

Bírálat

Ahmed Hama Karim Rebaz:

NEW METHODS FOR COMPUTER BASED BLOOD GLUCOSE LEVEL PREDICTION

A PhD értekezésben ismertetett kutatások az emberi vércukorháztartás modellezéséhez kapcsolódó, valamint rendellenes vércukor szintet eredményező anyagcsere-betegségek kezelése során alkalmazható diagnosztikai, ill. kezelési módszerek kidolgozását célozzák meg.

Mielőtt a bíráló érdemi részére térnék, meg kell említenem, hogy a bíráló elkészítésekor abban a szerencsés helyzetben voltam, hogy a disszertáció korábbi változatát a házi védelem bírálójaként már megismerhettem, így az ott megfogalmazott véleményemet a jelölt a disszertáció véglegesítése során figyelembe tudta venni. Ezt igen alaposan meg is tette, a dolgozat átdolgozása során minden megjegyzésemre érkezett érdemi válasz, ill. történt módosítás a dolgozatban.

1. Témaválasztás időszerűsége

A disszertáció témaválasztása időszerű, aktuális problémák megoldását tűzi ki célul. Az egészségügyi ellátórendszerre nehezedő nyomás megköveteli a jelenleg alkalmazott módszerek hatékonyságának lényeges növelését. Enélkül már a közeljövőben sem lesz biztosítható a megfelelő szintű ellátás a lakosság széles rétegeinek.

Az anyagcsere betegségek, ezen belül a dolgozatban elsődlegesen megcélzott betegségek, az egyes, ill. kettes típusú diabetes, rohamosan terjedő kórképek, melyek kezelési költsége jelentős tétel az egészségügy költségvetésben. A korábbiaknál hatékonyabb diagnosztikai, ill. kezelési eljárások kidolgozása nem csak a kezelések költségét, de a betegek életkörülményeit is lényegesen tudja javítani, így ezen kutatások társadalmi jelentősége is tetemes.

A témához kapcsolódó kutatásokkal jelentős kutatócentrumok foglalkoznak szerte a világon, tehát a dolgozat igen aktuális területen célozza meg új módszerek kidolgozását.

2. Disszertáció formai értékelése

A PhD dolgozat angol nyelven született. Nyelvezete a nem anyanyelvi angolt beszélő szerzőktől elvárható megfelelő színvonalú, tartalmaz ugyan néhány kisebb sajtóhibát, azonban az érthetőséget a nyelvi hiányosságok lényegesen

nem befolyásolják. A disszertáció érdemi része 70 oldal, a dolgozat 92 irodalmi hivatkozást tartalmaz.

A dolgozatban szereplő ábrák és táblázatok formai szempontból áttekinthetőek, megfelelően alátámasztják a dolgozat tartalmi mondanivalóját. Formai szempontból két apróbb kritikai megjegyzésem, hogy az ábra aláírások a végső változatban több esetben (pl. 3., 6., 19. ábra) is átcsúsztak az ábrát követő oldalra, ami kissé zavaró, ill. a második szintű címek számozásának betűtípusa eltér a dolgozatban használt betűtípustól.

3. Disszertáció tartalmi felépítése és értékelése

A dolgozat három, egymáshoz kapcsolódó témában fogalmaz meg új eredményeket, melyekhez három tézis, ill. téziscsoport tartozik. Ezen témákban megfogalmazott eredményeket a dolgozat három egymás utáni fejezete a 3., 4. és 5. fejezet tartalmazza. Az első fejezet a kutatás által megcélzott problémát és a kutatás motivációját bemutató rövid bevezetés. A 2. fejezet a kutatott téma területét és a kutatás során alkalmazott legfontosabb módszereket ismerteti.

A bírálóban az egyes tézispontok értékelését az adott tézisponthoz tartozó fejezetekhez írt megjegyzéseim után írom le, így elkerülhetőek az ismételések és könnyen összekapcsolhatóak a megállapítások.

Tématerület és a kutatás során alkalmazott legfontosabb módszerek ismertetése (1-2. fejezet)

Ezt a fejezetet a jelölt lényegesen kibővítette, mely igen sokat javított a dolgozat színvonalán. Ugyan az irodalomban fellelhető modelleket áttekintő módon mutatja be, de ez is segít az olvasónak az eligazodásban és a választott célkitűzés értelmezésében, ill. abban, hogy a jelen munkát elhelyezze a korábbi kutatások tükrében. Az egyes fejezetekben szereplő, adott témákhoz tartozó irodalmi áttekintésekkel kiegészítve a jelölt bemutatja területen elért legfontosabb korábbi eredményeket, melyeket a munkája során felhasznált.

Vércukorszint-válaszgörbék és az étrend kapcsolata kis létszámú vizsgálatban (1. téziscsoport, 3. fejezet)

A betegek azonos tápanyagbevitelre adott vércukor válaszgörbéinek klaszterezésén alapuló jellemzésének lehetőségét vizsgálja meg a jelölt ebben a fejezetben. Nagyon örömmre szolgált, hogy az értekezést ki tudta egészíteni a dolgozat előzetes verziójában még nem szereplő elemzési lépéssel.

A jelölt állítását, nevezetesen azt, hogy a betegek vércukor válaszgörbéi különböző osztályba sorolhatóak és a jövőbeni vércukor értékeit egy betegnek pontosabban lehet becsülni az osztályra jellemző vércukor válaszfüggvény alapján, mint az egész vizsgált beteg-populációt jellemző válaszfüggvény

segítségével védhető állításnak tartom. Az állítás jelentőségének vizsgálatához hiányoltam, hogy nem részletezte a jelölt, hogy ezt az eredményt milyen orvosi alkalmazásban lehetne vagy szándékozik a jövőben felhasználni, ill. ezen alkalmazás milyen követelményeket támaszt a módszerrel szemben. Kizárólag a közölt adatok alapján megítélve a különbségeket az egyes vércukorszint becslési eljárások között a néhány tized mmol/l-es eltérések az átlagos hibában (MAE) nem feltétlenül jelentenek jelentős különbséget. Különösen a 20. oldalon szereplő állítás tükrében, ahol az szerepel – ugyan még csak általánosan, a vizsgált probléma leírása kapcsán –, hogy az elfogadható becslési hiba 1 mmol/l nagyságrendű.

A közölt elemzések mellett a tézisben kiemelt állításokkal azonos fontosságúnak érzem, hogy az egyes betegek nem, vagy ritkán változtatják az egyes osztályba tartozásukat. Véleményem szerint ez növelheti a közölt eredmények jelentőségét, mert megnyithatja az utat az eredményekre alapuló klinikai protokoll kidolgozásának. Ehhez azonban a megfigyelt „viszonylag állandó viselkedés” alaposabb elemzése szükséges.

Összességében a tézis állításait azzal a szűkítéssel látom elfogadhatónak, hogy a klaszterezéssel kapott átlagos válaszgörbe alkalmazása – összehasonlítva azt az átlagos válaszgörbe alapján történő vércukorszint jóslással – *lehetőséget teremt* a jövőbeni vércukorszint pontosabb meghatározására. Szövegszerű javaslatom a „...the patient characterization based on response clusters improves the reliability of the response-based prediction.” lecserélése a „...the patient characterization based on response clusters can be used to improve the reliability of the response-based prediction.”

Ezen kívül javaslom a „without the use of mathematical models” kitétel pontosítását, pl. „without the use of explicit mathematical models of the related physiological processes”, ugyanis a jelölt által alkalmazott módszerek is az élettani jelenség modellezésére alapulnak csak lényegesen más módszertanra alapulnak, mint az összehasonlításként említett modellek.

1. Kérdés: Hogyan jellemezné a bemutatott három osztály közötti különbség nagyságát az elvégzett elemzések (Table 3 és Table 4) tükrében? A különbségeket értékelje orvosi szempontok, ill. alkalmazási terület igényei szempontjából, figyelembe véve a mérések során alkalmazott vércukor mérés pontosságát is!

Hosszúhatású inzulin kezelése vércukorszint-előrejelző modellben (2. téziscsoport, 4. fejezet)

A jelölt ebben a fejezetben a betegek bázisinzulin szintjének beállítására szolgáló hosszúhatású inzulin kezelés szimulációjára javasol egy, a korábbiaknál pontosabb eredményeket adó módszert. A kiegészítések eredményeként jelentősen javult ennek a fejezetnek is a tartalma. Nem csak a célkitűzések és az alkalmazott módszerek leírása bővült, de további elemzéssel is kiegészült a fejezet, mely jelen formájában lényegesen jobban megalapozza a disszertáció állításait.

A jelölt a 2. téziscsoportjában olyan módszerre, ill. modellezési megoldásra tesz javaslatot, mely mérhetően javítja a vércukor becslés helyességét, melyet új tudományos eredménynek tartok.

3. Kérdés: A becslések hibájának 15. ábrán közölt kumulatív eloszlás görbéi, valamint a klinikai alkalmazás szempontjai alapján hogyan ítéli meg az egyes módszerek (Pofile 1-4) közötti különbségeket?

4. Kérdés: A 16. ábrán bemutatott Clark-féle hiba tábla igen meggyőző javulást mutat. A disszertációban a teljes kohorszra vonatkozó eredményeket közöl, mely ugyan mutat javulást, azonban ez jóval szerényebb (az mérések 6%-ban tapasztalt) javulást mutat, mint a 16. ábrán bemutatott eset. Végzett-e betegenkénti kiértékelést, ill. ha igen az milyen eredményeket mutat? Lényegesen különböznek a betegek a módszer alkalmazása során tapasztalt javulás tekintetében?

Vércukorszint előrejelzése mesterséges neurális hálózattal (3. téziscsoport, 5. fejezet)

Ebben a fejezetben, ill. a hozzá tartozó téziscsoportban bemutatott eredmények arra az elgondolásra épülnek, hogy a dinamikus rendszernek tekintett emberi vércukor szabályozási folyamatok bonyolult rendszer-identifikációs, ill. paraméterbecslési feladatát neurális hálózat tanításával helyettesíti. A neurális hálózat a tanítás után képes lesz egy adott beteg étkezésre adott vércukorszint változását leíró impulzusválasz függvényt rekonstruálni és ennek segítségével későbbi étkezések hatására kialakuló vércukorszint változást megbecsülni.

Tartalmilag ez a legalaposabban felépített fejezet. Az eredmények bemutatására vonatkozóan azonban van néhány megjegyzésem, melyeket érdemes a későbbiekben figyelembe venni. Hiányoltam a felhasznált neurális a konkrét topológiájának megadását. Csak implicit, az azonos számú bemeneti csomópont alapján tud az olvasó következtetni, hogy a három bemutatott neurális hálózat alapú predikciós módszer (FNN-ABS, FNN-NUT és FNN-

NUT-GI) vélhetően azonos topológiájú hálózatra alapul. Ez célszerű lett volna explicit leírni. Apróság, azonban az eredmények értelmezését nagyban segítette volna, ha a táblázatokban hivatkozott rövidítését a módszereknek szisztematikusan az adott módszert leíró fejezetben kerülnek definiálásra.

A fejezetben tárgyalt és a 3. téziscsoportban ismertetett eredmények a korábbiaknál pontosabb módszereket adnak a vércukorszint jövőbeni értékének becslésére, a megfogalmazott állításokat új tudományos eredménynek fogadom el.

5. Kérdés: A 23. ábra alapján lényeges különbség van a két javasolt modell által jósolt vércukor értékek között. Meg tudja mondani, hogy mi eredményezett ilyen komoly különbségeket? Az ábrán bemutatotthoz hasonló betegenkénti kiértékelést végzett-e a többi adatsor esetén? Ha igen, ezekből milyen következtetések lehet levonni?

4. Összefoglaló értékelés

A jelölt értekezésében értékes kutatási eredményeket mutatott be, munkája lényeges új tudományos eredményekhez vezetett, melyeket a disszertációjában megfelelő módon bemutatott és a téziseiben összefoglalt. A bírálóban szereplő megjegyzések figyelembevételével, az értekezése alapján a javasolom a jelölt részére a PhD fokozat odaítélését.

Budapest, 2021. szeptember 9.

.....
Benyó Balázs