

УДК 004.9:612.822(045)

О. М. Ключко, канд. біол. наук

МЕТОДИ СТВОРЕННЯ БАЗ ДАНИХ З ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЕЛЕМЕНТІВ СТРУКТУР МОЗКУ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Інститут електроніки та систем управління НАУ, e-mail: iesy@nau.edu.ua

Проаналізовано досвід створення деяких інформаційних систем на основі баз даних, які містять інформацію оптичного характеру про елементи мозку ссавців та наведено рекомендації щодо створення аналогів. Запропоновано деякі методи математичного аналізу подібної інформації для можливої діагностики патологій мозку.

Вступ. Як і в інших галузях сучасної біології, дослідники в галузі нейронаук зіткнулися з феноменом «перенаповнення даними»: вибухоподібне зростання кількості експериментальних даних перевищує сьогодні «ємнісні» можливості традиційних інформаційних систем та засобів публікації. Одним з кардинальних способів розв'язання цієї проблеми є створення паралельної інформаційної інфраструктури, в центрі якої – бази даних (БД), що дозволяє досить простий доступ до великої кількості даних на багатьох рівнях абстракції. Потужність та корисність такого підходу вже наочно продемонстрували геноміка та протеоміка, до БД яких сьогодні звертаються багато дослідників за отриманням інформації щодо даних про гени, білки, структуру білків тощо.

У галузі нейронаук створення такої системи справді надзвичайно важливе, але сама унікальність природи мозку робить таке завдання складним. Першою і найбільш вагомою причиною є надзвичайна складність просторової організації мозку з тисячами його анатомічних підрозділів і ще більш складною системою функціональних зв'язків між ними. Цю просторову складність необхідно помножити на індивідуальну варіабельність структури та функцій мозку. Сама ж індивідуальна варіабельність залежить від багатьох факторів, включаючи вік особини, досвід та генетичні особливості, вона особливо виявляється в корі мозочка та півкуль головного мозку, тобто в структурах, які домінують в мозку ссавців. І нарешті, для вивчення мозку застосовують вражаючу кількість різних експериментальних методів, які охоплюють його різні рівні, при цьому існує велике розмаїття форматів отриманих даних; їх неймовірно велика кількість, включаючи зображення та записи процесів у часі.

В Україні основним центром вивчення мозку протягом останніх десятиліть є Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України (Київ), у якому наукові дослідження мозку очолюють академіки П. Г. Костюк [1 – 3], О. О. Кришталь [2; 3] та інші представники цієї наукової школи [4 – 7]. Приблизно на кінець ХХ сторіччя припадає пік інтенсивності розвитку наук про мозок у СРСР та в Україні, а також перші значні успіхи в комп'ютеризації фізіологічних досліджень, що стало одним з факторів, який дозволив вітчизняним науковцям вивести свої роботи на рівень світових стандартів [1; 2; 6 – 9]. Важливим виходом цих глибоко теоретичних досліджень стало вирішення таких практичних проблем, як створення складних керованих систем, винайдення та тестування нових речовин – потенційно важливих лікарських препаратів, професійний відбір льотчиків, космонавтів, учасників спецконтингентів для роботи в екстремальних умовах тощо. Відповідно до потреб сучасності в Україні до традиційних методів додають новітні методи оптичних досліджень мозку, створення комп'ютерних БД отриманих зображень, роботу з БД, розподіленими у мережах, на основі сучасних інформаційних методів. Такі проблеми на сьогодні розв'язувати вже неможливо силами лише медиків та нейрофізіологів, але потребує обов'язкового залучення інженерів, програмістів, інших професіоналів у сучасних інформаційних науках.

Постановка завдання. Виконати короткий аналіз досвіду створення БД з інформацією оптичного характеру для потреб нейрофізіології і нейрохірургії та дати рекомендації щодо створення вітчизняних аналогів таких БД, розподілених у мережах. Розглянути один із

математичних підходів, який може бути використаний для створення алгоритмів діагностики мозкових патологій на основі аналізу зображень мозкових структур.

Основна частина. Аналіз даних з оптичними характеристиками, організованими в БД. Останніми роками в фокусі уваги дослідників та інженерів, що працюють в галузі нейронаук, перебувають завдання створення БД, які містять інформацію про мозок, що має певні оптичні характеристики. Такими наборами даних найчастіше бувають різноманітні зображення – зрізи різних частин мозку (зафарбовані або ні; такі, що містять радіоактивні або іншого роду мітки тощо). В подібні БД можуть бути поміщені різноманітні фото, які отримують під час експериментів з оптичною реєстрацією процесів у нейронах або ансамблях нейронів. Звичайно, такі зображення упорядковуються в БД, які можуть бути сконструйовані за всіма правилами конструювання БД. Найпростіший спосіб звернень до подібних об'єктів – це поміщення в окреме поле БД гіперпосилань на них.

Нагромадження подібних зображень найчастіше використовують або з навчальною метою для студентів-медиків, або для потреб хірургів, які мають визначатися з характером операції на мозку, або для діагностики, якщо природа певної патології може полягати у структурних змінах у мозку пацієнта (у зіставленні з нормальним мозком). Для останнього випадку пропонують ряд математичних методів, застосування яких дозволяє створити нові алгоритми оброблення зображень мозку, а отже, робить можливим перехід до нових методів комп'ютерної діагностики. Наведемо приклади таких методів, які були розвинуті з метою діагностики шизофренії.

Метод 1. У першому методі необхідно обчислити градієнт вектора інтенсивності T_2 у кожній вексель-позиції. Для цього застосовують фільтр розміром $3 \times 3 \times 3$:

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{\sqrt{3}} & \frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{1}{\sqrt{3}} \\ \frac{1}{\sqrt{2}} & 1 & \frac{1}{\sqrt{2}} \\ \frac{1}{\sqrt{3}} & \frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{1}{\sqrt{3}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -\frac{1}{\sqrt{3}} & -\frac{1}{\sqrt{2}} & -\frac{1}{\sqrt{3}} \\ -\frac{1}{\sqrt{2}} & -1 & -\frac{1}{\sqrt{2}} \\ -\frac{1}{\sqrt{3}} & -\frac{1}{\sqrt{2}} & -\frac{1}{\sqrt{3}} \end{bmatrix}$$

Реконструйована із зображень зрізів мозку структура є просторовою з осями у трьох площинах. Потім припустимо, що досліджуване зображення мозку також реконструйоване у трьох площинах, інтенсивність оптичних характеристик при цьому можна подати у вигляді гістограм. Жорсткі кути такої структури називають бінами. Поділ $0 \leq \phi < 360^\circ$ на M рівних інтервалів та поділ $-1 \leq z \leq 1$ на N однакових сегментів дає в результаті $(N-2)M$ сферичних структур – квадратів та $2M$ сферичних структур – трикутників; усі жорсткі кути становлять $4\pi/(NM)$. Знаходимо, що градієнт вектора (a, b, c) належить до біна (i, j) , якщо виконуються дві умови:

$$\frac{2\pi}{M}i \leq \phi < \frac{2\pi}{M}(i+1) \text{ де } \sin\phi = \frac{b}{\sqrt{a^2 + b^2}} \text{ та } \cos\phi = \frac{a}{\sqrt{a^2 + b^2}};$$

$$-1 + \frac{2}{N}j \leq \bar{c} < -1 + \frac{2}{N}(j+1), \text{ де } \bar{c} = \frac{c}{\sqrt{a^2 + b^2 + c^2}}.$$

Таким чином, створюється тривимірна гістограма даних. На таких гістограмах можна вивчати анізотропію даних, яка може свідчити про відмінності у досліджуваних структурах мозку, наприклад, у структурах нормального мозку та мозку пацієнта. Наступні три характеристики, визначення яких наводиться нижче, можуть використовувати форми орієнтації гістограм.

Коефіцієнт анізотронії

$$F_1 = \frac{H_{\max}}{H_{\min}},$$

де $H_{\min} \neq 0$ та $H_{\max}$ – мінімальні та максимальні значення орієнтації гістограми.

Міра інтегральної анізотронії

$$F_2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M (H(i, j) - H_m)^2}{NM}},$$

де H_m – середнє значення на гістограмі; $H(i, j)$ – величина орієнтації (i, j) ; $N \times M$ – загальна кількість різних можливих орієнтацій. Цю інтегральну характеристику можна розглядати як стандартне відхилення в розподілі різних орієнтацій вектора.

Середнє значення кривої

$$F_3 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=2}^{M-1} \left(H(i, j) - \frac{1}{4} (H(i-1, j) + H(i+1, j) + H(i, j-1) + H(i, j+1)) \right)^2}{N(M-2)}}.$$

Це середнє значення кривої виражається усередненим значенням лапласіана, обчисленого для всіх орієнтацій гістограми.

Усі співвідношення обчислювалися за допомогою пакета STATISTICA, який дозволив розрізнити дві популяції об'єктів за критерієм Стюдента.

Метод 2. Принцип другого методу полягає в обчисленнях частоти, з якою певна комбінація характеристичних величин з'являється в даних у відносно подібних позиціях. У термінах обробки зображень це визначається як

$$w[g(i), g(j), a(i, j), d(i, j)],$$

де w – частота появи пар вокселів (i, j) із градієнтами посилення $g(i)$ та $g(j)$; відповідно кут $a(i, j)$ між цими векторами градієнта на відстані $d(i, j)$ один від одного.

Характеристика мережевих інформаційних систем з розподіленими БД і можливість їх застосування в нейронауках. Специфікою отримання первинної інформації про об'єкти в нейрофізіології є те, що її записують дослідники в різних регіонах країни, отже, заносять її в БД децентралізовано. Зазвичай осередками запису такої інформації в електронному вигляді є університетські центри та різноманітні клініки, найчастіше – великі госпітальні центри. Натепер в Україні кожен з таких осередків має локальну мережу. Частина інформації доцільно отримувати з уже готових зарубіжних БД, а в перспективі вітчизняна інформаційна система (ІС) з нейрофізіологічною інформацією створиться внаслідок злиття таких локальних мереж у різних точках України у вигляді БД із розподіленими децентралізованими фрагментами. При цьому, як показує досвід тих країн, у яких такі роботи уже ведуться, надалі буває важко або неможливо створити єдину ІС без урахування досвіду помилок наукових колег, якщо заздалегідь не ставити мету поєднання локальних мереж, а отже, і вироблення та дотримання певних стандартів.

Розподілена БД складається з декількох фрагментів, розміщених у різних вузлах мережі, які можуть управлятися різними СКБД. З точки зору програм та користувачів, що звертаються до розподіленої БД, вона сприймається як єдина локальна БД. Інформація про розміщення кожної частини розподіленої БД та інша службова інформація зберігається у словнику даних. Такий словник може зберігатися в одному із вузлів або також бути розподіленим. Для забезпечення коректного доступу до розподіленої БД сьогодні найчастіше

застосовують протокол (метод) двофазної фіксації транзакцій (two-phase commit). Суть цього методу полягає у двохетапній синхронізації всіх змін на всіх задіяних вузлах. На першому етапі у вузлах мережі вносяться зміни записів у БД (спочатку такі, які ще можна відмінити), про що надсилається повідомлення компоненту системи, що керує обробленням розподілених транзакцій. На другому етапі керувальний компонент ІС отримує від усіх вузлів повідомлення про правильність виконання операцій, що свідчить про відсутність збоїв та відмов у апаратно-програмному забезпеченні і після цього видає всім вузлам команду фіксації змін. Після цього транзакція вважається завершеною, а її результат – незворотним.

Основною перевагою такої розподіленої моделі БД вважається те, що користувачі всіх вузлів отримують інформацію з урахуванням всіх поточних змін у випадку коректної роботи всіх комунікацій. Іншою перевагою є економне використання зовнішньої пам'яті комп'ютерів, що дозволяє організовувати БД великих розмірів. Недоліками моделі розподіленої БД є жорсткі вимоги до ефективності та надійності каналів зв'язку та великі затрати комунікаційних й обчислювальних ресурсів унаслідок їх зв'язування на весь час виконання транзакцій. У разі інтенсивних звернень до розподіленої БД, великої кількості взаємодійних вузлів, низькошвидкісних та ненадійних каналів зв'язку оброблення запитів у цій схемі дуже ускладнюється.

Звернення до даних у нейрофізіологічних БД. Для звернень до загальних даних засоби керування БД мають забезпечувати принаймні два основні методи доступу: монопольний та колективний. Основними об'єктами доступу в різних системах можуть бути вся БД, її окремі таблиці, записи, поля записів. Якщо СКБД має можливість розроблення, то об'єктами доступу можуть бути також специфікації звітів та екранних форм, запити та програми.

Монопольний доступ зазвичай використовують 1) коли треба запобігти доступу до об'єктів з боку інших користувачів; 2) коли виконуються певні операції із БД, відповідальність за які надзвичайно висока (наприклад, зміна самої структури БД).

У разі колективного доступу повне блокування на використовувані об'єкти зазвичай не встановлюється. Колективний доступ стає можливим, наприклад, для одночасного перегляду таблиць кількома користувачами. Необхідно перешкоджати монопольному доступу до об'єктів колективного доступу. Подібна ситуація може скластися, наприклад, коли кілька користувачів переглядають одну й ту ж таблицю, а інший намагається цю таблицю видалити.

Способи візуалізації даних про мозок в Інтернеті. Інформація з БД про мозок, у тому числі і графічна, зображення тощо подається за допомогою загальноприйнятих на сьогодні інтернет-технологій. Як відомо, в Інтернеті вся інформація розміщується на Web-сторінках, написаних мовою HTML (у цьому випадку маємо HTML-сторінки), або на її розширеннях, таких як DHTML. До Web-сторінки може входити текстова інформація, посилання на інші Web-сторінки, графічні зображення, аудіо-, відеоінформація та інші дані. Ці сторінки зберігаються на Web-сервері.

Для доступу до Web-сторінок використовують спеціальні клієнтські програми – броузери, що розміщуються на комп'ютерах користувачів Інтернету. Броузер формує запит на отримання потрібної сторінки або іншого ресурсу за допомогою спеціальної адреси URL. У функції Web-броузера входить відображення Web-сторінок, які формує Web-сервер. При цьому Web-броузер утворює з'єднання із потрібним Web-вузлом, використовуючи протокол передачі даних HTTP. Для розширення можливостей клієнтської частини (броузера) та серверної частини створюються програми розширення броузера та сервера. Такий подальший розвиток технологій Інтернету та СКБД надає додаткові можливості щодо використання інформаційних ресурсів мережі Інтернет. Одним зі способів електронного подання даних у глобальній мережі є публікація БД в Інтернеті, що дозволяє розміщувати інформацію із БД на Web-сторінках мережі.

Висновки. Сучасна практика створення розподілених у мережі БД у галузях нейрофізіології та нейромедицини сприяє значному прогресу в діагностиці та лікуванні нейропатологій, хоча деякі висновки таких робіт і не можна сьогодні вважати беззаперечними [11]. Наведені вище методи, які можуть бути покладені в основу розроблення алгоритмів роботи із зображеннями мозку, можуть допомогти створити додаткові методи для діагностики шизофренії, якщо брати до уваги структурні відмінності, які спостерігаються в окремих випадках між мізками здорових та хворих людей. Однак варто зазначити, що оскільки це захворювання є складним системно-функціональним розладнанням, то його діагностика і лікування звичайно потребують застосування сукупності методів [12]. Подібні роботи ведуться також для лікування хвороби Паркінсона та інших [12 – 15]. У деяких госпіталях світу подібні розробки вже впроваджено клінічну практику.

Але прогрес цих досліджень містить не тільки медичний та медико-біологічний аспекти, але й суто технічний, який має відповідати особливостям такого складного об'єкта, як мозок. Під час розроблення комп'ютерних методів роботи з мозком спостерігається і зворотний вплив таких робіт на винаходи в технічних системах. Наприклад, досвід публікації БД із нейрофізіологічною інформацією в Інтернеті може знадобитись для розв'язання таких завдань, які постають перед розробниками програмного забезпечення глобальних мереж: організація взаємозв'язку СКБД, що працюють на різних платформах, побудова ІС у мережі Інтернет на основі багаторівневої архітектури БД, побудова локальних інтранет-мереж на основі технології публікації БД в Інтернеті, використання в Інтернеті інформації з наявних локальних мережевих БД, застосування БД для впорядкування, каталогізації інформації тощо.

Розв'язання цих проблем через створення розподілених візуалізованих в Інтернеті БД у галузях нейрофізіології і нейромедицини сприятиме подальшому прогресивному вирішенню подібних завдань і в інших галузях (кристалогRAFія, молекулярна генетика тощо) .

Список літератури

1. *Общая физиология нервной системы.* – Л.: Наука, 1979. – 717 с. – (Сер. Руководство по физиологии).
2. *Костюк П. Г.* Кальций и клеточная возбудимость. – М.: Наука, 1986. – 254 с.
3. *Костюк П. Г., Крышталъ О. А.* Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. – М.: Наука, 1981. – 204 с.
4. *Магура И. С.* Проблемы электрической возбудимости нейрональной мембраны. – К.: Наук. думка, 1981, – 208 с.
5. *Пятигорский Б. Я., Черкасский В. Л., Чинаров В. А.* Винеровский анализ передачи сигналов идентифицированными нейронами моллюсков // *Нейрофизиология.* – 1984. – Т. 16, №1. – С. 49 – 54.
6. *Krishtal O., Kiskin N., Tsyndrenko A., Klyuchko E.* Pharmacological properties of amino – acid receptors in isolated hippocampal neurons // *Walter de Gruyter.* – Berlin (Germany): *Receptors and ion channels.* – 1987. – P. 127 – 137.
7. *Akaike N.* Spider toxin blocks excitatory amino – acid responses in isolated hippocampal pyramidal neurons / N. Akaike, N. Kawai, N. Kiskin, O. Krishtal, A. Tsyndrenko, E. Klyuchko – *Neurosci. Lett.* – V.79. – 1987. – P. 326 – 330.
8. *Пятигорский Б. Я.* Автоматизированный электрофизиологический эксперимент / Г. А. Зайтман, В. Л. Черкасский, В. А. Чинаров – К.: Наук. думка. – 1985. – 214 с.
9. *Штарк М. Б.* КАМАК – системы автоматизации в экспериментальной биологии и медицине / М. Б. Штарк., Ю. К. Постоенко, А. Рейн и др. – Новосибирск: Наука, 1979. – 201 с.

10. Ключко О. М. Нові підходи до застосування комп'ютерних інформаційних технологій у сучасній експериментальній нейрофізіології // Електроніка та системи управління. – 2007. – №1(11). – С. 89 – 95.
11. Ключко О. М. Сучасні підходи до моделювання складних систем у нейрофізіології та медичній інформатиці // Медична хімія. – 2008. – Т.10. – №1. – С.29 – 33.
12. Kovalev V. A. Detection of structural differences between the brains of schizophrenic patients and controls / V. A. Kovalev., M. Petrou, J. Suckling et. al. Psychiatry Research: Neuroimaging – 2003. – V.124, Is. 3.– P. 177 – 189.
13. Ma Y. A three-dimensional digital atlas database of the adult C57BL/6J mouse brain by magnetic resonance microscopy / Y. Ma, P. R. Hof, S. C. Grant et. al. Neuroscience. – 2005. – V.135, Is. 4, – P. 1203 – 1215.
14. Nowinski W. L. The Cerefy Neuroradiology Atlas: a Talairach–Tournoux atlas-based tool for analysis of neuroimages available over the internet / W. L. Nowinski, D. Belov NeuroImage. – 2003. – V.20, Is. 1. – P. 50 – 57.
15. Chakravarty M. M. The creation of a brain atlas for image guided neurosurgery using serial histological data / M. M. Chakravarty, G. Bertrand, C. P. Hodge et. al. NeuroImage. – 2006. – V.30, Is. 2. – P. 359 – 376.

Е. М. Ключко

Методы создания баз данных с характеристиками элементов структур мозга и их анализ

Проанализирован опыт создания некоторых информационных систем на основе баз данных, которые содержат информацию оптического характера про элементы мозга млекопитающих и поданы рекомендации относительно создания аналогов. Предложены некоторые методы математического анализа подобной информации с целью возможной диагностики патологий мозга.

Е. М. Klyuchko

Method of development of databases with characteristics of brain structure elements and their analysis

The analysis of experience of development of some information systems with databases with optic information about mammalian brain elements was carried out. Some recommendations about the development of analogs were given. Some methods of mathematic analysis of such information are suggested with the aim of possible diagnostics of brain pathologies.