

INFORMATIKAI TECHNOLÓGIÁK AZ INTENZÍV ÁPOLÁSBAN

Benyó Balázs

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Tartalom

- Bevezető
 - Kihívások az egészségügyben
 - Intenzív ápolás: szoros vércukor szabályozás problémája
- Szoros vércukor szabályozás protokoll megvalósítása
- Módszerek
 - Modellezés
 - Döntéstámogató rendszer
 - In-silico szimuláció
- Összefoglalás, kitekintés



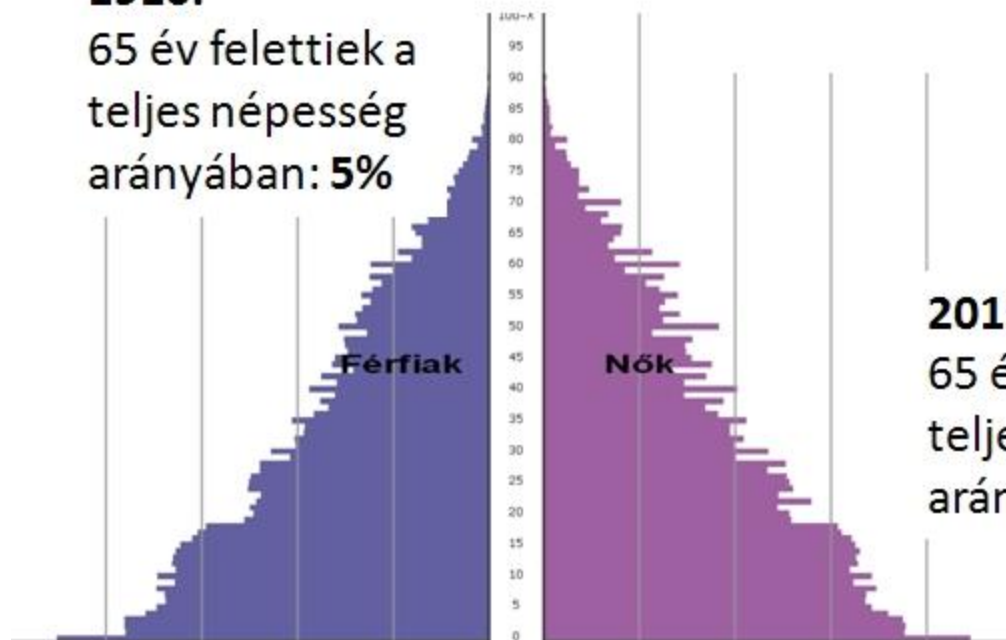
EGÉSZSÉGÜGY KIHÍVÁSAI

Egészségügy jövője

- Nyugati társadalmak:
 - Öregedő társadalom, eltolódó korfa

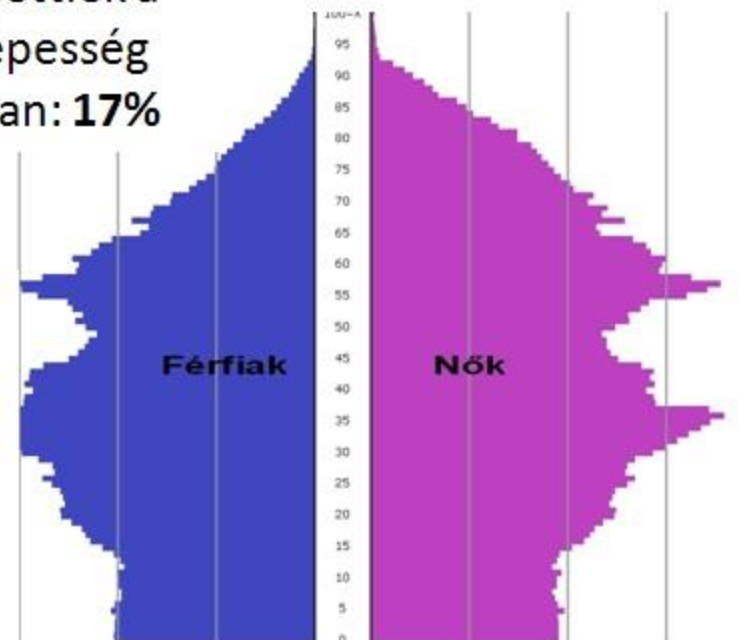
1910.

65 év feletti
a teljes népesség
arányában: **5%**

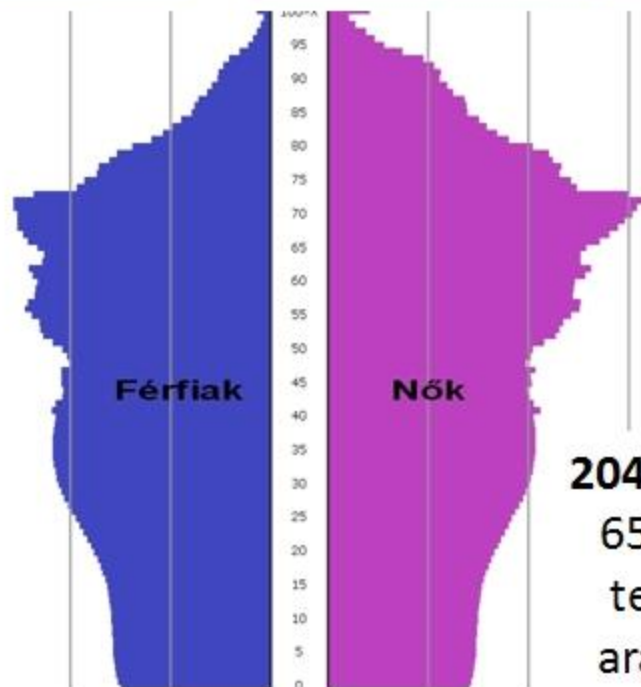


2012.

65 év feletti
a teljes népesség
arányában: **17%**



Születéskor várható átlagos
élettartam: **74,7 év**,
folyamatosan növekszik.



2048.

65 év feletti
a teljes népesség
arányában: **30%**

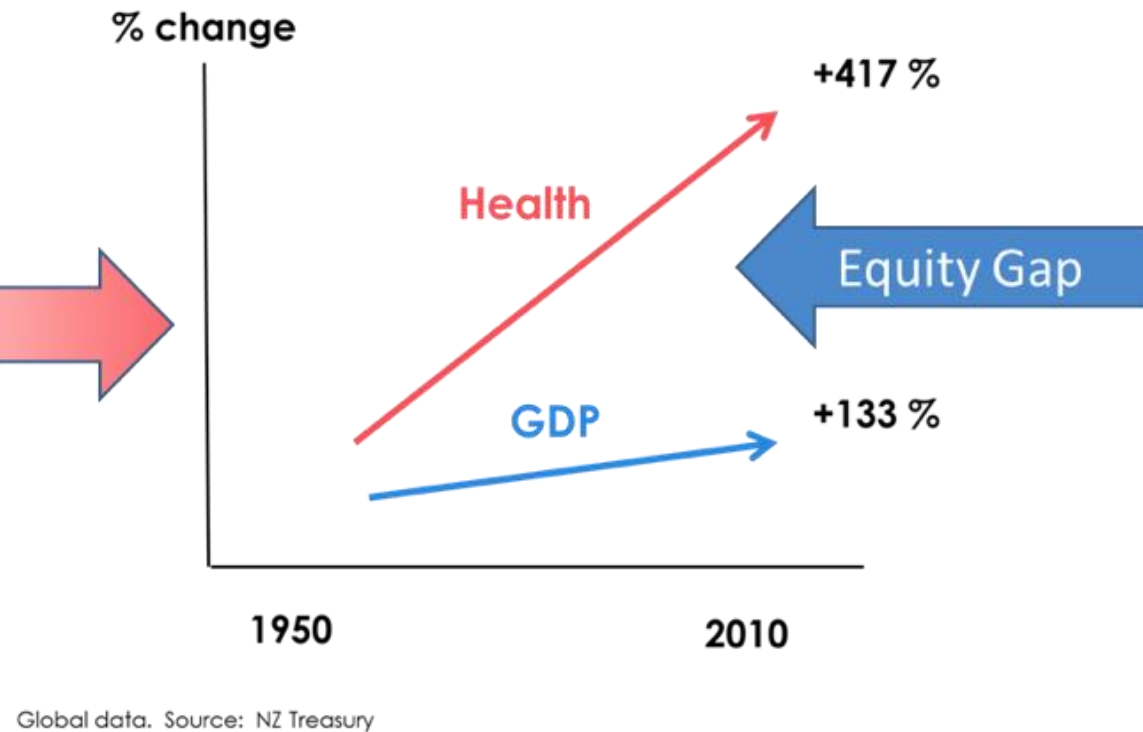
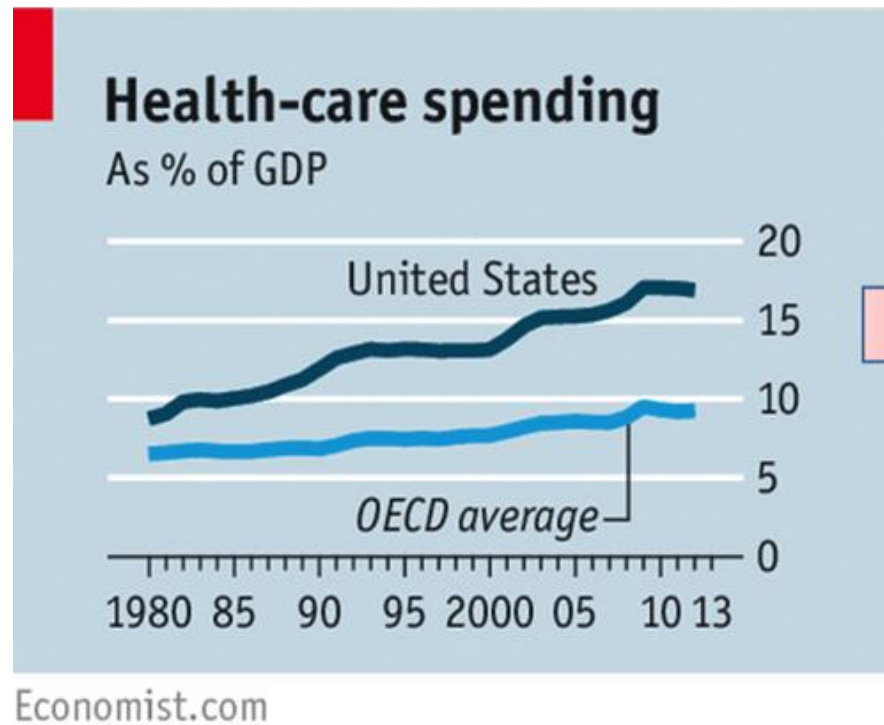
Forrás: KSH

Egészségügy jövője

- Nyugati társadalmak:
 - Öregedő társadalom, eltolódó korfa
- Egészségipar:
 - Új és drága diagnosztikai és terápiás eszközök
 - Növekvő emberi munka igény: orvosi, ápolói feladatok



A változások költségvetési hatása

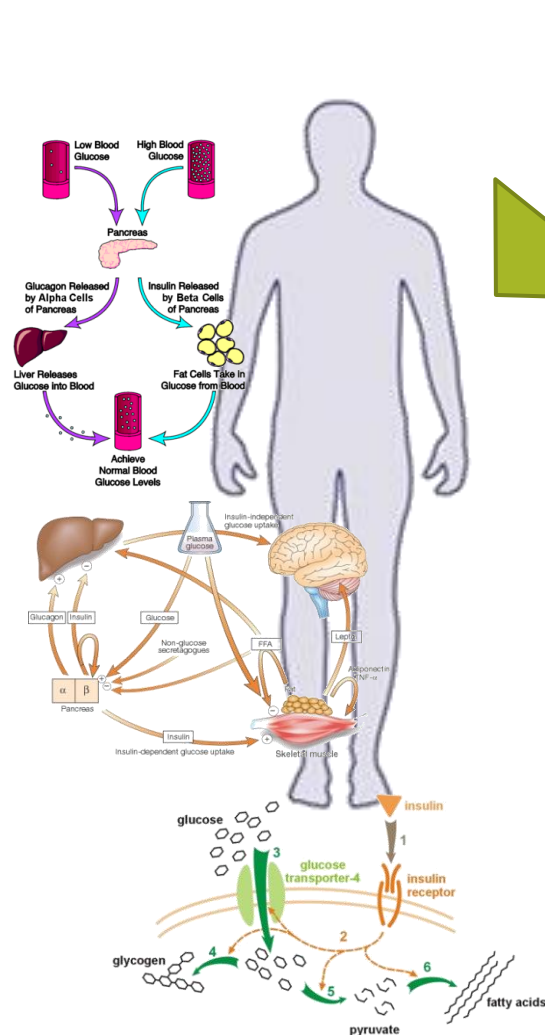


Egészségügy jövője

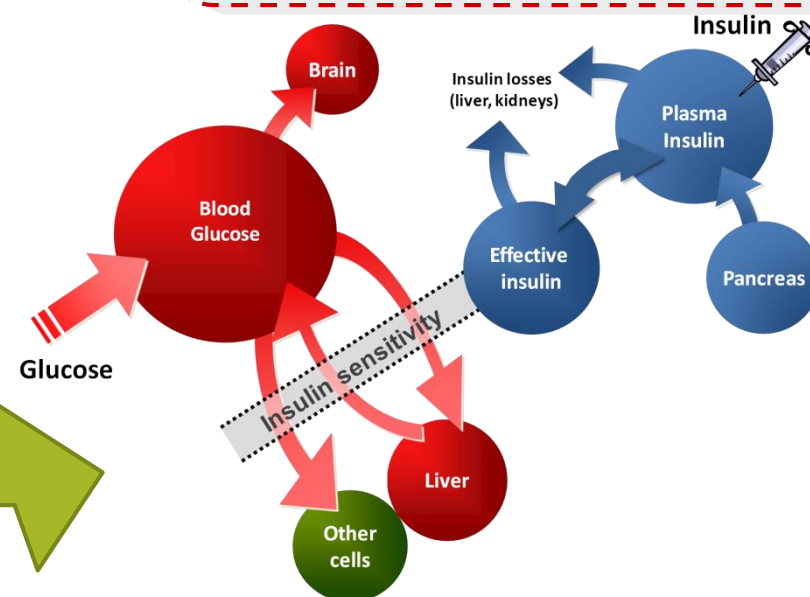
- Nyugati társadalmak:
 - Öregedő társadalom, eltolódó korfa
- Egészségipar:
 - Új és drága diagnosztikai és terápiás eszközök
 - Növekvő emberi munka igény: orvosi, ápolói feladatok
- Megoldás:
 - Drasztikus hatékonyság növekedés
 - Mérnöki módszerek alkalmazása az orvosi gyakorlatban
 - Modell alapú megközelítés az orvosi diagnosztikai és ápolási feladatok megoldására



Mérnöki módszerek alkalmazása



$$\begin{aligned}\dot{G} &= -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_b - CNS + PN(t)}{V_G} \\ \dot{Q} &= n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} \\ \dot{I} &= -\frac{n_I I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{in}(G)}{V_I}\end{aligned}$$



INTENZÍV ÁPOLÁS

Intenzív ápolás

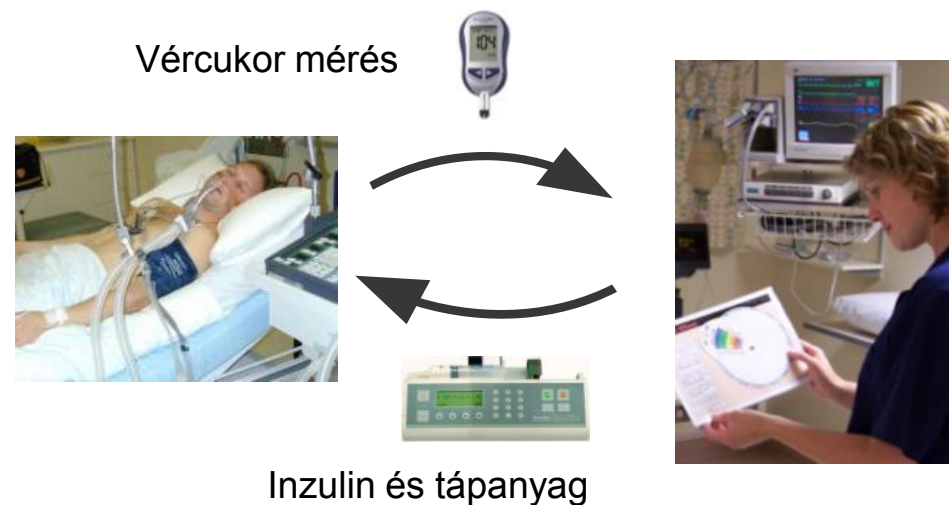
- Az intenzív ápolás az egészségügyi ellátás egyik leg költségigényesebb területe
 - Az egészségügyi ellátásra fordított költségek 7-15%
 - A teljes GDP ~1%
- Ápolási célok:
 - Keringés fenntartása
 - Lélegeztetés
 - Táplálás

SZOROS VÉRCUKOR SZABÁLYOZÁS

Probléma

Szoros vércukor szabályozás

A vércukorszint normoglikémiás tartományban tartása
inzulin adagolással és a táplálás szabályozásával



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

Probléma

- **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



A hipoglikémia következményei: célszerv-károsodások



Szív érintettség¹

- Csökkent perctérfogat, teljesítmény, myocardium kontraktilitás



Ér-történések¹

- Stroke, myocardium infarctus, akut szívbetegség, kamrai arrhythmia



KIR-történések²

- Rohamok, görcsök, kóma

Halál^{1,2}

1. Desouza CV, et al. *Diabetes Care* 2010;33(6):1389-1394

2. Boyle et al. *South Med J* 2007;100(2):183-194

STAR PROTOKOLL

A STAR protokoll alkalmazása



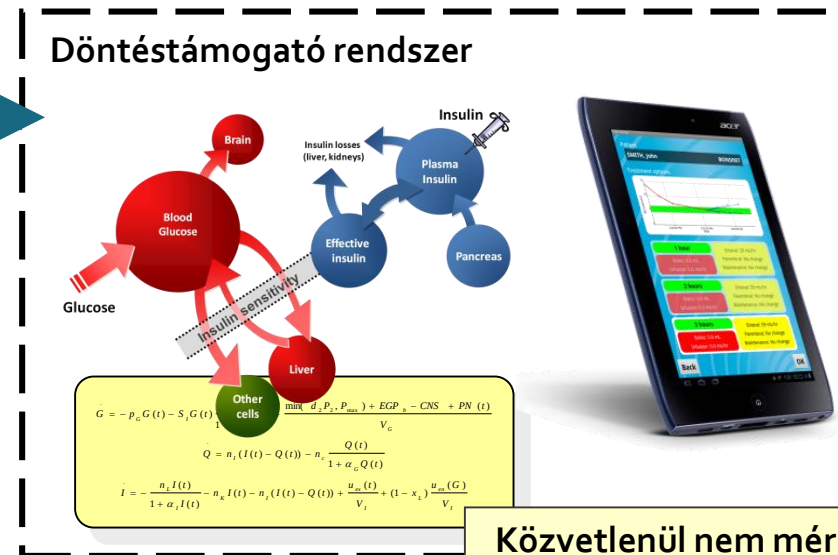
Mért beteg paraméterek



Beteg kezelése



A nővér beállítja a javasolt értékeket a pumpákon



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.

STAR protokoll

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



Követelmények

Klinikai értékelés szempontjai

Orvosok elvárásai a szabályozással kapcsolatban:

Szigorú kontroll

- A vércukorszint szigorú tartományok tartása

Létfenntartás 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 értékeléshez könnyen alkalmazni, követelményekhez igazítani
- Felhasználóbarát funkcionalitás és megjelenés



ORVOSI
KÖVETELMÉNYEK

MÉRNÖKI
KÖVETELMÉNYEK

MÓDSZEREK

Módszerek

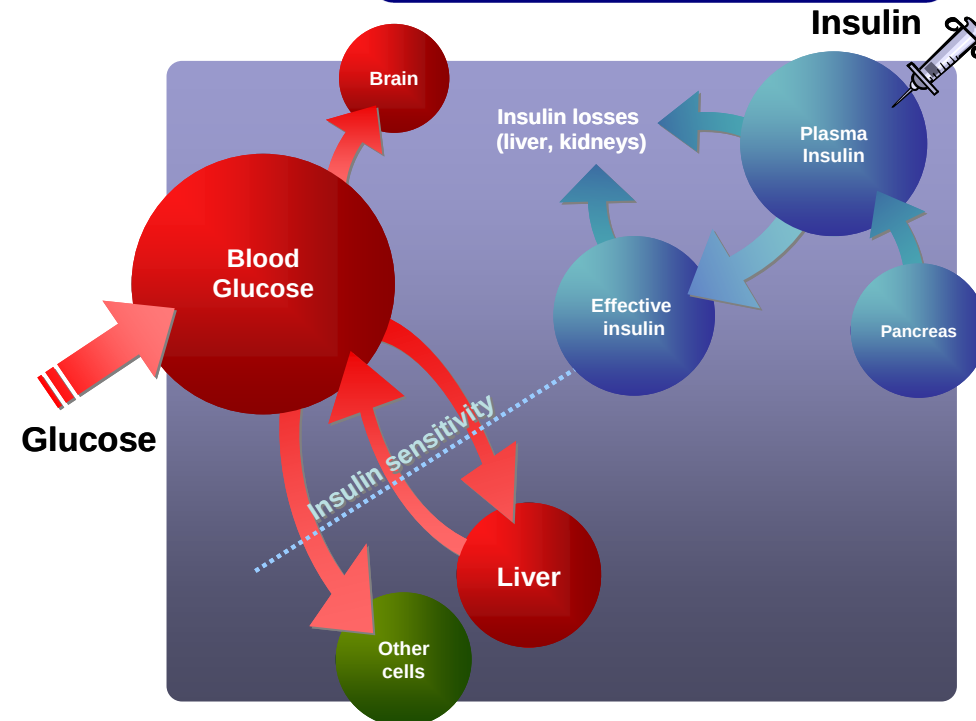
- *Modellezés, modell alkotás*
 - *Kompartment modell a vércukor háztartás leírására*
- *Döntéstámogató módszer és rendszer*
 - *Beteg jövőbeni állapotának beclése, inzulin érzékenység beclése*
- *In-silico szimulációs környezet*
 - *Számítógépes környezet kezelési protokollok minősítésére valós betegadatokra támaszkodva*

Fiziológiai folyamat kompartment modell

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

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

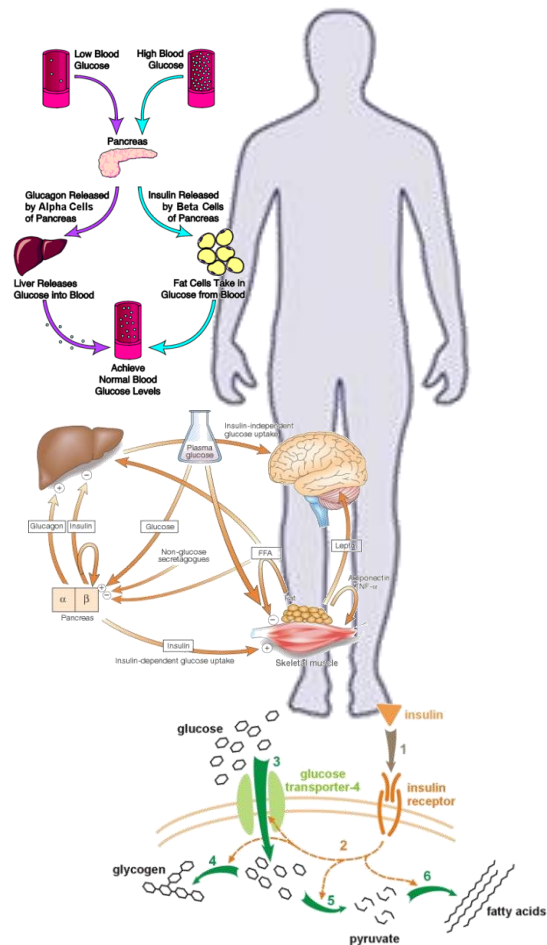
$$\dot{Q} = -kQ + kI$$



MODELLEZÉS

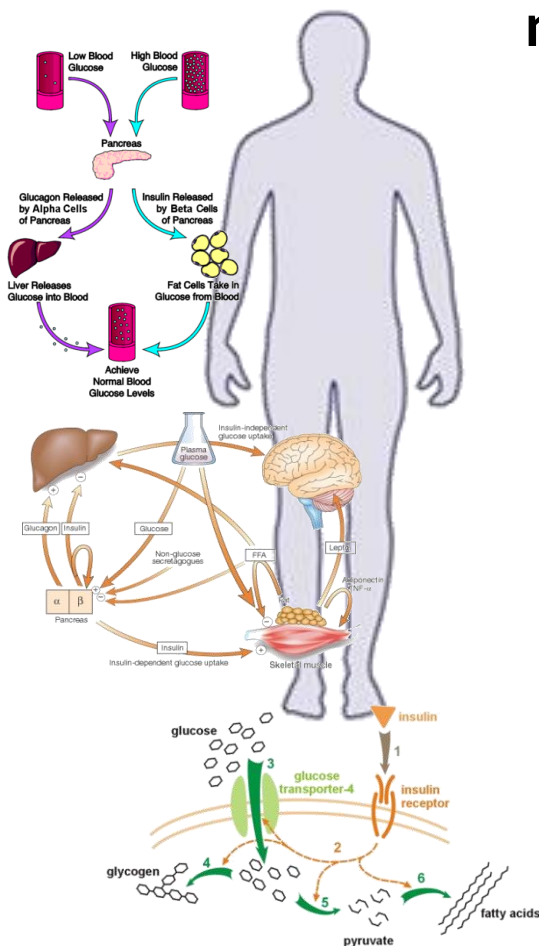
Modell alapú megközelítés

A fiziológiai rendszer működésének leírása

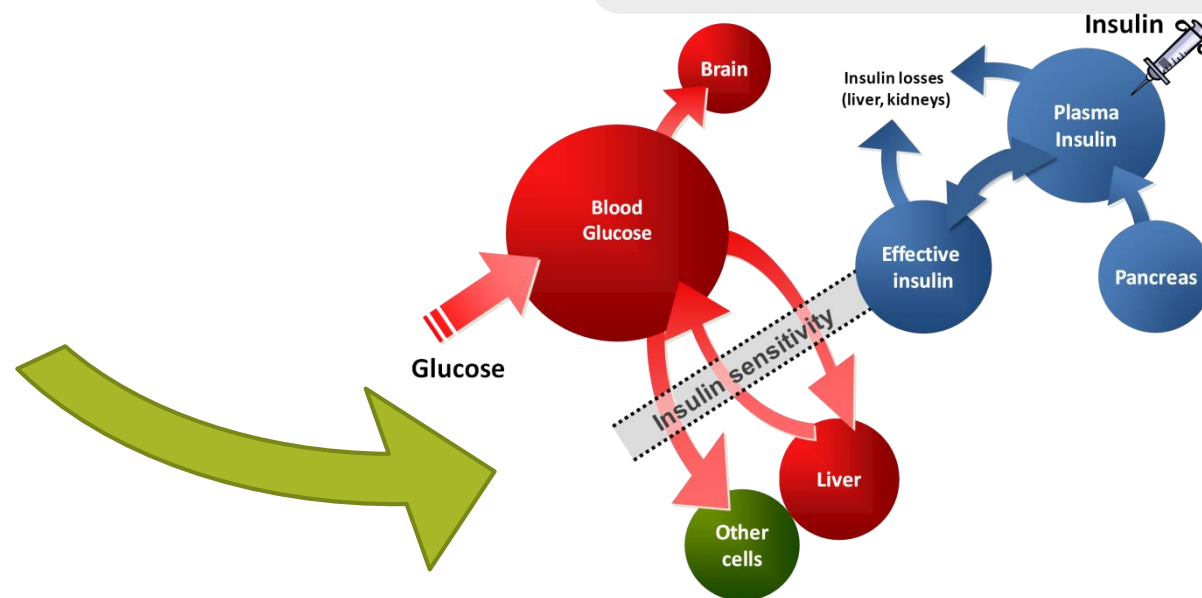


Modell alapú megközelítés

A fiziológiai rendszert leíró
matematikai modell kidolgozása

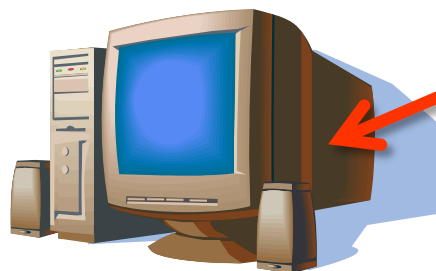
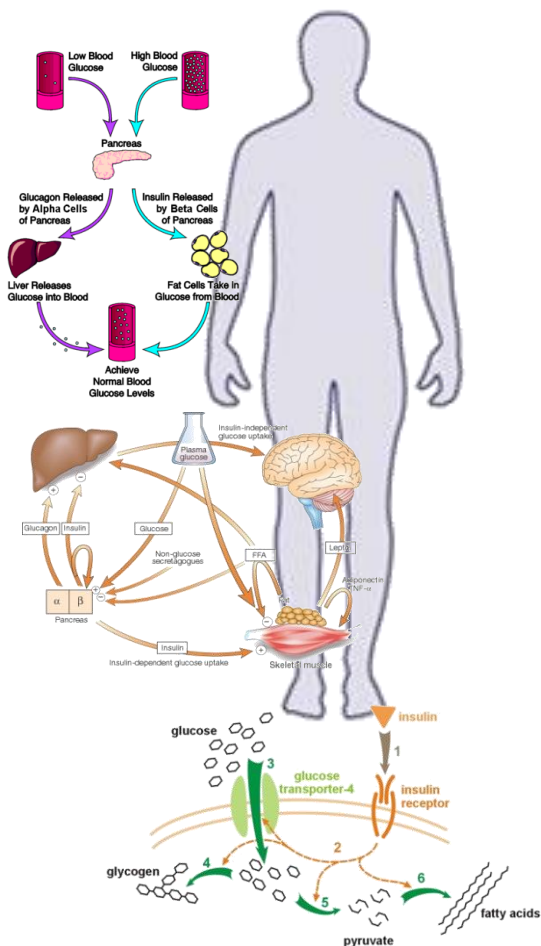


$$\begin{aligned}\dot{G} &= -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_b - CNS + PN(t)}{V_G} \\ \dot{Q} &= n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} \\ \dot{I} &= -\frac{n_I I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{in}(G)}{V_I}\end{aligned}$$

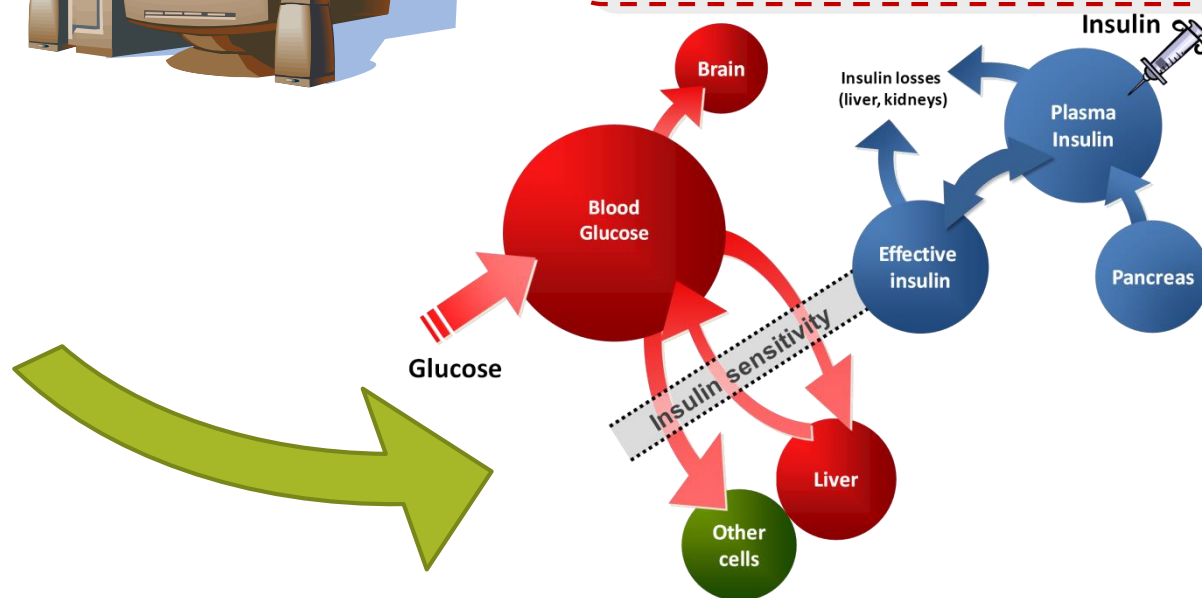


Modell alapú megközelítés

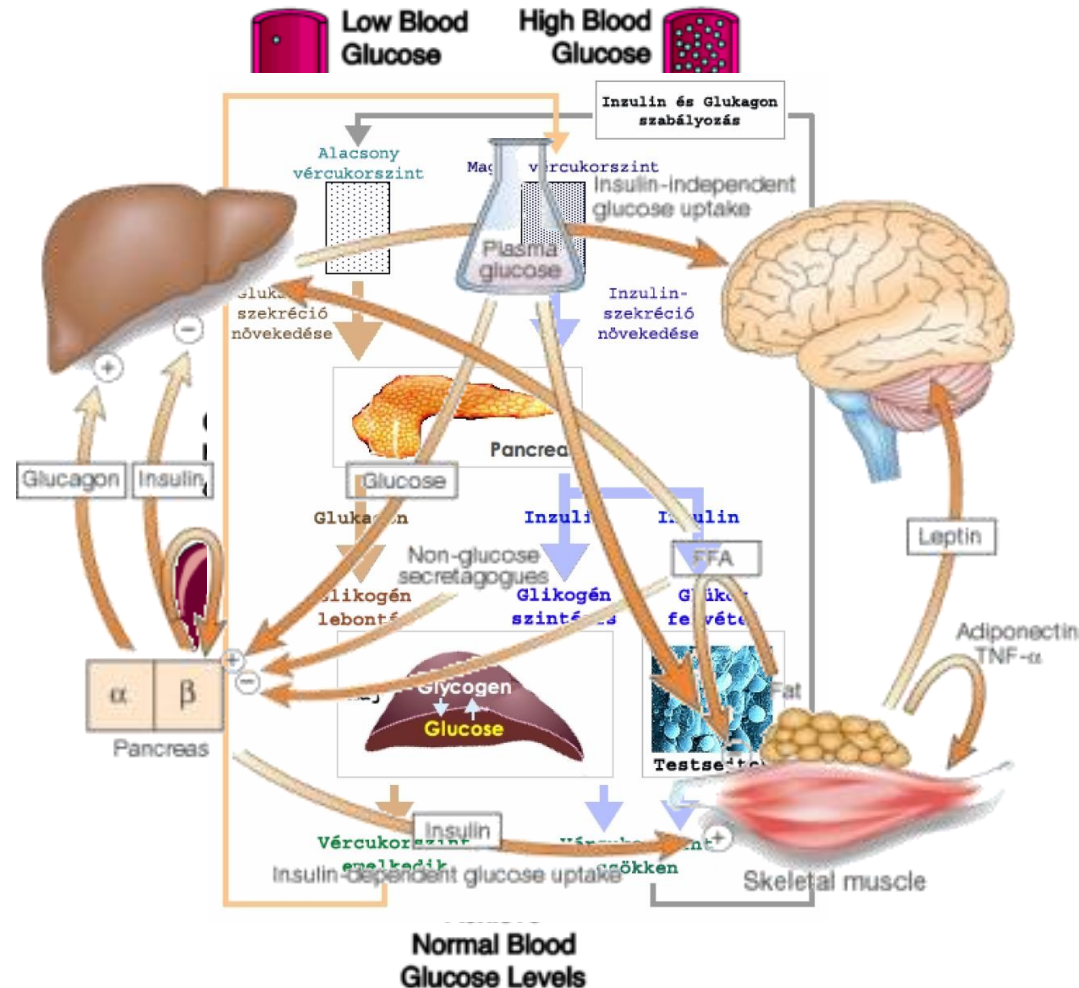
A modell alapján szimuláció, identifikáció stb.
felhasználásával tervezzük meg és
implementáljuk a terápiás módszert.



$$\begin{aligned}\dot{G} &= -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_{\text{he}} - CNS + PN(t)}{V_G} \\ \dot{Q} &= n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} \\ \dot{I} &= -\frac{n_I I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{\text{ex}}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{\text{in}}(G)}{V_I}\end{aligned}$$



Vércukor szintet befolyásoló fiziológiai folyamatok modellezése



ICING: Intensive Control Insulin-Nutrition-Glucose

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_G G(t) - S_I(t) G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{P(t) + EGP - CNS}{V_G},$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = n_I (I(t) - Q(t)) - n_C \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)},$$

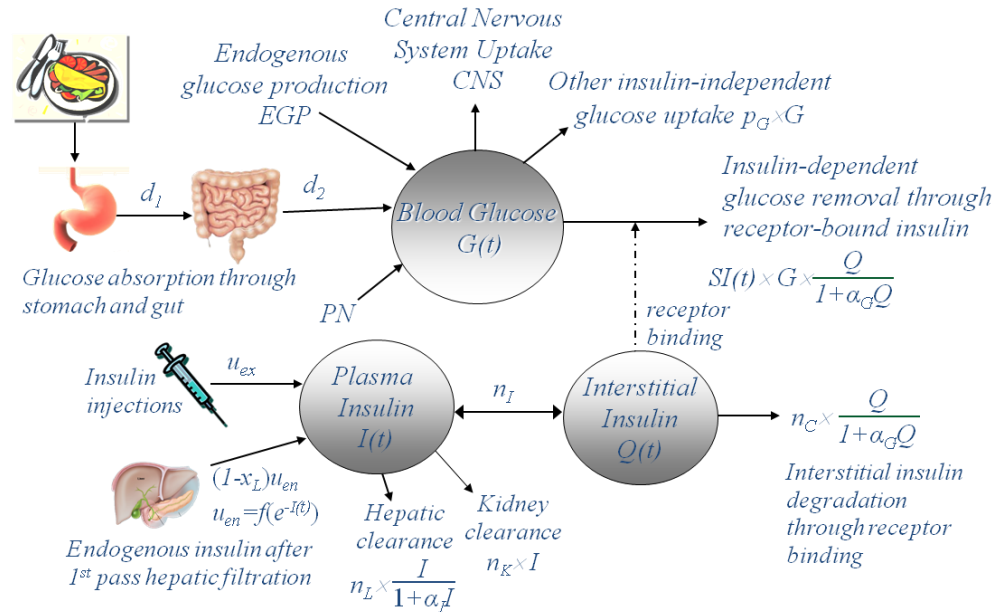
$$\frac{dI(t)}{dt} = -n_K I(t) - n_L \frac{I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}(t)}{V_I},$$

$$\frac{dP_1(t)}{dt} = -d_1 P_1(t) + D(t),$$

$$\frac{dP_2(t)}{dt} = -\min(d_2 P_2(t), P_{\max}) + d_1 P_1(t)$$

$$P(t) = \min(d_2 P_2(t), P_{\max}) + P_N(t)$$

$$u_{en}(t) = \min(\max(u_{\min}, k_1 G(t) + k_2), u_{\max})$$



DÖNTÉSTÁMOGATÓ RENDSZER

Inzulin szenzitivitás, $SI(t)$ használata

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_G G(t) - \underbrace{SI(t)}_{\text{Insulin sensitivity}} G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{P(t) + EGP - CNS}{V_G},$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = n_I (I(t) - Q(t)) - n_C \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)},$$

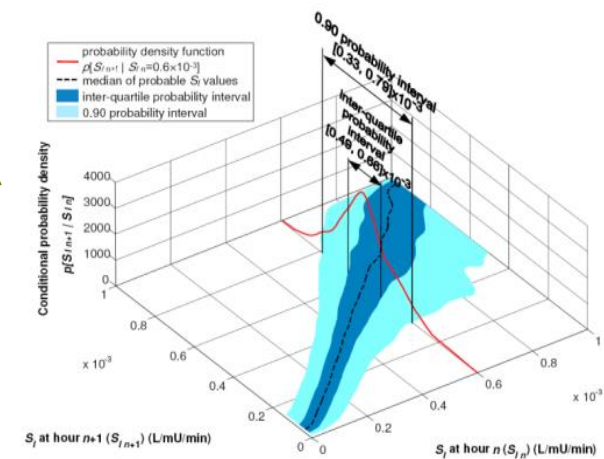
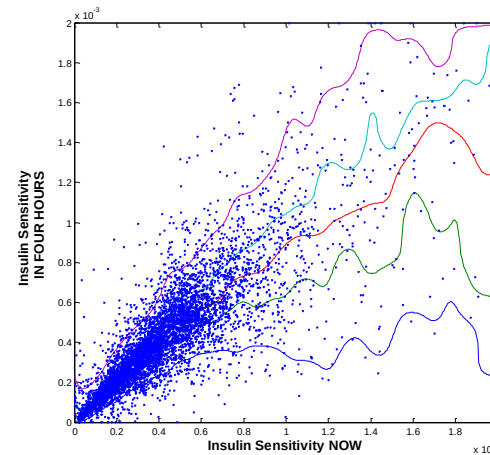
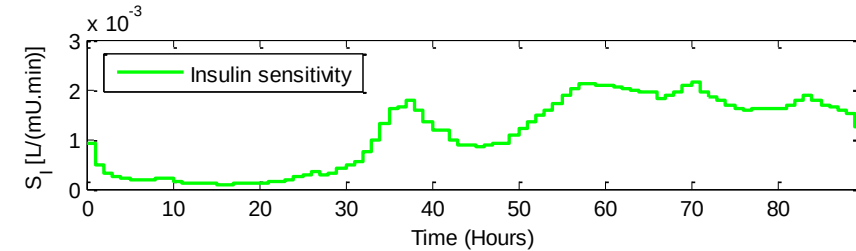
$$\frac{dI(t)}{dt} = -n_K I(t) - n_L \frac{I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}(t)}{V_I},$$

$$\frac{dP_1(t)}{dt} = -d_1 P_1(t) + D(t),$$

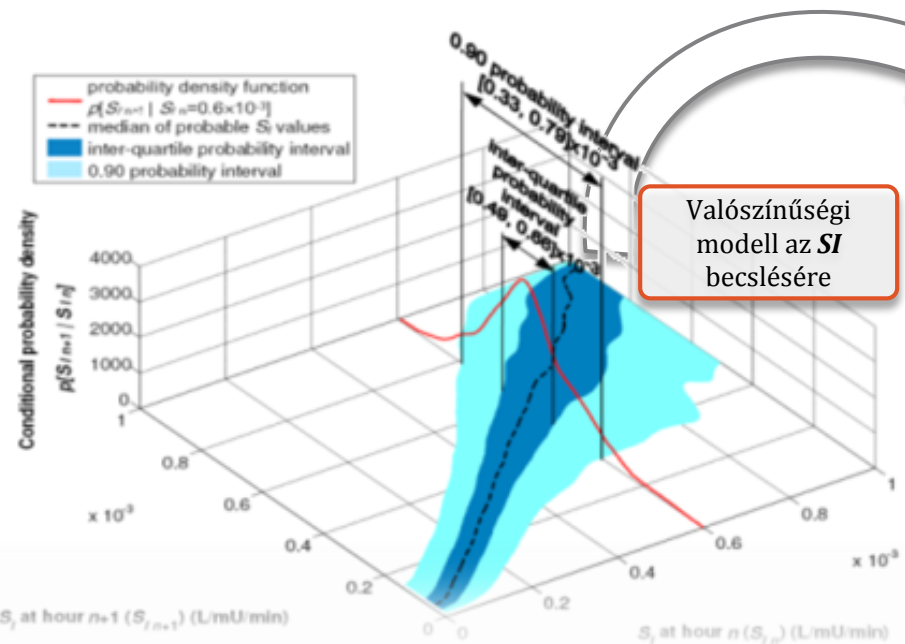
$$\frac{dP_2(t)}{dt} = -\min(d_2 P_2(t), P_{\max}) + d_1 P_1(t)$$

$$P(t) = \min(d_2 P_2(t), P_{\max}) + P_N(t)$$

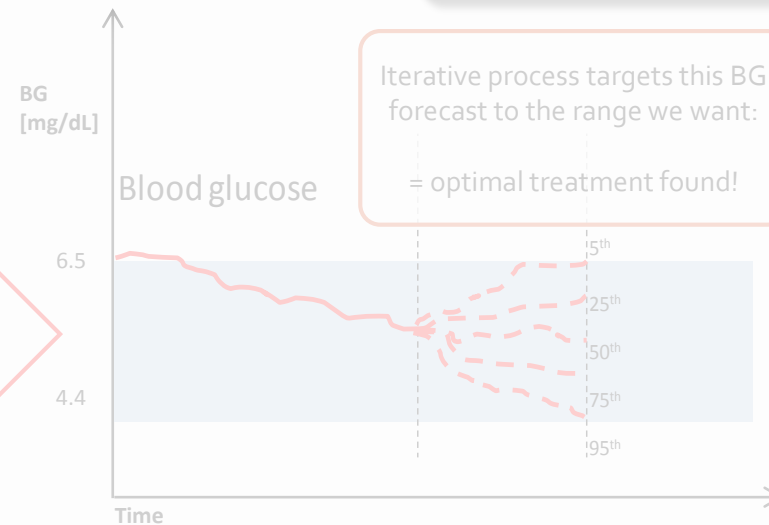
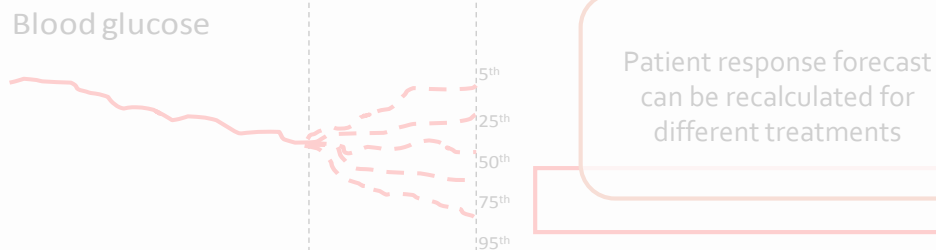
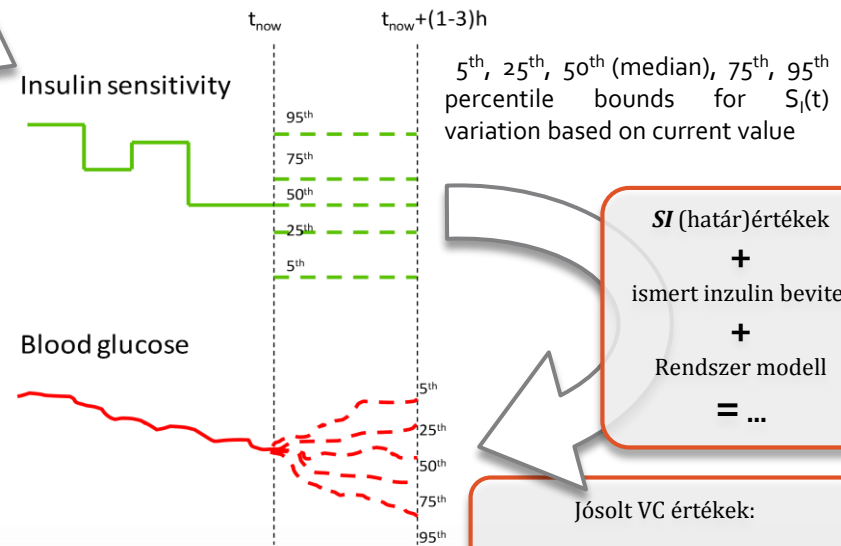
$$u_{en}(t) = \min(\max(u_{\min}, k_1 G(t) + k_2), u_{\max})$$



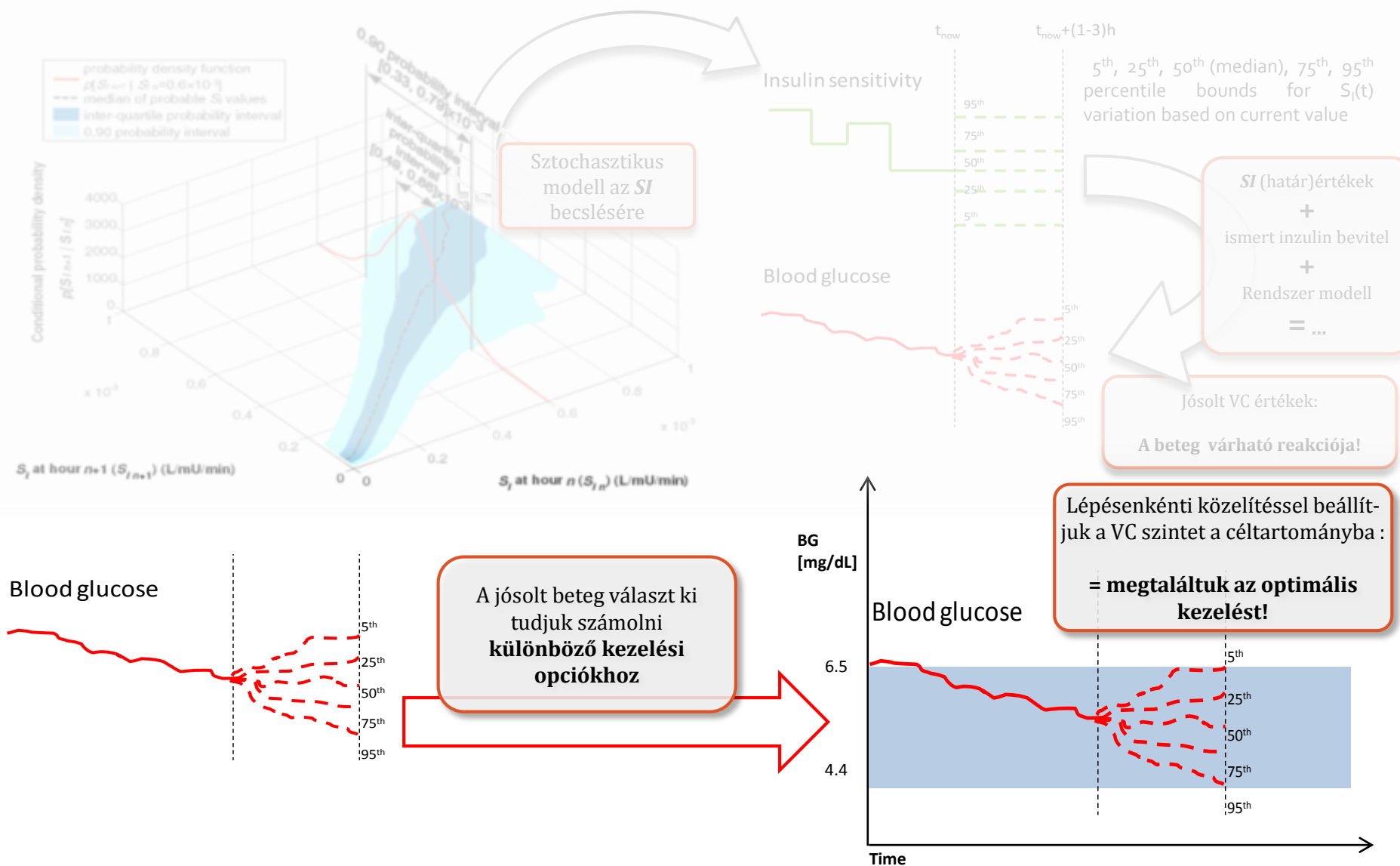
Protokoll működése



Valószínűségi
modell az SI
becslésére



Protokoll működése



IN-SILICO SZIMULÁCIÓ

Virtuális betegek

I. Create Virtual Patients from Clinical Data

START

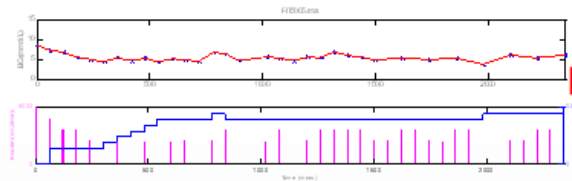
1) Raw clinical data:

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

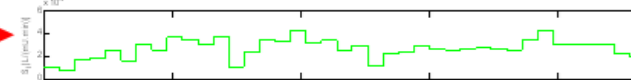
Collection of raw data files

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

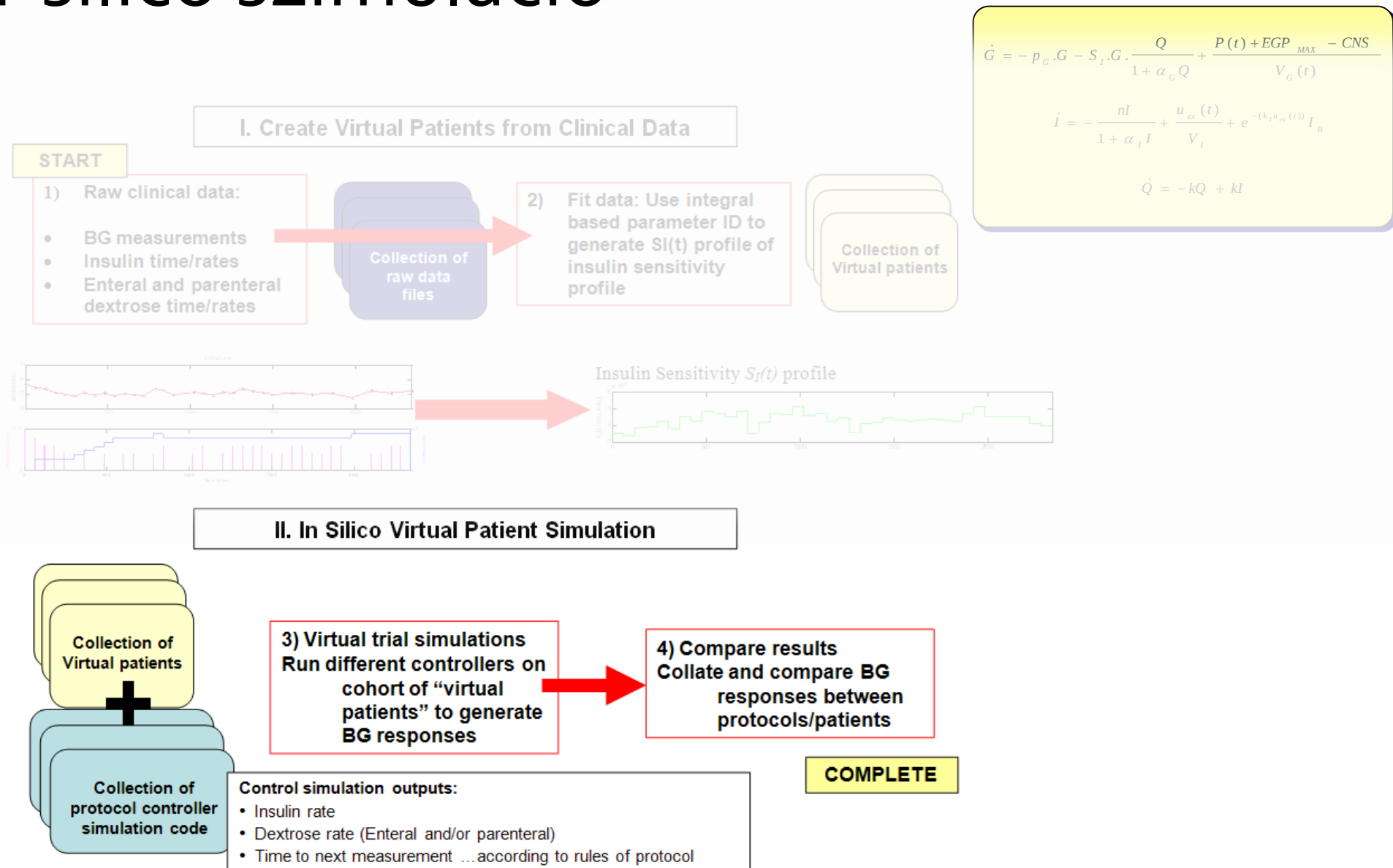
$$\dot{G} = -p_G \cdot G - S_I \cdot G \cdot \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P(t) + EGP_{MAX} - CNS}{V_G(t)}$$

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

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



In-silico szimuláció



KLINIKAI EREDMÉNYEK

HATÉKONY?

Eredmények

	STAR Chch	STAR Gyula
Workload		
# VC mérések száma (ápolási óra/betegszám):	12369 (22948/336)	3050 (6244/47)
Átlagos mérési gyakoriság (óra):	1,85	2,05
Control performance		
VC median [IQR] (mmol/L):	6,8 [6,0 – 7,9]	6,8 [5,8 – 7,8]
VC céltartományban töltött idő (4,4-8mmol/L)	82,6%	85,7%
VC > 10 mmol/L tartományban töltött idő	4,4%	3,0%
Safety		
VC < 4.0 mmol/L tartományban töltött idő	0,6%	0,9%
VC < 2.2 mmol/L tartományban töltött idő	0,004%	0%
Beteg < 2.2 mmol/L alatt (nyers adat alapján)	4 (1,5%)	2 (4,3%)
Clinical interventions		
Median insulin [IQR] (U/óra):	2,7 [1,9 – 3,5]	3,2 [2,4 – 4,6]
Median szénhidrát [IQR] (g/óra):	5,1 [4,0 – 6,2]	7,4 [6,2 – 8,9]
Median táplálás arány a célhoz képest [IQR] (%)	86 [64 - 97]	80 [74 - 88]

BIZTONSÁGOS?

Eredmények

	STAR Chch	STAR Gyula
Workload		
# VC mérések száma (ápolási óra/betegszám):	12369 (22948/336)	3050 (6244/47)
Átlagos mérési gyakoriság (óra):	1,85	2,05
Control performance		
VC median [IQR] (mmol/L):	6,8 [6,0 – 7,9]	6,8 [5,8 – 7,8]
VC céltartományban töltött idő (4,4-8mmol/L)	82,6%	85,7%
VC > 10 mmol/L tartományban töltött idő	4,4%	3,0%
Safety		
VC < 4.0 mmol/L tartományban töltött idő	0,6%	0,9%
VC < 2.2 mmol/L tartományban töltött idő	0,004%	0%
Beteg < 2.2 mmol/L alatt (nyers adat alapján)	4 (1,5%)	2 (4,3%)
Clinical interventions		
Median insulin [IQR] (U/óra):	2,7 [1,9 – 3,5]	3,2 [2,4 – 4,6]
Median szénhidrát [IQR] (g/óra):	5,1 [4,0 – 6,2]	7,4 [6,2 – 8,9]
Median táplálás arány a célhoz képest [IQR] (%)	86 [64 - 97]	80 [74 - 88]

ÁPOLÁSI IGÉNY ELEMZÉSE

Eredmények

	STAR Chch	STAR Gyula
Workload		
# VC mérések száma (ápolási óra/betegszám):	12369 (22948/336)	3050 (6244/47)
Átlagos mérési gyakoriság (óra):	1,85	2,05
Control performance		
VC median [IQR] (mmol/L):	6,8 [6,0 – 7,9]	6,8 [5,8 – 7,8]
VC céltartományban töltött idő (*4,4-8mmol/L)	82,6%	85,7%
VC > 10 mmol/L tartományban töltött idő	4,4%	3,0%
Safety		
VC < 4.0 mmol/L tartományban töltött idő	0,6%	0,9%
VC < 2.2 mmol/L tartományban töltött idő	0,004%	0%
Beteg < 2.2 mmol/L alatt (nyers adat alapján)	4 (1,5%)	2 (4,3%)
Clinical interventions		
Median insulin [IQR] (U/óra):	2,7 [1,9 – 3,5]	3,2 [2,4 – 4,6]
Median szénhidrát [IQR] (g/óra):	5,1 [4,0 – 6,2]	7,4 [6,2 – 8,9]
Median táplálás arány célhez képest [IQR] (%)	86 [64 - 97]	80 [74 - 88]

MEGFELELŐ A BEVITT TÁPANYAG MENNYISÉGE?

Eredmények

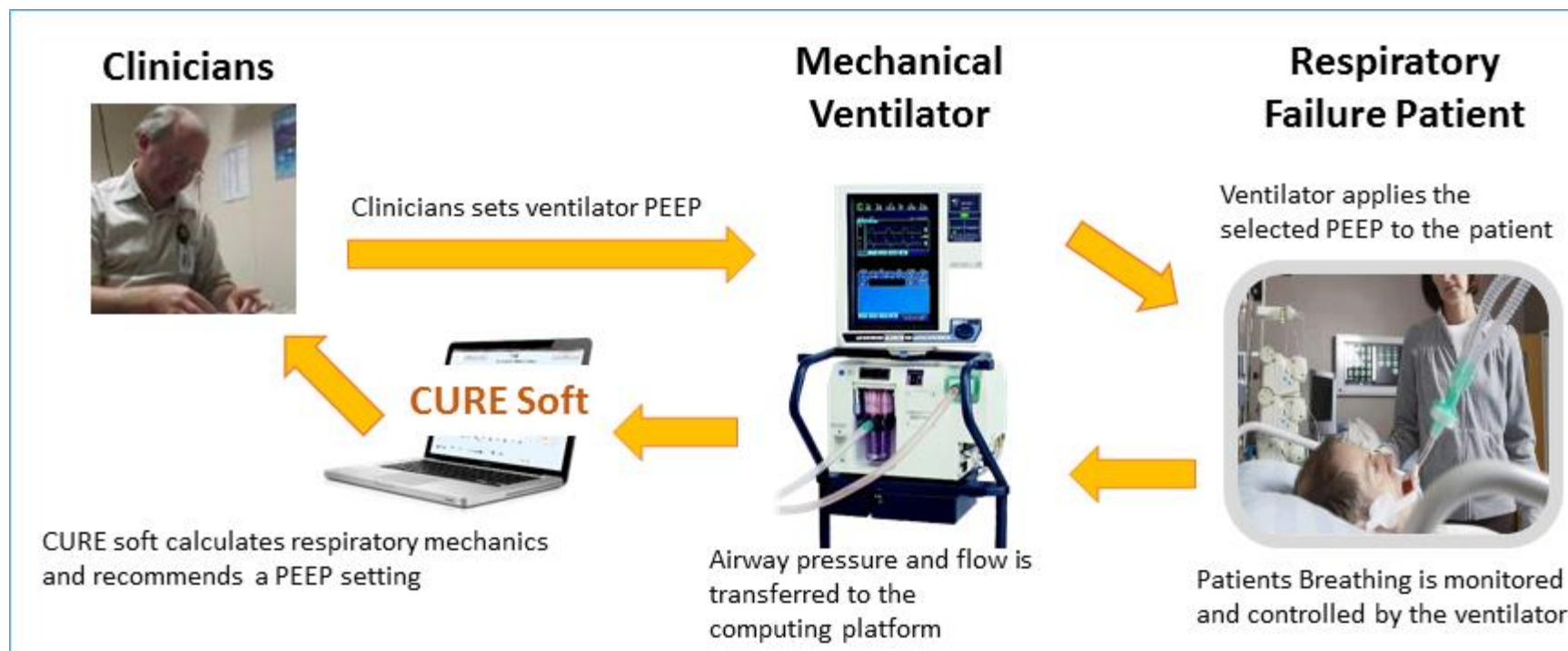
	STAR Chch	STAR Gyula
Workload		
# VC mérések száma (ápolási óra/betegszám):	12369 (22948/336)	3050 (6244/47)
Átlagos mérési gyakoriság (óra):	1,85	2,05
Control performance		
VC median [IQR] (mmol/L):	6,8 [6,0 – 7,9]	6,8 [5,8 – 7,8]
VC céltartományban töltött idő (*4,4-8mmol/L)	82,6%	85,7%
VC > 10 mmol/L tartományban töltött idő	4,4%	3,0%
Safety		
VC < 4.0 mmol/L tartományban töltött idő	0,6%	0,9%
VC < 2.2 mmol/L tartományban töltött idő	0,004%	0%
Beteg < 2.2 mmol/L alatt (nyers adat alapján)	4 (1,5%)	2 (4,3%)
Clinical interventions		
Median insulin [IQR] (U/óra):	2,7 [1,9 – 3,5]	3,2 [2,4 – 4,6]
Median szénhidrát [IQR] (g/óra):	5,1 [4,0 – 6,2]	7,4 [6,2 – 8,9]
Median táplálás arány célhez képest [IQR] (%)	86 [64 - 97]	80 [74 - 88]

ÖSSZEFOGLALÁS, KITEKINTÉS

Összefoglalás

- Mérnöki, informatikai módszerek orvosi feladatok megoldására
 - Élettani folyamatok modellezése
- Jellemző feladatok
 - Modellezés
 - Döntéstámogatás
 - In-silico szimuláció
- Eredmény: Személyre szabható ápolási módszerek
- Alkalmazási területek
 - Intenzív terápia: táplálási, mesterséges lélegeztetés, kardiovaszkuláris ellátás
 - Képrekonstrukciós módszerek: 4D képrekonstrukció

CURE Soft alkalmazása



CURE Soft alkalmazás közben





KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

Benyó Balázs

bbenyo@iit.bme.hu

Kutatási projektek:

OTKA K116574: Sztochasztikus modellek kidolgozása intenzív terápiában alkalmazható új generációs modell alapú szoros vércukor szabályozási módszerhez: új modellektől és módszerektől a klinikai validációig (NKFI-6)

FP7-PEOPLE-2012-IRSES: eTime – Engineering Technology-based Innovation in Medicine, Project number 318943

VKSZ_14-1-2015-0072: SCOPIA – Endoszkópos diagnosztikán alapuló, szoftverrel támogatott eszközök fejlesztése; pályázat száma:

