

Modelierung des Fortschritts von Typ 2 Diabetes

Treml Paul

paul.treml@hotmail.de

14. Oktober 2015

Übersicht

- 1 Aufgabenstellung
- 2 Diabetes Progression Model
- 3 Diabetes Progression Model nach Andrea De Gaetano
- 4 Sensitivitätsrechnung
- 5 Validationsrechnungen
- 6 Ausblick

Aufgabenstellung

- Einarbeitung in das Thema T2DM
- Einarbeitung in das Thema DPM (Diabetes Progression Model)
- Implementierung des DPM in Matlab/Simulink
- Überprüfung der Implementierung durch Vergleich von Ergebnissen von (in der Literatur beschrieben) Beispielrechnungen
- Durchführung von Sensitivitätsrechnungen
- Beschäftigung mit den Validierungsrechnungen
- Dokumentation und Präsentation

Diabetes Progression Model

Mathematisches Modell zur Beschreibung von T2DB

- Beschreibung der Zustände durch DGL's 1.O.
- Untereinander verknüpft

Vorteile

- Visualisierung und Veränderung der Daten ist möglich und einfach zu realisieren
- Validierungsrechnungen können durchgeführt werden

Diabetes Progression Model nach Andrea De Gaetano

- Nach der Analyse und dem Vergleich der eigenen Ergebnissen mit den der Veröffentlichung wurde klar, dass diese nicht nachvollzogen werden konnten.
- Anpassung der eigens erzeugten Ergebnisse an die in der Veröffentlichung waren nur durch Veränderung des Modells und deren Anfangszustände möglich

$$\frac{dB}{dt} = \lambda B, \quad B(t_0) = B_0$$

$$\frac{d\eta(t)}{dt} = -K_{\eta G} G \eta + T_{\eta}, \quad \eta(t_0) = \eta_0$$

$$K_{xglI} = \begin{cases} K_{xgl0} \left(1 - \frac{\left(\frac{t - t_0}{t_I - t_0} \right)^{\nu_I}}{1 + \left(\frac{t - t_0}{t_I - t_0} \right)^{\nu_I}} \right), & t \geq t_0 \\ K_{xgl0}, & t \leq t_0. \end{cases}$$

Beste Ergebnisse

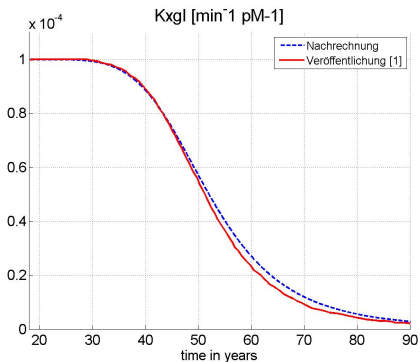


Abbildung: Insulinsensitivität

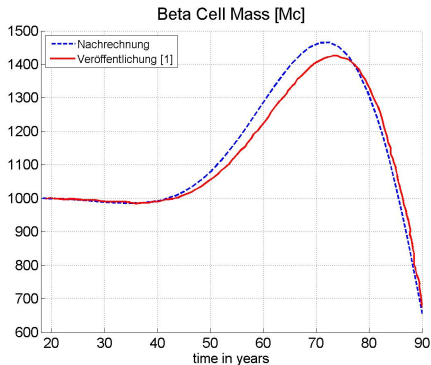


Abbildung: β -Zellenmasse

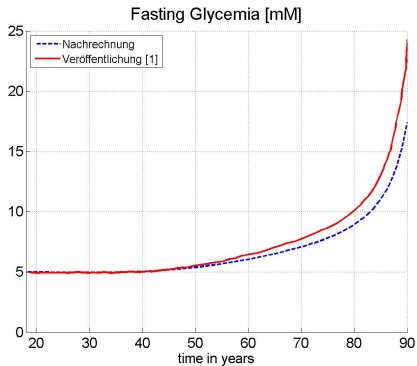


Abbildung: Blutzuckerspiegel

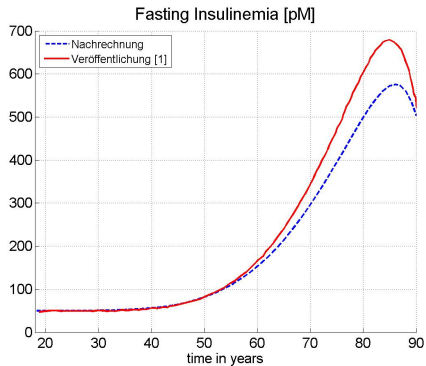


Abbildung: Insulinspiegel

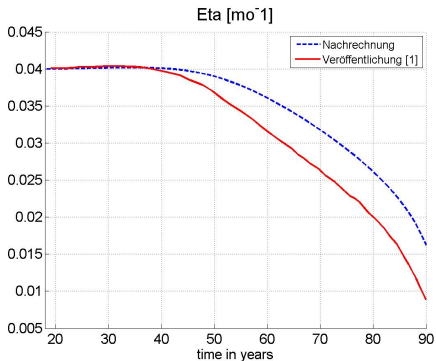


Abbildung: Pankreas-Reserve

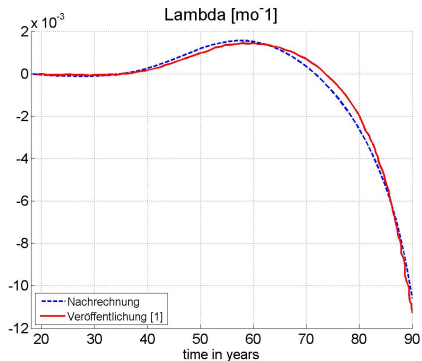


Abbildung: λ

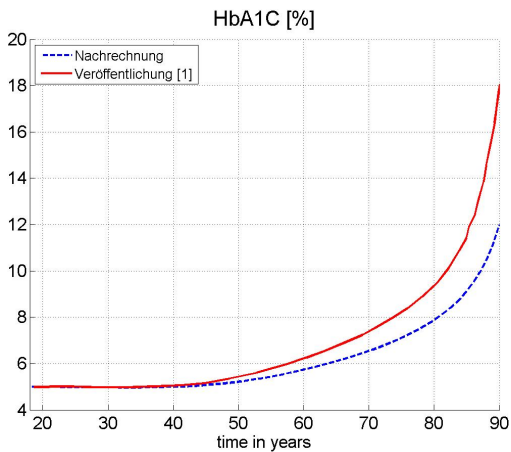


Abbildung: $Hb A_{1c}$

Neues Modell, neue Ergebnisse

$$\frac{dB(t)}{dt} = \lambda(G)B \left(1 - \frac{B}{B_{\max}} \right), \quad B(t_0) = B_0.$$

$$\tilde{K}_{xgl} = \begin{cases} K_{xgl0} \left(1 - (1 - K_{xgl\min}) \frac{(t - t_0)^{V_I}}{(t_1 - t_0)^{V_I} + (t - t_0)^{V_I}} \right), & t \geq t_0 \\ K_{xgl0}, & t \leq t_0 \end{cases}$$

- Neue Systemgleichungen nach anderer Veröffentlichung
- Es war möglich hinreichend realistische Ergebnisse zu erzielen, mit nur geringer Änderung der Anfangszustände und ohne Veränderung der Systemgleichungen.
- Die Veröffentlichung bietet nur noch Ergebnisse für die β -Zellenmasse, der Insulinkonzentration und des Blutzuckerspiegels.

Ergebnisse

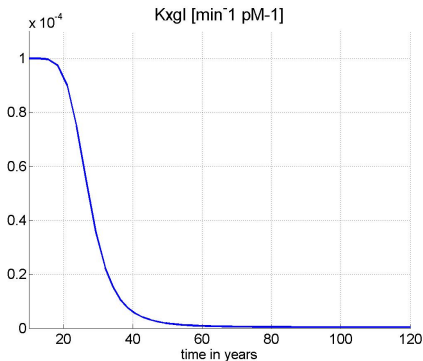


Abbildung: Insulinsensitivität

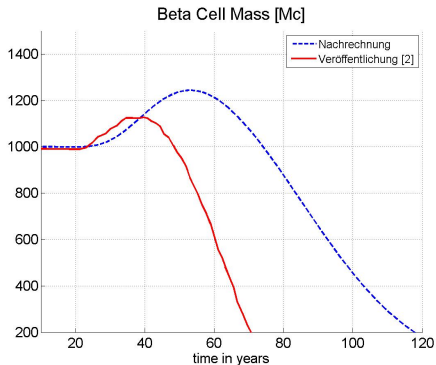


Abbildung: β -Zellenmasse

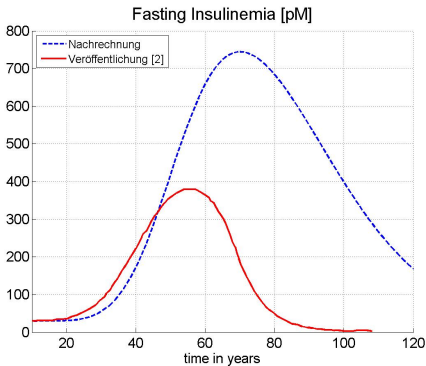


Abbildung: Insulin

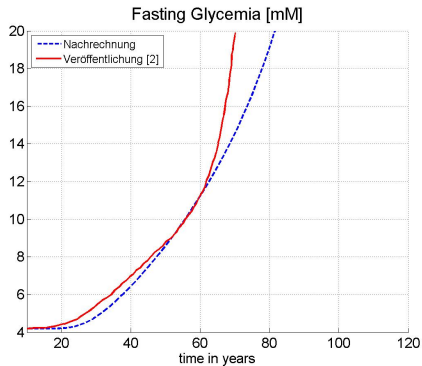


Abbildung: Blutzuckerspiegel

Sensitivitätsrechnung

- Die einzelnen Anfangszustände und Parameter werden um einem bestimmten Wert gezielt verändert und die Änderungen der Systemantworten untersucht.
- Informationen über die Empfindlichkeit des Systems auf die Änderung einzelner Parameter können gewonnen werden.
- Plausibilitätsbereiche einzelner Parameterwerte können definiert werden.
- Durch das bessere Verständnis des Systems, können in späteren Berechnungen bestimmte Änderungen des Systems bewusst herbeigeführt werden.

Sensitivitätsrechnung

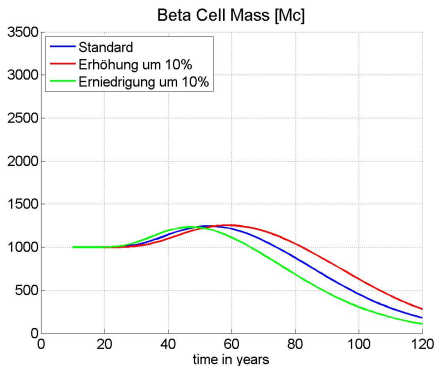


Abbildung: t_I variiert

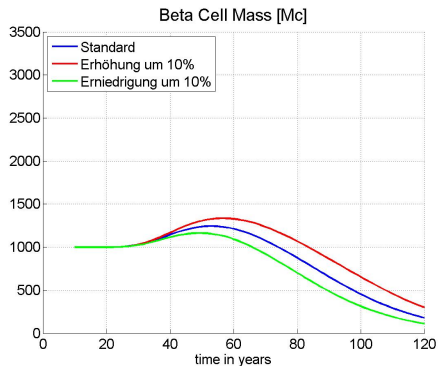


Abbildung: η_0 variiert

Sensitivitätsrechnung

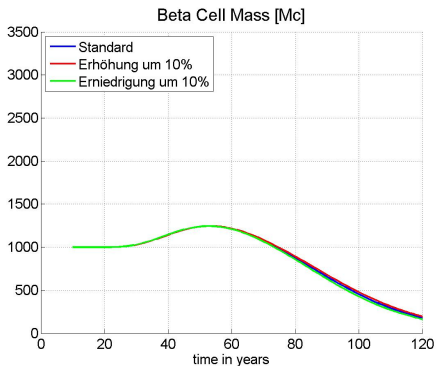


Abbildung: $K_{xiStart}$ variiert

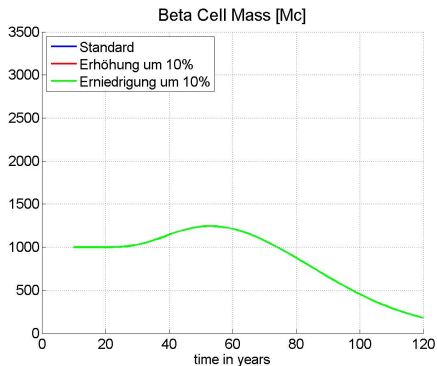


Abbildung: K_{xa} variiert

Sensitivitätsrechnung

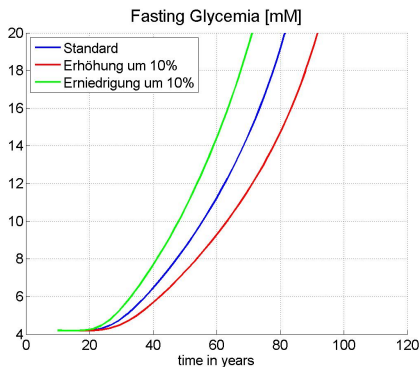


Abbildung: t_I variiert

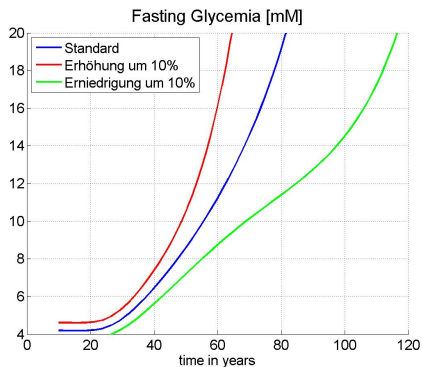


Abbildung: G_0 variiert

Sensitivitätsrechnung

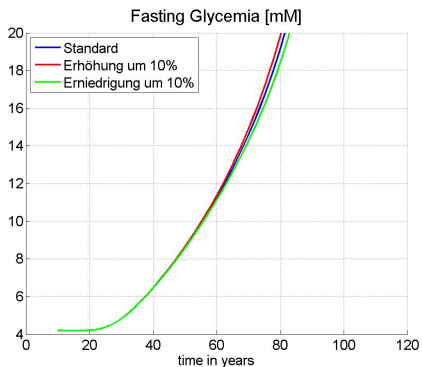


Abbildung: $K_{\eta G}$ variiert

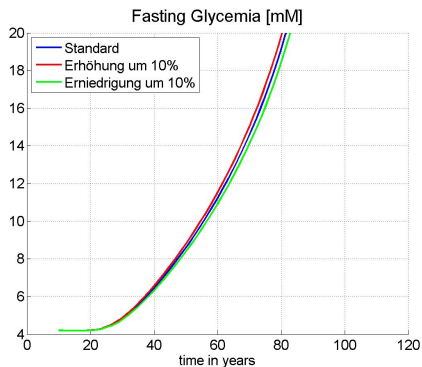


Abbildung: K_{xglmin} variiert

Sensitivitätsrechnung

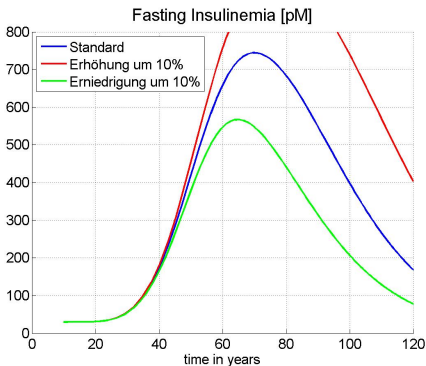


Abbildung: ν_1 variiert

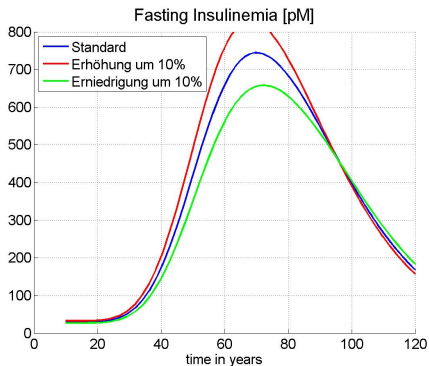


Abbildung: I_0 variiert

Sensitivitätsrechnung

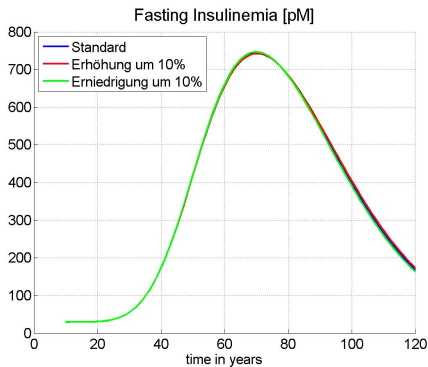


Abbildung: B_0 variiert

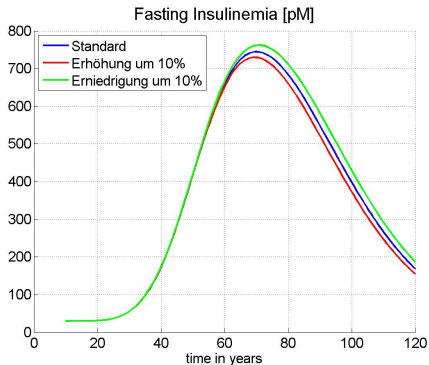


Abbildung: $K_{\eta G}$ variiert

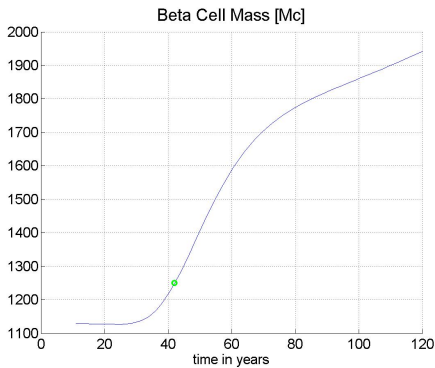
Erkenntnisse

- Manche Änderungen verschiedener Parameter liefern ähnliche Systemantworten
- Einige Parameteränderungen führen keine nennenswerten Änderungen hervor, andere gravierende.
- Parameter die bei einem Ergebnis eine starke Änderung hervorrufen, bewirken meist auch eine starke Veränderungen bei den anderen Ergebnissen. Analoges gilt für Parameter, die schwache Änderungen hervorrufen.
- Geeignete Parameterwerte für die Validationsrechnung können Ausgewählt werden.

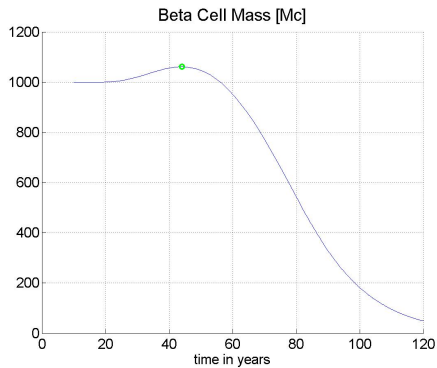
Validationsrechnungen

- Patientendaten (Alter, Blutzuckerspiegel und Insulinkonzentration bei einem OGTT) werden aus einer Veröffentlichung entnommen.
- Es wird versucht die Anfangszustände des Models so zu verändern, dass die erzeugten Verläufe die Patientendaten beinhalten, bzw. möglichst nahe kommen.
- Dazu wird via `MATLAB` eine Optimierung der Anfangszustandswerte und der fixen Parameter Vorgenommen.
- Die Verläufe werden hinsichtlich ihrer Plausibilität überprüft.

Unrealistisch

Abbildung: β -Zellenmasse

Realistisch

Abbildung: β -Zellenmasse

Unrealistisch

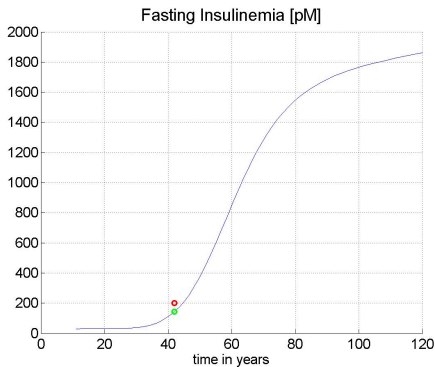


Abbildung: Insulinkonzentration

Realistisch

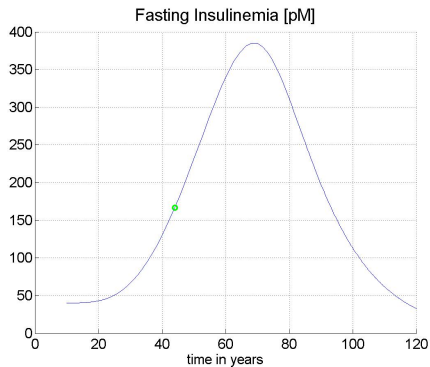


Abbildung: Insulinkonzentration

Unrealistisch

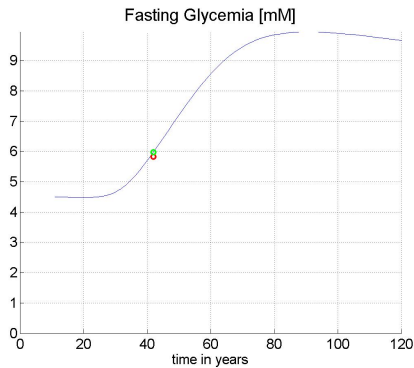


Abbildung: Blutzuckerspiegel

Realistisch

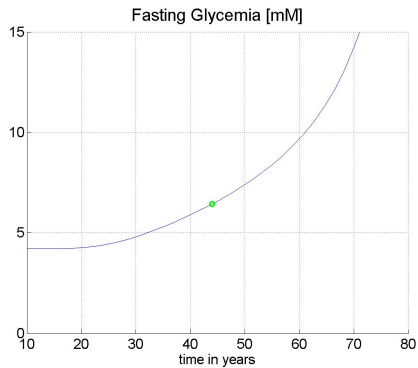


Abbildung: Blutzuckerspiegel

Erkenntnisse

- Für einige Patienten konnten keine realistischen Verläufe gefunden werden.
- Die Berechnungsdauer der Lösungen ist oft sehr lang.
- Zeitaufwand und Erfolg der Berechnung hängen stark von den gewählten Anfangswerten und dem Lösungsalgorithmus ab.
- Vorkommende Auffälligkeiten der Lösungen sind keine Ausnahmen, sondern die Regel

Ausblick

- Für eine effizientere Validierung kann ein, für dieses konkrete Problem, geeigneter Lösungsalgorithmus geschrieben werden.
- Speziell ausgelegte Programme für die numerische Berechnung von Differentialgleichungen heranziehen
- Mehr Validationsdaten für größere Aussagekraft
- Implementierung von Lebenswandel und Medikamente im Modell
- Langzeitstudien der Patientendaten für ein genaueres Modell