

Opponensi vélemény

Dr. Kovács Levente

“Personalized physiological modeling and control by
robust control methods”

(“Személyre szabott élettani modellezés és szabályozás
robusztus irányításelméleti módszerekkel ”)

című MTA doktori értekezéséről

Bevezető megjegyzések, témaválasztás

Dr. Kovács Levente 2008-ban szerzett PhD fokozatot a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen villamosmérnöki tudományokból, és 2013-ban habilitált informatikai területen az Óbudai Egyetemen. Jelenleg az Óbudai Egyetem rektora, illetve ugyanott az Élettani Szabályozások Kutatóközpont igazgatója. Ennek megfelelően igen széles körű tapasztalattal rendelkezik az egyetemi oktatás és kutatás, valamint ezek irányításának különböző szintjein. Külön kiemelandó, hogy 2016. és 2021. között egy rákterápiával kapcsolatos ERC Starting Grant projektet vezetett, amely minden valószínűség szerint jelentősen hozzájárult az értekezésben közölt eredmények egy részének megszületéséhez.

A disszertáció témaköre dinamikus modelleken, valamint korszerű rendszer- és irányításelméleti módszereken alapuló személyre szabott terápiák kidolgozása. Ezen belül két fő alkalmazási terület jelenik meg: egyrészt az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) kezelése, másrészt bizonyos tumorok növekedésének célzott gátlása ún. antiangiogén terápia segítségével. Mindkét esetben igaz, hogy a dinamika komplexitása miatt elkerülhetetlen a nemlineáris irányítási célú modellek alkalmazása. Ez természetesen megnehezíti a megfelelő performanciával és robusztussági tulajdonságokkal rendelkező szabályozási célok elérését, tekintve a személyfüggő paraméterek bizonytalanságát és komplex állapotbecslési feladatok megoldásának szükségességét is.

A témaválasztás izgalmas és időszerű elsősorban azért, mert új szemléletmódot hozhat a sokszor konzervatív kezelési protokollok tervezésébe. Ide tartozik a lezajló folyamatok dinamikus szemlélete (modellezése), az elérendő célok világos kvantitatív megfogalmazása és esetleges ellentmondásainak feltárása, a nemlinearitások, állapotfüggések és bizonytalanságok fontosságának és hatásainak tudatosítása. Minderre alkalmas matematikai

keretet és tervezési módszereket ad a modern rendszerelmélet. A vizsgált és megoldott problémák továbbá elméleti és technikai szempontból is nehéznek mondhatók. Számos olyan eredményt ismerünk a közelmúltból, amelyeknél megfelelő dinamikus modell felhasználásával lényegesen hatékonyabbá és/vagy gazdaságosabbá tettek különböző orvosi kezeléseket, sőt, újszerű terápiákat vagy kombinációkat is terveztek. Ebbe az intenzíven kutatott és ígéretes irányba illeszkedik a pályázó MTA doktori értekezésében összefoglalt munkássága. Meg kell még jegyezni, hogy bonyolult élettani folyamatokról egyre több validált modell érhető el az irodalomban és különböző nemzetközi adatbázisokban, ami bizonyára további lendületet fog adni az ilyen jellegű kutatásoknak.

Formai észrevételek

Az angol nyelvű dolgozat összesen 217 oldalas, ebből a főszöveg 99 oldal terjedelmű. A struktúra világos: a bevezetés (1. fejezet) után a 2-4. fejezetek a megfogalmazott három tézisponthoz kapcsolódnak, az 5. fejezet pedig az új tudományos eredményeket és a lehetséges jövőbeli kutatási irányokat tartalmazza. A függelékben hasznos összefoglaló található az 1-es típusú cukorbetegségről és a tumornövekedésről, valamint a kapcsolódó terápiákról. Ezek a leírások valóban segítenek a vizsgált folyamatok és az ezeket leíró modellek megértésében. Az irodalomjegyzék viszont szokatlan szerkezetű: 624 hivatkozást tartalmaz összesen 85 oldalon keresztül. Ráadásul a szerző cikkei közül néhány több különböző felsorolásban is szerepel. Itt tehát egy lényegesen szűkebb irodalomjegyzék megkönnyítette volna a tájékozódást. Ezen kívül több hivatkozásnál is vannak feloldatlan adatmezők. A disszertáció ettől eltekintve megfelelően szerkesztett, az ábrák és táblázatok jól olvashatók és értelmezhetőek. Elmondható, hogy a szerző jól használta fel a rendelkezésre álló szűk terjedelmet. Angol nyelvi hibák és elgépelések elszórta előfordulnak, de a megértést nem akadályozák.

Az egyes fejezetekhez és tézisekhez tartozó tartalmi megjegyzések és kérdések

1. fejezet (Bevezetés, motiváció)

Az 1. fejezetben a szerző a munka főbb motivációs tényezőit, alapvető irodalmát és korábbi megoldásait foglalja össze. Hangsúlyozza a témakörhöz tartozó kutatások és fejlesztések interdiszciplináris jellegét, ami miatt a különböző háttérrel rendelkező szakértők közötti kommunikáció és csapatmunka elemgedhetetlen feltétele a sikeres munkának. A bevezetés terjedelme megfelelő, a hivatkozott cikkek és könyvek pedig alkalmasak a gyors tájékozódásra.

Kérdés

- 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?

2. fejezet (T1DM dinamika robusztus szabályozása, 1. tézis)

A 2. fejezet témája egy nemlineáris T1DM modell lineáris, változó paraméterű (LPV) modellezése és modell alapú robusztus irányítása. A szimulációhoz és tervezéshez használt modell a szakirodalomban elfogadott 9 állapotváltozós rendszer, amelyben másodrendű, racionális és maximum-kifejezések formájában adott nemlinearitások találhatók. Ezen kívül több bizonytalan és időfüggő paramétert, valamint étkezésből és életmódból adódó zavaró bemenetet is tartalmaz a rendszer. A megfigyelt és szabályozott mennyiség a vércukorszint, a beavatkozó változó (input) pedig az időegység alatt beadagolt inzulin mennyisége. A komoly kihívást jelentő szabályozási cél a vércukorszint minden körülmények közötti és minden modellbizonytalanság melletti biztonságos sávban történő tartása. A szerző a komplex szabályozás megvalósításához egy LPV keretrendszert konstruál, amely rugalmasan hangolható és konfigurálható a konkrét célok és betegtulajdonságok figyelembevételével. Ezt az értekezés komoly új hozzájárulásának tartom, mert a feladat megoldásához a robusztus rendszerelméleti ismeretek mellett nagyon komoly biológiai-élettani tudás is szükséges. Külön erény, hogy a különböző struktúrák és hangoló paraméterek megválasztását biológiai szempontból is indokolja a szerző. Ezen kívül az egyes megoldások korlátai is világosan megjelennek a szimulációs eredményekben és azok értékelésében.

A fejezethez kapcsolódó 1. tézishez egy referált magyar nyelvű folyóiratcikk, egy referált angol nyelvű folyóiratcikk, és 4 referált nemzetközi konferenciatickk tartozik, amelyek közül 5 első szerzős, egy pedig utolsó szerzős. (A tézisfüzetben szereplő [30]-as publikáció adatai sajnos hiányosak, de az MTMT-ből kideríthető, hogy ez egy konferenciatickk.) Az 1. tézist elfogadom a szerző saját új tudományos eredményének.

Megjegyzések, kérdések

- Bár a fejezet címe tartalmazza a tumornövekedés szabályozását is, a szövegben csak a T1DM modell szabályozásáról van szó.
- Mit kell feltételeznünk a (2.1) modell harmadik egyenletében szereplő $Phy(t)$ mennyiségről, hogy a rendszer megőrizze a nemnegativitást?
- Nem pontosan értem a (2.4)-(2.6) egyenletek felírását: első ránézésre ugyanis úgy tűnik, hogy itt egy skalár paraméterről van szó.
- Jó lett volna az időfüggéseket minden paraméter esetén jelölni a (2.7) egyenletben.
- A (2.7) modell utolsó egyenletében a (2.1) modellel összevetve nem pontosan értem a B mátrix méretét és indexelését.

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

3. fejezet (T1DM dinamika és tumornövekedés robusztus fixpont-transzformáción alapuló szabályozása, 2. tézis)

A 3. fejezet a robusztus fixpont-transzformáción (RFPT) alapuló adaptív szabályozás alkalmazását mutatja be a megcélzott alkalmazási területeken. A módszer jó tulajdonsága, hogy a szabályozó tervezéséhez elegendő lehet a modellezett folyamat egy közelítő (inverz) modellje. Ez biológiai motivációjú dinamikus modelleknél az általában jelentős modellbizonytalanságok és mérési hibák miatt rendkívül előnyös lehet.

Az első tervezési példa kiindulópontja egy, az előző fejezetben alkalmazottnál egyszerűbb vércukordinamikai modell, ahol a manipulált bemenet (beadagolt inzulinmennyiség), illetve a zavaró bemenet (szénhidrátfogyasztás) egy-egy független másodrendű dinamikán keresztül hat a szabályozott változóra (vércukorszint). Így összességében a rendszer relatív foka mindkét bemenetre nézve 3. A szimulációs eredményekből jól látszik, hogy néhány nap alatt a szabályozó sikeresen adaptálódik egy szinuszos komponenst és az étkezéseket modellező impulzusokat tartalmazó zavaró bemenethez, és a vércukorszint a kívánt értéken stabilizálódik.

A második vizsgált rendszer egy tumornövekedési modell, amely tartalmazza az antiangiogén terápia hatását is. A megfigyelt és szabályozott kimenet a tumor térfogata. A modell ugyan csak három állapotváltozót tartalmaz, de megjelennek benne nem-polinomiális nemlinearitások, amelyek láthatóan megnehezítik az irányítást. A relatív fok itt is maximális (3), így az RFPT-megközelítés alkalmazása hasonló módon történik, mint a T1DM modellenél. Az eredmények fő üzenete véleményem szerint az, hogy modell-alapú visszacsatolás alkalmazásával akár kisebb gyógyszerfelhasználással (és ebből adódóan kevesebb költséggel és mellékhatással) is kedvezőbb eredmények érhetők el, mint a hagyományos, előre definiált kemoterápiás kezelési protokollokkal. Ennek ára viszont a kimenet lehető leggyakoribb megfigyelése, ami modern képalkotó eljárásokkal napjainkban egyre realiztikusabbá válik.

A 2. tézishez 8 publikáció tartozik (2 referált folyóiratcikk, 6 referált nemzetközi konferenciacikk). Ezek közül kiemelkedik egy 2017-ben a *Nonlinear Dynamics* folyóiratban megjelent cikk. Az alkalmazási területet tekintve a tézisfüzetben található [41]-es publikáció csak lazán kapcsolódik a megfogalmazott tézispontokhoz. A 2. tézist elfogadom a szerző saját új tudományos eredményének.

Megjegyzések, kérdések

- 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 (robusztus) dinamikus kimenetvisszacsatolás is megfelelően működhetne, amit talán könnyebb hangolni.)

- A 3.2 (b) ábrán látható esetben pontosan hogyan történik az állapotbecslés?
- A 3.5 ábrán szereplő képek az ábrafelirattal ellentétben nem G harmadik deriváltját mutatják.
- 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?
- Hogyan vehető figyelembe az esetleges input-korlátozások az RFPT-n alapuló szabályozótervezésnél?

4. fejezet (T1DM dinamika és tumornövekedés tenzorszorzat-moddellen alapuló szabályozása, 3. tézis)

A 4. fejezetben a szerző a vizsgált rendszermodelleket ún. tenzorszorzat (TP) formában írja fel, amely alkalmas pl. lineáris mátrixegyenlőtlenségek megoldásán alapuló korszerű szabályozók tervezésére. Az irodalomból ismert, hogy akár nemlineáris dinamikus modellek széles osztálya is algoritmikusan felírható ebben az alakban. A legkritikusabb feladat itt is a modellezés, hiszen a TP-felírás nem egyértelmű, és túlságosan 'laza' konvex burok definiálása konzervatív megoldásokhoz vezethet, vagy esetleg a kitűzött szabályozási célok nem is lesznek teljesíthetők.

Az alkalmazott T1DM leírás ebben a fejezetben egy 7 állapotú enyhén nemlineáris modell, ahol egy mérhető állapotváltozó választható időfüggő paraméternek. A vércukormérés bizonytalanságát egy sztochasztikus dinamikus modell írja le. A megfelelő tulajdonságokkal rendelkező szabályozó viszonylag egyszerűen kiszámítható, de a visszacsatoláshoz szükségesek a nem mérhető állapotok is, amelyek becslése kiterjesztett Kálmán-szűrővel történik. Az állapotbecslési és szabályozási eredmények meggyőzően mutatják a megközelítés hatékonyságát.

A szerző megmutatja, hogy a 3. fejezetben használt tumormodell egy megfelelő állapot-transzformáció után szintén kezelhető LPV-alakba írható, ahol a paraméterek az állapotváltozók eléggé komplex függvényei lesznek, és ahol ráadásul szingularitásokkal is foglalkozni kell. A tervezett visszacsatolás itt is biztosítja a referencia megfelelő követését.

A 3. tézishez összesen 14 publikáció kapcsolódik, melyek között 4 színvonalas referált folyóiratcikk van. A 3. tézist elfogadom a szerző saját új tudományos eredményének.

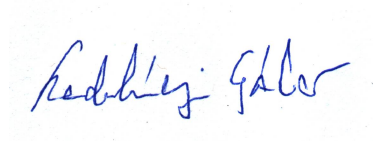
Megjegyzések, kérdések

- A (4.1) modell nekem LTV rendszernek tűnik.
- A 4.7 ábrán pontosan mit jelent a "without control" eset?
- A 4.8 szakaszban (feltehetően terjedelmi korlátok miatt) nem láthatók a szabályozó által generált bemenetek. Mit mondhatunk ezekről?

Összefoglaló értékelés és javaslat

Összefoglalva megállapítható, hogy Kovács Levente jelentős új tudományos eredményeket ért el komplex élettani folyamatok irányítási célú modellezése és szabályozása területén. Az értekezés formai és tartalmi szempontból egyaránt megfelel az MTA doktori szabályzatában előírt követelményeknek. A pályázó tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez. Mindezek alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését és Kovács Levente részére az MTA doktora cím odaítélését a műszaki tudományok területén.

Székesfehérvár, 2023. augusztus 21.

A handwritten signature in blue ink, reading "Szederkényi Gábor". The signature is written in a cursive style.

Dr. Szederkényi Gábor
az MTA doktora