Оценка качества терапии в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток

А.С.Братусь, Е. Фиммель, С.Зайчик

27.10.2011

Математическая модель

c — концентрация больных клеток, h — концентрация лекарства, $t \in [0,\ T]$.

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x,t)}{\partial t} & = & \rho c(x,t)(1-\beta \ln c(x,t)) + (A_\alpha c(x,t)) - c(x,t)G(h), \\ \frac{\partial h(x,t)}{\partial t} & = & -\gamma h(x,t) + \varepsilon c(x,t)h(x,t) + d\Delta h(x,t) + u(x,t). \end{cases}$$

$$A_\alpha c(x,t) := \sum_{i=1}^{2} \frac{\partial}{\partial x_i}(D(x)(c(x,t)^{2\alpha} \cdot \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i})),\ G(h) = \frac{kh}{1+h};$$

$$c(x,0) = c_0(x),\ h(x,0) = 0;$$

$$\left.\frac{\partial c(x,t)}{\partial n}\right|_{\Gamma\times(0,T]} = 0,\ \left.\frac{\partial h(x,t)}{\partial n}\right|_{\Gamma\times(0,T]} = 0; \qquad (1)$$

или

$$c(x,t)|_{\Gamma\times(0,T]} = 0,\ \left.\frac{\partial h(x,t)}{\partial n}\right|_{\Gamma\times(0,T]} = 0. \qquad (2)$$

Задача управления

c — концентрация больных клеток, h — концентрация лекарства, $t \in [0,\ T]$.

$$u(x,t) = \sum_{s=1}^{m} \delta(x - x_s) u_s(t),$$

$$0 \leqslant u_s(t) \leqslant q$$

$$\int_0^T \int_D h(x,t) dx\, dt \leqslant Q_0.$$

$$\Phi(u, T) = \int_D \ln c(x, T) dx =: \overline{\ln c(T)} \longrightarrow \inf$$

Основная идея работы

$$\underline{\Phi(u, T)} \leqslant \Phi(u, T) \leqslant \overline{\Phi(u, T)}$$

Вспомогательные неравенства: Неравенство Йенсена

$$\begin{cases} \frac{d\overline{h}}{dt} & = & -\gamma\overline{h}(t) + \overline{u}(t) \leqslant -\gamma\overline{h}(t) + mq, \\ \frac{d\overline{\ln c}}{dt} & = & \rho\left(S - \beta\overline{\ln c}\right) + \int\limits_D \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)}\,dx - \overline{G(h)}. \end{cases}$$

Для вогнутой функции:

$$f\left(\int\limits_D \lambda(x)u(x)\,dx\right) \geqslant \int\limits_D \lambda(x) f\left(u(x)\right)\,dx;$$

$$\int\limits_D \lambda(x)\,dx = 1;\ \lambda(x) \geqslant 0.$$

$$\overline{G(h)} \leqslant SG\left(\frac{\overline{h}(t)}{S}\right) \leqslant Sf\left(\frac{mq}{S\gamma}\right).$$

$$\lambda(x) = \frac{1}{S}$$

Вспомогательные неравенства: Неравенство Гаусса-Остроградского

$$\text{Оценка } \int\limits_D \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)}\,dx:$$

$$\int\limits_D \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)}\,dx = \sum_{i=1}^{2}\int\limits_D \frac{\partial}{\partial x_i}\left(Dc^{2\alpha-1}\frac{\partial c}{\partial x_i}\right)dx + \sum_{i=1}^{2}\int\limits_D Dc^{2\alpha-2}\left(\frac{\partial c}{\partial x_i}\right)^2 dx.$$

$$\sum_{i=1}^{2}\int\limits_D \frac{\partial}{\partial x_i}\left(Dc^{2\alpha-1}\frac{\partial c}{\partial x_i}\right)dx = \sum_{i=1}^{2}\int\limits_\Gamma Dc^{2\alpha-1}\frac{\partial c}{\partial x_i}\cos(n,x_i)ds = 0$$

1. $\left.\frac{\partial c(x,t)}{\partial n}\right|_{\Gamma\times(0,T]} = 0$
2. $c(x,t)|_{\Gamma\times(0,T]} = 0 \Rightarrow \alpha > \frac{1}{2}.$

Вспомогательные неравенства: Неравенство Фридрикса

$$\text{Оценка } \int\limits_D \frac{A_\alpha c(x,t)}{c(x,t)}\,dx = \sum_{i=1}^{2} \int\limits_D Dc^{2\alpha-2} \left(\frac{\partial c}{\partial x_i}\right)^2 dx \geqslant 0$$

$$u \in W_1^2(D): \int\limits_D u^2(x)\,dx \leqslant c_1 \sum_{i=1}^{2} \int\limits_D \left(\frac{\partial u}{\partial x_i}\right)^2 dx + c_2 \int\limits_\Gamma u^2(s)\,ds$$

Для случая $c(x,t)|_{\Gamma\times(0,T]} = 0$:

$$\sum_{i=1}^{2} \int\limits_D Dc^{2\alpha-2} \left(\frac{\partial c}{\partial x_i}\right)^2 dx =\geqslant \frac{D_g}{\alpha^2} \sum_{i=1}^{2} \int\limits_D \left(\frac{\partial c^\alpha}{\partial x_i}\right)^2 dx \geqslant \frac{D_g}{\alpha^2 c_1} \int\limits_D c^{2\alpha} dx \geqslant$$

$$\geqslant \frac{D_g}{Sc_1\alpha^2} \left(\int\limits_D c^\alpha dx\right)^2 \geqslant \frac{D_g}{Sc_1\alpha^2} \left(\overline{\ln c}\right)^2$$

Нижняя оценка

- для краевых условий $1, 2$ верно:
  $\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geqslant S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma})) - \rho\beta\overline{\ln(c)}$,
- для краевых условий 2, если $\alpha > \frac{1}{2}$, c_1 — константа из неравенства Фридриха, зависящая от области интегрирования, верно:
  $\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geqslant S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma})) - \rho\beta\overline{\ln(c)} + \frac{D_g}{c_1 S\alpha^2}\left(\overline{\ln(c)}\right)^2.$

Нижняя оценка функционала для краевых условий (1,2)

Для краевых условий (1) и (2) — с условием $\alpha > \frac{1}{2}$, верна нижняя оценка для критерия:

$$\Phi(u, T) \geqslant \frac{S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma}))}{\rho\beta}\left(1 - e^{-\rho\beta T}\right) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T}.$$

$$\lim_{t \longrightarrow \infty} \Phi(u, T) \geqslant \frac{S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma}))}{\rho\beta}.$$

Нижняя оценка функционала для краевых условий (2)

$$\begin{cases} \frac{d\overline{\ln c}}{dt} & \geqslant & S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma})) - \rho\beta\overline{\ln c} + \frac{D_g}{c_1 S\alpha^2}\left(\overline{\ln c}\right)^2 = P(\overline{\ln c}), \\ \overline{\ln c}(0) & = & \overline{\ln c_0} \end{cases}$$

$$z_{1,2} = \frac{-a_1 \pm \sqrt{-4a_0 a2 + a_1^2}}{a_2}$$

$$a_0 := S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma})) := S(\rho - r),\ a_1 := -\rho\beta,\ a_2 := \frac{D_g}{c_1 S\alpha^2} := \vartheta^2$$

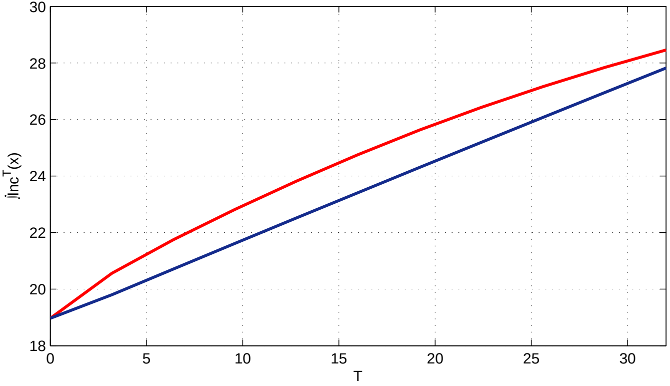
Если $D < 0 \Rightarrow \rho < r - \frac{(\rho\beta)^2}{4\vartheta^2 S}$, тогда $\lim\limits_{t\to\infty} \overline{\ln(t)} \to \infty$.

Если $D \geqslant 0;\ z_1 > 0 \Rightarrow r - \frac{(\rho\beta)^2}{4\vartheta^2 S} < \rho < r$, тогда $\lim\limits_{t\to\infty} \overline{\ln(t)} = z_1$.

Если $D \geqslant 0;\ z_1 < 0 \Rightarrow r - \frac{(\rho\beta)^2}{4\vartheta^2 S} < r < \rho$, тогда $\lim\limits_{t\to\infty} \overline{\ln(t)} < 0$.

$$\Phi(u, T) \geqslant z_1$$

Оценки функционала



Класс кусочно-постоянных управлений

$$h(x,t)=\sum_{k=0}^{\infty}\left(\int_0^t e^{-(\gamma+d\lambda_k)(t-\tau)}\sum_{s=1}^{m}\Psi_k(x_s)u_s(\tau)\,d\tau\right)\Psi_k(x)$$

$$Q_0=\int_D\int_T h(x,t)\,dx\,dt=\int_0^T\int_0^t e^{-\gamma(t-\tau)}\sum_{s=1}^{m}u_s(\tau)\,d\tau\Rightarrow$$

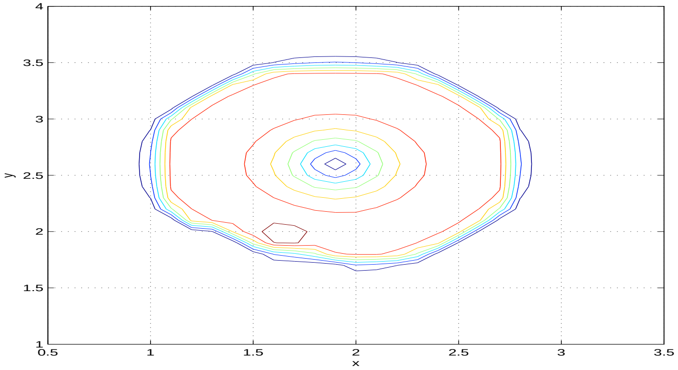
$$Q_0=\sum_{i=1}^{N}u_iQ_i\frac{1}{\gamma^2}.$$

$$\left\{\begin{array}{ccl} Q_1 & = & R+R_1^+\left(R_2^-+\ldots+R_N^-\right); \\ Q_2 & = & R+R_2^+\left(R_3^-+\ldots+R_N^-\right); \\ & \ldots & \\ Q_B & = & R. \end{array}\right. \quad \text{где} \quad \begin{array}{rcl} R & = & \gamma\widetilde{\delta t}-1+e^{-\gamma\widetilde{\delta t}}; \\ R_I^- & = & \left(e^{\gamma\widetilde{\delta t}}-1\right)e^{-\gamma T_I}; \\ R_I^+ & = & \left(e^{\gamma\widetilde{\delta t}}-1\right)e^{+\gamma T_{I-1}}. \end{array}$$

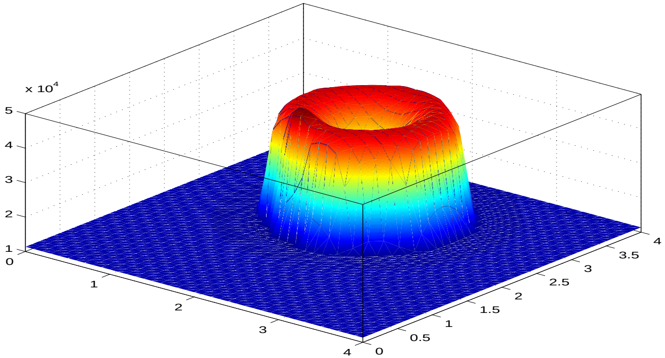
$$u_i\in\left[0,\min\{q,\ \frac{Q_0}{Q_i\gamma^2}\}\right]$$

вариация управления: $\delta u=(\delta u_1\ldots\delta u_N):\ \sum_{i=1}^{N}\delta u_iQ_i=0.$

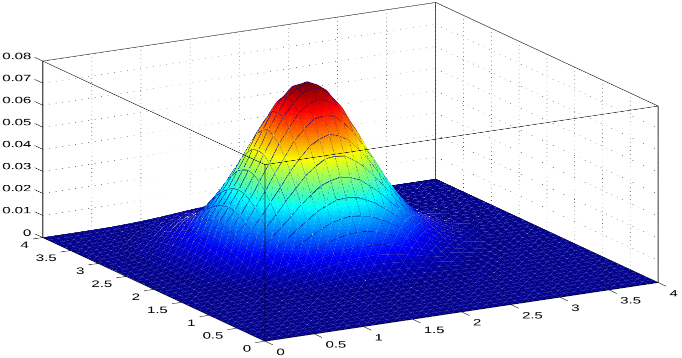
Линии уровня C



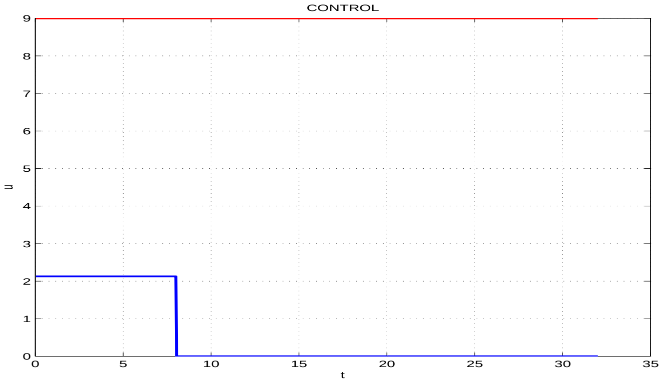
$C(x)$



$H(x)$


0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4

$U(t)$



Спасибо за внимание

Нижняя оценка 2

$$Q_0 = \frac{mq}{\gamma^2}\left(T\gamma + e^{-\gamma T} - 1\right)\frac{1}{A}$$

$$\frac{d\overline{lnc}}{dt} = \rho(S - \beta\overline{lnc}) + \int\limits_D \frac{A_\alpha c}{c}dx - \overline{G(h)} \geqslant \rho S - \rho\beta\overline{lnc} - k\int\limits_D hdx \Rightarrow$$

$$\underline{\underline{F(T)}} = \overline{lnc_0}e^{-\rho\beta T} + \frac{S}{\beta}\left(1 - e^{-\rho\beta T}\right) - kQ_0$$