

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени АБУ РАЙХАНА БЕРУНИ**

---

**Методы обработки биомедицинских сигналов и данных**

Учебное пособие

Ташкент –2008

Магрупов Т.М., Васильева С.А., Турсунов М.А., Расульмухамедова З.  
Методы обработки биомедицинских сигналов и данных: Учебное пособие.  
Ташкент: ТашГТУ, 2008. \_\_\_\_ с.

В пособии рассмотрены основные алгоритмы обработки биомедицинской информации, используемые при построении компьютерных медицинских комплексов. Учебное пособие предназначено для магистрантов по специальности 5A521512 «Медицинские приборы и измерительные системы» направления 5521500 «Приборостроение».

Печатается по решению научно-методического совета Ташкентского государственного технического университета имени Абу Райхана Беруни.

**Рецензенты** К.Н Закиров, канд. мед. наук, зам. глав. врача Республиканского специализированного центра им. акад В. Вахидова;

Ш.М Гулямов, доктор техн. наук, профессор кафедры «Автоматизация производственных процессов» Ташкентского государственного технического университета.

## Предисловие

Учебное пособие "Методы обработки биомедицинских сигналов и данных" построено на методологических принципах системного подхода, т.е. авторы постарались учесть разные аспекты обработки и анализа информации о биологическом объекте.

Эффективное использование существующих методов обработки данных невозможно без знания основных задач анализа сигналов, особенностей фильтрации и исследования сигнальной информации от биообъекта, принципов синтеза специализированной аппаратуры предварительной обработки данных с целью повышения диагностической ценности первичной информации.

Специфической для обработки многопараметрической медико-биологической информации является необходимость сопоставления решения, формируемого автоматическим устройством, с опытом врача, что, в свою очередь, требует использования методов обработки и анализа данных, включающих специалиста в контур управления информационными потоками поэтапного преобразования данных, с целью повышения достоверности принимаемых решений.

Выбор методов обработки информации в значительной мере зависит от целей ее анализа, а также формы представления первичной информации: в виде сигналов, таблиц данных, медицинских изображений различной физической природы и т.д. Разнообразие форм представления данных, а также задач их анализа порождает многообразие математических методов и реализующих их подходов, которые находят широкое применение в различных областях биологии и медицины.

Вначале авторы рассмотрели модели и методы анализа многопараметрической информации, затем особенности анализа одномерных биологических сигналов и вопросы обработки медицинских изображений. Такая последовательность, на наш взгляд, позволит постепенно сформировать системные взгляды на задачу анализа медико-биологической информации как на одну из основных проблем более общей задачи распознавания образов.

## 1. СТРУКТУРА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследований в медико-биологических науках являются живые организмы, как правило – во взаимодействии с комплексом различных факторов внешней среды, часть из которых относится к болезнестворным. Другие факторы направлены на профилактику или лечение болезни. Основным подходом в этом направлении по-прежнему остается эксперимент, а основной его целью – установление закономерностей возникновения различных болезней, механизмов их развития, разработка и проверка эффективности новых методов профилактики и лечения.

В процессе познания в биологии и медицине научный эксперимент выполняет следующие основные функции:

- выступает средством получения новых научных данных;
- является способом выделения общего в серии сходных явлений, обоснования закономерностей, формирования гипотез;
- выступает средством проверки гипотез и теорий, критерием их истинности, основой для выдвижения новых гипотез;
- является относительным гарантом перед применением новых методов диагностики и лечения болезней в клинической практике.

По своей продолжительности различают острый эксперимент (например, воспроизведение острой кровопотери, ожоговой травмы, отравления угарным газом и т.д.) и хронический, который подразумевает длительное наблюдение за экспериментальным объектом (например, животным: введение электродов, операция изолированного желудка по И.П. Павлову, трансплантация органов и тканей и т.д.).

Эксперимент позволяет производить такие воздействия, например, на органы животного (травма, отравление, облучение), которые невозможны и недопустимы в клинике. В эксперименте на животных возможно испытание новых лекарственных препаратов. Некоторые болезни (например, психические заболевания, ряд опухолей, некоторые иммунопатологические состояния) пока в эксперименте воспроизвести не удалось. Сложность устройства человеческого организма несравнима даже с организмом человекообразных обезьян. Поэтому воспроизведение, например, психических нарушений возможно только на аналогичных структурах. Из всего многообразия животного мира наиболее адекватным экспериментальным субстратом является человеческий мозг. Но такие эксперименты запрещены Конвенцией о правах человека. Поэтому в данном случае приходится довольствоваться либо дорогостоящими точными методами клинического наблюдения (магнитно-резонансная томография, цветовая допплерография и т.п.), либо пытаться моделировать подобные состояния на компьютере. Другим важным фактором, обуславливающим

невоспроизводимость многих патологических состояний, является формирование последних в условиях социального окружения и других факторов, специфичных для человеческого общества.

Этапами постановки и проведения эксперимента являются:

формирование рабочей гипотезы, определение цели и задач исследования, выбор конкретных методик, непосредственное проведение эксперимента (серии опытов), фиксация и анализ данных эксперимента, обсуждение и выводы.

Рабочая гипотеза – первое, с чем сталкивается экспериментатор. Это – попытка объяснить какой-либо процесс на основе уровня знаний, имеющегося в настоящий момент. Нельзя просто ставить опыт, не зная, какие предположительно изменения в состоянии объекта в ту или другую сторону можно зафиксировать.

Конечно, можно сказать, что в погоне за каким-либо массивом данных исследователь может пропустить более глубокие закономерности. Однако именно последовательное системное изучение патологического процесса может в конечном итоге привести к получению более-менее целостной картины его развития, сложенной из отдельных «кусочков» исследовательских работ. В противном случае произойдет простое распыление сил, средств и времени без получения сколь-нибудь существенного результата. Подобное «расчленение» исследования на несколько отдельных работ совершенно необходимо, чтобы в каждом конкретном случае абстрагироваться от множества посторонних влияний и оценить вклад каждого фактора в суммарный поток изменений.

Основу проведения эксперимента составляет получение максимально точной (адекватной) модели болезни. Моделирование – это воспроизведение структурно-функционального комплекса болезни в более упрощенной форме для выяснения причин, условий и механизмов ее развития, разработки методов лечения и профилактики.

Требования к модели:

- аналогия причин и условий, вызывающих болезнь и примененных при ее моделировании;
- сходство функциональных и морфологических изменений болезни и ее модели на системном, органном, клеточном и молекулярном уровнях;
- сходство в развитии типичных осложнений;
- эффективность лечения одними и теми же воздействиями.

Например, в патологии, в зависимости от степени упрощения и уровня изучения, можно моделировать: типовые патологические процессы, отдельные нозологические формы болезни, нарушения отдельных органов и систем, нарушения деятельности отдельных клеток и их компонентов, молекулярные нарушения.

При моделировании важным вопросом является выбор животного. Например, язву желудка нецелесообразно вызывать у кроликов – у них часто наблюдаются спонтанные язвы, инфекционный процесс – у крыс – они резистентны к инфекциям. Наиболее часто для проведения экспериментов используются различные лабораторные животные: белые крысы и мыши, кролики, морские свинки, а также беспородные собаки и кошки, реже – овцы, свиньи и другие животные. Некоторые заболевания человека, такие, как корь и скарлатина, вообще невозможно воспроизвести на животных ввиду отсутствия у них того молекулярного субстрата, на котором данная болезнь может существовать.

Конкретные экспериментальные методики, применяемые при моделировании, могут включать «выключение» функции какого-либо органа или ткани (удаление органа, перерезка нерва, пережатие сосуда, фармакологическая блокада и др.), раздражение (стимуляция) функции, моделирование изменений регуляции и баланса химических веществ-метаболитов. Возможно использование метода «включения» какого-либо вещества, чаще нейромедиаторной или гормональной природы, для анализа роли этой субстанции в патогенезе данного состояния. Например, таковым может быть моделирование эндотоксикоза компонентами бактериальных клеток для сравнения формирующегося состояния с патологией, вызванной бактериальной взвесью и доказательства роли именно липополисахаридного компонента в индукции эндогенной интоксикации.

В последние десятилетия широкое распространение получил метод тканевых культур в оценке различных воздействий (в том числе и фармакологических препаратов) на изолированные клетки.

Рассмотрим следующую модель медико-биологического эксперимента [1]. Пусть имеется некоторый *объект*, изменение состояния которого исследуется в ходе эксперимента. В качестве объекта может выступать отдельный организм, группа лабораторных животных (нередко в литературе – серия) и т.д. Состояние объекта измеряется теми или иными показателями (*характеристиками*) по *критериям*, отражающим его существенные характеристики. Примерами критериев являются: выраженность интоксикации, выживаемость в группе животных на определенный период после начала опыта и т.д., примерами характеристик – температура, активность тех или иных ферментов в биологических жидкостях, количественные показатели структуры внутренних органов и т.д.

Эксперимент заключается в целенаправленном *воздействии* на объект, призванном изменить его определенным образом. Собственно, это воздействие – его состав, структура, свойства и т.д. – и есть результат теоретического (теоретической части) исследования. Примерами воздействия являются любые методы воздействия на болезнь с целью ее излечения,

включая потенциальные лекарственные средства, немедикаментозные воздействия, хирургические манипуляции.

Следовательно, при проведении медико-биологического эксперимента необходимо обосновать, что состояние объекта изменилось, причем в требуемую сторону. Но этого оказывается недостаточно. Ведь нужно доказать, что изменения произошли именно в результате произведенного воздействия. Действительно, например, на утверждение о том, что температура тела у экспериментального животного снизилась в результате использования нового испытуемого вещества, можно всегда возразить, – а, может быть, она снизилась бы сама, без каких-либо нововведений, или в результате каких-либо других воздействий? Аналогично, на утверждение о том, что скорость и степень снижения температуры у животных, которым вводился новый препарат, отличаются от того, как это происходило у животных, леченных с применением традиционных препаратов, можно возразить, – а, может быть, сама группа имела до начала эксперимента внутренние отличия, позволившие ей продемонстрировать подобные «успешные» результаты.

Таким образом, для того, чтобы выделить в явном виде результат целенаправленного воздействия на исследуемый объект, необходимо взять аналогичный объект и посмотреть, что происходит с ним в отсутствии воздействий. Традиционно эти два объекта называют соответственно *экспериментальной группой* (иногда основной) и *контрольной группой* (или группой сравнения). На рис. 1 представлена в общем виде структура эксперимента (двойными пунктирными стрелками отмечены процедуры сравнения характеристик объектов).

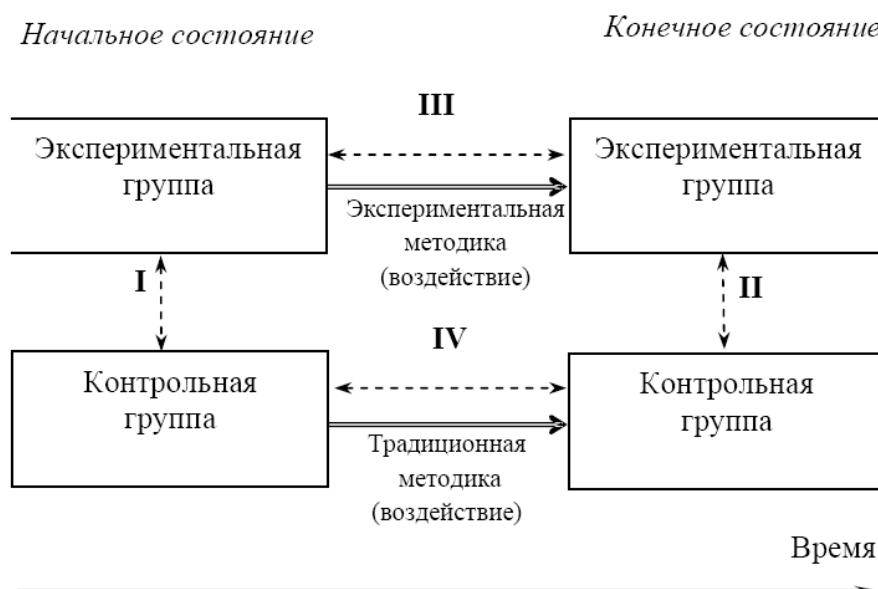


Рис.1. Структура эксперимента

Констатации (в результате сравнения III – рис. 1) различий начального и конечного состояний (динамики) экспериментальной группы недостаточно – быть может, аналогичные изменения происходят и с контрольной группой, что может быть установлено сравнением IV. Поэтому **алгоритм** действий исследователя заключается в следующем:

- 1) На основании сравнения I установить совпадение начальных состояний экспериментальной и контрольной группы;
- 2) Реализовать воздействие на экспериментальную группу;
- 3) На основании сравнения II установить различие конечных состояний экспериментальной и контрольной группы.

После выполнения трех перечисленных шагов можно приступать к изучению зависимостей между различными характеристиками объектов (см. ниже).

При выполнении перечисленных шагов, фактически, косвенным образом реализуется процедура сравнения III, исключающая влияние общих для экспериментальной и контрольной группы условий и воздействий.

Однако прежде чем описывать эти методы, давайте рассмотрим, что понимается под «состоянием объекта» и как это состояние измерять. Проблемами измерений занимается теория измерений, поэтому приведем минимально необходимые сведения из этой теории.

## 2. ЭЛЕМЕНТЫ ТЕОРИИ ИЗМЕРЕНИЙ

Информация, имеющаяся о начальных и конечных состояниях экспериментальной и контрольной группы, определяется проведенными измерениями. Любое измерение производится в той или иной *шкале*, и выбранная шкала определяет тип получающихся данных и множество операций, которые можно с этими данными осуществлять. Поэтому в настоящем разделе дается краткий обзор свойств основных шкал измерений, а затем описываются наиболее распространенные типы экспериментальных данных и методы их первоначальной обработки (до применения статистических методов).

### 2.1. ШКАЛЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Состояние объекта оценивается по тем или иным критериям. В качестве критериев могут выступать: выживаемость животных, степень интоксикации, сохранение жизненно важных функций и т.д. *Оценки* измеряются в той или иной шкале. *Шкала* (условно говоря, шкала – это множество возможных значений оценок по критериям) – числовая система, в которой отношения между различными свойствами изучаемых явлений, процессов переведены в

свойства того или иного множества, как правило – множества чисел.

Различают несколько *типов шкал*. Во-первых, можно выделить *дискретные шкалы* (в которых множество возможных значений оцениваемой величины конечно – например, оценка в баллах – «1», «2», «3», «4», «5») и *непрерывные шкалы* (например, концентрация вещества в ммоль/л или активность фермента в сыворотке крови в мКат/л). Во-вторых, выделяют *шкалы отношений*, *интервальные шкалы*, *порядковые (ранговые) шкалы* и *номинальные шкалы* (шкалы наименований). На рис. 2 отражена также мощность шкал – то есть их «разрешающая способность» (иногда выделяют и иные шкалы, например, шкалу разностей, в которой измеряется (календарное) время).

Рассмотрим [2, 3] свойства четырех основных типов шкал, перечисляя их в порядке убывания мощности. Шкала отношений – самая мощная шкала. Она позволяет оценивать, во сколько раз один измеряемый объект больше (меньше) другого объекта, принимаемого за эталон, единицу. Для шкал отношений существует естественное начало отсчета (нуль), но нет естественной единицы измерений.



Рис.2. Классификация шкал измерений

Шкалами отношений измеряются почти все физические величины – время, линейные размеры, площади, объемы, сила тока, мощность и т.д. В медико-биологических исследованиях шкала отношений будет иметь место, например, когда измеряется время появления того или иного признака после начала воздействия (порог времени, в секундах, минутах), интенсивность воздействия до появления какого-либо признака (порог силы воздействия в вольтах, рентгенах и т.п.). Естественно, к шкале отношений относятся все данные в биохимических и электрофизиологических исследованиях (концентрации веществ, вольтажи, временные показатели

электрокардиограммы и т.п.). Сюда же, например, относятся и количество правильно или неправильно выполненных «заданий» в различных тестах по изучению высшей нервной деятельности у животных.

Шкала интервалов применяется достаточно редко и характеризуется тем, что для нее не существует ни естественного начала отсчета, ни естественной единицы измерения. Примером шкалы интервалов является шкала температур по Цельсию, Реомюру или Фаренгейту. Шкала Цельсия, как известно, была установлена следующим образом: за ноль была принята точка замерзания воды, за 100 градусов – точка ее кипения, и, соответственно, интервал температур между замерзанием и кипением воды поделен на 100 равных частей. Здесь уже утверждение, что температура  $300^{\circ}\text{C}$  в три раза больше, чем  $100^{\circ}\text{C}$ , будет неверным. В шкале интервалов сохраняется отношение длин интервалов. Можно сказать: температура в  $300^{\circ}\text{C}$  отличается от температуры в  $200^{\circ}\text{C}$  в два раза сильнее, чем температура в  $150^{\circ}\text{C}$  отличается от температуры в  $100^{\circ}\text{C}$ .

Порядковая шкала (шкала рангов) – шкала, относительно значений которой уже нельзя говорить ни о том, во сколько раз измеряемая величина больше (меньше) другой, ни на сколько она больше (меньше). Такая шкала только упорядочивает объекты, приписывая им те или иные баллы (результатом измерений является нестрогое упорядочение объектов). Например, так построена шкала твердости минералов Мооса: взят набор 10 эталонных минералов для определения относительной твердости методом царапанья. За 1 принят тальк, за 2 – гипс, за 3 – кальцит и так далее до 10 – алмаз. Любому минералу соответственно однозначно может быть приписана определенная твердость. Если исследуемый минерал, допустим, царапает кварц (7), но не царапает топаз (8), то соответственно его твердость будет равна 7. Аналогично построены шкалы силы ветра Бофорта и землетрясений Рихтера.

Шкалы порядка широко используются в педагогике, психологии, медицине и других науках, не столь точных, как, скажем, физика и химия. В частности, повсеместно распространенная шкала школьных отметок в баллах (пятибалльная, двенадцатибалльная и т.д.) может быть отнесена к шкале порядка. В медико-биологических исследованиях шкалы порядка встречаются сплошь и рядом и подчас весьма искусно замаскированы. Например, для анализа свертывания крови используется тромботест: 0 – отсутствии свертывания в течение времени теста (а через минуту?), 1 – «слабые нити», 2 – желеподобный сгусток, 3 – сгусток, легко деформируемый, 4 – плотный, упругий, 5 – плотный, занимающий весь объем и т.п. Понятно, что интервалы между этими плохо отличимыми и очень субъективными позициями произвольны. В этом случае фраза «Тромботест у исследуемых животных повышался в среднем с 3,3 до 3,7» выглядит

абсурдной. Достаточное количество подобных шкал все еще встречается в экспериментальной токсикологии, экспериментальной хирургии, экспериментальной морфологии.

Частным случаем порядковой шкалы является *дихотомическая шкала*, в которой имеются всего две упорядоченные градации – например, «выжил после эксперимента», «не выжил».

Шкала наименований (номинальная шкала) фактически уже не связана с понятием «величина» и используется только с целью отличить один объект от другого: номер животного в группе или присвоенный ему уникальный шифр и т.п.

## 2.2. ДОПУСТИМЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ

Результаты измерений необходимо анализировать, а для этого нередко приходится строить на их основании производные (вторичные) показатели, то есть, применять к экспериментальным данным то или иное преобразование. Используемая шкала определяет множество преобразований, которые допустимы для результатов измерений в этой шкале [3, 4-7] по теории измерений.

Начнем с наиболее слабой шкалы – *шкалы наименований*, которая выделяет попарно различимые классы объектов. Например, в шкале наименований измеряются значения признака «пол»: «мужской» и «женский». Эти классы будут различимы независимо от того, какие различные термины или знаки для их обозначений будут использованы: «особи женского пола» и «особи мужского пола», или «female» и «male», или «А» и «Б», или «1» и «2», или «2» и «3» и т.д. Следовательно, для шкалы наименований применимы любые взаимно-однозначные преобразования, то есть сохраняющие четкую различимость объектов (таким образом, самая слабая шкала – шкала наименований – допускает самый широкий диапазон преобразований).

Отличие *порядковой шкалы* (школы рангов) от шкалы наименований заключается в том, что в шкале рангов классы (группы) объектов упорядочены. Поэтому произвольным образом изменять значения признаков нельзя – должна сохраняться упорядоченность объектов (порядок следования одних объектов за другими). Следовательно, для порядковой шкалы допустимым является любое монотонное преобразование. Например, если проба тромботеста у животного А – 5 баллов, а у животного Б – 4 балла, то их упорядочение не изменится, если мы число баллов умножим на одинаковое для всех животных положительное число, или сложим с некоторым одинаковым для всех числом, или возведем в квадрат и т.д. (например, вместо «1», «2», «3», «4», «5» используем соответственно «3», «5», «9», «17», «102»).

При этом изменяются разности и отношения «баллов», но упорядочение сохранится.

Для *шкалы интервалов* допустимо уже не любое монотонное преобразование, а только такое, которое сохраняет отношение разностей оценок, то есть линейное преобразование – умножение на положительное число и добавление постоянного числа. Например, если к значению температуры в градусах Цельсия добавить  $2730^{\circ}\text{C}$ , то получим температуру по Кельвину, причем разности любых двух температур в обеих шкалах будут одинаковы. А если от шкалы Цельсия перейти к шкале Фаренгейта, то для любых четырех температур отношение разности первой и второй к разности третьей и четвертой будут одинаковы в обеих шкалах.

И, наконец, в наиболее мощной шкале – *шкале отношений* – возможны лишь преобразования подобия – умножения на положительное число. Содержательно это означает, что, например, отношение масс двух предметов не зависит от того, в каких единицах измерены массы – граммах, килограммах и т.д.

Суммируем сказанное в табл. 1, которая отражает соответствие между шкалами и допустимыми преобразованиями.

Таблица 1

Шкалы и допустимые преобразования

Шкала	Допустимое преобразование
Наименований	Взаимно-однозначное
Порядковая	Строго возрастающее
Интервальная	Линейное
Отношений	Подобия

Как отмечалось выше, результаты любых измерений относятся, как правило, к одному из основных (перечисленных выше) типов шкал. Однако получение результатов измерений не является самоцелью – эти результаты необходимо анализировать, а для этого нередко приходится строить на их основании *производные показатели*.

Эти производные показатели могут измеряться в других шкалах, нежели чем исходные. Например, можно для оценки степени регенерации суставного хряща после его повреждения применять 100-балльную шкалу. Но она слишком детальна, и ее можно перестроить в пятибалльную («1» – от «1» до «10»; «2» – от «10» до «30» и т.д.), или двухбалльную (например, положительная оценка – все, что выше 70 баллов, отрицательная – 70 и меньше). Следовательно, возникает проблема – какие преобразования можно применять к тем или иным типам исходных данных. Другими словами, переход от какой шкалы к какой является корректным. Эта проблема в теории измерений получила название *проблемы адекватности*.

Для решения проблемы адекватности можно воспользоваться свойствами взаимосвязи шкал и допустимых для них преобразований, так как отнюдь не любая операция при обработке исходных данных является допустимой. Так, например, такая распространенная операция, как вычисление среднего арифметического, не может быть использована, если измерения получены в порядковой шкале [3, 8]. Общий вывод таков – всегда возможен переход от более мощной шкалы к менее мощной, но не наоборот (например, на основании оценок, полученных в шкале отношений, можно строить балльные оценки в порядковой шкале, но не наоборот).

Необходимо подчеркнуть, что проблема адекватности возникает не только при переходе от одной шкалы к другой, но и при выборе шкалы для получения первоначальных оценок – непосредственной информации об объекте. И здесь опять справедлив вывод о том, что шкала должна быть адекватна – если она слишком мощная, то возможен большой произвол (в том числе – при измерении качественных характеристик в шкале отношений), если слишком слабая, то происходят потери информации (в том числе – при измерении количественных показателей в номинальной шкале). Например, наверное, нецелесообразно, с одной стороны, оценивать результаты свертывания крови – тромботеста – в 100-балльной шкале, а с другой стороны, оценивать выраженность полиорганной патологии по трехбалльной шкале (по принципу 1 балл – да, 0 баллов – нет, в отношении общего суждения о наличии или отсутствии повреждения для каждого из трех органов: печень, почки и легкие).

### **2.3. ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛ ИЗМЕРЕНИЙ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

В медико-биологических исследованиях, как уже говорилось, порядковые шкалы используются довольно часто. Вернемся к нашему примеру с регенерацией суставного хряща.

При оценке микроскопической картины учитывали: клеточный состав ткани регенерата, степень заполнения дефекта, структуру поверхностных и глубоких слоев, окрашивание матрикса, сращение образовавшейся ткани с окружающим гиалиновым хрящом, степень восстановления субхондрального слоя кости. Эти показатели объединяли с помощью разработанной нами морфологической шкалы оценки заживления поврежденного суставного хряща. Максимальным количеством баллов (до 20) оценивали такие критерии, как клеточный состав ткани, степень заполнения дефекта и восстановление субхондрального слоя кости (табл.2).

Таблица 2

**Морфологические шкалы оценки  
заживления повреждений суставного хряща**

	Критерии	Баллы
<b>1</b>	<b>Клеточный состав ткани в области дефекта</b>	
А	Соответствует нормальному гиалиновому хрящу	20
Б	Более 50% клеток имеют строение хондроцитов	15
В	Менее 50% клеток имеют строение хондроцитов, а большинство – строение фибробластов	10
Г	Наибольшее количество клеток имеют нехондроцитарное строение, встречается единичное число хондроцитов	5
Д	Значительное количество бесклеточных зон. Встречающиеся клетки имеют нехондроцитарное строение	0
<b>2</b>	<b>Степень заполнения дефекта</b>	
А	90-110%	20
Б	75%-89% или 111%-125%	15
В	50%-74% или 126%-150%	10
Г	25%-49% или более 150%	5
Д	менее 25%	0
<b>3</b>	<b>Структура поверхностных слоев дефекта</b>	
А	Соответствуетциальному гиалиновому хрящу	10
Б	Имеется небольшое разволокнение	6
В	Разволокнение средней степени и беспорядочное расположение волокон	2
Г	Значительное разволокнение, непрерывность поверхности нарушена	0
<b>4</b>	<b>Структура глубоких слоев дефекта</b>	
А	Соответствует нормальному гиалиновому хрящу	10
Б	Небольшое разволокнение и образование нескольких маленьких полостей. Клетки в средней зоне расположены столбиками	6
В	Разволокнение средней степени и образование больших и малых полостей. В средней зоне – редкие столбики клеток	2
Г	Значительное разволокнение и образование многочисленных больших и маленьких полостей. Клетки располагаются беспорядочно во всех зонах	0

Продолжение табл.2

	Критерии	Баллы
<b>5</b>	<b>Окрашивание матрикса</b>	
А	Соответствует нормальному гиалиновому хрящу	5
Б	Интенсивность снижена незначительно	4
В	Интенсивность снижена значительно	2
Г	Не окрашивается	0
<b>6</b>	<b>Сращение образовавшейся в области дефекта ткани с окружающим гиалиновым хрящом</b>	
А	Полное сращение и переход одной ткани в другую по всей глубине края дефекта	15
Б	Перерыв или неполное сращение на границе между тканями менее чем на 1/2 глубины края дефекта	10
В	Перерыв или неполное сращение на границе между тканями более чем на 1/2 глубины края дефекта	5
Г	Несращение между тканями по всей глубине края дефекта	0
<b>7</b>	<b>Степень восстановления субхондрального слоя кости в области дефекта</b>	
А	90%-100%	20
Б	75%-89%	15
В	50%-74%	10
Г	25%-49%	5
Д	менее 25%	

Понятно, что, выделив какие-либо уровни по каждому признаку, исследователь приписывает этим уровням соответствующие значения баллов: «5», «10», «15» и т.д., или «0», «2», «4», что, в принципе, безразлично. Использование порядковой шкалы в современных исследованиях нежелательно, хотя и не исключено. И дело здесь не только в известной необъективности, о чем уже говорилось, но и в свойствах самой шкалы порядка. В этой шкале ничего нельзя сказать о равномерности или неравномерности интервалов между соседними значениями оценок. Мы не вправе, к примеру, сказать о том, что регенерация хряща, оцененная на «50», настолько же отличается от регенерации, оцененной на «40», как и процессы, оцененные на «90» и «80». И поэтому совершенно некорректно использование подобных шкал даже в качестве дополнительных аргументов для обоснования эффективности новых методов воздействия на болезнь, поскольку усреднение предполагает сложение значений величины, а операция суммы для порядковых шкал не может быть корректно определена.

Соответственно не могут быть определены и все остальные арифметические и алгебраические действия.

Поэтому, например, утверждение о том, что регенерация хряща в группе животных с применением нового высокоточного малоинвазивного метода хирургического лечения в среднем на 5,5 баллов выше, чем в группе контрольных животных, будет неправомочным, некорректным. Тем более при использовании балльных оценок некорректны (даже абсурдны) утверждения типа: «эффективность экспериментальной методики в 1,6 раза выше контрольной».

Таким образом, **операция вычисления среднего арифметического не является корректной в порядковой шкале**. В принципе, шкалу балльных оценок, также как и другие шкалы порядка, можно использовать в экспериментальных исследованиях, но в этом случае необходимо применять адекватные методы обработки данных, не вычисляя «среднего балла». Корректной характеристикой набора балльных оценок является *медиана* (такое значение оценки, справа и слева от которого расположено одинаковое число оценок в их упорядоченной совокупности).

По приведенным выше соображениям целесообразно использовать такие способы оценки, которые позволяют применить шкалу отношений или шкалу интервалов, а не шкалу порядка. Такими измерениями, например, являются: определение толщины регенерата (мм), числа клеток в объеме ткани регенерата ( $1/\text{мкм}^3$ ), процента заполнения объема дефекта и процента клеток хондрального ряда среди всех клеток в регенерате, времени формирования остеохондральной линии в регенерате.

В общем же случае можно выделить следующие характеристики, измеряемые в шкале отношений: - временные (время изменения показателя после начала воздействия, время реакции, и т.д.);

- скоростные (частоты различных событий, изменений, скорость реакции, движения и т.д. – величины, отнесенные ко времени);
- структурные (массы, объемы, моли и соотнесенные между собой величины – концентрации и т.д.);
- информационные (объем информации).

## 2.4. АГРЕГИРОВАННЫЕ И КОМПЛЕКСНЫЕ ОЦЕНКИ

Как правило, в любом медико-биологическом эксперименте имеется значительное число (десятки, сотни, а иногда и тысячи) субъектов/объектов – от целого организма до его клеток или субклеточных структур и т.д. В результате измерения показателей этих субъектов получается набор их *индивидуальных оценок*. Понятно, что сравнивать между собой и анализировать одновременно все индивидуальные оценки невозможно, да и нецелесообразно, так как всегда существует их разброс, обусловленный

неконтролируемым различием объектов эксперимента (каждый субъект неповторим).

Поэтому для того, чтобы, во-первых, получить обозримое число характеристик и, во-вторых, для того, чтобы сгладить индивидуальные колебания, используют так называемые *агрегированные* (коллективные, групповые, производные) *оценки*. Например, если имелись индивидуальные оценки порога болевой реакции отдельных животных, то агрегированной оценкой будет средний порог болевой реакции в группе.

Получение агрегированных оценок на основании индивидуальных является их преобразованием, и преобразование это следует выполнять корректно. Приведем некоторые корректные процедуры агрегирования для наиболее распространенных в экспериментальных исследованиях показателей.

Для абсолютных величин, измеренных в шкале отношений наиболее типичным является вычисление среднего арифметического по группе. Эта процедура вполне корректна, и обычно ее реализация не вызывает затруднений.

В порядковой шкале для усреднения используют медиану [5, 9]. Если имеется набор индивидуальных баллов, то характеристикой группы будет число ее членов, получивших тот или иной балл (например, 4 животных получили балл «40»). Аналогичным образом агрегируется и информация о выделении уровней – если введены три уровня (например, уровни регенерации: низкий, средний и высокий) и имеется информация о распределении всех членов нескольких групп (контрольных или экспериментальных) по этим уровням, то агрегированной информацией об объединенной группе будет число ее членов, обладающих тем или иным уровнем (вычисляемое как сумма по всем группам числа их членов, обладающих данным уровнем регенерации) – соответствующие примеры приводятся ниже.

Если в настоящем разделе речь шла об агрегировании индивидуальных оценок по группе с целью получения характеристик группы в целом, то в следующем разделе рассматривается проблема агрегирования показателей, характеризующих один и тот же объект.

Нередко встречаются случаи, когда какое-либо изучаемое явление, процесс характеризуется несколькими показателями – *вектором показателей*. При этом часто возникает вопрос о возможности однозначной оценки этого явления, процесса или изучаемых их свойств одной величиной – *комплексной оценкой*.

Например – общие результаты операции оцениваются по степени регенерации хряща, качеству восстановления движений в суставах и времени, когда возможна полноценная функция конечности. Достаточно простым и

интуитивно понятным (но, в то же время, корректным) методом агрегирования балльных оценок является использование так называемых матриц свертки [10], элементы которых содержат значения агрегированного показателя, а агрегируемые баллы задают номер строки и столбца.

Если получены количественные результаты по отдельным показателям, то можно ограничиться их качественной интерпретацией, не «загоняя под общий знаменатель», проанализировать и сравнить исследуемые объекты отдельно по каждому из показателей.

### 3. ТИПОВЫЕ ЗАДАЧИ АНАЛИЗА ДАННЫХ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

#### 3.1. Исходные данные медико-биологических экспериментов

Предположим, что имеется экспериментальная группа, состоящая из  $N$  объектов – например, людей (пациентов) или экспериментальных животных и т.д., и контрольная группа, состоящая из  $M$  объектов (где  $N$  и  $M$  – целые положительные числа, например,  $N = 25$ ,  $M = 30$ ). Допустим, что в результате измерения одного и того же показателя с помощью одной и той же процедуры измерений были получены следующие данные:

$$x = (x_1, x_2, \dots, x_N)$$

– выборка для экспериментальной группы и

$$y = (y_1, y_2, \dots, y_M)$$

– выборка для контрольной группы, где  $x_i$  – элемент выборки – значение исследуемого показателя (признака) у  $i$ -го члена экспериментальной группы,  $i = 1, 2, \dots, N$ , а  $y_j$  – значение исследуемого показателя у  $j$ -го члена контрольной группы,  $j = 1, 2, \dots, M$ . Число элементов выборки называется ее объемом – например, объем выборки  $x$  равен  $N$ , а объем выборки  $y$  равен  $M$ .

В зависимости от того, в какой шкале – шкале отношений или порядковой шкале – производились измерения, получаем следующие два случая.

**Шкала отношений.** Если измерения производились в шкале отношений, то  $\{x_i\}$  и  $\{y_j\}$  – числа, для которых имеют смысл все арифметические операции. Пусть имеется экспериментальная группа, состоящая из 25 человек ( $N = 25$ ), и контрольная группа, состоящая из 30 человек ( $M = 30$ ), и измерение заключается в определении числа хондроцитов в 1  $\text{мкм}^3$  ткани регенерата на седьмые сутки после травмы. Это число принимает в реальной ситуации натуральные значения от 0 до 20, то есть, измерения производятся в шкале отношений. Поскольку по результатам работы число хондроцитов оказалось критериальным, то в дальнейшем оно будет обозначено как *степень регенерации суставного хряща* (СРСХ). Экспериментальным

воздействием в рассматриваемом примере выступала стимуляция заживления (регенерации), в то время как в контрольной группе имела место естественная регенерация.

Таблица 3

Результаты измерений СРСХ в контрольной и экспериментальной группах до и после эксперимента

Контрольная Группа до начала эксперимента	Эксперименталь- ная группа до начала эксперимента	Контрольная группа после окончания эксперимента	Эксперименталь- ная группа после окончания эксперимента
15	12	16	15
13	11	12	18
11	15	14	12
18	17	17	20
10	18	11	16
8	6	9	11
20	8	15	13
7	10	8	7
8	16	6	14
12	12	13	17
15	15	17	19
16	14	19	16
13	19	15	12
14	13	11	15
14	19	9	19
19	12	19	18
7	11	8	14
8	16	6	13
11	12	9	18
12	8	12	13
15	13	11	13
16	7	17	15
13	15	10	18
5	8	8	9
11	9	8	14
19	-	20	-
18	-	19	-
9	-	6	-
6	-	14	-
15	-	10	-

Например, первый пациент из контрольной группы до начала эксперимента характеризуется CPCX, равной 15 (табл. 3), а второй пациент из экспериментальной группы характеризуется CPCX, равной 11, и т.д.

Результаты эксперимента могут быть получены и в порядковой шкале (или переведены из шкалы отношений в порядковую), поэтому рассмотрим представление данных в порядковой шкале.

**Порядковая шкала.** Если использовалась порядковая шкала (шкала рангов) с  $L$  градациям (например, в трехбалльной шкале  $L = 3$ ), то будем считать, что  $\{x_i\}$  и  $\{y_j\}$  – натуральные числа, принимающие одно из  $L$  значений. Для простоты можно считать, что множество значений (баллов) есть множество чисел от единицы до  $L$ . Тогда характеристикой группы будет число ее членов, получивших тот или иной балл. То есть, для экспериментальной группы вектор баллов есть

$$n = (n_1, n_2, \dots, n_L),$$

где  $n_k$  – число членов экспериментальной группы, получивших  $k$ -ый балл,  $k = 1, 2, \dots, L$ . Для контрольной группы вектор баллов есть

$$m = (m_1, m_2, \dots, m_L),$$

где  $m_k$  – число членов контрольной группы, получивших  $k$ -ый балл,  $k = 1, 2, \dots, L$ . Очевидно, что

$$n_1 + n_2 + \dots + n_L = N, m_1 + m_2 + \dots + m_L = M.$$

Пусть в рассматриваемом примере (в котором  $(N = 25, M = 30)$ ) выделены три уровня CPCX ( $L = 3$ ): низкий (CPCX меньше либо равна 10), средний (CPCX строго больше 10, но меньше либо равна) и высокий (CPCX строго больше). Сформируем в компьютерной программе Microsoft Excel для Windows табл. 4, в которой указаны верхние границы диапазонов.

Таблица 4

Переход от шкалы отношений к порядковой шкале

Уровень CPCX	Максимальная Оценка
Низкий	10
Средний	15
Высокий	20

Поставим в соответствие уровням CPCX (низкому, среднему и высокому) баллы – 1, 2 и 3 (эта операция является корректной для порядковой шкалы). Вычислим на основании данных табл. 3, например, сначала для контрольной группы до начала эксперимента, число ее членов, получивших балл, принадлежащий тому или иному диапазону:  $m_1 = 9$  (то есть, 9 членов контрольной группы до начала эксперимента характеризовались низким уровень CPCX),  $m_2 = 14$ ,  $m_3 = 7$ .

Результаты занесем в табл. 5 (в компьютерной программе Microsoft Excel для Windows таблица табл. 5 получается из табл. 3 и табл. 4 применением инструмента анализа данных «Гистограмма» (Меню\Сервис\Анализ данных\Гистограмма).

Таблица 5

Уровни СРСХ членов контрольной группы до эксперимента

Уровень СРСХ	Частота (число человек)
Низкий (1 балл)	9
Средний (2 балла)	14
Высокий (3 балла)	7

Для каждого из столбцов табл. 3 по аналогии с табл. 5 определяем распределение членов экспериментальной и контрольной групп по уровням СРСХ и получаем табл. 6.

Таблица 6

Результаты измерений уровня СРСХ в контрольной и экспериментальной группах до и после эксперимента

Уровень СРСХ	Контрольная группа до начала эксперимента (чел.)	Экспериментальная группа до начала эксперимента (чел.)	Контрольная группа после окончания эксперимента (чел.)	Экспериментальная группа после окончания эксперимента (чел.)
Низкий	9	7	12	2
Средний	14	12	10	13
Высокий	7	6	8	10

Табл. 6 построена по табл. 3 введением диапазонов значений оценок, попадание в которые считалось соответствующим уровням СРСХ. Отметим, что при подобном переходе от шкалы отношений к порядковой шкале часть информации теряется – в рассматриваемом примере одному и тому же уровню СРСХ соответствуют несколько различных оценок. Следовательно, труднее становится устанавливать совпадения и различия характеристик исследуемых объектов. Поэтому, рекомендуется использовать всю имеющуюся информацию, то есть, если при измерениях использовалась шкала отношений, то и обрабатывать данные следует в этой шкале.

Рассмотрим следующие первичные данные другого эксперимента: для 27 экспериментальных животных (крыс) измерялись следующие параметры: пол (0 – мужской, 1 – женский), тип порог болевой чувствительности (три градации),  $M_0$  – масса тела до начала эксперимента (мг),  $M$  – масса тела после окончания эксперимента (мг),  $M_1$  – коэффициент массы печени, то есть отношение ее массы к массе тела (мг/г),  $M_2$  – коэффициент массы почек (мг/г),  $M_3$  – коэффициент массы легких (мг/г), а также содержание ряда эндогенных токсических веществ в плазме крови:  $OP_0$  – олигопептиды до начала эксперимента (мг/л),  $BCMM_0$  – вещества средней молекулярной массы

до начала эксперимента (ед. экстинкции), ОП – олигопептиды после окончания эксперимента (мг/л), ВСММ – вещества средней молекулярной массы после окончания эксперимента (ед. экстинкции). Числовые данные приведены в табл. 7. Пол – номинальный признак, тип измерен в порядковой шкале, остальные характеристики – в шкале отношений. То есть в данном случае имеется 11 характеристик для каждого из 27 объектов. Задача статистического анализа заключается в установлении взаимосвязи между переменными и выделении существенных характеристик.

Таблица 7

Результаты эксперимента

№	Пол	Тип	$M_0$	$M$	$M_1$	$M_2$	$M_3$	$OП_0$	$BCM M_0$	ОП	ВСММ
1	0	1	240	250	32,91	6,25	6,04	150	0,24	283	0,43
2	0	2	205	220	29,02	7,02	7,56	97	0,12	220	0,38
3	1	1	250	245	25,20	5,20	7,40	125	0,18	184	0,51
4	0	1	285	300	24,74	6,14	6,61	115	0,14	252	0,42
5	1	2	230	235	26,84	6,75	6,67	136	0,22	215	0,51
6	1	2	235	220	32,50	6,85	5,68	120	0,16	196	0,28
7	1	3	220	225	31,29	8,13	7,71	100	0,16	174	0,39
8	1	1	210	225	27,86	7,00	8,14	125	0,18	201	0,43
9	0	2	240	255	28,75	7,30	7,90	75	0,12	132	0,32
10	1	2	210	220	29,60	7,55	7,67	90	0,14	144	0,31
11	0	2	225	230	31,50	7,48	8,15	120	0,20	260	0,39
12	0	2	220	245	30,00	7,30	8,20	110	0,16	165	0,45
13	1	2	230	235	33,61	7,48	8,07	85	0,10	154	0,44
14	1	3	170	180	32,18	6,94	7,88	85	0,15	140	0,56
15	0	3	240	245	35,75	7,60	8,00	60	0,09	133	0,26
16	1	1	240	235	28,24	6,45	6,84	85	0,12	170	0,28
17	1	1	280	305	28,21	7,86	7,03	80	0,14	124	0,37
18	1	2	270	275	30,27	8,02	7,34	110	0,15	215	0,40
19	1	2	215	215	29,77	7,67	7,20	125	0,20	260	0,52
20	1	3	260	280	30,37	6,90	7,20	65	0,11	104	0,29
21	1	3	270	275	33,81	7,49	6,82	95	0,14	177	0,32
22	0	1	250	250	29,70	6,35	6,35	70	0,13	150	0,43
23	0	1	270	260	32,16	7,12	6,32	100	0,15	222	0,28
24	0	2	280	285	33,40	7,33	7,00	72	0,09	134	0,31
25	0	2	300	300	33,46	7,88	6,77	83	0,12	155	0,34
26	0	3	290	295	35,05	7,32	6,54	70	0,20	183	0,46
27	0	3	350	365	34,25	8,46	8,00	60	0,23	131	0,50

Таблица 8

Этапы анализа экспериментальных данных

Этап	Описание данных	Изучение сходства/различий	Исследование зависимостей	Снижение размерности	Классификация и прогноз
Методология	- описательная статистика, - определение необходимого объема выборки.	Статистические критерии: Крамера-Уэлча, Вилкоксона-Манна-Уитни, $\chi^2$ , Фишера.	- корреляционный анализ, - дисперсионный анализ, - регрессионный анализ.	- факторный анализ, - метод главных компонент.	- дискриминантный анализ, - кластерный анализ, - группировка.

**1. Описание данных** – компактное описание имеющихся данных с помощью различных агрегированных показателей и графиков. К этому классу можно отнести также задачу определения необходимого объема выборки.

**2. Изучение сходства/различий** (сравнение двух выборок). Задача заключается в установлении совпадений или различий характеристик двух выборок.

**3. Исследование зависимостей.** Следующим шагом после изучения сходства/различий является установление факта наличия/отсутствия зависимости между показателями (переменными – будем употреблять эти термины как синонимы) и количественное описание этих зависимостей. Для этих целей используются, соответственно, корреляционный и дисперсионный анализ, а также – регрессионный анализ.

**4. Снижение размерности** заключается в уменьшении числа анализируемых переменных либо посредством выделения существенных переменных, либо/и построения новых показателей (на основании полученных в результате эксперимента). При этом используются статистические методы (факторный анализ, метод главных компонент).

**5. Классификация и прогноз.** Статистические методы используются с целью описания наблюдаемых процессов и явлений и объяснения. Поэтому следующим шагом в исследовании медико-биологического процесса является переход к математическим моделям биологических систем.

#### **4. МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ И ПРИМЕРЫ**

Настоящий раздел содержит изложение методов анализа данных для выделенных выше типовых задач:

- описательная статистика;
- анализ совпадений и различий характеристик экспериментальной и контрольной групп на основании измерений, проведенных в порядковой шкале или шкале отношений;
- исследование зависимостей, в том числе – корреляционный анализ, дисперсионный анализ, регрессионный анализ;
- снижение размерности,
- а рассмотрение задач классификации и прогноза.

#### **5. ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА**

В практических задачах обычно имеется совокупность наблюдений (десятки, сотни, а иногда – тысячи результатов измерений индивидуальных характеристик), поэтому возникает задача компактного описания имеющихся данных. Для этого используют методы *описательной статистики* –

описания результатов с помощью различных агрегированных показателей и графиков.

Кроме того, некоторые показатели описательной статистики используются в других статистических методах.

Для результатов измерений в шкале отношений показатели описательной статистики можно разбить на несколько групп [11]:

- *показатели положения* описывают положение экспериментальных данных на числовой оси. Примеры таких данных – *максимальный и минимальный элементы выборки, среднее значение, медиана, мода* и др.;

- *показатели разброса* описывают степень разброса данных относительно своего центра (среднего значения). К ним относятся: *выборочная дисперсия, разность между минимальным и максимальным элементами (размах, интервал выборки)* и др.

- *показатели асимметрии*: положение медианы относительно среднего и др.

- *гистограмма* и др.

Данные показатели используются для наглядного представления и первичного («визуального») анализа результатов измерений характеристик экспериментальной и контрольной группы.

Среднее арифметическое (Mean)  $x$  выборки  $\{x_i\} = 1 \dots N$  (выборочное среднее) рассчитывается следующим образом:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} (x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i , \quad (1)$$

а выборочная дисперсия (Variance)  $s^2$ :

$$s^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 . \quad (2)$$

В компьютерной программе Microsoft Excel для Windows описательная статистика получается применением инструмента анализа данных «Описательная статистика» (Сервис\Анализ данных\Описательная статистика). Описательная статистика для первого столбца табл. 3 (степень регенерации суставного хряща (CPCX) в контрольной группе до начала эксперимента) приведена в табл. 9.

Таблица 9

Описательная статистика CPCX в контрольной группе до начала эксперимента (см. первый столбец табл. 1)

Среднее	12,6
Стандартная ошибка	0,76
Медиана	13
Мода	15

Продолжение табл. 9

Стандартное отклонение	4,16
Выборочная дисперсия	17,28
Эксцесс	29 -0,89
Интервал (размах)	15
Минимум	5
Максимум	20
Асимметричность	-0,03
Сумма	378
Счет (объем выборки)	30

Гистограмма в Excel получается применением инструмента анализа данных «Гистограмма» (Сервис\Анализ данных\Гистограмма). Гистограмма СРСХ в контрольной группе до начала эксперимента (первый столбец Табл. 3) представлена на рис. 3.

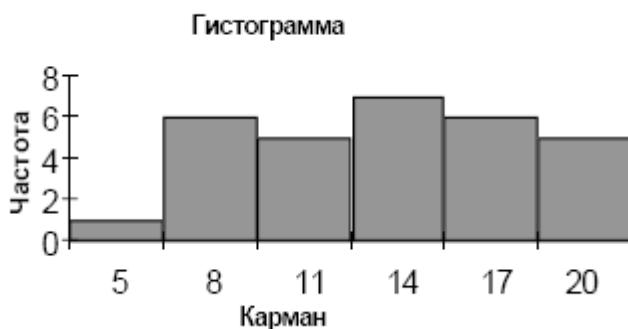


Рис. 3. Гистограмма числа СРСХ в контрольной группе до начала эксперимента («частота» в Excel – число элементов выборки, попавших в заданный диапазон, называемый в Excel «карманом»).

Рассмотрим теперь показатели описательной статистики для данных, измеренных в порядковой шкале.

Для результатов измерений в порядковой шкале при небольшом числе градаций единственным информативным показателем описательной статистики является гистограмма.

Для визуального (качественного) сравнения экспериментальной и контрольной групп удобно строить для них совместные гистограммы. Например, по результатам табл. 6 можно построить несколько парных гистограмм, на которых отложены одновременно частоты для двух групп (например, контрольной и экспериментальной). На рис. 4 и рис. 5 приведены две из них – позволяющие сравнивать контрольную и экспериментальную группу до начала и после окончания эксперимента (на самом деле визуальный анализ не дает возможности сказать, значимо ли различаются

данные выборки – для этого необходимо использовать статистические методы). Для их построения сначала перейдем от табл. 6 к табл. 10, отличающейся от первой тем, что в ее ячейках стоят не абсолютное число членов той или иной группы, набравших соответствующий балл (уровень СРСХ), а доля (в процентах) членов группы, получивших данный балл, так как подобное преобразование (деление на одно и то же число – количество членов в данной группе) позволяет качественно сравнивать группы разных размеров (например, разного количества пациентов). Затем строим гистограммы в компьютерной программе Microsoft Excel для Windows (Меню\Вставка\Диаграмма) – рис. 4 и рис. 5, на которых по вертикали отложен процент членов той или иной группы, набравших соответствующий балл.

Таблица 10

Результаты измерений уровня СРСХ в контрольной и экспериментальной группах до и после эксперимента

Уровень СРСХ	Контрольная группа до начала эксперимента, (%)	Экспериментальная группа до начала эксперимента, (%)	Контрольная группа после окончания эксперимента, (%)	Экспериментальная группа после окончания эксперимента, (%)
Низкий	30,00	28,00	40,00	8,00
Средний	46,67	48,00	33,33	52,00
Высокий	23,33	24,00	26,67	40,00

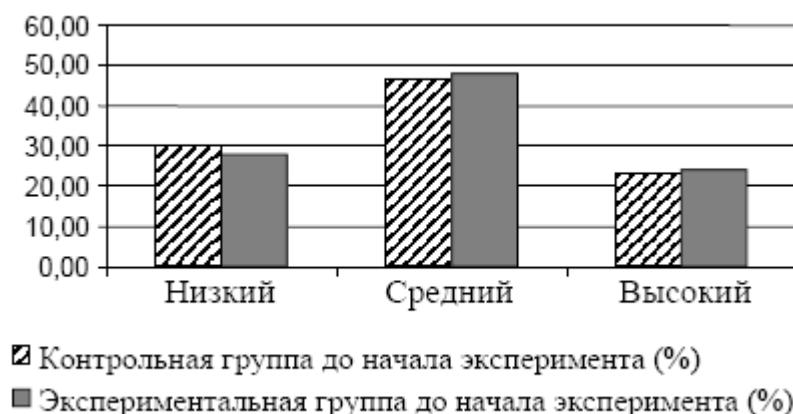


Рис. 4. Гистограммы контрольной и экспериментальной групп до начала эксперимента.



Рис. 5. Гистограммы контрольной и экспериментальной групп после окончания эксперимента.

Таким образом, описательная статистика позволяет представить результаты эксперимента в компактном и информативном виде, что дает возможность проводить качественный анализ исследуемых объектов.

Отметим, что к описательной статистике можно отнести и задачи качественного анализа «однородности» выборки.

При исследовании средних размеров ядер клеток ( $\text{мкм}^2$ ) на срезах миокарда (компьютерная морфометрия на аппарате Видеостет-Морфо 4.0) в контроле и опыте были получены следующие показатели (табл. 3). Выборки не связаны между собой. Количество измерений произвольно ограничено 48 в каждой ситуации (в реальных условиях компьютерной морфометрии оно достигает 100-150 на поле зрения  $\times 5$  полей зрения  $\times 2$  препарата/случай  $\times 5-7$  случаев в группе, то есть около 6000 измерений в каждой группе).

Таблица 11

Результаты эксперимента средних размеров ядер клеток ( $\text{мкм}^2$ )  
на срезах миокарда в контроле и опыте

№	Контроль	Эндотоксикоз	№	Контроль	Эндотоксикоз
1	4,274	4,498	25	4,295	4,117
2	4,336	4,519	26	4,233	4,054
3	4,336	1,954	27	4,109	3,845
4	4,192	4,314	28	4,439	1,773
5	4,254	1,338	29	4,439	4,66
6	4,274	4,171	30	4,398	4,514
7	4,274	4,171	31	4,192	4,201
8	4,274	4,11	32	4,006	1,349
9	3,923	3,926	33	4,088	4,222
10	3,882	4,191	34	4,212	4,201
11	4,109	4,089	35	3,964	1,5
12	3,923	3,864	36	3,799	3,824
13	4,316	1,238	37	3,841	3,845

Продолжение табл.11

14	3,964	3,803	38	4,006	1,42
15	4,026	3,844	39	3,799	3,908
16	4,047	1,777	40	3,964	3,95
17	4,192	4,089	41	4,047	4,096
18	4,192	1,293	42	4,047	4,201
19	4,192	4,15	43	4,171	4,222
20	4,192	4,253	44	4,171	4,284
21	4,13	4,232	45	4,377	4,368
22	4,13	4,253	46	4,501	4,514
23	4,212	1,898	47	4,501	4,577
24	4,316	4,478	48	4,398	4,389

Анализ гистограммы (рис. 6) показывает, что при эндотоксикозе (ЭТ) среди кардиомиоцитов появляется до 15% клеток с крайне малыми размерами ядер, размер же ядер остальных клеток – велик.

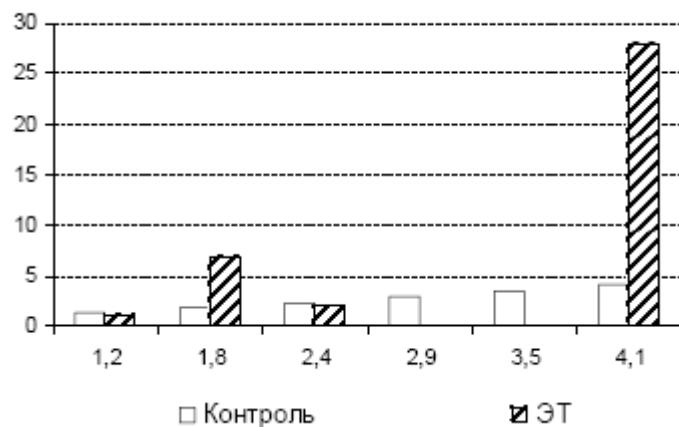


Рис. 6. Гистограммы средних размеров ядер кардиомиоцитов в норме и при эндотоксикозе (компьютерная морфометрия на аппарате Видеостет-Морфо 4.0).

## 5. СРАВНЕНИЕ ДВУХ ВЫБОРОК

### 5.1. Общие подходы к определению достоверности совпадений и различий

Типовой задачей анализа данных в медико-биологических исследованиях является установление совпадений или различий характеристик экспериментальной и контрольной группы. Для этого формулируются статистические гипотезы:

- гипотеза об отсутствии различий (так называемая нулевая гипотеза);
- гипотеза о значимости различий (так называемая альтернативная гипотеза).

Для принятия решений о том, какую из гипотез (нулевую или альтернативную) следует принять, используют решающие правила – статистические критерии. То есть, на основании информации о результатах наблюдений (характеристиках членов экспериментальной и контрольной группы) вычисляется число, называемое *эмпирическим значением* критерия. Это число сравнивается с известным (например, заданным таблично) эталонным числом, называемым *критическим значением* критерия. Критические значения приводятся, как правило, для нескольких уровней значимости.

Уровнем значимости называется вероятность ошибки, заключающейся в отклонении (не принятии) нулевой гипотезы, когда она верна, то есть вероятность того, что различия сочтены существенными, а они на самом деле случайны. Обычно используют уровни значимости (обозначаемые  $\alpha$ ), равные 0,05, 0,01 и 0,001. В медико-биологических экспериментальных исследованиях обычно ограничиваются значением 0,05, то есть, грубо говоря, допускается не более чем 5%-ая возможность ошибки. Если полученное исследователем эмпирическое значение критерия оказывается меньше или равно критическому, то принимается нулевая гипотеза – считается, что на заданном уровне значимости (то есть при том значении  $a$ , для которого рассчитано критическое значение критерия) характеристики экспериментальной и контрольной групп совпадают. В противном случае, если эмпирическое значение критерия оказывается строго больше критического, то нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза – характеристики экспериментальной и контрольной группы считаются различными с достоверностью различий  $1-\alpha$ .

Например, если  $\alpha=0,05$  и принята альтернативная гипотеза, то достоверность различий равна 0,95 или 95%. То есть, достоверность различия характеристик – это дополнение до единицы уровня значимости при проверке гипотезы о совпадении характеристик двух независимых выборок. Другими словами, чем меньше эмпирическое значение критерия (чем левее оно находится от критического значения), тем большая степень совпадения характеристик сравниемых объектов. И наоборот, чем больше эмпирическое значение критерия (чем правее оно находится от критического значения), тем сильнее различаются характеристики сравниемых объектов.

В медико-биологических экспериментах обычно ограничиваются уровнем значимости  $\alpha=0,05$ , поэтому, если эмпирическое значение критерия оказывается меньше или равно критическому, то можно сделать вывод, что «характеристики экспериментальной и контрольной групп совпадают на

уровне значимости 0,05». Если эмпирическое значение критерия оказывается строго больше критического, то можно сделать вывод, что «достоверность различий характеристик экспериментальной и контрольной групп равна 95%». Для проверки гипотезы о совпадении характеристик двух групп используется либо критерий Крамера-Уэлча, либо критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Типовой задачей анализа данных в медико-биологических исследованиях является установление совпадений или различий характеристик экспериментальной и контрольной группы. Для этого формулируются статистические гипотезы:

- гипотеза об отсутствии различий (так называемая нулевая гипотеза);
- гипотеза о значимости различий (так называемая альтернативная гипотеза).

Для принятия решений о том, какую из гипотез (нулевую или альтернативную) следует принять, используют решающие правила – статистические критерии. То есть, на основании информации о результатах наблюдений (характеристиках членов экспериментальной и контрольной группы) вычисляется число, называемое *эмпирическим значением* критерия. Это число сравнивается с известным (например, заданным таблично) эталонным числом, называемым *критическим значением* критерия. Критические значения приводятся, как правило, для нескольких уровней значимости.

Уровнем значимости называется вероятность ошибки, заключающейся в отклонении (не принятии) нулевой гипотезы, когда она верна, то есть вероятность того, что различия сочтены существенными, а они на самом деле случайны. Обычно используют уровни значимости (обозначаемые  $\alpha$ ), равные 0,05, 0,01 и 0,001. В медико-биологических экспериментальных исследованиях обычно ограничиваются значением 0,05, то есть, грубо говоря, допускается не более чем 5%-ая возможность ошибки. Если полученное исследователем эмпирическое значение критерия оказывается меньше или равно критическому, то принимается нулевая гипотеза – считается, что на заданном уровне значимости (то есть при том значении  $a$ , для которого рассчитано критическое значение критерия) характеристики экспериментальной и контрольной групп совпадают. В противном случае, если эмпирическое значение критерия оказывается строго больше критического, то нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза – характеристики экспериментальной и контрольной группы считаются различными с достоверностью различий  $1-\alpha$ .

Например, если  $\alpha=0,05$  и принята альтернативная гипотеза, то достоверность различий равна 0,95 или 95%. То есть, достоверность различия характеристик – это дополнение до единицы уровня значимости при

проверке гипотезы о совпадении характеристик двух независимых выборок. Другими словами, чем меньше эмпирическое значение критерия (чем левее оно находится от критического значения), тем больше степень совпадения характеристик сравниваемых объектов. И наоборот, чем больше эмпирическое значение критерия (чем правее оно находится от критического значения), тем сильнее различаются характеристики сравниваемых объектов.

В медико-биологических экспериментах обычно ограничиваются уровнем значимости  $\alpha = 0,05$ , поэтому, если эмпирическое значение критерия оказывается меньше или равно критическому, то можно сделать вывод, что «характеристики экспериментальной и контрольной групп совпадают на уровне значимости 0,05». Если эмпирическое значение критерия оказывается строго больше критического, то можно сделать вывод, что «достоверность различий характеристик экспериментальной и контрольной групп равна 95%».

## **5.2. Методика определения достоверности совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в шкале отношений**

Рассмотрим случай, когда для измерений используется шкала отношений. Предположим, что имеется экспериментальная группа, состоящая из  $N$  пациентов, и контрольная группа, состоящая из  $M$  пациентов. Допустим, что в результате измерения одного и того же показателя с помощью одной и той же процедуры измерений были получены следующие данные:  $x = (x_1, x_2, \dots, x_N)$  – выборка для экспериментальной группы и  $y = (y_1, y_2, \dots, y_M)$  – выборка для контрольной группы, где  $x_i$  – элемент выборки – значение исследуемого показателя у  $i$ -го члена (пациента) экспериментальной группы,  $i = 1, 2, \dots, N$ , а  $y_j$  – значение исследуемого показателя у  $j$ -го члена контрольной группы,  $j = 1, 2, \dots, M$ . Так как измерения производились в шкале отношений, то  $\{x_i\}$  и  $\{y_j\}$  – положительные, в том числе, возможно – целые, числа, для которых имеют смысл все арифметические операции. В качестве примера будем рассматривать результаты СРСХ в контрольной и экспериментальной группах до и после эксперимента (табл. 3).

Для данных, измеренных в шкале отношений, для проверки гипотезы о совпадении характеристик двух групп целесообразно использование либо критерия Крамера-Уэлча [3, 12], либо критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [3, 11, 13].

Эмпирическое значение критерия Крамера-Уэлча рассчитывается на основании информации об объемах  $N$  и  $M$  выборок  $x$  и  $y$ , выборочных средних  $\bar{x}$  и  $\bar{y}$  и выборочных дисперсиях  $s_x^2$  и  $s_y^2$  сравниваемых выборок. Эти значения могут быть с помощью инструмента «Описательная

статистика» в компьютерной программе Microsoft Excel для Windows по следующей формуле:

$$T_{\text{эмп}} = \frac{\sqrt{M \cdot N} | \bar{x} - \bar{y} |}{\sqrt{M \cdot s_x^2 + N \cdot s_y^2}} \quad (3)$$

Алгоритм определения достоверности совпадений и различий характеристик сравниваемых выборок для экспериментальных данных, измеренных в шкале отношений, с помощью критерия Крамера-Уэлча заключается в следующем:

1. Вычислить для сравниваемых выборок  $T_{\text{эмп}}$  – эмпирическое значение критерия Крамера-Уэлча по формуле (3).
2. Сравнить это значение с критическим значением  $T_{0.05}=1,96$ : если  $T_{\text{эмп}} \leq 1,96$ , то сделать вывод: «характеристики сравниваемых выборок совпадают на уровне значимости 0,05»; если  $T_{\text{эмп}} > 1,96$ , то сделать вывод «достоверность различий характеристик сравниваемых выборок составляет 95%».

В качестве примера применим алгоритм для данных из табл.1. Для этого сравним сначала оценки СРСХ в контрольной и экспериментальной группе до начала эксперимента. Вычисляем по формуле (3) значение  $T_{\text{эмп}}=0,04 \leq 1,96$ . Следовательно, гипотеза о совпадении характеристик контрольной и экспериментальной групп до начала эксперимента принимается на уровне значимости 0,05.

Теперь сравним характеристики контрольной и экспериментальной групп после окончания эксперимента. Вычисляем по формуле (3) значение  $T_{\text{эмп}}=2,42 > 1,96$ . Следовательно, достоверность различий характеристик контрольной и экспериментальной групп после окончания эксперимента составляет 95%.

Итак, начальные (до начала эксперимента) состояния экспериментальной и контрольной групп совпадают, а конечные (после окончания эксперимента) – различаются. Следовательно, можно сделать вывод, что эффект изменений обусловлен именно применением экспериментального воздействия.

**Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.** Данный критерий оперирует не с абсолютными значениями элементов двух выборок, а с результатами их парных сравнений. Например, существенно, что у пациента  $A$  оценка СРСХ больше, чем у пациента  $B$ , а на сколько больше – не важно. Возьмем две выборки:  $\{x_i\}_{i=1 \dots N}$  и  $\{y_j\}_{j=1 \dots M}$  и для каждого элемента первой выборки  $x_i$ ,  $i = 1 \dots N$ , определим число  $a_i$  элементов второй выборки, которые превосходят его по своему значению (то есть, число таких  $y_j$ , что  $y_j > x_i$ ), а также число  $b_i$  элементов второй выборки, которые по своему значению равны ему (то есть число таких  $y_j$ , что  $y_j = x_i$ ). Сумма

$$a_1 + a_2 + \dots + a_N + \frac{1}{2}(b_1 + b_2 + \dots + b_N) = \sum_{i=1}^N a_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N b_i$$

по всем  $N$  членам первой выборки называется эмпирическим значением критерия Манна-Уитни и обозначается  $U$ .

Определим эмпирическое значение критерия Вилкоксона:

$$W_{\text{эмн}} = \frac{\left| \frac{N \cdot M}{2} - U \right|}{\sqrt{\frac{N \cdot M \cdot (N + M + 1)}{12}}}. \quad (4)$$

Алгоритм определения достоверности совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в шкале отношений, с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни заключается в следующем:

1. Вычислить для сравниваемых выборок  $W_{\text{эмн}}$  – эмпирическое значение критерия Вилкоксона по формуле (4).
2. Сравнить это значение с критическим значением  $W_{0.05} = 1,96$ : если  $W_{\text{эмн}} \leq 1,96$ , то сделать вывод: «характеристики сравниваемых выборок совпадают на уровне значимости 0,05»; если  $W_{\text{эмн}} > 1,96$ , то сделать вывод «достоверность различий характеристик сравниваемых выборок составляет 95%». В качестве примера применим алгоритм для данных из табл. 3.

Для этого сравним сначала оценки СРСХ в контрольной и экспериментальной группе до начала эксперимента. В табл. 12 приведены результаты экспериментальной группы (второй столбец), и контрольной группы (пятый столбец), а также для каждого члена экспериментальной группы подсчитано число членов контрольной группы, характеризуемых строго большей (чем он) оценкой СРСХ, плюс полусумма числа членов контрольной группы, характеризуемых такой же (что и он) оценкой СРСХ (третий столбец).

Например, в табл. 12 серым цветом в пятом столбце помечены члены контрольной группы, имеющие строго большие оценки СРСХ, чем первый член (то есть  $i = 1$ ) экспериментальной группы (его оценка СРСХ равна 12).

Таблица 12

Результаты экспериментальной группы (второй столбец)  
и контрольной группы (пятый столбец)

Номер члена экспериментальной группы $i$	Оценка СРСХ $i$ -го члена экспериментальной группы до начала эксперимента $x_i$	Число членов контрольной группы, имеющих строго большую оценку СРСХ, чем у $i$ -го члена экспериментальной группы $a_i + b_i/2$	Номер члена контрольной группы $j$	Оценка СРСХ $j$ -го члена контрольной группы до начала эксперимента $y_j$
1	12	17	1	15
2	11	19,5	2	13
3	15	9	3	11
4	17	5	4	18
5	18	4	5	10
6	6	28,5	6	8
7	8	24,5	7	20
8	10	21,5	8	7
9	16	6	9	8
10	12	17	10	12
11	15	9	11	15
12	14	12	12	16
13	19	2	13	13
14	13	14,5	14	14
15	19	2	15	14
16	12	17	16	19
17	11	19,5	17	7
18	16	6	18	8
19	12	17	19	11
20	8	24,5	20	12
21	13	14,5	21	15
22	7	27	22	16
23	15	9	23	13
24	8	24,5	24	5
25	9	22,5	25	11
—	—	—	26	19
—	—	—	27	18
—	—	—	28	9
—	—	—	29	6
—	—	—	30	15

Значит  $x_1 = 12$ , и число таких  $y_j$ , что  $y_j > x_1$  равно 16. Следовательно,  $a_1 = 16$ . Число таких  $y_j$ , что  $y_j = x_1$  равно 2. Следовательно,  $b_1 = 2$ . Итак,  $a_1 + b_1/2 = 17$ , то есть число затененных ячеек равно 17. Записываем это число во вторую строку третьего столбца. Аналогично заполняются остальные строки третьего столбца. Сумма всех 25 чисел в третьем столбце табл. 12 дает эмпирическое значение критерия Манна-Уитни  $U = 373$ . Вычисляем по формуле (4) значение  $W_{эмп} = 0,0338 \leq 1,96$ . Следовательно, гипотеза о том, что сравниваемые выборки совпадают, принимается на уровне значимости 0,05.

Теперь аналогичным образом (построив таблицу, аналогичную табл. 12, и вычислив эмпирическое значение критерия Вилкоксона) сравним оценки СРСХ в контрольной и экспериментальной группе после окончания эксперимента. Вычисляем по формуле (4) значение  $W_{эмп} = 2,1974 > 1,96$ . Следовательно, достоверность различий сравниваемых выборок составляет 95%. Итак, начальные (до начала эксперимента) состояния экспериментальной и контрольной групп совпадают, а конечные (после окончания эксперимента) – различаются. Следовательно, можно сделать вывод, что эффект изменений обусловлен именно применением экспериментального воздействия.

### **5.3. Методика определения достоверности совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в порядковой шкале**

Рассмотрим случай, когда используется порядковая шкала с  $L$  различными баллами. Характеристикой группы будет число ее членов, набравших тот или иной балл. Для экспериментальной группы вектор баллов есть  $n = (n_1, n_2, \dots, n_L)$ , где  $n_k$  – число членов экспериментальной группы, получивших  $k$ -ый балл,  $k = 1, 2, \dots, L$ . Для контрольной группы вектор баллов есть  $m = (m_1, m_2, \dots, m_L)$ , где  $m_k$  – число членов контрольной группы, получивших  $k$ -ый балл,  $k = 1, 2, \dots, L$ . Для рассматриваемого нами числового примера ( $L = 3$  – «низкий», «средний» или «высокий» уровень СРСХ) данные приведены в табл. 6.

Для данных, измеренных в порядковой шкале (табл. 5), целесообразно использование критерия однородности  $\chi^2$  («хи» – буква греческого алфавита, название критерия читается: «хи-квадрат») [14], эмпирическое значение  $\chi^2_{эмп}$  которого вычисляется по следующей формуле:

$$\chi^2_{эмп} = N \cdot M \cdot \sum_{i=1}^L \frac{\left( \frac{n_i}{N} - \frac{m_i}{M} \right)^2}{n_i + m_i} \quad (5)$$

Критические значения  $\chi^2_{0,05}$  критерия  $\chi^2$  для уровня значимости 0,05 приведены в табл. 13 (статистические таблицы критических значений статистических критериев для различных уровней значимости и различных – в том числе больших 10 – градаций шкалы отношений можно найти в специальных статистических таблицах [15]).

Таблица 13

Критические значения критерия  $\chi^2$  для уровня значимости  $\alpha = 0,05$ 

$L-1$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\chi_{0,05}^2$	3,84	5,99	7,82	9,49	11,07	12,59	14,07	15,52	16,92

**Алгоритм** определения достоверности совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в порядковой шкале, заключается в следующем:

1. Вычислить для сравниваемых выборок  $\chi_{\text{эмп}}^2$  – эмпирическое значение критерия  $\chi^2$  по формуле (5).

2. Сравнить это значение с критическим значением  $\chi_{0,05}^2$ , взятым из табл. 13: если  $\chi_{\text{эмп}}^2 \leq \chi_{0,05}^2$ , то сделать вывод: «характеристики сравниваемых выборок совпадают на уровне значимости 0,05»; если  $\chi_{\text{эмп}}^2 > \chi_{0,05}^2$ , то сделать вывод «достоверность различий характеристик сравниваемых выборок составляет 95%».

Применим алгоритм для данных из табл. 6. Сначала вычисляем по формуле (5) эмпирические значения критерия  $\chi^2$ . Параметры экспериментальной группы ( $N = 25$ ) после окончания эксперимента:  $n_1 = 2$ ,  $n_2 = 13$ ,  $n_3 = 10$  (то есть 2 пациента характеризуются «низким» уровнем CPCX, 13 – «средним» и 10 – «высоким» – табл. 6), контрольной группы ( $M = 30$ ):  $m_1 = 12$ ,  $m_2 = 10$ ,  $m_3 = 8$ . Подставляя в формулу (5), получаем:

$$\chi_{\text{эмп}}^2 = 25 \cdot 30 \cdot \left[ \left( \frac{2}{25} - \frac{12}{30} \right)^2 / (2+12) + \left( \frac{13}{25} - \frac{10}{30} \right)^2 / (13+10) + \left( \frac{10}{25} - \frac{8}{30} \right)^2 / (10+8) \right] = 7,36.$$

В рассматриваемом примере  $L = 3$  (выделены три уровня CPCX – «низкий», «средний» и «высокий»), то есть  $L - 1 = 2$ . Из табл. 13 получаем для  $L - 1 = 2$ :  $\chi_{0,05}^2 = 5,99$ . Итак, эмпирическое значение критерия  $\chi^2$ , равное  $\chi_{\text{эмп}}^2 = 7,36$ , строго больше критического  $\chi_{0,05}^2 = 5,99$ , поэтому «достоверность различий характеристик экспериментальной и контрольной групп после окончания эксперимента составляет 95%».

Аналогичным образом, сравнивая экспериментальную и контрольную группу до начала эксперимента, получаем  $\chi_{\text{эмп}}^2 = 0,03$ .

Это значение строго меньше критического  $\chi^2_{0,05} = 5,99$ , поэтому можно заключить, что «характеристики экспериментальной и контрольной групп до начала эксперимента, совпадают с уровнем значимости 0,05».

Итак, начальные (до начала эксперимента) состояния экспериментальной и контрольной групп совпадают, а конечные (после окончания эксперимента) – различаются. Следовательно, можно сделать вывод, что эффект изменений обусловлен именно применением экспериментального воздействия.

Отметим, что использование критерия  $\chi^2$  для сравнения экспериментальной группы после окончания эксперимента с какой-либо другой не совсем корректно, так как только два ее члена имеют низкий уровень СРСС – табл. 6 (а критерий  $\chi^2$ , как отмечалось выше, применим в случае, если для любого значения балла в любой из сравниваемых выборок не менее пяти ее членов получили данный балл). Выходом является снижение числа градаций. Однако в рассматриваемом случае градаций всего три, что также является ограничением снизу на использование критерия  $\chi^2$ . Поэтому альтернативой может служить либо изменение границ между классами (границы диапазонов –табл. 4 – определяют к какому классу порядковой шкалы относится то или иное измерение в шкале отношений), либо переход к дихотомической шкале.

**Дихотомическая шкала.** Отдельно рассмотрим случай, когда используется дихотомическая шкала – порядковая шкала с двумя различными упорядоченными баллами – «высокий»-«низкий», «прошел тест»-«не прошел» и т.д. Характеристикой группы, помимо общего числа ее членов, будет число членов (или доля, процент от общего числа), набравших заданный, например – максимальный, балл (в общем случае – число членов, обладающих заданным признаком).

Для экспериментальной группы, описываемой двумя числами ( $n_1, n_2$ ), где  $n_1$  – число членов рассматриваемой группы, набравших низкий балл,  $n_2$  – набравших высокий балл,  $n_1 + n_2 = N$ , доля  $p$  ее членов, набравших максимальный балл, равна:  $p = n_2 / N$ . Для контрольной группы, описываемой двумя числами ( $m_1, m_2$ ), где  $m_1 + m_2 = M$ , доля  $q$  ее членов, набравших максимальный балл, равна:  $q = m_2 / M$ .

Рассмотрим пример: для каждого из столбцов табл. 3, считая, что возможны два уровня СРСХ – «не удовлетворительный» (оценка СРСХ меньше либо равна 10) и «удовлетворительный» (оценка СРСХ строго больше 10) определяем распределение членов экспериментальной и контрольной группы по двум уровням СРСХ и получаем табл. 14 (для экспериментальной группы до начала эксперимента  $p = 0,72$  (или 72%), после окончания эксперимента  $p = 0,92$ ; для контрольной группы до начала эксперимента  $q = 0,70$ , после окончания эксперимента  $q = 0,60$ ).

Таблица 14

Результаты дихотомических измерений уровня СРСХ в контрольной и экспериментальной группах до и после эксперимента

	Контрольная группа до начала эксперимента	Экспериментальная группа до начала эксперимента	Контрольная группа после окончания эксперимента	Экспериментальная группа после окончания эксперимента
Доля, которую составляют пациенты с Неудовлетворительным уровнем СРСХ	0,30	0,28	0,40	0,08
Доля, которую составляют пациенты с удовлетворительным уровнем СРСХ	0,70	0,72	0,60	0,92
Доля, которую составляют пациенты с удовлетворительным уровнем СРСХ	0,70	0,72	0,60	0,92

Для данных, измеренных в дихотомической шкале целесообразно использование *критерия Фишера*, для которого эмпирическое значение  $\varphi_{эмп}$  вычисляется по следующей формуле (арксинус может быть вычислен в Excel):

$$\varphi_{эмп} = \left| 2 \arcsin(\sqrt{p}) - 2 \arcsin(\sqrt{q}) \right| \sqrt{\frac{M \cdot N}{M + N}}. \quad (6)$$

Критическое значение  $\varphi_{0,05}$  критерия Фишера для уровня значимости 0,05 равно 1,64.

**Алгоритм** определения достоверности совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в дихотомической шкале, заключается в следующем:

1. Вычислить для сравниваемых выборок  $\varphi_{эмп}$  – эмпирическое значение критерия Фишера по формуле (6).
2. Сравнить это значение с критическим значением  $\varphi_{0,05} = 1,64$ : если  $\varphi_{эмп} \leq 1,64$ , то сделать вывод: «характеристики сравниваемых выборок совпадают на уровне значимости 0,05»; если  $\varphi_{эмп} > 1,64$ , то сделать вывод:

«достоверность различий характеристик сравниваемых выборок составляет 95%».

Применим алгоритм для экспериментальных данных из табл. 14. Сначала вычисляем по формуле (2) эмпирические значения критерия Фишера. Параметры экспериментальной группы ( $N = 25$ ) после окончания эксперимента:  $p = 0,92$ , контрольной группы ( $M = 30$ ):  $q = 0,60$  (табл. 14). Подставляя в формулу (6), получаем:

$$\varphi_{\text{эмн}} = \left| 2 \arcsin(\sqrt{0,92}) - 2 \arcsin(\sqrt{0,6}) \right| \sqrt{\frac{25 \cdot 30}{25 + 30}} = 2,94$$

Так как  $\varphi_{\text{эмн}} = 2,94 > 1,64 = \varphi_{kp}$ , то «достоверность различий состояний экспериментальной и контрольной групп после окончания эксперимента составляет 95%».

Аналогичным образом определяем, что эмпирическое значение критерия Фишера, получаемое при сравнении характеристик контрольной и экспериментальной групп до начала эксперимента, равно 0,16. Следовательно «состояния экспериментальной и контрольной групп до начала эксперимента совпадают с уровнем значимости 0,05».

Итак, начальные (до начала эксперимента) состояния экспериментальной и контрольной групп совпадают, а конечные (после окончания эксперимента) – различаются. Следовательно, можно сделать вывод, что эффект изменений обусловлен именно применением экспериментального воздействия.

Подчеркнем, что данный вывод (один и тот же) был получен при применении к соответствующим экспериментальным данным всех четырех критериев – Крамера-Уэлча, Вилкоксона-Манна-Уитни,  $\chi^2$  и Фишера. Отметим также, что, применяя критерий Крамера-Уэлча или Вилкоксона-Манна-Уитни к данным второго примера (табл. 7), можно убедиться, что достоверность различий таких переменных как ВСММ и ОП до и после окончания эксперимента составляет 95%.

Рассмотренные методы анализа сходства/различий являются базовыми по следующим причинам. Во-первых, они включают большинство задач анализа данных, встречающихся в медико-биологическом эксперименте. Во-вторых, они сформулированы для простейшей схемы организации эксперимента (см. второй раздел) – когда состояние исследуемых объектов описывается одним показателем и измеряется два раза – до начала и после завершения воздействия.

Завершив описание методик анализа данных, поясним, как следует выбирать статистические критерии, то есть приведем алгоритм выбора статистического критерия – процедуру принятия решения относительно того, какой статистический критерий (из четырех описанных выше – Крамера-

Уэлча, Вилкоксона-Манна-Уитни,  $\chi^2$  и Фишера) использовать в той или иной ситуации сравнения двух выборок.

**Алгоритм выбора статистического критерия** (табл. 15). Во-первых, необходимо определить какая шкала измерений используется – отношений, порядковая или номинальная.

Для шкалы отношений целесообразно использовать критерий Крамера-Уэлча (напомним, что условия применимости всех критериев приведены выше при описании этих критериев). Если число различающихся между собой значений в сравниваемых выборках велико (более десяти), то возможно использование критерия Вилкоксона-Манна-Уитни<sup>53</sup>.

Для порядковой шкалы целесообразно использовать критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, возможно также использование критерия  $\chi^2$ .

Для номинальной шкалы следует использовать критерий  $\chi^2$ . Для дихотомической шкалы следует использовать критерий Фишера.

Таблица 15

Алгоритм выбора статистического критерия

Шкала измерений	Статистический критерий
Отношений	Крамера-Уэлча, Вилкоксона-Манна-Уитни, $\chi^2$
Порядковая	Вилкоксона-Манна-Уитни
Номинальная	$\chi^2$
Дихотомическая	Фишера

Известно, что целью любого эксперимента является эмпирическое подтверждение или опровержение гипотезы исследования и/или справедливости теоретических результатов, например, обоснование того, что предлагаемое воздействие:

а) направлено на лечение данного патологического процесса (а не способствует его развитию) и

б) более эффективно (или, возможно, наоборот – менее эффективно) в сравнении с воздействиями, ранее рекомендованными к использованию для этих целей.

Для этого, как минимум, необходимо показать, что, будучи примененным к тому же объекту (например – к группе животных с рассматриваемым заболеванием), предлагаемое воздействие дает другие результаты, чем применение традиционного воздействия.

Для этого выделяется экспериментальная группа, которая сравнивается с контрольной группой. Различие эффектов тестируемых воздействий будет

обосновано, если две эти группы, первоначально совпадающие по своим характеристикам, различаются после реализации воздействий. Следовательно, требуется провести два сравнения и показать, что при первом сравнении (до начала эксперимента) характеристики экспериментальной и контрольной группы совпадают, а при втором (после окончания эксперимента) – различаются.

Так как объектом медико-биологического эксперимента, являются живые организмы, каждый из которых индивидуален, то говорить о совпадении или различии характеристик экспериментальной и контрольной групп можно лишь в чисто формальном, статистическом смысле. Эти различия, естественно, распространяются только на критерии, выбранные к конкретному анализу – в миллионах прочих характеристик объекты в группах могут и совпадать. Для того чтобы выяснить, являются ли совпадения или различия случайными, используются статистические методы, которые позволяют на основании данных, полученных в результате эксперимента, принять обоснованное решение о совпадениях или различиях.

Общий алгоритм использования статистических критериев таков: до начала и после окончания эксперимента на основании информации о результатах наблюдений (характеристиках членов экспериментальной и контрольной группы) вычисляется эмпирическое значение критерия. Это число сравнивается с известным (табличным) числом – критическим значением критерия. Если эмпирическое значение критерия оказывается меньше или равно критическому, то можно утверждать, что «характеристики экспериментальной и контрольной групп совпадают на уровне значимости 0,05 по статистическому критерию ... (далее следует название использованного критерия: Крамера-Уэлча, Вилкоксона-Манна-Уитни, хиквадрат, Фишера)».

В противном случае (если эмпирическое значение критерия оказывается строго больше критического) можно утверждать, что «достоверность различий характеристик экспериментальной и контрольной групп по статистическому критерию ... равна 95%».

Следовательно, если характеристики экспериментальной и контрольной групп до начала эксперимента совпадают с уровнем значимости 0,05, и, одновременно с этим, достоверность различий характеристик экспериментальной и контрольной групп после эксперимента равна 95%, то можно сделать вывод, что «применение рассматриваемого экспериментального воздействия (например, нового лекарственного препарата) приводит к статистически значимым (на уровне 95% по критерию ...) отличиям результатов».

## 6. ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТЕЙ

Если рассмотренные в предыдущих разделах описательная статистика и статистические критерии позволяли, соответственно, компактно представлять полученные результаты и определять сходства и различия, то следующим этапом анализа данных обычно является исследование зависимостей. Для этих целей применяются корреляционный анализ и дисперсионный анализ (для установления факта наличия/отсутствия зависимости между переменными), а также регрессионный анализ (для нахождения количественной зависимости между переменными). Эти три группы статистических методов кратко рассматриваются ниже: корреляционный, дисперсионный и регрессионный анализ.

Корреляция (Correlation) – связь между двумя или более переменными (в последнем случае корреляция называется множественной). Цель корреляционного анализа – установление наличия или отсутствия этой связи. В случае, когда имеются две переменных, значения которых измерены в шкале отношений, используется коэффициент линейной корреляции Пирсона  $r$ , который принимает значения от  $-1$  до  $+1$  (нулевое его значение свидетельствует об отсутствии корреляции) – рис. 7. Термин «линейный» свидетельствует о том, что исследуется наличие линейной связи между переменными – если  $r(x, y) = 1$ , то одна переменная линейно зависит от другой (и, естественно, наоборот), то есть существуют константы  $a$  и  $b$ , причем  $a > 0$ , такие что  $y = ax + b$ .

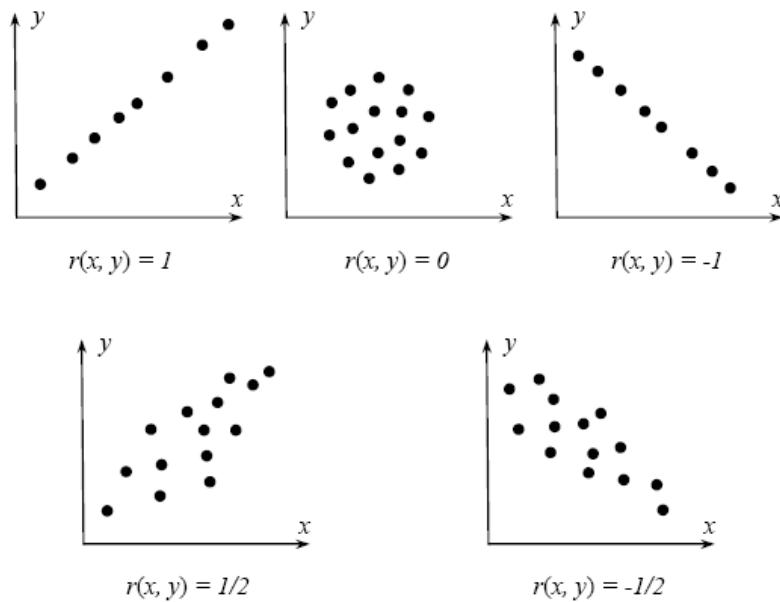


Рис. 7. Величины коэффициента линейной корреляции в различных ситуациях.

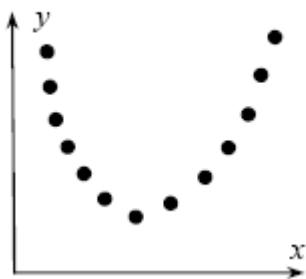
Обозначим  $x_0$  –вектор характеристик контрольной группы до начала эксперимента,  $x$  – после окончания эксперимента,  $y_0$  – вектор характеристик экспериментальной группы до начала эксперимента,  $y$  – после окончания эксперимента.

Если решение задачи о выявлении сходства/различия двух выборок не зависит от перестановок значений переменных внутри одной и той же выборки, то при изучении связи между переменными важно сравнивать значения переменных, относящихся к одному и тому же объекту. Так, например, при анализе связи между оценкой степени регенерации суставного хряща (СРСХ) до начала эксперимента и после его окончания, необходимо сравнивать пары оценок, характеризующие одного и того же пациента.

Коэффициент корреляции Пирсона может быть вычислен в программе StatGraphics следующим образом: «Describe\NumericData\Multiple Variable Analysis». Для данных, приведенных в табл. 3, получаем:  $r(x_0, x) = 0,76$ ;  $r(y_0, y) = 0,42$ . Коэффициент корреляции Пирсона также может быть вычислен в программе Excel: «Сервис\Анализ данных\Корреляция». Коэффициент корреляции Пирсона симметричен, то есть не зависит от перестановки переменных:  $r(x_0, x) = r(x, x_0)$ .

Достаточно высокий коэффициент корреляции  $r(x_0, x)$  в рассматриваемом примере означает, что те из членов контрольной группы, которые имели достаточно высокие оценки СРСХ до эксперимента, имеют высокие оценки СРСХ и после эксперимента. Невысокое значение коэффициента корреляции  $r(y_0, y)$  свидетельствует, что у членов экспериментальной группы оценка СРСХ до начала эксперимента слабо линейно связана с оценкой СРСХ после окончания эксперимента.

Для данных, измеренных в порядковой шкале, следует использовать коэффициент ранговой корреляции Спирмена (он может применяться и для данных, измеренных в интервальной шкале, так как является непараметрическим и улавливает тенденцию – изменения переменных в одном направлении), который обозначается  $s$  и определяется сравнением *рангов* – номеров значений сравниваемых переменных в их упорядочении. Коэффициент корреляции Спирмена может быть вычислен в программе StatGraphics следующим образом: «Describe\Numeric Data\Multiple Variable Analysis». Для данных, приведенных в табл. 3, получаем:  $s(x_0, x) = 0,78$ ;  $s(y_0, y) = 0,39$ .



*Рис. 8 . Пример: коэффициент линейной корреляции (Пирсона) равен нулю для функционально (нелинейно и немонотонно) связанных переменных*

Коэффициент корреляции Спирмена является менее чувствительным, чем коэффициент корреляции Пирсона (так как первый в случае измерений в шкале отношений учитывает лишь упорядочение элементов выборки). В то же время, он позволяет выявлять корреляцию между монотонно *нелинейно* связанными переменными (для которых коэффициент Пирсона может показывать незначительную корреляцию – рис. 8). Универсальных рецептов установления корреляции между немонотонно и немонотонно связанными переменными на сегодняшний день не существует.

Отметим, что большое (близкое к плюс единице или к минус единице) значение коэффициента корреляции говорит о связи переменных, но ничего не говорит о причинно-следственных отношениях между ними. Так, например, из высокой корреляции температуры воздуха за окном и времени суток нельзя делать вывод о том, что движение солнца обусловлено изменениями температуры воздуха.

Рассмотрим второй пример (табл. 7). Вычислим в программе StatGraphics коэффициент корреляции Пирсона («Describe\Numeric Data\Multiple Variable Analysis»). Результаты представлены в табл. 16. Существенная корреляция (коэффициент корреляции более 0,8) наблюдается только между двумя парами переменных (соответствующие ячейки выделены в табл. 16 жирным шрифтом). Значение коэффициента корреляции в диапазоне от 0,5 до 0,8 свидетельствует о возможной взаимосвязи между соответствующими переменными (см. выделенные курсивом значения в табл. 16).

Таблица 16

Корреляция между переменными во втором примере

	<b>M<sub>0</sub></b>	<b>M</b>	<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>2</sub></b>	<b>M<sub>3</sub></b>	<b>BC MM<sub>0</sub></b>	<b>ОП<sub>0</sub></b>	<b>BC MM</b>	<b>ОП</b>
<b>M<sub>0</sub></b>	1								
<b>M</b>	<b>0,97</b>	1							
<b>M<sub>1</sub></b>	0,23	0,18	1						
<b>M<sub>2</sub></b>	0,24	0,29	<b>0,54</b>	1					
<b>M<sub>3</sub></b>	-0,30	-0,16	-0,04	0,38	1				
<b>BC MM<sub>0</sub></b>	-0,38	-0,41	-0,43	-0,39	-0,21	1			
<b>ОП<sub>0</sub></b>	0,06	0,05	-0,07	-0,12	-0,06	<b>0,59</b>	1		
<b>BC MM</b>	-0,19	-0,25	-0,23	-0,27	-0,30	<b>0,83</b>	<b>0,56</b>	1	
<b>ОП</b>	-0,15	-0,09	-0,22	-0,13	0,21	0,34	0,62	0,26	1

Итак, корреляционный анализ позволяет устанавливать наличие или отсутствие зависимости между переменными. Другим инструментом, дающим ответ на этот вопрос, является дисперсионный анализ.

## 6.1. Дисперсионный анализ

Изучение наличия или отсутствия зависимости между переменными можно проводить и с помощью *дисперсионного анализа* (Analysis of Variance – ANOVA). Его суть заключается в следующем. Дисперсия характеризует «разброс» значений переменной. Переменные связаны, если для объектов, отличающихся значениями одной переменной, отличаются и значения другой переменной. Значит, нужно для всех объектов, имеющих одно и то же значение одной переменной (*называемой независимой переменной*), посмотреть, насколько различаются (насколько велика дисперсия) значения другой (или других) переменной, называемой *зависимой переменной*. Дисперсионный анализ как раз и дает возможность сравнить отношение дисперсии зависимой переменной (*межгрупповой дисперсии*) с дисперсией внутри групп объектов, характеризуемых одними и теми же значениями независимой переменной (*внутригрупповой дисперсией*).

Другими словами, дисперсионный анализ «работает» следующим образом. Выдвигается гипотеза о наличии зависимости между переменными. Выделяются группы элементов выборки с одинаковыми значениями независимой переменной (число таких групп равно числу попарно различных значений независимой переменной). Если гипотеза о зависимости верна, то значения зависимой переменной внутри каждой группы должны не очень

различаться (внутригрупповая дисперсия должна быть мала). Напротив, значения зависимой переменной для различных групп должны различаться сильно (межгрупповая дисперсия должна быть велика). То есть, переменные зависимы, если отношение межгрупповой дисперсии к внутригрупповой (обычно обозначаемое буквой  $F$ ) велико. Если же гипотеза не верна, то это отношение должно быть мало.

Рассмотрим первый пример (см. Табл. 3 в разделе 5.1). Например, в контрольной группе до начала эксперимента оценку степени регенерации суставного хряща (СРСХ), равную 15, получили 4 пациента (с номерами 1, 11, 21 и 30). Но, после окончания эксперимента они получили, соответственно, оценки: 16, 17, 11 и 10. В то же время до начала эксперимента оценку СРСХ, равную 18, получили два пациента (с номерами 4 и 27). А после окончания эксперимента они получили, соответственно, оценки 17 и 19. И так далее. Спрашивается, связаны ли между собой оценки СРСХ членов контрольной группы до и после окончания эксперимента.

Большое значение  $F$  отношения межгрупповой дисперсии к внутригрупповой (вычисляемое в программе StatGraphics следующим образом: «Compare\Analysis of Variance\One-way ANOVA»), равное для рассматриваемого случая 5,82, подтверждает гипотезу, что оценки СРСХ после эксперимента у пациентов, принадлежащих контрольной группе, зависят от их оценок до эксперимента. Отметим, что этот вывод согласован с относительно высоким коэффициентом корреляции между анализируемыми характеристиками, равным 0,76 (см. выше).

Для экспериментальной группы отношение межгрупповой дисперсии к внутригрупповой сравнительно мало – равно 1,79. То есть, не существует устойчивой связи между оценками СРСХ у членов экспериментальной группы до и после эксперимента. Этот вывод согласован с относительно низким коэффициентом корреляции между анализируемыми характеристиками, равным 0,42 (см. выше).

Подчеркнем, что, во-первых, результаты дисперсионного анализа зависят от того, какая выборка взята в качестве независимой переменной, а какая в качестве зависимой (что не удивительно – ведь исследуются «причинно-следственные» связи). Во-вторых, применять дисперсионный анализ имеет смысл только когда первая выборка содержит повторяющиеся значения – если в ней все значения различны, то внутригрупповая дисперсия во второй выборке будет равна нулю. И, наконец, в третьих, дисперсионный анализ возможен и для случая нескольких независимых переменных (так называемый многофакторный дисперсионный анализ –MANOVA – Multifactor Analysis of Variance). «Идеология» его такая же, что и однофакторного дисперсионного анализа, поэтому рассмотрим его кратко применительно к данным второго примера.

Исследуем, зависит ли масса печени ( $M_1$ ) от пола и типа животного (табл. 7). Для этого проведем многофакторный дисперсионный анализ в котором масса печени является зависимой переменной, а пол и тип – факторами. Определяем в программе StatGraphics («Compare\Analyses of variance\Multifactor ANOVA»), что  $F$ -отношение равно 4,41 для переменной «пол» и 8,49 для переменной «тип», причем оба фактора влияют на переменную «масса печени» с 95%-ым уровнем значимости. Поскольку разделение на группы по порогу болевой чувствительности является весьма чутким тестом на выделение общей неспецифической реактивности организма, этот факт вполне соответствует теоретическим предположениям, что особи с высоким порогом болевой чувствительности имеют более крупные внутренние органы.

## 6.2. Регрессионный анализ

Если корреляционный и дисперсионный анализ, качественно говоря, дают ответ на вопрос, существует ли взаимосвязь между переменными, то регрессионный анализ предназначен для того, чтобы найти «явный вид» этой зависимости.

Цель регрессионного анализа – найти функциональную зависимость между переменными. Для этого предполагается, что зависимая переменная (иногда называемая *откликом*) определяется известной функцией (иногда говорят – *моделью*), зависящей от зависимой переменной или переменных (иногда называемых *факторами*) и некоторого параметра. Требуется найти такие значения этого параметра, чтобы полученная зависимость (модель) наилучшим образом описывала имеющиеся экспериментальные данные.

Например, в *простой линейной регрессии* предполагается, что зависимая переменная  $y$  является линейной функцией  $y=ax+b$  от независимой переменной  $x$ . Требуется найти значения параметров  $a$  и  $b$ , при которых прямая  $ax+b$  будет наилучшим образом описывать (аппроксимировать) экспериментальные точки  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ .

Фраза «описывать наилучшим образом» требует пояснений. В качестве характеристики «качества» аппроксимации в регрессионном анализе используется *коэффициент детерминации  $R^2$*  (читается – «эр квадрат»), который измеряется в процентах (соответственно, может принимать значения в интервале от 0 до 100 процентов) и характеризует ту долю изменений зависимой переменной, которая объясняется моделью (выбранной зависимостью между переменными при условии, что коэффициенты подобраны «наилучшим» образом). Понятно, что чем выше значение коэффициента детерминации (чем ближе оно к 100%), тем лучше модель.

Рассмотрим первый пример (см. раздел 5.1). Для данных, приведенных в табл. 3, найдем регрессию оценок  $x$  степени регенерации суставного хряща

(CPCX) членов контрольной группы после окончания эксперимента (зависимая переменная), по оценкам  $x_0$  CPCX членов контрольной группы до начала эксперимента. Для этого в программе StatGraphics определим наилучшую линейную модель («Relate\Simple Regression»):

$$x = 2,35475 + 0,789306x_0.$$

Коэффициент детерминации при этом равен 58,2%, то есть в рамках линейной модели только чуть более половины изменений переменной  $x$  может быть объяснено изменением переменной  $x_0$ . Можно использовать *полиномиальную регрессию*, в которой предполагается, что зависимая переменная является полиномом некоторой степени от независимой переменной (напомним, что линейная зависимость является полиномом первой степени). Например, полиномом второй степени будет зависимость вида  $y = ax_2 + bx + c$  и задачей регрессии будет нахождение коэффициентов  $a$ ,  $b$  и  $c$ .

Выбирая в программе StatGraphics («Relate\Polynomial regression») шестую степень полинома, получаем, что этот полином описывает зависимость  $y$  от  $y_0$  с коэффициентом детерминации 33%. Увеличивая степень полинома, при помощи полиномиальной регрессии, можно увеличить «объясняющие» свойства модели (в нашем примере коэффициент детерминации вырос с 20,6 % для линейной модели до 33% для полинома шестой степени<sup>65</sup>). Но, необходимо помнить, что, во-первых, если число оцениваемых коэффициентов сравняется с объемом данных, то коэффициент детерминации достигнет единицы<sup>66</sup>. Во-вторых, желательно, чтобы найденная зависимость между переменными имела содержательную интерпретацию (найти такую интерпретацию для полинома шестой степени, наверное, будет затруднительно).

Выше мы рассмотрели простую регрессию (по одной независимой переменной) – линейную и нелинейную (в том числе – полиномиальную). Рассмотрим второй пример (см. раздел 5.2), иллюстрирующий *множественную регрессию* – определение зависимости одной переменной от нескольких факторов (независимых переменных). Предположим, что нужно построить модель изменения BCMM (веществ средней молярной массы) после окончания эксперимента в зависимости от других переменных, измеряемых до начала эксперимента (см. исходные данные в Табл. 7).

Для этого сначала определим, какие комбинации переменных  $M_0$ ,  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ , BCMM<sub>0</sub> и ОП<sub>0</sub> наилучшим образом объясняют изменения BCMM. Оказывается («Special\Advanced Regression\Regression Model Selection»), что это – три переменных:  $M_0$ ,  $M_1$  и BCMM<sub>0</sub> – они объясняют 71,7% изменений BCMM.

Далее, строим регрессионную модель («Relate\Multiple regression»), в которой зависимой переменной является ВСММ а независимыми переменными (факторами) –  $M_0$ ,  $M_1$  и ВСММ<sub>0</sub>:

$$\text{ВСММ} = 0,875 - 0,14M_0 - 0,76 M_1 + 0,75 \text{ВСММ}_0.$$

Отметим, что более простая (однофакторная) регрессионная модель  $\text{ВСММ} = 26,79 + 1,59 \text{ВСММ}0$  не намного хуже – она объясняет 68,1% изменений ВСММ. Найденные зависимости позволяют «прогнозировать» значения зависимых переменных. То есть, регрессионный анализ, помимо того, что он позволяет количественно описывать зависимость между переменными, дает возможность прогнозировать значения зависимых переменных – подставляя в найденную формулу значения независимых переменных, можно получать прогноз значений зависимых.

При этом следует помнить, что построенная модель «локальна», то есть, получена для некоторых вполне конкретных значений переменных. Экстраполяция результатов модели на более широкие области значений переменных может привести к ошибочным выводам. Например, если моделировать эндотоксикоз путем повреждения ткани поджелудочной железы, то к токсическому компоненту (в формировании пула ВСММ) присоединится банальный протеолитический компонент от ферментов разрушающейся железы. Соответствующие крайне высокие значения ВСММ прогнозироваться данной моделью на основе регрессионного анализа, естественно, не будут. При хроническом токсическом процессе необратимые изменения в печени и почках по-иному будут воздействовать на формирование пула ВСММ, занижая значения показателя, предсказанные формулой регрессии.

Необходимо подчеркнуть, что при описании методов исследования зависимостей выше (а также ниже – при описании методов снижения размерности, классификации и прогноза) нами даны лишь вводные соображения.

## 7. СНИЖЕНИЕ РАЗМЕРНОСТИ

Часто в результате экспериментальных исследований возникают большие массивы информации. Например, каждый из исследуемых объектов описывается по нескольким критериям (измеряются значения нескольких переменных – признаков). Тогда результатом измерений будет таблица с числом ячеек, равным произведению числа объектов на число признаков. Возникает вопрос, а все ли переменные являются информативными, например, отражают изменения, произошедшие в результате изучаемого воздействия. Конечно, исследователю желательно было бы выявить эти существенные переменные (это важно с содержательной точки зрения) и сконцентрировать внимание на них. Кроме того, всегда желательно

сокращать объемы обрабатываемой информации (не теряя при этом сути). Чем тут могут помочь статистические методы? Существует целый класс задач статистического анализа – методы *снижения размерности* – цель которых как раз и заключается в уменьшении числа анализируемых переменных либо посредством выделения существенных переменных, либо/и построения новых показателей (на основании полученных в результате эксперимента). Но, за все (в том числе за агрегирование информации) надо платить – такой платой в задачах снижения размерности является та часть вариации (изменений, дисперсии) исходных показателей, которая объясняется изменениями тех показателей, которые не «остаются» в результате снижения размерности (наименее изменчивые показатели или их комбинации).

Для снижения размерности используется *факторный анализ* [16, 17], а основными методами являются метод главных компонент и многомерное шкалирование [17, 18].

*Метод главных компонент* заключается в получении нескольких новых показателей – главных компонент, являющихся линейными комбинациями исходных показателей (напомним, что линейной комбинацией называется взвешенная сумма), полученных в результате эксперимента. Главные компоненты упорядочиваются в порядке убывания той дисперсии, которую они «объясняют».

Первая главная компонента объясняет большую часть дисперсии, чем вторая, вторая – большую, чем третья и т.д. Понятно, что чем больше главных компонент будет учитываться, тем большую часть изменений можно будет объяснить.

Преимущество метода главных компонент заключается в том, что зачастую первые несколько главных компонент (одна-две-три) объясняют большую часть (например, 80-90%) изменений большого числа (десятков, а иногда и сотен) параметров. Кроме того, может оказаться, что в первые несколько главных компонент входят не все исходные параметры. Тогда можно сделать вывод о том, какие параметры являются существенными, и на них следует обратить внимание в первую очередь.

Приведем пример. Для этого возьмем числовые данные из табл. 7. Применяя метод главных компонент («Special\Multivariate methods\Principal components») к шести переменным, описывающим каждый объект до начала эксперимента ( $M_0, M_1, M_2, M_3, BCMM_0, OP_0$ ), получаем, что более 80% дисперсии исходных данных можно объяснить всего тремя линейными комбинациями этих шести переменных – размерность можно снизить с 6 до 3. То, что в методе главных компонент используются линейные комбинации факторов, иногда затрудняет содержательные интерпретации главных компонент. Например, если главной компонентой (объясняющей 95%

дисперсии всех переменных) оказалось среднее арифметическое массы тела, температуры и артериального давления (или, как в рассмотренном выше примере – линейная комбинация масс и концентраций), то оперировать с данным показателем (основывая на нем какие-либо дальнейшие рассуждения или выводы), не имеющим физического смысла, надо очень осторожно. Тем не менее, если первоначально, помимо трех перечисленных, измерялись еще два десятка показателей, то на последние можно почти не обращать внимания – их значения будут почти всецело определяться значениями массы, температуры и давления.

## 8. КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОГНОЗ

Решив задачи описания данных, установления сходства/отличий, проанализировав качественно и количественно зависимости между переменными и выявив существенные переменные, можно анализировать соотношение групп переменных и пытаться прогнозировать значения одних переменных в зависимости от значений других переменных или времени развития того или иного процесса.

**Классификация.** Обширную группу задач анализа данных, основывающихся на применении статистических методов, составляют так называемые задачи классификации. В близких смыслах (в зависимости от предметной области) используются также термины: «группировка», «систематизация», «таксономия», «диагностика», «прогноз», «принятие решений», «распознавание образов». Обсудим некоторые различия между этими терминами. В [19] предложено выделить три подобласти теории классификации: дискриминация (дискриминантный анализ), кластеризация (кластерный анализ) и группировка.

В *дискриминантном анализе* классы предполагаются заданными (например, обучающими выборками, для элементов которых известно, каким классам они принадлежат: больной-здоровый, легкая степень заболевания – средняя – тяжелая и т.д.). Задача заключается в том, чтобы вновь появляющийся объект отнести к одному из этих классов. У термина «дискриминация» имеется множество синонимов: *диагностика* (требуется поставить диагноз из конечного списка возможных диагнозов, если известны определенные характеристики пациента и известно, какие диагнозы ставились пациентам, вошедшим в обучающую выборку), *распознавание образов* с учителем, *автоматическая* (или *статистическая*) *классификация* с учителем и т.д.

Если в дискриминантном анализе классы заданы, то кластеризация и группировка предназначены для выявления и выделения классов. Синонимами являются: построение классификации, таксономия,

распознавание образов без учителя, автоматическая классификация без учителя и т.д.

Задача *кластерного анализа* заключается в выделении по эмпирическим данным резко различающихся групп (кластеров) объектов, которые схожи между собой внутри каждой из групп. При *группировке*, когда резких границ между кластерами не существует, исследователю приходится самому вводить границы между группами объектов.

Задачам классификации (как теоретическим их аспектам, так и опыту успешного решения конкретных прикладных задач, в том числе – в области медицины и биологии [20, 21]) посвящена многочисленная литература [22, 3].

К задачам прогноза обычно относят и задачи анализа временных рядов.

**Анализ временных рядов.** *Временным рядом* называется последовательность чисел – значений некоторого показателя, измеренного в различные моменты времени. Временные ряды используются для описания динамики процессов, например, изменения температуры тела, концентрации определенного вещества в крови, и т.д. На основании конечного отрезка временного ряда исследователь должен сделать выводы о свойствах рассматриваемого процесса и тех механизмах (в рамках статистики – вероятностных механизмах), которые порождают этот ряд. При изучении временных рядов ставятся следующие цели [11]: агрегированное описание характерных особенностей ряда; подбор статистических моделей, описывающих временной ряд; предсказание будущих значений на основании прошлых наблюдений (*прогноз динамики*); выработка рекомендаций по управлению процессом, порождающим временной ряд.

На сегодняшний день существует множество моделей и методов, позволяющих достигать перечисленных выше целей с учетом специфики исследуемого процесса. Эти методы подробно описаны в литературе [3, 8, 11] и реализованы в компьютерных статистических пакетах.

## 9. ИНТЕРПОЛЯЦИЯ ЗАВИСИМОСТЕЙ

При анализе биомедицинских сигналов и данных важно иметь возможность получения аналитического выражения, описывающего исследуемый объект, представленный последовательностью отсчетов. Для этих целей используется такой математический аппарат, как интерполяция. Далее будут рассмотрены основные виды интерполяции, применяемые в медицинских системах.

Задачей интерполяции в узком смысле считают нахождение приближенных значений табличной функции при аргументах  $x$ , не совпадающих с узловыми. Если значение аргумента  $x$  расположено между узлами  $x_o$  и  $x_n$ , то нахождение приближенного значения функции  $f(x)$  называют интерполяцией, если аппроксимирующую функцию вычисляют вне этого интервала, то процесс называют экстраполяцией. Происхождение этих

терминов связано с латинскими словами *inter* - между, внутри, *pole* - узел, *extra* - вне.

## 9.1. Интерполяция каноническим полиномом

Пусть функция  $f(x)$  задана таблицей значений, представляющей последовательность отсчетов некоторого биомедицинского сигнала.

Введем аппроксимирующую функцию  $\varphi(x, c_0, c_1, \dots, c_n)$  так, чтобы она совпадала с табличными значениями во всех узлах  $x_i$

$$\varphi(x, c_0, c_1, \dots, c_n) = f_i, \quad 0 \leq i \leq n \quad (7)$$

Свободные параметры  $c_i$  определяются из системы (7). Подобный способ введения аппроксимирующей функции называется лагранжевой интерполяцией, а соотношения (7) - условиями Лагранжа.

Выберем в качестве аппроксимирующей функции  $\varphi(x)$  полином  $P_n(x)$  степени  $n$  в каноническом виде

$$\varphi(x) = P(n) = c_0 + c_1 x + c_2 x^2 + \dots + c_n x^n. \quad (8)$$

Свободными параметрами интерполяции  $c_i$ , являются коэффициенты полинома (8). Интерполяция полиномами обладает такими преимуществами, как простота вычислений их значений, дифференцирования и интегрирования. Коэффициенты  $c_i$ , определим из условий Лагранжа

$$P_n(x_i) = f_i, \quad 0 \leq i \leq n$$

или

$$\begin{aligned} c_0 + c_1 x_0 + c_2 x_0^2 + \dots + c_n x_0^n &= f_0, \\ c_0 + c_1 x_1 + c_2 x_1^2 + \dots + c_n x_1^n &= f_1, \\ c_0 + c_1 x_n + c_2 x_n^2 + \dots + c_n x_n^n &= f_n. \end{aligned}$$

Эта система линейных алгебраических уравнений относительно свободных параметров  $c_i$ , имеет решение, так как определитель системы отличен от нуля, если среди узлов  $x_i$ , нет совпадающих. Определитель системы называется определителем Вандермонда и имеет аналитическое выражение.

## 9.2. Интерполяционный полином Лагранжа

Пусть задано  $(n + 1)$  значение функции  $f(x)$  в узлах  $x_i$ . Для получения интерполяционного полинома Лагранжем была предложена следующая форма

$$P_n(x) = \sum_{i=0}^n f_i \prod_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n \frac{x - x_j}{x_i - x_j} \quad (9)$$

Старшая степень аргумента  $x$  в полиноме Лагранжа равна  $n$ , так как каждое произведение в формуле (9) содержит  $n$  сомножителей  $x - x_j$ . В узлах  $x = x_i$ , выполняются условия Лагранжа, потому что в сумме (9) остается по одному слагаемому  $f_i$ , остальные обращаются в нуль за счет нулевых сомножителей в произведениях.

В отличие от канонического интерполяционного полинома, для вычисления значений полинома Лагранжа не требуется предварительного определения коэффициентов полинома путем решения системы уравнений. Однако для каждого значения аргумента  $x$  полином (9) приходится пересчитывать вновь, коэффициенты же канонического полинома вычисляются только один раз. С известными коэффициентами для вычисления значений канонического полинома требуется значительно меньшее количество арифметических операций по сравнению с полиномом Лагранжа. Поэтому практическое применение полинома Лагранжа оправдано только в случае, когда интерполяционная функция вычисляется в сравнительно небольшом количестве точек  $x$ .

### 9.3. Интерполяционный полином Ньютона

Имея табличные данные, построим интерполяционный полином степени  $n$  в виде, предложенном Ньютоном

$$P_n(x) = A_0 + A_1(x - x_0) + A_2(x - x_0)(x - x_1) + \dots + A_n(x - x_0)(x - x_1)\dots(x - x_{n-1}). \quad (10)$$

Равносильный вариант полинома можно записать при симметричной перенумерации узлов исходной таблицы узлов и значений функции  $0 \leftrightarrow n, 1 \leftrightarrow n-1, 2 \leftrightarrow n-2, \dots$

$$P_n(x) = B_n + B_{n-1}(x - x_n) + B_{n-2}(x - x_n)(x - x_{n-1}) + \dots + B_0(x - x_n)(x - x_{n-1})(x - x_1) \quad (11)$$

Коэффициенты полиномов (10) и (11) определяются из условий Лагранжа

$$P_n(x_i) = f_i, \quad 0 \leq i \leq n \quad (12)$$

Полагаем  $x = x_0$ , тогда в формуле (10) все слагаемые, кроме  $A_0$ , обращаются в нуль, следовательно

$$A_0 = f_0. \quad (13)$$

Затем полагаем  $x = x_1$ , тогда по условию (1.6) имеем

$$f_0 + A_1(x_1 - x_0) = f_1,$$

откуда находим коэффициент

$$A_1 = \frac{f_0 - f_1}{x_0 - x_1} = f_{01}, \quad (14)$$

который называется разделенной разностью первого порядка.

Величина  $f_{01}$  близка к первой производной функции  $f(x)$  при малом расстоянии между узлами  $x_0$  и  $x_1$ .

При  $x=x_2$  полином (10) принимает значение

$$P_n(x_2) = f_0 + f_{01}(x_2 - x_0) + A_2(x_2 - x_0)(x_2 - x_1),$$

из условия Лагранжа (12) находим

$$A_2 = \frac{f_{01} - f_{02}}{x_1 - x_2} = f_{012}, \quad (15)$$

где

$$f_{02} = \frac{f_0 - f_2}{x_0 - x_2}.$$

Величина  $f_{012}$  называется разделенной разностью второго порядка, которая при близком расположении  $x_0, x_1, x_2$  будет пропорциональна второй производной функции  $f(x)$ . Аналогичным образом при  $x=x_3$  находим коэффициент полинома Ньютона

$$A_3 = \frac{f_{012} - f_{013}}{x_2 - x_3} = f_{0123}, \quad (16)$$

где

$$f_{013} = \frac{f_{01} - f_{03}}{x_1 - x_3}, \quad f_{03} = \frac{f_0 - f_3}{x_0 - x_3}.$$

Для коэффициента  $A_k$  методом математической индукции запишем следующее выражение:

$$A_k = \frac{f_{01..k-1} - f_{01..k}}{x_{k-1} - x_k} \quad (17)$$

Полученные результаты сведем в табл. 17.

Таблица 17  
Значения коэффициентов интерполяционного полинома Ньютона

$x$	$F(x)$	1	2	3	4
$x_0$	$f_0$				
$x_1$	$f_1$	$f_{01} = \frac{f_0 - f_1}{x_0 - x_1}$			
$x_2$	$f_2$	$f_{02} = \frac{f_0 - f_2}{x_0 - x_2}$	$f_{012} = \frac{f_{01} - f_{02}}{x_1 - x_2}$		
$x_3$	$f_3$	$f_{03} = \frac{f_0 - f_3}{x_0 - x_3}$	$f_{013} = \frac{f_{01} - f_{03}}{x_1 - x_3}$	$f_{0123} = \frac{f_{012} - f_{013}}{x_2 - x_3}$	

$x_4$	$f_4$	$f_{04} = \frac{f_0 - f_4}{x_0 - x_4}$	$f_{014} = \frac{f_{01} - f_{04}}{x_1 - x_4}$	$\underline{f_{0124}} = \frac{f_{012} - f_{014}}{x_2 - x_4}$	$\underline{f_{01234}} = \frac{f_{0123} - f_{0124}}{x_3 - x_4}$
-------	-------	----------------------------------------	-----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

Для построения интерполяционного полинома Ньютона используются только диагональные элементы таблицы, остальные элементы являются промежуточными данными. Поэтому в программе, реализующей вычисление коэффициента полинома, разделенные разности для экономии памяти разместим в массиве, где первоначально хранились значения функции  $f(x)$  в узлах. Этот массив будет частично обновляться при вычислении разделенных разностей очередного порядка. Так, при вычислении разностей первого порядка элемент остается неизвестным (коэффициент  $A_0$  (13)), элемент  $f_1$  заменяется на  $f_{01}$  (коэффициент  $A_1$  (14)),  $f_2$  - на  $f_{02}$  и т.д. При вычислении разделенных разностей второго порядка первые два элемента массива  $f_i$ , где размещены коэффициенты  $A_0$  и  $A_1$  полинома, оставляем неизменными, остальные элементы заменяем разделенными разностями.

Таким образом, после вычисления все коэффициенты полинома Ньютона будут размещены последовательно в массиве узловых значений функции  $f(x)$ .

Заметим, что добавление новых узлов в табл. 17 не изменит уже вычисленных коэффициентов, она будет дополнена новыми строками и столбцами разделенных разностей.

После определения коэффициентов полинома Ньютона вычисление его значений при конкретных аргументах  $x$  наиболее экономично проводить по схеме Горнера, получаемой путем последовательного вынесения за скобки множителей  $(x-x_i)$  в формуле (10)

$$P_n(x_2) = f_0 + (x_2 - x_0)(f_{01} + (x - x_1)(f_{012} + (x - x_2)(f_{0123} + \dots) \dots) \dots) \quad (18)$$

В отличие от алгоритма вычисления полинома Лагранжа, при интерполяции полиномом Ньютона удается разделить задачи определения коэффициентов и вычисления значений полинома при различных значениях аргумента  $x$ . Аналогичное разделение задач происходит при интерполяции каноническим полиномом.

#### 9.4 Восстановление неполных медицинских массивов данных методом интерполирования

При подготовке медицинских данных для осуществления разностороннего анализа в палатах реанимации и интенсивной терапии, где состояние больных подвержено резким изменениям, часто приходится иметь дело с неоднородными массивами информации. Состояние реанимационного больного подвержено субъективным оценкам, зависящим от опыта дежурного врача, его эмоционального состояния и других обстоятельств. В силу указанных причин не у всех пациентов снятия показаний проводится через одинаковые промежутки времени, поэтому для проведения

статистической обработки необходимо восстановление отсутствующих данных.

Восстановить недостающие данные можно интерполярованием имеющихся значений, при том условии, что вводимые значения не должны искажать имеющихся в данных закономерностей. Интерполяция может проводиться различными интерполяционными методами и осуществляться только при наличии функциональной зависимости между клиническими данными.

Нами было проведено восстановление пропущенных измерений при сопоставлении динамики ударного объёма сердца (УОС) у двух реанимационных больных с различными пороками сердца при внутривенном введении новодрина (табл.18).

Таблица 18

Данные динамики УОС

Время, мин	Ударный объём сердца, мл	
	Первый пациент	Второй пациент
10	50,12	60,34
15	57,34	70,53
20	65,22	85,36
23	-	93,47
25	76,06	100,41
30	88,93	110,55

Интерполярование осуществлялось посредством наиболее употребительных разностных интерполяционных формул Ньютона и Стирлинга для равноотстоящих значений аргумента.

Формула Ньютона:

$$F(x) = f_o + u\Delta f_o + \frac{u(u-1)}{2} \Delta^2 f_o + \dots + \frac{u(u-1)\dots(u-n+1)}{n!} \Delta^n f_o.$$

Формула Ньютона используется, когда пропущенное значение ближе к началу или концу массива данных.

Формула Стирлинга:

$$F(x) = f_o + u \frac{\Delta f_o + \Delta f_{-1}}{2} + \frac{u^2}{2} \Delta^2 f_{-1} + \frac{u(u^2-1)}{3!} \cdot \frac{\Delta^3 f_2 + \Delta f_{-1}}{2} + \frac{u^2(u^2-1)}{4!} \Delta^4 f_{-2} + \dots + \frac{u^2(u^2-1)\dots[u^2(n-1)^2]}{(2n)!} \Delta^{2n} f_{-n},$$

где  $u = (x - x_0) / h$ ;  $h = x_{i+1} - x_i$

В связи с необходимостью точного сопоставления данных возникает задача восстановления отсутствующего значения УОС у первого пациента на

23-й минуте. Проведём её решение указанными интерполяционными формулами с использованием данных табл.19.

Таблица 19  
Значения приращений для восстановления пропущенных измерений

$x$	$F$	$\Delta f$	$\Delta^2 f$	$\Delta^3 f$
10	50,12	-	-	-
15	57,34	7,22	-	-
20	65,22	8,88	1,66	-
25	76,06	10,84	1,96	0,30
30	88,93	12,87	2,03	0,07

В качестве  $x_0$  берётся первое предыдущее значение:  $x_0=20$ , тогда  $h=5$  и  $u = \frac{23 - 20}{5} = 0,6$ . По формуле Ньютона

$$f(23) = 65,22 + 0,6 \cdot 10,84 - \frac{0,6 \cdot 0,4}{2} \cdot 2,03 + \frac{0,6 \cdot 0,4 \cdot 1,4}{6} \cdot 0,3 = 71,49.$$

По формуле Стирлинга

$$f(23) = 65,22 + 0,6 \cdot \frac{8,88 + 10,84}{2} + \frac{0,36}{2} \cdot 1,96 - \frac{0,6 \cdot 0,64}{6} \cdot \frac{0,3 + 0,07}{2} = 71,47.$$

Как видно, полученные по двум формулам значения, очень близки. Таким образом, применение параболической интерполяции даёт возможность восстанавливать зависимость в неоднородных массивах медицинских данных, не изменяя при этом её общего характера.

## 9.5. Интерполяция сплайнами

Полиномиальная интерполяция не всегда дает удовлетворительные результаты при аппроксимации зависимостей. Так, например, при представлении полиномами резонансных кривых колебательных систем большая погрешность возникает на концах ("крыльях") этих кривых. Несмотря на выполнение условий Лагранжа в узлах, интерполяционная функция может иметь значительное отклонение от аппроксимируемой кривой между узлами. При этом повышение степени интерполяционного полинома приводит не к уменьшению, а к увеличению погрешности. Возникает так называемое явление волнистости.

Для проведения гладких кривых через узловые значения функции чертежники используют упругую металлическую линейку, совмещая ее с

узловыми точками. Математическая теория подобной аппроксимации развита за последние двадцать лет и называется теорией сплайн-функций (от английского слова spline - рейка, линейка). Разработано и обширное программное обеспечение для практического применения сплайнов в различных областях науки и техники.

Рассмотрим один из наиболее распространенных вариантов интерполяции кубическими сплайнами. Используя законы упругости, можно установить, что недеформируемая линейка между соседними узлами проходит по линии, удовлетворяющей уравнению

$$\varphi^{(IV)}(x) = 0 \quad (19)$$

Функцию  $\varphi(x)$  будем использовать для аппроксимации зависимости  $f(x)$ , заданной в узлах  $x_0, x_1, \dots, x_n$  значениями  $f_0, f_1, \dots, f_n$ . Если в качестве функции  $\varphi(x)$  выбрать полином, то в соответствии с уравнением (19) степень полинома должна быть не выше третьей. Этот полином называют кубическим сплайном, который на интервале  $x \in [x_{i-1}, x_i]$  записывают в виде

$$\varphi_i(x) = a_i + b_i(x - x_{i-1}) + c_i(x - x_{i-1})^2 + d_i(x - x_{i-1})^3 \quad (20)$$

где  $a_i, b_i, c_i$ , и  $d_i$  - коэффициенты сплайна, определяемые из дополнительных условий;  $i = 1, 2, \dots, n$  - номер сплайна.

В отличие от полиномиальной интерполяции, когда вся аппроксимируемая зависимость описывается одним полиномом, при сплайновой интерполяции на каждом интервале  $[x_{i-1}, x_i]$  строится отдельный полином третьей степени (20) со своими коэффициентами.

Коэффициенты сплайнов определяются из условий сшивания соседних сплайнов в узловых точках:

1). Равенство значений сплайнов  $\varphi(x)$  и аппроксимируемой функции  $f(x)$  в узлах - условия Лагранжа

$$\varphi_i(x_{i-1}) = f_{i-1}, \quad \varphi_i(x_i) = f_i; \quad (21)$$

2). Непрерывность первой и второй производных от сплайнов в узлах

$$\varphi'_i(x_i) = \varphi'_{i+1}(x_i) \quad (22)$$

$$\varphi''_i(x_i) = \varphi''_{i+1}(x_i) \quad (23)$$

Кроме перечисленных условий, необходимо задать условия на концах, т.е. в точках  $x_0$  и  $x_n$ . В общем случае эти условия зависят от конкретной задачи. Довольно часто используются условия свободных концов сплайнов. Если линейка не закреплена в точках вне интервала  $[x_0, x_n]$ , то там она описывается уравнением прямой, т.е. полиномом первой степени. Следовательно, исходя из условий (23) непрерывности вторых производных сплайнов на концах интервала, запишем соотношения

$$\varphi_1''(x_0) = 0, \quad (24)$$

$$\varphi_n''(x_n) = 0. \quad (25)$$

Для улучшения гладкости аппроксимирующей кривой используют и другие граничные условия. Например, строят так называемые нагруженные сплайны, которые в механической модели соответствуют подвешиванию грузов к металлической линейке на ее концах.

Получим алгоритм определения коэффициентов кубических сплайнов из условий (21)–(25). Условия (21) в узлах  $x_{i-1}$  и  $x_i$  после подстановки  $i$ -го сплайна принимают вид

$$a_i = f_{i-1}, \quad (26)$$

$$a_i + b_i h_i + c_i h_i^2 + d_i h_i^3 = f_i \quad (27)$$

где

$$h_i = x - x_{i-1}, \quad 1 \leq i \leq n.$$

Продифференцируем дважды сплайн (20) по переменной  $x$

$$\varphi_i'(x) = b_i + 2c_i(x - x_{i-1}) + 3d_i(x - x_{i-1})^2, \quad (28)$$

$$\varphi_i''(x) = 2c_i + 6d_i(x - x_{i-1}). \quad (29)$$

Из условий непрерывности производных (22) и (23) при переходе в точке  $x_i$  от  $i$ -ого к  $(i+1)$ -ому сплайну, с учетом выражений (28) и (29), получим следующие соотношения:

$$b_i + 2c_i h_i + 3d_i h_i^2 = b_{i+1}, \quad (30)$$

$$c_i + 3d_i h_i = c_{i+1}. \quad (31)$$

И, наконец, из граничных условий (24) и (25) на основании выражения для второй производной (29) получим, что

$$c_i = 0, \quad (32)$$

$$c_n + 3d_n h_n = 0. \quad (33)$$

Соотношения (26), (27), (30)–(33) представляют собой полную систему линейных алгебраических уравнений относительно коэффициентов сплайнов  $a_i$ ,  $b_i$ ,  $c_i$  и  $d_i$ . Но, прежде чем решать эту систему, выгодно преобразовать ее так, чтобы неизвестными была только одна группа коэффициентов  $c_i$ . Из уравнения (31) коэффициенты  $d_i$  выразим через коэффициенты  $c_i$ :

$$d_i = (c_{i+1} - c_i)/(3n_i) \quad (34)$$

Объединяя уравнения (26), (27) с соотношением (34) представим коэффициенты  $b_i$  также через коэффициенты  $c_i$ :

$$b_i = (f_i - f_{i-1})/h_i - (C_{i+1} + 2c_i)h_i/3. \quad (35)$$

После подстановки выражений (34) и (35) в соотношение (30) получим уравнение, в которое входят только неизвестные коэффициенты  $c_i$ . Для симметричности записи в полученном уравнении уменьшим значение индекса  $i$  на единицу

$$h_{i-1}c_{i-1} + 2(h_{i-1} + h_i)c_i + h_ic_{i+1} = 3[(f_i - f_{i-1})/h_i - (f_{i-1} - f_{i-2})/h_{i-1}], \quad (36)$$

где  $2 \leq i \leq n$ .

При  $i=n$ , учитывая условие свободного конца сплайна, в уравнении (36) следует положить

$$c_{n+1} = 0. \quad (37)$$

Таким образом,  $n-1$  уравнение вида (36) вместе с условиями (32) и (37) образует систему линейных алгебраических уравнений для определения коэффициентов  $c_i$ . Коэффициенты  $d_i$  и  $b_i$  вычисляются после нахождения  $c_i$  по формулам (34) и (35), коэффициенты  $a_i$  равны значениям аппроксимируемой функции в узлах в соответствии с формулой (26).

В каждое из уравнений типа (36) входят только три неизвестных с последовательными значениями индексов  $c_{i-1}$ ,  $c_i$ ,  $c_{i+1}$ . Следовательно, матрица системы линейных алгебраических уравнений относительно  $c_i$  является трехдиагональной, т.е. имеет отличные от нуля элементы только на главной и двух примыкающих к ней диагоналях. Для решения систем с трехдиагональной матрицей наиболее эффективно применять так называемый метод прогонки, являющийся частным случаем метода исключения Гаусса.

Рассмотрим алгоритм метода прогонки применительно к решаемой задаче. Для сокращения записи уравнение (36) представим в виде

$$h_{i-1}c_{i-1} + s_i c_i + h_i c_{i+1} = r_i, \quad (37)$$

где  $s_i = 2(h_{i-1} - h_i)$ ,

$$r_i = 3[(f_i - f_{i-1})/h_i - (f_{i-1} - f_{i-2})/h_{i-1}]. \quad (38)$$

Метод прогонки разделяется на два этапа - прямой и обратный ходы. В процессе прямого хода метода прогонки вычисляют значения коэффициентов линейной связи каждого предыдущего неизвестного  $c_i$  с последующим  $c_{i+1}$ .

Из уравнения (37) при  $i=2$ , с учетом граничного условия (32), установим связь коэффициента  $c_2$  с коэффициентом  $c_3$

$$c_2 = k_2 - I_2 c_3, \quad (39)$$

где  $k_2$  и  $I_2$  - прогоночные коэффициенты,  $k_2 = r_2/s_2$ ,  $I_2 = h_2/s_2$ . Затем, подставляя выражение (39) в уравнение (37) при  $i=3$ , получим линейную связь коэффициента  $c_3$  с коэффициентом  $c_4$ :

$$c_3 = k_3 - I_3 c_4.$$

Поступая аналогичным образом для любых соседних коэффициентов с номерами  $i$  и  $i+1$ , можно установить линейную связь в виде

$$c_i = k_i - I_i c_{i+1}. \quad (40)$$

В процессе выполнения прямого хода метода прогонки необходимо вычислить значения всех прогоночных коэффициентов  $k_i$  и  $I_i$ , для которых получим рекуррентные соотношения.

Подставим формулу связи  $(i-1)$ -ого и  $i$ -ого коэффициентов

$$c_{i-1} = k_{i-1} - I_{i-1} c_i$$

в уравнение (37), в результате получим

$$c_i = \frac{r_i - h_{i-1}k_{i-1}}{s_i - h_{i-1}I_{i-1}} - \frac{h_i}{s_i - h_{i-1}I_{i-1}} c_{i+1}.$$

Сравнение последнего соотношения с формулой (1.35) позволяет записать рекуррентные формулы для определения прогоночных коэффициентов  $k_i$  и  $I_i$ :

$$k_i = \frac{r_i - h_{i-1}k_{i-1}}{s_i - h_{i-1}I_{i-1}}, \quad I_i = \frac{h_i}{s_i - h_{i-1}I_{i-1}} \quad (41)$$

Учитывая граничное условие (32) и соотношение  $c_1 = k_1 - I_1 c_2$ , а также полагая  $c_2 \neq 0$ , задаем начальные коэффициенты  $k_1 = 0$  и  $I_1 = 0$ . Затем по формуле (41) вычислим все  $n$  пар прогоночных коэффициентов  $k_i$  и  $I_i$ . На основании соотношения

$$c_n = k_n - I_n c_{n+1}$$

и граничного условия (37) получим, что

$$c_n = k_n. \quad (42)$$

Далее последовательно применим формулу (40) при  $i = n-1, n-2, \dots, 2$  и вычислим значения искомых величин  $c_{n-1}, c_{n-2}, \dots, c_2$ . Эта процедура называется обратным ходом метода прогонки.

Метод прогонки применяют не только для решения задачи сплайн-интерполяции. Он широко используется и при численном интегрировании граничных задач для линейных дифференциальных уравнений методом конечных разностей.

После определения всех коэффициентов  $c_i$  другие коэффициенты сплайнов вычисляются по формулам (26), (34) и (35), после чего аппроксимирующую функцию  $\varphi(x)$  можно рассчитать с помощью соотношения (20) в любой точке  $x$  на интервале  $[x_0, x_n]$ .

## **10. ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНО-КОРРЕЛЯЦИОННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА БИОМЕДИЦИНСКИХ СИГНАЛОВ**

Согласно теории обработки сигналов к корреляционным методам относятся разложение сигнала в ряд Фурье, построение спектра мощности, спектральной плотности мощности, автокорреляционной и кросскорреляционной (взаимно корреляционной) функции и т.д.

В качестве примера применения спектрально-корреляционных методов рассмотрим анализ электроэнцефало-графического сигнала.

Электроэнцефалография - метод исследования головного мозга, основанный на регистрации его электрических потенциалов.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) - сигнал, получаемый при регистрации электрической активности головного мозга. Перед тем, как приступить к описанию методов, с помощью которых автоматизируется анализ ЭЭГ, необходимо сделать одно допущение. Все нижеперечисленные методы, согласно теории обработки сигналов, могут быть применимы для стационарных случайных процессов. Очевидно, что ЭЭГ таковым процессом не является. Обычно в таких случаях при анализе выбирают участки, которые условно можно считать стационарными или, иначе, квазистационарными, и длина которых достаточно велика для получения статистически разумных результатов.

Другой особенностью, выявленной при проведении экспериментов с некоторым достаточно большим количеством ЭЭГ, является то, что в данном случае оценка процесса является скорее качественной, чем количественной. По крайней мере, для электроэнцефалографии нет каких-либо нормативных таблиц основных параметров сигнала, как это имеет место в электромиографии или кардиографии, и каждая ЭЭГ может характеризоваться своей определенной совокупностью параметров. Эти параметры варьируются для разных ЭЭГ, которые при этом могут относиться к одному из классов патологии или быть в норме.

Применение алгоритмов обработки стационарных сигналов для анализа ЭЭГ в данном случае можно считать переходом от одной формы отображения информации к другой, более удобной, компактной и информативной. Также стоит отметить, что широко используемые методы обработки ЭЭГ, в общем-то, не учитывают ее биологический генез, а рассматривают ее как некий колебательный процесс и, как следствие, получаемые таким образом результаты не всегда удовлетворяют пользователя. И тот факт, что ЭЭГ представляет собой интегральную оценку электрофизиологической деятельности миллиардов элементарных источников, к тому же отфильтрованной естественными костно-тканевыми распределенными фильтрами, позволяет сказать, что использование рядов Фурье,

корреляционного анализа для обработки ЭЭГ можно рассматривать только как более удобное в некоторых случаях изображение той же ЭЭГ и не более.

## 10.1. Спектральные оценки ЭЭГ

Некоторые специалисты считают, что достаточно визуального просмотра ЭЭГ, тем не менее большую популярность начинают завоевывать методы математической обработки и представления сигналов. Так как в электроэнцефалографии основными параметрами являются частота и амплитуда, то необходимо иметь методы оценки сигнала с помощью амплитудно-частотных характеристик. Наибольшее распространение получили методы вычисления спектра мощности сигнала и построение топокартограмм головного мозга с помощью цветового представления амплитуды. Для этого обычно используют преобразования Фурье или, адаптированное для спектрального анализа ЭЭГ, преобразование Berg. Рассмотрим основные алгоритмы определения спектра сигнала.

Первый и наиболее часто используемый способ - использование алгоритма быстрого преобразования Фурье (БПФ). В настоящее время существует множество программных пакетов, созданных специально для реализации алгоритмов БПФ. Но, как показывает практика, использование классического БПФ не всегда удовлетворяет пользователя. Во-первых, несмотря на разнообразие способов ускорения этого алгоритма (оптимизация по периоду анализа, перевод некоторых функций на язык ассемблера), работает он достаточно медленно.

Во-вторых, преобразование Фурье обладает некоторыми особенностями, которые отчасти затрудняют согласование получаемых с его помощью данных с данными визуального анализа. Суть их заключается в том, что на ЭЭГ медленные колебания имеют большую амплитуду и длительность, чем высокочастотные. В связи с этим в спектре, построенном по классическому алгоритму Фурье, наблюдается диспропорциональное преобладание низких частот. Для обходждения этого разработано преобразование BERG, специально адаптированное к детектированию быстрых изменений в спектре ЭЭГ и выравнивающее его в зависимости от частоты.

Процедура вычисления преобразования BERG основывается на тех же принципах, что и преобразование Фурье, однако с тем отличием, что для каждой полосы спектра в исследуемой ЭЭГ эпоха анализа выбирается обратно пропорционально частоте и составляет  $T=16/f$  (с). Так, соответственно частота 2 Гц вычисляется за 8 с, 4 Гц - за 4 с, 6 Гц - за 2,6 с и т.д. Это преобразование дает результаты более соответствующие субъективным оценкам визуального анализа ЭЭГ при большей точности и надежности информации, и особенно пригодно для детектирования быстро

меняющихся колебаний на ЭЭГ, что обеспечивается подчеркиванием более быстрых частот в спектре.

Оба эти алгоритма хороши в том случае, если нет необходимости в высокой скорости обработки процесса. В электроэнцефалографии, когда анализу подвергаются участки записи в несколько десятков секунд, а иногда и минут, они не всегда могут удовлетворять потребностям пользователя или будут требовать мощных и, естественно, дорогих вычислительных ресурсов. Поэтому возникает необходимость разработки более скоростного метода разложения и представления сигнала. Причем следует учитывать, что в данном случае не нужна сверхвысокая точность расчетов, поскольку все же математические оценки ЭЭГ дают скорее качественную, чем количественную оценку протекающим процессам. Учитывая эти особенности, здесь для анализа электроэнцефалографического сигнала представлен алгоритм, который можно назвать дискретным преобразованием Фурье с прореживанием по времени.

Справедливость использования данного алгоритма объясняется следующим. Так как частоту дискретизации для ЭЭГ не рекомендуется выбирать меньше, чем 200 Гц, а диапазон значимых частот располагается в пределах от 1 до 25 Гц (верхняя частота низкочастотного бета-диапазона), то можно выполнить прореживание дискретного ЭЭГ-сигнала по времени и использовать для анализа каждую четвертую точку. Это равносильно тому, что частота дискретизации уменьшится до 50 Гц. Согласно теореме Котельникова–Шеннона при такой частоте дискретизации без искажения будет передана верхняя полоса в 25 Гц. Для некоторых алгоритмов представления ЭЭГ такое значение будет удовлетворять (в частности, для реализации картирования).

Известно, что любой гармонический сигнал, при разложении его на комплексной плоскости, имеет две составляющие – синусную и косинусную. Поэтому для применения алгоритма дискретного преобразования Фурье необходимо задать массивы значений синусов и косинусов каждой представленной частоты. Точность разложения равна необходимой точности представления частот. Причем длительности этих массивов должны быть равными длине окна анализа алгоритма преобразования Фурье.

Согласно теории разложения сигнала в ряд Фурье для расчета предлагаются следующие формулы:

$$SINP = \sum_{i=1}^{len} MAS[4 \cdot i] \cdot SIN[i] / len, \quad (43)$$

$$COSP = \sum_{i=1}^{len} MAS[4 \cdot i] \cdot COS[i] / len, \quad (44)$$

$$REZ = \sqrt{SINP^2 + COSP^2}, \quad (45)$$

где  $Mas$  - входной массив дискретных значений ЭЭГ-сигнала;  
 $len$  - длительность окна анализа;  
 $COS$  - массив косинусов данной частоты;  
 $SIN$  - массив синусов данной частоты;  
 $REZ$  - результирующее значение амплитуды сигнала для конкретной частоты.

Данная последовательность формул выполняется для всех вычисляемых частот (при этих условиях от 1 до 25 Гц). После нахождения всех значений амплитуды для всех частот алгоритм разложения сигнала можно считать законченным. Как правило, для ЭЭГ шаг разложения сигнала по частоте не превышает 1 Гц. В случае необходимости определения амплитудных показателей для более высоких частот прореживание по времени необходимо проводить так, чтобы удовлетворять теореме Котельникова-Шеннона.

## 10.2. Корреляционный анализ ЭЭГ

Современные представления об ЭЭГ дают возможность развития таких методов обработки сигнала, как автокорреляционный, кросскорреляционный анализ, разновидности спектральных характеристик, частотные виды анализа. К методам корреляционного анализа можно отнести построение автокорреляционной и кросскорреляционной функций (рис. 9). Для определения автокорреляционной функции используется следующее соотношение:

$$K_{xx}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_{-\infty}^{\infty} X(t)X(t+\tau)dt, \quad (46)$$

где  $X$ - рассматриваемый сигнал.

Автокорреляционная функция стационарных процессов обладает следующими свойствами:

1. Она является четной, т.е.

$$K_{xx}(\tau) = K_{xx}(-\tau). \quad (47)$$

Это следует из определения стационарного процесса, т. е. из условия независимости его характеристик от начала отсчета времени.

2. Абсолютное значение функции автокорреляции при любом  $\tau$  не может превышать ее значение при  $\tau=0$ .

3. Для стационарных случайных процессов справедливо соотношение

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} K(\tau) = 0. \quad (48)$$

Физически это соотношение объясняется тем, что случайные стационарные процессы обычно имеют конечное время корреляции.

Использование автокорреляционной функции является наиболее мощным средством выделения гармонических колебаний в случайном процессе. При этом можно находить числовые величины, характеризующие обрабатываемую ЭЭГ:

- 1) средняя частота (средний период) периодических колебаний;
- 2) периодичность процесса - коэффициент отношения мощности периодической (квазипериодической) составляющей к мощности случайной составляющей;
- 3) устойчивость периодики - время затухания автокорреляционной функции.

Средний период колебаний на коррелограмме определяется путем подсчета времени задержки между вершинами волн и определения среднего значения (2.7). Эту величину также можно представить в виде средней частоты колебаний

$$T_{cp} = (\sum_{i=1}^N t_i)/N, \quad (49)$$

где  $N$  - количество вершин волн;  $t_i$  - время задержки между соседними волнами.

Коэффициент периодичности процесса определяется следующим образом:

- 1) производится измерение отклонений на коррелограмме каждого колебания от пика до пика;
- 2) вычисляется средняя величина амплитуды колебания:

$$A_{cp} = \left( \sum_{i=1}^N A_i \right)/N; \quad (50)$$

3) определяется половина от этой средней амплитуды, которая представляется как средняя амплитуда периодической составляющей на данной коррелограмме:

$$A_{\Pi} = A_{cp}/2; \quad (51)$$

4) определяется разница между максимальным значением автокорреляционной функции (оно определяется при нулевом значении времени  $\tau = 0$ ) и вычисленным средним значением амплитуды периодической составляющей. Эта разница отражает амплитуду случайной составляющей:

$$A_c = A\Phi(0) - A_{\Pi}; \quad (52)$$

5) вычисляется отношение средней амплитуды периодической составляющей к амплитуде случайной составляющей. Эта количественная величина характеризует выраженность периодики на данной ЭЭГ:

$$K_{\Pi} = A_{\Pi} / A_c. \quad (53)$$

Устойчивость периодики определяется по величине задержки, при которой амплитуда периодических колебаний на коррелограмме уменьшалась до 10% от максимальной. Фоновая ритмика ЭЭГ не является строго периодическим процессом, ее лишь приближенно можно так называть, т.е. она ближе к квазипериодическому процессу. В этом случае периодика на автокоррелограмме затухает, и тем быстрее, чем больше отличается от истинно периодического. В целом, на ЭЭГ можно отметить три вида процессов: непериодический или случайный, типичным примером которого может служить ЭЭГ без доминирования какого-либо ритма; квазипериодический, каким является, например, альфа-активность в затылочных отделах; периодический, наблюдаемый при усваивании ритма в пробах фото- и фоностимуляции. Это дает возможность, анализируя автокорреляционную функцию, определить реакцию усваиваемости или активации ритма при наличии внешней периодической стимуляции, т.е. оценить реактивную ЭЭГ.

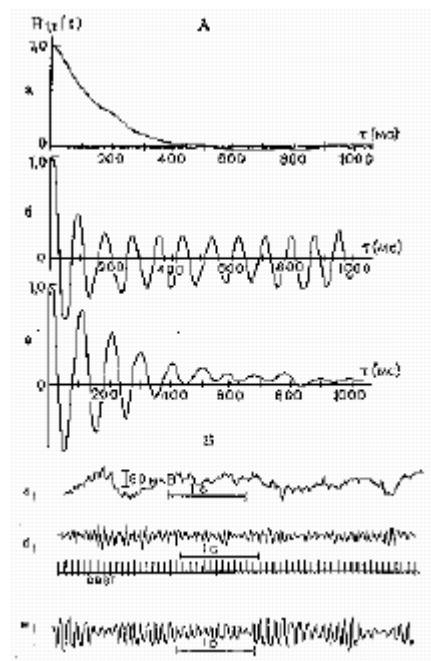


Рис.10. Пример корреляционных функций

Важным элементом электроэнцефалографического анализа является идентификация доминирующего ритма анализируемой ЭЭГ, что также

позволительно сделать благодаря автокорреляционной функции. Для этого целесообразно полосовыми фильтрами выделить основные частотные ритмы, а затем построить их автокоррелограммы и проанализировать каждый из них отдельно, используя описанные выше параметры и алгоритмы представления автокорреляционной функции.

Для цифровой обработки формула для нахождения автокорреляционной функции принимает следующий вид:

$$K_{xx}(\tau) = \frac{1}{T-\tau} \left[ \sum_{t=0}^{T-\tau} X(t) \cdot X(t+\tau) \right], \quad (54)$$

где  $0 < \tau < T$  - время, на которое сдвигается исходный сигнал;  $T$  - число дискретных точек исходного сигнала, соответствующих обрабатываемому временному отрезку; шаг для анализа считается равным 1.

Не менее важна при анализе ЭЭГ и кросс-корреляционная функция. Она позволяет определить такие показатели, как степень связности, корреляции ЭЭГ двух разных точек мозга, выделить периодические составляющие, общие для обеих ЭЭГ, четко идентифицировать наличие амплитудной или частотной асимметрий левого и правого полушарий. Для кросскорреляционной функции в соотношении (46) участвуют не один и тот же, а два процесса, т.е. выражение для нее имеет вид

$$K_{xy}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T-\tau} \left[ \int_{-\infty}^{\infty} X(t)Y(t+\tau) dt \right], \quad (55)$$

а в цифровом виде ее можно, соответственно, представить как

$$K_{xy}(\tau) = \frac{1}{T-\tau} \left[ \sum_{t=0}^{T-\tau} X(t) * Y(t+\tau) \right], \quad (56)$$

где  $0 < \tau < T$ .

Данная функция дает представление о том, коррелированы или нет между собой выбранные каналы, а также показывает степень связности их между собой. В случае наличия патологического очага, как правило, интересно знать в каких областях головного мозга он присутствует. Анализируя спектр методов, применяемых для обработки и представления ЭЭГ, следует отметить, что эту информацию может дать картирование, но при этом учитываются только амплитудные показатели. А этого может оказаться мало. Кросскорреляционная функция, дополняя картирование, представляет информацию о том, влияет ли ЭЭГ по какому-либо каналу на другие каналы. Причем оценивается это влияние по параметрам частоты и фазы колебаний.

Таким образом, в случае наличия патологического очага, распространяющегося сразу на несколько каналов, это четко будет видно на

графике кросскорреляционной функции. Степень сходства или связи двух ЭЭГ при кросскорреляционном анализе определяется величиной коэффициента кросскорреляции (Ккр). Ее обычно нормируют к пределам от +1 до -1. Если две ЭЭГ являются точными копиями, то фактически кросскорреляционная функция представляет собой автокорреляционную и, соответственно, Ккр = +1 (рис. 11). Если две ЭЭГ точно соответствуют друг другу, но все их элементы сдвинуты на  $180^\circ$ , т.е. являются противофазными, то Ккр = -1 (рис. 12). В тех случаях, когда два исследуемых процесса заключают в себе, кроме общих составляющих, также элементы, свойственные каждому из них в отдельности, величина связи, определяемая по Ккр, будет меньше единицы, и тем меньше, чем больше независимых элементов или частот содержится в двух исследуемых ЭЭГ (рис. 13). В зависимости от соотношения фаз общих компонентов Ккр может иметь либо положительное, либо отрицательное значение.

Для анализа ЭЭГ с помощью кросс-корреляции были введены следующие параметры:

1. Степень кросскорреляционной связи - отношение максимального значения кросскорреляционной функции к величине максимума автокорреляционной функции каждого из исследуемых процессов при  $\tau=0$

$$K_c = K\Phi(0)/A\Phi(0); \quad (57)$$

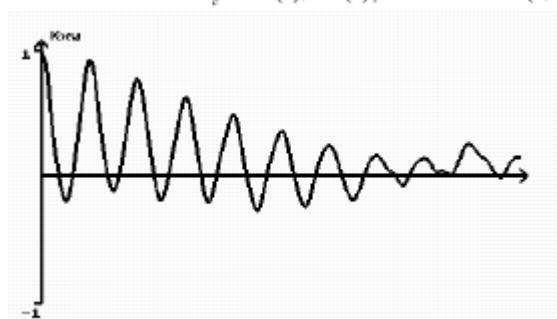


Рис. 11. Кросскорреляционная функция сильно связанных процессов.

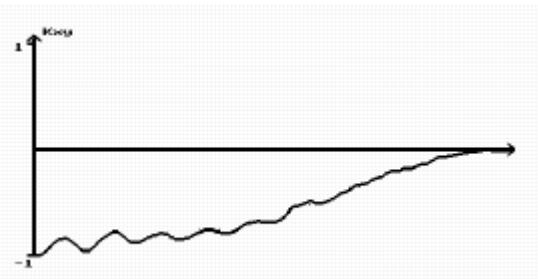


Рис. 12. Кросскорреляционная функция противофазных процессов.

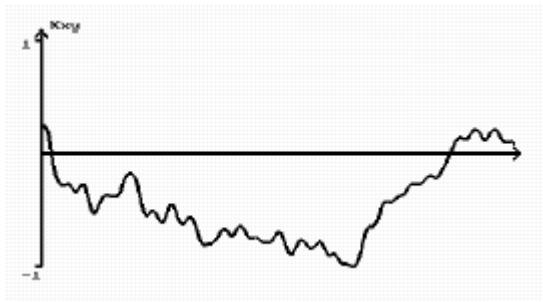


Рис. 13. Кросскорреляционная функция слабо связанных процессов.

2. Временной сдвиг максимума кросскорреляционной функции - ВС, характеризующий временные отношения двух процессов. При этом отмечается степень корреляционной связи двух процессов как: слабая - Кср менее 0,3; умеренная - от 0,3 до 0,5; значительная - от 0,5 до 0,7; высокая или тесная - от 0,7 до 0,9; очень высокая или очень тесная - от 0,9 до 1.

Большое значение при анализе ЭЭГ играет информация о степени связности отдельных ритмов, а также отдельных конкретных частот, причем пользователям желательно представлять ее в удобной и понятной форме. Конечно, можно использовать для этих целей кросскорреляционную функцию, но при этом пришлось бы загромождать экран обилием графиков, что было бы не совсем удобно для врача.

Оценивая мнения различных экспертов, предлагается следующий подход к этой проблеме. Как было отмечено выше, степень сходства двух процессов оценивается с помощью Кср, соответственно для оценки корреляции между подобными ритмами двух процессов можно, применив полосовые фильтры, выделить их и определить Кср для каждого ритма отдельно, а затем построить график зависимости Кср от частоты. Аналогично, то же можно проделать и с более узкими частотными полосами. Для выделения нужной частотной полосы используется полосовой фильтр Баттервортса второго порядка. На рис. 14 приведен график зависимости Кср от частоты с шагом 1 Гц в полосе от 1 Гц до 35 Гц.

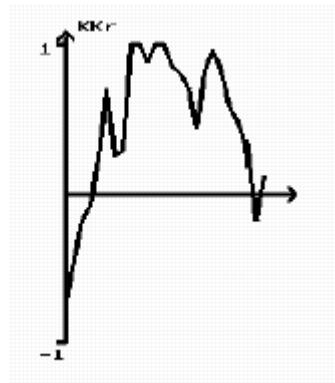


Рис. 14. График зависимости коэффициента кросс-корреляции от частоты.

Наибольшее распространение в электроэнцефалографии получил метод спектрального анализа ЭЭГ. Этот метод обладает наибольшей информативностью при оценке составляющих ЭЭГ и, что самое главное, позволяет выявить такие стороны электрических процессов мозга, которые остаются недоступными при обычной визуальной оценке ЭЭГ.

Вычисление спектров мощности (спектрограмм - СГ) позволяет получить энергию каждой из частотных составляющих данной ЭЭГ и оценить их соотношение. Это дает возможность сравнивать электрические процессы разных отделов коры головного мозга на одном отрезке времени, проводить сравнение спектров каждой данной области в динамике при повторных исследованиях, а также сравнивать в количественных показателях ЭЭГ разных больных.

Спектр мощности иначе можно назвать спектральной плотностью рассматриваемого процесса. Спектральную плотность можно ввести как преобразование Фурье от автокорреляционной функции. В общем случае спектральную плотность или спектр функции  $X(t)$  можно определить как

$$S_{xx}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} K_{xx}(\tau) \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\tau, \quad (58)$$

а взаимную спектральную плотность двух реализаций  $X(t)$  и  $Y(t)$  можно определить следующим образом:

$$S_{xy}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} K_{xy}(\tau) \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\tau. \quad (59)$$

Учитывая, что в формулах (58) и (59) спектральные плотности определены для всех частот, как положительных, так и отрицательных, а также тот факт, что корреляционные функции - четные функции, очевидно,

что спектры задаются только действительной частью преобразования Фурье, поэтому формулы (58) и (59) можно переписать в следующем виде:

$$S_{xx}(f) = 4 \int_0^{\infty} K_{xx}(\tau) \cdot \cos 2\pi f \tau d\tau, \quad (60)$$

$$S_{xy}(f) = 4 \int_0^{\infty} K_{xy}(\tau) \cdot \cos 2\pi f \tau d\tau. \quad (61)$$

Мнимую часть преобразования Фурье полезно определить для дальнейшего нахождения функции фазового сдвига процессов, т.е.

$$Q_{xy}(f) = 4 \int_0^{\infty} K_{xy}(\tau) \cdot \sin 2\pi f \tau d\tau, \quad (62)$$

$$\theta_{xy}(f) = \arctg(Q_{xy}(f)) / S_{xy}(f). \quad (63)$$

Второй способ нахождения спектра - это непосредственное преобразование Фурье от рассматриваемого сигнала. Для практического использования формулы (61) и (62) можно записать в следующем виде:

$$S_{xy}(f) = 4 \sum_{\tau=0}^{T} K_{xy}(\tau) \cdot \cos 2\pi f \tau d\tau; \quad (64)$$

$$Q_{xy}(f) = 4 \sum_{\tau=0}^{T} K_{xy}(\tau) \cdot \sin 2\pi f \tau d\tau, \quad (65)$$

где Т - величина временного интервала, взятого для анализа.

Для корректного использования спектра мощности перед обработкой выбранного участка необходимо вычесть постоянную составляющую и пропустить сигнал через какое-либо сглаживающее окно, например Хэмминга, для устранения боковых лепестков и краевых эффектов.

Однако в случае, если нужно получить более высокое разрешение рассчитываемого спектра, можно пользоваться и формулами (61) и (62). Это целесообразно также и еще по одной причине. В данном случае предлагаемые методы обработки используются врачами, для которых физика процесса иногда играет даже большее значение, чем четкие математические расчеты. В случае обработки по формулам (64) и (65) в результате получается дискретное представление процесса с каким-то выбранным шагом по частоте. Это может привести к ситуации, когда, к примеру, имея шаг 0,5 Гц, на частоте 7 Гц получаем всплеск на графике спектра, на частоте 7,5 Гц - значение, близкое к минимуму, а при 8 Гц - опять всплеск. И хотя математически это верно, врачу трудно понять и согласиться с таким результатом. Прямое вычисление интеграла устраниет эту проблему - все

переходы между разными частотами на графике спектра будут плавными и понятными для пользователя. Принимая во внимание то, что кросс-корреляционная функция получена в виде последовательности отсчетов, для нахождения интеграла от произведения, согласно формуле (61), необходимо получить аналитическое выражение этой зависимости. При этом были выявлены некоторые проблемы, характерные для представления ЭЭГ, и найдены пути их разрешения, о чем далее и пойдет речь.

Для целей получения аналитического выражения целесообразно использовать методы аппроксимации функций различными способами. К сожалению, анализ реальных ЭЭГ привел к заключению, что одной «универсальной» функцией обойтись не удастся. Причина этого в большой вариабельности автокорреляционных функций ЭЭГ, возникающей из-за того, что ЭЭГ является активностью, близкой к спонтанной, и, как следствие, возникает большая погрешность значений сигнала в узлах.

Учитывая характер энцефалографического сигнала, в котором наряду с медленноволновыми компонентами, хорошо описываемыми полиномиальными функциями, имеют место более высокочастотные периодические составляющие, которые можно аппроксимировать тригонометрическими полиномами, был поставлен эксперимент, в котором были проанализированы 80 16-канальных ЭЭГ, принадлежащих пациентам различного возраста с четырьмя различными патологиями.

Целью эксперимента было определение максимальной погрешности представления сигнала в том и другом базисе для нахождения оптимальной аппроксимирующей функции. Анализ заключался в аппроксимации каждого из 16 отведений всех 80 ЭЭГ вначале полиномами Ньютона, а затем с помощью тригонометрических полиномов следующего вида:

$$T_k(t) = \alpha_0 + \sum_{i=1}^k \left( \alpha_i \cos \frac{2\pi i t}{T} + \beta_i \sin \frac{2\pi i t}{T} \right). \quad (66)$$

Далее подсчитывается максимальная ошибка аппроксимации каждого метода в каждом отведении. Такая оценка позволила выявить, что при прямом использовании базиса, состоящего из полиномов Ньютона, максимальная величина погрешности составила 27% и пришла она на затылочные отведения, где, как известно, преобладает периодический или квазипериодический альфа-ритм. При использовании тригонометрического базиса для описания ЭЭГ максимальная погрешность была в лобных отведениях, и она составила 22%. Это объясняется доминированием в области лба низкочастотных непериодических ритмов.

Естественно, при наличии других патологий процессы могут трансформироваться, что еще более усложнит задачу аппроксимации. Для решения этой проблемы предлагается применить два различных подхода.

При рассмотрении первого, во время постановки эксперимента, был также проведен анализ этих 80 ЭЭГ, который позволил найти наиболее часто встречающиеся формы автокорреляционных функций. К таким формам относятся:

1. Затухающая экспонентообразная форма;
2. В виде затухающей синусоиды;
3. В виде незатухающей синусоиды;
4. Шумоподобная незатухающая автокорреляционная функция;
5. Вариант автокорреляционной функции 1–4 со смещением относительно нулевой линии.

Анализ вариантов форм автокорреляционных функций привел к необходимости искать их аппроксимацию в виде двух возможных форм:

аддитивной формы представления (АфАФ);

мультиплекативной формы представления (МфАФ).

Возможны и комбинации таких форм, но для анализа дальше одного уровня разделения компонент, как правило, идти не требуется.

Итак, АфАФ имеет вид

$$f(\omega) = A(\omega) + G(\omega) \quad (67)$$

где  $A(\omega)$  - медленно изменяющаяся компонента, а  $G(\omega)$  - быстро осциллирующая компонента.

Для МфАФ выражение может быть таким:

$$f(\omega) = A(\omega) \cdot P(\omega) \quad (68)$$

где  $A(\omega)$  - медленно изменяющаяся амплитудная компонента, а  $P(\omega)$  - компонента заполнения.

Общий алгоритм аппроксимации автокорреляционной функции состоит из последовательности этапов:

1. Определение формы представления автокорреляционной функции;
2. Аппроксимация медленно меняющейся компоненты;
3. Компенсация медленно меняющейся компоненты;
4. Выбор типа аппроксимации для быстременяющейся компоненты;
5. Аппроксимация быстро меняющейся компоненты.

Форму представления автокорреляционной функции можно определить, анализируя ее симметрию. Например, пусть задана автокорреляционная функция, изображенная на рис. 15.

Для определения ее формы представления необходимо определить положительные и отрицательные экстремумы (кроме первого на оси ординат) и провести огибающие, используя технологию сглаживающих сплайнов, (рис. 16).

Далее производится оценка симметрии путем сравнения площадей криволинейных трапеций. Если они отличаются более чем на 10%, то имеет смысл говорить о наличии аддитивной компоненты в автокорреляционной

функции. Сама компонента определяется как сумма огибающих. Здесь же можно определить и амплитудную медленно затухающую компоненту

$$A_m = (A_+ - A_-)/2, \quad (69)$$

где  $A_m$  - амплитудная медленно меняющаяся компонента;  $A_+$  - положительная огибающая автокорреляционной функции;  $A_-$  - отрицательная огибающая автокорреляционной функции.

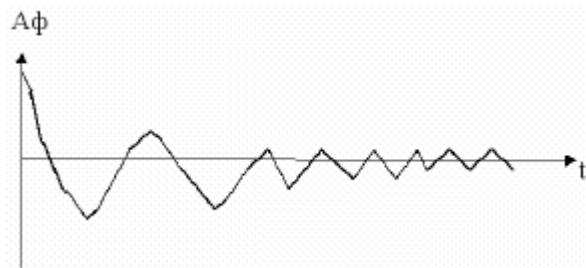


Рис.15. Пример автокорреляционной функции.

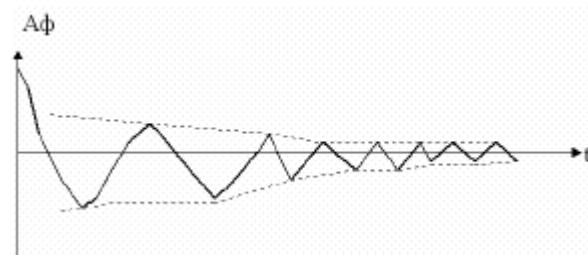


Рис. 16. Построение огибающих автокорреляционной функции.

После определения аддитивной компоненты и ной составляющей мультипликативной составляющей необходимо произвести коррекцию автокорреляционной функции для определения быстро меняющейся компоненты:

$$P(\omega) = (A\Phi(\omega) - A_a(\omega)) / A_m(\omega) \quad (70)$$

Затем можно проводить аппроксимацию  $P(\omega)$ , причем начинать с аппроксимации тригонометрическими рядами. В случае незначительных различий между коэффициентами, т.е. отсутствия доминирующих осциллирующих компонент, можно повторить аппроксимацию сплайнами.

### 10.3. Применение спектральной оценки для обработки ЭЭГ

С помощью спектра мощности можно легко получить картину распределения ЭЭГ по ритмам, определить доминирующий ритм и

доминирующую частоту как всей ЭЭГ, так и каждого отдельного ритма. Построив спектры мощности симметричных отведений левого и правого полушарий, можно оценить степень асимметрии между этими участками по каждому ритму и по каждой конкретной частоте.

Отметим некоторые особенности, выявляемые с помощью спектра мощности. Спектры ЭЭГ здорового человека отличаются максимумом мощности на частоте альфа-ритма, меньшей выраженностью дельта- и тета-диапазонов частот. Имеются некоторые регионарные особенности СГ. Спектры соответствующих ЭЭГ правого и левого полушарий отличаются высокой степенью симметричности и значительной стабильностью у каждого индивидуума при повторных исследованиях. При переходе от бодрствования в дремоте ко сну, СГ изменяется. Максимальная мощность перемещается из альфа-диапазона в диапазон дельта- и тета-частот.

При рассмотрении результатов обработки ЭЭГ различными математическими методами экспертами было отмечено, что принципиально новые возможности, по сравнению с визуальной оценкой ЭЭГ и с СГ, дает вычисление комплексной функции когерентности. Она позволяет выявить степень связанности или взаимосвязанности электрических процессов мозга в разных его отделах и, таким образом, приблизиться к выяснению внутренних механизмов функциональной зависимости и обусловленности работы головного мозга как сложной системы. Здесь необходимо отметить, что по данным когерентности можно судить исключительно о линейных зависимостях электрических процессов и выявлять колебания потенциала, генерируемые общим источником.

Методику расчета функции когерентности можно представить следующим образом. Для каждой пары отведений ЭЭГ рассчитываются комплексные функции когерентности в рассматриваемом частотном диапазоне как нормированные кроссспектры. Модуль такой функции (амплитуда когерентности - КОГ) характеризует степень сочетаемости колебаний в зависимости от частоты в выбранных отведениях; аргумент комплексной когерентности представляет собой фазовый сдвиг (ФС) соответствующих колебаний. Таким образом, функция когерентности рассчитывается как

$$\gamma_{xy}^2(f) = \frac{|G_{xy}(f)|^2}{G_{xx}(f)G_{yy}(f)}, \quad (71)$$

где  $0 \leq \gamma_{xy}^2(f) \leq 1$ ;

$$|G_{xy}(f)| = \sqrt{S_{xy}^2(f) + Q_{xy}^2(f)} \quad (72)$$

$$|G_{xx}(f)| = \sqrt{S_{xx}^2(f) + Q_{xx}^2(f)} \quad (73)$$

$$|G_{yy}(f)| = \sqrt{S_{yy}^2(f) + Q_{yy}^2(f)} \quad (74)$$

Помимо вычисления и построения графиков СГ, КОГ и ФС, вычислялись следующие параметры, наиболее информативные для характеристик ЭЭГ.

1. Средняя частота спектра  $f_m$  в рассматриваемом отведении (которую точнее следовало бы назвать медианой спектра), определяемая соотношением

$$\sum_{F_i < f_m} S(f_i) = \sum_{F_j \geq f_m} S(f_j), \quad (75)$$

где  $S(f_i)$  - плотность мощности в  $i$ -м интервале частот.

2. Эффективная полоса спектра  $f_.$ , определяемая из условия

$$S_{max} \Delta f = \sum_i S(f_j) \delta f, \quad (76)$$

где  $\delta f = 1$  Гц - принимаемая величина дискретной частоты;  $S_{max}$  - максимальное значение спектра мощности.

3. Средний уровень когерентности  $\Gamma$  в рассматриваемой паре отведений

$$\Gamma = \frac{\sum_i Coh(f_i) \chi_i}{\sum_i \chi_i}, \quad (77)$$

где  $Coh(f_i)$  - амплитуда когерентности колебаний в  $i$ -й дискрете частоты.

Если  $\chi_i = 1$ , то  $S^{(1)}(f_j)$ ,  $S^{(2)}(f_j)$  в рассматриваемых отведениях превышает некоторый порог, если  $\chi_i = 0$  – в противном случае.

Это соотношение обеспечивает уменьшение влияний шумовых компонент сигнала на значение амплитуд когерентности. Возможность получать цифровые количественные характеристики ЭЭГ из областей коры по показателям средней частоты и эффективной частотной полосы спектра позволяет выявить общие закономерности изменений спектров во времени, что, к примеру, дает представление о фазности патологического процесса при черепно-мозговой травме.

Необходимо отметить основное свойство когерентности ЭЭГ. Этот метод позволяет исследовать статистические линейные связи двух электрических процессов, отведенных от двух точек мозга, и дать им оценку по величине связаннысти (амплитуда когерентности - КОГ) и по временным отношениям (фазе - ФС) на каждой отдельной частоте колебаний. Величина

КОГ показывает сходство двух процессов (как по частоте, так и по протеканию их во времени, т.е. выделяет процессы, исходящие из одного источника) независимо от амплитуды колебаний на ЭЭГ или их мощности на СГ.

## **11. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ**

### **11.1. Основные понятия**

В качестве примера визуализации медикобиологической информации также рассмотрим метод диагностики головного мозга “электроэнцефалография”. Введем ряд понятий, используемых при рассмотрении данного вопроса.

Под понятием частотный ритм ЭЭГ подразумевается определенный тип электрической активности, соответствующий некоторому состоянию мозга, для которого определены границы диапазона частот.

Картирование - представление медицинских сигналов в виде цветовой карты (или топокартограммы), схематично изображающей распределение их амплитудных и частотных показателей на определенной координатной сетке.

Визуализация информации, получаемой от биологического объекта - сложная и нетривиальная задача. Удачно решенная, она позволяет быстро оценить состояние объекта и принять правильное решение при диагностике и лечении. Определенные ограничения на визуализацию накладывают сложившиеся традиции в отображении физиологических параметров. Целые поколения врачей-диагностов в докомпьютерную эпоху привыкли к определенным штампам в визуализации, и компьютерные программы должны это учитывать. Так, например, при анализе ЭЭГ необходимо обязательно представление в виде традиционных временных графиков в унипольярных или в биполярных отведениях. Однако при их оценке врач в уме переводит набор кривых по данной системе отведений в пространственную картину распределения потенциалов в мозге, с тем, чтобы обнаружить месторасположение очагов активности. Задача эта требует развитого пространственного воображения, а при распознавании источников так называемых спайков, пиков и других феноменов типа случайных событий достаточна сложна. Применение компьютера позволяет автоматизировать этот процесс.

Одним из наиболее наглядных методов представления медикобиологической информации в графическом виде является картирование. Картирование применяется в том случае, когда необходимо представить какой-либо процесс в виде цветовой карты, где бы наглядно

были показаны интересующие исследователя особенности того или иного сигнала. Это позволяет быстро и достоверно проанализировать довольно длительные участки записи различных процессов.

Рассмотрение понятия картирование неразрывно связано с методикой электроэнцефалографии, где оно наиболее ярко выражает все свои преимущества и особенности. Далее будет дано представление о картировании применительно к электроэнцефалографии.

ЭЭГ представляет собой сложный колебательный электрический процесс, который может быть зарегистрирован при расположении электродов на мозге или на поверхности скальпа и является результатом электрической суммации и фильтрации элементарных процессов, протекающих в мельчайших нервных клетках головного мозга. Это означает, что ЭЭГ представляет собой процесс, обусловленный активностью огромного числа генераторов, и, в соответствии с этим, создаваемое ими поле представляется весьма разнородным и меняющимся во времени.

В связи с этим между двумя точками мозга, а также между точками мозга и удаленными от него тканями организма возникают переменные разности потенциалов, регистрация и анализ которых и составляет задачу электроэнцефалографии.

В настоящее время все большую популярность начинают завоевывать методы математической обработки и представления сигналов. Как правило, помимо визуальной оценки регистрируемого сигнала необходимо предоставлять и другую графическую информацию. Для электроэнцефалографического сигнала основными параметрами являются частота и амплитуда, поэтому необходимо иметь методы представления сигнала с помощью амплитудно-частотных характеристик. Как уже упоминалось выше, наибольшее распространение получили разложения сигнала в спектр мощности и, особенно, построение топокартограмм головного мозга по ритмам с помощью цветового представления амплитуды для каждой спектральной полосы, иначе картирование.

Построение топокартограмм рассматривается по четырем основным частотным ритмам ЭЭГ.

- Дельта-ритм. Частота 0,5–3 Гц, амплитуда, как правило, превосходит 40 мкВ, иногда при сильных патологиях может достигать 300 мкВ.
- Тета-ритм. Частота 4–6 Гц, амплитуда такая же, как и у дельта-ритма.
- Альфа-ритм. Частота 8–13 Гц, амплитуда до 100 мкВ. Является наиболее информативным и в большинстве случаев доминирующим при анализе ЭЭГ. Лучше всего выражен в затылочных отделах. По направлению к лобным отделам его амплитуда уменьшается. Наибольшую амплитуду альфа-ритм имеет в состоянии спокойного расслабленного бодрствования, особенно при закрытых глазах. В большинстве случаев достаточно

регулярно наблюдаются спонтанные изменения амплитуды, так называемые модуляции альфа-ритма, выражющиеся в чередующемся нарастании и снижении амплитуды волн с образованием характерных “веретен” - амплитудно-модулированных колебаний ЭЭГ, длительность которых может быть от 2 до 8 секунд.

- Бета-ритм. Частота 14–35 Гц. Амплитуда в норме не более 15 мкВ.

Таким образом, анализируемый диапазон частот в электроэнцефалографии расположен в диапазоне от 0,5 Гц до 35 Гц, а амплитуда обычно не превышает 100 мкВ.

Основной смысл картирования - определение в данном частотном диапазоне средней (или максимальной, пиковой) амплитуды по каждому отведению и, на основании полученных значений, расчет амплитуд в любой точке поверхности скальпа.

К сожалению врачей интересует распределение этих потенциалов в объеме головного мозга, но эта задача не имеет однозначного математического решения. Визуализация плоской картины в виде топокартограммы тем не менее значительно облегчает понимание объемных процессов. Для построения топокартограммы заранее определяются границы амплитуд, значения в рамках которых будут кодироваться своим цветом. Таким образом, для каждого из определенных выше ритмов строится условная карта распределения амплитуд сигнала.

Для регистрации ЭЭГ может использоваться от 8 до 24 отведений (обычно используются 8, 16, 19 или 24 отведения). При этом датчики для каждого отведения располагаются во всех областях головы согласно стандартно определенным схемам расположения электродов. В электроэнцефалографических системах такие схемы обычно заносятся заранее перед проведением обследований.

## 11.2. Последовательность действий при картировании

При картировании выполняются следующие действия

1. Выбирается сигнал для картирования. Это может быть как какой-либо участок ЭЭГ, так и вся записанная проба.

2. Поскольку при картировании строятся четыре карты по ритмам, то необходимо получить амплитудные значения сигнала для каждого ритма. Для этого можно использовать два пути.

Первый заключается в применении полосовых фильтров для выделения ритмов. Затем для каждого ритма определяется средняя амплитуда по формуле

$$A_{cp} = \left( \sum_{i=1}^N A_i(0) \right) / N , \quad (71)$$

где  $A_i(0)$  – амплитуда текущего экстремума (пика) выделенного ритма, измеренная относительно изолинии;  $N$  - количество экстремумов на анализируемом участке.

Эта процедура применяется для каждого ритма и каждого отведения. Второй путь заключается в первоначальном нахождении спектра мощности сигнала. Для этого можно использовать различные алгоритмы цифровой обработки. В данном случае применим алгоритм быстрого преобразования Фурье (БПФ). Данную процедуру необходимо применить для всех отведений. Для получения четких границ каждого ритма на спектре необходима точность представления частоты сигнала до 1 Гц. Учитывая то, что для корректного представления ЭЭГ частота дискретизации должна быть не менее 200 Гц, для реализации алгоритма БПФ необходимо брать участки длиной в 256 отсчетов. Таким образом, получим значения амплитуд для каждой точки в частотном диапазоне от 1 до 35 Гц с шагом в 1 Гц. Затем на спектре выделяются частотные границы ритмов для каждого отведения. Для каждого такого участка определяется по спектру среднее значение амплитуды. Полученные значения либо первым, либо вторым способом принимаются как амплитудный показатель конкретного ритма для каждого отведения и используются для дальнейших расчетов.

3. Наносится координатная сетка на схематическое изображение проекции головного мозга на какую-либо плоскость (обычно используется вид сверху). Для этого определяется необходимое число узлов данной сетки. Эмпирически было получено, что наиболее оптимальна по скорости и точности представления сетка  $8 \times 6$  (рис. 17).

4. Определяется среднее амплитудное значение в каждом узле координатной сетки, учитывая суммарное влияние на них сигналов со всех отведений ЭЭГ. В данном случае используется принцип суперпозиции полей, и значения в узлах сетки зависят от расстояния до точек наложения электродов на поверхности головного мозга. Для расчета используется следующая формула:

$$U = \sum_{Ch=1}^N (A[Ch]\mu[Ch]) \quad (72)$$

где  $Ch$  - номер текущего канала;  $N$  - число каналов;  $A$  - средняя амплитуда каждого отведения;  $\mu$  - коэффициент, получаемый в результате расчетов с использованием уравнения Пуассона, характеризующий затухание сигнала в диэлектрической среде, какой является мозг человека, зависящий также от расстояния между точкой расположения электрода и точкой в узле, где рассчитывается значение потенциала. При этом считалось, что влияние каждого отведения не должно перекрываться более, чем на 20 %, а также не должно быть участков не охваченных полем какого-либо канала.

5. Имея значения амплитуды в узлах сетки, можно определить эти значения в любой точке плоскости, охваченной сеткой. Это возможно благодаря применению такого математического метода, как двумерная интерполяция. В нашем случае будем рассматривать линейную двумерную интерполяцию. Суть его использования в следующем:

- начинаем рассматривать первую область, охваченную прямоугольником с координатами вершин (1,1), (2,1), (2,2), (1,2). Значения амплитуд в данных точках известны;
- определяем так называемые коэффициенты изменения амплитуды, обозначаемые соответственно  $d_1$  и  $d_2$ , на участках (1,1), (2,1) и (2,1), (2,2) (т.е. вдоль оси X) по формуле (73). Теперь мы можем определить амплитуду всех реальных точек, заключенных между узлами (1,1), (2,1) и (2,1), (2,2) на соответствующих отрезках по формуле (74)

$$d = (A_2 - A_1)/n, \quad (73)$$

где  $A_1$  и  $A_2$  - амплитуды соответственно начальной и конечной точек отрезка (узлах);  $n$  - число реальных точек на отрезке.

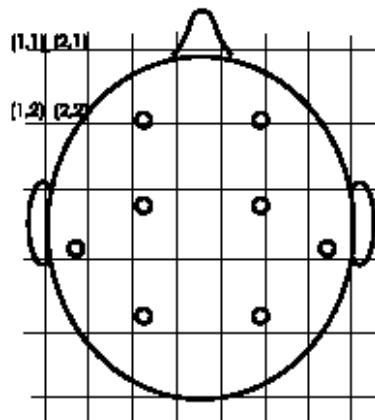


Рис.17.Схема головы для построения топокартограммы.

$$A_k = A_1 + d_k, \quad (74)$$

где  $k$  - номер точки из диапазона [1..n-1];

- теперь определяем коэффициент изменения амплитуды между точками (1,1) и (1,2) (по оси Y) по формуле (3.3). Затем находим амплитуду всех реальных точек между узлами (1,1) и (1,2) по формуле (74);
- берем для расчета следующий отрезок, находящийся между реальными точками, принадлежащими сторонам (1,1), (2,1) и (2,1), (2,2), и повторяем предыдущую процедуру. Таким образом, рассчитываем все точки, принадлежащие прямоугольной области с координатами вершин (1,1), (2,1), (2,2), (1,2);

- далее берется для расчета следующая область, и повторяются все вышеперечисленные действия.

Таким образом, в результате определяются все амплитудные значения, принадлежащие построенной координатной сетке.

6. Определяются точки, принадлежащие схематической области, обозначающей проекцию головного мозга.

7. Согласно выбранной цветовой шкале определяется цвет, кодирующий амплитуду каждой такой точки, и она наносится на топокартограмму.

Особое внимание следует уделить подбору цветов для картирования. Обычно используют несколько базовых цветов и формируют их оттенки. Обычно при картировании более темные “холодные” цвета (темно-синий, синий, темно-зеленый, зеленый) используют для представления низкоамплитудных областей, а яркие “теплые” - для высокоамплитудных.

В электроэнцефалографии применяют несколько видов картирования. Наиболее известные из них - абсолютное, относительное и нормативное картирование.

В режиме абсолютного картирования цветом представляется абсолютное значение амплитуды сигнала. При этом максимальным значением считается 110 мкВ. Амплитуда выше 110 мкВ изображается белым цветом. Остальные значения распределяются согласно основной цветовой шкале.

При относительном картировании вначале определяется максимально возможное значение амплитуды для каждого ритма. Это значение берется за 100%. Остальные показатели определяются в процентном отношении от максимума. Далее строится карта по полученным процентным значениям амплитуды в каждой точке. Этот режим необходим для случая низкоамплитудной ЭЭГ, когда она представлена небольшим количеством цветов, и сразу невозможно определить наличие очагов и степень распределения амплитуды.

В режиме нормативного картирования максимальные значения амплитуды, являющиеся верхней границей нормы, определены для каждого ритма отдельно. Для дельта- и тета-ритмов они равны 60 мкВ. Для альфа и бета-ритмов – соответственно 110 мкВ и 30 мкВ. И далее разложение в цветовую гамму идет аналогично режиму абсолютного картирования с той разницей, что для различных ритмов один и тот же цвет обозначает различный амплитудный диапазон. Поэтому для каждого ритма строится своя цветовая шкала.

## 12. СТАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ИНФОРМАЦИИ

### 12.1. Общие понятия

Одним из наиболее показательных методов статистической обработки является оценка сердечного ритма (СР), называемая иначе кардиоинтервалографией.

Кардиоинтервалография (КИГ) использует графическое представление данных об изменениях СР при помощи регистрации последовательных кардиоинтервалов. Они измеряются по длительности RR-интервалов ЭКГ в секундах или миллисекундах ( $1 \text{ с} = 1000 \text{ мс}$ ). Методика КИГ представлена на рис.18.

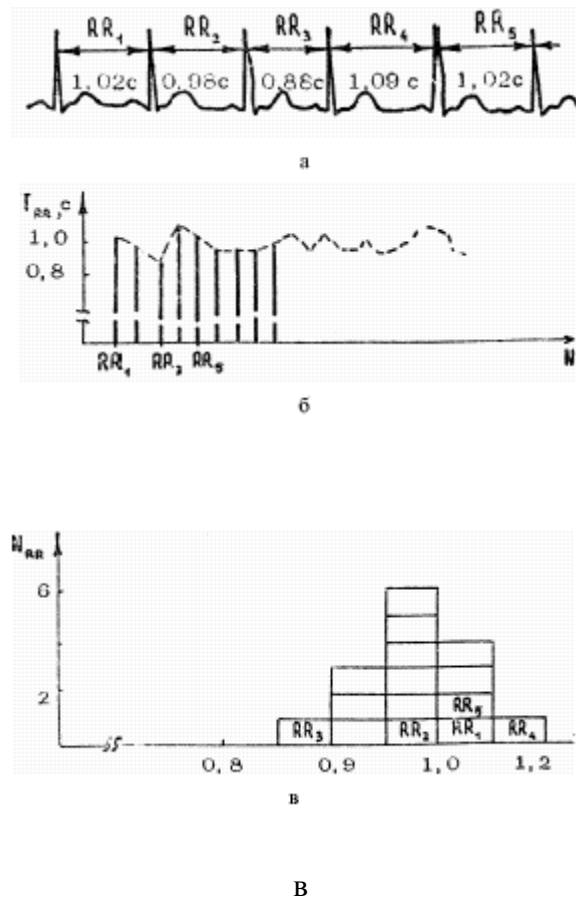


Рис.18. Графики анализа RR-интервального ряда

Вначале, как это видно на рис. 18, а, при регистрации ЭКГ измеряются последовательные RR-интервалы (первые пять из рис. 18, а). Методика построения ритмограммы и гистограммы RR-интервалов отображена на рис. 18, б и 18, в:

(б) – ритмограмма ( $T_{RR}$  - величина длительности RR-интервалов,  $N$  - порядковый номер RR-интервала). Ритмограмма строится путем откладывания значения RR-интервалов по оси ординат последовательно, согласно их порядковому номеру;

(в) - гистограмма ( $N$  - порядковый номер RR-интервала в отрезке числовой оси. RR-интервалы обозначены как RR1 ... RR5).

Построение гистограммы осуществляется следующим образом. Отрезок оси длительностей RR-интервалов (обычно от 0,4 до 1,4 с) разбивают на короткие участки (обычно длительностью 0,05 с). Затем по кардиоинтервалограмме для каждого участка подсчитывается количество кардиоинтервалов, длительность которых принадлежит этому участку. Полученное число откладывают на графике в виде столбика. Совокупный график называют гистограммой. Подсчет количества кардиоинтервалов, попадающих в отрезки числовой оси, можно производить по-разному. На рис.9, в приведен вариант графического представления гистограммы при обработке ряда RR-интервалов, представленного на рис. 18, а, б.

Форма гистограммы зависит от конкретного физиологического состояния обследуемого человека. Согласно модели регуляции СР по Р.М. Баевскому, при преобладании симпатической регуляции синусового узла отмечается сужение основания гистограммы и смещение ее влево на числовой оси (увеличение пульса и снижение вариабельности СР). При превалировании парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (блуждающего нерва) основание гистограммы расширяется, высота ее снижается, а сама она смещается вправо.

## 12.2. Числовые характеристики КИГ

Числовые характеристики КИГ включают следующие показатели. Мода (МО) - наиболее часто встречающееся значение длительности кардиоинтервалов в гистограмме. МО указывает на наиболее вероятный уровень функционирования синусового узла. При симметричном распределении (гистограмме) величина МО совпадает с математическим ожиданием  $M$ . Амплитуда моды (Амо) - показатель, равный числу RR-интервалов, попавших в отрезок числовой оси, соответствующий моде. Лучше всего нормировать этот показатель, указывая долю RR-интервалов, соответствующих моде, от всей выборки.

Как правило, Амо выражается в этих случаях в процентах. Принято считать, что данный показатель отражает стабилизационный эффект централизации управления СР и зависит в основном от симпатических влияний.

Вариационный размах  $\Delta x$  - показатель, отражающий степень вариабельности величин RR-интервалов (ширину основания гистограммы). Вычисляется по формуле

$$\Delta x = X_{\max} - X_{\min}, \quad (75)$$

где  $X_{\max}$  - значения величин максимального диапазона гистограммы;  $X_{\min}$  - минимального.

Принято считать, что показатель отражает суммарный эффект регуляции СР вегетативной нервной системой, указывая на максимальную амплитуду колебаний RR-интервалов. При преобладании дыхательных изменений СР он демонстрирует состояние парасимпатического отдела нервной системы. В ряде случаев при большой амплитуде медленных волн вариационный размах будет больше зависеть от состояния подкорковых нервных центров.

Вторичные показатели, получаемые при гистографическом анализе, включают индекс вегетативного равновесия (ИВР), вегетативный показатель ритма (ВПР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), индекс напряжения регуляторных систем (ИН). Показатели ВПР и ИН были предложены Г.И. Сидоренко в 1973 г., в дальнейшем Р.М. Баевский несколько модифицировал формулу ИН.

Индекс вегетативного равновесия указывает на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов нервной системы и рассчитывается по формуле

$$IVP = AMo / \Delta x. \quad (76)$$

Показатель адекватности процессов регуляции демонстрирует соответствие между активностью симпатического отдела нервной системы и ведущим уровнем функционирования синусового узла. Сопоставляя ПАПР с частотой пульса, можно судить об избыточности или недостаточности централизации управления СР. Показатель вычисляется по формуле

$$PAPR = AMo / Mo. \quad (77)$$

Вегетативный показатель ритма позволяет оценивать вегетативный баланс с точки зрения активности автономного контура регуляции. Расчет показателя производится по формуле

$$BPR = 1 / Mo \Delta x. \quad (78)$$

Индекс напряжения регуляторных систем свидетельствует о степени централизации управления СР и вычисляется по формуле

$$IN = AMo / 2 \Delta x Mo. \quad (79)$$

Увеличение симпатического тонуса приводит к приросту Амо и уменьшению Мо и  $\Delta x$ , и, следовательно, нарастанию ИН. Усиление парасимпатических влияний, наоборот, ведет к уменьшению Амо, увеличению величины Мо и, следовательно, ИН. У здоровых людей в состоянии физического и психического покоя значения ИН составляют 80–140.

В практических целях мода и амплитуда моды более часто трактуются в смысле максимума самой вероятности. Приведём пример клинического использования этих двух характеристик. Известно, что статистический анализ длительностей R-R интервалов ЭКГ является информативным методом при

определении напряжённости регуляторных механизмов организма. Проанализировав длительность R-R интервалов за достаточно длительный промежуток времени, можно построить кривую распределения (рис.19).

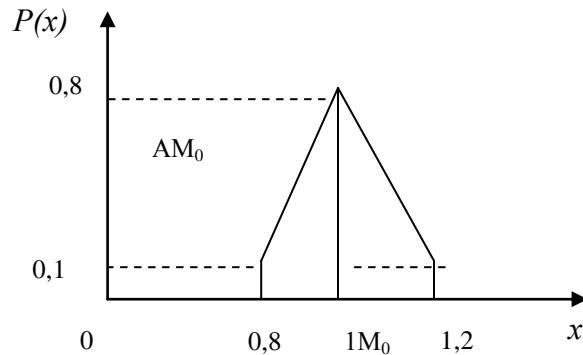


Рис.19. Пример распределения длительностей R-R интервалов.

Величины  $AMo(x)$  и  $Mo(x)$  здесь несут самостоятельный клинический смысл. Состояние пациента менее напряжённо, если  $AMo(x)$  больше, т.е. кривая имеет более острую форму.

### 12.3. Статистический анализ СР

При статистическом анализе рассматривают последовательные кардиоинтервалы как ряд величин, производят расчет их статистических характеристик, но без наглядного гистографического отображения. К статистическим показателям относятся математическое ожидание  $M$ , среднеквадратичное отклонение  $\sigma$ , коэффициент вариации  $V$ , коэффициент асимметрии  $As$ , эксцесс  $Ex$ . Математическое ожидание - величина, обратная средней частоте пульса (HR) или частоте сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин:

$$M = 60 / HR (c). \quad (80)$$

При анализе последовательности RR интервального ряда  $M$  вычисляется по формуле,

$$M = \sum_{i=1}^N RR_i / N \quad (81)$$

или

$$M = \frac{\sum_{i=1}^N n_i X_i}{\sum n_i}, \quad (82)$$

где  $X$  - значение  $i$ -го интервала гистограммы,  $n$  - число попаданий в этот интервал. Соответственно,  $HR = 60/M$  (уд/мин).

Величины HR и ЧСС совпадают, но разница между ними состоит в том, что первая величина определяется при исследовании пульсаций артерий, а вторая - при исследовании сердца.

Принято считать, что математическое ожидание  $M$  отражает конечный результат регуляторных влияний на сердце и систему кровообращения в целом. Оно обладает наименьшей изменчивостью среди всех показателей СР, так как является одним из наиболее гомеостатируемых параметров организма.

Среднеквадратичное отклонение динамического ряда RR-интервалов вычисляется по формуле

$$\sigma = \sqrt{\sum_{i=1}^N (RR_i - M)^2 / (N - 1)}. \quad (83)$$

Среднеквадратическое отклонение является одним из основных показателей вариабельности СР. Характеризуя состояние механизмов регуляции, оно указывает на суммарный эффект влияния на синусовой узел симпатических и парасимпатических влияний. Уменьшение показателя свидетельствует о смещении вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы, а увеличение – в сторону парасимпатического.

Коэффициент вариации  $V$  представляет собой показатель, который получается при нормировании среднеквадратичного отклонения по частоте пульса.

Показатели асимметрии  $As$  и эксцесса  $Ex$  определяют степень отличия случайного процесса – последовательности RR-интервалов – от так называемого нормального.

Коэффициент асимметрии  $As$  вычисляется по следующей формуле:

$$A_s = \frac{\sum_{i=1}^N n(RR_i - M)^3}{\sigma^3 \sum_{i=1}^N n}. \quad (84)$$

Коэффициент эксцесса  $Ex$  вычисляется по формуле

$$Ex = \frac{\sum_{i=1}^N n(RR_i - M)^4}{\sigma^4 \sum_{i=1}^N n} \quad (85)$$

Указанные показатели вариабельности СР, как и многие другие, обладают определенным недостатками, связанными с тем, что они должны применяться в условиях стабильного или квазистабильного состояния. Формально они могут быть вычислены и для нестационарных условий, при наличии трендов и т.п. Однако при этом существенно увеличиваются трудности в интерпретации этих показателей. Статистический и гистографический анализ СР имеет существенные недостатки. Так, эти методики не позволяют получить информацию о волновой структуре ритмограммы и охарактеризовать их динамические свойства при переходных процессах. В значительной мере такую оценку позволяют провести методы исследования корреляционной ритмографии автокорреляционного и спектрального анализа ритмограмм.

Корреляционная ритмография (скаттерография, двумерная гистография) – это отображение динамики СР в виде точек на прямоугольной системе координат. Проекция каждой точки на ось ординат представляет собой длительность последнего RR-интервала (RR<sub>i</sub>), а проекция на ось абсцисс – предшествующего (RR<sub>i-1</sub>).

Графики полученных таким образом точек называются скаттерограммой (от англ. scatter - рассеивать, разбрасывать), автокорреляционным облаком, двумерной гистограммой или корреляционной ритмограммой (рис.20).

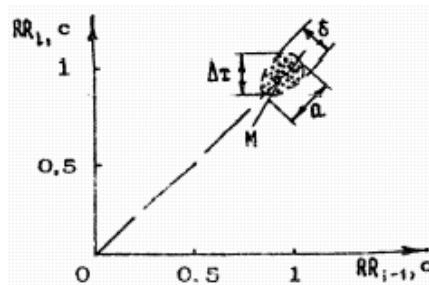


Рис.20. Скаттерограмма.

При равенстве соседних RR-интервалов соответствующие им точки лежат на прямой, идущей по биссектрисе угла, образованного абсциссой и ординатой. В случае увеличения последующего RR-интервала точка

располагается над биссектрисой, а при уменьшении - под ней. Изменения СР приводят к разбросу точек. По корреляционной ритмограмме можно определить  $M$  (центр совокупности точек),  $x$  (расстояние между наиболее удаленными точками по оси абсцисс или ординат). Чем медленнее период колебаний длительностей RR-интервалов, тем более вытянут эллипс вдоль биссектрисы. Поэтому одним из способов описания корреляционного облака является расчет отношения величин продольной его оси ( $a$ ) и поперечной ( $b$ ):  $a/b$ . Чем больше выражена медленная периодика, тем больше величина отношения  $a/b$ . С учетом величин  $M$ ,  $a/b$  можно вычислить индекс функционального состояния (ИФС) по формуле

$$ИФС = M \cdot a / b. \quad (86)$$

Величина показателя тем выше, чем меньше напряжение регуляторных механизмов.

## 13. ЭЛЕМЕНТЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ

### 13.1. Введение

Алгоритмы распознавания желудочкового комплекса ЭКГ (QRS-комплекса) решают следующие основные задачи: обнаружение комплекса (т.е. установление факта его наличия на анализируемом участке) и определение характерных точек комплекса (опорной точки, служащей для измерения RR-интервала, точек начала и конца комплекса, а также крайних точек и вершин его зубцов). Можно выделить несколько основных групп методов распознавания QRS-комплекса при оперативном анализе ритма сердца по электрокардиосигналу (ЭКС):

- простейшие пороговые методы;
- структурные методы;
- методы сравнения с образцами (корреляционные методы);
- методы на основе цифровой фильтрации.

### 13.2. Простейшие пороговые методы

Простейшие пороговые методы основываются на применении несложных логических правил по отношению к исходному ЭКС или к его первой производной, в качестве оценки которой обычно используется первая разность отсчетов сигнала. Факт обнаружения комплекса фиксируется при превышении сигналом (или модулем сигнала) некоторого порога. Такие методы отличаются относительной простотой, но обладают невысокой устойчивостью к помехам и к изменению ЭКС. Кроме того, для обеспечения надежной работы этих алгоритмов необходима подстройка порога

обнаружения QRS-комплекса для каждого пациента. Из-за этих недостатков простейшие пороговые методы находят ограниченное применение.

### **13.3. Структурные методы**

Структурные методы распознавания QRS-комплекса основаны на предварительной сегментации ЭКС, в ходе которой входной сигнал представляется в виде последовательности простейших элементов (горизонтальных и наклонных отрезков прямой, фрагментов полиномов 2-го и 3-го порядков). Сегментированный сигнал далее подвергается грамматическому разбору с использованием алгоритма, в основу которого положены эмпирические представления о структуре QRS-комплекса ЭКГ.

Структурные методы характеризуются наглядностью, удобством для программирования, универсальностью, а также возможностью снижения избыточности информации, описывающей сигнал. Однако следует отметить и некоторые недостатки структурных методов, к которым можно отнести потерю части информации о сигнале при его сегментации, невозможность учета всех встречающихся вариантов структуры желудочкового комплекса, подверженность скачкообразному изменению результатов анализа при незначительных случайных отклонениях в форме входного сигнала.

### **13.4. Метод сравнения с образцом**

При использовании метода сравнения с образцами предполагается вычисление в текущем режиме взаимной корреляционной функции между входным ЭКС и одним или несколькими образцами желудочковых комплексов. Эти образцы могут представлять собой либо усредненные модели различных видов ранее обнаруженных комплексов, либо заранее определенных типовых комплексов. Обнаружение желудочкового комплекса может осуществляться по превышению полученной функцией взаимной корреляции заданного порога, что должно свидетельствовать о высокой степени линейной зависимости анализируемого фрагмента ЭКС и соответствующего образца. Такой алгоритм может дать хорошее качество обнаружения QRS-комплекса даже в условиях значительных помех. Кроме того, одновременно с обнаружением комплексов при этом решается и задача классификации их форм.

Еще одним недостатком таких алгоритмов является их адаптируемость в ходе анализа к форме сигнала каждого конкретного пациента. Однако реализация корреляционных методов распознавания QRS-комплекса в системах оперативной обработки ЭКС связана с чрезвычайно высокими требованиями к производительности используемого процессора и может

быть осуществлена с применением специализируемых быстродействующих вычислительных устройств. В связи с этим часто предлагаются упрощенные методы получения оценок взаимной корреляционной функции, хотя результаты анализа в таких случаях оказываются несколько ниже.

### **13.5. Метод на основе цифровой фильтрации**

Подход, основанный на использовании цифровой фильтрации для распознавания QRS-комплекса, может рассматриваться как один из вариантов упрощенной реализации корреляционных методов. При этом процедура распознавания распадается на два взаимосвязанных этапа. Сначала сигнал пропускается через цифровой фильтр с частотной характеристикой, соответствующей диапазону частот QRS-комплекса, полученного усреднением спектральных оценок большого числа комплексов различных морфологий. Это адекватно вычислению взаимной корреляционной функции между сигналом и некоторым типовым желудочковым комплексом, форма которого соответствует импульсной характеристике применяемого цифрового фильтра.

На следующем этапе анализа по алгоритму, основанному на пороговых правилах, предварительно обслугивается QRS-комплекс и определяется его опорная точка, которая служит для совмещения во времени текущего комплекса с усредненными образцами, ранее найденных комплексов, относящимся к различным классам формы. Вычисляются коэффициенты взаимной корреляции между обнаруженным комплексом и всеми имеющимися образцами. На основании полученных результатов анализируемый комплекс либо относится к одному из ранее существовавших классов, либо считается первым представителем нового класса формы, либо отбраковывается как артефакт.

Описываемая процедура, используемая в том или ином виде во многих разработках, является компромиссом между принципиально достижимым высоким качеством обнаружения QRS-комплекса с помощью корреляционных методов и ограниченной производительностью широко распространенных микропроцессоров. Сравнительно простая вычислительная операция описанного метода объясняется тем, что при этом обычно используются легко реализуемые цифровые фильтры, а вычисление корреляционной функции выполняется для каждого образца один раз.

### **13.6. Алгоритм, основанный на анализе структуры сигнала**

Для реализации этого метода используется структурно-лингвистический подход. Его смысл в том, что некоторые элементы QRS-комплекса заменяются или каким-либо символом, или цепочкой символов. Далее

анализируется весь ЭКС и представляется также последовательностью символов. При выделении комплекса происходит сравнительный анализ символьной последовательности, характеризующей QRS-комплекс, со всеми участками ЭКС. В случае нахождения идентичности анализируемого участка с образцом, он принимается за QRS-комплекс и анализ проводится далее. В качестве примера рассмотрим одну из возможных ситуаций.

В первую очередь необходимо различные возможные участки сигнала представить определенными символами. Прямые, имеющие соответствующую амплитуду, представим следующим образом (их длительность учитывать не будем):

g1 <0,1 мВ, >-0,1 мВ  
g2 >0,1 мВ, < 0,3 мВ  
g3 >0,3 мВ, < 0,5 мВ  
g4 > 0,5 мВ  
g5 >-0,3 мВ, <-0,1 мВ  
g6 >-0,5 мВ, <-0,3 мВ  
g7 <-0,5 мВ

То же самое проделаем и с наклонными линиями:

V1 < 0,1 мВ  
V2 >0,1 мВ, <0,3  
V3 > 0,3 мВ  
N1 <0,1 мВ  
N2 >0,1 мВ, <0,3 мВ  
N3 > 0,3 мВ

Теперь напишем ряд грамматических правил, в соответствии с которыми и будет производиться распознавание QRS-комплекса.

```
<QRS> -> <Q> <QRS1>  
<QRS1> -> <R> <QRS2>  
-> E  
<QRS2> -> <S> <QRS3>  
-> E  
<QRS3> -> <R1> <QRS4>  
-> E  
<QRS4> -> <S1>  
-> E  
<Q> -> N1V1 | N1V2 | N1V3 | N2V1 | N2V2 | N2V3 |  
N3V1 | N3V2 | N3V3  
<R> -> V1N1 | V1N2 | V1N3 | V2N1 | V2N2 | V2N3 |  
V3N1 | V3N2 | V3N3  
<S> -> N1V1 | N1V2 | N1V3 | N2V1 | N2V2 | N2V3 |  
N3V1 | N3V2 | N3V3
```

```
<R1> -> <R><ST>
<S1> -> <S><ST>
<ST> -> g1 | g2 | g3 | g4 | g5 | g6 | g7 | V1 | N1
```

Таким образом, распознавание проходит согласно этим правилам. Если анализируемый участок удовлетворяет предложенным правилам, то его можно считать искомым, если нет – то поиск продолжается далее.

## 14. WAVELET-АНАЛИЗ

Вейвлет-анализ разработан для решения задач, эффективность решения которых при использовании традиционного анализа Фурье невысока, и находит все более широкое применение в исследовании и прогнозе временных рядов, будь то Интернеттрафик или биржевые котировки, обработке данных дистанционного зондирования, сжатии изображений и мультимедиаинформации, распознавании образов и речи, задачах связи, теоретической физике и математике. Имеется возможность использования Вейвлет-анализа для целей обработки биомедицинской информации (сигналов, изображений и т.д.).

Вейвлет (wavelet) - дословно значит «маленькая волна». Известно, что любой сигнал можно разложить на сумму гармоник (синусоид) разной частоты. Но синусоидальные волны бесконечны и не очень-то отслеживают изменения сигнала во времени. Чтобы уловить эти изменения, вместо бесконечных волн можно взять короткие «всплески» - совершенно одинаковые, но разнесенные по времени. Оказывается, этого недостаточно: надо добавить еще их всевозможные растянутые и сжатые копии.

Вот теперь сигнал можно разложить на сумму всплесков разного размера и местоположения. Это и есть вейвлет-анализ, который иногда называется всплеском.

Вейвлет-анализ возник при обработке записей сейсмодатчиков в нефтеразведке и с самого начала был ориентирован на локализацию разномасштабных деталей. Выросшую из этих идей технику теперь обычно называют *непрерывным вейвлетанализом*. Ее основные приложения: локализация и классификация особых точек сигнала, вычисление его различных фрактальных характеристик, частотно-временной анализ нестационарных сигналов. Например, у таких сигналов, как музыка и речь, спектр радикально меняется во времени, а характер этих изменений - очень важная информация.

Другая ветвь вейвлет-анализа - *ортогональный вейвлетанализ*. Главные применения - сжатие данных и подавление шумов.

### 14.1. Непрерывный вейвлет-анализ

Главными действующими лицами непрерывного вейвлет-анализа являются две функции, изображенные на рис. 21.

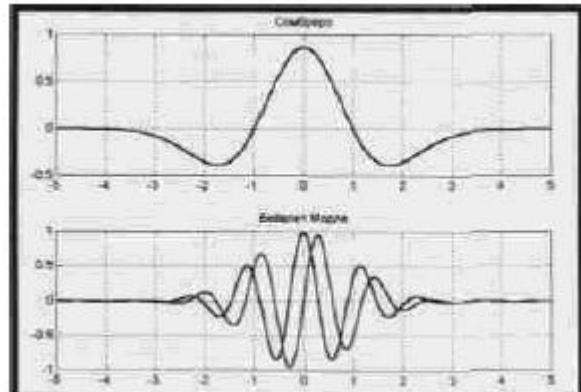


Рис.21. Примеры вейвлетов.

Это два самых популярных вейвлета: «сомбреро» (Mexican hat) и вейвлет Морле (Morlet wavelet). График любого вейвлета выглядит примерно так же. Вейвлет Морле - комплекснозначный, на рис. 21 изображены его вещественная и мнимая части. Для того чтобы функция  $\Psi(t)$  могла называться вейвлетом, должны выполняться два условия.

1. Ее среднее значение (то есть интеграл по всей прямой) равно нулю.
2. Функция  $\Psi(t)$  быстро убывает при  $t \rightarrow \pm\infty$ .

Теперь возьмем произвольный сигнал – некоторую функцию  $f(x)$  (переменную  $x$  будем называть временем), и произведем ее *вейвлет-анализ* при помощи вейвлета  $\Psi$ .

Результатом вейвлет-анализа этого сигнала будет функция  $Wf(x, a)$ , которая зависит уже от двух переменных: от времени  $x$  и от масштаба  $a$ . Для каждой пары  $x$  и  $a$  ( $a > 1$ ) порядок вычисления значения  $Wf(x, a)$  следующий.

1. Растигнуть вейвлет  $\Psi$  в  $a$  раз по горизонтали и в  $1/a$  раз по вертикали.
2. Сдвинуть его в точку  $x$ . Полученный вейвлет обозначим  $\Psi_{x,a}$ .
3. «Усреднить» значения сигнала в окрестности точки  $a$  при помощи  $\Psi_{x,a}$ .

На рис. 12 показано, что надо сделать. В нижней части изображен график функции  $f(x)$ , в верхней - условными цветами - распределение значений  $Wf(x, a)$ . По горизонтали – переменная  $x$ , по вертикали – ось  $a$  в логарифмическом масштабе, на которой маленькие масштабы расположены ниже больших. Самый маленький масштаб соответствует шагу сетки, на которой задана исходная функция. Столбиками изображены графики  $\Psi_{x,a}$  при разных значениях  $a$  и  $x$ .

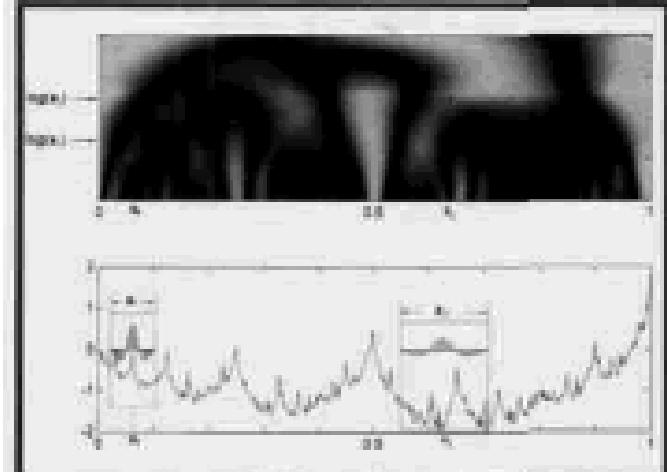


Рис.22. Результат работы вейвлета.

Выделенные участки графика исходной функции поточечно умножаются на значения оказавшихся над ними столбиков, потом все это суммируется. Абсолютная величина суммы определяет, какого цвета будет точка на верхней картинке (на рисунке эти точки обведены красными кружочками). Это делается для всех пар  $(x, a)$ .

Строгое определение выглядит так:

$$Wf(x, a) = \frac{1}{a} \int_{-\infty}^{+\infty} \bar{\Psi}\left(\frac{t-x}{a}\right) f(t) dt \quad (6.1)$$

На математическом языке можно сказать, что при фиксированном значении  $a$   $Wf(x, a)$  есть свертка исходной функции с растянутым в  $a$  раз вейвлетом.

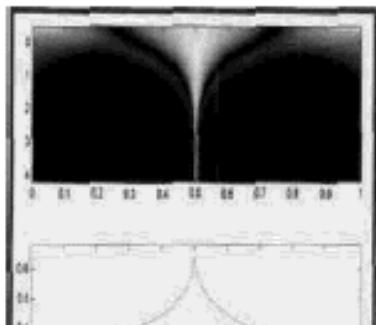


Рис.23. Результат работы вейвлета сомбреро.

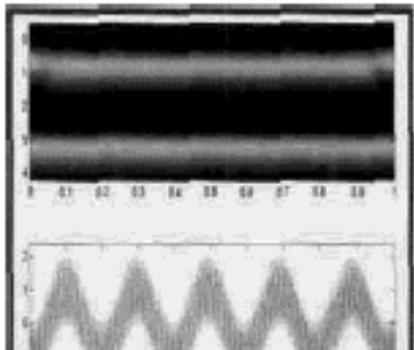


Рис.24. Результат работы вейвлета Морле

Посмотрим, какую информацию о сигнале можно получить из картинок, отражающих вейвлет-преобразование. На рис. 23 показано вейвлет-преобразование (с помощью «сомбреро») гладкой функции с единственной особенностью. Яркий конус точно указывает своей вершиной расположение этой особенности. Почему так происходит? На каждом уровне  $a = \text{const}$  стоит свертка  $f(x)$  с растянутой версией  $\Psi$ . В каждой точке это разность средних значений  $f$  по тем участкам, где  $\Psi_{x,a}$  положительна, и по тем, где она отрицательна. Так как среднее значение самой  $\Psi$  равно нулю, свертка напоминает «размазанную» производную данной функции. На малых масштабах размазывания почти нет, так как  $\Psi_{x,a}$  быстро убывает при удалении от  $x$ , и мы видим скачок вейвлет-преобразования (на картинке это более яркий цвет) вблизи самой особенности. На больших же масштабах растянутый вейвлет «задевает» особую точку, даже если он «приложен» к

графику далеко от нее. Чем лучше вейвлет «сконцентрирован» во времени, тем точнее будет локализация особенностей.

Обратимся к рис. 24. В верхней части изображено вейвлет-преобразование (на этот раз с помощью функции Морле, она лучше приспособлена к частотно-временному анализу) суммы двух чистых гармоник. В нижней - вещественная часть самой этой суммы. Четко выделяются две яркие горизонтальные полосы вида  $a=a_1$  и  $a=a_2$ . Частоты гармоник легко определить по этим значениям; они пропорциональны  $1/a_1$  и  $1/a_2$ .

Итак, вейвлет-преобразование дает существенную информацию о поведении сигнала в частотной области. Как это происходит, легко понять, взглянув на преобразование Фурье самого вейвлета Морле  $\Psi(t)$ . Оно сконцентрировано вокруг некоторой выделенной частоты  $\omega_0 \neq 0$ . Поэтому преобразование Фурье вейвлета, растянутого в  $a$  раз, будет сконцентрировано вокруг частоты с  $\omega_0 / a$ . Так как свертка функций эквивалентна их перемножению в частотной области, «строка»  $a=const$  на изображении вейвлет-преобразования показывает эволюцию изучаемой функции на частотах, близких  $\omega_0 / a$ . Более подробно: умножение Фурье-спектра исходной функции на пик в точке  $\omega_0 / a$  в частотной области (то есть на Фурье-образе растянутого вейвлета) вырезает из этой функции все то, что дает вклад в ее спектр на частотах, близких  $\omega_0 / a$ . В результате получается развертка спектрального компонента по времени.

Для того чтобы такая схема давала осмысленные результаты, надо, чтобы Фурье-преобразование вейвлета было хорошо сконцентрировано вокруг  $\omega_0$ . С другой стороны, для локализации особенностей необходима концентрация во временной области. В основном из этих соображений и выбирались анализирующие вейвлеты «сомбреро» и Морле. Вейвлет Морле исторически был первой функцией, получившей это название.

## 14.2. Применение вейвлет-преобразования к обработке медицинских сигналов и изображений

Вейвлет-преобразование стремительно завоевывает популярность в таких разных областях, как телекоммуникации, компьютерная графика и биология. Благодаря хорошей приспособленности к анализу нестационарных сигналов (то есть таких, чьи статистические характеристики изменяются во времени) оно стало мощной альтернативой преобразованию Фурье в ряде медицинских приложений. Так как многие медицинские сигналы нестационарны, вейвлетные методы используются для распознавания и

обнаружения ключевых диагностических признаков, а также для сжатия изображений с минимальными потерями диагностической информации.

Преобразование Фурье представляет сигнал, заданный во временной области, в виде разложения по ортогональным базисным функциям (синусам и косинусам), выделяя таким образом частотные компоненты. Недостаток преобразования Фурье заключается в том, что частотные компоненты не могут быть локализованы во времени. Это и обуславливает его применимость только к анализу стационарных сигналов. Большинство медицинских сигналов имеет сложные частотно-временные характеристики. Как правило, такие сигналы состоят из близких по времени, короткоживущих высокочастотных компонент и долговременных, близких по частоте низкочастотных компонент.

Для анализа таких сигналов нужен метод, способный обеспечить хорошее разрешение и по частоте, и по времени. Первое требуется для локализации низкочастотных составляющих, второе - для разрешения компонент высокой частоты. Есть два подхода к анализу нестационарных сигналов такого типа.

Первый - локальное преобразование Фурье (short-time Fourier transform). Следуя по этому пути, мы работаем с нестационарным сигналом, как со стационарным, разбив его предварительно на сегменты (фреймы), статистика которых не меняется со временем. Второй подход - вейвлет-преобразование. В этом случае стационарный сигнал анализируется путем разложений по базисным функциям, полученным из некоторого прототипа путем сжатий, растяжений и сдвигов. Функция-прототип называется *анализирующими*, или *материнским*, вейвлетом (motherwavelet), выбранным для исследования данного сигнала.

### ***Выявление коронарной болезни сердца***

*Коронарная болезнь сердца* (coronary artery disease, CAD) является основной причиной смерти в индустриально развитых странах. Поэтому раннее выявление CAD считается одним из важнейших направлений кардиологических исследований. Разработано несколько диагностических методов, которые делятся на инвазивные (invasive) и неинвазивные (non-invasive). К инвазивным относятся:

*f* таллиевый тест, при котором пациенту вводится таллий-201 и делается серия снимков в гамма-лучах;

*f* катетеризация, при которой через большую артерию к сердцу подводится катетер, из него выпускается краска, поглощающая рентгеновские лучи, после чего проводится рентгеноскопия коронарных артерий.

К неинвазивным методам относятся традиционный осмотр со снятием анамнеза, электрокардиография и эхокардиография (ультразвуковое обследование). Здесь интересно рассмотрение двух последних методов.

### **Турбулентный кровоток**

Известно, что турбулентность кровотока является причиной звуков, анализ которых может оказаться очень полезным для раннего выявления сердечных аномалий. Важную информацию содержит и изменчивость *частоты сердечных сокращений* (ЧСС). Перечислим основные особенности этого сигнала.

Во временной области сигнал не является ни периодическим, ни полностью случайным. В частотной области он состоит в основном из трех спектральных пиков: высокочастотного (HF) пика – вблизи 0,20 Гц, низкочастотного (LF) – около 0,1 Гц, и сверх-низкочастотного (VLF) пика, называемого *1/f*-компонентом, поскольку его спектральная амплитуда растет с убыванием частоты.

Предварительные результаты применения вейвлет-анализа к этим сигналам внушают оптимизм. В случае ЧСС оцифрованный сигнал раскладывается по вейвлет-функциям на нескольких уровнях разрешения. На каждом уровне коэффициенты представляют собой детали, возникающие при переходе из одного масштаба в другой. Регрессионный анализ лог-лографиков вариации вейвлетных коэффициентов в зависимости от масштаба указывает на то, что наклон графиков этих сигналов различен у здоровых людей и у людей с множественными коронарными окклюзиями. Аналогичные наблюдения указывают на то, что сигналы диастолического сердечного тона у здоровых людей более гладкие, чем у больных. Кроме того, некоторые высокочастотные компоненты диастолического сердечного тона можно, по-видимому, ассоциировать с наличием коронарной болезни сердца.

Недавно F.Yang и W.Liao сообщили о создании теоретической модели сигнала ЧСС на основе вейвлет-преобразования. Хотя предложенные ими модель и разложение используются для прогнозирования действия гравитации на организм летчика, они легко адаптируются для медицинских целей.

### **Выявление нерегулярных сердечных сокращений**

Многие люди, особенно в пожилом возрасте, иногда ощущают аномальные, или эктопические, желудочковые сокращения, не вызывающие никаких других симптомов. Однако значительное число преждевременных желудочковых сокращений (premature ventricular contractions, PVC's) может указывать на сердечную ишемию и вести к желудочковой фибрилляции, вызывая иногда острый сердечный приступ. Недавно для выявления эктопических сердечных сокращений и очистки сигнала ЭКГ от шумов были использованы вейвлеты. Эта техника, как и описанная выше, основана на разложении ЭКГ в ряд по вейвлетам на разных масштабах. Аномальные сокращения обычно располагаются на крупных (низкочастотных) масштабах, а нормальные структуры - на более мелких (высокочастотных) масштабах.

Еще одно успешное применение вейвлетной техники относится к вариациям частоты сердечных сокращений. Известно, что временные ряды интервалов между сердечными сокращениями нестационарны и демонстрируют сложное поведение.

Типичная особенность такого рода нестационарных сигналов – присутствие «крупных» структур, меняющихся со временем. Вид этих структур на ЭКГ изменяется при наличии сердечных аномалий. Р.С.Иванов и др. сообщают о разработке вейвлетной техники, способной выявлять аномальные структуры на кардиограммах.

### ***Вейвлеты в электроэнцефалографии (ЭЭГ)***

Электроэнцефалография - это техника исследования, использующая измерения электрической активности мозга при помощи электродов, помещенных в определенные точки между кожей и черепом. ЭЭГ представляет собой сложный сигнал, статистические свойства которого зависят и от времени, и от места измерения. В этом смысле сигнал ЭЭГ нестационарен, а с динамической точки зрения он обладает хаотическим поведением.

### ***ЭЭГ в период приступа***

Точное определение анатомического источника электрических импульсов, являющихся следствием апоплексического удара или эпилептического припадка (или же вызывающего эти явления), необходимо для принятия решения о границах хирургического вмешательства у пациентов с тяжелыми формами лекарственно-резистентной частичной эпилепсии [5]. S. Blanco и соавторы продемонстрировали возможности систематического частотно-временного анализа ЭЭГ. Их метод дает точное описание временной эволюции ритма, возникающего при эпилептической активности. Предложенная ими техника в сочетании с анамнезом и визуальным анализом ЭЭГ позволяет определить источник эпилептической активности и отследить ее распространение в мозге.

### ***Сжатие медицинских изображений с помощью вейвлетов***

Последнее из приложений вейвлет-анализа в медицине, о котором мы упомянем, – сжатие изображений. Цифровые изображения заменяют обычные во многих областях, и медицина не исключение. Но большой объем данных, заключенных в цифровых изображениях, сильно замедляет их передачу и удорожает хранение. Важнейшая задача сжатия изображений - сократить этот объем при сохранении приемлемого качества. Сжатие может быть достигнуто путем преобразования данных, разложения их по функциональному базису и последующего кодирования.

Природа сигналов и механизм человеческого зрения подсказывают использование базисов из функций, хорошо приближающих нестационарные сигналы, а также локализованных по времени и по частоте. Двумерное

вейвлет-преобразование удовлетворяет этим условиям. Недавние исследования по вейвлетному сжатию медицинских изображений показывают, что эта методика позволяет сохранить диагностически значимые признаки, несмотря на некоторое снижение качества изображения и возникновение артефактов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная часть посвящена использованию статистических методов при обработке результатов медико-биологического эксперимента. Цель этих методов – получить описание изучаемой системы. Однако, помимо описательного – *дескриптивного* (феноменологического) – аспекта, существуют еще два аспекта –*прогностический и нормативный*.

Прогностическое свойство любой теории заключается в том, что она в состоянии предсказать поведение изучаемой системы в будущем. Нормативный подход заключается в поиске таких воздействий на систему, которые привели бы ее в желаемое состояние.

Статистические методы отчасти дают возможность построить модель исследуемой системы и в результате решения задач регрессионного анализа, классификационного анализа и т.д. в той или иной степени предсказывать реакцию системы на различные воздействия. Но этого мало для нормативного подхода, так как последний требует наличия математических (количественных аналитических или имитационных) моделей, отражающих все существенные свойства исследуемой системы. На сегодняшний день степень проникновения математики в биологию и медицину, к сожалению, достаточно мала. Объясняется это, в первую очередь колossalной сложностью биологических систем по сравнению с физическими объектами и техническими системами, на успешном описании которых математика заработала сегодняшнюю свою высокую репутацию. Поэтому разработка и исследование математических моделей биологических систем представляется перспективным направлением дальнейших исследований, требующих совместных усилий биологов, медиков и математиков.

В настоящей работе авторы попытались изложить на доступном уровне «рецепты» применения статистических методов при решении типовых задач анализа данных экспериментальных медицинских и биологических исследований.

## **Литература**

1. Новиков Д.А. Статистические методы в педагогических исследованиях (типовые случаи). М.: МЗ-Пресс, 2004. – 67 с.
2. Новиков А.М. Как работать над диссертацией.-М.: Эгвес, 2003. – 104 с.
3. Орлов А.И. Эконометрика.- М.: Экзамен, 2004 (3-е изд.). –576 с.
4. Литvak Б.Г. Экспертная информация: методы получения и анализа.-М.: Радио и связь, 1982.–184 с.
5. Орлов А.И. Устойчивость в социально-экономических моделях.-М.: Наука, 1979.–296 с.
6. Пфанцагль И. Теория измерений. М.: Мир, 1976.– 248 с.
7. Суппес П., Зинес Д. Основы теории измерений/Психологические измерения.-М.: Мир, 1967. С.9–110.
8. Литvak Б.Г. Экспертная информация: методы получения и анализа.-М.: Радио и связь, 1982.–184 с.
9. Орлов А.И. О применении статистических методов в медико-биологических исследованиях//Вестник Академии медицинских наук, № 2. 1987.С.88–94.
10. Новиков Д.А. Теория управления организационными системами.-М.: ИПУ РАН, 2005.– 472 с.
11. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере.-М.: ИНФРА-М, 1998. – 528 с.
12. Крамер Г. Математические методы статистики.-М.:Мир, 1975.–648 с.
13. Холлендер М., Вулф Д.А. Непараметрические методы статистики. -М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
14. Смирнов Н.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики для технических приложений.-М.:Наука,1969.- 324 с.
15. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. - М.: Наука, 1983. – 416 с.
16. Окунь Я. Факторный анализ. -М.: Статистика, 1974.– 200 с.
17. Хартман Г.Современный факторный анализ.-М.:Статистика,1972.– 477 с.
18. Терехина А.Ю. Анализ данных методами многомерного шкалирования.-М.: Наука, 1986. – 220 с.
19. Кендалл М., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды.-М.: Наука, 1976. – 736 с.
20. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. -М.: Едиториал УРСС , 2004. – 328 с.
21. Ларичев О.И. Выявление экспертных знаний.-М.:Наука, 1989. – 128 с.

22. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика в задачах и упражнениях.-М.: ЮНИТИ, 2001. – 270 с.
23. Носач В.В. Решение задач аппроксимации с помощью персональных компьютеров. - М.: МИКАП, 1994. - 382 с.
24. Клиническая электроэнцефалография/Под ред. Русинова В.С. - М.: "Медицина" , 1973.- 340 с.
25. Бендат Дж., Пирсол А. Применение корреляционного и спектрального анализа: Пер. с англ. - М.: Мир, 1983. - 312 с.
26. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ/Под ред. В.С.Русинова; АМН.-М.: Медицина, 1987, 256 с.
27. Василенко В.А. Сплайн-функции: теория, алгоритмы, программы.- Новосибирск: Наука, 1983. -315 с.
28. Марпл.-Мл. С.Л. Цифровой спектральный анализ и его приложения /Пер. с англ. М.: Мир, 1990, 584 с.
29. Барановский А.Л., Калиниченко А.Н. и др. Кардиомониторы. Аппаратура непрерывного контроля ЭКГ. Под ред. А.Л.Барановского и А.П. Немирко. - М.: Радио и связь, 1993.- 248 с.

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	
1.	СТРУКТУРА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА.
2.	ЭЛЕМЕНТЫ ТЕОРИИ ИЗМЕРЕНИЙ . . . . .
2.1.	Шкалы измерений. . . . .
2.2.	Допустимые преобразования. . . . .
2.3.	Применение шкал измерений в медико-биологическом эксперименте. . . . .
2.4.	Агрегированные и комплексные оценки. . . . .
3.	ТИПОВЫЕ ЗАДАЧИ АНАЛИЗА ДАННЫХ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ. . . . .
3.1.	Исходные данные медико-биологических экспериментов . . . . .
4.	МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ И ПРИМЕРЫ . . . . .
5.	ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА . . . . .
5.1.	Сравнение двух выборок. . . . .
5.2.	Общие подходы к определению достоверности совпадений и различий. . . . .
5.3.	Методика определения достоверности совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в шкале отношений. . . . .
5.4.	Методика определения достоверности совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в порядковой шкале . . . . .
6.	ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТЕЙ . . . . .
6.1.	Дисперсионный анализ. . . . .
6.2.	Регрессионный анализ. . . . .
7.	СНИЖЕНИЕ РАЗМЕРНОСТИ . . . . .
8.	КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОГНОЗ . . . . .
9.	ИНТЕРПОЛЯЦИЯ ЗАВИСИМОСТЕЙ. . . . .
9.1.	Интерполяция каноническим полиномом . . . . .
9.2.	Интерполяционный полином Лагранжа. . . . .
9.3	Интерполяционный полином Ньютона. . . . .
9.4	Восстановление неполных медицинских массивов данных методом интерполирования. . . . .
9.5	Интерполяция сплайнами. . . . .
10.	ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНО-КОРРЕЛЯЦИОННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА БИОМЕДИЦИНСКИХ СИГНАЛОВ. . . . .
10.1	Спектральные оценки ЭЭГ . . . . .
10.2	Корреляционный анализ ЭЭГ . . . . .

10.3	Применение спектральной оценки для обработки ЭЭГ.....
11.	<b>ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ.....</b>
11.1	Основные понятия.....
11.2.	Последовательность действий при картировании.....
12.	<b>СТАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ИНФОРМАЦИИ .....</b>
12.1	Общие понятия.....
12.2	Числовые характеристики КИГ.....
12.3	Статистический анализ СР.....
13.	<b>ЭЛЕМЕНТЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ .....</b>
13.1	Введение .....
13.2	Простейшие пороговые методы.....
13.3	Структурные методы.....
13.4	Метод сравнения с образцом.....
13.5	Метод на основе цифровой фильтрации.....
13.6	Алгоритм, основанный на анализе структуры.....
14.	<b>WAVELET-АНАЛИЗ.....</b>
14.1	Непрерывный вейвлет-анализ.....
14.2	Применение вейвлет-преобразования к обработке медицинских сигналов и изображений.....
	Литература.....

Редактор Покачалова Н.С.