

حاشا
الرحمن الرحيم



دانشکده علوم ریاضی

رشته ریاضی کاربردی، گرایش تحقیق در عملیات

پایان نامه کارشناسی ارشد

یک روش کنترل بهینه غیرخطی تزریق انسولین برای تنظیم مقادیر قند خون

نگارنده: فائزه نهروانی

استاد راهنما

دکتر علیرضا ناظمی

خرداد ۱۳۹۸

تقدیم به اولین معلّمان زندگیّم
پدر و مادر عزیزم

سپاس گزاری...

اینک که به فضل خداوند این پروژه به سرانجام رسیده، وظیفه خود می‌دانم از زحمات بی دریغ استاد گرامی جناب آقای دکتر علیرضا ناظمی که در اجرای این پروژه مرا یاری فرموده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داشته باشم. همواره از خداوند متعال سلامتی و توفیق روز افزون شما را خواهانم.

فائزه نهروانی

خرداد ۱۳۹۸

تعهد نامه

اینجانب **فائزه نهروانی** دانشجوی کارشناسی ارشد رشته **ریاضی کاربردی** دانشکده **علوم ریاضی** دانشگاه صنعتی شاهرود، نویسنده پایان نامه با عنوان **یک روش کنترل بهینه غیرخطی تزریق انسولین برای تنظیم مقادیر قند خون**، تحت راهنمایی **علیرضا ناظمی** متعهد می‌شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های دیگر پژوهش‌گران، به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب این پایان نامه، تا کنون توسط خود، یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ‌جا ارایه نشده است.
- حقوق معنوی این اثر، به دانشگاه صنعتی شاهرود تعلق دارد، و مقالات مستخرج با نام “دانشگاه صنعتی شاهرود” یا “Shahrood University of Technology” به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به‌دست آوردن نتایج اصلی پایان نامه تاثیرگذار بوده‌اند، در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
- در تمام مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آنها) استفاده شده است، ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در تمام مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته (یا استفاده شده است)، اصل رازداری و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

فائزه نهروانی

خرداد ۱۳۹۸

مالکیت نتایج و حق نشر

- تمام حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم‌افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی، در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در این پایان نامه بدون ذکر منبع مجاز نمی‌باشد.

چکیده

در این پایان نامه یک روش کنترل بهینه غیر خطی برای تزریق انسولین به منظور تنظیم میزان قند خون مورد بررسی قرار می‌گیرد. مدل دینامیکی غلظت گلوکز خون که به عنوان ورودی کنترل میزان تزریق انسولین را دریافت می‌کند، به صورت تقریبی با استفاده از خطی‌سازی سری تیلور و با محاسبه‌ی ماتریس‌های ژاکوبین متناظر مورد مطالعه قرار می‌گیرد. خطی‌سازی حول یک نقطه تعادل دلخواه اتفاق می‌افتد که در هر تکرار روش کنترل به روز می‌شود و توسط آخرین مقدار بردار حالت سیستم تعریف شده و آخرین مقدار ورودی کنترل شده بر روی آن اعمال می‌شود. برای مدل خطی‌سازی شده، یک کنترل کننده پس‌خورد H_∞ طراحی می‌شود. برای پیدا کردن کنترل پس‌خورد، یک معادله جبری ریکاتی در هر تکرار الگوریتم حل می‌شود. از طریق تجزیه و تحلیل پایداری لیاپانوف ابتدا ثابت شده است که کنترل حلقه‌ای معیار تعقیب در H_∞ را برآورده می‌کند. این نشان‌دهنده‌ی استحکام بالا به عدم قطعیت مدل و اختلالات خارجی است. علاوه بر این پایداری مجانبی سراسری از کنترل حلقه‌ای نیز ثابت می‌شود. روش کنترل پیشنهادی می‌تواند به درمان بیماران دیابتی و تنظیم مقادیر قند خون در بیماران بخش‌های مراقبت‌های ویژه کمک کند.

کلمات کلیدی: انسولین تزریق شده، کنترل غیر خطی H_∞ ، کنترل بهینه غیر خطی، ماتریس ژاکوبین، معادله ریکاتی.

فهرست مطالب

ف	فهرست تصاویر
ق	فهرست جداول
۱	۱ مقدمه
۱	۱.۱ سیستم تنظیم قند خون
۶	۲.۱ مدل سازی ریاضی سیستم رژیم قند خون
۷	۱.۲.۱ مدل مینیمم برگمن
۹	۲.۲.۱ مدل‌های کوبلی و همکارانش
۹	۳.۱ کارهای اولیه در کنترل دیابت
۱۰	۴.۱ کنترل قند خون برای بیماران دیابتی
۱۵	۲ مفاهیمی از نظریه کنترل و کنترل بهینه
۱۵	۱.۲ سیستم‌های خطی
۱۶	۲.۲ پایداری
۱۶	۱.۲.۲ پایداری مجانبی
۱۹	۳.۲ برخی حالات مساله کنترل بهینه
۲۰	۴.۲ معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن
۲۲	۵.۲ شرایط بهینگی مساله تنظیم کننده درجه دوم خطی
۲۷	۳ کنترل بهینه پس خورد تزریق انسولین
۲۸	۱.۳ کنترل سطح گلوکز خون از طریق تزریق خارجی انسولین
۴۴	۲.۳ نتیجه گیری
۴۵	مراجع

فهرست تصاویر

۵	سیستم حلقه بسته	۱.۱
۱۴	یک مدل ساده از سیستم نظارتی برای گلوکز خون	۲.۱
۳۴	نمودار طرح کنترل برای سیستم تزریق-انسولین گلوکز خون	۱.۳
	کنترل H_∞ غیرخطی-حالت آزمایش ۱، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.	۲.۳
۳۸	کنترل H_∞ غیرخطی-حالت آزمایش ۲، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.	۳.۳
۳۹	کنترل H_∞ غیرخطی-حالت آزمایش ۳، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.	۴.۳
۴۰	کنترل H_∞ غیرخطی-حالت آزمایش ۴، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.	۵.۳
۴۱	کنترل H_∞ غیرخطی-حالت آزمایش ۵، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.	۶.۳
۴۲	کنترل H_∞ غیرخطی-حالت آزمایش ۵، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.	۶.۳

۷.۳ کنترل H_∞ غیرخطی- حالت آزمایش ۶، a : همگرایی متغیرهای حالت
(خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 :
تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی
کنترل، u : نرخ تزریق.

فهرست جداول

- ۱.۱ انواع انسولین و ویژگی‌های آن‌ها (شروع، زمان در لحظه، در طول زمان) . ۴

فصل ۱

مقدمه

۱.۱ سیستم تنظیم قند خون

در این پایان‌نامه، ما با یکی از مسائل کنترل بهینه در رابطه با سلامت انسان مواجه هستیم. یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشت جهانی، بیماری دیابت با ۴.۹ میلیون مرگ و میر ناشی از آن در سال ۲۰۱۴ است. آمار مربوط به دیابت منتشر شده توسط فدراسیون بی‌المللی دیابت (IDF) نشان می‌دهد که ۳۸۷ میلیون نفر در سراسر جهان دیابت دارند.

در منطقه غربی اقیانوس آرام که شامل کشورهای بسیار توسعه‌یافته مانند استرالیا، ژاپن و چین ۱۳۸ میلیون نفر مبتلا به دیابت هستند. سطح قند خون درست، برای حفظ سلامتی بسیار مهم است. غلظت طبیعی گلوکز خون در افراد سالم بین ۸۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۴.۴ میلی‌مول در لیتر) است. غلظت در خارج از این محدوده موجب افزایش قند خون (بیش از ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) یا هیپوگلیسمی^۱ (کمتر از ۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) می‌شود. بی‌نظمی‌های طولانی مدت در سطح گلوکز خون منجر به مشکلات عمده سلامتی می‌شود. دیابت یک بیماری علاج‌ناپذیر است که زمانی اتفاق می‌افتد که لوزالمعده^۲، انسولین^۳ را تولید نمی‌کند (در مورد دیابت نوع ۱) یا زمانی که لوزالمعده نمی‌تواند انسولین را به اندازه کافی

^۱Hypoglycemia

^۲Pancreas

^۳Insulin

تولید کند و یا بدن، مقاومت انسولین را افزایش دهد (در مورد دیابت نوع ۲). بعضی علائم و نشانه‌های دیابت عبارتند از: تشنگی، ادرار مکرر، گرسنگی شدید، خستگی، تاری دید، زخم‌های دیرالتهاام و وجود کتون^۴ در ادرار هستند. (کتون‌ها محصولی از اسیدهای چرب در بدن هستند که به علت کاهش وزن افزایش می‌یابد و به علت عدم وجود انسولین کافی است).

عوارض عروقی مغزی به وسیله آترواسکلروز^۵ (تشکیل پلاک فیبروتیک بر روی دیواره‌های شریانی) هدایت می‌شود که منجر به کاهش دیواره شریانی در سراسر بدن می‌شود و می‌تواند منجر به سکته مغزی یا قلبی شود. عوارض جانبی عروق خونی ناشی از آسیب به عروق خونی بسیار کوچک است.

رتینوپاتی دیابتی^۶ به علت آسیب رسیدن به عروق خونی کوچک در پشت چشم است و می‌تواند به طور چشمگیری بینایی را به نقطه نابودی برساند.

نفروپاتی دیابتی^۷ یک فرایند مشابه در کلیه‌ها است که توانایی آنها را در فیلتر کردن خون کاهش می‌دهد و ممکن است منجر به نارسایی کلی کلیه شود. در نهایت، نوروپاتی دیابتی^۸ اختلال در اعصاب محیطی است که ناشی از عدم توانایی احساس درد در اندام‌های بدن، به ویژه در دست و پا است.

این اغلب باعث آسیب‌های ناشناخته می‌شود که به خوبی درمان نمی‌شوند و ممکن است حتی به قطع عضو انجامد. از سوی دیگر، هیپوگلیسمی باعث اثرات کوتاه مدت جدی مانند خستگی، نارسایی مغزی و مرگ می‌شود.

علاوه بر دیابت نوع ۱ و نوع ۲، انواع دیگر دیابت مانند دیابت بارداری وجود دارد که ممکن است در دوران بارداری رخ دهد و اغلب پس از تولد کودک از بین می‌رود. قبل از رفتن عمیق‌تر به سیستم تنظیم کننده گلوکز خون، تشریح مولفه‌های اصلی آن یک موضوع اساسی است. گلوکز^۹ ساده‌ترین شکل شکر است و نشان دهنده منبع اولیه انرژی برای سلول‌های بدن انسان است.

گلیکوژن^{۱۰} دارای ساختار مولکولی اصلاح شده نسبت به گلوکز است و برای ذخیره انرژی در بدن تولید می‌شود.

انسولین یک هورمون طبیعی ساخته شده توسط لوزالمعده است که سطح قند خون را تنظیم می‌کند. سلول‌ها قادر به جذب گلوکز به طور مستقیم از جریان خون بدون انسولین نیستند.

^۴ Ketone

^۵ Atherosclerosis

^۶ Diabetic retinopathy

^۷ Diabetic nephropathy

^۸ Diabetic neuropathy

^۹ Glucose

^{۱۰} Glycogen

گلوکاگون^{۱۱} هورمون طبیعی ساخته شده توسط سلول‌های α در لوزالمعده، روند گلیکوژنیزه^{۱۲} (تجزیه گلیکوژن^{۱۳} به گلوکز^{۱۴}) را در کبد ترویج می‌کند. در یک فرد سالم، ثبات سطح قند خون در محدوده طبیعی با روش‌های مختلفی به دست می‌آید. هورمون‌های انسولین توسط سلول‌های α تولید می‌شوند و گلوکاگون، که توسط سلول‌های β تولید می‌شود مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های سطح گلوکز خون هستند. آنها هر دو توسط لوزالمعده اندوکرین^{۱۵} ترشح می‌شوند و سطح گلوکز را از طریق حلقه‌های پس‌خورد طبیعی تثبیت می‌کنند. هنگامی که غلظت گلوکز بیش از حد بالا می‌رود، انسولین ترشح می‌شود که سبب جذب گلوکز توسط سلول‌ها و همچنین تبدیل گلوکز به گلیکوژن می‌شود و این باعث کاهش غلظت گلوکز خون می‌شود. بالعکس، کاهش قند خون در زیر سطح مورد نظر، ترشح گلوکاگون را تحریک می‌کند که به نوبه خود باعث افزایش غلظت گلوکز به سمت طبیعی از طریق تبدیل گلیکوژن به گلوکز می‌شود.

عوامل موثر بر غلظت گلوکز خون را می‌توان به پنج دسته تقسیم کرد :

۱. مصرف غذا که شامل زمان بندی غذا، ترکیب غذا و مقدار آن است.

۲. دارو مورد استفاده در مورد موضوع دیابت، این شامل انسولین و داروهای دیگر است، که محرک تولید انسولین یا کاهش مقاومت به انسولین در بدن است.

۳. سطح تمرین فردی

۴. عوامل بیولوژیکی مانند استرس یا بیماری

۵. عوامل محیطی مانند آب، هوا و ارتفاع

برای بیماران دیابتی به طور خاص، عوامل اضافی می‌توانند بر میزان قند خون تاثیر بگذارند :

۱. نوع آماده سازی انسولین مورد استفاده (کوتاه یا بلند مدت)

^{۱۱}Glucagon

^{۱۲}Glycogenolysis

^{۱۳}Glycogen

^{۱۴}Glucose

^{۱۵}Endocrine

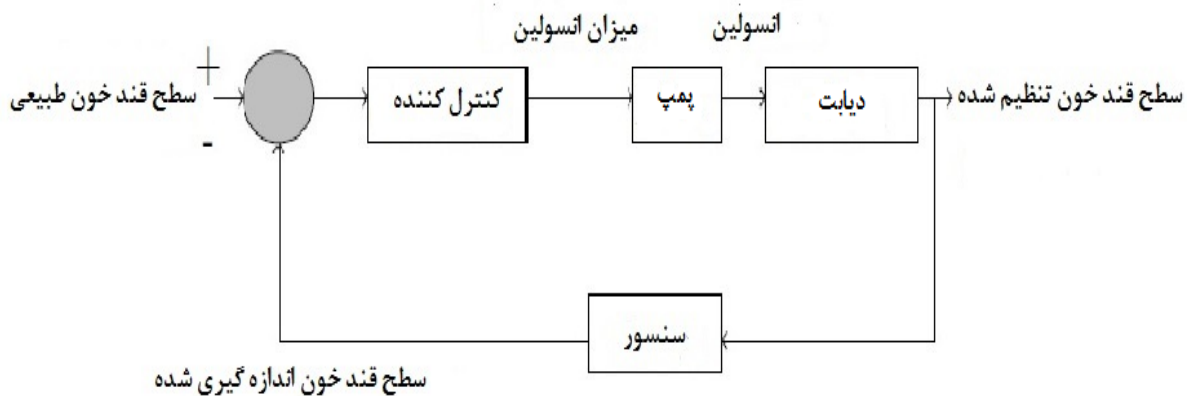
انواع انسولین	فعالیت یا کنش یا عمل	مثال
انسولین با عملکرد سریع	شروع در عرض ۱۵ دقیقه پس از تزریق، اوج بین ۳۰ تا ۹۰ دقیقه می‌رسد و تا ۳ تا ۵ ساعت طول می‌کشد	انسولین آسپارت ^{۱۶} و انسولین لیسپور ^{۱۷}
انسولین با عملکرد کوتاه مدت	شروع در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق، اوج بین ۲ تا ۴ ساعت می‌رسد، و ۵ تا ۸ ساعت طول می‌کشد	منظم
انسولین با عملکرد متوسط	شروع در عرض ۱ تا ۳ ساعت است. پس از تزریق، بعد از ۸ ساعت به حداکثر می‌رسد، و ۱۲ تا ۱۶ ساعت طول می‌کشد	NPH
انسولین طولانی مدت	شروع در عرض ۱ ساعت پس از تزریق، بدون پیک و کمتر از ۲۰ تا ۲۶ ساعت است (۱ یا ۲ تزریق برای یک روز تمام)	انسولین گلازژین ^{۱۸}
انسولین مخلوط	ترکیبی از انسولین سریع یا کوتاه مدت با یک انسولین است که در طی ۱۰ تا ۱۵ دقیقه شروع می‌شود، اوج آن متفاوت است و ۱۰ تا ۱۶ ساعت طول می‌کشد	۷۵٪ انسولین افزایشی پروتامین و ۲۵٪ انسولین لیدپرو، ۷۰٪ انسولین آسپارت پروتامین و ۳۰٪ درصد انسولین آسپارت به طور منظم با NPH

جدول ۱.۱: انواع انسولین و ویژگی‌های آن‌ها (شروع، زمان در لحظه، در طول زمان)

۲. محل تزریق و نوع تحویل (تزریق بولوس یا مداوم)

۳. ویژگی‌های بیمار، از آنجایی که خصوصیات فیزیکی از فرد به فرد دیگر متفاوت است، بیماران مختلف معمولاً پاسخ مشابهی به درمان مشابه دارند. حتی پاسخ بیمار مشابه به همان درمان ممکن است تحت شرایط مختلف متفاوت باشد. برای هر نوع انسولین، ویژگی‌های: زمان شروع (یعنی زمانی که انسولین پس از داده شدن شروع به کار می‌کند)، زمان پیک (یعنی زمانی که حداکثر اثر انسولین مشاهده می‌شود) و بقای زمان طی شده (یعنی زمانی که در آن انسولین ادامه کار را انجام می‌دهد) در میان انواع انسولین‌ها متفاوت است و همچنین ممکن است از بیمار به بیمار دیگر متفاوت باشد. جدول ۱.۱ خلاصه‌ای از نوع انسولین و ویژگی‌های برآورد شده آن (شروع، زمان پیک و در طول زمان) را نشان می‌دهد. برای زنده ماندن بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱، یک

دوره زمانی طولانی تزریق انسولین خارجی و کنترل منظم بر میزان غلظت گلوکز خون مورد نیاز است. از سوی دیگر در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نیاز به انسولین فقط زمانی است که محدودیت‌های رژیم غذایی، افزایش فعالیت بدنی و داروهای غیر انسولین برای کنترل قند خون در سطح کافی نباشد. بنابراین مساله تنظیم سطح مقادیر گلوکز خون در حلقه بسته از طریق تزریق انسولین، چندین دهه مورد بررسی قرار گرفته است و مطالعات انجام شده در چارچوب تجربی و ریاضی به انجام رسیده است. چارچوب تجربی شامل تجزیه بالینی و دانش است و چارچوب ریاضی با استفاده از مدل‌های ریاضی (که تنظیم مقدمه گلوکز داخلی انجام شده توسط پانکراس اندوکرین را توصیف می‌کند) برای فرموله کردن طرح‌های مناسب برای تنظیم سطح قند خون به کار می‌رود. فرمول‌بندی یک قانون کنترل، بر اساس دانش ما در مورد اجزای سیستم حلقه بسته است که اغلب به عنوان پانکراس مصنوعی نامیده می‌شود. (نگاه کنید به شکل ۱.۱) بنابراین، هدف نهایی یک الگوریتم کنترل، تقلید از عملکرد لوزالمعده است، در حالی که این الگوریتم‌های کنترل در عمل معمولاً حلقه بسته هستند و طراحی آن‌ها می‌تواند به طور قابل توجهی در مقایسه با کنترل‌های بهینه حلقه باز افزایش کارایی یابد.



شکل ۱.۱: سیستم حلقه بسته

یک هدف از این پایان‌نامه، ساخت کنترل‌های بهینه مطلوب حلقه باز برای بیماران دیابتی است. روش‌های کنترل ریاضی، مبتنی بر مدل‌های دینامیکی سیستم تنظیم کننده گلوکز خون بدن است. تا به امروز، چندین مدل غیرخطی ریاضی برای سیستم تنظیم قند خون ارائه شده است.

این‌ها از موارد ساده به جامع‌تر می‌رسد. مدل‌های جامع به منظور هماهنگ‌سازی دانش

در مورد سیستم تنظیم قند خون به یک مدل مجتمع بزرگ غیرخطی شامل تعدادی از پارامترها و عوامل موثر بر این سیستم می‌پردازند. مدل کنترل، مانند کنترل پیمایش متناسب با یکپارچه-مشتق (PID)، کنترل بخار قوی و کنترل پیش‌بینی کننده مدل (MPC)، بر اساس مدل کمین یا کمترین برگمن طراحی شده است.

در بسیاری مدل‌های کنترل موجود، سیستم تنظیم گلوکز به طور قابل توجهی ساده‌تر شده است و تنها گلوکز و انسولین در نظر گرفته شده است. ما در بخش بعدی این پایان‌نامه، انواع مدل‌های پویا و کنترل را در جزئیات بیشتر خواهیم دید. هدف از این پایان‌نامه، پیشنهاد و توضیح یک روش کلی برای تجزیه و تحلیل و کنترل سیستم تنظیم قند خون است. ما یک مدل دینامیکی جامع پیچیدگی متوسط را ارائه می‌دهیم و نشان می‌دهیم چگونه می‌توان آن را به افراد منتقل کرد. ما همچنین نشان می‌دهیم که چگونه کنترل‌های حلقه باز بهینه می‌تواند برای این مدل محاسبه شود سپس مدل را برای تزریق مداوم انسولین برای درمان بیماران دیابتی گسترش می‌دهیم. ما همچنین نشان می‌دهیم که چگونه نقش ورزش را در این مدل قرار می‌دهیم و بهترین زمان تحویل انسولین و رژیم‌های ورزشی را تعیین می‌کنیم.

۲.۱ مدل‌سازی ریاضی سیستم رژیم قند خون

طیف وسیعی از مدل‌های ریاضی در مقالات پیشنهاد شده است و در بسیاری از موارد شامل کنترل دینامیکی قند خون در بدن انسان است. اکثر این مدل‌ها به طور معمول دینامیکی، یا در قالب دیفرانسیل یا معادلات تفاضلی هستند. این مدل‌ها اغلب شامل ترکیبات دیگر مرتبط با گلوکز، مانند انسولین، گلوکاگون و گلیکوژن هستند. برخی از مدل‌ها به طور انحصاری برای تعیین رژیم‌های درمانی برای بیماران دیابتی نوع ۱ پیشنهاد می‌شوند، در حالی که مدل‌های دیگر برای افراد سالم و همچنین کسانی که دارای اختلالات دیابت هستند، طراحی شده‌اند. مدل‌ها نیز از نظر فرایندهایی که بررسی می‌شوند متفاوت هستند. به عنوان مثال، برخی از مدل‌ها به سادگی وجود گلوکز را در خون فرض می‌کنند، در حالی که دیگر مدل‌ها به طور مستقیم جذب پروتئین در گوارش را بررسی می‌کنند. مدل‌ها از لحاظ پیچیدگی بسیار متفاوتند، از مدل‌های خطی ساده شامل گلوکز و انسولین تا مدل‌های غیر خطی پیچیده‌ای که سعی در جذب تغییرات شیمیایی سلول‌های بتای پانکراس را دارند. مدل‌های خطی ساده به تحلیل و استفاده از الگوریتم‌های کنترل استاندارد از رشته‌های مهندسی می‌پردازند، آنها رفتار دینامیکی کامل فرآیند واقعی را بیان نمی‌کنند. دامنه گزینه‌های درمان پزشکی برای دیابت فراتر از استفاده سنتی از انسولین است. به منظور تأثیرات مختلف این درمان‌ها، مدل‌های ریاضی باید شامل پویایی‌هایی باشند که به طور مستقیم درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در این قسمت، ما طیف وسیعی از مدل‌های موجود را بررسی می‌کنیم و ویژگی‌های اصلی آنها را مشخص می‌کنیم.

۱.۲.۱ مدل مینیمم برگمن

مدل حداقل برگمن در سال ۱۹۸۰ پیشنهاد شد تا محققان بتوانند به اندازه کافی میزان پاسخگویی پانکراس (یعنی افزایش تولید انسولین توسط پانکراس) و حساسیت به انسولین (یعنی افزایش جذب گلوکز توسط سلول ها در پاسخ به انسولین) برای یک دامنه تغییرات گلوکز فرد (به عنوان مثال توانایی بدن برای بازگشت از سطح بالای گلوکز خون به سطح پایه) را بررسی کنند.

همانطور که هر دو این اثرات منجر به کاهش سطح قند خون می شوند، معمولاً میزان مشارکت نسبی آنها دشوار است. مدل پیشنهادی «حداقل» ساده ترین نمایشگر مبتنی بر فیزیولوژی سیستم تنظیم قند خون است که می تواند وابسته به عوامل زیر باشد:

آ. هنگامی که مقادیر انسولین پلاسما مشاهده می شود، سینتیک قند را مشاهده می کنید.

ب. هنگامی که مقادیر گلوکز پلاسما تولید می شود، سینتیک انسولین مشاهده می شود.

برای ارزیابی پارامترهای مشخصی از پاسخ پانکراسی و حساسیت به انسولین از چندین فرد که تحت آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی (IVGTT)^{۱۹} قرار گرفتند و سطح گلوکز و انسولین پلاسما در پاسخ به (IVGTT) اندازه گیری شد، از مدل حداقل استفاده گردید. علیرغم کاربرد محدود استفاده شده از مدل حداقل مضمون برگمن^{۲۰} به عنوان یک ابزار تحلیل برای داده های (IVGTT)، سادگی طبیعی آن (شامل تنها سه معادله دیفرانسیل متداول معمولی) باعث شده است بسیاری از محققان اتخاذ و اصلاح مدل را در نشریات بعدی انجام دهند.

در این زمینه، بیش از صدها مقاله بررسی شده است. همچنین لازم به ذکر است که نقش کبد در سیستم تنظیم قند خون در این مورد در نظر گرفته شده است، که در مدل حداقل وجود ندارد.

سیستم دینامیکی به فرم زیر را در نظر بگیرید:

$$\frac{dG}{dt} = -p_1[G(t) - G_b] - X(t)G(t) + D(t), \quad (1.1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2 X(t) + p_3[I(t) - I_b], \quad (2.1)$$

^{۱۹}Intravenous Glucose Tolerance Test

^{۲۰}Bergman

$$\frac{dI}{dt} = \begin{cases} \gamma[G(t) - h]t - h[I - I_b], & \text{if } G(t) - h > 0, \\ -n[I - I_b] + u(t), & \text{if } G(t) - h \leq 0. \end{cases} \quad (3.1)$$

که در آن

$$G(t) [mg/dl] = \text{غلظت گلوکز خون در زمان } t$$

$$I(t) [\mu U/ml] = \text{غلظت انسولین خون در زمان } t$$

$X(t) [min^{-1}]$ = یک تابع نشان دهنده فعالیت جذب گلوکز بافت تحریک پذیر انسولین است که متناسب با غلظت انسولین در محفظه دور افتاده است ^{۲۱}.

$$G_b [mg/dl] = \text{سطح قندخون پایه؛}$$

$$I_b [\mu U/ml] = \text{سطح انسولین پایه؛}$$

$$D [mg/dl] = \text{تزریق خارجی از گلوکز؛}$$

$u(t) [\mu U (ml)]$ = تزریق خارجی انسولین؛ مقادیر گلوکز و انسولین پایه را به آزمون تحمل گلوکز (IVGTT) نشان می دهد.

$$n [min^{-1}] = \text{ثابت زمانی برای انقباض انسولین؛}$$

$$p_1 [min^{-1}] = \text{میزان ثابت مستقل انسولین از جذب گلوکز در ماهیچه ها و کبد؛}$$

$$p_2 [min^{-1}] = \text{میزان کاهش توانایی جذب بافت قند؛}$$

$p_3 [(\mu U (ml) min^{-2})]$ = افزایش وابستگی انسولین به توانایی جذب گلوکز در بافت در هر واحد غلظت انسولین بالاتر از سطح پایه ؛

$$h [mg/dl] = \text{گلیسمی هدف پانکراس ؛}$$

$\gamma [(\mu U/ml)/(mg/dl)^{-1} min^{-1}]$ = میزان انتشار پانکراس انسولین بعد از غلظت گلوکز بالاتر از هدف «گلیسمی».

در اینجا، U واحد بین المللی مخصوص برای انسولین است، به طوری که $1mU = 6/945 \times 10^{-12} M$ است. معادله (۱.۱) بیان می کند ظاهر گلوکز از طریق هضم غذا و دو وسیله که توسط آن گلوکز ناپدید می شود، یکی مربوط به انسولین و دیگری که غیر مرتبط است. معادله (۲.۱) ، یک انقباض طبیعی انسولین از راه دور و ظاهر، ناپدید شدن گلوکز را بسته به سطح فعلی آن در ارتباط با سطح پایه فرض می کند. معادله (۳.۱) پویایی انتشار انسولین پانکراس را در پاسخ به محرک گلوکز برای دو مورد، یک فرد سالم و یک دیابتی توصیف می کند. زمانی که اصطلاح $\gamma[G(t) - h]t$ ترشح انسولین درونی را برای یک فرد سالم در اولین مورد ارائه می کند ($[G(t) - h] > 0$) و در مورد دوم که میزان انتشار انسولین را برای فرد دیابتی توصیف می کند، ظاهر نمی شود. در مقابل، اصطلاح $u(t)$ که نشان دهنده تزریق خارجی انسولین است در حالت دوم اضافه شده است.

^{۲۱} Remote compartment

۲.۲.۱ مدل‌های کوبلی و همکارانش

یک مدل جامع‌تر از سیستم تنظیم کننده گلوکز خون که دینامیک گلوکاگون را در کنار پویایی انسولین و ارتباط بین آنها در نظر گرفته است، در [۶] بیان می‌شود. این مدل شامل سه زیر سیستم است. زیرسیستم گلوکز که توسط یک مدل مجزا توزیع و متابولیسم توصیف شده است و شامل توازن قند خون خالص (یعنی تفاوت بین تولید گلوکز و جذب کبدی)، دفع کلیوی گلوکز، مصرف گلوکز وابسته به انسولین (توسط عضله) و گلوکز مستقل انسولین استفاده شده (توسط سیستم عصبی مرکزی) است. زیرسیستم انسولین با یک مدل ۵ قسمتی که شامل انسولین پانکراس، انسولین پلاسما و کبد، پورتال انسولین پلاسما و انسولین در داخل مایع بینابینی است توصیف شده است. زیرسیستم گلوکاگون که توسط یک مدل مجتمع شامل گلوکاگون پلاسما و گلوکاگون در داخل مایع بینابینی است توصیف می‌شود.

نویسندگان [۶] اذعان می‌کنند که مشکل، اعتبار مدل‌های پیچیده بر روی داده‌های تجربی است. با این حال، آنها اشاره می‌کنند که بسیاری از جنبه‌های مدل بر اساس نتایج آزمایش‌های بدن و اندام‌های فردی است. مرجع [۶] همچنین شامل تعدادی از مدل‌های شبیه‌سازی شده خود را برای انواع مختلف سناریو و نتایج معقول در هر مورد نشان می‌دهد. در حالی که برخی از کاستی‌های مدل خود را تصدیق می‌کنند، نویسندگان یک نکته مهم را برای هر مدل ریاضی جامع در علوم زیست‌شناسی در نظر می‌گیرند: مفید بودن این مدل به عنوان یک نوع مرجع کارآمد و یکپارچه از دانش فیزیولوژیکی و بالینی در یک گروه تحقیقاتی که به صورت تجربی و نظری کار بر روی متابولیسم کربوهیدرات را انجام می‌دهند نمی‌تواند بیش از حد مورد توجه قرار گیرد. با وجود پیچیدگی آن (مدل بیان شده در [۶] همانند مدل مینیمال برگمن)، به طور گسترده‌ای ذکر نشده است. اخیراً یک مدل در [۱۷] ارائه شده است که شامل چندین زیرمدل است. یکی از این زیر مدل‌ها، فرایندهای جذب گلوکز در سیستم گوارش را توضیح می‌دهد، این مدل در نتیجه یک آزمایش جامع شامل بیش از ۲۰۰ فرد سالم و ۱۴ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ بود که شخص غذا را با ۳ نسخه گلوکز قابل ردیابی مصرف می‌کرد. هدف از این مدل به عنوان یک ابزار شبیه‌سازی برای آزمایش انواع مختلف رژیم‌های درمان دیابت است. برای این منظور، یک نسخه Matlab از مدل‌های شناخته شده به عنوان GIM [۸] برای استفاده عمومی توسط محققان ایجاد شده است.

۳.۱ کارهای اولیه در کنترل دیابت

چندین کار توسط فیشر^{۲۲} در سال ۱۹۹۰ با هدف استراتژی مطلوب برای کنترل دیابت منتشر شده است. هر دو روش تحلیلی و عددی مورد استفاده قرار گرفتند، از جمله اولین روش

استفاده از روش‌های کنترل بهینه در محاسبات در این حوزه بوده است. در [۱۰]، مدل دینامیکی خطی ساده شده در [۱] برای توصیف دینامیک گلوکز مورد استفاده قرار گرفت، که از مدل غیر خطی مینیمم برگمن استفاده می‌کند. سناریوهای آزمایش شده اساساً موضوع دیابتی نوع ۱ را مورد بررسی قرار دادند و الزامات کاهش ابتلا به سطح قند خون در یک مورد و یا مقابله با یک سنسور گلوکز به دلیل مصرف غذا در مورد دیگر را مورد بررسی قرار دادند. تنها راه کنترل گلوکز خون، تزریق خارجی انسولین بود. بعضی نتایج جالب مانند برتری یک دوز منحصر به فرد انسولین در یک تزریق مداوم به دست آمد، اما مدل‌های پایه برای توجیه هر گونه نتیجه‌گیری در یک محیط واقع‌بینانه بسیار ساده بودند.

۴.۱ کنترل قند خون برای بیماران دیابتی

بسیاری از مدل‌های ریاضی پیشنهاد شده برای سیستم تنظیم قند خون با هدف نهایی تعیین راه‌های مختلف کنترل سطح گلوکز برای بیماران دیابتی (به طور عمده از طریق تزریق مناسب انسولین) ساخته شد. بررسی‌های خوبی در مورد طیف وسیعی از الگوریتم‌های کنترل در [۵] می‌توان یافت که در آن نویسندگان همچنین جزئیات دقیق دستگاه‌های اندازه‌گیری گلوکز و تجهیزات تزریق انسولین مورد استفاده در تنظیمات بالینی را مورد بحث قرار می‌دهند. ما یک بررسی مختصر از چند روش کنترل را در ادامه ارائه می‌دهیم.

طیف وسیعی از الگوریتم‌های مدل کنترل آزاد در برخی مراجع، عمدتاً در زمینه درمان دیابت نوع ۱، شرح داده شده است. مدل آزاد به این معنی است که الگوریتم‌ها بر اساس هیچ مدل ریاضی از سیستم تنظیم‌کننده گلوکز نیستند. در عوض، به طور کلی بر اندازه‌گیری‌های گلوکز خون غالب، شامل پاسخ گلوکز خون به مقادیر شناخته شده تزریق انسولین، تکیه می‌کنند. نسخه‌های ساده به دنبال یافتن جداول یا منحنی‌های کاربردی بر اساس تجربه قبلی هستند مانند روش‌های متناسب با انتگرال کنترل مشتق (PID) یا شبکه‌های عصبی (که در آن شبکه‌های عصبی برای اولین بار در، داده‌های پاسخ گلوکز انسولین آموزش دیده اند). در ضمن این مدل الگوریتم‌های آزاد معمولاً برای اجرا آسان هستند و می‌توانند با تجربه‌ای خاص، منجر به کنترل قند خون شوند. آنها به طور موثر یک رویکرد جعبه‌سیاه هستند و هیچ بینشی در مورد چگونگی عملکرد واقعی سیستم پایه ارائه نمی‌دهند.

روش‌های کنترل مبتنی بر یک مدل ریاضی از سیستم تنظیم‌کننده گلوکز را در نظر می‌گیرند و بنابراین می‌توانند با پیچیدگی‌هایی مانند اختلالات مدل یا سایر اختلالات عمده سیستم برخورد کنند. معایب رویکرد مبتنی بر مدل این است که مدل ممکن است اعتبار یا صحت نداشته باشد و مدل‌ها اغلب دارای چندین پارامتر نامعلوم هستند که ممکن است در عمل مقایسه باشند. چندین رویکرد اخیر در زیر آمده است.

در [۲۰] الگوریتم‌های مبتنی بر مدل زمان گسسته برای بیماران دیابتی نوع ۱ که دارای پمپ‌های تزریق انسولین بسته هستند پیشنهاد شده است. مدل فضای حالت خطی فرض

شده است و برای ارزیابی مقادیر خروجی آینده بر اساس یک سری از ورودی‌های گذشته استفاده می‌شود. آنگاه این اطلاعات برای تولید یک کنترل پیش‌بینی کننده خطی (MPC) مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش با استفاده از یک فیلتر کالمن برای تخمین حالت و روش کنترل ماتریس دینامیکی غیر خطی چهارگوش (NLQDMC) (که برای فرآیند جبران غیرخطی شناخته شده) اصلاح می‌شود. ماهیت دیجیتالی این الگوریتم به اجرای احتمالی از طریق میکرو تراشه‌ها می‌انجامد. یک رویکرد مبتنی بر (MPC) نیز در اینجا استفاده می‌شود که نویسندگان مدل فضای حالت را با یک معادله دیفرانسیل اضافی که رابطه بین سطح قند خون در لایه زیرجلدی (که در آن اندازه‌گیری‌ها از عمل انجام می‌شود) و پلاسمای خون را مدل می‌کنند.

هدف از انجام این مطالعه تعیین مقادیر قند خون طبیعی در بیماران دیابتی نوع ۱ در شرایط ناشتا بود. این بر اساس مدل تنظیم کننده گلوکز خون خود نویسندگان است که شامل دو زیر مجموعه دوقطعه برای نشان دادن جذب انسولین تزریق زیر جلدی است. ویژگی‌های دیگر مدل مشابه سطح پیچیده مدل مینیمم برگمن است. یکی از ویژگی‌های جالب کنترل کننده‌ای که پیشنهاد شده است، ارائه مسیرهای هدف به سطح مطلوب قند خون طبیعی ۶ (میلی مول / لیتر) است. کاهش خطی برای غلظت گلوکز خون بالا تجویز می‌شود در حالی که افزایش مقدار لجستیک در هنگام شروع با غلظت کم تجویز می‌شود. اجرای واقعی کنترلر در مراحل زمان گسسته است. نکته مهم نویسندگان این است که پارامترهای مدل پایه آنها باید انتخاب و جداگانه برای هر بیمار در نظر گرفته شود. در حقیقت، آنها حتی ممکن است برای یک بیمار در فاصله‌های زمانی بررسی دوباره محاسبات را انجام دهند. این مشاهدات می‌تواند به راحتی برای همه مدل‌های سیستم تنظیم قند خون مورد استفاده قرار گیرد.

در [۱۸] نویسندگان مدل برگمن را با یک معادله اضافی برای توصیف تولید انسولین درونزا، را بررسی می‌کنند، به طوری که آنها همچنین می‌توانند رفتار بیماران دیابتی نوع ۲ را مورد مطالعه قرار دهند. آنگاه با استفاده از مدل افزوده شده، یک مشتق مقادیری (PD) و یک مدل پیش‌بینی کننده (MPC) را پیشنهاد می‌کنند و استراتژی کنترل سوئیچینگ که تلاش می‌کند تا عملکرد مطلوب را با کاهش پیچیدگی محاسباتی و نیاز به اجتناب از هیپوگلیسمی مواجه سازد، را بررسی می‌کنند نتایج نشان می‌دهد که بهبود قابل ملاحظه‌ای نسبت به آنچه که از کنترل کننده‌های قدیمی‌تر (PD) انجام شده است، به دست می‌آید. این یکی از مقادیر کنترل شده در مورد بیماران دیابتی نوع ۲ است.

در [۱۴] و [۲۱] یک روش کنترل مشابه بر اساس معیار H_{∞} در طراحی سیستم کنترل خطی پیشنهاد شده است. در [۱۴] سیستم خطی بر اساس مجموعه‌ای از نقاط تنظیم شده از مدل غیر خطی در [۱۵] استوار است. در [۲۱]، نویسندگان مدل غیر خطی در [۲۵] را خطی‌سازی کردند. هر دو الگوریتم به طور گسترده در نسخه‌های مبهم مدل‌های غیر خطی زیربنایی مورد آزمایش قرار گرفتند و به خوبی عمل می‌کردند. یکی از ویژگی‌های جالب این بود که لاکتات (که در جریان خون در پاسخ به ورزش متوسط به نظر می‌رسد) و آدرنالین (که در جریان

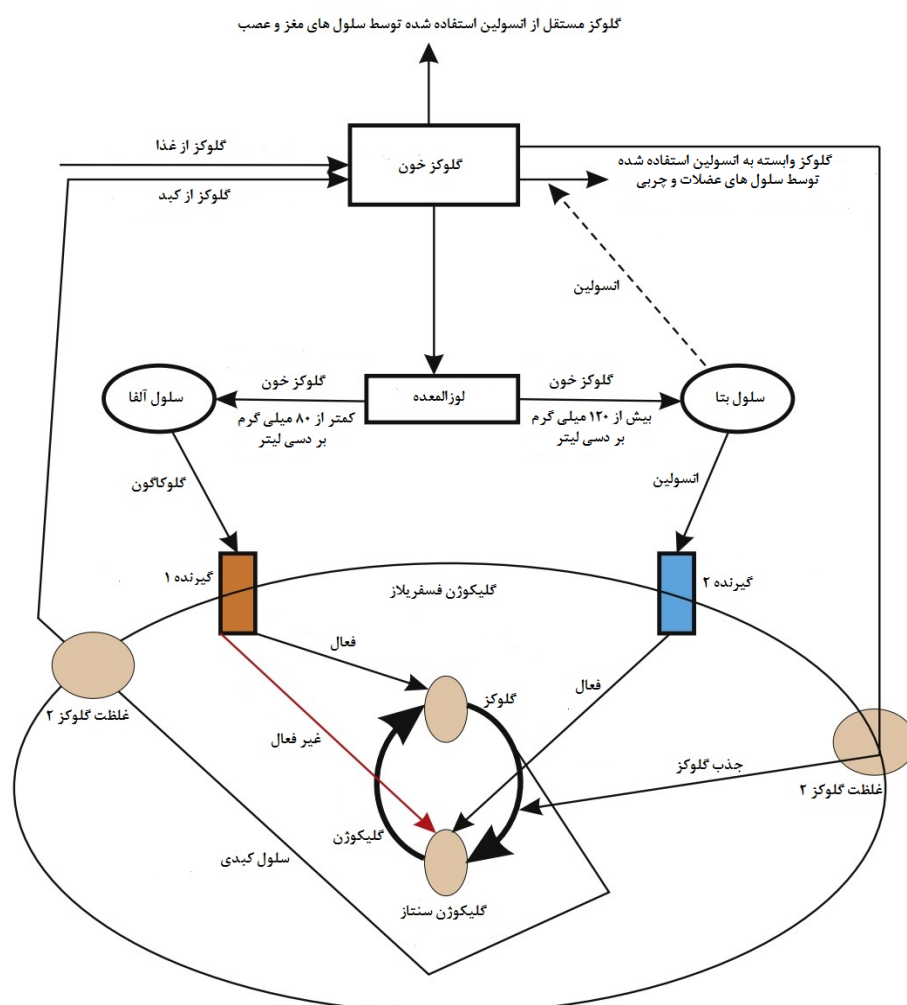
خون در پاسخ به قسمت‌های هیپوگلیسمی شبانه ظاهر می‌شود) در مدل خطی شده خود را نشان می‌دهند.

یک رویکرد کنترل نسبتاً متفاوت در [۲] بررسی شده است. مسئله تعیین یک کنترل حلقه بسته مطلوب برای مدل غیرخطی تحت بررسی گلوکز خون می‌تواند در اصل با برنامه‌ریزی پویا حل شود. با این حال، هزینه محاسبات این رویکرد مستقیم برای اکثر مسائل کاربردی بسیار مهیج است. در عوض، نویسندگان یک روش تقریبی برنامه‌ریزی پویایی (ADP) را اتخاذ می‌کنند و جواب را از طریق یک روش شبکه عصبی به دست می‌آورند. از آنجا که شبکه عصبی را می‌توان خط به خط آموزش داد، این برای مسائل زمان واقعی مناسب است. نتایج نشان می‌دهد که روش بیان شده به طور قابل توجهی بهتر از سایر روش‌های کنترل بر اساس تقارن خطی مدل پایه‌ای است. به طور خاص، از مسئله حیاتی هیپوگلیسمی بهتر است. با این حال، رویکرد مبتنی بر نسخه نسبتاً ساده مدل برگمن و در مطالعات بالینی آزمایش نشده بود.

علیرغم طیف وسیعی از الگوریتم‌های کنترل در دسترس، مفهوم پانکراس مصنوعی، هنوز هم از مدل خارج است. علاوه بر الگوریتم کنترل، این دستگاه همچنین نیاز به سنسورهای قند خون (BG) و یک پمپ انسولین برای تحویل انسولین به بیمار دارد. در حالیکه پمپ‌های انسولین زیر جلدی در حال حاضر به طور گسترده‌ای در بیماران دیابتی نوع ۱ مورد استفاده قرار می‌گیرند و قابلیت اطمینان آن‌ها ثابت شده‌اند، کار اندازه‌گیری سطح قند خون هنوز هم مشکل است.

روش‌های مختلف نظارت بر قند خون تا به امروز توسعه یافته است و می‌توان آنها را به سه دسته تقسیم کرد. در دسته اول، روش‌های تهاجمی به طور مستقیم به نمونه‌های گلوکز است. خون (BG) وابسته به رگ‌ها بستگی دارد و این نمونه‌ها را به یک سنسور گلوکز ارسال می‌کنند. تاخیر زمانی به دلیل زمان گرفتن سنسور در طول سالها از حدود ۱۰ تا ۵۰ ثانیه برای دستگاه‌های مدرن کاهش یافته است. از آنجائیکه اندازه‌گیری (BG) در روش واقعی روش‌های تهاجمی انجام می‌شود، دقت بالایی دارد. با این حال، بعضی از معایب وجود دارد مانند نیاز به نظارت پزشکی، از دست دادن قسمت اصلی از خون با نمونه برداری مکرر، و خطر ابتلا به عفونت و ترومبوز. در دسته دوم، روش‌های حداقل تهاجمی وجود دارد. این‌ها امن‌تر از روش‌های تهاجمی هستند، زیرا اندازه‌گیری (BG) در خارج از عروق اجرا می‌شود، بنابراین از خطرات ناشی از دسترسی به رگ‌ها اجتناب می‌شود. ایده اصلی این است که اندازه‌گیری (BG) به طور مستقیم از طریق دسترسی به رگ‌های لایه زیر جلدی (SC) انجام می‌شود. بر اساس این اندازه‌گیری، می‌توان سطح (BG) را بر اساس رابطه بین گلوکز زیرجلدی و سطح گلوکز پلاسما به دست آورد. بسیاری از مطالعات این رابطه را بررسی کرده‌اند. اندازه‌گیری را می‌توان از طریق یک سنسور گلوکز وارد شده در بافت (SC) یا از طریق جریان استخراج شده از فضای (SC) گرفته شده انجام داد. برای مورد سنسورهای داخل بافت SC، اندازه‌گیری در محل با استفاده از روش‌هایی مانند آمپرتر (نمونه‌ای از این سنسور مجهز به سیستم نظارت بر قند خون مداوم (CGMS) و یا تشخیص با تابش ماهتابی انجام می‌شود. سنسورهای ایمپلنت

دارای مزایایی هستند از جمله : از نظر اندازه و قابلیت حمل و اینکه نیازی به استخراج مایع (SC) که برای عملیات نیست. در مقابل برخی از مشکلات ممکن است با سنسورهای ایمپلنت ایجاد شود. که از جمله می‌توان به التهاب و بروز زخم‌های غشاء اشاره کرد. بیوفولین^{۲۳} یک مشکل رایج است که شامل تجمع تدریجی پروتئین‌ها و موجودات زنده در سطح سنسور است که دقت سیگنال حسگر را کاهش می‌دهد. همچنین توجه داشته باشید که نیاز به محاسبه سطح (BG) از سطح (SC) با استفاده از یک مدل ریاضی، مستلزم تلاش است و همیشه نمی‌تواند نتایج دقیق ارائه دهد. آخرین رده از روش‌های اندازه‌گیری (BG) روش‌های غیرهجومی هستند. واضح است که هر بیمار ترجیح می‌دهد اندازه‌گیری قند خون با روش بدون درد انجام شود که نیازی به سوراخ کردن پوست ندارد. یک نمونه از یک روش غیر تهاجمی، طیف سنجی نوری است. این بر اساس خواص نوری گلوکز در معرض تابش است. به عبارت دیگر ممکن است سطح گلوکز خون را با قراردادن بافت در برابر اشعه اندازه‌گیری کند. بسیاری از مطالعات بر اساس روش اسپکتروسکوپی نوری در مقالات صورت گرفته است. بررسی جامع این روش‌ها و برنامه‌های مختلف آنها در مقالات دیگر ارائه شده است. یکی دیگر از روش‌های غیر تهاجمی طیف سنجی دی‌الکترونیک است. در این روش، یک جریان متناوب کوچک (AC) اعمال می‌شود و امپدانس بافت به جریان فعلی به عنوان عملکرد فرکانس ثبت می‌شود. امپدانس پوست بسیار حساس به تغییرات پتانسیل غشایی است که به نوبه خود در اثر گسستگی از طریق گلوکز با گلبول‌های قرمز مقاوم می‌شود. بنابراین، سطح قند خون می‌تواند بر اساس داده‌های امپدانس محاسبه شود. روش‌های غیر تهاجمی هنوز در حال بهبود هستند و موضوع تحقیق حاضر با چند برنامه بالینی است.



شکل ۲.۱: یک مدل ساده از سیستم نظارتی برای گلوکز خون

گلوکز از طریق غذا و کبد وارد می‌شود و توسط سلول‌های مغز و عصب (مستقل از انسولین) و با سلول‌های بافت مانند عضلات، کلیه و سلول‌های چربی (وابسته به انسولین، نشان داده شده توسط فلش قطعی) استفاده می‌شود. گلوکز به واسطه غلظت گلوکز ۲ که مستقل از انسولین است، به سلول‌های کبدی منتقل می‌شود. در پاسخ به سطوح پایین گلوکز خون ($80 < \text{میلی گرم} / \text{دسی لیتر}$)، سلول‌های پانکراس α هورمون گلوکاگون تولید می‌کنند. گلوکاگون یک سری از فعال‌سازی‌های کیناز را آغاز می‌کند (فلش‌های سیاه نشان دهنده چنین فعالیت‌هایی هستند). این در نهایت منجر به فعال شدن گلیکوژن فسفریلاز آنزیمی می‌شود تا تجزیه گلیکوژن به گلوکز را تسهیل کند. به علاوه، مجموعه‌ای از فعال شدن کیناز همچنین منجر به مهار گلیکوژن سینتاز می‌شود، که این تبدیل گلوکز به گلیکوژن را متوقف می‌کند. در پاسخ به قند خون بالا ($120 > \text{میلی گرم در دسی لیتر}$)، سلول‌های پانکراس β انسولین را ترشح می‌کنند. انسولین باعث ایجاد یک سری واکنش‌هایی برای فعال شدن گلیکوژن سنتاز می‌شود که گلوکز را به گلیکوژن تبدیل می‌کند.

فصل ۲

مفاهیمی از نظریه کنترل و کنترل بهینه

۱.۲ سیستم‌های خطی

عملکرد سیستم کنترل شده با پایداری یا بهینگی مشخص می‌شود. در این فصل درباره پایداری بحث می‌کنیم. به‌طور شهودی، پایداری به معنای همگرا شدن پاسخ سیستم به نقطه تعادل^۱ بدون ورودی است. برای هر سیستم عملی، پایداری یک نیاز ضروری است. متأسفانه بعضی از سیستم‌ها ذاتاً ناپایدارند که بدنام‌ترین^۲ مثال برای این‌گونه سیستم‌ها، سیستم اقتصادی است. از این اولین هدف کنترل، پایداری سیستم می‌باشد. این فصل را با سیستم غیرخطی کلی شروع کرده و پایداری آن را تعریف می‌کنیم. سپس نظریه پایداری لیاپانوف را توضیح می‌دهیم. تأکیدمان بر روی سیستم‌های خطی است که پایداری آن‌ها توسط موقعیت قطب‌هایشان تعیین می‌گردد. برای بررسی پایداری معیارهای مختلفی را ارائه می‌دهیم. همچنین درباره مفاهیم پایداری پذیری و آشکارپذیری که نسخه ضعیف‌تر کنترل پذیری و رویت‌پذیری بوده بحث خواهیم کرد. سیستم خطی کلی

$$\dot{x} = A(x), \quad (1.2)$$

^۱Equilibrium

^۲Notorious

را در نظر بگیرید که در آن $x \in \mathbb{R}^n$ متغیرهای حالت و $A: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ تابعی غیرخطی می‌باشد. فرض کنید A در رابطه (۱.۲) دارای جواب یکتا برای $x(t)$ در بازه $[0, \infty)$ برای تمام شرایط اولیه $x(0)$ باشد.

اگر $A(x_0) = 0$ ، آنگاه بردار $x_0 \in \mathbb{R}^n$ نقطه تعادل سیستم (۱.۲) است. بدون از دست دادن کلیت مساله، $x_0 = 0$ را نقطه تعادل سیستم (۱.۲) فرض می‌کنیم. به بیان دیگر $A(0) = 0$ است. در غیر این صورت، برای بدست آوردن معادلات حالت جدید تبدیل ساده $z = x - x_0$ را انجام می‌دهیم.

$$\dot{z} = \tilde{A}(z) = A(z + x_0),$$

که $z_0 = 0$ نقطه تعادل $\tilde{A}(0) = A(x_0) = 0$ است. اگر $x_0 = 0$ باشد، آنگاه $x(t)$ برای تمام $t > t_0$ ، صفر خواهد بود، هرچند این جواب ممکن است پایدار یا ناپایدار باشد.

۲.۲ پایداری

نقطه تعادل $x_0 = 0$ سیستم (۱.۲) پایدار است اگر برای تمام $\epsilon > 0$ $\delta(\epsilon) > 0$ وجود داشته باشد به قسمی که

$$\|x(0)\| < \delta(\epsilon) \Rightarrow \|x(t)\| < \epsilon, \quad \forall t \geq 0.$$

به عبارتی دیگر، نقطه تعادل $x_0 = 0$ پایدار است اگر انحرافات کوچک حالت اولیه از نقطه تعادل منجر به انحرافات کوچک دلخواه از مسیر حالت مربوط به $x(t)$ گردد.

۱.۲.۲ پایداری مجانبی

نقطه تعادل $x_0 = 0$ سیستم (۱.۲)، پایدار مجانبی است اگر پایدار بوده و $c > 0$ وجود داشته باشد به قسمی که اگر $\|x(0)\| < c$ ، برای $t \rightarrow \infty$ رابطه $x(t) \rightarrow 0$ برقرار باشد. به بیان دیگر، نقطه تعادل $x_0 = 0$ پایدار مجانبی است اگر یک همسایگی از $x_0 = 0$ وجود داشته باشد به قسمی که با شروع سیستم از آن، برای $t \rightarrow \infty$ مسیرهای مرتبط به سمت نقطه تعادل $x_0 = 0$ همگرا باشد.

نقطه تعادل $x_0 = 0$ سیستم (۱.۲)، پایدار مجانبی سراسری است اگر $c > 0$ به اندازه دلخواه بزرگ باشد، به بیان دیگر کلیه مسیرها به نقطه تعادل $x_0 = 0$ همگرا شوند: برای $t \rightarrow \infty$ ، $x(t) \rightarrow 0$ است.

ممکن است بررسی پایداری یک سیستم غیرخطی دشوار باشد. روشی که اغلب برای بررسی پایداری بکار می‌رود، روش لیاپانوف است. به‌طور شهودی، قضیه پایداری لیاپانوف به‌صورت زیر بیان می‌شود:

برای سیستم با نقطه تعادل $x_0 = 0$ ، تابع انرژی مناسبی تعریف می‌کنیم. این تابع باید

در مبدا (نقطه تعادل $x_0 = 0$) صفر و در سایر نقاط مثبت باشد. همچنین، دینامیک‌های سیستم به گونه‌ای هستند که انرژی سیستم با افزایش زمان کاهشی یکنواخت بوده و سرانجام به صفر می‌رسد. در این صورت مسیرهای سیستم راهی به غیر از رفتن به مبدا ندارند. از این رو سیستم پایدار مجانبی است. این تابع انرژی تعمیم‌یافته، تابع لیاپانوف نامیده می‌شود. اگر تابع لیاپانوف وجود داشته باشد، پایداری مجانبی را از قضیه پایداری لیاپانوف زیر اثبات می‌کنیم.

قضیه ۱.۲.۲. نقطه تعادل $x_0 = 0$ سیستم (۱.۲)، پایدار مجانبی است اگر تابع لیاپانوف $V: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ وجود داشته باشد به قسمی که روابط زیر در همسایگی نقطه تعادل $x_0 = 0$ ، $N = \{x: \|x\| < c\}$ برای $c > 0$ ، برقرار باشند :

$$\begin{cases} V(x) > 0 & x \neq 0, \\ V(x) = 0 & x = 0, \\ \dot{V}(x) < 0 & x \neq 0, \\ \dot{V}(x) = 0 & x = 0. \end{cases}$$

اثبات. به برهان خلف فرض کنید که نقطه تعادل $x_0 = 0$ سیستم (۱.۲)، پایدار مجانبی نباشد؛ یعنی $x(t)$ با گذشت زمان ($t \rightarrow \infty$) به سمت صفر میل نمی‌کند حتی اگر $\|x(0)\| < c$ برای $c > 0$ ؛ آنگاه برای $\alpha > 0$ داریم $\dot{V}(x) < -\alpha$. از این رو برای t به اندازه کافی بزرگ و $V(x(t)) \geq 0$ داریم :

$$V(x(t)) = V(x(0)) + \int_0^t \dot{V}(x) d\tau < V(x(0)) + \int_0^t -\alpha d\tau = V(x(0)) - \alpha t < 0.$$

□

کلید اثبات پایداری سیستم با استفاده از قضیه لیاپانوف، تشکیل تابع لیاپانوف است. تشکیل این تابع بایستی برای هر سیستم به‌طور مجزا انجام شود. روش عمومی برای تشکیل تابع لیاپانوف وجود ندارد. مثال زیر کاربرد این قضیه را نشان می‌دهد.

مثال ۱.۲.۲. سیستم زیر را در نظر بگیرید :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_2 - 3x_1, \\ \dot{x}_2 &= -x_2^3 - 2x_1. \end{aligned}$$

برای اثبات پایداری مجانبی سیستم، فرض کنید تابع لیاپانوف به‌صورت زیر باشد :

$$V(x) = 2x_1^2 + x_2^2.$$

بدیهی است

$$V(x) > 0, \quad x \neq 0,$$

$$V(x) = 0, \quad x = 0.$$

از طرفی

$$\begin{aligned} \dot{V}(x) &= 4x_1\dot{x}_1 + 2x_2\dot{x}_2 \\ &= 4x_1(x_2 - 3x_1) + 2x_2(-x_2^2 - 2x_1) \\ &= 4x_1x_2 - 12x_1^2 - 2x_2^3 - 4x_1x_2 \\ &= -12x_1^2 - 2x_2^3. \end{aligned}$$

بنابراین

$$\dot{V}(x) < 0, \quad x \neq 0,$$

$$\dot{V}(x) = 0, \quad x = 0.$$

لذا سیستم پایدار مجانبی است.

مثال ۲.۲.۲. سیستم زیر را در نظر بگیرید :

$$\dot{x}_1 = x_1(x_1^2 + x_2^2 - 1) - x_2,$$

$$\dot{x}_2 = x_1 + x_2(x_1^2 + x_2^2 - 1).$$

با انتخاب تابع لیاپانوف

$$V(x) = x_1^2 + x_2^2.$$

بدیهی است

$$V(x) > 0, \quad x \neq 0,$$

$$V(x) = 0, \quad x = 0.$$

علاوه بر این

$$\begin{aligned} \dot{V}(x) &= 2x_1\dot{x}_1 + 2x_2\dot{x}_2 \\ &= 2x_1(x_1(x_1^2 + x_2^2 - 1) - x_2) + 2x_2(x_1 + x_2(x_1^2 + x_2^2 - 1)) \\ &= 2x_1^2(x_1^2 + x_2^2 - 1) - 2x_1x_2 + 2x_2x_1 + 2x_2^2(x_1^2 + x_2^2 - 1) \\ &= 2(x_1^2 + x_2^2)(x_1^2 + x_2^2 - 1). \end{aligned}$$

در همسایگی $N = \{x: \|x\| < 1\}$ داریم :

$$\dot{V}(x) < 0, \quad x \neq 0,$$

$$\dot{V}(x) = 0, \quad x = 0.$$

لذا سیستم پایدار مجانبی است. توجه کنید که سیستم پایدار مجانبی سراسری نیست.

۳.۲ برخی حالات مساله کنترل بهینه

در این بخش به چگونگی طراحی کنترل بهینه و رویکرد بهینه می‌پردازیم. نتایج کنترل بهینه را از اصل ساده‌ای به نام اصل بهینگی بدست می‌آوریم. این اصل را برای سیستم‌های غیرخطی کلی بکار برده و معادله HJB^۳ را برای حل مساله کنترل بهینه بدست می‌آوریم. علاوه بر این، از معادله HJB در بدست آوردن معادله ریکاتی برای حل مساله LQR^۴ سیستم‌های خطی نیز استفاده می‌شود. برخلاف معادله HJB معادله ریکاتی به شرط پایداری پذیری، همیشه حل پذیر است. از این رو اگر سیستم پایداری پذیر باشد، جواب مساله LQR وجود دارد. مساله رویکرد بهینه دوگان مساله LQR است که اغلب رویکرد بهینه، فیلتر کالمن یا کالمن-بوسی نامیده می‌شود.

ابتدا مساله کنترل بهینه را برای سیستم‌های غیرخطی تغییرناپذیر با زمان به فرم کلی زیر بررسی می‌کنیم :

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

که $x \in \mathbb{R}^n$ و $u \in \mathbb{R}^m$ به ترتیب متغیرهای حالت و ورودی‌های کنترلی و $f(0, 0)$ تابع غیرخطی است که شرط عمومی برای جواب معادله دیفرانسیل را دارا می‌باشد. هدف یافتن قانون کنترل است به قسمی که تابعی هزینه زیر حداقل گردد :

$$J(x, t) = \int_t^{t_f} L(x, u) d\tau,$$

که در آن t زمان فعلی، t_f زمان نهایی، $x = x(t)$ حالت فعلی و $L(x, u)$ تابع هدف می‌باشد. تابعی هزینه فوق بسیار کلی است و می‌تواند دسته وسیعی از مسائل عملی را در کاربردهای کنترلی روزمره پوشش دهد. به چند مثال توجه کنید :

مساله حداقل خطای ردگیری

اگر هدف، انتقال متغیر حالت سیستم به مقدار مطلوب x_d باشد، می‌توانیم $L(x, u)$ را به صورت $L(x, u) = \|x - x_d\|$ ، $L(x, u) = (x - x_d)^T (x - x_d)$ یا $L(x, u) = (x - x_d)^T Q (x - x_d)$ در نظر

^۳ Hamilton-Jacobi-Bellman

^۴ Linear Quadratic Regulator

بگیریم که $Q = Q^T \geq 0$ ماتریس نیمه معین مثبت است که توصیف کننده وزن متغیرهای حالت x می باشد. مسائلی از این قبیل در عمل وجود دارد. به عنوان مثال در سیستم کنترل سرعت خودرو معمولا هدف ثابت نگه داشتن سرعت (مثلا 70 مایل بر ساعت) است.

مساله حداقل انرژی

اگر هدف، استفاده از حداقل انرژی برای کنترل سیستم باشد، می توانیم $L(x, u)$ را به صورت $L(x, u) = \|u\|$ ، $L(x, u) = u^T u$ یا $L(x, u) = u^T R u$ در نظر بگیریم که $R = R^T > 0$ ماتریس معین مثبت است. زیرا ورودی ها معمولا با انرژی مصرفی سیستم مرتبط هستند. بنابراین، حداقل کردن انرژی مصرفی مستلزم حداقل کردن ورودی است. به عنوان مثال اگر ورودی یک مدار مقاومتی منبع ولتاژ باشد، انرژی مصرفی مدار متناسب با مجذور ولتاژ است.

مساله حداقل سازی ترکیبی

همچنین می توانیم اهداف حداقل کردن خطای ردگیری و انرژی را به عنوان مثال با انتخاب $L(x, u) = (x - x_d)^T Q (x - x_d) + u^T R u$ ترکیب نماییم که Q و R به ترتیب وزن حالت ها و کنترل می باشند. اگر ردگیری بسیار دقیق مدنظر باشد، وزن بزرگتری برای Q و اگر ذخیره انرژی مدنظر باشد، وزن بزرگتری را برای R انتخاب می کنیم.

مساله تنظیم کننده درجه دوم خطی

مساله کنترل بهینه، مساله LQR نامیده می شود اگر سیستم خطی تغییرناپذیر با زمان

$$\dot{x} = Ax + Bu,$$

با حالت مطلوب صفر ($x_d = 0$) و تابع هزینه درجه دوم

$$J(x, t) = \int_t^{t_f} (x^T Q x + u^T R u) d\tau,$$

در نظر گرفته شود. در ادامه علاوه بر چگونگی حل مساله کنترل بهینه غیرخطی کلی، مساله LQR را نیز مطرح می کنیم.

۴.۲ معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن

در این قسمت اصل بهینگی را برای کنترل بهینه سیستم های غیرخطی بکار می بریم. بدین منظور t زمان جاری، $t + \Delta t$ زمان آینده نزدیک به t و کنترل را در بازه زمانی $[t, t + \Delta t]$ در

نظر می‌گیریم. بدیهی است تابع هزینه $J(x, t)$ به صورت

$$\begin{aligned} J(x, t) &= \int_t^{t_f} L(x, u) d\tau = \int_t^{t+\Delta t} L(x, u) d\tau + \int_{t+\Delta t}^{t_f} L(x, u) d\tau \\ &= \int_t^{t+\Delta t} L(x, u) d\tau + J(x + \Delta x, t + \Delta t), \end{aligned}$$

نوشته می‌شود که در آن $x + \Delta x$ حالت در لحظه $t + \Delta t$ است و Δx به صورت $\Delta x = f(x, u)\Delta t$ تخمین زده می‌شود. اگر * نمایش حداقل هزینه تحت کنترل بهینه باشد، با استفاده از اصل بهینگی داریم :

$$J^*(x, t) = \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m, t \leq \tau < t + \Delta t} \left\{ \int_t^{t+\Delta t} L(x, u) d\tau + J^*(x + \Delta x, t + \Delta t) \right\},$$

در رابطه فوق، $\int_t^{t+\Delta t} L(x, u) d\tau$ با $L(x, u)\Delta t$ و $J^*(x + \Delta x, t + \Delta t)$ با استفاده از بسط تیلور^۵ آن تخمین زده می‌شود :

$$J^*(x + \Delta x, t + \Delta t) = J^*(x, t) + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T \Delta x + \frac{\partial J^*}{\partial t} \Delta t,$$

بنابراین

$$J^*(x, t) = \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m, t \leq \tau < t + \Delta t} \left\{ L(x, u)\Delta t + J^*(x, t) + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T \Delta x + \frac{\partial J^*}{\partial t} \Delta t \right\},$$

از آنجا که $J^*(x, t)$ و $\left(\frac{\partial J^*}{\partial t} \right) \Delta t$ مستقل از $t \leq \tau < t + \Delta t$ و $u(\tau) \in \mathbb{R}^m$ می‌باشد، رابطه فوق به صورت

$$J^*(x, t) = J^*(x, t) + \frac{\partial J^*}{\partial t} \Delta t + \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m, t \leq \tau < t + \Delta t} \left\{ L(x, u)\Delta t + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T \Delta x \right\},$$

یا

$$\begin{aligned} -\frac{\partial J^*}{\partial t} \Delta t &= \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m, t \leq \tau < t + \Delta t} \left\{ L(x, u)\Delta t + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T \Delta x \right\}, \\ -\frac{\partial J^*}{\partial t} &= \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m, t \leq \tau < t + \Delta t} \left\{ L(x, u) + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T \frac{\Delta x}{\Delta t} \right\}. \end{aligned}$$

نوشته می‌شود.

با میل کردن Δt به سمت صفر ($\Delta t \rightarrow 0$) داریم $\frac{\Delta x}{\Delta t} \rightarrow \dot{x} = f(x, u)$. بنابراین معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن زیر را بدست می‌آوریم :

$$-\frac{\partial J^*}{\partial t} = \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \left\{ L(x, u) + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T f(x, u) \right\},$$

^۵Taylor Expansion

عمدتاً سیستم‌های خطی تغییرناپذیر با زمان با افق بی‌نهایت ($t_f = \infty$) را در نظر می‌گیریم. برای چنین سیستم‌های $J^*(x, t)$ مستقل از زمان است. از این رو معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن به صورت زیر ساده می‌شود:

$$\min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \left\{ L(x, u) + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T f(x, u) \right\} = 0.$$

مثال ۱.۴.۲. سیستم غیرخطی زیر را در نظر بگیرید:

$$\dot{x}_1 = -2x_1 + x_1^2 u,$$

$$\dot{x}_2 = 2x_1^2 - x_2 + 2u.$$

تابعی هزینه برابر است با

$$J = \int_t^{t_f} (x_1^4 + 2x_1^2 u + u^2) d\tau,$$

لذا معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن عبارت است از:

$$-\frac{\partial J^*}{\partial t} = \min_u \left\{ x_1^4 + 2x_1^2 u + u^2 + \frac{\partial J^*}{\partial x_1} (-2x_1 + x_1^2 u) \frac{\partial J^*}{\partial x_2} (2x_1^2 - x_2 + 2u) \right\},$$

به طور کلی همیشه حل معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن برای سیستم‌های غیرخطی ساده نمی‌باشد.

۵.۲ شرایط بهینگی مساله تنظیم کننده درجه دوم خطی

مساله LQR را برای سیستم خطی تغییرناپذیر با زمان زیر در نظر می‌گیریم:

$$\dot{x} = Ax + Bu,$$

کنترل بهینه را چنان بیابید که تابع هزینه درجه دوم

$$J(x, t) = \int_t^{t_f} (x^T Q x + u^T R u) d\tau,$$

حداقل گردد که در آن $Q = Q^T \geq 0$ ماتریس متقارن و نیمه‌معین مثبت و $R = R^T \geq 0$ ماتریس متقارن و معین مثبت است.

برای یافتن پاسخ مساله LQR، فرض کنید که حداقل هزینه، درجه دوم باشد:

$$J^*(x, t) = x^T S(t)x,$$

که در آن $S(t) = S(t)^T \geq 0$ ماتریس نیمه‌معین مثبت و تابع زمان است. با استفاده از معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن، کنترل بهینه u^* در رابطه زیر صدق می‌کند:

$$-\frac{\partial J^*}{\partial t} = \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \left\{ L(x, u) + \left(\frac{\partial J^*}{\partial x} \right)^T f(x, u) \right\},$$

یا

$$-x^T \dot{S}(t)x = \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \{x^T Qx + u^T Ru + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu)\},$$

برای محاسبه $\min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \{x^T Qx + u^T Ru + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu)\}$ مشتق
 $x^T Qx + u^T Ru + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu)$ نسبت u را برابر صفر قرار می‌دهیم :

$$\Psi Ru^* + \Psi B^T S(t)x = 0,$$

بنابراین کنترل بهینه عبارت است از :

$$u^* = -R^{-1} B^T S(t)x.$$

علاوه بر این $\min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \{x^T Qx + u^T Ru + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu)\}$ به صورت زیر محاسبه می‌شود :

$$\begin{aligned} & \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \{x^T Qx + u^T Ru + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu)\} \\ &= x^T Qx + u^{*T} Ru^* + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu^*) \\ &= x^T Qx + (-R^{-1} B^T S(t)x)^T R (-R^{-1} B^T S(t)x) + \Psi x^T S(t) \{Ax + B(-R^{-1} B^T S(t)x)\} \\ &= x^T Qx + x^T S(t) B R^{-1} B^T S(t)x + \Psi x^T S(t) Ax - \Psi x^T S(t) B R^{-1} B^T S(t)x \\ &= x^T Qx - x^T S(t) B R^{-1} B^T S(t)x + \Psi x^T S(t) Ax \\ &= x^T Qx - x^T S(t) B R^{-1} B^T S(t)x + x^T S(t) Ax + x^T A^T S(t)x \\ &= x^T (Q - S(t) B R^{-1} B^T S(t) + S(t) A + A^T S(t))x. \end{aligned}$$

با استفاده از معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن داریم :

$$-x^T \dot{S}(t)x = x^T (Q - S(t) B R^{-1} B^T S(t) + S(t) A + A^T S(t))x,$$

به بیان دیگر، $S(t)$ در رابطه زیر صدق می‌کند :

$$\dot{S}(t) = -(S(t)A + A^T S(t) + Q - S(t) B R^{-1} B^T S(t)).$$

رابطه فوق، معادله ریکاتی نامیده می‌شود که بسیار ساده‌تر از معادله همیلتن-ژاکوبی-بلمن می‌باشد با یک مثال نتایج را نشان می‌دهیم.

مثال ۱.۵.۲. سیستم مرتبه دوم

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 3 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} -1 \\ 1 \end{bmatrix} u,$$

با تابعی هزینه

$$J(x, t) = \int_t^{t_f} (x^T \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 2 \end{bmatrix} x + 3u^2) d\tau,$$

را در نظر بگیرید. برای به دست آوردن معادله ریکاتی با نمایش

$$S(t) = \begin{bmatrix} S_1(t) & S_2(t) \\ S_2(t) & S_3(t) \end{bmatrix},$$

معادله ریکاتی به صورت زیر است :

$$\begin{bmatrix} \dot{S}_1(t) & \dot{S}_2(t) \\ \dot{S}_2(t) & \dot{S}_3(t) \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} S_1(t) & S_2(t) \\ S_2(t) & S_3(t) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 3 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & 2 \\ 1 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_1(t) & S_2(t) \\ S_2(t) & S_3(t) \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} S_1(t) & S_2(t) \\ S_2(t) & S_3(t) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1 \\ 1 \end{bmatrix} \frac{1}{3} \begin{bmatrix} -1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_1(t) & S_2(t) \\ S_2(t) & S_3(t) \end{bmatrix}.$$

با این حال جواب معادله ریکاتی هنوز ساده نمی باشد. اگر افق زمانی را در مساله LQR بی نهایت فرض کنیم، معادله ریکاتی ساده تر می شود؛ یعنی

$$J(x) = \int_0^{\infty} (x^T Qx + u^T Ru) d\tau,$$

در این حالت، $S(t) = S$ یک ماتریس ثابت است. بنابراین، $\dot{S}(t) = 0$ و معادله ریکاتی فوق به معادله جبری ریکاتی زیر ساده می شود :

$$SA + A^T S + Q - SBR^{-1}B^T S = 0.$$

سرانجام برای وجود کنترل بهینه بایستی شرایطی برقرار باشد. برای مساله LQR با افق بی نهایت بایستی سیستم پایدارپذیر باشد. در غیر این صورت $x(t) \rightarrow 0$ و در نتیجه

$$\int_0^{\infty} (x^T Qx + u^T Ru) d\tau \rightarrow \infty,$$

یعنی کنترل بهینه وجود ندارد. در قضیه زیر نتایج جمع بندی شده است.

قضیه ۱.۵.۲. برای مساله LQR با

$$\dot{x} = Ax + Bu,$$

$$J(x) = \int_0^{\infty} (x^T Qx + u^T Ru) d\tau,$$

اگر $Q \geq 0, R > 0$ و همچنین (A, B) پایدارپذیر باشد، آنگاه مساله حل پذیر بوده و برابر است با

$$u^* = -R^{-1}B^T Sx,$$

که S جواب یکتای مثبت و معین معادله جبری ریکاتی زیر است :

$$SA + A^T S + Q - SBR^{-1}B^T S = 0.$$

مثال ۲.۵.۲. سیستم مرتبه دوم زیر را در نظر بگیرید.

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u.$$

می‌خواهیم کنترل بهینه را چنان بیابیم که تابعی هزینه زیر حداقل گردد.

$$J(x) = \int_0^{\infty} (x_1^2 + \rho u^2) d\tau, \quad \rho > 0.$$

بنابراین داریم :

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$R = \rho.$$

با نمایش $S = \begin{bmatrix} S_1 & S_2 \\ S_2 & S_3 \end{bmatrix}$ معادله جبری ریکاتی برابر است

$$\begin{bmatrix} S_1 & S_2 \\ S_2 & S_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_1 & S_2 \\ S_2 & S_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} S_1 & S_2 \\ S_2 & S_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \rho^{-1} \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_1 & S_2 \\ S_2 & S_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

که منجر به سه معادله زیر می‌گردد

$$\rho - S_3^2 = 0,$$

$$\rho S_1 - S_2 S_3 = 0,$$

$$2\rho S_2 - S_3^2 = 0.$$

تنها جواب مثبت و معین S برابر است با

$$S_1 = 2^{\frac{1}{2}} \rho^{\frac{1}{2}},$$

$$S_2 = \rho^{\frac{1}{2}},$$

$$S_3 = 2^{\frac{1}{2}} \rho^{\frac{1}{2}},$$

یا

$$S = \begin{bmatrix} 2^{\frac{1}{2}} \rho^{\frac{1}{2}} & \rho^{\frac{1}{2}} \\ \rho^{\frac{1}{2}} & 2^{\frac{1}{2}} \rho^{\frac{1}{2}} \end{bmatrix}.$$

کنترل بهینه متناظر عبارت است از :

$$\begin{aligned} u^* &= -\rho^{-1} \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 2^{\frac{1}{2}} \rho^{\frac{1}{2}} & \rho^{\frac{1}{2}} \\ \rho^{\frac{1}{2}} & 2^{\frac{1}{2}} \rho^{\frac{1}{2}} \end{bmatrix} x \\ &= - \begin{bmatrix} \rho^{-\frac{1}{2}} & 2^{\frac{1}{2}} \rho^{-\frac{1}{2}} \end{bmatrix} . \end{aligned}$$

فصل ۳

کنترل بهینه پس خورد تزریق انسولین

کنترل سطح گلوکز خون از طریق تزریق خارجی انسولین یک مساله کنترل غیرخطی پیچیده است. چندین تحقیق برای تنظیم سطح قند خون از طریق تزریق خودکار انسولین می تواند مورد اشاره قرار گیرد [۲۶، ۲۹]. کنترل دقیق میزان گلوکز خون برای افراد مبتلا به دیابت و همچنین برای چندین بیمار که در بخش مراقبت‌های ویژه تحت درمان قرار می‌گیرند مهم است [۳۰، ۳۲]. در این پایان‌نامه یک روش برای مسئله بهینه سازی غیرخطی شامل کنترل مدل با عدم قطعیت پارامتری برای سیستم توصیف کننده تعامل بین سطوح گلوکز خون و تزریق انسولین خارجی ارائه شده است. نتایج حاصل از مدل‌سازی‌هایی بین تزریق انسولین خارجی و سطح قند خون را می‌توان در [۳۳، ۳۵] یافت. روشی برای کنترل بهینه سطح قندخون از طریق تزریق انسولین تزریق شده در [۳۶، ۴۱] ارائه شده است. علاوه بر این، چند روش کنترل در مورد سیستم انسولین تزریق گلوکزخون مبتنی بر خطی سازی سراسری (یعنی تبدیل دینامیک غیرخطی سیستم به یک فرم خطی معادل پس از اعمال تغییر متغیرها در [۴۲، ۴۵]) بیان شده است. بر خلاف چنین رویکردهایی، روش کنترل غیرخطی H_∞ که در این پایان‌نامه دنبال می‌شود، تقریب خطی از دینامیک سیستم است.

یک مدل تقریباً خطی شده از سیستم تزریق انسولین گلوکزخون پس از استفاده از سری تیلور حول نقطه تعادل دلخواه سیستم و بعد از محاسبه ماتریس‌های مرتبط ژاکوبین [۴۷، ۵۰] بدست می‌آید. نقطه تعادل دلخواه در هر تکرار الگوریتم کنترل محاسبه می‌شود و شامل مقدار کنونی بردار حالت سیستم و آخرین مقدار بردار ورودی کنترل است که بر روی سیستم اعمال

می‌شود. خطای مدل‌سازی که به علت بریده شدن سری تیلور است، به عنوان یک اختلال در نظر گرفته می‌شود. برای مدل خطی شده از سیستم تزریق انسولین گلوکز، یک کنترل پس‌خورد H_∞ در [۵۱، ۵۳] طراحی شده است. کنترل کننده برای یک دیفرانسیل مینیمم-ماکزیمم یک جواب را فراهم می‌کند که در آن ورودی کنترل تلاش می‌کند تا یک تابع H_∞ هزینه درجه دوم از خطای بردار حالت را به حداقل برساند در حالی که ورودی‌های اختلال سعی می‌کنند آن را به حداکثر برسانند [۵۴، ۵۶]. برای محاسبه افزایش پس‌خورد کنترل کننده H_∞ ، حل معادله ریکاتی جبری در هر تکرار روش کنترل لازم است خواص پایداری کنترل حلقه‌ای با استفاده از تحلیل لیاپانوف مورد مطالعه قرار می‌گیرد. عملکرد عالی طرح کنترل از طریق آزمایش‌های شبیه‌سازی تایید شده است.

۱.۳ کنترل سطح گلوکز خون از طریق تزریق خارجی انسولین

مدل عمومی تزریق انسولین گلوکزخون (نوع مدل حداقل برگمن) شامل متغیرهای حالت زیر است [۴۲، ۴۴]: $x_1 = G(t)$ غلظت گلوکز پلاسما، $x_2 = Q(t)$ غلظت انسولین پلاسما ناشی از ورودی خارجی، $x_3 = I(t)$ غلظت انسولین محدود به مکان‌های بین بافتی است. مدل فضای حالت به صورت زیر است:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -P_G x_1 - S_1 [x_1 + G_E] \frac{x_2}{1+a_G x_2}, \\ \dot{x}_2 = -n_c x_2 + \frac{n_1}{V_Q} [x_3 - x_2], \\ \dot{x}_3 = -n_k x_3 - \frac{n_1 x_2}{1+a_1 x_3} - \frac{n_1}{V_P} [x_3 - x_2] + \frac{1}{V_P} u. \end{cases} \quad (1.3)$$

پارامترهای مدل تزریق گلوکز-انسولین خون به شرح زیر تعریف می‌شود [۴۲، ۴۴]: P_G آزادسازی گلوکز آندوژیک، S_1 حساسیت به انسولین، a_G اثر آزادسازی گلوکز وابسته به انسولین، V_Q و V_P حجم مایع بین بافتی گلوکز و حجم پلاسمایی که خیلی سریع بین بافت‌ها مبادله می‌شود، n_K و n_L میزان آزادسازی انسولین پلاسما در کلیه و کبد هستند، n_1 ثابت کننده انتشار انسولین بین محفظه، n_c انسولین سلولی پاکسازی از بافت و a_1 نرخ انسولین پلاسمای ظاهر نشده است. این مدل همچنین می‌تواند به صورت زیر نوشته شود:

$$\dot{x} = f(x) + g(x)u, \quad (2.3)$$

که $x \in \mathbb{R}^3$ ، $f(x) \in \mathbb{R}^3$ و $g(x) \in \mathbb{R}^3$ میدان‌های برداری تعریف شده دینامیک غیرخطی از

سیستم هستند و به صورت زیر داده می‌شوند:

$$f(x) = \begin{pmatrix} -P_G x_1 - S_1 [x_1 + G_E] \frac{x_2}{1+a_G x_2} \\ -n_c x_2 + \frac{n_1}{V_a} [x_3 - x_2] \\ -n_k x_3 - \frac{n_1 x_2}{1+a_1 x_2} - \frac{n_1}{V_p} [x_3 - x_2] + \frac{1}{V_p} u \end{pmatrix}, \quad (3.3)$$

$$g(x) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

همچنین ماتریس ژاکوبی سیستم به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\nabla_x [f(x) + g(x)u] = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} \end{pmatrix}, \quad (4.3)$$

$$\nabla_u [f(x) + g(x)u] = g(x) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

که برای اولین سطر از ماتریس ژاکوبی $\nabla_x [f(x) + g(x)u]$ داریم:

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_1} = -P_G - S_1 \frac{x_2}{1+a_G x_2},$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_2} = -S_1 (x_1 + G_E) \frac{1}{(1+a_G x_2)^2},$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_3} = 0.$$

برای دومین سطر از ماتریس ژاکوبی $\nabla_x [f(x) + g(x)u]$ داریم:

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_1} = 0,$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_2} = -n_c - \frac{n_1}{V_a},$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_3} = \frac{n_1}{V_a}.$$

برای سومین سطر از ماتریس ژاکوبی $\nabla_x [f(x) + g(x)u]$ داریم:

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_1} = 0,$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_2} = \frac{n_1}{V_p},$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_3} = -n_k - \frac{n_1}{(1 + a_1 x_3)^2} - \frac{n_1}{V_p}$$

هدف طراحی یک کنترل کننده پس خورد غیرخطی H_∞ از مدل دینامیکی تزریق سیستم تزریق انسولین قند خون است. پس از خطی سازی حول نقطه فعلی خود، سیستم گلوکز-انسولین خون به صورت زیر نوشته می شود:

$$\dot{x} = Ax + Bu + d_1, \quad (5.3)$$

که در آن ماتریس های A و B عبارتند از:

$$\begin{aligned} A &= \nabla_x [f(x) + g(x)u], \\ B &= \nabla_u [f(x) + g(x)u]. \end{aligned} \quad (6.3)$$

پارامتر d_1 خطی سازی در مدل دینامیکی انسولین گلوکز خون را در معادله (5.3) نشان می دهد.

مقادیر مرجع در نظر گرفته شده برای انسولین حالت گلوکز و انسولین خون توسط بردار $x_d = [x_1^d, x_2^d, x_3^d]$ نشان داده شده است. رد یابی این مسیر پس از اعمال کنترل ورودی u^* به صورت زیر به دست می آید.

$$\dot{x}_d = Ax_d + Bu^* + d_2, \quad (7.3)$$

دینامیک سیستم کنترل شده در معادله (5.3) نیز می تواند به صورت زیر نوشته شود:

$$\dot{x} = Ax + Bu + Bu^* - Bu^* + d_1, \quad (8.3)$$

با تعریف $d_3 = -Bu^* + d_1$ به عنوان یک جمله اختلال جمعی داریم:

$$\dot{x} = Ax + Bu + Bu^* + d_3. \quad (9.3)$$

با کم کردن معادله (9.3) از معادله (7.3) داریم:

$$\dot{x} - \dot{x}_d = A(x - x_d) + Bu + d_3 - d_2, \quad (10.3)$$

با در نظر گرفتن خطای ردیابی به عنوان $e = x - x_d$ و اختلال مجموع $\tilde{d} = d_3 - d_2$ ، دینامیک خطای ردیابی به صورت زیر به دست می آید:

$$\dot{e} = Ae + Bu + \tilde{d}. \quad (11.3)$$

شکل خطی فوق الذکر مدل تزریق گلوکز انسولین قند خون است که می تواند پس از اعمال کنترل پس خورد H_∞ به طور موثر کنترل می شود.

مدل اولیه غیرخطی سیستم تزریق انسولین گلوکز خون به صورت زیر است:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, u), \\ x \in \mathbb{R}^n, \\ u \in \mathbb{R}^m. \end{cases} \quad (12.3)$$

خطی سازی سیستم (سطوح قندخون - میزان انفوزیون انسولین) در هر تکرار الگوریتم کنترل از نقطه فعلی $(x^*, u^*) = (x(t), u(t - T_s))$ انجام می شود. معادله خطی سیستم به طور معادل توسط رابطه زیر تعریف می شود:

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + Bu + L\tilde{d}, \\ x \in \mathbb{R}^n, \\ u \in \mathbb{R}^m, \\ \tilde{d} \in \mathbb{R}^q. \end{cases} \quad (13.3)$$

که ماتریس های A و B از محاسبه ی ماتریس های ژاکوبی زیر به دست می آیند:

$$A = \left(\begin{array}{cccc} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{array} \right) \Big|_{(x^*, u^*)}, \quad B = \left(\begin{array}{cccc} \frac{\partial f_1}{\partial u_1} & \frac{\partial f_1}{\partial u_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial u_m} \\ \frac{\partial f_2}{\partial u_1} & \frac{\partial f_2}{\partial u_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial u_m} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \\ \frac{\partial f_n}{\partial u_1} & \frac{\partial f_n}{\partial u_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial u_m} \end{array} \right) \Big|_{(x^*, u^*)}, \quad (14.3)$$

و بردار \tilde{d} به دلیل خطای خطی سازی، شرایط اختلال را نشان می دهد. مساله رد اختلال برای مدل خطی به صورت زیر تعریف می شود:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu + L\tilde{d}, \\ y &= Cx, \end{aligned} \quad (15.3)$$

که $y \in \mathbb{R}^p$ و $\tilde{d} \in \mathbb{R}^q$ ، $u \in \mathbb{R}^m$ ، $x \in \mathbb{R}^n$ است. اگر طرح کنترل کلاسیک LQR اعمال شود، نمی تواند کارآمد باشد که این به خاطر وجود آشفتگی \tilde{d} است.

اصطلاح اختلال از نظر عدم قطعیت مدل سازی (پارامتریک) و شرایط برهم خوردگی خارجی نیز می تواند شرایط اختلال هر توزیع را بیان کند.

در رویکرد کنترل H_∞ ، یک طرح کنترل پس خورد برای ردیابی مسیر توسط بردار حالت سیستم و رد شدن اختلال همزمان طراحی شده است، با توجه به اینکه اختلال بر روی سیستم در بدترین حالت ممکن تاثیر می گذارد.

اثرات این اختلالات در تابع هزینه زیر بیان می شود:

$$J(t) = \frac{1}{r} \int_0^T [y^T(t)y(t) + ru^T(t)u(t) - \rho^2 \tilde{d}^T \tilde{d}(t)] dt \quad r, \rho > 0. \quad (16.3)$$

اهمیت علامت منفی در جمله تابع هزینه که با متغیر اختلال $\tilde{d}(t)$ مرتبط است این است که اختلال تلاش می کند تا تابع هزینه $J(t)$ را به حداکثر برساند، در حالی که سیگنال کنترل $u(t)$ تلاش می کند تا آن را مینیمم سازی کند.

معنای فیزیکی نسبت داده شده در بالا این است که سیگنال کنترل و اختلالات در یک بازی دیفرانسیل مینیمم-ماکزیمم با یکدیگر رقابت می کنند.

این مساله بهینه سازی مینیمم-ماکزیمم می تواند به صورت زیر نوشته شود:

$$\min_u \max_{\tilde{d}} J(u, \tilde{d}). \quad (17.3)$$

هدف روش بهینه سازی، محاسبه یک سیگنال کنترل $u(t)$ است که می تواند بدترین اختلال ممکن را جبران کند، که به صورت خارجی به سیستم تحمیل می شود. هر چند، جواب مساله بهینه سازی به مینیمم-ماکزیمم به طور مستقیم با مقدار پارامتر ρ مرتبط است.

این به این معنی است که محدودیت های بالایی در میزان اختلالات وجود دارد که می تواند توسط سیگنال کنترل از بین برود.

محاسبه کنترل پس خورد

برای سیستم خطی سازی شده توسط معادله (۱۵.۳)، تابع هزینه (۱۶.۳) تعریف می شود، که در آن ضریب r جریمه ورودی کنترل و ضریب وزن ρ مزیت اثرات اختلالات را تعیین می کند. فرض می شود که

$$\begin{aligned} \text{آ. انرژی که از سیگنال های اختلال } \tilde{d}(t) \text{ منتقل می شود کراندارست، یعنی} \\ \int_0^\infty \tilde{d}^T(t)\tilde{d}(t)dt < \infty \end{aligned}$$

ب. ماتریس های $[A, B]$ و $[A, L]$ پایدار هستند،

ج. ماتریس $[A, C]$ قابل شناسایی هستند.

آنگاه قانون کنترل پس خورد مطلوب به صورت زیر داده می شود:

$$u(t) = -Kx(t), \quad (18.3)$$

به طوری که $P = S(t)x(t)$ و $\tilde{d} = \frac{1}{\rho}L^T p(t)x(t)$ از طرفی

$$\begin{aligned} -x^T \dot{S}(t)x &= \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \{x^T Q_1 x + u^T R_1 u + d^T w_1 d + \forall x^T S(t)(Ax + Bu + L\tilde{d})\} \\ &\Rightarrow \forall R_1 u + \forall B^T S(t)x = 0 \Rightarrow u^* = -R_1^{-1} B^T S(t)x. \end{aligned}$$

که در آن $u \in \mathbb{R}^m$ همچنین با توجه به معادله (۱۵.۳) داریم:

$$\begin{cases} \min \int_0^T \{x^T Q_1 x + u^T R_1 u + d^T w_1 d\} dt, \\ \dot{x} = Ax + Bu + L\tilde{d}. \end{cases}$$

به قسمی که $Q_1 = \frac{1}{\rho} Q$ ، $R_1 = (\frac{1}{\rho} r) I$ و $w_1 = -\rho^2 I$ لذا داریم:

$$\begin{aligned} & \min_{u(\tau) \in \mathbb{R}^m} \{x^T Q_1 x + u^T R_1 u + d^T w_1 d + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu + L\tilde{d})\} \\ & = x^T Q_1 x + u^{*T} R_1 u^* + d^T w_1 d + \Psi x^T S(t)(Ax + Bu + L\tilde{d}) \\ & = x^T Q_1 x + (-R_1^T B^T S(t)x)^T R_1 (-R_1^T B^T S(t)x) + \Psi x^T S(t)[Ax + B(-R_1^T B^T S(t)x) + L\tilde{d}] \\ & = x^T Q_1 x + x^T S(t) B R_1^{-1} B^T S(t)x + \Psi x^T S(t) Ax - \Psi x^T S(t) B R_1^{-1} B^T S(t)x + \Psi x^T S(t) L \tilde{d} \\ & \Rightarrow x^T Q_1 x - x^T S(t) B R_1^{-1} B^T S(t)x + x^T S(t) Ax + x^T A^T S(t)x + \Psi x^T S(t) L \tilde{d} = 0. \end{aligned}$$

با تعریف $\tilde{d}(t) = \frac{1}{\rho} L^T p(t)x(t)$ داریم:

$$\begin{aligned} -x^T \dot{S}(t)x & = x^T (Q_1 - S(t) B R_1^{-1} B^T S(t) + S(t) A + A^T S(t) + x^T ((\Psi S(t) L L^T) \times \frac{1}{\rho^2})) x = 0 \\ -\dot{S}(t) & = Q_1 - S(t) B R_1^{-1} B^T S(t) + S(t) A + A^T S(t) + \frac{\Psi}{\rho^2} S(t) L L^T S(t) = 0. \end{aligned}$$

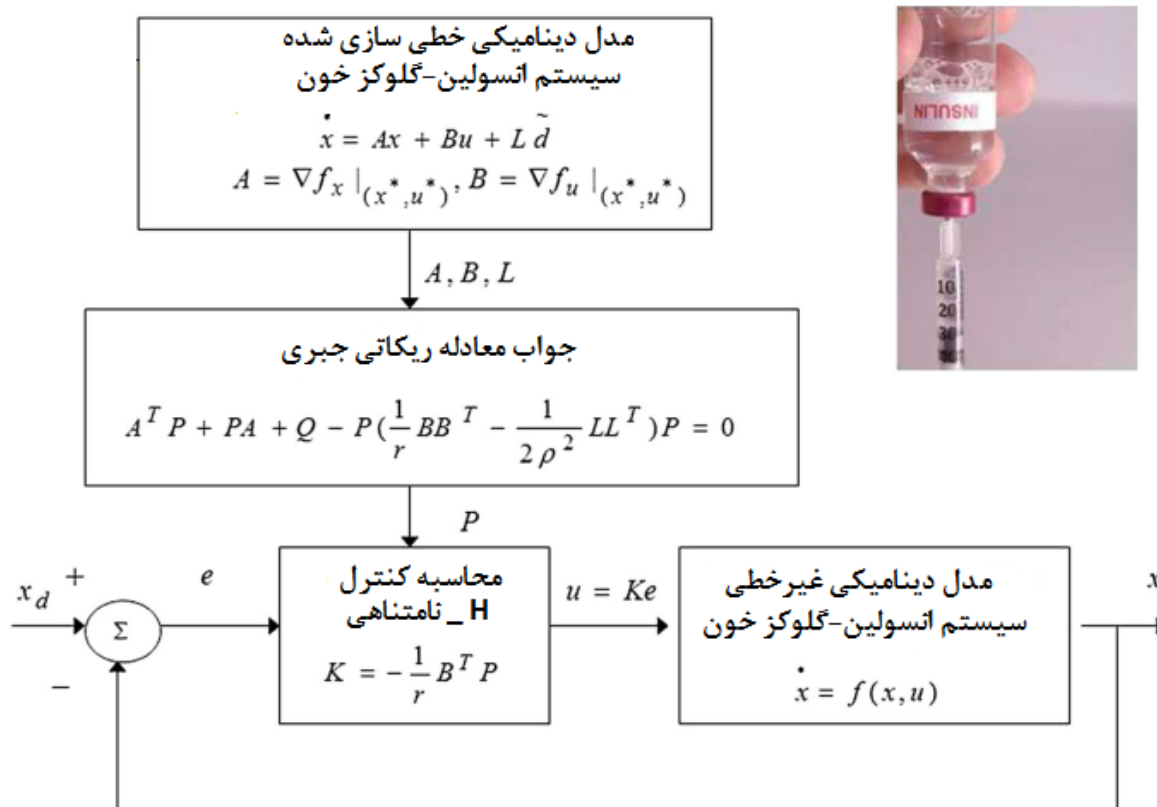
اگر ما به دنبال یک کنترل H_∞ باشیم آنگاه $\dot{S}(t) \rightarrow 0$ و $T \rightarrow \infty$. لذا معادله ریکاتی به صورت زیر ظاهر می شود:

$$A^T P + P A + Q - P \left(\frac{1}{r} B B^T - \frac{1}{\rho^2} L L^T \right) P = 0, \quad (19.3)$$

که در آن Q یک ماتریس معین مثبت معلوم و P یک ماتریس نیمه معین مثبت مجهول است. بدترین حالت اختلال به صورت زیر داده می شود:

$$\tilde{d}(t) = \frac{1}{\rho} L^T P(t)x(t). \quad (20.3)$$

نمودار حلقه کنترل در نظر گرفته شده در شکل (۱.۳) دیده می شود:



شکل ۱.۳: نمودار طرح کنترل برای سیستم تزریق-انسولین گلوکز خون

نقش ضرایب معادله ریکاتی در H_∞ کارایی کنترل

پارامتر ρ در معادله (۱۶.۳) نشانه‌ای از استحکام سیستم حلقه بسته است. اگر مقادیر $\rho > 0$ نسبت به r به شدت کاهش یابد، آنگاه جواب معادله ریکاتی، دیگر یک ماتریس معین مثبت نیست. در نتیجه، کران پایین ρ_{\min} از پارامتر ρ وجود دارد که برای آن مساله کنترل H_∞ ، جواب دارد. مقادیر قابل قبول برای ρ در داخل بازه $[\rho_{\min}, \infty)$ قرار دارد. اگر ρ_{\min} به دست آید و در کنترلر H_∞ استفاده شود سپس سیستم حلقه‌ی بسته مقاوم بودن را افزایش می‌دهد. در غیر اینصورت، اگر یک مقدار $\rho > \rho_{\min}$ استفاده شود، سپس یک کنترلر قابل قبول پایدار کننده H_∞ حاصل می‌شود اما آن یک جواب زیر بهینه است. ماتریس همیلتونین زیر معیار اثبات وجود یک جواب برای معادله (۱۹.۳) را فراهم می‌کند:

$$H = \begin{pmatrix} A & -(\frac{1}{r}BB^T - \frac{1}{\rho^2}LL^T) \\ -Q & -A^T \end{pmatrix}. \quad (21.3)$$

یک شرط لازم برای جواب معادله ریکاتی جبری این است که یک ماتریس نیمه معین مثبت متقارن باشد که H هیچ مقادیر ویژه موهومی نداشته باشد.

آنالیز پایداری لیاپونوف

در طی آنالیز پایداری لیاپانوف نشان داده خواهد شد که طرح کنترل غیرخطی پیشنهاد شده، ردیابی عملکرد H_∞ را برای سیستم تزریق انسولین گلوکز خون تضمین می کند و در حالت اعمال جمله اختلال کراندار، همگرایی به نقطه مرجع حاصل می شود.

دینامیک خطای ردیابی برای سیستم تزریق انسولین گلوکز در قالب زیر نوشته می شود.

$$\dot{e} = Ae + Bu + L\tilde{d}, \quad (22.3)$$

که در سیستم تزریق گلوکز-انسولین خون $L = I \in \mathbb{R}^n$ که I ماتریس همانی است. متغیر \tilde{d} بر عدم قطعیت های مدل و اغتشاشات خارجی از مدل تزریق گلوکز-انسولین خون دلالت می کند. معادله لیاپونوف زیر در نظر گرفته شده است:

$$V = \frac{1}{\gamma} e^T P e, \quad (23.3)$$

که $e = x - x_d$ خطای ردیابی است. با مشتق گرفتن نسبت به زمان به دست می آید:

$$\dot{V} = \frac{1}{\gamma} \dot{e}^T P e + \frac{1}{\gamma} e^T P \dot{e} \Rightarrow \quad (24.3)$$

$$\dot{V} = \frac{1}{\gamma} [Ae + Bu + L\tilde{d}]^T P e + \frac{1}{\gamma} e^T P [Ae + Bu + L\tilde{d}] \Rightarrow$$

$$\begin{aligned} \dot{V} = \frac{1}{\gamma} [e^T A^T + u^T B^T + \tilde{d}^T L^T] P e + \\ + \frac{1}{\gamma} e^T P [Ae + Bu + L\tilde{d}] \Rightarrow \end{aligned} \quad (25.3)$$

$$\begin{aligned} \dot{V} = \frac{1}{\gamma} e^T A^T P e + \frac{1}{\gamma} u^T B^T P e + \frac{1}{\gamma} \tilde{d}^T L^T P e \\ + \frac{1}{\gamma} e^T P A e + \frac{1}{\gamma} e^T P B u + \frac{1}{\gamma} e^T P L \tilde{d}. \end{aligned} \quad (26.3)$$

معادله قبلی به صورت زیر نوشته می شود:

$$\begin{aligned} \dot{V} = \frac{1}{\gamma} e^T (A^T P + P A) e + \left(\frac{1}{\gamma} u^T B^T P e + \frac{1}{\gamma} e^T P B u \right) \\ + \left(\frac{1}{\gamma} \tilde{d}^T L^T P e + \frac{1}{\gamma} e^T P L \tilde{d} \right). \end{aligned} \quad (27.3)$$

فرضیات

برای ماتریس معین مثبت Q و ضرایب r و ρ یک ماتریس معین مثبت P وجود دارد که جواب معادله، ماتریسی زیر است:

$$A^T P + P A = -Q + P \left(\frac{\gamma}{r} B B^T - \frac{1}{\rho} L L^T \right) P. \quad (28.3)$$

علاوه بر این قانون کنترل پس خورد زیر به سیستم اعمال می شود.

$$u = -\frac{1}{r} B^T P e, \quad (29.3)$$

با جایگزینی معادله های (28.3) و (29.3) داریم:

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \frac{1}{\rho} e^T \left[-Q + P \left(\frac{\rho}{r} B B^T \frac{1}{\rho} L L^T \right) P \right] e + \\ & + e^T P B \left(-\frac{1}{r} B^T P e \right) + e^T P L \tilde{d} \Rightarrow \end{aligned} \quad (30.3)$$

$$\begin{aligned} \dot{V} = & -\frac{1}{\rho} e^T Q e + \frac{1}{r} P B B^T P e - \frac{1}{\rho^2} e^T P L L^T P e \\ & - \left(\frac{1}{r} e^T P B B^T P e \right) + e^T P L \tilde{d}. \end{aligned} \quad (31.3)$$

که بعد از ساده سازی داریم:

$$\dot{V} = -\frac{1}{\rho} e^T Q e - \frac{1}{\rho^2} e^T P L L^T P e + e^T P L \tilde{d}. \quad (32.3)$$

یا معادل آن

$$\begin{aligned} \dot{V} = & -\frac{1}{\rho} e^T Q e - \frac{1}{\rho^2} e^T P L L^T P e \\ & + \frac{1}{\rho} e^T P L \tilde{d} + \frac{1}{\rho} \tilde{d}^T L^T P e. \end{aligned} \quad (33.3)$$

لم 1.1.3. [63] [متناوبی باربالات] تابع $f(t)$ آنچنانکه، $F(t) = \int_0^t f(\tau) d\tau$ دارای یک حد متناهی با $t \rightarrow +\infty$ داده شده است. آنگاه اگر تابع زیر انتگرال $f(t)$ به طور یکنواخت پیوسته باشد، (یا $f(t)$ کراندار باشد) آنگاه $f(t) \rightarrow 0$ با $t \rightarrow \infty$.

لم 2.1.3. نامساوی زیر برقرار است.

$$\frac{1}{\rho} e^T P L \tilde{d} + \frac{1}{\rho} \tilde{d}^T L^T P e - \frac{1}{\rho^2} e^T P L L^T P e \leq \frac{1}{\rho^2} \tilde{d}^T \tilde{d}. \quad (34.3)$$

اثبات. $(\rho a - \frac{1}{\rho} b)^2$ دو جمله ای در نظر گرفته شده است، داریم:

$$\begin{aligned} \rho^2 a^2 + \frac{1}{\rho^2} b^2 - 2ab \geq 0 & \Rightarrow \frac{1}{\rho^2} \rho^2 a^2 + \frac{1}{\rho^2} b^2 - ab \geq 0, \\ \Rightarrow ab - \frac{1}{\rho^2} b^2 \leq \frac{1}{\rho^2} \rho^2 a^2 & \Rightarrow \frac{1}{\rho} ab + \frac{1}{\rho} ab - \frac{1}{\rho^2} b^2 \leq \frac{1}{\rho^2} \rho^2 a^2. \end{aligned} \quad (35.3)$$

با جایگزینی $a = \tilde{d}$ و $b = e^T P L$ داریم:

$$\frac{1}{\rho} \tilde{d}^T L^T P e + \frac{1}{\rho} e^T P L \tilde{d} - \frac{1}{\rho^2} e^T P L L^T P e \leq \frac{1}{\rho^2} \tilde{d}^T \tilde{d}. \quad (36.3)$$

معادله (36.3) در معادله (33.3) جایگذاری شده است، بنابراین

$$\dot{V} \geq -\frac{1}{\rho} e^T Q e + \frac{1}{\rho^2} \tilde{d}^T \tilde{d}. \quad (37.3)$$

معادله (۳۷.۳) نشان می‌دهد که معیارهای ردیابی عملکرد H_∞ بر آورده شده است. با انتگرال‌گیری \dot{V} از 0 تا T داریم:

$$\int_0^T \dot{V} dt \leq -\frac{1}{\rho} \int_0^T \|e\|_Q^2 dt + \frac{1}{\rho} \rho^2 \int_0^T \|\tilde{d}\|^2 dt, \quad (38.3)$$

$$\Rightarrow 2V(T) + \int_0^T \|e\|_Q^2 dt \leq 2V(0) + \rho^2 \int_0^T \|\tilde{d}\|^2 dt.$$

علاوه بر این، اگر یک ثابت $M_d > 0$ وجود داشته باشد، آنچنانکه:

$$\int_0^\infty \|\tilde{d}\|^2 dt \leq M_d, \quad (39.3)$$

آنگاه

$$\int_0^\infty \|e\|_Q^2 dt \leq 2V(0) + \rho^2 M_d. \quad (40.3)$$

بنابراین انتگرال $\int_0^\infty \|e\|_Q^2 dt$ کراندار است علاوه بر این، $V(T)$ کراندار است و از تعریف تابع V در معادله (۲۳.۳) واضح است که $e(t)$ هم محدود است چرا که

$$e(t) \in \Omega_e = \{e | e^T P \leq 2V(0) + \rho^2 M_d\}.$$

□ بر طبق بالا و با استفاده از لم باربالت، $\lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = 0$ به دست می‌آید.

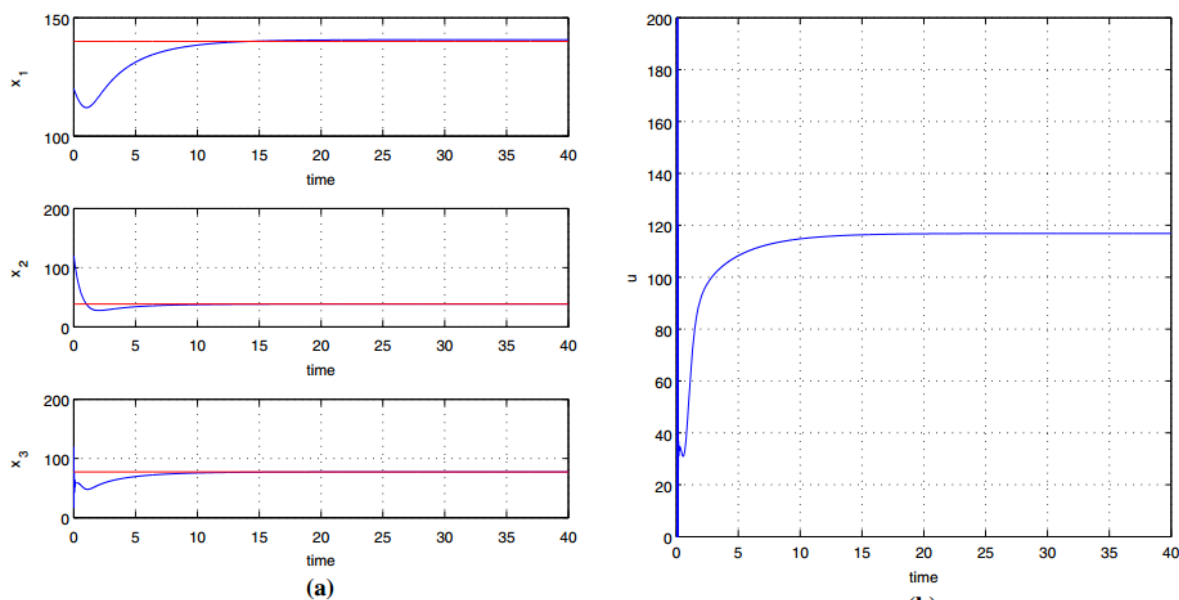
آزمایشات شبیه سازی

عملکرد طرح کنترل بهینه غیرخطی پیشنهاد شده (H_∞) در مساله مدیریت تزریق برای تنظیم سطح گلوکز خون با آزمایشات شبیه سازی شده است. اجرای کنترل پس خورد H_∞ نیازمند حل معادله جبری ریکاتی داده شده در معادله (۱۹.۳) در هر تکرار از الگوریتم کنترل است. خروجی این معادله ماتریس متقارن معین مثبت P است و مقدار آن همان مقادیر r و ρ وابسته به مقادیر ماتریس وزن Q است. این پارامتر عملکرد کوتاه مدت طرح کنترل را به دست می‌آورد و مقادیر شاخص برای آن‌ها $r = 0.01$ و $\rho = 0.1$ و $Q = \text{diag}[10^2, 10^2, 10^2]$ است. نتایج به دست آمده در مورد کنترل غیرخطی (H_∞) سیستم گلوکز خون-انسولین، در شکل‌های (۲.۳)، (۳.۳)، (۴.۳)، (۵.۳)، (۶.۳) و (۷.۳) نشان داده شده است. می‌توان مشاهده کرد که تمام متغیرهای حالت مدل با یک رفتار سریع و دقیق به نقطه مرجع همگرا می‌شوند. علاوه بر آن، می‌توان مشاهده کرد که ورودی‌های کنترل (نرخ تزریق انسولین) به‌طور یکنواخت تغییر می‌کند. با وجود سادگی آن، روش کنترل پیشنهاد شده عملکرد بسیار رضایت بخشی داشت. در مقایسه با کنترل مدیریت تزریق دارو که مبتنی بر روش‌های خطی سازی عمومی است، ویژگی‌های زیر می‌تواند به طرح کنترل H_∞ غیرخطی ارائه شده نسبت داده شود:

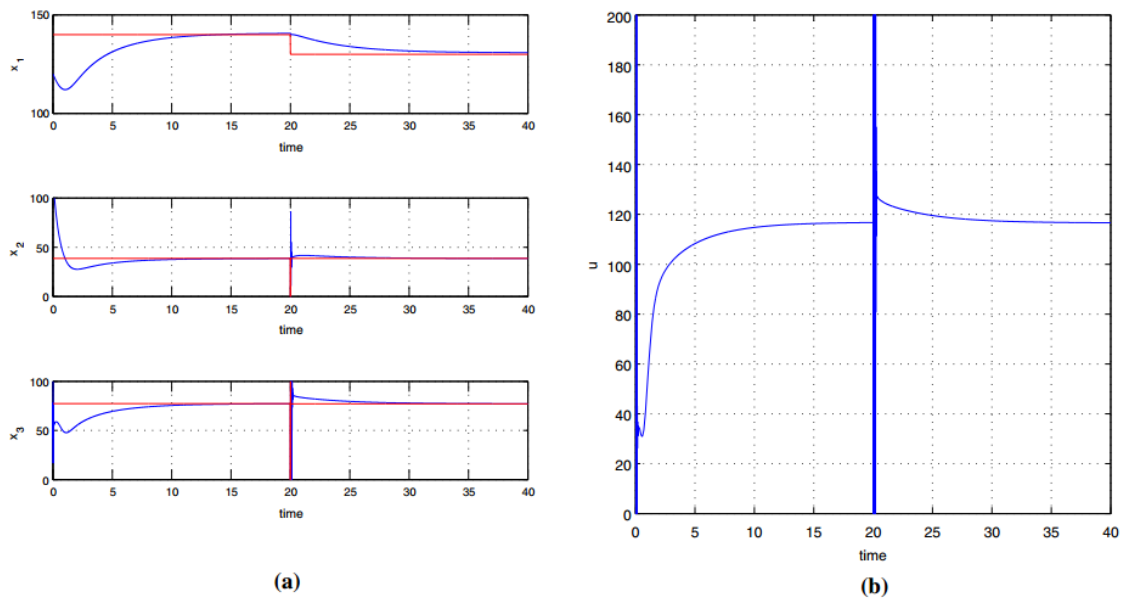
آ. به‌طور مستقیم به مدل دینامیکی غیرخطی سیستم تزریق گلوکز-انسولین خون اعمال شده است و به محاسبات تغییر متغیر که سیستم را به یک قالب خطی شده معادل تبدیل می‌کند نیاز ندارد.

ب. محاسبات سیگنال کنترل پس خورد یک مفهوم کنترل بهینه را دنبال می کند و به جواب معادله جبری ریکاتی در هر تکرار الگوریتم کنترل احتیاج دارد.

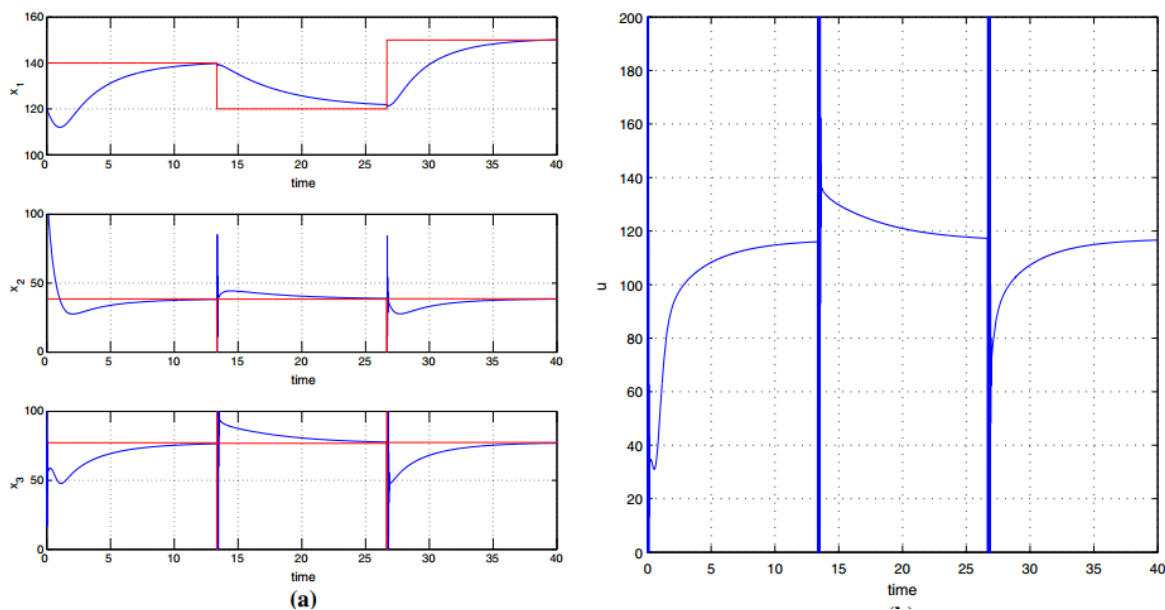
ج. خطی سازی تقریبی که از بسط سری تیلور حول یک نقطه تعادل بدست می آید، باعث خطای مدل سازی می شود که باید توسط مقاوم کردن طرح کنترل، جبران شود. بنابراین، تحت اختلالات خارجی، طرح کنترل H_∞ موجود با روش های کنترل مبتنی بر خطی سازی عمومی قابل مقایسه است.



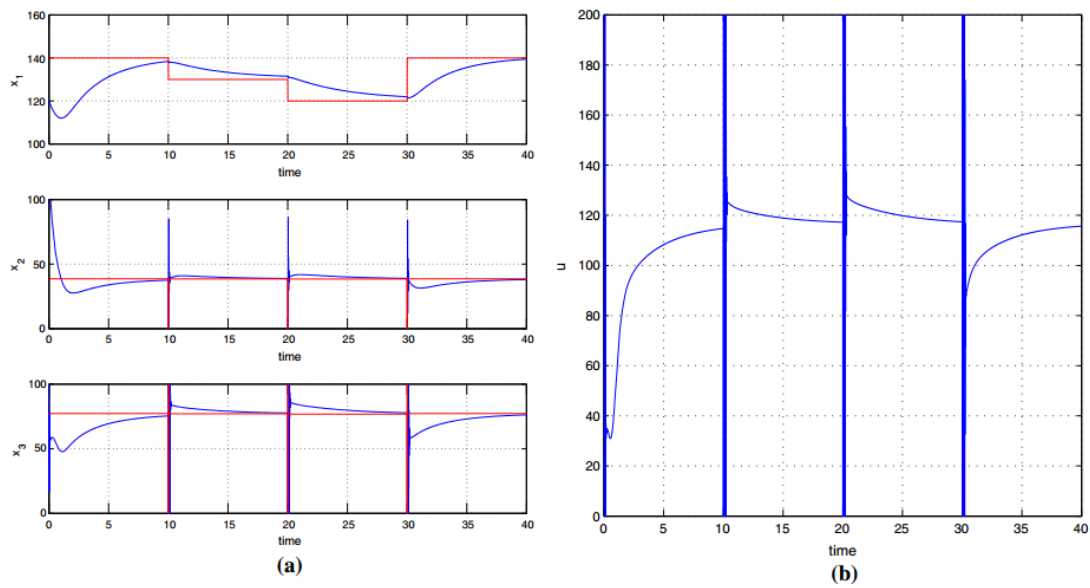
شکل ۲.۳: کنترل H_∞ غیرخطی - حالت آزمایش ۱، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.



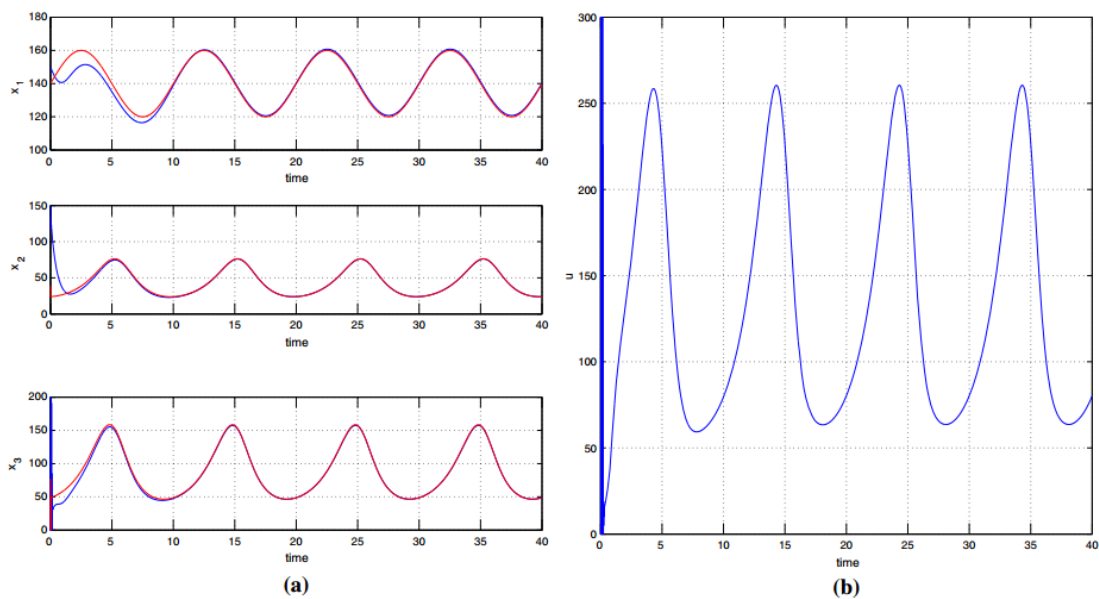
شکل ۳.۳: کنترل H_∞ غیرخطی - حالت آزمایش ۲، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.



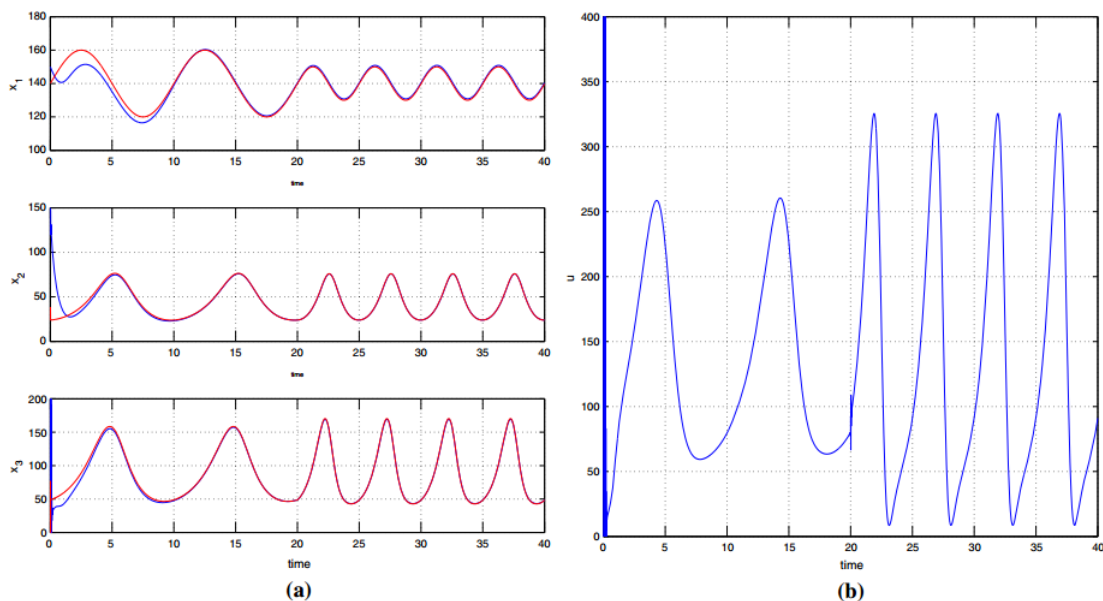
شکل ۴.۳: کنترل H_∞ غیرخطی - حالت آزمایش ۳، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.



شکل ۵.۳: کنترل H_∞ غیرخطی - حالت آزمایش ۴، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.



شکل ۶.۳: کنترل H_∞ غیرخطی - حالت آزمایش ۵، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسمای انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.



شکل ۷.۳: کنترل H_∞ غیرخطی - حالت آزمایش ۶، a : همگرایی متغیرهای حالت (خطوط آبی) به نقطه مرجع (خطوط قرمز) x_1 : تمرکز گلوکز خون، x_2 : تمرکز پلاسما انسولین، x_3 : تمرکز انسولین محدود شده، b : ورودی کنترل، u : نرخ تزریق.

تذکر ۱. روش کنترل پیشنهاد شده در کنترل H_∞ غیرخطی یک رهیافت جدید برای ناحیه سیستم‌های کنترل غیرخطی است. علاوه بر آن، این یک نتیجه قابل توجه برای کنترل سیستم‌های پزشکی است و به ویژه برای علم و فناوری دیابت، زیرا می‌تواند به حل مسئله کنترل بهینه غیرخطی مرتبط با تزریق انسولین کمک کند.

برخلاف برخی از روش‌های کنترل که مبتنی بر خطی‌سازی عمومی سیستم‌های دینامیکی از طریق تغییر متغیر حالت است، در رویکرد کنترل پیشنهاد شده، خطی‌سازی تقریبی (موضعی) سیستم دینامیکی، حول یک تعادل موقت انجام می‌شود. علاوه بر این، برخلاف بسیاری از روش‌های کنترل که خطی بودن دینامیک سیستم تزریق گلوکز-انسولین را تضمین می‌دهند، رویکرد کنترل پیشنهاد شده، غیر خطی بودن دینامیک سیستم کنترل شده را در نظر می‌گیرد. روش کنترل ارائه شده برای حل به یک شیوه مسائل کنترل بهینه غیرخطی تزریق انسولین برای تنظیم سطح گلوکز خون به کار می‌رود.

تذکر ۲. روش کنترل H_∞ غیرخطی پیشنهاد شده همچنین یک رهیافت قابل توجه در زمینه‌ی کنترل بهینه خطی تحت عدم قطعیت‌ها و اختلالات خارجی است. در ادامه قانون بهینه سازی بلمن^۱، یک تابع همیلتونین برای کنترل شامل یک تابع خطای درجه دوم هزینه و یک جمله تکمیلی مبتنی بر مدل فضای حالت سیستم است. مساله کنترل بهینه اگر

^۱Bellman

دینامیک سیستم و مدل فضای حالت مرتبط خطی باشند، یک فرم بسته جواب دارد. این رویکرد در روش کنترل LQR نتیجه می‌دهد. برای حالت غیرخطی، جواب برای مسائل کنترل بهینه معمولاً با روش‌های بهینه‌سازی تکراری تابع همیلتونین انجام شده است. با این حال، همگرایی این روش‌ها برای کمینه کردن نمی‌تواند همیشه تضمین شده باشد. مساله زمانی که عدم قطعیت‌ها و اختلالات خارجی اعمال می‌شود، پیچیده‌تر است. این محدودیت‌ها بیشتر مانع همگرایی روش‌های جستجوی تکراری برای حل مساله کنترل بهینه می‌شوند. از طرف دیگر، رویکرد کنترل H_∞ خطی که در این فصل پیشنهاد شده است بر یک راه حل موثر برای مساله کنترل بهینه غیرخطی تحت عدم قطعیت‌ها و اختلالات خارجی استوار است. خطی‌سازی تقریبی برای حل فضایی غیرخطی سیستم اجازه می‌دهد که برای محاسبه کنترل‌کننده پس خورد بهینه، از جواب تکراری معادله جبری ریکاتی استفاده شود. علاوه بر آن، استحکام طرح کنترل H_∞ اجازه می‌دهد تا خطاهای مدل‌سازی ناشی از خطی‌سازی، همانند اثر اختلالات خارجی طرح کنترل، جبران شود.

۲.۳ نتیجه‌گیری

روش کنترل بهینه غیرخطی (H_∞) برای سیستم غیرخطی توصیف واکنش بین گلوکز خون و تزریق انسولین گسترش یافته است. روش کنترل پیشنهاد شده می‌تواند باعث مدیریت تزریق انسولین برای رفتار دیابتی همانند تنظیم سطح گلوکز خون بیمار در واحدهای مراقبت‌های ویژه شود. مدل دینامیک سیستم، خطی‌سازی تقریبی حول یک نقطه تعادل موضعی را در بر دارد. تعادل موقتی در هر تکرار الگوریتم کنترل به‌روز می‌شود و شامل مقادیر نهایی بردار حالت سیستم و آخرین مقدار بردار ورودی‌های کنترل خارج شده از آن می‌شود. خطی‌سازی تقریبی مبتنی بر بسط سری تیلور و محاسبات ماتریس ژاکوبین است. برای مدل خطی‌سازی شده تقریبی، دینامیک گلوکز خون و تزریق انسولین یک کنترل‌کننده H_∞ طراحی شده است. کنترل‌کننده، جواب یک مساله مینیمم-ماکزیمم را ارائه می‌دهد که ورودی‌های کنترل می‌خواهند که در تابع هزینه درجه دوم خطای بردار حالت را کمینه کنند در حالیکه عدم قطعیت‌ها و جملات اختلال سعی دارند تا آن را بیشینه کنند. خطای مدل‌سازی توسط بریدن جملات از مراتب بالاتر در بسط سری تیلور باعث ایجاد اختلال می‌شود و در نهایت با مقاوم بودن الگوریتم کنترل، جبران می‌شود. برای محاسبه کنترل پس خورد جمع شده در این مساله کنترل تحت مدل عدم قطعیت، یک معادله جبری ریکاتی باید در هر تکرار روش کنترل حل شود. در آنالیز لیاپانوف نشان داده شده است که سیستم تزریق انسولین کنترل شده، معیارهای عملکرد ردیابی H_∞ را برآورده می‌کند که نشان دهندهی مقاوم بودن است. علاوه بر آن، ویژگی‌های پایداری مجانبی کنترل حلقه بسته اثبات شده است.

مراجع

- [1] E. Ackerman, L. Gatewood, J. Rosevear, and G. D. Molnar. (1965), Model studies of blood glucose regulation, *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 27,(1),21-37.
- [2] S. Ali and R. Padhi. (2011), Optimal blood glucose regulation of diabetic patients using single network adaptive critics, *Optimal Control Applications and Methods*, 32,(2),196-214.
- [3] R. Bergman. (2002), Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology, *The Mount Sinai Journal of Medicine*, New York, 69,(5),280-290.
- [4] R. Bergman, L. Phillips, and C. Cobelli. (1981), Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 68,(6),1456-1467.
- [5] F. Chee and T. Fernando. *Closed-loop control of blood glucose: Lecture Notes in Control and Information Sciences*. Berlin: Springer 2007.
- [6] C. Cobelli, G. Federspil, G. Pacini, A. Salvan, and C. Scandellari. (1982), An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control, *Mathematical Biosciences*, 58,(1),27-60.
- [7] F. Curtis and M. Overton. (2012), A sequential quadratic programming algorithm for non-convex, nonsmooth constrained optimization, *Society for Industrial and Applied Mathematics Journal on Optimization*, 22(2),474-500.
- [8] C. Dalla Man, D. Raimondo, R. Rizza, and C. Cobelli. (2007), GIM, simulation software of meal glucose-insulin model, *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1,(3),323-330.
- [9] M. Fisher. (1991), A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38, (1),57-61.

-
- [10] M. Fisher and K. Teo. (1989), Optimal insulin infusion resulting from a mathematical model of blood glucose dynamics, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36,(4),479-486.
- [11] L. Fridlyand and L. Philipson. Glucose sensing in the pancreatic beta cell: A computational systems analysis, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7,2010.
- [12] R. Hovorka, V. Canonico, L. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Federici, T. Pieber, H. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M. Wilinska. (2004), Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes, *Physiological measurement*, 25,(4),905.
- [13] MISER3 Optimal Control Software: Theory and User Manual, The University of Western Australia, Perth, July 2004.
- [14] L. Kovacs, B. Kulcsar, A. Gyorgy, and Z. Benyo. (2011), Robust servo control of a novel type 1 diabetic model, *Optimal Control Applications and Methods*, 32,(2),215-238.
- [15] W. Liu and F. Tang. (2008), Modeling a simplified regulatory system of blood glucose at molecular levels, *Journal of Theoretical Biology*, 252,(4),608-620.
- [16] D. Luenberger and Y. Ye. *Linear and Nonlinear Programming*, 3rd ed. New York: Springer 2008.
- [17] C. Man, R. Rizza, and C. Cobelli. (2007), Meal simulation model of the glucose-insulin system, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54,(10),1740-1749.
- [18] M. Markakis, G. Mitsis, G. Papavassilopoulos, P. Ioannou, and V. Marmarelis. (2011), A switching control strategy for the attenuation of blood glucose disturbances, *Optimal Control Applications and Methods*, 32,(2),185-195.
- [19] J. Nocedal and S. Wright. *Numerical optimization*. New York: Springer Science and Business Media, 2006.
- [20] R. Parker, F. Doyle III, and N. Peppas. (1999), A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46,(2),14-157.

- [21] G. Quiroz, C. Flores-Gutierrez, and R. Femat. (2011), Suboptimal H1 hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia, *Optimal Control Applications and Methods*, 32,(2),239-252.
- [22] A. Rao. A survey of numerical methods for optimal control, in *AAS/AIAA Astrodynamics specialist conference AAS Paper 09334* , Pittsburgh, PA, 2009, p. AAS Paper 09334.
- [23] K. Schittkowski and Y. Yuan. *Sequential quadratic programming methods*, Wiley Encyclopedia of Operations Research and Management Science, 2011.
- [24] K. Teo, C. Goh, and K. Wong. *A Unified Computational Approach to Optimal Control Problems*. Longman Scientific and Technical, Essex, 1991.
- [25] J. Sorensen. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*, Ph.D. dissertation, Chemical Engineering Department, Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [26] L. Leelarathna, S. W. English, H. Thabit, K. Caldwell, J. M. Allen, K. Kumareswaran, M. E. Wilinska, M. Nodele, J. Mangat, M. L. Evans, R. Bernstein, R. Havorka. (2013), Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness a randomized control trial. *J. critical Care* 17, 1.
- [27] Q. Wang, P. Molenaar, S. Harsh, K. Freeman, J. Xie, C. Gold, M. Rovine, J. Ulbrecht. (2014), Personalized state-space modeling of glucose dynamics for type 1 diabetes using continuously monitored glucose, insulin dose, and meal intake an extended kalman filter approach. *J. Diabetes Science and Technology*. 8(2), 331345.
- [28] P. Kalfon. (2009), Automatisation du controle strict de la glycemie en reanimation (Computer protocols for tight glycaemic control in critically ill patients). *Reanimation*, 18, 532–537.
- [29] B. C. Bridges, C. M. Preissig, K. O. Maher, M. R. Rigby. (2010), Continuous glucose monitors prove highly accurate in critically ill children. *J. critical Care* 14, 1.
- [30] J. Chase, G. M. Shaw, X. W. Wong, T. Lotz, J. Lin, C. E. Hann. (2006), Model-based Glycaemic Control in Critical Care—a review of the state of the possible. *Biomedical Signal Processing and Control* 1(1), 321.

- [31] F. Chee, T. Fernando, P. Vernon van Heerden. (2003), Closed-loop glucose control in critically ill patients using continuous glucose monitoring system (CGMS) in real time. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 7(1), 43–53.
- [32] K. Lunze, T. Singh, M. Walter, M. D. Brendel, S. Leonhardt. (2011), Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients a methodological review. *Biomedical Signal Processing and Control* 8(2m),107–119.
- [33] A. Bhattacharjee, A. Sengupta, A. Sutradhar. Nonparametric modelling of glucose-insulin process in IDDM patient using Hammerstein-Wiener model. In: 2010 11th International Conference on Control, Automation, Robotics and Vision, Singapore, December 2010.
- [34] C. W. Ting, C. Chek. (2009), A novel blood glucose regulation using TSK-FCMAC: A Fuzzy CMAC based on the zero-ordered TSK fuzzy inference scheme. *IEEE Transactions on Neural Networks*. 20(5), 856–871.
- [35] A. Makroglou, J. Li, Y. Kuang. (2006), Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes an overview. *Applied Numerical Mathematics*. 56, 559–573.
- [36] F. Chee, A. V. Savkin, T. L. Fernando, S. Nahavandi. (2005), : Optimal H-infinity insulin injection control for blood glucose regulation in diabetic patients. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 52(10), 1625–1631.
- [37] Z. Al-Helal, V. Rehbock, R. Loxton. (2015), : Modelling and optimal control of blood glucose in the human body. *J. Industrial and Management Optimization*. 11(4), 1149–1164.
- [38] T. M. Ridha, C. Moog, E. Delaleau, M. Fliess, C. Join. : A variable reference trajectory for model-free glycemia regulation. In: *SIAM Conference on Control , its Applications (SIAM CT15)*, Jul 2015,Paris, France 2015.
- [39] W. Liu, F. Tang. (2008), : Modeling a simplified regulatory system of blood glucose at molecular levels. *J. Theoretical Biology*. 252, 608–620.
- [40] N. Marheineke, T. M. Cibis, S. Schiessl, U. Pielmeier. (2014), : Optimal control of glucose balance in ICU patients based on GlucoSafe model. *J. Mathematics in Industry*. 4(3), 1–13.
- [41] D. Boiroux, D. A. Finan, J. B. Jrgensen, N. K. Poulsen, H. Madsen. : Optimal Insulin Administration for People with Type 1 Diabetes. In: *9th International Symposium on Dynamics and Control of Process Systems DYCOPS 2010*, Leuven, Belgium, July 2010.

- [42] L. Kovacs, P. Szalay, B. Benyo, J. G. Chase. (2011), : Optimal tight glycaemic control supported by differential geometric methods. In: IFBME Proceedings of the 5th European Medical and Biological Engineering Conference 37,351–354.
- [43] L. Kovacs, P. Szalay, Z. Alamassy, Z. Benyo, L. Bankai. : Quasi in-silico validations of a nonlinear LPV model-based robust glucose control algorithm for Type I diabetes. In: 18th IFAC World Congress. Milano, Italy, December 2011.
- [44] L. Kovacs, B. Kucsur, J. Bokor, Z. Benyo. : LPV fault detection of glucose-insulin system. In: IEEE MED 2006, 14th Mediterranean Conference on Control and Automation, Ancona, Italy June 2006.
- [45] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, A. de Gaetano. : Glucose control by subcutaneous insulin administration: a DDE modelling approach. In: 18th IFAC World Control Conference, Milano, Italy, September, 2011.
- [46] P. Palumbo, G. Pizzichelli, S. Panunzi, P. Pepe, A. de Gaetano. : Tests on virtual patient for an observer-based closed-loop of plasma glycaemia. In: 2011 50th IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference, Orlando, Florida, December 2011.
- [47] G. Rigatos, E. Rigatou, N. Zervos. : A nonlinear H-infinity approach to optimal control of the depth of anaesthesia. In: 12th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering ICCMSE 2016, Athens, Greece, March 2016.
- [48] G. G. Rigatos, S. G. Tzafestas. (2007), : Extended Kalman filtering for fuzzy modelling and multi-sensor fusion. *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*. 13, 251–266.
- [49] M. Basseville, I. Nikiforov. : *Detection of Abrupt Changes: Theory and Applications*. Prentice-Hall, Upper Saddle River 1993.
- [50] G. Rigatos, Q. Zhang. (2009), : Fuzzy model validation using the local statistical approach. *Fuzzy Sets and Systems*. 60(7), 882–904.
- [51] G. G. Rigatos. : *Modelling and Control for Intelligent Industrial Systems: Adaptive Algorithms in Robotics and Industrial engineering*. Springer, Heidelberg 2011.
- [52] G. Rigatos. : *Nonlinear Control and Filtering Using Differential Flatness Approaches: Applications to Electromechanical Systems*. Springer, Berlin 2015.

-
- [53] G. Rigatos. : Intelligent Renewable Energy Systems: Modelling and Control. Springer, New York 2017.
- [54] G. J. Toussaint, T. Basar, F. Bullo. :H-infinity optimal tracking control techniques for nonlinear underactuated systems. In: Proceedings of the IEEE CDC 2000, 39th IEEE Conference on Decision and Control. Sydney Australia Decamber 2000.
- [55] L. Lublin, M. Athans. Springer, London (1995), : An experimental comparison of and designs for interferometer testbed. In: Francis, B., Tannenbaum, A.(eds.) Lectures Notes in Control and Information Sciences: Feedback Control, Nonlinear Systems and Complexity, 150–177.
- [56] J. C. Doyle, K. Glover, P. P. Khargonekar, B. A. Francis. (1989), : Statespace solutions to standard H2 and H ∞ control problems.IEEE Transactions on Automatic Control. 34, 831–847.
- [57] B. P. Gibbs. : Advanced Kalman Filtering, Least Squares and Modelling, A practical handbook. Wiley, New York 2011.
- [58] D. Simon. (2006), : A game theory approach to constrained minimax state estimation.IEEE Transactions on Signal Processing. 54(2), 405–412.
- [59] L. Kovacs, B. Kulesar, A. Gyorgy, Z. Benyo. (2011), : Robust servo control of a novel type I diabetic model.Optimal Control Applications and Methods 32, 215–238.
- [60] L. Magni, D. Raimondo, L. Bassi, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, C. Cobelli. (2007), : Model-predictive control of typeI diabetes.J.Diabetes Science and Technology. 1, 804–812.
- [61] J. Chase, G. Shaw, X. Wang, T. Lotz, J. Lin, C. Hann,. (2006), : Modelbased glycaemia control in critical care: a review of the state of the possible. Biomedical Signal Processing and Control 1, 3–21.
- [62] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, L. Quino, D. Smith. (2009), : Adaptive control strategy for regulation of blood-glucose levels in patients with type I diabetes.J. Process Control 19, 1333–1346.
- [63] I. Barkana. (2016), Barbalat’s Lemma and Stability - Misuse of a correct mathematical result? Mathematics in Engineering, Science and Aerospace (MESA),7,(1),197–218.

Abstract

The thesis proposes a nonlinear optimal control method for the administered infusion of insulin, aiming at regulation of patients' blood glucose levels. The dynamic model of blood glucose concentration which receives as control input the insulin's infusion rate, undergoes approximate linearization through Taylor series expansion and through the computation of the associated Jacobian matrices. The linearization takes place round a temporary equilibrium which is updated at each iteration of the control method and which is defined by the last value of the system's state vector and the last value of the control inputs vector exerted on it. For the linearized model, a robust H-infinity feedback controller is designed. To find the feedback control gain of the controller, an algebraic Riccati equation is solved at each iteration of the control algorithm. Through Lyapunov stability analysis it is first proven that the control loop satisfies the H-infinity tracking performance criterion, which signifies elevated robustness to model uncertainty and external perturbations. Moreover, the global asymptotic stability of the control loop is proven. The proposed control method can contribute to the treatment of diabetes patients and to blood glucose levels regulation in patients of intensive care units.

Keywords Blood glucose levels · Administered insulin infusion · Nonlinear H-infinity control · Nonlinear optimal control · Jacobian matrices · Riccati equation



Shahrood University of Technology

Faculty Of Mathematical Sciences

MSc Thesis in: Operations Research

**A Nonlinear Optimal Control Approach of
Insulin Infusion for Blood Glucose Levels
Regulation**

By: Faezeh Nahravani

Supervisor

Alireza Nazemi

June 2019