

PROGRAM INFORMATIC WARBURG 99

Nota II

A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Şchiopu

Disciplina de fiziopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureş

Progresele rapide în hardware și software au implementat definitiv informatica în domeniul științelor fundamentale sau aplicative, astfel încât medicina (experimentală sau clinică) nu se poate sustrage facilităților oferite de o tehnologie de vîrf (1,3,4,5,6,7,8,9,10).

În nota I a acestui articol (2) ne-am referit la studiul dinamicii consumului de oxigen al limfocitelor splenice in vitro, am expus motivele care ne-au determinat să elaborăm un program informatic care să ne permită prelucrarea computerizată a datelor experimentale, am prezentat tehnica de calcul, un eșantion din listing și comentariul aferent.

În nota de față, finală, vom expune în continuare secvențele mai importante ale produsului program WARBURG 99, publicind un comentariu succint al listingului care stă la dispoziția cercetătorilor interesați.

Comentariu

Am arătat anterior (2) că microcalculatorul afișează: "Calculez", executind instrucțiunile de la liniile de program 410-590, după care pe display apare meniul "Date inițiale". Tastind "2" putem revedea datele experimentale introduse în computer (T, K, C, valorile referință și valorile probă), după care, cu orice tastă, revenim la meniul "Date inițiale". Tastind "4" se afișează datele primare: valorile-referință E citite pe termobarometru, diferența ΔE dintre două citiri succesive, valorile-probă notate cu P citite pe manometrul Warburg conectat la suspensia de limfocite, diferența ΔP dintre două citiri succesive ale consumului de oxigen, diferența $\Delta P - \Delta E$ și $\Sigma(\Delta P - \Delta E)$.

În continuare, obținem (cu orice tastă) 3 tabele: "Consumul discret de oxigen", "Consumul adițional de oxigen" și "Consumul de oxigen pe oră" după care ne reintoarcem la "Date inițiale". Consumurile discret și adițional de oxigen sînt exprimate în $\mu\text{l O}_2 \cdot 10^{-7}$ pe celulă și interval de timp T, respectiv pe celulă și minut, atît pentru consumul discret cit și pentru cel adițional.

Tastind "5" ("Salvare/Citire date"), putem salva (cu tasta "2") aceste tabele pe casetă sau disc pentru fiecare animal din lotul martor sau experimental. În aceeași manieră putem citi (cu tasta "1") datele salvate, după care cu tasta "M" ne reintoarcem la meniul anterior (în acest caz, meniul "Date inițiale").

Tastind din nou "M" revenim în meniul principal de unde după dorință putem avea acces la "Programul grafic", "Testul 't' Student", "Coeficientul de variație" și "Tabel sinoptic".

Programul grafic pe care îl accesăm tastind "2", permite transferul de date din tabelul sinoptic (cu tasta "1"), trasarea de grafice (cu tasta "2") sau revenirea la meniul anterior (principal) cu tasta "M". Datele citite de pe casetă sau disc și stocate în tabelul sinoptic sînt transferate în programul grafic. Pentru citirea datelor, avînd pe display meniul principal, tastăm "5" ("Tabel sinoptic") și din nou "5" ("Salvare/Citire TS"), apoi "1" ("Citire date"). Computerul va cere numele fișierului. Fie acesta DFITS6. La întrebarea "Disc (1-8) sau casetă (0) ?", dacă citim, de exemplu, de pe casetă, vom tasta "0" și pe ecran va apărea: "Citesc: *DFITS6".

Caseta cu datele experimentale fiind introdusă în casetofon, vom căuta fișierul DFITS6 și-l vom citi tastind "START" pe claviatura casetofonului.

Pe display va apărea: "Number array: *DFTTS6", iar la terminarea citirii se va obține meniul "Salvare/Citire", o subrutină comună pentru meniul "Date inițiale" și "Tabel sinoptic". Fișierele salvate din "Date inițiale" sînt precedate de semnul "+" iar cele salvate din "Tabel sinoptic" de semnul "*". Meniul "Salvare/Citire" are următorul conținut: "Citire date" (tasta "1"), "Salvare date" (tasta "2"), "Catalog disc" (tasta "3") și "Meniul anterior" (tasta "M").

Programul Warburg 99 permite stocarea în "Tabel sinoptic" și în consecință comparația grafică a 40 de loturi experimentale. În exemplul nostru fișierul DFITS6 ocupă în tabelul sinoptic (TS) 6 poziții din cele 40 disponibile, corespunzătoare loturilor de animale codificate cu cifrele 1,2,...6.

Pentru verificarea corectitudinii citirii datelor de pe casetă tastăm "2" (ceea ce corespunde în meniul "Tabel sinoptic" listării datelor din TS). Microcalculatorul va întreba: "Ce poziție din TS folosiți?". Tastăm succesiv: 1,2,...6 (urmate evident de ENTER) și pe display vom avea sub formă de tabele datele loturilor 1,2,...6, respectiv pentru fiecare lot în parte consumurile discrete de oxigen G1, G2,...G8, consumurile discrete pe minut SM1, SM2,...SM8, consumurile adiționale de oxigen pe minut F1, F2,...F8 și consumurile de oxigen pe oră: B (prima oră de experiment), D (a doua oră de experiment) și A (consumul mediu pe oră). Datele experimentale ale fiecărui lot pot fi copiate de imprimantă (în cercetările noastre s-a utilizat imprimanta ROBOTRON K 6313).

Datele prelucrate de computer ale celor 6 loturi de șoareci sînt în acest moment în memoria computerului, fiind disponibile pentru reprezentarea grafică. Toate cele 6 loturi ale fișierului DFITS6 pot fi comparate între ele. În acest scop avînd pe display meniul principal, tastăm "2" ("Programul grafic") și apoi "1" ("Transfer date în TS"). Microcalculatorul cere: "Numărul lotului "1" din TS?". Utilizatorul va tasta codul unuia din cele 6 loturi (deci cifra 1,2,3,4,5 sau 6 urmată de ENTER). Computerul ne informează: "Operez transferul", după care cere: "Numărul lotului "2" în TS?". Se va tasta codul lotului "2" care va fi comparat grafic cu primul lot transferat din tabelul sinoptic ca lot "1". Ordinatorul informează din nou: "Operez transferul" după care pe ecran rămîne meniul "Programul grafic". Tastăm "2" ("Trasare grafice") și din nou "2" ("Cu datele existente"), iar la solicitarea opțiunii "1", "2" sau "3" tastăm "2". Se va afișa pe display pe un sistem de coordonate carteziene reprezentarea grafică a consumului discret de oxigen al celor două loturi (fig. nr. 1). Apăsînd oricare tastă urmată de "2" (opțiunea aleasă) vom avea pe ecran succesiv: consumul discret pe minut (fig. nr. 2), consumul de oxigen pe oră (fig. nr. 3), consumul adițional de oxigen (fig. nr. 4), consumul adițional pe minut (fig. nr. 5) și tabelul cu factorii de conversiune (tabelul nr. 1) după care se reintră în meniul "Trasare grafice".

Opțiunile la care ne-am referit ("1", "2", sau "3") permit următoarele facilități: tastînd "1" putem reprezenta grafic utilizînd aceeași legendă pentru două loturi datele experimentale ale unui singur animal din lot; tasta "2" (utilizată mai sus) ne permite să comparăm grafic un lot cu un alt lot (de exemplu lotul martor cu un lot experimental sau două loturi experimentale

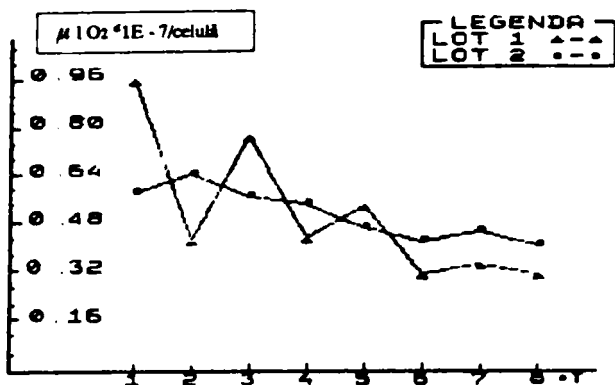


Fig. nr. 1 : Consumul discret de oxigen

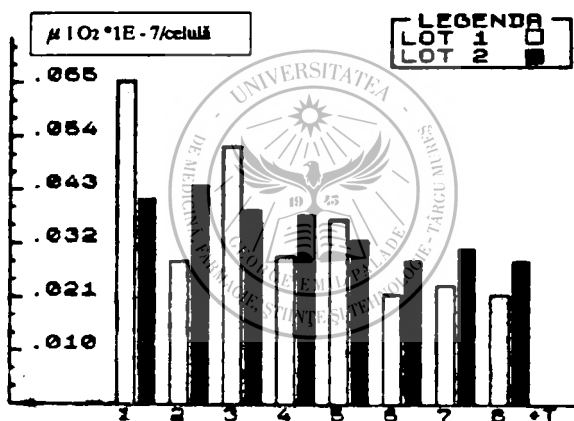


Fig. nr. 2 : Consumul discret pe murut

diferite); tasta "3" asigură în opțiunea cu date variabile compararea datelor de consum ale unui singur animal cu un lot (martor sau experimental) sau ale unui singur animal cu datele unui alt animal de experiență. Tabelul "Factori de conversiune" (tabel nr. 1) ne permite să urmărim concordanța dintre valorile consumului de oxigen și reprezentarea lor grafică, altfel spus, acuratețea reprezentării grafice a consumului de oxigen.

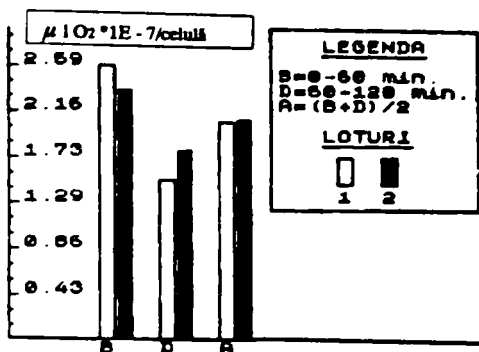


Fig. nr.3: Consumul de oxigen pe oră

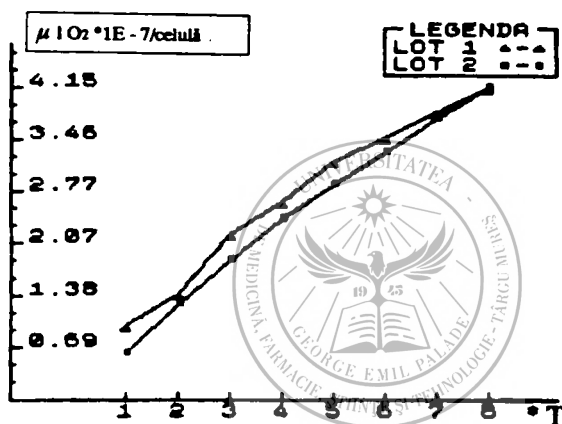


Fig. nr.4: Consum adițional de oxigen

Dacă se lucrează neglijent în laborator cu metoda Warburg și datele experimentale cronate consemnate în protocolul de experiență se introduc pentru prelucrare și reprezentare grafică în ordinator, computerul ne va avertiza: "Valori incorecte! Nu pot afișa!".

Programul Warburg 99 are inclus în structura sa o secvență (liniile de program 6240-7055) care ne permite să stabilim dacă diferența dintre loturi este semnificativă sau nu, aplicând testul "t" Student. Reprezentăm în fig. nr. 6 o astfel de aplicație.

Pentru ca cititorul avizat să poată verifica cu ușurință acuratețea algoritmului, datele comparate și reprecitate în figură au fost alese intenționat arbitrar. S-au comparat astfel două "loturi" alcătuite din 10 "animale" (valori individuale): lotul martor (M) cu valorile individuale; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; și lotul experimental (E) cu valorile individuale 2,1; 2,2; 2,3;

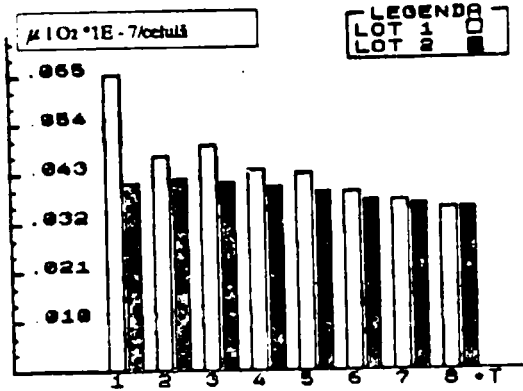


Fig. nr 5: Consum adițional pe minut

Tabelul nr. 1

FACTORI DE CONVERSIUNE

CONSUM O ₂		OP	
G	1/Na	1	00072222222
ISM	1/Ze	1	000451300009
IS	1/Us	1	010009444
F	1/Ma	1	020001944
	1/Um	1	000451300009

PROGRAM GRAFIC

P1	1	Na=144/ABS	Ox	PY=OX/OP OX=OP*PY OP=OX/PY
P1	2	Za=144/ABS	SMX	
P1	3	Us=144/ABS	MX	
P1	4	Ma=144/ABS	SSX	
P1	5	Um=144/ABS	PX	

NOTA

PY=nr de pixeli pe coordonata Y
 corespunzator unui consum O₂ de oxigen
 OX=consum experimental de oxigen
 OP=consum de oxigen raportat la 1 pixel pe coordonata Y

Tabelul nr. 2

COEFICIENTUL DE VARIATIE (CV)

CV ₁	= 11.30	CV ₂ (15/2) = 100
CV ₂	= 6.43	

'C copie imprimată

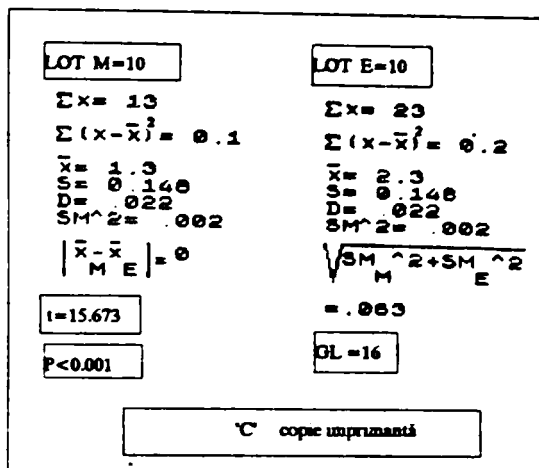


Fig. nr. 6

Tabelul nr. 3

UNIVERSITATEA ȘTIINȚELOR FARMACIE ȘI TEHNOLOGIE-TIMIȘOARA

COMPARAREA VALORII INDIVIDUALE (N) CU MEDIA ARITMETICĂ A DISTRIBUTIEI NORMALE (LOT M)

N	3
LOT M (\bar{x})	1.3
(%)	230.7
OBS	CRESCUT
	$\bar{x} \pm 1.9\% \cdot 6$
	C copie imprimantă

2,4; 2,5; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5. Etapele de calcul precum și valorile numerice GL (grade de libertate), t și p sunt afișate pe display (fig. nr. 6). Găsim că diferența dintre loturi este foarte semnificativă ($p < 0,001$) iar coeficientul de variație (tabelul nr. 2) este 11,38% pentru lotul M (martor) și 6,43% pentru lotul E (experimental).

Dacă vom compara acum o valoare individuală oarecare, să presupunem 3,0, cu media aritmetică a lotului martor M ($\bar{x}=1,3$), microcalculatorul ne va informa că valoarea este "patologică", respectiv semnificativ crescută față de lotul martor cu 230,7% ($p<0,05$).

În programul informatic elaborat de noi, valoarea singulară (3,0) se tratează ca un lot (lotul N) alcătuit din n elemente ale cărui valori individuale sînt obligatoriu egale între ele și respectiv identice cu valoarea cercetată (3,0). Evident, \bar{x} va fi în acest caz tocmai valoarea individuală 3,0 pe care vrem să o comparăm cu media aritmetică ($\bar{x}=1,3$) a distribuției normale (tabelul nr. 3).

Cîteva precizări în legătură cu meniul "Tabel sinoptic". TS ne permite introducerea valorilor individuale ale lotului (tasta "1") și aflarea lui \bar{x} pentru cei 35 parametri de bază ai consumului de oxigen la lotul respectiv, seriile G, SS, F, SM și valorile B, D, A, valori "depozitate" la o anumită poziție dată din TS. Reamintim că programul WARBURG 99 dispune prin matricea elaborată în acest scop cu instrucțiunea DIM de 40 poziții distincte notate cu 1,2,3,...40, corespunzătoare celor 40 de loturi ale căror date experimentale pot fi stocate în memoria microcalculatorului. Programul permite corectarea valorilor dacă din greșeală s-a introdus de la tastatură o valoare eronată și salvarea datelor după eventuala lor corecție pe casetă sau disc. Datele pot fi listate cu tasta "2", modificate cu tasta "3" (modificări în lotul dat, modificări în TS) iar cu tasta "4" avem acces la "Compunere loturi", ceea ce ne permite construirea de loturi din datele de laborator ale fiecărui animal din lot, date salvate prealabil pe casetă sau disc. În acest caz, numele fișierului solicitat de computer devine codul lotului investigat (martor sau experimental).

Acestea sînt, prezentate succint, facilitățile pe care le oferă programul informatic WARBURG 99 în evaluarea dinamicii consumului celular de oxigen in vitro. Menționăm că programul poate fi utilizat de cercetători din variate domenii de activitate medicală (fiziologie, fiziopatologie, biochimie, imunologie, hematologie, oncologie).

Concluzii

1. Pentru studii computerizate al dinamicii consumului de oxigen al limfocitelor splenice in vitro cu metoda Warburg a fost elaborat produsul program WARBURG 99.

2. Oferind disponibilități pentru prelucrarea unui număr mare de date, programul permite pe lângă calculul clasic al consumului de oxigen pe oră, calcularea, reprezentarea grafică, compararea și evaluarea pragului de semnificație pentru următoarele valori: consumul discret de oxigen, consumul de oxigen pe minut, consumul adițional de oxigen, consumul adițional pe minut și consumul de oxigen pe oră în 3 variante (prima oră de experiment, a doua oră de experiment, consumul mediu pe oră).

3. Programul permite salvarea datelor experimentale pe casete magnetice sau disc precum și citirea acestora de pe casetă (disc).

4. **WARBURG 99** face posibilă compararea și reprezentarea grafică a 40 loturi experimentale diferite, stabilirea pragului de semnificație cu testul "t" Student și a coeficientului de variație.

5. Secvența din listingul programului intitulată: "Loturile M și N", permite pentru oricare parametru biologic să se afle dacă valoarea găsită la un subiect este normală, scăzută sau crescută în raport cu lotul martor, corespunzător pragului de semnificație admis ($p < 0,05$).

6. Programul oferă utilizatorului tabelul "Factori de conversiune" cu 11 zecimale, care îi permit să verifice în permanență corectitudinea reprezentării grafice a datelor computerizate.

7. Programul poate fi utilizat de cercetătorii din diverse domenii medicale (patologie experimentală, imunologie, hematologică, oncologică) interesați în studiul in vitro al dinamicii consumului celular de oxigen cu metoda Warburg.

8. Unele secvențe din program (testul "t" Student, coeficientul de variație, compararea valorii individuale cu media aritmetică a distribuției normale) pot fi utilizate ca module independente în domeniile de cercetare cele mai diverse.

Key information; program warburg;

Bibliografie

1. **Bennett J.** et al.: The assessment of a computer administered questionnaire in the differential diagnosis of asthma and chronic airflow limitation. *Br.J.Dis. Chest*, 1988, 82, 268-273;

2. **Cojocaru A., Tocaciu D.C., Șchiopu A.:** Program informatic Warburg 99. *Nota I. Rev. med.* 1991, 37, 43-52;

3. **DeTore A.W.:** Medical Informatics: An Introduction to Computer Technology in Medicine. *Amer.J. Med.* 1988, 85, 399-403;

4. **Kroh H.** et al.: Computer classification of experimental brain tumors in mice. *Exp. Pathol.* 1988, 35, 41-46;

5. **Nichter L.S., Bryant C.A., Edlich R.F.:** Efficacy of Burned Surface Area Estimates Calculated From Charts-The Need for a Computer based Model. *J. Trauma* 1985, 25, 477-481;

6. **Odor J.P.:** Student models in machine-mediated learning. *J.Ment. Def. Res.* 1988, 32, 247-256;

7. **O'Neill H.J.** et al.: A Computerized Classification Technique for Screening for the Presence of Breath Biomarkers in Lung Cancer. *Clin. Chem.* 1988, 33, 1613-1618;

8. **Pringle M.:** Using computers to take patient histories. *BMJ*, 1988, 297, 697-698;

9. **Rizzo G.** et al.: Computer - assisted analysis of fetal behavioural states. *Pren. Diagn.* 1988, 8, 479-484;

10. **Tessler F.N.:** Computer Applications in Radiology Education: A Challenge for the 1990s. *AJR*, 1989, 152, 1169-1172.

A. Cojocaru, D.C. Tocaciu, A. Schiopu

For the computerized study of the dynamics of oxygen consumption of splenic lymphocytes in vitro by Warburg method, the program product Warburg 99 has been worked out.

Offering availabilities for processing a large number of data, the program allows, in addition to the classical calculation of oxygen consumption per hour, also the calculation, graphical presentation, comparison and evaluation of the threshold of significance for the following values: discrete oxygen consumption, oxygen consumption per minute, additional oxygen consumption, additional consumption per minute and oxygen consumption per hour in 3 variants /first hour of experiment, second hour of experiment, mean consumption per hour/.

The program makes it possible to save the experimental data on magnetic cassettes or disk, as well as reading them from the cassette/disk.

Warburg 99 allows graphic charts and comparison of 40 various experimental groups, the assessment of the threshold of significance by means of "t" Student test and variation coefficient.

The sequence in the listing of the program named: "M and N Groups" makes it possible for any biological parameter to find out if the value found in a subject is normal, decreased or increased as compared with the control group, corresponding to the threshold of significance permissible / $p < 0.05$ /.

The program gives the user the table "Factors of conversion" with 11 decimals, so permitting him to check permanently the correctness of the graphic charts of the computerized data.

The program can be utilized by researchers in various medical fields/ experimental pathology, immunology, physiology, haematology, oncology/, when interested in the study in vitro of the dynamics of cellular oxygen consumption by Warburg method.

Some sequences of the program /"t" Student test, variation coefficient, comparison of individual values with the arithmetic mean of normal distribution/ can be utilized as independent modules in many various research fields.