

MODELACION EXPERIMENTAL

PRACTICA 1

Nombres:

Felipe Henao Gómez
Miguel Ángel Chacón López

Fecha: 23 de septiembre de 2023

Profesor: Carlos Mario Vélez

Universidad EAFIT

ESCUELA DE CIENCIAS APLICADAS E INGENIERÍA

Medellín

2023

Índice

1. Introducción	1
1.1. Resumen del significado de términos	3
1.2. Hipótesis	4
2. Métodos	4
2.1. Modelo en Simulink y verificación	4
2.2. Procedimiento de identificación	6
2.3. Resumen de pasos	8
3. Resultados	8
3.1. Curva de Linealidad y Periodo de Muestreo	8
3.2. Datos Experimentales	10
3.3. Selección del Retardo	11
3.4. Función de Coste para Varias Estructuras	11
3.5. Validación de la Salida Temporal	13
3.6. Validación del Análisis Residual	13
3.7. Validación con Entrada Escalón	17
3.8. Validación con Entrada Sinusoidal	18
3.9. Mejor Modelo Obtenido	18
3.10. Algoritmo del Gradiente Descendente	20
4. Discusión	25
4.1. Curva de Linealidad y Periodo de Muestreo	25
4.2. Selección del Retardo	25
4.3. Función de Coste para Varias Estructuras	26
4.4. Validación de la Salida Temporal	26
4.5. Validación del Análisis Residual	26
4.6. Validación con Entrada Escalón	26
4.7. Validación con Entrada Sinusoidal	27
4.8. Mejor Modelo Obtenido	27
4.9. Algoritmo del Gradiente Descendente	27

1. Introducción

En el desarrollo de este proyecto nos basamos en el trabajo de De Pillis & Radunskaya (2003). El modelo de este trabajo representa el crecimiento de un tumor y como es su respuesta a un tratamiento, hay diversos factores que intervienen en este proceso, principalmente la severidad de la enfermedad, la aplicación del tratamiento y la fuerza del sistema inmune del paciente.

En el modelo se incluyen células inmunitarias cuyo crecimiento puede verse afectado por la presencia del tumor, las células inmunitarias pueden destruir células tumorales por medio de un proceso cinético. También se incluyen unos términos de competencia, es decir, las células normales y las tumorales compiten por los recursos disponibles, mientras que las células inmunitarias y las tumorales compiten en una relación depredador-presa. En el modelo $I(t)$ denota el número de células inmunitarias en el tiempo t , $T(t)$ el número de células tumorales o tumorales en el tiempo t , $N(t)$ el número de células normales, o huésped, en el tiempo t .

Se considera que la fuente de las células inmunitarias está fuera del sistema, por lo que es razonable suponer una tasa de afluencia constante s . Además, en ausencia de cualquier tumor, las células morirán a una tasa *per cápita* d_1 , lo que resulta en un tamaño de población a largo plazo de s/d_1 células.

La presencia de células tumorales estimula la respuesta inmunitaria, representada por el término de crecimiento no lineal positivo de las células inmunitarias

$$\frac{\rho I(t)T(t)}{\alpha + T(t)}$$

ρ y α son constantes positivas.

La reacción de las células inmunes y tumorales puede resultar en la muerte de las células tumorales o en la inactivación de las células inmunes, representadas por los dos términos de competición

$$\frac{dI}{dt} = -c_1 I(t)T(t)$$

Tanto las células tumorales como las normales se modelan mediante una ley de crecimiento logística, con los parámetros r_i y b_i que representan las tasas de crecimiento *per cápita* y las capacidades de carga recíprocas de los dos tipos de células: $i = 1$ identifica los parámetros asociados al tumor, e $i = 2$ los asociados al tejido normal. Además, hay dos términos que representan la competencia entre las células tumorales y las del huésped.

Al juntar todos los términos mencionados anteriormente se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

$$\begin{aligned}\dot{N} &= r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN \\ \dot{T} &= r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN \\ \dot{I} &= s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT - d_1 I\end{aligned}$$

Se añade el efecto de la droga a este sistema. Se denota por $u(t)$ la cantidad de fármaco en la zona del tumor en el momento t . Además, se supone que el fármaco mata todos los tipos de células, pero que la tasa de destrucción diferente para cada tipo de célula, con una curva de respuesta en todos los casos dada por una exponencial

$$F(u) = a(1 - e^{-ku})$$

$F(u)$ es la muerte celular fraccionada para una cantidad dada de fármaco u , en el lugar del tumor. Dado que se desconocen los detalles de la farmacocinética, se establece $k = 1$ como en estudios preliminares. Denotamos por a_1 , a_2 y a_3 los tres coeficientes de respuesta diferentes. Se añaden estos términos al sistema de ecuaciones diferenciales anterior, así como una ecuación para $u(t)$, la cantidad de fármaco en el lugar del tumor. Ésta viene determinada por la dosis dada $v(t)$, y una tasa de decaimiento *per cápita* del fármaco una vez inyectado. Esta tasa de decaimiento incorpora todas las vías de eliminación del fármaco.

El sistema con interacción de fármacos viene dado por:

$$\begin{aligned}\dot{N} &= r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 T N - a_3(1 - e^{-u})N \\ \dot{T} &= r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 I T - c_3 T N - a_2(1 - e^{-u})T \\ \dot{I} &= s + \frac{\rho I T}{\alpha + T} - c_1 I T - d_1 I - a_1(1 - e^{-u})I \\ \dot{u} &= v(t) - d_2 u\end{aligned}$$

1.1. Resumen del significado de términos

- $N(t)$: El número de células normales, o huésped, en el tiempo t . Se usa $N(0) = 1$
- $T(t)$: El número de células tumorales o tumorales en el tiempo t . Se usa $T(0) = 0.25$
- $I(t)$: Denota el número de células inmunitarias en el tiempo t . Se usa $I(0) = 0.15$ y $I(0) = 0.10$
- a_i : Fracción de muerte celular, $a_3 \leq a_1 \leq a_2$. Se usa $a_1 = 0.2$, $a_2 = 0.3$ y $a_3 = 0.1$
- b_1, b_2 : capacidades de barrido, $b_1^{-1} \leq b_2^{-1} = 1$. Se usa $b_1 = b_2 = 1.0$
- c_1, c_2, c_3, c_4 : Términos de competición. Se usa $c_1 = 1.0$, $c_2 = 0.5$, $c_3 = 1.0$ y $c_4 = 1.0$
- d_1, d_2 : tasas de muerte, d_1 es la tasa de muerte *per cápita* de células inmunes, y d_2 es la tasa de muerte *per cápita* de la droga. Se usa $d_1 = 0.2$ y $d_2 = 1.0$
- r_1, r_2 : tasa por unidad de crecimiento. En el trabajo asumimos que la población de celular tumorales crece mas rápido que la población de células normales, es decir, $r_1 > r_2$. Se usa $r_1 = 1.5$ y $r_2 = 1.0$
- s : Tasa de fuente inmunitaria. $0 < s \leq 0.5$. Se usa $s = 0.33$
- α : Tasa de umbral inmune. Se usa $\alpha = 0.3$
- ρ : Tasa de respuesta inmune. Se usa $\rho = 0.01$, para simular un paciente con un sistema inmunológico comprometido

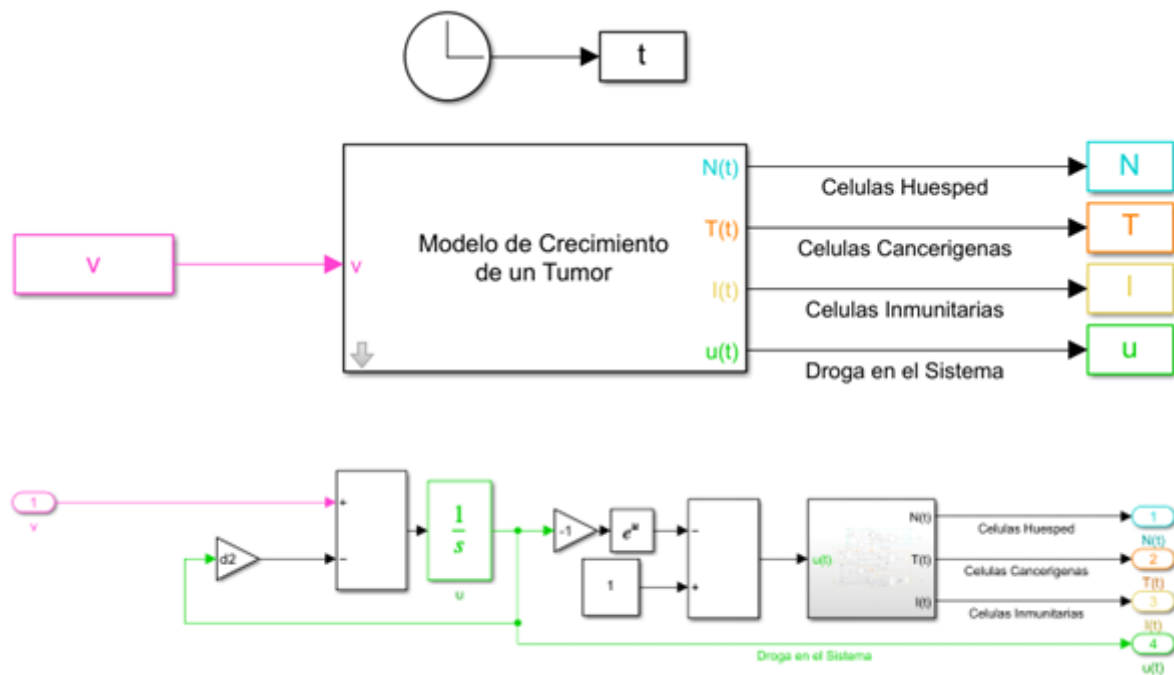
1.2. Hipótesis

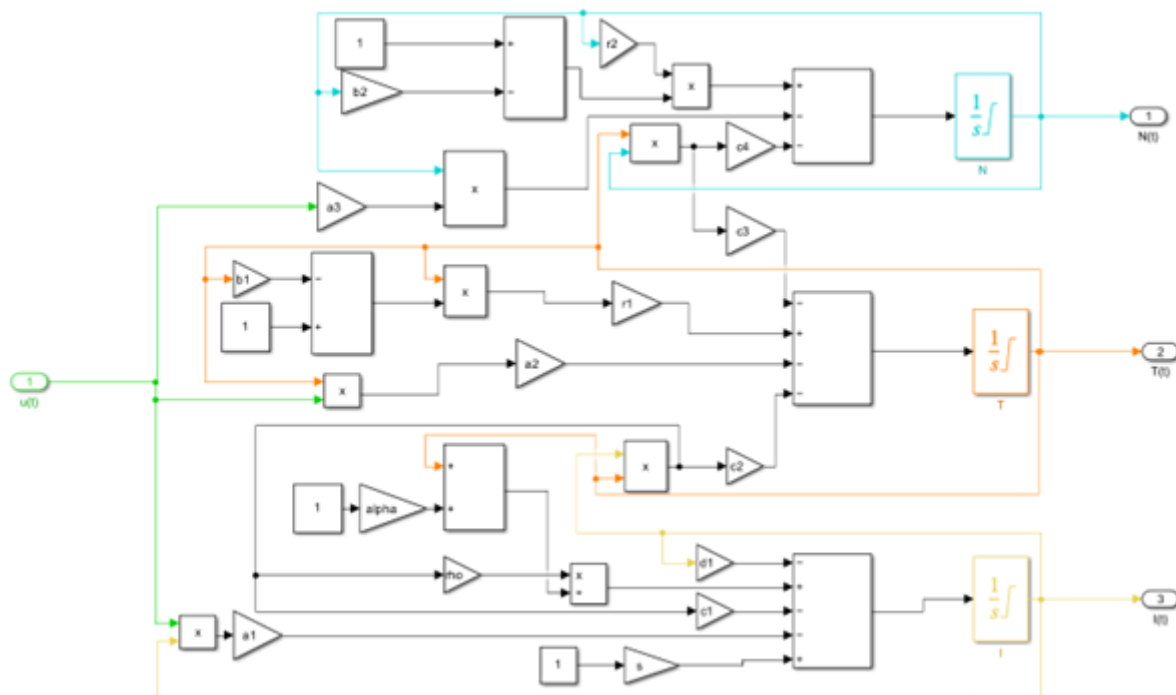
1. Se espera que el mejor modelo obtenido sea de orden 4 debido al conocimiento previo del modelo.
2. En el momento de la selección del retardo se espera obtener un retardo de 1 debido a la naturaleza intrínseca de la reacción del sistema.
3. El algoritmo del gradiente descendente para el método del error de predicción debería obtener resultados similares que los obtenidos usando el *System Identification Toolbox*.

2. Métodos

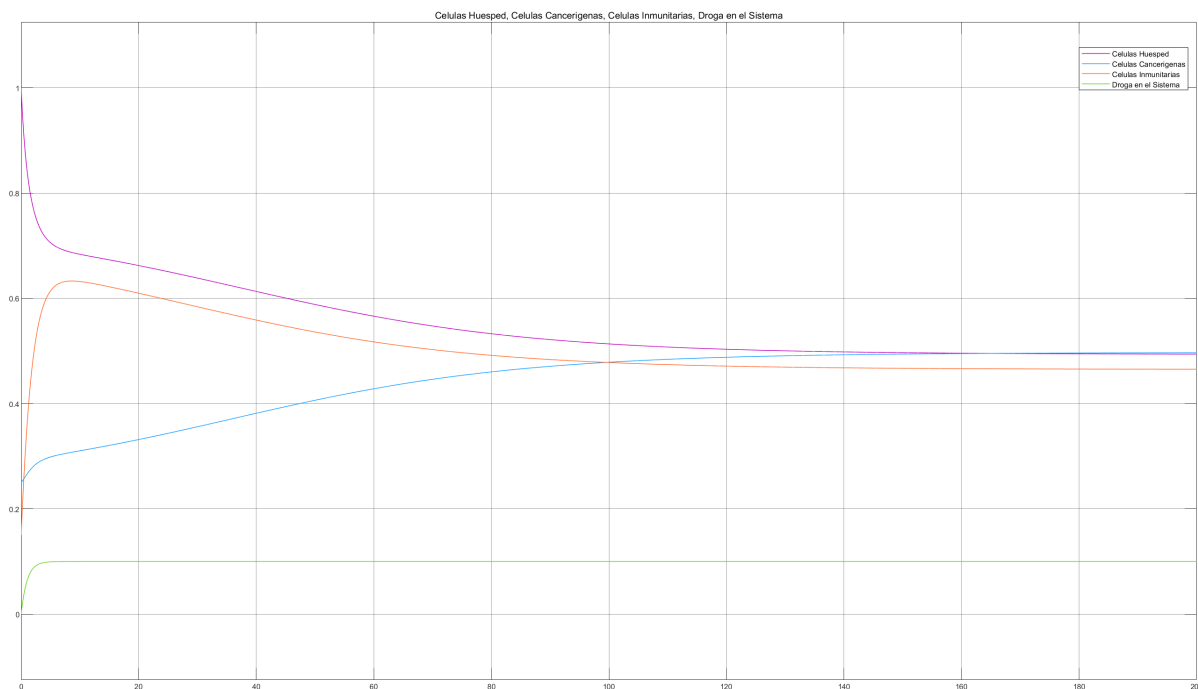
2.1. Modelo en Simulink y verificación

A continuación se presenta el modelo en Simulink hecho para el modelo matemático presentado:





A modo de verificación, en primer lugar se revisó que todas las ecuaciones esten bien implementadas en el modelo y todos los signos correctos, además, se presenta la salida temporal usando las condiciones iniciales y parámetros presentados anteriormente y una entrada de 0.1:



Se puede ver que el comportamiento de las variables en el tiempo tiene sentido con el modelo, pues a medida que el tumor crece, la cantidad de células normales decrece debido a la

competición por los recursos, las células inmunitarias que crecen en un principio como reacción al tumor pero luego decrecen hasta llegar a un equilibrio que también mantiene en equilibrio y muestra el comportamiento de depredador presa entre estas variables. Para la droga en el sistema se ve que esta crece hasta alcanzar el mismo valor del cual es administrado.

2.2. Procedimiento de identificación

0. Conocimiento previo del sistema real

En el campo de la investigación en oncología y sistemas dinámicos, se han desarrollado modelos matemáticos para describir el crecimiento de tumores y evaluar estrategias de tratamiento. Existe un enfoque avanzado que incorpora la dinámica de cuatro componentes clave en el proceso de desarrollo tumoral: células tumorales, células normales, células del sistema inmunológico y la interacción con una droga o tratamiento farmacológico. Es decir tendríamos las siguientes poblaciones: células tumorales (T), células normales (N), células del sistema inmunológico (I) y la administración de una droga (D).

Para modelar la población de células tumorales debemos tener en cuenta la tasa de crecimiento intrínseco y la interacción con otras células. Por otro lado, la población de células normales también puede estar sujeta a influencias tumorales y de drogas. La población de células inmunológicas puede responder tanto a las células tumorales como a la droga y la concentración de la droga en el sistema puede estar sujeta a procesos de administración y eliminación.

1. Planificación experimental

Debemos suministrar droga en el sistema de forma aleatoria, medir las poblaciones de células de cada tipo, esto puede realizarse a través de una biopsia y guardamos los datos, debido a que el modelo es no lineal debemos seleccionar un punto de equilibrio y hacer cambios en la entrada que en nuestro caso es la droga suministrada al paciente alrededor de ese punto como la dinámica del crecimiento de un tumor el periodo de muestreo debe ser lo suficientemente grande para registrar los cambios de forma efectiva, como de una semana, es decir unos 7 días.

2. Recolección de datos

Aproximadamente cada semana registraremos el estado del tumor en el paciente junto con la cantidad de la droga que es administrada en su organismo. La cantidad de droga administrada se debe encontrar alrededor del punto de operación, y se considera que tiene un comportamiento de una PRBS para la identificación y se toma también una escalón y otra sinusoidal para la validación.

3. Selección de la estructura del modelo

Debido a que el modelo con el que estamos trabajando es de orden 4 y aunque es un modelo lento, presenta una reacción inmediata a la entrada, esto quiere decir que no debe haber retardo, por lo que podríamos probar con una estructura $na = 4$, $nb = 4$ y $nk = 1$.

4. Selección del método de estimación de parámetros

En una primera instancia es posible aplicar el método de mínimos cuadrados. Sin embargo,

la efectividad de este enfoque depende en gran medida de si los residuos resultantes, es decir, las discrepancias entre las observaciones reales y las estimaciones del modelo, exhiben las características deseables de un ruido blanco.

Si, tras aplicar el método de mínimos cuadrados, encontramos que los residuos efectivamente se comportan como un ruido blanco, entonces podemos concluir que el modelo es adecuado y que no es necesario realizar ajustes adicionales. Sin embargo, si los residuos no se ajustan a un ruido blanco, es imperativo considerar la aplicación de otros métodos u otras estructuras.

5. **Cálculo numérico de los parámetros**

Los cálculos numéricos necesarios para llevar a cabo este proceso se pueden realizar de manera efectiva utilizando la herramienta especializada conocida como el "System Identification Toolbox" de Matlab.

6. **Validación del modelo**

Para llevar a cabo una validación sólida del modelo que hemos desarrollado, es fundamental recopilar datos experimentales aplicando una entrada escalón u otra señal específica al sistema en estudio y registrando cuidadosamente las respuestas resultantes.

Una vez que hemos recopilado estos datos experimentales, podemos comparar las respuestas observadas con las predicciones generadas por nuestro modelo. Esta comparación nos permitirá evaluar la precisión y la capacidad de generalización del modelo, así como identificar posibles discrepancias o errores. En caso de que existan diferencias significativas entre los datos reales y las predicciones del modelo, es fundamental ajustar y refinar el modelo para que se ajuste mejor a la dinámica del sistema.

Para el caso de nuestro modelo, consideramos dos entradas distintas, una escalón y una sinusoidal, luego la toma de datos consiste en proporcionar una cantidad de droga correspondiente a la entrada escalón o sinusoidal alrededor del punto de operación, teniendo en cuenta el tiempo de muestreo del modelo, registrando los datos de la cantidad de droga administrada y la cantidad de células cancerígenas.

Si dicha validación no proporciona resultados aceptables, se debe revisar si hubo algún error en cualquiera de los pasos anteriores.

7. **Documentación**

Al llegar a la etapa final del proceso, se presentará el modelo definitivo junto con información adicional crítica que incluye los intervalos de confianza y los detalles de las condiciones experimentales.

La inclusión de intervalos de confianza es crucial para transmitir la incertidumbre asociada con las estimaciones del modelo. Estos intervalos indican cuán seguros estamos en nuestras predicciones y cuánta variabilidad podría esperarse en los resultados en condiciones similares.

Además, proporcionar detalles sobre las condiciones experimentales es esencial para que otros investigadores puedan replicar los resultados obtenidos.

2.3. Resumen de pasos

Para obtener el punto de equilibrio de interés, primero se dibujará la curva de linealidad del modelo, para esto se realizará múltiples simulaciones cada una con una entrada constante distinta, y se obtendrá el punto de equilibrio alcanzado con dicha entrada, el cual será después graficado teniendo como el eje X el valor de la entrada y el eje Y el valor del punto de equilibrio. Luego, seleccionamos un punto de equilibrio de los presentes en la gráfica para trabajar sobre ese, y se aproxima el rango de linealidad de dicho punto con base en la gráfica.

Después, se calcula el tiempo de muestreo a partir de la respuesta temporal con una entrada escalón, con base en el tiempo de crecimiento del modelo.

Usando el modelo desarrollado en Simulink, se obtiene lo que consideramos los datos experimentales para el desarrollo de la práctica, para esto corremos usando una entrada PRBS y agregando un ruido blanco generado por MATLAB en la salida. Para la validación, se hace un proceso similar pero se usa una entrada escalón y otra sinusoidal. Dicho modelo no es usado en ninguno de los próximos pasos, solo se usa para obtener los "datos experimentales".

Usando el *System Identification Toolbox* de MATLAB, se hace primero un preprocesamiento de los datos experimentales. Luego, se encuentra el retardo adecuado estimando el modelo con una estructura ARX con ordenes adecuados basándose en el conocimiento previo y se prueba con distintos retardos. De esto, se obtiene una gráfica con el valor de la función de coste para cada uno de los modelos ARX estimados, y a partir de la gráfica escogemos el adecuado.

Similarmente, usando el retardo obtenido, se hace pruebas similares probando con distintos ordenes para distintas estructuras, teniendo en cuenta el conocimiento previo, con el fin de escoger la estructura y el orden adecuado.

Con las estructuras mas representativas, usando las herramientas disponibles en el *System Identification Toolbox*, se obtiene gráficos de validación de las salidas temporales junto con sus porcentajes de ajuste y un gráfico de validación del análisis residual. Además, para dichas estructuras se obtiene gráficos de validación de las salidas temporales con la entrada escalón y sinusoidal.

A partir de lo anterior se selecciona la mejor estructura y de esta se obtiene los intervalos de confianza de cada parámetro y el gráfico de polos y ceros.

Luego, usando la estructura del mejor modelo obtenido con el *System Identification Toolbox*, se obtiene una aproximación de los parámetros mediante el método del error de predicción usando el método del gradiente descendente. Para el modelo con los parámetros estimados se hace dos gráficos de validación, uno con la respuesta temporal y otro para el análisis residual con la estructura óptima.

Finalmente, se discutirá e interpretará los resultados obtenidos.

3. Resultados

3.1. Curva de Linealidad y Periodo de Muestreo

En primer lugar, como se esta aproximando el modelo a un modelo lineal, primero vemos la curva de linealidad del modelo con el fin de escoger un punto de operación. La curva obtenida

es la siguiente:

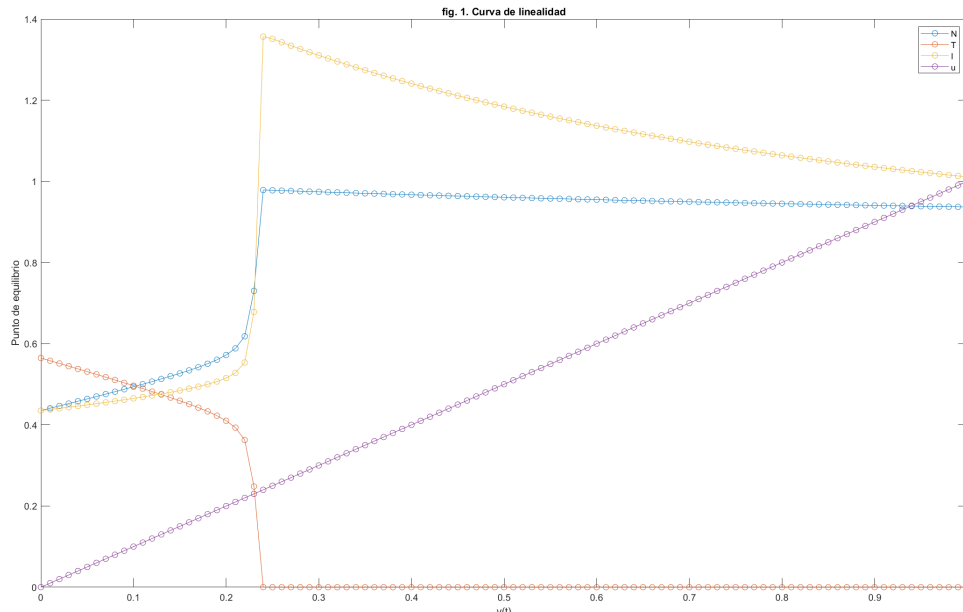


Figura 1

A partir de la curva de linealidad, escogemos como punto de operación el punto $N = 0.493446$, $T = 0.497038$, $I = 0.464897$ y $u = 0.1$, y el rango de linealidad se puede ver que es alrededor de 0.05.

Luego, calculamos el tiempo de muestreo para el modelo discreto, esto lo hacemos utilizando el tiempo de crecimiento de la variable T, la cual sera la principal para el estudio y la identificación, así, obtenemos la siguiente grafica para el tiempo de crecimiento

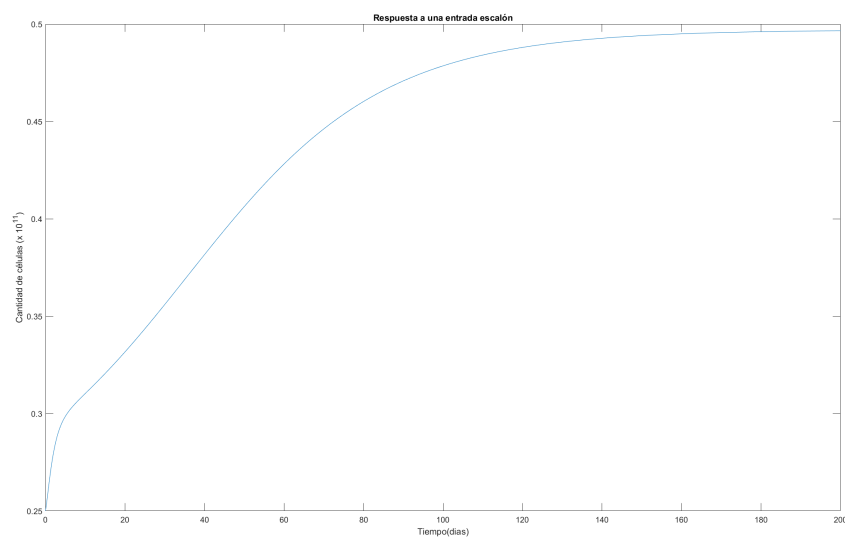


Figura 2

De esta, obtenemos que el periodo de muestreo T_s es de 9 días.

3.2. Datos Experimentales

Para la obtención de los datos experimentales, utilizamos el mismo modelo en Simulink presentado con las condiciones iniciales en el punto de operación seleccionado, tomando como entrada una PRBS en el rango de linealidad, esto es, de 0.05 a 0.15, y se agrega un pequeño ruido a la salida, el modelo correspondiente a esto se presenta en la siguiente figura:

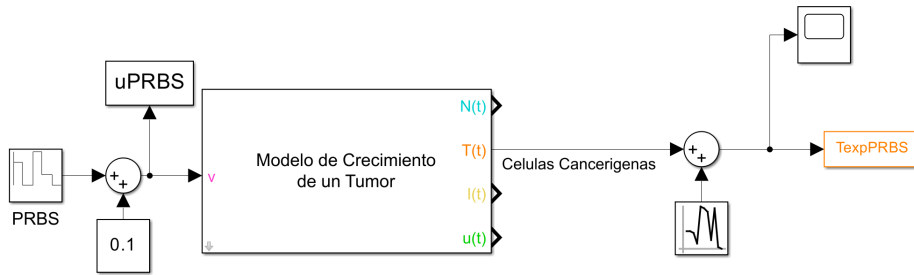


Figura 3: Modelo con una entrada PRBS

Similarmente, se hace un modelo usando una entrada escalón y sinusoidal para la validación, a estos se les resta la condición inicial en la salida, las siguientes figuras muestran dichos modelos:

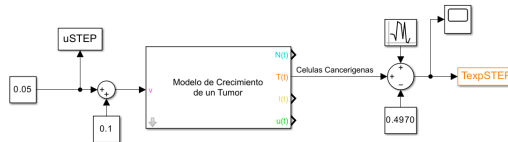


Figura 4: Modelo con una entrada escalón de 0.05 en $t = 0$

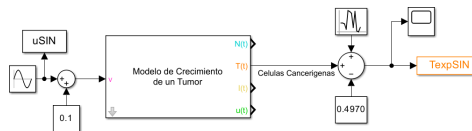


Figura 5: Modelo con una entrada sinusoidal de amplitud 0.05 y frecuencia 0.01 rad/sec

Para la entrada sinusoidal, se tomo una frecuencia baja debido a que el modelo se demora en reaccionar al cambio en la entrada, lo que se puede ver en el tiempo de muestreo, el cual es alto.

3.3. Selección del Retardo

Para seleccionar el retardo, se considera un modelo ARX con parámetros $na = 4$ y $nb = 4$, se escoge el ARX debido a su facilidad de resolver, y se estimó el modelo tomando retardos desde 1 hasta 10, y el que tenga menor valor en la función de coste es el escogido. Esto se hace usando el *System Identification Toolbox* de MATLAB, del cual se obtiene la siguiente figura:

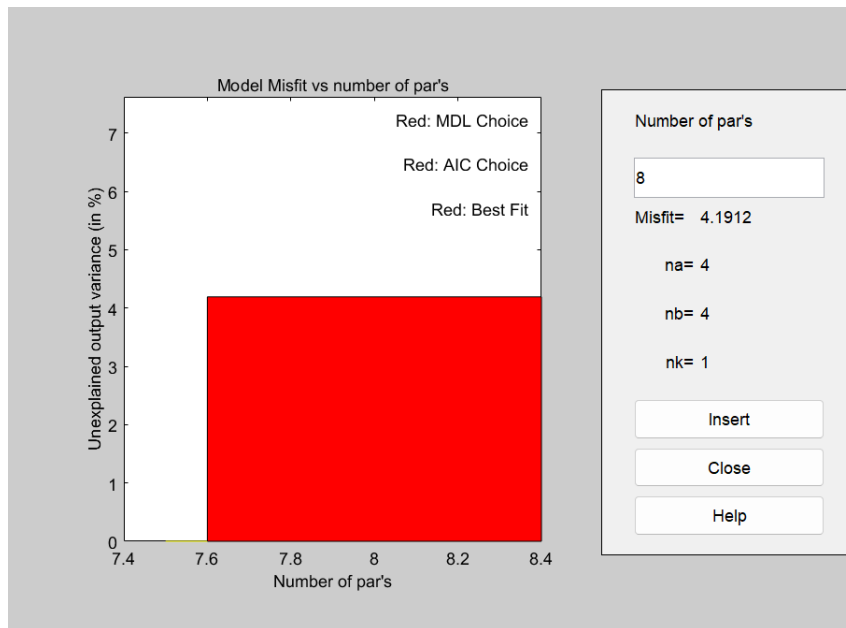


Figura 6: Gráfico de la selección del retardo

A partir de la figura 6, podemos ver que la menor función de coste la tiene el modelo con retardo de 1, por tanto, tomamos $nk = 1$.

3.4. Función de Coste para Varias Estructuras

Usando una estructura ARX y $nk = 1$, se estimó el modelo para distintos valores de na y nb para definir el orden, a continuación se muestra los valores de la función de coste para estos modelos:

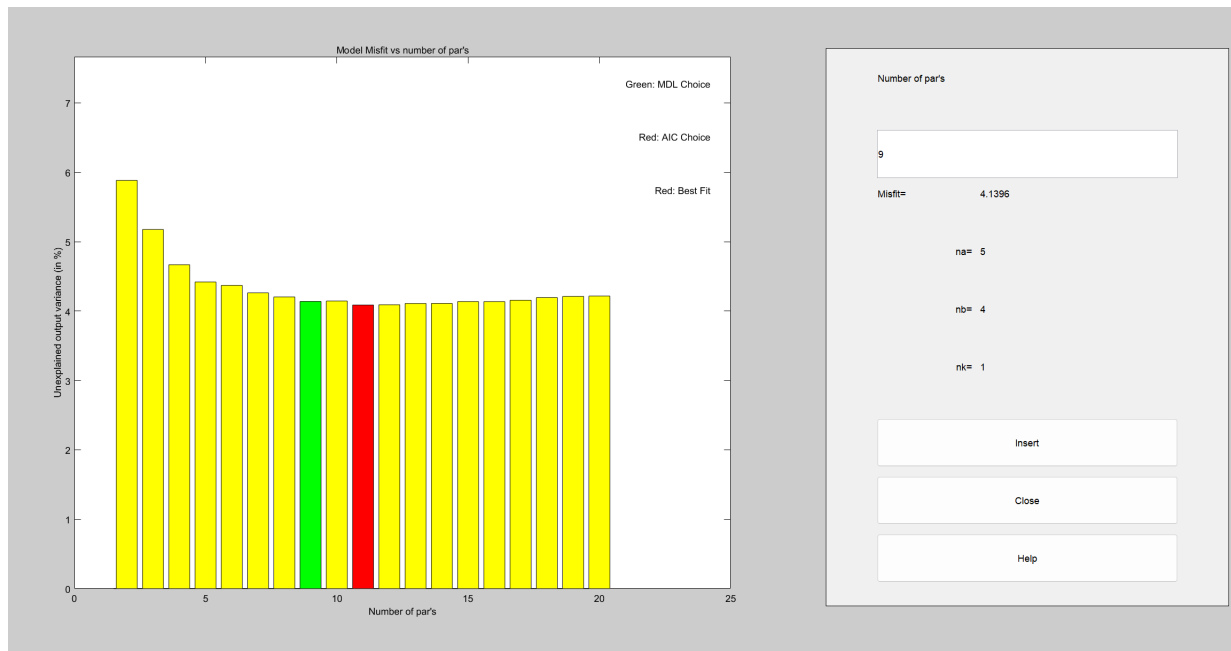


Figura 7: Gráfico de la función de coste para distintas estructuras

En la figura 7, los ordenes correspondientes de izquierda a derecha son:

- $na = 1, nb = 1$
- $na = 2, nb = 1$
- $na = 2, nb = 2$
- $na = 3, nb = 2$
- $na = 4, nb = 2$
- $na = 4, nb = 3$
- $na = 4, nb = 4$
- $na = 5, nb = 4$
- $na = 6, nb = 4$
- $na = 6, nb = 5$
- $na = 6, nb = 6$

Todos con $nk = 1$. Los que siguen no se consideran ya que tienen mayor número de parámetros y la función de coste es mayor.

A partir de estos resultados, consideramos estimar las estructuras arx541, arx431, arx441, arx421 y arx321.

3.5. Validación de la Salida Temporal

Además de las estructuras mencionadas anteriormente, se estimó las estructuras iv441, iv431, iv321 y oe441. También, se probó con oe341, oe241 y oe141 para evaluar si teniendo menos parámetros en el denominador es posible obtener un modelo aceptable.

Usando estas estructuras obtenemos la siguiente gráfica de validación de la salida temporal:

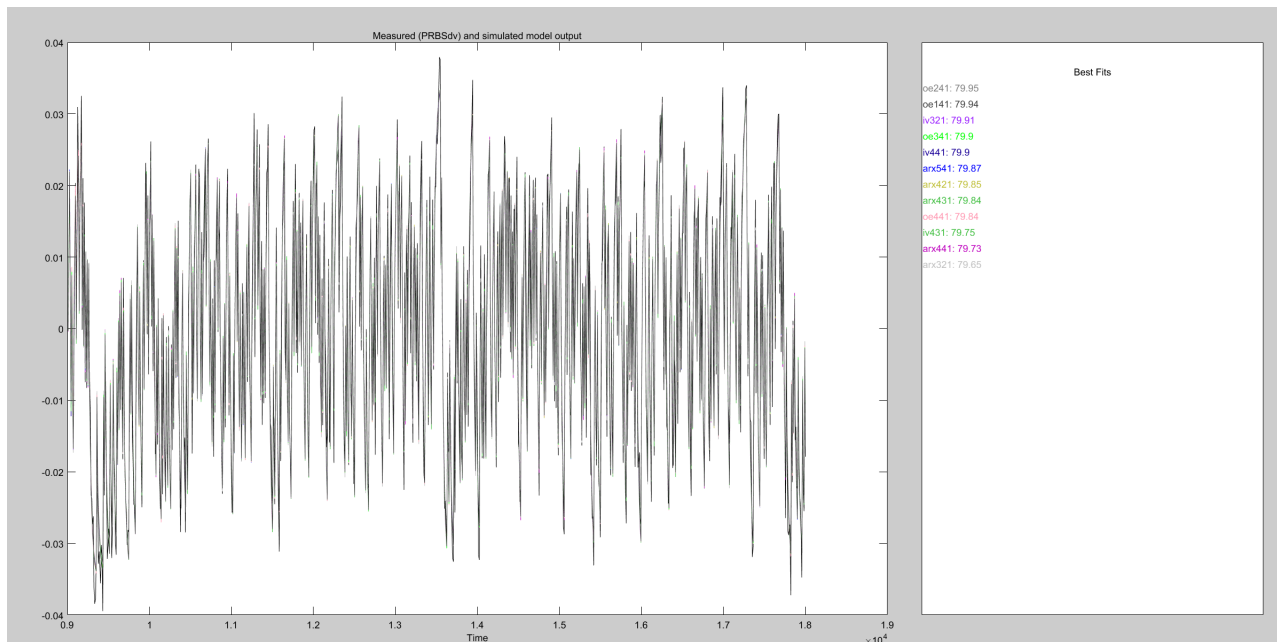


Figura 8: Gráfico de la validación de la salida temporal

De la figura 8, podemos decir que todas estimadas las estructuras tienen un ajuste casi igual, por tanto se consideran las estructuras con menor número de parámetros, estas son oe241, oe141, iv321, oe341 y arx421.

3.6. Validación del Análisis Residual

Ahora se presentan los gráficos de validación del análisis residual para las estructuras mencionadas:

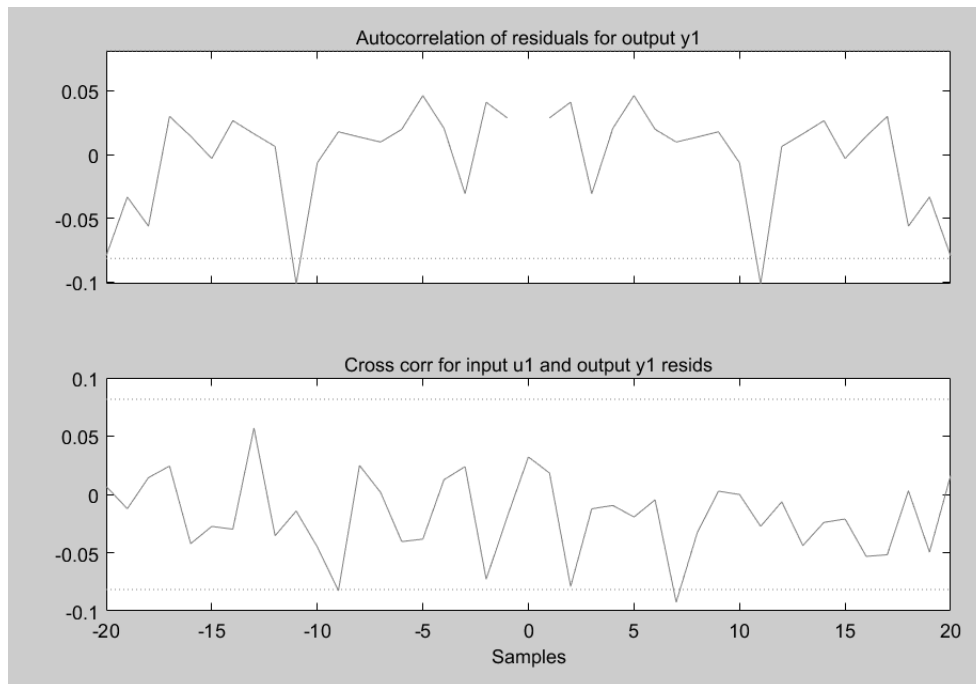


Figura 9: Gráfico del análisis residual para la estructura oe241

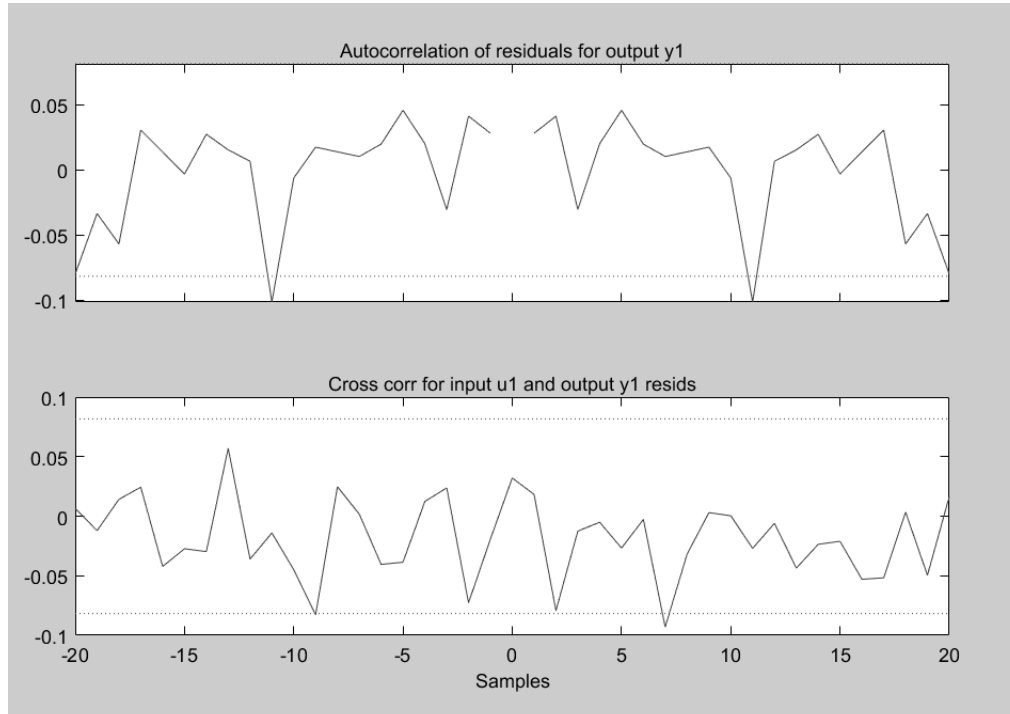


Figura 10: Gráfico del análisis residual para la estructura oe141

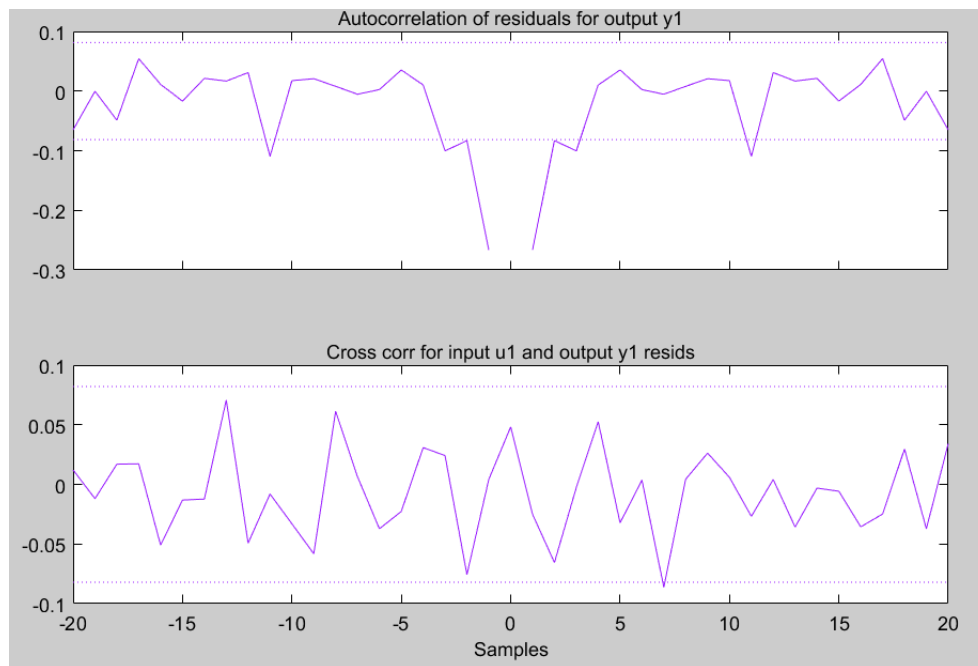


Figura 11: Gráfico del análisis residual para la estructura iv321

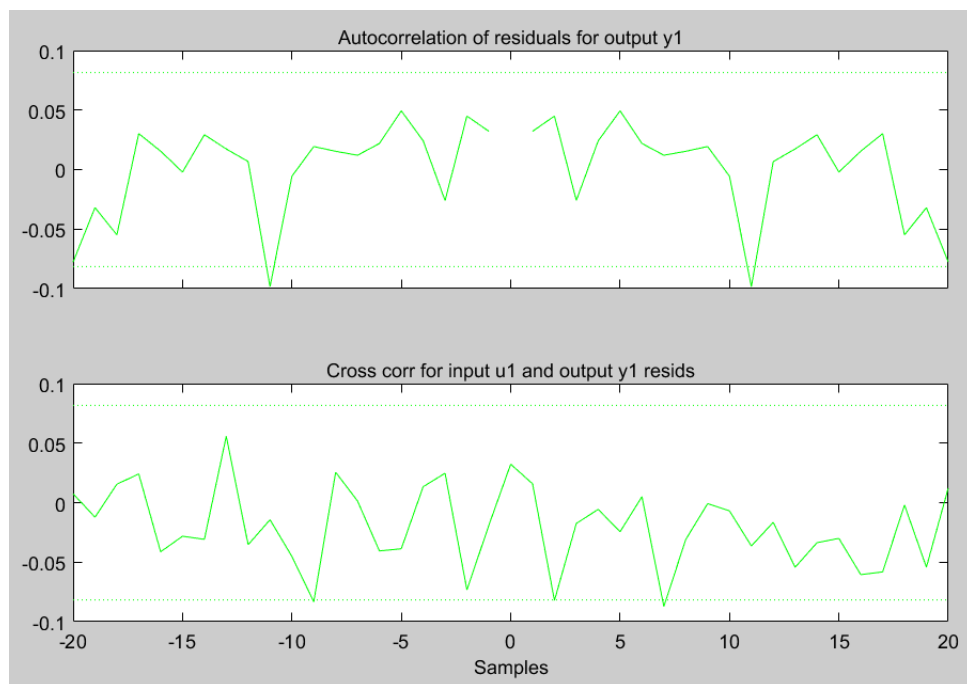


Figura 12: Gráfico del análisis residual para la estructura oe341

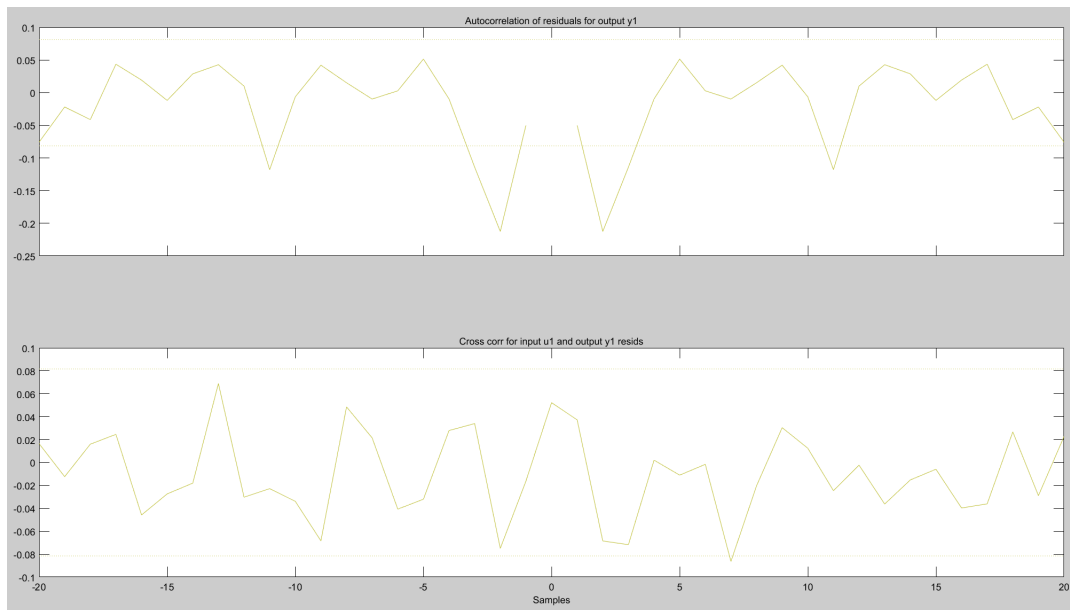


Figura 13: Gráfico del análisis residual para la estructura arx421

Además, se obtiene el espectro de potencias para dichas estructuras, para el caso de las estructuras OE, se obtiene:

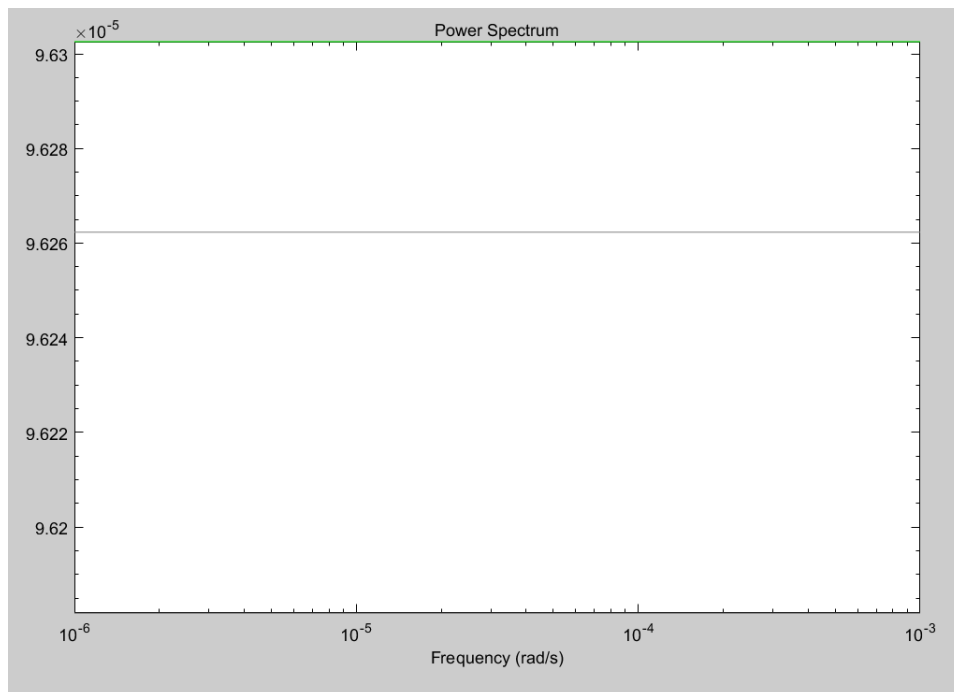


Figura 14: Espectro de potencias para las estructuras OE

y para la estructura iv y arx, obtenemos

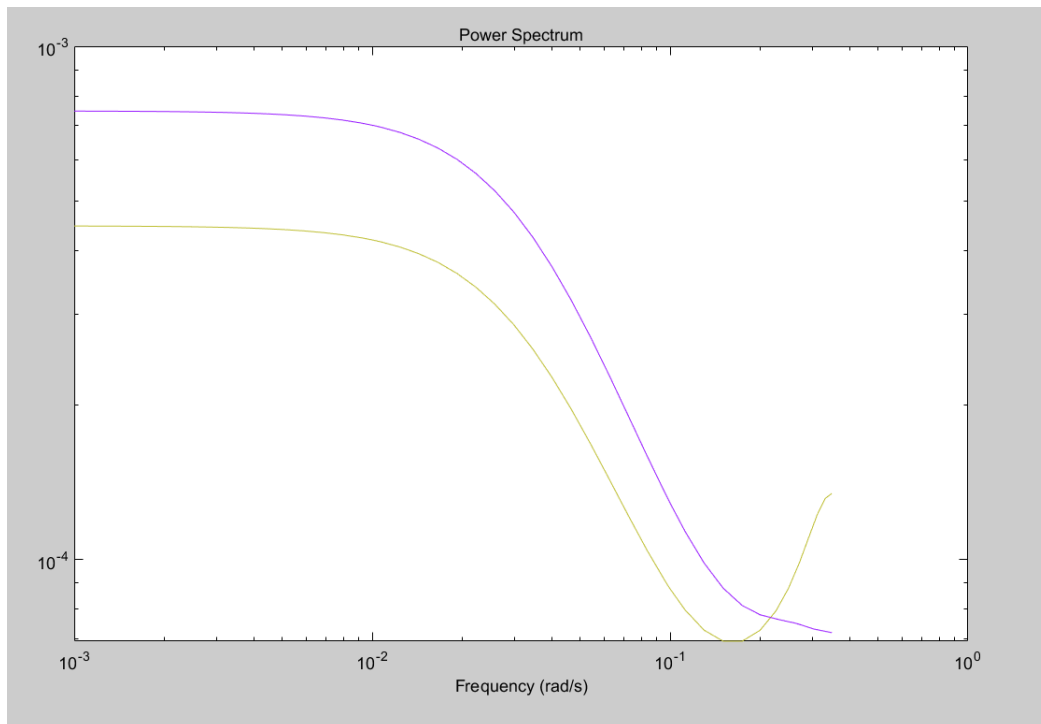


Figura 15: Espectro de potencias para las estructuras IV y ARX

A partir de estos resultados, seleccionamos las estructuras OE para los siguientes pasos.

3.7. Validación con Entrada Escalón

Ahora, se obtiene el ajuste de los modelos estimados utilizando una entrada escalón.

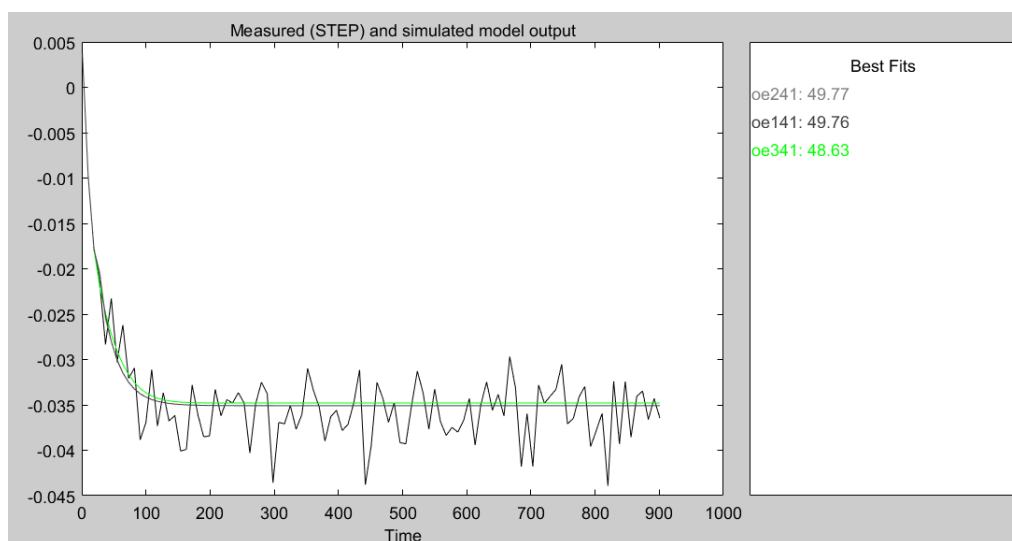


Figura 16: Validación utilizando una entrada escalón

3.8. Validación con Entrada Sinusoidal

Ahora, se obtiene el ajuste de los modelos estimados utilizando una entrada escalón.

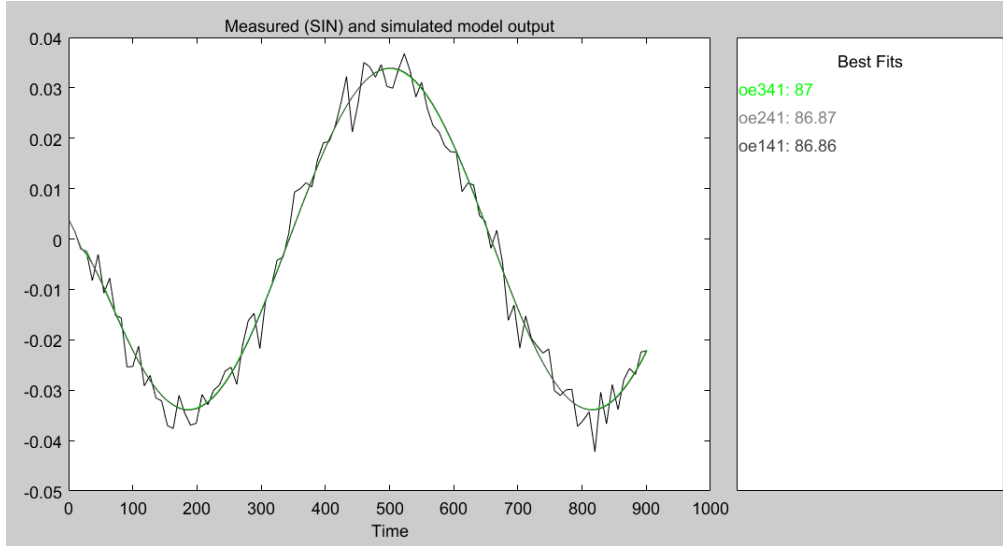


Figura 17: Validación utilizando una entrada sinusoidal

3.9. Mejor Modelo Obtenido

Por los resultados obtenidos anteriormente, se escoge la estructura oe141 ya que da resultados muy similares a las estructuras oe341 y oe241 pero tiene menor cantidad de parámetros. Los parámetros obtenidos con sus respectivos intervalos de confianza son:

$$\begin{aligned} a_1 &= -0.53 \pm 0.0098 \text{ (1.85 \%)} & b_1 &= -0.25 \pm 0.0021 \text{ (0.84 \%)} \\ a_2 &= -0.092 \pm 0.013 \text{ (14.13 \%)} \\ a_3 &= -0.020 \pm 0.013 \text{ (65 \%)} \\ a_4 &= -0.0065 \pm 0.0084 \text{ (129.23 \%)} \end{aligned}$$

Entonces la función de transferencia correspondiente al modelo es:

$$G(q^{-1}) = \frac{-0.25q^{-1}}{1 - 0.53q^{-1} - 0.092q^{-2} - 0.020q^{-3} - 0.0065q^{-4}} \quad (1)$$

y el diagrama de polos y ceros es el siguiente:

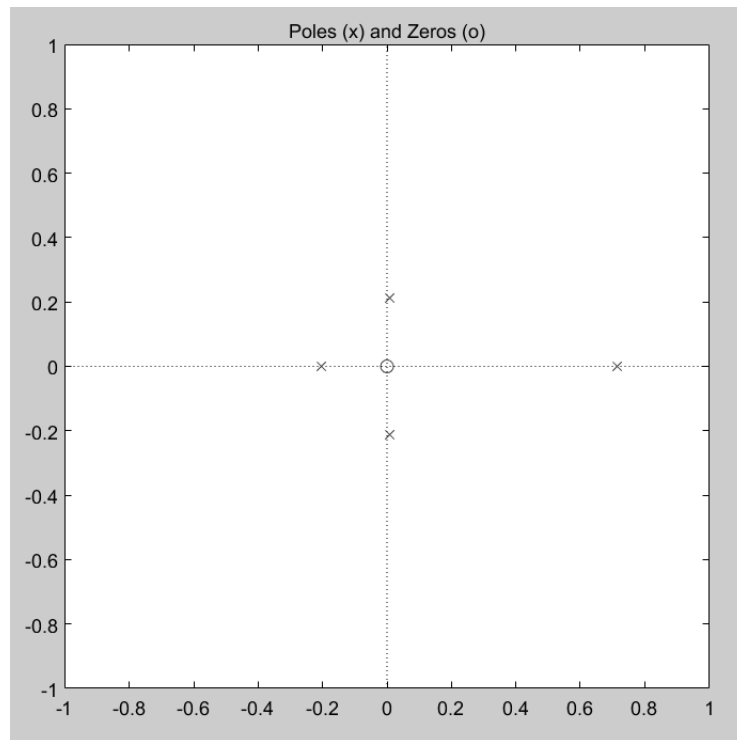


Figura 18: Gráfico de polos y ceros para el modelo oe141 estimado

y finalmente, la captura de pantalla de la interfaz grafica del *System Identification Toolbox* de MATLAB:

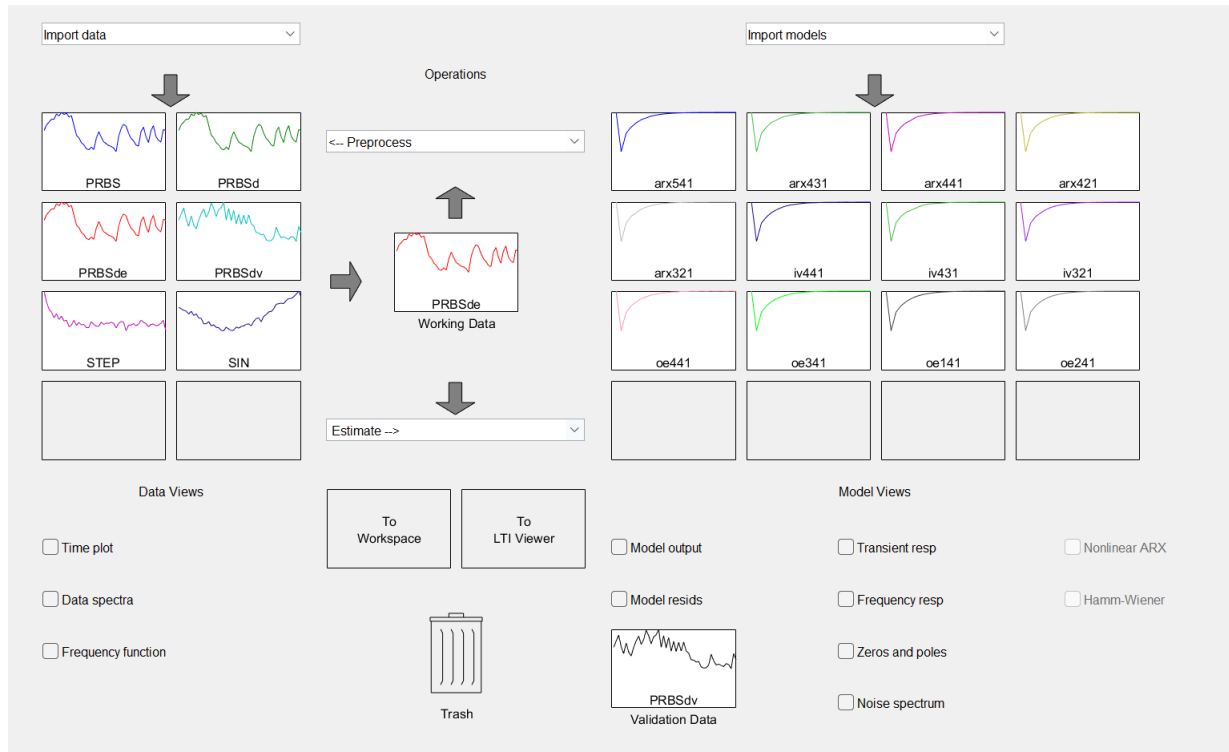


Figura 19: Captura de pantalla de la interfaz grafica del *System Identification Toolbox* de MATLAB

3.10. Algoritmo del Gradiente Descendente

Para el algoritmo del gradiente descendente se escogió el mejor modelo obtenido, esto es, se va a estimar una estructura oe141. Una estructura OE es de la siguiente forma:

$$y(t) = \frac{B(q^{-1})}{A(q^{-1})}u(t) + e(t) \quad (2)$$

Por tanto tenemos que

$$G(q^{-1}) = \frac{B(q^{-1})}{A(q^{-1})} \quad \text{y} \quad H(q^{-1}) = 1$$

El predictor óptimo es de la siguiente forma

$$\hat{y}(t) = [1 - H^{-1}(q^{-1})]y(t) + H^{-1}(q^{-1})G(q^{-1})u(t)$$

Luego para la estructura OE se obtiene que el predictor óptimo es

$$\hat{y}(t) = G(q^{-1})u(t) \quad (3)$$

Ahora debemos calcular el gradiente de la función de coste con respecto al vector de parámetros, la función de coste que se usa es la MSE la cual es:

$$V(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N e^2(t)$$

A partir de los residuos y 3 obtenemos que

$$e(t) = y(t) - \hat{y}(t) = y(t) - G(q^{-1})u(t) = y(t) - \frac{b_1q^{-1} + \dots + b_nq^{-nb}}{1 + a_1q^{-1} + \dots + a_nq^{-na}}u(t)$$

Luego, teniendo en cuenta que $nk = 1$,

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial a_i} &= \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N e(t) \frac{\partial e}{\partial a_i} \\ \frac{\partial e}{\partial a_i} &= \frac{b_1q^{-1} + \dots + b_nq^{-nb}}{(1 + a_1q^{-1} + \dots + a_nq^{-na})^2} q^{-i}u(t) \\ &= \frac{1}{1 + a_1q^{-1} + \dots + a_nq^{-na}} \frac{b_1q^{-1} + \dots + b_nq^{-nb}}{1 + a_1q^{-1} + \dots + a_nq^{-na}} q^{-i}u(t) \\ &= \frac{1}{1 + a_1q^{-1} + \dots + a_nq^{-na}} q^{-i}\hat{y}(t) \\ &= q^{-i}\hat{y}_F(t) \\ &= \hat{y}_F(t - i) \end{aligned}$$

Similarmente,

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial b_i} &= \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N e(t) \frac{\partial e}{\partial b_i} \\ \frac{\partial e}{\partial b_i} &= \frac{1}{1 + a_1q^{-1} + \dots + a_nq^{-na}} q^{-i}u(t) \\ &= q^{-i}u_F(t) \\ &= u_F(t - i) \end{aligned}$$

Luego, tenemos que

$$\frac{\partial V}{\partial a_i} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N e(t) \hat{y}_F(t - i) \qquad \frac{\partial V}{\partial b_i} = \frac{2}{N} \sum_{i=1}^N e(t) u_F(t - i)$$

Como $y(t)$ no existe para $t \leq 0$, podemos reescribir el gradiente como

$$\frac{\partial V}{\partial a_i} = \frac{2}{N} \sum_{i=i+1}^N e(t) \hat{y}_F(t - i) \qquad \frac{\partial V}{\partial b_i} = \frac{2}{N} \sum_{i=i+1}^N e(t) u_F(t - i)$$

Por tanto, en el método no es necesario calcular $e(1)$ ya que no es requerido para el gradiente. Además, para implementar el gradiente en MATLAB, se debe tener el filtro $\frac{1}{A(q^{-1})}$ y $G(q^{-1})$ en forma $\frac{1}{A(z)}$ y $G(z)$, luego tenemos que:

$$\frac{1}{A(q^{-1})} = \frac{1}{1 + a_1 q^{-1} + \dots + a_{na} q^{-na}}$$

multiplicando por q^{na} arriba y abajo y reemplazando q por z obtenemos

$$\frac{1}{A(z)} = \frac{z^{na}}{z^{na} + a_1 z^{na-1} + \dots + a_{na}}$$

Para el caso de $G(q^{-1})$, si $nb \leq na$,

$$G(q^{-1}) = \frac{b_1 q^{-1} + \dots + b_{nb} q^{-nb}}{1 + a_1 q^{-1} + \dots + a_{na} q^{-na}}$$

multiplicando por q^{na} arriba y abajo y reemplazando q por z obtenemos

$$G(q^{-1}) = \frac{b_1 z^{na-1} + \dots + b_{nb} z^{na-nb}}{z^{na} + a_1 z^{na-1} + \dots + a_{na}}$$

si $na < nb$,

$$G(q^{-1}) = \frac{b_1 q^{-1} + \dots + b_{nb} q^{-nb}}{1 + a_1 q^{-1} + \dots + a_{na} q^{-na}}$$

multiplicando por q^{nb} arriba y abajo y reemplazando q por z obtenemos

$$G(z) = \frac{b_1 z^{nb-1} + \dots + b_{nb}}{z^{nb} + a_1 z^{nb-1} + \dots + a_{na} z^{nb-na}}$$

Luego para la estructura oe141 tenemos que

$$\frac{1}{A(z)} = \frac{z^4}{z^4 + a_1 z^3 + a_2 z^2 + a_3 z + a_4} \quad G(z) = \frac{b_1 z^3}{z^4 + a_1 z^3 + a_2 z^2 + a_3 z + a_4}$$

Finalmente, para el algoritmo se considero dos condiciones de parada, un límite de iteraciones o cuando $\|\Delta V\| < \epsilon$, donde ϵ es una tolerancia dada por el usuario.

Tomando una tolerancia de 10^{-5} , un límite de iteraciones de 20000 y un tamaño de paso de 5, se obtuvieron los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} a_1 &= -0.53 & b_1 &= -0.25 \\ a_2 &= -0.093 \\ a_3 &= -0.020 \\ a_4 &= -0.0068 \end{aligned}$$

Entonces la función de transferencia correspondiente al modelo es:

$$G(z) = \frac{-0.25z^3}{z^4 - 0.53z^3 - 0.093z^2 - 0.020z - 0.0068} \quad (4)$$

y en operador de desplazamiento hacia atrás:

$$G(z) = \frac{-0.25q^{-1}}{1 - 0.53q^{-1} - 0.093q^{-2} - 0.020q^{-3} - 0.0068q^{-4}} \quad (5)$$

El siguiente gráfico muestra el ajuste de la salida estimada a la respuesta temporal real:

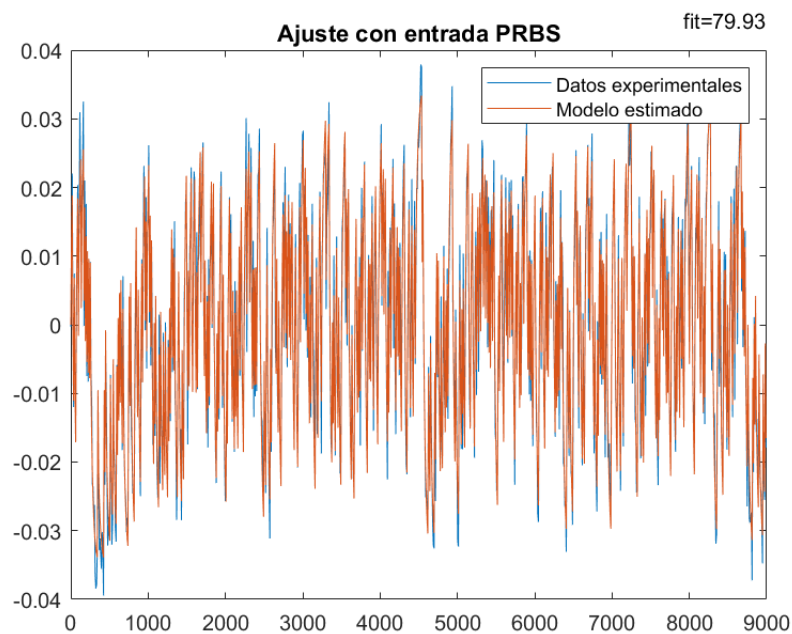


Figura 20: Gráfico de ajuste a la respuesta temporal

Con respecto a los residuos, se obtuvo que estos tienen una media de aproximadamente 2.84×10^{-5} y la autocorrelación de estos se muestra en la siguiente figura:

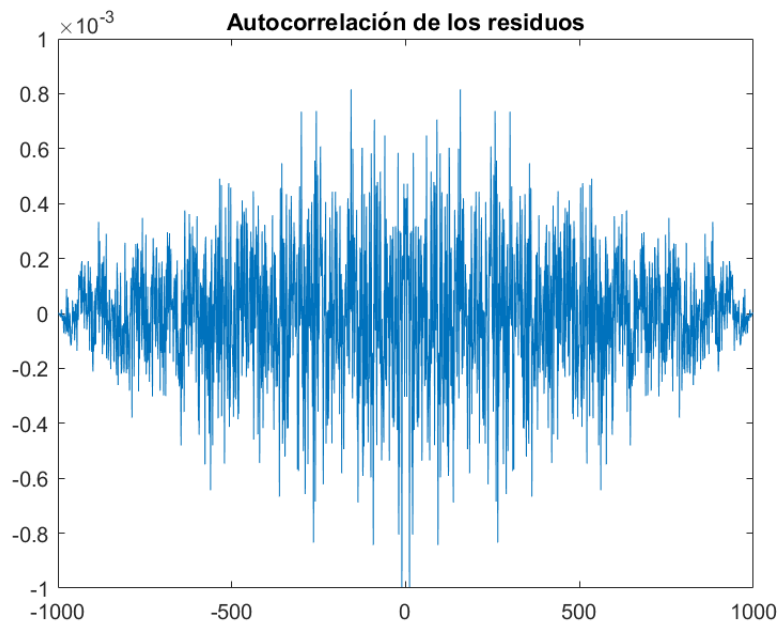


Figura 21: Gráfico de autocorrelación de los residuos

Además, también se calculó el ajuste del modelo estimado al usar una entrada escalón y una sinusoidal iguales a las hechas anteriormente y se obtuvo lo siguiente

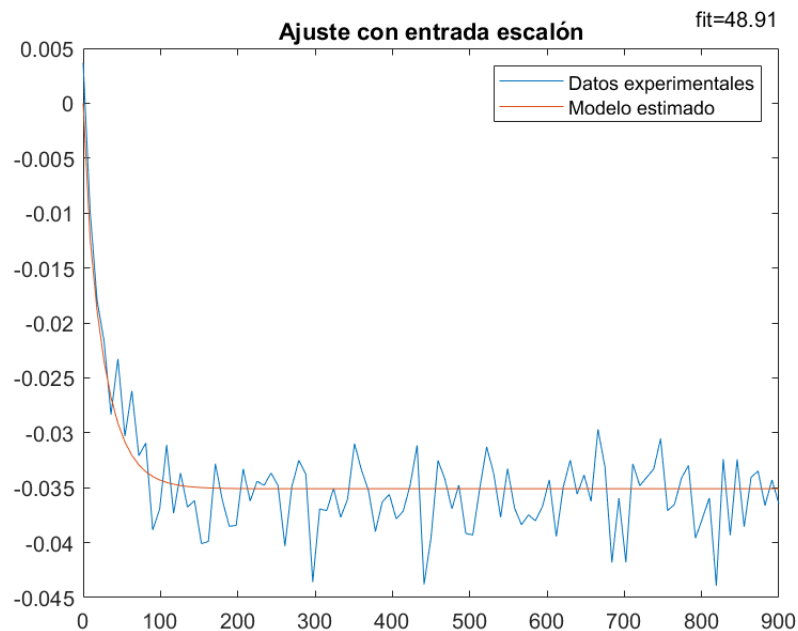


Figura 22: Gráfico de ajuste a la respuesta temporal con entrada escalón

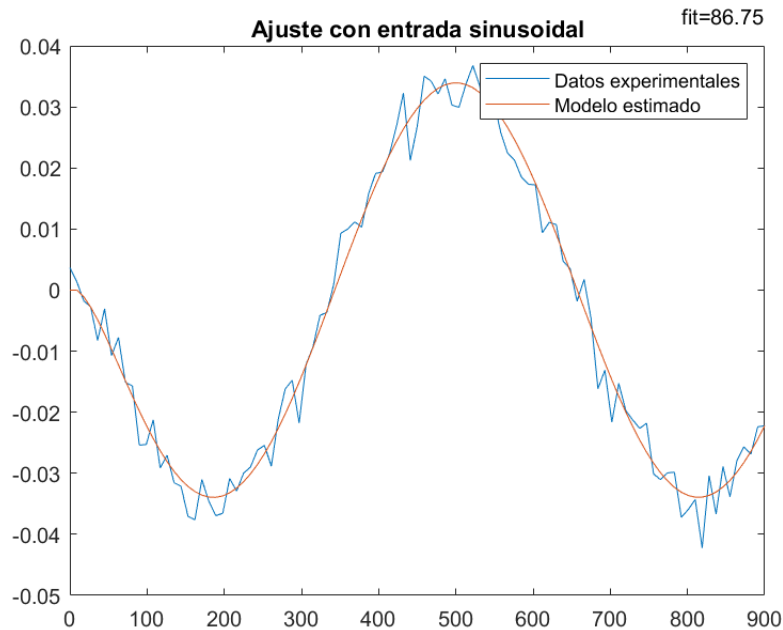


Figura 23: Gráfico de ajuste a la respuesta temporal con entrada sinusoidal

4. Discusión

4.1. Curva de Linealidad y Periodo de Muestreo

Podemos observar en la figura 1, la cual corresponde a la curva de linealidad, que el comportamiento de la cantidad de droga en el sistema (u) es lineal. Además, podemos ver que para entradas mayores a aproximadamente 0.25, el modelo se satura, pues la cantidad de células tumorales se va a 0.

El periodo de muestreo obtenido, con un valor de 9 días, indica que el comportamiento de nuestro modelo es gradual, esto es congruente con la dinámica que ocurre en situaciones de crecimiento tumoral en la vida real. En este contexto, no es necesario realizar un seguimiento constante de las poblaciones celulares en intervalos muy cortos, sino más bien en periodos equivalentes de alrededor de una o dos semanas.

4.2. Selección del Retardo

La figura 6 nos muestra la mejor estructura con respecto a la función de coste con orden $na = 4$, $nb = 4$ para distintos retardos entre 1 y 10, de esta podemos ver que la mejor estructura corresponde a tener un retardo de 1, esto es, $nk = 1$. Esto concuerda con el modelo y la segunda hipótesis planteada.

4.3. Función de Coste para Varias Estructuras

La figura 7 nos muestra el valor de la función de coste para distintos ordenes de la estructura ARX, de esta podemos ver en primer lugar que para n_a y n_b mayores a 6, el valor en la función de coste aumenta, lo que significa que no vale la pena tener en cuenta modelos con un mayor numero de parámetros ya que son mas complejos y tienen peor función de coste. Además, podemos observar que para aquellos modelos entre orden 3 a 6 no hay un cambio muy significativo en la función de coste, lo que nos indica que el mejor modelo puede ser alguno de estos los cuales son los que se consideran para los pasos siguientes. Finalmente, se considera otras estructuras con ordenes similares para validar cual es la estructura correcta.

4.4. Validación de la Salida Temporal

A partir de la figura 8 podemos ver que en términos del ajuste a la salida temporal, todas las estructuras probadas tienen un ajuste muy similar, pues no hay una diferencia significativa entre estas. Sin embargo, para poder definir bien la estructura también se debe tener en cuenta el comportamiento de los residuos, por tanto, para el análisis residual se consideran las estructuras con mejor ajuste y menor número de parámetros.

4.5. Validación del Análisis Residual

Con respecto a los residuos obtenidos usando una estructura OE, que corresponden a las figuras 9, 10 y 12 se obtuvo unos residuos que presentan características de ruido blanco, ya que la autocorrelación entre los residuos obtenidos son muy cercanos a cero y en general se mantienen dentro de los intervalos. Para el caso de la IV y ARX, que corresponden a las figuras 11 y 13 respectivamente. aunque en la mayoría de los casos se mantienen cerca a 0, hay algunos puntos donde se puede evidenciar cierta autocorrelación entre los residuos.

También se hizo una gráfica del espectro de potencias para los ruidos, la figura 14 nos muestra los resultados de este espectro para las estructuras OE, de lo cual podemos ver que el espectro tiene forma de una linea recta, lo que da indicativo de que los residuos son ruido blanco, que es lo deseado. Sin embargo, para las estructuras IV y ARX, las cuales el espectro de potencias de sus residuos se presentan en la figura 15, podemos observar que este espectro no es totalmente una linea recta, lo que nos puede indicar también que los residuos no son ruido blanco, lo que por ejemplo para el caso del ARX, esto significa que la estimación de los parámetros puede ser sesgada.

Por tanto, se toman como estructuras para los siguientes pasos las tres OE, ya que, si se obtiene un ajuste similar con todas, se puede escoger la que corresponde a un menor numero de parámetros.

4.6. Validación con Entrada Escalón

Podemos ver en la figura 16 que el modelo obtenido tiene un comportamiento similar al de los datos experimentales, y se obtiene un ajuste de alrededor del 50 %, aunque este ajuste no excelente tampoco es un mal ajuste, pero se puede ver que muestra bastante bien

el comportamiento de la salida. Además cabe mencionar que en el desarrollo del proceso de estimación tuvimos en cuenta solo una de las cuatro salidas del modelo, las células tumorales ya que consideramos que es la salida cuyo estudio es más importante en el contexto del sistema real.

4.7. Validación con Entrada Sinusoidal

Podemos ver en la figura 17 que el modelo obtenido tiene un comportamiento similar al de los datos experimentales, y se obtiene un ajuste de alrededor del 87 %, lo cual es un ajuste bastante bueno y se puede ver que muestra bastante bien el comportamiento de la salida. Además cabe mencionar, como fue mencionado anteriormente, que en el desarrollo del proceso de estimación tuvimos en cuenta solo una de las cuatro salidas del modelo, las células tumorales ya que consideramos que es la salida cuyo estudio es más importante en el contexto del sistema real.

4.8. Mejor Modelo Obtenido

A partir de los resultados anteriores, se escogió como mejor modelo el oe141, ya que las otras estructuras OE consideradas tienen un ajuste muy similar pero la escogida tiene la menor cantidad de parámetros. Esto concuerda con nuestra primera hipótesis ya que el mejor modelo obtenido es de orden 4.

De los intervalos de confianza obtenidos, podemos ver que algunos de los parámetros tienen muy poco error, sin embargo, a_3 y a_4 si presentan bastante error, siendo de 65 % y 129 % respectivamente. De esto podemos concluir que, aunque la mayoría de los parámetros tienen intervalos de confianza bajos y los resultados obtenidos anteriormente parecen ser buenos, no se debe tener toda la confianza sobre dicho modelo, ya que presenta alta variabilidad en algunos de los parámetros. Sin embargo, en general, se obtuvieron resultados satisfactorios.

Además, del gráfico de polos y ceros presentado en la figura 18, podemos observar que no se presenta ningún polo y cero muy cercanos, lo que nos dice que no se debería cancelar algún polo con un cero. Esto nos indica que el orden escogido no se puede reducir.

4.9. Algoritmo del Gradiente Descendente

Al usar el algoritmo del gradiente descendente para estimar los parámetros de la estructura oe141 usando el método del error de predicción, podemos ver en la figura 20 que el ajuste de los resultados obtenidos a la respuesta temporal son bastante buenos. La figura 21 nos muestra la autocorrelación de los residuos, los cuales son cercanos a 0 que es lo deseable. Esto anterior también indica que la estructura OE seleccionada es la correcta para el modelo que se quiere estimar, ya que los residuos se comportan como un ruido blanco.

En la figura 22 observamos un ajuste del modelo a la respuesta temporal con estrada escalón de alrededor del 50 % que como mencionamos anteriormente, aunque no es un excelente ajuste es un ajuste satisfactorio. En la figura 23 podemos también notar que el modelo obtenido tiene un comportamiento similar al de los datos experimentales y también que el modelo logro obtener un muy buen ajuste del alrededor del 87 %.

Finalmente, cabe resaltar que los valores de los parámetros obtenidos por medio del algoritmo del gradiente descendente implementado son casi iguales a los obtenidos usando el *System Identification Toolbox* de MATLAB, pues la diferencia es insignificante. Esto nos indica que la implementación realizada del algoritmo es correcta y además concuerda con nuestra tercera hipótesis planteada.

Referencias

De Pillis, Lisette G, & Radunskaya, Ami. 2003. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and computer modelling*, **37**(11), 1221–1244.