



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗΣ

**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΘΕΩΡΙΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΕ
ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΥΝ ΤΟ AIDS**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννης Κορδώνης

Επιβλέπων : Γ. Π. Παπαβασιλόπουλος

Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2009



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗΣ

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΘΕΩΡΙΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΕ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΥΝ ΤΟ AIDS

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννης Κορδώνης

Επιβλέπων : Γ. Π. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ
Καθηγητής ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την

.....
ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π.
ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
ΤΡΥΦΩΝ ΚΟΥΣΙΟΥΡΗΣ
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
ΠΕΤΡΟΣ ΜΑΡΑΓΚΟΣ
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2009

.....
Ιωάννης Π. Κορδώνης

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών ΕΜΠ

Copyright © Ιωάννης Κορδώνης

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Η διπλωματική εργασία αυτή αφορά την εφαρμογή της θεωρίας ελέγχου στον προσδιορισμό κατάλληλων δόσεων φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον HIV. Αρχικά, παρουσιάζονται κάποια μοντέλα από τη βιβλιογραφία που περιγράφουν την εξέλιξη του ιού σε έναν άνθρωπο, τα οποία κατόπιν συγκρίνονται όσον αφορά τη χρήση τους για την εφαρμογή ελέγχου ανατροφοδότησης και επιλέγεται ένα από αυτά. Στη συνέχεια για αυτό το μοντέλο προτείνονται κάποιες τροποποιήσεις και αποδεικνύονται κάποιες ιδιότητες προσβασιμότητας.

Κατασκευάζεται ένας παρατηρητής κατάστασης για τις μη μετρούμενες μεταβλητές κατάστασης αυτού του μοντέλου και συγκρίνεται με έναν από τη βιβλιογραφία. Στη συνέχεια σχεδιάζονται κάποια σχήματα ελέγχου για το μοντέλο που επιλέχθηκε. Πιο συγκεκριμένα κατασκευάζεται ένας ελεγκτής με χρήση γραμμικοποίησης με ανατροφοδότηση, ένας sliding mode ελεγκτής και ένας ελεγκτής βασισμένος στο Receding Horizon Control. Στη συνέχεια γίνονται κάποιες προσομοιώσεις για να μελετηθεί η αποδοτικότητα των σχημάτων αυτών. Τέλος σχεδιάζονται και προσομοιώνονται κάποιες πρακτικές μορφές των παραπάνω σχημάτων ελέγχου.

Λέξεις κλειδιά: Μαθηματική μοντελοποίηση του HIV, Έλεγχος δοσολογίας φαρμάκου, Σχεδιασμός φαρμακευτικής αγωγής, Μη γραμμικός έλεγχος, Γεωμετρική θεωρία ελέγχου, Μη γραμμικοί παρατηρητές, Sliding mode Έλεγχος, Receding Horizon Control

Abstract

The topic of this thesis is the application of control theory to problems related to AIDS. More precisely, we use control theory to indicate suitable dosage of medical treatment for people infected from HIV. First, after various models describing the progress of HIV on a patient are presented, they are compared and one of them is selected. Some modifications on this model are suggested and some reachability properties are proved.

An observer for the non-measurable states of the selected model is designed and compared to an observer [7] found in the bibliography. Afterwards, we design some control schemes for the selected model; the first is based on geometric control theory, the second one on sliding mode control and the third is based on receding horizon optimal control. Extensive simulation tests, practical form of the above control schemes as well as some robustness tests are then presented.

Keywords: HIV mathematical modeling, Drug dosage control, HIV treatment scheduling, Nonlinear control, Geometric control theory, Nonlinear observers, Sliding mode control, Receding horizon control

Περιεχόμενα

0. Δομή της διπλωματικής εργασίας.....	13
1. HIV και AIDS: Περιγραφή.....	15
1.1 Εξάπλωση του AIDS.....	15
1.2 Δομή, αναπαραγωγή του ιού και αντί – ικά φάρμακα.....	18
2. Μαθηματική μοντελοποίηση και εφαρμογή της θεωρίας ελέγχου.....	21
2.1 Γενικά.....	21
2.2 Βασικό μοντέλο Wodarz και Nowak.....	22
2.3 Μοντέλο Campello de Souza.....	25
2.4 Μοντέλο Wodarz (τροποποιημένο μοντέλο Wodarz και Nowak).....	27
2.5 Σύγκριση των μοντέλων.....	28
2.6 Εφαρμογές θεωρίας ελέγχου.....	29
3. Κάποιες ιδιότητες και τροποποιήσεις του μοντέλου Campello de Souza	33
3.1 Ιδιότητες προσβασιμότητας του μοντέλου Campello de Souza.....	33
3.2 Τροποποιήσεις του μοντέλου Campello de Souza.....	38
3.3 Singular Perturbations και τροποποιημένο μοντέλο Campello de..... Souza.....	41
3.3.1 Singular Perturbations.....	41
3.3.2 Ιδιότητες του τροποποιημένου μοντέλου Campello de Souza.....	44
4. Κατασκευή παρατηρητή.....	47
4.1 Παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios.....	47

4.1.1 Παρατηρητές με γραμμική δυναμική σφάλματος.....	47
4.1.2 Παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios.....	47
4.1.3 Αποτελέσματα προσομοίωσης του παρατηρητή των Campos.....	
– Delgado και Palacios.....	49
4.2 Κατασκευή παρατηρητή πρώτης τάξης.....	50
4.2.1 Κατασκευή παρατηρητή.....	50
4.2.2 Εφαρμογή στο μοντέλο Campello de Souza.....	52
4.2.3 Προσομοίωση του παρατηρητή πρώτης τάξης.....	53
4.3 Σύγκριση των παρατηρητών	54
5. Έλεγχος με χρήση γραμμικοποίησης με ανατροφοδότηση κατάστασης.....	61
5.1 Γραμμικοποίηση με ανατροφοδότηση κατάστασης.....	61
5.2 Γραμμικοποίηση του μοντέλου.....	64
5.3 Tracking.....	67
5.4 Αποτελέσματα προσομοίωσης και πρακτικές υλοποιήσεις.....	69
5.4.1 Αποτελέσματα προσομοίωσης.....	69
5.4.2 Πρακτικές υλοποιήσεις.....	73
6. Έλεγχος με Sliding mode control.....	77
6.1 Διαφορικές εξισώσεις με ασυνεχές δεξί μέρος.....	77
6.2 Sliding modes.....	78
6.3 Σχεδίαση ελεγκτών sliding mode.....	80
6.4 Sliding mode ελεγκτής για το πρόβλημα.....	80
6.5 Αποτελέσματα προσομοίωσης και πρακτικές υλοποιήσεις.....	84
6.5.1 Αποτελέσματα προσομοίωσης.....	84
6.5.2 Πρακτική υλοποίηση.....	86
7. Receding Horizon Control.....	91
7.1 Receding Horizon Control.....	91

7.2 RHC για το πρόβλημα.....	92
7.3 Αποτελέσματα προσομοίωσης.....	92
8. Επίλογος	97
8.1 Σύνοψη αποτελεσμάτων.....	97
8.2 Μελλοντικές κατευθύνσεις.....	98
Βιβλιογραφία.....	101

0. Δομή της διπλωματικής εργασίας

Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας αυτής αρχικά γίνεται μια σύντομη περιγραφή της μετάδοσης και εξάπλωσης του AIDS. Στη συνέχεια, περιγράφεται συνοπτικά η δομή και ο μηχανισμός αναπαραγωγής του HIV, ιού που είναι υπεύθυνος για το AIDS. Τέλος εξετάζεται η αλληλεπίδρασή του ιού με το ανοσοποιητικό σύστημα του προσβεβλημένου ανθρώπου και τα αντί – ικά φάρμακα.

Στο δεύτερο κεφάλαιο ασχολούμαστε με τη μελέτη της εξέλιξης της προσβολής ενός ανθρώπου από τον HIV με χρήση μαθηματικών μοντέλων. Αρχικά παρουσιάζουμε κάποια κοινά χαρακτηριστικά των μαθηματικών μοντέλων από τη βιβλιογραφία και στη συνέχεια περιγράφουμε αναλυτικότερα κάποια απλά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα περιγράφουμε το βασικό μοντέλο των Wodarz και Nowak, το μοντέλο του Campello de Souza και το μοντέλο Wodarz (τροποποιημένο μοντέλο Wodarz και Nowak). Κατόπιν συγκρίνουμε αυτά τα μοντέλα όσον αφορά την δυνατότητα εφαρμογής της θεωρίας ελέγχου και επιλέγουμε στην υπόλοιπη εργασία να ασχοληθούμε με το μοντέλο του Campello de Souza. Τέλος, κάνουμε μια μικρή βιβλιογραφική ανασκόπηση όσον αφορά την εφαρμογή της θεωρίας ελέγχου σε τέτοια μοντέλα, με έμφαση σε εφαρμογές που χρησιμοποιούν το μοντέλο του Campello de Souza.

Στο τρίτο κεφάλαιο αποδεικνύουμε κάποιες ιδιότητες προσβασιμότητας για το μοντέλο Campello de Souza. Πιο συγκεκριμένα προσδιορίζουμε κάποια επίπεδα τα οποία οι λύσεις των εξισώσεων του μοντέλου Campello de Souza τέμνουν μόνο προς μία κατεύθυνση. Με τον τρόπο αυτό δείχνουμε ότι οι λύσεις είναι φραγμένες. Στη συνέχεια προτείνουμε κάποιες τροποποιήσεις του μοντέλου Campello de Souza. Για μια από αυτές δείχνουμε ότι οι λύσεις της βρίσκονται πολύ κοντά σε αυτές του αρχικού μοντέλου, χρησιμοποιώντας ένα αποτέλεσμα για συστήματα σε singularly perturbed μορφή.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, ασχολούμαστε με την κατασκευή παρατηρητή για τη μη μετρούμενη μεταβλητή κατάστασης του μοντέλου Campello de Souza. Αρχικά, παρουσιάζουμε μια μέθοδο κατασκευής παρατηρητή για μια ειδική κατηγορία μη γραμμικών συστημάτων και την εφαρμογή της στο συγκεκριμένο πρόβλημα από τους Campos – Delgado και Palacios. Στη συνέχεια, αναπτύσσουμε μια απλή μέθοδο κατασκευής παρατηρητή πρώτης τάξης για μια πολύ ειδική κατηγορία μη γραμμικών συστημάτων και την εφαρμόζουμε στο μοντέλο Campello de Souza. Τέλος οι δύο παρατηρητές συγκρίνονται όσον αφορά την ταχύτητα σύγκλισης, τη συμπεριφορά με θορυβώδη δεδομένα και την απόκλιση της εκτίμησης από την πραγματική τιμή σε μόνιμη κατάσταση όταν δεν είναι πλήρως γνωστές οι παράμετροι του μοντέλου.

Στο πέμπτο κεφάλαιο κατασκευάζουμε έναν ελεγκτή με χρήση γραμμικοποίησης με ανατροφοδότηση κατάστασης. Αρχικά, αφού παρουσιάσουμε κάποια αποτελέσματα για την γραμμικοποίηση με ανατροφοδότηση κατάστασης από τη βιβλιογραφία,

γραμματικοποιούμε το μοντέλο Campello de Souza. Στη συνέχεια, επιβάλλουμε στο σύστημα να ακολουθεί κάποια τροχιά στο χώρο κατάστασης η οποία οδηγεί σε ένα σημείο ισορροπίας του μοντέλου. Τέλος γίνονται κάποιες τροποποιήσεις στο σχήμα ελέγχου για να γίνει πιο πρακτικό.

Στο έκτο κεφάλαιο, σχεδιάζεται ένας sliding mode ελεγκτής για το μοντέλο Campello de Souza. Ο σχεδιασμός του ελεγκτή βασίζεται στην παρατήρηση ότι το σύστημα είναι σε μια ειδική μορφή («regular form»). Η αποδοτικότητα και η ευρωστία του ελεγκτή αυτού καθώς και κάποιων τροποποιήσεών του δοκιμάζεται με προσομοιώσεις.

Στο έβδομο κεφάλαιο, σχεδιάζεται ένας ελεγκτής βασισμένος στο receding horizon optimization. Αρχικά το σύστημα διακριτοποιείται προσεγγιστικά και στη συνέχεια κάνουμε receding horizon control βελτιστοποιώντας ένα τετραγωνικό κριτήριο. Η αποδοτικότητα και η ευρωστία του σχήματος αυτού εξετάζεται με χρήση προσομοιώσεων.

Στο όγδοο κεφάλαιο, συνοψίζονται τα αποτελέσματα της διπλωματικής εργασίας αυτής και προτείνονται κάποιες κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα, τόσο όσον αφορά την επέκταση των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας όσο και σε γενικότερη κατεύθυνση.

Κεφάλαιο 1: HIV και AIDS: Περιγραφή

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι ο προσδιορισμός κατάλληλων δοσολογιών φαρμακευτικής αγωγής για ανθρώπους προσβεβλημένους από τον HIV με χρήση της θεωρίας ελέγχου. Στο κεφάλαιο αυτό αρχικά γίνεται μια μακροσκοπική περιγραφή των σταδίων της προσβολής ενός ανθρώπου από τον HIV και στη συνέχεια, σε κυτταρικό επίπεδο, περιγράφεται η αναπαραγωγή και η αλληλεπίδραση του ιού με το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου.

Η φυσική (ποιοτική) περιγραφή που γίνεται στο κεφάλαιο αυτό χρησιμεύει στη μαθηματική μοντελοποίηση της εξέλιξης της προσβολής ενός ανθρώπου από τον HIV το οποίο είναι απαραίτητο βήμα για την εφαρμογή τεχνικών ελέγχου.

1. Εξάπλωση του AIDS

Το AIDS, (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome), είναι μια ανίατη λοιμώδης νόσος που οφείλεται στον HIV (Human Immunodeficiency Virus), ο οποίος προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου, το σύστημα δηλαδή που είναι υπεύθυνο για την άμυνα του οργανισμού ενάντια σε λοιμώξεις, νεοπλασίες και άλλες ασθένειες. Οι συνηθέστεροι τρόποι μετάδοσης του ιού είναι μέσω της σεξουαλικής επαφής χωρίς χρήση προφυλακτικού και μέσω χρήσης συριγγών (όπως π.χ. κατά την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών). Λόγω της παγκόσμιας εξάπλωσης της νόσου, αυτή χαρακτηρίζεται ως πανδημία. Ο αριθμός των θυμάτων του AIDS εκτιμάται από 1,9 ως 2,4 εκατομμύρια άνθρωποι για το 2007 παγκοσμίως. Ο πρώτος βεβαιωμένος θάνατος από AIDS σημειώθηκε στα 1959 στην Αφρική (διαγνώστηκε αναδρομικά με εξέταση ιστών του θύματος), ενώ υπάρχει και ένας δεύτερος που υποστηρίζεται ότι προκλήθηκε από τη νόσο την ίδια χρονιά στην Αγγλία. Ακολούθησαν σποραδικοί θάνατοι στην Αφρική και τη Νορβηγία, όμως η μικρή συχνότητα δεν προκάλεσε ενδιαφέρον για περαιτέρω μελέτη. Γύρω στα τέλη της δεκαετίας του '60, ο ιός πέρασε στην Αϊτή κι από εκεί στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Η πρώτη επίσημη ανακοίνωση για τη νόσο εκδόθηκε το 1981 από τις υπηρεσίες υγείας των ΗΠΑ και αφορούσε πέντε περιστατικά ομοφυλόφιλων ανδρών στο Λος Άντζελες. Λόγω του αρχικού περιορισμού της λοίμωξης στην πληθυσμιακή αυτή ομάδα, το AIDS χαρακτηρίστηκε ως περίεργη «νόσος των ομοφυλόφιλων», επειδή οι πρώτοι διαγνωσμένοι ασθενείς ανήκαν σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα. Αργότερα όμως επηρέασε και άλλες από τις λεγόμενες ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι ναρκομανείς και οι αιμορροφιλικοί, μολύνοντας τελικά και άτομα που δεν ανήκαν σε αυτές τις ομάδες. Σήμερα η ετεροσεξουαλική επαφή είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης. Μέχρι σήμερα έχουν πεθάνει λόγω του AIDS περίπου 25 εκατομμύρια άνθρωποι, ενώ επιπλέον περίπου 40 εκατομμύρια νοσούν.

Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωρισθεί δυο είδη του HIV, ο HIV-1 και ο HIV-2. Ο HIV-1 είναι αυτός που ευθύνεται για τη πλειονότητα των μολύνσεων παγκόσμια (περίπου 90%), και επίσης είναι αυτός με τις περισσότερες μεταλλάξεις και υπο-τύπους. Ο HIV-2, που αναγνωρίστηκε το 1986 και θεωρείται προγενέστερος τύπος από τον HIV-1, εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη Δυτική Αφρική, με λίγα περιστατικά σε χώρες που έχουν συχνή επικοινωνία με την περιοχή αυτή (όπως π.χ. η Γαλλία). Ο HIV-2 τείνει να μεταδίδεται σχετικά δυσκολότερα σε σχέση με το άλλο είδος, ενώ η εξέλιξη της νόσου στους φορείς του HIV-2 είναι πιο αργή.

Στην Ελλάδα το 2007 ο συνολικός αριθμός οροθετικών HIV ατόμων ήταν 8.584 από τους οποίους είχαν νοσήσει με AIDS οι 2.829, ενώ κατέληξαν στο θάνατο οι 1.552. Ο αριθμός των κρουσμάτων που δηλώνονται κάθε χρόνο κορυφώθηκε το 1996, για να ακολουθήσει πτωτική πορεία στη συνέχεια μέχρι και το 2002, οπότε και παρουσιάστηκε μικρή σταθεροποίηση με ελαφρά αυξητικές τάσεις. Έρευνες που έγιναν κατά την τριετία 2005 ως 2007 έδειξαν ρυθμό αύξησης των περιστατικών μόλυνσης από AIDS περίπου 23%. Σύμφωνα με έρευνες, η εισαγωγή του υπό-τύπου A του ιού του AIDS —του περισσότερο και ταχύτερα διαδεδομένου στην Ελλάδα έφτασε στη χώρα από την Αφρική το 1978 και σήμερα όχι μόνο έχει μεταδοθεί σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες αλλά διέσχισε και τα ελληνικά σύνορα.

Οι κυριότεροι τρόποι μετάδοσης του ιού είναι:

- Με σεξουαλική επαφή με κάποιο οροθετικό άτομο χωρίς χρήση προφυλακτικού. Ο ιός βρίσκεται στο αίμα, τα σπερματικά, προ-σπερματικά και κολπικά υγρά και μπορεί να εισέλθει στο σώμα μέσω μικροσκοπικών ή μεγαλύτερων πληγών που προϋπάρχουν στα γεννητικά όργανα ή δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής.
- Με τη χρήση κοινών συρίγγων, κατά την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών.
- Από την μητέρα στο παιδί, ιδιαίτερα κατά τη στιγμή της γέννησης (κάθετη μετάδοση) αλλά και κατά το θηλασμό καθώς ο ιός εντοπίζεται και στο μητρικό γάλα.
- Μέσω της μετάγγισης αίματος. Ο κίνδυνος μέσω μετάγγισης αίματος έχει ελαχιστοποιηθεί για τις αναπτυγμένες χώρες καθώς εφαρμόζονται έλεγχοι για την ύπαρξη του HIV.

Ο HIV ανήκει στην ομάδα των ρετροϊών, δηλαδή στην ομάδα που χρησιμοποιεί το RNA για να πολλαπλασιάζεται. Παρόλα αυτά έχει αρκετές διαφορές με αυτούς, η πιο σημαντική από τις οποίες είναι ότι μεταλλάσσεται ταχύτατα (μέσα στο αίμα ενός και μόνο ασθενή μπορούν να δημιουργηθούν αρκετά διαφορετικά στελέχη). Ο HIV-1, υπεύθυνος για μεγάλη πλειονότητα των μολύνσεων παγκοσμίως, έχει περίπου δέκα γνωστούς υπο-τύπους, ενώ μπορεί να αναπτύξει και ανθεκτικότητα στα αντιρετροϊκά φάρμακα που χορηγούνται σε έναν ασθενή.

Η μόλυνση με τον HIV ακολουθεί τρία διακριτά στάδια. Το πρώτο στάδιο, από τη στιγμή της μόλυνσης μέχρι και μερικές εβδομάδες μετά από αυτή, χαρακτηρίζεται από την έντονη παραγωγή αντιγράφων του ιού στο αίμα, ενώ συνήθως εμφανίζονται και κάποια κλινικά συμπτώματα (που δεν οδηγούν πάντα σε διάγνωση καθώς μοιάζουν με αυτά των συνηθισμένων ιώσεων). Ο ιός σε αυτή τη φάση προσβάλλει τα CD4+T κύτταρα, που αποτελούν και τους κύριους ξενιστές του, καθώς και τους μακροφάγους και τα δενδριτικά κύτταρα. Ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός αλλά μπορεί να μεταδώσει τον ιό. Καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά, παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσης του ιού στο αίμα και ο φορέας περνάει στο δεύτερο στάδιο της μόλυνσης, που χαρακτηρίζεται από αναπαραγωγή του ιού και πτώση της συγκέντρωσης των CD4+ κυττάρων, και μπορεί να διαρκέσει από μερικές εβδομάδες έως πολλά χρόνια. Τότε ξεκινούν και τα πρώτα συμπτώματα της νόσου λόγω της μείωσης της κυτταρικής ανοσίας, όπως στοματική καντιτίαση, τριχωτή λευκοπλασία γλώσσας, υποτροπιάζον απλός έρπης και έρπης γεννητικών οργάνων, καθώς και εκτεταμένος έρπης ζωστήρας. Όταν η συγκέντρωση των CD4+ πέσει κάτω από ένα ορισμένο όριο, ο οργανισμός γίνεται ευάλωτος σε λοιμώξεις που σε έναν υγιή άνθρωπο θα καταπολεμούνταν, καθώς και σε νεοπλασίες, ασθένειες του νευρικού συστήματος κ.α. Αυτό είναι το τρίτο στάδιο της μόλυνσης, δηλαδή η νόσος του AIDS, που οδηγεί τον ασθενή στο θάνατο από κάποια εποχική ασθένεια.

Παρόλη τη δυσκολία, το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου αντιδρά και μετά από μία αρχική ραγδαία αύξηση, ο αριθμός των ιών μειώνεται ενώ αυξάνονται τα αντισώματα κατά του ιού. Η ανίχνευση τέτοιων αντισωμάτων στο αίμα των ασθενών 1 – 12 μήνες μετά τη μόλυνση είναι και η πιο συνηθισμένη μέθοδος διάγνωσης της ασθένειας από το 1985. Αυτή η μείωση του αριθμού των ιών είναι ίσως και παραπλανητική αφού ο ιός συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται στους λεμφαδένες προκαλώντας συστηματική βλάβη στους ιστούς και κάποια στιγμή ο αριθμός των ιών θα αυξηθεί. Λόγω αυτής της αναπαραγωγής του ιού και της καταστροφής του λεμφικού ιστού, μειώνονται σημαντικά τα CD4 T λεμφοκύτταρα.

Ο χρόνος που απαιτείται για την εξέλιξη της ασθένειας δηλαδή από τη σοβαρή μείωση των CD4 T λεμφοκυττάρων στην τελική κατάσταση που είναι το σύνδρομο του AIDS ποικίλλει ανάλογα με τον ασθενή με μέσο όρο όμως τα 10 χρόνια. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου οι ασθενείς εμφανίζουν ήπια συμπτώματα, όπως διογκωμένοι λεμφαδένες και περιοδικό πυρετό και η μέτρηση των T λεμφοκυττάρων είναι ενδεικτική της προόδου της ασθένειας. Βέβαια, έχει αποδειχτεί πρόσφατα ότι η μέτρηση του αριθμού των ιών είναι η πιο σαφής ένδειξη της πρόγνωσης και της αποτελεσματικότητας της αντί – ικής θεραπείας.

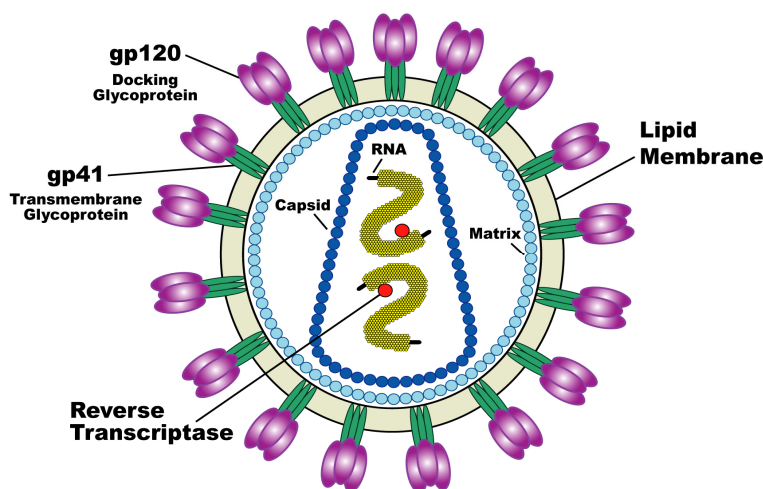
Η μόλυνση από τον ιό δεν μπορεί να θεραπευτεί. Κάποια φάρμακα καθυστερούν σημαντικά την εξέλιξη της ασθένειας αλλά η αγωγή είναι πολύ δαπανηρή και καθόλου εύκολα προσβάσιμη στον μεγαλύτερο αριθμό των ασθενών. Σε καμία περίπτωση όμως δεν υπάρχει θεραπεία παρά μόνον μια αγωγή που παρατείνει και διευκολύνει τη ζωή των ασθενών. Σημαντικό όφελος από την αγωγή αυτή εκτός από

την επιμήκυνση της ζωής των ασθενών είναι και η βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Δεν προσβάλλονται από AIDS όλοι οι φορείς του HIV, όμως όλοι μπορούν να τον μεταδώσουν. Αυτό οφείλεται στην αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ατόμου το οποίο μπορεί να δημιουργεί ανοσία για τον ιό πιο γρήγορα από ότι ο ιός μεταλλάσσεται. Αυτή η κατάσταση στην οποία υπάρχει ο ιός σε κάποιο άτομο αλλά το άτομο δεν ασθενεί λόγω της αντίδρασης του ανοσοποιητικού του λέγεται Long Time Non Progressor (LTNP).

1.2 Δομή, Αναπαραγωγή του ιού και αντί – ιικά φάρμακα

Ο HIV ανήκει στην κατηγορία των ρετροϊών. Αυτοί οι ιοί χρησιμοποιούν το RNA σαν γενετικό υλικό. Ο HIV έχει διαφορετική δομή από τους υπόλοιπους ρετροϊούς. Είναι σχεδόν σφαιρικός και έχει διάμετρο περίπου 120nm. Αποτελείται από δύο αντίτυπα του μονόκλωνου RNA (που κωδικοποιούν τα εννιά γονίδια του) συνδεδεμένο με διάφορες πρωτεΐνες και ένζυμα (όπως reverse transcriptase, proteases, ribonuclease και integrase), μια κάψα η οποία περιβάλλει το RNA και αποτελείται από περίπου 2000 αντίτυπα της πρωτεΐνης p24. Εξωτερικά ο ιός έχει ένα κάλυμμα που αποτελείται από δύο στρώσεις φώσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης του κύτταρου που είχε μολύνει πριν. Επίσης από το εξωτερικό περίβλημα προεξέχουν περίπου 70 αντίτυπα από ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα. Αυτό το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα αποτελείται από τρία μόρια που λέγονται γλυκοπρωτεΐνες gp 120 και τρία ακόμα μόρια gp41 που συνδέουν τη γλυκοπρωτεΐνη με το εσωτερικό περίβλημα του ιού. Αυτό το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα επιτρέπει στον ιό να προσαρμόζεται πάνω στο κύτταρο ξενιστή και να ενώνεται με αυτό. Ένα διάγραμμα της δομής του HIV φαίνεται στο σχήμα 1.1.



Σχήμα 1.1: Η δομή του HIV

Ο HIV εισβάλλει σε CD4 T κύτταρα με προσκόλληση των γλυκοπρωτεϊνών της επιφάνειάς του, στους υποδοχείς του κυττάρου που προσβάλλει. Ακολουθεί συνένωση του εσωτερικού του κυττάρου με το περιεχόμενο του περιβλήματος του ιού.

Μετά την είσοδο της κάψας στο κύτταρο, ένα ένζυμο που λέγεται reverse transcriptase μεταγράφει αντίστροφα το RNA του ιού σε μια συμπληρωματική του αλυσίδα DNA. Αυτή η διαδικασία έχει πολύ υψηλή (για διαδικασία αναπαραγωγής) πιθανότητα σφάλματος και οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν επιτρέπουν στον ιό να μπορεί να αναπτύσσει ανθεκτικότητα τόσο στο ανοσοποιητικό σύστημα όσο και στα διάφορα αντί – ρετροϊκά φάρμακα. Επίσης η ίδια πρωτεΐνη, μετά την ολοκλήρωση της προηγούμενης διαδικασίας, συνθέτει και τη συμπληρωματική δεύτερη αλυσίδα DNA. Αυτή η διπλή αλυσίδα DNA αφού πάει στον πυρήνα του κυττάρου, με τη δράση μιας άλλης πρωτεΐνης του ιού που λέγεται integrase, συναρμολογείται μαζί με το DNA του κυττάρου. Εν συνεχεία το DNA αυτό μεταγράφεται σε mRNA το οποίο κόβεται σε μικρότερα κομμάτια. Αυτά τα μικρότερα κομμάτια βγαίνουν από τον πυρήνα και μεταφράζονται στις ρυθμιστικές πρωτεΐνες Tat και Rev. Σε αυτό το στάδιο παράγονται οι δομικές πρωτεΐνες Gag και Env. Το mRNA που έχει παραχθεί και δεν έχει διασπαστεί σε μικρότερα κομμάτια, είναι το γενετικό υλικό του HIV. Αυτό το mRNA προσδένεται πάνω στην πρωτεΐνη Gag και αποτελεί ένα σώμα ιού.

Τελευταίο στάδιο του κύκλου αναπαραγωγής του HIV είναι η σύνθεση των νέων ιών. Αρχικά η πρωτεΐνη Env επεξεργάζεται από το ένζυμο protease και διασπάται στις γλυκοπρωτεΐνες gp41 και gp120 που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Αυτές οι γλυκοπρωτεΐνες κολλάνε πάνω στην κυτταρική μεμβράνη του προσβεβλημένου κυττάρου. Οι πρωτεΐνες Gag και Gag-Pol βοηθάνε την εσωτερική επιφάνεια του κυττάρου να περιβάλλει το γενετικό υλικό του διαμορφούμενου ιού και κάνουν το κύτταρο να αρχίσει να βλασταίνει. Ακολουθεί στη συνέχεια η διαδικασία της ωρίμανσης κατά τη διάρκεια της οποίας, τα ένζυμα protease του ιού διασπούν τις πολύ - πρωτεΐνες στις μεμονωμένες λειτουργικές πρωτεΐνες και τα ένζυμα του HIV. Τα διάφορα δομικά συστατικά συγκεντρώνονται έπειτα και παράγουν έναν ώριμο ιό. Ο ώριμος ιός είναι έπειτα ικανός να μολύνει ένα άλλο κύτταρο.

Μέχρι σήμερα δεν είναι δυνατή η ίαση της μόλυνσης από τον HIV, ούτε του AIDS. Η πιο σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή για κάποιον που έχει μολυνθεί από τον HIV είναι το HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Η θεραπεία αυτή περιλαμβάνει συνδυασμό από τρία ή περισσότερα αντί – ρετροϊκά φάρμακα από τουλάχιστον δύο κατηγορίες φαρμάκων. Αυτοί οι συνδυασμοί είναι δύο nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NARTIs or NRTIs) και είτε ένα protease inhibitor ή ένα non – nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Νέες κατηγορίες φαρμάκων όπως Entry Inhibitors δίνουν κάποιες εναλλακτικές, στους ασθενείς που ιός έχει αναπτύξει ανοχή στις άλλες θεραπείες.

Οι reverse transcriptase inhibitors μπλοκάρουν την αντίστροφη μεταγραφή και έτσι δεν επιτρέπουν να παραχθεί DNA από το RNA των ιών. Με αυτό τον τρόπο τα

κύτταρα στα οποία έχει εισβάλει ο ιός, αλλά δεν έχει παράξει DNA, επιτελούν κανονικά το σκοπό τους σαν να μην ήταν μολυσμένα. Οι protease inhibitors μπλοκάρουν το σχηματισμό νέων ιών. Παρ' όλα αυτά οι protease inhibitors δεν μπορούν να σταματήσουν τη μόλυνση νέων κυττάρων από ελεύθερους ιούς.

Η HAART στοχεύει να σταματήσει την αναπαραγωγή του ιού, να μειώσει την ποσότητα του ιού στο αίμα και να επεκτείνει τελικά τη ζωή του ασθενούς. Η θεραπεία αυτή δεν αφαιρεί όλα τα συμπτώματα και σε περίπτωση διακοπής πιθανόν να ξαναεμφανιστεί μεγάλη ποσότητα ιού στο αίμα του ασθενούς. Ακόμα και στην περίπτωση που δεν αναπτυχθεί ανθεκτικότητα από τον ιό, θα έπαιρνε περισσότερο από μια ζωή για να εξαφανιστεί ο ιός από το σώμα του ασθενούς με την HAART. Όμως σε πολλούς ανθρώπους που έχουν προσβληθεί από τον HIV έχει βελτιωθεί σημαντικά η ποιότητα ζωής τους από αυτή τη θεραπεία.

Σύμφωνα με κάποιες έρευνες η μέση διάρκεια ζωής σε αυτούς που έχουν προσβληθεί από HIV είναι τα 32 χρόνια από τη στιγμή της μόλυνσης αν η θεραπεία ξεκινήσει όταν η συγκέντρωση των CD4 κυττάρων είναι 350/μL. Χωρίς τη θεραπεία η μετάβαση από την μόλυνση με HIV στο AIDS γίνεται κατά μέσο σε μεταξύ 9 και 10 χρόνια και ο χρόνος επιβίωσης μετά την μετάβαση στο AIDS είναι κατά μέσο όρο 9,2 μήνες.

Παρ' όλα αυτά η HAART δεν έχει πάντα τα καλύτερα αποτελέσματα. Αυτό οφείλεται σε ποικίλους λόγους, όπως οι παρενέργειες, οι προγενέστερες ατελέσφορες αντί-ρετροϊκές θεραπείες και η μόλυνση με μια ανθεκτική στα φάρμακα μορφή του HIV. Παρ' όλα αυτά, η διακοπή της αντί-ρετροϊκής θεραπείας είναι ο κυριότερος λόγος για τον οποίο τα περισσότερα άτομα αποτυγχάνουν να ωφεληθούν από την HAART. Τέλος δυστυχώς τα αντί-ρετροϊκά φάρμακα είναι ακριβά, και η πλειονότητα των μολυσμένων ατόμων παγκοσμίως δεν έχει πρόσβαση στα φάρμακα για τον HIV και το AIDS.

Κεφάλαιο 2: Μαθηματική Μοντελοποίηση

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν κάποια μαθηματικά μοντέλα από τη βιβλιογραφία, θα συγκριθούν μεταξύ τους και τέλος θα επιλεγεί ένα από αυτά με στόχο να εφαρμοστούν κάποιες τεχνικές από τη θεωρία ελέγχου για τον προσδιορισμό κατάλληλων δοσολογιών φαρμακευτικής αγωγής.

2.1 Γενικά

Πάνω στην εξέλιξη της προσβολής από τον HIV και την φαρμακευτική αγωγή κατά της ασθένειας του AIDS, έχουν διαμορφωθεί διάφορα μαθηματικά μοντέλα, τα οποία παραμετροποιούν τις φυσικές μεταβλητές του συστήματος, όπως τον αριθμό του ιικού φορτίου, των προσβεβλημένων και μη κυττάρων. Η μαθηματική μοντελοποίηση χρησιμοποιείται στην κατανόηση της δυναμικής της αλληλεπίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος με τον HIV. Η μαθηματική μοντελοποίηση δεν είναι το βασικό εργαλείο κατανόησης των ασθενειών, παρόλο που έχουν γίνει σημαντικά βήματα προς την κατανόηση της εκάστοτε ασθένειας όπως το AIDS.

Η ιδέα για την κατασκευή τέτοιων μαθηματικών μοντέλων για την εξέλιξη της ασθένειας προήλθε από παλαιότερα μοντέλα της οικολογίας (π.χ. μοντέλο Lotka Volterra). Η ιδέα αυτή επεκτάθηκε και σε επιδημιολογικά μοντέλα εξέλιξης μολυσματικών ασθενειών. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούν διαφορετικές μεταβλητές για να περιγράψουν τον πληθυσμό ατόμων κάποιας κατάστασης (μολυσμένοι, υγιείς, άτομα υψηλού κινδύνου κ.λπ.) μέσα σε έναν πληθυσμό που έχει εκτεθεί σε μια μολυσματική ασθένεια. Ο αριθμός των μεταβλητών και το είδος αυτών εξαρτάται από το είδος της ασθένειας που εξετάζεται αλλά και από την επιθυμητή ακρίβεια του μοντέλου.

Τα μαθηματικά μοντέλα μολυσματικών ασθενειών σε κυτταρικό επίπεδο αφορούν την εξέλιξη μιας ασθένειας σε έναν μόνο ασθενή και μπορούν να βασιστούν στα επιδημιολογικά μοντέλα. Τα πρώτα μοντέλα που φτιάχτηκαν υστερούσαν σε ακρίβεια λόγω της έλλειψης ικανοποιητικής περιγραφής του μηχανισμού αλληλεπίδρασης του ιού με το ανοσοποιητικό σύστημα. Καθώς αποκτήθηκε βαθύτερη γνώση η περιγραφή έγινε ακριβέστερη.

Σημαντικό ρόλο στην επιτυχία τέτοιων μοντέλων παίζουν και οι σταθερές παράμετροι που αντιπροσωπεύουν στοιχεία του συστήματος. Συνεπώς σημαντικό αντικείμενο είναι και η αναγνώριση των παραμέτρων του εκάστοτε μοντέλου (για κάθε ασθενή) από πειραματικά δεδομένα. Η δυσκολία στην αναγνώριση των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων μπορεί να καταστήσει ένα πιο ακριβές μοντέλο με πολλές παραμέτρους λιγότερο χρήσιμο από ένα άλλο με λιγότερες.

Όλα σχεδόν τα μαθηματικά μοντέλα για την εξέλιξη του HIV είναι βασισμένα στις εξής παραδοχές :

- Ομογένεια: Δεν υπάρχει τοπική εξάρτηση, δηλαδή, η συγκέντρωση του ελεύθερου ιού και η συγκέντρωση όλων των εμπλεκόμενων κυττάρων είναι ίδια παντού.
- Η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ δύο αντικειμένων (κύτταρο – κύτταρο ή κύτταρο – ιός) είναι ανάλογη με το γινόμενο των συγκεντρώσεών τους και η σταθερά αναλογίας είναι σταθερή με το χρόνο. Ισχύει δηλαδή ο νόμος δράσης των μαζών της χημικής κινητικής με τάξη αντίδρασης ένα.
- Όλα τα αντικείμενα τα οποία ομαδοποιούνται (σε μία μεταβλητή του συστήματος) είναι απολύτως ταυτόσημα.

Εφαρμογές της μαθηματικής μοντελοποίησης της εξέλιξης του HIV είναι η καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης του ιού με τα διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ο έλεγχος διαφόρων υποθέσεων που μπορούν να γίνουν για τη φυσική περιγραφή και η πρόβλεψη της εξέλιξης της ασθένειας. Μια ακόμα εφαρμογή της μαθηματικής μοντελοποίησης του HIV είναι η βελτίωση των μεθόδων θεραπείας μέσω της δοκιμής τους πρώτα στα μαθηματικά μοντέλα. Επίσης μια εφαρμογή της μαθηματικής μοντελοποίησης είναι η χρήση τεχνικών ελέγχου για να προταθούν κατάλληλες δοσολογίες φαρμακευτικής αγωγής όπως γίνεται και σε αυτή την εργασία

Παρακάτω παρουσιάζουμε κάποια ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα. Η βασική διαφορά μεταξύ των μοντέλων είναι η ακρίβεια με την οποία φιλοδοξούν να περιγράψουν την αλληλεπίδραση των διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος με τον ιό.

2.2 Βασικό Μοντέλο Wodarz και Nowak

Το μοντέλο αυτό [33] περιγράφει την αναπαραγωγή του ιού αγνοώντας την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η βασική ιδέα για την κατασκευή αυτού του μοντέλου είναι η φυσική περιγραφή της αναπαραγωγής του ιού. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω η διαδικασία αναπαραγωγής του ιού περιλαμβάνει τρία στάδια. Αρχικά ένας ιός εισβάλλει σε ένα μη μολυσμένο κύτταρο, στη συνέχεια αναπαράγεται μέσα σε αυτό και εξέρχονται οι νέοι ιοί, οι οποίοι είναι ελεύθεροι να προσβάλλουν άλλα κύτταρα.

Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει τρεις μεταβλητές κατάστασης: τον αριθμό των μη μολυσμένων κυττάρων x , τον αριθμό των μολυσμένων κυττάρων y και τον αριθμό

των ελεύθερων ιών v . Η διαδικασία προσβολής – αναπαραγωγής περιγράφεται υπό μορφή αντίδρασης στο σχήμα 2.1:

Το μοντέλο των Wodarz και Nowak είναι:

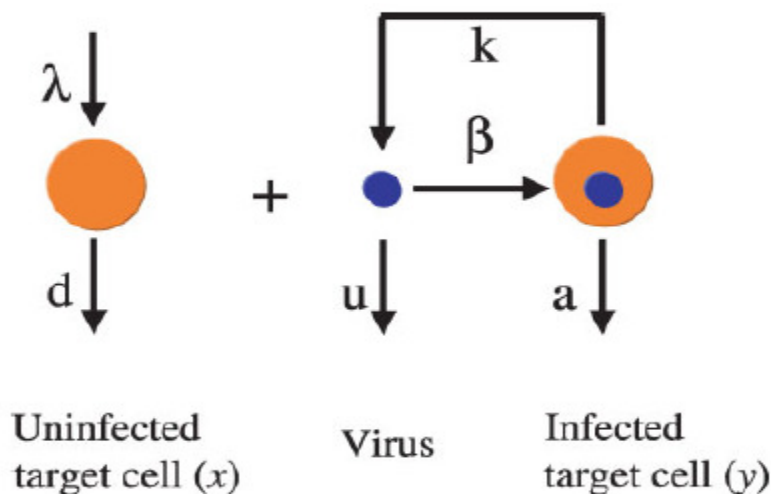
$$\dot{x} = \lambda - dx - \beta xv$$

$$\dot{y} = \beta xv - ay$$

$$\dot{v} = ky - uv$$

Τα ελεύθερα στοιχεία των ιών μολύνουν τα κύτταρα σε ρυθμό ανάλογο του γινομένου των συγκεντρώσεών τους στο αίμα βxv όπου β είναι ο ρυθμός μόλυνσης των κυττάρων, ky είναι ο ρυθμός που πεθαίνουν τα μολυσμένα κύτταρα, και uv τα στοιχεία του ιού που αφαιρούνται από το σύστημα. Ο ρυθμός που παράγονται τα CD4 κύτταρα είναι λ και ο ρυθμός που πεθαίνουν είναι dx . Όλες οι παράμετροι ($\lambda, d, \beta, \alpha, k, u$) είναι θετικές.

Πριν τη μόλυνση έχουμε $y = 0, v = 0$ και $x = \lambda / d$. Υποθέτουμε ότι η προσβολή γίνεται τη χρονική στιγμή μηδέν και ότι η αρχική συγκέντρωση του ιού είναι v_0 . Το αν θα αυξηθεί η συγκέντρωση του ιού ή όχι εξαρτάται από μια παράμετρο R_0 η οποία ονομάζεται βασικός αναπαραγωγικός λόγος (basic reproductive ratio). Αυτός ο λόγος εκφράζει το πλήθος των προσβεβλημένων κυττάρων που θα προκύψουν από ένα αρχικά προσβεβλημένο, όταν σχεδόν όλα τα κύτταρα είναι μη προσβεβλημένα. Αυτός ο λόγος είναι $\beta kx / u$. Αφού στην αρχή όλα τα κύτταρα είναι μη προσβεβλημένα έχουμε $x = \lambda / d$.



Σχήμα 2.1: Η αναπαραγωγή του HIV σε μορφή χημικής αντίδρασης. Τα CD4 κύτταρα παράγονται με ρυθμό λ και πεθαίνουν με ρυθμό d . Οι ελεύθεροι ιοί προσβάλλουν μη προσβεβλημένα CD4 κύτταρα με ρυθμό βxy . Τα προσβεβλημένα CD4 κύτταρα πεθαίνουν με ρυθμό a και παράγουν ελεύθερους ιούς με ρυθμό ky οι οποίοι πεθαίνουν με ρυθμό u .

Επίσης ο μέσος χρόνος ζωής των προσβεβλημένων κυττάρων είναι $1/a$. Άρα:

$$R_0 = \frac{\beta k \lambda}{a d u}$$

Αν $R_0 < 1$, ο ιός δεν θα εξαπλωθεί και ο προσβεβλημένος άνθρωπος δεν θα νοσήσει. Στην περίπτωση όμως που $R_0 > 1$ (που είναι και η πιο συνηθισμένη) κάθε προσβεβλημένο κύτταρο θα παράγει περισσότερα από ένα μετά από ένα κύκλο αναπαραγωγής του ιού. Τα ίδια συμπεράσματα μπορούμε να πάρουμε εξετάζοντας την ευστάθεια του σημείου ισορροπίας $(0,0,0)$.

Στην περίπτωση που $R_0 > 1$ αρχικά θα έχουμε μια εκθετική αύξηση του ιικού φορτίου. Αυτή η αύξηση δεν συνεχίζει επ' άπειρον, καθώς υπάρχει περιορισμένη παροχή νέων κυττάρων λ . Θα υπάρξει ένα μέγιστο και το σύστημα μετά από κάποιες αποσβεννύμενες ταλαντώσεις θα καταλήξει στο νέο σημείο ισορροπίας. Το νέο σημείο ισορροπίας είναι:

$$x^* = \frac{x_0}{R_0}$$

$$y^* = (R_0 - 1) \frac{d u}{\beta k}$$

$$v^* = (R_0 - 1) d / \beta$$

Εξετάζουμε την αναμενόμενη συμπεριφορά με reverse transcriptase inhibitors. Για αρχή υποθέτουμε ότι το φάρμακο είναι 100% αποδοτικό. Δηλαδή ότι με την εφαρμογή του δεν προσβάλλονται άλλα κύτταρα. Τότε μπορούμε να θέσουμε $\beta = 0$. Οι εξισώσεις θα γίνουν:

$$\dot{x} = \lambda - d x$$

$$\dot{y} = -a y$$

$$\dot{v} = k y - u v$$

και συνεπώς $x \rightarrow x_0$ και $y \rightarrow 0$ εκθετικά με σταθερές χρόνου a και λ/d για και το v ισχύει: $v(t) = v^* (u e^{-at} - a e^{-ut}) / (u - a)$. Στη γενική περίπτωση που το φάρμακο δεν είναι 100% αποτελεσματικό το β θα έχει μια ενδιάμεση τιμή δηλαδή $\bar{\beta} = (1 - s_1) \beta$ με $0 \leq s_1 < 1$.

Εξετάζουμε τώρα πως μοντελοποιείται η επίδραση των protease inhibitors. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα τα protease inhibitors επιτρέπουν την προσβολή των κυττάρων από ελεύθερους ιούς, αλλά δεν παράγονται νέοι ενεργοί ιοί από τα

μολυσμένα κύτταρα (τα οποία δεν επιτελούν το σκοπό τους). Οι εξισώσεις μπορούν να ξαναγραφούν ως:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= -uv\end{aligned}$$

Πάλι στην μη ιδανική περίπτωση το k δεν θα είναι μηδέν αλλά θα εξαρτάται από την ποσότητα του protease inhibitor που εισάγεται. Η τιμή του k θα δίνεται από: $\bar{k} = (1 - s_2)k$.

Οι εξισώσεις αν και τα δύο φάρμακα εισάγονται μπορούν να γραφτούν σαν ένα σύστημα δύο εισόδων:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta(1 - s_1)xv \\ \dot{y} &= \beta(1 - s_1)xv - ay \\ \dot{v} &= k(1 - s_2)y - uv\end{aligned}$$

όπου s_1 και s_2 κάποιες κανονικοποιημένες τιμές των συγκεντρώσεων των φαρμάκων και $0 \leq s_1, s_2 < 1$.

Η αναπαράσταση του συστήματος με μοντέλα δύο εισόδων περιγράφει ικανοποιητικά την εξάρτηση της αναπαραγωγής του ιού από τη φαρμακευτική αγωγή. Παρόλα αυτά έχει βρεθεί ότι η ποσότητα των προσβεβλημένων κυττάρων και η ποσότητα του ελεύθερου ιού είναι με καλή προσέγγιση ανάλογες. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη του HIV θα πρέπει να είναι μιας εισόδου [21], [1].

2.3 Μοντέλο Campello de Souza

Το μοντέλο αυτό [6] περιγράφει μερικά την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα τα κύτταρα τα οποία δεν μολύνονται από τον HIV δηλαδή αυτά που δεν έχουν την πρωτεΐνη CD4 μπορούν να αντιμετωπίσουν τον ιό. Αυτά τα κύτταρα τα ονομάζουμε CD8. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει τρεις συγκεντρώσεις: τη συγκέντρωση των CD4 κυττάρων την οποία συμβολίζουμε με x_1 , τη συγκέντρωση των CD8 κυττάρων την οποία συμβολίζουμε με x_2 και τη συγκέντρωση των ιών που συμβολίζουμε με x_3 . Το μοντέλο κατασκευάστηκε λαμβάνοντας υπ' όψη ότι:

- Η συγκέντρωση των CD4 κυττάρων αυξάνεται από κάποια διαδικασία αναπαραγωγής και μειώνεται από την προσβολή τους από τον HIV με ρυθμό ανάλογο με το γινόμενο των συγκεντρώσεών τους ή από το φυσικό θάνατο CD4 κυττάρων.

- Ο ιός αναπτύσσεται προσβάλλοντας κύτταρα CD4 και άρα η συγκέντρωσή του αυξάνεται ανάλογα με το γινόμενο των συγκεντρώσεων CD4 με ιούς.
- Ο ιός πλήττεται από τα κύτταρα CD8 και συνεπώς μειώνεται με ρυθμό ανάλογο με το γινόμενο των συγκεντρώσεών τους, ενώ τα κύτταρα CD8 προσπαθούν να αντιμετωπίσουν τον ιό και συνεπώς πολλαπλασιάζονται όσο πιο συχνά συναντούν τον ιό.

Οι εξισώσεις που μοντελοποιούν τα παραπάνω είναι:

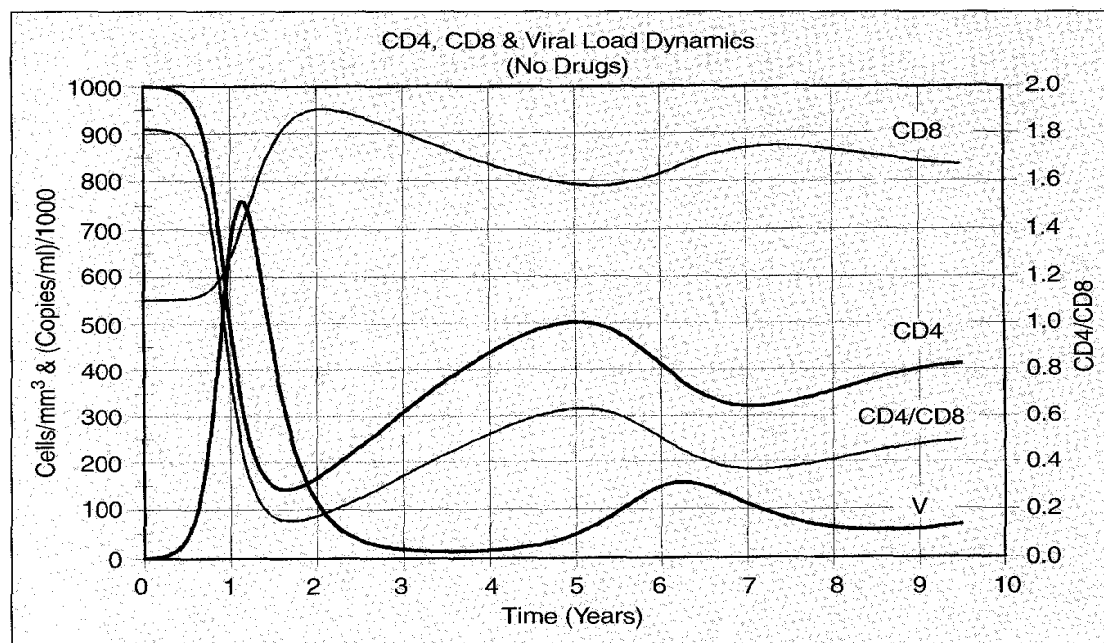
$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= p_1(x_{10} - x_1) - p_2 x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 &= p_3(x_{20} - x_2) + p_4 x_2 x_3 \\ \dot{x}_3 &= p_5 x_1 x_3 - p_6 x_2 x_3 - u\end{aligned}$$

όπου u είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου. Όλες οι παράμετροι $p_1 - p_6$ και x_{10}, x_{20} είναι θετικές.

Οι τιμές των συγκεντρώσεων των CD4 και CD8 κυττάρων σε έναν άνθρωπο έχουν τιμές ισορροπίας από 500 έως 1500 κύτταρα/mm³ για CD4 και 300 έως 1000 κύτταρα/mm³. Ο λόγος μεταξύ τους CD4/CD8 πρέπει να παραμένει ανάμεσα στο 1.2 και 2.2. Τα αποτελέσματα μιας προσομοίωσης που έγινε με τις τιμές των παραμέτρων όπως δίνονται από το [6]:

$$\begin{aligned}p_1 &= 0,25 & p_2 &= 50 \cdot 10^{-7} & p_3 &= 0,25 & p_4 &= 10 \cdot 10^{-7} & p_5 &= 0,01 & p_6 &= 0,01 \\ x_{10} &= 1000 & x_{20} &= 550.\end{aligned}$$

φαίνεται στο σχήμα 2.2.



Σχήμα 2.2: Απόκριση εξισώσεων του μοντέλου Campello de Souza. Η προσβολή γίνεται τη χρονική στιγμή 0.

Όταν ένα άτομο μολύνεται, η αρχική τιμή στο μοντέλο μπορεί να παρθεί ως (x_{10}, x_{20}, V_{in}) . Η εξέλιξη του ιού θα είναι αρχικά εκθετική αν $p_5 x_{10} - p_6 x_{20} > 0$ και θα σβήσει γρήγορα προς το μηδέν αν $p_5 x_{10} - p_6 x_{20} < 0$. Στις πιο πολλές περιπτώσεις $p_5 x_{10} - p_6 x_{20} > 0$.

Το σύστημα έχει δύο σημεία ισορροπίας το ένα είναι το $(x_{10}, x_{20}, 0)$ και το άλλο είναι:

$$x_1^{(e)} = \frac{p_6 p_2 p_3 x_{20} + p_5 p_1 p_4 x_{10}}{p_5 (p_1 p_4 + p_2 p_3)}$$

$$x_2^{(e)} = \frac{p_6 p_2 p_3 x_{20} + p_5 p_1 p_4 x_{10}}{p_6 (p_1 p_4 + p_2 p_3)}$$

$$x_3^{(e)} = \frac{(p_5 x_{10} - p_6 x_{20}) p_1 p_3}{p_6 p_2 p_3 x_{20} - p_5 p_1 p_4 x_{10}}$$

Το σύστημα στη συνέχεια θα γράφεται στην πιο βολική μορφή:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -p_1 x_1 - p_2 (x_1 + x_{10}) x_3 \\ \dot{x}_2 &= -p_3 x_2 + p_4 (x_2 + x_{20}) x_3 \\ \dot{x}_3 &= x_3 (p_5 (x_1 + x_{10}) - p_6 (x_2 + x_{20})) - u \end{aligned}$$

στην οποία το σημείο ισορροπίας που αντιστοιχεί στη μη προσβεβλημένη κατάσταση είναι το $(0, 0, 0)$.

2.4 Μοντέλο Wodarz (τροποποιημένο μοντέλο Wodarz και Nowak)

Το μοντέλο αυτό [12] προσπαθεί να περιγράψει πληρέστερα την αλληλεπίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος με τον HIV και να συμπεριλάβει την κατάσταση που λέγεται LTNP (Long Time Non – Progressor) ως σημείο ισορροπίας. Η μοντελοποίηση εστιάζει σε μια κατηγορία CD8 κυττάρων: τα CD8 positive T lymphocytes ή εν συντομία CTL. Στους ασθενείς που χωρίς φάρμακα δεν προχωρούν στο AIDS, δηλαδή στους LTNP, έχει βρεθεί μεγάλη ποσότητα CTL συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς. Αυτή η κατάσταση δεν προβλέπεται από το μοντέλο του Campello de Souza. Πιστεύεται ότι η μεγάλη ποσότητα και η διατήρησή, παρά το μικρό αριθμό των αντιτύπων του ιού, των CTL οφείλεται σε κάποια «βοήθεια». Τα βοηθητικά κύτταρα του ανοσοποιητικού είναι εξειδικευμένα σε μία ασθένεια. Αυτά τα κύτταρα μεσολαβούν μέσω της αλληλεπίδρασης των CD4 helper cells και των antigen presenting cells δίνοντας σήματα στα CTL κύτταρα να αναπαραχθούν [12], [38].

Το μοντέλο έχει πέντε μεταβλητές κατάστασης οι οποίες περιγράφονται στη συνέχεια. Περιέχει δύο μεταβλητές κατάστασης από το βασικό μοντέλο των Wodarz και Nowak: τα μη προσβεβλημένα κύτταρα x και τα προσβεβλημένα y . Τα μη προσβεβλημένα κύτταρα παράγονται με ρυθμό λ , πεθαίνουν με ρυθμό dx και προσβάλλονται με ρυθμό βxy . Τα προσβεβλημένα κύτταρα πεθαίνουν με ρυθμό ay . Ξεχωρίζουμε δύο αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος: την helper dependent και την helper independent. Η helper independent αντίδραση αντιστοιχεί σε μια κατηγορία κυττάρων τη συγκέντρωση της οποίας συμβολίζουμε με z_1 . Αυτή η κατηγορία κυττάρων πολλαπλασιάζεται με ρυθμό $c_1 y z_1$ και αυτά τα κύτταρα πεθαίνουν με ρυθμό $b_1 z_1$. Για την helper dependent αντίδραση του ανοσοποιητικού θα χρειαστούμε δύο μεταβλητές κατάστασης. Τη συγκέντρωση κάποιων κυττάρων CTLp συμβολίζουμε με w και αυτή των CTLe κυττάρων που βοηθιούνται από τα CTLp με z_2 . Τα CTLp κύτταρα είναι CD8 κύτταρα τα οποία διαφοροποιούνται σε CTLe με ρυθμό $c_2 x y w$. Έτσι η διαφοροποίηση αυτή γίνεται και με την παρουσία του αντιγόνου y αλλά και με την παρουσία «βοήθειας» x . Τα CTLp κύτταρα πεθαίνουν με ρυθμό $b_2 w$. Οι εξισώσεις σύμφωνα με τα πιο πάνω είναι:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xy \\ \dot{y} &= \beta xy - ay - p_1 z_1 y - p_2 z_2 y \\ \dot{z}_1 &= c_1 z_1 y - b_1 z_1 \\ \dot{w} &= c_2 x y w - c_2 q w y - b_2 w \\ \dot{z}_2 &= c_2 q y w - h z_2\end{aligned}$$

όπου όλες οι παράμετροι του μοντέλου ($\lambda, d, \beta, \alpha, p_1, p_2, c_1, b_1, c_2, b_2, q, h$) είναι θετικές.

Για μια περιοχή παραμέτρων που συνήθως έχει αυτό το μοντέλο, εκτός ενός ασταθούς σημείου ισορροπίας που εκπροσωπεί την μη μολυσμένη κατάσταση και ενός ευσταθούς σημείου ισορροπίας που αντιστοιχεί στο AIDS, έχει και ακόμα ένα ευσταθές σημείο ισορροπίας (LTNP) που συνήθως χωρίς φάρμακα και για τους περισσότερους συνδυασμούς παραμέτρων έχει ένα πολύ μικρό πεδίο έλξης.

2.5 Σύγκριση των μοντέλων

Τα μαθηματικά μοντέλα που παρουσιάστηκαν δεν είναι τα μόνα. Έχουν κατασκευαστεί πολλά ακόμη για την εξέλιξη του HIV σε ένα ασθενή. Η βασική τους διαφορά είναι η ακρίβεια με την οποία προσπαθούν να περιγράψουν την αλληλεπίδραση του HIV με το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα τρία αυτά μοντέλα είναι από τα πιο απλά.

Το βασικό μοντέλο των Wodarz και Nowak είναι ίσως το απλούστερο μοντέλο αλλά δεν λαμβάνει καθόλου υπ' όψη την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης έχει μια καλή φυσική περιγραφή για το πως αλληλεπιδρά το φάρμακο με τα κύτταρα και τον ιό. Οι παράμετροι που έχει το μοντέλο αυτό και θα πρέπει να εκτιμηθούν για κάθε διαφορετικό ασθενή είναι λίγες.

Το μοντέλο του Wodarz είναι πληρέστερο από τα άλλα δύο. Δεν λαμβάνει όμως υπόψη ότι κάποια από τις πολλές μεταλλάξεις του ιού μπορεί να κάνει τον ασθενή να πάψει να είναι LTNP (δηλαδή υπό κάποια έννοια το μοντέλο είναι πιο αισιόδοξο από ότι πρέπει). Επίσης οι παράμετροι που θα πρέπει να εκτιμηθούν για κάθε ασθενή είναι πολλές.

Το μοντέλο του Campello de Souza, περιέχει την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, είναι εξίσου απλό με το βασικό μοντέλο των Wodarz και Nowak αλλά έχει κάποια μειονεκτήματα: Το σύνολο $\{(x_1, x_2, x_3) : x_i \geq 0\}$ δεν είναι θετικά αναλλοίωτο για όλες τις τιμές της εισόδου ελέγχου. Παρόλα αυτά αν στο πραγματικό σύστημα δεν δοθεί πολύ μεγάλη ποσότητα φαρμάκου όταν το x_3 είναι μικρό, τότε το μοντέλο προσεγγίζει αρκετά καλά το πραγματικό. Αυτή η κατάσταση θα μπορούσε να αποφευχθεί κατά τη διάρκεια του ελέγχου. Στη συνέχεια θα προταθούν κάποιες τροποποιήσεις του μοντέλου του Campello de Souza οι οποίες αίρουν το πρόβλημα αυτό.

Στη διπλωματική αυτή εργασία θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο του Campello de Souza. Η επιλογή του συγκεκριμένου μοντέλου έγινε με γνώμονα την απλότητά του, και συνεπώς οι παράμετροί του μπορούν να εκτιμηθούν και να σχεδιαστεί με βάση αυτές κάποιος ελεγκτής. Στόχος είναι κατά τη διάρκεια του ελέγχου το σύνολο $\{(x_1, x_2, x_3) : x_i \geq 0\}$ να καθίσταται θετικά αναλλοίωτο.

2.6 Εφαρμογές θεωρίας ελέγχου

Στην παράγραφο αυτή, θα αναφερθούν κάποιες εφαρμογές της θεωρίας ελέγχου στον προσδιορισμό δοσολογίας της φαρμακευτικής αγωγής κατά του HIV. Σε κάποιες από αυτές, η εφαρμογή της θεωρίας ελέγχου στοχεύει στο να κατασταθεί ευσταθές σημείο ισορροπίας η μη προσβεβλημένη κατάσταση, ενώ σε άλλες στο να οδηγηθεί το σύστημα στο πεδίο έλξης (χωρίς είσοδο) του ευσταθούς σημείου ισορροπίας που αντιστοιχεί στο LTNP και στη συνέχεια να σταματήσει να δίνεται φαρμακευτική αγωγή. Στη δεύτερη περίπτωση χρησιμοποιείται κάποιο μοντέλο το οποίο να έχει ένα τέτοιο σημείο ισορροπίας όπως το μοντέλο Wodarz.

Αρχικά αναφέρονται κάποιες εφαρμογές της θεωρίας ελέγχου με χρήση του μοντέλου Campello de Souza.

Στο [4] κάποιοι γραμμικοί ελεγκτές κατασκευάζονται για το σύστημα και προσδιορίζεται το πεδίο έλξης τους. Στη συνέχεια μελετώνται κάποιες διακριτές υλοποιήσεις τους και εξετάζεται η επίδραση της χρονικής καθυστέρησης.

Στο [26] χρησιμοποιείται γραμμικοποίηση εισόδου εξόδου θεωρώντας σαν έξοδο τη συγκέντρωση των CD4 κυττάρων. Το σύστημα είναι ελάχιστης φάσης και συνεπώς ο γραμμικός ελεγκτής που σχεδιάζεται μετά τη γραμμικοποίηση εισόδου-εξόδου καθιστά το σύστημα ευσταθές. Στη συνέχεια εξετάζονται κάποιες διακριτές υλοποιήσεις του ελεγκτή.

Στα [14] και [30] σχεδιάζεται ένας ελεγκτής βασισμένος στο backstepping. Πιο συγκεκριμένα σχεδιάζεται ένας ελεγκτής που καθιστά το σύστημα τοπικά ευσταθές με πεδίο έλξης που περιλαμβάνει ένα σύνολο Ω και στη συνέχεια ένας άλλος ο οποίος οδηγεί την κατάσταση του συστήματος σε αυτό το σύνολο. Και για τους δύο ελεγκτές το σύνολο Ω είναι θετικά αναλλοίωτο. Τέλος μελετάται η διακριτή υλοποίηση του συστήματος ελέγχου με μεταβλητό χρόνο δειγματοληψίας.

Στο [22] αποδεικνύονται αρχικά κάποιες ιδιότητες του συστήματος. Πιο συγκεκριμένα το σύστημα διασπάται σε δύο υποσυστήματα, το ένα περιλαμβάνει τις πρώτες δύο εξισώσεις και το άλλο την τρίτη. Για το πρώτο υποσύστημα αποδεικνύεται μια ιδιότητα ευστάθειας εισόδου κατάστασης (ISS), με είσοδο την τρίτη μεταβλητή. Η ιδιότητα αυτή χρησιμοποιείται στη συνέχεια για να κατασκευαστεί η ανατροφοδότηση. Ο ελεγκτής που κατασκευάζεται έχει ευρωστία ως προς τη μεταβολή όλων των παραμέτρων και ανατροφοδοτεί μόνο τις μετρούμενες μεταβλητές x_1 και x_3 . Δυστυχώς όμως οι τιμές της εισόδου ελέγχου που δίνει είναι πάρα πολύ μεγάλες.

Στο [23] κατασκευάζεται ένα σχήμα ανατροφοδότησης βασισμένο σε passivity. Πιο συγκεκριμένα αρχικά το σύστημα με κατάλληλη ανατροφοδότηση γίνεται passive. Στη συνέχεια κατασκευάζεται ένα tracking control το οποίο οδηγεί το σύστημα σε μια επιθυμητή τροχιά.

Στο [7] κατασκευάζεται ένας μη γραμμικός παρατηρητής με στόχο την εκτίμηση της μη μετρούμενης μεταβλητής κατάστασης x_2 του μοντέλου Campello de Souza. Η κατασκευή αυτή βασίζεται στη γραμμικοποίηση παρατηρητή. Ο παρατηρητής αυτός περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω και θα συγκριθεί με έναν που θα κατασκευάσουμε.

Στη συνέχεια αναφέρονται κάποιες προσπάθειες εφαρμογής της θεωρίας ελέγχου σε άλλα μοντέλα που περιγράφουν το HIV.

Στο [1] χρησιμοποιείται το βασικό μοντέλο δύο εισόδων των Wodarz και Nowak. Δείχνεται με χρήση προσομοιώσεων ότι το σύστημα έχει μια πολύ μικρή σταθερά χρόνου και μια μεγαλύτερη. Το μοντέλο γράφεται στη singular perturbation μορφή και χρησιμοποιείται γραμμικοποίηση με ανατροφοδότηση κατάστασης για τον έλεγχό του.

Στο [2] χρησιμοποιείται μια παραλλαγή του βασικού μοντέλου των Wodarz και Nowak με μία είσοδο. Το μοντέλο γραμματικοποιείται με ανατροφοδότηση κατάστασης και στη συνέχεια ακολουθεί γραμμικός έλεγχος.

Στα [36-39] χρησιμοποιείται το μοντέλο Wodarz και στόχος είναι το σύστημα να οδηγηθεί στην LTNP κατάσταση. Στις εργασίες αυτές χρησιμοποιείται model predictive control. Η ευρωστία των ελεγκτών εξετάζεται εκτενώς με προσομοιώσεις.

Στο [8] χρησιμοποιείται πάλι το μοντέλο του Wodarz με στόχο το LTNP. Το μη μετρήσιμο τμήμα της δυναμικής προσεγγίζεται από μια στατική σχέση, η οποία όμως θεωρείται χρονικά μεταβαλλόμενη. Οι απαιτούμενες παράμετροι αυτής της σχέσης στη συνέχεια εκτιμώνται.

Στα [9] και [10] χρησιμοποιείται μια «διαισθητική» μέθοδος για το ίδιο πρόβλημα η οποία στη συνέχεια αποδεικνύεται ότι καθιστά ευσταθές το LTNP σημείο ισορροπίας για κάποια περιοχή τιμών των παραμέτρων. Η περιοχή αυτή δεν περιλαμβάνει τις συνήθεις τιμές. Παρ' όλα αυτά το σχήμα ελέγχου αυτό δοκιμάζεται με χρήση προσομοιώσεων. Στη συνέχεια στο [11] οι ίδιοι συγγραφείς παρουσιάζουν ένα παρατηρητή κατάστασης και στο [12] παρουσιάζουν το σχήμα ελέγχου ανατροφοδότησης εξόδου.

Υπάρχουν αρκετές ακόμη προσπάθειες εφαρμογής της θεωρίας ελέγχου σε άλλα μοντέλα. Επίσης σε διάφορες εργασίες π.χ. [35],[34] μελετάται η αναγνωρισιμότητα διαφόρων μοντέλων που περιγράφουν το HIV.

Κεφάλαιο 3: Κάποιες ιδιότητες και τροποποιήσεις του μοντέλου Campello de Souza

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται κάποιες ιδιότητες αναφορικά με το σύνολο στο οποίο μπορούν να κινηθούν οι λύσεις των εξισώσεων του μοντέλου Campello de Souza. Στη συνέχεια παρουσιάζονται κάποιες τροποποιήσεις του μοντέλου αυτού με στόχο να αρθεί το πρόβλημα του ότι κάποιες από τις λύσεις δεν έχουν φυσικό νόημα. Για μία από αυτές τις τροποποιήσεις, η οποία είναι φυσικά καλύτερα αιτιολογημένη δείχνουμε ότι για κάποιες τιμές των παραμέτρων οι λύσεις βρίσκονται πολύ κοντά σε αυτές του αρχικού μοντέλου με χρήση της θεωρίας των singular perturbations.

3.1 Ιδιότητες Προσβασιμότητας του μοντέλου Campello de Souza

Στην παράγραφο αυτή, θα δείξουμε ότι όλες οι λύσεις των εξισώσεων του μοντέλου Campello de Souza με φυσική σημασία, δηλαδή αυτές για τις οποίες ισχύει $x_3(t) \geq 0$, καταλήγουν σε ένα σύνολο D το οποίο είναι θετικά αναλλοίωτο. Πιο συγκεκριμένα, θα προσδιορίσουμε κατάλληλα επίπεδα τα οποία οι τροχιές μπορούν να τμήσουν μόνο προς μια κατεύθυνση. Τέλος θα προκύψει ότι οι τροχιές με φυσική σημασία είναι φραγμένες. Η γνώση του ότι οι τροχιές βρίσκονται σε ένα σύνολο D μπορεί να χρησιμεύσει στην εκτίμηση μιας από τις καταστάσεις όταν γνωρίζουμε τις άλλες, για παράδειγμα σαν αρχική τιμή σε κάποιο παρατηρητή.

Αρχικά, αμέσως μετά την προσβολή έχουμε: $x_1(0) = x_2(0) = 0$ και $x_3(0) > 0$. Στο μοντέλο Campello de Souza:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= -p_1 x_1 - p_2 (x_1 + x_{10}) x_3 \\ \dot{x}_2 &= -p_3 x_2 + p_4 (x_2 + x_{20}) x_3 \\ \dot{x}_3 &= p_5 (x_1 + x_{10}) x_3 - p_6 (x_2 + x_{20}) x_3 - u\end{aligned}$$

(όπου $p_1 - p_6$ και x_{10}, x_{20} θετικά) οι τροχιές που έχουν φυσικό νόημα είναι αυτές για τις οποίες ισχύει: $x_1(t) \geq -x_{10}$, $x_2(t) \geq -x_{20}$, $x_3(t) \geq 0$ (δηλαδή όλες οι συγκεντρώσεις κυττάρων είναι μη αρνητικές). Στη συνέχεια, θα ασχοληθούμε με τις λύσεις για τις οποίες το $u(t) \geq 0$ είναι τέτοιο ώστε να ισχύει $x_3(t) \geq 0$. Η προηγούμενη είναι ικανή συνθήκη για να έχουν οι λύσεις φυσικό νόημα. Πράγματι αν ισχύει η παραπάνω συνθήκη τότε οι τροχιές με την παραπάνω αρχική συνθήκη θα έχουν φυσικό νόημα

και θα ισχύει: $-x_{10} \leq x_1 \leq 0$ και $x_2(t) \geq 0$. Συνεπώς αρχικά περιορίσαμε τις τροχιές στο σύνολο:

$$D_1 = \{(x_1, x_2, x_3): -x_{10} < x_1 \leq 0, x_2 \geq 0, x_3 \geq 0\}.$$

Στη συνέχεια θα περιορίσουμε περαιτέρω τις τροχιές σε ένα σύνολο D , υποσύνολο του D_1 . Αυτό θα γίνει φράσσοντας τη λύση με κατάλληλα επίπεδα όπως φαίνεται στα επόμενα τρία λήμματα.

Λήμμα: Τα σύνολα

$$D_2(C_1) = \left\{ (x_1, x_2, x_3): x_1 + \frac{p_2}{p_5} x_3 < C_1 \right\} \cap D_1,$$

με $C_1 > 0$ και $C_1 > -(p_2 x_{20} - p_1) x_{10} / (p_6 x_{20})$ και $u(t)$ που παράγει τροχιές με φυσικό νόημα, είναι θετικά αναλλοίωτα. Επίσης για κάποιο C_1 που ικανοποιεί τις ανισότητες οι λύσεις θα καταλήξουν στο $D_2(C_1)$ σε πεπερασμένο χρόνο.

Απόδειξη:

Θεωρούμε τη συνάρτηση:

$$V = x_1 + \frac{p_2}{p_5} x_3.$$

Θεωρώντας ένα C_1 το οποίο ικανοποιεί τις παραπάνω ανισότητες, ισχύει:

$$\dot{V} < 0 \text{ για όλα τα } (x_1, x_2, x_3) \in D_1 \text{ τέτοια ώστε } x_1 + \frac{p_2}{p_5} x_3 = C_1$$

Πράγματι:

$$\dot{V} = -p_1 x_1 - \frac{p_2}{p_5} p_6 x_{20} x_3 - u'$$

όπου $u' = \frac{p_2}{p_5} (u + p_6 x_2 x_3) > 0$. Αντικαθιστώντας παίρνουμε:

$$\dot{V} = -p_1 x_1 + p_6 x_{20} x_1 - p_6 x_{20} C_1 - u' \leq -(p_1 - p_6 x_{20}) x_1 - p_6 x_{20} C_1$$

Το τελευταίο μέρος είναι γραμμικό στο x_1 και συνεπώς για να δείξουμε ότι είναι αρνητικό αρκεί να δείξουμε ότι αυτό συμβαίνει στις ακραίες τιμές του x_1 δηλαδή στο 0 και στο $-x_{10}$. Όντως από τις δύο ανισότητες:

$$C_1 > 0 \text{ και } C_1 > -\frac{(p_2 x_{20} - p_1) x_{10}}{p_6 x_{20}}$$

προκύπτει ότι $\dot{V} < 0$ για όλα τα $(x_1, x_2, x_3) \in D_1$ τέτοια ώστε $x_1 + \frac{p_2}{p_5} x_3 = C_1$ και συνεπώς το σύνολο $D_2(C_1)$ είναι θετικά αναλλοίωτο. Τέλος στην περιοχή: $D_1 \setminus \left\{ (x_1, x_2, x_3) : x_1 + \frac{p_2}{p_5} x_3 \geq C_1 \right\}$ το \dot{V} έχει μέγιστη τιμή μικρότερη από: $\max\{-p_6 x_{20} C_1, (p_1 - p_6 x_{20}) x_{10} - p_6 x_{20} C_1\} = M(C_1) < 0$. Άρα οι λύσεις θα καταλήξουν σε πεπερασμένο χρόνο στο σύνολο $D_2(C_1)$. \diamond

Για τις τιμές:

$$p_1 = 0,25 \quad p_2 = 50 \cdot 10^{-7} \quad p_3 = 0,25 \quad p_4 = 10 \cdot 10^{-7} \quad p_5 = 0,01 \quad p_6 = 0,0045$$

$$x_{10} = 1000 \text{ και } x_{20} = 550$$

που χρησιμοποιούμε στην εργασία αυτή ισχύει:

$$(p_1 - p_6 x_{20}) x_{10} < 0$$

και συνεπώς τα παραπάνω ισχύουν για κάθε $C_1 > 0$.

Με χρήση του παραπάνω λήμματος μπορούμε να βρούμε τη μέγιστη τιμή του x_3 δεδομένης μιας αρχικής συνθήκης. Για παράδειγμα, με τις παραπάνω τιμές και για μια αρχική συνθήκη π.χ. $(x_1(0), x_2(0), x_3(0)) = (0, 0, 1000)$ έχουμε: $x_1 + 5 \cdot 10^{-4} x_3 \leq 5 \cdot 10^{-4} \cdot 1000 \Rightarrow x_3 \leq 1000 + 2 \cdot 10^6$.

Λήμμα: Τα σύνολα:

$$D_3(C_1, C_2) = \left\{ (x_1, x_2, x_3) \in D_2(C_1) : x_2 + \frac{p_4}{p_6} x_3 < C_2 \right\}$$

με C_1 να ικανοποιεί τις συνθήκες του παραπάνω λήμματος, $C_2 > C_2^*(C_1)$ με C_2^* κατάλληλη συνάρτηση, και για $u(t)$ το οποίο παράγει φυσικά παραδεκτές λύσεις, είναι θετικά αναλλοίωτα.

Απόδειξη:

Γνωρίζουμε ότι το $D_2(C_1)$ είναι θετικά αναλλοίωτο. Άρα αρκεί να δείξουμε ότι αν το C_2 ικανοποιεί τις παραπάνω ανισότητες και ισχύει αρχικά ισχύει η ανισότητα

$$x_2 + \frac{p_4}{p_6} x_3 < C_2, \text{ τότε αυτή θα ισχύει και για όλο το επόμενο χρονικό διάστημα.}$$

Θεωρούμε τη συνάρτηση:

$$V = x_2 + \frac{p_4}{p_6} x_3$$

Θεωρώντας ένα C_2 το οποίο ικανοποιεί τις παραπάνω ανισότητες ισχύει:

$$\dot{V} < 0 \text{ για όλα τα } (x_1, x_2, x_3) \in D_2(C_1) \text{ τέτοια ώστε } x_2 + \frac{p_4}{p_6} x_3 = C_2$$

Πράγματι:

$$\dot{V} = -p_3 x_2 + p_5 (x_1 + x_{10}) x_3 - u \leq -p_3 x_2 + p_5 (x_1 + x_{10}) x_3$$

Αντικαθιστώντας παίρνουμε:

$$\dot{V} \leq -p_3 C_2 + \left[\frac{p_3 p_4}{p_6} + p_5 (x_1 + x_{10}) \right] x_3$$

Ο δεύτερος όρος στην παραπάνω σχέση εξαρτάται μόνο από τα x_1 και x_3 και συνεπώς έχει μια μέγιστη τιμή στο $D_2(C_1)$. Αυτή η μέγιστη τιμή βρίσκεται πάνω

στην επιφάνεια: $x_1 + \frac{p_2}{p_5} x_3 = C_1$ αφού ο δεύτερος όρος στην παραπάνω σχέση είναι

ανάλογος του $x_3 > 0$. Αντικαθιστώντας έχουμε:

$$\max_{0 \leq x_3 \leq x_{3\max}} \left[\frac{p_3 p_4}{p_6} + p_5 x_{10} + p_5 C_1 - p_2 x_3 \right] x_3 = \begin{cases} \frac{(p_3 p_4 / p_6 + p_5 x_{10} + p_5 C_1)^2}{4 p_2} & \text{αν } d < x_{3\max} \\ [p_3 p_4 / p_6 + p_5 x_{10} + p_5 C_1 - p_2 x_{3\max}] x_{3\max} & \text{αν } d \geq x_{3\max} \end{cases}$$

$$\text{όπου } x_{3\max}(C_1) = \max_{(x_1, x_2, x_3) \in D_2(C_1)} x_3 = \frac{p_5}{p_2} (C_1 + x_{10}) \text{ και } d = \frac{p_3 p_4 / p_6 + p_5 x_{10} + p_5 C_1}{2 p_2} .$$

Άρα για:

$$C_2^*(C_1) = \max_{0 \leq x_3 \leq x_{3\max}} \left[\frac{p_3 p_4}{p_6} + p_5 x_{10} + p_5 C_1 - p_2 x_3 \right] x_3 / p_3 \text{ και } C_2 > C_2^* \text{ έχουμε:}$$

$$\dot{V} < 0 .$$

◇

Από τα δύο παραπάνω λήμματα και το γεγονός ότι για κάθε $x(0) \in D_1$ υπάρχουν C_1, C_2 τέτοια ώστε να ικανοποιούν τις προϋποθέσεις των λημμάτων και να ισχύει $x(0) \in D_2(C_1, C_2)$, προκύπτει ότι οι λύσεις με φυσικό νόημα είναι φραγμένες.

Λήμμα: Αν $u(t)$ παράγει φυσικά παραδεκτές λύσεις τα σύνολα:

$$D_4(C_3, A) = D_1 \cap \{(x_1, x_2, x_3) : x_1 + Ax_2 > C_3\}$$

$$\text{με } C_3 < \min\left\{0, -\frac{p_3 - p_1}{p_3} x_{10}\right\} \text{ και } A > \frac{p_2 x_{10} - p_4 C_3}{p_4 x_{20}}, \text{ είναι θετικά αναλλοίωτα.}$$

Απόδειξη:

Έστω η συνάρτηση:

$$V = x_1 + Ax_2$$

Θα δείξουμε ότι για A, C_3 να ικανοποιούν τις παραπάνω ανισότητες και για όλα τα $(x_1, x_2) \in D_1$ με $x_1 + Ax_2 = C_3$ ισχύει $\dot{V} > 0$. Πράγματι:

$$\dot{V} = -p_1 x_1 - Ap_3 x_2 + [p_4 A(x_2 + x_{20}) - p_2(x_1 + x_{10})]x_3$$

Αντικαθιστώντας παίρνουμε:

$$\dot{V} = -p_1 x_1 - p_3 C_3 + p_3 x_1 + [p_4 Ax_{20} + p_4 C_3 - p_4 x_1 - p_2 x_1 - p_2 x_{10}]x_3$$

Αρκεί να δείξουμε ότι:

$$(p_3 - p_1)x_1 - p_3 C_3 > 0 \text{ και } p_4 Ax_{20} + p_4 C_3 - p_2 x_{10} - (p_4 + p_2)x_1 > 0$$

Η πρώτη ανισότητα εξασφαλίζεται από την $C_3 < \min\left\{0, -\frac{p_3 - p_1}{p_3} x_{10}\right\}$ και η δεύτερη

από την $A > \frac{p_2 x_{10} - p_4 C_3}{p_4 x_{20}}$ ◇

Από τα τρία παραπάνω λήμματα προκύπτει ότι το σύνολο:

$$D(C_1, C_2, C_3, A) = D_3(C_1, C_2) \cap D_4(C_3, A)$$

είναι θετικά αναλλοίωτο για τιμές των σταθερών που ικανοποιούν τις αντίστοιχες ανισότητες.

3.2 Τροποποιήσεις του μοντέλου Campello de Souza

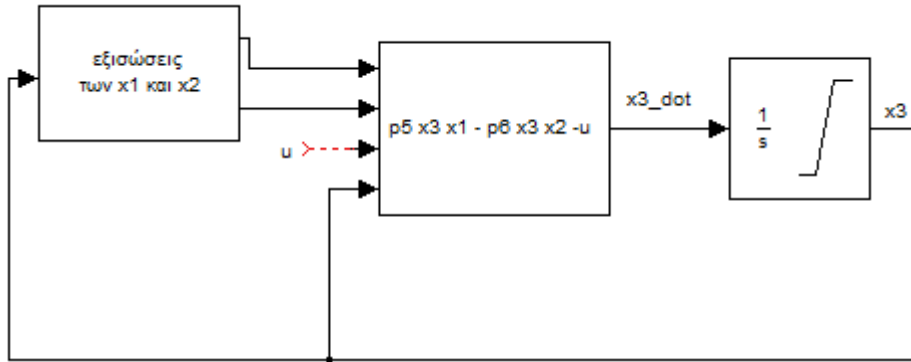
Στην παράγραφο αυτή θα προτείνουμε κάποιες τροποποιήσεις του μοντέλου Campello de Souza οι οποίες αίρουν το πρόβλημα της πιθανότητας ύπαρξης φυσικά μη παραδεκτών λύσεων. Οι τροποποιήσεις βασίζονται στην αλλαγή του όρου αλληλεπίδρασης μεταξύ ιού και φαρμάκου. Στην πρώτη τροποποίηση η αλληλεπίδραση αντικαθίσταται με έναν όρο γινομένου και εισάγεται η δυναμική του φαρμάκου. Στη δεύτερη, η δυναμική εξίσωση του ιού αντικαθίσταται με έναν ολοκληρωτή με κορεσμό ενώ στην τρίτη ο όρος αλληλεπίδρασης αντικαθίσταται με μια συνάρτηση η οποία μηδενίζει για μηδενική τιμή της συγκέντρωσης του ιού και πλησιάζει πολύ την αρχική για τιμές μακριά από το 0.

Για την πρώτη τροποποίηση μοντελοποιούμε τη δυναμική του φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα θεωρούμε ότι η ποσότητα φαρμάκου στο αίμα του ασθενή είναι x_4 . Επίσης θεωρούμε ότι το φάρμακο αλληλεπιδρά με τον ιό με ρυθμό $\lambda x_4 x_3$ (όπως οι χημικές αντιδράσεις πρώτης τάξης). Το φάρμακο μειώνεται (διασπάται) με ρυθμό kx_4 και αυξάνει με βάση το πόσο φάρμακο u προστίθεται. Το μοντέλο τώρα γράφεται:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= p_1(x_{10} - x_1) - p_2 x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 &= p_3(x_{20} - x_2) + p_4 x_2 x_3 \\ \dot{x}_3 &= p_5 x_1 x_3 - p_6 x_2 x_3 - \lambda x_3 x_4 \\ \dot{x}_4 &= u - \lambda x_3 x_4 - kx_4\end{aligned}$$

Για πολύ μεγάλες τιμές του λ έχουμε $\lambda x_3 x_4 \approx u$. Στην επόμενη παράγραφο θα δείξουμε ότι το μοντέλο αυτό έχει τροχιές που πλησιάζουν ομοιόμορφα με αυτές του προηγούμενου για x_3 εκτός μιας περιοχής του μηδενός. Το μοντέλο όμως αυτό έχει το σύνολο $\{(x_1, x_2, x_3, x_4) : x_i \geq 0\}$ θετικά αναλλοίωτο.

Μια άλλη τροποποίηση η οποία δεν προσθέτει δυναμική στο σύστημα μπορεί να βασιστεί στην παρατήρηση ότι ο ιός δεν μπορεί να εξαλειφθεί εντελώς από το σώμα του ασθενή. Συνεπώς, οι εξισώσεις μένουν ίδιες αλλά το x_3 δεν επιτρέπεται να πέσει κάτω από μια ελάχιστη πολύ μικρή τιμή. Το μοντέλο σε αυτή την περίπτωση μπορεί να παρασταθεί όπως φαίνεται στο σχήμα 3.1:



Σχήμα 3.1: Τροποποιημένο μοντέλο Campello de Souza με κορεσμό.

Τέλος μια άλλη μέθοδος τροποποίησης του μοντέλου είναι η:

$$\dot{x}_1 = p_1(x_{10} - x_1) - p_2 x_1 x_3$$

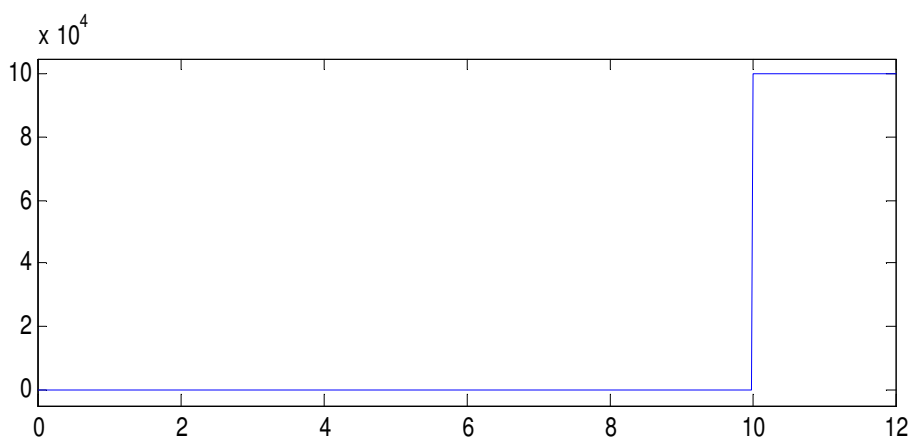
$$\dot{x}_2 = p_3(x_{20} - x_2) + p_4 x_2 x_3$$

$$\dot{x}_3 = p_5 x_1 x_3 - p_6 x_2 x_3 - \frac{u x_3}{x_3 + \varepsilon}$$

με ε αρκετά μικρό.

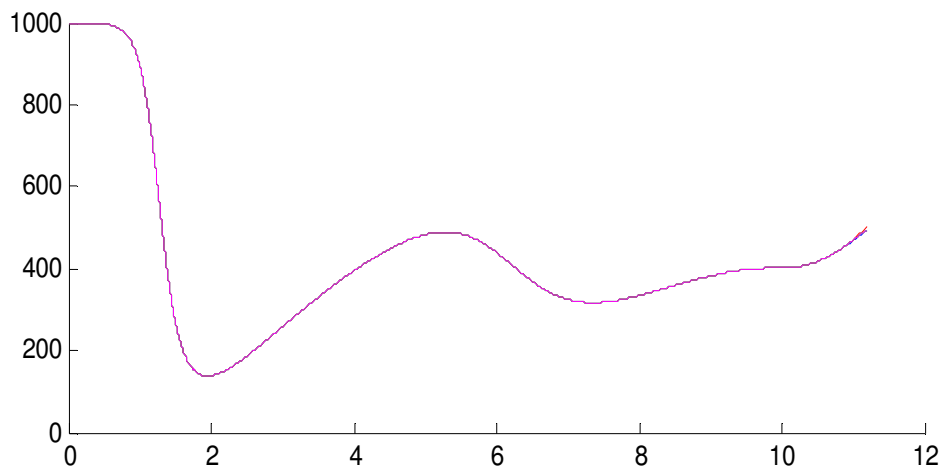
Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης των παραπάνω συστημάτων φαίνονται στα παρακάτω σχήματα. Με κόκκινο φαίνεται η απόκριση για το μοντέλο Campello de Souza, με μπλε για την πρώτη τροποποίηση με τις τέσσερις εξισώσεις, με πράσινο για το μοντέλο με τον ολοκληρωτή με κορεσμό και με μωβ για το μοντέλο με τον πολλαπλασιαστικό όρο στο u .

Για αρχικές συνθήκες $(x_{10}, x_{20}, 100)$ τα παραπάνω μοντέλα με είσοδο της μορφής:

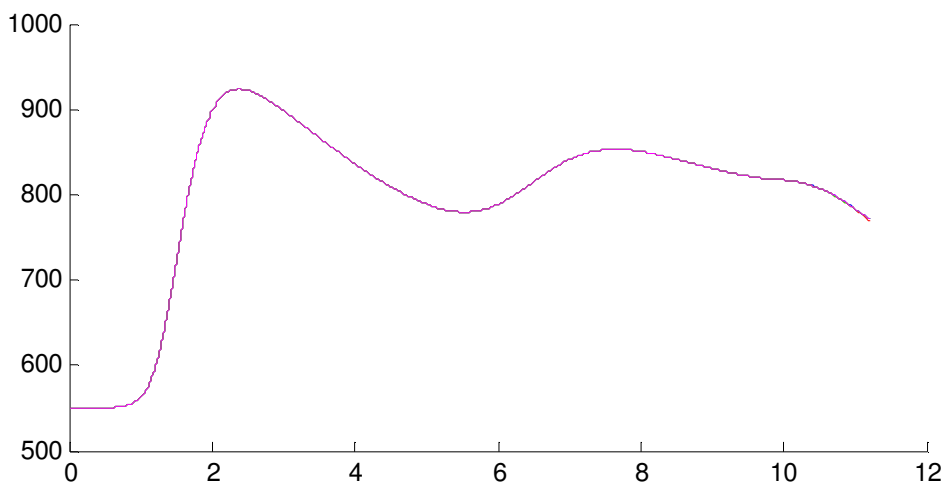


έχουν απόκριση που φαίνεται στα επόμενα σχήματα:

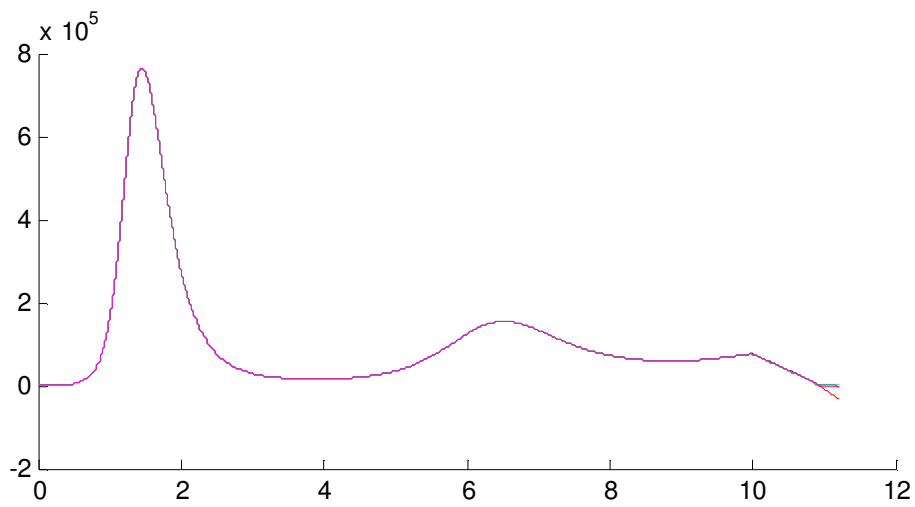
x_1 :



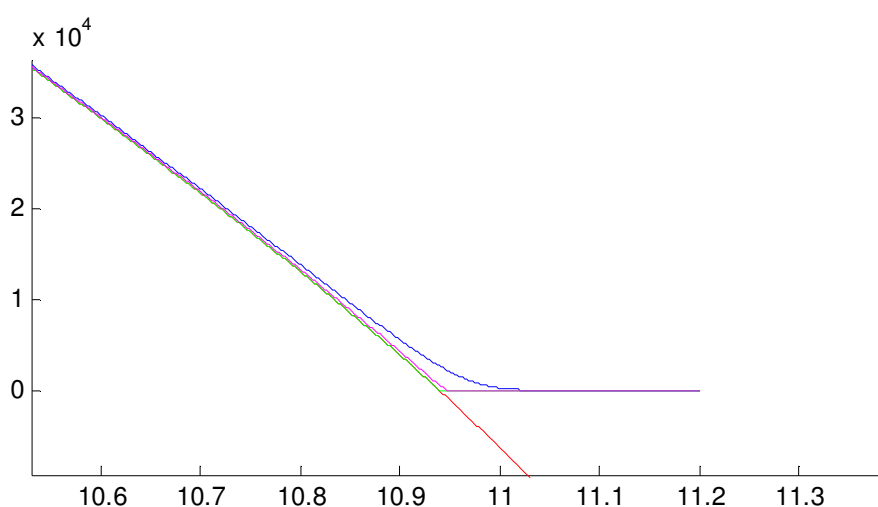
x_2 :



x_3 :



Κοντά στο μηδέν το παραπάνω σχήμα είναι:



Παρατηρούμε ότι οι διαφορές στις αποκρίσεις είναι πολύ μικρές με εξαίρεση, την περίπτωση που το x_3 είναι πολύ κοντά στο μηδέν.

3.3 Singular Perturbations και τροποποιημένο μοντέλο Campello de Souza

Σε αυτή την παράγραφο, θα δείξουμε ότι η τροποποίηση του μοντέλου του Campello de Souza με τέσσερις εξισώσεις (χρησιμοποιούμε τη μορφή της απόκλισης από τις τιμές ισορροπίας):

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= p_1 x_1 - p_2 (x_{10} - x_1) x_3 \\ \dot{x}_2 &= p_3 x_2 - p_4 (x_{20} - x_2) x_3 \\ \dot{x}_3 &= p_5 (x_1 + x_{10}) x_3 - p_6 (x_{20} - x_2) x_3 - u \\ \dot{x}_4 &= u - \lambda x_3 x_4 - k x_4\end{aligned}$$

είναι singular perturbation του αρχικού μοντέλου του Campello de Souza και ότι οι τροχιές τους για μια μεγάλη τιμή της παραμέτρου λ πλησιάζουν αυτές του αρχικού μοντέλου σε μια περιοχή $U \subset D$ μακριά από το μηδέν και για ένα χρονικό διάστημα $[0, T]$.

Αρχικά, παρατίθενται κάποιοι ορισμοί και αποτελέσματα (από το [19]) για τα συστήματα σε singular perturbation μορφή τα οποία στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν για να δείξουμε ότι οι τροχιές του ενός συστήματος συγκλίνουν σε αυτές του άλλου για $\lambda \rightarrow \infty$.

3.3.1 Singular Perturbations

Σε πολλά μοντέλα φυσικών συστημάτων κάποιο φυσικό φαινόμενο μπορεί να έχει πολύ μικρότερη σταθερά χρόνου σε σχέση με τα υπόλοιπα και αντί της δυναμικής εξίσωσής του να χρησιμοποιηθεί κάποια στατική χαρακτηριστική. Τα δύο μοντέλα

που παράγονται έχουν διαφορετική τάξη και στη συνέχεια μελετάμε τη σχέση που έχουν οι λύσεις τους.

Μοντέλα στη μορφή:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(t, x, z, \varepsilon) \\ \varepsilon \dot{z} &= g(t, x, z, \varepsilon)\end{aligned}$$

όπου ε μια μικρή θετική παράμετρος λέγονται singularly perturbed μοντέλα. Η μικρή θετική παράμετρος ε κάνει τη δυναμική των z εξισώσεων πολύ πιο γρήγορη από αυτή των x . Θεωρούμε την περίπτωση που η εξίσωση:

$$0 = g(t, x, z, 0)$$

έχει μοναδική λύση (γενικότερα μπορούμε να θεωρήσουμε την περίπτωση που έχει και περισσότερες απομονωμένες λύσεις):

$$z = h(t, x).$$

Θα μελετήσουμε τη σχέση του αρχικού μοντέλου με ε πολύ μικρό, με το ανηγμένο μοντέλο:

$$\dot{x} = f(t, x, h(t, x), 0)$$

Προϋπόθεση για τη σύγκλιση των λύσεων του singularly perturbed συστήματος σε αυτές του απλοποιημένου είναι ένα είδος ευστάθειας της quasi-steady state τιμής «ισορροπίας» $z = h(t, x)$. Θεωρούμε τη νέα μεταβλητή η οποία θα έχει σημείο ισορροπίας το μηδέν για $\varepsilon = 0$:

$$y = z - h(t, x)$$

έχουμε:

$$\varepsilon \dot{y} = g(t, x, y + h(t, x), \varepsilon) - \varepsilon \frac{\partial h}{\partial t} - \varepsilon \frac{\partial h}{\partial x} f(t, x, y + h(t, x), \varepsilon)$$

και με μια νέα μεταβλητή τ για την οποία ισχύει $\frac{\partial \tau}{\partial t} = \frac{1}{\varepsilon}$ έχουμε:

$$\frac{\partial y}{\partial \tau} = g(t, x, y + h(t, x), \varepsilon) - \varepsilon \frac{\partial h}{\partial t} - \varepsilon \frac{\partial h}{\partial x} f(t, x, y + h(t, x), \varepsilon)$$

Σε αυτή τη νέα μεταβλητή και για $\varepsilon \rightarrow 0$ μπορούμε να θεωρήσουμε τις μεταβλητές x και t αργά μεταβαλλόμενες («παγωμένες») και να μελετήσουμε την ευστάθεια σαν να μην μεταβαλλόταν.

Για $\varepsilon = 0$ η παραπάνω εξίσωση γράφεται:

$$\frac{\partial y}{\partial \tau} = g(t, x, y + h(t, x), 0)$$

Η παραπάνω εξίσωση λέγεται μερικές φορές και «boundary layer model»

Η έννοια ευστάθειας που χρησιμοποιείται είναι:

Ορισμός: Το σημείο ισορροπίας $y = 0$ του παραπάνω συστήματος είναι εκθετικά ευσταθές ομοιόμορφα στα $(x, t) \in [0, t_1] \times D_x$ αν υπάρχουν σταθερές k , γ και ρ_0 έτσι ώστε οι λύσεις του παραπάνω συστήματος να ικανοποιούν την:

$$\|y(\tau)\| \leq k \|y(0)\| \exp(-\gamma\tau) \quad \forall (t, x) \in [0, t_1] \times D_x \text{ και } \forall \tau \geq 0$$

Η ομοιόμορφη εκθετική ευστάθεια του boundary layer model είναι η προϋπόθεση για να συγκλίνουν οι λύσεις του αρχικού μοντέλου στο απλοποιημένο σύμφωνα με το παρακάτω θεώρημα.

Θεώρημα: Έστω το σύστημα εξισώσεων:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(t, x, z, \varepsilon), & x(t_0) &= \xi(\varepsilon) \\ \varepsilon \dot{z} &= g(t, x, z, \varepsilon), & z(t_0) &= \eta(\varepsilon) \end{aligned}$$

και $z = h(t, x)$ μια απομονωμένη ρίζα του $0 = g(t, x, z, 0)$. Έστω επίσης ότι για κάθε:

$$(t, x, z - h(t, x), \varepsilon) \in [0, t_1] \times D_x \times D_y \times [0, \varepsilon_0]$$

για κάποια domains $D_x \subset \mathbb{R}^n$, $D_y \subset \mathbb{R}^m$ όπου D_x κυρτό και D_y να περιέχει την αρχή ισχύουν:

- Οι συναρτήσεις f, g και οι πρώτες παράγωγοί τους ως προς τα x, z και ε είναι συνεχείς και η παράγωγος της g ως προς t είναι συνεχής. Η συνάρτηση $h(t, x)$ και η Jacobian $[\partial g(t, x, z, 0) / \partial z]$ έχουν συνεχείς πρώτες παραγώγους ως προς όλα τους τα ορίσματα. Οι αρχικές συνθήκες $\xi(\varepsilon)$ και $\eta(\varepsilon)$ είναι ομαλές συναρτήσεις του ε .
- Το ανηγμένο πρόβλημα $\dot{x} = f(t, x, h(t, x), 0)$ έχει μοναδική λύση $\bar{x}(t) \in S$ για $t \in [0, t_1]$ όπου S είναι ένα συμπαγές υποσύνολο του D_x .
- Η αρχή του boundary layer model $\frac{\partial y}{\partial \tau} = g(t, x, y + h(t, x), 0)$ είναι εκθετικά ευσταθής ομοιόμορφα στα (t, x) . Έστω $\mathcal{R}_y \subset D_y$ το πεδίο έλξης της αρχής και Ω_y ένα οποιοδήποτε συμπαγές υποσύνολό του.

Τότε υπάρχει μια θετική σταθερά ε^* τέτοια ώστε για $\eta(0) - h(t_0, \xi(0)) \in \Omega_y$ και $0 < \varepsilon < \varepsilon^*$, το σύστημα εξισώσεων έχει μοναδική λύση $x(t, \varepsilon)$, $z(t, \varepsilon)$ και ισχύει:

$$x(t, \varepsilon) - \bar{x}(t) = O(\varepsilon)$$

$$z(t, \varepsilon) - h(t, \bar{x}) - \hat{y}(t/\varepsilon) = O(\varepsilon)$$

ομοιόμορφα στο $[t_0, t_1]$, όπου $\hat{y}(\tau)$ η λύση του boundary layer model με αρχική συνθήκη $y(0) = \eta(0) - h(\tau_0, \xi(0))$.

3.3.2 Ιδιότητες του τροποποιημένου μοντέλου Campello de Souza

Στην παράγραφο αυτή, θα δείξουμε ότι το τροποποιημένο μοντέλο Campello de Souza:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= p_1 x_1 - p_2 (x_{10} - x_1) x_3 \\ \dot{x}_2 &= p_3 x_2 - p_4 (x_{20} - x_2) x_3 \\ \dot{x}_3 &= p_5 (x_1 + x_{10}) x_3 - p_6 (x_{20} - x_2) x_3 - u \\ \dot{x}_4 &= u - \lambda x_3 x_4 - k x_4\end{aligned}$$

με την παράμετρο λ να έχει μεγάλη τιμή, είναι ένα singular perturbation του αρχικού μοντέλου Campello de Souza και ότι ικανοποιεί τις προϋποθέσεις του προηγούμενου θεωρήματος.

Το μοντέλο μπορεί να ξαναγραφτεί ως εξής:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= p_1 x_1 - p_2 (x_{10} - x_1) x_3 \\ \dot{x}_2 &= p_3 x_2 - p_4 (x_{20} - x_2) x_3 \\ \dot{\bar{x}}_3 &= \dot{x}_3 - \dot{x}_4 = p_5 (x_1 + x_{10}) \bar{x}_3 - p_6 (x_{20} - x_2) \bar{x}_3 - u + (k + p_5 (x_1 + x_{10}) - p_6 (x_{20} - x_2)) x_4 \\ \varepsilon \dot{x}_4 &= \varepsilon u - x_3 x_4 - \varepsilon k x_4\end{aligned}$$

$$\text{όπου } \varepsilon = \frac{1}{\lambda}.$$

Έστω $D_x = (-x_{10}, 0) \times (0, x_{2\max}) \times (x_{3\min}, x_{3\max})$ με $x_{2\max} > 0$, $x_{3\min} > 0$, $x_{3\max} > 0$. Το quasi steady state σημείο ισορροπίας είναι:

$$h(x) = \frac{\varepsilon u}{x_3 + k\varepsilon}$$

Θεωρούμε όπως πριν, τη νέα μεταβλητή $y = x_4 - h(x)$. Κάνουμε πάλι την αλλαγή μεταβλητής:

$$\frac{dy}{d\tau} = \varepsilon \frac{dy}{dt}$$

Για $\varepsilon = 0$ έχουμε:

$$\frac{dy}{d\tau} = -x_3 y.$$

Το σημείο ισοροπίας $y=0$ είναι εκθετικά ευσταθές ομοιόμορφα στο $x \in D_x$.

Πράγματι ισχύει:

$$|y(\tau)| \leq |y(0)| \exp(-x_{3\min} \tau)$$

Συνεπώς ισχύει η τρίτη προϋπόθεση του πιο πάνω θεωρήματος.

Οι συναρτήσεις f και g είναι άπειρες φορές παραγωγίσιμες και άρα ισχύει και η πρώτη συνθήκη του θεωρήματος για $u(t)$ συνεχώς παραγωγίσιμη.

Συνεπώς αν μια λύση του μοντέλου Campello de Souza μένει στο D_x , τότε η λύση του τροποποιημένου μοντέλου με τις τέσσερις εξισώσεις την προσεγγίζει καθώς το $\lambda \rightarrow \infty$.

Τα αποτελέσματα της παραγράφου 3.1 ισχύουν και για το τροποποιημένο μοντέλο με τις τέσσερις εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= p_1(x_{10} - x_1) - p_2 x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 &= p_3(x_{20} - x_2) + p_4 x_2 x_3 \\ \dot{x}_3 &= p_5 x_1 x_3 - p_6 x_2 x_3 - \lambda x_3 x_4 \\ \dot{x}_4 &= u - \lambda x_3 x_4 - k x_4 \end{aligned}$$

Πράγματι σε αυτό το μοντέλο, αντί του u έχουμε $\lambda x_3 x_4 \geq 0$ και δεν αλλάζει κάτι στις αποδείξεις. Η συνθήκη $x_3(t) \geq 0$ εξασφαλίζεται ανεξαρτήτως εισόδου.

Κεφάλαιο 4: Κατασκευή Παρατηρητή

Στο μοντέλο του Campello de Souza το οποίο χρησιμοποιούμε σε αυτή την εργασία εμπλέκονται δύο είδη κυττάρων. Τη συγκέντρωση του ενός από αυτά τα δύο είδη δηλαδή τα CD8 κύτταρα δεν είναι εύκολο να τη μετρήσουμε πειραματικά. Η κατασκευή ενός παρατηρητή για τη μη μετρούμενη μεταβλητή έχει δύο χρησιμότητες. Πρώτον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να γίνει έλεγχος κλειστού βρόχου και δεύτερον, η γνώση της τιμής αυτής μπορεί να βοηθήσει κάποιο γιατρό να προσδιορίσει ο ίδιος τη δοσολογία και να ξέρει την εξέλιξη μιας παραμέτρου που δεν είναι εύκολο να μετρηθεί.

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζουμε ένα παρατηρητή από τη βιβλιογραφία [7] και στη συνέχεια κατασκευάζουμε ένα παρατηρητή πρώτης τάξης. Τέλος, συγκρίνουμε τους δύο παρατηρητές ως προς τα διάφορα χαρακτηριστικά τους.

4.1 Παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios

4.1.1 Παρατηρητές με γραμμική δυναμική σφάλματος

Η κατασκευή παρατηρητών για μη γραμμικά συστήματα της μορφής:

$$\begin{aligned}\dot{z} &= Az + k(Cz) \\ y &= Cz\end{aligned}$$

με (A, C) παρατηρήσιμο, μπορεί να αναχθεί άμεσα στη σχεδίαση ενός παρατηρητή για γραμμικό σύστημα. Πράγματι ο παρατηρητής:

$$\dot{\hat{z}} = A\hat{z} + k(y) + L(C\hat{z} - y)$$

έχει γραμμική δυναμική σφάλματος:

$$\dot{e} = \dot{\hat{z}} - \dot{z} = Ae + LCe = (A + LC)e$$

και συνεπώς το να γίνει το $e = 0$ ευσταθές σημείο ισορροπίας μπορεί να επιτευχθεί απλά τοποθετώντας τους πόλους.

Το πρόβλημα της γραμμικοποίησης του παρατηρητή [19],[17],[27] για ένα σύστημα της μορφής:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x) \\ y &= h(x)\end{aligned}$$

είναι η εύρεση ενός μετασχηματισμού $z = \phi(x)$ έτσι ώστε:

$$\dot{z} = \left[\frac{\partial \phi}{\partial x} f(x) \right]_{x=\phi^{-1}(z)} = Az + k(Cz)$$

$$h(\phi^{-1}(z)) = Cz$$

Μια αναγκαία και ικανή συνθήκη για την ύπαρξη λύσης στο πρόβλημα της γραμμικοποίησης του παρατηρητή μπορεί να βρεθεί στα [19] και [17].

4.1.2 Παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios

Για το σύστημα:

$$\dot{x}_1 = p_1(x_{10} - x_1) - p_2 x_1 x_3$$

$$\dot{x}_2 = p_3(x_{20} - x_2) + p_4 x_2 x_3$$

$$\dot{x}_3 = p_5 x_1 x_3 - p_6 x_2 x_3 - u$$

μετράμε μόνο τα x_1 και x_3 . Στην παράγραφο αυτή παρουσιάζουμε ένα παρατηρητή με γραμμική δυναμική σφάλματος, για το παραπάνω σύστημα που έχει κατασκευαστεί από τους Campos – Delgado και Palacios [7].

Παρατηρούμε ότι για την εκτίμηση του x_2 , το x_1 και το u μπορούν να θεωρηθούν εξωτερικά σήματα τα οποία είναι γνωστά και συνεπώς η δυναμική του x_1 μπορεί να αγνοηθεί. Με βάση την παραπάνω παρατήρηση οι μετασχηματισμένες μεταβλητές μπορεί να είναι δύο αντί για τρεις. Ο μετασχηματισμός που χρησιμοποιήθηκε είναι γραμμικός.

Λήμμα: 1. Θεωρούμε τον γραμμικό μετασχηματισμό:

$$T = \begin{bmatrix} 0 & p_6 & p_4 \\ p_5 & \frac{p_2 p_6}{p_4} & p_2 \end{bmatrix}$$

το σύστημα στις νέες μεταβλητές γράφεται στη μορφή:

$$\dot{z} = Az + \phi(u, y)$$

$$y = Cz.$$

2. Το ζευγάρι (A, C) είναι detectable.

3. Έστω το σύστημα που περιγράφεται από τις εξισώσεις:

$$\dot{\hat{z}} = A\hat{z} + \phi(u, y) + L(y - \hat{y})$$

$$\hat{y} = C\hat{z}$$

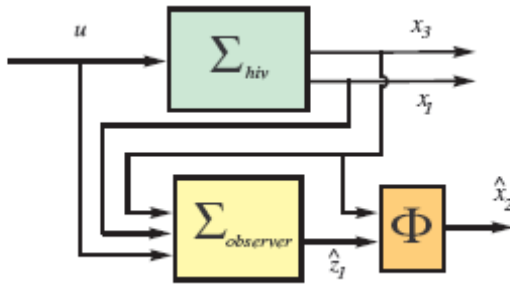
με μια επιλογή του L έτσι ώστε: $\Re(\lambda_i(A-LC)) < 0$.

Τότε για το σφάλμα ισχύει: $e = z - \hat{z} \rightarrow 0$. Το \hat{x}_2 που υπολογίζεται από την:

$$\hat{x}_2 = \frac{1}{p_6}(\hat{z}_1 - p_4 x_3)$$

συγκλίνει ασυμπτωτικά στο x_2 .

Σχηματικά ο παρατηρητής φαίνεται στο σχήμα 4.1:



Σχήμα 4.1: Σχηματική αναπαράσταση του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios

4.1.3 Αποτελέσματα προσομοίωσης του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios

Ο παρατηρητής έχει γνωστές παραμέτρους και η σχεδιαστική ελευθερία που έχουμε είναι η επιλογή του πίνακα L . Η επιλογή του γίνεται επιλέγοντας την επιθυμητή θέση των πόλων του πίνακα $A-LC$. Λόγω της μη παρατηρησιμότητας, ο ένας πόλος παραμένει στο $-p_3$ και μπορούμε να επιλέξουμε τη θέση του άλλου πόλου.

Κριτήριο για την επιλογή της θέσης στις οποίες θα τοποθετηθούν οι πόλοι είναι εκτός της ταχύτητας σύγκλισης και ο θόρυβος των μετρήσεων. Μια πρακτική παρατήρηση από τις προσομοιώσεις είναι ότι όσο λιγότερο απομακρύνουμε τους πόλους από το μηδέν τόσο λιγότερο ενισχύεται ο θόρυβος των μετρήσεων.

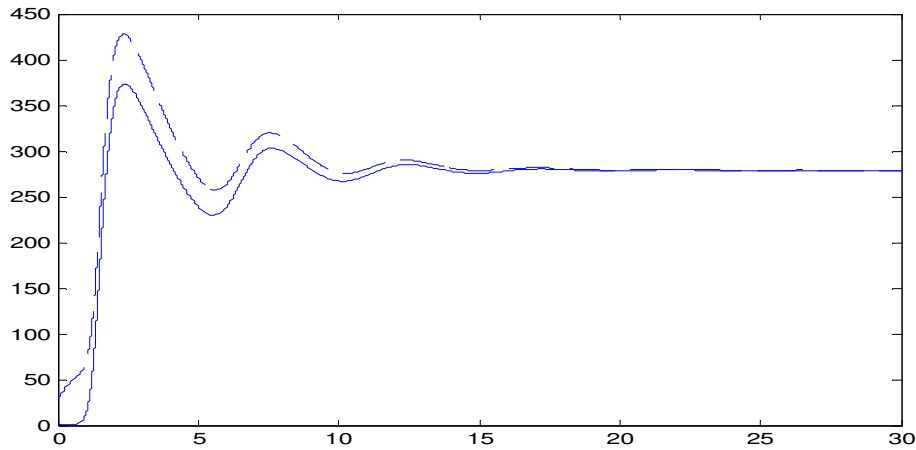
Η προσομοίωση έγινε με τις τιμές των παραμέτρων όπως δίνονται από το [6]:

$$p_1 = 0,25 \quad p_2 = 50 \cdot 10^{-7} \quad p_3 = 0,25 \quad p_4 = 10 \cdot 10^{-7} \quad p_5 = 0,01 \quad p_6 = 0,01$$

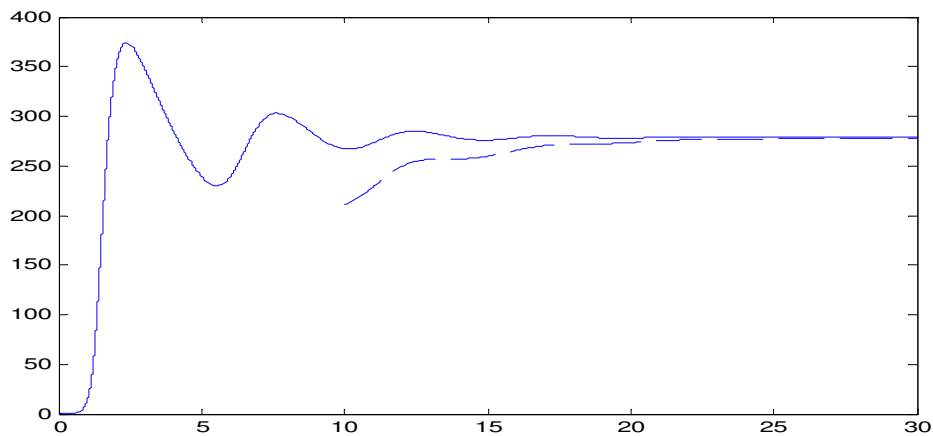
$$p_6 = 0,0045 \quad x_{10} = 1000 \quad \text{και} \quad x_{20} = 550$$

Για αυτές τις τιμές μια λογική επιλογή για την θέση στην οποία θα τοποθετήσουμε τους πόλους είναι η $[-0,25 \ -1]$ (στην αντίστοιχη περίπτωση στο [7] οι πόλοι έχουν τοποθετηθεί στη θέση $[-0,25 \ -8,76 \cdot 10^7]$).

Στην πρώτη προσομοίωση παρατηρητής αρχίζει να παίρνει δεδομένα από την αρχή.



Στην επόμενη προσομοίωση ο παρατηρητής ξεκινά να παίρνει δεδομένα τη χρονική στιγμή 10 (χρόνια).



4.2 Κατασκευή παρατηρητή πρώτης τάξης

Στην παράγραφο αυτή κατασκευάζεται ένας παρατηρητής πρώτης τάξης για τις εξισώσεις του μοντέλου του Campello de Souza. Αρχικά παρουσιάζεται η ιδέα για την κατασκευή του παρατηρητή και γενικεύεται σε μια αρκετά ειδική κατηγορία συστημάτων (πιθανόν να γενικεύεται και περισσότερο). Στη συνέχεια εφαρμόζεται στο μοντέλο του Campello de Souza και τέλος δοκιμάζεται με χρήση κάποιων προσομοιώσεων.

4.2.1 Κατασκευή παρατηρητή

Η ιδέα για την κατασκευή του παρατηρητή προέρχεται από την κατασκευή εκτιμητή για μια σταθερή παράμετρο για συστήματα της μορφής:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= x_1 x_2 + u(t) \\ \dot{x}_2 &= 0\end{aligned}$$

Στο σύστημα αυτό εκτιμάμε την σταθερή παράμετρο x_2 , υπό τη προϋπόθεση ότι το $u(t)$ είναι τέτοιο ώστε να ισχύει: $x_1(t) > \varepsilon > 0$.

Μπορούμε να βρούμε έναν εκτιμητή ως εξής:

$$\dot{\hat{x}}_2 = K(\dot{x}_1 - x_1 \hat{x}_2 - u)$$

Πράγματι:

$$\dot{e} = \dot{x}_2 - \dot{\hat{x}}_2 = -Kx_1(x_2 - \hat{x}_2) = -Kx_1 e$$

Η μορφή αυτή του εκτιμητή χρησιμοποιεί το σήμα: $\dot{x}_1(t)$ το οποίο δεν είναι διαθέσιμο. Ο εκτιμητής μπορεί να τροποποιηθεί ως εξής:

$$\begin{aligned}\dot{\xi} &= -K(x_1(\xi + Kx_1) + u) \\ \hat{x}_2 &= \xi + Kx_1\end{aligned}$$

Έστω τώρα η περίπτωση που το x_2 μεταβάλλεται με γνωστό τρόπο δηλαδή έχουμε:

$$\dot{x}_2 = f(x_1, u).$$

Τότε ο παρατηρητής μπορεί να τροποποιηθεί ως εξής:

$$\begin{aligned}\dot{\xi} &= -K(x_1(\xi + Kx_1) + u) + f(x_1, u) \\ \hat{x}_2 &= \xi + Kx_1\end{aligned}$$

Ο παρατηρητής που κατασκευάστηκε μπορεί να γενικευτεί σε μια ειδική κατηγορία συστημάτων (στην περίπτωση που το \dot{x}_2 εξαρτάται από το x_2 γραμμικά και ισχύει και μια επιπλέον συνθήκη) όπως φαίνεται στο παρακάτω λήμμα:

Λήμμα: Έστω ένα σύστημα της μορφής:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_{11}(x_1)x_2 + f_{12}(x_1, u) \\ \dot{x}_2 &= f_{21}(x_1)x_2 + f_{22}(x_1, u)\end{aligned}$$

Έστω επίσης ότι υπάρχει μια σταθερά K τέτοια ώστε να ισχύει:

$$f_{21}(x_1) - Kf_{11}(x_1) < -\varepsilon < 0 \quad \text{για όλα τα } x_1$$

Τότε για τον παρατηρητή:

$$\begin{aligned}\dot{\xi} &= f_{21}(x_1)(\xi + Kx_1) + f_{22}(x_1, u) - K(f_{11}(x_1)(\xi + Kx_1) + f_{12}(x_1, u)) \\ \hat{x}_2 &= \xi + Kx_1\end{aligned}$$

ισχύει: $e = x_2 - \hat{x}_2 \rightarrow 0$

Απόδειξη:

Για το σφάλμα έχουμε:

$$\begin{aligned}\dot{e} &= \dot{x}_2 - \dot{\hat{x}}_2 = f_{21}(x_1)x_2 + f_{22}(x_1, u) - f_{21}(x_1)(\xi + Kx_1) - f_{22}(x_1, u) + \\ &+ K(f_{11}(x_1)(\xi + Kx_1) + f_{12}(x_1, u)) - K(f_{11}(x_1)x_2 + f_{12}(x_1, u)) \\ \dot{e} &= f_{21}(x_1)(x_2 - \hat{x}_2) + K(f_{11}(x_1)\hat{x}_2 - f_{11}(x_1)x_2) \\ \dot{e} &= (f_{21}(x_1) - Kf_{11}(x_1))e < -\varepsilon e\end{aligned}$$

Και συνεπώς το σφάλμα τείνει στο μηδέν πιο γρήγορα από την $e^{-\varepsilon t}$

◇

4.2.2 Εφαρμογή στο μοντέλο Campello de Souza

Για το μοντέλο του Campello de Souza σχεδιάζουμε ένα μη γραμμικό παρατηρητή μειωμένης τάξης με βάση τα παραπάνω. Το μοντέλο είναι:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= -p_1x_1 - p_2(x_1 + x_{10})x_3 \\ \dot{x}_2 &= -p_3x_2 + p_4(x_2 + x_{20})x_3 \\ \dot{x}_3 &= x_3(p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20})) - u\end{aligned}$$

Πειραματικά είναι εύκολο να μετρήσουμε μόνο τα x_1 , x_3 . Κατασκευάζουμε ένα παρατηρητή που εκτιμάει ασυμπτωτικά το x_2 . Ξαναγράφουμε τις εξισώσεις 2 και 3 του παραπάνω συστήματος ως εξής:

$$\begin{aligned}\dot{x}_2 &= (p_4x_3 - p_3)x_2 + p_4x_{20}x_3 \\ \dot{x}_3 &= -p_6x_2x_3 + f(x_1, x_3, u)\end{aligned}$$

όπου :

$$f(x_1, x_3, u) = x_3(p_5(x_1 + x_{10}) - p_6x_{20}) - u$$

Λήμμα: Η έξοδος του συστήματος:

$$\begin{aligned}\dot{\xi} &= (p_4x_3 - p_3)(Kx_3 + \xi) + p_4x_{20}x_3 + K[p_6x_3(Kx_3 + \xi) - f(x_1, x_3, u)] \\ \hat{x}_2 &= Kx_3 + \xi\end{aligned}$$

προσεγγίζει ασυμπτωτικά το x_2 για $K < -p_4 / p_6$.

Απόδειξη:

$$\begin{aligned}\dot{e} &= \dot{x}_2 - \dot{\hat{x}}_2 = (p_4x_3 - p_3)x_2 + p_4x_{20}x_3 - K(-p_6x_2x_3 + f(x_1, x_3, u)) - \\ &- (p_4x_3 - p_3)(Kx_3 + \xi) - p_4x_{20}x_3 - K[p_6x_3(Kx_3 + \xi) - f(x_1, x_3, u)]\end{aligned}$$

$$\dot{e} = (p_4 x_3 - p_3)e + K p_6 x_2 x_3 - K p_6 x_3 \hat{x}_2 \Leftrightarrow$$

$$\dot{e} = [(p_4 + K p_6) x_3 - p_3]e$$

Άρα $e \rightarrow 0$ πιο γρήγορα από την $e(0)e^{-p_3 t}$.

◇

4.2.3 Προσομοίωση του παρατηρητή πρώτης τάξης

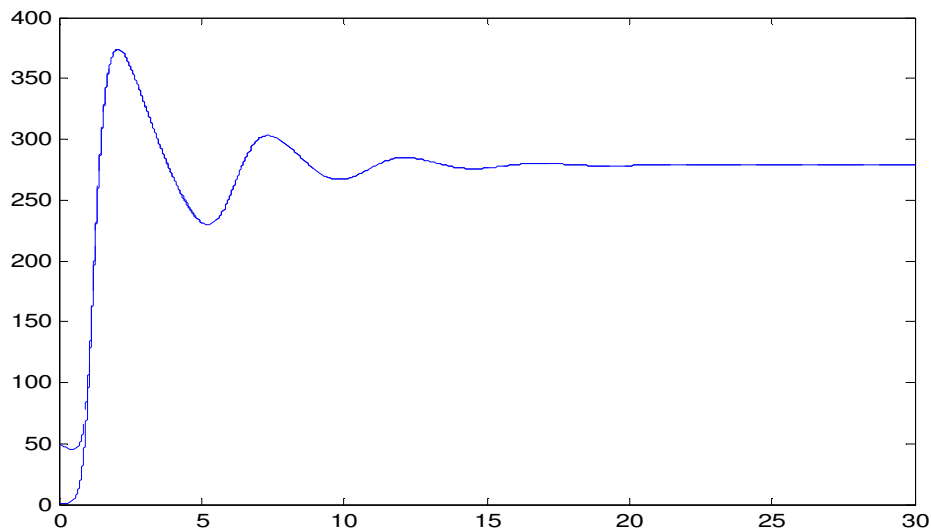
Η ταχύτητα του παρατηρητή καθορίζεται από το K αλλά πολύ μεγάλες (σε απόλυτη τιμή) τιμές του K ενισχύουν το θόρυβο.

Η προσομοίωση έγινε με τις τιμές των παραμέτρων όπως δίνονται από το [6]:

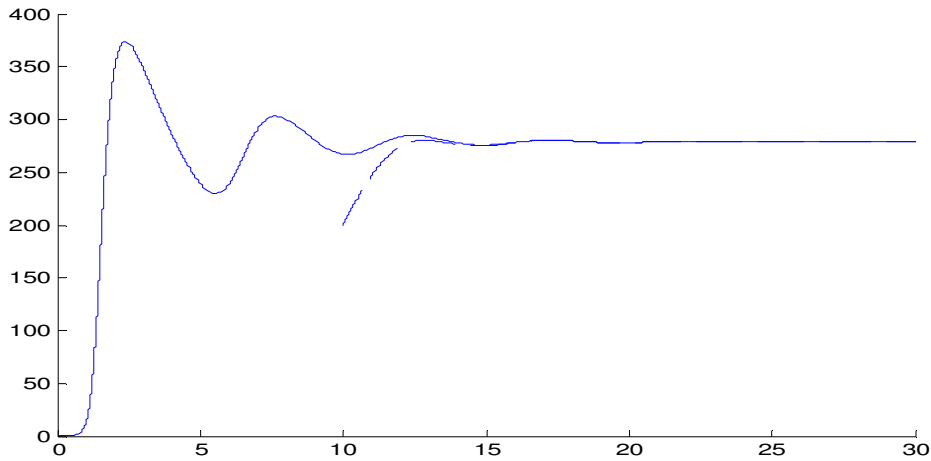
$$p_1 = 0,25 \quad p_2 = 50 \cdot 10^{-7} \quad p_3 = 0,25 \quad p_4 = 10 \cdot 10^{-7} \quad p_5 = 0,01 \quad p_6 = 0,01$$

$$p_6 = 0,0045 \quad x_{10} = 1000 \quad \text{και} \quad x_{20} = 550$$

Στην ακόλουθη εικόνα ο παρατηρητής αρχίζει να παίρνει δεδομένα τη χρονική στιγμή μηδέν.



Στο επόμενο σχήμα ο παρατηρητής αρχίζει να παίρνει δεδομένα τη χρονική στιγμή 10 (χρόνια)

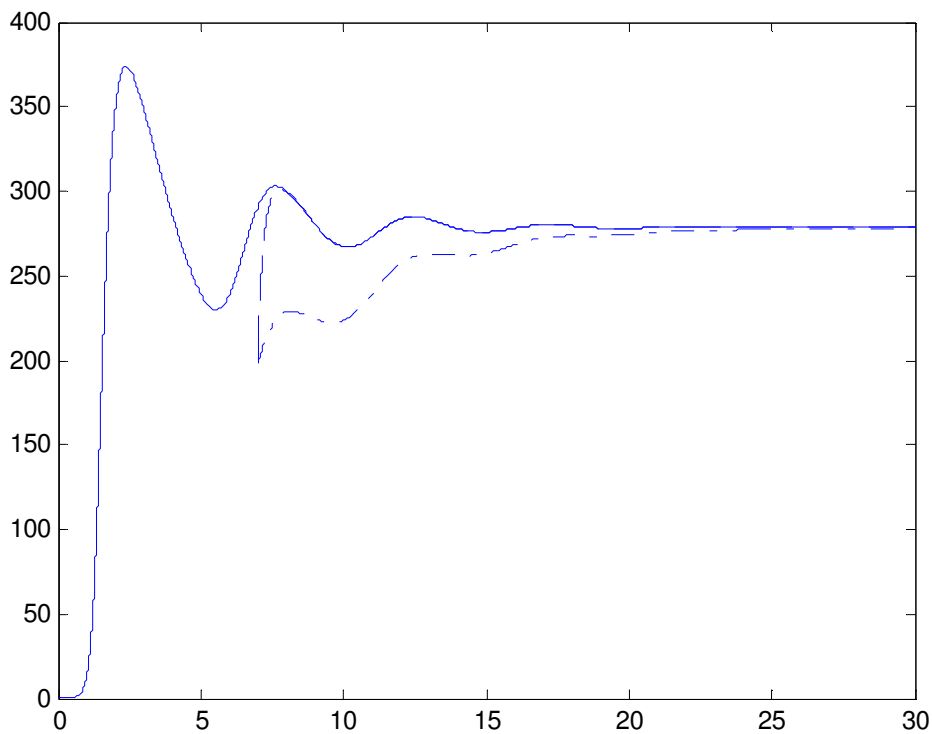


4.3 Σύγκριση των παρατηρητών

Στην παράγραφο αυτή θα συγκρίνουμε τον παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios με τον παρατηρητή τάξης ένα που κατασκευάστηκε με τα εξής κριτήρια:

1. Ταχύτητα σύγκλισης
2. Συμπεριφορά ως προς το θόρυβο
3. Σφάλμα σε μόνιμη κατάσταση όταν δεν γνωρίζουμε ακριβώς τις τιμές των παραμέτρων.

Όσον αφορά την ταχύτητα σύγκλισης ο παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios έχει γραμμική δυναμική σφάλματος με τον ένα πόλο σταθερό στο $-p_3$. Άρα η ταχύτητα με την οποία το σφάλμα τείνει στο μηδέν δεν μπορεί να είναι μεγαλύτερη από το $e^{-p_3 t}$. Ο παρατηρητής τάξης ένα έχει δυναμική σφάλματος $\dot{e} = [(p_4 + Kp_6)x_3 - p_3]e$. Άρα αφού $x_3 \geq 0$, για όλες τις τιμές του $K < -p_4 / p_6$ θα συγκλίνει πιο γρήγορα στην πραγματική τιμή του x_2 . Επίσης, η παρατήρηση συνήθως αρχίζει όταν έχουμε κάποια μεγάλη τιμή του x_3 . Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται μια σύγκριση των δύο παρατηρητών με $K = -0.05$. Η λειτουργία του παρατηρητή ξεκινάει τη χρονική στιγμή 7.



Παρατηρούμε ότι υπάρχει η δυνατότητα για πιο γρήγορη σύγκλιση με χρήση του παρατηρητή πρώτης τάξης.

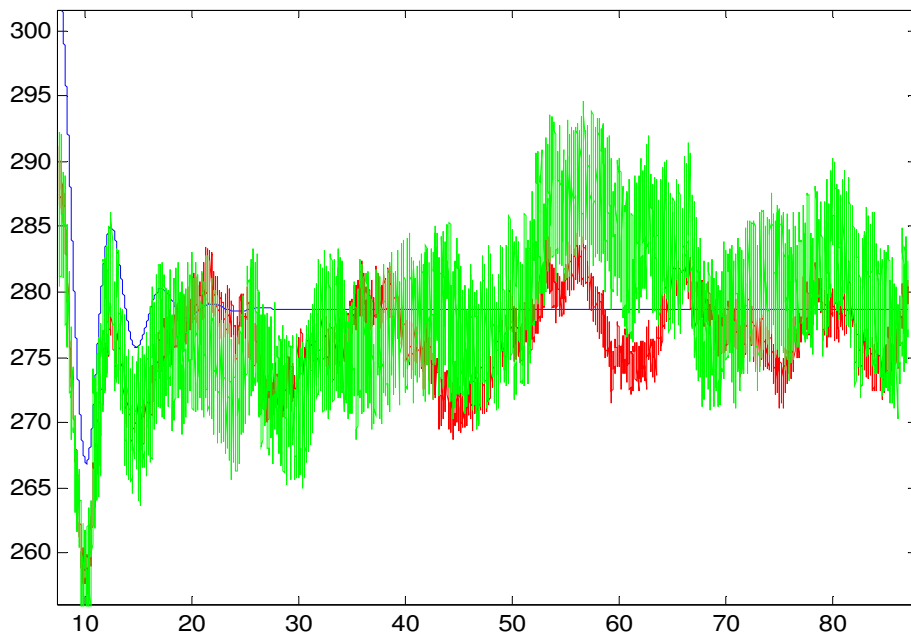
Εξετάζουμε τώρα τη συμπεριφορά ως προς το θόρυβο. Όπως είναι γνωστό οι παρατηρητές με υψηλά κέρδη κάνουν μια κατά προσέγγιση διαφορίση. Δηλαδή όσο πιο μεγάλα είναι τα κέρδη, τόσο πιο πολύ ενισχύεται ο θόρυβος. Συνεπώς είναι λογικό να συγκρίνουμε τη συμπεριφορά των παρατηρητών ως προς το θόρυβο όταν έχουν την ίδια ταχύτητα σύγκλισης.

Στο επόμενο σχήμα οι δύο παρατηρητές λειτουργούν από τη χρονική στιγμή 7 (χρόνια) και παίρνουν στις εισόδους τους σήματα της μορφής:

$$x_1^{meas} = x_1(1 + r_1)$$

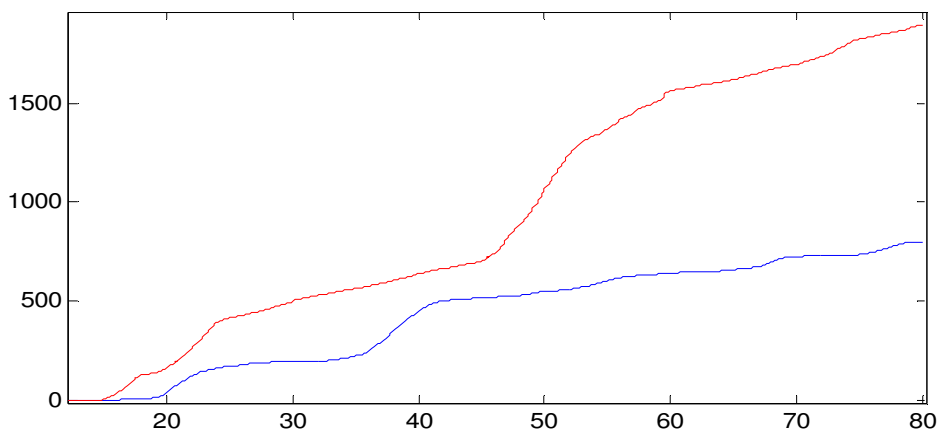
$$x_3^{meas} = x_3(1 + r_2)$$

όπου x_1^{meas} και x_3^{meas} οι μετρούμενες τιμές των x_1 και x_3 και r_i είναι τυχαίες μεταβλητές με ομοιόμορφη κατανομή στο $[-0.3, 0.3]$. Οι μετρήσεις θεωρείται ότι λαμβάνονται μια φορά την εβδομάδα.



Με πράσινο χρώμα είναι η απόκριση του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios και με κόκκινο είναι η απόκριση του παρατηρητή πρώτης τάξης. Οι προσομοιώσεις αυτές αποτελούν μόνο μια ένδειξη καθώς η χρονική κλίμακα είναι χρόνια και δεν υπάρχει πιθανότητα να εκπροσωπούν κάποιες πραγματικές μετρήσεις.

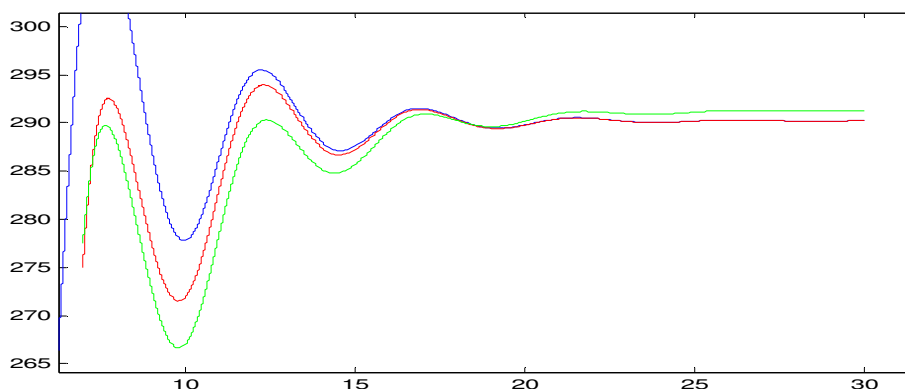
Οι παρατηρητές είναι αρκετά παρεμφερείς όσον αφορά τη συμπεριφορά ως προς το θόρυβο. Για μια πιο ακριβή εικόνα λαμβάνουμε το συνολικό τετραγωνικό σφάλμα στη μόνιμη κατάσταση: $\int_{t_{in}}^{t_{fin}} (x_2 - \hat{x}_2)^2 dt$. Στο επόμενο σχήμα φαίνονται οι ποσότητες αυτές ως προς το χρόνο με αρχικό χρόνο 15 (χρόνια) μετά από την έναρξη λειτουργίας του παρατηρητή.



Με μπλε χρώμα είναι ο παρατηρητής πρώτης τάξης ενώ με κόκκινο ο παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios. Παρατηρούμε ότι η διαφορά τους σχετικά με το θόρυβο είναι μικρή.

Στη συνέχεια ελέγχουμε τη συμπεριφορά των παρατηρητών όταν μια παράμετρος διαφέρει λίγο από την θεωρούμενη ως πραγματική τιμή της. Για τις παραμέτρους p_1 και p_2 ο παρατηρητής πρώτης τάξης δεν επηρεάζεται αφού χρησιμοποιεί κατευθείαν τη μέτρηση του x_1 .

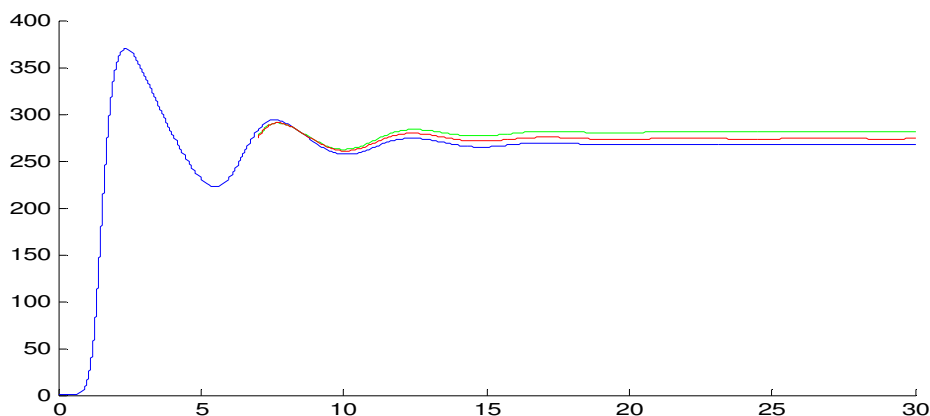
Αν η παράμετρος p_1 είναι 5% μεγαλύτερη από αυτή που πιστεύουμε οι παρατηρητές έχουν τις εξής εξόδους:



όπου με πράσινο χρώμα είναι η έξοδος του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios με κόκκινο είναι ο παρατηρητής πρώτης τάξης και με μπλε η πραγματική απόκριση. Παρατηρούμε ότι όπως αναμενόταν ο παρατηρητής πρώτης τάξης συγκλίνει ενώ αυτός των Campos – Delgado και Palacios όχι.

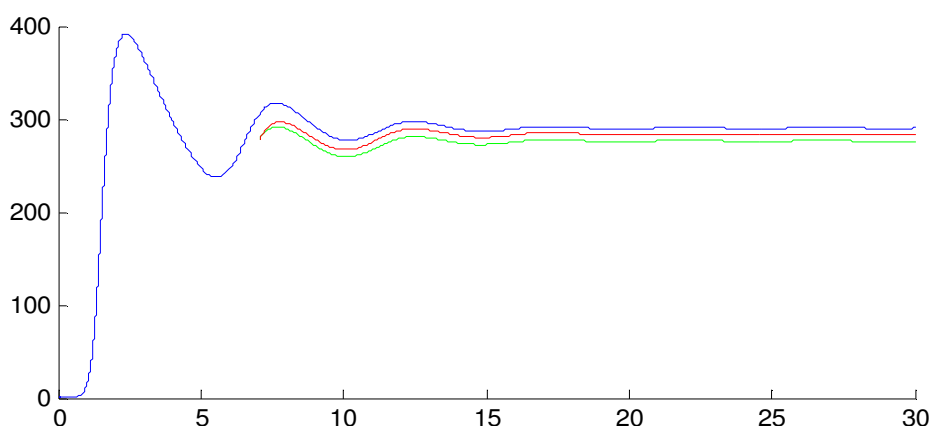
Το ίδιο ακριβώς ισχύει και αν η τιμή του p_1 είναι μικρότερη από την ονομαστική. Επίσης για μια διαφορετική τιμή των p_1 και p_2 ο παρατηρητής πρώτης τάξης συγκλίνει ακριβώς.

Οι αποκρίσεις των παρατηρητών, αν η παράμετρος p_3 είναι 5% μεγαλύτερη από την ονομαστική, είναι:



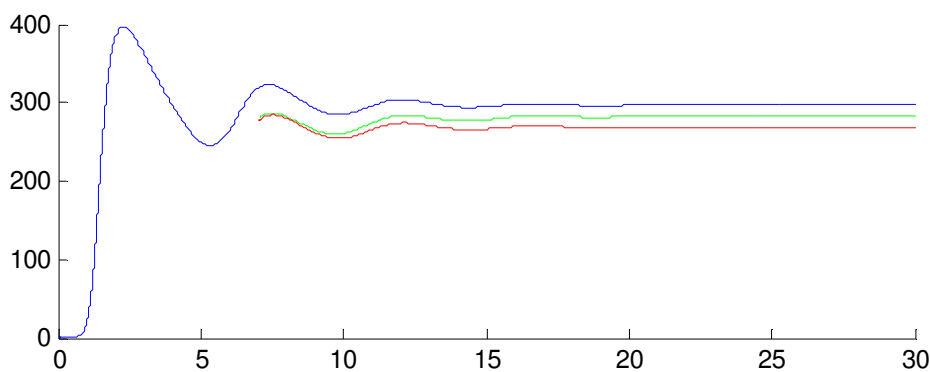
όπου με πράσινο χρώμα είναι η έξοδος του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios, με κόκκινο είναι ο παρατηρητής πρώτης τάξης και με μπλε η πραγματική απόκριση. Παρατηρούμε ότι ο παρατηρητής πρώτης τάξης έχει μικρότερο σφάλμα από αυτό του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios. Όμοια είναι και η περίπτωση που ο όρος p_3 είναι μικρότερος.

Αν ο όρος p_4 είναι 5% μεγαλύτερος από την ονομαστική τιμή του, οι παρατηρητές έχουν αποκρίσεις:



όπου με πράσινο χρώμα είναι η έξοδος του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios, με κόκκινο είναι ο παρατηρητής πρώτης τάξης και με μπλε η πραγματική απόκριση. Παρατηρούμε ότι ο παρατηρητής πρώτης τάξης έχει μικρότερο σφάλμα από αυτό των Campos – Delgado και Palacios. Όμοια είναι και η περίπτωση που ο όρος p_4 είναι μικρότερος.

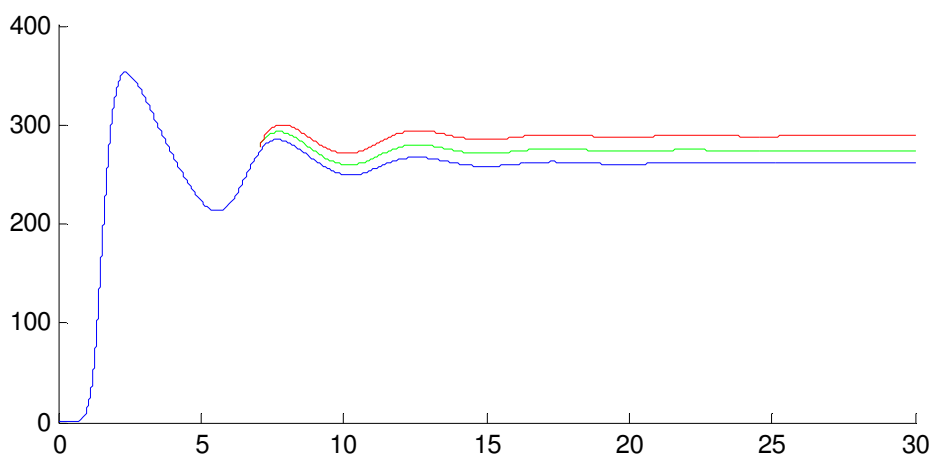
Αν ο όρος p_5 είναι 5% μεγαλύτερος από την ονομαστική τιμή του, οι παρατηρητές έχουν αποκρίσεις:



όπου με πράσινο χρώμα είναι η έξοδος του παρατηρητή των Campos – Delgado και Palacios, με κόκκινο είναι ο παρατηρητής πρώτης τάξης και με μπλε η πραγματική απόκριση. Παρατηρούμε ότι ο παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios έχει

μικρότερο σφάλμα από αυτόν της πρώτης τάξης. Όμοια είναι και η περίπτωση που ο όρος p_5 είναι μικρότερος.

Αν ο όρος p_6 είναι 5% μεγαλύτερος από την ονομαστική τιμή του, οι παρατηρητές έχουν αποκρίσεις:



Παρατηρούμε ότι ο παρατηρητής των Campos – Delgado και Palacios έχει μικρότερο σφάλμα από αυτόν της πρώτης τάξης. Όμοια είναι και η περίπτωση που ο όρος p_6 είναι μικρότερος.

Παρατηρούμε, ότι συνολικά οι δύο παρατηρητές έχουν παρόμοια συμπεριφορά όσον αφορά την άγνοια των παραμέτρων με εξαίρεση την άγνοια των παραμέτρων p_1 και p_2 από την οποία ο παρατηρητής πρώτης τάξης δεν επηρεάζεται.

Συνοψίζοντας:

1. Αναφορικά με την ταχύτητα ο παρατηρητής πρώτης τάξης μπορεί να γίνει πολύ πιο γρήγορος από αυτόν των Campos – Delgado και Palacios.
2. Από άποψη θορύβου οι δύο παρατηρητές έχουν παρεμφερή συμπεριφορά
3. Σε σχέση με την άγνοια των παραμέτρων του μοντέλου οι δύο παρατηρητές έχουν παρεμφερή συμπεριφορά, με εξαίρεση την άγνοια των παραμέτρων p_1 και p_2 από την οποία ο παρατηρητής πρώτης τάξης δεν επηρεάζεται

Κεφάλαιο 5: Έλεγχος με χρήση γραμμικοποίησης με ανατροφοδότηση κατάστασης

Στο κεφάλαιο αυτό θα γραμμικοποιήσουμε με ανατροφοδότηση κατάστασης το μοντέλο Campello de Souza. Στη συνέχεια θα οδηγήσουμε την κατάσταση του συστήματος στο μηδέν αναγκάζοντας το σύστημα να ακολουθήσει μια τροχιά στο μετασχηματισμένο χώρο. Τέλος, η μέθοδος αυτή αλλά και κάποιες πιο πρακτικές υλοποιήσεις του σχήματος ελέγχου αυτού δοκιμάζονται με προσομοιώσεις. Η γραμμικοποίηση με ανατροφοδότηση κατάστασης έχει χρησιμοποιηθεί και στα [1] και [2], για άλλα μοντέλα ενώ στο μοντέλο Campello de Souza έχει κατασκευαστεί ένας ελεγκτής με χρήση γραμμικοποίησης εισόδου εξόδου με ανατροφοδότηση κατάστασης στο [26].

5.1 Γραμμικοποίηση με ανατροφοδότηση κατάστασης

Το πρόβλημα της γραμμικοποίησης με ανατροφοδότηση για ένα σύστημα αφορά την εύρεση ενός μετασχηματισμού και μιας ανατροφοδότησης έτσι ώστε το σύστημα να έλθει σε γραμμική μορφή.

Για την ακριβέστερη διατύπωση του προβλήματος και για τη διατύπωση κριτηρίων για την επιλυσιμότητά του θα χρειαστούμε κάποιους ορισμούς και συμβολισμούς από τη διαφορική γεωμετρία [3],[16],[29],[17].

Μια συνάρτηση $\Phi : D \rightarrow R^n$ λέγεται diffeomorphism αν είναι 1-1 και οι Φ και Φ^{-1} είναι διαφορίσιμες άπειρες φορές.

Η παράγωγος Lie μιας πραγματικής συνάρτησης $\lambda(x)$ στην κατεύθυνση ενός διανυσματικού πεδίου $f(x)$ είναι:

$$L_f \lambda(x) = \frac{\partial \lambda(x)}{\partial x} f(x).$$

Η δεύτερη, τρίτη κ.λπ. παράγωγος μιας πραγματικής συνάρτησης $\lambda(x)$ στην κατεύθυνση ενός διανυσματικού πεδίου $f(x)$ συμβολίζεται:

$$L_f^k \lambda(x) = \frac{\partial (L_f^{k-1} \lambda(x))}{\partial x} f(x) \text{ με } L_f^0 \lambda(x) = \lambda(x)$$

Το Lie bracket μεταξύ δύο διανυσματικών πεδίων $f(x)$ και $g(x)$ συμβολίζεται με $[f, g](x)$ και ορίζεται ως:

$$[f, g](x) = \frac{\partial g}{\partial x} f(x) - \frac{\partial f}{\partial x} g(x)$$

όπου $\frac{\partial g}{\partial x}$ και $\frac{\partial f}{\partial x}$ οι Jacobians:

$$\frac{\partial f}{\partial x} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}.$$

Επίσης συμβολίζουμε με $ad_f^k g$ τα πολλαπλά Lie brackets του $g(x)$ με το $f(x)$.

Δηλαδή:

$$ad_f^k = [f, ad_f^{k-1} g] \text{ με } ad_f^0 g = g(x)$$

Distribution είναι μια συνάρτηση που σε κάθε σημείο του χώρου αντιστοιχεί έναν γραμμικό υπόχωρο. Συνήθως τα distributions παράγονται από κάποια διανυσματικά πεδία. Για παράδειγμα τα διανυσματικά πεδία f_1, \dots, f_d παράγουν το distribution:

$$\Delta(x) = \text{span}\{f_1(x), \dots, f_d(x)\}$$

Αν ισχύει $f_1(x), f_2(x) \in \Delta(x)$ για κάθε $x \Rightarrow [f_1, f_2] \in \Delta$, τότε το distribution $\Delta(x)$ λέγεται involutive.

Με βάση τους παραπάνω ορισμούς και συμβολισμούς, μπορούμε να διατυπώσουμε τον ορισμό του γραμμικοποιήσιμου συστήματος και ικανές και αναγκαίες συνθήκες γραμμικοποιησιμότητας ([19],[29],[17]).

Ορισμός [19] : Ένα σύστημα της μορφής

$$\dot{x} = f(x) + g(x)u$$

λέγεται γραμμικοποιήσιμο σε ένα domain D αν υπάρχει ένα diffeomorphism $T: D \rightarrow \mathbb{R}^n$ τέτοιο ώστε το $T(D)$ να περιέχει την αρχή και με την αλλαγή μεταβλητών $z = T(x)$ το σύστημα να γράφεται στη μορφή:

$$\dot{z} = Az + B\gamma(x)[u - a(x)]$$

με (A, B) ελέγξιμο και $\gamma(x) \neq 0$ για κάθε $x \in D$.

Μια αναγκαία και ικανή συνθήκη για να είναι ένα σύστημα γραμμικοποιήσιμο είναι:

Θεώρημα [19]: Ένα σύστημα της μορφής $\dot{x} = f(x) + g(x)u$ είναι γραμμικοποιήσιμο με ανατροφοδότηση κατάστασης αν και μόνο αν:

1. Ο πίνακας $G = [g(x) \quad ad_f g(x) \quad \dots \quad ad_f^{n-1} g(x)]$ έχει πλήρη βαθμό και
2. Το distribution $D = span\{g, ad_f g, \dots, ad_f^{n-2} g\}$ είναι involutive.

Αν ένα σύστημα είναι γραμμικοποιήσιμο, ένας μετασχηματισμός που το γραμμικοποιεί μπορεί να βρεθεί από τη λύση κάποιων μερικών διαφορικών εξισώσεων με χρήση της έννοιας του σχετικού βαθμού.

Ορισμός [19] : Ένα σύστημα στη μορφή:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x) + g(x)u \\ y &= h(x)\end{aligned}$$

έχει σχετικό βαθμό ρ με $1 \leq \rho \leq n$ σε μια περιοχή D αν :

$$L_g L_f^i h(x) = 0 \text{ για } i = 1, \dots, \rho - 2 \text{ και } L_g L_f^{\rho-1} h(x) \neq 0 \text{ για κάθε } x \in D$$

Στην περίπτωση που $L_g L_f^i h(x) = 0$ για $i = 0, \dots, n-1$ το σύστημα δεν έχει relative degree.

Οι μερικές διαφορικές εξισώσεις μπορούν να βρεθούν από την επόμενη πρόταση:

Πρόταση [19]: Έστω ένα σύστημα στη μορφή $\dot{x} = f(x) + g(x)u$ και έστω ότι υπάρχει μία συνάρτηση $h(x)$ η οποία να έχει σχετικό βαθμό n ως έξοδος του συστήματος. Τότε με την αλλαγή μεταβλητής:

$$z = T(x) = \begin{bmatrix} h(x) \\ \dots \\ L_f^{n-1} h(x) \end{bmatrix}$$

το σύστημα έρχεται στη μορφή:

$$\dot{z} = A_C z + B_C \gamma(x)[u - a(x)] \text{ όπου:}$$

$$A_C = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 1 \\ 0 & 0 & \dots & & 0 \end{bmatrix}, B_C = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

και συνεπώς το σύστημα είναι γραμμικοποιήσιμο με ανατροφοδότηση κατάστασης. Αντίστροφα αν ένα σύστημα στη μορφή $\dot{x} = f(x) + g(x)u$ είναι γραμμικοποιήσιμο με ανατροφοδότηση κατάστασης τότε υπάρχει μια συνάρτηση $h(x)$ η οποία να έχει σχετικό βαθμό n ως έξοδος του συστήματος.

5.2 Γραμμικοποίηση του μοντέλου

Στην παράγραφο αυτή θα δείξουμε ότι το μοντέλο Campello de Souza είναι γραμμικοποιήσιμο με ανατροφοδότηση κατάστασης και θα προσδιορίσουμε ένα μετασχηματισμό ο οποίος φέρνει το σύστημα στην επιθυμητή μορφή.

Το μοντέλο :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -p_1 x_1 - p_2 (x_1 + x_{10}) x_3 \\ \dot{x}_2 &= -p_3 x_2 + p_4 (x_2 + x_{20}) x_3 \\ \dot{x}_3 &= x_3 (p_5 (x_1 + x_{10}) - p_6 (x_2 + x_{20})) - u \end{aligned}$$

γράφεται:

$$\dot{x} = f(x) + g(x)u$$

$$\text{όπου: } f(x) = \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ f_3(x) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -p_1 x_1 - p_2 (x_1 + x_{10}) x_3 \\ -p_3 x_2 + p_4 (x_2 + x_{20}) x_3 \\ x_3 [p_5 (x_1 + x_{10}) - p_6 (x_2 + x_{20})] \end{bmatrix} \text{ και } g(x) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \end{bmatrix}$$

Λήμμα: Υπάρχει κάποιο domain στο οποίο το μοντέλο αυτό είναι γραμμικοποιήσιμο με ανατροφοδότηση κατάστασης.

Απόδειξη:

Σύμφωνα με το θεώρημα της προηγούμενης παραγράφου θα πρέπει να ισχύουν:

1. Το distribution $D = \{g, ad_f g\}$ είναι involutive.

Πράγματι:

$$ad_f g = \frac{\partial g}{\partial x} f - \frac{\partial f}{\partial x} g = - \begin{bmatrix} -p_1 - p_2 x_3 & 0 & -p_2(x_1 + x_{10}) \\ 0 & -p_3 + p_4 x_3 & p_4(x_2 + x_3) \\ p_5 x_3 & -p_6 x_3 & p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} -p_2(x_1 + x_{10}) \\ p_4(x_2 + x_{20}) \\ p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20}) \end{bmatrix}$$

και συνεπώς:

$$[g, ad_f g] = \frac{\partial ad_f g}{\partial x} g - \frac{\partial g}{\partial x} ad_f g = \begin{bmatrix} -p_2 & 0 & 0 \\ 0 & p_4 & 0 \\ p_5 & -p_6 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

2. Ο πίνακας $G(x) = [g(x) | ad_f g | ad_f^2 g]$ είναι μη ιδιάζων σε κάποια περιοχή. Πράγματι:

$$ad_f^2 g = \frac{\partial ad_f g}{\partial x} f - \frac{\partial f}{\partial x} ad_f g = \begin{bmatrix} -p_2 & 0 & 0 \\ 0 & p_4 & 0 \\ p_5 & -p_6 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -p_1 x_1 - p_2(x_1 + x_{10})x_3 \\ -p_3 x_2 + p_4(x_2 + x_{20})x_3 \\ x_3 [p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20})] \end{bmatrix} -$$

$$- \begin{bmatrix} -p_1 - p_2 x_3 & 0 & -p_2(x_1 + x_{10}) \\ 0 & -p_3 + p_4 x_3 & p_4(x_2 + x_3) \\ p_5 x_3 & -p_6 x_3 & p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -p_2(x_1 + x_{10}) \\ p_4(x_2 + x_{20}) \\ p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20}) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} \left(\frac{p_1 x_1}{x_1 + x_{10}} + p_2 x_3 - p_1 - p_2 x_3 + p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20}) \right) p_2(x_1 + x_{10}) \\ \left(-\frac{p_3 x_2}{x_2 + x_{20}} + p_4 x_3 + p_3 - p_4 x_3 + p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20}) \right) p_4(x_2 + x_{20}) \\ * \end{bmatrix}$$

Η περιοχή στην οποία το σύστημα είναι γραμμικοποιήσιμο μπορεί να βρεθεί εκ των υστέρων. \diamond

Από την πρόταση της προηγούμενης παραγράφου υπάρχει μια συνάρτηση $y = h(x_1, x_2, x_3)$ η οποία ως έξοδος του συστήματος έχει σχετικό βαθμό 3. Ισοδύναμα θα πρέπει να ισχύουν οι μερικές διαφορικές εξισώσεις:

$L_g h = 0$, $L_g L_f h = 0$ και να ισχύει: $L_g L_f^2 h \neq 0$.

Η πρώτη από αυτές γράφεται:

$$\frac{\partial h}{\partial x_3} = 0 \Leftrightarrow h = h(x_1, x_2).$$

Η δεύτερη γράφεται:

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial L_f h}{\partial x_1} & \frac{\partial L_f h}{\partial x_2} & \frac{\partial L_f h}{\partial x_3} \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 \end{bmatrix} = 0 \Leftrightarrow \frac{\partial L_f h}{\partial x_3} = 0 \Leftrightarrow$$

$$\frac{\partial}{\partial x_3} \left(\frac{\partial h}{\partial x_1} [-p_1 x_1 - p_2 (x_1 + x_{10}) x_3] + \frac{\partial h}{\partial x_2} [-p_3 x_2 + p_4 (x_2 + x_{20}) x_3] \right) = 0 \Leftrightarrow$$

$$-\frac{\partial h}{\partial x_1} p_2 (x_1 + x_{10}) + \frac{\partial h}{\partial x_2} p_4 (x_2 + x_{20}) = 0$$

Αναζητούμε μια λύση στην ειδική μορφή:

$$h(x_1, x_2) = h_1(x_1) + h_2(x_2)$$

Πράγματι μια τέτοια λύση υπάρχει και είναι:

$$h(x_1, x_2) = \ln(x_1 + x_{10}) + \frac{p_2}{p_4} \ln(x_2 + x_{20})$$

Άρα αποδείξαμε ότι:

Ο μετασχηματισμός $z = T(x) = \begin{bmatrix} h(x) \\ L_f h(x) \\ L_f^2 h(x) \end{bmatrix}$ μετατρέπει το σύστημα στην επιθυμητή

μορφή:

$$\dot{z} = A_C z + B_C (\alpha(x) + \beta(x)u)$$

όπου A_C, B_C όπως στην προηγούμενη παράγραφο.

Υπολογίζουμε τον μετασχηματισμό $z = T(x)$

$$z_1 = h(x_1, x_2) = \ln(x_1 + x_{10}) + \frac{p_2}{p_4} \ln(x_2 + x_{20})$$

$$z_2 = \dot{z}_1 = -p_1 - \frac{p_2 p_3}{p_4} + p_1 x_{10} \frac{1}{x_1 + x_{10}} + \frac{p_2 p_3 x_{20}}{p_4} \frac{1}{x_2 + x_{20}}$$

$$\dot{z}_3 = \dot{z}_2 = p_1 x_{10} \frac{p_1 x_1 + p_2 (x_1 + x_{10}) x_3}{(x_1 + x_{10})^2} + \frac{p_2 p_3 x_{20}}{p_4} \frac{p_3 x_2 - p_4 (x_2 + x_{20}) x_3}{(x_2 + x_{20})^2}$$

Το μοντέλο στις μετασχηματισμένες μεταβλητές γράφεται:

$$\dot{z}_1 = z_2$$

$$\dot{z}_2 = z_3$$

$$\begin{aligned} \dot{z}_3 = & \frac{\partial z_3}{\partial x_1} \dot{x}_1 + \frac{\partial z_3}{\partial x_2} \dot{x}_2 + \frac{\partial z_3}{\partial x_3} \dot{x}_3 = \frac{p_1 x_{10}}{(x_1 + x_{10})^3} [p_1 x_{10} + f_1(x)] f_1(x) + \frac{p_2 p_3 x_{20}}{p_4 (x_2 + x_{20})^3} [p_3 x_{20} + f_2(x)] f_2(x) + \\ & + \left[\frac{p_1 p_2 x_{10}}{x_1 + x_{10}} - \frac{p_2 p_3 x_{20}}{x_2 + x_{20}} \right] x_3 (p_5 (x_1 + x_{10}) - p_6 (x_2 + x_{20})) - \left[\frac{p_1 p_2 x_{10}}{x_1 + x_{10}} - \frac{p_2 p_3 x_{20}}{x_2 + x_{20}} \right] u \end{aligned}$$

όπου f_1, f_2, f_3 οι συνιστώσες του διανυσματικού πεδίου f .

$$\text{Συμβολίζουμε : } \dot{z}_3 = \alpha(x) + \beta(x)u$$

Παρατηρούμε ότι η λύση των μερικών διαφορικών εξισώσεων δεν είναι μοναδική. Για παράδειγμα παρατηρούμε ότι η h_1 είναι λύση της εξίσωσης αν και μόνο αν η $h_2 = \exp(h_1)$ αποτελεί επίσης λύση της παραπάνω εξίσωσης. Πράγματι:

$$\xi_1 \frac{\partial h_2}{\partial \xi_1} = k \xi_2 \frac{\partial h_2}{\partial \xi_2} \Leftrightarrow \xi_1 \exp(h_1) \frac{\partial h_1}{\partial \xi_1} = k \xi_2 \exp(h_1) \frac{\partial h_1}{\partial \xi_2} \Leftrightarrow \xi_1 \frac{\partial h_1}{\partial \xi_1} = k \xi_2 \frac{\partial h_1}{\partial \xi_2}$$

όπου:

$$\xi_1 = x_1 + x_{10} \text{ και } \xi_2 = x_2 + x_{20}$$

Με αυτό τον τρόπο παρατηρούμε ότι και το:

$$h(\xi_1, \xi_2) = A \xi_1^c \xi_2^{cp_2/p_4}$$

είναι επίσης λύση των μερικών διαφορικών εξισώσεων. Ο μετασχηματισμός που προκύπτει με αυτό τον τρόπο όμως δίνει ακόμα πιο πολύπλοκες εξισώσεις.

5.3 Tracking

Στην προηγούμενη παράγραφο βρήκαμε ένα μετασχηματισμό που φέρνει το σύστημα στη μορφή:

$$\dot{z} = A_c z + B_c (\alpha(x) + \beta(x)u).$$

Στην παράγραφο αυτή, θα επιβάλλουμε στο σύστημα να ακολουθήσει μια επιθυμητή τροχιά η οποία συγκλίνει ασυμπτωτικά στο επιθυμητό σημείο ισορροπίας.

Το σύστημα με έλεγχο της μορφής $u = \frac{1}{\beta(x)}[-\alpha(x) + v]$ γίνεται:

$$\dot{z}_1 = z_2, \dot{z}_2 = z_3, \dot{z}_3 = v$$

Το σημείο ισορροπίας του αρχικού συστήματος το οποίο θέλουμε να συγκλίνουν ασυμπτωτικά οι λύσεις είναι:

$$x_1^{(e)} = x_2^{(e)} = x_3^{(e)} = 0$$

Το σημείο αυτό μετασχηματίζεται στο:

$$z_1^e = \ln(x_{10}) + \frac{p_2}{p_4} \ln(x_{20}), \quad z_2^e = z_3^e = 0.$$

Θα επιβάλλουμε στο σύστημα να ακολουθεί μια καμπύλη η οποία να τείνει ασυμπτωτικά στο επιθυμητό σημείο ισορροπίας (ακολουθούμε το [19]). Η τροχιά που ακολουθεί το σύστημα παράγεται από ένα φίλτρο της μορφής:

$$\begin{aligned} \dot{r}_1 &= r_2 \\ \dot{r}_2 &= r_3 \\ \dot{r}_3 &= -k_1 r_1 - k_2 r_2 - k_3 r_3 + k_1 w \end{aligned}$$

με w να τείνει στο 0 και αρχικές συνθήκες αυτές του μετασχηματισμένου συστήματος. Το σφάλμα $z - r$ έχει τη δυναμική:

$$\begin{aligned} \dot{e}_1 &= \dot{z}_1 - \dot{r}_1 = e_2 \\ \dot{e}_2 &= \dot{z}_2 - \dot{r}_2 = e_3 \\ \dot{e}_3 &= \dot{z}_3 - \dot{r}_3 = v + k_1 r_1 + k_2 r_2 + k_3 r_3 - k_1 w \end{aligned}$$

Θέτοντας:

$$v = -k_1 r_1 - k_2 r_2 - k_3 r_3 + k_1 w - k_e e$$

με $A_C - B_C k_e$ Hurwitz έχουμε $e \rightarrow 0$.

Το σήμα w μπορεί να παραχθεί από ένα σύστημα της μορφής: $\dot{w} = -s(t)w$, $w(0) = z_1(0)$ με $p_1, p_3 < s(t)$.

5.4 Αποτελέσματα προσομοίωσης και πρακτικές υλοποιήσεις

Στην παράγραφο αυτή, παρουσιάζονται κάποιες προσομοιώσεις τόσο του σχήματος ελέγχου που παρουσιάστηκε πιο πάνω όσο και κάποιων πρακτικών τροποποιήσεων.

5.4.1 Αποτελέσματα προσομοίωσης

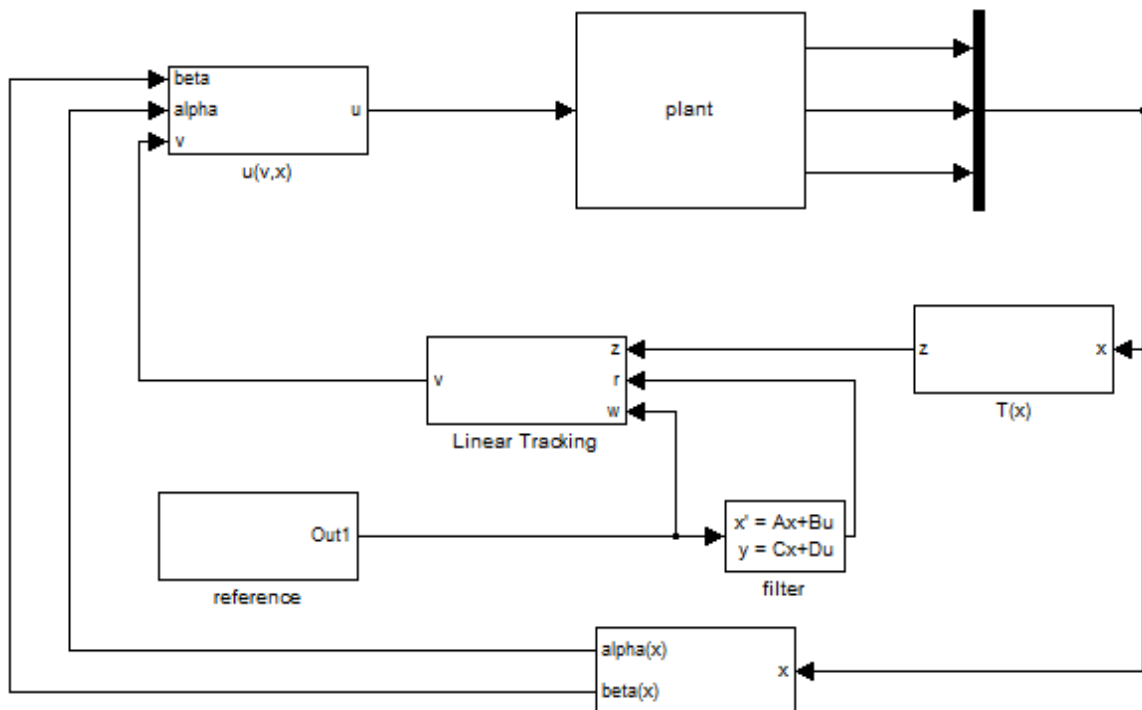
Το βασικό διάγραμμα του ελέγχου φαίνεται στο σχήμα 5.1.

Στα παρακάτω σχήματα φαίνονται οι αποκρίσεις των μεταβλητών του συστήματος στις αρχικές και μετασηματισμένες συντεταγμένες, η είσοδος ελέγχου και η χρονική μεταβολή του σήματος αναφοράς. Υποθέτουμε επίσης ότι ο έλεγχος ξεκινάει τη χρονική στιγμή 10 (χρόνια).

Η προσομοίωση έγινε με τις τιμές των παραμέτρων όπως δίνονται από το [6]:

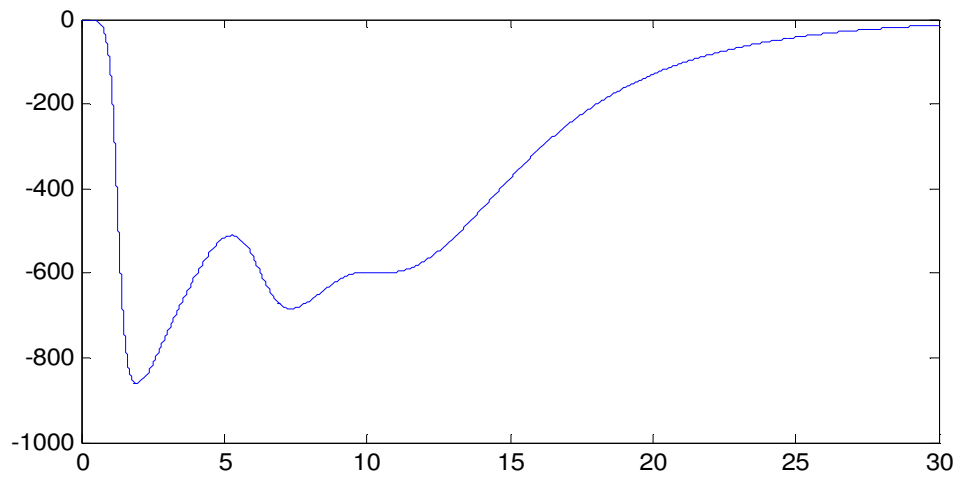
$$p_1 = 0,25 \quad p_2 = 50 \cdot 10^{-7} \quad p_3 = 0,25 \quad p_4 = 10 \cdot 10^{-7} \quad p_5 = 0,01 \quad p_6 = 0,01$$

$$p_6 = 0,0045 \quad x_{10} = 1000 \quad \text{και} \quad x_{20} = 550$$

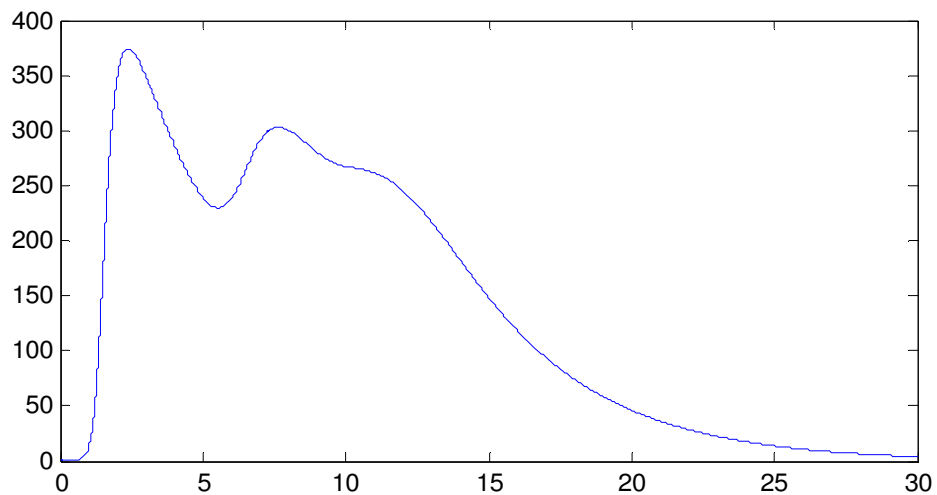


Σχήμα 5.1: Σχηματική αναπαράσταση του ελεγκτή. Η μέτρηση της κατάστασης του συστήματος μετασηματίζεται από τον T. Στη συνέχεια το σήμα αναφοράς και ένα φιλτραρισμένο σήμα αναφοράς τροφοδοτούνται μαζί με η μετασηματισμένη τιμή της κατάστασης στο γραμμικό Tracking ελεγκτή ο οποίος δίνει την είσοδο για το γραμμικό σύστημα. Τέλος η είσοδος μετασηματίζεται, έτσι ώστε να αντιστοιχεί σε αυτήν του γραμμικού συστήματος.

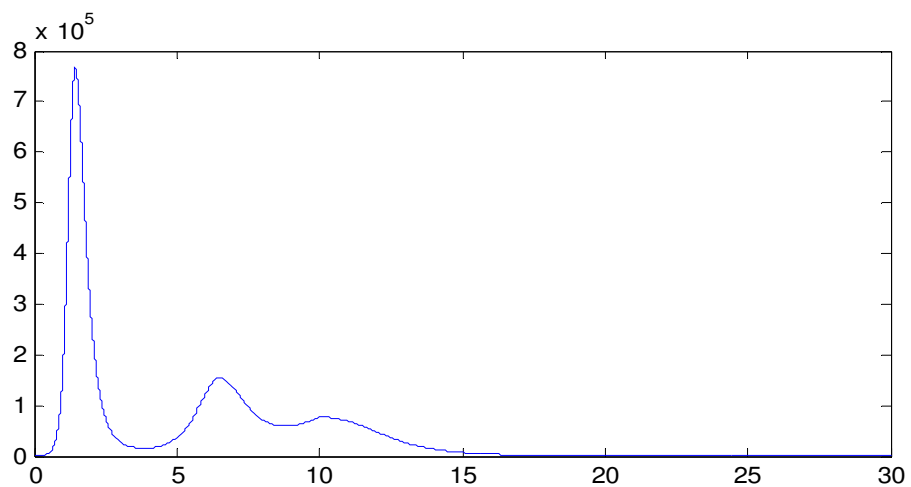
Η απόκριση της μεταβλητής x_1 είναι:



Η απόκριση της μεταβλητής x_2 είναι:

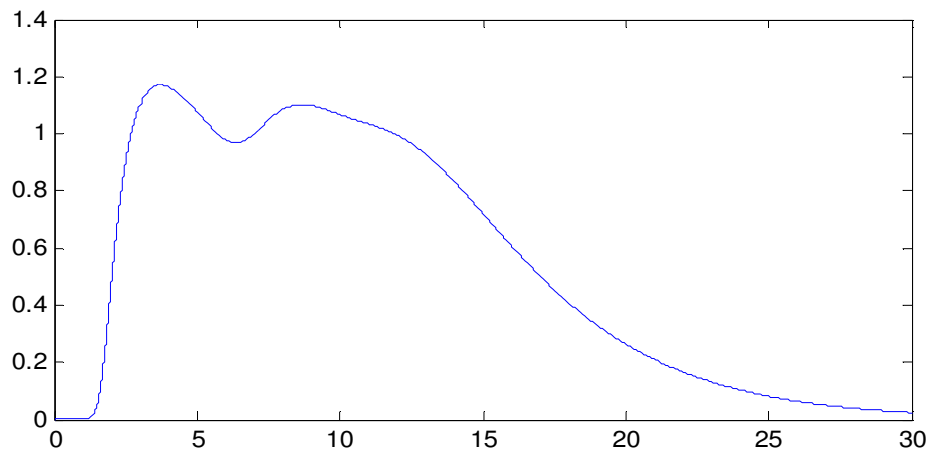


Η απόκριση της μεταβλητής x_3 είναι:

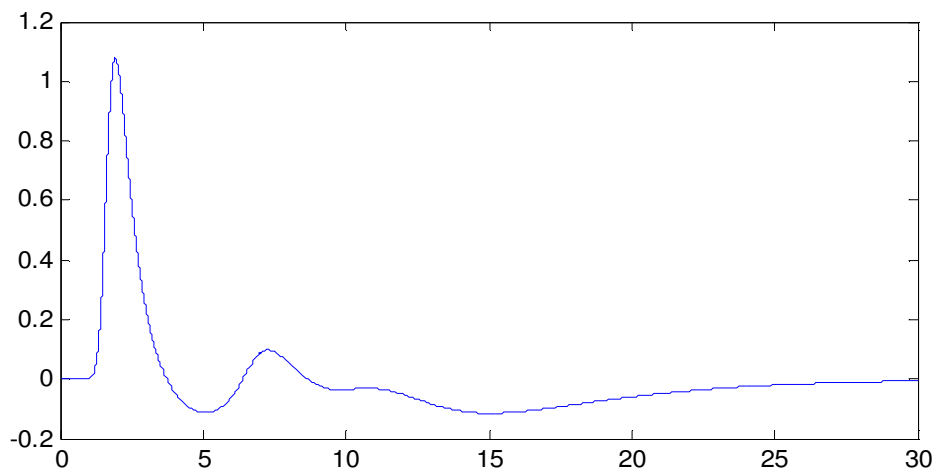


Οι μετασχηματισμένες μεταβλητές φαίνονται παρακάτω.

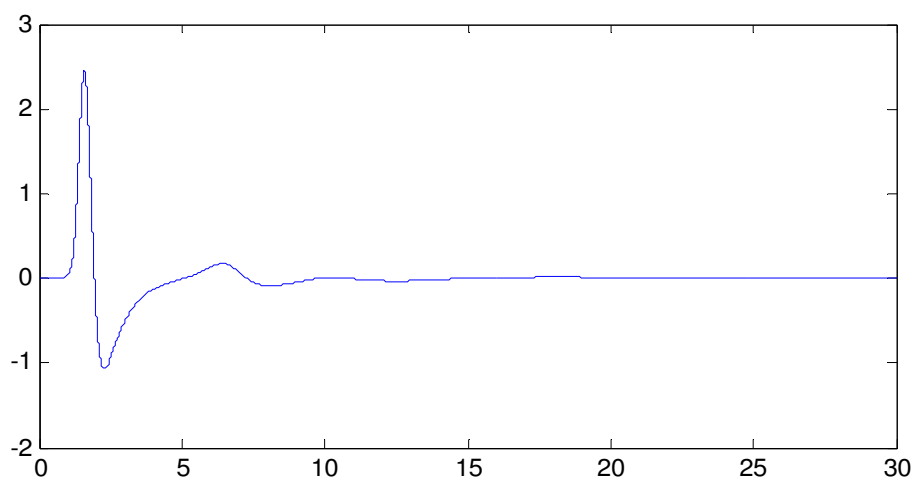
Η απόκριση της μεταβλητής z_1 είναι:



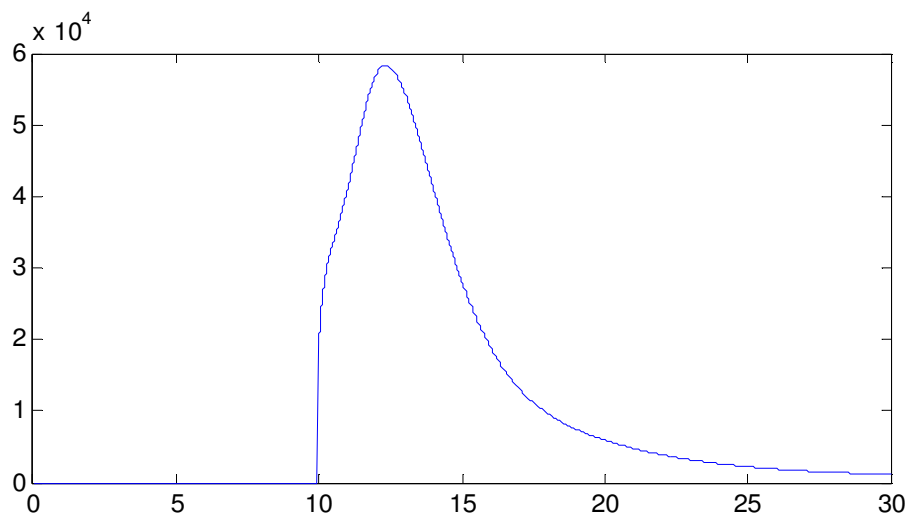
Η απόκριση της μεταβλητής z_2 είναι:



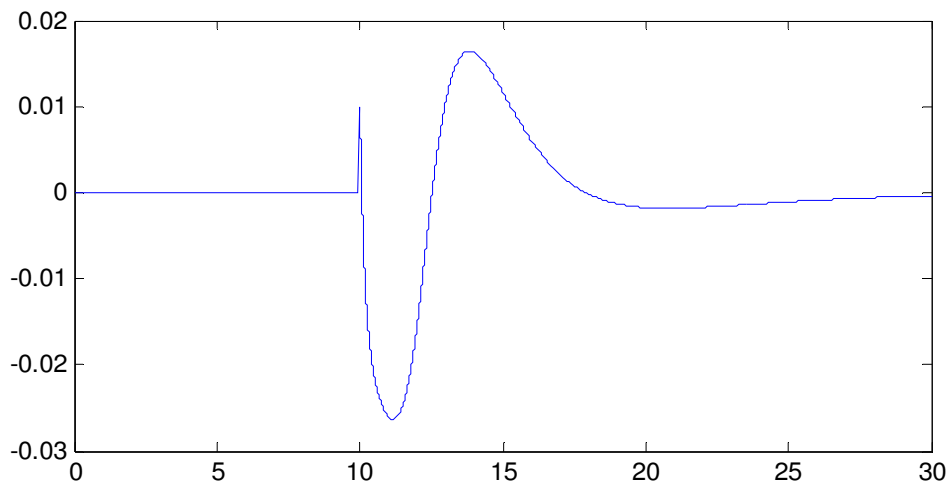
Η απόκριση της μεταβλητής z_3 είναι:



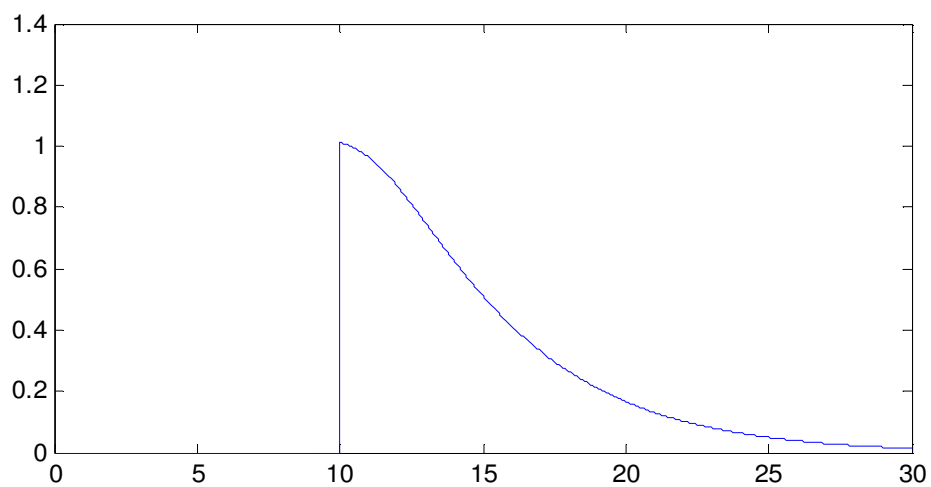
Το σήμα ελέγχου u είναι:



Το αντίστοιχο σήμα ελέγχου v στις γραμμικοποιημένες εξισώσεις είναι:



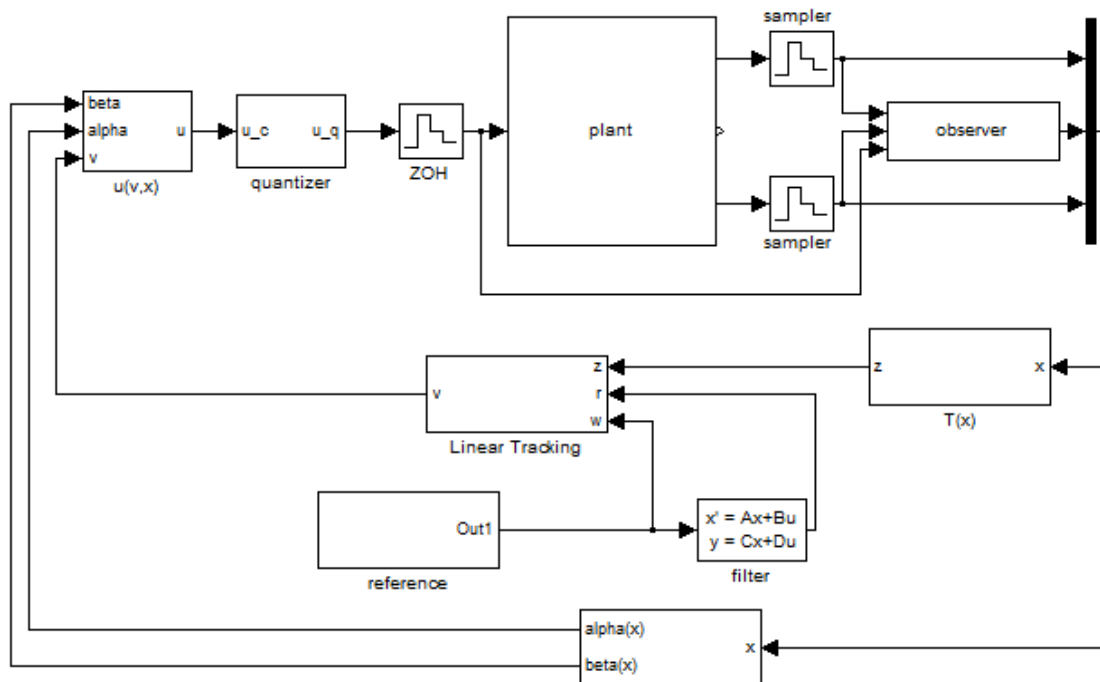
Το σήμα αναφοράς το οποίο ακολουθεί το z_1 είναι:



5.4.2 Πρακτικές υλοποιήσεις

Σε αυτή την παράγραφο θα κάνουμε κάποιες τροποποιήσεις του προηγούμενου σχήματος ελέγχου με στόχο να λαμβάνει υπόψη κάποιους επιπλέον πρακτικούς περιορισμούς. Πιο συγκεκριμένα, η δοσολογία που προτείναμε είναι μια συνεχής ποσότητα στο χρόνο και στην τιμή και υποθέσαμε ότι η μέτρηση μπορεί να γίνεται με συνεχή τρόπο και να μετράμε όλες τις μεταβλητές κατάστασης. Στη συνέχεια, θα μελετήσουμε την εφαρμογή του παραπάνω σχήματος ελέγχου παίρνοντας διακριτές μετρήσεις, θα χρησιμοποιήσουμε τον παρατηρητή πρώτης τάξης του κεφαλαίου 4 και θα κάνουμε χρήση κάποιου κβαντιστή. Ένα πιο ρεαλιστικό διάγραμμα ελέγχου φαίνεται στο σχήμα 5.2.

Θεωρούμε ότι παίρνουμε μετρήσεις σε τακτικά χρονικά διαστήματα έστω T_s . Η ποσότητα του φαρμάκου, όπως προτείνεται από τον ελεγκτή μπορεί να μπορεί να πάρει συνεχείς τιμές σε κάποιο διάστημα. Αυτό δεν είναι απίθανο να μπορεί να γίνει, αλλά είναι πιο πρακτικό να είναι ακέραιο πολλαπλάσιο μιας βασικής ποσότητας. Συνεπώς μπορούμε να κάνουμε χρήση κάποιου είδους κβαντιστή. Τέλος η ποσότητα του φαρμάκου που δίνεται θα πρέπει να είναι σταθερή για κάποια χρονικά διαστήματα. Συμβολίζουμε το χρονικό διάστημα που ο έλεγχος παραμένει σταθερός με T_u .



Σχήμα 5.2: Τροποποιημένο σχήμα ελέγχου. Γίνεται χρήση του παρατηρητή πρώτης τάξης με δειγματοληπτημένες εισόδους, χρήση κβαντιστή και δίνονται σταθερές τιμές της εισόδου ελέγχου για κάποια σταθερά χρονικά διαστήματα.

Θα δοκιμάσουμε δύο πιθανές μορφές κβαντιστή. Στην πρώτη μορφή κβαντιστή, η έξοδος είναι το ακέραιο πολλαπλάσιο μιας βασικής ποσότητας το οποίο βρίσκεται εγγύτερα στην είσοδο. Πιο συγκεκριμένα:

$$u_q(u) = u_b \arg \min_{n \in \mathbb{N}} |u - nu_b|$$

όπου $u_q(u)$ είναι η κβαντισμένη τιμή του u , u_b η βασική τιμή, της οποίας πολλαπλάσια είναι κάθε τιμή της εξόδου και u η τιμή της εισόδου που προκύπτει από το σχήμα ελέγχου.

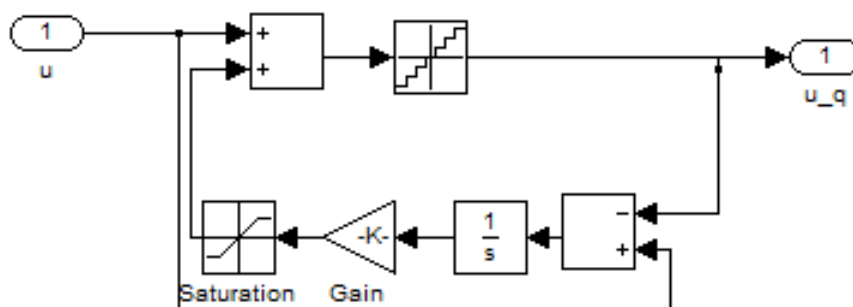
Παρόλο που οι αποκρίσεις με αυτόν τον κβαντιστή είναι παρεμφερείς με αυτές από το αρχικό σχήμα ελέγχου όπως φαίνεται και στα σχήματα που ακολουθούν, αν $T_s, T_u \rightarrow 0$ και $K \rightarrow -\infty$ το τροποποιημένο σύστημα ελέγχου δεν προσεγγίζει απαραίτητα το αρχικό σύστημα ελέγχου.

Ένας τρόπος για να εξασφαλίσουμε ότι το τροποποιημένο σύστημα ελέγχου θα προσεγγίζει το αρχικό σύστημα ελέγχου υπό την προϋπόθεση ότι $T_s, T_u \rightarrow 0$ και $K \rightarrow -\infty$ είναι να αλλάξουμε τον απλό κβαντιστή σε μια γενίκευση του $\Sigma - \Delta$ modulator. Ένα διάγραμμα του κβαντιστή αυτού φαίνεται στο σχήμα 5.3. Οι εξισώσεις αυτού του κβαντιστή είναι:

$$u_{q\Sigma\Delta} = u_q \left(u + \text{sat}_{\frac{u_b}{2}}(z) \right) \quad \text{όπου:} \quad \text{sat}_{\frac{u_b}{2}}(z) = \begin{cases} -\frac{u_b}{2} & \text{αν } z < -\frac{u_b}{2} \\ z & \text{αν } -\frac{u_b}{2} \leq z \leq \frac{u_b}{2} \\ \frac{u_b}{2} & \text{αν } z > \frac{u_b}{2} \end{cases}$$

$$\dot{z} = G \cdot (u - u_{q\Sigma\Delta})$$

και G μια μεγάλη σταθερά.



Σχήμα 5.3: Δεύτερος κβαντιστής με τροποποίηση του $\Sigma - \Delta$ modulator

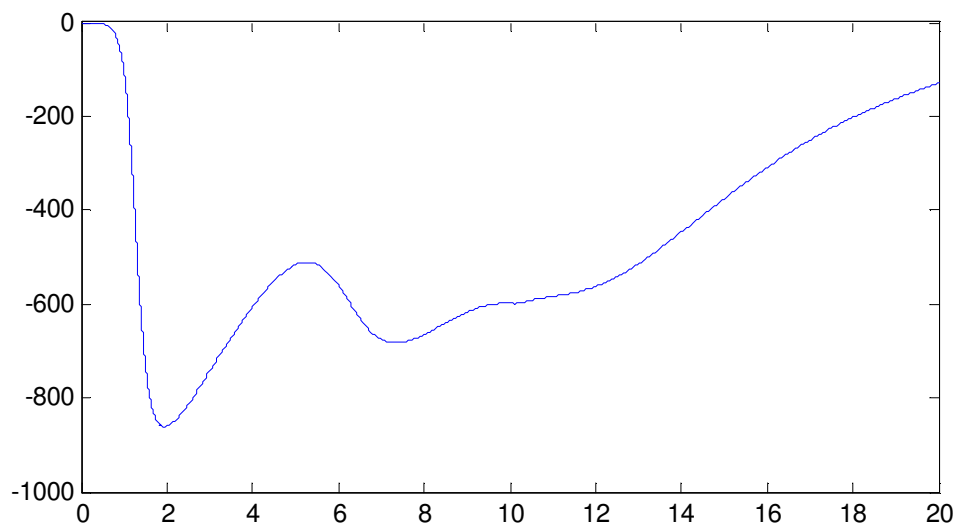
Αν $T_s, T_u \rightarrow 0, K \rightarrow -\infty$ και $G \rightarrow \infty$ τότε το τροποποιημένο σύστημα με αυτόν τον κβαντιστή προσεγγίζει το αρχικό αφού σε κάθε μικρό χρονικό διάστημα θα ισχύει:

$$\frac{1}{T} \int_t^{t+T} u_{q\Sigma\Delta} dt \approx u.$$

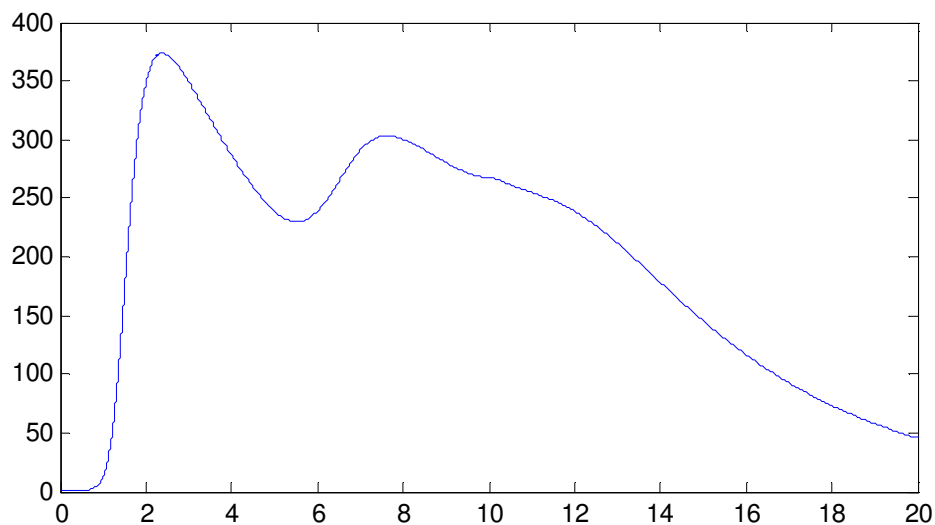
Η απόκριση του συστήματος όταν χρησιμοποιούμε τον πρώτο κβαντιστή είναι πανομοιότυπη με την απόκριση που προκύπτει με χρήση του δεύτερου.

Οι αποκρίσεις των μεταβλητών κατάστασης του συστήματος με τις τροποποιήσεις αυτές φαίνονται στα παρακάτω σχήματα:

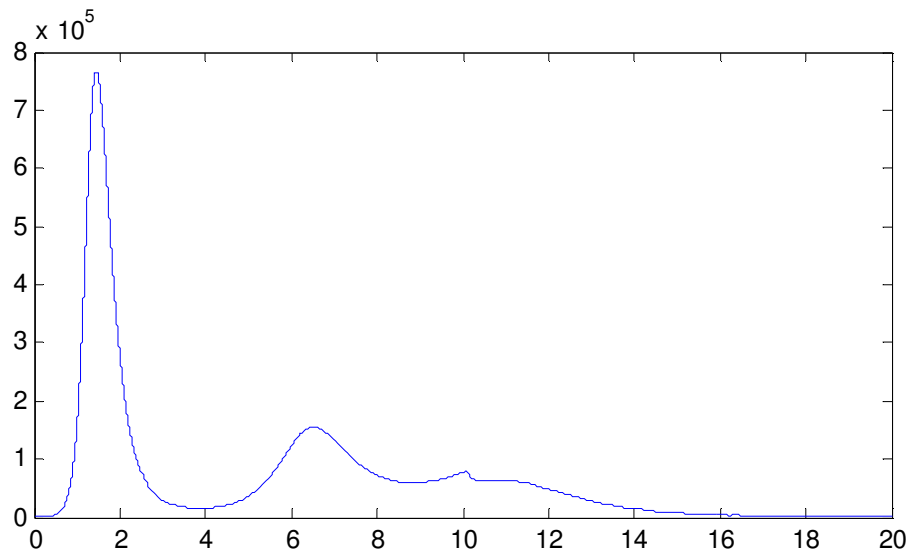
Η απόκριση του x_1 είναι:



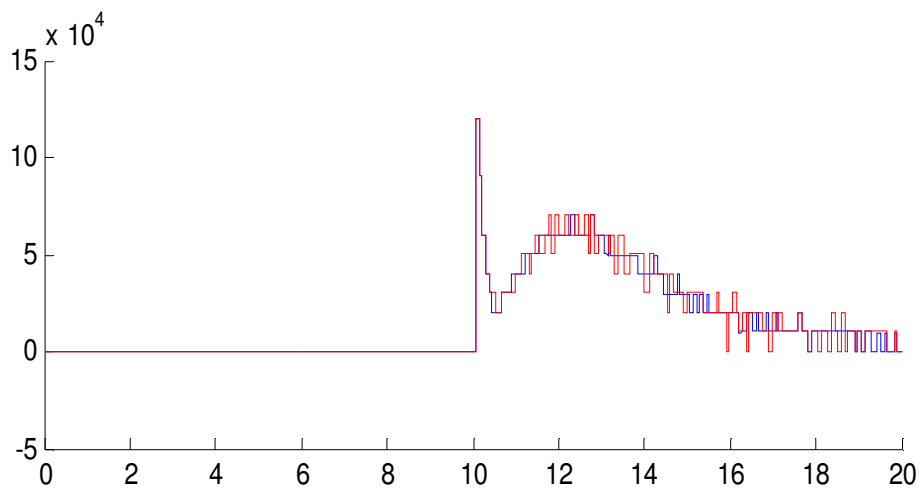
Η απόκριση του x_2 είναι:



Η απόκριση του x_3 είναι:



Στο παρακάτω σχήμα με μπλε χρώμα φαίνεται η απόκριση της εισόδου με τον απλό κβαντιστή ενώ με κόκκινο η απόκριση με τον $\Sigma-\Delta$.



Κεφάλαιο 6: Έλεγχος με Sliding mode control

Στο κεφάλαιο αυτό θα σχεδιάσουμε έναν ασυνεχή (sliding mode) ελεγκτή στο μοντέλο Campello de Souza. Αρχικά, παρουσιάζεται ένας ορισμός της λύσης συστημάτων με ασυνεχές δεξί μέρος. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται μια τεχνική σχεδίασης ασυνεχών ελεγκτών η οποία μετά εφαρμόζεται στο μοντέλο Campello de Souza. Τέλος, η μέθοδος αυτή καθώς και κάποιες πρακτικές τροποποιήσεις της δοκιμάζονται με προσομοιώσεις.

6.1 Διαφορικές εξισώσεις με ασυνεχές δεξί μέρος

Τα μοντέλα συστημάτων με διαφορικές εξισώσεις με ασυνεχές δεξί μέρος είναι ένα πολύ παλιό πρόβλημα. Ένα παράδειγμα (από το [13]) είναι προβλήματα που περιέχουν την τριβή Coulomb. Ένα τέτοιο πρόβλημα είναι η μελέτη των ελεύθερων ταλαντώσεων με απόσβεση. Οι εξισώσεις για αυτή την περίπτωση γράφονται:

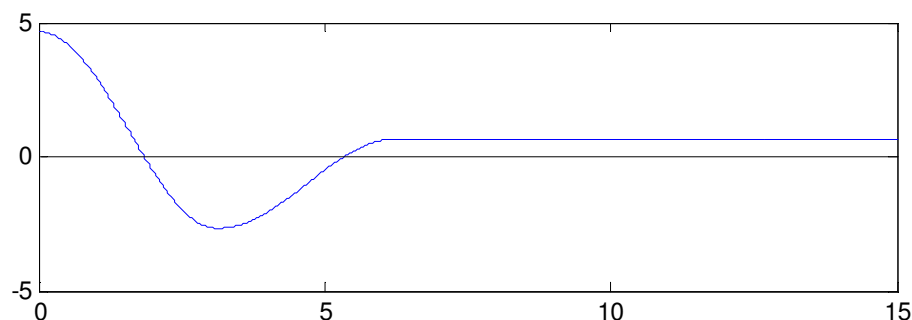
$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= x_2 \\ \dot{x}_2 &= \frac{1}{m}(-kx_1 + T(x_2))\end{aligned}$$

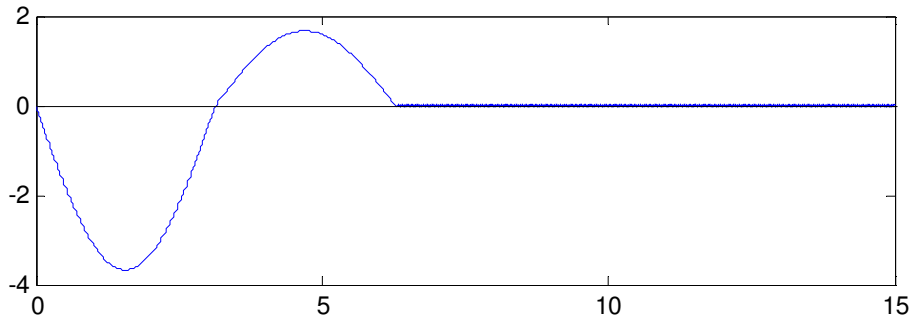
όπου x_1 είναι η απόσταση από το σημείο ισορροπίας, x_2 η ταχύτητα, m η μάζα του σώματος και $T(x_2)$ η τριβή ως συνάρτηση της ταχύτητας. Ένα μοντέλο για την τριβή (τύπου Coulomb) είναι:

$$T(x_2) = \begin{cases} \mu N & \text{αν } x_2 < 0 \\ 0 & \text{αν } x_2 = 0 \\ -\mu N & \text{αν } x_2 > 0 \end{cases}$$

όπου N η κάθετη δύναμη από το σημείο στήριξης στο σώμα και μ ο συντελεστής τριβής.

Από φυσική άποψη, αν αφήσουμε το σώμα από κάποια τυχαία θέση το σώμα θα σταματήσει σε κάποια θέση, πιθανόν διαφορετική του σημείου ισορροπίας. Η θέση και η ταχύτητα από μια προσομοίωση φαίνονται στο επόμενο σχήμα:





Σε αυτό το σημείο θα έχουμε από την εξίσωση της ταχύτητας $\dot{x}_2 = -kx_1 / m \neq 0$, έστω για παράδειγμα $\dot{x}_2 < 0$. Αν το σώμα κινηθεί και από μηδενική αποκτήσει αρνητική ταχύτητα, σε οποιαδήποτε κοντινή χρονική στιγμή θα έχουμε $\dot{x}_2 = \frac{1}{m}(\mu N - kx_1) > 0$.

Το παραπάνω σύστημα εξισώσεων δεν έχει λύση με τον κλασικό ορισμό της λύσης. Ένας ορισμός λύσης διαφορικών εξισώσεων με ασυνεχείς όρους δόθηκε από τον Filippov το 1960 [13]. Για τον ορισμό αυτό χρειάζεται ο ορισμός της απόλυτης συνέχειας:

Ορισμός [20]: Μια συνάρτηση ορισμένη σε ένα διάστημα $[a, b]$ λέγεται απόλυτα συνεχής αν για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει $\delta > 0$ τέτοιο ώστε: $\sum_{k=1}^n \|f(b_k) - f(a_k)\| < \varepsilon$ για οποιαδήποτε ανά δύο ξένα διαστήματα: $(a_k, b_k) \subset [a, b]$ με $\sum_{k=1}^n (b_k - a_k) < \delta$.

Ορισμός: Μια απόλυτα συνεχής συνάρτηση $x(t)$ λέγεται λύση του συστήματος $\dot{x} = f(x, t)$ αν:

$$\dot{x} \in \bigcap_{\delta > 0} \bigcap_{\mu N = 0} \text{conv}\{f(t, U(x(t), \delta)) - N\}$$

όπου $\text{conv}(A)$ είναι το κυρτό κάλυμμα του A , μN το μέτρο Lebesgue του συνόλου N και $U(x, \delta)$ είναι μια σφαιρική περιοχή ακτίνας δ γύρω από το x .

Για τις λύσεις με τον ορισμό του Filippov έχουν αποδειχθεί κάποια θεωρήματα ύπαρξης και μοναδικότητας της λύσης και ειδικότερα για την περίπτωση που η ασυνέχεια είναι μόνο πάνω σε μια ομαλή επιφάνεια [15].

6.2 Sliding modes

Σε πολλά προβλήματα ελέγχου στα οποία χρησιμοποιούνται ασυνεχείς ελεγκτές αλλά και σε συστήματα τα οποία έχουν διαφορετική δομή για διαφορετικές περιοχές του χώρου κατάστασης (variable structure systems[31]) μπορεί κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις να παρατηρηθεί ένα είδος κίνησης που λέγεται sliding mode. Πιο

συγκεκριμένα υποθέτουμε ότι υπάρχει μια επιφάνεια στην οποία η δυναμική εξίσωση έχει ασυνέχεια. Sliding mode είναι μια κίνηση στο χώρο κατάστασης με τα εξής χαρακτηριστικά [31]:

1. Στην περίπτωση που το σύστημα φτάσει στην επιφάνεια αυτή παραμένει για όλο το επόμενο χρονικό διάστημα πάνω της.
2. Από οποιοδήποτε σημείο της επιφάνειας αυτής αν απομακρύνουμε τη λύση τότε αυτή θα επιστρέψει στην επιφάνεια.

Μια συνθήκη για μπορεί να υπάρχει sliding mode σε μια επιφάνεια της μορφής $s(x) = 0$ είναι:

$$\lim_{s \rightarrow 0^+} \dot{s} < 0 \text{ και } \lim_{s \rightarrow 0^-} \dot{s} > 0$$

Ισοδύναμες συνθήκες μπορούμε να πάρουμε από τη δεύτερη μέθοδο του Lyapunov. Πράγματι ορίζοντας μια συνάρτηση Lyapunov:

$$V = (s(x))^2$$

η παραπάνω συνθήκη γίνεται:

$$\dot{V} = s\dot{s} < 0$$

σε ένα κατάλληλο domain.

Η εξέλιξη της λύσης που καταλήγει στην επιφάνεια ασυνέχειας μπορεί να βρεθεί από τον ορισμό του Filippov και την απαίτηση $\dot{s}(t) = 0$. Πράγματι έστω:

$$\dot{x} = f(x) = \begin{cases} f^+ & \text{αν } s(x) > 0 \\ f^- & \text{αν } s(x) < 0 \end{cases}$$

με $f^+(x)$ και $f^-(x)$ συνεχείς. Θεωρούμε ένα σημείο $x(0)$ πάνω στην επιφάνεια, τότε από τον ορισμό του Filippov έχουμε:

$$\dot{x} = f^0(x) = \mu f^+(x) + (1 - \mu) f^-(x)$$

όπου $0 \leq \mu \leq 1$. Από την απαίτηση $\dot{s}(t) = 0$ έχουμε:

$$L_{f^0} s = 0.$$

Από την τελευταία σχέση μπορούμε να υπολογίσουμε το μ και συνεπώς το f^0 .

Συνεπώς έχουμε:

$$f^0(x) = \frac{L_{f^-} s}{L_{(f^- - f^+) } s} f^+ - \frac{L_{f^+} s}{L_{(f^- - f^+) } s} f^-$$

6.3 Σχεδίαση ελεγκτών sliding mode

Σε αυτή την παράγραφο, παρουσιάζεται μια μέθοδος σχεδίασης ελεγκτή σε μια ειδική κατηγορία συστημάτων τα οποία είναι στη λεγόμενη “regular form” (από το [19]).

Έστω ένα σύστημα το οποίο είναι ή μπορεί να μετασχηματιστεί στη μορφή (regular form):

$$\begin{aligned} \dot{\eta} &= f_a(\eta, \xi) \\ \dot{\xi} &= f_b(\eta, \xi) + g(x)u \end{aligned}$$

Έστω επίσης ότι μπορούμε να σχεδιάσουμε έναν ελεγκτή για το η υποσύστημα με είσοδο το ξ . Πιο συγκεκριμένα, έστω ότι μπορούμε να βρούμε μια συνάρτηση $\phi(\eta)$ τέτοια ώστε το σύστημα:

$$\dot{\eta} = f_a(\eta, \phi(\eta))$$

να έχει ευσταθές σημείο ισορροπίας το μηδέν και $\phi(0) = 0$

Επιλέγουμε $s(x) = \xi - \phi(\eta)$. Αν αναγκάσουμε το σύστημα να φτάσει και να παραμείνει πάνω στην $s(x)$ τότε το μηδέν είναι ευσταθές σημείο ισορροπίας. Η εξίσωση του \dot{s} γράφεται:

$$\dot{s} = f_b(\eta, \xi) - \frac{\partial \phi}{\partial \eta} f_a(\eta, \xi) + g(x)u$$

Το u μπορεί να σχεδιαστεί είτε σαν καθαρά διακοπτικό είτε και με έναν αντίστοιχο συνεχή όρο ο οποίος ακυρώνει τους άλλους δύο.

6.4 Sliding mode ελεγκτής για το πρόβλημα

Στην παράγραφο αυτή θα χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο της προηγούμενης παραγράφου στο μοντέλο Campello de Souza:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -p_1 x_1 - p_2 (x_1 + x_{10}) x_3 \\ \dot{x}_2 &= -p_3 x_2 + p_4 (x_2 + x_{20}) x_3 \\ \dot{x}_3 &= x_3 (p_5 (x_1 + x_{10}) - p_6 (x_2 + x_{20})) - u \end{aligned}$$

Το σύστημα είναι ήδη στη “regular form”:

$$\begin{aligned}\dot{\eta} &= f_a(\eta, \xi) \\ \dot{\xi} &= f_b(\xi, \eta) - u\end{aligned}$$

με $\eta = [x_1 \ x_2]^T$ και $\xi = x_3$. Αρχικά βρίσκουμε μια συνάρτηση $\phi(\eta, t)$ η οποία καθιστά το $(0,0)$ ασυμπτωτικά ευσταθές σημείο ισορροπίας για το υποσύστημα του η .

Θεωρούμε τη συνάρτηση Lyapunov:

$$V_\eta = (x_1^2 + x_2^2)/2$$

Έχουμε:

$$\dot{V}_\eta = -p_1 x_1^2 - p_3 x_2^2 + \phi(x_1, x_2, t)[x_2 p_4 (x_2 + x_{20}) - x_1 p_2 (x_1 + x_{10})]$$

Απαιτούμε:

$$\dot{V}_\eta \leq -(p_1 x_1^2 + p_3 x_2^2)\gamma(t) \quad \text{με } \gamma(t) \in (\varepsilon, 1]$$

με $\varepsilon > 0$. Ισοδύναμα:

$$\phi(x_1, x_2, t)[x_2 p_4 (x_2 + x_{20}) - x_1 p_2 (x_1 + x_{10})] \leq (p_1 x_1^2 + p_3 x_2^2)(1 - \gamma(t))$$

Μια συνάρτηση που εξασφαλίζει την παραπάνω ανισότητα είναι:

$$\phi(x_1, x_2, t) = \frac{(p_1 x_1^2 + p_3 x_2^2)(1 - \gamma(t))}{x_2 p_4 (x_2 + x_{20}) - x_1 p_2 (x_1 + x_{10})}$$

Στο επόμενο λήμμα θα χρησιμοποιήσουμε τις ιδιότητες προσβασιμότητας του κεφαλαίου 3 για να δείξουμε ότι ένας sliding mode ελεγκτής που κατασκευάζεται με χρήση της $\phi(x_1, x_2, t)$ καθιστά το $(0,0,0)$ ασυμπτωτικά ευσταθές σημείο ισορροπίας.

Λήμμα: Για κάθε αρχική συνθήκη: $x(0) = (x_1(0), x_2(0), x_3(0)) \in D_1$ και σταθερά M τέτοια ώστε $|\dot{\gamma}(t)| < M_1$ υπάρχει μια τιμή U_{\max} τέτοια ώστε με τον έλεγχο:

$$u = \begin{cases} 0 & \text{αν } x_3 \leq \phi(x_1, x_2, t) \\ U_{\max} & \text{αν } x_3 > \phi(x_1, x_2, t) \end{cases}$$

το σημείο $(0,0,0)$ καθίσταται ασυμπτωτικά ευσταθές σημείο ισορροπίας.

Απόδειξη:

Αφού $\phi(x_1, x_2) \geq 0$ το x_3 παραμένει θετικό για όλο το μελλοντικό χρονικό διάστημα και συνεπώς οι λύσεις της εξίσωσης έχουν φυσικό νόημα με την έννοια της παραγράφου 3.1.

Από την παράγραφο 3.1 γνωρίζουμε ότι υπάρχουν σταθερές C_1, C_2, C_3, A έτσι ώστε το σύνολο $D = D(C_1, C_2, C_3, A)$ να είναι θετικά αναλλοίωτο και $x(0) \in D$.

Υποθέτουμε ότι το:

$$\frac{d\phi(x_1, x_2, t)}{dt}$$

είναι φραγμένο.

Αρχικά δείχνουμε ότι υπάρχει ένα $U_{\max} > 0$ έτσι ώστε κάθε λύση θα βρεθεί στο σύνολο:

$$P = \{(x_1, x_2, x_3) : x_3 \leq \phi(x_1, x_2, t)\} \cap D$$

σε πεπερασμένο χρόνο και θα παραμείνει σε αυτό για όλο το επόμενο χρονικό διάστημα.

Πράγματι αφού (όπως έχουμε υποθέσει) υπάρχει σταθερά M_2 τέτοια ώστε:

$$\left| \frac{d\phi(x_1, x_2, t)}{dt} \right| < M_2$$

έχουμε:

$$\dot{s} = \frac{d}{dt}(x_3 - \phi(x_1, x_2, t)) = p_5(x_1 + x_{10})x_3 - p_6(x_2 + x_{20})x_3 - \phi(x_1, x_2, t) - u$$

Αν ισχύει:

$$U_{\max} > \max_{x \in D} \{p_5(x_1 + x_{10})x_3 - p_6(x_2 + x_{20})x_3\} + M_2 + \varepsilon \quad (*)$$

και αν $s > 0$ τότε:

$$\dot{s} < -\varepsilon.$$

Και συνεπώς αν ισχύει η (*), κάθε λύση με $x(0) \in D$ θα καταλήξει σε πεπερασμένο χρόνο, έστω $t_0(x(0))$ στο P . Ισχύει επίσης $\phi(0,0,t) = 0$. Άρα, από τα παραπάνω για κάθε $t > t_0$ θα ισχύει $\frac{d}{dt}(x_1^2 + x_2^2) \leq \dot{V}_\eta$ και $x_3 \leq \phi(x_1, x_2, t)$. Συνεπώς το $(0,0,0)$ είναι ευσταθές σημείο ισορροπίας του συστήματος.

Μένει να δείξουμε ότι το:

$$\begin{aligned} \frac{d\phi(x_1, x_2, t)}{dt} = & -\frac{d\gamma(t)}{dt}\phi + (1-\gamma)\frac{(2p_1x_1\dot{x}_1 + 2p_3x_2\dot{x}_2)}{x_2p_4(x_2 + x_{20}) - x_1p_2(x_1 + x_{10})} - \\ & - (1-\gamma)\frac{(p_4(x_{20} + 2x_2)\dot{x}_2 - p_2(x_{10} - 2x_1)\dot{x}_1)(p_1x_1^2 + p_3x_2^2)}{(x_2p_4(x_2 + x_{20}) - x_1p_2(x_1 + x_{10}))^2} \end{aligned}$$

είναι φραγμένο.

Για να το δείξουμε αυτό χωρίζουμε το D σε δύο κομμάτια:

$$U_r = \{(x_1, x_2, x_3) : x_1^2 + x_2^2 < r^2\} \cap D \text{ και } D \setminus U_r,$$

με r μικρό. Στο $cl(D \setminus U_r)$ (όπου $cl(\cdot)$ η κλειστότητα) η $\frac{d\phi(x_1, x_2, t)}{dt}$ είναι συνεχής ως προς x και άρα φραγμένη.

Χωρίζουμε το U_r σε δύο μικρότερες περιοχές:

$$U_{1r} = \{x \in U_r : \exists k \in [0,1], x_1 = -kx_2\} \text{ και } U_{2r} = \{x \in U_r : \exists k \in [0,1], x_2 = -kx_1\}$$

με $U_{1r} \cup U_{2r} = U_r$. Στο U_{1r} έχουμε:

$$\begin{aligned} \left| \frac{d\gamma(t)}{dt} \phi \right| &= \frac{(p_1x_1^2 + p_3x_2^2)}{x_2p_4(x_2 + x_{20}) - x_1p_2(x_1 + x_{10})} \left| \frac{d\gamma}{dt} \right| \leq \frac{(p_1k^2 + p_3)x_2}{p_4x_{20} + kp_2(x_{10} - r)} M_1 \\ &\leq \frac{(p_1k^2 + p_3)r}{p_4x_{20} + kp_2(x_{10} - r)} M_1 = M_{3,1}(k, r) \end{aligned}$$

Επίσης:

$$\left| \frac{(2p_1x_1\dot{x}_1 + 2p_3x_2\dot{x}_2)}{x_2p_4(x_2 + x_{20}) - x_1p_2(x_1 + x_{10})} \right| \leq \frac{2p_1k\bar{\dot{x}}_1 + 2p_3\bar{\dot{x}}_1}{p_4x_{20} + kp_2(x_{10} - r)} = M_{4,1}(k, r)$$

όπου $\bar{\dot{x}}_1$ και $\bar{\dot{x}}_2$ η μέγιστη τιμή του $|\dot{x}_1|$ και του $|\dot{x}_2|$ στο $cl(D)$ αντίστοιχα.

Τέλος:

$$\begin{aligned} \left| \frac{(p_4(x_{20} + 2x_2)\dot{x}_2 - p_2(x_{10} - 2x_1)\dot{x}_1)(p_1x_1^2 + p_3x_2^2)}{(x_2p_4(x_2 + x_{20}) - x_1p_2(x_1 + x_{10}))^2} \right| &= \frac{(p_1x_1^2 + p_3x_2^2)}{(x_2p_4(x_2 + x_{20}) - x_1p_2(x_1 + x_{10}))^2} \cdot \\ \cdot |(p_4(x_{20} + 2x_2)\dot{x}_2 - p_2(x_{10} - 2x_1)\dot{x}_1)| &\leq \frac{(k^2p_1 + p_3)}{p_4x_{20} + kp_2(x_{10} - r)} M_5 = M_{6,1}(k, r) \end{aligned}$$

όπου M_5 η μέγιστη τιμή του $|(p_4(x_{20} + 2x_2)\dot{x}_2 - p_2(x_{10} - 2x_1)\dot{x}_1)|$ στο $cl(D)$.

Αντίστοιχα για το σύνολο U_{2r} υπάρχουν φράγματα: $M_{3,2}, M_{4,2}$ και $M_{6,2}$. Τα $M_{i,j}$ είναι συνεχείς συναρτήσεις του k στο διάστημα $[0,1]$. Άρα έχουν μια μέγιστη τιμή:

$\bar{M}_{ij}(r)$. Συνεπώς προκύπτει το φράγμα:

$$\left| \frac{d\phi(x_1, x_2, t)}{dt} \right| \leq \max\{M_{31}, M_{32}\} + \max\{M_{41}, M_{42}\} + \max\{M_{61}, M_{62}\} = M_2 \quad \diamond$$

6.5 Αποτελέσματα προσομοίωσης και πρακτικές υλοποιήσεις

Στην παράγραφο αυτή, όπως και στο κεφάλαιο 5, εξετάζουμε την αποτελεσματικότητα του ελεγκτή καθώς και κάποιων πρακτικών υλοποιήσεων του.

6.5.1 Αποτελέσματα προσομοίωσης

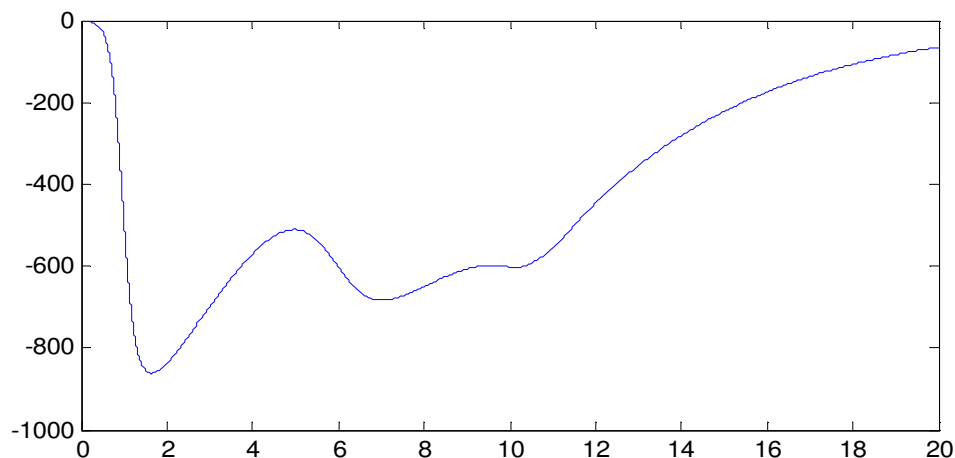
Στα παρακάτω σχήματα φαίνονται οι αποκρίσεις του συστήματος με τον sliding mode ελεγκτή. Ο έλεγχος ξεκινάει τη χρονική στιγμή 10 (χρόνια). Η προσομοίωση έγινε με τις τιμές των παραμέτρων όπως δίνονται από το [6]:

$$p_1 = 0,25 \quad p_2 = 50 \cdot 10^{-7} \quad p_3 = 0,25 \quad p_4 = 10 \cdot 10^{-7} \quad p_5 = 0,01 \quad p_6 = 0,01$$

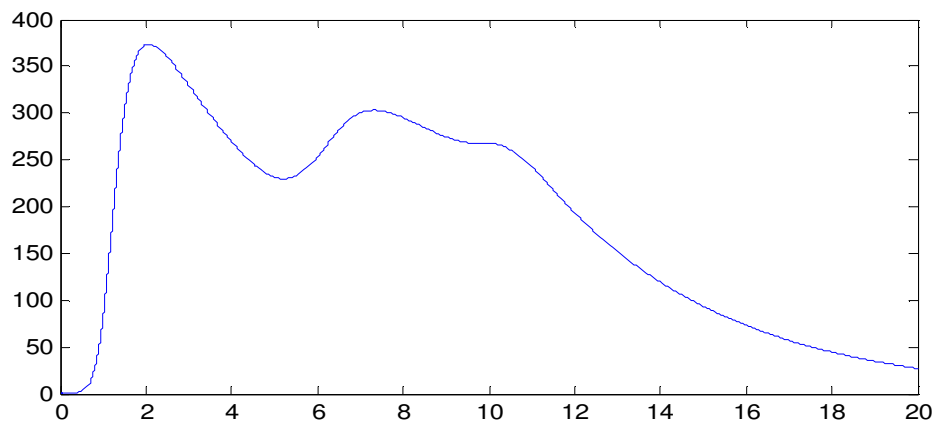
$$x_{10} = 1000 \quad \text{και} \quad x_{20} = 550$$

Οι αποκρίσεις των μεταβλητών κατάστασης, η είσοδος, το σήμα $\gamma(t)$ και το $\phi(x_1, x_2, t)$ φαίνονται στα παρακάτω σχήματα:

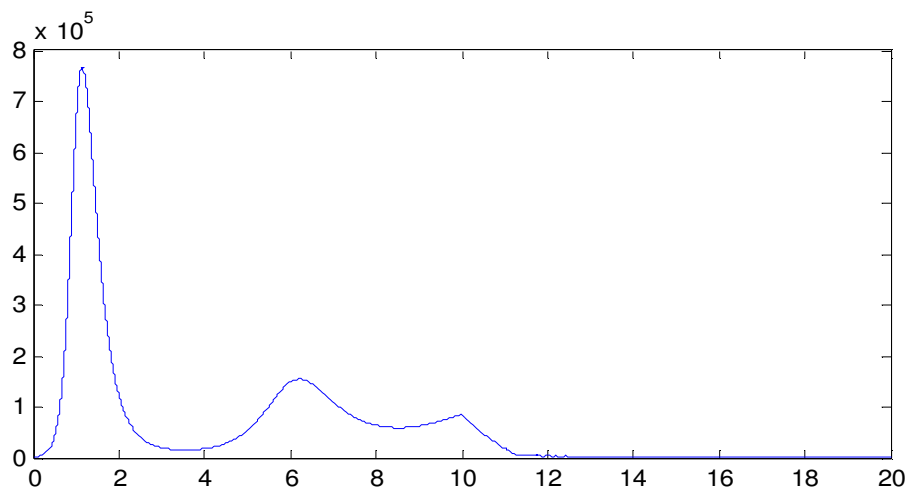
Η απόκριση του x_1 είναι:



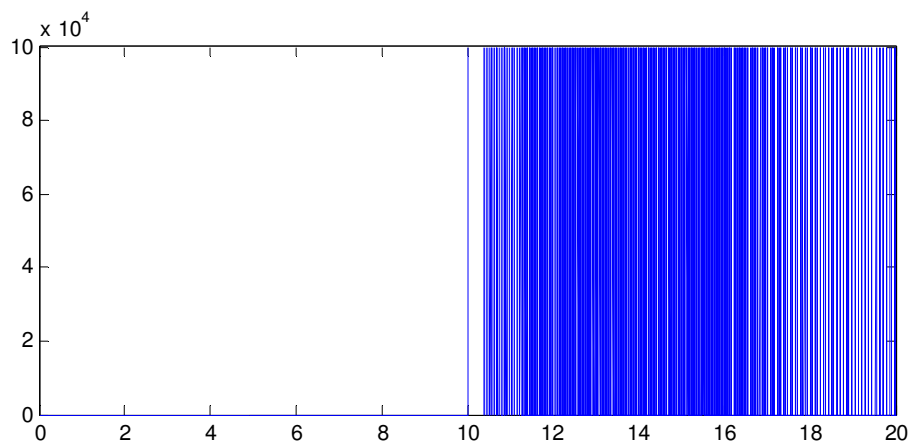
Η απόκριση του x_2 είναι:



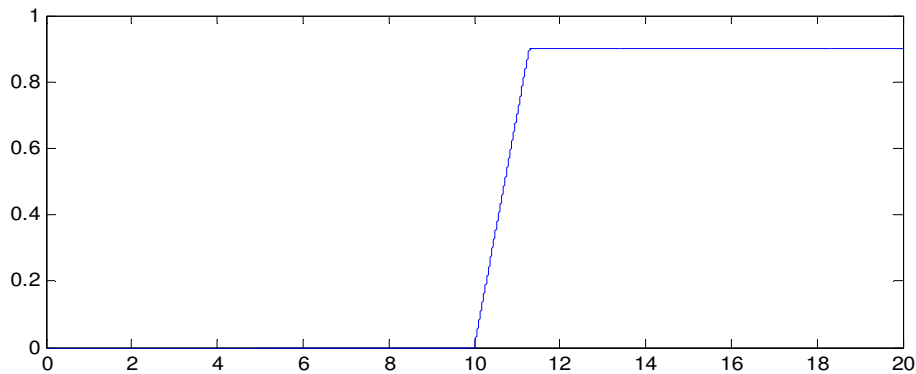
Η απόκριση του x_3 είναι:



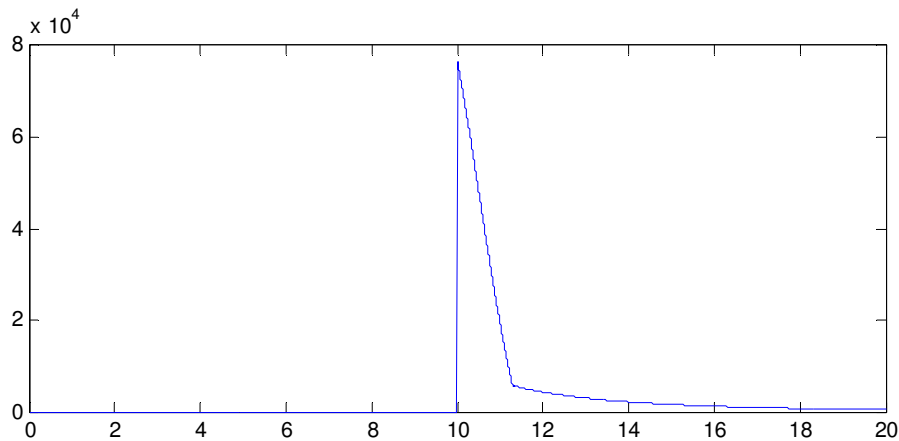
Η είσοδος είναι:



Το σήμα $\gamma(t)$ είναι:



Τέλος, το $\phi(x_1, x_2, t)$ είναι:

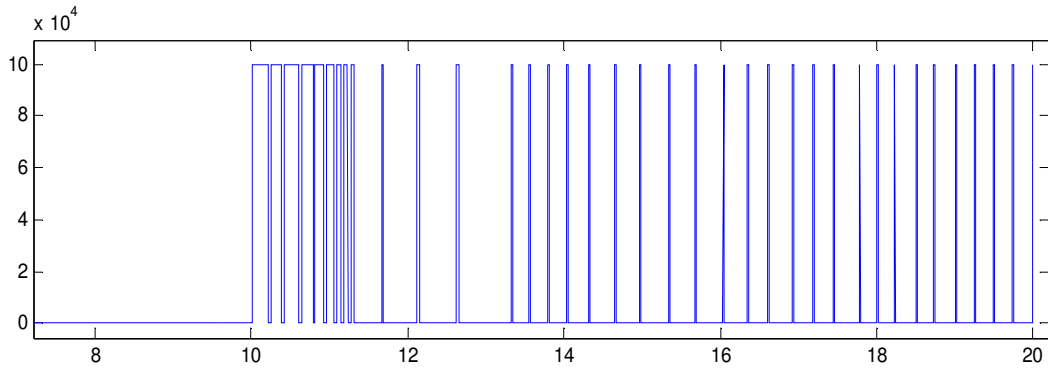


6.5.2 Πρακτική υλοποίηση

Αυτός ο έλεγχος δεν είναι πρακτικός καθώς η προτεινόμενη δόση αλλάζει με μεγάλη ταχύτητα. Για να έχουμε μια πιο πρακτική υλοποίηση θα πρέπει να μετράμε μόνο το x_1 και x_3 σε τακτά χρονικά διαστήματα, να εκτιμάμε το x_2 και ο έλεγχος να μένει σταθερός για κάποια σταθερά χρονικά διαστήματα.

Για περίοδο μέτρησης και ελέγχου T_s και T_u μια εβδομάδα και χρήση του παρατηρητή πρώτης τάξης, τα αποτελέσματα της προσομοίωσης με το σύστημα να έχει τις πιο πάνω παραμέτρους είναι πολύ παρόμοια με πριν, με μόνη διαφορά την είσοδο ελέγχου u :

Η είσοδος ελέγχου u φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



Ο έλεγχος αυτός μπορεί να υλοποιηθεί στην πράξη αλλά πιθανόν να είναι πιο βολικό να δίνουμε εκτός των ακραίων τιμών 0 και U_{\max} και κάποιες ενδιάμεσες δοσολογίες. Μια εναλλακτική υλοποίηση του ελεγκτή αυτού μπορεί να γίνει με χρήση ενός κβαντιστή πολλών επιπέδων.

Γνωρίζουμε ότι:

$$s(x) = x_3 - \phi(x_1, x_2, t)$$

και

$$\dot{s} = x_3(p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20})) - \dot{\phi} - u$$

Η προϋπόθεση για να έχουμε sliding mode είναι:

$$\dot{s} > 0 \quad \text{αν} \quad s < 0$$

$$\dot{s} < 0 \quad \text{αν} \quad s > 0$$

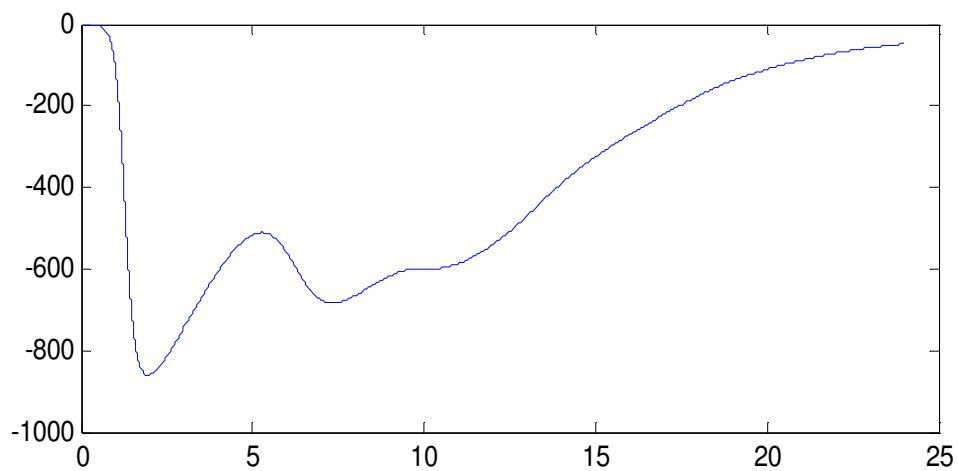
Μία επιλογή για το u μπορεί να είναι:

$$u = u_q \left(x_3(p_5(x_1 + x_{10}) - p_6(x_2 + x_{20})) - \dot{\phi} + \text{sgn}(s) \left(\frac{u_b}{2} + u_0 \right) \right)$$

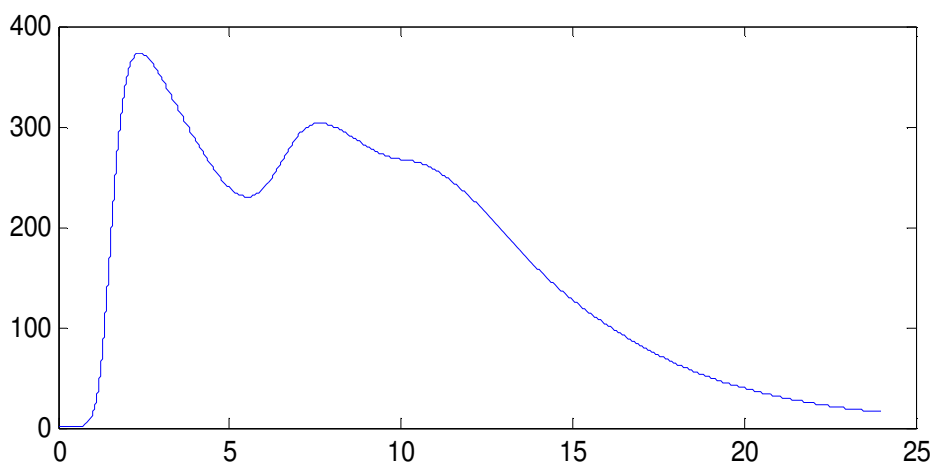
όπου u_0 μικρή θετική σταθερά. Συνεπώς $\dot{s} > u_0$ αν $s < 0$ και $\dot{s} < -u_0$ αν $s > 0$.

Οι απόκριση των καταστάσεων του συστήματος καθώς και η είσοδος ελέγχου φαίνονται στα παρακάτω σχήματα:

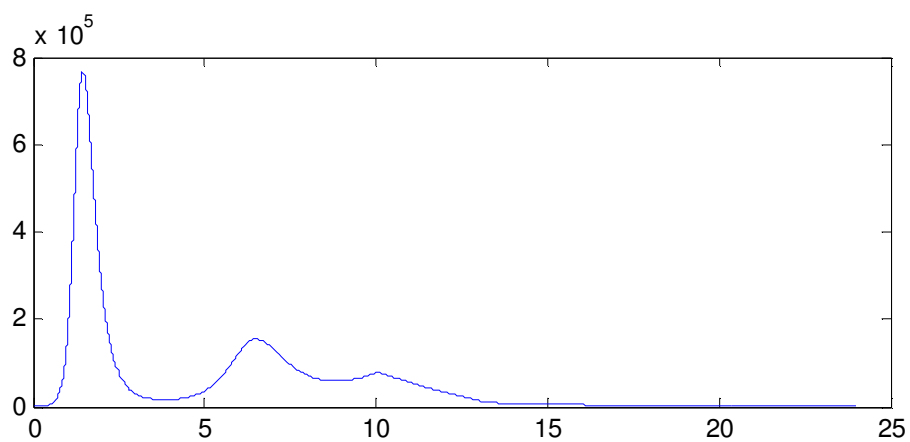
Η απόκριση του x_1 είναι:



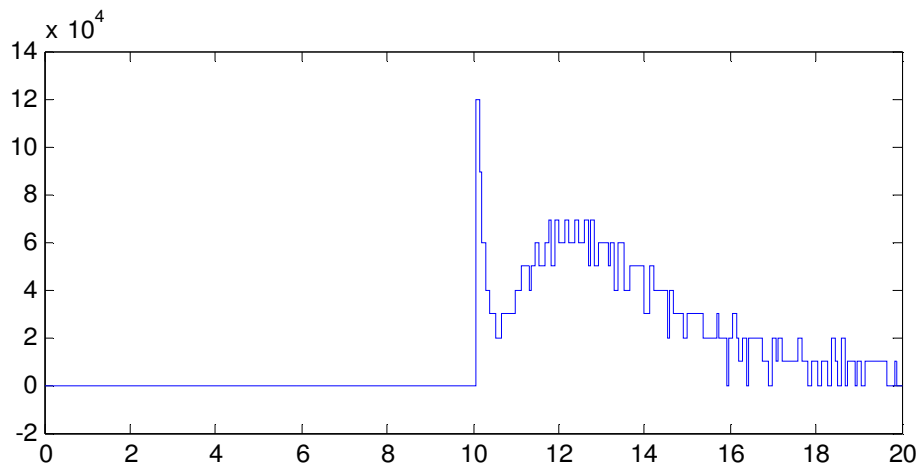
Η απόκριση του x_2 είναι:



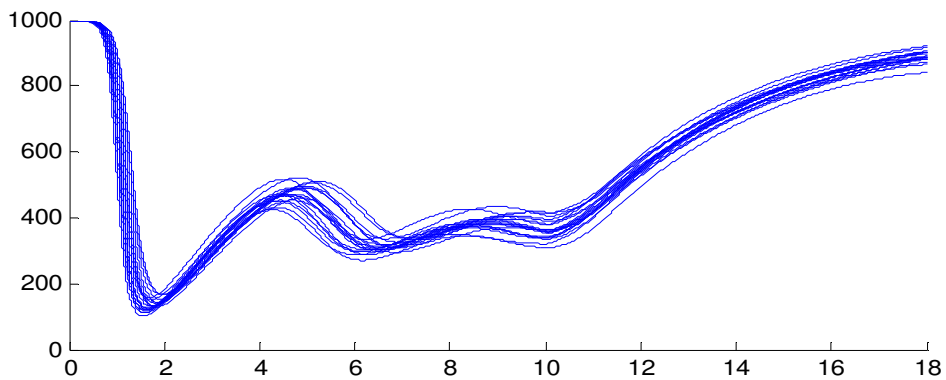
Η απόκριση του x_3 είναι:



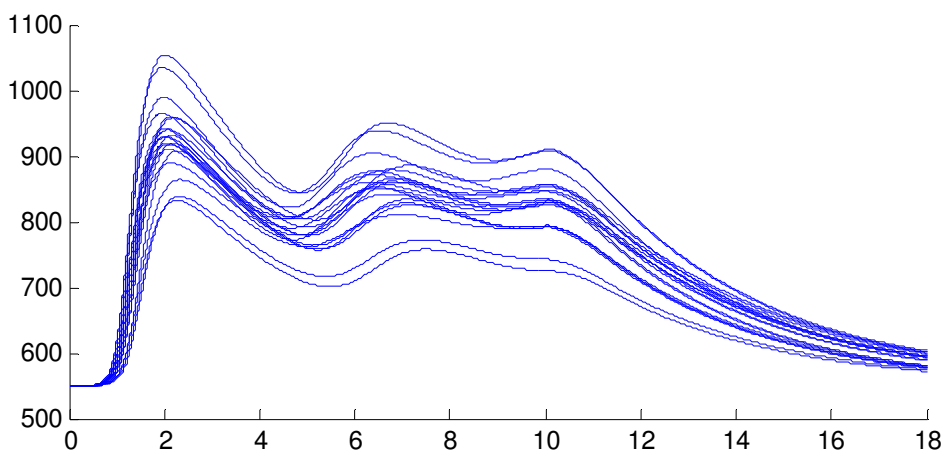
Η είσοδος ελέγχου είναι:



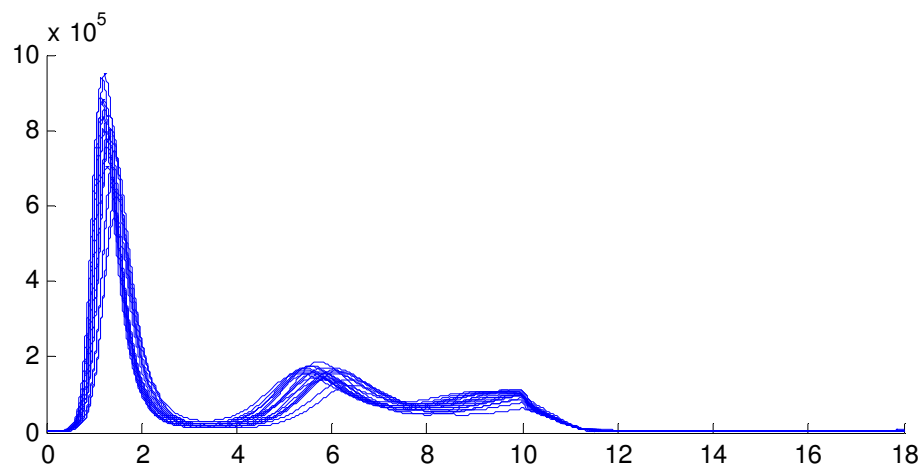
Στη συνέχεια εξετάζουμε την ευρωστία του ελεγκτή. Στα επόμενα σχήματα φαίνονται οι αποκρίσεις του ελεγκτή όταν οι πραγματικές τιμές των παραμέτρων είναι μέχρι και 25% διαφορετικές από αυτές με βάση τις οποίες σχεδιάστηκε ο ελεγκτής. Οι αποκρίσεις του x_1 είναι:



Οι αποκρίσεις του x_2 είναι:



Οι αποκρίσεις του x_3 είναι:



Κεφάλαιο 7: Receding Horizon Control (RHC)

Στο κεφάλαιο αυτό, θα εφαρμόσουμε μια τεχνική ελέγχου βασισμένη στη βελτιστοποίηση, στο μοντέλο του Campello de Souza. Ο ελεγκτής που προκύπτει δοκιμάζεται με προσομοιώσεις και εξετάζεται η ευρωστία του. Παρόμοιες μέθοδοι ελέγχου έχουν εφαρμοστεί στα [36-39] σε κάποια άλλα μοντέλα.

7.1 Receding Horizon Control

Το RHC είναι μια παραλλαγή του βέλτιστου ελέγχου, στην οποία αντί να έχουμε μεγάλο ή άπειρο χρονικό ορίζοντα, η βελτιστοποίηση γίνεται σε κάποιο μικρό ορίζοντα, εφαρμόζεται η πρώτη τιμή από τη βέλτιστη ακολουθία και εν συνεχεία ο ορίζοντας και η συνάρτηση κόστους μετακινούνται ένα βήμα. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι μπορούν να ληφθούν υπόψη οι περιορισμοί ρητά κατά τη διάρκεια της σχεδίασης.

Πιο συγκεκριμένα το RHC περιλαμβάνει τα εξής βήματα [15]:

1. Τη χρονική στιγμή i και για έναν χρονικό ορίζοντα $[i, i + N - 1]$ λύνουμε ένα πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου. Λαμβάνουμε μια ακολουθία: $u_i, u_{i+1}, \dots, u_{i+N-1}$.
2. Εφαρμόζουμε το u_i στην είσοδο του συστήματος
3. Λαμβάνουμε την επόμενη μέτρηση για τη χρονική στιγμή $i + 1$
4. Επαναλαμβάνουμε τη βελτιστοποίηση από τη χρονική στιγμή $i + 1$

Η παραπάνω διαδικασία συνήθως γίνεται για διακριτά συστήματα. Το πρόβλημα βελτιστοποίησης, το οποίο επιλύεται σε κάθε βήμα, αν η κατάσταση είναι x , είναι της μορφής:

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & V_N = F(x_N) + \sum_{k=0}^{N-1} L(x_k, u_k) \\ \text{subject to:} \quad & x_{k+1} = f(x_k, u_k) \\ & x_0 = x \\ & u_k \in U \\ & x_k \in X \\ & x_N \in X_f \end{aligned}$$

Μερικές φορές μπαίνει και ο εξής περιορισμός [28]: $u_{i+N_1} = \dots = u_{i+N}$

7.2 RHC για το πρόβλημα

Θα εφαρμόσουμε την παραπάνω μεθοδολογία στο μοντέλο Campello de Souza.

Αρχικά διακριτοποιούμε προσεγγιστικά τις εξισώσεις:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= -p_1 x_1 - p_2 (x_1 + x_{10}) x_3 \\ \dot{x}_2 &= -p_3 x_2 + p_4 (x_2 + x_{20}) x_3 \\ \dot{x}_3 &= x_3 (p_5 (x_1 + x_{10}) - p_6 (x_2 + x_{20})) - u\end{aligned}$$

και καταλήγουμε στις:

$$\begin{aligned}x_1(k+1) &= x_1(k) + \delta(-p_1 x_1(k) - p_2 (x_1(k) + x_{10}) x_3(k)) \\ x_2(k+1) &= x_2(k) + \delta(-p_3 x_2(k) + p_4 (x_2(k) + x_{20}) x_3(k)) \\ x_3(k+1) &= x_3(k) + \delta(x_3(k) (p_5 (x_1(k) + x_{10}) - p_6 (x_2(k) + x_{20})) - u)\end{aligned}$$

όπου δ ο χρόνος διακριτοποίησης.

Θα χρησιμοποιήσουμε την τετραγωνική συνάρτηση κόστους:

$$V(x_i, u_i, \dots, u_{i+N-1}) = x_{i+N}^T Q_i x_{i+N} + \sum_{i=k}^{k+N-1} (x_{i+1}^T Q_i x_{i+1} + r_i u_i^2)$$

Οι περιορισμοί που εισάγονται είναι οι εξής:

$$0 \leq u_k \leq U_{\max}$$

$$x_3(k) \geq 0$$

Σε κάθε βήμα κάνουμε μια αριθμητική ελαχιστοποίηση $\min_{u_1, \dots, u_m} V(x_i, u_1, \dots, u_m)$ με χρήση του Matlab.

7.3 Αποτελέσματα προσομοίωσης

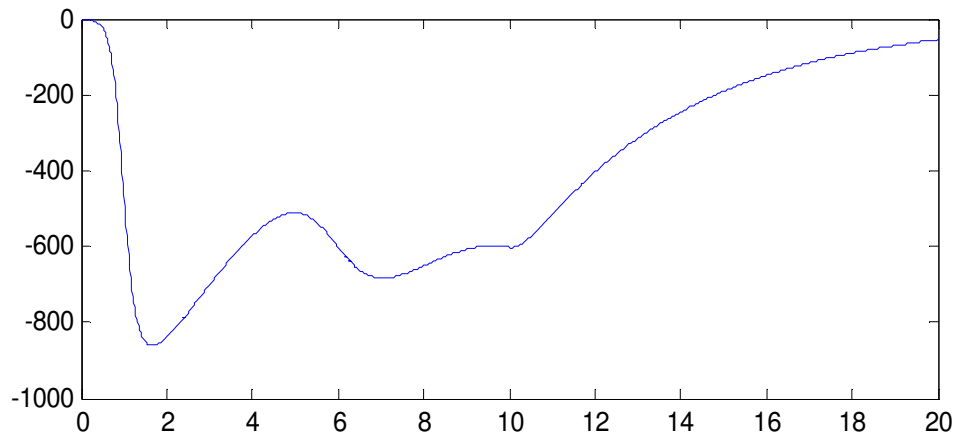
Λόγω του ότι δεν έχουμε αποδείξει την ευστάθεια του ελεγκτή έγιναν πολλές προσομοιώσεις οι οποίες δείχνουν ότι το σύστημα είναι ευσταθές και έχει κάποια καλή συμπεριφορά. Οι προσομοιώσεις ξανάγιναν και για διαφορετικές παραμέτρους από αυτές με βάση τις οποίες ο ελεγκτής υπολογίζει την είσοδο ελέγχου με στόχο να ελεγχθεί η ευρωστία του σχήματος.

Ο χρόνος διακριτοποίησης είναι μια εβδομάδα. Ο έλεγχος ξεκινάει τη χρονική στιγμή 10 (χρόνια). Η προσομοίωση έγινε με τις τιμές των παραμέτρων όπως δίνονται από το [6]:

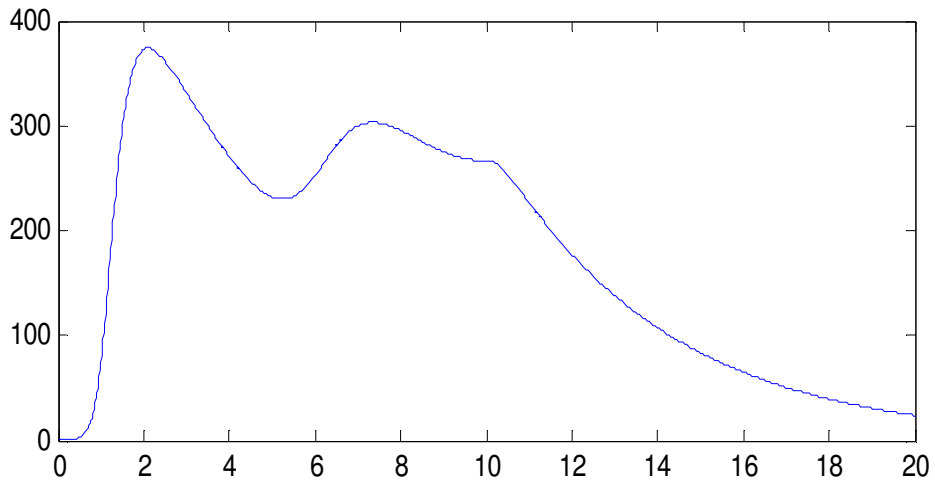
$$\begin{aligned}p_1 &= 0,25 & p_2 &= 50 \cdot 10^{-7} & p_3 &= 0,25 & p_4 &= 10 \cdot 10^{-7} & p_5 &= 0,01 & p_6 &= 0,01 \\ p_6 &= 0,0045 & x_{10} &= 1000 & \text{και} & x_{20} &= 550\end{aligned}$$

Η απόκριση του συστήματος και η είσοδος ελέγχου φαίνονται στα επόμενα σχήματα.

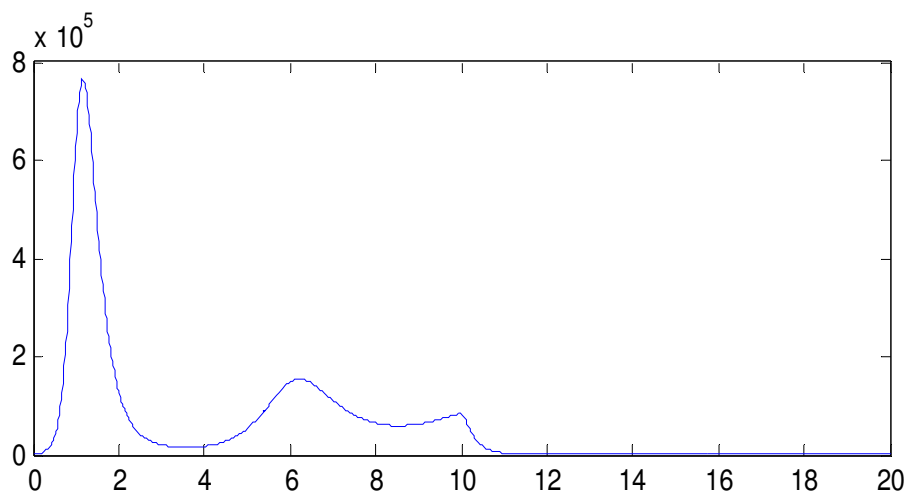
Η απόκριση του x_1 είναι:



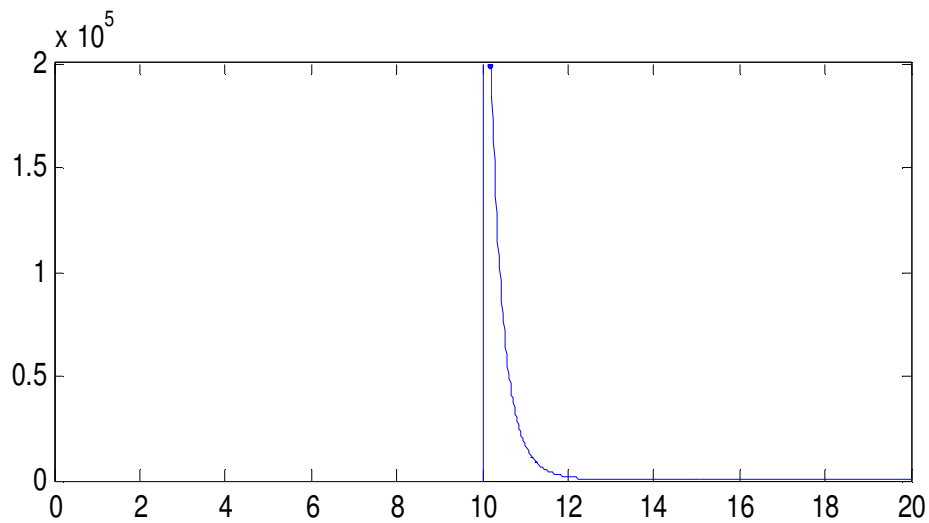
Η απόκριση του x_2 είναι:



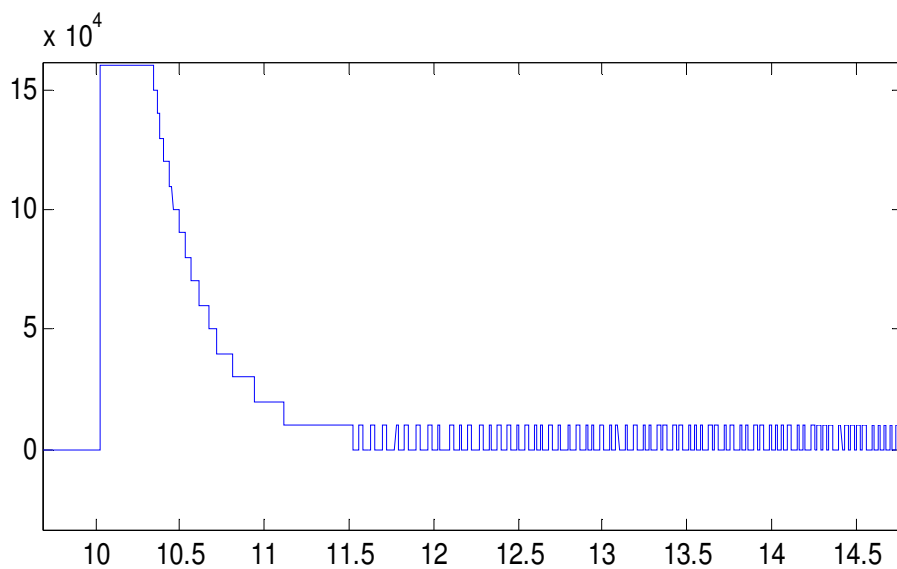
Η απόκριση του x_3 είναι:



Η είσοδος ελέγχου u είναι:

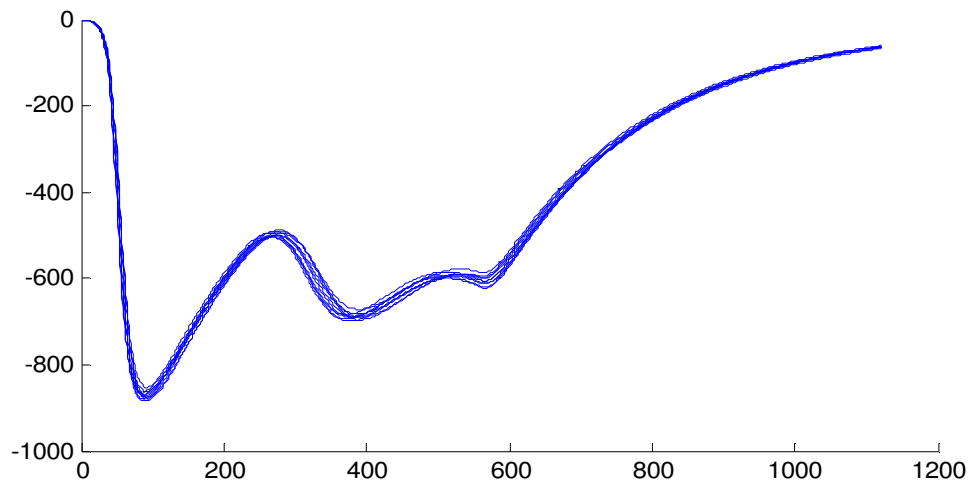


Μπορούμε και εδώ να περιοριστούμε σε πεπερασμένες πιθανές τιμές της εισόδου ελέγχου. Οι διαφορές για την απόκριση του συστήματος είναι πολύ μικρές. Η νέα είσοδος ελέγχου φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί:

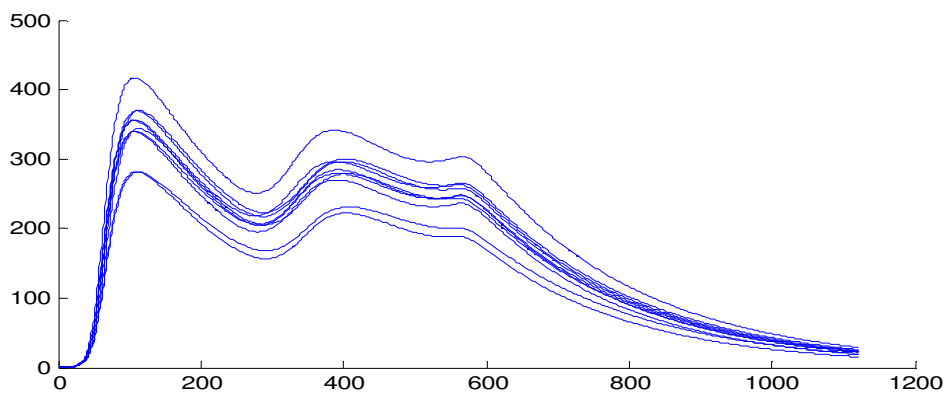


Για να εξετάσουμε την ευρωστία του ελεγκτή θα κάνουμε κάποιες προσομοιώσεις με ελαφρά διαφορετικές τιμές από τις ονομαστικές. Στα επόμενα σχήματα είναι δέκα διαφορετικά σύνολα παραμέτρων τα οποία διαφέρουν έως 10% από τις ονομαστικές τιμές.

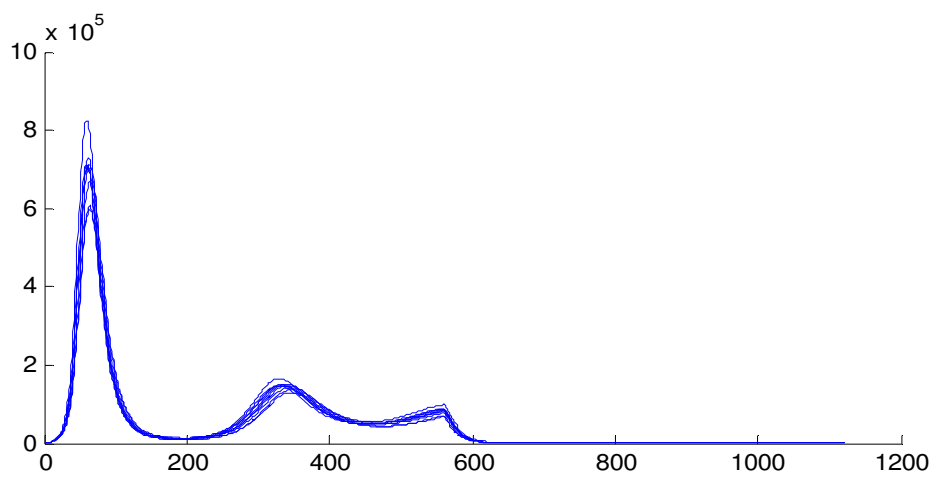
Το x_1 είναι:



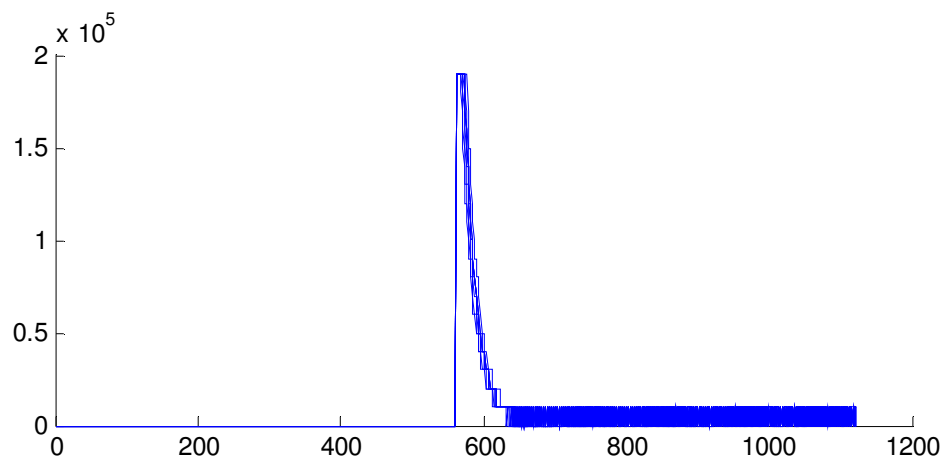
Το x_2 είναι:



Το x_3 είναι:



Το u είναι:



Κεφάλαιο 8: Επίλογος

8.1 Σύνοψη Αποτελεσμάτων

Στην εργασία αυτή, μελετήθηκε η δυνατότητα εφαρμογής της θεωρίας ελέγχου στον προσδιορισμό καταλλήλων ποσοτήτων φαρμακευτικής αγωγής σε ανθρώπους προσβεβλημένους από τον HIV. Για το μοντέλο Campello de Souza που αφορά την εξέλιξη του HIV σε έναν άνθρωπο προτάθηκαν κάποιες τροποποιήσεις και αποδείχθηκαν κάποιες ιδιότητες προσβασιμότητας. Για το μοντέλο αυτό, κατασκευάστηκαν τρία σχήματα ελέγχου και ένας μη γραμμικός παρατηρητής πρώτης τάξης για τη μη μετρούμενη μεταβλητή κατάστασής του (που αντιστοιχεί στη συγκέντρωση των CD8 κυττάρων). Το πρώτο σχήμα ελέγχου βασίζεται σε γραμμικοποίηση με ανατροφοδότηση κατάστασης, το δεύτερο σε sliding mode έλεγχο και το τρίτο σε receding horizon control.

Ο παρατηρητής πρώτης τάξης που κατασκευάστηκε βασίζεται σε μια απλή ιδέα και αποδείχθηκε η σύγκλιση του στην πραγματική τιμή της μη μετρούμενης μεταβλητής κατάστασης. Ο παρατηρητής αυτός συγκρίθηκε, με χρήση προσομοιώσεων, με έναν παρατηρητή από τη βιβλιογραφία [7] και προέκυψε ότι: ο παρατηρητής που σχεδιάστηκε έχει τη δυνατότητα να συγκλίνει πιο γρήγορα, έχουν παρόμοια συμπεριφορά ως προς το θόρυβο των μετρήσεων και ότι όταν οι πραγματικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου είναι διαφορετικές από αυτές, με βάση τις οποίες σχεδιάστηκαν οι δύο παρατηρητές, αυτοί έχουν παρόμοιο σφάλμα στη μόνιμη κατάσταση με εξαίρεση τις τιμές των παραμέτρων p_1 και p_2 από τις οποίες δεν επηρεάζεται ο παρατηρητής τάξης ένα.

Για την κατασκευή του πρώτου σχήματος ελέγχου, αρχικά δείξαμε ότι το σύστημα είναι γραμμικοποιήσιμο με ανατροφοδότηση κατάστασης και βρήκαμε έναν μετασχηματισμό που το γραμμικοποιεί. Στη συνέχεια επιβάλαμε στο σύστημα να ακολουθεί μια τροχιά στο χώρο κατάστασης, η οποία οδηγεί το σύστημα ασυμπτωτικά στο επιθυμητό σημείο ισορροπίας (αυτό που αντιστοιχεί στη μη προσβεβλημένη κατάσταση). Στον ελεγκτή αυτό, υπάρχει η ελευθερία να επιλέξουμε την τροχιά που θα ακολουθήσει το σύστημα. Τέλος, έγιναν κάποιες τροποποιήσεις στο σχήμα ελέγχου με σκοπό να είναι πιο πρακτικό. Πιο συγκεκριμένα, λαμβάναμε μετρήσεις μόνο σε τακτά χρονικά διαστήματα, και η τιμή της εισόδου ελέγχου έμενε σταθερή σε αυτά, κάναμε χρήση του παρατηρητή μειωμένης τάξης και ενός κβαντιστή. Με αυτές τις τροποποιήσεις οι αποκρίσεις των μεταβλητών κατάστασης έμειναν σχεδόν αμετάβλητες.

Ο sliding mode ελεγκτής κατασκευάστηκε, βάσει της παρατήρησης ότι το σύστημα είναι στη “regular form” με βάση τη θεωρία από το [19]. Αποδείχθηκε ότι ο ελεγκτής αυτός, καθιστά το σημείο ισορροπίας που αντιστοιχεί στη μη προσβεβλημένη κατάσταση, ευσταθές. Η αποδοτικότητα του ελεγκτή αυτού καθώς και κάποιων

τροποποιήσεων του δοκιμάστηκαν με προσομοιώσεις. Η ευρωστία του sliding mode ελεγκτή μελετήθηκε όταν οι πραγματικές παράμετροι του μοντέλου είναι διαφορετικές από αυτές με τις οποίες σχεδιάστηκε ο ελεγκτής. Πιο συγκεκριμένα έγιναν 20 προσομοιώσεις με τιμές διαφορετικές ως 25% και σε όλες παρατηρήσαμε ότι οι αποκρίσεις πλησιάζουν το επιθυμητό σημείο ισορροπίας.

Τέλος, σχεδιάστηκε ένα σχήμα ελέγχου βασισμένο στο RHC. Αρχικά, το μοντέλο διακριτοποιήθηκε προσεγγιστικά. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήσαμε ένα τετραγωνικό κριτήριο κόστους και με χρήση του Matlab επιλύσαμε σε κάθε βήμα το πρόβλημα βελτιστοποίησης. Το σχήμα αυτό δοκιμάστηκε με χρήση προσομοιώσεων και κάποιες τροποποιημένες μορφές εξετάστηκαν. Στη συνέχεια, εξετάστηκε με χρήση προσομοιώσεων η ευρωστία του σχήματος αυτού. Πιο συγκεκριμένα, έγιναν 10 προσομοιώσεις με παραμέτρους το πολύ 10% διαφορετικές από αυτές με βάση τις οποίες σχεδιάστηκε ο ελεγκτής. Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήσαμε ότι οι αποκρίσεις πλησιάζουν το επιθυμητό σημείο ισορροπίας. Οι αποκρίσεις με αυτή τη μέθοδο είναι πιο γρήγορες σε σχέση με τις δύο άλλες, αλλά η ευστάθεια αυτού του σχήματος δεν αποδείχθηκε.

8.2 Μελλοντικές κατευθύνσεις

Στη διπλωματική αυτή εργασία οι παράμετροι των εξισώσεων του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε θεωρήθηκαν δεδομένες. Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον να ασχοληθούμε με την on-line αναγνώριση των παραμέτρων του συστήματος και την κατασκευή προσαρμοστικών ελεγκτών με βάση τα σχήματα ελέγχου που παρουσιάστηκαν σε αυτή την εργασία. Σε αυτή τη μελέτη θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο θόρυβος των μετρήσεων και το γεγονός ότι δεν μετρούνται όλες οι μεταβλητές κατάστασης (κάποιες προσπάθειες αναγνώρισης και προσαρμοστικού ελέγχου έχουν ήδη γίνει π.χ. [35]). Στο μέλλον επίσης, θα πρέπει να εξεταστεί αναλυτικά η ευρωστία των σχημάτων ελέγχου που παρουσιάστηκαν.

Στην εργασία αυτή, η σχεδίαση των ελεγκτών και του παρατηρητή έγινε ανεξάρτητα. Στο μέλλον θα πρέπει να εξεταστεί αναλυτικά η ευστάθεια του σχήματος ελέγχου και να αποδειχθεί μια «αρχή διαχωρισμού» ([19]). Επίσης μπορούμε να ασχοληθούμε με την κατασκευή βέλτιστου παρατηρητή με δεδομένα τα χαρακτηριστικά του θορύβου των μετρήσεων. Μια εναλλακτική είναι να σχεδιαστεί απευθείας ένας ελεγκτής με ανατροφοδότηση εξόδου (π.χ. [25]). Όσον αφορά το σχήμα ελέγχου βασισμένο στο RHC μένει να αποδειχθεί η ευστάθειά του και να μελετηθεί αναλυτικά η ευρωστία του.

Ένα ενδιαφέρον θέμα για μελλοντική μελέτη είναι και η γενίκευση του παρατηρητή μειωμένης τάξης που παρουσιάστηκε (υπό την προϋπόθεση ότι δεν είναι ειδική περίπτωση κάποιου παρατηρητή που έχει ήδη κατασκευαστεί). Μια κατεύθυνση

μπορεί να είναι η παρατήρηση περισσότερων από μιας μεταβλητών κατάστασης. Μια άλλη πιθανή γενίκευση είναι στην περίπτωση που το σύστημα δεν έχει γραμμική εξάρτηση από την μη μετρούμενη μεταβλητή κατάστασης ενώ θα μπορούσε να εξεταστεί και η χρήση άλλου εκτιμητή.

Στο μέλλον θα εξετασθεί και η εφαρμογή των σχημάτων ελέγχου που παρουσιάζονται σε αυτή την εργασία στο τροποποιημένο μοντέλο με τέσσερις εξισώσεις. Πιο συγκεκριμένα αναμένεται ότι, ο παρατηρητής πρώτης τάξης θα χρειαστεί κάποια τροποποίηση, ενώ τα αποτελέσματα από κάποιες αρχικές προσομοιώσεις των σχημάτων ελέγχου για το τροποποιημένο μοντέλο με τέσσερις εξισώσεις έχουν δείξει ότι με ανατροφοδότηση κατάστασης έχουμε παρεμφερείς αποκρίσεις με αυτές του αρχικού μοντέλου Campello de Souza.

Σε μια γενικότερη θεώρηση, θα πρέπει να γίνει μια σύγκριση των διαφόρων μοντέλων που ήδη υπάρχουν για την εξέλιξη του HIV με χρήση πειραματικών δεδομένων και η εύρεση του καταλληλότερου από αυτά (πιθανόν διαφορετικό σε κάθε ασθενή). Στη συνέχεια θα πρέπει να συγκριθούν οι μέθοδοι ελέγχου.

Βιβλιογραφία

- [1] M. Barao, J.M. Lemos " Nonlinear control of HIV-1 infection with a singular perturbation model", 2007 Biomedical Signal Processing and Control, ScienceDirect
- [2] F.L Biafore, C.E.D. Attellis "Exact Linearization and Control of a HIV-1 Predator – Prey model", Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology and 27th Annual Conference Shanghai, China
- [3] W. Boothby "An Introduction to Differentiable Manifolds and Riemannian Geometry", Academic Press 2003.
- [4] M.E. Brandt, G. Chen, "Feedback control of a biodynamical model of HIV-1" Biomedical Engineering IEEE Transactions vol.48, July 2001
- [5] N.A. Campbell, J.B. Reece, L.G. Mitchell "Biology", Addison Wesley Longman 1987
- [6] M. Campello de Souza, "Modeling the dynamics of HIV-1 and CD4 and CD8 lymphocytes" 1999, IEEE engineering in medicine and biology magazine vol.18 Institute of Electrical and Electronics engineers, New York
- [7] D.U. Campos-Delgado, E. Palacios " Nonlinear Observer for the estimation of CD8 Count Under HIV-1 infection" Proceedings of the 2007 American Control Conference, New York, USA
- [8] H. Chang, A. Astolfi "Control of HIV infection dynamics: Approximating high order dynamics by adapting reduced order model parameters", IEEE Control Systems Magazine April 2005
- [9] H. Chang, A. Astolfi "Immune Response's Enhancement via Controlled Drug Scheduling" Proceedings of the 46th IEEE Conference on Decision and Control New Orleans, LA, USA DEC 12-14 2007
- [10] H. Chang, A. Astolfi "Control of Infection Dynamics by the Enhancement of the Immune System" Proceedings of the World Congress The International Federation of Automatic Control, Seoul, Korea, July 6-11, 2008
- [11] H. Chang, A. Astolfi "Estimation of Immune States in HIV Dynamics" Proceedings of the IEEE Conference on Decision and Control Dec 9-11, 2008

- [12] H. Chang, A. Astolfi "Enhancement of the immune system in HIV dynamics by output feedback" *Automatica*, 2009, Elsevier
- [13] A.F. Filippov "Differential equations with discontinuous right-hand side" AMS translations series 2 vol 42 1694
- [14] S.S. Ge, Z. Tian, T.H.Lee "Nonlinear Control of a Dynamic model of HIV-1" *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, March 2005
- [15] G.C. Goodwin, M. M. Seron, J.A. De Dona "Constrained Control and Estimation" Springer 2005
- [16] Guggenheimer "Differential geometry" Dover 1977
- [17] A. Isidori "Nonlinear Control systems" Springer 1999
- [18] B. Jakubczyk "Introduction to geometric nonlinear control; Controllability and Lie bracket" Lectures given at the summer school on mathematical control theory Trieste, 3-28 September 2001
- [19] H.K. Khalil "Nonlinear systems" Prentice Hall 2002
- [20] A.N. Kolmogorov, S.V. Fomin "Introductory real analysis" Dover, New York 1970
- [21] M.J. Mhaweji, C.H. Moog, F. Biafore "The HIV Dynamics is a Single Input System" *ICBME 2008, Proceedings 23*
- [22] J.A. Moreno, G. Espinosa-Perez, E. Palacios "A robust output-feedback treatment scheduling for HIV-1" 10th International IFAC Symposium on Computer Applications in Biotechnology, June 2007, Mexico
- [23] E. Palacios, G. Espinosa-Perez, D.U. Campos-Delgado, "A passivity-based approach for HIV-1 treatment scheduling" American Control Conference July 2007 New York, USA
- [24] A.S. Perelson, P. W. Nelson "Mathematical analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo", 1999 Society for Industrial and Applied Mathematics
- [25] L. Praly, V. Andrieu "A unifying point of View on output feedback designs for global asymptotic stabilization", *Automatica* 2009.

- [26] Rautenberg and Attellis "Nonlinear Feedback Control of a Dynamical Model of HIV-1" 2002 WSEAS Int. Conf. on Electronics, Control & Signal Processing Singapore, December 9-12, 2002
- [27] W. Respondek "Geometry of Static and dynamic Feedback" Lectures given at the summer school on mathematical control theory Trieste 3-28 September 2001
- [28] A. Rossiter "Model Based Predictive Control" CRC PRESS, 2004
- [29] S. Sastry "Nonlinear systems" Springer 1999
- [30] Z. Tian, S.S. Ge, T.H. Lee "Globally stable nonlinear control of HIV-1 systems" Proceeding of the 2004 American Control Conference, Boston
- [31] V.I. Utkin "Sliding modes and their application in variable structure systems" MIR PUBLISHERS Moscow 1978
- [32] D. Wodarz "Helper-dependent vs. Helper independent CTL responses in HIV infection : Implications for Drug Therapy and Resistance" , 2001 Journal Theoretical Biology, Academic Press
- [33] D. Wodarz, M.A. Nowak "Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment" Bioessays 2002 Wiley Periodicals
- [34] H Wu, H. Zhu, H. Miao, A.S. Perelson "Parameter Identifiability and estimation of HIV/AIDS dynamic models", Bulletin of Mathematical Biology, 2008 – Springer
- [35] X. Xia, C.H. Moog "Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models", - IEEE transactions on automatic control, 2003
- [36] R. Zurakowski, M. Messina, S.E. Tuna, A.R. Teel "HIV treatment scheduling via robust nonlinear model predictive control" 2004 5th Asian Control Conference
- [37] R. Zurakowski, A.R. Teel "Enhancing immune response to HIV infection using MPC-based treatment scheduling", Proceedings of the 2003 American Control Conference volume 2, pages 1182 – 1187, June 2003
- [38] R. Zurakowski, A.R. Teel, D. Wodarz "Utilizing alternate target cells in treating HIV infection through scheduled treatment interruptions" Proceedings of the 2004 American Control Conference, June 2004
- [39] R. Zurakowski, A. R. Teel "A model predictive control based scheduling method for HIV therapy" Journal of Theoretical Biology 238 (2006), Elsevier