

УДК 53.05: 617.753

ЗАСТОСУВАННЯ ЗАКОНУ ВЕБЕРА-ФЕХНЕРА У КВАНТОВІЙ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЇ**П. О. Тимків, Ю. З. Лещинин, В. П. Забитівський, Л. Б. Демчук**Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя
вул. Руська, 56, м. Тернопіль, 46001, Україна. E-mail: t_pavlo_o@ukr.net

Адаптовано метод електроретинографії до задачі виявлення ризиків нейротоксикації, шляхом підвищення чутливості методу при зниженні енергії світлового подразнення, і переходу до квантової електроретинографії, що дало можливість проводити ідентифікацію природи токсиканта, дози токсикації, часу негативної дії та ін. Модифіковано закон Вебера-Фехнера до задачі підвищення чутливості квантової електроретинографії для виявлення ризиків нейротоксикації. Підтверджено закон Вебера-Фехнера експериментально, у широкому діапазоні зміни інтенсивності світлового подразнення. Проведено перевірку отриманих даних (електроретиносигналу при різних інтенсивностях світлового подразнення в широкому діапазоні) на відповідність нормальному закону розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка, і побудовано залежність енергії відгуку сітківки (електроретиносигналу) від інтенсивності світлового подразнення, апроксимовано отриману залежність та на основі апроксимаційного поліному, визначено коефіцієнт пропорційності k .

Ключові слова: електроретинографія, квантова електроретинографія, закон Вебера-Фехнера, світлове подразнення, критерій Шапіро-Уїлка.

ПРИМЕНЕНИЕ ЗАКОНА ВЕБЕРА-ФЕХНЕРА В КВАНТОВОЙ ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИИ**П. А. Тимків, Ю. З. Лещинин, В. П. Забитівський, Л. Б. Демчук**Тернопольский национальный технический университет имени Ивана Пулюя
ул. Русская, 56, г. Тернополь, 46001, Украина. E-mail: t_pavlo_o@ukr.net

Адаптирован метод элетроретинографии к задаче выявления рисков нейротоксикации, путем повышения чувствительности метода при снижении энергии светового раздражения, и перехода к квантовой элетроретинографии, что позволило проводить идентификацию природы токсиканта, дозы интоксикации, времени негативного воздействия и др. Модифицирован закон Вебера-Фехнера к задаче повышения чувствительности квантовой элетроретинографии для выявления рисков нейротоксикации. Подтвержден закон Вебера-Фехнера экспериментально, в широком диапазоне изменения интенсивности светового раздражения. Проведена проверка полученных данных (элетроретиносигнала при различных интенсивностях светового раздражения в широком диапазоне) на соответствие нормальному закону распределения по критерию Шапиро-Уилка, и построена зависимость энергии отклика сетчатки (элетроретиносигнала) от интенсивности светового раздражения, аппроксимировано полученную зависимость и на основе аппроксимационного полинома определен коэффициент пропорциональности k .

Ключевые слова: элетроретинография, квантовая элетроретинография, закон Вебера-Фехнера, световое раздражение, критерий Шапиро-Уилка.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОБОТИ. Дослідження стану організму чи виявлення розвитку патології на початкових етапах є одним із шляхів підвищення ефективності медичних процедур [1–2]. При цьому важливо дотримуватися принципу неінвазивності. Особливо при використанні електроретинографії, результатом якої є електроретиносигнал (ЕРС) – електричний відгук сітківки ока людини на світлове

позраження (рис. 1.), який використовується для діагностування захворювання ока [3]. Стандартна методика проведення електроретинографії застосовується для діагностування стану ока, і для збільшення відношення енергії корисного сигналу до енергії шуму (E_s/E_n) застосовується висока інтенсивність (I) світлового подразнення ($I = 1-30$ (Кд·с)/м²) [4].

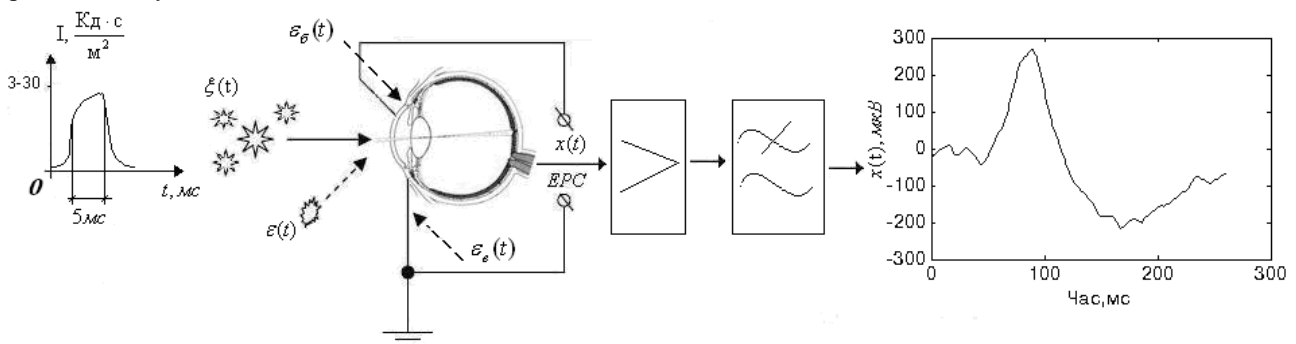


Рисунок 1 – Схема реєстрації електроретиносигналу

При цьому для отримання інформативної електроретинограми необхідно провести декілька реєстрацій ЕРС із наступним усередненням. Внаслідок цього збільшується час проведення дослідження і збільшується інвазивність (необхідність відновлення ретини).

Мета роботи – отримати функціональну залежність енергії електроретиносигналу від інтенсивності світлового подразнення в широкому діапазоні зміни інтенсивності світлового подразнення.

МАТЕРІАЛ І РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ. Для оцінювання ризиків нейротоксикації (ідентифікації джерела токсикації, визначення типу токсиканта, оцінювання дози) точності та чутливості стандартної електроретинографії виявилось недостатньо [5]. Це пояснюється тим, що негативний вплив токсикантів на початковій стадії зміни функціонального стану організму людини (токсикації), проявляється невеликим характерними змінами ЕРС. Тому виникає необхідність удосконалення стандартного методу електрофізіологічного дослідження, шляхом зниження інтенсивності світлового подразнення.

Закономірність функціонування аналізаторів організму людини і прояв відчуттів від впливу подразників (дія звуку на слуховий аналізатор, дія хімічних речовин на смаковий аналізатор та ін.) пояснюється законом Вебера-Фехнера, а, оскільки, ЕРС є результатом фотохімічних процесів у сітківці ока, тому, враховуючи нелінійну природу фотохімічних реакцій [6], можна припустити, що і для квантової електроретинографії (КЕРГ) також матиме фізіологічний зміст закон Вебера-Фехнера.

Однієї з головних характеристик зорового аналізатора є його чутливість, що виражається величиною мінімального рівня подразника, при якій виникає адекватний відгук. При цьому, динамічний діапазон чутливості аналізатора – це величина зміни інтенсивності подразника між мінімальним і максимальним значенням. Мінімальна величина інтенсивності внутрішнього або зовнішнього подразника, яка викликає початкові відчуття людини відносно дії цього подразника, є нижнім абсолютним порогом чутливості аналізатора. Максимальна величина інтенсивності подразників, тобто така, що викликає у людини неприємні відчуття – це верхній абсолютний поріг чутливості. Диференціальний поріг – це мінімальна різниця між інтенсивностями двох подразників, при якій спостерігається початок розрізнення цих рівнів подразників людиною.

Величина відчуттів людини змінюється повільніше, ніж інтенсивність подразника. Час, що проходить від початку впливу подразника до появи відчуття, називається латентним періодом. Психофізичні дослідження органів відчуття людини (аналізаторів) [6], свідчать про те, що відчуття зміни впливу подразника dA прямо пропорційне зміні інтенсивності цього подразника dI . Це відчуття буде тим менше, чим більше значення початкової інтенсивності, тобто, зміна відчуття від впливу подразника прямо пропорційна відносній зміні сили подразника [6]:

$$dA = k(v) \frac{dI}{I}, \quad (1)$$

де $k(v)$ – коефіцієнт пропорційності, який залежить від природи впливу подразника. Проінтегрувавши рівняння в діапазоні зміни інтенсивності від порогового значення I_0 , для якого відчуття $A = 0$, до деякого значення інтенсивності I , отримаємо закон Вебера-Фехнера, який пов'яже відчуття з інтенсивністю подразнення [6]:

$$\int_0^A dA = k(v) \int_{I_0}^I \frac{dI}{I} \quad (2)$$

$$A = k(v) \frac{I}{I_0}. \quad (3)$$

При переході до десяткових логарифмів рівняння (3), набуває вигляду [6]:

$$A = k_1(v) \frac{I}{I_0}, \quad (4)$$

де $k_1(v) = 2,3k(v)$.

В загальному випадку закон Вебера-Фехнера формулюють так: відчуття подразнення A прямо пропорційне логарифму сили самого подразнення I . Якщо сила подразнення I росте в геометричній прогресії, то відчуття цього подразнення росте в арифметичній прогресії [6].

Зв'язок між інтенсивністю подразника і силою відчуття викликаного цим подразником описано законом Вебера (рис. 2) реакція організму прямо пропорційна відносному збільшенню подразника [7]. Цей закон вказує на загальний зв'язок між початковою інтенсивністю подразнення і найменшим збільшення результуючого відгуку.

$$\Delta I = K_w I \quad (5)$$

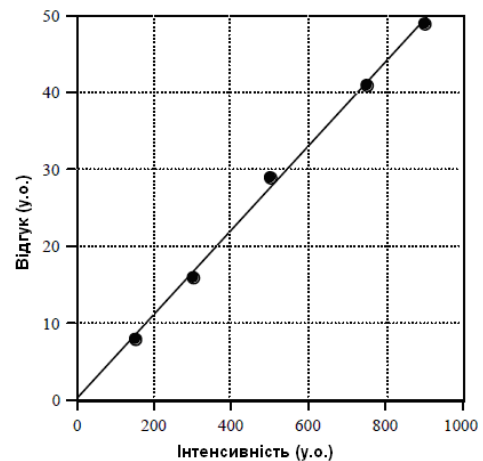


Рисунок 2 – Залежність між подразненням та відчуттям (закон Вебера) [7]

А зв'язок між зміною величини інтенсивності подразника і зміною відчуття від нього описується законом Фехнера (рис. 3).

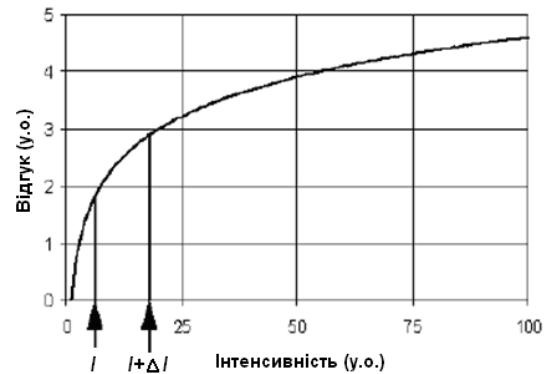


Рисунок 3 – Графік залежності зміни відчуття від зміни інтенсивності подразника (закон Фехнера) [7]

За аналогією в ЕРГ та КЕРГ фізіологічним подразником буде інтенсивність світлового подразника (dI), а зміну відчуття dA трактуємо як відношення енергій корисного ЕРС та енергії шуму,

$$E = \frac{E_x(t)}{E_\xi(t)} \quad (\text{рис. 4}).$$

Для «квантової» (фотонної) електрретинографії, з наднизькою інтенсивністю світлового подразнення ($10^{-4} - 10^{-3}$ Кд·с·м⁻²) [8–9], закон Вебера-Фехнера набуде вигляду:

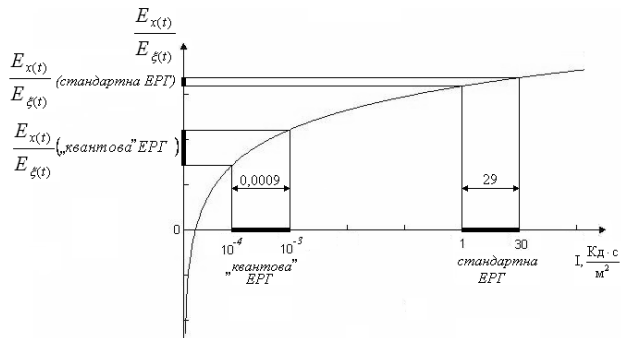


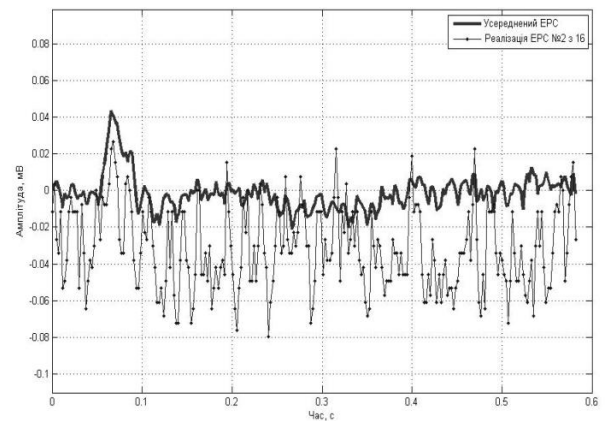
Рисунок 4 – Графік залежності відношення енергій корисного ЕРС та енергії шуму, від інтенсивності світлового подразнення

Для експериментального підтвердження закону Вебера-Фехнера, у випадку квантової електрретинографії потрібно:

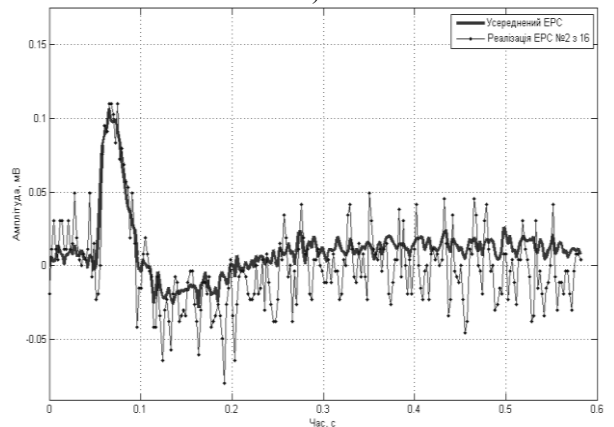
- 1) отримати реалізації ЕРС при різних рівнях інтенсивності світлового подразнення;
- 2) перевірити відповідність отриманих даних нормальному закону розподілу;
- 3) побудувати залежність енергії ЕРС від інтенсивності світлового подразнення, апроксимувати отриману залежність та на основі апроксимаційної функції отримати коефіцієнт пропорційності k .

Для перевірки закону Вебера-Фехнера проведено реєстрацію ЕРС за допомогою системи офтальмодіагностичної ДСЗО-01, при цьому для реєстрації ЕРС ока використовується 250 відліків з періодом квантування $T_q = 2,336$ мс (частота дискретизації $f_s = 428$ Гц) та наперед заданою кількістю реєстрацій. ЕРС відібрано з ока кроля в широкому діапазоні енергій стимулу (від 0,037 мКд·с до 22,659 мКд·с) (рис. 5). В якості джерела світла використано білий ультрафіолетовий світлодіод, енергія випромінювання (стимулу) якого задавалась трьома складовими: щільністю імпульсів, величиною та тривалістю прямого струму живлення. Такий метод формування енергії стимулу дозволяє забезпечувати широкий діапазон від мКд·с до десятків Кд·с.

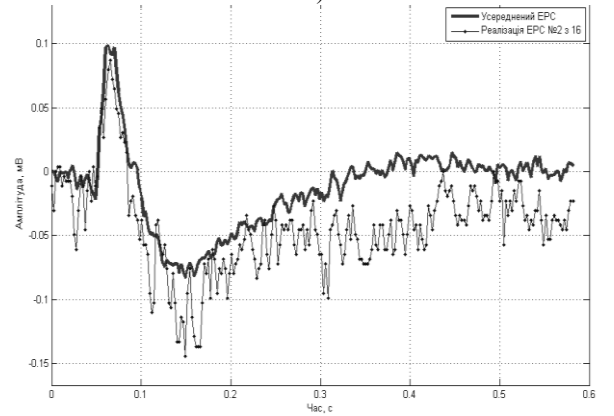
З метою зменшення шумів ЕРС виконувалась реєстрація ансамблю ЕРС з 16 реалізацій при фіксованій енергії стимулу з наступним його усередненням.



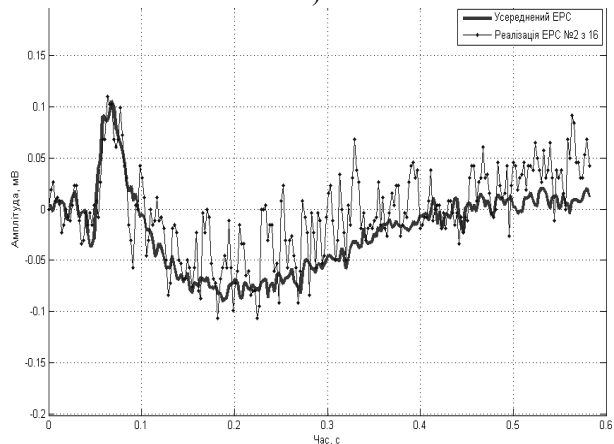
а)



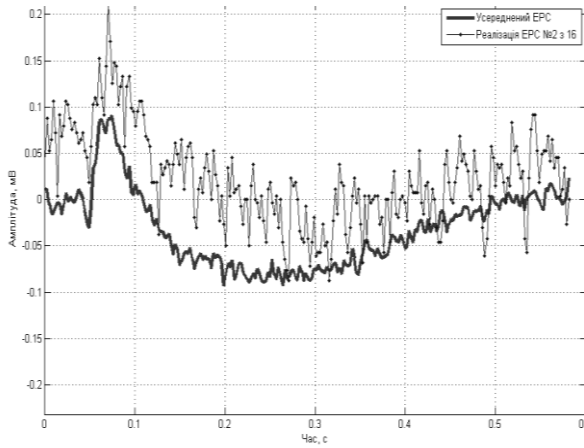
б)



в)



г)



д)

Рисунок 5 – Графік реалізацій ЕРС кроля при різних рівнях енергій стимулу:

- а) – наднизькій (0,037 мКд·с); б) – низькій (0,178 мКд·с); в) – середній (0,708 мКд·с); г) – високій (3,822 мКд·с); д) – надвисокій (22,659 мКд·с)

$$x_e(nT_q) = \frac{1}{16} \sum_{i=1}^{16} x_i(nT_q), \quad (6)$$

де $x_i(nT_q)$ – реалізація ЕРС; $x_e(nT_q)$ – усереднений ЕРС для заданої енергії стимулу; nT_q – дискретний час; i – номер реалізації.

Отримані результати відображено на рис. 5, де жирною кривою зображено $x_e(nT_q)$, а тонкою – $x_2(nT_q)$.

В ході експерименту зареєстровано більше 5000 реалізацій ЕРС при різних інтенсивностях світлового стимулу (рис. 6).

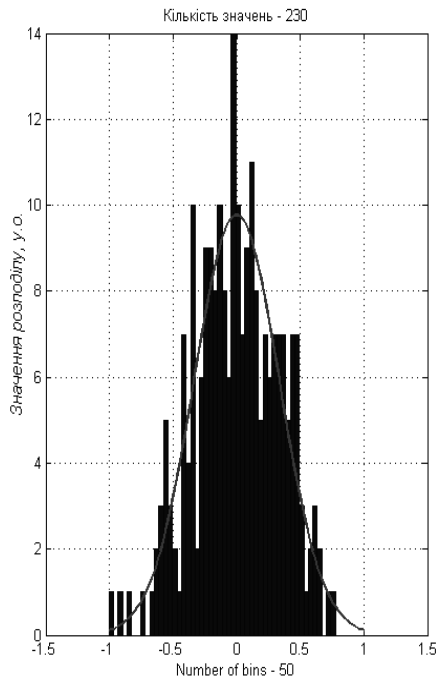


Рисунок 6 – Гістограма розподілу енергій ЕРС при різній інтенсивності світлового подразнення

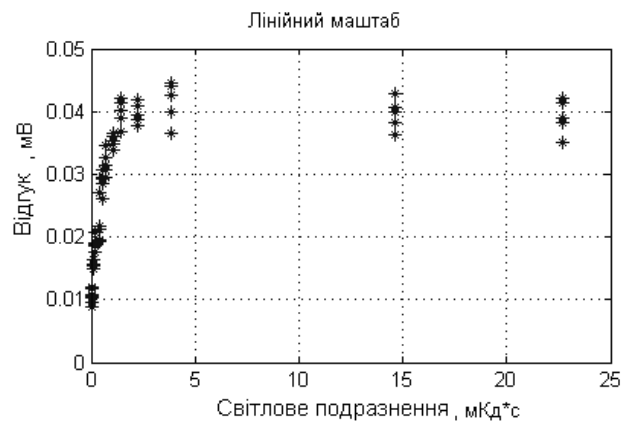
Тому необхідно перевірити належність отриманих результатів енергії ЕРС до нормального закону розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка [10]. З рисунку помітно, що розподіл енергій ЕРС близький до нормального.

Оскільки отримуємо реалізацій ЕРС для кожного значення наперед заданої енергії світлового стимулу. Тому проведено, засобами Matlab, перевірку на належність до нормального закону розподілу. Результати показані в табл. 1.

Таблиця 1 – Перевірка гіпотези на належність отриманих даних ЕРС до нормального закону розподілу

Тест	Вхідний параметр	Нормальний закон розподілу	
		Гіпотеза Н = : 0 – підтвердж., 1 – відхилена	Значення р, (ймовірність виявлення)
Шапіро-Уїлка	2-сторонній тест, Х не є нормальним	«0»	688.493e-003
	1-сторонній тест, (правосторонній)	«0»	344.246e-003
	1-сторонній тест, (лівосторонній)	«0»	655.753e-003

За результатами аналізу підтверджено, що розподіл отриманих результатів відповідає нормальному закону розподілу. Для отримання залежності енергії ЕРС від інтенсивності світлового подразнення, побудовано розподіл цих енергій, в межах зміни інтенсивності світлового подразнення, енергія ЕРС представлена точково (рис. 7). Експериментально отримано розподіл, що є подібним до закону Вебера-Фехнера.



а)

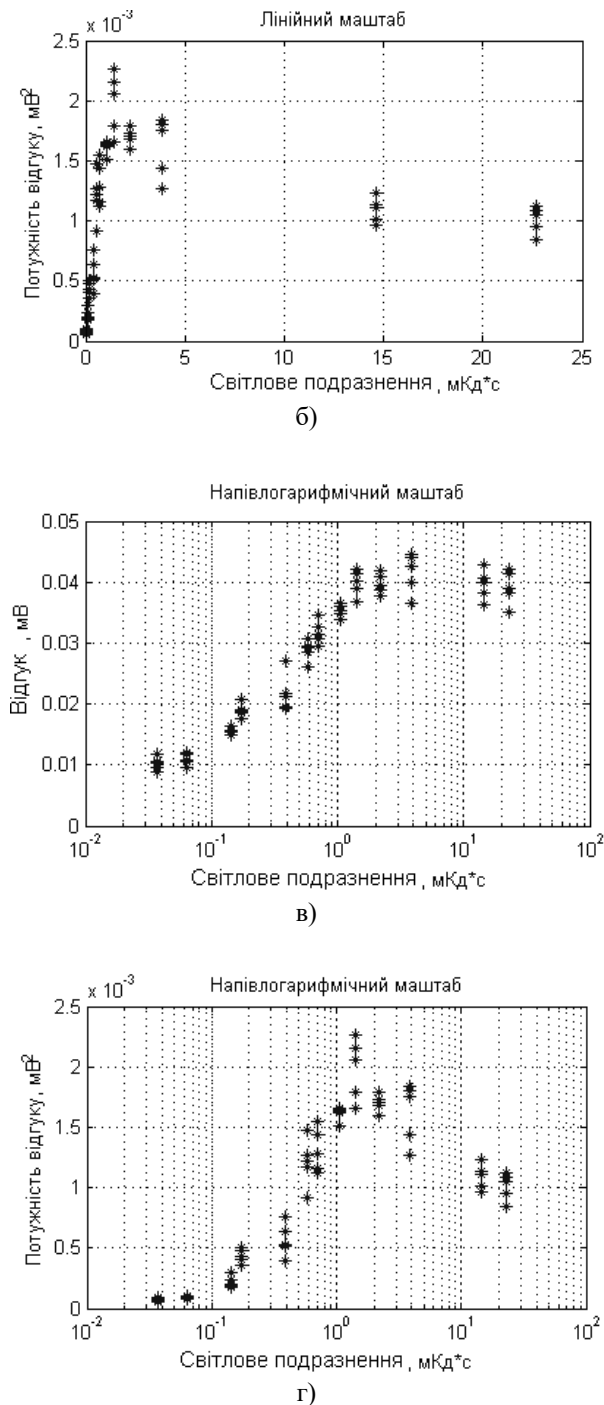


Рисунок 7 – Функціональна залежність енергії ЕРС від інтенсивності світлового подразнення в лінійному (а–б) та напівлогарифмічному масштабах (в–г)

Оскільки при подразненні світлом (в нормальних умовах, до межі болювого відчуття), фотохімічні процеси в ретині експоненційно наростають, тому загальний відгук ретини на світлове подразнення при різних інтенсивностях світлового впливу, експоненційно зростатиме (рис. 8).

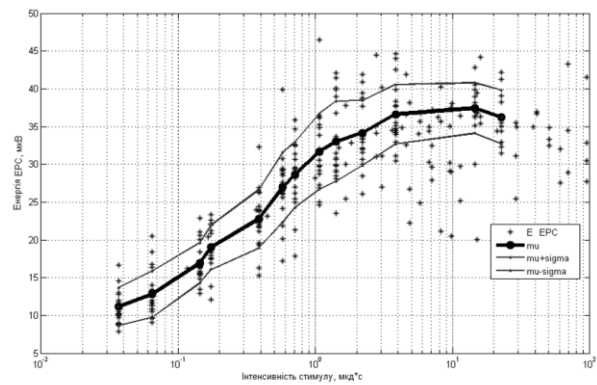


Рисунок 8 – Зміна енергії ЕРС при зміні інтенсивності світлового подразнення (закон Вебера-Фехнера для квантової електроретинографії): E EPC – значення енергії ЕРС; μ – математичне сподівання енергій ЕРС; $\mu+\sigma$ та; $\mu-\sigma$ – межі довірного інтервалу

Енергія ЕРС при збільшенні інтенсивності світлового подразнення зростає пропорційно лише до певної межі. Це пояснюється тим, що при надвисокій інтенсивності впливу (на межі болювого впливу), для відновлення родопсину та йодопсину після впливу світлом, ретині необхідний більший час. Тому закон Вебера-Фехнера справджується лише в межах звичайних фізіологічних умов роботи зорового аналізатора (до межі болювого подразнення).

Залежна і незалежна змінні задаються як вектори з однаковим числом елементів. Вектор коефіцієнтів p містить $n+1$ елемент, розташованих по спадаючій ступеня незалежної змінної згідно з формулою:

$$p(x) = p_1x^n + p_2x^{n-1} + \dots + p_nx + p_{n+1} \quad (4)$$

Функція $[p,S] = polyfit(x,y,n)$ функція повертає коефіцієнти p поліноміальної регресійної моделі n -го ступеня та матриці S для вибірки (x,y) . S використовується в якості вхідного аргументу функції $polyval$ для розрахунку меж довірного інтервалу значень поліноміальної регресійної моделі в заданих точках. На основі проведених розрахунків отримано коефіцієнт пропорційності k апроксимаційної функції ($k=11,3544$).

Враховуючи розрахунковий коефіцієнт k , закон Вебера-Фехнера, для електроретинографії та квантової електроретинографії, набуде вигляду:

$$E_1 - E_2 = 11,3544 \cdot \lg\left(\frac{I_1}{I_2}\right), \quad (5)$$

де, E_1, E_2 – енергія ЕРС при двох різних стимулах, I_1, I_2 – інтенсивність світлового подразнення.

Визначення коефіцієнту пропорційності, підтвердження закону Вебера-Фехнера, дає змогу проводити діагностування стану організму людини на основі «квантового» електроретиносигналу (КЕРС). Проте отриманий КЕРС, в подальшому, потребує додаткового аналізу та опрацювання, внаслідок малого відношення енергії корисного сигналу та шуму.

ВИСНОВКИ. На основі проведених досліджень, експериментально отримано функціональну залежність енергії електроретиносигналу при різній інтенсивності світлового подразнення, в широкому діапазоні зміни інтенсивності світлового подразнення. Отримана залежність є законом Вебера-Фехнера для стандартної та квантової електроретинографії. Проведено статистичне опрацювання отриманих електроретиносигналу при різних енергіях світлового подразнення за допомогою критерію Шапіро-Уїлка,

що підтверджує відповідність експериментальних результатів нормальному закону розподілу. Використовуючи функції *polyfit* та *polyval* програмного середовища Matlab, визначено коефіцієнт пропорційності $k = 11,3544$. Отримана функціональна залежність закону Вебера-Фехнера уможливорює планування наукових експериментів та досліджень при низьких інтенсивностях світлового подразнення, що відповідає рівню світлового впливу при квантовій електроретинографії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ткачук Р.А., Яворський Б.І. Метод побудови біотехнічної системи для оцінювання електроретинограм з підвищеними вірогідністю та ефективністю // Вісник ТДТУ. – 2009. – Том 14. – № 3. – С. 102–110.
2. Ткачук Р.А. Оптимальна обробка електроретиносигналу для визначення форми електроретинограми // Вимірвальна техніка та метрологія. – 2009. – № 70. – С. 9–13.
3. Казарян А.А. Паттерн-ретинограмма и глаукома // Офтальмологія. – 2005. – № 3. – С. 62–65.
4. Міжнародний стандарт офтальмології: ISCEV 118:60-77 // Springer-Verlag. – 2008. – 9 с.
5. Environmental Health Criteria 223. Neurotoxicity Risk Assessment For Human Health: Principles And Approaches [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc223.htm>

6. Медична та біологічна фізика / О.В. Чалий, Я.В. Цехмістер, Б.Т. Агапов. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 528 с.
7. Michael S. Landy [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: <http://www.cns.nyu.edu/~msl/courses/0044/handouts/Weber.pdf>
8. Ткачук Р.А., Яворський Б.І. Устройство возбуждения сетчатки глаза для фотонной электроретинографии // 20-я Международная конференция «СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии». – 2010. – С. 128–133.
9. Тимків П.О., Яворський Б.І. Використання закону Вебера-Фехнера в квантовій електроретинографії // Телемедицина – досвід та перспективи: тези доповіді на VIII міжн. конф. – Донецьк, 19-20 березня 2012. – С. 108–110.
10. Международный стандарт ISO 5479-02: Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения // М.: Изд-во стандартов. – 2002. – 30 с.

WEBER-FECHNER LAW IN QUANTUM ELECTRORETINOGRAPHY

P. Tymkiv, Yu. Leshchyshyn, V. Zabytivskyy, L. Demchuk

Ternopil Ivan Puluj State Technical University

vul. Rys'ka, 56, Ternopil, 46001, Ukraine. E-mail: t_pavlo_o@ukr.net

Purpose. Research of the organism or detection of pathologies in the early stages is one of the ways to improve medical procedures. It is important to follow the principle of not invasiveness. Especially when using electroretinography, which results in electroretinosignal (ERS) - electrical response of the retina of the human eye to light stimulation, which is used to diagnose diseases of the eye. **Methodology.** Standard methods of electroretinography were used for diagnostics of the eye, and to increase the ratio of signal power to the noise power (E_s/E_n) it was used the high intensity (I) of the light stimulation. Therefore the method of electroretinography was adapted to the problem of identifying the risks of neurotoxication by increasing the sensitivity of the method while reducing the energy of light stimuli, and the transition to quantum electroretinography, making it possible to carry out the identification of natural toxicants, dose intoxication, time and other negative actions. **Results.** The pattern of operation analyzers human body and the manifestation of feelings from the effects of stimuli (effect sound to the auditory analyzers, performance chemicals in flavor analyzers, etc.) Due to the law of Weber-Fechner and, because ERS is the result of photochemical processes in the retina, and given the non-linear nature of the photochemical reactions, we can assume that quantum electroretinography (QERG) will also have a physiological meaning of the Weber-Fechner. **Originality.** A modification of Weber-Fechner law to the problem of increasing the sensitivity of quantum electroretinography to identify risks of the neurotoxication. **Practical value.** It was confirmed the Weber-Fechner law experimentally in a wide range of light intensity stimulation. A check of the data (electroretinosignal at different intensities of light stimulation in a wide range) for compliance with a normal distribution by Shapiro-Wilkie criterion was done, and it was built the dependence of retina response energy (electroretinosignal) from the intensity of light stimulation, resulting dependence was approximated. On the basis of approximated polynomials we received the proportionality factor k function ($k = 11,3544$). Determination of proportionality confirmation Law Weber-Fechner makes it possible to carry out diagnostics of the human body based on "quantum" electroretinosignal (QERS). But received QERS, subsequently, require the additional analysis and processing, due to the small ratio of signal power and noise. References 10, tables 1, figures 8.

Key words: electroretinography, quantum electroretinography, Weber-Fechner law, light irritation, test Shapiro-Wilk.

REFERENCES

1. Tkachuk, R. Yavorsky, B. (2009), "Method of constructing a biotechnical system for evaluating electroretinogram with high probability and efficiency", *Bullein TDTU*, vol. 14. no. 3, pp. 102–110.
2. Tkachuk, R.A. (2009), "Optimal treatment electroretinosignal to determine the form electroretinogram", *Vymiryvalna tehnika i metrologia*, no. 70, pp. 9–13.
3. Kazaryan, A.A. (2005), "Pattern-retynohramma and glaucoma", *Ophthalmohyia*, no. 3, pp. 62–65.
4. ISCEV 118: 60-77 (2008), *Springer-Verlag*, 9p.
5. Environmental Health Criteria 223. Neurotoxicity Risk Assessment For Human Health: Principles And Approaches, available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc223.htm> (accessed August 15, 2015).
6. Chalyy, O.V., Tsekhmister, Y, Agapov, B.T., (2013), *Medychna I Biolohichna Fizyka* [Medical and Biological Physics], Vinnutsya, Ukraine.
7. Michael, S. L. (2015), available at: <http://www.cns.nyu.edu/~msl/courses/0044/handouts/Weber.pdf> (accessed September 20, 2015).
8. Tkachuk, R.A., Yavorsyy, B.I. (2010), "Arrangement excitation eye retinas for fotonnoy electroretynography", *20-ya Mezhdunarodnaya konferencia "SVCH-tehnika i telekomunikatsionnye tehnology"* [20-th International Conference "Microwave Technology and Telecommunication Technology], Sevastopol, September 13-17, 2010, pp. 128–133.
9. Tymkiv, P.O., Yavorsky, B.I. (2012), "Using the Weber-Fechner law in quantum electroretynography", *Telemedytsyna – dosvid ta perspektyvy: tezy dopovidi na VIII mizhnarodny konferencyy* [Telemedicine – Experience and Perspectives. Conference proceedings of the VIII international conference]. Donetsk, March 19-20, 2012, pp. 108–110.
10. ISO 5479-02 (2002), *Statisticheskie metody. Proverka otkloneniya raspredeleniya veroyatnostey ot normalnogo raspredeleniya* [Statistical methods. Test for departure of the probability distribution from the normal distribution], Moscow, Russia.

Стаття надійшла 26.10.2015.