

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ

В роботі наведено обґрунтування вибору математичної моделі реакції сітківки, стимульованої за допомогою променя світла низької інтенсивності, з урахуванням закону Вебера-Фехнера. Встановлено, що електроретинографія з низькою інтенсивністю дозволяє оцінити ризик нейротоксикації на її початковій стадії. Алгоритм оцінювання нейротоксикації апріорно невідомими токсикантами за допомогою електроретинографії розроблено.

Ключові слова: низько інтенсивна електроретинографія, електроретиносигнал, шум, фільтр, електроретинограма, достовірність, ефективність

R.A.TKACHUK, H.B.TSUPRYK, B.I.YAVORSKY
Ternopil National Technical University named after Ivan Pului

ENHANCEMENT OF EFFICIENCY OF ELECTRORETINOGRAPHY SYSTEM

Abstract – The article gives the rationale for the choice of a mathematical model of the response of the retina that is stimulated with the aid of beam of light of low-intensity, taking into account of the Weber- Fechner law.

It has been established that the noise of the retina response and deviation from the norm of response of retina can be considered to be independent from the stimulation intensity. Moreover, their influence on response retina additively. The resolution of the measurements of deviations increasing significantly when intensity of stimulation is decreasing (by Weber- Fechner law). Since this significantly reduces signal to noise ratio, an optimal filtering of response of the retina requires. Reasoned decision for the choice of optimal filter structure found. Computer simulations for electroretinosignal, electroretinogram and noise have been developed. The formula of probability of confidence (in sense of Borel) of study results has been determined for a given probability of their fallibility. It has been applied for estimation the effectiveness of elektroretinography system.

The electroretinography with a low-intensity excitation will allow reaching neurotoxicity risk estimation at his initial stage. Algorithm for neurotoxicity assessment of a priori unknowns' toxicants by electroretinography is given.

Keywords: low intensity electroretinography, electroretinosignal, noise, filter, electroretinograma, confidence, efficiency.

Вступ

Електроретинографічні системи (ЕРГС) рекомендуються та впроваджуються для оцінювання ризику нейротоксикації людини наночастинками (виявлення, ідентифікація та визначення дози наночастинок в клітинах організму людини), наприклад, під час нанотехнологічного виробництва чи при використанні його продукції [1]. Таке нове застосування електроретинографії вимагає підвищення її ефективності [2, 3]. Ефективність ЕРГС визначається її інформативністю та інвазивністю (впливом її на функціональний стан сітківки ока). В електроретинографії інформативність забезпечується оптимальним а) подразненням сітківки ока світлом, б) виділенням з потенціалу на сітківці (з електроретиносигналу, ЕРС) його інформативної частини (електроретинограми, ЕРГ). Для забезпечення вимоги (б) стандартом ретинографії регламентовано застосування інтенсивності (експозиційного потоку) світла (а) з діапазону (0.03-30) Кд·сек/м². Але такий рівень інтенсивності світла зменшує потенційну роздільну здатність ЕРС та вимагає затрат часу на відновлення стану сітківки після її подразнення. При цьому інформативність результатів досліджень, їх інвазивність та оперативність не сприяють отриманню ефективності, потрібної для оцінювання ризику нейротоксикації. Зниження інтенсивності подразнення підвищує як роздільну здатність ЕРС так й неінвазивність ЕРГС. Але тоді відношення енергій інформативної складової ЕРГ $s(t)$ та шуму $n(t)$ у відбраному від сітківки ЕРС $x(t)$ й, відповідно, інформативність зменшуються. В [1] наведено відомості про обґрунтування використання фільтру Калмана для підвищення інформативності електроретинографії з наднизькою інтенсивністю подразнення сітківки ока. Проте, залишаються малодослідженими теоретичні підстави для оцінювання ризику нейротоксикації, зокрема, як в умовах присутності відомих, та, в подальшому, апріорно невідомих токсикантів. В статті наведено обґрунтування вибору математичної моделі реакції сітківки на низькоінтенсивне подразнення з врахуванням закону Вебера-Фехнера її формування, відхилень від медичної норми і періодичної стохастичності. Побудовано комп'ютерні моделі ЕРС, ЕРГ, шумів, обґрунтовано вибір структури оптимального фільтру для оцінювання ризику нейротоксикації у випадку апріорно невідомих токсикантів.

Математична модель ЕРС

Врахування в структурі математичної моделі ЕРС закону Вебера-Фехнера [2, 4] дає змогу адекватно представити потенційну роздільну здатність ЕРС, властиву йому при низькій інтенсивності подразнення (через логарифмічний характер залежності значень ЕРС від енергії подразнення та незалежність від останньої абсолютних значень відхилень інформативної частини ЕРС від норми). Проте, абсолютний рівень шуму при цьому також залишається незмінним, й, наприклад, [5–7], можна сподіватися прояви його стохастичної періодичності [2]. Тому виникає необхідність в адекватному представленні й цього факту в моделі ЕРС.

Для обґрунтування вибору моделі викликаного подразненням $\xi(t)$ ЕРС $x(t)$ від сітківки „в нормі”

використано суму заспокійливого колювання $s_r(t)$ як ЕРГ (зі зміною параметрів кожної його хвилі [2]) та шуму $n(t)$:

$$x(t) = s_r(t) + n(t) \tag{1}$$

За певних умов (наприклад, під впливом зовнішнього середовища) ЕРГ може набрати вигляду

$$s_{rd}(t) = \begin{cases} s_r(t), & (0 < t < T) \equiv \Theta \\ s_r(t) + s_d(t), & t_1 < t < t_2 \end{cases}, \tag{2}$$

де $s_d(t)$ — спричинені відхиленням від „норми” зміни на інтервалі $[t_1, t_2] \subset \Theta$ (рис.1, а,б; $t_1 \equiv 40T_s, t_2 \equiv 50T_s, \Theta = 200T_s, T_s$ — період дискретизації).

В стандартних ЕРГС для можливості виділення з ЕРС $x(t)$ його інформативної частини $s_r(t)$ (отримання оцінки ЕРГ $\hat{s}_r(t)$) експозицію потоку енергії подразнення вибирають з регламентованого стандартом діапазону задля забезпечення потрібного відношення енергії $\int_{\Theta} |\hat{s}_r(t)|^2 dt$ інформативної частини

до енергії $\int_{\Omega} |N(\omega)|^2 d\omega$ шуму (де $N(\omega)$ – спектральна густина потужності шуму, ω - частота,

$\Omega = 1/2T_s$ — частота дискретизації, яка визначає й параметри аналогового попереднього фільтру для уникнення ефекту накладання і визначається з врахуванням умов теореми Котельникова та ширини спектрів шуму та біосигналу), необхідного для отримання достатньої роздільної здатності оцінки $\hat{s}_r(t)$. Для моделі (2) змін викликаної сигналу величину роздільної здатності визначає значення енергії

$\Xi = \int_{\Theta} |\xi(t)| dt^2$. За законом Вебера-Фехнера вважатимемо, що

$$\left| \frac{s_r}{s_{rh}}(t_l) \right|^2 \propto \ln \frac{\Xi}{\Xi_h}, \tag{3}$$

де $s_{r, rh}(t_l), l = \overline{1, L}$ — значення потенціалу в інформативно важливі моменти часу; символ % означає відношення пропорційності. Індексом h позначено біофізично порогові значення відповідних величин [7].

Енергія відгуку сітківки ока залежить тільки від її клітин та ока (око, як біологічна система є відкритою системою). Енергія Ξ подразнення впливає тільки на ймовірність активацій тієї чи іншої частини елементів сітківки і є тільки спусковим чинником для появи відповідного відгуку. Шуми від інтенсивності подразнення також не залежать. Для математичної моделі ЕРС, на підставі (1-3) слушно припустити, що

$$s_r(mT_s) = \ln(K_{\Xi}) [1 - \exp(-\alpha mT_s) \sin(2\pi mT_s / \mu)] \tag{4}$$

де $K_{\Xi} = \frac{\Xi}{\Xi_h}$, $m = \overline{0, M}$, ціле число μ визначається за значенням періоду колювань s_r , а значення числа α — за швидкістю заспокоєння цих колювань. Нехай в результаті деяких чинників на певному інтервалі часу в s_r виникають зміни

$$s_{rd}(mT_s) = s_d \exp(-\alpha mT_s) \sin(2\pi mT_s / \mu), \tag{5}$$

де $s_d < \ln(K_{\Xi}), \mu' < \mu$. При малих значеннях K_{Ξ} тоді тестові ЕРГ (2) та ЕРС (1) матимуть вигляд, як на рис. 1а та рис. 1б відповідно:

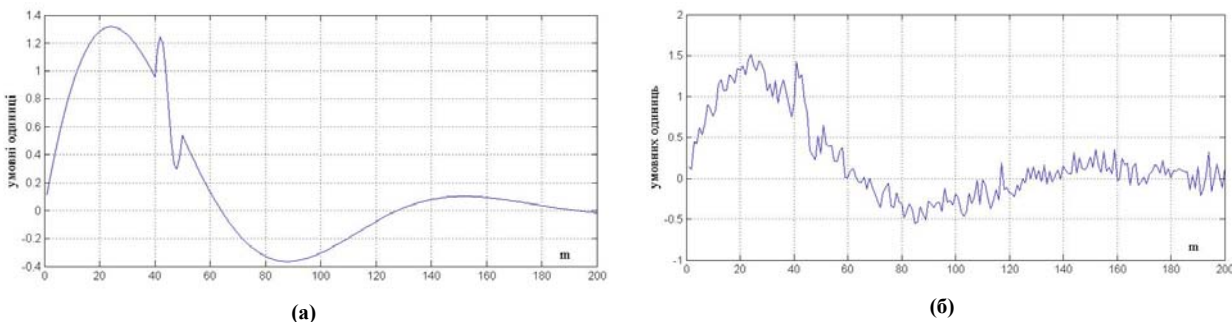


Рис. 1. Графіки комп’ютерного імітаційного моделювання ЕРГ (а) та ЕРС (б), m — номер відліку

Збільшення значення K_{Ξ} змінює вигляд ЕРС (1) — роздільна здатність ЕРГ при цьому зменшується (рис. 2а). Ще більше зменшується роздільна здатність ЕРГ при застосуванні фільтру, рекомендованого міжнародним стандартом ISCEV (рис. 2б).

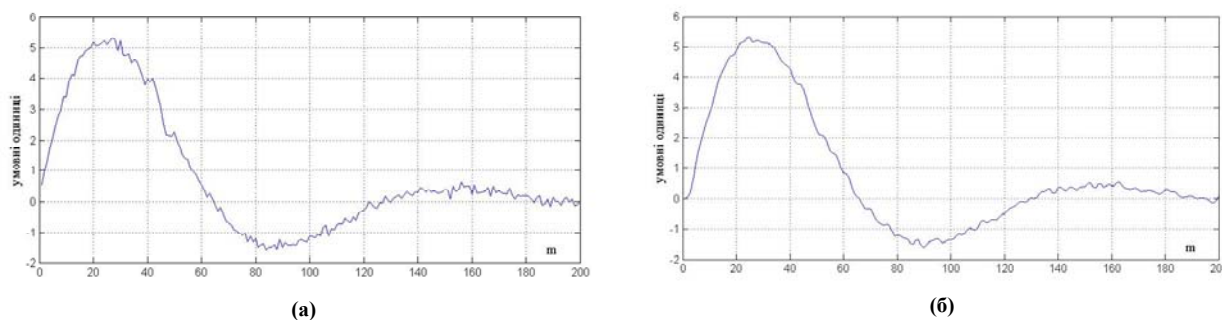


Рис. 2. Графіки комп'ютерного імітаційного моделювання ЕРС після (а) — підвищення інтенсивності подразнення сітківки, (б) — використання стандартної (ISCEV) фільтрації

Використання цифрової когерентної фільтрації («усереднення» ансамблю ЕРС, рис. 3а) дає набагато кращі результати (ЕРГ, рис. 3б). Використання фільтру Калмана дає також добрий результат (рис. 3в), але тоді потрібно мати апріорні відомості про оцінку ЕРГ. Для оцінювання інформативності ЕРГ (і в подальшому — потенційної інформативності ЕРГС, а також отримання можливості використання цієї оцінки для визначення ефективності ЕРГС) використано ансамблі оцінок спектральної густини потужності (СГП — перетворення Фур'є оцінки автокореляційної функції ЕРС). СГП є інваріантом однотипних ЕРГ-досліджень. Тому її математичне сподівання та дисперсія використані для побудови функціоналів, потрібних для визначення інформативності.

Для детермінованого ЕРС ймовірність P_d того, що отримана оцінка ЕРГ достовірна («ймовірність достовірності» — термін запропонований Е. Борелем, [8]), дорівнює одиниці (оцінкою якості оцінювання буде його точність, значення якої визначається адитивною сумішшю методичної, інструментальної, стохастичної тощо складових похибки).

Для стохастичного ЕРС ймовірність достовірності ЕРГ відрізняється від одиниці, залежно від степені адекватності математичної моделі до ЕРС та методу оцінювання ЕРГ, побудованого в рамках вибраної математичної моделі ЕРС. Значення ймовірності P_d залежать від значення оцінок якості ЕРГ, які залежать також від заданої ймовірності P_f того, що ця ЕРГ недостовірна. Такий метод затвердження (прийняття, ухвалення) рішення впливає з евристичного критерію середнього ризику статистичної теорії затвердження рішення. Оцінка якості ЕРГ тоді є аргументом цього критерію і має бути (метричним) інваріантом до зсуву по часові (до номеру експерименту). Для ЕРС, як гармонізованого випадкового процесу [2], таким інваріантом є його СГП, або, зокрема, його середня потужність. Оскільки результати оцінювання зразкового (еталонного) ЕРС (відповідної йому ЕРГ) при статистичних випробуваннях також є стохастичними, то аргументи критерію вибиралися посеред практично інтерпретованих комплексів з моментів функції густини розподілу ймовірностей значень середньої потужності. (Для гаусових функцій густини розподілу ймовірностей цей комплекс будувався з математичного сподівання, дисперсії чи середньо-квадратичного відхилення середньої потужності так, щоби дотриматися практично корисної, зрозумілої його інтерпретації).

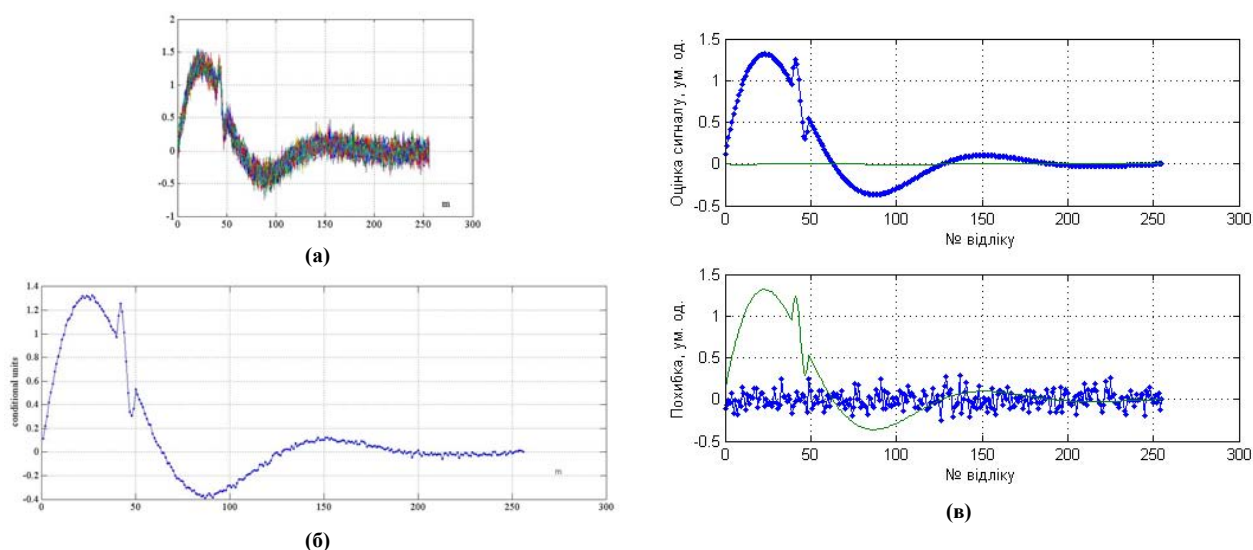


Рис. 3. Графіки: (а) — ансамблю ЕРС (32 експерименти), (б) — результату когерентної обробки ансамблю, (в) — результату обробки (рис. 1б, вверху) однієї реалізації ЕРС з ансамблю (рис. 1а) фільтром Калмана та похибка обробки (рис. 1б, внизу)

Приклад. Під час експерименту автоматизоване ухвалення вибору ЕРГ виконується шляхом

порівняння дисперсії оцінки середньої СГП з її пороговим значенням ν , визначеним 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 деякої відомої (зразкової) ЕРГ:

$$\nu = \sqrt{D_0} \Phi^{-1}(P_f) + M_0, \tag{6}$$

де $\Phi(z) = \int_{-\infty}^z \exp(-t^2/2) dt$, M_0, D_0 — середнє математичного сподівання та дисперсії зразкової ЕРГ (отримані при „навчанні“).

Оцінки ймовірності P_d рішення про те, що оцінка СГП отриманої ЕРГ достовірні для різних її дисперсій визначалися за виразом:

$$P_d = 1 - \Phi\left(\frac{\nu - M_\gamma}{V_\gamma}\right), \tag{7}$$

де M_γ та V_γ — математичне сподівання і дисперсія середньої густини потужності експериментальної ЕРГ.

Алгоритм інтерактивної ідентифікації результату експериментальної оцінки ЕРГ наведено на рис. 4. На першому етапі використовується алгоритм з калманівським оцінюванням ЕРГ (блок 2).

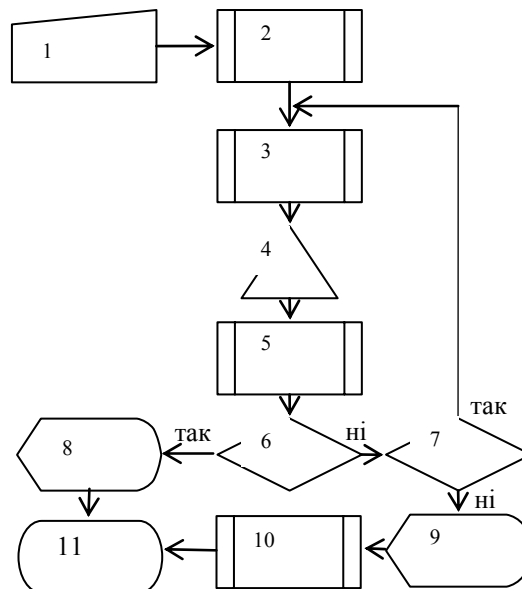


Рис. 4. Алгоритм інтерактивного аналізу ЕРС при оцінювання ризику нейротоксикації апіорно невідомим токсикантом

Алгоритм інтерактивної ідентифікації калманівської оцінки ЕРГ за ЕРС такий: 1 — ввести параметри (I, ν, \dots) для інтерактивної ідентифікації оцінки при відомих параметрах заданої ЕРГ \hat{s}_i , 2 — оцінити ЕРГ \hat{s} за допомогою естиматора Калмана (етап I) або за усередненням ансамблю ЕРС (етап II), 3 — визначити індекс «i», 4 — вибрати \hat{s}_i з бази ЕРГ, 5 — визначити метрику $\rho = \|\hat{s} - \hat{s}_i\|$, 6 — порівняти метрику з порогом ($\rho < \nu$), 7 — перевірка індексу (наприклад, $I < I$), 8 — повідомлення, "ЕРГ \hat{s} подібна до i-ї ЕРГ" ($\hat{s} \propto \hat{s}_i$), 9 — повідомлення, "ЕРГ \hat{s} в базі відсутня", 10 — внести оцінку \hat{s} в базу нерозпізнаних ЕРГ (етап I), 11 — завершити аналіз (етап I).

Висновки

Підвищення ефективності досягнуто завдяки узгодження інваріантності до зсуву в часі представлень біосигналу застосованих для оцінювання інформативності з біофізикою та апаратурою електроретинографії.

Для оцінювання ризику нейротоксикації на його початкової стадії доцільно використовувати електроретинографію з (над)низьким рівнем тестового подразнення. Тоді шум (відбору, вимірювання тощо) та величину відхилення від норми функціональної реакції сітківки ока можна вважати незалежними від тестового подразнення та адитивним, а роздільна здатність вимірюного відхилення значно зростає (за

законом Вебера-Фехнера). Оскільки при цьому значно зменшується відношення потужності біосигналу до потужності шуму, то необхідна оптимальна фільтрація реакції сітківки. Для врахування нестационарності цієї реакції фільтр повинен бути зі змінними параметрами. Для цього необхідне представлення біосигналу як періодичнокорельованого процесу та застосування фільтру Калмана.

Оцінювання виконувати усередненням — для апріорно невідомої ЕРГ, фільтром Калмана — для апріорно відомої ЕРГ.

Для визначення інформативності адекватним є використання статистичної теорії вибору рішення (як перевірки гіпотез) за критерієм Неймана-Пірсона, що водночас надає можливості визначення імовірності достовірності (за Борелем) результатів дослідження при заданій імовірності помилкового вибору.

Роботу виконано за планом фундаментальних досліджень МОНУ, наказ №1177 від 30.11.2010 р., тема ВІ 32-11 ТНТУ імені Івана Пулюя, номер дежресстрації 0111U00259

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. А. Повышение эффективности электроретинографических систем / Р.А. Ткачук, Г.Б. Цупрык, Б.И. Яворский // УСиМ.-2013.-№4(246).- С.33-40.
3. Ткачук Р., Яворський Б. Метод побудови біотехнічної системи для оцінювання електроретинограм з підвищеною вірогідністю та ефективністю / Р. Ткачук, Б. Яворський Б. // Вісник Тернопільського державного технічного університету.- 2009.- №3.- С.102-110.
4. Jianhong Shen, Yoon-Mo Jung On the Foundations of Vision Modelling // IV.Weberized Mumford-Shah Model with Bose-Einstein Photon Noise: Light Adapted Segmentation Inspired by Vision Psychology, Retinal Physiology, and Quantum Statistics.-IMA Tech. Preprint No. 1949.
5. Fox D.A., Kala S.V., Hamilton W.R.,Johnson J.E., O'Callaghan J.P.Low-Level Human Equivalent Gestational Lead Exposure Produces Supernormal Scotopic Electroretinograms, Increased Retinal Neurogenesis, and Decreased Retinal Dopamine Utilization in Rats// Environmental Health Perspectives.-2008.- №5(116).- С.618-625.
6. Barlow H.B. Retinal Noise and Absolute Threshold// Journal of the Optical Society of America.- 1956.- №8(46).- С.634-639.
7. Grawford B.H., Pirenne M.H.Steep Frequency-of-Seeing Curves// J. Physiol.-1956.-№126.- С.404-411.
8. Борель Э. Вероятность и достоверность / Э. Борель. - Москва: Гос. издат. физ.-мат. лит., 1961.- 120с.

References

1. Tkachuk R. A. Povyshenie effektivnosti elektretinograficheskix sistem / R.A. Tkachuk, G.B. Tsupryk, B.I. Yavorsky // USiM.- 2013.-№4(246).- pp.33-40.
2. Tkachuk R.A. Optymizatsiya retynografichnoyi systemy dlya vyyavleniya prykhovanoho biolohichnoho vplyvu na orhanizm lyudyny / R.A. Tkachuk // Optyko-elektronni informatsiyno-enerhetychni tehnolohiyi.- 2009.- №2.- pp.145-152.
3. Tkachuk R., Yavorsky B. Metod pobudovy biotekhnichnoyi systemy dlya otsinyuvannya elektretynohram z pidvyshchenoyu virohidnistyu ta efektyvnistyu / R. Tkachuk, B. Yavorsky // Visnyk Ternopilskoho derzhavnoho tekhnichnoho universytetu.- 2009.- №3.- pp.102-110.
4. Jianhong Shen, Yoon-Mo Jung On the Foundations of Vision Modelling // IV.Weberized Mumford-Shah Model with Bose-Einstein Photon Noise: Light Adapted SegmentationInspired by Vision Psychology, Retinal Physiology, and Quantum Statistics.-IMA Tech. Preprint No. 1949.
5. Fox D.A., Kala S.V., Hamilton W.R.,Johnson J.E., O'Callaghan J.P.Low-Level Human Equivalent Gestational Lead Exposure Produces SupernormalScotopic Electroretinograms, Increased Retinal Neurogenesis,and Decreased RetinalDopamine Utilization in Rats// Environmental Health Perspectives.-2008.- №5(116).- pp.618-625.
6. Barlow H.B. Retinal Noise and Absolute Threshold// Journal of the Optical Society of America.- 1956.- №8(46).- pp.634-639.
7. Grawford B.H., Pirenne M.H.Steep Frequency-of-Seeing Curves// J. Physiol.-1956.-№126.- pp.404-411.
8. Borel' E'. Veroyatnost' i dostovernost' / E'. Borel'. - Moskva: Gos. izdat. fiz.-mat. lit., 1961.- p.120.

Рецензія/Peer review : 9.12.2013 р.

Надрукована/Printed :6.2.2014 р.

Рецензент: .т.н., проф., завідувач кафедри світлотехніки та джерел світла Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя Андрійчук В.А.