

INTENZÍV OSZTÁLYOKON ÁPOLT BETEGEK SZOROS VÉRCUKOR SZABÁLYOZÁSA

**Benyó Balázs*, Homlok József*,
Illyés Attila**, Szabó Némedi Noémi**,
Geoffrey M. Shaw***, Geoff Chase*****

***Irányítástechnika és Informatika Tanszék
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

****Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály,
Pándy Kálmán Megyei Kórház**

*****Department of Mechanical Engineering,
University of Canterbury, Christchurch, New Zealand**

■ Probléma

- Szoros vércukor szabályozás
- Kihívások és követelmények

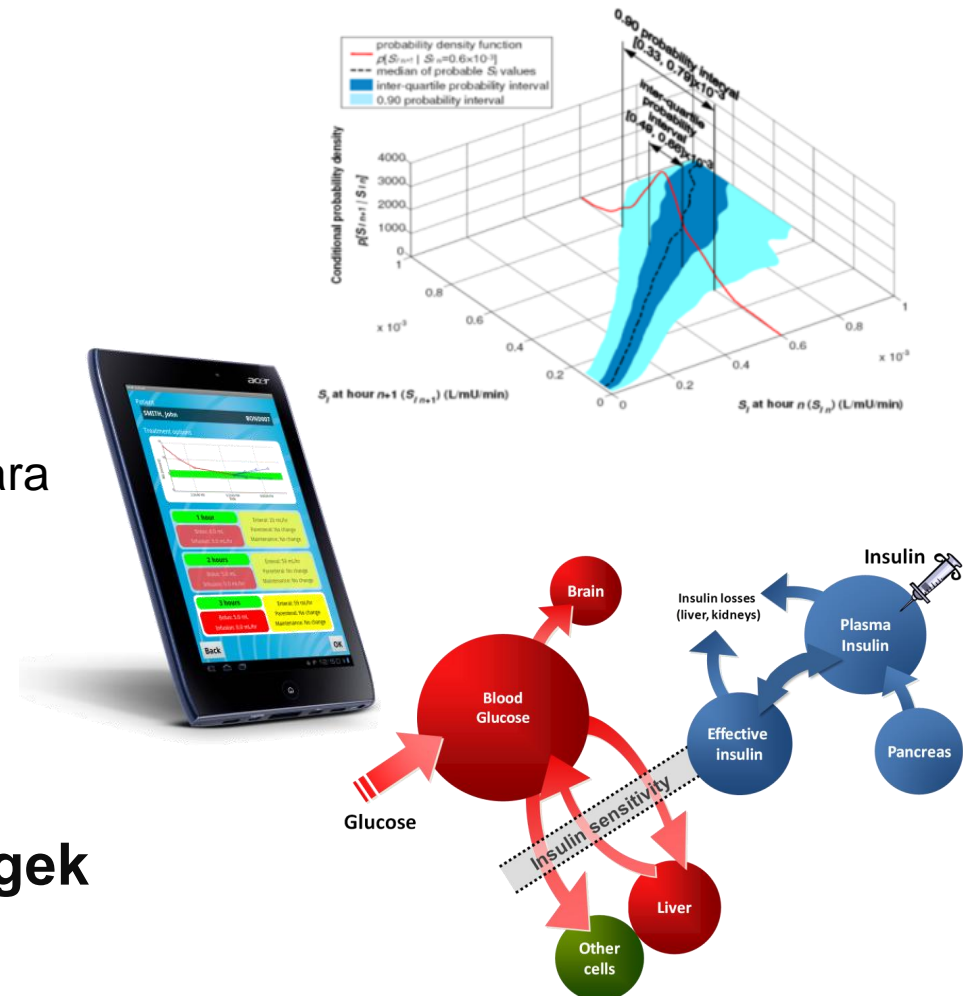
■ Módszerek

- Modell alapú megközelítés
- Kompartment modell a metabolikus rendszer leírására
- STAR protokoll működés
- Lehetséges módosítások

■ Eredmények

- Összehasonlító elemzés

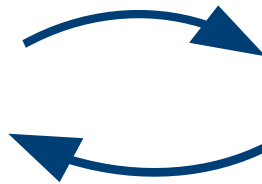
■ További kutatási lehetőségek



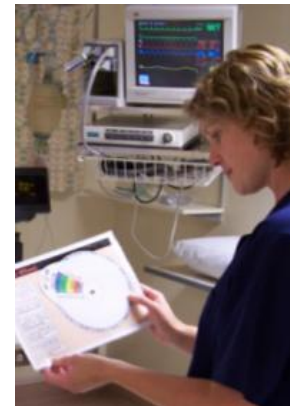
Szoros vércukor szabályozás

A vércukorszint normoglikémiás tartományban tartása
inzulin adagolással és a táplálás szabályozásával

Vércukor mérés



Inzulin és tápanyag



Szoros vércukor szabályozással a mortalitás 25-40%-al csökkenthető.

- **Probléma: a szoros vércukor szabályozás megvalósítása nehéz**
 - Összetett fiziológiai rendszer
 - Egymástól lényegesen különböző, gyorsan változó állapotú betegek
- **Hipoglikémia – hiperglikémia**
 - Kórosasan alacsony, ill. magas vércukorszint
 - Normoglikémiás tartomány:
 - 4,4 – 6 (8) mmol/l
 - Különböző mértékben és időtávon, de mindkettő negatív következményekkel jár



Klinikai értékelés szempontjai

Orvosok elvárásai a szabályozással kapcsolatban:

Szigorú kontroll

- A vércukorszint stabil tartományban tartása

Legfontosabb a biztonság

- Hypoglycaemia rövidebb idő alatt okoz életveszélyes állapotot, mint a hyperglycaemia

Magas tápanyagbevitel

- Alacsony tápanyagbevitel hosszabb intenzív ápolási időt eredményez

Mérés szám csökkentése

- Ápolás egyszerűsítésével időt és pénzt tudunk megtakarítani

Optimális szabályozás

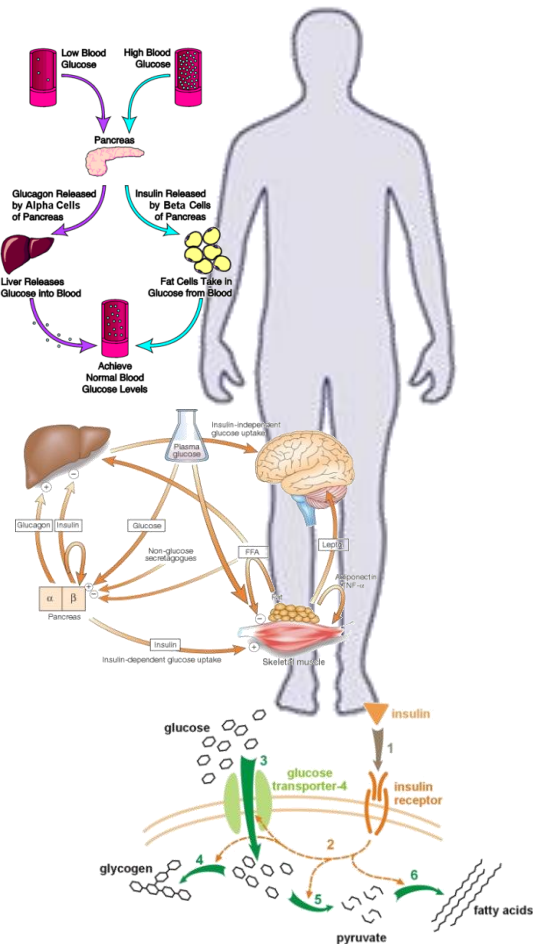
Alkalmazhatóság

Elvárások:

- Egyszerű működési logika
- Orvosiilag elfogadható kezelési ajánlások, javaslatok nyújtása
- Klinikai feltételek között lehessen alkalmazni, követelményekhez adaptálni
- Felhasználóbarát funkcionalitás és megjelenés

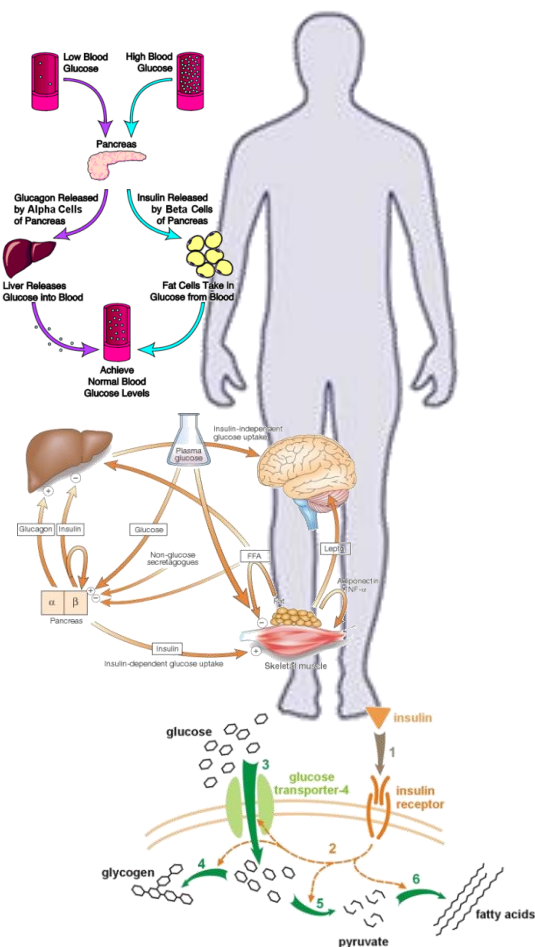


A fiziológiai rendszer működésének leírása



Modell alapú megközelítés

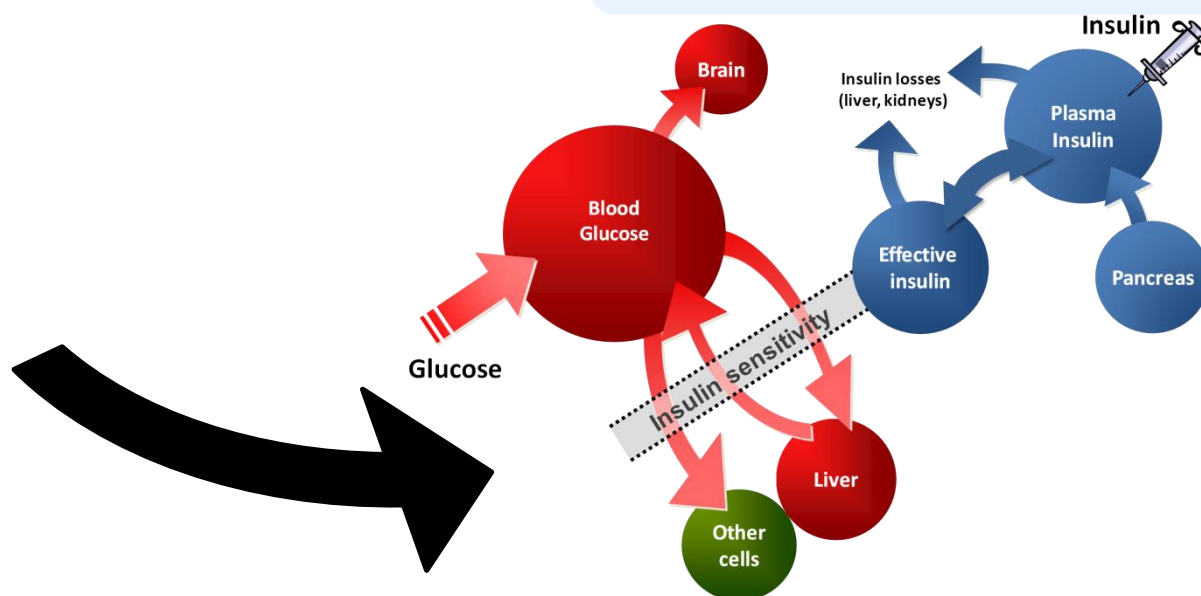
A fiziológiai rendszert leíró matematikai modell kidolgozása



$$\dot{G} = -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_b - CNS + PN(t)}{V_G}$$

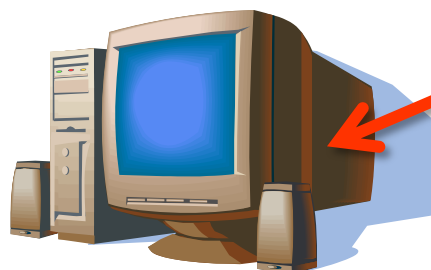
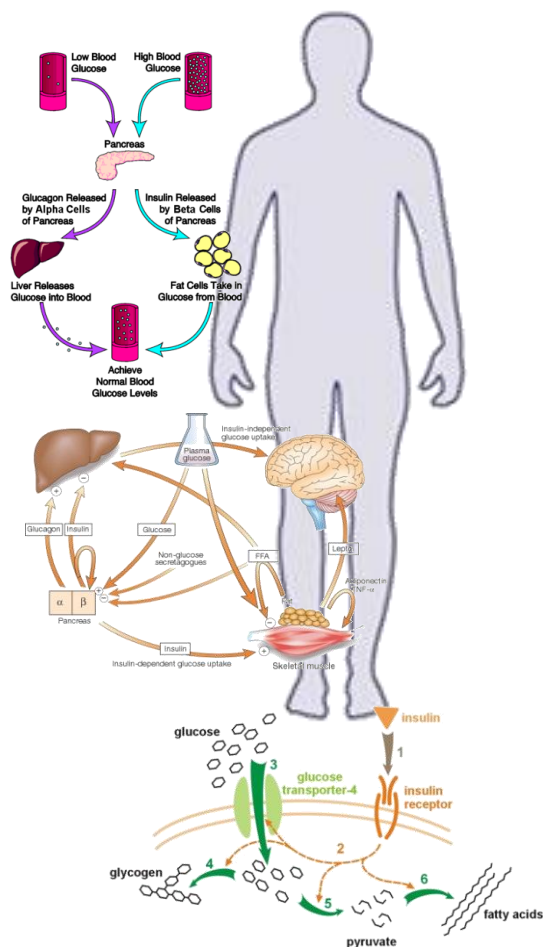
$$\dot{Q} = n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{n_L I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{in}(G)}{V_I}$$



Modell alapú megközelítés

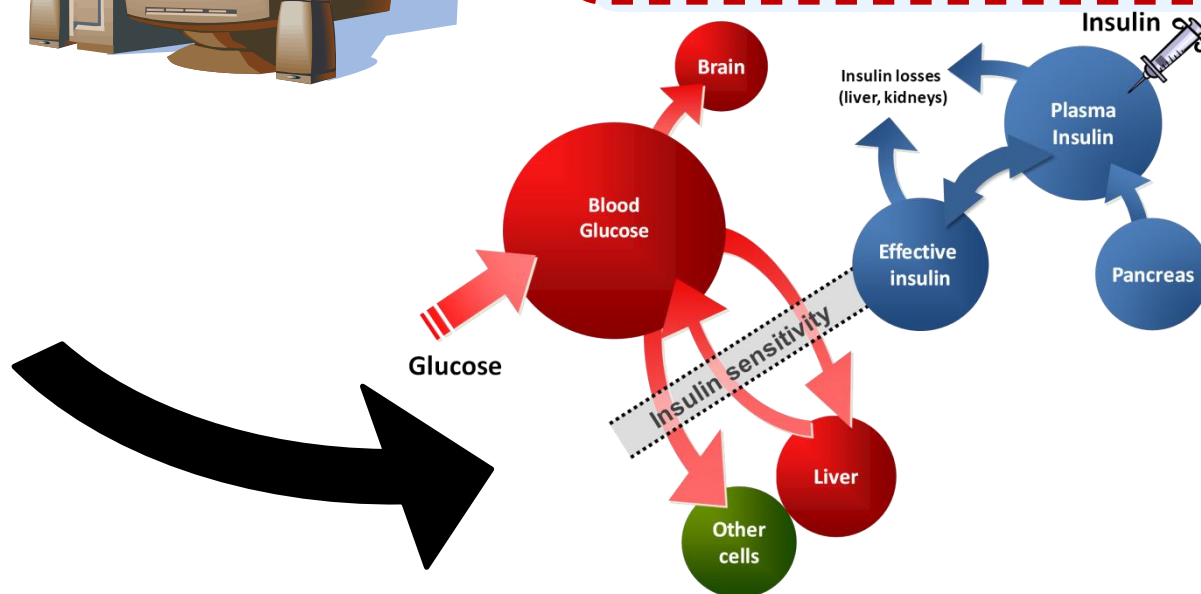
A modell alapján szimuláció, identifikáció stb. felhasználásával tervezzük meg és implementáljuk a terápiás módszert.



$$\dot{G} = -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_b - CNS + PN(t)}{V_G}$$

$$\dot{Q} = n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{n_I I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_L (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}(G)}{V_I}$$



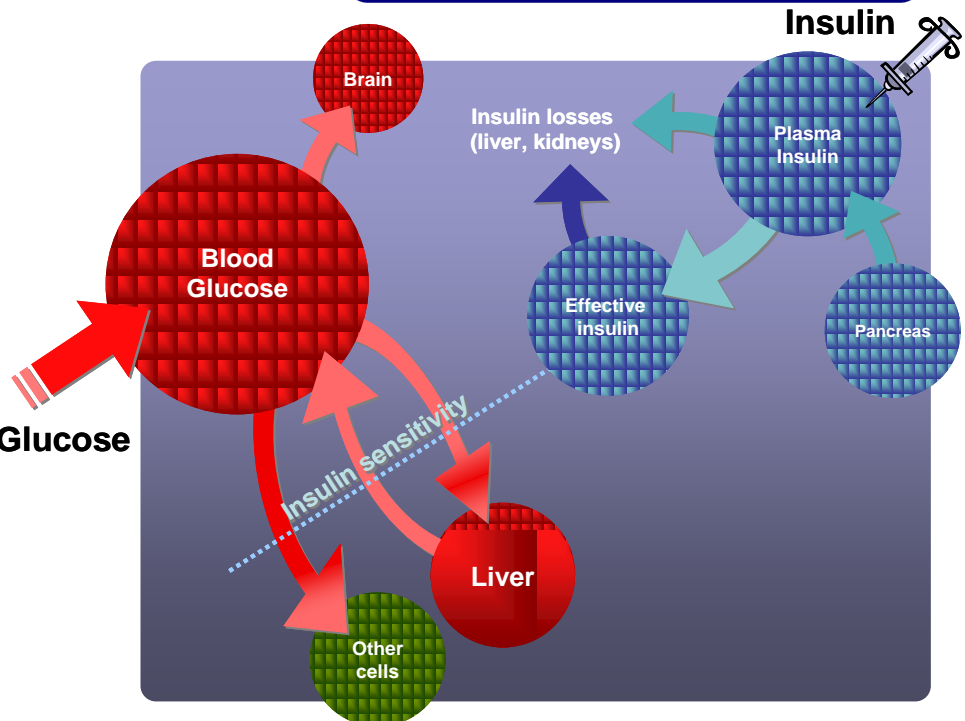
Fiziológiai folyamat kompartment modell

- *Kompartment modell*
 - *a szervezet metabolikus egyensúlyát fenntartó fiziológiás folyamatok leírása*
- *In-silico szimulációs környezet*
 - *beteg állapot-történetének meghatározása*
 - *Különböző kezelési alternatívák*
 - *betegek veszélyeztetése nélkül lehet tesztelni új protokoll változatot*
- *Több 10.000 órányi betegadat*
 - *inzulin szenzitivitás (S_I) változást leíró valószínűség sűrűség függvény*

$$\dot{G} = -p_G \cdot G - S_I \cdot G \cdot \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P(t) + EGP_{MAX} - CNS}{V_G(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{nI}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + e^{-(k_I u_{ex}(t))} I_B$$

$$\dot{Q} = -kQ + kI$$



- **STAR:**
 - Stochastic Targeted Control
- **Előnyök:**
 - Betegenként állítható céltartomány
 - Kockázatok közvetlen kezelése
 - Számítógépes alkalmazás tabletre
 - Egyszerű, felhasználóbarát kezelői felület



STAR: Visszacsatolt szabályozás



Mért beteg paraméterek

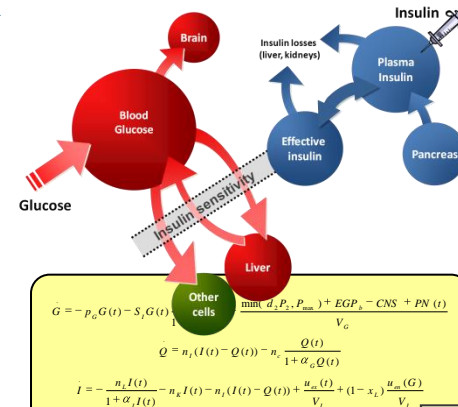


Beteg kezelése



A nővér beállítja a javasolt értékeket a pumpákön

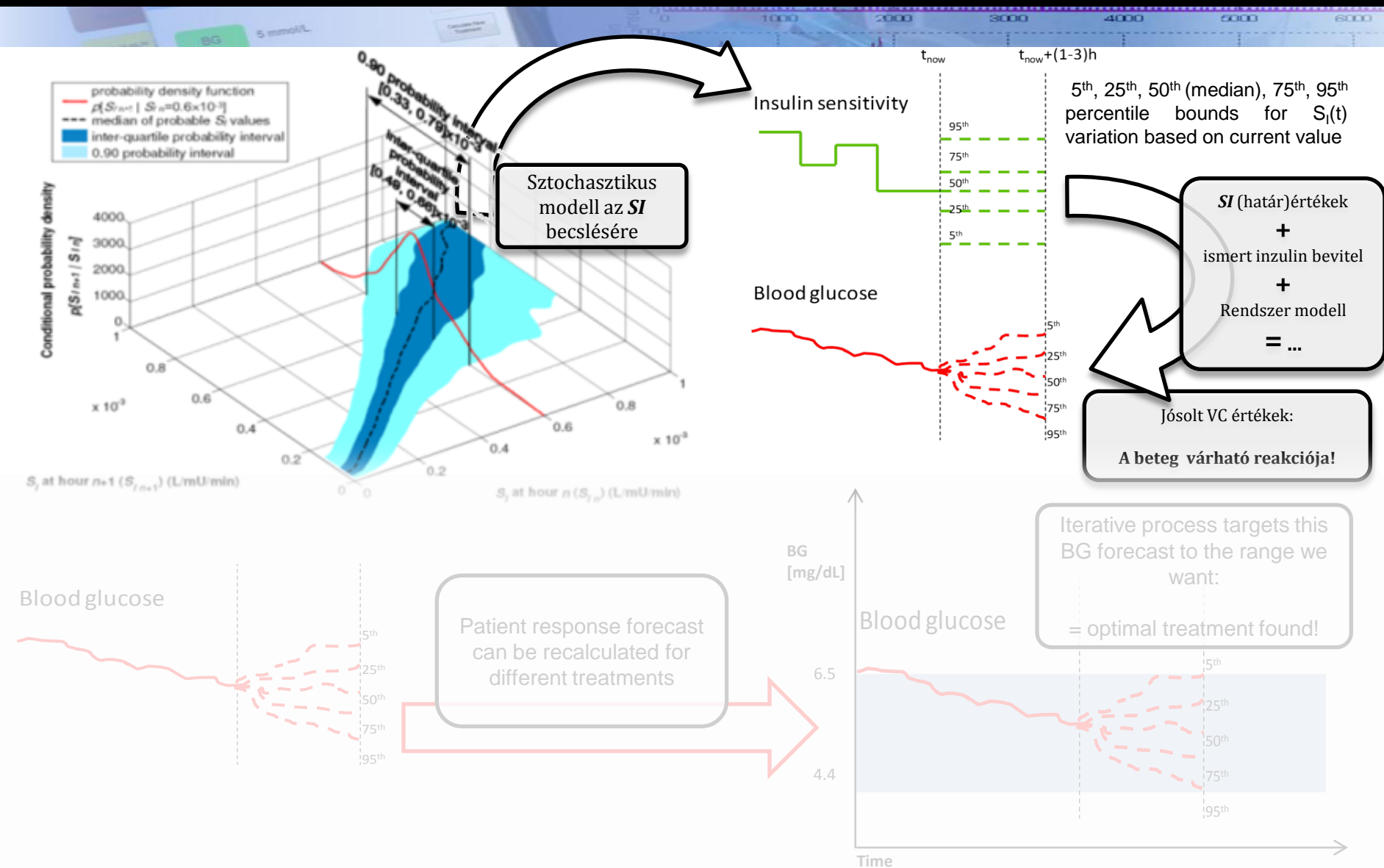
Döntéstámogató rendszer



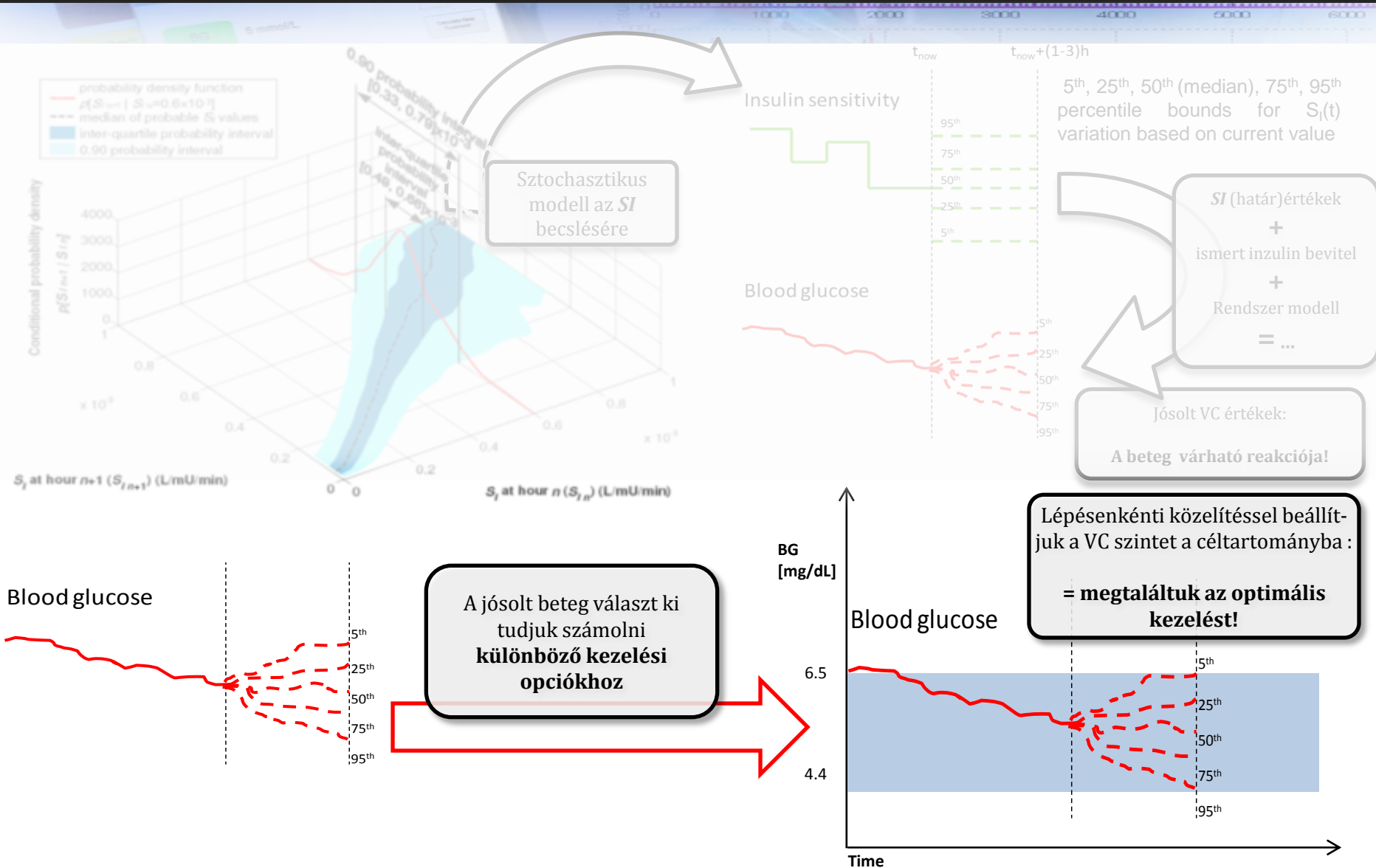
Közvetlenül nem mérhető betegparaméterek meghatározása a döntéstámogatáshoz
Inzulin szenzitivitás (SI)

“Nurse-in-the-loop” típusú rendszer. Intenzív terápiában általánosan használt eszközökkel és általános célú számítástechnikai eszközzel megvalósítható.

Protokoll működése



Protokoll működése



$$\dot{G} = -p_G \cdot G - S_I \cdot G \cdot \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P(t) + EGP_{MAX} - CNS}{V_G(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{nI}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + e^{-(k_I u_{ex}(t))} I_B$$

$$\dot{Q} = -kQ + kI$$

I. Create Virtual Patients from Clinical Data

START

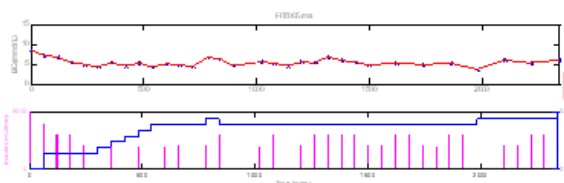
1) Raw clinical data:

- BG measurements
- Insulin time/rates
- Enteral and parenteral dextrose time/rates

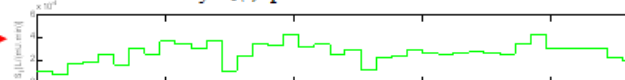
Collection of raw data files

2) Fit data: Use integral based parameter ID to generate $S_I(t)$ profile of insulin sensitivity profile

Collection of Virtual patients



Insulin Sensitivity $S_I(t)$ profile



II. In Silico Virtual Patient Simulation

Collection of Virtual patients

3) Virtual trial simulations Run different controllers on cohort of "virtual patients" to generate BG responses

4) Compare results Collate and compare BG responses between protocols/patients

Collection of protocol controller simulation code

Control simulation outputs:

- Insulin rate
- Dextrose rate (Enteral and/or parenteral)
- Time to next measurement ...according to rules of protocol

COMPLETE

I. Create Virtual Patients from Clinical Data

START

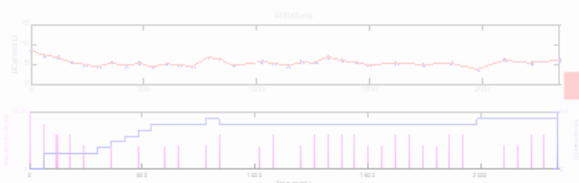
1) Raw clinical data:

- BG measurements
- Insulin time/rates
- Enteral and parenteral dextrose time/rates

Collection of raw data files

2) Fit data: Use integral based parameter ID to generate $S_I(t)$ profile of insulin sensitivity profile

Collection of Virtual patients



Insulin Sensitivity $S_I(t)$ profile



II. In Silico Virtual Patient Simulation

Collection of Virtual patients

Collection of protocol controller simulation code

3) Virtual trial simulations Run different controllers on cohort of "virtual patients" to generate BG responses

4) Compare results Collate and compare BG responses between protocols/patients

Control simulation outputs:

- Insulin rate
- Dextrose rate (Enteral and/or parenteral)
- Time to next measurement ...according to rules of protocol

COMPLETE

$$\dot{G} = -p_G \cdot G - S_I \cdot G \cdot \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P(t) + EGP_{MAX} - CNS}{V_G(t)}$$

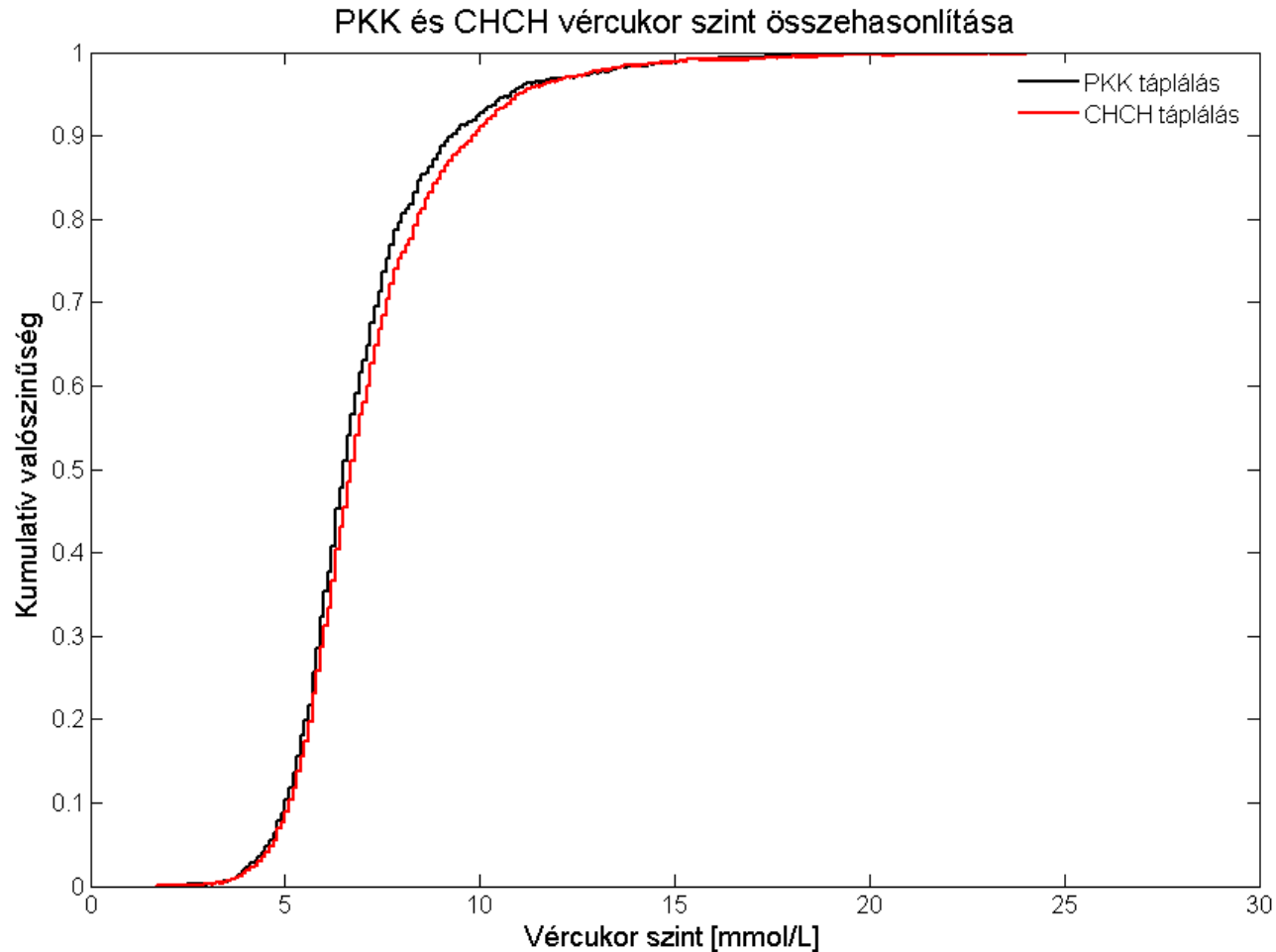
$$\dot{I} = -\frac{nI}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + e^{-(k_I u_{ex}(t))} I_B$$

$$\dot{Q} = -kQ + kI$$

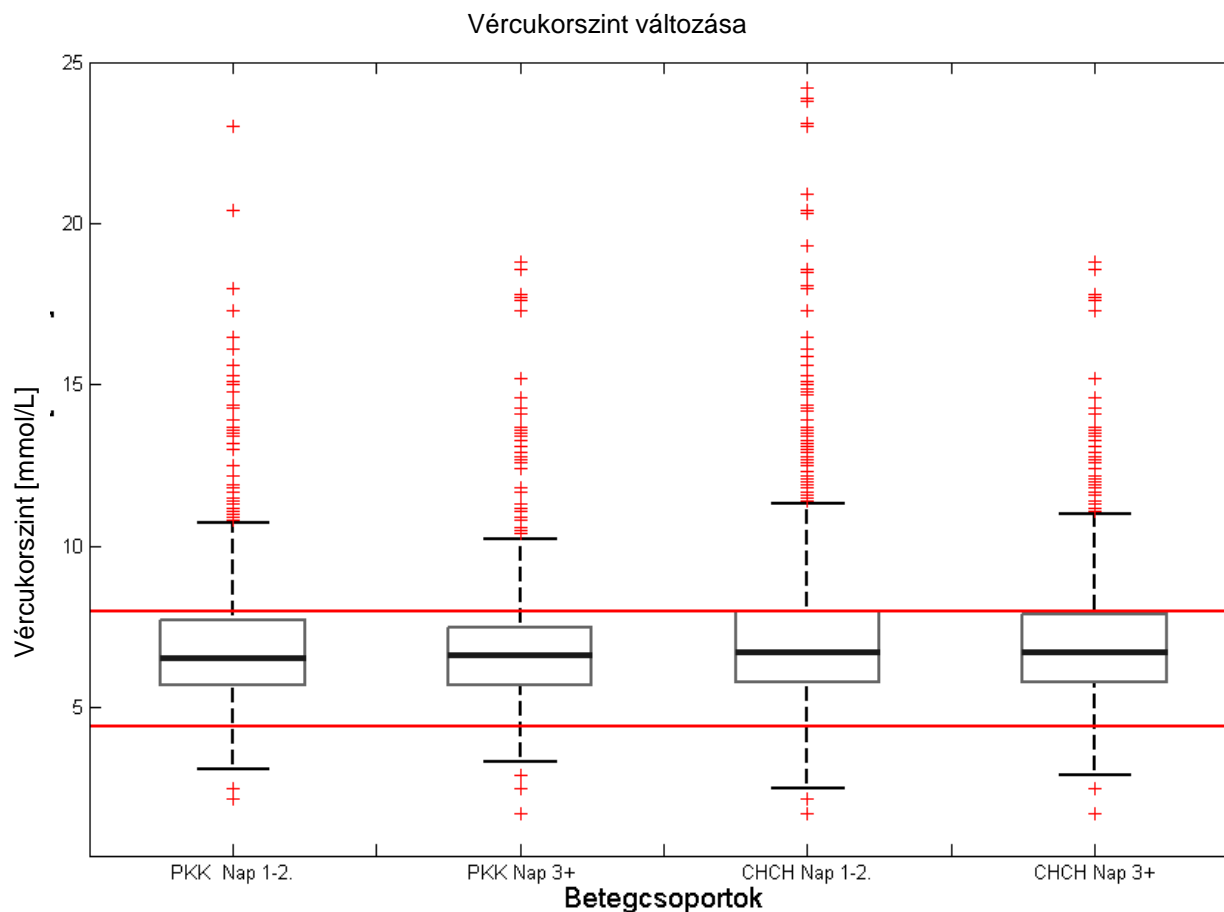
	STAR Chch	STAR Gyula
# VC mérések száma:	1531	1304
Mérés/nap:	15.26	13.0
VC median [IQR] (mmol/L):	7.01 [6.07 – 8.58]	6.50 [5.8 – 7.7]
% VC céltartományban*	65.74	76.0
% VC > 10 mmol/L	11.50	7.25
% VC < 4.0 mmol/L	0.58	1.20
% VC < 2.2 mmol/L	0.0	0.04
# beteg < 2.2 mmol/L	0	1 (érkezésakor hypo)
Median insulin (U/hr):	2	2.5
Median glucose (g/hr):	4.1	7.2

*4,4-8mmol/L

Vércukor szintek eloszlása (CDF) a két kórházban



Vércukor értékek összehasonlítása időszakonként



STAR

- **Bizonyítottan sikeres protokoll szoros vércukor szabályozásra**
 - Betegmodell alapú tanácsadó rendszer, mely rugalmasan állítható a beteg állapotához
 - Biztonságos – kockázatok tudatos kezelése
 - A szabály alapú heurisztikus optimum keresés javítható
- **Alkalmazható különböző betegpopulációkon, eltérő körülmények között**
 - Rendszeres használatban: Új-Zéland, Magyarország,
 - Validáció betegek bevonásával: Belgium

■ Betegcsoport specifikus modell kidolgozása

- PLoS ONE 8(2): e57119.

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Daily Evolution of Insulin Sensitivity Variability with Respect to Diagnosis in the Critically Ill

Tamás Ferenci¹, Balázs Benyó¹, Levente Kovács^{1*}, Liam Fisk², Geoffrey M. Shaw³, J. Geoffrey Chase²

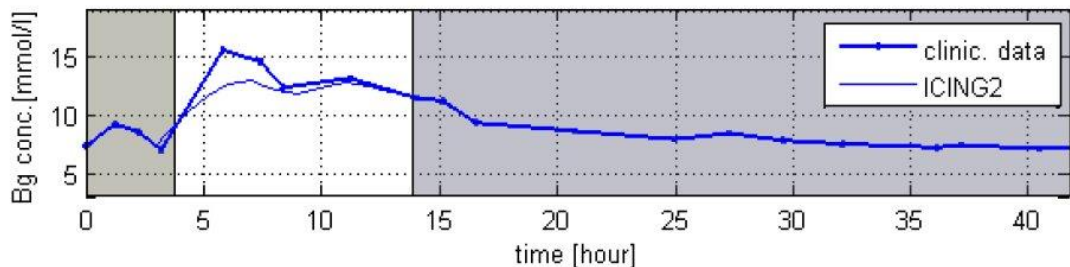
■ Táplálási protokollok finomítása

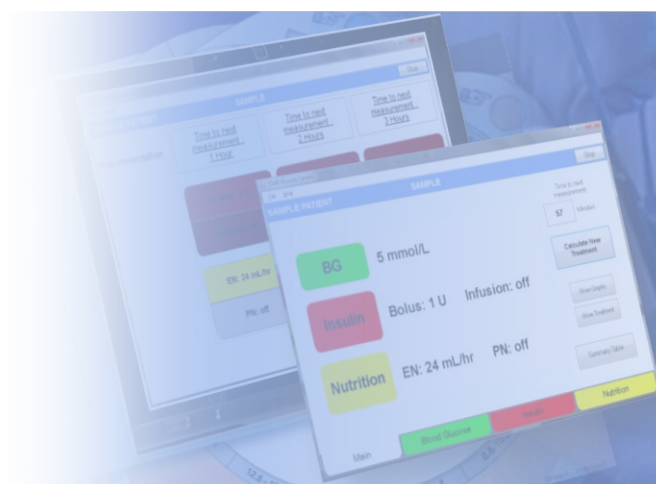
■ STAR hypothermiás betegek kezelése során

■ STAR alkalmazása újszülöttek kezelése során

■ STAR alkalmazása hasnyálmirigy gyulladásos betegeknél

■ STAR májátültetés alatti alkalmazása





Köszönöm a figyelmet!

Kapcsolat: bbenyo@iit.bme.hu

