

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭВМ

УДК 61.007 : 61 : 612.822

Б. Я. ПЯТИГОРСКИЙ, В. Л. ЧЕРКАССКИЙ

(Киев)

ОПТИМИЗАЦИЯ ВХОДНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ДЛЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕЖИМЕ УПРАВЛЯЕМОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Идентификация сложных систем связана с совместным решением двух задач. Во-первых, на основании получаемой экспериментально информации выясняются структурно-функциональные свойства исследуемой системы, в результате чего может быть построена ее модель. Во-вторых, определяется, какие входные воздействия обеспечивают нахождение требуемой реакции системы, т. е. устанавливаются оптимальные (точнее, квазиоптимальные) правила управления этой системой.

Однако решение обеих задач при идентификации нейрофизиологических систем осложняется тем, что наши знания об этих системах в большинстве случаев неполны и недостаточно определены. Это, естественно, не позволяет создавать адекватные модели, прогнозирующие с высокой точностью поведение системы. Тем не менее актуальность задач отыскания необходимых управляющих воздействий для нейрофизиологических систем не позволяет откладывать их решение на неопределенный срок до получения полной информации об объекте.

Имеются предпосылки к тому, что решение второй задачи в отдельных случаях получается при условии неполной информации об объекте [1]. Более того, выбор оптимальных управляющих воздействий может быть использован как для приведения объекта к требуемому режиму функционирования, так и служить для изучения и проверки его гипотетических моделей.

Задачей настоящей работы являлось нахождение для системы афферентные волокна — синапсы — нейрон оптимальных по некоторому критерию комбинаций межстимульных интервалов (МСИ). Эта задача тесно связана с вопросами кодирования информации в нервной системе на основе определенных соотношений последовательных межстимульных интервалов. Экспериментальные [2, 3] и модельные [3, 4] исследования подтверждают возможность такого кодирования.

Положительное решение поставленной задачи, во-первых, открывает путь к направленному поиску обнаруженных комбинаций МСИ в естественной активности нейронов, во-вторых, позволит проверить возможную функциональную значимость выбранных в качестве критериев выходных параметров системы и, в-третьих, поможет уточнить наши представления о пластичности синаптической передачи.

Поиск оптимальных входных воздействий может быть осуществлен различными способами: с помощью перебора вариантов, что является традиционным методом в нейрофизиологии; используя стохастические методы; на основе одного из методов математического программирования, использование которых стало возможным благодаря применению вычислительной техники в нейрофизиологических исследованиях. Основным отличием применения этих методов в управляемом эксперименте по

сравнению с экспериментами на моделях является то, что в первом случае поверхность отклика, на которой осуществляется поиск экстремума, задается не в виде функциональной зависимости, а чисто «физически», т. е. для определения реакций объекта на каждое конкретное воздействие используется непосредственно сам объект. В связи с этим отличием при выборе метода оптимизации особенно важно минимизировать требуемое количество итераций, поскольку время исследования ограничено периодом стабильности свойств самого объекта. Это условие становится еще более очевидным, если учесть характерные для биологических объектов флуктуации в реакциях объекта, что обуславливает проведение многократных измерений в каждой точке.

При использовании методов математического программирования исходная задача может быть формализована следующим образом: требуется найти такой вектор входных воздействий $\{x\}_{opt}$, который удовлетворяет ограничениям

$$x_i \geq A \quad (i = 1, \dots, N); \quad \sum_{i=1}^N x_i = T \quad (1)$$

и обеспечивает минимальное значение функции

$$K_N = f(x_1, x_2, \dots, x_N), \quad (2)$$

где x_i — длительность i -го межстимульного интервала; N — количество МСИ в наборе; A — минимально допустимый МСИ (ограничен периодом рефрактерности системы); T — общая длительность набора МСИ (определяет среднюю частоту стимулов, не изменяющуюся в процессе поиска); K_N — критерий оптимизации; $f(x)$ — исследуемая функция, заданная на «физическом уровне».

Методика и аппаратно-программное обеспечение. В соответствии с поставленной задачей был выбран объект исследования и изучены его электрофизиологические свойства [5]. Использовались идентифицированные нейроны правого париеального ганглия пресноводного легочного моллюска *катушка роговая*. Стимуляция ряда нервов, отходящих от окологлоточного кольца, вызывает в этих нейронах моносинаптические возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП). Отсутствие вставочных нейронов подтверждено обычными электрофизиологическими тестами. Следует отметить, что эти реакции изменяются при регулярном предъявлении одинаковых стимулов, причем наблюдаются как колебания величины ВПСП относительно их среднего значения (при редких стимулах), так и изменения по типу депрессии или облегчения (при более высокой частоте стимуляции). Для экспериментов использовали нервы. Стимуляция которых вызывала более стабильные реакции.

Препарат, представляющий собой изолированное окологлоточное кольцо ганглиев, находился в проточной камере с физиологическим раствором. Внутриклеточная регистрация и гиперполяризация (для подавления импульсной активности) нейронов осуществлялась посредством стеклянных микроэлектродов сопротивлением 20—30 МОм. Сигналы, отводимые микроэлектродом, подавались на усилитель биопотенциалов УБМ. Стимуляция нервов производилась с помощью всасывающих электродов, подключенных через радиочастотное или оптронное изолирующее устройство к стандартному стимулятору. Запуск стимулятора происходил в момент подачи соответствующей команды от ЭВМ.

Связь экспериментальной установки с ЭВМ осуществлялась с помощью КАМАК-оборудования, входящего в состав стандартного измерительно-вычислительного комплекса ИВК-1. Дополнительный модуль обеспечивал связь ЭВМ с комплексом графического представления и регистрации результатов (дисплей КОД-2 и графопостроитель РДД). Более подробно базовое аппаратное обеспечение системы описано ранее [6].

Состав аппаратного обеспечения соответствовал общей структуре системы управляемого эксперимента, которая (рис. 1) характеризуется следующими особенностями: 1) циклическим характером работы в про-

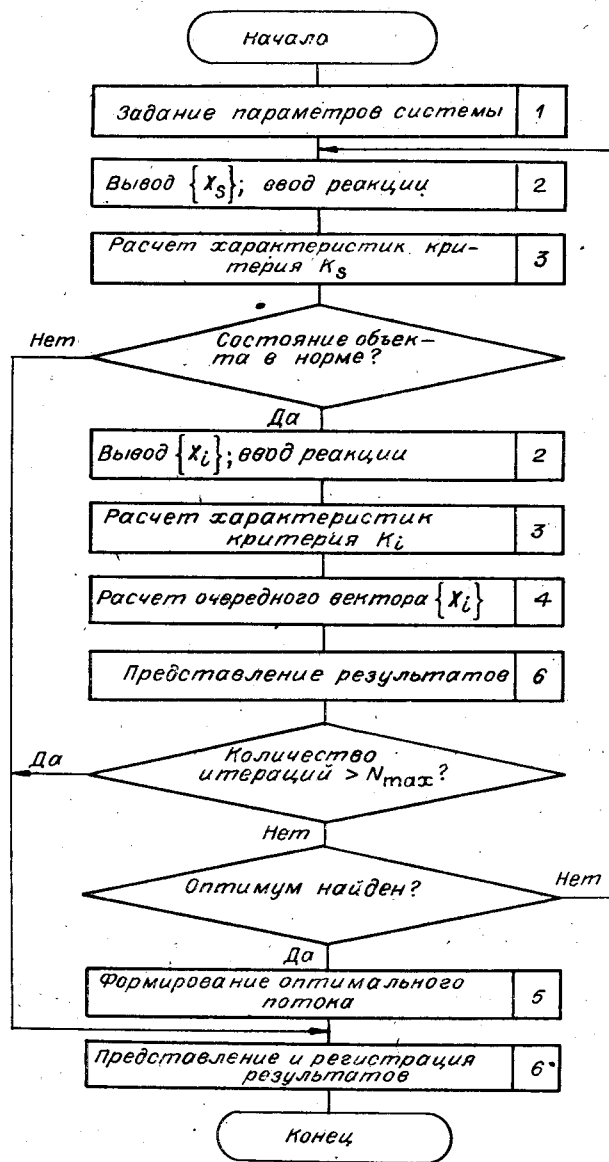


Рис. 1. Общая схема функционирования системы управляемого эксперимента

цессе отыскания оптимального набора МСИ; 2) постоянным контролем состояния объекта.

Программное обеспечение (ПО) построено по модульному принципу и представляет собой набор независимых программ, обмен информацией между которыми осуществляется с помощью файлов, хранящихся на внешних устройствах комплекса. Структуры данных в этих файлах, а также передача параметров всем программам стандартизованы.

Базовый вариант системы состоит из шести подсистем (ПС). ПС1 (нумерация дана в соответствии с рис. 1) обеспечивает задание параметров системы (основные параметры будут рассмотрены ниже). ПС2 поддерживает обмен информацией между объектом и системой автоматизации, причем обеспечивается параллельная работа четырех импульсных и двух аналоговых каналов ввода, а также двух импульсных каналов вывода информации из ЭВМ. ПС3 вычисляет статистические характеристики (среднее значение, дисперсия) показателя, по которому ведется контроль состояния объекта либо производится оптимизация. ПС4 —

подсистема оптимизации — является ядром системы и определяет очередной вектор МСИ $\{x_i\}$ на основе информации, полученной ранее в текущем эксперименте. ПС5 обеспечивает проверку правильности найденного в эксперименте оптимального набора МСИ. Наконец, ПС6 формирует, представляет для визуального контроля и при необходимости регистрирует результаты эксперимента.

ПО разработано и эксплуатируется под управлением операционной системы РАФОС. Задачи вычислительного характера (оптимизация, вычисление критериев) написаны на языке Фортран-IV, для организации ввода — вывода и работы с нестандартными внешними устройствами использованы Макроассемблер и структурный Ассемблер PL-11. Объединение набора независимых программ в единую систему осуществляется с помощью программ, написанных на языке пакетной обработки BATSН. Такая структура ПО обеспечивает значительную гибкость системы, прежде всего за счет создания набора программ расчета критериев оптимизации, а также за счет легкой перестройки системной BATSН-программы.

Центральная ПС — подсистема оптимизации. Проведенный ранее винеровский анализ исследуемого объекта [7] продемонстрировал существенную роль нелинейных свойств нейрона в процессе передачи последовательностей потенциалов действия. Поэтому в качестве основы ПС4 был выбран один из методов нелинейного математического программирования — метод скользящего допуска [8], обеспечивающий нахождение минимума заданной функции. Особенности этого метода являются относительно быстрая сходимость, хорошая «приспособляемость» к различным топологическим особенностям поверхности отклика (при данной постановке задачи мало что известно о свойствах этой поверхности), а также возможность использования информации, полученной в «почти допустимых» точках пространства векторов $\{x_i\}$, — в точках, в которых заданные ограничения (1) нарушены незначительно. Для систем, поданных описываемой, желательно использовать несколько различных оптимизационных методов. Такой подход способствует повышению достоверности полученных результатов.

Система автоматизации, аппаратное и программное обеспечение которой охарактеризовано выше, представляет собой относительно сложный комплекс технических и программных средств. Для таких систем важное значение приобретает возможность оперативного контроля исправности всех компонент. Для этой цели в состав ПО системы включена специальная программа тест-модели, а в состав аппаратуры экспериментальной установки — физический имитатор объекта, обладающий заданными свойствами. С помощью тест-моделей можно в автоматическом режиме проконтролировать исправность всей системы.

Результаты и обсуждение. Управляемый эксперимент начинается диалогом с ПС задания параметров. Основные из них могут быть разделены на две группы — параметры подсистемы оптимизации и параметры расчета значения критерия.

Выбор параметров ПС оптимизации должен обеспечивать максимальную скорость сходимости алгоритма. Основными параметрами для этой подсистемы являются: вектор начальных значений МСИ $\{x_0\}$, задающий точку пространства, из которой начинается поиск оптимума; начальная величина D допустимых изменений элементов вектора $\{x_i\}$; точность C поиска оптимального вектора $\{x\}_{opt}$; общая длительность набора МСИ T ; минимально допустимый МСИ, определяемый временем рефрактерности нейрона A .

Параметры для расчета значения выбранного критерия обуславливаются прежде всего конкретным критерием, по которому ведется оптимизация. Выбор самого критерия будет рассмотрен ниже. Для любого критерия оптимизации параметры выбираются так, чтобы обеспечить наибольшую чувствительность по отношению к исследуемым в текущем эксперименте свойствам объекта.

Выбор удачных сочетаний параметров оптимизации и критерия может существенно ускорить нахождение оптимума, а в некоторых случаях является необходимым условием успешного завершения эксперимента.

Для подбора таких сочетаний были проведены эксперименты на математических моделях. Рассмотрим одну из них. Эту модель можно представить следующим образом. На временной оси расположено N ($2 \leq N \leq 10$) точек — оптимальных позиций для N стимулов. Координаты этих точек — параметры модели. Для каждого k -го стимула (k — порядковый номер стимула в наборе) есть только одна соответствующая оптимальная точка, вокруг которой расположено окно шириной $2W$.

Каждый стимул вызывает генерацию модельного ВПСП в виде прямоугольного треугольника. Основания этих треугольников одинаковы, а высота (т. е. амплитуда ВПСП) определяется номером k , вызвавшего ВПСП стимула. Например, если первый стимул вызывает ВПСП с амплитудой a , то второй — $2a$, третий — $3a$ и т. д. Таким образом, введены различные веса разных (по номеру) стимулов входного набора.

Амплитуда модельного ВПСП зависит также от позиции стимула на временной оси. При попадании k -го стимула в k -е (т. е. «свое») окно амплитуда соответствующего ВПСП возрастает, причем тем больше, чем ближе точка оптимума. При непопадании в соответствующее окно амплитуда ВПСП уменьшается. Таким образом, введена чувствительность модели к временной структуре входного набора стимулов.

В качестве критерия оценки реакции модели выбиралась суммарная площадь модельных ВПСП (в предположении, что суммация ВПСП, вызванных разными стимулами, происходит линейно). Очевидно, что такая модель имеет один глобальный и ряд локальных оптимумов.

Для модели выбирались следующие параметры: $\{x\}_{\text{opt}} = \{300, 200, 100\}$, $W = 30$, $N = 4$. Все временные параметры даны в относительных единицах.

На рис. 2 приведены примеры вычислительных экспериментов на модели. Система запускалась 5 раз, причем каждый последующий запуск осуществлялся с начальным вектором, который в предыдущем эксперименте был получен как оптимальный. Представлялось, что такой подход позволит последовательно приблизиться к оптимальной комбинации МСИ. Критерием окончания поиска являлось уменьшение величины F до заданного значения (рис. 2, а, в).

Величина F — это показатель, формирующийся при использовании метода скользящего допуска [8] на основании суммы нарушений ограничений (1), а также текущего значения диапазона D . График $F(i)$ (i — номер итерации) поэтому характеризует близость текущего вектора $\{x\}_i$ к области пространства, заданной ограничениями. Метод оптимизации обеспечивает монотонное снижение $F(i)$, причем выполнение условия $F \leq C$, где C — заданное значение точности, является условием завершения поиска оптимума.

На рис. 2, а и в показаны только изменения $F(i)$ в области относительно небольших значений F . Пяти запускам системы соответствуют пять монотонно убывающих фрагментов зависимостей $F(i)$.

Процесс поиска оптимума, естественно, удобно также характеризовать зависимостями величины критерия оптимизации от номера итерации $K(i)$ (рис. 2, б, г). Зависимость $K(i)$ — одна из важных характеристик исследуемой системы.

Таким образом, каждый оптимизационный эксперимент может быть охарактеризован двумя зависимостями $K(i)$ и $F(i)$, а также последовательностью использованных в процессе поиска векторов $\{x\}_i$.

Эксперименты, результаты которых представлены на рис. 2, а — г, отличались по следующим показателям:

эксперимент 1 (см. рис. 2, а, б): $D = 50$; $\{x_0\} : \{100, 300, 200\}$, $C = 4$;

эксперимент 2 (см. рис. 2, в, г): $D = 100$; $\{x_0\} : \{400, 50, 100\}$, $C = 4$.

При таких начальных параметрах ни в одном из запусков первого эксперимента не найден ни глобальный, ни локальный оптимум. Вместе

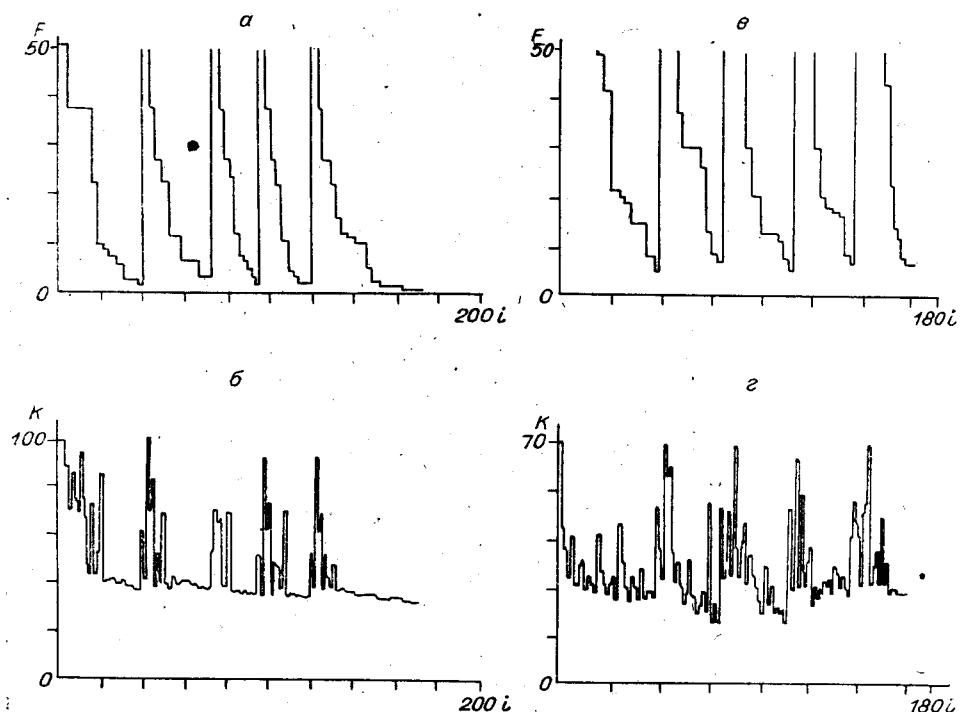


Рис. 2. Результаты вычислительных экспериментов на модели.
 Величины F и K даны в относительных единицах, i — номер итерации

с тем во втором и третьем запуске второго эксперимента был найден глобальный оптимум, а в первом, четвертом и пятом — локальные оптимумы. При этом количество итераций в обоих экспериментах примерно одинаково.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют существенное влияние начальных параметров на конечный результат. Модельные эксперименты позволили получить ряд рекомендаций для последующих натурных экспериментов. Так, целесообразно устанавливать большое значение D ($\sim 0,5T$) и не очень высокую точность. Кроме того, по характеру поиска оптимума оказалось возможным определять некоторые характеристики поверхности отклика. Вычислительные эксперименты дали возможность убедиться в правильности функционирования программных средств, поскольку результаты хорошо соответствовали модели. Например, увеличение ширины окна повышало вероятность нахождения оптимума; оптимальные позиции для стимулов с большим весом обнаруживались с большей вероятностью.

Как структура представленной модели, так и использованный критерий оптимизации в данном случае выбирались практически произвольно. Для опытов на реальных объектах выбор критерия оптимизации является едва ли не важнейшим моментом.

Естественно, что наилучший критерий работы звена нервной системы — оценка деятельности эффекторного органа, управляемого этим звеном. В этом отношении наиболее удобным объектом является система управления двигательными актами. Однако даже в этой системе выбор показателя эффективности работы отдельного нейрона неоднозначен. В нашем случае исследуемая система (афферентные волокна — синапсы — нейрон) в функциональном отношении не может считаться в достаточной степени независимой, поэтому нельзя в чистом виде зарегистрировать конечный результат ее деятельности. Задача выбора критерия эффективности работы такой системы может решаться лишь на основе существующих представлений о работе нервной системы. Пожалуй, не было бы особых возражений, если бы в качестве показателя эффектив-

ВПСП или, если генерация ПД устраняется с помощью гиперполяризации нейрона, площадь ВПСП, превышающих условный уровень порога. В данной работе использовали два критерия функционирования исследуемой системы: площадь суммарного ВПСП, превышающего уровень потенциала покоя, и площадь суммарного ВПСП, превышающего уровень порога нейрона.

В рассмотренных выше экспериментах и в модели каждому входному набору $\{x\}$ соответствовало единственное значение критерия K .

В экспериментах на нейронах моллюсков при последовательном предъявлении фиксированного набора $\{x_s\}$ величина K_s не остается постоянной, причем изменения K_s могут иметь практически произвольный характер.

Не останавливаясь на возможных физиологических причинах изменений эффективности синаптической передачи, следует указать, что они должны так или иначе учитываться в процессе поиска оптимума. Как известно, одним из самых распространенных способов борьбы с флуктуациями, присущими биологическим объектам, является усреднение их реакций на последовательное предъявление одинаковых воздействий. В этом случае можно получить более устойчивые показатели — среднее значение \bar{K}_s и его стандартное отклонение σ_s .

Однако найденные в экспериментах значения \bar{K}_s (каждое значение получено при пятикратном предъявлении одного и того же вектора $\{x_s\}$) все же существенно зависят от времени, т. е. от номера итерации (рис. 3, *e, e*). Характер этой зависимости свидетельствует о том, что простое усреднение по весьма ограниченной выборке (длина выборки ограничена условиями эксперимента) не позволяет устранить влияние нестабильности объекта. В связи с этим для стабилизации процесса поиска оптимума была введена процедура нормировки. Нормировку проводили следующим образом: перед каждым предъявлением очередного тестового набора $\{x\}$; на объект несколько раз подавался фиксированный вектор $\{x_s\}$, в результате чего получали значения $\bar{K}_s(i)$ и $\sigma_s(i)$. Затем подавался тестовый (т. е. выбранный подсистемой оптимизации) вектор $\{x_T\}_i$, для которого также находились значения $\bar{K}_T(i)$ и $\sigma_T(i)$. Полученные величины использовались затем для следующих вариантов нормировки:

$$K_N(i) = \bar{K}_T(i) / \bar{K}_s(i) \quad (3)$$

или

$$K_N(i) = (\bar{K}_T(i) - \bar{K}_s(i)) / \sigma_s(i), \quad (4)$$

где K_N — нормированный критерий оптимизации.

Перед проведением управляемых экспериментов по полной программе проводились предварительные исследования поверхности отклика путем подачи на объект нескольких наборов $\{x_T\}$ в сочетании с $\{x_s\}$. По реакциям объекта на эти наборы рассчитывались значения критерия K_N (формулы (3), (4)). На основании этих данных и рекомендаций, полученных на модельных экспериментах, выбирались параметры начальной настройки для управляемого эксперимента.

Рассмотрим более подробно результаты двух опытов, приведенные на рис. 3, *a — e*. В обоих случаях использовалась нормировка типа (3). В связи с использованием нормировки каждый опыт, кроме графиков $K_N(i)$ и $F(i)$, дополнительно характеризуется кривой $K_s(i)$, представляющей собой показатель стабильности функционирования исследуемой системы.

Первый опыт может служить примером ситуации, когда при относительно стабильном состоянии объекта (см. график $K_s(i)$ на рис. 3, *e*) не удалось обнаружить оптимума. Действительно, из рис. 3, *b* видно, что

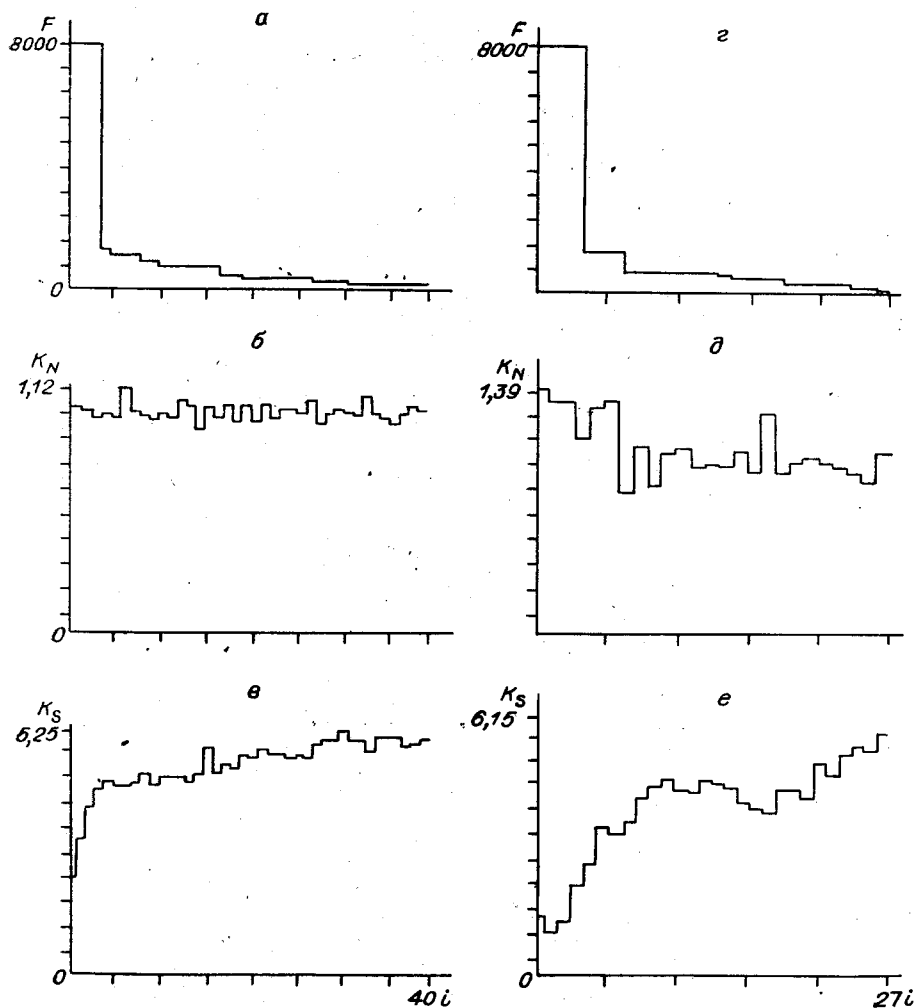


Рис. 3. Результаты экспериментов на нейронах моллюсков.
 Величины F , K_N и K_S даны в относительных единицах, i — номер итерации

значения $K_N(i)$ мало изменялись в процессе поиска несмотря на значительные изменения входных векторов $\{x\}_i$. Эксперимент был прекращен в связи с отсутствием тенденции к снижению на зависимости $K_N(i)$ (последнее значение F на рис. 3, а гораздо больше, чем заданная точность).

Во втором опыте стабильность реакции была значительно хуже (см. рис. 3, в). В то же время наблюдалось явное движение в направлении оптимума (см. рис. 3, д). Эксперимент пришлось прервать, поскольку нестабильность реакции вышла за пределы допустимого.

Таким образом, результаты экспериментов на нейронах моллюсков свидетельствуют, по крайней мере, о потенциальной возможности применения разрабатываемый подход к исследованию свойств синаптических соединений. Как и в модельных экспериментах, существенную роль играют правильно заданные параметры подсистем оптимизации и расчета значения критерия, причем неудачно завершённый поиск (как, например, показанный на рис. 3, а — в) практически всегда может быть отнесен за счет неадекватного выбора этих условий. Дополнительную (в сравнении с модельными опытами) трудность представляют собой биологическая нестабильность и нестационарность объекта исследования, требующая для своего преодоления применения специфических методов нормировки оптимизируемого показателя.

Результаты удачных управляемых экспериментов позволяют получать весьма полезную информацию об объекте, которая в большинстве случаев не могла бы быть найдена с помощью более простых экспериментов.

Заключение. Приведенные в данной работе некоторые результаты применения методики управляемого нейрофизиологического эксперимента с использованием оптимизационных методов продемонстрировали те трудности, с которыми приходится сталкиваться на этапе внедрения в натуральный эксперимент современных методов и систем автоматизации. Проведенная работа позволяет выделить ряд принципиальных с нашей точки зрения моментов.

Во-первых, представляется целесообразным осуществлять выбор критерия, по которому производится оптимизация, в два этапа: определить из общей физиологической задачи необходимый и в то же время экспериментально доступный показатель, а затем сформировать на основе этого показателя скалярную величину, наиболее ярко отражающую изменение реакции объекта.

Во-вторых, необходимо принять меры, снижающие влияние неустойчивости объекта на процесс оптимизации. Одна из таких возможностей — введение соответствующих нормирующих преобразований критерия оптимизации.

В-третьих, выбор начальных параметров настройки системы целесообразно осуществлять на основании предварительных экспериментов на модели. Такой выбор будет тем лучше (и соответственно тем выше будет вероятность успешного завершения натурального эксперимента), чем точнее модель отражает свойства реального объекта.

Найденный в результате управляемого эксперимента оптимум является, безусловно, важной характеристикой системы, открывающей новые перспективы в ее исследованиях и синтезе управляющих воздействий. Важную информацию о характере поведения системы дает сам процесс поиска оптимальных воздействий.

Представляется, что данный подход и сформулированные рекомендации могут быть использованы при решении различных задач, связанных с отысканием оптимальных многопараметрических воздействий для физиологических систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы оптимизации автоматических систем: Сб. статей/Под ред. Я. З. Цыпкина.— М.: Энергия, 1972.
2. Dayhoff T. E., Gerstein G. L. Favored patterns in spike trains. II. Application.— J. Neurophysiol., 1983, v. 49, N 6, p. 1349—1363.
3. Katayama Y., Murata K. Role of microstructure of nerve impulse train in relation to transmission of neuronal activity and coding mechanism of neural information.— Kybernetik, 1974, v. 19, p. 119—126.
4. Tsukada M., Tshii N., Sato R. Temporal pattern discrimination of impulse sequences in the computer-simulated cells.— Biol. Cybern., 1975, v. 17, p. 19—28.
5. Пятигорский Б. Я., Черкасский В. Л., Степанов А. В. Определение топической организации выходов идентифицированных нейронов моллюсков.— Нейрофизиология, 1984, т. 16, № 4, с. 458—463.
6. Зайтман Г. А., Косицкий Н. Н., Пятигорский Б. Я. и др. Проблемно-ориентированный вычислительный комплекс для идентификации нелинейных биологических систем.— Автометрия, 1981, № 4, с. 75—80.
7. Пятигорский Б. Я., Черкасский В. Л., Чваров В. А. Винеровский анализ передачи сигналов идентифицированными нейронами моллюсков.— Нейрофизиология, 1984, т. 16, № 1, с. 49—54.
8. Химмельбау Д. Прикладное нелинейное программирование.— М.: Мир, 1975.

Поступила в редакцию 10 декабря 1985 г.