

Dr. Szederkényi Gábor professzor, az MTA doktora

opponensi véleményére adott válaszaim

Köszönöm Szederkényi Gábor professzor úrnak, hogy véleményezte a doktori értekezésem. A feltett kérdésekre egyenként az alábbiakban válaszolok.

1. A bevezetésben hivatkozott irodalom (nagyon kevés kivétellel) lényegében a 2017-ig terjedő időszakot öleli fel. A disszertáció témakörében milyen új eredményeket, gyakorlati megoldásokat és irányokat emelne ki az azóta eltelt időszakból?

Mindkét téma valóban intenzíven kutatott. A mesterséges hasnyálmirigy esetében egyre közelebb kerülünk a teljes körű megoldáshoz. Immár ún. hibrid rendszerek vannak forgalomban, amelyek adott intervallumban autonóm módon tudják a cukorbetegek vércukorháztartását kontrollálni. Az átfogó megoldáshoz jelentősen hozzájárulnak az új, gyorsabb hatású inzulin készítmények, az egyre érzékenyebb és energiabarátabb vércukormérők és inzulinpumpák. Ugyanakkor, az eddig még elhanyagolt, kisebb „puzzle darabok” megoldására fókuszál a szakirodalom. Ilyen a fizikai aktivitás hatása, annak pontosabb beépítése a szabályozási körbe. Erre vonatkozóan kutatócsoportom is élenjáró kutatásokat folytat a szakirodalomban, amelynek háttértámogatása az Óbudai Egyetem kiberorvosi rendszerek kutatásában elnyert Kompetencia Központ pályázat. De mindemellett a stresszfaktor, a hormonális hatások fontosságának modellezésére szintén nagy figyelmet fordítanak a szakirodalomban, ahogy eszköz szinten az újra kalibrálhatóság gyorsaságára, a hibatűrésre egyránt.

A tumorszabályozás esetében az ERC kutatásom során indított elképzelés egy új trendet indított szakirodalmi szinten, amelyben továbbra is élenjárók vagyunk. Itt jelenleg a versenyfutás az állatkísérleteken keresztül a módszertan robusztusságára terjed ki, aminek bizonyítását követően várhatóan hasonló munkaszakaszok fognak következni, mint analóg módon a mesterséges hasnyálmirigy esetében.

2.1. Bár a fejezet címe tartalmazza a tumornövekedés szabályozását is, a szövegben csak a T1DM modell szabályozásáról van szó.

Valóban ez egy elírás.

2.2 Mit kell feltételeznünk a (2.1) modell harmadik egyenletében szereplő $Phy(t)$ mennyiségről, hogy a rendszer megőrizze a nemnegativitást?

Ez egy kiváló kérdés. Matematikailag nincs rá garancia, a gyakorlatban azonban a következő történik: ha a Q_1 vércukorszint egy bizonyos szint alá csökkent (hypoglykaemia alakul ki), akkor a beteg elájul, és a fizikai aktivitás megszűnik, vagyis Phy értéke nullává válik. Ezt (2.1) nem tartalmazza, azonban a modell csak bizonyos vércukorszint értékek között érvényes. A szabályozástechnikai alkalmazásban ez nem jelent problémát, hiszen egy jól működő szabályozó a vércukorszintet a modell érvényességi tartományán belül tartja.

2.3. Nem pontosan értem a (2.4)-(2.6) egyenletek felírását: első ránézésre ugyanis úgy tűnik, hogy itt egy skalár paraméterről van szó.

A scheduling paraméter egy ötdimenziós vektor, (2.4) tartalmazza az időfüggő értéket, ahol a vektor elemei $Q_1(t)$, $\frac{F_{01}^S}{Q_1(t)+V_G}$, $Q_2(t)$, $x_1(t)$ és $x_2(t)$. A (2.5) ezek minimumait, (2.6) pedig ezek maximumait tartalmazza, hiszen mindegyik fiziológiai paraméter korlátos. A képletek megjelenésében valóban nehezen látszik, hogy a vektor elemei között nem szorzás van, hanem azok a vektor különböző elemei.

2.4. Jó lett volna az időfüggéseket minden paraméter esetén jelölni a (2.7) egyenletben.

A (2.7) egyenletben minden paraméter konstans, ezek alsó és felső határok, kiindulási értékek, varianciák, és (konstans) skálázó paraméterek.

2.5. A (2.7) modell utolsó egyenletében a (2.1) modellel összevetve nem pontosan értem a B mátrix méretét és indexelését.

Ott valóban egy elírás történt a $B_{2,9}$ esetében. A $B_{2,1}$ az az első bemenet (étkezés) hatása a második állapotváltozó megváltozására ($Q_1(t)$), és a második bemenete (inzulin) pedig a kilencedik állapotváltozó megváltozására (S_1) hat, vagyis $B_{2,9}$ helyesen $B_{9,2}$, tehát az indexek fel lettek cserélve.

2.6. A 2.3 ábrán nincsenek feliratozva a tengelyek. Gondolom, itt ugyanúgy a minimális és maximális vércukorszintek vannak ábrázolva, mint a 4.8 ábrán.

Igen, ez valóban így van. A „pongyolaságot” azért követtem el, mert ez a CVGA ábra egy standard módszer a vércukorszint szabályozás jóságának mérésére. A vízszintes tengely egy szimulációra a minimális vércukorszintet mutatja a fiziológiás értéktől az alacsony irányba, míg a függőleges tengely a maximális vércukorszintet mutatja a fiziológiás értéktől a növekvő irányba. Azaz egy adott pont azt mutatja, hogy az adott szimulációban mennyi volt a vércukorszint minimális és maximális értéke. A tengelyek iránya úgy lett meghatározva, hogy az optimális vércukorszint tartomány (A zóna) a bal alsó sarokban legyen.

3.1. Mi a véleménye, mik az RFPT-megközelítés legfontosabb előnyei egy hagyományosabb tervezési módszerrel szemben a T1DM modell esetén? (Pl. a maximális relatív fok miatt a nem mérhető állapotok jól megfigyelhetőnek tűnnek, így első látásra egy (robosztus) dinamikus kimenetvisszacsatolás is megfelelően működhetne, amit talán könnyebb hangolni.)

Ez egy fontos kérdés. Alapvetően az egyik előny, hogy például egy egzakt kiejtésen alapuló nemlineáris állapotvisszacsatolás érzékeny a parametrikus és strukturális bizonytalanságokra, illetve amennyiben a nevezőben szereplő tag nullához közelít, a visszacsatolásban szingularitások jelentkeznek. Ezek lekezelhetőek különböző szaturációkkal, azonban ezek tovább növelik a strukturális bizonytalanságot. Ezzel szemben az RFPT módszer – bár kezdetben rendelkezik hibával a bizonytalanságok miatt, – a bizonytalanságokból származó hibát folyamatosan csökkenti, és a szingularitásokat elkerüli.

A másik előny, hogy egyszerűbbek a formulák, így kisebb számítási kapacitással lehet jó eredményt elérni. Ez kifejezetten fontos egy hordozható eszköz esetén, aminek a fogyasztása kritikus.

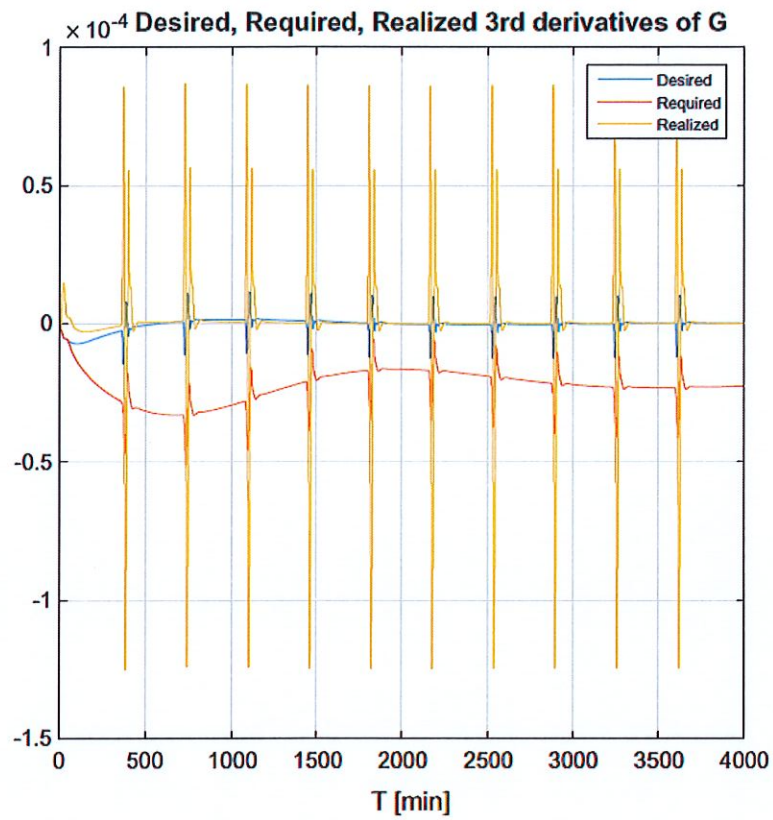
3.2. A 3.2 (b) ábrán látható esetben pontosan hogyan történik az állapotbecslés?

Az állapotbecslés a „Simulated approximate patient model” blokkban történt. Az értekezésben bemutatott szabályozó alkalmazásához pusztán a vér glükózsintjének (G), valamint magasabb rendű deriváltjainak ismerete szükséges. A vércukorszint direkt módon mérhető CGMS szenzorok segítségével, így ennek az állapotnak a becslése kezelhető szűrők alkalmazásával. Ugyanakkor a magasabb rendű deriváltak előállítása nem triviális probléma, ami az irányításelmélet számos területén jelentkezik. Jelen munkában ezek a deriváltak a mérhető jelből voltak számítva véges differenciák használatával. Ez a megközelítés ebben az alkalmazásban elégségesnek bizonyult, ugyanakkor való igaz, hogy egyéb rendszerek esetében más megközelítésre van szükség a módszer instabilitása végett. Léteznek úgynevezett csúszó deriválók (sliding mode differentiator), amik képesek dinamikusan becsülni a magasabb rendű deriváltakat pusztán mérhető jellemzőből, így ezek praktikus alternatívát jelenthetnek az egyszerűbb, véges differenciákon alapuló derivált becslőkkel szemben.

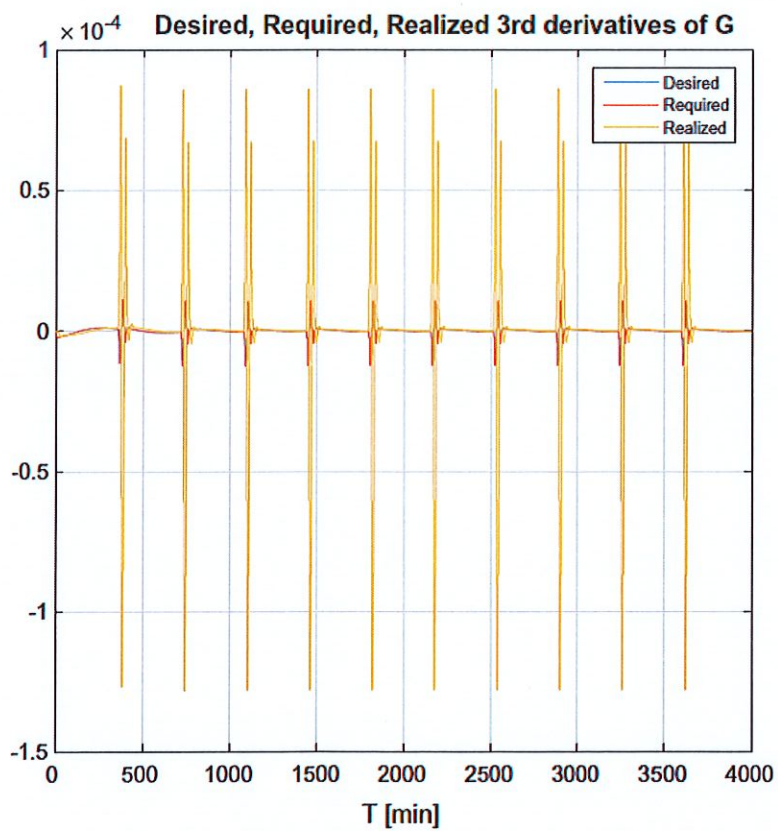
3.3. A 3.5 ábrán szereplő képek az ábrafelirattal ellentétben nem G harmadik deriváltját mutatják.

Itt egy elírás történt, a 3.3. ábra került be ismét a 3.5. ábra helyére. A helyes ábrák a következők.

A harmadik derivált az affin esetben:



illetve a harmadik derivált a nem affin esetben:



3.4. A tumormodellnél – ahogy a szerző is írja – 0 térfogat környékén már nagyon nagy a szükséges bemenet normája. Ez különösen jól látszik pl. a 3.8 ábrán. Milyen stratégiát javasolna a kedvező állapot fenntartásához ebben a tartományban?

Ezen a példán keresztül jól látszik a rák megszelídítése koncepció, azaz nem az a cél, hogy a rákot teljesen eltüntessük, hanem egy kis méreten tartsuk, ami még ártalmatlan. Tehát ilyenkor célszerű a szabályozó referenciajelét egy nullánál nagyobb értékre választani, és a térfogatot ott tartani ezen az értéken.

3.5. Hogyan vehetők figyelembe az esetleges input-korlátozások az RFPT-n alapuló szabályozótervezésnél?

Az RFPT egyik nagy előnye, hogy a kimenetvisszacsatolt rendszer tetszőleges lineáris szabályozóval kombinálható. Ennél fogva az RFPT szabályozót kiegészíthetjük egy lineáris modell prediktív szabályozóval; például, ami képes explicit módon kezelni a beavatkozó jel korlátozásait.

4.1. A (4.1) modell nekem LTV rendszernek tűnik.

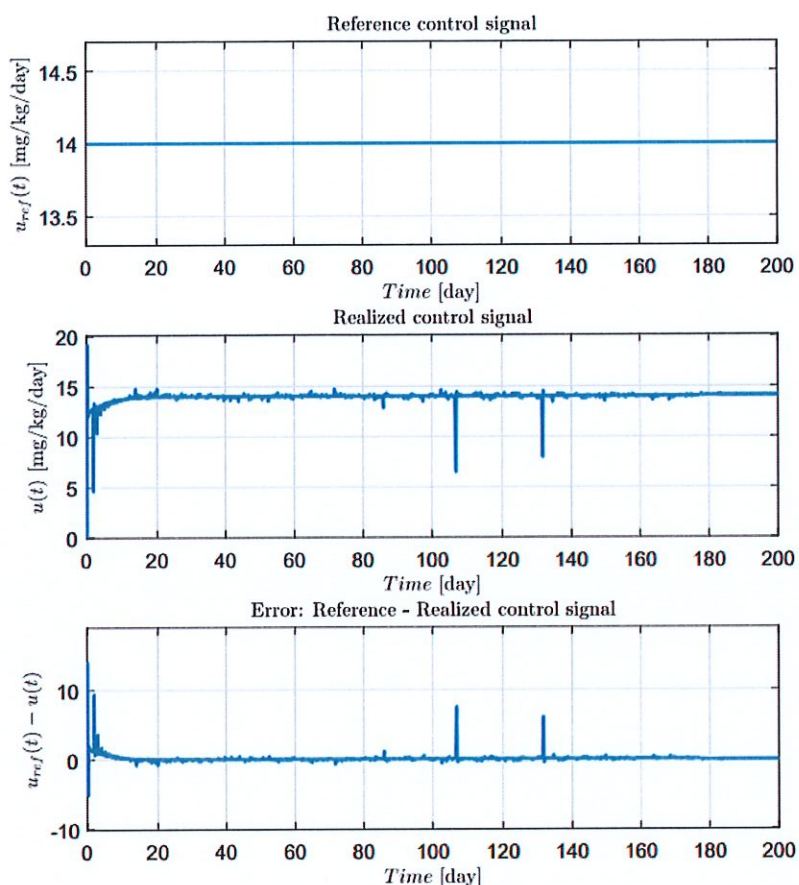
Köszönöm az észrevételt. Az alfejezet az általános elméleti bevezetőt tartalmazza. Valóban, (4.1) egy LTV rendszer, mivel egy LTV rendszerből indulunk ki, és utána mutatom be, hogy ebből hogyan lehet felírni egy LPV alakú rendszert, amit a (4.2)-es egyenlet mutat.

4.2. A 4.7 ábrán pontosan mit jelent a "without control" eset?

A „without control” eset azt jelenti, hogy azt a szituációt reprodukáljuk, amikor a beteg nem használ mesterséges hasnyálmirigyet. A 4.7. ábra például azt mutatja, hogy a vércukorszintek magasabbak mesterséges hasnyálmirigy alkalmazása nélkül, illetve mesterséges hasnyálmirigy alkalmazásával a vércukorszint egy előnyösebb tartományban tartható.

4.3. A 4.8 szakaszban (feltehetően terjedelmi korlátok miatt) nem láthatók a szabályozó által generált bemenetek. Mit mondhatunk ezekről?

Köszönöm, valóban kimaradtak a bemenetek, ezek megtalálhatók [443] referenciaként citált saját publikációnkban, az ábra a következő:



A szabályozó célja, hogy a tumort 1 mm^3 térfogaton tartsa („megszelídítse”), és a bemenet az ehhez szükséges referencia ($14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) értékhez tartson. A szabályozó a referencia bemenettől kis mértékben tér el, az eltérések rövid impulzusszerű kitérések formájában jelentkeznek: kezdetben, amikor nagy a szabályozó hibája, illetve később a scheduling paraméterek megváltozásakor. Azonban ezek az eltérések hamar lecsengenek, és a szabályozó a tumort a „megszelídített” állapotba viszi.

Válasz az irodalomjegyzékre vonatkozó megjegyzésre: valóban, szerepelnek olyan hivatkozások a dolgozatban, amelyek nincsenek hivatkozva. Nem tudom, hogy hol mehetett félre a Latex konvertálás, illet még sosem tapasztaltam és más felhasználók esetében sem kaptam érdemi választ. Valószínűleg a BibTex futásánál történt probléma a nagy méret miatt, és valóban elsiklottam a hiba felett. Ez azért nem tűnhetett fel a végső mű beadásánál, mert a saját publikációk hivatkozási számai általában nagyobbak voltak, mint 200, azok hivatkozása viszont megtörtént, ezért a többi hivatkozás számánál nem vettem észre a jelzett rendellenességet. A saját hivatkozásokat a mű tartalmazza, ezért nem tudom, hogy hol és mikor csúszhatott el az irodalomjegyzék generálása, az viszont biztos, hogy az eredeti forrásfájl mind a 624 irodalmi tételre hivatkozik, így csak azt tudom ígérni, amennyiben elfogadható, hogy a védés után az MTA repozitóriumába ezt a hibát korrigálva töltöm fel az értekezést.

Budapest, 2023. október 30.

Dr. Kovács Levente