УДК 519.71:612.171.1

Алгоритми якісного аналізу моделі Ходжкіна–Хакслі активності аксона

©В. П. Марценюк, З. В. Майхрук

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Резюме

Вступ. Розглядається модель Ходжкіна–Хакслі електричної активності гігантського аксона кальмара.

Постановка завдання. При вивчені збудливості аксона через побудову класифікаційних правил типу цієї збудливості враховуються початкові умови. Системи звичайних диференціальних рівнянь математичної біології використовують в якості параметрів швидкісні константи та початкові значення.

Мета роботи. Розробити та обґрунтувати метод керування біфуркацією в електрофізіологічній моделі Ходжкіна–Хакслі на основі принципу максимуму, що зводиться до класифікаційних правил і враховує як швидкісні константи, так і початкові умови.

Результати дослідження. Запропоновано підхід якісного аналізу системи Ходжкіна–Хакслі на основі мультиваріативного методу, що включає алгоритм послідовного покриття. Програмне середовище реалізовано у вигляді пакету Java-класів. Наведено реальний приклад дослідження моделі в веб-інтегрованому програмному середовищі.

Висновок. Якісний аналіз моделі Ходжкіна–Хакслі дозволяє отримати конструктивні критерії для класифікації та прогнозування електричної збудливості нервових клітин. Такі критерії можуть бути виражені через такі структури знань, як дерева рішень та класифікаційні правила. Мультиваріативний метод, запропонований в даній роботі, доведений до програмної реалізації.

Стабілізаційне керування біфуркацією в моделі Ходжкіна–Хакслі може мати важливе клінічне застосування для пацієнтів, які хворіють на хворобу Альцгеймера, епілепсію або аритмію.

Ключові слова: модель Ходжкіна-Хакслі; якісний аналіз; дерево рішень.

Клин. информат. и Телемед. 2015. Т.11. Вып.12. с.43–49

Вступ

Розглядається модель електричної активності гігантського аксона кальмара, запропонована в роботі [1]. У моделі кожен компонент збудливої клітини розглядається як електричний елемент. Ліпідний шар представляється як ємність C_m. Іонні канали представлені електричною провідністю g_i, де i – специфічний іонний канал, яка залежить як від напруги, так і часу. Іонні насоси представлені джерелом струму I_{app}. Позначимо через V різницю між мембранним потенціалом та залишковим потенціалом.

Струм через біліпідний шар становитиме:

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

Струм через заданий іонний канал буде:

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

де V_i – рівноважний потенціал i-го іонного каналу.

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

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

Остаточно типова модель Ходжкіна-Хакслі має вигляд:

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

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

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

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

З математичної точки зору властивості векторного поля динаміки моделі Ходжкіна–Хакслі вивчалися в роботах [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Матеріали та методи дослідження

Мультиваріативний метод якісного аналізу системи

Завданням методу є встановлення механізмів багатопараметричних впливів у моделі Ходжкіна–Хакслі.

Загальні ідеї методу були розроблені в роботі [9] для випадку ЗДР. При цьому використовуємо підхід Монте-Карло, який полягає у випадковій генерації параметрів та побудові на їх основі моделі Ходжкіна–Хакслі. Далі застосовують алгоритм індукції дерева рішень. Зауважимо, що метод роботи [9] застосовувався лише для дослідження впливу початкових умов на траєкторію системи ДР.

Припускається існування моделі на основі (1)–(4) при початкових значеннях та швидкісних параметрах із заданих інтервалів.

Параметри

$$p \in P = \{(g_K, g_{Na}, g_L, V_K, V_{Na}, V_L, C_m, x_m, x_n, x_h) : g_K^{\min} \le g_K \le g_K^{\max},$$

$$g_{Na}^{\min} \le g_{Na} \le g_{Na}^{\max}, g_L^{\min} \le g_L \le g_L^{\max}, V_K^{\min} \le V_K \le V_K^{\max}, V_{Na}^{\min} \le V_{Na} \le V_{Na}^{\max},$$

$$V_L^{\min} \le V_L \le V_L^{\max}, C_m^{\min} \le C_m \le C_m^{\max}, x_m^{\min} \le x_m \le x_m^{\max}, x_n^{\min} \le x_n \le x_n^{\max},$$

$$x_h^{\min} \le x_h \le x_h^{\max}\} \subset R^{10},$$

а початкові умови

$$(V_0, m_0, n_0, h_0) \in X_0 = \{(V_0, m_0, n_0, h_0) : V_0^{\min} \le V_0 \le V_0^{\max}, m_0^{\min} \le m_0 \le m_0^{\max},$$

$$n_0^{\min} \le n_0 \le n_0^{\max}, h_0^{\min} \le h_0 \le h_0^{\max}\} \subset R^4.$$

Далі випадковим чином генеруватимемо початкові значення та значення швидкісних параметрів, які б належали практично обґрунтованій області. Для кожного з наборів таких параметрів здійснюється інтегрування системи (1)–(4) з отриманням відповідних траєкторій. До отриманих результатів далі застосовується алгоритм індукції дерева рішень з метою знаходження певних шаблонів для прийняття рішень.

Отже, в цілому підхід включає такі п'ять кроків.

1. Означення класів траєкторій системи. Зазначимо, що в практичних застосуваннях переважно мають справу з набагато складнішими формами поведінки, щоб охарактеризувати їх поняттями «стійка–нестійка» і відповідно вдатися до аналізу власних значень або ж експонент Ляпунова динамічної системи. Тому визначення якісних форм процесу доцільно передати до компетенції експертів. В даному випадку використовуватимемо класи, пов'язані з формами збудливості нейронів: тип I, тип II, тип III. Для позначення класу траєкторії вводиться атрибут класу C, який приймає одне з 3-х дискретних значень $C \in \overline{1,3}$. На рис. 1–3 наведені типові представлення для 3-х класів траєкторій – типів збудливості нейронів.

Зазначимо, що при цьому визначальним є зміна частоти потенціалу дію у відповідь на зростання сили прикладеного струму.

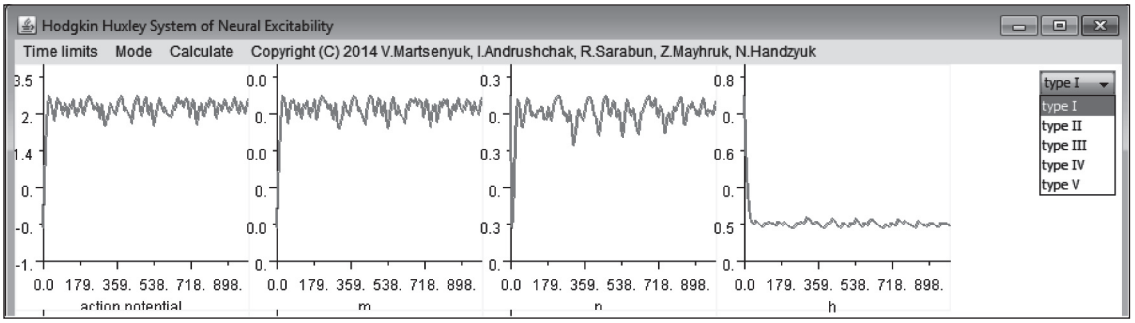

Рис. 1. Збудливість нейронів. Тип I.

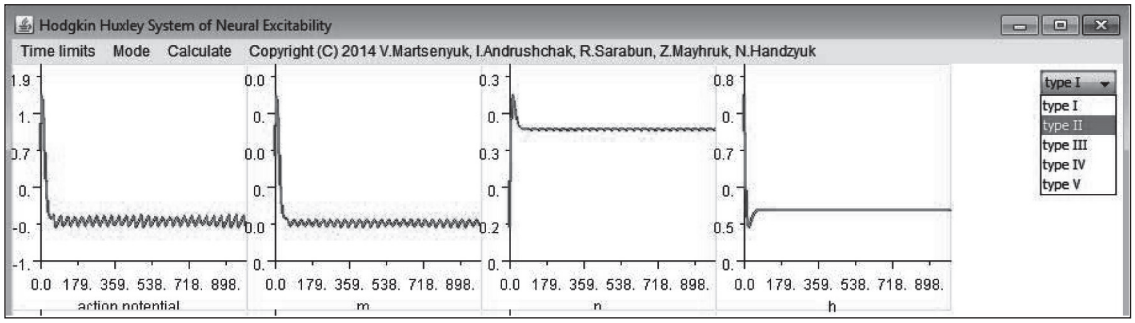

Рис. 2. Збудливість нейронів. Тип II.

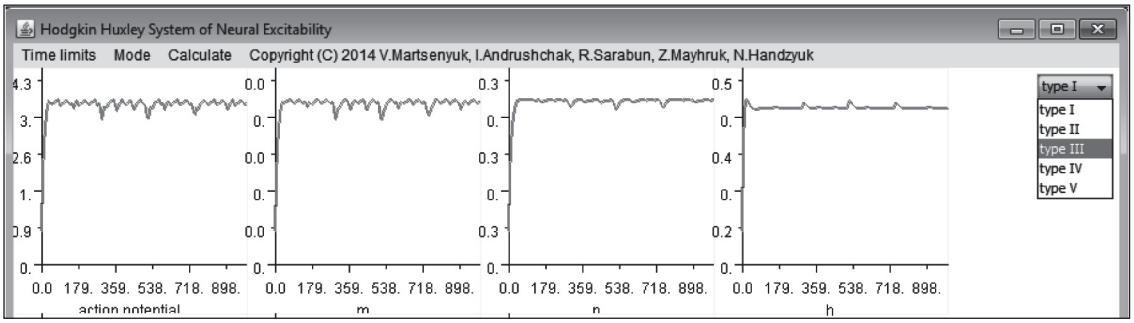

Рис. 3. Збудливість нейронів. Тип III.

2. Генерація матриці випадкових початкових значень та швидкісних параметрів. Для того, щоб дослідити весь простір початкових значень та швидкісних параметрів щодо генерації класів траєкторій, визначених на першому кроці, генерується матриця випадкових початкових значень та швидкісних параметрів на основі ймовірнісних розподілів у визначених інтервалах. У даній роботі ми припускаємо, що початкові значення та швидкісні параметри розподілені рівномірно на інтервалах. Кожен стовпчик відповідає множині значень одного параметру – або початкове значення, або швидкісний параметр. Кожен рядок є набором початкових значень та швидкісних параметрів для одного запуску моделі на основі (1)–(4):

$$M=\begin{pmatrix} V_0^1 & m_0^1 & n_0^1 & h_0^1 & g_K^1 & g_{Na}^1 & g_L^1 & V_K^1 & V_{Na}^1 & V_L^1 & C_m^1 & x_m^1 & x_n^1 & x_h^1 \\ V_0^2 & m_0^2 & n_0^2 & h_0^2 & g_K^2 & g_{Na}^2 & g_L^2 & V_K^2 & V_{Na}^2 & V_L^2 & C_m^2 & x_m^2 & x_n^2 & x_h^2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ V_0^N & m_0^N & n_0^N & h_0^N & g_K^N & g_{Na}^N & g_L^N & V_K^N & V_{Na}^N & V_L^N & C_m^N & x_m^N & x_n^N & x_h^N \end{pmatrix} \in R^{N\times 14}$$

3. Запуск моделі і класифікація набору вхідних даних. Кожен набір початкових значень та швидкісних параметрів, згенерованих на другому кроці, використовуються в якості входу для моделі Ходжкіна–Хакслі. Чисельне інтегрування рівнянь здійснюється за допомогою методу Адамса [8]. Вихідні траєкторії класифікуються на основі критеріїв, запропонованих на першому кроці. Виходячи з результатів класифікації наборам початкових значень і швидкісних параметрів приписуються відповідні атрибути класів.

4. Побудова матриці залежностей між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Метод припускає, що для форми траєкторій системи співвідношення між початковими значеннями та між швидкісними значеннями є набагато важливішими порівняно з їх абсолютними значеннями. Тому будується матриця, що включає інформацію у категорованому кодованому вигляді про співвідношення між початковими значеннями та між швидкісними параметрами, з генерованими на кроці 2

$$D=\begin{pmatrix} m_0\otimes n_0 & m_0\otimes h_0 & n_0\otimes h_0 & g_K\otimes g_{Na} & g_K\otimes g_L & g_{Na}\otimes g_L & V_K\otimes V_{Na} \\ x(m_0^1,n_0^1) & x(m_0^1,h_0^1) & x(n_0^1,h_0^1) & p(g_K^1,g_{Na}^1) & p(g_K^1,g_L^1) & p(g_{Na}^1,g_L^1) & p(V_K^1,V_{Na}^1) \\ x(m_0^2,n_0^2) & x(m_0^1,h_0^1) & x(n_0^1,h_0^1) & p(g_K^1,g_{Na}^1) & p(g_K^1,g_L^1) & p(g_{Na}^1,g_L^1) & p(V_K^1,V_{Na}^1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ x(m_0^k,n_0^k) & x(m_0^1,h_0^1) & x(n_0^1,h_0^1) & p(g_K^1,g_{Na}^1) & p(g_K^1,g_L^1) & p(g_{Na}^1,g_L^1) & p(V_K^1,V_{Na}^1) \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} V_K\otimes V_L & V_{Na}\otimes V_L & C_m\otimes 1 & x_m\otimes x_n & x_m\otimes x_h & x_n\otimes x_h & C \\ p(V_K^1,V_L^1) & p(V_{Na}^1,V_L^1) & p(C_m^1,1) & p(x_m^1,x_n^1) & p(x_m^1,x_h^1) & p(x_n^1,x_h^1) & C_1 \\ p(V_K^1,V_L^1) & p(V_{Na}^1,V_L^1) & p(C_m^1,1) & p(x_m^1,x_n^1) & p(x_m^1,x_h^1) & p(x_n^1,x_h^1) & C_2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p(V_K^1,V_L^1) & p(V_{Na}^1,V_L^1) & p(C_m^1,1) & p(x_m^1,x_n^1) & p(x_m^1,x_h^1) & p(x_n^1,x_h^1) & C_k \end{pmatrix} \in R^{k\times 14}$$

Тут $x(u,v)=p(u,v)=\begin{cases}0, & if \quad u<v\\ 1, & if \quad u=v\\ 2, & if \quad u>v\end{cases}$,

$C_l \in \overline{1,3}$ – значення атрибуту класу, пов'язані з відповідними формами траєкторій.

Отже, на даному кроці чисельні значення початкових значень та швидкісних параметрів трансформуються у категоріальні значення атрибутів наборів навчальних даних. Оскільки ймовірність рівності випадкових чисел дорівнює нулю, то матриця D виглядає свого роду «бінаризацією» співвідношень між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Тобто матриця D включатиме лише значення 0 та 2.

5. Застосування алгоритму індукції дерева рішень до співвідношень між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Матриця бінарних співвідношень D, побудована на кроці 4, є набором навчальних даних для алгоритму індукції дерева рішень. Побудоване дерево рішень міститиме перевірку співвідношень між початковими

значеннями та швидкісними параметрами у своїх вузлах. В якості листків дерева будуть класи траєкторій моделі $C \in \overline{1,4}$.

Задача оптимізації у моделі Ходжкіна–Хакслі

Методи чисельного розв'язку задач оптимального керування можна класифікувати як прямі, так і непрямі [11, 12]. Ці методи відрізняються підходами для пошуку розв'язку задачі оптимального керування. Непрямі методи намагаються розв'язати крайову задачу необхідних умов оптимальності. На противагу, прямі методи не вимагають безпосередньої побудови необхідних умов. Прямі методи не будують спряжену систему, систему керування та умови трансверсальності. Вивчаючи оптимальне керування використовуються обидва підходи. Головним недоліком використання непрямих методів є те, що навіть знаючи апріорі допустимий стан та керування, немає гарантії, що обчислений розв'язок покращить відомий. Більше того, непрямий метод потребує початкових наближених значень для спряжених змінних, а чисельний розв'язок спряженої системи на практиці є слабо обумовленою задачею [13].

З цієї причини ми використали прямий метод, запропонований в роботі [14], який дозволяє знайти чисельні розв'язки наступних задач.

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

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t,x,u,p), \quad x(t_0) = x_0 \tag{5}$$

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

$$c(t,x,u,p) = 0, \quad t \in [t_0,t_f], \quad \text{де } c(t,x,u,p) \in R^{n_c} \tag{6}$$

у вигляді нерівностей:

$$d(t,x,u,p) \le 0, \quad t \in [t_0,t_f] \quad \text{де } d(t,x,u,p) \in R^{n_d}, \tag{7}$$

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

$$\psi(x(t_f)p) = 0, \quad \text{де } \psi(x(t_f),p) \in R^{n_\psi}, \tag{8}$$

у вигляді нерівностей:

$$\gamma(x(t_f)p) \le 0, \quad \text{де } \gamma(x(t_f),p) \in R^{n_\gamma}. \tag{9}$$

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

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

тобто: $J[u^*,p^*] = \inf_{u,p \in (16)-(19)} J[u,p]$. (10)

Зауважимо, що хоча в постановці задачі (5)–(10) вважається, що t_f – фіксований, вона може бути пристосована до задачі оптимальної швидкодії. Це можна зробити нормалізуючи часову змінну t і поклавши невідомий кінцевий час як параметр.

Чисельний метод. Метод полягає в тому, що нескінченновимірна задача типу (5)–(10) зводиться до скінченновимірної задачі оптимізації.

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

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

$$u(t) = \bar{u}_i + \frac{t-t_i}{t_{i+1}-t_i}(\bar{u}_{i+1} - \bar{u}_i). \tag{11}$$

Набір векторів керування у вузлах t_i формують загальний вектор:

$$\tilde{u} = [\bar{u}_0^T,...,\bar{u}_{N-1}^T]^T. \tag{12}$$

Для заданого початкового наближення $\tilde{u}$ ми можемо проінтегрувати (5) на $t \in [t_0,t_f]$ і отримати траєкторію $x(t,\tilde{u},p)$. Таким чином нескінченновимірна задача (5)–(10) апроксимується скінченновимірною задачею нелінійного програмування відносно $\tilde{u},p$:

$$J(\tilde{u},p) = \int_{t_0}^{t_f} L(t,x(t,\tilde{u},p),\tilde{u},p)dt + \varphi(x(t_f,\tilde{u},p),p) \to \inf_{\tilde{u},p} \tag{13}$$

при обмеженнях:

$$\tilde{c} = [c(t_0)^T,...,c(t_{N-1})^T,\psi^T]^T = 0 \tag{14}$$

$$\tilde{d} = [d(t_0)^T,...,d(t_{N-1})^T,\gamma^T]^T \le 0 \tag{15}$$

та $u(t)$ апроксимується (11).

Особливості програмної реалізації моделі Ходжкіна–Хакслі

Пакет rule.model може бути використаний для широкого класу систем функціонально-диференціальних рівнянь. Для цього модель на основі функціонально-диференціальних рівнянь повинна бути реалізована у вигляді відповідного пакету Java-класів. Прикладом такого пакету у випадку моделі Ходжкіна–Хакслі є пакет medbioinvestigations.hodgkin_hyxley (рис. 4).

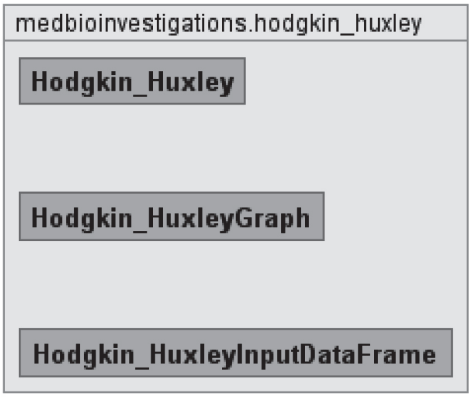

Рис. 4. Пакет medbioinvestigations.hodgkin_huxley.

Для інтеграції з пакетом decision_tree.fde.hh в класі Hodgkin_HuxleyGraph, що здійснює графічну візуалізацію моделі, поряд з існуючим було додано новий конструктор, що використовує посилання за значенням на інстанцію класу MultiVariateMethod. У цьому конструкторі додатково створюється об'єкт класу JComboBox, що дозволяє вибирати форму траєкторії та запускати виконання 4-го кроку методу:

```
String[] classStrings = {«subclinical»,«chronic»,«acute»,«lethal»};
JComboBox m_jcbClassName = new JComboBox(classStrings);

m_jcbClassName.addActionListener(new ActionListener() {
public void actionPerformed(ActionEvent e) {
JComboBox jcbClass = (JComboBox) e.getSource();
m_sClassName = (String)jcbClass.getSelectedItem();
mvm.m_sClassName = m_sClassName;
((AdvancedFrame)getParent()).dispose();
mvm.run4thStep();
}
});
```

Також слід внести відповідні зміни у таблиці бази даних hh в такому порядку:

- описати усі початкові значення та швидкісні константи в таблицях initial_values та rate_constants відповідно;
- описати залежності між початковими значеннями та між швидкісними константами, які досліджуватимемо, у таблиці attribute;
- у таблиці categorised_data створити поля у відповідності з даними таблиці attribute.

Результати дослідження

Оцінка складності виконання алгоритму

З аналізу алгоритму послідовного покриття бачимо, що обчислювальна складність визначається добутком кількості можливих значень атрибуту класу $K = 3$ (кількість ітерацій зовнішнього циклу) та обчислювальної складності процедури *Добути_одне_правило (D, Att_vals, c)*, яка виконується всередині кожного циклу.

Процедура *Добути_одне_правило (D, Att_vals, c)* включає виконання $p = 18$ ітерацій. На кожній ітерації для певного атрибуту A_i проводиться розрахунок міри *FOIL_Gain* для кожного з $K_i = 2$ значень атрибуту. Тобто внутрішнє тіло цикла в процедурі *Добути_одне_правило (D, Att_vals, c)* виконується $\sum_{i=1}^{p} K_i = 36$ разів. Міра *FOIL_Gain* обчислюється в результаті 3-х SQL-запитів, складність яких можна оцінити величиною $O(\log(N))$ (див. документацію до MySQL 5.0 – http://dev.mysql.com/doc/refman/5.0/en/select-speed.html). Отже, в цілому процедура *Добути_одне_правило (D, Att_vals, c)* має обчислювальну складність

$$O\left(\sum_{i=1}^{p} K_i \times \log(N)\right) = O(36 * \log(N)).$$

Підсумовуючи, маємо обчислювальну складність всього алгоритму послідовного покриття порядку

$$O\left(K \times \sum_{i=1}^{p} K_i \times \log(N)\right) = O(108 * \log(N)) = O(\log(N)). \quad (16)$$

На основі моделі (1)–(4) було проведено чисельний експеримент з метою з'ясування узгодженості часу побудови набору класифікаційних правил з оцінкою. Використовувалась система на основі процесора Celeron(R) Dual-Core CPU T3300 @ 2.00 GHz та 2 Гб RAM. Результати представлені на рис. 5.

З рис. 5 бачимо значне відхилення від оцінки часу побудови класифікаційних правил при $N > 150$, що по'язано із збільшенням обчислювальних ресурсів.

Висновки

Якісний аналіз моделі Ходжкіна–Хакслі дозволяє отримати конструктивні критерії для класифікації та прогнозування електричної збудливості нервових клітин. Такі критерії можуть бути виражені через такі структури знань, як дерева рішень та класифікаційні правила. Мультиваріативний метод, запропонований в даній роботі, доведений до програмної реалізації.

Також проведене дослідження з приводу побудови керування в моделі Ходжкіна–Хакслі може ефективно стабілізує біфуркацію. Таке керування у вигляді зовнішнього електричного струму може бути практично реалізованим. Стабілізаційне керування біфуркацією в моделі Ходжкіна–Хакслі може мати важливе клінічне застосування для пацієнтів, які хворіють на хворобу Альцгеймера, епілепсію або аритмію.

Дослідження проводилися з дотриманням національних норм біоетики та положень Гельсінської декларації (у редакції 2013 р.). Автори статті – В. П. Марценюк, З. В. Майхрук – підтверджують, що у них відсутній конфлікт інтересів.

Рис. 5. Оцінка складності алгоритму послідовного покриття.

Література

1. Hodgkin A. L., Huxley, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiology*, 1952, vol. 117, no. 4, pp. 500–544.
2. Hassard B., Bifurcation of periodic solutions of the Hodgkin–Huxley model for the squid giant axon. *J. Theoret. Biol.*, 1978, vol. 71, pp. 401–420.
3. Fukai H., Nomura T., Doi S. and Sato S. Hopf bifurcations in multiple-parameter space of the Hodgkin-Huxley equations, I, II, *Biol. Cybern.*, 2000, vol. 82, pp. 215–222; 223–229.
4. Guckenheimer J. and Labouriau I. S., Bifurcation of the Hodgkin–Huxley equations: Anew twist. *Bull. Math. Biol.*, 1993, vol. 55, pp. 937–952.
5. Hassard B. and Shiau L.-J. A special point of Z2-codimension three Hopf bifurcation in the Hodgkin-Huxley model. *Appl. Math. Lett.*, 1996, vol. 9, pp. 31–34.
6. Labouriau S., Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse II, *SIAM J. Math. Anal.,* 1989, vol. 20, pp. 1–12.
7. Майхрук З. В. Програмна реалізація чисельного методу оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна–Хакслі. *Вісник Хмельницького національного університету,* 2014, № 1, сс. 186–194.
8. Марценюк В. П. Майхрук З. В. Побудова оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі на основі принципу максимуму. *Математичне та комп'ютерне моделювання. Серія: Технічні науки,* 2014, № 9, сс. 78–90.
9. Koch Y., Wolf T., Sorger P. K., Eils R., Brars B. Decision-Tree Based Model Analysis for Efficient Identification of Parameter Relations Leading to Different Signaling States. *PLOS ONE,* 2013, vol. 8, iss. 12, e82593.
10. Хайрер Э., Нерсетт С., Ваннер Г. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи. М., *Мир*, 1990, 512 с.
11. Betts J. T. Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming, *SIAM Society for Applied and Industrial Mathematics,* Philadelphia, 2001.
12. Von Stryk O., Bulirsch R. Direct and Indirect methods for trajectory optimization. *Annals of Operations Research*, 1992, vol. 37, pp. 357–373.
13. Bryson Jr. A. E., Ho Y.-C. Applied Optimal Control. *John Wiley & Sons Publ.*, New York, 1975.
14. Fabien B. C. Some Tools for the Direct Solution of Optimal Control Problems. *Advances in Engineering Software*, 1998, vol. 29, pp. 45–61.

Алгоритмы качественного анализа модели Ходжкина–Хаксли активности аксона

©В. П. Марценюк, З. В. Майхрук

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

Резюме

Введение. Рассматривается модель Ходжкина–Хаксли электрической активности гигантского аксона кальмара.

Постановка задачи. При изучении возбудимости аксона через построение классификационных правил типа этой возбудимости вычисляются начальные условия. Системы обыкновенных дифференциальных уравнений математической биологии используют в качестве параметров скоростные константы и начальные значения.

Цель работы. Разработать и обосновать метод управления бифуркацией в электрофизиологической модели Ходжкина–Хаксли на основе принципа максимума, что сводится к классификационным правилам и учитывает как скоростные константы, так и начальные условия.

Результаты исследования. Предложен подход анализа системы Ходжкина–Хаксли на основе мультивариативного метода, включающего алгоритм последовательного покрытия. Программная среда реализована в виде пакета Java-классов. Приведен реальный пример исследования модели в веб-интегрированной программной среде.

Заключение. Качественный анализ модели Ходжкина–Хаксли позволяет получить конструктивные критерии для классификации и прогнозирования электрической возбудимости нервных клеток. Такие критерии могут быть выражены через такие структуры знаний, как деревья решений и классификационные правила. Мультивариативний метод, предложенный в данной работе, доведен до программной реализации.

Стабилизационное управление бифуркацией в модели Ходжкина–Хаксли может иметь важное клиническое применение для пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, эпилепсией или аритмией.

Ключевые слова: модель Ходжкина–Хаксли; качественный анализ; дерево решений.

Algorithms qualitative analysis Hodgkin–Huxley model axon activity

©V. P. Marceniuk, Z. V. Mayhruk

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

e-mail: zorana_mauhruk2010@mail.ru

Abstract

Introduction. A model of electrical activity of the giant axon of the squid Hodgkin–Huxley.

Formulation of the problem. When the axon excitability studied by building this type of classification rules excitability calculated initial conditions. Systems of ordinary differential equations of mathematical biology are used as parameters constant speed and initial values.

The object of the study. Develop and justify bifurcation control method in electrophysiological Hodgkin–Huxley model based on the maximum principle, which is reduced to the classification rules and takes into account both speed constants and initial conditions.

Study results. The approach of qualitative analysis system Hodgkin–Huxley based multivariate method comprising sequential algorithm coating. The software environment is implemented as a package of Java-classes. It shows real example research model in the integrated software environment.

Conclusion. Qualitative analysis of the Hodgkin–Huxley model lets us design criteria for classification and prediction of the electrical excitability of nerve cells. These criteria can be expressed in terms of the structure of knowledge such as decision trees and classification rules. Multivariate method proposed in this paper is proved to program implementation.

Stabilization control bifurcation in the Hodgkin–Huxley model may have important clinical application for patients suffering from Alzheimer's disease, epilepsy, or irregular heartbeat.

Key words: Hodgkin–Huxley model; Qualitative analysis; Tree decision.

©2015 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2015 Ukrainian Association of Computer Medicine. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 Klin.inform.telemed. Volume 11, Issue 12, 2015, Pages 43–49
http://uacm.kharkov.ua/eng/index.shtml?e-klininfo-ujornal.htm

References (14)

References

1. Hodgkin A. L., Huxley, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiology*, 1952, vol. 117, no. 4, pp. 500–544.
2. Hassard B., Bifurcation of periodic solutions of the Hodgkin–Huxley model for the squid giant axon. *J. Theoret. Biol.*, 1978, vol. 71, pp. 401–420.
3. Fukai H., Nomura T., Doi S. and Sato S. Hopf bifurcations in multiple-parameter space of the Hodgkin-Huxley equations, I, II, *Biol. Cybern.*, 2000, vol. 82, pp. 215–222; 223–229.
4. Guckenheimer J. and Labouriau I. S., Bifurcation of the Hodgkin–Huxley equations: Anew twist. *Bull. Math. Biol.*, 1993, vol. 55, pp. 937–952.
5. Hassard B. and Shiau L.-J. A special point of Z2-codimension three Hopf bifurcation in the Hodgkin-Huxley model. *Appl. Math. Lett.*, 1996, vol. 9, pp. 31–34.
6. Labouriau S., Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse II, *SIAM J. Math. Anal.*, 1989, vol. 20, pp. 1–12.
7. Mayhruk Z.V. *Prohramna realizatsiya chyselnoho methodu optymalnoho keruvannya bifurkatsiyeyu v modeli Hodgkina–Haksli* [Software implementation of numerical methods of optimal control bifurcation in the Hodgkin–Huxley model]. *Visnyk Hmelnytskoho natsionalnoho universytetu* [Bulletin of Khmelnitsky National University], 2014, no. 1, pp. 186–194. (In Ukr.).
8. Martsenyk V. P., Mayhruk Z. V. *Pobudova optymalnoho keruvannya bifurkatsiyeyu v modeli Hodzhkina–Haksli na osnovi pryntsypu maksymumu* [Construction of optimal control bifurcation in the Hodgkin-Huxley model based on the maximum principle]. *Matematichne ta komp'yuterne modelyuvannya. Seriya: Tehnichni nauki* [Mathematical and computer modeling. Series: Engineering], 2014, no. 9, pp. 78–90. (In Ukr.).
9. Koch Y., Wolf T., Sorger P. K., Eils R., Brars B. Decision-Tree Based Model Analysis for Efficient Identification of Parameter Relations Leading to Different Signaling States. *PLOS ONE*, 2013, vol. 8, iss. 12, e82593.
10. Knayrer E., Nersett S., Vanner H. *Reshenye obyknovennykh dyfferentsyal'nykh uravnenyy. Nezhestkye zadachy* [Solution of ordinary differential equations. Non-rigid task], M., Myr. Publ., 1990. (In Ukr.).
11. Betts J. T. Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming, *SIAM Society for Applied and Industrial Mathematics*, Philadelphia, 2001.
12. Von Stryk O., Bulirsch R. Direct and Indirect methods for trajectory optimization. *Annals of Operations Research*, 1992, vol. 37, pp. 357–373.
13. Bryson Jr. A. E., Ho Y.-C. Applied Optimal Control. *John Wiley & Sons Publ.*, New York, 1975.
14. Fabien B. C. Some Tools for the Direct Solution of Optimal Control Problems. *Advances in Engineering Software*, 1998, vol. 29, pp. 45–61.

Листування

З. В. Майхрук
Тернопільський державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського
вул. Руська, 12, Тернопіль, 46001, Україна
тел.: 097 872 33 03
ел. пошта: zorana_mauhruk2010@mail.ru