

Opponensi vélemény

Dr. Kovács Levente

“Személyre szabott élettani modellezés és  
szabályozás robusztus irányításelméleti  
módszerekkel”

című MTA doktori értekezéséről

## Témaválasztás, bevezető megjegyzések

A biológiai, élettani rendszerek kezelése számos kihívás elé állítja a mérnöki megközelítést és tervezést. A disszertációban vizsgált élettani, kórélettani problémák alapvető megközelítési eszköze az úgynevezett modell alapú megközelítés. A dolgozatban a vizsgálatok tárgyát az élettani folyamatok alapján felállított farmako-dinamikai modellek képezték, melyeket a modern medicina is alkalmaz a hatóanyag kutatás és vizsgálat esetében és amely alapját képezi a modern személyre szabott terápia tervezésnek is. Ezek a matematikai modellek nemlineárisak, előjel és amplitúdó korlátos állapotokat és bemeneteket tartalmaznak és időképlettetést is tartalmazhatnak. Ezen feladatosztály kezelése komoly kihívást jelent az irányításméleti eszközök alkalmazásában. Az értekezésben megfogalmazott modellezési és szabályozási elvek a cukorbetegség és a rákbetegség problémakörén keresztül kerültek ismertetésre. A dolgozat célja, hogy ismertesse azokat az új eredményeket, amelyek élettani modellek kezelésére alkalmazhatók oly módon, hogy megkönnyítsék a robusztus szabályozástervezést. A disszertáció olyan modellezési és irányításméleti eljárásokat mutat be amelyek sikeresen implementálhatók és beépülhetnek a cukorbetegség valamint a rákbetegség modern digitális egészségügyi kezelési eszköztárába.

A disszertáció témaválasztása korszerűnek mondható, a téma érdekes, a problémakör fontossága magától értetődő. Általánosan megállapítható, hogy a dolgozatban felvonultatott matematikai eszközök szintje és azok használata megfelel a kitűzött célkitűzéseknek, potenciálisan alkalmas a feladatok megoldására.

## Formai észrevételek

Az igényes formátumú angol nyelvű dolgozat a terjedelmes mellékletet leszámítva 184 számozott oldal terjedelmű, beleértve az irodalomjegyzéket. Ez utóbbi önmagában is igen hosszú, közel 161 oldalon 624 tételt tartalmaz. A saját publikációs lista hossza 24 oldal, amiből azonban csak közel három oldalnyi, 27 tételt számláló lista tartozik közvetlenül a dolgozathoz. Itt jegyzem meg, hogy ha nem is a BibTeX adatbázisban, de a végső fordításban jó lett volna átnézni és javítani a hivatkozásokban, azok formátumában megjelenő hibákat és következetlenségeket, illetve a számozás egyenetlenségét (lásd 161. oldal).

Az értekezésben szereplő ábrák segítik a leírtak megértését, szerkesztésük általánosságban tetszetős. Összességében megállapítható, hogy az értekezés teljesíti az MTA doktora értekezésekkel szemben támasztott formai követelményeket.

## **Az egyes fejezetekhez tartozó tartalmi megjegyzések és kérdések**

Általánosan megállapítható, hogy a dolgozat nyelvezete, angolsága jó. Mivel láthatóan TeX-ben lett szedve a szöveg, talán lehetett volna a  $\Phi$  vs Phy választással élni (2.1)-ben és a szövegben. A helyenként előforduló elütések és dadogások nem befolyásolják érdemben a megértést. A tézisfüzet szövegében is csak néhány elütést találhat az olvasó.

**1. fejezet** egy rövid motivációs háttérrel ad és megfogalmazza kutatás céljait. Az orvosi vonatkozásokról érdemben nem tudok nyilatkozni, azonban az irányításelméleti rész jól és tömören foglalja össze a releváns eredményeket.

**2. fejezet** egy nemlineáris Diabetes Mellitus (T1DM) modellen keresztül egy LPV modellezési és irányítási sémát dolgoz ki. Bemutatja, hogy hogyan írható fel az LPV modell a nemlineáris egyenletekből, és hogyan keletkezik a robusztus irányítástervezés alapját képező általánosított modell struktúra a performanciákhoz és bizonytalanságokhoz társított alkalmas súlyok és esetleges kapcsolt szűrők megválasztásával. A választások alátámasztásául valódi diabéteszes betegek mérései illetve a validált SimEdu szimulátor segítségével kapott adatok szolgáltak. Az adott konfigurációval különböző irányítások lettek megtervezve. A szimulációk során hat különböző virtuális betegadat lett felhasználva.

A vizsgálatok célja az volt, hogy bemutassa a robusztus irányítás tervezésében megjelenő lehetséges problémákat egy speciális hasnyálmirigy esetre, ötvözve a robusztus tervezési technikát az orvosi gyakorlatból szerzett empirikus szakértelemmel. Klinikai szempontból egyértelmű előny, hogy miután egy robusztus irányítást megterveztek, nem kell a szabályozót a különböző betegekhez vagy kezelési forgatókönyvekhez igazítani.

**Kérdés: a kapcsolt esetre hogyan vizsgálta a robusztus stabilitást illetve performanciát?**

**3. fejezet** a Robust Fixed-Point Transformations (RFPT) módszer alkalmazhatóságának vizsgálatát mutatja be fiziológiai rendszerek élettani szabályozási stratégiájaként. Az RFPT alapú szabályozási sémát két példán keresztül illusztrálja, amelyek a T1DM és a tumornövekedés szabályozásával kapcsolatosak.

A T1DM modell követelményeinek megfelelő bementet alkalmazva hosszú szimulációs időtartammal tesztelték az RFPT irányítás viselkedését, ha zavarok vannak jelen a rendszerben. A vizsgálat során a rögzített szabályozási paramétereket a bonyolult optimalizálási technikákat mellőzve hangolták és így igazolták az új RFPT módszer alkalmazhatóságát. Ezután az RFPT irányítást a Hahnfeldt modellen lett bemutatva egyetlen adaptív paraméter hangolásával. Gyakorlati szempontból fontos, hogy a javasolt kontrol csak a tumortérfogat-változó mintavételi időpontokban történő mérésén alapul, és nem szükséges a többi állapotváltozó becslése vagy mérése.

**Kérdés: (3.10)-ben miért éppen a 4-es kitevőre esett a választás?**

**Kérdés: A fejezet folytonos idejű modellekre tartalmaz eredményeket. Az implementáció során mennyire befolyásolja az eredményeket a diszkretizáció, pld. a mintavételi idő és az alkalmazott kvadratúra formulák?**

**4. fejezet** a tenzorszorzat (TP) alapú módszer élettani irányítási feladatokban való alkalmazhatóságának vizsgálatával kapcsolatos eredményeket mutatja be. A módszertan használhatóságát a fiziológiai kontrollok két területén illusztrálja: a T1DM szabályozásán és a tumornövekedés szabályozásán. Az itteni alkalmazásokban az LMI alapú tervezés garantálja rendszer zárt hurkú robusztus stabilitását és performanciáját. Állapotbecslésre a szerző kiterjesztett Kalman szűrőt alkalmaz. A javasolt eljárásokat a szerző alapos szimulációs analízisnek vetette alá.

**5. fejezet** összegezi a dolgozat eredményeit, megfogalmazza a téziseket és felsorol néhány jövőbeni kutatási irányt.

Két Melléklet tartalmazza a megértést segítő további információkat a DM biológiai hátteréről és a tumorkontrol problémákról. Az A.1. függelék a DM patofiziológiáját mutatja be, míg az A.2. függelék a TMT-k tudományos hátterét írja le.

## A tézisek felsorolása

**1. téziscsoport** a szerző kidolgozta a mesterséges hasnyálmirigy lineáris paraméterváltozó-alapú robusztus szabályozását, a szakirodalomban elsőként alkalmazva LPV alapú robusztus modellezési eljárásokat a cukorbetegség tekintetében, mellyel bizonyította, hogy biztonságosabb terápiás módszertan érhető el.

- (a) Lineáris paraméterváltozós modellt alakított ki mesterséges hasnyálmirigy esetén: a meglévő 11 állapotváltozóval rendelkező referencia vércukor háztarást leíró modellhez (ún. Cambridge-modell) az egyszerűbb kezelhetősége érdekében affin kvázi-lineáris paraméterváltozós modellt dolgozott ki.
- (b) Robusztus szabályozóstruktúrákat dolgozott ki a mesterséges hasnyálmirigy fejlesztésekhez. Megmutatta a robusztus irányításméleti módszertan alkalmazhatóságát mesterséges hasnyálmirigy problémákon. Valós adatsorokkal bizonyította, hogy a szabályozó rendjét jelentősen csökkenteni lehet osztott szabályozási struktúrával és az eltérő vércukorszint tartományok esetén más-más szabályozó kimenettel a glükóz-szint biztonságosan szabályozható.

A tézishez 6 publikáció (4 konferencia, 2 folyóirat) tartozik.

**2. téziscsoport** Robusztus fixpont transzformáción (RFPT) alapú szabályozást dolgozott ki élettani szabályozásokra.

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

A tézishez 7 publikáció (5 konferencia, 2 folyóirat) tartozik.

**3. téziscsoport** Új tudományos eredményeket ért el a tenzor-szorzat (TP) alapú szabályozás alkalmazhatóságának vizsgálatában az élettani szabályozások területén. A kidolgozott módszertan és eszköztár előnye, hogy a nemlineáris élettani problémákra általánosan alkalmazható elveket fogalmaz meg.

Lehetővé teszi a modell szintjén megjelenő nemlinearitások és paraméter-bizonytalanság ellenére a lineáris szabályozási eszköztár alkalmazását, így könnyen összekapcsolható a szabályozó tervezése a modern lineáris vagy bilineáris mátrix egyenlőtlenségeken alapuló numerikus optimalizációt alkalmazó tervezési eljárással.

- (a) Mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés szabályozáshoz dolgozott ki tenzorszorzat alapú LPV modellezési módszertant. Kidolgozott egy jól uniformizálható, TP-LPV módszertanon alapuló modellezési megoldást élettani szabályozási problémákra, melynek felhasználhatóságát mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés modelleken bizonyította.
- (b) Tenzorszorzat modelltranszformáció módszertant dolgozott ki robusztus LPV alapú szabályozás kiegészítésére mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés szabályozás esetén. Kidolgozott egy jól uniformizálható, TP-LPV módszeren alapuló robusztus szabályozási megoldást élettani szabályozási problémákra, melyet mesterséges hasnyálmirigy és tumor növekedés szabályozás problémakörön alkalmazott.

A tézishez 14 publikáció (12 konferencia, 2 folyóirat) tartozik.

Az értekezésben szereplő saját eredményekhez kapcsolódóan a szerző minden egyes tézisben megfogalmazott eredményét legalább egy különálló impakt faktoros folyóiratcikkben publikálta.

A disszertációban bemutatott módszerek és eredmények széleskörű gyakorlati hasznosíthatósággal bírnak. Alkalmazásuk nemcsak a vizsgált két betegségcsoport esetében elképzelhető, hanem más területekre is adaptálhatók.

## Összefoglaló vélemény

Megállapítható, hogy a pályázó új tudományos eredményeket ért el a PhD fokozat megszerzése óta. A téziseket a pályázó önálló, új tudományos eredményeiként elfogadom. A doktori munka eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom a nyilvános vita kitűzését valamint sikeres védés esetén az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest,  
2023, Június 30



Dr. Szabó Zoltán  
MTA Doktora,  
egyetemi tanár