



Az MTA Doktora fokozatért benyújtott
Akadémiai Doktori Értekezés Tézisei

Személyre szabott élettani modellezés és szabályozás
robosztus irányításelméleti módszerekkel
Personalized physiological modeling and control by robust
control methods

Kovács Levente

Óbudai Egyetem
EKIK Élettani Szabályozások Kutatóközpont
Neumann János Informatikai Kar

Budapest, 2022.

kovacs.levente.adalbert_43_22

Tartalomjegyzék

1	Motiváció és tudományos háttér	1
2	Az alkalmazott eszközök és módszerek	5
3	Új tudományos eredmények összefoglalása	14
4	Az eredmények alkalmazása és jelentősége	15
5	Bibliográfia	17

Köszönetnyilvánítás

Karrierem során, melynek gyümölcse jelen disszertáció, számos embernek tartozom köszönettel.

Mindenek előtt Édesapámnak, Prof. Kovács Adalbertnek, aki matematika professzorként rengeteg tudást adott át nekem, és bemutatta az alkalmazott matematika csodás világát. Ő volt az, aki ezen felül a reál tudományok, az akadémiai élet és a mérnöki kutatómunka irányába terelt.

Köszönetemet fejezem ki alma materemnek, a Temesvári Műszaki Egyetemnek, azon belül pedig Prof. Preitl Istvánnak, valamint Prof. Radu-Emil Precupnak, akik bevezettek a szabályozáselmélet világába.

PhD tanulmányaim során sokat köszönhetek témavezetőimnek, Prof. Benyó Zoltánnak és Prof. Bokor Józsefnek. Bokor professzor úrnak ezen kívül szeretnék köszönetet mondani, amiért bevezetett a robusztus szabályozások területébe. Ennek szellemében szeretném megköszönni a praktikus gondolatait Dr. Szászi Istvánnak és Dr. Kulcsár Balázsnak, akik ekkor Bokor professzor úr laborjában dolgoztak, míg jelenleg a Robert Bosch Hungary, valamint a svédországi Chalmers Egyetemen folytatják karrierjüket.

Szeretnék köszönetet nyilvánítani Prof. Rudas Imrének, aki lehetőséget biztosított, hogy folytassam karrierem az Óbudai Egyetemen, és megalapíthassam a saját kutatócsoportom az élettani szabályozások interdiszciplináris területén.

Köszönettel tartozom az egészségügyi tématerületen tevékenykedő orvoskollégáimnak. Elsősorban Almássy Zsuzsannának, a Heim Pál gyermekkórház főorvos asszonyának, aki a kezdetektől segített orvosi oldalról a munkámban. Sokat tanultam tőle a diabétesz rejtett oldalairól, amit bele tudtam építeni a mesterséges hasnyálmirigy robusztus szabályozásának kidolgozásába. Szeretném megköszönni a Heim Pál gyermekkórház gyermekgyógyászati osztályának volt vezetőjének, Prof. Antal Czinnernek a segítségét, valamint a Magyar Diabétesz Társaság tagjainak és volt vezetőinek, Prof. Barkai Lászlónak, Prof. Tamás Gyulának, Prof. Körner Annának, Dr. Fövényi Józsefnek, Dr. Kocsis Péternek, Dr. Környei Zsuzsannának, Dr. Wudi Krisztinának, Dr. Felszeghy Enikőnek és sokan másoknak. A rákkutatásban számos segítséget kaptam Prof. Sági Zoltántól, Dr. Szakács Gergelytől és Dr. Füredi Andrástól az ELKH TTK-ból, valamint Prof. Andréka Péternek a budapesti GOKI kórházból.

Szeretném megköszönni csapatom, az Élettani Szabályozások Kutatóközpont támogatását: az első volt PhD hallgatóimnak, Dr. Ferenci Tamásnak, Dr. Sági Johannának, Szalay Péternek, Dr. Klespitz Józsefnek, és a jelenlegi hallgatóim közül elsősorban Czakó Bencének és Siket Máténak. Különös köszönettel tartozom Dr. Drexler Dániel Andrásnak és Prof. Szilágyi Lászlónak.

Köszönettel tartozom Dr. Haidegger Tamásnak, az Egyetemi Kutató és Innovációs Központ főigazgatójának, akivel együtt kezdtük kutatói pályafutásunkat, Prof. Kozlovsky Miklósnak, valamint Dr. Galambos Péternek és az Óbudai Egyetem összes

kollégájának.

Nemzetközi oldalról szeretnék köszönetet nyilvánítani a Ghenti Egyetemről Prof. Clara Ionescunak, Prof. Robin de Keysernek, Dr. Dana Copotnak, és az Antwerpi egyetemről Dr. Cosmin Copotnak. Olaszországból, a CNR Rómából Prof. Andrea de Gaetanonak, Dr. Pasquale Palumbonak. A Bresicai Egyetemről Prof. Antonio Visiolinak. A Szingapúri Nemzeti Egyetemről Dr. Chee Kong Chuinak, a japáni Iwate Prefectural Egyetemről Prof. Hamido Fujitának. Romániából a Kolozsvári Egyetemről Prof. Dulf Éva-Henriettának, Spanyolországból a Valenciái Műszaki Egyetemről Prof. Jorge Bondiának. A Cambridgei Egyetemről Prof. Roman Hovorkának, és Prof. Malgorzata Wilinskának, valamint nem utolsó sorban Dr. Eyal Dassaunak és Prof. Frank J. Doylenak a Harvard Egyetemről.

Különös köszönettel tartozom az Európai Unió ERCEA csapatának, akik segítettek az ERC Starting Grant pályázatom adminisztratív feladataiban, valamint lokálisan Geresdi Krisztinának és Reiszki Krisztinának.

Végül pedig köszönöm családomnak, Édesapámnak és Édesanyámnak, Prof. Kovács Adalbertnek és Kovács Ildikónak, húgomnak Prof. Kovács Laurának a Bécsi Műszaki Egyetemről, és elsősorban feleségemnek Kovács Tímeának folyamatos segítségét és támogatását, valamint gyermekeimnek Kovács Dóra Emesének és Kovács Ákos Leventének. Támogatásuk nélkül nem lettem volna képes elérni ezt a mérföldkövet.

1. Motiváció és tudományos háttér

A biológiai rendszerek többsége a legapróbb élőlényben is rendkívüli komplexitással bír, mely a rendszerek analízisét és megértését megnehezíti. Kifejezetten igaz ez azon esetekben, amikor az emberben zajló folyamatok feltárása és elemzése a cél – mely a modern medicina egyik alapvető követelménye. A magasan fejlett élőlényekben a legtöbb biológiai folyamat rendkívül jól szabályozott és többszörösen redundánsan biztosított [1]. Általánosságban elmondható azonban, hogy az élőlényekre ható mikro- és makroszintű fizikai hatások a biológiai szabályozási rendszerek egyes részeinek felborulásához vezethetnek. Számos esetben ez a felborult szabályozási rendszer okozza az élőlényekben és így az emberben is a megjelenő kórképeket, megbetegedéseket.

Az emberi szervezetben mikro szinten felboruló egyensúly korunknak egyik legismertebb betegségét, a rákbetegséget eredményezi [1, 2]. Itt is arról van szó, hogy a többszintű és többszörösen redundáns szabályozási kör felborul és nem képes kezelni először a mikroszinten történő zavarokat (például fizikai hatás miatt bekövetkező gén- és fehérjeregulációs hibák), majd a sejtszinten megjelenő önszabályozási folyamatok kudarcáról beszélhetünk, a szervezet szintjén pedig a komplex immunrendszer zavara, vagy a kialakult például malignusra való érzéketlensége miatt következhetnek be az élőlény számára halmozottan kedvezőtlen élettani folyamatok [1].

Hasonlóan felborult szabályozási rendszerről beszélhetünk a mai fejlett társadalom egy másik népbetegsége, a cukorbetegség esetén is, ahol például az 1-es típusú cukorbetegség esetében, az immunrendszer napjainkban is ismeretlen eredetű regulációs hibája miatt beinduló autoimmun folyamatban a szervezet saját maga pusztítja el a vércukorháztartásban kulcsszerepet játszó, a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteiben található, inzulint termelő β -sejteket. A kialakuló kórkép ennek következtében szervezet szinten a vércukorháztartás szabályozási körének elégtelenségéhez vezet [3].

A fentebb említett két népbetegség hazánkban is szignifikánsan jelenik meg és a vezető halálokok között szerepel itthon és külföldön egyaránt (a cukorbetegség esetében a súlyosabb szív-érrendszeri, idegrendszeri szövődmények és társbetegségek kapcsolódásának okán még inkább) [4].

A mérnöki tudományok fejlettsége napjainkban már lehetővé teszi, hogy a élettani folyamatok egy részét képesek legyünk matematikailag modellezni, szabályozni és esetlegesen kiváltani, vagy azokat helyettesíteni az élőlények számára kielégítő, vagy éppen képességeit feljavító módon. Ez jelenti a személyre szabott orvoslás alapját, a modernkori digitális egészségügy kiindulópontját. A legalapvetőbb cél természetesen az, hogy a kialakult kóros folyamatok esetében olyan terápiás, mérnöki módszerekkel támogatott

módszertant szolgáltatassunk, mely az adott kóros folyamatnak az ellensúlyozására, vagy megszüntetésére képes a lehető legkevesebb mellékhatás árán.

A mérnöki megközelítés ebben az aspektusban elsősorban azt jelenti, hogy a megfelelő matematikai modellezési és irányításelméleti módszerek alkalmazásával hozzunk létre mesterséges élettani szabályozást az esetlegesen nem megfelelő biológiai szabályozás elősegítésére vagy pótlására. Ezen módszereknek az alapja, hogy megtaláljuk azokat a megfelelő modellezési és szabályozási elveket és módszertanokat, melyek az adott problémátípusokra megfelelően alkalmazhatók. A biológiai, élettani rendszerek kezelése számos kihívás elé állítja a mérnöki megközelítést és tervezést. Egyszerre kell kezelni a személyre szabott terápiás lehetőséget (egyéni függő szabályozás), a széles körben alkalmazható (robosztus) módszertannal. Elsősorban a robusztusság kezelése, az általános biztonsági garanciák biztosítása jelent komoly kihívást, hiszen populáció-szinten minden személy más és más élettani paraméterekkel rendelkezik, melyek a napi életvitel során is folyamatosan változnak.

A disszertációban olyan modellezési és irányításelméleti módszertanok bemutatására került sor, melyek – figyelembe véve a megfogalmazott célokat a robusztusság, szabályozás-tervezés, modellalkotás területén – sikerrel kerülhetnek alkalmazásba és részét képezhetik mind a cukorbetegség, mind pedig a rákbetegség kialakulóban lévő interdiszciplináris modern digitális egészségügyi kezelési eszköztárának.

A disszertációban vizsgált élettani, kórélettani problémák alapvető megközelítési eszköze a folyamatok feltárásán alapuló és ezen folyamatokat a fizika és kémia törvényszerűségeit kiaknázó matematikai modellezés. Ezen modellezési megközelítés számos területen bizonyított nem csak az egészségügy, hanem a fejlett társadalmakat meghatározó mechanizmusok tekintetében is [5]. Az univerzális approximátorok (például neurális hálózatok) jó közelítést adhatnak egy-egy adott folyamat leírására, azonban legnagyobb hátrányuk az úgynevezett "black-box" tulajdonságuk [6], mely ilyen jellegű modellek esetén a modellen alapuló döntéshozatali folyamat értelmezését megnehezítik, vagy ellehetetlenítik. Bár ezen modellek diagnosztikai célzattal kiválóan alkalmazhatók (például a radiológia terén [7]), tömeges alkalmazásuk terápiás célzattal még várat magára. Dolgozatomban a vizsgálatok tárgyát az élettani folyamatok alapján felállított farmakodinamikai modellek képezték, melyeket a modern medicina is alkalmaz a hatóanyag kutatás és vizsgálat esetében és amely alapja a modern személyre szabott terápia tervezésnek [8]. A matematikai modellek korlátozásokkal is bírnak azonban, számos esetben a valóság egy kiragadott aspektusát képezik le, amely fokozottan érvényesül az élettani modellek tekintetében. A modellalkotás szempontjából az élettani folyamat a végtelenül komplex mechanizmusból, jól definiált elvek mentén (például az adott szabályozandó jellemző viselkedésének leírása adott perm-

feltételek mentén) és a folyamat szempontjából körülhatárolt módon (definiált bemenő és kimenő jelek mentén) történik meg a kiragadott dinamikus folyamat leírása. További nehezítő tényező a modellalkotás és alkalmazás esetén a személyek változatosságából eredő, a modell szempontjából inter- és intra-paraméter variabilitásként értelmezhető tulajdonság. Vagyis, definiált folyamatmodell esetében is más és más, időben is változó paraméterrendszer jellemezheti jól az adott entitásokat, mivel nincs két egyforma személy, valamint idővel minden élettani folyamat a természet törvényszerűségeit követve változik (például az entrópia okán, öregedési folyamatok által).

A szabályozótervezés tekintetében a modellek alkalmazása szintén számos kihívást rejt magában. Az élettani, biológiai folyamatok és így a matematikai modelljeik is nemlineáris tulajdonsággal bírnak, nemnegatív tulajdonságúak (az állapotváltozók negatív tartományban nem is értelmezettek), bemenő jel limitációkkal bírnak vagyis korlátosak (például pozitív input követelmény – hatóanyagot csak beadni lehet és csak meghatározott mértékben lehet adagolni) és időkésleltetést is tartalmazhatnak. Ennek oka sok esetben az élettani folyamatokban megjelenő szaturációk, az aggregált effektusok létrejötte vagy a nemlineáris reakciókinetika. Tipikusan ilyenek például a különféle hatóanyagok külső adagolásakor fellépő reakciókinetikai limitek, amikor egy-egy gyógyszer adott koncentráció fölött nem vált ki további effektust és amelyet sok esetben Hill-függvényekkel (Michaelis-Menten kinetika) lehet közelíteni [9], vagy a hatóanyagoknak a szervezetbeli enzimek általi feldolgozása miatti elnyújtott dinamika és/vagy időkésés (például olyan gyógyszer használata esetén fellépő hatáskésleltetés, mely nem hasznosítható formájában, hanem valamilyen előanyag formában adagolva először a szervezet enzimeit által hasznos formába kell átalakuljon – tipikus példa erre maga az inzulin [3], esetleg a szubkután adagolt gyógyszer elnyújtott felszívódásából fakadó lassabb dinamika, vagy lassú hatóanyag clearance miatt fellépő aggregált effektusok miatti bemenő jel limitációk, például bizonyos kemoterápiák esetén) [2]. Ezen problémák kezelése komoly kihívást jelent az irányításelméleti módszertanok alkalmazásában az élettani folyamatok szabályozásának terén.

A doktori értekezésben megfogalmazott modellezési és szabályozási irányelvek a cukorbetegség és a rákbetegség problémakörén keresztül kerültek ismertetésre, amelyek területén közel két évtizedes munkásságot fejtettem ki. Eme két népbetegség – a szív-érrendszeri kórképek mellett – igen jellemző a modern társadalmakban, így sajnos hazánkban is és magas előfordulási aránnyal bírnak a krónikus megbetegedések között [10].

A cukorbetegség a XXI. század egyik vezető népegészségügyi problémájává vált, a Nemzetközi Diabétesz Szövetség (IDF - International Diabetes Federation) becslése szerint jelenleg a világon 463 millió cukorbeteg él (diagnosztizált és diagnosztizálatlan).

Várhatóan 2030-ra számuk elérheti a 578, 2045-re pedig a 700 millió főt, vagyis más szakkal, minden tizenegyedik felnőtt a világon cukorbetegségben szenved [11]. A betegség elterjedtségének okán a diabétesz az egészségügyi kutatások fókuszában áll, előremutató döntéstámogató rendszerek és terápiás eljárások kívánatosak, melyek csökkentik az ellátórendszerekre ható terhelést és segítik a prevenciót, az egyénre szabott terápiát és erősítik az öngondoskodást. Az egyik legmodernebb kutatási módszertant a mesterséges hasnyálmirigy (artificial pancreas) jelenti, mely egy automatizált inzulinadagoló rendszer kidolgozását jelenti.

A rákbetegség nem civilizációs betegség, azonban egyre inkább elterjedtté vált a fejlett társadalmakban az elmúlt időszakban. A tumoros megbetegedések évente durván 1,3 millió ember életét követelik az EU-28 tagállamaiban. Az EU tagállamok közül sajnálatos módon Magyarországon a legmagasabb a rákos megbetegedésekben elhunytak száma: 345 eset/százezer fő, főként az Észak-Magyarországi régió érintettségével [4].

Fontos kiemelni, hogy mindkét fentebb említett betegségcsoport esetében magas a kórral járó szocio-ökonómiai költség, mely az egyéneken kívül a családokat és a társadalmat is megterheli, valamint nagy nyomást helyez az egészségügyi ellátórendszerekre világszerte. Éppen ezért mindenképpen érdemes ezen két népbetegségnek mérnöki módszerekkel alátámasztott vizsgálata és személyre szabott terápiás lehetőségek kidolgozása.

A disszertáció célja, hogy ismertesse azokat az új eredményeket, amelyek élettani modellek kezelésére alkalmazhatók oly módon, hogy megkönnyítsék a szabályozástervezés menetét, az ismertett körülményeket és problémákat figyelembe véve, valamint olyan robusztus szabályozási és modellezési módszertanoknak az implementációját mutassák be a két említett kórélettani példakörrel – a cukorbetegséggel és a rákbetegséggel – kapcsolatosan, amelyek terápiás módszertanokban történő alkalmazása a közeli jövőben történhet meg először. A dolgozatban ismertett elvek gyakorlati alkalmazása a cukorbetegség problémakörét tekintve megkérdőjelezhetetlen, hiszen itt a zárt körű szabályozáshoz szükséges elemek mindegyike rendelkezésre áll, vagyis a terápiás eszköztárban elérhető a szenzorika – ez jelen esetben folyamatos vércukorszintmérő szenzort (CGMS) jelent (például Dexcom G6 [12]), mely lehetővé teszi a vércukorszint mérését minden 5 percben –, valamint a beavatkozó szerv is – mely ez esetben inzulinbefecskendezéshez szükséges inzulinpumpa (például Medtronic MiniMed 770G [13]). Az Óbudai Egyetemen általam alapított és vezetett Élettani Szabályozások Kutatóközpontban (PhysCon) jelenleg is zajlanak élvonalbeli kutatások: 2015-ben elnyert European Research Council pályázat "Tamed Cancer" néven (ERC StG grant agreement No 679681), vagy az Óbudai Egyetem Kompetencia Központ alapú pályázata "Innovációs szolgáltató bázis létrehozása diagnosztikai, terápiás és kutatási célú kiberorvosi rendszerek fejlesztésére"

(2019-1.3.1-KK-2019-00007) című projektek keretében. A PhysCon a világ élvonalához tartozó nemzetközi kutatócsoportokkal működik együtt mind a két területen a Harvard Egyetemtől Szingapúrig.

A kutatómunkám mögöttes logikáját az az elképzelés mozgatta, hogy vajon lehetséges egységben kezelni az említett betegségcsoportokat és azonos módszertani elveket alkalmazni modellezési és szabályozási szempontokból, valamint hogy a terápiás igény fellépésétől egy egyénre szabott terápia eléréséig tárjam fel az erre alkalmazható kurrens robusztus irányításelméleti módszereket és lehetőségeket. A robusztusság kérdése azért kardinális, mert a páciensek eltérő élettani folyamatai ellenére, a piacon megjelenni kívánt orvosi eszközöknek általánosan alkalmazhatónak kell lenni, így a robusztus garanciák – amelyek elsősorban a biztonságos fiziológiai tartományon belüli működést jelentik – elsődleges követelménynek számítanak. Természetesen ebben a fázisban, a paraméterbizonytalansággal terhelt populációmodell alkalmazásával, valamint robusztus szabályozó tervezésével olyan terápiát lehetséges az egyénnek biztosítani, amely számára elfogadható kimenetet biztosít, de nem a legjobbat. Ugyanakkor a biztonsági garanciák biztosításával, a terápia előrehaladtával és a mérési adatok rendelkezésre állásával immár lehetséges a paraméteridentifikáció és ezzel egy személyre szabottabb terápia.

A disszertációban az ismertetett elvek mentén kerültek analízisre az ezek kezelésére lehetséges megoldások:

- Robusztus szabályozási módszertan vizsgálata cukorbetegség esetén, 1-es típusú cukorbetegség leírására használható, komplex kvázi-lineáris paraméterváltozós populációmodellt alkalmazva.
- Robusztus fixpont-transzformáción alapuló adaptív szabályozási módszertan vizsgálata vércukorszint és tumorvolumen szabályozására úgy, hogy csak a mérhető kimenet kerül zárt hurokban visszacsatolásra.
- Tenzorszorzat modell transzformáción alapuló szabályozási módszertan vizsgálata vércukorszint és tumorvolumen szabályozására állapot-visszacsatolás és állapotbecslés segítségével egyszerűbb, kvázi-lineáris paraméterváltozós modelleket alkalmazva.

2. Az alkalmazott eszközök és módszerek

Az élettani szabályozások tervezése és megvalósítása számos kihívást rejt magában – ezek közül a legfontosabbak kerültek a fentiekben kiemelésre. Az egyik legnagyobb kihívást ezen folyamatok erős nemlinearitása okozza, melyet klasszikus értelemben kétféle

megközelítéssel lehet kezelni: a linearizálás okozta esetleges információvesztést és pontatlanságot elfogadva jól megalapozott lineáris tervezési eljárásokat használva, vagy a nemlinearitásokat kezelni képes módszerek alkalmazásával (például nemlineáris pályakövető szabályozással [14], feedback-linearizációval [15], stb.).

Az értekezés első felében robusztus szabályozási megoldás került kidolgozásra az 1-es típusú cukorbetegség esetében a glükóz-inzulin folyamat egyik, az artificial pancreas kutatások referencia modelljét illetően (Cambridge-modell). A modell egy komplex leírása a vércukor háztartásnak, tíz (néhol további egy állapotváltozóval kiegészítve) állapotváltozóból álló alakban szerepel [16]. A komplexitás szemléltetésének kedvéért bemutatom a modell matematikai reprezentációját, melynek paraméterei és elemző leírása dolgozatomban megtalálhatók:

$$\begin{aligned}
 \dot{C}(t) &= -k_{a,int}C(t) + \frac{k_{a,int}}{V_G}Q_1(t) \\
 \dot{Q}_1(t) &= -\left(\frac{F_{01}^s}{Q_1(t) + V_G} + x_1(t)\right)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) \\
 &\quad - R_{cl}\max\{0, Q_1(t) - R_{th}V_G\} \\
 &\quad + EGP_0\max\{0, 1 - x_3(t)\} + U_G(t) - Phy(t) \\
 \dot{Q}_2(t) &= x_1(t)Q_1(t) - (k_{12} + x_2(t))Q_2(t) \\
 \dot{x}_1(t) &= -k_{b1}x_1(t) + S_{IT}k_{b1}I(t) \\
 \dot{x}_2(t) &= -k_{b2}x_2(t) + S_{ID}k_{b2}I(t) \\
 \dot{x}_3(t) &= -k_{b3}x_3(t) + S_{IE}k_{b3}I(t) \\
 \dot{I}(t) &= \frac{k_a}{V_I}S_2(t) - k_eI(t) \\
 \dot{S}_2(t) &= -k_aS_2(t) + k_aS_1(t) \\
 \dot{S}_1(t) &= -k_aS_1(t) + u(t).
 \end{aligned} \tag{1}$$

Látható tehát, hogy a tervezést csak komplex megközelítéssel lehetséges elvégezni a hasonlóan komplikált modellek esetében. A modell nemlinearitását a klasszikus módszerektől eltérően az irányításelmélet egy újabb módszertanával, lineáris paraméterváltozós (LPV - linear parameter varying) modellezési módszer [17] alkalmazásával végeztem robusztus szabályozótervezést; mindezt a mesterséges hasnyálmirigy kutatások esetében a szakirodalomban elsőként.

Az általános LPV állapotteres modellstruktúra, melyet a vonatkozó kutatásban használtam az alábbi módon definiálható:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{A}(\rho(t))\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}(\rho(t))\mathbf{u}(t) \\ \mathbf{y} &= \mathbf{C}(\rho(t))\mathbf{x}(t) + \mathbf{D}(\rho(t))\mathbf{u}(t),\end{aligned}\tag{2}$$

ahonnt:

$$\begin{aligned}\mathbf{A}(\rho(t)) &= \prod_{i=1}^m \rho_i(t)\mathbf{A}_i & \mathbf{B}(\rho(t)) &= \prod_{i=1}^m \rho_i(t)\mathbf{B}_i \\ \mathbf{C}(\rho(t)) &= \prod_{i=1}^m \rho_i(t)\mathbf{C}_i & \mathbf{D}(\rho(t)) &= \prod_{i=1}^m \rho_i(t)\mathbf{D}_i,\end{aligned}\tag{3}$$

valamint $\rho(t)$ jelöli az időfüggő skálázó változót, a többi elem pedig rendre a rendszer-mátrixok ($\mathbf{A}, \mathbf{B}, \mathbf{C}, \mathbf{D}$), az állapotvektor (\mathbf{x}) és a kimeneti vektor (\mathbf{y}).

Az LPV modell definiálását tézisfuzetemben a harmadik kutatási irányom ismertetésénél megismétlem, mivel ott némiképp eltérő szemléletű megközelítést alkalmaztam.

A kutatás során meghatározásra kerültek a nemlinearitást okozó úgynevezett "scheduling" változók (a rendszer adott – általában időfüggő – paramétereinek és változóinak idő és állapotfüggő függvényekben való elkülönítése által). Ezek direkt felhasználására nem volt lehetőség a rendszer esetén, ellenben a nemlinearitásra vonatkozó korlátozások ("boundok") a segítségükkel meghatározhatóvá vált mind valós mérési adatok, mind a szakirodalomban validált SimEdu in-silico szimulátor rendszer (virtuális páciens szimulátor) segítségével. A modell megfelelő, a robusztus szabályozótervezéshez alkalmas alakjának elérését nominális lineáris rendszer, valamint a nemlinearitásokat és paraméterbizonytalanságokat súlyfüggvényekkel reprezentáló tag csatolásával sikerült elérni, amely bevett módszernek számít az irodalomban [18, 19].

A kutatás során elsősorban a robusztus H_∞ szabályozócsalád alkalmazására fókuszáltam, melyhez az LPV metodológiát modellezési és szabályozástervezési oldalról is felhasználtam. A H_∞ szabályzó általános P-K struktúra szerinti felírása a következő [20]:

$$\begin{bmatrix} z \\ v \end{bmatrix} = \mathbf{P}(s) \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{11}(s) & P_{12}(s) \\ P_{21}(s) & P_{22}(s) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix},\tag{4}$$

, ahol a szabályozójel au $u = \mathbf{K}(s)v$ képlettel számítható. A z rendszerkimenetet befolyásoló w zavaró hatások felírhatók az alábbi képlettel:

$$z = F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})w,\tag{5}$$

ahol $F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})$ zárt rendszer dinamikáját reprezentáló lineáris frakcionális transzformáció

(LFT) segítségével számítható [20]. A szabályozóstruktúra alapvető lényege a minél nagyobb mértékű zavaráselnyomás. A gyakori "lower" LFT megkönnyíti a tervezés menetét komplex modellstruktúrák esetén, ez a felírási forma alkalmazásra került kutatásomban is [21]:

$$F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K}) = P_{11} + P_{12}\mathbf{K}(\mathbf{I} - P_{22}\mathbf{K})^{-1}P_{21}. \quad (6)$$

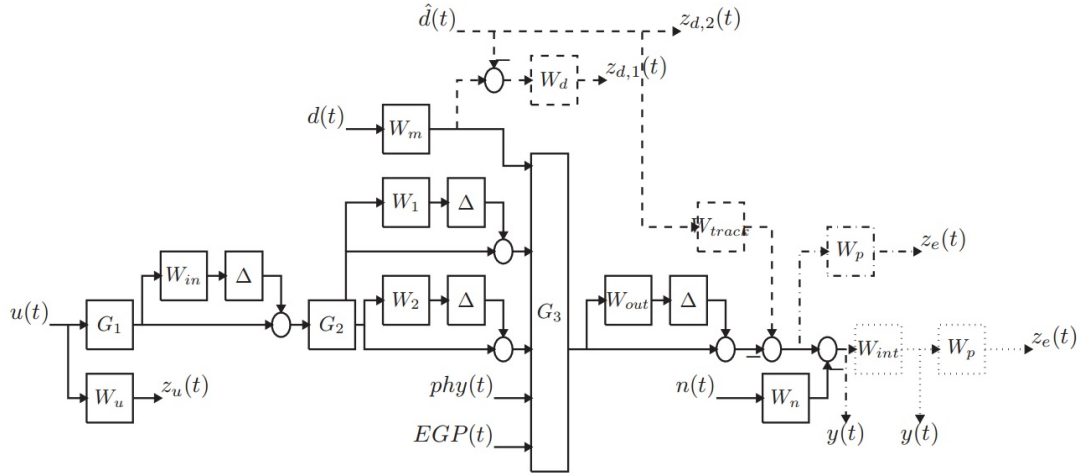
A szabályozótervezés módja (6) használatával egyszerűsödik, vagyis olyan \mathbf{K} szabályozóstruktúra létrehozása lesz a cél, amellyel a $F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})$ kiválasztott normája minimalizálható. Több fajta norma is használható a tervezés során. Munkámban a H_∞ szabályozókkal foglalkozva a végtelen norma került felhasználásra, mely a következő módon definiálható:

$$\|F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})\| = \sup_{\omega} \bar{\sigma}(F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})(j\omega)), \quad (7)$$

, ahol $\bar{\sigma}$ a $F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})(j\omega)$ struktúra maximális szinguláris értéke. A már említett LPV modellezési eljárás használata esetén a $\mathbf{P}(\rho)$ paraméterfüggő mátrixot alkotó, legbővebb felírás esetén $\mathbf{A}(\rho)$, $\mathbf{B}_1(\rho)$, $\mathbf{B}_2(\rho)$, $\mathbf{C}_1(\rho)$, $\mathbf{C}_2(\rho)$, $\mathbf{D}_{11}(\rho)$, $\mathbf{D}_{12}(\rho)$, $\mathbf{D}_{21}(\rho)$, $\mathbf{D}_{22}(\rho)$ paraméterfüggő rendszermátrixok használatára kerül sor. Az LPV paraméterfüggés újabb szabadsági fokot visz a rendszerbe egy mélyebb rétegződésű dinamikaként megjelenve, használatával viszont a kedvezőtlen modelltulajdonságok (pl. nemlinearitás) jobban kezelhetővé válnak. Az LPV H_∞ szabályozó szintézisére több lehetőség adódik, pl. Youla-Kucera parametrizáció [20], Ricatti optimalizáció [22], esetleg lineáris vagy bilineáris mátrix egyenlőtlenségek (LMI, BMI) optimalizációján keresztül [23, 21]. Dolgozatomban az LMI alapú H_∞ szintézisen alapuló eredményeket prezentáltam, mivel a kutatásom fókuszában is ezek álltak.

A létrehozott súlyozott modell használatával többféle robusztus H_∞ szabályozó került megvalósításra: reguláris, integráló, két szabadságfokú, valamint két szabadságfokú integráló H_∞ szabályozók [18], melyekkel célt volt bizonyítani, hogy az élettani szabályozások tekintetében a robusztus irányításelméleti módszertan alkalmazása különösen érzékeny, nagy fokú szakértelmet igényel, ugyanis a súlyfüggvények nem kellően egzakt meghatározásával – amely az orvosi tudás empirikus alkalmazásakor könnyen előfordulhat – alkalmazhatatlan vagy instabil eredményt érhetünk el egy viszonylag stabil páciens esetében is, ugyanakkor megfelelő szabályozással a páciensek intra- és inter-variabilitása kezelhető, vagyis a robusztusság garantálható.

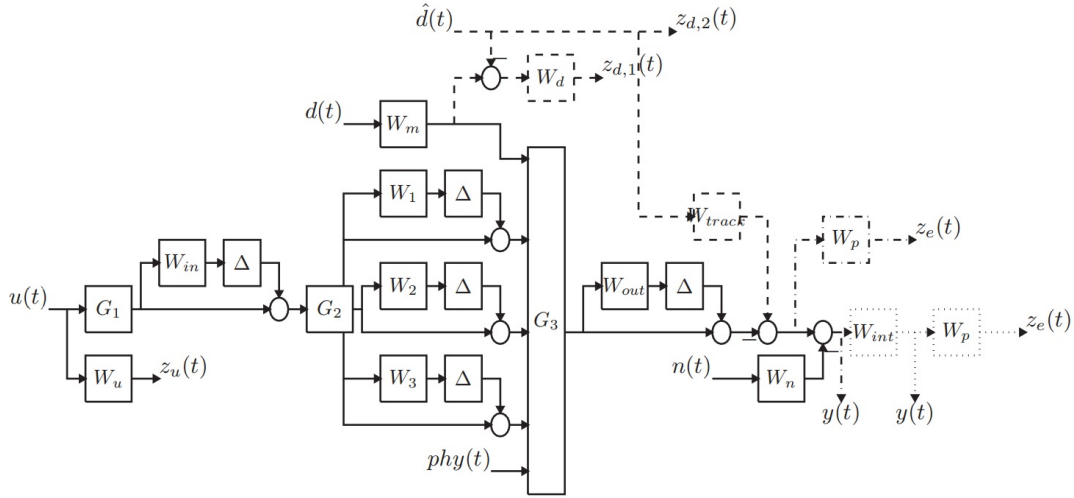
Dolgozatomban két szabályozóstruktúrát vizsgáltam, különböző szempontok szerinti kiegészítéssel. Az alapkoncepciókat az alábbi 2. és 3. ábrák szemléltetik. A 2. ábra

1. ábra. H_∞ struktúra

a használt H_∞ alapszabályozó struktúrát prezentálja, míg a 3. ábra a használt több szabadságfokú H_∞ szabályozó struktúrát prezentálja. A kifejlesztett rendszerek és az elért eredmények bővebb leírása dolgozatomban megtalálhatók.

A kutatási eredmények mai napig referenciapontot jelentenek az ezzel kapcsolatos artificial pancreas kutatásokban. Továbbá valós adatsorokkal elsőként bizonyítottam, hogy a szabályozó rendjét jelentősen csökkenteni lehet osztott szabályozási struktúrával és az eltérő vércukorszint tartományok esetén más-más szabályozókimenettel a glükóz-szint biztosabban szabályozható.

A dolgozat második része a robusztus adaptív szabályozási [24] megoldások kidolgozását taglalja ismét mind a két kórélettani folyamaton. A módszer tömör lényege, hogy a vércukor háztartási rendszeren előre kiszámított, az elvárt kimenetet produkáló gerjesztést alkalmazva megvizsgálja a létrejött valós kimenetet, majd a képződő hibajelot visszavezeti a soros szabályozó blokkba, mely egy megfelelő kompenzátorból, deformálófüggvényből és durva-inverz modellből áll, aminek kimenete a szabályozójel [25]. Vagyis, a rendszeren alkalmazott előre kiszámolt gerjesztőbemenet C alkalmazásával a rendszer y^d kívánt kimenetet produkál, amely megfelelő g inverz rendszermodell alkalmazásával $C = g(y^d)$ módon számítható. Általában azonban nem áll rendelkezésre pontos inverz rendszermodell, csak annak közelítése. Így, az adott C alkalmazásával az f rendszeren létrejött kimenet nem a kívánt kimenet lesz: $f(C) = f(g(y^d)) = y^r \neq y^d$. A szabályozóban alkalmazott deformáló függvény jelenti a megoldást a problémára. A szabályozó soros kinematika blokkjában előállított kompenzált hibajel $K \cdot e(y^d, y^r)$ kerül be a deformálófüggvénybe,

2. ábra. Több szabadságfokú H_∞ struktúra.


amely deformálófüggvény ez alapján az y_*^d jelet állítja elő. A közelítő inverz modell használatával elérhető, hogy a kívánt kimenet álljon elő a rendszeren $f(g(y_*^d)) = y^d$. A deformálófüggvény olyan kontraktív leképezés alkalmaz, mely az alkalmazott súlyozott hiba (előre definiált hibametrikával jellemzett hibajel) alapján a leképezéssel konvergens Cauchy-sorozatot hoz létre diszkrét iterációk ciklusán keresztül. Ennek a sorozatnak a fix pontja számítható, így a szabályozási feladat fixpont iterációs feladattá konvertálható [25]. A módszer eredménye az adaptív tulajdonság is, valamint az alkalmazott megfelelő hibametrika és súlyozás alkalmazása adja meg a módszer robusztusságát (végső soron a szabályozás célja, hogy az iterációkon keresztül állandósult állapotban létrejöjjön a kívánt és való kimenet egyezése, $y^r = y^d$). A szabályozó alapvető működését tekintve olyan transzformáción alapul, amely kapcsolatot teremt a kívánt, deformált és megvalósult rendszerválaszokat – vagyis a szabályozási problémát fix pont iterációs problémává transzformálja. Kutatásomban az alábbi deformációs függvényt használtam [25]:

$$r_{n+1} = G(y_n; y^d) \stackrel{def}{=} (y_n + K_c) \times \left\{ 1 + B_c \left[\tanh(A_c(f(y_n) - y^d)) \right] \right\} - K_c, \quad (8)$$

ahol K_c , A_c , és B_c ($B_c = \pm 1$) jelentik az adaptív szabályozó paramétereit, amelyeket szükséges behangolni a tervezési eljárás során. Az egyenletben a G függvényének két fix pontja van: $y = -K_c$, ami a függvény triviális fix pontja és nem használható szabályozási célokra, és y_* amelyre $f(y_*) = y^d$ rendszerválasz elérhető és amely a szabályozási feladat

megoldása lesz. Amíg a $|dG/dr| < 1$ feltétel teljesül a rendszer működtetése közben, addig a kontraktív leképezés a szabályozási feladat megoldásához konvergál. Rögzített $B_c = \pm 1$ esetében a szabályozás a K_c és A_c paraméterekkel hangolható. További részletek a szabályozástervezéssel kapcsolatban megtalálhatók a [24, 25, 26] forrásokban.

A módszer eredményesen került alkalmazásra műszaki problémák esetében [27, 25], de élettani szabályozások esetében elsőként részemről került bizonyításra. A módszer nagy előnye az élettani problémák esetén, hogy csak a folyamatot durván közelítő inverz modell előállítására van szükség (ez történhet például méréssel, vagy komplex matematikai modell egyszerűsítésével), valamint elég az alacsonyabb költséggel mérhető kimenet jó minőségű mérése az alkalmazáshoz. Hátránya, hogy ha az iteráció sebessége a rendszerdinamika sebességével azonos nagyságrendben mozog, az adaptív tulajdonság kiaknázása (a lassabban, iterációnként konvergáló sorozat miatt) nehézségekbe ütközhet.

A disszertáció harmadik része szintén a két kóréletteni példán át ismertet modellezési és szabályozási megoldásokat tenzorszorzat (TP - tensor product) modell transzformáció segítségével, modern technikákat alkalmazva, mint amilyen a már említett kvázi LPV (qLPV - quasi LPV) modellezési módszer (affin és politopikus modellek) és a lineáris mátrixegyenlőtlenségeken (LMI) alapuló szabályozótervezési eljárásokkal létrehozott [23] állapot-visszacsatoláson alapuló párhuzamos elosztott szabályozó (PDC – parallel distributed compensator), valamint az állapot-visszacsatoláshoz szükséges állapotbecslő módszerek (az értekezésben kiterjesztett Kálmán-szűrő [19]) került alkalmazásra.

A tenzorszorzat modell transzformáción alapuló modellalkotási és szabályozótervezési eljárásokat számos alkalmazási területen alkalmazták sikeresen [17]. A módszer disszertációban alkalmazott megvalósításának lényege, hogy adott LPV, qLPV rendszermodellt (mely például az eredeti nemlineáris modellből modelltranszformációval származtatható) képes átalakítani a paramétertartomány ténylegesen "érintett" (bejárt) részét körülölelő, súlyozott politopikus modellé a paramétertéren alkalmazott konvex burok létrehozásával. A politopikus qLPV modell esetén a súlyfüggvények és a paramétertér határait alkotó lineáris időinvariáns rendszerek konvex kombinációja hozza létre a transzformált TP-qLPV modellt [23].

A qLPV modellezési megközelítés alapvetően azért született meg, hogy a nemlineáris, időben változó paraméterekkel rendelkező rendszerek esetében ezeket a tulajdonságokat elrejtse, mint jól definiált korlátos függvényeknek, az úgynevezett skálázó paramétereknek a bevezetésével. A definiált paramétertér a $\mathbf{p}(\mathbf{x}(t), t) = [p_1(\mathbf{x}(t), t) \dots p_R(\mathbf{x}(t), t)]$ skálázó paraméterekből jön létre, melyek állapot (qLPV) és/vagy rendszerparaméter (LPV) függvények, úgy, hogy $\mathbf{p}(\mathbf{x}(t), t) \in \Omega^R \in \mathbb{R}^R$, ahol R dimenziós valós vektortér és $\Omega = [p_{1,min}, p_{1,max}] \times [p_{2,min}, p_{2,max}] \times \dots \times [p_{N,min}, p_{N,max}] \in \mathbb{R}^R$, $\forall p_{i,min} < p_{i,max}$ hi-

perkocka az \mathbb{R}^R valós térben. A paramétertér minden pontja egy-egy lineáris, időinvariáns $\mathbf{S}(\mathbf{p}_k)^i$ rendszert reprezentál, mely a következő általános qLPV modellből származtatható, mintavételezéssel:

$$\mathbf{S}(\mathbf{p}(t)) = \begin{bmatrix} \mathbf{A}(\mathbf{p}(t)) & \mathbf{B}(\mathbf{p}(t)) & \mathbf{E}(\mathbf{p}(t)) \\ \mathbf{C}(\mathbf{p}(t)) & \mathbf{D}(\mathbf{p}(t)) & \mathbf{D}_2(\mathbf{p}(t)) \end{bmatrix}, \quad (9)$$

ahol $\mathbf{S}(\mathbf{p}(t))$, $\mathbf{A}(\mathbf{p}(t))$, $\mathbf{B}(\mathbf{p}(t))$, $\mathbf{E}(\mathbf{p}(t))$, $\mathbf{C}(\mathbf{p}(t))$, $\mathbf{D}(\mathbf{p}(t))$ és $\mathbf{D}_2(\mathbf{p}(t))$ rendre a rendszer, állapot, szabályozó bemenet, zavaró bemenet, rendszer kimenet, bemenet előreecsatoló és zavarójel előreecsatoló mátrixok. A tenzorszorzat modell transzformáció ezt a leképzést alakítja át az alábbi módon:

$$\mathbf{S}(\mathbf{p}(t)) = \sum_{r=1}^R w_r(\mathbf{p}(t)) \mathbf{S}_r, \quad (10)$$

ahol R korlátos és $w_r(\mathbf{p}(t)) \in [0, 1]$ folytonos konvex súlyfüggvény, valamint \mathbf{S}_r a paramétertéren vett r darab lineáris, időinvariáns rendszermodell [17].

A szabályozótervezés megvalósítása, a disszertációban ismertetteknek megfelelően, a szakirodalom legújabb ajánlásait figyelembe véve, a fenti felírásokhoz legkézenfekvőbb módon lineáris vagy bilineáris mátrix egyenlőtlenségek (LMI - linear matrix inequality) numerikus optimalizáción keresztüli megoldásával vitelezhető ki. A legintuitívabb affin LMI reprezentáció a következő:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) \equiv \mathbf{F}_{(0)} + \sum_{k=1}^K x_k \mathbf{F}_{(k)} > 0, \quad (11)$$

ahol $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^K$ a változók vektora, $\mathbf{F}_{(k)} = \mathbf{F}_{(k)}^\top \in \mathbb{R}^{n \times n}$ $k = 0, \dots, K$ szimmetrikus mátrixok, és $\mathbf{F}(\mathbf{x})$ pozitív definit $\lambda(\mathbf{F}(\mathbf{x})) > 0$.

A szabályozástervezés során megkövetelt kritériumok egy LMI-be vonhatók, így lehetőség van egyszeri optimalizációval az összes megkövetelt tulajdonsággal rendelkező szabályozó létrehozására. Vagyis, $\mathbf{F}^{(1)}(\mathbf{x}) > 0$, $\mathbf{F}^{(2)}(\mathbf{x}) > 0$, \dots , $\mathbf{F}^{(s)}(\mathbf{x}) > 0$ kifejthető úgy, hogy $\mathbf{F}(\mathbf{x}) \equiv \text{diag}(\mathbf{F}^{(1)}(\mathbf{x}), \mathbf{F}^{(2)}(\mathbf{x}), \dots, \mathbf{F}^{(s)}(\mathbf{x})) > 0$. Továbbá, az $\mathbf{F}(\mathbf{x}) > 0$ LMI minden diagonális elemének pozitív definitnek kell lennie [17, 20].

A tenzorszorzat modell transzformáció és az LMI tervezés együttes használatával párhuzamos elosztott szabályozó (PDC - parallel distributed controller) hozható létre, amely struktúrájában a TP modellt követi:

$$\mathbf{G}(\mathbf{p}(t)) = \sum_{r=1}^R w_r(\mathbf{p}(t)) \mathbf{G}_r, \quad (12)$$

ahol R korlátos és $w_r(\mathbf{p}(t)) \in [0, 1]$ folytonos konvex súlyfüggvény – ugyanaz a súlyfüggvény, mint amit a (10) modell esetében is megjelenik –, valamint \mathbf{G}_r a paraméterteréren vett \mathbf{S}_r lineáris, időinvariáns rendszermodellhez tartozó, r darab állapot visszacsatoló mátrix, ahol a szabályozójel a $\mathbf{u}(t) = -\mathbf{G}(\mathbf{p}(t)) \cdot \mathbf{x}(t)$ alakban áll elő [17].

Az állapotvisszacsatoláshoz szükséges állapotbecslő tetszőleges lehet, azonban a tervezéskor figyelembe kell venni a folyamat és a modell követelményeit (komplexitás, zavaró hatások, stb.) és ez alapján érdemes választani. Nem elhanyagolható az egyszerű rendszermodell használatának igénye, hiszen az állapotbecslő élettani rendszerek esetén nem mindegy hogyan hozza létre a kívánt kimenetet, milyen állapotok hogyan reflektálódnak az $(\tilde{\mathbf{x}})(t)$ állapotbecslésben. A disszertációban kiterjesztett hibrid Kálmán-szűrő [28] került alkalmazásra, mely képes kezelni a nemlineáris folyamatokat és kellőképpen robusztus működéssel bír, mely elengedhetetlen az élettani folyamatos becslése terén.

Az így bevezetett szabályozó-rendszer képes a folyamat modellezése által megkívánt rendszer nemlinearitások és bizonytalanságok kezelésére, a robusztus leírást a modell oldalán alkalmazva, vagyis egyszerű modell használatával is leírhatók komplex folyamatok, melyek ráadásul állapot és paraméterbecslő használatával mindig részabhatóak az egyén aktuális állapotára, így például egyszerű állapotbecslő alkalmazásával is robusztus, adaptív tulajdonságú szabályozó érhető el.

3. Új tudományos eredmények összefoglalása

Az értekezésben bemutatott új tudományos eredményeket az alábbi tézisekben foglalom össze, minden tézispont után jegyezve a hozzájuk kapcsolódó saját publikációk listáját.

1. tézis - Kidolgoztam a mesterséges hasnyálmirigy lineáris paraméterváltozó-alapú robusztus szabályozását

A szakirodalomban elsőként alkalmaztam LPV alapú robusztus modellezési eljárásokat a cukorbetegség tekintetében, mellyel bizonyítottam, hogy biztonságosabb terápiás módszertan érhető el.

1.1. Lineáris paraméterváltozós modellt alakítottam ki mesterséges hasnyálmirigy esetén

Az alkalmazott 11 állapotváltozóval rendelkező referencia vércukorháztarást leíró modell (ún. Cambridge-modell) egyszerűbb kezelhetősége érdekében affin kvázi-lineáris paraméterváltozós modellt dolgoztam ki.

1.2. Robusztus szabályozóstruktúrákat dolgoztam ki a mesterséges hasnyálmirigy fejlesztésekhez

Kidolgoztam és megmutattam többféle robusztus H_∞ szabályozó struktúrán át a robusztus irányításelméleti módszertan alkalmazhatóságát mesterséges hasnyálmirigy kutatásokban, a tervezés érzékenységét, valamint a robusztusság garantálhatóságát, amellyel a hypoglikémiás esetek – mint a legkritikusabb tényezője a diabétesznek – kiszűrhetők. A kutatási eredmények mai napig referenciapontot jelentenek az ezzel kapcsolatos artificial pancreas kutatásokban. Továbbá, valós adatsorokkal elsőként bizonyítottam, hogy a szabályozó rendjét jelentősen csökkenteni lehet osztott szabályozási struktúrával és az eltérő vércukorszint tartományok esetén más-más szabályozókimenettel a glükóz-szint biztosabban szabályozható.

A tézishez kötődő releváns saját publikációk: [29, 30, 31, 32, 33, 34]

2. tézis - Robusztus fixpont transzformáción (RFPT) alapú szabályozást dolgoztam ki élettani szabályozásokra

Elsőként bizonyítottam az RFPT módszer alkalmazhatóságát élettani szabályozási feladatokban, mind a mesterséges hasnyálmirigy, mind a tumorszabályozás esetében. A módszer nagy előnye, hogy csak a folyamatot "durván" közelítő inverz modell előállítására van szükség, valamint elég az "alacsonyabb" költséggel mérhető kimenet mérése (pl. vércukorszint, tumor térfogat) az alkalmazáshoz.

A tézishez kötődő releváns saját publikációk: [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

3. tézis - Új tudományos eredményeket értem el a tenzor-szorzat (TP) alapú szabályozás alkalmazhatóságának vizsgálatában az élettani szabályozások területén

A mesterséges hasnyálmirigy és a tumor növekedés szabályozási problémák esetében elsőként alkalmaztam az LPV modellezési megközelítés tenzorszorzat (TP) modelltranszformáció módszertant. A kidolgozott módszertan és eszköztár előnye, hogy a nemlineáris élettani problémákra általánosan alkalmazható elveket fogalmaz meg. Lehetővé teszi a modell szintjén megjelenő nemlinearitások és paraméterbizonytalanság ellenére a lineáris szabályozási eszköztár alkalmazását azáltal, hogy az említett problémákat matematikailag "elfedi". További előnye a kidolgozott eljárásoknak, hogy könnyen összekapcsolható a szabályozó tervezése a modern lineáris vagy bilineáris mátrix egyenlőtlenségeken alapuló numerikus optimalizációt alkalmazó tervezési megoldással, mely a tervezési eljárást "uniformizálhatóvá", ezáltal kiterjeszhetővé teszi más élettani szabályozási területekre.

3.1. Mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés szabályozáshoz dolgoztam ki tenzorszorzat alapú LPV modellezési módszertant

Kidolgoztam egy jól uniformizálható, TP-LPV módszertanon alapuló modellezési megoldást élettani szabályozási problémákra, melynek felhasználhatóságát mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés modelleken bizonyítottam.

3.2. Tenzorszorzat modelltranszformáció módszertant dolgoztam ki robusztus LPV alapú szabályozás kiegészítésére mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés szabályozás esetén

Kidolgoztam egy jól uniformizálható, TP-LPV módszertanon alapuló robusztus szabályozási megoldást élettani szabályozási problémákra, melyet mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés szabályozás problémakörön bizonyítottam.

A tézishez kötődő releváns saját publikációk: [42, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 43, 44, 45, 46, 47].

4. Az eredmények alkalmazása és jelentősége

A disszertációban bemutatott módszerek és eredmények széleskörű gyakorlati hasznosíthatósággal bírnak. Alkalmazásuk nem csak a vizsgált két betegségcsoport esetében elképzelhető, hanem más területekre is adaptálhatók. Ahogy a korábbiakban említésre került, a kutatómunka mögöttes logikája esetén teljes vizsgálati ív került analízisre a terápiás igény fellépésétől – ahol inkább a robusztus szabályozási módszerek igényeltek,

egyrészt mert nincs még az egyéni igények figyelembe vételére elégséges mennyiségű adat, másrészt pedig az elsődleges biztonsági garanciákat biztosítani kell a terápia alkalmazásáig. Utóbbi esetben két megközelítés került vizsgálatra: az alacsony költséggel mérhető kimenet használata visszacsatolásra nagyobb komplexitású modellek esetében is, robusztus adaptív módszertan alkalmazásával (vagyis idővel a páciens paramétereinek változását kezelni tudja a rendszer); valamint alacsonyabb komplexitású modellek esetén kiaknázni az állapotbecslésben rejlő lehetőségeket úgy, hogy a robusztusság inkább a modell oldalára kerül átvezetésre tenzorszorzat modell-transzformáció alkalmazásával, mely egyúttal lehetővé teszi a lineáris szabályozási módszertan alkalmazását is. Az eredmények gyakorlati alkalmazhatóságára az alábbiakban térek ki.

1. Robusztus szabályozási megoldás került kidolgozása komplex vércukor-háztartási modellre, ahol paraméterbizonytalanságok és nemlineáris hatásmechanizmus érvényesülnek. A komplex vércukor-háztartási modell és a paraméterbizonytalanság lehetővé teszi nagyobb populáció leírását a matematikai eszköztárral, míg az alkalmazott lineáris paraméterváltozós modellezési eszköztár megkönnyíti a lineáris szabályozás-tervezési módszerek alkalmazását nemlineáris modell esetében is.

A ismertetett megoldás elsősorban a terápiás igény fellépésekor alkalmazható sikerrel, amikor a populációmodellen alapulva, az "átlagos páciens" paramétereinek a használatával történik meg a szabályozótervezés. Ebben az esetben a robusztus szabályozási módszertant alkalmazva lehetővé válik a széleskörű populációra történő adaptálása a kidolgozott megoldásnak, mely nem limitált a cukorbetegség témakörére, hanem adaptálható más területekre is.

2. Robusztus adaptív szabályozási megoldás kidolgozása cukorbetegség és rákbetegség kezelésére. Az alkalmazott robusztus fixpont transzformáción alapuló tervezési eljárás lehetővé teszi a modell belső nemlinearitásainak adekvát kezelését, valamint a mérhető kimenet alapján történő szabályozást a belső dinamika becslése nélkül. A módszer alapvetően a Lyapunov-féle eljárásoknál egyszerűbb tervezési megközelítést alkalmaz, valamint adaptív tulajdonsággal bír (várt-megvalósult rendszerválasz sémája alapján, a kívánt válaszhoz szükséges gerjesztés számításával), melyen keresztül hosszabb távú használat esetében a páciens egyéni igényeire is képes reagálni a szabályozó algoritmus.

Ez a megoldás jól alkalmazható abban az esetben, ha a rendszer erősen nemlineáris, komplex (ami a Lyapunov-módszeren alapuló tervezési eljárásokat megnehezíti), valamint állapotbecslő alkalmazása tekintettel a biológiai folyamatokra nem lenne célszerű (alapvetően a becslés által szolgáltatott belső állapotok komplex rendszer

esetén nem egyediek, mivel számos állapot-kombináció vezethet azonos kimenethez). A módszer esetén az gerjesztés-kiváltott válaszon alapul, ahol az adaptivitást a deformáló függvény által megvalósított kontrakció biztosítja.

Élettani szabályozási problémák esetében a módszer alkalmazása egyértelműen előnyös, hiszen csak az "alacsonyabb" költséggel mérhető kimenet jó minőségű mérését várja el és ezt csatolja vissza, összevetve az elvárt kimenettel, valamint a kontraktív leképezés miatti adaptivitás által képes a páciens egyéni igényeihez igazodni az így megtervezett irányításméleti algoritmus.

3. Modellezési és szabályozási megoldás kidolgozása tenzorszorzat modell transzformáció segítségével. A kvázi-lineáris paraméterváltozós modellek lehetővé teszik a modell nemlinearitásainak elrejtését a szabályozótervezés során, így sikerrel adaptálható állapot-visszacsatoláson alapuló szabályozás nemlineáris modell esetében is. Abban az esetben, ha a kvázi-lineáris paraméterváltozós módszert alkalmazva nemcsak a nemlinearitást kezeljük skálázó (úgynevezett "scheduling") paraméterként, hanem az eredeti modell bizonyos rendszerparamétereit is (például a legszenzitívebb paramétereiket), akkor robusztusabb modellek hozhatók létre tágabb populáció leírására úgy, hogy közben egyszerű lineáris szabályozótervezési módszertan kerül alkalmazásra. Amennyiben a modell kellően egyszerű, de paramétereit és nemlinearitásait a szabályozni kívánt folyamatot jól ragadják meg, az adott módszertant alkalmazva és kiegészítve azt állapot- és paraméterbecslővel, lehetővé válik a robusztusság modell oldali kezelése és például egyszerűbb állapot-visszacsatolás alkalmazása.

5. Bibliográfia

Referenciák

- [1] Leonardo Bich, Matteo Mossio, Kepa Ruiz-Mirazo és Alvaro Moreno. „Biological regulation: controlling the system from within”. *Biology & Philosophy* 31.2 (2016), 237–265. old.
- [2] B.W. Feig és C.D. Ching, szerk. *The M.D. Anderson surgical oncology handbook*. 4th. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [3] G. Williams és J.C. Pickup. *Handbook of Diabetes*. 4th. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2010.
- [4] European Union. „Eurostat regional yearbook 2018”. (2018).

- [5] Ian T Cameron és Katalin Hangos. *Process modelling and model analysis*. Elsevier, 2001.
- [6] Vanessa Buhrmester, David Münch és Michael Arens. „Analysis of explainers of black box deep neural networks for computer vision: A survey”. *arXiv preprint arXiv:1911.12116* (2019).
- [7] Ahmed Hosny, Chintan Parmar, John Quackenbush, Lawrence H Schwartz és Hugo JWL Aerts. „Artificial intelligence in radiology”. *Nature Reviews Cancer* 18.8 (2018), 500–510. old.
- [8] Huixi Zou, Parikshit Banerjee, Sharon Shui Yee Leung és Xiaoyu Yan. „Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Drug Delivery: Development and Challenges”. *Frontiers in Pharmacology* 11 (2020).
- [9] Rudolf Gesztelyi, Judit Zsuga, Adam Kemeny-Beke, Balazs Varga, Bela Juhasz és Arpad Tosaki. „The Hill equation and the origin of quantitative pharmacology”. *Archive for history of exact sciences* 66.4 (2012), 427–438. old.
- [10] Institute for Health Metrics és Evaluation. „Findings from the global burden of disease study 2017”. *Lancet [Internet]* (2018).
- [11] International Diabetes Federation. *Handbook of Diabetes*. 9th. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Brussels, Belgium, 2019.
- [12] Stéphane Roze, John Isitt, Jayne Smith-Palmer, Mehdi Javanbakht és Peter Lynch. „Long-term Cost-Effectiveness of Dexcom G6 Real-time Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 1 Diabetes in the UK”. *Diabetes Care* 43.10 (2020), 2411–2417. old.
- [13] Medtronic Inc. *System User Guide - MiniMed 770G*. English. 2020.
- [14] CA Peña Fernández, Jés Jesus Fiais Cerqueira és Antonio Marcus N Lima. „Nonlinear trajectory tracking controller for wheeled mobile robots by using a flexible auxiliary law based on slipping and skidding variations”. *Robotics and Autonomous Systems* 118 (2019), 231–250. old.
- [15] Tyler Westenbroek, David Fridovich-Keil, Eric Mazumdar, Shreyas Arora, Valmik Prabhu, S Shankar Sastry és Claire J Tomlin. „Feedback linearization for unknown systems via reinforcement learning”. *arXiv preprint arXiv:1910.13272* (2019).
- [16] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering és tsai. „Nonlinear model predictive control of glucose

- concentration in subjects with type 1 diabetes”. *Physiological measurement* 25.4 (2004), 905. old.
- [17] P. Baranyi, Y. Yam és P. Várlaki. *Tensor Product Model Transformation in Polytopic Model-Based Control*. 1st. Series: Automation and Control Engineering. Boca Raton, USA: CRC Press, 2013.
- [18] K. Zhou, J.C. Doyle és K. Glover. *Robust and Optimal Control*. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc., 1996.
- [19] William S Levine. *The Control Systems Handbook: Control System Advanced Methods*. CRC press, 2018.
- [20] O. Sename, P. Gáspár és J. Bokor. „Robust Control and Linear Parameter Varying Approaches, Application to Vehicle Dynamics”. 437. köt. *Lecture Notes in Control and Information Sciences*. Berlin: Springer-Verlag, 2013.
- [21] Andrew P. White, Guoming Zhu és Jongeun Choi. *Linear Parameter-Varying Control for Engineering Applications*. Springer London, 2013.
- [22] S. Boyd, L. El Ghaoui, E. Feron és V. Balakrishnan. *Linear Matrix Inequalities in System and Control Theory*. 1st. SIAM Studies in Applied Mathematics. Philadelphia: SIAM, 1994.
- [23] J. Kuti. „Generalization of Tensor Product Model Based Control Analysis and Synthesis”. Dissz. Budapest, Hungary: Applied Informatics és Applied Mathematics Doctoral School, Óbuda University, 2018.
- [24] J.K. Tar, J.F. Bitó, L. Náday és J.A.T. Machado. „Robust Fixed Point Transformations in Adaptive Control Using Local Basin of Attraction”. *ACTA Pol Hung* 6.1 (2009), 21–37. old.
- [25] J.K. Tar, L. Nadai és I.J. Rudas, szerk. *System and Control Theory with Especial Emphasis on Nonlinear Systems*. 1st. Budapest, Hungary: Typotex, 2012.
- [27] A. Dineva, J.K. Tar, A. VáJablonskirkonyi-Kóczy és V. Piuri. „Generalization of a Sigmoid Generated Fixed Point Transformation from SISO to MIMO systems”. *2015 IEEE 19th International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES 2015)* (2015), 135–140. old.
- [28] Paul Frogerais, Jean-Jacques Bellanger és Lotfi Senhadji. „Various ways to compute the continuous-discrete extended Kalman filter”. *IEEE Transactions on Automatic Control* 57.4 (2011), 1000–1004. old.

Tézisekhez kötődő saját publikációk

- [29] Kovács L, Szalay P, Sas PI, Benyó B, Benyó Z, Almássy Zs, Felszeghy E, Kocsis Gy, Fövényi J, Wudi K, Madarász E, Kerényi Zs, Körner A, Kautzky L, Grósz A, Soós H, Orbán A, Soós A, Török A és Barkai L. „Closing the Loop – Mesterséges hasnyálmirigy szabályozási algoritmusának in silico validációja 1-es típusú magyar diabetesesek adatain”. *DIABETOLOGIA HUNGARICA* 20.1 (2012), 98A.
- [30] „Validation results of a Hungarian artificial pancreas algorithm”. Szerk. M Phillip és T Battelino. 2012, 1. old.
- [31] Levente Kovács, Csaba Maszlag, Miklós Mezei és György Eigner. „Robust Non-linear Model Predictive Control of Diabetes Mellitus”. *SAMI 2017 : IEEE 15th International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics*. Szerk. Szakál A. Budapest: IEEE, 2017, 55–60. old.
- [32] L Kovács és Gy Eigner. „System Engineering Approach of Diabetes Treatment”. *International Journal of Diabetes & Clinical Diagnosis* 3.116 (2016), 1–6. old.
- [33] P Szalay, Gy Eigner, Z Benyó, I Rudas és L Kovács. „Comparison of sigma-point filters for state estimation of diabetes models”. *2014 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC)*. Szerk. W A Gruver. Piscataway (NJ): IEEE, 2014, 2476–2481. old.
- [34] Kovács L és Szalay P. „ H_∞ robust control of a T1DM model”. *Proceedings of 8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*. Szerk. Balazs Benyo, David Feng, J Geoffrey Chase, Steen Andreassen, Ewart Carson és Levente Kovacs. New York: Curran, 2012, 61–66. old.
- [35] L. Kovács. „A robust fixed point transformation-based approach for type 1 diabetes control”. *Nonlinear Dynamics* 89.4 (2017), 2481–2493. old.
- [36] L. Kovács, Gy. Eigner, J.K. Tar és I. Rudas. „Robust Fixed Point Transformation based Proportional-Derivative Control of Angiogenic Tumor Growth”. *3rd IFAC Conference on Advances in Proportional- Integral-Derivative Control*. IFAC, 2018, 894–899. old.
- [37] Hamza Khan, József K Tar, Imre J Rudas, György Eigner és Kovács Levente. „Adaptive Model Predictive Control Based on Fixed Point Iteration”. *WSEAS TRANSACTIONS ON SYSTEMS AND CONTROL* 12 (2017), 347–354. old.
- [38] Bence Czakó, Johanna Sági és Levente Kovács. „Model-based Optimal Control Method for Cancer Treatment Using Model Predictive Control and Robust Fixed

- Point Method”. *INES 2017, IEEE 21st International Conference on Intelligent Engineering Systems: Proceedings*. Szerk. IEEE. Larnaca: IEEE, 2017, 271–276. old.
- [39] Gy Eigner és L Kovács. „Robust Fixed Point Transformation-based control of Type 1 Diabetes Mellitus”. *Proceedings of 7th IEEE Conference on Cognitive Infocommunications*. Szerk. Baranyi Péter. Budapest: IEEE Hungary Section, 2016.
- [40] Jozsef Tar, L Kovács, Á Takács, B Takács, P Zentay, T Haidegger és I J Rudas. „Novel Design of a Model Reference Adaptive Controller for Soft Tissue Operations”. *2014 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC)*. Szerk. W A Gruver. Piscataway (NJ): IEEE, 2014, 2446–2451. old.
- [41] Jozsef Tar, T A Várkonyi, L Kovács, I J Rudas, T Haidegger, K Lynch és L Parker. „Robust Fixed Point Transformation Based Design for Model Reference Adaptive Control of a Modified TORA System”. *IROS 2014 – 2014 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*. Piscataway (NJ): Institute of Electrical és Electronics Engineers (IEEE), 2014, 123–128. old.
- [42] L. Kovács és Gy. Eigner. „Tensor Product Model Transformation based Parallel Distributed Control of Tumor Growth”. *ACTA Pol Hung* 15.3 (2018), 101–123. old.
- [43] Gy Eigner, P Pausits és L Kovács. „Control of T1DM via Tensor Product-based framework”. *17th IEEE International Symposium on Computational Intelligence and Informatics (CINTI 2016)*. Szerk. Szakál Anikó. Budapest: IEEE Hungary Section, 2016, 55–60. old.
- [44] L Kovács és Gy Eigner. „Convex Polytopic Modeling of Diabetes Mellitus: A Tensor Product based approach”. *2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics Conference Proceedings: SMC 2016*. Szerk. Szakál A. Budapest: IEEE, 2016, 3393–3398. old.
- [45] Gy Eigner, I Rudas és L Kovács. „Investigation of the TP-based modeling possibility of a nonlinear ICU diabetes model”. *2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics Conference Proceedings: SMC 2016*. Szerk. Szakál A. Budapest: IEEE, 2016, 3405–3410. old.
- [46] Gy Eigner és L Kovács. „Modeling of Diabetes Mellitus via Tensor Product framework”. *Proceedings of 7th IEEE Conference on Cognitive Infocommunications*. Szerk. Baranyi Péter. Budapest: IEEE Hungary Section, 2016.
- [47] J Klespitz, I Rudas és L Kovács. „LMI-based feedback regulator design via TP transformation for fluid volume control in blood purification therapies”. *IEEE*

- International Conference on Systems, Man, and Cybernetics 2015: IEEE SMC 2015*. Szerk. Kwong S és Yeung D. Hong Kong: IEEE, 2015, 2615–2619. old.
- [48] Gy. Eigner és L. Kovács. „Tumor Growth Control by TP-LPV-LMI based Controller”. *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics 2018: IEEE SMC 2018*. Accepted for publication bibtex*[eventdate=2018-10-07/2018-10-10;venue=Miyazaki, Japan]. IEEE SMC, 2018.
- [49] Kovács Levente, Eigner György és Barkai László. „Tensor Product-based Robust Control of Diabetes”. *DIABETES TECHNOLOGY AND THERAPEUTICS* 20.1 (2018), A–57.
- [50] Dávid Csercsik, Johanna Sápi, Gönczy Tamás és Levente Kovács. „Bi-compartmental modelling of tumor and supporting vasculature growth dynamics for cancer treatment optimization purpose”. *2017 IEEE 56th Annual Conference on Decision and Control, CDC 2017*. Szerk. IEEE. Piscataway (NJ): IEEE, 2017, 4698–4702. old.
- [51] György Eigner, Dániel Drexler és Levente Kovács. „Control of Nonlinear Physiological Systems via LPV Framework”. (Conference Proceedings of the 12th IEEE Conference on Industrial Electronics and Applications 2017). Siem Reap, Kambodzsa, 1–6. old.
- [52] Dániel András Drexler, Johanna Sápi és Levente Kovács. „Modeling of Tumor Growth Incorporating the Effects of Necrosis and the Effect of Bevacizumab”. *COMPLEXITY* 2017 (2017).
- [53] György Eigner, Imre Rudas, Anikó Szakál és Levente Kovács. „Tensor Product based modeling of Tumor Growth”. *2017 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics*. Szerk. Li Deng. New York: IEEE Systems, Man és Cybernetics Society, 2017, 900–905. old.
- [54] György Eigner és Levente Kovács. „Linear Matrix Inequality based Control of Tumor Growth”. *2017 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics*. Szerk. Li Deng. New York: IEEE Systems, Man és Cybernetics Society, 2017, 1734–1739. old.
- [55] Levente Kovács. „Linear parameter varying (LPV) based robust control of type-I diabetes driven for real patient data”. *KNOWLEDGE-BASED SYSTEMS* 122 (2017), 199–213. old.