УДК. 519.875:617.735

А. Юзьків, Б. Яворський

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЧНИХ СИГНАЛІВ

Розглянуто проблему математичного моделювання викликаних потенціалів ока на основі відомої біофізики процесів ока. Запропоновано для забезпечення точності електроретинографічних досліджень використовувати тестові сигнали, створені на основі математичної моделі.

Однією з важливих функцій людського організму є зір. Явище зору є предметом вивчення багатьох наукових дисциплін - фізіології і психології, молекулярної і мембранної біології, світло-, теле- і фототехніки та, звичайно, офтальмології. Зокрема, в офтальмології провідне місце займає проблема ранньої і оперативної діагностики хвороб ока [3,4,6].

У наш час для діагностики функціонального стану зорової системи використовують цілу низку стандартних методик. Одними з них є методики, побудовані на основі аналізу електроретинографічних сигналів. Електроретинограма (ЕРГ) - це сумарний потенціальний відгук клітин сітківки на зовнішнє світлове подразнення.

Для реєстрації і аналізу електроретинограм використано електронно-комп'ютерну систему, що дозволяє реєструвати ЕРГ в реальному часі і проводити необхідну обробку та створювати базу даних пацієнтів [7].

Зважаючи на низьку амплітуду ЕРГ (одиниці - десятки мкВ) і незначну тривалість (250 мс), а також її область використання, до тракту підсилення, оцифровки та обробки ретинограми ставлять особливі вимоги, щодо точності, стабільності, стійкості. Виникає необхідність у тестуванні даного тракту перед кожною реєстрацією ЕРГ, програмній корекції параметрів вищезгаданого тракту, незалежно від бажання експериментатора [8].

Тестовий сигнал має бути створений математичною моделлю викликаних потенціалів, яка, в свою чергу, описує фізику явища з достатньою повнотою для розв'язку поставленої задачі. Отже, постає проблема математичного моделювання ретинографічного сигналу. На основі особливостей макро- і мікропідходу до досліджуваного явища, що вимагає його опису за допомогою моделей на різних рівнях розв'язання, розглянуто "тріаду" рівнів [2]. Вибраний для моделювання рівень перетинається двома іншими рівнями, один з яких дозволяє обгрунтовувати вихідні положення основної моделі, в той час, коли другий служить для перевірки результатів. Подібний метод дає можливість розпочинати дослідження із довільного рівня і, рухаючись по мірі необхідності "вверх" або "вниз", досягати потрібної повноти опису.

Математична модель повинна включати інформаційні для експериментатора ознаки сигналу, які мають фізичну основу, не суперечать

електричним процесам на іонному рівні. Розглянемо основні положення, якими керуються при дослідженні іонних механізмів виникнення потенціалу.

Дослідники процесів у збуджених тканинах не виробили єдиного уявлення про механізм виникнення біоелектричних явищ у клітинах живих організмів. Можна відмітити дві основні теорії [1]: класичну мембранну теорію, представниками якої є Бернштейн, Катц, Ходжкін, Кол та інші, і більш пізнішу фазову теорію, розроблену школою Насонова, Александрова і Трошина.

Прихильники мембранної теорії розглядають біологічне середовище поза і всередині клітини, як розчини електролітів, в яких у вільному стані знаходяться різні іони. У спокійному (незбудженому) стані мембрана клітини вибірково проникliва для іонів Na^+ , K^+, Cl^-, потоки яких крізь мембрану врівноважуються електричним полем. Асиметрія в розподілі концентрацій іонів по обидві сторони мембрани і їх дифузійний обмін здійснюються складними мембранними механізмами, які зумовлюють наявність потенціалу спокою (ПС) і потенціалу дії (ПД). Відповідно з мембранною теорією, в природі ПС і ПД відсутня принципова різниця. У зв'язку з цим виникають гіпотези про іонні "насоси" і "переносники", що ускладнює функціональну роль мембрани і важко пояснюється.

Прихильниками фазової теорії сформульовані три основні положення, які дозволяють уникнути відмічених вище труднощів [1]:

– дисперсійне середовище живої протоплазми проявляє себе як фаза по відношенню до оточуючого водного розчину електролітів;

– менша частина електролітів протоплазми перебуває у вигляді розчину, врівноважуючись із розчинами електролітів в оточуючому середовищі. Більша частина неіонізована і хімічно зв'язана з протоплазмою;

– при пошкодженні або в стані збудження дисперсійне середовище протоплазми втрачає свої фазові якості. Зв'язані з протоплазмою електроліти звільняються і переходять в простий водний розчин.

Таким чином, фазова теорія заперечує активне перенесення іонів через мембрану клітини, а асиметрію їх розподілу пояснює відмінність фізико-хімічного положення іонів поза і всередині клітини. Отже, ПС визначається недифузієздатними іонами поліелектролітів. ПД виникає при порушенні донанівської рівноваги і визначається дифузієздатними іонами, які звільняються в результаті цього процесу і рухаються по градієнтах утворених концентрацій.

Фазова теорія більш обгрунтована з енергетичної точки зору і дозволяє пояснювати деякі експериментальні факти, які важко інтерпретувати з положення мембранної теорії. Та деякі положення фазової теорії також заперечують спостережуваним явищам. Це обумовило спробу створення так званої фазово-мембранної теорії [1].

Хоча розглянуті концепції електрохімічних явищ у клітинах живих організмів містять деякі взаємовиключні положення, вони дозволяють підтверджувати, що електродинамічні явища в біологічних середовищах виникають завдяки руху потоків заряджених частин (іонів). Аналізуючи цей факт з позиції класичної електродинаміки, можна знехтувати різницею в тлумаченні природи виникнення ПС і ПД, так як класична електродинаміка розглядає не механізми перерозподілу струму і заряду в деякій області простору, а описує зміни електромагнітних полів, викликаних цими процесами. Ще однією перевагою такого підходу є можливість враховувати різні електричні процеси, які впливають на електромагнітне поле, шляхом

введення побічних еквівалентних струму. Використовуючи рівняння Максвела, можна отримати картину розподілу напруги електричного поля в біологічному середовищі з врахуванням неоднорідності морфологічної структури тканини. Для опису електричних процесів у нервовій тканині рівняння Максвела потрібно доповнити рівняннями джерел побічних струмів, складна динаміка яких відбиває специфічні особливості вивчаючого середовища і впливу різних подразників [2].

Взявши основною характеристикою електричних явищ вектор напруженості електричного поля $\vec{E} \equiv (E_{x1}, E_{x2}, E_{x3})$ і використовуючи рівняння Максвела для провідних середовищ, отримуємо:

$$\Delta\vec{E} = \mu\mu_0 \frac{\partial}{\partial t}\left\{\varepsilon\varepsilon_0 \frac{\partial}{\partial t}\vec{E} + \sigma[S(\vec{x})]\vec{E} + \vec{j}_{ст}\right\}, \qquad (1)$$

де Δ - оператор Лапласа;

$S(\vec{x}) = 0$ - рівняння поверхні, що утворена мембранами нервових клітин;

$\sigma[S(\vec{x})]$ – питома провідність середовища, яка задається у вигляді:

$$\sigma[S(\vec{x})] = \begin{cases} \sigma_н & S > \frac{h}{2}; \\ \sigma_м & -\frac{h}{2} \le S \le \frac{h}{2} \\ \sigma_в & S < -\frac{h}{2} \end{cases} \qquad (2)$$

де $\sigma_н$ - питома провідність позаклітинного середовища;

$\sigma_в$ - питома провідність клітинного середовища;

$\sigma_м$ - питома провідність мебрани клітини в незбудженому стані;

x_1, x_2, x_3 - просторові координати;

$\vec{j}_{ст}(\vec{x}, t)$ - вектор густини сторонніх струмів.

Співвідношення (1) враховує неоднорідність біологічних середовищ і геометричні особливості розглядуваних просторових структур.

Якщо фактори електричної активності тканини, подати у вигляді щільності еквівалентного стороннього струму, джерела якого розміщені на відповідних ділянках мембрани, то можна записати

$$\vec{j}_{ст}(\vec{x}, t) = \vec{n}_s(\vec{x})\delta^*[S(\vec{x})]\left\{j_н(\vec{x}, t) + j_c(\vec{x}, t) + j_p(\vec{x}, t) + j_п(\vec{x}, t)\right\}, \qquad (3)$$

де $j_н$ - густина струму, викликаного електричним полем у даній точці мембрани;

j_c - густина струму, викликаного медіатором у постсинаптичній мембрані;

j_p - густина струму несинаптичного рецепторного джерела;

$j_п$ - густина струму, що генерує Пейсмейкерний потенціал;

$\vec{n}_s(\vec{x})$ - вектор зовнішньої нормалі до поверхні нормалі;

$\delta^*[S(\vec{x})]$ - характеристична функція множини точок простору R^3 клітин, що належать мембранам.

$$\delta^*\left[S\left(\vec{x}\right)\right] = \begin{cases} 1, -\frac{h}{2} \le S \le \frac{h}{2}; \\ 0, \frac{h}{2} < S, \; S < -\frac{h}{2} \end{cases}$$

Показ зовнішніх дій у формі (3) дає можливість вводити у розгляд нові явища, збільшуючи число складових частин в (3), а також визначити вклад кожної компоненти в формування електричного поля мембрани.

Побудована модель базується на законах класичної електродинаміки. Тому вона достатньо повно описує явища в середовищах з властивостями нервової тканини. Для використання її у якості моделі реальних процесів необхідно конкретизувати кожну компоненту $\vec{j}_{ст}(\vec{x},t)$ в (3). Шляхи розв'язку цієї задачі потребують особливого розгляду, так як складна динаміка мембранних струмів тісно пов'язана з молекулярними процесами в клітинах. Перепишемо вираз (1) у вигляді:

$$\Delta\vec{E}-\mu\mu_0\varepsilon\varepsilon_0\frac{\partial^2}{\partial t^2}\vec{E}-\mu\mu_0\sigma\left[S\left(\vec{x}\right)\right]\frac{\partial}{\partial t}\vec{E}=\mu\mu_0\frac{\partial}{\partial t}\vec{j}_{ст}\left(\vec{x},\vec{t'}\right) \tag{4}$$

Тоді його розв'язок можна подати за допомогою інтегралу згортки:

$$\vec{E}(\vec{x},t)=\mu\mu_0\int\limits_{R^3}\int\int d\vec{x}'\int\limits_{-\infty}^{t}dt'\vec{E}_{\phi}(\vec{x}-\vec{x}',t-t')\frac{\partial}{\partial t'}\vec{j}_{ст}(\vec{x}',t'), \tag{5}$$

де $\vec{E}_{\phi}(\vec{x},t)$ - розв'язок рівняння (4) з правою частиною виду δ - функції Дірака $\delta(\vec{x}-\vec{x}',t-t')$.

Таким чином, задача полягає в тому, щоб знати фундаментальний розв'язок (функції впливу) $\vec{E}_{\phi}(\vec{x},t)$ диференціального оператора (1) для різного виду поверхонь нервових клітин $S(\vec{x})=0$. У наступному викладі будемо використовувати термін "функція впливу" відповідної мембрани.

Коефіцієнт при першій похідній по t в (1) припускаємо рівним:

$$\sigma\left[S\left(\vec{x}\right)\right]=\sigma_c\left[1-h\delta\left(S\left(\vec{x}\right)\right)\right],$$

де σ_c - константа питомої провідності середовища. Подібна ідеалізація відповідає тому, що провідність мембран клітин у незбудженому стані на декілька порядків нижче провідності зовнішнього середовища, а різницею в значеннях провідностей поза і в середині клітини в порівнянні з різницею самої мембрани і оточуючого її простору можна знехтувати. Згідно з цим припущенням, рівняння (4) для нормальної складової вектора напруженості електричного поля приймає вигляд:

$$\Delta E-\mu\mu_0\frac{\partial}{\partial t}\left\{\varepsilon\varepsilon_0\frac{\partial}{\partial t}+\sigma_c\left[1-h\delta\left(S\left(\vec{x}\right)\right)\right]\right\}E=\mu\mu_{00}\frac{\partial}{\partial t}j_{CT}\left(\vec{x},t\right) \tag{6}$$

Фундаментальний розв'язок шукаємо в вигляді:

$$E\left(\vec{x},t\right)=e^{at}\tilde{E}\left(\vec{x},t\right) \tag{7}$$

Після підстановки (7) в (6) і заміни правої частини вільного члену δ-функцією, отримаємо рівняння для E:

$$\Delta\tilde{E}-b\frac{\partial^2}{\partial t^2}\tilde{E}+a\tilde{E}=c\left(\frac{\partial}{\partial t}+a\right)\tilde{E}\delta\left[S\left(\vec{x}\right)\right]+\delta\left(\vec{x},t\right) \tag{8}$$

Тут:

$$a=-\frac{\sigma_c}{2\varepsilon\varepsilon_0};$$

$$b = \mu\mu_0\varepsilon\varepsilon_0; \quad c = \mu\mu_0\sigma_e h.$$

Фундаментальний розв'язок рівняння (6) отримується в результаті застосування зворотнього перетворення Фур'є, перетворення Ханкеля, різноманітних підстановок і використання рівності (7):

$$E_\phi(\bar{x}, t) = e^{-\frac{\sigma_e}{2\varepsilon\varepsilon_0}} F_\varpi^{-1}\left\{\tilde{\varepsilon}, (\bar{x}, \varpi)\right\} \qquad (9)$$

Конструкція розв'язання дозволяє досліджувати вплив неоднорідності розглядуваних мембран, які відображені в розв'язанні інтегралом по відповідній поверхні, яка враховує геометрію мембрани. В подальшому це може привести до встановлення зв'язку між морфологічною структурою і функціональними якостями різних утворень із нервових елементів. Частково цей метод передбачається використовувати при розгляді нейронних сіток і визначати можливість синтезу нейронних сіток із заданими якостями.

Аналіз отриманого розв'язку і порівняння його з фізіологічними даними дозволяє оцінити значення пасивних якостей нервової тканини для спостережуваних в ній електричних процесів.

Проінтегрувавши обидві частини (9) по ds і позначивши відповідні коефіцієнти, отримаємо аналітичнгий опис електроретинографічного сигналу:

$$f(t) = e^{-\frac{(t-a)^2}{b^2}} \cdot \sin\left(\frac{2\pi t}{T} + \varphi\right) \cdot c \quad , \qquad (10)$$

де c - масштабний коефіцієнт;

a,b,φ - коефіцієнти, які визначаються реакцією окремих елементів сітківки.

Підібравши значення коефіцієнтів отримаємо:

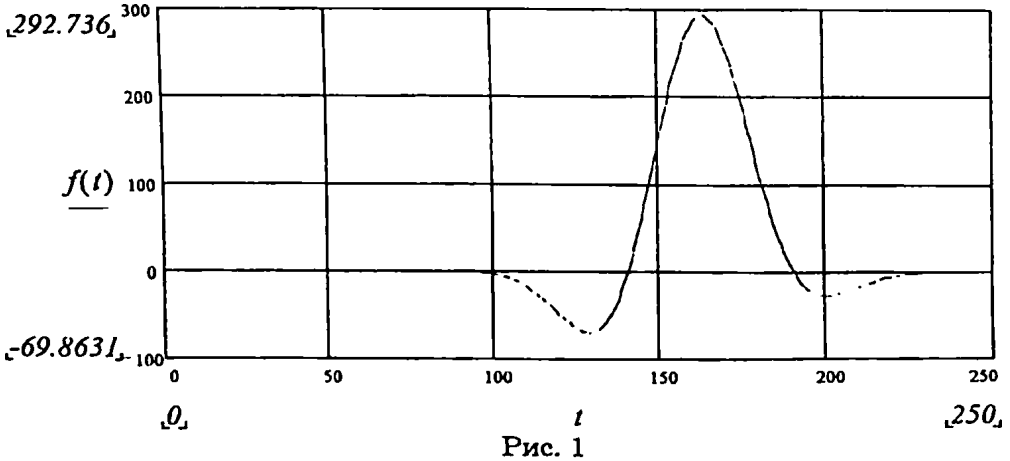


Рис. 1

Математична модель електроретинографічного сигналу підтверджується експериментальними даними (рис.2.):

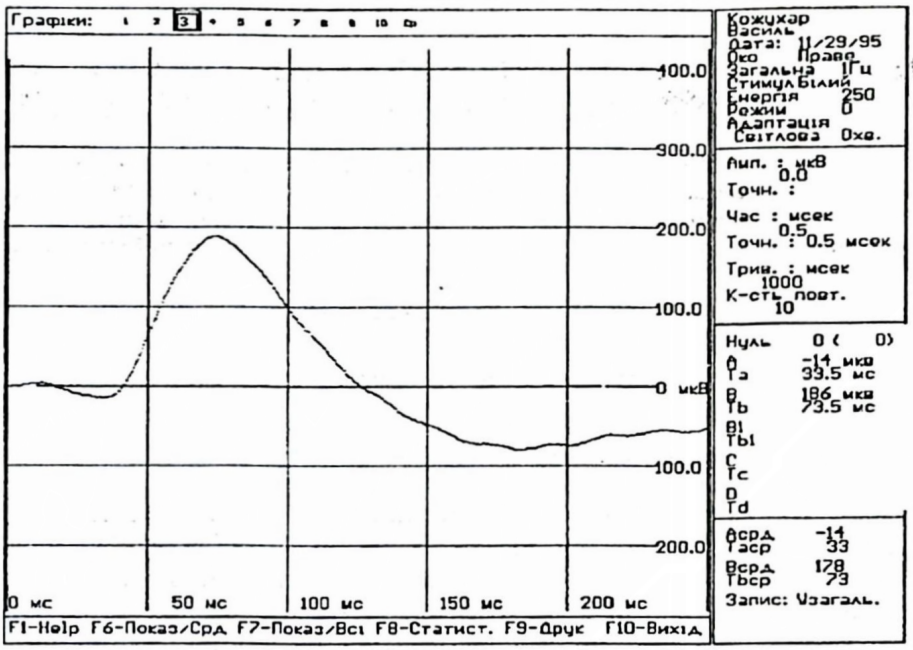


Рис.2

Висновки:

1. На основі аналізу рівнів моделювання та біофізики викликаних потенціалів ока створено математичну модель електроретинографічного сигналу.
2. Дана модель включає інформаційні параметри сигналу, підтверджується експериментальними даними і є вихідною для створення тестового сигналу.

Summary. The problem of mathematical modeling of eye provoked potentials on the basis of the known eye processes biophysics is considered. Application of test signals based on the mathematical model for providing electroretinographic investigation accuracy are proposed.

Література

1. Либерман Е.А., Чайлахях Л.Н. Две основные концепции о природе биопотенциалов нервных и мышечных волокон // Сб. тудов МОИП Физикохимические основы биопотенциалов. -1964. №9. -С. 55-73
2. Марченко В.М. К моделированию електрического поля в нервной ткани //Проблемы бионики. -1974.- №12.- С. 54-61.
3. Миронова Е.М., Павлова О.Н., Ронкина Т.И. Ранняя диагностика, оценка результатов лечения и моделирование некоторых сторон патогенеза дистрофии сетчатки // Офтальмол. журнал. -1989.- №8. -С.469-473.
4. Педхем Дж. Восприятие света и цвета. Пер. с англ. -М.: Мир, 1991. -256с.
5. Уэрмер Дж. Теория потенциала / Пер. С англ. В.В. Вавилова -М.: Мир; 1980. -123с.
6. Шамшинова А.М., Яковлев А.А. Оценка функции сетчатки при катаракте с помощью електроретинографии // Вест. офтальмологии. -1991. -№1. -С.36-42
7. Юзьків А.В., Паламар М.І., Пастушок Я.Д. Система реєстрації і аналізу електроретинограми для оцінки функціонального стану сітківки ока // Вісн. ТПІ. - 1996.- №2.
8. A. Krolikowski, R.Zielonko Application of special-shape signals to measurements for the purpose of electronic system testing // Measurement for progress in science and technology. -1979.- Pg.5-12.