

Р. А. ТКАЧУК

ОПТИМІЗАЦІЯ РЕТИНОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПРИХОВАНОГО БІОЛОГІЧНОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

*Тернопільський державний технічний
університет імені Івана Пулюя,
46001, вул. Руська 56, м. Тернопіль,
E-mail: Kaf_BT@tu.edu.te.ua*

Анотація. Розглянуто проблему виявлення прихованого біологічного впливу на організм людини за результатами морфологічного аналізу електроретинограми. З метою зменшення складності електроретинографічної системи при підвищенні вимог до її точності та роздільної здатності розроблено метод побудови оптимального оброблення електроретиносигналу. Наведено результати комп'ютерного моделювання.

Аннотация. Рассмотрено проблему обнаружения скрытого биологического влияния на организм человека за результатами морфологического анализа электроретинограммы. С целью уменьшения сложности ретинографической системы при повышении её точности и разрешения разработан метод построения оптимальной обработки электроретиносигнала. Приведены некоторые результаты компьютерного моделирования.

Abstract. The problem of detection of a hidden biological damage of a human organism by results of analyses of electroretinogram morphological parameters is examined. With the aim of an electroretinography system complexity decreasing under its accuracy and resolution properties increasing a method for building of an optimal electroretinosignal processing is developed. Some simulate results are presented.

Key words: human organism, biological damage, retynography system, accuracy, resolution, confidence, optimal signal processing.

ВСТУП

Отримання даних про наявність шкідливого біологічного впливу на організм людини (фармакологічного, наркотичного, радіоактивного тощо) набирає все більшої ваги у житті кожної людини. Особливо важливим є виявлення факту такого впливу при його прихованій формі. При цьому виникає низка й подальших задач – ідентифікації джерела, визначення ступеня заподіяної шкоди тощо. Трудність полягає у тому, що покази результату інтоксикації як правило замасковані (від незнання, спеціального приховування, подібністю ознак результату впливу до ознак прояву патології іншого походження) [1].

У системі застосованих засобів виявлення прихованого шкідливого біологічного впливу різного походження та ідентифікації окремого джерела є аналіз морфологічних параметрів електроретинограми (ЕРГ) – відібраного, обробленого та зареєстрованого викликаного світловим збуренням потенціалу сітківки ока (електроретиносигналу – ЕРС) [1-3]. При цьому відбір та оброблення ЕРС відбувається за регламентом, що рекомендується стандартом [4].

Раніше було застосовано низку заходів для дотримання вимог стандарту при отриманні ЕРГ: приділено належну увагу конструкції електродів для забезпечення стабільності умов відбору ЕРС [5.]; визначено процедуру відбору та вимірювання ЕРС залежно від мети дослідження [6]; застосовано методи оптимальної обробки відібраного ЕРС та апроксимації його до ЕРГ за критерієм мінімуму дисперсії результату побудови ЕРГ [7-10]. Але ці заходи ускладнюють процедури ЕРГ- досліджень, а також їхні засоби та інтерпретацію цих результатів при підвищених вимогах до точності, роздільної здатності.

Особливості зміни ЕРС у часі, яку він набуває залежно від чинника (джерела) впливу на організм людини, одночасно як і мета ЕРГ-дослідження повинна враховуватись. Інакше це знижує можливості ЕРГ-методу функціонального дослідження стану організму людини, приводить до втрати точності та роздільної здатності аналізу морфологічних параметрів ЕРГ на її важливих для виявлення результату впливу частинах, зростання складності системи і у прикінцевому результаті, зменшення достовірності вибраного діагностичного рішення.

У цій статті досліджено роль математичного моделювання, постановки задачі та застосування методу обробки ЕРС при побудові ЕРГ пошкодженого організму у поєднанні з низкою заходів оптимізації ретинографічної системи, яка застосовується для виявлення наявності шкідливого біологічного впливу прихованої форми. Вважається, що зміни морфологічних параметрів ЕРГ залежно від чинника шкідливого біологічного впливу відомі.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЇ ПРИ ВИЯВЛЕННІ ШКІДЛИВОГО БІОЛОГІЧНОГО ВПЛИВУ

На рис. 1 (а) наведено схему відбору ЕРС, з якого низькочастотною фільтрацією (0-300 Гц) отримують ЕРГ. Кожен компонент загальної ЕРГ (рис. 1.б) [3] віддзеркалює властивості різних частин сітківки ока. Таким чином ЕРГ є інтегральною характеристикою стану сітківки. Залежно від часово-просторового розподілу інтенсивності світлового збурення, його спектру, фонового підсвічення сітківки та типу електрода отримують різні ЕРГ з характеристиками оптимальними для дослідження окремих частин сітківки та її особливих (наприклад, патологічних) станів.

Відразу, після появи методу ретинографії було зауважено можливість застосування для виявлення наявності шкідливого біологічного впливу на організм людини, визначення степені цього впливу та ідентифікації його джерела [1-3]. Наприклад, було встановлено, що хвиля *b* віддзеркалює нейрональну активність як у зовнішніх так і верхніх плексиформних шарах, тому вона „реагує” на токсичні субстанції, лікарські препарати, які блокують синаптичну передачу чи нейрональну модуляцію, що веде до зниження співвідношення хвиль *a* та *b* (рис. 1.б) [3].

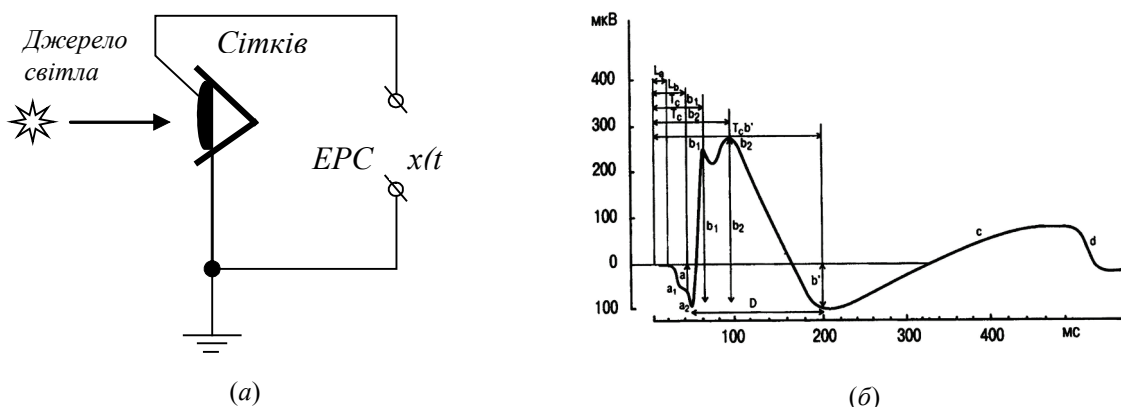


Рис. 1. Схема відбору ЕРС (а) та графік загальної ЕРГ (б) (буквами позначено назви хвиль ЕРГ та часових інтервалів)

На рис. 2 наведено ЕРГ пацієнта (правого – *a*, та лівого – *б* очей) з прогресуючою втратою зору, мови, координації руху, інтелекту. Стандартні медичні дослідження (у тому числі томографічні, радіографічні, енцефалографічні, лабораторні) не дали належних для діагностики результатів. Тільки ЕРГ – дослідження показали наявність інтоксикації (рис. 2, див. співвідношення *a* та *б* хвиль). У подальшому аналізі було встановлено причетність пацієнта до нюхання клею (toluene) [11].

Для виявлення факту прихованого біологічного впливу на організм, визначення його степені та походження з підвищеними точністю, роздільною здатністю та достовірністю слушно припустити, що отримана від пацієнта ЕРГ є спотвореною загальною ЕРГ у нормі. Тоді, знаючи представлення загальної ЕРГ у нормі тип спотворення, його степінь тощо, необхідно шукати шляхом оптимальної обробки загальної ЕРГ. Критерієм оптимальності потрібно вибрати відхилення частини біжучої загальної ЕРГ від такої ж частини стандартної (еталонної, напрацьованої раніше спеціальними дослідженнями) ЕРГ. Величина цього відхилення визначає достовірність вибраного рішення. У роботі [9] такий метод досліджено для ахроматопсії (ACR — achromatopsia) та конгенітальної стаціонарної нічної сліпоти (CSNB – congenital stationary night blindness), коли ознаками є параметри *a*-хвилі ЕРГ. Досліджено

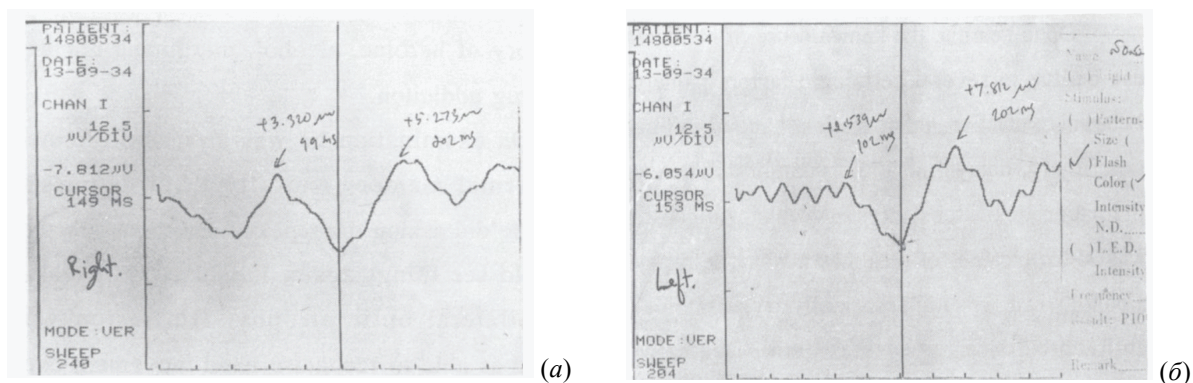


Рис. 2. Ретинограми інтоксикованого пацієнта [11] при ціні поділок осей ординат 12.5 мкВ. Курсор встановлено: а) на 149 мс, 7.812 мкВ ; б) на 155 мс, 6.854 мкВ

представлення α -хвилі гаусовою, логістичною, сигмоїдною, Ландау-Симона-Вавілова функціями. Автором досліджувалися представлення ЕРГ гармонічними функціями та ортогональними поліномами [7,8]. Оскільки всі типи представлень сигналів чи їх частин математично еквівалентні (у граничному сенсі), потрібно чекати, що їх асимптотики різні, тому реалізації на базі цих представлень обчислень, апаратури тощо нееквівалентні – їх складність (обчислювальна, часова, апаратна) різна. Тому є актуальним дослідити цей факт для випадку ЕРГ з метою розроблення методів оптимізації відповідних ЕРГ- систем при підвищенні до них метрологічних та експлуатаційних вимог за критерієм, який є функціоналом, що виражає величину складності.

ОПТИМІЗАЦІЯ ТИПУ ОБРОБКИ ЕРС ДЛЯ ПРЕДСТАВЛЕННЯ ЕРГ

Розглянемо один з функціональних блоків ЕРГ- системи – блок оброблення ЕРС. На підставі концепції лінійності за модель ЕРС застосуємо адитивну суміш послідовностей:

$$x_n(nT_d) = s_n(nT_d) + \eta_n(nT_d), \quad (1)$$

де $\eta_n(nT_d) = \eta_n^1(nT_d) + \eta_n^2(nT_d) + \dots + \eta_n^m(nT_d)$ – сумарний шум, компонентами якого є шуми, спричинені нерівномірністю освітлення, світловим фоном, процесом відбору тощо; T_d – період дискретизації; $n=0,1,2,\dots$; $s_n(nT_d) = s_n^1(nT_d) + s_n^2(nT_d) + \dots + s_n^m(nT_d)$ – корисний сигнал, оцінку \hat{s}_n якого вважатимемо за ЕРГ.

Тоді адекватною ЕРГ є функція, що є розв'язком лінійного неоднорідного (неоднорідність – функція-модель світлового збурення сітківки) диференціального рівняння з постійними коефіцієнтами. Оскільки оцінювання ЕРГ здійснюється обчислювальними методами, то представимо її розв'язком відповідного диференціального різницевого рівняння, наприклад, для системи 2-го порядку (заспокійливого коливання)

$$b_2 s_{n-2} + b_1 s_{n-1} + s_n = \xi_n, n = \overline{0, N}, \quad (2)$$

де ξ_n – математична модель світлового збурення сітківки, значення коефіцієнтів b_1, b_2 та початкові значення s_{-1}, s_{-2} визначають параметри ЕРГ (амплітуди хвиль, швидкість їх заспокоєння).

На рис. 2 наведено блок-схему обчислень для визначення s_n [10]. Якщо праву частину (2) замінити на ЕРС x_n , а коефіцієнти b_1 і b_2 , початкові умови x_{-1}, x_{-2} та значення N вибрати такими, щоби виконати умову

$$\arg \min_{\forall \{b_1, b_2, x_{-1}, x_{-2}, N\}} K(s, \hat{s}), \quad (3)$$

де $K = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (s_n - \hat{s}_n)^2}$ – критерій вибору, то отримана послідовність \hat{s}_n стане близькою до послідовності s_n (2).

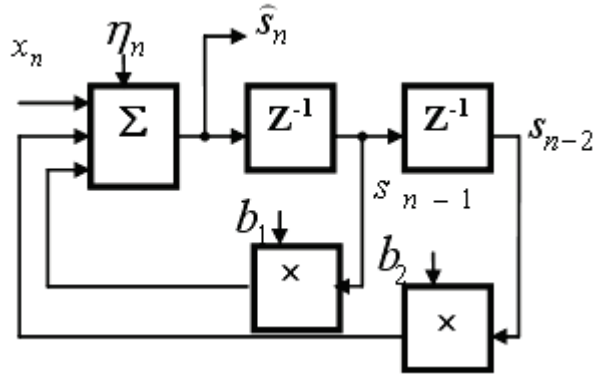


Рис. 3. Блок-схема обчислень ЕРГ ($\eta_n = 0, n = \overline{0, N}$)

У просторі змінних стану рівняння (2) набирає вигляду [10]:

$$\begin{cases} Y_{n-1} = AY_n + B\xi_n, \\ X_n = CY_n + D\xi_n + \eta_n, \end{cases} \quad (4)$$

де, у термінах калманівської фільтрації, Y_n – вектор стану ЕРГ, ξ_n – вектор входу, A – матриця стану, B – матриця входу, C – матриця виходу (спостереження), D – матриця впливу входу на спостереження.

Для визначення вектору стану ЕРГ зробимо в (2) заміну $s_{n-1} = y_n$, $s_{n-2} = y_{n-1}$. Отримаємо систему рівнянь

$$\begin{cases} s_{n-1} = y_n \\ y_{n-1} = \frac{1}{b_2} s_n + \frac{b_1}{b_2} y_n - \frac{1}{b_2} \xi_n, \end{cases} \quad (5)$$

звідки, порівнюючи (4) та (5), отримаємо

$$Y_{n-1} = \begin{bmatrix} s_{n-1} \\ y_{n-1} \end{bmatrix}, \xi_n = \begin{bmatrix} \xi_n \\ 0 \end{bmatrix}, Y_n = \begin{bmatrix} s_n \\ y_n \end{bmatrix}, A = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & b_1/b_2 \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} 0 \\ 1/b_2 \end{bmatrix}. \quad (6)$$

Тоді рівняння системи (4) наберуть вигляду

$$\begin{bmatrix} s_{n-1} \\ y_{n-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & b_1/b_2 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} s_n \\ y_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1/b_2 \end{bmatrix} \cdot \xi_n, \quad (7)$$

$$x_n = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} s_n \\ y_n \end{bmatrix} + \eta_n, \quad (8)$$

а оцінка ЕРГ \hat{s}_n визначається зі системи рівнянь:

$$\begin{cases} \begin{pmatrix} s_{n-1} \\ y_{n-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ \frac{1}{b_2} & \frac{b_1}{b_2} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} s_n \\ y_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ -\frac{1}{b_2} \end{pmatrix} \cdot \xi_n, \\ x_n = \begin{pmatrix} 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} s_n \\ y_n \end{pmatrix} + \eta_n, \end{cases} \quad (9)$$

як значення s_n з мінімальною дисперсією. Отже, оптимізація блоку оброблення ЕРГ- системи зводиться до вибору (4) мінімального порядку, який забезпечить мінімум дисперсії оцінки ЕРГ. Звідси випливає, що при цьому мінімізується й значення функціоналу складності усієї системи ЕРГ-дослідження.

АПРОБАЦІЯ ОТРИМАНОГО РЕЗУЛЬТАТУ ДОСЛІДЖЕННЯ

При апробації застосовано засоби середовища Matlab (Control System Toolbox™ та Identification System Toolbox™):

- З послідовності відліків s_n тестової ЕРГ (стандартне збурення сітківки з ознаками інтоксикації), відібраних на відрізку довжиною 510 mS через 0.002 mS (256 відліків) створено структуру даних (застосувавши клас функцій для створення даних у частотній та часовій області iddata).
- Отримано зі структури даних модель (4) тестової ЕРГ у просторі змінних стану (використано клас функцій n4sid).
- Отримано матриці A, B, C, D зі системи рівнянь (4) (використано клас функцій ssdata).
- Створено модель фільтру Калмана (використано клас функцій kalman та модель шумів — функцію pomrind).
- Створено модель сітківки (використано клас функцій ss).
- Виконано імітаційне моделювання ЕРГ дослідження (рис. 4, використано класи функцій parallel, feedback з Design Filter Toolbox™ та lsim).

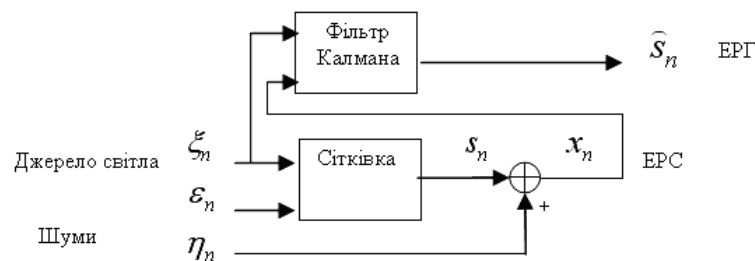


Рис. 4. Схема ЕРГ- експерименту з оптимальною обробкою ЕРС

На рис. 5 наведено результат імітаційного експерименту з структурою, наведеною на рис. 4. Графік „true” відображає імітацію загальної ЕРГ у нормі. За послідовність похибок спостереження η_n вибрано нормальний білий шум з нульовим математичним сподіванням та дисперсією рівною одиниці. Результат оцінювання послідовності \hat{s}_n (ЕРГ інтенсифікованого організму) за загальною ЕРГ у нормі відображає графік „filtered”.

Похибки оцінювання та спостереження наведено на рис. 6. При наближенні тестової інтоксикованої ЕРГ до норми на заданому відрізку величини похибок оцінювання зменшуються. При математичній моделі з вищою адекватністю до ЕРГ, що забезпечується різницею рівнянням належного порядку та відповідними рівняннями у просторі станів, отримується значне зменшення похибок.

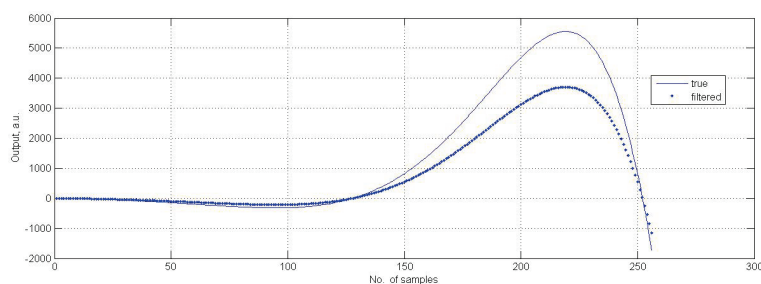


Рис. 5. Графік частини послідовності еталонної ЕРГ (“true”) та результату її оцінювання (“filtered”)

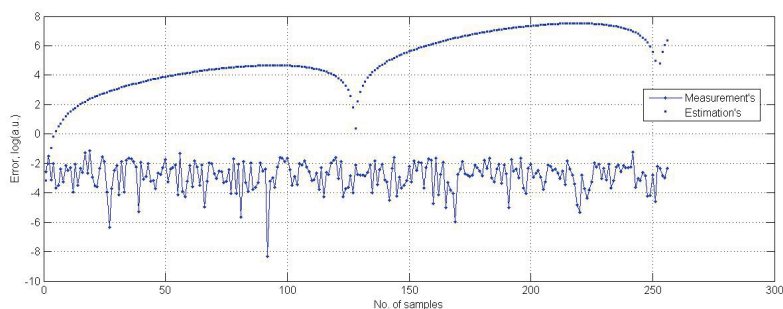


Рис. 6. Графіки похибок

Наведений метод оцінювання ЕРГ, на відміну від попередніх, не вимагає багатократних ЕРГ-експериментів. Проте, при його застосуванні на практиці необхідно визначити вірогідність оцінки ЕРГ залежно від величини похибки оцінки. Для цього використано процедури визначення цієї вірогідності за критерієм Неймана-Пірсона. Базові ЕРГ різного типу досліджувалися з метою визначення коефіцієнтів моделі стану ЕРГ та встановлення потрібних статистик, зокрема, визначення статистичних властивостей похибок спостереження. Потім встановлювалися (для заданих медичною практикою ймовірностей помилкового вибору рішення про тип ЕРГ) порогові значення характеристик похибок (наприклад, дисперсії) спостереження. На прикінцевому етапі за цими пороговими значеннями порівнювалися отримані біжучі значення характеристик похибок та визначалася відповідна ймовірність вибору отриманої ЕРГ як близьку до подібної еталонної [12].

Для детермінованого ЕРС ймовірність відтворення вірогідної ЕРГ теоретично дорівнює одиниці (оцінкою якості цього відтворення буде його точність, величина якої визначається адитивною сумішшю методичної, інструментальної, стохастичної її складових).

Для стохастичного ЕРС ймовірність відтворення вірогідної ЕРГ відрізняється від одиниці залежно від ступеня адекватності математичної моделі ЕРС, а звідси й методу відтворення з нього ЕРГ, до самого ЕРС. Величину цієї вірогідності оцінюватимемо ймовірністю відхилення відтвореної ЕРГ у межах заданої точності при заданій ймовірності хибного вибору ЕРГ з похибкою, яка перевищує задану величину (відповідно вимогам стандарту, на базі статистичної теорії вибору рішень, теорії виявлення сигналів) [12]. При цьому застосуємо окремий випадок критерію середнього ризику вибору рішення — критерій Неймана-Пірсона. За аргумент цього критерію необхідно вибирати таку характеристику оцінки ЕРГ, яка є її метричним інваріантом до зсуву по часовій осі чи до номеру експерименту. Для ЕРС, як стохастичного, стаціонарного процесу таким інваріантом є його спектральна густина потужності, або, зокрема, його середня потужність. Оскільки результати визначення середньої потужності для зразкового (еталонного) ЕРС чи для відповідної йому оцінки ЕРГ при статистичних випробуваннях також є стохастичними, то аргумент критерію Неймана-Пірсона побудовано як комплекс з моментів функції густини розподілу ймовірностей значень середньої потужності. Для гаусових функцій густини розподілу ймовірностей цей комплекс будуватимемо з математичного сподівання, дисперсії чи середньо-квадратичного відхилення середньої потужності так, щоби дотриматися практично потрібної (медичної) його інтерпретації.

Спектральні густини потужностей ЕРС обчислювалися за допомогою psd-функції Matlab.

У даній роботі вибір ЕРГ виконано шляхом порівняння дисперсії оцінки середньої, спектральної густини потужності з її деяким пороговим значенням V , що визначається за заданою величиною ймовірності P_f того, що цей вибір хибний. Порогові значення V дисперсії оцінок спектральної густини

потужності для визначення ймовірності P_d рішення того, що оцінка ЕРГ вірогідна для заданих ймовірностей P_f знайдено за значеннями дисперсії D_0 середньої повної потужності еталонного (навчального) ЕРС:

$$v = \sqrt{D_0} \Phi^{-1}(P_f) + M_0, \quad (4)$$

де $\Phi(t) = \int_{-\infty}^t \exp(t^2/2) dt$ – інтеграл ймовірності, M_0 – середнє значення математичного сподівання. Для відповідних обчислень застосовано функцію *norminv* з Matlab; функція розподілу оцінки середньої повної потужності еталонного ЕРС припускалася гаусовою.

Оцінки ймовірності рішення того, що відтворена ЕРГ вірогідна при різних дисперсіях оцінки спектральної густини потужності визначалися за виразом:

$$P_d = 1 - \Phi\left(\frac{v - M_\gamma}{V_\gamma}\right), \quad (5)$$

де M_γ та V_γ – математичне сподівання і дисперсія середньої густини потужності експериментальної ЕРГ (для обчислень застосовано функцію Matlab *normcdf*).

ВИСНОВКИ

Встановлено можливість застосування стандартного методу отримання загальної ЕРГ з ЕРС для виявлення інтоксикації організму людини. При цьому для оптимального виділення частини ЕРГ з потрібними морфологічними параметрами необхідно застосувати рекурсивну оптимальну фільтрацію (фільтра Калмана). Його складність (часова та апаратна) при застосуванні для його побудови математичній моделі ЕРС у просторі змінних стану достатньо адекватній зоровому аналізатору, менша за складністю фільтрів ЕРС з характеристиками передачі отриманими методами Колмогорова-Вінера (оптимальних у середньо-квадратичному сенсі) чи Норса (узгоджених), а також апроксимацією ортогональними поліномами, гармонічними функціями, методом ковзного середнього тощо. Ця різниця особливо проявиться при підвищенні вимог до вірогідності виявлення інтоксикації, його роздільної здатності та прогностичності, що вимагатиме підвищення точності визначення необхідних морфологічних параметрів ЕРГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Neurotoxicity risk assessment for human health: principles and approaches. (Environmental health criteria ; 223).
2. Grant W.M. The peripheral vision system as a target / [Електронний ресурс]: Режим доступу: World Wide Web: www.ohsu.edu/croet/faculty/spencer/book/pdf/Ch.06.pdf.
3. Шамшинова А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, И.И. Волков. – М.: Медицина, 1999. – 415 с.
4. Miyake et al. ISCEV Standard for Clinical Electroretinography / [Електронний ресурс]: Режим доступу: World Wide Web: www.iscev.org/standards.
5. Патент №2051615 РФ, МПК 6 А 61В 5/0205, G01 L 9/12. Емкостной преобразователь давления // Ткачук Р. А. – №5033532/14; Заявл.23.03.1992; Опубл.10.01.1996. – Бюл. №1. –3с.
6. Дудыкевич В.Б. Адаптивное управление процессом измерения биопотенциалов зрительного анализатора / В. Б. Дудыкевич, Р. А. Ткачук, В. И. Паламар // Проблемы управления и информатики. —1997. — №2. — С.87—93.
7. Марченко Б. Г. Математична модель спонтанної електроенцефалограми в задачах офтальмодіагностики по зорових викликаних потенціалах / Б. Г. Марченко, Р. А. Ткачук, М. С. Фриз // Вісник ТДТУ імені Івана Пулюя. — 1997. — №2. — С. 17—25.
8. Marchenko B. G. Harmonic analysis using in human visual system diagnosis by means of electroretinograms identification / B. G. Marchenko, R. A. Tkachuk, M. I. Palamar // Pattern recognition and information processing. — Minsk — Szczecin.—20-22.05.1997. —Vol.1. — P. 207—213.
9. Barraco R. A study of the human rod and cone electroretinogram a-wave component / R. Barraco, D. P.

- Adorno, L. Bellomonte and M. A. Brai // J. Stat. Mech. — 2009. — P.03007.
10. Ткачук Р.А. Оптимальна обробка електроретиносигналу для визначення форми електроретинограми / Р. А. Ткачук // Вимірювальна техніка та метрологія. —2009.— Вип.70.—С.9—13.
11. Pongvarin N. Toxic optic neuritis due to chronic glue sniffing // Siriraj Hosp. Gaz. —1993. —Vol. 45, №7 — P. 460—464.
12. Ткачук Р.А. Метод побудови біотехнічної системи для оцінювання електроретинограм з підвищеними вірогідністю та ефективністю. / Р.А. Ткачук, Б.І. Яворський. // Вісник ТДТУ. — Тернопіль. — 2009. — т.14., № 3. — С.102 — 110.

Надійшла до редакції 12.04.2009р.

ТКАЧУК Р.А. – к.т.н., доцент кафедри «Біотехнічні системи», Тернопільський державний технічний університет імені Івана Пулюя, м. Тернопіль, Україна.