

## Das Optimal Control Problem

Das Problem der Optimalen Steuerung (engl. **Optimal Control**) besteht aus zwei Komponenten:

i. Das **Kontrollsystem**

beschrieben durch ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen

$$\dot{x} = f(t, x, u), \quad x(t_0) = x_0 \quad (8.1)$$

mit

$x(t) \in \mathbb{R}^n$  dem aktuellen Zustand des Systems

z.B. Medikamentenkonzentration, Populationsgröße

$u(t)$  der **Kontrollfunktion** (auch **Steuerfunktion** oder **Steuerung** genannt), die die extern beeinflussbaren Parameter beschreibt.

z.B. Injektionsrate, Futterzufuhr

ii. Das **Kostenfunktional**

ordnet jedem möglichen Verlauf  $x(t)$  des Systems einen Preis, durch ein Integral über den Zeitraum  $T > 0$ , zu

$$J(u) = \int_0^T L(t, x(t), u(t)) dt \quad (8.2)$$

**Definition 8.1.1**

Gegeben sind das Kontrollsystem (8.1) und das Kostenfunktional (8.2).

Das Optimal Control Problem besteht darin, eine Steuerungsfunktion  $u(t)$  zu finden, welche  $J(u)$  minimiert oder maximiert.

## Optimal Control in der Pharmakokinetik

### Das Modell

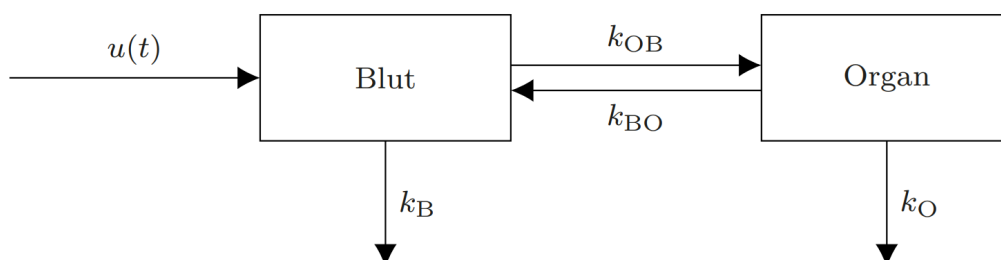
Das System besteht aus zwei Komponenten:

i. Das **zentrale Kompartiment** (Blut)

Die Konzentrationen des Medikaments wird beschrieben durch  $c_B(t)$ .

ii. Das **peripheres Kompartiment** (Organ)

Die Konzentrationen wird hier durch  $c_O(t)$  beschrieben.



Die Dynamik wird wie folgt beschrieben:

$$\dot{x} = \underbrace{\begin{pmatrix} -(k_B + k_{OB}) & k_{BO} \\ k_{OB} & -(k_O + k_{BO}) \end{pmatrix}}_A \underbrace{\begin{pmatrix} c_B \\ c_O \end{pmatrix}}_x + \underbrace{\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}}_B u(t) \quad (8.3)$$

Wir leiten nun die Formel her, mit der wir vorhersagen können, was im Körper passiert, falls wir  $u(t)$  kennen. Wir nehmen an, dass das System zum Zeitpunkt  $t = 0$  medikamentenfrei ist:

$$c_B(0) = 0, \quad c_O(0) = 0$$

### Transformation

Zur Lösung von (8.3) wenden wir die Laplace-Transformation an (siehe dazu Grundlagen der Laplace-Transformation):

Seien

$$C_B \bullet \text{---} \circ c_B, \quad C_O \bullet \text{---} \circ c_O, \quad U \bullet \text{---} \circ u.$$

Das transformierte System lautet:

$$sX(s) = AX(s) + BU(s) \quad (8.4)$$

mit

$$X(s) = \begin{pmatrix} C_B(s) \\ C_O(s) \end{pmatrix}, \quad BU(s) = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} U(s)$$

### Lösung im Bildraum

Durch Umstellen erhalten wir:

$$X(s) = (sE_2 - A)^{-1} BU(s)$$

Für die beiden Komponenten ergibt sich:

$$C_B(s) = \frac{k_O + k_{BO} + s}{\det(sE_2 - A)} U(s), \quad C_O(s) = \frac{k_{OB}}{\det(sE_2 - A)} U(s) \quad (8.5)$$

Um die Lösung im Originalraum zu finden, führen wir zunächst eine Partialbruchzerlegung durch.

Mit den **negativen** Eigenwerten  $\lambda_1, \lambda_2$  der Matrix  $A$  lassen sich die Gleichungen dann wie folgt schreiben:

$$C_B(s) = U(s) \left( \frac{\alpha}{s - \lambda_1} + \frac{\beta}{s - \lambda_2} \right), \quad C_O(s) = U(s) \left( \frac{\gamma}{s - \lambda_1} + \frac{\delta}{s - \lambda_2} \right) \quad (8.6)$$

mit

$$\alpha = \frac{\lambda_1 + k_O + k_{BO}}{\lambda_1 - \lambda_2}, \quad \beta = \frac{\lambda_2 + k_O + k_{BO}}{\lambda_2 - \lambda_1}$$

und

$$\gamma = \frac{k_{OB}}{\lambda_1 - \lambda_2}, \quad \delta = \frac{k_{OB}}{\lambda_2 - \lambda_1}$$

### Rücktransformation

Da im Bildraum ein Produkt steht, verwenden wir den Faltungssatz.

$$U(s) \cdot \frac{1}{s - \lambda} \bullet \text{---} \circ u(t) * e^{\lambda t} = \int_0^t e^{\lambda(t-\tau)} u(\tau) d\tau = e^{\lambda t} \int_0^t e^{-\lambda\tau} u(\tau) d\tau$$

Wir wenden diese Regel auf die Summen in (8.6) an. Wegen der **Linearität** kann jeder Summand einzeln transformiert werden.

Die Rücktransformation liefert uns somit die folgenden Lösungen:

$$c_B(t) = \alpha e^{\lambda_1 t} \int_0^t e^{-\lambda_1 \tau} u(\tau) d\tau + \beta e^{\lambda_2 t} \int_0^t e^{-\lambda_2 \tau} u(\tau) d\tau \quad (8.7)$$

$$c_O(t) = \gamma e^{\lambda_1 t} \int_0^t e^{-\lambda_1 \tau} u(\tau) d\tau + \delta e^{\lambda_2 t} \int_0^t e^{-\lambda_2 \tau} u(\tau) d\tau \quad (8.8)$$

Zur Herleitung der Formeln in (8.7) und (8.8) ist die Laplace-Transformation nicht zwingend erforderlich. Für stetige Steuerfunktionen  $u(t)$  lassen sich diese auch direkt im Originalraum mittels der Theorie gewöhnlicher

Differentialgleichungen zeigen (vgl. Satz 4 in Kapitel 13 aus Analysis 2 von Otto Forster). Allerdings motiviert die Laplace-Transformation die Gültigkeit dieser Gleichungen auch für „schlechtere“ Funktionen. Da wir später mit Distributionen, wie der Dirac-Delta-Distribution, arbeiten werden, die im klassischen Sinne von Forster (dort muss  $u$  stetig sein) nicht abgedeckt sind, liefert uns der Bildraum hier das passende Werkzeug.

## Optimal Control im zentralen Kompartiment

Wir nehmen an, es existiert eine optimale Konzentration  $c_{B,opt}$  im Blut, die für eine maximale therapeutische Wirkung sorgt.

Ziel ist es, die Medikamentengabe (Steuerung  $u$ ) so zu gestalten, dass die tatsächliche Konzentration  $c_B(t)$  diesem Idealwert entspricht.

### Das Optimal Control Problem für das zentrale Kompartiment

Wir definieren die Abweichung der Konzentration  $c_B$  vom optimalen Wert  $c_{B,opt}$  als quadratischen Fehler über die Zeitdauer  $T$ . Das zu minimierende Kostenfunktional lautet:

$$J(u) = \int_0^T (c_B(t) - c_{B,opt})^2 dt \quad (8.10)$$

Zunächst müssen wir klären, wie  $J(u)$  überhaupt von  $u(t)$  abhängt. Dafür schauen wir uns den Term für  $c_B(t)$  aus (8.7) an:

$$J(u) = \int_0^T \left( \alpha e^{\lambda_1 t} \int_0^t e^{-\lambda_1 \tau} u(\tau) d\tau + \beta e^{\lambda_2 t} \int_0^t e^{-\lambda_2 \tau} u(\tau) d\tau - c_{B,opt} \right)^2 dt$$

Um nun die optimale Funktion  $u(t)$  zu finden, nutzen wir die **Variationsrechnung**. Die Idee der Variationsrechnung ist dabei folgende:

Wir definieren eine gestörte Funktion:

$$u_{gestört}(t) = u(t) + \varepsilon \varphi(t)$$

mit

$u(t)$  der gesuchten optimale Lösung,  $\varepsilon \in \mathbb{R}$  und  $\varphi(t)$  einer **Störungsfunktion**, die wir beliebig wählen können. Wir bauen nun eine Hilfsfunktion  $f(\varepsilon)$ , die uns sagt, wie groß der Fehler ist, abhängig davon, wie stark wir stören:

$$f(\varepsilon) := J(u + \varepsilon \varphi) \quad (8.11)$$

Wenn  $u$  optimal ist, muss also, unabhängig von der Wahl von  $\varphi$  gelten:

$$f'(0) = 0$$

Die Ableitung von  $f$  nach Anwendung der Kettenregel, Einsetzen von  $\varepsilon = 0$  und Vereinfachen lautet:

$$f'(0) = 2 \int_0^T \left( \alpha e^{\lambda_1 t} \int_0^t e^{-\lambda_1 \tau} \varphi(\tau) d\tau + \beta e^{\lambda_2 t} \int_0^t e^{-\lambda_2 \tau} \varphi(\tau) d\tau \right) (c_B(t) - c_{B,opt}) dt = 0 \quad (8.12)$$

Da wir die Störfunktion  $\varphi$  beliebig wählen dürfen, können wir uns  $\varphi$  so basteln, dass die rote Klammer wie eine Dreiecksfunktion  $d_{a,b}(t)$  aussieht.

Wir definieren den Term der roten Klammer als  $R(t)$  und fordern, dass dieser der Dreiecksfunktion entsprechen soll:

$$R(t) = \alpha e^{\lambda_1 t} \int_0^t e^{-\lambda_1 \tau} \phi(\tau) d\tau + \beta e^{\lambda_2 t} \int_0^t e^{-\lambda_2 \tau} \phi(\tau) d\tau = d_{a,b}(t)$$

Anwendung der Laplace-Transformation:

$$\mathcal{L}\{R(t)\} = \mathcal{L}\{d_{a,b}(t)\}$$

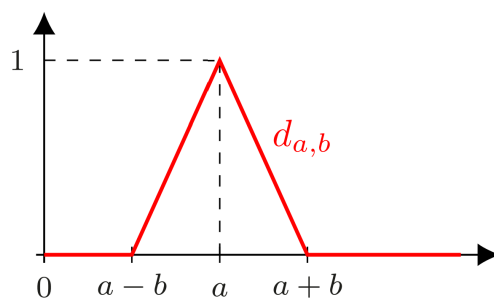
Wir erinnern uns an die Herleitung von Gleichung (8.6):

$$\Phi(s) \left( \frac{\alpha}{s - \lambda_1} + \frac{\beta}{s - \lambda_2} \right) = D_{a,b}(s)$$

Wir stellen die Gleichung algebraisch nach  $\Phi(s)$  um:

$$\Phi(s) = D_{a,b}(s) \cdot \frac{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)}{\alpha(s - \lambda_2) + \beta(s - \lambda_1)}$$

Da wir eine explizite Formel für  $\Phi(s)$  gefunden haben, existiert auch eine zugehörige Funktion  $\varphi(t)$ , die genau eine Dreiecksfunktion erzeugt.



Nach dem **Fundamentallemma der Variationsrechnung** kann die Ableitung nur gleich 0 sein, wenn die Funktion in der blauen Klammer auf dem Intervall  $(0, T)$  gleich 0 ist.

Sei  $f$  eine stetige Funktion auf dem Intervall  $(0, T)$ . Wenn

$$\int_0^T f(t) d_{a,b}(t) dt = 0$$

für jede Dreiecksfunktion  $d_{a,b}$ , dann ist  $f(t) = 0$  für alle  $t \in (0, T)$ .

Wir schauen uns zunächst  $d_{a,b}$  genauer an. Eine Dreiecksfunktion auf dem Intervall  $[a, b] \subset (0, T)$  ist definiert als:

$$d_{a,b}(t) = \begin{cases} \frac{t-a}{c-a} & \text{für } a \leq t \leq c \\ \frac{b-t}{b-c} & \text{für } c < t \leq b \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

Wichtig ist:  $d_{a,b}(t)$  ist stetig, strikt positiv im Intervall  $[a, b]$  und Null außerhalb.

Wir führen den Beweis des Fundamentallemmas der Variationsrechnung nun durch Widerspruch.

Nehmen wir an,  $f$  ist nicht identisch Null auf  $(0, T)$ . Dann existiert mindestens ein Punkt  $t_0 \in (0, T)$ , sodass  $f(t_0) \neq 0$ .

Ohne Beschränkung der Allgemeinheit nehmen wir an, dass:

$$f(t_0) > 0$$

Der Fall  $f(t_0) < 0$  funktioniert analog.

Da  $f$  stetig ist, existiert ein  $\delta > 0$ , sodass für alle  $t$  in  $(t_0 - \delta, t_0 + \delta)$  gilt:

$$f(t) > 0$$

Wir wählen dieses  $\delta$  klein genug, sodass das Intervall in  $(0, T)$  liegt. Wir setzen nun für unsere Dreiecksfunktion:

$$\begin{aligned} a &= t_0 - \delta \\ b &= t_0 + \delta \end{aligned}$$

Betrachten wir das Integral:

$$\int_0^T f(t) d_{a,b}(t) dt$$

Da  $d_{a,b}(t) = 0$  außerhalb von  $[a, b]$  ist gilt:

$$\int_a^b f(t) d_{a,b}(t) dt$$

Wir wissen jetzt, dass  $f(t) > 0$  (Stetigkeit um  $t_0$ ) und  $d_{a,b}(t) > 0$  (im Inneren, an den Rändern 0). Das Produkt zweier positiver Funktionen ist positiv. Das Integral über eine stetige, nicht-negative Funktion, die nicht identisch null ist, ist strikt positiv.

Das widerspricht der Voraussetzung, dass das Integral für jede Dreiecksfunktion gleich 0 ist. Daraus folgt:

$$f(t) = 0 \quad \text{für alle } t \in (0, T).$$

Somit gilt:

$$c_B(t) - c_{B,opt} = 0 \quad (8.13)$$

$$c_B(t) = c_{B,opt}$$

Da dies eine Konstante ist, ist ihre Laplace-Transformierte:

$$C_B(s) = \frac{c_{B,opt}}{s}$$

In (8.5) hatten wir hergeleitet:

$$C_B(s) = \frac{k_O + k_{BO} + s}{\det(sE_2 - A)} U(s) = \frac{c_{B,opt}}{s}$$

Durch Auflösen nach  $U(s)$  erhalten wir:

$$U(s) = c_{B,opt} \frac{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)}{s(k_O + k_{BO} + s)}$$

Eine Partialbruchzerlegung, mit einhergehender Polynomdivision, gibt uns:

$$U(s) = c_{B,opt} \left( \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(k_O + k_{BO})s} + \frac{k_{BO} k_{OB}}{(k_O + k_{BO})(k_O + k_{BO} + s)} + 1 \right)$$

Wir transformieren die Terme einzeln zurück in den Zeitbereich:

$$\frac{\lambda_1 \lambda_2}{(k_O + k_{BO})s} \stackrel{\text{Konstante}}{\bullet \rightarrow \circ} \frac{\lambda_1 \lambda_2}{k_O + k_{BO}} = \frac{\det A}{k_O + k_{BO}} \quad (8.14)$$

$$\frac{k_{BO} k_{OB}}{(k_O + k_{BO})(k_O + k_{BO} + s)} = \frac{k_{BO} k_{OB}}{k_O + k_{BO}} \cdot \frac{1}{k_O + k_{BO} + s} \stackrel{\text{Dämpfungssatz}}{\bullet \rightarrow \circ} \frac{k_{BO} k_{OB}}{k_O + k_{BO}} \cdot e^{-(k_O + k_{BO})t} \quad (8.15)$$

Die 1 hat keine klassische Originalfunktion.

$$1 \stackrel{\bullet \rightarrow \circ}{\rightarrow} \delta(t)$$

Das ist die **Dirac-Delta-Distribution**. Diese ist der Grenzwert von:

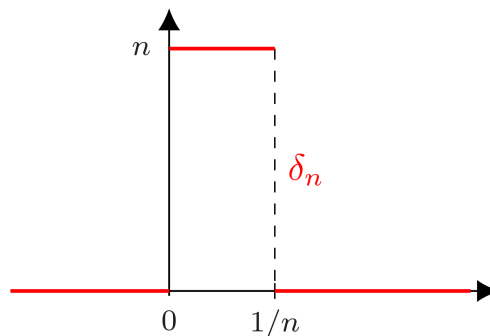
$$\delta(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} \delta_n(t)$$

Dabei ist diese Funktionenfolge wie folgt definiert:

$$\delta_n(t) = n \left( h(t) - h\left(t - \frac{1}{n}\right) \right), \quad n \in \mathbb{N}$$

mit  $h$  der **Heaviside-Funktion**.

$$h(t) = \begin{cases} 1 & \text{für } t \geq 0 \\ 0 & \text{für } t < 0 \end{cases}$$



Wir suchen nun die Laplace-Transformation:

$$\mathcal{L}\{\delta(t)\} = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathcal{L}\{\delta_n(t)\} = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathcal{L}\left\{n \left( h(t) - h\left(t - \frac{1}{n}\right) \right)\right\} \stackrel{\text{Linearität}}{=} \lim_{n \rightarrow \infty} n \left( \mathcal{L}\{h(t)\} - \mathcal{L}\left\{h\left(t - \frac{1}{n}\right)\right\} \right)$$

Es gilt nach Bsp. 7.2 a) und dem Verschiebungssatz:

$$= \lim_{n \rightarrow \infty} n \left( \frac{1}{s} - e^{-s \cdot \frac{1}{n}} \cdot \frac{1}{s} \right) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{n}{s} (1 - e^{-\frac{s}{n}})$$

Nun bilden wir den Grenzwert mit  $n \rightarrow \infty$ , unter Verwendung von L'Hôpital und erhalten:

$$\delta(t) \circ \bullet 1$$

Fassen wir die Rücktransformationen zusammen, erhalten wir:

**Satz 8.2.1**

Die Kontrollfunktion, die den Fehler im zentralen Kompartiment auf Null setzt, lautet:

$$u(t) = c_{B,opt} \left( \delta(t) + \frac{1}{k_O + k_{BO}} \left( \det A + k_{BO}k_{OB} \cdot e^{-(k_O+k_{BO})t} \right) \right)$$

Die Funktion ist monoton fallend und erfüllt  $u(t) \geq 0$ .

Wie lässt sich die theoretisch optimale Steuerung  $u(t)$  in die medizinische Praxis übersetzen?

Die Lösung setzt sich aus zwei Komponenten zusammen:

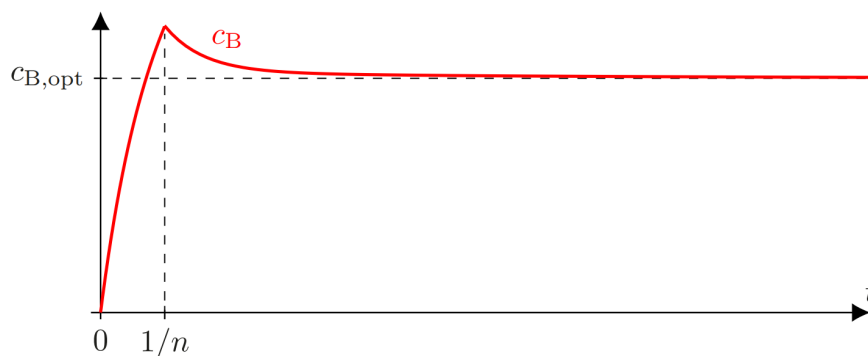
i. Der **Bolus**

Zu Beginn  $t = 0$  erhält der Patient eine Injektion (Spritze). Die Dosis ist so berechnet, dass sie die Blutkonzentration schlagartig auf den Zielwert  $c_{B,opt}$  anhebt (wäre kein Abbau vorhanden).

ii. Die **Infusion**

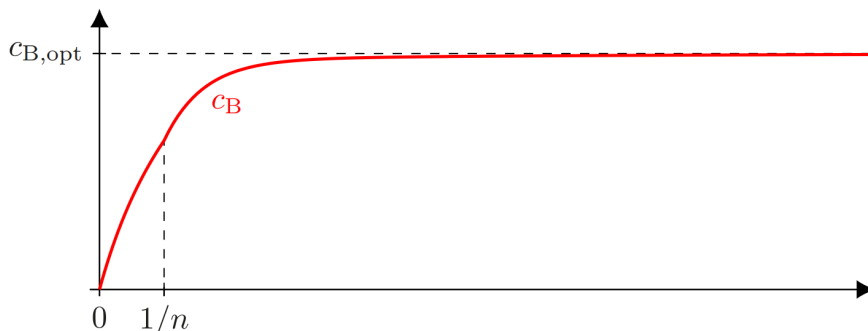
Gleichzeitig startet ein Tropf, dessen Rate exponentiell abfällt, um den Abbau und die Diffusion ins Organ auszugleichen.

In der Realität dauert eine Injektion eine gewisse Zeit  $(0, 1/n)$ . Wir approximieren  $\delta$  also durch  $\delta_n$ .



Um das Überschießen zu vermeiden, trennen wir die Vorgänge zeitlich. Wir schalten die Infusion erst nach Abschluss der Injektion bei  $t = 1/n$  ein.

$$u(t)_{overshoot} = c_{B,opt} \left( \delta(t) + \frac{1}{k_O + k_{BO}} \cdot \left( \det A + k_{BO}k_{OB} \cdot e^{-(k_O+k_{BO})(t-1/n)} \right) \cdot h(t - 1/n) \right)$$



## Optimal Control im peripheren Kompartiment

Im zentralen Kompartiment war die berechnete Steuerung immer positiv ( $u(t) \geq 0$ ). Beim Organ ist das anders. Wir können ein Medikament zwar ins Blut spritzen ( $u > 0$ ), aber wir können es nicht aktiv mit einer Pumpe direkt aus dem Organ „absaugen“ ( $u < 0$ ).

Daher muss das Problem neu formuliert werden, mit der nichtlinearen Nebenbedingung  $u(t) \geq 0$ .

### Optimal Control Problem für das periphere Kompartiment

Minimiere die quadratische Abweichung der Konzentration  $c_O$  vom Sollwert  $c_{O,opt}$ :

$$J(u) = \int_0^T (c_O(t) - c_{O,opt})^2 dt \quad (8.17)$$

unter der Nebenbedingung  $u(t) \geq 0$ .

Da wir  $u(t)$  nicht direkt berechnen können, drehen wir die Perspektive um.

Wir lösen (8.5) nach  $U$  auf. Im Bildraum gilt:

$$U(s) = \frac{1}{k_{OB}} C_O(s) \det(sE_2 - A) = \frac{1}{k_{OB}} C_O(s)(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)$$

Da  $(s - \lambda_1)(s - \lambda_2) = s^2 - (\lambda_1 + \lambda_2)s + \lambda_1\lambda_2$  ergibt die Inverse Laplace-Transformation:

$$u(t) = \frac{1}{k_{OB}} (c_O(t) \det A - \dot{c}_O(t) \operatorname{tr} A + \ddot{c}_O(t) + \dot{c}_O(0)\delta(t)) \quad (8.18)$$

Wir können daher das Problem der optimalen Steuerung wie folgt umformulieren.

### Duale Formulierung des Optimal Control Problems für das periphere Kompartiment

Das Integral

$$\int_0^T (c_O(t) - c_{O,opt})^2 dt \quad (8.19)$$

ist unter den Nebenbedingungen

$$c_O(t) \det A - \dot{c}_O(t) \operatorname{tr} A + \ddot{c}_O(t) \geq 0, \quad \dot{c}_O(0) \geq 0, \quad c_O(0) = 0 \quad (8.20)$$

zu minimieren.

Wir haben die unbekannte Steuerung  $u$  eliminiert. Das Problem ist nun ein Problem der Variationsrechnung mit Ungleichheitsbedingungen.

### Ein Dosierungsschema ohne Überschießen

Wir konstruieren nun ein  $c_O(t)$  ohne Überschießen.

Wir unterteilen die Zeit in zwei Phasen. Dabei sei  $T_0$  der Zeitpunkt, an dem das Optimum erreicht wird.

Wir betrachten zunächst die zweite Phase  $t > T_0$ :

Hier fordern wir, dass die Konzentration perfekt ist:

$$c_O(t) \equiv c_{O,opt}$$

Dadurch wird der Fehler im Kostenintegral (8.19) zu Null.

In der ersten Phase  $0 \leq t \leq T_0$ :

Wollen wir die differentielle Ungleichung aus (8.20) „sättigen“, setzen sie also auf Null.

Dazu verwenden wir Satz 1 aus Kapitel 15 aus Analysis 2 von Otto Forster.

Welcher ungefähr folgendes aussagt:

Wenn das charakteristische Polynom zwei verschiedene Nullstellen  $\lambda_1$  und  $\lambda_2$  hat, dann bilden die Funktionen  $e^{\lambda_1 t}$  und  $e^{\lambda_2 t}$  ein Fundamentalsystem. Das bedeutet, jede mögliche Lösung  $c_O(t)$  lässt sich als Kombination dieser beiden Funktionen schreiben:

$$c_O(t) = a \cdot e^{\lambda_1 t} + b \cdot e^{\lambda_2 t}$$

Aus  $c_O(0) = a + b = 0$  folgt, dass  $a = -b = \kappa$

Die resultierende Formel, ist die sogenannte **Bateman-Funktion**:

$$c_O(t) = \kappa(e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) \quad (8.21)$$

Damit der Übergang zwischen Anstieg und Plateau stetig differenzierbar ist, fordern wir an der Stelle  $T_0$ :

$$c_O(T_0) = c_{O,opt}$$

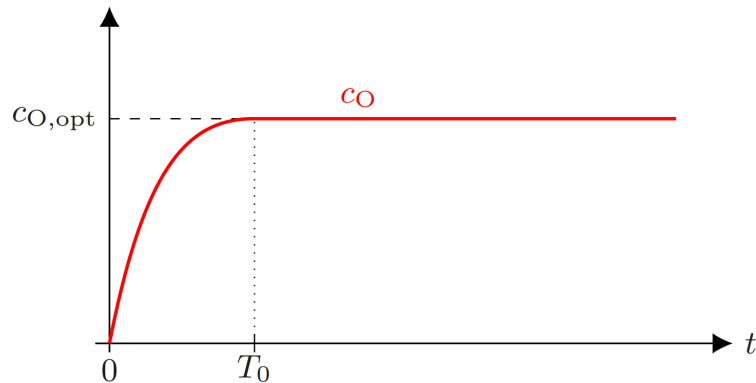
$$\dot{c}_O(T_0) = 0$$

Aus diesen Bedingungen lassen sich der optimale Umschaltzeitpunkt  $T_0$  und der Skalierungsfaktor  $\kappa$  berechnen:

$$\kappa = \frac{c_{O,opt}}{e^{\lambda_1 T_0} - e^{\lambda_2 T_0}}, \quad T_0 = \frac{-\log(\lambda_1/\lambda_2)}{\lambda_1 - \lambda_2} \quad (8.22)$$

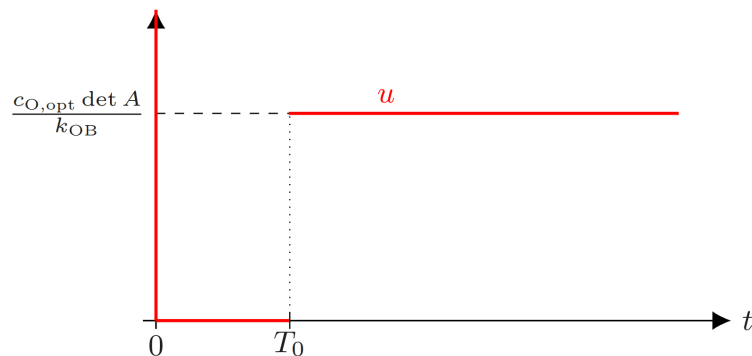
Setzen wir diese konstruierte Kurve

$$c_O(t) = \begin{cases} \kappa(e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) & \text{für } t \leq T_0 \\ c_{O,opt} & \text{für } t > T_0 \end{cases} \quad (8.23)$$



in die Gleichung (8.18) ein, ergibt sich die Steuerung.

$$u(t) = \underbrace{-\frac{c_{O,opt}}{k_{OB}} \lambda_1 \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)^{\lambda_2/(\lambda_1 - \lambda_2)}}_{\text{Bolus}} \delta(t) + \underbrace{\frac{c_{O,opt} \det A}{k_{OB}}}_{\text{Infusion}} \cdot h(t - T_0) \quad (8.24)$$



Dies ist aus klinischer Sicht sehr attraktiv.

Die optimale Konzentration  $c_{O,opt}$  wird zu keinem Zeitpunkt überschritten (kein toxisches Risiko).

Alle Dosierungen hängen direkt von den bekannten Konstanten ab.

Zudem ist nur eine einzige manuelle Injektion zu Beginn nötig, danach übernimmt der Tropf ab  $T_0$ .

Dies ist jedoch nicht die Lösung des Optimal Control Problems, da  $J$  bei dieser Wahl von  $u$  **nicht minimal** ist.

### Approximative Lösung durch Einschränkung der Klassen

Wir können den Dosierungsplan weiter optimieren, wenn wir bereit sind, ein leichtes Überschießen der Konzentration im Organ in Kauf zu nehmen. Wir schränken uns dabei auf eine Klasse von Funktionen ein, die klinisch einfach umsetzbar ist.

Wir betrachten nur Dosierungen, die aus einem Bolus und einer später startenden konstanten Infusion bestehen:

$$\mathcal{C} := \{u(t) = \kappa \delta(t) + bh(t - T_0) \mid \kappa, b, T_0 \geq 0\}$$

Das unendliche Optimierungsproblem reduziert sich damit auf das Finden von nur drei Parametern. Um diese zu finden betrachten wir  $c_O(t)$  aus (8.8) für eine Steuerfunktion  $u \in \mathcal{C}$ .

$$c_O(t) = \frac{\kappa k_{OB}(e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t})}{\lambda_1 - \lambda_2} + \frac{b k_{OB} (\lambda_1(1 - e^{\lambda_2(t-T_0)}) - \lambda_2(1 - e^{\lambda_1(t-T_0)}))}{\lambda_1 \lambda_2 (\lambda_1 - \lambda_2)} h(t - T_0)$$

Da die Therapie langfristig ausgelegt ist, für  $T = \infty$ , muss die Konzentration irgendwann das Optimum annehmen.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} c_O(t) = c_{O,opt}$$

Daraus lässt sich der optimale Wert für  $b$  berechnen als:

$$\bar{b} = \frac{c_{O,opt} \det A}{k_{OB}}$$

Das Kostenfunktional  $J(u)$  hängt nun nur noch von den zwei Variablen  $\kappa$  und  $T_0$  ab. Man nimmt den gefundenen Ausdruck für  $c_O(t)$  und setzt ihn in (8.17) ein:

$$J(u) = \frac{J_1 + J_2}{2(\lambda_1 - \lambda_2) \det A \operatorname{tr} A}$$

mit

$$J_1 = 2k_{OB}c_{O,opt}\kappa (\lambda_1^2(e^{\lambda_2 T_0} - 2) - \lambda_2^2(e^{\lambda_1 T_0} - 2))$$

$$J_2 = (\lambda_1 - \lambda_2) (c_{O,opt}^2(\operatorname{tr} A(2T_0 \det A - \operatorname{tr} A) - \det A) - k_{OB}^2 \kappa^2)$$

Wir suchen nun das Minimum der Funktion  $J(\kappa, T_0)$  dort, wo der Gradient verschwindet:

$$\nabla J = \begin{pmatrix} \frac{\partial J}{\partial \kappa} \\ \frac{\partial J}{\partial T_0} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{k_{OB} (c_{O,opt}(\lambda_1^2(e^{\lambda_2 T_0} - 2) - \lambda_2^2(e^{\lambda_1 T_0} - 2)) + k_{OB}\kappa(\lambda_2 - \lambda_1))}{(\lambda_1 - \lambda_2) \det A \operatorname{tr} A} \\ \frac{c_{O,opt} (k_{OB}\kappa(\lambda_1 e^{\lambda_2 T_0} - \lambda_2 e^{\lambda_1 T_0}))}{(\lambda_1 - \lambda_2) \operatorname{tr} A} + c_{O,opt}^2 \end{pmatrix} = 0$$

Dies führt auf ein nichtlineares Gleichungssystem, dessen numerische Lösung die optimalen Werte liefert.

### Satz 8.2.2

Die beste Strategie in der Klasse  $\mathcal{C}$  lautet:

$$u(t) = \bar{\kappa} \delta(t) + \frac{c_{O,opt} \det A}{k_{OB}} h(t - \bar{T}_0)$$

Dabei sind  $\bar{\kappa}$  und  $\bar{T}_0$  die positiven Lösungen des Gleichungssystems:

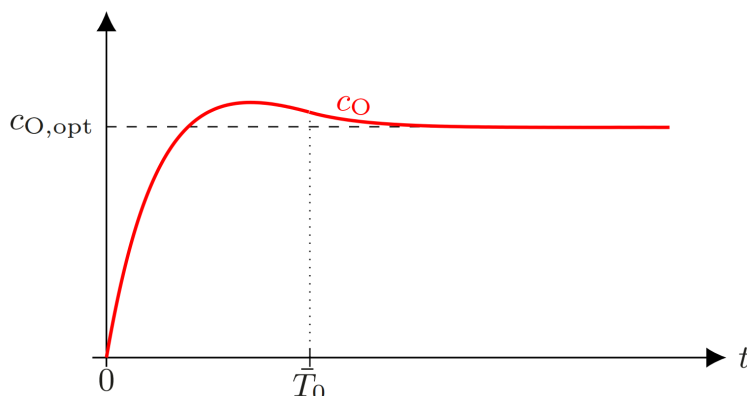
$$k_{OB} \bar{\kappa} (\lambda_1 - \lambda_2) = c_{O,opt} (\lambda_1^2 (e^{\lambda_2 \bar{T}_0} - 2) - \lambda_2^2 (e^{\lambda_1 \bar{T}_0} - 2))$$

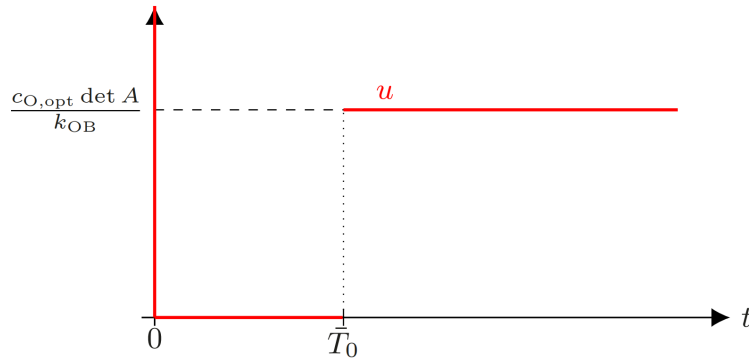
(8.25)

$$\lambda_2 (c_{O,opt} \lambda_2 + k_{OB} \bar{\kappa} e^{\lambda_1 \bar{T}_0}) = \lambda_1 (c_{O,opt} \lambda_1 + k_{OB} \bar{\kappa} e^{\lambda_2 \bar{T}_0})$$

Lösen durch z.B. Newton-Verfahren

Die Lösungen sehen dann wie folgt aus:





Im Vergleich zu den Werten in (8.22) ist der Bolus zur Zeit  $t = 0$  etwas höher, und die Infusion beginnt etwas später.

### Lösung des Kontrollproblems mit Pontryagins Minimumprinzip

Wir wenden nun das **Pontryaginsche Minimumprinzip** an, um das Optimal Control Problem im peripheren Kompartiment exakt zu lösen. Dazu führen wir die **Hamilton-Funktion** ein. Nehmen wir an, dass wir ein allgemeines Funktional  $J = \int_0^T L(x, u) dt$  minimieren wollen. Dabei soll  $x$  das System  $\dot{x} = F(x, u)$  mit  $x(0) = x_0$  lösen. Dann ist die **Hamilton-Funktion** wie folgt definiert:

$$H(x, u, p) = L(x, u) + p \cdot F(x, u)$$

#### Satz 8.2.3 (Minimumprinzip von Pontryagin)

Angenommen,  $\bar{u}$  ist die Lösung des Optimal Control Problems

$$J = \int_0^T L(x(t), u(t)) dt = \min,$$

und  $\bar{x}$  und  $\bar{p}$  sind die Lösungen der Zustands- und der Kozustandsgleichung

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}} &= \frac{\partial H}{\partial p} \\ \dot{\bar{p}} &= -\frac{\partial H}{\partial x} \end{aligned}$$

Dann minimiert  $\bar{u}$  für alle  $t \in (0, T)$  die Hamilton-Funktion. Das heißt

$$H(\bar{x}(t), \bar{u}(t), \bar{p}(t)) \leq H(\bar{x}(t), u(t), \bar{p}(t)) \quad (8.26)$$

für alle zulässigen  $u \in U$ .

Wenden wir das auf unser Problem an.

Lautet die Hamilton-Funktion:

$$H(x, u, p) = (c_O - c_{O,opt})^2 + p_1((-k_B + k_{OB})c_B + k_{BO}c_O + u) + p_2(k_{OB}c_B + (-k_O + k_{BO})c_O)$$

Unsere Zustands- und Kozustandsgleichungen sind die folgenden:

$$\dot{c}_B = -(k_B + k_{OB})c_B + k_{BO}c_O + u \quad (8.27)$$

$$\dot{c}_O = k_{OB}c_B - (k_O + k_{BO})c_O \quad (8.28)$$

$$\dot{p}_1 = (k_B + k_{OB})p_1 - k_{OB}p_2 \quad (8.29)$$

$$\dot{p}_2 = -k_{BO}p_1 + (k_O + k_{BO})p_2 - 2(c_O - c_{O,opt}) \quad (8.30)$$

Wir betrachten die Abhängigkeit von  $H$  bezüglich  $u$ . Damit reduziert sich (8.26) auf:

Zu jeder Zeit  $t$  gilt die Ungleichung

$$\bar{p}_1(t)\bar{u}(t) \leq \bar{p}_1(t)u(t) \quad (8.31)$$

für alle Funktionen  $u(t) \geq 0$ .

Das führt zu dieser Fallunterscheidung:

- i. Fall  $p_1(t) > 0$ :  
Der Term wäre positiv. Um  $H$  klein zu halten, muss  $u$  so klein wie möglich sein. Da  $u$  nicht negativ sein darf, folgt  $u = 0$ .
- ii. Fall  $p_1(t) < 0$ :  
Der Term wäre negativ. Um  $H$  so klein wie möglich zu machen  $(-\infty)$ , müsste  $u$  unendlich groß sein. Das bedeutet ein Dirac-Impuls.
- iii. Fall  $p_1(t) = 0$ :  
Wenn  $p_1$  über einem Intervall Null ist, muss laut (8.29) auch  $p_2 = 0$  sein. Aus der Gleichung (8.30) folgt dann  $c_O(t) = c_{O,opt}$ .

Das Problem Vorwärt zu lösen ist schwer, da uns einige Informationen fehlen, daher starten wir im Zielzustand und rechnen rückwärts.

Wir nehmen an, dass wir den Zielzustand ( $c_O = c_{O,opt}$ ) erreicht haben und die Steuerung abgeschaltet ist ( $u = 0$ ). Wir suchen nun eine Funktion, die uns von Null kommend exakt dort hinbringt.

Dazu betrachten wir eine Lösung  $g_a(t)$  des Systems (ohne Steuerung), die zum Zeitpunkt  $t = 0$  genau den Zielwert  $g(0) = c_{O,opt}$  hat.

Die allgemeine Form lautet nach Kapitel 16 aus Analysis 2 von Otto Forster:

$$g_a(t) = c_{O,opt} (ae^{\lambda_1 t} + (1-a)e^{\lambda_2 t})$$

wobei  $a$  ein freier Parameter ist.

Man beachte zudem, dass  $g_a$  die Bedingung  $g_a(t) \det A - \dot{g}_a(t) \operatorname{tr} A + \ddot{g}_a(t) = 0$  erfüllt. Wir nehmen an, dass  $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$ .

Wenn der Parameter  $a$  die Bedingung

$$0 > a > \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1}$$

erfüllt, haben wir

$$g_a(0) = c_{O,opt}, \quad \dot{g}_a(0) < 0, \quad \text{und} \quad g_a(T_0) = 0$$

für

$$T_0(a) = \frac{-\log(1 - 1/a)}{\sqrt{(\operatorname{tr} A)^2 - 4 \det A}} < 0.$$

Zudem lösen wir die Differentialgleichungen (8.29) und (8.30) für  $p_1$  und  $p_2$ , mit der Endbedingung  $p_1(0) = p_2(0) = 0$ . Es existiert ein Intervall  $(T_1(a), 0)$ , auf dem  $p_1(t)$  strikt positiv ist. Das ist notwendig, damit die Bedingung  $u = 0$  überhaupt gültig ist.

Wir müssen  $a$  nun so wählen, dass  $T_0$  exakt mit  $T_1$  zusammenfällt. Dafür suchen wir  $\bar{a}$  als Lösung der Gleichung:

$$p_1(T_0(a)) = 0$$

Diese Funktion besitzt in dem relevanten Intervall genau eine Nullstelle  $\bar{a}$ . Diese kann numerisch bestimmt werden.

Wir haben nun einen Verlauf gefunden, der bei  $T_0 < 0$  startet und bei  $t = 0$  endet. Da unser Prozess in der Realität bei  $t = 0$  beginnen soll, verschieben wir die gesamte Lösung einfach um  $|T_0|$  nach rechts. Der Startpunkt liegt nun bei  $t = 0$ .

#### Satz 8.2.4

Mit der obigen Notation lautet die Lösung des Optimal Control Problems für das periphere Kompartiment

$$c_O(t) = \begin{cases} g_{\bar{a}}(t - T_0) & \text{für } t \leq T_0 \\ c_{O,opt} & \text{für } t \geq T_0 \end{cases}$$

und die Kontrollfunktion  $u$  ist gegeben durch

$$u(t) = \frac{1}{k_{OB}} (\dot{c}_O(0)\delta(t) - \dot{g}_{\bar{a}}(0)\delta(t - T_0) + c_{O,opt} \det(A)h(t - T_0))$$

Die abstrakte Formel lässt sich in ein konkretes medizinisches Handlungsschema mit vier Phasen übersetzen:

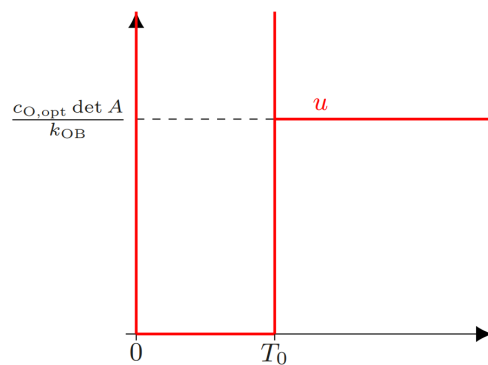
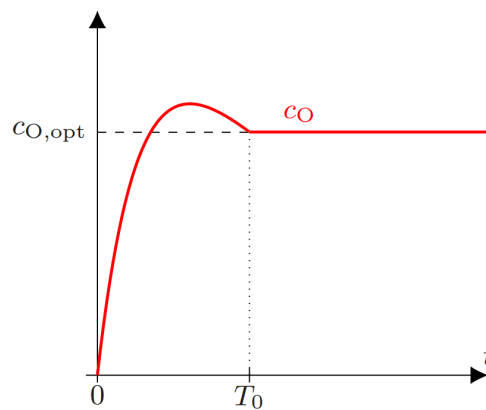
1. **Start-Bolus**  $t = 0$ :  
Verabreichung einer Spritze mit der Dosis  $\frac{\dot{c}_O(0)}{k_{OB}}$ .
2. **Wartephase**  $0 < t < T_0$ :  
Keine weitere Zufuhr. Das Medikament verteilt sich im Körper.

3. **Korrektur-Bolus**  $t = T_0$  :

Verabreichung einer zweiten Spritze mit der Dosis  $\frac{-\dot{g}_a(0)}{k_{OB}}$ .

4. **Erhaltung**  $t > T_0$ :

Start einer Infusion mit der Rate  $\frac{c_{O,opt} \det A}{k_{OB}}$  pro Zeiteinheit.



Der mathematische Aufwand für die exakte Pontryagin-Lösung ist hoch. Vergleicht man jedoch den Wert des Kostenfunctionals  $J$ , so ist die Lösung nicht viel besser als die einfachere approximative Lösung. Trotz dessen ist es wichtig, die theoretisch perfekte Lösung zu kennen, um die Qualität der Näherung bewerten zu können.

**So rettet Mathematik Leben.**

# Grundlagen der Laplace-Transformation

Die Grundidee der Laplace-Transformation, um eine gewöhnliche oder partielle Differentialgleichung zu lösen, lässt sich wie folgt zusammenfassen:

## 1. Transformation

Wir wenden die Laplace-Transformation auf die Gleichung an und übersetzen das Problem vom Originalraum in den Bildraum.

## 2. Lösung im Bildraum

## 3. Rücktransformation

Die gefundene Lösung transformieren wir zurück in den Originalraum, um das Ergebnis für  $t$  zu erhalten.

## Definition und Notation

Wir müssen zunächst festlegen, auf welche Funktionen die Transformation angewendet werden kann.

### Definition 7.1.1

Eine Funktion

$$f : t \rightarrow f(t)$$

einer reellen Variablen  $t$  mit reellen oder komplexen Werten heißt **Originalfunktion**, wenn  $f$  folgenden vier Bedingungen genügt:

- i.  $f$  ist auf der ganzen reellen Achse definiert.
- ii.  $f$  ist stückweise stetig differenzierbar.
- iii. Für  $t < 0$  gilt  $f(t) = 0$ .
- iv.  $f$  wächst für  $t \rightarrow \infty$  höchstens exponentiell, das heißt, es gibt reelle Konstanten  $\sigma$  und  $M$  derart, dass

$$|f(t)| \leq M e^{\sigma t}$$

für alle  $t \geq 0$ .

Die Menge aller Originalfunktionen wird **Originalraum** der Laplace-Transformation genannt.

Darauf aufbauend definieren wir die Transformation.

### Definition 7.1.3

Sei  $f$  eine Originalfunktion. Die **Laplace-Transformierte**  $F$  ist definiert durch folgendes Integral:

$$F : s \mapsto \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt \in \mathbb{C} \quad (\operatorname{Re}(s) > \sigma_0)$$

Die Menge aller Laplace-Transformierten heißt **Bildraum**.

Notation:

Man schreibt  $F = \mathcal{L}[f]$ . Wir verwenden aber das **Doetsch-Symbol**

$$f(t) \quad \circ \text{---} \bullet \quad F(s) \quad \text{bzw.} \quad F(s) \quad \bullet \text{---} \circ \quad f(t)$$

Dabei markiert  $\circ$  die Originalfunktion und  $\bullet$  die Bildfunktion.

Die Laplace-Transformation ist eindeutig, also nach dem **Satz von Lerch** eine bijektive Abbildung zwischen dem Originalraum und dem Bildraum. Das bedeutet, zu jeder Bildfunktion  $F(s)$  gehört genau eine Originalfunktion  $f(s)$ . Ohne diese Eigenschaft dürften wir nicht einfach aus dem Bildraum zurückschließen.

## Rechenregeln

Fundamentale Rechenregeln erleichtern den Umgang mit der Laplace-Transformation erheblich. Im Folgenden sind allgemein wichtige und die für uns relevantesten Regeln aufgeführt.

### Satz 7.2.1

#### i. Linearität

Die Laplace-Transformation ist linear: Es gilt

$$\mathcal{L}[af + bg] = a\mathcal{L}[f] + b\mathcal{L}[g]$$

für beliebige komplexe Zahlen  $a$  und  $b$ .

#### ii. Differentiationssatz

Sei  $f$  für  $t > 0$  stetig, und  $f'$  ebenfalls eine Originalfunktion. Dann gilt

$$f'(t) \circ\!\!\!\rightarrow \bullet sF(s) - f(0)$$

wobei mit  $f(0)$  der rechtsseitige Grenzwert  $\lim_{t \searrow 0} f(t)$  gemeint ist.

#### iii. Multiplikationssatz

Der Ableitung im Bildraum entspricht die Multiplikation mit  $-t$  im Originalraum:

$$-tf(t) \circ\!\!\!\rightarrow \bullet F'(s)$$

#### iv. Integrationssatz

Der Integration im Originalraum entspricht die Division durch  $s$  im Bildraum:

$$\int_0^t f(\tau) d\tau \circ\!\!\!\rightarrow \bullet \frac{1}{s}F(s)$$

#### v. Verschiebungssatz

Für jedes  $T_0 > 0$  gilt

$$f(t - T_0) \circ\!\!\!\rightarrow \bullet e^{-sT_0}F(s).$$

Der Verschiebung im Originalraum um  $T_0$  entspricht der Multiplikation mit dem Faktor  $e^{-sT_0}$  im Bildraum.

#### vi. Dämpfungssatz

Für beliebiges komplexes  $a$  gilt

$$e^{at}f(t) \circ\!\!\!\rightarrow \bullet F(s - a).$$

Der Verschiebung um  $a$  im Bildraum entspricht also die Multiplikation mit dem Dämpfungsfaktor  $e^{at}$  im Originalraum.

#### vii. Faltungssatz

Seien  $f$  und  $g$  Originalfunktionen und  $F$  und  $G$  ihre Laplace-Transformierten. Dann ist die Faltung

$$(f * g)(t) = \int_0^t f(\tau)g(t - \tau) d\tau$$

ebenfalls eine Originalfunktion, und es gilt

$$f * g \circ\!\!\!\rightarrow \bullet F \cdot G.$$

Die Laplace-Transformierte verwandelt also eine Faltung im Originalraum in ein Produkt im Bildraum.

## Beispiel

Gegeben:

$$\dot{y}(t) = -y(t), \quad y(0) = 1$$

Lösungsweg:

### 1. Transformation

Wir wenden die Laplace-Transformation auf beide Seiten an. Dank der **Linearität** und dem **Differentiationsatz** erhalten wir:

$$sY(s) - y(0) = -Y(s)$$

$$sY(s) - 1 = -Y(s)$$

### 2. Lösung im Bildraum

Wir formen die nun algebraische Gleichung nach  $Y(s)$  um:

$$sY(s) + Y(s) = 1$$

$$Y(s)(s + 1) = 1$$

$$Y(s) = \frac{1}{s + 1}$$

### 3. Rücktransformation

Um die Funktion  $y(t)$  zu finden, prüfen wir, ob die Exponentialfunktion  $e^{-t}$  zu diesem Ergebnis führt. Wir berechnen dazu ihr Integral gemäß **Definition 7.1.3**:

$$\mathcal{L}[e^{-t}] = \int_0^{\infty} e^{-st} \cdot e^{-t} dt = \int_0^{\infty} e^{-(s+1)t} dt = \left[ -\frac{1}{s+1} e^{-(s+1)t} \right]_0^{\infty} = 0 - \left( -\frac{1}{s+1} \cdot 1 \right) = \frac{1}{s+1}$$

Da dies exakt unserem  $Y(s)$  entspricht, ist die gesuchte Lösung:

$$y(t) = e^{-t}$$