

INZULIN INFUZIÓS PUMPÁK PROGRAMOZÁSA

Pollák Tamás, Deutsch Tibor, Schulz Miklós, Tamás Gyula jr.

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyárta Rt.,
Eötvös Lőránd Tudományegyetem, SOTE I. sz. Belklinikai

Előadásunkban egy számítógépes terápia-tervezési eljárást mutatunk be cukorbeteg inzulín kezelése során. Az optimális inzulín kezelést az jellemzi, hogy az inzulínt az étkezéseket követően megjelenő glukóz áramnak megfelelő dózisban és időfüggvény szerint juttatja a szervezetbe. Ily módon elérhető, hogy a jól beállított betegekben a vércukor szint alakulása megközelítse az egészségeseken megfigyelt vércukor szintet, annak ellenére, hogy a kezelt beteg endogén inzulín termelése károsodott. Az inzulín terápia hagyományos formájában az inzulín bevitele subcutan illetve intramuscularis úton történik napi meghatározott alkalommal és inzulín dózis alkalmazásával. Az inzulín terápia fejlődésében jelentős állomást hozott a programozható inzulín adagoló pumpák megjelenése, melynél az inzulín adagolása folyamatosan és előreprogramozott módon történik. Előadásunkban a SOTE I. sz. Belgyógyászati Klinikáján vizsgált PROMEDOS /Siemens/ pumpák programozásával foglalkozunk. [3]

Az inzulín terápia modellje

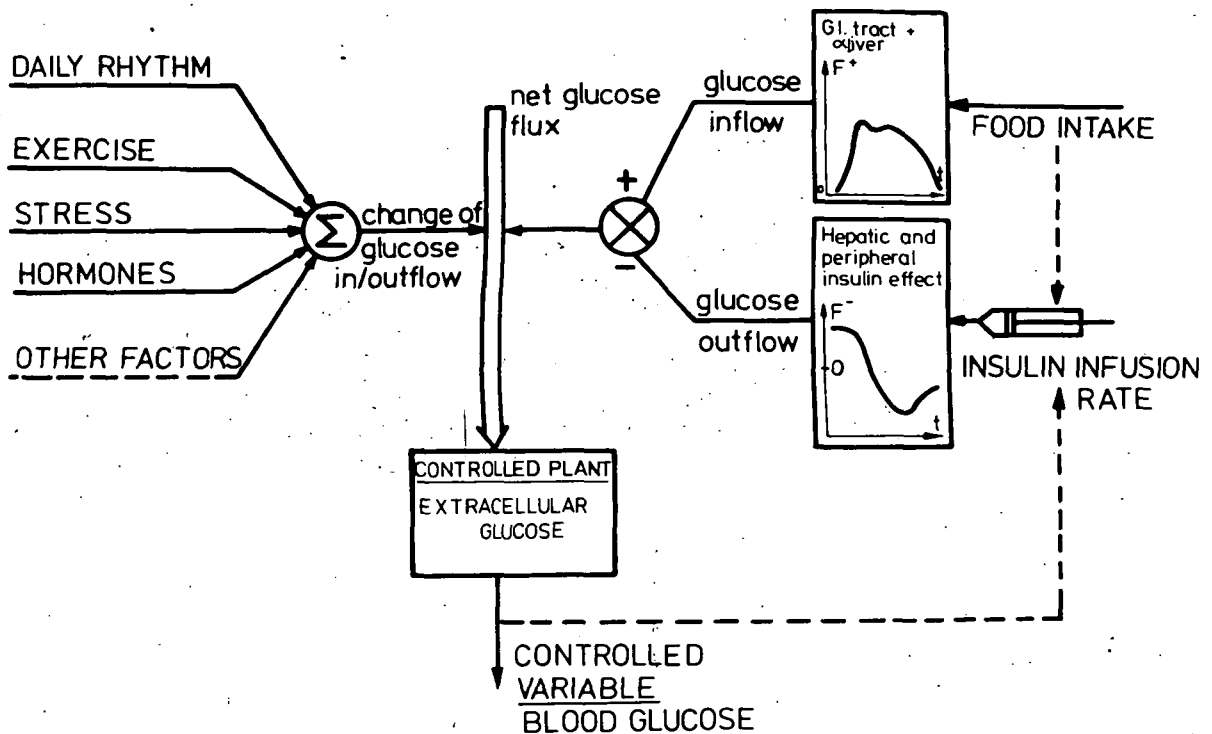
Az inzulín kezelés egyszerűsített modelljét mutatja az 1. ábra. Az ábra tanúsága szerint a szabályozott változó, a vércukor szint a szisztémás keringésbe lépő illetve onnan távozó glukóz áram függvénye. A keringésbe lépő glukóz áramot alapvetően a szénhidrát abszorpció dinamikája szabja meg, míg a glukóz felvétel az inzulín hepatikus valamint perifériás kontrollja alatt áll. Modellünkben feltételeztük, hogy e két hatás additív és így a vércukor szint a felszívódástól származó glukóz szint emelkedés és az inzulín okozta szintcsökkenés algebrai eredője

$$G(t) = G^+(t) + G^-(t) \quad (1)$$

Az egyéb - vércukor szint alakulását befolyásoló faktorok /stress, munkavégzés, egyéb hormonok/ hatását modellünk jelen formájában csupán implicit formában veszi figyelembe. Modellünk második alapvető feltételezése abban áll, hogy az inzulín input-vércukor output kapcsolatot lineárisnak tekintti és így a folyamatosan adott inzulín hatását az alábbi konvolúciós integrállal adja meg:

$$G^-(t) = \int_0^t u_1(\tau) H_1(t-\tau) d\tau \quad (2)$$

Amennyiben tehát rendelkezésre áll a beteg inzulín érzékenységét jellemző $H_1(\tau)$ függvény valamint az egyes étkezésekre vonatkozó G^+ időprofil, a beteg változó inzulín kezelési stratégia esetén várható vércukor profilja előrebecsülhető és így az optimális terápia kiválasztásának alapjául szolgálhat. A betegre jellemző inzulín érzékenységi valamint abszorpciós kinetikai jellemzők kísérleti meghatározásával foglalkozunk a következő részben.

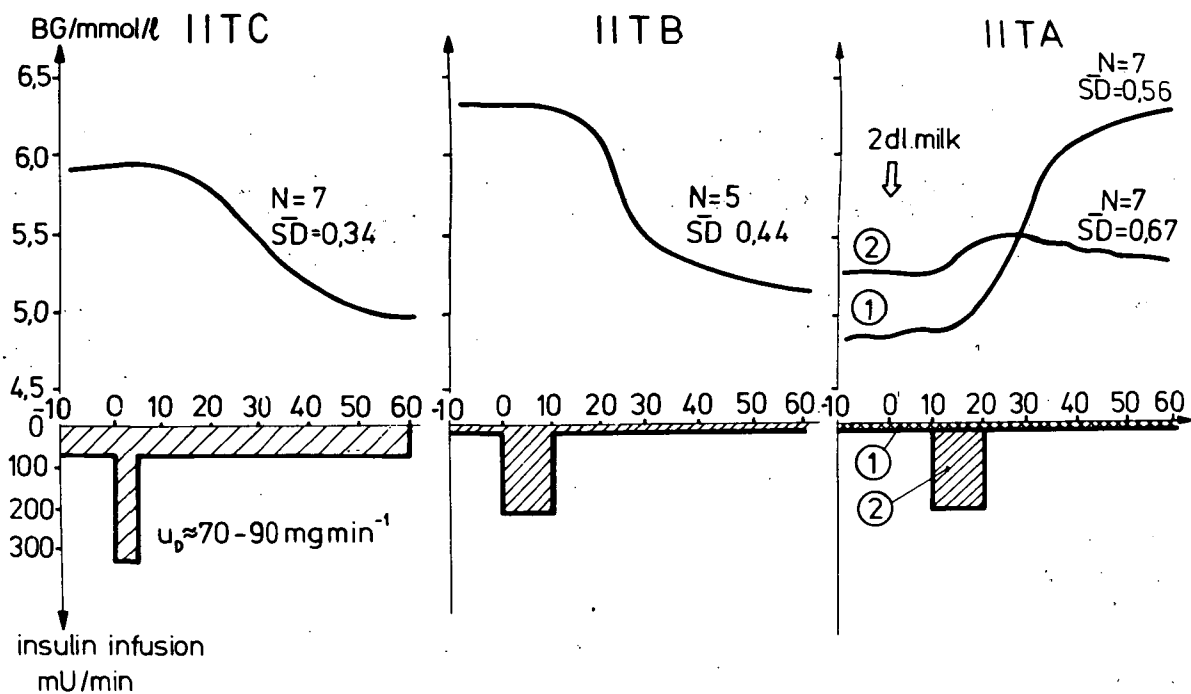


1. ábra

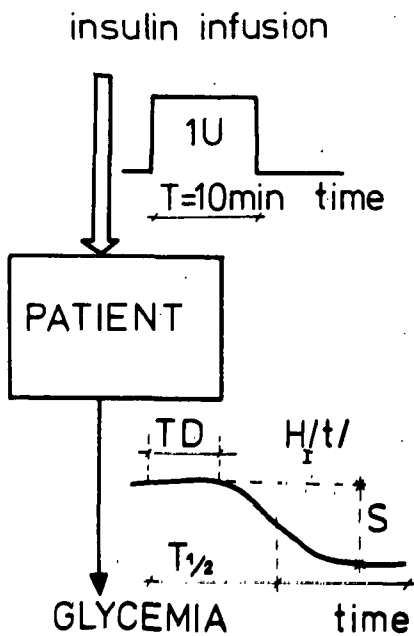
Kísérleti rész

Vizsgálatainkat 14 inzulinhiányos cukorbetegén végeztük, melyek életkora 28 és 49 év között változott. A teszteket a BIOSTATOR /Glucose Controlled Insulin Infusion System/ mesterséges pancreassal végeztük, mely moduláris felépítésű, komputerizált inzulin adagoló rendszer. Az inzulin bevétel adott algoritmus szerint az aktuális vércukor szerint és annak deriváltja függvényében történik. A betegek inzulinérzékenységének meghatározására három, különböző körülmények között elvégzett teszt szolgált /2. ábra/. A tesztek részletes ismertetése [1,2] közleményekben található.

A különböző tesztek egységes értelmezése végett a regisztrált vércukor értékekből valamennyi esetben meghatároztuk a karakterisztikus átviteli függvényt $H_1(t)$, melynek értelmezését a 3. ábra szemlélteti. A görbe 3 jellemző paramétere: s a statikus inzulin érzékenység, $t_{1/2}$ az inzulin hatás félideje, valamint t_d az inzulin hatás késési ideje. Megjegyezzük, hogy egyetlen paraméter esetében sem találtunk szignifikáns eltérést aszerint, hogy azokat mely mérési technikával határoztuk meg. A szénhidrát abszorpció meghatározására a speciális abszorpciós tesztek szolgáltak, melyek során az inzulin feedback szerinti adagolásával történt a vércukor normalizálása. /4. ábra/ A regisztrált vércukor profilból, valamint az inzulin input függvényből meghatározható a szénhidrát felszívódásra jellemző $G^+(t)$ profil.

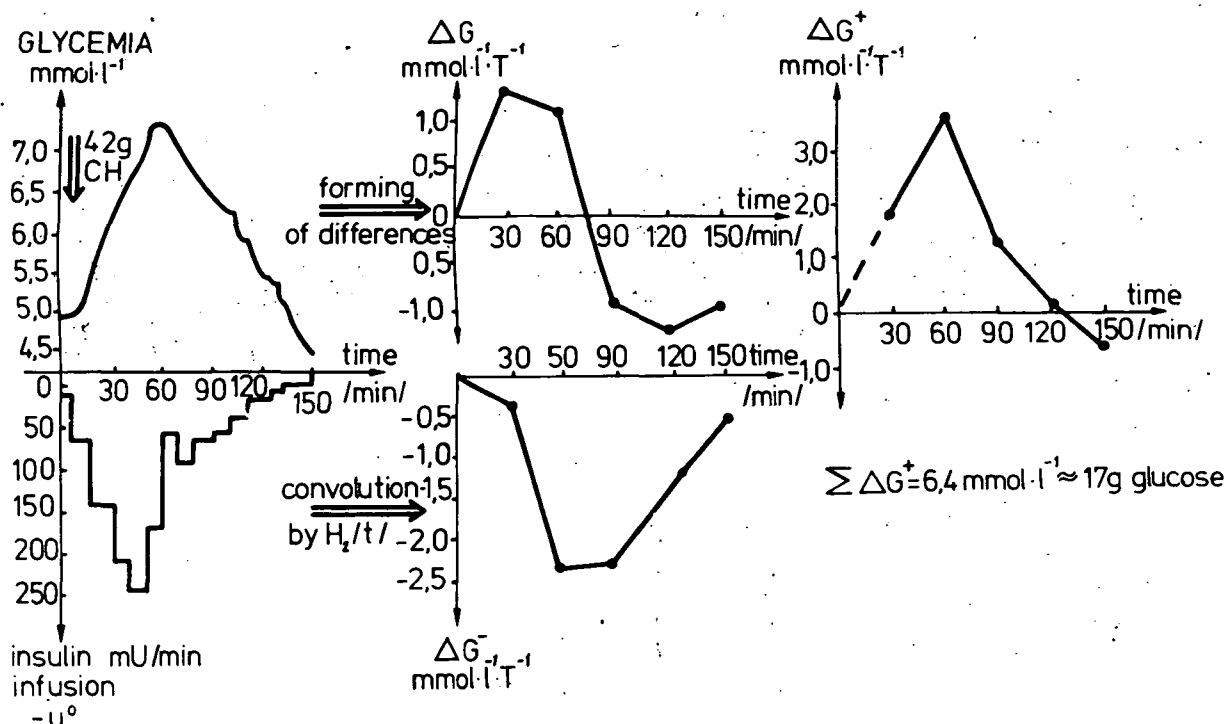


2. ábra



Derivative of $H'/t/$ $mmol \cdot l^{-1} \cdot u^{-1} \cdot T^{-1}$	TESTS		
	IITC	IITB	IITA
$H'/10/$	$-0,07 \pm 0,06$	$-0,05 \pm 0,02$	$-0,11 \pm 0,06$
$H'/20/$	$-0,25 \pm 0,06$	$-0,21 \pm 0,14$	$-0,26 \pm 0,08$
$H'/30/$	$-0,30 \pm 0,13$	$-0,25 \pm 0,07$	$-0,20 \pm 0,13$
$H'/40/$	$-0,14 \pm 0,05$	$-0,12 \pm 0,06$	$-0,11 \pm 0,11$
$H'/50/$	$-0,05 \pm 0,04$	$-0,06 \pm 0,04$	$-0,05 \pm 0,04$
S $mmol \cdot l^{-1} \cdot u^{-1}$	$-0,82 \pm 0,16$	$-0,75 \pm 0,13$	$-0,74 \pm 0,20$
$T_{1/2}$ min	$23,4 \pm 4,8$	$21,6 \pm 3,6$	$17,6 \pm 3,1$
TD min	$8,1 \pm 2,3$	$7,5 \pm 1,9$	$6,8 \pm 2,6$

3. ábra



4. ábra

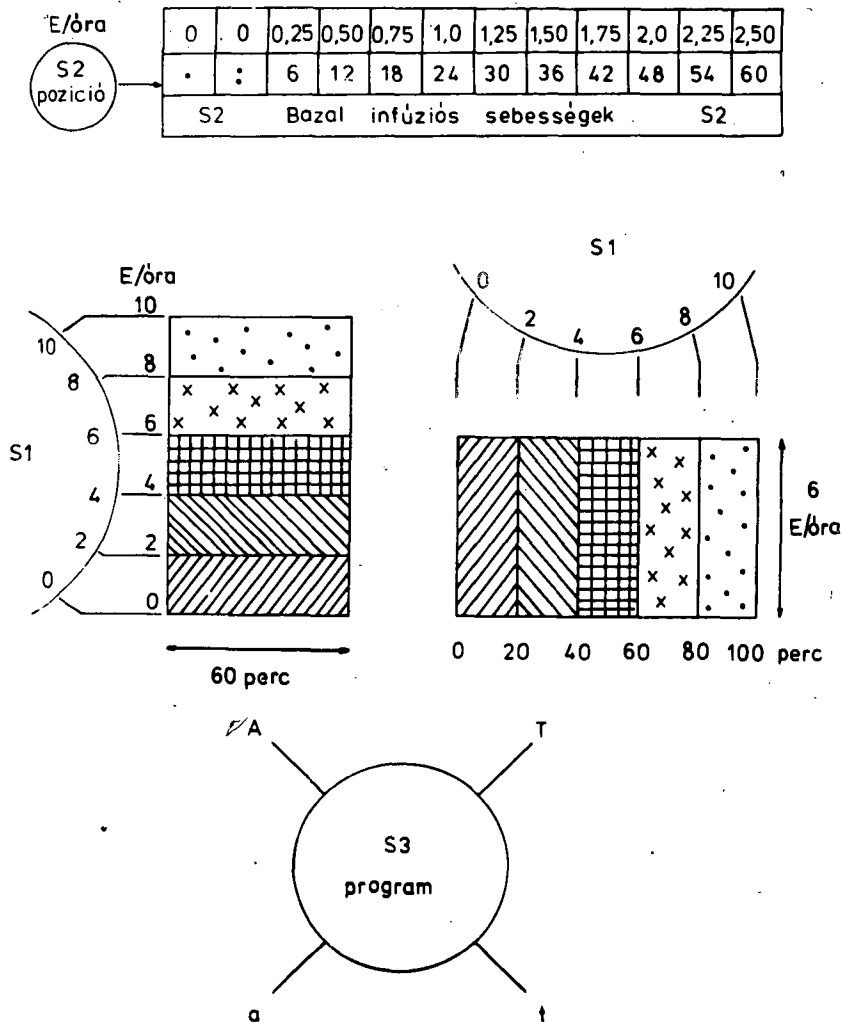
A számítás menetét szintén mutatja az ábra. Első lépésben a vércukor függvényt különbségképzéssel $\Delta G^+(t)$ függvénné alakítjuk, mely a szomszédos 30 percekben mért értékek különbségét ábrázolja. Második lépésként az inzulin hatást számítjuk az étkezési periódus alatt (2) szerint, az u_1 függvények konvolúciójával. A felszívódásra jellemző ΔG^+ profil e két függvény különbségeként adódik (1)-nek megfelelően.

Terápia tervezés [5,6,7]

A vizsgálatainkban alkalmazott PROMEDOS programozható pumpa az alábbi kezelési lehetőségeket engedi meg /5. ábra/. Látható, hogy "A" módban az infúzió sebessége változtatható, de időtartama kötötten 1 óra, míg "T" módban az infúziós sebesség állandó és időtartama állítható. A "t" módban a megfelelő nagy betűs értékek feleződnek. A terápia tervezés a rendelkezésre álló kezelés készletből annak a sorozatnak a kiválasztását jelenti, mely normoglikémiás profilt biztosít. A feladatot dinamikus programozással oldottuk meg, melynek szerkezetét a 6. ábra mutatja. A feladatban a 6 étkezésnek megfelelően 6 fokozat van, a közöttük eltelt idő előzetesen adott.

A feladat megoldása során háromféle típusú változót alkalmaztunk: X_1, X_2 állapot, u_1, u_2 döntési és G^+ input változót, ahol X_1 a vércukor szint a fokozat kezdetén, X_2 az előző fokozat második órában adott inzulin mennyisége; G^+ pedig a szénhidrát felszívódási profilja. Célfüggvényként a teljes felhasznált inzulin mennyiséget minimalizáltuk. A megoldásnál korlátozó feltételként vettük figyelembe, hogy a

PROMEDOS^R KEZELÉSI MÓDOK

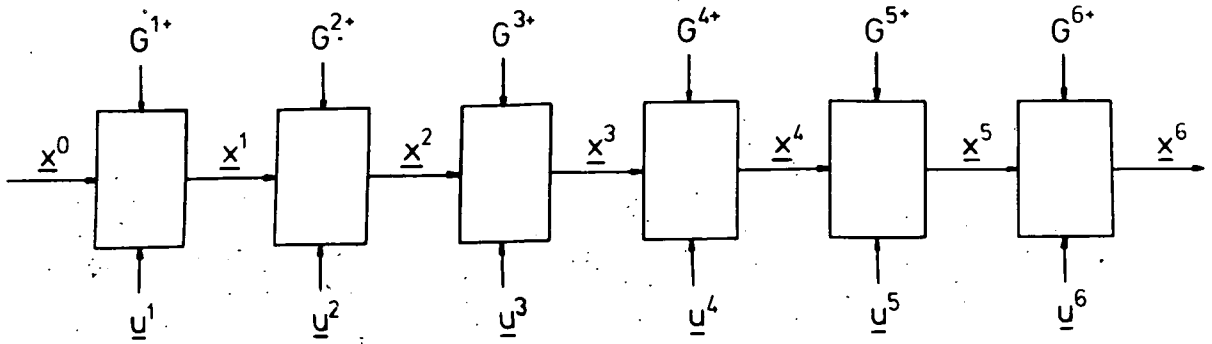


5. ábra

vércukor profil sem az egyes fokozatok határán, sem azokon belül nem léphet ki a normoglikémiás tartományból. Adott felszívódási profilu étkezések során egy optimális kezelési stratégiát mutat a 7. ábra. Az ábráról leolvasható az étkezések időtartama és mennyisége is a kialakuló vércukor profil mellett.

Modell verifikáció

Modellünk alkalmazhatóságának igazolására korrelációs analízist végeztünk 3 PROMEDOS-sal huzamosabb ideig kezelt beteg adatainak felhasználásával. Azt vizsgáltuk, milyen az összefüggés a modell alapján



$$\underline{x}^N = \begin{bmatrix} G^N \\ U_2^N \end{bmatrix} \quad \underline{u}^N = \begin{bmatrix} U_1^N \\ U_2^N \end{bmatrix}$$

$$x_1^N = x_1^{N-1} + G_1^N + u_1^N G_1^- + u_2^N G_2^- + x_2^{N-1} G_3^-$$

$$60 < x_1^N < 160 \\ 0 < u_1^N, u_2^N < 10$$

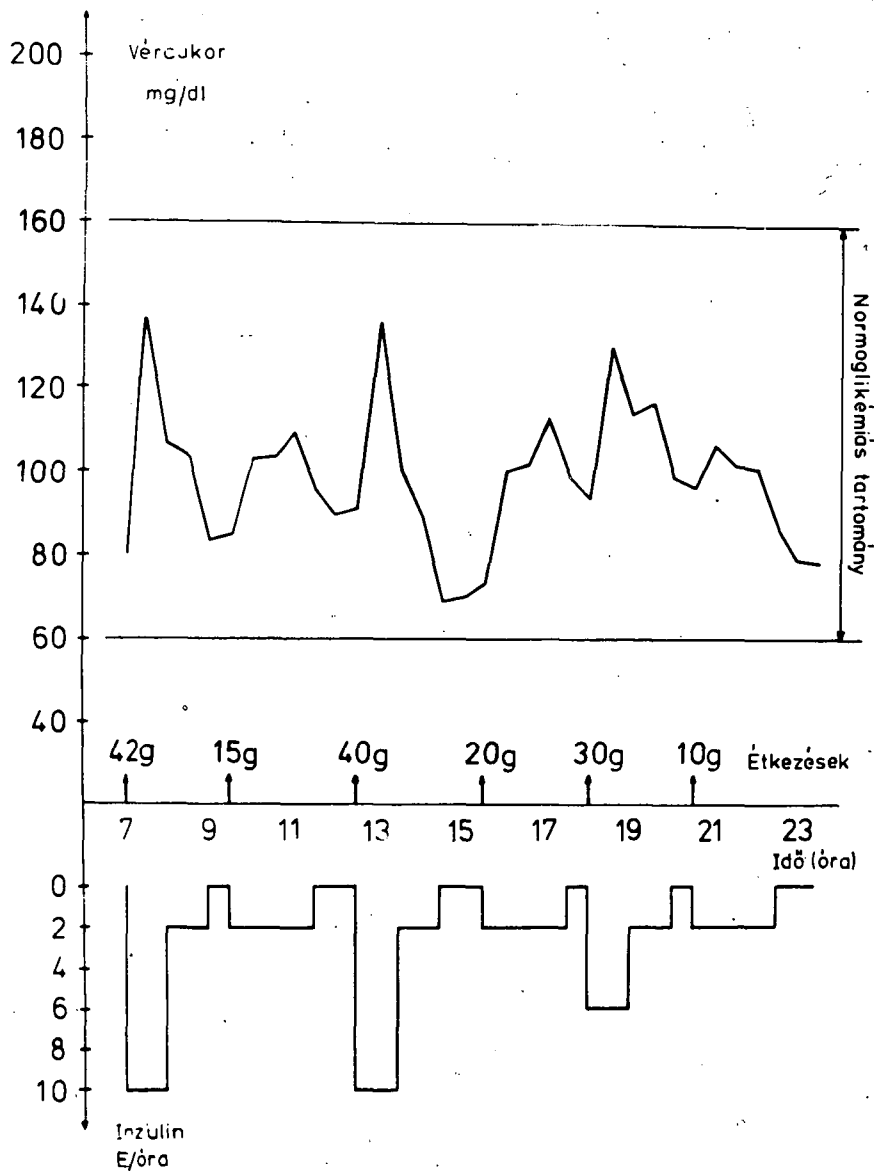
$$x_2^N = u_2^N$$

$$R = \sum_{N=1}^6 (u_1^N + u_2^N)$$

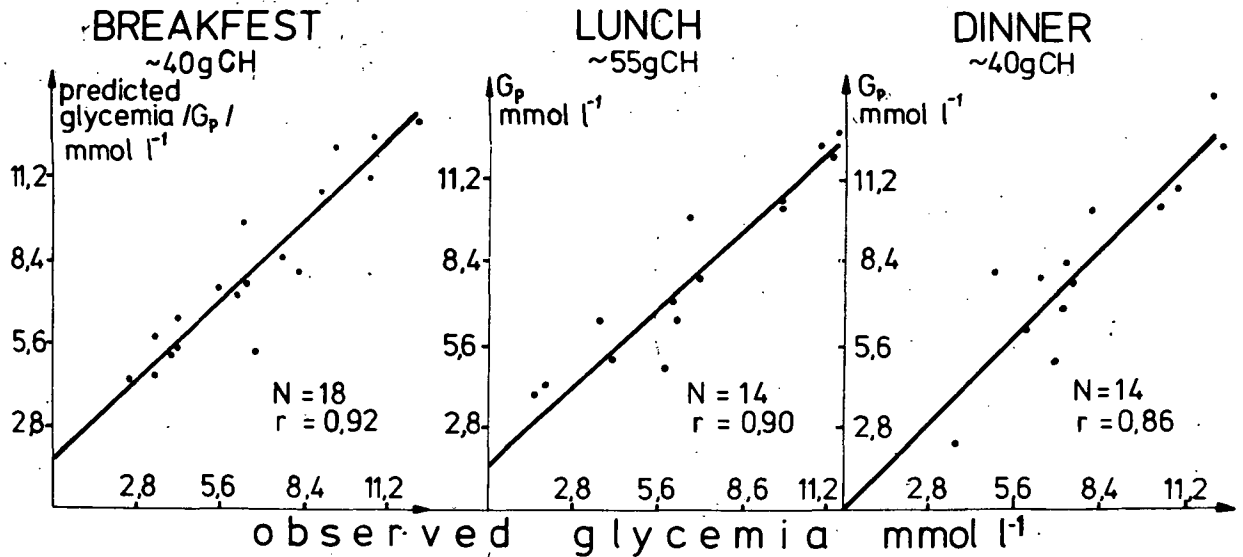
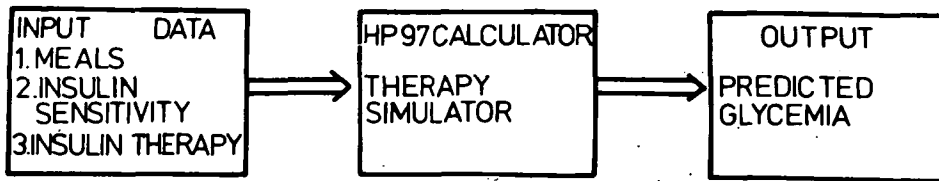
6. ábra

becsült és ténylegesen mért vércukor értékek között a három főétkezést követő időszakban.

E célból szimulátor programot készítettünk HP 65 kalkulátorra, mely a beteg inzulin érzékenységi függvényének H_1 valamint szénhidrát abszorpciós profilja alapján adott kezelésre meghatározza a beteg várható viselkedését /8. ábra/. A mért és számított értékek közti magas korreláció mutatja a modell predikciós erejét. A szignifikánsan zérustól eltérő tengelymetszet a reggeli és ebéd szakaszban jelzi, hogy a fizikai aktivitás növeli a látszólagos inzulin érzékenységet. Ez a nyilvánvaló magyarázata a jósoltnál alacsonyabb vércukor szinteknek, hiszen a becslés az ágyhoz kötött állapotban elvégzett inzulin érzékenységi mérések alapján történt.



7. ábra



8. ábra

Irodalom

- [1] Tamás Gy. jr, Deutsch T., Schulz M., Hermányi I.: Hormone and Metabolic Research Suppl. Ser. Vol.12, p. 172.
- [2] Deutsch T., Schulz M., Hermányi I., Tamás Gy.: 8-th Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Budapest, 1982.
- [3] M. Franetzki, K. Prestele, H. Kresse: Electromedica 49/1981/ p. 41.
- [4] Clemens A.H., P.H. Chang, R.W. Myers: Hormone and Metab. Res. Suppl. 7, /1977/ p. 23.
- [5] A. M. Albisser, C.K. Botz, B.S. Leibel: Diabetologia, 16/1979/ p. 129
- [6] J. C. Pickup, H. Keen: Diabetologia, 18/1980/ p.1.
- [7] R. Bellman ; Mathematical Biosciences, 12, /1971/ p.1.