

Підвищення ефективності біотехнічних систем для активних біомедичних досліджень

Р.А. Ткачук, Г.Б. Цуприк, Б.І. Яворський

Кафедра біотехнічних систем

Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя

Kaf_BT@tu.edu.te.ua

Анотація

Наведено метод підвищення ефективності біотехнічних систем (БТС) для активних біомедичних досліджень шляхом збільшення їх інформативності при зниженні рівня інвазивності. Обґрунтовано вибір математичної моделі реакції біологічної системи на низькоінтенсивне подразнення з врахуванням закону Вебера-Фехнера її формування, відхилень від норми і періодично-стохастичних шумів відбору та на її основі побудовано функціонал інформативності. Результати апробовано при побудові БТС для ретинографічних досліджень.

1. Вступ

Ефективність біотехнічної системи (БТС) для активних біомедичних досліджень залежить від її інформативності та інвазивності. Досягнення потрібної інформативності БТС забезпечується оптимальністю а) впливу її технічної системи на біологічну систему, та б) вирівнювання реакції біологічної системи (біосигналу) посеред шуму. Для забезпечення вимоги (б) до технічної системи застосовують інтенсивність впливу (а) на біологічну систему більшу за деякий поріг. Це спотворює сам біосигнал та вимагає затрат часу на відновлення біосистеми після її подразнення. При цьому знижується інформативність БТС, збільшується її інвазивність. Зниження інтенсивності подразнення для забезпечення неінвазивності веде до зменшення величини відношення енергій біосигналу $s(t)$ та шуму $n(t)$ у відібраному від біосистеми сигналі $x(t)$ та зменшення інформативності БТС. Цей факт вказує на необхідність удосконалення засобів оброблення сигналу відібраного від біосистеми. В [1, 2] на евристичних засадах обґрунтовано застосування фільтру Калмана для підвищення інформативності БТС для електроретинографії з наднизькою інтенсивністю подразнення сітківки ока. В цій статті наведено обґрунтування вибору математичної моделі реакції біологічної системи на низькоінтенсивне подразнення з врахуванням закону Вебера-Фехнера її формування, відхилень від норми і періодично-стохастичних шумів відбору, а також оптимального фільтру для оцінювання біосигналу і функціоналу інформативності. Наведено результати апробації, отримані при побудові БТС для ретинографічних досліджень.

2. Модель біосигналу та функціонал інформативності

В означені та визначенні показника інформативності систем використовують спектральні зображення сигналів

(через їх інваріантність до зсуву по часовій шкалі), які знайшли застосування також для автоматизованих класифікації та розпізнавання станів організму та опрацювання біосигналу при його візуалізації для медичної практики, де за інформативні ознаки фахівці використовують морфологічні параметри біосигналу — часові інтервали між характерними їх точками, амплітуди її хвиль тощо, хоч при отриманні таких зображень використовуються представлення детерміновано або стохастичною (локально-циклічною) стаціонарною послідовністю [1]. Стандартом регламентовано багатократний відбір сигналу і відповідне статистичне опрацювання (оцінювання) отриманого таким чином ансамблю (з окремих реалізацій його). Результатом оцінювання є візуалізовані характеристики оцінок морфологічних параметрів — їх математичні сподівання, за яким, в інтерактивному режимі, й визначаються потрібні інформативні ознаки [2].

Через фізіологічні обмеження за одне дослідження можна провести лише один або кілька - експериментів. Але для забезпечення потрібної вірогідності ансамбль сигналу повинен містити достатню кількість реалізацій, отримання яких спричиняє значне зростання затрат часу. Скорочення часу досліджень для стандартної інтенсивності подразнень та зменшення їх кількості тягне за собою зменшення точності й роздільної здатності й втрату інформативності ознак.

Використання поняття інформативності для порівняння інформаційних можливостей відомих варіантів реалізації складних систем, для оптимального (за інформативністю) синтезу структури їх тощо, відомі. При цьому, встановлено зв'язок поняття інформативності з функціями розподілу імовірності результатів експерименту (що властиво статистичній теорії ухвалення рішень про достовірність цих результатів) [3, 4]. Обґрунтовано використання поняття інформативності за критерій для розбиття множини інформаційно-вимірjuвальних систем, представлених математичною структурою категорії, за відношенням їх еквівалентності. Оскільки на множині заданого класу систем, що складається з підмножин еквівалентних систем, за цим критерієм існує й відношення порядку, то за значенням інформативності систем з цих підмножин можна вибрати підмножину більш інформативних систем [5]. Проте, клас систем, до якого належить синтезована система, не є пріоритетною ознакою для визначення інформативності, а перевагу має математична модель сигналу (для дослідження якого система синтезується) [6]. Обґрунтування вибору інформативнішої функції-моделі сигналу зводиться до пошуку відповідного функційного базису для представлення цієї функції. Для спектральних представлень циклічно стаціонарних випадкових процесів

розроблено ентропійний критерій цього вибору. Тоді досягається мінімальної ентропії (максимальної інформативності) коефіцієнтів спектрального розкладу при максимальній компресії представлення (мінімальній кількості коефіцієнтів) [6]. Цей метод вибору базису поширено на випадок побудови ефективних (максимально інформативних при мінімальній кількості базисних функцій) спектральних представлень сигналів при синтезі біотехнічних та радіомоніторингових систем [7, 8].

Підвищення неінвазивності та інформативності виконано шляхом врахування закону Вебера-Фехнера (за яким реагують клітини біооб'єкту біосистеми при його подразненні [9, 10]) в елементах структури математичної моделі біооб'єкту. Це дасть змогу зменшити час відновлення біооб'єкту після подразнення і підвищити роздільну здатність біосигналу. Крім того, в шумах, наприклад, [11, 12], можна сподіватися появи періодичності (причина: коливання біосигналу, періодичність повторення експериментів, які при зменшенні інтенсивності подразнення можна повторювати через набагато менші проміжки часу), тобто періодичної корельованості шумів (ПКШ).

Для спрощення обґрунтування вибору моделі викликаного подразненням $\xi(t)$ сигналу $x(t)$ від біооб'єкту „в нормі” використаємо суму біосигналу (заспокійливого коливання $s_r(t)$ відповідної біофізичної величини, наприклад, електричного потенціалу в електроретинографії, зі змінними параметрами кожної його хвилі [1, 2]) та деякого шуму $n(t)$:

$$x(t) = s_r(t) + n(t). \quad (1)$$

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

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

де $s_d(t)$ — спричинені відхиленням від норми зміни, що проявляються на інтервалі $[t_1, t_2] \subset \Theta$.

В стандартних БТС для можливості виділення з $x(t)$ його інформативної частини $s_r(t)$ (отримання оцінки $\hat{s}_r(t)$) 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 викликаного сигналу величину роздільної здатності визначає значення енергії $\Xi = \int_{\Theta} |\xi(t)|^2 dt$. За

законом Вебера-Фехнера вважатимемо, що

$$\left| \frac{s_r}{s_{rh}}(t_1) \right|^2 \propto \ln \frac{\Xi}{\Xi_h}, \quad (3)$$

де $s_{r,th}(t_1), 1 = \overline{1, L}$ — значення потенціалу в інформативно важливі моменти часу; символ \propto означає пропорційність. Індексом h позначено біофізично порогові значення відповідних величин [11].

Енергія відгуку біооб'єкту залежить тільки від його клітин та біологічної системи БТС (біологічна система є відкритою системою). Енергія Ξ подразнення впливає тільки на ймовірність активації тієї чи іншої частини елементів біооб'єкту і є тільки спусковим чинником для появи відповідного відгуку. Шуми від інтенсивності подразнення також не залежать. Тому, наприклад, для математичної моделі електроретиносигналу (ЕРС) [1], на підставі (1-3) слушно припустити, що

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

де $K_{\Xi} = \frac{\Xi}{\Xi_h}$, $m = \overline{0, M}$, ціле число μ визначається за

значенням періоду коливань s_r , а значення числа α — за швидкістю заспокоєння цих коливань. Нехай в результаті деяких чинників на певному інтервалі часу в s_r виникають зміни

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

де $s_d < \ln(K_{\Xi}), \mu' < \mu$.

Для оцінювання інформативності вважатимемо інтервал часу експерименту таким, що характеристики біосистеми не змінюються і використаємо розклад „потужності біосигналу (1, 2) по частотах” — спектральну густину потужності (СПП). Максимальна компресія інформації (інакше — мінімальна ентропія) досягаються для розкладу у базисі Карунена-Лоева (тоді всю інформацію несуть найбільш представимі координати (частоти), а дисперсії їх значень визначають їх значимості). Базисні функції $\varphi(t, \lambda)$ для представлення біосигналу у базисі Карунена-Лоева є власними функціями кореляційного оператора, ядром якого є автокореляційна функція біосигналу [6].

Стохастичні та водночас заспокійливо-коливні сигнали є гармонізованими [6]. Наприклад, оцінка ЕРС, отримана з відібраного зі сітківки ока біосигналу шляхом його калманівської фільтрації, є такою [1, 2]. Тому вважатимемо, що ансамбль Ω таких оцінок $s(t, \omega), t \in nT_d, n = \overline{0, N-1}, \omega \in \Omega$, де t — час, T_s — період дискретизації АЦП, гармонізована стохастична функція.

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

$$s(t) = \int_{\Lambda} \exp(j\lambda t) Z_s(d\lambda), \quad (6)$$

де $Z_s(d\lambda)$ — випадкова міра, $j = \sqrt{-1}$ [6]. Представлення

(4) випадкового процесу отримано за умови, що

$s(t) = T^t s(0)$, де $T^t : T_t^t s(t) = s(t + \tau)$ (оператор зсуву), а

$\xi(0)$ — деяка „початкова” випадкова величина; розклад

(М. Стоуна) оператора зсуву $T^t = \int_{\Lambda} \exp(j\lambda t) \Pi(d\lambda)$, тому

$Z_s(d\lambda) = \Pi(d\lambda) \xi(0)$, де Π — оператор проектування.

Кореляційна функція гармонізованого випадкового процесу

$$R(t, \tau) = M(s(t)s(\tau))_{L(\Lambda, F)} = \iint_{\Lambda \times \Lambda} \exp j(\lambda\tau - \mu t) F_s(d\lambda, d\mu), \quad (7)$$

де $s(t) = s(t) - M\xi(t)$, $F_s(d\lambda, d\mu) = M(Z(d\lambda)\overline{Z(d\mu)})$ — спектральна міра (біміра), а риска означає комплексну спряженість, M — оператор математичного сподівання (скалярний добуток $(\cdot, \cdot)_{L(\Lambda, F)}$ у гільбертовому просторі $L^2(\Lambda, F_s)$) [6].

Якщо кореляційний оператор переставний (комутує) з оператором зсуву, то його власними функціями є функції $\exp(jt\lambda)$, $\lambda \in \Lambda \times \Lambda$, функція $F_s(\Delta, \Delta')$ зосереджена на головній діагоналі простору $\Lambda \times \Lambda$ (тоді процес стаціонарний), або на його діагоналях $\lambda = \mu \pm 2l\pi T_R^{-1}$, $k = \overline{0, L-1}$, (тоді процес періодично корельований, T_R — період корельованості). Таким чином вся інформація про біосигнал зосереджена в кореляційній функції (5).

Зображення (представлення) діагонального вигляду є канонічними — лінійними формами, які містять всю інформацію у малій кількості їх членів. Для спектрального аналізу використано компонентну статистику (див., наприклад, [6]). Тоді оцінка кореляційної функції набирає виразу

$$\hat{R}_s(t, \tau) = \int_0^{t-\tau} s(t-u)s(t-u, \tau)h(u)du. \quad (8)$$

де $h(u)$ — імпульсна функція фільтру стаціонарних компонент. Оцінка математичного сподівання визначається тоді за виразом

$$\hat{m}(t) = \int_0^{t-t} s(t-u)h(u)du. \quad (9)$$

Отже, ансамблі оцінок стаціонарних компонент, отримані перетворенням Фур'є оцінки автокореляційної функції використано в подальшому для оцінювання інформативності.

За ансамблем оцінок СГП визначалися математичні сподівання та дисперсії M_0 , D_0 зразкового сигналу (отриманого при „навчанні” БТС) та M_γ , V_γ для оцінювання функції розподілу імовірності значень СГП (при визначенні інформативності).

Носієм інформації при електроретинографічних дослідженнях з низькою інтенсивністю подразнення сітківки є електроретинограма (ЕРГ) отримана шляхом адаптивної калманівської фільтрації відібраного та оцифрованого ЕРС [1, 2]. Використано адаптивну калманівську фільтрацію з моделюванням кожної хвили базової ЕРГ шляхом розв'язку відповідного різницевого рівняння поданого у просторі змінних стану [2]. Шуми відбору (системи електрод-підсилювач) та спостереження (АЦП) вважаються локально-стаціонарними, де відрізки локальності визначаються хвилями ЕРГ. Отримані ЕРГ вважаються ансамблем, представляють собою випадковий локально-стаціонарний процес.

Ізоморфним зображенням автокореляційних зв'язків ансамблю ЕРГ є СГП його автокореляційної функції. Оцінка СГП є інваріантом однотипних ЕРГ-досліджень. Для врахування дисперсії оцінки СГП ЕРГ використано процедури визначення розподілу імовірності достовірних значень оцінки СГП по заданих порогових значеннях цієї дисперсії. Для базових ЕРГ різного типу коефіцієнти

моделі стану цих ЕРГ та статистики, зокрема, кореляційні функції, шумів визначалися апріорно. Для заданих медичною практикою ймовірностей помилкового вибору рішення про тип ЕРГ визначалися порогові значення дисперсії. Таким чином отримувалися розподіли ймовірності [2].

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 тощо складових похибки). Для стохастичного ЕРС ймовірність відтворення вірогідної ЕРГ відрізняється від одиниці залежно від ступені 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). При цьому застосуємо окремих випадок критерію середнього ризику вибору рішення — критерій Неймана-Пірсона. За аргумент цього критерію вибрано таку характеристику оцінки ЕРГ, яка є її метричним інваріантом до зсуву по часовій осі чи до номеру експерименту. Для ЕРС, як гармонізованого випадкового 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 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 середньої потужності так, щоби дотриматися практично корисної, зрозумілої його інтерпретації).

Для означення інформативності вимірювальних систем використовують поняття статистичної теорії ухвалення рішень — ентропія, ймовірність, дисперсія інформативної ознаки. Найчастіше зустрічається умовна ентропія H , обґрунтована Шенноном для означення кількості інформації у комунікаційних системах:

$$H(K/X) = -\sum_x p(x) \sum_k P(k/x) \log P(k/x) \quad (10)$$

Для пристосування виразу (1) до ЕРГС 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, 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, 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 інформативності окремих ознак. На цій підставі можна скласти інформативні набори (вектори) інформативності. Якщо ознаки залежні, інформативність не виражається через інформативність окремих ознак, а вибір інформативних наборів інформативності окремих ознак є неможливим.

Під час експерименту автоматизоване ухвалення вибору ЕРГ виконується шляхом порівняння дисперсії оцінки середньої СГП 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 базової ЕРГ:

$$\nu = \sqrt{D_0} \Phi^{-1}(P_f) + M_0, \quad (11)$$

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

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

$$P_d = 1 - \Phi\left(\frac{\nu - M_\gamma}{V_\gamma}\right), \quad (12)$$

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

3. Дискусія

Вираз інформативності при стаціонарній моделі ЕРГ набирає вигляду

$$H(K/N) = -\sum_{\nu} P_f(\nu) \sum_k P(V_{\gamma,k}/\nu) \log P(V_{\gamma,k}/\nu), \quad (13)$$

де $\nu \in \mathbb{N}$ визначається виразом для заданих P_f . Для L -компонентних ЕРГ інформативність

$$H(K/N) = -\sum_l \sum_{\nu} P_{f,l}(\nu) \sum_k P_l(V_{\gamma,k}/\nu) \log P_l(V_{\gamma,k}/\nu), \quad (14)$$

тобто, кожна компонента низки $l = \overline{1, L}$ компонент „додає” інформативності.

4. Висновки

Побудовою виразу міри інформативності БТС на базі спектральних представлень оцінки біосигналу враховано властивості, які вона набуває у тракті відбору біосигналу,

його АЦП обробки та ухвалення рішення про віднесення отриманої оцінки до відповідного класу.

Підвищення ефективності БТС досягнуто завдяки узгодженню інваріантності до зсуву в часі представлень біосигналу застосованих для оцінювання інформативності з біофізикою та апаратурою активного біомеддослідження.

5. Мета дослідження

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

6. Література

- [1] Ткачук, Р. А. “Оптимізація ретинографічної системи для виявлення прихованого біологічного впливу на організм людини” *Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології*, 2:145-152, 2009.
- [2] Ткачук, Р., Яворський Б., “Метод побудови біотехнічної системи для оцінювання електроретинограм з підвищеною вірогідністю та ефективністю”, *Вісник Тернопільського державного технічного університету*, 3:102-110, 2009.
- [3] Голубцов, П.В. “Информативность в категории линейных измерительных систем” *Проблемы передачи информации*, 2(28):30-46, 1992.
- [4] Blackwell, D., “Equivalent comparisons experiments”, *Annals of mathematical statistics*, 2(2):265-272, 1953.
- [5] Rényi, A., “On Measures of Entropy and Information”, *Proc. Fourth Berkeley Symp. on Math. Statist. and Prob., volume I: Contributions to the Theory of Statistics*, 547-561, 1961.
- [6] Драган, Я.П., *Структура и представление моделей стохастических сигналов*, Наук думка, Киев, 1980.
- [7] Яворський, Б.І., Шадрина, Г.М., “Критерії вибору базисів зображення випадкових процесів для ергатичних систем”, *Вісник Тернопільського приладобудівного інституту*, 2:133-137, 1996.
- [8] Dragan, Ya., Sikora, L., Yavors'kyi, B. “Shannon's measure of information and signal theory”, *Современные методы цифровой обработки сигналов в системах измерения, контроля, диагностики и управления*, 102-110, 1999.
- [9] 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 32 pages *IMA Tech. Preprint No. 1949*
- [10] 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*, 5(116): 618-625, 2008.
- [11] Barlow, H. B., “Retinal Noise and Absolute Threshold”, *Journal of the Optical Society of America*, 8(46):634-639, 1956.
- [12] Grawford, B. H., Pirenne, M. H., “Steep Frequency-of-Seeing Curves”, *J. Physiol.*, (126):404-411, 1956.