

حاشا
الرحمن الرحيم



دانشکده علوم ریاضی

رشته ریاضی کاربردی، گرایش بهینه سازی (تحقیق در عملیات)

پایان نامه کارشناسی ارشد

کنترل بهینه‌ی مدل‌های ضد‌رگرایی تومور

نگارنده: زینب رضاعی ده‌شیخ

استاد راهنما

دکتر محمدهادی نوری اسکندری

تیر ۱۳۹۷

با احترام تقدیم به:

استوارترین تکیه‌گاهم، دستان پرمهر پدرم و غمگسار جاودانی و چشمه‌سار
مهربانی، مادرم.

سپاسگذار این دو فرشته زندگی‌ام هستم که از خواسته‌هایشان گذشتند، سختی‌ها
را به جان خریدند خود را سپر بلای مشکلات و ناملایمات کردند تا مرا به جایگاهی
که اکنون در آن ایستاده‌ام برسانند. باشد که حاصل تلاشم، نسیم گونه غبار
خستگیان را بزداید.

و تقدیم به تمام آزاد مردانی که نیک می‌اندیشند و عقل و منطق را پیشه خود
نموده و جز رضای الهی و پیشرفت و سعادت جامعه هدفی ندارند.

سپاس‌گزاری

منت خدای را عز و جل، سپاس بی‌کران پروردگار یکتا را که، هستی‌مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به‌هم‌نشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه‌چینی از علم و معرفت روزیمان ساخت.

جان ما را صفای خود ده و دل ما را هوای خود ده، و چشم ما را ضیای خود ده، و ما را از فضل و کرم خود آن ده که آن به.

یا رب دل ما را تو به رحمت جان ده درد همه را به صابری درمان ده، این بنده چه می‌داند که چه می‌باید جست، داننده تویی هر آن چه دانی آن ده.

سپاس خود را از استاد با کمالات و فرهیخته؛ جناب آقای دکتر محمدهادی نوری اسکندری که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی با قلمی بزرگ، در تمام مراحل تدوین پایان‌نامه با شکیبایی و علاقه‌مندی، راهنمایی‌های ارزشمندشان را دریغ ننمودند و زحمت راهنمایی این رساله را بر عهده گرفتند، ابراز می‌دارم.

و سپاس‌گذارم از خانواده عزیزم، مهربان فرشتگانی که لحظات ناب، باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه‌های یکتا و زیبای زندگی‌ام، مدیون حضور سبز آن‌هاست.

زینب رضاعی ده‌شیخ

تیر ۱۳۹۷

تعهد نامه

اینجانب زینب رضاعی ده‌شیخ دانشجوی کارشناسی ارشد رشته ریاضی کاربردی علوم ریاضی دانشگاه شاهرود، نویسنده پایان‌نامه با عنوان کنترل بهینه‌ی مدل‌های ضد‌گزایی تومور، تحت راهنمایی محمدهادی نوری اسکندری متعهد می‌شوم:

- تحقیقات در این پایان‌نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های دیگر پژوهش‌گران، به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب این پایان‌نامه، تا کنون توسط خود، یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ‌جا ارایه نشده است.
- حقوق معنوی این اثر، به دانشگاه صنعتی شاهرود تعلق دارد، و مقالات مستخرج با نام “دانشگاه صنعتی شاهرود” یا “Shahrood University of Technology” به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به‌دست آوردن نتایج اصلی پایان‌نامه تاثیرگذار بوده‌اند، در مقالات مستخرج از پایان‌نامه رعایت می‌گردد.
- در تمام مراحل انجام این پایان‌نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آنها) استفاده شده است، ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در تمام مراحل انجام این پایان‌نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته (یا استفاده شده است)، اصل رازداری و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

زینب رضاعی ده‌شیخ

تیر ۱۳۹۷

مالکیت نتایج و حق نشر

- تمام حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم‌افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی، در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در این پایان‌نامه بدون ذکر منبع مجاز نمی‌باشد.

چکیده

در این پایان نامه مدل‌های ضد‌رگزایی تومور را بررسی می‌کنیم. ابتدا شکل کلی این مدل‌ها را که شامل معادله رشد تومور و معادله کنترل تومور می‌باشد را معرفی کرده و سپس نقاط تعادل و شرایط کافی روی پارامترهای مدل را برای تضمین پایداری این مدل‌ها به دست می‌آوریم. وضعیت مدل‌های متناظر با عدم درمان (عدم کنترل)، درمان از طریق یک تابع ثابت (کنترل ثابت) و درمان از طریق یک تابع خطی (کنترل خطی) بر حسب متغیرهای مدل را نشان می‌دهیم. در ادامه مسأله کنترل بهینه متناظر یکی از مدل‌های ضد‌رگزایی تومور را در نظر می‌گیریم. شرایط لازم بهینگی را برای این مسأله مشخص می‌کنیم و به کمک آنها تابع کنترل بهینه (درمان بهینه) را مشخص می‌کنیم. کلمات کلیدی: ضد رگزایی، آنژیوژنی، کنترل بهینه، پایداری.

فهرست مطالب

س	فهرست تصاویر
ف	فهرست جداول
۱	سرطان و روش‌های ضدرگزایی
۱	۱.۱ سرطان
۳	۲.۱ انواع روش‌های رگزایی در تومور
۵	۳.۱ درمان‌های ضدرگزایی و اهمیت آن
۷	۲ مسائل کنترل بهینه و شرایط لازم بهینگی
۷	۱.۲ فرمول‌سازی یک مسأله کنترل بهینه
۹	۲.۲ اصل مینیمم پونتریاگین
۱۳	۳.۲ کنترل
۱۴	۴.۲ بررسی کنترل‌های منفرد و بنگ-بنگ برای مسأله (۲۱.۲)
۱۷	۳ مدل‌های ریاضی ضدرگزایی تومور
۲۳	۴ بررسی نقاط تعادل و پایداری سیستم‌های ضدرگزایی تومور
۲۳	۱.۴ مقدمه
۲۳	۲.۴ پایداری
۲۵	۱.۲.۴ نقاط تعادل مدل‌ها در حالت عدم درمان ($u = 0$)
۲۶	۲.۲.۴ بررسی شرایط کافی برای پایداری روی پارامترهای مدل‌ها
۲۷	۳.۲.۴ مدل اول (M_1)
۲۹	۴.۲.۴ مدل دوم (M_2)
۳۰	۵.۲.۴ مدل سوم (M_3)
۳۲	۶.۲.۴ مدل چهارم (M_4)
۳۳	۷.۲.۴ مدل پنجم (M_5)

۴۰	حالت $u = c$ (درمان با اعمال داروی ثابت)	۳.۴
۴۰	نقاط تعادل در حالت $u = c$	۱.۳.۴
۴۷	حالت $u = -(k_1 p + k_2 q)$	۴.۴
۴۷	نقاط تعادل در حالت $u = -(k_1 p + k_2 q)$	۱.۴.۴
۵۵	کنترل پذیری سیستم خطی متناظر مدل دینامیکی اول	۵.۴
۵۷		کنترل بهینه مدل‌های ضد‌رگزایی	۵
۵۷	مقدمه	۱.۵
۶۰	شرایط لازم بهینگی	۲.۵
۶۳	کنترل بهینه مدل اول از مدل‌های ضد‌رگزایی تومور	۳.۵
۶۳	شرایط لازم بهینگی برای مسأله (۱۳.۵)	۱.۳.۵
۶۶	جواب بهینه برای حالت $\theta = 1$	۴.۵
۶۷	شبیه‌سازی نتایج برای حالت $\theta = 1$	۵.۵
۷۲	نتایج و پیشنهادات	۶.۵
۷۳		مراجع	

فهرست تصاویر

۴	روش‌های رگزایی در تومور	۱.۱
۳۵	رفتار مدل (۸.۳) در حالت $u = 0$	۱.۴
۳۶	رفتار مدل (۹.۳) در حالت $u = 0$	۲.۴
۳۶	رفتار مدل (۱۰.۳) در حالت $u = 0$	۳.۴
۳۷	رفتار مدل (۱۱.۳) در حالت $u = 0$	۴.۴
۳۷	رفتار مدل (۱۲.۳) در حالت $u = 0$	۵.۴
۳۸	صفحه فاز مدل (۸.۳) در حالت $u = 0$	۶.۴
۳۸	صفحه فاز مدل (۹.۳) در حالت $u = 0$	۷.۴
۳۹	صفحه فاز مدل (۱۰.۳) در حالت $u = 0$	۸.۴
۳۹	صفحه فاز مدل (۱۱.۳) در حالت $u = 0$	۹.۴
۴۰	صفحه فاز مدل (۱۲.۳) در حالت $u = 0$	۱۰.۴
۴۲	رفتار مدل (۸.۳) در حالت $u = c$	۱۱.۴
۴۳	رفتار مدل (۹.۳) در حالت $u = c$	۱۲.۴
۴۳	رفتار مدل (۱۰.۳) در حالت $u = c$	۱۳.۴
۴۴	رفتار مدل (۱۱.۳) در حالت $u = c$	۱۴.۴
۴۴	رفتار مدل (۱۲.۳) در حالت $u = c$	۱۵.۴
۴۵	صفحه فاز مدل (۸.۳) در حالت $u = c$	۱۶.۴
۴۵	صفحه فاز مدل (۹.۳) در حالت $u = c$	۱۷.۴
۴۶	صفحه فاز مدل (۱۰.۳) در حالت $u = c$	۱۸.۴
۴۶	صفحه فاز مدل (۱۱.۳) در حالت $u = c$	۱۹.۴
۴۷	صفحه فاز مدل (۱۲.۳) در حالت $u = c$	۲۰.۴
۵۰	رفتار سیستم (۸.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۱.۴
۵۰	رفتار سیستم (۹.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۲.۴
۵۱	رفتار سیستم (۱۰.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۳.۴
۵۱	رفتار سیستم (۱۱.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۴.۴

۵۲	رفتار سیستم (۱۲.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۵.۴
۵۲	صفحه فاز مدل (۸.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۶.۴
۵۳	صفحه فاز مدل (۹.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۷.۴
۵۳	صفحه فاز مدل (۱۰.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۸.۴
۵۴	صفحه فاز مدل (۱۱.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۲۹.۴
۵۴	صفحه فاز مدل (۱۲.۳) در حالت $u = -5p - 22q$	۳۰.۴
۶۰	طرحی از عمل کرد پویای سیستم برای شرایط اولیه نامطلوب	۱.۵
۶۹	کنترل منفرد	۲.۵
۶۹	قوس منفرد قابل قبول	۳.۵
۷۰	ترکیبی از کنترل های بهینه برای $\theta = 1$	۴.۵
۷۰	کنترل بهینه برای $(p_0, q_0) = (12, 000mm^3; 15, 000mm^3)$	۵.۵
۷۱	مسیر بهینه برای $(p_0, q_0) = (12, 000mm^3; 15, 000mm^3)$	۶.۵

فهرست جداول

۲۰ مدل‌ها	۱.۳
۳۵ نقاط تعادل سیستم‌ها در حالت عدم درمان ($u = 0$)	۱.۴
۴۲ مقادیر پارامترها برای حالت ($u = c$)	۲.۴
۴۲ مقادیر $u = c$ مورد نیاز برای رسیدن به $p_e = q_e = y = 7000$	۳.۴
۴۹ نقاط تعادل سیستم‌ها در حالت ($u = k_1 p + k_2 q$)	۴.۴

فصل ۱

سرطان و روش‌های ضد رگزایی

۱.۱ سرطان

سرطان دومین علت مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی در جهان و سومین علت مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی و تصادفات در ایران است. سرطان نوعی اختلال در سرعت تکثیر سلولی است که می‌تواند در هر بافتی از بدن و در هر سنی رخ دهد و با حمله به بافت‌های سالم بدن موجب بیماری شدید و در نتیجه مرگ شود. یکی از پرکاربردترین راه‌های درمان سرطان استفاده از سیستم دارو درمانی است. داروها روی سلول‌های سالم اثر تخریبی دارند که به صورت عوارض جانبی بروز می‌کنند. جسم انسان از میلیون‌ها میلیون سلول تشکیل شده است که در کنار هم بافت‌هایی مثل ماهیچه‌ها، استخوان‌ها و پوست را می‌سازند. اغلب سلول‌های طبیعی بدن در پاسخ به تحریکی که از داخل و خارج از بدن به آن‌ها وارد می‌شوند رشد و تولید مثل می‌کنند و در نهایت می‌میرند. اگر این فرآیند در مسیر تعادل و صحیح خود اتفاق بیافتد بدن سالم می‌ماند و عملکرد طبیعی خود را حفظ می‌کند. اما مشکلات زمانی شروع می‌شوند که یک سلول طبیعی دچار جهش یا تغییر شده و به سلول سرطانی تبدیل شود که در برخی موارد این سلول طبیعی ممکن است بدون هیچ دلیل واضحی به سلول سرطانی تبدیل شود ولی در اغلب موارد تبدیل در اثر مواجهه مکرر با مواد سرطان‌زا مانند الکل و دخانیات صورت می‌گیرد. شکل ظاهری و نیز عملکرد سلول‌های سرطانی شده با سلول‌های طبیعی تفاوت دارد. جهش یا تغییر

ایجاد شده در DNA یا ماده ژنتیکی سلول اتفاق می‌افتد. DNA همان مسئول کنترل شکل ظاهری و عملکرد سلول است. وقتی DNA یک سلول تغییر می‌کند آن سلول با سلول‌های سالم کنار خود تفاوت می‌یابد و دیگر کار سلول‌های طبیعی بدن را انجام نمی‌دهد. این سلول تغییر یافته از سلول‌های مجاورش جدا می‌شود و معلوم نیست چه زمانی رشدش به پایان برسد. به عبارت دیگر سلول تغییر یافته از دستورها و علائم داخلی که سلول‌های دیگر در کنترل آن‌ها هستند پیروی نمی‌کند و به جای هماهنگی با سلول‌های دیگر خودسرانه عمل می‌کند.

تعریف تومور:

وقتی سلول جهش یافته تقسیم می‌شود، به دو سلول جهش یافته جدید تبدیل می‌شود و این فرآیند به همین ترتیب ادامه می‌یابد تا همان یک سلول موزی به توده‌ای از سلول‌ها که تومور نامیده می‌شوند تبدیل می‌گردد. به طور کلی وقتی که سلول‌های طبیعی بدن دچار فرسودگی یا مردن می‌شوند به طور طبیعی سلول‌های نو تولید شده و جایگزین آن‌ها می‌شود. اندام‌های خاص می‌توانند از نظر اندازه بزرگ شوند (هیپرترومی)^۱ یا تعداد سلول‌هایشان را زیاد می‌کنند (هیپرپلازی)^۲ و این در صورتی است که کار خواسته شده از اندام بیش از ظرفیت آن می‌باشد.

انواع تومور:

تومورها دو نوع هستند که به اصطلاح به آن‌ها تومورهای خوش‌خیم و تومورهای بدخیم گفته می‌شود.

تومورهای خوش‌خیم: تومورهای خوش‌خیم به آرامی و به صورت تصاعدی رشد کرده و به بافت‌های دیگر حمله نمی‌کنند. این تومورها روی بافت‌های اطراف خود فشار وارد نمی‌کنند. رشد تومورهای خوش‌خیم بعد از مدتی متوقف می‌شود. معمولاً با خارج کردن این تومورها با عمل جراحی دیگر برنخواهند گشت. البته وجود تومورهای خوش‌خیم در محل‌های خاص ممکن است کشنده باشد زیرا ممکن است این تومورها در کار یک اندام حیاتی دخالت نمایند. خارج کردن تومورهای خوش‌خیمی که در مغز به وجود می‌آیند غالباً مشکل یا غیرممکن است و بنابراین فشار ناشی از این تومورها که در داخل کاسه‌ی سر به ساختمان‌های مجاور وارد می‌شود ممکن است باعث مرگ گردد.

تومورهای بدخیم: تومورهای بدخیم به طور تصاعدی رشد کرده و اگر جلوی رشدشان گرفته نشود به طرق مختلف باعث مرگ بیمار می‌گردد. این تومورها سریعاً رشد کرده و سلول‌های تشکیل دهنده آن‌ها نسبت به سلول‌های تشکیل دهنده تومورهای خوش‌خیم کمتر تمایز یافته‌اند. تومورهای بدخیم مستقیماً بر بافت‌های اطراف خود تاثیر می‌گذارند. هم‌چنین با تشکیل تومورهای ثانویه که متاستازها^۳ نامیده می‌شوند

^۱Hypertrophy

^۲Hyperplasia

^۳Metastases

در اندام‌هایی که دور از محل تومور اولیه می‌باشند صورت می‌گیرد.

انواع انتشار تومور:

انتشار لنفاوی

انتشار عروقی

انتشار توسط مهاجرت

راه‌های درمان تومور:

برای درمان تومور راه‌های مختلفی وجود دارد که به شرح زیر می‌باشند:

(۱) پیشگیری

(۲) شیمی درمانی

(۳) رادیوتراپی

(۴) جلوگیری از خون‌رسانی به تومور

(۵) ژن درمانی

(۶) انرژی درمانی

(۷) ضد رگ‌زایی [۱].

با توجه به اینکه در این پژوهش کار ما روش درمان ضد رگ‌زایی است و ضد رگ‌زایی مهار رگ‌زایی است پس ابتدا به اختصار به شرح رگ‌زایی می‌پردازیم.

۲.۱ انواع روش‌های رگ‌زایی در تومور

انواع روش‌های رگ‌زایی در تومور عبارتند از [۲، ۳، ۴]:

(۱) رگ‌زایی به روش جوانه زنی^۱

(۲) رگ‌زایی به روش هم‌کار عروقی^۲

(۳) رگ‌زایی به روش گرفتگی عروق^۳

(۴) رگ‌زایی تقلیدی^۴

(۵) رگ‌زایی به وسیله عوامل سلولی گرفته شده از مغز استخوان^۵

(۶) رگ‌زایی سلول‌های شبه بنیادی سرطانی ایجاد کننده عروق^۶

(۷) رگ‌زایی هدایت شده^۷

^۱ Sprouting angiogenesis

^۲ Vascular co-option

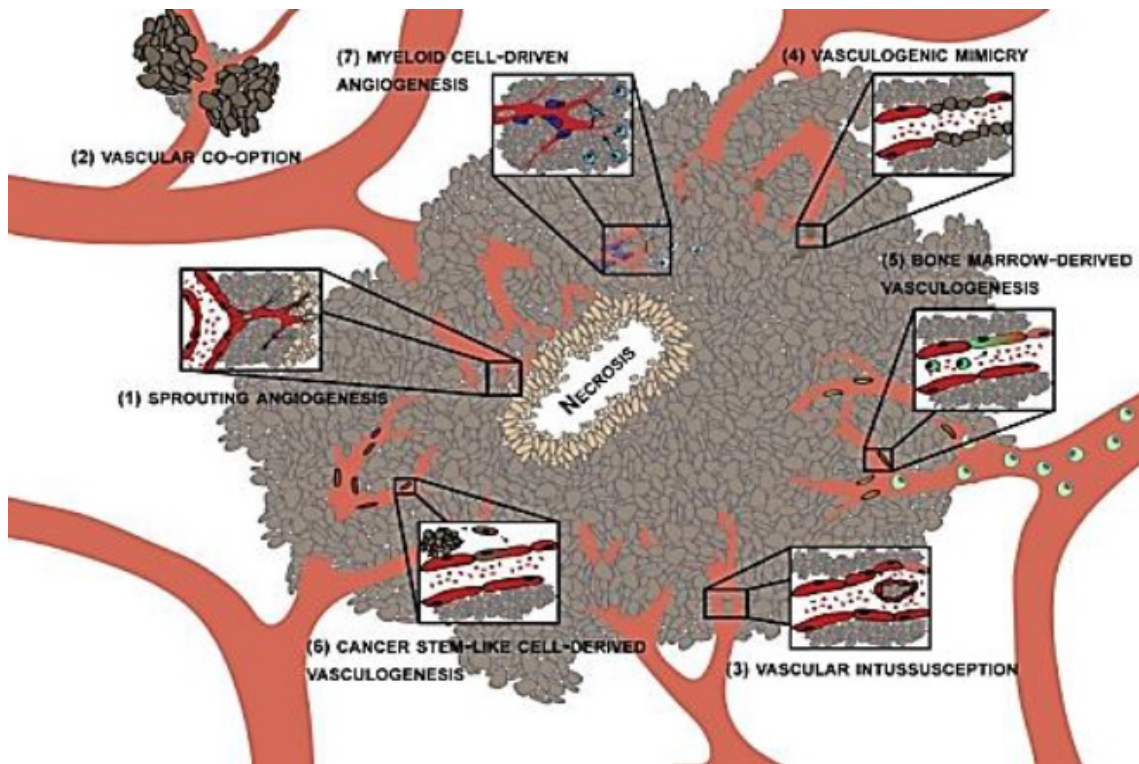
^۳ Intussusception

^۴ Vasculogenic mimicry

^۵ Bone marrow-derived angiogenesis

^۶ Cancer stem-like cell derived vasculogenesis

^۷ Riven angiogenesis



شکل ۱.۱: روش‌های رگ‌زایی در تومور

رگ‌زایی:

رگ‌زایی روند تشکیل عروق خونی جدید است که به‌طور معمول در بدن انسان در زمان‌های خاص رخ می‌دهد در واقع رگ‌زایی در طی تکثیر عروق خونی از آنژیوبلاست‌ها^۱ تشکیل می‌شود، این فرآیند واسکولوژنسیس^۲ نامیده می‌شود [۵].

رگ‌زایی در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک یا پاتولوژیک از جمله رشد تومور دخالت دارد. ایجاد رگ‌های خون‌رسان در درون تومورها برای رشد آن‌ها ضروری است. این کار در تومور با میانجی‌گری مولکول‌های مختلف القا می‌شود، تعادل بین عوامل پیش‌برنده و مهارکننده رگ‌زایی این فرآیند را به‌شدت کنترل می‌کنند.

در دوران جنینی طی فرآیندی به نام واسکولوژنر^۳ شبکه رگی اولیه تشکیل می‌شود. در این فرآیند سلول‌های اندوتلیال^۴ به‌صورت تشکیل دوباره از پیش‌سازهای سلول‌های اندوتلیالی که آنژیوبلاست^۵ نام دارند شبکه رگی اولیه را ایجاد کرده و پس از آن طی فرآیند آنژیوژنر با جوانه‌زنی رگ‌های جدید از رگ‌هایی که قبلاً ایجاد شده‌اند شبکه عروقی تکوین می‌یابد. به‌عبارت دیگر رگ‌زایی فرآیند ضروری در فیزیولوژی بدن است که از طریق تعادل

^۱ Angioplasty

^۲ Vasculogenesis

^۳ Vasculogener

^۴ Endothelial

^۵ Angioplast

بین فاکتورهای القاکننده و مهارکننده رگ‌زایی تنظیم می‌گردد و در صورت از بین رفتن این تعادل زمینه برای بروز بیماری‌ها از جمله رشد و متاستاز تومور فراهم می‌شود [۶].

۳.۱ درمانهای ضد رگ‌زایی و اهمیت آن

درمان ضد رگ‌زایی تومور عبارت است از مهار تشکیل رگ‌های جدید در تومور و یا هدف‌گیری رگ‌هایی که از قبل تشکیل شده‌اند. روش درمان ضد رگ‌زایی منجر به طراحی و تکوین ترکیباتی شده است که رشد تومور را به وسیله بلوکه کردن توانایی تشکیل رگ‌های تغذیه کننده و یا هدف‌گیری رگ‌های موجود مهار می‌کند، اساس طراحی این عوامل بر این واقعیت استوار است که رگ‌های درونی تومور از نظر فنوتیپی^۱ با رگ‌های موجود در ارگان‌های طبیعی تفاوت دارند، بنابراین به‌طور انتخابی به وسیله آنتی‌بادی‌ها^۲ و لیگاندها^۳ قابل شناسایی هستند. بر این اساس طی دو دهه گذشته عواملی برای هدف‌گیری رگ‌زایی در تومور ساخته شده است. بیشتر این عوامل به‌صورت غیر مستقیم عمل می‌کنند و فاکتورهای رشد رگ‌زایی را از گردش خون حذف می‌کنند و یا با گیرنده‌ها و پیام‌رسانی این فاکتورهای رشد تداخل ایجاد می‌نمایند. گروهی دیگر از عوامل ضد رگ‌زایی آنژیواستاتیک^۴ هستند و مستقیماً بر اندوتلیوم^۵ اثر گذاشته و مسیرهای تنظیم سلولی را مستقل از سلول‌های توموری متأثر می‌کنند [۵].

چون ضد رگ‌زایی روش مناسبی برای درمان تومور می‌باشد لذا پزشکان کوشیده‌اند با طراحی عوامل درمانی بر علیه رگ‌زایی به درمان تومور بپردازند. اخیراً مهارکننده‌های رگ‌زایی به‌صورت درون‌زا (مانند اینترلوکین^۶) و برون‌زا (نظیر اوستین^۷) طبقه‌بندی شده‌اند که این عوامل با تشکیل رگ‌ها تداخل می‌کنند.

به‌نظر می‌رسد درمان‌هایی که مستقیماً سلول‌های اندوتلیالی پایدار را هدف‌گیری می‌کنند، خطر کمتری را از نظر ایجاد مقاومت به داروها در پی دارند و از این لحاظ مشکل مقاوم شدن تومورها نسبت به درمان‌ها برطرف می‌شود [۷].

مهار کننده‌ها می‌توانند رگ‌زایی را در مراحل تکثیر سلول‌های اندوتلیالی، اتصال به ماتریکس خارج سلولی و مهاجرت آن‌ها مهار کنند، هم‌چنین این عوامل قادر به مهار متاستاز و تهاجم سلول‌های توموری از طریق بلوکه کردن ماتریکس خارج سلولی می‌باشند.

^۱ Phenotypic

^۲ Antibodies

^۳ Ligands

^۴ Angiopoiesis

^۵ Endothelium

^۶ Interleukin

^۷ Avastin

ماتریکس خارج سلولی برای تهاجم، مورفوژنر^۱ و تمایز و پایداری سلول‌های اندوتلیال مورد نیاز می‌باشند. بنابراین عوامل ضد‌رگزایی می‌توانند متاستاز را که مسئله مهمی در مباحث مربوط به درمان سرطان‌های بدخیم می‌باشد نیز مهار کند [۸].

مدل‌های ریاضی برای درمان از لحاظ بیولوژیکی در سال ۱۹۹۹ توسط هانفلد^۲، فولکمن^۳، پانیگراهی^۴ و هلاتکی^۵ معرفی شده‌اند. برای مثال ویژگی‌های مدل‌ها تحت انواع مختلف پروتکل‌های درمان دوره‌ای توسط دونفورویو^۶ و گاندولفی^۷ آنالیز شدند. تعمیم‌ها و تغییرهای مدل اولیه مطرح شد هم‌چنین از نقطه نظر کنترل بهینه، در اثر تحقیقاتی سویرنیکا^۸ و هم‌کارانش آنالیز شد. به‌علاوه سویرنیکا و لدزویچ^۹ در سال‌های اخیر مطالعات و کارهای فراوانی روی مدل‌های رگزایی تومور انجام داده‌اند.

در فصل دوم به بیان مسائل کنترل بهینه و شرایط لازم بهینگی می‌پردازیم. در فصل سوم انواع مدل‌های رگزایی تومور را بیان می‌کنیم، و در فصل چهارم نیز به بررسی نقاط تعادل و پایداری سیستم‌های ضد‌رگزایی تومور می‌پردازیم و در نهایت در فصل پنجم کنترل بهینه یک مدل از مدل‌های ضد‌رگزایی تومور را بررسی می‌کنیم.

^۱Morphogenesis

^۲Hahnfeldt

^۳Folkman

^۴Panigrahy

^۵Hlatky

^۶D'Onofrio

^۷Gandolfi

^۸Swierniak

^۹Ledzewicz

فصل ۲

مسائل کنترل بهینه و شرایط لازم بهینگی

یک مسأله کنترل بهینه، مسأله بهینه‌سازی پویا است که در آن متغیر وضعیت سیستم $x = x(t)$ به یک تابع کنترل $u = u(t)$ با استفاده از معادله دیفرانسیل معمولی $\dot{x} = f(x, u(t))$ مرتبط است و تابع هدف $J = J(u)$ بهینه می‌شود. بحث را با مطرح کردن برخی اصطلاحات و فرمول‌سازی دقیق مسائل شروع می‌کنیم.

۱.۲ فرمول‌سازی یک مسأله کنترل بهینه

تعریف ۱.۱.۲. (سیستم کنترل). یک سیستم کنترل یک چهارگانه $\Sigma = (M, U, f, \mathcal{U})$ شامل فضای حالت M ، مجموعه کنترل U ، و معادله f و کلاس \mathcal{U} از کنترل‌های قابل قبول است.

در سراسر این فصل، فقط سیستم‌های کنترل تعریف کننده ساختارهای داده‌های ساده شده زیر را در نظر می‌گیریم:

- (۱) فضای حالت M یک زیرمجموعه باز و پیوسته از \mathbb{R}^n است.
- (۲) مجموعه کنترل U یک زیرمجموعه فشرده و محدب از \mathbb{R}^m می‌باشد.
- (۳) معادله $\dot{x} = f(x, u)$ با استفاده از مجموعه میدان‌های برداری به‌طور پیوسته مشتق

پذیر f پارامتری شده به وسیله مقادیر کنترل $u \in U$ تعریف شده است:

$$f : M \times U \rightarrow \mathbb{R}^n, \quad (x, u) \mapsto f(x, u),$$

یعنی f هر نقطه $(x, u) \in M \times U$ را به بردار $f(x, u) \in \mathbb{R}^n$ اختصاص می‌دهد. (۴) کلاس U شامل کنترل‌های قابل قبول از تمام توابع لبگ اندازه پذیر u در فاصله زمانی فشرده $I \subset \mathbb{R}$ دارای مقادیر مجموعه کنترل U است، یعنی

$$u : I \rightarrow U, \quad t \mapsto u(t).$$

(این فرآیند به طور کلی برای حصول اطمینان از وجود جواب‌هایی برای مسائل کنترل بهینه و در واقع، برای مسائل در نظر گرفته شده در این فصل مورد نیاز است. کنترل‌های بهینه الزاماً به صورت پیوسته نیستند).

برای کنترل قابل قبول $u \in U$ در برخی از فواصل باز J تعریف شده است، با توجه به نتایج استاندارد مربوط به منحصربه‌فرد بودن جواب معادلات دیفرانسیل معمولی، که برای هر شرایط اولیه $x(t_0) = x_0$ با $t_0 \in J$ یک جواب منحصربه‌فرد x برای مسأله مقدار اولیه

$$\dot{x} = f(x, u(t)), \quad x(t_0) = x_0, \quad (1.2)$$

وجود دارد که در برخی فواصل زمانی نهایی $(\tau_-, \tau_+) \subset J$ تعریف شده است و شامل t_0 است.

تعریف ۲.۱.۲. (مسیر کنترل شده). با توجه به اینکه کنترل قابل قبول $u \in U$ در فاصله زمانی J تعریف شده است، فرض کنید x جواب منحصربه‌فرد برای مسأله مقدار اولیه (۱.۲) در فاصله زمانی نهایی $I = (\tau_-, \tau_+)$ باشد آن‌گاه x را جواب مسیر مطابق با کنترل u می‌نامیم و زوج (x, u) را مسیر کنترل شده در فاصله زمانی I می‌نامیم.

یک مسأله کنترل بهینه شامل جواب‌هایی در میان تمام مسیرهای کنترل شده قابل قبول است که تابع هدف را به حداقل می‌رساند و از محدودیت‌های بیشتری پیروی می‌کند. در این جا علاوه بر محدودیت‌های کنترلی که در تعریف مجموعه کنترل نامعلوم هستند، فقط محدودیت‌های نهایی را که در آن کنترل‌ها سیستم را هدایت می‌کنند به عنوان مجموعه هدف در نظر می‌گیریم. این محدودیت‌ها ممکن است شامل زمان پایانی ثابت (معین) T (مثل زمان شیمی درمانی در افق (فاصله زمانی) درمانی تجویز شده) یا محدودیت‌هایی مربوط به حالت پایانی برای زمان نهایی آزاد T (مثل بهینه‌سازی زمان استفاده از مقدار مشخص شده قبلی واکنش‌گرهای درمانی) باشند. بنابراین، مجموعه پایانی N را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$N = \{(t, x) \in \mathbb{R} \times M : \Psi(t, x) = 0\}$$

در این معادله $\Psi : \mathbb{R} \times M \rightarrow \mathbb{R}^{n+1-k}$ ، که $\Psi(t, x) = (\Psi_0(t, x), \dots, \Psi_{n-k}(t, x))^T$ یک نگاشت پیوسته است و ماتریس $D\Psi$ مشتق‌های جزئی مربوط به (t, x) دارای رتبه کامل $n+1-k$ در N است و در آن گرادیان‌های توابع $\Psi_0(t, x), \dots, \Psi_{n-k}(t, x)$ در N مستقل طی هستند. زمان نهایی معین به صورت معادله $\Psi_0(t, x) = t - T$ در تعریف نگاشت Ψ در N مدل‌سازی خواهد شد. از لحاظ هندسی، مجموعه پایانی شامل چند زیرلایه k بعدی $\mathbb{R} \times M$ است. تابع هدف از نوع بولزا^۱ و به عنوان انتگرال لاگرانژ L به اضافه Φ ارائه شده است. لاگرانژین L ، $L : M \times U \rightarrow \mathbb{R}$ ، $(x, u) \mapsto L(x, u)$ ، و $\Phi : \mathbb{R} \times M \rightarrow \mathbb{R}$ ، $(t, x) \mapsto \Phi(t, x)$ ، هر دو توابع به طور پیوسته مشتق پذیر هستند و تابع هدف به صورت زیر است:

$$g(u) = \Phi(T, x(T)) + \int_0^T L(x(t), u(t)) dt, \quad (2.2)$$

در این معادله x جواب منحصر به فرد متناظر با کنترل u است. زمان اولیه برای $t_0 = 0$ مشخص شده است، و زمان نهایی T ممکن است معین یا آزاد باشد. شرایط اولیه x_0 ثابت اما اختیاری است. پس مسأله کنترل بهینه به شکل زیر است:

[OC] مسأله کنترل بهینه‌ی شامل به حداقل رساندن تابع $g(u)$ در تمام جواب‌های قابل قبول (x, u) در فاصله زمانی $[0, T]$ طوری تعریف شده است که در محدودیت پایانی $(T, x(T)) \in N$ صدق می‌کند. بنابراین مسأله کنترل بهینه به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} \min \quad & g(u) = \Phi(T, x(T)) + \int_0^T L(x(t), u(t)) dt, \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} \dot{x} = f(x(t), u(t)), \\ x(t_0) = x_0 \\ \Psi(t, x(t)) = 0. \end{cases} \end{aligned} \quad (3.2)$$

۲.۲ اصل مینیمم پونتریاگین

اصل مینیمم کنترل بهینه شرایط لازم اولیه را برای جواب کنترل شده (x, u) به منظور بهینه شدن ارائه می‌دهد. این اصل در اواسط ۱۹۵۰ در اتحادیه شوروی و توسط گروهی از ریاضی دانان به رهبری پونتریاگین^۲ و هم‌چنین بولتیانسکی^۳، گامکریلایدز^۴ و میشچنکو^۵ مطرح و تحت عنوان اصل مینیمم پونتریاگین شناخته شد [۱۰].

^۱Bolza

^۲L.S.Pontryagin

^۳V.G.Boltyanskii

^۴R.V.Gamkrelidze

^۵E.F.Mishchenko

تعریف ۱.۲.۲. (هامیلتونی) تابع هامیلتونی H ،

$$H = [0, \infty) \times (\mathbb{R}^n)^* \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}, \quad (\lambda_0, \lambda, x, u) \rightarrow H(\lambda_0, \lambda, x, u), \quad (4.2)$$

برای مسئله کنترل بهینه (۳.۲) به صورت زیر تعریف می شود:

$$H(\lambda_0, \lambda, x, u) = \lambda_0 L(x, u) + \lambda f(x, u). \quad (5.2)$$

قضیه ۱.۲.۲. [۱۱] (اصل مینیم پونتریاگین). فرض کنیم (x^*, u^*) مسیر کنترل شده تعریف شده در فاصله زمانی $[0, T]$ باشد، اگر (x^*, u^*) بهینه باشد آن گاه ثابت $\lambda_0 \geq 0$ و بردار هم وضعیت $\lambda : [0, T] \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$ وجود دارد به طوری که شرایط زیر برقرار است:

(۱) نابدیهی بودن ضربها: $(\lambda_0, \lambda(t)) \neq 0$ برای تمام $t \in [0, T]$.

(۲) معادله الحاقی: متغیر الحاقی λ یک جواب برای معادله دیفرانسیل خطی متغیر با

زمان زیر است:

$$\dot{\lambda}(t) = -\lambda_0 \frac{\partial L}{\partial x}(x^*(t), u^*(t)) - \lambda(t) \frac{\partial f}{\partial x}(x^*(t), u^*(t)). \quad (6.2)$$

(۳) شرط حداقلی (مینیم سازی): تقریباً همه جا در $[0, T]$ داریم:

$$H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)) = \min_{v \in U} H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), v) = c, \quad (7.2)$$

که در آن c یک ثابت است.

(۴) شرط تراگردی: در نقطه پایانی مسیر کنترل شده، بردار

$$\left(H + \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial t}, -\lambda + \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial t} \right) \in (\mathbb{R}^{N+1})^*.$$

بر چند لایه پایانی N قائم است، این معادل با وجود ضرب $v \in (\mathbb{R}^{N+1-k})^*$ است به طوری که

$$H + \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial t} + v \frac{\partial \Psi}{\partial t} = 0, \quad \lambda = \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial x} + v \frac{\partial \Psi}{\partial x} \quad t \in (T, x^*(T)). \quad (8.2)$$

نتیجه ۱.۲.۲. [۱۱] اگر تابع کاهش Φ و محدودیت نهایی Ψ به t وابسته نباشند (که در این جا زمان نهایی باید آزاد باشد)، آن گاه هامیلتونی (H) در امتداد مسیر کنترل شده بهینه (x^*, u^*) صفر است.

$$H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)) \equiv 0. \quad (9.2)$$

در این جا برخی از اصطلاحات لازم را به طور مختصر ارائه می دهیم.

تعریف ۲.۲.۲. (شرایط نهایی؛ نرمال و غیر نرمال). جواب های کنترل شده (x, u) برای ضرب های موجود λ_0 و λ به گونه ای است که شرایط اصل مینیم تحت عنوان شرایط نهایی برآورد می شود و جوابها به صورت $((x, u), (\lambda_0, \lambda))$ است که ضربها دامنه نهایی نامیده می شوند. اگر $\lambda_0 > 0$ باشد، آن گاه دامنه نهایی نرمال است و اگر $\lambda_0 = 0$ باشد، نرمال نیست.

(۱) دامنه نهایی نرمال و غیر نرمال. اصل مینیمم شامل مضرب‌هایی به شکل $(\lambda_0, \lambda(t))$ است. شرایط نابدی‌هی نشان می‌دهد که $(\lambda_0, \lambda(t)) \neq (0, 0)$ است. چون شرایط در مضرب‌های $(\lambda_0, \lambda(t))$ به صورت خطی است این بردار همیشه به صورت طبیعی امکان‌پذیر است. برای مثال اگر $\lambda_0 > 0$ ، آن‌گاه شرایط تغییر نمی‌کند و این در صورتی است که آن را بر λ_0 تقسیم کنیم و در عوض آن را به عنوان ضریب جدید $(1, \tilde{\lambda}(t))$ در نظر بگیریم که در آن $\tilde{\lambda}(t) = \frac{\lambda(t)}{\lambda_0}$. بنابراین بدون از دست دادن کلیت، همیشه می‌توانیم فرض کنیم که $\lambda_0 = 1$ و این در صورتی است که دامنه نهایی نرمال باشد. توجه شود که این یک ویژگی درباره دامنه نهایی است (نه یک جواب کنترل شده) که ممکن است نرمال باشد. بنابراین برای جواب کنترل شده (x, u) ممکن است دامنه‌های نهایی نرمال و غیرنرمال وجود داشته باشد. به همین دلیل، مسیرهای کنترل شده که در آن‌ها فقط دامنه‌های نهایی غیرنرمال وجود دارند گاهی وقت‌ها کاملاً غیرنرمال نامیده می‌شوند.

(۲) سیستم الحاقی (مجاور). به عنوان یک جواب برای معادله دیفرانسیل معمولی وابسته به متغیر زمان خطی، متغیر الحاقی یا مجاور λ در فاصله زمانی $[0, T]$ تعریف شده است. از لحاظ هندسی این روند در اثبات اصل مینیمم نشان داده شده است و ضریب $(\lambda_0, \lambda(t))$ نشان دهنده بردار نرمال برای یک ابرصفحه^۱ در فضای (t, x) است که در طی زمان مطابق با معادله الحاقی گسترش می‌یابد و این معادله به عنوان معادله الحاقی در مفهوم معادلات دیفرانسیل معمولی خطی تحت عنوان معادله سوئیچ به صورت زیر مطرح می‌شود:

$$\dot{y} = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*(t), u^*(t))y, \quad (10.2)$$

که در آن بردارهای خط مماس در امتداد جواب کنترل شده $t \mapsto (x^*(t), u^*(t))$ انتقال می‌یابند. جواب‌های سیستم الحاقی انتقال مشابه را برای همه بردارها در امتداد این منحنی فراهم می‌آورند. معادله الحاقی را می‌توان به شرح زیر نوشت:

$$\dot{x}^* = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)), \quad \dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial x}(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)). \quad (11.2)$$

و بنابراین سیستم هامیلتون که با کنترل u^* همراه است، از طریق مینیمم کردن شرایط مینیمم‌سازی (۷.۲) تشکیل می‌گردد.

شرایط حداقلی (مینیمم‌سازی). در فرمول بندی قضیه مینیمم‌سازی توسط پونتریاگین و همکارانش اولین شرایط به عنوان شرایط مینیمم فرمول‌بندی و این نام برای آن انتخاب شد [۱۱].

در واقع با توجه به انتخاب علائم مربوط به مضرب‌های λ_0 و λ ، اصل مینیمم می‌تواند در چهار نمونه معادل بیان شود. در این‌جا چون بیشتر مسائلی که در نظر خواهیم گرفت مسائل مینیمم‌سازی هستند، فرمول‌سازی طبیعی‌تر را ترجیح می‌دهیم. شرایط حداقلی

^۱Hyperplane

(۷.۲) بیان می‌کند که به منظور حل مسأله مینیمم‌سازی باید کنترل u^* انتخاب شود، به طوری که برای برخی از دامنه‌های نهایی تابع هامیلتون در مجموعه کنترل U وجود دارد، یعنی برای هر $t \in [0, T]$ کنترل $u^*(t)$ تابع $H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), v)$ را در مجموعه کنترل U مینیمم‌سازی می‌کند. توجه شود که این فقط برای برآوردن شرایط لازم برای مینیمم‌سازی لازم نیست، اما کنترل $u^*(t)$ یک حداقل کننده در مجموعه کنترل U است. این شرایط به طور کلی نقطه شروع هر آنالیز مسأله کنترل بهینه است. به طور کلی سعی می‌کنیم شرایط حداقلی (۷.۲) را برای کنترل u به عنوان تابعی از متغیرهای دیگر حل نماییم، یعنی $u = u(t, x^*; \lambda_0, \lambda)$ آنگاه معادلات دیفرانسیل برای دینامیک و متغیر الحاقی به دست می‌آید:

$$\dot{x} = f(x, u(t, x^*; \lambda_0, \lambda)), \quad x(t_0) = x_0, \quad (12.2)$$

$$\lambda(t) = -\lambda_0 \frac{\partial L}{\partial x}(x^*(t), u(t, x^*; \lambda_0, \lambda)) - \lambda(t) \frac{\partial f}{\partial x}(x^*(t), u(t, x^*; \lambda_0, \lambda)). \quad (13.2)$$

برای یک مسأله کنترل بهینه ممکن است جواب‌ها چندگانه وجود داشته باشد و به طور کلی جواب‌ها منحصر به فرد نیستند.

(۴) شرایط تراگردی: معادلات (۲.۲) و (۶.۲) یک سیستم را با $2n+1$ متغیر تشکیل می‌دهند (متغیر x ، ضریب λ و زمان نهایی T) که دارای شرایط اولیه x_0 مشخص شده است. اطلاعات درباره‌ی باقی ماندن $n+1$ شرط در شرایط تراگردی در نقطه پایانی گنجانده شده است. این نیاز که حالت نهایی در $(T, x(T)) \in N$ چندگانه باقی می‌ماند شرایط $n+1-k$ را اعمال می‌کند و بنابراین درجه‌های آزادی k باقی می‌مانند. متغیر الحاقی $\lambda(T) \in (\mathbb{R}^n)^*$ در زمان نهایی T در $(T, x^*(T))$ با استفاده از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\lambda(T) = \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial x}(T, x^*(T)) + v \frac{\partial \Psi}{\partial x}(T, x^*(T)), \quad (14.2)$$

و مضرب $v \in (\mathbb{R}^{n+1-k})^*$ در این معادله برای درجه آزادی $k-1 = n - (n+1-k)$ محاسبه شد. آخرین درجه آزادی با استفاده از معادله زیر به دست آمد:

$$H(\lambda_0, \lambda(T), x^*(T), u^*(T)) + \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial t}(T, x^*(T)) + v \frac{\partial \Psi}{\partial t}(T, x^*(T)) = 0. \quad (15.2)$$

این در صورتی است که زمان نهایی T آزاد باشد. به طور کلی، $2n+1$ معادله برای مقادیر کرانی $\lambda(T)$ ، $x(T)$ و T وجود دارند. بنابراین در حداقل موقعیت‌های غیر هم‌ارزی، شرایط تراگردی اطلاعات لازم را درباره‌ی از دست رفتن شرایط کرانی برای متغیر الحاقی و زمان پایانی T فراهم می‌آورد. بیان هندسی این است که بردار $(H + \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial t}, -\lambda + \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial x})$ در نقطه پایانی مسیر کنترل شده معادل با فرمول بندی ارائه شده در قضیه (۱.۲.۲) نسبت به محدودیت نهایی N قائم می‌باشد.

نتیجه ۲.۲.۲. اگر هیچ محدودیتی درباره حالت پایانی $x(T)$ وجود نداشته باشد، آن‌گاه تمام نقاط ماکزیمم طبیعی هستند.

برهان. در این حالت شرایط تراگردی به معادلات زیر کاهش داده می‌شوند:

$$H(\lambda_0, \lambda(T), x^*(T), u^*(T)) + \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial t}(T, x^*(T)) = 0. \quad (16.2)$$

و

$$\lambda(T) = \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial x}(T, x^*(T)). \quad (17.2)$$

اگر $\lambda_0 = 0$ آن گاه معادله الحاقی (۶.۲) یک معادله دیفرانسیل خطی یکنواخت متغیر با زمان و دارای شرایط پایانی $\lambda(T) = 0$ می‌باشد. بنابراین $\lambda(t) \equiv 0$ با نابدیهی بودن ضربها متضاد است. \square

خلاصه ۱.۲.۲. در واقع برای حل یک مسأله کنترل بهینه باید تمام جوابها را با استفاده از شرایط مینیمم‌سازی برای مسأله مقدار کرانی به دست آوریم و سپس مقدار تابع هدف این جوابها را برای مسیرهای کنترل شده مقایسه کنیم. این روند کار آسانی نیست.

۳.۲ سیستم‌های ارتباطی کنترل به‌عنوان مدل‌های ریاضی برای مدل‌های زیست‌پزشکی

سیستم کنترل زیر را در نظر بگیرید:

$$\dot{x} = f(x) + \sum_{i=1}^m g_i(x)u_i, \quad x \in M, \quad u \in U. \quad (18.2)$$

میدان برداری f نشان دهنده دینامیک کنترل نشده است در حالی که میدان‌های مدل g_i می‌توانند سیستم را تحت تأثیر i -امین کنترل قرار دهند. در مدل‌های زیست‌پزشکی در نظر گرفته شده در این متن، کنترل‌ها نشان دهنده میزان دوز یا غلظت است و مقادیر غیر منفی می‌باشند که در محدوده‌های مشخص شده قرار می‌گیرند. بنابراین مجموعه کنترل U را به‌عنوان فاصله m -بعدی در نظر می‌گیریم:

$$U = [0, u_1^{max}] \times \dots \times [0, u_m^{max}]. \quad (19.2)$$

و کلاس U کنترل‌های قابل قبولی است که با استفاده از توابع لگ اندازه پذیر به صورت $t \mapsto u_i(t), u_i : I \rightarrow [0, u_i^{max}]$ ، U دارای مقادیر $u = (u_1, \dots, u_m)^T$ بر فاصله یکنواخت I تعریف شده است. در این بخش فقط محدودیت‌های مربوط با حالت نهایی $x(T)$ سیستم را در نظر می‌گیریم، اما فرض می‌کنیم که چنین محدودیت‌هایی دارای ساختار هندسی منظم هستند و به صورت $N = \{x \in M : \Psi(x) = 0\}$ با $\Psi : M \rightarrow \mathbb{R}^{n-k}$ نگاشت متمایز پیوسته دارند و ماتریس $D\Psi$ مشتقات جزئی Ψ مرتبط با x دارای رتبه کاملی از هر نقطه دیگر در

بازه N است. هم‌چنین شکل تابع هدف سازگاز با ساختار ارتباطی کنترل دینامیک‌ها را در نظر می‌گیریم، یعنی تابع هدف به معادله زیر کاهش داده می‌شود:

$$g(u) = \Phi(x(T)) + \int_0^T \left(L(x(t)) + \sum_{i=1}^m \theta_i u_i(t) \right) dt. \quad (20.2)$$

با $L: M \rightarrow \mathbb{R}, x \mapsto L(x)$ و $\Phi: N \rightarrow \mathbb{R}, x \mapsto \Phi(x)$ می‌باشد و به طور پیوسته توابع متمایزی دارد. زمان نهایی T می‌تواند ثابت یا آزاد (متغیر) باشد. از لحاظ زیست پزشکی $\int_0^T u_i(t)$ نشان دهنده مقدار کل داروی استفاده شده در تمام فواصل زمانی درمان است. مسأله کنترل بهینه به صورت زیر است:

مینیمم‌سازی تابع هدف $g(u)$ در تمام مسیرهای کنترل شده قابل قبول (x, u) با محدودیت نهایی $x(T) \in N$ است، بنابراین داریم:

$$\begin{aligned} \min \quad & g(u) = \Phi(x(T)) + \int_0^T \left(L(x(t)) + \sum_{i=1}^m \theta_i u_i(t) \right) dt, \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} \dot{x} = f(x) + \sum_{i=1}^m g_i(x) u_i, \\ \Psi(x) = 0, \\ x \in M, \quad u \in U. \end{cases} \end{aligned} \quad (21.2)$$

۴.۲ بررسی کنترل‌های منفرد و بنگ-بنگ برای مسأله (۲۱.۲)

برای سیستم (۲۱.۲)، تابع هامیلتون H به صورت زیر است:

$$H = \lambda_0 \left(L(x) + \sum_{i=1}^m \theta_i u_i \right) + \lambda \cdot \left(f(x) + \sum_{i=1}^m g_i(x) u_i \right), \quad (22.2)$$

و شرایط اصل مینیمم پونتریاگین به صورت زیر بیان می‌شود:

قضیه ۱.۴.۲. (اصل مینیمم پونتریاگین برای مسأله (۲۱.۲)). فرض کنید (x^*, u^*) مسیرهای کنترل شده برای مسأله (۲۱.۲) تعریف شده در فاصله $[0, T]$ باشد. اگر (x^*, u^*) بهینه باشد، آن‌گاه ثابت $\lambda_0 \geq 0$ و ضریب $\lambda \in (\mathbb{R}^{n-k})^*$ و بردار $\lambda: [0, T] \rightarrow (\mathbb{R})^*$ وجود دارد به طوری که شرایط زیر برآورده شود:

(۱) نابدیهی بودن ضرب‌ها: برای هر $t \in [0, T]$ ، $(\lambda_0, \lambda(t)) \neq 0$.

(۲) معادلات الحاقی: متغیر هم وضعیت λ یک جواب بهینه برای معادله دیفرانسیل

خطی متغیر با زمان

$$\dot{\lambda} = -\lambda_0 \frac{\partial L}{\partial x}(x^*(t)) - \lambda(t) \cdot \left(\frac{\partial f}{\partial x}(x^*(t)) + \sum_{i=1}^m u_i^*(t) \frac{\partial g_i}{\partial x}(x^*(t)) \right). \quad (23.2)$$

با شرایط نهایی

$$\lambda(T) = \lambda_0 \frac{\partial \Phi}{\partial x}(x^*(T)) + v \frac{\partial \Psi}{\partial x}(x^*(T)); \quad (24.2)$$

است.

(۳) شرایط حداقلی: تقریباً هر جایی در $[0, T]$ داریم:

$$H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)) = \min_{v \in U} H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), v) = c. \quad (25.2)$$

که T زمان نهایی آزاد است، مقدار این ثابت صفر است.

برای این مسأله وقتی که U یک فاصله m بعدی باشد، $U = [0, u_1^{max}] \times \dots \times [0, u_m^{max}]$ شرایط مینیمم به مسائل مینیمم‌سازی عددی تقسیم می‌شود که به آسانی حل می‌شوند. با تعریف توابع $\Phi_i(t) = \lambda_0 \theta_i + \lambda(t) \cdot (g_i(x^*(t)))$ ، می‌توان نتیجه گرفت که کنترل‌های بهینه به صورت زیر برآورد می‌شوند:

$$u_i^*(t) = \begin{cases} 0; & \Phi_i(t) > 0, \\ u_i^{max}; & \Phi_i(t) < 0. \end{cases} \quad (26.2)$$

تعریف ۱.۴.۲. (تابع سوئیچ). تابع $\Phi: [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$

$$t \mapsto \Phi_i(t) = \frac{\partial H}{\partial u_i}(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)) = \lambda_0 \theta_i + \lambda(t) \cdot (g_i(x^*(t))), \quad (27.2)$$

تابع سوئیچ متناظر با تابع کنترل u_i نامیده می‌شود. شرایط مینیمم‌سازی کنترل u_i برای وقتی که $\Phi_i(\tau) = 0$ باشد تعیین نشده است. در چنین حالتی تمام مقادیر کنترل به‌طور بدیهی شرایط مینیمم‌سازی را برآورد می‌کند و بنابراین در اصل تمام موارد مورد نظر برای بهینگی وجود دارند. توابع سوئیچ مطلقاً پیوسته‌اند و اگر مشتق $\Phi_i(\tau)$ صفر نشود، آن‌گاه کنترل در زمان τ از $u_i = 0$ به $u_i = u_i^{max}$ تغییر می‌کند و این در صورتی است که $\Phi_i(\tau)$ منفی باشد و از $u_i = u_i^{max}$ به $u_i = 0$ تغییر می‌کند اگر $\dot{\Phi}_i(\tau)$ مثبت باشد. چنین مواقعی τ سوئیچ یا تغییر بنگ-بنگ نامیده می‌شود. از طرف دیگر، اگر $\Phi_i(t)$ در بازه باز I صفر شود، آن‌گاه هرچند که ویژگی مینیمم‌سازی هیچ اطلاعاتی را درباره این کنترل ارائه نمی‌دهد، در این حالت تمام مشتق‌های $\Phi_i(t)$ باید صفر شوند و این شرایط محدودیت‌های شدید در کنترل قرار می‌دهد. کنترل‌های ماکزیمم برای حالتی که تابع سوئیچ روی یک بازه باز صفر است منفرد نامیده می‌شود که در این حالت کنترل‌ها یا $u_i = 0$ یا $u_i = u_i^{max}$ هستند. در حالتی کنترل‌ها بنگ-بنگ نامیده می‌شوند که فقط بین صفر و مقادیر کنترل

ماکزیمم تغییر کنند. اگر این کنترل نشان دهنده نسبت‌های مقدار (دوز) برای کاربرد برخی عوامل درمانی باشد، آن‌گاه کنترل‌های بنگ-بنگ مطابق با راهبردهای درمانی هستند که بین جلسات درمانی مقدار ماکزیمم و دوره‌های استراحت، کاربردهای نوع MTD (ماکزیمم مقدار یا دوز قابل تحمل) شیمی درمانی تغییر می‌کند. از طرف دیگر، کنترل‌های منفرد مطابق با تجویزهای متغیر زمانی عامل یا واسطه در نسبت‌های دوز پایین‌تر هستند. در جامعه پزشکی بیشترین توجه به چنین ساختارهایی وجود دارد. سؤال درباره اینکه کنترل‌های بهینه بنگ-بنگ هستند یا منفرد دارای یک تعبیر و ارتباط علمی برای ساختار پروتکل‌های درمانی بهینه است. به‌طور کلی، یک کنترل منفرد ویژگی‌ای از یک کنترل نیست، اما یک محدوده نهایی می‌باشد چون به‌وضوح به تعریف مضرب λ تابع سوئیچ وابسته است. [۱۲، ۱۳].

تعریف ۲.۴.۲. (کنترل‌های منفرد و نهایی). فرض کنیم Γ محدوده نهایی برای مسأله (۳.۲) و شامل مسیر کنترل شده (x^*, u^*) تعریف شده در فاصله $[0, T]$ دارای ضریب λ_0 و بردار الحاقی $[\mathbb{R}^n]^* \rightarrow [0, T] : \lambda$ است محدوده نهایی Γ در صورتی که یکی از توابع سوئیچ $\Phi(i)$ هم‌زمان بر I صفر شوند، به‌عنوان کنترل بر روی یک فاصله زمانی $I \subset [0, T]$ در نظر گرفته می‌شود. کنترل متناظر u_i^* بر I یک کنترل منفرد است و این کنترل را که بخش متناظر مسیر x است یک کمان یا قوس می‌نامیم. به‌طور کلی در صورتی که تمام توابع سوئیچ Φ به‌طور هم‌زمان بر I صفر شوند محدوده نهایی Γ بر فاصله باز $I \subset [0, T]$ یک کنترل منفرد است.

بر حسب تابع هامیلتون H برای مسأله (۳.۲)، توابع سوئیچ را می‌توان به‌صورت زیر بیان کرد:

$$\Phi_i(t) = \frac{\partial H}{\partial u_i}(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)). \quad (28.2)$$

بنابراین شرط $\Phi_i(t) = 0$ شرط لازم مرتبه اول برای تابع هامیلتون است تا دارای فاصله درونی متناظر با فاصله کنترل باشد. برای یک مسأله کنترل بهینه کلی، بالابرنده‌های نهایی روی بازه‌ی I منفرد (نامنفرد) نامیده می‌شوند اگر شرط لازم مرتبه اول

$$\frac{\partial H}{\partial u}(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)) = 0 \quad (29.2)$$

برای هر $t \in I$ برقرار باشد و اگر ماتریس مشتقات جزئی مرتبه دوم

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2}(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)), \quad (30.2)$$

روی بازه I منفرد (نامنفرد) باشد. [۹، ۱۴].

فصل ۳

مدل‌های ریاضی ضد‌رگ‌زایی تومور

در این جا مدل‌های کنترلی را برای آنتی‌آنژیوژنی‌ها^۱ فرمول‌بندی و آنالیز می‌کنیم که مبتنی بر مدل‌های مطرح شده توسط هانفلد و همکارانش است. متغیرهای حالت عبارت‌اند از: حجم تومور (p) و ظرفیت حمل رگ‌ها (q). در واقع q نشان‌دهنده‌ی یک مقیاس برای پایداری حجم اندازه‌گیری شده است. حجم تومور براساس نقش رشد وابسته به ظرفیت حمل، تغییر می‌کند و پویایی q شامل توازن اثرات تحریکی و بازدارنده‌گی است [۹، ۱۵].

یک آنالیز جانبی، منجر به تشکیل ویژه‌ی این اصطلاحات توسط هانفلد و همکارانش شد. در این مدل مؤلفان برای اولین بار درمان آنژیوژنی را به‌عنوان یک مسئله کنترل بهینه در نظر گرفتند. اما این سؤال اهمیت دارد که با توجه به میزان مشخص شده‌ی قبلی، بازدارنده‌های آنژیوژنی^۲ چگونه باید به موقع زمان‌بندی شوند تا بهترین تأثیر ممکن بر حداقل‌سازی حجم تومور به‌دست آید؟ همان‌طور که نشان خواهیم داد زمان‌بندی‌های درمان ضد‌رگ‌زایی بهینه، با استفاده از فاصله زمانی‌ای تعیین می‌شود که در آن کنترل‌ها منفرد هستند [۱۶، ۱۷].

در واقع حفظ مسیرهای کنترل شده‌ی بهینه رابطه بین حجم تومور و ظرفیت حمل را تعیین می‌کند که با استفاده از یک کنترل منفرد بهینه مشخص می‌شود، که در آن ظرفیت تخریب شدن درمان به حداکثر رسیده است. این فرایند از طریق انتخاب درست تراکم

^۱ Antiangiogenic

^۲ Angiogenesis

عامل آنتی‌آنژیوژنی (ضد‌رگ‌زایی) انجام شده و با استفاده از کنترل منفرد و منحصر به فرد بیان شده است. این نتایج ریاضی نشان‌دهنده‌ی مطابقت ایده پزشکی است که از طریق درمان ضد‌رگ‌زایی تومور را به شرایط نرمال برمی‌گرداند و زمانی که چنین درمان‌هایی، ترکیبی در نظر گرفته شوند قوی‌تر می‌شوند. درمان ضد‌رگ‌زایی دارای جنبه‌های مفید برای عوامل شیمی‌درمانی مختلف و واسکولاتور^۱ (انقباض رگ‌ها) هستند [۱۸، ۱۹].

برای هر یک از مدل‌هایی که در این پایان‌نامه ذکر خواهند شد جواب کلی برای مسئله کنترل بهینه به صورت ترکیب منظم مسیرهای کنترل شده به دست می‌آید. چنین ترکیبی را می‌توان به عنوان سیستم GPS در نظر گرفت که برای هر ترکیب احتمالی از حجم تومور، ظرفیت قابل حمل تومور و میزان در دسترس بودن آن عوامل ضد‌رگ‌زایی را به صورت پروتکل‌های بهینه (کمی - کیفی) ارائه می‌دهند. چون چندین مدل را در نظر خواهیم گرفت، بنابراین این روند راه‌حل کلی مسئله کنترل بهینه را فراهم می‌آورد.

فرمول‌بندی کلی این مسئله را با استفاده از عبارت تحریک و بازدارندگی یعنی $S=S(p,q)$ و $I(p,q)$ را در حالت پویایی برای ظرفیت حمل ارائه می‌دهیم، سپس این فرمول‌بندی را برای گسترش این جنبه‌ها و شرایط لازم را برای بهینه بودن (که برای تمام مدل‌های در نظر گرفته شده مشترک می‌باشند) مورد استفاده قرار می‌دهیم. پس از مدل‌سازی اولیه عمدتاً مدل به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \quad (1.3)$$

که در آن α پارامتر رشد تومور می‌باشد و $\frac{q}{p}$ تراکم اندوتلیال نامیده می‌شود [۲۰]. ظرفیت حمل و حجم تومور برای وقتی که $p = q$ باشد متوازن می‌شوند، بنابراین هنگامی که $q < p$ باشد یعنی حجم تومور برای تقویت اندوتلیال ناکافی باشد p کاهش می‌یابد و اگر $q > p$ آن‌گاه p افزایش می‌یابد. بنابراین ظرفیت حمل ثابت در نظر گرفته شده است و به یک متغیر ثابت تبدیل می‌شود، که در آن فرایند تکامل به وسیله‌ی متوازن شدن اثرات تحریکی و بازدارندگی حاکم می‌گردد. ساختار کلی این دینامیک به شکل زیر است:

$$\dot{q} = S(p, q) - I(p, q) - \mu q - \eta u q, \quad (2.3)$$

در این معادله I و S به ترتیب نشان‌دهنده‌ی عبارت بازدارندگی و تحریک درونی هستند و $\mu \geq 0$ است که اغلب برابر صفر در نظر گرفته می‌شود و ضریب ظرفیت حمل است که این اثرات هنگام مقایسه فرایند تحریک و بازدارندگی اعمال شده توسط تومور کوچک هستند به علاوه u به عنوان متغیر کنترل (درمان) در این معادله ظاهر شده است. $\eta u q$ نیز کاهش واسکولاتور را نشان می‌دهد. سلول‌های تومور بازدارنده‌هایی را تولید می‌کنند که واسکولاتور را تحت تأثیر قرار می‌دهند. شکل عملکرد عبارت بازدارندگی $I(p, q)$ با استفاده

^۱vasculature

از حاصل ضرب $p^{\frac{2}{3}}$ و q ارائه شده است و در نتیجه معادله‌ی زیر به دست می‌آید:

$$I(p, q) = dp^{\frac{2}{3}}q, \quad (۳.۳)$$

که d ثابت است و به عنوان میزان مرگ سلول‌ها در نظر گرفته شده است. ثابت شده است که عبارت بازدارنده‌ی $I(p, q)$ در میزان $p^\alpha q^\beta$ نسبت به عبارت تحریک کننده‌ی $S(p, q)$ سریع‌تر افزایش می‌یابد که در آن داریم:

$$\alpha + \beta = \frac{2}{3}, \quad (۴.۳)$$

و

$$\frac{I(p, q)}{s(p, q)} \simeq p^\alpha q^\beta. \quad (۵.۳)$$

بنابراین با در نظر گرفتن (۳.۳) تا (۵.۳) عبارت تحریک کننده‌ی $s(p, q)$ را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$S(p, q) \simeq p^{\left(\frac{2}{3}-\alpha\right)} q^{1-\beta} \quad (۶.۳)$$

به طور خلاصه یک آنالیز مدل اولیه، دو نتیجه‌گیری اصلی زیر درباره‌ی روابط بازدارندگی و تحریک درونی بین تومور و واسکولاتور آن به وجود می‌آورد:

۱- بازدارنده‌ی $I(p, q)$ سلول‌های آندوتلیال را طوری تحت تأثیر قرار می‌دهد که با سطح مقطع تومور، یعنی $p^{\frac{2}{3}}$ متناسب است.

۲- بازدارنده‌ی $I(p, q)$ به اندازه $p^\alpha q^\beta$ نسبت به عبارت تحریک کننده‌ی $s(p, q)$ که در آن $\alpha + \beta = \frac{2}{3}$ است، تمایل به رشد بیشتری دارد. پس با استفاده از فرمول‌های (۳.۳) و (۴.۳) انواع مدل‌ها (سیستم‌ها) را به دست خواهیم آورد، و توضیح مختصری خواهیم داد [۲۱، ۹].

بنابراین مدل ریاضی کلی مدل‌های ضد رگ‌زایی تومور به صورت معادله دیفرانسیلی زیر بیان می‌شود [۲۱، ۲۳، ۲۲]:

$$\begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \\ \dot{q} = S(p, q) - I(p, q) - \mu q - \eta u q. \end{cases} \quad (۷.۳)$$

جدول ۱.۳: مدل‌ها

مدل	$S(p, q)$	$I(p, q)$
M_1	bp	$dp^{\frac{1}{\alpha}}q$
M_2	bq	$dp^{\frac{1}{\alpha}}q$
M_3	$bp^{\frac{1}{\alpha}}$	$dp^{\frac{1}{\alpha}}q$
M_4	bp	$dp^{\frac{1}{\alpha}}q$
M_5	$bq^{\frac{1}{\alpha}}$	$dq^{\frac{1}{\alpha}}$

انواع مختلف مدل‌های ضد‌گزایی تومور که تفاوت آن‌ها در I و S است در جدول (۱.۳) آمده است [۹، ۲۴].

لذا مدل‌های مختلف دینامیکی-کنترلی با استفاده از جدول (۱.۳) و فرمول عمومی معادله‌ی (۷.۳) به صورت پنج مدل زیر هستند [۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸]:

$$M_1 : \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \\ \dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta u q. \end{cases} \quad (۸.۳)$$

$$M_2 : \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \\ \dot{q} = bq - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta u q. \end{cases} \quad (۹.۳)$$

$$M_3 : \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \\ \dot{q} = bp^{\frac{1}{\alpha}} - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta u q. \end{cases} \quad (۱۰.۳)$$

$$M_4 : \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \\ \dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta u q. \end{cases} \quad (۱۱.۳)$$

$$M_{\delta} : \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \\ \dot{q} = bq^{\frac{\beta}{\alpha}} - dq^{\frac{\beta}{\alpha}} - \mu q - \eta u q. \end{cases} \quad (12.3)$$

توجه ۱. در مدل چهارم از آن جا که $\alpha + \beta = \frac{1}{\alpha}$ می شود، شرط $\alpha + \beta = \frac{2}{\alpha}$ نقض می شود اما چون این مدل میانه ای بین مدل های اول و پنجم است نبودن شرط $\alpha + \beta = \frac{1}{\alpha}$ مشکلی ایجاد نمی کند و قابل استفاده است.

در فصل بعد پایداری مدل های کنترلی فوق را بررسی می کنیم و نقاط تعادل را برای حالت های مختلف $u = c, u = 0$ و $u = -(k_1 p + k_2 q)$ بررسی می کنیم.

فصل ۴

بررسی نقاط تعادل و پایداری سیستم‌های ضد‌گزایی تومور

۱.۴ مقدمه

در این فصل ابتدا نقاط تعادل مدل‌های کنترلی که در فصل قبل به دست آوردیم را برای حالت‌های مختلف درمان و عدم درمان به دست می‌آوریم. سپس شرایط کافی روی پارامترهای مدل‌ها را برای پایداری مجانبی موضعی مدل‌ها بررسی می‌کنیم.

۲.۴ پایداری

سیستم دینامیکی زیر را در نظر بگیرید:

$$\dot{x} = f(x). \quad (1.4)$$

فرض کنید $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ تابعی با دامنه‌ی $D \subseteq \mathbb{R}^n$ باشد.

تعریف ۱.۲.۴. نقطه x_e نقطه تعادل سیستم (۱.۴) نامیده می‌شود هرگاه در شرط $f(x_e) = 0$ صدق کند.

هر نقطه تعادل $x_e \neq 0$ می‌تواند از طریق تغییر متغیرها به مبدأ منتقل شود. فرض کنیم $x_e \neq 0$ و با توجه به تغییر متغیر $y = x - x_e$ مشتق y به صورت زیر می‌شود:

$$\dot{y} = \dot{x} = f(x) = f(y + x_e) = g(y_e), \quad (2.4)$$

لذا $y_e = 0$ نقطه تعادل سیستم فوق است زیرا $g(0) = 0$. بنابراین بدون کاستن از کلیت فرض می‌کنیم که $f(x)$ در فرض $f(0) = 0$ صدق می‌کند و لذا $x_e = 0$ نقطه تعادل سیستم (۱.۴) است.

تعریف ۲.۲.۴. سیستم (۱.۴) مفروض است نقطه تعادل $x_e = 0$ را یک نقطه تعادل پایدار گوئیم هرگاه برای هر $\varepsilon > 0$ یک $\delta > 0$ وجود داشته باشد به طوری که

$$\|x(0)\| < \delta \Rightarrow \|x(t)\| < \varepsilon, \quad t \geq 0. \quad (3.4)$$

تعریف ۳.۲.۴. سیستم (۱.۴) را ناپایدار گوئیم هرگاه پایدار نباشد.

تعریف ۴.۲.۴. سیستم (۱.۴) را مجانبی پایدار گوئیم هرگاه پایدار باشد و به علاوه $\delta > 0$ وجود داشته باشد به طوری که

$$\|x(0)\| < \delta \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t)\| = 0. \quad (4.4)$$

قضیه ۱.۲.۴. سیستم دینامیکی خطی زیر را در نظر بگیرید:

$$\dot{x}(t) = Ax(t), \quad t \geq 0, \quad (5.4)$$

که در آن A یک ماتریس ثابت است. اگر قسمت حقیقی تمامی مقادیر ویژه ماتریس A نامثبت باشد ($\lambda_A \geq 0$) آن گاه سیستم (۵.۴) در $x_e = 0$ پایدار است. به علاوه اگر قسمت حقیقی تمامی مقادیر ویژه ماتریس A منفی ($\lambda_A < 0$) باشند سیستم (۵.۴) در $x_e = 0$ پایدار مجانبی است.

تذکر ۱.۲.۴. توجه دارید که هر معادله دیفرانسیل به شکل $\dot{x} = f(x)$ را می‌توان با معادله دیفرانسیل خطی $\dot{x}(t) = Ax(t)$ (در محدوده نقطه تعادل $x_e = 0$) تقریب زد که در آن A ماتریس ژاکوبی متناظر تابع f است و به صورت زیر می‌باشد:

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}. \quad (6.4)$$

به علاوه اگر $x_e = 0$ یک نقطه تعادل مجانبی سیستم خطی $\dot{x}(t) = Ax(t)$ باشد آن گاه $x_e = 0$ نقطه تعادل مجانبی موضعی سیستم غیرخطی $\dot{x}(t) = f(x)$ می‌باشد.

۱.۲.۴ نقاط تعادل مدل‌ها در حالت عدم درمان ($u = 0$)

در این جا برای مدل‌های مختلف p_e (و در نتیجه q_e) را می‌یابیم. که برای هر کدام از مدل‌ها به صورت زیر به دست می‌آوریم:

معادله دوم یعنی \dot{q} برای مدل اول (۸.۳) به شکل زیر است:

$$\dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q,$$

قرار می‌دهیم $\dot{q} = 0$ و $p = q = q_e$ ، بنابراین داریم:

$$\begin{aligned} bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q = 0 &\Rightarrow bq_e - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu q_e = 0 \Rightarrow q_e \left(b - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu \right) = 0 \\ &\Rightarrow b - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu = 0. \end{aligned}$$

در نتیجه

$$p_e = q_e = \left(\frac{b - \mu}{d} \right)^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}. \quad (7.4)$$

[۲۹].

به دلیل تشابه مدل دوم با مدل اول، نقطه تعادل مدل دوم (۹.۳) نیز همانند مدل اول است.

برای مدل سوم (۱۰.۳)، \dot{q} به شکل زیر است:

$$\dot{q} = bp^{\frac{1}{\alpha}} - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q.$$

بنابراین

$$\begin{aligned} bp^{\frac{1}{\alpha}} - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q = 0 &\Rightarrow bq_e^{\frac{1}{\alpha}} - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu q_e = 0 \Rightarrow q_e^{\frac{1}{\alpha}} \left(b - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu q_e^{\frac{1}{\alpha}} \right) = 0 \Rightarrow \\ b - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu q_e^{\frac{1}{\alpha}} &= 0. \end{aligned}$$

لذا در حالت خاص $\mu = 0$ به دست می‌آوریم:

$$b - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} = 0.$$

در نتیجه

$$p_e = q_e = \left(\frac{b}{d} \right)^{\frac{\alpha}{\alpha-1}}. \quad (8.4)$$

نقطه تعادل برای مدل پنجم با $\mu = 0$ نیز مانند مدل سوم است [۱۷].

همچنین معادله \dot{q} برای مدل چهارم (۱۱.۳) به شکل زیر است:

$$\dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q.$$

بنابراین

$$bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q = 0 \Rightarrow bq_e - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu q_e = 0 \Rightarrow q_e \left(b - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu \right) = 0 \Rightarrow b - dq_e^{\frac{1}{\alpha}} - \mu.$$

در نتیجه

$$p_e = q_e = \left(\frac{b - \mu}{d} \right)^{\alpha}. \quad (9.4)$$

۲.۲.۴ بررسی شرایط کافی برای پایداری روی پارامترهای مدل‌ها

در بخش قبل نقاط تعادل هر یک از سیستم‌ها را به دست آوردیم. در این بخش ابتدا مدل‌های معادل را با توجه به (۱۰.۴) و (۱۱.۴) به دست آورده و سپس شرایط کافی روی پارامترها را برای تضمین پایداری مربوط به دست می‌آوریم. برای سادگی کار ابتدا با استفاده از تغییر پارامترها و تغییر متغیرهای زیر مدل‌های کنترلی ضد‌رگزایی تومور را بازنویسی می‌کنیم [۲۹]:

$$\begin{cases} \bar{t} = \alpha t, \\ (\bar{b}, \bar{\mu}, \bar{d}) = \left(\frac{1}{\alpha} \right) (b, \mu, d), \end{cases} \quad (10.4)$$

$$\begin{cases} X = \ln \left(\frac{p}{p_e} \right), \\ Y = \ln \left(\frac{q}{q_e} \right). \end{cases} \quad (11.4)$$

داریم:

$$X = \ln \left(\frac{p}{p_e} \right) \Rightarrow p = e^X p_e, \quad (12.4)$$

$$Y = \ln \left(\frac{q}{q_e} \right) \Rightarrow q = e^Y q_e, \quad (13.4)$$

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\dot{p}}{p}, \quad (14.4)$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{\dot{q}}{q}, \quad (15.4)$$

$$\bar{t} = \alpha t \Rightarrow d\bar{t} = \alpha dt. \quad (16.4)$$

از آنجا که معادله \dot{p} مربوط به همه مدل‌های (۸.۳) – (۱۲.۳) یکسان است، بنابراین $\frac{dX}{dt}$ برای همه مدل‌ها یکسان است و به شکل زیر به دست می‌آید:

$$\dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right) \Rightarrow p \frac{dX}{dt} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right),$$

با حذف p از دو طرف رابطه بالا داریم:

$$\frac{dX}{dt} = -\alpha \ln\left(\frac{p}{q}\right) = -\alpha \ln\left(\frac{\frac{p}{p_e}}{\frac{q}{q_e}}\right) = -\alpha \left(\ln\left(\frac{p}{p_e}\right) - \ln\left(\frac{q}{q_e}\right) \right),$$

با استفاده از رابطه‌های (۱۲.۴) و (۱۳.۴) و (۱۶.۴) داریم:

$$\frac{dX}{dt} = -X + Y. \quad (۱۷.۴)$$

حال برای همه‌ی مدل‌ها $\frac{dY}{dt}$ را با توجه به رابطه‌های (۱۲.۴) تا (۱۶.۴) و فرمول عمومی هر یک از مدل‌ها، به دست می‌آوریم و سپس پایداری هر یک را طبق قضیه‌ای بیان می‌کنیم.

۳.۲.۴ مدل اول (M_1)

معادله متناظر \dot{q} در (۹.۳) را به صورت زیر به دست می‌آوریم:

$$\frac{dY}{dt} = \frac{\dot{q}}{q} = \frac{bp - (\mu + dp^{\frac{1}{\alpha}})q}{q} = b\left(\frac{p}{q}\right) - (\mu + dp^{\frac{1}{\alpha}}),$$

از آن جا که:

$$\frac{p}{q} = \frac{\frac{p}{p_e}}{\frac{q}{q_e}} = \frac{e^X}{e^Y} = e^{X-Y}, \quad (۱۸.۴)$$

و

$$p^{\frac{1}{\alpha}} = p_e^{\frac{1}{\alpha}} e^{\frac{1}{\alpha} X}, \quad (۱۹.۴)$$

پس با توجه به (۱۰.۴)، (۱۸.۴) و (۱۹.۴) داریم:

$$\frac{dY}{dt} = b(e^{X-Y}) - \left(\mu + d \left(\left(\frac{b-\mu}{d} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right)^{\frac{1}{\alpha}} e^{\frac{1}{\alpha} X} \right) \Rightarrow \frac{dY}{dt} = \bar{b}e^{(X-Y)} - \bar{\mu} - (\bar{b} - \bar{\mu}) e^{\frac{1}{\alpha} X}.$$

در نتیجه مدل اول به صورت زیر تبدیل می‌شود:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -X + Y, \\ \frac{dY}{dt} = \bar{b}e^{(X-Y)} - \bar{\mu} - (\bar{b} - \bar{\mu}) e^{\frac{1}{\alpha} X}. \end{cases} \quad (۲۰.۴)$$

بدیهی است که $X_e = Y_e = 0$ نقطه تعادل سیستم مفروض است و $\bar{\mu} \geq 0$ و $\bar{b} \geq 0$.

قضیه ۲.۲.۴. سیستم (۲۰.۴) مفروض است. فرض کنید شرط زیر برقرار باشد:

$$\bar{b} - \bar{\mu} > 0. \quad (21.4)$$

در این صورت این سیستم پایدار مجانبی موضعی است.

برهان. ماتریس ژاکوبین متناظر سیستم (۲۰.۴) به صورت زیر است:

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ \frac{1}{3}\bar{b} + \frac{2}{3}\bar{\mu} & -\bar{b} \end{bmatrix}. \quad (22.4)$$

لذا

$$|A - \lambda I| = \begin{vmatrix} -1 - \lambda & 1 \\ \frac{1}{3}\bar{b} + \frac{2}{3}\bar{\mu} & -\bar{b} - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + \lambda(1 + \bar{b}) + \frac{2}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}). \quad (23.4)$$

یکی از دو حالت زیر اتفاق می‌افتد:
حالت اول $\Delta \geq 0$. در این حالت داریم:

$$\Delta = B^2 - 4AC \geq 0 \Rightarrow (1 + \bar{b})^2 - 4\left(\frac{2}{3}(\bar{b} - \bar{\mu})\right) = (1 + \bar{b})^2 - \frac{8}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) \geq 0 \Rightarrow \bar{b} - \bar{\mu} \leq \frac{3}{8}(1 + \bar{b})^2. \quad (24.4)$$

که در این صورت داریم:

$$\lambda = \frac{-B - \sqrt{\Delta}}{2}, \quad (25.4)$$

یا

$$\lambda = \frac{-B + \sqrt{\Delta}}{2}. \quad (26.4)$$

حال اگر $\lambda = \frac{-B - \sqrt{\Delta}}{2}$ آنگاه از آن جا که $Re(\lambda) = \lambda$ و \bar{b} همواره مثبت است بنابراین $\lambda < 0$ و در نتیجه $Re(\lambda) < 0$. اما اگر $\lambda = \frac{-B + \sqrt{\Delta}}{2}$ آن گاه برای این که سیستم پایدار مجانبی موضعی باشد باید داشته باشیم:

$$-B + \sqrt{\Delta} < 0 \Rightarrow \sqrt{\Delta} < B \Rightarrow \Delta < \bar{b}^2 \Rightarrow 1 + \bar{b}^2 - \frac{8}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) < 1 + \bar{b}^2 \Rightarrow (\bar{b} - \bar{\mu}) > 0. \quad (27.4)$$

حالت دوم $\Delta < 0$. در این حالت داریم

$$\Delta = \bar{b}^2 - \frac{4}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) < 0 \Rightarrow (\bar{b})^2 < \frac{4}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) \Rightarrow (\bar{b} - \bar{\mu}) > 0,$$

که همان رابطه (۲۱.۴) را نتیجه می‌دهد و در این حالت $\lambda = \frac{-\bar{b} \pm i\sqrt{\Delta}}{3}$ و لذا $Re(\lambda) = \frac{-\bar{b}}{3} > 0$ □

نتیجه ۱.۲.۴. در سیستم (۲۰.۴) مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبی حقیقی و منفی است اگر و فقط اگر $\bar{b} > 0$ و $\bar{b}^2 - \frac{4}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) \geq 0$.

۴.۲.۴ مدل دوم (M_2)

ابتدا معادله متناظر q را به دست می‌آوریم. داریم:

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &= \frac{bq - (\mu + dp^{\frac{2}{3}})q}{q} = b - (\mu + dp^{\frac{2}{3}}) = b - \left(\mu + d \left(\left(\frac{b - \mu}{d} \right)^{\frac{2}{3}} \right) e^{\frac{2}{3}X} \right) \Rightarrow \\ \frac{dY}{dt} &= (\bar{b} - \bar{\mu}) (1 - e^{\frac{2}{3}X}), \end{aligned} \quad (28.4)$$

در نتیجه مدل دوم به صورت زیر تبدیل می‌شود:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = (-X + Y), \\ \frac{dY}{dt} = (\bar{b} - \bar{\mu}) (1 - e^{\frac{2}{3}X}). \end{cases} \quad (29.4)$$

نقطه تعادل سیستم فوق $X_e = Y_e = 0$ است.

قضیه ۳.۲.۴. سیستم (۲۹.۴) پایدار مجانبی موضعی است اگر

$$\bar{b} - \bar{\mu} > 0. \quad (30.4)$$

برهان. ماتریس ژاکوبین متناظر سیستم (۲۹.۴) به صورت زیر است:

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ -\frac{2}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) & 0 \end{bmatrix}. \quad (31.4)$$

لذا

$$|A - \lambda I| = \begin{vmatrix} -1 - \lambda & 1 \\ -\frac{2}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) & -\lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + \lambda + \frac{2}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}). \quad (32.4)$$

بنابراین یکی از دو حالت زیر اتفاق می‌افتد:
حالت اول $\Delta \geq 0$. در این حالت داریم:

$$\Delta = 1 - 4 \left(\frac{2}{3} (\bar{b} - \bar{\mu}) \right) = 1 - \frac{8}{3} (\bar{b} - \bar{\mu}) \geq 0 \Rightarrow \quad (33.4)$$

$$\bar{b} - \bar{\mu} \leq \frac{3}{8}.$$

لذا

$$\lambda = \frac{-1 - \sqrt{\Delta}}{2},$$

یا

$$\lambda = \frac{-1 + \sqrt{\Delta}}{2}.$$

حال اگر $\lambda = \frac{-1 - \sqrt{\Delta}}{2}$ آنگاه به وضوح $Re(\lambda) = \lambda < 0$. اما اگر $\lambda = \frac{-1 + \sqrt{\Delta}}{2}$ آن‌گاه برای برقراری رابطه $Re(\lambda) < 0$ باید داشته باشیم:

$$-1 + \sqrt{\Delta} < 0 \Rightarrow \sqrt{\Delta} < 1 \Rightarrow \Delta < 1 \Rightarrow 1 - \frac{8}{3} (\bar{b} - \bar{\mu}) < 1 \Rightarrow \frac{8}{3} (\bar{b} - \bar{\mu}) > 0 \Rightarrow \quad (34.4)$$

$$(\bar{b} - \bar{\mu}) > 0$$

حالت دوم $\Delta < 0$. در این حالت داریم:

$$\Delta = 1 - \frac{8}{3} (\bar{b} - \bar{\mu}) < 0 \Rightarrow \frac{8}{3} (\bar{b} - \bar{\mu}) > 1 \Rightarrow (\bar{b} - \bar{\mu}) > \frac{3}{8} \Rightarrow (\bar{b} - \bar{\mu}) > 0.$$

لذا $\lambda = \frac{-1 \pm i\sqrt{|\Delta|}}{2}$ و در نتیجه $Re(\lambda) = -\frac{1}{2} < 0$ ، که این‌جا نیز نتیجه می‌شود $\bar{b} - \bar{\mu} > 0$.
لذا شرط $\bar{b} - \bar{\mu} > 0$ یک شرط کافی برای پایداری مجانبی موضعی سیستم است. \square

نتیجه ۲.۲.۴. در سیستم (۲۹.۴) مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبی حقیقی و منفی است اگر و فقط اگر $\bar{b} - \bar{\mu} < \frac{3}{8} < 0$.

۵.۲.۴ مدل سوم (M_3)

ابتدا معادله دوم در (۱۰.۳) را با فرض $\mu = 0$ با توجه به (۱۲.۴) - (۱۶.۴) بازنویسی می‌کنیم.
داریم:

$$\frac{dY}{dt} = \frac{bp^{\frac{1}{\alpha}} - (dp^{\frac{1}{\alpha}})q}{q} = b \left(\frac{p^{\frac{1}{\alpha}}}{q} \right) - (dp^{\frac{1}{\alpha}}) = b \left(\frac{\left(\left(\frac{b}{d} \right)^{\frac{1}{\alpha}} e^{\frac{1}{\alpha} X} \right)^{\frac{1}{\alpha}}}{\left(\frac{b}{d} \right)^{\frac{1}{\alpha}} e^Y} \right) - \left(d \left(\left(\frac{b}{d} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right)^{\frac{1}{\alpha}} e^{\frac{1}{\alpha} X} \right)$$

$$\Rightarrow \frac{dY}{dt} = \frac{\bar{b}}{\left(\frac{\bar{b}}{\bar{d}} \right)^{\frac{1}{\alpha}}} e^{\frac{1}{\alpha} X - Y} - \left(d \left(\frac{\bar{b}}{\bar{d}} \right)^{\frac{1}{\alpha}} e^{\frac{1}{\alpha} X} \right).$$

لذا سیستم معادل (۱۰.۳) به صورت زیر خواهد بود:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = (-X + Y), \\ \frac{dY}{dt} = (\bar{b}d)^{\frac{1}{3}} (e^{\frac{2}{3}X-Y} - e^{\frac{1}{3}X}). \end{cases} \quad (35.4)$$

توجه دارید که $X_e = Y_e = 0$ نقطه تعادل سیستم فوق است و در آن $\bar{b} > 0$ و $d > 0$.

قضیه ۴.۲.۴. سیستم (۳۵.۴) مفروض است. به ازای هر مقدار $\bar{b} > 0$ و $d > 0$ سیستم (۳۵.۴) پایدار مجانبی موضعی است.

برهان. ماتریس ژاکوبین متناظر سیستم (۳۵.۴) به صورت زیر است:

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ \frac{1}{3}\sqrt{\bar{b}d} & -\sqrt{\bar{b}d} \end{bmatrix}.$$

لذا

$$|A - \lambda I| = \begin{vmatrix} -1 - \lambda & 1 \\ \frac{1}{3}\sqrt{\bar{b}d} & -\sqrt{\bar{b}d} - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + (1 + \sqrt{\bar{b}d}) + \frac{2}{3}\sqrt{\bar{b}d}.$$

بنابراین یکی از دو حالت زیر اتفاق می افتد:

حالت اول $\Delta \geq 0$. در این حالت داریم:

$$\Delta = (1 + \sqrt{\bar{b}d})^2 - 4(1) + \left(\frac{2}{3}\sqrt{\bar{b}d}\right) = 1 + 2\sqrt{\bar{b}d} + \bar{b}d - \frac{4}{3}\sqrt{\bar{b}d} = 1 - \frac{2}{3}\sqrt{\bar{b}d} + \bar{b}d \geq 0 \quad (36.4)$$

$$\Rightarrow \bar{b}d - \frac{2}{3}\sqrt{\bar{b}d} \geq -1. \quad (37.4)$$

حال برای λ دو حالت داریم، اگر $\lambda = \frac{-B \pm \sqrt{\Delta}}{3}$ آن گاه باید داشته باشیم $Re(\lambda) < 0$. لذا

$$-B + \sqrt{\Delta} < 0 \Rightarrow \sqrt{\Delta} < B \Rightarrow \Delta < B^2 \Rightarrow B^2 - 4AC < B^2 \Rightarrow -4AC < 0 \quad (38.4)$$

$$\Rightarrow -4\left(\frac{2}{3}\sqrt{\bar{b}d}\right) < 0 \Rightarrow -\sqrt{\bar{b}d} < 0, \quad (39.4)$$

که همواره برقرار است. اما اگر $\lambda = \frac{-B - \sqrt{\Delta}}{3}$ به وضوح $Re(\lambda) = \lambda < 0$.

حالت دوم $\Delta < 0$. در این حالت داریم:

$$\Delta = 1 - \frac{2}{3}\sqrt{\bar{b}d} + \bar{b}d < 0 \Rightarrow \bar{b}d - \frac{2}{3}\sqrt{\bar{b}d} < -1. \quad (40.4)$$

لذا $\lambda = \frac{-B \pm i\sqrt{\Delta}}{3}$ و بنابراین $Re(\lambda) = \frac{-B}{3} < 0$. لذا از (۳۷.۴) و (۴۰.۴) نتیجه می گیریم که به ازای هر $\bar{b} > 0$ و $d > 0$ همواره سیستم (۳۵.۴) پایدار مجانبی موضعی است. \square

نتیجه ۳.۲.۴. در سیستم (۳۵.۴) مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبی حقیقی و منفی است اگر و فقط اگر $\bar{b}d - \frac{1}{3}\sqrt{\bar{b}d} \geq -1$ برقرار باشد.

۶.۲.۴ مدل چهارم (M_4)

مدل (۱۱.۳) را با توجه به (۱۰.۴) و (۱۱.۴) و (۱۲.۴) - (۱۶.۴) بازنویسی می‌کنیم. داریم:

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &= \frac{bp - (\mu + dp^{\frac{1}{3}})q}{q} = b\left(\frac{p}{q}\right) - (\mu + dp^{\frac{1}{3}}) = b\left(\frac{pe^X}{qe^Y}\right) - dp_e^{\frac{1}{3}}e^{\frac{1}{3}X} - \mu \\ &= b\left(\frac{\left(\frac{b-\mu}{d}\right)^3 e^X}{\left(\frac{b-\mu}{d}\right)^3 e^Y}\right) - d\left(\left(\frac{b-\mu}{d}\right)^3\right)^{\frac{1}{3}} e^{\frac{1}{3}X} - \mu \Rightarrow \frac{dY}{dt} = \bar{b}(e^{X-Y}) - (\bar{b} - \bar{\mu})e^{\frac{1}{3}X}. \end{aligned}$$

لذا سیستم (۱۱.۳) به صورت زیر تبدیل می‌شود:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -X + Y, \\ \frac{dY}{dt} = \bar{b}(e^{X-Y}) - (\bar{b} - \bar{\mu})e^{\frac{1}{3}X}. \end{cases} \quad (41.4)$$

توجه دارید که نقطه تعادل این سیستم نیز نقطه $(0, 0) = X_e = Y_e$ است و در آن $\bar{b} > 0$ و $\bar{\mu} \geq 0$.

قضیه ۵.۲.۴. سیستم (۴۱.۴) پایدار مجانبی موضعی است اگر

$$\bar{b} - \bar{\mu} > 0. \quad (42.4)$$

برهان. ماتریس ژاکوبین متناظر سیستم (۴۱.۴) به صورت زیر است:

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ \frac{1}{3}\bar{b} + \frac{1}{3}\bar{\mu} & -\bar{b} \end{bmatrix}.$$

لذا

$$|A - \lambda I| = \begin{vmatrix} -1 - \lambda & 1 \\ \frac{1}{3}\bar{b} + \frac{1}{3}\bar{\mu} & -\bar{b} - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + (1 + \bar{b})\lambda + \frac{1}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}).$$

یکی از دو حالت زیر اتفاق می‌افتد:

حالت اول $\Delta \geq 0$. در این حالت داریم:

$$\Delta = (1 + \bar{b})^2 - (4)(1)\frac{1}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) = 1 + \bar{b}^2 + \frac{2}{3}\bar{b} + \frac{4}{3}\bar{\mu} \geq 0 \Rightarrow \bar{b}^2 + \frac{2}{3}\bar{b} + \frac{4}{3}\bar{\mu} \geq -1.$$

که همواره برقرار است زیرا $\bar{b} > 0$ و $\bar{\mu} \geq 0$.
 حال برای λ دو حالت داریم: اگر $\lambda = \frac{-B \pm \sqrt{\Delta}}{3}$ ، آن گاه از رابطه $Re(\lambda) < 0$ به دست می آوریم:

$$-B + \sqrt{\Delta} < 0 \Rightarrow \sqrt{\Delta} < B \Rightarrow \Delta < B^2 \Rightarrow -4AC < 0 \Rightarrow -\frac{4}{3}(\bar{b} - \bar{\mu}) < 0 \Rightarrow \bar{b} - \bar{\mu} > 0. \quad (43.4)$$

همچنین اگر $\lambda = \frac{-B - \sqrt{\Delta}}{3}$ ، آن گاه $Re(\lambda) = \lambda < 0$.
 حالت دوم $\Delta < 0$. در این حالت داریم:

$$\bar{b}^2 + \frac{2}{3}\bar{b} + \frac{4}{3}\bar{\mu} < -1, \quad (44.4)$$

□ که با توجه به اینکه $\bar{b} > 0$ و $\bar{\mu} \geq 0$ ، هیچ گاه اتفاق نمی افتد.

نتیجه ۴.۲.۴. در سیستم (۴۱.۴) مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبی حقیقی و منفی است اگر و فقط اگر $\bar{b} - \bar{\mu} > 0$.

۷.۲.۴ مدل پنجم (M_5)

ابتدا سیستم معادل (۱۲.۳) را با فرض این که $\mu = 0$ به دست می آوریم. برای معادله دوم این سیستم با توجه به (۱۰.۴) و (۱۱.۴) و (۱۲.۴) - (۱۶.۴) داریم:

$$\frac{dY}{dt} = \frac{q(bq^{\frac{1}{3}} - dq^{\frac{1}{3}})}{q} = bq^{\frac{1}{3}} - dq^{\frac{1}{3}} = b\left(\frac{d}{b}\right)^{\frac{1}{3}} e^{\frac{1}{3}Y} - d\left(\frac{b}{d}\right)^{\frac{1}{3}} e^{\frac{1}{3}Y} \Rightarrow$$

$$\frac{dY}{dt} = \bar{b}\left(\frac{d}{\bar{b}}\right)^{\frac{1}{3}} e^{\frac{1}{3}Y} - d\left(\frac{\bar{b}}{d}\right)^{\frac{1}{3}} e^{\frac{1}{3}Y}.$$

در نتیجه معادل می شود با:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -X + Y, \\ \frac{dY}{dt} = (\bar{b}d)^{\frac{1}{3}} (e^{\frac{1}{3}Y} - e^{\frac{1}{3}Y}). \end{cases} \quad (45.4)$$

قضیه ۶.۲.۴. سیستم (۴۵.۴) مفروض است. فرض کنید $\bar{b} > 0$ و $d > 0$ باشد، آن گاه این سیستم پایدار مجانبی موضعی است.

برهان. ماتریس ژاکوبین متناظر این سیستم یعنی معادله‌ی (۴۵.۴) به صورت زیر است:

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 0 & -\frac{2}{3}\sqrt{bd} \end{bmatrix}.$$

لذا

$$\begin{aligned} |A - \lambda I| &= \begin{vmatrix} -1 - \lambda & 1 \\ 0 & -\frac{2}{3}(\bar{b}d)^{\frac{1}{2}} - \lambda \end{vmatrix} = (-1 - \lambda) \left(-\frac{2}{3}\sqrt{bd} - \lambda \right) \\ &= \lambda^2 + \left(1 + \frac{2}{3}\sqrt{bd} \right) \lambda + \frac{2}{3}\sqrt{bd}. \end{aligned}$$

بنابراین یکی از دو حالت زیر اتفاق می‌افتد:
حالت اول $\Delta \geq 0$. در این حالت داریم:

$$\Delta = \left(1 + \frac{2}{3}\sqrt{bd} \right)^2 - 4 \left(\frac{2}{3}\sqrt{bd} \right) \geq 0. \quad (۴۶.۴)$$

حال برای λ دو حالت داریم: اگر $\lambda = \frac{-B \pm \sqrt{\Delta}}{۲}$ آن‌گاه باید داشته باشیم $Re(\lambda) < 0$. لذا

$$-B + \sqrt{\Delta} < 0 \Rightarrow \sqrt{\Delta} < B \Rightarrow \Delta < B^2 \Rightarrow 4AC > 0 \Rightarrow \frac{2}{3}\sqrt{bd} > 0.$$

که باتوجه به این‌که $b > 0$ و $d > 0$ رابطه همواره برقرار است. اما اگر $\lambda = \frac{-B - \sqrt{\Delta}}{۲}$ چون $Re(\lambda) = \lambda$ و $B > 0$ و $\Delta > 0$ پس $Re(\lambda) < 0$.

حالت دوم $\Delta < 0$. در این حالت داریم $\lambda = \frac{-B \pm i\sqrt{\Delta}}{۲}$ و چون $Re(\lambda) = \frac{-B}{۲}$ و $B > 0$ پس به وضوح شرط $Re(\lambda) < 0$ برقرار است. \square

نتیجه ۵.۲.۴. در سیستم (۴۵.۴) مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبی حقیقی و منفی است اگر و فقط اگر رابطه (۴۶.۴) برقرار باشد.

تذکر ۲.۲.۴. باتوجه به قضایای قبل پارامترهای $(\alpha, b, d, \mu) = (0.084, 5/85, 0.00873, 0.02)$ برای سیستم (۸.۳) و (۹.۳) و (۱۱.۳) یعنی مدل‌های (۱) و (۲) و (۴) شرایط کافی برای پایداری را دارند. همچنین برای $(\alpha, b, d, \mu) = (0.084, 5/85, 0.00873, 0)$ مدل‌های (۱۰.۳) و (۱۲.۳) یعنی مدل‌های (۳) و (۵) شرایط کافی برای پایداری را صدق می‌کنند.

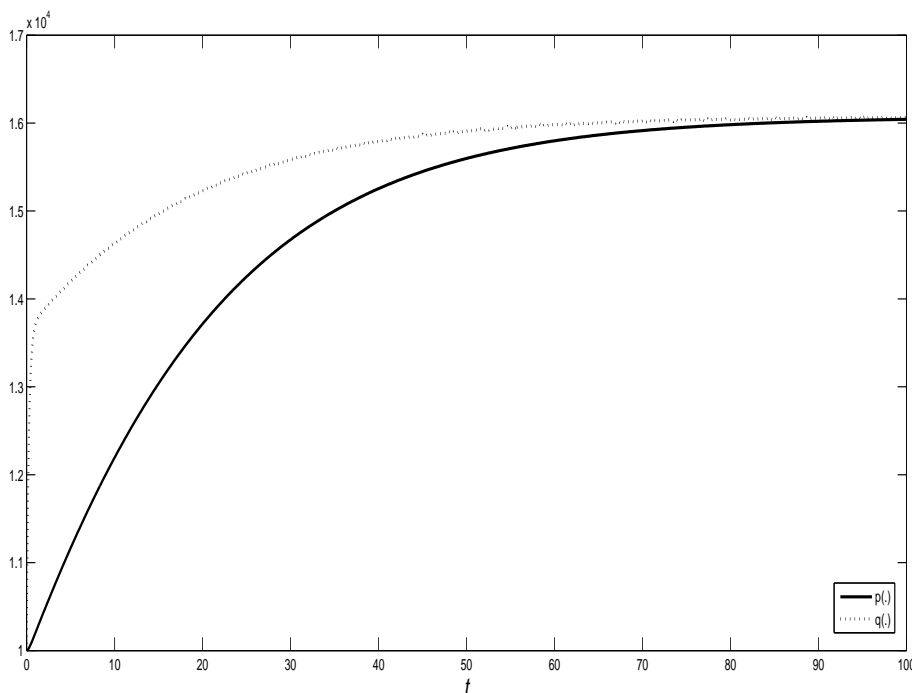
مثال عددی:

با توجه به پارامترهای ذکر شده در تذکر (۲.۲.۴) و با فرض $p_0 = q_0 = 17000$ نقاط تعادل سیستم‌ها، با جای‌گذاری این مقادیر در فرمول نقطه تعادل هر یک از مدل‌ها، نقطه تعادل برای حالت $u = 0$ (عدم درمان) به صورت جدول زیر (۱.۴) است، همچنین نمودارهای مربوط به p و q را با توجه به پارامترهای فوق رسم می‌کنیم.

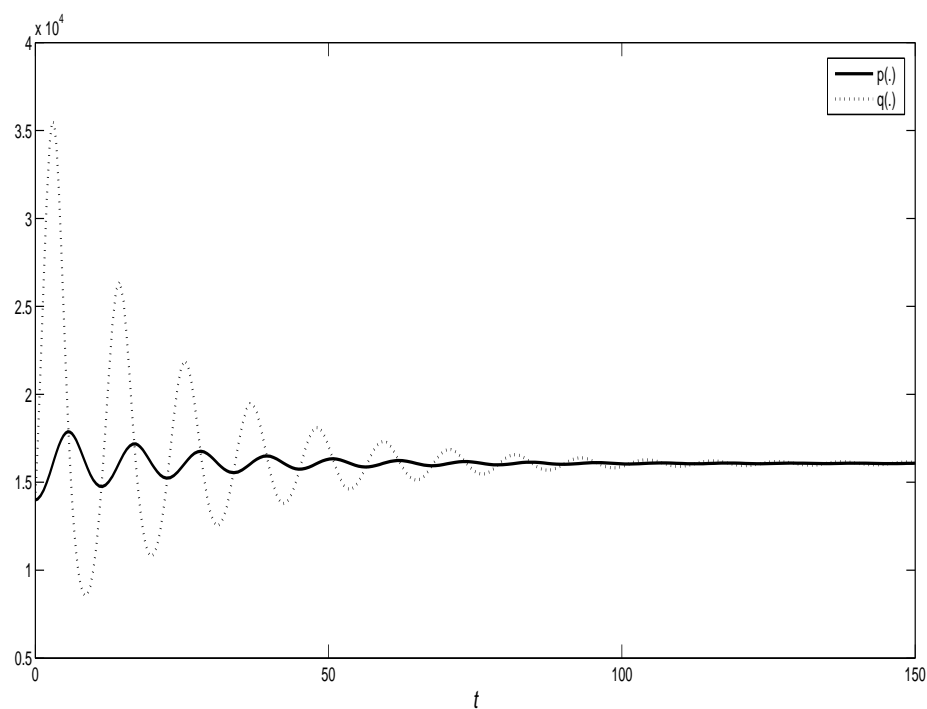
جدول ۱.۴: نقاط تعادل سیستم‌ها در حالت عدم درمان ($u = 0$)

سیستم	نقطه تعادل
۱	$1/6073 \times 10^4$
۲	$1/6073 \times 10^4$
۳	$1/6160 \times 10^4$
۴	$2/5833 \times 10^4$
۵	$1/6160 \times 10^4$

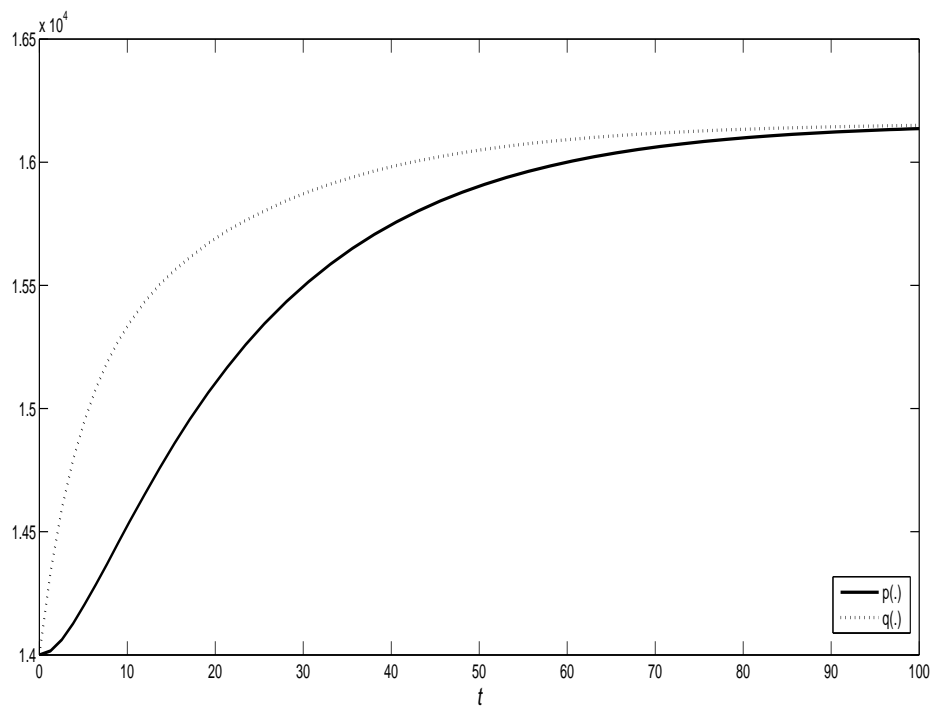
بنابراین نمودار رفتار و صفحه فاز هر یک از مدل‌ها به شکل زیر است:



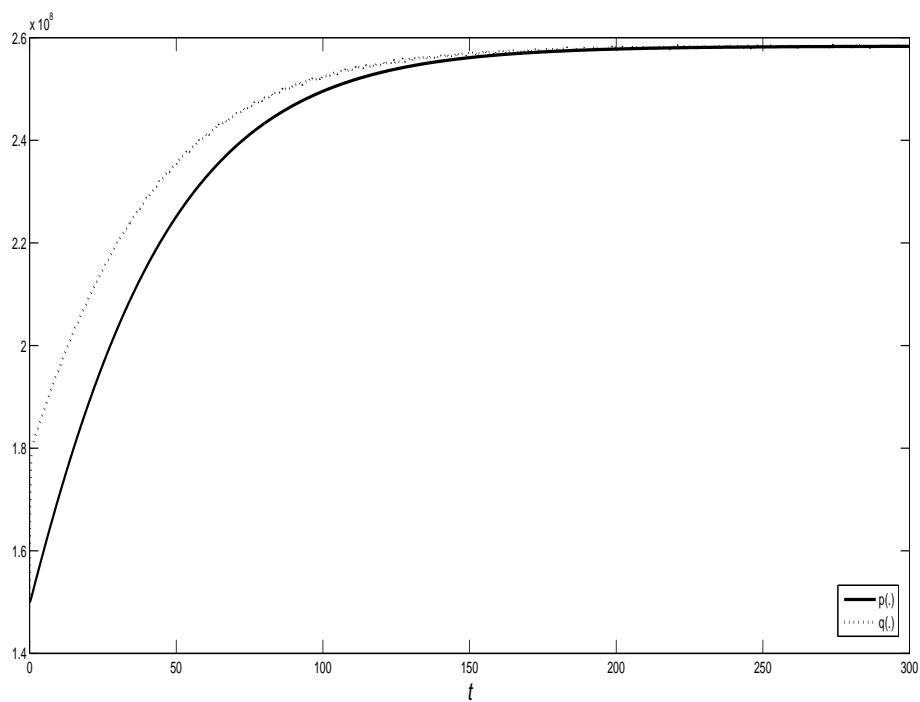
شکل ۱.۴: رفتار مدل (۸.۳) در حالت $u = 0$.



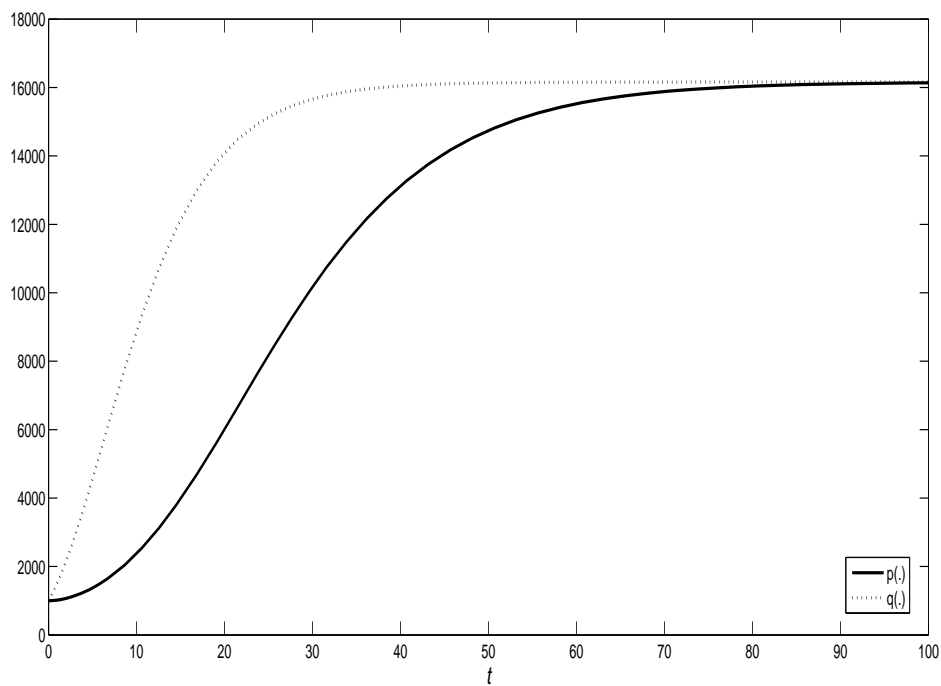
شکل ۲.۴: رفتار مدل (۹.۳) در حالت $u = 0$.



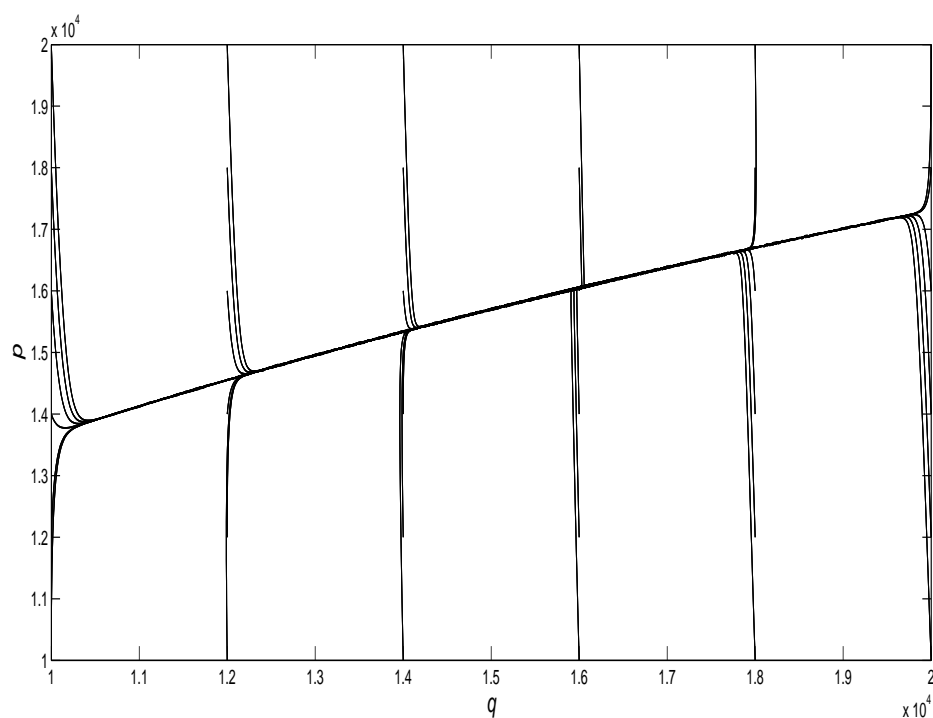
شکل ۳.۴: رفتار مدل (۱۰.۳) در حالت $u = 0$.



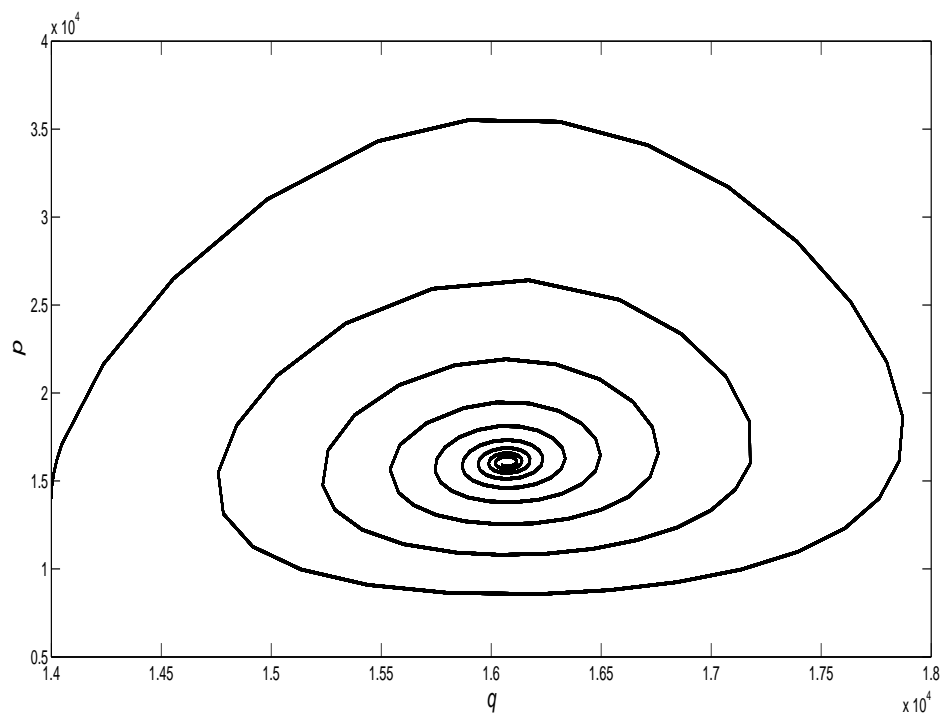
شکل ۴.۴: رفتار مدل (۱۱.۳) در حالت $u = 0$.



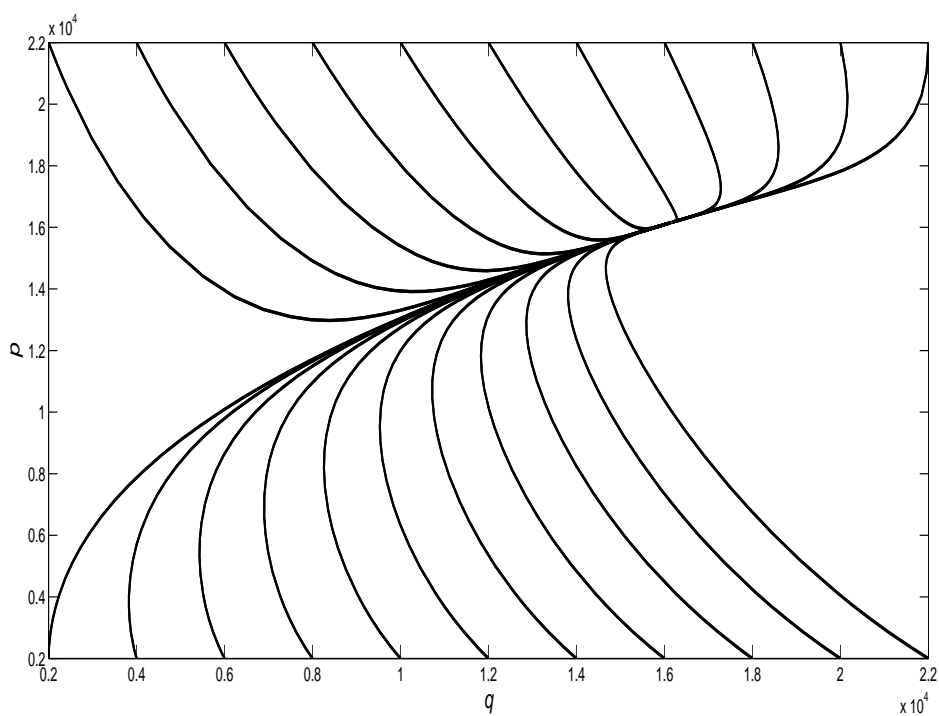
شکل ۵.۴: رفتار مدل (۱۲.۳) در حالت $u = 0$.



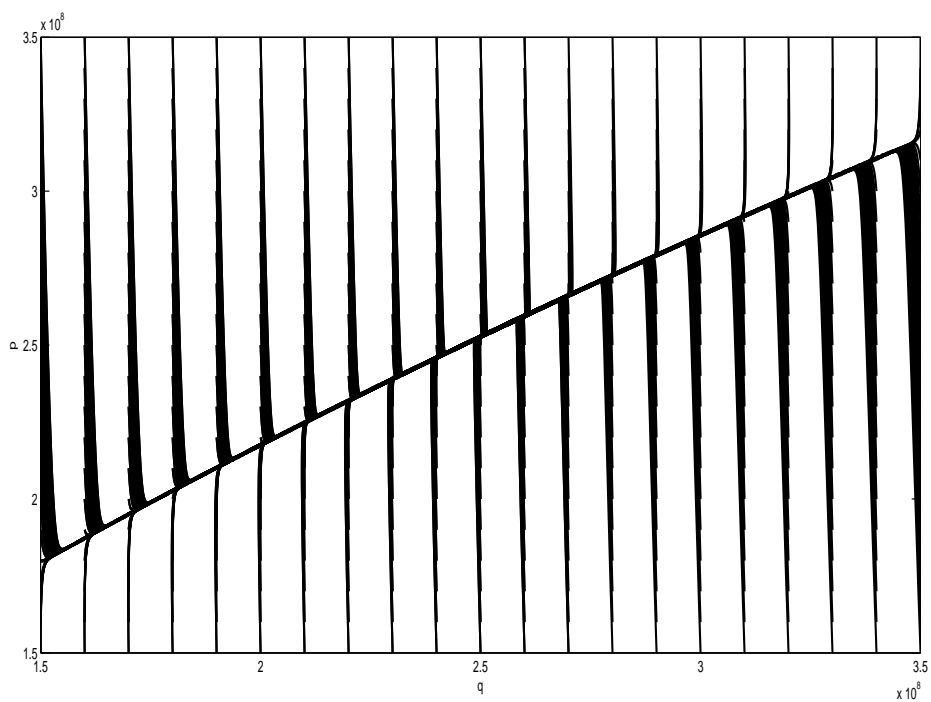
شکل ۶.۴: صفحه فاز مدل (۸.۳) در حالت $u = 0$.



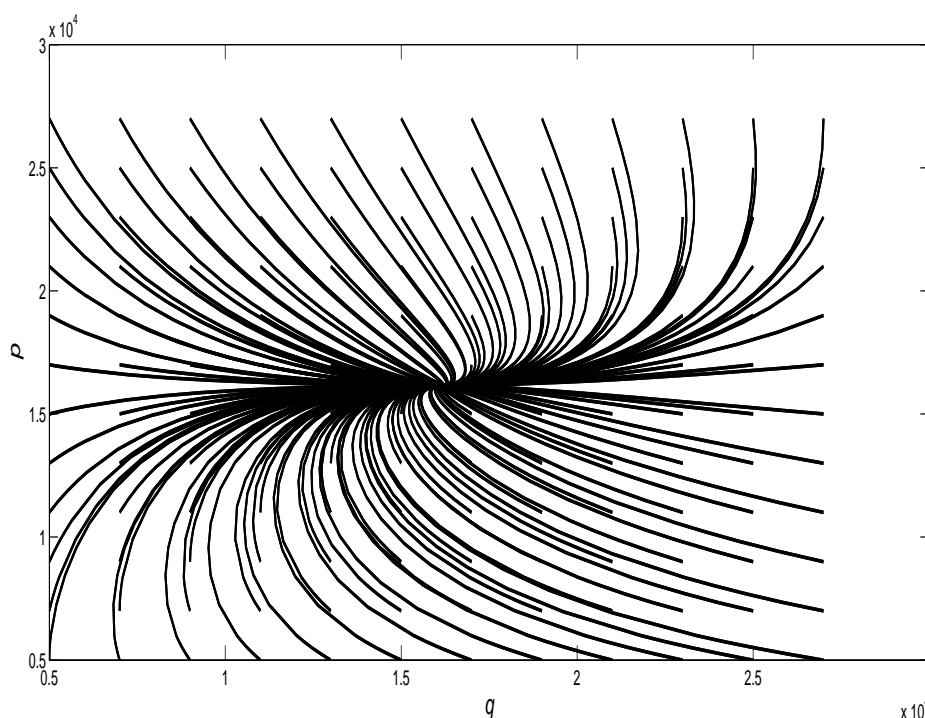
شکل ۷.۴: صفحه فاز مدل (۹.۳) در حالت $u = 0$.



شکل ۸.۴: صفحه فاز مدل (۱۰.۳) در حالت $u = 0$.



شکل ۹.۴: صفحه فاز مدل (۱۱.۳) در حالت $u = 0$.



شکل ۱۰.۴: صفحه فاز مدل (۱۲.۳) در حالت $u = 0$.

تحلیل نمودارها: در اینجا با استفاده از مقادیر در نظر گرفته شده برای هر کدام از پارامترها و همچنین فرمول نقطه تعادل هر مدل، نمودار و صفحه فاز مربوط به مدل‌ها را رسم کرده ایم و همانطور که در نمودارها می‌بینیم هر نمودار به نقطه تعادلش که در جدول (۱.۴) مشخص شده است میل می‌کند.

۳.۴ حالت $u = c$ (درمان با اعمال داروی ثابت)

۱.۳.۴ نقاط تعادل در حالت $u = c$

در اینجا رفتار تومور را در حالت کنترل ثابت یعنی دوز داروی ثابت بررسی می‌کنیم. در واقع هدف این است که برای رسیدن به یک حجم تومور مشخص، داروی ثابت مورد نیاز مشخص شود و کنترل مربوطه را به دست بیاوریم. روند کار برای به دست آوردن این مقدار ثابت به این شکل است که فرض می‌کنیم $p = q = y$ و سپس برای همه مدل‌ها (مدل‌های (۱۲.۳) - (۸.۳)) معادله‌ی دوم یعنی \dot{q} را مساوی صفر قرار می‌دهیم و y را به دست می‌آوریم، آن‌گاه با مشخص کردن y مقدار u را به دست می‌آوریم. برای مدل اول با توجه به معادله دوم آن یعنی \dot{q} داریم:

$$\dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta uq = 0 \Rightarrow \dot{y} = by - dy^{\frac{\alpha}{\alpha-1}} - \eta u y - \mu y = y(b - dy^{\frac{\alpha}{\alpha-1}} - \eta u - \mu) = 0.$$

چون $y > 0$ پس:

$$b - dy^{\frac{1}{\alpha}} - \eta u - \mu = 0 \Rightarrow y = \left(\frac{b - \mu - \eta u}{d} \right)^{\frac{1}{\alpha}}. \quad (47.4)$$

حال با فرض معلوم بودن y می‌توان c موردنظر را به دست آورد. که فرم کلی c برای سیستم اول به شکل زیر به دست می‌آید:

$$b - y^{\frac{1}{\alpha}} - \eta u - \mu = 0 \Rightarrow c = \frac{b - dy^{\frac{1}{\alpha}} - \mu}{\eta}.$$

معادله‌های y و c مدل دوم همانند مدل اول است.

برای مدل سوم با توجه به معادله دوم آن (\dot{q}) داریم:

$$\begin{aligned} \dot{q} = bp^{\frac{1}{\alpha}} - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta u q = 0 &\Rightarrow \dot{y} = by^{\frac{1}{\alpha}} - dy^{\frac{1}{\alpha}} - \mu y - \eta u y = 0 \\ \Rightarrow y \left(by^{\frac{1}{\alpha}-1} - dy^{\frac{1}{\alpha}-1} - \mu - \eta u \right) = 0 &\Rightarrow by^{\frac{1}{\alpha}-1} - dy^{\frac{1}{\alpha}-1} - \mu - \eta u = 0. \end{aligned}$$

حال با فرض معلوم بودن y ، c موردنظر به شکل زیر به دست می‌آید:

$$c = \frac{by^{\frac{1}{\alpha}-1} - dy^{\frac{1}{\alpha}-1} - \mu}{\eta}.$$

با توجه به معادله دوم (\dot{q}) مدل پنجم، معادله‌های y و c برای مدل پنجم مانند مدل سوم به دست می‌آید.

برای مدل چهارم با توجه به معادله دوم آن (\dot{q}) داریم:

$$\begin{aligned} \dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta u q = 0 &\Rightarrow \dot{y} = by - dy^{\frac{1}{\alpha}} - \mu y - \eta u y = y \left(b - dy^{\frac{1}{\alpha}-1} - \mu - \eta u \right) = 0 \\ \Rightarrow b - dy^{\frac{1}{\alpha}-1} - \mu - \eta u = 0 &\Rightarrow y = \left(\frac{b - \mu - \eta u}{d} \right)^{\frac{1}{\alpha}}. \end{aligned}$$

حال با فرض معلوم بودن y ، c موردنظر به شکل زیر به دست می‌آید:

$$b - dy^{\frac{1}{\alpha}-1} - \mu - \eta u = 0 \Rightarrow c = \frac{b - dy^{\frac{1}{\alpha}-1} - \mu}{\eta}.$$

مثال عددی:

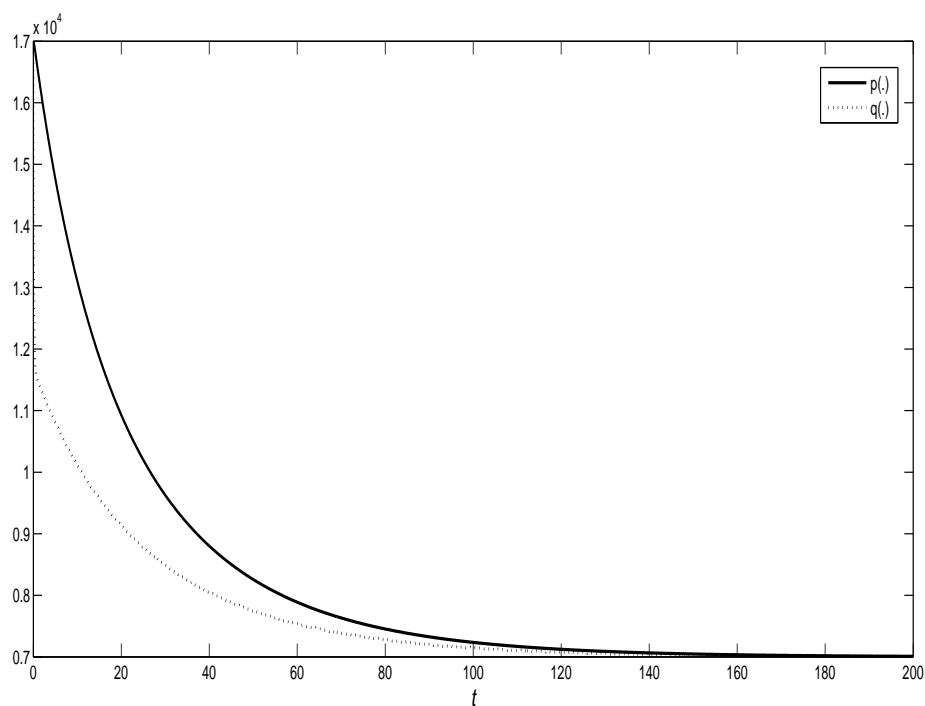
در این جا مقدار دارو را برای رسیدن به حجم مشخصی از تومور به دست می‌آوریم. در واقع می‌خواهیم مقدار دارویی را به دست آوریم که به ازای آن حجم اولیه تومور که برابر $p_0 = q_0 = 17000$ گرفته ایم را به $y = 7000$ برسانیم. اندازه پارامترها را در این جا به شکل جدول (۲.۴) در نظر می‌گیریم و u با استفاده از جدول (۲.۴) حساب می‌کنیم که به صورت جدول (۳.۴) است. همچنین نمودار رفتار مدل‌ها و صفحه فاز آن‌ها با $y = 7000$ و u (مشخص شده در جدول (۳.۴)) را رسم می‌کنیم [۳۱]، [۳۲].

جدول ۲.۴: مقادیر پارامترها برای حالت $(u = c)$

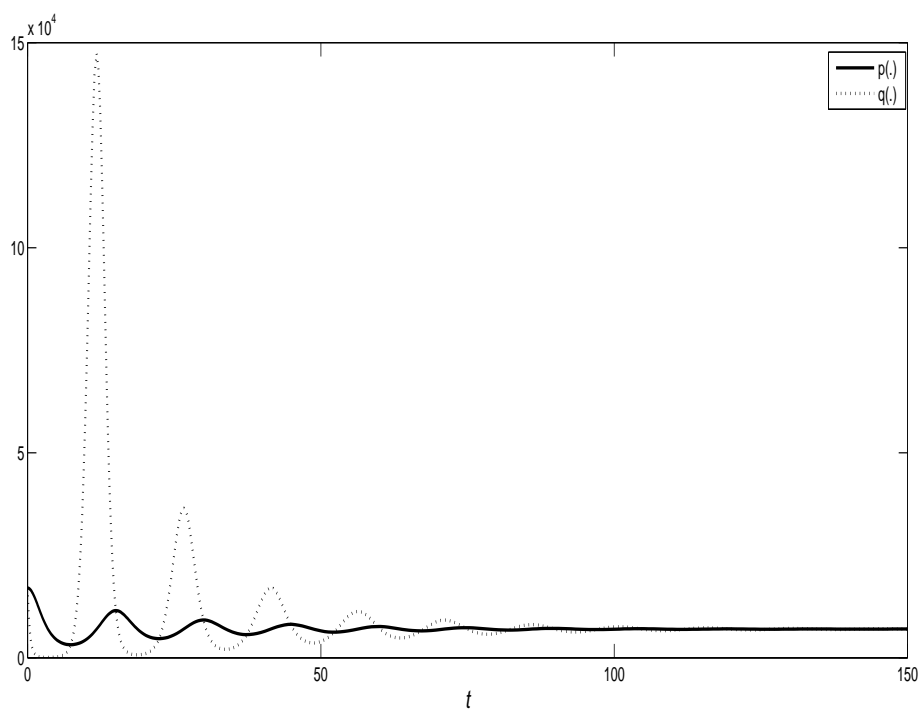
پارامترها	η	μ	d	b	y
مقادیر	۰/۱۵	۰/۰۲	۰/۰۰۸۷۳	۵/۱۸۵	۷۰۰۰

جدول ۳.۴: مقادیر $u = c$ مورد نیاز برای رسیدن به $p_e = q_e = y = ۷۰۰۰$

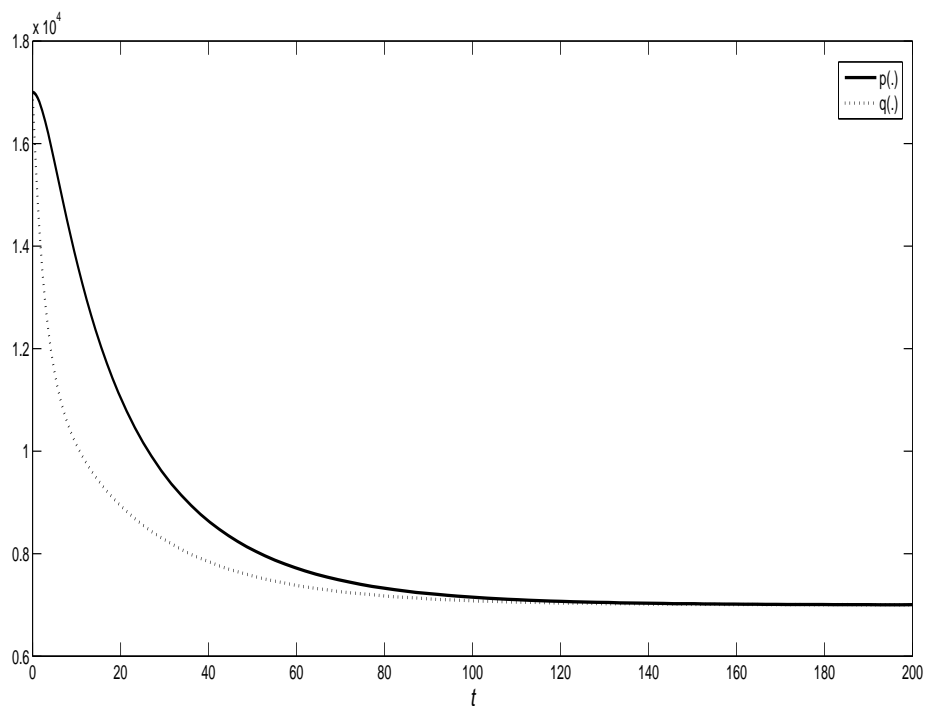
سیتم	مقدار u
۱	۲/۶۳۵۴۲۶۱
۲	۲/۶۳۵۴۲۶۱
۳	۰/۷۷۲۱۶۳۴
۴	۳۷/۷۵۳۳۴۰
۵	۰/۷۷۲۱۶۳۴



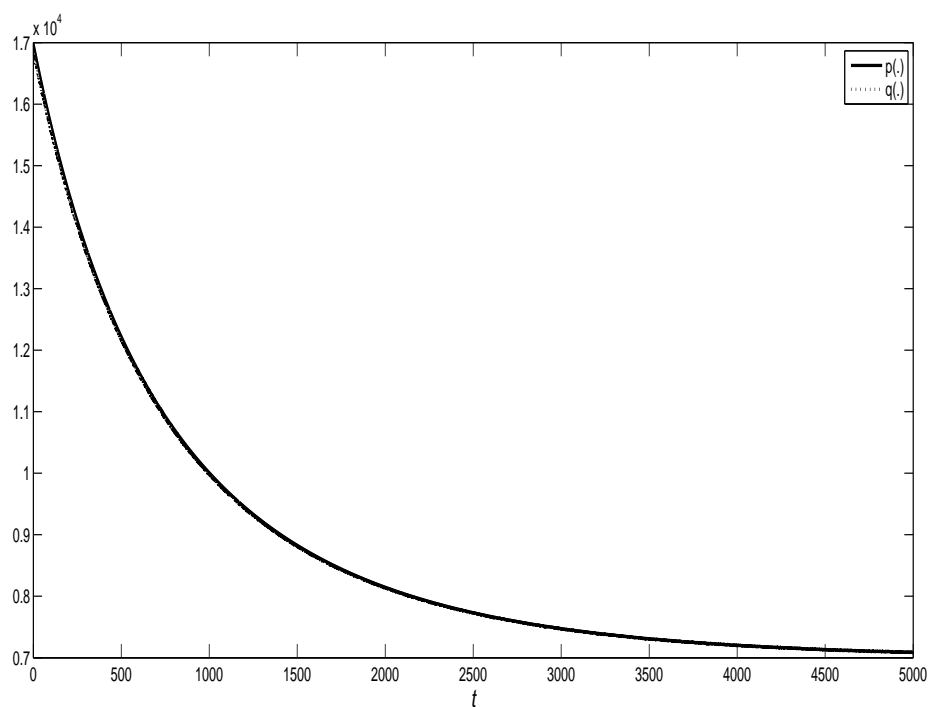
شکل ۱۱.۴: رفتار مدل (۸.۳) در حالت $u = c$.



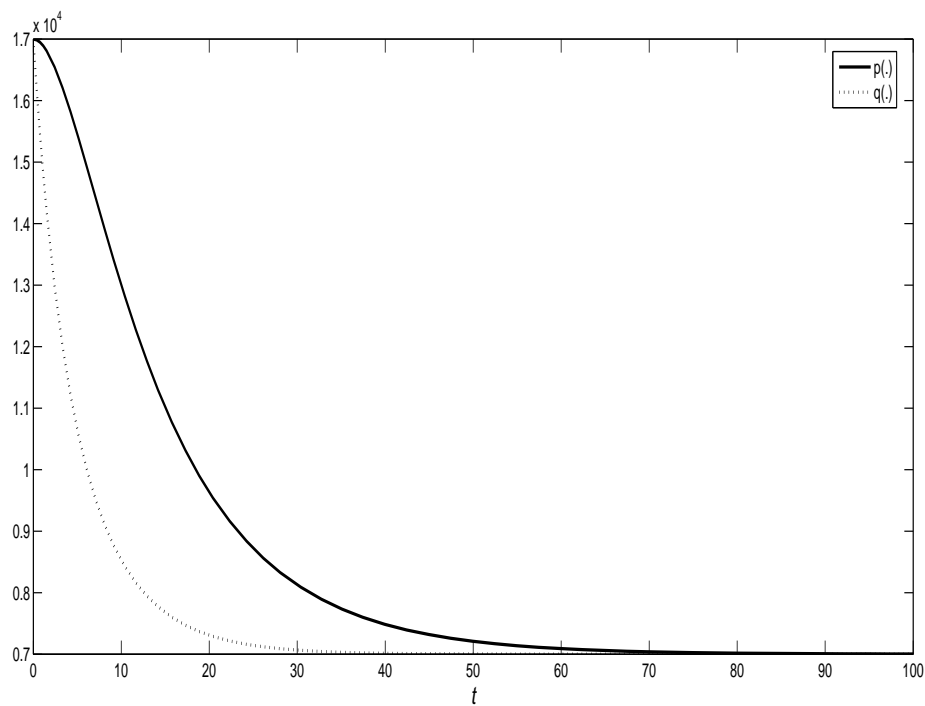
شکل ۱۲.۴: رفتار مدل (۹.۳) در حالت $u = c$.



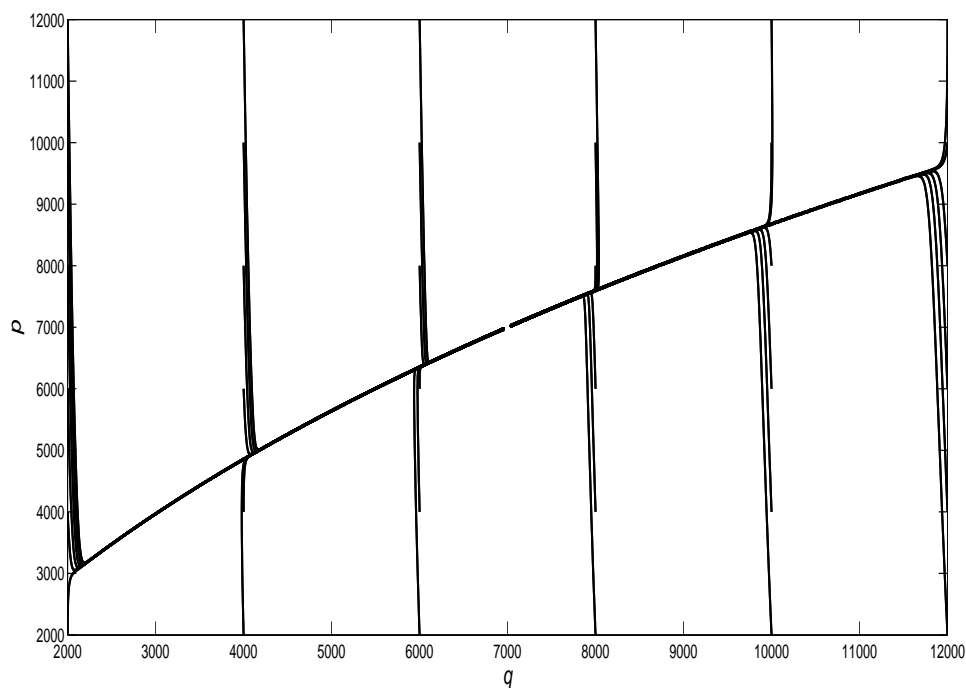
شکل ۱۳.۴: رفتار مدل (۱۰.۳) در حالت $u = c$.



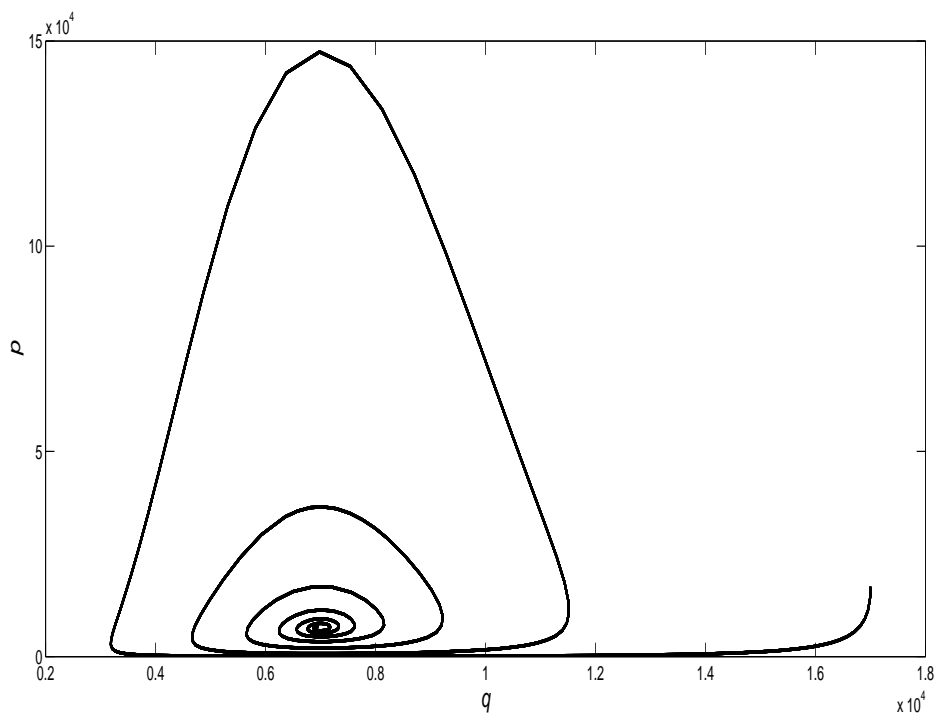
شکل ۱۴.۴: رفتار مدل (۱۱.۳) در حالت $u = c$.



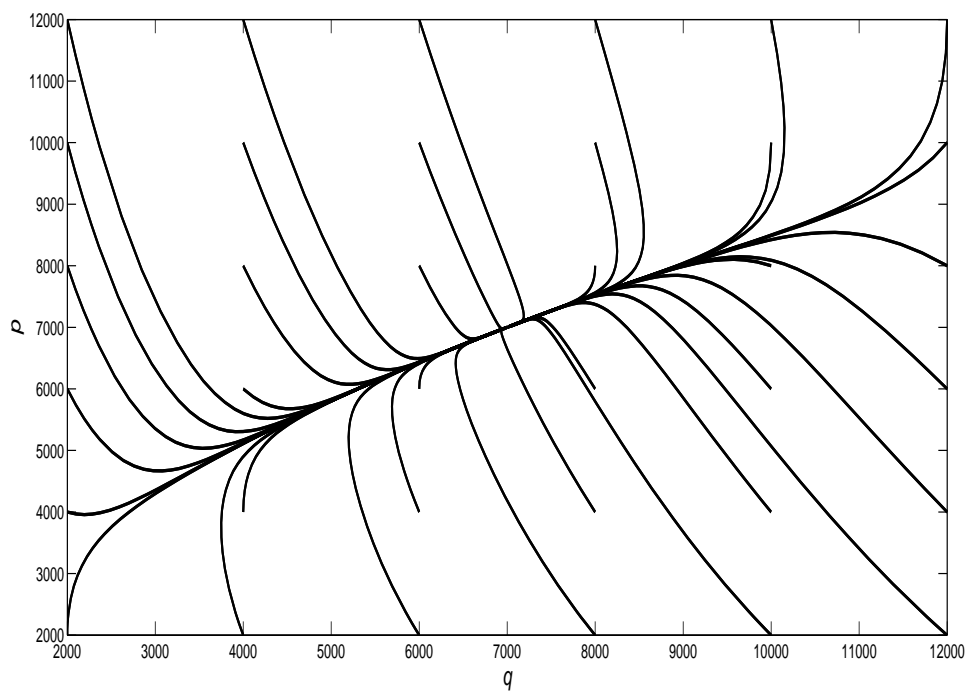
شکل ۱۵.۴: رفتار مدل (۱۲.۳) در حالت $u = c$.



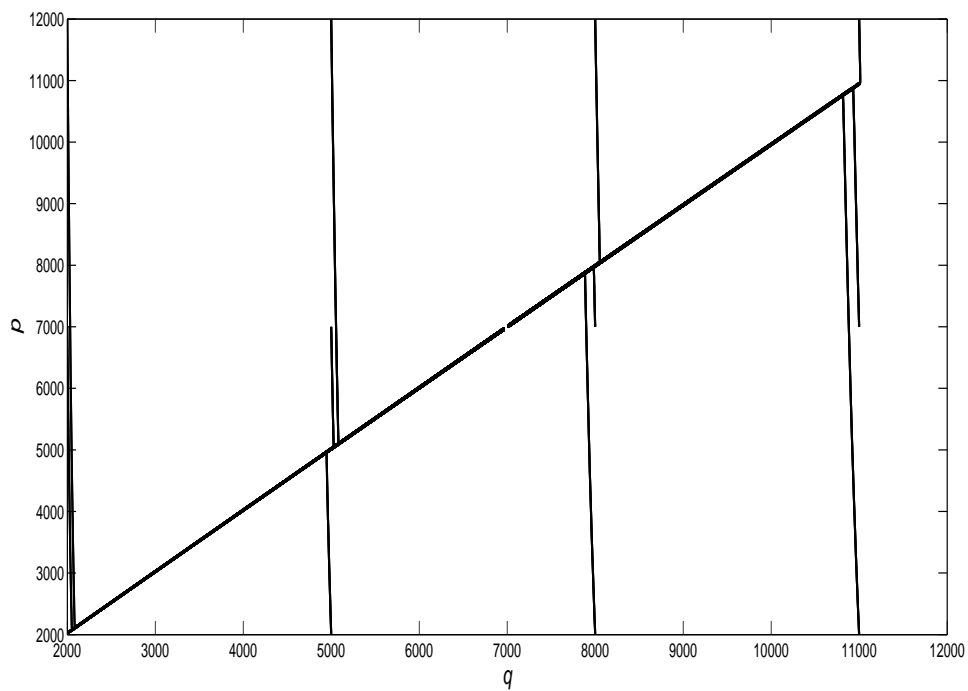
شکل ۱۶.۴: صفحه فاز مدل (۸.۳) در حالت $u = c$.



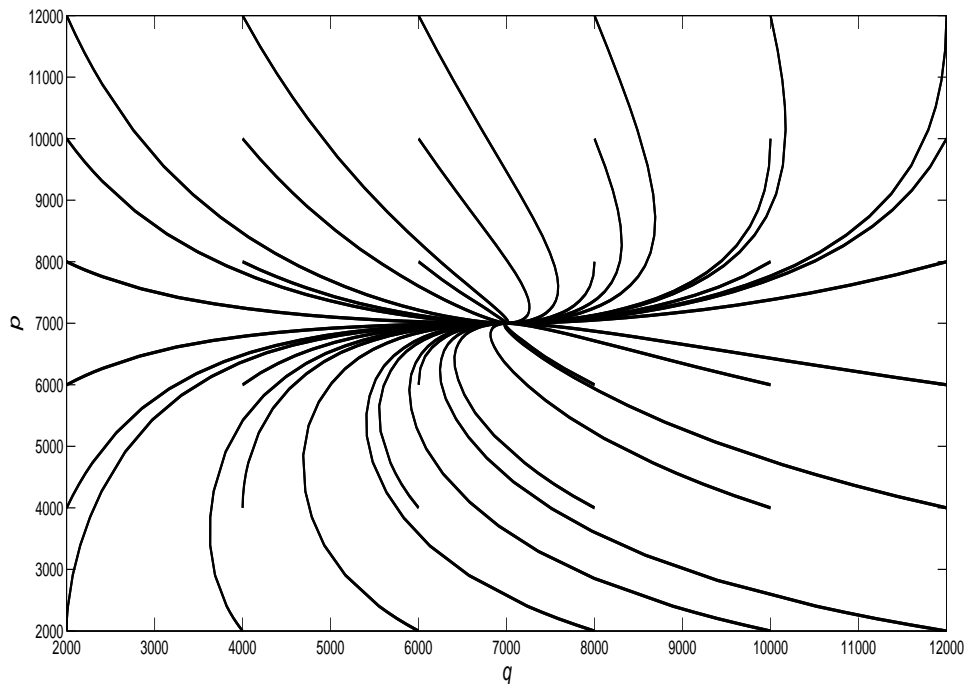
شکل ۱۷.۴: صفحه فاز مدل (۹.۳) در حالت $u = c$.



شکل ۱۸.۴: صفحه فاز مدل (۱۰.۳) در حالت $u = c$.



شکل ۱۹.۴: صفحه فاز مدل (۱۱.۳) در حالت $u = c$.



شکل ۲۰.۴: صفحه فاز مدل (۱۲.۳) در حالت $u = c$.

تحلیل نمودارها: در این حالت ابتدا با استفاده از مقادیر در نظر گرفته شده برای پارامترها و فرمول نقاط تعادل هر مدل و با در نظر گرفتن y ثابت، مقدار دارو برای هر مدل را برای کاهش حجم تومور از ۱۷۰۰۰ به ۷۰۰۰ به دست آوردیم. آن گاه نمودار مربوط به هر مدل را با c معادلش (مقدار دارو) رسم کردیم و میبینیم که به همان نقطه تعادل $y = ۷۰۰۰$ می‌رسیم.

۴.۴ حالت $u = -(k_1 p + k_2 q)$

۱.۴.۴ نقاط تعادل در حالت $u = -(k_1 p + k_2 q)$

در این حالت رفتار تومور را در صورتی که دوز دارو را با تابعی بصورت $u = -(k_1 p + k_2 q)$ مشخص کنیم نشان می‌دهد. در این حالت با قرار دادن $p = q = y$ و $u = -(k_1 p + k_2 q)$ مدل‌ها را معادل‌سازی می‌کنیم و سپس با استفاده از تغییر پارامترهای زیر معادله‌ها را ساده

کرده و نقاط تعادل را به دست می‌آوریم [۲۹]:

$$\begin{cases} c_1 = \frac{-d}{\eta}, \\ c_2 = k_1 + k_2, \\ c_3 = \frac{b}{\eta}, \\ c_4 = \frac{-\mu}{\eta}. \end{cases} \quad (۴۸.۴)$$

روند را برای مدل اول توضیح می‌دهیم و برای بقیه مدل‌ها به شکل مشابه است.
برای مدل اول با توجه به \dot{q} داریم:

$$\begin{aligned} \dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{2}}q - \mu q - \eta uq = 0 &\Rightarrow \dot{y} = by - dy^{\frac{1}{2}} - \mu y + \eta y^{\frac{1}{2}}(k_1 + k_2) = 0 \\ \Rightarrow y(b - y^{\frac{1}{2}} - \mu + \eta y(k_1 + k_2)) = 0 &\Rightarrow b - y^{\frac{1}{2}} - \mu + \eta y(k_1 + k_2) = 0. \end{aligned}$$

حال با استفاده از تغییر متغیرهای (۴۸.۴) داریم:

$$\frac{b}{\eta} - \frac{d}{\eta}y^{\frac{1}{2}} - \frac{\mu}{\eta} + y(k_1 + k_2) = 0 \Rightarrow c_1 y^{\frac{1}{2}} + c_2 y + c_3 + c_4 = 0.$$

از حل عددی معادله فوق می‌توان به نقطه تعادل y رسید. واضح است که معادله دوم هم همانند معادله اول می‌شود.
برای مدل سوم داریم:

$$\begin{aligned} \dot{q} = bp^{\frac{1}{2}} - dp^{\frac{1}{2}}q - \mu q - \eta uq = 0 \\ \Rightarrow \dot{y} = by^{\frac{1}{2}} - dy^{\frac{1}{2}} - \mu y - \eta y^{\frac{1}{2}}(k_1 + k_2) = y(by^{\frac{-1}{2}} - dy^{\frac{-1}{2}} - \mu - \eta y^{\frac{1}{2}}(k_1 + k_2)) = 0 \\ \Rightarrow (by^{\frac{-1}{2}} - dy^{\frac{-1}{2}} - \mu - \eta y^{\frac{1}{2}}(k_1 + k_2)) = 0 \Rightarrow c_1 y^{\frac{-1}{2}} + c_2 y + c_3 y^{\frac{1}{2}} + c_4 = 0. \end{aligned}$$

از حل عددی معادله فوق می‌توان به نقطه تعادل y برای مدل (۱۰.۳) رسید.
نقطه تعادل برای مدل پنجم مشابه مدل سوم می‌شود.
همچنین برای مدل چهارم داریم:

$$\begin{aligned} \dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{2}}q - \mu q - \eta uq = 0 &\Rightarrow \dot{y} = by - dy^{\frac{1}{2}} - \mu y - \eta y^{\frac{1}{2}}(k_1 + k_2) = 0 \\ \Rightarrow y(b - dy^{\frac{-1}{2}} - \mu - \eta y^{\frac{1}{2}}(k_1 + k_2)) = b - dy^{\frac{-1}{2}} - \mu - \eta y^{\frac{1}{2}}(k_1 + k_2) = 0 \\ \Rightarrow c_1 y^{\frac{-1}{2}} + c_2 y + c_3 + c_4 = 0. \end{aligned}$$

با حل عددی معادله فوق نسبت به y می‌توان به نقطه تعادل y برای مدل (۱۱.۳) رسید.
مدل پنجم:

برای مدل پنجم باتوجه به \dot{q} داریم:

$$\begin{aligned} \dot{q} &= bq^{\frac{1}{3}} - dq^{\frac{4}{3}} - \mu q - \eta u q = 0 \\ \Rightarrow \dot{y} &= by^{\frac{1}{3}} - dy^{\frac{4}{3}} - \mu y - \eta y^2 (k_1 + k_2) = y(by^{\frac{-1}{3}} - dy^{\frac{1}{3}} - \mu - \eta y(k_1 + k_2)) = 0 \\ \Rightarrow by^{\frac{-1}{3}} - dy^{\frac{1}{3}} - \mu - \eta(k_1 + k_2) &= 0 \Rightarrow c_1 y^{\frac{1}{3}} + c_2 y + c_3 y^{\frac{-1}{3}} + c_4 = 0. \end{aligned}$$

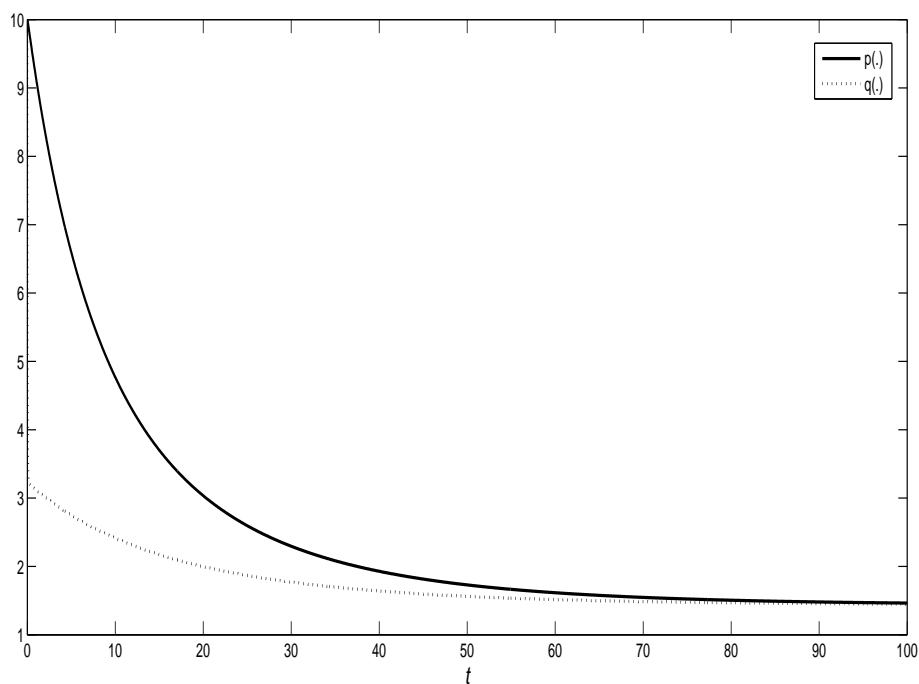
مثال عددی:

با فرض $k_1 = -5$ و $k_2 = -22$ تقاطع تعادل سیستم‌های (۸.۳) - (۱۲.۳) پس از اعمال کنترل $u = k_1 p + k_2 q$ در جدول (۶.۲.۴) نمایش داده شده است. پارامترهای مدل‌ها از جدول (۲.۴) جای‌گذاری شده‌اند. همچنین فرض کرده‌ایم $p(0) = q(0) = 17000$. نمودارهای مربوط به رفتار این سیستم‌ها در زیر آمده است:

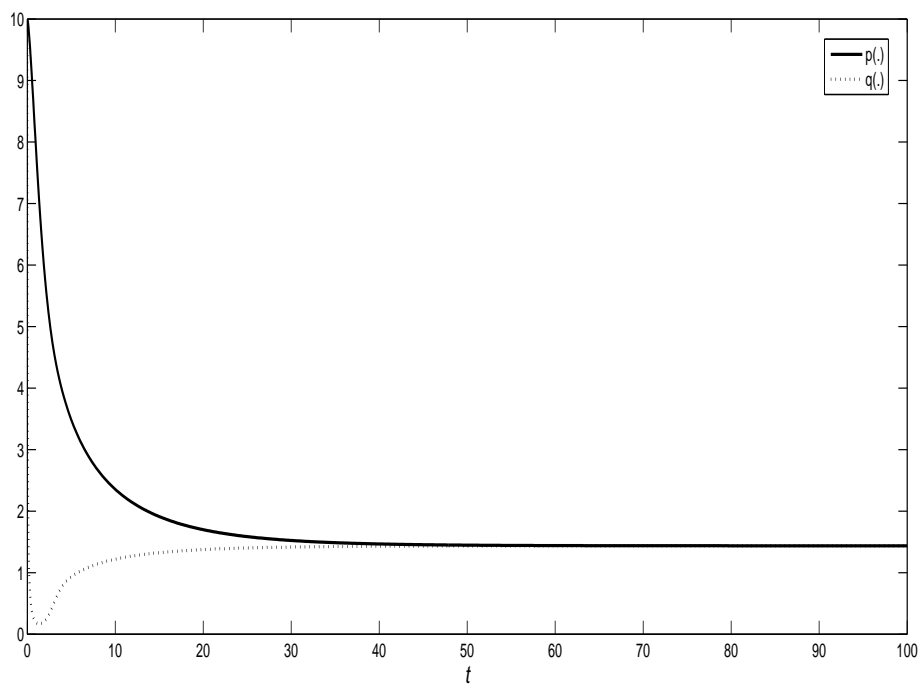
نکته ۱.۴.۴. چون p و q مثبت اند و u کنترل است و نامنفی است، بنابراین باید k_1 و k_2 منفی باشند.

جدول ۴.۴: نقاط تعادل سیستم‌ها در حالت $(u = k_1 p + k_2 q)$

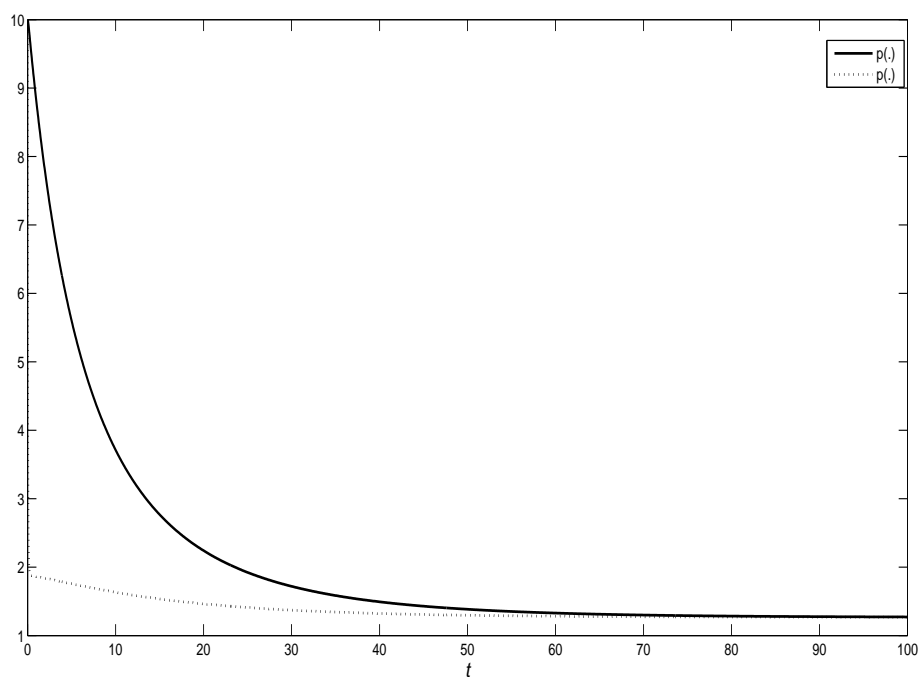
سیستم	نقطه تعادل
۱	۱/۴۳۶۸
۲	۱/۴۳۶۸
۳	۱/۳۱۲۱
۴	۱/۴۳۷۱
۵	۱/۳۱۲۱



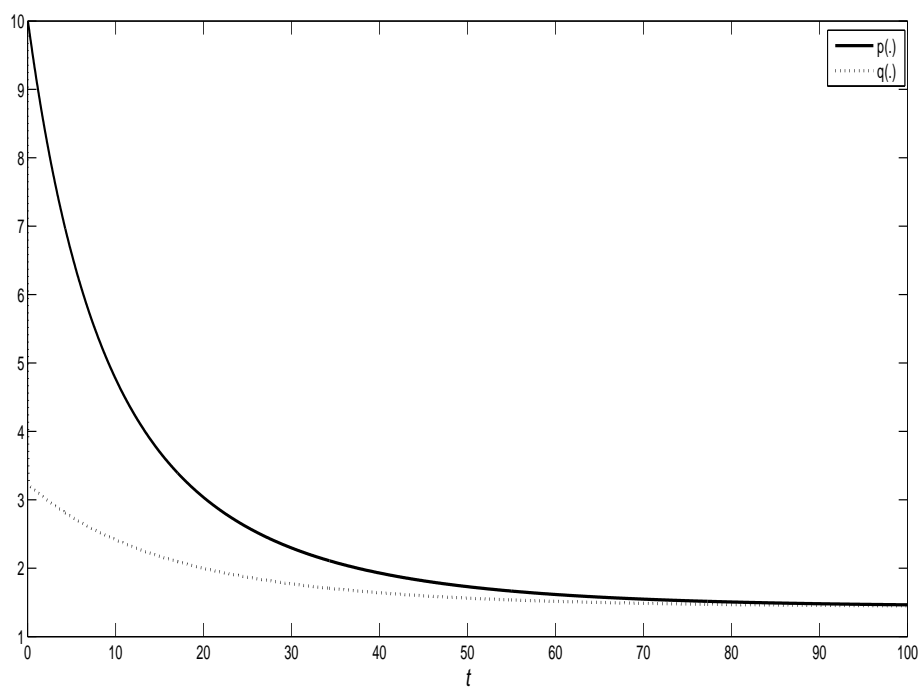
شکل ۲۱.۴: رفتار سیستم (۸.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



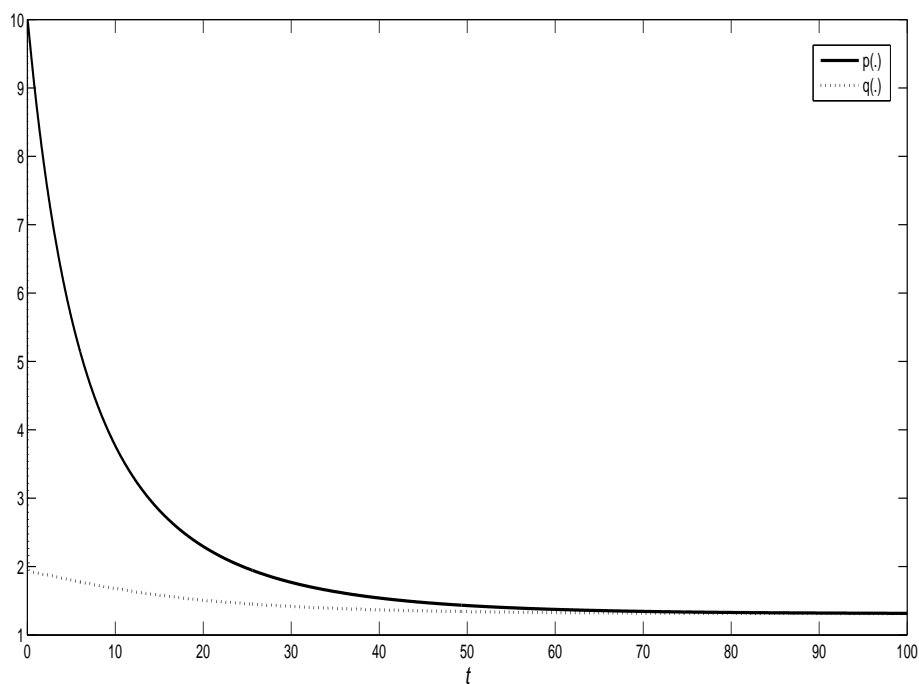
شکل ۲۲.۴: رفتار سیستم (۹.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



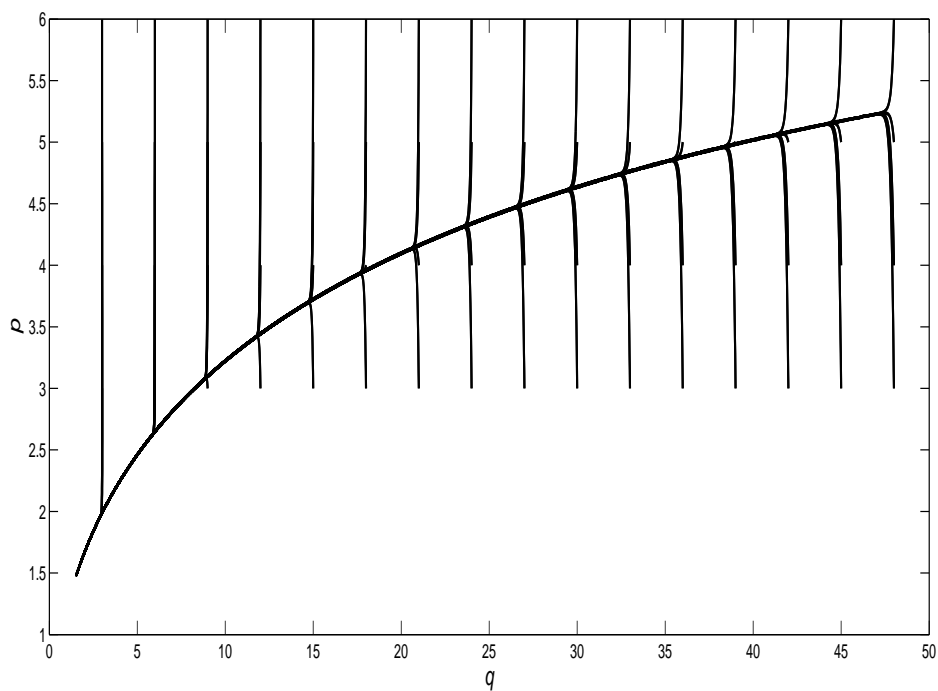
شکل ۲۳.۴: رفتار سیستم (۱۰.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



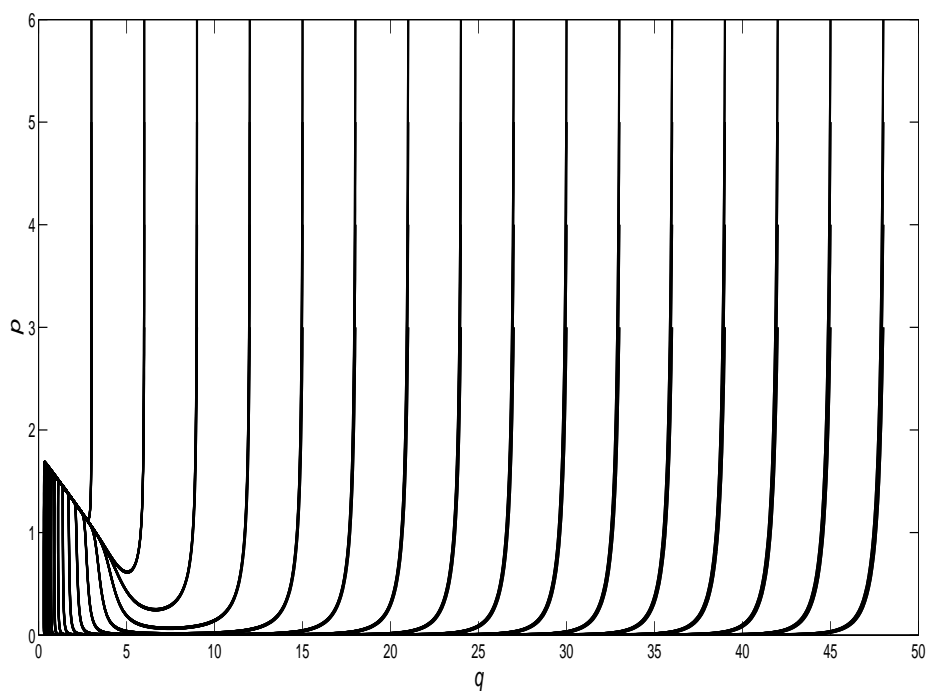
شکل ۲۴.۴: رفتار سیستم (۱۱.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



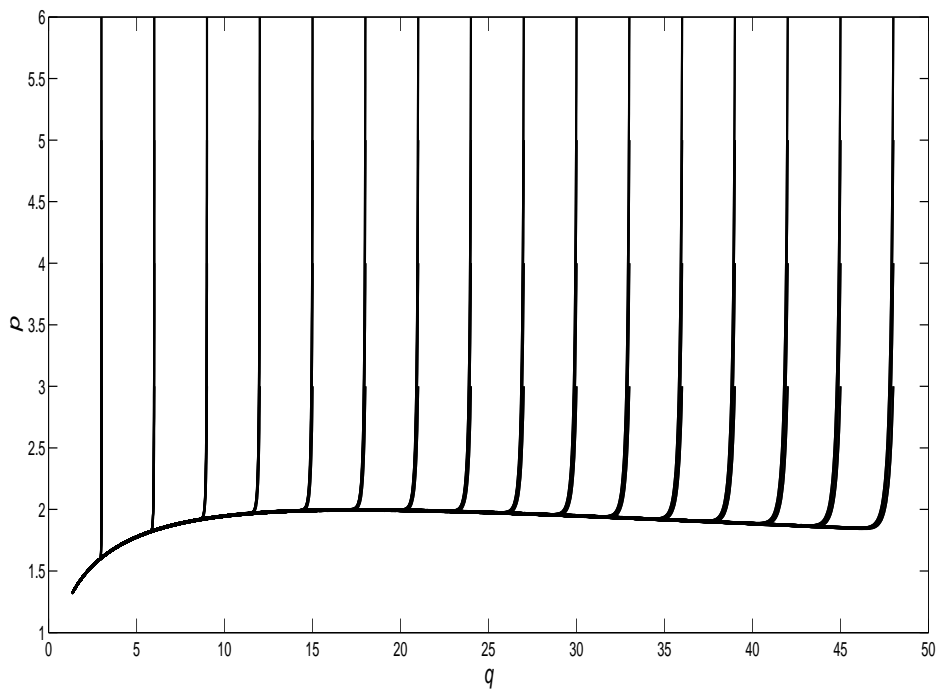
شکل ۲۵.۴: رفتار سیستم (۱۲.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



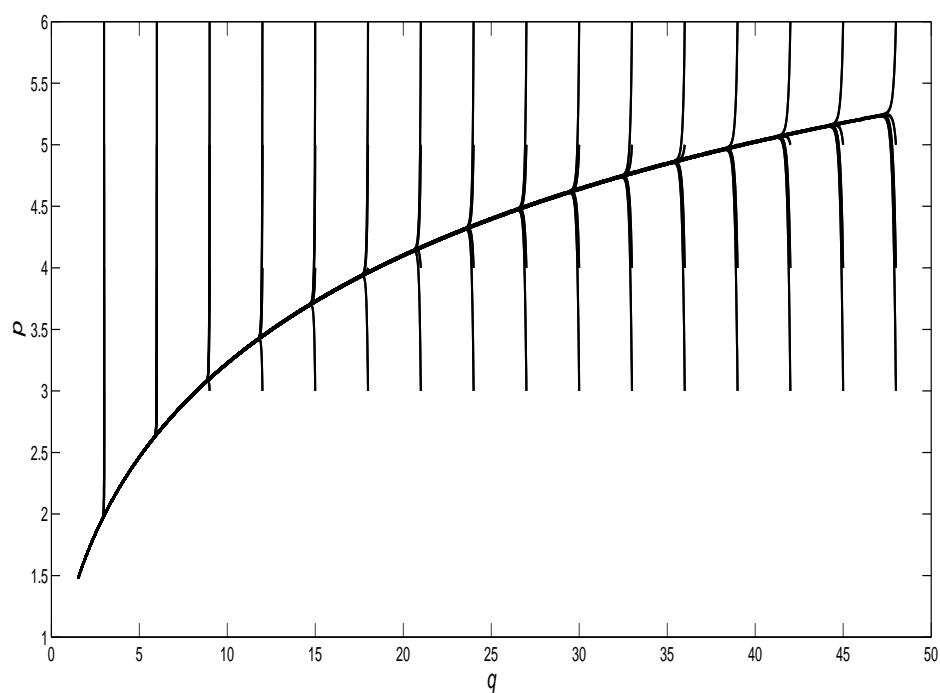
شکل ۲۶.۴: صفحه فاز مدل (۸.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



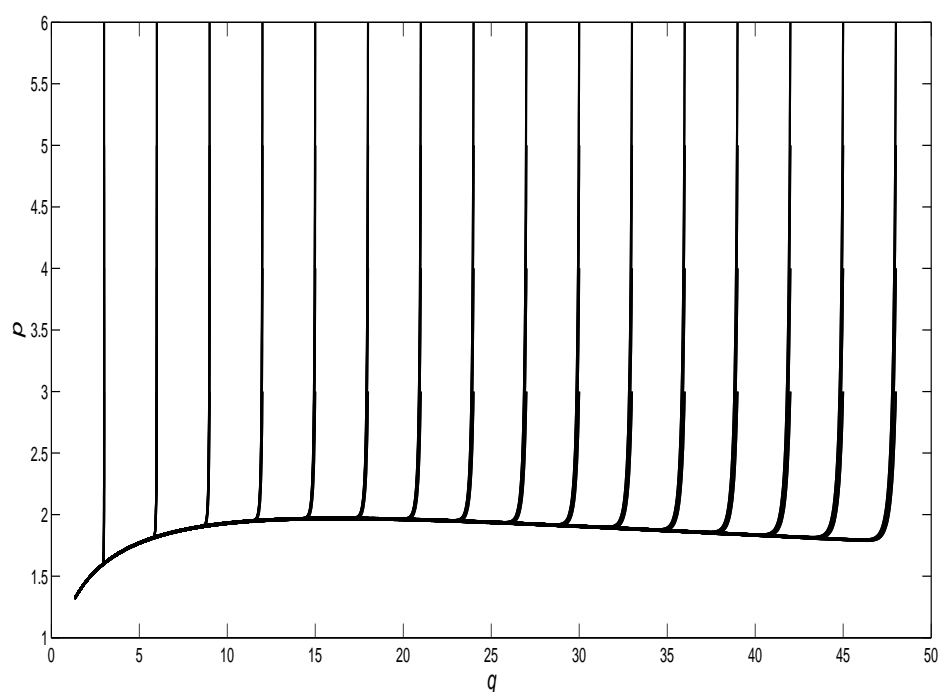
شکل ۲۷.۴: صفحه فاز مدل (۹.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



شکل ۲۸.۴: صفحه فاز مدل (۱۰.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



شکل ۲۹.۴: صفحه فاز مدل (۱۱.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.



شکل ۳۰.۴: صفحه فاز مدل (۱۲.۳) در حالت $u = -5p - 22q$.

تحلیل: همانند دو حالت قبلی میبینیم که هر نمودار به نقطه تعادل به دست آمده برای

مدل متناظرش می‌کند.

۵.۴ کنترل پذیری سیستم خطی متناظر مدل دینامیکی اول

قضیه ۱.۵.۴. $\dot{x}_{(n \times n)} = Ax_{(n \times n)} + Bu_{(n \times n)}$ کنترل پذیر است اگر و فقط اگر ماتریس

$$M_c = \begin{bmatrix} B & AB & A^2B & \dots & A^{n-1}B \end{bmatrix}. \quad (۴۹.۴)$$

رتبه کامل باشد.

حال در این جا ما به بررسی کنترل پذیری مدل اول از مدل های ضد رگزایی تومور می پردازیم. قرار می دهیم:

$$\begin{cases} f(p, q, u) = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right), \\ g(p, q, u) = bp - dp^{\frac{1}{\alpha}}q - \mu q - \eta uq. \end{cases} \quad (۵۰.۴)$$

بنابراین

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = f(X, Y, u) = f(\circ, \circ, \circ) + (X - \circ) \frac{\partial f}{\partial X}(\circ, \circ, \circ) + (Y - \circ) \frac{\partial f}{\partial Y}(\circ, \circ, \circ) \\ \quad + (u - \circ) \frac{\partial f}{\partial u}(\circ, \circ, \circ), \\ \frac{dY}{dt} = g(X, Y, u) = g(\circ, \circ, \circ) + (X - \circ) \frac{\partial g}{\partial X}(\circ, \circ, \circ) + (Y - \circ) \frac{\partial g}{\partial Y}(\circ, \circ, \circ) \\ \quad + (u - \circ) \frac{\partial g}{\partial u}(\circ, \circ, \circ). \end{cases} \quad (۵۱.۴)$$

طبق (۲۰.۴) داریم:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -X + Y, \\ \frac{dY}{dt} = \bar{b}e^{(X-Y)} - \bar{\mu} - (\bar{b} - \bar{\mu}) e^{\frac{1}{\alpha}X} - \eta u. \end{cases}$$

در نتیجه

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -X + Y, \\ \frac{dY}{dt} = g(X, Y, u) = \left(\frac{1}{\alpha}\bar{b} + \frac{1}{\alpha}\bar{\mu}\right) X + \bar{b}Y - \eta u. \end{cases} \quad (۵۲.۴)$$

بنابراین داریم:

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ \frac{1}{\bar{b}} + \frac{\mu}{\bar{b}} & \bar{b} \end{bmatrix}. \quad (53.4)$$

و

$$B = \begin{bmatrix} 0 \\ -\eta \end{bmatrix}. \quad (54.4)$$

در نتیجه

$$M_c = \begin{bmatrix} 0 & -\eta \\ -\eta & -\bar{b}\eta \end{bmatrix}. \quad (55.4)$$

و

$$|M_c| = -\eta^2 \neq 0. \quad (56.4)$$

پس طبق قضیه (۱.۵.۴) این مدل کنترل پذیر است.

فصل ۵

کنترل بهینه مدل‌های ضد‌گزایی

۱.۵ مقدمه

در این فصل ابتدا درمان (کنترل) را بر حسب عامل ضد‌گزایی به مدل اضافه می‌کنیم. متغیر u نشان‌دهنده‌ی این کنترل در سیستم می‌باشد و عبارت ηu توصیف‌کننده‌ی کاهش واسکولاتور است که از دینامیک برای ظرفیت حمل (انتقال) کم شده است. در این جا افق زمانی مشخص $[0, T]$ وجود ندارد بلکه زمان پایانی T آزاد است ($T \in [0, \infty)$) و فقط هنگامی زمان را نشان می‌دهیم که حداقل حجم تومور جزء اهداف مسأله است. چنین مدل‌سازی توسط ارگان^۱، کامفوسن^۲ و وین^۳ در [۱۷] در نظر گرفته شده و یک جایگزین مهم برای مدل‌سازی‌های اولیه افق درمانی محدود ارائه می‌دهد. تغییرات گوناگونی درباره‌ی مدل‌سازی وجود دارد که در نظر گرفته می‌شوند و باعث می‌شوند تا بتوان با استفاده از روش‌های مشابه که برخی در این جا مطرح خواهد شد فقط با استفاده بسیار محدود در ساختار تمام مسائل را حل کرد.

مسأله ۱.۱.۵. مسئله کنترل بهینه زیر را برای مسئله تک درمانی ضد‌گزایی در نظر می‌گیریم:

^۱Ergun

^۲Camphausen

^۳Wein

$$\begin{aligned} \min \quad & p(T) \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right) & , \quad \circ \leq t \leq T, \\ \dot{q} = S(p, q) - I(p, q) - \mu q - \eta u q & , \quad \circ \leq t \leq T, \\ \circ \leq u(t) \leq u_{max} & , \quad \circ \leq t \leq T, \\ \int_{\circ}^T u(t) dt \leq A & , \\ p(\circ) = p_{\circ} \quad , \quad q(\circ) = q_{\circ} & . \end{cases} \end{aligned} \quad (1.5)$$

در مسأله کنترل بهینه فوق زمان نهایی T مجهول است و $p(T)$ حجم نهایی تومور، $u(\circ)$ متغیر کنترل (متغیر بازدارنده)، u_{max} حداکثر مقدار متغیر در هر لحظه و قید $\circ \leq \int_{\circ}^T u(t) dt \leq A$ مقدار کل بازدارنده‌های ضدگرزایی را نشان می‌دهد که در آن A یک ثابت معلوم است $u: [\circ, T] \rightarrow [\circ, u_{max}]$. این مسأله را با تعریف متغیر جدید y به صورت

$$y(t) = \int_{\circ}^t u(\tau) d\tau \quad , \quad y(\circ) = \circ, \quad (2.5)$$

به مسأله کنترل بهینه معادل زیر تبدیل می‌کنیم:

$$\begin{aligned} \min \quad & p(T) \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right) & , \quad \circ \leq t \leq T, \\ \dot{q} = S(p, q) - I(p, q) - \mu q - \eta u q & , \quad \circ \leq t \leq T, \\ \dot{y} = u & , \quad \circ \leq t \leq T, \\ \circ \leq u(t) \leq u_{max} \quad , \quad \circ \leq y(t) \leq y_{max} = A & , \\ p(\circ) = p_{\circ} \quad , \quad q(\circ) = q_{\circ} \quad , \quad y(\circ) = \circ & . \end{cases} \end{aligned} \quad (3.5)$$

باتوجه به مدل‌سازی مسأله واضح است که یک شرط برای این که سیستم به درستی موقعیت بیولوژیکی اولیه را نشان دهد این است که متغیرهای p و q مثبت باقی بمانند. این روند برای هر کدام از مدل‌های اول تا پنجم برقرار است و هنگامی که آن را در سیستم‌های ویژه مورد توجه قرار می‌دهیم، تأیید خواهد شد.

فرض زیر را درباره‌ی دینامیک مطرح می‌کنیم:

فرض (۱) در وضعیت شبه پایدار (یعنی در قطر $p = q$)، کران بالایی u_{max} کنترل برای غلبه بر تعادل ویژه بین عبارات تحریک‌کنندگی و بازدارندگی درونی به اندازه کافی بزرگ است یعنی برای هر $q > \circ$ داریم:

$$S(q, q) - I(q, q) < (\eta u_{max} + \mu)q. \quad (4.5)$$

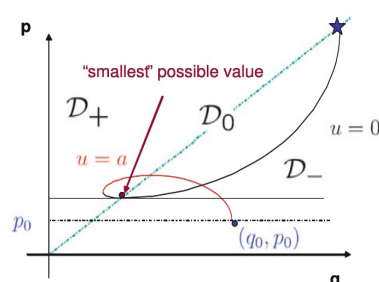
در امتداد فرمول مربوط به قطر که این شرط تأیید نشده است، تأثیرات تحریک کنندگی بسیار قوی‌اند و با استفاده از ماکسیمم دوز (مقدار مصرف) یعنی u_{max} کاهش حجم تومور به‌طور موضعی امکان‌پذیر نیست. اساساً فرض می‌کنیم که ماکزیمم تراکم (حجم) برای عامل آنتی‌آنژیوژنی برای غلبه بر تحریک کننده ویژه درونی در حالت تعادل به اندازه کافی بزرگ است.

یک نتیجه این است که حجم تومور همیشه در ناحیه $D_+ = \{(p, q) : p > q\}$ در حال کاهش و در ناحیه $D_- = \{(p, q) : p < q\}$ در حال افزایش است. این روند برخی حالت‌های کاهش را در مدل‌سازی مسئله به‌وجود می‌آورد که از لحاظ پزشکی چندان مرتبط نیستند و آن‌ها را در آنالیزمان در نظر نمی‌گیریم. اساساً این حالت برای شرایط اولیه‌ی (p_0, q_0) که تأیید می‌کند $q_0 \gg p_0$ است (زمانی که مقدار کلی A یعنی بازدارنده‌های آنژیوژنی بسیار کوچک است). رخ می‌دهد. در چنین شرایطی در ابتدا حجم تومور همیشه افزایش می‌یابد تا این‌که قطر $D_0 = \{(p, q) : p = q\}$ قطع شود. سپس حجم تومور را می‌توان کاهش داد. اما اگر A بسیار کوچک باشد، حداقل مقدار که قابل تحقق خواهد بود نسبت به p_0 بزرگ‌تر خواهد بود، در این صورت حجم تومور با p_0 مساوی است و در $T = 0$ به‌دست می‌آید. به‌وضوح از لحاظ ریاضی حل بهینه مسئله (۳.۵) ساده نیست. برای مثال اگر دوز کامل $u = u_{max}$ ارائه شود تا اینکه تمام بازدارنده‌ها به پایان برسند آن‌گاه این روش بهترین شیوه انجام این کار نیست.

تعریف ۱.۱.۵. [۹] (داده‌های اولیه ایده‌آل) داده‌های اولیه‌ی (p_0, q_0, A) برای مسأله کنترل بهینه (۳.۵) ایده‌آل نامیده می‌شوند هرگاه یک تابع کنترل بهینه u^* برای رسیدن به مقدار تابع هدف بهتر از p_0 وجود داشته باشد (یعنی رسیدن به مقدار تابع هدف بهتر از p_0 امکان‌پذیر باشد).

تذکر ۱.۱.۵. [۹] توجه دارید که اینکه داده‌های (p_0, q_0, A) ایده‌آل هستند یا نه به سیستم مورد نظر بستگی دارد. به هر حال هر نوع شرایط اولیه (p_0, q_0) که $p_0 \geq q_0$ یعنی در مجموعه‌ی $D_+ = \{(p, q) : p > q\}$ یا قطر $D_0 = \{(p, q) : p = q\}$ قرار بگیرد، ایده‌آل هستند. این می‌تواند برای برخی از شرایط اولیه در $D_- = \{(p, q) : p < q\}$ نیز برقرار باشد.

تذکر ۲.۱.۵. [۹] توجه دارید که اگر (p_0, q_0, A) ایده‌آل نباشند آن‌گاه رسیدن به مقدار تابع هدف بهتر از p_0 وجود ندارد و بنابراین در جواب بهینه داریم $T^* = 0$.



شکل ۱.۵: طرحی از عمل کرد پویای سیستم برای شرایط اولیه نامطلوب

۲.۵ شرایط لازم بهینگی

برخی از مباحث مربوط به بهینه بودن مسیرهای کنترل شده صرف نظر از اصطلاحات خاص انتخاب شده برای بازدارندگی و تحریک برای تمام مدل‌ها به کار گرفته می‌شوند. در این بخش شرایط کلی را مطرح می‌کنیم که به‌طور مفصل برای مدل‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفتند. شرایط لازم درجه اول برای بهینگی کنترل u با استفاده از اصل ماکزیمم پونتریاگین ارائه می‌شوند. با استفاده از بردار سه بعدی $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) \in (\mathbb{R}^3)^*$ ، تابع هامیلتونی $H = H(\lambda, p, q, u)$ برای مسأله کنترل بهینه (۳.۵) به‌صورت زیر ارائه شده است:

$$H(\lambda, p, q, u) = -\lambda_1 \alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right) + \lambda_2 (S(p, q) - I(p, q) - \mu q - \eta u q) + \lambda_3 u. \quad (5.5)$$

قضیه ۱.۲.۵. [۹] اگر u^* یک کنترل بهینه تعریف شده در فاصله $[0, T]$ به ازای مسیر متناظر $\lambda : [0, T] \rightarrow (\mathbb{R}^3)^*$ باشد آن‌گاه ثابت $\lambda_0 \geq 0$ و تابع برداری پیوسته مشتق پذیر $\lambda : [0, T] \rightarrow (\mathbb{R}^3)^*$ وجود دارد به‌طوری‌که شرایط زیر برقرار است:

(أ) به ازای هر $t \in [0, T]$ داریم $(\lambda_0, \lambda(t)) \neq (0, 0)$ ،

(ب) λ_1 و λ_2 در معادلات هم وضعیت زیر صدق می‌کنند:

$$\dot{\lambda}_1 = -\frac{\partial H}{\partial p} = \lambda_1 \alpha \left(\ln\left(\frac{p}{q}\right) + 1 \right) - \lambda_2 \left(\frac{\partial S}{\partial p}(p, q) - \frac{\partial I}{\partial p}(p, q) \right). \quad (6.5)$$

$$\dot{\lambda}_2 = -\frac{\partial H}{\partial q} = -\lambda_1 \alpha \frac{p}{q} + \lambda_2 \left(\mu - \frac{\partial S}{\partial q}(p, q) + \frac{\partial I}{\partial q}(p, q) + \eta u \right). \quad (7.5)$$

با شرایط انتهایی:

$$\lambda_1(T) = \lambda_0 \quad \text{و} \quad \lambda_2(T) = 0. \quad (8.5)$$

به‌علاوه λ_3 یک تابع ثابت است و در رابطه زیر صدق می‌کند:

$$\forall t \in [0, T] : \lambda_3(t) = \begin{cases} 0 & , \quad y(T) < y_{max}, \\ \geq 0 & , \quad y(T) = y_{max}. \end{cases} \quad (9.5)$$

(ج) برای هر زمان $t \in [0, T]$ کنترل بهینه $u^*(t)$ تابع هامیلتونی را همراه با $(\lambda(t), p^*(t), q^*(t))$ در مجموعه کنترلی $[0, u_{max}]$ مینیمم می کند یعنی

$$H(\lambda(t), p^*(t), q^*(t), u^*(t)) = \min_{0 \leq v \leq u_{max}} H(\lambda(t), p^*(t), q^*(t), v) \equiv 0 \quad (10.5)$$

برای سادگی، $z = (p, q, y)^T$ را برای وضعیت سه بعدی می نویسیم. هم چنین یادآوری می کنیم برای زوج (z, u) شامل کنترل قابل قبول u دارای مسیر متناظر یا مشابه با $z = (p, q, y)^T$ باشد که در آن مضرب های (λ_0, λ) طوری هستند که شرایط اصل مینیمم برقرار می شود. بحث را با معرفی برخی ویژگی های کلی کنترل های بهینه و نهایی شروع می کنیم. همیشه فرض می کنیم شرایط اولیه ایده آل هستند (مطابق با تعریف (1.1.5)).

لم 10.2.5 [9] در امتداد یک مسیر بهینه (p^*, q^*, y^*) تمام بازدارنده های موجود استفاده می شوند یعنی $y^*(T) = A$ و در زمان نهایی داریم $p^*(T) = q^*(T)$.

برهان. چون شرایط اولیه ایده آل است و زمان بهینه نهایی T مثبت است، توده تومور p برای $p < q$ در حال رشد است و برای $p > q$ کوچک می شود. بنابراین مسیرهای بهینه می توانند فقط برای زمانی که $p^*(T) = q^*(T)$ پایان یابند. زیرا اگر $p^*(T) < q^*(T)$ برای اولین توقف زود است، چون p در برخی فواصل زمانی $[T - \varepsilon, T]$ افزایش می یابد. از طرف دیگر اگر $p^*(T) > q^*(T)$ همیشه می توانیم فواصل زمانی کوچک $[T, T + \varepsilon]$ با کنترل $u = 0$ را بدون نقض هیچ محدودیتی اضافه کنیم و p در این فاصله زمانی کاهش یابد (اگر ε به اندازه کافی کوچک باشد). بنابراین در زمان نهایی الزاماً $p^*(T) = q^*(T)$. اگر $y_*(T) < A$ ، آن گاه می توان بخش کوچکی از مسیر را برای $u = u_{max}$ در برخی فواصل زمانی $[0, \varepsilon]$ اضافه کرد. چون $p^*(T) = q^*(T)$ از فرض (1) استنباط می شود که $\dot{p}^*(T) = 0$ و $\dot{q}^*(T) < 0$ می شود. بنابراین این مسیر به ناحیه $p > q$ وارد می شود که در آن حجم تومور p کاهش می یابد. از این رو T زمان بهینه نیست. □

لم 20.2.5 [9] اکستریمال ها نرمال هستند (یعنی $\lambda_0 \neq 0$). ضرب گرهای λ_1 و λ_2 نمی توانند به طور هم زمان صفر شوند و λ_2 فقط دارای صفرهای ساده است.

برهان. مضرب های λ_1 و λ_2 در سیستم های خطی همگن (6.5) و (7.5) صدق می کنند و بنابراین آن ها به طور هم زمان صفر می شوند اگر هر دو در یک فاصله زمانی t صفر شوند. این معادل است با $\lambda_0 = 0$. لذا در این حالت نا صفر بودن $(\lambda_0, \lambda(t))$ نشان می دهد که ثابت λ_3 صفر نیست از این رو باید مثبت باشد. بنابراین شرایط (5.5) و (10.5) نشان می دهد که $u \equiv 0$ و بنابراین شرایط اولیه ایده آل نیست. بدون از دست دادن کلیت، می توانیم فرض کنیم که $\lambda_0 = 1$ و به علاوه λ_1 و λ_2 نمی توانند به طور هم زمان صفر شوند، به ویژه زمانی که $\lambda_2 = 0$ است پس ضریب $\lambda_1(t)$ در (7.5) صفر نمی شود و بنابراین $\dot{\lambda}_2 \neq 0$ است. از این رو λ_2 فقط دارای صفرهای ساده است. □

از این پس فرض می‌کنیم $\lambda_0 = 1$. تقریباً همه جا تابع هامیلمونی $H(\lambda(t), p^*(t), q^*(t), u)$ بر روی بازه‌ی $[0, u_{max}]$ به عنوان تابعی از u با تابع کنترل $u^*(t)$ حداقل سازی می‌شود. چون H در u خطی است با تعریف تابع سوئیچ Φ به صورت

$$\Phi(t) = \lambda_3 - \lambda_2(t)\eta q^*(t). \quad (11.5)$$

نتیجه می‌شود که

$$u^*(t) = \begin{cases} u_{max}, & \Phi(t) < 0, \\ 0, & \Phi(t) > 0. \end{cases} \quad (12.5)$$

لم ۳.۲.۵. [۹] اگر $\lambda_3 = 0$ باشد، آن‌گاه کنترل بهینه متناظر بر روی فاصله $[0, T]$ پیوسته است و با کنترل $u \equiv u_{max}$ داده می‌شود.

برهان. چون $\lambda_3 = 0$ ، تابع سوئیچ با تعریف (۱۱.۵) به صورت ضریبی از $\lambda_2(t)$ می‌باشد و بنابراین با توجه به (۲.۲.۵) صفرهای متمایز دارد. از این رو با (۱۲.۵) تابع کنترل به صورت بنگ-بنگ است. به علاوه $\lambda_2(T) = 0$ و $\lambda_2(T) = \alpha \lambda_1(T) \frac{p^*(T)}{q^*(T)} = -\alpha < 0$ ، بنابراین λ_2 در بازه‌ی $(\tau, T]$ نزدیک به نقطه پایانی و جایی که کنترل با $u(t) = u_{max}$ داده می‌شود، مثبت است. چون $p^*(T) = q^*(T)$ ، از فرض (۱) نتیجه می‌شود که قطعه انتهایی مسیر در \mathcal{D}_- است تا زمانی که کنترل $u \equiv u_{max}$ است. اما λ_2 در نقطه τ دیگری نمی‌تواند صفر باشد زیرا در غیر این صورت داریم $H(\tau) = -\lambda_1(\tau)\alpha p^*(\tau) \ln\left(\frac{p^*(\tau)}{q^*(\tau)}\right) \neq 0$ که این با (۱۰.۵) در تناقض است. بنابراین کنترل ثابت $u \equiv u_{max}$ است. \square

به‌جای این مورد تبه‌گین (استفاده کامل از تمام مهارکننده‌ها برای دسترسی به قطر) ما می‌توانیم از این به بعد فرض کنیم که λ_3 مثبت است. به‌ویژه در این مورد، کنترل بهینه همیشه با فاصله $[\tau, T]$ جایی که $u \equiv 0$ پایان می‌یابد.

نتیجه ۱.۲.۵. [۹] اگر $\lambda_3 > 0$ ، آن‌گاه بازه‌ی $(\tau, T]$ وجود دارد به طوری که بر $(\tau, T]$ ، $u^*(t) \equiv 0$ است.

برهان. با استفاده از شرایط (۸.۵) و تعریف (۱۱.۵) داریم که $\Phi(T) = \lambda_3 > 0$ و در نتیجه کنترل بهینه در نزدیکی زمان نهایی صفر است. \square

نتیجه ۲.۲.۵. اگر کنترل بهینه در تمام یک بازه I منفرد باشد، آن‌گاه برای هر $t \in I$ داریم $\lambda_2(t) > 0$.

برهان. این نتیجه از $\lambda_3 > 0$ و صفر بودن تابع سوئیچ Φ در I می‌باشد. [۹]

\square

۳.۵ کنترل بهینه مدل اول از مدل‌های ضد‌گزایی تومور

در این بخش مسأله کنترل بهینه مدل اول از مدل‌های تومور را که به صورت زیر است بررسی می‌کنیم:

$$\begin{aligned} \min \quad & J = \theta p(T) + (1 - \theta)q(T) \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} \dot{p} = -\alpha p \ln\left(\frac{p}{q}\right) & , \quad t \in [0, T], \\ \dot{q} = bp - dp^{\frac{1}{3}}q - \mu q - \eta uq & , \quad t \in [0, T], \\ \dot{y} = u & , \quad t \in [0, T], \\ 0 \leq u(t) \leq a & , \quad t \in [0, T], \\ 0 \leq y(t) \leq A & , \quad t \in [0, T], \\ p(0) = p_0, \\ q(0) = q_0, \\ y(0) = 0. \end{cases} \end{aligned} \quad (13.5)$$

قضیه ۱.۳.۵ [۱۵] برای هر کنترل قابل قبول u و شرایط اولیه مثبت p_0 و q_0 ، جواب متناظر (p, q) برای همه زمان‌هایی که $t \geq 0$ و هم p و q مثبت باقی می‌مانند، وجود دارد. **تعریف ۱.۳.۵** در صورتی که زمان نهایی T مثبت باشد می‌گوییم شرایط اولیه‌ی (p_0, q_0) برای مسأله (۱۳.۵) ایده‌آل است.

به وضوح شرایط اولیه که به صورت ایده‌آل مطرح شده است به مقدار A از بازدارنده‌ها و مکان (p_0, q_0) وابسته است. در ادامه فقط شرایط اولیه‌ی ایده‌آل را در نظر می‌گیریم.

۱.۳.۵ شرایط لازم بهینگی برای مسأله (۱۳.۵)

قضیه ۲.۳.۵ [۱۱، ۳۰] اگر u کنترل بهینه تعریف شده در فاصله $[0, T]$ دارای مسیر متناظر $(p^*, q^*, y^*)^T$ باشد، آن‌گاه $\lambda_0 \geq 0$ ثابت و بردار پیوسته مطلق $\lambda: [0, T] \rightarrow (R^3)$ ، وجود دارد به طوری که

$$(A) \quad (\lambda_0, \lambda(t)) \neq (0, 0) \quad \text{برای هر } t \in [0, T],$$

(ب) معادلات

$$\dot{\lambda}_1 = \alpha \lambda_1 \left(\ln \left(\frac{p^*(t)}{q^*(t)} \right) + 1 \right) + \lambda_2 \left(\frac{2}{3} d \frac{q^*(t)}{(p^*)^{\frac{1}{3}}(t)} - b \right), \quad (14.5)$$

$$\dot{\lambda}_2 = -\alpha \lambda_1 \frac{p^*(t)}{q^*(t)} + \lambda_2 \left(\mu + d(p^*)^{\frac{1}{3}}(t) + \eta u \right), \quad (15.5)$$

$$\dot{\lambda}_3 = 0, \quad (16.5)$$

همراه با شرایط زیر برقرار هستند:

$$\lambda_1(T) = \lambda_0 \theta, \quad \lambda_2(T) = \lambda_0 (1 - \theta), \quad (17.5)$$

و

$$\lambda_3(T) = \begin{cases} 0, & y(T) < A, \\ \text{آزاد}, & y(T) = A. \end{cases} \quad (18.5)$$

(ج) کنترل بهینه u هامیلتونی H زیر را به حداقل می‌رساند،

$$H = -\lambda_1 \alpha p^* \ln \left(\frac{p^*}{q^*} \right) + \lambda_2 \left(bp^* - (\mu + d(p^*))^{\frac{1}{\alpha}} q^* - \eta u q^* \right) + \lambda_3 u. \quad (19.5)$$

و در مجموعه کنترل $[0, a]$ دارای حداقل مقدار صفر می‌باشد.

لم‌های زیر برخی از ویژگی‌های اولیه کنترل‌های بهینه و کرانه‌ها را برای شرایط اولیه ایده‌آل به‌طور خلاصه ارائه می‌دهند.

لم ۱.۳.۵. اکستریمال‌ها نرمال هستند. ضرب‌گرهای λ_1 و λ_2 به‌طور هم‌زمان صفر نمی‌شوند. به‌علاوه λ_2 فقط صفرهای ساده دارد و ضرب‌گر λ_3 ثابت و نامنفی است.

برهان. ضرب‌گرهای λ_1 و λ_2 در سیستم‌های خطی همگن (۱۴.۵) و (۱۶.۵) صدق می‌کنند و بنابراین صفر می‌شوند اگر آن‌ها در یک زمان t صفر می‌شوند. این معادل $\lambda_0 = 0$ است. در این صورت ناصفر بودن $(\lambda_0, \lambda(t))$ نشان می‌دهد که مضرب λ_3 که ثابت است، صفر نیست. شرط $H \equiv 0$ در معادله‌ی هامیلتونی نتیجه می‌دهد که $u \equiv 0$ ، یعنی شرایط اولیه به‌صورت ایده‌آل مطرح نشده است. بنابراین بدون از دست دادن کلیت می‌توانیم فرض کنیم که $\lambda_0 = 1$ و از این رو λ_1 و λ_2 نمی‌توانند به‌طور هم‌زمان صفر شوند. در حالت خاص هنگامی که $\lambda_2(t) = 0$ ، داریم $\lambda_2(t) \neq 0$ و بنابراین λ_2 فقط دارای صفرهای ساده است. با استفاده از

$$J(t) = \theta p(t) + (1 - \theta)q(t). \quad (20.5)$$

شرایط $H(T) = 0$ در زمان نهایی را می‌توان به‌صورت زیر نوشت:

$$H(T) = -\theta \alpha p \ln \left(\frac{p}{q} \right) + \lambda_3 u + (1 - \theta) \left(bp - (\mu + dp)^{\frac{1}{\alpha}} q - \eta u q \right) = \frac{dJ_\theta}{dt}(T) + \lambda_3 u = 0. \quad (21.5)$$

در یک جواب بهینه، مشتق $\frac{dJ_\theta}{dt}(T)$ نمی‌تواند مثبت باشد. اگر $\frac{dJ_\theta}{dt}(T) > 0$ آن‌گاه تابع $J_\theta(t)$ در یک بازه $[T - \varepsilon, T]$ اکیداً صعودی است و لذا توقف در زمان $T - \varepsilon$ بهتر است. از این رو باید داشته باشیم $\lambda_3 u(T) \geq 0$. برای $u(T) \geq 0$ نتیجه می‌شود که $\lambda_3 \geq 0$. اگر $u(T) = 0$ سپس با استفاده از ویژگی مینیمم‌سازی (ج) نتیجه می‌شود که $\lambda_3 - \lambda_2(T)\eta q^*(T) \geq 0$ و هم‌چنین نتیجه می‌دهد که $\lambda_3 \geq \lambda_2(T)\eta q^*(T) = (1 - \theta)\eta q^*(T) \geq 0$. \square

در ادامه تابع سوئیچ

$$\Phi = \lambda_3 - \lambda_2(t)\eta q^*(t), \quad (22.5)$$

ساختار کنترل بهینه را از طریق ویژگی مینیمم‌سازی (ج) بر تابع هامیلتونی H تعیین می‌کند و تابع سوئیچ \ddagger مسأله نامیده می‌شود. کنترل‌های بهینه در رابطه زیر صدق می‌کنند:

$$u^*(t) = \begin{cases} 0, & \Phi(t) > 0, \\ a, & \Phi(t) < 0. \end{cases} \quad (23.5)$$

تابع کنترل با استفاده از شرایط مینیمم‌سازی هنگامی که $\Phi(t) = 0$ است تعیین نمی‌شود. اگر $\Phi(\tau) = 0$ اما $\dot{\Phi}(\tau) \neq 0$ ، پس کنترل با توجه به علامت $\dot{\Phi}(\tau)$ بین $u = a$ و $u = 0$ سوئیچ می‌شود. از طرف دیگر اگر $\Phi(t) = 0$ به طور مشابه بر یک فاصله باز دقیقاً صفر شود آن‌گاه شرایط به حداقل رساندن اطلاعاتی درباره‌ی کنترل نمی‌دهد. با این حال در این حالت تمام مشتقات $\Phi(t)$ باید صفر شوند که این ممکن است و معمولاً به طور خاص کنترل را تعیین می‌کند. این نوع از کنترل، کنترل منفرد نامیده می‌شود در حالی که ما به کنترل‌های ثابت کنترل‌های بنگ-بنگ می‌گوییم. بنابراین تجزیه و تحلیل عملکرد تابع سوئیچ و مشتقات آن اهمیت دارد.

لم ۲.۳.۵. اگر $\lambda_3 = 0$ آن‌گاه کنترل بهینه به صورت بنگ-بنگ با حداقل یک سوئیچ است. برهان. برای $\lambda_3 = 0$ ، تابع سوئیچ می‌تواند به صورت $\bar{\Phi}(t) = \lambda_2(t)$ دوباره تعریف شود و داریم:

$$u^*(t) = \begin{cases} 0, & \lambda_2(t) < 0, \\ a, & \lambda_2(t) > 0. \end{cases} \quad (24.5)$$

چون داریم $H \equiv 0$ استنباط می‌شود هر وقت $\lambda_2(t) = 0$ شود آن‌گاه باید داشته باشیم $p^*(t) = q^*(t)$ باشد، این یعنی سوئیچ‌ها فقط وقتی که وضعیت سیستم بر قطر $p = q$ باشد امکان‌پذیر است. سیستم کنترل نشده ($u = 0$) در نقطه زیر دارای نقطه تعادل پایدار مجانبی سراسری منحصر به فرد زیر است:

$$\bar{p} = \left(\frac{b - \mu}{d} \right)^{\frac{1}{\alpha}} = \bar{q}, \quad (25.5)$$

و از لحاظ بیولوژیکی به ناحیه‌ی

$$\mathcal{D} = \{(p, q) : 0 < p < \bar{p}, 0 < q < \bar{q}\}. \quad (26.5)$$

\ddagger Switching function

بستگی دارد که در محدوده‌ی یک مربع گنجانده شده است. در [۳۴] نشان داده شده است که این ناحیه به‌طور مثبت ثابت است و بنابراین بدون از دست دادن کلیت می‌توانیم فرض کنیم که سیستم در D فعال است. محاسبه‌ی مستقیم تأیید می‌کند که بر قطر $p = q$ برای $u = 0$ سیستم در $p < q$ و برای $u = a$ در $p > q$ است. این نشان می‌دهد که این روند نمی‌تواند در بیش از یک سوئیچ وجود داشته باشد، زیرا مسیرها نمی‌توانند به قطر برگردند. □

لم ۳.۳.۵. اگر $\lambda_3 > 0$ ، آن‌گاه تمام بازدارنده‌های موجود در امتداد مسیر متناظر استفاده می‌شوند یعنی $y^*(T) = A$.

برهان. فرض کنیم بازدارنده‌ها هنوز در دسترس باشند یعنی $y^*(T) < A$ ، اگر $\lambda_3 u^*(T) > 0$ ، آن‌گاه از معادله‌ی (۲۲.۵) نتیجه می‌شود که $\frac{dJ_\theta}{dt}(T) < 0$ اما در آن صورت مقدار تابع هدف می‌تواند با اضافه شدن فاصله زمانی کوچک $[T, T + \varepsilon]$ بیشتر کاهش داده شود. به‌طور مشابه اگر $u^*(T) = 0$ آن‌گاه در یک جزء نهایی داریم $\frac{dJ_\theta}{dt}(T) = 0$ ، اما دوباره سوئیچ کردن به کنترل $u = a$ برای بازه کوچک $[T, T + \varepsilon]$ باعث می‌شود که $\frac{dJ_\theta}{dt}(T)$ منفی شود و دوباره یک مقدار کمتر می‌تواند در دسترس باشد. □

از این رو همیشه فرض می‌کنیم $\lambda_3 > 0$ است [۳۲، ۳۳].

۴.۵ جواب بهینه برای حالت $\theta = 1$

در [۳۴] جواب کاملی برای مسئله کنترل بهینه (۱.۵) به‌صورت ترکیبی از کنترل بهینه برای حالت $\theta = 1$ ارائه شده است یعنی حجم تومور $J_1(u) = p(T)$ مینیمم می‌شود. این ترکیب روند کاملی درباره‌ی پروتکل‌های بهینه ارائه می‌دهد که به شرایط اولیه مسأله از لحاظ کمی و کیفی وابسته است. ساختار کلی مسیر بهینه را برای این مورد به‌طور خلاصه ارائه می‌دهیم و سپس به توصیف دقیق کنترل‌های بهینه می‌پردازیم.

قضیه ۱.۴.۵. فرض کنید شرایط اولیه ایده‌آل (p_0, q_0) داده شده است. کنترل‌های بهینه به‌صورت سلسله $0 \leq a \leq a$ هستند که در آن 0 نشان‌دهنده‌ی کنترل بهینه $u = 0$ است و a نشان‌دهنده کنترل بهینه ثابت $u = a$ است و در دوز کامل ارائه شده است و s نشان‌دهنده یک کنترل بازخورد متغیر با زمان است. این کنترل فقط زمانی بهینه است که سیستم از یک منحنی خاص S در فضای (p, q) پیروی کند. برای بیشتر شرایط بیولوژیکی اولیه مرتبط به‌طور معمول کنترل‌های بهینه به‌شکل $b_s 0$ هستند که در آن b نشانه‌ی فاصله است کنترل بهینه به‌صورت $u = a$ یا $u = 0$ ارائه می‌شود (با توجه به شرایط اولیه).

قضیه ۲.۴.۵. [۳۴] فرض کنید $x = \frac{p}{q}$ منحنی منفرد S باشد که با معادله الحاقی زیر مشخص می‌شود:

$$\mu + dp^{\frac{1}{d}} = bx(1 - \ln x) \quad , \quad x \in (x_l^*, x_u^*). \quad (27.5)$$

که در آن x_l^* و x_u^* صفرهای منحصر به فرد معادله زیر هستند:

$$\Phi(x) = \frac{b}{d}x(\ln x - 1) + \frac{\mu}{d} = 0. \quad (28.5)$$

که در رابطه $e > x_u^* > 1 > x_l^* > 0$ صدق می‌کنند. کنترل منفرد به شکل یک تابع کنترل بازخورد به صورت زیر است:

$$u_{sin}(x) = \frac{1}{\eta} \left[\frac{1}{3}\alpha + bx + \frac{2}{3}\alpha \left(1 - \frac{\mu}{bx} \right) \right] \quad , \quad x_l^* \leq x \leq x_u^*. \quad (29.5)$$

[۳۵]

که در آن x_l^* و x_u^* جواب‌های منحصر به فرد معادله $u_{sin}(x) = 0$ می‌باشند و داریم:

$$x_l^* < x_l^* < 1 < x_u^* < x_u^*.$$

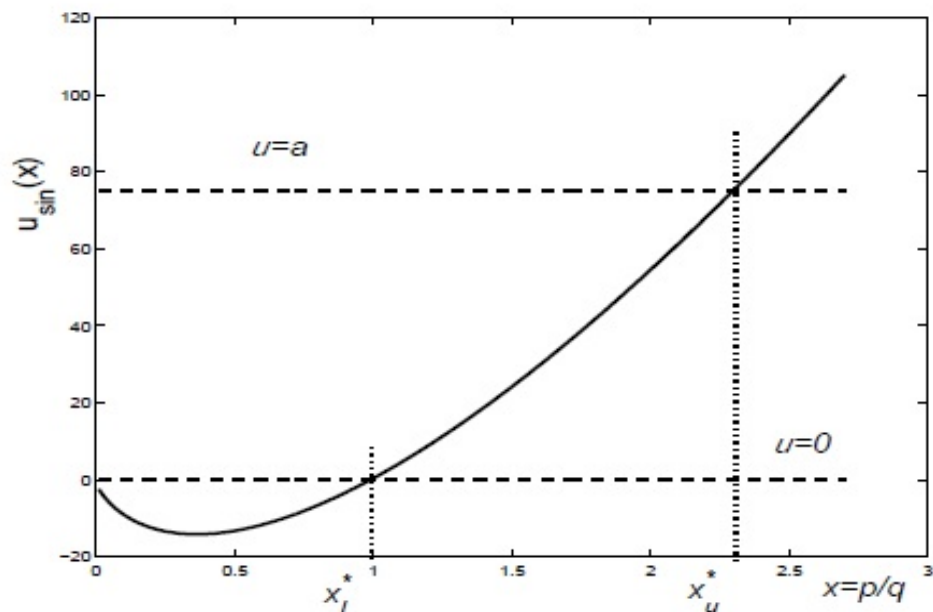
۵.۵ شبه‌سازی نتایج برای حالت $\theta = 1$

دو نمودار نشان داده شده در شکل (۲.۵) و شکل (۳.۵) برای پارامترهای زیر که از [۳۴] گرفته شده‌اند منحنی منفرد را نشان می‌دهند. در این جا متغیرهای p و q مقادیر اندازه‌گیری شده در mm^3 هستند و به علاوه $\alpha = \frac{0.192}{\ln 10} = 0.084$ ، $d = 0.0873$ ، $\mu = 0.15 kg.mg, mm^2$ و $a = 75$ و $A = 300$ در نظر گرفته‌ایم. شکل (۲.۵) مسیر را برای کنترل منفرد تعریف شده با فرمول (۲۹.۵) نشان می‌دهد همچنین مقدار x_l^* و x_u^* را که $u_{sin}(x_l^*) = 0$ و $u_{sin}(x_u^*) = a$ نشان می‌دهد. شکل (۳.۵) نمودار منحنی منفرد داده شده با فرمول (۲۷.۵) را نشان می‌دهد. در همه شکل‌ها نمودار عمودی p و نمودار افقی q را نشان می‌دهد چون اینگونه کاهش تومور به راحتی قابل مشاهده است. تابع کنترل در x_l^* و x_u^* قسمت قابل قبولی از این منحنی گل برگ مانند را به بخشی که بین $q = x_u^*p$ و $p = x_l^*q$ قرار می‌گیرد، محدود می‌کند. این بخش با یک خط بسته در شکل (۳.۵) نشان داده شده است. به طور کلی ساختار کیفی نشان داده شده در این شکل‌ها برای مقادیر پارامتر دلخواه برای کنترل و منحنی منفرد معتبر است.

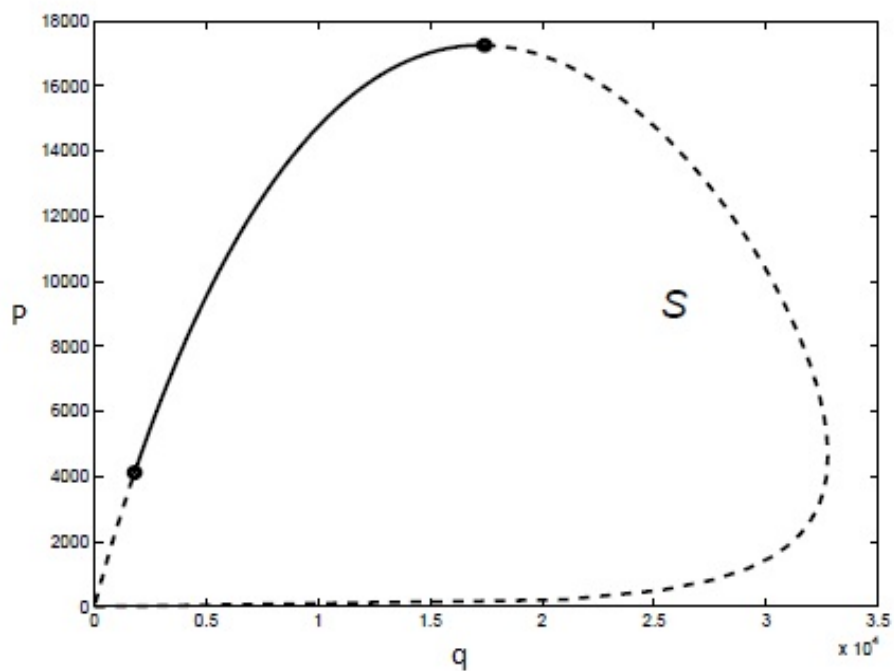
یال منفرد قابل قبول بخش لازم برای ترکیب کنترل بهینه است که در شکل (۴.۵) نشان داده شده است. مهم‌ترین منحنی‌ها برای ترکیب بخش‌های قابل قبول از منحنی منفرد، بخشی از مسیرهای متناظر با کنترل ثابت $u = 0$ و $u = a$ و خط $p = q$ (جایی که مسیرها به بیشترین کاهش تومور می‌رسند) هستند. این نمودارها مسیرهای بهینه را به صورت کلی

نشان می‌دهند و هریک از منحنی‌های مختلف یک مسیر بهینه مختلف را بر اساس شرایط اولیه قابل قبول می‌دهد. خطوط ضخیم در نمودارها یک مسیر خاص را نشان می‌دهند. در هر یک از حالت‌ها مقدار اولیه p_0 برای حجم تومور و q_0 برای تحمل (ظرفیت) اندوتلیال، بالا است و بلافاصله درمان شروع می‌شود. بنابراین مسیر بهینه در ابتدا منحنی مربوط به کنترل $u = a$ را دنبال می‌کند. توجه داشته باشید، اگرچه مهارکننده‌ها در این منحنی با دوز کامل داده می‌شوند، این نشان‌دهنده تأثیر بسیار کمی بر تعداد سلول‌های سرطانی در حال کاهش است. وقتی که مسیر مربوط به دوز کامل به منحنی منفرد S رسید از آن به بعد منفرد را دنبال کند تا مهارکننده‌ها با توجه به این موقعیت که $y(T) = A$ است، استفاده شوند. وقتی که مهارکننده‌ها استفاده شدند، درمان با گذشت زمان ادامه می‌یابد اما با توجه به اثرات بعد از آن، حداکثر کاهش تومور فقط در مسیر کنترل $u = 0$ که از قطر $p = q$ می‌گذرد قابل مشاهده است. زمان، ابتدا T و سپس حد بالای در نظر گرفته شده در فرمولاسیون مسأله (۳.۲) است. اگر این حالت بود، کنترل بهینه دیگر از کنترل منفرد تا رسیدن به اشباح پیروی نمی‌کند، اما در حقیقت مسیرهای بهینه را با کنترل $u = a$ قبل از نقطه اشباح ترک می‌کند. در واقع ادامه دادن کنترل با $u = a$ بهینه نیست.

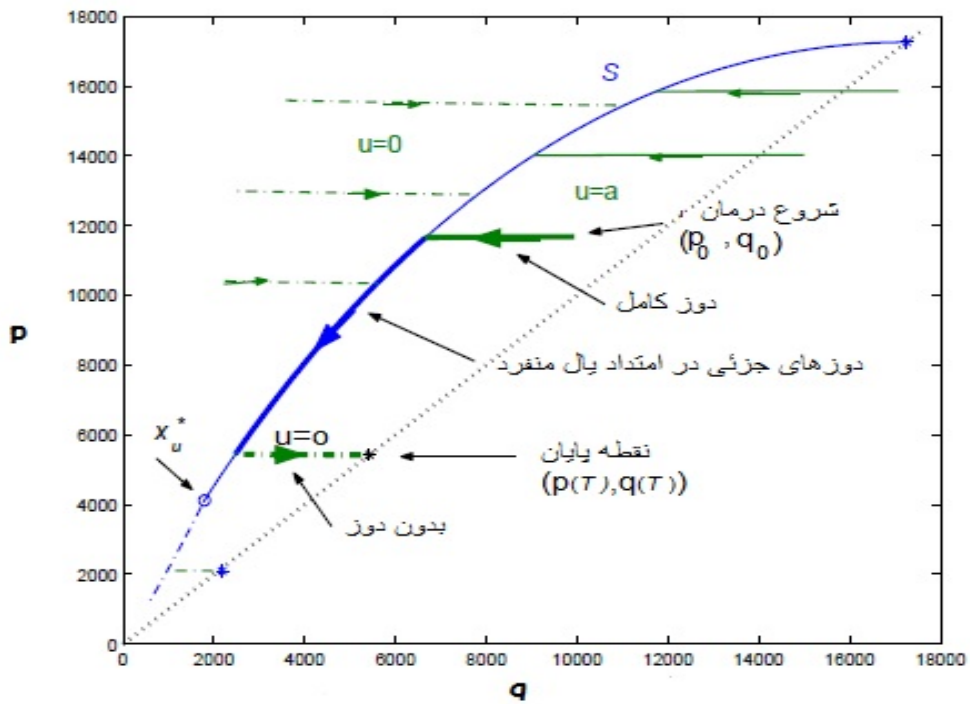
شکل (۵.۵) و (۶.۵) یک مثال از کنترل بهینه می‌دهند و مسیرهای متناظر برای شرایط اولیه $(p_0, q_0) = (12, 000 \text{ mm}^3; 15, 000 \text{ mm}^3)$ هستند. در این مثال دنباله‌ی as_0 نشان داده شده است اولین کنترل بهینه در دوز کامل $u = a = 75$ داده شده است تا این که به منحنی منفرد S در زمان $t_1 = 9/0$ رسیده است. آن‌گاه دستگاه از زمان متغیر کنترل منفرد تا وقتی که مهارکننده‌ها به زمان $t_2 = 6/56$ روز برسند، پیروی می‌کند. به دلیل اثرات بعدی، حداکثر کاهش تومور در طول مسیر برای کنترل $u = 0$ در زمان نهایی $T = 6/73$ است، یعنی وقتی که مسیر به قطر $p = q$ می‌رسد و در این جا $p^*(\tau) = q^*(\tau) = c$ است.



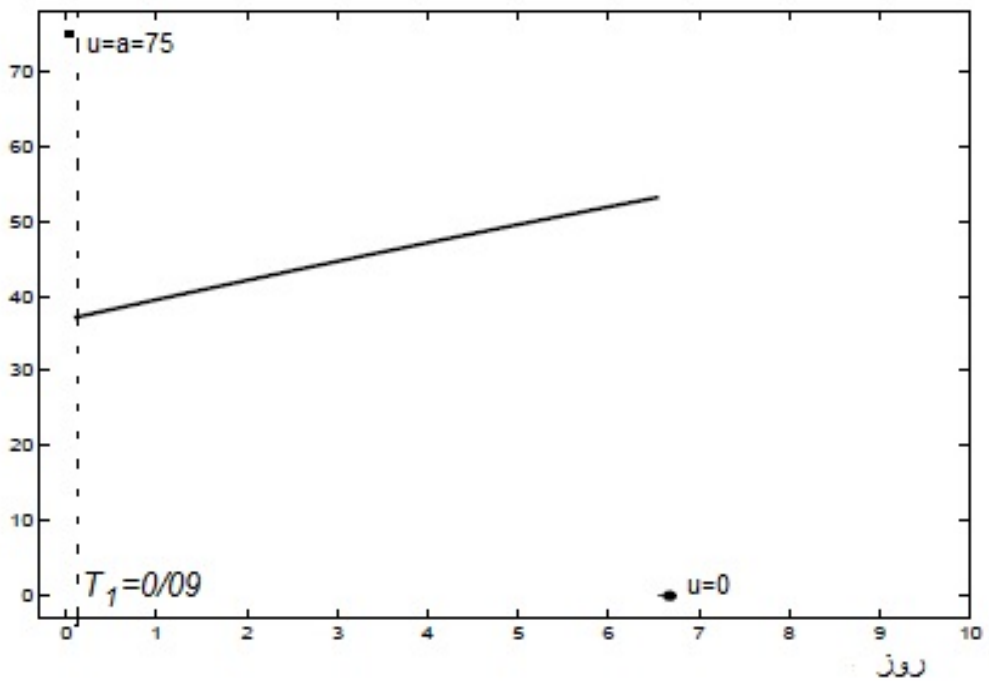
شکل ۲.۵: کنترل منفرد



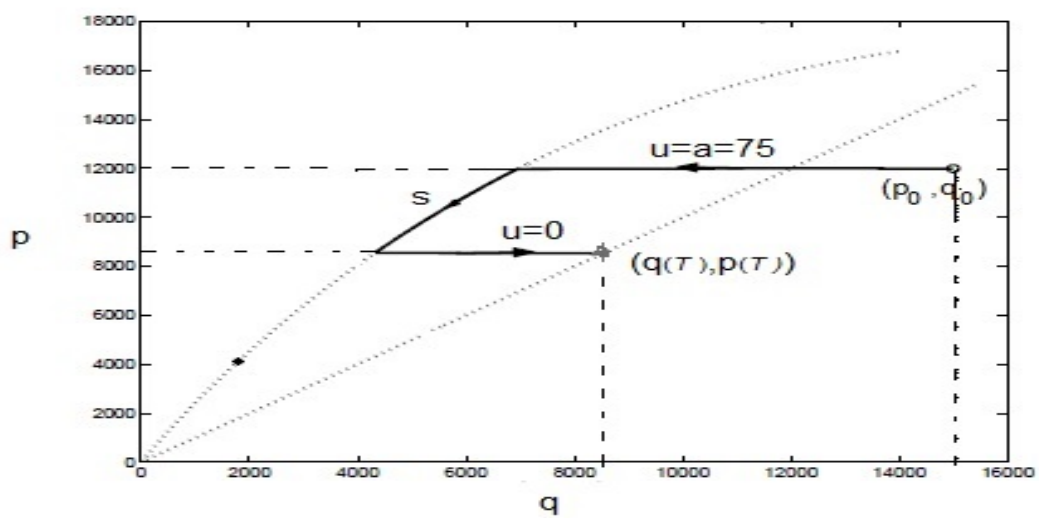
شکل ۳.۵: قوس منفرد قابل قبول



شکل ۴.۵: ترکیبی از کنترل‌های بهینه برای $\theta = 1$



شکل ۵.۵: کنترل بهینه برای $(p_0, q_0) = (12, 000 \text{ mm}^3; 15, 000 \text{ mm}^3)$



شکل ۶.۵: مسیر بهینه برای $(p_0, q_0) = (12,000 \text{ mm}^3; 15,000 \text{ mm}^3)$ [۳۶، ۳۷].

۶.۵ نتایج و پیشنهادات

امروزه مقاومت سرطان نسبت به درمان‌های رایج مشکل ساز شده است و مقاومت سلول‌های سرطانی نسبت به داروهای شیمیایی منجر به کاهش سطح پاسخ این سلول‌ها نسبت به دارو و در نتیجه شکست اقدامات درمانی می‌شود. بنابراین، تحقیق و توسعه داروهای مؤثرتر و یا با اثرات جانبی کمتر، از اهمیت زیادی برخوردار است [۳۸]. هم‌چنین درمان با عوامل ضد‌رگزیایی می‌تواند زمینه امید بخشی را در این خصوص فراهم کند. حال از آن‌جا که آزمایش‌های ضد‌رگزیایی در آزمایشگاه‌ها مستلزم وقت و هزینه زیادی است، می‌توان با کنترل بهینه این مدل‌ها مقدار دارو، مقدار کاهش حجم تومور و مدت زمان لازم برای کاهش حجم و رسیدن به پایداری را برای تومور به‌دست آورد.

در این‌جا ما به بررسی مدل‌های ضد‌رگزیایی تومور پرداختیم. ابتدا مدل کلی را مطرح کردیم و سپس بر اساس آن چند مدل را معرفی کردیم و با استفاده از تغییر متغیرها شرایط لازم و کافی بر روی پارامترها برای پایداری و بهینگی مدل‌ها را برای حالت عدم درمان به‌دست آوردیم. به‌علاوه با پیاده سازی شرایط بهینگی برای مسأله کنترل بهینه یکی از مدل‌های ضد‌رگزیایی تومور، کنترل بهینه متناظر را به‌دست آوردیم. هم‌چنین مدل‌ها را با کنترل ثابت و با استفاده از یک کنترل خطی بررسی کردیم سپس با بیان مثال‌های عددی برای هرکدام از کنترل‌ها، کاهش حجم تومور را نشان دادیم.

پیشنهاد می‌شود که برای بقیه مدل‌های ضد‌رگزیایی تومور نیز این شرایط پیاده سازی شود و کنترل بهینه مشخص شود، که می‌توان این عملیات را بر روی انواع مدل‌های مطرح شده توسط هانفلد، لدزویچ و... انجام داد.

مراجع

- [۱] رمضانی، بهارآرا. مروری بر رگ‌زایی (*Angiogenesis*) در تومور. مجله سلول و بافت *(Cell and Tissue Journal)*. ۲۰۱۴ Jul ۵؛ ۱(۱): ۸۹-۱۰۰.
- [2] Kubota Y. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. *The Keio journal of medicine*. 2012;61(2):47-56
- [3] Welch-Reardon KM, Ehsan SM, Wang K, Wu N, Newman AC, Romero-Lopez M, Fong AH, George SC, Edwards RA, Hughes CC. Angiogenic sprouting is regulated by endothelial cell expression of Slug. *J Cell Sci*. 2014;127(9):2017-28.
- [4] Djonov V, Baum O, Burri PH. Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell and tissue research*. 2003;314(1):107-17.
- [5] Bauer MS , Bauer JR , Velazquez CO. Angiogenesis, Vasculogenesis, and Induction of Healing in Chronic Wounds. *vascendovascular surg*. 2005;39(4): 239-306.
- [6] Carmeliet PK , Jain R. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*.2011;473(7347):298-307.
- [7] Shojaee F. Antiangiogenesis therapy in cancer.current challenges and future oerspectives. *Cancer Lett*.2012;320(2):130-7.
- [8] Somasundaram C, Nath RK, Bukoski RD, Diz DL. Identifition and Characterization of Novel Perivascular Adventitial Cells In the Whole Mount Mesenteric Branch Artery Using Immunofluorescent staining and scanning confocal microscopy imaging.2012;2012.
- [9] Schättler H, Ledzewicz U. Optimal control for mathematical models of cancer therapies. Springer New York; 2015.
- [10] Boltyanskii VG. Sufficient conditions for optimality and the justification of the dynamic programming method. *SIAM Journal on Control*. 1966;4(2): 326-61.

-
- [11] Ponteryagin LS, Boltyanskii VG, Gamkrelidze RV and Mishchenko E, The Mathematical therapy of optimal processes ,MacMillan,New york,1964.
- [12] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. The Journal of clinical investigation.2000;105(8):1045-7.
- [13] Pasquier E, Ledzewicz U. Perspective on “More is not necessarily better”: Metronomic Chemotherapy. Newsl Soc Math Biol.2013;26(2): 9-10.
- [14] Schättler H, Ledzewicz U. Geometric optimal control: theory, methods and examples. Springer Science and Business Media; 2012.
- [15] d’Onofrio A, Gandolfi A. Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al.(1999). Mathematical biosciences. 2004;191(2):159-84.
- [16] Hahnfeldt P, Panigrahy D, Folkman J, Hlatky L. Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. Cancer research. 1999;59(19):4770-5.
- [17] Ergun A, Camphausen K, Wein LM. Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors. Bulletin of mathematical biology. 2003;65(3):407-24.
- [18] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. Nature medicine. 2001;7(9):987.
- [19] Jain RK, Munn LL. Vascular normalization as a rationale for combining chemotherapy with antiangiogenic agents. Principles of Practical Oncology. 2007;21:1-7.
- [20] Schättler HM, Ledzewicz U, Cardwell B. Robustness of optimal controls for a class of mathematical models for tumor anti-angiogenesis. American Institute of Mathematical Sciences; 2011.
- [21] Ledzewicz U,Schättler HM. Singiolar control in systems describing tumor Antiangiogenic. WSEAS;2006.
- [22] Ledzewicz U, Marriott J, Maurer H, Schättler H. Realizable protocols for optimal administration of drugs in mathematical models for anti-angiogenic treatment. Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA. 2010 Jun 1;27(2):157-79.

- [23] Ledzewicz U, Schattler H. A synthesis of optimal controls for a model of tumor growth under angiogenic inhibitors. In *Decision and Control, 2005 and 2005 European Control Conference. CDC-ECC'05. 44th IEEE Conference on 2005* (pp. 934-939). IEEE.
- [24] Ledzewicz U, Schattler H. On a class of systems describing tumor anti-angiogenesis under gompertzian growth. *WSEAS Transactions on Systems. 2007;6(4):758-65.*
- [25] Ledzewicz U, Schättler H. Analysis of optimal controls for a mathematical model of tumour antiangiogenesis. *Optimal Control Applications and Methods. 2008;29(1):41-57.*
- [26] Ledzewicz U, Oussa V, Schättler HM. *Model for cancer therapy with penalty on the cost of treatment. Academic Publications; 2009.*
- [27] Ledzewicz U, Maurer H, Schättler H. Bang-bang and singular controls in a mathematical model for combined anti-angiogenic and chemotherapy treatments. In *Decision and Control, 2009 held jointly with the 2009 28th Chinese Control Conference. CDC/CCC 2009. Proceedings of the 48th IEEE Conference on 2009*(pp. 2280-2285). IEEE.
- [28] Ledzewicz U, Schattler H. Effect of the objective on optimal controls for a system describing tumor anti-angiogenesis. In *WSEAS International Conference. Proceedings. Mathematics and Computers in Science and Engineering 2008 (No. 12). WSEAS.*
- [29] Sápi JS. *Controller-managed automated therapy and tumor growth model identification in the case of antiangiogenic therapy for most effective, individualized treatment (Doctoral dissertation, PhD thesis. Budapest, Hungary: Applied Informatics and Applied Mathematics Doctoral School, Obuda University).*
- [30] Bryson A, Ho Y. *Applied optimal control, Hemisphere Publishing. New York. 1975.*
- [31] Ledzewicz U, Schättler H. Optimal and suboptimal protocols for a class of mathematical models of tumor anti-angiogenesis. *Journal of Theoretical Biology. 2008;252(2):295-312.*
- [32] Ledzewicz U, Schättler H. Multi-input optimal control problems for combined tumor anti-angiogenic and radiotherapy treatments. *Journal of Optimization Theory and Applications. 2012;153(1):195-224.*
- [33] Ledzewicz U, Schättler HM. *Minimization of Tumor Volume and Endothelial Support for a System Describing Tumor Anti-Angiogenesis. WSEAS; 2008.*
- [34] Ledzewicz U, Schättler H. Antiangiogenic therapy in cancer treatment as an optimal control problem. *SIAM Journal on Control and Optimization. 2007;46(3):1052-79.*

-
- [35] Ledzewicz U, Schättler H. Analysis of a cell-cycle specific model for cancer chemotherapy. *Journal of Biological Systems*.2002 Sep;10(03):183-206.
- [36] Ledzewicz U, d’Onofrio A, Schättler H. Tumor development under combination treatments with anti-angiogenic therapies. In *Mathematical Methods and Models in Biomedicine 2013* (pp. 311-337). Springer, New York, NY.
- [37] Ledzewicz U, Maurer H, Schättler H. Minimizing tumor volume for a mathematical model of anti-angiogenesis with linear pharmacokinetics. In *Recent Advances in Optimization and its Applications in Engineering 2010* (pp. 267-276). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [38] mostafeie A, Motlagh HR, Mansouri K. Angiogenesis and the Models to Study Angiogenesis. *Yakhteh Medical Journal*. 2010;11(4).

Abstract

In this dissertation, we survey the antiangiogenic models of the tumor. First, we introduce the general form of these models, which includes the tumor growth equation and the tumor control equation, and then we obtain the equilibrium points and sufficient conditions on the model parameters to ensure the stability of these models. The status of the corresponding models with non-treatment (non-control), treatment through a fixed function (constant control), and treatment through a linear function (linear control), according to the variables of the model. In the following, we consider the corresponding optimal control of one of the anti-angiogenesis models of the tumor. We determine the optimal conditions for this problem and determine the optimal control (optimal treatment) .

Keyword: antiangiogenic, angiogenesis, optimal control, stability.



Shahrood University of Technology

Faculty of Mathematical Sciences

MSc Thesis in: Operations Research

**Optimal control of tumor antiangiogenic
models**

By: Zeynab Rezaee Deh'Shaykh

Supervisor

Mohammad Hadi Noori Skandari

May 2018