



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Villamosmérnöki és Informatikai Kar

Irányítástechnika és Informatika Tanszék

**Kovács Levente Adalbert**

**ÚJ ELVEK ÉS CÉLADEKVÁT ALGORITMUSOK AZ  
INZULINADAGOLÁS SZABÁLYOZÁSRA CUKORBETEGEK  
ESETÉBEN**

**PhD értekezés tézisei**

Témavezető:

**Dr. Benyó Zoltán**

Egyetemi tanár  
a műszaki tudományok doktora

BME  
Irányítástechnika és Informatika Tanszék

**Dr. Bokor József**

Egyetemi tanár  
akadémikus

BME  
Közlekedésautomatika Tanszék

Budapest, 2007. November



## 1. Bevezetés

A cukorbetegség napjaink egyik komoly népbetegsége (az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a „jövő népbetegségének” nevezi a cukorbetegséget). Főleg a fejlett, illetve fejlődő társadalmakban terjed, ahol a sok esetben megváltozott, rohanó életmód rendszertelen étkezéssel (és megváltozott étkezési szokásokkal) és stresszel jár. A WHO évről évre statisztikai adatokat tesz közzé a betegségről, melyekkel arra próbálja felhívni a figyelmet, hogy megfelelő változás hiányában, a világon 2000-ben 171 millióra becsült cukorbeteg populáció (a felnőtt lakosság 4%-a) 2030-ra 366 millióra (a felnőtt lakosság kb. 5,4%-ra), vagyis ennek duplájára duzzadhat, [1].

Számos orvosi rendszer esetében, ahol az emberi test nem képes a megfelelő állapot elérésére és fenntartására, külső szabályozó jelenti a megoldást. Ez részben vagy teljesen automatizált egységet jelent. A szabályozásnak egy nagyon szigorú követelményrendszert kell megvalósítania, amely betartása nemcsak a páciens életminőségének javításához, de (szükség esetén) pl. a gyógyszer megfelelő dózisének optimális adagolásához is hozzájárul.

A vércukorszabályozás napjaink egyik legfontosabb és egyben legnehezebb orvosbiológiai feladata. Ennek egyik fő oka, hogy modellezési szempontból a páciensek még közel sem egyforma dinamikus jellemzőkkel rendelkeznek, mi több ezek a jellemzők időfüggőek. Egy külső szabályozási kör hiányában, mely a részlegesen vagy teljesen tönkrement vércukorszabályozási rendszert lenne képes helyreállítani, manapság a páciensek saját vércukorszintjüket manuális úton állítják be. A (vérmintákból) mért glukóz értékek alapján, saját maguknak kell eldönteniük, hogy mekkora a beinjektálandó inzulin mennyisége. Habár a folyamat diabetológusok által felügyelt folyamat, mégis számos alkalommal – főleg a páciensek hozzáállása miatt – rosszul kezelt esettel találkozhatunk, melyek akár hyper- (a normál glukóz állapot feletti) és hypoglycemia (a normál glukóz állapot alatti) állapotához vezethetnek.

Az 1970-es évektől kezdődően, számos kutató foglalkozott és foglalkozik a glukóz-inzulin kölcsönhatásának tanulmányozásával és szabályozásával. Egy zárt körben történő, automatikus vércukorszint szabályozáshoz, mint azt többször megfogalmazták [2], [3], [4], három tényezőre van szükség:

- Glukózszenzor (jelenleg akár 10 perces gyakoriságú mérésekre képes változata is létezik – MiniMed [5], Gluowatch [6]);
- Inzulinbefecskendezéshez szükséges inzulinpumpa (MiniMed [7], Disetronic [8]);
- Szabályozási algoritmus, mely glukóz mérések alapján képes meghatározni a megfelelő inzulindózis értékét.

Jelen doktori disszertáció a harmadik tényező esetére fókuszál, és az I-es típusú cukorbetegség optimális inzulinadagolásának modellezését, illetve a robusztus szabályozás tématerületét vizsgálja.

Megfelelő szabályozáshoz, első sorban adekvát modellre van szükség. Az elmúlt néhány évtizedben az I-es típusú cukorbetegség glukóz-inzulin kölcsönhatásának leírására számos matematikai modellt fogalmaztak meg. A legtöbbet használt és egyben legegyszerűbb modellnek a Bergman-féle két állapotú minimál modell, [9], és ennek továbbfejlesztett, három állapottal rendelkező változata bizonyult [10]. A modell egyszerűsége azonban egyben a hátránya is, ugyanis megalkotásakor a glukóz-inzulin háztartás számos tényezőjét elhanyagolták. Emiatt a modell csak az intenzív felügyelet alatt álló I-es típusú cukorbetegre érvényes. A modell dinamikáját mesterségesen (intravénásan) adagolt glukózbevitellel valósítja meg és csak egy rövid, kb. 3 órás periódus leírására érvényes. Mindez viszont nem feleltethető meg az ember ciklikus, napi néhányszori étkezésének. Bizonyították továbbá, hogy csak korlátozottan alkalmas az irányítási rendszer tervezésére, mert nagyon érzékeny a saját paramétereinek varianciájára.

Következésképpen, az évek során a Bergman-féle modell több kiterjesztése is megjelent, [11], [12], [13], [14], [15], melyek a páciens dinamikájában történő változásokat próbálták megfogni és leírni, főként ami az inzulin érzékenységet illeti, de a bevitt tápanyag összetétele szempontjából is

születtek kiterjesztési javaslatok, [16], [17]. Jelen disszertációban a [15] által javasolt módosított Bergman-féle minimál modellt, és Bergman továbbfejlesztett, három állapottal rendelkező modelljét, [10], alkalmazom.

A Bergman-féle minimál modell mellett, más, általánosabb leírást szolgáltató modellek is megjelentek [18], [19], [20], [21]. Legbonyolultabbjukat a 19-ed rendű Sörensen-modell jelenti, [21], melyet egy eredetileg régebben publikált modell, [22], továbbfejlesztéseként hoztak létre. A modell ugyan tényleg a lehető legpontosabban írja le az emberi vércukorháztartást, ellenben bonyolultsága és kezelhetősége miatt ritkán alkalmazták kutatásokban. Manapság viszont, a vércukorszabályozás kutatásában ismételten egyre nagyobb szerepet kap (főleg általános érvényessége miatt), így a disszertáció során is a másik vizsgált modellnek a Sörensen-modellt használtam.

Az alkalmazott szabályozási módszereket illetően, a skála szintén nagyon széles, [23]. A klasszikus szabályozási módszerektől (PID szabályozás [24], kaszkád szabályozás, [25], optimális szabályozás, [26]), lágy számítási módszereken át (fuzzy módszerek, [27], neurális hálózatok, [28], neuro-fuzzy módszerek, [29]), adaptív, [11], [15], [30], [31], modell prediktív, [2], [32], [33] vagy akár robusztus  $H_\infty$  alapú szabályozásokat, [3], [4] is alkalmazták már.

Az alkalmazott szabályozási módszerekkel elért eredmények azonban, éppen a modell-paraméterek túlzott érzékenysége miatt (a szabályozási módszerek nagy részét inkább a Bergman-féle minimál modellre tervezték), egy-egy (vagy legjobb esetben is nagyon kis számú) páciensre voltak érvényesek. Ezért a kutatások során arra következtettek, [2], [4], hogy noha a modellt és az alkalmazott szabályozási algoritmust együttesen kell kezelni, [3], [35], komoly minőségi követelmények előírása esetén, nem célravezető egy alacsony komplexitású szabályozás (pl. PID) alkalmazása. Ebből kifolyólag, az I-es típusú cukorbetegség általánosabb érvényű szabályozása kapcsán a szakirodalom két irányba orientálódott: adaptív szabályozások, és modern robusztus technikák felé.

Az adaptív stratégia előnye a szabályozó működésközbeni folyamatos újrahangolásának lehetősége, hátránya viszont akkor jelentkezett, ha a diabétesz modell komplexitása megnőtt. A robusztus szabályozás esetében korrigálhatók

az adaptív stratégia hátrányai, de a tervezés lépései nehézkesek. Mivel az adaptív stratégiák tématerületét, lehetőségeit és korlátait a szakirodalom nagyrészt már lefedte, illetve a BME Irányítástechnika és Informatika Tanszékének Orvosinformatikai laboratóriumában jelen doktori téma előtt is éppen a cukorbetegség adaptív szabályozásából készült PhD disszertáció, [15], jelen disszertáció a modern robusztus szabályozások tématerületével foglalkozik.

## **2. Új tudományos eredmények összefoglalása**

### **1. téziscsoport - Új modellezési elvek az I-es típusú cukorbetegség esetében**

*Az I-es típusú cukorbetegség esetében új modellezési elveket fogalmaztam meg. Modellezési formalizmusaim kiterjednek a módosított Bergman-féle minimál modellre, valamint a nagykomplexitású Sørensen-modell analitikus vizsgálataira. Továbbá az általam javasolt megközelítések numerikusan kezelhető algoritmizálást jelentenek bonyolult optimális irányítási stratégiák adaptálásához, valamint szélesebb diabétesz populáció lefedéséhez.*

A téziscsoportoz tartozó saját publikációk: [K-3], [K-5], [K-8], [K-18], [K-29], [K-30], [K-31].

#### *1.1. Bergman-féle módosított minimál modell kiegészítése.*

Belső inzulin egységet javasoltam a Bergman-féle módosított minimál modell kiegészítésére, mellyel a modell nemcsak az intenzív felügyelet alatt álló I-es típusú cukorbetegeket képes modellezni, hanem az intersticiális inzulin fiziológiai változását is követni képes, anélkül, hogy sérülne a Bergman-modell egyszerű struktúrája.

#### *1.2. Sørensen-modell LPV modellezése.*

Egyszerűbb kezelhetőségért, a fiziológiai határokon belül, a Sørensen-modellre LPV modellt javasoltam, mely megfelelő foksámra redukálható és ezáltal megkönnyíti a modell szabályozási lehetőségeit, valamint a modell alkalmazhatóságát.

## **2. téziscsoport - Robusztus irányítási módszerek optimális inzulinadagoláshoz**

*Robusztus irányítási módszereket dolgoztam ki I-es típusú cukorbetegék optimális inzulinadagoláshoz.*

A téziscsoportoz tartozó saját publikációk: [K-6], [K-7], [K-9], [K-15], [K-16], [K-19], [K-22].

### *2.1. Robusztus módszerek alkalmazása a módosított Bergman-féle minimál modellre.*

A módosított minimál modell esetében minimax szabályozási módszert dolgoztam ki (összehasonlítva a klasszikus LQ szabályozással).

Továbbá a  $\mu$ -szintézissel paraméter bizonytalanságot vettem figyelembe, mely a  $H_\infty$  módszert kiegészíti a robusztus minőség (robust performance) biztosítására.

A nemlineáris minimál modell megfelelő paraméterezésével ún. kvázi-Affin Lineáris Paraméterfüggő (qALPV) rendszerosztályt definiáltam és ezt kihasználva kvadratikus stabilitást biztosító (nemlineáris) szabályozót terveztem.

### *2.2. LPV alapú robusztus szabályozás tervezése a Sørensen-modellre.*

A nagykomplexitású Sørensen-modellt parametrizáltam a normoglikémiás állapothoz rendelt inzulinbemenettel, és politópikus LTI (lineáris időinvariáns) rendszerekkel jellemeztem. A lineáris paraméterfüggő (LPV) modell alapján az indukált  $\mathcal{L}_2$  norma minimalizálását lehetővé tevő szabályozót terveztem. Végül a nemlineáris Sørensen-modellt  $\gamma$  performancia szintet biztosító nemlineáris (LPV) szabályozóval irányítottam.

### **3. téziscsoport - Szimbolikus számításlapú robusztus algoritmusok Mathematica-val**

*Az alkalmazott robusztus módszerek orvosélettani alkalmazásának elősegítéséhez innovatív módon Mathematica alatt olyan felhasználóbarát szimbolikus algoritmusokat dolgoztam ki, amelyek segítik a kidolgozott céladekvát inzulinadagoló algoritmusok gyógyászatban való bevezetését.*

*Irányításeleméleti szempontból plusz kritériummal egészítettem ki a Mathematica  $H_\infty$  szabályozását megoldó kritériumrendszert, áthidaló megoldást javasoltam a minimax módszer korlátainak kiküszöbölésére, illetve összekapcsoltam a robusztus módszerek tekintetében a Mathematica és a MATLAB nyújtotta lehetőségeket.*

A téziscsoportozhoz tartozó saját publikációk: [K-1], [K-2], [K-4], [K-10]-[K-14], [K-16], [K-17], [K-20], [K-21], [K-23]-[K-28].

#### *3.1. Szimbolikus algoritmusok kidolgozása.*

*Mathematica alatt szimbolikus módon programoztam le a kiterjesztett LQ (minimax) módszert; szemléltettem, hogy a kapott két megoldás közül a MATLAB mi alapján választja ki saját megoldását; általános képlet formájában fogalmaztam meg a módosított Bergman-féle minimál modell esetében a legrosszabb esetet jelentő minimax módszer megoldását.*

#### *3.2. A minimax módszer korlátainak áthidalása Gröbner-bázisokkal.*

*Rámutattam a Bergman-féle minimál modell esetében a minimax módszer korlátaira és a Gröbner-bázisok segítségével áthidaló megoldást javasoltam a korlátok kiküszöbölésére. Így, ha nem is érhető el a minimax módszer legrosszabb esetére kidolgozott megoldás, de a klasszikus LQ módszer által javasolt megoldástól jobb eredményt lehet kapni (és így közelíteni a minimax módszer eredeti megoldását).*

#### *3.3. Mathematica alatti robusztus $H_\infty$ kritérium-rendszer kiterjesztése.*



A *Mathematica* alatt használt, a szakirodalomtól eltérő grafikus szemléletmódú  $H_\infty$  módszer kritériumhalmazát kiterjesztettem egy zavarelhárítási kritériummal, mellyel a minőség-burkoló felület jobban leírható. A „plusz” kritérium helyességét a Bergman-féle három állapotú minimál modellen bizonyítottam és az eredményeket a szakirodalomban már megjelent eredményekkel hasonlítottam össze. Rámutattam, hogy a javasolt kritérium esetében használt konstans változó és a klasszikus, szakirodalomban elterjedt  $H_\infty$  módszer szenzor hibájának bizonytalansági súlyfüggvénye között, szoros összefüggés van.

### 3. Saját Publikációk listája

#### 3.1. Referált folyóiratcikkek

- [K-1] **Kovács L.**, B. Benyó, B. Paláncz and Z. Benyó. A fully symbolic design and modeling of nonlinear glucose control with Control System Professional Suite (CSPS) of *Mathematica*. *Acta Physiologica Hungarica*, 91 (2), 147–156, 2004, ISSN 0231 424 X, IF: 0.2.
- [K-2] **Kovács L.** and B. Paláncz. Linear and non-linear approach of the glucose-insulin control using *Mathematica*. *Periodica Politechnica TU Timisoara, Transactions on Automatic Control and Computer Science, papers of CONTI 2004, 6th Int. Conf. on Technical Informatics*, 49 (63 / 2), 65–70, 2004, ISSN 1224-600X.
- [K-3] **Kovács L.**, K. Papp, B. Vígh, Dr. A. Czinner, Dr. Zs. Almássy, Dr. G. Katona, Dr. Zs. Farkas and Dr. A. Illényi. Medical Information System for Diagnosing Diabetes Mellitus and Hearing Disorder in Children. *Periodica Politechnica, TU Timisoara, Transactions on Automatic Control and Computer Science, papers of CONTI 2004, 6th Int. Conf. on Technical Informatics*, 49 (63 / 2), 37-42, 2004, ISSN 1224-600X.
- [K-4] Paláncz B., Z. Benyó and **L. Kovács**. Control System Professional Suite. *IEEE Control System Magazine*, 25 (2), 67–75, 2005, ISSN 0272-1708, IF: 1.64.
- [K-5] **Kovács L.**, K. Papp, B. Vígh, Dr. A. Czinner, Dr. Zs. Almássy, Dr. G. Katona, Dr. Zs. Farkas and Dr. A. Illényi. Medical Information System for Diagnosing Diabetes Mellitus and Hearing Disorder in Children. *Journal of Control Engineering and Applied Informatics Romania*, 7 (1), 57-67, 2005, ISSN 1454-8658.

- [K-6] **Kovács L.**, A. Kovács and Z. Benyó. Glucose-insulin control in Hardy-space. *Bulletins for Applied & Computer Mathematics BAM–2250/2005 (CVIII) (Pannonian Applied Mathematical Meetings – PAMM 2005)*, 106–115, 2005, ISSN 1417 278 X.
- [K-7] Paláncz B. and **L. Kovács**. Application of Computer Algebra to Glucose-Insulin Control in  $H_2/H_\infty$  space using *Mathematica*. *Periodica Politechnica Electrical Engineering*, Budapest, 50 (1-2), 33–45, 2006, ISSN 0324-6000.
- [K-8] **Kovács L.** Extension of the Bergman model – possible generalization of the glucose-insulin interaction? *Periodica Politechnica Electrical Engineering*, Budapest, 50 (1-2), 23-32, 2006, ISSN 0324-6000.
- [K-9] **Kovács L.**, B. Kulcsár and Z. Benyó. On The Use Of Robust Servo Control In Diabetes Under Intensive Care. *Scientific Bulletin of “Politehnica” University Timisoara, Transactions on Automatic Control and Computer Science*, 51 (65 / 1), 37–42, 2006, ISSN 1224-600X.
- [K-10] **Kovács L.** and B. Paláncz. Glucose-insulin control of Type1 diabetic patients in  $H_2/H_\infty$  space via Computer Algebra. *Springer Lecture Notes in Computer Science, Proceedings of Second International Conference on Algebraic Biology, Linz, Austria*, 4545, 95–109, 2007, ISSN 0302-9743, IF: 0.402.
- [K-11] Paláncz B., **L. Kovács**, B. Benyó and Z. Benyó. Robust Blood-Glucose Control of Type I Diabetes Patients under Intensive Care using *Mathematica*. *Encyclopaedia of Healthcare Information Systems*, IDEA Group (USA), in press.

### 3.2. Referált nemzetközi konferencia kiadványok

- [K-12] Benyó B., Z. Benyó, B. Paláncz, **L. Kovács** and L. Szilágyi. A fully symbolic design and modeling of nonlinear glucose control with Control System Professional Suite (CSPS) of *Mathematica*. *In Proceedings of World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (WC2003)*, Sydney, Australia, e-publication #2813, ISSN 1727-1983, ISBN 1 877040 14 2, 2003.
- [K-13] Benyó Z., B. Benyó, P. Várady, L. Szilágyi, **L. Kovács** and P. Somogyi. Biomedical Engineering Education and Related Research Activity in Hungary. *25th Annual International Conference of IEEE/EMBS, Cancún, Mexico*, 4, 3533-3535, ISSN 1727-1983, 2003.
- [K-14] **Kovács L.**, Z. Benyó and B. Paláncz. A nemlineáris glukóz szabályozás teljes szimbólikus tervezése és modellezése a *Mathematica* program “Control System Professional” toolbox segítségével. *In Proceedings Tavaszi Szél Konferencia*, Sopron, 124–128, ISBN 963 210 376 9, 2003.

- [K-15] **Kovács L.**, B. Paláncz, Zs. Almássy and Z. Benyó. Optimal Glucose-Insulin Control in  $H_2$  Space. In *Proceedings 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, San Francisco, USA, 762–765, ISBN 0 7803 8439 3, 2004.
- [K-16] **Kovács L.**, B. Paláncz and Z. Benyó. Classical and modern control strategies in glucose-insulin stabilization. In *Proceedings 16th IFAC World Congress*, Prague, Czech Republic, e-publication #04165, 2005.
- [K-17] **Kovács L.**, B. Paláncz, Zs. Almássy and Z. Benyó. Implementation of Glucose-Insulin Control in  $H_2/H_\infty$  Space Using *Mathematica*. In *Proceedings 13th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics*, Umeå, Sweden, 33–35, ISBN 91-7305-910-2, 2005.
- [K-18] Benyó Z., B. Benyó, **L. Kovács**, Gy. Várallyay, L. Török and A. Reiss. Diagnostic-purpose Research of Biological Signals, In *Proceedings of 4th Slovakian-Hungarian Joint Symposium on applied Machine Intelligence, Herlany, Slovakia*, 98-106, ISBN 963 7154 44 2, 2006.
- [K-19] **Kovács L.**, B. Kulcsár and Z. Benyó. On The Use Of Robust Servo Control In Diabetes Under Intensive Care. In *Proceedings 3rd Romanian-Hungarian Joint Symposium on Applied Computational Intelligence (SACI 2006)*, Timisoara, Romania, 236–247, ISBN 963 7154 46 9, 2006.
- [K-20] **Kovács L.**, B. Paláncz and Z. Benyó. Robust  $H_\infty$  Blood-Glucose Control with *Mathematica*. In *Proceedings 3rd Romanian-Hungarian Joint Symposium on Applied Computational Intelligence (SACI 2006)*, Timisoara, Romania, 257–267, ISBN 963 7154 46 9, 2006.
- [K-21] **Kovács L.**, B. Paláncz, B. Benyó, L. Török and Z. Benyó. Robust Blood-Glucose Control using *Mathematica*. In *Proceedings 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, New York, USA, 451–454, ISBN 1 4242 0033 3, 2006.
- [K-22] **Kovács L.**, B. Kulcsár, J. Bokor and Z. Benyó. LPV Fault Detection of Glucose-Insulin System. In *Proceedings 14th Mediterranean Conference on Control and Automation*, Ancona, Italy, e-publication TLA2-4, 2006.

### 3.3. Referált elektronikus publikációk

- [K-23] Benyó B., Z. Benyó, B. Paláncz, **L. Kovács** and L. Szilágyi. *A fully symbolic design and modeling of nonlinear glucose control with Control System Professional Suite*

(CSPS) of Mathematica. Wolfram Information Center, Applied Mathematics, Computer Science subject, <http://library.wolfram.com/infocenter/MathSource/5043/>, 2003. 09. 25.

[K-24] Paláncz B. and **L. Kovács**. *Optimal control in  $H_2$  space*. Wolfram Research, Wolfram Information Center, Engineering, Control Theory subject, <http://library.wolfram.com/infocenter/MathSource/5271/>, 2004. 08. 31.

[K-25] Paláncz B., Z. Benyó and **L. Kovács**. *Control System Professional Suite, Product Review*. Wolfram Research, Wolfram Information Center, Articles, <http://library.wolfram.com/infocenter/Articles/5629/>, 2005. 04.

[K-26] Paláncz B. and **L. Kovács**. *Control in  $H_2/H_{inf}$  space via Computer Algebra*. Wolfram Research, Wolfram Information Center, Engineering, Control Theory subject: <http://library.wolfram.com/infocenter/MathSource/6628/>, 2006. 11. 14.

### 3.4. Egyéb előadások

[K-27] **L. Kovács** – I-es típusú cukorbetegség glükóz-inzulin szintjének robusztus szabályozása  $H_2/H_\infty$  térben *Mathematica* segítségével, MPV Konferencia, Nagyvárad, Romania, 2007. szeptember.

[K-28] **L. Kovács** – Számítógépes algebra alkalmazása a glükóz-inzulin  $H_2/H_\infty$  térben történő szabályozására a *Mathematica* segítségével, 10 éves az Orvosbiológiai Mérnökképzés Magyarországon Konferencia, Budapest, Hungary, electronic publication #03, 2005. július.

[K-29] **L. Kovács** – A glükóz-inzulin kölcsönhatást leíró Bergman-féle minimál modell kiterjesztése, 10 éves az Orvosbiológiai Mérnökképzés Magyarországon Konferencia, Budapest, Hungary, electronic publication #04, 2005. július.

[K-30] **L. Kovács** – Orvosinformatikai rendszer a cukorbetegség és a halláskárosodás diagnosztizálására és monitorizálására fiatalok esetében, MPV Informatika Konferencia, Budapest, Hungary, 2004. május.

[K-31] Z. Benyó, **L. Kovács**, Gy. Várallyay Jr., L. Szilágyi – OTKA T042990: Biológiai jelek információjának diagnosztikai célú kutatása rendszerelméleti megközelítéssel, XXIII. Centenárium Neumann Kollokvium és Kiállítás, Veszprém, Hungary, 2003. november.

### 3.5. PhD témában elnyert pályázatok

[K-32] OTKA 69055 pályázat. 2007-2010. *Új mérési, szabályozási eljárások kidolgozása, orvosinformatikai alkalmazása betegségek korai diagnosztizálására és az optimális terápia megvalósítására*, vezető kutató: Dr. Benyó Zoltán.

## 4. Irodalomjegyzék

- [1] Wild S., G. Roglic, A. Green, R. Sicree and H. King. Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5), 1047-1053, 2004.
- [2] Hernjak N. and F. J. Doyle III. Glucose control Design Using Nonlinearity Assessment Techniques. *AIChE Journal*, 51 (2), 544–554, 2005.
- [3] Parker R. S., F. J. Doyle III, J. H. Ward and N. A. Peppas. Robust  $H_\infty$  Glucose Control in Diabetes Using a Physiological Model. *AIChE Journal*, 46 (12), 2537-2549, 2000.
- [4] Ruiz-Velazquez E., R. Femat and D. U. Campos-Delgado. Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking  $H_\infty$  problem. *Elsevier Control Engineering Practice*, 12, 1179–1195, 2004.
- [5] MiniMed CGMS, [http://www.minimed.com/patientfam/pf\\_products\\_cgms\\_ov\\_completetic.shtml](http://www.minimed.com/patientfam/pf_products_cgms_ov_completetic.shtml).
- [6] Glucowatch, <http://www.glucowatch.com>.
- [7] MiniMed Insulin Pump, [http://www.minimed.com/patientfam/pf\\_ipt\\_paradigm\\_insulin\\_pump.shtml](http://www.minimed.com/patientfam/pf_ipt_paradigm_insulin_pump.shtml).
- [8] Disetronic Insulin Pump, <http://www.disetronic-usa.com/insulin-pumps.htm>.
- [9] Bergman B. N., Y. Z. Ider, C. R. Bowden and C. Cobelli. Quantitive estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology*, 236, 667–677, 1979.
- [10] Bergman R. N., L. S. Philips and C. Cobelli. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. *Journal of Clinical Investigation*, 68, 1456–1467, 1981.
- [11] Lin J., J. G. Chase, G. M. Shaw, C. V. Doran, C. E. Hann, M. B. Robertson, P. M. Browne, T. Lotz, G. C. Wake and B. Broughton. Adaptive Bolus-Based Set-Point Regulation of Hyperglycemia in Critical Care. *In Proceedings of 26<sup>th</sup> IEEE EMBS Annual International Conference*, San Francisco, USA, 3463-3466, 2004.
- [12] Fernandez M., D. Acosta, M. Villasana and D. Streja. “Enhancing Parameter Precision and the Minimal Modeling Approach in Type I Diabetes”, *In Proceedings of 26<sup>th</sup> IEEE EMBS Annual International Conference*, San Francisco, USA, 797–800, 2004.
- [13] Morris H. C., B. O’Reilly and D. Streja. “A New Biphasic Minimal Model”, *In Proceedings of 26<sup>th</sup> IEEE EMBS Annual International Conference*, San Francisco, USA, 782–785, 2004.
- [14] de Gaetano A., O. Arino. “Some considerations on the mathematical modeling of the Intra-Venous Glucose Tolerance Test”. *Journal of Mathematical Biology*, 40, 136-168, 2000.

- [15] Juhász Cs. *Medical Application of Adaptive Control, Supporting Insulin-Therapy in case of Diabetes Mellitus*. PhD dissertation, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary, 1997.
- [16] Anirban R. and R. S. Parker, Mixed Meal Modeling and Disturbance Rejection in Type I Diabetic Patients. *In Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, New York City, USA, 323-326, 2006.
- [17] Roy A. and R. S. Parker. Dynamic Modeling of Free Fatty Acid, Glucose, and Insulin: An Extended “Minimal Model”. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 8, 617-626, 2006.
- [18] Hovorka R., F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby and R. H. Jones. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism*, 282, 992-1007, 2002.
- [19] Fabietti P. G., V. Canonico, M. Orsini Federici, M. Massi Benedetti and E. Sarti. Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44, 69–78, 2006.
- [20] Briegel Th. and V. Tresp. A Nonlinear State Space Model for the Blood Glucose Metabolism of a Diabetic. *Automatisierungstechnik*, 50, 5, 228-236, 2002.
- [21] Sørensen J. T. *A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes*. Massachusetts Institute of Technology, USA, 1985.
- [22] Guyton J. R., R. O. Foster, J. S. Soeldner, M. H. Tan, C. B. Kahn, L. Koncz and R. E. Gleason. A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release. *Diabetes*, 27, 1027, 1978.
- [23] Parker R. S., F. J. Doyle III and N. A. Peppas. The Intravenous Route to Blood Glucose Control. A Review of Control Algorithms for Noninvasive Monitoring and Regulation in Type I Diabetic Patients. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 65-73, 2001.
- [24] Chee F., T. L. Fernando, A. V. Savkin and V. van Heeden. Expert PID Control System for Blood Glucose Control in Critically Ill Patients. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 7 (4), 419-425, 2003.
- [25] Ortiz-Vargas M. and H. Puebla. A Cascade Control Approach for a Class of Biomedical Systems. *In Proceedings of the 28<sup>th</sup> IEEE EMBS Annual International Conference New York City, USA*, 4420-4423, 2006
- [26] Ibbini M. S., M. A. Masadeh and M. M. Bani Amer. A semiclosed-loop optimal control system for blood glucose level in diabetics. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 28 (5), 189–195, 2004.
- [27] Ibbini M. A PI-fuzzy logic controller for the regulation of blood glucose level in diabetic patients. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 30 (2), 83-92, 2006.

- [28] Mougiakakou S. G., A. Prountzou, D. Iliopoulou, K. S. Nikita, A. Vazeou and Ch. S. Bartsocas. Neural Network based Glucose – Insulin Metabolism Models for Children with Type 1 Diabetes. *In Proceedings of the 28<sup>th</sup> IEEE EMBS Annual International Conference*, New York City, USA, 3545-3548, 2006.
- [29] Dazzi D., F. Taddei, A. Gavarini, E. Uggeri, R. Negro and A. Pezzarossa. The control of blood glucose in the critical diabetic patient: A neuro-fuzzy method. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 15, 80-87, 2001.
- [30] Palerm C. C. *Drug Infusion Control: An extended direct model reference adaptive control strategy*. PhD thesis, Troy, New York, 2003.
- [31] Hovorka R. Management of Diabetes using adaptive control. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 2004.
- [32] Hovorka R., V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Orsini Federici, T. R. Pieber, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering and M. E. Wilinska. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25, 905–920, 2004.
- [33] Lynch S. M. and B. W. Bequette. Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics Using Subcutaneous Glucose Measurements. *Proceedings of the American Control Conference Anchorage*, 4039-4043, 2002.
- [34] Makroglou A., J. Li, Y. Kuang. Mathematical models and software tools for the glucose - insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Elsevier Applied Numerical Mathematics*, 56 (3–4), 559–573, 2006.

Műgyetem 2007