

Masterarbeit

Identifikation der Intrapatienten-Variabilität bei Typ-1-Diabetes und Verwendung in virtuellen klinischen Studien

Autor: Dominik Schauer

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

Fertiggestellt: Oktober 2018

Kurzfassung

Menschen, die an Typ-1-Diabetes leiden, sind zur Regulation ihrer Blutglucosekonzentration auf eine ständige Insulintherapie angewiesen. Dafür sind Regelstrategien notwendig, die den Blutglucosehaushalt eines Patienten zuverlässig und sicher regulieren. Für den Test dieser neuen Methoden wird zunehmend auf in silico Studien an Simulationsmodellen zurückgegriffen um Kosten und Risiken zu reduzieren. Die große Schwierigkeit bei diesem Vorgehen liegt allerdings in der großen Komplexität und Variabilität des menschlichen Metabolismus. Die starke Intrapatienten-Variabilität und auch die großen Unterschiede zwischen den Patienten, machen es schwierig realistische Prüfbedingungen für neue Regler zu schaffen.

Zu diesem Zweck wurden in dieser Arbeit zwei Verfahren kombiniert, um möglichst zuverlässige Aussagen über die Performance neuer Regelstrategien treffen zu können. Zunächst wurde eine Intervallversion eines mathematischen Stoffwechselmodells erstellt, welches ermöglicht in Abhängigkeit der Parametervariabilität eines Patienten den gesamten Bereich der möglichen Ausgangswerte zu bestimmen.

Im Folgenden wurden *Deviation Analysis*-Methoden verwendet um ebenfalls Vorhersagen zum Glucoseverlauf der Patienten zu treffen. Diese Methoden ermöglichen die Einbindung realer Messdaten in Simulationsstudien, um die Auswirkung verschiedener Insulindosierungen auf einen Patienten möglichst realitätsnah nachzubilden.

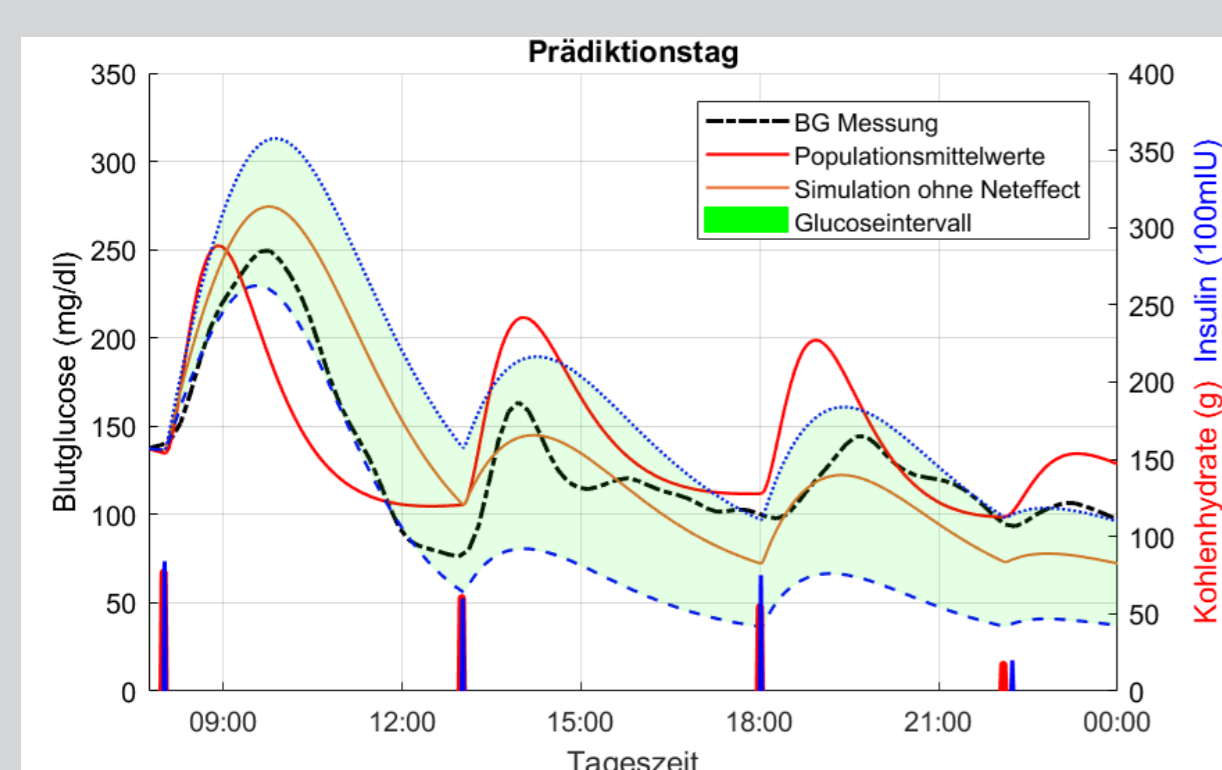
Schließlich wurden mit diesen Verfahren drei verschiedene Regelstrategien auf ihre Wirksamkeit hin überprüft. Dafür wurden sowohl mittels *Deviation Analysis* die Auswirkungen der alternativen Insulinmengen auf einzelne Trajektorien, als auch mittels der Intervallmodelle auf den gesamten Bereich der möglichen Glucosekonzentrationen untersucht. Die Ergebnisse liefern Einblick in das Potential der verwendeten Methoden und Regelkonzepte.

Intervallmodell

Das *subcutaneous oral glucose minimal model* (SOGMM) wurde mithilfe von Methoden der monotonen Systeme für die Möglichkeit der Intervallsimulation erweitert. Dabei werden die Bereichsgrenzen entsprechend Glg.(1) als Lösung der Systemgleichungen mit zugehörigen Parameter- und Anfangswertgrenzen berechnet. $x_L(t)$ und $x_U(t)$ bezeichnen jene Zustände, die den Minimal-, bzw. Maximalausgangswert verursachen. In

nebenstehender Abbildung wurde eine Modellparameterunsicherheit von $\pm 5\%$ angenommen und eine Monte-Carlo-Simulation mit 10.000 zufällig variierten Parameterkombinationen durchgeführt. Das Intervallmodell liefert die Grenzen des möglichen Glucosebereichs mit minimaler Überschätzung.

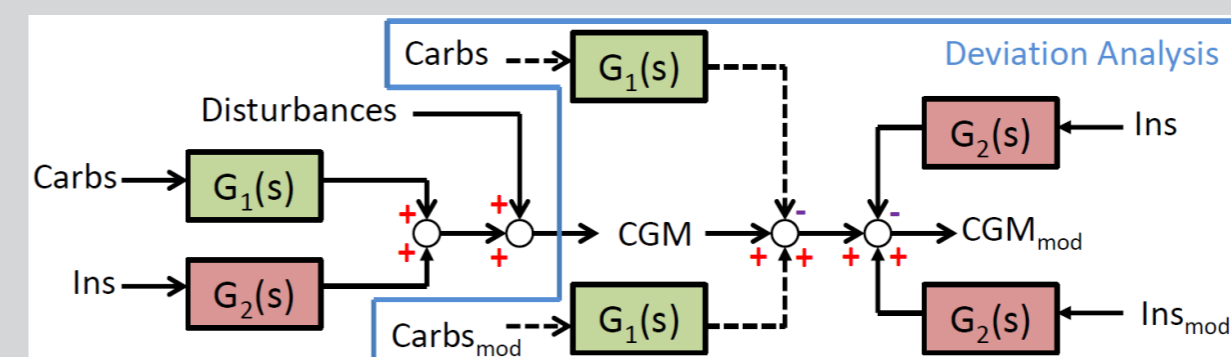
$$\begin{aligned} \text{Lower Bound } \dots \frac{dx_L(t)}{dt} &= f(x_L(t), \underline{u}(t)), x_L(0) = \underline{X}_0 \\ \text{Upper Bound } \dots \frac{dx_U(t)}{dt} &= f(x_U(t), \overline{u}(t)), x_U(0) = \overline{X}_0 \end{aligned} \quad (1)$$



identifiziert. Ausgehend von diesem Parametervektor wird im zweiten Schritt ein Intervall aufgespannt, in dem sich die Messdaten bewegen. Dieses Vorgehen zeigt nebenstehende Abbildung.

Nach der mathematischen Bestimmung des Intervallmodells besteht die Herausforderung in der Parametrierung für einzelne Patienten anhand klinischer Messdaten. Die Parameteridentifikation umfasst dabei zwei Schritte. Zunächst werden ausgehend von Populationsmittelwerten für durchschnittliche Typ-1-Diabetiker durch eine herkömmliche Minimierung der Fehlerquadrate patientenspezifische Parameterwerte

Deviation Analysis



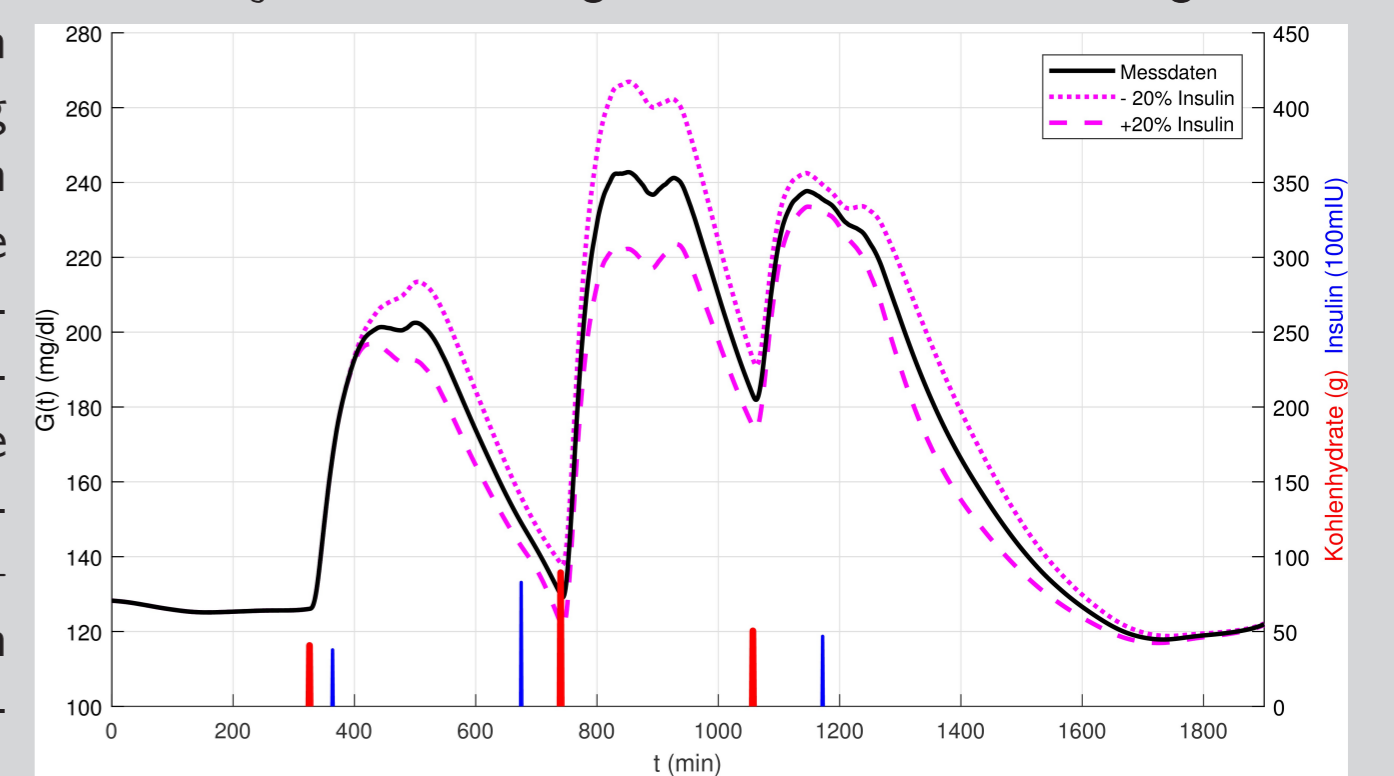
Deviation Analysis verbindet mathematische Modelle mit realen Messdaten, um auch schwer nachzubildende Effekte und Störungen mit-einzubeziehen. Sie fußt auf der Annahme, dass der Blutglucosespiegel

im Wesentlichen von drei Faktoren bestimmt wird: Kohlenhydraten, Insulin und unbekanntem Störungen. Die obere Abbildung zeigt schematisch wie die Einflussfaktoren über die jeweiligen Subsysteme ihren Beitrag zum CGM-Signal leisten. Durch Glg.(2) ist es nun möglich die verschiedenen Beiträge herauszurechnen.

$$\xi = G_{CGM} - G_b - B_w \cdot y_J - G_w \cdot Q - Y_0 \cdot \tilde{x}_0 \quad (2)$$

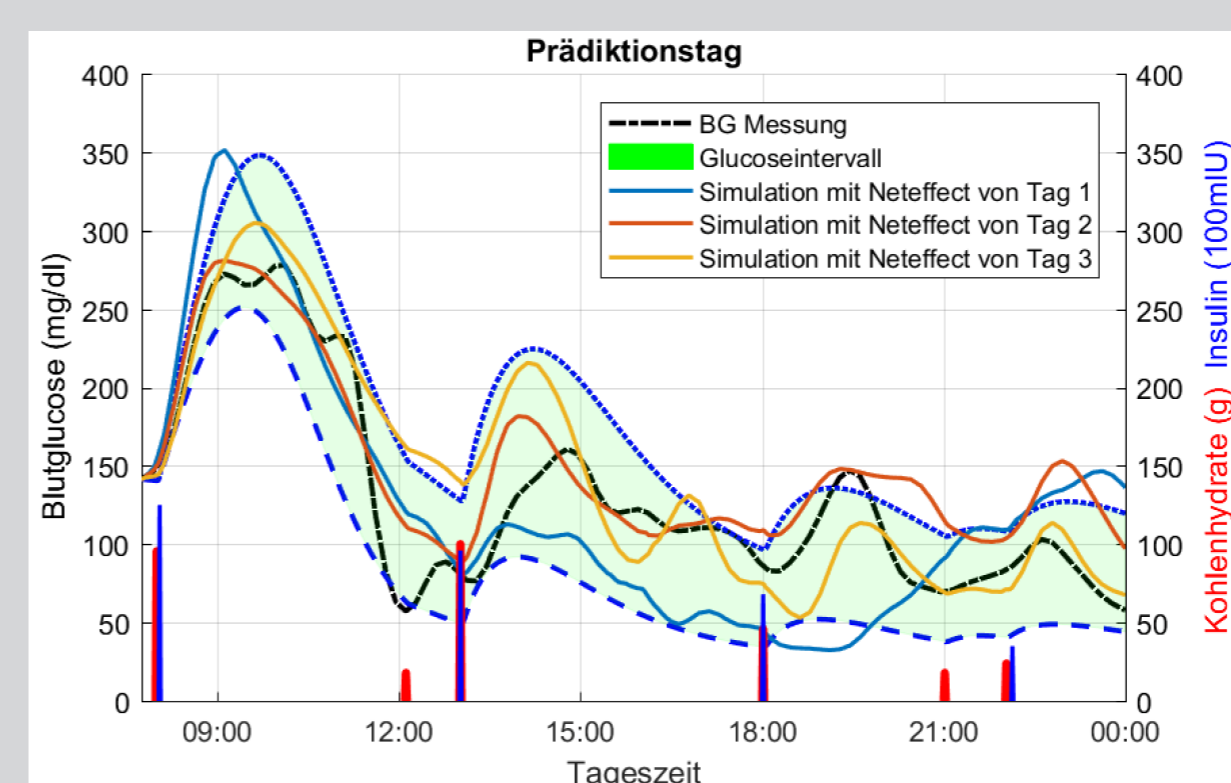
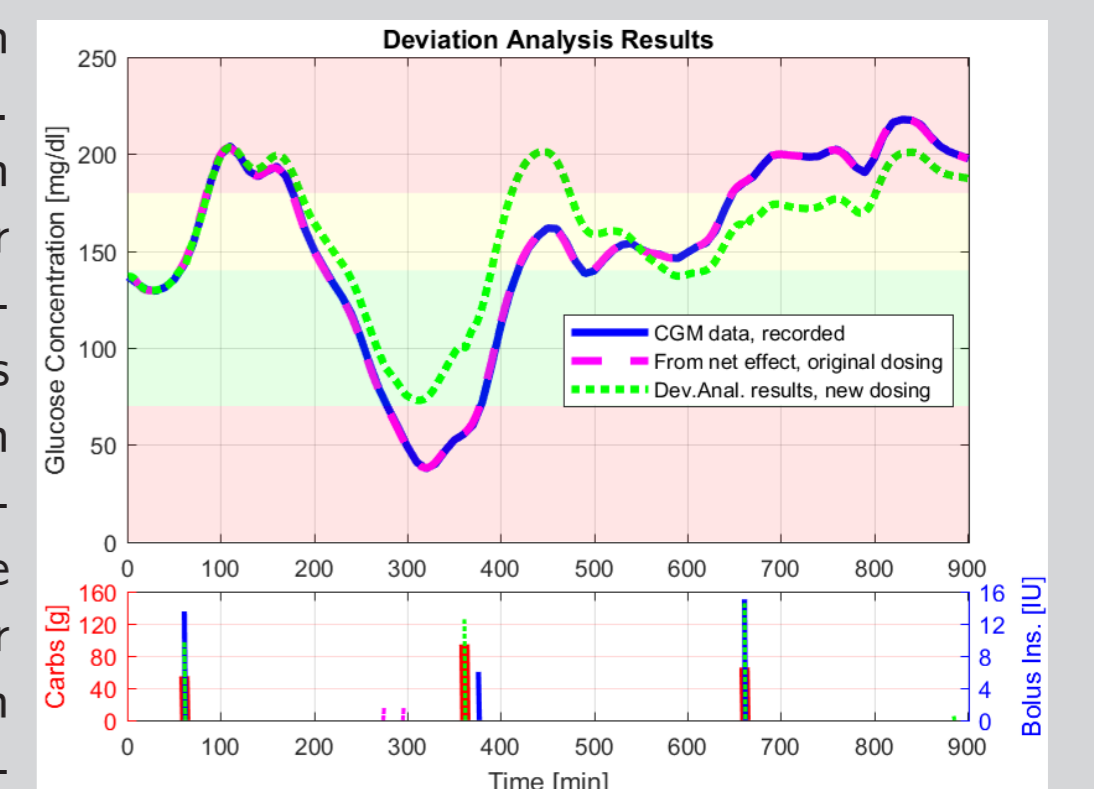
Es werden vom Glucosesignal G_{CGM} die Basalglucose G_b , der Insulineffekt y_J , die Wirkung der Mahlzeiten Q sowie die Wirkung der Anfangsabweichungen von den Basalwerten \tilde{x}_0 abgezogen. Übrig bleibt der durch unbekanntem Effekte und Störungen verursachte Blutglucoseverlauf ξ . Dieses Vorgehen bietet nun die Möglichkeit beliebig modifizierte Mahlzeiten

und Insulindosen in Verbindung mit den realen Störeinflüssen der Originaldaten zu testen. Die untere Abbildung zeigt dies anhand der Simulation alternativer Insulininjektionen. Durch die *Deviation Analysis* wird der Effekt einer Insulinvariation von + bzw. -20% der ursprünglichen Therapie auf den Blutglucoseverlauf berechnet.



Simulationsstudien

Mithilfe der *Deviation Analysis* wurden schließlich Simulationsstudien durchgeführt. Die Wirkung der Alternativdosierungen verschiedener Regelstrategien wurde unter der Einwirkung der ursprünglichen Störeinflüsse berechnet. Ein beispielhaftes Ergebnis für den getesteten Adaptiven Bolus Calculator-Algorithmus zeigt nebenstehende Abbildung. Durch modifizierte Bolusmengen wird die Unterzuckerung der Originaldaten gänzlich verhindert und auch die Zeit im hyperglykämischen Bereich verringert.



Zur Verifizierung der Simulationsergebnisse wurden die vorgestellten Methoden kombiniert. Da beide Herangehensweisen das Ziel verfolgen die Intrapatienten-Variabilität einzubinden, wurde geprüft, ob sie auch ähnliche Resultate liefern. Die nebenstehende Abbildung zeigt, wie mittels *Deviation Analysis* prädizierte Glucosetrajektorien für verschiedene Störeinflüsse des Identifikationszeitraums das durch die Parametervariabilität mittels Intervallmodell prognostizierte Glucoseintervall ausnutzen. Diese Übereinstimmung bekräftigt die Plausibilität der Ergebnisse der Simulationsstudien.

Zusammenfassung und Ausblick

Das Intervallmodell lieferte sehr gute Glucoseprognosen für einige der 37 Testpatienten. Die Ergebnisse hängen allerdings stark von den genauen Bedingungen der Identifikation ab, wie Parameterlimits, Gewichtungen und besonders dem gewählten Zeitrahmen der Daten. Durch individuellere Einstellungen bei der Intervallidentifikation könnten die Intervallbreiten möglicherweise deutlich reduziert werden, um die Aussagekraft der Prädiktionen zu steigern.

Auch mittels *Deviation Analysis* wurden einzelne recht gute Vorhersagen erzielt. Hier könnte ein genaueres Studium der berechneten Störeinflüsse im Zusammenhang mit den Tagesabläufen der Probanden zu Performancesteigerungen führen.

Bei der Evaluierung verschiedener Insulindosierungsalgorithmen erwies sich die *Deviation Analysis* als gutes Simulationswerkzeug um die Reglerperformance unter realistischen Bedingungen zu beurteilen.