

Математические задачи и методы в инструментальной интраоперационной тактильной диагностике

В.Е. Подольский

Конференция “Математика в медицине”

Томск, 28 мая 2021 года

Структура

- **Введение**

- Приложения математики в различных областях медицины
- Примеры проектов
 - *In silico* разработка транскриптомных тест-систем
 - “Образовательная медицина” и психология

- **Математическое обеспечение медицинского тактического эндохирургического комплекса**

- Медицинские предпосылки создания и текущее состояние МТЭКа
- Математические задачи
 - Автоматическое обнаружение неоднородностей
 - Автоматическая коррекция тактильных образов
 - Определение типа неоднородности
 - Кластеризация тактильных образов
 - Оценка градиента для шестиугольных сеток

- **Заключительные замечания**

Введение

Приложения математики в медицине

- В различных областях
 - разработка новых лекарственных препаратов (первые препараты, разработанные искусственным интеллектом, уже дошли до стадии клинических испытаний*)
 - разработка и оптимизация носимых устройств
 - системы поддержки принятия решений
 - персонализированная медицина
 - получение омикс-профилей пациентов (геномных, транскриптомных и т.д.)
 - использование омикс-профилей при выработке и оптимизации схемы лечения
- На всех этапах
 - от начального этапа исследований до валидации результатов

* <https://www.exscientia.ai/news-insights/exscientia-first-ai-designed-immuno-oncology-drug-trial>

Примеры проектов

In silico разработка транскриптомных тест-систем – отбор единиц или десятков “информативных” признаков из 30–50 тысяч, и определение на основе отобранных признаков достоверных классификаторов.

Тест-системы:

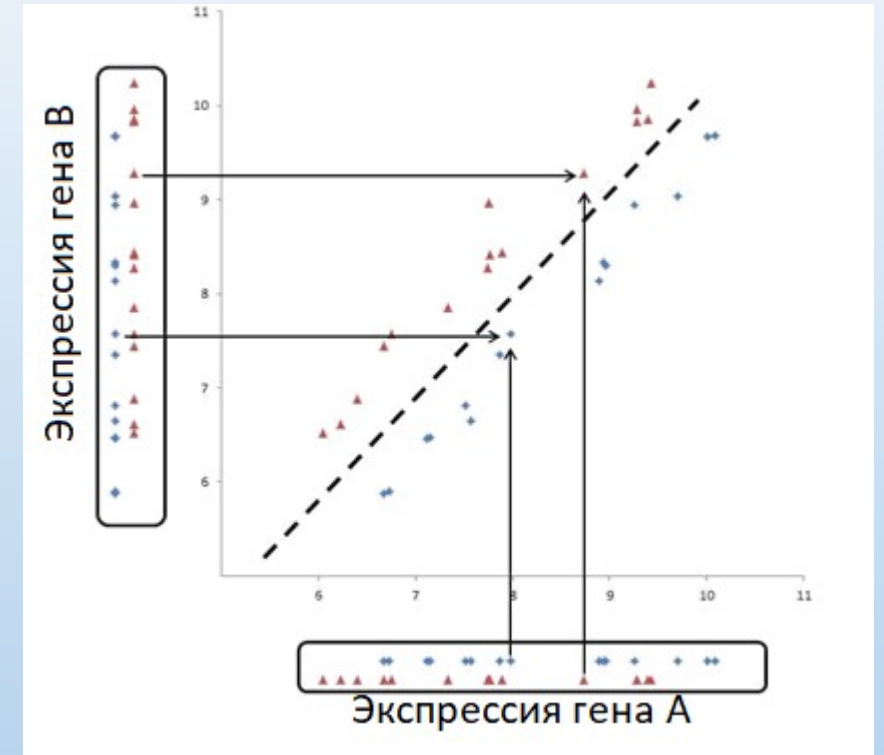
- диагностические
- прогностические
- предиктивные

Формализация:

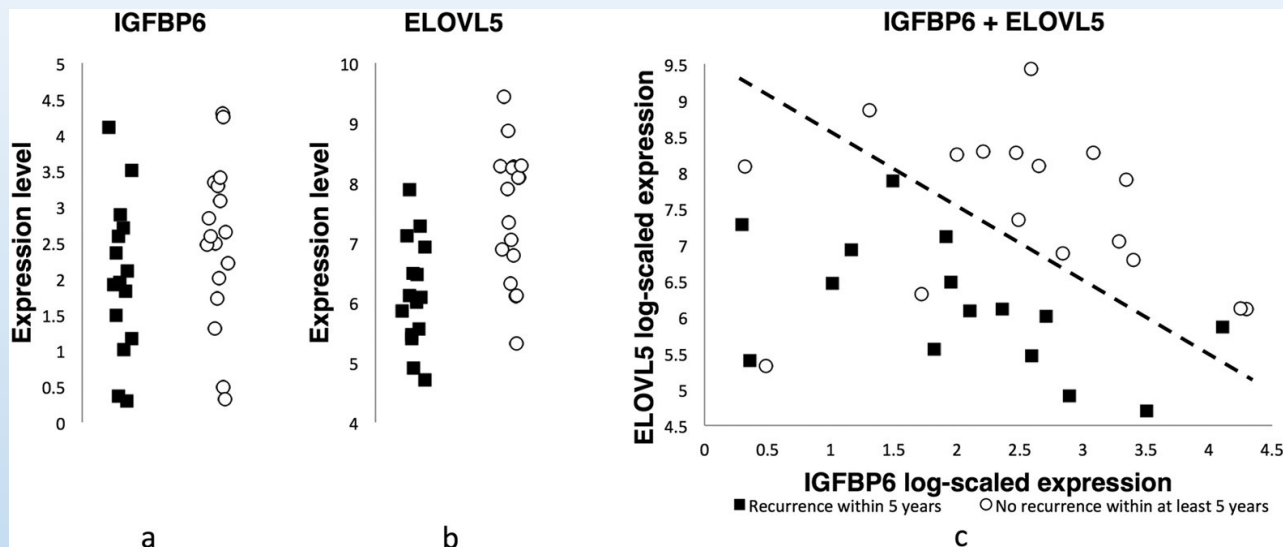
- классификатор
- размерность исходного пространства признаков на порядки больше размера обучающей выборки
- большинство признаков – неинформативные
=> ключевой шаг построения - отбор признаков

Примеры проектов

- Индивидуальная информативность признака зависит от контекста
- Информативность набора признаков не равна сумме индивидуальных информативностей составляющих ее характеристик
- Индивидуально слабые признаки могут формировать высоко эффективную тест систему



Примеры проектов



- V.V. Galatenko, V.E. Podolskii et al. On the construction of medical test systems using greedy algorithm and support vector machine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **156** (2014).
- V.V. Galatenko, A.V. Galatenko et al. Highly informative marker sets consisting of genes with low individual degree of differential expression. *Scientific Reports*, **5** (2015).

Созданные тест-системы:

- Способ определения риска возникновения рецидива онкологических заболеваний молочной железы
- Способ дифференциальной диагностики рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Примеры проектов

“Образовательная медицина” и психология

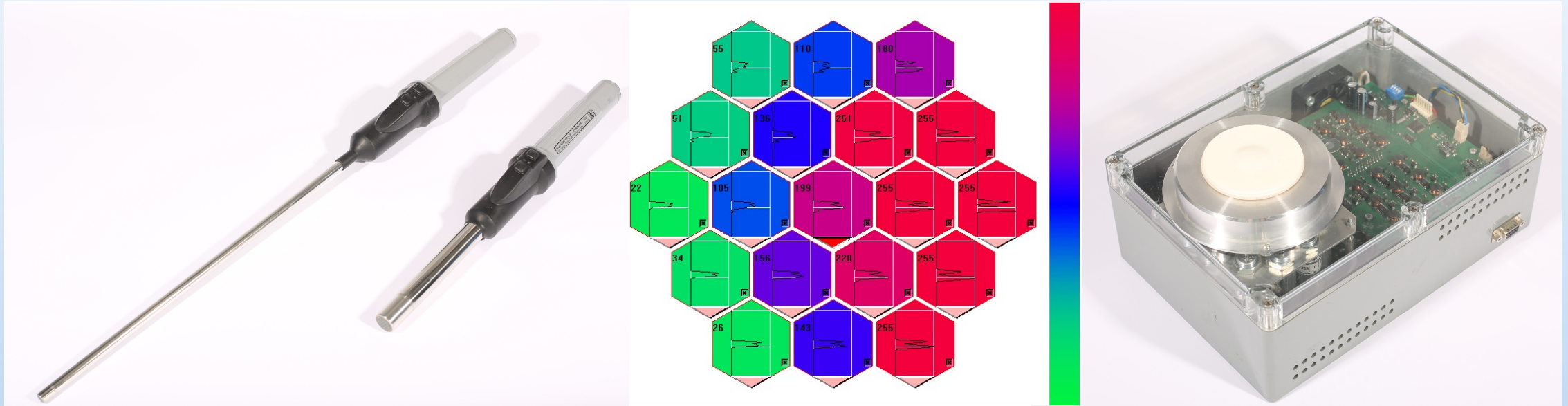
Содержательная задача: оценка индивидуального состояния в реальном времени и соответствующая адаптация заданий (в частности, при использовании систем виртуальной реальности).

Этапы: выбор наиболее информативных характеристик, общая настройка классификатора, быстрая индивидуальная настройка



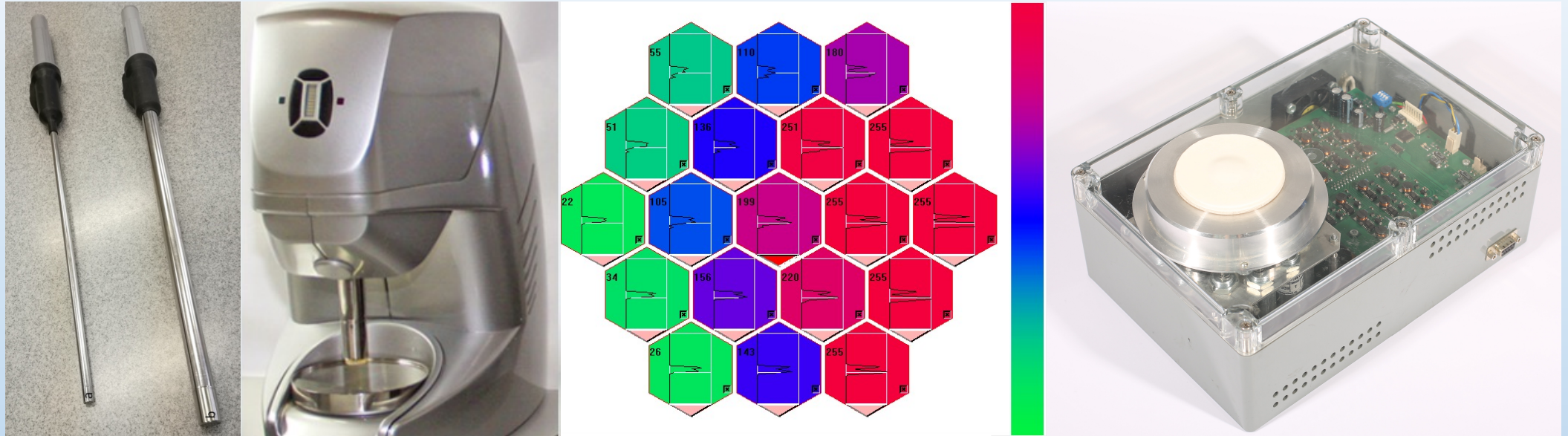
- E.M. Lobacheva, V.E. Podolskii et al. Automated Real-time Classification of Functional States based on Physiological Parameters. *Procedia – social and behavioral sciences*, **86** (2013)
- V.V. Galatenko, V.E. Podolskii et al. A Remark on the most informative EEG Signal Components in a super-scalable method for functional state classification based on the wavelet decomposition. *Procedia – social and behavioral sciences*, **86** (2013).
- V.V. Galatenko, V.E. Podolskii et al. Automated real-time classification of functional states: significance of individual tuning stage. *Psychology in Russia: State of the Art*, **6** (2013)

Медицинский тактильный эндохирургический комплекс



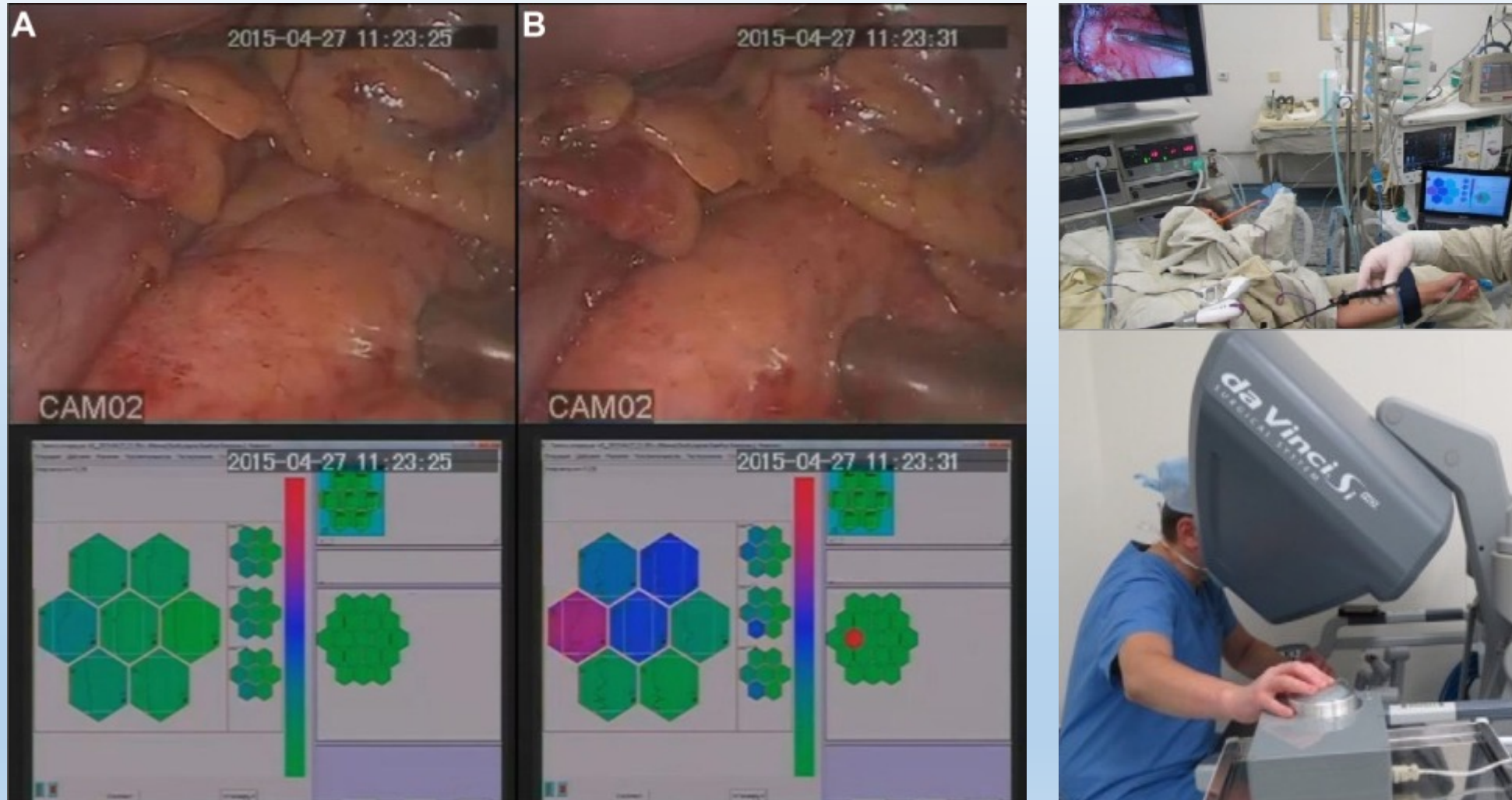
- Совместная разработка Научно-производственное объединение «СПЛАВ» и МГУ имени М.В.Ломоносова
- Зарегистрированное медицинское изделие

Медицинский тактильный эндохирургический комплекс



- Совместная разработка Научно-производственное объединение «СПЛАВ» и МГУ имени М.В.Ломоносова
- Зарегистрированное медицинское изделие

Медицинский тактильный эндохирургический комплекс



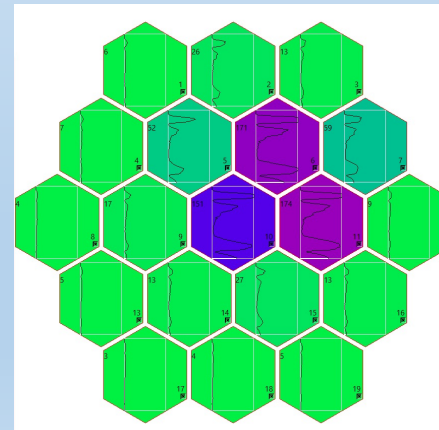
Автоматическое обнаружение неоднородностей

- Рутинное исследование существенной по площади (по сравнению с площадью рабочей поверхности прибора) визуально однородной площади
- Необходимость уменьшить время обследования и снижение требования постоянно высокой концентрации на рутинном этапе
- Автоматическое сигнализирование при обнаружении неоднородности

Автоматическое обнаружение неоднородностей

- Рутинное исследование существенной по площади (по сравнению с площадью рабочей поверхности прибора) визуально однородной площади
- Необходимость уменьшить время обследования и снижение требования постоянно высокой концентрации на рутинном этапе
- Автоматическое сигнализирование при обнаружении неоднородности

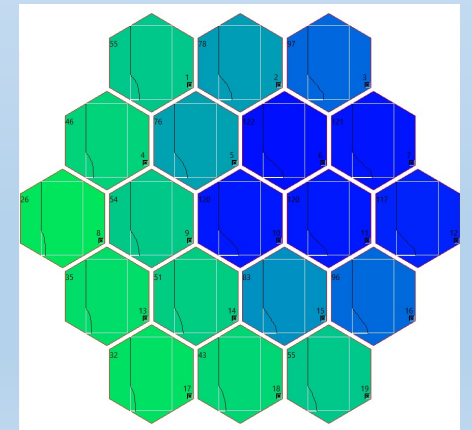
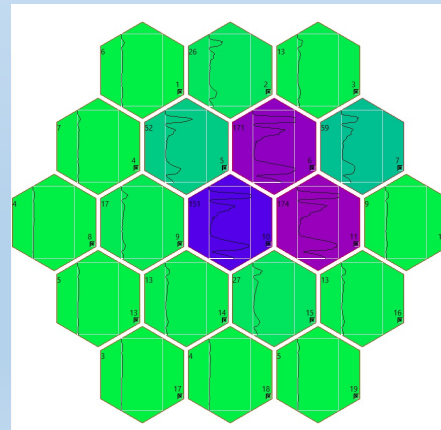
Простейший способ: принятие решения по отдельному тактильному кадру, более конкретно, по разнице максимального минимального значений в кадре.



Автоматическое обнаружение неоднородностей

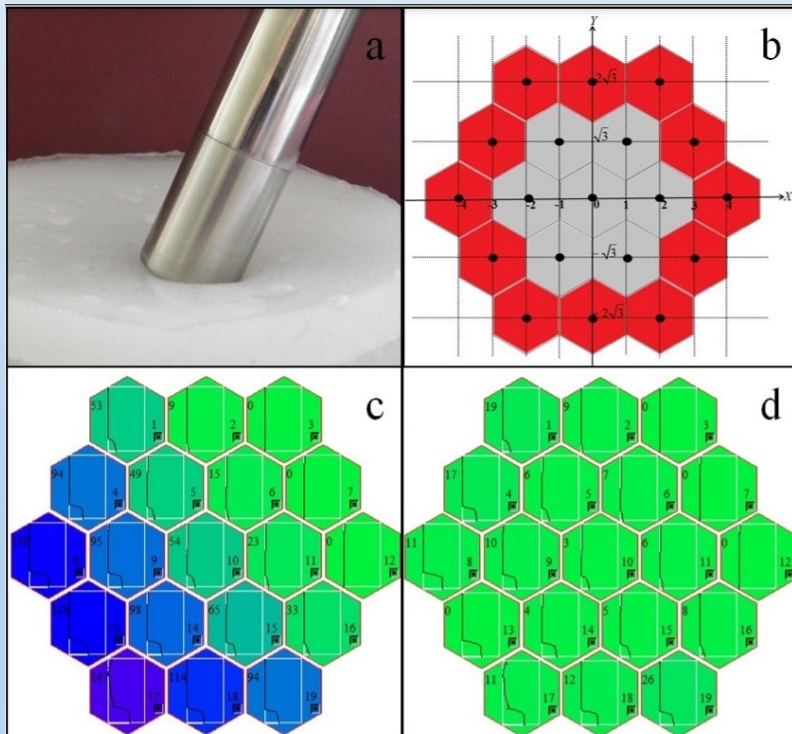
- Рутинное исследование существенной по площади (по сравнению с площадью рабочей поверхности прибора) визуально однородной площади
- Необходимость уменьшить время обследования и снижение требования постоянно высокой концентрации на рутинном этапе
- Автоматическое сигнализирование при обнаружении неоднородности

Учет взаимного положения датчиков и добавление динамических характеристик (скорость изменения значений) ощутимо повышает достоверность определения неоднородности.



Автоматическая коррекция тактильных образов

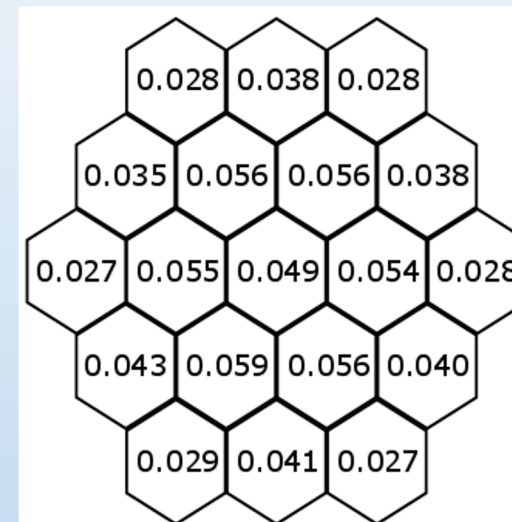
- Автоматическая адаптация чувствительности в реальном времени
- Подавление артефактов, вызванных отклонением угла нажатия от прямого



- Кусочно-линейная модель обеспечивает адекватный баланс между вычислительной сложностью и качеством подавления артефакта
- Коррекция сохраняет корректную передачу текущей силы нажатия
- Дополнительные эвристики позволяют снизить “излишнюю коррекцию”

Определение типа неоднородности

- Типичная задача машинного обучения
- Достоверность классификации при фиксированных обучающей выборке и тестовой выборке существенно зависит от выбора признакового пространства, зависимость от используемого метода машинного обучения ниже. Критически важным оказалось включение в признаковое пространства динамических характеристик (даже одной такой характеристики).
- Наилучшие результаты получены при применении классического метода k ближайших соседей.
- Эффективным оказалось использование “клонирование тактильных образов” поворотами на углы, кратные 60, и симметричными отражениями. Применения: *in silico* обогащение обучающей выборки; клонирование классифицируемого образа с последующей классификацией на основе голосования.



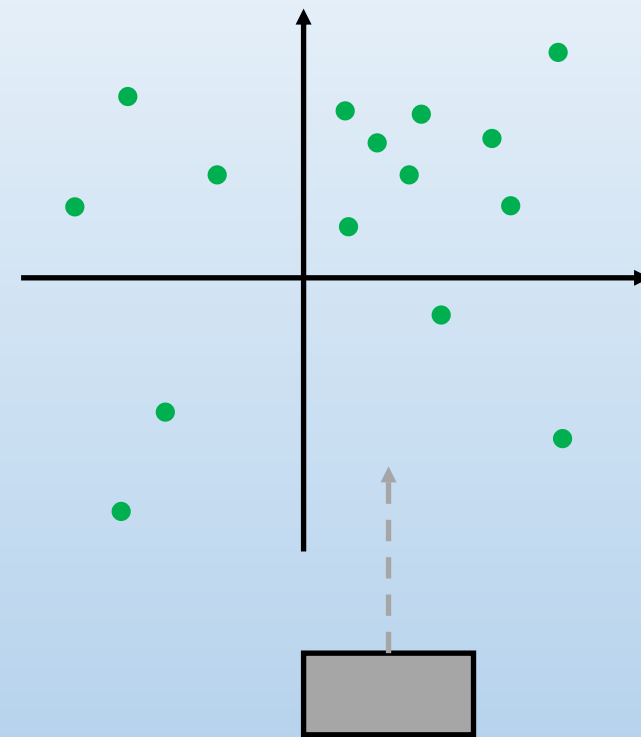
Относительная важность статических характеристик, соответствующих отдельным датчикам*

* S.A. Nersisyan, Y.I. Rakhmatulin. Pattern recognition in low-resolution instrumental tactile imaging. *International Journal of Circuits, Systems and Signal Processing*, **11** (2017).

Кластеризация тактильных образов

При изучении возможных методов кластеризации тактильных образов был исследован, в частности, подход, основанный на интервальных формальных понятиях. Одним из шагов соответствующего алгоритма кластеризации является поиск бруса с заданными длинами сторон в конечномерном пространстве, накрывающего максимально возможное число точек заданного конечного множества*.

В созданной программной реализации этот шаг базировался на применении жадного алгоритма, то есть по сути на эвристике, не гарантирующей, вообще говоря, нахождение оптимального или "почти оптимального" бруса.

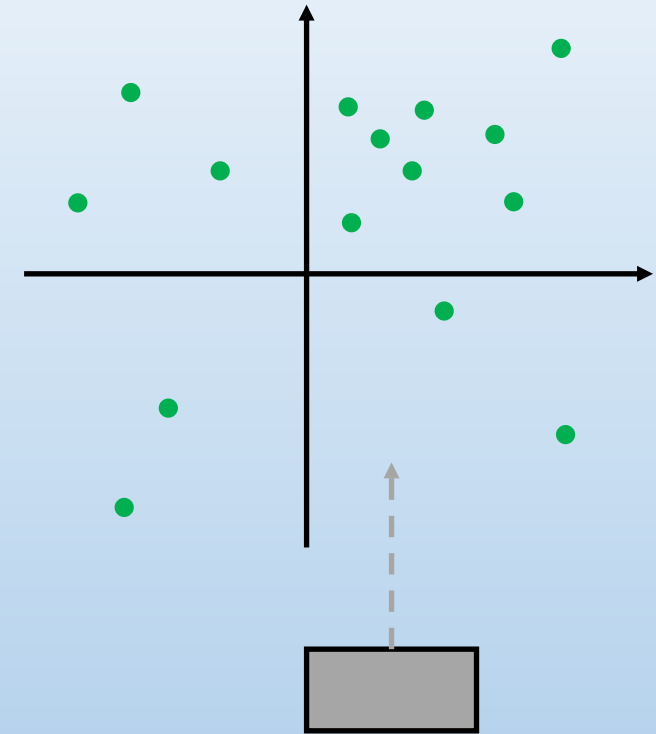


* S.A. Nersisyan, V.E. Podolskii et al. A greedy clustering algorithm based on interval pattern concepts and the problem of optimal box positioning. *Journal of Applied Mathematics*, 2017.

Кластеризация тактильных образов

При анализе возможности эффективного получения точного решения задачи о поиске оптимального положения бруса была установлена ее NP-трудность (в случае, когда размерность пространства не считается фиксированным параметром).

С учетом сравнительно высокой размерности признаков пространств, полученный результат обосновывает необходимость использования эвристик.

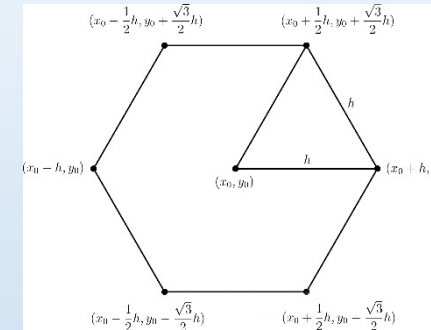


Оценка градиента для шестиугольных сеток

Ключевой момент в автоматическом анализе инструментально зарегистрированных тактильных образов - выбор адекватного признакового пространства. Анализ изображений показывает эффективность признаков, определяемых через градиенты.

Для тактильных образов поле градиентов также оказалось полезным источником характеристик, но потребовалась адаптация численной схемы оценки градиентов шестиугольной решетке.

Для полученной схемы был установлен классический набор утверждений, включая утверждения о точности приближения и об устойчивости к ошибкам измерений.



$$\begin{aligned}f_0 &= f(x_0, y_0), \\f_1 &= f(x_0 + h, y_0), \\f_2 &= f(x_0 + \frac{1}{2}h, y_0 + \frac{\sqrt{3}}{2}h), \\f_3 &= f(x_0 - \frac{1}{2}h, y_0 + \frac{\sqrt{3}}{2}h), \\f_4 &= f(x_0 - h, y_0), \\f_5 &= f(x_0 - \frac{1}{2}h, y_0 - \frac{\sqrt{3}}{2}h), \\f_6 &= f(x_0 + \frac{1}{2}h, y_0 - \frac{\sqrt{3}}{2}h).\end{aligned}$$

$$\hat{f}_x(x_0, y_0) = \frac{2f_1 + f_2 - f_3 - 2f_4 - f_5 + f_6}{6h},$$

$$\hat{f}_y(x_0, y_0) = \frac{f_2 + f_3 - f_5 - f_6}{2\sqrt{3}h}.$$

Заключительные замечания

- Хранение, воспроизведение, обработка и анализ тактильных образов - до сих пор слабо разработанная область. Существенное отличие тактильного восприятия от, например, зрения или слуха – необходимость активного вовлечения субъекта в процесс восприятия.
- Создание и совершенствование МТЭК позволили сделать первые шаги в этой области, которая уже в скором будущем имеет все шансы выйти за пределы чисто медицинских применений.
- Несмотря на низкое разрешение тактильного механорецептора МТЭКа, применение адекватных математических методов позволяет успешно решать задачи анализа тактильных образов - классификации (распознавания) и кластеризации (структурирования).
- В условиях текущих технических ограничений ключевым для успешного анализа тактильных образов является выбор признаков прострства. Выбор метода анализа пока в определенной мере вторичен, но это изменится с совершенствованием технологии и накоплением банков данных тактильных образов.

Заключительные замечания

- Математика открывала и открывает новые горизонты медицине – от предупреждения заболеваний до разработки новых лекарств и персонализации лечения.
- С ростом объема медицинских данных – как общих, так и ассоциированных с конкретным пациентом – востребованность математики в медицине будет только расти.
- Медицина ставит новые математические вызовы, как прикладные, так и теоретические.
- В большом количестве исследовательских проектов нельзя провести границу между медицинской и математической составляющими – это по-настоящему междисциплинарные исследования, в которых также присутствуют составляющие из компьютерных наук, биологии, химии и других областей науки. Это не только способствует получению важных в прикладном смысле результатов, но и ведет к взаимному обогащению тесно взаимодействующих областей науки.

Благодарности

Российский Научный Фонд

Проект № 16-11-00058: “Разработка методов и алгоритмов автоматизированного анализа медицинской тактильной информации и классификации тактильных образов”

д.м.н. М.Э. Соколов

к.ф.-м.н. В.М. Буданов

к.м.н. Р.Ф. Солодова

к.ф.-м.н. Д.Е. Александров

к.ф.-м.н. А.В. Галатенко

к.ф.-м.н. В.В. Галатенко

С.А. Нерсисян

к.ф.-м.н. В.М. Староверов