

УДК 578.087.1:62-5

Оценка параметров тренда сигнала фотометрических анализаторов биосубстанций при кинетических исследованиях. Курочкин В.Е., Фельдман Б.Х.//Научное приборостроение. Методы и приборы биотехнологии. Л.: Наука, 1988, с.80.

Приводится рекуррентный сигнатурный алгоритм оценки параметров тренда сигнала для фотометрических анализаторов биосубстанций при кинетических исследованиях. Алгоритм робастен относительно выбросов сигнала с практически неизвестной плотностью распределения вероятностей. Алгоритм оценивания в качестве входной информации использует лишь знак разности аналогового входного сигнала и выработанной оценки. Лит. - 7 назв., ил. - 3.

В.Е.Курочкин, Б.Х.Фельдман (НТО АН СССР)

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ТРЕНДА СИГНАЛА ФОТОМЕТРИЧЕСКИХ АНАЛИЗАТОРОВ БИОСУБСТАНЦИЙ ПРИ КИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В исследованиях биосубстанций все более широкое распространение получают кинетические виды анализа, позволяющие, с одной стороны, сокращать сроки исследования, а с другой — получать ранее недоступную информацию. В частности, в иммуноферментных исследованиях оценивание параметров тренда светопропускания или оптической плотности в начальной фазе реакции позволяет сократить время анализа на 15–20 %. Известно, что при заданной концентрации фермента скорость реакции зависит от концентрации субстрата $[I]$. При этом для высоких уровней концентрации реакция имеет нулевой порядок. Располагая необходимой концентрацией субстрата, получают строго линейный тренд светопропускания в начальной фазе иммуноферментативной реакции. Оценивая параметры тренда, нетрудно вычислить концентрации антигенов или антител в исследуемой пробе.

При регистрации тренда светопропускания с помощью фотоприемника модель электрического сигнала представляется суммой собственно тренда $\theta(t)$ и случайного процесса $\sigma \cdot \xi$

$$y(t) = \theta(t) + \sigma \xi, \tag{1}$$

где $\theta(t) = \theta - td$; θ — начальное светопропускание; $-d$ — скорость уменьшения светопропускания; t — текущее время; ξ — центрированная случайная величина с единичной дисперсией; σ — среднее квадратическое отклонение шумов фотоприемника и стохастических процессов эмиссии зондирующего излучения.

Таким образом, по наблюдениям случайной величины $y(t)$ необходимо получить оценку тренда $\hat{\theta}(t)$, т.е. получить оценки величин $\hat{\theta}$ и $-\hat{d}$.

П о с т а н о в к а з а д а ч и

Сущность проблемы оценки параметра тренда сводится к созданию устройства-оценщика, преобразующего аналоговый сигнал $y(t)$ в выходной сигнал $\hat{\theta}(t)$, который является оценкой, желательно оптимальной. Любой оценщик описывается некоторой математической процедурой над входной переменной. Оптимальность оценки определяется в смысле какого-либо критерия качества, который соотносит оценку $\hat{\theta}(t)$ и параметры θ и d .

Существует ряд общих методов построения оценок $\hat{\theta}_0$ в случае независимых наблюдений (метод наибольшего правдоподобия, байесовские, обобщенные байесовские оценки и т.д.). Общим недостатком этих методов является то, что переход от оценки $\hat{\theta}(t_n)$, построенной по n наблюдениям, к оценке $\hat{\theta}(t_{n+1})$ требует сложного пересчета с использованием всех предыдущих наблюдений. Это обстоятельство заставляет проектировщика увеличивать ресурсы памяти оценщика. Поэтому представляется актуальным проектирование рекуррентного оценщика, который не требует сложного пересчета, например, такого, в котором оценка $\hat{\theta}(t_{n+1})$ в момент времени t_{n+1} получается непосредственно из наблюдения $y(t_{n+1})$ и предыдущей оценки $\hat{\theta}(t_n)$ в момент времени t_n .

Если оценщики (классический и рекуррентный) соотносят оценку параметра с самим параметром так, что на определенном этапе обработки сигнала дисперсии

оценок $D(\hat{\theta}_0)$ оказываются равными, то на информационной основе можно показать, что рекуррентное устройство эффективнее интервального по скорости получения оценки параметра положения сигнала, по крайней мере, в 1,5 раза. Наибольший эффект от использования рекуррентной процедуры получается при большом динамическом диапазоне изменения сигнала. Следствием этого преимущества является освобождение канала ввода информации в вычислитель оценщика, другими словами, рекуррентная процедура более эффективна по критерию получения единицы фишеровской информации на единицу шенноновской.

Структура любого современного оценщика включает в себя аналого-цифровой преобразователь и вычислитель с каналом ввода информации. В связи с этим модель (1) модифицируется к виду

$$y_n = \theta_n + \xi_n \cdot \sigma; \quad \theta_n = \theta - nd, \quad (2)$$

где $n = 0, 1, 2, \dots, K$ – номера отсчетов в моменты времени t_n .

Модель (2) показывает, что математическое ожидание $E(y) = \theta_n$ – некоторой величине, изменяющей свое значение по линейному от времени закону. Естественно, что при известной стабильности зондирующего излучения и использовании в качестве фотоприемников ФЭУ, фотоэлементов с внешним фотоэффектом, а также полупроводниковых фотодиодов дисперсия сигнала конечна $D(y) \leq \infty$.

Таким образом, найдем алгоритм, согласно которому оценщик должен по наблюдениям величины y_n в дискретные моменты времени t_n производить оценку $\hat{\theta}_n$ в классе рекуррентных процедур, т.е. строить следующую зависимость $\hat{\theta}_{n+1} = f(\hat{\theta}_n, y_{n+1})$, где $\hat{\theta}_{n+1}$ и $\hat{\theta}_n$ – оценки математического ожидания величины сигнала y в моменты $n+1$ и n соответственно, y_{n+1} – выборочное значение входного сигнала.

Рекуррентная процедура

В условиях модели (2) скорость изменения математического ожидания – тренда величины y может быть оценена с помощью модификации метода стохастической аппроксимации Роббинса–Монро, предложенной Дупачем [2].

В случае выполнения следующих положений:

а) $\theta_{n+1} - (1+n^{-1})\theta_n = O(n^{-\omega})$ при $\omega > \alpha$ и $0,5 < \alpha < 1$;

б) $a > 0, a_n > a/n^\alpha$;

в) существует случайная величина z^* , для которой

$$E(z_n^* / x_1, x_2, \dots, x_n) = M_{n+1}(x_n^*) \quad \text{и} \quad D(z_n^* / x_1, \dots, x_n) \leq \delta^2,$$

где $M(x)$ – монотонная функция регрессии с корнем θ_n и $M_n(x) = M(x - \theta_n + \theta_n)$ с корнем θ_n , процедура вида:

$$x_n^* = (1+n^{-1})x_n, \quad x_{n+1} = x_n^* - a_n z_n^* \quad (3)$$

дает оценку корня функции регрессии на любом шаге n с точностью:

$$E(x_n - \theta_n)^2 = \begin{cases} O(n^{-\alpha}) & \text{для } \omega \geq 1,5\alpha \\ O[n^{-2(\omega-\alpha)}] & \text{для } \omega < 1,5\alpha. \end{cases} \quad (4)$$

Условие (а) выполняется для случая линейного тренда (2) с $\omega = 1$, тогда из выражения (4) следует, что скорость сходимости будет наибольшей при $\alpha = 2/3$, т.е. $E(x_n - \theta_n)^2 = O(n^{-2/3})$. Для линейных трендов при $\theta = 0$ и $\omega \rightarrow \infty$ $E(x_n - \theta_n)^2 = O(n^{-1})$, что соответствует скорости сходимости классических несмещенных оценок [3, с.90].

Выберем величину z^* , по которой строится оценка тренда. Использование в качестве z^* наблюдаемой величины сигнала y_n не удовлетворяет условию (в). Действительно, согласно модели (2), $E(y_n) = \hat{\theta}_n$.

Положим $z_n^* = F(y_{n+1} - x_n^*)$, тогда $E(z_n^*) = M(\theta_{n+1} - x_n^*) = M_{n+1}(x_n^*)$. Кроме этого можно показать, что поскольку дисперсия $D(y)$ ограничена, то ограничена и дисперсия $D(z_n^*)$, а значит, и выполнено условие (в).

Как показано в работе [4], асимптотическая эффективность оценок в процедурах рекуррентного оценивания достигается в случае выбора функции:

$$F(y_{n+1} - x_n^*) = \frac{f'(y_{n+1} - x_n^*)}{I(x_n^*) f(y_{n+1} - x_n^*)}, \quad (5)$$

где $I(x_n^*)$ - фischerовская информация; $f(y - x^*)$ - плотность функции распределения вероятностей величины y при параметре сдвига x^* .

Такой выбор функции использует информацию о виде распределения компоненты y_n и связан с методом максимального правдоподобия (ММП).

Однако в практических случаях информация о виде распределения весьма ограничена, что приводит к несостоятельности оценок ММП. В работе [5] был предложен робастный метод построения оценок, рассчитанный на наихудшее по некоторому критерию распределение в пределах заданного класса. Известно [5], что в классе невырожденных распределений, для которых величина плотности вероятностей $\rho(0) \geq 1/2$, $\beta > 0$, т.е. в условиях практически полного отсутствия априорных сведений о распределении, наименее благоприятным является распределение Лапласа $\rho(x) = (1/2\beta) e^{-|x|/\beta}$.

Подстановка указанного выражения в функцию (5) дает

$$F(y_{n+1} - x_n^*) = \beta \operatorname{sign} [y_{n+1} - x_n^*]. \quad (6)$$

Соответственно искомая процедура оценивания приобретает следующий вид

$$x_n^* = (1 + n^{-1}) x_n, x_{n+1} = x_n^* + (\beta/n^d) \operatorname{sign}(y_{n+1} - x_n^*). \quad (7)$$

Для линейного тренда без смещения $d = 1$, в общем случае $d = 2/3$. Процедура (7) в случае оценивания линейного тренда дает состоятельную оценку математического ожидания случайной величины y_n на шаге $n-1$, в общем случае - асимптотически несмещенную и в случае 100% начального светопропускания ($\theta=0$) - асимптотически эффективную.

Ввиду использования на входе алгоритма (7) лишь знака разницы прогноза x_n^* и реализации y_{n+1} назовем эту процедуру сигнатурным рекуррентным алгоритмом.

Анализ сложности оценщика

Для анализа сложности сигнатурного рекуррентного оценщика тренда привлечем аппарат теории конечных автоматов. Поскольку любое цифровое вычислительное устройство представляет собой конечный автомат определенного базиса, то сложность

алгоритма свяжем с оценкой сложности конечного автомата, реализующего этот алгоритм.

Канонические уравнения ограниченно-детерминированного оператора, подлежащего реализации, могут быть представлены в виде [6]

$$\begin{aligned} q_j(t) &= \psi_j[x_1(t), \dots, x_m(t), q_1(t), \dots, q_{\tilde{k}}(t)] \\ z_i(t) &= \varphi_i[x_1(t), \dots, x_m(t), q_1(t), \dots, q_{\tilde{k}}(t)], \end{aligned} \quad (8)$$

где $j = 1, 2, \dots, \tilde{k}$; $i = 1, 2, \dots, n$; \tilde{k} - логарифм числа состояний оператора или логарифмический вес; m, n - длина слов входного и выходного алфавитов соответственно.

Обозначим класс операторов, к которому принадлежит оператор (8), через $R_{m, n, k}$.

Асимптотическая оценка сложности реализации оператора данного класса при произвольном базисе элементов имеет вид [6]

$$L(m, n, k) \sim \rho \left[n \frac{2^{m+k}}{m+k} + k \frac{2^{m+k} - 2^k}{m+k} \right], \quad (9)$$

при $m+k \rightarrow \infty$ и $(\lg n)/(m+n) \rightarrow 0$, где ρ - удельная стоимость элементов базиса.

Используем оценку (9) для сравнения различных методов оценивания.

Пусть классический оценщик вычисляет оценку до точности $1/2^{\ell}$ от величины диапазона изменения сигнала, тогда логарифм числа состояний автомата совпадает с длиной слова выходного алфавита, т.е. $n=k=\ell$. При проведении же ρ шагов усреднения и использовании ℓ бит информации на выборку, получим, что $m=\rho \cdot \ell$. При подстановке полученных значений в оценку (9), имеем $L_1 \approx (2\rho/\rho)2^{\rho\ell}$.

В рекуррентной схеме оценивания на каждом шаге оценщику необходимо лишь ℓ бит информации о выборочном значении и r бит о номере шага, т.е. $m=\ell+r$, где $r=\log \rho$. С учетом этого оценка $L_2 = [2\rho\ell / (2\ell + \log \rho)] 2^{2\ell}$.

В рекуррентном сигнатурном оценщике $m=\ell+r \approx r$, и, следовательно, $L_3 = [2\rho\ell / (r+\ell)] \cdot 2^{r+\ell}$.

При одинаковой эффективности оценивания, т.е. при равных r $L_1 > L_2 > L_3$. Если сигнатурный алгоритм не обеспечивает асимптотической эффективности классической оценки и требует большего числа шагов для ее достижения, последнее неравенство сохраняется по-прежнему.

Результаты численного эксперимента

Проверка полученного сигнатурного рекуррентного алгоритма была осуществлена на основе численной модели с использованием ЭВМ. Программная модель оценщика приведена на рис.1 и содержит генератор линейного тренда, генератор случайных чисел и собственно оценщик, состоящий из блоков прогнозирования и формирования оценки. Входы b, d и σ служат для выбора параметров тренда, а α и β определяют режим оценщика.

Рис.2 иллюстрирует процесс оценки на начальных шагах итерации сигнатурного рекуррентного оценщика.

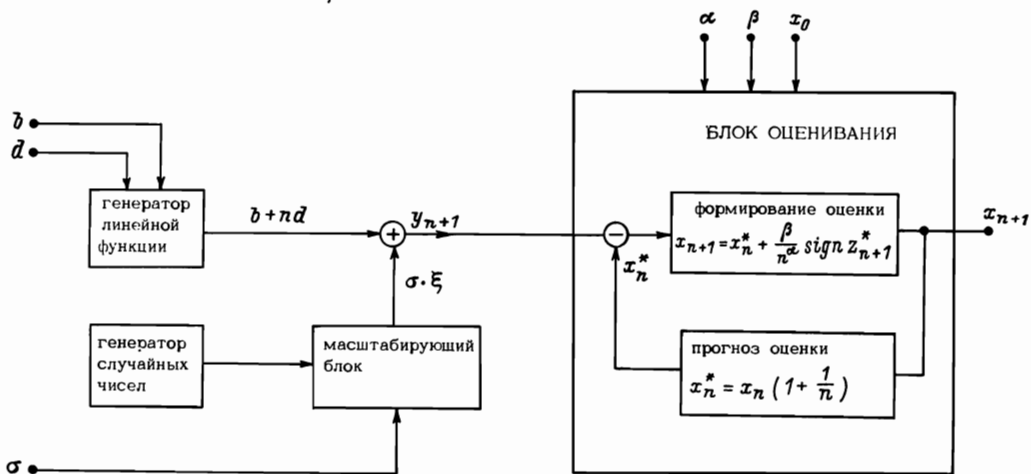


Рис.1. Программная модель рекуррентного сигнатурного оценщика параметров линейного тренда

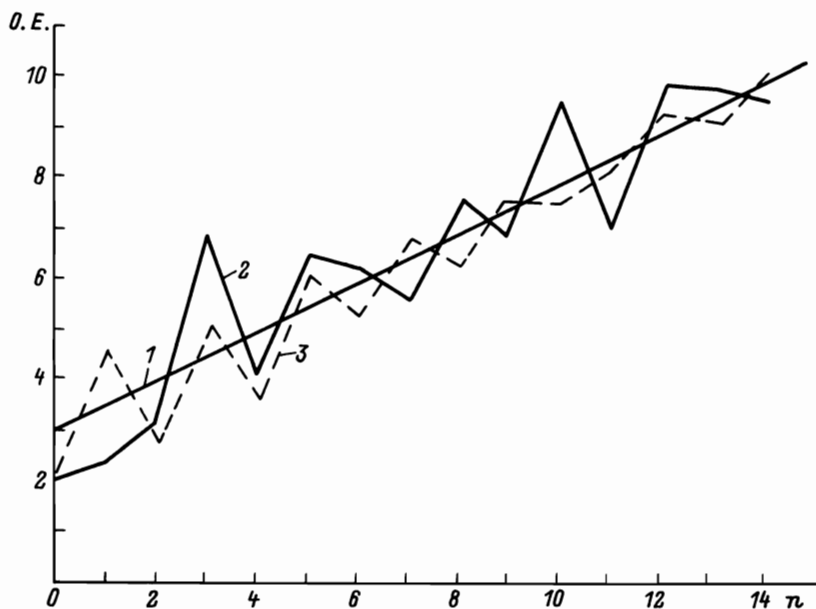


Рис.2. Оценка параметра тренда на первых шагах итерации:
 1 - тренд математического ожидания; 2 - выборочное значение случайной величины; 3 - оценочное значение тренда

В таблице приведены сведения о скорости сходимости алгоритма (7).

Полученные данные соответствуют теоретическим результатам, полученным при анализе алгоритма в п.2 настоящей работы.

Обсуждение результатов.

Использование микропроцессорных устройств в приборостроении позволяет при-

Таблица

Скорость сходимости рекуррентного
сигнатурного алгоритма оценки параметров
линейного тренда

Номер шага n	Модель тренда $\beta + nd$	Зашумлен- ная модель тренда $\beta + nd + \delta f$	Прогноз оценки x_n^*	Оценка x_{n+1}
1	9,00	10,86	16,29	10,00
2	11,00	12,58	19,64	24,44
3	13,00	11,35	22,22	26,18
4	15,00	13,90	24,35	27,77
5	17,00	17,63	26,19	28,22
6	19,00	19,71	27,83	30,56
7	21,00	22,81	29,30	31,80
8	23,00	24,90	30,66	32,97
9	25,00	26,50	31,91	34,06
10	27,00	27,75	33,08	35,10
21	49,00	51,99	51,91	50,63
22	51,00	54,75	55,50	54,26
23	53,00	52,02	56,71	57,91
24	55,00	52,67	57,91	59,08
25	57,00	60,09	59,08	60,22
26	59,00	59,16	60,24	61,36
27	61,00	62,42	61,39	62,48
28	63,00	63,29	62,53	63,58
29	65,00	69,79	65,72	64,68
30	67,00	64,26	66,89	67,91
41	89,00	88,38	89,44	90,26
42	91,00	90,18	90,75	91,57
43	93,00	93,72	93,66	92,86
44	95,00	96,33	96,58	95,79
45	97,00	95,33	97,95	98,73
46	99,00	98,29	99,31	100,08
47	101,00	102,73	102,18	101,43
48	103,00	101,44	103,57	104,31
49	105,00	103,94	104,94	105,68
50	107,00	108,21	107,77	107,04

менять достаточно сложные алгоритмы статистической обработки сигналов, поступающих с датчиков. При этом на аналоговую часть целесообразно возложить минимальные функции по обработке сигнала с целью их удешевления и уменьшения габаритных характеристик, особенно в многоканальных приборах. Как правило, аналоговый тракт содержит предварительный и нормирующий усилители, последний подключен к аналого-цифровому преобразователю. Вся дальнейшая обработка осуществляется на программируемых средствах МПЦ.

Наиболее сложным, дорогостоящим и "медленным" элементом типового тракта аналогового ввода сигналов в вычислитель является аналого-цифровой преобразователь.

Полученный же алгоритм оценивания в качестве входной информации использует лишь знак разности аналогового входного сигнала и выработанный вычислитель оценки. Это дает возможность предложить иную реализацию входного тракта, изображенную на рис.3.

Использование компаратора и цифроаналогового преобразователя дает существенные преимущества в быстродействии, сходимости и экономичности. Комбинация ЦАП-компаратор превосходит АЦП на порядок по пропускной способности (C бит/с) и более чем на порядок по потребляемой мощности ($A_{\text{п}}$ Дж/бит) [7]. Учитывая необходимость применения в комбинации с АЦП устройств выборка-хранение, преимущество обсуждаемой структуры становится еще заметнее.

Таким образом, предлагаемый рекуррентный сигнатурный оценщик имеет определенные преимущества перед классическими в части меньшего объема ОЗУ, а также сходимости и быстродействия аналогового ввода. Представляется целесообразной реализация предложенного оценщика на базе однокристалльных микроЭВМ типа 1816BE35, 1816BE48 и 1816BE55.

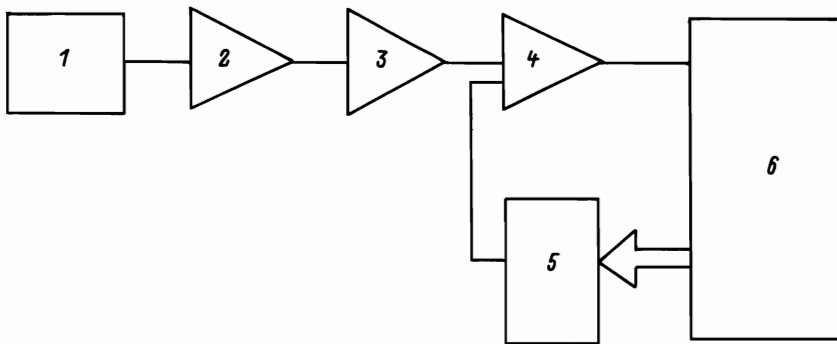


Рис.3. Структурная схема оценщика:
 1 - Фотодатчик; 2 - усилитель; 3 - нормирующий усилитель;
 4 - компаратор; 5 - цифроаналоговый преобразователь;
 6 - микропроцессорное устройство

Выводы

Разработан рекуррентный сигнатурный алгоритм оценки параметров тренда сигнала для фотометрических анализаторов биосубстанций при кинетических исследованиях. Алгоритм робастен относительно выбросов сигнала с практически неизвестной плотностью распределения вероятностей. Поскольку алгоритм оценивания в качестве входной информации использует лишь знак разности аналогового входного сигнала и выработанной оценки, структура сигнатурного оценщика может быть реализована на основе ЦАП, компаратора и однокристалльной микроЭВМ, что в свою очередь обуславливает преимущество последнего в части стоимости и быстродействия.

Предлагаемая структура оценщика позволяет реализовывать и другие сигнатурные алгоритмы для оценки параметров трендов различной зависимости во времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мусил Я., Новакова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах. - М.: Мир, 1984, - 216 с.
2. Dupac V. A Dynamic Stochastic Approximation Method, The Annals of Mathematical Statistics, 1965, V.36, N6, P. 1695-1702.
3. Левин Б.Р. Теоретические основы статистической радиотехники. В трех книгах. Книга 2-я. - М.: Советское радио, 1975, - 392 с.
4. Невельсон М.В., Хасьминский Р.З. Стохастическая аппроксимация и рекуррентное оценивание. - М.: Наука, 1972, - 304 с.
5. Цыпкин Я.З., Поляк Б.Т.//Динамика систем. Математические методы теории колебаний. Вып.12. Горький: Изд-во Горьк.ун-та, 1977, с.22-46.
6. Кобринский Н.Е., Трахтенброт Б.А. Введение в теорию конечных автоматов. - М.: Физматгиз, 1962, - 404 с.
7. Алексенко А.Г., Коломбет Е.А., Стародуб Г.И. Применение прецизионных аналоговых микросхем. - М.: Радио и связь, 1985, - 304 с.