

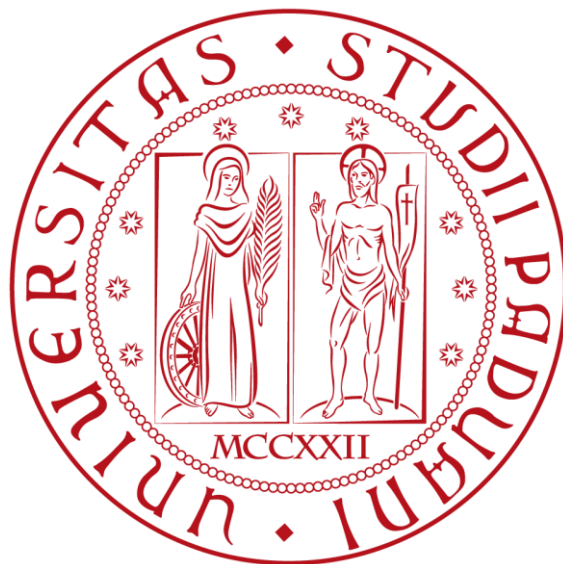
Università degli Studi di Padova

22 luglio 2013

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria dell'Informazione

Anno Accademico 2012-2013



APPLICAZIONE DEI CONTROLLI

ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA DI

UN'INFEZIONE VIRALE

Relatore: Prof. Maria Elena Valcher

Laureando: Giulia Comunale

matr. 1005353

*Ai miei genitori e a mia sorella,
per il loro incrollabile sostegno.*

*Ai miei più cari amici,
per il supporto dato.*

*Alla mia Relatrice,
per la costante disponibilità e gentilezza.*

Indice

Introduzione.....7

Capitolo 1

Modello base di Wodarz e Nowak.....9

Variante del modello matematico di Wodarz e Nowak...12

Capitolo 2

Modellistica.....15

Punti di equilibrio.....16

Linearizzazione.....18

Evoluzione della concentrazione di virus.....23

Capitolo 3

Progetto del controllore.....27

Capitolo 4

Conclusioni.....37

Sitografia & Bibliografia.....39

Introduzione

I modelli matematici sono lo strumento ideale per studiare e comprendere la complessità delle interazioni che coinvolgono, ad esempio, la dinamica tra l'infezione virale e il sistema immunologico. Ci permettono, infatti, di formulare nuove ipotesi, proporre esperimenti e misurare i parametri fondamentali dei sistemi fisici che vogliamo studiare.

Diversi modelli matematici sono stati creati per quantificare la virulenza di un virus, un esempio è il modello proposto da Wodarz e Nowak (D.Wodarz, M.A. Nowak, *Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment*, *BioEssays* 24 (2000) 1178-1187) per studiare la dinamica della risposta immunitaria in seguito all'infezione da HIV.

In questa tesi si è scelto di presentare il modello di Wodarz e Nowak, seguito da una sua variante e successivamente se ne è analizzata una sua versione semplificata.

Capitolo 1

Modello base di Wodarz e Nowak

Un esempio di grande interesse è l'infezione da HIV, poiché l'interazione tra il sistema immunitario e l'HIV è particolarmente complessa, rispetto ad altre infezioni.

Mentre il nostro sistema immunitario è programmato per debellare le infezioni da virus, l'HIV infetta i linfociti T CD4 helper che costituiscono un elemento centrale di una specifica risposta immunologica in quanto svolgono un'azione diretta nell'uccisione delle cellule e nella risposta immunitaria antivirale, contribuendo alla persistenza del virus e al suo sviluppo. Inoltre, questo virus attacca anche altre cellule del sistema immunitario, quali macrofagi e cellule follicolari dendritiche.

L'infezione può rimanere asintomatica per anni, prima che si sviluppi la malattia. Ciò avviene solo quando la quantità di virus è sufficiente e la popolazione di linfociti T CD4 helper raggiunge un livello (basso) tale da permettere lo sviluppo dell'AIDS.

La progressione della malattia è associata allo sviluppo di varianti virali, più virulente e patogene.

Attualmente non esistono terapie in grado di debellare l'infezione da HIV ma si utilizzano terapie di farmaci anti-retrovirali in grado di sopprimere la replicazione del

virus, mantenendo la carica virale a livelli minimi e ritardando la progressione della malattia.

HAART (Highly active antiretroviral therapy) è la sigla che indica tutti i tipi di terapie in cui si utilizzano cocktail di farmaci attivi contro il ciclo vitale di HIV. Tali farmaci utilizzano:

- RTI (reverse transcriptase inhibitors): essi inibiscono l'enzima della trascrittasi inversa che permette di sintetizzare DNA a partire da RNA (enzima dei retrovirus),
- PI (protease inhibitors): essi inibiscono l'enzima della proteasi, impedendo la scissione delle proteine virali.

Grazie a questi farmaci, il virus resta presente nell'organismo ma ha scarse possibilità di riprodursi e di causare danni all'organismo ospite. Le cellule del sistema immunitario, in particolare i linfociti T CD4 helper, non sono più attaccate dal virus e possono riprendere la loro naturale funzione di difesa dagli agenti patogeni.

In letteratura, il modello base per studiare la dinamica dell' HIV, è costituito dal seguente modello di stato tridimensionale:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay \\ \dot{v} = ky - uv \end{cases} \quad (1)$$

Dove x è la concentrazione di $CD4^+$ sane, λ , il tasso con il quale nuove $CD4^+$ sane sono generate e d il loro tasso di morte. Nel caso di infezione attiva da HIV la concentrazione di tali cellule sane decresce proporzionalmente con il prodotto βxv , dove β è un coefficiente che dipende da vari fattori. La seconda equazione descrive la dinamica della concentrazione di cellule $CD4^+$ infette (y), β è il tasso di infezione e a

quello di morte delle cellule infette. v invece rappresenta la concentrazione di virus libero, prodotto da cellule infette al tasso k e u è il tasso di morte dei virioni.

Tale modello assume che RTI inibisca l'infezione delle cellule, le quali rimangono sane.

PI richiede modelli differenti perché contrasta e riduce l'infezione di nuove cellule, ma non blocca la produzione di virus da parte di cellule già infettate; tale effetto viene raggruppato, nel modello (1), attraverso l'uso della costante k nella terza equazione.

In figura la rappresentazione grafica del modello (*BioEssay 24:1178-1187, 2002*):

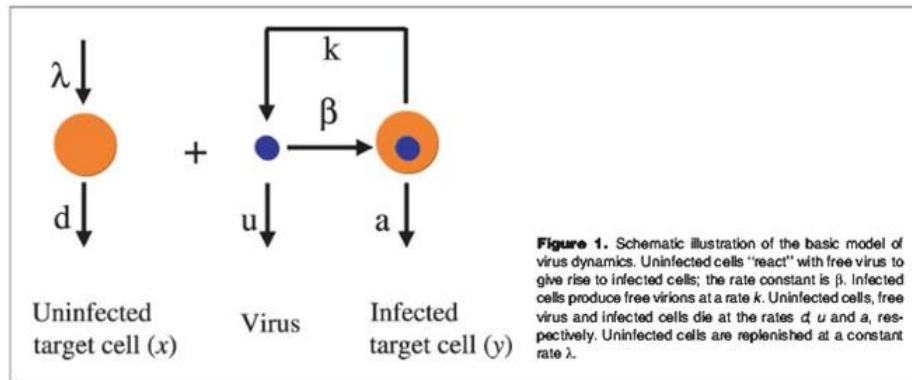


figura 1.1

Il modello, (2), presentato da Wodarz e Nowak mantiene la struttura semplice del modello precedente, ma aggiunge un'importante intuizione basata sul controllo immunologico del virus. Esso consta di cinque variabili di stato; aggiunge quindi due equazioni differenziali per descrivere la dinamica dei CTL_p (w), responsabili dello sviluppo della memoria immunitaria, e dei CTL_e (z), responsabili dell'uccisione delle cellule infettate dai virus. Si ottiene in tal modo:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} = ky - uv \\ \dot{w} = cxyw - cqyw - bw \\ \dot{z} = cqyw - hz \end{cases} \quad (2)$$

Questo modello distingue lo sviluppo dell'infezione in base al tasso di replicazione del virus, cioè se il tasso è alto non si riesce a stabilire un'efficace memoria immunitaria, mentre se il tasso è basso, la memoria immunitaria cellula-mediata aiuta il paziente a combattere, con successo, l'infezione.

Variante del modello matematico di Wodarz e Nowak

Tale variante utilizza una nuova variabile di stato per quantificare l'aggressività del virus e la sua capacità di rispondere ai farmaci per meglio valutare i protocolli terapeutici. Il modello esteso è descritto dalle seguenti equazioni:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - rxv \\ \dot{y} = rxv - ay - pyz \\ \dot{w} = cxyw - cqyw - bw \\ \dot{z} = cqyw - hz \\ \dot{v} = k(1 - \mu_P f_P)y - uv \\ \dot{r} = r_o - \mu_T f_T \end{cases} \quad (3)$$

I coefficienti μ_P e μ_T rappresentano l'efficacia dei farmaci moltiplicati per le quantità f_T e f_P , che rappresentano, rispettivamente, la somministrazione di RTI e PI.

Un obiettivo di questo modello è di introdurre l'efficacia terapeutica nella dinamica del HIV attraverso l'uso della retroazione.

Mentre nel modello (2) si assumeva un tasso di infezione costante (β), nel modello (3) si usa una variabile di stato, r , che rappresenta la virulenza intrinseca del virus; questa variabile permette di avere una misura dell'aggressività del virus. La virulenza non è più costante ma varia in funzione delle concentrazioni di virus libero, cellule sane e cellule malate, oltre che dalla presenza o assenza di farmaci. r cresce linearmente nel caso di pazienti non sottoposti a terapie, con un tasso di crescita che dipende dalla

costante r_0 (l'ipotesi di crescita lineare è conforme ai risultati delle simulazioni ottenuti nel caso di pazienti che non sviluppano la malattia).

Capitolo 2

Modellistica

Analizziamo quindi una versione semplificata del modello di Wodarz-Nowak.

Durante l'infezione virale sono coinvolti vari gruppi cellulari che interagiscono con il virus, le interazioni tra i vari gruppi coinvolti possono essere descritte dal seguente modello dinamico non lineare:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - \delta x - rxv \\ \dot{y} = rxv - \alpha y \\ \dot{v} = k(1 - \mu_p F_t)y - \tau v \\ \dot{r} = r_0 - \mu_t F_t \end{cases} \quad (4)$$

Dove:

x è la concentrazione di cellule sane,

y è la concentrazione di cellule infettate,

v è la concentrazione di virus libero,

r la virulenza del virus (misura dell'aggressività).

Vengono utilizzati, inoltre, i parametri

λ per il tasso di generazione di nuove cellule sane,

δ per il tasso di morte delle cellule sane,

k per il tasso di generazione del virus libero prodotto da cellule infettate,

τ per il tasso di morte del virus,

α per il tasso di morte delle cellule infettate.

Vengono utilizzate, inoltre

r_0 per il fattore di crescita della virulenza,

μ_t e μ_p per l'efficacia terapeutica dei farmaci somministrati,

F_t per la quantità di farmaci somministrati.

Punti di Equilibrio

Consideriamo come ingresso la quantità di farmaco somministrata F_t e come uscita la concentrazione v del virus.

Introduciamo, per comodità il vettore di stato $x = [x_1, x_2, x_3, x_4] = [x, y, v, r]$ e l'ingresso $u = F_t$ che ci permettono di scrivere l'equazione dinamica in forma di stato del sistema come segue:

$$\dot{x} = f(x, u) = \begin{bmatrix} \lambda - \delta x_1 - x_1 x_3 x_4 \\ x_1 x_3 x_4 - \alpha x_2 \\ k(1 - \mu_p u)x_2 - \tau x_3 \\ r_0 - \mu_t u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \end{bmatrix}$$

Imponendo la condizione

$$\dot{x} = 0$$

studiamo gli equilibri del sistema in corrispondenza di concentrazioni di virus v diverse da zero:

$$\begin{cases} \lambda - \delta \bar{x}_1 - \bar{x}_1 \bar{x}_3 \bar{x}_4 = 0 \\ \bar{x}_1 \bar{x}_3 \bar{x}_4 - \alpha \bar{x}_2 = 0 \\ k(1 - \mu_p \bar{u}) \bar{x}_2 - \tau \bar{x}_3 = 0 \\ r_0 - \mu_t \bar{u} = 0 \end{cases}$$

Dopo alcuni passaggi, si giunge a

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{x}_1 = \frac{\alpha\tau}{\bar{x}_4 k(1 - \mu_p \bar{u})} \\ \bar{x}_2 = \frac{\lambda}{\alpha} - \frac{\delta\tau}{\bar{x}_4 k(1 - \mu_p \bar{u})} \\ \bar{x}_3 = \frac{\lambda k(1 - \mu_p \bar{u})}{\alpha\tau} - \frac{\delta}{\bar{x}_4} \\ \bar{u} = \frac{r_0}{\mu_t} \end{array} \right.$$

Essendo un sistema di quattro equazioni in cinque incognite, risulta avere un numero infinito di soluzioni.

Per determinare un numero finito di soluzioni, imponiamo quindi l'ulteriore condizione $\bar{r} = \bar{x}_4 = 0.5$ che corrisponde ad un valore costante di virulenza.

Operando allo stesso modo ricaviamo

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{x}_1 = \frac{2\alpha\tau}{k(1 - \mu_p \bar{u})} \\ \bar{x}_2 = \frac{\lambda}{\alpha} - \frac{2\delta\tau}{k(1 - \mu_p \bar{u})} \\ \bar{x}_3 = \frac{\lambda k(1 - \mu_p \bar{u})}{\alpha\tau} - 2\delta \\ \bar{x}_4 = 0.5 \\ \bar{u} = \frac{r_0}{\mu_t} \end{array} \right.$$

Notiamo che all'equilibrio la quantità di farmaco somministrato è pari al rapporto tra il fattore di crescita della virulenza (aggressività) e l'efficacia dei farmaci.

Specifichiamo che la soluzione $\bar{x}_3 = 0$ è stata scartata perché interessati a calcolare gli equilibri del sistema caratterizzati da concentrazioni di virus v diverse da zero. Si tratta di una semplificazione matematica delle terapie anti-retrovirali, in cui si vuole mantenere una concentrazione di virus costante.

Utilizzando i valori numerici delle costanti:

Costante	Valore	Unità di Misura
λ	7	$cells \cdot \mu l \cdot day^{-1}$
δ	$7 \cdot 10^{-3}$	day^{-1}
k	300	$copies \cdot ml^{-1} \cdot cells^{-1} \cdot \mu l \cdot day^{-1}$
α	10	day^{-1}
r_0	10^{-9}	$copies \cdot ml^{-1} \cdot day^{-2}$
τ	20	day^{-1}
μ_t	0.09	<i>adimensionale</i>
μ_p	0.7	<i>adimensionale</i>

otteniamo i seguenti valori per il punto di equilibrio:

$$\bar{x} = [1.333 \ 0.699 \ 10.486 \ 0.5]$$

$$\bar{u} = 11.11 \cdot 10^{-9}$$

Linearizzazione

Il nostro problema, a questo punto, è di linearizzare il modello attorno al punto di equilibrio appena calcolato.

Sia

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

Consideriamo

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix}$$

e

$$y = x_3 = v$$

Il sistema lineare equivalente risulta

$$\begin{cases} \dot{x} = Fx + Bu \\ y = Hx + Ju \end{cases}$$

dove

$$F = \begin{bmatrix} \left. \frac{\partial f_1}{\partial x_1} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial x_3} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_1}{\partial x_4} \right|_{x=\bar{x}} \\ \left. \frac{\partial f_2}{\partial x_1} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial x_3} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_2}{\partial x_4} \right|_{x=\bar{x}} \\ \left. \frac{\partial f_3}{\partial x_1} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial x_2} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial x_3} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_3}{\partial x_4} \right|_{x=\bar{x}} \\ \left. \frac{\partial f_4}{\partial x_1} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_4}{\partial x_2} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_4}{\partial x_3} \right|_{x=\bar{x}} & \left. \frac{\partial f_4}{\partial x_4} \right|_{x=\bar{x}} \end{bmatrix}$$

e

$$B = \begin{bmatrix} \left. \frac{\partial f_1}{\partial u} \right|_{u=\bar{u}} \\ \left. \frac{\partial f_2}{\partial u} \right|_{u=\bar{u}} \\ \left. \frac{\partial f_3}{\partial u} \right|_{u=\bar{u}} \\ \left. \frac{\partial f_4}{\partial u} \right|_{u=\bar{u}} \end{bmatrix}$$

Svolgendo i calcoli si ottiene

$$F = \begin{bmatrix} -\delta - \bar{x}_3 \bar{x}_4 & 0 & -\bar{x}_1 \bar{x}_4 & -\bar{x}_1 \bar{x}_3 \\ \bar{x}_3 \bar{x}_4 & -\alpha & \bar{x}_1 \bar{x}_4 & \bar{x}_1 \bar{x}_3 \\ 0 & k(1 - \mu_p \bar{u}) & -\tau & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -k\mu_p \bar{x}_2 \\ -\mu_t \end{bmatrix}$$

e sostituendo con i valori numerici, ricaviamo

$$F = \begin{bmatrix} -5.25 & 0 & -0.667 & -13.98 \\ 5.243 & -10 & 0.667 & 13.98 \\ 0 & 300 & -20 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -146.79 \\ -0.09 \end{bmatrix}$$

$$H = [0 \ 0 \ 1 \ 0]$$

$$J = [0] \text{ (matrice nulla)}$$

Grazie alla notazione matriciale, risulta semplice ricavare la funzione di trasferimento del sistema linearizzato attraverso l'equazione

$$G(s) = H(sI - F)^{-1}B + J$$

Procedendo con i calcoli

$$(sI - F) = \begin{bmatrix} s + 5.25 & 0 & 0.667 & 13.98 \\ -5.243 & s + 10 & -0.667 & -13.98 \\ 0 & -300 & s + 20 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & s \end{bmatrix}$$

$$\det(sI - F) = s \begin{vmatrix} s + 5.25 & 0 & 0.667 \\ -5.243 & s + 10 & -0.667 \\ 0 & -300 & s + 20 \end{vmatrix} =$$

$$= \dots =$$

$$= s(s^3 + 35.25s^2 + 157.4s + 1048.599)$$

Essendo $H = [0 \ 0 \ 1 \ 0]$ considero solo la quarta riga:

$$\text{adj}(sI - F) =$$

$$= \begin{bmatrix} \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1572.9s & 300s(s + 5.25) & s(s + 5.25)(s + 10) & 4194s + 29.358 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \end{bmatrix}$$

$$(sI - F)^{-1} = \frac{\text{adj}(sI - F)}{\det(sI - F)}$$

che dopo alcuni calcoli e semplificazioni conduce a

$$G(s) = \frac{-146.79s^3 - 2238.5475s^2 - 8083.935s - 2.6422}{s(s^3 + 35.25s^2 + 157.4s + 1048.599)}$$

In figura i grafici di modulo e fase di G(s):

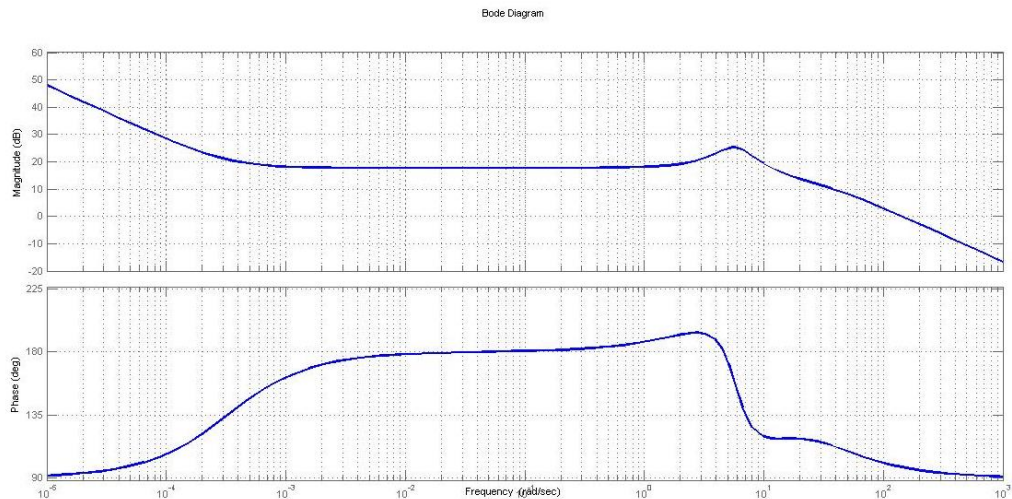


figura 2.1

Il polo in $s=0$ implica che il sistema non è BIBO stabile. Usiamo il Criterio di Routh-Hurwitz per verificare se il polinomio $p(s)$, tale che

$$d_G(s) = s \cdot p(s)$$

è di Hurwitz, e quindi se il denominatore presenta, oltre al polo nell'origine, poli stabili o instabili.

Criterio di Routh-Hurwitz:

$$p(s) = s^3 + 35.25s^2 + 157.4s + 1048.599$$

$$\begin{array}{r|rr} 3 & 1 & 157.4 \\ 2 & 35.25 & 1048.599 \\ 1 & 127.65 & 0 \\ 0 & 1048.599 & \end{array}$$

avendo quattro permanenze, il polinomio è di Hurwitz. Questo implica che tutte le sue radici sono a parte reale negativa. Per calcolarle esplicitamente utilizzo Matlab:

```

>> p=[1 35.25 157.4 1048.599];
>> roots(p)

ans =

-31.2907
-1.9796 + 5.4399i
-1.9796 - 5.4399i

```

ed essendo tutte radici a parte reale negativa, si conferma ciò che avevamo ricavato.

Calcoliamo ora le radici del numeratore di G(s):

```

>> n=[-146.79 -2238.5475 -8083.935 -2.6422];
>> roots(n)

ans =

-9.3775
-5.8722
-0.0003

```

Posso quindi riscrivere G(s) come segue (attraverso l'uso del comando zpk(G) di Matlab):

$$G(s) = \frac{-146.804(s + 9.377)(s + 5.872)(s + 0.0003269)}{s(s + 31.29)(s^2 + 3.963s + 33.52)}$$

che mette in evidenza la presenza di una quasi cancellazione zero-polo dovuta alla presenza di uno zero in $s=-0.0003$. Questo significa che G(s) è marginalmente stabile. Inoltre il segno negativo significa che la concentrazione di virus (uscita del sistema) decresce all'aumentare della concentrazione di farmaco (ingresso del sistema).

Evoluzione della concentrazione di virus

Partendo dalla condizione di equilibrio, vogliamo studiare come la somministrazione di una certa quantità aggiuntiva di farmaco si ripercuote sulla concentrazione di virus libero.

Consideriamo, quindi, l'applicazione di una terapia con somministrazione costante del farmaco pari a $F_t = 1 \cdot 10^{-8}$ e descriviamo l'evoluzione della concentrazione del virus.

Possiamo scrivere $u(t) = F_t = 1 \cdot 10^{-8} = 10^{-8} \cdot \delta_{-1}(t)$ e studiare l'andamento del virus attraverso la risposta al gradino del sistema.

Attraverso l'utilizzo dei comandi 'tf' e 'stepplot' di Matlab, tracciamo la risposta al gradino della funzione di trasferimento del sistema.

```
>> G=tf([-146.79,-2238.5475,-8083.935, -2.6422],[1,35.25,157.4,1048.599,0])  
  
Transfer function:  
-146.8 s^3 - 2239 s^2 - 8084 s - 2.642  
-----  
s^4 + 35.25 s^3 + 157.4 s^2 + 1049 s  
  
>> t=0:1:1000;  
>> stepplot(10^-8*G,t)
```

Tale comando fornisce il seguente grafico:

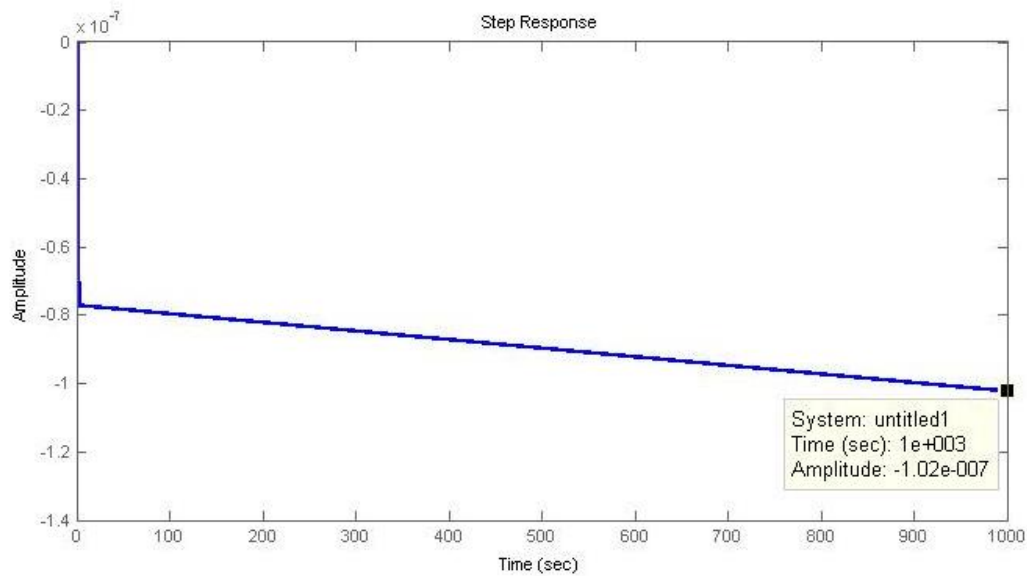


figura 2.2

Modificando l'intervallo e il passo di campionamento di t possiamo ottenere il dettaglio dell'andamento che mostra come la concentrazione di virus, dopo un assestamento iniziale, diminuisca molto lentamente.

```
>> t=0:0.01:5;
>> stepplot(10^-8*G,t)
```

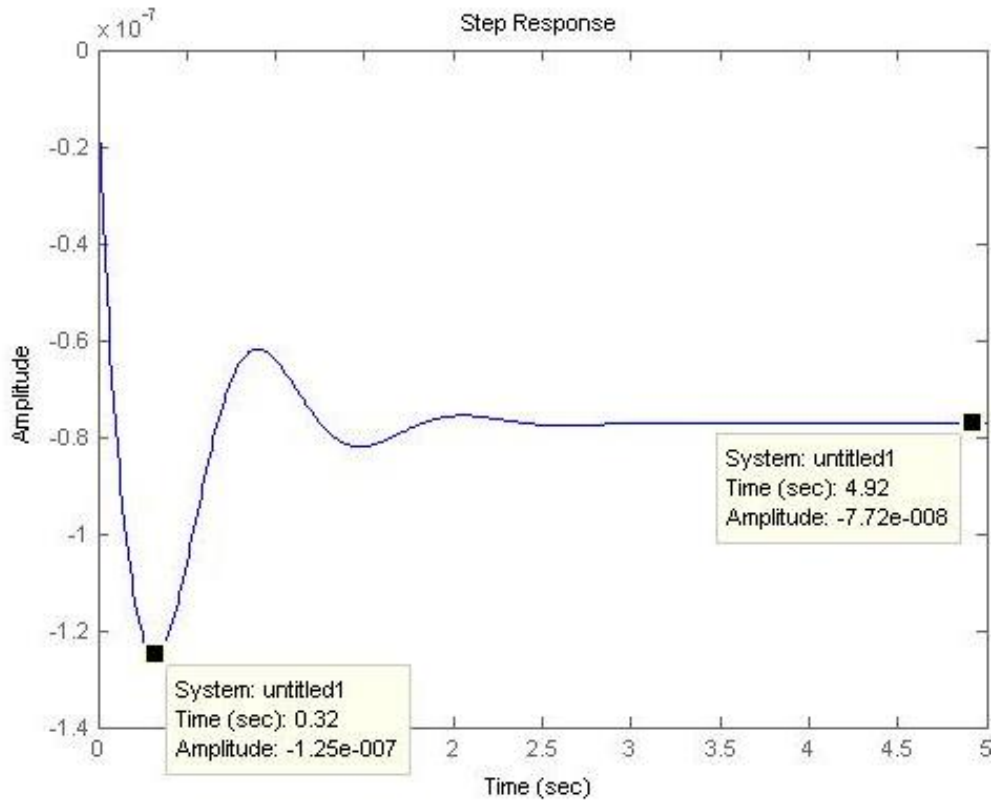



figura 2.3

Nel grafico si è assunto condizioni iniziali nulle, in realtà il nostro punto di partenza è la condizione di equilibrio. Questo implica che $F_t(0) = 1.11 \cdot 10^{-8}$ e $F_t(0^+) = (1.11 + 1.0) \cdot 10^{-8} = 2.11 \cdot 10^{-8}$.

Dal grafico possiamo inoltre notare come la somministrazione del farmaco determini una sostanziale diminuzione della concentrazione del virus, con un picco di $1.25 \cdot 10^{-7} \text{copies/ml}$ ma diminuisca, in seguito, molto lentamente. Dal grafico precedente si ricava che per $t=1000$ la concentrazione di virus diminuisce di un valore pari a $1.02 \cdot 10^{-7} \text{copies/ml}$. Trattandosi di una variazione del punto di equilibrio si ha che $v(0^+) = 10.486 \text{copies/ml}$ e $v(1000) = 10.486 - 1.02 \cdot 10^{-7} \text{copies/ml}$.

Capitolo 3

Progetto del controllore

Supponiamo ora di poter misurare la concentrazione del virus v e di poter impostare, in base a tale misura, una terapia che dosi il farmaco.

Si vuole progettare una terapia che porti la concentrazione di virus da 10copies/ml ad un valore di circa 5copies/ml i cui effetti si manifestino in un intervallo di tempo da 10 a 20 giorni. Supponiamo, inoltre, che le analisi cliniche in grado di misurare la concentrazione del virus v garantiscano una misura corretta per frequenze inferiori a 2day^{-1} , ma che la misura sia affetta al di sopra di queste pulsazioni da un errore pari al massimo a 3copies/ml , si vuole mantenere l'effetto di questo errore sulla terapia inferiore a 0.3copies/ml .

Consideriamo solo la prima parte delle specifiche di progetto: si vuole trovare una possibile legge di controllo su F_t per cui l'errore per un riferimento a gradino sia nullo e il tempo di assestamento sia compreso tra 10 e 20 giorni. Questo impone che la funzione di trasferimento $W(s)$ (la funzione di trasferimento ad anello chiuso) sia di tipo 1, mentre per soddisfare le specifiche sul tempo di assestamento cerchiamo di progettare un controllore che permetta di approssimare $W(s)$ con una funzione con un

polo (reale) dominante; vale, in tale ipotesi, il seguente legame tra banda passante e tempo di assestamento:

$$\omega_a \cong \frac{3}{T_a}$$

essendo la banda passante ad anello chiuso approssimabile con la pulsazione di attraversamento ω_a della funzione di trasferimento in catena aperta $C(s)G(s)$.

Per soddisfare il vincolo $10 < T_a < 20$ si ottiene che la pulsazione di attraversamento deve essere compresa tra 0.15 rad/day e 0.3 rad/day . Mentre per il vincolo sul tipo notiamo che, avendo $G(s)$ un polo nell'origine, esso è già soddisfatto.

Dato il grafico di bode di $G(s)$ (figura 3.1):

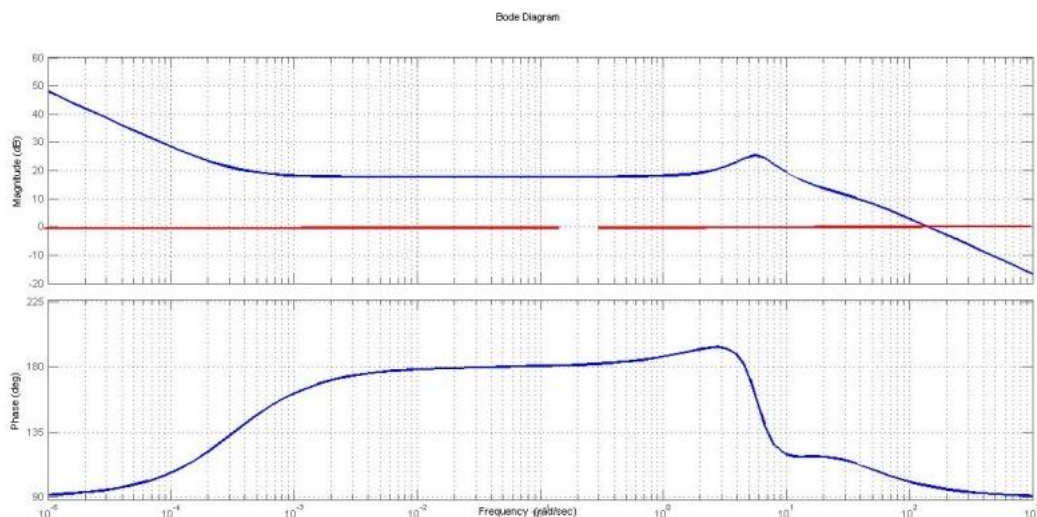


figura 3.1

l'interruzione della linea rossa mostra l'intervallo in cui vogliamo sia posta la pulsazione di attraversamento ω_a .

Dal criterio di Bode sappiamo che $W(s)$ è BIBO stabile se, oltre a margine di fase positivo e l'assenza di poli a parte reale strettamente positiva nel prodotto $G(s) \cdot C(s)$, il guadagno totale, $K_B(G \cdot C)$, risulta positivo. Essendo il guadagno di Bode di $G(s)$

negativo, imponiamo che il guadagno del compensatore sia negativo a sua volta. Facciamo quindi il grafico con questo primo vincolo; di seguito viene riportato il grafico di $C^*(s) \cdot G(s)$, per $C^*(s) = -1$:

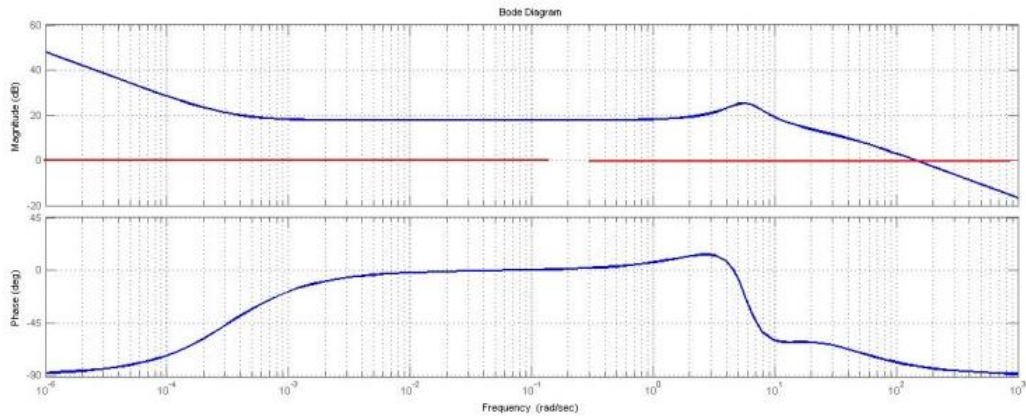


figura 3.2

Poiché $G(s)$ è BIBO stabile, tale è anche $-G(s)$, possiamo a questo punto valutare pulsazione di attraversamento e margine di fase direttamente dal grafico appena disegnato.

Essendo la pulsazione di attraversamento desiderata più piccola della pulsazione di attraversamento del grafico e il margine di fase, nell'intervallo di interesse, all'incirca di 180° , ci rendiamo conto della necessità di inserire un polo stabile prima della pulsazione di attraversamento desiderata. Il polo, infatti, abbassa sia il modulo che la fase, pur mantenendo, in questo caso, verificato il vincolo sul margine di fase (che anche se non esplicitamente richiesto assumiamo sia di circa 90° in modo da garantire non solo la BIBO stabilità ma anche l'assenza delle oscillazioni nella risposta al gradino del sistema ad anello chiuso). Dal punto di vista teorico si potrebbe pensare di utilizzare una rete ritardatrice ma data la possibilità di abbassare la fase garantendo la stabilità, utilizzo un controllore costituito da un unico polo stabile.

Poichè il sistema è a fase minima, cioè privo di zeri e poli a parte reale strettamente positiva, e la pulsazione di taglio desiderata sufficientemente lontana da altri poli/zeri, per garantire sovraelongazione nulla e quindi un margine di fase di 90° (circa) impongo che l'attraversamento dell'asse a 0dB avvenga con una pendenza di -1, cioè di $-20dB/decade$.

Dal grafico di $-G(s)$, notiamo come l'inserimento di un polo in $s = -0.0078$ ci permetta di abbassare il modulo con un pendenza di circa $-20dB/decade$ in prossimità della pulsazione di attraversamento desiderata e poi, attraverso l'uso di *SISOtool* di Matlab, modifichiamo il guadagno del compensatore per ottenere le specifiche richieste. Si ottiene che il compensatore

$$C(s) = -\frac{0.0336}{s + 0.0078}$$

permette di ottenere una funzione di trasferimento ad anello chiuso BIBO stabile con un margine di fase di 93.5° e pendenza di circa $-20dB/decade$. In figura è riportato il grafico di Bode della funzione di trasferimento $G(s) \cdot C(s)$:

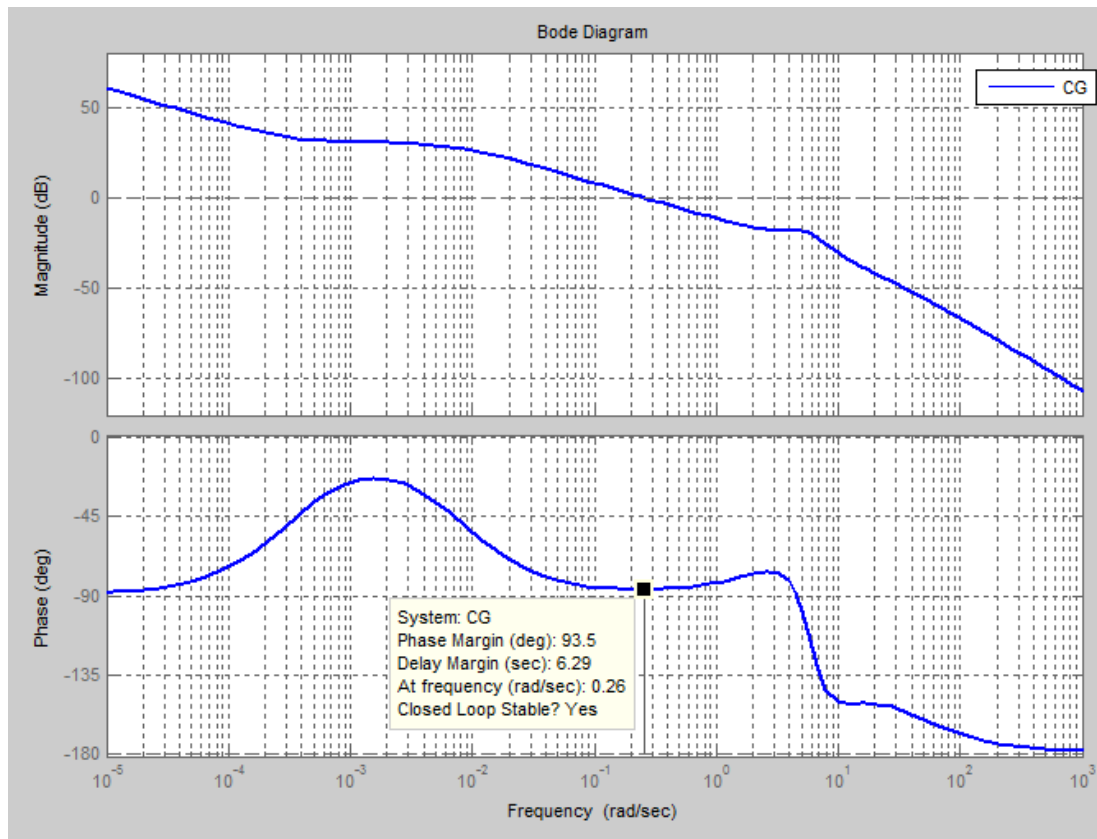
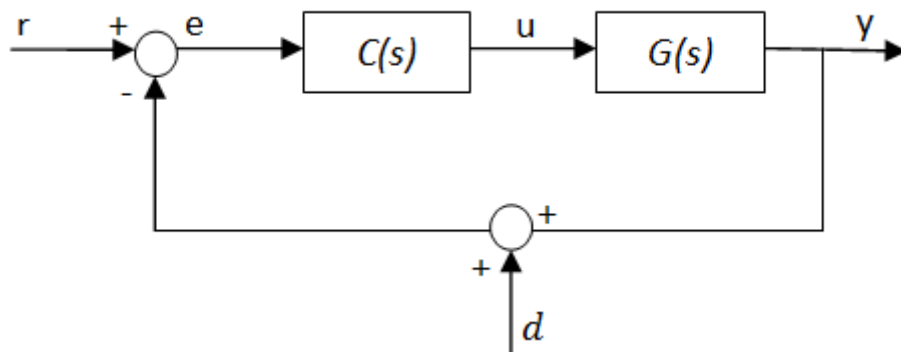


figura 3.3

Consideriamo ora la seconda parte del problema: la specifica richiesta può essere soddisfatta considerando la reiezione del rumore di misura. Quest'ultimo può essere modellabile come un disturbo $d(t)$ che interviene nella catena di retroazione. Il diagramma a blocchi equivalente è riportato di seguito:



L'effetto del disturbo di misura d sul segnale di uscita è descritto dalla funzione di trasferimento

$$\frac{Y(s)}{D(s)} = -\frac{C(s)G(s)}{1 + C(s)G(s)}$$

La specifica impone che in uscita l'ampiezza delle oscillazioni causate dal disturbo sia inferiore ad un valore ammissibile (\bar{Y}), e detto \bar{D} il valore massimo del disturbo di misura, vale la seguente relazione:

$$\bar{D} \frac{|C(j\omega)G(j\omega)|}{|1 + C(j\omega)G(j\omega)|} \leq \bar{Y}$$

È necessario, per ottenere questo scopo, che $|C(j\omega)G(j\omega)|$ sia piccolo nell'intervallo di frequenze di interesse, cioè $|C(j\omega)G(j\omega)| \ll 1$. Possiamo quindi riscrivere

$$|C(j\omega)G(j\omega)| \leq \frac{\bar{Y}}{\bar{D}} \quad \text{per } \omega > \bar{\omega}$$

Nel nostro caso $\bar{Y} = \pm 0.3 \text{copies/ml}$, $\bar{D} = 3 \text{copies/ml}$ e $\bar{\omega} = 4\pi \frac{\text{rad}}{\text{day}} = 12.57 \frac{\text{rad}}{\text{day}}$

poichè il disturbo di misura agisce solo per frequenze superiori a 2day^{-1} . Usando il teorema della risposta armonica, la relazione precedente diventa:

$$|C(s)G(s)| \leq -20\text{dB} \quad \text{per } \omega > 12.57 \text{ rad/day}$$

Per imporre tale vincolo guardiamo il diagramma di Bode: verifichiamo se, per tale pulsazione, il modulo è sotto la retta di -20dB . Se così non fosse potrei semplicemente introdurre un polo per abbassare il modulo, perché $\bar{\omega}$ è sufficientemente lontana dalla pulsazione di attraversamento.

Dal grafico

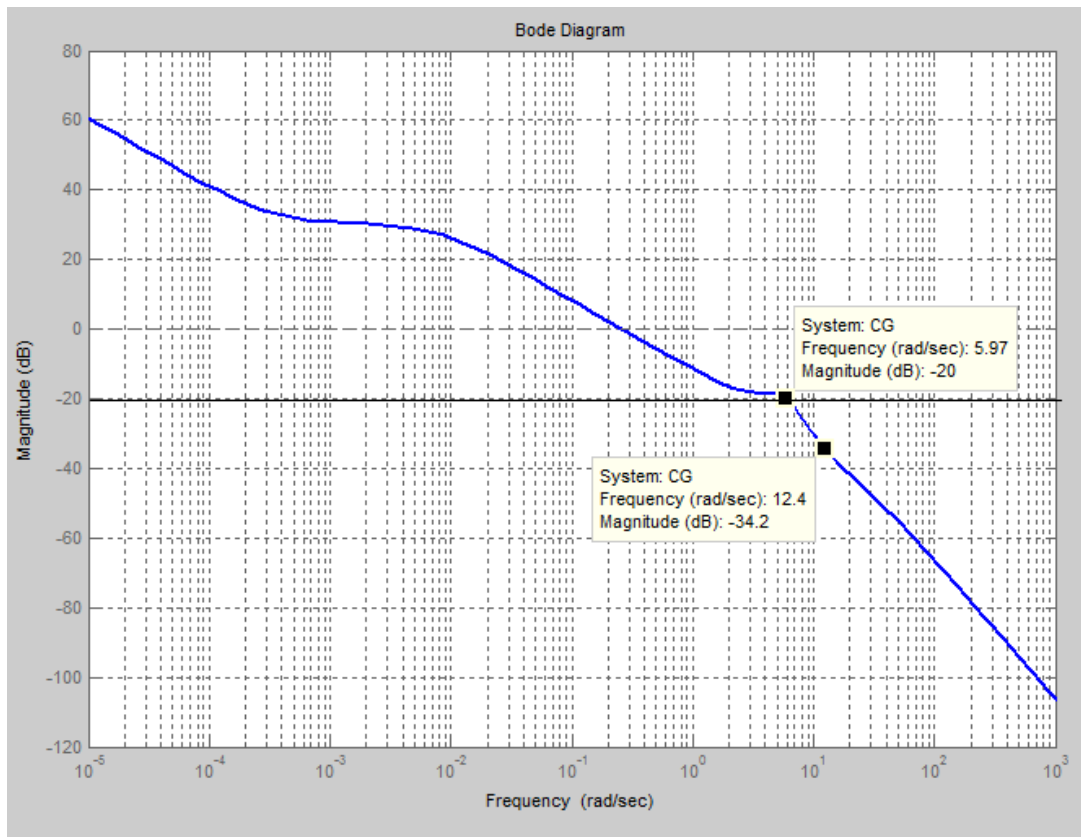


figura 3.4

si vede come a partire da $\omega = 5.98 \text{ rad/day}$ il modulo risulta essere minore/uguale a -20dB , per cui il compensatore $C(s)$ soddisfa la specifica sulla reiezione del rumore.

La figura 3.5 mostra la risposta al gradino del sistema in catena chiusa.

Si può notare come siano verificati tutti i vincoli. Il tempo di assestamento è di 14.6 day , il sistema è BIBO stabile e la sovraelongazione è nulla, infatti non presenta oscillazioni. Abbiamo quindi a che fare con un'uscita ottimale.

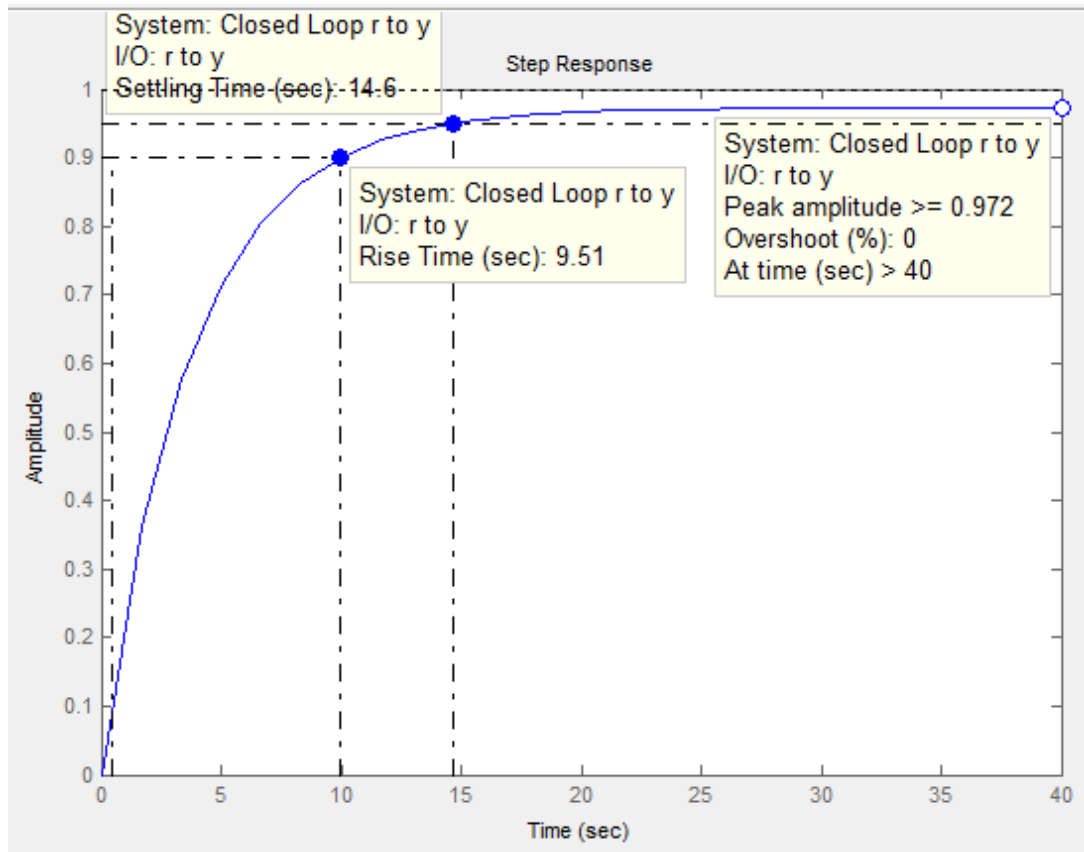


figura 3.5

Proviamo ora a ridurre ulteriormente il tempo di assestamento, mantenendo il vincolo posto sulla pulsazione di attraversamento ω_a .

Attraverso l'uso di *SISOtool* di Matlab, ci rendiamo conto che non è possibile fare ciò se non riducendo il margine di fase e quindi introducendo una sovranelongazione che peggiora le prestazioni del sistema. Per rispettare il vincolo sulla pulsazione di attraversamento siamo costretti ad introdurre un ulteriore polo stabile al compensatore.

Usando Matlab ci accorgiamo che il seguente compensatore

$$C_2(s) = \frac{0.486}{s + 0.35}$$

unito al precedente, ci permette di ottenere una pulsazione di attraversamento nell'intervallo richiesto, mantenendo la BIBO stabilità della funzione di trasferimento ad anello chiuso e migliorando il tempo di assestamento, a scapito però di una sovraelongazione non nulla e di un margine di fase inferiore.

Di seguito è riportato il compensatore totale:

$$C'(s) = -\frac{0.01633}{(s + 0.0078)(s + 0.35)}$$

La figura 3.6 mostra la risposta al gradino del sistema ad anello chiuso, per sottolineare la riduzione del tempo di assestamento e la sovraelongazione, non più nulla.

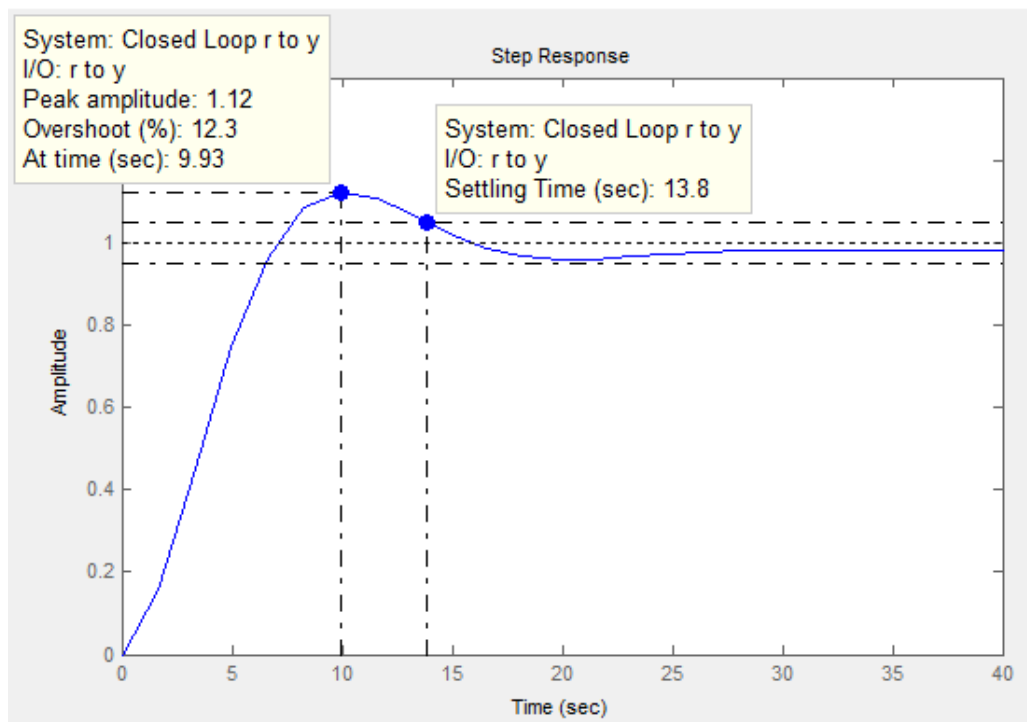


figura 3.6

Riportiamo anche il diagramma di Bode per mettere in evidenza pulsazione di attraversamento, margine di fase e il vincolo sulla reiezione del disturbo.

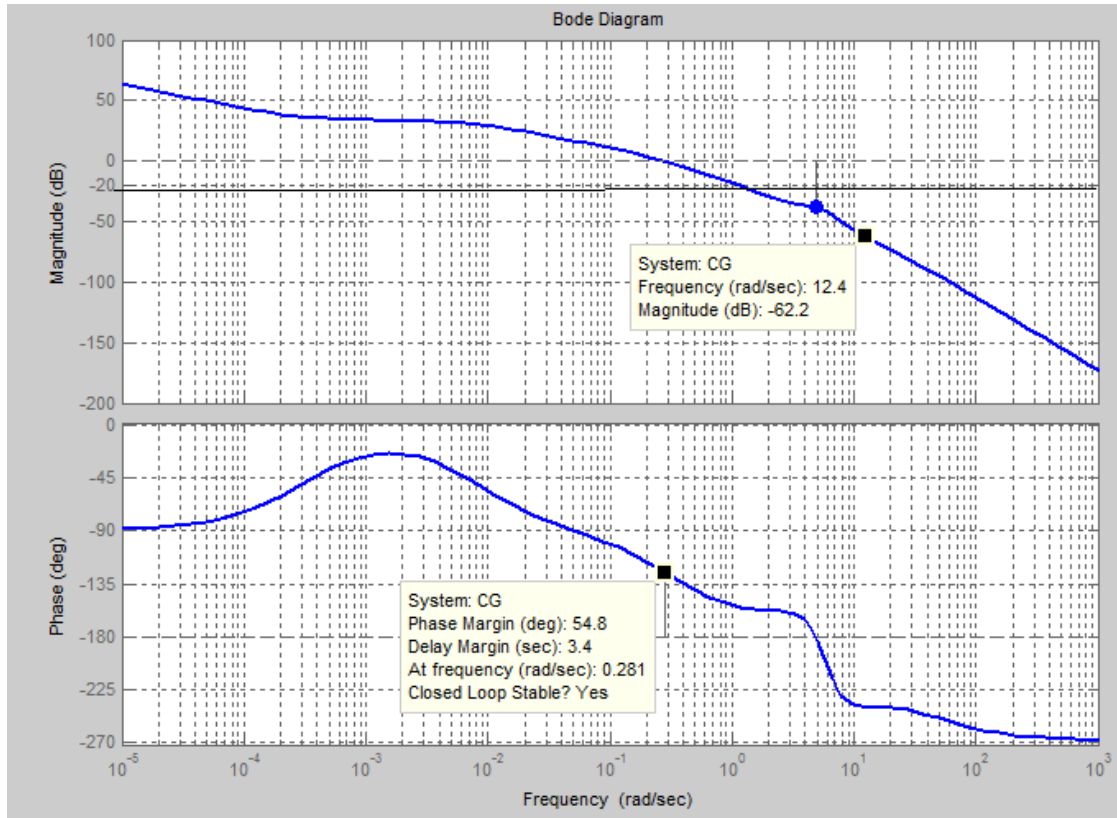


figura 3.7

Avere una risposta ottimale è sempre più conveniente; qualora però il tempo di assestamento diventi il requisito fondamentale è possibile migliorarlo, a scapito delle prestazioni.

Capitolo 4

Conclusioni

In questa tesi abbiamo prima presentato l'infezione da HIV ed accennato ad un modello usato per studiarne l'evoluzione. Abbiamo in seguito citato una sua variante e successivamente abbiamo studiato una sua versione semplificata. Di tale versione abbiamo studiato la parte di modellistica, linearizzando il modello e studiandone i punti di equilibrio e la BIBO stabilità. Abbiamo quindi progettato un controllore che rispondesse ad alcune specifiche da noi imposte e ne abbiamo valutato l'efficacia.

L'obiettivo era di dare un'idea di come sia possibile applicare la teoria dei Controlli Automatici alla farmacologia di un'infezione virale. Abbiamo infatti visto come sia possibile porre, ad esempio, dei vincoli sul tempo di azione di un farmaco, progettando controllori differenti a seconda delle specifiche.

Lo studio della risposta immunitaria è in fase di sviluppo, attraverso l'uso di strumenti matematici e lo studio di risultati sperimentali è possibile contribuire al suo progresso.

Una trattazione completa ed esaustiva dei modelli usati per descrivere l'evoluzione dell'HIV esula dai nostri scopi e richiede strumenti diversi e più complessi.

Sitografia & Bibliografia

<http://www.stopaids.it/sieropositivi/terapia-antiretrovirale>

<http://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/fda1-text.pdf>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260707002076>

<http://staff.science.uva.nl/~mdekkers/articles/Wodarz%20D%202002.pdf>

<http://www.centropiaggio.unipi.it/course/fondamenti-di-automatica.html>

M. Bisiacco, M. E. Valcher, 2008, *Controlli Automatici*, Edizioni Libreria Progetto

Padova