

УДК 53.05:617.735

Роман Ткачук

ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЇ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ВПЛИВУ НЕЙРОТОКСИКАЦІЇ НА СТАН ЛЮДИНИ

Обґрунтовано застосування квантової електроретинографії для виявлення та прогнозування впливу нейротоксикацій на фізіологічний стан людини неінвазивними методами. На базі лінійного випадкового дискретного процесу як математичної моделі електроретиносигналу побудовано метод його цифрової обробки та оцінювання електроретинограми, підвищення інформативності та швидкодії дослідження. Скорочення часу досліджень потребувало підвищення роздільної здатності електроретинограми та оцінювання її інформативності. Побудовано міру інформативності за швидкодією та достовірністю електроретинографічної системи, спектральних представлень випадкових процесів, застосовано ентропійний критерій для оцінювання інформативності, що є необхідним для виявлення нейротоксикацій на початковій стадії її дії неінвазивними методами.

Ключові слова: квантова електроретинографія, математична модель, електроретиносигнал, інформативність систем, нейротоксикації, фізіологічний стан людини.

Прогнозування зміни функціонального стану людини під впливом нейротоксикації неінвазивними методами досліджені мало [1], особливо це стає надзвичайно актуальною проблемою із розвитком нанотехнологій та виробництвом продукції на їх основі й застосуванням нових матеріалів. Важливим є виявлення змін фізіологічного стану людини ще на початковій стадії дії нейротоксикацій, тому крім застосування відомих клінічних і біохімічних методів, перспективу мають неінвазивні методи досліджень. Встановлено,

що для виявлення, ідентифікації та визначення дози нейротоксикації організму людини застосовуються електроретинографічні дослідження [1,2] В практичній офтальмології застосовуються методи та засоби відбору електроретиносигналу (ЕРС) за міжнародними регламентами (ISCEV), його попереднього опрацювання, оцифрування, оброблення та реєстрації, а також методи оцінювання морфологічних параметрів електроретинограми (часових інтервалів між її характерними точками, амплітуд, отриманої швидкості зміни електроретинограми тощо) для визначення стану сітківки ока під час діагностики захворювань та ідентифікації патологій. Проте, застосування методу електроретинографії для ефективного виявлення та визначення дози нейротоксикації [3] потребує удосконалення електроретинографічних систем для поглиблення досліджень та на основі застосування фотонної електроретинографії — зниження інтенсивності подразнення сітківки ока та подолання проблеми оброблення сигналів із значним рівнем шумів.

Відомо, що отримання даних про наявність шкідливого біологічного впливу на організм людини (фармакологічного, наркотичного, радіоактивного шкідливої дії нейротоксикантів тощо) набирає все більшої ваги для життя кожної людини для прогнозування її стану здоров'я [1–3]. Особливо важливим є виявлення факту такого впливу для її прихованої дії вже на початковій стадії. При цьому виникають задачі: ідентифікації параметрів джерела подразнення при реєстрації електроретинограми зі значно меншою інтенсивністю подразнення сітківки ока світлом, визначенням міри заподіяної шкоди, обґрунтування вибору та оптимізація діагностичних ознак, прогнозування тривалості погіршення функціонального стану людини тощо. Трудність полягає у тому, що покази результату нейротоксикації, як правило, замасковані (через незнання її локалізації, приховування інформаційних ознак, подібність отриманого результату впливу до зміни ознак прояву патології іншого походження тощо).

У системі застосованих засобів виявлення прихованого шкідливого біологічного впливу різного походження та ідентифікації окремого джерела подразнення є аналіз морфологічних параметрів

електроретинограми (ЕРГ) — відібраного, обробленого та зареєстрованого викликаного світловим подразненням потенціала сітківки ока (електроретиносигналу — ЕРС). При цьому відбір та оброблення ЕРС потребує удосконалення технічних засобів з метою оптимізації процесу реєстрації та покращення інформативності систем [5,6].

Для підвищення роздільної здатності електроретинографічної системи (ЕРГС) та скорочення часу електроретинографічного дослідження було запропоновано концепцію фотонної (квантової) електроретинографії — зі значно меншою (<1000 раз) експозицією сітківки ока світлом. Практика електроретинографії підтвердила слушність такого удосконалення, проте ефективність його використання є проблемою через зменшення величини відношення енергій ЕРС та шуму у відібраному електроретиносигналі. Цей факт вказує на необхідність удосконалення засобів оптимального оброблення відібраних сигналів для зменшення втрат його інформативності [5].

При визначенні міри інформативності електроретинографічної системи ентропійним методом використовують статистичну теорію ухвалення рішень — ентропію, виражену через розподіл імовірності дисперсії спектрального представлення електроретинограми. Тобто, максимальна компресія інформації (інакше — мінімальна ентропія) досягаються для розкладу сигналу в базисі Карунена-Лоева, тоді всю інформацію несуть координатні функції (з цього базису), а дисперсії координат визначають їх значимості. Базисні функції $\Phi(t, \lambda)$ для представлень у базисі Карунена-Лоева є власними функціями кореляційного оператора, ядром якого є автокореляційна функція сигналу. Наприклад, відомо, що електроретиносигнал з ансамблю реалізацій є стохастичним та водночас заспокійливо-коливним. Такі випадкові процеси є гармонізовними [7]. Оцінка ЕРГ, отримана з ЕРС шляхом калманівської фільтрації, є також гармонізовною. Тому при обробленні електроретиносигналу $s(t, \omega)$, можна вважати, що ансамбль Ω ЕРГ $s(t, \omega)$, $t \in nT_s$, $n = 0, N - 1$, $\omega \in \Omega s(t, \omega)$, де t — час, T_s — період дискретизації АЦП, гармонізовна стохастична функція.

Гармонізовані стохастичні функції (випадкові процеси) мають зображення Крамера-Колмогорова

$$s(t) = \int_{\Lambda} \exp(j\lambda t) Z_s(d\lambda), \quad (1)$$

де $Z_s(d\lambda)$ — випадкова міра, $j = \sqrt{-1}$ [7]. Представлення (1) випадкового процесу отримано за умови, що $s(t) = T^t s(0)$, де T^t — оператор зсуву: $T^t s(t) = s(t + \tau)$, а $s(0)$ — деяка випадкова величина для початкового етапу. За відомим розкладом оператора зсуву

$T^t = \int_{\Lambda} \exp(j\lambda t) \Pi(d\lambda)$, тому $Z_s(d\lambda) = \Pi(d\lambda) s(0)$, де Π — оператор проектування.

Кореляційна функція гармонізованого випадкового процесу набуває такого вигляду

$$R(t, \tau) = M(s(t)s(\tau))_{L^2(\Lambda, F_s)} = \int_{\Lambda \times \Lambda} \exp(j(\lambda\tau - \mu t)) F_s(d\lambda, d\mu), \quad (2)$$

де $s(t) = s(t) - Ms(t)$, $F_s(d\lambda, d\mu) = M(Z(d\lambda)\overline{Z(d\mu)})$ — спектральна міра (біміра), а риска означає комплексну спряженість, $M(\cdot; \cdot)$ — оператор математичного сподівання (скалярний добуток) у гільбертовому просторі $L^2(\Lambda, F_s)$ [7,8]. Якщо кореляційний оператор переставний (комує) з оператором зсуву, то його власними функціями є функції $\exp(ji\lambda)$, $\lambda \in \Lambda \times \Lambda$, функція $F_s(\Delta, \Delta')$ зосереджена або на головній діагоналі простору $\Lambda \times \Lambda$ (тоді процес стаціонарний), або на його діагоналях $\lambda = \mu \pm 2l\pi T_R^{-1}$, $l = 0, L-1$ (де T_R — період корельованості) для періодично стаціонарного процесу. Таким чином вся інформація з процесу зосереджена в кореляційній функції (2), а спектральні зображення (представлення) F_s діагонального вигляду є канонічними (лінійними формами), які містять всю інформацію для малої кількості їх членів. Для спектрального аналізу використано компонентну статистику.

Завдяки запропонованій концепції, при симуляції сітківки ока зі значно меншою експозицією й виявлення корисного сигналу серед шумів та для побудови фільтру Калмана використано стандартні структури Matlab, зокрема, структуру N4SID для отриман-

ня матриць: А-(стану електроретиносигналу $x(t)$), В-(подразнення $\xi(t)$), К-(шуму $n(t)$), С-(вимірювання $y(t)$) тощо для представлення електроретиносигналу у просторі змінних стану)

$$\begin{aligned}x(t+Ts) &= Ax(t) + B\xi(t) + Kn(t), \\y(t) &= Cx(t) + D\xi(t) + n(t),\end{aligned}\tag{3}$$

а також структури SS, KALMAN — для побудови фільтру, та LSIM — для виконання процедури фільтрації[9].

За умови апіорної означеності сигналу $s_r(t)$ фільтр Калмана потребує однієї-двох реалізацій $x(t)$, що значно знижує інвазивність (у 100 разів порівняно з стандартним методом) активного дослідження. При умові апіорно недостатньої означеності сигналу необхідно використати оптимізаційні процедури для вибору зразкового сигналу та шумів (навчання фільтру) за критерієм мінімально достатньої похибки фільтрації при обґрунтовано вибраному їх початковому наближенні.

При цьому застосовано окремий випадок критерію середнього ризику вибору рішення — критерій Неймана-Пірсона. Обґрунтовано вибір характеристику оцінки ЕРГ аргумент цього критерію, що є її метричним інваріантом до зсуву по часовій осі (відповідно до номеру експерименту). Для ЕРС (гармонізовного випадкового процесу) таким інваріантом є його спектральна густина потужності, або середня потужність його стаціонарних компонентів. Оскільки результати визначення середньої потужності для зразкового (еталонного) ЕРС чи для відповідної йому оцінки ЕРГ при статистичних випробуваннях також є стохастичними, тоді аргумент критерію Неймана-Пірсона побудовано, як практично інтерпретований комплекс з моментів функції густини розподілу ймовірностей значень середньої потужності (для гаусових функцій густини розподілу ймовірностей цей комплекс будується з математичного сподівання, дисперсії чи середньо-квадратичного відхилення значення середньої потужності).

Для означення інформативності вимірювальної системи використано поняття статистичної теорії ухвалення рішень — ентропія,

ймовірність, дисперсія інформативної ознаки. Найчастіше зустрічається умовна ентропія H , що використовується для означення кількості інформації у комунікаційних системах [4]:

$$H(K|X) = -\sum_x p(x) \sum_k P(k|x) \log P(k|x). \quad (4)$$

Для пристосування такого виразу до електроретинографічної системи прийнято таку інтерпретацію його позначень: K — множина класів ЕРГ, X — множина інформативних ознак класів ЕРГ, k — номер класу, x — інформативні ознаки ЕРГ, представленої в просторі X , $p(x)$ — густина розподілу ймовірності x , $P(k|x)$ — апостеріорна ймовірність приналежності ЕРГ до класу k . Коли ознаки X забезпечать безпомилкове ухвалення рішення про належність до класу, тоді відповідно умовна ентропія дорівнює нулю. При порівнянні двох наборів ознак більш інформативним є той, який характеризується меншою умовною ентропією. На практиці застосування цього виразу ускладнене через апріорну невідомість розподілів та ймовірностей $p(x)$ і $P(k|x)$. Для означення цих розподілів та ймовірностей обґрунтовано вибір ймовірнісних характеристик спектрального представлення ЕРГ [4,6], які використовуються при автоматизованому ухваленні рішень про віднесення ЕРГ до певного класу, оскільки інформативність набору морфологічних ознак ЕРГ не відрізнятиметься від інформативності її спектру.

Тільки у тому випадку, коли ознаки окремих класів незалежні, інформативність набору ознак рівна сумі окремих інформативностей. На цій підставі можна складати інформативні набори (вектори) інформативності. Побудовою виразу міри інформативності ЕРГС на базі спектральних представлень ЕРГ буде враховано власливості, які вона набуває у тракці відбору ЕРС, його АЦП-обробки та ухвалення рішення про віднесення отриманої ЕРГ до відповідного класу, а відповідно й класу нейротоксикації та встановлення загрози фізіологічному стану людини.

Висновки. Неінвазивне дослідження нейротоксикації електро-ретинографічним методом з підозрою початкової стадії відхилен-

ня фізіологічного стану людини від норми доцільно виконувати з низьким рівнем її тестового подразнення. Тоді шум (відбору, вимірювання тощо) та величину відхилення від норми функціональної реакції людини можна вважати незалежними від неї та адитивними, а роздільна здатність виміряного відхилення значно зростає (за законом Вебера-Фехнера). Оскільки при цьому значно зменшується відношення потужності електроретиносигналу до потужності шуму, то необхідна оптимальна його фільтрація з врахуванням наявності артефактів при реакції людини. Для виявлення нестаціонарності цієї реакції фільтр повинен бути зі змінними параметрами. Для цього необхідне представлення електроретиносигналу у вигляді періодично-корельованого процесу та застосування фільтру Калмана. Для визначення інформативності електроретинографічної системи при проведенні активних досліджень та контролю коректності й ефективності її застосування при низьких рівнях тестового світлового подразнення адекватним є використання статистичної теорії вибору рішення (як перевірки гіпотез) за критерієм Неймана–Пірсона, що водночас надає можливість визначення імовірності достовірності результатів дослідження при заданій імовірності помилкового вибору.

Література

1. Ткачук Р. А. Оптимізація ретинографічної системи для виявлення прихованого біологічного впливу на організм людини / Р. А. Ткачук // Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології. — 2009. — № 2. — С. 145–152.
2. Ткачук Р. Метод побудови біотехнічної системи для оцінювання електроретинограм з підвищеною вірогідністю та ефективністю / Р. Ткачук, Б. Яворський // Вісник Тернопільського державного технічного університету. — 2009. — № 3. — С. 102–110.
3. Tkachuk R. A. ERG System for neurotoxicity risk assessment/ R. A. Tkachuk, B. I. Yavorsky // Сучасні проблеми радіоелектроніки, телекомунікацій та комп'ютерної інженерії: Х ЮМНТК, м. Львів, 2010. — С.12
4. Голубцов П. В. Информативность в категории линейных

- измерительных систем / П. В. Голубцов // Проблемы передачи информации. — 1992. — В. 2. — Т. 28. — С. 30–46.
5. Ткачук Р. А. Метод побудови електроретинографічної системи для виявлення інтоксикації організму/ Р. А. Ткачук, Б. І. Яворський // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів: XIII ВНТК, м. Кременчук, 2009. — С.182–183.
 6. Ткачук Р.А. Оцінювання інформативності електроретинографічних систем / Р. А. Ткачук // Вісник ТДТУ. — 2011. — Т. 16, № 3. — С. 203–209.
 7. Драган Я. П. Структура и представление моделей стохастических сигналов / Я. П. Драган — К.: Наукова думка, 1980. — 384 с.
 8. Dragan Ya. Shannon's measure of information and signal theory / Ya. Dragan, L. Sikora, B. Yavors'kyi // Современные методы цифровой обработки сигналов в системах измерения, контроля, диагностики и управления. — Минск: БГУ, 1999. — С. 102– 110.
 9. Ljung L. System identification toolbox™. Getting started guide. / L. Ljung –The MathWorks, Inc. — 1997. — 274 p.

Roman Tkachuk

**APPLICATION OF ELECTRO-RETINOGRAPHY FOR
DETECTION AND PROGNOSTICS OF NEUROTOXICATION
IMPACT ON HUMAN CONDITION**

The application of quantum electro-retinography for non-invasive identification and prediction of the physiological state impact of a neurotoxication. On the basis of linear random process as a discrete mathematical model of elektoretinosignal a method of digital processing and evaluation of electroretinogram is elaborated. Reduction of investigation time requires improved resolution of electroretinogram and evaluation of its informativeness. Measure of information capability, performance and reliability of electro-retinographic system, spectral representation of random processes are constructed. Entropy criterion for assessing information capability is applied, which is necessary to identify neurotoxication at the initial stage of non-invasive methods.

Key words: *electro-retinography, mathematical model of electroretinosignal, neurotoxication, physiological health..*