

УДК 53.05:617.735

Р. Ткачук, канд. техн. наук; Б. Яворський, докт. техн. Наук

Тернопільський державний технічний університет ім. І.Пулюя

МЕТОД ПОБУДОВИ БІОТЕХНІЧНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАМ З ПІДВИЩЕНИМИ ВІРОГІДНІСТЮ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ

***Анотація.** Для вирішення проблеми автоматизації процедур офтальмодіагностики розроблено метод визначення характеристики оптимального оброблення електроретиносигналу. Метод побудовано на базі лінійної, стохастичної математичної моделі електроретиносигналу. Означено характеристики вірогідності отриманої оцінки електроретинограми. Наведено результати комп'ютерного моделювання.*

***Ключові слова:** електроретиносигнал, математична модель, синтез, комп'ютерне моделювання.*

R.Tkachuk, B.Yavorsky

METHOD OF BUILDING OF BIOTECHNICAL SYSTEM WITH HIGH CONFIDENCE AND EFFECTIVENESS OF ESTIMATION OF MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF ELECTRORETINOGRAMS

***Summary.** For resolving a problem of automation of ophthalmology diagnostic procedures the method of estimation of optimal processing characteristics for electroretinosignals has been developed. The method has been built on the base of the linear stochastic mathematical model of an electroretinosignal. The characteristics of confidence of the electroretinogram estimation are definite. Results of computing simulation are given.*

***Key words:** electroretinosignal, mathematics model, syntheses, computing simulation.*

Вступ. Електроретинографічні дослідження для ідентифікації і прогнозування можливих інтоксикацій організму людини надзвичайно перспективні, оскільки є неінвазивним та високоточним методом. Відомо, що електроретинограма (ЕРГ) — це опрацьований та зареєстрований електричний потенціал сітківки (ретини — лат.) ока (тобто електроретиносигнал, ЕРС), викликаний світловим подразненням сітківки [1].

У стандартах зафіксовано методи побудови ЕРГ (відбору, попереднього опрацювання, оцифрування, реєстрації ЕРС, його оптимального оброблювання) та оцінювання морфологічних параметрів ЕРГ (часових інтервалів між її характерними точками, амплітудами тощо, важливих для медичної практики). У медичних методиках регламентовано також деякі методи аналізу ЕРГ та застосування його результатів для медичної діагностики [1, 2]. Однак, незважаючи на велику кількість досліджень та публікацій у цьому напрямку, немає єдиної думки щодо цінності ЕРГ-методів, хоча зрозуміло, що необхідні детальніші й точніші ЕРГ тощо [3].

Стандартні методи опрацювання ЕРС описують стохастичною, стаціонарною, ю математичною моделлю [1, 2, 4, 5]. На базі такої моделі застосовують ання моментів функції густини розподілу ймовірностей досліджуваних ЕРС (як правило, це математичні сподівання та дисперсії) або кореляційні функції чи функції їхньої спектральної густини потужності [6-7]. Раніше досліджено концепцію математичного моделювання та побудовано математичні моделі зорових викликаних потенціалів (ЗВП — потенціалів, що реєструються на мозку при світловому подразненні сітківки ока, зокрема й на самій сітківці) на базі адитивної суміші

лінійного випадкового процесу, зокрема — з безмежно подільними функціями розподілів ймовірності та детермінованого тренду [8-10]. У рамках цієї концепції досліджено методи реалізації: тренду — ортогональними поліноміальними (Чебишова) та функціональними (Фур'є) розкладами, а стаціонарної випадкової послідовності — лінійним випадковим процесом. На практиці застосовують й інші моделі та методи опрацювання ЕРС. Наприклад, існує припущення, що отримана від пацієнта ЕРГ є спотвореною загальною ЕРГ у нормі. Тоді, знаючи зображення загальної ЕРГ у нормі, тип спотворення тощо, його ступінь, необхідно шукати оптимальне опрацювання загальної ЕРГ. Критерієм оптимальності потрібно вибрати відхилення деякої частини біжучої ЕРГ від такої ж частини стандартної (еталонної, напрацьованої раніше спеціальними дослідженнями) загальної ЕРГ. Величина цього відхилення визначає також достовірність вибраного рішення про тип. Так, у роботі [11] такий метод досліджено для діагнозу ахроматопсії (ACR — achromatopsia) та конгенітальної стаціонарної нічної сліпоти (CSNB — congenital stationary night blindness), коли ознаками є параметри *a*-хвилі ЕРГ. Досліджено зображення *a*-хвилі гаусовою, логістичною, сигмоїдною, Ландау-Симона-Вавілова функціями. Оскільки всі типи представлень сигналів чи їхніх частин математично еквівалентні (у граничному сенсі), а їхні асимптоти різні, то реалізації обчислень, апаратури тощо на їхній базі нееквівалентні — їхня складність (обчислювальна, часова, апаратна) різна. Тому актуально дослідити цей факт і для випадку ЕРГ, щоб розробити методи оптимізації відповідних ЕРГ-систем при підвищенні до них метрологічних та експлуатаційних вимог за критерієм, який є функціоналом, що виражає величину складності.

При виборі методу відбору та опрацювання ЕРС застосовано низку заходів для формулювання та дотримання вимог стандарту — обґрунтовано вибір просторово-часових та частотних характеристик інтенсивності світлового збудження ретини [2,12-14]; приділено належну увагу конструкції електродів для забезпечення стабільності умов відбору ЕРС [14,16]; оптимізовано процедури відбору та вимірювання ЕРГ залежно від мети дослідження; застосовано методи оптимального опрацювання відібраного електроретиносигналу та апроксимації його до ЕРГ за критерієм мінімуму дисперсії результату побудови ЕРГ [16]. Ці заходи ускладнюють як процедури ЕРГ-досліджень, так і їхні засоби та інтерпретацію результатів при підвищенні вимог до точності, роздільної здатності.

Особливості зміни ЕРС у часі, яку він набуває залежно від чинника (джерела подразнення) зовнішнього впливу на організм людини, як і мету ЕРГ-дослідження, слід враховувати. Інакше це знижує можливості ЕРГ-методу прогнозованого функціонального дослідження стану організму людини, призводить до втрати точності та роздільної здатності аналізу морфологічних параметрів ЕРГ на її важливих для виявлення результату впливу частинах, збільшення складності електроретинографічної системи та, у прикінцевому результаті, зменшення достовірності вибраного діагностичного рішення.

У даній статті розроблено метод побудови структури електроретинографічної системи, що уможливорює автоматизацію інтерактивних режимів ЕРГ-дослідження інтоксикацій організму людини із ознаками штучного інтелекту з підвищеними точністю та роздільною здатністю і прогнозованою достовірністю результатів та ефективністю. Характеристику оптимального оброблення побудовано з урахуванням морфологічних (амплітудно-часових) параметрів заданої зразкової (еталонної) ЕРГ. Оцінка вірогідності ЕРГ — ймовірність її належності до класу зразкових ЕРГ при заданій ймовірності її хибного зарахування до цього класу. Дослідження підтверджено комп'ютерним моделюванням.

1. Побудова електроретинограми

Відбір ЕРС $x(t)$ із сітківки ока виконуємо за схемою, наведеною на рис.1 [14]. Під час

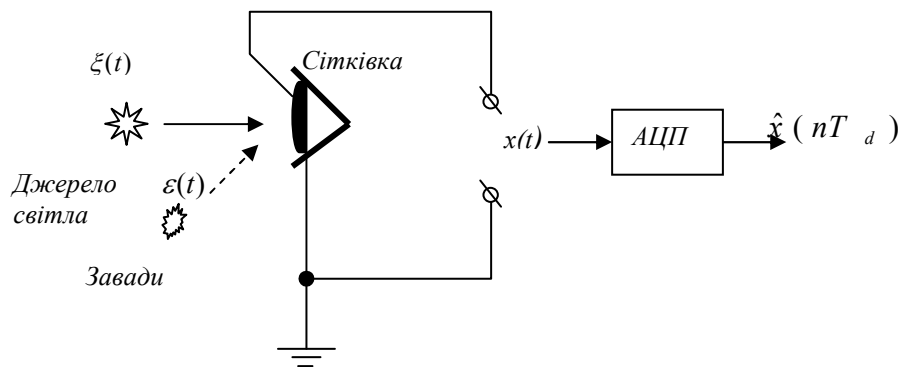


Рисунок 1 — Схема відбору ЕРС

ЕРГ-дослідження сітківку стимулюють світловим імпульсом. ЕРС $x(t)$, що виник, подається на АЦП із попереднім біопідсилювачем зі смугою амплітудно-частотної характеристики, узгодженої із частотою $f_d = 1/T_d$ дискретизації, де T_d — період дискретизації. Отриману в результаті АЦП послідовність двійкових кодів $\hat{x}(nT_d)$ з вагою молодшого розряду $c = X/2^{r-1}$, де X — динамічний діапазон зміни ЕРС, r — кількість розрядів двійкового коду „знак-модуль”, через відповідний інтерфейс (наприклад, через COM-порт, USB-порт тощо) подають у комп'ютер, реєструють у файлі та обробляють далі — для оцінювання ЕРГ.

На рис. 2 зображено ЕРГ $s_n, n=1, N$, $N=256$, яку вважатимемо зразковою, отриманою з ЕРС шляхом його АЦП з вхідним біопідсилювачем з верхньою частотою рівномірної АЧХ 30 Гц та коефіцієнтом підсилення 10^4 ; $r=12$, $f_d=500$ Гц, $c=15$ мВ [9].

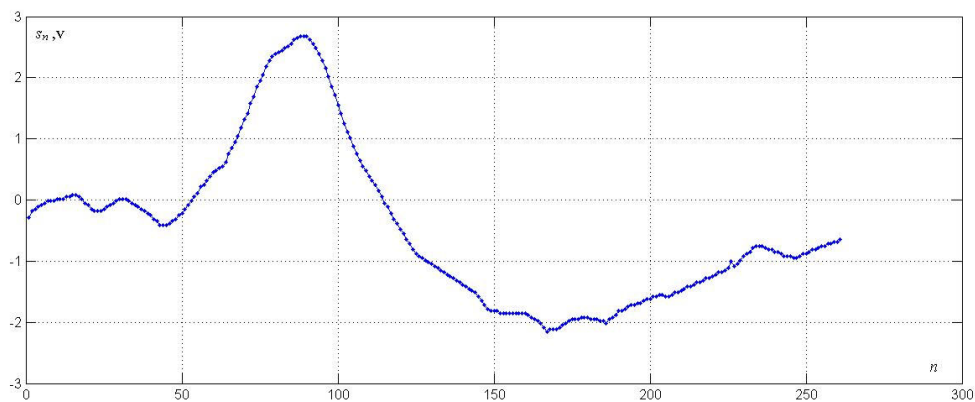


Рисунок 2 — Графік зразкової ЕРГ [14, рис.1]

2. Моделі електроретиносигналу та електроретинограми

Опрацювання ЕРС будуватимемо на базі концепції лінійності його частини або у цілому. За модель візьмемо адитивну суміш послідовностей

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

де $s_n \propto (nT_d)$, $\eta_n = \eta_n^1 + \eta_n^2 + \dots + \eta_n^m$ — сумарний шум, компонентами якого є шуми, спричинені нерівномірністю освітлення, світловим фоном, процесом відбору тощо; s_n — корисний сигнал, оцінку $\hat{s}_n$ якого вважатимемо за ЕРГ. Тоді адекватною до ЕРГ буде функція, що є розв'язком лінійного неоднорідного (неоднорідність — функція-модель світлового збурення сітківки) диференціального рівняння з постійними

коефіцієнтами. Оскільки оцінено ЕРГ обчислювальними методами, то зобразимо 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 їхнього заспокоєння). На рис. 2 зображено блок-схему обчислень для визначення s_n . 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).

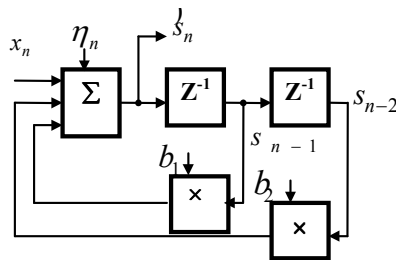


Рисунок 3 — Блок-схема обчислень ЕРГ ($\eta_n = 0, n = \overline{0, N}$)

У просторі змінних стану рівняння типу (2) набирає такого вигляду [6]:

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

де 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. На базі такого зображення ЕРС, застосувавши оптимальну фільтрацію біжучого ЕРС, отримаємо оцінку ЕРГ, що відрізняється від заданої ЕРГ з мінімальною дисперсією. Для цього використаємо фільтр Калмана. Тоді схема ЕРГ-системи виглядатиме, як на рис. 4.

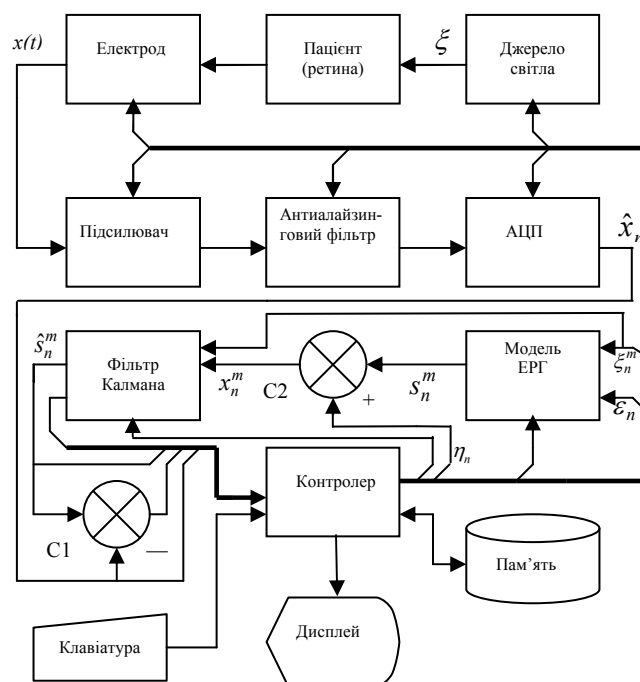


Рисунок 4 — Схема ЕРГ-системи

Для рівняння (2) система (4) набере вигляду

$$\begin{bmatrix} s_{n-1} \\ y_{n-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & b_1 \\ b_2 & b_2 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} s_n \\ y_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \cdot \xi_n, \quad (5)$$

$$x_n = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} s_n \\ y_n \end{bmatrix} + \eta_n, \quad (6)$$

де $s_{n-1} = y_n$, $s_{n-2} = y_{n-1}$.

3. Оцінювання електроретинограм за електроретиносигналом

Для дослідження застосовано ЕРС, який є сумою ЕРГ, зображеної на рис. 2, та гаусового білого шуму (рис. 5). З принципу взаємності випливає, що при подаванні на вхід блоку „Модель ЕРС” (рис.4) ЕРС x_n на виході блоку „Фільтр Калмана” отримаємо оцінку ЕРГ $\hat{s}_n$ (за умов $\eta_n = 0, n = \overline{0, N}$, а параметри обчислювальної моделі оптимальні для ЕРГ s_n).

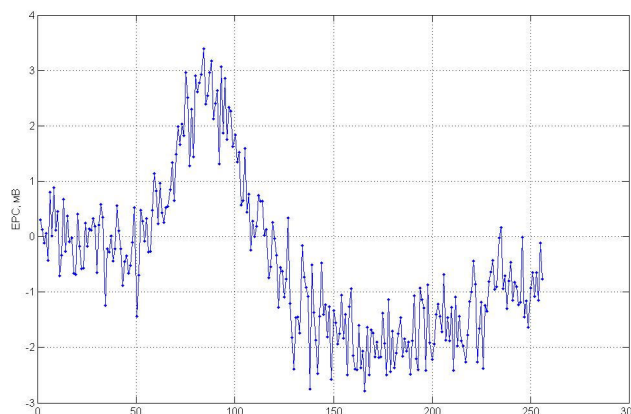


Рисунок 5 — Відібраний ЕРС (комп'ютерне моделювання)

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

- з послідовності відліків s_n зразкової ЕРГ, відібраних на відрізку довжиною 510 mS через 0.002 mS (256 відліків), створено структуру даних, застосовано клас функцій для створення даних у частотній та часовій області iddata;
- отримано зі структури даних модель ЕРГ (4) у просторі змінних стану — використано клас функцій n4sid;
- одержано матриці A , B , C , D із рівнянь (4) — використано клас функцій ssdata;
- створено блок „Фільтр Калмана” — використано клас функцій kalman та модель шумів (функцію noisyrnd);
- створено блок „Модель ЕРГ” — використано клас функцій ss;
- створено з'єднання структур, потрібних для імітаційного моделювання ЕРГ-дослідження (рис. 4), використано класи функцій parallel, feedback із Design Filter Toolbox™;
- виконано імітаційне моделювання оцінювання ЕРГ при входному сигналі ЕРС з артефактом плюс білий гаусівський шум („завада”) за допомогою класу функцій lsim.

На рис. 6 зображено графік отриманого оцінювання ЕРГ.

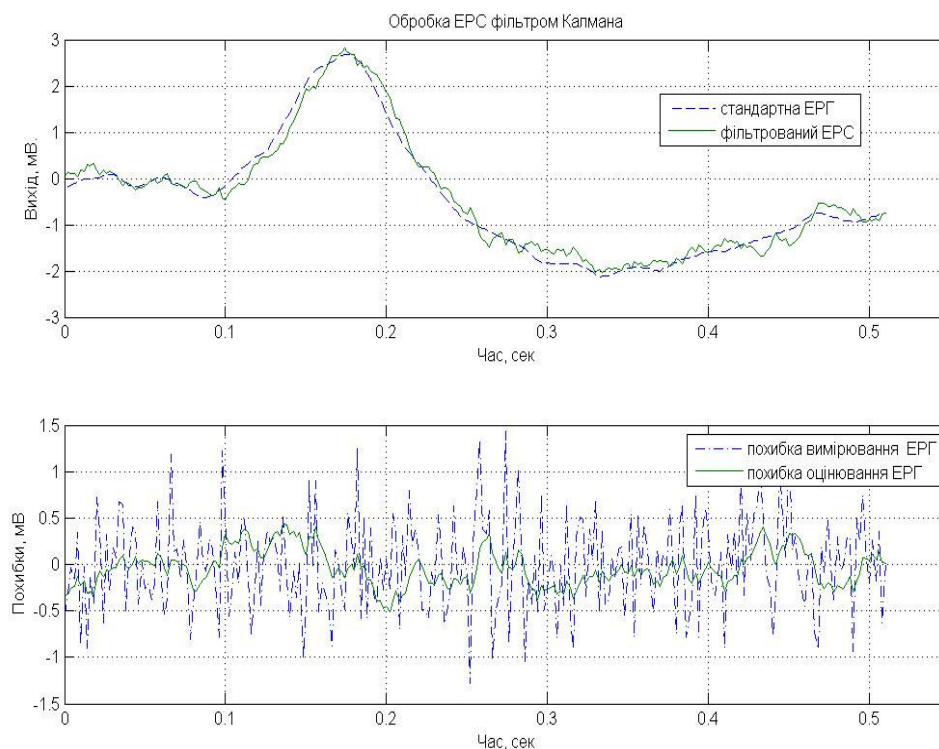


Рисунок 6 – Графіки ЕРС після оптимального опрацювання та похибок відбору (дисперсія 0.25) й оцінювання (дисперсія 0.04) ЕРГ

Дисперсія середньої спектральної густини потужності оптимально обробленого ЕРС завжди менша за відповідну дисперсію необробленого ЕРС. Тому дисперсію середньої спектральної густини потужності оптимально обробленого зразкового ЕРС використано як граничне значення для дисперсії (поріг) середньої спектральної густини потужності, таким же чином обробленого деякого експериментального ЕРС, при виборі рішення про тип ЕРГ. Крім того, уможливорюється побудова сімейства графіків залежності ймовірності достовірного зображення від величини цієї дисперсії при заданих ймовірностях хибності такого віднесення.

4. Вірогідність результатів оцінювання електроретинограми

Для детермінованого ЕРС ймовірність відтворення вірогідної ЕРГ теоретично дорівнює одиниці (оцінкою якості цього відтворення буде його точність, величину якої визначаємо адитивною сумішшю методичної, інструментальної, стохастичної тощо 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 до вимог стандарту [12], на базі статистичної теорії вибору рішень, теорії виявлення сигналів). 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 номера експерименту. Для ЕРС, як стохастичного, стаціонарного процесу, такий інваріант — спектральна густина потужності або, зокрема, його середня потужність. Оскільки результати визначення середньої потужності для зразкового (еталонного) ЕРС чи відповідної йому оцінки ЕРГ при статистичних випробуваннях також є стохастичними, то аргумент критерію Неймана-Пірсона побудовано як комплекс із моментів функції густини розподілу ймовірностей значень середньої потужності. Для зазначених функцій 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 обчислювали за допомогою *psd*-функції Matlab.

У даній роботі вибір ЕРГ виконано через порівняння дисперсії оцінки середньої, спектральної густини потужності з її деяким пороговим значенням ν , що визначено за заданою величиною ймовірності P_f того, що цей вибір хибний. Порогові значення ν 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:

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

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.

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

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

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

Отриманий від оптимального оброблення вираз оцінюємо за порівнянням сімейств графіків: або за збільшенням ймовірності при заданій середній дисперсії середньої спектральної густини потужності, або за збільшенням цієї дисперсії при заданій ймовірності — фіксованих ймовірностях хибних рішень. Цей вираз

збільшується зі збільшенням точності розв'язання задачі (3) та при збільшенні відхилення експериментальної ЕРГ від зразкової.

Висновки. Застосування фільтрації експериментального ЕРС уможливило визначення вірогідності оцінювання експериментальної ЕРГ, унаслідок цього уможливлені: а) автоматизація вибору рішення про адекватність оцінювання експериментальної ЕРГ до зразкової ЕРГ; б) автоматичне чи інтерактивне визначення морфологічних параметрів оцінювання експериментальної ЕРГ із підвищеною точністю. При інтерактивному застосуванні електроретинографічної системи підвищується точність визначення параметрів оцінювання експериментальної ЕРГ через зменшення методичної та стохастичної складових похибки.

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). Її складність (часова та апаратна) при застосуванні для його побудови математичній моделі ЕРС у просторі змінних стану достатньо адекватній зоровому аналізатору менша за складність фільтрів ЕРС з характеристиками передавання 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.

Література

1. Шамшинова А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, И.И. Волков. – М.: Медицина, 1999. – 415 с.
2. Miyake Y. ISCEV Standard for Clinical Electretinography [Електронний ресурс] / Y.Miyake, M.F.Marmor, A.F.Fulton, M.Brigel. – 2009. <http://iscev.org/standards>.
3. Казарян А.А. Паттерн-ретинограмма и глаукома / А.А.Казарян // Офтальмология. – 2005. – № 3. – С. 62–65.
4. Wu C.-F. Frequency Characteristics in the Visual System of *Drosophila* / C. F. Wu, F.Wong. – 1977. The Journal of General Physiology, Vol.69. – pp. 705–724.
5. De Lange, H. Research into dynamic nature of the human fovea-cortex system with intermittent and modulated light / H. De Lange. – 1958. Journal opt. SOC. Am. 48. pp.77–784.
6. Blake I.F. The Linear Random Process / I.F.Blake, J.B. Thomas. – 1968. Proceedings of the IEEE. v. 56. – No 10. – pp.1696 – 1703.
7. Марченко Б.Г. Линейные стохастические процессы и их приложения / Б.Г.Марченко, Л.М.Щербак. — К.: Наукова думка, 1973. — 192 с.
8. Марченко Б.Г. Математична модель спонтанної електроенцефалограми в задачах офтальмодіагностики по зорових викликаних потенціалах / Б.Г.Марченко, Р.А.Ткачук, М.Є.Фриз // Вісник ТДТУ.– 1997. — Т2,ч.2. — С. 17 – 24.
9. Marchenko B.G. Harmonic analysis using in human visual system diagnosis by means of electroretinograms identification / Marchenko B.G, Tkachuk R.A., Palamar M.I. // — Minsk.1997. Pattern recognition and information processing(PRIP'97). – v.1. – pp. 207 – 213.
10. Marchenko B.G. Computing measuring system for biopotentials of visual analyzer investigations / Tkachuk R.A., Palamar M.I.// Instrumentation in Ecology and Human Safety(IEHS'96). – St.Peterburg: 1996. –pp.114 – 115.
11. Barraco R.A study of the human rod and cone electroretinogram a-wave component / R.A Barraco, D.P.Adorno, L.Bellomonte, M.Brai // – 2009. J. Stat. Mech. P03007.
12. Юзьків А.В. Математичне моделювання електроретинографічних сигналів / А.В.Юзьків, Б.І.Яворський // Вісник ТДТУ. – 1997. – № 2. – С. 40 – 45.
13. МИ 187-86, МИ 188-86. Достоверность и требования к методикам поверки средств измерения. – М.: Издательство стандартов, 1987. – 39 с.

14. Ткачук Р.А. Метод побудови оптимальної обробки електроретиносигналу та оцінювання вірогідності її результату / Р.А.Ткачук // ТУП. Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах, Хмельницький. – 2008. – №2. – С. 156 – 162.
15. Дудыкевич В.Б. Адаптивное управление процессом измерения биопотенциалов зрительного анализатора / В. Б. Дудыкевич, Р. А. Ткачук, В. И. Паламар // Проблемы управления и информатики. – Львів, 1997. – №2. – С.87–93.
16. Ткачук Р.А. Оптимальна обробка електроретиносигналу для визначення форми електроретинограми / Р.А.Ткачук // Вимірювальна техніка та метрологія. – Львів, 2009. – Вип.70. – С.9 – 13.