

Μοντελοποίηση και Έλεγχος Βιολογικών και Φυσιολογικών Συστημάτων

Παντελής Σωπασάκης

Διατριβή υποβληθείσα στη Σχολή Χημικών Μηχανικών
του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου

για την μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων του υποψηφίου για την απόκτηση του
τίτλου του

ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

Χημικού Μηχανικού

Εγκεκριμένη από την τριμελή επιτροπή:
Χαράλαμπος Σαρίμβεης, Αν. Καθηγητής, Επιβλέπων
Γεώργιος Μπάφας, Ομ. Καθηγητής
Χρήστος Κυρανούδης, Αν. Καθηγητής



Σχολή Χημικών Μηχανικών
Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Αθήνα

Δεκέμβριος 2012

Η διατριβή υποβάλλεται προς έγκριση στην επταμελή επιτροπή αξιολόγησης που αποτελείται από τα ακόλουθα μέλη:

Χαράλαμπος Σαρίμβης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Γεώργιος Μπάφας, Ομότιμος Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Χρήστος Κυρανούδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Γεώργιος Στασινόπουλος, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Παναγιώτης Μαχαίρας, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Παναγιώτης Πατρινός, Επίκουρος Καθηγητής IMT Lucca

Αριστείδης Δοκουμετζίδης, Λέκτορας Ε.Κ.Π.Α.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ανώτατη Σχολή Χημικών Μηχανικών του Ε. Μ. Πολυτεχνείου δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

(Ν. 5343/1932, Άρθρο 202)

Περίληψη

Από χαμηλότερα επίπεδα οργάνωσης της ζωής (μοριακό, κυτταρικό, ιστικό) μέχρι το επίπεδο οργάνωσης των πολυκύτταρων ζωντανών οργανισμών και την πληθυσμιακή δυναμική, τα φυσιολογικά και βιολογικά συστήματα μπορούν να θεωρηθούν ως δυναμικά συστήματα, για τη μελέτη των οποίων η Θεωρία Συστημάτων και Ελέγχου μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο. Η φύση έχει τους δικούς της μηχανισμούς ελέγχου για τη διατήρηση της ομοιόστασης ενώ τεχνητές μέθοδοι ελέγχου χρησιμοποιούνται όταν η φυσική ισορροπία διαταράσσεται. Τέτοια συστήματα βρίσκονται στο στόχαστρο της παρούσας διατριβής.

Το πρόβλημα της χορήγησης φαρμάκου είναι ουσιαστικά ένα πρόβλημα ελέγχου όπου ο στόχος είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε ορισμένα όργανα σε συγκεκριμένα επίπεδα ενώ η συγκέντρωση σε άλλα όργανα δεν πρέπει να ξεπερνά ορισμένες κρίσιμες τιμές ασφαλείας. Μεταβλητή εκ-χειρισμού είναι η ποσότητα ή ο ρυθμός της χορηγούμενης δόσης φαρμάκου και ελεγχόμενη μεταβλητή είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου σε κάποιο ιστό ή όργανο. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα περισσότερα συστήματα της μηχανικής, στα βιολογικά συστήματα, οι δυνατότητες παρέμβασης και εποπτείας είναι περιορισμένες. Επιπλέον, ο σχεδιασμός εφαρμοσμένων στρατηγικών χορήγησης από του στόματος πρέπει να λάβει υπόψη τους περιορισμούς στις συχνότητες χορήγησης και δειγματοληψίας (δηλ. πόσο συχνά ο ασθενής εξετάζεται από τον θεράποντα ιατρό). Οι περιορισμοί αυτοί συνθέτουν την εικόνα του προβλήματος και απαιτούν καινοτόμες θεωρητικές μεθόδους για την αντιμετώπισή τους.

Η διατριβή ξεκινά με την εισαγωγή του Φίλτρου Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης στην Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση, προκειμένου να μοντελοποιηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στη χορηγούμενη δόση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στα διαμερίσματα (όργανα) του οργανισμού που μας ενδιαφέρουν, χρησιμοποιώντας μόνο πειραματικά δεδομένα. Η τυπική αυτή μέθοδος της Θεωρίας Ελέγχου Ψηφιακών Συστημάτων, οδηγεί στη διαμόρφωση και επίλυση ενός προβλήματος βέλτιστου ελέγχου

για την από του στόματος χορήγηση φαρμάκου. Η εισαγωγή ακέραιων μεταβλητών και η διαμόρφωση και επίλυση ενός κατάλληλου προβλήματος Ακέραιου Μαθηματικού Προγραμματισμού, παράγει λύσεις (δοσολογίες) που ικανοποιούν τους περιορισμούς της διαθεσιμότητας και της συχνότητας των δόσεων. Η προταθείσα μεθοδολογία επεκτείνεται στο στοχαστικό ανάλογο της όπου λαμβάνεται υπόψη η πληθυσμιακή αβεβαιότητα. Η μεθοδολογία εφαρμόζεται για τον υπολογισμό της βέλτιστης πολιτικής χορήγησης L-ντοπαμίνης σε ένα πληθυσμό πασχόντων από τη νόσο του Parkinson.

Ερευνούμε επίσης τις δυνατότητες της φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης με παραγώγους κλασματικής τάξης για την περιγραφή της κατανομής φαρμάκων σε συστήματα όπου εμπλέκεται ανώμαλη διάχυση, παγίδευση του φαρμάκου σε ιστούς ή άλλα φαινόμενα που αντιστοιχούν σε διεργασίες με μνήμη. Σχεδιάζουμε έναν κλασματικό ρυθμιστή PID για την ενδοφλέβια χορήγηση Αμιοδαρόνης – έναν αντιαρρυθμικό παράγοντα – και μελετάμε τα δυναμικά χαρακτηριστικά του κλειστού βρόχου στο πεδίο συχνότητας.

Μελετήθηκε ακόμη και δόθηκε λύση σε μια σημαντική ανεπάρκεια των μεθόδων σχεδιασμού συστημάτων με δειγματοληψία υπό περιορισμούς: Ο συμβατικός σχεδιασμός ενός ελεγκτή στο διακριτό χρόνο για τέτοιου τύπου συστήματα είναι πιθανόν να οδηγήσει σε παραβίαση των περιορισμών στο συνεχή χρόνο. Χρησιμοποιώντας μεθόδους πολυτοπικής υπερπροσέγγισης συναρτήσεων αναδιαμορφώθηκε το πρόβλημα Προβλεπτικού Ελέγχου για αυτά τα συστήματα. Η νέα αυτή μεθοδολογία σχεδιασμού ελεγκτών, εξασφαλίζει την ικανοποίηση των περιορισμών του συστήματος κάθε χρονική στιγμή και είναι μεγάλης σημασίας για προβλήματα χορήγησης φαρμάκου ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στη συνέχεια μελετήθηκαν εξονυχιστικά τα Κρουστικά Δυναμικά Συστήματα ως προς τα σημεία ισορροπίας. Διαπιστώθηκε ότι οι τροχιές κρουστικών συστημάτων δεν μπορούν να σταθεροποιηθούν σε αυθαίρετα επιθυμητά σημεία γεγονός το οποίο θέτει σημαντικούς περιορισμούς στην αξιοποίησή τους σε προβλήματα χορήγησης φαρμάκου. Στην διατριβή αυτή μελετήθηκε η ισορροπία Γραμμικών Κρουστικών Συστημάτων ως προς δοσμένα σύνολα-στόχους και επεκτάθηκε κατάλληλα η έννοια του αναλλοίωτου συνόλου που είναι κεντρικής σημασίας για το σχεδιασμό ευσταθών Προβλεπτικών Ελεγκτών.

Τέλος, αναπτύξαμε ένα κατανομημένο υπολογιστικό δίκτυο το οποίο διευκολύνει την ανάπτυξη μοντέλων σχέσης μοριακής δομής και βιολογικών ιδιοτήτων στα πλαίσια του ευρωπαϊκού ερευνητικού προγράμματος OpenTox. Το OpenTox μας επιτρέπει να προβλέψουμε φαρμακοκινητικές παραμέτρους και συμβάλει στην εδραίωση μιας υπολογιστικής πλατφόρμας που είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για το σχεδιασμό φαρμάκων.

Η δραστηριότητα και τα ερευνητικά αποτελέσματα της διδακτορικής αυτής διατριβής κινήθηκαν σε μια διεπιστημονική περιοχή όπου συναντώνται η Μηχανική, η Φαρμακευτική Επιστήμη, η Ιατρική και η Βιολογία. Κατέδειξαν ότι η θεωρία Συστημάτων και

Ελέγχου μπορεί να συνεισφέρει αποτελεσματικά στο σχεδιασμό και τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας χορήγησης φαρμάκων, μιας ερευνητικής δηλαδή περιοχής στην οποία υπάρχουν σημαντικές ευκαιρίες ανάπτυξης, έρευνας και καινοτομίας.

Λέξεις Κλειδιά

Βέλτιστη Χορήγηση Φαρμάκου, Κρουστικά Δυναμικά Συστήματα, Έλεγχος Προβλεπτικού Μοντέλου, Αναλλοίωτα Σύνολα, Συστήματα με Δειγματοληψία, Κλασματική Δυναμική, OpenTox, QSAR.

Abstract

The very low organisational levels of life (molecular, cellular, tissue) to the level of living organisms and up to population dynamics, can be considered to be dynamical systems for which Systems and Control Theory can play a crucial role. Nature has its own control systems to maintain the homoeostasis while man-made control systems can be employed for the treatment of diseases whenever this equilibrium is perturbed. Such artificial systems are in the focus of this dissertation.

The problem of drug administration is purely a control problem where the target is to keep the drug concentration at certain organs in the body close to the desired therapeutic set-points while the concentration in other organs and tissues does not exceed certain safety limits. The manipulated variable is the administered dosage and the controlled variable is the concentration of the drug in some tissue or organ of the body. However, unlike most engineering systems, the human body is a system which we have limited monitoring and intervention capabilities for. In order to design meaningful administration policies one needs to limit the frequency of (oral) administration and feedback sampling (i.e. how often the patient visits the medical centre to check on the progress of their therapy). All these restrictions call for novel control methods and motivated our work.

Standard methods stemming from Digital Systems Theory, such as the *Finite Impulse Response (FIR) filter* are introduced in Pharmacokinetic Modelling and are used for the first time to formulate and to solve an optimal control problem for the oral administration of drugs. An FIR model derived from experimental pharmacokinetic data is employed to correlate the administered dose with the concentration-time profiles of the drug in the compartments (organs) of the body. The introduction of integer variables and the formulation of an Integer Programming mathematical optimisation problem yields solutions (administration sequences) which satisfy the administration frequency and dose availability constraints. The proposed method is extended to account for the stochastic variant of the optimal control problem so

that it can be used in practical applications where large populations of patients are to be treated. We use the proposed method to calculate the optimal administration course of L-dopa to a population of patients suffering from the Parkinson's disease.

Next, we investigate how Fractional Dynamical Systems help us fathom the interplay among the main factors of drug distribution. They allow us to draw individualised concentration-time profiles and implement feedback settings to control the concentration of the administered drug. Fractional Dynamics are used by many authors to describe processes with memory such as drug distribution when *anomalous diffusion* and *deep tissue trapping* phenomena are involved. A Fractional-PID controller is designed for the *i.v.* administration of Amiodarone – an anti-arrhythmic agent – and the dynamical characteristics of the closed-loop system are studied in the frequency domain.

We identified an inefficiency that arises when designing controllers for constrained systems in the discrete-time domain. It happens that when such a controller is applied to the actual (continuous-time) system, the constraints are in for violation. Designing controllers that satisfy the constraints is of high importance when it comes to drug administration in order to avoid toxic side-effects. Using methods of polytopic over-approximation of matrix-exponential functions we reformulate the sampled-data MPC problem so that the resulting closed-loop system satisfied the constraints.

Linear Impulsive Control Systems have been extensively studied with respect to their equilibrium points which, in most cases, are no other than the origin. As a result the trajectory of the system cannot be stabilised to arbitrary desired points. This imposes a significant restriction towards their utilisation in drug administration. In this dissertation, we study the equilibrium of Linear Impulsive Systems in light of target-sets instead of the standard equilibrium point approach. We properly extend the notion of invariant sets which is crucial in designing asymptotically stable Model Predictive Controllers (MPC).

Finally, a distributed computational network for building (Q)SAR models to predict biological endpoints was developed within the FP7-funded EU research project “OpenTox”. OpenTox enables us to predict pharmacokinetic parameters and contributes to establishing an integrated computer-aided drug design framework. Overall, the achievements of this dissertation generously contribute to this direction.

At the meeting point of Medicine, Biology and Engineering there are unprecedented opportunities for research and innovation as Systems and Control Theory can help towards making the best out of a pharmaceutical compound.

Keywords

Drug Administration, Impulsive Systems, Invariance, Sampled Data Systems, Model Predictive Control, Fractional Dynamics, OpenTox, QSAR.

Ευχαριστίες

Για την πρακτική και ηθική υποστήριξή τους, θα ήθελα σε αυτό το σημείο να ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους που στάθηκαν στο πλευρό μου καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής αυτής.

Θα ήθελα πρώτιστα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου Χαράλαμπο Σαρίμβεη για την καθοδήγηση και την υποστήριξή του σε κάθε βήμα του διδακτορικού. Η συμβολή του υπήρξε καταλυτική για την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Εξάλλου από τα φοιτητικά μου χρόνια με ενέπνευσε να ακολουθήσω αυτή την πορεία.

Το διδακτορικό αυτό δε θα μπορούσε να έχει ολοκληρωθεί χωρίς τη βοήθεια του Δρ. Παναγιώτη Πατρινού και την καθοδήγησή του. Η αγάπη του για τα μαθηματικά, η αφοσίωσή του στο αντικείμενο και η δημιουργικότητά του υπήρξαν για μένα παράδειγμα και πηγή έμπνευσης.

Θέλω να ευχαριστήσω επίσης τους ανθρώπους με τους οποίους μοιραστήκαμε τον ίδιο χώρο τα χρόνια αυτά και συγκεκριμένα το Δρ. Φίλιππο Δογάνη και το Δρ. Θανάση Νικολακόπουλο με τον οποίο μάλιστα μοιραζόμαστε την αγάπη για το μπουζούκι και τη λαϊκή και ρεμπέτικη μουσική. Επίσης, για τις ώρες προγραμματισμού που περάσαμε μαζί, θέλω να ευχαριστήσω το συνάδελφο Χάμπο Χωμενίδη (Νικ) και να αναγνωρίσω τη συνεισφορά του στην ανάπτυξη του OpenTox.

Στους στενούς μου φίλους, Νίκο Χρήστου, Πόπη Παπανικόλα, Τατιάνα Θεοδώρου, Αφροδίτη Χριστοδουλάκου, Στέφανο Βασιλόγλου και Λούλα Καλαμαράκη οφείλω ειλικρινείς ευχαριστίες για την ενθάρρυνση τους και πάνω απ' όλα για την πολύτιμη φιλία τους σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής αυτής αλλά και πριν από αυτήν.

Η διατριβή αυτή υποστηρίχτηκε οικονομικά από το Ευρωπαϊκό Ερευνητικό πρόγραμμα OpenTox (Health-F5-2008-200787), το Πρόγραμμα ECO ITN (FP7-PEOPLE-ITN-2008) του οργανισμού υποτροφιών Marie Curie και το Πρόγραμμα Ενίσχυσης της Βασικής Έρευνας (ΠΕΒΕ 65/1867) του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Οφείλω ακόμα να ευχαριστήσω το ερευνητικό κέντρο Helmholtz στο Μόναχο και την

εταιρία ανάπτυξης λογισμικού Χημειοπληροφορικής IDEAconsult ltd. στη Σόφια για τη φιλοξενία τους.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή	5
1.1	Αντικείμενο & Συνεισφορά της Διατριβής	5
1.2	Η Πρόκληση	7
1.3	Μια ματιά στο άμεσο μέλλον	10
1.4	Διάρθρωση της Διατριβής	10
2	Μαθηματικά Εργαλεία	13
2.1	Στοιχεία Θεωρίας Συνόλων	13
2.2	Τοπολογία	15
2.2.1	Τοπολογίες & Σύγκλιση	15
2.2.2	Συμπάγια	19
2.2.3	Συνέχεια	20
2.3	Μέτρο	21
2.4	Κλάσεις Συναρτήσεων	24
2.5	Εκτεταμένες Πραγματικές Συναρτήσεις	27
2.6	Κυρτότητα Συνόλων & Συναρτήσεων	29
2.6.1	Κυρτά Σύνολα	29
2.6.2	Κυρτές Συναρτήσεις	32
2.7	Πλειότιμες Απεικονίσεις	33
2.8	Σύγκλιση Ακολουθιών Συνόλων	33
2.9	Σύγκλιση & Βελτιστοποίηση	41
2.9.1	Επιγραφική Σύγκλιση	42
2.9.2	Γραφική Σύγκλιση	44
2.9.3	Γ-Σύγκλιση	45

3	Χορήγηση από του στόματος	47
3.1	Εισαγωγή	47
3.2	Βέλτιστη Χορήγηση Φαρμάκου	49
3.2.1	Μοντέλα FIR	49
3.2.2	Περιορισμοί λόγω Τοξικότητας	52
3.2.3	Περιορισμοί Διαθεσιμότητας Δόσεων	52
3.2.4	Περιορισμοί Συχνότητας Χορήγησης	53
3.2.5	Θεραπευτικές Απαιτήσεις	53
3.2.6	Αντικειμενική Συνάρτηση	54
3.2.7	Βέλτιστος Έλεγχος Χορήγησης Φαρμάκου	55
3.2.8	Διαμόρφωση του Στοχαστικού Προβλήματος	56
3.3	Αποτελέσματα	61
3.3.1	Βέλτιστη Εξατομικευμένη Χορήγηση	61
3.3.2	Χορήγηση σε έναν Πληθυσμό	63
3.4	Συζήτηση των αποτελεσμάτων	68
3.5	Συμπεράσματα	71
4	Έλεγχος Συνεχούς Ενδοφλέβιας Έγχυσης	77
4.1	Εισαγωγή	77
4.2	Φυσιολογικά Φαρμακοκινητικά Μοντέλα	80
4.2.1	Αναπαράσταση ΦΦΜ στο Χώρο Κατάστασης	80
4.2.2	Σχεδιασμός Παρατηρητή	84
4.3	Έλεγχος Προβλεπτικού Μοντέλου	86
4.4	Αποτελέσματα	89
4.4.1	Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση DMA	89
4.4.2	Εκτίμηση Κατάστασης	92
4.4.3	Εφαρμογή Προβλεπτικού Ελέγχου	92
4.4.4	Υπολογιστική Πολυπλοκότητα	96
4.5	Συμπεράσματα	96
5	Έλεγχος Κλασματικής Φαρμακοκινητικής	99
5.1	Εισαγωγή	99
5.1.1	Κίνητρο	99
5.1.2	Κλασματικές Παράγωγοι	100
5.1.3	Θεμελίωση	101
5.2	Κλασματικής-Τάξης Συστήματα	106
5.2.1	Προβλήματα Αρχικών-Συνοριακών Τιμών	106
5.2.2	Αναπαραστάσεις	107

5.2.3	Ευστάθεια	109
5.2.4	Κλασματικός PID και Βαθμονόμηση	111
5.3	Υπολογιστικά Ζητήματα	114
5.4	Κλασματική Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση	115
5.5	Χορήγηση Αμιοδαρόνης	115
5.6	Συμπεράσματα	123
6	Χορήγηση με Δειγματοληπτική Μέτρηση	125
6.1	Εισαγωγή	125
6.1.1	Κίνητρο	125
6.1.2	Πρωταρχικές Έννοιες και Ορισμοί	126
6.1.3	Γνωστικό Υπόβαθρο	129
6.2	Αντι-παράδειγμα: Μη ικανοποίηση των περιορισμών	131
6.3	Αναδιαμόρφωση του προβλήματος MPC	134
6.3.1	Διατύπωση του Προβλήματος	134
6.3.2	Υπερπροσέγγιση των τροχιών	138
6.3.3	Ικανές Συνθήκες για την Ικανοποίηση των Περιορισμών	144
6.3.4	MPC με εγγύηση ικανοποίησης των περιορισμών	146
6.3.5	Σύγκλιση στη βέλτιστη λύση	148
6.4	Εφαρμογή	152
6.5	Συμπεράσματα	153
7	Κρουστική Χορήγηση Φαρμάκου	155
7.1	Εισαγωγή	155
7.1.1	Σχετικά	155
7.1.2	Αναπαραστάσεις Κρουστικών Συστημάτων	158
7.1.3	Συγγενείς Κλάσεις Συστημάτων	161
7.2	Συμβολισμός	168
7.3	Μελέτη Ευστάθειας	169
7.3.1	Εισαγωγικά αποτελέσματα	169
7.3.2	Θεωρήματα τύπου Lyapunov	171
7.3.3	Ευστάθεια Χρήσει Δυο Μέτρων	173
7.4	Ελεγχτικά Αναλλοίωτα Σύνολα	174
7.5	Ευστάθεια Συνόλων	185
7.6	Έλεγχος Προβλεπτικού Μοντέλου	192
7.6.1	Διαμόρφωση του Προβλήματος	192
7.6.2	Ανάλυση Ευστάθειας	194
7.7	Εφαρμογές	198

7.7.1	Σχεδιασμός Κρουστικού MPC	198
7.7.2	Υπολογισμός Αναλλοίωτων Περιοχών	201
7.7.3	Χορήγηση Λιθίου	203
7.8	Συμπεράσματα	206
8	OpenTox – Υπολογιστική Πλατφόρμα Ανάλυσης Σχέσεων Μοριακής Δομής και Τοξικότητας	211
8.1	Εισαγωγή	212
8.2	Στόχοι του Προγράμματος	215
8.3	Αρχές Σχεδιασμού	215
8.3.1	Διαλειτουργικότητα	215
8.3.2	Ευελιξία	215
8.3.3	Διαφάνεια	216
8.3.4	Επεκτασιμότητα	216
8.4	Τοξικολογικά Δεδομένα	217
8.5	Οντολογίες	218
8.6	Υπολογιστικές Μέθοδοι	219
8.6.1	Μοντέλα (Q)SARγια τοξικολογική πρόρρηση	219
8.6.2	Συνεργατική Πρόβλεψη	220
8.6.3	Στατιστική Αξιολόγηση	221
8.6.4	Προσδιορισμός Πεδίων Εφαρμοσιμότητας	223
8.6.5	Υπολογιστικές Διεπαφές	225
8.6.6	Βάσεις Δεδομένων	225
8.6.7	Αλγόριθμοι Εκμάθησης	226
8.7	Υλοποίηση	227
8.7.1	Αρχιτεκτονική	227
8.7.2	Συνιστώσες	228
8.7.3	Προγραμματιστικές Διεπαφές	229
8.7.4	Ασύγχρονη Επεξεργασία	234
8.7.5	Προστασία Δεδομένων	235
8.7.6	Αλγόριθμοι	240
8.7.7	Αναφορά Αποτελεσμάτων	243
8.8	Ο κόμβος JAQROT3	247
8.9	Συμπεράσματα	249
9	Μελλοντικές Ερευνητικές Κατευθύνσεις	253
	Ευρετήριο	256

Ονοματολογία

Σε όλη την έκταση της διατριβής χρησιμοποιείται η παρακάτω ονοματολογία. Τα βαθμωτά μεγέθη και τα διανύσματα σημειώνονται με μικρούς λατινικούς χαρακτήρες x, y, z, \dots , οι πίνακες σημειώνονται με κεφαλαίους λατινικούς χαρακτήρες A, B, \dots , τα σύνολα συμβολίζονται με κεφαλαίους λατινικούς καλλιγραφικούς χαρακτήρες όπως $\mathcal{X}, \mathcal{Y}, \mathcal{Z}$ ή με τα σύμβολα που συνοψίζονται παρακάτω.

Γενικοί Τελεστές

$:=$	Το δεξί μέλος της σχέσης ορίζει το αριστερό
\in	ανήκει στο σύνολο
\ni	περιέχει το στοιχείο
\forall	για κάθε
\exists	υπάρχει
\subseteq	υποσύνολο
\subset	γνήσιο υποσύνολο
\cap	τομή
\cup	ένωση
\times	καρτεσιανό γινόμενο
\nexists, \notin	δεν υπάρχει, δεν ανήκει
\Rightarrow	συνεπάγεται
\Leftrightarrow	ισοδύναμα
$\{x_\nu\}_{\nu \in N}$, $(x_\nu)_{\nu \in N \in \mathbb{N}}$	Ακολουθίες με δείκτες στο σύνολο $N \subseteq \mathbb{N}$.

Σύνολα

\emptyset	Το κενό σύνολο
\mathbb{N}	το σύνολο των μη-αρνητικών ακεραίων
$\mathbb{N}_{[a,b]}$	το σύνολο των μη-αρνητικών ακεραίων που περιέχονται στο διάστημα $[a, b]$
\mathbb{N}_a	το σύνολο $\mathbb{N}_{[1,a]}$
\mathbb{R}	το σύνολο των πραγματικών αριθμών
$\overline{\mathbb{R}}$	το επεκτεταμένο σύνολο των πραγματικών αριθμών, $\overline{\mathbb{R}} = \mathbb{R} \cup \{\pm\infty\}$
\mathbb{R}_+	το σύνολο των μη-αρνητικών πραγματικών αριθμών
\mathbb{R}^n	ο n -διάστατος ευκλείδειος χώρος
$M_{n \times m}(\mathbb{R})$	ο χώρος των πινάκων με n γραμμές και m στήλες
$M_n(\mathbb{R})$	ο χώρος των τετραγωνικών πινάκων διάστασης $n \times n$
$\mathcal{B}(x, \rho)$	η μπάλα κέντρου x και ακτίνας $\rho > 0$ σε ένα διανυσματικό χώρο με νόρμα $(V, \ \cdot\)$. Ορίζεται ως $\mathcal{B}(x, \rho) := \{y \in V \mid \ y - x\ < \rho\}$
$\mathcal{U}(x)$	Το σύνολο των γειτονιών του x . Κάθε $V \in \mathcal{U}(x)$ είναι μια γειτονιά του x .

Πράξεις με Σύνολα

$A \times B$	Το καρτεσιανό γινόμενο των δυο συνόλων A και B
$\prod_{i \in I} C_i$	το καρτεσιανό γινόμενο της οικογένειας συνόλων $\{C_i\}_{i \in I}$
$\text{cl } A$	η κλειστότητα του συνόλου A
$\text{int } A$	το εσωτερικό του συνόλου A
$\text{bnd } A$	το σύνορο του A
$\text{co } A$	η κυρτή θήκη του συνόλου A
$\text{proj}_{\mathcal{X}} A$	για ένα σύνολο $A \subseteq \mathcal{X} \times \mathcal{Y}$, υποδηλώνει την προβολή του A στο \mathcal{X}
$2^{\mathcal{X}}$	το δυναμοσύνολο του \mathcal{X}

Διανύσματα & Πίνακες

$0_n, 0_{n \times m}$	Το μηδενικό διάνυσμα του \mathbb{R}^n και το μηδενικό στοιχείο του $M_{n \times m}(\mathbb{R})$
I_n	ο μοναδιαίος πίνακας του $M_n(\mathbb{R})$
a', A'	ο ανάστροφος ενός διανύσματος ή ενός πίνακα
A^{-1}	Ο αντίστροφος ενός πίνακα $A \in M_n(\mathbb{R})$, ή, αν ο A δεν είναι αντιστρέψιμος, η αντίστροφη απεικόνιση της $T(x) = Ax$, $A \in M_{m \times n}(\mathbb{R})$ η οποία ορίζεται ως $A^{-1}(y) = \{x \in \mathbb{R}^n y = Ax\}$ για $y \in \mathbb{R}^m$.
$\lambda_{\min}(A)$	η μικρότερη ιδιοτιμή του πίνακα $A \in M_n(\mathbb{R})$ όταν ο A έχει μόνο πραγματικές ιδιοτιμές
$\ a\ $	η νόρμα του διανύσματος $a \in \mathbb{R}^n$ η οποία νοείται ότι είναι η Ευκλείδεια νόρμα $\ a\ ^2 := \sum_{i=1}^n a_i^2$ εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά
$\ A\ $	η νόρμα του πίνακα $A \in M^n(\mathbb{R})$ η οποία νοείται ότι είναι η νόρμα που επάγεται από την Ευκλείδεια διανυσματική νόρμα εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Αυτή υπολογίζεται από τη σχέση $\ A\ ^2 = \lambda_{\min}(A'A)$
rank A	ο βαθμός του πίνακα $A \in M_n(\mathbb{R})$
ker A	ο πυρήνας του πίνακα $A \in M_{n \times m}(\mathbb{R})$, δηλαδή το σύνολο $\ker A := \{x \in \mathbb{R}^n Ax = 0\}$
$ A $	η ορίζουσα του $A \in M_n(\mathbb{R})$

Συναρτήσεις

Έστω $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ μια εκτεταμένη πραγματική συνάρτηση και $F : \mathbb{R}^n \rightarrow 2^{\mathcal{X}}$ μια πλειότιμη απεικόνιση. Χρησιμοποιούμε τους ακόλουθους συμβολισμούς τα οποία θα ορίσουμε με σαφήνεια στο Κεφάλαιο 2.

$F : \mathbb{R}^n \rightrightarrows \mathcal{X}$	Ο συμβολισμός αυτός είναι ισοδύναμος με τον $F : \mathbb{R}^n \rightarrow 2^{\mathcal{X}}$ – δηλαδή η F είναι μια πλειότιμη απεικόνιση
$\text{dom } f$	το ουσιώδες πεδίο της f , δηλαδή το σύνολο $\text{dom } f := \{x \in \mathbb{R}^n \mid f(x) < \infty\}$
$\text{dom } F$	το πεδίο ορισμού της F , δηλαδή το $\text{dom } F := \{x \in \mathbb{R}^n \mid F(x) \neq \emptyset\}$
$\text{gph } f$	το γράφημα της f
$\text{epi } f$	το επιγράφημα της f
$\text{rge } f$	το σύνολο τιμών της f
$\text{lev}_{\leq a} f$	a -υποσταθμικό σύνολο της f

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Αντικείμενο & Συνεισφορά της Διατριβής

Η παρούσα διδακτορική διατριβή στοχεύει στην ανάπτυξη μεθοδολογιών ανάλυσης και ελέγχου βιολογικών και φυσιολογικών συστημάτων. Συγκεκριμένα, αναπτύσσονται υπολογιστικά εργαλεία για την εξατομίκευση της θεραπείας, την επίβλεψη της πορείας της, τον έλεγχο της συγκέντρωσης του φαρμάκου μέσω ευφυών συστημάτων λήψης αποφάσεων και τέλος τον προσδιορισμό της σχέσης της μοριακής δομής των φαρμάκων με τις θεραπευτικές αλλά και τις ανεπιθύμητες ιδιότητές τους.

Ο επιστημονικός κλάδος που θεραπεύει η διατριβή θα μπορούσε να χαρακτηριστεί με τον όρο *Υπολογιστική Βιολογία & Ιατρική* περιλαμβάνοντας όλες τις μεθοδολογίες που επιτρέπουν την πρόβλεψη της βιολογικής δράσης μιας ουσίας όταν χορηγείται σε έναν οργανισμό. Η δράση αυτή συνοψίζεται στα αρχικά ADMETox [1, 2] (Administration Distribution Metabolism Elimination/Excretion Toxicity) – δηλαδή την χορήγηση, την κατανομή του φαρμάκου στους ιστούς του σώματος με μηχανισμούς μεταφοράς μάζας, τον μεταβολισμό της ουσίας και τα προϊόντα του, την αποβολή από τον οργανισμό και διάφορες πιθανές τοξικές ή ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου.

Η διατριβή ασχολείται με τους εξής βασικούς πυλώνες της Υπολογιστικής Ιατρικής και προτείνει νέους τρόπους προσέγγισης και επίλυσης προβλημάτων:

1. Δυναμική προσομοίωση της κατανομής μιας χορηγούμενης ουσίας στον οργανισμό μετά από χορήγηση ορισμένης δόσης – μελέτη εναλλακτικών οδών και τρόπων χορήγησης

2. Εκτίμηση της συγκέντρωσης της ουσίας στους διάφορους ιστούς του οργανισμού χρησιμοποιώντας περιορισμένο αριθμό μετρήσεων – συνήθως μετρήσεις μόνο από το αίμα
3. Έλεγχος της συγκέντρωσης του φαρμάκου με ανατροφοδότηση και μελέτη των δυναμικών ιδιοτήτων του κλειστού βρόχου
4. Ανάπτυξη υπολογιστικών εργαλείων που διευκολύνουν τον υπολογιστικό σχεδιασμό της χορήγησης φαρμάκου και προβλέπουν πιθανές παρενέργειες από τη χορήγηση.
5. Πρόβλεψη της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής συμπεριφοράς μιας χημικής ουσίας που χορηγείται σε ορισμένη ποσότητα σε έναν οργανισμό χρησιμοποιώντας την πληροφορία που παρέχει η χημική δομή της ουσίας και σύνολο πειραματικών δεδομένων απ' όπου μπορούμε να κατασκευάσουμε στατιστικά μοντέλα που προσδιορίζουν τη σχέση μοριακής δομής με βιολογικές ιδιότητες.
6. Σχεδιασμός φαρμάκων (drug design) με την έννοια του προσδιορισμού μιας χημικής δομής με τις επιθυμητές φαρμακολογικές ιδιότητες και χωρίς να προκαλούν ανεπιθύμητες τοξικού τύπου ενέργειες σε συγκεντρώσεις κοντά στις τιμές που απαιτούνται για την θεραπευτική δράση.

Σε αντίθεση με ένα συμβατικό σύστημα της μηχανικής με πρακτικά απεριόριστες δυνατότητες μετρήσεων σε πραγματικό χρόνο και ανατροφοδότησης, η δυνατότητα παρέμβασης σε έναν οργανισμό με σκοπό τη λήψη μετρήσεων και τη χορήγηση φαρμάκου είναι συχνά αρκετά περιορισμένη. Πράγματι θα ήταν άστοχο να προτείνει κανείς το σχεδιασμό ενός – εξαιρετικού από άποψης απόδοσης – συστήματος ρύθμισης που να λαμβάνει μετρήσεις από το ήπαρ, τους νεφρούς, το φλεβικό αίμα και τον εγκέφαλο με σκοπό να καθορίσει την απαιτούμενη ποσότητα φαρμάκου που πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως σε έναν ασθενή. Η ορθολογική διαμόρφωση ενός τέτοιου προβλήματος ρύθμισης πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη δυνατότητα λήψης μετρήσεων, τη συχνότητα χορήγησης όταν αυτή δε γίνεται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, την διαθεσιμότητα των απαιτούμενων δόσεων όταν αυτές λαμβάνονται από ένα προκαθορισμένο πεπερασμένο σύνολο και άλλους περιορισμούς που θα συζητήσουμε στη συνέχεια.

Η παρούσα διατριβή φιλοδοξεί να καλύψει το μεθοδολογικό κενό που εντοπίζεται σε συγκεκριμένες πτυχές του σχεδιασμού της δοσολογίας κατά τη χορήγηση φαρμάκων σε οργανισμούς και η ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικών υπολογιστικών εργαλείων για την μοντελοποίηση αλλά και τη ρύθμιση φυσιολογικών και βιολογικών συστημάτων.

1.2 Η Πρόκληση

Στη διεπιφάνεια της Ιατρικής με τη Θεωρία συστημάτων γεννώνται ενδιαφέροντα προβλήματα καθώς η πρόκληση της βέλτιστης χορήγησης φαρμάκου καθιστά επιτακτική την ανάπτυξη καινούργιας θεωρίας και στρώνει το δρόμο σε πολλές νέες εφαρμογές. Αφετηρία αποτελεί το δόγμα ‘η δόση κάνει το φάρμακο’ – κατά τη ρήση του Παράκελσου ‘Η δόση κάνει το δηλητήριο’ [3]. Έτσι η σωστή δόση μιας ουσίας έχει κεντρικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η Θεωρία Συστημάτων και Ελέγχου έχει πολλά να προσφέρει στον τομέα αυτό.

Το πρόβλημα της βέλτιστης χορήγησης φαρμάκου μπορεί να διαμορφωθεί ως ένα πρόβλημα ελέγχου όπου ο στόχος είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης της φαρμακευτικής ουσίας σε συγκεκριμένους ιστούς όσο το δυνατόν πιο κοντά στα επιθυμητά επίπεδα. Πολύτιμα εργαλεία για την ανάπτυξη βέλτιστων πολιτικών χορήγησης παρέχει η ‘Φαρμακοκινητική’ – Ο κλάδος της Φαρμακολογίας που μελετά την απορρόφηση, την κατανομή, την απέκκριση, την πρόσδεση σε πρωτεΐνες και τον βιο-μετασχηματισμό του φαρμάκου σε ένα βιολογικό σύστημα. Έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για την μοντελοποίηση των ιδιοτήτων αυτών και γενικότερα της τύχης μιας ουσίας που χορηγείται σε έναν οργανισμό όπως για παράδειγμα Διαμερισματικά Μοντέλα [4, 5], Φυσιολογικά Φαρμακοκινητικά Μοντέλα [6], μοντέλα Μερικών Διαφορικών Εξισώσεων [7] και Κλασματικής Τάξης Διαφορικές Εξισώσεις [8]. Από την άλλη, η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελετά τη διακύμανση της συγκέντρωσης του χορηγούμενου φαρμάκου μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού [9]. Το πρόβλημα χορήγησης φαρμάκου αποτελεί σύγχρονη πρόκληση λόγω των πιθανών διαφορετικών οδών χορήγησης, την περιορισμένη διαθεσιμότητα πειραματικών δεδομένων, την δυσκολία προεκβολής πειραματικών συμπερασμάτων από είδος σε είδος, αλλά και τη συχνά έντονη ενδο-πληθυσμιακή διακύμανση. Η συχνά χρησιμοποιούμενη υπόθεση γραμμικής δυναμικής δεν παρέχει τη βάση για μια κατάλληλα ακριβή μοντελοποίηση – μη γραμμικότητες και φαινόμενα κορεσμού ενζύμων οδηγούν σε μη γραμμικές φαρμακοκινητικές [10]. Επιπρόσθετα, υπάρχουν περιορισμοί που τίθενται στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα ή σε συγκεκριμένους ιστούς. Συγκέντρωση υψηλότερη από συγκεκριμένα επίπεδα μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητες και τοξικές συνέπειες ενώ συγκέντρωση χαμηλότερη από ορισμένα επίπεδα καθιστά το φάρμακο μη αποδοτικό.

Το πρόβλημα της χορήγησης φαρμάκου αντιμετωπίζεται σε μεγάλο βαθμό εμπειρικά χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι πιο πάνω περιορισμοί [11, 12, 13, 14]. Γενικά υπάρχουν δυο προσεγγίσεις για την επίλυση του προβλήματος χορήγησης που εμφανίζονται στη σχετική βιβλιογραφία. Η πρώτη βασίζεται στη μέθοδο *ισοδυναμίας βεβαιότητας* (certainty equivalence) η οποία δεν λαμβάνει υπόψη την πληθυσμιακή διακύμανση και χρησιμοποιεί αποκλειστικά τον πληθυσμιακό μέσο των παραμέτρων

που χρησιμοποιεί [15]. Μεταξύ άλλων μεθόδων στην πρώτη αυτή κατηγορία βρίσκεται και η μέθοδος Ελέγχου Προβλεπτικού Μοντέλου (MPC, Model Predictive Control) η οποία έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη χορήγηση φαρμάκου όπου το σφάλμα μοντελοποίησης εξομαλύνεται από την πληροφορία που παρέχει η ανατροφοδότηση [16]. Η δεύτερη προσέγγιση ακολουθεί στρατηγικές στοχαστικού ελέγχου όπου ο έλεγχος και η εκτίμηση παραμέτρων συμβαίνουν ταυτόχρονα. Στην κατηγορία αυτή εντοπίζουμε τη δουλειά των Jelliffe *et al.* [17] οι οποίοι χρησιμοποιώντας ένα Μπεϋσιανό μη-παραμετρικό φαρμακοκινητικό μοντέλο παρήγαγαν ακριβέστερες πολιτικές χορήγησης σε ότι αφορά την επίτευξη των στόχων της χορήγησης σε σύγκριση με μεθόδους που χρησιμοποιούν μόνο μέσες τιμές. Ο σκοπός αυτής της δουλειάς ήταν η επίτευξη συγκεκριμένων επιπέδων συγκέντρωσης του φαρμάκου.

Ένα παρόμοιος στόχος – συγκεκριμένα η ελαχιστοποίηση του τετραγωνικού σφάλματος μεταξύ της συγκέντρωσης του φαρμάκου και επιθυμητών τιμών – μελετήθηκε από τους Bayard *et al.* [18] οι οποίοι διαμόρφωσαν και επέλυσαν ένα στοχαστικό πρόβλημα βελτιστοποίησης με περιορισμούς τόσο στη χορηγούμενη δόση όσο και στην απόκριση του οργανισμού χρησιμοποιώντας διακριτές στατιστικές κατανομές για τις αβέβαιες παραμέτρους του προβλήματος. Άλλοι ερευνητές διαμορφώνουν στοχαστικά προβλήματα με στόχο ένα διάστημα συγκεντρώσεων (ελάχιστο-μέγιστο) και όχι μια συγκεκριμένη τιμή. Πιο συγκεκριμένα, έχουν διαμορφωθεί προβλήματα όπου η αντικειμενική συνάρτηση προς μεγιστοποίηση λαμβάνει την τιμή 1 για συγκεντρώσεις που είναι εντός του διαστήματος-στόχου και είτε παραβλέπει [19] είτε ποινικοποιεί συγκεντρώσεις εκτός του διαστήματος αυτού χρησιμοποιώντας αρνητικά βάρη με βάση την κλινική εμπειρία και ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας [20]. Μια άλλη διαμόρφωση του προβλήματος, μεγιστοποιεί την πιθανότητα το Εμβαδόν κάτω από την Καμπύλη (AUC, Area Under Curve) να είναι εντός ενός επιθυμητού διαστήματος. Η διαμόρφωση αυτή απαιτεί γνώση είτε της πληθυσμιακής κατανομής για τις κινητικές παραμέτρους του φαρμακοκινητικού μοντέλου που χρησιμοποιείται είτε της posterior κατανομής για έναν συγκεκριμένο ασθενή (με χρήση ανατροφοδότησης) [21].

Έχουν προταθεί μερικές ακόμα μέθοδοι στοχαστικής βελτιστοποίησης για τον προσδιορισμό της βέλτιστης πολιτικής χορήγησης οι οποίες χρησιμοποιούν το δυναμικό προγραμματισμό [22] και τεχνικές ενισχυμένης εκμάθησης (reinforcement learning) [23].

Όλες οι ανωτέρω μέθοδοι χαρακτηρίζονται από έναν σημαντικό περιορισμό. Υποθέτουν ότι το φάρμακο χορηγείται με συνεχή τρόπο (ενδοφλέβια) και θέτουν ως στόχο τον προσδιορισμό του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης. Το πρόβλημα της χορήγησης φαρμάκου από του στόματος στη μορφή δισκίων ή άλλων σκευασμάτων σταθερής δόσης δεν έχει λάβει την απαραίτητη προσοχή. Συγκεκριμένοι επιπλέον περιορισμοί που συνδέονται με το πρόβλημα αυτό το καθιστούν ιδιαίτερα ενδιαφέρον: Οι δόσεις

μπορούν να είναι μόνο ακέραια πολλαπλάσια μιας συγκεκριμένης βασικής και ελάχιστης δόσης και θα πρέπει να μεσολαβεί ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα μεταξύ διαδοχικών δόσεων.

Η Θεωρία Ελέγχου έχει επιστρατευτεί τα τελευταία χρόνια για τη διευκόλυνση ασθενών οι οποίοι υπό άλλες συνθήκες θα έχρηζαν συνεχούς φροντίδας. Τέτοιο παράδειγμα είναι μεταξύ άλλων και οι διαβητοειδείς παθήσεις οι οποίες έχουν προσελκύσει την προσοχή από την επιστημονική κοινότητα [24, 25, 26, 27]. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για το σχεδιασμό αυτόματων ρυθμιστών· ένα βήμα το οποίο θα λύσει πολλά προβλήματα ανθρώπων με χρόνιες παθήσεις.

Μια παρατήρηση κατά τον σχεδιασμό τέτοιων ρυθμιστών που πρέπει να γίνει στο σημείο αυτό είναι ότι τα φαρμακοκινητικά μοντέλα που περιγράφουν την κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό μπορεί να περιλαμβάνουν πολλές μεταβλητές κατάστασης πλέον των συγκεντρώσεων ή ακόμα και κατά περίπτωση συγκεντρώσεις στο πλάσμα ουσιών που είναι δύσκολο να μετρηθούν σε πραγματικό χρόνο. Αναφορικά με την αδυναμία μέτρησης, φέρνουμε ως παράδειγμα την εργασία των Dua *et al.* [28] όπου έχει σχεδιαστεί ρυθμιστής χορήγησης ινσουλίνης σε ασθενείς πάσχοντες από διαβήτη τύπου I. Ο ρυθμιστής αυτός υποθέτει την ανατροφοδότηση της τρέχουσας τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης αλλά και της ινσουλίνης στο πλάσμα του πάσχοντος. Ωστόσο, προς το παρόν, δεν είναι εφικτό να μετράται η ινσουλίνη σε πραγματικό χρόνο.

Καταστάσεις όπως αυτές που μόλις αναφέρθηκαν αντιμετωπίζονται με την υλοποίηση ενός παρατηρητή κατάστασης· δηλαδή ενός δυναμικού συστήματος που λαμβάνοντας μετρήσεις από τις διαθέσιμες εξόδους του συστήματος καθώς και από τη ρυθμιστική δράση ανακατασκευάζει το διάνυσμα κατάστασης παρέχοντας μια εκτίμηση της κατάστασης του συστήματος. Το σφάλμα αυτής της εκτίμησης, δεδομένου ότι το μοντέλο είναι ορθό, συγκλίνει στο 0 με την πάροδο του χρόνου. Ένα τέτοιο παράδειγμα συστήματος κλειστού βρόχου για τη ρύθμιση της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς παρέχεται από τους Lynch *et al.* [29].

Εν κατακλείδι, το ερευνητικό πεδίο της αυτόματης βέλτιστης χορήγησης φαρμάκου, λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερθείσες απαιτήσεις, αποτελεί ενεργό χώρο επιστημονικής δραστηριοποίησης με πολλά αναπάντητα ερωτήματα και πλήθος προκλήσεων που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Είναι τέτοιο μάλιστα το σχετικό επιστημονικό ενδιαφέρον που το περιοδικό *Automatica* – ένα από τα πιο σημαντικά περιοδικά στο πεδίο της Θεωρίας Ελέγχου – ανακοίνωσε την έναρξη της έκδοσης ειδικού τεύχους σε θέματα Βιολογίας Συστημάτων το 2011 [30].

1.3 Μια ματιά στο άμεσο μέλλον

Η δυσκολία απόκτησης πληροφορίας για την κατανομή ενός φαρμάκου ή μεταβολίτη στον ανθρώπινο οργανισμό σε πραγματικό χρόνο (συχνά, ακόμα και από το πλάσμα του αίματος) καθιστά μη εφαρμόσιμες πολλές προσπάθειες ανάπτυξης μεθοδολογιών βέλτιστης χορήγησης φαρμάκων. Ωστόσο, η πρόσφατη πρόοδος της νανοτεχνολογίας έχει ήδη καταστήσει εφικτή την ανάπτυξη σχετικών αισθητήρων που επιτρέπουν τέτοιες λήψεις μετρήσεων [31, 32, 33]. Οι Goran *et al.* [34] ανέπτυξαν πολύ πρόσφατα μια μη παρεμβατική μέθοδο (χωρίς καν την ανάγκη χρήσης βοηθητικών χημικών παραγόντων όπως φθορίζουσων σημαστών) που επιτρέπει την οπτικοποίηση της ροής των αιμοκυττάρων. Η τεχνολογία αυτή μάλιστα εμφανίστηκε μόλις λίγα χρόνια μετά την εμφάνιση της τεχνικής των οπτικών νανο-αισθητήρων [35, 36] που λειτουργούν με χρήση οπτικών ινών και έχουν ανάλογες δυνατότητες.

Μεθοδολογίες ρύθμισης βιολογικών και φυσιολογικών συστημάτων όπως αυτές που αναπτύχθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή είναι έτοιμες να υποδεχτούν αυτή την τεχνολογία με σκοπό την βελτιστοποίηση των δυνατοτήτων των χορηγούμενων φαρμάκων.

1.4 Διάρθρωση της Διατριβής

Η διατριβή αυτή δομείται σε οκτώ κεφάλαια μέσα από τα οποία παρουσιάζονται νέες μεθοδολογίες μοντελοποίησης και ελέγχου της χορήγησης φαρμάκου.

Πιο συγκεκριμένα, στο Κεφάλαιο 2 γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση των μαθηματικών εργαλείων που απαιτούνται για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων που έπονται. Παρουσιάζονται στοιχεία από τη γενική τοπολογία και γενικεύεται η έννοια της σύγκλισης ακολουθιών με χρήση της έννοιας της τοπολογίας. Παρουσιάζονται βασικά στοιχεία από τη Θεωρία Μέτρου και ο αναγνώστης εισάγεται στην Κυρτή Ανάλυση και την Επεκτεταμένη Πραγματική Ανάλυση. Η σύγκλιση ακολουθιών συνόλων με την έννοια των Painlevé-Kuratowski, η έννοια του επιγραφήματος μιας συνάρτησης επεκτεταμένων πραγματικών αριθμών και η επαγόμενη επιγραφική σύγκλιση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη Θεωρία βελτιστοποίησης.

Στο Κεφάλαιο 3 αντιμετωπίζεται το πρόβλημα χορήγησης φαρμάκου από του στόματος όπου η χορηγούμενη δόση λαμβάνεται από ένα πεπερασμένο σύνολο διαθέσιμων δόσεων. Η χορήγηση L-dopa επιλέγεται ως παράδειγμα για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Επιλύεται το πρόβλημα εξατομικευμένης χορήγησης χωρίς αβεβαιότητα (καθώς οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τον ασθενή που υπόκειται στη χορήγηση θεωρούνται γνωστές), αλλά και το πρόβλημα κοινής δοσολογίας για έναν πληθυσμό

ασθενών με ενδο-πληθυσμιακή διακύμανση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Από την ανάλυση αυτή προκύπτει μάλιστα ποσοτικοποίηση της πιθανότητας η θεραπεία να είναι αναποτελεσματική ή να προξενεί ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η αδυναμία εγκατάστασης αισθητήριων οργάνων για την μέτρηση των συγκεντρώσεων στους διάφορους ιστούς του ασθενούς σε συνδυασμό με την απαραίτητη επιβολή περιορισμών αντιμετωπίζεται στο Κεφάλαιο 4 όπου χρησιμοποιώντας διαθέσιμα δεδομένα για την ουσία DMA σχεδιάζουμε έναν προβλεπτικό ρυθμιστή για την σταθεροποίηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε οποιοδήποτε όργανο και μάλιστα με δυνατότητα tracking. Η χορήγηση του φαρμάκου στην περίπτωση αυτή πραγματοποιείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζουμε μια μεθοδολογία μοντελοποίησης φαρμακοκινητικών συστημάτων που βασίζεται σε διαφορικές εξισώσεις μη-ακέραιας τάξης (Κλασματικές Διαφορικές Εξισώσεις) και μελετάμε τις ιδιότητες συστημάτων κλειστού βρόχου παρουσία κλασματικών ρυθμιστών. Εξηγούμε τη χρησιμότητα της μοντελοποίησης με Κλασματικές Εξισώσεις φαρμακοκινητικών συστημάτων. Εφαρμόζουμε έναν κλασματικό ρυθμιστή τύπου PID σε ένα παράδειγμα της βιβλιογραφίας και παρουσιάζουμε τα δυναμικά του χαρακτηριστικά στα πεδία του χρόνου και της συχνότητας.

Στο Κεφάλαιο 6 αναπτύσσουμε κατάλληλη θεωρία για συστήματα με δειγματοληψία ώστε να εγγυηθούμε την ικανοποίηση των περιορισμών κατά την χρονική περίοδο μεταξύ των στιγμών δειγματοληψίας (διαδειγματική περίοδος, intersampling period) και διαμορφώνουμε το σχετικό πρόβλημα προβλεπτικού ελέγχου για το οποίο αποδεικνύουμε ιδιότητες ασυμπτωτικής ευστάθειας στο συνεχή χρόνο. Τα αποτελέσματα αυτού του Κεφαλαίου επιτρέπουν το σχεδιασμό και την υλοποίηση προβλεπτικών ελεγκτών – οι οποίοι σχεδιάζονται να λειτουργούν στο διακριτό χρόνο – παρέχοντας μια σύνδεση με το πραγματικό σύστημα συνεχούς χρόνου. Η Θεώρηση αυτή επιτρέπει τη χρήση προβλεπτικών ελεγκτών – ακόμη και με μεγάλη περίοδο δειγματοληψίας – σε περιπτώσεις χορήγησης φαρμάκου όπου η παραβίαση των περιορισμών ασφαλείας μπορεί να έχει πολύ σοβαρές συνέπειες στην υγεία του ασθενούς.

Στο Κεφάλαιο 7 μελετάμε τα Κρουστικά Δυναμικά Συστήματα – συστήματα των οποίων οι τροχιές στον συνεχή χρόνο εμφανίζουν ασυνέχειες. Περιγράφουμε μια εντελώς νέα Θεωρία στην οποία το αναλλοίωτο και η ευστάθεια των τροχιών μελετάται ως προς κυρτά σύνολα και όχι ως προς σημεία ισορροπίας ή περιοδικές τροχιές. Με βάση τις νέες έννοιες που εισάγουμε διαμορφώνουμε ένα πρόβλημα προβλεπτικού ελέγχου υπό περιορισμούς για το οποίο αποδεικνύουμε ιδιότητες ευστάθειας.

Τέλος, στο Κεφάλαιο 8 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από το Ευρωπαϊκό ερευνητικό πρόγραμμα OpenTox στο οποίο αναπτύχθηκε ένα καταναμημένο υπολογιστικό δίκτυο για την ανάπτυξη μοντέλων που συσχετίζουν τη μοριακή δομή

χημικών ουσιών με τις βιολογικές τους ιδιότητες. Εξηγείται η τοπολογία του δικτύου και οι υπολογιστικές του δυνατότητες.

Κεφάλαιο 2

Μαθηματικά Εργαλεία

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζουμε μερικά βασικά μαθηματικά εργαλεία ώστε η διατριβή να είναι κατά το δυνατόν αυτοτελής και οι μαθηματικές έννοιες που χρησιμοποιούνται στη συνέχεια να είναι με σαφήνεια διατυπωμένες.

2.1 Στοιχεία Θεωρίας Συνόλων

Στην ενότητα αυτή δίνουμε βασικούς ορισμούς της Θεωρίας Συνόλων όπως αυτή του υποσυνόλου, της τομής και της ένωσης. Σε διανυσματικούς χώρους ορίζουμε την πράξη της πρόσθεσης συνόλων και του βαθμωτού πολλαπλασιασμού αριθμού με σύνολο. Ορίζουμε το καρτεσιανό γινόμενο συνόλων και το δυναμοσύνολο. Ορίζονται ακόμα οι έννοιες της εικόνας και της αντίστροφης εικόνας συνόλων μέσω απεικονίσεων και περιγράφονται οι πιο βασικές ιδιότητές τους. Η ανασκόπηση είναι αρκετά συνοπτική έτσι οι αναγνώστες παραπέμπονται στο [37] για μια πιο λεπτομερή παρουσίαση.

Τα σύνολα είναι τα πιο θεμελιώδη αντικείμενα μελέτης των Μαθηματικών. Η θεμελίωση της Θεωρίας συνόλων έγινε με την διατύπωση των αξιωμάτων Cantor και στη συνέχεια με τη συνολοθεωρία Zermelo-Fraenkel. Χρησιμοποιώντας τα λόγια του ίδιου του Georg Cantor:

Ένα σύνολο είναι μια συνάθροιση σε ένα όλον, καλώς ορισμένων και διακριτών αντικειμένων της αντίληψής μας και της διανοίας μας – τα οποία καλούνται στοιχεία του συνόλου.

Η συμμετοχή ενός στοιχείου x σε ένα σύνολο A συμβολίζεται με $x \in A$. Αξιοματικά, κάθε x είτε είναι ($x \in A$) είτε δεν είναι ($x \notin A$) στοιχείο του A και υπάρχει ένα σύνολο που δεν περιέχει στοιχεία και καλείται κενό σύνολο και συμβολίζεται με \emptyset . Ένα σύνολο A λέμε ότι είναι υποσύνολο ενός συνόλου B αν $x \in B$ όταν $x \in A$. Δυο σύνολα A και B λέμε ότι είναι ίσα αν $A \subseteq B$ και $B \subseteq A$. Το σύνολο των στοιχείων που δεν ανήκουν στο σύνολο A καλείται συμπλήρωμα του A και συμβολίζεται με $A^c := \{x : x \notin A\}$. Συνήθως το συμπλήρωμα λαμβάνεται σχετικά με κάποιο μεγαλύτερο σύνολο \mathcal{X} (δηλαδή $A \subseteq \mathcal{X}$) και ορίζεται ως $A^c := \{x \in \mathcal{X} : x \notin A\}$. Αν το \mathcal{X} είναι ένα μη κενό σύνολο και $A, B \subseteq \mathcal{X}$, τότε ορίζουμε την ένωση των A και B ως $A \cup B = \{x \in \mathcal{X} : x \in A \text{ ή } x \in B\}$. Αντίστοιχα, ορίζουμε την τομή των A και B ως $A \cap B = \{x \in \mathcal{X} : x \in A \text{ και } x \in B\}$. Δυο σύνολα $A, B \subseteq \mathcal{X}$ λέμε ότι είναι ξένα μεταξύ τους αν $A \cap B = \emptyset$.

Ορίζουμε το καρτεσιανό γινόμενο των A και B ως $A \times B = \{(a, b) : a \in A, b \in B\}$. Η συλλογή όλων των υποσυνόλων του ενός συνόλου A καλείται δυναμοσύνολο του A και συμβολίζεται ως $2^A := \{S : S \subseteq A\}$ ή $\mathcal{P}(A)$. Αν $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ είναι μια απεικόνιση, τότε για κάθε $A \subseteq \mathcal{X}$ ορίζουμε την εικόνα του A μέσω της f ως $f(A) = \{y \in \mathcal{Y} : \exists a \in A : y = f(a)\}$. Για κάθε $B \subseteq \mathcal{Y}$ ορίζουμε την αντίστροφη εικόνα του B μέσω της f ως $f^{-1}(B) = \{x \in \mathcal{X} : f(x) \in B\}$. Αν A και B είναι δυο υποσύνολα ενός διανυσματικού χώρου $(\mathcal{X}, +, \cdot)$ πάνω σε ένα σώμα F , τότε ορίζουμε το άθροισμα των A και B ως την εικόνα του ζεύγους $(A, B) \in 2^{\mathcal{X} \times \mathcal{X}}$ μέσω της πράξης $+: \mathcal{X} \times \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{X}$ - δηλαδή $A + B = +(A, B) = \{z \in \mathcal{X} : \exists a \in A, \exists b \in B : z = a + b\}$. Για $\lambda \in F$ και $A \subseteq \mathcal{X}$ ορίζουμε το βαθμωτό γινόμενο $\lambda \cdot A$ ως την εικόνα του ζεύγους $(\lambda, A) \in 2^{F \times \mathcal{X}}$ μέσω της πράξης $\cdot : F \times \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{X}$ - είναι δηλαδή $\lambda \cdot A = \cdot(\lambda, A) = \{z \in \mathcal{X} : \exists a \in A : z = \lambda a\}$.

Αν $C \subset \mathcal{X} \times \mathcal{Y}$, τότε ορίζουμε την προβολή του C στο \mathcal{X} ως το σύνολο:

$$\text{proj}_{\mathcal{X}} C := \{x \in \mathcal{X} : \exists y \in \mathcal{Y} : (x, y) \in C\} \quad (2.1)$$

είναι δηλαδή η εικόνα του C μέσω της απεικόνισης:

$$\pi_{\mathcal{X}} : \mathcal{X} \times \mathcal{Y} \ni (x, y) \mapsto \pi_{\mathcal{X}}(x, y) := x \in \mathcal{X} \quad (2.2)$$

ή συμβολικά $\text{proj}_{\mathcal{X}} C = \pi_{\mathcal{X}}(C)$.

Η αντίστροφη εικόνα που ορίσαμε ανωτέρω κατέχει ορισμένες ιδιαίτερα βολικές ιδιότητες που συνοψίζονται στα εξής σημεία:

Πρόταση 1 (Ιδιότητες Αντίστροφης Εικόνας). Έστω $\mathcal{X}, \mathcal{Y} \neq \emptyset$ και $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$. Τότε

1. $A \subseteq B \subseteq \mathcal{Y} \Rightarrow f^{-1}(A) \subseteq f^{-1}(B)$,

2. Αν $B \subseteq \mathcal{Y}$, τότε $A \subseteq f^{-1}(B) \Rightarrow f(A) \subseteq B$
3. $f^{-1}(A \cap B) = f^{-1}(A) \cap f^{-1}(B)$ για κάθε $A, B \subseteq \mathcal{Y}$ και
4. $f^{-1}(A \cup B) = f^{-1}(A) \cup f^{-1}(B)$ για κάθε $A, B \subseteq \mathcal{Y}$

Ωστόσο, δεν ισχύουν όλες οι αντίστοιχες ιδιότητες για την εικόνα ενός συνόλου μέσω μιας συνάρτησης. Αντ' αυτών, έχουμε:

Πρόταση 2 (Ιδιότητες Εικόνας). Έστω $\mathcal{X}, \mathcal{Y} \neq \emptyset$ και $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$. Τότε

1. $A \subseteq B \subseteq \mathcal{Y} \Rightarrow f(A) \subseteq f(B)$,
2. $f(A \cap B) \subseteq f(A) \cap f(B)$ για κάθε $A, B \subseteq \mathcal{X}$ και
3. $f(A \cup B) = f(A) \cup f(B)$ για κάθε $A, B \subseteq \mathcal{X}$

Σε όλη την έκταση της διατριβής συμβολίζουμε με $\mathbb{R}, \mathbb{N}, \mathbb{R}^n, M_{m \times n}(F), \mathbb{S}_+^n$, και \mathbb{S}_{++}^n το σώμα των πραγματικών αριθμών, το σύνολο των μη-αρνητικών ακεραίων, το σύνολο των διανυσμάτων-στήλη διάστασης n , το σύνολο των m επί n πινάκων με στοιχεία από το σώμα F , το σύνολο των συμμετρικών θετικά ημιορισμένων και θετικά ορισμένων πινάκων διαστάσεων n επί n , αντίστοιχα. Το σύνολο των n επί n τετραγωνικών πινάκων συμβολίζεται με $M_n(F)$ για απλότητα και όταν το F παραλείπεται αφήνεται να εννοηθεί ότι πρόκειται για το σύνολο των πραγματικών αριθμών. Ακόμα, χρησιμοποιείται ο συμβολισμός $\overline{\mathbb{R}}$ για να αναφερθούμε στο επεκτεταμένο σύνολο των πραγματικών αριθμών, δηλαδή $\overline{\mathbb{R}} = \mathbb{R} \cup \{\pm\infty\}$. Για μη αρνητικούς ακεραίους $k_1 \leq k_2$ το πεπερασμένο σύνολο $\{k_1, \dots, k_2\}$ συμβολίζεται συμπαγώς ως $\mathbb{N}_{[k_1, k_2]}$. Το άπειρο σύνολο των ακεραίων που είναι μεγαλύτεροι του k_1 συμβολίζεται με $\mathbb{N}_{\geq k_1}$. Αν $k_1 = 0$ γράφουμε απλά \mathbb{N}_{k_2} για να συμβολίσουμε το σύνολο $\mathbb{N}_{[0, k_2]}$.

2.2 Τοπολογία

2.2.1 Τοπολογίες & Σύγκλιση

Τοπολογία είναι μια κλάση υποσυνόλων ενός συνόλου \mathcal{X} που ορίζει τα ανοικτά σύνολα. Τα ανοικτά σύνολα με τη σειρά τους περιγράφουν όπως θα δούμε στη συνέχεια τις συγχλίσεις στο χώρο αυτό και άρα είναι κεντρικής σημασίας. Μια πιο διεξοδική ματιά στην Τοπολογία παρέχεται στο Κεφάλαιο 3 του κλασικού βιβλίου των Kolmogorov και Fomin [37] αλλά και στο εφ' όλης της ύλης βιβλίο του Nicolas Bourbaki ¹ [38].

¹Ο Nicolas Bourbaki είναι μη υπαρκτό πρόσωπο. Είναι το ψευδώνυμο που χρησιμοποίησε μια ομάδα μαθηματικών – κυρίως Γάλλων – υπό το οποίο εξέδωσαν σειρά βιβλίων με σκοπό την αυστηρή

Ορισμός 1 (Τοπολογία). Έστω \mathcal{X} ένα σύνολο και τ μια οικογένεια υποσυνόλων του \mathcal{X} . Η τ είναι τοπολογία στο \mathcal{X} αν:

1. $\mathcal{X}, \emptyset \in \tau$,
2. $A_1 \cap A_2 \in \tau$ για κάθε $A_1, A_2 \in \tau$ και
3. Αν $\{A_i\}_{i \in \mathbb{I}} \subseteq \tau$, όπου \mathbb{I} είναι ένα αυθαίρετο σύνολο δεικτών, τότε $\bigcup_{i \in \mathbb{I}} A_i \in \tau$

Δηλαδή, μια τοπολογία είναι κλειστή ως προς τις πεπερασμένες τομές και τις αυθαίρετες ενώσεις. Τα στοιχεία μιας τοπολογίας καλούνται *ανοιχτά σύνολα*. Αν $A \in \tau$, τότε το σύνολο A^c (το συμπλήρωμα του A) λέγεται *κλειστό*. Ένα σύνολο μπορεί να είναι ταυτόχρονα ανοιχτό και κλειστό όπως είναι για παράδειγμα τα σύνολα \mathcal{X} και \emptyset . Επίσης είναι πιθανό να υπάρχουν σύνολα που δεν είναι ούτε ανοιχτά ούτε κλειστά. Όπως εύκολα προκύπτει από τον ορισμό, πεπερασμένες ενώσεις και αυθαίρετες τομές κλειστών συνόλων είναι κλειστά σύνολα.

Ένα σύνολο \mathcal{X} εφοδιασμένο με μια τοπολογία λέγεται *τοπολογικός χώρος* και συμβολίζεται ως το ζεύγος (\mathcal{X}, τ) . Αν $x \in \mathcal{X}$ τότε κάθε $V \in \tau$ με $V \ni x$ λέγεται γειτονιά του x . Στη συνέχεια οι γειτονιές ενός $x \in \mathcal{X}$ συμβολίζονται ως:

$$\mathcal{U}(x) := \{V \in \tau \mid x \in V\} \quad (2.3)$$

Αν (\mathcal{X}, τ) είναι ένα τοπολογικός χώρος και $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{X}$, τότε η τ επάγει στον \mathcal{Y} μια τοπολογία $\tau_{\mathcal{Y}}$ που λέγεται *σχετική τοπολογία* ή *τοπολογία υποχώρου*. Αυτή ορίζεται ως

$$\tau_{\mathcal{Y}} := \{U \cap \mathcal{Y} \mid U \in \tau\}$$

και μπορούμε εύκολα να διαπιστώσουμε (με βάση τον ορισμό) ότι η $\tau_{\mathcal{Y}}$ είναι τοπολογία στον \mathcal{Y} .

Εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, οι τοπολογικοί χώροι που μελετάμε είναι χώροι Hausdorff:

Ορισμός 2 (Χώρος Hausdorff). Ένας τοπολογικός χώρος (\mathcal{X}, τ) λέγεται *χώρος Hausdorff* αν για κάθε $x, y \in \mathcal{X}$ υπάρχουν V_x και V_y , ανοιχτά σύνολα και ξένα μεταξύ τους, ώστε $x \in V_x$ και $y \in V_y$.

†μεμλίωση των μαθηματικών. Μερικά μέλη της ομάδας ήταν οι Henri Cartan, Claude Chevalley, Jean Coulomb, Jean Delsarte, Jean Dieudonné, Charles Ehresmann, René de Possel, Szelem Mandelbrojt και André Weil. Οι προσπάθειές τους αρχίζουν το 1935 και το κύριο έργο τους ολοκληρώνεται το 1983 με την έκδοση του ένατου τόμου τους με θέμα τη Φασματική Θεωρία.

Για παράδειγμα, κάθε μετρικός χώρος είναι χώρος Hausdorff. Σε ότι ακολουθεί, κάθε τοπολογικός χώρος θεωρούμε ότι είναι χώρος Hausdorff.

Για κάθε $A \subseteq \mathcal{X}$ υπάρχει το μικρότερο κλειστό υπερσύνολό του που καλείται *κλειστότητα* του A .

Ορισμός 3 (Κλειστότητα). Έστω $A \subseteq \mathcal{X}$ όπου (\mathcal{X}, τ) ένας τοπολογικός χώρος. Τότε το σύνολο:

$$\text{cl } A := \bigcap \{F : A \subseteq F, F^c \in \tau\} \quad (2.4)$$

καλείται *κλειστότητα* του A .

Η κλειστότητα είναι κλειστό σύνολο. Αν το A είναι κλειστό, τότε $\text{cl } A = A$ και αντίστροφα. Για κάθε $A \subseteq \mathcal{X}$, ισχύει $A \subseteq \text{cl } A$. Ακόμη ισχύει $\text{cl } \text{cl } A = \text{cl } A$.

Πρόταση 3 (Χαρακτηρισμός της κλειστότητας). Η κλειστότητα ενός συνόλου μπορεί να εκφραστεί σε όρους γειτονιών ως

$$\text{cl } C = \{x \in \mathcal{X} : \forall V \in \mathcal{U}(x), V \cap C \neq \emptyset\}$$

αλλά και με χρήση της έννοιας της σύγκλισης ως

$$\text{cl } C = \{x \in \mathcal{X} : \exists \langle x_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}, x_\nu \in C, x_\nu \rightarrow x\}$$

Οι τοπολογικοί χώροι είναι γενικεύσεις των *μετρικών χώρων*. Έστω \mathcal{X} ένα μη κενό σύνολο.

Ορισμός 4 (Μετρική). Μια απεικόνιση $d : \mathcal{X} \times \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}^+$ λέγεται *μετρική* στον χώρο \mathcal{X} αν:

1. $d(x, y) = d(y, x)$ για κάθε $x, y \in \mathcal{X}$,
2. $d(x, x) = 0$ για κάθε $x \in \mathcal{X}$ και
3. $d(x, y) \leq d(x, z) + d(z, y)$

Το ζεύγος (\mathcal{X}, d) λέγεται *μετρικός χώρος*. Μια μετρική χρησιμοποιείται για την μέτρηση της απόστασης μεταξύ σημείων του χώρου. Κατ' επέκταση, ορίζουμε την απόσταση σημείου από σύνολο ως εξής:

$$d : \mathcal{X} \times 2^{\mathcal{X}} \ni (x, C) \mapsto d(x, C) := \inf_{y \in C} d(x, y) \in \mathbb{R}^+ \quad (2.5)$$

Η απόσταση σημείου από σύνολο περιγράφει την κλειστότητα του συνόλου αυτού μέσω της ακόλουθης πρότασης:

Πρόταση 4 (Κλειστότητα σε Μετρικούς Χώρους). Έστω (\mathcal{X}, d) ένας μετρικός χώρος και $C \subseteq \mathcal{X}$. Τα επόμενα είναι ισοδύναμα:

1. $d(x, C) = 0$
2. $x \in \text{cl} C$

Οι χώροι με νόρμα που θα ορίσουμε στη συνέχεια είναι χώροι πιο πλούσιοι σε ιδιότητες από τους μετρικούς χώρους. Κάθε χώρος με νόρμα είναι και ένας μετρικός χώρος χωρίς αυτό να συνεπάγεται το αντίστροφο. Μια επιπλέον απαίτηση ωστόσο είναι ότι οι χώροι με νόρμα είναι διανυσματικοί χώροι ενώ μια τέτοια απαίτηση δεν είναι αναγκαία στους τοπολογικούς ή τους μετρικούς χώρους.

Ορισμός 5 (Νόρμα). Έστω $(\mathcal{X}, +, \cdot)$ ένας διανυσματικός χώρος πάνω στο σώμα των πραγματικών αριθμών. Ονομάζουμε νόρμα στο \mathcal{X} κάθε απεικόνιση $\|\cdot\| : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}^+$ που έχει τις εξής ιδιότητες:

1. $\|x\| = 0$ αν και μόνο αν $x = 0$,
2. $\|\alpha x\| = |\alpha| \cdot \|x\|$ για κάθε $\alpha \in \mathbb{R}$ και $x \in \mathcal{X}$
3. $\|x + y\| \leq \|x\| + \|y\|$ για κάθε $x, y \in \mathcal{X}$.

Μια νόρμα επάγει την απεικόνιση:

$$d : \mathcal{X} \times \mathcal{X} \ni (x, y) \mapsto d(x, y) := \|x - y\| \in \mathbb{R}^+ \quad (2.6)$$

η οποία μπορεί εύκολα να διαπιστωθεί ότι είναι μετρική στον \mathcal{X} . Μπάλα μιας νόρμας $\|\cdot\|$ ακτίνας $\rho \geq 0$ και κέντρου $x_0 \in \mathcal{X}$ καλείται το σύνολο $\mathcal{B}(x_0, \rho) := \{x : \|x - x_0\| < \rho\}$. Οι μπάλες κέντρου 0 συμβολίζονται με $\mathcal{B}(\rho) \equiv \mathcal{B}(0, \rho)$ και παρατηρούμε ότι $\mathcal{B}(x_0, \rho) = x_0 + \mathcal{B}(\rho)$. Η μοναδιαία μπάλα του \mathcal{X} με κέντρο το 0 συμβολίζεται με $\mathcal{B}_{\mathcal{X}}$. Η νόρμα στον \mathcal{X} ορίζει μια τοπολογία η οποία είναι η μικρότερη τοπολογία που περιέχει τις μπάλες $\mathcal{B}(\rho)$ για κάθε $\rho > 0$. Στην τοπολογία αυτή τα ανοιχτά σύνολα έχουν τη μορφή $\bigcup \{\mathcal{B}(x_i, \rho_i)\}_{i \in \mathbb{I}}$. Σε ένα χώρο με νόρμα, ένα σύνολο $F \subseteq \mathcal{X}$ λέγεται φραγμένο αν υπάρχει $M \geq 0$ τέτοιο ώστε $F \subseteq \mathcal{B}(M)$.

Ορίζουμε τέλος το μεγαλύτερο ανοιχτό σύνολο που περιέχεται στο $A \subseteq \mathcal{X}$ ως εξής:

Ορισμός 6 (Εσωτερικό). Έστω A ένα σύνολο στο χώρο (\mathcal{X}, τ) . Το σύνολο:

$$\text{int } A := \bigcup \{U \in \tau; U \subseteq A\} \quad (2.7)$$

ονομάζεται εσωτερικό του A .

Εκ κατασκευής το $\text{int } A$ είναι ανοιχτό για κάθε A . Το A είναι ανοιχτό αν και μόνο αν $\text{int } A = A$. Ακόμη, $\text{int int } A = \text{int } A$. Ισχύει τέλος η διάταξη $\text{int } A \subseteq A \subseteq \text{cl } A$. Το σύνολο $\text{bnd } A := \text{cl } A \setminus \text{int } A$ ονομάζεται *σύνορο* του A .

Όπως ήδη αναφέραμε, η τοπολογία σε ένα χώρο περιγράφει τις συγκλίσεις ακολουθιών στο χώρο αυτό και μάλιστα με έναν πολύ πιο γενικό τρόπο από αυτόν που έχουμε σε μετρικούς χώρους. Ας δώσουμε όμως πρώτα τον ορισμό της σύγκλισης μιας ακολουθίας με την έννοια της τοπολογίας:

Ορισμός 7 (Σύγκλιση σε Τοπολογικούς Χώρους). Έστω $\{x_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία στοιχείων στο χώρο (\mathcal{X}, τ) και $x \in \mathcal{X}$. Η $\{x_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ λέμε ότι *συγκλίνει* στο x – με την έννοια της τοπολογίας τ – αν για κάθε V γειτονιά του x , υπάρχει $\nu_0 \in \mathbb{N}$ έτσι ώστε $x_\nu \in V$ για κάθε $\nu \geq \nu_0$.

2.2.2 Συμπάγεια

Η συμπάγεια είναι ιδιότητα σπουδαίας σημασίας στους τοπολογικούς χώρους καθώς διευκολύνει τη μελέτη της σύγκλισης. Τα περισσότερα Θεωρήματα σταθερού σημείου απαιτούν την προϋπόθεση της συμπάγειας. Δίνουμε αρχικά τον ορισμό του καλύμματος ενός συνόλου:

Ορισμός 8 (Κάλυμμα). Έστω C σύνολο. Μια *οικογένεια συνόλων* $\mathcal{V} = \{V_i\}_{i \in \mathbb{I}}$ λέγεται *κάλυμμα* του C αν $\bigcup \mathcal{V} \supseteq C$. Ένα κάλυμμα λέγεται *ανοιχτό* αν η \mathcal{V} αποτελείται μόνο από ανοιχτά σύνολα. Λέμε ότι ένα κάλυμμα είναι *πεπερασμένο* αν αποτελείται από πεπερασμένο αριθμό συνόλων. Αν $\mathbb{J} \subseteq \mathbb{I}$, τότε η οικογένεια $\mathcal{V}' = \{V_j\}_{j \in \mathbb{J}}$ με $\bigcap \mathcal{V}' \supseteq C$ λέμε ότι είναι *υποκάλυμμα* της \mathcal{V} .

Δίνουμε τώρα τον ορισμό των συμπαγών συνόλων:

Ορισμός 9 (Συμπαγές). Ένα σύνολο C σε ένα τοπολογικό χώρο (\mathcal{X}, τ) λέγεται *συμπαγές* αν κάθε ανοιχτό κάλυμμά του (κάλυμμα από αποτελούμενο από ανοιχτά σύνολα) έχει πεπερασμένο υποκάλυμμα.

Θεώρημα 1 (Περιγραφή συμπάγειας). Έστω (\mathcal{X}, τ) ένας τοπολογικός χώρος. Τότε:

1. Κάθε συμπαγές σύνολο είναι κλειστό
2. Αν $K \subseteq \mathcal{X}$ είναι συμπαγές και $F \subseteq \mathcal{X}$ κλειστό, τότε το F είναι συμπαγές.
3. Ένα $K \subseteq \mathcal{X}$ είναι συμπαγές αν και μόνο αν κάθε ακολουθία στο K έχει συγκλίνουσα υπακολουθία.

Ειδικότερα, η τρίτη πρόταση είναι μείζονος σημασίας για την κατανόηση των συμπαγών συνόλων. Σε κάποιους χώρους με νόρμα μπορεί κανείς να ταυτίσει τα συμπαγή σύνολα με αυτά που είναι κλειστά και φραγμένα. Στην περίπτωση αυτή λέμε ότι ο χώρος έχει την ιδιότητα *Heine-Borel*. Τέτοιες είναι για παράδειγμα οι περιπτώσεις των χώρων $(\mathbb{R}, |\cdot|)$ (ο χώρος των πραγματικών αριθμών με την απόλυτη τιμή), $(\mathbb{R}^n, \|\cdot\|_2)$ (ο ευκλείδειος χώρος με τη νόρμα-2) και άλλων.

2.2.3 Συνέχεια

Ορίζουμε την έννοια της συνέχειας σε τοπολογικούς χώρους. Ο ορισμός αυτός επάγει την έννοια της συνέχειας σε χώρους με νόρμα (και ταυτίζεται στην περίπτωση αυτή με τον κλασικό ορισμό δ - ϵ) και η χρήση του αποδεικνύεται πολλές φορές απλοποιητική.

Ορισμός 10 (Συνέχεια σε χώρους με νόρμα). Έστω $(\mathcal{X}, \|\cdot\|_{\mathcal{X}})$ και $(\mathcal{Y}, \|\cdot\|_{\mathcal{Y}})$ χώροι με νόρμα και $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ μια απεικόνιση. Η f λέμε ότι είναι συνεχής στο x_0 αν για κάθε $\epsilon > 0$ υπάρχει $\delta = \delta(\epsilon) > 0$ έτσι ώστε $f(x) \in \mathcal{B}(f(x_0), \epsilon)$ για κάθε $x \in \mathcal{B}(x_0, \delta)$. Αν η f είναι συνεχής σε κάθε $x_0 \in \mathcal{X}$, τότε λέμε ότι είναι συνεχής στο \mathcal{X} .

Σε ένα τοπολογικό χώρο διατυπώνουμε τον ακόλουθο ορισμό:

Ορισμός 11 (Συνέχεια σε τοπολογικούς χώρους). Έστω $(\mathcal{X}, \tau_{\mathcal{X}})$ και $(\mathcal{Y}, \tau_{\mathcal{Y}})$ δυο τοπολογικοί χώροι και $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ μια απεικόνιση. Έστω $x_0 \in \mathcal{X}$. Η f λέμε ότι είναι συνεχής στο x_0 αν για κάθε V , γειτονιά του $f(x_0)$, το σύνολο $f^{-1}(V)$ είναι γειτονιά του x_0 . Αν για κάθε $V \in \tau_{\mathcal{Y}}$, ισχύει $f^{-1}(V) \in \tau_{\mathcal{X}}$, τότε λέμε ότι η f είναι συνεχής.

Δηλαδή, μια συνάρτηση $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ είναι συνεχής αν αντιστρέφει τα ανοιχτά σύνολα σε ανοιχτά. Επίσης, κάθε συνεχής συνάρτηση f αντιστρέφει και τα κλειστά σύνολα σε κλειστά.

Θεώρημα 2 (Συνεχής εικόνα συμπαγούς). Έστω $(\mathcal{X}, \tau_{\mathcal{X}})$ και $(\mathcal{Y}, \tau_{\mathcal{Y}})$ δυο τοπολογικοί χώροι, $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ μια συνεχής απεικόνιση και $K \subseteq \mathcal{X}$ συμπαγές. Τότε το $f(K)$ είναι συμπαγές.

Η συνέχεια είναι σημαντική διότι ‘μεταφέρει τη σύγκλιση’ – δηλαδή αν $\{x_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι μια ακολουθία στον $(\mathcal{X}, \tau_{\mathcal{X}})$ η οποία συγκλίνει ως προς $\tau_{\mathcal{X}}$ στο $x \in \mathcal{X}$ και $f : (\mathcal{X}, \tau_{\mathcal{X}}) \rightarrow (\mathcal{Y}, \tau_{\mathcal{Y}})$ είναι μια συνεχής απεικόνιση, τότε η ακολουθία $\{T(x_\nu)\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ συγκλίνει ως προς την $\tau_{\mathcal{Y}}$ στο $T(x) \in \mathcal{Y}$. Είναι εύκολο να διαπιστώσουμε ότι αν $f, g : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ είναι συνεχείς συναρτήσεις τότε οι συναρτήσεις $f + g$ και $f \cdot g$ (που ορίζονται ως $(f + g)(x) := f(x) + g(x)$ και $(f \cdot g)(x) := f(x) \cdot g(x)$) είναι επίσης συνεχείς. Επίσης αν $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ και $g : \mathcal{Y} \rightarrow \mathcal{Z}$ είναι συνεχείς, τότε η $f \circ g : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Z}$ που ορίζεται ως $(f \circ g)(x) := g(f(x))$ είναι επίσης συνεχής.

2.3 Μέτρο

Το μέτρο βρίσκεται στις ρίζες των περισσότερων κλάδων των σύγχρονων μαθηματικών όπως είναι η Θεωρία Πιθανοτήτων, η Συναρτησιακή Ανάλυση και οι Διαφορικές Εξισώσεις. Η έννοια του μέτρου γενικεύει την έννοια του μήκους ευθυγράμμων τμημάτων στο επίπεδο και του όγκου στον τρισδιάστατο χώρο. Έτσι, περιμένουμε το μέτρο ενός διαστήματος του \mathbb{R} της μορφής $[a, b]$ με $a \leq b$ να είναι ίσο με $|b - a|$ ενώ κατ'επέκταση το μέτρο του \mathbb{R} περιμένουμε να είναι $+\infty$. Ανάλογα, περιμένουμε το μέτρο του κυκλικού δίσκου $\{x \in \mathbb{R}^2 : \|x\| \leq 1\}$ να είναι ίσο με π^2 , ενώ πιο γενικά το μέτρο της n -διάστασης μπάλας $\mathcal{B}(0, 1)$ θα είναι $\frac{\pi^{\frac{n}{2}}}{\Gamma(\frac{n}{2}+1)}$.

Στην ενότητα αυτή δίνουμε μερικά πολύ βασικά στοιχεία από τη Θεωρία Μέτρου αρχίζοντας με τον ορισμό των σ -Άλγεβρών και ιδιαίτερα της σ -Άλγεβρας των συνόλων Borel. Οι σ -Άλγεβρες είναι κλάσεις υποσυνόλων ενός συνόλου πάνω στις οποίες ορίζεται το κάθε μέτρο (υπάρχουν μη-μετρήσιμα σύνολα). Κατόπιν, δίνουμε τον ορισμό ενός από τα πιο σημαντικά μέτρα, του μέτρου Lebesgue και σκιαγραφούμε τις βασικές του ιδιότητες.

Για περισσότερα αποτελέσματα πάνω στη Θεωρία Μέτρου ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει στο εκπληκτικό βιβλίο των Κουμουλλή και Νεγρεπόντη [39] αλλά και στο ιδιαίτερα περιεκτικό βιβλίο του Bogachev [40].

Ορισμός 12 (σ -Άλγεβρα). *Μια οικογένεια \mathcal{A} υποσυνόλων ενός μη κενού συνόλου \mathcal{X} λέγεται σ -άλγεβρα στο \mathcal{X} αν:*

1. $\mathcal{X} \in \mathcal{A}$,
2. $A^c \in \mathcal{A}$ όταν $A \in \mathcal{A}$ και
3. Αν $A_\nu \in \mathcal{A}$ για κάθε $\nu \in \mathbb{N}$, τότε $\bigcup_{\nu \in \mathbb{N}} A_\nu \in \mathcal{A}$.

Ένα σύνολο \mathcal{X} εφοδιασμένο με μια σ -άλγεβρα \mathcal{A} ονομάζεται μετρήσιμος χώρος και συμβολίζεται με $(\mathcal{X}, \mathcal{A})$. Είναι συχνά χρήσιμο να διασφαλίσουμε ότι μια σ -άλγεβρα περιλαμβάνει ορισμένα υποσύνολα του \mathcal{X} της αρεσκείας μας αλλά όχι περισσότερα από αυτά που απαιτούνται. Η επόμενη πρόταση εγγυάται ότι αυτό είναι σε κάθε περίπτωση εφικτό:

Πρόταση 5 (Υπαρξη Ελάχιστης σ -Άλγεβρας). *Αν Γ είναι οικογένεια υποσυνόλων του \mathcal{X} , τότε υπάρχει η ελάχιστη σ -Άλγεβρα \mathcal{A} που περιλαμβάνει την Γ . Σημειώνουμε την οικογένεια αυτή με $\sigma(\Gamma)$.*

Αν ο \mathcal{X} είναι εφοδιασμένος με μια τοπολογία τ , τότε η σ -άλγεβρα που παράγεται από την τ , δηλαδή η $\sigma(\tau)$, είναι γνωστή ως σ -άλγεβρα των συνόλων Borel του \mathcal{X} . Στο σημείο αυτό δίνουμε τον ορισμό του μέτρου:

Ορισμός 13 (Μέτρο). Έστω $(\mathcal{X}, \mathcal{A})$ ένας μετρήσιμος χώρος. Μια απεικόνιση $\mu : \mathcal{A} \rightarrow [0, \infty]$ λέγεται μέτρο αν ισχύουν:

1. $\mu(\emptyset) = 0$ και
2. $\mu\left(\bigcup_{\nu \in \mathbb{N}} A_\nu\right) = \sum_{\nu \in \mathbb{N}} \mu(A_\nu)$, όταν η ακολουθία $\{A_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ αποτελείται από ανά δυο ξένα μεταξύ τους σύνολα.

Η τριάδα $(\mathcal{X}, \mathcal{A}, \mu)$ λέγεται χώρος μέτρου.

Η μεγαλύτερη τιμή που λαμβάνει ένα μέτρο στα σύνολα της \mathcal{A} είναι το $\mu(\mathcal{X})$. Ένα μέτρο μ λέγεται πεπερασμένο αν $\mu(\mathcal{X}) < \infty$. Το μ λέμε ότι είναι σ-πεπερασμένο αν υπάρχει ακολουθία συνόλων $\{A_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ τέτοια ώστε $\bigcup_{\nu \in \mathbb{N}} A_\nu = \mathcal{X}$ και $\mu(A_\nu) < \infty$.

Είναι άμεσο ότι αν $\mu(N) = 0$ για κάποιο $N \in \mathcal{A}$, τότε για κάθε άλλο $N' \subseteq N$ είναι $\mu(N') = 0$. Ωστόσο μπορεί να υπάρχουν υποσύνολα του N που δεν είναι στην \mathcal{A} . Μπορούμε ωστόσο να επεκτείνουμε το μέτρο μ σε μια μεγαλύτερη οικογένεια υποσυνόλων του \mathcal{X} που να περιέχει όλα τα υποσύνολα των συνόλων μηδενικού μέτρου. Ένα χώρος μέτρου $(\mathcal{X}, \mathcal{A}, \mu)$ στον οποίο για κάθε $A \subseteq \mathcal{A}$ με $\mu(A) = 0$ ισχύει $2^A \subseteq \mathcal{A}$ λέγεται πλήρης χώρος μέτρου. Ορίζουμε την πλήρωση της \mathcal{A} ως προς μ ως την οικογένεια \mathcal{A}_μ των συνόλων $A \subseteq \mathcal{X}$ για τα οποία υπάρχουν σύνολα $B_1, B_2 \in \mathcal{A}$ ώστε $B_1 \subseteq A \subseteq B_2$ και $\mu(B_2 \setminus B_1) = 0$.

Έστω $P(x)$ μια λογική πρόταση με μεταβλητή $x \in \mathcal{X}$ (δηλαδή για κάθε x η $P(x)$ είναι είτε αληθής είτε ψευδής). Έστω μ ένα πλήρες μέτρο στον χώρο \mathcal{X} . Λέμε ότι η $P(x)$ ισχύει μ -σχεδόν παντού στο $A \subseteq \mathcal{X}$ αν το σύνολο $\{x \mid \neg P(x)\}$ έχει μέτρο 0.

Θα επικεντρωθούμε ειδικότερα σε ένα μέτρο, γνωστό ως το μέτρο Lebesgue το οποίο ορίζεται στα σύνολα Borel του \mathbb{R}^k και για $k = 1$ έχει την ιδιότητα $\lambda([a, b]) = b - a$ για $a \leq b$ και γενικότερα στον \mathbb{R}^k έχει την ιδιότητα $\lambda(I) = v(I)$ για κάθε $I \subseteq \mathbb{R}^n$ της μορφής:

$$I = \prod_{j=1, \dots, k} (a_j, b_j)$$

όπου

$$v(I) := \prod_{j=1, \dots, k} b_j - a_j \tag{2.8}$$

Το μέτρο αυτό ορίζεται ως:

Ορισμός 14 (Μέτρο Lebesgue). Ορίζουμε το μέτρο $\lambda : \mathcal{B}(\mathbb{R}^k) \rightarrow [0, \infty]$, όπου $\mathcal{B}(\mathbb{R})$ η οικογένεια των συνόλων Borel, ως εξής:

$$\lambda(A) := \inf \left\{ \gamma = \sum_{n \in \mathbb{N}} v(I_n) \mid \begin{array}{l} A \subseteq \bigcup_{n \in \mathbb{N}} I_n \\ I_n = \prod_{j=1, \dots, k} (a_j^n, b_j^n) \\ a_j^n \leq b_j^n, n \in \mathbb{N} \end{array} \right\} \quad (2.9)$$

Το μέτρο Lebesgue κατέχει ορισμένες χρήσιμες ιδιότητες οι οποίες συνοψίζονται στην ακόλουθη πρόταση:

Πρόταση 6 (Ιδιότητες Μέτρου Lebesgue). Έστω λ το μέτρο Lebesgue στα $\mathcal{B}(\mathbb{R}^k)$. Τότε:

1. Για κάθε $t \in \mathbb{R}$, $\lambda(\{t\}) = 0$
2. Αν το $A \subseteq \mathbb{R}^k$ είναι αριθμήσιμο, τότε $\lambda(A) = 0$
3. Για κάθε $\varepsilon > 0$, υπάρχει ένα $V \subseteq \mathbb{R}^n$, ανοιχτό και πυκνό ώστε $\lambda(V) < \varepsilon$
4. $\lambda(A) = \sup \{ \lambda(K), K \subseteq A, \text{ συμπαγές} \}$

Ότι είναι για την τοπολογία η συνέχεια είναι για την σ -άλγεβρα η μετρησιμότητα που θα ορίσουμε στη συνέχεια. Οι μετρήσιμες συναρτήσεις παίζουν κεντρικό ρόλο στη Θεωρία Ολοκλήρωσης. Τα σύνολα μιας σ -άλγεβρας \mathcal{A} λέγονται μετρήσιμα σύνολα και παίζουν τον αντίστοιχο ρόλο των ανοιχτών συνόλων στη μελέτη της συνέχειας. Εν ολίγοις:

Ορισμός 15 (Μετρησιμότητα). Έστω $(\mathcal{X}, \mathcal{A})$ ένας μετρήσιμος χώρος. Μια συνάρτηση $f : \mathcal{X} \rightarrow [-\infty, \infty]$ λέγεται μετρήσιμη ως προς \mathcal{A} ή \mathcal{A} -μετρήσιμη, αν για κάθε $\beta \in \mathbb{R}$, $f^{-1}([-\infty, \beta]) \in \mathcal{A}$.

Μια συνάρτηση $f : \mathcal{X} \rightarrow [0, \infty)$ καλείται απλή αν το σύνολο τιμών της είναι πεπερασμένο. Οι απλές συναρτήσεις είναι πάντα μετρήσιμες. Η f μπορεί να γραφεί στη μορφή:

$$f = \sum_{i=1}^n a_i \chi_{A_i} \quad (2.10)$$

όπου χ_{A_i} είναι η χαρακτηριστική συνάρτηση του συνόλου A_i που ορίζεται ως

$$\chi_{A_i}(x) = \begin{cases} 1, & x \in A_i \\ 0, & \text{διαφορετικά} \end{cases} \quad (2.11)$$

Ο αριθμός $\sum_{i=1}^n a_i \mu(A_i)$ ονομάζεται *Ολοκλήρωμα Lebesgue της f ως προς μ* και συμβολίζεται με $\int f d\mu$. Ο ορισμός αυτός επεκτείνεται για μετρήσιμες συναρτήσεις $f : \mathcal{X} \rightarrow [0, \infty)$ ως εξής:

$$\int f d\mu = \sup \left\{ \int s d\mu, s : \text{απλή}, 0 \leq s \leq f \right\} \quad (2.12)$$

Το ολοκλήρωμα Lebesgue για θετικές συναρτήσεις όπως ορίστηκε παραπάνω είναι θετικά ομογενές (δηλαδή για $a \geq 0$, $\int a f d\mu = a \int f d\mu$) και ομομορφισμός ως προς την πρόσθεση (δηλαδή $\int (f + g) d\mu = \int f d\mu + \int g d\mu$). Γενικότερα, μια συνάρτηση $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ λέγεται *Lebesgue-ολοκληρώσιμη* αν $\int |f| d\mu < \infty$. Το ολοκλήρωμα Lebesgue μιας συνάρτησης $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ ορίζεται ως

$$\int f d\mu = \int f^+ d\mu - \int f^- d\mu \quad (2.13)$$

όπου $f^+(x) := \max(f(x), 0)$ και $f^-(x) := -\max(-f(x), 0)$ είναι αμφότερες θετικές συναρτήσεις.

2.4 Κλάσεις Συναρτήσεων

Στην ενότητα αυτή ορίζουμε κάποιες κλάσεις συναρτήσεων που θα φανούν εξαιρετικά χρήσιμες στη συνέχεια. Ειδικότερα, εισάγουμε τους χώρους συναρτήσεων \mathcal{L} – με πιο χαρακτηριστικούς αντιπροσώπους τους χώρους \mathcal{L}^1 , \mathcal{L}^2 και \mathcal{L}^∞ –, τους χώρους \mathcal{L}_{loc}^p των τοπικά ολοκληρώσιμων συναρτήσεων και τους χώρους \mathcal{C} . Απαραίτητη για τον ορισμό τους είναι η έννοια του μέτρου που μελετήσαμε στην προηγούμενη ενότητα.

Δίνουμε αρχικά τον ορισμό των νορμών- p για συναρτήσεις από ένα σύνολο \mathcal{X} στο \mathbb{R} .

Ορισμός 16 (*p*-νόρμες). Έστω $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ – όπου ο \mathcal{X} είναι εφοδιασμένος με ένα μέτρο μ – μια μ -μετρήσιμη συνάρτηση. Ορίζουμε την *p*-νόρμα της f με $p \in [0, \infty)$ ως εξής:

$$\|f\|_p := \left(\int |f|^p d\mu \right)^{\frac{1}{p}} \quad (2.14)$$

και επίσης

$$\|f\|_\infty := \inf \{ \beta \in [0, \infty) : \mu(\{|f| > \beta\}) = 0 \} \quad (2.15)$$

Το $\|f\|_\infty$ καλείται ουσιώδες φράγμα της f .

Για κάθε $p \in [0, \infty]$, $\|f\|_p \in [0, \infty]$. Ορίζουμε την κλάση συναρτήσεων:

$$\mathcal{L}^p(\mu) := \{f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}, f \text{ είναι } \mu\text{-μετρήσιμη}, \|f\|_p < \infty\} \quad (2.16)$$

Ορισμός 17 (Ουσιωδώς Φραγμένη). *Μια μ -μετρήσιμη συνάρτηση $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ λέγεται ουσιωδώς φραγμένη αν το ουσιώδες φράγμα της είναι πεπερασμένο.*

Σε κάθε περίπτωση, η f είναι ουσιωδώς (σχεδόν παντού) κάτω από το ουσιώδες φράγμα της, δηλαδή $\mu(\{x : |f(x)| > \|f\|_\infty\}) = 0$.

Μια συνάρτηση μπορεί να είναι ουσιωδώς φραγμένη αλλά όχι φραγμένη. Για παράδειγμα, έστω $\mathbb{Q} = \{q_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια αρίθμηση του συνόλου των ρητών. Ορίζουμε τη συνάρτηση $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ έτσι ώστε $f(x) = \nu$ αν $x = q_\nu$ και $f(x) = 0$ για $x \notin \mathbb{Q}$. Η f φανερά δεν είναι φραγμένη αλλά είναι ουσιωδώς φραγμένη και μάλιστα $\|f\|_\infty = 0$. Συγκεκριμένα $f = 0$ λ-σ.π. στον χώρο $(\mathbb{R}, \mathcal{B}, \lambda)$.

Πρέπει να τονίσουμε ότι οι απεικονίσεις $\|\cdot\|_p : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}^+$ που ορίσαμε προηγουμένως δεν είναι νόρμες – είναι ωστόσο ημινόρμες. Έστω $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ μ -μετρήσιμη συνάρτηση. Τότε

1. $\|f\|_p \geq 0$,
2. $\|af\|_p = |a| \cdot \|f\|_p$ για κάθε $a \in \mathbb{R}$ και
3. $\|f + g\|_p \leq \|f\|_p + \|g\|_p$.

Αν γνωρίζουμε ότι $\|f\|_p = 0$, τότε προκύπτει μόνο ότι $f = 0$ μ -σ.π. αλλά όχι ότι $f = 0$. Για το λόγο αυτό ορίζουμε το χώρο:

$$N^p(\mu) := \{f \in \mathcal{L}^p(\mu), \|f\|_p = 0\} \quad (2.17)$$

που μας επιτρέπει να δώσουμε τον εξής ορισμό των χώρων \mathcal{L}^p :

Ορισμός 18. *Για $p \in [0, \infty]$, ορίζουμε το χώρο πηλίκου:*

$$\mathcal{L}^p(\mu) = \mathcal{L}^p(\mu)/N^p(\mu) \quad (2.18)$$

Ουσιαστικά, οι $\mathcal{L}^p(\mu)$ προκύπτουν ως κλάσεις ισοδυναμίας ως προς τη σχέση ισοδυναμίας \sim που ορίζεται ως $f \sim g$ αν και μόνο αν $f = g$ μ -σ.π. Τα στοιχεία της κλάσης $\mathcal{L}^p(\mu)$ εξακολουθούμε να τα συμβολίζουμε ως συναρτήσεις της μορφής $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$. Έτσι στον $\mathcal{L}^p(\mu)$ η ισότητα συναρτήσεων $f = g$ μεταφράζεται σε $f = g$ μ -σ.π.

Αυτό που επιτεύχθηκε με τον ορισμό αυτό είναι ότι στους χώρους $\mathcal{L}^p(\mu)$ οι απεικονίσεις $\|\cdot\|_p$ είναι νόρμες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο $\mathcal{L}^2(\mu)$ ο οποίος είναι

ένας χώρος Hilbert με το εσωτερικό γινόμενο $\langle f, g \rangle = \int fg d\mu$. Όλοι οι χώροι \mathcal{L}^p είναι διαχωρίσιμοι (έχουν ένα αριθμήσιμο πυκνό²) εκτός από τον \mathcal{L}^∞ .

Πιο ασθενείς είναι οι χώροι των τοπικά ολοκληρώσιμων συναρτήσεων $\mathcal{L}_{loc}^p(\mu)$. Μια συνάρτηση $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ είναι στο χώρο $\mathcal{L}_{loc}^p(\mu)$ αν για κάθε $K \subseteq \mathcal{X}$ συμπαγές το παρακάτω:

$$\|f\|_{p,K} := \left(\int_K |f|^p d\mu \right)^{\frac{1}{p}} \quad (2.19)$$

είναι πεπερασμένο. Οι χώροι $\mathcal{L}_{loc}^p(\mu)$ κατασκευάζονται από τους $\mathcal{L}_{loc}^p(\mu)$ ως χώροι πηλίκα όπως και προηγουμένως. Κάθε \mathcal{L}_{loc}^p είναι γραμμικός υπόχωρος του \mathcal{L}^p . Οι συναρτήσεις του \mathcal{L}_{loc}^1 παίζουν σημαντικό ρόλο στη Θεωρία Κατανομών που θα περιγράψουν στα πλαίσια της μελέτης των Κρουστικών Διαφορικών Συστημάτων.

Άλλοι χώροι συναρτήσεων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι οι χώροι $C(K)$ όπου K είναι ένας χώρος με νόρμα και συμπαγής. Οι χώροι αυτοί ορίζονται ως $C(K) := \{f : K \rightarrow \mathbb{R}, K \text{ συμπαγές και } \sup_{x \in K} |f(x)| < \infty\}$. Οι $\|\cdot\|_p$ είναι νόρμες στον $C(K)$ αλλά δεν καθιστούν τον χώρο Banach.

Οι χώροι $C^k(U; V)$ είναι χώροι πραγματικών συναρτήσεων $f : U \rightarrow V$ - όπου $U, V \subseteq \mathbb{R}$ - όπου οι συναρτήσεις έχουν (τουλάχιστον) k συνεχείς (ως προς την τοπολογία του $\mathcal{L}^k(\lambda)$) παραγώγους. Ο χώρος $C^\infty(U; V)$ είναι ο χώρος των άπειρες φορές παραγωγίσιμων συναρτήσεων. Χρησιμοποιούμε για απλότητα το συμβολισμό $C^k := C^k(\mathbb{R}; \mathbb{R})$. Οι συνεχείς συναρτήσεις πάνω στο \mathbb{R} συνιστούν το χώρο C^0 .

Ορίζουμε ακόμα τις κλάσεις συναρτήσεων $\mathcal{K}, \mathcal{K}^\infty, \mathcal{L}, \mathcal{CK}$ και \mathcal{KL} ως ακολούθως:

$$\mathcal{K} := \{f \in C^0(\mathbb{R}; \mathbb{R}^+) : f \text{ γνησίως αύξουσα}, f(0) = 0\} \quad (2.20)$$

$$\mathcal{K}^\infty := \left\{ f \in \mathcal{K} : \lim_{\xi \rightarrow \infty} f(\xi) = \infty \right\} \quad (2.21)$$

$$\mathcal{L} := \left\{ f \in C^0(\mathbb{R}; \mathbb{R}^+) \mid \begin{array}{l} f \text{ γνησίως αύξουσα} \\ \lim_{\xi \rightarrow \infty} f(\xi) = 0 \end{array} \right\} \quad (2.22)$$

$$\mathcal{KL} := \left\{ f \in C^0(\mathbb{R} \times \mathbb{R}^+; \mathbb{R}^+) \mid \begin{array}{l} f(\cdot, t) \in \mathcal{K}, \forall t \in \mathbb{R}^+ \\ f(x, \cdot) \in \mathcal{L}, \forall x \in \mathbb{R}^+ \end{array} \right\} \quad (2.23)$$

Οι συναρτήσεις κλάσης \mathcal{CK} είναι οι συνεχείς συναρτήσεις $f : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ οι οποίες είναι κλάσης \mathcal{K} ως προς το πρώτο όρισμα. Δηλαδή $f(\cdot, t) \in \mathcal{K}$ για κάθε $t \in \mathbb{R}^+$. Τέλος, για μια ακολουθία $\langle \tau_k \rangle_{k \in \mathbb{N}} \subset \mathbb{R}^+$ με $\tau_k < \tau_{k+1}$ για κάθε $k \in \mathbb{N}$ ορίζουμε την κλάση συναρτήσεων \mathcal{H} :

²Ένα σύνολο D σε ένα τοπολογικό χώρο (\mathcal{X}, τ) λέγεται πυκνό (dense) αν $\text{cl} D = \mathcal{X}$. Κατά συνέπεια, για κάθε $x \in \mathcal{X}$, υπάρχει κάποιο $d \in D$ και μια γειτονιά του x , $V \in \mathcal{U}(x)$ ώστε $d \in V_x$. Αν ένας χώρος περιέχει ένα αριθμήσιμο πυκνό υποσύνολο, τότε λέμε ότι είναι διαχωρίσιμος (separable).

$$\mathcal{H} := \left\{ f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+ \left| \begin{array}{l} f(x, \cdot) \in C^0(\mathbb{R}^+ \setminus \{\tau_k\}_{k \in \mathbb{N}}), \forall x \in \mathbb{R}^n \\ \inf_{t \in \mathbb{R}^+, x \in \mathbb{R}^n} f(x, t) = 0 \text{ και} \\ \text{υπάρχει το } \lim_{(y, t) \rightarrow (x, \tau_k^+)} f(x, t), \\ \forall x \in \mathbb{R}^n \end{array} \right. \right\} \quad (2.24)$$

2.5 Εκτεταμένες Πραγματικές Συναρτήσεις

Η Θεωρία βελτιστοποίησης περιλαμβάνει εγγενώς την έννοια του απείρου αλλά και των περιορισμών – εννοιών τις οποίες η κλασική πραγματική ανάλυση δεν μπορεί εύκολα να διαχειριστεί. Η Θεωρία Εκτεταμένων Πραγματικών Συναρτήσεων μελετάει συναρτήσεις με σύνολο τιμών την συμπαγοποιημένη ευθεία των πραγματικών αριθμών – δηλαδή το σύνολο $\bar{\mathbb{R}} := \mathbb{R} \cup \{\pm\infty\}$ όπου το ∞ νοείται με την έννοια $-\infty < x < \infty$ για κάθε $x \in \mathbb{R}$ ενώ του αποδίδονται ορισμένες αλγεβρικές ιδιότητες όπως $x \pm \infty = \pm\infty$ για κάθε $x \in \mathbb{R}$. Μια τέτοια συνάρτηση που εμφανίζεται συχνά σε διάφορες εφαρμογές της Θεωρίας Βελτιστοποίησης είναι η δείκτρια συνάρτηση ενός συνόλου $C \subseteq \mathbb{R}^n$ η οποία ορίζεται ως:

$$\delta_C : \mathbb{R}^n \ni x \rightarrow \delta_C(x) = \begin{cases} 0, & \text{αν } x \in C \\ \infty, & \text{διαφορετικά} \end{cases} \in \bar{\mathbb{R}} \quad (2.25)$$

Το ουσιώδες πεδίο (effective domain) για μια συνάρτηση εκτεταμένων πραγματικών αριθμών της μορφής $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ είναι το σύνολο:

$$\text{dom } f := \{x \in \mathbb{R}^n \text{ έτσι ώστε } f(x) < \infty\} \quad (2.26)$$

Η f λέγεται κανονική (proper) αν υπάρχει $x \in \mathbb{R}^n$ έτσι ώστε $f(x) < \infty$, ή ισοδύναμα αν $\text{dom } f \neq \emptyset$. Για μια $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$, το επιγράφημά της ορίζεται ως το σύνολο:

$$\text{epi } f := \{(x, \alpha) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \mid f(x) \leq \alpha\} \quad (2.27)$$

Το επιγράφημα περιλαμβάνει όλα τα σημεία του $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$ που υπέρκεινται του γραφήματος $\text{gph } f := \{(x, y) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} : f(x) < y < \infty\}$. Το πεδίο ορισμού της f παράγεται ως η προβολή του επιγραφήματός της πάνω στο επίπεδο x , δηλαδή $\text{dom } f = \pi_x(\text{epi } f)$. Ως παράδειγμα αναφέρουμε ότι το επιγράφημα της δείκτριας συνάρτησης $\delta_C : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ είναι το σύνολο $C \times [0, \infty)$. Η σχέση μεταξύ εκτεταμένων συναρτήσεων και επιγραφημάτων είναι 1-1, άρα οι ιδιότητες των συναρτήσεων μπορούν να μελετηθούν με χρήση των επιγραφημάτων τους.

Το γράφημα μιας συνάρτησης $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ ορίζεται ως το ακόλουθο σύνολο:

$$\text{gph } f := \{(x, y) : x \in \text{dom } f, \text{ και } y = f(x)\} \quad (2.28)$$

και είναι υποσύνολο του \mathbb{R}^{n+1} . Αν η f είναι συνεχής, τότε το $\text{gph } f$ είναι κλειστό. Μάλιστα, με βάση το Θεώρημα Κλειστού Γραφήματος, αν η f είναι γραμμική και το $\text{gph } f$ είναι κλειστό τότε είναι και συνεχής. Χωρίς την υπόθεση της γραμμικότητας μπορούμε απλά να δείξουμε ότι αν το $\text{cl rge } f$ είναι συμπαγές και το $\text{gph } f$ είναι κλειστό, τότε η f είναι συνεχής. Ως αντιπαράδειγμα, έχουμε τη συνάρτηση $f(x) = \frac{1}{x}$ για $x \neq 0$ και $f(0) = 0$ η οποία δεν είναι συνεχής μολονότι έχει κλειστό γράφημα.

Η συνέχεια ωστόσο προκύπτει ότι είναι πολύ ισχυρή απαίτηση σε πολλές περιπτώσεις. Αντάυτης στη Θεωρία Βελτιστοποίησης χρησιμοποιείται ευρέως η έννοια της κάτω ημισυνέχειας που είναι ακριβώς εκείνη η έννοια που επάγει η κλειστότητα του επιγραφήματος. Δίνουμε τον ορισμό της κάτω ημισυνέχειας:

Ορισμός 19 (Ημισυνέχεια). *Μια συνάρτηση $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ λέγεται κάτω ημισυνεχής στο x_0 αν*

$$\liminf_{x \rightarrow x_0} f(x) = f(x_0) \quad (2.29)$$

Αν η f είναι κάτω ημισυνεχής σε κάθε $x_0 \in \text{dom } f$, τότε λέμε ότι είναι ημισυνεχής.

Τα ισοσταθμικά σύνολα μιας συνάρτησης $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ ορίζονται ως

$$\text{lev}_{\leq a} f \equiv [f \leq a] := \{x | f(x) \leq a\} \quad (2.30)$$

η παρακάτω πρόταση χαρακτηρίζει την κάτω ημισυνέχεια:

Πρόταση 7 (Χαρακτηρισμός Κάτω Ημισυνέχειας). *Έστω $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$. Τα επόμενα είναι ισοδύναμα:*

1. *Η f είναι κάτω ημισυνεχής.*
2. *Για κάθε $a \in \mathbb{R}$, τα σύνολα $\text{lev}_{\leq a} f$ είναι κλειστά.*
3. *Το επιγράφημα της f είναι κλειστό.*

Όπως παρατηρούμε η ισοδυναμία μεταξύ κλειστότητας του επιγραφήματος και κάτω ημισυνέχειας είναι πιο ισχυρή από την αντίστοιχη ισοδυναμία που ορίζει το Θεώρημα Κλειστού Γραφήματος για γραμμικές συναρτήσεις ή το αποτέλεσμα που απαιτεί την συμπάγεια του $\text{cl rge } f$.

2.6 Κυρτότητα Συνόλων & Συναρτήσεων

2.6.1 Κυρτά Σύνολα

Η ενότητα αυτή βασίζεται κυρίως στα [41, 42] και [43]. Περισσότερα για τα πολυεδρικά και πολυτοπικά κυρτά σύνολα μπορούν να αναζητηθούν στο βιβλίο των Borrelli *et al.* [44].

Ορισμός 20 (Κυρτό Σύνολο). Ένα σύνολο $C \subseteq \mathbb{R}^n$ καλείται *κυρτό* αν για κάθε $\lambda \in [0, 1]$ και για κάθε $x, y \in C$ ισχύει:

$$\lambda x + (1 - \lambda)y \in C \quad (2.31)$$

Ανθάρετες τομές κυρτών συνόλων είναι κυρτά σύνολα, αλλά δεν ισχύει το ίδιο για τις ενώσεις. Έτσι για ένα σύνολο $C \subseteq \mathbb{R}^n$ μπορούμε να ορίσουμε την *κυρτή του θήκη* ως το μικρότερο κυρτό σύνολο που το περιέχει:

$$\text{co } C := \bigcap \{F \supseteq C : F \text{ κυρτό}\} \quad (2.32)$$

Πράγματι, το σύνολο $\text{co } C$ είναι κυρτό ως τομή κυρτών ανεξάρτητα από το αν το C είναι κυρτό. Μπορούμε να δείξουμε ότι η κυρτή θήκη ενός συνόλου δίνεται από:

$$\text{co } C = \left\{ y = \sum_{i=1}^N \lambda_i x_i, \{\lambda_i\}_{i=1}^N \in \mathcal{A}_N, \text{ και } x_i \in C, i \in \mathbb{N}_{[1, N]}, N \in \mathbb{N} \right\} \quad (2.33)$$

όπου \mathcal{A}_N είναι

$$\mathcal{A}_N := \left\{ \{\lambda_i\}_{i=1}^N, \lambda_i \geq 0, \sum_{i=1}^N \lambda_i = 1 \right\} \quad (2.34)$$

Τα σημεία ενός κυρτού συνόλου C μπορούν να γραφούν ως *κυρτός συνδυασμός* σημείων του C , δηλαδή για κάθε $x \in C$, υπάρχουν $x_1, \dots, x_N \in C$ τέτοια ώστε $x = \sum_{i=1}^N \lambda_i x_i$ με $\{\lambda_i\}_{i=1}^N \in \mathcal{A}_N$. Μπορεί όμως να υπάρχουν συγκεκριμένα σημεία τα οποία δε μπορούν να γραφούν ως κυρτοί συνδυασμοί άλλων σημείων του C (παρά μόνο με τετριμμένο τρόπο ως γραμμικοί συνδυασμοί του ίδιου σημείου, π.χ. $x = \sum_{i=1}^N \frac{1}{N} x$). Αυτά τα σημεία λέγονται *ακραία σημεία* του C .

Ορισμός 21 (Ακραία Σημεία). Έστω C ένα κυρτό σύνολο. Ένα $x \in C$ λέγεται *ακραίο σημείο* του C αν δεν υπάρχουν $x_1, x_2 \in C$, $x_1 \neq x_2$ έτσι ώστε $x = \lambda x_1 + (1 - \lambda)x_2$ για κάποιο $\lambda \in (0, 1)$. Το σύνολο των ακραίων σημείων του C συμβολίζουμε στο εξής με $\text{ext } C$.

Τα ακραία σημεία ενός κυρτού συνόλου περιγράφουν πλήρως ένα κυρτό σύνολο όπως προκύπτει από το Θεώρημα Krein-Milman που διατυπώνουμε στη συνέχεια.

Θεώρημα 3 (Krein-Milman). Έστω C ένα κυρτό συμπαγές υποσύνολο του \mathbb{R}^n . Τότε το C παράγεται από την κλειστή κυρτή θήκη των ακραίων σημείων του, δηλαδή:

$$C = \text{cl co ext } C \quad (2.35)$$

Να σημειωθεί ότι αν το σύνολο $\text{ext } C$ είναι πεπερασμένο, τότε η κυρτή του θήκη $\text{co ext } C$ είναι κλειστό σύνολο, άρα μπορούμε να παραλείψουμε την κλειστότητα. Επίσης, αποδεικνύεται ότι για κάθε κυρτό συμπαγές σύνολο C , το $\text{ext } C$ είναι μη κενό.

Τα κυρτά σύνολα κατέχουν ορισμένες ευνοϊκές ιδιότητες. Για παράδειγμα αν $\{C_i\}_{i \in I}$ είναι μια οικογένεια κυρτών, τότε το $\bigcap_{i \in I} C_i$ είναι κυρτό. Αν C, D είναι δυο κυρτά σύνολα του \mathbb{R}^n , τότε το άθροισμα $C + D$, το βαθμωτό γινόμενο λC για $\lambda \in \mathbb{R}$, το καρτεσιανό γινόμενο $C \times D$, η προβολή $\pi_{x_1}(C) := \{x_1 \in \mathbb{R}^{n_1} \mid (x_1, x_2) \in C\}$, η εικόνα του C μέσω μιας γραμμικής απεικόνισης $a(x) = Ax$, $a : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ - δηλαδή το σύνολο $AC = \{y \in \mathbb{R}^m \mid \exists x \in C : y = Ax\}$ - και τέλος η αντίστροφη εικόνα του C μέσω μιας γραμμικής απεικόνισης a - δηλαδή το $A^{-1}C := \{x \in \mathbb{R}^n \mid Ax \in C\}$, είναι όλα κυρτά σύνολα. Η κυρτότητα δηλαδή διατηρείται μέσω μιας σειράς πράξεων.

Έστω $T : X \rightarrow \mathbb{R}$ μια γραμμική απεικόνιση. Κάθε σύνολο της μορφής $P = \{x \in X : T(x) = a\}$ για κάποιο $a \in \mathbb{R}$ ονομάζεται *υπερεπίπεδο*. Για παράδειγμα τα υπερεπίπεδα του \mathbb{R}^n έχουν τη μορφή $P = \{x \in \mathbb{R}^n : \sum_{i=1}^n p_i x_i = a\}$. Ένα υπερεπίπεδο ορίζει μια περιοχή που καλείται *ημιχώρος* και δίδεται από $H = \{x \in X : T(x) \leq a\}$. Έστω $C \subseteq \mathbb{R}^n$ ένα μη κενό, κυρτό σύνολο και $x \in \text{bnd } C$ - τότε υπάρχει ένα $p \in \mathbb{R}^n$ ώστε $p'(y - x) \leq 0$ για κάθε $y \in C$. Έτσι, ο ημιχώρος $H_C(x) = \{y \in \mathbb{R}^n : p'y \leq p'x\}$ περιέχει το C και καλείται *υποστηρικτικός ημιχώρος* του C στο x . Το δε υπερεπίπεδο $P_C(x) = \{y \in \mathbb{R}^n : p'y = p'x\}$ ονομάζεται *υποστηρικτικό υπερεπίπεδο*. Ένα κυρτό σύνολο μπορεί να γραφεί ως τομή ημιχώρων με τον ακόλουθο τρόπο:

$$C = \bigcap_{x \in \text{bnd } C} H_C(x) \quad (2.36)$$

Για ένα αυθαίρετο κυρτό σύνολο η τομή αυτή είναι άπειρη. Τα κυρτά σύνολα που μπορούν να γραφούν ως τομές πεπερασμένου αριθμού ημιχώρων ονομάζονται *πολύεδρα*. Ένα πολύεδρο έχει δηλαδή τη μορφή:

$$C = \bigcap_{i \in \mathbb{N}_{[1, p]}} \{x \mid h'_i x \leq k_i\} \quad (2.37)$$

³Στην πιο γενική του μορφή το Θεώρημα αυτό διατυπώνεται για τοπικά κυρτούς τοπολογικούς διανυσματικούς χώρους με τοπολογία Hausdorff, αλλά περιοριζόμαστε την περίπτωση του \mathbb{R}^n .

Η παραπάνω τομή μπορεί να γραφεί σε μια μορφή που είναι περισσότερο αλγεβρικά διαχειρίσιμη. Ορίζουμε για αρχή την κατά-στοιχείο μερική διάταξη \leq στο \mathbb{R}^n ως

$$x \leq y \Leftrightarrow x_i \leq y_i, \quad i \in \mathbb{N}_{[1,n]}, \quad (2.38)$$

τότε, το C γράφεται ως:

$$C = \{x \in \mathbb{R}^n | Hx \leq K\} \quad (2.39)$$

όπου $H \in M_{p \times n}$ ο πίνακας του οποίου οι γραμμές είναι τα διανύσματα-γραμμή h'_i και $K \in \mathbb{R}^p$ είναι το διάνυσμα του οποίου το i -στοιχείο είναι το k_i . Αναπαραστάσεις της μορφή (2.39) ονομάζονται αναπαραστάσεις \mathcal{H} . Αν όλες οι ανισότητες που περιέχονται στην (2.39) αντιστοιχούν σε ένα υποστηρικτικό υπερεπίπεδο του C , τότε λέμε ότι η αναπαράσταση είναι *ελάχιστη*. Διαφορετικά, μπορούμε να προσδιορίσουμε *πλεονάζουσες ανισότητες* (redundant inequalities) τις οποίες μπορούμε να απαλείψουμε [45].

Αν $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ είναι μια αφινική συνάρτηση, δηλαδή έχει τη μορφή $f(x) = Ax + b$ με $A \in M_{m \times n}(\mathbb{R})$ και $b \in \mathbb{R}^m$, τότε η εικόνα του πολυεδρικού συνόλου $C = \{x \in \mathbb{R}^n | Hx \leq K\}$ μέσω της f είναι

$$f(C) = \{y \in \mathbb{R}^m | y = Ax + b, \quad x \in C\} \quad (2.40)$$

όπου αν ο πίνακας A είναι αντιστρέψιμος, γίνεται:

$$f(C) = \{y \in \mathbb{R}^m | HA^{-1}y \leq K + HA^{-1}b\} \quad (2.41)$$

Στην περίπτωση που ο A δεν είναι αντιστρέψιμος κάνουμε χρήση της ιδιότητας ότι αν $y - b = Ax$, τότε $x \in \ker A + x_0$ για κάποιο x_0 το οποίο είναι κάθετο στον $\ker A$ (και εξαρτάται από το $y - b$). Σε κάθε περίπτωση μπορούμε εύκολα να υπολογίσουμε την αντίστροφη εικόνα ενός $y \in \mathbb{R}^m$ μέσω της f ως εξής:

$$\begin{aligned} f^{-1}(C) &= \{x \in \mathbb{R}^n | f(x) \in C\} \\ &= \{x \in \mathbb{R}^n | HAx \leq K - Hb\} \end{aligned}$$

Αν ένα πολυεδρικό σύνολο είναι συμπαγές, τότε μπορεί με βάση το Θεώρημα Krein-Milman να γραφεί ως κυρτή θήκη των ακραίων σημείων του. Μάλιστα, το πλήθος αυτών των σημείων είναι πεπερασμένο και ένα τέτοιο σύνολο καλείται *πολύτοπο*. Έτσι, ένα πολύτοπο μπορεί να αναπαρασταθεί ως:

$$C = \text{co}\{x_i\}_{i \in \mathbb{N}_d} \quad (2.42)$$

Η αναπαράσταση αυτή είναι γνωστή ως αναπαράσταση \mathcal{V} .

2.6.2 Κυρτές Συναρτήσεις

Δίνουμε τον ορισμό των κυρτών συναρτήσεων:

Ορισμός 22. Μια συνάρτηση $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ λέγεται κυρτή πάνω στο $C \subseteq \text{dom } f$ αν για κάθε $x_1, x_2 \in C$ και για κάθε $\lambda \in (0, 1)$ ισχύει:

$$f(\lambda x_1 + (1 - \lambda)x_2) \leq \lambda f(x_1) + (1 - \lambda)f(x_2) \quad (2.43)$$

Η f λέγεται αυστηρά κυρτή αν η παραπάνω ανισότητα ισχύει αυστηρά όταν $x_1 \neq x_2$.

Υπάρχει μια αναλογία μεταξύ κυρτών συναρτήσεων και κυρτών συνόλων η οποία γίνεται σαφής από την επόμενη πρόταση.

Πρόταση 8. Έστω $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ μια κανονική συνάρτηση. Η f είναι κυρτή πάνω στο $\text{dom } f$ αν και μόνο αν το επιγράφημά της είναι κυρτό σύνολο.

Οι κυρτές συναρτήσεις κατέχουν μια σειρά από ευνοϊκές ιδιότητες που είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη Θεωρία Βελτιστοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, αν f είναι μια κανονική κυρτή συνάρτηση, τότε:

1. Για κάθε $a \in \mathbb{R}$, τα $\text{lev}_{\leq a} f$ είναι κυρτά
2. το $\text{dom } f$ είναι κυρτό
3. δεν υπάρχουν απομονωμένα σημεία στο $\text{dom } f$ όπου η f να λαμβάνει την τιμή $-\infty$
4. η f είναι συνεχής στο $\text{int dom } f$
5. για κάθε $b \in \mathbb{R}$ και $a > 0$, η $g(x) := af(x) + b$ είναι κυρτή
6. η $g(x) := f(ax + b)$ είναι κυρτή για κάθε $a, b \in \mathbb{R}$

Εκτός των παραπάνω, η ιδιότητα των κυρτών συναρτήσεων που τους χαρίζει μια ιδιαίτερη θέση στη θεωρία βελτιστοποίησης είναι ότι σε ένα πρόβλημα ελαχιστοποίησης μιας κυρτής συνάρτησης χωρίς περιορισμούς κάθε τοπικά βέλτιστη λύση είναι και καθολικά βέλτιστη. Επιπρόσθετα, το σύνολο των λύσεων $\text{argmin } f$ είναι κυρτό. Αν η f είναι αυστηρά κυρτή, το $\text{argmin } f$ είναι μονοσύνολο ή κενό. Τα αποτελέσματα αυτά μάλιστα επεκτείνονται και στην περίπτωση προβλημάτων ελαχιστοποίησης με κυρτούς περιορισμούς.

2.7 Πλειότιμες Απεικονίσεις

Πλειότιμες απεικονίσεις καλούνται εκείνες οι απεικονίσεις που απεικονίζουν σημεία του πεδίου ορισμού τους σε σύνολα. Τέτοιες συναρτήσεις βρίσκονται στην καρδιά της Θεωρίας Βελτιστοποίησης, των Διαφορικών Εγκλεισμών και πολλών ακόμη κλάδων των Μαθηματικών. Στην ενότητα αυτή παρουσιάζουμε κάποια βασικά στοιχεία Πλειότιμης Ανάλυσης. Ο αναγνώστης παραπέμπεται στο βιβλίο-ορόσημο στον κλάδο από τους Aubin και Frankowska [43].

Έστω $X \subseteq \mathbb{R}^n$ και $Y \subseteq \mathbb{R}^m$. Συμβολίζουμε με $F : X \rightrightarrows Y$ μια απεικόνιση $F : X \rightarrow 2^Y$. Μια τέτοια πλειότιμη απεικόνιση είναι σε ένα-προς-ένα αντιστοιχία με το γράφημά της το οποίο είναι το ακόλουθο υποσύνολο του $X \times Y$:

$$\text{gph } F := \{(x, y) : y \in F(x)\} \quad (2.44)$$

Αντίστροφα, αν Γ είναι ένα μη κενό υποσύνολο του $X \times Y$, τότε αυτό είναι το γράφημα (graph) της εξής απεικόνισης:

$$F(x) = \{y \in Y : (x, y) \in \Gamma\}. \quad (2.45)$$

Το πεδίο ορισμού (domain) της $F : X \rightrightarrows Y$ είναι το σύνολο:

$$\text{dom } F := \{x \in X \mid F(x) \neq \emptyset\} = \{x \in X \mid \exists y \in Y : (x, y) \in \text{gph } F\} \quad (2.46)$$

δηλαδή είναι η εικόνα του $\text{gph } F$ μέσω της προβολής $\pi_x : X \times Y \ni (x, y) \mapsto \pi_x(x, y) := x \in X$ – δηλαδή:

$$\text{dom } F = \pi_x(\text{gph } F) \quad (2.47)$$

Αντίστοιχα, η εικόνα του $\text{gph } F$ μέσω της προβολής $\pi_y : X \times Y \ni (x, y) \mapsto \pi_y(x, y) := y \in Y$ ονομάζεται *σύνολο τιμών* (range) της F και ορίζεται ως:

$$\text{rge } F := \{y \in Y \mid \exists x \in X : y \in S(x)\} = \bigcup_{x \in X} S(x) \quad (2.48)$$

Για μια πλειότιμη συνάρτηση $F : X \rightrightarrows Y$, μια $f : \text{dom } F \rightarrow Y$ τέτοια ώστε $f(x) \in F(x)$ για κάθε $x \in X$ ονομάζεται *επιλογή* της F .

2.8 Σύγκλιση Ακολουθιών Συνόλων

Στην ενότητα αυτή εισάγουμε κάποιες τοπολογικές έννοιες με τις οποίες μπορούμε να μελετήσουμε τη σύγκλιση ακολουθιών συνόλων. Η σύγκλιση ακολουθιών συνόλων

είναι ο κορμός της επιγραφικής σύγκλισης η οποία είναι κεντρικής σημασίας στην Μεταβολική Ανάλυση και τη Θεωρία Βελτιστοποίησης όπως θα δούμε λεπτομερώς στη συνέχεια. Περισσότερα περί σύγκλισης συνόλων μπορούν να αναζητηθούν στη μονογραφία του Beer [46] αλλά και στο βιβλίο των Rockafellar και Wets [47]. Οι αποδείξεις των αποτελεσμάτων παραλείπονται για χάρη συντομίας αλλά μπορούν να βρεθούν σε ηλεκτρονική μορφή στο [48].

Εισάγουμε της έννοιες των συντελικών (cofinal) και συμπεπερασμένων (cofinite) συνόλων σε μερικά διατεταγμένους χώρους:

Ορισμός 23 (Συντελικά Σύνολα). Έστω (Λ, \leq) ένα κατευθυντικό σύνολο (όπου δηλαδή $\eta \leq$ είναι μια προ-διάταξη⁴). Τότε, το σύνολο $\Sigma \subseteq \Lambda$ καλείται συντελικό υποσύνολο του Λ αν για κάθε $\lambda \in \Lambda$ υπάρχει $\sigma \in \Sigma$ τέτοιο ώστε $\lambda \leq \sigma$. Συμβολίζουμε τα συντελικά υποσύνολα του \mathbb{N} με $\mathcal{N}_\infty^\#$.

Πρόταση 9 (Χαρακτηρισμός Συντελικών συνόλων του \mathbb{N}).

$$\mathcal{N}_\infty^\# := \{N \subseteq \mathbb{N}, N \text{ είναι υπερπεπερασμένο}\}$$

Ορισμός 24 (Συμπεπερασμένα σύνολα). Έστω Λ ένα μη κενό σύνολο. Ένα σύνολο $\Phi \subseteq \Lambda$ λέμε ότι είναι συμπεπερασμένο υποσύνολο του Λ αν το $\Phi^c = \Lambda \setminus \Phi$ είναι πεπερασμένο. Στη συνέχεια συμβολίζουμε την κλάση των συμπεπερασμένων υποσυνόλων του \mathbb{N} ως \mathcal{N}_∞ .

Ορισμός 25 (Εσωτερικό Όριο). Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων σε ένα τοπολογικό χώρο (\mathcal{X}, τ) . Το εσωτερικό όριο της ακολουθίας αυτής ορίζεται ως:

$$\liminf_\nu C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \exists N \in \mathcal{N}_\infty, \exists x_\nu \in C_\nu \\ \nu \in N, x_\nu \rightarrow x \end{array} \right\} \quad (2.49)$$

Όπου η σύγκλιση $x_\nu \rightarrow x$ λαμβάνεται με την έννοια της τοπολογίας τ .

Ανάλογα, ορίζουμε το εξωτερικό όριο:

Ορισμός 26 (Εξωτερικό Όριο). Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων στον χώρο (\mathcal{X}, τ) . Το εξωτερικό όριο αυτής της ακολουθίας ορίζεται ως:

$$\limsup_\nu C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \exists N \in \mathcal{N}_\infty^\#, \exists x_\nu \in C_\nu \\ \nu \in N, x_\nu \rightarrow x \end{array} \right\} \quad (2.50)$$

Όπου η σύγκλιση $x_\nu \rightarrow x$ λαμβάνεται με την έννοια της τοπολογίας τ .

⁴Ονομάζουμε προ-διάταξη (preorder) μια διμελή σχέση \leq η οποία είναι αυτοπαθής (δηλαδή $x \leq x$ για κάθε x) και μεταβατική (δηλαδή αν $x \leq y$ και $y \leq z$, τότε $x \leq z$).

Αν ο \mathcal{X} είναι ένας χώρος με νόρμα, τότε μπορούμε να εξάγουμε πιο συγκεκριμένα συμπεράσματα εκμεταλλευόμενοι τις ιδιότητες της νόρμας και χρησιμοποιώντας τις μπάλες της νόρμας που είναι τα βασικά ανοιχτά σύνολα του χώρου.

Υπενθυμίζουμε τους ορισμούς του κάτω ορίου και του άνω ορίου μιας ακολουθίας πραγματικών αριθμών:

Ορισμός 27 (Κάτω/Άνω Όριο Ακολουθίας Πρ. Αριθμών). Το κάτω όριο μιας ακολουθίας $\langle a_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}} \subseteq \mathbb{R}$ ορίζεται ως:

$$\liminf_{\nu} a_\nu = \lim_{\nu \rightarrow \infty} \left[\inf_{k \geq \nu} a_k \right] \quad (2.51)$$

Ανάλογα, το άνω όριο της $\langle a_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι:

$$\limsup_{\nu} a_\nu = \lim_{\nu \rightarrow \infty} \left[\sup_{k \geq \nu} a_k \right] \quad (2.52)$$

Το κάτω όριο μιας ακολουθίας στοιχείων ή υποσυνόλων ενός συνόλου \mathcal{X} (το οποίο δεν είναι αναγκαστικά εφοδιασμένο με μια τοπολογία) ορίζεται ως:

Ορισμός 28 (Κάτω/Άνω Όριο Ακολουθίας Συνόλων). Έστω \mathcal{X} ένα σύνολο και $\langle A_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία υποσυνόλων του. Το κάτω όριο της $\langle A_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ ορίζεται ως το σύνολο:

$$\text{D-liminf}_{\nu \rightarrow \infty} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \exists N \in \mathcal{N}_\infty, x_\nu \in C_\nu \\ \forall \nu \in N \end{array} \right\} \quad (2.53)$$

Το άνω όριο της $\langle A_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ ορίζεται ως το σύνολο:

$$\text{D-limsup}_{\nu \rightarrow \infty} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \exists N \in \mathcal{N}_\infty^\#, x_\nu \in C_\nu \\ \forall \nu \in N \end{array} \right\} \quad (2.54)$$

Τα κάτω και άνω όρια ταυτίζονται αντίστοιχα με τα εσωτερικά και εξωτερικά όρια της ακολουθίας όταν ο χώρος \mathcal{X} είναι εφοδιασμένος με την διακριτή τοπολογία, δηλαδή την τοπολογία του δυναμοσυνόλου του \mathcal{X} , $\tau = 2^{\mathcal{X}}$. Σε κάθε άλλη περίπτωση, το εσωτερικό και το εξωτερικό όριο επιστρέφουν διαφορετικά αποτελέσματα από το κάτω και το άνω όριο αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση ισχύει:

$$\text{D-liminf}_{\nu \rightarrow \infty} C_\nu \subseteq \liminf_{\nu \rightarrow \infty} C_\nu \quad (2.55)$$

Θεωρούμε για παράδειγμα την περίπτωση του χώρου των πραγματικών αριθμών \mathbb{R} με τη συνήθη τοπολογία και την ακολουθία συνόλων:

$$C_\nu = \begin{cases} \mathbb{Q}, & \nu \text{ είναι περιττός} \\ \mathbb{R} \setminus \mathbb{Q}, & \nu \text{ είναι άρτιος} \end{cases} \quad (2.56)$$

Τότε

$$\text{D-liminf}_{\nu \rightarrow \infty} C_\nu = \emptyset \quad (2.57)$$

ενώ

$$\liminf_{\nu} C_\nu = \mathbb{R}^n \quad (2.58)$$

Μια γνωστή ιδιότητα του D-liminf είναι η εξής:

Πρόταση 10 (Χαρακτηρισμός του κάτω ορίου ακολουθίας συνόλων). *Το κάτω όριο μιας ακολουθίας συνόλων είναι:*

$$\text{D-liminf}_{\nu \rightarrow \infty} C_\nu = \bigcup_{\nu=1}^{\infty} \bigcap_{m=\nu}^{\infty} C_m \quad (2.59)$$

και το άνω όριο είναι:

$$\text{D-limsup}_{\nu \rightarrow \infty} C_\nu = \bigcap_{\nu=1}^{\infty} \bigcup_{m=\nu}^{\infty} C_m \quad (2.60)$$

Τοπολογικός Χαρακτηρισμός της Σύγκλισης Συνόλων

Πρόταση 11. Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων ενός τοπολογικού χώρου (\mathcal{X}, τ) . Τότε,

$$\liminf_{\nu} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \forall V \in \mathcal{U}(x), \exists N \in \mathcal{N}_\infty \\ \forall \nu \in N : C_\nu \cap V \neq \emptyset \end{array} \right\}, \quad (2.61)$$

ή ισοδύναμα

$$\liminf_{\nu} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \forall V \in \mathcal{U}(x), \exists N_0 \in \mathbb{N}, \\ \forall \nu \geq N_0 : C_\nu \cap V \neq \emptyset \end{array} \right\}$$

Φυσικά κάθε αποτέλεσμα που διατυπώνεται για το εσωτερικό όριο, επάγει και το αντίστοιχο για το δικό του αντικείμενο: το εξωτερικό όριο. Συνεπώς, μπορούμε να δείξουμε επίσης ότι:

Πρόταση 12. Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων σε έναν τοπολογικό χώρο (\mathcal{X}, τ) . Τότε το εξωτερικό όριο της $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι:

$$\limsup_{\nu} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \forall V \in \mathcal{U}(x), \exists N \in \mathcal{N}_\infty^\#, \\ \forall \nu \in N : C_\nu \cap V \neq \emptyset \end{array} \right\}, \quad (2.62)$$

ή ισοδύναμα:

$$\limsup_{\nu} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \forall V \in \mathcal{U}(x), \exists \langle \nu_k \rangle_{k \in \mathbb{N}} \subseteq \mathbb{N} \\ \langle \nu_k \rangle_{k \in \mathbb{N}} \uparrow, \forall k \in \mathbb{N} : \\ C_{\nu_k} \cap V \neq \emptyset \end{array} \right\} \quad (2.63)$$

Αντί για χρήση αυθαίρετων ανοιχτών συνόλων, αν ο \mathcal{X} είναι χώρος με νόρμα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τα βασικά ανοιχτά δηλαδή τις ανοιχτές του μπάλες.

Πόρισμα 1. Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων στον χώρο με νόρμα $(\mathcal{X}, \|\cdot\|)$. Τότε,

$$\liminf_{\nu} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \forall \varepsilon > 0, \exists N \in \mathcal{N}_\infty, \\ \forall \nu \in N : x \in C_\nu + \varepsilon \mathcal{B} \end{array} \right\} \quad (2.64)$$

και

$$\limsup_{\nu} C_\nu = \left\{ x \mid \begin{array}{l} \forall \varepsilon > 0, \exists N \in \mathcal{N}_\infty^\#, \\ \forall \nu \in N : x \in C_\nu + \varepsilon \mathcal{B} \end{array} \right\} \quad (2.65)$$

Μπορούμε να ξαναγράψουμε το τελευταίο πόρισμα με έναν ισοδύναμο τρόπο. Έτσι, η φράση ‘ $\forall \varepsilon > 0$ ’ μπορεί να μεταφραστεί σε μια ‘τομή πάνω σε όλα τα $\varepsilon > 0$ ’, η απαίτηση ‘ $\exists N \in \mathcal{N}_\infty^\#$ ’ θα γραφεί ως η ένωση για $N \in \mathcal{N}_\infty^\#$ και τέλος το ‘ $\forall \nu \in N$ ’ αντιστοιχεί σε μια τομή. Αυτό μας επιτρέπει να χρησιμοποιήσουμε τις στοιχειώδεις συνολοπράξεις της τομής και της ένωσης για να διατυπώσουμε το ακόλουθο αποτέλεσμα:

Πόρισμα 2. Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων στον χώρο με νόρμα $(\mathcal{X}, \|\cdot\|)$. Τότε,

$$\liminf_{\nu} C_\nu = \bigcap_{\varepsilon > 0} \bigcup_{N \in \mathcal{N}_\infty} \bigcap_{\nu \in N} C_\nu + \varepsilon \mathcal{B} \quad (2.66)$$

ανδ

$$\limsup_{\nu} C_\nu = \bigcap_{\varepsilon > 0} \bigcup_{N \in \mathcal{N}_\infty^\#} \bigcap_{\nu \in N} C_\nu + \varepsilon \mathcal{B} \quad (2.67)$$

Πρόταση 13. Έστω (\mathcal{X}, τ) ένας τοπολογικός χώρος και $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων στο \mathcal{X} . Τότε,

$$\liminf_\nu C_\nu = \bigcap_{N \in \mathbb{N}^\#} \text{cl} \bigcup_{\nu \in N} C_\nu \quad (2.68)$$

Η πρόταση 13 αναδεικνύει μια πολύ σημαντική ιδιότητα του εσωτερικού ορίου:

Πόρισμα 3. Για κάθε ακολουθία συνόλων $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ στον τοπολογικό χώρο (\mathcal{X}, τ) το όριο $\liminf_\nu C_\nu$ είναι κλειστό σύνολο.

Το ακόλουθο πόρισμα είναι άμεση απόρροια της Πρότασης 13:

Πόρισμα 4. Έστω (\mathcal{X}, τ) ένας τοπολογικός χώρος και $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων στο \mathcal{X} . Τότε

$$\bigcap_{\nu=1}^{\infty} C_\nu \subseteq \text{cl} \bigcap_{\nu=1}^{\infty} C_\nu \subseteq \liminf_\nu C_\nu \quad (2.69)$$

Η απόσταση σημείου από σύνολο σε χώρους με νόρμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή του εσωτερικού ορίου. Το σχετικό αποτέλεσμα δίδεται στην ακόλουθη πρόταση:

Πρόταση 14 (Χαρακτηρισμός Εσωτερικού Ορίου χρήσει της Απόστασης Σημείου από Σύνολο). Έστω $(\mathcal{X}, \|\cdot\|)$ ένας χώρος με νόρμα $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων του \mathcal{X} . Το εσωτερικό όριο αυτής της ακολουθίας είναι:

$$\liminf_\nu C_\nu = \left\{ x \in \mathcal{X} \mid \lim_\nu d(x, C_\nu) = 0 \right\} \quad (2.70)$$

Για μια ακολουθία συνόλων $\langle a_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$, αν θέλουμε να δείξουμε ότι $\liminf_\nu a_\nu = a$, αρκεί να βρούμε μια υπακολουθία της που συγκλίνει στο a , δηλαδή αρκεί να προσδιορίσουμε μια γνήσια αύξουσα ακολουθία δεικτών $\langle \nu_k \rangle_{k \in \mathbb{N}} \subseteq \mathbb{N}$ τέτοια ώστε $a_{\nu_k} \rightarrow_k a$, δηλαδή $\lim_k a_{\nu_k} = a$. Με βάση αυτό μπορούμε να δούμε ότι:

Πρόταση 15. Το εξωτερικό όριο μιας ακολουθίας συνόλων του \mathcal{X} είναι

$$\limsup_\nu C_\nu = \left\{ x \in \mathcal{X} \mid \liminf_\nu d(x, C_\nu) = 0 \right\} \quad (2.71)$$

Σύγκλιση Συνόλων κατά Painlevé-Kuratowski

Μια ακολουθία συνόλων $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ λέμε ότι συγκλίνει κατά Painlevé-Kuratowski αν $\liminf_\nu C_\nu = \limsup_\nu C_\nu$. Αυτό το κοινό όριο, όταν υπάρχει, θα συμβολίζεται με $\mathfrak{K}\text{-lim}_\nu C_\nu$ ή απλά $\lim_\nu C_\nu$.

Αφού ήδη γνωρίζουμε ότι για κάθε ακολουθία $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ ισχύει

$$\liminf_{\nu} C_\nu \subseteq \limsup_{\nu} C_\nu,$$

για να δείξουμε ότι το $\mathfrak{K}\text{-lim}_{\nu} C_\nu$ υπάρχει και είναι ίσο με κάποιο σύνολο C , αρκεί να δείξουμε ότι:

$$\limsup_{\nu} C_\nu \subseteq C \subseteq \liminf_{\nu} C_\nu \quad (2.72)$$

Όπως προκύπτει από τις ιδιότητες κλειστότητας του εσωτερικού και του εξωτερικού ορίου, το όριο Painlevé-Kuratowski (όταν υπάρχει) είναι κλειστό σύνολο. Στη συνέχεια δίνουμε συνθήκες κάτω από τις οποίες ένα κλειστό σύνολο C ικανοποιεί σχέσεις της μορφής (2.72).

Πρόταση 16 (Σύγκλιση Μπαλών). *Έστω $\langle x_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ ακολουθία στον \mathbb{R}^n ώστε $x_\nu \rightarrow x$ και $\langle \rho_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}} \subseteq [0, \infty)$ με $\rho_\nu \rightarrow \rho < \infty$. Τότε,*

$$\mathfrak{K}\text{-lim}_{\nu} \mathcal{B}(x_\nu, \rho_\nu) = \text{cl } \mathcal{B}(x, \rho) \quad (2.73)$$

Υπό τις ίδιες προϋποθέσεις, το κάτω όριο αυτής της ακολουθίας συγκλίνει σε μια ανοιχτή μπάλα, δηλαδή:

$$\text{D}\text{-liminf}_{\nu \rightarrow \infty} \mathcal{B}(x_\nu, \rho_\nu) = \mathcal{B}(x, \rho)$$

Μια ακολουθία από μπάλες των οποίων οι ακτίνες αποκλίνουν στο ∞ συγκλίνει κατά Painlevé-Kuratowski sense σε όλο τον χώρο:

Πρόταση 17. *Έστω $\langle x_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ ακολουθία διανυσμάτων στον \mathbb{R}^p έτσι ώστε $x_\nu \rightarrow x$ και $\langle \rho_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}} \subseteq [0, \infty)$ με $\rho_\nu \rightarrow \infty$. Τότε ,*

$$\mathfrak{K}\text{-lim}_{\nu} \mathcal{B}(x_\nu, \rho_\nu) = \mathbb{R}^p \quad (2.74)$$

και

$$\mathfrak{K}\text{-lim}_{\nu} \mathcal{B}(x_\nu, \rho_\nu)^c = \emptyset \quad (2.75)$$

Ένα παρόμοιο αποτέλεσμα διατυπώνεται για κυρτά πολύτοπα:

Πρόταση 18. *Έστω $\langle x_\nu^i \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ ακολουθία σημείων στον τοπολογικό χώρο (\mathcal{X}, τ) έτσι ώστε $x_\nu^i \xrightarrow{\nu} x^i$ με $i \in \mathcal{I}$. Τότε $\text{co } \{x_\nu^i\}_i \xrightarrow{K} \text{cl co } \{x^i\}$.*

Όρια μονότονων ακολουθιών συνόλων, είτε αύξουσων είτε φθίνουσων, είναι ιδιαίτερα εύκολο να υπολογιστούν:

Πρόταση 19. Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια αύξουσα ακολουθία συνόλων $C_1 \subseteq C_2 \subseteq \dots$. Τότε είναι συγκλίνουσα κατά Painlevé-Kuratowski και $\mathfrak{K}\text{-lim}_\nu C_\nu = \text{cl} \bigcup_{\nu \in \mathbb{N}} C_\nu$.

Όμοια, μια φθίνουσα ακολουθία συνόλων είναι συγκλίνουσα με την έννοια των Painlevé-Kuratowski και ισχύει:

Πρόταση 20. Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια φθίνουσα ακολουθία συνόλων $C_1 \supseteq C_2 \supseteq \dots$. Τότε, το όριο $\mathfrak{K}\text{-lim}_\nu C_\nu$ υπάρχει και δίνεται από:

$$\mathfrak{K}\text{-lim}_\nu C_\nu = \bigcap_{\nu=1}^{\infty} \text{cl} C_\nu \quad (2.76)$$

Αφού για κάθε ακολουθία συνόλων ισχύει

$$\liminf_\nu C_\nu \subseteq \limsup_\nu C_\nu,$$

τότε είναι $\mathfrak{K}\text{-lim}_\nu C_\nu = C$ όταν:

$$\limsup_\nu C_\nu \subseteq C \subseteq \liminf_\nu C_\nu \quad (2.77)$$

Είναι άρα σκόπιμο να εξετάσουμε υπό ποιες προϋποθέσεις ένα δοσμένο σύνολο κείται εντός του $\liminf_\nu C_\nu$ ή περιέχει το $\limsup_\nu C_\nu$. Κάποια βασικά αποτελέσματα δίδονται στο ακόλουθο Θεώρημα:

Θεώρημα 4. Έστω $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία συνόλων στον τοπολογικό χώρο (\mathcal{X}, τ) και C είναι ένα κλειστό σύνολο. Τότε $C \subseteq \liminf_\nu C_\nu$ αν και μόνο αν για κάθε $V \in \tau$ με $V \cap C \neq \emptyset$, υπάρχει $N \in \mathcal{N}_\infty$ τέτοιο ώστε $C_\nu \cap V \neq \emptyset$ για κάθε $\nu \in N$.

Το ακόλουθο Θεώρημα παρέχει ικανές συνθήκες ώστε να ισχύει ο εγλεισμός $C \supseteq \liminf_\nu C_\nu$.

Θεώρημα 5. $C \supseteq \limsup_\nu C_\nu$ αν και μόνο αν για κάθε συμπαγές σύνολο $B \subset \subset \mathcal{X}$ με $B \cap C = \emptyset$, υπάρχει $N \in \mathcal{N}_\infty$ έτσι ώστε $C_\nu \cap B = \emptyset$ για κάθε $\nu \in N$.

Σε χώρους με νόρμα, τα ανωτέρω αποτελέσματα μπορούν να ξαναγραφούν χρησιμοποιώντας ανοιχτές μπάλες αντί για αυθαίρετα ανοιχτά σύνολα και κλειστές μπάλες αντί για αυθαίρετα συμπαγή σύνολα. Αν επιπλέον ο χώρος είναι πρώτος αριθμήσιμος

(δηλαδή κάθε τοπική βάση της τοπολογίας έχει μια αριθμήσιμη υποβάση), τότε μπορούμε να θεωρήσουμε απλά μια αριθμήσιμη συλλογή ανοιχτών συνόλων (π.χ. ανοιχτές μπάλες).

Το ακόλουθο Θεώρημα παρέχει ικανές συνθήκες ώστε μια ακολουθία συνόλων να είναι συγκλίνουσα:

Θεώρημα 6. Έστω (\mathcal{X}, τ) ένας τοπολογικός χώρος και $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία υποσυνόλων του \mathcal{X} . Έστω $O \in \tau$. Αν όποτε το σύνολο $N = \{\nu | C_\nu \cap O \neq \emptyset\}$ είναι άπειρο είναι και συμπερασμένο, τότε η $\langle C_\nu \rangle_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι K -συγκλίνουσα.

2.9 Σύγκλιση & Βελτιστοποίηση

Στην ενότητα αυτή μελετάμε τις ιδιότητες μιας ακολουθίας προβλημάτων βελτιστοποίησης:

$$\mathbb{P}_\nu : f_\nu^* = \inf_{x \in \mathbb{R}^n} f_\nu(x) \quad (2.78)$$

όταν η ακολουθία συναρτήσεων $f_\nu : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ συγκλίνει (ως προς κάποια τοπολογία) σε μια συνάρτηση $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$. Συγκεκριμένα ενδιαφερόμαστε για το πως το infimum μεταφέρει αυτή τη σύγκλιση, δηλαδή κάτω από ποιες προϋποθέσεις η σύγκλιση της f_ν συνεπάγεται τη σύγκλιση των f_ν^* , και τι αυτό συνεπάγεται για το σύνολο των ελαχιστοποιητών $\operatorname{argmin} f$. Από τη μελέτη αυτή προκύπτουν συμπεράσματα και για παραμετρικά προβλήματα βελτιστοποίησης της μορφής:

$$\mathbb{P}_\nu(s) : f_\nu^*(s) = \inf_{x \in \mathcal{X}} f_\nu(x, s) \quad (2.79)$$

με $s \in S$.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η προσεγγιστική επίλυση προβλημάτων βελτιστοποίησης της μορφής $\mathbb{P} : f^* = \inf_{x \in \mathcal{X}} f(x)$ (στα οποία η δυσκολία έγκειται είτε στην μορφή της συνάρτησης f είτε στη μορφή του συνόλου περιορισμών \mathcal{X} είτε και στα δύο). Το πρόβλημα \mathbb{P} μπορεί για αρχή να γραφεί στη μορφή $\mathbb{P} : f^* = \inf_{x \in \mathbb{R}^n} \hat{f}(x)$ με $\hat{f}(x) = f(x) + \delta_{\mathcal{X}}(x)$. Αν μπορούμε να βρούμε μια ακολουθία συναρτήσεων \hat{f}_ν ώστε $\hat{f}_\nu \rightarrow \hat{f}$ (σε κάποια τοπολογία) και ταυτόχρονα ισχύει $\inf \hat{f}_\nu \rightarrow \inf \hat{f}$ και $\limsup \nu \operatorname{argmin} \hat{f}_\nu \subseteq \operatorname{argmin} \hat{f}$, τότε έχουμε μια διαδικασία προσέγγισης του αρχικού προβλήματος ελαχιστοποίησης. Μάλιστα, οι \hat{f}_ν πρέπει να είναι τέτοιες ώστε το πρόβλημα ελαχιστοποίησης $\mathbb{P}_\nu : f_\nu^* = \inf_{x \in \mathbb{R}^n} f_\nu(x)$ να είναι εύκολα επιλύσιμο. Στη συνέχεια διατυπώνουμε έννοιες σύγκλισης που βοηθούν στην αντιμετώπιση τέτοιων προβλημάτων.

2.9.1 Επιγραφική Σύγκλιση

Έστω $f_\nu : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ μια ακολουθία συναρτήσεων. Η σύγκλιση μιας τέτοιας ακολουθίας μελετάται κυρίως με δύο τρόπους: την κατά σημείο σύγκλιση⁵ και την ομοιόμορφη⁶. Αμφότερες αυτές οι δύο έννοιες δεν είναι κατάλληλες για τη Θεωρία Βελτιστοποίησης.

Η ομοιόμορφη σύγκλιση, ενώ παρέχει πολύ βολικές ιδιότητες όπως για παράδειγμα ότι μεταφέρει τη συνέχεια και την παραγωγισιμότητα, είναι ιδιαίτερα απαιτητική συνθήκη και αποδεικνύεται περιοριστική. Εξ' άλλου το ζητούμενο στη Θεωρία Βελτιστοποίησης δεν είναι η συνέχεια, αλλά η Κάτω Ημισυνέχεια.

Η κατά σημείο σύγκλιση δεν παρέχει καμμία εγγύηση για το όριο, το οποίο δεν μπορούμε γενικά να γνωρίζουμε αν είναι συνεχής ή κάτω ημισυνεχής συνάρτηση. Οι Rockafellar και Wets [47] παρέχουν μια σειρά από παραδείγματα όπου η κατά σημείο σύγκλιση καθίσταται φανερά ακατάλληλη για την εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν τα ακρότατα της συνάρτησης-όριο κάτι το οποίο μας απασχολεί στην προσέγγιση προβλημάτων βελτιστοποίησης και θα μας απασχολήσει ιδιαίτερα στο Κεφάλαιο 6.

Μια ακολουθία συναρτήσεων $\{f_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ ταυτοποιείται από την αντίστοιχη ακολουθία επιγραφήματων $\{\text{epi } f_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ για την οποία έχουμε ορίσει το εσωτερικό όριο $\liminf_\nu \text{epi } f_\nu$ και το εξωτερικό όριο $\limsup_\nu \text{epi } f_\nu$. Τα όρια αυτά είναι τα επιγραφήματα των άνω και κάτω επι-ορίων της $\{f_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$. Ορίζουμε το κάτω επι-όριο της $\{f_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ ως τη συνάρτηση $e - \liminf_\nu f_\nu$ για την οποία ισχύει:

$$\text{epi} \left(e - \liminf_\nu f_\nu \right) = \limsup_\nu (\text{epi } f_\nu) \quad (2.80)$$

Αντίστοιχα, το άνω επι-όριο της $\{f_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι η συνάρτηση $e - \limsup_\nu f_\nu$ με επιγραφήμα:

$$\text{epi} \left(e - \limsup_\nu f_\nu \right) = \liminf_\nu (\text{epi } f_\nu) \quad (2.81)$$

Ορισμός 29 (Επισύγκλιση). *Αν το κάτω και το άνω επίοριο μιας ακολουθίας συναρτήσεων ταυτίζονται, τότε η ακολουθία αυτή χαρακτηρίζεται ως επισυγκλίνουσα και*

⁵Μια ακολουθία συναρτήσεων $f_\nu : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ με $\nu \in \mathbb{N}$ λέμε ότι συγκλίνει κατά σημείο πάνω στο $S \subseteq \mathbb{R}^n$ στη συνάρτηση f - και συμβολίζουμε $f_\nu \xrightarrow{p} f$ - αν για κάθε $x \in S$ ισχύει $f_\nu(x) \rightarrow f(x)$. Το κατά σημείο όριο μιας ακολουθίας συναρτήσεων συμβολίζεται με $\text{p-lim}_\nu f_\nu$ ή απλά $\lim_\nu f_\nu$. Για μια ακολουθία πλειοτίμων συναρτήσεων $F_\nu : \mathbb{R}^n \rightrightarrows \mathbb{R}^m$, το κατά σημείο όριο (αν υπάρχει) είναι το όριο $(\lim_\nu F_\nu)(x) = \lim_\nu F_\nu(x)$ όπου το όριο του δεξιού μέλους λαμβάνεται με την έννοια του ορίου κατά Painlevé-Kuratowski της ακολουθίας συνόλων $F_\nu(x) \subseteq \mathbb{R}^m$.

⁶Λέμε ότι η ακολουθία συναρτήσεων $f_\nu : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, $\nu \in \mathbb{N}$ συγκλίνει ομοιόμορφα στη συνάρτηση f πάνω στο $S \subseteq \mathbb{R}^n$ - και συμβολίζουμε $f_\nu \xrightarrow{u} f$ - αν για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει $N \in \mathbb{N}$ τέτοιο ώστε για κάθε $x \in S$ και για κάθε $\nu \geq N$ να ισχύει $|f_\nu(x) - f(x)| < \varepsilon$.

το κοινό όριο καλείται *επι-όριο* το οποίο συμβολίζουμε με $e - \lim f_\nu$. Χρησιμοποιούμε ακόμη το συμβολισμό $f_\nu \xrightarrow{e} e - \lim f$. Ισχύει:

$$f_\nu \xrightarrow{e} f \Leftrightarrow \text{epi } f_\nu \xrightarrow{\mathfrak{K}} \text{epi } f \quad (2.82)$$

Το $\text{epi}(e - \lim f_\nu)$, ως όριο κατά Painlevé-Kuratowski, είναι πάντα κλειστό. Άρα, η $e - \lim f_\nu$ είναι πάντα κάτω ημισυνεχής. Το επιόριο (όταν υπάρχει) διατηρεί την κυρτότητα με την έννοια ότι αν οι f_ν είναι κυρτές συναρτήσεις, τότε η $e - \lim_\nu f_\nu$ είναι επίσης κυρτή.

Στη συνέχεια διατυπώνουμε ένα βασικό αποτέλεσμα που συνδέει την επισύγκλιση με τη βελτιστοποίηση. Εισάγουμε αρχικά την έννοια της φραγμένης στάθμης:

Ορισμός 30 (Φραγμένη Στάθμη). *Μια συνάρτηση $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ λέγεται φραγμένης στάθμης αν για κάθε $a \in \mathbb{R}$, τα $\text{lev}_{\leq a} f$ είναι φραγμένα. Μια ακολουθία συναρτήσεων $\{f_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ λέγεται τελικά φραγμένης στάθμης αν υπάρχει $N \in \mathcal{N}_\infty$ ώστε για $\nu \in N$ και για κάθε $a \in \mathbb{R}$, το $\bigcap_{\nu \in N} \text{lev}_{\leq a} f_\nu$ είναι φραγμένο.*

Θεώρημα 7 (Σύγκλιση και Βελτιστοποίηση). *Έστω μια ακολουθία συναρτήσεων $\{f_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ που είναι κανονικές, κάτω ημισυνεχείς και τελικά φραγμένης στάθμης και οι οποίες επισυγκλίνουν με $f := e - \lim_\nu f_\nu$. Υποθέτουμε ακόμη ότι η f είναι κάτω ημισυνεχής και κανονική. Τότε,*

$$\inf_{x \in \mathbb{R}^n} f(x) \xrightarrow{e} \inf_{x \in \mathbb{R}^n} f(x) \quad (2.83)$$

όπου το $\inf_{x \in \mathbb{R}^n} f(x)$ είναι πεπερασμένο. Επίσης υπάρχει $N \in \mathcal{N}_\infty$ ώστε για κάθε $\nu \in N$ τα $\text{argmin } f$ τα $\text{argmin } f_\nu$ είναι μη κενά και συμπαγή και ισχύει

$$\limsup_\nu (\text{argmin } f_\nu) \subseteq \text{argmin } f \quad (2.84)$$

Με την επιπλέον υπόθεση ότι οι συναρτήσεις f_ν είναι κυρτές ή ότι η ακολουθία f_ν είναι αύξουσα, διατυπώνουμε στη συνέχεια το αντίστοιχο Θεώρημα για την περίπτωση της παραμετρικής βελτιστοποίησης. Πρώτα όμως πρέπει να δώσουμε τον ορισμό των κώνων ορίζοντα και των συναρτήσεων ορίζοντα.

Ορισμός 31 (Κώνος Ορίζοντα). *Έστω C ένα σύνολο στον \mathbb{R}^n . Ο κώνος ορίζοντα του C συμβολίζεται με C^∞ και ορίζεται ως:*

$$C^\infty := \{x \mid \exists x_\nu \in C, \lambda_\nu \searrow 0 : \lambda_\nu x_\nu \rightarrow x\} \quad (2.85)$$

για $C \neq \emptyset$ ενώ $\emptyset^\infty = \{0\}$.

Προκύπτει ότι αν το $C \subseteq \mathbb{R}^n$ είναι κυρτό σύνολο, ο κώνος ορίζοντα C^∞ περιλαμβάνει όλες τις διευθύνσεις $w \in \mathbb{R}^n$ ώστε $x + \tau w \in \text{cl } C$ για κάποιο $x \in C$. Ορίζουμε τις συναρτήσεις ορίζοντα ως εξής:

Ορισμός 32 (Συναρτήσεις Ορίζοντα). Έστω $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$. Η συνάρτηση ορίζοντα της f είναι μια συνάρτηση $f^\infty : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ με την ιδιότητα:

$$\text{epi } f^\infty = (\text{epi } f)^\infty \quad (2.86)$$

αν $f \not\equiv \infty$ ενώ $f^\infty = \delta_{\{0\}}$ αν $f \equiv \infty$.

Θεώρημα 8 (Σύγκλιση και Παραμετρική Βελτιστοποίηση). Έστω ακολουθία κάτω ημισυνεχών κανονικών συναρτήσεων $f_\nu : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$. Υποθέτουμε ότι είτε η ακολουθία αυτή είναι αύξουσα είτε ότι οι f_ν είναι κυρτές. Αν $f^\infty(x, 0) > 0$ και $f_\nu \xrightarrow{e} f$, τότε

$$\inf_x f_\nu(x, u) \xrightarrow{e} \inf_x f(x, u) \quad (2.87)$$

Η συνθήκη ' $f^\infty(x, 0) > 0$ ' του Θεωρήματος αυτού μπορεί να αντικατασταθεί με την ισχυρότερη συνθήκη ότι υπάρχει πίνακας $G \in M_n(\mathbb{R})$, θετικά ορισμένος, ώστε $f(x, 0) \geq x'Gx$. Στην περίπτωση που η f είναι τετραγωνική, της μορφής $f(x, u) = x'G_{xx}x + x'G_{xu}u + u'G_{uu}u$, μπορούμε να απαιτήσουμε απλά $G_{xx} > 0$.

2.9.2 Γραφική Σύγκλιση

Μια ακόμη έννοια σύγκλισης, στενά συνδεδεμένη με τη βελτιστοποίηση και η οποία θα φανεί χρήσιμη στη συνέχεια είναι αυτή της *γραφικής σύγκλισης*. Μια ακολουθία πλειότιμων απεικονίσεων $F_\nu : \mathbb{R}^n \rightrightarrows \mathbb{R}^m$ λέμε ότι συγκλίνει γραφικά σε μια πλειότιμη απεικόνιση $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ αν τα γραφήματα $\text{gph } F_\nu$ συγκλίνουν κατά Painlevé-Kuratowski στο γράφημα της F . Συμβολίζουμε:

$$F_\nu \xrightarrow{g} F \Leftrightarrow \text{gph } F_\nu \xrightarrow{\mathfrak{K}} \text{gph } F \quad (2.88)$$

Η γραφική σύγκλιση μπορεί να περιγραφεί με την έννοια των γραφικών πλευρικών ορίων. Έτσι, για την ακολουθία $F_\nu : \mathbb{R}^n \rightrightarrows \mathbb{R}^m$ ορίζουμε το εξωτερικό γραφικό όριο $\text{g-limsup}_\nu F_\nu$ ως την απεικόνιση που έχει γράφημα:

$$\text{gph g-limsup}_\nu F_\nu = \limsup_\nu (\text{gph } F_\nu) \quad (2.89)$$

δηλαδή

$$(\text{g-limsup}_\nu F_\nu)(x) = \{u | \exists N \in \mathcal{N}_\infty^\#, x_\nu \xrightarrow{\nu \in \mathbb{N}} x, u_\nu \xrightarrow{\nu \in \mathbb{N}} u, u_\nu \in F_\nu(x_\nu)\} \quad (2.90)$$

Κατ' αντιστοιχία ορίζουμε το εσωτερικό γραφικό όριο ως την πλειότεμη απεικόνιση g-liminf_ν της οποίας το γράφημα είναι:

$$\text{gph g-liminf}_\nu F_\nu = \liminf_\nu (\text{gph } F_\nu) \quad (2.91)$$

και πάλι με βάση τον ορισμό του εσωτερικού ορίου, έχουμε:

$$(\text{g-liminf}_\nu F_\nu)(x) = \{u | \exists N \in \mathcal{N}_\infty, x_\nu \xrightarrow{\nu \in \mathbb{N}} x, u_\nu \xrightarrow{\nu \in \mathbb{N}} u, u_\nu \in F_\nu(x_\nu)\} \quad (2.92)$$

Ορισμός 33 (Γραφικό Όριο). *Αν για μια ακολουθία πλειότεμων συναρτήσεων $F_\nu : \mathbb{R}^n \rightrightarrows \mathbb{R}^m$, το εξωτερικό και το εσωτερικό γραφικό όριο ταυτίζονται, τότε λέμε ότι η ακολουθία συγκλίνει γραφικά και το κοινό τους όριο καλείται γραφικό όριο.*

Η γραφική σύγκλιση δεν μπορεί να συγκριθεί με την κατά σημείο καθώς η μια δεν συνεπάγεται την άλλη. Ισχύει ωστόσο το ακόλουθο:

$$\liminf_\nu F_\nu \subseteq \text{g-liminf}_\nu F_\nu \quad (2.93\alpha')$$

$$\limsup_\nu F_\nu \subseteq \text{g-limsup}_\nu F_\nu \quad (2.93\beta')$$

Έτσι αν και τα δύο όρια υπάρχουν, τότε έχουμε $\lim_\nu F_\nu \subseteq \text{g-lim}_\nu F_\nu$.

Η γραφική σύγκλιση όπως θα δούμε στη συνέχεια, περιγράφει τη σύγκλιση της ακολουθίας απεικονίσεων $P_\nu(s) := \text{argmin}_x f_\nu(x, s)$ όταν $f_\nu \xrightarrow{e} f$ υπό ορισμένες προϋποθέσεις.

2.9.3 Γ-Σύγκλιση

Η Γ-σύγκλιση είναι μια έννοια σύγκλισης ακολουθιών συναρτήσεων f_ν που είναι κατ' εξοχήν κατασκευασμένη για προβλήματα ελαχιστοποίησης καθώς μεταφέρει το infimum [49, 50]. Ο ορισμός δίδεται και εδώ με χρήση πλευρικών οριών:

Ορισμός 34 (Γ-πλευρικά όρια). *Έστω $f_\nu : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ μια ακολουθία συναρτήσεων. Ορίζουμε τα Γ-πλευρικά όρια:*

$$(\Gamma\text{-liminf } f_\nu)(x) := \inf \left\{ \liminf_{\nu \rightarrow \infty} f_\nu(x_\nu), \|x_\nu - x\| \rightarrow 0 \right\}, \quad (2.94\alpha')$$

$$(\Gamma\text{-limsup } f_\nu)(x) := \inf \left\{ \limsup_{\nu \rightarrow \infty} f_\nu(x_\nu), \|x_\nu - x\| \rightarrow 0 \right\} \quad (2.94\beta')$$

Ορισμός 35 (Γ-σύγκλιση). *Μια ακολουθία $f_\nu : \mathbb{R}^n \rightarrow \bar{\mathbb{R}}$ λέμε ότι είναι Γ-συγκλίνουσα αν*

$$\Gamma\text{-}\liminf f_\nu = \Gamma\text{-}\limsup f_\nu \quad (2.95)$$

το κοινό αυτό όριο ονομάζεται Γ-όριο. Συμβολίζουμε $f_\nu \xrightarrow{\Gamma} f$ και $f = \Gamma\text{-}\lim_\nu f_\nu$.

Η έννοια της Γ-σύγκλισης είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στο Λογισμό Μεταβολών και στη Θεωρία Βελτιστοποίησης και εισήχθη το 1975 πρώτη φορά από τους De Giorgi και Franzioni [51] ως μια έννοια σύγκλισης κατάλληλη για προβλήματα λογισμού μεταβολών. Δεν άργησε να φανεί ωστόσο ότι η Γ-σύγκλιση και η επισύγκλιση ταυτίζονται [50].

Κεφάλαιο 3

Χορήγηση από του στόματος

3.1 Εισαγωγή

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι μοντελοποίησης της κατανομής ενός φαρμάκου σε έναν οργανισμό κατόπιν χορήγησης μιας ορισμένης δόσης. Κάποιες προσεγγίσεις προκύπτουν από μια μηχανιστική ημιεμπειρική ανάγνωση της βιολογίας και της φυσιολογίας του οργανισμού ενώ κάποιες άλλες αντιμετωπίζουν το σύστημα ως μαύρο κουτί. Η προσέγγιση που προτείνεται μέσα από την παρούσα διατριβή αντιμετωπίζει το πρόβλημα της χορήγησης φαρμάκου από του στόματος λαμβάνοντας υπόψη ταυτόχρονα όλους τους περιορισμούς που καθιστούν τη χορήγηση ρεαλιστική και που αναφέρθηκαν στην Εισαγωγή. Το πρόβλημα διαμορφώνεται ως ένα πρόβλημα ακέραιου προγραμματισμού (IP, Integer Programming). Η κατανομή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στην πορεία του χρόνου κατόπιν χορήγησης συγκεκριμένης δόσης μοντελοποιείται χρησιμοποιώντας μοντέλα τύπου Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης (FIR). Ο ακέραιος προγραμματισμός ήδη χρησιμοποιείται ευρέως σε προβλήματα ελέγχου και διάφορες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την επίλυσή τους [52, 53] χρησιμοποιώντας διάφορα υπολογιστικά εργαλεία [54]. Οι Pardalos και Boginski [55] καθώς και οι Alves *et al.* [56] παρέχουν μια εις βάθος επισκόπηση των διαφόρων μεθόδων βελτιστοποίησης που χρησιμοποιούνται στην Ιατρική.

Η μοντελοποίηση Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης θεωρεί τον ανθρώπινο οργανισμό ως ένα δυναμικό σύστημα με μια είσοδο, η οποία αντιστοιχεί στη χορήγηση του φαρμάκου (και καλείται *θεραπεία*), και έναν αριθμό εξόδων που είναι οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους διάφορους ιστούς και όργανα του οργανισμού που μας ενδιαφέρουν. Συνεπώς, η προσέγγιση αυτή αντιμετωπίζει τον οργανισμό ως ένα μαύρο

κουτί το οποίο συνδέει τις μεταβλητές εισόδου με αυτές της εξόδου. Η υποκείμενη σχέση μεταξύ των σημάτων εισόδου και εξόδου είναι προς προσδιορισμό χρησιμοποιώντας πληροφορίες που παρέχονται από πειραματικά δεδομένα. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσαρμογή των παραμέτρων του μοντέλου Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης σε δεδομένα εισόδου-εξόδου τα οποία διατίθενται από φαρμακοκινητικά προφίλ, δηλαδή διαγράμματα της συγκέντρωσης του φαρμάκου ως προς το χρόνο κατόπιν χορήγησης ορισμένης δόσης φαρμάκου ανά μονάδα σωματικού βάρους. Η προσέγγιση αυτή προϋποθέτει γραμμική δυναμική και είναι παρόμοια με την γνωστή μέθοδο Βηματικής Απόκρισης (Step Response) ή την μέθοδο Παλμικής Απόκρισης (Pulse Response) που χρησιμοποιούνται για τη μοντελοποίηση συστημάτων της μηχανικής.

Η μέθοδος που προτείνεται στο κεφάλαιο αυτό λαμβάνει υπόψη όλους τους προαναφερθέντες περιορισμούς που αφορούν τη διαθεσιμότητα των δισκίων και επιπλέον αποτρέπει συγκεντρώσεις οι οποίες παραβιάζουν την Ελάχιστη Τοξική Συγκέντρωση (MTC, Minimum Toxic Concentration) και το κάτω όριο που επιβάλλεται από την Ελάχιστη Δραστική Συγκέντρωση (MEC, Minimum Effective Concentration).

Αφού καθοριστούν οι επιθυμητές τιμές (set-points) για τις τιμές της συγκέντρωσης του φαρμάκου στους διάφορους ιστούς και όργανα, υπολογίζουμε την πολιτική χορήγησης ελαχιστοποιώντας μια αντικειμενική συνάρτηση η οποία περιλαμβάνει τον αριθμό των δόσεων και το τετραγωνικό σφάλμα μεταξύ των συγκεντρώσεων που προβλέπονται από το μοντέλο και των αντίστοιχων επιθυμητών τιμών. Το πρόβλημα ελαχιστοποίησης λύνεται υποκείμενο στους περιορισμούς που πρέπει να ικανοποιούνται. Πρέπει να σημειώσουμε ότι η πολιτική χορήγησης ενός φαρμάκου που είναι βέλτιστη για έναν ασθενή μπορεί να μην έχει την ίδια επιτυχία ή ακόμα και να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες αν εφαρμοστεί σε κάποιον άλλον ασθενή. Παράμετροι όπως το φύλο, η ηλικία, ή ο δείκτης μάζας σώματος πρέπει πιθανώς να ληφθούν υπόψη εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα [57, 58].

Ο σχεδιασμός μιας κοινής πολιτικής χορήγησης φαρμάκου για μια μεγάλη ομάδα ασθενών απαιτεί την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η λύση που υπολογίζεται για ένα πληθυσμό πρέπει επίσης να ικανοποιεί τους περιορισμούς – κατά μέσο όρο. Η ενδο-πληθυσμιακή αβεβαιότητα των παραμέτρων του φαρμακοκινητικού μοντέλου οδηγεί στη διαμόρφωση ενός στοχαστικού προβλήματος βελτιστοποίησης που θα περιγράψουμε στη συνέχεια. Δείχνουμε ακόμα ότι η εξατομικευμένη θεραπεία ελαχιστοποιεί την πιθανότητα εμφάνισης αντενεργειών στο υποκείμενο για το οποίο είναι σχεδιασμένη αλλά μπορεί να είναι ακατάλληλη για κάποιο άλλο μέρος του πληθυσμού.

Ένα παραπλήσιο πρόβλημα που αφορά χορήγηση από του στόματος μελετήθηκε από τον Hacisalihzade ο οποίος διαμόρφωσε ένα πρόβλημα γραμμικής [59] και ένα τετραγωνικής [60] βελτιστοποίησης αφού εισήγαγε για πρώτη φορά φαρμακοκινητικά

μοντέλα τύπου Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης (FIR, Finite Impulse Response) ή μοντέλα απόκρισης παλμού Dirac. Ωστόσο οι λύσεις που προέκυψαν δεν ήταν ακέραια ανάλογα μιας βασικής δόσης. Από την άλλη μεριά, το πρόβλημα τετραγωνικής βελτιστοποίησης δεν λύθηκε χρησιμοποιώντας κάποια μαθηματική τεχνική αλλά με μια διαδικασία εξονυχιστικής αναζήτησης. Και οι δυο προσεγγίσεις θεώρησαν ως δεδομένο ότι υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για κάθε ασθενή και δεν εξέτασαν την επίδραση της πληθυσμιακής αβεβαιότητας.

3.2 Βέλτιστη Χορήγηση Φαρμάκου

3.2.1 Μοντέλα FIR

Η επιτυχία των μοντέλων FIR οφείλεται σε δυο βασικούς παράγοντες: Πρώτον, ότι μπορούν να παρεμβάλουν περίπλοκες δυναμικές όπως για παράδειγμα νεκρούς χρόνους και συστήματα με πολλά σημεία μηδενισμού και δεύτερον ότι δεν απαιτείται η επιλογή κάποιας δομής για το μοντέλο αρκεί να επιλεγεί ένας κατάλληλος μεγάλος πυρήνας (kernel). Ωστόσο, τα μοντέλα αυτά είναι μη-φειδωλά (nonparsimonious) καθώς απαιτούν μεγάλο αριθμό παραμέτρων για την αναγνώρισή τους [61]. Συνήθως απαιτείται μεγάλος αριθμός δεδομένων για την αναγνώριση των παραμέτρων ενός μοντέλου τύπου FIR ώστε να επιτευχθεί μικρό σφάλμα μοντελοποίησης. Υπάρχει ωστόσο μια εναλλακτική προσέγγιση με βάση την οποία προσδιορίζεται αρχικά μια φειδωλή συνάρτηση μεταφοράς χρησιμοποιώντας τα υπάρχοντα δεδομένα και στη συνέχεια χρησιμοποιείται για την εξαγωγή της κρουστικής απόκρισης με προσομοίωση. Στη βιβλιογραφία μπορούμε να βρούμε ανασκοπήσεις αλγορίθμων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή μοντέλων FIR από δεδομένα εισόδου-εξόδου [62].

Στη φαρμακοκινητική, τα δυναμικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα είναι τυπικά περιορισμένα στη μορφή προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου τα οποία περιγράφουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου σε διάφορα όργανα μετά από χορήγηση ορισμένης δόσης φαρμάκου ανά μονάδα σωματικού βάρους. Σε κάποιες μελέτες παρέχονται επίσης πληθυσμιακά δεδομένα, δηλαδή φαρμακοκινητικά προφίλ για ένα πλήθος ασθενών. Αν και ο όγκος των δεδομένων αυτών είναι συνήθως μικρός, αρκούν για την κατασκευή ενός μοντέλου FIR χρησιμοποιώντας την απλούστερη μέθοδο αναγνώρισης που είναι η μέθοδος αναγνώρισης κρουστικού παλμού (impulse response identification method) [63], η οποία περιγράφεται στη συνέχεια.

Σημειώνουμε με $C_{pl}(k)$ τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα τη χρονική στιγμή k και με $dose(k)$ την ποσότητα φαρμάκου ανά μονάδα σωματικής μάζας που

χορηγείται στον ασθενή τη χρονική στιγμή k η οποία καλείται *θεραπεία*. Η σχέση εισόδου-εξόδου περιγράφεται γενικά από μια εξίσωση διαφορών της μορφής:

$$C_{pl}(k) = \phi(dose(k), dose(k-1), \dots, dose(k-N_{pl})) \quad (3.1)$$

Η εξίσωση (3.1) σημαίνει ότι η τρέχουσα τιμή της συγκέντρωσης $C_{pl}(k)$ εξαρτάται από την τρέχουσα δόση $dose(k)$ και τις N_{pl} περασμένες δόσεις. Υποθέτουμε ότι η αρχή της υπέρθεσης ισχύει για το υπό μελέτη σύστημα. Αυτό σημαίνει ότι η ϕ είναι γραμμική ως προς τις μεταβλητές της $dose(k), dose(k-1), \dots, dose(k-N_{pl})$, άρα η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα δίδεται από μια σχέση της μορφής:

$$\begin{aligned} C_{pl}(k) &= \alpha_{pl,0}dose(k) + \alpha_{pl,1}dose(k-1) + \dots + \alpha_{pl,N_{pl}}dose(k-N_{pl}) \\ &= \sum_{i=0}^{N_{pl}} \alpha_{pl,i}dose(k-i) \end{aligned} \quad (3.2)$$

Αυτή είναι η τυπική μορφή ενός μοντέλου FIR. Το μοντέλο καλείται πεπερασμένο επειδή η απόκριση του συστήματος αναπαρίσταται ως πεπερασμένος γραμμικός συνδυασμός παρόντων και περασμένων τιμών εισόδου. Ο αριθμός των συντελεστών του μοντέλου FIR καλείται *μήκος φίλτρου*. Γενικά, αν $C_j(k)$ είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο όργανο j τη χρονική στιγμή k και το αντίστοιχο μήκος φίλτρου είναι N_j , τότε η συγκέντρωση του φαρμάκου στο όργανο j δίνεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned} C_j(k) &= \alpha_{j,0}dose(k) + \alpha_{j,1}dose(k-1) + \dots + \alpha_{j,N_j}dose(k-N_j) \\ &= \sum_{i=0}^{N_j} \alpha_{j,i}dose(k-i) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Οι παράμετροι $\alpha_{j,i}$ για το όργανο j μπορούν εύκολα να υπολογιστούν από προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου (αποτελούμενα από μετρήσεις που έχουν ληφθεί σε ισαπέχουσες χρονικές στιγμές από το πλάσμα και άλλα όργανα) κατόπιν χορήγησης μίας και μόνο δόσης συγκεκριμένης ποσότητας φαρμάκου ανά μονάδα σωματικού βάρους η οποία χορηγείται τη χρονική στιγμή $k=0$, δηλαδή:

$$dose(k) = d_0 \quad , \quad k = 0, \quad (3.4\alpha')$$

$$dose(k) = 0 \quad , \quad k \neq 0 \quad (3.4\beta')$$

Αν εφαρμόσουμε τις εξισώσεις (3.2) και (3.3) για $k = 0, 1, \dots, N_{pl}$ και $k = 0, 1, \dots, N_j$ αντίστοιχα, προκύπτουν οι ακόλουθες απλές εξισώσεις από τις οποίες μπορούμε να υπολογίσουμε τους συντελεστές των μοντέλων FIR για το πλάσμα και για κάθε όργανο j :

$$\alpha_{pl,k} = \frac{C_{pl}(k)}{d_0}, \quad k = 0, 1, \dots, N_{pl} \quad (3.5\alpha')$$

$$\alpha_{j,k} = \frac{C_j(k)}{d_0}, \quad k = 0, 1, \dots, N_j \quad (3.5\beta')$$

Το γεγονός ότι για κάθε $\varepsilon > 0$ και για κάθε $j = 1, \dots, M$ υπάρχει ένας δείκτης $k_0 = k_0(\varepsilon)$ τέτοιο ώστε για κάθε $k \geq k_0$, να ισχύει $C_j(k) \leq \varepsilon$ υποδηλώνει ότι το μοντέλο είναι ευσταθές και άρα πεπερασμένο πλήθος συντελεστών $\alpha_{j,i}$ επαρκεί για την ακριβή αναπαράστασή του. Στην πράξη το μήκος φίλτρου N_j μπορεί να επιλεγεί ως η χρονική στιγμή στην οποία η συγκέντρωση $C_j(N_j)$ είναι μικρότερη από το 1% της $\max_{0 \leq k \leq N_j-1} C_j(k)$.

Η προτεινόμενη μέθοδος προϋποθέτει ότι η αρχή της υπέρθεσης ισχύει ούτως ώστε να μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε ένα γραμμικό μοντέλο όπως το FIR. Σε κάποιες περιπτώσεις μη-γραμμικές δυναμικές μπορούν να προσεγγιστούν σε ικανοποιητικό βαθμό από γραμμικές εξισώσεις [64]. Σε διαφορετική περίπτωση η προτεινόμενη μεθοδολογία θα πρέπει να επεκταθεί κάνοντας χρήση μη-γραμμικών μοντέλων FIR [65].

Η δειγματοληψία συγκεντρώσεων μέχρι το 1% της $\max_{0 \leq k \leq N_j-1} C_j(k)$ όπως αναφέρθηκε πιο πάνω είναι δύσκολο να βρεθούν στη σχετική βιβλιογραφία ειδικά για φάρμακα με μεγάλους χρόνους ημιζωής. Στην περίπτωση αυτή, η χρήση της προαναφερθείσας μεθόδου αναγνώρισης μπορεί να εισάγει υπολογισμό σφάλμα καθώς το κέρδος του μοντέλου (το άθροισμα όλων των τιμών μιας μοναδιαίας κρουστικής απόκρισης) υπο-εκτιμάται. Αν υπάρχουν αρκετά διαθέσιμα πειραματικά σημεία, μπορεί σε κάθε περίπτωση να χρησιμοποιηθεί κάποια εναλλακτική τεχνική αναγνώρισης για να παράξει ένα πιο ακριβές μοντέλο.

Συνήθως μόνο οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι διαθέσιμες σε φαρμακοκινητικές μελέτες και μελέτες δραστηριότητας μιας θεραπείας. Αν δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τα όργανα που μας ενδιαφέρουν είναι μερικές φορές εφικτό να χρησιμοποιήσουμε μηχανιστικές σχέσεις που συνδέουν το φαρμακοκινητικό προφίλ στο πλάσμα με αυτό σε άλλα όργανα. Ταυτόχρονα, οι μετρήσεις στο πλάσμα μπορούν να γίνουν σε κάθε ασθενή ξεχωριστά για να προσδιοριστούν εξατομικευμένα οι παράμετροι ενός μοντέλου που περιγράφει καλύτερα τα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου ασθενούς.

Αν υπάρχουν διαθέσιμα πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά δεδομένα, τότε η μέθοδος αναγνώρισης που περιγράφηκε παραπάνω εφαρμόζεται ξεχωριστά σε κάθε καμπύλη

απόκρισης. Έτσι δημιουργείται μια στατιστική κατανομή για τις παραμέτρους του μοντέλου FIR από τη συλλογή τιμών $\alpha_{j,k}^{(l)}$ για τα $l = 0, \dots, L$ άτομα από όπου κατασκευάζουμε μια στατιστική κατανομή για τις τυχαίες μεταβλητές $\alpha_{j,k}$. Η αβεβαιότητα του μοντέλου στη συνέχεια υπεισέρχεται στη διαμόρφωση ενός στοχαστικού προβλήματος βελτιστοποίησης όπως θα εξετάσουμε στη συνέχεια.

Τέλος, σημειώνουμε ότι τα μοντέλα FIR είναι μοντέλα διακριτού χρόνου και εφεξής η χρονική περίοδος μεταξύ δυο διαδοχικών διακριτών χρονικών στιγμών θα σημειώνεται με h .

3.2.2 Περιορισμοί λόγω Τοξικότητας

Έστω mte_j η Ελάχιστη Τοξική Συγκέντρωση (MTC, Minimum Toxic Concentration) για τη φαρμακευτική ουσία στο όργανο j και έστω $C_j(k)$ η συγκέντρωση του φαρμάκου στο όργανο j τη χρονική στιγμή k . Η συγκέντρωση MTC είναι η ελάχιστη συγκέντρωση που είναι σε θέση να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περιορισμοί τοξικότητας περιγράφονται από ένα σύνολο απλών γραμμικών ανισοτήτων που επιβάλλονται για να εγγυηθούν ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου δεν θα υπερβεί την MTC σε κάθε ένα από τα όργανα $j = 1, 2, \dots, M$ κάθε χρονική στιγμή. Οι ανισότητες αυτές λαμβάνουν την ακόλουθη μορφή:

$$C_j(k) \leq mte_j, \quad j = 1, 2, \dots, M, \quad k = 0, 1, \dots \quad (3.6)$$

3.2.3 Περιορισμοί Διαθεσιμότητας Δόσεων

Όταν το φάρμακο χορηγείται από του στόματος, συνήθως υπάρχει ένα σύνολο p διαθέσιμων δόσεων $\mathcal{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_p\}$ όπου $x_1 = 0$ – το οποίο αντιστοιχεί στην επιλογή να μην χορηγηθεί φάρμακο κάποια χρονική στιγμή. Αυτό γεννά τον επιπρόσθετο περιορισμό $dose(k) \in \mathcal{X}$ για κάθε $k = 0, 1, \dots$

Για το σκοπό αυτό ορίζουμε ένα p -διάστατο διάνυσμα

$$z(k) = [z_1(k) \ z_2(k) \ \dots \ z_p(k)]'$$

με δυαδικά στοιχεία $z(k) \in \{0, 1\}^p$ τέτοιο ώστε $dose(k) = x_i$ – με $i = 1, 2, \dots, p$ – αν και μόνο αν $z_i(k) = 1$ και $z_l(k) = 0$ για $l \neq i$ [66, 67]. Τα μοντέλα FIR για τα όργανα $j = 1, 2, \dots, M$ μπορούν τότε να γραφούν στην εξής μορφή:

$$C_j(k) = [x_1 \ \dots \ x_p] (\alpha_{j,0}z(k) + \alpha_{j,1}z(k-1) + \dots + \alpha_{j,N_j}z(k-N_j)) \quad (3.7)$$

με $j = 1, 2, \dots, M$. Σημειώστε ότι το $[x_1 \ \dots \ x_p]$ είναι ένα διάνυσμα-γραμμή διάστασης $1 \times p$ και το $z(k)$ είναι διάνυσμα-στήλη διάστασης $p \times 1$, άρα το γινόμενό τους είναι

βαθμωτό. Εδώ το $z(k)$ παίζει το ρόλο ενός νέου διανύσματος εισόδου το οποίο έχει αντικαταστήσει το $dose(k)$ συνοδευόμενο από τον περιορισμό:

$$\sum_{r=1}^p z_r(k) = 1 \quad (3.8)$$

όπου $z_r(k)$ για $r = 1, \dots, p$ είναι η r -συνιστώσα του διανύσματος $z(k)$. Σε όρους $z(k)$, η δόση του φαρμάκου που χορηγείται στον ασθενή τη χρονική στιγμή k είναι:

$$dose(k) = \sum_{r=1}^p x_r z_r(k) \quad (3.9)$$

3.2.4 Περιορισμοί Συχνότητας Χορήγησης

Για λόγους εφαρμοσιμότητας της αλληλουχίας δόσεων, μια από του στόματος χορήγηση θα πρέπει να εξασφαλίζει μια ελάχιστη χρονική περίοδο μεταξύ διαδοχικών δόσεων σε αντίθεση με σενάρια συνεχούς χορήγησης όπου δεν υπάρχει λόγος επιβολής ενός τέτοιου περιορισμού. Ο ακόλουθος περιορισμός διασφαλίζει ότι μεταξύ διαδοχικών δόσεων θα μεσολαβήσουν τουλάχιστον d χρονικές περιόδους:

$$z_1(k) + z_1(k+1) + \dots + z_1(k+d) \geq d-1, \quad k = 0, 1, \dots \quad (3.10)$$

Πράγματι, αν στον ασθενή χορηγηθεί κάποια δόση τη χρονική στιγμή k_0 , τότε αφού η (3.10) ισχύει για $k = k_0$, έχουμε

$$\underbrace{z_1(k_0+1) = \dots = z_1(k_0+d)}_{d \text{ όροι}} = 1 \quad (3.11)$$

το οποίο με βάση τις εξισώσεις (3.9) και (3.11), συνιστά ότι:

$$dose(k_0+1) = \dots = dose(k_0+d) = 0. \quad (3.12)$$

3.2.5 Θεραπευτικές Απαιτήσεις

Κάτω όρια μπορούν να τεθούν στη συγκέντρωση του φαρμάκου σε κάθε όργανο ώστε να εξασφαλισθεί η αποδοτικότητα της θεραπείας. Υποθέτουμε ότι το φάρμακο αποκτά την επιθυμητή δράση πάνω από κάποια κρίσιμη συγκέντρωση η οποία αναφέρεται ως Ελάχιστη Δραστική Συγκέντρωση (MEC, Minimum Effective Concentration) και σημειώνεται με me_c_j για το όργανο j [68]. Απαιτούμε η συγκέντρωση του φαρμάκου

σε κάθε όργανο να υπερβαίνει την αντίστοιχη Ελάχιστη Δραστική Συγκέντρωση μετά από K_j χρονικές στιγμές από την αρχή της θεραπείας. Αυτό οδηγεί στον περιορισμό

$$C_j(k) \geq mec_j, \quad j = 1, 2, \dots, M, \quad k \geq K_j \quad (3.13)$$

Ο όρος K_j θα αναφέρεται στο εξής ως *Ελάχιστος Θεραπευτικός Χρόνος* και αποτελεί παράμετρο σχεδιασμού του προβλήματος. Πρέπει να σημειωθεί ότι αν το K_j είναι πολύ μικρό τότε υπάρχει περίπτωση να μην υπάρχει συνδυασμός δόσεων που να μπορεί να ικανοποιήσει τον περιορισμό. Όσο πιο αργή είναι η απορρόφηση του φαρμάκου, τόσο πιο μεγάλος πρέπει να είναι ο Ελάχιστος Θεραπευτικός Χρόνος ώστε να αποφύγουμε τη διαμόρφωση ενός μη εφικτού προβλήματος.

3.2.6 Αντικειμενική Συνάρτηση

Στην ενότητα αυτή εισάγουμε την έννοια της *αντικειμενικής συνάρτησης* (objective function) ή *συνάρτησης κόστους* (cost function). Ο στρατηγικός μας στόχος είναι να ελαχιστοποιήσουμε την απόκλιση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στα όργανα που μας ενδιαφέρουν από τις αντίστοιχες επιθυμητές τιμές καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας η οποία θεωρούμε ότι διαρκεί $T+1$ χρονικές περιόδους σταθερού μήκους. Όπως και σε πολλά προβλήματα βέλτιστου ελέγχου, ένας δεύτερος στόχος υπεισέρχεται στη συνάρτηση κόστους για την ποινικοποίηση του αριθμού των δόσεων.

$$J(\mathbf{C}, \mathbf{z}) = \sum_{k=0}^T \left(\underbrace{\nu \cdot \sum_{r=1}^p z_r(k) x_r}_{dose(k)} + \sum_{j=1}^M \lambda_j [C_j(k) - C_j^{SP}(k)]^2 \right) \quad (3.14)$$

Οι τιμές των παραμέτρων ν και λ_j για $j = 1, 2, \dots, M$ καθορίζονται από τον θεράποντα ιατρό και εξαρτώνται από το φάρμακο που πρόκειται να χορηγηθεί. Γενικά υψηλότερο βάρος στον πρώτο όρο οδηγεί σε μια πιο συντηρητική θεραπεία (καθώς δίνεται βάρος στη χορήγηση μικρής ποσότητας φαρμάκου) και η συγκέντρωση του φαρμάκου στους διάφορους ιστούς θα μεταβάλλεται με αργό ρυθμό μέχρι να φτάσει όσο το δυνατόν πιο κοντά στις επιθυμητές τιμές. Το αντίθετο συμβαίνει αν ορίσουμε υψηλές τιμές για τους συντελεστές στο δεύτερο άθροισμα της συνάρτησης κόστους. Τα βάρη λ_j για $j = 1, 2, \dots, M$ μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης για την κανονικοποίηση της συνεισφοράς των όρων συγκέντρωσης σε διαφορετικά όργανα σε περιπτώσεις που αυτές διαφέρουν σημαντικά – σε αρκετές περιπτώσεις δεν έχουν καν την ίδια τάξη μεγέθους. Τα βάρη επιλέγονται ώστε $\nu > 0$ και $\lambda_j \geq 0$ για $j = 1, 2, \dots, M$ ώστε η J να είναι θετικά ορισμένη.

Στην εξίσωση (3.14), η J είναι μια τετραγωνική συνάρτηση κόστους και ο όρος $C_j^{SP}(k)$ αντιπροσωπεύει την επιθυμητή τιμή στο όργανο j τη χρονική στιγμή k . Το πρώτο όρισμα της J είναι η ακολουθία τιμών συγκεντρώσεων σε όλα τα όργανα από τη χρονική στιγμή 0 έως την T . Συγκεκριμένα:

$$\mathbf{C} = \{C(0), C(1), \dots, C(T)\} \quad (3.15)$$

όπου $C(k)$, $k = 0, \dots, T$ είναι το M -διάστατο διάνυσμα $C(k) = [C_1(k) \dots C_M(k)]'$. Αντίστοιχα, το δεύτερο όρισμα της J στην (3.14) αντιπροσωπεύει την αλληλουχία τιμών της μεταβλητής εισόδου z , δηλαδή

$$\mathbf{z} = \{z(0), z(1), \dots, z(T)\}. \quad (3.16)$$

Να σημειωθεί ότι αφού η συγκέντρωση του φαρμάκου τη χρονική στιγμή k σε κάθε όργανο εξαρτάται μόνο από την τρέχουσα και τις προηγούμενες τιμές των χορηγούμενων δόσεων, το πρώτο όρισμα της J μπορεί να απομακρυνθεί αν λάβουμε υπόψη τον ισотικό περιορισμό του μοντέλου FIR. Στην περίπτωση αυτή, η αντικειμενική συνάρτηση γράφεται απλά ως $J(\mathbf{z})$.

3.2.7 Βέλτιστος Έλεγχος Χορήγησης Φαρμάκου

Στην ενότητα αυτή διαμορφώνουμε το πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου πεπερασμένου ορίζοντα με βάση την εξίσωση (3.14) υποκείμενο στη δυναμική που ορίζει το φαρμακοκινητικό μοντέλο FIR και τους περιορισμούς που μελετήσαμε στις ενότητες 3.2.2-3.2.5 οι οποίοι επιβάλλονται σε κάθε $k = 0, \dots, T$. Οι μεταβλητές απόφασης του προβλήματος είναι τα δυαδικά διανύσματα $z(k)$, $k = 0, \dots, T$ και το πρόβλημα βελτιστοποίησης διαμορφώνεται ως ένα πρόβλημα ακέραιου προγραμματισμού:

$$J^* = \min_{\mathbf{z}} J(\mathbf{z}) \quad (3.17\alpha')$$

υποκειμένο στους περιορισμούς:

$$C_j(k) = [x_1 \cdots x_p] \sum_{i=0}^{\min(N_j, k)} \alpha_{j,i} z(k-i),$$

$$j = 1, \dots, M, k = 0, \dots, T \quad (3.17\beta')$$

$$C_j(k) \leq mtc_j, j = 1, \dots, M, k = 0, \dots, T \quad (3.17\gamma')$$

$$C_j(k) \geq mec_j, j = 1, \dots, M, k = K_j, \dots, T \quad (3.17\delta')$$

$$\sum_{r=1}^p z_r(k) = 1, k = 0, \dots, T \quad (3.17\epsilon')$$

$$z_1(k) + z_1(k+1) + \dots + z_1(k+d) \geq d-1$$

$$k = 0, \dots, T \quad (3.17\zeta')$$

Η βέλτιστη ακολουθία δόσεων – σε όρους z – που προκύπτει από την επίλυση αυτού του προβλήματος είναι:

$$\mathbf{z}^* = \operatorname{argmin} J(\mathbf{z}) \quad (3.18)$$

και ικανοποιεί τη σχέση:

$$J(\mathbf{z}^*) = J^* \quad (3.19)$$

όπου $\mathbf{z}^* = [z^*(1) z^*(2) \cdots z^*(T)]'$, ενώ για κάθε \mathbf{z} που ικανοποιεί τους περιορισμούς του προβλήματος ισχύει:

$$J(\mathbf{z}) \geq J(\mathbf{z}^*) \quad (3.20)$$

Παρά την αυστηρή κυρτότητα της αντικειμενικής συνάρτησης και την κυρτότητας του συνόλου των περιορισμών, το \mathbf{z}^* που ικανοποιεί την (3.19) μπορεί να μην ορίζεται μονοσήμαντα επειδή λαμβάνει τιμές σε ένα διακριτό σύνολο. Αυτή είναι μια ακόμα ιδιαιτερότητα του προβλήματος.

Σε ότι αφορά το μέγεθος του προβλήματος, αυτό αποτελείται από $p(T+1)$ δυαδικές μεταβλητές $(T-d+1) + M(T+1) + \sum_{j=1}^M (T-K_j)$ γραμμικές ανισότητες και $(M+1)(T+1)$ γραμμικούς ισοτικούς περιορισμούς.

3.2.8 Διαμόρφωση του Στοχαστικού Προβλήματος

Η λύση του προβλήματος (3.17) παρέχει μια εξατομικευμένη πολιτική χορήγησης φαρμάκου σε έναν ασθενή του οποίου οι φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι γνωστές. Σε πολλές περιπτώσεις, μια κοινή πολιτική χορήγησης πρέπει να σχεδιαστεί για έναν

πληθυσμό ασθενών. Η απαίτηση αυτή οδηγεί στη διαμόρφωση ενός στοχαστικού προβλήματος βέλτιστου ελέγχου. Για το λόγο αυτό, θεωρούμε ότι οι παράμετροι του μοντέλου FIR ακολουθούν μια πολυμεταβλητή κανονική κατανομή. Για το όργανο j ορίζουμε το ακόλουθο διάνυσμα παραμέτρων του μοντέλου:

$$\alpha_j = [a_{j,0} \ a_{j,1} \ \dots \ a_{j,N_j}]', \quad (3.21)$$

με $j = 1, \dots, M$ και $\alpha_j \in \mathbb{R}^{N_j+1}$. Έχουμε ότι:

$$\alpha_j \sim N(\mu_j, \Sigma_j), \quad (3.22)$$

όπου $\mu_j \in \mathbb{R}^{N_j+1}$ είναι η αναμενόμενη τιμή της τυχαίας μεταβλητής α_j ,

$$\mu_j = \mathbb{E}[\alpha_j] = [\mathbb{E}[\alpha_{j,0}] \ \mathbb{E}[\alpha_{j,1}] \ \dots \ \mathbb{E}[\alpha_{j,N_j}]]' \quad (3.23)$$

και Σ_j είναι ο τετραγωνικός πίνακας διαστάσεων $(N_j+1) \times (N_j+1)$ της συνδιακύμανσης της μεταβλητής α_j του οποίου τα μη διαγώνια στοιχεία $\sigma_j^{(i_1, i_2)} = \text{cov}\{a_{j,i_1}, a_{j,i_2}\}$ στη θέση (i_1, i_2) – με $i_1 \neq i_2$ – είναι η συνδιακύμανση μεταξύ των μεταβλητών a_{j,i_1} και a_{j,i_2} ενώ τα διαγώνια στοιχεία του είναι οι διακυμάνσεις $\sigma_{j,i}^2$. Στην ανωτέρω εξίσωση, το \mathbb{E} συμβολίζει τον τελεστή αναμενόμενης τιμής.

Το στοχαστικό ανάλογο του προβλήματος (3.17) έχει ως στόχο τον προσδιορισμό μιας αλληλουχίας χρησιμοποιούμενων δόσεων που ελαχιστοποιεί την αναμενόμενη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης (3.14) [69]. Το στοχαστικό πρόβλημα διαμορφώνεται συνεπώς στη βάση του αντίστοιχου ντετερμινιστικού. Για να ελέγξουμε την έκταση της παραβίασης των περιορισμών τροποποιούμε τις εξισώσεις (3.6) και (3.13) χρησιμοποιώντας την διακύμανση της συγκέντρωσης στο αντίστοιχο όργανο την αντίστοιχη χρονική στιγμή. Συγκεκριμένα, η εξίσωση (3.6) γίνεται:

$$\mathbb{E}[C_j(k)] + \gamma_j \sqrt{\text{Var}[C_j(k)]} \leq mtc_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad k = 0, \dots, T, \quad (3.24)$$

όπου $\gamma_j, j = 1, \dots, M$ είναι μη-αρνητικές σταθερές. Όσο πιο μεγάλη επιλεγεί η τιμή των γ_j , τόσο μικρότερη θα είναι η πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών στο όργανο j και τόσο πιο συντηρητική θα είναι η λύση. Το $\text{Var}[C_j(k)]$ στην ανωτέρω εξίσωση υποδηλώνει τη διακύμανση της τυχαίας μεταβλητής $C_j(k)$.

Εντελώς αντίστοιχα τροποποιούμε την ανισότητα (3.13) η οποία πλέον γίνεται:

$$\mathbb{E}[C_j(k)] - \delta_j \sqrt{\text{Var}[C_j(k)]} \geq mec_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad k = K_j, \dots, T, \quad (3.25)$$

Συνεπώς, το στοχαστικό πρόβλημα βελτιστοποίησης, διαμορφώνεται συνολικά ως εξής:

$$J^* = \min_{\mathbf{z}} \mathbb{E}J(\mathbf{z}) \quad (3.26')$$

υποκειμένο στους περιορισμούς:

$$\mathbb{E}[C_j(k)] = \mathbb{E} \left\{ [x_1 \cdots x_p] \sum_{i=0}^{\min(N_j, k)} \alpha_{j,i} z(k-i) \right\},$$

για κάθε $j = 1, \dots, M, k = 0, \dots, T$ (3.26β')

$$\mathbb{E}[C_j(k)] + \gamma_j \sqrt{\text{Var}[C_j(k)]} \leq mtc_j,$$

για κάθε $j = 1, \dots, M, k = 0, \dots, T$ (3.26γ')

$$\mathbb{E}[C_j(k)] - \delta_j \sqrt{\text{Var}[C_j(k)]} \geq mec_j,$$

για κάθε $j = 1, \dots, M, k = K_j, \dots, T$ (3.26δ')

$$\sum_{r=1}^p z_r(k) = 1, k = 0, \dots, T$$
 (3.26ε')

$$z_1(k) + z_1(k+1) + \dots + z_1(k+1) \geq d-1$$

με $k = 0, \dots, T$ (3.26ϵ')

Μέσω απλών αλγεβρικών χειρισμών, υπολογίζουμε την αναμενόμενη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης:

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[J(\mathbf{z})] &= \mathbb{E} \left\{ \sum_{k=0}^T \left(\underbrace{\nu \sum_{r=1}^p z_r(k) x_r}_{\text{dose}(k)} + \sum_{j=1}^M \lambda_j [C_j(k) - C_j^{SP}(k)]^2 \right) \right\} \\ &= \sum_{k=0}^T \left(\underbrace{\nu \sum_{r=1}^p z_r(k) x_r}_{\text{dose}(k)} + \sum_{j=1}^M \lambda_j [\mathbb{E}[C_j(k)] - C_j^{SP}(k)]^2 + \text{Var}[C_j(k)] \right), \end{aligned}$$

ενώ επίσης έχουμε ότι

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[C_j(k)] &= \mathbb{E} \left[[x_1 \cdots x_p] \sum_{i=0}^{\min\{N_j, k\}} \alpha_{j,i} z(k-i) \right] \\ &= [x_1 \cdots x_p] \sum_{i=0}^{\min\{N_j, k\}} \mu_{j,i} z(k-i) \end{aligned} \quad (3.27)$$

και ακόμα,

$$\begin{aligned}\text{Var}[C_j(k)] &= \text{Var} \left[[x_1 \cdots x_p] \cdot \sum_{i=0}^{\min\{N_j, k\}} \alpha_{j,i} z(k-i) \right] \\ &= [x_1^2 \cdots x_p^2] (V_1 + 2V_2),\end{aligned}\quad (3.28)$$

όπου

$$V_1 = \sum_{i=0}^{\min\{N_j, k\}} \sigma_{j,i}^2 z(k-i)^2 \quad (3.29)$$

και

$$V_2 = \sum_{\substack{i_1, i_2=0, \dots, \min\{N_j, k\} \\ i_1 \neq i_2}} z(k-i_1) z(k-i_2) \sigma_j^{(i_1, i_2)} \quad (3.30)$$

Το στοχαστικό πρόβλημα βελτιστοποίησης (3.26) έχει διαμορφωθεί ως πρόβλημα ακέραιου προγραμματισμού με περιορισμούς.

Έστω $z^*(0), z^*(1), \dots, z^*(T)$ η βέλτιστη ακολουθία τιμών εισόδου που προκύπτουν από την επίλυση του ανωτέρω προβλήματος βελτιστοποίησης. Έχουμε ότι $dose(k) = 0$ για κάθε $k < 0$, άρα για κάθε $j = 1, 2, \dots, M$, έχουμε:

$$\begin{aligned}C_j(0) &= \alpha_{j,0} \cdot dose(0) \sim N(\mu_{j,0} dose(0), \sigma_{j,0}^2 dose(0)^2) \\ C_j(1) &= \alpha_{j,0} \cdot dose(1) + \alpha_{j,1} \cdot dose(0) \\ &\sim N(\mu_{j,0} dose(1) + \mu_{j,1} dose(0), \sigma_{j,0}^2 dose(1)^2 + \\ &\quad \sigma_{j,1}^2 dose(0)^2 + 2dose(0)dose(1)\sigma_j^{(0,1)}).\end{aligned}$$

Άρα,

$$C_j(k) = \sum_{i=0}^{\min\{N_j, k\}} \alpha_{j,i} dose(k-i) \sim N(\mu_j^C(k), \Sigma_j^C(k)) \quad (3.31)$$

για $k = 0, 1, \dots, T$, όπου

$$\mu_j^C(k) = \sum_{i=0}^{\min\{N_j, k\}} \mu_{j,i} dose(k-i) \quad (3.32)$$

και

$$\begin{aligned}\Sigma_j^C(k) &= \sum_{i=0}^{\min\{N_j, k\}} \sigma_{j,i}^2 \text{dose}(k-i)^2 + \\ &+ 2 \sum_{\substack{i_1, i_2=0, \dots, \min\{N_j, k\} \\ i_1 \neq i_2}} \text{dose}(k-i_1)\text{dose}(k-i_2)\sigma_j^{(i_1, i_2)}\end{aligned}\quad (3.33)$$

Έτσι, σύμφωνα με το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα:

$$Z_j(k) = \frac{C_j(k) - \mu_j^C(k)}{\sqrt{\Sigma_j^C(k)}} \sim N(0, 1) \quad (3.34)$$

Συνοπώς, μπορούμε να υπολογίσουμε την πιθανότητα η συγκέντρωση του φαρμάκου να υπερβεί την Ελάχιστη Τοξική Συγκέντρωση στο όργανο j τη χρονική στιγμή k :

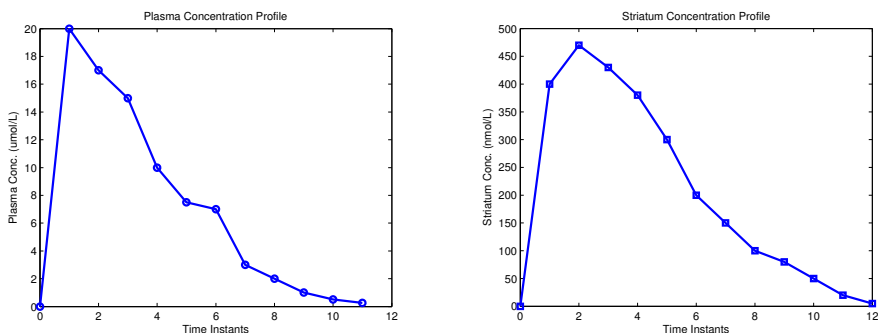
$$\begin{aligned}\mathcal{P}_j(k) &= \text{Prob}(C_j(k) \geq \text{mtc}_j) \\ &= \text{Prob}\left(\frac{C_j(k) - \mu_j^C(k)}{\sqrt{\Sigma_j^C(k)}} \geq \frac{\text{mtc}_j - \mu_j^C(k)}{\sqrt{\Sigma_j^C(k)}}\right) \\ &= \text{Prob}\left(Z_j(k) \geq \frac{\text{mtc}_j - \mu_j^C(k)}{\sqrt{\Sigma_j^C(k)}}\right) \\ &= 1 - \mathcal{Z}\left(\frac{\text{mtc}_j - \mu_j^C(k)}{\sqrt{\Sigma_j^C(k)}}\right),\end{aligned}\quad (3.35)$$

όπου \mathcal{Z} είναι η αθροιστική κατανομή για την $N(0, 1)$. Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω υπέρβασης της Ελάχιστης Τοξικής Συγκέντρωσης είναι μη μηδενική αλλά μικρές τιμές αυτής της πιθανότητας μπορούν να οδηγήσουν σε πρακτικά εφαρμόσιμες πολιτικές χορήγησης.

Με τον ίδιο τρόπο μπορούμε να υπολογίσουμε την πιθανότητα παραβίασης των κάτω φραγμάτων που αφορούν την αποδοτικότητα της θεραπείας:

$$\mathcal{W}_j(k) = \text{Prob}(C_j(k) \leq \text{mec}_j) = \mathcal{Z}\left(\frac{\text{mec}_j - \mu_j^C(k)}{\sqrt{\Sigma_j^C(k)}}\right) \quad (3.36)$$

για $k = K_j, \dots, T$.



Σχήμα 3.1: Φαρμακοκινητικά προφίλ για το πλάσμα και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου [70].

Το στοχαστικό πρόβλημα βελτιστοποίησης (3.26) αποτελείται από $p(T+1)$ δυαδικές μεταβλητές απόφασης, $(T-d+1)+M(T+1)+\sum_{j=1}^M(T-K_j)$ ανισοτικούς περιορισμούς από τους οποίους οι $M(T+1)+\sum_{j=1}^M(T-K_j)$ είναι μη γραμμικοί και ακόμα από $(M+1)(T+1)$ ισοτικούς περιορισμούς.

3.3 Αποτελέσματα

3.3.1 Βέλτιστη Εξατομικευμένη Χορήγηση

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που παρουσιάζονται στο διάγραμμα του Σχήματος 3.1 είναι διαθέσιμα για το πλάσμα και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου και αφορούν τη συγκέντρωση της L-ντόπα (L-3,4-διυδροξυφαινυλαλανίνη) κατόπιν χορήγησης δόσης 20mg/kg της ουσίας. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα αυτά βασίζονται σε πειράματα από τους Zhang *et al.* και αφορούν την κατανομή της L-ντόπα σε σχιουροπιθήκους [70]. Για κάθε k οι πειραματικές τιμές των συγκεντρώσεων που δίδονται στο διάγραμμα (3.1) θεωρούμε ότι ακολουθούν κανονική κατανομή με σταθερό συντελεστή μεταβλητότητας 8.0%. Ελλείψη δεδομένων διακριτών πειραματικών σημείων θα υποθέσουμε ότι η συνδιακύμανση μεταξύ των μοντέλων FIR είναι μηδαμινή. Η υπόθεση της κανονικής κατανομής απαιτείται ώστε να εφαρμόσουμε την προταθείσα μεθοδολογία.

Οι τιμές των μηκών φίλτρου είναι $N_{pl} = 11$ και $N_{str} = 12$ για το πλάσμα και το ραβδωτό σώμα αντίστοιχα. Υποθέτουμε ότι 3 διαφορετικά επίπεδα δόσεων είναι διαθέσιμα, συγκεκριμένα 5, 8 και 12mg/kg και απαιτούμε ότι το φάρμακο δίδεται στον

ασθενή όχι συχνότερα από 1 φορά κάθε 3 χρονικές περιόδους. Διαμορφώνουμε και επιλύουμε το πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου για τον σχεδιασμό εξατομικευμένης χορήγησης που παρουσιάστηκε στην ενότητα 3.2.7 θεωρώντας μια επιθυμητή τιμή μόνο για το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου και θέτοντας περιορισμούς τόσο για το πλάσμα όσο και για το ραβδωτό σώμα. Ο ορίζοντας χορήγησης επιλέχθηκε στις 15h. Το χρονικό διάστημα αυτό διαμερίστηκε σε 30 διαδοχικά ισομηκή υποδιαστήματα μήκους μισής ώρας. Η χορηγούμενη ποσότητα φαρμάκου μπορεί να λαμβάνεται στην αρχή κάθε διαστήματος, δηλαδή για $k = 0, 1, \dots, 29$. Επίσης, επιλέχθηκαν οι τιμές των βαρών $v = 0.5$ και $\lambda = 2$ οδηγώντας στη διαμόρφωση της ακόλουθης αντικειμενικής συνάρτησης:

$$J(\mathbf{z}) = \sum_{k=0}^{29} \left(0.5 \underbrace{\sum_{r=1}^3 z_r(k) x_r}_{dose(k)} + 2[C_{str}(k) - C_{str}^{SP}(k)]^2 \right) \quad (3.37)$$

με \mathbf{z} την ακολουθία τιμών εισόδου. Η επιθυμητή τιμή της συγκέντρωσης στο ραβδωτό σώμα επιλέχθηκε αυθαίρετα για χάρη του συγκεκριμένου παραδείγματος, και είναι:

$$C_{str}^{SP}(k) = \begin{cases} 300, & 0 \leq k \leq 13 \\ 200, & 14 \leq k \leq 29 \end{cases}, \quad (3.38)$$

ενώ τα άνω όρια των Ελάχιστων Τοξικών Συγκεντρώσεων ορίστηκαν στα ακόλουθα επίπεδα:

$$C_{srt}(k) \leq mtc_{srt} = 350 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \quad (3.39\alpha')$$

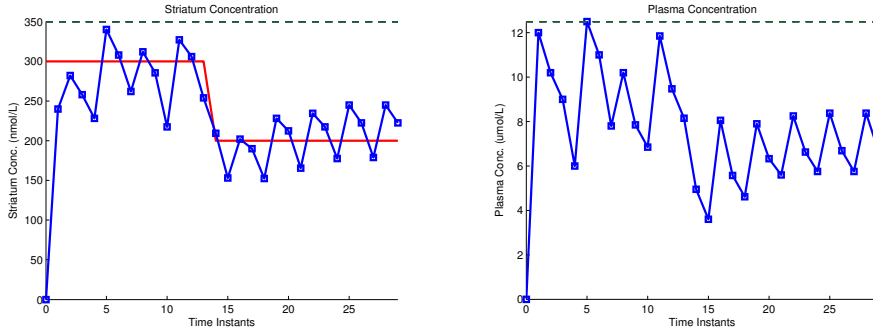
$$C_{pl}(k) \leq mtc_{pl} = 12500 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \quad (3.39\beta')$$

$$(3.39\gamma')$$

για $k = 0, 1, \dots, 29$.

Για να εξασφαλισθεί η δραστηκότητα και αποτελεσματικότητα της θεραπείας απαιτούμε ότι η συγκέντρωση στο ραβδωτό σώμα υπερβαίνει την Ελάχιστη Δραστηκή Συγκέντρωση των $mec_{str} = 150 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ μετά την πρώτη χρονική στιγμή $K_{str} = 1$. Το πρόβλημα υλοποιήθηκε στο πρόγραμμα GAMS [54] και παρήγαγε τα αποτελέσματα που εικονίζονται στα Σχήματα 3.2 και 3.3.

Το Σχήμα 3.2 εικονίζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο ραβδωτό σώμα και το πλάσμα. Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση του ραβδωτού σώματος οδηγείται κοντά στα επιθυμητά επίπεδα ενώ όλοι οι περιορισμοί ικανοποιούνται, δηλαδή η συγκέντρωση στο



Σχήμα 3.2: Βέλτιστη ακολουθία συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου. Με διακεκομμένη γραμμή σημειώνονται οι Ελάχιστες Τοξικές Συγκεντρώσεις και με κόκκινη συνεχή γραμμή σημειώνεται η επιθυμητή τιμή στο ραβδωτό σώμα.

πλάσμα δεν υπερβαίνει τα 12500nM, συγκέντρωση στον εγκέφαλο δεν υπερβαίνει τα 350nM. Η συγκέντρωση στον εγκέφαλο παραμένει άνω των 150nM και τουλάχιστον 3 χρονικές περίοδοι μεσολαβούν μεταξύ διαδοχικών δόσεων. Η τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης στη βέλτιστη λύση είναι $J^* = 76713,8$. Πειραματιζόμενοι με διάφορες τιμές των βαρών ν και λ καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η λύση δεν είναι ευαίσθητη σε διαφορετική επιλογή αυτών των παραμέτρων – για το συγκεκριμένο πρόβλημα. Ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης τερματίστηκε μετά από 1s. Οι υπολογισμοί εκτελέστηκαν σε σε πλατφόρμα Windows-7, 64-bit εγκατεστημένο σε ένα μηχάνημα Intel Core i5 με 4GB RAM.

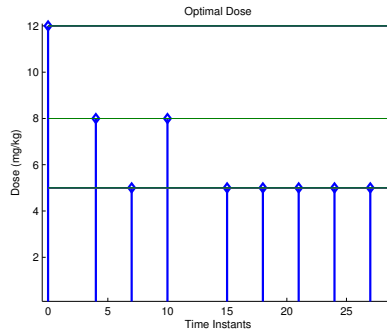
3.3.2 Χορήγηση σε έναν Πληθυσμό

Στην ενότητα αυτή λύνουμε το στοχαστικό πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου υποκείμενο στους εξής περιορισμούς που αφορούν τη συγκέντρωση του φαρμάκου:

$$\mathbb{E}[C_{str}(k)] + \gamma_{str} \sqrt{\text{Var}[C_{str}(k)]} \leq 350 \quad (3.40\alpha')$$

$$\mathbb{E}[C_{pl}(k)] + \gamma_{pl} \sqrt{\text{Var}[C_{pl}(k)]} \leq 12500 \quad (3.40\beta')$$

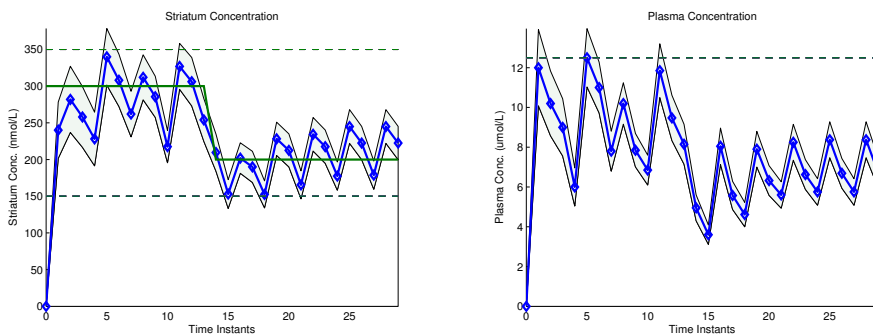
$$\mathbb{E}[C_{str}(k)] - \delta_{str} \sqrt{\text{Var}[C_{str}(k)]} \geq 150 \quad (3.40\gamma')$$



Σχήμα 3.3: Βέλτιστη ακολουθία δόσεων για την βέλτιστη εξατομικευμένη χορήγηση L-ντόπα. Στο σχήμα σημειώνονται επίσης τα τρία επίπεδα διαθέσιμων δόσεων.

για $k = 1, \dots, 29$ και δοκιμάζοντας διάφορες τιμές των παραμέτρων γ_{str} , γ_{pl} και δ_{str} . Όπως και στο προηγούμενο παράδειγμα υποθέτουμε ότι υπάρχουν διαθέσιμα 3 επίπεδα συγκέντρωσης χορηγούμενου φαρμάκου υπό μορφή δισκίων – συγκεκριμένα των 5, 8 και 12mg/kg. Απαιτούμε η χορήγηση να μην γίνεται συχνότερα από μια φορά κάθε 3 διακριτές χρονικές στιγμές. Οι παράμετροι $\nu = 0.5$ και $\lambda = 2$ επιλέχθηκαν και πάλι για τη συνάρτηση κόστους. Αρχικά, επιλύθηκε το στοχαστικό πρόβλημα χωρίς ποινικοποίηση της διακύμανσης στις εξισώσεις (3.40) – ήτοι $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα Σχήματα 3.4 και 3.5. Η μέση συγκέντρωση οδηγείται σε ικανοποιητικό βαθμό κοντά στα επιθυμητά σημεία. Ωστόσο, όσο η συγκέντρωση πλησιάζει την Ελάχιστη Τοξική Τιμή στο κάθε όργανο, η πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών από μέρος του πληθυσμού αυξάνει. Συγκεκριμένα, αναμένεται πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών στο ραβδωτό σώμα σε επίπεδα της τάξης του 30.2% καταδεικνύοντας ότι μια τέτοια πολιτική χορήγησης δεν μπορεί να εφαρμοστεί στον γενικό πληθυσμό αφού είναι πιθανό να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Ταυτόχρονα, η πιθανότητα παραβίασης της Ελάχιστης Τοξικής Συγκέντρωσης στο πλάσμα αγγίζει το 50%. Σε ότι αφορά την Ελάχιστη Δραστική Συγκέντρωση στο ραβδωτό σώμα, μολονότι η αναμενόμενη τιμή της συγκέντρωσης του φαρμάκου υπερβαίνει σταθερά τα 150nM μετά την πρώτη χρονική στιγμή, η πιθανότητα παραβίασης αυτής της απαίτησης είναι 40% σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές όπως φαίνεται στα Σχήματα 3.6 και 3.7.

Το βέλτιστο κόστος για το πρόβλημα αυτό είναι $J^* = 88150.8$. Ο υπολογιστικός χρόνος για την εύρεση της λύσης ήταν 185s. Αν και τα προφίλ συγκεντρώσεων που



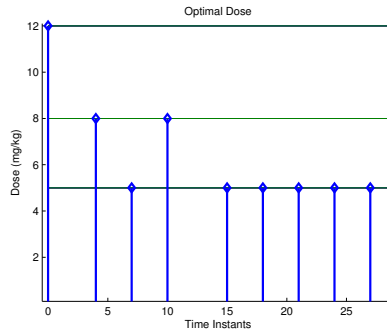
Σχήμα 3.4: Βέλτιστη ακολουθία συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης χωρίς ποινικοποίηση της διακύμανσης των συγκεντρώσεων ($\gamma_{str} = \gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$).

αφορούν τις μέσες τιμές στον πληθυσμό δείχνουν αρκετά ικανοποιητικά με την έννοια ότι οι αποκλίσεις από τις επιθυμητές τιμές είναι μικρές, η συγκεκριμένη θεραπεία συνοδεύεται από υψηλές τιμές πιθανότητας παραβίασης των περιορισμών που σχετίζονται με τις συγκεντρώσεις MTC και MEC, συνεπώς η συγκεκριμένη πολιτική χορήγησης δεν είναι εφαρμόσιμη.

Επόμενο βήμα στην ανάλυση του προβλήματος είναι η επίλυση με παραμέτρους $\gamma_{str} = 1.5$ και $\gamma_{pl} = 0$ με σκοπό την προσπάθεια μετριασμού της πιθανότητας παραβίασης του φράγματος MTC στο ραβδωτό σώμα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα Σχήματα 3.8 και 3.9.

Στην περίπτωση αυτή το βέλτιστο κόστος είναι $J^* = 112326.8$ το οποίο είναι όπως αναμενόταν μεγαλύτερο από αυτό της προηγούμενης περίπτωσης. Αυτό είναι φανερό από το γεγονός ότι αποκλίσεις από την επιθυμητή τιμή είναι μεγαλύτερες (βλ. Σχήμα 3.8) κατά τη διάρκεια του πρώτου μέρους της θεραπείας. Από την άλλη, η πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών τοξικότητας έχει μειωθεί δραστικά στο ραβδωτό σώμα στο 1.29% κατά μέγιστο και 30.12% κατά μέγιστο στο πλάσμα. Ταυτόχρονα, η πιθανότητα παραβίασης του κάτω φράγματος μειώθηκε στο 5.24%. Το συγκεκριμένο πρόβλημα χρειάστηκε 692s υπολογιστικού χρόνου για την ολοκλήρωσή του. Η σημαντική διαφορά στην ταχύτητα σε σύγκριση με το προηγούμενο πρόβλημα οφείλεται στην εισαγωγή των μη γραμμικών περιορισμών της εξίσωσης (3.40).

Στη συνέχεια αντιμετωπίζουμε το πρόβλημα στοχαστικής βελτιστοποίησης όπου

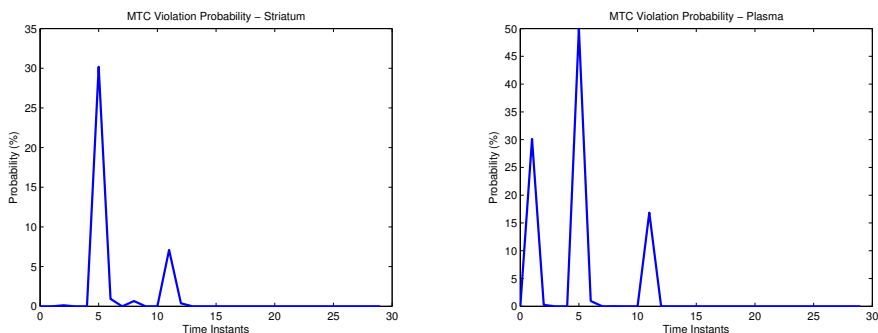


Σχήμα 3.5: Βέλτιστη ακολουθία δόσεων που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης χωρίς ποινικοποίηση της διακύμανσης των συγκεντρώσεων ($\gamma_{str} = \gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$).

ποινικοποιούμε αμφότερες τις πιθανότητες παραβίασης των άνω φραγμάτων τόσο στο ραβδωτό σώμα όσο και στο πλάσμα επιλέγοντας $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και διατηρώντας την τιμή $\delta_{str} = 0$. Το βέλτιστο κόστος στην περίπτωση αυτή υπολογίστηκε $J^* = 220426.3$ και η λύση επιτεύχθηκε μετά από 11 λεπτά και 45s υπολογιστικού χρόνου. Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων παρουσιάζονται στα Σχήματα 3.12 και 3.13. Φανερά, η ενίσχυση του περιορισμού για την τήρηση αποστάσεων από τις Ελάχιστες Τοξικές Συγκεντρώσεις οδήγησε σε μια πιο συντηρητική πολιτική χορήγησης (οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις από την επιθυμητή τιμή για $k = 0, \dots, 13$), αλλά οι τιμές της πιθανότητας παραβίασης των περιορισμών δεν ξεπερνούν το 0.95% για το ραβδωτό σώμα και το 5.40% για το πλάσμα. Συνεπώς, η θεραπεία αναμένεται να είναι ασφαλής για το 94% του πληθυσμού τουλάχιστον. Ταυτόχρονα ωστόσο, η πιθανότητα παραβίασης της MEC είναι 43.5% – μία πολύ υψηλή τιμή.

Για να δείξουμε την επίδραση του δ_{str} στην λύση, εκτελέσαμε υπολογισμούς χρησιμοποιώντας τις τιμές $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0.5$ σφίγγοντας τον κλοιό του κάτω φράγματος και απαιτώντας μια λύση με μικρότερη πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών αποτελεσματικότητας που σχετίζονται με τη συγκέντρωση MEC. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στα Σχήματα 3.16, 3.17, 3.18 και 3.19.

Πιο συγκεκριμένα, η πιθανότητα παραβίασης της Ελάχιστης Δραστικής Συγκέντρωσης έχει μειωθεί στο 21.7% κατά μέγιστο σε σύγκριση με το αρκετά υψηλότερο 43.5% στην προηγούμενη περίπτωση. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι μετά



Σχήμα 3.6: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών τοξικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$.

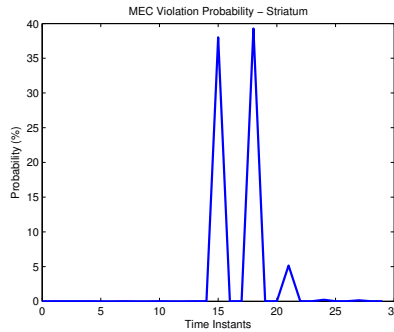
την πρώτη χρονική στιγμή, η πιθανότητα παραβίασης των κάτω ορίων δεν ξεπερνάει το 5.5%.

Η λύση που προκύπτει με τη συγκεκριμένη παραμετροποίηση διατηρεί επίσης χαμηλές τιμές πιθανότητας παραβίασης των περιορισμών παραβίασης των τοξικών επιπέδων του φαρμάκου (0.7% κατά μέγιστο στο ραβδωτό σώμα και 6% στο πλάσμα). Η θεραπεία μετά τη δεύτερη χρονική στιγμή αναμένεται διατηρεί τα δραστικά επίπεδα για το 94% του πληθυσμού. Το κόστος της συγκεκριμένης λύσης είναι $J^* = 220512.9$ και ο υπολογιστικός χρόνος ήταν 390s. Σε όρους διαστάσεων τα παραπάνω προβλήματα αποτελούνται από 120 δυαδικές μεταβλητές απόφασης, 116 ανισότητες και 90 γραμμικούς ισοτικούς περιορισμούς.

Τα βέλτιστα κόστη και οι αντίστοιχοι υπολογιστικοί χρόνοι συνοψίζονται στον Πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1: Σύνοψη Αποτελεσμάτων

γ_{str}	γ_{pl}	δ_{str}	J^*	Υπολογιστικός Χρόνος (s)
0	0	0	88150	185
1.5	0	0	112327	692
1.5	1.5	0	220426	705
1.5	1.5	0.5	220513	390



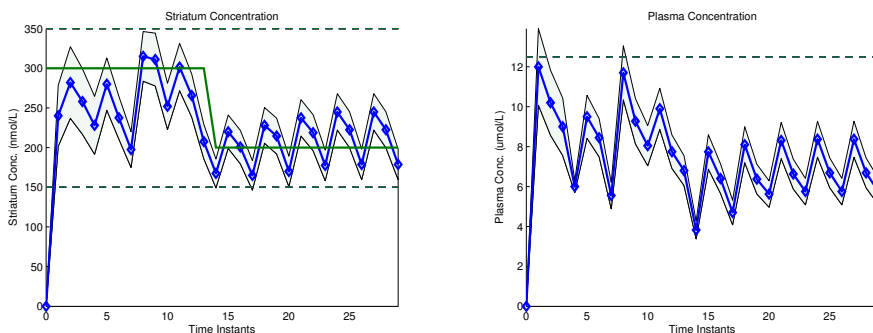
Σχήμα 3.7: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών αποτελεσματικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$.

Ένα σημαντικό συμπέρασμα που αποκομίζουμε από την πιο πάνω ανάλυση είναι ότι η ποινικοποίηση με χρήση της διακύμανσης της συγκέντρωσης του φαρμάκου μπορεί να παραμετροποιηθεί με τρόπο ώστε να επιτευχθεί μια ισορροπία μεταξύ επίτευξης χαμηλής πιθανότητας παραβίασης των περιορισμών και διατήρησης επιπέδων συγκέντρωσης κοντά στα επιθυμητά επίπεδα.

3.4 Συζήτηση των αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες ενότητες αυτού του κεφαλαίου οδηγούν σε διάφορα ποιοτικά συμπεράσματα σε ότι αφορά τη χορήγηση φαρμάκου. Για αρχή παρατηρούμε ότι όσο πιο κοντά βρίσκεται η επιθυμητή τιμή στην Ελάχιστη Τοξική Συγκέντρωση, τόσο πιο αναμενόμενο είναι η θεραπεία να είναι συντηρητική και να μην καταφέρνει να επιτύχει συγκεντρώσεις κοντά στα επίπεδα αυτά. Μια τέτοια θεραπεία θα θυσιάζει την εγγύτητα στο επιθυμητό επίπεδο συγκέντρωσης ώστε να ικανοποιούνται οι περιορισμοί ασφαλείας. Σε κάθε περίπτωση το ζητούμενο είναι να βρεθεί η χρυσή τομή μεταξύ ασφαλείας και αποδοτικότητας – μεγέθη τα οποία ποσοτικοποιούνται από τις πιθανότητες παραβίασης των άνω και κάτω φραγμάτων. Η δε απόκλιση από τα επιθυμητά επίπεδα ποσοτικοποιείται από τη συνάρτηση τιμής του προβλήματος βέλτιστου ελέγχου.

Η υπόθεση μη υπολογίσιμης συνδιακύμανσης χρησιμοποιήθηκε στις ενότητες 3.3.1 και 3.3.2 λόγω έλλειψης πειραματικών δεδομένων. Σε περίπτωση που η υπόθεση αυτή

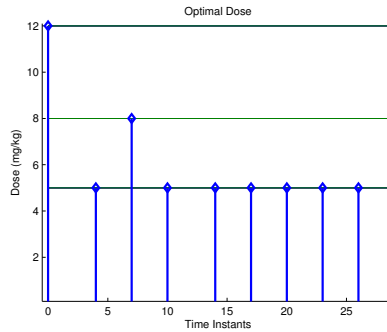


Σχήμα 3.8: Βέλτιστη ακολουθία συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης με $\gamma_{str} = 1.5$ και $\gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$.

δεν ισχύει, τότε η πραγματική διακύμανση της συγκέντρωσης $C_j(k)$ θα είναι μεγαλύτερη από αυτή που υπολογίζουμε για μηδενική συνδιακύμανση και άρα η πιθανότητα παραβίασης τόσο των άνω όσο και κάτω ορίων συγκέντρωσης θα είναι μεγαλύτερη. Αν μια μη μηδενική συνδιακύμανση ληφθεί υπόψη τότε η λύση θα είναι τόσο πιο συντηρητική όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η συνδιακύμανση. Η δε συντηρητικότητα της λύσης ποσοτικοποιείται από το βέλτιστο κόστος.

Η έννοια των θεραπευτικών παραθύρων εντός των οποίων πρέπει να βρίσκεται η φαρμακοκινητική απόκριση του χορηγούμενου φαρμάκου είναι μείζονος σημασίας για την επίτευξη του αναμενόμενου φαρμακευτικού στόχου. Ωστόσο η επιλογή ενός πολύ στενού τέτοιου παραθύρου μπορεί να οδηγήσει στη διαμόρφωση μη εφικτών προβλημάτων. Αν πάλι είναι επιτακτικό να επιλεγεί ένα στενό θεραπευτικό παράθυρο, τότε ο περιορισμός στη συχνότητα χορήγησης πρέπει να χαλαρώσει και – αν αυτό είναι δυνατόν – να χορηγούνται μικρότερες δόσεις ή να επιλεγεί ένας διαφορετικός τρόπος χορήγησης.

Ο ρυθμός απομάκρυνσης και μεταβολισμού του φαρμάκου παίζει επίσης ένα σημαντικό ρόλο. Φάρμακα με αργό ρυθμό απομάκρυνσης έχουν την τάση να συσσωρεύονται σε συγκεκριμένα όργανα, οπότε μικρότερες δόσεις θα προκύψουν από την επίλυση του προβλήματος βελτιστοποίησης. Για τέτοιου είδους φάρμακα, είναι επιθυμητό να συμπεριλάβουμε στο σύνολο των διαθέσιμων δόσεων και κατάλληλα μικρές συγκεντρώσεις σε διαφορετική περίπτωση είναι πιθανό η λύση να είναι υπερβολικά συντηρητική και να παρουσιάζει μεγάλες αποκλίσεις από τα επιθυμητά επίπεδα ή – σε ορισμένες περιπτώσεις



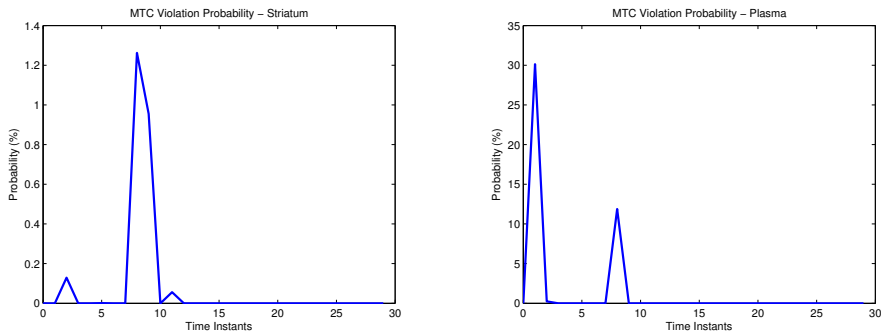
Σχήμα 3.9: Βέλτιστη ακολουθία δόσεων που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης με $\gamma_{str} = 1.5$ και $\gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$.

– είναι πιθανό να μην υπάρχει καν εφικτή λύση.

Από την άλλη μεριά, φάρμακα που μεταβολίζονται ταχέως απαιτούν πιο συχνές και μεγαλύτερες δόσεις, έτσι ο ρυθμός μεταβολισμού μιας ουσίας είναι ένας παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά το σχεδιασμό μιας πολιτικής χορήγησης φαρμάκου.

Η διακύμανση στον πληθυσμό έχει πολύ σημαντική συνεισφορά στη λύση του στοχαστικού προβλήματος βελτιστοποίησης. Υψηλή διακύμανση αυξάνει την πιθανότητα συγκέντρωσης του φαρμάκου να παραβιάσει τα άνω ή κάτω όρια.

Πρέπει τέλος να τονίσουμε ότι όλοι οι ζωντανόι οργανισμοί παρουσιάζουν συχνά περίπλοκες δυναμικές συμπεριφορές που δεν μπορούν να αποτυπωθούν από ένα γραμμικό μοντέλο. Μη γραμμικές κινητικές όπως αυτή των Michaelis–Menten και υβριδικές δυναμικές μπορεί να προκύψουν από κορεσμένα ένζυμα ή άλλα βιολογικά φαινόμενα που συμβαίνουν κατά την κατανομή, το μεταβολισμό ή την απέκκριση του φαρμάκου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η προταθείσα μεθοδολογία μπορεί να αντιμετωπίσει τα όρια της εφαρμοσιμότητάς της στο βαθμό που το χρησιμοποιούμενο μοντέλο αποτυγχάνει να περιγράψει την υποκείμενη δυναμική. Μη γραμμικές εξισώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν εισάγοντας ωστόσο στην ανάλυσή μας ένα παράγοντα σημαντικής πολυπλοκότητας. Για παράδειγμα, οι σχέσεις (3.35) και (3.36) παύουν να ισχύουν και για την εκτίμηση της πιθανότητας παραβίασης των περιορισμών απαιτείται χρήση κάποιας μεθόδου τύπου Monte-Carlo [71].



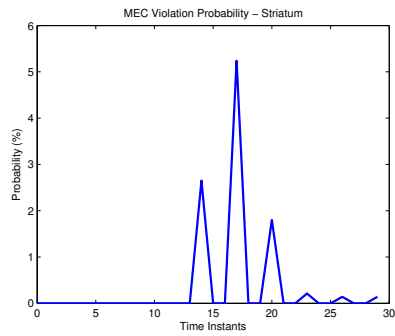
Σχήμα 3.10: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών τοξικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = 1.5$ και $\gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$.

3.5 Συμπεράσματα

Για την επίλυση του προβλήματος χορήγησης φαρμάκου σε περιπτώσεις όπου η χορηγούμενη δόση λαμβάνει τιμές σε ένα διακριτό πεδίο, χρησιμοποιήθηκαν ισχυρά εργαλεία όπως η μοντελοποίηση Πεπερασμένης Κρουστική Απόκρισης και ο Αξέριαιος Προγραμματισμός. Από την επίλυση του προβλήματος αυτού προέκυψε μια βέλτιστη ακολουθία δόσεων. Κύριος στόχος του προβλήματος είναι η διατήρηση της θεραπευτικής δράσης του φαρμάκου μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η προταθείσα μεθοδολογία λαμβάνει υπόψη τους περιορισμούς που τίθενται στη συγκέντρωση του φαρμάκου στα διάφορα όργανα και επιτρέπει το σχεδιασμό μια βέλτιστης πολιτικής χορήγησης για συγκεκριμένους ασθενείς των οποίων οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπεισέρχονται στο μοντέλο FIR είναι γνωστές.

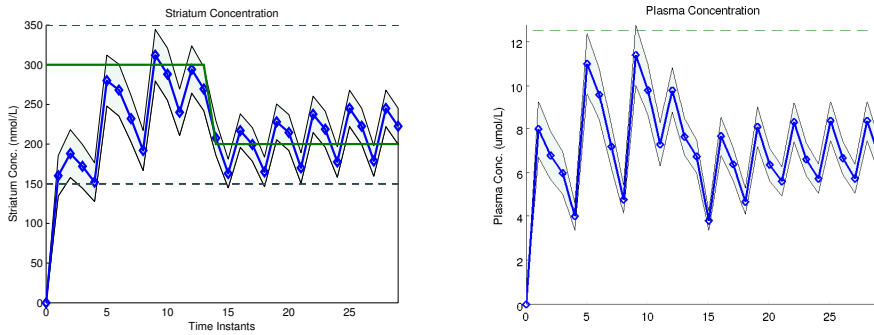
Επίσης, η προταθείσα μεθοδολογία εκτείνεται και στο σχεδιασμό μιας κοινής πολιτικής χορήγησης για έναν πληθυσμό ασθενών. Η διαμόρφωση του στοχαστικού προβλήματος βέλτιστου ελέγχου έδειξε ότι μια κοινή πολιτική χορήγησης μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε ένα υπολογίσιμο μέρος του πληθυσμού. Στην περίπτωση αυτή, κατάλληλη τροποποίηση των περιορισμών ασφαλείας – αν αυτό είναι δυνατόν – μπορούν να μειώσουν δραστικά την πιθανότητα αυτή. Εναλλακτικά, η διαμέριση του πληθυσμού σε υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, την ηλικία ή άλλα μετρήσιμα χαρακτηριστικά μπορεί να οδηγήσει σε μια πιο στοχευμένη και πιο ακριβή στρατηγική χορήγησης όντας ένα βήμα πιο κοντά στην εξατομίκευση της θεραπείας.

Από την εργασία αυτή προέκυψε δημοσίευση σε επιστημονικό περιοδικό [72] ενώ

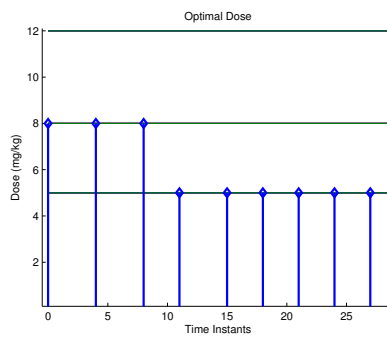


Σχήμα 3.11: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών αποτελεσματικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = 1.5$ και $\gamma_{pl} = \delta_{str} = 0$.

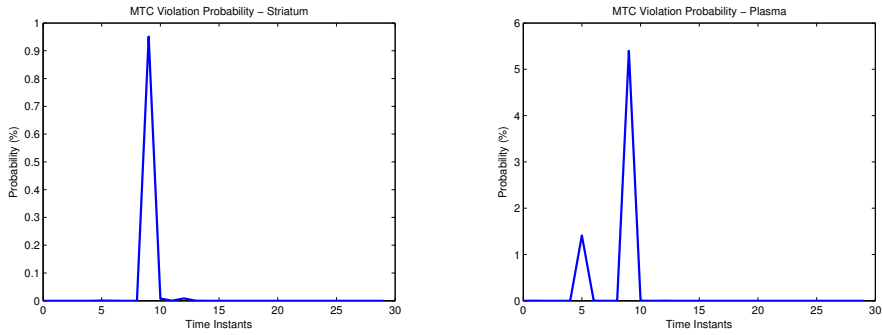
προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής παρουσιάστηκαν στο 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημικής Μηχανικής το 2009 [73].



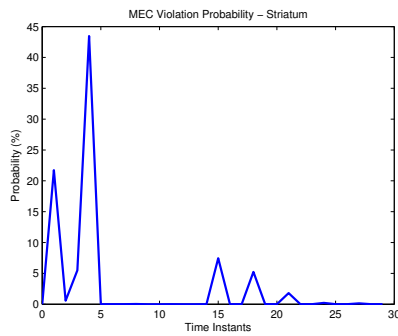
Σχήμα 3.12: Βέλτιστη ακολουθία συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης με $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0$.



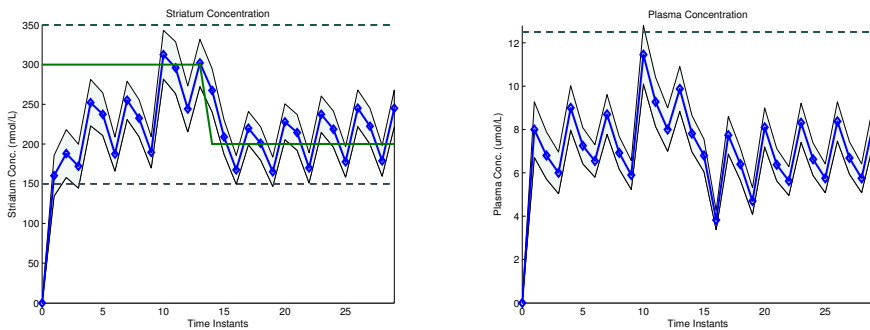
Σχήμα 3.13: Βέλτιστη ακολουθία δόσεων που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης με $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0$.



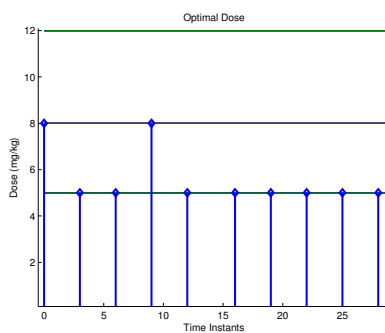
Σχήμα 3.14: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών τοξικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0$.



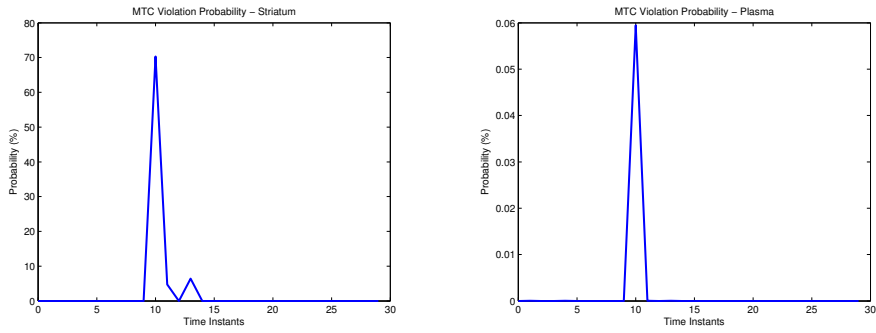
Σχήμα 3.15: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών αποτελεσματικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0$.



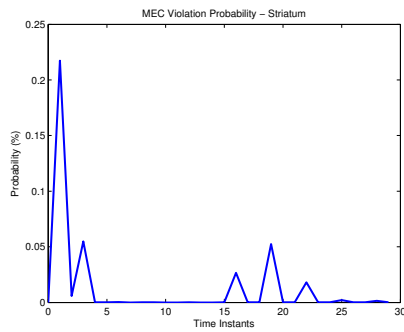
Σχήμα 3.16: Βέλτιστη ακολουθία συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης με $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0.5$.



Σχήμα 3.17: Βέλτιστη ακολουθία δόσεων που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος στοχαστικής βελτιστοποίησης με $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0.5$.



Σχήμα 3.18: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών τοξικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0.5$.



Σχήμα 3.19: Πιθανότητα παραβίασης των περιορισμών αποτελεσματικότητας στην περίπτωση όπου $\gamma_{str} = \gamma_{pl} = 1.5$ και $\delta_{str} = 0.5$.

Κεφάλαιο 4

Έλεγχος Συνεχούς Ενδοφλέβιας Έγχυσης

4.1 Εισαγωγή

Ο προσδιορισμός της καλύτερης δοσολογίας για έναν ασθενή είναι καίριας σημασίας ερώτηση στην ιατρική και ίσης σημασίας με την ανακάλυψη φαρμακευτικών ουσιών με την πιο στενή έννοια του προσδιορισμού μιας χημικής ουσίας που πιθανώς έχει το κατάλληλο θεραπευτικό αποτέλεσμα [74].

Παραδοσιακά, η εύρεση της δοσολογίας για ένα φάρμακο γίνεται στην καλύτερη περίπτωση χρησιμοποιώντας μέσες πληθυσμιακές τιμές από φαρμακοκινητικά προφίλ ή/και φαρμακοδυναμικά δεδομένα [59, 13]. Αυτή η κοινή πρακτική σχεδιασμού της χορήγησης ενός φαρμάκου δεν λαμβάνει υπόψη τις διακριτές φαρμακοκινητικές δυναμικές συμπεριφορές που εντοπίζει κανείς σε έναν πληθυσμό αλλά αναφέρεται στην ολότητα αυτού του πληθυσμού προσπαθώντας να προσδιορίσει μια κοινά αποδεκτή χορήγηση. Όπως είδαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο, τα άτομα των οποίων οι φαρμακοκινητικές αποκρίσεις στο φάρμακο διαφέρουν σημαντικά από τις μέσες πληθυσμιακές τιμές είναι περισσότερο πιθανό να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της παραβίασης συγκεκριμένων ορίων τοξικότητας ή μπορεί να μην διατηρήσουν τα θεραπευτικά όρια των συγκεντρώσεων με αποτέλεσμα η θεραπεία να είναι αναποτελεσματική. Η έλλειψη πληροφορίας από μετρήσεις σε πραγματικό χρόνο την οποία συνοδεύει η υπόθεση μηδενικών διαταραχών συμβάλλει ακόμα περισσότερο στο ενδεχόμενο ανεπιθύμητων ενεργειών ή αναποτελεσματικότητας της θεραπείας. Πλέον, η ανάγκη για ακριβή και

βέλτιστη χορήγηση πολλών φαρμάκων ανεβάζει τον πήχη των απαιτήσεων σχεδιασμού δοσολογίας και εισάγει στο πεδίο της έρευνας τον αυτόματο έλεγχο. Το κεφάλαιο αυτό πραγματεύεται τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση φαρμάκου σε αντίθεση με το προηγούμενο κεφάλαιο, όπου η χορήγηση του φαρμάκου γινόταν από το στόμα σε διακριτές χρονικές στιγμές. Επίσης αντί της διαμόρφωσης και επίλυσης ενός προβλήματος βελτιστοποίησης ανοικτού βρόχου, στο κεφάλαιο αυτό θεωρούμε ότι υπάρχει η δυνατότητα ανατροφοδότησης, δηλαδή μέτρησης ή εκτίμησης της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε πραγματικό χρόνο. Οι ελεγκτές ανατροφοδότησης για τη χορήγηση φαρμάκου δεν θα πρέπει απλά να σταθεροποιούν το σύστημα κλειστού βρόχου και να οδηγούν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στις επιθυμητές τιμές, αλλά θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τους περιορισμούς που πρέπει να επιβληθούν στο σύστημα. Τέτοιοι περιορισμοί αναφέρονται στις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα διάφορα όργανα και ιστούς του σώματος αλλά και στο στοιχείο τελικής ρύθμισης (actuator) – πολλές φορές οι περιορισμοί αυτοί διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή [75]. Τέτοιοι περιορισμοί προκύπτουν χάριν αποφυγής ανεπιθύμητων συνεπειών λόγω υψηλών τιμών συγκέντρωσης του φαρμάκου και ποσοτικοποιούνται με τις τιμές της Ελάχιστης Τοξικής Συγκέντρωσης σε κάθε ιστό ή όργανο. Ακόμη, άνω φράγματα επιβάλλονται ως περιορισμοί στο ρυθμό έγχυσης του φαρμάκου όταν η χορήγηση γίνεται ενδοφλέβια. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι ο σχεδιασμός μια πολιτικής χορήγησης που λαμβάνει υπόψη τους προαναφερθέντες περιορισμούς.

Η μελέτη της κατανομής του χορηγούμενου φαρμάκου εντός του οργανισμού είναι το πρώτο βήμα για το σχεδιασμό μιας δοσολογίας. Τα Φυσιολογικά Φαρμακοκινητικά Μοντέλα (ΦΦΜ) (Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models) χρησιμοποιούν τη γνώση της φυσιολογίας και της ανατομίας του υπό μελέτη είδους για να περιγράψουν την κατανομή του φαρμάκου στο πλάσμα, τους διάφορους ιστούς και – σε κάποιες περιπτώσεις – σε καρκινικούς όγκους, κατόπιν χορήγησης ορισμένης ποσότητας της ουσίας [76]. Τέτοια μοντέλα έχουν ευρεία χρήση σε τοξικολογικές μελέτες, μελέτες αναισθησίας [77], στην αντιμετώπιση του διαβήτη [78], και, γενικότερα, στην περιγραφή της κατανομής χημειοθεραπευτικών [79]. Τα ΦΦΜ βασίζονται σε θεμελιώδεις αρχές της Φυσικής όπως τα *ισοζύγια μεταφοράς μάζας* και η *χημική κινητική*. Αυτά υλοποιούνται μαθηματικά ως συστήματα συνήθων διαφορικών εξισώσεων. Ο κύριος λόγος για την επιτυχία και την αποδοχή τους είναι ότι παρέχουν μια μηχανιστική ανάγνωση της φαρμακοκινητικής [80].

Η κατανομή ενός φαρμάκου στον οργανισμό κατά την ενδοφλέβια χορήγηση πραγματοποιείται με δυο βασικούς μηχανισμούς: τη ροή μέσω του φλεβικού συστήματος και του συστήματος τριχοειδών αγγείων και τη διάχυση εντός των οργάνων και ιστών [81]. Η φαρμακοκινητική που ελέγχεται κυρίως από τη διάχυση – η οποία κάνει εντονότερη την παρουσία της καθόσον το μέγεθος του μορίου αυξάνει – περιγράφεται καλά από το

μοντέλο τριχοειδών μεμβρανών που διαχωρίζουν τους ιστούς από την κυκλοφορία του αίματος. Για το λόγο αυτό, όλα τα όργανα και οι ιστοί αναπαρίστανται ως ζεύγη διαφορετικών εξισώσεων – μια για το καθαρά ιστικό κομμάτι του οργάνου και μια για το αίμα που ρέει μέσω του οργάνου. Κάθε τέτοια δομική οντότητα του συστήματος καλείται *διαμέρισμα* (compartment) και διακρίνεται στα προαναφερθέντα *υποδιαμερίσματα*. Σε κάθε ένα από αυτά, οι εξισώσεις μεταφοράς μάζας παράγουν την αντίστοιχη διαφορική εξίσωση. Στο σύστημα αυτό εμφανίζονται οι *συντελεστές διαπερατότητας μεμβρανών* οι οποίοι χαρακτηρίζουν τη μεταφορά μάζας λόγω διάχυσης.

Από την οπτική γωνία της Θεωρίας Συστημάτων, τα ΦΦΜ είναι δυναμικά συστήματα με μια είσοδο και πολλές μεταβλητές εξόδου (SIMO, Single-Input Multiple-Output) όπου η είσοδος είναι ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου και οι μεταβλητές κατάστασης είναι οι τιμές της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε κάθε διαμέρισμα ή υποδιαμέρισμα. Η εφαρμογή της προσέγγισης αυτής μπορεί να επεκταθεί για να περιγράψει την ταυτόχρονη χορήγηση πολλών φαρμάκων όπου οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους πρέπει να ληφθούν υπόψη οδηγώντας έτσι στη διαμόρφωση ενός συστήματος με πολλές μεταβλητές εισόδου (MIMO, Multiple-Input Multiple-Output). Υπό το πρίσμα αυτό, η χρήση των ΦΦ μοντέλων είναι άμεση σε ότι αφορά τη διαμόρφωση ενός προβλήματος ελέγχου με ανατροφοδότηση.

Ο Έλεγχος Προβλεπτικού Μοντέλου (MPC, Model Predictive Control) προέρχεται κυρίως από τη βιομηχανία διεργασιών και έχει αποκτήσει μεγάλη δημοτικότητα για τις εγγενείς ιδιότητες εύρωστης ευστάθειας που τον χαρακτηρίζουν αλλά και για το γεγονός ότι μπορεί να λαμβάνει συστηματικά υπόψη τους περιορισμούς που επιβάλλονται στις μεταβλητές κατάστασης και εισόδου του συστήματος [82, 83]. Πρόσφατα, έκανε την παρουσία του αισθητή και στην ιατρική: Οι Gaweda *et al.* χρησιμοποίησαν έναν ΕΠΜ για το σχεδιασμό ενός ελεγκτή με ανατροφοδότηση για τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρωπινής ερυθροποιητίνης σε ασθενής με τερματικού-σταδίου ρινική ασθένεια [84]. Οι Σαρίμβες, Σωπασάκης, Αφαντίτης και Μελαγράκη χρησιμοποίησαν μια τεχνική μοντελοποίησης τύπου μαύρου-κουτιού με μοντέλα Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης (FIR, Finite-Impulse Response) για να διαμορφώσουν το πρόβλημα χορήγησης δόσης φαρμάκου ως πρόβλημα προβλεπτικού ελέγχου [16]. Ένα σχήμα μη γραμμικού προβλεπτικού ελέγχου εισήχθη από τους Day *et al.* [85] για τον έλεγχο της φλεγμονής σε κρίσιμες περιπτώσεις ωστόσο χωρίς να λαμβάνει υπόψη κάποιου είδους περιορισμούς. Ο προβλεπτικός έλεγχος διακρίθηκε από τον Parker [86] σε πρόσφατη επιθεώρηση ως μια μεθοδολογία ελέγχου με μεγάλη εφαρμοσιμότητα στον έλεγχο χορήγησης φαρμάκου.

Υπάρχουν λίγες ακόμα μελέτες που χρησιμοποιούν προβλεπτικό έλεγχο για την αντιμετώπιση του προβλήματος χορήγησης φαρμάκου. Για παράδειγμα οι Dua *et al.* συνδύασαν τον πολυπαραμετρικό προγραμματισμό με τον προβλεπτικό έλεγχο για την

εξαγωγή του νόμου ανάδρασης σε ρητή μορφή για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ασθενών με διαβήτη τύπου I [28]. Στις παραπάνω όμως εργασίες υπάρχει μια σημαντική παραδοχή σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι δυνατό να ικανοποιηθεί: σε κάθε χρονική στιγμή πρέπει να μετράται η συγκέντρωση του φαρμάκου στα όργανα ή ιστούς που λαμβάνονται υπόψη και η μετρούμενη τιμή πρέπει να είναι διαθέσιμη στον ελεγκτή [87]. Αυτό το σενάριο είναι εφικτό σε απλά προβλήματα ελέγχου όπως για παράδειγμα ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης [88], αλλά δεν αφορά περιπτώσεις όπου εμπλέκονται περισσότερα όργανα ή αν ο έλεγχος αφορά όργανα όπως το ήπαρ ή τον εγκέφαλο όπου η εγκατάσταση αισθητήρων είναι ουσιαστικά αδύνατη με βάση τουλάχιστον τα υπάρχοντα τεχνικά μέσα. Η αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού μπορεί να γίνει με το σχεδιασμό ενός παρατηρητή κατάστασης – ενός δυναμικού συστήματος δηλαδή το οποίο ανακατασκευάζει ασυμπτωτικά τις συγκεντρώσεις στα διάφορα όργανα όπου δεν υπάρχει διαθέσιμη μέτρηση και παρέχει τις τιμές αυτές στον ελεγκτή. Το συνολικό σύστημα που αποτελείται από το ΦΦ μοντέλο, τον ελεγκτή και τον παρατηρητή αποτελούν τον κλειστό βρόχο ελέγχου ο οποίος θα πρέπει να είναι ευσταθής και οι περιορισμοί θα πρέπει να ικανοποιούνται.

Στο κεφάλαιο αυτό δείχνουμε ότι τα ΦΦ μοντέλα ταιριάζουν απόλυτα σε μια προχωρημένη μέθοδο εύρωστου προβλεπτικού ελέγχου με ολοκληρωτική δράση που μηδενίζει τη ρυθμιστική απόκλιση, ακόμη και υπό την παρουσία αβεβαιότητας στο διαθέσιμο μοντέλο. Η μέθοδος απαιτεί την αναπαράσταση του μοντέλου στο χώρο κατάστασης και το σχεδιασμό ενός παρατηρητή.

Για τη μελέτη και την αξιολόγηση της μεθόδου, κατασκευάστηκε ένα μοντέλο ΦΦ, το οποίο αποτελείται από 7 διαμερίσματα και συνολικά 14 υποδιαμερίσματα χρησιμοποιώντας διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία. Προκύπτει έτσι ένα ενοποιημένο πλαίσιο για τον έλεγχο της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκου βασισμένη σε ρεαλιστικές υποθέσεις. Το προτεινόμενο σχήμα επιτρέπει στον θεράποντα ιατρό να μεταβάλλει την επιθυμητή τιμή του φαρμάκου στα διάφορα όργανα και ιστούς σε περίπτωση που απαιτείται επαναπροσδιορισμός της πορείας της θεραπείας με σκοπό να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

4.2 Φυσιολογικά Φαρμακοκινητικά Μοντέλα

4.2.1 Αναπαράσταση ΦΦΜ στο Χώρο Κατάστασης

Γενικά, ένα μοντέλο ΦΦ περιλαμβάνει τέσσερις θεμελιώδεις ομάδες διαμερισμάτων: Τα μη-μεταβολικά, τα μεταβολικά και απεκκριτικά/αποβολικά, τους πνεύμονες και το

διαμέρισμα του πλάσματος. Κάθε ένα από αυτά υποδιαιρείται επιπλέον σε δυο υποδιαμερίσματα – το πρώτο έχει στόχο την περιγραφή της κυκλοφορίας του φαρμάκου μέσω του αντίστοιχου οργάνου, ενώ το δεύτερο περιγράφει τη μεταφορά μάζας με διάχυση. Στη συνέχεια χρησιμοποιούμε το συμβολισμό $C_{v,i}(\mu\text{gL}^{-1})$ για τις φλεβικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέσω του υποδιαμερίσματος που ελέγχεται από τη ροή στο διαμέρισμα i . Τα V_i και $V_{bl,i}(\text{L})$ αναφέρονται στους όγκους του ιστικού μέρους του οργάνου και του αίματος που κυκλοφορεί εντός αυτού για το όργανο i ενώ το $C_i(\mu\text{gL}^{-1})$ αναφέρεται στη συγκέντρωση της ουσίας στο αντίστοιχο υποδιαμέρισμα που ελέγχεται από τη διάχυση. Με $Q_i(\text{L hr}^{-1})$ συμβολίζουμε την ογκομετρική ροή του αίματος μέσω του i . Τέλος, C_{art} είναι η αρτηριακή συγκέντρωση του φαρμάκου, $Q_c(\text{L hr}^{-1})$ είναι ο καρδιακός ογκομετρικός ρυθμός ροής και $u(\mu\text{gL}^{-1})$ είναι ο ρυθμός χορήγησης που αποτελεί τη μεταβλητή εκ χειρισμού του προβλήματος. Ας εξετάσουμε κάθε μια από αυτές τις ομάδες ξεχωριστά:

Μη-Μεταβολικά Διαμερίσματα

Μη-μεταβολικά ονομάζονται τα διαμερίσματα εκείνα όπου δεν παρατηρείται κατανάλωση της χορηγούμενης ουσίας λόγω μεταβολικών αντιδράσεων. Τα μη-μεταβολικά διαμερίσματα συμμετέχουν στην συνολική δυναμική μόνο σε ότι αφορά τη ροή και τη διάχυση του φαρμάκου στον οργανισμό. Έστω I_0 το σύνολο δεικτών που αναφέρεται στα μη-μεταβολικά διαμερίσματα. Η ακόλουθη εξίσωση ισοζυγίου μάζας περιγράφει τη συσσώρευση του φαρμάκου εντός του οργάνου ως αποτέλεσμα της αρτηριακής ροής στο εσωτερικό του αλλά και λόγω της διάχυσης μεταξύ του αίματος και του εξωφλεβικού ιστού:

$$V_{bl,i} \frac{dC_{v,i}}{dt} = Q_i (C_{art} - C_{v,i}) - \pi_i \left(C_{v,i} - \frac{C_i}{P_i} \right) \quad (4.1\alpha')$$

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = \pi_i \left(C_{v,i} - \frac{C_i}{P_i} \right) \quad (4.1\beta')$$

για $i \in I_0$. Παραδείγματα μη-μεταβολικών διαμερισμάτων αποτελούν συνήθως το δέρμα και η ουροδόχος κύστη. Η διαπερατότητα των μεμβρανών που διαχωρίζουν τον εξωφλεβικό ιστό από το αίμα ποσοτικοποιείται από τους *συντελεστές διαπερατότητας* (permeability coefficients) π_i . Τα P_i που εμφανίζονται στην εξίσωση (4.1) είναι *αδιάστατες σταθερές γνωστές ως συντελεστές διαμέρισης ιστού-αίματος* (tissue-blood partition coefficients).

Μεταβολικά & Απεκκριτικά Διαμερίσματα

Τα διαμερίσματα αυτά είναι εκείνα όπου το φάρμακο μεταβολίζεται ή και αποβάλλεται από τον οργανισμό. Τα διαμερίσματα αυτά προβάλλουν μια κινητική ομοιογένεια και για το λόγο αυτό τα ομαδοποιούμε στην ίδια κατηγορία. Πράγματι, τόσο ο μεταβολισμός όσο και η αποβολή του φαρμάκου γεννούν όρους κατανάλωσης στο ισοζύγιο μάζας που διαμορφώνεται στα διαμερίσματα αυτά.

Έστω I_1 το σύνολο δεικτών που αναφέρονται στα μεταβολικά διαμερίσματα. Τότε, οι εξισώσεις ισοζυγίων μάζας επαυξάνονται με ορισμένους όρους ώστε να περιγραφεί ο μεταβολισμός ή η απέκκριση του φαρμάκου η οποία μπορεί να υποβοηθείται από την κυκλοφορία του αίματος. Το κύριο μεταβολικό όργανο στις περισσότερες περιπτώσεις είναι το ήπαρ όπου τα ηπατοκύτταρα αναλαμβάνουν το μεταβολισμό και τη χολική απέκκριση του φαρμάκου [89]. Η ουρική απέκκριση λαμβάνει χώρα στους νεφρούς απ' όπου τα ούρα οδηγούνται στην ουροδόχο κύστη για την τελική απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις δε, είναι δυνατόν να υπάρξει επαναπορρόφηση από την ουροδόχο κύστη [90].

$$V_{bl,i} \frac{dC_{v,i}}{dt} = Q_i (C_{art} - C_{v,i}) - \pi_i \left(C_{v,i} - \frac{C_i}{P_i} \right) - r_i^{ex}(C_{v,i})V_{bl,i} \quad (4.2\alpha')$$

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = \pi_i \left(C_{v,i} - \frac{C_i}{P_i} \right) - r_i^{met}(C_i)V_i \quad (4.2\beta')$$

όπου r_i^{met} είναι ο ρυθμός μεταβολισμού και r_i^{ex} είναι η συνάρτηση ρυθμού αποβολής. Όταν οι συναρτήσεις αυτές είναι γραμμικές τότε λέμε ότι ο ρυθμός μεταβολισμού και απέκκρισης είναι πρώτης τάξης και έχουμε:

$$r_i^{met}(C_i) = k_i^{met} C_i \quad (4.2\gamma')$$

$$r_i^{ex}(C_{v,i}) = k_i^{ex} C_{v,i} \quad (4.2\delta')$$

Μη γραμμικά μοντέλα κατανάλωσης του φαρμάκου όπως οι κινητικές εξισώσεις Michaelis-Menten επίσης χρησιμοποιούνται συχνά [91].

Αίμα – Το κεντρικό διαμέρισμα

Η 'δεξαμενή' του αίματος δρα ως το κεντρικό διαμέρισμα το οποίο κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης κατανέμει πρωτευόντως το φάρμακο στον υπόλοιπο οργανισμό. Το διαμέρισμα αυτό υποδιαιρείται σε δυο υποδιαμερίσματα: Το πλάσμα και τα Ερυθρά Αιμοσφαίρια (RBCs, Red Blood Cells). Η απορροή από όλα τα όργανα (μεταβολικά και

μη) καταλήγει στη δεξαμενή αυτή και προωθείται στους πνεύμονες.

$$V_{pl} \frac{dC_{pl}}{dt} = u + \sum_{i \in I_0 \cup I_1} Q_i C_{v,i} + \pi_{rbc} C_{rbc} - \pi_{pl} C_{pl} - Q_c C_{pl} \quad (4.3\alpha')$$

$$V_{rbc} \frac{dC_{rbc}}{dt} = \pi_{pl} C_{pl} - \pi_{rbc} C_{rbc} \quad (4.3\beta')$$

Ο όγκος του πλάσματος συνήθως εκφράζεται ως ένα κλάσμα του συνολικού όγκου του αίματος, δηλαδή:

$$V_{pl} = h V_{bl} \quad (4.4)$$

όπου h είναι ένας σταθερός συντελεστής (διαφορετικός για κάθε ασθενή) που καλείται αιματοκρίτης. Το υπόλοιπο μέρος του όγκου θεωρούμε ότι αντιστοιχεί στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Συνεπώς:

$$V_{rbc} = (1 - h) V_{bl} \quad (4.5)$$

Πνεύμονες

Οι πνεύμονες κλείνουν το βρόχο μεταξύ της καρδιακής και της αρτηριακής κυκλοφορίας. Τα ισοζύγια μάζας για τα υποδιαμερίσματα του πνεύμονα που ελέγχονται από τη ροή και τη διάχυση ουσίας αντίστοιχα είναι:

$$V_{bl,lu} \frac{dC_{v,lu}}{dt} = Q_c (C_{v,lu} - C_{art}) - \pi_{lu} \left(C_{art} - \frac{C_{lu}}{P_{lu}} \right) \quad (4.6\alpha')$$

$$V_{lu} \frac{dC_{lu}}{dt} = \pi_{lu} \left(C_{art} - \frac{C_{lu}}{P_{lu}} \right) \quad (4.6\beta')$$

ΦΦΜ στο χώρο κατάστασης

Το πλήρες σύνολο συνήθων διαφορικών εξισώσεων που αποτελούν το ΦΦ μοντέλο μπορούν να γραφούν συνοπτικά ως ένα μοντέλο χώρου κατάστασης στο συνεχή χρόνο ως ακολούθως:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f_0(x(t), u(t)) \quad (4.7)$$

όπου $x(t) \in \mathbb{R}^n$ είναι το διάνυσμα όλων των τιμών συγκεντρώσεων στα διάφορα όργανα και $u(t) \in \mathbb{R}^m$ είναι το διάνυσμα εισόδου (κανονικά, στη χορήγηση φαρμάκου το m είναι ίσο με 1, αλλά για την μοντελοποίηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ πολλαπλών

ουσιών το m μπορεί να είναι μεγαλύτερο της μονάδας). Το διάνυσμα κατάστασης αποκαλύπτεται μόνο μερικά στον έξω κόσμο μέσω της μεταβλητής εξόδου το οποίο αποτελείται από τις συγκεντρώσεις που είμαστε σε θέση να μετρήσουμε. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο κατάλογος των συγκεντρώσεων που μπορούν να μετρηθούν είναι μικρός και συνήθως περιλαμβάνει αποκλειστικά και μόνο το πλάσμα. Γενικά, η σχέση κατάστασης-εξόδου περιγράφεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$y(t) = g_0(x(t)) \quad (4.8)$$

όπου $y(t) \in \mathbb{R}^p$ είναι το διάνυσμα εξόδου του συστήματος και $g_0: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^p$. Η εξίσωση (4.7) μπορεί να διακριτοποιηθεί χρησιμοποιώντας κάποια μέθοδο δειγματοληψίας με περίοδο $T_s > 0$ οδηγώντας στο ακόλουθο μη γραμμικό σύστημα εξισώσεων διαφορών:

$$x(k+1) = f(x(k), u(k)) \quad (4.9\alpha)$$

$$y(k) = g_0(x(k)) \quad (4.9\beta')$$

Τότε, γραμμικοποιώντας την εξίσωση (4.9) γύρω από ένα σημείο ισορροπίας παράγεται το ακόλουθο γραμμικό και χρονικά αναλλοίωτο δυναμικό σύστημα διακριτού χρόνου:

$$x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) \quad (4.10\alpha')$$

$$y(k) = Cx(k) \quad (4.10\beta')$$

Εφεξής, υποθέτουμε ότι το ζεύγος (A, B) είναι ελέγξιμο και το ζεύγος (C, A) είναι παρατηρήσιμο.

4.2.2 Σχεδιασμός Παρατηρητή

Η γραμμικοποίηση που παρουσιάστηκε στην εξίσωση (4.9) συνιστά την ύπαρξη υπολοίπων (όρων υψηλότερης τάξης) $R_1(x, u)$ και $R_2(x)$ τέτοιων ώστε

$$x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + R_1(x(k), u(k)) \quad (4.11\alpha')$$

$$y(k) = Cx(k) + R_2(x(k)) \quad (4.11\beta')$$

με τις R_1, R_2 να έχουν την ιδιότητα ότι $\|R_1(x, u)\| \rightarrow 0$ καθώς $\|x\| \rightarrow 0$ και $\|u\| \rightarrow 0$ και επίσης $\|R_2(x)\| \rightarrow 0$ καθώς $\|x\| \rightarrow 0$. Αυτές οι συναρτήσεις μπορούν να θεωρηθούν ως εξωτερικές διαταραχές στο σύστημα συνοδευόμενες από ένα δυναμικό μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξή τους με την πάροδο του χρόνου. Αυτό οδηγεί στο

ακόλουθο επαυξημένο σύστημα με την επιλογή ενός απλού μοντέλου διαταραχών [92]:

$$x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + B_d d(k) \quad (4.12\alpha')$$

$$d(k+1) = d(k) \quad (4.12\beta')$$

$$y(k) = Cx(k) + C_d d(k) \quad (4.12\gamma')$$

του οποίου το διάνυσμα κατάστασης είναι το $\xi(k) = [x(k)' \ d(k)']' \in \mathbb{R}^{n+m}$. Η εισαγωγή του επιπρόσθετου διανύσματος διαταραχών επιτρέπει στο γραμμικό επαυξημένο μοντέλο που προκύπτει να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά το σφάλμα μεταξύ του ονομαστικού μη γραμμικού μοντέλου και του μοντέλου που προκύπτει μετά τη διαδικασία της γραμμικοποίησης. Το σύστημα (4.12) μπορεί να γραφεί ως ακολούθως:

$$\xi(k+1) = \bar{A}\xi(k) + \bar{B}u(k) \quad (4.13\alpha')$$

$$y(k) = \bar{C}\xi(k) \quad (4.13\beta')$$

όπου

$$\bar{A} = \begin{bmatrix} A & B_d \\ 0 & I \end{bmatrix}, \quad \bar{B} = \begin{bmatrix} B \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \text{και} \quad \bar{C} = [C \quad C_d]$$

Για το επαυξημένο σύστημα σχεδιάζεται παρατηρητής κατάστασης με σκοπό να παρέχει στον ελεγκτή εκτιμήσεις της κατάστασης του συστήματος και των διακυμάνσεων, δηλαδή μια εκτίμηση της επαυξημένης κατάστασης του συστήματος [93]. Συμβολίζουμε τις εκτιμήσεις αυτές με \hat{x} και \hat{d} αντίστοιχα. Ο παρατηρητής είναι ουσιαστικά ένα δυναμικό σύστημα που έχει ως είσοδο τα σήματα εισόδου και εξόδου του φαρμακοκινητικού συστήματος – δηλαδή το ρυθμό χορήγησης και τη συγκέντρωση στο πλάσμα – και δίνει στην έξοδό του τις προαναφερθέντες εκτιμήσεις. Έτσι, ο γραμμικός παρατηρητής τύπου Luenberger γράφεται στη μορφή:

$$\hat{\xi}(k+1) = \bar{A}\hat{\xi}(k) + \bar{B}u(k) + \begin{bmatrix} L_x \\ L_d \end{bmatrix} e_y(k) \quad (4.14)$$

όπου $\hat{\xi}(k) = [\hat{x}(k)' \ \hat{d}(k)']'$ είναι ο εκτιμητής του $\xi(k)$ και

$$e_y(k) = \bar{C}\hat{\xi}(k) - y(k) \quad (4.15)$$

είναι το *σφάλμα εκτίμησης* της εξόδου. Ένα φίλτρο Kalman [94] ή οποιαδήποτε άλλη μέθοδος βαθμονόμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των παραμέτρων L_x και L_d με την παραδοχή ότι το ζεύγος (C, A) είναι παρατηρήσιμο και ο πίνακας:

$$\begin{bmatrix} A - I & B_d \\ C & C_d \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

είναι πλήρους βαθμού [92]. Η κατάσταση ισορροπίας του παραπάνω παρατηρητή σύμφωνα με τους Maeder *et al.* [95] δίδεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\begin{bmatrix} A - I & B_d \\ C & C_d \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{x}_\infty \\ u_\infty \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -B_d \hat{d}_\infty \\ y_\infty - C_d \hat{d}_\infty \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

Ο παρατηρητής που προκύπτει θα πρέπει να είναι ασυμπτωτικά ευσταθής, δηλαδή για μια σταθερή είσοδο u , η επιλογή των παραμέτρων L_x και L_d πρέπει να εγγυάται ότι το σφάλμα του παρατηρητή – που ορίζεται ως $e_\xi(t) = \hat{\xi}(t) - \xi(t)$ – ικανοποιεί την συνθήκη:

$$\|e_\xi(t)\| \rightarrow 0 \text{ καθώς } t \rightarrow \infty \quad (4.18)$$

Γι αυτό είναι απαραίτητο να ισχύει ότι ο πίνακας:

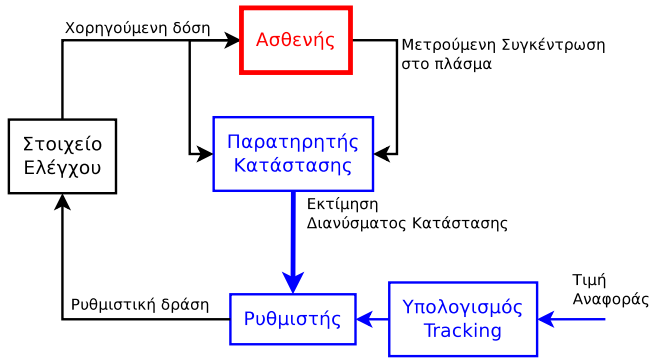
$$\begin{bmatrix} A & B_d \\ 0 & I \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} L_x \\ L_d \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C & C_d \end{bmatrix} \quad (4.19)$$

είναι Hurwitz (δηλαδή έχει όλες του τις ιδιοτιμές εντός του μοναδιαίου κύκλου).

4.3 Έλεγχος Προβλεπτικού Μοντέλου

Ο προβλεπτικός έλεγχος είναι σαν μια παρτίδα σκακιού: χρησιμοποιώντας ένα δυναμικό μοντέλο διακριτού χρόνου για το υποκείμενο σύστημα, κάθε χρονική στιγμή επιλύεται ένα πρόβλημα βελτίστου ελέγχου. Από αυτό προκύπτει μια ακολουθία κινήσεων που βελτιστοποιούν ένα δείκτη απόδοσης. Το πρόβλημα αυτό επιλύεται λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς που επιβάλλονται στην είσοδο και την κατάσταση του συστήματος. Έτσι προκύπτει η βέλτιστη ακολουθία τιμών εισόδου $u^*(k); k \in \mathbb{N}_{[0, N]}$ μέχρι έναν ορίζοντα πρόβλεψης N . Τότε, η πρώτη τιμή αυτής της ακολουθίας εφαρμόζεται στο σύστημα, μετράται η απόκριση του συστήματος και ο ορίζοντας μετακινείται ένα βήμα εμπρός για να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία [82, 83]. Η δομή του συστήματος κλειστού βρόχου παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.1.

Ο έλεγχος προβλεπτικού μοντέλου λαμβάνει εγγενώς υπόψη τους περιορισμούς ασφαλείας και λειτουργίας που επιβάλλονται στις μεταβλητές εισόδου και κατάστασης του συστήματος. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση της χορήγησης φαρμάκου, οι περιορισμοί που αφορούν τις ελάχιστες τοξικές συγκεντρώσεις (MTC, Minimum Toxic



Σχήμα 4.1: Δομή του συστήματος κλειστού βρόχου που αποτελείται από τον ασθενή, τον παρατηρητή κατάστασης και τον ελεγκτή προβλεπτικού μοντέλου.

Concentrations) αλλά και το ρυθμό έγχυσης του φαρμάκου ενδοφλεβίως μπορούν να γραφούν ως ένα σύστημα γραμμικών ανισοτήτων:

$$Gx(k) + Hu(k) \leq M \quad (4.20)$$

όπου $G \in M_{s \times n}(\mathbb{R})$, $H \in M_{s \times m}(\mathbb{R})$ και $M \in \mathbb{R}^s$ και η σχέση \leq είναι η σύγκριση διανυσμάτων του \mathbb{R}^s κατά συντεταγμένη – δηλαδή για $x_1, x_2 \in \mathbb{R}^s$:

$$x_1 \leq x_2 \Leftrightarrow x_1(i) \leq x_2(i), \quad i = 1, \dots, s \quad (4.21)$$

όπου με $x(i)$, $i = 1, \dots, s$ συμβολίζουμε την i -συντεταγμένη του διανύσματος $x \in \mathbb{R}^s$.

Οι Maeder *et al.* προτείνουν την ακόλουθη διαμόρφωση προβλήματος ελέγχου προβλεπτικού μοντέλου με μηδενική ρυθμιστική απόκλιση, το οποίο λύνεται κάθε χρονική στιγμή $j \in \mathbb{N}$ [95]:

$$V_N^*(\hat{x}(j), \hat{d}(j)) = \min_{\pi = \{u_j\}_{j=0}^{N-1}} V_N(\pi, \hat{x}(j), \hat{d}(j)) \quad (4.22\alpha')$$

υποκειμένο στους περιορισμούς:

$$x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + Bad(k), \quad k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]} \quad (4.22\beta')$$

$$d(k+1) = d(k), \quad k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]} \quad (4.22\gamma')$$

$$Gx(k) + Hu(k) \leq M, \quad k \in \mathbb{N}_{[0, N]} \quad (4.22\delta')$$

$$x(0) = \hat{x}(j) \quad (4.22\varepsilon')$$

$$d(0) = \hat{d}(j) \quad (4.22\zeta')$$

όπου

$$V_N(\pi, \hat{x}(j), \hat{d}(j)) = \|x(N) - \bar{x}(j)\|_P^2 + \sum_{k=0}^{N-1} \|x(k) - \bar{x}(j)\|_Q^2 + \|u(k) - \bar{u}(j)\|_R^2 \quad (4.23)$$

Ο συμβολισμός $\|\cdot\|_F$ χρησιμοποιείται με την έννοια $\|x\|_F := x'Fx$, ο Q είναι ένα θετικά ημι-ορισμένος πίνακας και ο R είναι ένας θετικά ορισμένος πίνακας. Ο πίνακας $P \in M_n(\mathbb{R})$ είναι η μοναδική λύση της ακόλουθης εξίσωσης τύπου Ricatti της οποίας η λύση μπορεί να υπολογισθεί με μεθόδους αριθμητικής προσέγγισης:

$$P = A'PA - (A'PB)(B'PB + R)^{-1}(B'PA) + Q \quad (4.24)$$

Η χρήση του συγκεκριμένου *τερματικού κόστους* στη συνάρτηση κόστους του προβλήματος προβλεπτικού ελέγχου είναι σημαντική για την εγγύηση ασυμπτωτικής ευστάθειας για τον κλειστό βρόχο. Η έλλειψη αυτής της συνθήκης ή άλλων συνθηκών εξασφάλισης της ευστάθειας μπορεί να οδηγήσει σε ασταθή ή γενικά απρόβλεπτη συμπεριφορά του συστήματος υπό έλεγχο [83]. Παρ' όλ' αυτά, κάποιοι συγγραφείς τείνουν να σχεδιάζουν προβλεπτικούς ελεγκτές χωρίς κατάλληλες συνθήκες σταθεροποίησης [96].

Τέλος, στη συνάρτηση κόστους (4.23), τα \bar{x} και \bar{u} ικανοποιούν την ακόλουθη εξίσωση:

$$\begin{bmatrix} A-I & B \\ C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{x}(j) \\ \bar{u}(j) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -Bad(j) \\ r(j) - Cad(j) \end{bmatrix}, \quad (4.25)$$

Η εξίσωση αυτή επιλύεται για κάθε j για τον προσδιορισμό των $\bar{x}(j)$ και $\bar{u}(j)$ δοσμένου ενός επιθυμητού σημείου (set-point) $r(j)$. Η συνάρτηση ανατροφοδότησης που υπολογίζεται από το παραπάνω πρόβλημα βελτιστοποίησης δίδεται από:

$$u(x(j)) = \pi_0^*(x(j)), \quad (4.26)$$

δηλαδή μόνο η πρώτη τιμή της ακολουθίας εφαρμόζεται στο σύστημα και στη συνέχεια ο ορίζοντας μετακινείται από το j στο $j + 1$ για να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Για το λόγο αυτό ο έλεγχος προβλεπτικού μοντέλου αναφέρεται και ως Έλεγχος Υποχωρούντος Ορίζοντα (Receding Horizon Control). Τέλος, η ρυθμιστική δράση εφαρμόζεται στον ασθενή μέσω ενός στοιχείου διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης, δηλαδή:

$$u(t; x) = u(x(j)), t \in [jT_s, (j+1)T_s) \quad (4.27)$$

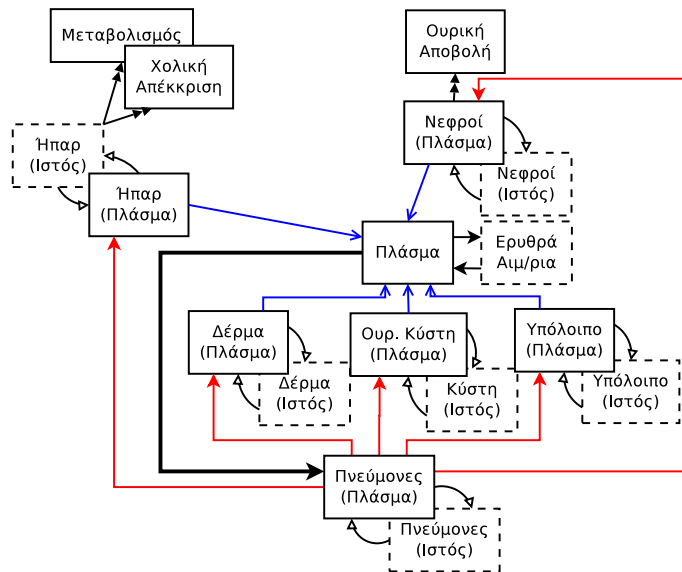
4.4 Αποτελέσματα

4.4.1 Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση DMA

Οι Evans *et al.* [97] παρέχουν τα απαραίτητα πειραματικά δεδομένα για την κατασκευή ενός ΦΦ μοντέλου που περιγράφει τη φαρμακοκινητική κατανομή του DMA σε ποντίκια κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης της ουσίας. Υποθέτουμε ότι η κατανομή του φαρμάκου ελέγχεται από μηχανισμούς διάχυσης και πραγματοποιείται μέσω του συστήματος τριχοειδών αγγείων και μεμβρανών που διαχωρίζουν το εξωφλεβικό μέρος των οργάνων από το κυκλοφορούν αίμα. Η θεώρηση αυτή οδηγεί στην εμφάνιση όρων διάχυσης στις αντίστοιχες εξισώσεις ισοζυγίων μάζας. Τα διαμερίσματα που λαμβάνονται υπόψη σε αυτή τη μελέτη είναι το δέρμα, οι πνεύμονες, οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη και το ήπαρ. Ταυτόχρονα, εισάζουμε ένα διαμέρισμα το οποίο δεν αντιστοιχεί σε κάποιο όργανο το οποίο καλούμε υπόλοιπο (residual) και περιγράφει την κατανομή της ουσίας στο υπόλοιπο σώμα – στα όργανα και τους ιστούς που δεν έχουν ληφθεί υπόψη ρητά στη διαμόρφωση του μοντέλου. Θεωρούμε ακόμη ότι το Διμεθυλαρσενικό Οξύ μεταβολίζεται στο ήπαρ προς Τριμεθυλαρσενικό Οξύ (TMAO, Trimethylarsine Oxide). Τέλος, η αποβολή του DMA θεωρούμε ότι επιτελείται μέσω των ούρων όπου το ίδιο αλλά και το TMAO απομακρύνεται από τον οργανισμό.

Το γράφημα των διαμερισμάτων που συμμετέχουν στο μοντέλο αναπαρίσταται στο Σχήμα 4.2.

Το δέρμα, η ουροδόχος κύστη και το υπόλοιπο διαμέρισμα μοντελοποιούνται ως μη μεταβολικά διαμερίσματα και περιγράφονται από εξισώσεις της μορφής (4.1) και η δυναμική του πνεύμονα περιγράφεται από την εξίσωση (4.6). Το ισοζύγιο μάζας για



Σχήμα 4.2: Τοπολογία του ΦΦΜ που περιγράφει την κατανομή του DMA. Τα κόκκινα βέλη υποδεικνύουν την αρτηριακή εκροή από τους πνεύμονες στα διάφορα όργανα. Τα μαύρα βέλη δηλώνουν το ρεύμα του πλάσματος το οποίο εξέρχεται από τους διάφορους ιστούς.

το πλάσμα λαμβάνει την εξής μορφή:

$$\begin{aligned}
 V_{pl} \frac{dC_{pl}}{dt} &= Q_{skin} C_{v,skin} + Q_{liv} C_{v,liv} + \\
 + Q_{kid} C_{v,kid} + Q_{bladder} C_{v,bladder} + \\
 + Q_{res} C_{v,res} + u + \pi_{rbc} C_{v,rbc} - \\
 - \pi_{pl} C_{pl} - Q_c C_{pl}
 \end{aligned} \tag{4.28}$$

Το ήπαρ και οι νεφροί μοντελοποιούνται ως μεταβολικά διαμερίσματα. Η δυναμική του ήπατος είναι η πιο περίπλοκη με δυο απεκκριτικά μονοπάτια γνωστά ως μονοπάτια μεταβολικής και χολικής κάθαρσης ενώ ο ρυθμός κάθαρσης περιγράφεται ως

$$r_{liv}^{met}(C_{liv}) = (k_{liv}^{bile} + k_{liv}^{met}) C_{liv} \tag{4.29}$$

Οι νεφροί θεωρούμε ότι παρουσιάζουν γραμμική δυναμική απέκκρισης της οποίας ο ρυθμός περιγράφεται από την εξίσωση:

$$r_{kid}^{ex}(C_{v,kid}) = k_{kid}^{ex} C_{v,kid} \tag{4.30}$$

Όλες οι τιμές των παραμέτρων του ΦΦ μοντέλου μπορούν να βρεθούν στο [97].

Το ΦΦ μοντέλο που περιγράφηκε προηγουμένως διακριτοποιήθηκε και γραμμικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας περίοδο δειγματοληψίας $T_s = 0.01\text{hr}$.

4.4.2 Εκτίμηση Κατάστασης

Σχεδιάστηκε παρατηρητής κατάστασης χρησιμοποιώντας της μέθοδο Kalman από όπου προέκυψαν οι τιμές των L_x και L_d :

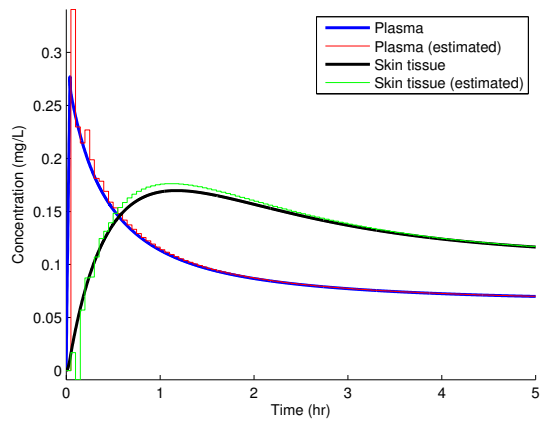
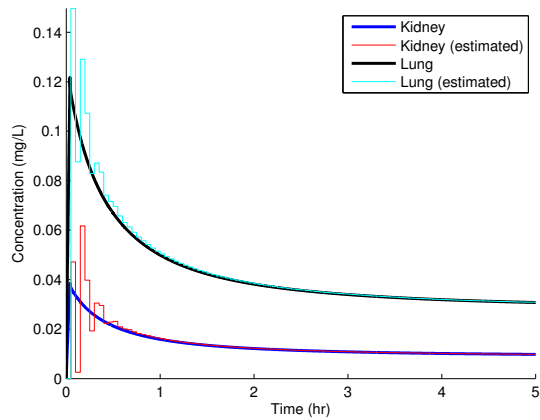
$$L_x = \begin{matrix} e_{pl} \\ e_{rbc} \\ e_{art} \\ e_{lu} \\ e_{v,skin} \\ e_{skin} \\ e_{v,bl} \\ e_{bl} \\ e_{v,liv} \\ e_{liv} \\ e_{v,res} \\ e_{res} \\ e_{v,kid} \\ e_{kid} \end{matrix} \begin{pmatrix} 0.6213 \\ 0.3256 \\ 0.5184 \\ 0.2291 \\ 0.5138 \\ 0.0678 \\ 0.5188 \\ 0.8334 \\ 0.5187 \\ 1.0246 \\ 0.5180 \\ 0.0313 \\ 0.5184 \\ 0.0929 \end{pmatrix} \text{ και } L_d = 0.0205 \quad (4.31)$$

Για να δείξουμε την προβλεπτική ικανότητα του συγκεκριμένου παρατηρητή διεγείρουμε το σύστημα με ένα πεπερασμένο παλμό μέτρου 0.1mg/hr και διάρκειας 2.4min και συγκρίνουμε την πραγματική και την προβλεπόμενη απόκριση του συστήματος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Σχήμα 4.3. Η εκτιμώμενη διαταραχή παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.4.

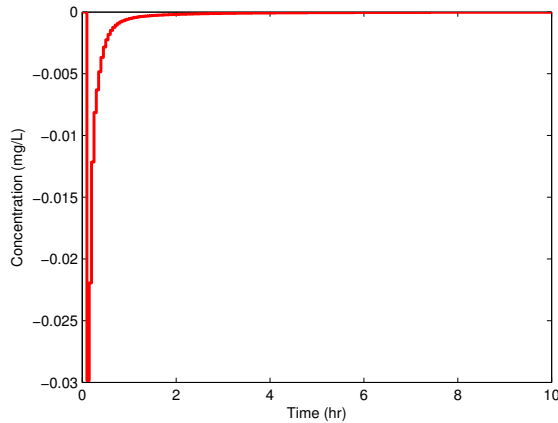
Παρατηρούμε ότι η πραγματική και η εκτιμώμενη τροχιά είναι ικανοποιητικά κοντά η μια στην άλλη και στην εξέλιξη του χρόνου η διαφορά τους συγχλίνει στο 0.

4.4.3 Εφαρμογή Προβλεπτικού Ελέγχου

Στόχος του ελεγκτή είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης του DMA στο ήπαρ σε επιθυμητά επίπεδα τα οποία μπορούν να προδιαγραφούν εξωτερικά και σε πραγματικό χρόνο. Επιλέχθηκε αρχικά ο ορίζοντας πρόβλεψης $N = 15$ και οι πίνακες-βάρη Q και R επιλέχθηκαν κατάλληλα ώστε να ποινικοποιούν τις αποκλίσεις από τον επιθυμητό στόχο. Επιλέχθηκε η τιμή $R = 10$ για το βάρος στην διακύμανση της εισόδου από την τιμή \bar{u} . Ο πίνακας Q επιλέχθηκε να είναι ο διαγώνιος πίνακας του οποίου τα διαγώνια στοιχεία που αντιστοιχούν στις συγκεντρώσεις C_{pl} και C_{liv} είναι ίσα με 30 ενώ όλα τα υπόλοιπα είναι ίσα με 1. Με τον τρόπο αυτό στοχεύουμε στο σχεδιασμό



Σχήμα 4.3: Σύγκριση της πραγματικής απόκρισης του συστήματος και της εκτίμησης του παρατηρητή.



Σχήμα 4.4: Η εκτιμώμενη διαταραχή από τον παρατηρητή κατάστασης για το επαυξημένο σύστημα.

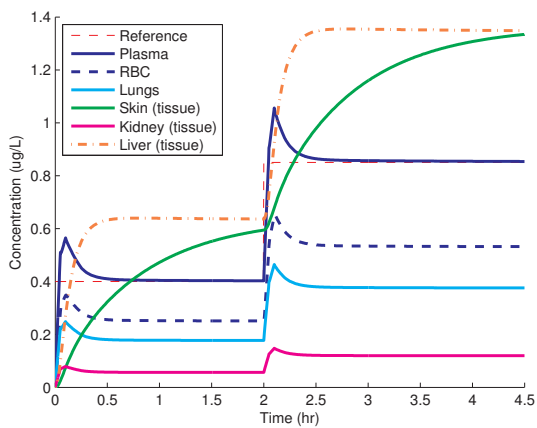
ενός συστήματος κλειστού βρόχου με αυξημένη βαρύτητα στην ελαχιστοποίηση των αποκλίσεων των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και το ήπαρ από τις αντίστοιχες τιμές ισορροπίας.

Λάβαμε υπόψη τους άνω περιορισμούς που σχετίζονται με τις τοξικές συγκεντρώσεις και το ρυθμό χορήγησης κατά το σχεδιασμό του ρυθμιστή ανατροφοδότησης. Επίσης, ο ρυθμός ενδοφλέβιας χορήγησης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την κρίσιμη τιμή των $0.15\mu\text{g/hr}$. Τα άνω φράγματα που αφορούν τις τιμές των συγκεντρώσεων και επιβάλλονται στο διάλυμα κατάστασης του συστήματος συνοψίζονται στον Πίνακα 4.1.

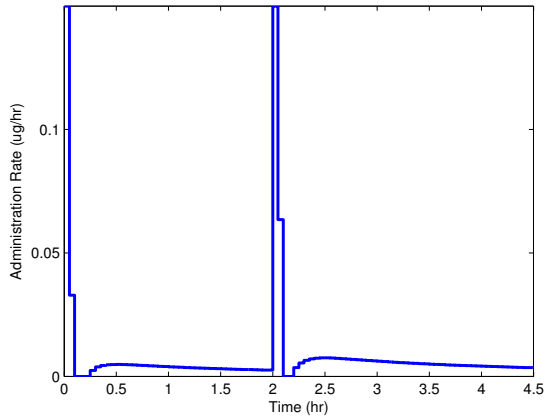
Η τιμή αναφοράς $r(t)$ επιλέχθηκε να είναι η σταθερή τιμή $0.4\mu\text{g/L}$ για τις πρώτες 2hr της χορήγησης και στα $0.8\mu\text{g/L}$ για τις επόμενες 2.5hr. Οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν στην υπολογιστική πλατφόρμα MATLAB και το προφίλ κάποιων από τις συγκεντρώσεις σε συνάρτηση με το χρόνο παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.5. Παρατηρούμε ότι, πράγματι, κατά τη διάρκεια του χρόνου προσομοίωσης, η ρυθμιστική δράση φράσσεται από την κρίσιμη τιμή των $0.15\mu\text{g/hr}$ και όλοι οι περιορισμοί στις συγκεντρώσεις του DMA ικανοποιούνται.

Πίνακας 4.1: Ελάχιστες Τοξικές Συγκεντρώσεις

Όργανο	Περιορισμός (μg/L)
Ήπαρ	1.4
Δέρμα	1.4
Ερυθρά Αιμ.	1.0
Νεφροί	0.5
Πνεύμονες	0.5



Σχήμα 4.5: Απόκριση του συστήματος κλειστού βρόχου παρουσία του ελεγχτή προβλεπτικού μοντέλου χωρίς offset



Σχήμα 4.6: Ο ρυθμός χορήγησης όπως υπολογίζεται από τον προβλεπτικό ελεγκτή.

4.4.4 Υπολογιστική Πολυπλοκότητα

Το πρόβλημα βελτιστοποίησης το οποίο περιλαμβάνεται στη διαμόρφωση του προβλήματος προβλεπτικού ελέγχου διαμορφώνεται ως ένα πρόβλημα τετραγωνικής βελτιστοποίησης με περιορισμούς το οποίο μπορεί να επιλυθεί αποτελεσματικά σε πραγματικό χρόνο. Χρησιμοποιώντας τον επιλύτη τύπου Ενεργού Συνόλου (Active Set Solver) της βιβλιοθήκης QPC [98], η λύση του προαναφερθέντος προβλήματος βελτιστοποίησης απαιτεί υπολογιστικό χρόνο $104 \pm 5.6\text{ms}$ (95%-διάστημα εμπιστοσύνης) σε ένα τετραπύρνο υπολογιστή ($4 \times 2.53\text{GHz}$, 4GB RAM) με λειτουργικό σύστημα Ubuntu-10.04.

4.5 Συμπεράσματα

Το πρόβλημα χορήγησης δόσης φαρμάκου με συνεχή έγχυση προβάλλει δυο βασικά εμπόδια στην επίλυσή του τα οποία εντοπίζονται αφενός στην ύπαρξη περιορισμών στις τιμές των συγκεντρώσεων στους διάφορους ιστούς και το ρυθμό χορήγησης και αφετέρου στην μη διαθεσιμότητα μετρήσεων για όλες τις συγκεντρώσεις. Τα προβλήματα αυτά επιλύθηκαν με χρήση ενός ελεγκτή προβλεπτικού μοντέλου χωρίς offset παρουσία ενός γραμμικού παρατηρητή κατάστασης. Η μεθοδολογία που παρουσιάστηκε είναι κατάλληλη για τον έλεγχο της συγκέντρωσης φαρμάκου σε οποιοδήποτε ιστό ή όργανο

χρησιμοποιώντας αποκλειστικά μετρήσεις στο αίμα – κάτι το οποίο είναι πρακτικά υλοποιήσιμο. Όλοι οι περιορισμοί ικανοποιούνται όπως διαπιστώνουμε από προσομοιώσεις και άρα ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η προταθείσα μεθοδολογία επιτρέπει στον θεράποντα ιατρό να μεταβάλλει σε πραγματικό χρόνο την επιθυμητή συγκέντρωση του φαρμάκου στο όργανο-στόχο με σκοπό να πετύχει το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα με ασφάλεια.

Από το περιεχόμενο αυτού του κεφαλαίου προέκυψε εργασία που παρουσιάστηκε στο 21^ο συνέδριο ESCAPE [99] το 2011 ενώ επίσης έχει ολοκληρωθεί μια εκτεταμένη έκδοση της εργασίας που θα αποσταλεί προς δημοσίευση σε διεθνές επιστημονικό περιοδικό. Προκαταρκτικά αποτελέσματα είχαν παρουσιαστεί στο [16].

Κεφάλαιο 5

Έλεγχος Κλασματικής Φαρμακοκινητικής

5.1 Εισαγωγή

5.1.1 Κίνητρο

Το 2010, οι Κυταριόλος, Μαχαίρας και Δοκουμετζίδης [100] εισήγαγαν την κλασματική δυναμική στον τομέα της φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης καταδεικνύοντας τους κύριους λόγους της αποτυχίας της κλασικής θεωρίας IVIVC (In-Vitro In-Vivo Correlations)¹[102] σε ορισμένες περιπτώσεις. Μέσα σε δυο χρόνια εμφανίστηκε ένας σημαντικός αριθμός σχετικών δημοσιεύσεων [103, 104, 105, 106, 107, 108]

Χρησιμοποιώντας διαφορικές εξισώσεις με παραγώγους κλασματικής τάξης η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση οδηγεί σε κλασματικού τύπου ΦΦΜ. Τα ισοζύγια μάζας γράφονται στην περίπτωση αυτή με τη μορφή διαφορικών εξισώσεων με κλασματικές παραγώγους [8] και η προσέγγιση αυτή παρέχει μια μηχανιστική ερμηνεία της διασύνδεσης των διαφόρων παραγόντων που καθορίζουν την κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό, μας επιτρέπει να μελετήσουμε τα σχετικά φαρμακοκινητικά προφίλ και να

¹Η υπόθεση IVIVC χρησιμοποιεί τεστ διαλυτότητας ως υποκατάστατα για *in-vivo* μελέτες σε ανθρώπους. Το πρώτο βήμα προς αυτή την κατεύθυνση είχε ήδη γίνει το 2009 από τους Μαχαίρα και Δοκουμετζίδα [101]. Στην πράξη, μη-γραμμικότητες, ανώμαλη διάχυση, κλασματικές κινητικές, διάχυση σε μορφολογικές πολλαπλότητες, συνεργετική ή ανταγωνιστική δράση και πολλοί ακόμα αστάθμητοι παράγοντες καθιστούν την τεχνική αυτή ακατάλληλη.

μελετήσουμε τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου με βάση τον κλασματικό διαφορικό λογισμό.

Ειδικότερα, στο Κεφάλαιο αυτό εστιάζουμε στην διαμόρφωση και επίλυση προβλημάτων Ελέγχου τέτοιων συστημάτων χρησιμοποιώντας κλασματικούς ρυθμιστές PID (επέκταση του κλασικού αναλογικού-ολοκληρωτικού-διαφορικού ελεγκτή). Οι δυνατότητες αυτής της Θεωρίας παρουσιάζονται με ένα παράδειγμα βαθμονόμησης ενός κλασματικού PID για ένα κλασματικής-τάξης ΦΦΜ από τη βιβλιογραφία.

5.1.2 Κλασματικές Παράγωγοι

Ο Κλασματικός Διαφορικός/Ολοκληρωτικός Λογισμός είναι ο κλάδος των μαθηματικών που ασχολείται με την επέκταση των παραγώγων ακέραιας τάξης σε πραγματικές και μιγαδικές τάξεις. Ο Γάλλος Μαθηματικός Guillaume de L'Hôpital (1661–1704) ήταν ο πρώτος που έθεσε τη σχετική ερώτηση σε επιστολή του προς τον Γερμανό Μαθηματικό και Φιλόσοφο Gottfried Wilhelm Leibniz (1646–1716) ως προς το κατά πόσον ο ορισμός μιας ημιπαραγώγου – δηλαδή μιας παραγώγου τάξης 0.5 είναι εφικτός ². Κανείς από τους δυο δεν θα μπορούσε να φανταστεί ότι τρεις αιώνες αργότερα το ίδιο ερώτημα θα ήταν στο κέντρο της προσοχής της σύγχρονης έρευνας. Είναι μάλιστα χαρακτηριστικός ο τρόπος με τον οποίο οι Machado *et al.* [109] ξεκινούν το άρθρο τους 'Πρόσφατη Ιστορία του Κλασματικού Διαφορικού Λογισμού' λέγοντας ότι ο Κλασματικός Λογισμός είναι ένα παλιό και συνάμα νέο και επίκαιρο θέμα. Σήμερα, το αντικείμενο αυτό απολαμβάνει της προσοχής πολλών επιστημόνων από διαφορετικές επιστημονικές περιοχές. Ιδιαίτερα, από τη σκοπιά της εφαρμοσμένης έρευνας, το πεδίο αυτό είναι ιδιαίτερα ενεργό. Δεν είναι εξάλλου παραπάνω από μερικές δεκαετίες αφότου η επιστημονική κοινότητα στράφηκε προς την κατεύθυνση των κλασματικών διαφορικών εξισώσεων προς αναζήτηση πιο αποτελεσματικών μεθόδων μοντελοποίησης. Τέτοια φαινόμενα με περίπλοκη δυναμική περιλαμβάνουν διεργασίες βιοϊατρικής [110], μηχανικές ιδιότητες βιολογικών ιστών [111], μοντελοποίηση της ανώμαλης διάχυσης [112, 113] και πολλά ακόμη. Οι Dalir και Bashour [114] παρέχουν μια ανασκόπηση διαφόρων εφαρμογών της Θεωρίας αυτής.

Οι κλασματικές παράγωγοι, αν και εξ' αρχής φαίνεται να είναι μόνο ένα μαθηματικό τέχνασμα και μια νέα μέθοδος μη-γραμμικής μοντελοποίησης, έχουν στην πραγματικότητα φυσικό νόημα. Στην κατεύθυνση της μελέτης του φυσικού νοήματος των κλασματικών παραγώγων κινήθηκε η δουλειά του Rudolf Hilfer ο οποίος ανέδειξε πως οι παράγωγοι αυτές πηγάζουν φυσιολογικά από την ανάλυση της ανώμαλης διάχυσης [115] και άλλων φυσικών φαινομένων [116].

²Αν D είναι ο συνήθης τελεστής παραγώγου παραγωγίσιμων συναρτήσεων $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, τότε ημιπαραγωγός καλείται κάθε τελεστής H με την ιδιότητα $H^2 = D$.

Προτού αναφερθούμε με λεπτομέρεια στις κλασματικές παραγώγους και τις ιδιότητές τους, προετοιμάζουμε τον αναγνώστη ως προς την μη-τοπικότητα των παραγώγων κάθε μη-ακέραιας τάξης. Σε αντίθεση με τις κλασικές παραγώγους, οι παράγωγοι αυτές λαμβάνουν υπόψη χαρακτηριστικά των συναρτήσεων στις οποίες επιδρούν ‘πιο μακριά’ από το σημείο που υπολογίζονται· έτσι είναι σε θέση να περιγράψουν φαινόμενα με μνήμη [117] και γενικότερα δυναμικές συμπεριφορές που δεν θα μπορούσαν να περιγραφούν από άλλες διαφορικές εξισώσεις.

Πολλές από τις βασικές αρχές της Θεωρίας Ελέγχου Συστημάτων που εφαρμόζεται στα συστήματα με παραγώγους ακέραιας τάξης επεκτείνονται κατάλληλα για να διευκολύνουν την ανάλυση συστημάτων με κλασματικές παραγώγους. Έτσι, τα κλασματικής-τάξης συστήματα μπορούν να αναπαρασταθούν με συναρτήσεις μεταφοράς στο χώρο της μεταβλητής Laplace ενώ πολύτιμα συμπεράσματα εξάγονται και εδώ με χρήση διαγραμμάτων Bode της συνάρτησης ανοιχτού βρόχου. Ωστόσο, συχνά απουσιάζει η έννοια της κατάστασης κι έτσι η χρήση μεθόδων χώρου κατάστασης είναι πιο περιορισμένη.

Οι κλασματικές παράγωγοι εμφανίζονται σε πολλές εφαρμογές της θεωρίας ελέγχου συστημάτων [118, 119, 120, 121] και της Θεωρίας Σημάτων [122, 123, 124].

5.1.3 Θεμελίωση

Τα Αιτήματα

Οι κλασματικής τάξης παράγωγοι³, τις οποίες συμβολίζουμε εν γένει με D^a , $a \in \mathbb{R}$ είναι τελεστές που απεικονίζουν συναρτήσεις $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ σε άλλες συναρτήσεις – όπως και η κλασική παράγωγος. Ως τέτοιοι, απαιτούμε να κατέχουν τις ακόλουθες ιδιότητες:

- K1. Η εικόνα αναλυτικής συνάρτησης μέσω της D^a να είναι αναλυτική συνάρτηση
- K2. Η D^a να επεκτείνει την παράγωγο ακέραιας τάξης, δηλαδή αν $a \in \mathbb{N}$, η D^a να είναι η παράγωγος ακέραιας τάξης a – δηλαδή $D^a = \frac{d^a}{dt^a}$, $a \in \mathbb{N}$.
- K3. Να ισχύει $(D^{-1}f)(t) = \int_0^t f(\tau)d\tau$ και $(D^{-\nu-1}f)(t) = D^{-1}(D^{-\nu}f)(t)$
- K4. Η a -τάξης παράγωγος της σταθερής συνάρτησης $f(t) = c$ πρέπει να είναι 0 για $a > 1$
- K5. $D^0 f = f$ για κάθε f , δηλαδή ο D^0 είναι ο ταυτοτικός τελεστής

³Αν και έχει επικρατήσει ο όρος κλασματικής-τάξης παράγωγοι, η τάξη μπορεί να είναι εν γένει άρρητη

K6. Ο τελεστής D^a πρέπει να είναι γραμμικός, δηλαδή για κάθε $\lambda, \mu \in \mathbb{R}$ και $f, g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ $D^a(\lambda f + \mu g) = \lambda D^a f + \mu D^a g$

K7. Να ισχύει η ιδιότητα της ημιομάδας για παραγώγους θετικής τάξης, δηλαδή $D^a D^b f = D^{a+b} f$

Στη συνέχεια θα δώσουμε τρεις ορισμούς για την παράγωγο μη-ακέραιας τάξης που χρησιμοποιούνται ευρέως.

Ορισμός κατά Riemann-Liouville

Ο Ορισμός κατά Riemann-Liouville προκύπτει από γενίκευση του ομώνυμου ολοκληρώματος. Ορίζουμε για αρχή:

$$I_z^1 f(t) \equiv D_z^{-1} f(t) = \int_z^t f(\tau) d\tau \quad (5.1)$$

και

$$I_z^2 f(t) \equiv D_z^{-2} f(t) = \int_z^t \int_z^{\tau_1} f(\tau) d\tau d\tau_1 \quad (5.2)$$

επαγωγικά ορίζουμε το ολοκλήρωμα τάξης $n \in \mathbb{N}$, I_z^n . Χρησιμοποιώντας τον επαναληπτικό τύπο του Cauchy για τον προσδιορισμό του ολοκληρώματος τάξης $n \in \mathbb{N}$, έχουμε:

$$I_z^n f(t) := D_z^{-n} f(t) = \frac{1}{(n-1)!} \int_z^t (t-\tau)^{n-1} f(\tau) d\tau, \quad (5.3)$$

για $t > z$. Με εντελώς φυσιολογικό τρόπο μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την ιδιότητα της συνάρτησης Γάμμα⁴ $\Gamma(n) = (n-1)!$ για $n \in \mathbb{N}$ για να επεκτείνουμε τον τύπο του ολοκληρώματος ως εξής:

$$I_z^a f(t) := D_z^{-a} f(t) = \frac{1}{\Gamma(a)} \int_z^t (t-\tau)^{a-1} f(\tau) d\tau, \quad (5.4)$$

με $t > z$. Το ολοκλήρωμα αυτό καλείται *Κλασματικό Ολοκλήρωμα Riemann-Liouville*. Αποδεικνύεται ότι ο ορισμός αυτός ικανοποιεί όλες τις προαναφερθείσες ιδιότητες K1-K7. Οι συγκεκριμένοι τελεστές καλούνται ολοκλήρωμα και παράγωγος κατά Riemann-Liouville και στο εξής θα συμβολίζονται με ${}_{RL}I_z^a$ και ${}_{RL}D_z^{-a}$ αντίστοιχα.

⁴Η συνάρτηση Γάμμα η λεία συνάρτηση που ορίζεται μέσω του τύπου $\Gamma(x) := \int_0^\infty e^{-t} t^{x-1} dt$ και παρεμβάλλει το παραγοντικό σύμφωνα με τον τύπο $\Gamma(n) = (n-1)!$ για $n \in \mathbb{N}$.

Με την παραπάνω διαδικασία έχουμε ορίσει το ολοκλήρωμα ${}_R L I_z^a$ για $a > 0$ – όχι όμως και την παράγωγο ${}_R L D_z^a$ καθώς η αντικατάσταση του a από το $-a$ εγγυμονεί τον κίνδυνο της μη σύγκλισης του ολοκληρώματος που εμφανίζεται στην (5.4). Παρατηρούμε στο σημείο αυτό ότι

$${}_R L D_z^n {}_R L I_z^n = \mathbb{1}, \quad n \in \mathbb{N} \quad (5.5)$$

όπου $\mathbb{1}$ ο ταυτοτικός τελεστής. Ωστόσο

$${}_R L I_z^n {}_R L D_z^n \neq \mathbb{1}, \quad n \in \mathbb{N} \quad (5.6)$$

Διαπιστώνουμε μάλιστα ότι με βάση τον ορισμό:

$${}_R L I_z^n {}_R L D_z^n = f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} \left. \frac{d^k f}{dt} \right|_{0^+} \frac{t^k}{k!}, \quad t > z \quad (5.7)$$

Έτσι εν γένει, η ${}_R L D_z^n$ είναι ο αριστερός αντίστροφος της ${}_R L I_z^n$ αλλά όχι κατ' ανάγκη ο αντίστροφός της. Για να αποφύγουμε αυτό το εμπόδιο στην επέκταση της παραγωγού, ορίζουμε $m = \lceil a \rceil$ και έχουμε:

$$({}_R L D_z^a f)(t) = {}_R L D_z^m {}_R L I_z^{m-a} f(t) \quad (5.8)$$

$$= \frac{d^m}{dt^m} {}_R L I_z^{m-a} f(t) \quad (5.9)$$

$$= \frac{d^m}{dt^m} \left(\frac{1}{\Gamma(m-a)} \int_z^t \frac{f(\tau) d\tau}{(t-\tau)^{a-m+1}} \right) \quad (5.10)$$

Ο χώρος των συναρτήσεων για τις οποίες ορίζεται η παράγωγος Riemann-Liouville περιγράφεται στο [125].

Ορισμός κατά Caputo

Η σχέση (5.8) γεννά την παράγωγο Caputo αν αντιστρέψουμε τη σειρά των τελεστών. Η παράγωγος Caputo συμβολίζεται ως ${}_C D_z^a$ και δίδεται από τη σχέση:

$$({}_C D_z^a f)(t) := {}_R L I_z^{m-a} \frac{d^m f(t)}{dt^m} \quad (5.11)$$

Ο ορισμός αυτός δόθηκε από τους Caputo και Mainardi το 1971 [126]. Η παράγωγος Caputo, με βάση τον ορισμό, ορίζεται για συναρτήσεις $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ των οποίων οι

παράγωγοι τάξης m είναι απολύτως ολοκληρώσιμες. Η παράγωγος αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στη Θεωρία Δυναμικών Συστημάτων με Κλασματικές Παραγώγους. Σε ότι ακολουθεί υιοθετούμε το συμβολισμό ${}_C D^a = {}_C D_0^a$.

Μια σπουδαία σχέση είναι αυτή που συνδέει την παράγωγο Caputo με αυτή των Riemann-Liouville. Έχουμε:

$${}_C D^a f(t) = {}_{RL} D^a \left(f(t) - \sum_{k=0}^{\lceil a \rceil - 1} \frac{d^k f}{dt^k} \Big|_{0^+} \frac{t^k}{k!} \right) \quad (5.12)$$

και

$${}_C D^a f(t) = {}_{RL} D^a f(t) - \sum_{k=0}^{\lceil a \rceil - 1} \frac{d^k f}{dt^k} \Big|_{0^+} \frac{t^{k-a}}{\Gamma(k-a+1)} \quad (5.13)$$

Η εξίσωση (5.12) και (5.13) περιλαμβάνουν στο δεξιό μέλος τους αρχικές συνθήκες για την f και τις παραγώγους τις μέχρι τάξης $\lceil a \rceil - 1$. Οι συνθήκες αυτές δεν εμφανίζονται ρητά στην παράγωγο Caputo ${}_C D^a f(t)$ επιτρέποντάς μας ουσιαστικά να διαμορφώσουμε προβλήματα ελεύθερα αρχικών τιμών κι αυτός είναι ο βασικός λόγος για τη μεγάλη δημοτικότητα αυτής της παραγώγου. Ωστόσο οι Achar *et al.* [127] έδειξαν ότι οι παράγωγοι της f τάξης μεγαλύτερης ή ίσης του $\lceil a \rceil$ ενδέχεται να είναι ασυνεχείς θέτοντας έτσι περιορισμούς στην υιοθέτηση της παραγώγου Caputo για τη μοντελοποίηση φυσικών συστημάτων.

Ορισμός κατά Grünwald-Letnikov

Ένας ακόμα ορισμός, ιδιαίτερα διαδεδομένος, είναι ο ορισμός της παραγώγου μη-ακέραιας τάξης κατά Grünwald-Letnikov [128]. Ο ορισμός αυτός έχει τη βάση του στον ορισμό της παραγώγου με χρήση του ορίου:

$$\frac{df}{dt} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+h) - f(x)}{h}, \quad (5.14)$$

όπου $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ μια παραγωγίσιμη συνάρτηση. Αντίστοιχα, η δεύτερη παράγωγος μιας κατάλληλα λείας συνάρτησης ορίζεται ως:

$$\frac{d^2 f}{dt^2} = \frac{df'}{dt} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f'(x+h) - f'(x)}{h} \quad (5.15)$$

$$= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+2h) - 2f(x+h) + f(x)}{h^2} \quad (5.16)$$

και επαγωγικά

$$\frac{d^n f}{dt^n} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\sum_{j=0}^n (-1)^j \binom{n}{j} f(x + (n-j)h)}{h^n} \quad (5.17)$$

όπου $\binom{n}{j}$ είναι ο διωνυμικός συντελεστής n -ανά- j που ορίζεται ως:

$$\binom{n}{j} := \frac{n!}{j!(n-j)!} \quad (5.18)$$

Η συνάρτηση αυτή μπορεί να επεκταθεί στους πραγματικούς αριθμούς αντικαθιστώντας το παραγοντικό με τη συνάρτηση Γάμμα. Έτσι έχουμε:

$$\binom{n}{j} := \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(j+1)\Gamma(n-j+1)} \quad (5.19)$$

Χρησιμοποιώντας την επέκταση αυτή, η σχέση (5.17) ορίζει την παράγωγο Grünwald-Letnikov την οποία εφεξής θα συμβολίζουμε με ${}_GLD_z^a$. Το κύριο πλεονέκτημα της παραγωγού αυτής είναι η ευκολία αριθμητικού υπολογισμού της.

Ολοκληρωτικοί Μετασχηματισμοί Κλασματικών Παραγώγων

Στις κλασματικές παραγώγους μπορούμε να εφαρμόσουμε ολοκληρωτικούς μετασχηματισμούς όπως ο μετασχηματισμός Laplace και ο Fourier. Έστω $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ μια συνάρτηση που είναι μετασχηματίσιμη κατά Laplace με $(\mathcal{L}f)(s) = : F(s)$. Τότε

$$\mathcal{L}[I^a f](s) = s^{-a} F(s) \quad (5.20)$$

Για τις κλασματικές παραγώγους που ορίσαμε προηγουμένως ισχύουν:

$$\mathcal{L}[{}_RLD^a f](s) = s^a F(s) - \sum_{k=0}^{[a]-1} s^k \cdot {}_RLD^{a-k+1} f|_0 \quad (5.21)$$

$$\mathcal{L}[{}_CD^a f](s) = s^a F(s) - \sum_{k=0}^{[a]-1} s^{a-k-1} \cdot \left. \frac{d^k f}{dt^k} \right|_0 \quad (5.22)$$

$$\mathcal{L}[{}_GLD^a f](s) = s^a F(s) \quad (5.23)$$

Ο μετασχηματισμός Fourier του κλασματικού ολοκληρώματος είναι:

$$\mathcal{F}[I^a f](\omega) = (j\omega)^{-a} \hat{F}(\omega) \quad (5.24)$$

όπου $\hat{F}(\omega) := (\mathcal{F}f)(\omega)$. Για όλες τις κλασματικές παραγώγους που περιγράψαμε παραπάνω ισχύει

$$\mathcal{F}[D^a f](\omega) = (j\omega)^a \hat{F}(\omega). \quad (5.25)$$

5.2 Κλασματικής-Τάξης Συστήματα

Ο ορισμός των ανωτέρω παραγώγων οδηγεί στη διαμόρφωση σχετικών τελεστικών εξισώσεων που τις περιλαμβάνουν. Ονομάζουμε *κλασματική διαφορική εξίσωση* κάθε συναρτησιακή σχέση της μορφής:

$$F(t, y, D^{a_1}y, \dots, D^{a_n}y) = 0 \quad (5.26)$$

όπου D^a είναι μια κλασματική παράγωγος τάξης $a \in \mathbb{R}$. Για παράδειγμα η εξίσωση:

$${}_C D^a y(t) + y(t) = u(t), \quad (5.27)$$

είναι μια κλασματική διαφορική εξίσωση (ΚΔΕ) τάξης a με χρήση της παραγώγου Caputo. Οι ΚΔΕ που θα μελετήσουμε στη συνέχεια έχουν τη γενική μορφή:

$$y + p_1 D^{a_1}y + \dots + p_n D^{a_n}y = u + p_1 D^{b_1}u + \dots + p_m D^{b_m}u. \quad (5.28)$$

5.2.1 Προβλήματα Αρχικών-Συνοριακών Τιμών

Η δομή της κλασματικής διαφορικής εξίσωσης (5.26) επιβάλλει την αντίστοιχη δομή των αρχικών ή και συνοριακών συνθηκών που πρέπει να επιβληθούν στην y ώστε το Πρόβλημα Αρχικών-Συνοριακών Τιμών (ΠΑΣΤ) που διαμορφώνεται να έχει λύση και η λύση αυτή να είναι μοναδική. Τέτοιο παράδειγμα είναι το ΠΑΣΤ που μελετούν οι Lv *et al.* [129]:

$${}_C D^a y(t) = u(t), \quad (5.29\alpha')$$

$$sy(0) + bu(t) = c, \quad (5.29\beta')$$

με $0 < a < 1$ και $t \in [0, T]$ όπου u είναι μια δοσμένη συνάρτηση. Ονομάζουμε *λύση* (σύμφωνα με τον ορισμό των Agarwal *et al.* [130] ο οποίος έχει επικρατήσει) του (5.29) κάθε C^1 -συνάρτηση $y : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ τέτοια ώστε ${}_C D^a y(t) = u(t)$ σχεδόν για κάθε $t \in [0, T]$ και ώστε να ικανοποιεί τη συνθήκη $sy(0) + bu(t) = c$. Οι Agarwal *et al.* [130] έχουν αποδείξει την ισοδυναμία του ΠΑΣΤ (5.29) με την ακόλουθη ολοκληρωτική εξίσωση:

$$y(t) = \frac{1}{\Gamma(a)} \int_0^t (t-\tau)^{a-1} u(\tau) d\tau - \frac{1}{s+b} \left(\frac{b}{\Gamma(a)} \int_0^T (T-\tau)^{a-1} u(\tau) d\tau - c \right) \quad (5.30)$$

Οι Gorenflo και Mainardi [131] ασχολήθηκαν με κλασματικές διαφορικές εξισώσεις της μορφής

$${}_C D^a y(t) + y(t) = u(t) \quad (5.31)$$

με χρήση της παραγώγου Caputo ή ισοδύναμα

$${}_{RL}D^a \left(y(t) - \sum_{k=0}^{\lceil a \rceil - 1} \left. \frac{d^k y}{dt^k} \right|_{0+} \frac{t^k}{k!} \right) + y(t) = u(t) \quad (5.32)$$

από το οποίο προκύπτουν οι $\lceil a \rceil$ το πλήθος αρχικές συνθήκες $\left. \frac{d^k y}{dt^k} \right|_{0+} = b_k$ με $k = 0, 1, \dots, \lceil a \rceil - 1$. Η λύση της (5.31) αποδεικνύεται ότι γράφεται στη μορφή:

$$y(t) = \sum_{k=0}^{\lceil a \rceil - 1} b_k I^k \mathcal{E}_a(-t^a) - \int_0^t u(t-\tau) \mathcal{E}'_a(-\tau^a) d\tau \quad (5.33)$$

όπου b_k είναι οι προαναφερθείσες αρχικές συνθήκες για τις παραγώγους της y και $\mathcal{E}_a(\cdot)$ είναι η συνάρτηση Mittag-Leffler που ορίζεται ως:

$$\mathcal{E}_a(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(ak + 1)} \quad (5.34)$$

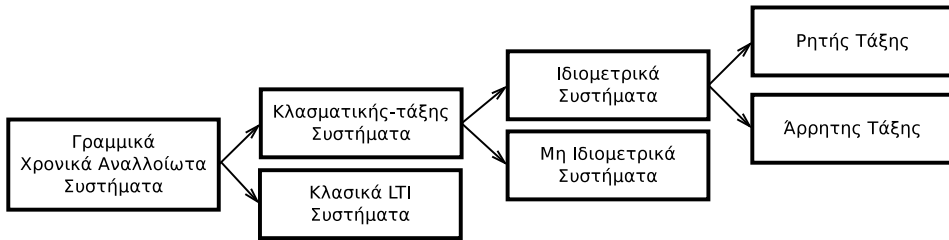
Η διατύπωση συνθηκών ύπαρξης και μοναδικότητας για Προβλήματα Αρχικών Τιμών με κλασματικές διαφορικές εξισώσεις είναι ένα ανοιχτό πεδίο έρευνας και οι συνθήκες που διατυπώνονται είναι μη τετριμμένες. Μάλιστα αποτελέσματα όπως αυτό των Achar *et al.* [127] που αναφέρθηκε προηγουμένως σχετικά με την πιθανή ασυνέχεια των παραγώγων τάξης μεγαλύτερης ή ίσης από την τάξη της διαφορικής εξίσωσης γεννούν επιπλέον ερωτήματα σε σχέση με το τι ακριβώς εξασφαλίζουν οι δοσμένες αρχικές συνθήκες. Στον τομέα αυτό αναγνωρίζουμε μεταξύ άλλων τη συνεισφορά των Salem [132], Benchora *et al.* [133], και Lakshmikantham και Devi [134].

5.2.2 Αναπαραστάσεις

Ένα δυναμικό σύστημα με κλασματικές παραγώγους γράφεται στη μορφή

$$H(D^{\alpha_1}, \dots, D^{\alpha_n})y = G(D^{\beta_1}, \dots, D^{\beta_m})u \quad (5.35)$$

όπου u και y οι μεταβλητές εισόδου και κατάστασης του συστήματος αντίστοιχα. Το σύστημα καλείται γραμμικό αν οι τελεστές H και G είναι γραμμικοί, δηλαδή γράφονται



Σχήμα 5.1: Ταξινόμηση των Κλασματικών Συστημάτων.

στη μορφή

$$H(D^{\alpha_1}, \dots, D^{\alpha_n}) = \sum_{i=1}^{\nu} \lambda_i \cdot D^{\alpha_i} \quad (5.36\alpha')$$

$$G(D^{\beta_1}, \dots, D^{\beta_m}) = \sum_{j=1}^{\mu} \mu_j \cdot D^{\beta_j} \quad (5.36\beta')$$

όπου D^{α_k} αντιστοιχεί σε κάποιον από τους προαναφερθέντες κλασματικούς τελεστές παραγωγίσης. Σε ότι ακολουθεί χρησιμοποιούμε την παράγωγο Caputo. Αν υπάρχει $\psi \in \mathbb{R}$ τέτοιο ώστε $\alpha_i = p_i \psi$ και $\alpha_j = q_j \psi$ για κάποια $p_i, q_j \in \mathbb{N}$ και για όλα τα $i = 1, \dots, |\alpha|$ και $j = 1, \dots, |\beta|$ – δηλαδή τα α_i και β_j είναι ακέραια πολλαπλάσια κάποιας βασικής ποσότητας – τότε το σύστημα ονομάζεται *ιδιομετρικό* (commensurate) και το κοινό πολλαπλάσιο των τάξεων παραγώγων που εμφανίζονται στο σύστημα ονομάζεται *βασική τάξη*. Η ιδιομετρικότητα απλοποιεί κατά πολύ την ανάλυση των κλασματικών συστημάτων και επιτρέπει στις περισσότερες των περιπτώσεων την απευθείας εφαρμογή μεθόδων που αφορούν κλασικά συστήματα με παραγώγους ακέραιας τάξης.

Τα ιδιομετρικά κλασματικά συστήματα μπορούν να γραφούν (κατ' εξαίρεση) σε μορφή χώρου κατάστασης [135] χρησιμοποιώντας έναν κλασματικό διαφορικό τελεστή

$$D^{\psi} x = Ax + Bu \quad (5.37\alpha')$$

$$y = Cx + Du \quad (5.37\beta')$$

ή στην πιο γενική (μη γραμμική) περίπτωση

$$D^{\psi} x = f(x, u) \quad (5.38\alpha')$$

$$y = h(x, u) \quad (5.38\beta')$$

και κατ' επέκταση μπορεί να εφαρμοστούν αρχές της θεωρίας χώρου κατάστασης. Η μορφή αυτή για παράδειγμα χρησιμοποιείται για την ανάλυση της ελεγχιμότητας των κλασματικών συστημάτων [136].

Τέλος, ιδιαίτερα διαδεδομένη είναι η αναπαράσταση στο χώρο Laplace όπου οι συναρτήσεις μεταφοράς περιλαμβάνουν όρους της μορφής s^a με $a \in \mathbb{R}$. Τέτοιες απεικονίσεις λαμβάνουν τιμές στο σύνολο των μιγαδικών αριθμών και είναι πλειότητες. Συγκεκριμένα, η a -ρίζα της μονάδας ($a \neq 0$) – δηλαδή οι λύσεις της εξίσωσης $s^a = 1$ – είναι το (άπειρα αριθμήσιμο) σύνολο⁵

$$\left\{ \exp \frac{2k\pi i}{a}; k \in \mathbb{Z} \right\} \quad (5.39)$$

Τα γραμμικά κλασματικά συστήματα περιγράφονται από συναρτήσεις μεταφοράς οι οποίες περιλαμβάνουν τέτοιους όρους. Είναι δηλαδή στη μορφή:

$$G(s) = \frac{y(s)}{u(s)} = \frac{P(s)}{Q(s)} \quad (5.40)$$

όπου P και Q είναι 'κλασματικά πολυώνυμα', δηλαδή συναρτήσεις της μορφής:

$$P(s) = \sum_{i=0}^n a_i s^{b_i} \quad (5.41)$$

με $b_i > 0$ για όλα τα $i = 0, \dots, n$.

Ένα γεγονός που αξίζει να σημειωθεί για τα συστήματα κλασματικής τάξης, είναι πως η επίτευξη ισορροπίας στην κατάσταση του συστήματος, δηλαδή η ικανοποίηση της σχέσης $\dot{x} = 0$, δεν συνεπάγεται ότι η είσοδος βρίσκεται σε αντίστοιχη ισορροπία $\dot{u} = 0$. Αυτό φυσικά δεν απαγορεύει τη μελέτη της ευστάθειας των κλασματικών συστημάτων με την έννοια της BIBO ευστάθειας όπως θα δούμε στην ακόλουθη παράγραφο.

5.2.3 Ευστάθεια

Η μελέτη της ευστάθειας κλασματικών διαφορικών συστημάτων γίνεται συνήθως στο πλαίσιο της ευστάθειας φραγμένης εισόδου-φραγμένης εξόδου (BIBO Stability, Bounded Input-Bounded Output) με χρήση της συνάρτησης μεταφοράς του συστήματος. Αυτή είναι και η προσέγγιση που ακολουθούμε στο Κεφάλαιο αυτό. Άλλες έννοιες

⁵ Αν $a \in \mathbb{Q}$ και $a = p/q$ όπου τα p και q είναι πρώτοι μεταξύ τους, τότε το σύνολο αυτό περιλαμβάνει p διαφορετικές τιμές. Αν $a \notin \mathbb{Q}$ τότε το σύνολο των λύσεων είναι πυκνό πάνω στο μοναδιαίο κύκλο του \mathbb{C} .

ευστάθειας της Θεωρίας Ελέγχου όπως η ευστάθεια Lyapunov [137, 138, 139] έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση τέτοιων συστημάτων αλλά και τεχνικές όπως αυτής της ανάλυσης με χρήση Αλγεβρικών Συστημάτων Γραμμικών Ανισοτήτων (LMI, Linear Matrix Inequalities) [140] έχουν βρει μεγάλη αποδοχή.

Χάρην πληρότητας δίνουμε τον ορισμό της έννοιας της ευστάθειας Φραγμένης Εισόδου - Φραγμένης Εξόδου που είναι και η κυρίαρχη έννοια ευστάθειας κατά τη μελέτη κλασματικών δυναμικών συστημάτων με χρήση συναρτήσεων μεταφοράς στο χώρο Laplace:

Ορισμός 36 (Ευστάθεια BIBO). Ένα δυναμικό σύστημα με είσοδο $u(t)$ και έξοδο $y(t)$ λέμε ότι είναι BIBO-ευσταθές ή ότι παρουσιάζει Ευστάθεια Φραγμένης Εισόδου-Φραγμένης Εξόδου αν για κάθε ομοιωδώς ομοιόμορφα φραγμένο⁶ σήμα εισόδου, η έξοδος είναι ομοιωδώς ομοιόμορφα φραγμένη.

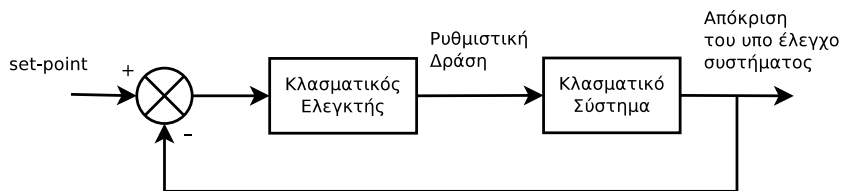
Μπορούμε γράψουμε το σύστημά μας σε μια μορφή εισόδου-εξόδου χρησιμοποιώντας την πράξη της συνέλιξης. Έτσι έχουμε $y = g * u$ όπου $g(t) = \mathcal{L}^{-1}G$ είναι η κρουστική απόκριση του συστήματος. Είναι σαφές πως αν $u \in \mathcal{L}^\infty$ και $g \in \mathcal{L}^1$, τότε $y \in \mathcal{L}^\infty$. Έτσι μια πρώτη συνθήκη ευστάθειας είναι αυτή που μόλις διατυπώθηκε και αφορά την κρουστική απόκριση του συστήματος.

Μια συνάρτηση μεταφοράς $G(s) = P(s)/Q(s)$ – η οποία γράφεται ως πηλίκο κλασματικών πολωνύμων – είναι BIBO-ευσταθής αν το σύνολο $G(P^+)$ είναι φραγμένο υποσύνολο του \mathbb{C} όπου $P^+ := \{z \in \mathbb{C}; \operatorname{Re}(z) \geq 0\}$ [141, Θεώρημα 2.24]. Η συνθήκη αυτή έχει περισσότερο θεωρητική σημασία μιας και είναι δύσκολο να υπολογίσουμε το σύνολο $G(P^+)$ στις περισσότερες των περιπτώσεων.

Σε συστήματα με παραγώγους ακέραιας τάξης, το Ανοιχτό Αριστερό Μιγαδικό Ημιεπίπεδο $P^- := \{z \in \mathbb{C}; \operatorname{Re}(z) < 0\}$ είναι καθοριστικό για την BIBO-ευστάθεια. Συγκεκριμένα αν όλες οι ρίζες του παρονομαστή $Q(s)$ βρίσκονται στο P^- , τότε το σύστημα είναι BIBO-ευσταθές. Για τα ιδιομετρικά συστήματα βασικής τάξης a – των οποίων η συνάρτηση μεταφοράς γράφεται στη μορφή $G(s) = Z(s^a)$ – το αντίστοιχο πεδίο είναι το σύνολο $P^a := \{z \in \mathbb{C}; |\arg \sigma| > \frac{a\pi}{2}\}$. Ένα σύστημα με συνάρτηση μεταφοράς $G(s) = P(s)/Q(s)$ είναι BIBO-ευσταθές αν όλες οι ρίζες του κλασματικού πολωνύμου Q είναι στο P^a [141, Θεώρημα 2.21] [142]. Πολυωνυμικά κριτήρια αυτού του τύπου για κλασματικά συστήματα έχουν διατυπωθεί μόνο για ιδιομετρικά συστήματα.

Στην πιο γενική περίπτωση χρησιμοποιούνται κριτήρια που βασίζονται στη συχνοτική απόκριση [143, 144, 145]. Τέτοιου τύπου κριτήρια, τα οποία είναι γενικεύσεις

⁶Ένα σήμα $x(t), t \geq 0$ με $x(t) \in \mathbb{R}^n$ λέμε ότι είναι ομοιωδώς ομοιόμορφα φραγμένο (essentially uniformly bounded) αν υπάρχει $M > 0$ ώστε $\|x(t)\| < M$ σχεδόν για κάθε $t \geq 0$. Συνοπτικά, γράφουμε $u \in \mathcal{L}^\infty$ (βλ. Κεφάλαιο 2).



Σχήμα 5.2: Σύστημα κλειστού βρόχου παρουσία ενός κλασματικού ελεγκτή.

του κριτηρίου Nyquist για συστήματα με παραγώγους ακέραιας τάξης, μπορούν να εφαρμοστούν ακόμα και σε περιπτώσεις όπου εμφανίζονται στοιχεία υστέρησης χωρίς τη χρήση προσεγγιστικών μεθόδων. Οι συχνотικές μέθοδοι εστιάζονται κυρίως σε συστήματα κλειστού βρόχου όπως αυτό του Σχήματος 5.2. Αν $G(s)$ και $G_c(s)$ είναι οι συναρτήσεις μεταφοράς του συστήματος υπό έλεγχο και του ελεγκτή αντίστοιχα, τότε ορίζουμε τη συνάρτηση ανοιχτού βρόχου του συστήματος ως

$$G_{ol}(s) := G_c(s)G(s) \quad (5.42)$$

ενώ η συνάρτηση μεταφοράς κλειστού βρόχου που συνδέει το set-point $Y^{sp}(s)$ με την απόκριση του συστήματος $Y(s)$ ορίζεται ως:

$$G_{cl}(s) = \frac{G_c(s)G(s)}{1 + G_c(s)G(s)} \quad (5.43)$$

Ένα συχνотικό κριτήριο που θα χρησιμοποιήσουμε και στη συνέχεια είναι το κριτήριο Bode με βάση το οποίο η συνάρτηση κλειστού βρόχου $G_{cl}(s)$ είναι BIBO-ευσταθής αν $|G_{ol}(i\omega_{co})| < 0\text{db}$ όπου ω_{co} η συχνότητα crossover⁷ του συστήματος. Το κριτήριο Bode φανερά εφαρμόζεται μόνο σε συστήματα για τα οποία ορίζεται η συχνότητα crossover, διαφορετικά πρέπει να καταφύγουμε στο κριτήριο Nyquist για το οποίο παραπέμπουμε τον αναγνώστη στο [146]. Ουσιαστικά τα κριτήρια ευστάθειας Bode και Nyquist μπορούν να εφαρμοστούν σε κλασματικά συστήματα ακριβώς όπως και για τα κλασικά συστήματα [147] και γι αυτό το λόγο δεν θα υπεισέλθουμε σε λεπτομέρειες.

5.2.4 Κλασματικός PID και Βαθμονόμηση

Οι κλασματικοί ρυθμιστές PID περιλαμβάνουν όρους της μορφής Ks^p , όπου το αναλογικό στοιχείο αντιστοιχεί στην τιμή $p = 0$, το ολοκληρωτικό στην $p = -1$ και το

⁷Ονομάζουμε συχνότητα crossover ω_{co} τη λύση της εξίσωσης $\arg G_{ol}(i\omega_{co}) = -\pi$ (αν υπάρχει).

διαφορικό στην $p = 1$. Η Θεωρία Κλασματικών Δυναμικών Συστημάτων επιτρέπει τη γενίκευση αυτών των όρων στην πιο γενική μορφή Ks^p με $p \in \mathbb{R}$. Οι κλασματικοί ρυθμιστές παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά στη μορφή που είναι γνωστοί σήμερα από τον Igor Podlubny το 1999 [148] αν και έχουν τις ρίζες του στις παρατηρήσεις του Bode [149] το 1940.

Κατά τον Podlubny ένας κλασματικός ρυθμιστής PID, ή $PI^\lambda D^\mu$ έχει συνάρτηση μεταφοράς:

$$K_c(s) = K_p + \frac{K_i}{s^\lambda} + K_d s^\mu \quad (5.44)$$

δηλαδή παράγει τη ρυθμιστική δράση:

$$u(t) = K_p \epsilon(t) + K_i (I^\lambda \epsilon)(t) + ({}_C D^\mu \epsilon)(t) \quad (5.45)$$

όπου $\epsilon(t)$ είναι η απόκλιση από την επιθυμητή τιμή (set-point) τη χρονική στιγμή t . Ένας ρυθμιστής $PI^\lambda D^\mu$ περιλαμβάνει 5 παραμέτρους βαθμονόμησης και με τον τρόπο αυτό μας δίνει μεγαλύτερη ευελιξία στην επιλογή παραμέτρων ώστε να πετύχουμε την επιθυμητή απόκριση καθορίζοντας την απολαβή τόσο στις χαμηλές όσο και στις υψηλές συχνότητες. Οι κλασματικοί ελεγκτές $PI^\lambda D^\mu$ έχουν προταθεί ακόμα και για συστήματα αέρας τάξης [146].

Ένας τρόπος συντονισμού των παραμέτρων αυτών βασίζεται στην βηματική απόκριση του συστήματος κλειστού βρόχου. Επιβάλλοντας έναν παλμό στην επιθυμητή τιμή επιλέγουμε τις παραμέτρους του κλασματικού ρυθμιστή ώστε να ελαχιστοποιείται κάποιο ολοκληρωτικό κριτήριο όπως τα

$$J_{ISE} := \int_0^\infty \epsilon^2(\tau) d\tau \quad (5.46\alpha')$$

$$J_{IAE} := \int_0^\infty |\epsilon(\tau)| d\tau \quad (5.46\beta')$$

$$J_{ITAE} := \int_0^\infty \tau |\epsilon(\tau)| d\tau \quad (5.46\gamma')$$

ενώ στην πράξη χρησιμοποιούμε συχνά τα αντίστοιχα ολοκληρωτικά κριτήρια πεπερασμένου χρόνου όπως το

$$J_{ITAE}^{T_f} := \int_0^{T_f} \tau |\epsilon(\tau)| d\tau \quad (5.46\delta')$$

Η παρουσία κλασματικής δυναμικής ή και περιορισμών στην μεταβλητή εισόδου του συστήματος (που εκφράζεται με την παρουσία στοιχείων κορεσμού) απαγορεύουν την εξαγωγή ρητών λύσεων των προβλημάτων βελτιστοποίησης για τον προσδιορισμό των

παραμέτρων κλασματικών ρυθμιστών. Αντ' αυτού καλούμαστε να επιλύσουμε προβλήματα της ακόλουθης μορφής με αριθμητικές μεθόδους:

$$J^* = \min J \quad (5.47\alpha')$$

$$(K_p^*, K_i^*, K_d^*, \lambda^*, \mu^*) = \operatorname{argmin} J, \quad (5.47\beta')$$

όπου J είναι ένα από τα προαναφερθέντα κριτήρια. Τα προβλήματα αυτά είναι μη κυρτά και η αριθμητική επίλυσή τους εξαρτάται σημαντικά από την αρχική τιμή που θα επιλέξουμε για τις παραμέτρους του ρυθμιστή. Συνίσταται η πολλαπλή αρχικοποίηση και η επιλογή του καλύτερου τοπικού ελαχίστου. Οι Monje *et al.* αποσαφηνίζουν ότι υπάρχουν πολλές αποδεκτές βαθμονομήσεις [146].

Η επιλογή των 5 παραμέτρων ενός κλασματικού ρυθμιστή θα πρέπει να οδηγεί σε μια καλή συμπεριφορά για τον κλειστό βρόχο – προϋπόθεση είναι φυσικά ο κλειστός βρόχος να είναι ευσταθής. Η ελαχιστοποίηση ενός ολοκληρωτικού κριτηρίου μπορεί να γίνει υπό ορισμένους επιπρόσθετους περιορισμούς ώστε να επιτευχθεί καλύτερη συμπεριφορά. Οι Valério και da Costa [150] προτείνουν ορισμένες προδιαγραφές για τη βαθμονόμηση κλασματικών ρυθμιστών PID με σκοπό τη σχεδιασμό ενός εύρωστου συστήματος κλειστού βρόχου το οποίο αποσβένει τον θόρυβο εντός του βρόχου και τις εξωτερικές τυχαίες διαταραχές. Η απόρριψη του θορύβου στο βρόχο εξασφαλίζεται με την απαίτηση:

$$M_h := \left| \frac{G_c(i\omega_h)G_{pk}(i\omega_h)}{G_c(i\omega_h)G_{pk}(i\omega_h) + 1} \right| < \eta \quad (5.48)$$

όπου G_c , G_{pk} είναι οι συναρτήσεις μεταφοράς του ρυθμιστή και του μοντέλου αντίστοιχα και ω_h είναι κάποια αυθαίρετα επιλεγμένη υψηλή συχνότητα η οποία θεωρείται ως συχνότητα θορύβου και η είναι μια κατάλληλα μικρή σταθερά.

Απαιτούμε ακόμα να υπάρχει συχνότητα crossover ω_{co} και το περιθώριο ενίσχυσης να λαμβάνει μια ορισμένη επιθυμητή τιμή μεγαλύτερη της μονάδας. Ανάλογα, διατυπώνουμε και μια απαίτηση για το περιθώριο φάσης. Ακόμη, οι παράμετροι του ρυθμιστή επιλέγονται με βάση ένα μοντέλο για τη διεργασία το οποίο έχει συγκεκριμένες παραμέτρους. Οι παράμετροι του μοντέλου όμως εμπεριέχουν σφάλματα, αλλά και το ίδιο το μοντέλο αναμένεται να έχει κάποια δομική ασυμφωνία με την πραγματική διεργασία. Όμως ακόμα κι αν υποθέσουμε ότι το μοντέλο είναι αρκετά κοντά στο ιδανικό, τα δυναμικά χαρακτηριστικά της πραγματικής διεργασίας ενδέχεται να μεταβάλλονται στην πάροδο του χρόνου. Πρέπει άρα να σχεδιάσουμε έναν ρυθμιστή ανατροφοδότησης ο οποίος να μην είναι ευαίσθητος στις μεταβολές των παραμέτρων του μοντέλου. Για να εξασφαλίσουμε εύρωστη συμπεριφορά για το σύστημα κλειστού βρόχου απαιτούμε

$$M_z := \left| \frac{d}{d\omega} \arg(G_c(i\omega)G_{pk}(i\omega)) \right|_{\omega=\omega_{co}} < \zeta \quad (5.49)$$

όπου ζ είναι μια κατάλληλα μικρή σταθερά.

Τέλος, το σύστημα κλειστού βρόχου πρέπει να είναι σε θέση να αποσβένει τις διαταραχές στην έξοδο (οι οποίες είναι τυπικά χαμηλής συχνότητας) [151]. Για το λόγο αυτό απαιτούμε η συνάρτηση ευαισθησίας να παρουσιάζει χαμηλή απολαβή στις χαμηλές συχνότητες, δηλαδή:

$$M_\ell := \left| \frac{1}{1 + G_c(i\omega_\ell)G_{pk}(i\omega_\ell)} \right| < \vartheta \quad (5.50)$$

όπου ω_ℓ κάποια χαμηλή συχνότητα και ϑ μια κατάλληλα μικρή σταθερά.

Όλες οι παραπάνω προδιαγραφές πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη βαθμονόμηση ενός ρυθμιστή. Έτσι το πρόβλημα ελαχιστοποίησης (5.47) λύνεται υπό τους περιορισμούς (5.48) έως (5.50).

5.3 Υπολογιστικά Ζητήματα

Η επίλυση κλασματικών διαφορικών εξισώσεων μπορεί σε ορισμένες απλές περιπτώσεις να γίνει αναλυτικά. Οι λύσεις εκφράζονται συνήθως σε όρους που περιλαμβάνουν τη συνάρτηση Mittag-Leffler (βλ. εξίσωση (5.34)) και της συνάρτησης Mittag-Leffler δυο παραμέτρων:

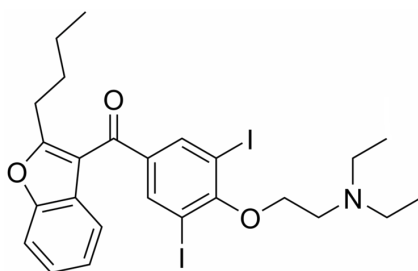
$$\mathcal{E}_{a,b}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(ak + b)} \quad (5.51)$$

Χρήσιμες σχέσεις παρέχουν οι αντίστροφοι μετασχηματισμοί Laplace όπως για παράδειγμα:

$$\mathcal{L}^{-1} \frac{s^{a-b}}{s^a - \lambda} = t^{b-1} \mathcal{E}_{a,b}(\lambda t^a) \quad (5.52\alpha')$$

Ωστόσο, στη γενική περίπτωση δεν είναι εφικτό να υπολογίσουμε αναλυτικές λύσεις. Μια πολύ διεισδυτική επιθεώρηση αριθμητικών μεθόδων για τον προσδιορισμό λύσεων κλασματικών διαφορικών εξισώσεων δίνεται από τους Aoun *et al.* [152]. Σημαντική θέση ανάμεσα στις αριθμητικές μεθόδους παρέχουν οι διάφορες μέθοδοι Αριθμητικής Αντιστροφής κατά Laplace (NILT, Numerical Inverse Laplace Transform) [153].

Στην περίπτωση της δυναμικής προσομοίωσης, η οποία είναι απαραίτητη για το σχεδιασμό ρυθμιστών κλειστού βρόχου, εφαρμόζονται μεθοδολογίες προσέγγισης των κλασματικών δυναμικών από αέραιες. Ένα τέτοιο παράδειγμα προτείνεται από τον Petrás [154]. Το φίλτρο Oustaloup [155, 156] είναι μια πολύ διαδεδομένη μέθοδος προσέγγισης κλασματικών συναρτήσεων μεταφοράς σε ένα καθορισμένο εύρος συχνοτήτων.



Σχήμα 5.3: Μοριακή Δομή της Αμιοδαρόνης.

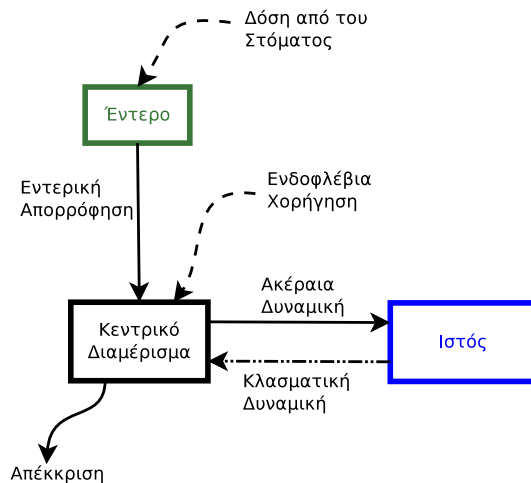
5.4 Κλασματική Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση

Τα κλασματικά δυναμικά μοντέλα έχουν κάνει πρόσφατα την εμφάνισή τους και στη φαρμακοκινητική μοντελοποίηση [104, 103]. Ο Magin [123] πρόσφατα δημοσίευσε μια επιθεώρηση των ιδιοτήτων των κλασματικών διαφορικών εξισώσεων και πως αυτές εξυπηρετούν τους σκοπούς της μοντελοποίησης βιολογικών συστημάτων. Ειδικότερα, σε ότι αφορά τη φαρμακοκινητική μοντελοποίηση με χρήση κλασματικών παραγώγων διακρίνουμε τη συνεισφορά των Δοκουμετζίδη και Μαχαίρα [8, 101] οι οποίοι μάλιστα ανέδειξαν τη σύνδεση μεταξύ διάχυσης του φαρμάκου πάνω σε μορφοκλασματικές πολλαπλότητες (Fractals) και Κλασματικής Δυναμικής [157] και διατύπωσαν τα σχετικά μοντέλα με κατάλληλο τρόπο ώστε να πληρούνται οι αρχές των ισοζυγίων μάζας. Η ανώμαλη διάχυση και η βαθιά παγίδευση σε ιστούς (Deep Tissue Trapping) είναι πηγές κλασματικής δυναμικής.

5.5 Χορήγηση Αμιοδαρόνης

Η αμιοδαρόνη είναι ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο [158] το οποίο χορηγείται σε ενδοφλέβια και σε πόσιμη μορφή. Πρόσφατα, μοντελοποιήθηκε η κατανομή της αμιοδαρόνης με ένα κλασματικό φαρμακοκινητικό διαμερισματικό μοντέλο μετά από μονήρη ενδοφλέβια χορήγηση και κατάποση [8]. Η τοπολογία που θεωρήθηκε παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.4.

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση, το φάρμακο χορηγείται στο κεντρικό διαμέρισμα που αντιστοιχεί στο πλάσμα και στη συνέχεια κατανέμεται στους υπόλοιπους ιστούς



Σχήμα 5.4: Τοπολογία των διαμερισμάτων για ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση αμοδαρόνης.

του σώματος και απεκκρίνεται μέσω των διαφόρων οδών (π.χ. ουρική απέκκριση). Θεωρούμε ακόμα ότι η απέκκριση λαμβάνει χώρα αποκλειστικά και μόνο από το κεντρικό διαμέρισμα και ακολουθεί ακέραιας τάξης γραμμική κινητική με ρυθμό k_{10} . Η απορροφή του φαρμάκου προς τους ιστούς θεωρούμε ότι ακολουθεί μια δυναμική ακέραιας τάξης ενώ η αναρροφή προς το κεντρικό διαμέρισμα ακολουθεί κλασματική δυναμική τάξης $1 - a$ με $0 < a < 1$.

Στη συνέχεια θα ασχοληθούμε με το μοντέλο που αφορά την ενδοφλέβια χορήγηση. Συγκεκριμένα θα σχεδιάσουμε έναν ρυθμιστή ανατροφοδότησης για τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση φαρμάκου ο οποίος μετρώντας την τιμή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα θα λαμβάνει απόφαση για τη ροή του χορηγούμενου φαρμάκου με σκοπό την επίτευξη μιας δοσμένης συγκέντρωσης. Η επιθυμητή τιμή της συγκέντρωσης θα μπορεί να μεταβάλλεται σε πραγματικό χρόνο ώστε ο θεράπωντας ιατρός να είναι σε θέση να τροποποιεί τη θεραπεία ανάλογα με την πορεία της υγείας του ασθενούς.

Έστω A_1 και A_2 οι ποσότητες του φαρμάκου σε ng στο πλάσμα και στους ιστούς αντίστοιχα και u ο ρυθμός χορήγησης ποσότητας φαρμάκου σε ng/day. Το κλασματικό

Πίνακας 5.1: Φ/Κ Παράμετροι Αμιοδαρόνης

Παράμετρος	Τιμή
a	0.5870
k_{10}	1.4913day^{-1}
k_{12}	2.9522day^{-1}
k_{21}	0.4854day^{-a}

μοντέλο που προκύπτει από την πιο πάνω θεώρηση είναι:

$$\frac{dA_1}{dt} = -(k_{12} + k_{10})A_1(t) + k_{21} \cdot {}_C D^{1-a} A_2(t) + u(t) \quad (5.53\alpha')$$

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12}A_1(t) - k_{21} \cdot {}_C D^{1-a} A_2(t) \quad (5.53\beta')$$

με $a < 1$. Παρατηρούμε ότι το συγκεκριμένο μοντέλο γίνεται ιδιομετρικό μόνο για $a = 0.5$. Το μοντέλο αυτό έχει σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να ισχύει το ισοζύγιο μάζας του φαρμάκου. Οι παράμετροι του μοντέλου για την Αμιοδαρόνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.1.

Πριν την έναρξη της χορήγησης θεωρούμε ότι δεν έχει γίνει λήψη του φαρμάκου και οι αρχικές συγκεντρώσεις είναι μηδενικές:

$$A_1(0) = A_2(0) = 0 \quad (5.54)$$

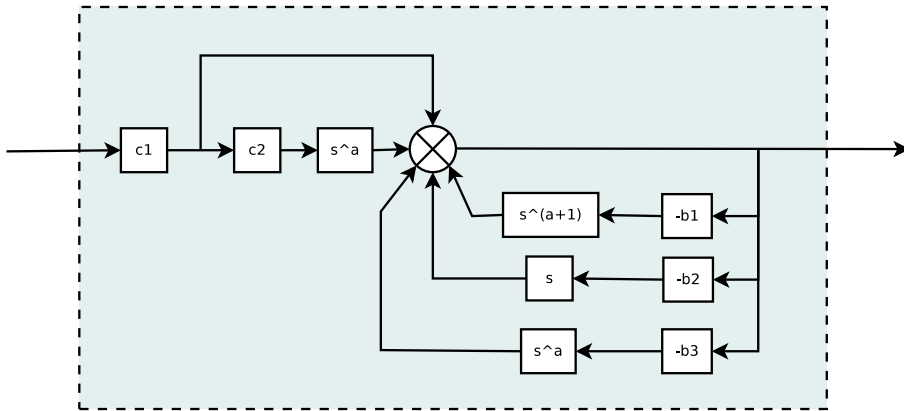
Στο σημείο αυτό σημειώνουμε ότι οι μηδενικές αρχικές συγκεντρώσεις συνεπάγονται την ταύτιση της παραγώγου Caputo με την παράγωγο Riemann-Liouville ενώ επίσης ισχύει:

$$({}_C D^a A_i)(s) = s^a (\mathcal{L} A_i)(s); \quad i = 1, 2 \quad (5.55)$$

Χρησιμοποιούμε το συμβολισμό $\hat{A}_i(s) := (\mathcal{L} A_i)(s)$ και $\hat{U}(s) := (\mathcal{L} u)(s)$. Εφαρμόζοντας το μετασχηματισμό Laplace στις κλασματικές διαφορικές εξισώσεις (5.53) έχουμε:

$$s\hat{A}_1(s) = -(k_{12} + k_{10})\hat{A}_1(s) + k_{21}s^{1-a}\hat{A}_2(s) + \hat{U}(s) \quad (5.56)$$

$$s\hat{A}_2(s) = k_{12}\hat{A}_1(s) - k_{21}s^{1-a}\hat{A}_2(s) \quad (5.57)$$



Σχήμα 5.5: Δομή του Κλασματικής-Τάξης φαρμακοκινητικού δυναμικού συστήματος που περιγράφει την κατανομή της Αμιοδαρόνης. Η είσοδος του συστήματος είναι $\hat{U}(s)$ και η έξοδος $\hat{A}_1(s)$. Οι τιμές των παραμέτρων που εμφανίζονται στο σχήμα είναι $c_1 = b_2 = k_{10}^{-1}$, $c_2 = k_{21}^{-1}$, $b_1 = k_{10}^{-1}k_{21}^{-1}$ και $b_3 = k_{10}^{-1}k_{21}^{-1}(k_{12} + k_{10})$.

Με απλούς αλγεβρικούς χειρισμούς προσδιορίζουμε τη συνάρτηση μεταφοράς που συνδέει τη μεταβλητή εκ χειρισμού $u(t)$ με τη ρυθμιζόμενη μεταβλητή $A_1(t)$ η οποία είναι

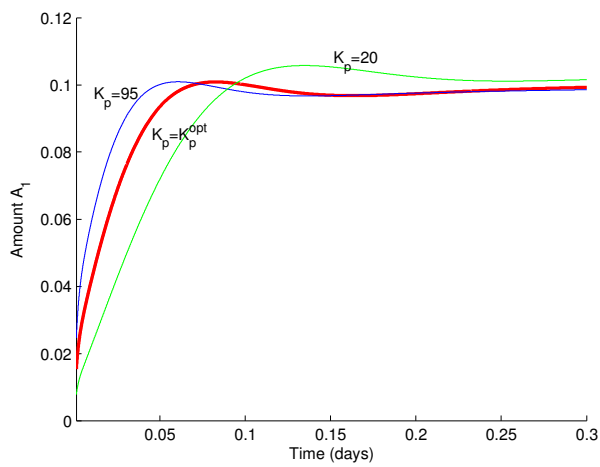
$$G(s) \equiv \frac{\hat{A}_1(s)}{\hat{U}(s)} = \frac{s^a + k_{21}}{s^{a+1} + k_{21}s + (k_{10} + k_{12})s^a + k_{10}k_{21}} \quad (5.58)$$

διαιρώντας αριθμητή και παρονομαστή με τον όρο $k_{10}k_{21}$ φέρνουμε τη συνάρτηση μεταφοράς στην παρακάτω μορφή:

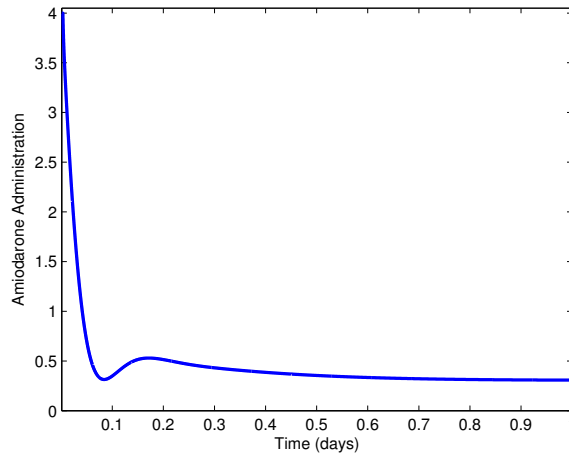
$$G(s) = \frac{\frac{1}{k_{10}} \left(\frac{1}{k_{21}} s^a + 1 \right)}{\frac{1}{k_{10}k_{21}} s^{a+1} + \frac{1}{k_{10}} s + \frac{k_{10} + k_{12}}{k_{10}k_{21}} s^a + 1} \quad (5.59)$$

Η μορφή αυτή μας επιτρέπει να αποσυνθέσουμε δομικά τη συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος χρησιμοποιώντας μόνο συναρτήσεις της μορφής Ks^p . Εφαρμόζοντας τις αρχές της άλγεβρας βαθμίδων που ισχύουν για τα κλασματικά όπως και για τα συμβατικά συστήματα, διαμορφώνουμε το διάγραμμα βαθμίδων του Σχήματος 5.5.

Η ποσότητα του φαρμάκου A_1 μετράται ουσιαστικά μέσω της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα. Έτσι η μεταβλητή εξόδου είναι η $y(t) = A_1(t)/V_1$ από την οποία, δοσμένου του V_1 , μπορούμε να υπολογίσουμε το $A_1(t)$.



Σχήμα 5.6: Απόκριση του συστήματος κλειστού βρόχου σε βηματική μεταβολή του set-point κατά +0.1 για διάφορες τιμές του K_p . Η έντονη κόκκινη γραμμή αντιστοιχεί στη βέλτιστη τιμή $K_p^* = 50.52$.



Σχήμα 5.7: Ρυθμιστική δράση όπως υπολογίζεται από τον βαθμονομημένο κλασματικό ρυθμιστή.

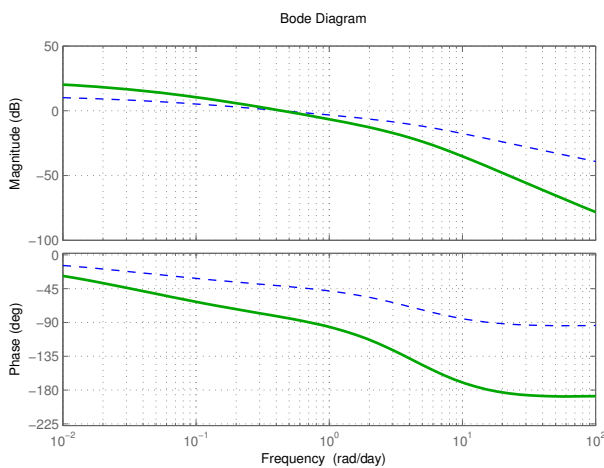
Στη συνέχεια βαθμονομούμε έναν Κλασματικό PID ελεγκτή για τη σταθεροποίηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο κεντρικό διαμέρισμα. Οι παράμετροι βαθμονόμησης επιλέγονται βάση του κριτηρίου ITAE πεπερασμένου χρόνου $T_f = 3$ και λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς που αναφέραμε στην παράγραφο 5.2.4. Επιλέχθηκαν οι τιμές $\omega_\ell = 0.01\text{rad/day}$, $\omega_h = 100\text{rad/day}$ ως χαρακτηριστικές χαμηλές και υψηλές συχνότητες και απαιτήσαμε $\vartheta = -10\text{db}$ και $\eta = -20\text{db}$. Για ευρωστία της εξίσωσης (5.49) θέσαμε την απαίτηση $\zeta = 1\text{deg} \cdot \text{rad}^{-1} \cdot \text{day}$. Οι παράμετροι βαθμονόμησης που προέκυψαν από την επίλυση του σχετικού προβλήματος βελτιστοποίησης δίδονται στον Πίνακα 5.2. Το πρόβλημα αυτό επιλύθηκε υπολογιστικά στο MATLAB [159] χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση `fmincon` και ειδικότερα επιλέγοντας τον αλγόριθμο επίλυσης Trust Region Reflective Algorithm⁸. Η τιμή του κριτηρίου ITAE πεπερασμένου χρόνου $T_f = 3$ μετά από διέγερση του set-point με βηματικό παλμό πλάτους $+0.1$ ήταν $3.9713 \cdot 10^{-4}\text{ng}$.

Η αξιολόγηση του συστήματος κλειστού βρόχου ολοκληρώνεται με την παρουσίαση των διαγραμμάτων Bode για τις συναρτήσεις ανοιχτού και κλειστού βρόχου. Από

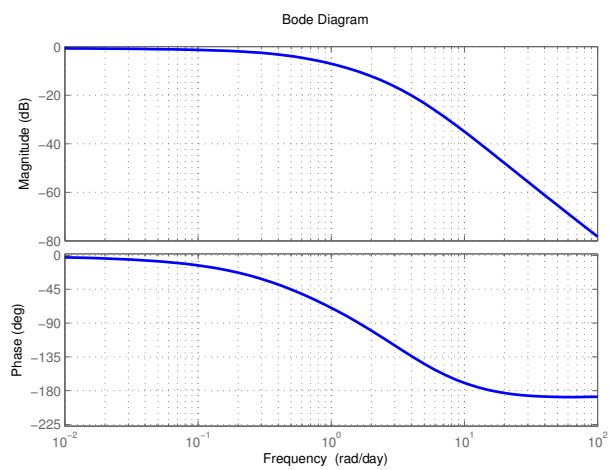
⁸<http://www.mathworks.com/help/optim/ug/constrained-nonlinear-optimization-algorithms.html>

Πίνακας 5.2: Παράμετροι Βαθμονόμησης Κλασματικού Ρυθμιστή

Παράμετρος	Τιμή
K_p	50.5197
K_i	151.0551
K_d	0.0756
λ	0.9170
μ	0.7590



Σχήμα 5.8: Διαγράμματα Bode: Η μπλε διακεκομμένη γραμμή αντιστοιχεί στο φαρμακοκινητικό σύστημα και η έντονη πράσινη στη συνάρτηση ανοιχτού βρόχου παρουσία του βέλτιστου $PI^{\lambda}D^{\mu}$ ρυθμιστή που υπολογίστηκε με ελαχιστοποίηση του ITAE. Το περιθώριο φάσης του συστήματος είναι 98° και το περιθώριο ενίσχυσης είναι 43.9db. Η συχνότητα crossover είναι 16rad/day. Ο όρος M_z της σχέσης (5.49) λαμβάνει την τιμή $0.5\text{deg} \cdot \text{rad}^{-1} \cdot \text{day}$.



Σχήμα 5.9: Διάγραμμα Bode για το σύστημα κλειστού βρόχου (συνάρτηση καθοδήγησης). Παρατηρούμε ότι στις υψηλές συχνότητες το μέτρο είναι μικρότερη από -60dB που σημαίνει ότι ο ρυθμιστής επιτυγχάνει να αποσβέσει τον υψίσυχνο θόρυβο στον κλειστό βρόχο ή τον θόρυβο του σήματος set-point.

το διάγραμμα Bode της G_{ol} στο Σχήμα 5.8 υπολογίζουμε τα Περιθώρια Φάσης και Ενίσχυσης του συστήματος κλειστού βρόχου καθώς και τη συχνότητα crossover. Το περιθώριο ενίσχυσης των 43.9db κρίνεται εξαιρετικό και υποδηλώνει ότι ο κλειστός βρόχος θα παραμείνει ευσταθής ακόμη και παρουσία στοιχείων υστέρησης καθώς είναι 'αρκετά μακριά' από την αστάθεια. Το ίδιο υποδηλώνει και το σημαντικά μεγάλο Περιθώριο Φάσης των 98°. Όπως παρατηρούμε στο Σχήμα 5.9, η συνάρτηση καθοδήγησης παρουσιάζει χαμηλή απολαβή ($< -60\text{db}$) στις υψηλές συχνότητες ($> \omega_h$) και έτσι αποσβένονται υψίσυχνα σήματα θορύβου μέσα στον κλειστό βρόχο ή σήματα θορύβου που συνοδεύουν το set-point.

Παρά τις αρκετά μεγάλες τιμές των Περιθωρίων Ευστάθειας, το σύστημα αποκρίνεται ικανοποιητικά γρήγορα. Το Περιθώριο Φάσης εκφράζει επιπλέον τη μέγιστη υστέρηση που ο κλειστός βρόχος μπορεί να αποσβέσει διατηρώντας την ευστάθειά του και η οποία υπολογίζεται από τον τύπο:

$$T_{d,max} = \frac{PM}{\omega_1} = 3.37\text{day} \quad (5.60)$$

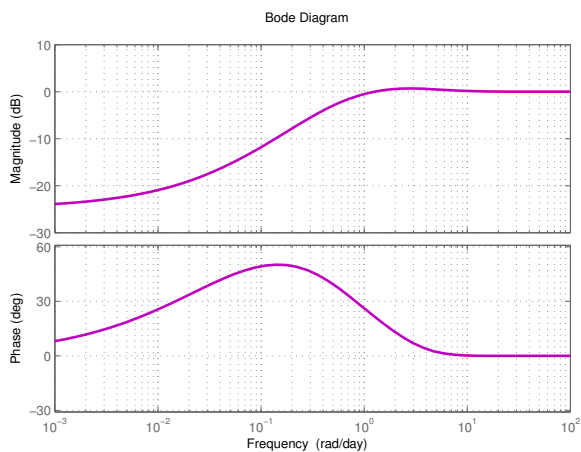
όπου $\omega_1 = 0.43\text{rad/day}$ είναι η συχνότητα εκείνη στην οποία $|G_{ol}(i\omega_1)| = 0\text{db}$ και PM είναι το Περιθώριο Φάσης σε rad. Το υψηλό Περιθώριο Ενίσχυσης συνιστά επίσης ότι μπορούμε να αυξήσουμε την ενίσχυση του ρυθμιστή ώστε να πετύχουμε ταχύτερες αποκρίσεις με κόστος ένα υψηλότερο ITAE.

Η συνάρτηση ευαισθησίας του συστήματος δίνει χαμηλές τιμές μέτρου, κάτω των -20db στις χαμηλές συχνότητες όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.10 το οποίο συνεπάγεται ότι το σύστημα είναι σε θέση να απορρίπτει τις διαταραχές στην έξοδο.

Τέλος, οι προσομοιώσεις στο πεδίο του χρόνου πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την προσέγγιση που παρέχει το φίλτρο Oustaloup στο εύρος συχνοτήτων $10^{-3} \sim 10^3\text{rad/day}$. Τα αποτελέσματα στο χώρο συχνότητας πραγματοποιήθηκαν απευθείας στις κλασματικές συναρτήσεις μεταφοράς χωρίς οποιαδήποτε προσέγγιση.

5.6 Συμπεράσματα

Η Θεωρία Κλασματικών Δυναμικών Συστημάτων παρέχει δυνατότητες μοντελοποίησης μη γραμμικών συστημάτων με μνήμη όπως η ανώμαλη διάχυση και ανοίγει μεγάλες προοπτικές στη φαρμακευτική μοντελοποίηση. Τέτοια δυναμικά συστήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη διαμόρφωση προβλημάτων ελέγχου με ανατροφοδότηση όπου ο στόχος είναι η διατήρηση μιας σταθερής συγκέντρωσης φαρμάκου σε κάποιον ιστό ή όργανο.



Σχήμα 5.10: Διάγραμμα Bode της συνάρτησης ευαισθησίας του συστήματος.

Στο Κεφάλαιο αυτό σχεδιάσαμε έναν κλασματικό ελεγκτή τύπου $PI^{\lambda}D^{\mu}$ για τη σταθεροποίηση της συγκέντρωσης της Αμιοδαρόνης η κατανομή της οποίας στον οργανισμό περιγράφεται από ένα κλασματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο. Ο ελεγκτής που σχεδιάστηκε εκτός από υψηλό περιθώριο ενίσχυσης παρουσιάζει επίσης και εξαιρετικά χαρακτηριστικά σε ότι αφορά την απόσβεση θορύβου στον κλειστό βρόχο και απόρριψη εξωτερικών διαταραχών.

Κεφάλαιο 6

Χορήγηση με Δειγματοληπτική Μέτρηση

6.1 Εισαγωγή

6.1.1 Κίνητρο

Ο χρόνος δειγματοληψίας (Scaling time), δηλαδή ο χρόνος μεταξύ δυο διαδοχικών μετρήσεων της απόκρισης ενός συστήματος και επιβολής της ρυθμιστικής δράσης, επιβάλλεται από διάφορες χρονικές υστερήσεις όπως ο χρόνος απόκρισης του ρυθμιστή και ο χρόνος πραγματοποίησης των μετρήσεων. Πιο αποτελεσματικοί αισθητήρες που αποκρίνονται ταχύτερα, ρυθμιστές που υλοποιούν ταχείς αλγορίθμους υπολογισμού της ρυθμιστικής δράσης και ταχείς ενεργοποιητές (actuators) μπορούν να μειώσουν σημαντικά το χρόνο δειγματοληψίας. Τα συστήματα χορήγησης της δόσης φαρμάκου ωστόσο δεν ακολουθούν πάντα αυτόν τον κανόνα καθώς κάθε μέτρηση απαιτεί αφενός την παρουσία του ασθενούς σε συγκεκριμένο χώρο και αφετέρου την λήψη δείγματος αίματος. Αυτό θέτει ένα κάτω όριο στο χρόνο δειγματοληψίας.

Η υπάρχουσα Θεωρία σταθεροποίησης συστημάτων με δειγματοληψία αλλά και η Θεωρία Συστημάτων Διακριτού Χρόνου έχει χτιστεί γύρω από τη βασική ιδέα ότι ο χρόνος δειγματοληψίας είναι 'κατάλληλα μικρός' ώστε να ικανοποιούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Καθώς οι στιγμές δειγματοληψίας πυκνώνουν, το σύστημα διακριτού χρόνου που προκύπτει περιγράφει ολοένα και καλύτερα το αντίστοιχο σύστημα συνεχούς χρόνου. Ωστόσο, όταν η αρχή αυτή παύει να είναι ρεαλιστική, τότε απαιτείται

νέα θεωρία για την σταθεροποίηση τέτοιων συστημάτων και την ικανοποίηση των περιορισμών στο συνεχή χρόνο.

Μια τέτοια περίπτωση αντιμετωπίζουμε και κατά τη χορήγηση φαρμάκου με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση όταν η μέτρηση γίνεται δειγματοληπτικά (δηλαδή στο διακριτό χρόνο). Έχουμε δηλαδή συνεχή χορήγηση με διακριτή μέτρηση. Η Θεωρία που αναπτύσσεται στο κεφάλαιο αυτό εγγυάται την ικανοποίηση των περιορισμών ασφαλείας στο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ δύο διαδοχικών δειγματοληψιών, ενώ εφαρμόζεται μια μεθοδολογία βέλτιστου προβλεπτικού ελέγχου που εφοδιάζει τον κλειστό βρόγχο με χαρακτηριστικά ευστάθειας και ευρωστίας. Η Θεωρία που αναπτύσσεται στο Κεφάλαιο αυτό θέτει τις βάσεις για την ανάπτυξη σχετικής Θεωρίας βέλτιστου προβλεπτικού ελέγχου με περιορισμούς για κρουστικά δυναμικά συστήματα στο Κεφάλαιο 7 με εφαρμογή στην μονήρη χορήγηση φαρμάκου, τη γνωστή και ως χορήγηση βλωμού (bolus administration).

6.1.2 Πρωταρχικές Έννοιες και Ορισμοί

Ανοίγουμε το παρόν κεφάλαιο δίνοντας μερικούς απαραίτητους ορισμούς που αφορούν συστήματα με δειγματοληψία. Θεωρούμε για αρχή το σύστημα συνεχούς χρόνου:

$$\frac{dx}{dt} = f_c(x(t), u(t)) \quad (6.1)$$

όπου $f_c : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ είναι ένα συνεχές διανυσματικό πεδίο και Lipschitz-συνχές ως προς το πρώτο όρισμα ενώ $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ και $u : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^m$ είναι τα διανύσματα κατάστασης και εισόδου του συστήματος αντίστοιχα. Πολλά συστήματα της μηχανικής καθώς επίσης και φαρμακοκινητικά και βιολογικά συστήματα μοντελοποιούνται με συνήθεις διαφορικές εξισώσεις της μορφής (6.1) [παραπομπή].

Ορισμός 37 (Λύση). Μια συνάρτηση $\varphi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ τέτοια ώστε

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = f_c(\varphi(t), u(t)) \quad (6.2)$$

καλείται λύση του συστήματος (6.1).

Για να τονίσουμε ότι η φ είναι η λύση του συστήματος για μια συγκεκριμένη είσοδο $u(t)$ χρησιμοποιούμε το συμβολισμό φ^u . Μια λύση η οποία διέρχεται από το σημείο

x_0 τη χρονική στιγμή t_0 συμβολίζεται με $\varphi(t; t_0, x_0)$ ή $\varphi^u(t, t_0, x_0)$. Μια σημαντική ιδιότητα μιας λύσης – όταν υπάρχει – είναι η ακόλουθη

$$\varphi^u(t, t_0, x_0) = x_0 + \int_{[t_0, t]} f_c(\varphi^u(\tau, t_0, x_0), u(\tau)) d\tau \quad (6.3)$$

όπου το ολοκλήρωμα στην ανωτέρω εξίσωση νοείται με την έννοια του Lebesgue. Δίνουμε στη συνέχεια τον ορισμό της μοναδικότητας μιας λύσης:

Ορισμός 38 (Μοναδικότητα). Υποθέτουμε ότι το σύστημα (6.1) αποδέχεται τη λύση $\varphi_1^u(t, t_0, x_0)$. Η λύση αυτή λέμε ότι είναι μοναδική στο I αν για κάθε άλλη λύση $\varphi_2^u(t, t_0, x_0)$ του συστήματος (6.1) ισχύει:

$$\varphi_1^u(t, t_0, x_0) = \varphi_2^u(t, t_0, x_0) \quad (6.4)$$

σχεδόν για κάθε $t \in I$ - δηλαδή για κάθε $t \in I$ εκτός πιθανώς από κάποια $t \in N$, όπου $N \subset I$ είναι ένα σύνολο μέτρου 0.

Η ύπαρξη και μοναδικότητα λύσεων για ένα τέτοιο σύστημα εξασφαλίζεται από το Θεώρημα Καραθεοδωρή [160] το οποίο παρατίθεται ακολούθως:

Θεώρημα 9 (Θεώρημα Καραθεοδωρή). Έστω $f_c : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ ένα συνεχές διανυσματικό πεδίο το οποίο είναι τοπικά Lipschitz ως προς το πρώτο όρισμα - δηλαδή, για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει ένα $L_\varepsilon > 0$ τέτοιο ώστε $\|f_c(x, u) - f_c(y, u)\| \leq L_\varepsilon \|x - y\|$, για κάθε $x, y \in \mathcal{B}_\varepsilon(\mathbb{R}^n)$ και $u \in \mathcal{B}_\varepsilon(\mathbb{R}^m)$. Τότε για κάθε $x_0 \in \mathcal{B}_\varepsilon(\mathbb{R}^n)$ και για κάθε τοπικά Lebesgue-ολοκληρώσιμη συνάρτηση $u : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^m$, το πρόβλημα αρχικών τιμών:

$$\frac{dx}{dt} = f_c(x(t), u(t)) \quad (6.5\alpha)$$

$$x(t_0) = x_0, \quad (6.5\beta')$$

έχει λύση και είναι μοναδική.

Η απόδειξη του Θεωρήματος αλλά και περαιτέρω αποτελέσματα που αφορούν την ύπαρξη και μοναδικότητα λύσεων παρατίθενται στο βιβλίο του Sontag [160].

Στόχος μας είναι να προσδιορίσουμε ένα σύστημα διακριτού χρόνου της μορφής:

$$x^+ = f(x, v) \quad (6.6)$$

ή ισοδύναμα:

$$x(k+1) = f(x(k), v(k)), \quad k \in \mathbb{N} \quad (6.7)$$

– όπου $x : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{R}^n$ είναι η κατάσταση του συστήματος διακριτού χρόνου και $v : \mathbb{N} \rightarrow \mathcal{L}^\infty([0, h], \mathbb{R}^m)$ είναι το διάνυσμα εισόδου – του οποίου η λύση $\phi^v(n; x_0)$ παρεμβάλει

την τροχιά του συστήματος συνεχούς χρόνου (6.1) σε όλες τις χρονικές στιγμές στο σύνολο $\mathbb{T} = \{t_n\}_{n \in \mathbb{N}}$. Δηλαδή:

$$\phi^v(n; x_0) = \varphi^u(t_n, t_0, x_0) \quad (6.8)$$

για κάθε $n \in \mathbb{N}$. Υποθέτουμε σε κάθε περίπτωση ότι οι χρονικές στιγμές του \mathbb{T} είναι τέτοιες ώστε $t_n < t_{n+1}$, $n \in \mathbb{N}$ και ότι $\lim_n t_n = \infty$. Συχνά υποθέτουμε ότι οι χρονικές στιγμές του \mathbb{T} είναι ισαπέχουσες, δηλαδή $t_{n+1} = t_n + h$ – για κάποιο $h > 0$ – με $t_0 = 0$ ή ισοδύναμα ότι $\mathbb{T} = h \cdot \mathbb{N}$.

Ορισμός 39 (Διακριτοποίηση). Ένα σύστημα διακριτού χρόνου της μορφής (6.6) για το οποίο ισχύει η συνθήκη (6.8) καλείται διακριτοποίηση του συστήματος συνεχούς χρόνου (6.1).

Η ύπαρξη ακολουθιών $v = \{v_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ με $v_n \in \mathcal{L}^\infty([0, h], \mathbb{R}^m)$ τέτοιων ώστε να ικανοποιείται η συνθήκη (6.8) εξασφαλίζεται από το ακόλουθο θεώρημα η απόδειξη του οποίου δίδεται από τους Grüne και Pannek [161].

Θεώρημα 10 (Ύπαρξη Διακριτοποίησης). Υποθέτουμε ότι το σύστημα συνεχούς χρόνου (6.1) ικανοποιεί τις συνθήκες του Θεωρήματος Καραθεοδωρή και $\mathbb{T} = h\mathbb{N}$ με $h > 0$. Ορίζουμε την εξής ακολουθία εισόδου για το σύστημα διακριτού χρόνου:

$$v(k)(\xi) = u|_{[t_k, t_{k+1}]}(\xi + t_k) \quad (6.9)$$

για $k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]}$ και $\xi \in [0, h]$. Τότε η $\phi^v(k; x_0)$ είναι μια διακριτοποίηση του (6.1). Επίσης, δοσμένης ακολουθίας $v : \mathbb{N} \rightarrow \mathcal{L}$, με $\mathcal{L} = \mathcal{L}^\infty([0, h], \mathbb{R}^m)$, η συνθήκη (6.9) ικανοποιείται για κάθε $u \in \mathcal{L}^\infty([0, h], \mathbb{R}^m)$ για την οποία ισχύει:

$$u(t) = v(k)(t - t_k) \quad (6.10)$$

σχεδόν για κάθε $t \in [t_k, t_{k+1}]$ και για κάθε $k \in \mathbb{N}$ εφόσον το σύστημα συνεχούς χρόνου (6.1) έχει λύση σε κάθε ένα από τα διαστήματα $[t_k, t_{k+1}]$ με είσοδο u .

Η επιλογή του χώρου συναρτήσεων $\mathcal{L} = \mathcal{L}^\infty([0, h], \mathbb{R}^m)$ όπως συνιστά το Θεώρημα 10 παρέχει ένα πεδίο λύσεων για τη διακριτοποίηση του συστήματος συνεχούς χρόνου (6.1). Ωστόσο, ο χώρος αυτός δεν ενδείκνυται για πρακτικές εφαρμογές μιας και κάθε πρόβλημα MPC που κατασκευάζεται επί αυτού έγκειται στην λύση ενός προβλήματος βελτιστοποίησης ως προς ακολουθίες $v(0), \dots, v(N-1)$ με $v(k) \in \mathcal{L}$ με σκοπό τον προσδιορισμό μιας βέλτιστης τέτοιας ακολουθίας $v^*(0), \dots, v^*(N-1)$ απ' όπου προκύπτει ο νόμος ελέγχου $\mu(x) = v(0) \in \mathcal{L}$. Ένα τέτοιο πρόβλημα είναι απειροδιάστατο

και μάλιστα πάνω σε έναν ‘μεγάλο’ χώρο συναρτήσεων – ο \mathcal{L} δεν είναι καν διαχωρίσιμος. Η μη διαχωρισιμότητα του \mathcal{L} σημαίνει ότι δε θα μπορούσαμε καν να εκφράσουμε τις λύσεις σαν άπειρο άθροισμα κάποιων συναρτήσεων βάσης.

Για το λόγο αυτό επιλέγουμε ‘μικρότερους’ χώρους – υποσύνολα του \mathcal{L} όπου το πρόβλημα βελτιστοποίησης που προκύπτει είναι πεπερασμένης διάστασης. Τέτοιοι χώροι είναι για παράδειγμα ο χώρος των σχεδόν-παντού σταθερών συναρτήσεων

$$\mathcal{L}_0 = \left\{ f : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^m \mid \begin{array}{l} f(\tau) = c, \text{ σχεδόν για κάθε} \\ \tau \in [0, T], \text{ για κάποιο } c \in \mathbb{R}^m \end{array} \right\} \quad (6.11)$$

ή οι χώροι των σχεδόν-παντού πολυωνυμικών συναρτήσεων. Η πιο συχνά εφαρμοζόμενη μεθοδολογία – κυρίως λόγω της ευκολίας στην υλοποίηση στην πράξη – χρησιμοποιεί το χώρο \mathcal{L}_0 [162, 163]. Ένας συχνά χρησιμοποιούμενος φορμαλισμός που εμφανίζεται στη μελέτη συστημάτων με δειγματοληψία δίδεται στον ακόλουθο ορισμό:

Ορισμός 40. *Στοιχείο διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης είναι ένα δυναμικό σύστημα το οποίο λαμβάνει στην είσοδό του μια ακολουθία τιμών $\{u_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ στις διακριτές χρονικές στιγμές $\{t_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ και επιστρέφει στην έξοδο ένα συνεχές σήμα $u(t)$ που ικανοποιεί τη σχέση:*

$$u(t_k) = u_k, \text{ σχεδόν για κάθε } t \in [t_k, t_{k+1}] \quad (6.12)$$

Φανερά ένα τέτοιο σήμα εξόδου ανήκει στο χώρο \mathcal{L}_0 των σχεδόν-παντού τμηματικά σταθερών συναρτήσεων.

6.1.3 Γνωστικό Υπόβαθρο

Ο Έλεγχος προβλεπτικού μοντέλου (MPC, Model Predictive Control) είναι μια κλάση μεθοδολογιών αυτόματης ρύθμισης για συστήματα διακριτού χρόνου που έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε πληθώρα εφαρμογών της βιομηχανίας [83, 82]. Η κλάση αυτή ελεγκτών είναι αρκετά δημοφιλής κυρίως για την ικανότητά τους να μεταχειρίζονται εγγενώς τους περιορισμούς που επιβάλλονται στα διάνυσμα κατάστασης και εισόδου του συστήματος αλλά και για τις ιδιότητες εύρωστης ευστάθειας που παρέχουν στο σύστημα κλειστού βρόγχου στο οποίο συμμετέχουν. Ωστόσο, οι ελεγκτές προβλεπτικού μοντέλου που σχεδιάζονται για συστήματα διακριτού χρόνου δεν παρέχουν καμμία εγγύηση ότι οι περιορισμοί που επιβάλλονται στο διάνυσμα κατάστασης του συστήματος ικανοποιούνται και στον συνεχή χρόνο [161, σελ. 49]. Στα συστήματα με δειγματοληψία οι περιορισμοί επιβάλλονται μόνο στις διακριτές χρονικές στιγμές, έτσι δεν υπάρχει κανένας έλεγχος της κατάστασης του συστήματος τη χρονική περίοδο που μεσολαβεί μεταξύ των διακριτών χρονικών στιγμών.

Συχνά αφήνεται να εννοηθεί ότι η περίοδος δειγματοληψίας είναι αρκετά μικρή ώστε οι περιορισμοί να μην παραβιάζονται και ότι η συνάρτηση τιμής (value function) του συστήματος με δειγματοληψία προσεγγίζει ασυμπτωτικά αυτήν του συστήματος συνεχούς χρόνου καθώς η περίοδος δειγματοληψίας τείνει στο 0. Το αποτέλεσμα αυτό είναι θεμελιώδες στη θεωρία συστημάτων με δειγματοληψία και έχει αποδειχθεί από τους Yuz, Goodwin και τους συνεργάτες τους [164]. Αν και το αποτέλεσμα αυτό έχει θεωρητικό ενδιαφέρον, η πρακτική του σημασία είναι μικρή καθώς η περίοδος δειγματοληψίας ποτέ δεν μπορεί να είναι αυθαίρετα μικρή. Έτσι καθίσταται αναγκαίος ο σχεδιασμός ελεγκτών προβλεπτικού μοντέλου που είναι σε θέση να εγγυηθούν την ικανοποίηση των επιβεβλημένων περιορισμών στο συνεχές. Ταυτόχρονα απαιτούμε το πρόβλημα βελτιστοποίησης που διαμορφώνεται να είναι υπολογιστικά επιλύσιμο. Στοχεύουμε στη διαμόρφωση κατά το δυνατόν προβλημάτων χαμηλής πολυπλοκότητας που μπορούν να επιλυθούν εύκολα σε πραγματικό χρόνο (όπως για παράδειγμα τα προβλήματα τετραγωνικής βελτιστοποίησης με αφηρημένους περιορισμούς).

Οι Magni και Scattolini [165, Θεώρημα 3], [166] πρότειναν τη διαμόρφωση ενός προβλήματος MPC χρησιμοποιώντας σύνολα ελλειψοειδών περιορισμών για την ικανοποίηση των περιορισμών στο συνεχές. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή οδηγεί σε αρκετά συντηρητικές λύσεις – με μικρό χωρίο εφικτών λύσεων – ενώ εισάγει περιττή πολυπλοκότητα η οποία ανακλάται σε υψηλούς υπολογιστικούς χρόνους που απαιτούνται για τον υπολογισμό της ρυθμιστικής δράσης. Οι Berardi *et al.* [167] χρησιμοποιούν μια διαφορετική προσέγγιση χρησιμοποιώντας το συναρτησιακό Minkowski για τον υπολογισμό ελέγχιμα αναλλοίωτων συνόλων εντός των οποίων ικανοποιούνται οι περιορισμοί στο συνεχές (Safe Control Invariant Sets) για συστήματα με δειγματοληψία παρουσία στοιχείου διατήρησης τιμή μηδενικής τάξης.

Η σταθεροποίηση συστημάτων με δειγματοληψία γεννά πολλά ενδιαφέροντα ερωτήματα και αποτελεί σήμερα αντικείμενο ενδελεχούς έρευνας. Οι Καραφύλλης και Κράβαρης [168, 169] επισημαίνουν ότι οι ιδιότητες ευστάθειας ενός ελεγκτή συνεχούς χρόνου δεν κληρονομούνται από το αντίστοιχο σύστημα με δειγματοληψία που προκύπτει από την εισαγωγή ενός στοιχείου διατήρησης τιμής. Είναι ωστόσο εφικτό να διατυπωθούν συνθήκες κάτω από τις οποίες το σύστημα με δειγματοληψία είναι ευσταθές και άρα να σχεδιάσουμε ευσταθείς βρόγχους ανατροφοδότησης [168, 170].

Οι Grüne και οι συνεργάτες του [171] αρχίζοντας από παρόμοια βάση επαναπροσδιόρισαν το πρόβλημα προβλεπτικού ελέγχου για μη γραμμικά δυναμικά συστήματα – χωρίς περιορισμούς στο διάνυσμα κατάστασης – χρησιμοποιώντας ένα σταθεροποιητικό νόμο ελέγχου για το αντίστοιχο συνεχές σύστημα. Οι Castillo και συνεργάτες [172] και οι Καραφύλλης και Krtic [173] ακολούθησαν την ίδια προσέγγιση μελετώντας το σύστημα με δειγματοληψία υπό το πρίσμα του συστήματος συνεχούς χρόνου που το γεννά. Πρέπει ωστόσο να τονίσουμε στο σημείο αυτό ότι η εξαγωγή ενός νόμου ε-

λέγχου για ένα δυναμικό σύστημα συνεχούς χρόνου είναι κάθε άλλο παρά τετριμμένη υπόθεση – ακόμα και για γραμμικά συστήματα – όταν επιβάλλονται περιορισμοί στα διανύσματα κατάστασης και εισόδου.

Η πολυτοπική υπερπροσέγγιση των τροχιών συστημάτων συνεχούς χρόνου είναι μια τεχνική που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση ευστάθειας δικτυωμένων συστημάτων (NCS, Networked Control Systems) [174, 175, 176] και έχει επίσης χρησιμοποιηθεί [177] για το σχεδιασμό στοχαστικού MPC για συστήματα NCS με τυχαία υστέρηση. Στο κεφάλαιο αυτό χρησιμοποιούμε την πολυτοπική προσέγγιση που βασίζεται στη διάσπαση Jordan για να αναδιαμορφώσουμε το πρόβλημα MPC με σκοπό την εγγύηση της ικανοποίησης των περιορισμών που τίθενται στο διάνυσμα κατάστασης στο συνεχή χρόνο. Διατυπώνουμε κατάλληλους περιορισμούς οι οποίοι αν ικανοποιούνται στο διακριτό χρόνο, τότε η κατάσταση του συστήματος ικανοποιεί τους επιθυμητούς περιορισμούς στο συνεχή χρόνο. Το πρόβλημα βελτιστοποίησης που διαμορφώνεται είναι ένα πρόβλημα αυστηρά κυρτού τετραγωνικού προγραμματισμού (QP, Quadratic Programming) και άρα μπορεί είτε να διαμορφωθεί ως ένα πρόβλημα πολυπαραμετρικού προγραμματισμού [178] από το οποίο θα προκύψει ο νόμος ελέγχου σε ρητή μορφή είτε να επιλυθεί σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιώντας κάποια μέθοδο αριθμητικής επίλυσης όπως οι μέθοδοι εσωτερικού σημείου [179] ή μέθοδοι τύπου Newton [180].

6.2 Αντι-παράδειγμα: Μη ικανοποίηση των περιορισμών

Στην ενότητα αυτή θα δώσουμε ένα παράδειγμα σχεδιασμού ενός ελεγκτή προβλεπτικού μοντέλου ο οποίος ικανοποιεί τους περιορισμούς στο διακριτό χρόνο αλλά όχι στο συνεχές. Θεωρήστε το ακόλουθο επίπεδο γραμμικό χρονικά-αναλλοίωτο σύστημα στο συνεχή χρόνο το οποίο επιχειρούμε να ελέγξουμε με έναν ελεγκτή διακριτού χρόνου παρουσία ενός στοιχείου διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης με περίοδο δειγματοληψίας h :

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} -0.7 & 0.1 \\ 2 & -0.1 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 2 \\ 1 \end{bmatrix} u \quad (6.13\alpha')$$

$$u(t) = u_k, t \in [kh, (k+1)h); k \in \mathbb{N} \quad (6.13\beta')$$

Το σύστημα αυτό υπόκειται στους ακόλουθους περιορισμούς

$$x \in \mathcal{X} \triangleq \mathbb{R}_{[-2,2]}^2 \quad (6.14\alpha')$$

$$u \in \mathcal{U} \triangleq \mathbb{R}_{[-1,1]} \quad (6.14\beta')$$

Χρησιμοποιώντας περίοδο δειγματοληψίας $h = 0.5$ υπολογίζουμε την ακόλουθη ακριβή διακριτοποίηση του συστήματος:

$$x_{k+1} = \begin{bmatrix} 0.7243 & 0.0414 \\ 0.8287 & 0.9729 \end{bmatrix} x_k + \begin{bmatrix} 0.8617 \\ 0.9321 \end{bmatrix} u_k \quad (6.15)$$

Για το συγκεκριμένο σύστημα διακριτού χρόνου διαμορφώνουμε το ακόλουθο πρόβλημα τύπου MPC:

$$\mathbb{P}_N : V_N^*(x) = \min_{\pi = \{u_k\}_{k=0}^{N-1}} V_N(x, \pi) \quad (6.16\alpha')$$

όπου

$$V_N(x, \pi) = x'_N P_f x_N + \sum_{k=0}^{N-1} x'_k Q x_k + R u_k^2 \quad (6.16\beta')$$

υποκειμένο στην εξίσωση (6.15) και στους περιορισμούς:

$$x_k \in \mathcal{X}, k \in \mathbb{N}_{[0, N]} \quad (6.16\gamma')$$

$$u_k \in \mathcal{U}, k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]} \quad (6.16\delta')$$

$$x_N \in \mathcal{X}_f \quad (6.16\epsilon')$$

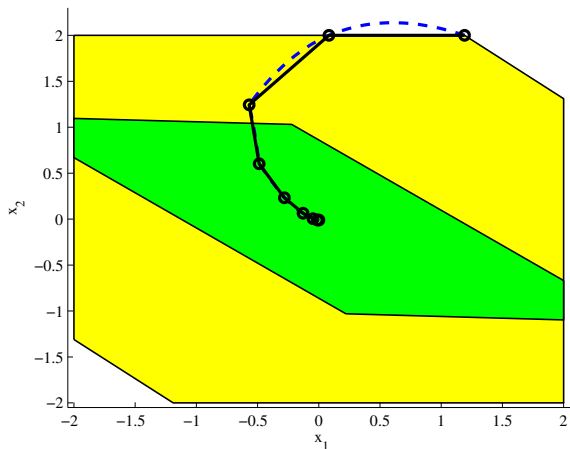
Σε αυτό το παράδειγμα χρησιμοποιούμε οριζόντια πρόβλεψη $N = 8$ και τους πίνακες-βάρη $Q = I_2$ και $R = 2$. Χρησιμοποιούμε το ακόλουθο τερματικό κόστος ώστε να εξασφαλίσουμε την ευστάθεια του συστήματος κλειστού βρόγχου (για το διακριτό σύστημα).

$$P_f = \begin{bmatrix} 2.4885 & 2.4258 \\ 2.4258 & 23.5070 \end{bmatrix} \quad (6.17)$$

και το σύνολο τερματικών περιορισμών $\mathcal{X}_f = \{x \in \mathbb{R}^2 | H_f x \leq K_f\}$, όπου:

$$H_f = \begin{bmatrix} 0.0369 & 1 \\ -0.0369 & -1 \\ 1 & 0 \\ -1 & 0 \\ -0.608 & -0.794 \\ 0.608 & 0.794 \end{bmatrix} \quad \text{και} \quad K_f = \begin{bmatrix} 1.02 \\ 1.02 \\ 2 \\ 2 \\ 0.684 \\ 0.684 \end{bmatrix}$$

Στο σημείο αυτό εισάγουμε το συμβολισμό \mathcal{X}_N για το σύνολο όλων των καταστάσεων από τις οποίες η τροχιά του συστήματος διακριτού χρόνου μπορεί να μεταβεί



Σχήμα 6.1: Παραβίαση των περιορισμών στο διάνυσμα κατάστασης στο συνεχή χρόνο για το σύστημα με δειγματοληψία (6.13α', 6.13β') το οποίο ελέγχεται από έναν MPC παρουσία στοιχείου διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης. Η συνεχής γραμμή αντιπροσωπεύει την τροχιά του συστήματος διακριτού χρόνου. Η διακεκομμένη γραμμή αναπαριστά την απόκριση του συστήματος συνεχούς χρόνου. Τα σύνολα \mathcal{X}_N και \mathcal{X}_f επίσης παρουσιάζονται με κίτρινο και πράσινο χρώμα αντίστοιχα.

εντός του συνόλου \mathcal{X}_f σε N το πολύ βήματα. Το σύνολο \mathcal{X}_N είναι επί της ουσίας το πεδίο ορισμού της συνάρτησης τιμής $V_N^*(x)$. Ο τοπικός νόμος ελέγχου ο οποίος χρησιμοποιείται εντός του \mathcal{X}_f επιλέχθηκε να είναι ο $\kappa_f(x) = -[0.888 \ 1.160]x$. Χρησιμοποιώντας τον $\kappa_f(\cdot)$ ως τερματικό νόμο ελέγχου και το σύνολο \mathcal{X}_f ως σύνολο τερματικών περιορισμών, το πρόβλημα MPC μπορούμε να δείξουμε ότι ικανοποιεί τις προϋποθέσεις A1-A4 στο [82], συνεπώς το σύστημα κλειστού-βρόγχου διακριτού-χρόνου με το συγκεκριμένο νόμο ελέγχου είναι εκθετικά ευσταθές και το σύνολο \mathcal{X}_N είναι θετικά αναλλοίωτο - δηλαδή οι περιορισμοί ικανοποιούνται σε κάθε διακριτή χρονική στιγμή. Ωστόσο αρκεί μια απλή προσομοίωση από το αρχικό σημείο $x_0 = [1.1903 \ 2]^T$ για να διαπιστώσουμε ότι οι περιορισμοί παραβιάζονται μεταξύ των χρονικών στιγμών δειγματοληψίας όπως παρατηρούμε στην εικόνα 6.1.

Το αντι-παράδειγμα αυτό αποτελεί κίνητρο για το σχεδιασμό ελεγκτών προβλεπτικού μοντέλου οι οποίοι θα διατηρούν την τροχιά του συστήματος συνεχούς χρόνου εντός του χωρίου των περιορισμών. Σε ότι ακολουθεί θεωρούμε ότι η περίοδος δειγ-

ματοληψίας δεν μπορεί να ελαττωθεί και ότι μεταξύ του ελεγκτή διακριτού χρόνου και του ελεγχόμενου συστήματος παρεμβάλλεται ένα στοιχείο διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης. Όπως θα δούμε και στη συνέχεια, το αποτέλεσμα αυτό επιτυγχάνεται με την προσθήκη επιπλέον αφφινικών περιορισμών στο αρχικό πρόβλημα.

6.3 Αναδιαμόρφωση του προβλήματος MPC

6.3.1 Διατύπωση του Προβλήματος

Θεωρούμε το ακόλουθο γραμμικό χρονικά-αναλλοίωτο σύστημα με δειγματοληψία:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t), \quad (6.18)$$

όπου υποθέτουμε ότι το διάνυσμα κατάστασης $x : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}^n$ στην εξίσωση (6.18) μετράται σε κάθε χρονική στιγμή δειγματοληψίας $t_k = kh$, $k \in \mathbb{N}$ με περίοδο $h \in \mathbb{R}_+$, και η είσοδος $u : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}^m$ εφαρμόζεται στο σύστημα μέσω ενός στοιχείου διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης, δηλαδή, $u \in \hat{C}_h(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^m)$, όπου $\hat{C}_h(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^m)$ είναι ο χώρος των τμηματικά-σταθερών, δεξιό-ημισυνεχών απεικονίσεων $u : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}^m$ με μόνα σημεία ασυνέχειας τα t_k , $k \in \mathbb{N}$:

$$\hat{C}_h(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^m) = \left\{ u(t) = \sum_{k \in \mathbb{N}} u_k \chi_{[t_k, t_{k+1})} \mid u_k \in \mathbb{R}^m \right\}.$$

όπου $\chi_{[t_k, t_{k+1})}$ η χαρακτηριστική συνάρτηση του συνόλου $[t_k, t_{k+1})$, δηλαδή $\chi_{[t_k, t_{k+1})}(\tau) = 1$ αν $\tau \in [t_k, t_{k+1})$ και $\chi_{[t_k, t_{k+1})}(\tau) = 0$ διαφορετικά. Ακόμα, για $0 \leq T_1 \leq T_2$, χρησιμοποιούμε το συμβολισμό $\hat{C}_h([T_1, T_2], \mathbb{R}^m)$ για το χώρο των τμηματικά-σταθερών, δεξιό-ημισυνεχών απεικονίσεων $u : [T_1, T_2] \rightarrow \mathbb{R}^m$.

Κάθε $u \in \hat{C}_h(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^m)$ χαρακτηρίζεται πλήρως από μια ακολουθία m -διάστατων διανυσμάτων $\mathbf{u} = \{u_k\}_{k \in \mathbb{N}}$. Ανάλογα, για κάθε $u \in \hat{C}_h([T_1, T_2], \mathbb{R}^m)$, συμβολίζουμε με $\mathbf{u}_{[k_1, k_2]} = \{u_k\}_{k \in \mathbb{N}_{[k_1, k_2]}}$ την αντίστοιχη ακολουθία. Σε ότι ακολουθεί υποθέτουμε ότι το ζεύγος (A, B) είναι ελέγξιμο.

Το σύστημα υπόκειται στους εξής περιορισμούς στην κατάσταση και την είσοδό του:

$$x(t) \in \mathcal{X} \text{ για κάθε } t \in \mathbb{R}_+, \quad (6.19\alpha')$$

$$u(t) \in \mathcal{U} \text{ για κάθε } t \in \mathbb{R}_+, \quad (6.19\beta')$$

όπου $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^n$ είναι ένα πολυεδρικό σύνολο και $\mathcal{U} \subset \mathbb{R}^m$ είναι ένα πολύτοπο – αμφότερα περιέχουν την αρχή των αξόνων στο εσωτερικό τους.

Θεωρήστε το ακόλουθο πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου:

$$\mathbb{P}_N(x_0) : \quad V_N^*(x_0) = \inf_{u \in \hat{\mathcal{C}}_h([0, T_f], \mathbb{R}^m)} \int_0^{T_f} \ell(x(t), u(t)) dt + V_f(x(T_f)) \quad (6.20\alpha')$$

υπό τους περιορισμούς:

$$x(0) = x_0 \quad (6.20\beta')$$

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t), \quad t \in [0, T_f] \quad (6.20\gamma')$$

$$x(t) \in \mathcal{X}, \quad t \in [0, T_f] \quad (6.20\delta')$$

$$u(t) \in \mathcal{U}, \quad t \in [0, T_f] \quad (6.20\epsilon')$$

$$x(T_f) \in \mathcal{X}_f \quad (6.20\zeta')$$

όπου ο τερματικός χρόνος δίδεται ως $T_f = Nh$ με $N \in \mathbb{N}$, το κόστος βαθμίδας είναι $\ell(x, u) = \frac{1}{2}(x'Qx + u'Ru)$ και $Q \in \mathbb{S}_+^n$, $R \in \mathbb{S}_{++}^m$, το τερματικό κόστος είναι $V_f(x) = \frac{1}{2}x'Px$, $P \in \mathbb{S}_+^n$ και το σύνολο τερματικών περιορισμών $\mathcal{X}_f \subseteq \mathbb{R}^n$ είναι πολυεδρικό.

Ας συμβολίσουμε με $x(t; t_0, x_0, u)$ τη λύση του συστήματος συνεχούς χρόνου (6.1) τη χρονική στιγμή $t \in \mathbb{R}_+$, δοσμένης της αρχικής συνθήκης $x(t_0) = x_0 \in \mathbb{R}^n$ και εφαρμόζοντας την είσοδο $u \in \hat{\mathcal{C}}_h(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^m)$. Ας χρησιμοποιήσουμε επίσης το συμβολισμό $x_k = x(t_k; t_0, x_0, u)$ για την κατάσταση του συστήματος κατά τη διακριτή χρονική στιγμή k . Τότε,

$$x(t; t_k, x_k, u) = e^{A(t-t_k)}x_k + \int_{t_k}^t e^{A(t-\tau)}Bd\tau u_k \quad (6.21)$$

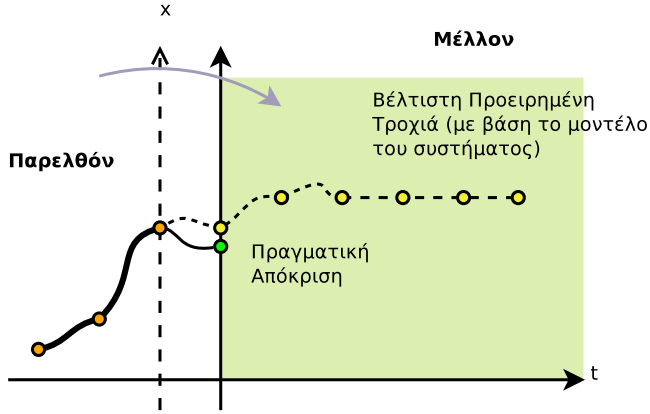
για κάθε $t \in [t_k, t_{k+1}]$, ή ισοδύναμα:

$$x(t; t_k, x_k, u) = \Delta(r)x_k + \Gamma(r)u_k \quad (6.22)$$

με $r \triangleq t - t_k \in [0, h]$, όπου $\Delta(r) = e^{Ar}$ και $\Gamma(r) = \int_0^r e^{As}Bds$. Λαμβάνοντας υπόψη την εξίσωση (6.22), οι περιορισμοί στο διάνυσμα κατάστασης (6.20δ') μπορούν να εκφραστούν ως

$$\Delta(r)x_k + \Gamma(r)u_k \in \mathcal{X}, \quad \forall r \in [0, h], \quad \forall k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]} \quad (6.23)$$

Παρατηρούμε δε ότι η εξίσωση (6.23) μπορεί να γραφεί στην ακόλουθη ισοδύναμη



Σχήμα 6.2: Σχηματοποίηση της βασικής αρχής του αλγόριθμου Προβλεπτικού μοντέλου για συστήματα με δειγματοληψία. Κάθε χρονική στιγμή επιλύεται ένα πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου ανοιχτού βρόγχου χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο του συστήματος. Η πρώτη τιμή της βέλτιστης ακολουθίας επιβάλλεται στο σύστημα και ο ορίζοντας μετακινείται προς τα εμπρός κατά μια θέση για να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Κάθε χρονική στιγμή πραγματοποιείται νέα μέτρηση της κατάστασης του συστήματος.

μορφή:

$$(x_k, u_k) \in (\Phi(r))^{-1}(\mathcal{X}), \quad \forall r \in [0, h], \forall k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]} \quad (6.24)$$

όπου $\Phi : [0, h] \rightarrow M_{n \times (n+m)}$ είναι μια συνεχής απεικόνιση που ορίζεται ως $\Phi(r) = [\Delta(r) \quad \Gamma(r)]$. Ισοδύναμα:

$$(x_k, u_k) \in \mathcal{Z}_h \triangleq \bigcap_{r \in [0, h]} (\Phi(r))^{-1}(\mathcal{X}). \quad (6.25)$$

Αφού για κάθε $r \in [0, h]$, το σύνολο $(\Phi(r))^{-1}(\mathcal{X})$ είναι πολυεδρικό (ως αντίστροφη εικόνα του πολυέδρου \mathcal{X} υπό μία γραμμική απεικόνιση), άρα το \mathcal{Z}_h είναι κλειστό και κυρτό (ως τομή μιας υπεραριθμίσιμης οικογένειας πολυεδρικών – και άρα κλειστών, κυρτών – συνόλων). Επιπλέον, το σύστημα διακριτού χρόνου που παρεμβάλει το συνεχές σύστημα στα σημεία δειγματοληψίας είναι της μορφής:

$$x_{k+1} = A_h x_k + B_h u_k, \quad (6.26)$$

όπου $A_h = \Delta(h)$, και $B_h = \Gamma(h)$.

Το πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου (6.20) μπορεί να διατυπωθεί ως εξής:

$$\mathbb{P}_N(x_0) : V_N^*(x_0) = \inf_{\mathbf{u}_{[0,N-1]} \in \mathcal{U}_N(x_0)} V_N(x_0, \mathbf{u}_{[0,N-1]}) \quad (6.27)$$

όπου $\mathbf{u}_{[0,N-1]} = [u'_0 \ u'_1 \ \dots \ u'_{N-1}]' \in \mathbb{R}^{mN}$ και

$$V_N(x_0, \mathbf{u}_{[0,N-1]}) = \sum_{k=0}^{N-1} [x'_k \ u'_k] \begin{bmatrix} Q_h & S_h \\ S'_h & R_h \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_k \\ u_k \end{bmatrix} + x'_N P x_N \quad (6.28\alpha)$$

$$\mathcal{U}_N(x_0) = \left\{ \mathbf{u}_{[0,N-1]} \left| \begin{array}{l} x_{k+1} = A_h x_k + B_h u_k, \\ k \in \mathbb{N}_{[0,N-1]} \\ (x_k, u_k) \in \mathcal{Z}_h, \ k \in \mathbb{N}_{[0,N-1]} \\ u_k \in \mathcal{U}, \ k \in \mathbb{N}_{[0,N-1]} \\ x_N \in \mathcal{X}_f \end{array} \right. \right\} \quad (6.28\beta')$$

ενώ οι πίνακες Q_h , R_h και S_h μπορούν να υπολογιστούν σε όρους h , Q , R , A και B ως εξής (Για περισσότερες λεπτομέρειες ο αναγνώστης παραπέμπεται στο [164, Εξιιώσεις 14-18]):

$$Q_h = \int_0^h e^{A\tau} Q e^{A\tau} d\tau \quad (6.29\alpha')$$

$$S_h = \int_0^h e^{A\tau} Q \eta(\tau) d\tau \quad (6.29\beta')$$

$$R_h = hR + \int_0^h \eta(\tau) Q \eta(\tau) d\tau \quad (6.29\gamma')$$

όπου

$$\eta(t) := \int_0^t e^{A(t-\tau)} B d\tau \quad (6.29\delta')$$

Δοσμένου ενός $x_0 \in \text{dom } \mathcal{U}_N$, το (6.27) είναι ένα κυρτό πρόβλημα βελτιστοποίησης. Πράγματι, απαλείφοντας την ακολουθία καταστάσεων (6.28β'), το (6.27) είναι το πρόβλημα ελαχιστοποίησης μιας αυστηρά κυρτής τετραγωνικής συνάρτησης πάνω από ένα μη-κενό, κλειστό, κυρτό σύνολο. Κατά συνέπεια, υπάρχει μοναδικό $\mathbf{u}_{[0,N-1]}^*(x_0)$ τέτοιο ώστε:

$$\mathbf{u}_{[0,N-1]}^*(x_0) = \underset{\mathbf{u}_{[0,N-1]} \in \mathcal{U}_N(x_0)}{\text{argmin}} V_N(x_0, \mathbf{u}_{[0,N-1]}). \quad (6.30)$$

Το πρόβλημα αυτό είναι κυρτό αλλά ημι-άπειρο αφού ο περιορισμός $(x_k, u_k) \in \mathcal{Z}_h$, $k \in \mathbb{N}_{[0,N-1]}$ στην (6.28β') αντιστοιχεί σε άπειρο αριθμό κυρτών περιορισμών. Γι

αυτό το λόγο στη συνέχεια θα διατυπώσουμε μια επαναληπτική διαδικασία με την οποία θα παράξουμε μια ακολουθία προβλημάτων βελτιστοποίησης κάθε ένα από τα οποία είναι αυστηρά κυρτό και περιλαμβάνει πεπερασμένο αριθμό πολυτοπικών περιορισμών. Η λύση καθενός από αυτά τα προβλήματα είναι τμηματικά αφηρητική και απολαμβάνει πλήθος επιθυμητών ιδιοτήτων – όπως για παράδειγμα η Lipschitz συνέχεια [181]. Όπως θα δούμε στη συνέχεια, η ιδιότητα Lipschitz καθιστά κάθε μια από αυτές τις λύσεις σταθεροποιητική όχι μόνο για το σύστημα διακριτού χρόνου αλλά και για το σύστημα με δειγματοληψία.

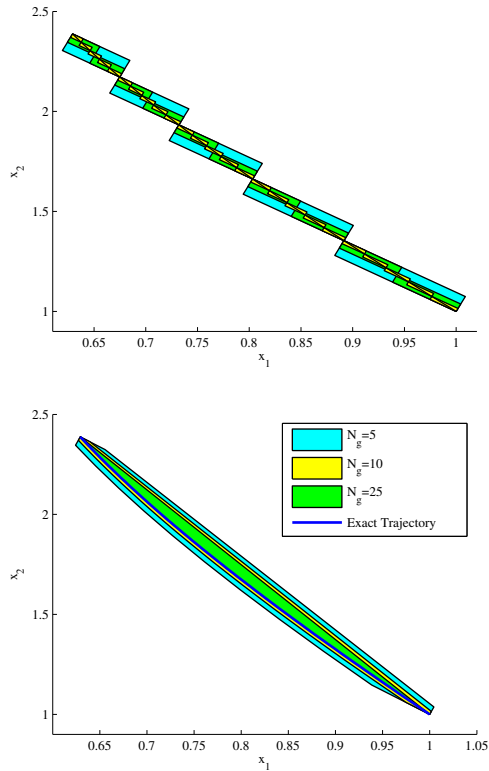
Επιπρόσθετα, όταν ο στόχος είναι η σταθεροποίηση της κατάστασης του συστήματος (6.1) στην αρχή των αξόνων με χρήση ελέγχου προβλεπτικού μοντέλου – δηλαδή λύνοντας το πρόβλημα (6.27) κάθε χρονική στιγμή t_k και εφαρμόζοντας στο σύστημα τη ρυθμιστική δράση $u(t) = u_0^*(x)$, $t \in [t_k, t_{k+1})$ – η διατύπωση συνθηκών που αφορούν το τερματικό σύνολο \mathcal{X}_f και τον πίνακα του τερματικού κόστους P χρησιμοποιώντας συνθήκες τύπου Lyapunov για την V_N^* δεν είναι τετριμμένη. Αυτή η δυσκολία πηγάζει από το γεγονός ότι το σύνολο περιορισμών \mathcal{Z}_h δεν είναι υπολογίσιμο.

Από μια εντελώς θεωρητική σκοπιά μπορούμε να πούμε ότι αν το σύνολο \mathcal{X}_f είναι θετικά αναλλοίωτο και ο πίνακας P επιλεγεί έτσι ώστε η συνάρτηση V_f να είναι η συνάρτηση τιμής του αντίστοιχου προβλήματος απείρου ορίζοντα διακριτού χρόνου χωρίς περιορισμούς, τότε ο νόμος ελέγχου $\rho(x) = \mathbf{u}_{0,[N-1]}^*(x)$ (η πρώτη τιμή της ακολουθίας $\mathbf{u}_{[N-1]}^*(x)$) οδηγεί σε έναν τοπικά ασυμπτωτικά ευσταθή βρόγχο ανατροφοδότησης [83]. Στη συνέχεια θα δείξουμε μεταξύ άλλων ότι η τροχιά του συστήματος κλειστού βρόγχου του συστήματος με δειγματοληψία στο οποίο επιβάλλεται η ρυθμιστική δράση $\rho(x)$ (μέσω ενός στοιχείου διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης) θα είναι επίσης ασυμπτωτικά ευσταθής.

6.3.2 Υπερπροσέγγιση των τροχιών

Αφού η Φ είναι συνεχής πάνω στο φραγμένο διάστημα $[0, h]$, η εικόνα $\Phi([0, h])$ είναι επίσης φραγμένη· συνεπώς μπορούμε να βρούμε ένα πολύτοπο \mathcal{P} ούτως ώστε $\Phi([0, h]) \subseteq \mathcal{P}$. Σε αυτή την ενότητα θα παρουσιάσουμε έναν τρόπο με τον οποίο μπορούμε να κατασκευάσουμε ακολουθία πολυτόπων $\{\mathcal{P}_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ η οποία συγκλίνει στο σύνολο $\Phi([0, h])$.

Ορισμός 41 (Στενή Πολυτοπική Υπερπροσέγγιση). Έστω $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ μια συνάρτηση. Ένα πολύτοπο C καλείται πολυτοπική υπερπροσέγγιση της f πάνω στο φραγμένο διάστημα $[0, h]$ αν $f([0, h]) \subseteq C$. Έστω $\mathcal{A} = \{C_j\}_{j \in \mathbb{N}}$ μια ακολουθία πολυτοπικών συνόλων του \mathbb{R}^n . Η \mathcal{A} λέμε ότι είναι μια στενή πολυτοπική υπερπροσέγγιση της f πάνω



Σχήμα 6.3: Πολυτοπική υπερπροσέγγιση της συνάρτησης $\Phi_1(t) = e^{At}$ χρησιμοποιώντας τη μέθοδο πλεγματοποίησης-φράγματος με διαφορετική πυκνότητα διαμέρισης ($v = 5, 10$ και 25).

στο $[0, h]$ αν για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει j_0 έτσι ώστε $f([0, h]) \subseteq C_j \subseteq \text{co } f([0, h]) + \mathcal{B}_\varepsilon$ για κάθε $j \geq j_0$.

Ο Heemels και οι συνεργάτες του [182] παρέχουν μια εις βάθος αναφορά σε διάφορες μεθόδους υπερπροσέγγισης συναρτήσεων της μορφής $\Delta(r) = e^{Ar}$ και $\Gamma(r) = \int_0^r e^{As} B ds$ για $r \in [t_1, t_2]$. Συγκεκριμένα η τεχνική της *Πραγματικής Διάσπασης Jordan*, που επίσης περιγράφεται στο [183], και η *Cayley-Hamilton* μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό πολυτοπικών υπερπροσεγγίσεων. Ο Donkers και

οι συνεργάτες του [184] εισήγαγαν τη μέθοδο πλεγματοποίησης-φράγματος *Gridding and Bounding* (GNB), η οποία παράγει στενές υπερπροσεγγίσεις φραγμένης νόρμας [182]. Η μέθοδος πλεγματοποίησης-φράγματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό αυθαίρετα στενών πολυτοπικών υπερπροσεγγίσεων. Αυτό επιτυγχάνεται διαμερίζοντας το διάστημα $[t_1, t_2]$ σε ισομηκή υποδιαστήματα και εφαρμόζοντας τη μέθοδο Πραγματικής Διάσπασης Jordan σε κάθε ένα από τα υποδιαστήματα.

Σύμφωνα με τη Διάσπαση Jordan, ο πίνακας A μπορεί να γραφεί ως $A = UJU^{-1}$, όπου U είναι ένας ομαλός πίνακας και J είναι ένας πίνακας Jordan. Συγκεκριμένα ο J είναι ένας block-διαγώνιος πίνακας της μορφής:

$$J = \text{diag} (J_1, J_2, \dots, J_p)$$

όπου p είναι ο αριθμός των διακριτών ιδιοτιμών του A (χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πολλαπλότητα κάθε ιδιοτιμής). Οι πίνακες J_i έχουν την παρακάτω μορφή για κάθε πραγματική ιδιοτιμή:

$$J_i^{(r)} = \begin{bmatrix} \lambda_i & 1 & & & \\ & \lambda_i & 1 & & \\ & & \ddots & & \\ & & & \lambda_i & 1 \\ & & & & \lambda_i \end{bmatrix} \quad (6.31)$$

Σε κάθε ζεύγος μιγαδικών ιδιοτιμών της μορφής $\lambda_i = \alpha_i \pm i\beta$ αντιστοιχεί ο πίνακας Jordan της μορφής:

$$J_i^{(c)} = \begin{bmatrix} D_i & I & & & \\ & D_i & I & & \\ & & \ddots & & \\ & & & D_i & I \\ & & & & D_i \end{bmatrix} \quad (6.32)$$

όπου οι D_i δίδονται από:

$$D_i = \begin{bmatrix} \alpha_i & -\beta_i \\ \beta_i & \alpha_i \end{bmatrix} \quad (6.33)$$

Μια πολύ χρήσιμη ιδιότητα την οποία εκμεταλλευόμαστε είναι ότι το εκθετικό του πίνακα A μπορεί να γραφεί στην ακόλουθη μορφή:

$$e^A = Ue^JU^{-1} \quad (6.34)$$

Οι αλγεβρικές πράξεις διευκολύνονται καθώς το εκθετικό ενός πίνακα Jordan J μπορεί να υπολογιστεί αναλυτικά (σε κλειστή μορφή). Εφαρμόζοντας την (6.34) στις $\Delta(r)$

και $\Gamma(r)$ προκύπτει ότι για $r \in [0, h]$:

$$\Delta(r) = \sum_{i=1}^p \delta_i(r) S_i \quad (6.35\alpha')$$

$$\Gamma(r) = \sum_{i=1}^p \gamma_i(r) S_i B \quad (6.35\beta')$$

όπου $S_i \in M_n(\{0, 1\})$. Ο τρόπος υπολογισμού των $\delta_i(r)$, $\gamma_i(r)$ και S_i εξηγείται και αναλύεται στο [182]. Αφού τα $\delta_i(r)$ και $\gamma_i(r)$ είναι γνωστά σε αναλυτική μορφή, μπορούμε να υπολογίσουμε τις ακρότατες τιμές τους $\underline{\delta}_i, \bar{\delta}_i$ και $\underline{\gamma}_i, \bar{\gamma}_i$ αντίστοιχα, στο συμπαγές διάστημα $[0, h]$. Με τον τρόπο αυτό έχουμε υπολογίσει τις εξής πολυτοπικές υπερπροσεγγίσεις:

$$\Delta([0, h]) \subseteq \mathcal{C}_\Delta = \left\{ \sum_{i=1}^p \mu_i S_i \mid \mu_i \in [\underline{\delta}_i, \bar{\delta}_i] \right\} \quad (6.36\alpha')$$

$$\Gamma([0, h]) \subseteq \mathcal{C}_\Gamma = \left\{ \sum_{i=1}^p \mu_i S_i \mid \mu_i \in [\underline{\gamma}_i, \bar{\gamma}_i] \right\} \quad (6.36\beta')$$

Τότε, το σύνολο $\Delta([0, h]) \times \Gamma([0, h])$ είναι μια πολυτοπική υπερπροσεγγίση του $\Phi([0, h])$.

Η μέθοδος πλεγματοποίησης-φράγματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παραχθεί μια στενή πολυτοπική υπερπροσεγγίση του $\Phi([0, h])$. Για το λόγο αυτό το διάστημα $[0, h]$ διαμερίζεται σε ν διαδοχικά υποδιαστήματα ίσου μήκους. Συγκεκριμένα είναι $T_j = [jh/\nu, (j+1)h/\nu]$ με $j \in \mathbb{N}_{[0, \nu-1]}$ και η διάσπαση Jordan εφαρμόζεται ξεχωριστά σε κάθε ένα από τα υποδιαστήματα οπότε και προκύπτουν τα $\mathcal{P}_j \supseteq \Phi(T_j)$. Τελικά, ορίζουμε το σύνολο $\mathcal{P}_\nu = \text{co}\{\mathcal{P}_j\}_{j \in \mathbb{N}_{[0, \nu-1]}}$ το οποίο είναι φανερά μια πολυτοπική υπερπροσεγγίση του $\Phi([0, h])$.

Πρόταση 21. Η ακολουθία συνόλων \mathcal{P}_ν είναι φθίνουσα (δηλαδή για κάθε $\nu \in \mathbb{N}$, $\mathcal{P}_{\nu+1} \subseteq \mathcal{P}_\nu$) και συγκλίνει – με την έννοια Painlevé-Kuratowski – στο σύνολο $\text{co}\Phi([0, h])$ καθώς $\nu \rightarrow \infty$.

Απόδειξη. Η απόδειξη είναι άμεσο αποτέλεσμα του ορισμού της στενής υπερπροσεγγίσης και της σύγκλισης κατά Painlevé-Kuratowski όπως περιγράφεται στο [47]. Έχει αποδειχθεί ότι η ακολουθία $\{\mathcal{P}_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι μια αύξουσα στενή υπερπροσεγγίση από τους Heemels *et al.* [182] και Donkers *et al.* [175, Εξίσωση 30]. \square

Σημείωση 1: Για να γίνει αυτό το σημείο καλύτερα αντιληπτό, ας πάρουμε μια ακολουθία θετικών αριθμών $h_\nu \rightarrow 0$ καθώς $\nu \rightarrow \infty$. Θα δείξουμε ότι $\mathcal{P}^{[0, h_\nu]} \xrightarrow{\mathcal{R}} \{\Phi(0)\}$

όπου $\mathcal{P}^{[0, h_\nu]}$ είναι η υπερπροσέγγιση του $\text{co } \Phi([0, h_\nu])$ που υπολογίζεται ως $\mathcal{P}^{[0, h_\nu]} = \mathcal{C}_\Delta^{[0, h_\nu]} \times \mathcal{C}_\Gamma^{[0, h_\nu]}$. Αρκεί ισοδύναμα να δείξουμε ότι:

$$\limsup_{\nu \rightarrow \infty} \mathcal{P}^{[0, h_\nu]} = \{\Phi(0)\} \quad (6.37)$$

Για τις συναρτήσεις $\delta_i^{[0, h_\nu]} : [0, h_\nu] \rightarrow \mathbb{R}$ και $\gamma_i^{[0, h_\nu]} : [0, h_\nu] \rightarrow \mathbb{R}$ (ο εκθέτης $[0, h_\nu]$ υποδηλώνει ότι οι συγκεκριμένες συναρτήσεις αναφέρονται στην πάνω στο $[0, h_\nu]$) οι οποίες υπολογίζονται όπως παραπάνω – βλ. εξισώσεις (6.35) – οι τιμές $\underline{\delta}_i^{[0, h_\nu]}$, $\overline{\delta}_i^{[0, h_\nu]}$ και $\underline{\gamma}_i^{[0, h_\nu]}$, $\overline{\gamma}_i^{[0, h_\nu]}$ αντιστοιχούν στις ακρότατες τιμές τους και όχι σε κάποια αυθαίρετα άνω και κάτω φράγματα. Ακόμα, οι συναρτήσεις αυτές είναι συνεχείς στο $[0, h_\nu]$ καθώς έχουν τη γενική μορφή $t^\alpha e^{\beta t} \cos(\psi t) + c$ ή $t^\alpha e^{\beta t} \sin(\psi t)$. Έτσι καθώς $\nu \rightarrow \infty$ ισχύει:

$$\left[\underline{\delta}_i^{[0, h_\nu]}, \overline{\delta}_i^{[0, h_\nu]} \right] \rightarrow \delta_i^{[0, h_\nu]}(0) \quad (6.38)$$

$$\left[\underline{\gamma}_i^{[0, h_\nu]}, \overline{\gamma}_i^{[0, h_\nu]} \right] \rightarrow \gamma_i^{[0, h_\nu]}(0) \quad (6.39)$$

Φανερά λοιπόν καθώς $\nu \rightarrow \infty$

$$\mathcal{C}_\Delta^{[0, h_\nu]} \rightarrow \Delta(0) \quad (6.40)$$

$$\mathcal{C}_\Gamma^{[0, h_\nu]} \rightarrow \Gamma(0) \quad (6.41)$$

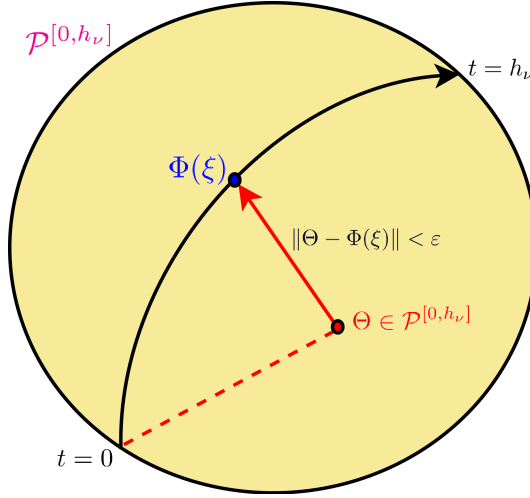
όπου $\mathcal{C}_\Delta^{[0, h_\nu]}$ και $\mathcal{C}_\Gamma^{[0, h_\nu]}$ είναι τα σύνολα που υπολογίζονται μέσω των εξισώσεων (6.36) πάνω στο $[0, h_\nu]$ το οποίο αποδεικνύει το ζητούμενο.

Σημείωση 2: Θα περιγράψουμε την σύγκλιση της Σημείωσης 1 χρησιμοποιώντας νόρμες. Η νόρμα στο χώρο $M_{n \times (n+m)}$ θεωρείται ότι είναι η επαγόμενη νόρμα-2 που ορίζεται ως:

$$\|E\|_2 = \max_{x \in \mathbb{R}^{n+m}, \|x\|=1} \|Ex\|_2$$

Χρησιμοποιώντας τη νόρμα αυτή, μπορούμε να ερμηνεύσουμε τη σύγκλιση που περιγράφει η εξίσωση (6.37). Έτσι λοιπόν η (6.37) είναι ισοδύναμη με την πρόταση ότι για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει $N_0(\varepsilon) \in \mathbb{N}$ έτσι ώστε για κάθε $\nu \geq N_0$, ισχύει $\|\Theta - \Phi(0)\| < \frac{\varepsilon}{2}$ για κάθε $\Theta \in \mathcal{P}^{[0, h_\nu]}$. Επιλέγουμε κάποιο $\varepsilon > 0$ και έστω $N_0 = N_0(\varepsilon)$. Για οποιοδήποτε $\xi \in [0, h_\nu]$ με $\nu \geq N_0$ έχουμε:

$$\|\Phi(0) - \Phi(\xi)\| \leq M_\Phi \cdot |\xi| \leq M_\Phi \cdot h_\nu,$$



Σχήμα 6.4: Γεωμετρική περιγραφή της σύγκλισης των $\mathcal{P}^{[0, h_\nu]}$

λόγω του ότι ο τελεστής Φ είναι συνεχής και άρα φραγμένος. Σαν αποτέλεσμα για αυθαίρετο $\xi \in [0, h_\nu]$ και για κάθε $\Theta \in \mathcal{P}^{[0, h_\nu]}$ είναι:

$$\|\Theta - \Phi(\xi)\| \leq \frac{\epsilon}{2} + M_\Phi h_\nu$$

Επιλέγοντας N_1 ως τον ελάχιστο δείκτη ώστε $h_{N_1} \leq \frac{\epsilon}{2M_\Phi}$, για $\nu \geq \max\{N_0, N_1\}$ έχουμε

$$\|\Theta - \Phi(\xi)\| < \epsilon$$

για κάθε $\Theta \in \mathcal{P}^{[0, h_\nu]}$. Θέτοντας αυτό το αποτέλεσμα διαφορετικά, αν $h_\nu \downarrow 0$ τότε για κάθε $\epsilon > 0$, υπάρχει $N_0 = N_0(\epsilon) \in \mathbb{N}$ έτσι ώστε για κάθε $\nu \geq N_0$ και για όλα τα $\Theta \in \mathcal{P}^{[0, h_\nu]}$ και $\xi \in [0, h_\nu]$ να ισχύει $\Theta = \Phi(\xi) + E$ με $\|E\| < \epsilon$.

Να σημειώσουμε ακόμα ότι το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να διατυπωθεί και για τα σύνολα $\mathcal{P}^{[\alpha, \alpha+h_\nu]}$.

Σημείωση 3: Η σύγκλιση που περιγράφεται στην Πρόταση 21 μπορεί να γραφεί και με τον ακόλουθο τρόπο:

$$\text{co } \Phi([0, h]) \subseteq \mathcal{P}_\nu \subseteq \text{co } \Phi([0, h]) + \mathcal{B}_{\epsilon_\nu}(M_{n \times (n+m)}) \quad (6.42)$$

για κάποια ακολουθία θετικών αριθμών $\{\varepsilon_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ με $\varepsilon_\nu \downarrow 0$ και όπου $\mathcal{B}_{\varepsilon_\nu}(M_{n \times (n+m)})$ είναι η μπάλα του $M_{n \times (n+m)}$ ακτίνας ε_ν . Η σύγκλιση αυτή αποδεικνύεται χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στις σημειώσεις 1 και 2 παραπάνω.

6.3.3 Ικανές Συνθήκες για την Ικανοποίηση των Περιορισμών

Το ακόλουθο λήμμα παρέχει ικανές συνθήκες για την ικανοποίηση των περιορισμών στο διάλυμα κατάστασης του συστήματος συνεχούς χρόνου:

Λήμμα 1 (Ικανές Συνθήκες). Έστω \mathcal{S} μια πολυτοπική υπερπροσέγγιση του $\Phi([0, h])$. Ορίζουμε το ακόλουθο σύνολο:

$$\mathcal{Z} \triangleq \mathcal{S}^{-1}(\mathcal{X}) \quad (6.43)$$

Τότε, ισχύει ότι:

$$\begin{bmatrix} x_k \\ u_k \end{bmatrix} \in \mathcal{Z} \Rightarrow x(t; kh, x_k, u_k) \in \mathcal{X}$$

για κάθε $t \in [kh, (k+1)h)$.

Απόδειξη. Το πολύτοπο \mathcal{S} γράφεται ως εξής:

$$\mathcal{S} = \left\{ \sum_{i \in \mathbb{I}} \alpha_i S_i \mid \alpha \in \mathfrak{A}(\mathbb{I}) \right\} \quad (6.44)$$

όπου $\mathbb{I} = \{1, 2, \dots, q\}$ είναι μια απαρίθμηση των κορυφών του \mathcal{S} . Συγκεκριμένα $\{S_i; i \in \mathbb{I}\}$, και το $\mathfrak{A}(\mathbb{I})$ ορίζεται ως η συλλογή $\mathfrak{A}(\mathbb{I}) \triangleq \{\alpha \in \mathbb{R}_+^s \mid \sum_{i \in \mathbb{I}} \alpha_i = 1\}$.

Επιλέγουμε x_k και u_k τέτοια ώστε $\xi_k = \begin{bmatrix} x_k \\ u_k \end{bmatrix} \in \mathcal{Z}$. Τότε για όλα τα $i \in \mathbb{I}$ έχουμε ότι $S_i \xi_k \in \mathcal{X}$. Αφού το \mathcal{X} είναι κυρτό, περιλαμβάνει όλους τους κυρτούς συνδυασμούς των στοιχείων του. Συνεπώς:

$$\left(\sum_{i \in \mathbb{I}} \alpha_i S_i \right) \xi_k \in \mathcal{X} \text{ για κάθε } \alpha \in \mathfrak{A}(\mathbb{I}) \quad (6.45)$$

Αφού $\Phi([0, h]) \subset \mathcal{S}$ για κάθε $r \in [0, h]$ υπάρχει συνάρτηση $\alpha : [0, h] \ni r \mapsto \alpha(r) \in [0, 1]$, τέτοια ώστε $\Phi(r) = \sum_{i \in \mathbb{I}} \alpha_i(r) S_i$. Τότε, με βάση την (6.22) και την (6.45) συμπεραίνουμε ότι $x(t; kh, x_k, u_k) \in \mathcal{X}$ για όλα τα $t \in [kh, (k+1)h]$ το οποίο ολοκληρώνει την απόδειξη. \square

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι για κάθε πολυτοπική υπερπροσέγγιση \mathcal{P} του $\Phi([0, h])$, έχουμε $\mathcal{Z} \subseteq \mathcal{Z}_h$. Πράγματι, αν $\xi \in \mathcal{Z}$ τότε σύμφωνα με το Λήμμα 1, $\Phi(r)\xi \in \mathcal{X}$ για κάθε $r \in [0, h]$. συνεπώς $\xi \in \mathcal{Z}_h$.

Το ακόλουθο λήμμα εξηγεί το πως μια στενή πολυτοπική υπερπροσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παράξει μια ακολουθιακή προσέγγιση του συνόλου περιορισμών \mathcal{Z}_h το οποίο αποτελείται από άπειρο αριθμό αφρινικών περιορισμών.

Λήμμα 2 (Σύγκλιση στο \mathcal{Z}_h). Έστω $\{\mathcal{P}_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ μια πολυτοπική υπερπροσέγγιση του $\Phi([0, h])$. Ορίζουμε την ακόλουθη ακολουθία συνόλων:

$$\mathcal{Z}_\nu \triangleq \mathcal{P}_\nu^{-1}(\mathcal{X}), \nu \in \mathbb{N} \quad (6.46)$$

Τότε, η $\{\mathcal{Z}_\nu\}_\nu$ είναι συγκλίνουσα και το όριο της είναι $\lim_{\nu \rightarrow \infty} \mathcal{Z}_\nu = \mathcal{Z}_h$.

Απόδειξη. Για κάθε $\nu \in \mathbb{N}$ έχουμε $\mathcal{Z}_\nu \subset \mathcal{Z}_h$. Επιπλέον η ακολουθία $\{\mathcal{P}_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι φθίνουσα. Συνεπώς η ακολουθία $\{\mathcal{Z}_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι αύξουσα και άρα είναι συγκλίνουσα σε κάποιο μοναδικό σύνολο το οποίο συμβολίζουμε με \mathcal{Z}_L . Το \mathcal{Z}_L είναι κλειστό και κυρτό ως το όριο μιας ακολουθίας κυρτών συνόλων [47, Πρόταση 4.15].

Συνάμα, παρατηρούμε ότι το $\mathcal{Z}_L \subseteq \mathcal{Z}_h$, άρα, αρκεί να δείξουμε το αντίστροφο. Λόγω της Πρότασης 21, γνωρίζουμε ότι $\mathcal{P}_\nu \rightarrow \mathcal{P} \triangleq \text{co } \Phi([0, h])$.

Ισχυρισμός 1. $\mathcal{Z}_L = \mathcal{P}^{-1}(\mathcal{X})$ όπου $\mathcal{P}^{-1}(\mathcal{X}) = \{\xi | P\xi \in \mathcal{X}, \forall P \in \mathcal{P}\}$.

Απόδειξη. Έστω $\xi \in \mathcal{Z}_L$ – πρέπει να δείξουμε ότι $\xi \in \mathcal{P}^{-1}(\mathcal{X})$, δηλαδή ότι $P\xi \in \mathcal{X}$ για κάθε $P \in \mathcal{P}$. Αφού $\xi \in \mathcal{Z}_L$, μπορούμε να βρούμε ένα $\xi_\nu \in \mathcal{Z}_\nu$ τέτοιο ώστε $\xi_\nu \rightarrow \xi$. Για κάθε $P \in \mathcal{P}$ μπορούμε να βρούμε $P_\nu \in \mathcal{P}_\nu$ με $P_\nu \rightarrow P$. Τότε, $P_\nu \xi_\nu \in \mathcal{X}$ και

$$\text{dist}(P\xi, \mathcal{X}) = \inf_{y \in \mathcal{X}} \|y - P\xi\| \leq \|P_\nu \xi_\nu - P\xi\| \quad (6.47)$$

και ο όρος $\|P_\nu \xi_\nu - P\xi\|$ στην τελευταία εξίσωση τείνει στο 0 καθώς $\nu \rightarrow \infty$, οπότε $P\xi \in \mathcal{X}$.

Το αντίστροφο είναι άμεσο μιας και $\mathcal{P}_\nu \supseteq \mathcal{P}$, άρα το γεγονός ότι $P \in \mathcal{P}$ σημαίνει πως $P \in \mathcal{P}_\nu$. \square

Σύμφωνα με τον ισχυρισμό, $\zeta \in \mathcal{Z}_L$ αν και μόνο αν $\mathcal{P}\zeta \subseteq \mathcal{X}$. Έχουμε ήδη δείξει ότι $\mathcal{Z}_L \subseteq \mathcal{Z}_h$, άρα αρκεί να δείξουμε ότι $\xi \in \mathcal{Z}_L$ όταν $\xi \in \mathcal{Z}_h$ – δηλαδή ότι $\mathcal{Z}_h \subseteq \mathcal{Z}_L$. Έστω $\xi \in \mathcal{Z}_h$, ή ισοδύναμα $\Phi(r)\xi \in \mathcal{X}$ για κάθε $r \in [0, h]$. Κατά συνέπεια $\Phi([0, h])\xi \subseteq \mathcal{X}$. Αλλά αφού το σύνολο \mathcal{X} είναι κυρτό, ισχύει επίσης ότι $\text{co } \Phi([0, h])\xi \subseteq \mathcal{X}$, ή ισοδύναμα $\mathcal{P}\xi \subseteq \mathcal{X}$ από το οποίο προκύπτει ότι $\xi \in \mathcal{Z}_L$. Η απόδειξη έχει ολοκληρωθεί. \square

6.3.4 MPC με εγγύηση ικανοποίησης των περιορισμών

Το Λήμμα 1 παρέχει ικανές συνθήκες για την ικανοποίηση των περιορισμών του συστήματος στο συνεχή χρόνο. Στην ενότητα αυτή θα δούμε αναλυτικά πως το Λήμμα 1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό ενός ελεγκτή προβλεπτικού μοντέλου και ποιες οι ιδιότητες του συστήματος κλειστού βρόγχου.

Κάθε σύνολο \mathcal{Z} όπως στην εξίσωση (6.43) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαμορφωθούν περιορισμοί στα διανύσματα κατάστασης και εισόδου του διακριτοποιημένου συστήματος ώστε να διασφαλισθεί ότι οι περιορισμοί στο συνεχή χρόνο δεν θα παραβιαστούν μεταξύ των χρονικών στιγμών δειγματοληψίας. Επιπλέον, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μια ακολουθία συνόλων $\{\mathcal{Z}_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ όπως στο Λήμμα 2 για να κατασκευάσουμε μια ακολουθία προβλημάτων βελτιστοποίησης των οποίων οι συναρτήσεις τιμής αλλά και οι λύσεις συγκλίνουν – επιγραφικά και γραφικά αντίστοιχα – στη συνάρτηση τιμής και τη λύση του αρχικού προβλήματος. Η επιγραφική και η γραφική σύγκλιση αντίστοιχα παρέχουν την απαραίτητη θεωρητική πλαισίωση για τη μελέτη συγκλίσεων που αφορούν προβλήματα βελτιστοποίησης [47].

Το νέο αναδιαμορφωμένο πρόβλημα όπως αυτό προκύπτει από το Λήμμα 1, είναι:

$$\mathbb{P}_N^\nu(x_0) : V_{N,\nu}^*(x_0) = \min_{\mathbf{u}_{[0,N-1]} \in \mathcal{U}_N^\nu(x_0)} V_N(x_0, \mathbf{u}_{[0,N-1]}) \quad (6.48)$$

όπου

$$\mathcal{U}_N^\nu(x_0) = \left\{ \mathbf{u}_{[0,N-1]} \left| \begin{array}{l} x_{k+1} = A_h x_k + B_h u_k, \\ k \in \mathbb{N}_{[0,N-1]} \\ (x_k, u_k) \in \mathcal{Z}_\nu, k \in \mathbb{N}_{[0,N-1]} \\ u_k \in \mathcal{U}, k \in \mathbb{N}_{[0,N-1]} \\ x_N \in \mathcal{X}_f^\nu \end{array} \right. \right\} \quad (6.49)$$

Παρεμπιπτόντως, για κάθε $x_0 \in \text{dom} \mathcal{U}_N^\nu = \mathcal{X}_N^\nu$, έχουμε ότι $\mathcal{U}_N^\nu(x_0) \subseteq \mathcal{U}_N(x_0)$, άρα $V_{N,\nu}^*(x_0) \geq V_N^*(x_0)$. Αν επιπλέον η ακολουθία των \mathcal{X}_f^ν υποτεθεί ότι είναι αύξουσα, τότε η ακολουθία \mathcal{U}_N^ν είναι αύξουσα ως προς ν , δηλαδή $\mathcal{U}_N^\nu(x_0) \subseteq \mathcal{U}_N^{\nu+1}(x_0)$ για κάθε $x_0 \in \text{dom} \mathcal{U}_N^\nu$. Έστω $\mathbf{u}_{\nu,[0,N-1]}^*(x_0)$ η βέλτιστη ακολουθία τιμών εισόδου που προκύπτει από τη λύση του προβλήματος βελτιστοποίησης $\mathbb{P}_N^\nu(x_0)$. Τότε, η συνάρτηση ανατροφοδότησης του MPC προσδιορίζεται σύμφωνα με την εξίσωση $\rho_\nu(x_0) = u_{\nu,0}^*(x_0)$. Το τερματικό σύνολο \mathcal{X}_f^ν επιλέγεται ώστε να είναι ένα ελέγξιμο αναλλοίωτο σύνολο και ο πίνακας P που ποινικοποιεί την τερματική κατάσταση x_N επιλέγεται με τρόπο ώστε η $x'Px$ να είναι μια συνάρτηση ελέγχου Lyapunov (CLF, Control Lyapunov Function) εντός του \mathcal{X}_f^ν . Υπό αυτές τις προϋποθέσεις, το σύστημα διακριτού

χρόνου, κλειστού βρόγχου που δίδεται από την

$$x_{k+1} = A_h x_k + B_h \rho_\nu(x_k), \quad (6.50)$$

είναι ασυμπτωτικά ευσταθές με πεδίο έλξης το σύνολο \mathcal{X}_N^ν και ικανοποιεί τους περιορισμούς, δηλαδή για κάθε $k \in \mathbb{N}$, $x_k \in \mathcal{X}$ και $u_k = \rho_\nu(x_k) \in \mathcal{U}$.

Για κάποια ν είναι πιθανό το σύνολο \mathcal{Z}_ν να είναι κενό και άρα $\text{dom } \mathcal{U}_N^\nu = \emptyset$, ήτοι το πρόβλημα $\mathbb{P}_N^\nu(x_0)$ είναι ανέφικτο για όλα τα $x_0 \in \mathcal{X}$. Ωστόσο η επόμενη πρόταση εξασφαλίζει ότι για κατάλληλα μεγάλο και πεπερασμένο ν , το σύνολο \mathcal{Z}_ν είναι μη κενό δεδομένου ότι το \mathcal{Z}_h είναι μη κενό.

Πρόταση 22 (Τελική Εφικτότητα). *Αν το \mathcal{Z}_h είναι μη κενό, τότε, υπάρχει ένα $\nu_0 \in \mathbb{N}$ τέτοιο ώστε το \mathcal{Z}_ν να είναι μη κενό για κάθε $\nu \geq \nu_0$.*

Απόδειξη. Η ακολουθία $\{\mathcal{Z}_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ είναι αύξουσα ως προς ν και $\mathcal{Z}_\nu \rightarrow \mathcal{Z}_h$, οπότε $\mathcal{Z}_h = \text{cl } \bigcup_\nu \mathcal{Z}_\nu \neq \emptyset$. Συνεπώς $\bigcup_\nu \mathcal{Z}_\nu \neq \emptyset$ το οποίο ολοκληρώνει την απόδειξη. \square

Το αναδιαμορφωμένο πρόβλημα δεν οδηγεί απλά σε ένα σύστημα κλειστού βρόγχου το οποίο ικανοποιεί τους περιορισμούς αλλά επιπλέον καθιστά το σύστημα συνεχούς χρόνου ασυμπτωτικά ευσταθές όπως αποδεικνύεται στην ακόλουθη πρόταση. Τονίζεται και πάλι ότι η ευστάθεια του διακριτοποιημένου συστήματος δεν συνεπάγεται αυτόματα την ευστάθεια του συνεχούς.

Πρόταση 23. *Έστω $\nu_0 \in \mathbb{N}$ ένας δείκτης όπως στην Πρόταση 22. Για κάθε $\nu \geq \nu_0$ το αναδιαμορφωμένο πρόβλημα $\mathbb{P}_N^\nu(x_0)$, όπως διατυπώθηκε στην εξίσωση (6.48), παρέχει μια συνάρτηση ανατροφοδότησης $\rho_\nu(x)$ η οποία αν εφαρμοστεί στο αντίστοιχο σύστημα συνεχούς χρόνου μέσω ενός στοιχείου διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης εγγυάται την ικανοποίηση των περιορισμών στο συνεχή χρόνο και την ασυμπτωτική ευστάθεια του κλειστού βρόγχου.*

Απόδειξη. Η ικανοποίηση των περιορισμών είναι άμεση συνέπεια του Λήμματος 1. Θεωρούμε το σύστημα συνεχούς χρόνου (6.18) και το διακριτοποιημένο του ανάλογο (6.26) με περίοδο δειγματοληψίας $h > 0$. Συμβολίζουμε με $x(t; 0, x_0, \rho_\nu)$ την τροχιά του συστήματος συνεχούς χρόνου (6.18) παρουσία του νόμου ανάδρασης $u = \rho_\nu(x)$. Σύμφωνα με τους Grüne και Pannek [161, Θεώρημα 2.27], η αρχή των αξόνων θα είναι ένα ασυμπτωτικά ευσταθές σημείο για το σύστημα συνεχούς χρόνου αν και μόνο αν είναι ασυμπτωτικά ευσταθές για το διακριτοποιημένο σύστημα και η τροχιά του συστήματος συνεχούς χρόνου είναι ομοιόμορφα φραγμένη πάνω από το h , το οποίο σημαίνει ότι

υπάρχει μια συνάρτηση $\gamma \in \mathcal{K}$ και μια σταθερά $\eta > 0$ έτσι ώστε για κάθε $x_0 \in \text{dom } \mathcal{U}'_N$ με $\|x_0\| < \eta$, να ισχύει:

$$\|x(t; 0, x_0, \rho_\nu(x_0))\| \leq \gamma(\|x_0\|) \text{ για κάθε } t \in [0, h] \quad (6.51)$$

Πράγματι, ο νόμος ανάδρασης που προκύπτει από τη λύση του προβλήματος MPC είναι Lipschitz πάνω στο $\text{dom } \mathcal{U}'_N$ [181], άρα υπάρχει μια σταθερά $L_{\rho_\nu} \geq 0$ τέτοια ώστε $\|\rho_\nu(x)\| \leq L_{\rho_\nu} \|x\|$ για όλες τις εφικτές καταστάσεις x . Από την (6.18) έχουμε ότι για όλα τα $x_0 \in \mathcal{X}'_N$:

$$\begin{aligned} & \|x(t; 0, x_0, \rho_\nu(x_0))\| \\ &= \left\| e^{At} x_0 + \int_0^t e^{A(t-\theta)} B d\theta \rho_\nu(x_0) \right\| \\ &\leq \left(\|e^{At}\| + \left\| L_{\rho_\nu} \int_0^t e^{A(t-\theta)} B d\theta \right\| \right) \|x_0\| \\ &\triangleq \gamma(\|x_0\|, t) \leq \tilde{\gamma}(\|x_0\|) \end{aligned}$$

όπου $\tilde{\gamma}(\cdot) \triangleq \max_{t \in [0, h]} \gamma(\cdot, t)$. Εύκολα μπορεί κανείς να διαπιστώσει ότι $\tilde{\gamma} \in \mathcal{K}$ και αφού $\rho_\nu(\cdot)$ είναι ένας νόμος ανάδρασης ο οποίος σταθεροποιεί ασυμπτωτικά το διακριτοποιημένο σύστημα κλειστού βρόγχου στο οποίο συμμετέχει, τότε, το σύστημα κλειστού βρόγχου με το συγκεκριμένο νόμο ανάδρασης θα είναι επίσης ασυμπτωτικά ευσταθές. \square

6.3.5 Σύγκλιση στη βέλτιστη λύση

Σε αυτή την ενότητα μελετάμε την επίδραση της πυκνότητας της διαμέρισης που χρησιμοποιούμε στη μέθοδο πλεγματοποίησης-φράγματος στο πρόβλημα βελτιστοποίησης που προκύπτει. Συγκεκριμένα, δείχνουμε ότι καθώς το πλήθος των διαμερίσεων αυξάνει, η λύση τείνει ασυμπτωτικά στην λύση του αρχικού ημι-άπειρου προβλήματος βελτιστοποίησης.

Δείκτριες συναρτήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μετασχηματίσουμε ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης υπό περιορισμούς σε ένα πρόβλημα χωρίς περιορισμούς όπου η συνάρτηση κόστους έχει αντικατασταθεί από μια συνάρτηση επεκτεταμένων πραγματικών τιμών. Ο μετασχηματισμός αυτός όπως θα δούμε δεν εξυπηρετεί κάποιο υπολογιστικό σκοπό αλλά περισσότερο διευκολύνει θεωρητικού τύπου συλλογισμούς. Το ημι-άπειρο πρόβλημα βελτιστοποίησης (6.27) μπορεί να διατυπωθεί ως εξής:

$$V_N^*(x_0) = \min_{\mathbf{u}_{[0, N-1]} \in \mathbb{R}^{mN}} J_N(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) \quad (6.52)$$

όπου

$$J_N(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) \triangleq V_N(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) + \delta(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) \quad (6.53)$$

και με

$$\delta(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) \triangleq \sum_{k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]}} \delta_{Z_h}([\begin{smallmatrix} x_k \\ u_k \end{smallmatrix}]) + \delta_{\mathcal{X}_f}(x_N) \quad (6.54)$$

Ενώ το πρόβλημα με χρήση των πολυτοπικών υπερπροσεγγίσεων γράφεται ως:

$$V_{N, \nu}^*(x_0) = \min_{\mathbf{u}_{[0, N-1]} \in \mathbb{R}^{mN}} J_{N, \nu}(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}), \quad (6.55)$$

όπου η συνάρτηση κόστους είναι η

$$J_{N, \nu}(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) = V_N(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) + \delta_\nu(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}), \quad (6.56)$$

με

$$\delta_\nu(x_0, \mathbf{u}_{[0, N-1]}) \triangleq \sum_{k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]}} \delta_{Z_\nu}([\begin{smallmatrix} x_k \\ u_k \end{smallmatrix}]) + \delta_{\mathcal{X}_f^\nu}(x_N) \quad (6.57)$$

Πρόταση 24 (Σύγκλιση Συναρτήσεων Τιμής). Έστω $\nu_0 \in \mathbb{N}$ ένας δείκτης τέτοιος ώστε $\text{dom } \mathcal{U}_N^* \neq \emptyset$ για όλα τα $\nu \in \mathbb{N}_{[\nu_0, \infty)}$. Έστω $\mathbf{u}_{[0, N-1]}^*$ η βέλτιστη ακολουθία εισόδων που λύνει το πρόβλημα (6.52) και $\mathbf{u}_{\nu, [0, N-1]}^*$ η λύση του (6.55). Υποθέτουμε ότι το \mathcal{X}_f είναι ένα δοσμένο ελέγξιμο αναλλοίωτο τερματικό σύνολο για το σύστημα με δειγματοληψία και $\mathcal{X}_f^\nu = \mathcal{X}_f$ για κάθε $\nu \in \mathbb{N}_{[\nu_0, \infty)}$ και το \mathcal{X}_f περιέχει την αρχή των αξόνων στο εσωτερικό του. Τότε $V_{N, \nu}^* \xrightarrow{\epsilon} V_N^*$ καθώς $\nu \rightarrow \infty$.

Απόδειξη. Αφού $Z_\nu \rightarrow Z_h$ προκύπτει ότι $\delta_{Z_\nu} \xrightarrow{\epsilon} \delta_{Z_h}$, συνεπώς, $\delta_\nu \xrightarrow{\epsilon} \delta$. Η συνάρτηση V_N είναι συνεχής ως προς αμφοτέρα τα ορίσματά της, άρα $J_{N, \nu} \xrightarrow{\epsilon} J_N$ [47, Άσκηση 7.8a] και $J_{N, \nu}(x_0, \cdot) \xrightarrow{\epsilon} J_N(x_0, \cdot)$ για κάθε $x_0 \in \mathbb{R}^n$. Έστω $\epsilon > 0$ τέτοιο ώστε $\mathcal{B}_\epsilon \subset \mathcal{X}_f$. Αφού το σύνολο \mathcal{X}_f είναι ελέγξιμο θετικά αναλλοίωτο, για κάθε $x_0 \in \mathcal{B}_\epsilon$ υπάρχει $\bar{\mathbf{u}}_{[0, N-1]} \in \mathcal{U}_N(x_0)$, συνεπώς $J_N(x_0, \bar{\mathbf{u}}_{[0, N-1]}) < \infty$. Επιπρόσθετα, $V_N(0, \mathbf{u})$ μπορεί να γραφεί ως $V_N(0, \mathbf{u}) = \mathbf{u}' G \mathbf{u}$ όπου $G \in \mathbb{S}_{++}^n$, άρα $V_N(0, \mathbf{u}) \geq \alpha \|\mathbf{u}\|$ και $\alpha = \lambda_{\min}(G) > 0$. Ως αποτέλεσμα $J_N(0, \mathbf{u}) \geq V_N(0, \mathbf{u}) \geq \alpha \|\mathbf{u}\|$ το οποίο σημαίνει ότι $J_N^\infty(0, \mathbf{u}) > 0$ για κάθε $\mathbf{u} \neq 0$. Όλες οι προϋποθέσεις της Πρότασης 7.57 στο [47] ικανοποιούνται, οπότε $V_{N, \nu}^* \xrightarrow{\epsilon} V_N^*$ καθώς $\nu \rightarrow \infty$. \square

Επίσης, οι συναρτήσεις $J_{N, \nu}$ και J_N είναι κανονικές και κυρτές, άρα οι ελαχιστοποιητές τους είναι μονότιμοι.

Μολονότι οι συναρτήσεις τιμής όπως δείξαμε συγκλίνουν επιγραφικά στη συνάρτηση τιμής του αρχικού ημι-άπειρου προβλήματος, δεν μπορούμε να υποθέσουμε ότι

η ίδια ιδιότητα ικανοποιείται από τους αντίστοιχους ελαχιστοποιητές. Ωστόσο μπορούμε να δείξουμε ότι οι ελαχιστοποιητές συγκλίνουν στον ελαχιστοποιητή του αρχικού προβλήματος με μια πιο ασθενή έννοια - αυτή της κατά σημείο και της γραφικής σύγκλισης. Για το σκοπό αυτό είναι σχόπιμο να δώσουμε πρώτα τον ορισμό μιας ε -βέλτιστης περιοχής η οποία είναι το σύνολο:

$$(\varepsilon - \operatorname{argmin} J_{N,\nu})(x) = \{ \mathbf{u}_{[0,N-1]} | J_{N,\nu}(x, \mathbf{u}_{[0,N-1]}) \leq V_{N,\nu}^*(x) + \varepsilon \}. \quad (6.58)$$

Οι ε -βέλτιστες περιοχές ορίζουν μια τοπολογία στο \mathbb{R}^{Nm} η οποία ενδείκνυται για τη μελέτη της σύγκλισης των ελαχιστοποιητών.

Πρόταση 25 (Σύγκλιση των ελαχιστοποιητών). *Έστω x ένα εφικτό σημείο για το (6.27) και έστω $\nu_0 \in \mathbb{N}$ ένας δείκτης ώστε όλα τα $\mathbb{P}_N^\nu(x)$ με $\nu \geq \nu_0$ να είναι εφικτά. Τότε, υπό τις προϋποθέσεις της Πρότασης 24, $\mathbf{u}_{\nu,[0,N-1]}^* \rightarrow \mathbf{u}_{[0,N-1]}^*$ κατά σημείο και γραφικά.*

Απόδειξη. Για ένα ορισμένο x για το οποίο το $\mathbb{P}_N(x)$ είναι εφικτό, από την ιδιότητα επι-σύγκλισης των συναρτήσεων τιμής προκύπτει ότι $V_{N,\nu}^*(x) \rightarrow V_N^*(x)$. Συνεπώς, σύμφωνα με το [47, Θεώρημα 7.31, c] υπάρχει ακολουθία $\varepsilon_\nu \downarrow 0$ τέτοια ώστε $(\varepsilon_\nu - \operatorname{argmin} J_{N,\nu})(x) \rightarrow u_N^*(x)$. Αφού για κάθε ν , οι ελαχιστοποιητές $\mathbf{u}_{\nu,[0,N-1]}^*(x)$ και $\mathbf{u}_{[0,N-1]}^*(x)$ είναι μονότιμοι, προκύπτει ότι $\mathbf{u}_{\nu,[0,N-1]}^*(x) \rightarrow \mathbf{u}_{[0,N-1]}^*(x)$ (παρατηρήστε ότι $\mathbf{u}_{\nu,[0,N-1]}^*(x) \in (\varepsilon_\nu - \operatorname{argmin} J_{N,\nu})(x)$), δηλαδή η ακολουθία των ελαχιστοποιητών συγκλίνει κατά σημείο.

Για κάθε $x \in \mathbb{R}^n$ ισχύει ότι

$$\lim_{\nu} U_N^\nu(x) \subseteq U_N(x). \quad (6.59)$$

Έστω $\varepsilon > 0$ και $\Delta_\nu \mathbf{u}(x) = \mathbf{u}_{\nu,[0,N-1]}^*(x) - \mathbf{u}_{[0,N-1]}^*(x)$: τότε σύμφωνα με τη σχέση (6.59) για κάθε x , υπάρχει $\nu_0 \in \mathbb{N}$ τέτοιο ώστε για κάθε $\nu \geq \nu_0$:

$$\|\Delta_\nu \mathbf{u}(x)\| < \frac{\varepsilon}{3}. \quad (6.60)$$

Αφού η απεικόνιση $\mathbf{u}_{[0,N-1]}^*$ είναι συνεχής σε κάθε \bar{x} , τότε για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει ένα $\delta > 0$ τέτοιο ώστε

$$\|\Delta \mathbf{u}(\bar{x}; x)\| < \frac{\varepsilon}{3}, \quad (6.61)$$

όταν $\|x - \bar{x}\| < \delta$, όπου $\Delta \mathbf{u}(\bar{x}; x) = \mathbf{u}_{[0,N-1]}^*(x) - \mathbf{u}_{[0,N-1]}^*(\bar{x})$.

Με βάση τις (6.60) και (6.61), υπάρχει ένα $\nu_0 \in \mathbb{N}$ τέτοιο ώστε για κάθε $\nu \geq \nu_0$ να ισχύει

$$\begin{aligned} & \|\mathbf{u}_{\nu, [0, N-1]}^*(x) - \mathbf{u}_{\nu, [0, N-1]}^*(\bar{x})\| \\ &= \|\Delta_\nu \mathbf{u}(x) - \Delta_\nu \mathbf{u}(\bar{x}) + \Delta \mathbf{u}(\bar{x}; x)\| \\ &\leq \|\Delta_\nu \mathbf{u}(x)\| + \|\Delta_\nu \mathbf{u}(\bar{x})\| + \|\Delta \mathbf{u}(\bar{x}; x)\| \\ &< \varepsilon \end{aligned}$$

το οποίο συνιστά ότι η ακολουθία $\mathbf{u}_{\nu, [0, N-1]}^*$ είναι ισοσυνεχής. Στην περίπτωση αυτή, με βάση το [47, Θεώρημα 5.40], η κατά σημείο σύγκλιση συνεπάγεται την γραφική σύγκλιση. \square

Στο σημείο αυτό πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι το αρχικό ημι-άπειρο πρόβλημα $\mathbb{P}_N(x)$ παράγει έναν τοπικό νόμο ελέγχου (χρησιμοποιώντας την πρώτη τιμή της ακολουθίας $\mathbf{u}_{[0, N-1]}^*$) ο οποίος σταθεροποιεί τοπικά ασυμπτωτικά το σύστημα κλειστού βρόγχου με δειγματοληψία. Αυτό επιτυγχάνεται επιλέγοντας το τερματικό κόστος να είναι ίσο με τη συνάρτηση τιμής του αντίστοιχου προβλήματος άπειρου ορίζοντα και χωρίς περιορισμούς. Στην περίπτωση αυτή ο πίνακας P είναι η λύση της ακόλουθης αλγεβρικής εξίσωσης τύπου Ricatti και μπορεί να προσδιοριστεί μέσω μιας διαδικασίας δυναμικού προγραμματισμού [69]:

$$\begin{aligned} P &= A'_h P A_h + Q_h - \\ & (A'_h P B_h + S_h)(B'_h P B_h + R_h)^{-1}(B'_h P A_h + S'_h) \end{aligned} \quad (6.62)$$

και ο αντίστοιχος νόμος βέλτιστου ελέγχου άπειρου ορίζοντα χωρίς περιορισμούς $\kappa_\infty^{uc} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ δίνεται από τη σχέση

$$\kappa_\infty^{uc}(x) = K_\infty x \quad (6.63)$$

όπου

$$K_\infty = -(B' P_N B + R_h)^{-1}(B' P_N A + S'_h) \quad (6.64)$$

Ας ορίσουμε το \mathcal{X}_f να είναι ένα υποσταθμικό σύνολο της $V_f(x) = x' P x$, δηλαδή $\mathcal{X}_f = \{x | x' P x \leq \alpha\}$ όπου η σταθερά $\alpha > 0$ επιλέγεται ούτως ώστε $\mathcal{X}_f \subseteq \text{proj}_{\mathcal{X}} \mathcal{Z}_h$ - τότε $\mathcal{X}_f \subseteq \mathcal{X}$, $K_\infty \mathcal{X}_f \subseteq \mathcal{U}$ και αν $x_0 \in \mathcal{X}_f$, $[\frac{x_0}{K_\infty x_0}] \in \mathcal{Z}_h$, άρα $x(t; 0, x_0, \kappa_\infty^{uc}(x_0)) \in \mathcal{X}_f$ για κάθε $t \in [0, h]$. Τότε \mathcal{X}_f είναι ένα θετικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς το νόμο ελέγχου $\kappa_\infty^{uc}(\cdot)$. Αυτός ο νόμος ελέγχου μάλιστα σταθεροποιεί ασυμπτωτικά το σύστημα διακριτού χρόνου, κλειστού βρόγχου εντός του \mathcal{X}_f και, επιπλέον, συμπίπτει

με το νόμο ελέγχου $\rho(x)$ που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος MPC για $x \in \mathcal{X}_f$. Έτσι, εντός του \mathcal{X}_f ισχύει ότι $\|\rho(x)\| = \|\kappa^{uc}(x)\| \leq \hat{K}_\infty \|x\|$ για κάποιο $\hat{K}_\infty > 0$. Επιπρόσθετα, ο ρ είναι ομοιόμορφα φραγμένος εντός του \mathcal{U} και ως αποτέλεσμα $\|\rho(x)\| \leq \tilde{K}_\infty \|x\|$ για κάποιο $\tilde{K}_\infty > 0$ και για κάθε $x \in \mathcal{X}_N$. Είναι τότε άμεσο αποτέλεσμα – ακολουθώντας ακριβώς τα ίδια βήματα με αυτή στην απόδειξη της Πρότασης 23 – ότι ο ρ σταθεροποιεί ασυμπτωτικά το σύστημα συνεχούς χρόνου με δειγματοληψία εντός του \mathcal{X}_f .

6.4 Εφαρμογή

Στην ενότητα αυτή θα εφαρμόσουμε την προταθείσα μεθοδολογία στο σύστημα με δειγματοληψία που δόθηκε στην αρχή ως αντιπαράδειγμα μη-ικανοποίησης των περιορισμών. Χρησιμοποιούμε τη μέθοδο πλεγματοποίησης-φράγματος με αριθμό διαμερίσεων $\nu = 15$. Υπολογίσαμε το πολύτοπο \mathcal{Z}_ν το οποίο προκύπτει από το Λήμμα 2, ενώ υπολογίστηκε και η ελάχιστη αναπαράστασή του, που αποτελείται από 22 ανισότητες. Μια αρχική κατάσταση που βρίσκεται εντός του πολυτοπικού χωρίου εφικτότητας του αναδιαμορφωμένου προβλήματος θα ικανοποιεί τους επιβεβλημένους περιορισμούς και στο συνεχή χρόνο, δηλαδή:

$$x_0 \in \text{dom} \mathcal{U}_N^* \Rightarrow x(t; 0, x_0, \rho_\nu) \in \mathcal{X} \text{ για κάθε } t \in [0, h] \quad (6.65)$$

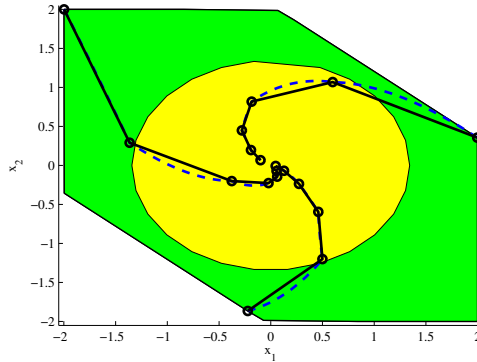
Οι Magni και Scattolini [165] πρότειναν μια εναλλακτική προσέγγιση στην οποία το σύνολο των αρχικών περιορισμών επαυξάνεται με κάποιες τετραγωνικές ανισότητες ώστε να επιτευχθεί η ικανοποίηση των περιορισμών. Στη συνέχεια θα αντιπαραβάλουμε τη λύση που προκύπτει από την προταθείσα μεθοδολογία με αυτή των Magni και Scattolini. Αρχικά, λύνουμε το ακόλουθο πρόβλημα τετραγωνικής βελτιστοποίησης με περιορισμούς όπως απαιτείται από τη διαδικασία που προτείνουν οι Magni και Scattolini.

$$M = \max_{x \in \mathcal{B}_g, u \in \mathcal{U}} \|Ax + Bu\| \quad (6.66)$$

όπου g είναι η ακτίνα της μεγαλύτερης μπάλας με τη $\|\cdot\|_2$ εντός του \mathcal{X} (στην περίπτωση μας $g = 2$). Από την εξίσωση (6.66) βρίσκουμε $M = 23.03$. Ακολουθώντας τα βήματα που περιγράφονται στο [165], επιλέγουμε $\delta = 0.0086$ έτσι ώστε $0 < \delta < \frac{g}{M}$ και $\frac{h}{\delta} = p \in \mathbb{N}$. Έστω $\bar{g} = g - \delta M = 1.806$. Οι επιπρόσθετοι τετραγωνικοί περιορισμοί που προκύπτουν είναι οι:

$$\|x(i\delta; 0, x_0, \rho_\nu(\cdot))\| \leq \bar{g} \text{ για } i = 0, 1, \dots, pN \quad (6.67)$$

Το χωρίο έλξης του αλγορίθμου που προτείνουμε είναι σημαντικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο χωρίο των Magni και Scattolini. Η σύγκριση εικονίζεται στο Σχήμα 6.5.



Σχήμα 6.5: Το εφικτό χωρίο $\text{dom } V_{N,c}^*$ για το αναδιαμορφωμένο πρόβλημα MPC και προσομοιώσεις από διαφορετικές αρχικές καταστάσεις. Οι συνεχείς γραμμές αναπαριστούν τις τροχιές του συστήματος διακριτού χρόνου ενώ οι διακεκομμένες τις αντίστοιχες τροχιές στο συνεχή χρόνο. Σύγκριση μεταξύ του πεδίου έλξης της προταθείσας μεθοδολογίας (πράσινη περιοχή) με αυτό των Magni και Scattolini [165] (κίτρινη περιοχή).

Το πρόβλημα βελτιστοποίησης των Magni και Scattolini διαμορφώνεται ως πρόβλημα κωνικού προγραμματισμού ενώ η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε παράγει τετραγωνικά προβλήματα. Η επίλυση του τετραγωνικού προβλήματος γίνεται ταχύτερα λόγω της μικρότερης υπολογιστικής πολυπλοκότητας που απαιτείται για την επίλυσή του. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας την αρχική κατάσταση $x_0 = [-1 \ -1]'$, ο αλγόριθμος των Magni και Scattolini απαιτεί $330ms$ (μέσος όρος 10 επαναλήψεων χρησιμοποιώντας το YALMIP [185] με τον επιλύτη SeDuMi [186]) σε σύγκριση με $3.9ms$ που απαιτούνται για τον προτεινόμενο αλγόριθμο χρησιμοποιώντας τον επιλύτη QPC [98].

6.5 Συμπεράσματα

Συστήματα με δειγματοληψία με στοιχείο διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης μπορούν να παραβιάζουν τους περιορισμούς στο διάνυσμα κατάστασης στο μεσοδιάστημα μεταξύ των χρονικών στιγμών δειγματοληψίας αν κατά το σχεδιασμό του ελεγκτή δεν έχει υπάρξει κατάλληλη μέριμνα. Στο κεφάλαιο αυτό αναπτύχθηκε ένα μεθοδολογικό πλαίσιο χρησιμοποιώντας πολυτοπικές υπερπροσεγγίσεις των τροχιών του συστήματος

συνεχούς χρόνου που οδήγησε στην αναδιαμόρφωση του προβλήματος MPC διατηρώντας πάντα τη δομή ενός αυστηρά κυρτού τετραγωνικού προβλήματος βελτιστοποίησης το οποίο μπορεί να επιλυθεί με διάφορους υπολογιστικούς τρόπους με μικρή πολυπλοκότητα. Ο αλγόριθμος που αναπτύχθηκε οδηγεί σε ελεγχτές MPC οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πραγματικό χρόνο για τη σταθεροποίηση συστημάτων με δειγματοληψία. Το αναδιαμορφωμένο πρόβλημα MPC απολαμβάνει όλες τις καλές ιδιότητες ενός αυστηρά κυρτού τετραγωνικού προβλήματος βελτιστοποίησης: είναι υπολογιστικά εφικτό και ο νόμος ανατροφοδότησης που προκύπτει από αυτό είναι Lipschitz. Ως αποτέλεσμα – όπως αποδείξαμε – οι τροχιές του συστήματος κλειστού βρόγχου είναι ομοιόμορφα φραγμένες και άρα το σύστημα κλειστού βρόγχου συνεχούς χρόνου είναι ασυμπτωτικά ευσταθές.

Το πεδίο έλξης του αλγορίθμου που προτάθηκε είναι σημαντικά μεγαλύτερο από αυτό που υπολογίζεται με βάση τον αλγόριθμο των Magni και Scattolini. Για την ακρίβεια, το πεδίο έλξης της προταθέντος αλγορίθμου μπορεί να προσεγγίσει οσοδήποτε κοντά το πεδίο έλξης της λύσης του αρχικού ημι-άπειρου προβλήματος επιλέγοντας κατάλληλα μεγάλο αριθμό διαμερίσεων στη μέθοδο πλεγματοποίησης-φράγματος, δηλαδή επιλέγοντας κατάλληλα στενή πολυτοπική υπερπροσέγγιση. Το πρόβλημα βελτιστοποίησης που προκύπτει από την προσέγγιση που προτείναμε μπορεί να επιλυθεί είτε αριθμητικά – χρησιμοποιώντας πολύ αποδοτικούς αλγορίθμους – είτε ρητά διαμορφώνοντάς το ως ένα πρόβλημα πολυπαραμετρικού προγραμματισμού.

Από το περιεχόμενο του παρόντος κεφαλαίου, προέκυψε εργασία που έχει αποσταλεί και βρίσκεται υπό κρίση στο επιστημονικό περιοδικό Transactions on Automatic Control της IEEE [187].

Κεφάλαιο 7

Κρουστική Χορήγηση Φαρμάκου

7.1 Εισαγωγή

7.1.1 Σχετικά

Κίνητρο

Σε διάφορα φυσικά συστήματα εξωτερικές διαταραχές εφαρμόζονται για πολύ μικρό χρονικό διάστημα προκαλώντας μεγάλες μεταβολές στην κατάσταση του συστήματος. Σε άλλες δε περιπτώσεις εγγενείς συνιστώσες του συστήματος προκαλούν αναπηδήσεις στις μεταβλητές κατάστασης. Συχνά, η είσοδος μπορεί να θεωρηθεί ότι εφαρμόζεται *στιγμιαία* ενώ η κατάσταση του συστήματος αποκρίνεται με ασυνεχή τρόπο πραγματοποιώντας ένα *στιγμιαίο άλμα*. Αυτή είναι η βάση για τη χρήση Κρουστικών Δυναμικών Συστημάτων τα οποία θα περιγράψουμε στη συνέχεια με περισσότερη μαθηματική αυστηρότητα. Το κίνητρό μας για τη μελέτη των συστημάτων αυτών προέρχεται από συστήματα μονήρους χορήγησης δόσης φαρμάκου με ενδοφλέβια ένεση (intravenous bolus administration) όπου η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνει απότομα μετά την ένεση του φαρμάκου αλλά ακόμα και με κατάποση αν θεωρήσουμε ότι το διακίο διαλύεται άμεσα στο στομάχι του ασθενούς.

Σκιαγράφηση της Γνωστικής Περιοχής

Προτού δώσουμε μια πιο μαθηματική περιγραφή των Κρουστικών Συστημάτων θεωρούμε σκόπιμο να σκιαγραφήσουμε το ερευνητικό ενδιαφέρον που έχει ελκύσει το αντικείμενο τα τελευταία χρόνια ώστε να έχει ο αναγνώστης μια εικόνα της ιστορίας των συστημάτων αυτών.

Τα Κρουστικά Δυναμικά Συστήματα αριθμούν τουλάχιστον 6 δεκαετίες μελέτης από διάφορες ερευνητικές ομάδες κυρίως από το πεδίο των εφαρμοσμένων μαθηματικών επιστημών. Η πρώτη προσπάθεια συστηματοποίησής τους είναι από τους Anatoly Samoilenko και Nikolay Perestyuk το 1987 [188, 189] από την Ακαδημία Επιστημών της Ουκρανίας με το βιβλίο-ορόσημο “Impulsive Differential Equations”. Οι ρίζες ωστόσο των κρουστικών συστημάτων φτάνουν αρκετά πίσω στο χρόνο μέχρι και το 1937 όταν ο φυσικός Nikolay Krylov και ο μαθηματικός Nikolay Bogolyubov χρησιμοποίησαν μεθόδους ανάλυσης μη γραμμικών συστημάτων για την μελέτη συστημάτων με ασυνέχειες [190].

Οι Drumi Bainov και Pavel Simeonov από το πανεπιστήμιο της Σόφιας έχουν επίσης μια ιδιαίτερη συνεισφορά στην ανάδειξη ιδιοτήτων ευστάθειας των Κρουστικών Δυναμικών Συστημάτων [191, 192, 193]. Το βιβλίο των Lakshmikantham, Bainov και Simeonov [194] είναι από τα πλέον περιεκτικά βιβλία που θεμελιώνουν τη Θεωρία Κρουστικών Διαφορικών Εξισώσεων.

Σημαντική παρουσία στο χώρο των Κρουστικών Διαφορικών Εξισώσεων έχουν οι Mouffak Benchohra από το πανεπιστήμιο Sidi Bel-Abbès της Αλγερίας και Σωτήρης Ντούγιας από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων οι οποίοι έχουν ασχοληθεί συστηματικά με το πρόβλημα της ύπαρξης λύσεων για τα συστήματα αυτά τα τελευταία χρόνια [195, 196, 197, 198, 199].

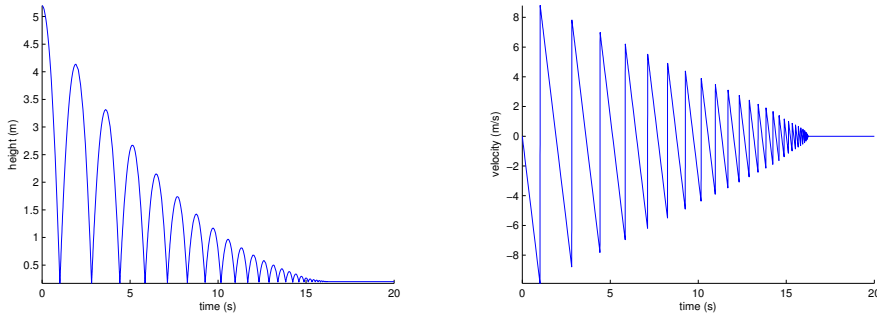
Εφαρμογές

Ένα πολύ απλό παράδειγμα κρουστικού δυναμικού συστήματος είναι η αναπηδούσα σφαίρα στο επίπεδο με ή χωρίς απώλεια ενέργειας κατά την κρούση. Το διάνυσμα κατάστασης του συστήματος είναι το $x(t) = [h(t) \ u(t)]'$ όπου $h(t)$ είναι η θέση του σφαιριδίου στον κατακόρυφο άξονα και $u(t)$ είναι η ταχύτητά του. 7.1. Η συνεχής δυναμική του συστήματος αυτού περιγράφεται από την απλή διαφορική εξίσωση:

$$\dot{u}(t) = -g \quad (7.1)$$

όπου g είναι η επιτάχυνση της βαρύτητας, ενώ ταυτόχρονα η ταχύτητα του σφαιριδίου υπόκειται σε στιγμιαίες μεταβολές με βάση τη σχέση:

$$h(t_*) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow t_*^+} u(t) = -(1 - \alpha) \lim_{t \rightarrow t_*^-} u(t) \quad (7.2)$$



Σχήμα 7.1: Τροχιές

όπου $\alpha \in [0, 1]$ είναι ένας συντελεστής που περιγράφει την απώλεια ενέργειας σε κάθε κρούση και λαμβάνει την τιμή 0 αν η κρούση είναι πλήρως ελαστική.

Η Θεωρία κρουστικών συστημάτων έχει αποτελέσει μεθοδολογικό εργαλείο για την ανάλυση και το σχεδιασμό ελεγκτών ανατροφοδότησης σε διάφορες πρακτικές εφαρμογές. Για παράδειγμα ο Carter προτείνει τη χρήση ενός γραμμικού κρουστικού μοντέλου για τον έλεγχο ενός διαστημοπλοίου [200]. Οι Yang και Chua [201] χρησιμοποίησαν Θεωρία Κρουστικών Διαφορικών Εξισώσεων για τη μελέτη των περιοδικών λύσεων σε συστήματα νανοηλεκτρονικής. Οι Shen *et al.* χρησιμοποιούν κρουστικές διαφορικές εξισώσεις για την περιγραφή της δυναμικής ενός ζυμωτήρα διαλλείποντος έργου [202]. Έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί ως εργαλεία μοντελοποίησης σε επιδημιολογικές μελέτες [203, 204]. Η χρήση τους ωστόσο είναι μάλλον περιορισμένη και οι βιβλιογραφικές αναφορές που σχετίζονται με πρακτικές εφαρμογές είναι λιγοστές λόγω συγκεκριμένων περιορισμών της υπάρχουσας θεωρίας.

Μεθοδολογικό Κενό

Παρότι τα κρουστικά δυναμικά συστήματα έχουν μελετηθεί σε βάθος – πιο συγκεκριμένα αποτελέσματα παραθέτουμε στη συνέχεια – η βασική έννοια στην οποία στηρίζεται ο σχεδιασμός ελεγκτών ανατροφοδότησης είναι τα σημεία ισορροπίας με την κλασική έννοια. Στην περίπτωση των γραμμικών συστημάτων για παράδειγμα, είναι το πιο πιθανό το μοναδικό σημείο ισορροπίας του συστήματος να είναι η αρχή των αξόνων [189, 205]. Εκ των πραγμάτων όλο το πλήθος διαθέσιμων αποτελεσμάτων δεν μπορεί να εφαρμοστεί για τον έλεγχο συστημάτων εκτός ισορροπίας. Ο έλεγχος της χορήγησης δόσης φαρμάκου εμπίπτει σε αυτή την ‘προβληματική’ κατηγορία κρουστικών

συστημάτων. Οι Kusuoka *et al.* [206] το 1981 περιέγραψαν το πρόβλημα χορήγησης φαρμάκου ως ένα πρόβλημα ελέγχου με χρήση γραμμικών κρουστικών συστημάτων χωρίς ωστόσο να λαμβάνουν υπόψη τη συνεχή δυναμική του συστήματος. Αντ' αυτού, θεώρησαν μια μέση διακριτή δυναμική αφήνοντας περιθώριο παραβίασης των περιορισμών στο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων αλλά και χωρίς να εξετάζουν οποιουδήποτε είδους ευστάθεια για το σύστημα κλειστού βρόχου.

Στόχος μας είναι η επέκταση της υπάρχουσας θεωρίας με την εισαγωγή ασθενέστερων εννοιών για τη μελέτη της ευστάθειας ως προς ένα σύνολο-στόχο σε αντίθεση με την κλασική θεωρία που χρησιμοποιεί σημεία ισορροπίας. Αυτή η απαραίτητη γενίκευση ανοίγει το δρόμο για τη διαμόρφωση και επίλυση προβλημάτων προβλεπτικού ελέγχου (Model Predictive Control) με κρουστικά συστήματα. Ταυτόχρονα, λαμβάνεται συστηματικά υπόψη η συνεχής δυναμική του συστήματος στο μεσοδιάστημα μεταξύ των κρουστικών στιγμών και παρέχεται εγγύηση ικανοποίησης των περιορισμών στο διάστημα κατάστασης κάθε χρονική στιγμή.

7.1.2 Αναπαραστάσεις Κρουστικών Συστημάτων

Τα κρουστικά δυναμικά συστήματα εμφανίζονται στη σχετική βιβλιογραφία με διάφορους τρόπους τους οποίους θα παρουσιάσουμε σε αυτή την ενότητα. Αρχικά ορίζουμε τον τελεστή Δ ως εξής:

$$\Delta x|_t = \lim_{\tau \downarrow t} x(\tau) - x(t) \quad (7.3)$$

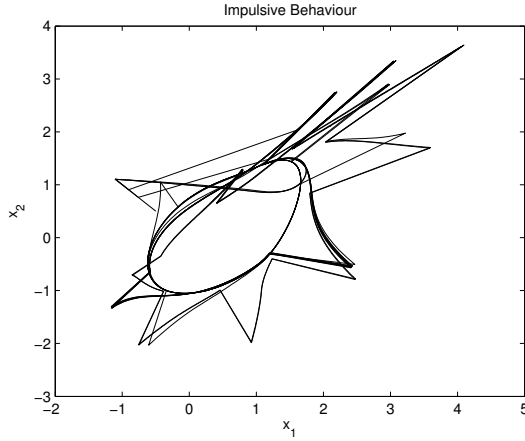
Η πιο απλή και συνάμα γενική προσέγγιση περιγράφει τα κρουστικά συστήματα ως μια τριάδα $(\Sigma, \mathcal{T}, \mathcal{A})$ που αποτελείται από:

1. Ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων:

$$\Sigma : \frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad x \in D, \quad t \in \mathbb{R}, \quad (7.4)$$

στον χώρο κατάστασης (ή χώρο φάσεων) $D \subseteq \mathbb{R}^n$.

2. ένα σύνολο \mathcal{T} στον εκτεταμένο χώρο φάσης $\mathbb{R} \times D \ni (t, x)$ το οποίο ονομάζεται *διακοπτικό σύνολο* (switching set) και
3. έναν τελεστή $\mathcal{A} : \mathcal{T} \rightarrow D$ τον οποίο καλούμε *τελεστή αναπηδήσεων* (jump operator),



Σχήμα 7.2: Τροχιά κρουστικού δυναμικού συστήματος [208].

τέτοια ώστε να ισχύει:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad (t, x) \notin \mathcal{T} \quad (7.5\alpha')$$

$$\Delta x|_{(t,x) \in \mathcal{T}} = \mathcal{A}(t, x) - x \quad (7.5\beta')$$

Ειδικότερα, η τροχιά του συστήματος $\{(t, x(t))\}$ κινείται στον χώρο $\mathbb{R} \times D$ ακολουθώντας τη διαφορική εξίσωση (7.4) καθόσον αυτή δεν τέμνει την πολλαπλότητα \mathcal{T} . Όταν την τμήσει, η τροχιά του συστήματος παρουσιάζει ένα άλμα – μια ασυνέχεια πρώτου είδους – με βάση τη σχέση (7.5β').

Στις περισσότερες περιπτώσεις η μορφή (7.5) είναι ιδιαίτερα γενική για να μπορέσουμε να εξάγουμε συγκεκριμένα αποτελέσματα. Ο Tao Yang [207] ταξινομεί τα κρουστικά συστήματα στις ακόλουθες τρεις κατηγορίες:

1. **Τύπου I.** Συστήματα που ελέγχονται μόνο με κρουστικό τρόπο:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad t \neq \tau_k(x) \quad (7.6\alpha')$$

$$\Delta x|_{t=\tau_k(x)} = u(k, y) \quad (7.6\beta')$$

$$y = g(t, x), \quad (7.6\gamma')$$

όπου $y \in \mathbb{R}^p$ είναι το διάνυσμα μεταβλητών εξόδου του συστήματος και $u : \mathbb{N} \times \mathbb{R}^p \rightarrow D$ είναι μια κρουστική ανάδραση που εφαρμόζεται στο σύστημα. Το σύστημα ελέγχεται με αμιγώς κρουστικό τρόπο. Όπως θα δούμε στη συνέχεια, τα συστήματα χορήγησης φαρμάκου εμπίπτουν συχνά στην κατηγορία αυτή.

2. **Τύπου II.** Συστήματα όπου συνυπάρχει κρουστικός και μη κρουστικός έλεγχος:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x, v), \quad t \neq \tau_k(x) \quad (7.7\alpha')$$

$$\Delta x|_{t=\tau_k(x)} = u(k, y) \quad (7.7\beta')$$

$$y = g(t, x, v) \quad (7.7\gamma')$$

$$v = \gamma(t, y), \quad (7.7\delta')$$

όπου $u : \mathbb{N} \times \mathbb{R}^p \rightarrow D$ και $v : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^p \rightarrow \mathbb{R}^l$ είναι η κρουστική και μη κρουστική είσοδος του συστήματος αντίστοιχα. Στην περίπτωση της χορήγησης φαρμάκου, συστήματα της κατηγορίας αυτής μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην περίπτωση που η χορήγηση γίνεται αμφοτέρως με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και με ασυνεχή τρόπο.

3. **Τύπου III.** Εγγενώς κρουστικά συστήματα με μη κρουστικό έλεγχο:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x, v), \quad t \neq \tau_k(x) \quad (7.8\alpha')$$

$$\Delta x|_{t=\tau_k(x)} = \zeta_k(x) \quad (7.8\beta')$$

$$y = g(t, x, v) \quad (7.8\gamma')$$

$$v = \gamma(t, y) \quad (7.8\delta')$$

Στα συστήματα αυτά οι ασυνέχειες ορίζονται από την ίδια τη δυναμική του συστήματος εσωτερικά και δεν επιβάλλονται ούτε ελέγχονται από κάποια μεταβλητή εισόδου. Στην κατηγορία αυτή υπάγεται για παράδειγμα το προαναφερθέν σύστημα αναπηδόντος σφαιριδίου.

Στην παρούσα διατριβή εστιάζουμε κυρίως σε συστήματα Τύπου I κατά Yang της ειδικής μορφής:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad t \neq \tau_k \quad (7.9\alpha')$$

$$\Delta x|_{t=\tau_k} = u(k, y) \quad (7.9\beta')$$

$$y = g(t, x) \quad (7.9\gamma')$$

Οι χρονικές στιγμές τ_k επιλέγονται με τρόπο ώστε $\tau_{k+1} > \tau_k$ και υπάρχει $\delta > 0$ τέτοιο ώστε $\tau_{k+1} - \tau_k > \delta$. Η συνθήκη αυτή διασφαλίζει ότι το σύνολο $\{\tau_k\}_{k \in \mathbb{N}}$ δεν έχει σημεία συσσώρευσης σε διαφορετική περίπτωση παρουσιάζεται η λεγόμενη συμπεριφορά *Zeno* όπου σε ένα πεπερασμένου μήκους χρονικό διάστημα περιέχονται άπειρες κρουστικές χρονικές στιγμές. Η διατύπωση συνθηκών κάτω από τις οποίες αποφεύγεται η συμπεριφορά *Zeno* εμφανίζεται σε πλήθος αποτελεσμάτων που έχουν να κάνουν με την ευστάθεια τέτοιων συστημάτων.

7.1.3 Συγγενείς Κλάσεις Συστημάτων

Τα κρουστικά συστήματα επιδέχονται διάφορες εναλλακτικές αναπαραστάσεις μιας και συμμετέχουν σε διάφορες πιο γενικές κλάσεις συστημάτων. Στην ενότητα αυτή θα παραθέσουμε τις πιο βασικές τέτοιες οικογένειες συστημάτων και θα εξηγήσουμε τα χαρακτηριστικά κάθε μιας.

Συστήματα οδηγούμενα από Μέτρο

Μια αρκετά δημοφιλής αναπαράσταση είναι αυτή των διαφορικών εξισώσεων με χρήση μέτρου:

$$dx(t) = f(t, x)dt + g(t, x)d\mu \quad (7.10\alpha')$$

$$x(t_0) = x_0 \quad (7.10\beta')$$

για $t \in \mathbb{R}$ και μ είναι συνήθως ένα προσημασμένο μέτρο Borel στα Borel υποσύνολα του \mathbb{R} με τιμές σε ένα κυρτό κλειστό κώνο – ή όπως περιγράφεται από τον Fraga [209] $\mu \in C(\mathbb{R}, K)^*$, δηλαδή το δυικό του χώρου των συνεχών συναρτήσεων από το \mathbb{R} σε ένα κυρτό κλειστό κώνο $K \subset \mathbb{R}^q$. Η θεώρηση αυτή όπως θα δούμε στη συνέχεια ενδείκνυται για την ανάλυση συστημάτων με συμπεριφορά *Zeno* (άπειρες κρουστικές στιγμές σε πεπερασμένο χρόνο) καθώς το μέτρο είναι ένα πολύ ισχυρό εργαλείο για την περιγραφή μη-λείων συναρτήσεων.

Η $x(t)$ λέμε ότι είναι λύση του προβλήματος αρχικών τιμών (7.10) αν ισχύει:

$$x(t) = x_0 + \int_0^t f(\tau, x(\tau))d\tau + \int_{[0,t]} g(\tau, x(\tau))d\mu(\tau) \quad (7.11)$$

Η $x(t)$ είναι άρα απολύτως συνεχής ως προς μ . Φανερά, οι τελεστές άλματος έχουν αντικατασταθεί από το μέτρο μ το οποίο αναλαμβάνει το ρόλο της κρουστικής συνιστώσας της εισόδου στο σύστημα. Τέτοιες αναπαραστάσεις συναντάμε σε διάφορες

εργασίες όπως για παράδειγμα [210, 211, 212, 213]. Η μελέτη των κρουστικών συστημάτων υπό το πρίσμα των διαφορικών εξισώσεων απαλλάσσει από σημαντικούς περιορισμούς καθώς η συμπεριφορά Ζενο αντιμετωπίζεται απολύτως φυσιολογικά στο πλαίσιο αυτό [212].

Ένα ακόμα πλεονέκτημα της συγκεκριμένης κλάσης συστημάτων φανερώνεται με χρήση του Θεωρήματος ανάλυσης του Lebesgue [214] με βάση το οποίο κάθε μέτρο μ μπορεί να γραφεί ως άθροισμα¹:

$$\mu = \mu_{ac} + \mu_{sc} + \mu_d \quad (7.12)$$

όπου μ_{ac} είναι το Lebesgue-απολύτως συνεχές κομμάτι² του μ , μ_{sc} είναι ένα Lebesgue-ιδιάζοντως συνεχές (singular continuous) μέτρο³ και μ_d είναι ένα διακριτό μέτρο. Οι αναπαραστάσεις συστημάτων με χρήση διαφορικών εξισώσεων και τελεστών άλματος μπορούν ουσιαστικά να γραφούν ως διαφορικές εξισώσεις οδηγούμενες από μέτρα Dirac – το μέτρο Dirac είναι το διακριτό μέτρο δ_t με τις ιδιότητες:

$$\delta_t(\mathbb{R} \setminus \{t\}) = 0 \quad (7.13)$$

$$\delta_t(\{t\}) = 1 \quad (7.14)$$

Για παράδειγμα ένα σύστημα Τύπου I κατά Yang όπως αυτό της εξίσωσης (7.9) γράφεται ως ακολούθως:

$$dx = f(t, x)dt + u(k, g(t, x))d\mu_d \quad (7.15)$$

με μ_d το διακριτό μέτρο:

$$\mu_d = \sum_{k \in \mathbb{N}} \delta_{\tau_k} \quad (7.16)$$

Από το σύστημα αυτό απουσιάζει η συνεισφορά κάποιου απολύτως συνεχούς ή ιδιάζοντως συνεχούς μέτρου. Αυτό είναι ένα ακόμα πλεονέκτημα που παρέχει η χρήση μέτρου καθώς μπορεί να περιγράψει πολύ πιο γενικά συστήματα.

¹ Ουσιαστικά το θεώρημα ανάλυσης γράφεται ως $\mu = \mu_{ac} + \mu_{sc}$ και μάλιστα με μοναδικό τρόπο [214, 39]. Το διακριτό κομμάτι μ_d στην περίπτωση αυτή περιέχεται στο ιδιάζοντως συνεχές. Ο διαχωρισμός του μ_d και η παρουσίασή του ως ξεχωριστού στοιχείου εξυπηρετεί καθαρά λόγους παρουσίασης.

² Έστω μ και μ' δυο σ -πεπερασμένα μέτρα πάνω στον μετρήσιμο χώρο (X, \mathcal{A}) . Το μ λέμε ότι είναι απολύτως συνεχές ως προς το μ' αν για κάθε $A \in \mathcal{A}$ με $\mu(A) = 0$ ισχύει επίσης $\mu'(A) = 0$. Αν το μ' είναι το μέτρο Lebesgue στην \mathcal{A} , τότε λέμε ότι το μ είναι Lebesgue-απολύτως συνεχές. Το Θεώρημα Radon-Nikodym περιγράφει τα απολύτως συνεχή μέτρα [39, Θεωρ. 10.12 και 10.15]: Αν το μ είναι μ' -απολύτως συνεχές, τότε υπάρχει μ' -μετρήσιμη συνάρτηση $\phi : X \rightarrow [0, \infty)$ τέτοια ώστε $\mu(A) = \int_A \phi d\mu'$ για κάθε $A \in \mathcal{A}$.

³ Έστω μ και μ' δυο μέτρα πάνω στον μετρήσιμο χώρο (X, \mathcal{A}) . Το μ λέμε ότι είναι μ' -ιδιάζοντως συνεχές αν υπάρχουν μη κενά σύνολα $A, B \subset X$, ξένα μεταξύ τους με $A \cup B = X$ τέτοια ώστε $\mu(K) = 0$ για κάθε $K \in \mathcal{A}$, $K \subseteq A$ και $\mu(L) = 0$ για κάθε $L \in \mathcal{A}$, $L \subseteq B$.

Γενικευμένες Διαφορικές Εξισώσεις

Οι Γενικευμένες Διαφορικές Εξισώσεις παρέχουν επίσης ένα μεθοδολογικό πλαίσιο για τη μελέτη των κρουστικών συστημάτων αν και η παρουσία τους στη σχετική βιβλιογραφία είναι ιδιαίτερα περιορισμένη [215]. Οι Γενικευμένες Διαφορικές Εξισώσεις βασίζονται στην έννοια των κατανομών κατά Schwartz ή Γενικευμένων Συναρτήσεων [216]. Οι κατανομές ορίζονται στον χώρο των test-συναρτήσεων:

Ορισμός 42 (Test-συναρτήσεις). Έστω $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ ένα μη κενό ανοιχτό σύνολο. Ο χώρος των test-συναρτήσεων πάνω στο Ω ορίζεται ως:

$$\mathcal{D}(\Omega) = \{ \phi \in C^\infty(\Omega; \mathbb{R}); \text{supp } \phi \text{ συμπαγές} \} \quad (7.17)$$

όπου $\text{supp } \phi$ είναι το υποστήριγμα της ϕ που ορίζεται ως:

$$\text{supp } \phi = \{ x \in \Omega; \phi(x) \neq 0 \} \quad (7.18)$$

Δηλαδή, μια συνάρτηση $\phi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ είναι test-συνάρτηση αν είναι λεία (άπειρες φορές παραγωγίσιμη) και το υποστήριγμά της είναι ένα συμπαγές υποσύνολο του Ω .

Στη συνέχεια είναι απαραίτητο να ορίσουμε μια τοπολογία τ στο $\mathcal{D}(\Omega)$ η οποία καθιστά τον χώρο $(\mathcal{D}(\Omega), \tau)$, τοπικά κυρτό τοπολογικό διανυσματικό χώρο με την ιδιότητα Heine-Borel⁴.

Ορίζουμε αρχικά τους χώρους $\mathcal{D}_K(\Omega)$ ως εξής:

Ορισμός 43 (Χώροι \mathcal{D}_K). Έστω $K \subseteq \mathbb{R}^n$ ένα μη κενό, συμπαγές σύνολο. Ορίζουμε το χώρο:

$$\mathcal{D}_K(\Omega) = \{ f \in C^\infty(\Omega; \mathbb{R}); \text{supp } f \subseteq K \} \quad (7.19)$$

Θεωρούμε μια εμφολευμένη ακολουθία συμπαγών συνόλων $\{K_\nu\}_{\nu \in \mathbb{N}}$ με $K_\nu \subseteq K_{\nu+1}$ τέτοια ώστε $\Omega = \bigcup_\nu K_\nu$. Ορίζουμε τα συναρτησοειδή:

$$p_\nu(f) = \max \{ |D^\alpha f(x)|; x \in K_\nu, |\alpha| \leq \nu \}, \quad (7.20)$$

όπου $D^\alpha f$ είναι η παράγωγος της f τάξης α με $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_n)$ είναι ένας πολυδείκτης και $|\alpha| = \sum_{i=1}^n \alpha_i$ είναι η τάξη του α . Τα p_N για $\nu \in \mathbb{N}$ είναι θετικά υπογραμμικά συναρτησοειδή που παράγουν έναν τοπικά κυρτό τοπολογικό διανυσματικό υποχώρο

⁴Ένας τοπολογικός χώρος (X, τ) του οποίου η τοπολογία επάγεται από μια νόρμα λέμε ότι έχει την ιδιότητα Heine-Borel αν ένα σύνολο $K \subseteq X$ είναι συμπαγές όταν και μόνο όταν είναι κλειστό και νορμ-φραγμένο.

του $C^\infty(\Omega; \mathbb{R})$. Συμβολίζουμε με τ_K την συγκεκριμένη τοπολογία για την οποία μια βάση περιοχών δίδεται από τα εξής σύνολα:

$$U_\nu = \left\{ f \in C^\infty(\Omega; \mathbb{R}); p_\nu(f) < \frac{1}{\nu} \right\} \quad (7.21)$$

Ο Χώρος \mathcal{D}_K είναι ένας τοπολογικός χώρος Fréchet⁵ με την ιδιότητα Heine-Borel [216]. Ο χώρος $\mathcal{D}(\Omega)$ που ορίσαμε παραπάνω είναι ουσιαστικά η ένωση όλων των $\mathcal{D}_K(\Omega)$ για όλα τα συμπαγή υποσύνολα K του Ω . Εφοδιάζουμε τον χώρο $\mathcal{D}(\Omega)$ με μια τοπολογία την οποία ορίζουμε μέσω των τ_K ως εξής:

Ορισμός 44 (Τοπολογία του $\mathcal{D}(\Omega)$). Έστω Ω ένα ανοιχτό υποσύνολο του \mathbb{R}^n . Έστω β η οικογένεια των κυρτών ισορροπημένων συνόλων $W \subseteq \mathcal{D}(\Omega)$ τέτοιων ώστε $W \cap \mathcal{D}_K \in \tau_K$ για κάθε συμπαγές σύνολο $K \subseteq \Omega$. Ορίζουμε την τοπολογία:

$$\tau = \bigcup_{\substack{\phi \in \mathcal{D}(\Omega) \\ W \in \beta}} \phi + W \quad (7.22)$$

Ο $(\mathcal{D}(\Omega), \tau)$ είναι ένας μη μετριοποιήσιμος τοπικά κυρτός τοπολογικός διανυσματικός χώρος Fréchet και η β είναι μια βάση των περιοχών του. Για περαιτέρω ιδιότητες της τοπολογίας αυτής οι αναγνώστες παραπέμπονται στο [216]. Στο σημείο αυτό ορίζουμε την έννοια της κατανομής:

Ορισμός 45 (Κατανομή). Έστω $\mathcal{D}(\Omega)^*$ ο τοπολογικός δυϊκός του $(\mathcal{D}(\Omega), \tau)$. Τα στοιχεία του $\mathcal{D}(\Omega)^*$ καλούνται κατανομές.

Οι κατανομές γενικεύουν την έννοια των συναρτήσεων $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$. Σε κάθε συνάρτηση $f \in L^1_{loc}(\Omega; \mathbb{R})$ αντιστοιχίζουμε την κατανομή:

$$T_f(\phi) = \int_{\Omega} f(x)\phi(x)dx; \quad \phi \in \mathcal{D}(\Omega) \quad (7.23)$$

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι τοπικά ολοκληρώσιμες συναρτήσεις του Ω εμβυθίζονται σε ένα χώρο όπου η μεταβλητή του χρόνου έχει αντικατασταθεί από συναρτήσεις test.

⁵Ένας τοπολογικός χώρος (X, τ) λέγεται χώρος Fréchet αν είναι τοπικά κυρτός και η τοπολογία του επάγεται από μια πλήρη μετρική d με την ιδιότητα $d(x+z, y+z) = d(x, y)$ για κάθε $x, y, z \in X$. Μια τέτοια μετρική λέγεται αναλλοίωτη.

Υπάρχουν φυσικά και κατανομές που δεν επάγονται από κάποια συνάρτηση, όπως η κατανομή Dirac:

$$\delta : \mathcal{D}(\Omega) \ni \phi \mapsto \delta(\phi) = \phi(0) \in \mathbb{R} \quad (7.24)$$

Ομοίως σε κάθε μέτρο Borel μ και σε κάθε θετικό μέτρο που είναι πεπερασμένο πάνω σε συμπαγή σύνολα αντιστοιχίζουμε την κατανομή:

$$T_\mu(\phi) = \int_{\Omega} \phi(x) d\mu(x); \quad \phi \in \mathcal{D}(\Omega) \quad (7.25)$$

Αντίστροφα, με βάση το Θεώρημα αναπαράστασης του Riesz, για κάθε κατανομή $T \in \mathcal{D}(\Omega)^*$, υπάρχει ένα μοναδικό κανονικό μέτρο Borel μ τέτοιο ώστε

$$T(\phi) = \int_{\Omega} \phi(x) d\mu(x); \quad \forall \phi \in \mathcal{D}(\Omega) \quad (7.26)$$

Έτσι για κάθε κατανομή υπάρχει ένα μέτρο που τη γεννά και αντίστροφα για κάθε μέτρο υπάρχει μια αντίστοιχη κατανομή.

Στο χώρο των κατανομών ορίζουμε τη γενικευμένη παράγωγο. Ένα τελεστή που επεκτείνει την έννοια της παραγώγου στο χώρο των κατανομών. Πρωταρχική απαίτηση για την γενικευμένη παράγωγο D είναι για κάθε παραγωγίσιμη συνάρτηση f – την οποία αναγνωρίζουμε μέσω της κατανομής T_f – η γενικευμένη παράγωγος $D T_f$ να είναι ίση με την κατανομή T_{Df} . Ομοίως αν η $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ είναι κατάλληλα λεία συνάρτηση και υπάρχει η παράγωγος $D^\alpha f$ για κάποιο πολυδείκτη α , τότε απαιτούμε να ισχύει $D^\alpha T_f = T_{D^\alpha f}$. Δεύτερη απαίτηση είναι η γραμμικότητα και η συνέχεια του τελεστή D και τέλος η κατάλληλη επέκταση των κανόνων της κλασικής ανάλυσης όπως για παράδειγμα $D^\alpha D^\beta T = D^\beta D^\alpha T$ για κάθε κατανομή $T \in \mathcal{D}(\Omega)^*$.

Ορισμός 46 (Γενικευμένη Παράγωγος). Έστω α ένας πολυδείκτης και $T \in \mathcal{D}(\Omega)^*$ μια κατανομή. Ορίζουμε τη γενικευμένη παράγωγο $D^\alpha T$ της T με τάξη α ως

$$(D^\alpha T)(\phi) = (-1)^{|\alpha|} T(D^\alpha \phi) \quad (7.27)$$

Η απεικόνιση $D^\alpha T$ είναι επίσης μια κατανομή.

Παράδειγμα 1 (Εύρεση Γενικευμένης Παραγώγου). Θεωρούμε τη συνάρτηση Heaviside $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ η οποία ορίζεται ως:

$$H(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases} \quad (7.28)$$

Η γενικευμένη παράγωγος της H – ουσιαστικά της κατανομής T_H – είναι:

$$\begin{aligned}
 (D H)(\phi) &\equiv (D T_H)(\phi) = -T_H(\phi') \\
 &= \int_{\mathbb{R}} H(x)\phi'(x)dx \\
 &= - \int_{[0,\infty)} \phi'(x)dx \\
 &= \phi(0) - \lim_{\xi \rightarrow \infty} \phi(\xi) \\
 &= \phi(0) = \delta(\phi)
 \end{aligned}$$

Δηλαδή η γενικευμένη παράγωγος της συνάρτησης Heaviside είναι η κατανομή Dirac.

Η γενικευμένη παράγωγος όπως ορίστηκε παραπάνω μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαμόρφωση γενικευμένων διαφορικών εξισώσεων. Στην πιο γενική μορφή της, μια γενικευμένη διαφορική εξίσωση πρώτης τάξης γράφεται ως εξής:

$$D T = f(T) \quad (7.29)$$

όπου $T \in \mathcal{D}(\Omega)^*$ και $f : \mathcal{D}(\Omega)^* \rightarrow \mathcal{D}(\Omega)^*$. Χρησιμοποιώντας το συγκεκριμένο φορμαλισμό ένα Δυναμικό Σύστημα στο χώρο των κατανομών γράφεται στη μορφή:

$$D x = f(x, u) \quad (7.30)$$

με $x \in \mathcal{D}(\Omega)^*$, $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ και $u \in \mathcal{D}(\Theta)^*$, $\Theta \subseteq \mathbb{R}^m$ τις κατανομές κατάστασης και εισόδου αντίστοιχα. Για παράδειγμα ένα Κρουστικό Δυναμικό Σύστημα τύπου I κατά Yang χωρίς συμπεριφορά Zeno γράφεται στην ακόλουθη μορφή:

$$(D x)(\phi) = f(\phi, x) + \sum_{k \in \mathbb{N}} u(k, g(\phi, x))\delta_{\tau_k}(\phi) \quad (7.31)$$

όπου $\delta_{\tau_k}(\phi) = \phi(\tau_k)$.

Συστήματα με Δειγματοληψία

Κάθε σύστημα με δειγματοληψία μπορεί να γραφεί ως ένα κρουστικό δυναμικό σύστημα. Συγκεκριμένα θεωρούμε το σύστημα με δειγματοληψία:

$$\Sigma_s : \frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) + Bu(t) \quad (7.32)$$

όπου $x \in \mathbb{R}^n$ και $u \in \hat{C}_h(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^m)$ είναι τα διανύσματα κατάστασης και εισόδου του συστήματος, ενώ οι A και B είναι πίνακες κατάλληλων διαστάσεων. Τότε το κρουστικό δυναμικό σύστημα

$$\frac{d\xi(t)}{dt} = G\xi(t), \quad t \neq \tau_k, \quad k \in \mathbb{N} \quad (7.33\alpha')$$

$$\Delta z(\tau_k) = v_k \quad (7.33\beta')$$

με $\xi(t) = [x(t)' \ z(t)']' \in \mathbb{R}^{n+m}$ και

$$G = \begin{bmatrix} A & B \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (7.34)$$

Πράγματι, η προσέγγιση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί από τους Naghshtabrizi *et al.* [217] και Seuret [218] για την μελέτη της ευστάθειας συστημάτων με δειγματοληψία χρησιμοποιώντας τη διαθέσιμη θεωρία για κρουστικά συστήματα.

Ασυνεχή Δυναμικά Συστήματα

Ουσιαστικά οι αναπηδήσεις στις τροχιές των κρουστικών δυναμικών συστημάτων δεν είναι αποκλειστικό τους χαρακτηριστικό και ο αυτόματος έλεγχος βρίθεται από παραδείγματα στα οποία η ασυνέχεια παίζει καθοριστικό ρόλο. Η ασυνέχεια εμφανίζεται είτε ως μέρος του φυσικού συστήματος όπου και η διαφορική εξίσωση που το περιγράφει $\dot{x}(f) = f(x, t)$ έχει ασυνεχές και όχι τοπικά Lipschitz δεξιό μέρος, είτε ως μέρος του ελεγκτή όπου το σύστημα κλειστού βρόχου λαμβάνει τη μορφή $\dot{x}(t) = f(t, x(t), k(x(t)))$ με $k \notin C^0$. Ο Cortés [219] δημοσίευσε πρόσφατα μια ανασκόπηση των συστημάτων με ασυνέχειες που εμφανίζονται στη βιβλιογραφία. Ενδεικτικά αναφέρουμε τους διακοπτικούς ελεγκτές (bang-bang controllers) και τους ελεγκτές κυλιόμενου mode (sliding mode controllers). Σπουδαίοι μαθηματικοί όπως οι Carathéodory, Filippov, Krasovskii, Euler και Hermes έχουν ασχοληθεί με τα ασυνεχή δυναμικά συστήματα προτείνοντας μάλιστα διαφορετικούς ορισμούς για την λύση ενός τέτοιου συστήματος [219]. Έννοιες ευστάθειας όπως η πρακτική ευστάθεια [220, 221] και η ευστάθεια των περιοδικών τροχιών [222] έχουν αρχικά διατυπωθεί και μελετηθεί για τη γενικότερη κλάση των ασυνεχών δυναμικών συστημάτων. Η ευστάθεια των ασυνεχών δυναμικών συστημάτων μελετάται διεξοδικά στην διδακτορική διατριβή της Ceragioli [223]

Η κλάση των Υβριδικών Δυναμικών Συστημάτων είναι μια αρκετά γενική κλάση που μπορεί να συμπεριλάβει τα Κρουστικά Συστήματα [224]. Μάλιστα, οι Goebel *et al.* συμπεριλαμβάνουν τα κρουστικά συστήματα στην ανάλυση των υβριδικών συστημάτων στο πρόσφατα εκδοθέν βιβλίο τους [225] παρέχοντας ένα μεθοδολογικό πλαίσιο για τη μελέτη τους υπό το πρίσμα των υβριδικών συστημάτων.

7.2 Συμβολισμός

Μελετάμε το ακόλουθο κρουστικό δυναμικό σύστημα τύπου I κατά Yang:

$$\frac{dx}{dt} = Ax, \text{ για } t \in \mathbb{R} \setminus TN \quad (7.35\alpha')$$

$$\Delta x(kT) = Bu(kT), k \in \mathbb{N} \quad (7.35\beta')$$

Όπου $x \in \mathbb{R}^n$, $u \in \mathbb{R}^m$ και A και B είναι πίνακες κατάλληλων διαστάσεων. Συχνά χρησιμοποιούμε το συμβολισμό $\tau_k := kT$ για τις κρουστικές χρονικές στιγμές. Αποσαφηνίζουμε ότι $T\mathbb{N} = \{kT; k \in \mathbb{N}\}$ όπου $T > 0$ είναι μια σταθερή χρονική περίοδος. Στην εξίσωση (7.35β') έχουμε χρησιμοποιήσει το συμβολισμό $\Delta x(kT) := x(kT^+) - x(kT)$ όπου $x(\tau_k^+) := \lim_{\xi \rightarrow \tau_k^+} x(\xi)$ όπως ήδη αναφέρθηκε στην εισαγωγή.

Το σύστημα υπόκειται στους εξής περιορισμούς στην κατάσταση και την εισοδό του:

$$x(t) \in \mathcal{X}, \forall t \geq 0 \quad (7.36)$$

$$u_k \in \mathcal{U}, \forall k \in \mathbb{N} \quad (7.37)$$

όπου τα \mathcal{X} και \mathcal{U} λαμβάνονται ως πολυεδρικά σύνολα.

$$\mathcal{X} = \{x \in \mathbb{R}^n | H_x x \leq K_x\} \quad (7.38)$$

$$\mathcal{U} = \{u \in \mathbb{R}^m | H_u u \leq K_u\} \quad (7.39)$$

Η απαίτηση (7.36) καθιστά κάθε πρόβλημα βελτιστοποίησης που χτίζεται πάνω στο συγκεκριμένο σύστημα ημι-άπειρο μιας και περιλαμβάνει έναν (υπεραριθμησίμα) άπειρο αριθμό περιορισμών. Ένα τέτοιο πρόβλημα είναι πολύ δύσκολο να το αντιμετωπίσουμε καθαυτό, άρα, στις ενότητες που ακολουθούν προτείνουμε ένα τρόπο για την υπερ-προσέγγιση των περιορισμών αυτών από ένα πεπερασμένο σύνολο αφρινικών ανισοτήτων. Οι Pierce και Schumitzky [226] πρότειναν μια μεθοδολογία αναγωγής των συγκεκριμένων περιορισμών για γραμμικά επίπεδα κρουστικά συστήματα της μορφής Kruger-Thiemer όπου ο πίνακας A έχει μόνο πραγματικές ιδιοτιμές και οι περιορισμοί στα διανύσματα κατάστασης και εισόδου είναι παραλληλόγραμμοι (δηλαδή είναι της μορφής $L_i^x \leq x_i \leq H_i^x$ για $i = 1, \dots, n_x$ και $L_i^u \leq u_i \leq H_i^u$ με $i = 1, \dots, n_u$). Για να ξεπεράσουμε τους περιορισμούς αυτής της θεωρίας χρησιμοποιήσαμε πολυτοπικούς εγκλεισμούς των τροχιών του συστήματος συνεχούς χρόνου όπως και στην προηγούμενη εργασία μας για δικτυωμένα συστήματα με τυχαίες υστερήσεις [177].

Έστω π μια ακολουθία τιμών εισόδου $\pi = \{u_0, u_1, \dots, u_{N-1}\}$ από το σύνολο \mathcal{U} και $\varphi(t; x_0, \pi)$ λύση του (7.35α') και (7.35β') με $\varphi(0; x_0, \pi) = x_0$. Σε περίπτωση που

επιθυμούμε να δηλώσουμε ότι η αρχική συνθήκη είναι διαφορετική από το 0, χρησιμοποιούμε το συμβολισμό $\varphi(t; \tau_0, x_0, \pi)$. Έστω $t > 0$ και τ_j είναι η μεγαλύτερη χρονική στιγμή η οποία δεν υπερβαίνει το t με $j \leq N - 1$. Τότε, για $\tau_j < t < \tau_{j+1}$ έχουμε:

$$\varphi(t; x_0, \pi) = e^{A(t-\tau_j)} \varphi(\tau_j^+; x_0, \pi) \quad (7.40)$$

ή ισοδύναμα:

$$\varphi(t; x_0, \pi) = e^{A(t-\tau_j)} \left(e^{jAT} x_0 + \sum_{i=0}^j e^{(j-i)AT} B u_i \right) \quad (7.41)$$

Σε ότι ακολουθεί η ευστάθεια του κρουστικού συστήματος μελετάται ως προς ένα κυρτό μη κενό σύνολο στόχο \mathcal{Z} εντός του οποίου θέλουμε να οδηγήσουμε την κατάσταση του συστήματος. Το σύνολο αυτό παίζει το ρόλο του αντίστοιχου set-point στα μη κρουστικά συστήματα και δεν είναι απαραίτητο να περιέχει το 0 ή άλλο σημείο ισορροπίας του συστήματος.

Θεωρούμε το ακόλουθο κρουστικό σύστημα Σ^g σε μορφή κλειστού βρόχου:

$$\frac{dx}{dt} = Ax, \text{ για } t \in \mathbb{R} \setminus T\mathbb{N} \quad (7.42\alpha')$$

$$\Delta x(\tau_k) = Bg(x(\tau_k)), \text{ για } k \in \mathbb{N} \quad (7.42\beta')$$

με κάποια συνάρτηση κρουστικής ανατροφοδότησης $g : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{U}$. Συμβολίζουμε με $\varphi_{cl}(t; x_0, g(\cdot))$ την τροχιά του συστήματος κλειστού βρόχου Σ^g η οποία ικανοποιεί την αρχική συνθήκη $\varphi_{cl}(\tau_0; x_0, g(\cdot)) = x_0$.

7.3 Μελέτη Ευστάθειας

7.3.1 Εισαγωγικά αποτελέσματα

Υπάρχει πληθώρα αποτελεσμάτων σε ότι αφορά τη μελέτη της ευστάθειας κρουστικών συστημάτων. Στην ενότητα αυτή παραθέτουμε τα βασικότερα από αυτά και εξηγούμε τους περιορισμούς των αποτελεσμάτων αυτών. Το σύνολο των αποτελεσμάτων αυτών αφορούν την ευστάθεια της τετρήμενης ή μηδενικής λύσης $\varphi(t) = 0$ των κρουστικών συστημάτων (για παράδειγμα [207, 227]) ή την ευστάθεια ως προς σύνολα τα οποία περιέχουν το 0 (όπως στο [228]). Ας παρατηρήσουμε εξάλλου ότι για ένα σύστημα της

μορφής 7.35 τα μόνα σημεία ισορροπίας – με την κλασική έννοια που συναντάμε στα συστήματα συνεχούς και διακριτού χρόνου – είναι τα σημεία

$$(x_s, u_s) \in \ker A \times \ker B.$$

Υπό το πρίσμα αυτό, είναι πραγματικά αδόκιμο να μιλήσουμε για ευστάθεια σημείων εκτός του $\ker A \times \ker B$. Είναι ακριβώς αυτός ο περιορισμός ο οποίος καθιστά επιτακτική την επέκταση της υπάρχουσας θεωρίας.

Στην μελέτη των κρουστικών συστημάτων χρησιμοποιούνται κατά κόρον νέες – ασθενέστερες – έννοιες ευστάθειας όπως για παράδειγμα η ευστάθεια ως προς σύνολο [228] στην οποία στόχος είναι η τροχιά του συστήματος να συγκλίνει σε ένα δοσμένο σύνολο, η ευστάθεια με την έννοια των δυο μέτρων [229] η οποία εξετάζει ξεχωριστά τη σύγκλιση του συνεχούς και του κρουστικού δυναμικού μέρους του συστήματος και η πρακτική ευστάθεια⁶ [230].

Η ευστάθεια ορίζεται ως ακολούθως όπως και για τα συστήματα συνεχούς και διακριτού χρόνου.

Ορισμός 47 (Ευστάθεια Κρουστικών Συστημάτων). *Η μηδενική λύση $x \equiv 0$ ενός κρουστικού συστήματος Σ^g λέγεται ευσταθής αν για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$ τέτοιο ώστε $\|\varphi(t; 0, x_0)\| < \varepsilon$ για κάθε $t \geq 0$ όταν $\|x_0\| < \delta$. Η μηδενική λύση λέμε ότι είναι ασυμπτωτικά ευσταθής αν είναι ευσταθής και επιπλέον $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t; 0, x_0) = 0$ για κάθε x_0 σε μια γειτονιά του 0.*

Το ακόλουθο Θεώρημα περιγράφει τις ιδιότητες ευστάθειας γραμμικών κρουστικών συστημάτων τύπου I, δηλαδή συστημάτων της μορφής:

$$\dot{x} = Ax, t \neq \tau_k \quad (7.43\alpha)$$

$$\Delta x|_{\tau_k} = Bx(\tau_k) \quad (7.43\beta')$$

Θεώρημα 11 (Ευστάθεια Γραμμικών Κρουστικών Συστημάτων). *Αν ο πίνακας A του συστήματος 7.43 είναι σε πραγματική κανονική μορφή⁷ και για τις κρουστικές στιγμές τ_k υπάρχει το όριο:*

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{i(t, t+T)}{T} = p \quad (7.44)$$

⁶Η πρακτική ευστάθεια είναι μια πολύ ασθενής έννοια ευστάθειας. Δοσμένων μ και ν με $0 < \mu < \nu$, η τροχιά ενός κρουστικού συστήματος λέμε ότι είναι πρακτικά ευσταθής αν για κάποιο t_0 , $\|\varphi(t; t_0, x_0)\| < \nu$ για κάθε $t \geq t_0$ όταν $\|x_0\| < \mu$.

⁷Ο A μπορεί να υποτεθεί ότι είναι σε πραγματική κανονική μορφή χωρίς βλάβη της γενικότητας

και είναι πεπερασμένο ομοιόμορφα για κάθε $t \geq 0$ – όπου $i(t, t + T)$ είναι ο αριθμός των κρουστικών στιγμών στο $[t, t + T]$ και επίσης

$$\gamma + p \ln \alpha < 0 \quad (7.45)$$

όπου $\gamma := \max_j (re)\lambda_j(A)$ και $\alpha := \max_j \lambda_j((I + B)'(I + B))$ (όπου $\lambda_j(A)$ είναι η j ιδιοτιμή του A), τότε η μηδενική λύση του συστήματος 7.43 είναι ασυμπτωτικά ευσταθής.

Απόδειξη. Η απόδειξη δίδεται στο [189, Θεώρημα 33]. \square

Παρεμφερή αποτελέσματα μπορεί να αναζητήσει κανείς στα [207] και [189]. Αποτελέσματα γραμμικοποίησης τύπου Hartman-Grobman έχουν διατυπωθεί και για μη γραμμικά κρουστικά συστήματα [207].

7.3.2 Θεωρήματα τύπου Lyapunov

Έχει διατυπωθεί πληθώρα αποτελεσμάτων τύπου Lyapunov για κρουστικά συστήματα. Στη συνέχεια θα διατυπώσουμε ορισμένα πολύ βασικά Θεωρήματα αυτής της κατηγορίας για συστήματα τύπου I – εν γένει μη γραμμικά κάτω υπό κάποιες ασθενείς υποθέσεις. Όπως θα διαπιστώσουμε διατυπώνονται ξεχωριστές συνθήκες ευστάθειας για το συνεχές και το κρουστικό κομμάτι του συστήματος. Ακολούθως, μελετάμε την ευστάθεια του συστήματος:

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad t \neq \tau_k(x) \quad (7.46\alpha')$$

$$\Delta x|_{t=\tau_k(x)} = U_k(x) \quad (7.46\beta')$$

$$f(t, 0) = 0, \quad t \geq 0 \quad (7.46\gamma')$$

$$U_k(0) = 0, \quad k \in \mathbb{N} \quad (7.46\delta')$$

$$\tau_i(x) < \tau_{i+1}(x) \quad (7.46\epsilon')$$

Υποθέτουμε τα ακόλουθα:

Υ1. Οι συναρτήσεις f και U_k για κάθε $k \in \mathbb{N}$ είναι συνεχείς στην περιοχή $\mathcal{O}_{t_0, h} := \{(t, x) | t \geq t_0, \|x\| \leq h\}$ για κάποια $h > 0$ και $t_0 \geq 0$,

Υ2. Οι συναρτήσεις $\tau_k : D \rightarrow \mathbb{R}_+$ ικανοποιούν τη συνθήκη

$$\|\tau_k(x_1) - \tau_k(x_2)\| \leq L\|x_1 - x_2\| \quad (7.47)$$

για κάθε $k \in \mathbb{N}$ και $\|x_1\| \leq h, \|x_2\| \leq h$,

Υ3. Οι τ_k ικανοποιούν την ανισότητα

$$\tau_k(x) \geq \tau_k(x + U_k(x)) \quad (7.48)$$

Η συνθήκη Υ1 είναι απαραίτητη για την ύπαρξη και τη μοναδικότητα της λύσης του (7.46α'). Οι Υ2 και Υ3 εγγυώνται ότι για $\|x(t_0)\| < h$ τέμνει την επιφάνεια $t = \tau_k(x)$ το πολύ μια φορά [189, Λήμμα 14].

Θεώρημα 12. Αν υπάρχει θετικά ορισμένη συνάρτηση $V : \mathbb{R} \times D \ni (t, x) \mapsto V(t, x) \in \mathbb{R}^+$ – όπου $D \subseteq \mathbb{R}^n$ ο χώρος κατάστασης – η οποία ικανοποιεί τις ανισότητες:

$$\frac{\partial V(t, x)}{\partial t} + \nabla_x V(t, x) \cdot f(t, x) \leq 0 \quad (7.49\alpha')$$

$$V(\tau_k(x), x + U_k(x)) - V(\tau_k(x), x) \leq 0, \quad (7.49\beta')$$

τότε η μηδενική λύση του συστήματος (7.46) είναι ευσταθής. Αν επιπλέον ισχύει:

$$V(\tau_k(x), x + U_k(x)) - V(\tau_k(x), x) \leq -\alpha(V(\tau_k(x), x)) \quad (7.50)$$

για κάθε $k \in \mathbb{N}$, όπου $\alpha : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ είναι μια συνεχής συνάρτηση με $\alpha(0) = 0$, τότε η μηδενική λύση του (7.46) είναι τοπικά ασυμπτωτικά ευσταθής εντός της περιοχής $\mathcal{O}_{t_0, h}$.

Το Θεώρημα αυτό αποδεικνύεται στο [189, Θεώρημα 47]. Στην (7.49α') υποθέσαμε άρρητα ότι η V κατέχει συγκεκριμένες ιδιότητες ώστε να ορίζεται το $\nabla_x V(t, x)$ για κάθε $(t, x) \in \mathcal{O}_{t_0, h}$. Συγκεκριμένα, υποθέτουμε ότι:

Υ4. Η $V : \mathbb{R}^+ \times D \rightarrow \mathbb{R}^+$ είναι συνεχής σε κάθε $(\tau_{k-1}, \tau_k] \times D$ και για κάθε $x \in D$ και $k \in \mathbb{N}$ υπάρχει το παρακάτω όριο:

$$\lim_{(t, y) \rightarrow (\tau_k^+, x)} V(t, y), \quad (7.51)$$

Υ5. Η V είναι τοπικά Lipschitz ως προς το δεύτερο όρισμά της και $V(t, 0) = 0$ για κάθε $t \in \mathbb{R}^+$,

Υ6. Ορίζουμε τα σύνολα $\mathbb{B}_k := \{(t, x) \in \mathbb{R}^+ \times D, \tau_{k-1}(x) < t < \tau_k(x)\}$ για $k \in \mathbb{N}$ ενώ υποθέτουμε ότι $\tau_0(k) = 0$. Η V είναι συνεχώς διαφορίσιμη πάνω στο σύνολο $\mathbb{B} := \bigcup_k \mathbb{B}_k$.

Μια συνάρτηση V που ικανοποιεί τις συνθήκες Υ4 και Υ5 λέμε ότι είναι κλάσης \mathcal{V}_0 . Μια συνάρτηση κλάσης \mathcal{V}_0 η οποία ικανοποιεί και την Υ6 λέμε ότι είναι κλάσης \mathcal{V}_1 .

7.3.3 Ευστάθεια Χρήσει Δυο Μέτρων

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η έννοια της ευστάθειας χρήσει δυο μέτρων. Η μελέτη της ευστάθειας των κρουστικών συστημάτων χρησιμοποιώντας τις προαναφερθείσες έννοιες καταλήγει να είναι ιδιαίτερα περιοριστική καθώς η επίτευξη ισορροπίας μακριά από την αρχή των αξόνων είναι πολλές φορές ανέφικτη. Στην ενότητα αυτή εξετάζουμε το ζήτημα από μια εντελώς διαφορετική οπτική γωνία εστιάζοντας στις περιοδικές τροχιές του συστήματος και όχι στα σημεία ισορροπίας του [231, 232, 233]. Εργαζόμαστε με συστήματα της μορφής (7.46). Δίνουμε αρχικά τον ορισμό της σχετικής λεπτότητας μια συνάρτησης:

Ορισμός 48 (Σχετική Λεπτότητα). Δίδονται συναρτήσεις $h_0, h : \mathbb{R}^+ \times D \rightarrow \mathbb{R}^+$ το *infimum* των οποίων πάνω στο πεδίο ορισμού τους είναι το 0 και είναι συνεχείς. Η h_0 λέμε ότι είναι λεπτότερη από την h αν υπάρχει ένα $\delta > 0$ και μια συνάρτηση $\alpha \in \mathcal{K}$, έτσι ώστε:

$$h_0(t, x) < \delta \Rightarrow h(t, x) \leq \alpha(h_0(t, x)) \quad (7.52)$$

Συμβολίζουμε δε $h_0 \triangleleft h$.

Με άλλα λόγια, αν η h_0 είναι λεπτότερη από την h , τότε η h ελέγχει το ρυθμό αύξησης της h_0 σε μια περιοχή του $\mathbb{R}^+ \times D$ της μορφής $\mathcal{O}_\delta^{h_0} := \{(t, x) \in \mathbb{R}^+ \times D, h_0(t, x) < \delta\}$. Η περιοχή αυτή δεν περιέχει αναγκαία το 0.

Ορισμός 49 ((h_0, h) -ευστάθεια). Το κρουστικό σύστημα (7.46) λέμε ότι είναι (h_0, h) -ευσταθές αν για κάθε $\varepsilon > 0$ και $t_0 \in \mathbb{R}^+$, υπάρχει ένα $\delta = \delta(t_0, \varepsilon)$ τέτοιο ώστε:

$$h_0(t_0, x_0) < \delta \Rightarrow h(t, \varphi(t; t_0, x_0)) < \varepsilon \quad (7.53)$$

για κάθε $t \geq t_0$.

Για τη μελέτη της (h_0, h) -ευστάθειας πρέπει να προηγηθούν οι ακόλουθοι ορισμοί:

Ορισμός 50 (h -θετική συνάρτηση). Μια συνάρτηση V κλάσης \mathcal{V}_0 λέγεται h -θετική αν υπάρχει $\rho > 0$ και $\beta \in \mathcal{K}$ έτσι ώστε:

$$\underbrace{h(t, x) < \rho}_{(t, x) \in \mathcal{O}_\rho^h} \Rightarrow \beta(h(t, x)) \leq V(t, x) \quad (7.54)$$

Ορισμός 51 (h_0 -φθίνουσα συνάρτηση). Μια συνάρτηση V κλάσης \mathcal{V}_0 λέγεται h_0 -φθίνουσα αν υπάρχει $\delta > 0$ και $\alpha \in \mathcal{K}$ έτσι ώστε:

$$h_0(t, x) < \delta \Rightarrow V(t, x) \leq \alpha(h_0(t, x)) \quad (7.55)$$

Είμαστε πλέον σε θέση να διατυπώσουμε το ακόλουθο Θεώρημα το οποίο αποδεικνύεται στο [207, Θεωρ. 4.6.1]:

Θεώρημα 13 ((h_0, h) -ευστάθεια). Υποθέτουμε τα ακόλουθα:

1. Υπάρχουν συναρτήσεις κλάσης \mathcal{H} , έστω h_0, h με $h_0 \triangleleft h$,
2. Υπάρχει συνάρτηση $V : \mathbb{R}^+ \times D \rightarrow \mathbb{R}^+$, κλάσης \mathcal{V}_0 , η οποία είναι τοπικά Lipschitz ως προς το δεύτερο όρισμα πάνω σε κάθε σύνολο $B_i := \{(t, x) | \tau_{i-1}(x) < t < \tau_i(x)\}$ και h -θετική σε μια περιοχή \mathcal{O}_δ^h και

$$D^+V(t, x) \leq 0,$$

για κάθε $(t, x) \in \mathcal{O}_\delta^h \cap \bigcup_{i \in \mathbb{N}} B_i$ και η V είναι h_0 -φθίνουσα

3. $V(\tau_k^+, x + U_k(x)) \leq V(t, x)$ πάνω στο $\Sigma_k \cap \mathcal{O}_\delta^h$

Τότε, το κρουστικό σύστημα (7.46) είναι (h_0, h) -ευσταθές.

7.4 Ελεγκτικά Αναλλοίωτα Σύνολα

Δοσμένου ενός μη κενού συνόλου $\mathcal{Z} \subseteq \mathcal{X}$, το οποίο χρησιμοποιείται ως κυρτό σύνολο-στόχος (γενίκευση της έννοιας των σημείων ισορροπίας σε μη κρουστικά συστήματα) ορίζουμε ένα σύνολο $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$ τέτοιο ώστε για κάθε $y \in \mathcal{Y}$ να υπάρχει ένα $u \in \mathcal{U}$ τέτοιο ώστε οι παρακάτω συνθήκες να ικανοποιούνται ταυτόχρονα.

- A1. $\varphi(T; y, u) \in \mathcal{Y}$, όπου $\varphi(T; y, u) = \Phi(T)(y + Bu)$ και όπου $\Phi(t) := e^{At}$.
- A2. $\mathcal{W}(y, u) := \text{cl}\{\varphi(r; y, u); r \in (0, T]\} \subseteq \mathcal{Z}$, όπου cl συμβολίζει την κλειστότητα συνόλων.

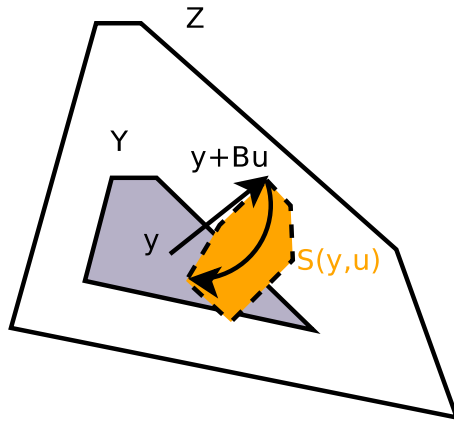
Το σύνολο \mathcal{Z} σε ότι ακολουθεί λαμβάνεται ως πολύεδρο εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά:

$$\mathcal{Z} = \{z \in \mathbb{R}^n | H_z z \leq K_z\} \quad (7.56)$$

Για μια δοσμένη κατάσταση y και είσοδο u , κατασκευάζουμε ένα πολύτοπο $S(x, u)$ τέτοιο ώστε

$$S(y, u) \supseteq \text{cl}\{\varphi(r; y, u); r \in (0, T]\}. \quad (7.57)$$

Συνεπώς, εισάγοντας κάποια συντηρητικότητα, μπορούμε να αντικαταστήσουμε την απαίτηση για το σύνολο \mathcal{Y} με:



Σχήμα 7.3: Ένα Κρουστικά Ελεγχτικά Αναλλοίωτο σύνολο \mathcal{Y}^S

$$A3. S(y, u) \subseteq \mathcal{Z}$$

και παρατηρούμε ότι η A3. συνεπάγεται την A2. Ένα τέτοιο σύνολο \mathcal{Y} θα αναφέρεται στη συνέχεια ως *κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z}* . Μόλις η κατάσταση του συστήματος εισέλθει στο \mathcal{Y} , υπάρχει είσοδος τέτοια ώστε να το διατηρεί στο \mathcal{Z} σε όλες τις κρουστικές αλλά και συνεχείς χρονικές στιγμές και συγκεκριμένα μετά από χρόνο T θα επιστρέφει στο \mathcal{Y} . Οι έννοιες αυτές αποχρυσταλλώνονται στους ακόλουθους ορισμούς:

Ορισμός 52 (Κρουστικά Ελεγκτικά Αναλλοίωτο Σύνολο). Δοσμένου ενός συνόλου \mathcal{Z} , ένα σύνολο \mathcal{Y} τέτοιο ώστε για κάθε $y \in \mathcal{Y}$ να υπάρχει ένα $u \in \mathcal{U}$ τέτοιο ώστε να ισχύουν οι συνθήκες A1 και A2 για το σύστημα (7.35α'), (7.35β') καλείται *κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z}* .

Ορισμός 53 (Κρουστικά Αναλλοίωτο Σύνολο). Θεωρούμε το κρουστικό σύστημα κλειστού βρόχου (7.42α'), (7.42β'). Δοσμένου ενός συνόλου $\mathcal{Z} \subseteq \mathcal{X}$, ένα σύνολο \mathcal{Y} τέτοιο ώστε για κάθε $y \in \mathcal{Y}$, να ισχύει $\mathcal{W}(y, g(y)) \subseteq \mathcal{Z}$ και επίσης να ικανοποιείται η συνθήκη $\varphi(T; y, g(\cdot)) = \Phi(T)(y + Bg(y)) \in \mathcal{Y}$ καλείται *κρουστικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z}* .

Ορίζουμε αρχικά την απεικόνιση $\text{Pre}_{\mathcal{Z},S} : 2^{\mathcal{X}} \rightarrow 2^{\mathcal{X}}$ για $\mathcal{Z} \subseteq \mathcal{X}$ και $S : \mathcal{X} \times \mathcal{U} \rightarrow 2^{\mathcal{X}}$ ως εξής:

$$\text{Pre}_{\mathcal{Z},S}(\mathcal{Y}) := \left\{ y \in \mathbb{R}^n \mid \begin{array}{l} \exists u \in \mathcal{U} \text{ τέτοιο ώστε } S(y, u) \subseteq \mathcal{Z} \\ \text{και } \Phi(T)(y + Bu) \in \mathcal{Y} \end{array} \right\} \quad (7.58)$$

Ένα σύνολο \mathcal{Y} το οποίο ικανοποιεί τις συνθήκες A1 και A2 είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} και ικανοποιεί τη σχέση:

$$\mathcal{Y} \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z},\mathcal{W}}(\mathcal{Y}). \quad (7.59)$$

Γενικά, ένα σύνολο \mathcal{Y} είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} αν και μόνο αν

$$\mathcal{Y} \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z},S}(\mathcal{Y}). \quad (7.60)$$

για κάποιο $S \supseteq \mathcal{W}$. Η (7.59) παρέχει επί της ουσίας ένα κριτήριο για να ελέγξουμε αν ένα δοσμένο σύνολο \mathcal{Y} είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς κάποιο \mathcal{Z} .

Το σύνολο $S(x, u)$, όντας συμπαγές πολύτοπο, μπορεί να γραφεί ως η κυρτή θήκη των ακραίων σημείων του (από το Θεώρημα Krein-Milman). Συγκεκριμένα, έστω $\{A_i\}_{i=1}^K$ μια συλλογή πινάκων τέτοιων ώστε $\{e^{At}; t \in [0, T]\} \subseteq \text{co}\{A_i\}_{i=1}^K$. Μια τέτοια συλλογή μπορεί να προσδιοριστεί με μεθόδους πολυτοπικής υπερπροσέγγισης συναρτήσεων της μορφής $\gamma(x) = e^{Ax}$, όπου $A \in M_n(\mathbb{R})$ όπως και στο [177]. Τότε,

$$\begin{aligned} S(y, u) &= \left\{ z \in \mathbb{R}^n \mid \begin{array}{l} z = \sum_{i=1}^K \lambda_i A_i (y + Bu) \\ \sum_{i=1}^K \lambda_i = 1, \lambda_j \geq 0; j \in \mathbb{N}_{[1,K]} \end{array} \right\} \\ &= (y + Bu) \cdot \text{co}\{A_i\}_{i \in \mathbb{N}_{[1,K]}} \end{aligned} \quad (7.61)$$

Στη συνέχεια θα υπολογίσουμε ένα πολυτοπικό σύνολο \mathcal{Y}^S το οποίο έχει την ιδιότητα $\mathcal{Y}^S \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z},S}(\mathcal{Y}^S)$. Για το \mathcal{Y}^S ισχύει:

$$\mathcal{Y}^S \subseteq \left\{ y \in \mathbb{R}^n \mid \begin{array}{l} \exists u \in \mathcal{U}, \Phi(T)(y + Bu) \in \mathcal{Y}^S \\ A_i(y + Bu) \in \mathcal{Z}; i \in \mathbb{N}_{[1,K]} \end{array} \right\} \quad (7.62)$$

ή, χρησιμοποιώντας τον προβολικό τελεστή

$$\text{proj}_x : \mathcal{X} \times \mathcal{U} \ni (x, u) \mapsto \text{proj}_x(x, u) = x \in \mathcal{X},$$

έχουμε:

$$\mathcal{Y}^S \subseteq \text{proj}_x \left\{ (y, u) \in \mathbb{R}^{n+m} \mid \begin{array}{l} \Phi(T)(y + Bu) \in \mathcal{Y}^S \\ A_i(y + Bu) \in \mathcal{Z}; i \in \mathbb{N}_{[1,K]} \end{array} \right\} \quad (7.63)$$

Το σύνολο \mathcal{Y}^S είναι ένα σταθερό σημείο του τελεστή $F : \mathcal{P}(\mathbb{R}^n) \rightarrow \mathcal{P}(\mathbb{R}^n)$ – όπου \mathcal{P} είναι το δυναμοσύνολο ενός συνόλου.

$$F(\Omega) := \text{proj}_x \left\{ (y, u) \in \mathbb{R}^{n+m} \mid \begin{array}{l} \Phi(T)(y + Bu) \in \Omega \\ A_i(y + Bu) \in \mathcal{Z}; i \in \mathbb{N}_{[1, K]} \end{array} \right\} \cap \Omega \quad (7.64)$$

δηλαδή $\mathcal{Y}^S = F(\mathcal{Y}^S)$, και το \mathcal{Y}^S μπορεί να υπολογισθεί χρησιμοποιώντας μια επαναληπτική διαδικασία εύρεσης σταθερού σημείου όπως αυτή που δίδεται από τον Αλγόριθμο 1. Ο τελεστής F γράφεται στην ανωτέρω μορφή η οποία διευκολύνει την πραγματοποίηση των υπολογισμών, αλλά επί της ουσίας είναι

$$F(\Omega) = \text{Pre}_{\mathcal{Z}, S}(\Omega) \cap \Omega \quad (7.65)$$

Αλγόριθμος 1 Υπολογισμός Κρουστικά Ελεγχτικά Αναλλοίωτων συνόλων \mathcal{Y}^S

Είσοδος: $\mathcal{U}, \mathcal{Z}, A, b$ και A_i για $i = 1, \dots, K$.

$k \leftarrow 0, \mathcal{Y}_k \leftarrow \mathcal{Z}$ και $\mathcal{Y}^S \leftarrow \emptyset$

ενώ $\mathcal{Y}^S \neq \mathcal{Y}_k$ **κάνε**

$\mathcal{Y}^S \leftarrow \mathcal{Y}_k$

αν $\mathcal{Y}_k = \emptyset$ **τότε**

επίστρεψε \emptyset

αλλιώς

$\mathcal{Y}_k \leftarrow F(\mathcal{Y}_k)$ και $k \leftarrow k + 1$

τέλος αν

τέλος ενώ

επίστρεψε \mathcal{Y}^S

Αν ο Αλγόριθμος 1 συγκλίνει σε πεπερασμένο αριθμό βημάτων σε ένα μη κενό σύνολο τότε το σύνολο \mathcal{Y}^S που υπολογίζουμε μέσω αυτού είναι ένα κρουστικά ελεγχτικά αναλλοίωτο σύνολο και πολυεδρικό, δηλαδή έχει μια \mathcal{H} -αναπαράσταση της μορφής:

$$\mathcal{Y}^S = \{y \in \mathbb{R}^n, H_y y \leq K_y\} \quad (7.66)$$

Ο αλγόριθμος αυτός παράγει μια ακολουθία συνόλων $\{\mathcal{Y}_k\}_{k \in \mathbb{N}}$ για την οποία ισχύει:

$$\mathcal{Y}_{k+1} \subseteq \mathcal{Y}_k \subseteq \mathcal{Z}, \quad k \in \mathbb{N}, \quad (7.67)$$

δηλαδή παράγει μια φθίνουσα ακολουθία συνόλων. Επίσης, όπως διατυπώνεται και στον αλγόριθμο, αν υπάρχει κάποιο $k_0 \in \mathbb{N}$ ώστε $\mathcal{Y}_{k_0} = \emptyset$, τότε ο αλγόριθμος επιστρέφει $\mathcal{Y} = \emptyset$. Παρόμοιοι αλγόριθμοι χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό εύρωστα ελεγχτικά αναλλοίωτων συνόλων για αβέβαια συστήματα διακριτού χρόνου.

Για σχετικές πληροφορίες παραπέμπουμε τον αναγνώστη στη διδακτορική διατριβή του Kerrigan [234].

Έχοντας υπολογίσει το \mathcal{Y}^S , έχει νόημα να υπολογίσουμε το $\text{Pre}_{\mathcal{X},\mathcal{W}}(\mathcal{Y}^S)$, ήτοι το σύνολο όλων των καταστάσεων που μπορούν να οδηγηθούν σε ένα βήμα εντός του \mathcal{Y}^S ενώ η τροχιά του συστήματος συνεχούς χρόνου μεταξύ δυο διαδοχικών κρουστικών χρονικών στιγμών παραμένει εντός του \mathcal{X} . Αυτό δίδεται από τη σχέση

$$\text{Pre}(\mathcal{Y}^S; \mathcal{X}) = \left\{ x \in \mathcal{X} \mid \begin{array}{l} \exists u \in \mathcal{U}, \Phi(T)(x + Bu) \in \mathcal{Y}^S \\ \mathcal{W}(x, u) \subseteq \mathcal{X} \end{array} \right\}, \quad (7.68)$$

Το σύνολο αυτό δεν μπορεί εύκολα να υπολογιστεί λόγω της παρουσίας του \mathcal{W} . Μπορούμε ωστόσο να αντικαταστήσουμε το \mathcal{W} με την υπερπροσέγγισή του $S(x, u) \supseteq \mathcal{W}$. Έτσι προκύπτει το σύνολο:

$$\text{Pre}_{\mathcal{X},S}(\mathcal{Y}^S) = \left\{ x \in \mathcal{X} \mid \begin{array}{l} \exists u \in \mathcal{U}, \Phi(T)(x + Bu) \in \mathcal{Y}^S \\ S(x, u) \subseteq \mathcal{X} \end{array} \right\}, \quad (7.69)$$

για το οποίο φανερά ισχύει $\text{Pre}_{\mathcal{X},S}(\mathcal{Y}^S) \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{X},\mathcal{W}}(\mathcal{Y}^S)$. Για συντομία χρησιμοποιούμε το συμβολισμό:

$$\text{Pre}(\mathcal{Y}^S) := \text{Pre}_{\mathcal{X},S}(\mathcal{Y}^S)$$

Επαγωγικά μπορούμε να ορίσουμε τα σύνολα $\text{Pre}^{k+1}(\mathcal{Y}) = \text{Pre}(\text{Pre}^k(\mathcal{Y}))$ για $k \in \mathbb{N}$ με $\text{Pre}^0(\mathcal{Y}) = \mathcal{Y}$. Το σύνολο $\text{Pre}^k(\mathcal{Y})$ περιέχει όλες τις αρχικές καταστάσεις εκείνες που σε κάποια χρονική στιγμή δειγματοληψίας που μπορούν να οδηγηθούν εντός του \mathcal{Y} σε k το πολύ βήματα με τη δράση μιας ακολουθίας τιμών εισόδου $\pi = \{u_j\}_{j \in \mathbb{N}_{[0, k-1]}}$.

Ο τελεστής $\text{Pre} : 2^{\mathcal{X}} \rightarrow 2^{\mathcal{X}}$ θα φανεί στη συνέχεια ιδιαίτερα σημαντικός. Η συνάφειά του με τα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτα σύνολα φαίνεται από την παρακάτω πρόταση/παρατήρηση:

Πρόταση 26 (Κριτήριο Χαρακτηρισμού Κρουστικά Ελέγξιμα Αναλλοίωτων Συνόλων). *Ένα σύνολο \mathcal{Y} είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς ένα σύνολο \mathcal{Z} αν και μόνο αν*

$$\mathcal{Y} \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z},\mathcal{W}}(\mathcal{Y}) \quad (7.70)$$

Παρατηρούμε δε ότι αν ισχύει μόνο $\mathcal{Y} \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z},S}(\mathcal{Y})$ για κάποια υπερπροσέγγιση $S \supseteq \mathcal{W}$, τότε $\mathcal{Y} \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z},\mathcal{W}}(\mathcal{Y})$ και άρα το \mathcal{Y} είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} . Ωστόσο το αντίστροφο δεν ισχύει. Δηλαδή αν \mathcal{Y} είναι ένα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z} τότε δεν ισχύει ότι για κάθε αυθαίρετη υπερπροσέγγιση S ισχύει $\mathcal{Y} \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z},S}(\mathcal{Y})$.

Τέλος, στην περίπτωση που τα σύνολα \mathcal{Y} και \mathcal{Z} είναι πολυεδρικά και η S απεικονίζει σημεία του $\mathcal{X} \times \mathcal{U}$ σε πολύτοπα, τότε τα $\text{Pre}_{\mathcal{Z},S}(\mathcal{Y})$ είναι πολύεδρα και είναι εύκολο να υπολογιστούν. Υποθέτουμε ότι τα \mathcal{Y} και \mathcal{Z} δίνονται από τις

$$\mathcal{Y} = \{y \in \mathbb{R}^n \mid H_y y \leq K_y\} \quad (7.71)$$

$$\mathcal{Z} = \{z \in \mathbb{R}^n \mid H_z z \leq K_z\} \quad (7.72)$$

Τότε έχουμε

$$\begin{aligned} \text{Pre}_{\mathcal{X},S}(\mathcal{Y}) &= \left\{ x \in \mathcal{X} \mid \begin{array}{l} \exists u \in \mathcal{U}, \Phi(T)(x + Bu) \in \mathcal{Y} \\ A_i \Phi(T)(x + Bu) \in \mathcal{X}, i \in \mathbb{N}_{[1,K]} \end{array} \right\} \\ &= \text{proj}_x \left\{ \begin{array}{l} [x] \in \mathcal{X} \times \mathcal{U} \\ H_y \Phi(T)(x + Bu) \leq K_y \\ H_x A_i \Phi(T)(x + Bu) \leq K_x, i \in \mathbb{N}_{[1,K]} \end{array} \right\} \\ &= \text{proj}_x \left\{ \xi \in \mathcal{X} \times \mathcal{U} \mid H_\xi \xi \leq K_\xi \right\} \end{aligned}$$

όπου

$$H_\xi := \begin{bmatrix} H_y \Phi(T) & H_y \Phi(T)B \\ H_x A_1 \Phi(T) & H_x A_1 \Phi(T)B \\ \vdots & \vdots \\ H_x A_K \Phi(T) & H_x A_K \Phi(T)B \end{bmatrix} \quad \text{και} \quad K_\xi = \begin{bmatrix} H_y \\ H_x \\ \vdots \\ H_x \end{bmatrix} \quad (7.73)$$

Η έννοια του μεγιστικού αναλλοίωτου συνόλου παίζει το ρόλο ενός άνω φράγματος ως προς τη μερική διάταξη του περιέχεσθαι. Συγκεκριμένα, δίνουμε τον ακόλουθο ορισμό:

Ορισμός 54 (Μεγιστικά Κρ. Ελεγκτικά Αναλλοίωτα Σύνολα). Ένα Κρουστικά Ελεγκτικά Αναλλοίωτο Σύνολο \mathcal{Y} ως προς κάποιο σύνολο \mathcal{Z} λέγεται μεγιστικό αν περιέχει κάθε άλλο κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτα σύνολο.

Είναι ισοδύναμο να δεχτούμε ότι ένα σύνολο \mathcal{Y} είναι μεγιστικό κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} αν είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο και επιπλέον αν \mathcal{Y}' είναι ένα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z} με $\mathcal{Y}' \supseteq \mathcal{Y}$, τότε $\mathcal{Y}' = \mathcal{Y}$. Αυτό βασίζεται στην παρατήρηση ότι η ένωση δυο κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτων συνόλων ως προς το ίδιο σύνολο \mathcal{Z} , είναι επίσης κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} ⁸. Πράγματι, χρησιμοποιώντας αυτόν τον εναλλακτικό ορισμό, αν \mathcal{Y}_1 και \mathcal{Y}_2 είναι δυο μεγιστικά κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτα σύνολα, τότε αυτά δεν ανήκουν στη σχέση \subseteq . Όμως το $\mathcal{Y}_1 \cup \mathcal{Y}_2$ είναι υπερσύνολο αμφοτέρων και κρουστικά ελεγκτικά

⁸Το (μοναδικό) μεγιστικό κρουστικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z} στο \mathcal{X} γράφεται ως $\mathcal{Y}_\infty = \bigcup \{ \mathcal{Y} \subseteq \mathcal{X}, \mathcal{Y} \text{ είναι Κ.Ε.Α. ως προς } \mathcal{Z} \}$

αναλλοίωτο. Άρα τα $\mathcal{Y}_1, \mathcal{Y}_1$ δεν μπορεί να είναι και τα δυο κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτα. Το Μεγιστικό Κρουστικά Ελεγκτικά Αναλλοίωτο Σύνολο \mathcal{Y} ως προς \mathcal{Z} αν υπάρχει είναι μοναδικό όπως προκύπτει από την πιο πάνω ανάλυση. Περισσότερα σχετικά με την ύπαρξη τέτοιων συνόλων θα δούμε στη συνέχεια.

Πρόταση 27 (Ιδιότητα Μεγιστικών Κρ. Ελεγκτικά Αναλλ. Συνόλων). *Ένα σύνολο \mathcal{Y}_∞ είναι μεγιστικό κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολως προς ένα μη κενό σύνολο \mathcal{Z} αν και μόνο αν ισχύει*

$$\mathcal{Y}_\infty = \text{Pre}_{\mathcal{Z}, \mathcal{W}}(\mathcal{Y}_\infty).$$

Απόδειξη. (\Rightarrow). Αφού το \mathcal{Y}_∞ είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z} ισχύει $\mathcal{Y}_\infty \subseteq \text{Pre}_{\mathcal{Z}, \mathcal{W}}(\mathcal{Y}_\infty)$ με βάση την προηγούμενη πρόταση. Υποθέτουμε προς απαγωγή σε άτοπο ότι $\mathcal{Y}_\infty \subsetneq \text{Pre}_{\mathcal{Z}, \mathcal{W}}(\mathcal{Y}_\infty)$. Τότε για κάθε $x \in \text{Pre}_{\mathcal{Z}, \mathcal{W}}(\mathcal{Y}_\infty) \setminus \mathcal{Y}_\infty$ υπάρχει $u \in \mathcal{U}$ τέτοιο ώστε $\mathcal{W}(s, u) \subseteq \mathcal{Z}$ και επίσης $\Phi(T)(x + Bu) \in \mathcal{Y}_\infty$, άρα το $\text{Pre}_{\mathcal{Z}, \mathcal{W}}(\mathcal{Y}_\infty)$ είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο και μεγαλύτερο του μεγιστικού \mathcal{Y}_∞ το οποίο είναι άτοπο.

(\Leftarrow). Αν το \mathcal{Y}_∞ ικανοποιεί τη σχέση $\mathcal{Y}_\infty = \text{Pre}_{\mathcal{Z}, \mathcal{W}}(\mathcal{Y}_\infty)$ τότε είναι εξ' ορισμού το σύνολο όλων των καταστάσεων (εντός του \mathcal{Z}) που μπορούν με την δράση κάποιου $u \in \mathcal{U}$ να παραμείνουν στο \mathcal{Y}_∞ ικανοποιώντας τις A1 και A2, άρα είναι το μεγιστικό. \square

Ένα μεγιστικό σύνολο \mathcal{Y}_∞ ως προς \mathcal{Z} είναι τέτοιο ώστε για κάθε $y \in \mathcal{Y}_\infty$ υπάρχει ακολουθία κρουστικών εισόδων $\{u_k\}_{k \in \mathbb{N}} \subseteq \mathcal{U}$ έτσι ώστε για κάθε $k \in \mathbb{N}$ να ισχύει $\varphi(\tau_k; 0, y, u_k) \in \mathcal{Y}$ και $\mathcal{W}(y, u) \subseteq \mathcal{Z}$ ενώ ταυτόχρονα αν \mathcal{Y}' είναι οποιοδήποτε Κρουστικά Ελεγκτικά Αναλλοίωτο σύνολο, ισχύει $\mathcal{Y}' \subseteq \mathcal{Y}_\infty$.

Στο σημείο αυτό διατυπώνουμε ένα κριτήριο ώστε ένα πολύεδρο να είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς ένα δοσμένο σύνολο \mathcal{Z} . Με δεδομένο ότι στους υπολογισμούς σε αυτή την ενότητα εμπλέκονται οι πλειότιμες απεικονίσεις $S : \mathcal{X} \times \mathcal{U} \rightrightarrows \mathcal{X}$ με $S(x, u) \supseteq \mathcal{W}(x, u)$, ο Αλγόριθμος 1 δεν επιστρέφει σε ένα μεγιστικό κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο εκτός και αν $S(x, u) = \mathcal{W}(x, u)$.

Πρόταση 28. *Έστω \mathcal{Y} ένα πολύεδρο και \mathcal{Z} ένα κυρτό σύνολο τέτοιο ώστε $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$ και υποθέτουμε ότι $\mathcal{Y} = \text{co} \{y_i\}_{i \in \mathbb{N}_{[1, M]}} + \text{cone} \{y_j\}_{j \in \mathbb{N}_{[M+1, P]}}$. Τότε, αν για κάθε $i \in \mathbb{N}_{[1, P]}$, υπάρχει ένα $u_i \in \mathcal{U}$ τέτοιο ώστε $\Phi(T)(y_i + Bu_i) \in \mathcal{Y}$ ενώ $S(y_i, u_i) \subseteq \mathcal{Z}$, τότε το \mathcal{Y} είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς το \mathcal{Z} .*

Προτού προχωρήσουμε στην απόδειξη της παραπάνω πρότασης παρατηρούμε ότι αν το \mathcal{Y} είναι πολυεδρικό, τότε αρκεί να ελέγξουμε τις συνθήκες αναλλοίωτου μόνο για πεπερασμένο πλήθος σημείων του. Στην πιο γενική περίπτωση όπου το σύνολο \mathcal{Y} είναι απλά κυρτό και κλειστό, αρκεί αντίστοιχα να ελέγξουμε τα σημεία του συνόρου του, $\text{bnd } \mathcal{Y}$.

Απόδειξη. Για κάθε $y \in \mathcal{Y}$ υπάρχουν $\{\alpha_j(y)\}_{j \in \mathbb{N}_{[1,P]}}$ με $\alpha_j \geq 0$ και $\sum_{j=1}^M \alpha_j = 1$ τέτοια ώστε $y = \sum_{j=1}^P \alpha_j y_j$. Έστω $u = \sum_{j=1}^P \alpha_j u_j$. Τότε,

$$\begin{aligned} \Phi(T)(y + Bu) &= \Phi(T) \left(\sum_{j=1}^P \alpha_j y_j + b \sum_{j=1}^P \alpha_j u_j \right) \\ &= \sum_{j=1}^P \alpha_j \Phi(T)(y_j + Bu_j) \end{aligned} \quad (7.74)$$

Συνεπώς, $\Phi(T)(y + Bu) \in \mathcal{Y}$ μιας και το \mathcal{Y} είναι κυρτό. Επιπρόσθετα, ο περιορισμός $S(y_j, u_j) \subseteq \mathcal{Z}$ είναι ισοδύναμος με το σύνολο περιορισμών $A_i(y_j + Bu_j) \in \mathcal{Z}$ για κάθε $j \in \mathbb{N}_{[1,P]}$ και $i \in \mathbb{N}_{[1,K]}$. Τότε,

$$A_i(y + Bu) = \sum_{j=1}^P \alpha_j A_i(y_j + Bu_j) \quad (7.75)$$

Και αφού το \mathcal{Z} είναι κυρτό, για κάθε $j \in \mathbb{N}_{[M+1,P]}$ και $\lambda \geq 0$, $\lambda y_j \in \mathcal{Z}$, ισχύει $A_i(y + Bu) \in \mathcal{Z}$. Κατά συνέπεια, το \mathcal{Y} είναι χρουστικά ελεγχτικά αναλλοίωτο ως προς το \mathcal{Z} . \square

Είναι πιθανόν ο Αλγόριθμος 1 να μην συγκλίνει σε ένα πεπερασμένο αριθμό βημάτων ή να επιστρέφει \emptyset . Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να είμαστε σε θέση να υπολογίσουμε ένα αναλλοίωτο σύνολο με κάποια εναλλακτική μέθοδο αλλά και να εξετάσουμε αν υπάρχει ένα τέτοιο σύνολο.

Πρόταση 29 (Πρώτο κριτήριο ύπαρξης \mathcal{Y}). Έστω \mathcal{Z} ένα μη κενό και συμπαγές σύνολο-στόχος. Ορίζουμε το σύνολο:

$$M = \{x \in \mathcal{Z} \mid \exists u \in \mathcal{U} : S(x, u) \subseteq \mathcal{Z}\}$$

και τις πλειότεμες απεικονίσεις $H : M \rightrightarrows \mathcal{Z}$ και $G : \text{dom } H \rightrightarrows \text{dom } H$:

$$H : M \ni z \mapsto H(z) = \Phi(T)(z + BU) \cap \mathcal{Z} \quad (7.76\alpha')$$

$$G : \text{dom } H \ni y \mapsto G(y) = H(y) \cap \text{dom } H \quad (7.76\beta')$$

όπου υποθέτουμε ότι $M \neq \emptyset$ και $\text{dom } H \neq \emptyset$. Αν για κάθε $y \in \text{dom } H$, $G(y) \neq \emptyset$ (ή ισοδύναμα $\text{dom } G = \text{dom } H$), τότε υπάρχει ένα μη κενό ελεγχτικά αναλλοίωτο σύνολο \mathcal{Y} .

Προτού περάσουμε στην απόδειξη πρέπει να σημειωθεί ότι το σύνολο $M \subseteq \mathcal{Z}$ μπορεί να υπολογιστεί ως μια προβολή πολυτόπου σε ένα επίπεδο. Συγκεκριμένα το M γράφεται ως:

$$\begin{aligned} M &= \text{proj}_u \left\{ \begin{bmatrix} x \\ u \end{bmatrix} \in \mathcal{X} \times \mathcal{U}, S(x, u) \subseteq \mathcal{Z} \right\} \\ &= \text{proj}_u \left\{ \begin{bmatrix} x \\ u \end{bmatrix} \in \mathcal{X} \times \mathcal{U}, H_z A_i(x + Bu) \leq K_z \right\} \end{aligned}$$

Απόδειξη. Το $\text{dom } H$ είναι ένα κυρτό συμπαγές σύνολο. Πράγματι, έστω $x_1, x_2 \in \text{dom } H$ και $\lambda \in [0, 1]$. Υπάρχουν $u_1, u_2 \in \mathcal{U}$ τέτοια ώστε $x_1 + Bu_1 \in H(x_1)$ και $x_2 + Bu_2 \in H(x_2)$. Τότε για $\bar{x} = \lambda x_1 + (1 - \lambda)x_2$ διαλέγουμε $\bar{u} = \lambda u_1 + (1 - \lambda)u_2$. Τότε $\bar{u} \in \mathcal{U}$ αφού το \mathcal{U} είναι κυρτό και $H(\bar{x}) \ni \Phi(T)(\bar{x} + \lambda \bar{u}) = \lambda H(x_1) + (1 - \lambda)H(x_2) \in \mathcal{Z}$, άρα $H(\bar{x}) \neq \emptyset$ και $\bar{x} \in \text{dom } H$.

Επιπροσθέτως, για κάθε $y \in \text{dom } H$, το $G(y)$ είναι κλειστό και κυρτό και η G είναι άνω ημισυνεχής. Συνεπώς, οι συνθήκες του Θεωρήματος Kakutani⁹ [235, 236] ικανοποιούνται, και άρα υπάρχει $\bar{y} \in \text{dom } H$ τέτοιο ώστε $G(\bar{y}) \ni \bar{y}$. Αυτό συνεπάγεται ότι $y \in \mathcal{Y}$, άρα $\mathcal{Y} \neq \emptyset$. \square

Διατυπώνουμε τώρα ένα συμπληρωματικό αποτέλεσμα με βάση το οποίο αν το \mathcal{Z} είναι συμπαγές και κυρτό, τότε υπάρχει τέτοιο y , ώστε το $\mathcal{Y} := \{y\}$ να είναι ένα κρουστικά ελεγχτικά αναλλοίωτο μονοσύνολο.

Πρόταση 30 (Δεύτερο κριτήριο ύπαρξης \mathcal{Y}). *Έστω \mathcal{Z} ένα μη κενό, συμπαγές & κυρτό σύνολο-στόχος εντός του \mathcal{X} και \mathcal{Y} ένα μη κενό κρουστικά αναλλοίωτο σύνολο ως προς \mathcal{Z} . Τότε υπάρχει ένα $y \in \mathcal{Y}$ τέτοιο ώστε $H(y) \ni y$.*

Απόδειξη. Ορίζουμε την πλειότιμη συνάρτηση $\tilde{H} : \mathcal{Y} \rightrightarrows \mathcal{Y}$ ως:

$$\tilde{H}(y) = (H|\mathcal{Y})(y) \cap \mathcal{Y} \tag{7.77}$$

όπου $H|\mathcal{Y}$ είναι ο περιορισμός της H στο \mathcal{Y} . Σημειώνουμε ότι αν \mathcal{Y} είναι κρουστικά ελεγχτικά αναλλοίωτο σύνολο, τότε $\emptyset \neq \mathcal{Y} \subseteq M$, άρα η \tilde{H} είναι καλά ορισμένη. Διαπιστώνουμε ότι η \tilde{H} ικανοποιεί τις προϋποθέσεις του Θεωρήματος Kakutani από όπου προκύπτει το ζητούμενο. \square

⁹Με βάση το Θεώρημα Kakutani, αν S είναι ένα μη κενό, συμπαγές και κυρτό υποσύνολο του \mathbb{R}^n και $F : S \rightrightarrows S$ είναι μια πλειότιμη άνω ημισυνεχής απεικόνιση με την ιδιότητα ότι $F(x) \neq \emptyset$ για κάθε $x \in S$ (δηλαδή $\text{dom } F = S$), τότε η F έχει ένα σταθερό σημείο στο S (δηλαδή υπάρχει $s \in S$ τέτοιο ώστε $s \in F(s)$).

Από τις προτάσεις 29 και 30 προκύπτει το παρακάτω γραμμικό πρόβλημα εφικτότητας:

$$\mathbb{P}_f : \Phi(T)(y + Bu) = y \quad (7.78\alpha')$$

$$y \in \mathcal{Z}, u \in \mathcal{U} \quad (7.78\beta')$$

$$A_i(y + Bu) \in \mathcal{Z}, i = 1, \dots, K \quad (7.78\gamma')$$

Το πρόβλημα 7.78 είναι ένα γραμμικό πρόβλημα εφικτότητας το οποίο μπορεί να επιλυθεί υπολογιστικά με επαναληπτικές διαδικασίες μικρής πολυπλοκότητας [237]. Με βάση την Πρόταση 30, το πρόβλημα 7.78 έχει λύση στην περίπτωση που το \mathcal{Z} είναι συμπαγές. Το σύνολο \mathcal{Y} των λύσεων του 7.78 στην περίπτωση αυτή είναι κυρτό και συμπαγές κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο.

Το \mathbb{P}_f έχει λύση αν και μόνο αν υπάρχει y τέτοιο ώστε $\tilde{H}(y) \ni y$ όπου η \tilde{H} δίδεται από την 7.77. Κατά συνέπεια, αν το \mathbb{P}_f δεν είναι εφικτό, τότε δεν υπάρχει κανένα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο εντός του \mathcal{Z} . Με τον τρόπο αυτό έχουμε ουσιαστικά αποδείξει ένα κριτήριο ύπαρξης κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτων συνόλων.

Πόρισμα 5. Υποθέτουμε ότι το \mathcal{Z} είναι μη κενό υποσύνολο του \mathcal{X} , συμπαγές και κυρτό. Το \mathbb{P}_f είναι εφικτό αν και μόνο αν υπάρχει $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$ κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο.

Απόδειξη. Σημειώνουμε αρχικά ότι αν το \mathbb{P}_f δεν έχει λύση, τότε δεν υπάρχει $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$ κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο. Πράγματι, αν υπήρχε, από την Πρόταση 30, κάθε $y \in \mathcal{Y}$ θα ικανοποιούσε το \mathbb{P}_f . Αν το \mathbb{P}_f έχει μια λύση y , τότε αμέσως το $\mathcal{Y} = \{y\}$ είναι ένα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο. Αν τέλος \mathcal{Y} είναι ένα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο εντός του \mathcal{Z} , τότε από την Πρόταση 30 για κάθε $y \in \mathcal{Y}$ υπάρχει $u \in \mathcal{U}$ που ικανοποιεί το \mathbb{P}_f . \square

Ένα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο που υπολογίζεται από το παραπάνω γραμμικό πρόβλημα εφικτότητας μπορεί να είναι αρκετά μικρό (π.χ. όχι πλήρους διάστασης ή ακόμα και μονοσύνολο). Ωστόσο μπορεί να αποτελέσει το αρχικό σημείο για τον υπολογισμό μιας αύξουσας ακολουθίας κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτων συνόλων ως εξής:

$$\mathcal{Y}_0 = \mathcal{Y} \quad (7.79\alpha')$$

$$\mathcal{Y}_k = \text{Pre}(\mathcal{Y}_{k-1}; \mathcal{Z}), k \in \mathbb{N}_{\geq 1} \quad (7.79\beta')$$

και εξ ορισμού ισχύει $\mathcal{Y}_{k+1} \supseteq \mathcal{Y}_k$ για κάθε $k \in \mathbb{N}$. Κατασκευάζουμε λοιπόν τον εξής αλγόριθμο: Αν και ο Αλγόριθμος 2 μπορεί να μην τερματίσει σε πεπερασμένο αριθμό

Αλγόριθμος 2 Υπολογισμός Κρουστικά Ελεγκτικά Αναλλοίωτων συνόλων \mathcal{Y}^S

Είσοδος: $\mathcal{U}, \mathcal{Z}, A, b$ και A_i για $i = 1, \dots, K$.

Είσοδος: Μέγιστος αριθμός επαναλήψεων $N_{max} \in \mathbb{N} \cup \{\infty\}$

Υπολόγισε \mathcal{Y} από το πρόβλημα \mathbb{P}_f

αν το \mathbb{P}_f δεν είναι εφικτό τότε

επίστρεψε \emptyset

τέλος αν

$k \leftarrow 0, \mathcal{Y}_k \leftarrow \mathcal{Y}$ και $\mathcal{Y}^S \leftarrow \emptyset$

ενώ $\mathcal{Y}^S \neq \mathcal{Y}_k$ κάνε

$\mathcal{Y}^S \leftarrow \mathcal{Y}_k$

$\mathcal{Y}_k \leftarrow \text{Pre}(\mathcal{Y}_k; \mathcal{Z})$ και $k \leftarrow k + 1$

αν $k \geq N_{max}$ τότε

επίστρεψε \mathcal{Y}_k

τέλος αν

τέλος ενώ

επίστρεψε \mathcal{Y}^S

βημάτων, κάθε ένα από τα σύνολα \mathcal{Y}_k είναι Κρουστικά Ελεγκτικά Αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} . Αυτό είναι το μεγάλο πλεονέκτημα του συγκεκριμένου αλγόριθμου και μας επιτρέπει να τερματίσουμε τον αλγόριθμο κατά βούληση σε πεπερασμένα βήματα. Το σύνολο-όριο \mathcal{Y}_∞ που προκύπτει από τον Αλγόριθμο 2 έχει την ιδιότητα:

$$\mathcal{Y}_\infty = \bigcup_{k \in \mathbb{N}} \mathcal{Y}_k = \lim_{k \rightarrow \infty} \text{Pre}^k(\mathcal{Y}, \mathcal{Z}) \quad (7.80)$$

Στην προσέγγιση που ακολουθούμε στην παρούσα διατριβή, το αναλλοίωτο μελετάται υπό τη σκοπιά ενός συνόλου \mathcal{Z} : είναι άρα διαφορετική έννοια από την παρώνυμη που χρησιμοποιείται από τους Pereira *et al.* όπου ο πιο κλασικός ορισμός των αναλλοίωτων συνόλων υπεισέρχεται στην ανάλυση των κρουστικών συστημάτων [211]. Το πλαίσιο που χτίζουμε με τους ανωτέρω ορισμούς είναι πιο ευέλικτο μιας και δεν υποθέτει εξεζητημένες ιδιότητες του συνόλου-στόχου \mathcal{Z} εκτός από την πολυεδρικότητα. Δεύτερον, εναρμονίζεται με την κοινή πρακτική στη Θεωρία Ελέγχου σε περιπτώσεις όπου το σύνολο-στόχος είναι ένας δοσμένος στόχος – όπως λόγου χάρη στην χορήγηση φαρμάκου [238, Θεραπευτικό Παράθυρο].

Στην επόμενη ενότητα επεκτείνουμε κατάλληλα την έννοια της ευστάθειας συνόλων λαμβάνοντας υπόψη τους νέους ορισμούς των κρουστικά (ελεγκτικά) αναλλοίωτων συνόλων ως προς δοσμένα σύνολα-στόχους που εισήχθησαν προηγουμένως.

7.5 Ευστάθεια Συνόλων

Θεωρούμε το κρουστικό σύστημα κλειστού βρόχου Σ^g όπως περιγράφηκε στις εξισώσεις (7.42α') και (7.42β'). Στην ενότητα αυτή εισάγουμε νέες έννοιες για την ευστάθεια συνόλων για κρουστικά δυναμικά συστήματα.

Ορισμός 55 (Ευσταθή Σύνολα). Ένα μη κενό σύνολο $Z \subseteq \mathcal{X}$ λέγεται ευσταθές για το κρουστικό σύστημα Σ^g της μορφής (7.42α'), (7.42β') ως προς ένα μη κενό σύνολο \mathcal{Y} αν

$$\begin{aligned} \forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0, \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \delta \Rightarrow \\ \text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; 0, x_0, g(\cdot))) < \varepsilon, \forall t \geq 0 \end{aligned} \quad (7.81)$$

όπου $\text{dist}_{\mathcal{Z}}(x) := \min_{z \in \mathcal{Z}} \|x - z\|$. Το σύνολο Z λέμε ότι είναι ένα (τοπικά) ασυμπτωτικά ευσταθές σύνολο για το Σ^g ως προς \mathcal{Y} αν επιπρόσθετα υπάρχει ένα $\varepsilon_0 > 0$ τέτοιο ώστε $\lim_{t \rightarrow \infty} \text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; 0, x_0, g(\cdot))) = 0$ για κάθε x_0 με $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \varepsilon_0$.

Σημείωση 1. Αν στο δυναμικό σύστημα επενεργούν περιορισμοί (στην είσοδο ή την κατάσταση), τότε όλες οι ανοιχτές περιοχές (όπως για παράδειγμα η $\{x \in \mathbb{R}^n \mid \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \varepsilon\}$) λαμβάνονται στη σχετική τοπολογία των περιορισμών. Δηλαδή αν στο διάνυσμα κατάστασης ενεργούν οι περιορισμοί $x \in \mathcal{X}$, τότε οι ανοιχτές βασικές περιοχές που θεωρούμε είναι της μορφής $\{x \in \mathcal{X} \mid \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \varepsilon\}$. Ταυτόχρονα, η συνάρτηση ανατροφοδότησης $g(\cdot)$ για κρουστικά συστήματα κλειστού βρόχου ή η ακολουθία τιμών εισόδου $\{u_i\}_{i \in \mathbb{N}}$ θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε η τροχιά του συστήματος να ικανοποιεί τους περιορισμούς κατάστασης και εισόδου. Ενδεικτικά, δίνουμε τον ορισμό της Κρουστικής για συστήματα με περιορισμούς.

Ορισμός 56 (Ευσταθή Σύνολα για Συστήματα με Περιορισμούς). Ένα μη κενό σύνολο $Z \subseteq \mathcal{X}$ λέγεται ευσταθές για το κρουστικό σύστημα Σ^g της μορφής (7.42α'), (7.42β') το οποίο υπόκειται σε περιορισμούς στο διάνυσμα κατάστασης $x \in \mathcal{X}$ (με \mathcal{X} ένα κυρτό και κλειστό μη κενό σύνολο) και στο διάνυσμα εισόδου $u \in \mathcal{U}$ (όπου \mathcal{U} είναι ένα κυρτό και συμπαγές μη κενό σύνολο) ως προς ένα μη κενό σύνολο $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{X}$ αν

1. Για κάθε $x_0 \in \mathcal{X}$, $\varphi_{cl}(t; 0, x_0, g(\cdot)) \in \mathcal{X}$ για κάθε $t \geq 0$ και
2. Για κάθε $x_0 \in \mathcal{X}$, $g(x_0) \in \mathcal{U}$
3. Για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει $\delta > 0$ έτσι ώστε για κάθε $t \geq 0$ να ισχύει

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; 0, x_0, g(\cdot))) < \varepsilon \quad (7.82)$$

για όλα τα $x_0 \in \mathcal{X}$ με $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \delta$.

Σημείωση 2. Υπάρχει περίπτωση η δεύτερη συνθήκη του προηγούμενου ορισμού για συστήματα με περιορισμούς να μην ικανοποιούνται. Για το λόγο αυτό ορίζουμε το υποσύνολο του \mathcal{X} , \mathcal{X}_{ia} πάνω στο οποίο η συνάρτηση ανατροφοδότησης $g : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{U}$ λαμβάνει επιτρεπτές τιμές. Αυτό ορίζεται ως

$$\mathcal{X}_{ia} := \mathcal{X} \cap g^{-1}(\mathcal{U}) \quad (7.83)$$

Αν $x \in \mathcal{X}_{ia}$, τότε $g(x) \in \mathcal{U}$. Ο δείκτης ia στο συμβολισμό \mathcal{X}_{ia} πηγάζει από τον όρο Input-admissible set. Για την ικανοποίηση της πρώτης συνθήκης, θα πρέπει να επιλεγεί ένα κατάλληλο σύνολο $\mathcal{X}_{pi} \subseteq \mathcal{X}_{ia}$ (Positive-Invariant Set) τέτοιο ώστε η τροχιά του συστήματος που αρχίζει από το $x_0 \in \mathcal{X}_{pi}$ κάποια χρονική χρονική στιγμή να διατηρείται εντός αυτού ώστε να ικανοποιείται η πρώτη συνθήκη. Στη συνέχεια θα σχεδιάσουμε έναν Ελεγχτή Προβλεπτικού Μοντέλου ο οποίος ικανοποιεί τις συνθήκες αυτές.

Σημείωση 3. Στην ειδική περίπτωση όπου το σύστημα υπόκειται σε περιορισμούς στο διάνυσμα κατάστασης και έχουμε $\mathcal{Z} = \mathcal{Y} = \mathcal{X}$, τότε το \mathcal{Y} δεν ορίζει ανοιχτές περιοχές άλλες από τον εαυτό του – δηλαδή για κάθε $\varepsilon > 0$, το σύνολο $\{x \in \mathcal{X} \mid \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \varepsilon\}$ είναι ίσο με το \mathcal{Y} . Τότε η έννοια της ευστάθειας εκφυλίζεται σε αυτή του αναλλοίωτου. Συγκεκριμένα αν $\mathcal{Z} = \mathcal{Y} = \mathcal{X}$, τότε το \mathcal{Z} είναι ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς $\mathcal{Y} = \mathcal{Z}$ για το σύστημα κλειστού βρόχου Σ^g αν και μόνο αν το $\mathcal{Y} = \mathcal{Z}$ είναι χροστικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} για το σύστημα Σ^g . Σε ότι ακολουθεί υποθέτουμε ότι $\mathcal{Y} \subsetneq \mathcal{Z}$ εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

Ορισμός 57 (Πεδίο Έλξης). *Αν το σύνολο \mathcal{Z} είναι ευσταθές για το χροστικό σύστημα Σ^g ως προς το σύνολο \mathcal{Y} και για κάθε $x_0 \in A$ ισχύει*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; x_0, g(\cdot))) = 0$$

τότε λέμε ότι το \mathcal{Z} είναι ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς \mathcal{Y} με πεδίο έλξης το σύνολο A .

Ο ορισμός αυτός της ευστάθειας είναι πιο ασθηνής από αυτόν που εισήχθη από τους Bainov και Stamova στο [228] με την έννοια ότι αν ένα σύνολο \mathcal{Z} είναι ευσταθές ως προς ένα δοσμένο σύνολο \mathcal{Y} , δεν είναι απαραίτητα ευσταθές σύνολο κατά Bainov-Stamova εκτός και αν $\mathcal{Y} \supseteq \mathcal{Z}$.

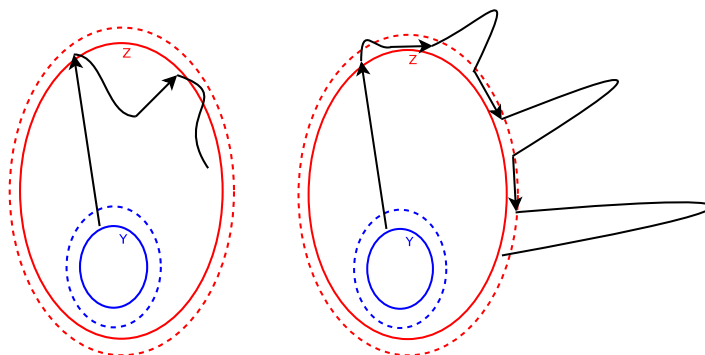
Ορισμός 58 (Ασθενώς Ευσταθή Σύνολα). Θεωρούμε το κρουστικό σύστημα κλειστού βρόχου Σ^g που δίνεται από τις εξισώσεις (7.35α'), (7.35β'). Ένα σύνολο Z λέγεται ασθενώς ευσταθές για το κρουστικό σύστημα Σ^g ως προς \mathcal{Y} αν

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0, \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \delta \Rightarrow \text{dist}_Z(\varphi_{cl}(\tau_k; 0, x_0, g(\cdot))) < \varepsilon, \forall k \in \mathbb{N} \quad (7.84)$$

Επιπλέον, το Z λέγεται ασθενώς ασυμπτωτικά ευσταθές αν είναι ασθενώς ευσταθές και υπάρχει $\varepsilon_0 > 0$ τέτοιο ώστε:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \text{dist}_Z(\varphi_{cl}(\tau_k; 0, x_0, g(\cdot))) = 0 \quad (7.85)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \varepsilon_0$.



Σχήμα 7.4: Προφίλ ευστάθειας και ασθενούς ευστάθειας για ένα ζεύγος συνόλων \mathcal{Y} και Z .

Αποτελέσματα από τη Θεωρία Συστημάτων που περιλαμβάνουν συναρτήσεις κλάσεων \mathcal{K} και \mathcal{KL} μπορούν να επεκταθούν κατάλληλα για να περιγράψουν τις ιδιότητες ευστάθειας συνόλων όπως διατυπώθηκαν στους παραπάνω ορισμούς. Αυτό οδηγεί στην ακόλουθη πρόταση:

Πρόταση 31 (Χαρακτηρισμός Ευστάθειας Συνόλων). Έστω Z και \mathcal{Y} δυο μη κενά σύνολα. Τα επόμενα είναι ισοδύναμα:

1. Το Z είναι ευσταθές σύνολο για το (7.42α'), (7.42β') ως προς \mathcal{Y} ,

2. Υπάρχει μια συνάρτηση κλάσης- \mathcal{K} έστω α και μια σταθερά $c > 0$ τέτοια ώστε

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t, 0, x_0, g(\cdot))) \leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0)) \quad (7.86)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) \leq c$, για κάθε $t \geq 0$.

Απόδειξη. Το αποτέλεσμα προσαρμόστηκε από το [239] όπου αποδεικνύεται για χρονικά αναλλοίωτα γραμμικά συστήματα συνεχούς χρόνου. Η απόδειξη είναι ανάλογη. \square

Πρόταση 32 (Συνέπεια της ευστάθειας). *Αν το \mathcal{Z} είναι ευσταθές για το Σ^g ως προς \mathcal{Y} τότε κάθε τροχιά που ξεκινά εντός του $\text{cl } \mathcal{Y}$ παραμένει εντός του $\text{cl } \mathcal{Z}$.*

Απόδειξη. Αφού το \mathcal{Z} είναι ευσταθές για το Σ^g , υπάρχει ένα $c > 0$ και μια συνάρτηση $\alpha \in \mathcal{K}$ τέτοια ώστε $\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t, 0, x_0, g(\cdot))) \leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0))$ για κάθε $t \geq 0$ όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < c$. Έστω $x_0 \in \text{cl } \mathcal{Y}$. Τότε $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) = 0 < c$ και $\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t, 0, x_0, g(\cdot))) \leq \alpha(0) = 0$ για κάθε $t \geq 0$ το οποίο σημαίνει ότι $\varphi_{cl}(t, 0, x_0, g(\cdot)) \in \text{cl } \mathcal{Z}$ για κάθε $t \geq 0$. Αυτό ολοκληρώνει την απόδειξη. \square

Πρόταση 33 (Χαρακτηρισμός της Ασυμπτωτικής Ευστάθειας). *Έστω \mathcal{Z} και \mathcal{Y} μη κενά σύνολα. Τα ακόλουθα είναι ισοδύναμα:*

1. Το \mathcal{Z} είναι ασυμπτωτικά ευσταθές σύνολο για το (7.42α'), (7.42β') ως προς το \mathcal{Y} ,
2. Υπάρχει μια συνάρτηση κλάσης \mathcal{KL} , έστω β , και μια σταθερά $c > 0$ τέτοια ώστε

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t, 0, x_0, g(\cdot))) \leq \beta(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0), t) \quad (7.87)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) \leq c$, για όλα τα $t \geq 0$.

Απόδειξη. Η απόδειξη ακολουθεί τα ακριβή βήματα της αντίστοιχης απόδειξης για γραμμικά συστήματα συνεχούς χρόνου και μπορεί να βρεθεί στο [239] αν αντικαταστήσουμε την κλασική μετρική του \mathbb{R}^n με την απόσταση σημείου από σύνολο που ορίσαμε πιο πάνω. \square

Ορισμός 59 (Ομοιόμορφο φράγμα). *Οι τροχιές του Σ^g καλούνται $(\mathcal{Z}, \mathcal{Y})$ -τοπικά ομοιόμορφα φραγμένες πάνω σε ένα διάστημα $I \subseteq [0, \infty)$ αν υπάρχει $\eta > 0$ και μια συνάρτηση $\alpha \in \mathcal{K}$ ώστε το ακόλουθο να ισχύει για κάθε $t \in I$:*

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; 0, x_0, g(\cdot))) \leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0)) \quad (7.88)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \eta$.

Είναι φυσικό να ρωτήσουμε κάτω από ποιες προϋποθέσεις (που επιβάλλονται στην g) είναι οι τροχιές του Σ^g (\mathcal{Z}, \mathcal{Y})-τοπικά ομοιόμορφα φραγμένες. Την απάντηση στο ερώτημα αυτό δίνει η ακόλουθη πρόταση.

Πρόταση 34 (Κριτήριο Ομοιόμορφου Φράγματος). Έστω $h_g(x) := x + Bg(x)$ και υποθέτουμε ότι υπάρχει σταθερά $\eta > 0$ και συνάρτηση $\alpha \in \mathcal{K}$ ώστε:

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(h_g(x)) \leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x)) \quad (7.89)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \eta$. Τότε, οι τροχιές του Σ^g είναι (\mathcal{Z}, \mathcal{Y})-τοπικά ομοιόμορφα φραγμένες πάνω στο διάστημα $I = (0, T]$.

Απόδειξη. Έστω,

$$M := \sup_{t \in (0, T]} \sup_{x \notin \mathcal{Z}} \frac{\text{dist}_{\mathcal{Z}}(e^{At}x)}{\text{dist}_{\mathcal{Z}}(x)} \in [0, \infty) \quad (7.90)$$

Τότε, για $t \in (0, T]$, έχουμε:

$$\begin{aligned} \text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; 0, x_0, g(\cdot))) &\leq M \text{dist}_{\mathcal{Z}}(x_0 + Bg(x_0)) \\ &\leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0)) \end{aligned} \quad (7.91)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \eta$, το οποίο αποδεικνύει την πρόταση. \square

Επισημάνση 1: Εκτός κι αν το \mathcal{Z} είναι ένας γραμμικός υπόχωρος ή ένας κυρτός κώνος, δεν μπορούμε να υποθέσουμε ότι ισχύει η τριγωνική ανισότητα για την $\text{dist}_{\mathcal{Z}}$, έτσι δεν είναι εύκολο να απλοποιήσουμε την παράσταση $\text{dist}_{\mathcal{Z}}(x + Bg(x))$. Στην ειδική αυτή περίπτωση που ισχύει η τριγωνική ανισότητα, έχουμε $\text{dist}_{\mathcal{Z}}(h(x)) \leq \text{dist}_{\mathcal{Z}}(x) + M_B \text{dist}_{\mathcal{Z}}(g(x))$ όπου

$$M_B := \sup_{x \notin \mathcal{Z}} \frac{\text{dist}_{\mathcal{Z}}(Bx)}{\text{dist}_{\mathcal{Z}}(x)} \quad (7.92)$$

Επιπλέον, αν η g μπορεί να επιλεχθεί ως ομοιόμορφα συνεχής σε μια ανοιχτή περιοχή που περιέχει το \mathcal{Y} ως υποσύνολο, τότε η h_g είναι επίσης ομοιόμορφα συνεχής και $h_g(\mathcal{Y}) \subseteq \mathcal{Z}$, άρα η (7.91) ισχύει αυτόματα.

Η έννοια του ομοιόμορφου φράγματος, είναι όπως παρατηρούμε πιο ασθενής από αυτή της χρυστικής ευστάθειας για την οποία μάλιστα διατυπώσαμε κριτήρια εξαχρίβωσής της. Ποιά είναι όμως η επιπλέον απαίτηση που πρέπει να αξιώσουμε ώστε ένα σύνολο \mathcal{Z} για ένα σύστημα κλειστού βρόχου με ομοιόμορφα φραγμένες τροχιές να είναι χρυστικά ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς ένα σύνολο \mathcal{Y} ; Προκύπτει ότι η

ασθενής ασυμπτωτική ευστάθεια μαζί με την ιδιότητα των ομοιόμορφα φραγμένων τροχιών συνεπάγονται ασυμπτωτική ευστάθεια για ένα σύνολο κάτω από κάποιες ασθενείς συνθήκες όπως θα δούμε στη συνέχεια. Το αποτέλεσμα αυτό θεμελιώνει καθαρά μια αναλογία με το Θεώρημα 2.27 στο [161] που αφορά συστήματα με δειγματοληψία.

Υπόθεση 1: Υποθέτουμε ότι $\emptyset \neq \mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$, το \mathcal{Y} είναι κρουστικά αναλλοίωτο ως προς το \mathcal{Z} και υπάρχει σταθερά $\eta > 0$ και συνάρτηση $\omega \in \mathcal{K}$ τέτοια ώστε για κάθε $k \in \mathbb{N}$:

$$\text{dist}_{\mathcal{Y}}(\varphi_{cl}(kT; 0, x_0, g(\cdot))) \leq \omega(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0)) \quad (7.93)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \eta$. Δηλαδή, το \mathcal{Y} είναι ασθενώς ευσταθές ως προς τον εαυτό του.

Θεώρημα 14 (Κριτήριο Ασυμπτωτικής Ευστάθειας). Έστω \mathcal{Z}, \mathcal{Y} δοσμένα μη κενά σύνολα που ικανοποιούν την Υπόθεση 1. Υποθέτουμε ακόμα ότι το \mathcal{Z} είναι ασθενώς ασυμπτωτικά ευσταθές για το Σ^g ως προς \mathcal{Y} και οι τροχιές του Σ^g είναι $(\mathcal{Z}, \mathcal{Y})$ -τοπικά ομοιόμορφα φραγμένες πάνω στο $(0, T]$. Τότε το \mathcal{Z} είναι ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς \mathcal{Y} .

Απόδειξη. Αφού το \mathcal{Z} είναι ασθενώς ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς \mathcal{Y} , υπάρχει $\eta^s > 0$ και $\beta \in \mathcal{KL}$ τέτοια ώστε, αν $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \eta^s$ τότε:

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(kT; 0, x_0, g(\cdot))) \leq \beta(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0), kT) \quad (7.94)$$

για κάθε $k \in \mathbb{N}$. Αφού οι τροχιές του συστήματος Σ^g είναι $(\mathcal{Z}, \mathcal{Y})$ -τοπικά ομοιόμορφα φραγμένες πάνω στο $(0, T]$, υπάρχει θετική σταθερά $\eta^b > 0$ και μια $\alpha \in \mathcal{K}$ έτσι ώστε για κάθε $t \in (0, T]$

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; 0, x_0, g(\cdot))) \leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0)) \quad (7.95)$$

για όλα τα x_0 με $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \eta^b$. Επίσης, λόγω της υπόθεσης 1, υπάρχει μια θετική σταθερά η^y και μια συνάρτηση $\omega \in \mathcal{K}$ έτσι ώστε για κάθε $k \in \mathbb{N}$:

$$\text{dist}_{\mathcal{Y}}(\varphi_{cl}(kT; 0, x_0, g(\cdot))) \leq \omega(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0)) \quad (7.96)$$

για κάθε x_0 έτσι ώστε $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \eta^y$. Έστω $\gamma_0(r) = \beta(r, 0)$ και

$$\eta := \min \{ \eta^s, \gamma_0^{-1}(\eta^b), \omega^{-1}(\eta^b) \}.$$

Έστω x_0 τέτοιο ώστε $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \eta$. Τότε,

$$\text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(kT; 0, x_0, g(\cdot))) \leq \beta(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0), kT) \leq \eta^b \quad (7.97)$$

για κάθε $k \in \mathbb{N}$. Ορίζουμε $\hat{x}_0 := \varphi_{cl}(kT; 0, x_0, g(\cdot))$. Επιπλέον, λόγω της (7.96),

$$\begin{aligned} \text{dist}_{\mathcal{Y}}(\hat{x}_0) &= \text{dist}_{\mathcal{Y}}(\varphi_{cl}(kT; x_0, g(\cdot))) \\ &\leq \omega(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0)) < \eta^b \end{aligned} \quad (7.98)$$

Αφού $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0) < \eta^b$, η ανισότητα (7.95) μπορεί να εφαρμοστεί στο \hat{x}_0 : οπότε για $\xi \in (kT, (k+1)T]$ έχουμε:

$$\begin{aligned} \text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(\xi; 0, \hat{x}_0, g(\cdot))) &\leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(\hat{x}_0)) \\ &= \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(\varphi_{cl}(kT; 0, x_0, g(\cdot)))) \\ &\leq \alpha(\beta(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0), kT)) \end{aligned} \quad (7.99)$$

το οποίο ισχύει για $k \in \mathbb{N}$. Ορίζουμε $\hat{\beta}(r, s) := \alpha(\beta(r, s))$. Τότε η $\hat{\beta}$ είναι κλάσης \mathcal{KL} και λόγω του Λήμματος 1 στο [240], χωρίς βλάβη της γενικότητας η $\hat{\beta}$ μπορεί να υποτεθεί ότι είναι ομοιόμορφα επαυξητικά φραγμένη (uniformly incrementally bounded), δηλαδή, υπάρχει θετική σταθερά $P > 0$ ώστε

$$\hat{\beta}(r, kT) \leq P\hat{\beta}(r, (k+1)T), \forall r \geq 0, \forall k \in \mathbb{N} \quad (7.100)$$

Κι αφού η $\hat{\beta}$ είναι γνήσια φθίνουσα ως προς το δεύτερο όρισμα, για κάθε $s \in [0, 1]$, έχουμε $\hat{\beta}(r, (k+1)T) \leq \hat{\beta}(r, (k+s)T)$. Άρα, για $t \geq 0$ έστω $k_0 = k_0(t) \in \mathbb{N}$ ο μεγαλύτερος ακέραιος ώστε $k_0T \leq t$. Από την εξίσωση (7.99) έχουμε,

$$\begin{aligned} \text{dist}_{\mathcal{Z}}(\varphi_{cl}(t; 0, \hat{x}_0, g(\cdot))) &\leq \hat{\beta}(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0), k_0T) \\ &\leq P\hat{\beta}(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0), k_0T + t - k_0T) \\ &= P\hat{\beta}(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x_0), t) \end{aligned} \quad (7.101)$$

Η συνάρτηση $\tilde{\beta}(r, t) := P\hat{\beta}(r, t)$ είναι κλάσης \mathcal{KL} και με βάση την Πρόταση 33 η απόδειξη έχει ολοκληρωθεί. \square

Με παρόμοιο τρόπο μπορούμε να αποδείξουμε το ακόλουθο:

Θεώρημα 15 (Κριτήριο Ευστάθειας). Έστω \mathcal{Z}, \mathcal{Y} μη κενά σύνολα που ικανοποιούν την υπόθεση 1 και οι τροχιές του Σ^g είναι $(\mathcal{Z}, \mathcal{Y})$ -τοπικά ομοιόμορφα φραγμένες πάνω στο $(0, T]$. Τότε το \mathcal{Z} είναι ευσταθές ως προς \mathcal{Y} .

Υπάρχει μια αναλογία μεταξύ ευστάθειας συνόλου ως προς σύνολο και ευστάθειας χρήσει δυο μέτρων. Συγκεκριμένα, παρατηρούμε ότι αν $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$, τότε $\text{dist}_{\mathcal{Z}} \triangleleft \text{dist}_{\mathcal{Y}}$ και ότι η $(\text{dist}_{\mathcal{Z}}, \text{dist}_{\mathcal{Y}})$ -ευστάθεια είναι ακριβώς η ευστάθεια του \mathcal{Z} ως προς \mathcal{Y} . Έτσι μπορούμε να διατυπώσουμε το Θεώρημα 13 για την περίπτωση των συστημάτων της μορφής Σ^g .

Θεώρημα 16. Έστω \mathcal{Y}, \mathcal{Z} μη κενά και $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$ και $\text{dist}_{\mathcal{Z}} \triangleleft \text{dist}_{\mathcal{Y}}$. Υποθέτουμε ότι υπάρχει μια $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^+$, συνεχής και τοπικά Lipschitz, με $V(0) = 0$ η οποία είναι $\text{dist}_{\mathcal{Z}}$ -φθίνουσα και $\text{dist}_{\mathcal{Y}}$ -θετική – δηλαδή υπάρχει $\delta > 0$ και $\alpha, \beta \in \mathcal{K}$ ώστε:

$$\beta(\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x)) \leq V(x) \leq \alpha(\text{dist}_{\mathcal{Z}}(x)) \quad (7.102)$$

όταν $\text{dist}_{\mathcal{Z}}(x), \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \delta$. Υποθέτουμε ακόμα ότι:

$$V(x + g(x)) \leq V(x) \quad (7.103)$$

για κάθε x με $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \delta$. Τότε το \mathcal{Z} είναι ευσταθές ως προς \mathcal{Y} για το σύστημα κλειστού βρόχου Σ^g .

7.6 Έλεγχος Προβλεπτικού Μοντέλου

7.6.1 Διαμόρφωση του Προβλήματος

Σε αντίθεση με άλλες υπάρχουσες διαμορφώσεις προβλημάτων προβλεπτικού ελέγχου για γραμμικά και μη γραμμικά συστήματα στο διακριτό χρόνο, δεν είναι δυνατόν να σταθεροποιήσουμε την κατάσταση ενός κρουστικού συστήματος της μορφής (7.35α', 7.35β') σε κάποιο άλλο σημείο εκτός πιθανώς από το 0. Η αντικατάσταση της έννοιας του επιθυμητού σημείου (set-point) από αυτή του συνόλου στόχου φαίνεται ότι παρέχει ένα ευέλικτο πλαίσιο για την εφαρμογή αλγορίθμων προβλεπτικού μοντέλου σε τέτοια συστήματα.

Για κάθε $x \in \mathcal{X}$ ορίζουμε την πλειότιμη απεικόνιση $\mathcal{U}_f : \mathcal{X} \rightrightarrows \mathcal{U}$ ως ακολούθως:

$$\mathcal{U}_f(x) = \left\{ u \in \mathcal{U} \mid \begin{array}{l} \Phi(T)(x + Bu) \in \mathcal{Y} \\ A_i(x + Bu) \in \mathcal{Z}; i \in \mathbb{N}_{[1, K]} \end{array} \right\} \quad (7.104)$$

Παρατηρούμε ότι αν $x \notin \mathcal{Y}$ τότε και μόνο τότε $\mathcal{U}_f(x) = \emptyset$, δηλαδή $\text{dom} \mathcal{U}_f = \mathcal{Y}$. Επίσης ορίζουμε το σύνολο D ως εξής:

$$D = \{(x, u) \in \mathbb{R}^{n+m} \mid x \in \mathcal{Y}, u \in \mathcal{U}_f(x)\} \quad (7.105)$$

Αυτό το σύνολο είναι το γράφημα της απεικόνισης \mathcal{U}_f . Στο σημείο αυτό εισάγουμε την ακόλουθη συνάρτηση κόστους βαθμίδας:

$$\ell(x, u) = \text{dist}_D^2(x, u) = \min_{(z, v) \in D} \|(x, u) - (z, v)\|^2 \quad (7.106)$$

Σημειώνουμε ότι $\ell(x, u) = 0$ αν και μόνο αν $x \in \mathcal{Y}$ και $u \in \mathcal{U}_f(x)$. Αυτό το κόστος βαθμίδας επιτρέπει την πραγματοποίηση προβλεπτικού ελέγχου με διπλή ανατροφοδότηση (dual-mode) χωρίς να χρειάζεται να υπολογίσουμε την τοπική ανάδραση εκ των προτέρων.

Το προτεινόμενο σχήμα προβλεπτικού ελέγχου έγκειται στην επίλυση σε κάθε χρονική στιγμή τ_k το ακόλουθο πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου πεπερασμένου ορίζοντα:

$$V_N^*(x(\tau_k)) = \inf_{\pi \in \mathcal{U}_N(x(\tau_k))} \{V_N(x(\tau_k), \pi)\} \quad (7.107)$$

όπου

$$V_N(x(\tau_k), \pi) = \sum_{j=0}^{N-1} \ell(\varphi(\tau_{k+j}; x(\tau_k), \pi), u_j) \quad (7.108)$$

και

$$\mathcal{U}_N(x) = \left\{ \pi = \{u_k\}_{k \in \mathbb{N}_{[0, N-1]}} \left| \begin{array}{l} \forall j \in \mathbb{N}_{[0, N-1]} : u_j \in \mathcal{U}, \\ S(\varphi(\tau_{k+j}; x, \pi), u_j) \subseteq \mathcal{X} \\ \varphi(\tau_{k+N-1}; x, \pi) \in \mathcal{Y} \end{array} \right. \right\} \quad (7.109)$$

Το πρόβλημα MPC (7.107) μπορεί να αναδιαμορφωθεί ως ένα πρόβλημα κυρτού τετραγωνικού προγραμματισμού:

$$V_N^*(x(\tau_k)) = \inf_{\pi, z, v} \{V_N(x(\tau_k), \pi, z, v)\} \quad (7.110\alpha')$$

όπου

$$V_N(x, \pi, z, v) := \sum_{j=0}^{N-1} \left\| \begin{bmatrix} \varphi(\tau_{k+j}; x, \pi) - z_j \\ u_j - v_j \end{bmatrix} \right\|^2 \quad (7.110\beta')$$

υποκείμενο στους περιορισμούς:

$$\pi \in \mathcal{U}_N(x(\tau_k)) \quad (7.110\gamma')$$

$$(z_j, v_j) \in D, \forall j \in \mathbb{N}_{[0, N-1]} \quad (7.110\delta')$$

Το εφικτό χωρίο αυτού του προβλήματος είναι το σύνολο $\mathcal{X}_N = \text{Pre}^{N-1}(\mathcal{Y})$. Το πρόβλημα αυτό είναι μόνο κυρτό (και όχι αυστηρά κυρτό), και άρα ο ελαχιστοποιητής είναι στη γενική περίπτωση πλειότιμη συνάρτηση. Αυτό είναι φανερό από το γεγονός ότι για κάθε $x \in \mathcal{Y}$ και για $u \in \mathcal{U}_f(x)$ ισχύει ότι $l(x, u) = 0$. Ας συμβολίζουμε με $\pi^*(x(\tau_k)) = (\pi_0^*(x(\tau_k)), \pi_1^*(x(\tau_k)), \dots, \pi_{N-1}^*(x(\tau_k)))$ τον πλειότιμο ελαχιστοποιητή του (7.107). Εξ αυτού προκύπτει μια οικογένεια συναρτήσεων ανατροφοδότησης $\sigma(x(\tau_k)) = \pi_0^*(x(\tau_k))$ και παρατηρούμε ότι αν $x \in \mathcal{Y}$ τότε $\sigma(x) = \mathcal{U}_f(x)$. Έτσι κάθε $s : \mathcal{X}_N \rightarrow \mathcal{U}$ τέτοια ώστε $s(x) \in \sigma(x)$ για κάθε $x \in \mathcal{X}_N$ καλείται βέλτιστος νόμος ελέγχου.

Το ακόλουθο αποτέλεσμα είναι αναγκαίο για την επίτευξη ασυμπτωτικής ευστάθειας για το σύστημα κλειστού βρόχου με τον ελεγκτή MPC που προκύπτει από την επίλυση του (7.107).

Πρόταση 35. Για $x_0 \in \mathcal{X}_N \setminus \mathcal{Y}$, η σ είναι μονότιμη και Lipschitz-συνεχής.

Απόδειξη. Η συνάρτηση κόστους γράφεται ως εξής:

$$V_N(x_0, \pi) = \ell(x_0, u_0) + \vartheta(x_0, \bar{\pi}) \quad (7.111)$$

όπου $\bar{\pi}$ είναι το ουραίο τμήμα της π μετά το u_0 . Έχουμε:

$$x_j = \Phi(T)^j x_0 + \sum_{p=0}^{j-1} \Phi(T)^{j-p-1} B u_p \quad (7.112)$$

το οποίο γράφουμε απλά ως:

$$x_j = L_j x_0 + \sum_{p=1}^{N-1} Y_p u_p \quad (7.113)$$

τότε,

$$\vartheta(x, \bar{\pi}) = \sum_{j=1}^{N-1} \ell \left(L_j x_0 + \sum_{p=1}^{N-1} Y_p u_p, u_j \right) \quad (7.114)$$

Έχουμε ότι η $\ell(x, u_0) = \text{dist}_D(x, u)$ είναι αυστηρά κυρτή για $x \in \mathcal{X}_N \setminus \mathcal{Y}$ και η ϑ είναι κυρτή, άρα η V_N είναι αυστηρά κυρτή εκτός του \mathcal{Y} . Ως αποτέλεσμα η απεικόνιση της λύσης $\sigma(\cdot)$ είναι μονότιμη και Lipschitz-συνεχής [241]. Πολλώ δε μάλλον είναι ομοιόμορφα συνεχής. \square

7.6.2 Ανάλυση Ευστάθειας

Πρόταση 36 (Ασθενής Ευστάθεια του MPC και Αναλλοίωτο). Δοσμένου ενός συνόλου-στόχου $\mathcal{Z} \subsetneq \mathcal{X}$ υποθέτουμε ότι υπάρχει μη κενό σύνολο \mathcal{Y} το οποίο είναι κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} . Έστω $s : \mathcal{X}_N \rightarrow \mathcal{U}$ μια βέλτιστη συνάρτηση ανατροφοδότησης για το (7.107). Τότε, το \mathcal{Z} είναι ασθενώς ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς \mathcal{Y} με πεδίο έλξης το σύνολο \mathcal{X}_N .

Απόδειξη. Βήμα 1. Αποδεικνύουμε μια σχέση τύπου Lyapunov. Αρχικά δείχνουμε ότι για όλα τα $x(\tau_k) \in \mathcal{X}_N$ ισχύει η ανισότητα,

$$V_N^*(x(\tau_{k+1})) - V_N^*(x(\tau_k)) \leq -\ell(x(\tau_k), s(x(\tau_k))) \quad (7.115)$$

όπου $x(\tau_{k+1}) := \varphi_{cl}(\tau_{k+1}; \tau_k, x(\tau_k), s(\cdot)) = \Phi(T)(x(\tau_k) + Bs(x(\tau_k)))$.

Η εξίσωση (7.115) είναι άμεση συνέπεια του γεγονότος ότι αν $\pi^*(x(\tau_k))$ είναι μια βέλτιστη ακολουθία εισόδων και $\hat{\pi}^*(x(\tau_k)) \in \pi^*(x(\tau_k))$ είναι μια αυθαίρετη επιλογή από την ακολουθία αυτή, τότε για $u_{\tau_{k+N-1}} = \hat{\pi}_{N-1}^*(x(\tau_k))$ και $x_{\tau_{k+N-1}} = \varphi_{cl}(\tau_{k+N-1}; x(\tau_k), \hat{\pi}^*(x(\tau_k)))$ έχουμε ότι $x_{\tau_{k+N-1}} \in \mathcal{Y}$ και $\ell(x_{\tau_{k+N-1}}, u_{\tau_{k+N-1}}) = 0$. Πράγματι, έστω $x \in \mathcal{X}_N$ μια αρχική κατάσταση τη χρονική στιγμή τ_k . Συμβολίζουμε με

$$\pi^*(x) = \{u_k^*(x), u_{k+1}^*(x), \dots, u_{k+N-1}^*(x)\} \quad (7.116)$$

την βέλτιστη ακολουθία εισόδων για την οποία ισχύει $V_N^*(x) = V_N(x, \pi^*)$. Αν επιβάλλουμε την ακολουθία εισόδων $\pi^*(x)$ στο χρουστικό σύστημα προκύπτει η ακολουθία καταστάσεων:

$$\mathbf{x}^*(x) = \{x_k^*(x), x_{k+1}^*(x), \dots, x_{k+N}^*(x)\} \quad (7.117)$$

όπου $x_k^*(x) = x$, $x_{k+i}^*(x) = \varphi_{cl}(\tau_{k+i}; \tau_k, x, \pi^*)$ για $i \in \mathbb{N}_{[1, N]}$ και $x_{k+N}^*(x) \in \mathcal{Y}$. Την επόμενη χρονική στιγμή, τ_{k+1} , η κατάσταση του συστήματος είναι η $x_{k+1}^*(x) = \varphi_{cl}(\tau_{k+1}; \tau_k, x, \pi^*)$ όπου και επιλέγουμε την (υποβέλτιστη) ακολουθία εισόδων

$$\tilde{\pi}(x) = \{u_{k+1}^*(x), \dots, u_{k+N-1}^*(x), u\} \quad (7.118)$$

όπου το τελευταίο στοιχείο u είναι προς προσδιορισμό. Η προκύπτουσα ακολουθία καταστάσεων είναι

$$\tilde{\mathbf{x}}(x) = \{x_{k+1}^*(x), \dots, x_{k+N}^*(x), \varphi_{cl}(\tau_{k+N+1}; \tau_{k+N}, x_{k+N}^*(x), u)\} \quad (7.119)$$

Υπό την προϋπόθεση ότι $\varphi_{cl}(\tau_{k+N+1}; \tau_{k+N}, x_{k+N}^*(x), u) \in \mathcal{Y}$, η ακολουθία εισόδων $\tilde{\pi}(x)$ είναι εφικτή (αλλά όχι κατ' ανάγκη βέλτιστη). Αυτό επιτυγχάνεται επιλέγοντας $u \in \mathcal{U}_f(x_{k+N}^*(x)) \neq \emptyset$. Έχουμε ότι:

$$V_N^*(x) = V_N(x, \pi^*(x)) = \sum_{j=0}^{N-1} \ell(x_{k+j}^*(x), u_{k+j}^*(x)) \quad (7.120)$$

Ενώ

$$\begin{aligned} V_N(x_{k+1}^*(x), \tilde{\pi}) &= V_N^*(x) - \ell(x, u_k^*(x)) \\ &+ \ell(\varphi_{cl}(\tau_{k+N+1}; \tau_{k+N}, x_{k+N}^*(x), u), u) \\ &= V_N^*(x) - \ell(x, u_k^*(x)) \\ &= V_N^*(x) - \ell(x, s(x)) \end{aligned} \quad (7.121)$$

Λόγω του ότι η $\tilde{\pi}(x)$ είναι υποβέλτιστη, και χρησιμοποιώντας την τελευταία εξίσωση, έχουμε

$$\begin{aligned} V_N^*(x_{k+1}^*(x)) &\leq V_N(x_{k+1}^*(x), \tilde{\pi}) \\ &= V_N^*(x) - \ell(x, s(x)), \end{aligned} \quad (7.122)$$

για κάθε $x \in \mathcal{X}_N$, που αποδεικνύει την (7.115).

Βήμα 2. Ασθενής ευστάθεια του \mathcal{Y} . Για $\varepsilon > 0$, συμβολίζουμε με

$$\mathcal{B}_\varepsilon^{\mathcal{Y}} := \{x \in \mathcal{X}_N, \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) \leq \varepsilon\}$$

μια ε -περιοχή του \mathcal{Y} στη σχετική τοπολογία του \mathcal{X}_N . Ορίζουμε ακόμα τα σύνολα

$$\Omega_\beta := \{x \in \mathcal{B}_\varepsilon^{\mathcal{Y}}, V_N^*(x) \leq \beta\}. \quad (7.123)$$

για $\beta > 0$. Παίρνουμε $x \in \Omega_\beta \subseteq \mathcal{B}_\varepsilon^{\mathcal{Y}}$. Τότε, με βάση τη συνθήκη (7.115), προκύπτει ότι

$$V_N^*(\varphi_{cl}(\tau_{k+1}; \tau_k, x, s(\cdot))) \leq V_N^*(x) - \ell(x, s(x)) \leq V_N^*(x) \leq \beta,$$

επομένως $\varphi_{cl}(\tau_{k+1}; \tau_k, x, s(\cdot)) \in \Omega_\beta$. Αφού V_N^* λαμβάνει την τιμή 0 πάνω στο \mathcal{Y} και $\Omega_\beta \supseteq \mathcal{Y}$ και η V_N^* είναι συνεχής, υπάρχει ένα $\eta > 0$ τέτοιο ώστε $\mathcal{B}_\eta^{\mathcal{Y}} \subseteq \Omega_\beta$. Άρα, αν επιλέξουμε $x \in \mathcal{B}_\eta^{\mathcal{Y}}$, δηλαδή ισοδύναμα τέτοιο ώστε να ισχύει $\text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) < \eta$, θα έχουμε $\varphi_{cl}(\tau_{k+1}; \tau_k, x, s(\cdot)) \in \mathcal{B}_\varepsilon^{\mathcal{Y}}$ άρα το \mathcal{Y} είναι ασθενώς ευσταθές ως προς τον εαυτό του.

Βήμα 3. Ασυμπτωτική Ευστάθεια του \mathcal{Y} και Πεδίο Έλξης. Πρέπει τώρα να δείξουμε ότι

$$\lim_{j \rightarrow \infty} \text{dist}_{\mathcal{Y}}(\varphi_{cl}(\tau_{k+j}; \tau_k, x, s(\cdot))) = 0$$

για κάθε $x \in \mathcal{X}_N$. Η συνάρτηση V_N^* είναι γνήσια φθίνουσα και μη-αρνητική εκτός του \mathcal{Y} , άρα υπάρχει ένα $c \geq 0$ έτσι ώστε

$$\lim_{j \rightarrow \infty} V_N^*(\varphi_{cl}(\tau_{k+j}; \tau_k, x, s(\cdot))) = c$$

Ορίζουμε

$$\tilde{\Omega}_c = \{x \in \mathcal{X}_N | V_N^*(x) \leq c\}.$$

Υποθέτουμε ότι $c > 0$ και επιλέγουμε $\zeta > 0$ τέτοιο ώστε να ισχύει $\mathcal{B}_\zeta^{\mathcal{Y}} \subseteq \tilde{\Omega}_c$. Τότε, για κάθε $j > 0$, $V_N^*(\varphi_{cl}(\tau_{k+j}; \tau_k, x, s(\cdot))) > \zeta$. Ορίζουμε τα

$$\gamma_r := - \max_{\zeta \leq \text{dist}_{\mathcal{Y}}(x) \leq r} l(x, s(x)), \quad (7.124)$$

για $r > \zeta$ (και φανερά $\gamma_r < 0$ για κάθε $r > \zeta$). Άρα, από την εξίσωση (7.115) έχουμε:

$$\begin{aligned} V_N^*(x(\tau_{k+j})) &\leq V_N^*(x(\tau_k)) - \\ &\quad \sum_{i=0}^{j-1} \ell(x(\tau_{k+i}), s(x(\tau_{k+i}))) \\ &< V_N^*(x(\tau_k)) - j\gamma_r \end{aligned} \quad (7.125)$$

Τελικά, για $j \geq \gamma_r^{-1} V_N^*(x(\tau_k))$ έχουμε $V_N^*(x(\tau_{k+j})) < 0$ το οποίο είναι άτοπο. Κατά συνέπεια, για κάθε $x \in \mathcal{X}_N$

$$\lim_{j \rightarrow \infty} V_N^*(\varphi_{cl}(\tau_{k+j}; \tau_k, x, s(\cdot))) = c \quad (7.126)$$

έτσι, χρησιμοποιώντας την ανισότητα

$$0 \leq \ell(x, s(x)) \leq V_N^*(x) \quad (7.127)$$

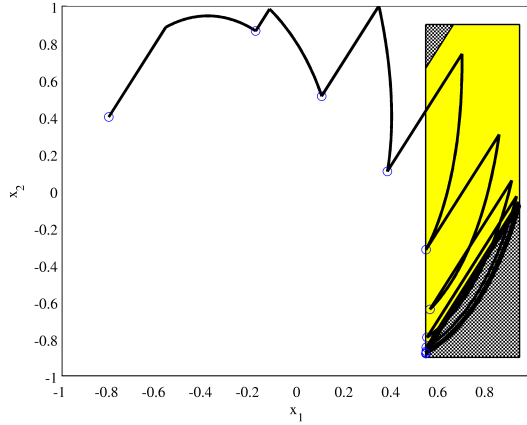
έχουμε το ζητούμενο. Το \mathcal{Y} είναι ασθενώς ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς τον εαυτό του και άρα (αφού $\mathcal{Y} \subseteq \mathcal{Z}$) είναι και ως προς Z . Το πεδίο έλξης όπως δείξαμε είναι το \mathcal{X}_N . \square

Σημείωση 1: Από την Πρόταση 35, η συνάρτηση ανατροφοδότησης $\sigma(\cdot)$ είναι μονότιμη εκτός του \mathcal{Y} και Lipschitz-συνεχής. Κατά συνέπεια, είναι ομοιόμορφα συνεχής πάνω στο $\mathcal{X}_N \setminus \mathcal{Y}$ και η συνάρτηση $h_s(x) := x + Bs(x)$ είναι επίσης ομοιόμορφα συνεχής. Στην περίπτωση αυτή λοιπόν, ισχύει η (7.91) και οι τροχιές του συστήματος κλειστού βρόχου Σ^s είναι $(\mathcal{Z}, \mathcal{Y})$ -τοπικά ομοιόμορφα φραγμένες. Με βάση το Θεώρημα 14, το \mathcal{Z} είναι τοπικά ασυμπτωτικά ευσταθές ως προς \mathcal{Y} και από την Πρόταση 36 το Πεδίο Έλξης (domain of attraction) είναι το \mathcal{X}_N .

Σημείωση 2: Το σύνολο \mathcal{X}_N δεν είναι αναλλοίωτο στο συνεχή χρόνο, δηλαδή αν $x(\tau_k) \in \mathcal{X}_N$, τότε στις μεν χρουστικές χρονικές στιγμές η τροχιά του συστήματος θα παραμένει εντός του \mathcal{X}_N

$$\varphi(\tau_{k+j}; \tau_k, x(\tau_k), s(\cdot)) \in \mathcal{X}_N, \quad \forall j \in \mathbb{N},$$

αλλά όχι κατ' ανάγκη και στις ενδιάμεσες συνεχείς χρονικές στιγμές. Δηλαδή υπάρχει περίπτωση να υπάρχουν χρονικές στιγμές $\hat{t} \in [\tau_k, \tau_{k+1})$ με $x(\tau_k) \in \mathcal{X}_N$ και $x(\tau_{k+1}) \in \mathcal{X}_N$, αλλά $\varphi(\hat{t}; \tau_k, x(\tau_k), s(\cdot)) \in \mathcal{X} \setminus \mathcal{X}_N$. Στο μεσοδιάστημα των χρουστικών χρονικών στιγμών ωστόσο, η τροχιά του συστήματος παραμένει εντός του \mathcal{X} και άρα οι περιορισμοί που έχουν τεθεί δεν παραβιάζονται. Ταυτόχρονα, το σύνολο \mathcal{X}_N



Σχήμα 7.5: Το σύνολο των περιορισμών στο διάλυσμα κατάστασης \mathcal{X} (λευκό), το σύνολο-στόχος \mathcal{Z} (διαγραμμισμένη περιοχή) και το κρουστικά ελεγχτικά αναλλοίωτο σύνολο \mathcal{Y} (κίτρινο). Η τροχιά του συστήματος συνεχούς χρόνου μετά από κάθε κρουστικό παλμό εικονίζεται από το αρχικό σημείο $x_0 = [-0.8, 0.4]'$ και χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση ανατροφοδότησης που προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος MPC με ορίζοντα πρόβλεψης $N = 6$.

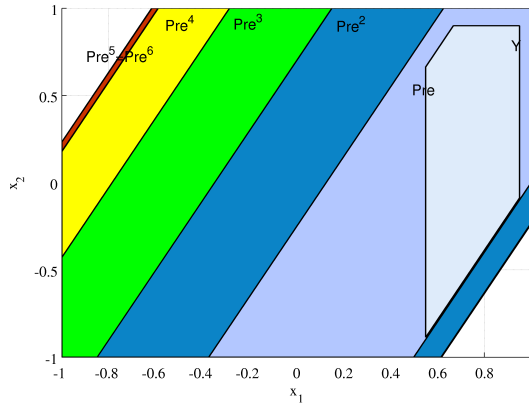
καθίσταται εφικτό.

Σημείωση 3: Το σύνολο \mathcal{Y} της Πρότασης 36 είναι κρουστικά αναλλοίωτο για το σύστημα κλειστού βρόχου ως προς \mathcal{Z} . Πράγματι, αν $x(\tau_k) \in \mathcal{Y}$, τότε ο νόμος ελέγχου MPC $s(x) \in \mathcal{U}_f(x)$ απ' όπου εξ' ορισμού του \mathcal{U}_f και δεδομένου ότι $\mathcal{Y} = \text{dom} \mathcal{U}_f$ έχουμε το ζητούμενο.

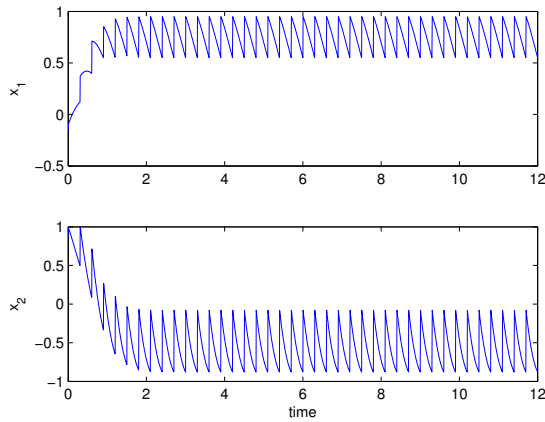
7.7 Εφαρμογές

7.7.1 Σχεδιασμός Κρουστικού MPC

Στην υπο-ενότητα αυτή δίνουμε ένα διευκρινιστικό παράδειγμα υπολογισμού ενός κρουστικά ελεγχτικά αναλλοίωτου συνόλου για το επίπεδο γραμμικό σύστημα με πίνακες:

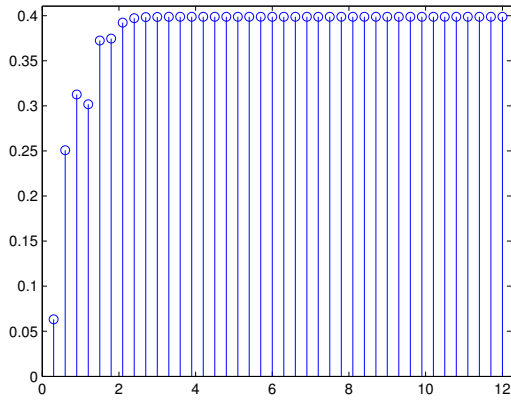


Σχήμα 7.6: Το κρουστικά ελεγχτικά αναλλοίωτο σύνολο \mathcal{Y} και οι εφικτές περιοχές για διαφορετικές τιμές του ορίζοντα πρόβλεψης.

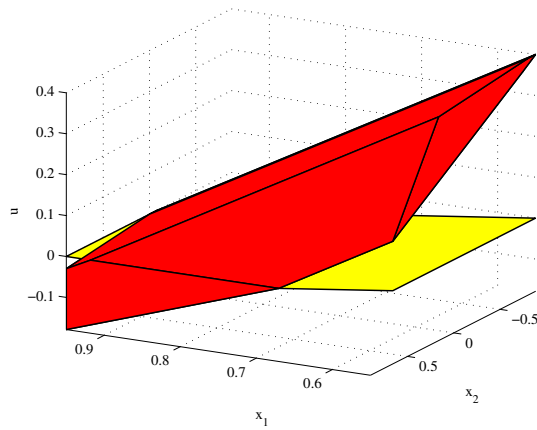


Σχήμα 7.7: Απόκριση του συστήματος κλειστού βρόχου σε συνάρτηση με το χρόνο.

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ -5 & 2 \end{bmatrix} \text{ και } B = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} \quad (7.128)$$



Σχήμα 7.8: Ρυθμιστική δράση του προβλεπτικού ελεγκτή.



Σχήμα 7.9: Το σύνολο D της εξίσωσης (7.105) για το συγκεκριμένο παράδειγμα και το σύνολο \mathcal{Y} .

και χρονική περίοδο $T = 0.3$. Επιλέχθηκε ο αριθμός διαμερίσεων για τη μέθοδο πλεγματοποίησης-φράγματος $\nu = 15$.

Το σύστημα υπόκειται σε περιορισμούς στα διανύσματα κατάστασης και εισόδου που δίδονται από:

$$\mathcal{X} = \mathbb{R}_{[-1,1]}^2 \text{ και } \mathcal{U} = [-1, 1] \quad (7.129)$$

Θεωρούμε το ακόλουθο σύνολο-στόχο το οποίο δεν περιέχει την αρχή των αξόνων:

$$\mathcal{Z} = \left\{ z \in \mathbb{R}^n, \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} z \leq \begin{bmatrix} 0.95 \\ -0.55 \\ 0.9 \\ 0.9 \end{bmatrix} \right\} \quad (7.130)$$

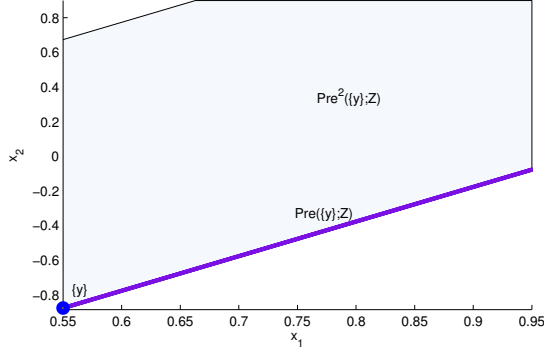
Το σύνολο \mathcal{Y} υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο 1 ο οποίο τερμάτισε μετά από 3 επαναλήψεις. Το σύνολο \mathcal{Y} που προέκυψε από τη διαδικασία αυτή αποτελείται από 5 γραμμικές ανισότητες και συγκεκριμένα:

$$\mathcal{Y} = \left\{ y \in \mathbb{R}^n, \begin{bmatrix} 0.8944 & -0.4472 \\ -0.8944 & 0.4472 \\ 1 & 0 \\ -1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} y \leq \begin{bmatrix} 0.8883 \\ -0.1905 \\ 0.95 \\ -0.95 \\ 0.9 \end{bmatrix} \right\} \quad (7.131)$$

Τα τρία σύνολα \mathcal{X} , \mathcal{Z} και \mathcal{Y} εικονίζονται στο Σχήμα 7.5. Σχεδιάστηκε ελεγκτής προβλεπτικού μοντέλου για το κρουστικό σύστημα χρησιμοποιώντας τον ορίζοντα πρόβλεψης $N = 6$. Για κάθε x εντός του \mathcal{Y} , ο ελεγκτής επιλέγει αυθαίρετα μια τιμή από το σύνολο $\mathcal{U}_f(x)$ και την εφαρμόζει στο σύστημα - κάθε τέτοια επιλογή εγγυάται ότι το \mathcal{Y} είναι κρουστικά αναλλοίωτο ως προς \mathcal{Z} για το σύστημα κλειστού βρόχου. Στο παράδειγμα αυτό η κατάσταση του συστήματος εισέρχεται στο \mathcal{Y} , άρα εξ ορισμού θα παραμείνει εντός του για όλες τις μέλλουσες κρουστικές στιγμές και όλη η τροχιά συνεχούς χρόνου στο μεσοδιάστημα μεταξύ των κρουστικών στιγμών θα είναι φραγμένη εντός του \mathcal{Z} .

7.7.2 Υπολογισμός Αναλλοίωτων Περιοχών

Ως δεύτερο παράδειγμα, επιλύουμε το πρόβλημα γραμμικής εφικτότητας \mathbb{P}_f που περιγράφεται από την (7.78) έχοντας υπολογίσει του πίνακες $\{A_i\}$ χρησιμοποιώντας και



Σχήμα 7.10: Τα κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτα σύνολα \mathcal{Y}^0 , \mathcal{Y}^1 και \mathcal{Y}^2 του παραδείγματος 2.

πάλι πλήθος διαμερίσεων $\nu = 15$. Χρησιμοποιώντας το YALMIP [185] προσδιορίσαμε ότι το ακόλουθο σημείο ανήκει στο πεδίο λύσεων του \mathbb{P}_f :

$$y_0 = \begin{bmatrix} 0.55 \\ -0.78 \end{bmatrix} \quad (7.132)$$

Το σύνολο $\mathcal{Y}_0 = \{y_0\}$ είναι ένα ελεγκτικά κρουστικά αναλλοίωτο σύνολο ενώ η αντίστοιχη είσοδο που διατηρεί την κατάσταση του συστήματος εντός του \mathcal{Y} είναι $u_0 = 0.3984$.

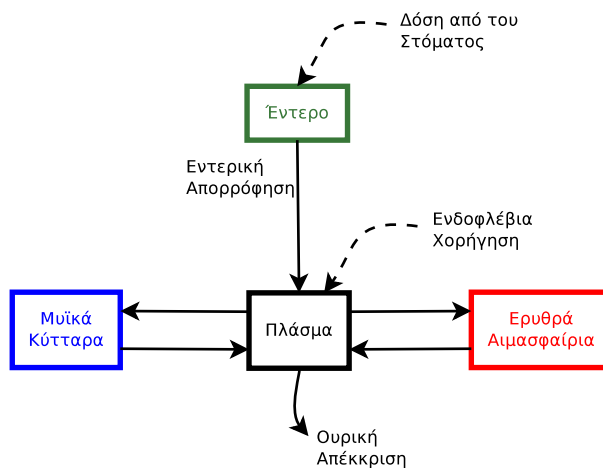
Στη συνέχεια υπολογίζουμε το επίσης κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο:

$$\begin{aligned} \mathcal{Y}_1 := \text{Pre}(\mathcal{Y}_0; \mathcal{Z}) &= \left\{ y \in \mathcal{Z} \mid \begin{array}{l} \exists u \in \mathcal{U}, \Phi(T)(y + Bu) \in \mathcal{Y}_0 \\ S(x, u) \subseteq \mathcal{Z} \end{array} \right\} \\ &= \left\{ y \in \mathcal{Z} \mid \begin{array}{l} \exists u \in \mathcal{U}, \Phi(T)(y + Bu) = y_0 \\ A_i(y + Bu) \in \mathcal{Z}, i = 1, \dots, K \end{array} \right\} \\ &= \{y \in \mathcal{Z} : [1 \ -2]y = -1.9975\} \end{aligned}$$

Αν εφαρμόσουμε τον τελεστή $\text{Pre}(\cdot; \mathcal{Z})$ μια ακόμη φορά προκύπτει το σύνολο:

$$\mathcal{Y}_2 = \text{Pre}(\mathcal{Y}_1; \mathcal{Z}) = \mathcal{Y} \quad (7.133)$$

όπου \mathcal{Y} είναι το σύνολο που υπολογίστηκε στο παράδειγμα 1 για το ίδιο κρουστικό σύστημα και δίνεται από την (7.131). Αν ορίσουμε $\mathcal{Y}_k := \text{Pre}^k(\mathcal{Y}_0; \mathcal{Z})$ τότε σαφώς για κάθε $k \in \mathbb{N}_{\geq 3}$ προκύπτει ότι $\mathcal{Y}_k = \mathcal{Y}_{k-1}$.



Σχήμα 7.11: Τοπολογία του Φυσιολογικού Φαρμακοκινητικού μοντέλου που χρησιμοποιείται για την περιγραφή της απορρόφησης των ιόντων Λιθίου.

Τα τρία σύνολα \mathcal{Y}_0 , \mathcal{Y}_1 και \mathcal{Y}_2 εικονίζονται στο Σχήμα 7.10. Ένα μικρό μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης για τον προσδιορισμό κρουστικά αναλλοίωτων συνόλων είναι ότι μπορεί να προκύψουν σύνολα σχετικής διάστασης μικρότερης από τη διάσταση του διανύσματος κατάστασης τα οποία είναι δυσκολότερα διαχειρίσιμα με υπολογιστικές μεθόδους.

7.7.3 Χορήγηση Λιθίου

Οι Ehrlich *et al.* [242] παρέχουν ένα φυσιολογικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με τέσσερα διαμερίσματα, κατασκευασμένο από πειραματικά δεδομένα, που αφορά τη φαρμακοκινητική κατανομή των ιόντων λιθίου Li^+ σε ανθρώπους. Το μοντέλο αυτό αφορά τη χορήγηση ιόντων Λιθίου από του στόματος που δρουν ως αντικαταθλιπτικοί παράγοντες. Ωστόσο η δομή του μοντέλου επιτρέπει να εξετάσουμε και την περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης. Τα διαμερίσματα που λαμβάνονται υπόψη για τη διαμόρφωση αυτού του μοντέλου είναι το έντερο, το πλάσμα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα μυϊκά κύτταρα, η δε ακριβής τοπολογία διασύνδεσης των διαμερισμάτων του μοντέλου παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.11.

Οι συγκεντρώσεις στο έντερο, το πλάσμα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα μυϊκά κύτταρα και τα ούρα συμβολίζονται αντίστοιχα με C_{gut} , C_{pl} , C_{rbc} , C_m και C_{ur} ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). Η

μεταφορά ουσίας από το έντερο στο πλάσμα θεωρούμε ότι γίνεται μη αντιστρεπτά και ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης ως προς τη συγκέντρωση στο έντερο. Η αντίστοιχη διαφορική εξίσωση που διαμορφώνεται είναι:

$$\frac{dC_{gut}}{dt} = -\tilde{k}_a C_{gut} \quad (7.134)$$

η δε απέκκριση με τα ούρα ακολουθεί επίσης κινητική πρώτης τάξης και είναι

$$\frac{dC_{ur}}{dt} = -\tilde{k}_e V_{pl} C_{pl} \quad (7.135)$$

όπου V_p είναι ο όγκος του πλάσματος. Τα \tilde{k}_a και \tilde{k}_e (h^{-1}) ονομάζονται συντελεστές ρυθμού εντερικής απορρόφησης και ουρικής απέκκρισης αντίστοιχα. Η μετακίνηση ουσίας από και προς τα μυϊκά κύτταρα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιγράφεται από τις διαφορικές εξισώσεις

$$V_{rbc} \frac{dC_{rbc}}{dt} = \tilde{k}_{in} V_{pl} C_{pl} - \tilde{k}_{ef} V_{rbc} C_{rbc}, \quad (7.136)$$

$$V_m \frac{dC_m}{dt} = \tilde{k}'_{in} V_{pl} C_{pl} - \tilde{k}'_{ef} V_m C_m. \quad (7.137)$$

Η δυναμική της συγκέντρωσης των ιόντων Λιθίου στο πλάσμα περιγράφεται από τη σχέση:

$$V_{pl} \frac{dC_{pl}}{dt} = \tilde{k}_a C_{gut} - (\tilde{k}_e + \tilde{k}'_{in} + \tilde{k}_{in}) V_{pl} C_{pl} + \tilde{k}'_{ef} V_m C_m + \tilde{k}_{ef} V_{rbc} C_{rbc}. \quad (7.138)$$

Οι παραπάνω διαφορικές εξισώσεις οδηγούν στο ακόλουθο σύστημα εξισώσεων στο χώρο κατάστασης:

$$\frac{d}{dt} C = AC, \quad (7.139)$$

όπου $C \in \mathbb{R}^5$ είναι το διάνυσμα $C = [C_{gut} \ C_{rbc} \ C_m \ C_{pl} \ C_{ur}]'$ των συγκεντρώσεων που υπεισέρχονται στο φαρμακοκινητικό μοντέλο και $A \in M_5(\mathbb{R})$ είναι ο πίνακας:

$$A = \begin{bmatrix} -\tilde{k}_a & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\tilde{k}_{ef} & 0 & \tilde{k}_{in} \frac{V_{pl}}{V_{rbc}} & 0 \\ 0 & 0 & -\tilde{k}'_{ef} & \tilde{k}'_{in} \frac{V_{pl}}{V_m} & 0 \\ \frac{\tilde{k}_a}{V_{pl}} & \tilde{k}_{ef} \frac{V_{rbc}}{V_{pl}} & \tilde{k}'_{ef} \frac{V_m}{V_{pl}} & -\tilde{k}_e - \tilde{k}'_{in} - \tilde{k}_{in} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\tilde{k}_e V_{pl} \end{bmatrix} \quad (7.140)$$

Από το σύστημα αυτό μπορούμε να απαλείψουμε την εξίσωση που αναφέρεται στη

Πίνακας 7.1: Φαρμακοκινητικές Παράμετροι

Παράμετρος	Τιμή
V_{pl}	11.9L
V_m	13.8L
V_{rbc}	2.5L
\tilde{k}_a	0.36h^{-1}
\tilde{k}_e	0.18
\tilde{k}_{in}	0.0665
\tilde{k}'_{in}	0.3672
\tilde{k}_{ef}	0.8
\tilde{k}'_{ef}	0.19

συγκέντρωση στα ούρα μιας και δεν παρουσιάζει ενδιαφέρον σε ότι αφορά τη ρύθμιση του συστήματος. Στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης η παρουσία του εντέρου στο μοντέλο είναι επίσης περιττή. Όταν η χορήγηση γίνεται ενδοφλέβια, η κρουστική επίδραση της χορηγούμενης δόσης δίδεται από τη σχέση:

$$\Delta C_{pl} = \frac{1}{V_{pl}} u \quad (7.141)$$

όπου u είναι η ποσότητα Λιθίου σε nmol. Για το σύστημα αυτό σχεδιάστηκε κρουστικός ρυθμιστής προβλεπτικού μοντέλου με ορίζοντα πρόβλεψης $N = 6$ υπό τους περιορισμούς:

$$0 \leq C_{pl}(t) \leq 2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}, \quad (7.142\alpha')$$

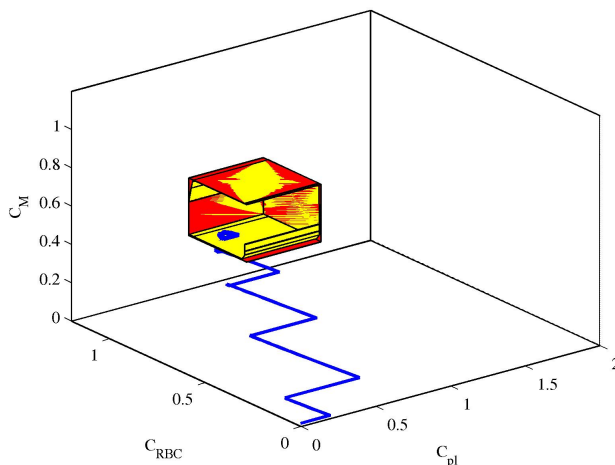
$$0 \leq C_{rbc}(t) \leq 1.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}, \quad (7.142\beta')$$

$$0 \leq C_m(t) \leq 1.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}, \quad (7.142\gamma')$$

για κάθε $t \geq 0$ και

$$u(\tau_k) \leq 5.95 \text{ nmol} \quad (7.142\delta')$$

για κάθε $k \in \mathbb{N}$. Η κρουστική περίοδος επιλέχθηκε να είναι $T = 3$ ώρες. Στόχος του ρυθμιστή είναι η επίτευξη των παρακάτω συνθηκών που ορίζουν το λεγόμενο θεραπευτικό παράθυρο:



Σχήμα 7.12: Σταθεροποίηση της συγκέντρωσης των Ιόντων Λιθίου στο σύνολο Z (το οποίο εικονίζεται με κόκκινο χρώμα). Το κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο \mathcal{Y} είναι το πολύτοπο εντός του Z το οποίο εικονίζεται με κίτρινο χρώμα.

$$0.4 \leq C_{pl}(t) \leq 0.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}, \quad (7.143\alpha')$$

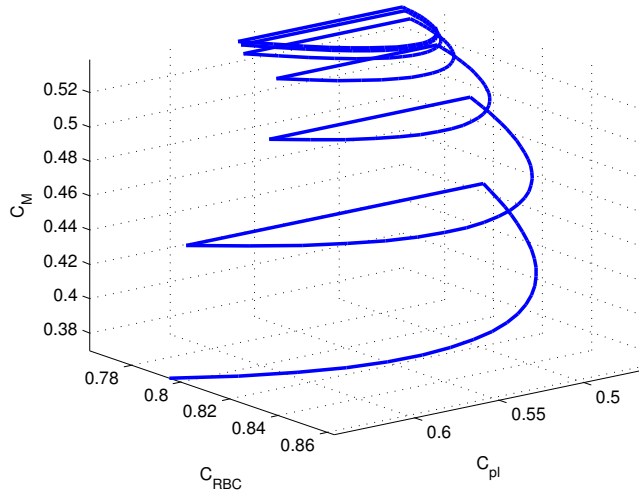
$$0.6 \leq C_{rbc}(t) \leq 0.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}, \quad (7.143\beta')$$

$$0.5 \leq C_m(t) \leq 0.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}, \quad (7.143\gamma')$$

για κάθε t πάνω από κάποιο t_0 . Χρησιμοποιώντας το παραπάνω ως σύνολο στόχο Z υπολογίσαμε το κρουστικά ελεγκτικά αναλλοίωτο σύνολο \mathcal{Y} που εικονίζεται στο Σχήμα 7.14. Για τον υπολογισμό του \mathcal{Y} χρησιμοποιήθηκε ο Αλγόριθμος 1 ο οποίος συνέκλινε σε 5 επαναλήψεις. Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων κλειστού βρόχου εικονίζονται στα Σχήματα 7.14 και 7.12. Παρατηρούμε ότι κάθε χρονική στιγμή ικανοποιούνται οι περιορισμοί που έχουν τεθεί και επιτυγχάνεται ο θεραπευτικός στόχος της χορήγησης όπως περιγράφηκε από τις εξισώσεις (7.143).

7.8 Συμπεράσματα

Τα κρουστικά δυναμικά συστήματα μπορούν να περιγράψουν πλήθος φυσικών συστημάτων και ιδιαίτερα την επαναλαμβανόμενη στιγμιαία χορήγηση φαρμάκου το οποίο

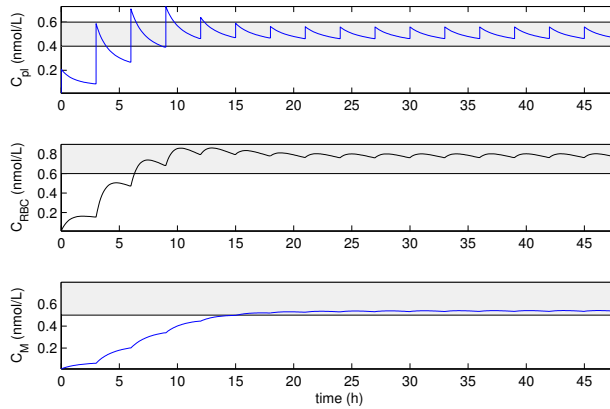


Σχήμα 7.13: Μεγέθυνση περιοχής του Σχήματος 7.12.

είναι και το επίκεντρο της μελέτης της διατριβής αυτής.

Η υπάρχουσα θεωρία κρουστικών συστημάτων επικεντρώνεται ιδιαίτερα στη μελέτη των ιδιοτήτων ευστάθειας της αρχής των αξόνων και παρέχει πληθώρα αποτελεσμάτων που επιτρέπουν τη σχετική ανάλυση. Ωστόσο το πρόβλημα της χορήγησης φαρμάκου δεν μπορεί να αναπαρασταθεί ως ένα γραμμικό κρουστικό σύστημα με το 0 ως σημείο ισορροπίας. Ακόμα, είναι εύκολο κανείς να αντιληφθεί ότι για την τροχιά ενός τέτοιου συστήματος είναι αδύνατον να ισχύει $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t; x_0, \pi) = x_s$ με $x_s \neq 0$ για οποιαδήποτε εφικτή ακολουθία κρουστικών εισόδων π . Στην καλύτερη περίπτωση περιμένουμε η τροχιά των συγκεντρώσεων να διακυμαίνεται κατάλληλα κοντά σε κάποια επιθυμητή τιμή και εντός επιθυμητών ορίων που καλούμε *θεραπευτικά παράθυρα*.

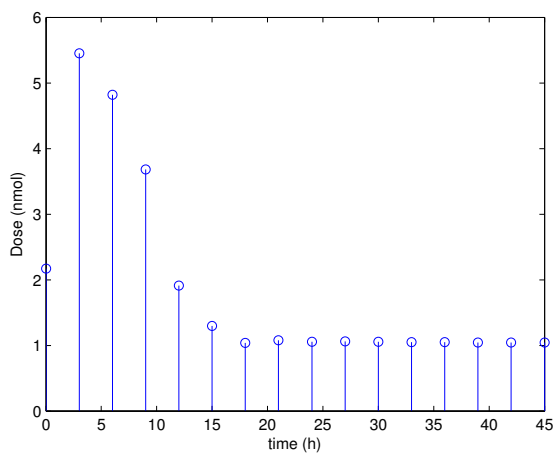
Στην παρούσα εργασία επεκτάθηκε η έννοια της ευστάθειας ως προς σημείο ισορροπίας στην έννοια της *κρουστικής ευστάθειας* ως προς ένα *κρουστικά αναλλοίωτο σύνολο*. Χρησιμοποιώντας τους νέους ορισμούς ευστάθειας και αναλλοίωτου διαμορφώνεται και επιλύεται για πρώτη φορά ένα πρόβλημα ρύθμισης προβλεπτικού μοντέλου (Model Predictive Control) με περιορισμούς στα διανύσματα κατάστασης και εισόδου. Συγκεκριμένα, σκοπός του ρυθμιστή είναι η σύγκλιση της τροχιάς του συστήματος σε



Σχήμα 7.14: Οι συγκεντρώσεις του Λιθίου στο πλάσμα, στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα μυϊκά κύτταρα αντίστοιχα σε συνάρτηση με το χρόνο. Οι σκιαγραφημένες περιοχές σε κάθε διάγραμμα δηλώνουν το αντίστοιχο θεραπευτικό παράθυρο.

δοσμένο σύνολο-στάχο. Με την Πρόταση 36 αποδεικνύουμε την κρουστική ασυμπτωτική ευστάθεια για τον προβλεπτικό ελεγκτή που προτείνουμε.

Η εφαρμογή της προταθείσας μεθοδολογίας σε ένα τυχαίο επίπεδο σύστημα αλλά και σε ένα πραγματικό πρόβλημα χορήγησης Λιθίου καταδεικνύει τις δυνατότητές για την αντιμετώπιση πολλών ανάλογων προβλημάτων. Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας παρουσιάστηκαν στο 51^ο συνέδριο CDC [243] ενώ έχουν υποβληθεί προς δημοσίευση και βρίσκονται υπό κρίση στο επιστημονικό περιοδικό Transactions on Automatic Control της IEEE [244].



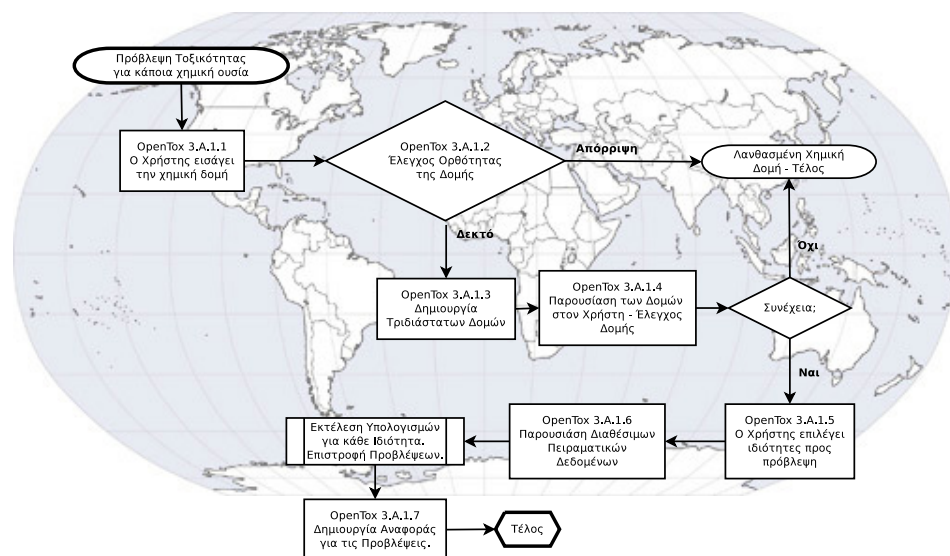
Σχήμα 7.15: Η χορηγούμενη συγκέντρωση Λιθίου (σε nmol) όπως υπολογίζεται από τον προβλεπτικό ελεγκτή.

Κεφάλαιο 8

OpenTox – Υπολογιστική Πλατφόρμα Ανάλυσης Σχέσεων Μοριακής Δομής και Τοξικότητας

Η πλατφόρμα OpenTox παρέχει εργαλεία για την ολοκληρωμένη πρόσβαση σε δεδομένα τοξικότητας από διάφορες πηγές (δημόσιες ή ιδιωτικές), και για την ανάπτυξη και αξιολόγηση μοντέλων που προβλέπουν δείκτες τοξικότητας χημικών ουσιών. Παρέχει βιβλιοθήκες για την ανάπτυξη και εύκολη ενσωμάτωση νέων αλγορίθμων στην υπάρχουσα υπερδομή αλλά και επιστημονικά έγκυρους αλγορίθμους αξιολόγησης των μοντέλων που αναπτύσσονται στα πλαίσια του συστήματος. Το OpenTox απευθύνεται σε χρήστες διαφορετικών γνωστικών υποβάθρων και προερχόμενους από διαφορετικές περιοχές της έρευνας.

1. Τοξικολόγους, Χημικούς, Βιολόγους και γενικότερα ειδικούς σε θέματα Χημείας ή Βιολογίας ή άλλης πειραματικής επιστήμης
2. Επιστήμονες της πληροφορικής και όσους ενδιαφέρονται να χρησιμοποιήσουν το υπολογιστικό δίκτυο για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση στατιστικών μοντέλων που αφορούν χημικές δομές



Σχήμα 8.1: Σενάριο Χρήσης του OreTox για πραγματοποίηση πρόβλεψης για δοσμένη χημική δομή.

3. Χρήστες που ενδιαφέρονται να λάβουν προβλέψεις από ήδη υπάρχοντα στατιστικά μοντέλα

8.1 Εισαγωγή

Σε μια μελέτη από το European Chemical Bureau (ECB), εκτιμήθηκε ότι η νέα Ευρωπαϊκή νομοθεσία γνωστή ως REACH θα απαιτούσε τη θανάτωση 3.9 εκατομμυρίων επιπρόσθετων πειραματοζώων εκτός και αν χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές μέθοδοι ελέγχου [245]. Η ίδια μελέτη κατέδειξε ότι είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν υπάρχοντα πειραματικά δεδομένα ώστε να μειωθεί σημαντικά η χρήση πειραματοζώων σε συνδυασμό με στατιστικά μοντέλα που συνδέουν τη μοριακή δομή με βιολογικές ιδιότητες (μοντέλα QSAR). Η χρόνια και αναπαραγωγική τοξικότητα, το μεταλλαξιγονικό δυναμικό *in vivo* και το δυναμικό καρκινογένεσης είναι παραδείγματα βιολογικών παραμέτρων που απαιτούν μεγάλο αριθμό πειραματοζώων για την εκτίμησή τους όπως προβλέπει η οδηγία REACH ελλείψη υπολογιστικών μεθόδων για την εκτίμησή τους.

Ωστόσο πρόσφατα ερευνητικά αποτελέσματα επιτρέπουν την πραγματοποίηση προβλέψεων μεγαλύτερης ακρίβειας ακόμη και περίπλοκων βιολογικών ιδιοτήτων σε σύγκριση με μερικά χρόνια πριν. Η πρόοδος αυτή οφείλεται κυρίως στην ανάπτυξη νέων και πιο αποτελεσματικών μεθοδολογιών μοντελοποίησης, τη διαθεσιμότητα μεγαλύτερης ποσότητας δεδομένων δημόσια, την ύπαρξη βάσεων δεδομένων με ποιοτικά δεδομένα, την πρόοδο της υπολογιστικής χημείας και βιολογίας και την ανάπτυξη μιας σειράς τεστ *in vitro* που παρέχουν μια αρκετά σαφή εικόνα για την ενδεχόμενη βιολογική δράση των ουσιών.

Η αποδοχή αυτών των μεθόδων νέας γενιάς ωστόσο προχωράει με πιο αργό ρυθμό για μια σειρά από λόγους. Για αρχή, τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα – ακόμη κι όταν είναι διαθέσιμα ελεύθερης πρόσβασης – βρίσκονται διασπαρμένα σε ένα πλήθος βάσεων δεδομένων. Αυτές οι βάσεις χρησιμοποιούν διαφορετικά αρχεία για την ανάγνωση και καταγραφή πληροφοριών τα οποία δεν είναι συμβατά μεταξύ τους ή με τα αρχεία που χρησιμοποιούνται από προγράμματα υπολογιστικής ανάλυσης. Το κόστος μετατροπής είναι πολύ μεγαλύτερο από το κόστος της ίδιας της ανάλυσης των δεδομένων αυτών. Πολλές τοξικολογικές βάσεις δεδομένων στερούνται σημαντικών πληροφοριών που απαιτούνται για την περαιτέρω μοντελοποίηση (π.χ. σαφή αναπαράσταση των χημικών δομών). Επιπλέον, ο συνδυασμός ιδιωτικών/εμπιστευτικών δεδομένων με δημόσια δεδομένα για την κατάστρωση μοντέλων και τη στατιστική τους επαλήθευση προβάλλει σημαντικές δυσκολίες στην ανάλυση και δημοσιοποίηση των δεδομένων αυτών. Τα δε παραγόμενα μοντέλα εμφανίζονται με πληθώρα μορφοποιήσεων που μπορεί να ποικίλλουν από την απλή παρουσίαση μιας εξίσωσης μέχρι ένα διάγραμμα ή μια πλήρως κωδικοποιημένη μορφή που προορίζεται μόνο για ανάγνωση από υπολογιστές. Ο συνδυασμός προβλέψεων και αποτελεσμάτων που προέρχονται από διαφορετικές εφαρμογές δεν μπορεί να γίνει άμεσα προβάλλοντας ακόμα ένα εμπόδιο στη συστηματική χρήση των διαθέσιμων πόρων. Δεν υπάρχει κάποιο κοινά αποδεκτό πλαίσιο για τη στατιστική αξιολόγηση των προβλέψεων ενώ πολλά εργαλεία ανάλυσης *in silico* παρέχουν ιδιαίτερα περιορισμένες δυνατότητες αξιολόγησης των μοντέλων.

Ως αποτέλεσμα, η ανάπτυξη και ερμηνεία στατιστικών μοντέλων τύπου (Q)SAR πραγματοποιείται με δυσκολία για τον πειραματικό επιστήμονα αφού απαιτείται σημαντική εμπειρία και γνώση στη στατιστική, τη χημειοπληροφορική και εξοικείωση με υπολογιστικές μεθόδους. Όλες αυτές οι διαδικασίες απαιτούν σημαντικό χρόνο ανθρώπινης εργασίας και είναι επιρρεπείς σε ανθρώπινα σφάλματα.

Το Ευρωπαϊκό ερευνητικό πρόγραμμα 'OpenTox'¹ είχε σαν στόχο την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων. Απώτερος στόχος του OpenTox ήταν η ανάπτυξη μιας

¹<http://opentox.org>



Σχήμα 8.2: Γεωγραφική διάταξη εξυπηρετητών του δικτύου OpenTox.

πλατφόρμας η οποία παρέχει ενοποιημένη πρόσβαση σε τοξικολογικά δεδομένα – αμφότερα *in vitro* και *in vivo*, υπολογιστικά μοντέλα *in silico*, διαδικασίες αξιολόγησης των μοντέλων αυτών και βοηθητικές πληροφορίες για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Το OpenTox παρέχει τους εξής τρόπους πρόσβασης στους χρήστες του:

1. Μια απλοποιημένη διεπιφάνεια που αναφέρεται κυρίως σε τοξικολόγους και παρέχει ένα σημείο πρόσβασης σε τοξικολογικά δεδομένα και προβλέψεις καθώς και πληροφορίες για τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται για να εξαχθούν οι προβλέψεις αυτές.
2. Μια πλατφόρμα ανάπτυξης και αξιολόγησης μοντέλων με χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (Machine Learning) και
3. Το δημόσιο και ανοιχτό API (Application Programming Interface) το οποίο παρέχει πλήρη πρόσβαση σε όλες τις δυνατότητες του δικτύου αλλά αναφέρεται κυρίως σε όσους έχουν κάποιο σχετικό γνωστικό υπόβαθρο.

Όλα τα μέρη που συνιστούν το OpenTox βασίζονται σε λογισμικό ανοιχτού κώδικα και διανέμονται με όμοιο τρόπο με στόχο να μεγιστοποιηθεί η αποδοχή του προγράμματος από την κοινότητα χρήσης αλλά και για να παρέχεται σε οποιονδήποτε η εξέταση του πηγαίου κώδικα των αλγορίθμων που υλοποιήθηκαν. Ο ανοιχτός κώδικας συμβάλει επίσης και στην πιθανή συνεισφορά από τρίτους όπως και έχει ήδη γίνει (π.χ. Bioclipse [246] και QSPR Thesaurus [247]).

8.2 Στόχοι του Προγράμματος

Ο αιώτερος σκοπός του OpenTox είναι η ανάπτυξη μιας διαλειτουργικής και επεκτάσιμης πλατφόρμας για σκοπούς προβλεπτικής τοξικολογίας η οποία περιλαμβάνει state-of-the-art αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, χημειοπληροφορικής, βιοπληροφορικής, μεθόδους στατιστικής και εξόρυξης πληροφορίας, *in vivo* και *in vitro* δεδομένα, οντολογίες και γραφικά περιβάλλοντα φιλικά προς το χρήστη.

Το OpenTox υποστηρίζει χρήστες με τοξικολογικό γνωστικό υπόβαθρο αυτοματοποιώντας τη διαδικασία ανάλυσης δεδομένων σε τέτοιο βαθμό που δεν χρειάζεται οποιουδήποτε είδους εμπειρία με την ανάπτυξη στατιστικών μοντέλων ή τη χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης. Ταυτόχρονα, επιτρέπει σε χρήστες εξοικειωμένους με υπολογιστικές μεθόδους και τον προγραμματισμό να υλοποιήσουν νέους αλγόριθμους και να επεκτείνουν το υπάρχον δίκτυο προσαρτώντας τη δικιά τους δουλειά άμεσα, χρησιμοποιώντας απλά την κοινή Διεπαφή Προγραμματισμού Εφαρμογών (API, Application Programming Interface).

8.3 Αρχές Σχεδιασμού

Οι αρχές λειτουργίας που διέπουν το πρόγραμμα είναι η διαλειτουργικότητα, η ευελιξία, η διαφάνεια και η επεκτασιμότητα οι οποίες θα αναλυθούν στη συνέχεια.

8.3.1 Διαλειτουργικότητα

Η διαλειτουργικότητα ως προς το OpenTox αναφέρεται στη δυνατότητα διαφορετικών τμημάτων του δικτύου να επικοινωνούν, να ανταλλάσσουν πληροφορίες και να τις επεξεργάζονται. Τόσο η συντακτική διαλειτουργικότητα για ορθή ανταλλαγή δεδομένων όσο και η σημασιολογική διαλειτουργικότητα υποστηρίζουν την ακριβή επικοινωνία του μηνύματος και της ερμηνείας του και επιτρέπουν την εύκολη και απρόσκοπτη μεταφορά κατάλληλα (συντακτικά και σημασιολογικά) μορφοποιημένων μηνυμάτων.

Σε ότι αφορά το σχεδιασμό, αυτές οι αρχές αντανακλώνται στη χρήση ανοιχτών, τυποποιημένων διεπαφών και οντολογιών. Οι αρχές αυτές καθίστανται ιδιαίτερα σημαντικές στην ανάπτυξη ενός κατακευματισμένου δικτύου το οποίο είναι σε θέση να φέρει σε πέρας τις ανάγκες των χρηστών που εξυπηρετεί.

8.3.2 Ευελιξία

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία σεναρίων χρήσης, απαιτήσεων από την πλευρά των χρηστών και περιπτώσεων χρήσης σχετικών με την προβλεπτική τοξικολογία, και άρα η ευελιξία

είναι ένα απαραίτητο χαρακτηριστικό για το OpenTox. Μέσω της χρήσης μιας προσέγγισης που βασίζεται σε διαμέριση του όλου πλαισίου στις συνιστώσες του (components) και την υιοθέτηση των προαναφερθέντων αρχών της διαλειτουργικότητας, πολλές δομικά διαφορετικές εφαρμογές μπορούν να συγκροτηθούν πάνω στην υποκειμένη πλατφόρμα.

8.3.3 Διαφάνεια

Για την επίτευξη του επιστημονικού στόχου της έρευνας που βασίζεται στην επικοινωνίσιμη γνώση και στις αρχές της λογικής και για τη διασφάλιση αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων με στόχο την αξιοπιστία τους, το OpenTox υποστηρίζει στο μέγιστο δυνατό βαθμό την αρχή της διαφάνειας στο σχεδιασμό του. Τα υπολογιστικά μοντέλα που αναπτύσσονται εντός του OpenTox θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για εξονυχιστικό έλεγχο από άλλους επιστήμονες – χρησιμοποιώντας διαφορετικά εργαλεία και λογισμικά.

Η αρχή αυτή ευθυγραμμίζεται με τις συστάσεις του OECD² σχετικά με την αναφορά και περιγραφή με σαφή τρόπο των αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται, αλλά και τη μηχανιστική ερμηνεία των αποτελεσμάτων, αν αυτή είναι δυνατή. Η χρήση ανοιχτού κώδικα, ανοιχτών διεπαφών και τυποποιήσεων στο OpenTox υποστηρίζουν την υλοποίηση της αρχής της διαφάνειας στην *in silico* προβλεπτική τοξικολογία.

8.3.4 Επεκτασιμότητα

Ο κλάδος της προβλεπτικής τοξικολογίας είναι ραγδαία αναπτυσσόμενος και διευρυνόμενος σε πολλές ερευνητικές περιοχές περιλαμβάνοντας της χρήση βιο-δεικτών (biomarkers), τη βιολογία συστημάτων, την επιγενετική, την τοξικοκινητική, τις *in vitro* εργαστηριακές αναλύσεις, την τεχνολογία βλαστοκυττάρων και την υπολογιστική χημεία και βιολογία. Κατά συνέπεια, το OpenTox χρειάζεται να είναι επεκτάσιμο σε ένα ευρύ φάσμα μελλοντικών εφαρμογών της προβλεπτικής τοξικολογίας. Σε τέτοιες εφαρμογές, η συνεισφορά πειραματικών δεδομένων και η ανάπτυξη μοντέλων πρέπει να συνδυαστούν ως ενδείξεις που συμμετέχουν στον ολοκληρωμένο έλεγχο στα πλαίσια της οδηγίας REACH.

²Organisation for Economic Co-operation and Development: Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης. Οι αρχές του ΟΟΣΑ για επαλήθευση μοντέλων μπορούν να βρεθούν στο <http://www.oecd.org/dataoecd/33/37/37849783.pdf> και οι αρχές για εργαστηριακό έλεγχο χημικών ουσιών στο <http://goo.gl/6wukG>.

8.4 Τοξικολογικά Δεδομένα

Τα καταγεγραμμένα τοξικολογικά δεδομένα είναι διασπαρμένα σε ένα πλήθος βάσεων δεδομένων των οποίων μόνο ένα μικρό τμήμα είναι κατάλληλο και διαθέσιμο για υπολογιστική επεξεργασία. Ως παράδειγμα μόνο αναφέρουμε τη βάση DART (Developmental and Reproductive Toxicology Database) η οποία διαθέτει τα τοξικολογικά της δεδομένα σε μορφή pdf. Αντίστοιχα, η βάση Toxics Release Inventory (TRI) διαθέτει τα τοξικολογικά δεδομένα σε μορφή ελεύθερου κειμένου (HTML και Plain Text) του οποίου η υπολογιστική επεξεργασία είναι πολύ δύσκολη.

Πρόσφατες προσπάθειες από το Ανώτατο Ινστιτούτο Υγείας της Ιταλίας (Istituto Superiore di Sanità, ISS)³, το Ινστιτούτο Fraunhofer Τοξικολογικής και Πειραματικής Ιατρικής (FhG ITEM) [248], τον αμερικανικό Οργανισμό Διαχείρισης Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food & Drug Administration, FDA) και την αμερικανική Επιτροπή Περιβαλλοντικής Προστασίας (US Environmental Protection Agency, US-EPA) έχουν βελτιώσει την εικόνα του τοπίου καθώς παρέχουν επεξεργασμένα δεδομένα από διάφορες πηγές (δημόσια ταμεία δεδομένων, δεδομένα από τη βιβλιογραφία, μη-απόρρητα in-house δεδομένα).

Δημόσιες τράπεζες βιολογικών δεδομένων όπως το PubChem [249] παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τοξικολογική ανάλυση κινδύνου. Η συμβολή δεδομένων από διαφορετικές πηγές ωστόσο δεν είναι εύκολη υπόθεση και αναδεικνύει προκλήσεις για την τοξικολογία και την πληροφορική, αλλά και εμπλέκει τεχνολογικά και συνάμα νομικά ζητήματα όπως:

1. Αξιόπιστη ταυτοποίηση των καταχωρήσεων της βάσης οι οποίες αναφέρονται σε μοναδικά μόρια και ξεχωριστές πειραματικές μετρήσεις· Αξιόπιστη απεικόνιση από διάφορα αναγνωριστικά (όπως το Χημικό Όνομα ή οι αριθμοί καταχώρησης CAS) σε χημικές δομές.
2. Ανάπτυξη οντολογιών με σκοπό την περιγραφή των σχέσεων που συνδέουν τις διάφορες τοξικολογικές δράσεις και μηχανισμούς με τις αντίστοιχες χημικές και βιολογικές οντότητες
3. Χρήση (screening data) υψηλής περιεκτικότητας σε πληροφορία (χρήσει οντολογιών) για την πραγματοποίηση τοξικολογικών προβλέψεων
4. Συνδυασμός συνόλων δεδομένων με διαφορετικές πολιτικές πρόσβασης και νομικούς όρους

³ISSTOX Database <http://www.iss.it/meca/index.php?lang=2>

5. Ανωθυμοποίηση χημικών δομών για την εύκολη διαμοίραση τοξικολογικών δεδομένων ουσιών που προστατεύονται από πνευματικά δικαιώματα [250].
6. Συστηματική αξιολόγηση της ποιότητας των δεδομένων - Καθώς το μέγεθος μιας τέτοιας βάσης δεδομένων αυξάνει, καθίσταται αδύνατη η χειροκίνητη διαλογή και αξιολόγηση των δεδομένων στο σύνολό τους. Είναι λοιπόν απαραίτητο να εφαρμοστούν τεχνικές αυτόματης ανάλυσης κειμένου και εξόρυξης πληροφορίας από ελεύθερο κείμενο για να αναγνωριστούν καταχωρίσεις που χρειάζονται αξιολόγηση από κάποιον ειδικό.

Για κάποια από αυτά τα ζητήματα έχουν ήδη γίνει προσπάθειες αντιμετώπισής τους από άλλες ερευνητικές ομάδες της υπολογιστικής τοξικολογίας και υπολογιστικής χημείας [251] όπως λόγω χάρη τα ECB QSAR Model Reporting Format, ToxML, DSSTox, CDK και InChI. Οι προσεγγίσεις αυτές αντιμετωπίζουν κάποια τεχνικά προβλήματα αναφορικά με την ολοκλήρωση τοξικολογικών δεδομένων, ενώ επιπλέον καμία δεν παρέχει μια αρχιτεκτονική για την ομαλή σύντηξη αυτών των δεδομένων και τον συνδυασμό τους με υπολογιστικές μεθόδους ανάλυσης. Εδώ ακριβώς έγκειται η συνεισφορά του OpenTox στο να παρέχει ενοποιημένη πρόσβαση σε υπάρχοντα εργαλεία για την ολοκλήρωση των δεδομένων αλλά και στο να αναπτύξει νέες μεθόδους βασισμένες στην μηχανική μάθηση και τη Θεωρία Εξόρυξης Πληροφορίας θέτοντας νέα πρότυπα στην περιοχή.

8.5 Οντολογίες

Η εισαγωγή μιας οντολογίας και η εγκαθίδρυση ενός ελεγχόμενου λεξιλογίου είναι απαραίτητη στα πλαίσια του OpenTox για την τυποποίηση και την οργάνωση εννοιών υψηλής τάξης, χημική πληροφορία και τοξικολογικά δεδομένα. Οι καταναεμημένες υπηρεσίες του OpenTox πρέπει να μπορούν να ανταλλάσσουν πληροφορίες οι οποίες να μπορούν να ερμηνευθούν με σαφήνεια από κάθε υπολογιστικό κόμβο του δικτύου [252] και η ερμηνεία των μηνυμάτων προκύπτει από τη συντακτική και σημαντική συνάφεια των ανταλλασσόμενων μηνυμάτων.

Εδώ παίζει κεντρικό ρόλο η χρήση μιας κοινής οντολογίας για το σκοπό αυτό. Μια οντολογία είναι μια μορφή αναπαράστασης της γνώσης μας για τον κόσμο ή για ένα μέρος του [253]. Στην πληροφορική, μια οντολογία είναι μια τυπική αναπαράσταση (formal representation) ενός συνόλου εννοιών εντός ενός γνωστικού πεδίου και των σχέσεων μεταξύ των εννοιών αυτών. Έτσι από πρακτικής σκοπιάς, η κατασκευή μιας οντολογίας έγκειται στην επιλογή των οντοτήτων ή αντικειμένων που πρέπει να συμπεριληφθούν, στην εισαγωγή ενός ελεγχόμενου λεξιλογίου (controlled vocabulary) και

στην αναγνώριση των σχέσεων και ιεραρχιών μεταξύ αυτών των αντικειμένων όπου και όταν υπάρχουν.

Μια οντολογία ορίζει ποια είναι τα αντικείμενα που υπάρχουν ή που μπορούμε να πούμε ότι υπάρχουν και πώς τα αντικείμενα αυτά μπορούν να ταξινομηθούν, να τοποθετηθούν σε ιεραρχικές σχέσεις ή να υποδιαιρεθούν ανάλογα με τις ομοιότητες και τις διαφορές τους (οι οποίες ορίζονται από τις σχέσεις της οντολογίας).

Ακόμα μια χρήση μιας οντολογίας είναι ο ορισμός και η εξαγωγή λογικών συμπερασμάτων για τις ιδιότητες του πεδίου γνώσης που μελετά. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι μια οντολογία είναι μια επίσημη και ρητή τυποποίηση μιας κοινά αποδεκτής εννοιοποίησης. Μια οντολογία παρέχει ένα λεξιλόγιο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λογική μοντελοποίηση πάνω σε ένα πεδίο γνώσης. Η συνεισφορά των οντολογιών στην πληροφορική είναι μεγάλη καθώς παρέχει εργαλεία για την οργάνωση και ανάκτηση πληροφορίας [254].

Ένα ελεγχόμενο λεξιλόγιο είναι μια συλλογή προτιμώμενων όρων που χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν την ακριβέστερη ανάκτηση περιεχομένου. Οι όροι ενός ελεγχόμενου λεξιλογίου χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση του περιεχομένου, δόμηση ενός συστήματος επισημάνσεων (labelling) αλλά και ως καθοδήγηση στην ανάπτυξη σχημάτων βάσεων δεδομένων. Ένας τύπος ελεγχόμενων λεξιλογίων για παράδειγμα είναι η *συστηματική* ή *ταξινόμια* (taxonomy).

Στα πλαίσια του OpenTox δημιουργήθηκαν διάφορες οντολογίες Η οντολογία των αλγορίθμων εκπαίδευσης, χημειοπληροφορικής και επεξεργασίας δεδομένων γενικότερα (Algorithm Ontology), η οντολογία των βιολογικών, περιβαλλοντικών και άλλων πειραματικά μετρήσιμων παραμέτρων για τις οποίες μπορεί πιθανώς να αναπτυχθεί ένα μοντέλο πρόβλεψης (Endpoint Ontology), η οντολογία οργάνων και τοξικών δράσεων (Organ and Effect Ontology) και η οντολογία των Υπηρεσιών Δικτύου του OpenTox που περιγράφει τις λειτουργίες των διαφόρων δικτυακών υπηρεσιών και τις μεταξύ τους σχέσεις (REST Ontology).

8.6 Υπολογιστικές Μέθοδοι

8.6.1 Μοντέλα (Q)SAR για τοξικολογική πρόρρηση

Λόγω της ανάγκης μείωσης των πειραμάτων σε ζώα, εστίασαμε την προσοχή μας πρώτιστα σε συγκεκριμένες βιολογικές ιδιότητες των χημικών ουσιών όπως η αναπαραγωγική τοξικότητα, η χρόνια τοξικότητα, η μεταλλαξιγονικότητα (mutagenicity) και η ικανότητα καρκινογένεσης (carcinogenicity). Το OpenTox μπορεί ωστόσο να χρησιμοποιηθεί για αυθαίρετες ιδιότητες και ανεξάρτητα από το είδος των δεδομένων

που χρησιμοποιούνται το οποίο το καθιστά χρήσιμο και για την πρόρρηση άλλων τοξικολογικών ιδιοτήτων.

Το κύριο πρόβλημα στην τοξικολογική μοντελοποίηση είναι η αντιμετώπιση ιδιαίτερα περίπλοκων ιδιοτήτων που εμπλέκουν συχνά άγνωστους βιολογικούς μηχανισμούς και σύνολα δεδομένων με ασυναφείς μοριακές δομές. Αυτή η πολυπλοκότητα δυστυχώς καθίσταται για την ώρα απαγορευτική για τη χρησιμοποίηση μεθόδων της Βιολογίας Συστημάτων (Systems Biology). Η περίπλοκη αυτή σχέση μεταξύ δομής και ιδιοτήτων επίσης αποκλείει τη χρήση απλών μεθόδων ανάλυσης παλινδρόμησης. Για το λόγο αυτό, μέθοδοι εξόρυξης πληροφορίας και χημειοπληροφορικής γίνονται ολοένα και περισσότερο αποδεκτές στην κοινότητα των τοξικολογικών επιστημών [255].

Τεχνικές state-of-the-art όπως οι Lazar [256], F-miner[257, 258] και iSAR [259] επιτρέπουν την αυτοματοποιημένη αναγνώριση των πιο αντιπροσωπευτικών μοριακών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με μια δοσμένη βιολογική ιδιότητα με στόχο την εκπαίδευση μοντέλων (παλινδρόμησης ή ταξινόμησης). Τα μοντέλα αυτά τα οποία εκτός από καλή ικανότητα πρόβλεψης οφείλουν να είναι ερμηνεύσιμα και να παρέχουν μηχανιστικές πληροφορίες – δηλαδή να συνιστούν χημικούς ή βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων δράσεων.

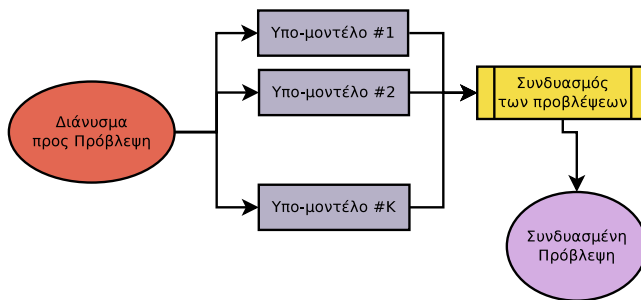
Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πολλά μοντέλα για την πρόβλεψη της μεταλλαξιγονικότητας [260, 261] και της καρκινογονικότητας [262, 263] χημικών ουσιών. Ιδιαίτερα η πρόβλεψη της βακτηριακής μεταλλαξιγονικότητας είναι ικανοποιητικά επιτυχής [264, 265, 266] (τυπικές ακρίβειες περί του 80%⁴), αλλά η επιτυχία των αντίστοιχων μοντέλων καρκινογονικότητας είναι πολύ πιο περιορισμένη και λίγα μόνο μοντέλα είναι διαθέσιμα για την in-vivo μεταλλαξιγονικότητα σε πολυκυτταρικούς οργανισμούς.

Με αλγόριθμους όπως ο Lazar που αναπτύχθηκαν πρόσφατα είναι εφικτό να προβλεφθεί η ικανότητα καρκινογένεσης χημικών ουσιών σε τρωκτικά με ακρίβειας συγκρίσιμη με την ακρίβεια μοντέλων βακτηριακής μεταλλαξιγονικότητας [256]. Είναι ακόμη εφικτό να υπολογισθούν με αξιοπιστία διαστήματα εμπιστοσύνης για τις προβλέψεις που παράγει ένα τέτοιο μοντέλο. Πιθανώς να υπάρχει ακόμα μεγάλο περιθώριο βελτίωσης της ποιότητας των προβλέψεων με εξελιγμένους αλγορίθμους υπολογισμού μοριακών χαρακτηριστικών, επιλογής μεταβλητών και εκπαίδευσης μοντέλου. Σε μια τέτοια κατεύθυνση είναι και η διαδικασία της *συνεργατικής πρόβλεψης*.

8.6.2 Συνεργατική Πρόβλεψη

Είναι γνωστό από τη Θεωρία Μηχανικής Μάθησης ότι ο κατάλληλος συνδυασμός προβλέψεων που λαμβάνονται από διαφορετικά μοντέλα οδηγεί σε προβλέψεις αυξημένες

⁴Η τιμή αυτή αναφέρεται στο αναμενόμενο σφάλμα πρόβλεψης όταν το μοντέλο εφαρμόζεται σε χημικές δομές που ανήκουν στο πεδίο εφαρμοσιμότητάς του (βλ. 8.6.4)



Σχήμα 8.3: Συνεργατική Πρόβλεψη χρησιμοποιώντας ένα πλήθος μοντέλων.

ακρίβειας [267, 268].

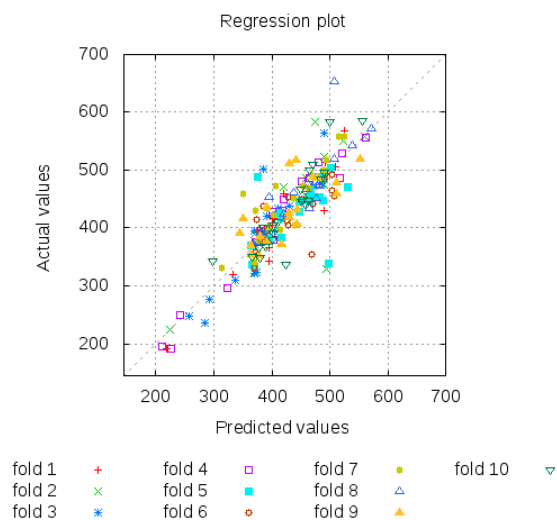
Ωστόσο ο συνδυασμός προβλέψεων που λαμβάνονται από διαφορετικά λογισμικά παραμένει μια επίπονη διαδικασία η οποία απαιτεί σημαντική ανθρώπινη παρέμβαση και στερείται οποιασδήποτε αυτοματοποίησης. Στο OpenTox αναπτύχθηκε μια αρχιτεκτονική που δεν είναι δεσμευμένη σε μια γλώσσα προγραμματισμού ή σε συγκεκριμένη υλοποίηση επιτρέπει τη συνεργασία μεταξύ μοντέλων που παράγονται από διαφορετικά προγράμματα. Παρόμοιες δυνατότητες παρέχονται για τους αλγόριθμους εκπαίδευσης ή επεξεργασίας δεδομένων (π.χ. εξαγωγή μοριακών χαρακτηριστικών, επιλογή μεταβλητών, εκπαίδευση μοντέλων). Μια τέτοια αριθρωτή προσέγγιση προωθεί τον πειραματισμό με νέες μεθοδολογίες απαλλάσσοντας τον ερευνητή από τον κόπο της συλλογής δεδομένων και επίλυσης κάθε προβλήματος που παρουσιάζεται κατά περίπτωση.

8.6.3 Στατιστική Αξιολόγηση

Ένα πλαίσιο αντικειμενικής αξιολόγησης των παραγόμενων μοντέλων από το OpenTox είναι κρίσιμης σημασίας για την επιλογή ή την απόρριψη ενός μοντέλου από τον τελικό χρήστη, αλλά και για την αυτοματοποίηση της παραγωγής μοντέλων ⁵.

Οι εκτιμητές κινδύνου χρειάζονται αξιόπιστα δεδομένα αξιολόγησης των μοντέλων που χρησιμοποιούν για να αξιολογήσουν την ποιότητα των προβλέψεων που πρόκειται

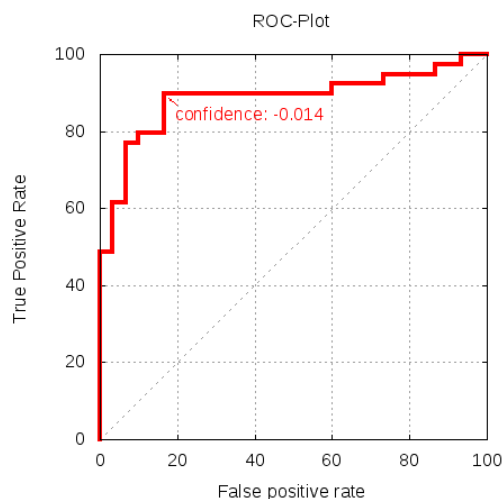
⁵Όταν χρησιμοποιείται ένας παραμετρικός αλγόριθμος – όπως οι αλγόριθμοι μηχανών υποστηρικτικού διανύσματος ή τα νευρωνικά δίκτυα – η βαθμονόμηση του αλγόριθμου γίνεται με κριτήριο την εκπαίδευση ενός ‘καλού’ μοντέλου η ποιότητα του οποίου κρίνεται με βάση την παρεμβολή του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης, την ικανότητα πρόβλεψης δεδομένων ξένων ως προς το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης, την πολυπλοκότητα του μοντέλου, το μέγεθος του πεδίου εφαρμοσιμότητάς του και άλλα.



Σχήμα 8.4: Αποτελέσματα διασταυρωτής αξιολόγησης ενός μοντέλου παλινδρόμησης για την πρόβλεψη του τοξικολογικού δείκτη LC_{50} με χρήση του αλγορίθμου Lazar (<http://webservices.in-silico.ch/algorithm/lazar>).

να παραχθούν από τα μοντέλα αυτά: όποιος ενδιαφέρεται για την ανάπτυξη ενός μοντέλου χρειάζεται τις πληροφορίες αξιολόγησης ώστε να αποφύγει την υπερεκπαίδευση του μοντέλου⁶, για να συγκρίνει νέα μοντέλα παράγονται από ίδιους αλγόριθμους με αποτελέσματα που λαμβάνονται χρησιμοποιώντας υπάρχουσες μεθόδους, αλλά και για την αναγνώριση των στοιχείων εκείνων του συνόλου δεδομένων που παρεκκλίνουν σημαντικά από την προβλεπόμενη τιμή. Εξ' άλλου έτσι μπορούν να εντοπιστούν και δεδομένα που έχουν καταχωρηθεί λανθασμένα στη βάση δεδομένων ή έχει ίσως γίνει κάποια λάθος μέτρηση [269]. Το OpenTox υποστηρίζει τις αρχές του ΟΟΣΑ [270] για την αξιολόγηση μοντέλων QSAR ώστε να παρέχει εύχρηστα υπολογιστικά ερ-

⁶Είναι χαρακτηριστικό ότι για οποιοδήποτε σύνολο δεδομένων $\{(x_i, y_i)\}_{i \in \mathbb{N}_{[0, N]}} \subseteq \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$ υπάρχει μια συνάρτηση $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ που παρεμβάλει όλα τα δεδομένα – αρκεί να μην υπάρχουν $i_1, i_2 \in \mathbb{N}_{[0, N]}$ με $i_1 \neq i_2$ και $x_{i_1} = x_{i_2}$ – δηλαδή $f(x_i) = y_i$. Για $n = 1$ μια τέτοια λεία συνάρτηση μπορεί να κατασκευαστεί με τη μέθοδο Fourier και έχει τη μορφή αθροίσματος ημιτονικών συναρτήσεων: μολονότι η παρεμβολή είναι τέλεια, ένα τέτοιο μοντέλο αναμένεται να παρουσιάζει σημαντικά σφάλματα για δεδομένα x_j εκτός του αρχικού συνόλου εκπαίδευσης. Ένα τέτοιο μοντέλο ονομάζεται υπερεκπαίδευμένο.



Σχήμα 8.5: Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic) για ένα μοντέλο ταξινόμησης ουσιών ως προς την καρκινογονικότητα σε Χάμστερ.

γαλεία σε όσους επιθυμούν να αναπτύξουν μοντέλα ή αλγορίθμους στα πλαίσια του προγράμματος.

8.6.4 Προσδιορισμός Πεδίων Εφαρμοσιμότητας

Το πεδίο εφαρμοσιμότητας (Domain of Applicability) ενός μοντέλου δομής-ιδιοτήτων είναι ένα σύνολο μοριακών δομών το οποίο περιγράφεται με όρους μοριακής δομής, φυσικοχημικών ή βιολογικών ιδιοτήτων, για τα οποία το μοντέλο αυτό είναι εφαρμόσιμο καθώς έχει κατασκευαστεί με ένα σύνολο εκπαίδευσης παρεμφερών ιδιοτήτων [271]. Για παράδειγμα, αν ένα μοντέλο έχει κατασκευαστεί με πρωτοταγείς μονο-αλκοόλες γραμμικής αλυσίδας δεν μπορούμε να υποθέσουμε ότι οι πληροφορίες που παρέχει εφαρμόζονται με ασφάλεια σε άλλες κλάσεις μοριακών δομών. Από μαθηματικής άποψης, ένα μοντέλο πρόβλεψης συνοδεύεται από μια εκτίμηση του σφάλματος κάθε πρόβλεψης. Το πεδίο ορισμού αυτού του σφάλματος είναι ακριβώς το πεδίο εφαρμοσιμότητας του μοντέλου. Η Gramatica [272] αναγνωρίζει το πεδίο εφαρμοσιμότητας ενός μοντέλου

πρόβλεψης ως απολύτως απαραίτητη πληροφορία που πρέπει να το συνοδεύει ενώ ο ΟΟΣΑ μνημονεύει ακριβώς το ίδιο στις *Αρχές Αξιολόγησης μοντέλων QSAR* [270].

Ωστόσο το πεδίο εφαρμοσιμότητας ενός μοντέλου δεν είναι απλά το σύνολο των διανυσμάτων εκπαίδευσης [273] και έχουν αναπτυχθεί πολλοί αλγόριθμοι για την εκτίμησή του. Οι περισσότεροι αλγόριθμοι εκτίμησης πεδίων εφαρμοσιμότητας βασίζονται στην έννοια της συνάρτησης απόστασης από το μοντέλο (distance-to-model functions) [274, 275].

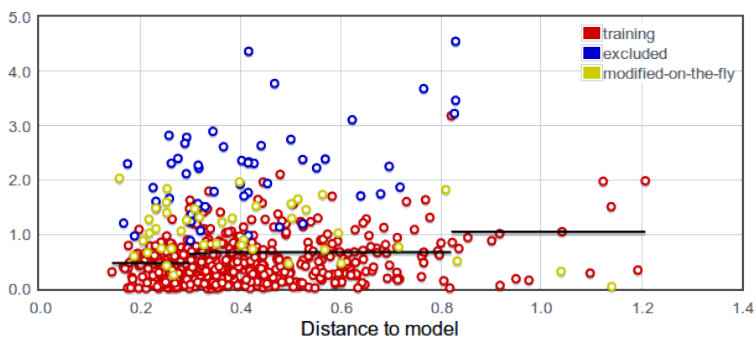
Θεωρούμε ένα μοντέλο που περιγράφεται από τη συνάρτηση $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ και έχει κατασκευαστεί από το σύνολο εκπαίδευσης $D_{\text{trn}} = \{(x_i, y_i)\}_{i \in \mathbb{I}_{\text{trn}}}$, $x_i \in \mathbb{R}^n$ και έστω $D_{\text{tst}} = \{(x_i, y_i)\}_{i \in \mathbb{I}_{\text{tst}}}$ ένα σύνολο δεδομένων ξένο προς το D_{trn} το οποίο χρησιμοποιούμε για επιβεβαίωση παραγόμενων μοντέλων. Έστω x ένα διάνυσμα προς πρόβλεψη με y_x την πραγματική τιμή της απόκρισης που αντιστοιχεί στο x . Ορίζουμε το *σφάλμα* του μοντέλου στο x ως $e(x) = y_x - f(x)$. Γενικά, το σφάλμα πρόβλεψης δεν είναι γνωστό εκ των προτέρων. Έστω $d_f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}_+$ μια συνεχής συνάρτηση και ορίζουμε την απεικόνιση $E : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ ως:

$$E(d) = \mathbb{E} \{e = y_{x_i} - f(x_i), d_f(x_i) = d\}_{i \in \mathbb{I}_{\text{tst}}}, \quad (8.1)$$

όπου \mathbb{E} ο τελεστής αναμενόμενης τιμής. Αν ισχύει η ακόλουθη συνεπαγωγή

$$d_f(x_1) \leq d_f(x_2) \Rightarrow E(d_f(x_1)) \leq E(d_f(x_2)), \quad (8.2)$$

τότε η d_f καλείται *μετρική απόστασης* ως προς το μοντέλο f .



Σχήμα 8.6: Διάγραμμα μιας τμηματικά σταθερής και αύξουσας απόστασης ως προς το μοντέλο πρόβλεψης σε συνάρτηση με το σφάλμα του μοντέλου. Το διάγραμμα παρήχθη από την πλατφόρμα QSPR-thesaurus (<http://qspr-thesaurus.eu/>).

Η συνθήκη (8.2) ωστόσο δεν μπορεί εύκολα να ελεγχθεί στην πράξη καθώς το σφάλμα πρόβλεψης δεν είναι γνωστό. Ως αποτέλεσμα, θα πρέπει να περιοριστούμε σε σύνολα δεδομένων για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμες πειραματικές τιμές της απόκρισης που το μοντέλο επιχειρεί να προβλέψει. Αλλά και πάλι, η αναμενόμενη τιμή στην (8.2) δεν μπορεί να εκτιμηθεί καθώς το σύνολο $\{e = y_{x_i} - f(x_i) | d_f(x_i) = d; i \in \mathbb{I}\}$ είναι κενό με πιθανότητα 100%. Για το λόγο αυτό, περιορίζουμε την προσοχή μας στην ειδική κλάση τμηματικά-σταθερών και αύξουσων συναρτήσεων και απαιτούμε η d_f να είναι μια τέτοια συνάρτηση με τις προαναφερθείσες ιδιότητες σε κάθε τμήμα της.

Η έννοια του πεδίου εφαρμοσιμότητας για ένα μοντέλο QSAR έχει διπλή έννοια. Αρχικά, μια χημική δομή θεωρούμε ότι ανήκει στο πεδίο εφαρμοσιμότητας ενός μοντέλου αν το σύνολο εκπαίδευσης του μοντέλου παρέχει 'αρκετά' διανύσματα εκπαίδευσης 'κοντά' στη δομή αυτή. Το μέτρο της εγγύτητας αυτής παρέχεται από μια μετρική της απόστασης από το μοντέλο. Η δεύτερη προσέγγιση είναι αυτή της χημικής ομοιότητας η οποία δεν καλύπτεται πάντα από την πρώτη προσέγγιση.

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε ότι το πρόβλημα της εκτίμησης του πεδίο εφαρμοσιμότητας ενός μοντέλου QSAR δεν είναι (ακόμα) ένα αμιγώς μαθηματικό πρόβλημα καθώς απαιτεί συχνά τη γνώση μηχανισμών δράσης, χημικών ιδιοτήτων και πιθανών βιολογικών παραμέτρων που σχετίζονται με το υπο μελέτη μόριο. Σε διαφορετική περίπτωση είναι πολύ πιθανό να υποπέσουμε σε λάθη γενικεύσεων όπως το γνωστό παράδοξο βρεφών-πελαργών [276].

Το OpenTox προσπαθεί να αυτοματοποιήσει τη διαδικασία εκτίμησης του πεδίο εφαρμοσιμότητας ενός μοντέλου υλοποιώντας διάφορους σχετικούς αλγόριθμους [277].

8.6.5 Υπολογιστικές Διεπαφές

Η ανάπτυξη μοντέλων και η χρήση του υπολογιστικού πυρήνα δυνατοτήτων του OpenTox διευκολύνεται από ένα σύνολο Διεπαφών Προγραμματισμού Εφαρμογών που επιτρέπει την ολοκληρωμένη υλοποίηση, τον ποιοτικό έλεγχο και την αξιολόγηση νέων αλγορίθμων. Νέες τεχνικές εκμάθησης μοντέλων μπορούν εύκολα να ελέγχονται ως προς την αποδοτικότητά τους χρησιμοποιώντας πραγματικά τοξικολογικά δεδομένα και μπορούν να συγκρίνονται με αλγορίθμους benchmark.

8.6.6 Βάσεις Δεδομένων

Η κατανεμημένη βάση δεδομένων του OpenTox έχει σαν σκοπό την ολοκλήρωση δεδομένων περισσότερο από την άποψη της δομής τους. Στόχος δεν είναι σε καμία περίπτωση η συγκέντρωση όλων των δεδομένων σε ένα κεντρικό αποθετήριο - κάτι το οποίο θα ήταν εξάλλου μη ρεαλιστικό.

Το OpenTox υποστηρίζει την ανάπτυξη λεξιλογίων και οντολογιών που περιγράφουν τις σχέσεις μεταξύ χημικών δομών, τοξικολογικών εννοιών και πειραματικών ιδιοτήτων με στόχο τη διευκόλυνση της ανάκτησης πληροφορίας αλλά και τη διασφάλιση της ποιότητας των δεδομένων αυτών. Αυτό περιλαμβάνει εργαλεία για το συντακτικό έλεγχο των δομών, συνταύτιση δομών (που πιθανώς παρέχονται σε διαφορετική αναπαράσταση από το χρήστη), και εντοπισμό προβληματικών δομών για τις οποίες απαιτείται χειροκίνητη αξιολόγηση.

Ένα παράδειγμα υλοποίησης μιας βάσης δεδομένων στα πρότυπα που έθεσε το OpenTox είναι ο κόμβος AMBIT [278] ο οποίος παρέχει πρόσβαση στους χρήστες τόσο μέσω ενός γραφικού περιβάλλοντος⁷ όσο και μέσω της κοινής προγραμματιστικής διεπαφής του OpenTox την οποία θα συζητήσουμε στη συνέχεια.

Η τελική έκδοση της βάσης δεδομένων του OpenTox περιλαμβάνει τη λίστα της Υπηρεσία Χημικών Ουσιών με δεδομένα υψηλής ποιότητας από διάφορους εταίρους της κοινοπραξίας (όπως οι βάσεις ISSCAN, ISSMIC και ISSSTY από το ISS και η βάση AMBIT από την IDEA) και από τρίτους συνεργάτες (όπως η λίστα PRS του JRC, η βάση DSSTox του EPA, τα δεδομένα δερματικής ευαισθητοποίησης ECETOC και LLNA, η Χρυσή Πρότυπη Βάση Παράγοντα Βιοσυσώρευσης (Bioconcentration factor Gold Standard Database) και πολλά ακόμη).

Επιπλέον δεδομένα χημικών δομών συλλέχθηκαν από διάφορες πηγές (όπως βιβλιογραφικές πηγές) ή δημιουργήθηκαν με εργαλεία μετατροπής Χημικής Ονομασίας σε Χημική Δομή και στη συνέχεια ελέγχθηκαν χειροκίνητα. Η βάση δεδομένων του OpenTox παρέχει τρόπους ώστε να ελέγχεται η πηγή κάθε καταχώρησης.

8.6.7 Αλγόριθμοι Εκμάθησης

Το OpenTox παρέχει πρόσβαση σε μεγάλο αριθμό αλγορίθμων (Q)SAR. Οι προβλέψεις είτε οπτικοποιούνται μέσω ενός Γραφικού Περιβάλλοντος Χρήστη⁸ είτε παρέχονται ως δεδομένα εισόδου σε κάποια άλλη υπηρεσία δικτύου (λ.χ. σε μια ρουτίνα αξιολόγησης μοντέλου) ή εφαρμογή. Η ανοιχτού-τύπου αρχιτεκτονική αυτή σχεδιάστηκε ώστε να επιτρέπει την εύκολη χρήση του OpenTox με/από άλλες εξωτερικές εφαρμογές. Το OpenTox παρέχει υποστήριξη για μια σειρά από λογισμικά που χρησιμοποιούνται στην κοινότητα της Χημειοπληροφορική, Στατιστικής και Εξόρυξης Πληροφορίας (π.χ. R [279], Weka [280], Taverna, CDK [281], OpenBabel [282]). Οι αλγόριθμοι του OpenTox έχουν σχεδιαστεί με σκοπό τον υπολογισμό Μοριακών Χαρακτηριστικών Δεικτών (Molecular Descriptors), Επιλογή Μεταβλητών, Εκπαίδευση και Αξιολόγηση Μοντέλων και Οπτικοποίηση Χημικών Δομών και αποτελεσμάτων. Η δε υλοποίηση εξ'

⁷Προσβάσιμο στο URL: <http://apps.ideaconsult.net:8080/>

⁸Όπως για παράδειγμα το ToxPredict – <http://toxpredict.net>

ολοκλήρου σε ανοιχτό κώδικα και χρησιμοποιώντας αποκλειστικά εργαλεία ανοιχτού κώδικα αναμένεται να ενθαρρύνει ερευνητές από άλλες περιοχές να χρησιμοποιήσουν τις ρουτίνες του OpenTox για τους σκοπούς τους με πλήρη διαφάνεια. Μεταξύ των αλγόριθμων του OpenTox διακρίνουμε τις εξής κατηγορίες:

1. Αλγόριθμοι για τον υπολογισμό και επιλογή Μοριακών Περιγραπτών και Ιδιοτήτων (Χημικών, Βιολογικών) χημικών δομών
2. Αλγόριθμοι εκμάθησης μοντέλων παλινδρόμησης (regression) ή ταξινόμησης (classification)
3. Ρουτίνες συνδυασμού των προβλέψεων που προκύπτουν από διαφορετικά μοντέλα πρόβλεψης
4. Αλγόριθμοι γενικής χρήσης (π.χ. υπολογισμού χημικής ομοιότητας, εκτίμησης πεδίων εφαρμοσιμότητας, υπολογισμού απόστασης από δοσμένο μοντέλο, αναζήτησης σε βάσεις δεδομένων με βάση τη μοριακή ομοιότητα ή άλλα κριτήρια και άλλα).

8.7 Υλοποίηση

8.7.1 Αρχιτεκτονική

Το OpenTox είναι ένα πλαίσιο για την ολοκλήρωση αλγορίθμων πρόβλεψης τη χημική τοξικότητα και παρέχει ρουτίνες εκτέλεσης εξειδικευμένων εργασιών (όπως σύνθετη αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων, ταξινόμηση, παλινδρόμηση, δημιουργία αναφορών) οι οποίες υλοποιούνται ως υπηρεσίες δικτύου που επικοινωνούν μέσω μιας κοινής γλώσσας. Παρέχει επίσης εφαρμογές όπως το ToxPredict⁹, το ToxCreate¹⁰ και το Q-edit¹¹ που εξυπηρετούν συγκεκριμένα Σενάρια Χρήσης (Use Cases).

Το OpenTox παρέχει τη δυνατότητα ανάπτυξης πολλών διαφορετικών εφαρμογών και παρέχει λειτουργίες σε τρίτες εφαρμογές. Προωθεί τη φορητότητα αφού υιοθετεί διεπαφές ανεξάρτητες από γλώσσες προγραμματισμού (Εξάλλου, οι υπάρχουσες υλοποιήσεις χρησιμοποιούν διαφορετικές μεταξύ τους γλώσσες προγραμματισμού όπως Java, C++, Ruby on Rails, PHP και άλλες.

Η πλατφόρμα OpenTox χρησιμοποιεί μια αρχιτεκτονική της οποίας τα βασικά στοιχεία είναι:

⁹Εφαρμογή ToxPredict: <http://toxpredict.net> για την πραγματοποίηση πρόρρησης για χημικές δομές που παρέχονται από το χρήστη

¹⁰Εφαρμογή ToxCreate: <http://toxcreate.net> για εκπαίδευση και αξιολόγηση μοντέλων πρόβλεψης

¹¹<http://opentox.ntua.gr>

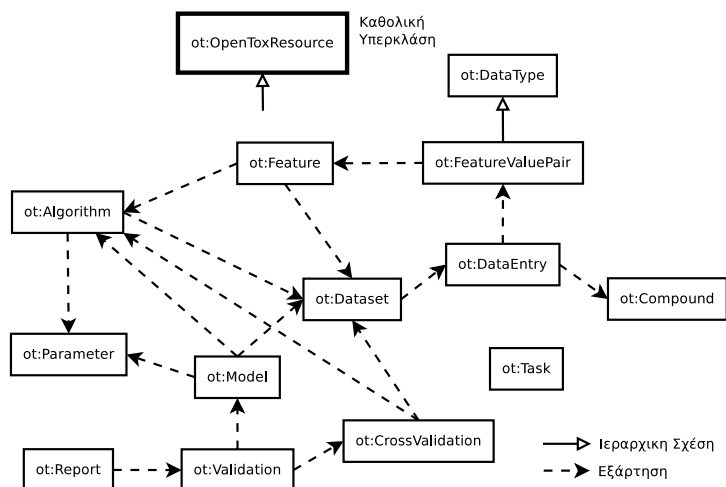
1. Συνιστώσες (Components) – Κάθε συνιστώσα περιλαμβάνει ένα σύνολο λειτουργιοτήτων τις οποίες εκθέτει στο συνολικό δίκτυο μέσω μιας κοινής προγραμματιστικής διεπαφής.
2. Υπερδομές Δεδομένων – Με βάση τις αρχές της διαλειτουργικότητας
3. Οντολογίες – οι οποίες ενορχηστρώνουν τη δομή των δεδομένων, καθορίζουν (έμμεσα) τη δομή των βάσεων δεδομένων και διευκολύνουν την αναζήτηση με βάση σύνθετα κριτήρια.
4. Οδηγίες Χρήσης και Εκπαιδευτικό υλικό για την ανάπτυξη εφαρμογών στα πλαίσια του OpenTox¹².

8.7.2 Συνιστώσες

Το OpenTox απαρτίζεται από ένα σύνολο συνιστωσών που επιτρέπουν μια πλήρως αρθρωτή (modular) λειτουργία: δηλαδή οι διάφορες ρουτίνες και οι πόροι του προγράμματος είναι προσβάσιμοι *per se* και μπορούν να αποτελέσουν τους δομικούς λίθους για πολλές μεγαλύτερες εφαρμογές. Οι κατηγορίες των συνιστωσών του OpenTox σχετικές με τη μοντελοποίηση (Q)SAR είναι οι υπηρεσίες Πρόβλεψης, Υπολογισμού Μοριακών Χαρακτηριστικών, Πρόσβασης σε Δεδομένα, Δημιουργίας Αναφορών, Εκπαίδευσης και Αξιολόγησης Μοντέλων.

Κάποιες από τις συνιστώσες του OpenTox είναι οι Rumble, Toxmatch, Toxtree, iSar, lazar, AMBIT, FreeTreeMiner, LibFminer, gSpan, MakeMNA, MakeQNA και MakeSCR. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των συνιστωσών καθορίζονται από το σκοπό της χρήσης τους και διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών σεναρίων χρήσης - δηλαδή δεν υπάρχουν προαποφασισμένα διαγράμματα ροής. Σε ένα ολοκληρωμένο σενάριο χρήσης συνδυάζονται πολλές συνιστώσες κάθε μια από τις οποίες επεξεργάζεται δεδομένα στην είσοδό της τα οποία φτάνουν σε αυτήν μέσω του διαδικτύου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών συνιστωσών μπορεί με τη σειρά της να υλοποιηθεί ως μια ξεχωριστή συνιστώσα ώστε να απλοποιηθεί η χρήση της. Τέτοιες συνδυαστικές συνιστώσες επιτρέπουν το συνδυασμό πλήθους λειτουργιών εξυπηρετώντας ένα σενάριο χρήσης.

¹²Κεντρική σελίδα του OpenTox: <http://opentox.org> και σελίδα της ερευνητικής μας ομάδας: <http://opentox.ntua.gr/wiki>



Σχήμα 8.7: Οι συνιστώσες του OpenTox και οι μεταξύ τους σχέσεις όπως έχουν αποτυπωθεί από τη σχετική οντολογία.

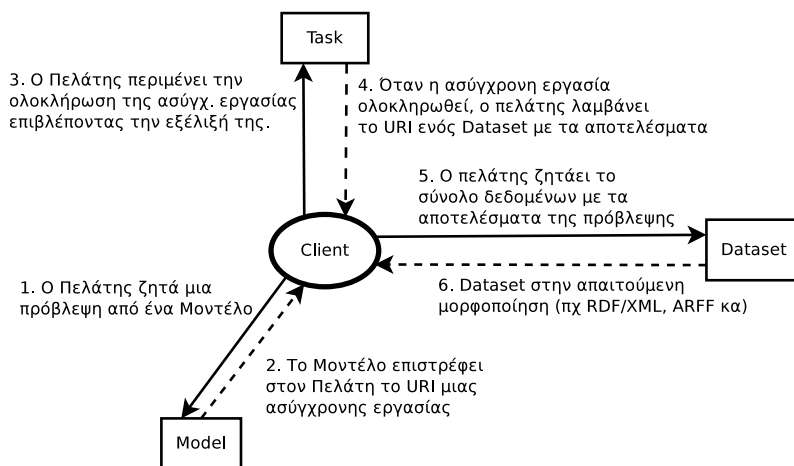
8.7.3 Προγραμματιστικές Διεπαφές

Για την επίτευξη της διαλειτουργικότητας μεταξύ των διαφόρων υπηρεσιών δικτύου (Web Services) του OpenTox είναι απαραίτητη η εγκαθίδρυση μιας καλά ορισμένης και κοινά αποδεκτής Προγραμματιστικής Διεπαφής (API, Application Programming Interface). Οι διάφορες Προγραμματιστικές Διεπαφές του OpenTox καθορίζουν πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κάθε υπηρεσία δικτύου και πως δομούνται οι πληροφορίες που επιστρέφονται από αυτές τις υπηρεσίες. Επιπλέον, καθορίζει τους Αριθμούς Κατάστασης HTTP¹³ (HTTP Status Codes) που επιστρέφονται σε περίπτωση σφάλματος.

Οι υπηρεσίες του OpenTox ακολουθούν την αρχιτεκτονική REST (REpresentational State Transfer)¹⁴ η οποία βασίζεται στις θεμελιακές αρχές του πρωτοκόλλου HTTP [283]. Έτσι, τα μέρη του δικτύου είναι ασθενώς-συζευγμένα και κατανεμημένα πάνω σε ετερογενή συστήματα σε ότι αφορά το λειτουργικό σύστημα, τις γλώσσες

¹³Πρότυπο RFC-2616 – <http://www.w3.org/Protocols/rfc2616/rfc2616-sec10.html>

¹⁴http://en.wikipedia.org/wiki/Representational_state_transfer, Άρθρο Wikipedia για την αρχιτεκτονική REST. Τελευταία πρόσβαση 29 Δεκεμβρίου 2012.



Σχήμα 8.8: Πραγματοποίηση μιας πρόβλεψης χρησιμοποιώντας την προγραμματιστική διεπαφή του OpenTox.

προγραμματισμού και εν γένει τις λεπτομέρειες της υλοποίησης σε κάθε κόμβο. Μάλιστα η κάθε επιμέρους υλοποίηση δεν χρειάζεται να είναι γνωστή στους υπόλοιπους κόμβους (σε αντίθεση με άλλες τεχνολογίες όπως η SOAP ή η RMI).

Στην αρχιτεκτονική REST κάθε πόρος, υπηρεσία ή έννοια φέρει ένα αναγνωριστικό υπό τη μορφή δικτυακής διεύθυνση (URL, Uniform Resource Locator) το οποίο καλείται URI (Uniform Resource Identifier). Τα URI παρότι έχουν τη μορφή δικτυακών διευθύνσεων, δεν αντιστοιχούν κατ' ανάγκη σε δικτυακές τοποθεσίες.

Οι υπηρεσίες δικτύου του OpenTox παρέχουν μεταξύ άλλων πρόσβαση σε υπολογιστικά μοντέλα τα οποία δημιουργούνται από αλγόριθμους (όπως αλγόριθμοι εκπαίδευσης με δάσκαλο, εκμάθησης χωρίς δάσκαλο, επιλογής μεταβλητών και προεπεξεργασίας δεδομένων) που είναι με τη σειρά τους υπηρεσίες δικτύου. Η εκπαίδευση ή εν γένει δημιουργία ενός μοντέλου τυπικά απαιτεί ένα σύνολο παραμέτρων, ένα ή και περισσότερα σύνολα δεδομένων και ένα σύνολο ανεξάρτητων μεταβλητών. Τα σύνολα δεδομένων (Datasets) αποθηκεύονται στην αντίστοιχη υπηρεσία δικτύου. Ένα σύνολο δεδομένων απαρτίζεται από ένα σύνολο καταχωρήσεων (Data Entries) οι οποίες περιλαμβάνουν με τη σειρά τους μια μοριακή δομή και ένα σύνολο ιδιοτήτων γι αυτές. Οι ιδιότητες (Features) στο OpenTox είναι αντικείμενα που αναπαριστούν μοριακές ιδιότητες συμπεριλαμβανομένων Μοριακών Περιγραπτών (Molecular Descriptors) και Υπολογίσιμες Ποσότητες ή Πειραματικές Μετρήσεις (π.χ. In-vitro μετρήσεις, log P

της κατανομής σε οκτανόλη-νερό και άλλα). Διαφορετικές αναπαραστάσεις των χημικών δομών (όπως SMILES, SDF, MOL και πολλές ακόμα) είναι προσβάσιμες μέσω των σχετικών υπηρεσιών δικτύου του OpenTox. Οι υπηρεσίες Μοριακών Ιδιοτήτων παρέχουν τόσο μια περιγραφή των διαφόρων ιδιοτήτων όσο και συνδέσμους με αλγόριθμους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό τους (όταν αναφερόμαστε σε υπολογίσιμες ποσότητες). Οι ιδιότητες αυτές φέρουν κατάλληλη σήμανση με μετα-δεδομένα ώστε να είναι σαφής ο ορισμός τους (ο οποίος γίνεται με οντολογικές κλάσεις και ιδιότητες), οι μονάδες μέτρησής τους, σχετικές επιστημονικές δημοσιεύσεις και άλλα.

Παρέχονται ακόμα υπηρεσίες απλής αξιολόγησης με χρήση συνόλων εκπαίδευσης και συνόλων ελέγχου αλλά και υπηρεσίες διασταυρωτής αξιολόγησης (Crossvalidation). Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης διατίθεται ως δικτυακός πόρος και παρέχει στατιστικές πληροφορίες, διαγράμματα και αναφορές σε μορφοποίηση HTML και PDF. Οι υπηρεσίες ασύγχρονης εκτέλεσης εργασιών (Task) υποστηρίζουν μακρόχρονες ασύγχρονες εργασίες. Η υπηρεσία Οντολογιών παρέχει μετα-πληροφορίες από τις σχετικές οντολογίες (όπου οι χρήστες μπορούν να θέσουν ερωτήματα σε μορφή SPARQL) καθώς και συνδέσμους διαθέσιμων υπηρεσιών στο OpenTox.

Οι περισσότεροι δικτυακοί πόροι του OpenTox είναι διαθέσιμοι σε διάφορες μορφοποιήσεις όπως HTML, JSON, YAML, CSV και πολλές ακόμη. Ωστόσο οι μορφοποιήσεις του πλαισίου RDF και κυρίως το RDF/XML επιλέχθηκε ως η κύρια μορφοποίηση που πρέπει να υλοποιείται υποχρεωτικά σε κάθε κόμβο. Οι λόγοι αυτής της επιλογής είναι ότι το RDF είναι μια σύσταση του W3C (World Wide Web Consortium) και άρα αποτελεί πρότυπο τρόπο ανταλλαγής δεδομένων. Το RDF προτείνει δυο βασικές μορφοποιήσεις δεδομένων: τις RDF/XML (MIME: application/rdf+xml) και την RDF/TURTLE (MIME: text/turtle, application/x-turtle). Επιπλέον, το RDF αποτελεί μέρος της πολιτικής Σημαντικού Δικτύου (Semantic Web) – ενός δικτύου όπου οι διάφορες μηχανές μπορούν να αντιλαμβάνονται η μια τα μηνύματα της άλλης. Το RDF είναι μια *μεστή και περιεκτική* μορφοποίηση με την έννοια ότι περιλαμβάνει τους ορισμούς των εννοιών και σχέσεων που διαχειρίζεται. Τέλος, το RDF και ιδιαίτερα το RDF/XML σχεδιάστηκαν για να 'διαβάζονται' από μηχανές (Machine Readable). Κάτωθι δίνουμε ένα απόσπασμα από το αρχείο RDF/XML που περιγράφει τον αλγόριθμο εκπαίδευσης μοντέλων Μηχανής Υποστηρικτικού Διανύσματος (SVM) με URI <http://opentox.ntua.gr:8080/algorithm/svm>.

```
<rdf:Description rdf:about="ot:svm_gamma">
  <ot:paramValue rdf:datatype="xsd:double">1.5</ot:paramValue>
  <ot:paramScope rdf:datatype="xsd:string">OPTIONAL</ot:paramScope>
  <dc:description rdf:datatype="xsd:string">
```

```
Gamma Parameter for the SVM kernel
</dc:description>
<dc:title rdf:datatype="xsd:string">gamma</dc:title>
<dc:identifier rdf:datatype="xsd:anyURI">
  http://opentox.ntua.gr:8080/prm/svm_gamma
</dc:identifier>
<rdf:type rdf:resource="ot:Parameter"/>
</rdf:Description>
```

Κάποιες από τις υπηρεσίες του OpenTox παρέχουν επιπλέον αναπαραστάσεις όπως JSON, YAML ή Turtle. Η υπηρεσία JAQPOT3 για παράδειγμα που αναπτύχθηκε στο εργαστήριό μας παρέχει τα υπολογιστικά μοντέλα που εκπαιδεύει σε μορφή PMML – μια πρότυπη μορφή αναπαράστασης μοντέλων η οποία μάλιστα υποστηρίζεται από γνωστές εφαρμογές όπως η Weka.

Η Java είναι μια γλώσσα προγραμματισμού αρκετά διαδεδομένη τόσο στο χώρο της χημειοπληροφορικής και της στατιστικής όσο και στον προγραμματισμό δικτυακών εφαρμογών. Έτσι στη Μονάδα Αυτόματης Ρύθμισης και Πληροφορικής της Σχολής Χημικών Μηχανικών αναπτύξαμε τη βιβλιοθήκη ToxOtis η οποία παρέχει πλήρη πρόσβαση στις υπηρεσίες του OpenTox σε προγραμματιστικό περιβάλλον Java. Το ToxOtis χωρίζεται σε τρία βασικά modules ¹⁵:

1. Το ToxOtis-core: το οποίο είναι μια γενικής χρήσης βιβλιοθήκη που παρέχει πρόσβαση σε προγραμματιστές που θέλουν να ενσωματώσουν στις υπηρεσίες του OpenTox στις εφαρμογές τους.
2. Το ToxOtis-db: το οποίο διευκολύνει σημαντικά τη διαχείριση μιας σχεσιακής βάσης δεδομένων για την παροχή υπηρεσιών συμβατών με το πρότυπο OpenTox
3. Το ToxOtis-benchmark το οποίο αυτοματοποιεί τον έλεγχο απόδοσης και συμβατότητας με το API των υπηρεσιών OpenTox (είναι ουσιαστικά ένα εργαλείο ποιοτικού ελέγχου).

Παραθέτουμε ένα παράδειγμα χρήσης του ToxOtis-core για πραγματοποίησης πρόβλεψης. Οι πρώτες δυο γραμμές αφορούν την επικύρωση της ταυτότητας του χρήστη ο οποίος παρέχει το όνομά του (username) και το συνθηματικό εισόδου (password). Στη συνέχεια ζητάμε την πραγματοποίηση μιας πρόβλεψης για το μόριο με URI <http://apps.ideaconsult.net:8080/ambit2/compound/17> χρησιμοποιώντας το μοντέλο <http://opentox.ntua.gr:8080/model/3998e5eb-e111-4826-9b39-d15fbb02f99d>.

¹⁵Ο πηγαίος κώδικας και τα binaries του ToxOtis είναι διαθέσιμα μέσω Maven στο <http://opentox.ntua.gr:8081/nexus>

```

@Test
public void testPredict() throws Exception {
    File pwFile = new File(System.getProperty("user.home") +
        "/keys/.sopasakis.key");
    AuthenticationToken at = new AuthenticationToken(pwFile);
    String modelID = "3998e5eb-e111-4826-9b39-d15fbb02f99d";
    VRI model = Services.ntua().augment("model",modelID);
    VRI chem = Services.ideaconsult().augment("compound",17);
    SuperPredictor predictor = new SuperPredictor(chem, model, at);
    LiteralValue prediction = predictor.prediction();
    System.out.println(prediction);
}

```

Το module ToxOtis-core λειτουργεί ως πελάτης στις διάφορες υπηρεσίες του δικτύου OpenTox, μπορεί να δημιουργεί αλλά και να αποκωδικοποιεί πληροφορίες σε μορφή RDF, παρέχει εύκολη πρόσβαση σε υπηρεσίες ανάπτυξης μοντέλων και παραγωγής προβλέψεων, παρέχει πρόσβαση στις σύγχρονες εργασίες που εκτελούνται σε απομακρυσμένους εξυπηρετητές ως Java Threads και διευκολύνει σημαντικά τη χρήση της υπερδομής ασφαλείας.

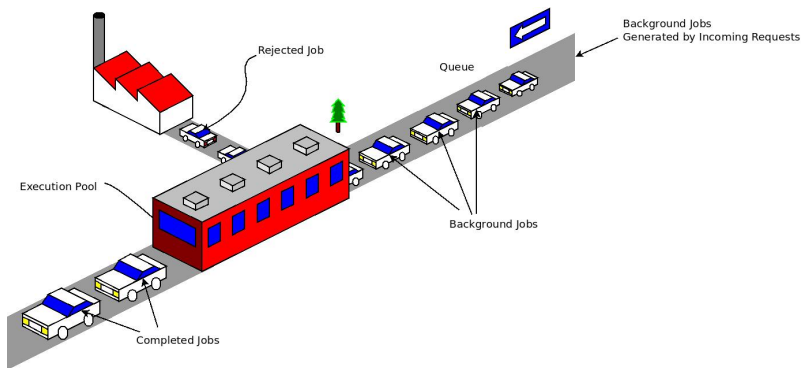
Το module ToxOtis-db παρέχει υψηλής απόδοσης λειτουργίες εγγραφής και αναζήτησης σε μια σχεσιακή βάση δεδομένων MySQL βασισμένο στη βιβλιοθήκη διαχείρισης συνδέσεων C3PO. Το επίπεδο κανονικοποίησης που επιλέχθηκε για τις σχέσεις μεταξύ των οντοτήτων της βάσης βελτιστοποιήθηκε ως προς τις ανάγκες ενός κόμβου του OpenTox που παρέχει υπηρεσίες εκπαίδευσης μοντέλων πρόρρησης.

```

FindUser finder = new FindUser();
finder.setWhere("mail LIKE '%@yahoo.com'");
IDbIterator<User> iterator = finder.list();
User user = null;
while (iterator.hasNext()) {
    user = iterator.next();
    // Process Users...
}

```

Το ToxOtis διανέμεται με βάση την άδεια ελεύθερου λογισμικού GNU GPL v3.



Σχήμα 8.9: Ασύγχρονη εκτέλεση εργασιών στο OpenTox.

8.7.4 Ασύγχρονη Επεξεργασία

Το OpenTox υλοποιεί μια συγκεκριμένη αρχιτεκτονική που επιτρέπει την εκτέλεση ασύγχρονων εργασιών και τον πλήρη έλεγχο της πορείας τους σε κάθε βήμα της εκτέλεσής τους. Κάθε αίτημα το οποίο αναμένεται να είναι χρονοβόρο εκτελείται με ασύγχρονο τρόπο και στο χρήστη επιστρέφεται το URI μιας ασύγχρονης ενέργειας (Asynchronous Task). Η ακριβής διαχείριση της εκτέλεσης των ασύγχρονων διεργασιών επαφίεται στον εξυπηρετητή και τις δυνατότητές του σε όρους πόρων μνήμης, επεξεργαστικής ισχύος και αποθηκευτικής ικανότητας. Ο χρήστης από την άλλη μεριά μπορεί να εποπτεύσει την πορεία της εργασίας που έχει αναθέσει στον εξυπηρετητή ή ακόμα να την ακυρώσει.

Ένας πρώτος λόγος της ανάγκης υλοποίησης ασύγχρονων εργασιών είναι η απελευθέρωση της σύνδεσης μεταξύ πελάτη και εξυπηρετητή – οι συνδέσεις HTTP πρέπει σε κάθε περίπτωση να απελευθερώνονται κατά το δυνατόν γρηγορότερα. Αφού ο πελάτης υποβάλλει ένα αίτημα για μια χρονοβόρα υπολογιστική διαδικασία, ο εξυπηρετητής δρομολογεί την εργασία αυτή καταγράφοντας το αίτημα του πελάτη και επιστρέφει στον πρώτο ένα URI το οποίο μπορεί να χρησιμοποιήσει για να λάβει πληροφορίες για την εξέλιξη της εργασίας. Οι ασύγχρονες εργασίες χαρακτηρίζονται από το ποσοστό ολοκλήρωσής τους (0 ~ 100%), την κατάστασή τους (running, completed, cancelled, error), το URI του αποτελέσματος (εμφανίζεται αφότου ολοκληρωθεί) και μια αναφορά σφάλματος σε περίπτωση απρόσμενης αναστολής της εκτέλεσης. Συγκεκριμένα, οι παρακάτω οντολογικές ιδιότητες χρησιμοποιούνται για την περιγραφή ενός αντικειμένου `ot:Task`

1. `dc:date` – προσδιορίζει τη χρονική στιγμή δημιουργίας της ασύγχρονης εργασίας
2. `dc:creator` – το URI του πόρου που είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία της ασύγχρονης εργασίας, τύπου `xsd:anyURI`
3. `dc:title` – Human-readable τίτλος, τύπου `xsd:string`
4. `dc:description` – Περιγραφή της εργασίας που λαμβάνει χώρα στον εξυπηρετητή
5. `rdfs:comment` – Σχόλια σε σχέση με την πρόοδο της εργασίας εξηγώντας ποια βήματα έχουν ολοκληρωθεί μέχρι την τρέχουσα χρονική στιγμή,
6. `ot:hasStatus` – Τρέχουσα κατάσταση της ασύγχρονης εκτέλεσης. Διακρίνεται σε “Cancelled”, “Completed”, “Running”, “Error“, “Queued” ή “Rejected”.
7. `ot:percentageCompleted` – Ποσοστό πραγματοποίησης της εργασίας
8. `ot:resultURI` – Προσδιορίζει το(τα) URI των δικτυακών πόρων που δημιουργήθηκαν. Εμφανίζεται μόνο αν το `ot:hasStatus` έχει την τιμή “Completed”.

8.7.5 Προστασία Δεδομένων

Η Πιστοποίηση (Authentication) και η Εξουσιοδότηση (Authorization) αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της ασφάλειας του OpenTox και δευτερευόντως μαζί με τη Διαχείριση Πόρων Χρηστών (Accounting). Η Πιστοποίηση Χρηστών είναι η διαδικασία αξιολόγησης της εγκυρότητάς της ταυτότητας ενός πελάτη απαιτώντας συγκεκριμένα πειστήρια όπως ζεύγη ονόματος και συνθηματικού ή ψηφιακά πιστοποιητικά. Η Εξουσιοδότηση είναι μια διεργασία που ακολουθεί την Επιτυχή Πιστοποίηση και καθορίζει τα δικαιώματα πρόσβασης στο σύστημα συμπεριλαμβανομένων των δικαιωμάτων ανάκτησης πληροφορίας από βάσεις δεδομένων, δημιουργίας νέων πόρων ή διαγραφής παλαιών και άλλα. Έτσι η Εξουσιοδότηση καθορίζει αν ένας πιστοποιημένος χρήστης έχει το δικαίωμα να εκτελέσει μια δράση κι έτσι επιβάλλει στους χρήστες ορισμένους περιορισμούς. Η Διαχείριση Πόρων Χρηστών αναφέρεται στη μερική καταγραφή των κινήσεων των πιστοποιημένων χρηστών που αφορά την κατανάλωση σημαντικών πόρων όπως αποθηκευτικό χώρο ή υπολογιστική ισχύ. Στο OpenTox οι τρεις αυτές αρχές της Ασφάλειας Δικτύων υλοποιούνται μέσω ενός κεντρικού συστήματος ελέγχου της πρόσβασης βασισμένο στην τεχνολογία Single Sign-On (SSO).

Μια υπερδομή ελέγχου της πρόσβασης στο OpenTox είναι απαραίτητη για να παρέχει στους χρήστες ένα μηχανισμό ασφάλειας. Η διαχείριση πόρων ανατίθεται στους

παρόχους υπηρεσιών του OpenTox και κρίνεται σύμφωνα με τις δυνατότητες των επιμέρους εξυπηρετητών. Είναι μεγάλης σημασίας για ένα καταναμημένο σύστημα όπως αυτό το να μπορεί να παρέχει έναν ασφαλή τρόπο διαχείρισης δεδομένων το οποίο επιτρέπει στους κατόχους δεδομένων τα εξής:

1. Να καθορίσουν ευέλικτα τα δικαιώματα πρόσβασης για άλλους χρήστες ή ομάδες χρηστών
2. Να χρησιμοποιούν δημόσια και ιδιωτικά δεδομένα
3. Να προστατεύει τις ευαίσθητες πληροφορίες των χρηστών όπως οι κωδικοί τους και να έχει μια διάφανη Πολιτική Απορρήτου
4. Να επιτρέπει την ανάπτυξη υπηρεσιών δικτύου στο OpenTox εντελώς αποσυνδεδεμένα από την υπερδομή ασφαλείας (να επιτρέπει ακόμα και την ανάπτυξη υπηρεσιών που διαχειρίζονται αποκλειστικά και μόνο δημόσια δεδομένα).

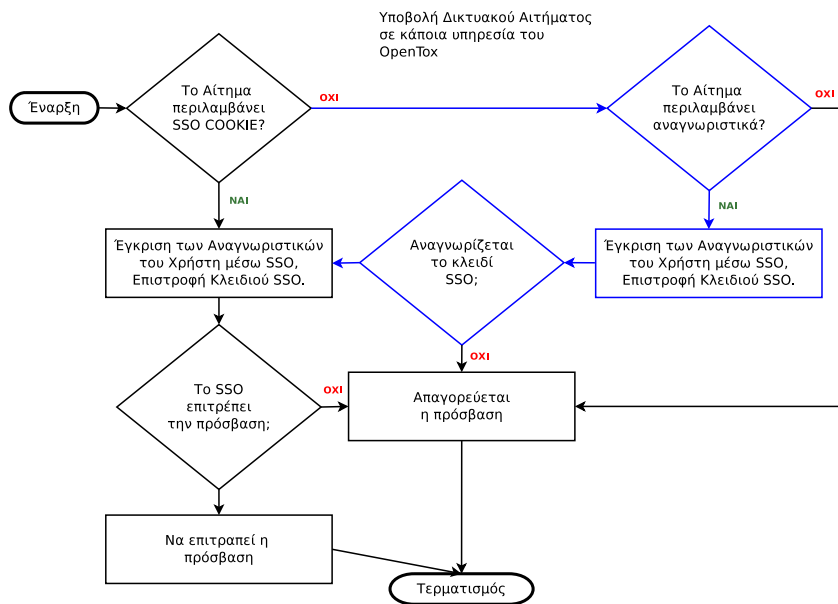
Για τους παραπάνω λόγους το SSO επιλέχθηκε ως μηχανισμός ασφαλείας στο OpenTox. Οι αρχές του SSO και πως αυτές συνδυάζονται με την αρχιτεκτονική REST και με τις υπηρεσίες του OpenTox αναλύεται διεξοδικά στην αναφορά D3.3 του προγράμματος¹⁶. Η Υπολογιστική Διεπαφή της Υπερδομής Ασφαλείας περιγράφεται στον ιστότοπο <http://www.opentox.org/dev/apis/api-1.2/AA>.

Η πραγματοποίηση του ελέγχου πρόσβασης στο OpenTox βασίζεται στον κεντρικό εξυπηρετητή SSO ο οποίος χρησιμοποιείται από τους επιμέρους εξυπηρετητές του προγράμματος για να αποφασίσουν αν θα εκτελέσουν κάποιο εισερχόμενο αίτημα που υποβάλλεται σε αυτούς ή σε τρίτους εξυπηρετητές στους οποίους οι ίδιοι δρουν ως διακομιστές μεσολάβησης (Proxy) ή διεπαφές πύλης (Gateway).

Αρχικά ο πελάτης παρέχει ένα Κλειδί Πιστοποίησης (Authentication Token) στην υπηρεσία του OpenTox που θέλει να χρησιμοποιήσει με οποιοδήποτε τρόπο. Τέτοια κλειδιά δημιουργούνται κατόπιν αιτήματος που υποβάλλεται στον κεντρικό εξυπηρετητή SSO (πάνω από έναν κρυπτογραφημένο δίαυλο επικοινωνίας) παρέχοντας το όνομα και το συνθηματικό και έχουν πεπερασμένο χρόνο ζωής. Στην τρέχουσα υλοποίηση τα κλειδιά πιστοποίησης παραμένουν ενεργά για 24 ώρες εκτός και αν ο χρήστης ή κάποια υπηρεσία δικτύου αποφασίσει να τα απενεργοποιήσει.

Η υπηρεσία δικτύου λαμβάνει το κλειδί και ελέγχει τη γνησιότητά και εγκυρότητά του χρησιμοποιώντας τον εξυπηρετητή SSO. Ο εξυπηρετητής SSO ενημερώνει επίσης την υπηρεσία δικτύου για το αν ο πελάτης (ή η καλούσα τρίτη υπηρεσία) επιτρέπεται να πραγματοποιήσει τη συγκεκριμένη ενέργεια. Αν η Πιστοποίηση ή η Εξουσιοδότηση

¹⁶<http://goo.gl/Hojyw> - OpenTox Deliverable Report D3.3

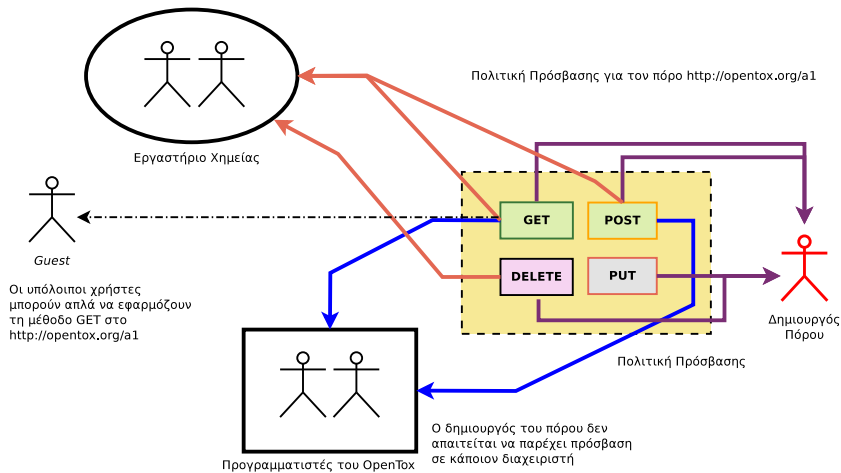


Σχήμα 8.10: Σύστημα SSO για τον έλεγχο πρόσβασης στις υπηρεσίες του OpenTox. Οι υπηρεσίες του δικτύου OpenTox

αποτύχουν η απόκριση του εξυπηρετητή στον οποίο υποβλήθηκε το αίτημα από τον τερματικό πελάτη φέρει τον κωδικό HTTP 401 και μια αναφορά σφάλματος. Η όλη διαδικασία περιγράφεται στο Σχήμα 8.10.

Η πρόσβαση σε απόρρητα δεδομένα προστατεύεται από το SSO. Ο τρόπος με τον οποίο η υπηρεσία SSO επιτρέπει ή απαγορεύει την πρόσβαση στους διάφορους χρήστες καθορίζεται από την *πολιτική πρόσβασης* του υποκείμενου πόρου. Μια πολιτική πρόσβασης για έναν πόρο (ο οποίος αναγνωρίζεται με μοναδικό τρόπο από το URI του) ορίζει σε ποιους χρήστες επιτρέπεται η πρόσβαση. Οι πολιτικές εξουσιοδότησης, που είναι γνωστές μόνο στον κεντρικό εξυπηρετητή SSO ορίζονται από το δημιουργό κάθε πόρου. Οι πολιτικές αυτές επιβάλλουν περιορισμούς σε επίπεδο REST ως προς τις μεθόδους HTTP που ο χρήστης μπορεί να εφαρμόσει. Οι περιορισμοί αυτοί εφαρμόζονται είτε σε χρήστες είτε σε ομάδες χρηστών.

Από μια προγραμματιστική σκοπιά, οι πολιτικές υλοποιούνται σε μορφή XML στο οποίο καθορίζεται ρητά σε ποιους επιτρέπεται η πρόσβαση και υπό ποιες προϋποθέσεις.



Σχήμα 8.11: Πολιτική Εξουσιοδότησης Πρόσβασης για έναν δικτυακό πόρο.

Για λόγους ασφαλείας, ένας πόρος χωρίς μια συνοδεύουσα πολιτική είναι μη προσβάσιμος εκτός κι αν ο συγκεκριμένος εξυπηρετητής OpenTox δουλεύει μόνο με δημόσια δεδομένα. Με το τρόπο αυτό μια πολιτική ορίζει κανόνες που καθορίζουν ποιος και πως μπορεί να έχει πρόσβαση στους προστατευόμενους πόρους του OpenTox. Γενικά, οι πολιτικές αυτές ορίζουν τι μπορεί να κάνει κάθε χρήστης πάνω σε κάθε πόρο και υπό ποιες προϋποθέσεις. Το OpenTox παρέχει μια Υπηρεσία Σύνθεσης Πολιτικών (PCS, Policy Configuration Service) που επιτρέπει στους τερματικούς χρήστες να ορίσουν τις προτιμήσεις πρόσβασης για τους πόρους που δημιουργούν. Η υπηρεσία αυτή επιτρέπει σε όλους τους πιστοποιημένους χρήστες να ορίσουν, να τροποποιήσουν και να ανακαλέσουν πολιτικές σε ορισμένους πόρους (URIs). Μετά τη δημιουργία μιας πολιτικής, μόνο ο χρήστης που τη δημιούργησε μπορεί να τη μεταβάλλει με οποιοδήποτε τρόπο.

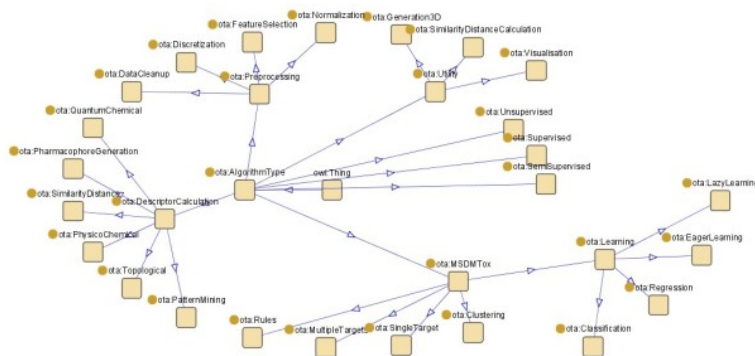
Η πολιτική για ένα νέο πόρο, πρέπει για λόγους ασφαλείας να δημιουργηθεί πριν δημιουργηθεί ο ίδιος ο πόρος. Η πολιτική αυτή δημιουργείται είτε από τον ίδιο τον ιδιοκτήτη του πόρου είτε μέσω κάποιας υπηρεσίας δικτύου του OpenTox. Για παράδειγμα όταν ένας χρήστης ανεβάζει ένα νέο σύνολο δεδομένων σε έναν εξυπηρετητή (χρησιμοποιώντας τη μέθοδο POST) η Υπηρεσία Σύνθεσης Πολιτικών δημιουργεί μια πολιτική γι αυτόν. Η πολιτική αυτή δημιουργείται έμμεσα καθώς η υπηρεσία που αποδέχεται το αίτημα του πελάτη δημιουργεί μια πολιτική γι αυτόν η οποία αποδίδει

εξ' ολοκλήρου τα προνόμια πρόσβασης στο συγκεκριμένο χρήστη. Ένα παράδειγμα πολιτικής και πώς ορίζει τα δικαιώματα πρόσβασης σε διάφορους χρήστες και ομάδες χρηστών παριστάνεται στο Σχήμα 8.11.

Η επιλογή της τεχνολογίας SSO για την προστασία των δεδομένων των χρηστών του OpenTox έχει τα ακόλουθα γενικά χαρακτηριστικά:

1. Οι υπηρεσίες δικτύου του OpenTox υλοποιούνται χωρίς την ανάγκη εργασιών συντήρησης μιας τοπικής βάσης δεδομένων για τους χρήστες της εφαρμογής. Δεν απαιτείται η ύπαρξη διαχειριστών ή χρηστών με αυξημένα ή ιδιαίτερα προνόμια έτσι διατηρείται η ανοιχτή φύση της πλατφόρμας και ο καθένας μπορεί να σχεδιάσει και να υλοποιήσει μια υπηρεσία OpenTox και να γίνει μέρος του δικτύου. Οι υπηρεσίες δικτύου είναι αποσυζευγμένες από την υπερδομή ασφαλείας. Οι πιθανότητες κλοπής των αναγνωριστικών ενός χρήστη μειώνονται στο ελάχιστο καθώς οι ευαίσθητες αυτές πληροφορίες μεταφέρονται μέσω του δικτύου μόνο μια φορά στην αρχή κάθε συνεδρίας.
2. Μειώνεται η Κόπωση Απομνημόνευσης Κωδικών (Password Fatigue) καθώς οι χρήστες παρέχουν ένα ζεύγος ονόματος και κωδικού που γίνεται δεκτό από όλες τις υπηρεσίες του OpenTox. Επίσης μειώνεται ο χρόνος που ο χρήστης ξοδεύει στην εισαγωγή αναγνωριστικών σε διαφορετικές υπηρεσίες.
3. Ο πελάτης παρέχει τα αναγνωριστικά του στον εξυπηρετητή SSO πάνω από μια κρυπτογραφημένη σύνδεση με SSL/TLS. Είναι σημαντικό ότι τα αναγνωριστικά των χρηστών δεν μεταφέρονται σε καμμία υπηρεσία δικτύου. Η υπηρεσία SSO εγκρίνει τα αναγνωριστικά χρησιμοποιώντας τη βάση LDAP του OpenTox η οποία δεν εκτίθεται στο δίκτυο με οποιονδήποτε τρόπο.
4. Ο δημιουργός ενός πόρου είναι υπεύθυνος για τη διάθεση των δεδομένων που δημιουργεί (μοντέλα, σύνολα δεδομένων, μόρια κλπ). Τα δεδομένα που αποθηκεύονται και διαχειρίζονται από τρίτους εξυπηρετητές που υλοποιούν το API του OpenTox ελέγχονται από το δημιουργό τους.

Αυτό που μπορεί να θεωρηθεί ως μειονέκτημα της επιλογής του SSO ως υπερδομής ελέγχου της πρόσβασης είναι ότι είναι ένα κεντρικοποιημένο σύστημα του οποίου οι πιθανές διαλήψεις θα επηρεάσουν όλο το δίκτυο υπηρεσιών που εξαρτώνται από αυτό.



Σχήμα 8.12: Οντολογία Αλγορίθμων του OpenTox.

8.7.6 Αλγόριθμοι

Οντολογία Αλγορίθμων

Μια γραφική αναπαράσταση της Οντολογίας Αλγορίθμων του OpenTox δίνεται στο Σχήμα 8.12. Μια τυπική αναπαράσταση της οντολογίας αυτής σε γλώσσα OWL (Ontological Web Language) είναι διαθέσιμη στην επίσημη ιστοσελίδα του OpenTox. Η οντολογία αυτή συνδυάζεται με την οντολογία Blue Obelisk [284] Χημικής Προτυποποίησης, την οντολογία μεταδεδομένων Dublin Core και τη Βασική Οντολογία του OpenTox. Η υιοθέτηση μιας οντολογικής βάσης για την περιγραφή των αλγορίθμων του προγράμματος και των υπηρεσιών δικτύου που τους υποστηρίζουν εξασφαλίζει την επεκτασιμότητα του όλου πλαισίου καθώς νέοι αλγόριθμοι και υπηρεσίες προστίθενται.

Συνδυασμένη Συνεργατική Πρόβλεψη και Πεδία Εφαρμοσιμότητας

Μεταξύ άλλων, αναπτύξαμε έναν αλγόριθμο συνεργατικής πρόβλεψης που παρουσιάστηκε στο συνέδριο EURO-QSAR 2010 [285] ο οποίος είναι ένας αλγόριθμος που συνδυάζει πολλαπλά μοντέλα με βάση τα πεδία εφαρμοσιμότητάς τους. Ο αλγόριθμος που προτείνουμε συνδυάζει τις τρεις βασικές συνιστώσες στη διαδικασία της ανάπτυξης ενός μοντέλου (Q)SAR: Την επιλογή μεταβλητών, Εκπαίδευση μοντέλου παλινδρόμησης/ταξινόμησης και εκτίμηση ενός Πεδίου Εφαρμοσιμότητας. Πιο συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος αυτός απαιτεί μια μέθοδο τύπου wrapper για την επιλογή μεταβλητών, μια μέθοδο εκτίμησης πεδίων εφαρμοσιμότητας και πολλούς αλγόριθμους εκπαίδευσης μοντέλων. Η μέθοδος επιλογής μεταβλητών εφαρμόζεται σε συνδυασμό με κάθε

αλγόριθμο εκπαίδευσης και παράγει ένα σύνολο μοντέλων (Q)SAR με – εν γένει – διαφορετικές ανεξάρτητες μεταβλητές. Κατ’ επέκταση, κάθε μοντέλο που εκπαιδεύεται έχει ένα διαφορετικό πεδίο εφαρμοσιμότητας.

Κάθε μοντέλο $\{M_i\}_{i \in \mathbb{N}_{[1, K]}}$ θεωρούμε ότι αποτελείται από μια σχέση που συνδέει τις μεταβλητές εισόδου με τη μεταβλητή στόχο $y_i = f_i(x^{(i)})$ (όπου $x^{(i)} \in \mathbb{R}^{n_i}$ είναι το διάνυσμα ανεξάρτητων μεταβλητών του μοντέλου M_i) και από μια σχέση $\delta(x^{(i)})$ που λαμβάνει τιμές στο διάστημα $[0, 1]$ ποσοτικοποιώντας το βαθμό στον οποίο το $x^{(i)}$ ανήκει στο πεδίο εφαρμοσιμότητας του M_i . Υπάρχουν διάφοροι τρόποι να ορίσουμε μια τέτοια σχέση. Για παράδειγμα αν χρησιμοποιήσουμε τον αλγόριθμο Leverage για εκτίμηση του πεδίου εφαρμοσιμότητας, ορίζουμε:

$$\delta(x^{(i)}) = \max\left(0, 1 - \frac{x^{(i)'}\Omega x^{(i)}}{\beta}\right) \quad (8.3)$$

Για μια νέα χημική δομή, ο αλγόριθμος που προτείνεται υπολογίζει τους απαραίτητους Μοριακούς δείκτες για κάθε μοντέλο και υπολογίζει μια τιμή πρόβλεψης από κάθε μοντέλο. Στη συνέχεια εντοπίζει τα μοντέλα των οποίων το Πεδίο Εφαρμοσιμότητας περιλαμβάνει τη συγκεκριμένη δομή (αν το σύνολο αυτό είναι κενό, ο αλγόριθμος δεν μπορεί να επιστρέψει μια πρόβλεψη για τη συγκεκριμένη ουσία). Τα μοντέλα που δεν περιλαμβάνουν τη δοσμένη δομή στο Πεδίο Εφαρμοσιμότητάς του εξαιρούνται από την ανάλυση που ακολουθεί. Διαφορετικά, υπολογίζεται ένας συντελεστής βάρους $d_i = \delta(x^{(i)})$ που ποσοτικοποιεί την απόσταση της δοσμένης μοριακής δομής από το κέντρο του πεδίου εφαρμοσιμότητας και επιστρέφει χαμηλές τιμές αν η ένωση βρίσκεται ‘οριακά’ εντός αυτού. Τέλος, τα βάρη αυτά κανονικοποιούνται ώστε να έχουν άθροισμα 1· δηλαδή:

$$d'_i = \frac{d_i}{\sum_{i=1}^L d_i} \quad (8.4)$$

(όπου $L \leq K$ ο αριθμός των μοντέλων που συμμετέχουν στην πρόβλεψη). Τα βάρη αυτά χρησιμοποιούνται για να σταθμίσουν τις προβλέψεις των μοντέλων M_i και να παράγουν μια συνολική συνεργατική πρόβλεψη με βάση τη σχέση:

$$y = \sum_{i=1}^L d'_i y_i \quad (8.5)$$

Ο αλγόριθμος αυτός παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα από τους αλγόριθμους Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης, Μηχανών Υποστηρικτικού Διανύσματος και Νευρωνικών Δικτύων με Ακτινική Συνάρτηση Βάσης σε μια σειρά από περιπτώσεις. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε την περίπτωση εφαρμογής του σε μια βάση δεδομένων

Πίνακας 8.1: Αξιολόγηση Αλγορίθμων σύμφωνα με το συντελεστή R^2_{test} ως προς το σύνολο ελέγχου.

Αλγόριθμος	R^2_{test}
MLR	0.7823
SVM	0.7985
RBF Νευρωνικά Δίκτυα	0.7574
Consensus (Αλγ. Ομοιότητας)	0.8175
Consensus (Μέθοδος Μοχλού)	0.8179

Σταθεράς Αναστολής της HCV-πολυμεράσης I (τα δεδομένα δίνονται σε $\log(1/IC_{50})$). Το σύνολο δεδομένων αποτελείται από 98 μικρά (μη πολυμερικά) οργανικά μόρια και διαχωρίστηκε σε 61 μόρια για το σύνολο εκπαίδευσης και 37 για το σύνολο ελέγχου. Ο διαχωρισμός έγινε με τυχαίο τρόπο. Για την εκπαίδευση μοντέλων χρησιμοποιήθηκαν οι αλγόριθμοι MLR, SVM και RBF-NN της Weka. Δοκιμάστηκαν δυο μέθοδοι για την εκτίμηση των Πεδίων Εφαρμοσιμότητας των Αλγορίθμων: η Μέθοδος Ομοιότητας [286] και η Μέθοδος του Μοχλού [273]. Τα αποτελέσματα συγκριτικής αξιολόγησης του συγκεκριμένου αλγορίθμου παρατίθενται στον Πίνακα 8.1. Για την εκπαίδευση των μοντέλων SVM και Νευρωνικών Δικτύων τα δεδομένα εισόδου ανήχθησαν στο διάστημα $[0, 1]$ και οι μεταβλητές βαθμονόμησής τους επιλέχθηκαν με βάση τα αποτελέσματα της εσωτερικής (goodness-of-fit) και εξωτερικής (test-set predictivity) τους αξιολόγησης.

Προγραμματιστική Διεπαφή Αλγορίθμων

Το OpenTox API v1.2 ορίζει μια προγραμματιστική διεπαφή REST για τη χρήση αλγοριθμικών υπηρεσιών. Οι μέθοδοι HTTP που σχετίζονται με αυτές τις υπηρεσίες είναι οι GET και POST. Η πιστοποίηση και εξουσιοδότηση χρήστη απαιτεί την παροχή του Header: subjectid με το κλειδί που λαμβάνει ο χρήστης από την υπηρεσία SSO. Στον Πίνακα 8.2 συνοψίζονται οι μέθοδοι που υλοποιούνται από τις υπηρεσίες αλγορίθμων:

Οι μέθοδοι αυτές υλοποιούνται από όλους τους παρόχους υπηρεσιών εκπαίδευσης μοντέλων έτσι ανεξάρτητα από την υλοποίηση ο τρόπος πρόσβασης παραμένει κοινός. Κατά την εκπαίδευση ενός μοντέλου, δεν απαιτούμε από τον χρήστη να ορίσει τα δεδομένα εκπαίδευσης καθαυτό αλλά μόνο να παράσχει το URI απ' όπου η υπηρεσία εκπαίδευσης μοντέλων μπορεί να τα αναζητήσει. Ας δούμε για παράδειγμα πως δομείται

μια εντολή για την εκπαίδευση ενός μοντέλου Μηχανής Υποστηρικτικού Διανύσματος με πυρήνα ακτινικής βάσης χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων με URI `apps.ideaconsult.net:8080/ambit2/dataset/R545` και εκπαιδεύοντας το μοντέλο ως προς τη μεταβλητή με URI `apps.ideaconsult.net:8080/ambit2/feature/22200`. Το αίτημα υποβάλλεται με χρήση της εντολής `cURL` σε περιβάλλον Linux:

```
curl -X POST -H subjectid=... -d kernel=RBF -d gamma=0.85 -d tolerance=1E-5
-H Accept:text/uri-list \
-d dataset_uri = "http://apps.ideaconsult.net:8080/ambit2/dataset/R545" \
-d prediction_feature =
"http://apps.ideaconsult.net:8080/ambit2/feature/22200" \
http://opentox.ntua.gr:8080/algorithm/svm
```

Για την εκπαίδευση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε η υπηρεσία JAQPOT3 και συγκεκριμένα ο αλγόριθμος SVM με URI `opentox.ntua.gr:8080/algorithm/svm`. Η παράμετρος Header `Accept:text/uri-list` χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει την επιθυμητή μορφοποίηση του αποτελέσματος. Ο εξυπηρετητής επιστρέφει το URI μιας ασύγχρονης εργασίας η οποία ολοκληρώνεται μετά από μερικά δευτερόλεπτα και επιστρέφει το URI του εκπαιδευμένου μοντέλου:

```
<ot:resultURI rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#anyURI">
http://opentox.ntua.gr:8080/model/xyz
</ot:resultURI>
```

8.7.7 Αναφορά Αποτελεσμάτων

Με σκοπό την καθιέρωση προτύπων σε ότι αφορά την επάρκεια της παρεχόμενης πληροφορίας που συνοδεύει μια πρόβλεψη ενός τοξικολογικού μοντέλου σε σχέση με έναν νομοθετικό στόχο (π.χ. το αν επιτρέπεται μια συγκεκριμένη χημική ουσία να προωθηθεί για περαιτέρω *in vivo* έρευνα), το Κοινό Συμβούλιο Έρευνας (JRC) της Ευρωπαϊκής Ένωσης συνέταξε ένα πρότυπο για την αναφορά σχετικών αποτελεσμάτων. Το πρότυπο QPRF (QSAR Prediction Reporting Format) είναι ένα πρότυπο σχετικό με το πως πρέπει να συνοψίζονται πληροφορίες σχετικές με μια τοξικολογική πρόβλεψη για μια χημική δομή.

Το OpenTox υποστηρίζει την ανάπτυξη εργαλείων δημιουργίας και επεξεργασίας αναφορών για τα αποτελέσματα εναλλακτικών (μη-πειραματικών) μεθόδων εκτίμησης της τοξικότητας καθώς και αποτελεσμάτων αξιολόγησης μοντέλων και γενικότερα αποτελεσμάτων σχετικών με την οδηγία REACH. Η συνιστώσα του OpenTox για τη

Πίνακας 8.2: API του OpenTox για Υπηρεσίες Αλγορίθμων.

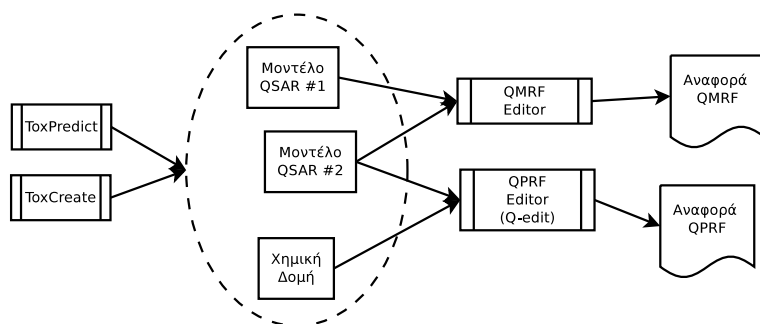
Μέθοδος	URI	Παράμετροι	Αποτέλεσμα
GET	/algorithm	?sameas=uri	Λίστα με τα URI των διαθέσιμων αλγορίθμων
GET	/algorithm/{id}	–	Αναπαράσταση του αλγορίθμου σε κάποια από τις υποστηριζόμενες μορφές
POST	/algorithm/{id}	dataset_uri, prediction_feature, parameter, dataset_service, feature_service	URI ενός μοντέλου ή μιας ασύγχρονης εργασίας αν η εκπαίδευση αναμένεται να είναι μακρόχρονη.

δημιουργία αναφορών Οι μορφοποίηση των αναφορών του OpenTox καθορίζονται από πρότυπα όπως το QMRF ((Q)SAR Model Reporting Format) και το QPRF ((Q)SAR Prediction Reporting Format) και τις αρχές αξιολόγησης μοντέλων του ΟΟΣΑ οι οποίες διευκολύνουν την αποδοχή μιας χημικής ουσίας από τις αρμόδιες αρχές.

Οι υπηρεσίες δικτύου του OpenTox υποστηρίζουν τη δημιουργία εγγράφων στη μορφή πρότυπων αναφορών για υπολογιστικά μοντέλα (Q)SAR και για τις προβλέψεις που αυτά παράγουν. Οι σχετικές υπηρεσίες δικτύου επίσης επιτρέπουν την αποθήκευση σχετικών αναφορών οι οποίες όμως μπορούν και να αποθηκεύονται τοπικά. Η δικτυακή αποθήκευση ωστόσο επιτρέπει τη συνεργατική ανάπτυξη του περιεχομένου τους και τη διαμοίραση δεδομένων εν γένει. Οι υπηρεσίες διαχείρισης αναφορών επιτρέπουν σε όλες τις τρέχουσες αλλά και τις μέλλουσες εφαρμογές που συνεργάζονται με το OpenTox να δημιουργούν πρότυπες αναφορές προστατεύοντας τα απόρρητα δεδομένα που περιέχονται σε αυτές με την υπερδομή ασφαλείας του OpenTox.

Στην κατεύθυνση αυτή αναπτύξαμε το Q-edit το οποίο είναι ένα Γραφικό Περιβάλλον Χρήστη που συνδυάζει τις διάφορες υπηρεσίες δικτύου του OpenTox με τα πρότυπα του QPRF διευκολύνοντας τη δημιουργία και διαχείριση πρότυπων αναφορών. Το Q-edit είναι ένας επεξεργαστής αναφορών υπολογιστικών προβλέψεων κατά QPRF το οποίο αναπτύχθηκε στα πλαίσια του OpenTox και εκμεταλλεύεται τις υλοποιημένες υπηρεσίες δικτύου παρέχοντας πρόσβαση σε αυτές μέσω ενός γραφικού περιβάλλοντος ανεπτυγμένου σε γλώσσα Java. Το Q-edit είναι δοκιμασμένο σε πλατφόρμες Linux, Windows και Mac OSX με επιτυχία.

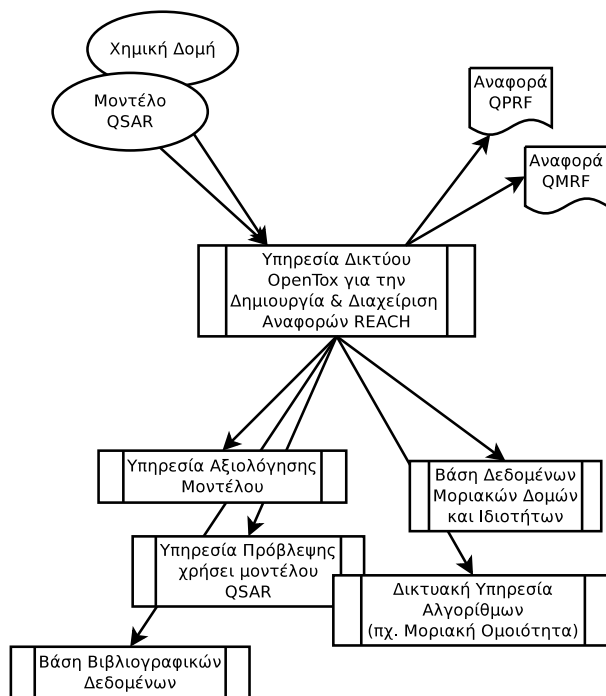
Το Q-edit παρέχει τις ακόλουθες λειτουργίες:



Σχήμα 8.13: Διαδικασία δημιουργίας αναφορών QMRP για την αξιολόγηση μοντέλων και QPRF για υπολογιστικές προβλέψεις.

1. Δημιουργία νέων αναφορών QPRF. Το Q-edit παρέχει λεπτομερή καθοδήγηση σε κάθε βήμα της δημιουργίας μιας αναφοράς QPRF με μια φιλική προς το χρήστη παρουσίαση.
2. Χρήση των Υπηρεσιών Δικτύου του OpenTox (στο παρασκήνιο) παρέχοντας στους χρήστες τη σχετική λειτουργικότητα. Με τον τρόπο αυτό οι χρήστες μπορούν (i) να αναζητούν χημικές ουσίες με βάση το όνομά του ή κάποιο άλλο αναγνωριστικό στις δικτυακές υπηρεσίες του OpenTox, (ii) να έχουν πρόσβαση σε προστατευόμενους πόρους με ασφάλεια (πάνω από μια σύνδεση κρυπτογραφημένο με SSL), (iii) να μεταφορτώνουν πληροφορίες για μοντέλα QSAR και να τα χρησιμοποιούν για να πάρουν προβλέψεις, (iv) να μεταφορτώνουν πειραματικές τιμές για μια χημική ένωση (v) να προσδιορίζουν ένα σύνολο χημικά παραπλήσιων δομών και πολλά ακόμη.

Η όλη διαδικασία της φόρτωσης των κατάλληλων πληροφοριών για ένα μοντέλο, η διαχείριση των κλειδιών πιστοποίησης και εξουσιοδότησης χρήστη και η επικοινωνία με τις υπηρεσίες δικτύου γίνεται στο παρασκήνιο για τη διευκόλυνση του χρήστη. Οι χρήστες μπορούν να αποθηκεύσουν τοπικά σε δυαδική μορφή τις αναφορές που δημιουργούν και να τις μετατρέψουν σε PDF. Τα αρχεία PDF που δημιουργούνται από το Q-edit είναι σύμφωνα με τα πρότυπα του JRC.



Σχήμα 8.14: Υπηρεσίες Δικτύου για τη δημιουργία και διαχείριση αναφορών.

8.8 Ο κόμβος JAQPOT3

Το JAQPOT3 (Just Another QSAR Project in OpenTox, version 3) είναι ένας κόμβος του δικτύου OpenTox που αναπτύχθηκε στη Μονάδα Αυτόματης Ρύθμισης και Πληροφορικής της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής και παρέχει υπηρεσίες εκπαίδευσης μοντέλων. Η υλοποίηση έγινε αμιγώς με εργαλεία ανοιχτού κώδικα σε γλώσσα Java και υποστηρίχθηκε από τη βιβλιοθήκη ToxOtiς που αναπτύξαμε. Το JAQPOT3 είναι προσβάσιμο στη διεύθυνση <http://opentox.ntua.gr:8080> και υλοποιεί τους ακόλουθους αλγόριθμους:

1. MLR – Ο αλγόριθμος Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμηση όπου η σχέση εισόδου-εξόδου είναι μια απλή πολυμεταβλητή αφηρημένη σχέση της μορφής $y = a'x + b$ όπου $x, a \in \mathbb{R}^n$ και $y, b \in \mathbb{R}$. Η υλοποίηση αυτή χρησιμοποιεί τη βιβλιοθήκη Weka [280] και συγκεκριμένα την κλάση LinearRegression
2. SVM – Αλγόριθμοι τύπου Διανύσματος Υποστηρικτικού Διανύσματος (SVM, Support Vector Machine).
3. Fast RBF Neural Networks – Αλγόριθμος ταχείας εκπαίδευσης μοντέλων Νευρωνικών Δικτύων με Ακτινικές Συναρτήσεις Βάσης, βασισμένος στη μέθοδο των Σαρίμβεη και συνεργατών [287].
4. Consensus – Συνεργατική Μοντελοποίηση και στάθμιση ανάλογη της απόστασης του διανύσματος προς πρόβλεψη από το κάθε μοντέλο. Τα συνδυασμένα μοντέλα που εκπαιδεύονται με τον αλγόριθμο αυτό τείνουν να έχουν υψηλότερη ακρίβεια και έχουν διευρυμένο πεδίο εφαρμοσιμότητας.
5. PLS – Επιλογή μεταβλητών με τον αλγόριθμο Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS, Partial Least Squares). Από ένα σύνολο μεταβλητών $x \in \mathbb{R}^n$, επιλέγονται $m < n$ οι οποίες εκφράζονται ως γραμμικοί συνδυασμοί των προηγούμενων, δηλαδή $\bar{x} = Px$, $\bar{x} \in \mathbb{R}^m$, $P \in M_{m \times n}(\mathbb{R})$.
6. Leverage – Ο Αλγόριθμος Leverage για τον προσδιορισμό του πεδίου εφαρμοσιμότητας ενός μοντέλου MLR. Έστω $D_{\text{trn}} = \{(x_i, y_i)\}_{i \in \mathbb{N}_{[1, N]}}$ ένα σύνολο διανυσμάτων εκπαίδευσης, όπου $x_i \in \mathbb{R}^n$ και $y_i \in \mathbb{R}$. Συμβολίζουμε με $X = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_n] \in M_{N, n}(\mathbb{R})$ και ορίζουμε $\Omega := (X'X)^{-1}$. Τότε, ένα διάνυσμα $z \in \mathbb{R}^n$ θεωρούμε ότι βρίσκεται εντός του πεδίου εφαρμοσιμότητας ενός γραμμικού μοντέλου που εκπαιδεύεται πάνω στο D_{trn} αν $z'\Omega z < 3n/N$.
7. MVH – Αλγόριθμος προ-επεξεργασίας δεδομένων ο οποίος συμπληρώνει τις τιμές που λείπουν από ένα σύνολο δεδομένων αντικαθιστώντας τις μεν αριθμητικές

με τη μέση τιμή των υπόλοιπων διαθέσιμων τιμών και τις δε ονοματικές με την επικρατούσα τιμή αντίστοιχα.

8. Scaling – Αλγόριθμοι όπως ο SVM ή τα Νευρωνικά Δίκτυα αποδίδουν σημαντικά καλύτερα αν τα δεδομένα εκπαίδευσης είναι ανηγμένα στο $[-1, 1]^n$. Ο αλγόριθμος Scaling επεξεργάζεται δεδομένα εισόδου κατ' αυτόν τον τρόπο.
9. Clean-up – Απλή απαλοιφή ιδιοτήτων με συγκεκριμένο τύπο (π.χ. αφαιρεί όλες τις ιδιότητες τύπου string). Χρήσιμος αλγόριθμος προ-επεξεργασίας για κάθε σενάριο εκπαίδευσης μοντέλου.

Όλοι οι ανωτέρω αλγόριθμοι είναι υλοποιημένοι ως υπηρεσίες δικτύου στα πρότυπα του API v1.2 του OpenTox και προστατεύονται από το σύστημα SSO. Μια λίστα με τους διαθέσιμους αλγόριθμους του JAQPOT3 βρίσκεται στο <http://opentox.ntua.gr:8080/algorithm>.

Το JAQPOT3 υποστηρίζει μεγάλο αριθμό αναπαραστάσεων για τους πόρους που διαθέτει μεταξύ των οποίων τα text/html, application/rdf+xml, text/uri-list, application/x-turtle, text/x-arff και πολλές ακόμη. Μια καινοτομία του JAQPOT3 είναι η υποστήριξη της μεθόδου OPTIONS¹⁷. Η μέθοδος OPTIONS επιστρέφει ένα αρχείο RDF όπου περιγράφεται με σαφήνεια όλο το API της συγκεκριμένης υπηρεσίας δικτύου: τι αναμένεται ως είσοδος, ποιο το αποτέλεσμα που επιστρέφεται, ποια τα πιθανά σφάλματα που ενδέχεται να συμβούν και ποιοι οι αντίστοιχοι αριθμοί κατάστασης HTTP και ποιες οι διαθέσιμες αναπαραστάσεις. Και εδώ, η δομή του αρχείου RDF που επιστρέφεται καθορίζεται από τη σχετική οντολογία. Τέλος, μεταξύ των παρεχόμενων αναπαραστάσεων είναι και η μορφοποίηση σε PMML. Το PMML είναι μια γλώσσα markup (σήμανσης), ουσιαστικά βασισμένη στο XML, η οποία χρησιμοποιείται για αναπαραστάσεις μοντέλων πρόβλεψης. Η υποστήριξη PMML καθιστά τα μοντέλα του JAQPOT3 προσβάσιμα από άλλες πλατφόρμες όπως η Weka.

Ο κόμβος JAQPOT είναι προσβάσιμος διαδικτυακά αλλά είναι εύκολο να εγκατασταθεί τοπικά σε έναν υπολογιστή ή να εγκατασταθεί σε ένα τοπικό δίκτυο¹⁸. Το λογισμικό αυτό διανέμεται με βάση την άδεια ελεύθερου λογισμικού GNU GPL v3.

¹⁷Στη σελίδα http://opentox.ntua.gr/wiki/OPTIONS_in_JAQPOT παρέχεται μια αρκετά λεπτομερής ανάλυση με παραδείγματα.

¹⁸Δείτε <http://opentox.ntua.gr/blog/14-standalone-installation-jaqpot3> για οδηγίες τοπικής εγκατάστασης.

8.9 Συμπεράσματα

Το OpenTox εμφανίστηκε σε μια εποχή που χαρακτηριζόταν από χαοτική ποικιλομορφία στον τομέα της συλλογής και επεξεργασίας πειραματικών δεδομένων τοξικολογίας. Η ποικιλομορφία αυτή εκφραζόταν με πλήθος διαφορετικών και in-house μορφοποιήσεων δεδομένων και μη συμβατές πλατφόρμες επεξεργασίας με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται το ερευνητικό έργο στην κατεύθυνση της εξεύρεσης νέων φαρμάκων. Ταυτόχρονα είχε γίνει σαφές ότι το διαδίκτυο είναι πηγή μεγάλης ποσότητας τοξικολογικών δεδομένων και μεθόδων ανάλυσης των δεδομένων αυτών. Το OpenTox οφείλει την επιτυχία του στην κάλυψη ακριβώς αυτού του κενού καθώς έθεσε νέα πρότυπα συνδυάζοντας τα ήδη υπάρχοντα και όχι επινοώντας έναν ακόμα τρόπο εργασίας. Τα εργαλεία που συνδυάστηκαν (οντολογίες δικτύου, αλγόριθμοι εκμάθησης μοντέλων, αρχιτεκτονικές) ακολουθούν τις σύγχρονες κατευθύνσεις της έρευνας σε παγκόσμιο επίπεδο.

Στα πλαίσια του OpenTox αναπτύχθηκε ο κόμβος JAQPOT3 ο οποίος παρέχει υπηρεσίες εκπαίδευσης μοντέλων και είναι πλήρως συμβατός με το API 1.2 του OpenTox. Οι αρχές στις οποίες βασίστηκε στο OpenTox εισήγαγαν νέα standards στο χώρο της πληροφορικής και οδήγησαν στη δημοσίευση μιας επιστημονικής δημοσίευσης [277]. Επίσης κατά τη διάρκεια του προγράμματος, αναπτύξαμε ένα νέο απλό και εύχρηστο εργαλείο ORM (Object-Relational Mapper) για Java το οποίο παρουσιάστηκε στο 5^ο Πανελλαδικό Συνέδριο ΕΛ.Λ.ΑΚ [288].

Το 2011 ανακοινώθηκε η ολοκλήρωση της εικονικής μηχανής του OpenTox (OpenTox Virtual Machine). Αυτό επιτρέπει στους χρήστες να φορτώσουν και να εγκαταστήσουν μια εικονική μηχανή στον υπολογιστή τους όπου οι εφαρμογές του OpenTox μπορούν να εκτελεστούν τοπικά (χωρίς καν σύνδεση στο Διαδίκτυο). Έτσι, αν και το OpenTox υποστηρίζει εγγενώς μια κατακεντρωμένη αρχιτεκτονική, μπορεί να αναδιπλωθεί σε μια εφαρμογή που εκτελείται σε έναν υπολογιστή. Η εικονική μηχανή αυτή παρουσιάστηκε στη σύσκεψη του SETAC στο Πανεπιστήμιο του Buea στο Καμερούν¹⁹ όπου και εγκαταστάθηκε με επιτυχία σε περίπου 40 προσωπικούς υπολογιστές των συμμετεχόντων.

Το OpenTox μπορεί να βοηθήσει στην υλοποίηση της Ευρωπαϊκής οδηγίας REACH καθώς παρέχει τα απαραίτητα εργαλεία στους εκτιμητές τοξικολογικού και περιβαλλοντικού κινδύνου για ενιαία πρόσβαση σε δεδομένα και μοντέλα σχέσεων δομής-ιδιοτήτων σε μια ενιαία πλατφόρμα. Το λογισμικό που αναπτύχθηκε ακολουθεί τα διεθνή πρότυπα στον τομέα όπως οι οδηγίες του ΟΟΣΑ για την αξιολόγηση μοντέλων και αναφορά

¹⁹ CSTS/SETAC Africa 2011 Meeting, 31 May–3 June 2011, University of Buea, Cameroon

αποτελεσμάτων, τις νέες οδηγίες της Υπηρεσίας Χημικών Ουσιών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ECHA, European Chemicals Agency), του Ευρωπαϊκού Κοινού Συμβουλίου Έρευνας JRC, European Joint Research Council και του W3C.

Η ανάπτυξη λογισμικού στο OpenTox έγινε με ανοιχτό τρόπο, ανοιχτούς κώδικες, ανοιχτές συζητήσεις και ανοιχτό εκπαιδευτικό υλικό προς όφελος της κοινότητας ανάπτυξης και χρήσης λογισμικού. Η συνεργασία εντός της κοινότητας για την καθιέρωση Προτύπων δεδομένων, την ολοκλήρωση δεδομένων, σχεδιασμό οντολογιών, ολοκλήρωση των προβλέψεων που παράγονται από διαφορετικές μεθόδους και προτυποποίηση των μεθόδων αξιολόγησης οφείλει την κοινότητα στο σύνολό της και προάγει την έρευνα καθώς απαλείφει το βάρος της πραγματοποίησης ευτελών εργασιών. Το OpenTox υποστηρίζει με τον τρόπο αυτό την ανάπτυξη νέων αλγορίθμων και υπολογιστικών μεθόδων. Αναμένουμε λοιπόν ότι το OpenTox θα οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων και ακριβέστερων μοντέλων *in silico* για περισσότερες τοξικολογικές και βιολογικές ιδιότητες και θα βελτιώσει την αποδοχή και την αξιοπιστία των μεθόδων (Q)SAR με από αποτέλεσμα την δραστηκή μείωση του *in vivo* πειραματισμού.

Το OpenTox σχεδιάστηκε με γνώμονα να εξυπηρετήσει της ανάγκες της νομοθεσίας REACH για μοντελοποίηση *in silico* και για να συνεισφέρει με τον τρόπο αυτό στην ελάττωση των πειραμάτων σε ζώα. Όμως το OpenTox μπορεί να φανεί χρήσιμο πέρα κι έξω από την REACH, τη χημική βιομηχανία και τη βιομηχανία φαρμάκων ειδικότερα καθώς η εκτίμηση της τοξικότητας είναι χρήσιμη και για άλλους σκοπούς (όπως για παράδειγμα πρόσθετα/συντηρητικά σε τροφές, περιβαλλοντική ανάλυση κινδύνου και άλλα). Το γενικό πλαίσιο του προγράμματος λειτουργεί ανεξάρτητα από την ιδιότητα που επιλέγει κανείς να προβλέψει, έτσι μπορεί να εξυπηρετήσει κι άλλου σκοπούς που σχετίζονται με προσδιορισμό σχέσεων μεταξύ μοριακής δομής και ιδιοτήτων (π.χ. Πρόρρηση Φυσιχοχημικών, Θερμοδυναμικών, Ηλεκτρικών, Μαγνητικών και άλλων ιδιοτήτων).

Μια ενδιαφέρουσα πρόκληση είναι η συμπερίληψη ανθρώπινων επιδημιολογικών δεδομένων και δεδομένων κλινικών μελετών και χρησιμοποίηση δεδομένων από συστήματα συλλογής πληροφοριών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων. Η ανάλυση τέτοιων δεδομένων που αφορούν τον ανθρώπινο οργανισμό και αποτυπώνουν μια πραγματικότητα σε πληθυσμιακή κλίμακα δεν απαιτούν την προεκβολή των αποτελεσμάτων από άλλους οργανισμούς στον άνθρωπο (που τις περισσότερες φορές δεν βρίσκεται σε ευθεία αναλογία) θα μπορούσε να παράξει χρήσιμα συμπεράσματα χωρίς την πραγματοποίηση πειραμάτων σε ζώα.

Αξιολογώντας τις εφαρμογές που έχουν ήδη αναπτυχθεί, μπορούμε να πούμε ότι το φράγμα της ανταλλαγής δεδομένων μεταξύ διαφορετικών εφαρμογών τείνει να εξαλειφθεί πλήρως καθώς πολλές σύγχρονες προγραμματιστικές εφαρμογές της Χημειοπληροφορικής και Προβλεπτικής Τοξικολογίας (όπως BioClipse, QSPR-Thesaurus,

CDK) υιοθετούν (πλήρως ή μερικά) τις αρχές ανταλλαγής δεδομένων και διαλειτουργικότητας του OpenTox. Με τον τρόπο αυτό οι χρήστες μπορούν να συνδυάζουν δεδομένα και υπολογιστικές μεθόδους.

Κεφάλαιο 9

Μελλοντικές Ερευνητικές Κατευθύνσεις

Γενικά

Στο πλαίσιο της παρούσα διατριβής, αναπτύχθηκαν καινοτόμες μέθοδοι της Θεωρίας Συστημάτων και Ελέγχου, λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των φυσιολογικών και βιολογικών συστημάτων. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν θεωρούμε ότι μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά στο σχεδιασμό βέλτιστων πολιτικών χορήγησης φαρμάκων μεγιστοποιώντας τα οφέλη της θεραπείας και περιορίζοντας τις ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής δίνει τη σκυτάλη σε μια σειρά από ανοιχτά προβλήματα που μπορούν να οδηγήσουν σε περαιτέρω ερευνητική δραστηριότητα. Κάποιες ενδιαφέρουσες κατευθύνσεις περαιτέρω έρευνας περιγράφονται στη συνέχεια.

Συστήματα των οποίων η είσοδος λαμβάνει τιμές από πεπερασμένα σύνολα

Η μέθοδος Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης χρησιμοποιήθηκε στο Κεφάλαιο 3 για τη μοντελοποίηση την κατανομής φαρμάκου όταν η δόση γίνεται από του στόματος και τα διαθέσιμα μεγέθη δόσεων περιορίζονται σε ένα πεπερασμένο σύνολο. Το πρόβλημα της χορήγησης φαρμάκου διαμορφώθηκε στην περίπτωση αυτή ως ένα πρόβλημα ανοιχτού βρόχου.

Η εισαγωγή της δυνατότητας ανατροφοδότησης (μετρήσεις της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές) θα κλείσει το βρόχο ελέγχου και θα εξασφαλίσει συγκεκριμένες ιδιότητες ευστάθειας, προσίδοντας έτσι στο σύστημα τη δυνατότητα αναπροσαρμογής της από του στόματος θεραπείας. Η μελέτη της ευστάθειας με χρήση συνόλων-στόχων και αναλλοίωτων περιοχών είναι στην περίπτωση αυτή μια υποσχόμενη ερευνητική κατεύθυνση που μπορεί να οδηγήσει σε χρήσιμα αποτελέσματα. Στην κατεύθυνση αυτή, οι Picasso και Bicchi [289] πρότειναν μια ασθενή έννοια ευστάθειας και ανέπτυξαν μια μεθοδολογία προβλεπτικού μοντέλου για την σταθεροποίηση γραμμικών συστημάτων με κβάντωση των μεταβλητών κατάστασης και εισόδου.

Η ανάπτυξη αποδοτικών αλγορίθμων επίλυσης σε πραγματικό χρόνο των προβλημάτων βελτιστοποίησης που εμπλέκονται στα προβλήματα Ελέγχου Προβλεπτικού Μοντέλου ή μεθόδων προσδιορισμού της συνάρτησης ελέγχου σε ρητή μορφή είναι επίσης ανοιχτά προβλήματα.

Κλασματικά Συστήματα

Οι κλασματικές διαφορικές εξισώσεις κάνουν τα πρώτα τους βήματα στο χώρο της φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης τα τελευταία χρόνια και όπως δείξαμε στο Κεφάλαιο 5 μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε προβλήματα ελέγχου.

Μεγάλη πρόκληση αποτελεί η χρήση κλασματικών διαφορικών εξισώσεων για τη διαμόρφωση προβλημάτων προβλεπτικού ελέγχου με περιορισμούς, η επίλυσή τους για τον υπολογισμό της ρυθμιστικής δράσης σε πραγματικό χρόνο και η μελέτη των ιδιοτήτων ευστάθειας και ευρωστίας του συστήματος κλειστού βρόχου. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι επίσης η ανάπτυξη μεθοδολογίας που θα εξασφαλίσει την ευστάθεια του συστήματος κλειστού βρόχου και την ικανοποίηση των περιορισμών στο συνεχή χρόνο όταν η είσοδος επιβάλλεται στο σύστημα μέσω ενός στοιχείου διατήρησης τιμής μηδενικής τάξης.

Κρουστικά Συστήματα

Σε ότι αφορά τα Κρουστικά Δυναμικά Συστήματα, η Θεωρία που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της Διατριβής γεννά πολλές και ενδιαφέρουσες ερευνητικές προκλήσεις σε θεωρητικό και πρακτικό επίπεδο.

Μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ερευνητική κατεύθυνση είναι η διαμόρφωση και επίλυση του προβλήματος εύρωστου προβλεπτικού ελέγχου, προκειμένου οι ιδιότητες ευστάθειας και ικανοποίησης των περιορισμών να διατηρηθούν ακόμη και υπό συνθήκες αβεβαιότητας – δηλαδή δεδομένου ενός φραγμένου σφάλματος μοντελοποίησης ή και

σφάλματος μέτρησης. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να γενικευτούν κατάλληλα οι έννοιες των αναλλοίωτων συνόλων και της ευστάθειας και ο προβλεπτικός ελεγκτής να σχεδιαστεί με τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται η εύρωστη κρουστική ευστάθεια του συστήματος κλειστού βρόχου και η ικανοποίηση των περιορισμών στο συνεχή χρόνο.

Ανάλογες επεκτάσεις μπορούν να γίνουν και στην κατεύθυνση της διαμόρφωσης και επίλυσης ενός προβλήματος Στοχαστικού Προβλεπτικού Ελέγχου. Μια ακόμη ενδιαφέρουσα πρόκληση είναι η ανάπτυξη θεωρίας για μη γραμμικά και κλασματικής-τάξης κρουστικά δυναμικά συστήματα.

Ολοκληρωμένο Σύστημα Σχεδιασμού Φαρμάκων

Ο σχεδιασμός φαρμάκων είναι μια ιδιαίτερα χρονοβόρα και υψηλού κόστους διαδικασία καθώς ένα υποψήφιο νέο φάρμακο δεν αρκεί να παρουσιάζει υψηλή δραστηριότητα σε ένα βιολογικό στόχο. Εξίσου σημαντικά είναι τα χαρακτηριστικά απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού, απέκκρισης και τοξικότητας, οι τρόποι χορήγησης του φαρμάκου, τα κόστος παρασκευής, ενώ επίσης σημαντική είναι η μελέτη της διαφοροποίησης της δραστηριότητας και των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του φαρμάκου όταν αυτό χορηγείται σε πληθυσμούς ασθενών. Η επιστήμη των υπολογιστών έχει βελτιώσει σημαντικά την αποδοτικότητα της διαδικασίας του σχεδιασμού φαρμάκων (computer-aided drug design). Οι μεθοδολογίες και τα εργαλεία που αναπτύχθηκαν στη διατριβή αυτή μπορούν να συμβάλλουν σε αυτήν ακριβώς την κατεύθυνση. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός τεχνικών (Q)SAR με μεθόδους μοντελοποίησης και ελέγχου φυσιολογικών συστημάτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους ερευνητές για την πρόβλεψη φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών και τοξικολογικών ιδιοτήτων νέων υποψήφιων μορίων στο στάδιο του σχεδιασμού και στη συνέχεια για το σχεδιασμό βέλτιστων θεραπευτικών αγωγών, περιορίζοντας σημαντικά τα πειράματα σε πειραματόζωα. Στην κατεύθυνση αυτή έχουν γίνει μέχρι σήμερα αξιοσημείωτα βήματα και έχουν παρουσιαστεί ήδη ορισμένες επιτυχείς περιπτώσεις virtual screening [290].

Ευρετήριο

- Borel σύνολα, 21
Bourbaki Nicolas, 15
Cofinal, 34
Fréchet, τοπολογικός χώρος, 164
Heine-Borel, ιδιότητα, 163
L-dopa, 61
MTC, 48, 52, 95
OpenTox, 211
PBPk, 78
Painlevé-Kuratowski, 38
RDF, 231
REACH Οδηγία, 212
REST, 230
Test-συναρτήσεις, 163
ToxOtis, 232
Zeno συμπεριφορά, 162
- Αίμα, 82
Ακραία Σημεία, 29
Αντίστροφη Εικόνα, 14
Άνω Όριο, 35
Απολύτως συνεχές μέτρο, 162
Ασθενώς Ευσταθή Σύνολα, 186
Ασθενώς Ασυμπ. Ευσταθή Σύνολα, 187
- Γενικευμένες Διαφορικές Εξισώσεις, 163
Γενικευμένη Παράγωγος, 165
Γράφημα, 33
- Διαχωρίσιμος, 26
- Δυναμοσύνολο, 14
- Εικόνα, 14
Ελέγ Αναλλ Σύνολα, 174, 177, 181, 184
Εξωτερικό Όριο, 34
Επιγράφημα, 27
Επιγραφική Σύγκλιση, 42
Εσωτερικό, 18
Εσωτερικό Όριο, 34
Ευστάθεια Κ.Σ., 170
Ευστάθεια Κ.Σ., 172
Ευσταθή Σύνολα, 185
- Θεώρημα
Ανάλυσης Lebesgue, 162
Καραθεοδωρή, 127
Kakutani, 182
Krein-Milman, 30
Radon-Nikodym, 162
- Ιδιαζόντως συνεχές μέτρο, 162
- Κάλυμμα, 19
Καρτεσιανό Γινόμενο, 14
Κατανομή, 164
Κατανομή Dirac, 165
Κάτω Όριο, 35
ΚΕΑ, 175
Κλασματικά
Φ/Κ Μοντέλα, 115

- ΠΑΤ, 106
- Συστήματα, 106
- Κλασματική Ευστάθεια, 109
- Κλειστότητα, 17
- Κρουστικά Αναλλοίωτο, 175
- Κρ. Ελεγκτικά Αναλλοίωτο, 175
- Κυρτό Σύνολο, 29
- Μεγιστικό, 179
- Μεταβολικά Διαμερίσματα, 82
- Μεταλλαξιγονικότητα, 212, 220
- Μετρική, 17
- Μέτρο, 22
- Μέτρο Dirac, 162
- Μπάλα Νόρμας, 18
- Νόρμα, 18
- Ξένα Σύνολα, 14
- Ομοιόμορφο Φράγμα, 188
- Ουσιωδώς Φραγμένη, 25
- Παράγωγος
 - Caputo, 103
 - Grünwald-Letnikov, 104
 - Riemann-Liouville, 102
- Παρατηρητής, 84, 92
- Πεδίο Ορισμού, 33
- Περιορισμοί
 - Δόσεων, 52
 - Συχνότητας, 53
 - Τοξικότητας, 52
 - Θεραπευτικοί, 53
- Πλειότιμες Απεικονίσεις, 33
- Πλήρωση Μέτρου, 22
- Πνεύμονες, 83
- Πρακτική ευστάθεια, 170
- Προβολή, 14
- Πυκνό, 26
- σ-Άλγεβρα, 21
- Σύγκλιση, 19
- Συμπαγές, 19
- Συμπεπερασμένο, 34
- Συνέχεια, 20
- Συνόλων
 - Άθροισμα, 14
 - Ένωση, 14
 - Βαθμωτό Γινόμενο, 14
 - Τομή, 14
- Συντελικό, 34
- Συστήματα με Μέτρο, 161
- Ταξινόμηση Yang, 159
- Τοπολογία, 15
- Υπερπροσέγγιση, 131, 138
- Υπολογιστική Πολυπλοκότητα, 56, 61, 96
- Φραγμένο Σύνολο, 18
- Φυσιολ. Φαρμακοκιν. Μοντέλα, 78
- ΦΦΜ, 78
- Χορήγηση
 - Αμιοδαρόνης, 115
 - Ενδοφλέβια, 77
 - Λιθίου, 203
 - Ντοπαμίνης, 63
 - Σε πληθυσμό, 63
 - DMA, 89
- Χώροι
 - $C(K)$, 26
 - \mathcal{D}_K , 163
 - $\mathcal{L}^p(\mu)$, 25
 - $\mathcal{L}^p(\mu)$, 25
 - $\mathcal{L}_{loc}^p(\mu)$, 26
 - Διαχωρίσιμοι, 26
 - Μέτρου, 22
 - Hausdorff, 16

Βιβλιογραφία

- [1] H. Matter and W. Schmider, “In-silico ADME modeling,” in *Drug Discovery and Evaluation*, H. G. Vogel, F. J. Hock, J. Maas, and D. Mayer, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2006, pp. 409–436.
- [2] S. K. Balani, G. T. Miwa, L.-S. Gan, J.-T. Wu, and F. W. Lee, “Strategy of utilizing in vitro and in vivo ADME tools for lead optimization and drug candidate selection,” *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 5, no. 11, pp. 1033–1038, 2005.
- [3] W. E. Stumpf, “The dose makes the medicine,” *Drug Discovery Today*, vol. 11, no. 11, pp. 550–555, 2006.
- [4] K. S. Pang and M. Rowland, “Hepatic clearance of drugs: theoretical considerations of a well-stirred model. influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance,” *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 5, no. 6, pp. 625–653, 1977.
- [5] M. Gordon, J. Markham, J. M. Hartlein, J. M. Koller, S. Loftin, and K. J. Black, “Intravenous levodopa administration in humans based on a two-compartment kinetic model,” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 159, no. 2, pp. 300–307, 2007.
- [6] H. J. Kang, M. G. Wientjes, and J. L. Au, “Physiologically based pharmacokinetic models of 2,3-dideoxyinosine,” *Pharmaceutical Research*, vol. 14, no. 3, pp. 337–344, 1997.
- [7] P. Zunino, “Multidimensional pharmacokinetic models applied to the design of drug-eluting stents,” *Cardiovascular Engineering*, vol. 4, pp. 181–191, 2004.
- [8] A. Dokoumetzidis, R. Magin, and P. Macheras, “Fractional kinetics in multi-compartmental systems,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 37, pp. 507–524, 2010.
- [9] L. Aarons, “Population pharmacokinetics: theory and practice,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 32, pp. 669–670, 1991.

- [10] S. Chillistone and J. Hardman, "Factors affecting drug absorption and distribution," *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 167–171, 2008.
- [11] K. K. Rozman and J. Doul, "Dose and time as variables of toxicity," *Journal of Toxicology*, vol. 144, pp. 169–178, 2000.
- [12] M. M. Khan, "Selection of optimal dose," *Computers and Biomedical Research*, vol. 18, pp. 193–203, 1985.
- [13] S. L. Shafer and K. M. Gregg, "Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump," *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 20, no. 2, 1992.
- [14] K. Park and D. D'Argenio, "Control of uncertain pharmacodynamic systems," in *Advanced Methods of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Systems Analysis Volume 3*, ser. The Kluwer International Series in Engineering and Computer Science, D. D'Argenio, Ed. Springer Netherlands, 2004, vol. 765, pp. 275–293.
- [15] C. Kulcsar, L. Pronzato, and E. Walter, "Optimal experimental design and therapeutic drug monitoring," *International Journal of Bio-Medical Computing*, vol. 36, no. 1–2, 1994.
- [16] H. Sarimveis, P. Sotasakis, A. Afantitis, and G. Melagraki, "A model predictive control approach for optimal drug administration," *Chemical Engineering Transactions*, vol. 17, 2009.
- [17] R. Jelliffe, D. Bayard, M. Milman, M. van Guilder, and A. Schumitzky, "Achieving target goals most precisely using nonparametric compartmental models and 'multiple model' design of dosage regimens," *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 22, no. 3, pp. 346–353, 2000.
- [18] D. Bayard, M. Milman, and A. Schumitzky, "Design of dosage regimens: a multiple model stochastic control approach," *International Journal of Bio-Medical Computing*, vol. 36, pp. 103–115, 1994.
- [19] D. Z. D'Argenio and D. Katz, "Application of stochastic control methods to the problem of individualizing intravenous theophylline therapy," *Biomedical Measurement Informatics and Control*, vol. 2, pp. 115–122, 1998.
- [20] S. Ji, Y. Zeng, P. Wu, and E. J. D. Lee, "Weighted target interval stochastic control methods with global optimization and their applications in individualizing therapy," *Journal of Pharmacokinetic and Pharmacodynamics*, vol. 34, pp. 433–449, 2007.
- [21] D. Z. D'Argenio and J. H. Rodman, "Targeting the systemic exposure of teniposide in the population and the individual using a stochastic therapeutic objective," *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 21, no. 2, pp. 223–251, 1993.

- [22] C. Hu, W. S. Lovejoy, and S. L. Shafer, "An efficient control strategy for dosage regimens," *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 22, no. 1, pp. 73–94, 1994.
- [23] A. E. Gaweda, M. K. Muezzinoglu, G. R. Aronoff, A. A. Jacobs, J. M. Zurada, and M. E. Brier, "Individualization of pharmacological anemia management using reinforcement learning," *Neural Networks*, vol. 18, no. 5–6, pp. 826–834, 2005.
- [24] L. Sun, E. Kwok, B. Gopaluni, and O. Vahidi, "A feedback glucose control strategy for type II diabetes mellitus," in *Advanced Control of Industrial Processes (ADCOP-NIP), 2011 International Symposium on*, May 2011, pp. 349–352.
- [25] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, and B. Kovatchev, "Diabetes: Models, signals, and control," *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in*, vol. 2, pp. 54–96, 2009.
- [26] W. Goh, M. Pasquier, and C. Quek, "Adaptive control of infusion pump for type-I diabetes control using a self-tuning regulator," in *Control, Automation, Robotics and Vision, 2008. ICARCV 2008. 10th International Conference on*, December 2008, pp. 1379–1384.
- [27] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat, and D. Campos-Delgado, "Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking h_∞ problem," *Control Engineering Practice*, vol. 12, no. 9, pp. 1179–1195, 2004.
- [28] P. Dua, F. Doyle, and E. Pistikopoulos, "Model-based blood glucose control for type 1 diabetes via parametric programming," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 53, no. 8, pp. 1478–1491, aug. 2006.
- [29] S. Lynch and B. Bequette, "Estimation-based model predictive control of blood glucose in type I diabetics: a simulation study," in *Bioengineering Conference, 2001. Proceedings of the IEEE 27th Annual Northeast*, 2001, pp. 79–80.
- [30] F. Allgöwer and F. Doyle, "Introduction to the special issue on systems biology," *Automatica*, vol. 47, no. 6, pp. 1095–1096, 2011, special Issue on Systems Biology.
- [31] C. R. Yonzon, D. A. Stuart, X. Zhang, A. D. McFarland, C. L. Haynes, and R. P. Van Duyne, "Towards advanced chemical and biological nanosensors – an overview," *Talanta*, vol. 67, no. 3, pp. 438–448, 2005.
- [32] B. M. Cullum and T. Vo-Dinh, "The development of optical nanosensors for biological measurements," *Trends in Biotechnology*, vol. 18, no. 9, pp. 388–393, 2000.
- [33] R. Lal, "Nanosensors and devices for diagnostics," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 3, no. 4, p. 342, 2007.
- [34] L. Golan, D. Yeheskel-Hayon, L. Minai, E. J. Dann, and D. Yelin, "Noninvasive imaging of flowing blood cells using label-free spectrally encoded flow cytometry," *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, no. 6, pp. 1455–1464, June 2012.

- [35] D. Uttamchandani and S. McCulloch, “Optical nanosensors – towards the development of intracellular monitoring,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 21, no. 3, pp. 239–247, 1996.
- [36] P. B. M. Cullum and T. Vo-Dinh, “Optical nanosensors,” *Biofutur*, vol. 2000, no. 205, pp. 1–6, 2000.
- [37] A. N. Kolmogorov and S. V. Fomin, *Introductory Real Analysis*. New York: Dover Publications, 1970.
- [38] N. Bourbaki, *Topologie Générale*, ser. Éléments de Mathématique. Berlin: Springer, 1971, in French.
- [39] G. Koumoullis and S. Negreponitis, *Measure Theory*. Symmetria, 2005, in Greek.
- [40] V. I. Bogachev, *Measure Theory*. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [41] S. Boyd and L. Vandenberghe, *Convex Optimization*. Cambridge University Press, 2006.
- [42] R. Webster, *Convexity*. Oxford University Press, 1994.
- [43] Jean-Pierre Aubin and Hélène Frankowska, *Set-Valued Analysis*. Boston: Birkhäuser, 1990.
- [44] F. Borrelli, A. Bemporad, and M. Morari, “Constrained optimal control and predictive control,” 2012. [Online]. Available: <http://www.mpc.berkeley.edu/mpc-course-material>
- [45] R. Suard, J. Löfberg, P. Grieder, M. Kvasnica, and M. Morari, “Efficient computation of controller partitions in multi-parametric programming,” in *Proc. 43rd IEEE Conference on Decision and Control*, Bahamas, dec 2004, pp. 3643–3648.
- [46] G. Beer, *Topologies on Closed and Closed Convex Sets*, ser. Mathematics and its Applications, M. Hazewinkel, Ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993, vol. 268.
- [47] R. T. Rockafellar and R. J.-B. Wets, *Variational Analysis*, ser. Grundlehren der mathematischen Wissenschaften. Dordrecht: Springer, 1998.
- [48] P. Sopasakis. (2011) Notes on set convergence. Notes. [Online]. Available: <http://automatic--control.blogspot.gr/2011/12/notes-on-set-convergence.html>
- [49] G. Dal Maso, *An Introduction to Γ -convergence*. Birkhäuser Boston, 1993, vol. 1.
- [50] A. Braides, “A general approach to approximation,” in *Approximation of Free-Discontinuity Problems*, ser. Lecture Notes in Mathematics. Springer Berlin Heidelberg, 1998, vol. 1694, pp. 87–102.
- [51] E. De Giorgi and T. Franzoni, “Su un tipo di convergenza variazionale,” *Atti Accad. Naz. Lincei Rend. Cl. Sci. Fis. Mat. Natur.*, vol. 58, no. 1, pp. 842–850, 1975.

- [52] V. A. Roschchin, O. V. Volkovich, and I. V. Sergienko, "Models and methods of solution of quadratic integer programming problems," *Cybernetics*, vol. 23, pp. 289–305, 1987.
- [53] V. Dua, K. P. Papalexandri, and E. N. Pistikopoulos, "Global optimization issues in multiparametric continuous and mixed-integer optimization problems," *Journal of Global Optimization*, vol. 30, pp. 59–89, 2004.
- [54] A. Brooke, D. Kendrick, A. Meeraus, and R. Raman. (1998) GAMS, user guide. Available with the GAMS system. [Online]. Available: <http://www.gams.com>
- [55] P. M. Pardalos and V. L. Boginski, *Optimization Techniques in Medicine*. Springer, 2005, ch. 8, pp. 211–232.
- [56] C. J. S. Alves, P. M. Pardalos, and L. N. Vicente, *Optimization in Medicine*, ser. Mathematics and Statistics. New York: Springer, 2008.
- [57] O. P. Soldin, S. H. Chung, and D. R. Mattison, "Sex differences in drug disposition," *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 1, 2011.
- [58] T. Miya, T. Goya, H. Fujii, T. Ohtsu, K. Itoh, T. Igarashi, H. Minami, and Y. Sasaki, "Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11: the body mass index, age and sex are independent predictors of pharmacokinetics parameters of CPT-11," *Investigational New Drugs*, vol. 19, no. 1, pp. 61–67, 2001.
- [59] S. S. Haciosalihazade and M. Mansour, "Solution of the multiple dosing problem using linear programming," *International Journal of Bio-Medical Computing*, vol. 17, pp. 57–67, 1985.
- [60] S. S. Haciosalihazade, "A simple algorithm for the solution of the multiple dosing problem," *Computer Methods and Programs in Bioscience*, vol. 20, pp. 69–77, 1985.
- [61] M. Nikolaou and P. Vuthandam, "FIR model identification: parsimony through kernel compression with wavelets," *AIChE Journal*, vol. 44, no. 1, pp. 141–150, 1998.
- [62] B. S. Dayal and J. F. MacGregor, "Identification of finite impulse response models: methods and robustness issues," *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 35, pp. 4078–4090, 1996.
- [63] J. M. Maciejowski, *Predictive Control with Constraints*. Prentice Hall, 2001.
- [64] M. Enqvist and L. Ljung, "Linear approximations of nonlinear FIR systems for separable input processes," *Automatica*, vol. 41, pp. 459–473, 2005.
- [65] S. J. Qin and T. J. McAvoy, "Nonlinear FIR modeling via a neural net PLS approach," *Computers and Chemical Engineering*, vol. 20, no. 2, pp. 147–159, 1996.
- [66] A. Bemporad and M. Morari, "Control of systems integrating logic, dynamics and constraints," *Automatica*, vol. 35, pp. 407–427, 1999.

- [67] T. M. Cavalier, P. M. Pardalos, and A. L. Soyester, “Modeling and integer programming techniques applied to propositional calculus,” *Computers and Operations Research*, vol. 17, no. 6, pp. 561–570, 1990.
- [68] K. Younggil, *Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists*. US: Springer, 2002.
- [69] D. P. Bertsekas, *Dynamic Programming and Optimal Control*, 2nd ed. Belmont, Massachusetts: Athena Scientific Editions, 2000, vol. 1.
- [70] J. Zhang, F. Qu, A. Nakatsuka, T. Nomura, M. Nagai, and M. Nomoto, “Pharmacokinetics of l-dopa in plasma and extracellular fluid of striatum in common marmosets,” *Brain Research*, vol. 993, pp. 54–58, 2003.
- [71] J. Gentle, *Random Number Generation and Monte Carlo Methods*, ser. Statistics and Computing. Springer, 2003.
- [72] P. Sopasakis and H. Sarimveis, “An integer programming approach for optimal drug dose computation,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 108, no. 3, pp. 1022–1035, 2012.
- [73] ———, “Formulation and solution of an optimal control problem where the input values are restricted on a finite set,” in *7th Hellenic Scientific Conference on Chemical Engineering*, June 2009.
- [74] J. M. Bailey and W. M. Haddad, “Drug dosing control in clinical pharmacology,” *IEEE Control Systems Magazine*, vol. 25, no. 2, 35-51 2005.
- [75] Q. Hui, W. M. Haddad, V. S. Chellaboina, and T. Hayakawa, “Adaptive control of mammillary drug delivery systems with actuator amplitude constraints and system time delays,” in *American Control Conference*, June 2005, pp. 967–972.
- [76] M. B. Reddy, R. S. H. Yang, H. J. Clewell, and M. E. Andersen, *Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Science and Applications*. Wiley and Sons, 2005.
- [77] N. Davis and W. Mapleson, “A physiological model for the distribution of injected agents, with special reference to pethidine,” *Br J Anaesth*, vol. 70, no. 3, pp. 248–258, March 1993.
- [78] A. J. Le Compte, C. G. Pretty, J. Lin, G. M. Shaw, A. Lynn, and J. G. Chase, “Impact of variation in patient response on model-based control of glycaemia in critically ill patients,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2011.
- [79] P. Dua and E. N. Pistikopoulos, “Modelling and control of drug delivery systems,” *Computers and Chemical Engineering*, vol. 29, pp. 2290–2296, 2005.
- [80] H. Jones, I. Gardner, and K. Watson, “Modelling and PBPK simulation in drug discovery,” *The AAPS Journal*, vol. 11, pp. 155–166, 2009.
- [81] L. Shargel, S. Wu-Pong, and A. Yu, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005.

- [82] D. Q. Mayne, J. B. Rawlings, C. V. Rao, and P. O. M. Scokaert, "Constrained model predictive control: stability and optimality," *Automatica*, vol. 36, pp. 789–814, 2000.
- [83] J. B. Rawlings and D. Q. Mayne, *Model predictive control: theory and design*. Madison: Nob Hill Publishing, 2009.
- [84] A. E. Gaweda, A. A. Jacobs, G. R. Aronoff, and M. E. Brier, "Model predictive control of erythropoietin administration in the anemia of ESRD," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 51, no. 1, pp. 71–79, January 2008.
- [85] J. Day, J. Rubin, and G. Clermont, "Using nonlinear model predictive control to find optimal therapeutic strategies to modulate inflammation," *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 7, no. 4, pp. 739–763, October 2010.
- [86] R. S. Parker, "Automation and control in biomedical systems," in *Springer Handbook of Automation*, S. Y. Nof, Ed. Springer Berlin Heidelberg, 2009, pp. 1361–1378.
- [87] K. S. Kim and L. Simon, "Optimal intravenous bolus-infusion drug-dosage regimen based on two-compartment pharmacokinetic models," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 33, no. 6, pp. 1212–1219, 2009.
- [88] M. M. Polycarpou and J. Y. Conway, "Indirect adaptive nonlinear control of drug delivery systems," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 43, no. 6, pp. 849–856, June 1998.
- [89] A. Maton, J. Hopkins, C. W. McLaughlin, S. Johnson, M. Q. Warner, D. LaHart, and J. D. Wright, *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey, USA: Prentice Hall, 1993.
- [90] Y. Kwon, *Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists*. New York: Kluwer Academic Publishers, 2002.
- [91] P. S. Lietman, K. Chiba, T. Ishizaki, H. Miura, and K. Minagawa, "Michaelis-menten pharmacokinetics of diphenylhydantoin and application in the pediatric age patient," *The Journal of Pediatrics*, vol. 96, no. 3, Part 1, pp. 479–484, 1980.
- [92] G. Pannocchia and J. B. Rawlings, "Disturbance models for offset-free model predictive control," *AIChE Journal*, vol. 49, no. 2, pp. 426–437, 2003.
- [93] P. J. Antsaklis and A. N. Michel, "State feedback and state observers," in *Linear Systems*. Birkhäuser Boston, 2006, pp. 321–382.
- [94] P. Hippe and J. Deutscher, "Optimal control and estimation for discrete-time systems," in *Design of Observer-based Compensators*. Springer London, 2009, pp. 225–265.
- [95] U. Maeder, F. Borelli, and M. Morari, "Linear offset-free model predictive control," *Automatica*, vol. 45, pp. 2214–2222, 2009.
- [96] T. Chen, N. F. Kirkby, and R. Jena, "Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 108, pp. 973–983, 2012.

- [97] M. V. Evans, S. M. Dowd, E. M. Kenyon, M. F. Hughes, and H. A. El-Masri, “A physiologically based pharmacokinetic model for intravenous and ingested dimethylarsinic acid in mice,” *Toxicological Science*, vol. 104, no. 2, pp. 250–260, 2008.
- [98] A. Wills. (2009) QPC - quadratic programming in C, ver. 2.0. <http://sigpromu.org/staff/quadprog>.
- [99] P. Sopasakis, P. Patrinos, S. Giannikou, and H. Sarimveis, “Physiologically based pharmacokinetic modeling and predictive control. an integrated approach for optimal drug administration,” *Computer Aided Chemical Engineering*, vol. 29, pp. 1490–1494, 2011.
- [100] J. Kytariolos, A. Dokoumetzidis, and P. Macheras, “Power law IVIVC: An application of fractional kinetics for drug release and absorption,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 41, no. 2, pp. 299–304, 2010.
- [101] A. Dokoumetzidis and P. Macheras, “Fractional kinetics in drug absorption and disposition processes,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 36, pp. 165–178, 2009.
- [102] —, “IVIVC of controlled release formulations: Physiological-dynamical reasons for their failure,” *Journal of Controlled Release*, vol. 129, no. 2, pp. 76–78, 2008.
- [103] J. K. Popović, M. Poša, K. J. Popović, D. J. Popović, N. Milošević, and V. Tepavčević, “Individualization of a pharmacokinetic model by fractional and nonlinear fit improvement,” *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, pp. 1–8, 2012.
- [104] D. Verotta, “Fractional dynamics pharmacokinetics–pharmacodynamic models,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 37, pp. 257–276, 2010.
- [105] —, “Fractional compartmental models and multi-term Mittag-Leffler response functions,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 37, pp. 209–215, 2010.
- [106] L. M. Pereira, “Fractal pharmacokinetics,” *Comput. Math. Methods*, vol. 11, pp. 161–184, 2010.
- [107] A. Dokoumetzidis, R. Magin, and P. Macheras, “A commentary on fractionalization of multi-compartmental models,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 37, pp. 203–207, 2010.
- [108] J. Popović, M. T. Atanacković, A. S. Pilipović, M. R. Rapaić, S. Pilipović, and T. M. Atanacković, “A new approach to the compartmental analysis in pharmacokinetics: fractional time evolution of diclofenac,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 37, pp. 119–134, 2010.
- [109] J. T. Machado, V. Kiryakova, and F. Mainardi, “Recent history of fractional calculus,” *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 16, no. 3, pp. 1140–1153, 2011.

- [110] R. Magin, *Fractional Calculus in Bioengineering*. Begell House Publ., 2006.
- [111] V. Libertiaux and F. Pascon, “Differential versus integral formulation of fractional hyperviscoelastic constitutive laws for brain tissue modelling,” *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 234, no. 7, pp. 2029–2035, 2010.
- [112] H. Sun, W. Chen, C. Li, and Y. Chen, “Fractional differential models for anomalous diffusion,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 389, no. 14, pp. 2719–2724, 2010.
- [113] W. Chen, H. Sun, X. Zhang, and D. Korošak, “Anomalous diffusion modeling by fractal and fractional derivatives,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 59, no. 5, pp. 1754–1758, 2010.
- [114] M. Dalir and M. Bashour, “Applications of fractional calculus,” *Applied Mathematical Sciences*, vol. 4, no. 21, pp. 1021–1032, 2010.
- [115] R. Hilfer, “Fractional diffusion based on riemann-liouville fractional derivatives,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 104, pp. 3914–3917, 2000.
- [116] —, *Applications Of Fractional Calculus In Physics*. World Scientific, 2000.
- [117] D. Baleanu, A. K. Golmankhaneh, A. K. Golmankhaneh, and R. R. Nigmatullin, “Newtonian law with memory,” *Nonlinear Dynamics*, vol. 60, pp. 81–86, 2010.
- [118] M. A. Aboeela, M. F. Ahmed, and H. T. Dorrah, “Design of aerospace control systems using fractional PID controller,” *Journal of Advanced Research*, vol. 3, no. 3, pp. 225–232, 2012.
- [119] Z. Wang, X. Huang, and H. Shen, “Control of an uncertain fractional order economic system via adaptive sliding mode,” *Neurocomputing*, vol. 83, pp. 83–88, 2012.
- [120] M. S. Couceiro, N. F. Ferreira, and J. T. Machado, “Application of fractional algorithms in the control of a robotic bird,” *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 15, no. 4, pp. 895–910, 2010.
- [121] C. A. Monje, B. M. Vinagre, V. Feliu, and Y. Chen, “Tuning and auto-tuning of fractional order controllers for industry applications,” *Control Engineering Practice*, vol. 16, no. 7, pp. 798–812, 2008.
- [122] E. Sejdić, I. Djurović, and L. Stanković, “Fractional Fourier transform as a signal processing tool: An overview of recent developments,” *Signal Processing*, vol. 91, no. 6, pp. 1351–1369, 2011.
- [123] R. Magin, M. D. Ortigueira, I. Podlubny, and J. Trujillo, “On the fractional signals and systems,” *Signal Processing*, vol. 91, no. 3, pp. 350–371, 2011.
- [124] E. Dinç and D. Baleanu, “Fractional wavelet transform for the quantitative spectral resolution of the composite signals of the active compounds in a two-component mixture,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 59, no. 5, pp. 1701–1708, 2010.

- [125] M. Annaby and Z. Mansour, “Riemann–Liouville q -fractional calculi,” in *q-Fractional Calculus and Equations*, ser. Lecture Notes in Mathematics. Springer Berlin Heidelberg, 2012, vol. 2056, pp. 107–146.
- [126] M. Caputo and F. Mainardi, “Linear models of dissipation in anelastic solids,” *Nuovo Cimento (Ser. II)*, vol. 1, pp. 168–198, 1971.
- [127] B. Achar, C. Lorenzo, and T. Hartley, “The Caputo fractional derivative: Initialization issues relative to fractional differential equation,” in *Advances in Fractional Calculus*, J. Sabatier, O. Agrawal, and J. Machado, Eds. Springer Netherlands, 2007, pp. 27–42.
- [128] M. D. Ortigueira and F. Coito, “From differences to derivatives,” *Fractional Calculus & Applied Analysis*, vol. 7, no. 4, pp. 459–471, 2004.
- [129] L. Lv, J. Wang, and W. Wei, “Existence and uniqueness results for fractional differential equations with boundary value conditions,” *Opuscula Math.*, vol. 31, no. 4, pp. 629–643, 2011.
- [130] R. Agarwal, M. Benchohra, and S. Hamani, “A survey on existence results for boundary value problems of nonlinear fractional differential equations and inclusions,” *Acta Applicandae Mathematicae*, vol. 109, pp. 973–1033, 2010.
- [131] R. Gorenflo and F. Mainardi, “Fractional Calculus: Integral and Differential Equations of Fractional Order,” *ArXiv e-prints*, May 2008, provided by the SAO/NASA Astrophysics Data System.
- [132] H. A. H. Salem, “Nonlinear differential equations with caputo fractional derivatives in the class of monotonic functions,” *Computational Mathematics and Modeling*, vol. 19, no. 4, 2008.
- [133] M. Benchohra, A. Cabada, and D. Seba, “An existence result for nonlinear fractional differential equations on Banach spaces,” *Boundary Value Problems*, vol. 2009, no. 1, pp. 628–916, 2009.
- [134] V. Lakshmikantham and J. V. Devi, “Theory of fractional differential equations in a Banach space,” *European Journal of Pure and Applied Mathematics*, vol. 1, no. 1, pp. 38–45, 2008.
- [135] M. Tavakoli-Kakhki, M. Haeri, and M. S. Tavazoei, “Notes on the state space realizations of rational order transfer functions,” *IEEE Transactions on Circuits and Systems-I: Regular Papers*, vol. 58, no. 5, pp. 1099–1108, May 2001.
- [136] K. Balachandran, J. Y. Park, and J. J. Trujillo, “Controllability of nonlinear fractional dynamical systems,” *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, vol. 75, no. 4, pp. 1919–1926, 2012.
- [137] D. Baleanu, A. N. Ranjbar, R. S. J. Sadati, H. Delavari, T. M. Abdeljawad, and V. Gejji, “Lyapunov-Krasovskii stability theorem for fractional systems with delay,” *Rom. Journ. Phys.*, vol. 56, no. 5-6, pp. 636–643, 2011.

- [138] Y. Li, Y. Chen, and I. Podlubny, “Stability of fractional-order nonlinear dynamic systems: Lyapunov direct method and generalized Mittag-Leffler stability,” *Comput. Math. Appl.*, vol. 59, no. 5, pp. 1810–1821, March 2010.
- [139] S. Momami and S. Hadid, “Lyapunov stability solutions of fractional integrodifferential equations,” *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, vol. 47, pp. 2503–2507, 2004.
- [140] J. Sabatier, M. Moze, and C. Farges, “LMI stability conditions for fractional order systems,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 59, no. 5, pp. 1594–1609, 2010.
- [141] D. Matignon, “Fractional differential systems: Models, methods and applications,” in *Proceedings of the Colloquium Fractional Differential Systems: Models, Methods and Applications*, vol. 5, Paris, 1998, pp. 145–158.
- [142] M. S. Tavazoei and M. Haeri, “A note on the stability of fractional order systems,” *Mathematics and Computers in Simulation*, vol. 79, no. 5, pp. 1566–1576, 2009.
- [143] I. Petráš, “Stability test procedure for a certain class of the fractional-order systems,” 2011, pp. 303–307.
- [144] —, “Stability of fractional-order systems with rational orders: a survey,” *Fractional Calculus & Applied Analysis*, vol. 12, no. 3, pp. 269–298, 2009.
- [145] R. Malti, X. Moreau, F. Khemane, and A. Oustaloup, “Stability and resonance conditions of elementary fractional transfer functions,” *Automatica*, vol. 47, no. 11, pp. 2462–2467, 2011.
- [146] C. A. Monje, Y. Chen, B. M. Vinagre, D. Xue, and V. Feliu, “Fractional-order proportional integral controller tuning for first-order plus delay time plants,” in *Fractional-order Systems and Controls*, ser. Advances in Industrial Control. Springer London, 2010, pp. 87–106.
- [147] A. Preumont, “Analysis and synthesis in the frequency domain,” in *Vibration Control of Active Structures*, ser. Solid Mechanics and Its Applications. Springer Netherlands, 2011, vol. 179, pp. 215–246.
- [148] I. Podlubny, “Fractional-order systems and $PI^\lambda D^\mu$ -controllers,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 44, no. 1, pp. 208–214, January 1999.
- [149] H. Bode, “Relations between attenuation and phase in feedback amplifier design,” *Bell System Technical Journal*, vol. 19, no. 1, pp. 421–454, 1940.
- [150] D. Valério and J. S. da Costa, “Tuning of fractional PID controllers with Ziegler–Nichols-type rules,” *Signal Processing*, vol. 86, no. 1, 2006.
- [151] K. J. Åström, “Control system design,” 2002, lecture Notes for ME 155A.
- [152] M. Aoun, R. Malti, F. Levron, and A. Oustaloup, “Numerical simulations of fractional systems: An overview of existing methods and improvements,” *Nonlinear Dynamics*, vol. 38, no. 1-4, pp. 117–131, 2004.

- [153] M. Schalla and M. Weiss, "Pharmacokinetic curve fitting using numerical inverse laplace transformation," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 7, no. 4, pp. 305–309, 1999.
- [154] I. Petráš. Digital fractional order differentiator/integrator – FIR type. [Online]. Available: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/3673>
- [155] A. Oustaloup, F. Levron, B. Mathieu, and F. Nanot, "Frequency-band complex noninteger differentiator: characterization and synthesis," *Circuits and Systems I: Fundamental Theory and Applications, IEEE Transactions on*, vol. 47, no. 1, pp. 25–39, January 2000.
- [156] F. Merrikh-Bayat, "Rules for selecting the parameters of oustaloup recursive approximation for the simulation of linear feedback systems containing $PI^\lambda D^\mu$ controller," *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 17, no. 4, pp. 1852–1861, 2012.
- [157] A. Dokoumetzidis and P. Macheras, "The changing face of the rate concept in biopharmaceutical sciences: From classical to fractal and finally to fractional," *Pharmaceutical Research*, vol. 28, pp. 1229–1232, 2011.
- [158] V. Kühlkamp, C. Mewis, R. Suchalla, J. Mermi, V. Dörnberger, and L. Seipel, "Effect of amiodarone and sotalol on the defibrillation threshold in comparison to patients without antiarrhythmic drug treatment," *International Journal of Cardiology*, vol. 69, no. 3, pp. 271–279, 1999.
- [159] MATLAB, *version 7.10.0 (R2010a)*. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2010.
- [160] E. D. Sontag, *Mathematical Control Theory: Deterministic Finite Dimensional Systems*, 2nd ed., ser. Textbooks in Applied Mathematics. Springer-Verlag, 1989, no. 6.
- [161] L. Grüne and J. Pannek, *Nonlinear Model Predictive Control: Theory and Algorithms*, ser. Communications and Control Engineering. Springer-Verlag, 2011.
- [162] S. Engelberg, "The general structure of sampled-data systems," in *Digital Signal Processing*, ser. Signals and Communication Technology. Springer London, 2008, pp. 67–68.
- [163] I. D. Landau and G. Zito, *Digital Control Systems - Design, Identification and Implementation*. London: Springer-Verlag, 2006.
- [164] J. Yuz, G. Goodwin, A. Feuer, and J. de Doná, "Control of constrained linear systems using fast sampling rates," *Systems & Control Letters*, vol. 54, pp. 981–990, 2005.
- [165] L. Magni and R. Scattolini, "Model predictive control of continuous-time nonlinear systems with piecewise constant control," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 49, no. 6, pp. 900–906, June 2004.

- [166] —, “Stabilizing model predictive control of nonlinear continuous time systems,” *Annual Reviews in Control*, vol. 28, pp. 1–11, 2004.
- [167] L. Berardi, E. De Santis, M. Di Benedetto, and G. Pola, “Controlled safe sets for continuous time linear systems,” in *Proceedings of the European Control Conference*, Porto, Portugal, 2001, pp. 803–808.
- [168] I. Karafyllis and C. Kravaris, “Robust global stabilizability by means of sampled-data control with positive sampling rate,” *International Journal of Control*, vol. 82, no. 4, pp. 755–772, 2007.
- [169] —, “Global stability results for systems under sampled-data control,” *Int. J. Robust Nonlinear Control*, vol. 19, pp. 1105–1128, 2009.
- [170] L. Grüne, K. Worthmann, and D. Nešić, “Continuous-time controller redesign for digital implementation: a trajectory based approach,” *Automatica*, vol. 44, pp. 225–232, 2008.
- [171] L. Grüne, D. Nešić, and J. Pannek, “Model predictive sampled-data redesign for nonlinear systems,” in *44th IEEE Conference on Decision and Control*, Seville, Spain, 2005.
- [172] B. Castillo, S. Di Gennaro, S. Monaco, and D. Normand-Cyrot, “On regulation under sampling,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 42, no. 6, pp. 864–868, 1997.
- [173] I. Karafyllis and M. Krstic, “Nonlinear stabilization under sampled and delayed measurements, and with inputs subject to delay and zero-order hold,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 57, pp. 1141–1154, 2012.
- [174] R. H. Gielen, S. Olaru, M. Lazar, W. P. M. H. Heemels, N. van de Wouw, and S.-I. Niculescu, “On polytopic inclusions as a modeling framework for systems with time-varying delays,” *Automatica*, vol. 46, pp. 615–619, 2010.
- [175] M. Donkers, W. P. M. H. Heemels, N. van de Wouw, and L. Hetel, “Stability analysis of networked control systems using a switched linear systems approach,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 56, no. 9, pp. 2101–2115, September 2011.
- [176] M. Cloosterman, L. Hetel, N. van de Wouw, W. Heemels, J. Daafouz, and H. Nijmeijer, “Controller synthesis for networked control systems,” *Automatica*, vol. 46, no. 10, pp. 1584–1594, 2010.
- [177] P. Patrinos, P. Sopasakis, and H. Sarimveis, “Stochastic model predictive control for constrained networked control systems with random time delay,” in *Proc. 18th IFAC World Congress*, aug 28 - sep 2 2011.
- [178] A. Bemporad, M. Morari, V. Dua, and E. N. Pistikopoulos, “The explicit linear quadratic regulator for constrained systems,” *Automatica*, vol. 38, no. 1, pp. 3–20, 2002.

- [179] C. V. Rao, S. J. Wright, and J. B. Rawlings, “Application of interior-point methods to model predictive control,” *Journal of Optimization Theory and Applications*, vol. 99, no. 3, 1998.
- [180] P. Patrinos, P. Sopasakis, and H. Sarimveis, “A global piecewise smooth newton method for fast large-scale model predictive control,” *Automatica*, vol. 47, no. 9, pp. 2016–2022, 2011.
- [181] F. Borrelli, *Constrained Optimal Control of Linear and Hybrid Systems*, ser. Lecture Notes in Control and Information Sciences. Springer Berlin / Heidelberg, 2003, vol. 290.
- [182] W. P. M. H. Heemels, N. van de Wouw, R. H. Gielen, M. Donkers, L. Hetel, S. Olaru, M. Lazar, and J. Daafouz, “Comparison of overapproximation methods for stability analysis of networked control systems,” in *Proc. Conf. Hybrid Systems: Computation and Control*, 2010, pp. 181–190.
- [183] G. M. B. Cloosterman, “Control of systems over communication networks: Modeling, analysis and design.” Ph.D. dissertation, Eindhoven University of Technology, 2008.
- [184] M. Donkers, L. Hetel, W. P. M. H. Heemels, N. van de Wouw, and M. Steinbuch, *Stability analysis of networked control systems using a switched linear systems approach.*, ser. Hybrid Systems: Computation and Control. Springer-Verlag, 2009, ch. Hybrid Systems: Computation and Control, pp. 150–164.
- [185] J. Löfberg, “YALMIP : A toolbox for modeling and optimization in MATLAB,” in *Proceedings of the CACSD Conference*, Taipei, Taiwan, 2004. [Online]. Available: <http://users.isy.liu.se/johanl/yalmip>
- [186] J. F. Sturm, “Using SeDuMi 1.02, a MATLAB toolbox for optimization over symmetric cones,” *Optimization Methods and Software*, vol. 11-12, pp. 625–653, 1999.
- [187] P. Sopasakis, P. Patrinos, and H. Sarimveis, “Model Predictive Control for sampled-data linear systems: Guaranteeing continuous-time positive invariance,” 2012, submitted for publication.
- [188] A. M. Samoilenko and N. A. Perestyuk, *Impulsive Differential Equations*. Kiev: Vyshcha Shkola, 1987.
- [189] ———, *Impulsive Differential Equations*, ser. Nonlinear Science, L. O. Chua, Ed. World Scientific, 1995, vol. 14.
- [190] N. M. Krylov and N. N. Bogoliubov, *Introduction to Non-Linear Mechanics*. Princeton University Press, 1949.
- [191] D. D. Bainov, Z. Kamont, and E. Minchev, “Comparison principles for impulsive hyperbolic equations of first order,” *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 60, no. 3, pp. 379–388, 1995.

- [192] D. Bainov, A. Myshkis, and A. Zahariev, “Necessary and sufficient conditions for oscillation of the solutions of linear functional differential equations of neutral type with distributed delay,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 148, no. 1, pp. 263–273, 1990.
- [193] P. S. Simeonov and D. D. Bainov, “Convergence to a constant of the solutions of differential equations with impulse effect,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 136, no. 2, pp. 383–403, 1988.
- [194] V. Lakshmikantham, D. D. Bainov, and P. S. Simeonov, *Theory of Impulsive Differential Equations*. World Scientific, 1989.
- [195] M. Benchohra, J. Henderson, and S. Ntouyas, *Impulsive Differential Equations and Inclusions*. Hindawi Publishing Corporation, 2006.
- [196] M. Benchohra, S. Ntouyas, and A. Ouahab, “Existence results for second order boundary value problem of impulsive dynamic equations on time scales,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 296, no. 1, pp. 65–73, 2004.
- [197] M. Benchohra, J. Henderson, S. Ntouyas, and A. Ouahab, “Impulsive functional differential equations with variable times,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 47, no. 10–11, pp. 1659–1665, 2004.
- [198] M. Benchohra, J. Henderson, and S. Ntouyas, “An existence result for first-order impulsive functional differential equations in banach spaces,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 42, no. 10–11, pp. 1303–1310, 2001.
- [199] M. Benchohra and S. Ntouyas, “Existence of solutions of nonlinear differential equations with nonlocal conditions,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 252, no. 1, pp. 477–483, 2000.
- [200] T. E. Carter, “Optimal impulsive space trajectories based on linear equations,” *Journal of Optimization Theory and Applications*, vol. 70, no. 2, pp. 277–297, August 1991.
- [201] T. Yang and L. O. Chua, “Nonlinear dynamics of driven single-electron tunneling junctions,” *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering*, vol. 10, no. 5, pp. 1091–1113, May 2000.
- [202] L. Shen, Y. Wang, E. Feng, and Z. Xiu, “Bilevel parameters identification for the multi-stage nonlinear impulsive system in microorganisms fed-batch cultures,” *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 9, pp. 1068–1077, 2007.
- [203] L. Stone, B. Shulgin, and Z. Agur, “Theoretical examination of the pulse vaccination policy in the SIR epidemic model,” *Mathematical and computer modelling*, vol. 31, no. 4–5, pp. 201–215, 2000.
- [204] C. Briat and E. Verriest, “A new delay-sir model for pulse vaccination,” *Biomedical signal processing and control*, vol. 4, no. 4, pp. 272–277, 2009.

- [205] X. Liu, Y. Liu, and K. L. Teo, “Stability analysis of impulsive control systems,” *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, no. 1, pp. 1357–1370, 2003.
- [206] H. Kusuoka, S. Kodama, H. Maeda, M. Inoue, M. Hori, H. Abe, and F. Kajiya, “Optimal control in compartmental systems and its application to drug administration,” *Mathematical Biosciences*, vol. 53, no. 1–2, pp. 59–77, 1981.
- [207] T. Yang, *Impulsive Control Theory*, ser. Lecture Notes in Control and Information Sciences, M. Thoma and M. Morari, Eds. Springer, 2001, vol. 272.
- [208] X. Li, “Existence and global exponential stability of periodic solution for impulsive Cohen–Grossberg-type BAM neural networks with continuously distributed delays,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 215, no. 1, pp. 292–307, 2009.
- [209] S. L. Fraga, “Impulsive feedback control: A constructive approach,” Ph.D. dissertation, Universidade do Porto, Faculdade de Engenharia, Porto, 2008.
- [210] W. J. Code and G. N. Silva, “Closed loop stability of measure-driven impulsive control systems,” *Journal of Dynamical and Control Systems*, vol. 16, no. 1, pp. 1–21, January 2010.
- [211] F. L. Pereira, G. N. Silva, and V. Oliveira, “Invariance for impulsive control systems,” *Automation and Remote Control*, vol. 69, no. 5, pp. 788–800, 2008.
- [212] S. Zabic, “Impulsive systems,” Ph.D. dissertation, Louisiana State University, Department of Mathematics, 2005.
- [213] F. L. Pereira and G. N. Silva, “Lyapunov stability of measure driven impulsive systems,” *Differential Equations*, vol. 40, pp. 1122–1130, 2004.
- [214] L. Ambrosio, G. Da Prato, and A. Menzucchi, *Introduction to Measure Theory and Integration*. Edizioni della Normale, 2011.
- [215] A. B. Kurzhanski and F. T. Fillipova, “The mathematics of impulse control,” in *International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems 20th*, Melbourne, Australia, July 2012.
- [216] W. Rudin, *Functional Analysis*. New York: McGraw-Hill, 1973.
- [217] P. Naghshtabrizi, J. P. Hespanha, and A. R. Teel, “Exponential stability of impulsive systems with application to uncertain sampled-data systems,” *Systems & Control Letters*, vol. 57, no. 5, pp. 378–385, 2007.
- [218] A. Seuret, “Stability analysis for sampled-data systems with a time-varying period,” in *48th IEEE Conference on Decision and Control*, Shanghai, China, 2009.
- [219] J. Cortes, “Discontinuous dynamical systems,” *Control Systems, IEEE*, vol. 28, no. 3, pp. 36–73, June 2008.
- [220] J. He, “Practical stability of discontinuous large-scale systems,” *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 14, no. 2, pp. 119–125, 1987.

- [221] A. Michel and D. Porter, “Practical stability and finite-time stability of discontinuous systems,” *Circuit Theory, IEEE Transactions on*, vol. 19, no. 2, pp. 123–129, March 1972.
- [222] V. Urmanchev, “A stability criterion for periodic solutions of two-dimensional discontinuous dynamical systems,” *Ukrainian Mathematical Journal*, vol. 51, pp. 1419–1424, 1999, 10.1007/BF02593007.
- [223] F. M. Ceragioli, “Discontinuous ordinary differential equations and stabilization,” Ph.D. dissertation, Università degli studi di Firenze – Dipartimento di Matematica, Firenze, Modena, Italy, 1999.
- [224] W. M. Haddad, V. S. Chellaboina, and S. G. Nersesov, *Impulsive and Hybrid Dynamical Systems: Stability, Dissipativity, and Control*. Princeton University Press, 2006.
- [225] R. Goebel, R. G. Sanfelice, and A. R. Teel, *Hybrid Dynamical Systems, Modeling, Stability, and Robustness*. Princeton: Princeton University Press, 2012.
- [226] J. G. Pierce and A. Schumitzky, “Optimal impulsive control of compartment models, i: Qualitative aspects,” *Journal of Optimization Theory and Applications*, vol. 18, no. 4, pp. 537–554, April 1976.
- [227] D. D. Bainov and I. M. Stamova, “Stability of the solutions of impulsive functional-differential equations by Lyapunov’s direct method,” *The ANZIAM Journal*, vol. 43, no. 2, pp. 269–278, 2009.
- [228] —, “Global stability of sets for impulsive differential-difference equations by luapunov’s direct method,” *Acta Mathematica et Informatica Universitatis Ostraviensis*, vol. 7, no. 1, pp. 7–22, 1999.
- [229] V. Lakshmikantham and X. Z. Liu, “Stability of impulsive differential systems in terms of two measures,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 1, pp. 89–98, 1989.
- [230] D. D. Bainov, A. B. Dishliev, and I. M. Stamova, “Practical stability of the solutions of impulsive systems of differential-difference equations via the method of comparison and some applications to population dynamics,” *The ANZIAM Journal*, vol. 43, no. 4, pp. 525–539, 2002.
- [231] P. Wang and H. Lian, “Stability in terms of two measures of impulsive integro-differential equations via variation of the Lyapunov method,” *Appl. Math. Comput.*, vol. 177, no. 1, pp. 387–395, June 2006.
- [232] C. Kou, S. Zhang, and S. Wu, “Stability analysis in terms of two measures for impulsive differential equations,” *Journal of the London Mathematical Society*, vol. 66, no. 1, pp. 142–152, 2002.

- [233] A. Martynyuk and I. Stavroulakis, “Stability analysis with respect to two measures of impulsive systems under structural perturbations,” *Ukrainian Mathematical Journal*, vol. 51, pp. 1668–1680, 1999.
- [234] E. C. Kerrigan, “Robust constraints satisfaction: Invariant sets and predictive control,” Ph.D. dissertation, University of Cambridge, St. John’s College, Cambridge, November 2000.
- [235] C. D. Aliprantis and K. C. Border, *Infinite Dimensional Analysis - A Hitchhiker’s Guide*, 3rd ed. Springer, 2006.
- [236] P. Habala, P. Hajek, and V. Zizler, *Introduction to Banach Spaces*. Maftyzpress, 1996, vol. 1.
- [237] R. Dudek, “Iterative method for solving the linear feasibility problem,” *Journal of Optimization Theory and Applications*, vol. 132, pp. 401–410, 2007.
- [238] J. Sun, Y. Li, W. Fang, and L. Mao, “Therapeutic time window for treatment of focal cerebral ischemia reperfusion injury with xq-1h in rats,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 666, no. 1-3, pp. 105–110, September 2011.
- [239] H. K. Khalil, *Nonlinear Systems*, 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall, 2002.
- [240] D. Nešić, A. R. Teel, and E. D. Sontag, “On stability and input-to-state stability \mathcal{KL} estimates of discrete time and sampled data linear systems,” in *Proceedings of the American Control Conference*, 1999.
- [241] P. Patrinos and H. Sarimveis, “A new algorithm for solving convex parametric quadratic programs based on graphical derivatives of solution mappings,” *Automatica*, vol. 46, pp. 1405–1418, 2010.
- [242] B. E. Ehrlich, C. Clausen, and J. M. Diamond, “Lithium pharmacokinetics: Single-dose experiments and analysis using a physiological model,” *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 8, pp. 439–461, 1980.
- [243] P. Sopasakis, P. Patrinos, H. Sarimveis, and A. Bemporad, “Model predictive control for linear impulsive systems,” in *Proceedings of the 51st Conference on Decision and Control*, Maui, Hawaii, 2012.
- [244] ———, “Model predictive control for linear impulsive systems,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, 2012, submitted for publication – Under review.
- [245] ECB report on REACH testing needs. [Online]. Available: <http://goo.gl/qs4BW>
- [246] E. L. Willighagen, N. Jeliaskova, B. Hardy, R. C. Grafström, and O. Spjuth, “Computational toxicology using the opentox application programming interface and bio-clipse,” *BMC Research Notes*, vol. 4, no. 487, 2011.
- [247] I. Sushko, S. Novotarskyi, R. Körner, A. Pandey, M. Rupp, W. Teetz, S. Brandmaier, A. Abdelaziz, V. Prokopenko, V. Tanchuk, R. Todeschini, A. Varnek, G. Marcou, P. Ertl, V. Potemkin, M. Grishina, J. Gasteiger, C. Schwab, I. Baskin, V. Palyulin,

- E. Radchenko, W. Welsh, V. Kholodovych, D. Chekmarev, A. Cherkasov, J. A. de Sousa, Q.-Y. Zhang, A. Bender, F. Nigsch, L. Patiny, A. Williams, V. Tkachenko, and I. Tetko, "Online chemical modeling environment (ochem): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information," *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, vol. 25, pp. 533–554, 2011.
- [248] R. Bahnemann, M. Jacobs, E. Karbe, W. Kaufmann, G. Morawietz, T. Nolte, and S. Rittinghausen, "RITA – registry of industrial toxicology animal-data – guides for organ sampling and trimming procedures in rats," *Experimental and Toxicologic Pathology*, vol. 47, no. 4, 1995.
- [249] Y. Wang, J. Xiao, T. O. Suzek, J. Zhang, J. Wang, Z. Zhou, L. Han, K. Karapetyan, S. Dracheva, B. A. Shoemaker, E. Bolton, A. Gindulyte, and S. H. Bryant, "Pubchem's bioassay database," *Nucleic Acids Research*, vol. 40, no. D1, pp. D400–D412, 2012.
- [250] D. Filimonov and V. Poroikov, "Why relevant chemical information cannot be exchanged without disclosing structures," *J Comput Aided Molec Des*, vol. 19, pp. 705–713, 2005.
- [251] S. Ekins, Ed., *Computational Toxicology - Risk Assessment for Pharmaceutical and Environmental Chemicals*. Wiley-Interscience, 2007.
- [252] K. Baclawski, M. M. Kokar, R. Waldinger, and P. A. Kogut, "Consistency checking of semantic web ontologies," in *The Semantic Web – ISWC 2002*, ser. Lecture Notes in Computer Science, I. Horrocks and J. Hendler, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2002, vol. 2342, pp. 454–459.
- [253] J. Lu, F. Cao, L. Ma, Y. Yu, and Y. Pan, "An effective SPARQL support over relational databases," in *Semantic Web, Ontologies and Databases*, ser. Lecture Notes in Computer Science, V. Christophides, M. Collard, and C. Gutierrez, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2008, vol. 5005, pp. 57–76.
- [254] D. Djurić, V. Devedžić, and Dragan Gašević, "The semantic web," in *Model Driven Architecture and Ontology Development*. Springer Berlin Heidelberg, 2006, pp. 79–107.
- [255] M. Liebsch, B. Grune, A. Seiler, D. Butzke, M. Oelgeschläger, R. Pirow, S. Adler, C. Riebeling, and A. Luch, "Alternatives to animal testing: current status and future perspectives," *Archives of Toxicology*, vol. 85, pp. 841–858, 2011.
- [256] C. Helma, "Lazy structure-activity relationships (lazar) for the prediction of rodent carcinogenicity and salmonella mutagenicity," *Molecular Diversity*, vol. 10, pp. 147–158, 2006.
- [257] A. Maunz, C. Helma, and S. Kramer, "Large-scale graph mining using backbone refinement classes," in *Proceedings of the 15th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, ser. KDD '09. New York, NY, USA: ACM, 2009, pp. 617–626.

- [258] S. Nijssen and J. N. Kok, "A quickstart in frequent structure mining can make a difference," in *Proceedings of the tenth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, ser. KDD '04. New York, NY, USA: ACM, 2004, pp. 647–652.
- [259] S. Sommer and S. Kramer, "Three data mining techniques to improve lazy structure-activity relationships for non-congeneric compounds," *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 47, no. 6, 2007.
- [260] A. Pérez-Garrido, A. M. Helguera, F. G. Rodríguez, and M. N. D. Cordeiro, "QSAR models to predict mutagenicity of acrylates, methacrylates and α , β -unsaturated carbonyl compounds," *Dental Materials*, vol. 26, no. 5, pp. 397–415, 2010.
- [261] A. Garg, K. L. Bhat, and C. W. Bock, "Mutagenicity of aminoazobenzene dyes and related structures: a QSAR/QPAR investigation," *Dyes and Pigments*, vol. 55, no. 1, pp. 35–52, 2002.
- [262] F. Fratev and E. Benfenati, "A combination of 3D-QSAR, docking, local-binding energy (LBE) and GRID study of the species differences in the carcinogenicity of benzene derivatives chemicals," *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 27, no. 2, pp. 147–160, 2008.
- [263] A. M. Helguera, M. N. D. Cordeiro, M. Á. C. Pérez, R. D. Combes, and M. P. González, "QSAR modeling of the rodent carcinogenicity of nitrocompounds," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 16, no. 6, pp. 3395–3407, 2008.
- [264] J. F. Contrera, E. J. Matthews, N. L. Kruhlak, and R. D. Benz, "In silico screening of chemicals for bacterial mutagenicity using electrotopological e-state indices and MDL QSAR software," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 43, no. 3, pp. 313–323, 2005.
- [265] A. K. Debnath, R. L. L. de Compadre, and C. Hansch, "Mutagenicity of quinolines in salmonella typhimurium TA100. a QSAR study based on hydrophobicity and molecular orbital determinants," *Mutation Research/Genetic Toxicology*, vol. 280, no. 1, pp. 55–65, 1992.
- [266] M. S. Tichenor, J. M. Keith, W. M. Jones, J. M. Pierce, J. Merit, N. Hawryluk, M. Seierstad, J. A. Palmer, M. Webb, M. J. Karbarz, S. J. Wilson, M. L. Wenneholm, F. Woestenborghs, D. Beerens, L. Luo, S. M. Brown, M. De Boeck, S. R. Chaplan, and J. G. Breitenbucher, "Heteroaryl urea inhibitors of fatty acid amide hydrolase: Structure–mutagenicity relationships for arylamine metabolites," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 22, no. 24, December 2012.
- [267] T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman, "Ensemble learning," in *The Elements of Statistical Learning*, ser. Springer Series in Statistics. Springer, 2009, pp. 1–20.
- [268] H. Zhu, A. Tropsha, D. Fourches, A. Varnek, E. Papa, P. Gramatica, T. Öberg, P. Dao, A. Cherkasov, and I. V. Tetko, "Combinatorial QSAR modeling of chemical

- toxicants tested against tetrahymena pyriformis,” *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 48, no. 4, pp. 766–784, 2008.
- [269] E. Gottmann, S. Kramer, B. Pfahringer, and C. Helma, “Data quality in predictive toxicology: reproducibility of rodent carcinogenicity experiments,” *Environ Health Perspect.*, vol. 109, no. 5, 2001.
- [270] OECD: Assessment of chemicals, validation of (Q)SAR models. [Online]. Available: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/assessmentofchemicals/validationofqsarmodels.htm>
- [271] S. Weaver and M. P. Gleeson, “The importance of the domain of applicability in QSAR modeling,” *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 26, no. 8, pp. 1315–1326, 2008.
- [272] P. Gramatica, “Principles of QSAR models validation: internal and external,” *QSAR & combinatorial science*, vol. 26, no. 5, pp. 694–701, 2007.
- [273] J. Jaworska, N. Nikolova-Jeliazkova, and T. Aldenberg, “QSAR applicabilty domain estimation by projection of the training set descriptor space: a review,” *Altern Lab Anim.*, vol. 33, no. 5, pp. 445–459, 2005.
- [274] I. Sushko, S. Novotarskyi, R. Korner, A. K. Pandey, A. Cherkasov, J. Li, P. Gramatica, K. Hansen, T. Schroeter, K.-R. Muller, L. Xi, H. Liu, X. Yao, T. Oberg, F. Hormozdiari, P. Dao, C. Sahinalp, R. Todeschini, P. Polishchuk, A. Artemenko, V. Kuz'min, T. M. Martin, D. M. Young, D. Fourches, E. Muratov, A. Tropsha, I. Baskin, D. Horvath, G. Marcou, C. Muller, A. Varnek, V. V. Prokopenko, and I. V. Tetko, “Applicability domains for classification problems: Benchmarking of distance to models for ames mutagenicity set,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 50, pp. 2094–2111, 2010.
- [275] I. Sushko, S. Novotarskyi, R. Körner, A. K. Pandey, V. V. Kovalishyn, V. V. Prokopenko, and I. V. Tetko, “Applicability domain for in silico models to achieve accuracy of experimental measurements,” *Journal of Chemometrics*, vol. 24, no. 3-4, pp. 202–208, 2010.
- [276] H. Sies, “A new parameter for sex education,” *Nature*, vol. 332, p. 495, April 1988.
- [277] B. Hardy, N. Douglas, C. Helma, M. Rautenberg, N. Jeliazkova, V. Jeliazkov, I. Nikolova, R. Benigni, O. Tcheremenskaia, S. Kramer, T. Girschick, F. Buchwald, J. Wicker, A. Karwath, M. Gütlein, A. Maunz, H. Sarimveis, G. Melagraki, A. Afantitis, P. Sotasakis, D. Gallagher, V. Poroikov, D. Filimonov, A. Zakharov, A. Lagunin, T. Glorizova, S. Novikov, N. Skvortsova, D. Druzhilovsky, S. Chawla, I. Ghosh, S. Ray, H. Patel, and S. Escher, “Collaborative development of predictive toxicology applications,” *Journal of Cheminformatics*, vol. 2, pp. 1–29, 2010.
- [278] N. Jeliazkova and V. Jeliazkov, “AMBIT RESTful web services: an implementation of the opentox application programming interface,” *Journal of Cheminformatics*, vol. 3, no. 1, p. 18, 2011.

- [279] R. Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012. [Online]. Available: <http://www.R-project.org>
- [280] M. Hall, E. Frank, G. Holmes, B. Pfahringer, P. Reutemann, and I. H. Witten, "The WEKA data mining software: an update," *SIGKDD Explor. Newsl.*, vol. 11, no. 1, pp. 10–18, November 2009.
- [281] C. Steinbeck, Y. Han, S. Kuhn, O. Horlacher, E. Luttmann, and E. Willighagen, "The chemistry development kit (CDK): An open-source java library for chemo- and bioinformatics," *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, vol. 43, no. 2, pp. 493–500, 2003.
- [282] N. O'Boyle, M. Banck, C. James, C. Morley, T. Vandermeersch, and G. Hutchison, "Open babel: An open chemical toolbox," *Journal of Cheminformatics*, vol. 3, no. 1, p. 33, 2011.
- [283] L. Richardson and S. Ruby, *RESTful Web Services*. O'Reilly, May 2007.
- [284] F. Floris, E. L. Willighagen, R. Guha, M. Rojas, and C. Hoppe, "The Blue Obelisk Descriptor Ontology," <http://qsar.svn.sf.net/viewvc/qsar/trunk/qsar-dicts/descriptor-ontology.owl?revision=218&view=markup>, The Blue Obelisk, Tech. Rep., 2010.
- [285] G. Melagraki, P. Sopasakis, A. Afantitis, and H. Sarimveis, "Consensus QSAR modeling and domain of applicability: An integrated approach," in *18th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships*, Rhodes, Greece, September 2010.
- [286] S. Zhang, A. Golbraikh, S. Oloff, H. Kohn, and A. Tropsha, "A novel automated lazy learning QSAR (ALL-QSAR) approach: method development, applications, and virtual screening of chemical databases using validated ALL-QSAR models," *J Chem Inf Model.*, vol. 46, pp. 1984–1995, 2006.
- [287] H. Sarimveis, A. Alexandridis, and G. Bafas, "A fast training algorithm for RBF networks based on subtractive clustering," *Neurocomputing*, vol. 51, pp. 501–505, 2003.
- [288] H. Chomenides, P. Sopasakis, and H. Sarimveis, "Decibell: A novel approach to the ORM software in Java," in *5th Conference of the Hellenic Free Open-Source Software (FOSS) Community*, Athens, 2010.
- [289] B. Picasso and A. Bicchi, "Control synthesis for practical stabilization of quantized linear systems," *Rend. Sem. Mat. Univ. Pol. Torino*, vol. 63, no. 4, pp. 397–410, 2005.
- [290] H. Matter and C. Sotriffer, *Applications and Success Stories in Virtual Screening*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011, pp. 319–358.