

Masterarbeit

Closed-Loop-Glukoseregulation mittels probabilistischer Modelle

Autor: Christoph Lackinger

Betreuer: Univ.Prof. Dr. Luigi del Re
Dr. Florian Reiterer

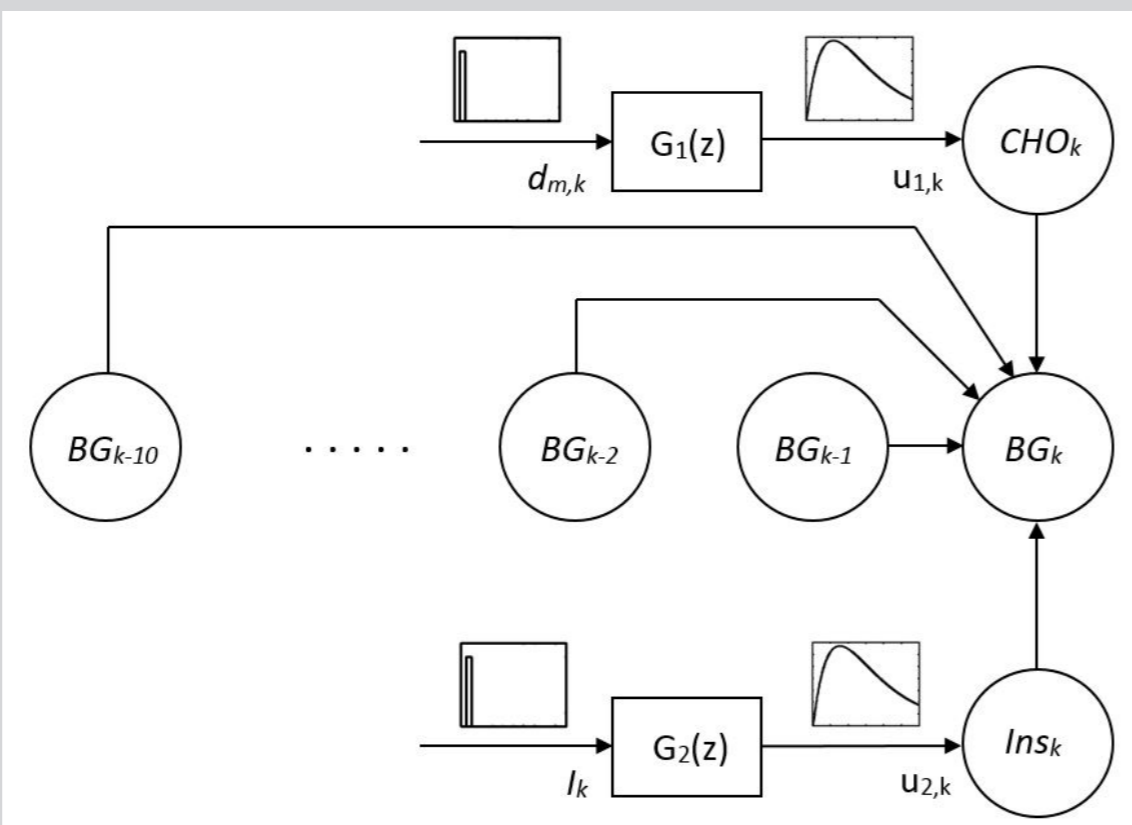
Fertiggestellt: August 2017

Kurzfassung

Personen mit Diabetes Typ 1 müssen ihren Blutzucker durch eine externe Insulingabe in einem sicheren Bereich halten. Diese Regelung des Blutzuckers ist sehr anspruchsvoll und muss äußerst genau erfolgen, um gesundheitliche Schäden zu vermeiden. Ziel dieser Arbeit war die Implementierung einer Closed-Loop-Glukoseregulation mittels probabilistischer Modelle. Zur Beschreibung des Glukosehaushalts wurden dynamische Bayes'sche Netze mit kontinuierlichen Knoten verwendet, da diese Modelle die genauesten Blutzuckervorhersagen lieferten. Das probabilistische Modell wurde zur Auslegung eines stochastischen MPC verwendet. Der stochastische MPC berücksichtigt die bestimmte Unsicherheit des Modells und versucht den Blutzucker im euglykämischen Bereich zwischen zwei definierten Blutzuckergrenzen zu regeln. Zum Vergleich wurden ein Standard-MPC, der auf einen Referenzwert regelt implementiert. Anhand der Regelergebnisse konnte gezeigt werden, dass der stochastische MPC verglichen zu der Standard-Regelungen bei annähernd gleicher Reglerperformance weniger Insulin verabreicht und somit besser für die Blutzuckerregelung geeignet ist.

Simulationsmodell

Die Blutzuckerdynamik einer Person lässt sich mit einem Bayes'schen Netz sehr gut modellieren. Dabei lassen sich die Unsicherheiten aufgrund von Intrapatientenvariabilitäten oder nicht modellierten Einflüssen ins Modell integrieren. Bei diesem Modell besitzt jeder Knoten eine Normalverteilung, die durch den Erwartungswert und die Standardabweichung beschrieben wird. Der zukünftige Blutzuckerknoten BG_k hängt von den letzten zehn vergangenen Blutzuckerknoten ($BG_{k-1}, BG_{k-2}, \dots, BG_{k-10}$) bzw. von deren Mittelwerten und Standardabweichungen und den aktuellen Werten der Kohlenhydratknoten CHO_k und Insulinknoten Ins_k ab. Die Gesamtverteilung des Bayes'schen Netzes entspricht einer multivariaten Normalverteilung, die sich in ein lineares Gauß'sches Bayes'sches Netz (lineares Modell) überführen lässt.



$$\underline{x}_{k+1} = \underline{A}_k \cdot \underline{x}_k + \underline{B}_k \cdot \underline{u}_k \quad (1a)$$

$$y_k = \underline{C}^T \cdot \underline{x}_k + \underline{D}^T \cdot \underline{u}_k \quad (1b)$$

$$\underline{\Sigma}_{k+1} = \underline{A}_k \cdot \underline{\Sigma}_k \cdot \underline{A}_k^T + \underline{Q}_k \quad (1c)$$

Die Vektoren und Matrizen der Gleichungen (1a), (1b), (1c) setzen sich folgendermaßen zusammen.

$$y_k = BG_k, \quad \underline{u}_k = \begin{bmatrix} CHO_k + \frac{a_{0,k}}{b_{CHO,k}} \\ Ins_k \end{bmatrix}$$

$$\underline{x}_k = \begin{bmatrix} BG_{k-1} \\ BG_{k-2} \\ \vdots \\ BG_{k-10} \end{bmatrix}, \quad \underline{A}_k = \begin{pmatrix} a_{1,k} & a_{2,k} & a_{3,k} & \dots & a_{9,k} & a_{10,k} \\ 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \underline{B}_k = \begin{pmatrix} b_{CHO,k} & b_{Ins,k} \\ 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

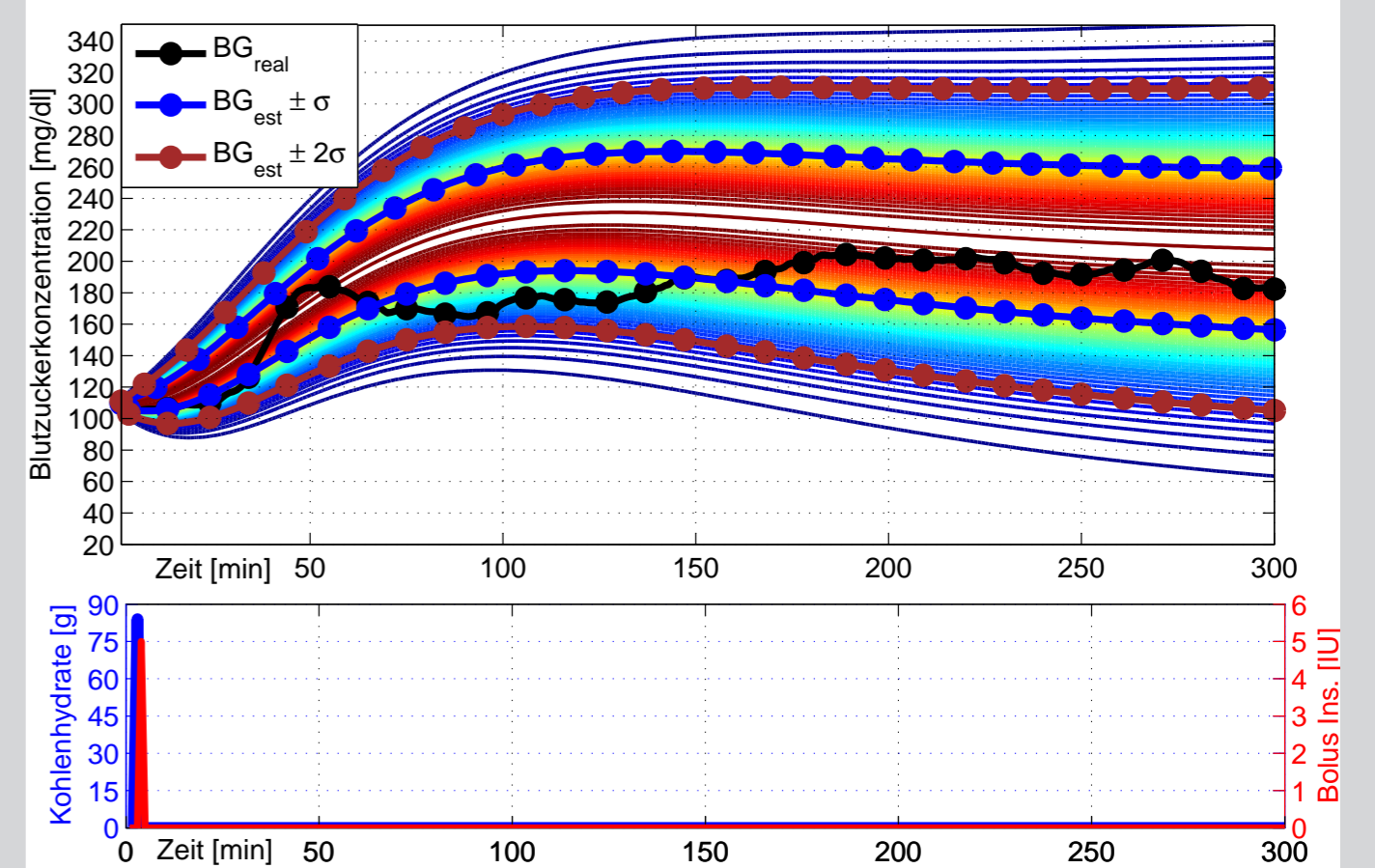
$$\underline{C}^T = (1 \ 0 \ 0 \ \dots \ 0 \ 0), \quad \underline{D}^T = (0 \ 0)$$

$$\underline{Q}_k = \begin{pmatrix} cov(BG_k) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Mit dem Modell (1a), (1b) wird der Erwartungswert des zukünftigen Blutzuckerlaufs berechnet und mit Gleichung (1c) die Unsicherheit des Laufs bestimmt. Die Unbekannten der Vektoren und Matrizen wurden mit der Bayes'schen Net Toolbox (BNT) für Matlab mittels eines Identifikationsdatensatzes einer klinischen Studien bestimmt.

Blutzuckervorhersage

Mit dem Bayes'schen Netz lassen sich Blutzuckervorhersagen mit einem normalverteilten Wahrscheinlichkeitsbereich machen. In der nebenstehenden Abbildung ist eine Gegenüberstellung des gemessenen Blutzuckerlaufs BG_{real} und der vorhergesagten Blutzucker-Verteilung $BG_{est} \pm \sigma$ nach einer Mahlzeit mit Insulingabe zu sehen.



Es ist eindeutig zu erkennen, dass die Vorhersage den wahrscheinlichen Bereich des tatsächlichen Blutzuckerlaufs gut abschätzt.

Stochastischer MPC

Mit dem Blutzuckermodell wurde ein stochastischer MPC ausgelegt welcher die bestimmte Unsicherheit des Modells berücksichtigt und den Blutzucker mit 90%iger Wahrscheinlichkeit im euglykämischen Bereich (Blutzucker zwischen 70mg/dl und 180mg/dl) regelt. Der Regler greift nur korrigierend mit einer Insulingabe ein wenn die Gefahr einer Hyperglykämie (Blutzucker über 180mg/dl) besteht bzw. stoppt die Insulinzufuhr wenn Hypoglykämie (Blutzucker unter 70mg/dl) entstehen könnte. Der somit entstehende Freiheitsgrad wurde zur Minimierung des benötigten Insulins verwendet.

$$J_k = \min_{I_{opt,k+i|k}} \sum_{i=0}^{n_{PH}-1} |I_{opt,k+i|k}| Q_{1,i} + |\epsilon_{up,i}| Q_{2,i} + |\epsilon_{low,i}| Q_{3,i}$$

subject to

$$\underline{x}_{BG,k+1+i|k} = \underline{A}_{BG,i} \underline{x}_{BG,k+i|k} + \underline{B}_{BG_{CHO},i} u_{CHO,k+i|k} + \underline{B}_{BG_{Ins},i} u_{Ins,k+i|k}$$

$$y_{BG,k+i|k} = \underline{C}_{BG}^T \underline{x}_{BG,k+i|k}$$

$$\epsilon_{up,i} \geq 0, \quad \epsilon_{low,i} \geq 0$$

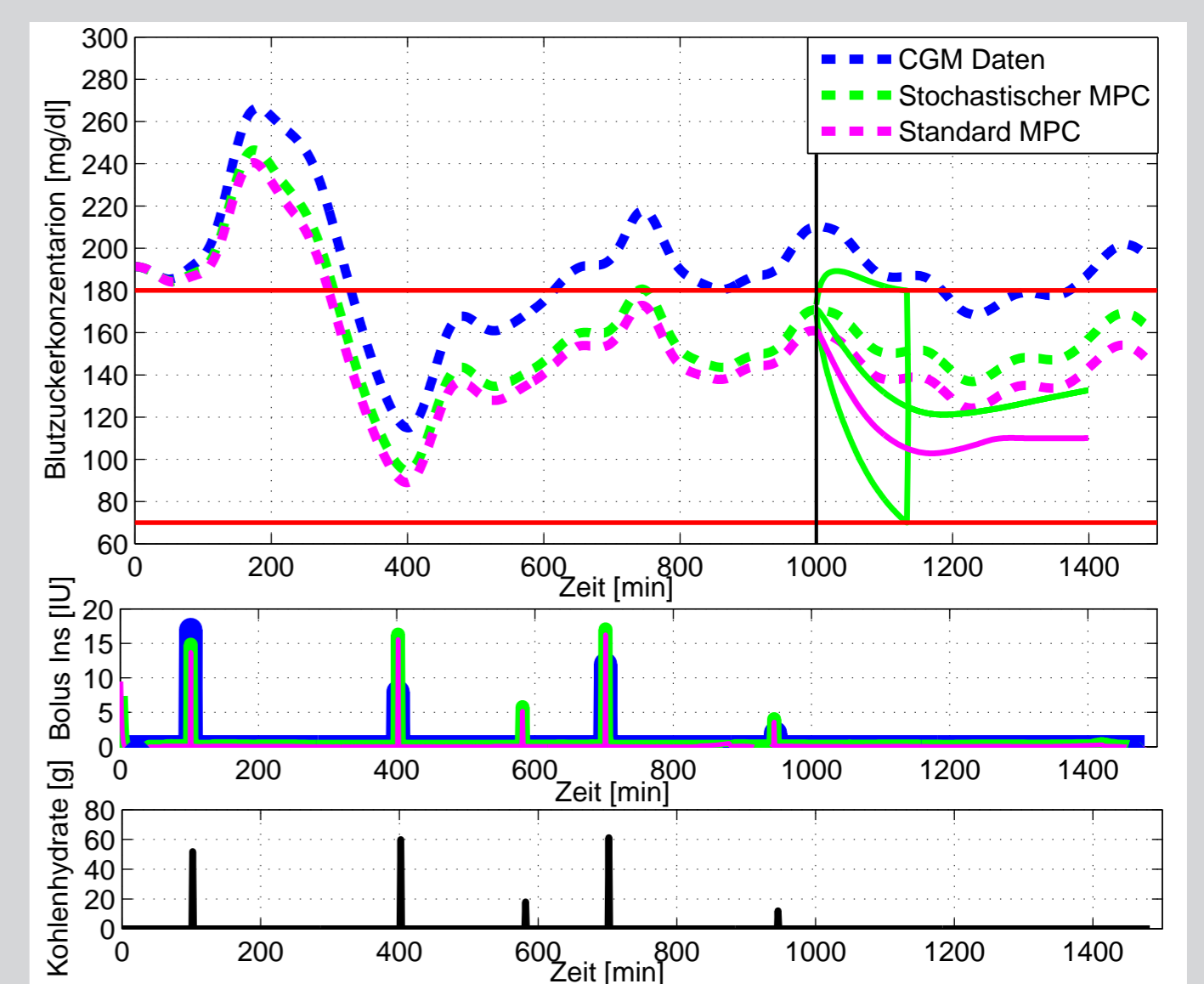
$$y_{BG,k+i|k} \geq \min(BG_{min} + \sigma_{y_k} \Phi^{-1}(\alpha), 100) - \epsilon_{low,i}$$

$$y_{BG,k+i|k} \leq \max(BG_{max} - \sigma_{y_k} \Phi^{-1}(\alpha), 110) + \epsilon_{up,i}$$

$$\forall i \in 0, \dots, n_{PH} - 1$$

In der nebenstehenden Abbildung werden die Unterschiede beider Regelungen am Beispiel einer Person der klinischen Studie dargestellt.

Bis auf eine Ausnahme am Anfang halten beide Regler den Blutzucker zwischen den geforderten Grenze, jedoch verabreicht der stochastische MPC 10,78 IU (Insulin) weniger als der Standard-MPC. Das bedeutet, dass in diesem Beispiel der stochastische MPC verglichen zum Standard-MPC bei annähernd gleicher Reglerperformance weniger Insulin benötigt. Zum Zeitpunkt $t=1000$ min werden die Blutzuckervorhersagen von beiden Regelungen dargestellt. Der Standard-MPC (Magenta) regelt den Blutzucker auf den Referenzwert 110mg/dl während der stochastische MPC (Grün) den vorhergesagten Blutzuckerbereich mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit im euglykämischen Bereich hält. Durchschnittlich benötigt der stochastische MPC bei allen 37 getesteten Personen 8,4 IU pro Tag weniger als der Standard-MPC bei gleicher Reglerperformance.



Reglerperformance weniger Insulin benötigt. Zum Zeitpunkt $t=1000$ min werden die Blutzuckervorhersagen von beiden Regelungen dargestellt. Der Standard-MPC (Magenta) regelt den Blutzucker auf den Referenzwert 110mg/dl während der stochastische MPC (Grün) den vorhergesagten Blutzuckerbereich mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit im euglykämischen Bereich hält. Durchschnittlich benötigt der stochastische MPC bei allen 37 getesteten Personen 8,4 IU pro Tag weniger als der Standard-MPC bei gleicher Reglerperformance.

Zusammenfassung

Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, eignen sich dynamische Bayes'sche Netze ausgezeichnet zur Blutzuckervorhersage. Die damit bestimmte Unsicherheit der Vorhersage ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber anderen mathematischen Modellen, die nur den wahrscheinlichsten Verlauf bestimmen. Die daraus resultierende stochastische Regelung (stochastischer MPC) mit dem neuen Regelungskonzept hat verglichen zu einer Standardregelung auf einen Referenzwert große Vorteile. Bei nahezu gleicher Reglerperformance benötigt der stochastische MPC wesentlich weniger Insulin.