

7. Hertz H. S., Hites R. A., Biemann K. Identification of mass spectra by computer searching a file of known spectra.—“Anal. Chem.”, 1971, vol. 43, № 6, p. 681.
8. Покровский Л. М., Нехорошев С. А., Смирнов В. И., Дерендяев Б. Г., Коптюг В. А. Простая информационно-поисковая система масс-спектрометрических данных.—В кн.: Тезисы докладов Третьего семинара «Использование вычислительных машин в спектроскопии молекул». Новосибирск, изд. НИОХ—НИЦ МС, 1975, с. 13.
9. Grotch S. L. Computer identification of mass spectra using highly compressed spectral codes.—“Anal. Chem.”, 1973, vol. 45, № 1, p. 2.
10. Burlingame A. L. Data acquisition, processing and interpretation via coupled high-speed real-time digital computer and high resolution mass spectrometer systems.—In: Advances in Mass Spectrometry. Vol. 4. London, Petroleum Institute, 1968, p. 15.
11. Горфинкель М. И., Нехорошев С. А. Алгоритм и программа (на входном языке ЭВМ «НАИРИ») для подбора возможных эмпирических формул по заданному точному значению молекулярного веса соединения.—«Автометрия», 1972, № 3, с. 126.
12. Ульянов Г. П., Нехорошев С. А., Покровский Л. М., Пиотух-Пелцкий В. Н., Смирнов В. И., Дерендяев Б. Г. Система автоматизации физико-химических экспериментов.—В кн.: Тезисы докладов Всесоюзного совещания «Системы автоматизации научных исследований». Рига, «Зинатне», 1975, с. 26.
13. Halliday J. S. Factors involved in the design of data acquisition systems for fast scanning mass spectrometers.—In: Advances in Mass Spectrometry. Vol. 4. London, Petroleum Institute, 1968, p. 239.
14. Banerjee A. E. Distortion of peak shape in fast scanning of mass spectra.—“J. Sci. Instrum.”, 1966, vol. 43, № 3, p. 138.
15. Mc William G., Bolton H. C. Instrumental peak distortion. I. Relaxation time effects.—“Anal. Chem.”, 1969, vol. 41, № 13, p. 1755.

Поступила в редакцию 7 июля 1976 г.;
окончательный вариант — 22 ноября 1976 г

УДК 607 : 57 : 612—08

Л. Н. ДРОЗДОВА, Н. П. КАРАСЕВ, М. С. ХАФРЕТДИНОВ,

Е. И. ШУЛЬМАН

(Новосибирск)

ОБ ОДНОМ ПОДХОДЕ К АВТОМАТИЗАЦИИ УПРАВЛЯЕМОГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Многие современные биолого-медицинские исследования связаны с необходимостью проведения многопараметрических экспериментов, целью которых является определение режима функционирования биологического объекта по совокупности его физиологических характеристик. В основе указанных экспериментов лежит задача непрерывного слежения за объектом. Следующий этап в изучении свойств объекта возможен с помощью управляемых экспериментов, в которые вводится обратная связь, предназначенная для поддержания объекта в определенном режиме функционирования путем целенаправленного воздействия, формируемого по результатам анализа его выходных характеристик. Автоматизация процессов слежения и оперативного управления — необходимое условие, при котором возможно проведение значительного ряда биолого-медицинских исследований, например, изучение пространственной синхронизации потенциалов головного мозга [1], классификация стадий сна [2], анализ ЭКГ-сигналов [3], регулирование глубины наркотического состояния [4], исследования по выработке «следовых» эффектов в нейронах [5] и т. д.

Многопараметрические управляемые биолого-медицинские эксперименты характеризуются следующими особенностями: наличием разно-

родных физиологических параметров статистической природы в виде импульсных и непрерывных сигналов; сложной зависимостью регистрируемых параметров от входных воздействий; отсутствием априорной информации о физиологических параметрах; необходимостью управления состоянием объекта исследования в реальном масштабе времени.

Для автоматизации рассматриваемого класса экспериментов разработаны структура и математическое обеспечение соответствующей системы. Целью настоящей работы является описание подхода к автоматизации, а также технических и программных средств, используемых в системе.

Разнообразные по содержанию эксперименты [1—5] укладываются в общую для них функциональную схему, представленную на рис. 1. Регистрируется набор физиологических характеристик биологического объекта в виде непрерывных (электроэнцефалограмма (ЭЭГ), оксигемограмма (ОКСГМ), электромиограмма (ЭМГ) и т. д.) и импульсных (нейrogramма, электрокардиограмма) сигналов $y_1(t)$, $y_2(t)$, ..., $y_n(t)$. С помощью функционального преобразователя (ФП) из сигналов извлекаются определенные признаки $\bar{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ (n — число признаков).

В n -мерном пространстве значения признаков группируются в определенные области. При этом каждому режиму функционирования объекта соответствует своя область (будем в дальнейшем ее называть областью принятия решения). Так, например, в эксперименте [2] разные области соответствуют определенным стадиям сна, в [3] — режимам управления сердечным ритмом, в [4] — заданной глубине наркотического состояния, в [5] — «следовому» эффекту в нейронах. Последующее слежение за объектом достигается путем сопоставления его физиологических характеристик с параметрами каждой области в блоке принятия решения (БР). Задание объекту нужного режима функционирования (требуемой глубины наркотического состояния, поддержания «следового» эффекта в нейронах и пр.) сводится к удержанию его в соответствующей области. Это достигается за счет формирования сигнала управления каждый раз, как только объект выходит из требуемой области. В свою очередь, сигналом управления запускается стимулятор (СТ), формирующий сигнал с определенными параметрами \bar{z} для воздействия на объект. В качестве параметров \bar{z} , например, могут быть выбраны амплитуда и частота следования импульсов [5], пропорции газов в дыхательной смеси при наркозе [4] и др. При этом часто возникает необходимость в подборе таких параметров, которые могли бы оптимизировать в некотором смысле управляемый эксперимент. Так, например, в экспериментах по выработке «следовых» эффектов это связано с поиском такой частоты следования стимулов, при которой достигается максимальное изменение параметров нейrogramмы (средней частоты, либо гистограммы распределения межимпульсных интервалов). Поиск параметров \bar{z} предусматривается с помощью блока поиска (БП).

Из рассмотренной схемы вытекают следующие основные процедуры: формирование из физиологических характеристик набора признаков \bar{x} ; построение разделяющей поверхности, охватывающей области принятия решения; поиск сигнала воздействия с оптимальными параметрами.

Выбор признаков \bar{x} определяется конкретным экспериментом. К настоящему времени здесь накоплен уже богатый опыт, поэтому на этом вопросе останавливаться не будем, а рассмотрим две процедуры.

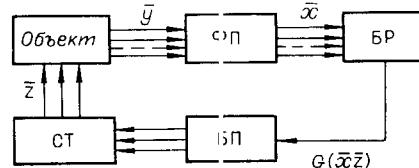


Рис. 1.

Формирование разделяющей поверхности. Для большинства медико-биологических экспериментов области принятия решения описываются поверхностью, порядок которой значительно больше двух. Поскольку реализация таких поверхностей на ЭВМ громоздка, целесообразно аппроксимировать сложную область набором простых, например типа гиперэллипсоидов, каждый из которых усloзимся считать отдельным эталоном:

$$\sum_{i=1}^n \left(\frac{x - m_i^{(j)}}{\sigma_i^{(j)}} \right)^2 = R_j^2 \quad (j = 1, 2, \dots, M). \quad (1)$$

Здесь M — число эталонов, аппроксимирующих данную область; R_j^2 — пороговое значение для j -го эталона; $m_i^{(j)}$, $\sigma_i^{(j)}$ — соответственно математическое ожидание и среднеквадратическое отклонение i -го признака j -го эталона.

Решение о принадлежности данной области принимается при выполнении одного из условий:

$$g(\bar{x}) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x - m_i^{(j)}}{\sigma_i^{(j)}} \right)^2 < R_j^2 \quad (j = 1, 2, \dots, M). \quad (2)$$

Так как параметры в (1) в общем случае неизвестны, то необходима процедура оценивания их по реализациям процессов на интервале квазистационарности, которая осуществляется с помощью рекуррентных алгоритмов:

$$m^*[N+1] = m^*[N] + (1/(N+1)) (x[N+1] - m^*[N]); \quad (3)$$

$$D[N+1] = ((N-1)/N) D[N] + (1/(N+1)) (x[N+1] - m^*[N])^2. \quad (4)$$

Соотношения (3) и (4) вытекают соответственно из известных оценок:

$$m^*[N] = (1/N) \sum_{i=1}^N x_i; \quad D[N] = (1/(N-1)) \sum_i (x_i - m^*[N])^2.$$

В приведенных выражениях $m^*[N]$ и $D[N]$ — сценки соответственно математического ожидания и дисперсии, полученные по обучающей выборке объема N .

Алгоритмы (3) и (4) позволяют осуществлять оценивание с использованием минимума объема памяти и в реальном масштабе времени.

Объем эталона в (1) определяется выбором порогового значения R_j^2 , в свою очередь, связанного с заданной вероятностью α попадания в эталон. Поскольку эталон формируется на основе выборки конечного объема N и, следовательно, определяется уравнением

$$\sum_{i=1}^n \frac{(x - m_i^*[N])^2}{D_i[N]} = R^2, \quad (5)$$

для вычисления R^2 , соответствующего заданным N и α , необходимо знать распределение статистики, определяемой левой частью в уравнении (5). Согласно [6], эта статистика подчиняется распределению $(1/N)(N+1)T_{N-1}^2$, где $T_{N-1}^2 = \frac{(N-2)n}{(N-1-n)} F_{n, N-1-n}$ есть T^2 -распределение с $N-1$ степенями свободы, выражаемое через F -распределение [7]. Итак, пороговое значение выражается соотношением

$$R^2 = [(N+1)(N-2)n/(N(N-1-n))] F_{n, N-1-n}(\alpha). \quad (6)$$

Эталоны строятся следующим образом. На основе первоначальной обучающей выборки объема $N_{\text{ни}}$ определяются параметры 1-го эталона

в соответствии с (3) и (4). Затем проверяется принадлежность нового вектора признаков $\bar{x}[N+1]$ полученному эталону:

$$g(\bar{x}[N+1]) = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i[N+1] - m_i^*[N])^2}{D_i[N]} \leq R_i^2. \quad (7)$$

Если условие (7) выполнено, то осуществляется коррекция параметров 1-го эталона согласно (3) и (4). В противном случае полученная реализация используется для формирования нового эталона. После формирования двух эталонов оценивается принадлежность очередного вектора к одному из них, осуществляется коррекция параметров того эталона, к которому он относится. В случае невыполнения условия (7) для обоих эталонов формируется третий эталон и т. д.

Процедура поиска оптимального воздействия. Очевидно, что в случае включения сигнала воздействия на объект решающая функция (2) будет дополнительно зависеть от параметров \bar{z} : $g=g(\bar{x}, \bar{z})$. Тогда задача поиска заключается в нахождении $\bar{z}=\bar{z}^*$, доставляющего максимум функции $G(\bar{z})=M_x\{g(\bar{x}, \bar{z})\}$. В геометрической интерпретации это эквивалентно максимизации расстояния между областями, соответствующими режимам функционирования объекта без управления и с управлением.

В условиях, когда математическая модель управляемого объекта неизвестна, оптимизация возможна на базе применения рекуррентных алгоритмов случайного поиска [8] и стохастической аппроксимации [9], которые по своему духу ближе всего к решаемой задаче. С целью сравнительной оценки алгоритмов по точности определения величины z^* и скорости сходимости к ней на ЭВМ было проведено моделирование алгоритма случайного поиска с возвратом при неудачном шаге

$$\Delta \bar{z}[i] = \bar{z}[i] - \bar{z}[i-1] = \begin{cases} a \Xi & \text{при } G'(\bar{z}_i) \geq G'(\bar{z}_{i-1}); \\ -\Delta \bar{z}[i-1] & \text{при } G'(\bar{z}_i) < G'(\bar{z}_{i-1}) \end{cases} \quad (8)$$

поискового алгоритма стохастической аппроксимации

$$\begin{aligned} \bar{z}[i] = & \bar{z}[i-1] - \gamma[i](1/2a)[G'(z+ae_1) - \\ & - G'(z-ae_1), \dots, G'(z+ae_l) - G'(z-ae_l)] \end{aligned} \quad (9)$$

с ускорением сходимости [9] и комбинированного алгоритма, объединяющего в себе оба предыдущих. В приведенных выражениях a — значение пробного шага; $\Xi=(\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_l)$ — единичный случайный вектор, равномерно распределенный в пространстве оптимизируемых параметров $\{z\}$; $\gamma[i]=\gamma_0/s[i]$ — коэффициент, определяющий значение рабочего шага; $s[i] = 2 + i - \sum_{j=1}^i \operatorname{sgn}((z[j-1] - z[j-2])(z[j-2] - z[j-3]))$ — целочисленная функция, ускоряющая сходимость; e_i ($i=1, \dots, l$) — орты; $G'(z)$ — функция качества вида

$$G'(z) = G(z) + \varepsilon(\sigma),$$

где $\varepsilon(\sigma)$ — нормально распределенное случайное число с нулевым математическим ожиданием и дисперсией σ^2 . Для выбранной функции качества графики, отображающие процесс сходимости для обоих алгоритмов, представлены на рис. 2. Здесь $G(z)=\sin \pi z/2$; сигнал/шум=5. Кривые 1 и 2 получены по алгоритму стохастической аппроксимации при $a=0,1$. Для первой кривой $\gamma_0=0,05$, для второй — $\gamma_0=0,5$. Кривая 3 получена по алгоритму случайного поиска с возвратом при неудачном шаге ($a=0,2$). Видно, что оптимальное значение z^* (в данном случае равно 0,5) при случайном поиске достигается уже за 9—10 итераций, в то время как при стохастической аппроксимации на это требуется в

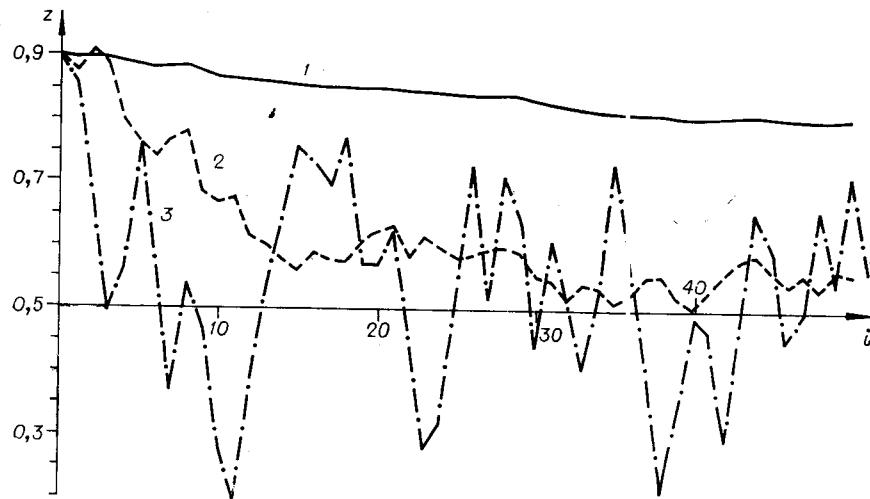


Рис. 2.

4—5 раз большее число итераций. Однако оценка в первом случае имеет большую дисперсию, нежели во втором. В этом недостаток случайногопоиска. Следует также отметить большую критичность процесса сходимости алгоритма (9) к выбору начального значения рабочего шага γ_0 . При этом надо иметь в виду, что вопрос, связанный с выбором значения γ_0 в условиях отсутствия математической модели управления, остается открытым.

Преодолеть недостатки, присущие обоим алгоритмам, можно за счет использования комбинированного алгоритма. Оценка оптимального значения \bar{z}^* в этом алгоритме осуществляется грубо, но быстро с помощью случайногопоиска. Последующее уменьшение дисперсии полученной оценки происходит с помощью алгоритма стохастической аппроксимации. График, иллюстрирующий эту идею, приведен на рис. 3 (кривая 2), для сравнения здесь же приведена кривая 1 сходимости алгоритма (9). Этот график получен для $G(z_1, z_2) = \sin \pi z_1/2 + \sin \pi z_2/2$; сигнал/шум = 5; $\gamma_0 = 20$; $a = 0,1$; $\delta = \sqrt{(z_1 - z_1^*)^2 + (z_2 - z_2^*)^2}$. Как видно, комбинированный алгоритм дает значительный выигрыш как в скорости сходимости, так и в уменьшении дисперсии получаемой оценки при одном и том же числе итераций.

Следует отметить, что задача поиска оптимального значения в соответствии с (9) может быть в значительной мере упрощена, если априори известно множество значений \bar{z} , на котором следует организовать поиск \bar{z}^* . Если же число допустимых значений \bar{z} невелико, как это подчас определяется спецификой эксперимента [5], то поиск возможен на основе простого перебора. Если набор значений параметра z составляет множество z_1, z_2, \dots, z_s , то оптимальным считается такое z^* , при котором

$$G(z^*) = \max_s \min_j M_x\{g_j(\bar{x}, z_s)\} \quad (10)$$

где

$$g_j(\bar{x}, z_s) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_{z_s} - m_i^{*(j)}}{\sigma_i^{*(j)}} \right)^2$$

есть нормированное расстояние между вектором гризнаков \bar{x} , получаемым при воздействии z_s , и j -м эталоном ($j=1 \dots J$ — число сформированных эталонов при отсутствии какого-либо воздействия). Смысл процедуры (10) заключается в том, что она позволяет находить такое z^* ,

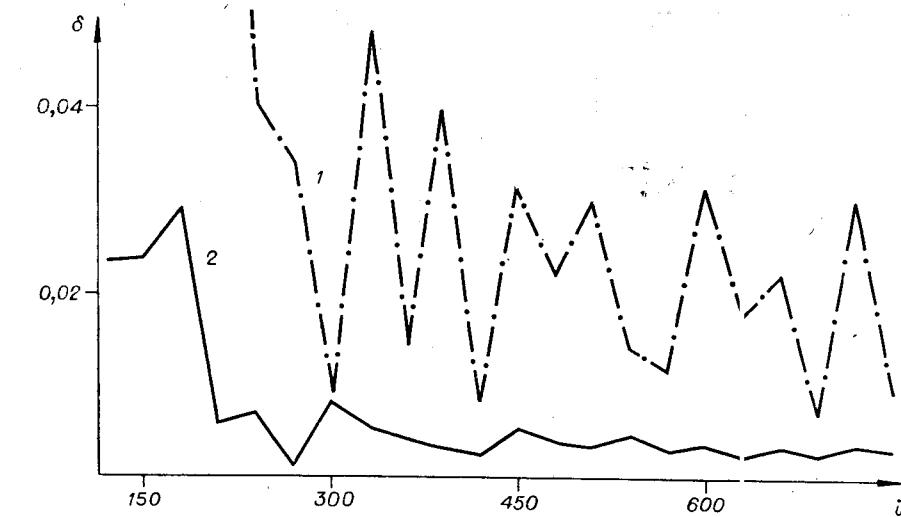


Рис. 3.

при котором обеспечивается максимальное расстояние между областью, формируемой при наличии воздействия на объект, и ближайшим от нее эталоном, соответствующим режиму без воздействия.

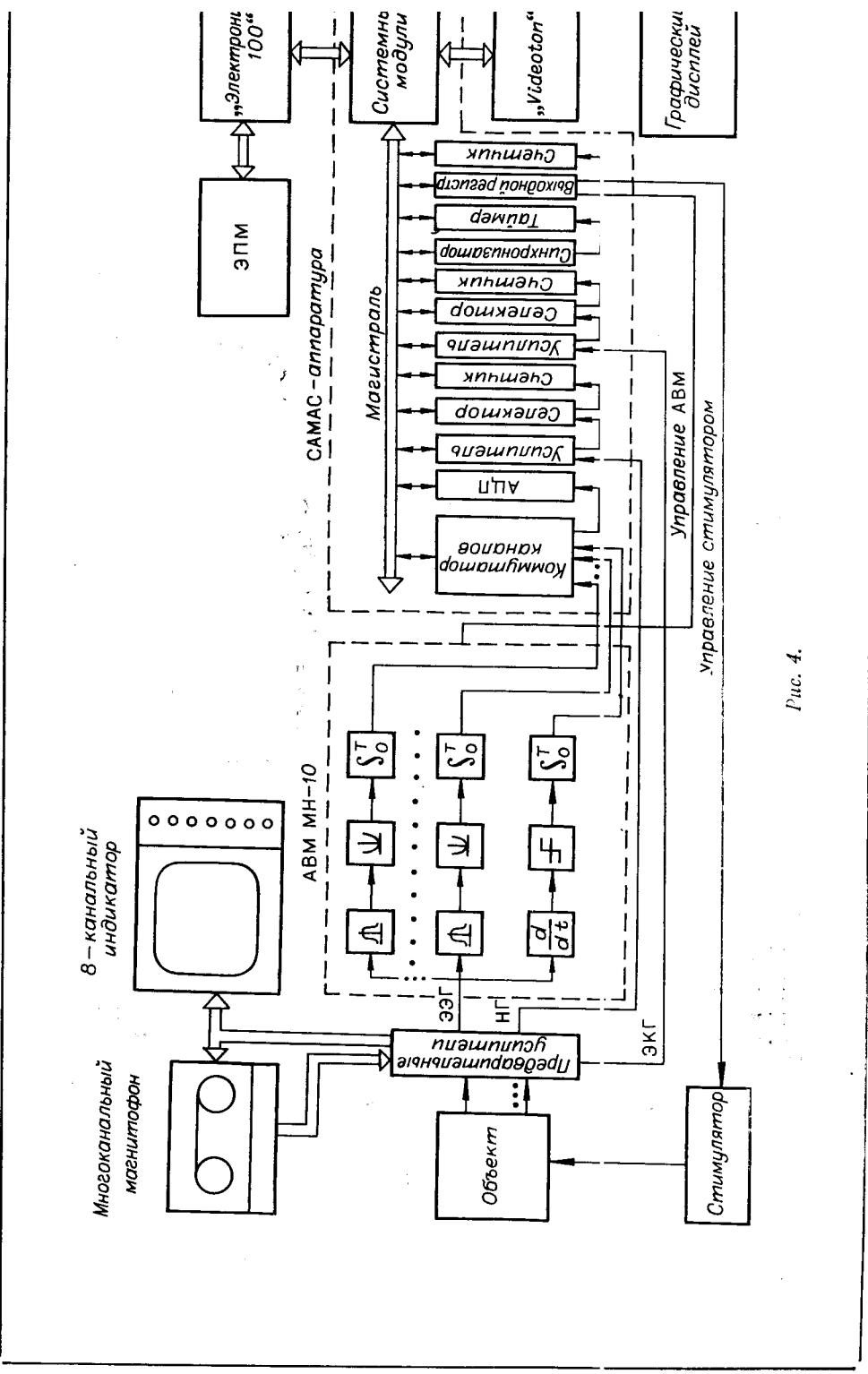
Краткое описание системы. Организацию технических средств системы можно проследить по структурной схеме, представленной на рис. 4. Особенностью системы является комплексирование средств аналоговой и дискретной обработки на базе АВМ типа МН-10 и ЭВМ типа «Электроника-100» или «Саратов», с одной стороны, и САМАС-аппаратуры сбора, ввода данных и управления — с другой. Одно из соображений по выбору технических средств системы базировалось на том, чтобы полностью разгрузить управляющую ЭВМ от функций обработки сигналов, используя ее лишь для целей счета и управления. Задача обработки сигналов перекладывается на соответствующие аппаратурные средства. Это позволяет увеличить быстродействие системы и экономить память ЭВМ.

Совокупность физиологических показателей регистрируется в виде электрических сигналов: электроэнцефалограмм (ЭЭГ), электрокардиограмм (ЭГК), нейграмм (НГ), электромиограмм (ЭМГ), оксигемограмм (ОКСГМ) и др. Визуальный контроль сигналов осуществляется с помощью 8-канального электронно-лучевого индикатора. Предусмотрена возможность записи регистрируемых сигналов на 14-канальный магнитофон „Tolana“ с целью многократного анализа их. Первичная обработка аналоговых сигналов типа ЭЭГ, ЭМГ, ОКСГМ и др. осуществляется на базе АВМ МН-10. Эффективность и универсальность использования АВМ для этих целей подтверждается накопленным опытом [10]. На базе АВМ предусмотрена возможность осуществления типовых обработок физиологических сигналов. На рис. 4 отражено получение с помощью АВМ оценок энергетического спектра ЭЭГ в определенных полосах частот:

$$F_i(T) = \int_0^T \left| \int_0^T y(t) h_i(t-u) du \right|^2 dt \quad (i = 1, 2, \dots, k);$$

усредненной разности длительностей фронтов спада и нарастания отдельных волн ЭЭГ:

$$\psi(T) = \int_0^T \operatorname{sgn} y'(t) dt.$$



PltC. 4.

Здесь T — время анализа сигналов; $h_i(t-u)$ — импульсная характеристика i -го полосового фильтра. Полученные на выходе АВМ оценки вводятся в ЭВМ с помощью модулей коммутатора и аналого-цифрового преобразователя. Первичная обработка импульсных сигналов типа нейронной активности, электрокардиограммы осуществляется с помощью масштабного усилителя, селектора уровня и счетчика. Применительно к данным сигналам выделяются средняя частота потока импульсов, значение межимпульсного интервала. Следует сказать что выделяемые здесь параметры далеко не полностью исчерпывают возможное множество их. Выбор способа обработки и количества первичных параметров диктуется конкретным экспериментом.

Дополнительно с помощью САМАС-модулей (синхронизатора, таймера) задается время анализа сигналов, осуществляется управление АВМ и стимулятором (через выходной регистр). Перечисленные модули являются функциональными и объединены в рабочий крейт. Системные модули представляют набор отдельных модулей: программный канал, системный контроллер, драйвер ветви, крейт-контроллер типа В, объединенных в системный крейт и служащих для сопряжения ЭВМ с САМАС-аппаратурой. Дополнительно в системном крейте располагаются модули-интерфейсы для связи ЭВМ с внешними устройствами: дисплеем „Videoton“, двухкоординатным самописцем. Подробнее организация САМАС-системы освещена в работе [11]. Графическое отображение результатов осуществляется на экране дисплея «Дельта», связанного непосредственно с ЭВМ.

ЭВМ в системе реализует функции программного управления САМАС-модулями, а также программы обработки данных первичного анализа и вывода результатов на внешние устройства — „Videoton“, перфоратор, «Консул», графический дисплей «Дельта».

Название и функция программы	Память, с.	Время, мс
Начальный пуск. Установка САМАС-аппаратуры и параметров программ	0,4—0,7	—
Обработка прерываний. Запоминание, анализ причины, передача управления	2,0	$T_0=0,5$
Запись данных в регистр обмена и контроль ввода	1,0	$T_1=1,0$
Выработка сигнала управления для АВМ МН-10	0,4	$T_2=0,1$
Запись данных в массив. Запоминание на определенную глубину	0,7	$T_3=0,3$
Управляющая программа	6,0	$T_5=T-\sum_{i=0}^4 T_i$
Формирование эталонов (3), (4), (6)	1,6	$4,0+1,8J+19,0n+$ $+0,04LJ+12,0nJ^*$
Вывод строки матрицы оценок (3), (4)	2,0	$24,0+23,0n$
Поиск оптимального воздействия (10)	1,0	$8,2+1,8n+1,1J+$ $+12,0nJ$
Классификация (2)	1,5	$1,8n+2,0J+12,0Jn$

* n — число параметров; J — число эталонов; L — число порогов; T — время для программ обработки данных.

Программные средства системы организованы по принципу одновременного прерывания. Это означает, что имеется программа, обычно называемая фоновой, исполнение которой временно от времени приостанавливается для обслуживания запросов внешних устройств ЭВМ и САМАС-модулей. В качестве фоновой в системе выступает управляющая программа, функциями которой являются обеспечение диалога экспериментатора с аппаратурными и программными модулями системы без прекращения эксперимента, задание оператором времени анализа в системе, начальных параметров и последовательности действия программ, обеспечение возможности чтения содержимого контролльных ячеек различных программ и т. д. По своему назначению управляющая программа не зависит от конкретного эксперимента и в этом смысле является системной. Обслуживание запросов осуществляется программами обработки прерываний, не входящими в состав фоновой программы. В ответ на каждый появляющийся запрос они передают управление одной или нескольким соответствующим рабочим программам, в качестве которых в системе можно выделить следующие: начального и повторного пуска, ввода и контроля данных, обработки данных, принятия решения, формирования сигнала управления, выдачи результатов на внешние устройства. Запросы формируются либо таймером, задающим время анализа, либо селектором уровней в ответ на поступающие на его вход сигналы.

По аналогии с техническими средствами рабочие программы организованы по модульному принципу. Данные по объему памяти и времени, занимаемому модулями, приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ливанов М. Н. Электронно-вычислительная техника в изучении головного мозга.— «Вестник АН СССР», 1968, № 7, с. 60—69.
2. Dement W. and Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation eye movements, body motility, and dreaming.— «Electroenceph. Clin. Neurophysiol.», 1957, vol. 9, p. 673—690.
3. Власов Ю. А. К проблеме управления ритмом сердца. Автореф. на соиск. учен. степени д-ра мед. наук. Новосибирск, 1971. (НИИПК МЗ РСФСР).
4. Брайнес С. Н., Свединский В. Б. Проблемы нейрокибернетики и нейробионики. М., «Медицина», 1968.
5. Трубачев В. В., Васильевский Н. Н., Суворов Н. Б. Системный анализ и управляемый эксперимент в изучении механизмов интегральной деятельности мозга.— В кн.: Очерки прикладной нейрокибернетики. Л., «Медицина», 1973.
6. Андерсон Т. Введение в многомерный статистический анализ. М., Изд-во физ.-мат. лит., 1963.
7. Большев Л. Н. Таблицы математической статистики. М., «Наука», 1965.
8. Расстрягин Л. А. Статистические методы поиска. М., «Наука», 1968.
9. Цыпкин Я. З. Адаптация и обучение в автоматических системах. М., «Наука», 1969.
10. Дорошенко Ж. Г., Дорошенко В. А., Смирнов В. А. Применение аналоговых вычислительных машин в медико-биологических исследованиях. Л., «Медицина», 1976.
11. Буш А. В., Бураковский В. Н., Карасев Н. П., Лебедева И. Е., Постоенко Ю. К., Ратушняк А. С., Рейн А. Э., Стратиевский В. И., Штарк М. Б. Принципы построения и функционирования системы автоматизации медико-биологических исследований.— Материалы конференции «Автоматизация научных исследований на основе применения ЭВМ». Новосибирск, изд. ИАиЭ СО АН СССР, 1974.

Поступило в редакцию 5 мая 1976 г.