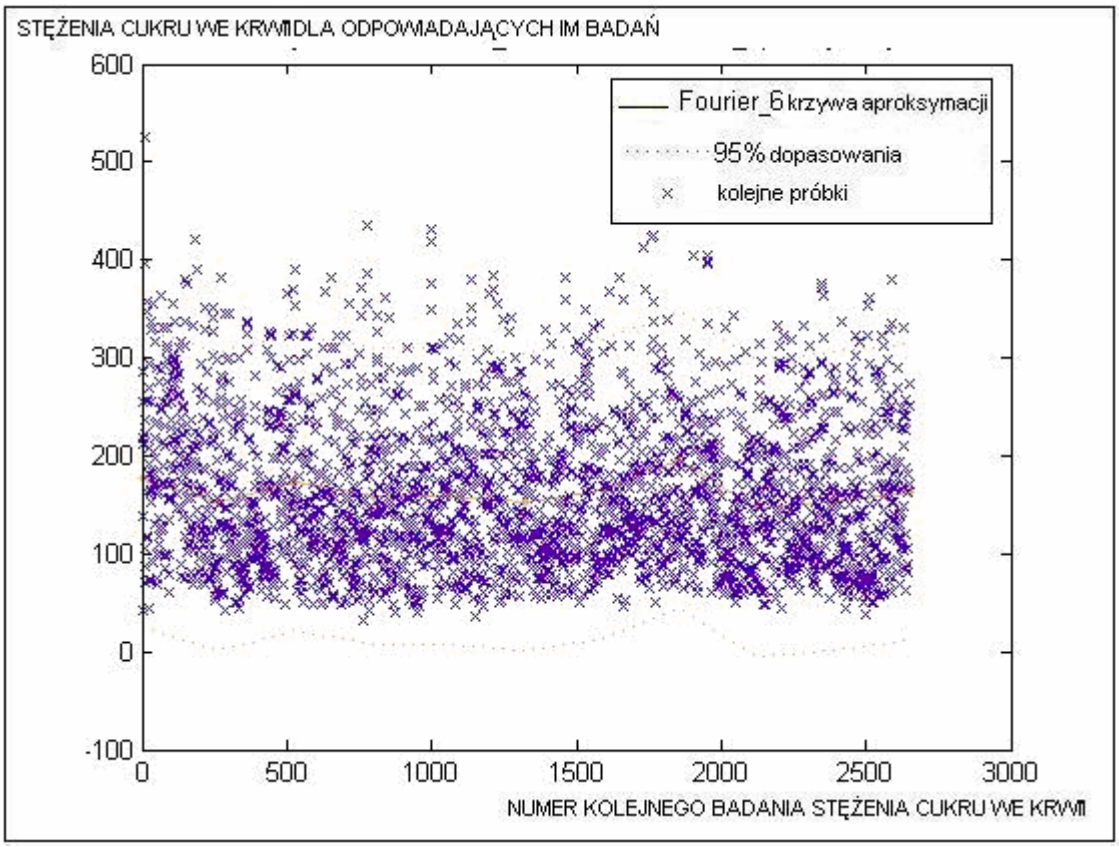
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 163.7 (159.6, 167.8)
a1 = 6.657 (0.9232, 12.39)
b1 = 0.304 (-5.567, 6.175)
a2 = 5.081 (-0.7848, 10.95)
b2 = 4.761 (-1.195, 10.72)
a3 = 7.95 (2.216, 13.68)
b3 = 2.253 (-4.219, 8.724)
a4 = 0.9493 (-5.121, 7.02)
b4 = 4.292 (-1.566, 10.15)
a5 = -8.489 (-15.37, -1.607)
b5 = 6.375 (-1.567, 14.32)
a6 = 0.2972 (-5.299, 5.894)
b6 = -0.1278 (-5.842, 5.587)
w = 0.003586 (0.003486, 0.003687)

Goodness of fit:

SSE: 1.571e+007
R-square: 0.02854
Adjusted R-square: 0.02375
RMSE: 77.2

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	24.498	176.361	328.223
265.9	1.89642	153.656	305.415
530.8	21.1461	172.815	324.484
795.7	7.88286	159.57	311.258
1060.6	7.11345	159.033	310.952
1325.5	0.940282	152.868	304.795
1590.4	13.8715	165.792	317.712
1855.3	43.3931	195.061	346.729
2120.2	-4.63819	147.055	298.748
2385.1	2.0321	153.736	305.441
2650	10.5828	162.37	314.157


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Fourier_6 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
-100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Fourier7:

f(x) =

a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w) +
a2*cos(2*x*w) + b2*sin(2*x*w) + a3*cos(3*x*w) + b3*sin(3*x*w) +
a4*cos(4*x*w) + b4*sin(4*x*w) + a5*cos(5*x*w) + b5*sin(5*x*w) +
a6*cos(6*x*w) + b6*sin(6*x*w) + a7*cos(7*x*w) + b7*sin(7*x*w)

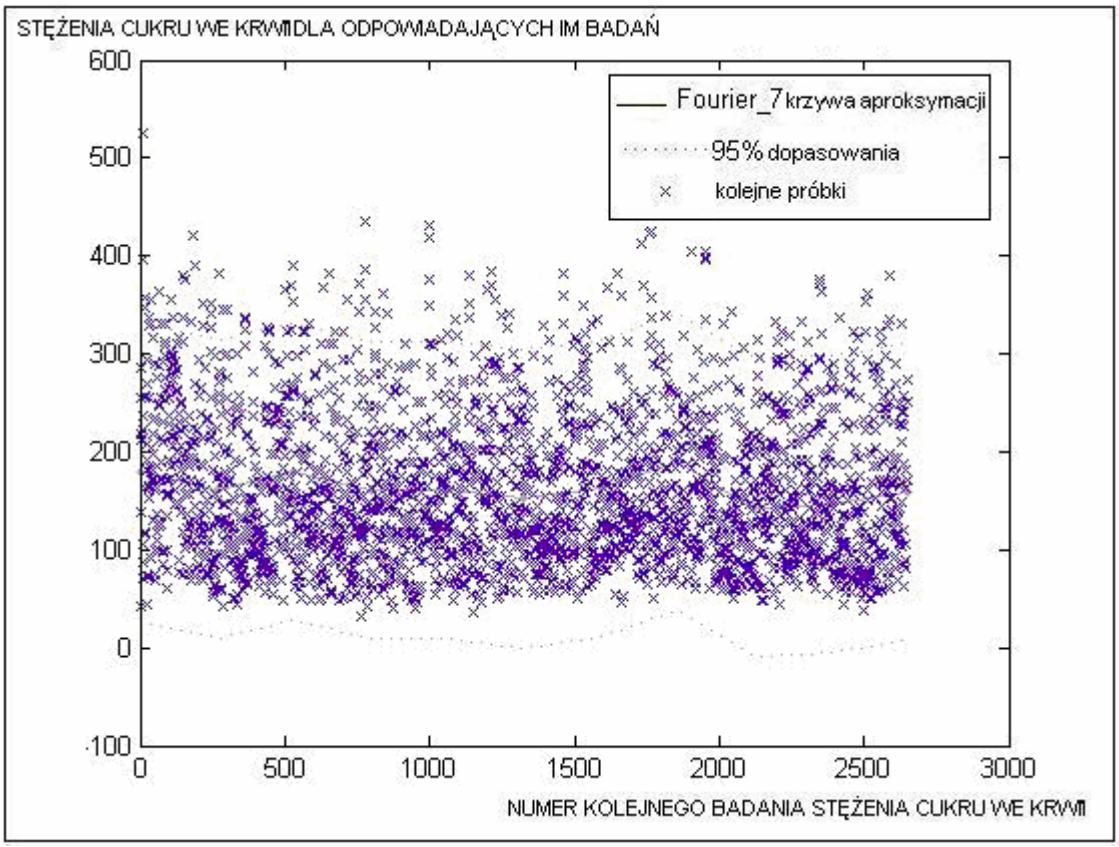
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 163.7 (159.7, 167.8)
a1 = 6.359 (0.6594, 12.06)
b1 = 0.4396 (-5.447, 6.326)
a2 = 4.782 (-1.062, 10.63)
b2 = 5.299 (-0.6287, 11.23)
a3 = 7.809 (2.064, 13.55)
b3 = 3.091 (-3.324, 9.507)
a4 = 0.2156 (-5.931, 6.362)
b4 = 4.99 (-0.8262, 10.81)
a5 = -9.701 (-15.78, -3.621)
b5 = 3.177 (-5.148, 11.5)
a6 = -0.3922 (-6.225, 5.441)
b6 = 1.698 (-4.071, 7.468)
a7 = 5.66 (-0.8805, 12.2)
b7 = 3.526 (-4.146, 11.2)
w = 0.00363 (0.003536, 0.003725)

Goodness of fit:

SSE: 1.566e+007
R-square: 0.03164
Adjusted R-square: 0.02613
RMSE: 77.1

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	24.498	176.361	328.223
265.9	1.89642	153.656	305.415
530.8	21.1461	172.815	324.484
795.7	7.88286	159.57	311.258
1060.6	7.11345	159.033	310.952
1325.5	0.940282	152.868	304.795
1590.4	13.8715	165.792	317.712
1855.3	43.3931	195.061	346.729
2120.2	-4.63819	147.055	298.748
2385.1	2.0321	153.736	305.441
2650	10.5828	162.37	314.157


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Fourier_7 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
-100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Fourier8:

f(x) =

a0 + a1*cos(x*w) + b1*sin(x*w) +
a2*cos(2*x*w) + b2*sin(2*x*w) + a3*cos(3*x*w) + b3*sin(3*x*w) +
a4*cos(4*x*w) + b4*sin(4*x*w) + a5*cos(5*x*w) + b5*sin(5*x*w) +
a6*cos(6*x*w) + b6*sin(6*x*w) + a7*cos(7*x*w) + b7*sin(7*x*w) +
a8*cos(8*x*w) + b8*sin(8*x*w)

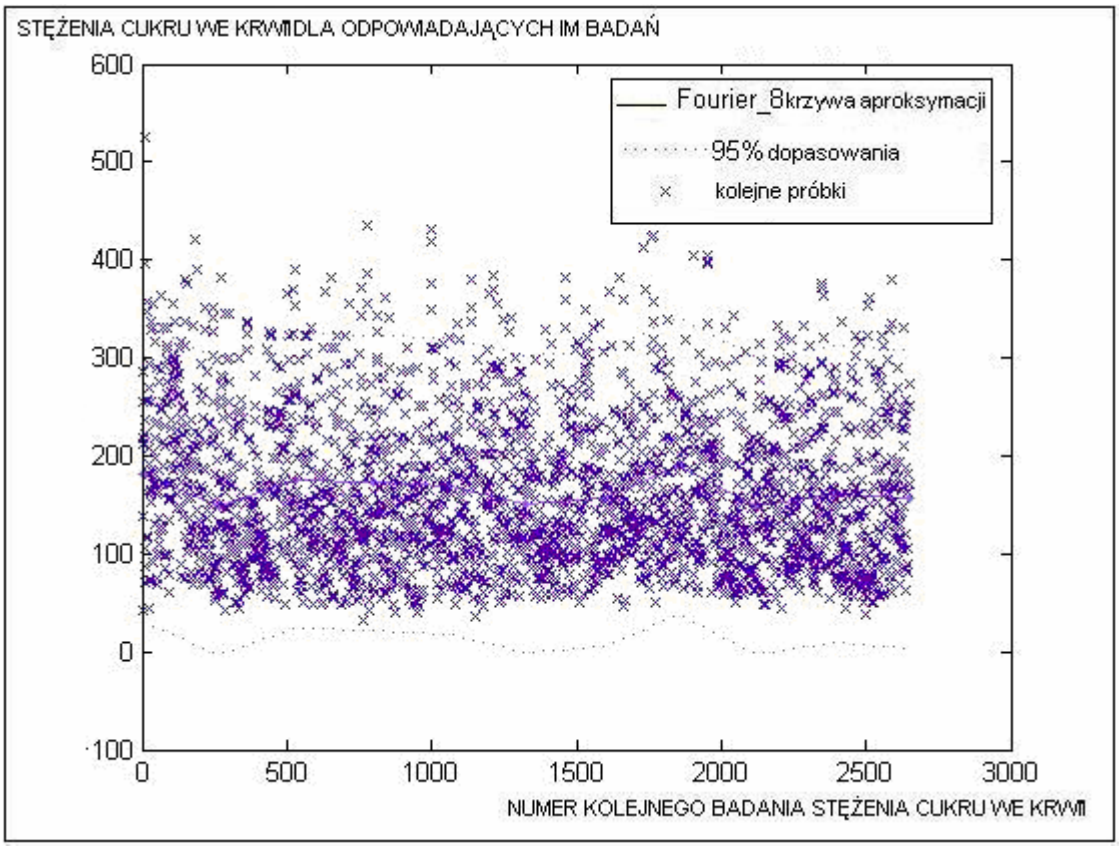
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a0 = 163.6 (159.5, 167.7)
a1 = 6.94 (1.139, 12.74)
b1 = -0.003472 (-5.788, 5.781)
a2 = 5.405 (-0.4319, 11.24)
b2 = 4.25 (-1.608, 10.11)
a3 = 7.791 (2.005, 13.58)
b3 = 0.8134 (-5.294, 6.921)
a4 = 1.385 (-4.513, 7.282)
b4 = 3.76 (-2.055, 9.576)
a5 = -4.51 (-12.23, 3.205)
b5 = 9.409 (3.284, 15.53)
a6 = -0.2751 (-6.031, 5.481)
b6 = 0.7367 (-5.029, 6.502)
a7 = 6.907 (1.102, 12.71)
b7 = -1.208 (-9.232, 6.815)
a8 = -6.056 (-13.68, 1.57)
b8 = -6.184 (-13.65, 1.288)
w = 0.003518 (0.003441, 0.003595)

Goodness of fit:

SSE: 1.56e+007
R-square: 0.03536
Adjusted R-square: 0.02913
RMSE: 76.99

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	29.8036	181.264	332.725
265.9	-3.03532	148.309	299.653
530.8	22.9948	174.318	325.641
795.7	20.9016	172.237	323.572
1060.6	17.2785	168.943	320.607
1325.5	-0.331975	151.334	303
1590.4	5.79217	157.455	309.117
1855.3	38.3297	189.682	341.034
2120.2	-2.40841	148.931	300.271
2385.1	9.01499	160.443	311.872
2650	4.36565	155.983	307.6

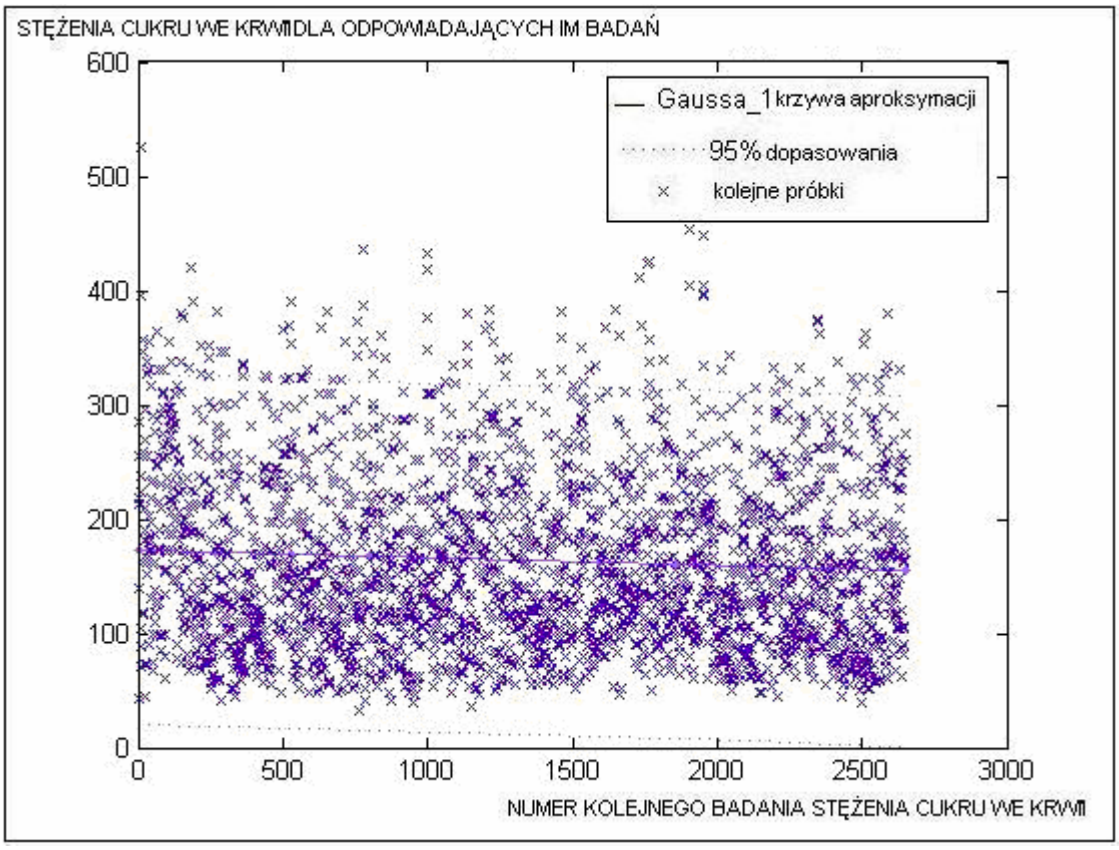

STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Fourier_8krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
-100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

Z. 3. Aproksymacja funkcją Gaussa.

General model Gauss1:
f(x) = a1*exp(-((x-b1)/c1)^2)
Coefficients (with 99% confidence bounds):
a1 = 219 (-1453, 1892)
b1 = -1.167e+004 (-3.575e+005, 3.342e+005)
c1 = 2.421e+004 (-2.984e+005, 3.468e+005)

Goodness of fit:
SSE: 1.609e+007
R-square: 0.005178
Adjusted R-square: 0.004427
RMSE: 77.96

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	20.5143	173.65	326.785
265.9	18.8257	171.807	324.789
530.8	17.0169	169.944	322.871
795.7	15.1397	168.06	320.98
1060.6	13.2294	166.158	319.086
1325.5	11.3057	164.237	317.169
1590.4	9.37455	162.3	315.226
1855.3	7.42961	160.348	313.266
2120.2	5.45353	158.381	311.308
2385.1	3.41946	156.4	309.381
2650	1.29258	154.408	307.523



General model Gauss2:

f(x) = a1*exp(-((x-b1)/c1)^2) + a2*exp(-((x-b2)/c2)^2)

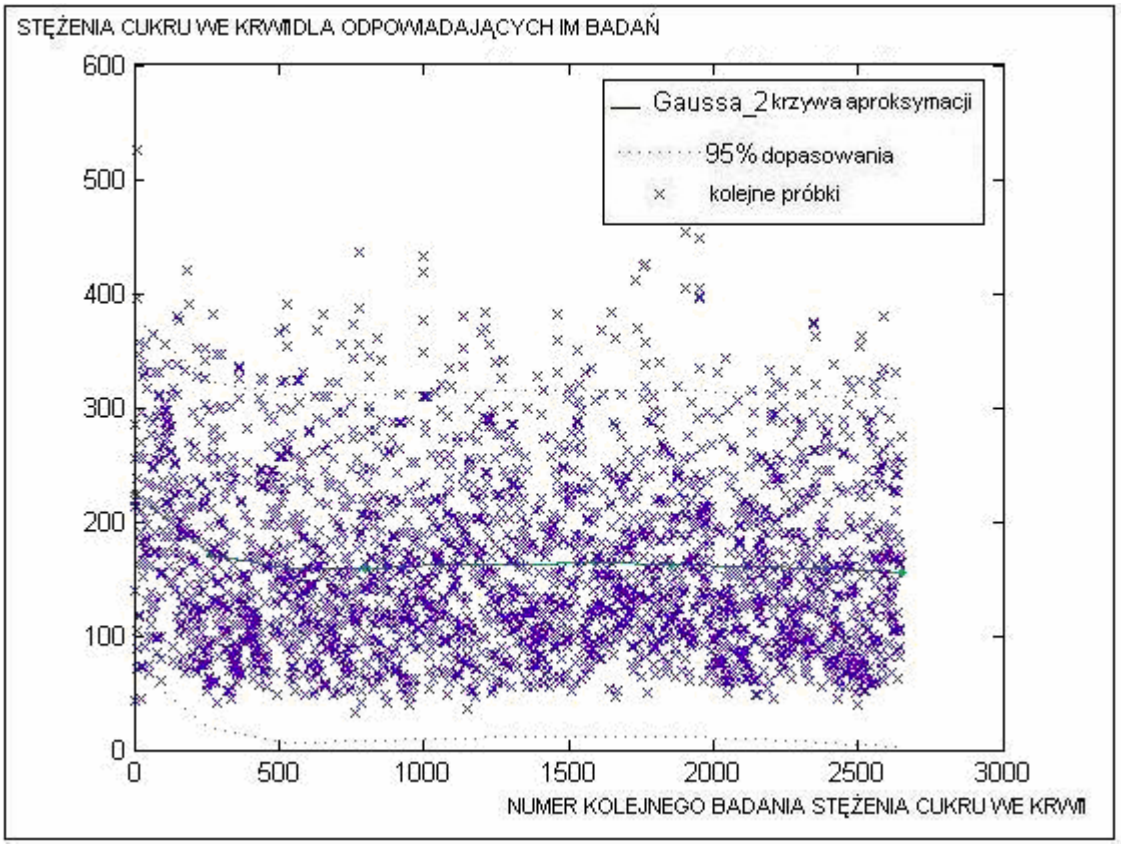
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a1 = 361 (-7243, 7965)
b1 = -678 (-8627, 7271)
c1 = 547.8 (-2249, 3345)
a2 = 163.3 (156.6, 170)
b2 = 1559 (878.2, 2240)
c2 = 4810 (-1019, 1.064e+004)

Goodness of fit:

SSE: 1.586e+007
R-square: 0.01941
Adjusted R-square: 0.01756
RMSE: 77.44

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	70.0253	224.705	379.384
265.9	18.3139	170.439	322.565
530.8	6.73418	158.756	310.778
795.7	7.47315	159.474	311.476
1060.6	9.60113	161.547	313.492
1325.5	10.9638	162.892	314.82
1590.4	11.3263	163.269	315.212
1855.3	10.7184	162.658	314.598
2120.2	9.14299	161.07	312.997
2385.1	6.5585	158.532	310.506
2650	2.89234	155.092	307.291



General model Gauss3:

f(x) =

a1*exp(-((x-b1)/c1)^2) + a2*exp(-((x-b2)/c2)^2) +

a3*exp(-((x-b3)/c3)^2)

Coefficients (with 99% confidence bounds):

a1 = 59.85 (-34.33, 154)

b1 = 80.28 (-13.49, 174)

c1 = 126.7 (-31.97, 285.3)

a2 = 97.18 (-1.046e+006, 1.046e+006)

b2 = 8384 (-4.396e+007, 4.398e+007)

c2 = 4558 (-3.974e+007, 3.975e+007)

a3 = 155.1 (-1.737e+005, 1.74e+005)

b3 = 933.5 (-5.11e+006, 5.112e+006)

c3 = 4792 (-3.409e+006, 3.419e+006)

Goodness of fit:

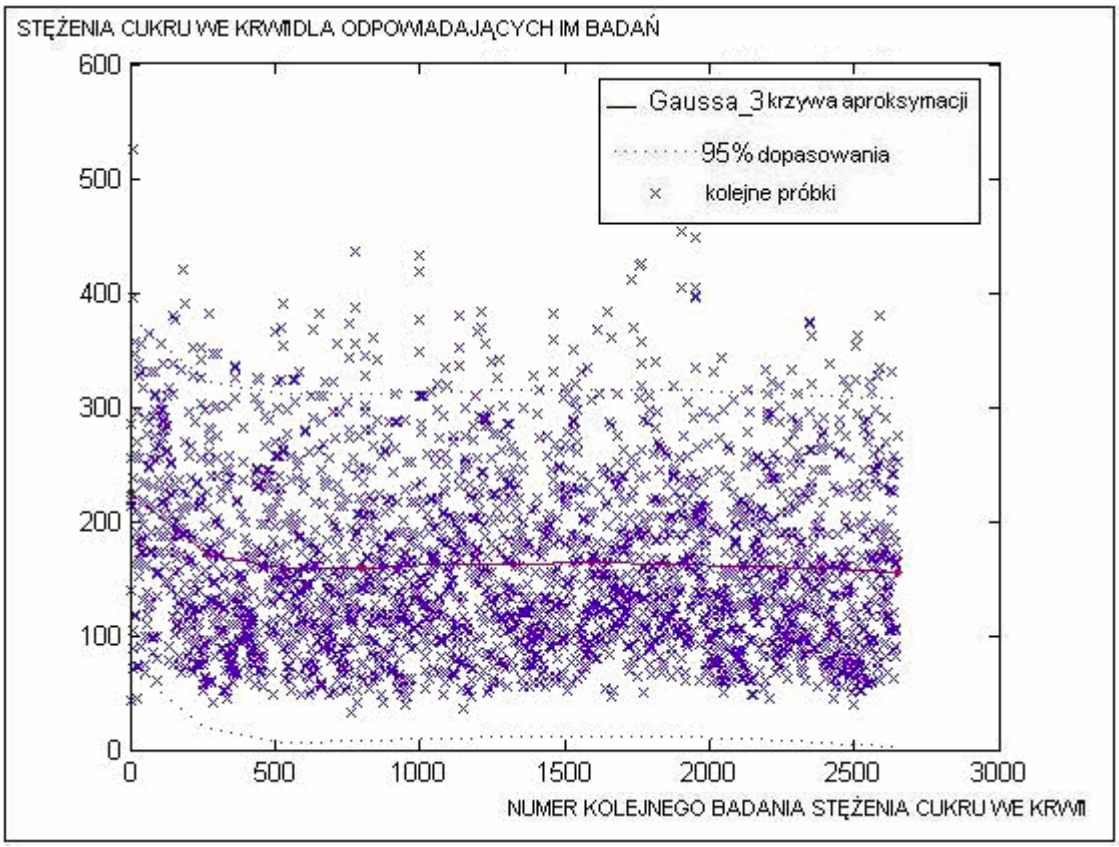
SSE: 1.582e+007

R-square: 0.02191

Adjusted R-square: 0.01895

RMSE: 77.39

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	70.0253	224.705	379.384
265.9	18.3139	170.439	322.565
530.8	6.73418	158.756	310.778
795.7	7.47315	159.474	311.476
1060.6	9.60113	161.547	313.492
1325.5	10.9638	162.892	314.82
1590.4	11.3263	163.269	315.212
1855.3	10.7184	162.658	314.598
2120.2	9.14299	161.07	312.997
2385.1	6.5585	158.532	310.506
2650	2.89234	155.092	307.291


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Gaussa_3 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Gauss4:

f(x) =

a1*exp(-((x-b1)/c1)^2) + a2*exp(-((x-b2)/c2)^2) +

a3*exp(-((x-b3)/c3)^2) + a4*exp(-((x-b4)/c4)^2)

Coefficients (with 99% confidence bounds):

a1 = 99.52 (-223.7, 422.8)

b1 = 52.1 (-139.6, 243.8)

c1 = 165.4 (-99.05, 429.8)

a2 = 168.7 (-5742, 6080)

b2 = 3355 (-9.469e+004, 1.014e+005)

c2 = 1581 (-2.913e+005, 2.944e+005)

a3 = 116.5 (-1901, 2134)

b3 = 347.4 (-4485, 5180)

c3 = 679.2 (-4127, 5485)

a4 = 116.3 (-1.717e+004, 1.741e+004)

b4 = 1429 (-1.601e+004, 1.887e+004)

c4 = 937.4 (-4.178e+004, 4.365e+004)

Goodness of fit:

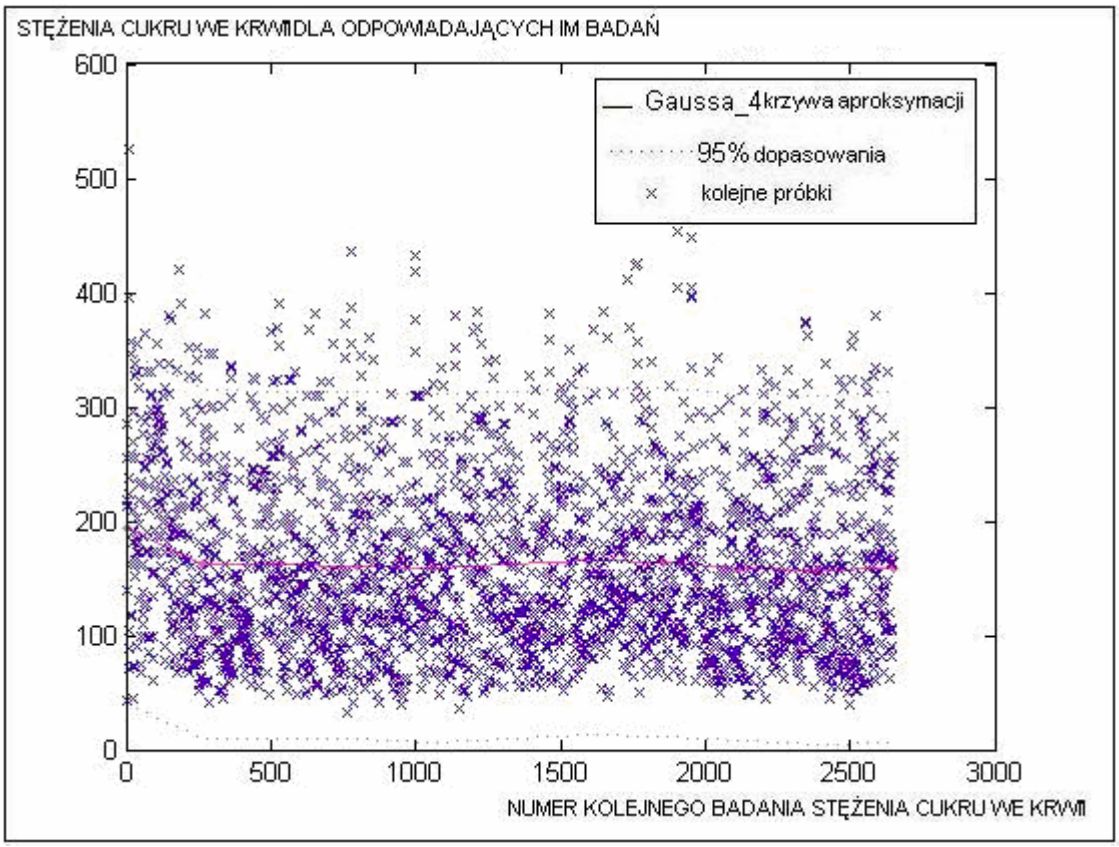
SSE: 1.58e+007

R-square: 0.02275

Adjusted R-square: 0.01867

RMSE: 77.4

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	39.0375	193.581	348.124
265.9	9.95771	162.222	314.487
530.8	9.63976	161.733	313.826
795.7	9.32338	161.343	313.363
1060.6	6.90104	158.886	310.87
1325.5	10.0229	162.004	313.985
1590.4	13.5164	165.512	317.507
1855.3	11.9845	163.984	315.984
2120.2	7.28054	159.282	311.283
2385.1	4.8239	156.87	308.915
2650	5.49485	159.571	313.648


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Gaussa_4krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Gauss5:

f(x) =

a1*exp(-((x-b1)/c1)^2) + a2*exp(-((x-b2)/c2)^2) +
a3*exp(-((x-b3)/c3)^2) + a4*exp(-((x-b4)/c4)^2) +
a5*exp(-((x-b5)/c5)^2)

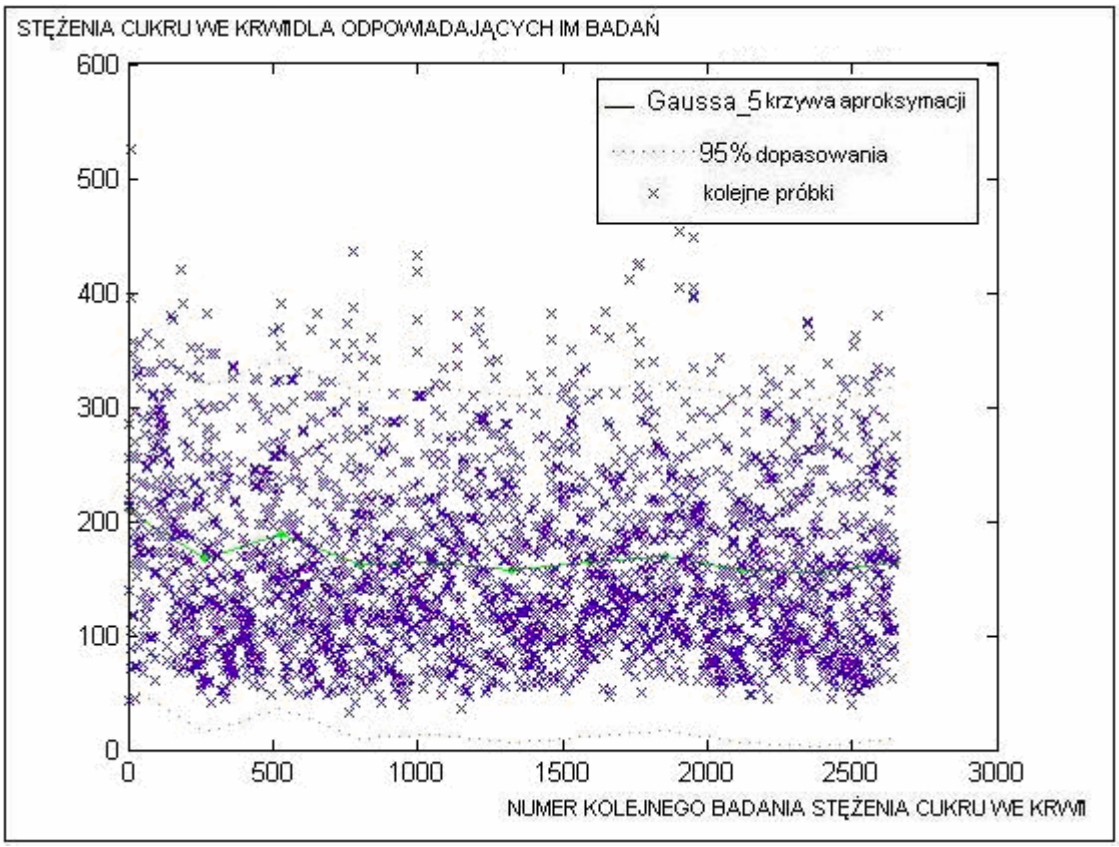
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a1 = 196.5 (78.79, 314.2)
b1 = 52.54 (-35.01, 140.1)
c1 = 226.2 (19.12, 433.3)
a2 = 133.3 (-1543, 1810)
b2 = 1703 (433.6, 2972)
c2 = 525.2 (-3110, 4161)
a3 = 139.5 (-180.3, 459.2)
b3 = 495.4 (251.5, 739.3)
c3 = 293.7 (-241.3, 828.7)
a4 = 132.9 (-509.2, 775.1)
b4 = 1019 (484.8, 1553)
c4 = 393.8 (-933.9, 1721)
a5 = 160.3 (-150, 470.6)
b5 = 2749 (1432, 4067)
c5 = 796.3 (-1.147e+004, 1.306e+004)

Goodness of fit:

SSE: 1.575e+007
R-square: 0.02576
Adjusted R-square: 0.02058
RMSE: 77.32

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	55.319	209.099	362.88
265.9	15.5919	167.316	319.04
530.8	35.5328	187.966	340.398
795.7	10.241	162.053	313.866
1060.6	13.0179	164.778	316.538
1325.5	6.02558	157.636	309.246
1590.4	12.2596	163.821	315.382
1855.3	17.0343	168.54	320.046
2120.2	5.97029	157.464	308.957
2385.1	3.34661	154.872	306.397
2650	9.90585	163.496	317.086


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Gaussa_5 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Gauss6:

f(x) =

a1*exp(-((x-b1)/c1)^2) + a2*exp(-((x-b2)/c2)^2) +
a3*exp(-((x-b3)/c3)^2) + a4*exp(-((x-b4)/c4)^2) +
a5*exp(-((x-b5)/c5)^2) + a6*exp(-((x-b6)/c6)^2)

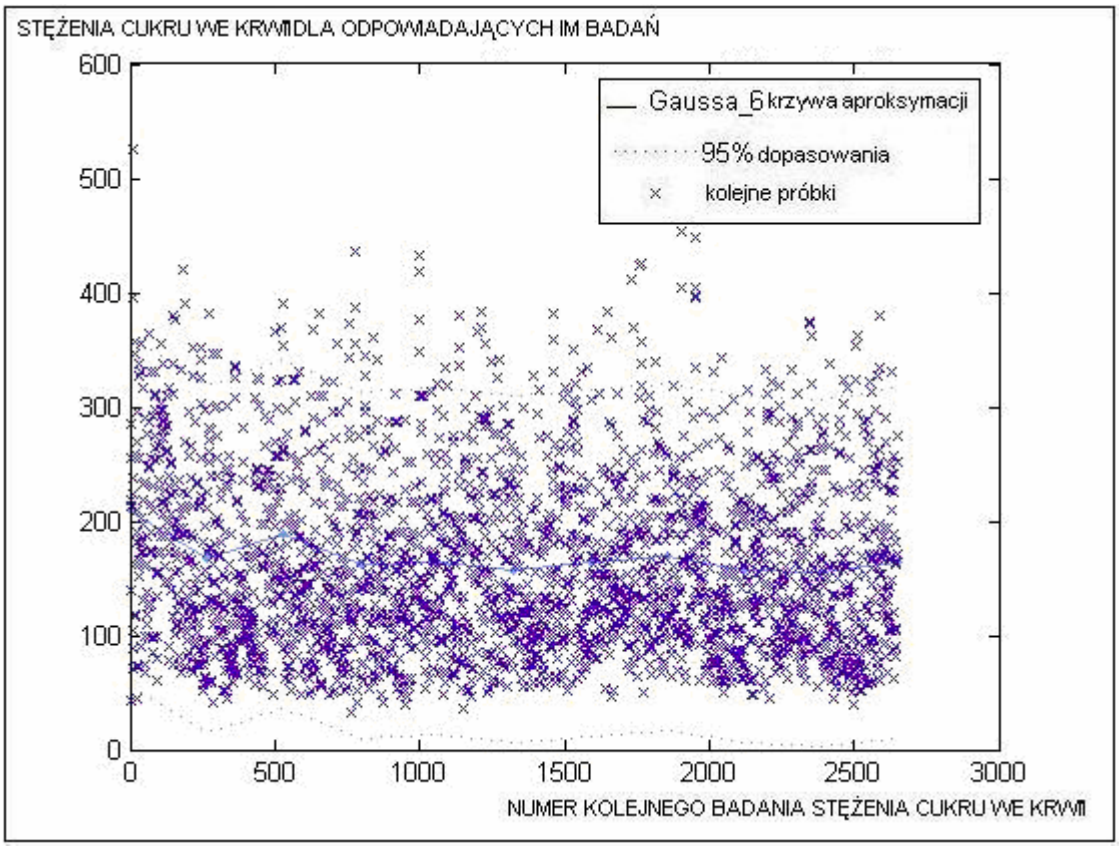
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a1 = -142.2 (-3654, 3370)
b1 = 927.9 (731.6, 1124)
c1 = 215.2 (-611.1, 1041)
a2 = 118 (-2963, 3199)
b2 = 1598 (511.3, 2684)
c2 = 600.7 (-4596, 5797)
a3 = 68.28 (12.84, 123.7)
b3 = 504.6 (480, 529.2)
c3 = 63.96 (13.37, 114.6)
a4 = 247 (-2994, 3488)
b4 = 907.2 (634.9, 1180)
c4 = 313.3 (-1015, 1641)
a5 = 168.6 (-533.5, 870.8)
b5 = 2948 (-9655, 1.555e+004)
c5 = 1169 (-3.778e+004, 4.011e+004)
a6 = 209 (97.38, 320.6)
b6 = 20.29 (-262.8, 303.4)
c6 = 485.9 (-650.4, 1622)

Goodness of fit:

SSE: 1.566e+007
R-square: 0.03191
Adjusted R-square: 0.02566
RMSE: 77.12

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	55.319	209.099	362.88
265.9	15.5919	167.316	319.04
530.8	35.5328	187.966	340.398
795.7	10.241	162.053	313.866
1060.6	13.0179	164.778	316.538
1325.5	6.02558	157.636	309.246
1590.4	12.2596	163.821	315.382
1855.3	17.0343	168.54	320.046
2120.2	5.97029	157.464	308.957
2385.1	3.34661	154.872	306.397
2650	9.90585	163.496	317.086


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Gaussa_6 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Gauss7:

f(x) =

a1*exp(-((x-b1)/c1)^2) + a2*exp(-((x-b2)/c2)^2) +
a3*exp(-((x-b3)/c3)^2) + a4*exp(-((x-b4)/c4)^2) +
a5*exp(-((x-b5)/c5)^2) + a6*exp(-((x-b6)/c6)^2) +
a7*exp(-((x-b7)/c7)^2)

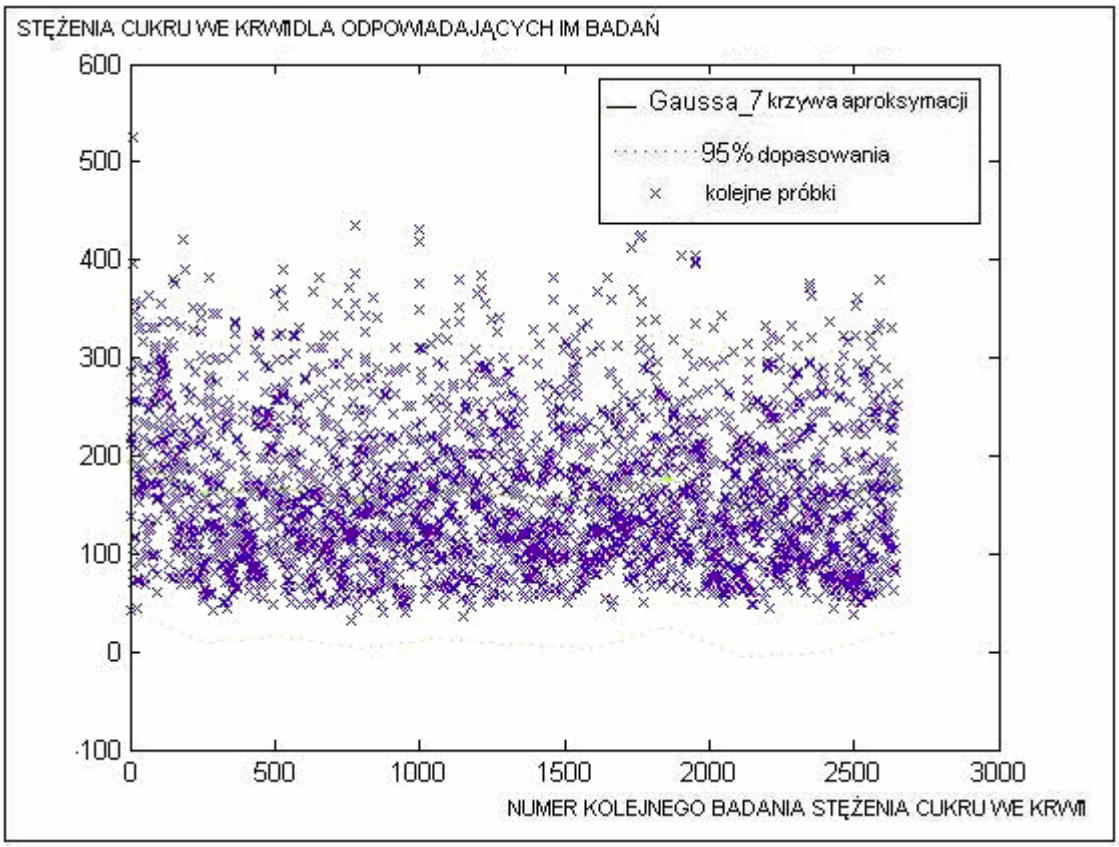
Coefficients (with 99% confidence bounds):

a1 = 95.36 (-544.4, 735.2)
b1 = 2267 (2210, 2325)
c1 = 159 (-134.5, 452.6)
a2 = -225.4 (-3032, 2581)
b2 = 2272 (2111, 2434)
c2 = 332 (-1657, 2321)
a3 = 302.1 (-3060, 3664)
b3 = 2278 (2047, 2508)
c3 = 755.1 (-5205, 6715)
a4 = 160.9 (113, 208.7)
b4 = 528.8 (213.7, 843.9)
c4 = 449.9 (-784.5, 1684)
a5 = 112.6 (-915.6, 1141)
b5 = 1166 (723, 1608)
c5 = 344.5 (-864.6, 1553)
a6 = 159.6 (-113.2, 432.5)
b6 = 41.38 (-24, 106.8)
c6 = 201.2 (-6.518, 408.9)
a7 = 86.45 (20.79, 152.1)
b7 = 1538 (1531, 1545)
c7 = 11.32 (1.079, 21.57)

Goodness of fit:

SSE: 1.558e+007
R-square: 0.0368
Adjusted R-square: 0.02947
RMSE: 76.97

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	40.0761	193.981	347.885
265.9	9.17918	160.639	312.099
530.8	15.1158	166.482	317.848
795.7	3.77993	155.092	306.405
1060.6	13.6005	164.89	316.179
1325.5	7.98406	159.321	310.658
1590.4	2.37288	153.813	305.253
1855.3	25.0835	176.522	327.961
2120.2	-4.45572	147.09	298.636
2385.1	-1.29289	150.328	301.949
2650	22.3292	175.448	328.568


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Gaussa_7 krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
-100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

General model Gauss8:

f(x) =

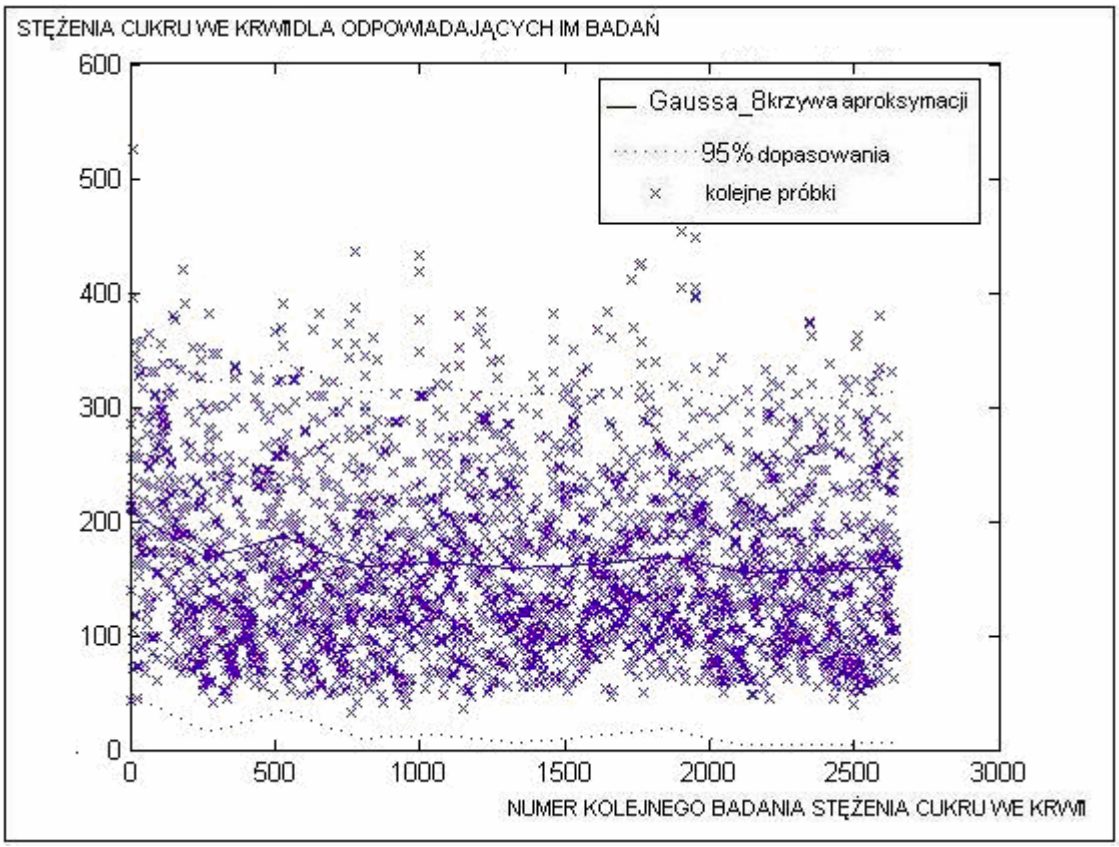
a1*exp(-((x-b1)/c1)^2) + a2*exp(-((x-b2)/c2)^2) +
a3*exp(-((x-b3)/c3)^2) + a4*exp(-((x-b4)/c4)^2) +
a5*exp(-((x-b5)/c5)^2) + a6*exp(-((x-b6)/c6)^2) +
a7*exp(-((x-b7)/c7)^2) + a8*exp(-((x-b8)/c8)^2)

Coefficients (with 99% confidence bounds):

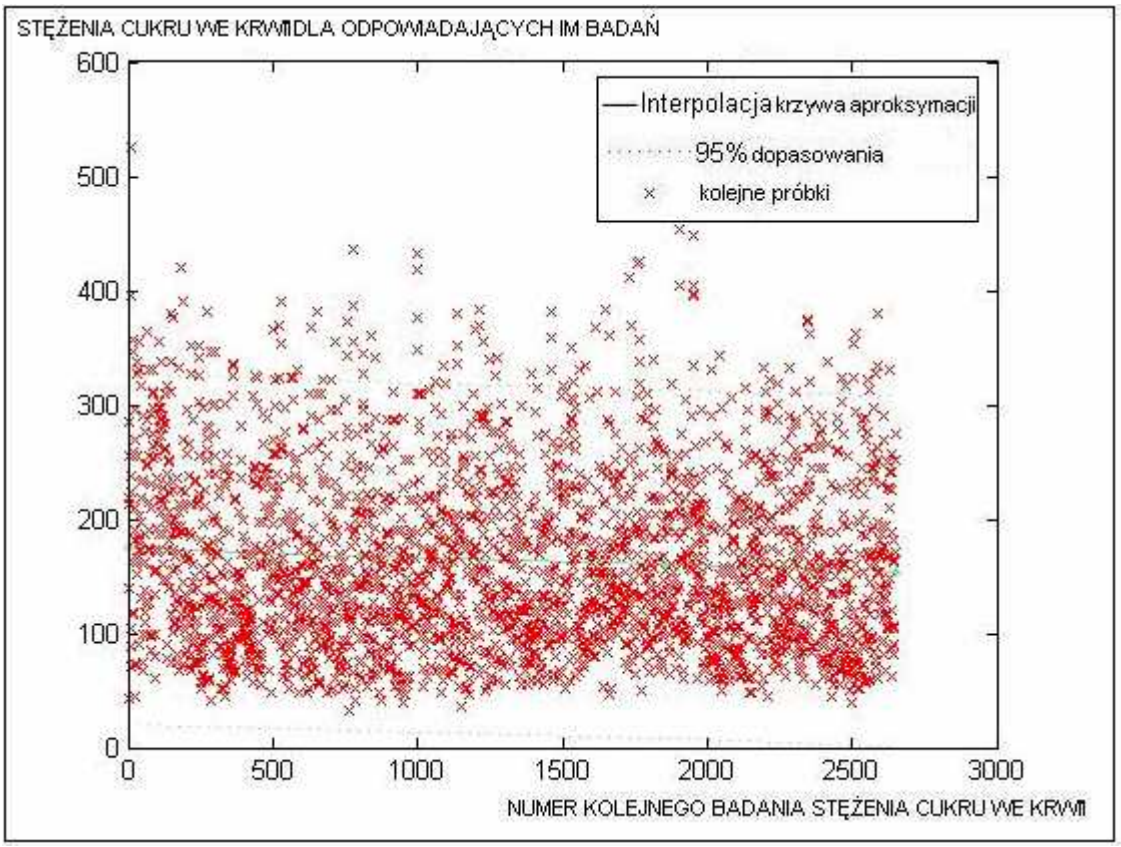
a1 =	19.12	(-3.048e+007, 3.048e+007)
b1 =	-1360	(-1.474e+009, 1.474e+009)
c1 =	868.6	(-8.43e+008, 8.43e+008)
a2 =	183.7	(-32.88, 400.2)
b2 =	1813	(1812, 1814)
c2 =	1.016	(-0.3761, 2.408)
a3 =	158.8	(48.62, 268.9)
b3 =	2642	(1564, 3721)
c3 =	864.1	(-7408, 9136)
a4 =	113.9	(-2.525e+004, 2.547e+004)
b4 =	725.8	(-1160, 2612)
c4 =	230	(-6716, 7176)
a5 =	116.2	(-2.002e+004, 2.026e+004)
b5 =	1105	(-1.219e+004, 1.44e+004)
c5 =	274.7	(-7892, 8442)
a6 =	207.1	(-1.663e+006, 1.663e+006)
b6 =	38.05	(-7.924e+005, 7.925e+005)
c6 =	476.9	(-7.146e+005, 7.155e+005)
a7 =	122.8	(-1720, 1966)
b7 =	1635	(-1856, 5127)
c7 =	483.6	(-3102, 4069)
a8 =	69.79	(-0.6664, 140.3)
b8 =	503.1	(472.2, 534)
c8 =	64.59	(7.877, 121.3)

Goodness of fit:

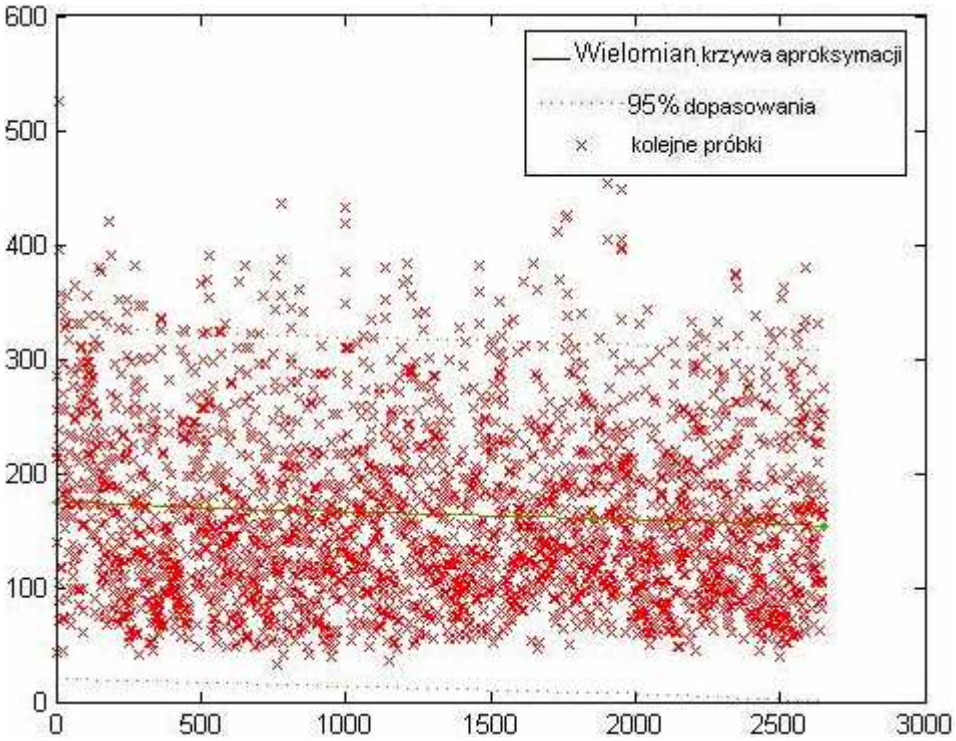
SSE: 1.562e+007
R-square: 0.03434
Adjusted R-square: 0.02588
RMSE: 77.11


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Gaussa_8krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
600
500
400
300
200
100
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

Z. 4. Interpolacja.



Z. 5. Aproksymacja wielomianem.



Linear model Poly2:

f(x) = p1*x^2 + p2*x + p3

Coefficients (with 99% confidence bounds):

p1 = 8.756e-006 (1.311e-006, 1.62e-005)

p2 = -0.03063 (-0.05102, -0.01025)

p3 = 184.3 (172.6, 196)

Goodness of fit:

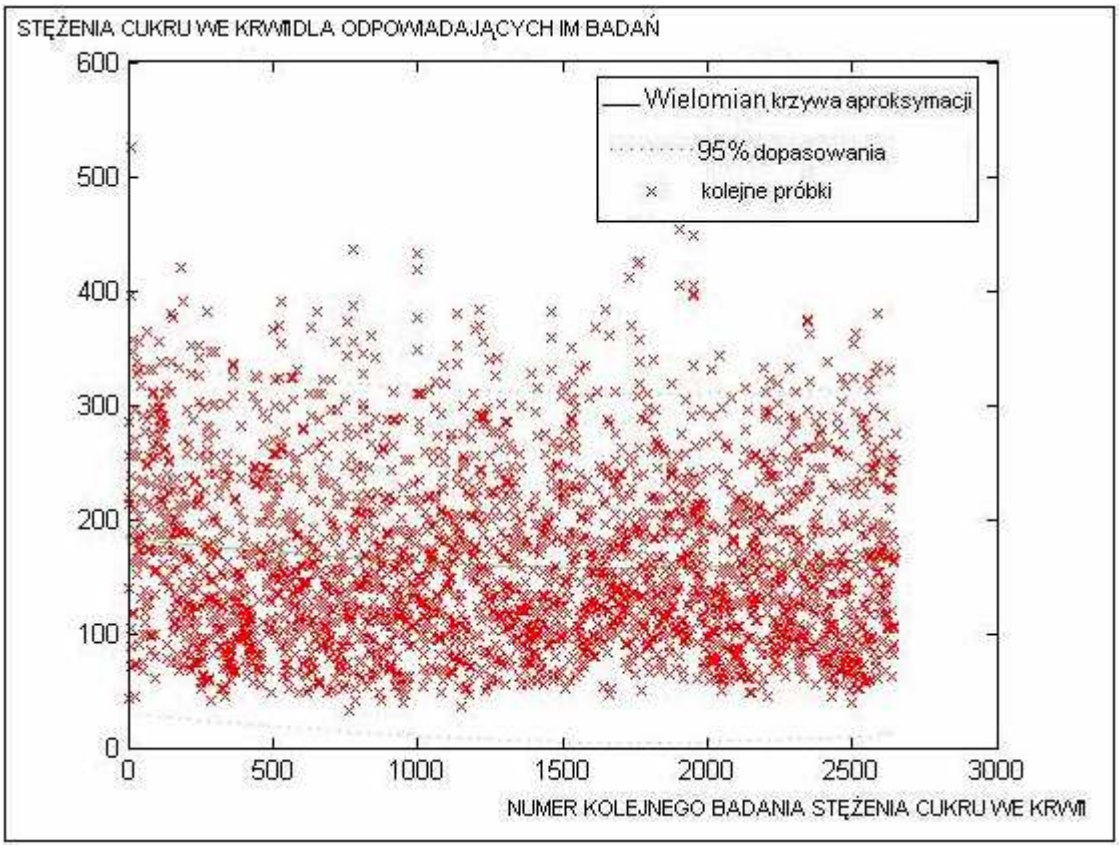
SSE: 1.603e+007

R-square: 0.008724

Adjusted R-square: 0.007975

RMSE: 77.82

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	31.3794	184.232	337.085
265.9	24.0278	176.736	329.445
530.8	17.8151	170.469	323.123
795.7	12.7847	165.431	318.077
1060.6	8.96775	161.622	314.276
1325.5	6.38274	159.042	311.7
1590.4	5.0359	157.69	310.344
1855.3	4.92103	157.567	310.214
2120.2	6.01952	158.674	311.328
2385.1	8.30034	161.009	313.717
2650	11.7201	164.573	317.425

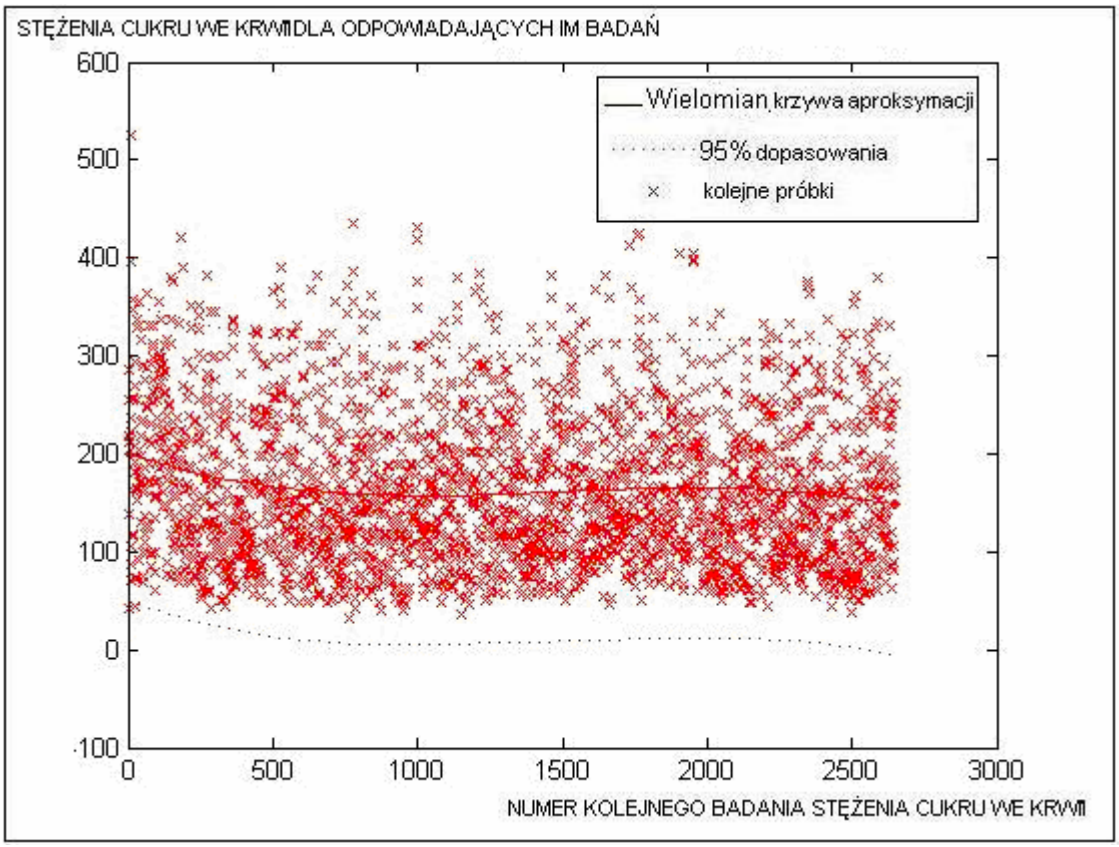


Warnings during fitting:
Equation is badly conditioned. Remove repeated data points
or try centering and scaling.

Linear model Poly3:
f(x) = p1*x^3 + p2*x^2 + p3*x + p4
Coefficients (with 99% confidence bounds):
p1 = -1.748e-008 (-2.853e-008, -6.431e-009)
p2 = 7.826e-005 (3.371e-005, 0.0001228)
p3 = -0.1043 (-0.1552, -0.05352)
p4 = 200.6 (185, 216.1)

Goodness of fit:
SSE: 1.593e+007
R-square: 0.01492
Adjusted R-square: 0.0138
RMSE: 77.59

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	47.8558	200.459	353.061
265.9	25.7603	178.021	330.282
530.8	12.3785	164.61	316.841
795.7	6.03943	158.276	310.512
1060.6	4.84848	157.07	309.291
1325.5	6.83149	159.042	311.252
1590.4	10.0212	162.242	314.463
1855.3	12.486	164.723	316.959
2120.2	12.3014	164.533	316.764
2385.1	7.4631	159.724	311.985
2650	-4.25673	148.346	300.949

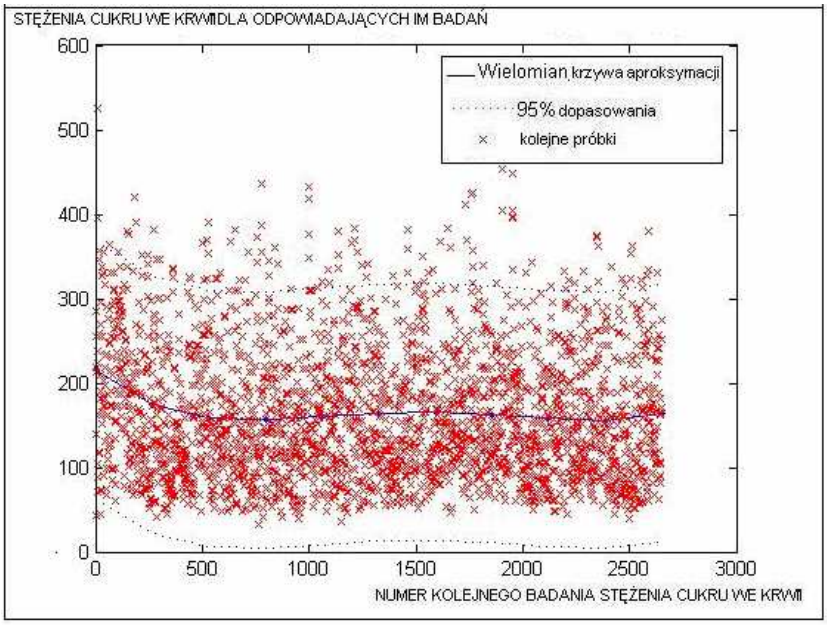


Warnings during fitting:
Equation is badly conditioned. Remove repeated data points
or try centering and scaling.

Linear model Poly4:
f(x) = p1*x^4 + p2*x^3 + p3*x^2 + p4*x + p5
Coefficients (with 99% confidence bounds):
p1 = 2.204e-011 (5.526e-012, 3.855e-011)
p2 = -1.343e-007 (-2.225e-007, -4.609e-008)
p3 = 0.0002774 (0.0001217, 0.0004331)
p4 = -0.2217 (-0.3232, -0.1202)
p5 = 216.1 (196.7, 235.6)

Goodness of fit:
SSE: 1.586e+007
R-square: 0.0193
Adjusted R-square: 0.01782
RMSE: 77.43

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	63.3789	215.925	368.471
265.9	22.4258	174.39	326.354
530.8	6.31474	158.278	310.242
795.7	4.59698	156.526	308.455
1060.6	8.74871	160.673	312.597
1325.5	12.9278	164.863	316.799
1590.4	13.9214	165.846	317.77
1855.3	11.0436	162.973	314.902
2120.2	6.23765	158.201	310.165
2385.1	4.12864	156.093	308.057
2650	11.2664	163.813	316.359

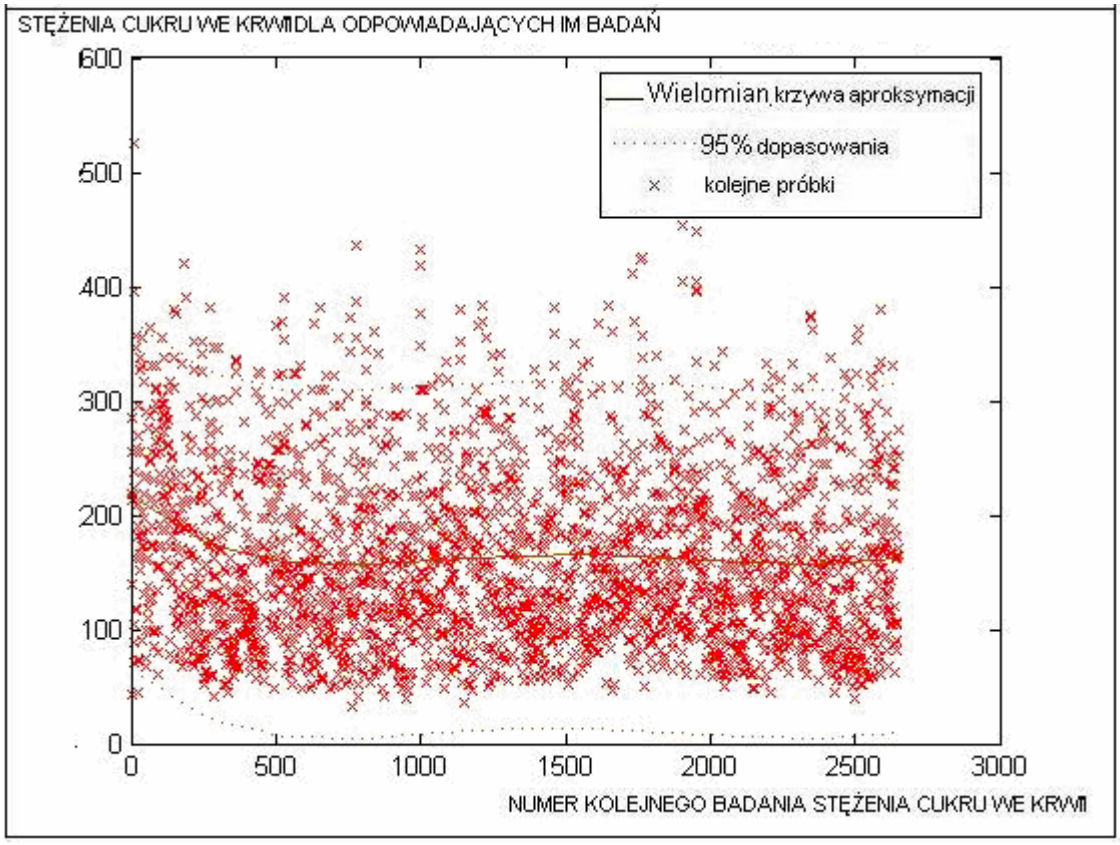


Warnings during fitting:
Equation is badly conditioned. Remove repeated data points
or try centering and scaling.

Linear model Poly5:
f(x) = p1*x^5 + p2*x^4 + p3*x^3 + p4*x^2 + p5*x + p6
Coefficients (with 99% confidence bounds):
p1 = -3.365e-015 (-2.817e-014, 2.144e-014)
p2 = 4.434e-011 (-1.209e-010, 2.095e-010)
p3 = -1.869e-007 (-5.842e-007, 2.104e-007)
p4 = 0.0003297 (-8.581e-005, 0.0007452)
p5 = -0.2415 (-0.4194, -0.0637)
p6 = 217.9 (194.6, 241.2)

Goodness of fit:
SSE: 1.586e+007
R-square: 0.01935
Adjusted R-square: 0.0175
RMSE: 77.45

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	64.779	217.66	370.542
265.9	21.6524	173.692	325.732
530.8	6.0168	158.013	310.009
795.7	5.02131	156.999	308.976
1060.6	9.23027	161.21	313.189
1325.5	12.9026	164.863	316.824
1590.4	13.3298	165.309	317.288
1855.3	10.5226	162.5	314.477
2120.2	6.47054	158.467	310.463
2385.1	4.75092	156.791	308.83
2650	9.19581	162.077	314.959

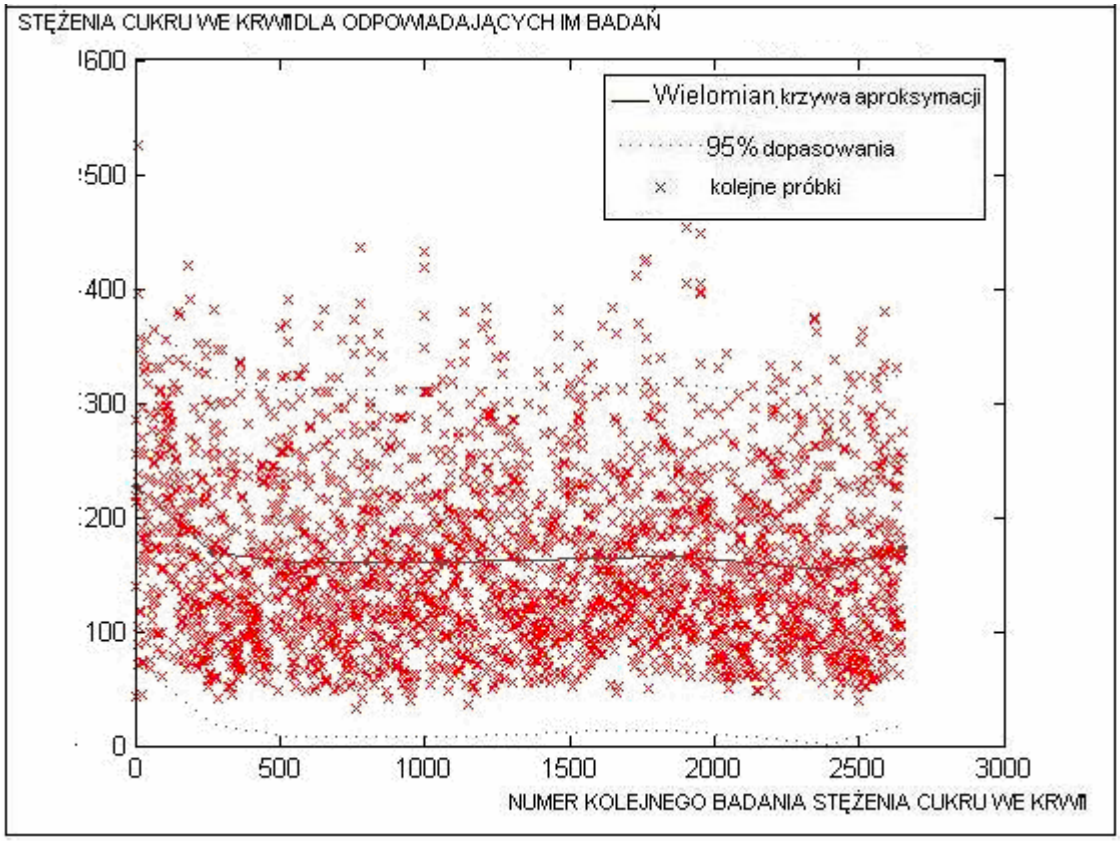


Warnings during fitting:
Equation is badly conditioned. Remove repeated data points
or try centering and scaling.

Linear model Poly6:
f(x) = p1*x^6 + p2*x^5 + p3*x^4 + p4*x^3 + p5*x^2 +
p6*x + p7
Coefficients (with 99% confidence bounds):
p1 = 2.666e-017 (-1.063e-017, 6.395e-017)
p2 = -2.154e-013 (-5.13e-013, 8.221e-014)
p3 = 6.831e-010 (-2.255e-010, 1.592e-009)
p4 = -1.09e-006 (-2.415e-006, 2.342e-007)
p5 = 0.0009286 (-6.439e-006, 0.001864)
p6 = -0.4005 (-0.6851, -0.1158)
p7 = 228 (200.7, 255.2)

Goodness of fit:
SSE: 1.584e+007
R-square: 0.02061
Adjusted R-square: 0.01839
RMSE: 77.41

xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	74.3976	227.573	380.749
265.9	17.7538	169.782	321.809
530.8	7.79947	159.738	311.676
795.7	7.98058	159.921	311.861
1060.6	8.49002	160.403	312.316
1325.5	9.81261	161.741	313.669
1590.4	12.5896	164.503	316.415
1855.3	13.4819	165.422	317.363
2120.2	8.25321	160.192	312.13
2385.1	0.852384	152.88	304.908
2650	18.8143	171.99	325.166

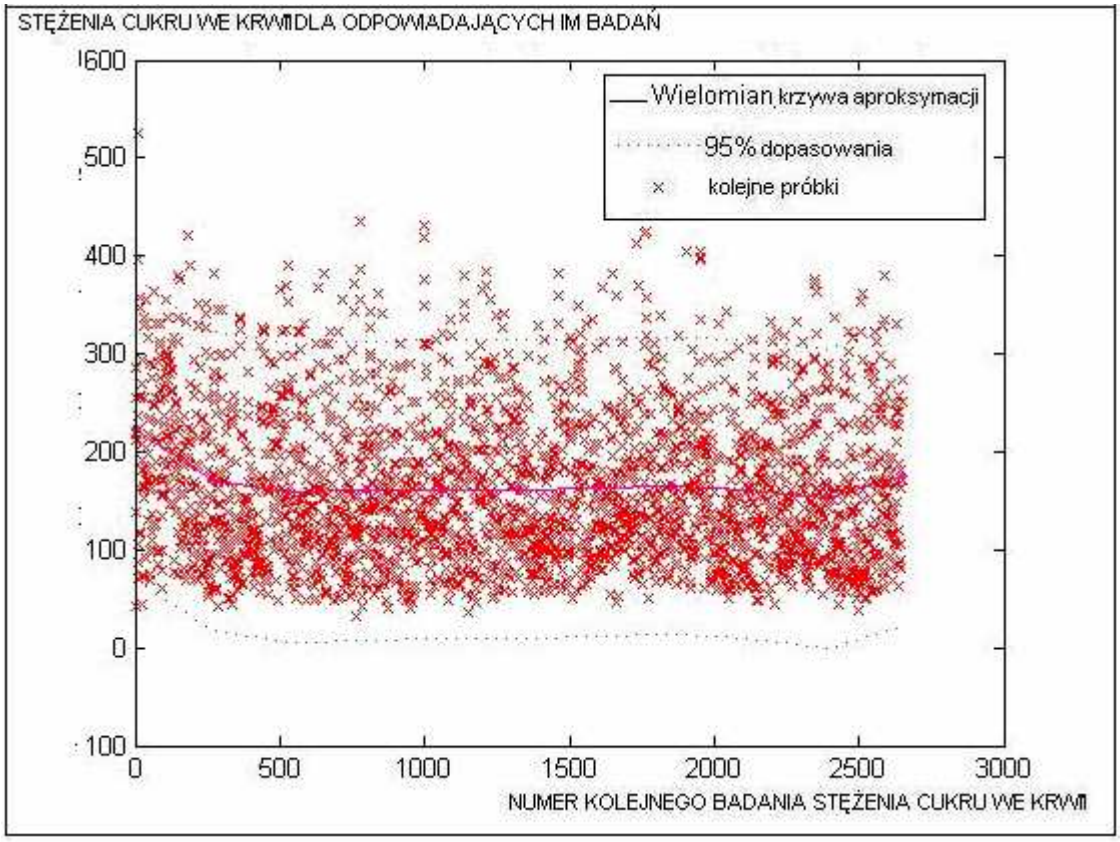


Warnings during fitting:
Equation is badly conditioned. Remove repeated data points
or try centering and scaling.

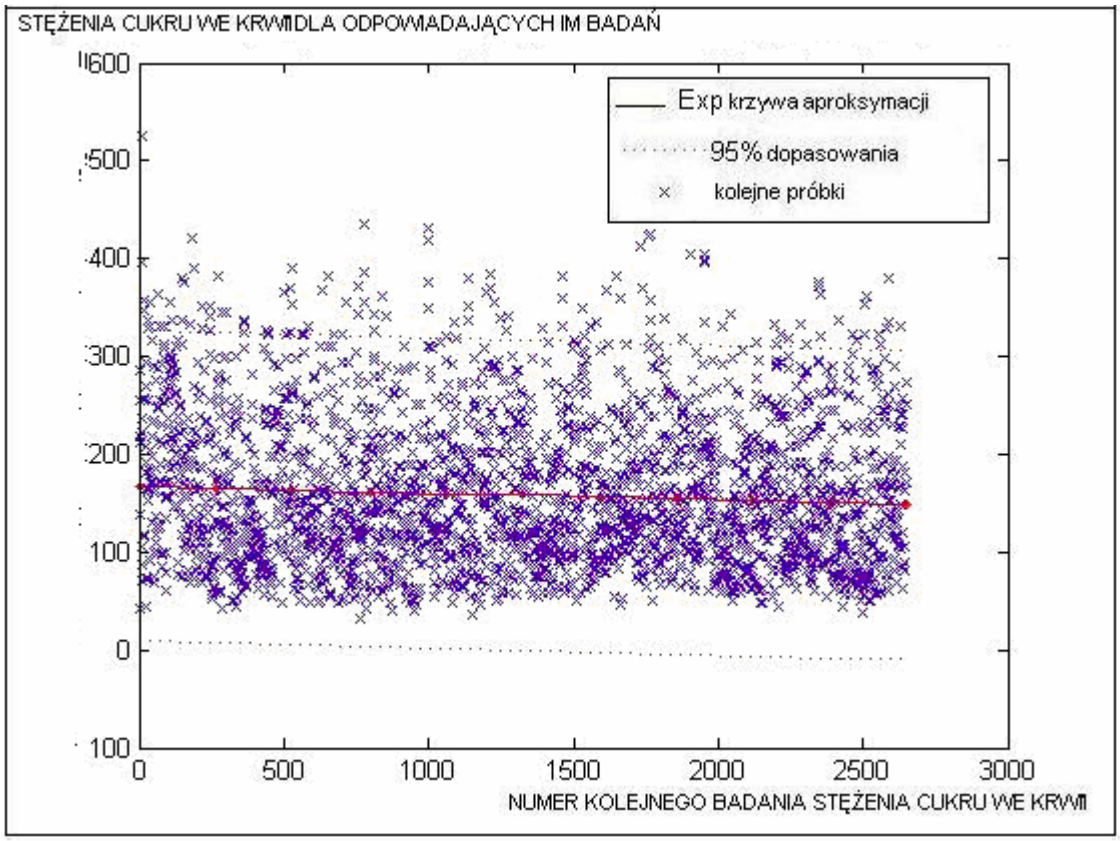
Linear model Poly7:
f(x) = p1*x^7 + p2*x^6 + p3*x^5 + p4*x^4 + p5*x^3 +
p6*x^2 + p7*x + p8
Coefficients (with 99% confidence bounds):
p1 = 1.554e-020 (-4.061e-020, 7.168e-020)
p2 = -1.175e-016 (-6.398e-016, 4.048e-016)
p3 = 3.138e-013 (-1.622e-012, 2.249e-012)
p4 = -2.913e-010 (-3.928e-009, 3.345e-009)
p5 = -1.505e-007 (-3.795e-006, 3.494e-006)
p6 = 0.0004799 (-0.001392, 0.002352)
p7 = -0.3122 (-0.7397, 0.1152)
p8 = 223.8 (192.6, 255)

Goodness of fit:
SSE: 1.583e+007
R-square: 0.0208
Adjusted R-square: 0.0182
RMSE: 77.42

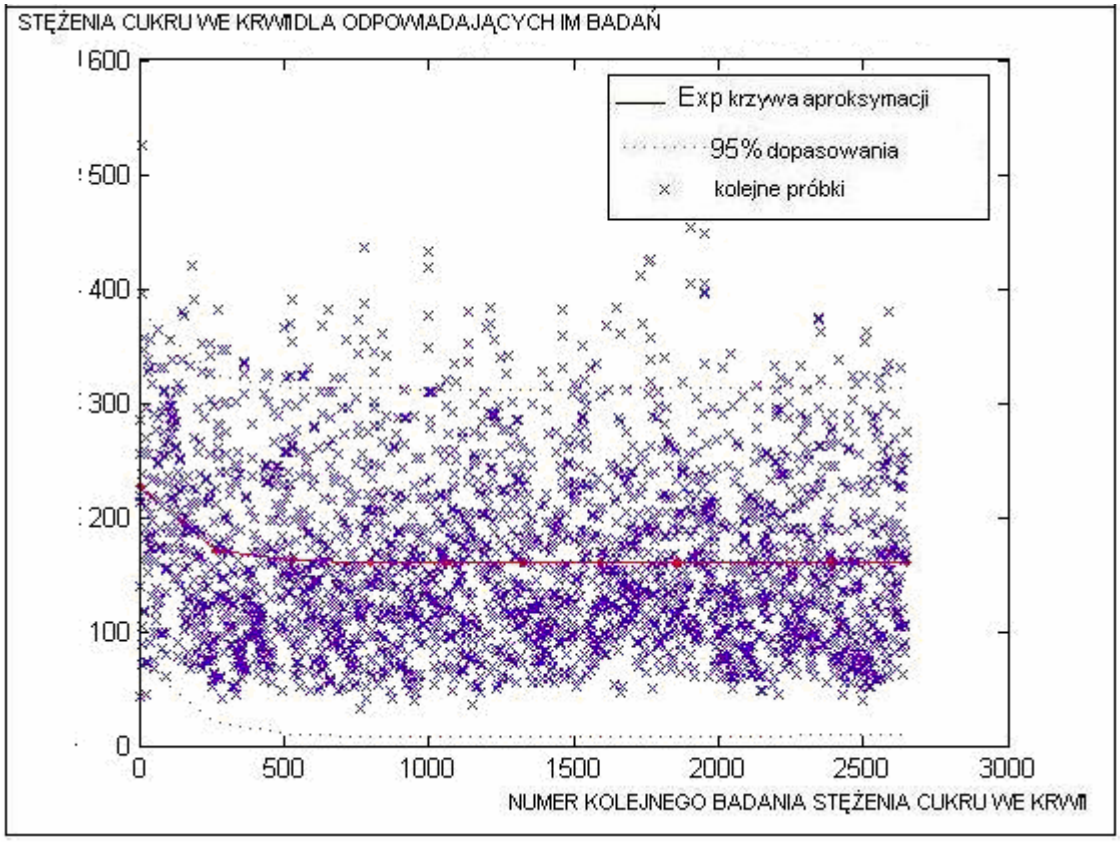
xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	69.8559	223.462	377.069
265.9	18.7061	170.772	322.839
530.8	6.40011	158.397	310.394
795.7	8.02852	159.983	311.938
1060.6	9.65833	161.622	313.586
1325.5	9.79846	161.741	313.683
1590.4	11.319	163.283	315.247
1855.3	13.4054	165.36	317.315
2120.2	9.53492	161.532	313.529
2385.1	-0.176992	151.889	303.956
2650	22.4949	176.101	329.708


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Wielomian krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
1600
500
400
300
200
100
0
100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

Z. 6. Aproksymacja funkcją exp.



xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	74.3976	227.573	380.749
265.9	17.7538	169.782	321.809
530.8	7.79947	159.738	311.676
795.7	7.98058	159.921	311.861
1060.6	8.49002	160.403	312.316
1325.5	9.81261	161.741	313.669
1590.4	12.5896	164.503	316.415
1855.3	13.4819	165.422	317.363
2120.2	8.25321	160.192	312.13
2385.1	0.852384	152.88	304.908
2650	18.8143	171.99	325.166


STĘŻENIA CUKRU WE KRWIDLA ODPOWIADAJĄCYCH IM BADAŃ
Exp krzywa aproksymacji
95% dopasowania
kolejne próbki
1600
1500
1400
1300
1200
1100
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
NUMER KOLEJNEGO BADANIA STĘŻENIA CUKRU WE KRWI

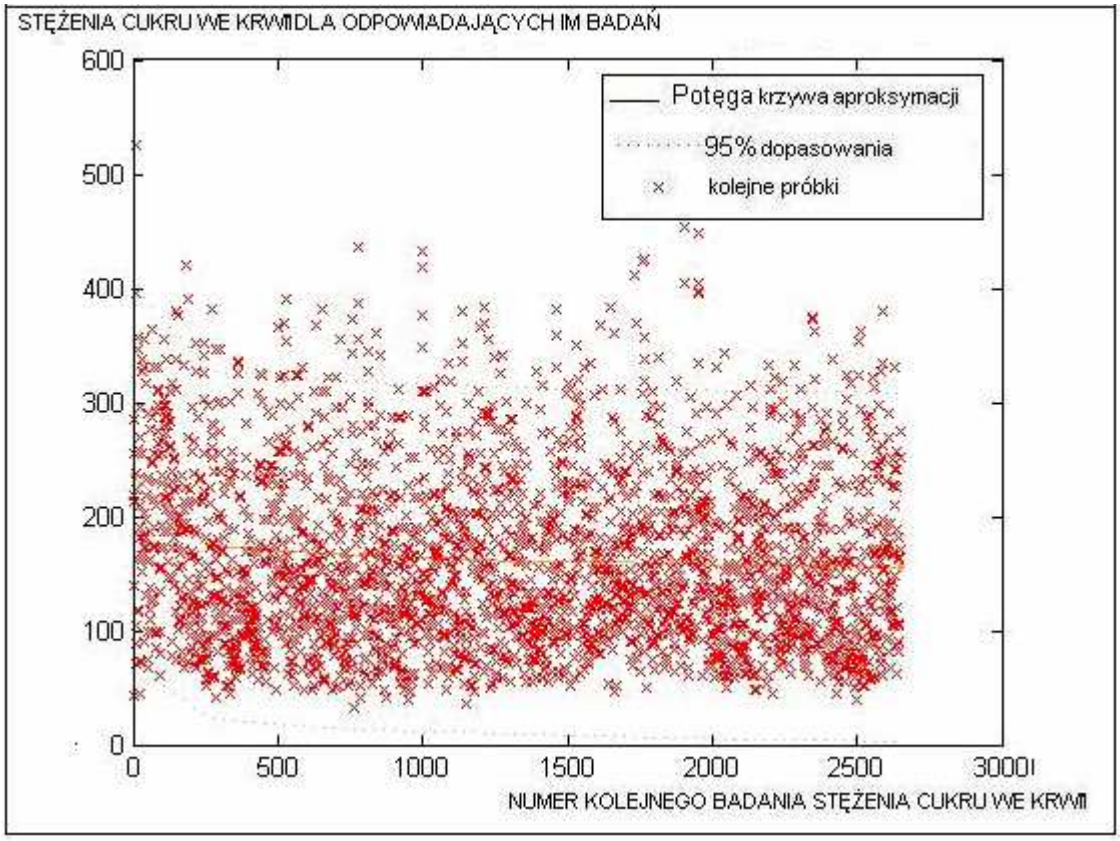
Z. 7. Aproksymacja funkcją potęgową.

General model Power1:
f(x) = a*x^b
Coefficients (with 99% confidence bounds):
a = 238.3 (203.4, 273.3)
b = -0.05439 (-0.07577, -0.033)

Goodness of fit:
SSE: 1.596e+007
R-square: 0.01298
Adjusted R-square: 0.01261
RMSE: 77.64
General model Power2:
f(x) = a*x^b+c
Coefficients (with 99% confidence bounds):
a = 216.6 (-863.7, 1297)
b = -0.05839 (-0.4959, 0.3792)
c = 19.04 (-1137, 1175)

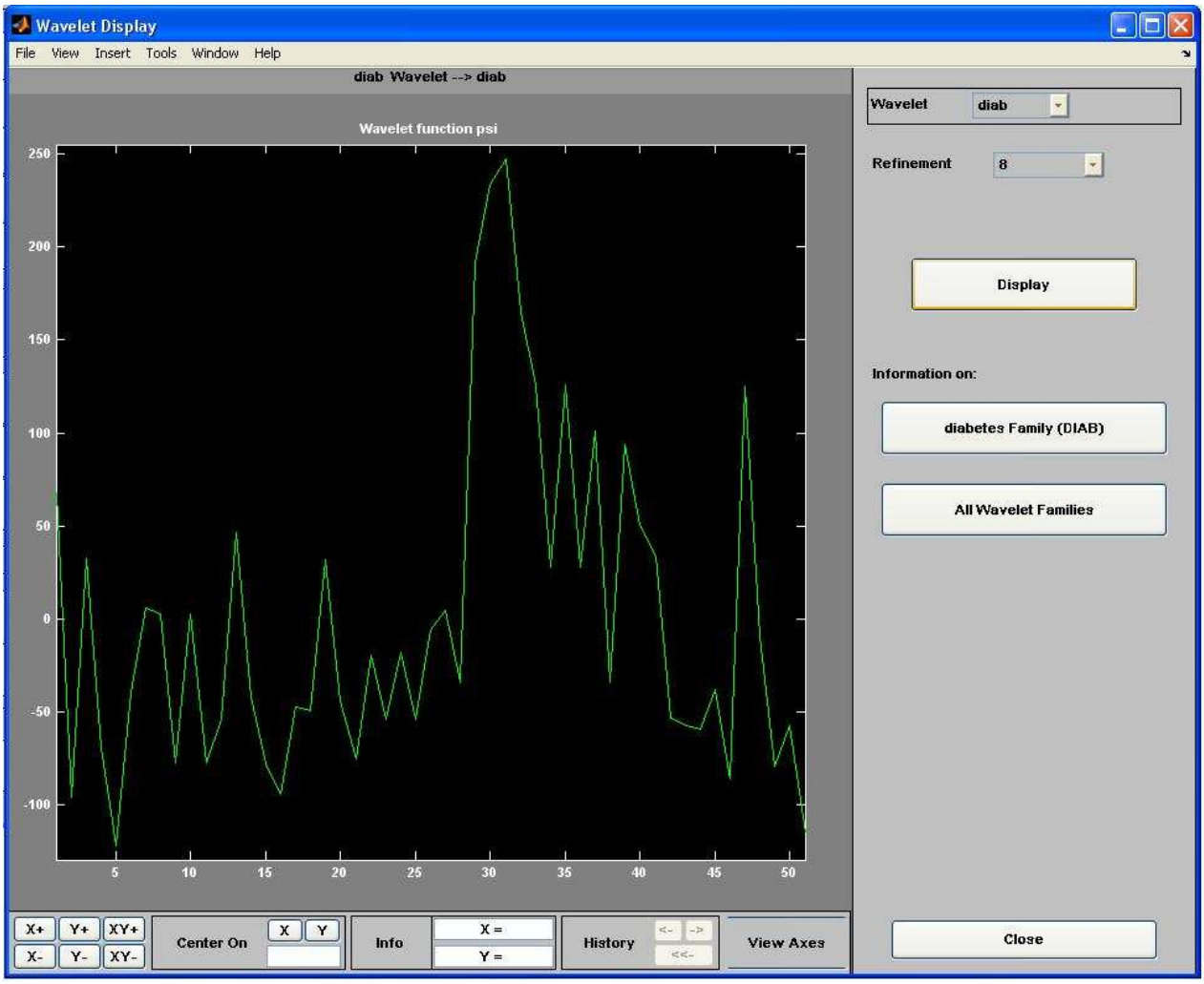
Goodness of fit:
SSE: 1.596e+007
R-square: 0.01304
Adjusted R-square: 0.01229
RMSE: 77.65

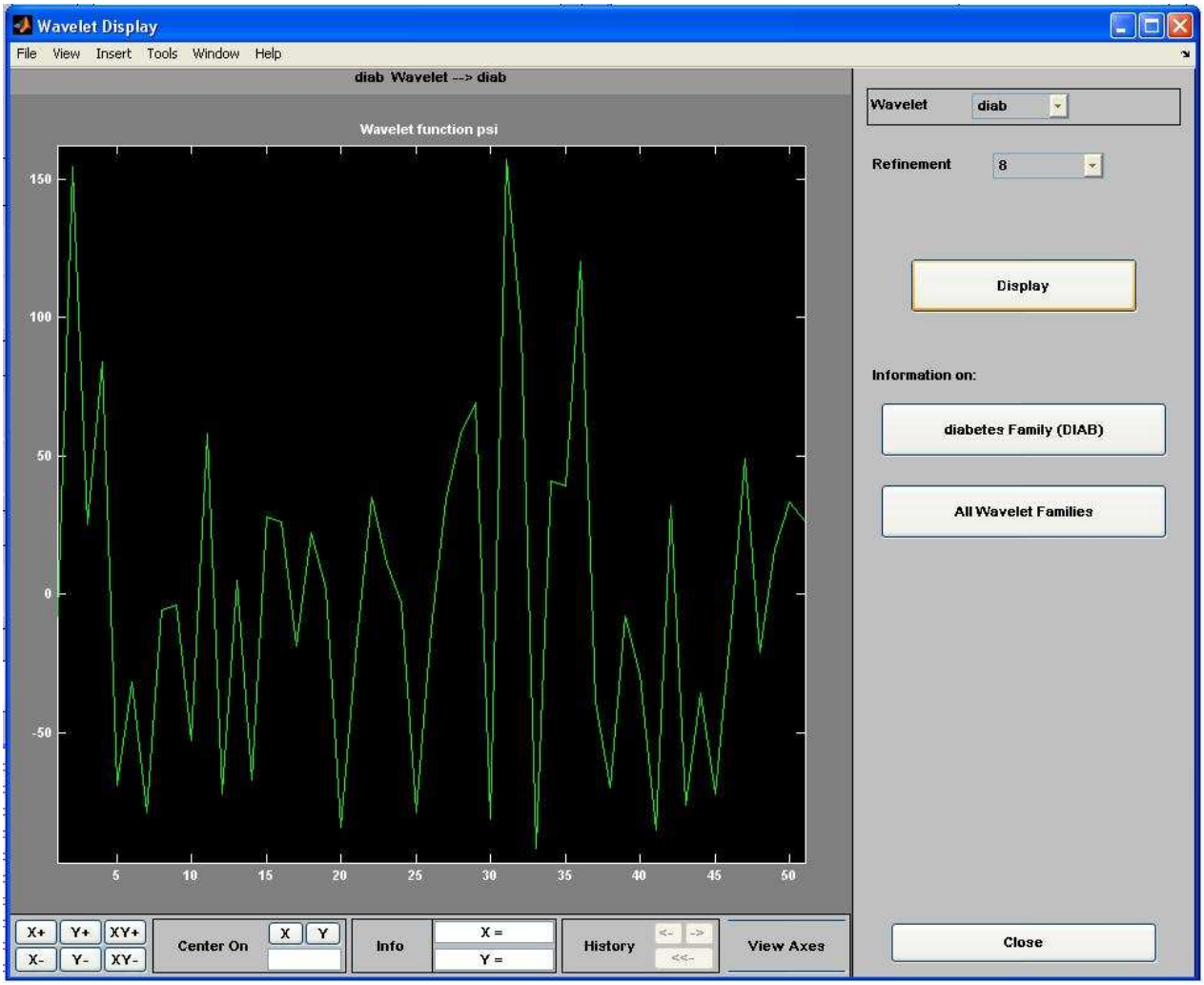
xi	Niższe Xi	F(xi)	Wyższe od f(Xi)
1	70.3383	235.587	400.836
265.9	22.9788	175.347	327.715
530.8	16.838	169.164	321.489
795.7	13.3522	165.657	317.961
1060.6	10.9219	163.217	315.512
1325.5	9.05858	161.352	313.646
1590.4	7.54853	159.846	312.144
1855.3	6.27947	158.585	310.891
2120.2	5.18515	157.502	309.819
2385.1	4.22324	156.554	308.884
2650	3.36509	155.711	308.056

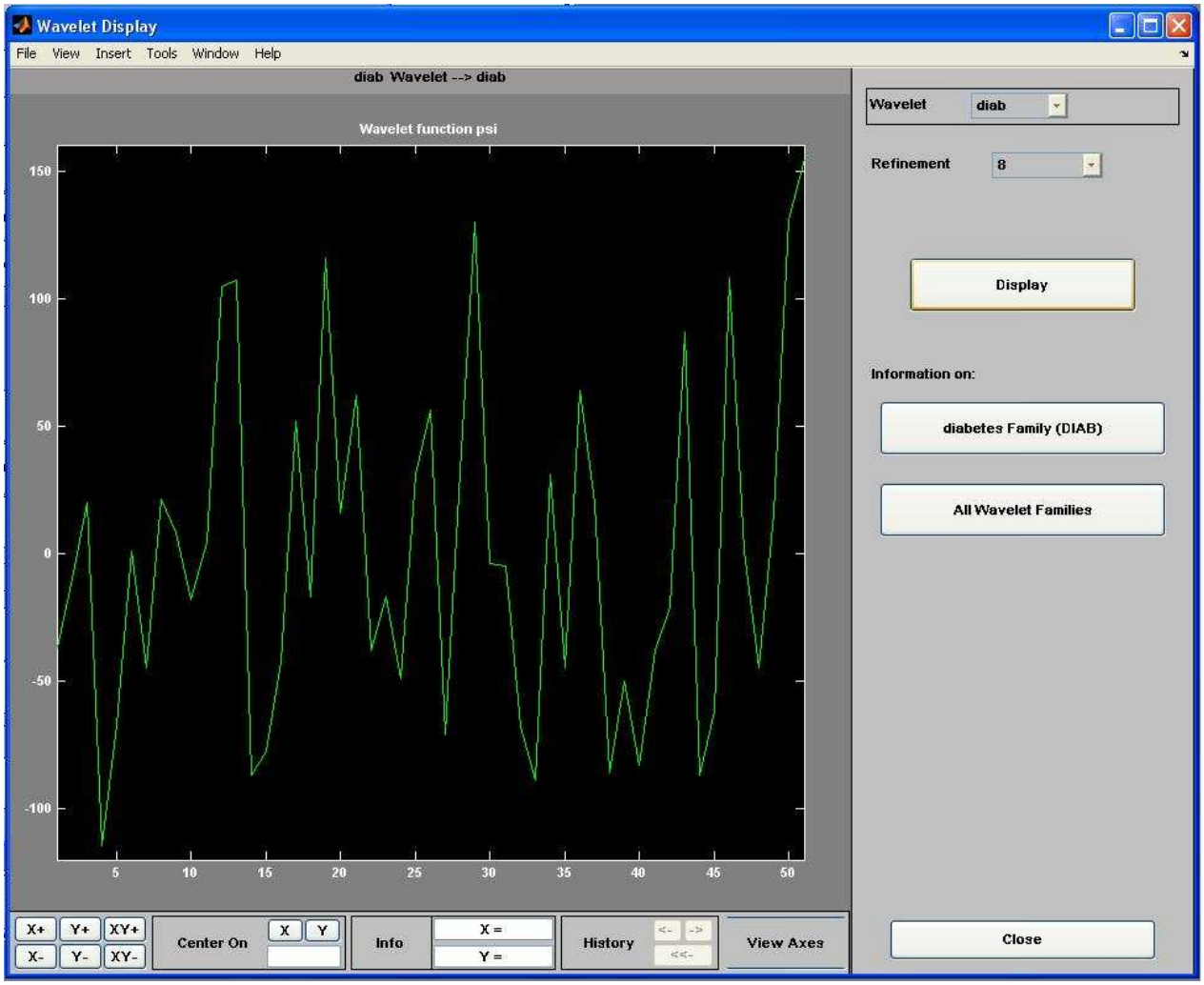


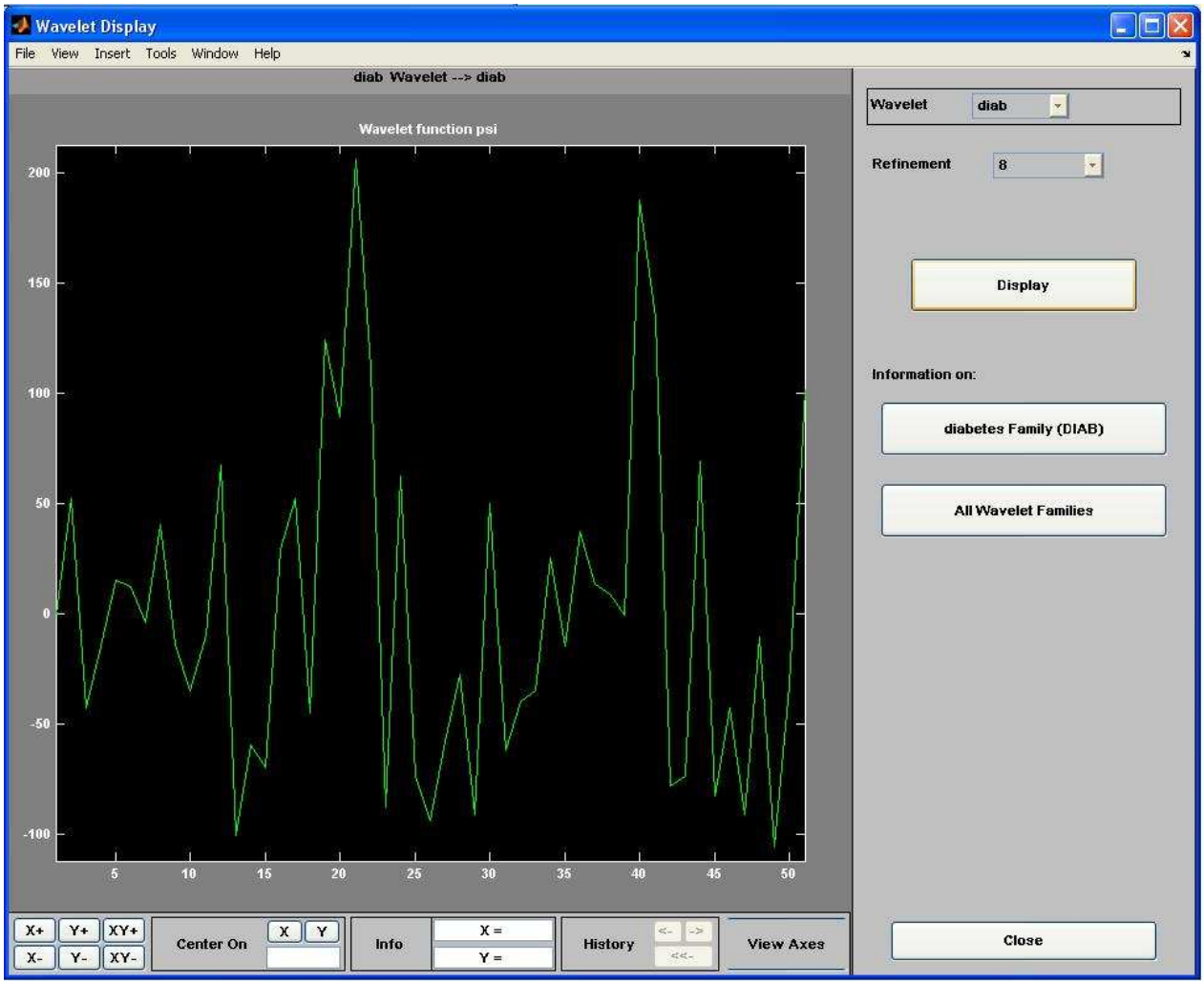
Z. 8. Wygenerowane falki własne.

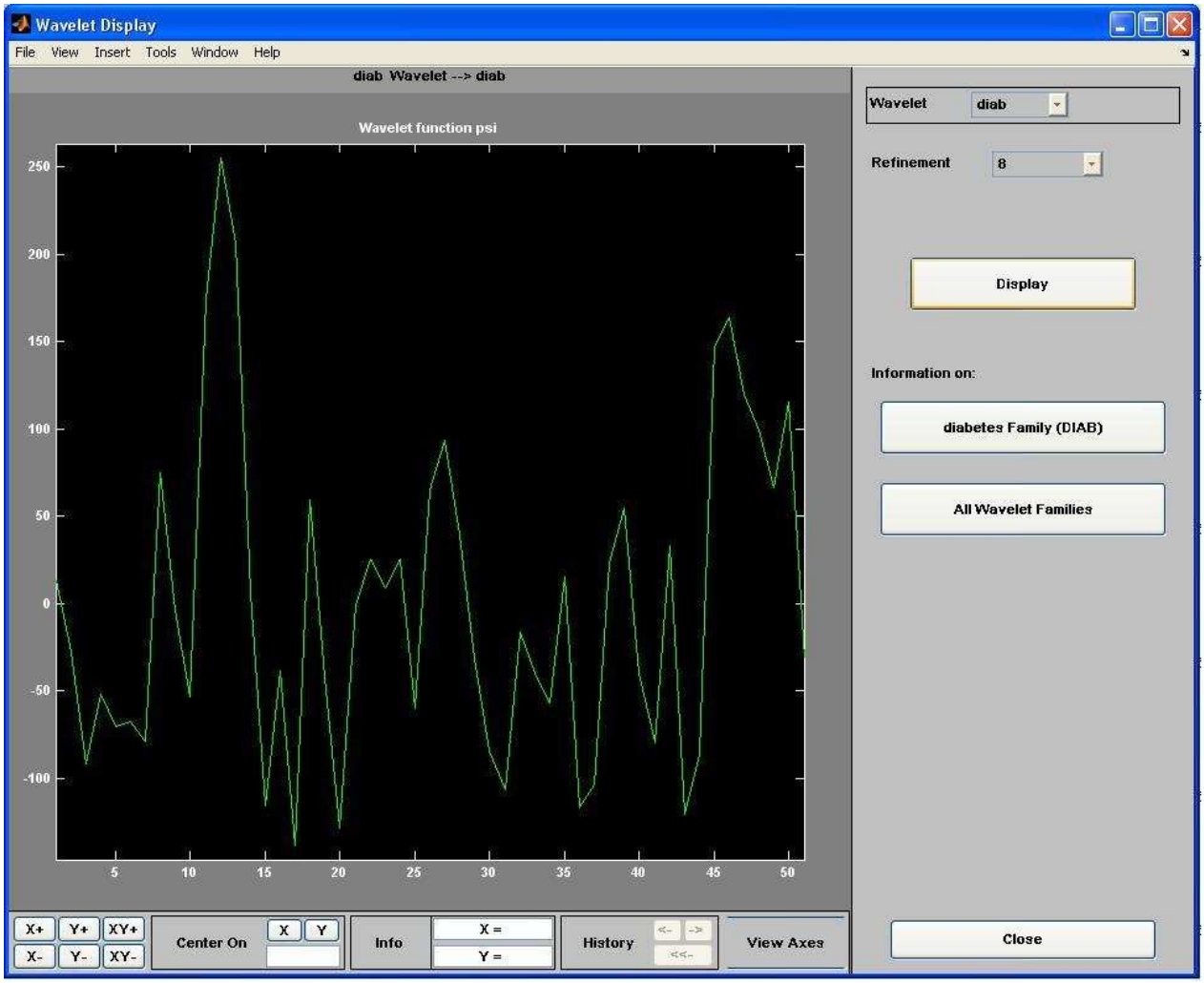
W rozdziale tym zaprezentowano 30 falek własnych (nazwanych „diab”), wygenerowanych z zbioru 2600 pomiarów w sposób losowy, z pomocą aplikacji „WaveToolBox” programu Matlab.

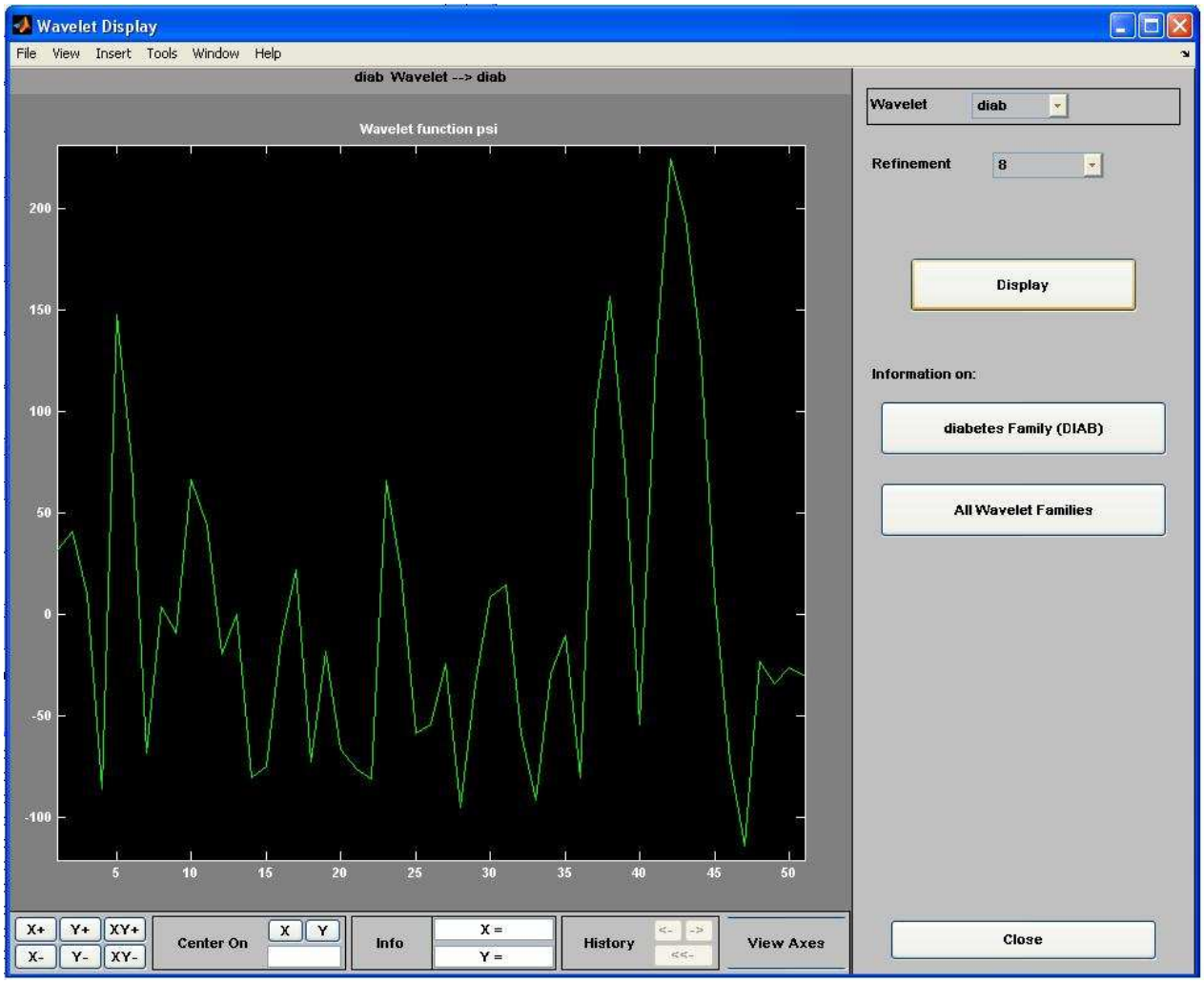

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
250
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

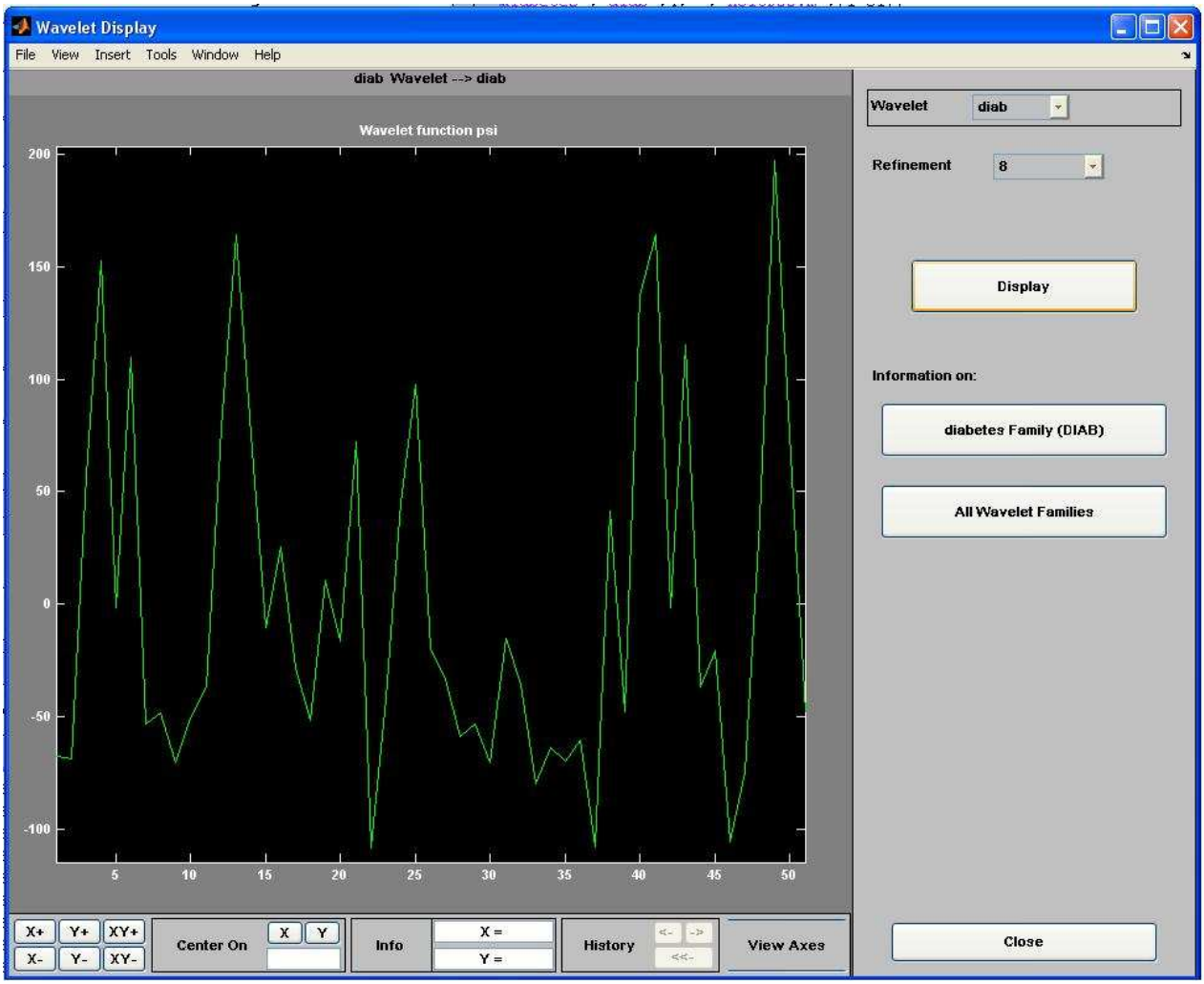

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

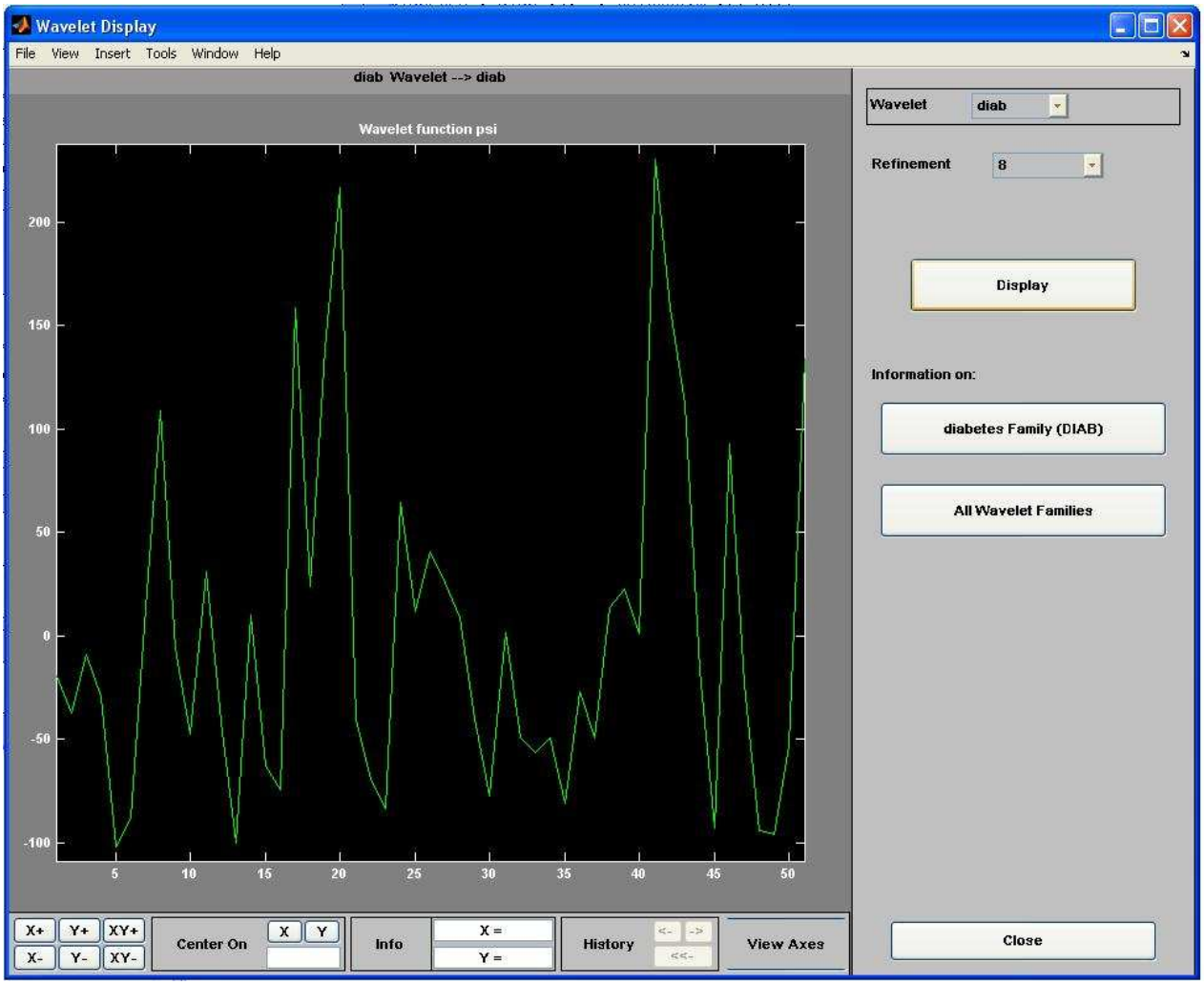

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

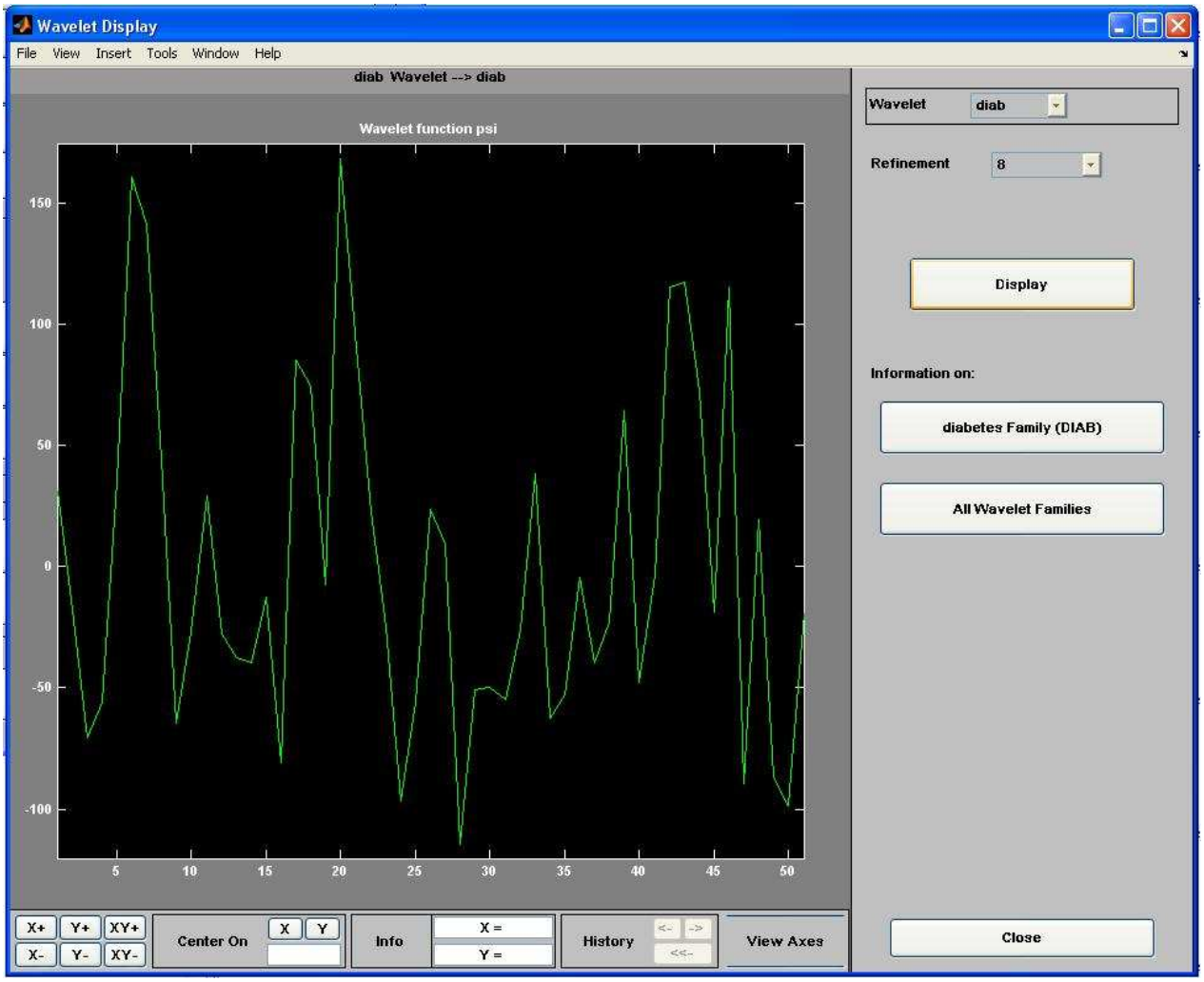

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet
diab
Refinement
8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On
X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Close

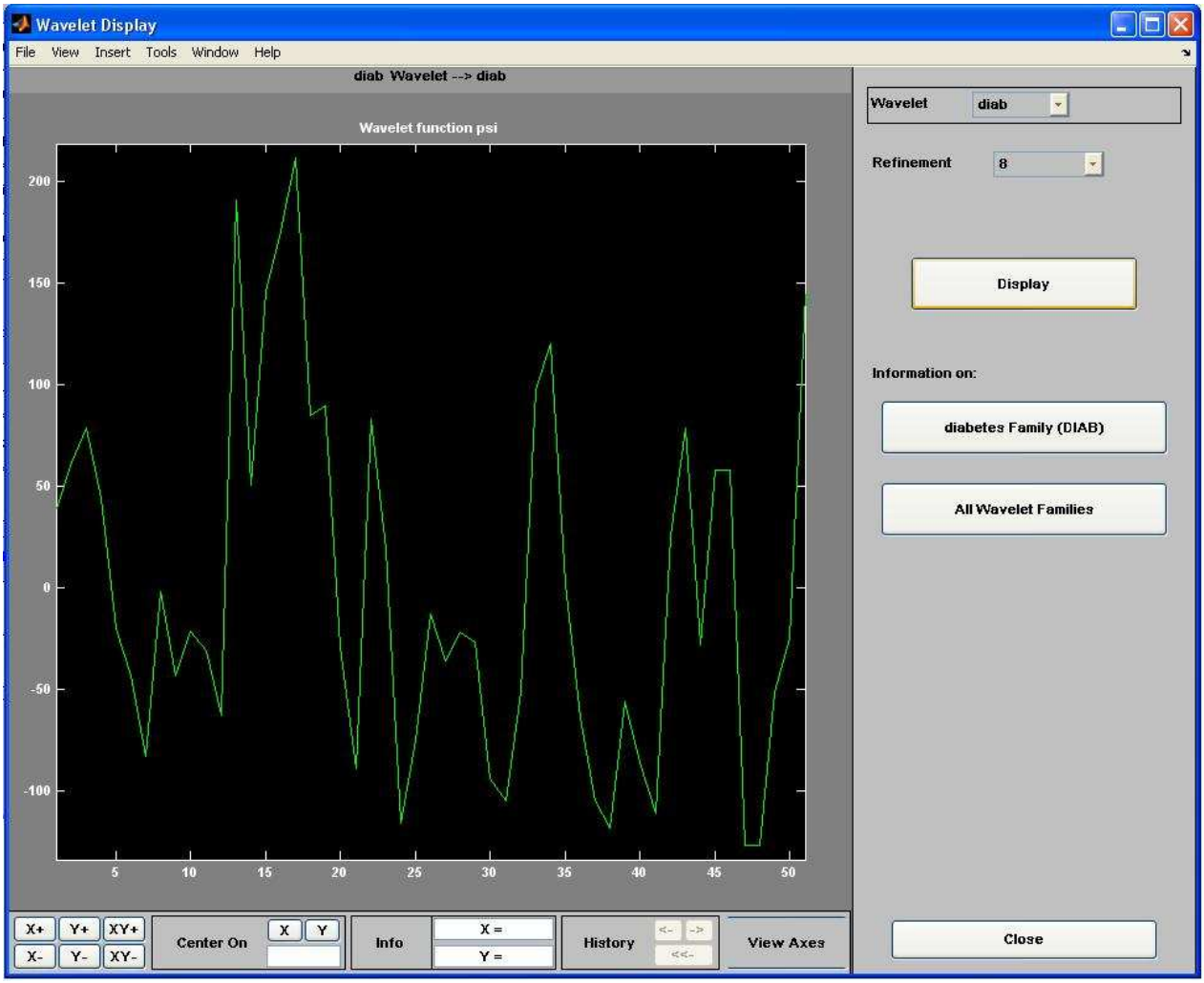

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
250
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

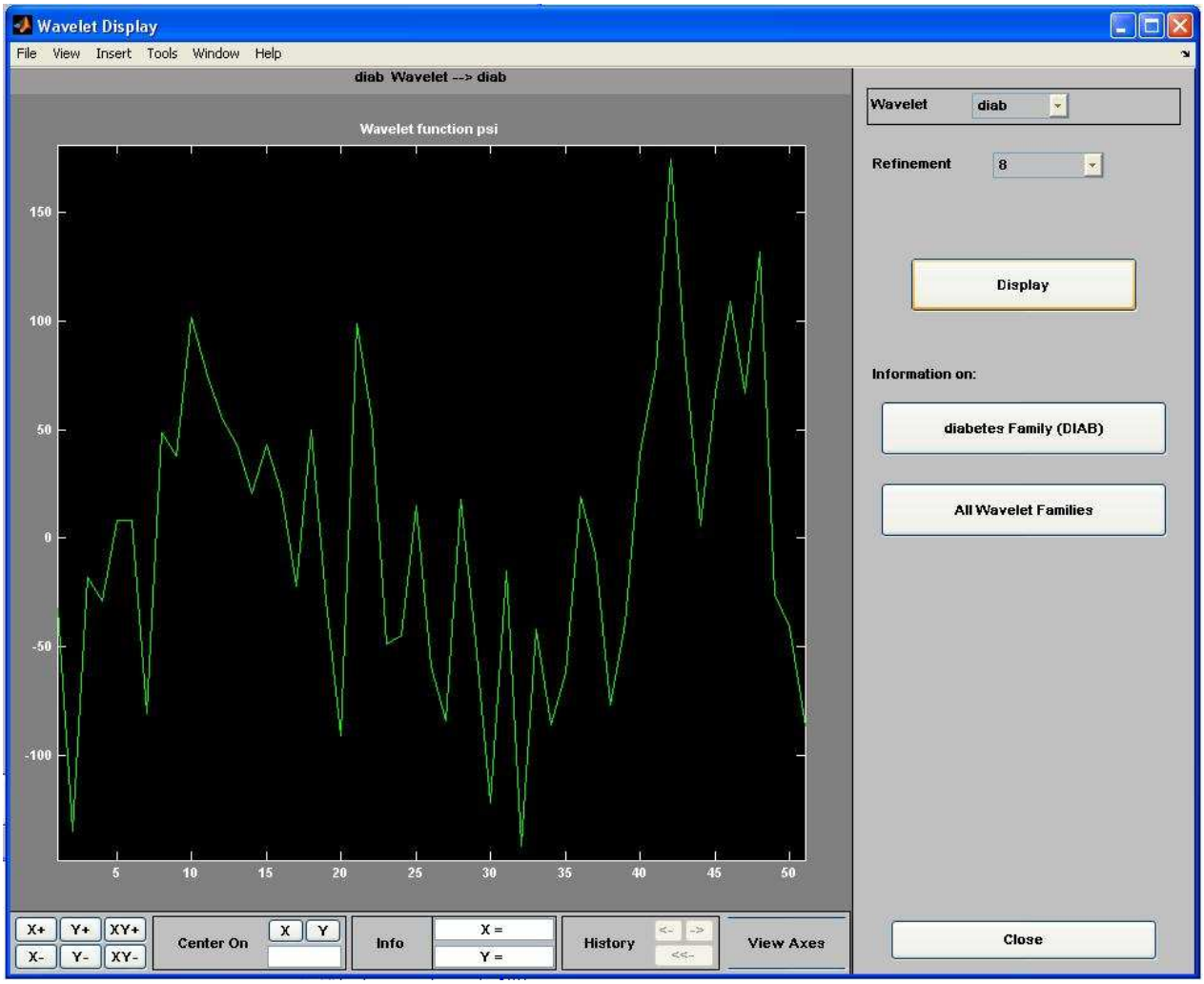

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet
diab
Refinement
8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On
X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Close

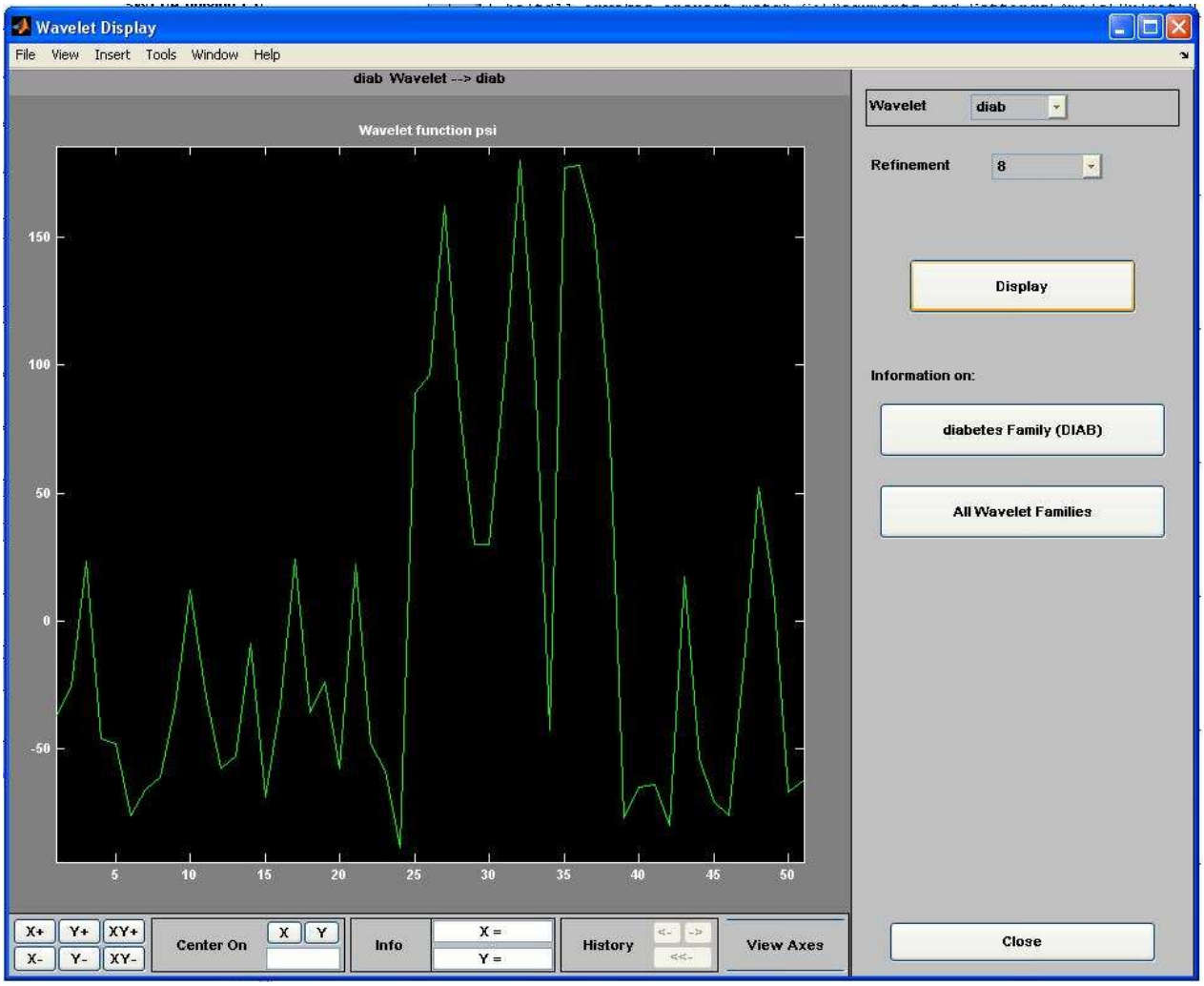

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

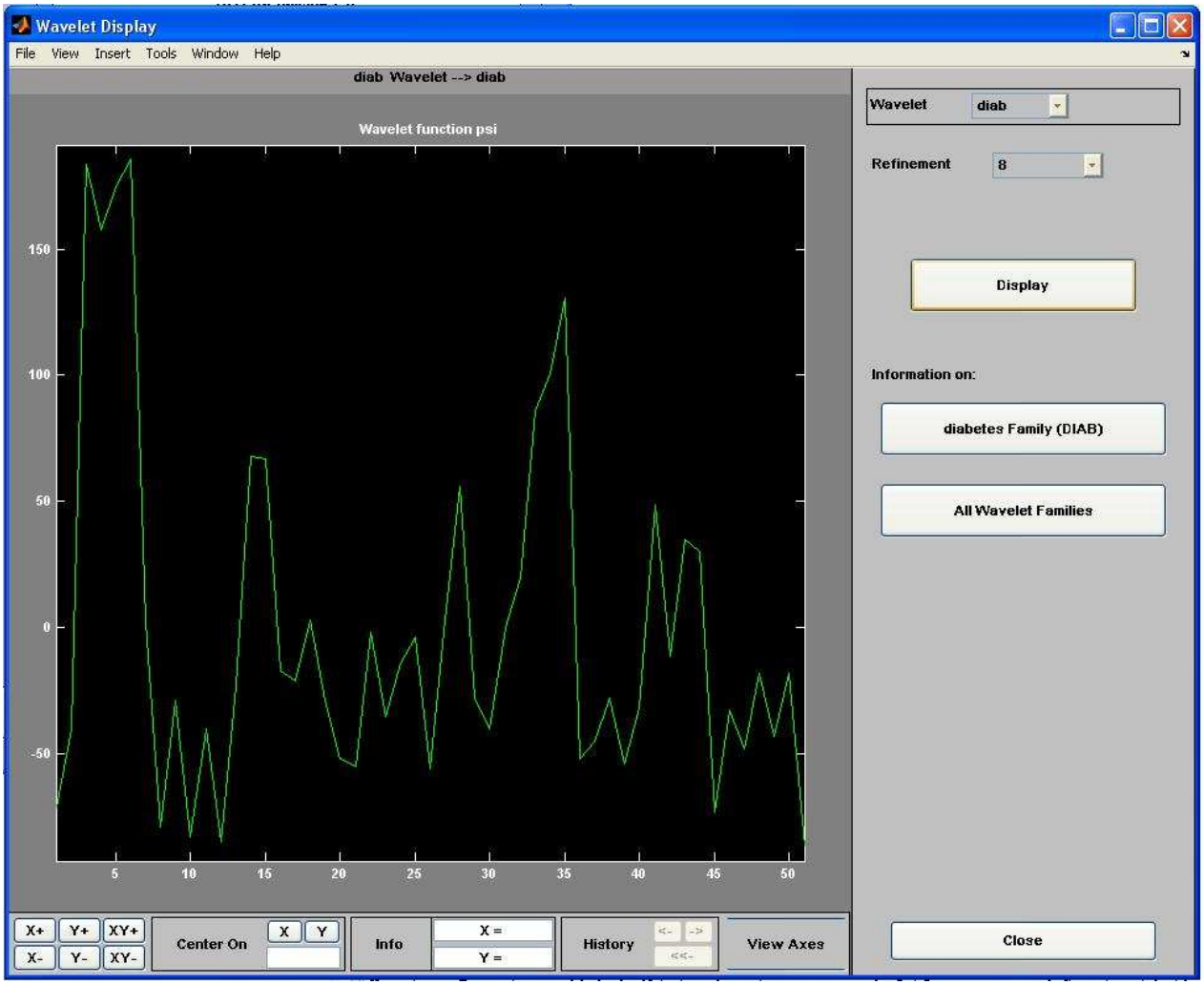

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Close

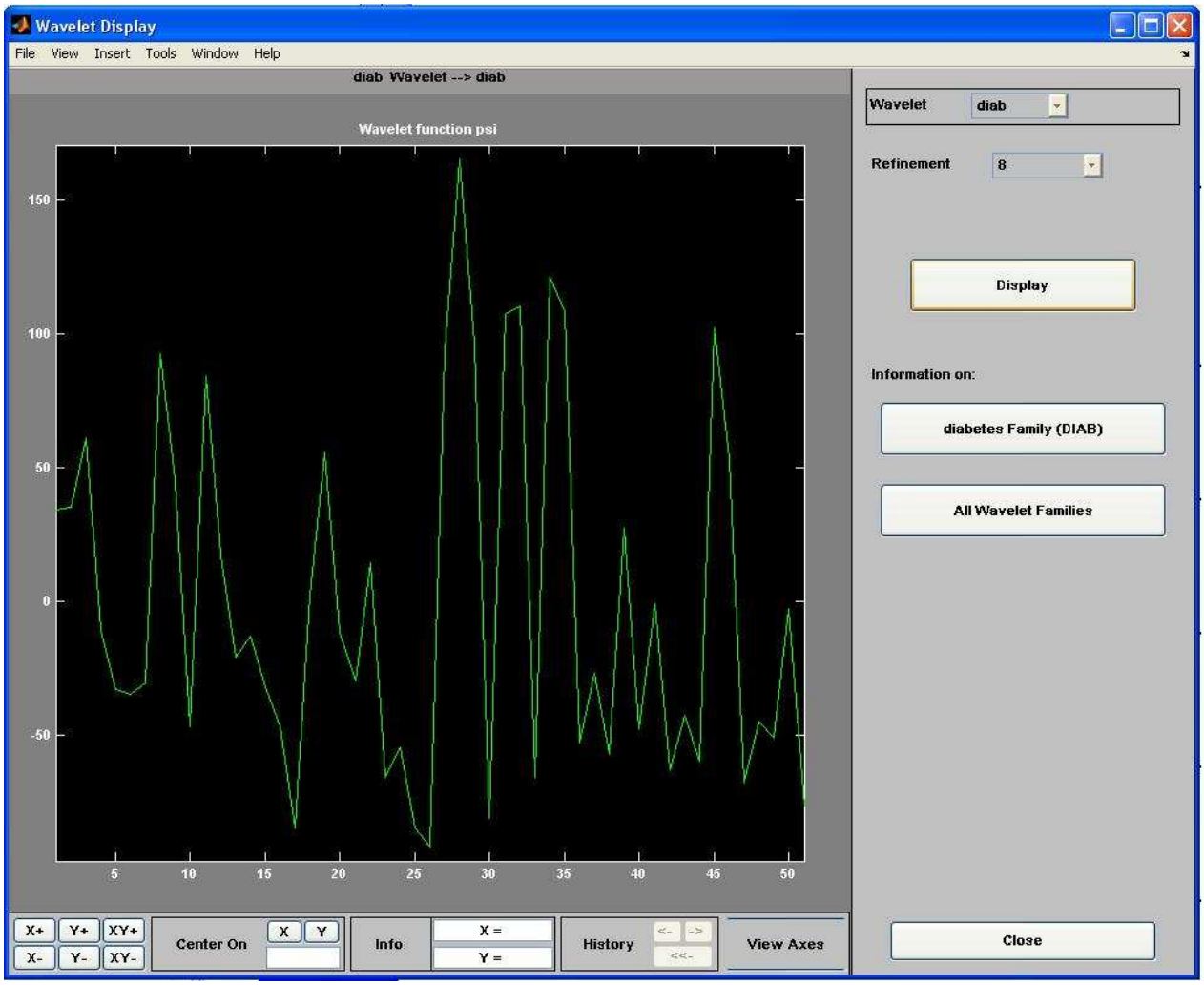

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

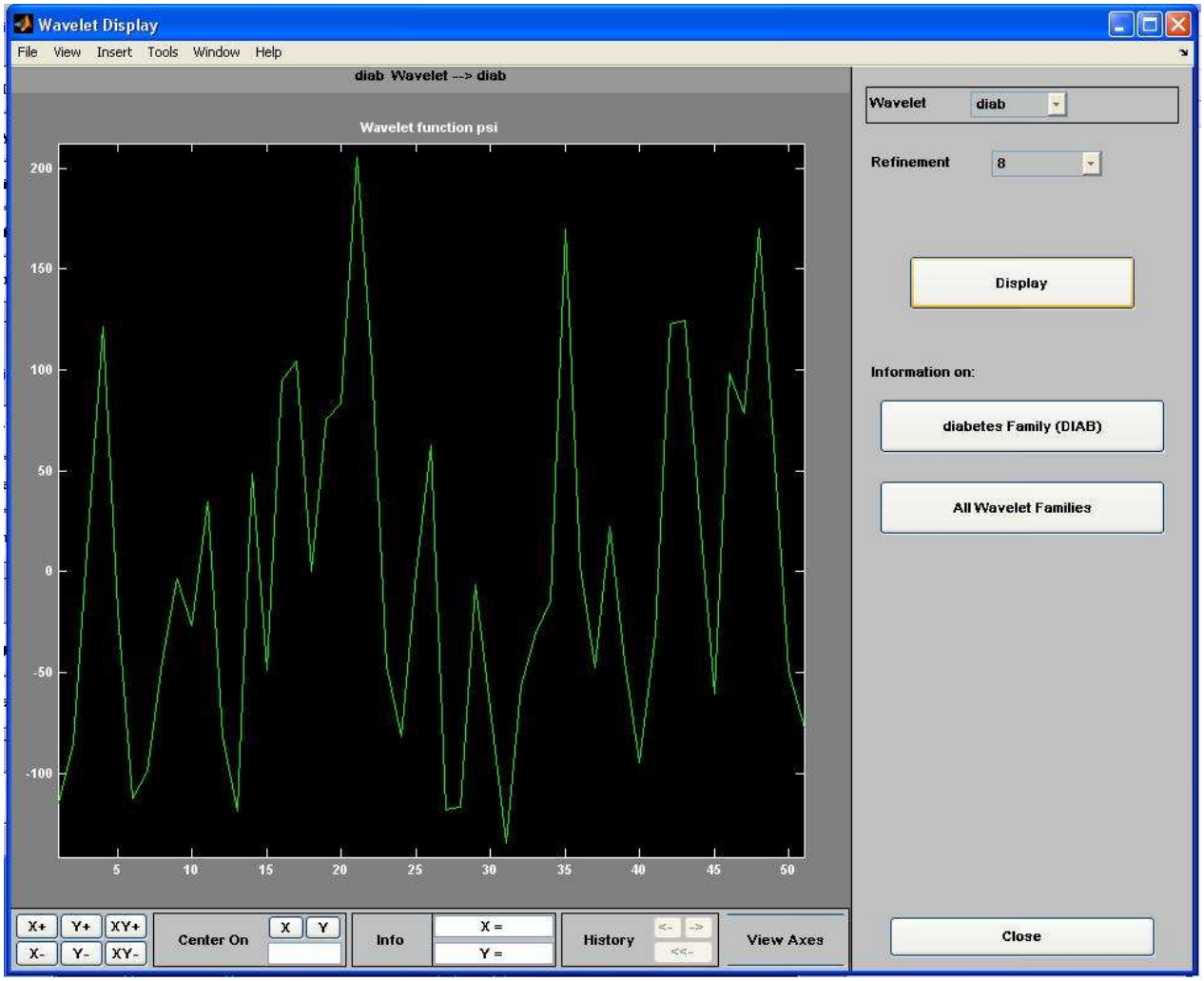

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

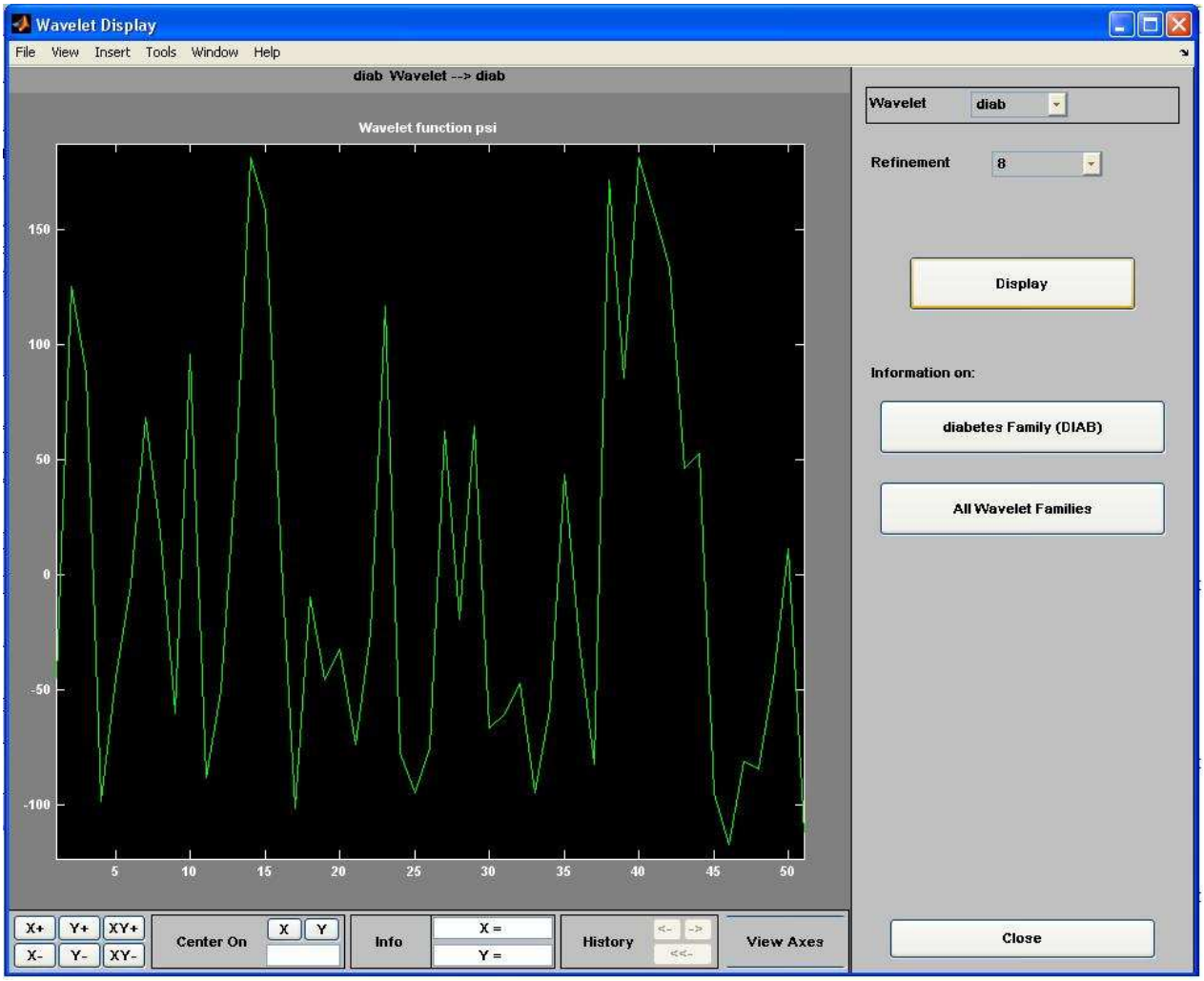

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

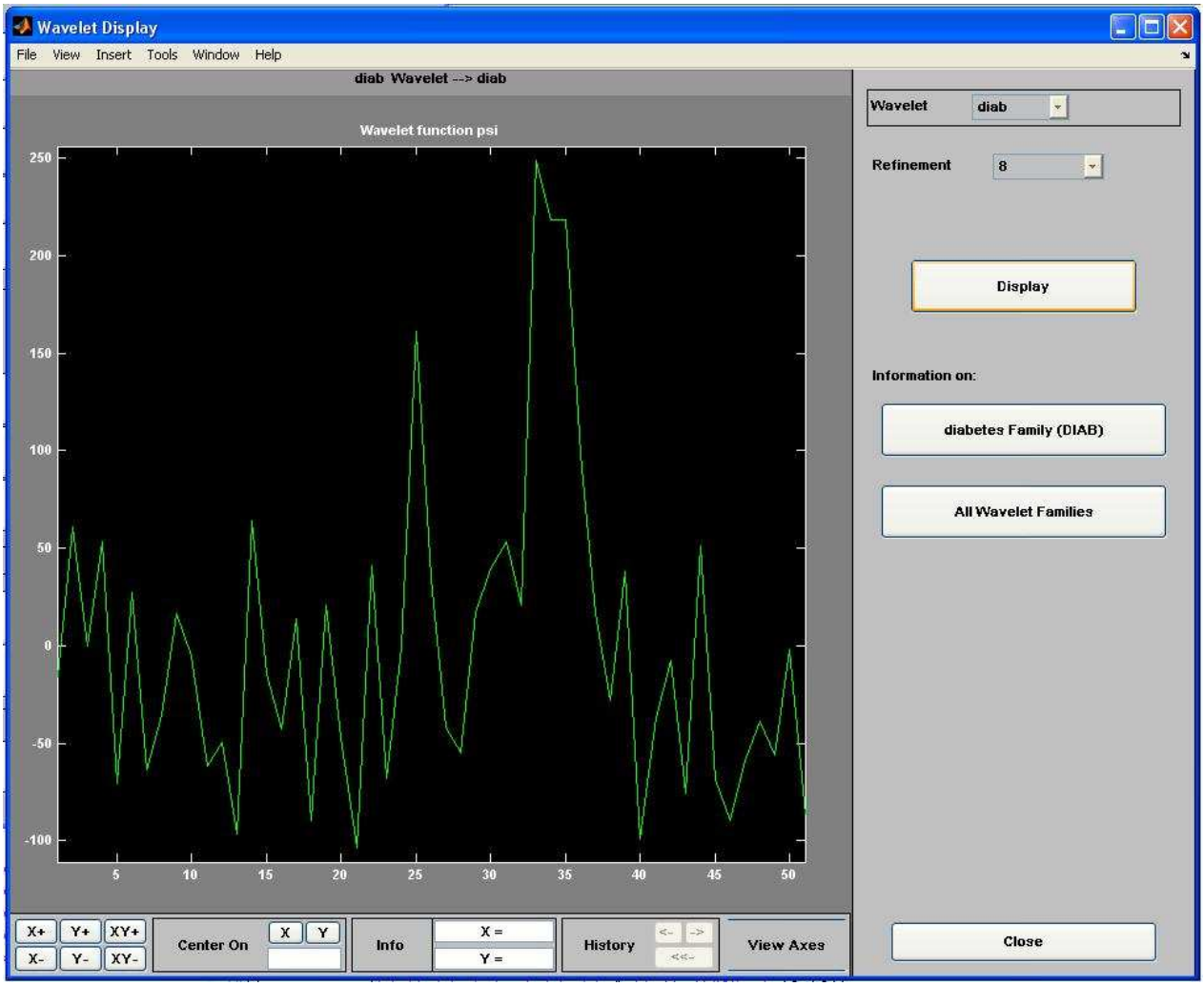

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

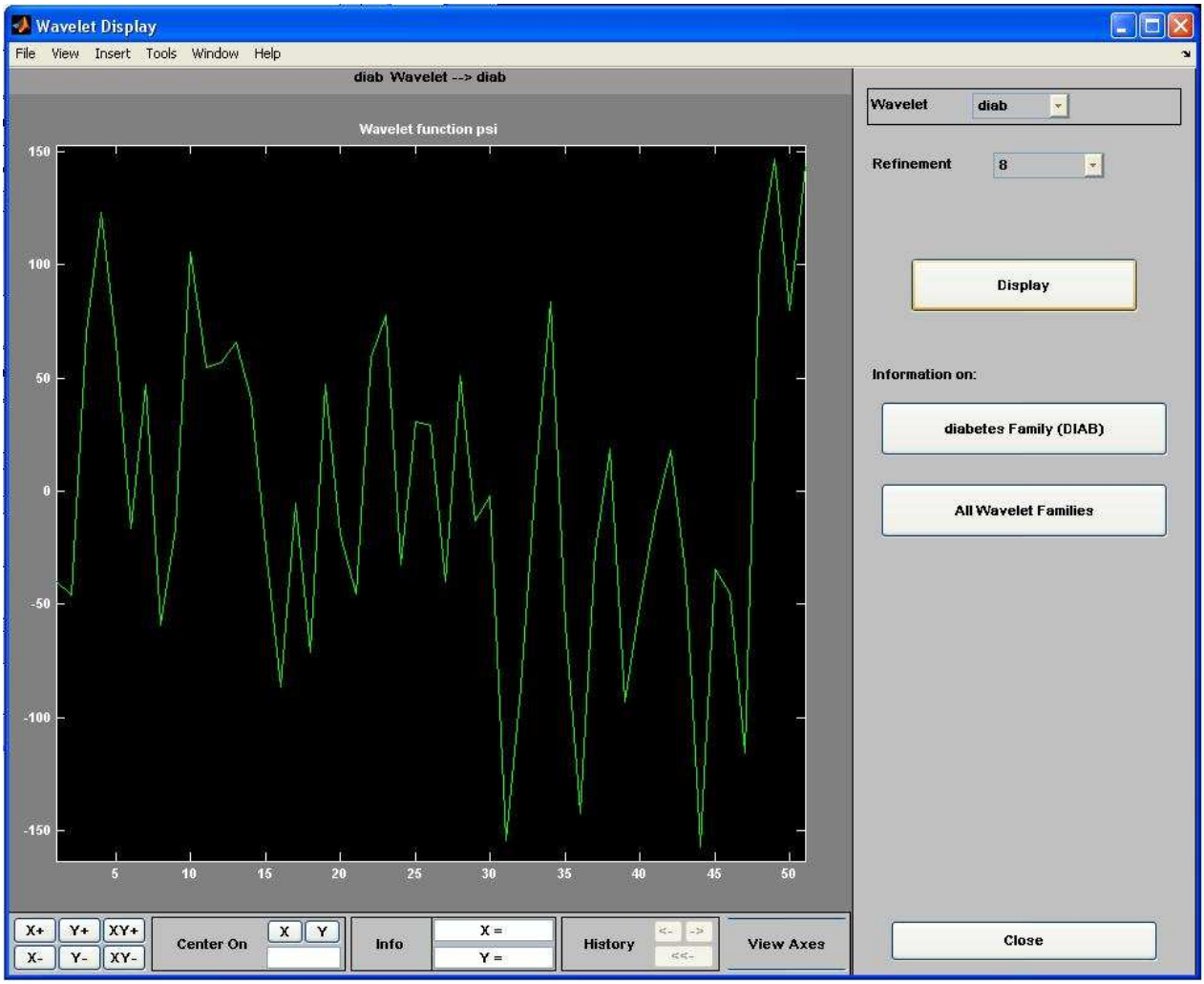

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

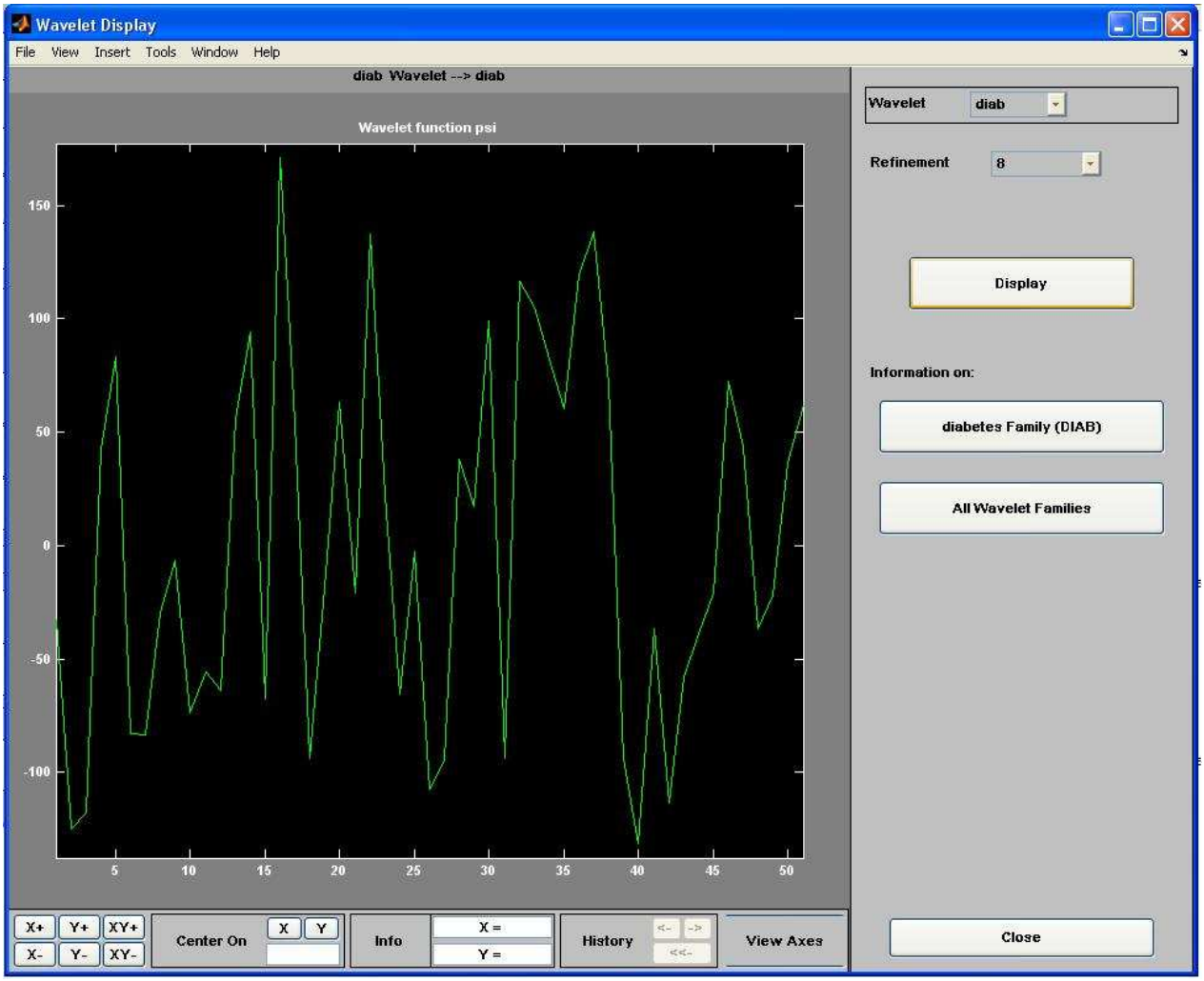

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

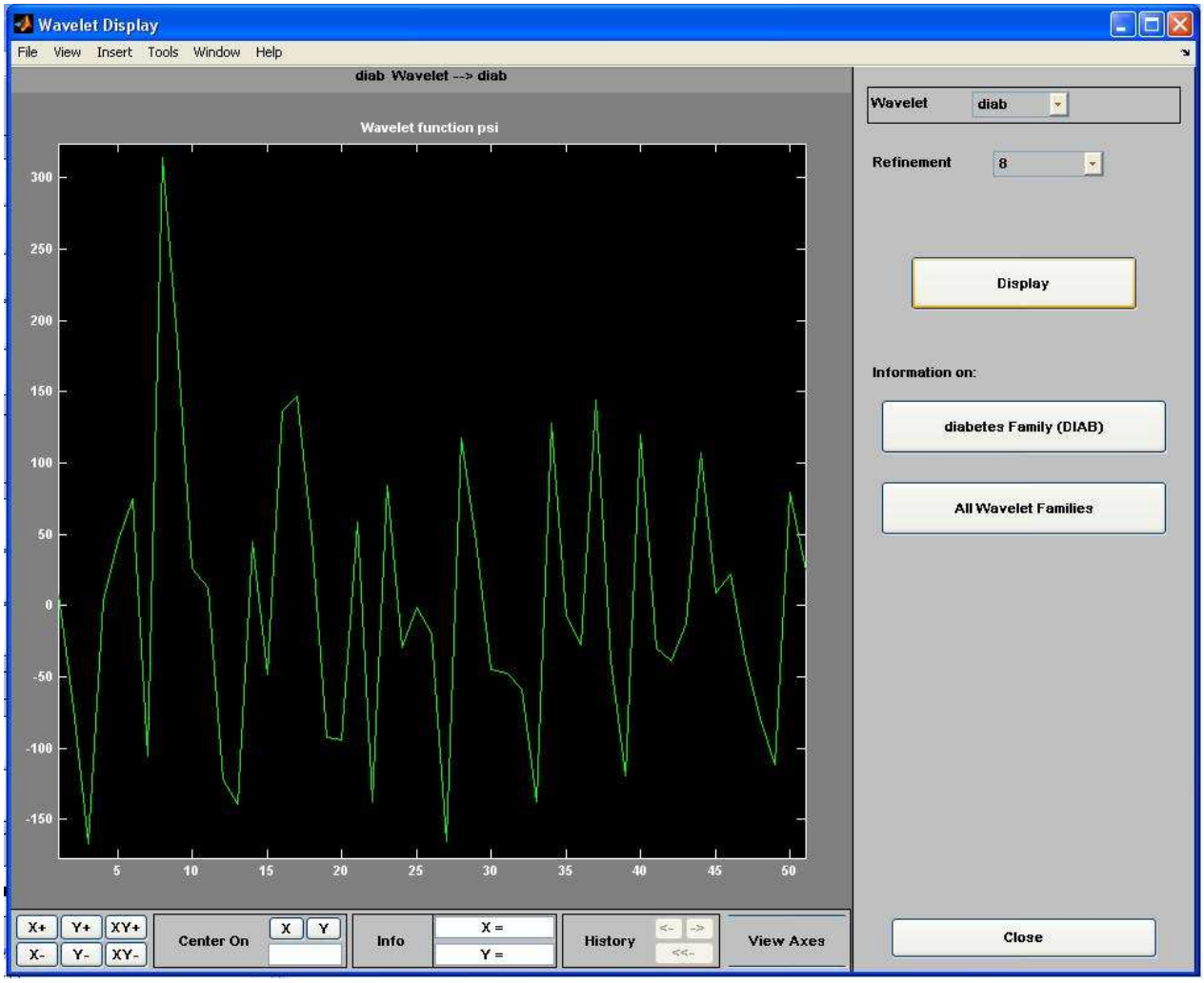

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Close

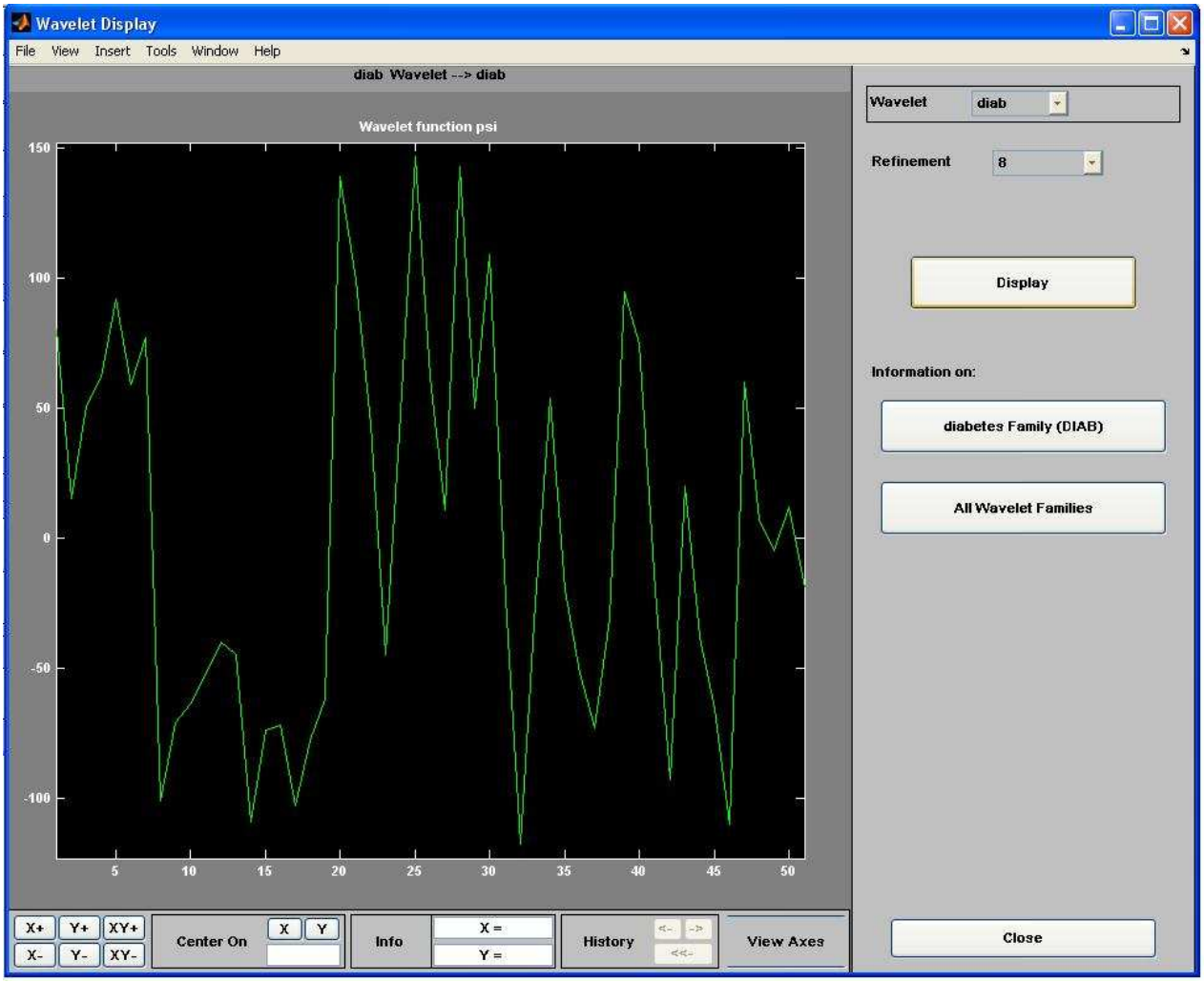

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

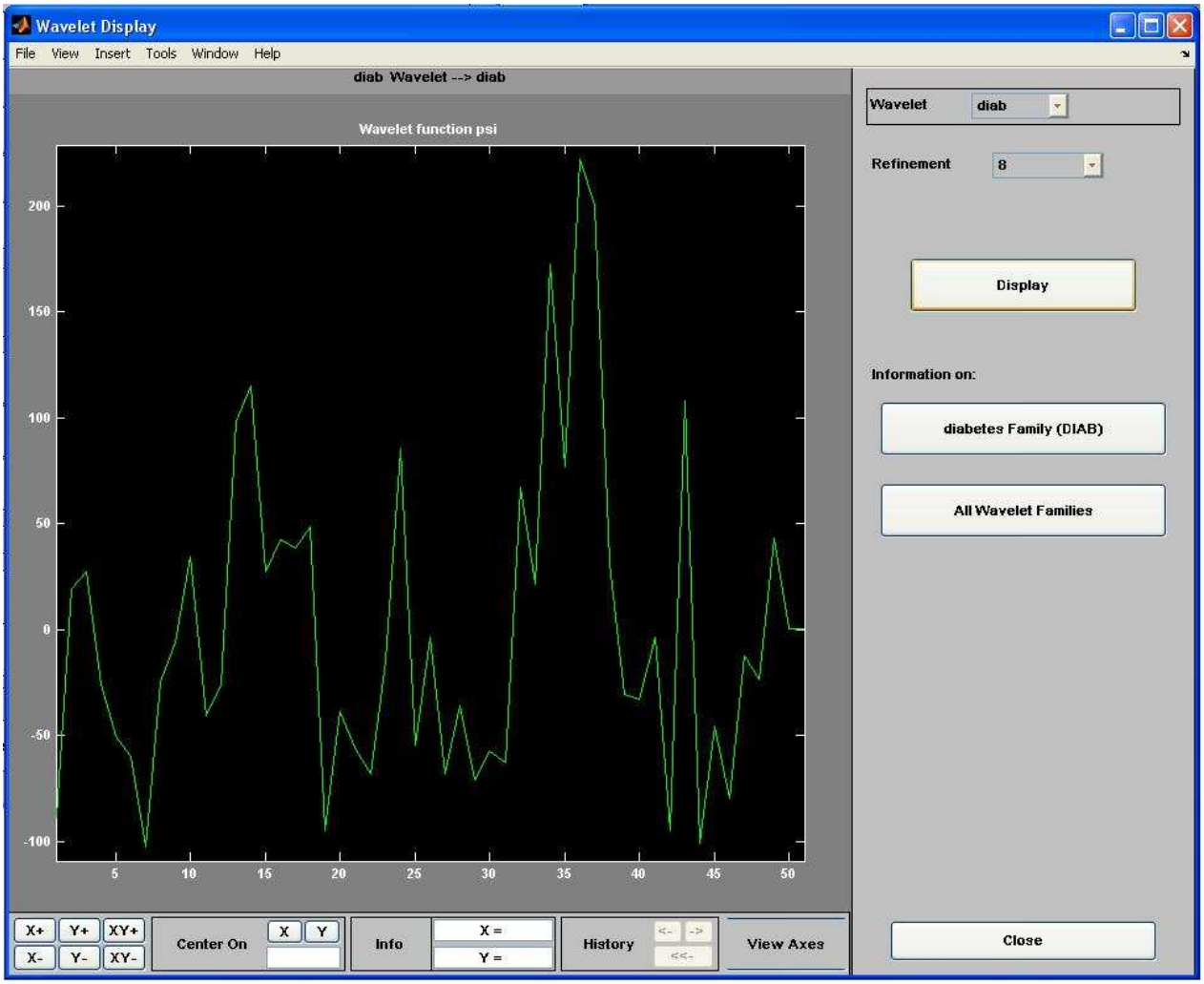

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
250
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet
diab
Refinement
8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On
X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Close

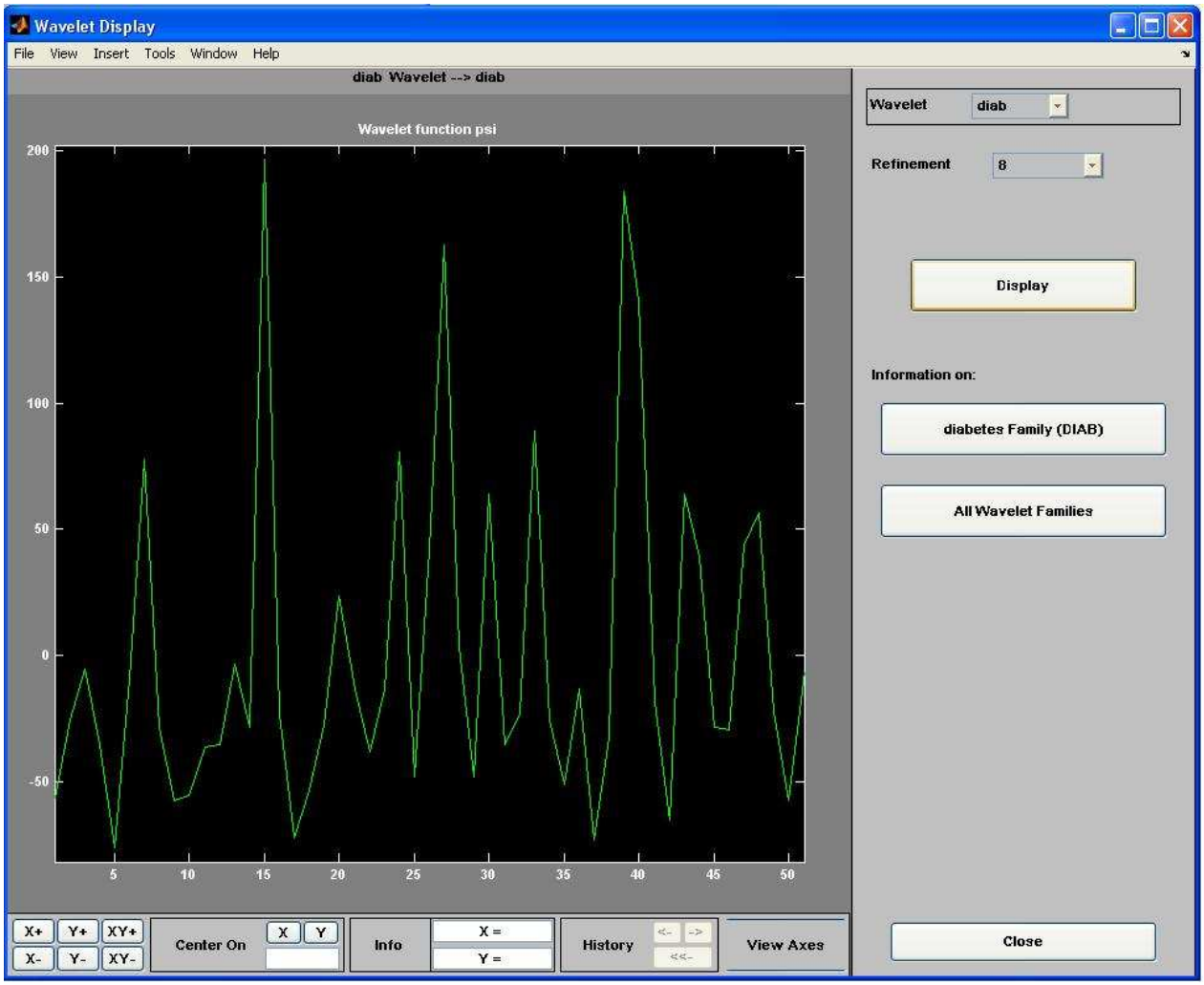

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
-150
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

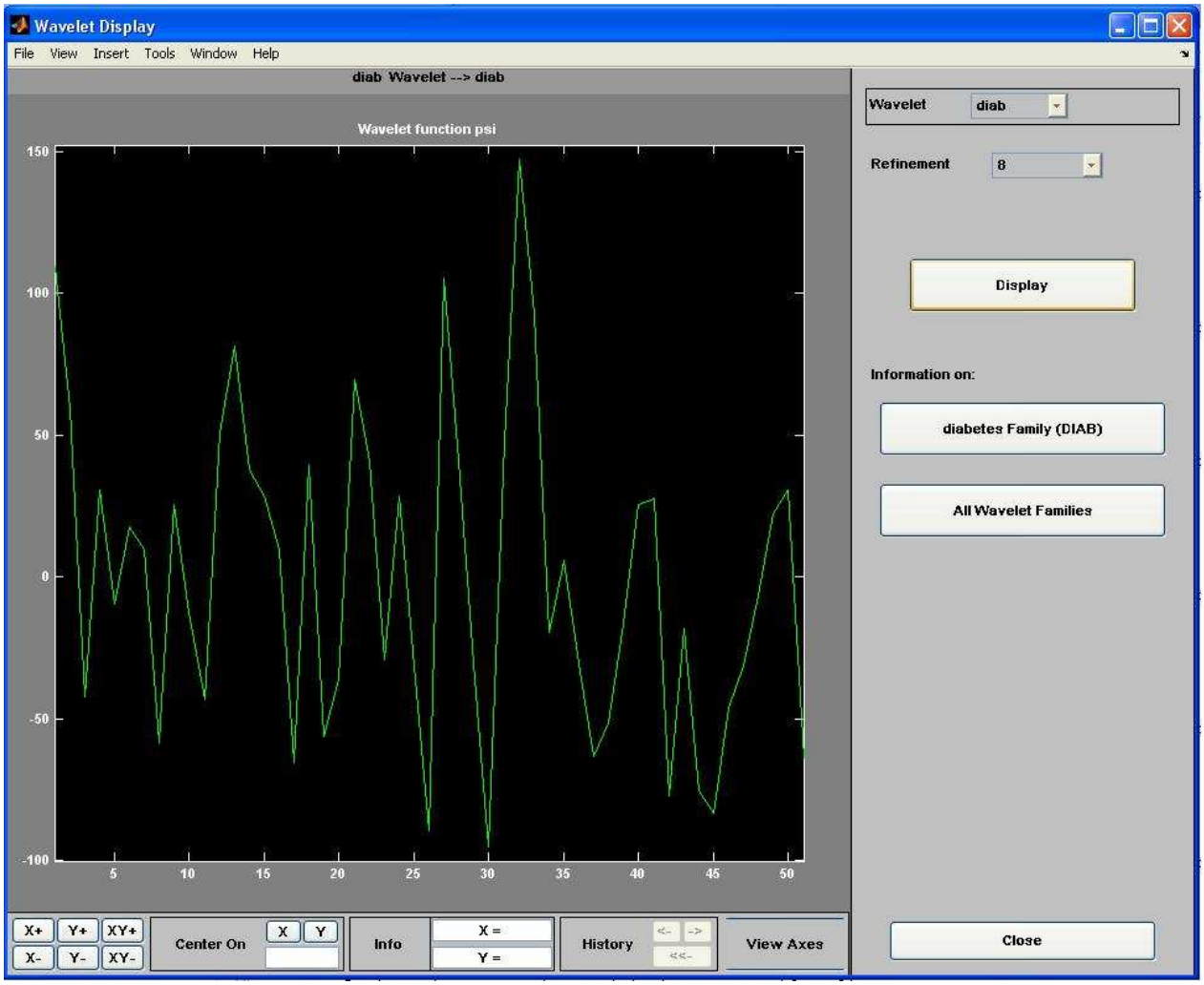

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

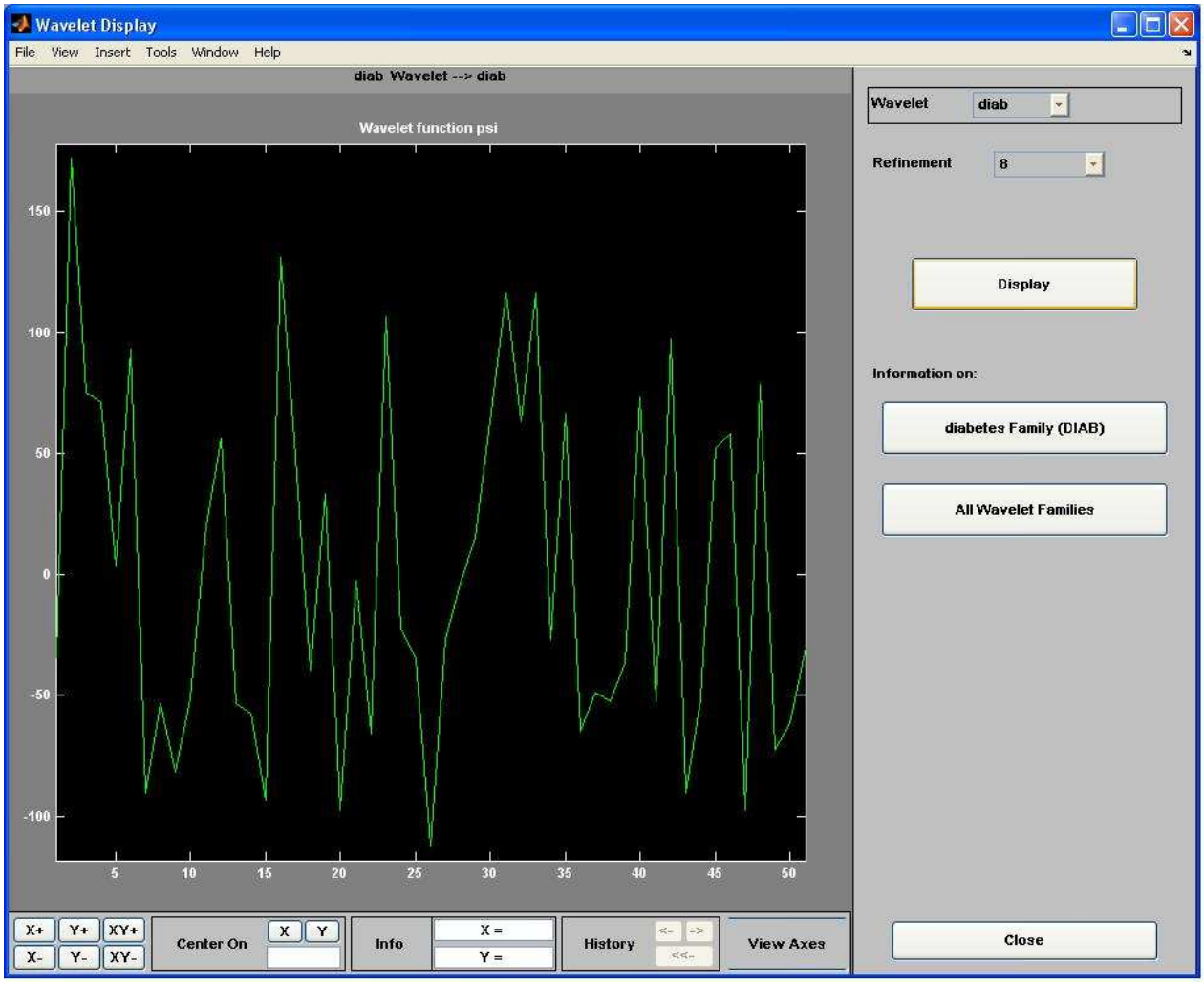

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
300
250
200
150
100
50
0
-50
-100
-150
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet
diab
Refinement
8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On
X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Close

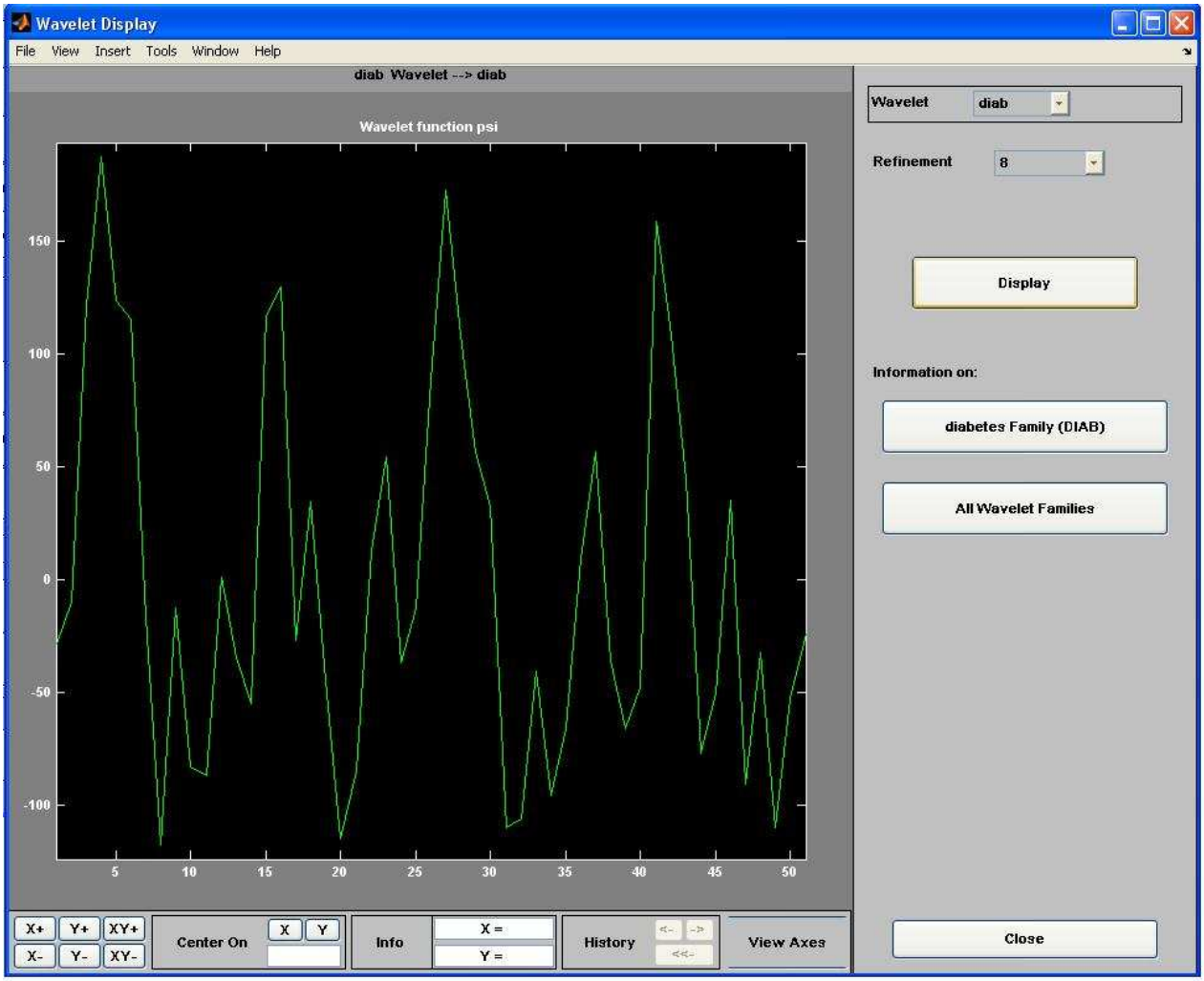

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

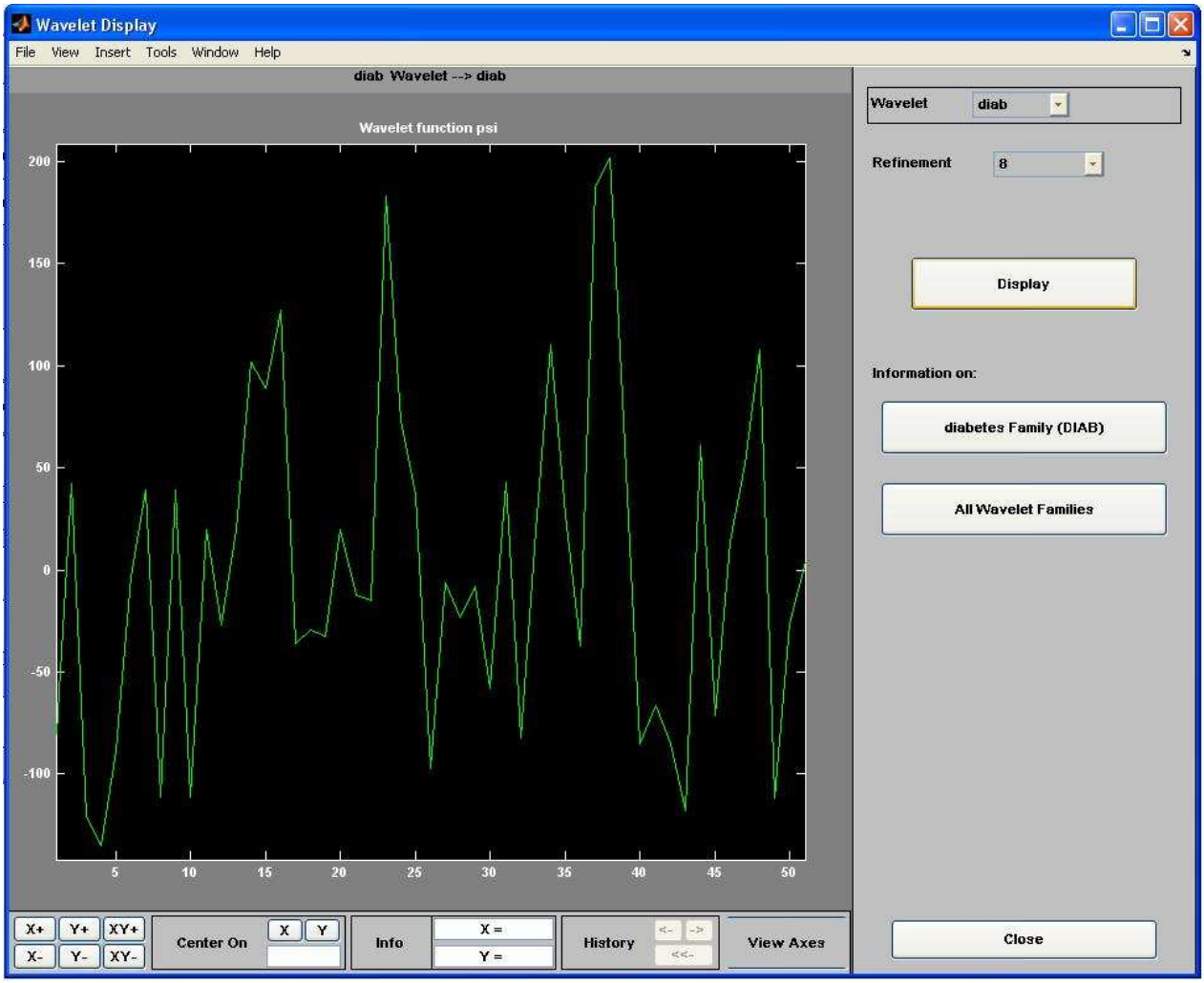

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

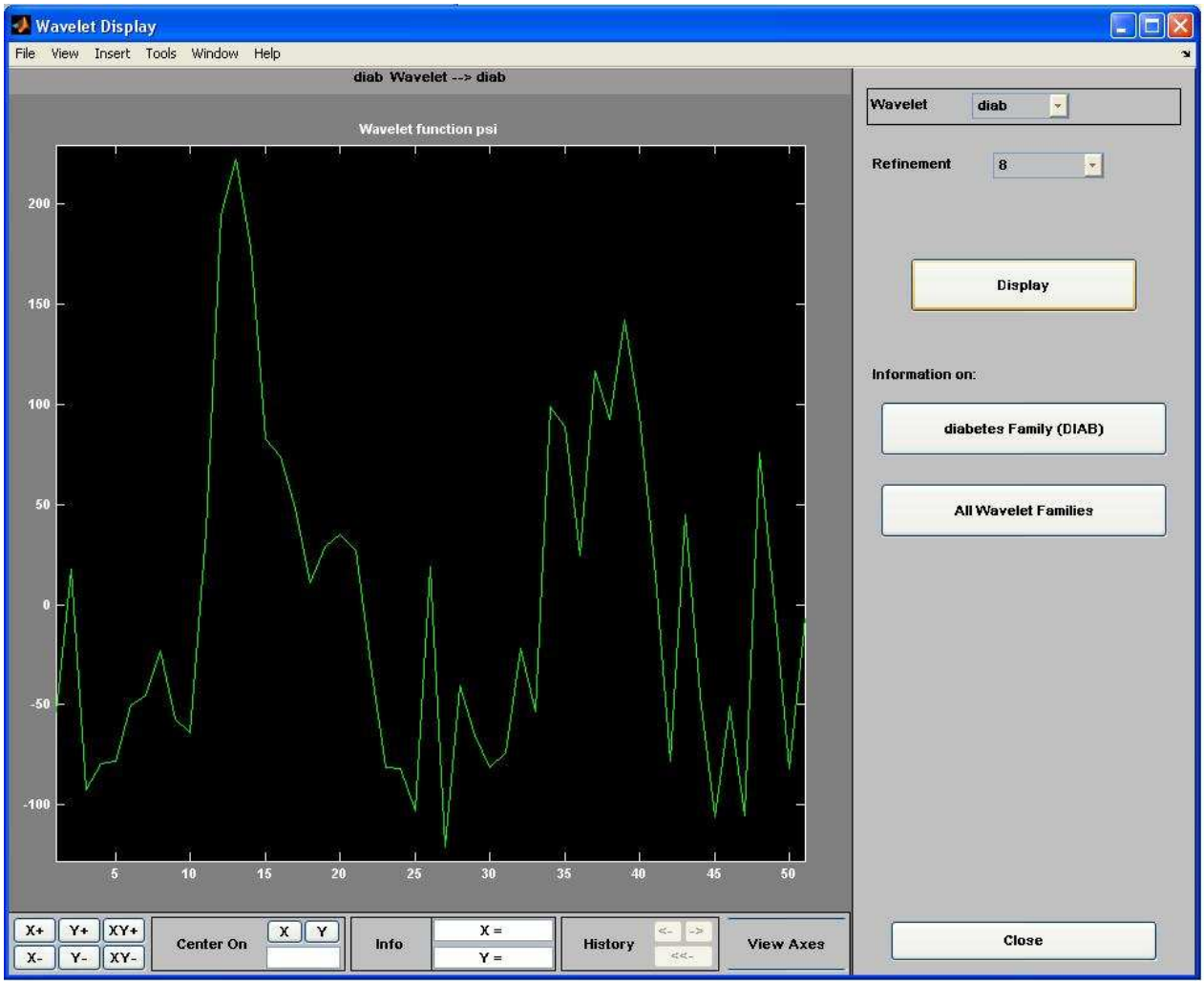

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

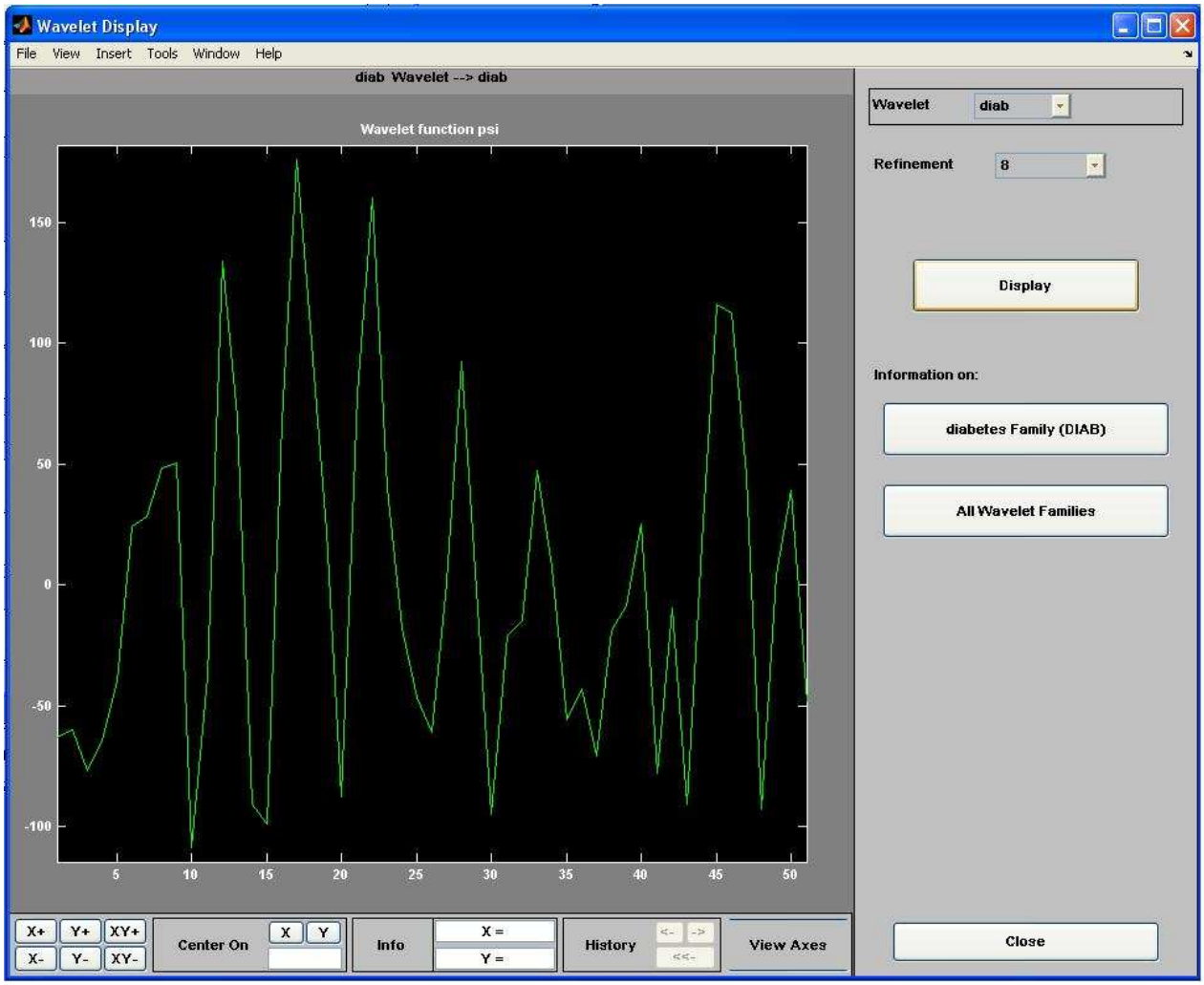

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet
diab
Refinement
8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On
X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Close

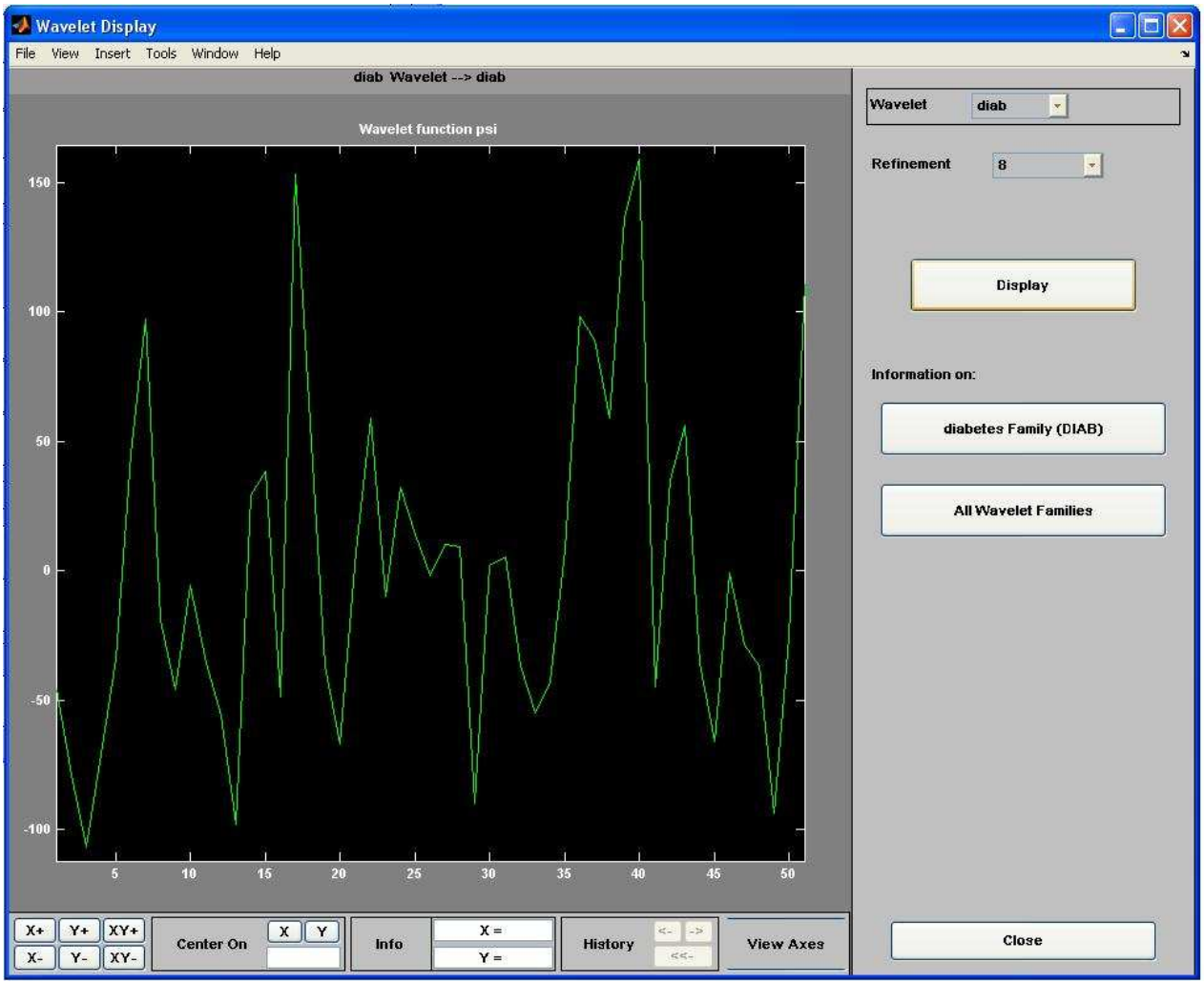

Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet
diab
Refinement
8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On
X Y
Info
X =
Y =
History
<- ->
<<-
View Axes
Close


Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close


Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet
diab
Refinement
8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+ X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Close


Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
200
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History
View Axes
Close


Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close


Wavelet Display
File View Insert Tools Window Help
diab Wavelet --> diab
Wavelet function psi
150
100
50
0
-50
-100
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
X+ Y+ XY+
X- Y- XY-
Center On X Y
Info X = Y =
History <- -> <<-
View Axes
Wavelet diab
Refinement 8
Display
Information on:
diabetes Family (DIAB)
All Wavelet Families
Close

Z. 9. Spis literatury uzupełniającej

[1] ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography: Executive summary and recommendations. A report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) Development in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology, Circulation 1999, No. 100, pp. 886 893.

[2] Acharya R., Bhat P.S., Iyengar S.S., Rao A., Dua S., Classification of heart rate data using artificial neural network and fuzzy equivalence relation, Pattern Recognition, Vol. 36, 2003, pp. 61 68.

[3] Acharya R., Kumar A., Bhat P.S., Lim C.M., Iyengar S.S., Kannathal N. ,Krishnan S.M., Classification of cardiac abnormalities using heart rate signals, Medical and Biology Engineering and Computing, Vol. 42, 2004,pp. 288 293.

[4] Ackerman E., Gatewood L.C., Rosevear J.W., Molnar G.D., Model studies of blood-glucose regulation, Bull. Math. Biophys. 27 (Suppl.) (1965) 21-37.

[5] Ackerman E., Rosevear J.W., McGuckin W.F., A mathemati*cal* model of the glucose-tolerance test, Phys. Med. Biol. 9 (1964) 203-213.

[6] Addison P.S., The illustrated wavelet transform handbook. Introductory theory and applications in science, engineering, medicine and finance, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia 2002.

[7] Addison P.S., Watson J.N., Clegg G.R., Holzer M., Sterz F., Robertson C.E., Evaluating arrhythmias in ECG signals using wavelet transforms, IEEE Engineering in Medicine and Biology, Vol. 19, No. 5, September October 2000, pp. 104 109.

[8] Addison P.S., Wavelet transforms and the ECG: A review, Institute of Physics Publishing Physiological Measurement, Physiological Measurement, Vol. 26, 2005, R155 R199.

[9] Afonso V. X., Tompkins W. J., ECG Beat Detection Using Filter Banks, IEEE Transaction Biomedical Engineering, Vol. 46, No. 2, 1999, pp. 192 202.

[10] Afonso V.X., Tompkins W.J., Nquyen T., Michler K., Luo S., Comparing stress ECG enhancement algorithms: With an introduction to a filter bank based approach, IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, May June 1996, Vol. 15, Issue 3, pp. 37 44.

[11] Agante P.W., de Sa J.P., ECG noise filtering using wavelets with soft thresholding methods, Computer in Cardiology, Vol. 26, 1999, pp. 535 538.

[12] Agur Z., Amon R., Schechter B., Reduction of cytotoxicity to normal tissues by new regimens of cell-cycle phase specific drugs, Math. Biosci. 92 (1988) 1-15.

[13] Ahlstrom M.I., Tompkins W.J., Automated high-speed analysis of holter tapes with microcomputers, IEEE Transaction BioMedical Engineering, Vol. 30, 0ctober 1983, pp. 651-657.

[14] Akazawa K., Motoda K., Sasamori A., Ishizawa T., Harasawa E., Adaptive threshold QRS detection algorithm for ambulatory ECG, Computers in Cardiology, 23-26 September 1991, pp. 445 448.

[15] Akhtar M., Williams S., Achord J., Reynolds W., Fisch Ch., Friesinger G., Klocke F., Ryan T., Schlant R., Clinical competence in invasive cardiac electrophysiological studies, Circulation 1994, Vol. 84, pp. 1917 1920.

[16] Albanesi M.G., Ferretti M., Giancane A., Time-frequency decomposition for analysis and retrieval of 1-D signals, IEEE International Conference on Multimedia Computing and Systems, 1999, Vol. 2, pp. 974 978.

[17] Albisser A., Leibel B., Ewart T., Davidovac Z., Botz C., Zingg W., An artificial endocrine pancreas, Diabetes 23 (1974) 389-396.

[18] Aleksandrow D., Wysznacka - Aleksandrow W., Czaplicki S., Diagnostyka elektrokardiograficzna, Wyd. 5, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1983.

[19] Al-Fahour A.S., Howitt I., Combine wavelet transform and radial basic neural networks for classifying life threatening cardiac arrhythmias, Medical and Biological Engineering Computational, Vol. 37, 1999, pp.566 573.

[20] Almenar V., Albion A., A new adaptive scheme for ECG enhancement, Signal Processing, 1999, Vol. 75, Issue 3, pp. 253 263.

[21] Anand R.S., Kumar V., Efficient and reliable detection of QRS-segment in ECG signals, Engineering in Medicine and Biology Society, 14th Conference of the Biomedical Engineering Society of India. An International Meeting, Proceedings of the First Regional Conference, 15-18 February 1995, pp. 2/56 - 2/57.

[22] Asachenkov A. ,Marchuk G. ,Mohler R., Zuev S., Disease Dynamics, Birkhauser, Boston, 1994.
[23] Augustyniak P., Adaptacyjna dyskretna reprezentacja elektrokardiogramu, Rozprawy Monografie, Uczelniane Wydawnictwo Naukowo Dydaktyczne AGH, Kraków 2003.
[24] Augustyniak P., Przetwarzanie sygnałów elektrodiagnostycznych, AGH Uczelniane Wydawnictwo Naukowo Dydaktyczne, Kraków 2001.
[25] Augustyniak P., Transformacje falkowe w zastosowaniach elektrodiagnostycznych, AGH Uczelniane Wydawnictwa Naukowo Dydaktyczne, Kraków 2003.
[26] Augustyniak P., Wrześniowski A., Adaptive Channels Weighting for the QRS Detection in Long-Term Electrocardiograms [w:] Materialy VI International Conference SYMBIOSIS 2001, Szczyrk 11-13.09.2001, str.27-32.
[27] Augustyniak P., www.agh.edu.pl/~august
[28] Bahoura M., Hassani M., Hubin M., DSP implementation of wavelet transform for real time ECG wave forms detection and heart rate analysis, Computers Methods and Programs in Biomedicine, No. 52, 1999, pp. 35 44.
[29] Baig M.H., Rasool A., Bhatti M.I., Classification of electrocardiogram using SOM, LVQ and beat detection methods in localization of cardiac arrhythmias, Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vol. 2, 25-28 October 2001, pp. 1684 1687
[30] Bajzer Z., Marusić M., Vuk-Pavlović S., Conceptual frameworks for mathematical modeling of tumor growth dynamics, Math. Comput. Model. 23 (1996) 31-46.
[31] Baloa L., Liu D., Boston J., Control of rotary heart assist devices, in: Proceedings of the American Control Conference, Chicago, IL, 2000, pp. 2982-2986.
[32] Bargiel D., Implementacja algorytmu genetycznego w C++, [w:] Software 2.0, Nr 2 (86), 2002, pp. 40 45.
[33] Baxt W.G., The role of the artificial neural network the characterization of complex systems and the prediction of disease, [in:] Artificial Neural Networks in Biomedicine, Lisboa P.J.G., Ifeachor C., Szczepaniak P.S.(Eds.), Springer Verlag London Berlin Heidelberg, 2000, Chapter 2, pp. 25 38.
[34] Baxt W.G., Use of artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction, Annals of Internal Medicine, Vol. 115, 1991, pp. 843 848.
[35] Beal S.L., Sheiner L.B., NONMEM User's Guides, NONMEM Project Group, University of Califomia San Francisco, San Francisco, CA, 1992.
[36] Beauchamp K.G., Przetwarzanie sygnałów metodami analogowymi i cyfrowymi, Wydawnictwo Naukowo - Techniczne, Warszawa 1978.
[37] Behbehani K., Cross R., A controller for regulation of mean arterial blood pressure using optimum nitroprusside infusion rate, IEEE Trans. Biomed. Eng. 38 (1991) 513-521.
[38] Bellazzi R., Ironi L., Guglielmann R., Stefanelli M., Qualitative models and fuzzy systems: an integrated approach for learning from data, Anif. Intel!. Med. 14 (1998) 5-28.
[39] Benitez D.S, Gaydeckia P.A., Zaidib A., Fitzpatrick A.P., The use of the Hilbert transform in ECG signal analysis, Computers in Biology and Medicine, Vol. 31, 2001, pp. 399 406.
[40] Benitez D.S., Gaydecki P.A., Zaidi A., Fitzpatrick, A.P., A new QRS detection algorithm based on the Hilbert transform, Computers in Cardiology 2000, pp. 379 - 382
[41] Berger M., Rodbard D., Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection, Diabetes Care 12 (1989) 725-736.
[42] Bergman R., Phillips L., Cobelli C., Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man, J. Clin. Invest. 68 (1981) 1456-1467.
[43] Białasiewicz J.T., Falki i aproksymacje, WNT, Warszawa 2000.
[44] Bieniaszewski L., Cyfrowe przetwarzanie sygnałów [w:] Zmienno rytmu serca, Piotrowicz R. (red.), Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdask 1995.
[45] Bishop C.M., Neural networks for pattern recognition. Oxford: Oxford University Press, 1995.
[46] Blecken G., Oppel U.G., Salzsieder E, Mixed graphical models for simultaneous model identification and control applied to the glucose-insulin metabolism, Compul. Methods Programs Biomed. 56 (1998) 141-155.
[47] Bolie Y.W., Coefficients of normal blood glucose regulation, J. Appl. Physiol. 16 (1961) 783-788.
[48] Bolton R.J., Westphal L.C., ECG display and QRS detection using the Hilbert Transform, Computers in Cardiology, IEEE Computer Society, Washington, DC, 1985, pp. 463 466.
[49] Bolton R.J., Westphal L.C., On the use of the Hilbert Transform for ECG waveform processing, in: Computers in Cardiology, IEEE Computer Society, Silver Spring, MD, 1984, pp. 533 536.
[50] Bornia Ayad, Optimisation du pretraitement des electrocardiogrammes algorithmes et methodes, Diplome de Docteur Ingenieur, France,Annee 1987.

[51] Borodziewicz W., Jaszczak K., Cyfrowe przetwarzanie sygnałów, Wydawnictwa Naukowo - Techniczne, Warszawa 1987.
[52] Boser B. E., Gyuon I. M., Vapnik V.N., A training algorithm for optimal margin classifier, Fifth Annual Workshop on Computational Learning Theory, Pittsburg 1993, pp. 144 152.
[53] Boston J., Simaan M., Antaki J., Yu Y, Control issues in rotary heart assist devices, in: Proceedings of the American Control Conference, Chicago, IL, 2000, pp. 3473-3477.
[54] Boston, J.R., Akyol, G., Using an uncertainty measure in a fuzzy QRS detector, Engineering in Medicine and Biology, 21st Annual Conf. and the 999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Soc., BMES/EMBS Conference, 1999. Proceedings of the First Joint Vol. 2, 13 16 October 1999, pp. 916.
[55] Box G.E.P., Jenkins G.M., Analiza szeregów czasowych prognozowanie i sterowanie, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1983.
[56] Bracewell R. N., Przekształcenie Fouriera i jego zastosowania, Warszawa 968.
[57] Bremer T., Gough D.A., Is blood glucose predictable from previous values: a solicitation for data, Diabetes 48 (1999) 445-451.
[58] Buchner T., Cytowski J., Kpski R., Filtracja adaptacyjna w dynamicznym sygnale EKG o wysokiej rozdzielczości, Prace IPI PAN, Warszawa 1998, 859, str. 5 40.
[59] Carrault G., Cordier M.-O., Quiniou R., Wang F., Temporal abstraction and inductive logic programming for arrhythmia recognition from electrocardiograms, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 28, 2003,pp.231263.
[60] Carrier J.F., Stephanopoulos G., Wavelet-based modulation in control-relevant process identification, AIChE J. 44 (1998) 341-360.
[61] Castellano G., Fanelli A. M., A Self-Organizing Neural Fuzzy Inference Network, [In:] Processing of IEEE International Join Conference on Neural Networks (IJCNN2000), Vol. 5, Como Italy 2000, pp. 14
[62] Castellano G., Fanelli A. M., Fuzzy Inference and Rule Extraction Using A Neural Network, Neural Networks World Journal, Vol. 3, July 2000, pp. 361 371.
[63] Celler B.G., de Chazal P., Low computational cost classifiers for ECG diagnosis using neural networks, [in:] Proceedings Annual International 155 Cong. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1998, pp. 1337 1340.
[64] Chang Ch.-L., Lin K.-P., Tao T.-H., Kao T., Chang W.H., Validation of automated arrhythmia detection for Holter ECG, Engineering in Medicine and Biology Society, 1998. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE 29 October-1 November 1998, pp. 101 103.
[65] Chang W. H., Lin K. P., Tseng S. Y., ECG analysis based on Hilbert transform descriptor, IEEE Engineering Medical and Biology Society, 10th Annual International Conference, 1988, pp. 36-37.
[66] Christov I.I., Real time electrocardiogram QRS detection using combined adaptive threshold, BioMedical Engineering OnLine 2004, pp. 3 28.
[67] Chui C.K., An introduction to wavelets; Wavelets a tutorial in theory and applications, Academic Press, San Diego 1992.
[68] Clemens A., Feedback controI dynamics for glucose controlled insulin infusion system, Med. Prog. Techno!. 6 (1979) 91-98.
[69] Coast D.A., Segmentation of high-resolution ECGs using hidden Markov models, Acoustics, Speech, and Signal Processing, 1993. ICASSP-93,1993 IEEE International Conference on Vol. 1, 27-30 April 1993, pp. 67-70.
[70] Cobelli C., Federspil G., Pacini G., Salvan A., Scandellari C., An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control, Math. Biosci. 58 (1982) 27-60.
[71] Cobelli C., Mari A, Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems. A case study on a model of glucose regulation, Med. Biol. Eng. Comput. 21 (1983) 390-399.
[72] Cobelli C., Ruggeri A., Evaluation of portal/peripheral route and of algorithms for insulin delivery in the closed loop control of glucose in diabetes - a modeling study, IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-30 (1983) 93-103.
[73] Cohen, K.P., Tompkins, W.J., Djohan, A., Webster, J.G., Hu, Y.H., QRS detection using a fuzzy neural network, Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE 17th Annual Conference 1995, Vol. 1, 20-23 September 1995,pp. 189 190.
[74] Compton A.J., Bolouri H., Nathan A.W., Arrhythmia recognition strategies and hardware decision for the implantable cardioverter-defibrillator a review, Medical Engineering Physics, Vol. 17, No. 2, 1995, pp. 96 105
[75] Conolly R.B., Andersen M.E., Biologically based pharmaco-dynamic models: tools for toxicological research and risk assessment, Annu. Rev. Pharmacol. 31 (1991) 503-523.

[76] Cost A.A., Cano G.G., QRS detection based on hidden Markov modeling, Engineering in Medicine and Biology Society, 1989. Images of the Twenty-First Century. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in 9-12 November 1989, pp. 34 - 35
[77] Costa M.I.S., Boldrini J.L, Bassanezi R.C, Drug kinetics and drug resistance in optimal chemotherapy, Math. Biosci. 125 (1995) 191-209.
[78] Costa M.I.S., Boldrini J.L, Bassanezi R.C, Optimal chemotherapy: a case study with drug resistance, saturation effect and toxicity, IMA l Math. Appl. Med. II (1994) 45-59.
[79] Couderc J.-P., Chevalier P., Fayn J., Rubel P., Touboul P., Identification of post-myocardial infarction patients prone to ventricular tachycardia using timefrequency analysis of QRS and ST segments, Europace (2000), Vol. 2, pp. 141153.
[80] Couderc J.-P., Fareh S., Chevalier P., Fayn J., Kirkorian G., Ruberl P., Touboul P., Stratification of timefrequency abnormalities in the signal averaged high-resolution ECG in postinfarction patients with and withoutventricular tachycardia and congenital long QT syndrome, Journal of Electrocardiology, Vol. 29, Supplement, 1996, pp. 180 188
[81] Craig M., Ewers G., Zarys cyfrowego przetwarzania sygnałów, Wydawnictwo Komunikacji i Łączności, Warszawa 1999.
[82] Cristianini N., Shaw-Taylor J., Support Vector and Kernel Method, [in:] Intelligent Data Analysis. An introduction, Berthold M., Hand D.J. (Eds.), Springer Verlag, Berlin 2003.
[83] Cytowski J., Metody i algorytmy sztucznej inteligencji w cyfrowym przetwarzaniu sygnałów, Akademicka Oficyna Wydawnicza PLJ, 1999.
[84] Czogała E., Łęski J., Entropy and energy measures of fuzziness in ECG signal processing, [in:] Fuzzy systems in medicine, Szczepaniak P.S., Lisboa P.J.G., Tsumoto S. (Eds.), Heidelberg: Springer, 2000, pp. 227 245.
[85] Dąbrowska B., Dąbrowski A., Elektrokardiografia holterowska, Oxford Polska, Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 1994.
[86] Dąbrowska B., Dąbrowski A., Podręcznik elektrokardiografii, PZWL Warszawa 1993.
[87] D'Argenio D.Z., Schumitsky A., ADAPT II User's Guide, Biomedical Si.l11ulation Resource, University of Southern California Los Angeles, CA, 1990.
[88] Daskalov I.K., Christov I.I., Electrocardiogram signal preprocessing forautomatic detection of QRS boundaries, Medical Engineering and Physics, Vol. 21, 1999, pp. 37 44.
[89] Dassen W.R., Seft-learning neural networks in electrocardiograpg, Journal of Electrocardiology, No. 23, Supplement, 1990, pp. 200 202.
[90] Daubechies I., Ten lectures on wavelet, SIAM, Philadelphia, 1992.
[91] Daubechies I., The wavelet transform, time-frequency localizations and signal analysis, IEEE Transaction on Information Theory, Vol. 35, No. 5, 1990, pp. 961-1005.
[92] Day R.S., Treatment sequencing, asymmetry, and uncertainty: protocol strategies for combination chemotherapy, Cancer Res. 46 (1986) 3876-3885.
[93] DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the developl1lent and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes l1lellitus, New Engl. l Med. 329 (1993) 977-986.
[94] DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The absence of a glycel1lic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial, Diabetes 45 (1996) 1289-1298.
[95] de Chazal P., Reilly R.B., A Comparison of the Use of Different Wavelet Coefficients for the Classification of the Electrocardiogram, Proceedings of the 14th International Conference on Pattern Recognition, September 2000.
[96] Delgado F.M., Ameneiro S.B., MART: A multichannel ART-based neural network, IEEE Transaction on Neural Networks, Vol. 9, 1988, pp. 139-150.
[97] Derighetti M., Feedback Control in Anesthesia, PhD thesis, ETH Zurich, 1999.
[98] Dinh H.A.N., Kumar D.K., Pah N.D., Burton P., Wavelets for QRS detection, Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Vol. 2, 25-28 October 2001,pp. 1883 1887.
[99] Doering A., Galicki M., Witte H., Structure optimization of neural networks witj the A* - algorithm, IEEE Transaction on Neural Networks,1997, Vol. 8, No. 6, pp. 1434 1445.
[100] Dokur Z., Ölmez T., ECG beat classification by a novel hybrid neural network, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Vol. 6, 2001, pp. 167 181.
[101] Dokur Z., Ölmez T., Yazgan E., Comparison of discrete wavelet and Fourier transforms for ECG beat classification, Electronics Letters, Vol. 35, Issue 18, 2 September 1999, pp. 1502 1504.
[102] Dokur Z., Ölmez T., Yazgan E., Ersoy O.E., Detection of ECG waveforms by neural networks, Medical Engineering Physics, Vol. 19, No 8, 1997, pp. 738 741.

[103] Duch W., Korbicz J., Rutkowski L., Tadeusiewicz R., Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna, Tom 6, Sieci neuronowe, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2000.
[104] Dunajski Z., Biomagnetyzm, Wydawnictwo Komunikacji i Łączności,Warszawa 1990.
[105] Duraj A., Krawczyk A., Koluk E., Kumor M., Sadowiski J., The application of Wavelet Transforms to Detection and Identification of QRS, Folia Cardiologica, tom 12, Supplement D, 2005, pp. 390 393.
[106] Duraj A., Krawczyk A., Kumor M., Detekcja zespolu QRS przy zastosowaniu sieci falkowo neuronowych, Przegląd Elektrotechniczny, nr 12, 2005, str. 98 - 100.
[107] Duraj A., Krawczyk A., Zastosowanie sieci falkowo neuronowej do detekcji zespołu QRS, Materiały XIV Krajowej Konferencji Naukowej Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, Tom II, 2005, str. 947 953.
[108] EI-Kareh A.W., Secomb T.W, Theoretical models for drug delivery to solid tumors, Crit. Rev. Biomed. Eng. 25 (1997) 503-571.
[109] Einthoven W., The string galvanometer and the measurement of the action currents of the heart, Nobel Lecture, December 11, 1925.
[110] Engin M., ECG beat classification using neuro-fuzzy network, Pattern Recognition Letters, Vol. 25, 2004, pp. 17151722.
[111] Entelos Inc., Press release: Entelos provides professional services to Bayer AG for evaluation of asthma drug potential and development strategy, 2000, URL: http://www.entelos. com / newsevents / press22 .html.
[112] Entelos Inc., Press relese: Entelos provides professional services to Bayer AG for evaluation of asthma drug potential and development strategy, 2000, URL: http://www.entelos.com.newsevents/press22.html.
[113] Feliks J., Elektryczna, magnetyczna i mechaniczna aktywno serca. Metody badawcze. [w:] ... frag od prof. AK
[114] Ferdi Y., Herbeuval J.P., Charef A., Boucheham B., R wave detection using fractional digital differentiation, ITBM-RBM (RBM), Vol. 24, No.5, December 2003, pp. 273-280.
[115] Finegood D.T., Tzur D., Reduced glucose effectiveness associated with reduced insulin release: An artifact of the minimal-model method, Am. J. Physiol. 271 (1996) E485E49-, (Endocrinol. Metab. 34)
[116] Fischer U., E. Salzsieder, Freyse E.-J, G. Albrecht, Experimental validation of a glucose-insulin control model to simulate patterns in glucose turnover, Comput. Methods Programs Biomed. 32 (1990) 249-258.
[117] Fischer U., Schenk W., Salzsieder E., Albrecht G., Abel P, Freyse E.-J., Does physiological blood glucose control require an adaptive strategy? IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-34 (1987) 575-582.
[118] Fisher M.E., Martin R.B., Mathematical models of the control of drug resistant tumour growth using one or two chel1lotherapeutic agents, in: Proceedings of the IEEE EMBS Annual Conference, Orlando, FL, 1991, pp. 2168-2169.
[119] Foo S.Y., Stuart G., Harvey B., Meyer-Baese A., Neural network-based EKG pattern recognition, Engineering Applications of Artificial Intelligence, Vol. 15, 2002, pp. 253 260.
[120] Freeland A.C., Bonnecaze R.T., Inference of blood glucose concentrations from subcutaneous glucose concentrations: applications to glucose biosensors, Ann. Biomed. Eng. 27 (1999) 525-537.
[121] Frei C., Deighetti M., Morari M., Glattfelder A., Zbinden A., Improved regulation of mean arterial blood pressure during anesthesia though estimates of surgery effects, IEEE Trans. Biomed. Eng. 47 (2000) 1456-1464.
[122] Frei C., Gentilini A., Derighetti M., Glattfelder A., Morari M., Schnider T., Zbinden A., Automation in anesthesia, in: Proceedings of the American Control Conference, San Diego, CA, 1999, pp. 1258-1263.
[123] Friesen G.M., Jannett T.C., Djadallah M.A., Yates S.L., Quint S.R., Nagle H.T, A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 37, No. 1, January 1990, pp. 85-98.
[124] Froelicher V., Podrcznik testów wysilkowych, Belcorp, Warszawa 1999.
[125] Gacek A., Pedrycz W., A Genetic segmentation of ECG signals, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 50, No. 10, October 2003,pp. 1203 1208.
[126] Gaikwad S.V, Rivera D.E., Multivariable frequency-response curve fitting with application to control-relevant parameter estimation, Automatica 33 (1997) IJ69-IJ 74.
[127] Gałecka J., Prochaczek F., Gacek A., Kargul W., Wojciechowski D., Diagnostyczna i terapeutyczna elektrostymulacja oraz defibrylacja serca[w:] Biocybernetyka i inynieria biomedyczna 2000, Tom 2, Rozdzial 20, Biopomiary, (red.) Nalcz Maciej, EXIT 2000, str. 403 441.
[128] Geddes I.A., Historical highlights in cardiac pacing, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 1990, June, pp. 12 18.

[129] Gianni L., Kearns C.M., Giani A., Capri G., Viganó L., Locatelli A., Bonadonna G., Egorin M.J., Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans, J. Clin. Oncol. 13 (1995) 180-190.
[130] Giridharan G., Skliar M., Controller design for ventricular assist devices, Proceedings of CPC-6, Tucson, AZ, 2001.
[131] Giridharan G., Skliar M., Modeling and control of a left ventricular assist device, AIChE Ann. Mtg., Los Angeles, CA,2000.
[132] Glisson T.H., Introduction to system analysis, McGraw Hill Book, New York 1985.
[133] Goldberger D., Algorytmy genetyczne i ich zastosowania, WNT, Warszawa 1996.
[134] Gopinath R., Bequette B., Multirate model predictive control: application to a nonlinear multivariable drug delivery system, AIChE Ann. Mtg. (1993).
[135] Górczyńska K., Darowski M., Pałko T., Wojciechowski D., Pczalski K.,Sionek P., Kowalewski M., Religa G., Wspomaganie układu krążenia w sposób mechaniczny [w:] Nalcz M. (red.), Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna, Tom 3, Sztuczne narzdy, WNT, Warszawa 2000, str. 76 97.
[136] Grauel A., Fuzzy logic system for ECG interpretation, [in:] Fuzzy system in medicine, (Eds.) Szczepaniak P., Physica Verlag 2004, pp. 246 260.
[137] Gregoratos G., Cheitlin M.D., Conill A., Epstein A.E., Fellows Ch., Ferguson T.B., Freedman R.A., Hlatky M.A., Naccarelli G.V., Saksena S., Schlant R.C., Silka M.J., ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: executive summary, Circulation, 1998, No. 97, pp. 1325 1335.
[138] Grossman A., Morlet J., Decomposition of Hardy function into square integrable wavelets of constant shape, SIAM Journal on Mathematical Analysis, 1984, No. 15, pp.723 736.
[139] Grzymkowski R., Zielonka A., Zastosowanie teorii falek w zagadnieniach brzegowych. Wyklad z modelowania matematycznego, Wydawnictwo Pracowni Komputerowej Jacka Skalmierskiego, Gliwice 2004.
[140] Guć M., System akwizycji i przetwarzania sygnalów [w:] Informatyka medyczna, Rudowski R. (red.), PWN, Warszawa 2003, str. 49 74.
[141] Guyton A., Coleman T., Cowley V, Liard J., Norman R.A., Manning R., System analysis of arterial pressure regulation and hypertension, Ann. Biomed. Eng. 1 (1972) 254-281.
[142] Guyton J., Foster R., Soeldner J., Tan M., Kahn L., Koncz L., Gleason R., A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release, Diabetes 27 (1978) 10271042.
[143] Hagen M.T., Menhaj M.B., Training feedforward networks with the Marquardt algorithm, IEEE Transaction on Neural Networks, Vol. 5,1994, pp. 989 993.
[144] Ham F.M., Soowhan H., Classification of cardiac arrhythmias using fuzzy ARTMAP, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 43, Issue, April 1996, pp. 425 429.
[145] Hamilton P.S., Tompkins W.J., Quantitative Investigation of QRS detection rules using the MIT/BIH Arrhythmia database, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. BME-33, No. 12, December 1986, pp. 1157 - 1165.
[146] Hamilton, P.S., Tompkins, W.J., Adaptive matched filtering for QRS detection, Engineering in Medicine and Biology Society, 1988. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE 4-7 November 1988, pp. 147 148.
[147] Haraldsson H., Edenbrandt L., Ohlsson M., Detecting acute myocardial infarction in the 12-lead ECG using Hermite expansions and neural networks, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 32, 2004, pp. 127 - 136.
[148] Harrison R.F., Marshall S.J., Kennedy R.L., The early diagnosis of heart attacks: A neurocomputational approach, Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks, Seattle, Vol. 1, 1991, pp. 1 5.
[149] Hasiewicz Z., Śliwiski P., Falki ortogonalne o zwartym nośniku. Zastosowanie do nieparametrycznej identyfikacji systemów, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2005.
[150] Hassani M., Fachrudin I., Hubin M., Pattern recognition of ECG waves forms using wavelet trnasform:experimental results in the sudden infant death syndrome monitoring, MPBE 94 Conference 2, 1994, pp. 212 216.
[151] Hawtof F.A, Egorin M.J., Evaluation of a new program for population of PK/PD analysis applied to simulated phase I data, Clin. Pharmacol. Ther. 49 (1991) 153, (abstract).
[152] He W., Kaufman H., Roy R., Multiple model adaptive control procedure for blood pressure control, IEEE Trans. Biomed. Eng. 33 (1986) 10-19.
[153] Hermandez E., Control of Nonlinear Systems Using Input-Output Information, PhD thesis, School of Chemical Engineering, Georgia Institute of Technlology, 1992.

[154] Hernández A.I, Carrault G, Mora F, Thoraval L, Passariello G, Schleich JM., Multisensor fusion for atrial and ventricular activity detection in coronary care monitoring, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 46, 1999, pp. 1186 1190.
[155] Hernández A.I., Carrault G., Mora F., Bardou A., Model-based interpretation of cardiac beats by volutionary algorithms: signal and model interaction, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 26, 2002, pp. 211 235.
[156] Hertz J., Krogh A., Palmer R., Wstp do teorii oblicze neuronowych, WNT, Warszawa 1995.
[157] Hsiung, H.-S.H., Cheng, C.-K., Jan, G.-J., A real-time QRS detection and delineation algorithm based on the inflection angle of the ECG waveform, Engineering in Medicine and Biology Society, 1989. Images of the Twenty-First Century. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in 9-12 November 1989, pp. 138 139.
[158] Hu Y. H., Palreddy S., Tompkins W. J., A patient-adaptable ECG beat classifier using a mixture of experts approach, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 44, September 1997, pp. 891900.
[159] Hu Y.H., Tompkins W.J., Urrusti J.L., Afonso V.X., Application of Artifical Neural Networks for ECG signal detection and classification, Journal of Electrocardiology, Vol. 26, Supplement, 1993, pp. 66 - 73.
[160] Huck M.P., Leder U., Haueisen J., Pohl H.P., Nowak H., Muller S., Comparison of Simson-method and Daubechies wavelet method in the detection of late fields, Engineering in Medicine and Biology Society,1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Vol. 5, 31 October 3 November 1996, pp. 2295 2296.
[161] Hunter J, Kirby I, Gotts N., Using quantitative and qualitative constraints in models of cardiac electrophysiology, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 3, 1991, pp. 4161.
[162] Isaka S., Control strategies for arterial blood pressure regulation, IEEE Trans. Biomed. Eng. 40 (1993) 353-363.
[163] Isaka S., Sebald AV., Adaptive fuzzy controller for blood pressure regulation, in: Proceedings of the IEEE EMBS Annual Conference, Seattle, WA, 1989, pp. 1763-1764.
[164] Istepanian R.S.H., Hadjileontiadis L.J., Panas S.M., ECG data compression using wavelet and higher order statistic methods, IEEE Translations on Information Technology in Biomedicine, Vol. 5, No. 2, June 2001, pp. 108 115.
[165] Itchaporia D., Artificial neural networks: current status in cardiovascular medicine, Journal of the American College of Cardiology, August 1996, Vol. 28, No. 2, pp. 515 521.
[166] Ivaylo I.Ch., Real time electrocardiogram QRS detection using combined adaptive threshold, BioMedical Engineering OnLine, 2004, pp. 3 28.
[167] Izydorczyk J., Plonka G., Tyma G., Teoria sygnalów. Wstp., Helion 1999.
[168] Jankowski N., Ontogeniczne sieci neuronowe. O sieciach zmieniających swoją strukturę, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2003.
[169] Jankowski S., Oreziak A., Learning system for computer-aided ECG analysis based on support vector machines, International Journal of Bioelectromagnetism, 2003, Vol. 5, No. 1, pp. 175 177
[170] Jankowski S., Tijink J., Vumbaca G., Balsi M., Karpiski G., Suport Vector Machine for the recognition of atrial and ventricular depolarization in Holter ECG recording, International Journal of Bioelectromagnetism, Vol. 4, No. 2, 2002, pp. 343 - 344.
[171] Jaremko J., Rorstad O., Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes , Diabetes Care 21 (1998) 444-450.
[172] Jeongwhan Lee, Keesam Jeong, Jiyoung Yoon, Myoungho Lee, A simple real-time QRS detection algorithm, Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Vol. 4, 31 October- 3 November 1996, pp. 1396 1398.
[173] Jeżewski J., Horoba K., Wróbel J., Gacek A., Inconsistency in evaluation of clinical patterns in fetal heart rate waveforms, Journal of Medical Informatics and Technologies, Vol.4, 2002, pp. 27-35.
[174] Jones N.B., Wang J.T., Sehmi A.S., de Bono D.P., Knowledge – based systems and neural networks for clinical decision making, Control Engineering Practice, Vol. 3, No. 7, 1995, pp. 967 - 975.
[175] Kadambe S., Murray R., Boudreaux Bartels G.F., Wavelet Transform - based QRS complex detector, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 46, No. 7, July 1999, pp. 838 - 848.
[176] Karczmarewicz S., Elementarne podstawy stałej elektrostymulacji serca, Kardiologia Polska 2000, Nr 52, Str. 136 139.
[177] Karisson M.O., Molnar V., Bergh J., Freijs A., Larsson R., A general model for time-dissociated pharmacokinetic-phannacodynamic relationships exemplified by paclitaxelmyelosuppression, Clin. Pharmacol. Ther. 63 (1998) 11-25.
[178] Karisson M.O., Molnar V., Freijs A., Nygren P., Bergh J., Larsson R., Pharmacokinetic model s for the saturable distribution of paclitaxel, Drug Metab. Dispos. 27 (1999) 1220 -1223.

[179] Karlik B., The Effects of Fuzzy Clustering on The Back-Propagation Algorithm, Proceeding of Int. Conference on Computational and Applied Mathematics, 9-10 September, Kiev, Ukraine, 2002.
[180] Karlik, B., Özbay, Y., A new approach for arrhythmia classification, Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE, Vol. 4, 31 October 3 November 1996, pp. 1646 1647.
[181] Kearns C.M., Gianni L., Egorin M.J., Paclitaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics, Semin. Oncol. 22 (Suppl. 6) (1995) 16-23.
[182] Kearns M., A bound of terror of cross validation Rusing the approximation and estimation ratek, with consequences for the training test split, Neural Computation, 1997, Vol. 9, pp. 1143 1161.
[183] Kępski R., Buchner T., Cytowski J., Zastosowanie filtracji adaptacyjnej do EKG o wysokiej rozdzielczości, Prace Instytutu Podstaw Informatyki PAN, Warszawa 1995, Nr 787, str. 5 27.
[184] Kępski R., Cytowski J., Her P.R, Buchner T., Wybrane procedury przetwarzania sygnałów elektrokardiograficznych [w:] Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000, Tom 2, Rozdział 19, Biopomiary, Nałęcz M. (red.), EXIT 2000, str. 377 402.
[185] Kępski R., Cytowski J., Malecka L., Walczak F., Koźluk E., Szumowski L., Szufladowicz E., Masiak H., Buchner T, Her P., Rejestracja zmiennego dynamicznie elektrokardiogramu wysiłkowego, przy zastosowaniu filtracji adaptacyjnej, Polski Przegląd Kardiologiczny 2001, Nr 3 (2), str.109 117.
[186] Kestler H.A., Hoher M., Palm G., Schwenker F., Kochs M., Hombach V., Time domain variability of high resolution beat-to-beat recordings classified by neural networks, Computers in Cardiology, 8-11 September1996,pp. 317 320.
[187] Kestler H.A., Hoher M., Schwenker F., Hombach V., Filtering beat-to-beat recordings of the high resolution electrocardiogram, Computers in Cardiology, 8-11 September 1996, pp. 461 - 464.
[188] Kestler H.A., Muller A., Hombach V., Wohrle J., Grebe O., Palm G., Moher M., Schwenker F., Decision fusion of micro-variability and signal averaged ECG parameters from the QRS complex with RBF networks, Computers in Cardiology, 2002, 22-25 September 2002, pp. 297 – 300.
[189] Kienitz K., Yoneyama T., A robust controller for insulin pumps based on H-infinity theory, IEEE Trans. Biomed. Eng. 40 (1993) 1133-1137.
[190] Kobayashi T., Sawano S., Itoh T., K. Kosaka K., H. Hirayama H., Kasuya Y., The pharmacokinetics of insulin after continuous subcutaneous infusion or bolus subcutaneous injection in diabetic patients, Diabetes 32 (1983) 331-336.
[191] Köhler B.-U., Henning C., Orglmeister R., The Principles of Software QRS Detection, IEEE Engineering in Medicine and Biology, Vol. 21, No.1, pp. 42-54, 2002.
[192] Koivo A., Automatic continuous-time blood pressure control in dog s by means of hypertensive drug injection, IEEE Trans. Biomed. Eng. 27 (1980) 574-581.
[193] Komicki M., Elektrokardiograficzne próby wysiłkowe u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, Postępy Nauk Medycznych, Nr 1, 2002.
[194] Kopczyński P., Algorytmy genetyczne elementy skladowe, [w:]Software 2.0, Nr 2 (74), 2001, pp. 32 38.
[195] Korbicz J., Obuchowicz A., Uciski D., Sztuczne sieci neuronowe.Podstawy i zastosowania, Warszawa 1994
[196] Kortmann M., Janiszowski K., Unbehauen H., Application and comparison of different identification schemes under industrial conditions, Int. J. Control 48 (1988) 2275-2296.
[197] Koski A., Juhola M., Meriste M., Syntactic recognition of ECG signals by attributed finite automata, Pattern Recognition, Vol. 28, Issue 12, December 1995, pp. 1927 1940.
[198] Koski A., Modelling ECG signals with hidden Markov models, Artificial Intelligence in Medicine, No. 8, 1996, pp. 453 471.
[199] Kowalski H., Skorupski A., Wielokanalowa rejestracja sygnalów EKG, Materialy VIII Krajowej Konferencji Metrologii, Tom 2, 1995,str. 242 249.
[200] Kraegen E., Chisholm D., Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modeling studies, Diabetologia 26 (1984) 208-213.
[201] Krawczyk A., Pławiak Mowna A., Kardiostymulatory w polu elektromagnetycznym emitowanym przez telefony, Przegląd Elektrotechniczny, nr 78, 2002, str. 230 235.
[202] Krawczyk A., Pławiak Mowna A., Wpływ pola elektromagnetycznego na implanty kardiologiczne dane literaturowe, [w:]Bioelektromagnetyzm, Krawczyk A.(red.), Instytut Naukowo Badawczy ZTUREK Polskie Towarzystwo Zastosowa Elektromagnetyzmu, Warszawa 2002, str. 143 161.
[203] Krul I., Wywiad miesiąca ze Zbigniewem Michalewiczem, Software 2.0,Nr 2, (86), 2002, pp. 56 57.
[204] Kubacki R., Sobiech J., Zyss T., Pławiak Mowna A., Krawczyk A., Zaburzenia pracy kardioimplantów w polach impulsowych mikrofalowych stacji bazowych telefonii komórkowej, [w:] Elektromagnetyzm w medycynie i biologii, Kubacki R., Krawczyk A. (red.), Instytut Naukowo

Badawczy ZTUREK Polskie Towarzystwo Zastosowań Elektromagnetyzmu, Warszawa 2004, str. 31 38.
[205] Kucharski A., Stymulacja dwuprzedsionkowa, Folia Cardiologica 2000, Tom 7, Nr 4, str. 281 - 295.
[206] Kucharski A., Wskazania do stalej stymulacji serca u progu nowego tysiąclecia, Kardiologia Polska 2000, Nr 54, str. 140 141.
[207] Kuczek T, Chan T.C.K., Mechanism-based model for tumor drug resistance, Cancer Chemother. Pharmacol. 30 (1992) 355-359.
[208] Kumor M., Baranowski R., Rydlewska Sadowska W., Wpływ korzystania z telefonu komórkowego na zapis EKG rejestrowany metod Holtera, Folia Cardiologica 2000, Tom 7, Nr 4, str. 321 326.
[209] Kumor M., Ocena wartości klinicznej programów diagnostycznych stymulatorów serca, Rozprawa doktorska, Warszawa 2003.
[210] Kunzmann U., von Wagner G., Schöchlin J., Bolz A., Parameter extraction of ECG signals in real time, Biomedical Technology, No. 47, 2002, Supplement 1, Pt 2, pp. 875 878.
[211] Kurzyński M., Rozpoznawanie obiektów: metody statystyczne, Wydawnictwo Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 1997.
[212] Kutarski A., Zastosowania stalej stymulacji serca u progu nowego tysiclecia, Folia Cardiologica 1999, Tom 6, Nr 2, str. 148 155.
[213] Kwiatkowski W., Wstęp do cyfrowego przetwarzania sygnałów,Wydawnictwo Wojskowej Akademii Technicznej, Warszawa 2003.
[214] Kwok K., Shah S., Clanachan A., Finegan B., Evaluation of a long-range adaptive predictive controller for computerized drug delivery systems, in: Proc. IFAC Adaptive Signals in Control and Signal Processing Conferences, Grenoble, France, 1992, pp. 317-322.
[215] Laguna P., Jané R., Olmos S., Thakor N.V., Rix H., Kaminal P., Adaptive estimation of QRS complex wave features of ECG signal by the Hermite model, Medical and Biology Engineering and Computing, No. 34, 1996, pp. 58-68.
[216] Laguna, P., Jané, R., Caminal, P., Adaptive feature extraction for QRS classification and ectopic beat detection, Computers in Cardiology 1991, Proceedings 23-26 September 1991, pp. 613 616.
[217] Laguna, P., Vigo, D., Jané, R., Caminal, P., Automatic wave onset and offset determination in ECG signals: Validation with the CSE database, Computers in Cardiology 1992, 11 14 October 1992, pp. 167 170.
[218] Leder U., Huck M.P., Haueisen J., Pohl H.P., Nowak H., Muller S., Detection of very high frequency magnetocardiographic signals within the QRS complex using discrete Daubechies wavelet transformation, Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Vol. 2, 31 Oct.-3 Nov. 1996, pp. 806 807.
[219] Łęski J., Henzel, N., A fuzzy method for ECG feature extraction, Engineering in Medicine and Biology, 1999. 21st Annual Conf. and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Soc.]BMES/EMBS Conference, 1999. Proceedings of the First Joint Vol. 2, 13-16 October 1999, pp. 930.
[220] Łęski J., Nowe możliwości nieinwazyjnej diagnostyki elektrokardiologicznej, Zeszyty Naukowe Nr 1233, Elektronika Z.2, Gliwice 1994.
[221] Lewenstein K., Modele sztucznych sieci neuronowych do oceny testów wysiłkowych stosowanych w diagnostyce choroby wiecowej, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Prace Naukowe, Elektronika, z.140, Warszawa 2002.
[222] Li C., Zheng C., Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 42,January 1995, pp. 2128.
[223] Lim\C., Teo K., Optimal insulin infusion control via a mathematical blood glucoregulatory model with fuzzy parameters, Cybernet. Syst. 22 (1991) 1-16.
[224] Lin K.-P., Chang W.H., A technique for automated arrhythmia detection of Holter ECG, Engineering in Medicine and Biology Society, 1995. IEEE 17th Annual Conference, Vol. 1, 20-23 September 1995, pp. 183 - 184.
[225] Lin K.-P., Chang W.H., Classification of QRS pattern by an associative memory model, Engineering in Medicine and Biology Society, 1989. Images of the Twenty-First Century. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in 9-12 November 1989, pp. 2017 2018.
[226] Ling H., B. He, Entropic analysis of biological growth models, IEEE Trans. Biomed. Eng. 40 (1993) 1193-1200.
[227] Ling W.M., Rivera D., Control relevant model reduction of Volterra series models, J. Proc. Cont. 8 (1998) 79-88.
[228] Linkens D.A., Mahfouf M., Generalized predictive control (GPC) in clinical anesthesia, in: D. Clarke (Ed.), Advances in Model-based Predictive Control, Oxford University Press, 1994, pp. 429-445.

[229] Lipiński S., Trohman R.G., Interference in Implanted Cardiac Devices, Part II, Pacing and Clinical Electrophysiology, Vol. 25, Issue 10, October 2002, pp. 1496.
[230] Ljung L., System Identification: Theory For the User, P T R Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1987.
[231] Lopes N.M., Adams E.G., Bhuyan B.K., Cell kill kinetics and cell cycle effects of Taxol on human and ham5ter ovarian cell lines, Cancer Chemother. Pharmacol. 32 (1993) 235-242.
[232] Luus R., Hanig F., Keil F.J., Optimal drug scheduling of cancer chemotherapy, Period. Polytech. Chem. Eng. 38 (1994) 105-109.
[233] Lux R.L., Karhunen Loeve representation of ECG data, Journal of Electrocardiology, Vol. 25, 1992, pp. 195 198.
[234] Lyons R.G., Wprowadzenie do cyfrowego przetwarzania sygnałów, Wydawnictwa Komunikacji i Łączności, Warszawa 2000.
[235] Machejek J., Lelakowski J., Bednarek J., Majewski J., Pierwsze lata elektrostymulacji serca w Polsce, Polski Przegld Kardiologiczny 2000, Tom 2, Nr 4, str. 361-365.
[236] Machejek J., Lelakowski J., Czunko A., Majewski J., Lata 1952-62:Rewolucyjna dekada w dziejach elektrostymulacji serca, Folia Cardiologica, 2001, Tom 8, Nr 1, pp. 1 4.
[237] Maglaveras N., Stamkopoulos T., Diamantaras K., Pappas C., Strintzis M., ECG pattern recognition and classification using non-linear transformations and neural networks: A review, International Journal of Medical Informatics, Vol. 52, 1998, pp. 191208.
[238] Makila P., Partington J.R., Gustafsson T.K., Worst-case control-relevant identifieation, Automatiea 31 (1995) 1799-1819.
[239] Mallat S., Hwang W.L., Singular detection and processing with wavelets, IEEE Transaction on Information Theory, Vol. 38, 1992, pp. 6.
[240] Mallat S.G., A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation, IEEE Transaction on Pattern Analysis, 1989,Vol., No. 11, pp. 674-693.
[241] Mallat S.G., Multiresolution approximation and wavelets, Tech. Rep. Dep. Comput. Inform. Sci., University Pennsylvania, Philadelphia, PA, September 1987.
[242] Mamcarz A., Testy wysilkowe w rozpoznawaniu choroby niedokrwiennej serca. Co lekarz powinien wiedzie o chorobie niedokrwiennej serca?, Warszawa 1993, str. 21 31.
[243] Maniewski R., Lewandowski P., Mroczka T., Opolski G., Pomiary i analiza sygnałów EKG o wysokiej rozdzielczości [w:] Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000, Tom 2, Rozdział 18, Biopomiary, Nałęcz M. (red.), EXIT 2000, str. 333 375.
[244] Manin R.B., Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy, Automatica 28 (1992) 1113-1123.
[245] Martin J., Schneider A., Smith N., Multiple model adaptive control of blood pressure using sodium nitroprusside, IEEE Trans. Biomed. Eng. 34 (1987) 603-611.
[246] Martin R., Teo K.L., Optimal Control of Drug Administration in Cancer Chemotherapy, World Scientific, River Edge, J, 1994.
[247] Martínez J.-P., Almeida R., Olmos S., Rocha A.P., Laguna P., A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases, IEEE Transaction on Biomedical engineering, Vol. 51, No. 4, April 2004, pp. 570 581.
[248] Master T., Sieci neuronowe w praktyce. Programowanie w jzyku C++,Warszawa 1996.
[249] Meier R., Nieuwland A., Zbinden A., Hacisalihzade S., Fuzzy logic control of blood pressure during anesthesia, IEEE Control Syst. Mag. 12 (1992) 12-17.
[250] Menold P.H., Pearson R.K., Allgower F., Nonlinear structure identification of chemical processes, Comput. Chem. Eng. 21 (Suppl.) (1997) S137-S142.
[251] Menzel O.B., Planning and using PB-PK models: an integrated inhalation and distribution model for nickeI, Toxicol. Lett. 43 (1988) 67-83.
[252] Meste O., Rix H., Casminal P., Thakor N. V., Ventricular late potentials characterization in time-frequency domain by means of a wavelet transform IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 41, 1994, pp. 625 634.
[253] Miaou S.-G., Chao S.-N., Wavelet Based Lossy to Lossless ECG Compression in a Unified Vector Quantization Framework, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 52, No. 3, March 2005, pp. 539 542.
[254] Michalewicz Z., Algorytmy genetyczne + struktury danych = programy ewolucyjne, WNT, Warszawa 1996.
[255] Michelson S., Glicksman A.S., Leith J.T., Growth in solid heterogeneous human colon adenocarcinomas: comparison of simple logistical models, Celi Tissue Kinet. 20 (1987) 343355.
[256] Miller A.S., Blott B.H., Hames T.K., Review of neural network applications in medical imaging and signal processing, Medical and Biological Engineering Computational, Vol. 30, 1992, pp. 449464.

[257] Minami H., Sasaki Y., Saijo N., Ohtsu T., Fujii H., Igarashi T., Itoh K., Indirect-response model for the time course of leucopenia with anticancer drugs, Clin. Pharmacol. Ther. 64 (1998) 511-521.
[258] Moczko J., Kramer L., Cyfrowe metody przetwarzania sygnałów biomedycznych, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Pozna 2001.
[259] Moczko J., Kramer L., Cyfrowe metody przetwarzania sygnałów biomedycznych zadania, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im.Adama Mickiewicza, Pozna 2001.
[260] Mohsin S., Kurimoto Y., Suzuki Y., Maeda J., Extraction of the QRS wave in an electrocardiogram by fusion of dynamic programming matching and neural network, T.IEE Japan, Vol. 122-C, No. 10, 2002, pp. 1734 1741.
[261] Momot A, Momot M., Owczarek A., Zastosowanie transformaty falkowej w klasyfikacji sygnalów EKG, Studia Informatica, Vol. 24, No. 3 (55),2003.
[262] Morabito M., Macerata A., Taddei A., Marchesi C., Computers In Cardiology 1991, 23-26 September 1991, pp.181 184.
[263] Moraes, J.C.T.B., Freitas, M.M., Vilani, F.N., Costa, E.V., A QRS complex detection algorithm using electrocardiogram leads, Computers in Cardiology, 2002, 22-25 September 2002, pp. 205 208.
[264] Morari M., Zafiriou E., Robust Process Control, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1989.
[265] Mosekilde E., Jensen K., Binder C., Pramming S., Thorsteinsson B., Modeling absorption kinetics of subcutaneous injected soluble insulin, J. Pharmacokinet. Biopharm. 17 (1989) 67-87.
[266] Nagin V.A., Selishchev S.V., Implementation of algorithms for identification of QRS complexes in real time ECG systems, IEEE
[267] Nałęcz M., Torbicz W., Filipczyski L., Maniewski R., Stolarski E., Biocybernetyka i inynieria biomedyczna 2000, Tom 2, Biopomiary, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2000.
networks, IEEE Transactions on Neural Networks, Vol. 6, Issue 6,
[268] Nonon L., A Gompertzian model of human breast cancer growth, Cancer Res. 48 (1988) 7067-7071.
[269] Norma branżowa, Elektrokardiografy, ogólne wymagania i badania", BN 89/5963 02.
November 1995, pp. 1469 1477.
[270] Nucci G., Cobelli C., Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review, Comput. Methods Programs Biomed. 62 (2000) 249-257.
[271] Okajima K., The Gabor function extracts the maximum information from input local signals input local signals, Neural Networks, Vol. 11,1998, pp. 435439.
[272] Ölmez T., Dokur Z., Yazgan E., Classification of ECG waveforms by using genetic algorithms, Engineering in Medicine and Biology Society, 1997. Proceedings of the 19th Annual International Conference of theIEEE, Vol. 1, 30 October - 2 November 1997, pp. 92 94.
[273] Oppenheim A.V., Schafer R.W., Cyfrowe przetwarzanie sygnałów, Wydawnictwa Komunikacji i Lcznoci, Warszawa 1979.
[274] Oppenheim A.V., Sygnaly cyfrowe. Przetwarzanie i zastosowania, Wydawnictwa Naukowo Techniczne, Warszawa 1982.
[275] Osowski S. , Linh T. H., ECG Beat Recognition Using Fuzzy Hybrid Neural Network, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 48, November 2001, pp. 1265-1271.
[276] Osowski S., Linh Toan Hoin, Fuzzy clustering neural network for classification of ECG beats, Proceedings of the IEEE-INNS-ENNS International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN'00), 2000.
[277] Osowski S., Moszczyński L., Tran Hoai L., Higher order statistic and neurofuzzy networks in ECG rhythm recognition and classification, Ukrainian-Polish Workshop, Solina 2000, pp. 142-146
[278] Osowski S., Sieci neuronowe do przetwarzania informacji, Oficyna Wydawnicza PW, 2000.
[279] Osowski S., Sieci neuronowe typu SVM w zastosowaniu do klasyfikacji zorców, Przegląd Elektrotechniczny, Nr 2, 2002, str. 29 36.
[280] Osowski S., Sieci neuronowe w ujciu algorytmicznym, Wydawnictwo Naukowo Techniczne Warszawa 1996.
[281] Osowski S., Sieci neuronowe wykorzystujące systemy wnioskowania rozmytego, Software 2.0, Vol. 74, Nr 2, Luty 2001, str. 18 22.
[282] Osowski S., Tran Hoai L., Markiewicz T., Support Vector Machine Based Expert System for reliable heartbeat recognition, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 51, No. 4, April 2004, pp. 582 589 .
[283] Osowski S., Tran Hoai L., Rozpoznawanie i klasyfikacja rytmów serca przy użyciu sieci neuronowych rozmytych, Software 2.0, Nr 2 (86), Luty 2002, str. 20 23.
[284] Özbay, Y., Karlik, B., A recognition of ECG arrhythmias using artificial neural networks, Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE, Vol. 2, 25 28 October 2001, pp. 1680 1683.

[285] Ozimek E., Podstawy teoretyczne analizy widmowej sygnałów, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa Pozna 1985.
[286] Pacini G, Cobelli C., Estimation of □-cell secretion and insulin hepatic extraction by the minimal modeling technique, Comput. Methods Programs Biomed. 32 (1990) 241-248.
[287] Paden B., Ghosh J., Antaki J., Control system architecture for mechanical cardiac assist devices, in: Proceedings of the American Control Conference, Chicago, IL, 2000, pp. 3478-3482.
[288] Pajunen G., Steinmetz M., Shankar R., Model reference adaptive control with constraints for postoperative blood pressure management, IEEE Trans. Biomed. Eng. 37 (1990) 679-687.
[289] Pałko T., Automatyczna analiza rytmu serca, Materialy Konferencyjne, Człowiek a komputer medycyna", Warszawa 1995, str. 677 682.
[290] Pałko T., Wojciechowski D., Stymulatory serca [w:] Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna, Darowski M., Orlowski T., Weryski A.,Wójcicki J.M. (red.), Tom 3, Sztuczne narzdy, Akademicka Oficyna wydawnicza EXIT, Warszawa 2001, str. 77 80.
[291] Pan J., Tompkins W.J., A real time QRS detection algorithm, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 32, No. 3, March 1985,pp. 230 236.
[292] Pander T., Prosty, adaptacyjny M filtr w tłumieniu zakłócę impulsowych sygnałów biomedycznych, [w:] XIV Krajowa Konferencja Naukowa, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, Rutkowski L. (red.), Tom II, Biopomiary, Częstochowa 21 23 wrzesień 2005, str.1035 1041.
[293] Pander T., Zastosowanie adaptacyjnych filtrów miriadowych w tłumieniu zakłóceń impulsowych sygnałów biomedycznych [w:] XIV Krajowa Konferencja Naukowa, Biocybernetyka i Inynieria Biomedyczna,
[294] Panetta J.C., Adam J., A mathematical model of cycle specific chemotherapy, Math. Compul. Model. 22 (1995) 67-82.
[295] Panoulas, K.I., Hadjileontiadis, L.J., Panas, S.M., Enhancement of R-wave detection in ECG data analysis using higher-order statistics, Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Vol. 1, 25-28 October 2001, pp. 344 347.
[296] Papaloukas C., Fotiadis D.I., Likas A., Michalis L.K., An ischemia detection method based on artificial neural networks, Artifficial Intelligence in Medicine, Vol. 24, 2002, pp. 167 178. Pasko M., Walczak J., Teoria sygnalów, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 1999.
parameters estimation, Medical Engineering and Physic, Vol. 21, 1999, pp. 167 174.
[297] Parker R.S, Gatzke E.P., Doyle III F.J., Advanced model predictive control (MPC) for type 1 diabetic patient blood glucose control, in: Proceedings of the American Control Conference, Chicago, IL, 2000, pp. 3483-3487.
[298] Parker R.S. , Ward J.H., Peppas N.A., Doyle III F.J., Robust H glucose control in diabetes using a physiological model, AIChE J. 46 (2000) 2537-2545.
[299] Parker R.S., Doyle III F.J.,. Peppas N.A, A model-based algorithm for blood glucose control in type 1 diabetic patients, IEEE Trans. Biomed. Eng. 46 (1999) 148-157.
[300] Parker R.S., Model-Based Analysis and Control for Biosystems, PhD thesis, Department of Chemical Engineering, University of Delaware, 1999.
[301] Parker R.S., Peppas N.A., Doyle III F.J., Blood glucose control in lype I diabetic patients using the intravenous route, IEEE Eng. Med. Biol. 20 (2001) 65-73.
[302] Pea-Reyes C.A., Sipper M., Evolutionary computation in medicine: an overview, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 19, 2000, pp. 123.
[303] Pektatli R., Özbay Y., Ceylan M., Karlik B., Classification of ECG signals using fuzzy clustering neural networks (FCNN), International XII Turkish Symposium on Artificial Intelligence and Neural Networks TAINN 2003.
[304] Pereira F.L., Pedreira C.E., Pinho M.R., Fernandes M.H., Sousa J.B., An optimal control algorithm for multidrug cancer chemotherapy design, in: Proceedings of the IEEE EMBS Annual Conference, Philadelphia, PA, 1990, pp. 1021-1022.
[305] Piotrowicz R. (red.), Zmienno rytmu serca, Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdask 1995.
[306] Pławiak Mowna A., Interferencje elektromagnetyczne w kardiostymulatorach, Rozprawa doktorska, Warszawa 2005.
[307] Pławiak Mowna A., Krawczyk A., Zyss T., Koluk E., Kompatybilno kardiostymulatorów w rodowisku elektromagnetycznym,[w:] Kompatybilno elektromagnetyczna w biologii i medycynie, Krawczyk A, Pławiak Mowna A. (red.), Instytut Naukowo Badawczy ZTUREK Polskie Towarzystwo Zastosowań Elektromagnetyzmu, Warszawa 2003, str. 30 44.
[308] Poli R., Cagnoli S., Genetic design of optimum linear and non-linear QRSdetection, IEEE Translation Biomedical Engineering, Vol. 42, 1995, pp. 1137 1141.
[309] Preidel W., Saeger S., Lucadou I.V., Lager W., An electrocatalytic glucose sensor for in-vivo application, Biomed. Instrum. Technol. 25 (1991) 215-219.

[310] Prochaczek P., Gałecki J., Skowronek A., Machalski M., Przydatno nowego analogowego systemu eliminacji zaklóce od impulsów z zapisu w czasie nieinwazyjnej stymulacji serca., Folia Cardiologica, Tom 6, Nr 4, 1999.
[311] Prochaczek P., Gibiński P., Gałecki J., Znaczenie ukladu tłumienia artefaktu impulsu stymulatora w cyfrowym rejestratorze EKG dla jakoci zapisu nieinwazyjnego badania elektrofizjologicznego serca, Folia Cardiologica, Tom 4, Nr 1, 1997.
[312] Przybylski A., Kurowski A., Lewandowski M., Sterliński M., Pytkowski M., Szwed H., Rola implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca, Postępy Nauk Medycznych, Nr 1, 2002.
[313] Puckett W., Lightfoot E., A model for multiple subcutaneous insulin injections developed from individual diabetic patient data, Am. J. Physiol 269 (1995) EIII5-EII24, (Endocrinol. Metab. 32).
[314] Puckett W.R., Dynamic Modeling of Diabetes Mellitus, PhD thesis, Department of Chemical Engineering, University of Wisconsin-Madison, 1992.
[315] Quon M.J., Cochran C., Taylor S.I., Eastman R.C., Noninsulin-mediated glucose disappearance in subjects with IDOM. Discordance between experimental results and minimal model analysis, Diabetes 43 (1994) 890-896.
[316] Ranjith P., Baby P.C., Joseph P., ECG analysis using wavelet transform: application to myocardial ischemia detection, ITBM-RBM 24, 2003, pp. 44 47.
[317] Rao R., Bequette B.W., Roy R.J., Simultaneous regulation of hemodynamic and anesthetic states: a simulation study, Ann. Biomed. Eng. (2000) 71-84.
[318] Rao R., Palerm C., Aufderheide B., Bequette B.W., Experimental studies on automated regulation of hemodynamic variables, IEEE Eng. Med. Biol. 20 (2001) 24-38.
[319] Rideoul V., Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems, Prentice-Hall, New York, 1991.
[320] Risk, M.R., Sobh, J.F., Saul, J.P., Beat detection and classification of ECG using self organizing maps, Engineering in Medicine and Biology society, 1997. Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Vol. 1, 30 October 2 November 1997, pp. 89 91.
[321] Rivera D.E., Pollard J.F., Garcia C.E., Control-relevant prefiltering: a systematic design approach and ease study, IEEE Trans. Automat. Cont. 37 (1992) 964-974.
[322] Romaniuk P., Zastosowanie filtracji nieliniowej w dziedzinie transformaty falkowej do redukcji zakłóceń miniowych w sygnale elektrokardiograficznym, Rozprawa Doktorska, Instytut Elektroniki, Politechnika Lódzka, Lód 2002.
[323] Rose W.C, Schwaber J.S., Analysis of hean rate-based control of anerial blood pressure, An1. J. Physiol. 271 (1996) H812-H822.
[324] Rubel P., Hamidi S., Behlouli H., Couderc J.-P., Fayn J., Forlini M.-C., Maison-Blanche P., Miquel M., Coumel P., Touboul P., Are serieal Holter QT, late potential and wavelet measurement clinically useful?, Journal of Electrocardiology, Vol. 29, Supplement, 1996, pp. 52 61.
[325] Rudowski R., Informatyka medyczna, PWN, Warszawa 2003, str.49 74.
[326] Rutkowska D., Inteligentne systemy obliczeniowe i sztuczna inteligencja [w:] Nałęcz M. (red.), Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna, Tom 6, Sieci neuronowe, Rozdział 24, WNT, Warszawa 2000, str. 765 783.
[327] Rutkowska D., Rutkowski L., Pliski M., Sieci neuronowe, algorytmy genetyczne i systemy rozmyte, Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa Łódź, 1997.
[328] Rutkowski j., A neural network approach to fault location In nonlinear dc circuits, Artificial Neural Networks, Elsevier Science Publisher B.V., 1992, str. 1123 – 1126.
[329] Rutkowski L. (red.), Tom II, Biopomiary, Czstochowa 21 23 wrzesie 2005, str. 1042 1048.
[330] Rutkowski L., Filtry adaptacyjne i adaptacyjne przetwarzanie sygnałów, Wydawnictwa Naukowo - Techniczne, Warszawa 1994.
[331] Rutkowski L., Metody i techniki sztucznej inteligencji, PWN, Warszawa 2005.
[332] Rydlewska - Sadowska W., Sadowski Z., Zaburzenia rytmu serca, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1985.
[333] Sahambi J. S., Tandon S. M., Bhatt R. K. P., Quantitative analysis of errors due to power-line interference and base-line drift in detection of onsets and offsets in ECG using wavelets, IEEE Engineering in Medicine and Biology Comput., Vol. 35, 1997, pp. 747751.
[334] Sahambi J. S., Tandon S. M., Bhatt R. K. P., Wavelet base ST-segment analysis, IEEE Engineering on Medicine and Biology Comput., Vol. 36,1998, pp. 568572.
[335] Sahambi J.S., Tandon S.N., Bhatt R.K.P., Using wavelet transforms for ECG characterization. An on-line digital signal processing system, IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, Vol. 16, Issue 1, January - February 1997, pp. 77 83.

[336] Salzsieder E., Albrecht G., Fischer U, Freyse E.-J, Kinetic modeling of the glucoregulatory system to improve insulin therapy, IEEE Trans. Biomed. Eng. 32 (1985) 846-855.
[337] Salzsieder E., Albrecht G., Fischer U., Rutscher A., Thierbach U., Computer-aided systems in the management of type 1 diabetes: the application of a model-based strategy, Comput. Methods Programs Biomed. 32 (1990) 215-224.
[338] Salzsieder E., Albrecht G., Jutzi E., Fischer U., Estimation of individually adapted control parameters for an artificial beta cell, Biomed. Biochim. Acta 43 (1984) 585-596.
[339] Salzsieder E., Fischer U., Stoewhas H., Thierbach U., Rutscher A., Menzel R., Albrecht G., A model-based system for the individual prediction of metabolic responses to improve therapy in type 1 diabetes, Honn. Metab. Res. Suppl. 24 (1990) 10-19.
[340] Sano A., Suzuki A., Kikuchi M., Closed-loop controi for rescue by loucovorin in high-dos e methotrexate chemotherapy, in: Proceedings of the IEEE EMBS Annual Conference, Philadelphia, PA, 1990, pp. 1017-1018.
[341] Sano A., Suzuki A., Ohmori H., Kikuchi M., Model based optimal control scheme for high-dose methotrexate chemotherapy followed by leucovorin rescue, in: Proceedings of the IFAC World Congress, Tallin, Estonia, 1990, pp. 237-242.
[342] Schölkopf B., Burges C. J. C. , Smola A. J. (eds.), Advances in Kernel Methods - Support Vector Learning, MIT Press, 1999.
[343] Schuck A.Jr., Wisbeck J.O., QRS detector pre-processing using the complex wavelet transform, Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Vol. 3, 17-21 September 2003, pp. 2590 2593.
[344] Scrunidtke D.W., Freeland A.C., Heller A., Bonnecaze R.T., Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin, Proc. Nad. Acad. Sci. USA 95 (1998) 294-299.
[345] Selesnick I.W., Hilbert Transform Pairs of Wavelet Bases, IEEE Signal Processing Letters, Vol. 8, No. 6, June 2001, pp. 170 173.
[346] Senhadji L., Carrault G., Bellanger J.J., Passariello G., Comparing wavelet transforms for recognizing cardiac patterns, IEEE Transaction on Medicaland Biology, Vol. 13, 1995, pp. 167 173.
[347] Shimoda S., Nishida K., Sakakida M., et al., Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short acting insulin analog for long-term *clinical* application of a wearable artificial endocrine pancreas, Front. Med. Biol. Eng. 8 (1997) 197-211.
[348] Shook D.S., Mohtadi C, Shah S.L., A control-relevant identification strategy for GPC, IEEE Trans. Automat. Cont. 37 (1992) 975-980.
[349] Shyu L.-Y., Wu Y.-H., Hu W., Using wavelet transform and fuzzy neural networks for VPC detection from the Holter ECG, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 51, No. 7, July 2004, pp. 1269 1273.
[350] Silipo R, Bortolan G., Neural and Traditional Techniques in Diagnostic ECG Classification, Proceedings of the 1997 IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP '97), IEEE Computer Society 1997.
[351] Simelius, K., Reinhardt, L., Nenonen, J., Tierala, I., Toivonen, L., Katila, T., Self-organizing maps in arrhythmia localization from body surface potential mapping, Engineering in Medicine and Biology society, 1997. Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Volume 1, 30 October 2 November 1997, pp. 62 - 64.
[352] Sivannarayana N., Reddy D.C., Biorthogonal wavelet transforms for ECG
[353] Skipper H.E., Schabel Jr. F.M., Wilcox W.S., Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with 'curability' of experimental leukemia, Can. Chemother. Rep. 61 (1964) 1307-1317.
[354] Skogestad S., Morari M., Understanding the dynamic behavior of distillation columns, Ind. Eng. Chem. Res. 27 (1988) 1848-1862.
[355] Skogestad S., Postlethwaite I., Multivariable Feedback Control, Wiley, New York, NY, 1996.
[356] Skordalaskis E., Syntactic ECG processing: A Review, Pattern, Vol. 19, Issue 4, 1986, pp. 305 313.
[357] Slate J.B., Sheppard L.C., Rideout V.C., Blackstone E.H., A model for design of a blood pressure controller for hypertensive patients, in: Proceedings of the IEEE EMBS Annual Conference, 1979, pp. 867-872.
[358] Sorensen J., A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes, PhD thesis, Department of Chemical Engineering, MIT, 1985.
[359] Sorensen J., Colton C., Hillman R., Soeldner J., Use of a physiological pharmacokinetic model of glucose homeostasis for assessment of performance requirements for improved insulin therapies, Diabetes Care 5 (1982) 148-157.
[360] Stein E.M., Shakarchi R., Fourier analysis: an introduction, Princeton, Oxford 2003.

[361] Sternickel K., Automatic pattern recognition in ECG time series, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Vol. 68, 2002, pp. 109 115.
[362] Stokes C.L., Biologieal systems modeling: powerful discipline for biomedical *e-R&D,* AIChE J. 46 (2000) 430-433.
[363] Strang G.: Wavelet Transforms versus Fourier Transforms, Bulletin of The American Mathematical Society, 1993, Vol. 28, No. 2, pp. 288-305.
[364] Stranneby D., Cyfrowe przetwarzanie sygnalów. Metody Algorytmy Zastosowania, Wydawnictwo BTC, Warszawa 2004.
[365] Stridh M., Sornmo L., Meurling C.J., Olsson B.S., Sequential characterization of atrial tachyarrhythmias based on ECG time frequency analysis, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 51, No. 1, January 2004, pp. 100 113.
[366] Strumillo P., Modelowanie i analiza sygnalu elektrokardiograficznego z zastosowaniem układów i przekształceń liniowych, Zeszyty Naukowe Politechniki Lódzkiej, nr 906, 2002.
[367] Suppappola S., Sun Y., "Nonlinear transforms of ECG signals for digital QRS detection: A quantitative analysis," IEEE Trans. BioMedical Engineering, Vol. 41, 1994, pp. 397 400.
[368] Suzuki Y., Self-organizing QRS-wave recognition in ECG using neural
[369] Swan G.W., Cancer chemotherapy: optimal control using the Verhulst-Pearl equation, BulI. Math. Biol. 48 (1986) 381-404.
[370] Swan G.W., Tumor growth model s and cancer chemotherapy, in: l Thompson, B. Brown (Eds.), Cancer Modeling, Vol. 83, Marcel Oekker, ew York, 1987, pp. 91-1 79.
[371] Świąc A., Bilski J., Metoda wstecznej propagacji bldów i jej modyfikacje [w:] Nalcz M. (red.), Biocybernetyka i inynieria biomedyczna, Tom 6, Sieci neuronowe, Rozdzial 3, WNT, Warszawa 2000, str. 73 110.
[372] Świątecka G., Interferencje elektromagnetyczne u osób ze stymulatorem serca, Folia Cardiologica, No. 6, Supplement 1, 1999, str. 40 46.
[373] Świątecka G., Nowe wskazania do elektrostymulacji serca, Elektrofizjologia i stymulacja serca, Tom 1, Nr 1, 1994, pp. 1 6.
[374] Świątecka G., Standardy postpowania w elektroterapii serca, Folia Cardiologica 1999, Nr 6, Suplement 1, pp. 30 40.
[375] Szczepaniak P., Obliczenia inteligentne, szybkie przekształcenia i klasyfikatory, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2004
[376] Szilagyi, L., Benyo, Z., Szilagyi, S.M., Szlavecz, A., Nagy, L., On-line QRS complex detection using wavelet filtering, Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Volume 2, 25-28 Oct. 2001, pp. 1872 1874.
[377] Szilagyi, L., Wavelet-transform-based QRS complex detection in on-line Holter systems, Engineering in Medicine and Biology, 1999. 21st Annual Conf. and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Soc. BMES/EMBS Conference, 1999. Proceedings of the First Joint Volume 1, 13-16 Oct. 1999, pp. 271.
[378] Tadeusiewicz R., Elementarne wprowadzenie do sieci neuronowych z przykładowymi programami, Akademicka Oficyna Wydawnicza, Warszawa 1998.
[379] Tadeusiewicz R., Flasiński M., Rozpoznawanie obrazów, PWN, Warszawa 1991.
[380] Tadeusiewicz R., Problemy biocybernetyki, Wydawnictwo Akademii Górniczo Hutniczej, Kraków 1991.
[381] Tadeusiewicz R., Sieci neuronowe, Akademicka Oficyna Wydawnicza, Warszawa 1993.
[382] Tadeusiewicz R., Wstęp do informatyki, Wydawnictwo Poldex, Kraków 1997.
[383] Tadeusiewicz R., Wybrane obszary biomedycznych zastosowań sieci neuronowych, [w:] Nałęcz M. (red.), Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna, Tom 6, Sieci neuronowe, Rozdział 15, WNT, Warszawa 2000, str. 494 519.
[384] Teicher B.A., Holden S.A., Eder J.P., Brann T.W., Jones S.M., Frei E. III, Influence of schedule on alkylating agent cytotoxicity in vitro and in vivo, Cancer Res. 49 (1989) 5994-5998.
[385] Thakor N., Yi Sheng Zhu, Applications of adaptive filtering to ECG analysis. Noise cancellation and arrhythmia detection, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, August 1991, Vol. 38, Issue 8, pp. 785 794.
[386] The University of Pittsburgh Cancer Institute, ERTH: Oncology Thinking Cap, 1997, URL: http://oncotcap.pci.upmc.edu/tcap/ specgomp.htm.
[387] Tibishirani R., A comparison of some error estimates for neural network models, Neural Computation, 1996, Vol. 8, pp. 152 163.
[388] Tiran J., Avruch L., Albisser A., A circulation and organs model for insulin dynamics, A1n. J. Physiol. Endocrinol. Metab. Gastrointest. Physiol. 237 (1979) E331-E339.

[389] Tiran J., Galle K., Porte Jr D., A simulation model of extracellular glucose distńbution in the human body, Ann. Biomed. 3 (1975) 34-46.
[390] Tkacz E., Nowe możliwości diagnostyczne analizy zmienności rytmu (HRV), Prace Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii biomedycznej PAN, Nr 45, Warszawa 1996.
[391] Traczyk W. Z., Fizjologia czlowieka w zarysie, wyd. VI, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1972.
[392] Traczyk W. Z., Fizjologia czlowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej, Pastwowy Zaklad Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1989.
[393] Trahanias P., Skordalakis E., Syntactic pattern recognition of the ECG, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 12, Issue 7, July 1990, pp. 648 657.
[394] Trahanias P.E., An approach to QRS complex detection using mathematical morphology, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 40, No. 2, 1993, pp. 201-205.
[395] Trajanoski Z., Regittnig W., Wach P, Simulation studies on neural predictive control of glucose using the subcutaneous route, Comput. Methods Programs Biomed. 56 (1998) 133139.
[396] Trajanoski Z., Regittnig W., Wach P., Neural predictive controller for c1osed-loop control of glucose using the subcutaneous route: a simulation study, Control Eng. Pract. 5 (1997) 1727-1730.
[397] Trajanoski Z., Wach P., Kotanko P., Ott A., Skrabal F., Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin analogues, Biomed. Teclulik. 38 (1993) 224-231.
[398] Tran H.L., Sieci neuronowe rozmyte w zadaniach klasyfikacji i estymacji, Rozprawa Doktorska, Politechnika Warszawska, 2000.
[399] Tran H.L., Współczesne generacje sztucznych sieci neuronowych i ich zastosowania, Elektronika z.130, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 2004.Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 35, No. 6, 2001, pp. 304 309.
[400] Tsipouras M.G., Fotiadis D.I., Sideris D., An arrhythmia classification system based on the RR-interval signal, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 33, 2005, pp. 237 250.
[401] Tu C.Y., Zeng Y.J., Ren X.Y., Wu S.C., Yang X.C., Hybrid processing and time-frequency analysis of ECG signal, Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. EMBC 2004. Conference Proceedings. 26th Annual International Conference of the 2004, Vol. 1, 2004, pp. 361 364.
[402] Vadigepalli R., Doyle III F.J., Schwaber J.S., Analysis and neuronal modeling of the nonlinear characteristics of a local cardiac reflex in the rat, Neural Comput. (2001) in press.
[403] Valev V., Radeva P., Construction of Boolean decision rules for ECG recognition by non-reducible descriptors, Pattern Recognition 1996, Proceedings of the 13th International Conference on Volume 2, 25-29 Aug. 1996, pp. 111 115.
[404] Vapnik V. N. , Statistical Learning Theory, Wiley, New York, 1998.
[405] Varanini M., Emdin M., Conforti F., Marchesi C., A two channel adaptive filtering approach for recognition of the QRS morphology, Computers in Cardiology 1992, 23-26 September 1992, pp. 141 144.
[406] Wach P., Trajanoski Z, Kotanko P, Skrabal F., Numerical approximation of mathematical model for absorption of subcutaneously injected i.nsulin, Med. Biol. Eng. Comput. 33 (1995) 18-23.
[407] Wada D.R., Ward D.S., Open loop control of multiple drug effects in anesthesia, IEEE Trans. Biomed. Eng. 42 (1995) 666-677.
[408] Walczak F., Baranowski R., Podstawy EKG u pacjenta ze stymulatorem serca, VIA MEDICA, Gdask 2003.
[409] Walczak F., Baranowski R., Wskazania do 24-godzinnej rejestracji EKG u pacjenta z wszczepionym stymulatorem zalecenia, Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej PTK oraz aktualne stanowisko ACC/AHA. Komentarz, Folia Cardiologica, 2000; Nr 8, Suplement A, A3-A5.
[410] Walczak F., Kpski R., Stymulator przyjaciel twojego serca. Zarys wiedzy dla pacjenta i jego lekarza, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.
[411] Webb G.F., A cell population model of periodic chemotherapy treatment, in: Biomedical Modeling and Simulation, Elsevier Science, 1992, pp. 83-92.
[412] Webb G.F., A nonlinear cell population model of periodic chemotherapy treatment, in: Ordinary Differential Equations, Series in Applicable Analysis, Vol. I, World Scientific, 1992, pp. 569-583.
[413] Weber K., Martin I., Best J., F. Alford, Boston R., Alternative method for minimal model analysis of intravenous glucose tolerance data, Am. J. Physiol. 256 (1989) E524E535, (Endocrinol. Metab. 19).
[414] Weslerhof N, Noordergraaf A., Reduced model s of the systemic arteries, Proc. Intl. Conf. Med. Biol. Eng. (1969).
[415] Wesseling K., Settels J., Walstra H., van Esch, J. Donders, Baromodulation as the cause of short-term blood pressure variability? in: Proceedings of the International Conference on Applications of Physics and Medical Biology, 1983, pp. 247-277.

[416] Weymaere N., Martens J., On the initialization and optimization of multilayer perceptron, IEEE Transaction on Neural Network, 1994, Vol.5, pp. 738 751.
[417] White J.C., Mikulecky D.C., Application of network thermodynamics to the computer modeling of the pharmacology of anticancer agents: a network model for methotrexate action as a comprehensive example, Pharmacol. Ther. 15 (1982) 251-291.
[418] Widman LE, Tong DA., Validation of the EINTHOVEN model-based computerized electrocardiogram rhythm analysis system with three classes of clinical arrhythmias, The American Journal of Cardiology, Vol. 78, 1996, pp. 927931.
[419] Widrow B., Stearns S.D., Adaptive Signal processing, Prentice Hall, 1986.
[420] Wnuk P., Algorytmy optymalizacji struktury rozmytych modeli dynamicznych, Rozprawa Doktorska, Politechnika Warszawska, 2004.
[421] Wojtaszczyk P., Teoria falek, Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2000.
[422] Wrześniowski A., Nowa metoda klasyfikacji ewolucji serca dla potrzeb bada holterowskich, Rozprawa Doktorska, Politechnika Śląska w Gliwicach, Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki, Gliwice 2002.
[423] Xue, Q., Hu Y.H., Tompkins W.J., Artificial neural network for ECG arrhythmia monitoring, International Joint Conference on Neural Networks, 7-11 June 1992, Vol. 2, 1992, pp. 987 992.
[424] Xue, Q., Hu Y.H., Tompkins W.J., Neural-network-based adaptive matched filtering for QRS detection, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 39, Issue 4, April 1992, pp. 317 329.
[425] Yimman S., Hinjit W., Desyoo P., Bholsithi W., Dejhan K., Wavelet packet transform applications on QRS detection, Signal Processing and Information Technology, 2004. Proceedings of the Fourth IEEE International Symposium on 18-21 Dec. 2004, pp. 445 448.
[426] Ying H., Sheppard L., Tucker D., Expert-system-based fuzzy control of arterial pressure by drug infusion, Med. Prog. Technol. 13 (1988) 203-215.
[427] Yu B.C., Liu S., Lee M., Chen C.Y., Chiang B.N., A nonlinear digital filter for cardiac QRS complex detection, Journal of Clinical Engineering, Vol. 10, 1985, pp. 193-201.
[428] Yu C.L., Roy R.J., Kaufman H, A circulatory model for combined nitroprusside-dopamine therapy in acute heart failure Med. Prog. Technol. 16 (1990) 77-88.
[429] Yu C.L., Roy R.J., Kaufman H., Bequette B.W., Multiple model adaptive predictive control of mean arteria I blood pressure, IEEE Trans. Biomed. Eng. 39 (1992) 765-778.
[430] Zahan S., A fuzzy approach to computer-assisted myocardial ischemia diagnosis, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 21, 2001, pp. 271 275.
[431] Zahan S., Michael C., Fuzzy inference systems based on Takagi Sugeno fuzzy consequent rules, Proceedings of the EUFIT'96, Aachen 1996, pp. 563 567.
[432] Zhang Q., Kandel A., Compensatory Neuro-Fuzzy Systems with Fast Learning Algorithms, IEEE Transactions on Neural Networks, Vol. 9, January 1998, pp. 83 105.[294] Zhang Q., Benveniste A., Wavelet Networks, IEEE Transaction on Neural Networks, Vol. 3, No. 6, November 1992, pp. 889 898.
[433] Zheng Q., Zaflriou E., Control-relevant identification of Volterra series models, in: Proceedings of the A.I1leriean Control Conference, Baltimore, MD, 1994, pp. 2050-2054.
[434] Ziólko M., Modelowanie zjawisk falowych, Uczelniane Wydawnictwa Naukowo dydaktyczne AGH, Kraków 2000.
[435] Żuranda J., Barski M., Jędruch W., Sztuczne sieci neuronowe, PWN 1996.
[436] Zyss T., Krawczyk A., Koluk E., Roman A., Plawiak Mowna A., Stymulatory serca a zmienne pole magnetyczne (0,01 1T) generowane przez urządzenia elektromedyczne pośrednie pomiary pola magnetycznego, [w:] Zastosowanie elektromagnetyzmu w nowoczesnych technikach informatyce, Krawczyk A. (red.), Polskie Towarzystwo Zastosowań Elektromagnetyzmu, Warszawa 2000, str. 89 90.
[437] Zyss T., Krawczyk A., Koluk E., Roman A., Plawiak Mowna A., Stymulatory serca w zmiennym polu magnetycznym generowanym przez urządzenia elektromedyczne, Przegld elektrotechniczny, Nr 78, 2002,str. 332 335.
[438] Zyss T., Krawczyk A., Plawiak Mowna A., Koluk E., Czy pacjenci z wszczepionymi kardiostymulatorami maja unika rozmów przez telefony komórkowe? badania in vitro i na fantomie, Materialy Konferencyjne ,Warsztaty Polskiego Towarzystwa Zastosowa Elektromagnetyzmu, Dychowo 2002, str. 30 32.
[439] Zyss T., Krawczyk A., Roman A., Koźluk E., Plawiak Mowna A., Zagrożenia ze strony wybranych źródeł generujących pole elektromagnetyczne dla osób mających wszczepione stymulatory serca,Instytut Naukowo-Badawczy ZTUREK, Warszawa 2003, - s. 56—68.

[440] Zyss T., Krawczyk A. (red.), Plawiak Mowna A., Kompatybilno elektromagnetyczna w biologii i medycynie, Instytut Naukowo Badawczy ZTUREK Polskie Towarzystwo Zastosowań Elektromagnetyzmu, Warszawa 2003, str. 45 55.