

Controlli Automatici - T

Progetto Tipologia B - Traccia B1

Controllo del trattamento farmacologico contro il cancro

Gruppo V

Cremonini Davide, Nanni Gabriele, Tarlassi Federica

Gennaio 2022

Il progetto riguarda il controllo di una coltura di cellule cancerogene tramite apposito farmaco, la cui dinamica viene descritta dalle seguenti equazioni differenziali

$$\dot{n}_s = -r_s \ln\left(\frac{n_s + n_r}{K}\right) n_s - m_s c_f n_s - \beta n_s + \gamma n_r - \alpha c_f n_s, \quad (1a)$$

$$\dot{n}_r = -r_r \ln\left(\frac{n_s + n_r}{K}\right) n_r - m_r c_f n_r + \beta n_s - \gamma n_r + \alpha c_f n_s, \quad (1b)$$

dove $\ln(\cdot)$ indica il logaritmo naturale, i parametri $r_s, r_r \in \mathbb{R}$ rappresentano i tassi di riproduzione delle due tipologie e il parametro $K \in \mathbb{R}$ rappresenta il numero massimo di cellule che l'ambiente può contenere. La variabile d'ingresso c_f indica la concentrazione del farmaco. In particolare, i parametri $m_s, m_r \in \mathbb{R}$ determinano, rispettivamente, la mortalità delle cellule suscettibili e quella delle cellule resistenti, con $m_s > m_r$. Tipicamente, le cellule possono mutare da una tipologia all'altra. Ad esempio, le cellule suscettibili possono diventare resistenti come tenuto in conto dai termini $-\beta n_s$ nella prima equazione e $-\beta n_s$ nella seconda equazione, con $\beta \in \mathbb{R}$. Analogamente accade per le cellule resistenti attraverso il termine γn_r , con $\gamma n_r \in \mathbb{R}$. Il termine $\alpha c_f n_r$ tiene inoltre conto delle cellule suscettibili che mutano in resistenti a seguito del trattamento farmacologico. Infine i termini \dot{n}_s e \dot{n}_r rappresentano la crescita delle cellule rispettivamente suscettibili e resistenti al trattamento.

1 Espressione del sistema in forma di stato e calcolo del sistema linearizzato intorno ad una coppia di equilibrio

Innanzitutto, si esprime il sistema (1) nella seguente forma di stato

$$\dot{x} = f(x, u) \quad (2a)$$

$$y = h(x, u). \quad (2b)$$

Pertanto, si individua lo stato x , l'ingresso u e l'uscita y del sistema come segue

$$x := \begin{bmatrix} n_s \\ n_r \end{bmatrix}, \quad u := [c_f], \quad y := [n_r].$$

Coerentemente con questa scelta, si ricava dal sistema (1) la seguente espressione per le funzioni f ed h

$$f(x, u) := \begin{bmatrix} -r_s \ln\left(\frac{x_1 + x_2}{K}\right) x_1 - m_s u x_1 - \beta x_1 + \gamma x_2 - \alpha u x_1 \\ -r_r \ln\left(\frac{x_1 + x_2}{K}\right) x_2 - m_r u x_2 + \beta x_1 - \gamma x_2 + \alpha u x_1 \end{bmatrix}$$

$$h(x, u) := x_2$$

Una volta calcolate f ed h si esprime (1) nella seguente forma di stato

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r_s \ln\left(\frac{x_1 + x_2}{K}\right) x_1 - m_s u x_1 - \beta x_1 + \gamma x_2 - \alpha u x_1 \\ -r_r \ln\left(\frac{x_1 + x_2}{K}\right) x_2 - m_r u x_2 + \beta x_1 - \gamma x_2 + \alpha u x_1 \end{bmatrix} \quad (3a)$$

$$y = x_2 \quad (3b)$$

Per trovare la coppia di equilibrio (x_e, u_e) di (3), si risolve il seguente sistema di equazioni

$$\begin{cases} -r_s \ln\left(\frac{n_{s,e} + n_{r,e}}{K}\right) n_{s,e} - m_s u_e n_{s,e} - \beta n_{s,e} + \gamma n_{r,e} - \alpha u_e n_{s,e} = 0 \\ -r_r \ln\left(\frac{n_{s,e} + n_{r,e}}{K}\right) n_{r,e} - m_r u_e n_{r,e} + \beta n_{s,e} - \gamma n_{r,e} + \alpha u_e n_{s,e} = 0 \end{cases} \quad (4)$$

dal quale si ottiene

$$u(t) = \frac{-r_s \ln\left(\frac{n_{s,e} + n_{r,e}}{K}\right) n_{s,e} - \beta n_{s,e} + \gamma n_{r,e}}{(m_s + \alpha) n_{s,e}} \quad (5a)$$

$$u(t) = \frac{-r_r \ln\left(\frac{n_{s,e} + n_{r,e}}{K}\right) n_{r,e} + \beta n_{s,e} - \gamma n_{r,e}}{m_r n_{r,e} + \alpha n_{s,e}} \quad (5b)$$

calcolando quindi rispetto ai parametri forniti si ottiene

$$x_e := \begin{bmatrix} n_{s,e} \\ n_{r,e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 100 \\ 100 \end{bmatrix}, \quad u_e = 0 \quad (6)$$

Si definiscono le variabili alle variazioni δx , δu e δy come

$$\delta x \approx x(t) - x_e, \quad \delta u = u(t) - u_e, \quad \delta y \approx y(t) - y_e.$$

L'evoluzione del sistema espressa nelle variabili alle variazioni può essere approssimativamente descritta mediante il seguente sistema lineare

$$\delta \dot{x} = A \delta x + B \delta u \quad (7a)$$

$$\delta y = C \delta x + D \delta u, \quad (7b)$$

dove le matrici A , B , C e D vengono calcolate come

$$A = \begin{bmatrix} \left. \frac{\partial}{\partial x_1} f_1(x, u) \right|_{x_e, u_e} & \left. \frac{\partial}{\partial x_2} f_1(x, u) \right|_{x_e, u_e} \\ \left. \frac{\partial}{\partial x_1} f_2(x, u) \right|_{x_e, u_e} & \left. \frac{\partial}{\partial x_2} f_2(x, u) \right|_{x_e, u_e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{r_s}{2} - \beta & -\frac{r_s}{2} + \gamma \\ -\frac{r_r}{2} + \beta & -\frac{r_r}{2} - \gamma \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1.05 & -0.45 \\ -0.35 & -0.95 \end{bmatrix} \quad (8a)$$

$$B = \begin{bmatrix} \left. \frac{\partial}{\partial u} f_1(x, u) \right|_{x_e, u_e} \\ \left. \frac{\partial}{\partial u} f_2(x, u) \right|_{x_e, u_e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -m_s x_1 - \alpha x_1 \\ -m_r x_2 + \alpha x_1 \end{bmatrix}_{x_e, u_e} = \begin{bmatrix} -90 \\ 5 \end{bmatrix} \quad (8b)$$

$$C = \begin{bmatrix} \left. \frac{\partial}{\partial x_1} h(x, u) \right|_{x_e, u_e} & \left. \frac{\partial}{\partial x_2} h(x, u) \right|_{x_e, u_e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (8c)$$

$$D = \left. \frac{\partial}{\partial u} h(x, u) \right|_{x_e, u_e} = \begin{bmatrix} 0 \end{bmatrix} \quad (8d)$$

2 Calcolo Funzione di Trasferimento

In questa sezione, si calcola la funzione di trasferimento $G(s)$ dall'ingresso δu all'uscita δy mediante la seguente formula

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B - D = 43.75 \frac{0.136s + 1}{(0.714s + 1)(1.667s + 1)}. \quad (9)$$

Dunque il sistema linearizzato (7) è caratterizzato dalla funzione di trasferimento (9) con 2 poli $p_1 = -1.4$, $p_2 = 0.6$ e uno zero $z = -7.35$. In Figura 1 si mostra il corrispondente diagramma di Bode.

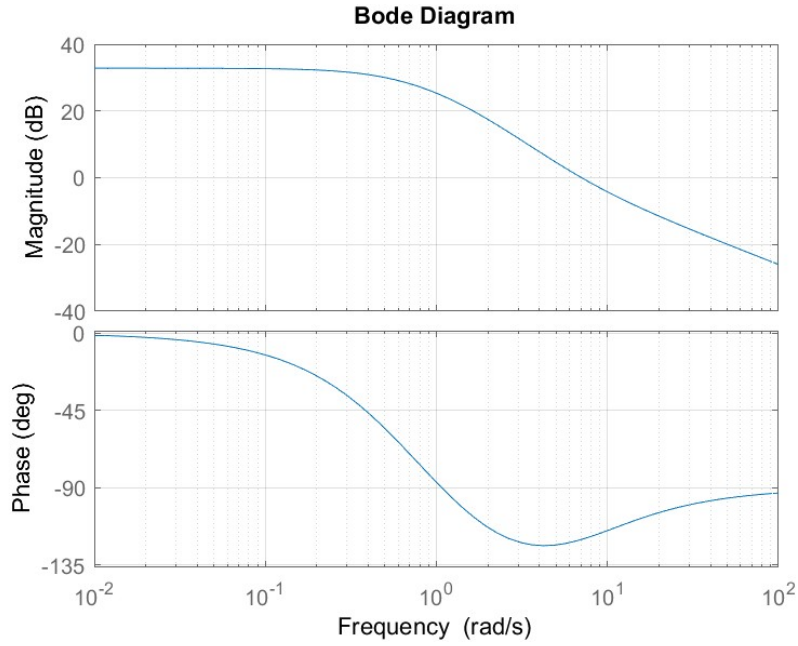


Figura 1: Diagramma di Bode della funzione di trasferimento $G(s)$

3 Mappatura specifiche del regolatore

Le specifiche da soddisfare sono:

- 1) L'errore a regime in risposta ad un segnale gradino $1(t)$ sia nullo
- 2) Il margine di fase $M_f \geq 40^\circ$ per garantire robustezza al sistema
- 3) La sovralongazione percentuale massima $S\% \geq 7\%$
- 4) Il tempo di assestamento al 5% inferiore a $1s$
- 5) Il disturbo in uscita $d(t)$ risulti attenuato di 60dB sapendo che la sua banda si limita a pulsazioni nel range $[0; 0.05]$
- 6) Il disturbo di misura $n(t)$ risulti attenuato di 90dB sapendo che la sua banda si limita a pulsazioni nel range $[10^4; 10^6]$

Si effettua la mappatura punto per punto le specifiche richieste.

- 1) Per azzerare l'errore a regime in risposta ad un segnale a gradino si inserirà un polo nell'origine durante la sintesi del regolatore statico
- 2) In corrispondenza della pulsazione critica ω_c si deve avere una fase maggiore di -140°
- 3) Per ottenere una sovralongazione percentuale massima $S\% \geq 7\%$ poniamo $\xi = \frac{M_f}{100}$. Sapendo che la sovralongazione massima e la ξ massima rispettano la seguente relazione:

$$S^* = e^{\frac{-\pi\xi^*}{\sqrt{1-(\xi^*)^2}}}$$
Sostituendo ξ otteniamo $M_f \geq 64,6^\circ$.
- 4) Per ottenere un tempo di assestamento al 5% inferiore a $1s$ è necessario imporre $e^{-\xi\omega_c T_a} = 0.05$. Si ottiene quindi $\xi\omega_c \geq \frac{3}{T^*}$ con T^* tempo di assestamento massimo. Da ciò si ricava quindi $\omega_c = \frac{300}{T^* M_f} = 4.644 \frac{rad}{s}$.

- 5) Per riuscire ad attenuare il disturbo in uscita $d(t)$ di 60dB risulta necessario che nell'intervallo d'interesse $[0; 0.05]$ $|L(j\omega)|_{dB} \geq 60dB$.
- 6) Per riuscire ad attenuare il disturbo di misura $n(t)$ di 90dB risulta necessario che nell'intervallo d'interesse $[10^4; 10^6]$ $|L(j\omega)|_{dB} \leq -60dB$.

Pertanto, in Figura 2, si mostra il diagramma di Bode della funzione di trasferimento $G(s)$ con le zone proibite emerse dalla mappatura delle specifiche.

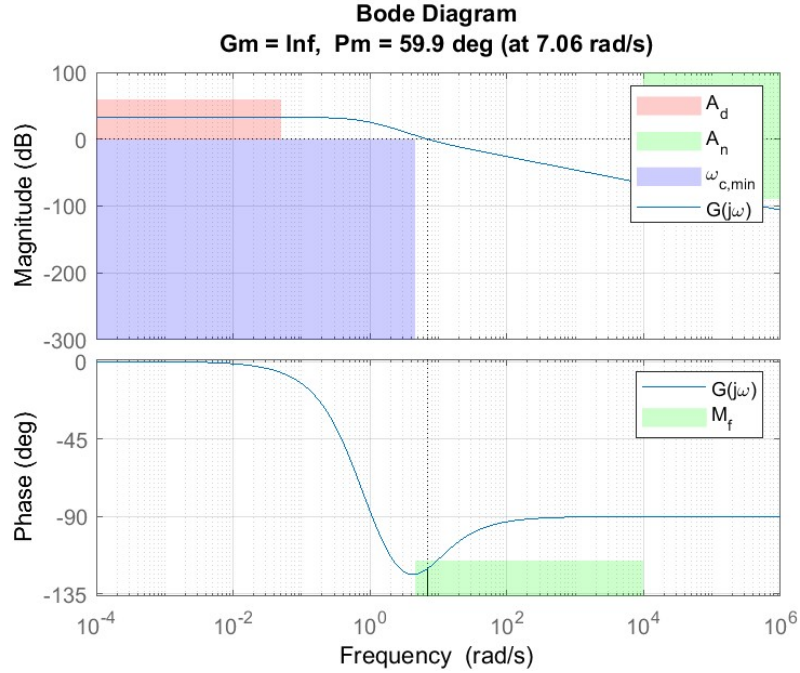


Figura 2: Diagramma di Bode di $G(s)$ con patch delle zone proibite

4 Sintesi del regolatore statico

In questa sezione si progetta il regolatore statico $R_s(s)$ partendo dalle analisi fatte in sezione 3.

La progettazione del regolatore statico è volta alla risoluzione delle problematiche dovute alle specifiche 1 e 5 viste nel punto precedente.

Per ottenere errore a regime nullo in risposta al riferimento a gradino inseriamo un polo nell'origine. Si considera inoltre un guadagno statico del nostro regolatore $\mu_s = 200$ per ottenere l'attenuazione richiesta di 60dB sul disturbo in uscita $d(t)$ a basse pulsazioni.

Il regolatore statico così sintetizzato risulta essere nella forma $R_s(s) = \frac{200}{s}$.

Dunque, si definisce la funzione estesa $G_e(s) = R_s(s)G(s)$ e, in Figura 3, mostrando il suo diagramma di Bode per verificare se e quali zone proibite vengono attraversate.

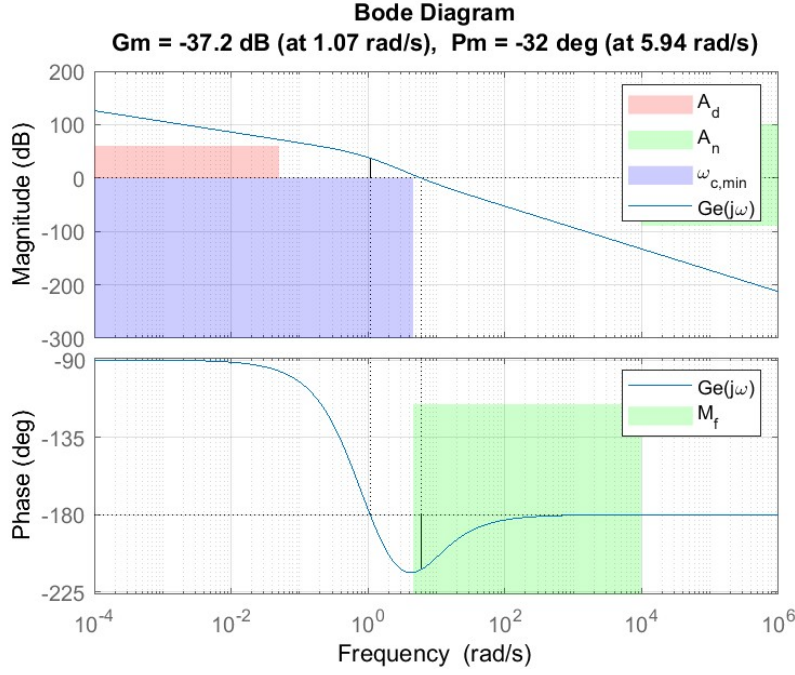


Figura 3: Diagramma di Bode del sistema esteso con patch delle zone proibite

Da Figura 3 si può osservare che le specifiche riguardanti disturbo di misura $n(t)$ risultano essere rispettate, ma la fase del sistema esteso, dopo un crollo che supera i -180° , risulta essere negativa nella pulsazione critica (pulsazione di attraversamento dello 0 nel diagramma dell'ampiezza).

Ciò non rispetta il teorema di Bode, il cui enunciato dice che, rispettate le ipotesi riguardo l'attraversamento dello 0 in un solo punto e la mancanza di poli a parte reale positiva (ipotesi rispettate dal nostro sistema), condizione necessaria e sufficiente per la stabilità di un sistema retroazionato è che la sua $L(j\omega)$ (in questo caso la nostra $G_e(s)$) risulti avere fase maggiore di -180° alla pulsazione critica ω_c . Dunque il sistema non solo non rispetta le specifiche riguardo a sovrallungamento e margine di fase, ma risulta essere addirittura instabile ed è quindi necessario risollevare la fase, operazione che verrà effettuata nella sintesi del regolatore dinamico.

5 Sintesi del regolatore dinamico

In questa sezione, si progetta il regolatore dinamico $R_d(s)$. Dalle analisi fatte in Sezione 4, si nota di essere nello Scenario di tipo B, in cui tutto l'intervallo d'interesse per la nostra ω_c risulta avere fase minore di $-115.4^\circ (-180^\circ + M_f)$. Procediamo dunque alla progettazione del regolatore dinamico $R_d(s)$. Osservando l'andamento della $G(s)$ si può notare che l'andamento del diagramma della fase risulta essere estremamente vicino al rispetto delle specifiche. Pertanto si è scelto di inserire uno zero a basse frequenze all'interno del regolatore dinamico $R_d(s)$ ottenendo così la forma $R_d(s) = (1 + 5s)$.

In Figura 4, si osserva il diagramma di Bode della funzione dopo l'inserimento di uno zero a basse frequenze ($\omega_z = 0.2 \text{ rad/s}$).

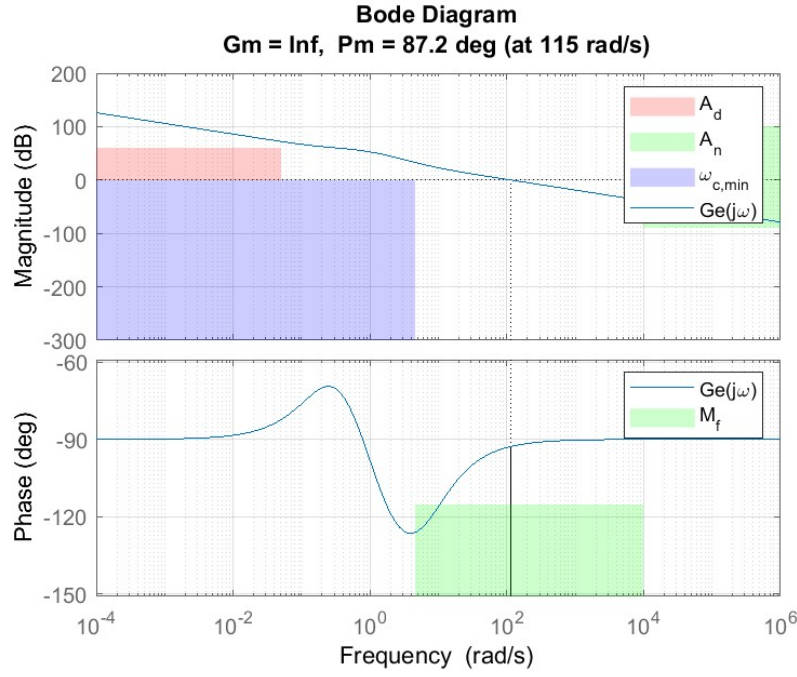


Figura 4: Diagramma di Bode del sistema esteso dopo l'inserimento dello zero

Dal diagramma così ottenuto si può osservare come il sistema non rispetti ora la specifica riguardo l'attenuazione dei disturbi di misura $n(t)$ ad alte frequenze.

Per ovviare a questo problema si inseriscono più poli ad alte frequenze. L'espressione del regolatore dinamico $R_d(s)$ risulta quindi essere $R_d(s) = \frac{(1+5s)}{(1+\frac{1}{2000}s)^4}$.

In Figura 5, si mostra il diagramma di Bode della funzione d'anello $L(s) = R_d(s)G_e(s)$

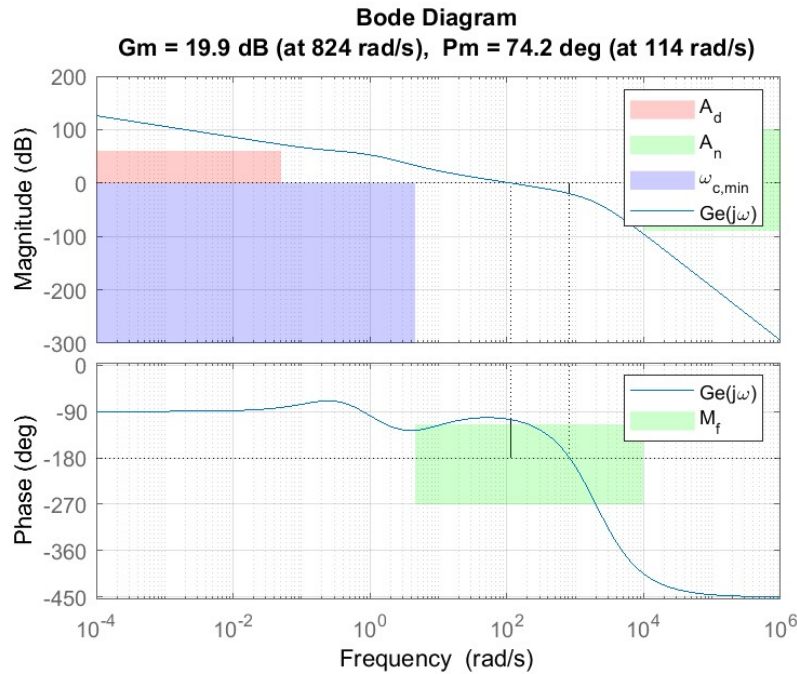


Figura 5: Diagramma di Bode del sistema esteso con regolatore dinamico completo

Dopo la sintetizzazione del regolatore dinamico il sistema risulta essere correttamente regolato.

6 Test sul sistema linearizzato

In questa sezione, si testa l'efficacia del controllore progettato sul sistema linearizzato in risposta a segnali $w(t) = -2 \cdot 1(t)$, $d(t) = \sum_{k=1}^4 0.3 \sin(0.0125kt)$ e $n(t) = \sum_{k=1}^4 0.2 \sin(10^4 kt)$.

Dopo aver ricavato le funzioni di sensitività $F(s)$ e $S(s)$ si analizza la risposta del sistema al segnale a gradino $w(t)$ (in Figura 6), al disturbo $d(t)$ (in Figura 7) e al disturbo $n(t)$ (in Figura 8) singolarmente.

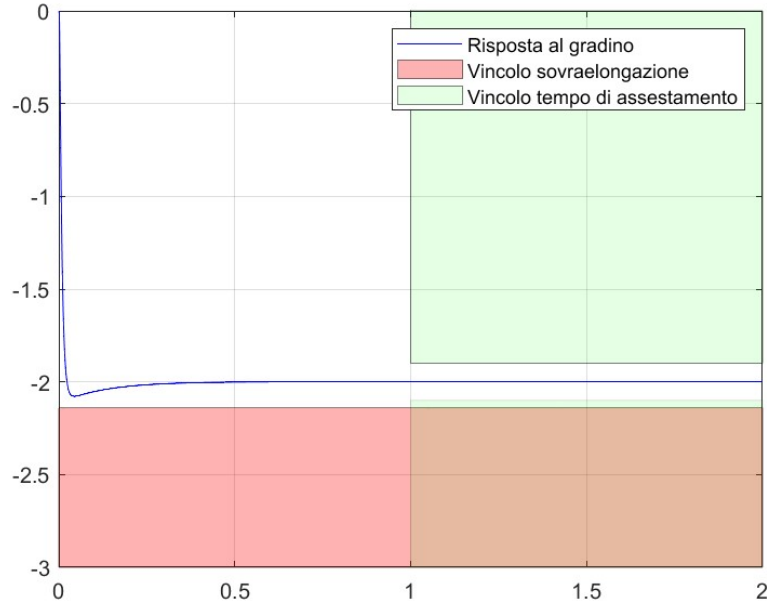


Figura 6: Risposta al gradino con vincoli di sovraelongazione e tempo di assestamento evidenziati

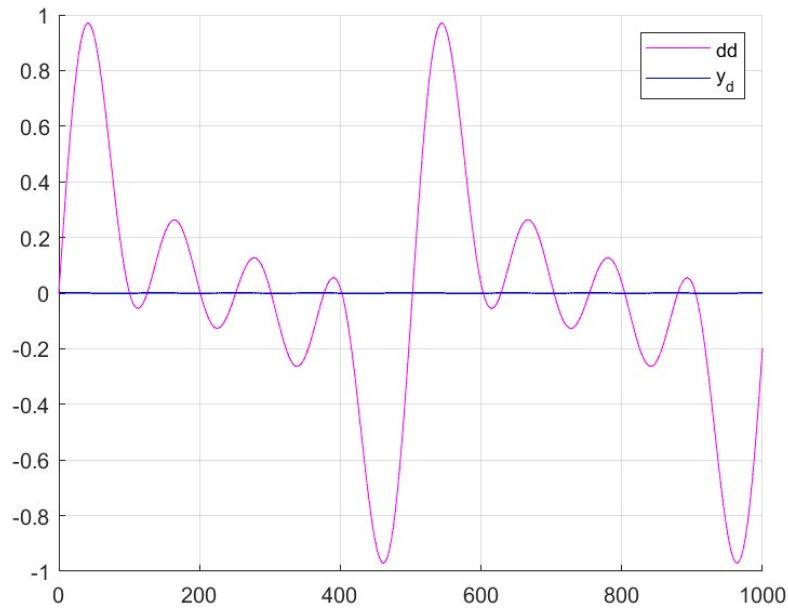


Figura 7: Risposta al disturbo $d(t)$

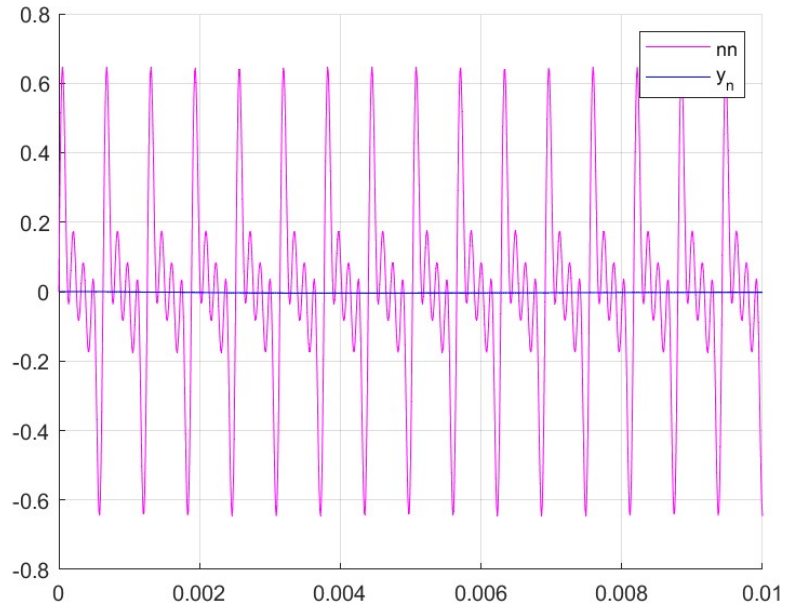


Figura 8: Risposta al disturbo $n(t)$

Si osserva che $y_w(t)$ rispetta pienamente le specifiche, inoltre $y_d(t)$ e $y_n(t)$ risultano essere attenuati in accordo ai requisiti.

Si procede ora a sommare le tre risposte per ottenere il grafico della risposta complessiva del sistema (In Figura 9).

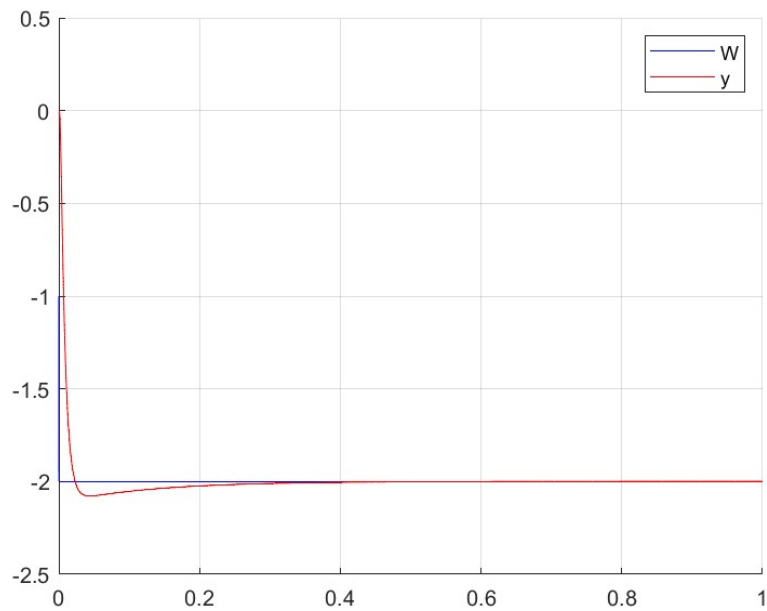


Figura 9: Risposta complessiva $y(t)$

7 Test sul sistema non lineare

In questa sezione si testa l'efficacia del controllore progettato sul modello non lineare in riferimento ai segnali visti nella Sezione 6.

Per effettuare i test si è utilizzato l'ambiente Simulink offerto da Matlab. Si è realizzato un modello di sistema in retroazione così strutturato.

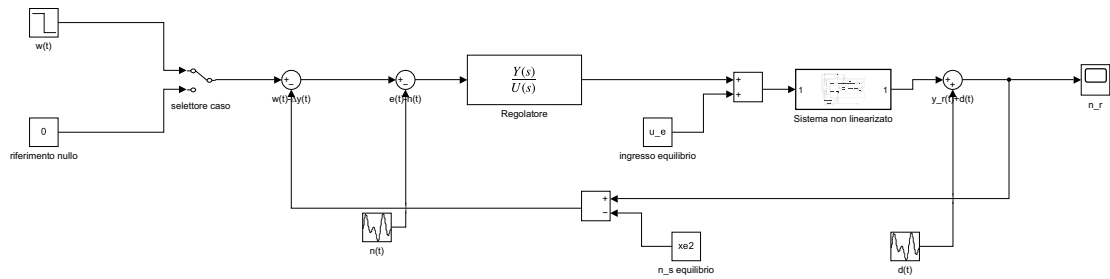


Figura 10: Risposta complessiva $y(t)$

Nel caso di test riportato vengono considerati condizioni iniziali $x_0 = \begin{bmatrix} 95 \\ 102 \end{bmatrix}$, il cui risultato è visibile in Figura 11

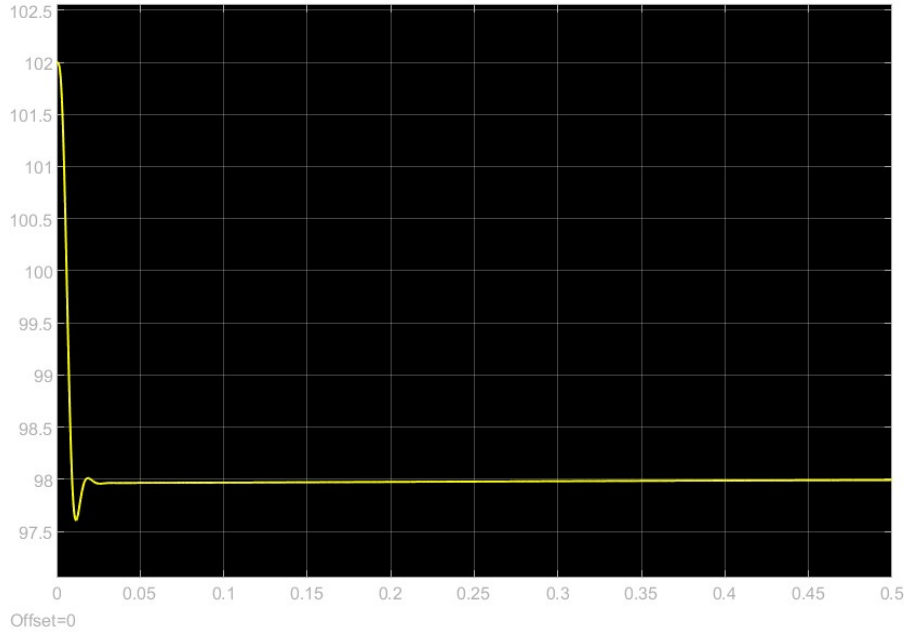


Figura 11: Test del regolatore sul sistema non lineare

A seguito dei test effettuati il sistema può dirsi stabile e regolato in accordo con le specifiche fornite, risulta inoltre possibile modificare le condizioni iniziali per testare altri casi, nei punti successivi si analizzerà la stabilità del sistema regolato allontanandosi dall'equilibrio e con vari riferimenti $w(t)$.

8 Punti opzionali

Al fine di ottenere i risultati in seguito riportati è stato utilizzato il modello realizzato su Simulink registrando gli output per realizzare l'interfaccia grafica e modificando condizioni iniziali ed ampiezza del gradino di riferimento su Matlab e osservando i risultati sul modello.

8.1 Primo punto

Per visualizzare l'andamento del numero di cellule all'interno della coltura si è scelto di utilizzare un diagramma a barre. L'applicazione utilizza il modello Simulink apportando una leggera modifica in modo che i valori di n_s e n_r siano visibili nel workspace. Impostando le condizioni iniziali tramite comando Matlab, avendo cura di aprire il progetto Simulink correlato, si può avviare la simulazione che mostra un'animazione dei diagrammi al trascorrere del tempo.

8.2 Secondo punto

Si analizza in questo punto la stabilità del sistema al variare delle condizioni iniziali posto il riferimento a 0 (non distanziandosi quindi dal punto di equilibrio). Nel grafico riportato in Figura 12 vengono evidenziate i range di condizioni iniziali (con precisione approssimata a valori interi in un piccolo intorno dell'equilibrio e a multipli di 5 successivamente). In rosso sono evidenziate le coordinate delle condizioni iniziali che non portano alla stabilità, in grigio la zona non considerata a causa della specifica sul numero massimo di cellule della coltura, in verde le coordinate che mantengono stabile il sistema e le zone bianche sono zone di transizione, in cui non sono stati effettuati test accurati.

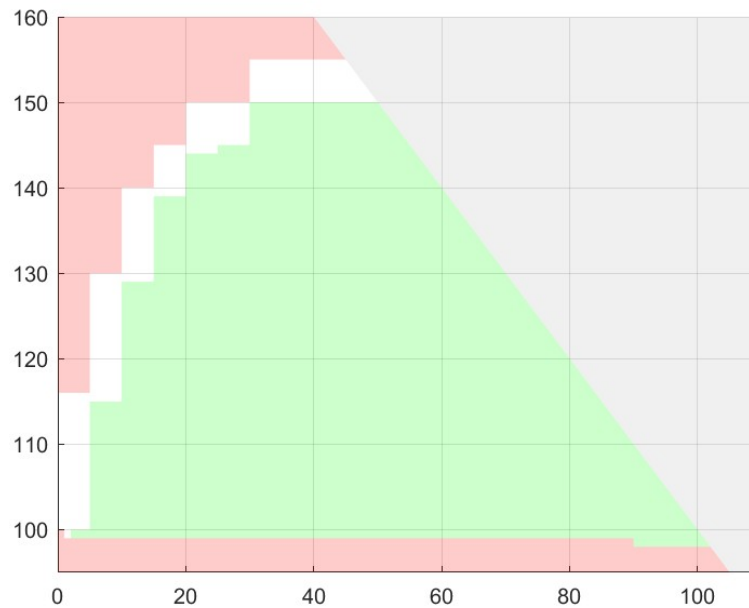


Figura 12: Tabella dei valori validi del riferimento a gradino

8.3 Terzo punto

In questo punto si analizza la stabilità del sistema al variare dell'ampiezza del riferimento a gradino. Viene di seguito riportata (Figura 13) una tabella con i valori per i quali il sistema si mantiene stabile.

WW(ampiezza gradino)	Stabile		
-5	Stabile		sistema stabile
-10	Stabile		sistema non stabile
-15	Stabile		
-20	Stabile		
-25	Stabile		
-30	Stabile		
-35	Stabile		
-40	Stabile		
-45	Stabile		
-50	Stabile		
-55	Stabile		
-60	Stabile		
-63	Stabile		
-64	Converge a tempi elevati		
-65	Converge a tempi superiori a 50 secondi		
1	Stabile		
2	Stabile		

Figura 13: Tabella dei valori validi del riferimento a gradino

9 Conclusioni

Durante il progetto si è realizzato un regolatore che permette il controllo del numero di cellule cancerose resistenti ad un determinato farmaco. Il riferimento considerato risulta essere relativo all'equilibrio; ciò è dovuto alla necessità di linearizzare il sistema per la progettazione del regolatore $R(s)$, questo causa una relativizzazione rispetto all'equilibrio preso in considerazione.

Esploreando il range di condizioni iniziali possibili è possibile osservare come la diminuzione delle cellule sensibili non risulti particolarmente rilevante rispetto alla stabilità del sistema, contrariamente a quella

delle cellule resistenti. Questo comportamento può essere spiegato tenendo in considerazione che il sistema utilizza come unico parametro in retroazione il numero di cellule resistenti presenti nella coltura. Si può osservare anche che è possibile aumentare significativamente il numero di cellule resistenti iniziali, aumento che viene limitato dal numero di cellule sensibili presenti. Esplorando il range del riferimento a gradino si osserva come il sistema rimanga stabile imponendo una riduzione delle cellule resistenti rispetto all'equilibrio, mentre imponendo un aumento il sistema diventa rapidamente instabile.

Come considerazione finale si noti inoltre che tutti i range presi in analisi astraggono notevolmente il problema, infatti si è tenuto conto solamente del raggiungimento del riferimento a regime, trascurando fattori imprescindibili nello studio del caso reale, quali una concentrazione negativa di farmaco (fisicamente non ottenibile) o un numero negativo di cellule in un istante di tempo (anch'esso privo di significato in un contesto reale).