Задача оптимального управления с фазовыми ограничениями в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток

Братусь А.С., Коваленко С.Ю.

12.10.2012

Murray: оценка параметров

Коэффициент диффузии в чашке Петри:

$$x = \frac{x}{R_0},\ t = \frac{D}{R_0^2} t,\ c(x,t) = \frac{c\left(\frac{x}{R_0}, \frac{D}{R_0^2} t\right)}{c_0}\ (*)$$

$$\left\{\begin{array}{rcl} \frac{\partial c}{\partial t} & = & D\nabla^2 c, \\ \mathbf{n}\cdot\nabla c(R_0, t) & = & 0,\ R_0 = 4 \text{ см}, \\ c(r,0) & = & c_0 H(R-r),\ R = 1 \text{ см} \end{array}\right. \xrightarrow{(*)} \left\{\begin{array}{rcl} \frac{\partial c}{\partial t} & = & \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{1}{r}\frac{\partial c}{\partial r},\ 0 < r < 1 \\ \frac{\partial c}{\partial r} & = & 0,\ r = 1, \\ c(r,0) & = & H(\lambda - r),\ \lambda = \frac{1}{4}. \end{array}\right.$$

$$c_{ring}(r, t;\ r_0) = \frac{1}{4\pi t} \exp\left(-\frac{r^2 + r_0^2}{4t}\right) I_0\left(\frac{rr_0}{2t}\right) \sim \frac{1}{4\pi t} \exp\left(-\frac{r^2 + r_0^2}{4t}\right)\left[1 + \frac{1}{4}\left(\frac{rr_0}{2t}\right)^2 + \mathbb{O}\left(\left(\frac{rr_0}{2t}\right)^4\right)\right]$$

$$c(r,t) = 2\pi \int_0^\lambda c_{ring}(r, t;\ r_0) r_0 \sim e^{-\frac{r^2}{4t}}\left(1 - e^{-\frac{\lambda^2}{4t}}\right) + \frac{r^2}{4t} e^{-\frac{r^2}{4t}}\left[1 - \left(1 + \frac{\lambda^2}{4t}\right) e^{-\frac{\lambda^2}{4t}}\right] + \dots$$

если $\nu = \frac{r\lambda}{2t} = \frac{r}{8t}$ достаточно мало.

Murray: оценка параметров

Коэффициент диффузии клеток и скорость размножения:

$$\left\{\begin{array}{lcl} \frac{\partial c}{\partial t} & = & D\nabla^2 c + \rho c,\ r \leqslant R_0 \\ \mathbf{n}\cdot\nabla c & = & 0,\ r = R_0, \\ c(r,0) & = & N\delta(r) \end{array}\right. \tag{1}$$

$$c(r,t) \sim \frac{N}{4\pi Td}\exp\{\rho t - \frac{r^2}{4Dt}\},\ \text{для достаточно больших } R_0$$

$$D \approx \frac{r^2}{4\rho t^2} = \frac{v^2}{4\rho},\ t:\ \rho t \gg \ln t$$

Задачи в монографии Murray

$$\begin{cases} \frac{\partial c_1}{\partial t} & = & D\nabla^2 c_1 + \rho_1 c_1 - K_1(t)c_1 - K_2(t)c_1, \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} & = & D\nabla^2 c_2 + \rho_2 c_2 - K_2(t)c_2, \\ \mathbf{n}\cdot\nabla c_s & = & 0,\ x \in \partial B, \\ c_s(x,0) & = & f(x) = a_s \exp\left(\frac{-(x-x_0)^2}{b}\right) \end{cases} \qquad (2)$$

$$K_1(t) = \begin{cases} k1 & \text{если } t_{1,i} \leqslant t \leqslant t_{1,i+1},\ i = 1, 3 \ldots 9 \\ 0 & \text{в остальных случаях,} \end{cases}$$

$$K_2(t) = \begin{cases} k2 & \text{если } t_{2,1} + 4 \leqslant t \leqslant t_{2,2} + 6, \\ k2 & \text{если } t_{2,3} \leqslant t \leqslant t_{2,4} + 2, \\ 0 & \text{в остальных случаях,} \end{cases}$$

$$D(x) = \begin{cases} D_g, & \text{в серой области,} \\ D_w, & \text{в белой области.} \end{cases}$$

A.Friedman

$$
\left\{
\begin{array}{rcl}
\frac{\partial x(r,t)}{\partial t} + div(xu) & = & \lambda x - \beta xv \text{ — неинфицированные кл.,} \\
\frac{\partial y(r,t)}{\partial t} + div(yu) & = & \beta xv - kyz - \delta y \text{ — инфицированные кл.,} \\
\frac{\partial n(r,t)}{\partial t} + div(nu) & = & kyz + \delta y - \mu n \text{ — мёртвые кл.,} \\
\frac{\partial z(r,t)}{\partial t} + div(zu) & = & syz + c(z)z\delta q - Pz \text{ — иммунные кл.,} \\
\frac{\partial v}{\partial t} - D_w \Delta w & = & b\delta y - k_0 vz - \gamma v \text{ — свободный вирус.}
\end{array}
\right. \tag{3}
$$

$$
\frac{dR(t)}{dt} = u(R(t), t)
$$

$$
x+y+n+z = \theta \Rightarrow \frac{\theta}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^2 u(r,t)\right) = \lambda x - \mu n + syz - c(z)z - Pz.
$$

$$
u(0,t) = 0; \ \frac{\partial v}{\partial r}(0,t) = 0, \ \frac{\partial v}{\partial r}(R(t),t) = 0;
$$

$$
R(0) = 2\text{mm}; \ x(r,0), \ y(r,0), \ z(r,0), \ v(r,0).
$$

Математическая модель 1

c — концентрация раковых клеток, h — лекарства, N — здоровых клеток

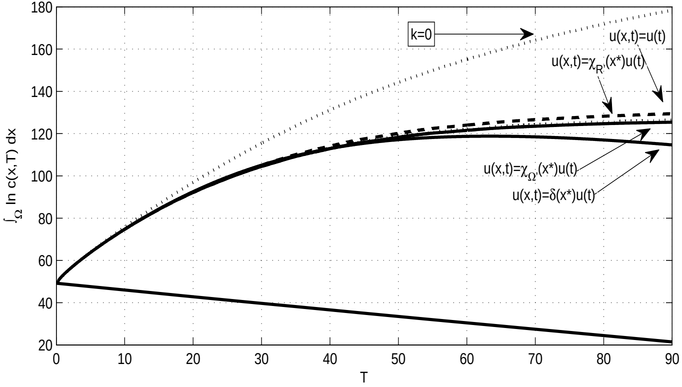
$$\begin{cases} \frac{\partial c(x,t)}{\partial t} & = & \rho_1 c(x,t)(1-\beta_1 \ln c(x,t)) + A_{\alpha_1} c(x,t) - k_1 c(x,t) G(h), \\ \frac{\partial N(x,t)}{\partial t} & = & \rho_2 N(x,t)(1-\beta_2 \ln N(x,t)) + A_{\alpha_2} N(x,t) - k_2 N(x,t) G(h) - \frac{l_1 c(x,t) N(x,t)}{l_2 + c(x,t)}, \\ \frac{\partial h(x,t)}{\partial t} & = & -\gamma h(x,t) + A_\alpha h(x,t) + u(x,t). \end{cases}$$

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

$$c(x,0) = c_0(x),\ N(x,0) = N_0(x),\ h(x,0) = 0;$$

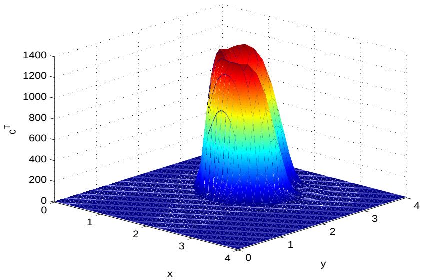
$$\left.\frac{\partial c(x,t)}{\partial n}\right|_{\Gamma\times(0,T]} = 0,\ \left.\frac{\partial N(x,t)}{\partial n}\right|_{\Gamma\times(0,T]} = 0,\ \left.\frac{\partial h(x,t)}{\partial n}\right|_{\Gamma\times(0,T]} = 0;$$

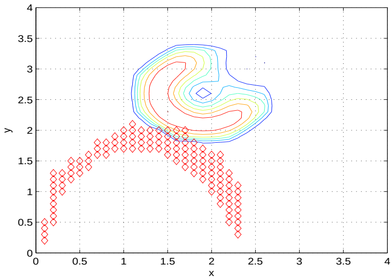
Graphics



180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
T
∫Ω ln c(x,T) dx
k=0
u(x,t)=u(t)
u(x,t)=χR'(x*)u(t)
u(x,t)=χΩ'(x*)u(t)
u(x,t)=δ(x*)u(t)

c^T for $u(x,t) = \chi_R(x, x^*)u(t)$





Значения параметров

1. Скорость роста раковых клеток:

$$\rho = 0.012 \text{день}^{-1};$$

2. Скорость смерти раковых клеток под влиянием химиотерапии:

$$k = 0.0196 \text{день}^{-1};$$

3. Максимальная плотность раковых клеток:

$$c_{lim} = 10^5 \frac{\text{клеток}}{\text{день}^2}; \Longrightarrow \ln c_{lim} = \frac{1}{\beta} = 11.5;$$

4. Коэффициенты диффузии, в случае, когда $\alpha = 0$:

$$D_g^0 = 0.0013 \frac{\text{см}^2}{\text{день}}; \quad D_w^0 = 0.005 \frac{\text{см}^2}{\text{день}};$$

Murray, Chicoine, Silbergeld, Swanson.

Первая задача оптимального управления

$$\Omega :$$

$$\int\limits_D lnN(x,y,t)\,dx \geqslant N*$$

$$\int\limits_D lnc(x,y,t)\,dx \leqslant c*$$

$$\int\limits_D h(x,y,t)\,dx \leqslant h*$$

Найти, при каких значениях параметров $\exists u$:

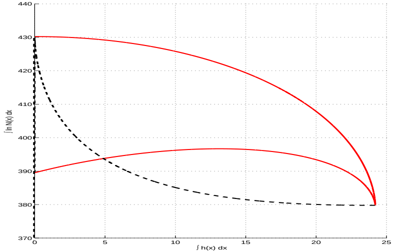
$$u(t) = q,\ t_{i+1} - t_i = \tau_1,$$

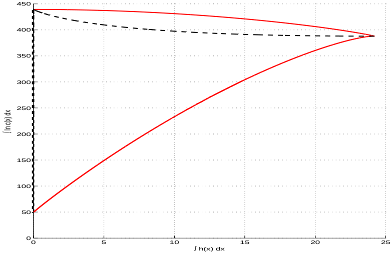
$$u(t) = 0,\ t_{i+2} - t_{i+1} = \tau_2,$$

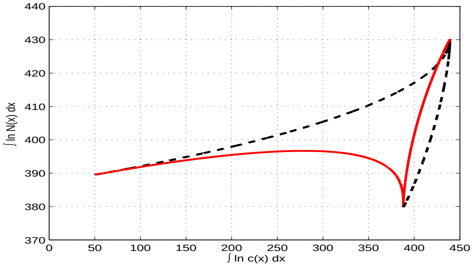
$$i = 1, 3 \ldots 2k+1$$

$$T_\Omega \longrightarrow \infty$$

Циклический режим: $\int lnN(t)\,dx,\ \int lnc(t)\,dx,\ \int h(t)\,dx$







Ограничения на параметры

$$N* < \frac{\rho_2 S - l_1 S - k_2 \frac{q}{q+\gamma} + S \frac{l_1 l_2}{l_2 + \frac{\rho_1 S - k_1 \frac{q}{q+\gamma}}{\rho_1 \beta_1}}}{\rho_2 \beta_2} - \ u = q, \text{ для } \forall t$$

$$C* > \frac{S}{\beta_1}; \text{ и } H* \geqslant \frac{Sq}{\gamma} - \ t \longrightarrow \infty$$

$$C* < \frac{S}{\beta_1} - \ u = 0, \text{ для } \forall t$$

Вторая задача оптимального управления

$$\Omega :$$

$$\int_D lnN(x,y,t)\,dx \geqslant N*$$

$$\int_D lnc(x,y,t)\,dx \leqslant c*$$

$$\int_D h(x,y,t)\,dx \leqslant h*$$

Найти, при каких значениях параметров $\exists u$:

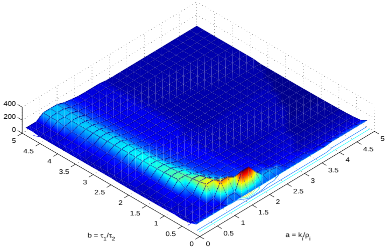
$$u(t) = q,\ t_{i+1} - t_i = \tau_1,$$

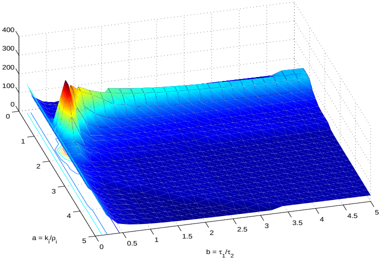
$$u(t) = 0,\ t_{i+2} - t_{i+1} = \tau_2,$$

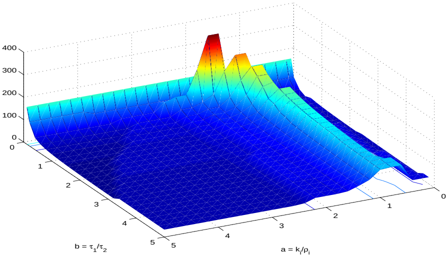
$$i = 1, 3 \ldots 2k+1$$

$$T_\Omega \longrightarrow \sup$$

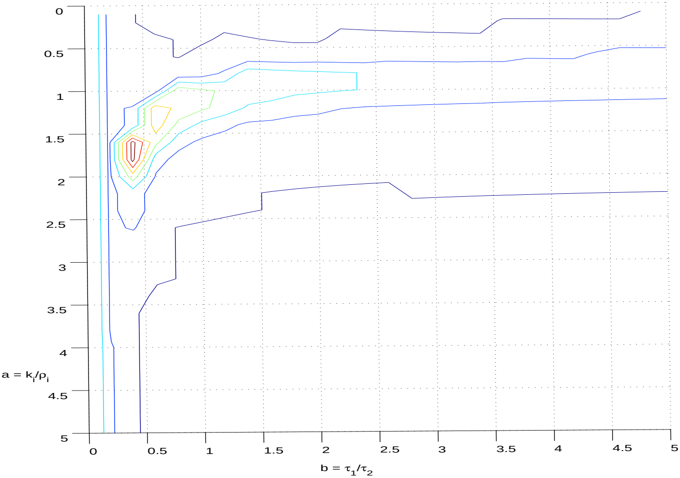
$$a = \frac{k_i}{\rho_i}, \quad b = \frac{\tau_1}{\tau_2}$$







$a = \frac{k_i}{\rho_i},\ b = \frac{\tau_1}{\tau_2}$



Третья задача оптимального управления

$$\Omega :$$

$$\int\limits_D lnN(x, y, t)\, dx \geqslant N*$$

$$\int\limits_D lnc(x, y, t)\, dx \leqslant c*$$

$$\int\limits_D h(x, y, t)\, dx \leqslant h*$$

Найти такое $u(t)$:

$$0 \leqslant u(t) \leqslant q;$$

$$T_\Omega \longrightarrow \sup$$

Алгоритм

1. В зависимости от того, где находится начальная фазовая точка, управляют таким образом ($u = 0$ или $u = q$), чтобы точка попала в допустимую область.
2. Проводятся «усы» — траектории с максимальным и минимальным управлениями. Траектория ($u = q$) пересечёт границу $N*$. Траектория ($u = 0$) пересечёт границу $C*$.
3. На этих траекториях ищутся те точки, с которых можно менять управление на противоположное - тогда траектория ($u = q$) коснется границы $C*$, траектория ($u = 0$) — границы $N*$.
4. Далее управление не меняется до следующей встречи с границей

Утверждается, что движение принимает периодический режим, траектория становится вписанной в куб «восьмёркой»