



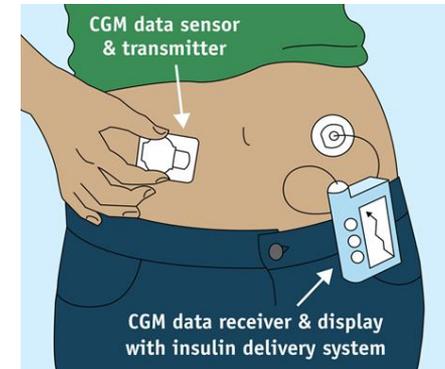
Modellierung der Glukosedynamik im Interstitialgewebe

Von: Daniel Graiger

Betreuung: Dr. Florian Reiterer

- Kontinuierliche Glukosesensoren (CGM):

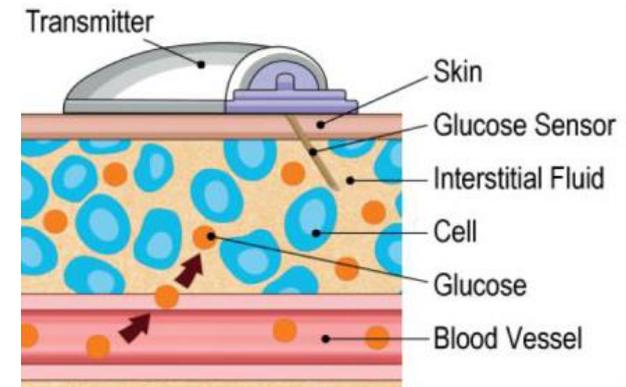
- Messung im interstitiellen Fluid
- zeitlich hochaufgelöste Information
- kurzfristige Vorhersage der Glukosekonzentrationen



- Funktionsweise:

- Stromstärke gemessen \rightarrow proportional zur Glukosekonzentration im interstitiellen Fluid
- Proportionalitätsfaktor ist jedoch zeitabhängig \rightarrow Kalibration alle 12 Stunden

- Aufgabe: Untersuchung der Modelle zur Berechnung der Blutglukosekonzentration anhand der Interstitialglukosekonzentration



- Einarbeitung in die Thematik und in die Modelle der Blutglukose-zu-Interstitialglukosedynamik
- Einarbeitung in den vorhanden Algorithmus zur retrospektiven Rekalibration
- Einarbeitung in die vorhandenen Messdaten der klinischen Studie
- Erweiterung des Algorithmus für das Modell nach Koutny
- Anwendung des erweiterten Algorithmus auf den vorhandenen Messdatensatz
- Analyse der Ergebnisse bzgl. signifikanter qualitativer Unterschiede
- Analyse der identifizierten Modellparameter bzgl. Interpatienten- und Inpatientenvariabilität
- Erweiterung des Algorithmus für das Modell nach Shi (falls möglich)
- Dokumentation und Präsentation

- Aus klinischer Studie mit 37 Personen vom Institut Diabetes-Technologie an der Universität Ulm in Deutschland
- 28 Patienten mit 2 CGMs und 9 Patienten mit 4 CGMs
- Stündliche Blutzuckermessungen mit Streifenmessgerät + 2 Swingphasen mit 15 minütigen Messungen
- Manche Patienten auch zweimal zur Studie hinzugezogen

- Reine Zeitverschiebung ($\text{Interstitialglukose}(t) = \text{Blutglukose}(t+\tau)$)
- Diffusionsmodell nach Steil und Rebrin
- Modell nach Koutny
- Diffusionsmodell nach Shi

$$\tau \frac{d}{dt} ig(t) = -ig(t) + bg(t)$$

■ Parameter:

- $bg(t)$... Blutglukosekonzentration [mg/dl]
- $ig(t)$... Interstitialglukosekonzentration [mg/dl]
- τ ... Diffusionszeitkonstante [s]

$$p * bg(t) + cg * bg(t) * (bg(t) - ig(t)) + c = ig(\varphi(t))$$
$$\varphi(t) = t + \Delta t + k * ig(t) * \frac{ig(t) - ig(t - h)}{h}$$

■ Parameter:

- $bg(t)$... Blutglukosekonzentration [mmol/l]
- $ig(t)$... Interstitialglukosekonzentration [mmol/l]
- p ... Blutglukoseverstärkung aufgrund der interzellulären Spalten zwischen den Endothelzellen [1]
- cg ... Einfluss der Membranoberfläche und Permeabilität der Biomembran [1]
- c ... deckt insulinabhängige Wirkungen [mmol/l]
- k ... Effekt der Konzentrationsgradientenänderungsrate [1]
- Δt ... beschreibt „Vorhersageintervall“ [s]

$$bg(t) = \frac{-(p - cg * ig(t)) + \sqrt{(p - cg * ig(t))^2 - 4 * cg * (c - ig(\varphi(t)))}}{2 * cg}$$

- Vereinfachung des Modells aufgrund Rechnerlaufzeit und geringe Abweichung der gewählten Parameter:
 - $p = 1$
 - $c = 0$

$$bg(t) = \frac{-(1 - cg * ig(t)) + \sqrt{(1 - cg * ig(t))^2 + 4 * cg * ig(\varphi(t))}}{2 * cg}$$
$$\varphi(t) = t + \Delta t + k * ig(t) * \frac{ig(t) - ig(t - h)}{h}$$

$$C_{ISF-Starling}(t) = \frac{J_{V-gain}}{J_{V-gain} + J_{V-loss}} * C_{blood}(t) + \frac{J_{V-loss}}{J_{V-gain} + J_{V-loss}} * C_{ISF}(t)$$

(Glukosekonzentration und Blutdruck Gradienten basierender Transport)

$$J_{V-gain} = K_f * \left(\int_{P_a}^{\sigma \pi_c} \frac{P_c - P_a}{P_v - P_a} dP_c \right)$$

$$J_{V-loss} = K_f * \left(\int_{\sigma \pi_c}^{P_v} \frac{P_v - P_c}{P_v - P_a} dP_c \right)$$

■ Parameter:

- $C_{ISF-Starling}(t)$... Netto-Interstitialglukosekonzentration (Starling-Landis Gesetz)
- $C_{ISF}(t)$... Interstitialglukosekonzentration
- $C_{blood}(t)$... Blutglukosekonzentration
- P_c ... kapillarer Druck
- P_a ... arterieller Druck
- P_v ... venöser Druck
- K_f ... Verstärkungsfaktor

$$C_{ISF-Fick}(t) = C_{blood}(t) - \frac{\left(1 - e^{-\frac{P \cdot A}{F}}\right) * F * C_{blood}(t)}{P * A}$$

(Gukosediffusionsgleichung)

■ Parameter:

- $C_{ISF-Fick}(t)$... Interstitialglukosekonzentration (Fick's second law)
- $C_{blood}(t)$... Blutglukosekonzentration
- P_c ... kapillarer Druck
- A ... Zeitverschiebung
- P ... permeabilitäts Koeffizient
- F ... Blutfluss

$$C_{blood-ISF}(t) = R_{fick} * C_{ISF-Fick}(t) - R_{Starling} * C_{ISF-Starling}(t)$$

(Glukosediffusion ins Gewebe)

$$C_{ISF}(x, t) = C_{blood-ISF}(t) - (C_{blood-ISF}(t) - C_{ISF0}) * erf\left\{\frac{x}{2*\sqrt{D*t}}\right\}$$

$$erf(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} * \int_0^z e^{-u^2} du$$

(Error-function)

■ Parameter:

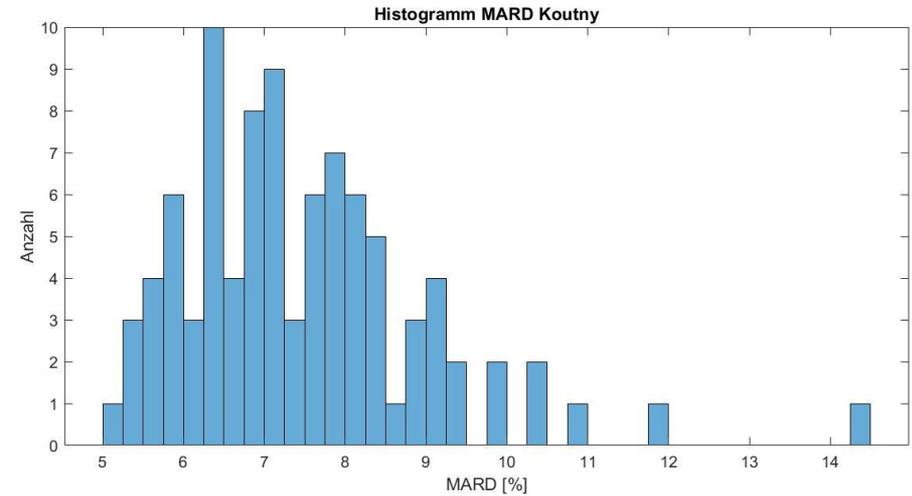
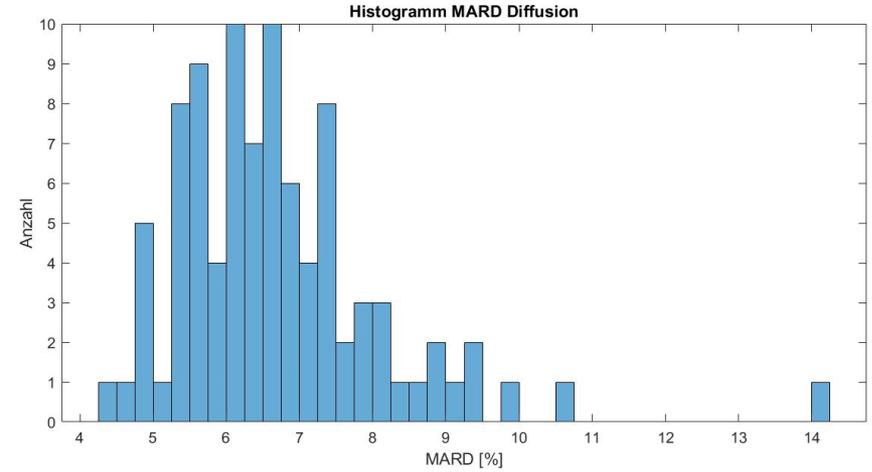
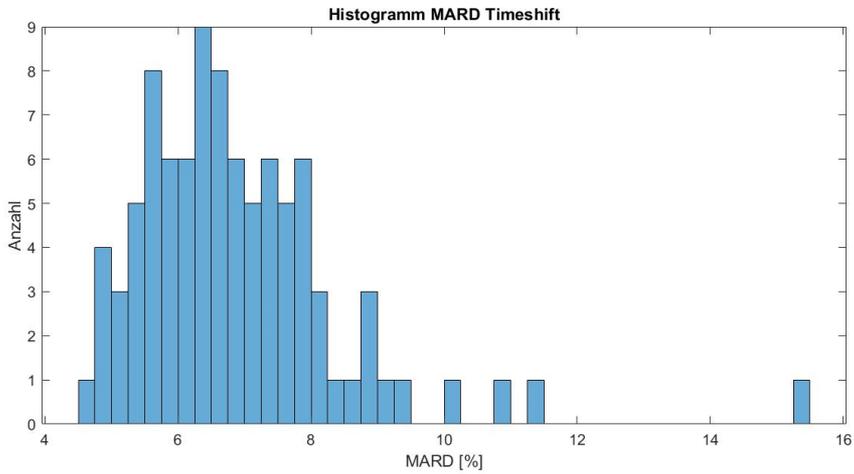
- $C_{ISF}(x, t)$... Interstitialglukosekonzentration
- $C_{ISF0} = C_{ISF}(x, 0)$... Interstitialglukosekonzentration bei t=0
- x ... „Verhältnis“ kapillarer Druck zu arteriellen/venösen Druck (wenn kapillarer Druck = arterieller Druck → x=0, wenn kapillarer Druck = venösen Druck → x=1)
- D ... Diffusionskoeffizient

- MARD = „mean absolute relative difference“

$$ARD_k = 100\% * \frac{|y_{CGM}(t_k) - y_{ref}(t_k)|}{y_{ref}(t_k)}$$

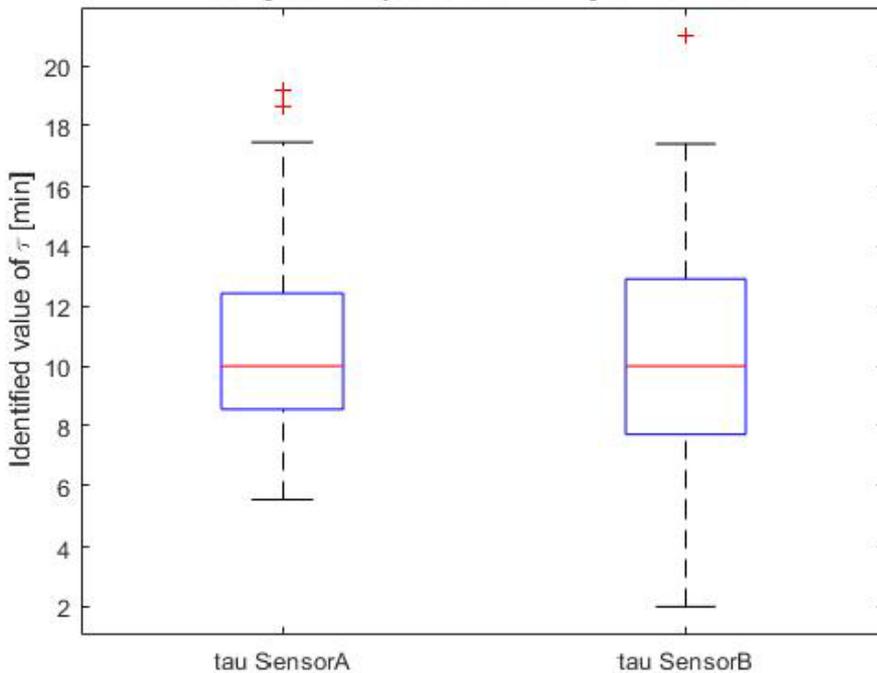
$$MARD = \frac{1}{N_{ref}} * \sum_{k=1}^{N_{ref}} ARD_k$$

Modell	MARD-Wert
Reine Zeitverschiebung	7.0898%
Diffusionsmodell nach Steil und Rebrin	6.7828%
Modell von Koutny	7.4315%

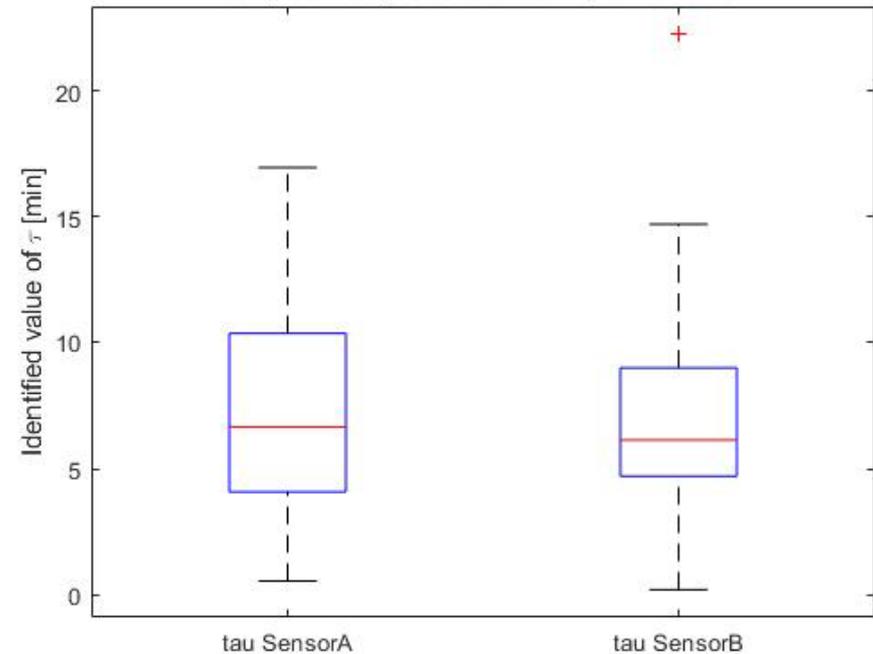


Diffusionsmodell

boxplot inpatient variability timeshift τ



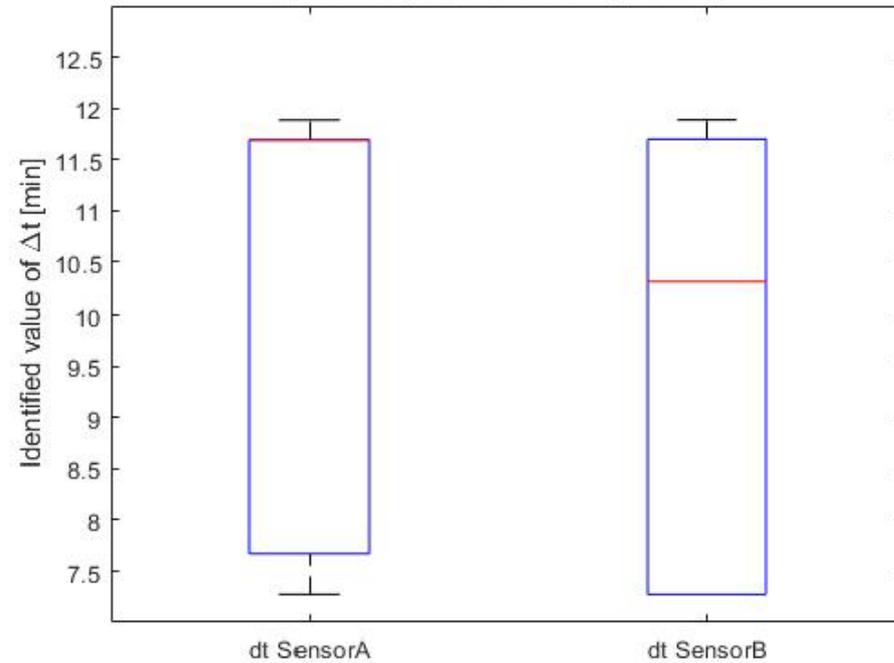
boxplot inpatient variability diffusion τ



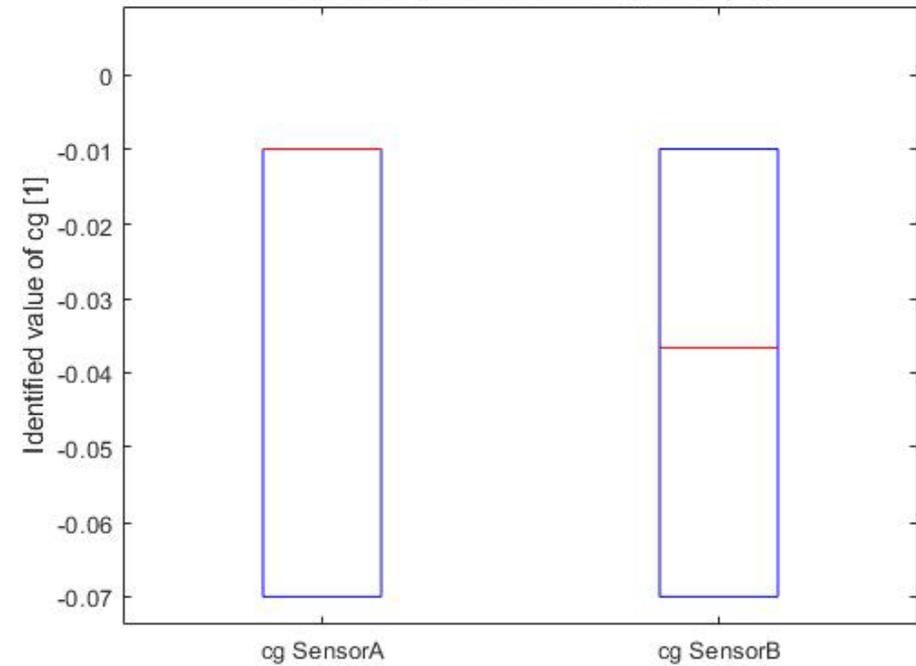
Modell der reinen Zeitverschiebung

- Koutny:

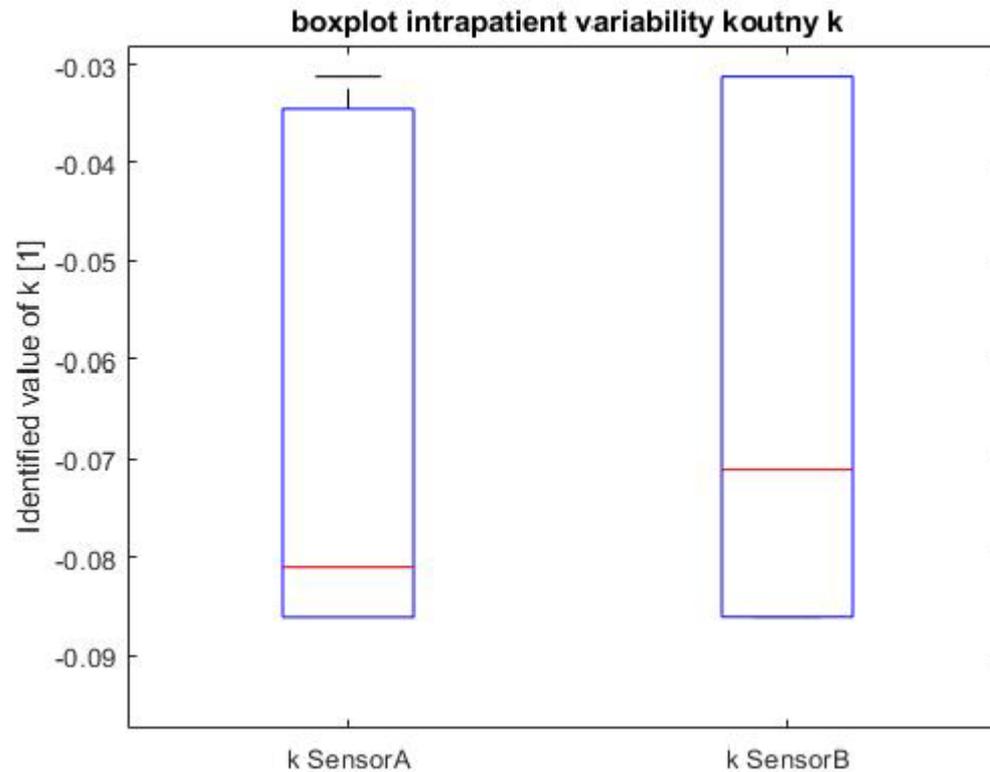
boxplot intrapatient variability koutny Δt



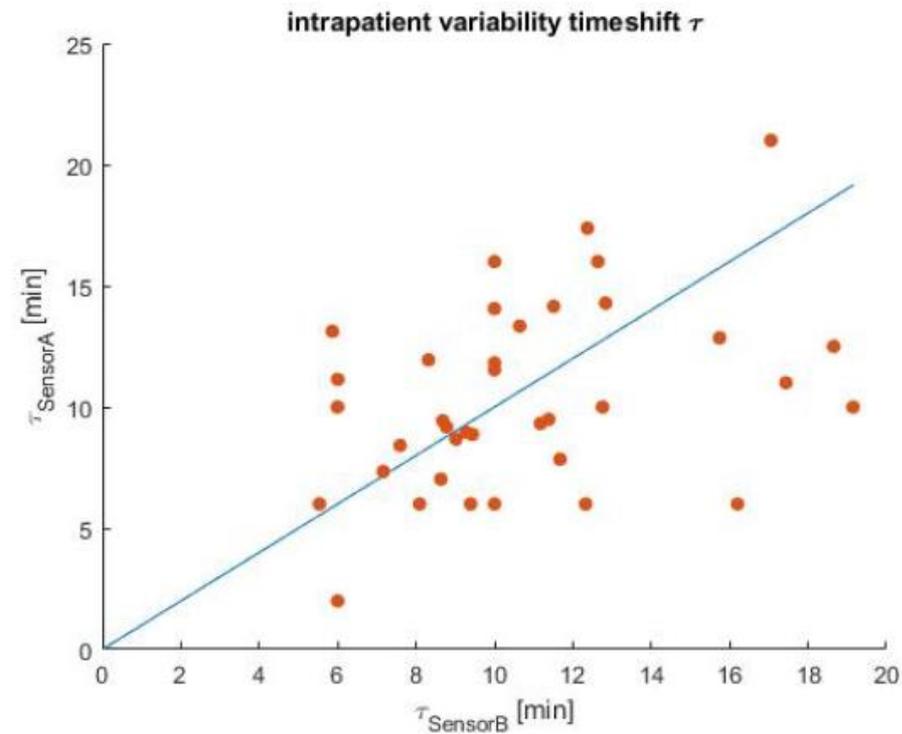
boxplot intrapatient variability koutny cg



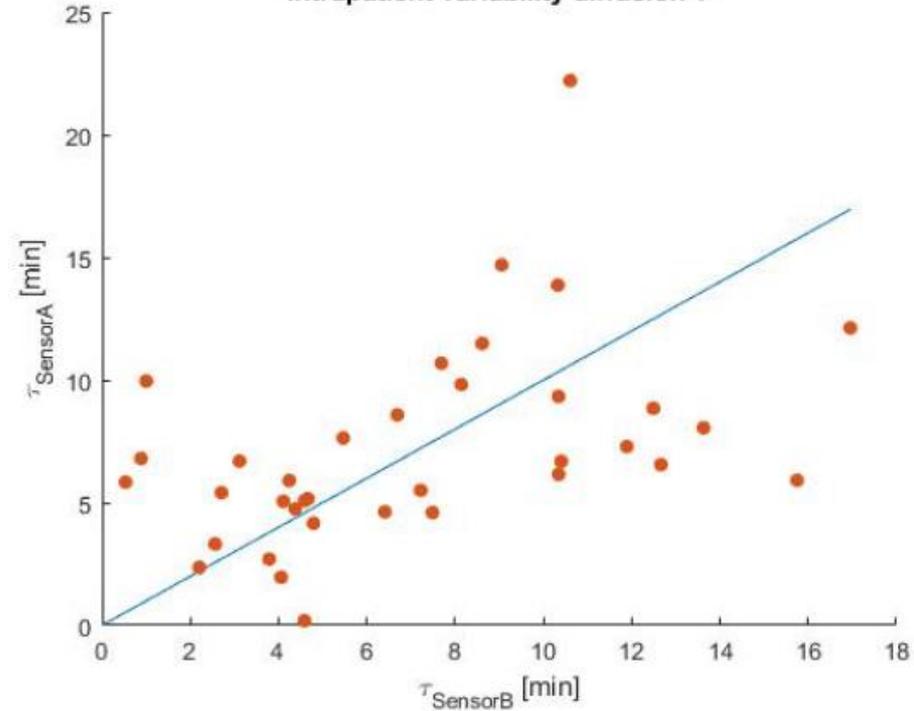
- Koutny:



Diffusionsmodell

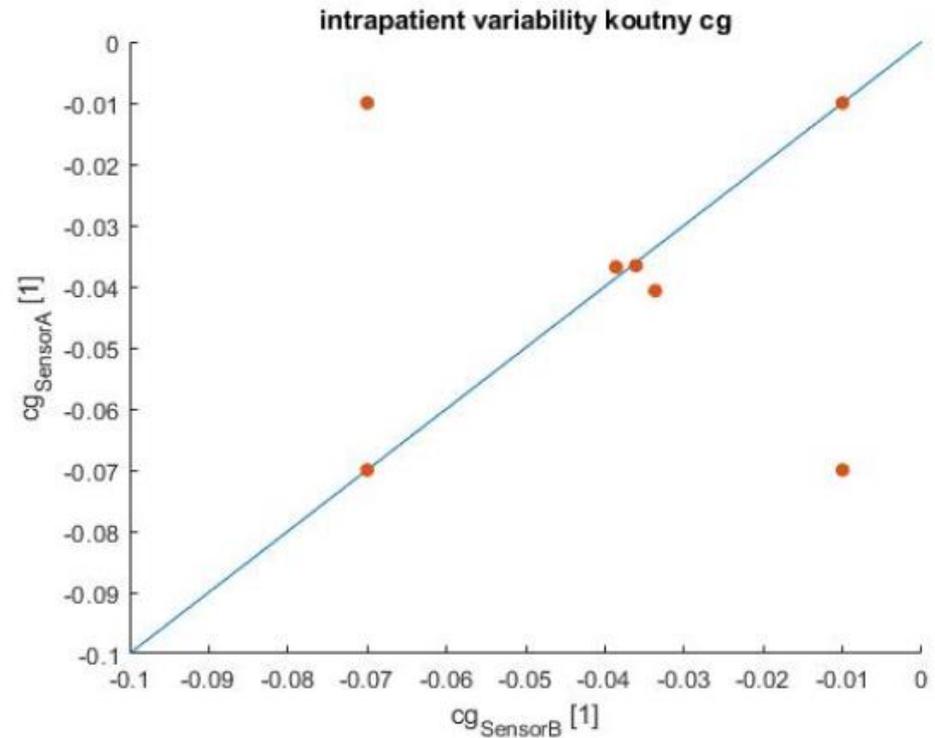
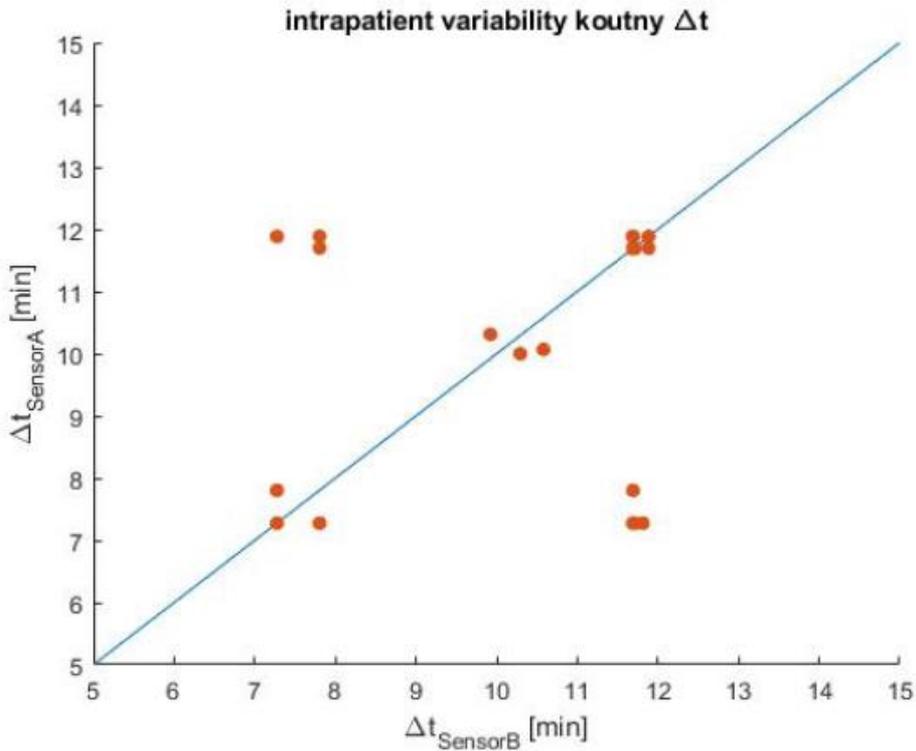


inpatient variability diffusion τ

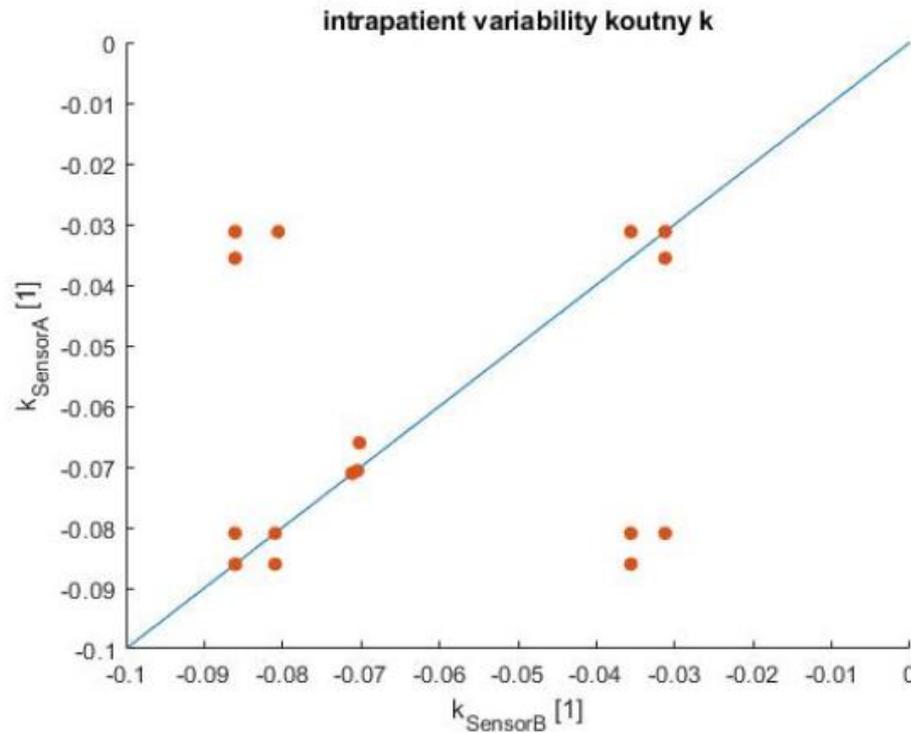


Modell der reinen Zeitverschiebung

- Koutny:



- Koutny



Korrelationskoeffizient

Diffusionsmodell nach Steil und Rebrin	τ	0.4495
Modell der Zeitverschiebung	τ	0.3728
Modell von Koutny	cg	0.5276
Modell von Koutny	Δt	0.5241
Modell von Koutny	k	0.5434

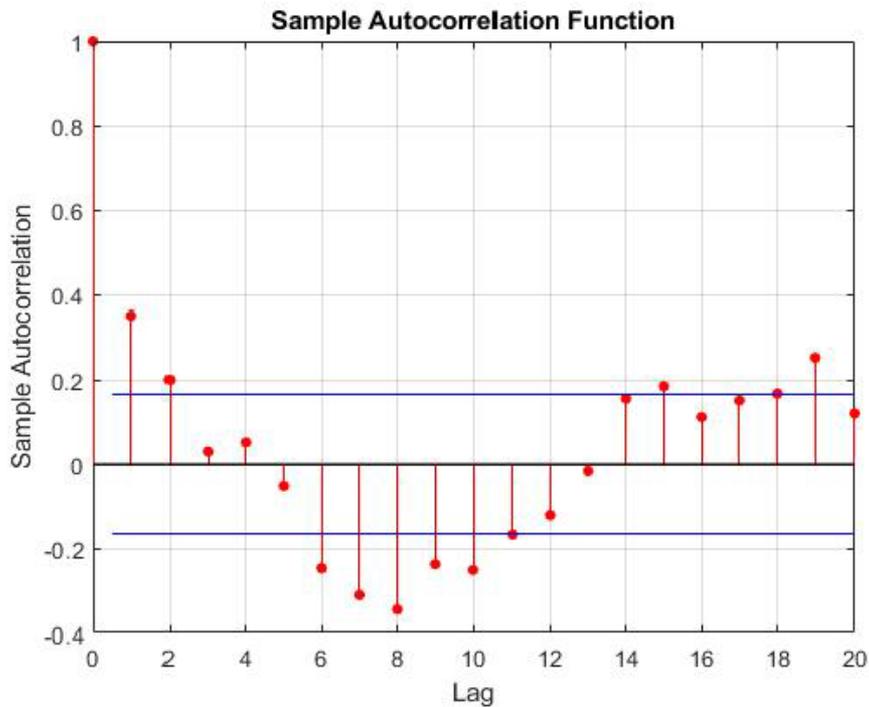
- Mit einem Vertrauensniveau von 95% ergeben sich folgende Konfidenzintervalle:

$$\bar{x}_{timeshift} \pm z_{\alpha/2} * \frac{\sigma_{timeshift}}{\sqrt{M}} = 0.149 \frac{mg}{dl} \pm 0.2044 \frac{mg}{dl}$$

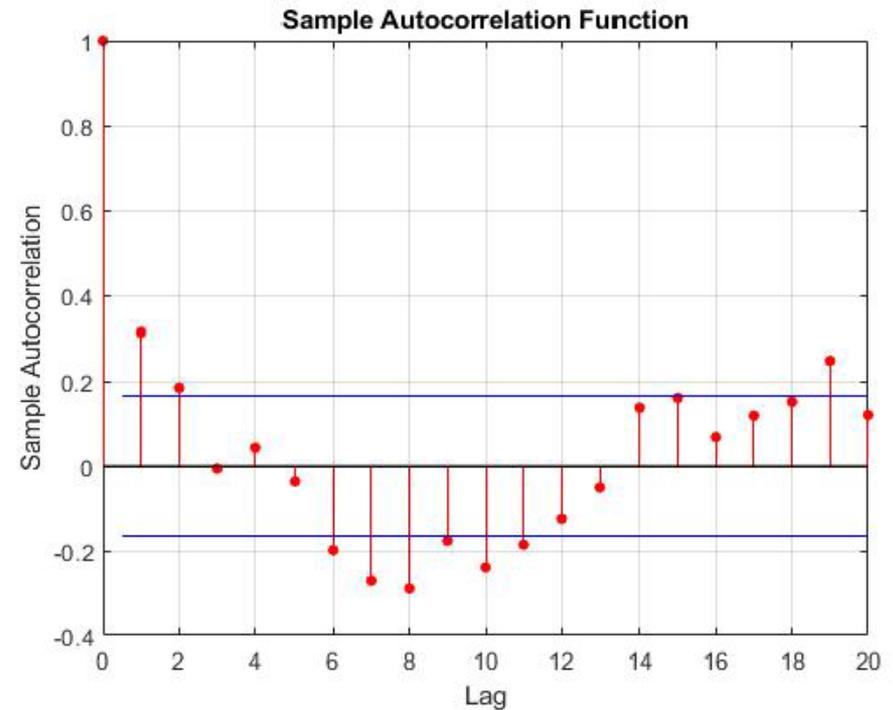
$$\bar{x}_{diffusion} \pm z_{\alpha/2} * \frac{\sigma_{diffusion}}{\sqrt{M}} = 0.1548 \frac{mg}{dl} \pm 0.1994 \frac{mg}{dl}$$

$$\bar{x}_{koutny} \pm z_{\alpha/2} * \frac{\sigma_{koutny}}{\sqrt{M}} = 0.2288 \frac{mg}{dl} \pm 0.2309 \frac{mg}{dl}$$

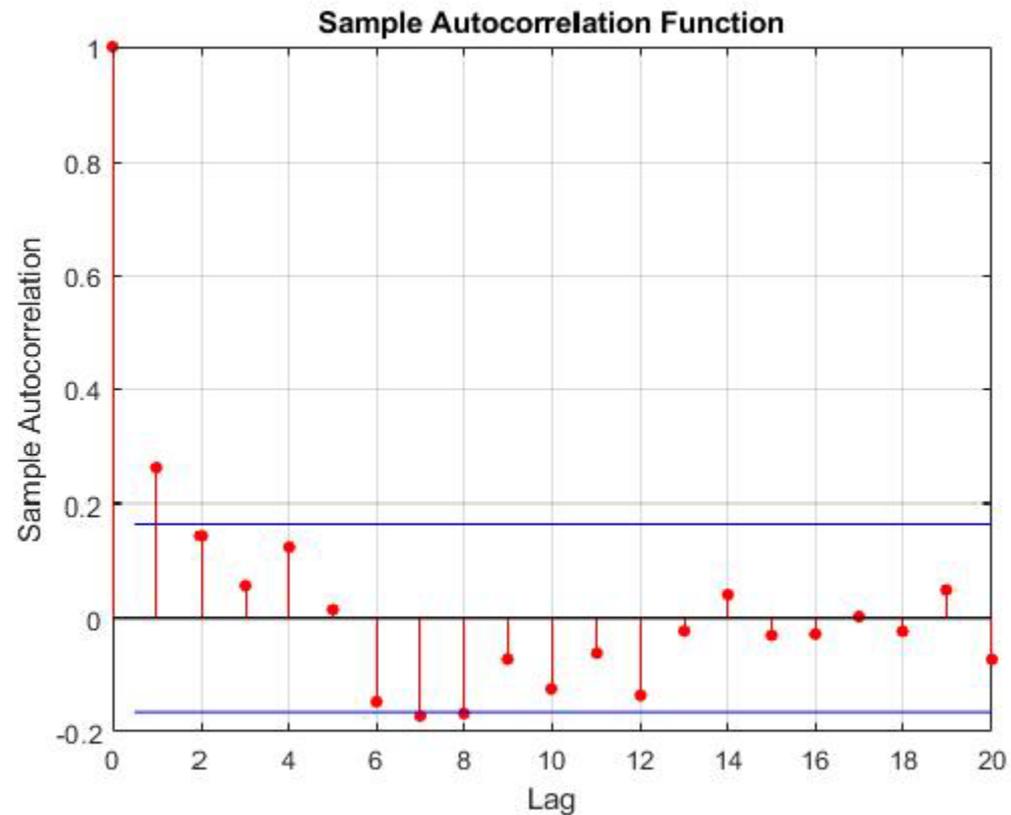
Modell der
Zeitverschiebung:



Diffusionsmodell:



Modell von Koutny:



- Diffusionsmodell genauer als die anderen Modelle
- Koutny geringste zeitliche Korrelation und beste Inter- und Intrapatientenvariabilität dafür ungenau
- Modell der Zeitverschiebung – trotz simplen Modelles, gute Ergebnisse