

Népegészségügyi problémák számítógépes modellezése

Dr. Kovács Levente, Ferenci Tamás, Sápi Johanna, Szalay Péter
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Irányítástechnika és Informatika Tanszék

A dolgozat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Irányítástechnika és Informatika Tanszékének Orvoinformatikai Laboratóriumában folyó, népegészségügyi szempontból jelentős betegségek számítógépes modellezésében és szabályozásában elért aktuális kutatási eredményeket foglalja össze. Három témakörben – cukorbetegség (mesterséges hasnyálmirigy), elhízás (elhízás és laboreredmények összefüggései) és angiogenezist gátló tumorterápia – fejlesztünk ki optimális szabályozási algoritmusokat, valamint prediktív modell-alapú eljárásokat. Jelen publikáció az eddig elért eredményeinket foglalja össze.

The paper presents a short summary of the current research activities of the Biomedical Engineering Laboratory of the Budapest University of Technology and Economics in the field of physiological modelling and control. Three diseases of high public health impact are investigated: diabetes (with respect to artificial pancreas), obesity (influence of obesity on laboratory parameters) and cancer (antiangiogenic therapy). For all of them, our aim is to create model-based optimal control algorithms and predicting tools.

BEVEZETÉS

Számos betegség esetében, amennyiben az emberi szervezet nem képes előállítani vagy fenntartani a megfelelő állapotot, külső szabályozó jelenti a megoldást. Ez részben vagy teljesen automatizált egységgel valósítható meg, mely a megfelelő élettani jel bemenetét (például egy adott dózis injektálását) realizálja. A szabályozásnak egy nagyon szigorú követelményrendszerrel kell megvalósítania, melynek betartása a páciens életminőségének javításához és – szükség esetén, – például a gyógyszer optimális adagolásához is hozzájárul. Az orvosi biológia, mint interdiszciplináris tudományterület, tizenhárom deklarált ága közül [1] az élettani és kóreltani szabályozások tématerülete éppen ilyen módszerek kidolgozásával foglalkozik. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Irányítástechnika és Informatika Tanszékének Orvoinformatikai Laboratóriuma több éve folytat ebben a témában kutatásokat [2, 3, 4].

Jelen dolgozat három aktuális téma eredményeit foglalja össze: először a tárgyalt betegség aktualitását és szakirodalmát ismerteti a számítógépes modellezés és szabályozás tekintetéből, majd bemutatja az elért eredményeket.

Ezek a témák:

- Cukorbetegség optimális kezelését elősegítő általános (ún. robusztus) szabályozási algoritmusok kidolgozása, validálása és biostatistikai értékelése;
- Daganatos betegségek kezelését elősegítő modell-alapú optimális szabályozási módszer kidolgozása;
- Elhízásból fakadó egészségügyi hatások vizsgálatát elősegítő módszer kidolgozása.

MESTERSÉGES HASNYÁLMIRIGY ELŐSEGÍTÉSÉRE FEJLESZTETT OPTIMÁLIS SZABÁLYOZÁSI ALGORITMUS

A cukorbetegség napjaink egyik komoly népbetegsége. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) előrejelzései alapján a cukorbeteg populáció világszerte a 2010-ben becsült 6,4%-ról 7,7%-ra fog nőni 2030-ra [5], és a 2000-ben mért állapothoz képest gyakorlatilag megduplázódik [6].

Az 1970-es évektől kezdődően számos kutató foglalkozott és foglalkozik a mesterséges hasnyálmirigy kialakításának problematikájával [7, 8]. Ez egy zárt körben történő, automatikus vércukorszint szabályozást jelentene, mely a páciens aktuális fiziológiai állapota szerint működne, és három komponensből állna: folyamatos vércukormérő szenzorból (CGMS), inzulin befecskendezéshez szükséges inzulinpumpából és a szabályozási algoritmusból, mely a glukóz mérések alapján képes meghatározni a megfelelő inzulin dózis értékét.

Az egységes kórképe miatt, a mesterséges pankréász kialakítására irányuló kutatások az 1-es típusú diabétesz mellitusz modellezésére és szabályozására fókuszálnak [3]. A szakirodalomban elért eredmények biztatóak [9] és a klinikai kísérletek megkönnyítése és gyorsítása érdekében az amerikai Élelmiszeripari és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) is közzétette már saját ajánlását [10]. A kapott eredmények azonban egyénre szabott algoritmusok és ebből kifolyólag általános elveket (úgy, mint a hipoglikémia elkerülése) nem képesek garantálni egy általános populáción.

A szabályozás tekintetében viszont ma már nemcsak az elsődleges, alapvető (egyénre szabott) szempontok, hanem optimalitási szempontok (esetünkben az inzulin minél optimalisabb felhasználása, hiszen végső soron minden a tervezés költségeire hat ki), valamint a szabályozás minél általánosabb (szabályozástechnikai terminológiában robusztus) alkalmazhatósága is cél.

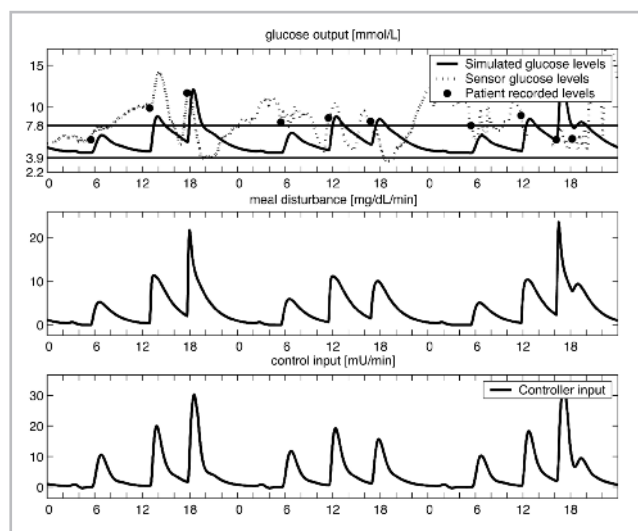
Mivel maga a szabályozás adott fiziológiai modellre van tervezve, ami szintén egy ideális leírása a valós és egyénenként változó glukóz-inzulin kölcsönhatásnak, ezért a mo-

dellezési hibák kiszűrését szintén robusztus garanciákkal kell tudni kivédeni.

Modern robusztus szabályozási algoritmusok tervezésével a mesterséges hasnyálmirigy témakörében laborunk régóta foglalkozik [3, 11]. A bízható eredményekből kiindulva, a Magyar Diabétesz Társasággal (MDT) 2010 szeptemberében megalakítottuk a Magyar Mesterséges Pancreas Munkacsoportot (MAP) [12], mely keretében a csatlakozott (és folyamatosan csatlakozó) inzulinpumpa centrumokkal együttműködve ezen algoritmusok validációjában dolgozunk együtt. Jelenleg, ún. in-silico környezetben folytatott szimulációkat végzünk, melynek lényege, hogy a páciens valós CGMS adatait felhasználva, virtuális páciens modelleket hozunk létre és ezeken teszteljük algoritmusaink hatékonyságát.

A 2012 évi MDT kongresszuson 85 Medtronic inzulinpumpával és hagyományos CGMS, valamint IPro2 mérővel ellátott 6-52 év közötti 1-es típusú diabeteses páciens min. 1-1 hetes valós adatait vetettük össze az algoritmusunk eredményeivel. 40 páciens (20 gyermek, 20 felnőtt) esetében három, nem összefüggő hét adatsorának esetében is teszteltük eredményeinket [13]. A tesztelt adatok során algoritmusunk teljes mértékben képes volt újrarahangolás nélkül szűrni a hipoglikémiás eseteket, valamint több mint 70%-kal kevesebb hiperglikémiás esetet mértünk az eredeti valós adatsorokhoz viszonyítva.

A 1. ábra egy ilyen szimulációs adatsor (egy 43 éves, Budapesten négy éve inzulinpumpával kezelt nő) háromnapos eredményeit (folytonos vonal) prezentálja és veti össze a valós CGMS adatsorral (a díszkrét pontok az ujjbegyes vércukorméréseket prezentálják). Látható, hogy egy modell-



1. ábra
In-silico környezetben végzett szimuláció egy 43 éves, négy éve inzulinpumpával kezelt budapesti nő tekintetében. A felső ábra, a robusztus algoritmusunk által kapott vércukor adatsor (folytonos vonal) és a valós CGMS adatsor (pontozott vonal) összevetését tartalmazza (a fekete pontok az ujjbegyes mért értékeket takarják). A középső ábra a bevitt szénhidrát mennyiség felszívódását tükrözi (a szakirodalomban publikált és klinikailag validált felszívódási modellen [14]). Az alsó ábra az algoritmus által számolt folyamatos inzulin bevittelt tükrözi.

alapú szabályozással jobb eredmények érhetőek el és az értékek sokkal több ideig tarthatók a kívánt (3,9-7,8 mmol/L-es) céltartományban.

A jövőben további adatsorokon való validációt, valamint, az algoritmus szemszögéből szenzor hibák detektálását, és egyéb, pl. fizikai aktivitás, stressz okozta zavarások szűrését tervezzük. Cél ugyanakkor, hogy az FDA által elfogadott szimulátorokon is teszteljük eredményeinket, hogy ezután egyéni terápiás módszerekkel kombinálva, valós klinikai vizsgálatokat is végezhessünk algoritmusunkkal.

DAGANATOS BETEGSÉGEK KEZELÉSÉT ELŐSEGÍTŐ MODELL-ALAPÚ OPTIMÁLIS SZABÁLYOZÁSI MÓDSZER KIDOLGOZÁSA

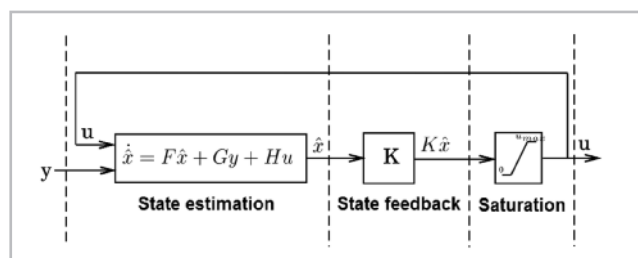
Az aktuális statisztikák 1,3 millió emberre becsülik a daganatos betegségekben 2011-ben elhalálozottak számát az Európai Unióban [15]. Sajnos Magyarország az összes daganattípust figyelembe véve vezet a mortalitási statisztikát az Európai Unióban [16], és világviszonylatban is az első tíz ország között szerepel [17].

Konvencionális citotoxikus kemoterápiás kezelés esetében az alkalmazott kémiai anyagok a gyorsan osztódó tumorsejtek ellen hatnak. A szervezetben azonban nem csak a tumorsejtek lehetnek osztódási fázisban, ezért a kemoterápia a szervezet egészséges osztódásban lévő sejteire is hatással van, ami jelentős mellékhatásokat eredményez. Mindemellett, a tumorsejtek rezisztenssé válhatnak az alkalmazott kemoterápiás szerrel szemben, ami újabb szerek használatát teszi szükségessé [18].

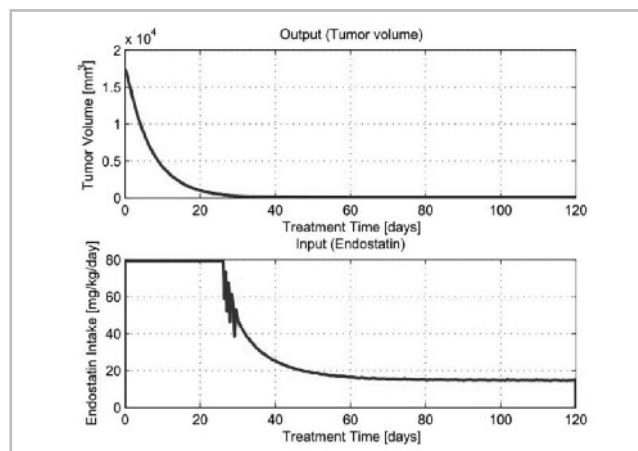
Mindezekből kifolyólag manapság célzott molekuláris terápiák (CMT) jelennek meg, vagy vannak kutatási stádiumban a daganat specificitása szerint, kerülve az egészséges sejtek roncsolását. Az antiangiogén terápia egy konkrét CMT módszer, melynek lényege a tumor indukálta angiogenezis (saját érrendszer fejlesztése) gátlása [19] és előnye, hogy a tumorsejtek nem képesek az antiangiogén szerekkel szembeni rezisztencia kialakítására. A klinikai gyakorlatban azonban a használt antiangiogén szerek (mint például az endostatin [20]) nagyon drágák, adagolásuk pedig empirikus protokollok alapján történik. Következésképpen modell-alapú szabályozással optimális adagolás érhető el, így kutatásaink ezen tématerületre összpontosulnak.

Kiindulásunkat a Harvard Egyetemen publikált, angiogén gátlás alatt lévő tumornövekedési modell jelentette, mely tüdődaganatos egereken végzett kísérletekkel lett validálva [21], és melynek egyszerűsített változata [22]-ben található (feltételezve, hogy a tumor térfogat és az endoteliális térfogat együtt mozog). További elméleti vizsgálatoknak alávetve az egyszerűsített modellt, a beadott inhibitor koncentrációt egy egyszerű differenciálegyenlettel írtuk le $\dot{g} = -\lambda_3 g + u$ formában [23] (g a beadott inhibitor koncentrációja, λ_3 az antiangiogén szer clearance értéke, u pedig a beadott inhibitor mennyisége). Ily módon az injekciós adagolást infúziós adagolásra cseréltük le, és ennek helyességét szimbolikus-numerikus számításokkal igazoltuk [24].

A nemlineáris modellen végzett munkaponti linearizáció, valamint a lineáris szabályozási karakterisztika (megfigyelhetőség és irányíthatóság) vizsgálata után LQ (Linear Quadratic) szabályozót és pólusát helyezésen alapuló megfigyelőt terveztünk [24], melynek blokkvázlatát a 2. ábra tartalmazza. A szaturációs blokkra (zérus alsó korláttal) a negatív bemenetek elkerülése végett volt szükség, ezeknek ugyanis nincs fiziológiai értelmük. A felső korlát optimális értékét iteratív kereséssel végeztük, 200 mg/kg/nap értékről indulva és 1 egység méretű lépés-csökkenéssel haladva (amíg a szabályozás hatástalan nem lett). A szimulációkat 120 napos kezelési periódusokra futtattuk. Mindegyik szimuláció esetében kiszámítottuk a kezelési periódusban az összes adagolt endostatint, majd úgy kezeltük ezt a mennyiséget, mint egy minimalizálandó költségfüggvényt. Végül azt kaptuk, hogy a költségfüggvénynek minimuma van 79 egységnyi szaturáció esetén [23].



2. ábra Az antiangiogén vizsgálatokhoz használt szabályozási struktúra.



3. ábra Szimulációs eredmények a bemeneti szaturáció 79 egységnyi értéke mellett.

A 3. ábra az optimális kezelés esetén kapott szimulációs eredményt prezentálja. A tumor térfogat gyorsan csökken és eléri a 69 mm³ értéket körülbelül 40 nap alatt. Látható, hogy a bemenetnek két fő periódusa van. Az első periódus alatt a bemenet végig a szaturáció felső értéke, 79 egység; míg a második periódusban beáll egy minimális 14,73 egységre.

A bemenet karakterisztikája azonos más szimulációs beállítások esetén is. Minden esetben a maximum értékről indul a bemenet értéke, majd lecsökken ugyanazon (14,7) konstans egységnyi értékre. A legfontosabb feladata a ter-

vezett szabályozónak, hogy meghatározza azt az átkapcsolási időt, amíg a maximális bemenet lecsökken az állandósult állapotbeli értékre.

Ezen elsődleges eredményeink azt mutatják, hogy egy viszonylag egyszerű modell-alapú szabályozással képesek lehetünk egy optimális gyógyszeradagolásra, mely ráadásul a páciens élettartamát is meghosszabbíthatja. Nevezetesen, az optimális terápia egy intenzív kezelési periódussal kezdődhet, amely alatt a tumortérfogat jelentősen lecsökken, majd ezt egy olyan periódus követi, ami fenntartja ezt az összenyomott térfogatot, az antiangiogenikus szer minimális adagolása mellett. Ezt a minimális állapotot fenntartó fázist addig kell folytatni, amíg a maradék tumorsejteket egy másik tumorelles terápiával el lehet pusztítani.

A jövőben elsősorban nemlineáris szabályozás és modern robusztus szabályozási struktúrák kidolgozását tervezzük (hasonlóan az előző fejezetben említetthez), valamint modell identifikációval és verifikációval fogunk foglalkozni, klinikai szakértőkkel végzett egérkísérletek alapján.

ELHÍZÁSBÓL FAKADÓ EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁK KIMUTATÁSÁT ELŐSEGÍTŐ MÓDSZER KIDOLGOZÁSA

Az elhízás (obezitás) mára népbetegség a fejlett világ legtöbb országában. Például, az Egyesült Államok lakosságának régóta több, mint fele legalábbis túlsúlyos: 2008-as adatok alapján a felnőtt lakosság 34,2%-a túlsúlyos, 39,5%-a elhízott (szemben az 1960-ban mért 13,4%-kal) [25]. A helyzet Magyarországon sem jobb, az OECD legfrissebb adatai alapján a felnőtt korú magyar lakosság 34,1%-a túlsúlyos, 19,5%-a elhízott [26]. A tendenciák sajnos mind világszerte, mind hazánkban igazak a gyermekkori elhízásra is [27, 28]. Az obezitás népegészségügyi problémája (gyermekes esetekben is) mind a mortalitás [29], mind pedig a fontosabb betegségek (2-es típusú diabétesz, iszkémiás szívbetegség, asztma, epehólyag-megbetegedések, többféle malignus tumor) ok-okozati összefüggése miatt [30] jelentős.

Közismert, hogy az obezitás, de még a túlsúly is, változásokat indukál a laboreredményekben. Ebből kifolyólag célunk a laboreredmények összefüggésének vizsgálata és modellezése volt a túlsúlyal/elhízással, melyet tudomásunk szerint még nem vizsgáltak hazánkban gyermekek esetében.

A kérdést empirikusan, egy keresztmetszeti adatbázis alapján vizsgáltuk. 82, elhízás miatt orvosi kezelés alatt nem álló önkéntest (60 fiú, 22 lány) és 101, „Elhízás kmn.” diagnózissal, de jelentős komorbiditás nélkül kezelt (Heim Pál Gyermekkorház Budapest) gyereket (53 fiú, 48 lány), összesen tehát n=183, 12 és 18 év közötti gyermeket (113 fiú, 70 lány) vizsgáltunk meg. A vizsgálat az egészséges önkéntesek esetén éhgyomri vérvételből, antropometriai mérésekből (testmagasság, testtömeg, derék-, csípő-, balkar-körfogat), testösszetételi vizsgálatból (InBody 3.0 multifrekvenciás bioelektromos impedancia-analizátorral) és egy anamnéziszre vonatkozó kérdőív kitöltéséből állt. Az önkéntesek 4 közép- és általános iskolából (három budapesti és egy mátyásfalvi) származtak és minden gyermek a szülő által alá-

írt teljes írásos tájékozott beleegyezés mellett vett részt a vizsgálatban. A minta kényelmi volt (így nem feltétlenül reprezentatív országos szinten), az elhízottak szándékosan felül-mintavételezettek voltak. Az elhízást a BMI (testtömeg index) alapján kvantifikáltuk (a gyermekek eltérő életkora miatt a z-score használata mellett döntöttünk [31]). A nemeiket külön elemeztük, hogy elkerüljük az interakciókat (hiszen a nemnek alapvető hatása van több laborváltozóra). A kutatás programját előzetesen a Regionális Etikai Bizottság engedélyezte.

A vizsgálat menetét a 4. ábra szemlélteti a fiúk fehérvérsejtszámának példáján keresztül. A 4a. ábrán látható a vizsgált laborváltozó és a Z_{BMI} szóródási diagramja. Adott standardizált BMI-re (pl. $Z_{BMI}=2$) vonatkozó jellemzők meghatározásához a Z_{BMI} és a vizsgált laborváltozón (kétdimenziós) együttes eloszlását rekonstruáltuk. Ehhez magfüggvényes sűrűségbecslést használtunk [32], normális kernellel, a sáv-szélesség-mátrixot simított keresztvalidációval határoztuk meg. A becült kétdimenziós együttes eloszlás sűrűségfüggvényét (szintvonalas ábrázolással) a 4b. ábra mutatja. Végül, az együttes eloszlásból meghatározható adott Z_{BMI} -hez, mint feltételhez tartozó feltételes eloszlás (4b. és 4c1-4c4. ábra). Ebből az eloszlásból a szükséges statisztikák számolhatóak; az értelmezhetőség és a robusztusság szempontjaira is tekintettel, az átlagot és a mediánt (mint a centrális tendencia mutatóit), továbbá a szórást és az interkvartilis terjedelmet (mint a szóródás mutatóit) határoztuk meg [33].

A fentiekből kiemeljük, hogy a BMI-t, illetve annak standardizáltját egyszerű folytonos változóként használtuk az el-

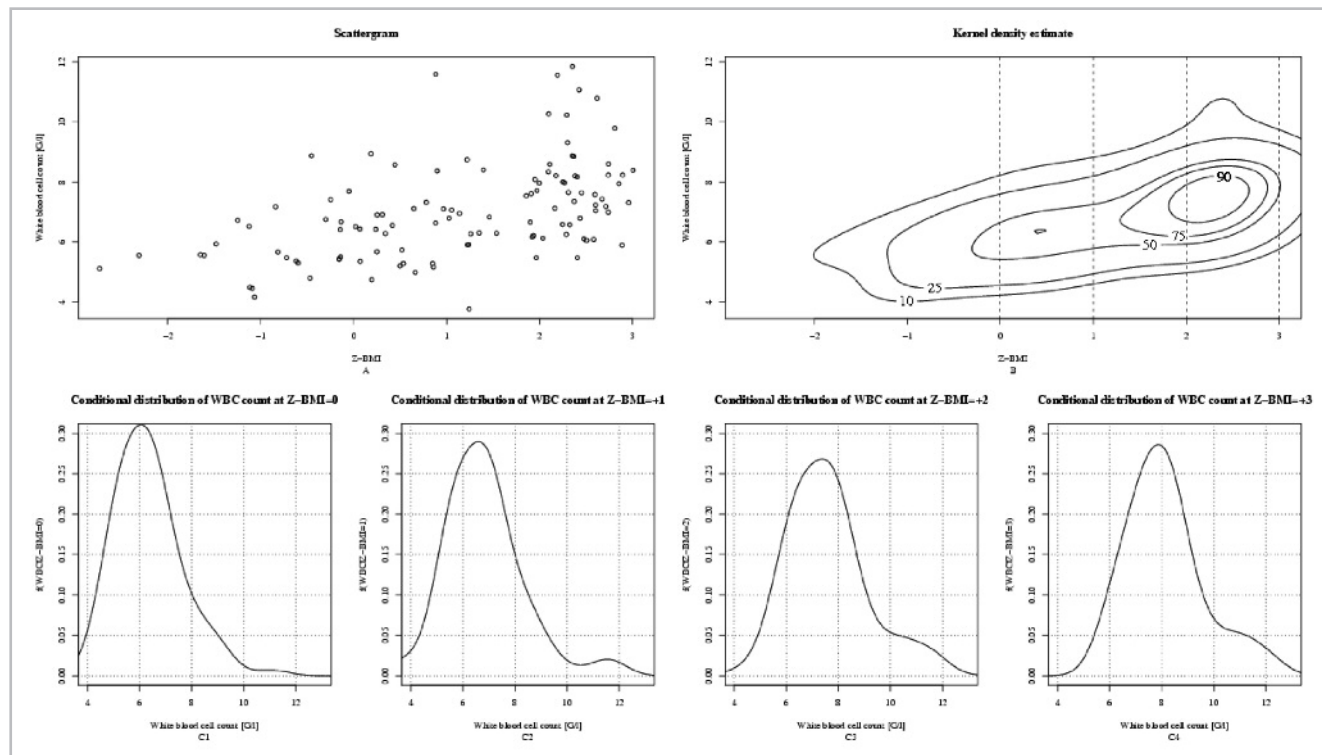
hízás fokának mérésére, és nem definiáltunk expliciten „elhízott” és hasonló kategóriákat, így az optimális ’cut-point’ meghatározásával kapcsolatos problémák sem léptek fel.

A kapott eredmények megerősítenek számos, irodalomból már ismert eredményt (illetve néhány újat is felvetnek). Itt nincs mód a részletes kórélettani diskusszióra, így csak utalunk néhány kapott eredményre.

Mind fiúknál, mind lányoknál szignifikánsan és meglehetősen erősen összefügg az elhízás fokával a C-reaktív protein koncentrációja. Ez közismert gyulladásmarker, emelkedése összhangban van a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám emelkedésével. Ezek a változások gyulladás jelenlétére utalnak és ez a megfigyelés konzisztens az irodalommal: az obezitást régóta szokás mint szisztémás, „low-grade” gyulladásos állapotot tárgyalni, még gyermekkorban is [34]. Ezt egészíti ki az az észrevétel, hogy a hemoglobin csökken az elhízás fokával, miközben az MCV és az MCH csökken (mindkét nemnél szignifikáns, közepes erősségű kapcsolat), márpedig a krónikus gyulladás valóban okozhat anémiát [32].

Az ALT és GGT májenzimek szintje (de az AST-é nem) pozitívan függ össze az elhízás fokával. Ennek legvalószínűbb magyarázata a centrális obezitás, különösen a súlyos elhízás hatása a májfunkcióra, mely a nem-alkoholos zsírmáj-betegséggel hozható kapcsolatba [35].

A fentiek tehát természetesen csak izelítőt jelentettek – e helyütt a célunk inkább a módszer bemutatása, és létjogosultságának alátámasztása volt. E módszer továbblépéseként többváltozós elemzést tervezünk végezni, mellyel re-



4. ábra
Az obezitás és laborparaméterek vizsgálati módszertana a fiúk fehérvérsejtszámának példáján keresztül.

ményeink szerint további, az előbbieknél is mélyebb, komplexebb összefüggéseket tudunk feltárni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat a magyar Országos és Kutatási Alapprogramok OTKA K82066 számú pályázatának a támogatásával történt. A munka szakmai tartalma kapcsolódik a „Minőségorientált, összehangolt oktatási és K+F+I stratégia, valamint működési modell kidolgozása a Műegyetemen” c. projekt szakmai célkitűzéseinek megvalósításához. A projekt megvalósítását az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programja támogatja.

Dr. Kovács Leventét a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja támogatta.

A Szerzők külön köszönetet mondanak Dr. Barkai Lászlónak, a Magyar Diabétesz Társaság elnökének és a

Magyar Mesterséges Pancreas Munkacsoport (MAP) társelnökének, valamint a MAP inzulinpumpa centrumainak az első témában nyújtott önzetlen segítségükért.

Az antiangiogén szabályozás témájában külön köszönet illeti Dr. Sági Zoltán professzort, a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet intézetigazgató helyettesét a téma eredményeinek orvosi koordinálásáért, valamint a BME IIT tanszékről kollégáinknak Drexler Dániel PhD hallgatónak és Dr. Harmati István egyetemi docensnek.

Végezetül, de nem utolsó sorban, az obezitás témakörében köszönet illeti Dr. Almássy Zsuzsannát, a Heim Pál Gyermekkórház Toxikológiai és Anyagcsere Osztály vezető főorvosát, valamint a kutatásban résztvevő iskolákat: Fazekas Mihály (Budapest), Leövey Klára (Budapest), Puskás Tivadar (Budapest) és Esze Tamás (Mátészalka). Utóbbi esetében külön köszönet illeti Bétéri Csabánét a méresek megszervezéséért és lebonyolításáért.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Bronzino J. The Biomedical Engineering Handbook. 3rd edition, CRC press, 2006.
- [2] Z. Benyó: Education and research in biomedical engineering of the Budapest University of Technology and Economics, Acta Physiologica Hungarica, 2004, Vol. 93 (1), pp. 13-21, 2006.
- [3] Kovács L.: Új elvek és céladekvát algoritmusok az inzulinadagolás szabályozásra cukorbetegség esetében, PhD disszertáció, BME, 2007.
- [4] Kovács L.: Új elvek és algoritmusok kidolgozása az inzulin szabályozásra I-es típusú cukorbetegség esetében, IME - Az egészségügyi vezetők szaklapja, 2008, Vol. 7 (6), pp. 49-53.
- [5] Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z.: Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030, 2010, Diabetes Research and Clinical Practice, vol. 87, pp. 4–14.
- [6] Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.: Global Prevalence of Diabetes – Estimates for the year 2000 and projections for 2030, 2004, Diabetes Care, Vol. 27 (5), pp. 1047-1053.
- [7] Cobelli C., Dalla Man C., Sparacino G., Magni L., de Nicolao G., Kovatchev B.: Diabetes: Models, Signals, and Control (Methodological Review), IEEE Reviews in Biomedical Engineering, 2009, Vol. 2, pp. 54–96.
- [8] Harvey R., Wang Y., Grossman B., Percival M., Bevier W., Finan D., Zisser H., Seborg D., Jovanovic L., Doyle F., Dassau E.: Quest for the Artificial Pancreas, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 2010, Vol. 29 (2), pp. 53–62.
- [9] Cobelli C., Renard E., Kovatchev B.: Artificial Pancreas: Past, present and future, Diabetes, 2011, Vol. 60 (11), pp. 2672-2682.
- [10] The Content of Investigational Device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications for Artificial Pancreas Device Systems, <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM281716.pdf>, Dec. 2011.
- [11] Kovács L., Benyó B., Bokor J., Benyó Z.: Induced L2-norm Minimization of Glucose-Insulin System for Type I Diabetic Patients, Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2011, Vol. 102 (2), pp. 105-118.
- [12] Kovács L., Barkai L.: Magyar Mesterséges Pancreas Workshop, Diabetologia Hungarica, 2010, Vol. XXVIII (4), pp. 336-337.
- [13] Kovács L., Szalay P., Sas I.P., Benyó B., Benyó Z., Almássy Zs., Felszeghy E., Kocsis Gy., Fövényi J., Wudi K., Madarász E., Kerényi Zs., Körner A., Kautzky L., Grósz A., Soós H., Orbán A., Soós A., Török A., Barkai L.: Closing the Loop. Mesterséges hasnyálmirigy szabályozási algoritmusának in silico validációja 1-es típusú magyar diabetes adatokon, Diabetologia Hungarica (A Magyar Diabetes Társaság XXI. Kongresszusa, Tihany), 2012, Vol. XX (Supl.1), pp. 98-99.
- [14] Dalla Man C., Rizza R., Cobelli C.: Meal simulation model of the glucose-insulin system, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2007, Vol. 54 (10), pp. 1740–1749.
- [15] Malvezzi M., Arfé A., Bertuccio P., Levi F., La Vecchia C., Negri E.: European cancer mortality predictions for the year 2011, Annals of Oncology, 2011, doi:10.1093/annonc/mdq774.
- [16] WHO, International Agency of Research on Cancer, <http://www-dep.iarc.fr/>.
- [17] WHO, Global Health Observatory, <http://www.who.int/gho/en/>.
- [18] Kerbel R. S.: A cancer therapy resistant to resistance, Nature, 1997, Vol. 390, pp. 335-336.
- [19] Qian Y.Y., Zhang H., Hou Y., Yuan L., Li G.Q., Guo S.Y., Tadashi H., Liu Y.Q.: Celastrus Orbiculatus extract inhibits

- tumor angiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor signaling pathway and shows potent antitumor activity in hepatocarcinomas in Vitro and in Vivo, Chinese Journal of Integrative Medicine, 2011.
- [20] O'Reilly M. S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane W. S., Flynn E., Birkhead J. R., Olsen B. R., Folkman J.: Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, *Cell*, 1997, Vol. 88, pp. 277-285.
- [21] Hahnfeldt P., Panigrahy D., Folkman J., Hlatky L.: Tumor development under angiogenic signaling: A dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy, *Cancer Research*, 1999, Vol. 59, pp. 4770-4775.
- [22] Ledzewitz U., Schatler H.: A synthesis of optimal controls for a model of tumor growth under angiogenic inhibitors, Proc. of 44th IEEE Conference on Decision and Control, and the European Control Conference, Sevilla, Spain, 2005, pp. 934-939.
- [23] Drexler D. A., Harmati I., Kovács L.: Optimal control of tumor growth using antiangiogenic chemotherapy, Proc. of 3rd Int. Conf on Recent Achievements in Mechatronics, Automation, Computer Sciences and Robotics, Targu-Mures, Romania, 2011, pp. 273-284.
- [24] Drexler D. A., Kovács L., Sági J., Harmati I., Benyó Z.: Model-based analysis and synthesis of tumor growth under angiogenic inhibition: a case study, in Proc. of 18th World Congress of the International Federation of Automatic Control, Milano, Italy, 2011, pp. 3753-3758.
- [25] Ogden C., Carroll M.: Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960–1962 Through 2007–2008. National Center for Health Statistics, 2010.
- [26] OECD Factbook 2011-2012, Economic, Environmental and Social Statistics.
- [27] Wang Y., Lobsten T.: Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 2006, Vol. 1, pp.11-25.
- [28] Antal M., Péter Sz., Biró L., Nagy K., Regöly-Mérei A., Arató Gy., Szabó Cs., Martos É.: Prevalence of Underweight, Overweight and Obesity on the Basis of Body Mass Index and Body Fat Percentage in Hungarian Schoolchildren: Representative Survey in Metropolitan Elementary Schools. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2009, Vol. 54, pp. 171-176.
- [29] Pi-Sunyer X.: The medical risk of obesity. *Postgraduate Medicine*, 2009, Vol. 121, pp. 21-33.
- [30] Nyberg G., Ekelund U., Yucel-Lindberg T., Modeér T., Marcus C.: Differences in metabolic risk factors between normal weight and overweight children. *International Journal of Pediatric Obesity*, 2011, Vol. 6, pp. 244-252.
- [31] Cole T., Faith M., Pietrobelli A., Heo M.: What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? *European Journal of Clinical Nutrition*, 2005, Vol. 59 (3), pp. 419-425.
- [32] Scott D.: Multivariate density estimation: theory, practice, and visualization. New York, Wiley, 1992.
- [33] Reiczigel J., Harnos A., Solymosy N.: Biostatistika nem statisztikusnak. Pars Kft., Budapest, 2010.
- [34] Sachek J.: Pediatric obesity: an inflammatory condition? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2008, Vol. 32, pp. 633-367.
- [35] Gholam P., Flancbaum L., Machan J., Charney D., Kotler D.: Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *American Journal of Gastroenterology*, 2007, Vol. 102, pp. 399-408.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Kovács Levente 2000-ben szerzett villamosmérnöki diplomát a Temesvári Műszaki Egyetemen. PhD értekezését 2008-ban a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen (BME) orvosbiológiai tématerületen védte meg, témája I-es típusú cukorbetegség optimális inzulinadagolása volt. 2005-től a BME Irányítástechnika és Informatika

Tanszék főállású oktatója, 2010-től egyetemi docens. 2012-től a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János ösztöndíjasa. Az IEEE tagja 2009-től, a nemzetközi automatizálási társaság (IFAC) orvosbiológiai testületének (TC 8.2) és a Magyar Diabétesz Társaságnak a tagja 2010-től. Érdeklődési területe modern irányításelmélet és élettani szabályozások; ezek témájában több, mint 130 nemzetközi folyóiratcikket és referált nemzetközi konferenciaticket publikált.



Ferenci Tamás 2009-ben szerzett mérnök-informatikus oklevelet mesterséges intelligencia szakirányon a BME-n, emellett okleveles orvosbiológiai mérnök (2010), és okleveles közgazdász, egészségügyi közgazdász (2010) is. Jelenleg a BCE Statisztika Tanszékén

óraadó, a BME Orvosiinformatikai Laboratóriumában pedig doktorandusz Dr. Kovács Levente irányítása alatt; kutatási területe a biostatistika, kórélettani modellezés. Tagja a Magyar Statisztikai Társaságnak, az International Society for Clinical Biostatistics-nek; Mundruczó György-díjas. A Klinikai Biostatistikai Társaság 2011. év fiatal biostatistikusává választotta.



Sági Johanna a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerzett egészségügyi ügyvitelszervező oklevelet 2010-ben, majd a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Karán egészségügyi mérnök oklevelet 2012-ben. Jelenleg a BME Orvoinformatikai Laboratóriumában doktorandusz Dr. Kovács Levente irányítása alatt. Kutatási területe a daganatos betegségek modell-alapú szabályozása.



Szalay Péter 2009-ben szerzett okleveles villamosmérnöki diplomát a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki Karán irányítástechnika és robotinformatika szakirányon. Jelenleg a BME Orvoinformatikai Laboratóriumában doktorandusz Dr. Kovács Levente irányítása alatt, ahol 2010 szeptemberében kezdte meg tanulmányait. Kutatási területe élettani modellek – elsősorban az I-es típusú cukorbeteg modellek – nemlineáris szabályozása.

Urológiai Hét 2012 – nem csak a prosztatáról

Urológiai Hetet szervezett szeptember 17-21. között a Magyar Urológusok Társasága. A hét évvel ezelőtt Prostatata Nap elnevezéssel induló felvilágosító akció időközben egy hetes ismeretterjesztő és szűrőprogrammá bővült, és már nem csak a dűlmirigybetegségekkel foglalkozik, hanem olyan urológiai és andrológiai problémákra is fel kívánja hívni a lakosság figyelmét, mint az inkontinencia, a vese betegségei vagy éppen a merevedési zavarok. A szakmai társaság orvosai mindenekelőtt a korai felismerésre, illetve a megelőzésre helyezik a hangsúlyt. Több éven át folytatott nemzetközi vizsgálatok eredményei igazolják ugyanis, hogy az urológiai szűréseken rendszeresen részt vevő páciensek közül azok, akiknél rendellenességet találtak, sokkal nagyobb esélyt kaptak a gyógyulásra és egy jobb életminőségre, mint előrehaladott stádiumban lévő betegséggel orvoshoz fordulók. Az időben történő diagnózis és a fejlett orvostechnikai eszközök alkalmazása megváltoztatja a betegségek lefolyását.

Jó példa erre a vesekővesség. Néhány évtizeddel ezelőtt a bakteriális fertőzés következtében kialakuló és gyorsan növő vesekövek többszörös műtét után a vese pusztulásához vezettek. A lökeshullámú vesekőkezelés azonban megvalósította az urológusok és betegek „álmát”: a kövek műtét nélküli összetörését. Ha a beteget egy folyadékkal telt kádba helyezik, és a kádon kívül lökeshullámokat gerjesztenek, majd a hullámokat egy elyptiszis tükör segítségével a kőben koncentrálik, akkor az a szervezeten belül a követ porrá alakítja. Az ilyen kis méretű kőmorzsák pedig a vizelet természetes áramlásával távoznak a szervezetből. A kezdeti technika fokozatos miniaturizálása eredményeként a hullámok bejuttatásához ma már elegendő egy folyadékkal telt ballont a beteg derekához érinteni. Minél kisebb a kő, és összetétele miatt minél puhább, annál könnyebb összeűzni. A korszerű eljárásnak köszönhetően az urológusok azt tapasztalják, hogy manapság már alig találkoznak a vesét kitöltő korallkőves esetekkel. A technikai fejlődés tehát képes volt enyhíteni egy meglehetősen elterjedt és igen rettegett betegség lefolyását.

Az urológia területén végzett kutatások, illetve az azok eredményire alapozott innovációk elsődleges célpontja természetesen ma is a férfiak halandósági okai között előkelő helyen szereplő prosztaták. Az Urológiai Hét egyik legfontosabb célja a szakma legújabb eredményeinek, eljárásainak megismertetése.

Ha ugyanis a prosztatában lévő daganatot kezdeti formájában – még az áttétek kialakulása előtt – felismerik, a betegség laparoscopos műtéttel – az esetek legnagyobb részében – tökéletesen gyógyítható. A laparoscopos beavatkozás forradalmi jelentősége abban áll, hogy a hasfalon csak néhány cm-es heg marad, ami a gyógyulást nagyon felgyorsítja. Ilyen műtét után a beteg másnap felkel, harmadnap pedig az otthonába távozik.

További előrelépést jelent a robotok alkalmazása az operációknál. A high-tech gépasszisztensek főként a rutin eljárások végrehajtásában (pl. csomózás), illetve a nagyításban játszanak nagy szerepet. A robotok bevetésével végrehajtott precízebb műtétek miatt gyorsabban gyógyul a beteg, és a hosszú távú daganatmentesség is jobban garantálható.

A technológia fejlődése igen sokat jelent a prosztatárból felgyógyuló urak további életminősége szempontjából, hiszen egyre több fejlesztés irányul arra, hogy a prosztatán belül csak a rákos gócot kelljen kiirtani, a szerv többi részének meghagyása mellett. Bár a célra többféle módszert alkalmaznak, a fagyasztást, a lézeres sejtpusztítást, a leginkább fejlődő módszernek mégis a magas energiájú célzott ultrahangot tartják. Mivel ebben az esetben computer irányítja a sugárakat tökéletes pontossággal a rákos sejtekre, a környező, egészséges szövetekben nem sérülnek. Ráadásul – az ultrahang természetéből fakadóan – az eljárás számtalanszor ismételtető a sugárterhelés veszélye nélkül.

A nem operálható áttétes betegeknek, viszont az újabb és újabb ún. innovatív gyógyszerek adnak esélyt az átmeneti gyógyulásra. Ezek közül az egyik legreménykeltőbb a „taxán csoportot”, mely a korábban gyógyíthatatlannak ítélt esetekben hozott komoly javulást. A hagyományos hormonkezelés sem merült feledésbe, hiszen megtalálták a hormonkezelés prosztatára vonatkozó új módszerét is.