УДК:519.876.2:611.018.4

З.В. МАЙХРУК
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

РЕАЛІЗАЦІЯ ЧИСЕЛЬНОГО МЕТОДУ ОПТИМАЛЬНОГО КЕРУВАННЯ БІФУРКАЦІЄЮ В МОДЕЛІ ХОДЖКІНА-ХАКСЛІ

В даній роботі реалізовано прямий метод знаходження оптимального керування та застосування його для отримання розв'язку задачі стабілізації біфуркації в електрофізіологічній моделі Ходжкіна-Хакслі. Програмне середовище, реалізовано у вигляді пакету Java-класів. Наведено реальний приклад дослідження моделі в веб-інтегроване програмне середовище.

Ключові слова: модель Ходжкіна-Хакслі, біфуркація Хопфа.

Z.V. MAUHRUK
Ternopil State Medical University. Horbachevsky

SALES NUMERICAL METHODS OF OPTIMAL CONTROL OF BIFURCATION IN THE MODEL HODGKIN-HUXLEY

In this paper we implemented a direct method of finding the optimal control and use it for problem solution stabilization of bifurcations in electrophysiological Hodgkin-Huxley model. The software environment is implemented as a package of Java-classes. Shows a real example of research models in web integrated software environment.

Keywords: *Hodgkin-Huxley model, Hopf bifurcation.*

З.В.МАЙХРУК
Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я.Горбачовского

РЕАЛИЗАЦИЯ ЧИСЛЕННОГО МЕТОДА ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ БИФУРКАЦИИ В МОДЕЛИ ХОДЖКИНА-ХАКСЛИ

В данной работе реализован прямой метод нахождения оптимального управления и применения его для получения решения задачи стабилизации бифуркации в электрофизиологических модели Ходжкина-Хаксли. Программная среда, реализовано в виде пакета Java-классов. Приведены реальный пример исследования модели в веб-интегрированное программная среда.

Ключевые слова: модель Ходжкина-Хаксли, бифуркация Хопфа

Вступ

Метою роботи є програмно реалізувати прямий метод знаходження оптимального керування і застосувати його для отримання розв'язку задачі стабілізації біфуркації в електрофізіологічній моделі Ходжкіна-Хакслі.

Методи чисельного розв'язку задач оптимального керування можна класифікувати як прямі, так і непрямі [Betts, 2001; Von Stryk, 1992]. Ці методи відрізняються підходами для пошуку розв'язку задачі оптимального керування. Непрямі методи намагаються розв'язати крайову задачу необхідних умов оптимальності. Напротивагу, прямі методи не вимагають безпосередньої побудови необхідних умов. Прямі методи не будують спряжену систему, систему керування та умови трансверсальності. Вивчаючи оптимальне керування використовуються обидва підходи. Головним недоліком використання непрямих методів є те, що навіть знаючи апріорі допустимий стан та керування, немає гарантії, що обчислений розв'язок покращить відомий. Більше того, непрямий метод потребує початкових наближених значень для спряжених змінних, а чисельний розв'язок спряженої системи на практиці є слабо обумовленою задачею [Bryson, 1975].

З цієї причини ми використали прямий метод, запропонований в роботі [Fabien, 1998], який дозволяє знайти чисельні розв'язки наступних задач.

Постановка задачі оптимального керування для прямого методу.

Розглядається система керування для фазових координат $x(t) \in R^n$, вектора керувань $u(t) \in R^m$ і невідомих параметрів $p \in R^{n_p}$:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t,x,u,p), \qquad x(t_0) = x_0 \tag{1}$$

Накладаються обмеження на стан системи, керування та параметри у вигляді рівностей:

$$c(t,x,u,p) = 0, \quad t \in [t_0, t_f], \tag{2}$$

де $c(t,x,u,p) \in R^{n_c}$,

у вигляді нерівностей:

$$d(t,x,u,p) \le 0, \quad t \in [t_0, t_f], \tag{3}$$

де $d(t,x,u,p) \in R^{n_d}$,

обмеження на стан системи в кінцевий момент часу та параметри у вигляді рівностей:

$$\psi(x(t_f)p) = 0, \tag{4}$$

де $\psi(x(t_f),p) \in R^{n_\psi}$,

у вигляді нерівностей:

$$\gamma(x(t_f)p) \le 0, \tag{5}$$

де $\gamma(x(t_f),p) \in R^{n_\gamma}$.

Задача полягає в знаходженні керування $u(t) \in R^m$ та параметрів $p \in R^{n_p}$, що мінімізують критерій якості:

$$J[u,p] = \int_{t_0}^{t_f} L(t,x,u,p)dt + \varphi(x(t_f),p),$$

тобто:

$$J[u^*,p^*] = \inf_{u,p\in(16)-(19)} J[u,p]. \tag{6}$$

Зауважимо, що хоча в постановці задачі (15)-(20) вважається, що t_f - фіксований, вона може бути пристосована до задачі оптимальної швидкодії. Це можна зробити нормалізуючи часову змінну t і поклавши невідомий кінцевий час як параметр.

Чисельний метод. Метод полягає в тому, що нескінченновимірна задача типу (1)-(6) зводиться до скінченновимірної задачі оптимізації.

Це досягається шляхом дискретизації часового інтервалу $t \in [t_0,t_f]$ з використанням N вузлів t_i таких, що $t_0 = t_0 < t_1 < ... < t_{N-1} = t_f$.

В кожен момент часу t_i керування є невідомим скалярним вектором $\overline{u}_i \in R^m$. На кожному відкритому інтервалі $t \in (t_i,t_{i+1})$, $i = \overline{0,N-2}$ керування наближається шляхом лінійної апроксимації:

$$u(t) = \overline{u}_i + \frac{t-t_i}{t_{i+1}-t_i}(\overline{u}_{i+1} - \overline{u}_i). \tag{7}$$

Набір векторів керування у вузлах t_i формують загальний вектор:

$$\tilde{u} = [\overline{u}_0^T,...,\overline{u}_{N-1}^T]^T. \tag{8}$$

Для заданого початкового наближення $\tilde{u}$ ми можемо проінтегрувати (1) на $t \in [t_0,t_f]$ і отримати траєкторію $x(t,\tilde{u},p)$. Таким чином нескінченновимірна задача (1)-(6) апроксимується скінченновимірною задачою нелінійного програмування відносно $\tilde{u}, p$:

$$J(\tilde{u},p) = \int_{t_0}^{t_f} L(t,x(t,\tilde{u},p),\tilde{u},p)dt + \varphi(x(t_f,\tilde{u},p),p) \to \inf_{\tilde{u},p}, \tag{9}$$

при обмеженнях:

$$\tilde{c} = [c(t_0)^T,...,c(t_{N-1})^T,\psi^T]^T = 0 \tag{10}$$

$$\tilde{d} = [d(t_0)^T,...,d(t_{N-1})^T,\gamma^T]^T \le 0 \tag{11}$$

та $u(t)$ апроксимується (7).

Модель електричної активності мембрани клітини Ходжкіна-Хакслі. Розглядається модель електричної активності гігантського аксона кальмара, запропонована в роботі [Hodgkin, Huxley, 1952]. У моделі кожен компонент збудливої клітини розглядається як електричний елемент. Ліпідний шар представляється як ємність C_m. Іонні канали представлені електричною провідністю g_i, де i – специфічний іонний канал, яка залежить як від напруги, так і часу. Іонні насоси представлені джерелом струму I_{app}. Позначимо через V різницю між мембранним потенціалом та залишковим потенціалом.

Струм через біліпідний шар становитиме:

$$I_c = C_m \frac{dV}{dt}.$$

Струм через заданий іонний канал буде:

$$I_i = g_i(V - V_i),$$

де V_i – рівноважний потенціал i -го іонного каналу.

Для клітини з калієвими, натрієвими та хлорними каналами загальний струм через мембрану I становитиме:

$$I = I_c + I_K + I_{Na} + I_L .$$

Остаточно типова модель Ходжкіна-Хакслі має вигляд:

$$\frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app}, \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = (1-m) * 0.1 * \frac{25 - V}{\exp^{\frac{25-V}{10}} - 1} - m * 4 * \exp^{-\frac{V}{18}}, \quad (2)$$

$$\frac{dn}{dt} = (1-n) * 0.1 * \frac{\frac{10 - V}{10}}{\exp^{\frac{10-V}{10}} - 1} - n * 0.125 * \exp^{-\frac{V}{80}}, \quad (3)$$

$$\frac{dh}{dt} = 0.07 * \exp^{-\frac{V}{20}} * (1-h) - \frac{h}{1 + \exp^{\frac{30-V}{10}}} . \quad (4)$$

Змінюючи прикладений струм I_{app} ми керуємо формою потенціалу дії на клітинній мембрані. Так при значенні I_{app} = 9.779638 мА/см^2 розв'язок моделі (1)-(4) – граничний цикл. Як показано в роботі [L.Ding, C.Hou, 2010], в цьому випадку виникає біфуркація Хопфа. Постає задача оптимальної стабілізації моделі (1)-(4) за рахунок вибору прикладеного струму.

Отже, розглянемо систему керування:

$$\frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app} u , \quad (5)$$

$$\frac{dm}{dt} = (1-m) * 0.1 * \frac{25 - V}{\exp^{\frac{25-V}{10}} - 1} - m * 4 * \exp^{-\frac{V}{18}}, \quad (6)$$

$$\frac{dn}{dt} = (1-n) * 0.1 * \frac{\frac{10 - V}{10}}{\exp^{\frac{10-V}{10}} - 1} - n * 0.125 * \exp^{-\frac{V}{80}}, \quad (7)$$

$$\frac{dh}{dt} = 0.07 * \exp^{-\frac{V}{20}} * (1-h) - \frac{h}{1 + \exp^{\frac{30-V}{10}}} . \quad (8)$$

В моделі припускається, що така функція керування $u(t)$ може бути легко реалізована.

Множина керування U задається як:

$$U = \{u(t) : 0 \le u(t) \le u_{\max}, \quad 0 \le t \le t_f, \quad u(t) - \textit{вимірна}\} .$$

Тут t_f – кінцевий час керування.

Зазначимо, що модель (1) $u(t) \equiv 0$ прогнозує сценарій без керування, тобто лише прикладаючи сталий струм. Коли він є неприйнятним (наприклад у випадку біфуркації), то вводиться керування. Критерієм якості в такому випадку є функціонал:

$$J[u] = \int_0^{t_f} V^2(t) dt .$$

Отже, метою є визначення оптимального керування $u^* \in U$, що задовольняє:

$$J[u^*] = \inf_{u \in U} J[u] . \quad (9)$$

Програмна реалізація. Прямий метод чисельного розв'язуваня задачі оптимального керування, наведений вище, реалізовано в пакеті Java-класів dyn.Opt [Fabien, 1998]. Для використання цього методу в пакеті healthinsurance запускається окремий процес у try-блоці:

```
try {
      Process p = Runtime.getRuntime().exec ("java dyn.Opt");
    }
    catch (java.io.IOException ex) {
      System.err.println("Problems invoking class dyn.Opt: "+ex);
    }
```

В якості прикладу розглядалася задача (5)-(8). Опис задачі зроблено за допомогою вхідного текстового файлу. Так змінні стану системи визначено командою:

state v m n h

змінна керування:

control u

константи:

real gk gna gl gk gna ia1 xm xn xh vk vna vl I_app

кількість часових вузлів:

nodes = 1000

метод розв'язування задачі нелінійного програмування:

method = dyn_sqp

метод інтегрування системи диференціальних рівнянь:

ode = huen

файл для вихідних даних:

output_file = Hodgkin_Huxley_opt

точність методу:

epsilon = 1.0e-4

Система керування (5)-(8) із значеннями параметрів описується у блоці:

```
dynamic_equation:
      gk=36.
      gna=120.
      gl=0.3
         vna=115
         vk=-12
         vl=10.599
         I_app=9.779638
         ddt v = - gk*n*n*n*n*(v-vk) - gna*m*m*m*h*(v-vna)-gl*(v-vl)+I_app*u
         ddt m = (1-m)*((25-v)/10)/(exp((25-v)/10)-1)-m*4*exp(-v/18)
         ddt n = (1-n)*0.1*((10-v)/10)/(exp((10-v)/10)-1)-n*0.125*exp(-v/80)
         ddt h = 0.07*exp(-v/20)*(1-h)-(h/(1+exp((30-v)/10)))
```

Блок початкових умов (13):

```
initial_condition:
v=0.00002
      m=0.05293
      n=0.317680
      h=0.59612
```

Обмеження типу нерівності:

```
inequality_constraint:
        d = -u   # -u <= 0
  d = u-1  # u <= 1
```

Блок критерія якості:

```
cost_functional:
     initial_time = 0.0
      final_time = 40
      L =v*v
```

Як показано в роботі [13], при значенні прикладеного струму $I_{app} = 9.779638$ в системі (1)-(4) виникає біфуркація Хопфа. На рисунку 1 показано результати чисельного інтегрування системи (1)-(4) при $u \equiv 0$ та $I_{app} = 9.779638$.

Дані щодо застосування прямого методу до системи керування (5)-(9) наведені нижче:

$ f = 1.1057781955125538E-8
$ hg_max = 1.349416312231156E-8
$ |dL| = 0.021991660589692354
$ nfun = 309345
$ ngrad = 308
# of function evaluations = 309346

Результати розв'язку задачі нелінійного програмування (12)-(16) представлено на Рис.2.

Порівнюючи розв'язки на рисунках 1 та 2 бачимо, що застосування в моделі (5-10) оптимального режиму прикладеного струму дозволяє стабілізувати біфуркацію Хопфа.

Висновки.

Результати моделювання показують, що керування в моделі Ходжкіна-Хакслі може ефективно стабілізувати біфуркацію. Керування у вигляді зовнішнього електричного струму може бути практично реалізованим. Стабілізаційне керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі може мати важливе клінічне застосування для пацієнтів, які хворіють на хворобу Альцгеймера, епілепсію або аритмію.

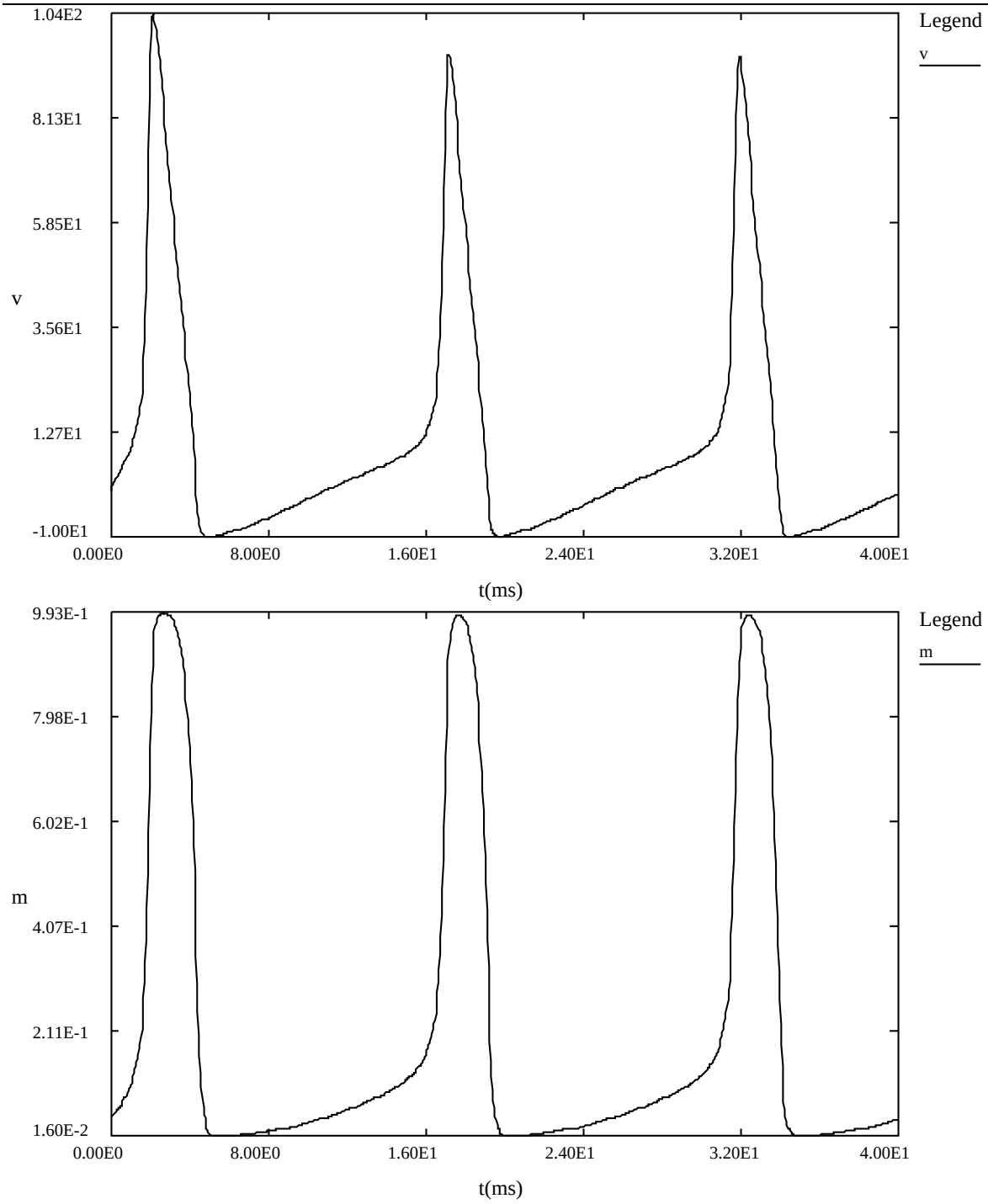

Рис. 1. Результати чисельного інтегрування системи

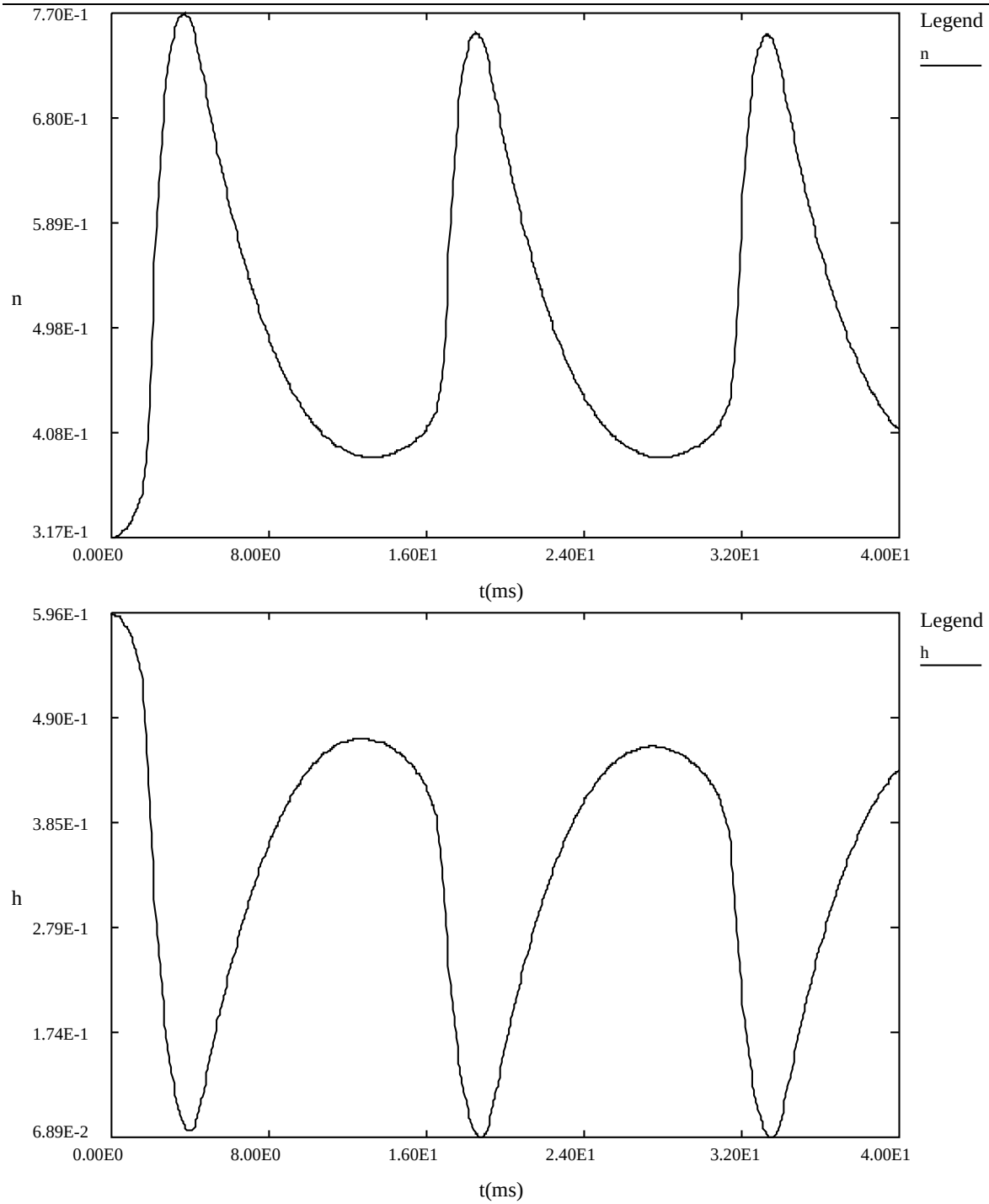

Рис. 1. Результати чисельного інтегрування системи (завершення)

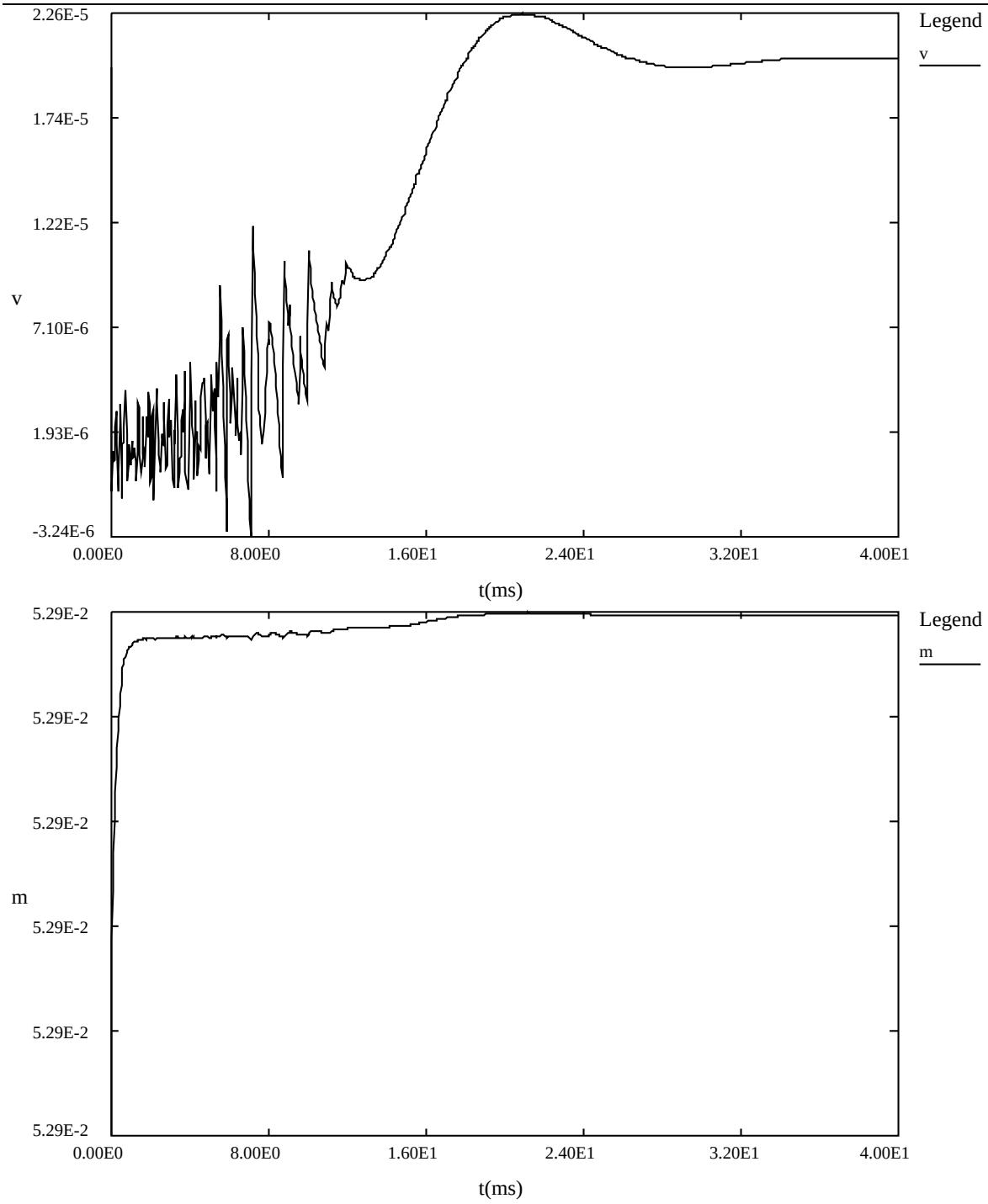

Рис. 2. Результати розв'язку задачі нелінійного програмування

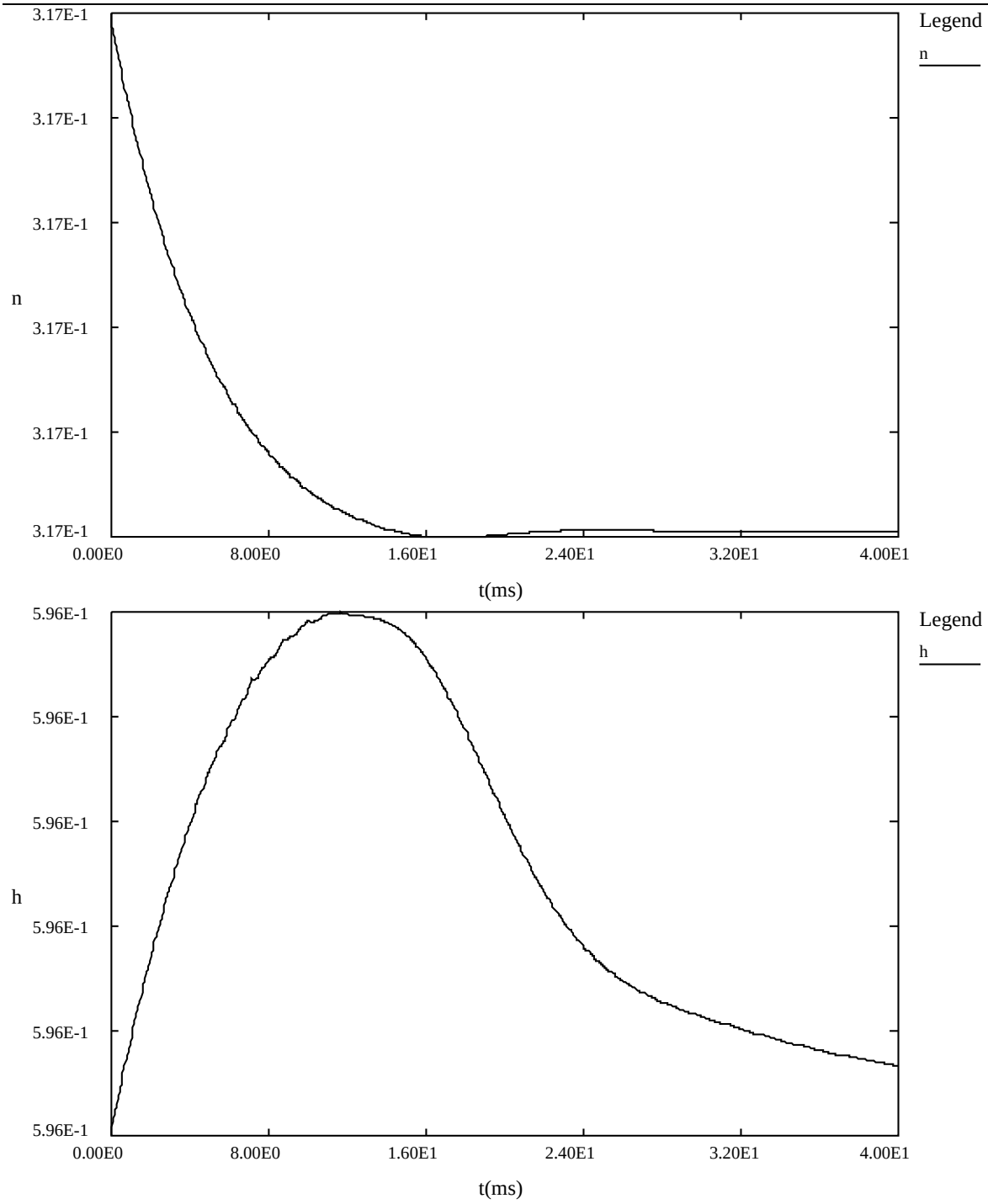

Рис. 2. Результати розв'язку задачі нелінійного програмування (продовження)

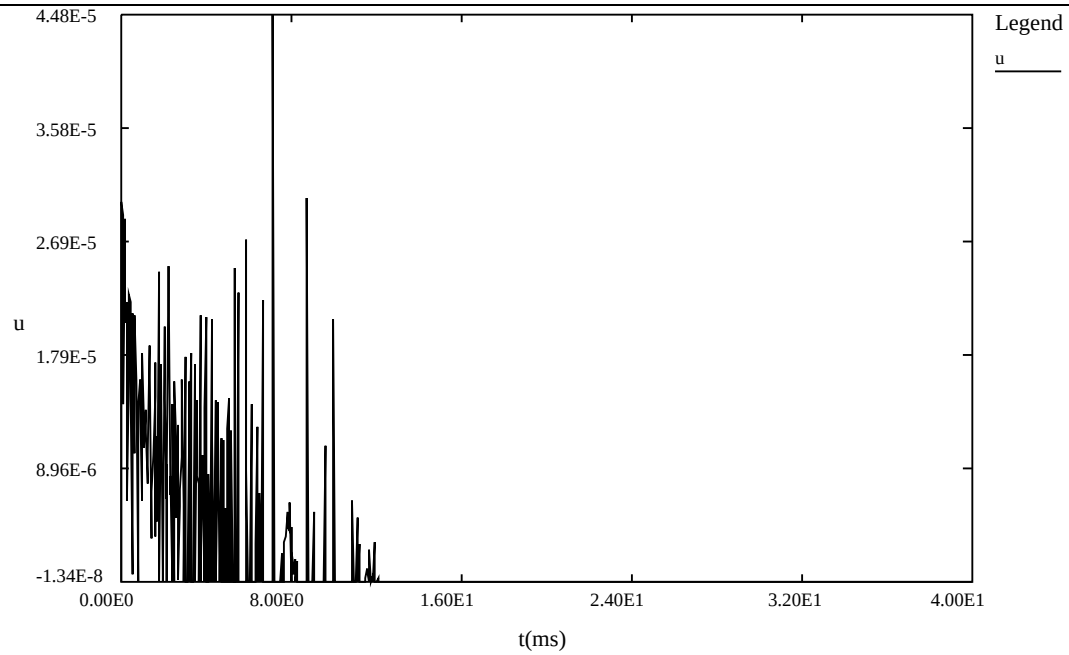

Рис. 2. Результати розв'язку задачі нелінійного програмування (завершення)

Література

1. Lukes, D.L., Differential Equations: Classical to Controlled, Academic Press, New York, 1982.

2. Piccinini, L.C., Stampacchia, G., and Vidossich, G., Ordinary Differential Equations in R^n, Springer-Verlag, New York, 1984.

3. Macki, J., and Strauss, A., Introduction to Optimal Control Theory, Springer-Verlag, New York, 1982.

4. Sethi, S.P., and Thompson, G.L., Optimal Control Theory: Applications to Management Science and Economics, Kluwer, Boston, 2nd edition, 2000.

5. Fleming, W.H., and Rishel, R.W., Deterministic and Stochastic Optimal Control, Springer Verlag, New York, 1975.

6. Kamien, M.I., and Schwartz, N.L., Dynamic Optimization, North-Holland, Amsterdam, 1991.

7. Понтрягин Л.С. Математическая теория оптимальных процессов / Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф.. – М.: Наука, 1969.

8. Betts, J.T. (2001). Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming, SIAM Society for Applied and Industrial Mathematics, Philadelphia

9. Von Stryk, O.; Bulirsch, R. (1992). Direct and Indirect methods for trajectory optimization. Annals of Operations Research, Vol.37, 357-373

10. Bryson Jr, A.E.; Ho, Y.-C. (1975). Applied Optimal Control, John Wiley & Sons, New York

11. Fabien, B.C., Some Tools for the Direct Solution of Optimal Control Problems, Advances in Engineering Software, Vol.29, pp.45-61, 1998.

12. Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. (1952). "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". The Journal of physiology 117 (4): 500–544. PMC 1392413. PMID 12991237.

13. L.Ding, C.Hou, Stabilizing control of Hopf bifurcation in the Hodgkin-Huxley model via washout filter with linear control term, Nonlinear Dyn (2010) 60: 131-139

References

1. Lukes, D.L., Differential Equations: Classical to Controlled, Academic Press, New York, 1982.

2. Piccinini, L.C., Stampacchia, G., and Vidossich, G., Ordinary Differential Equations in R^n, Springer-Verlag, New York, 1984.

3. Macki, J., and Strauss, A., Introduction to Optimal Control Theory, Springer-Verlag, New York, 1982.

4. Sethi, S.P., and Thompson, G.L., Optimal Control Theory: Applications to Management Science and Economics, Kluwer, Boston, 2nd edition, 2000.

5. Fleming, W.H., and Rishel, R.W., Deterministic and Stochastic Optimal Control, Springer Verlag, New York, 1975.

6. Kamien, M.I., and Schwartz, N.L., Dynamic Optimization, North-Holland, Amsterdam, 1991.

7. Pontryagin LS, Boltyanskyy VG, Gamkrelidze RV, Mishchenko EF Matematycheskaya Theory optymalnыh processes. - Moscow: Nauka, 1969.

8. Betts, J.T. (2001). Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming, SIAM Society for Applied and Industrial Mathematics, Philadelphia

9. Von Stryk, O.; Bulirsch, R. (1992). Direct and Indirect methods for trajectory optimization. Annals of Operations Research, Vol.37, 357-373

10. Bryson Jr, A.E.; Ho, Y.-C. (1975). Applied Optimal Control, John Wiley & Sons, New York

11. Fabien, B.C., Some Tools for the Direct Solution of Optimal Control Problems, Advances in Engineering Software, Vol.29, pp.45-61, 1998.

12. Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. (1952). "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". The Journal of physiology 117 (4): 500–544. PMC 1392413. PMID 12991237.

13. L.Ding, C.Hou, Stabilizing control of Hopf bifurcation in the Hodgkin-Huxley model via washout filter with linear control term, Nonlinear Dyn (2010) 60: 131-139

Рецензія/Peer review : 25.1.2014 р. Надрукована/Printed :13.2.2014 р.
Рецензент: д.т.н., Марценюк В.П.