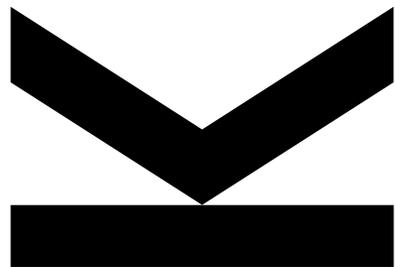


BACHELORARBEIT



Automatisierte Bolusgabe bei künstlichen
Bauchspeicheldrüsen für Typ-2-Diabetes

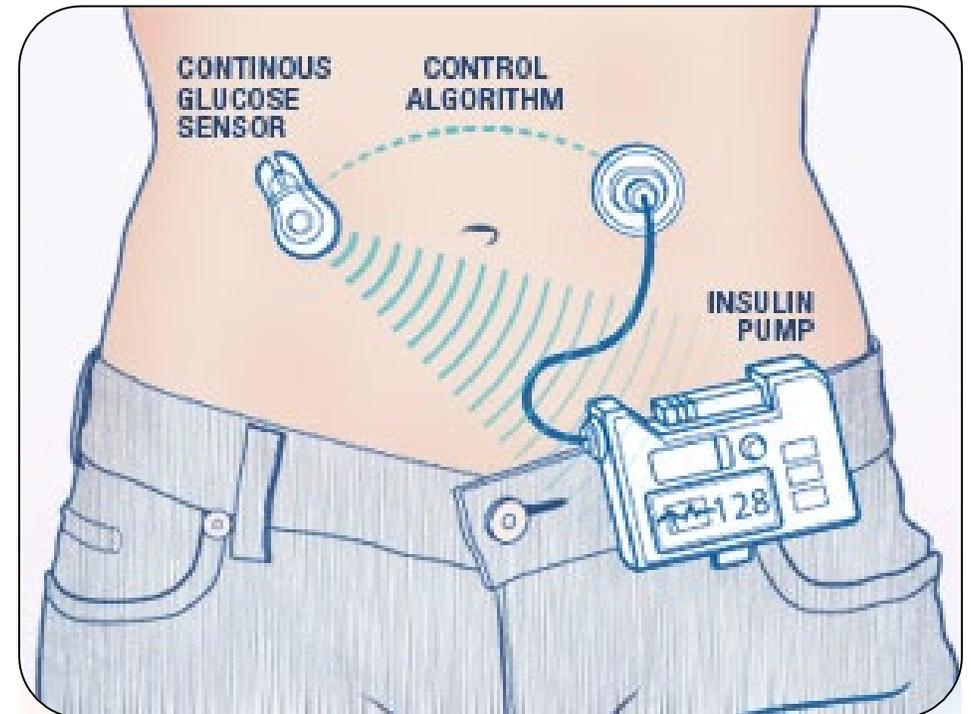
Student: Stefan Reisinger

Betreuer: Dr. Florian Reiterer

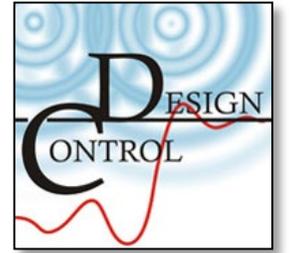
Einführung

- ❖ Diabetes mellitus
 - ❖ Typ-1, Typ-2, ...
 - ❖ Basal-Bolus-Therapie

- ❖ Künstliche Bauchspeicheldrüse (AP)
 - ❖ Hybrid AP
 - ❖ Full-closed loop AP



Quelle: <https://blogs.lt.vt.edu>

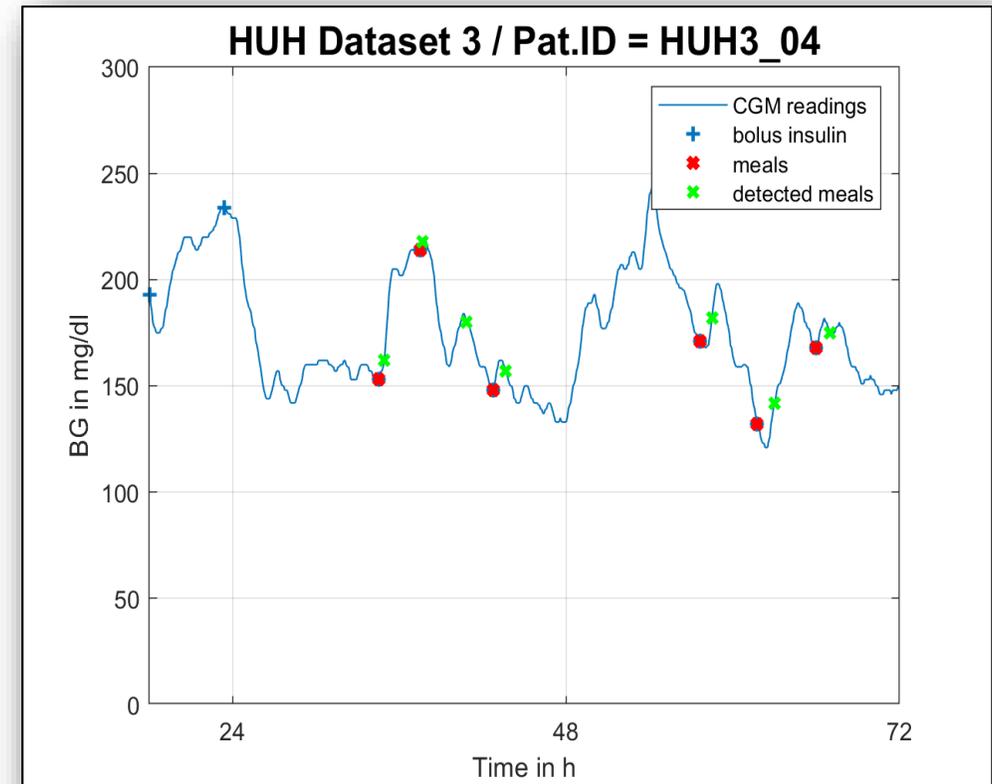


Aufgabenstellung

- ❖ Optimierung und Testen der implementierten MEA
 - Harvey (2014)
 - Samadi (2017)
 - Ramkissoon (2018)
- ❖ Implementierung und Testen eines neueren MEA
 - Mahmoudi (2019)
- ❖ Aufbau eines geschlossenen Regelkreises (*artificial pancreas – AP*)
- ❖ Auswerten verschiedener Bolus-Insulin Strategien

Mahlzeiterkennung

- ❖ CGM-Verlauf
- ❖ Mahlzeiten + Bolusinsulin
- ❖ Mahlzeitdetektionen
- ❖ Anforderungen an Algorithmus:
 - Hohe Sensitivität $S \sim 80\%$
 - FP so wenig wie möglich $FP/day \sim 0,5$

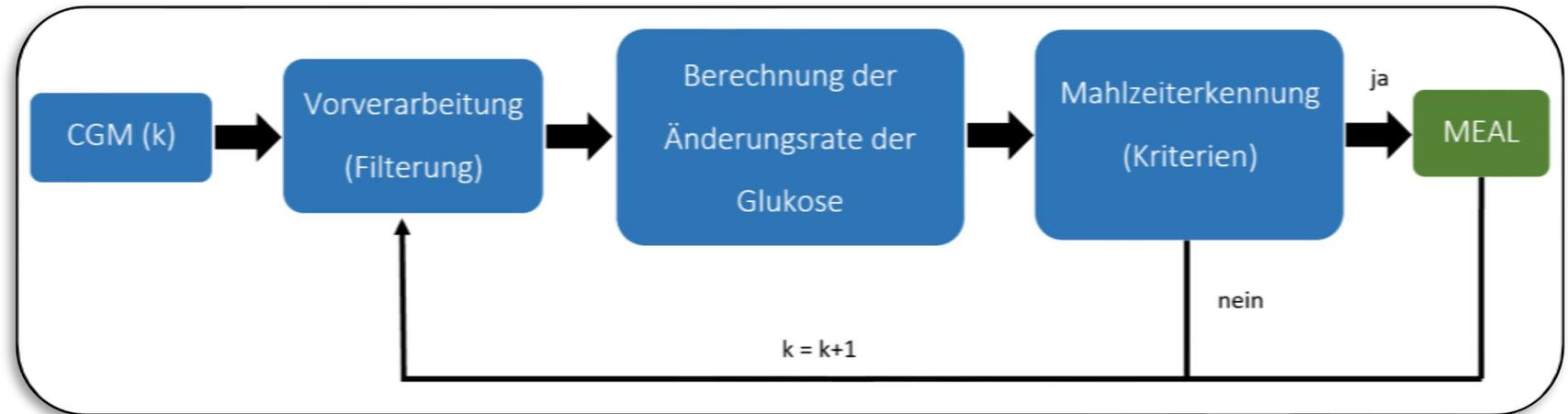


Mahlzeiterkennung – HARVEY (2014)

❖ Filtern des CGM-Signals

❖ Änderungsrate der Glukose

❖ Mahlzeitkriterium

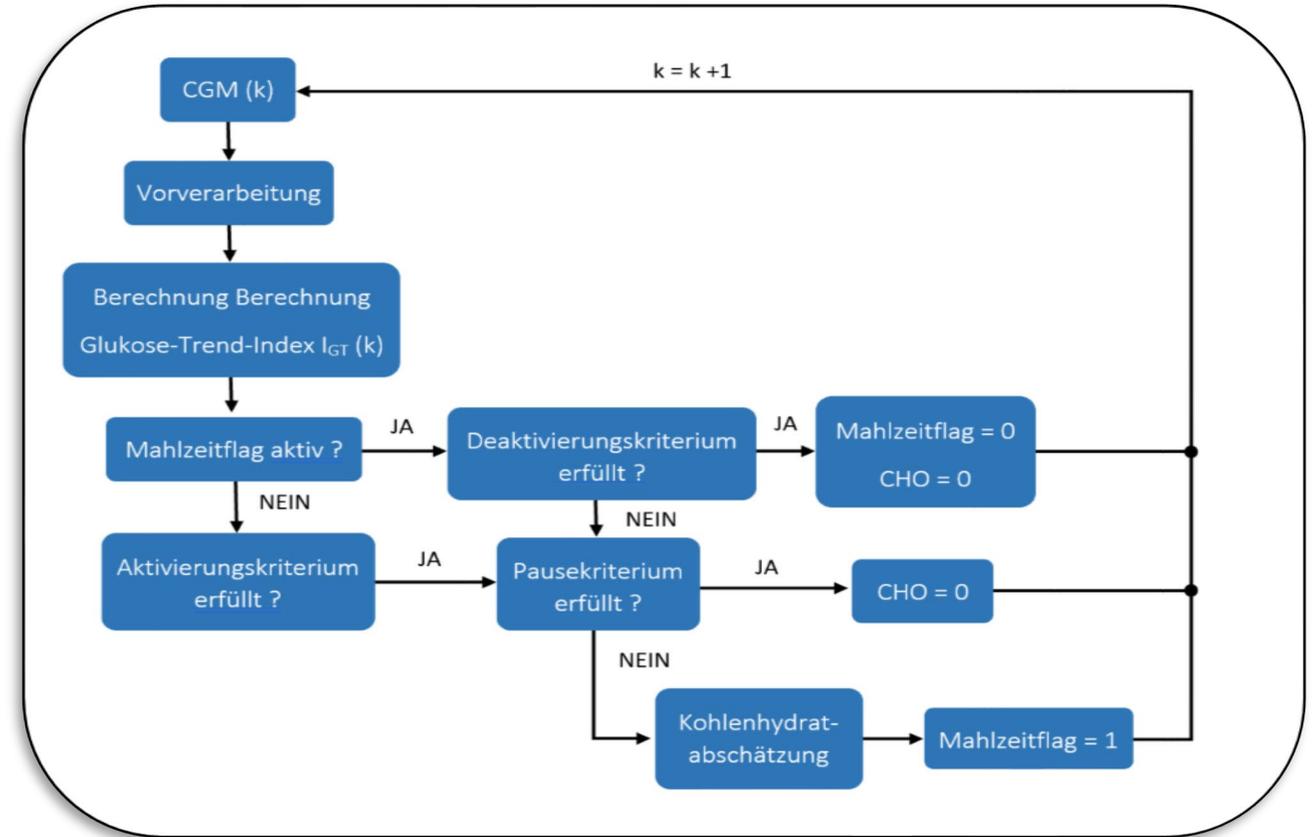


$$\text{GRID} = \begin{cases} 1 & \text{if } t(k) - t_{det,last} \geq 120 \text{ min} \wedge \\ & \left((G'_F(k-2:k) > G'_{min,3}) \vee (G'_F(k-1:k) > G'_{min,2}) \right) \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

GRID ... Glucose Rate Increase Detector

Mahlzeiterkennung – SAMADI (2017)

- ❖ Filtern des CGM-Signals
- ❖ Berechnung des Glukose-Trend-Index
- ❖ Mahlzeitkriterium



Mahlzeiterkennung – RAMKISSOON (2018)



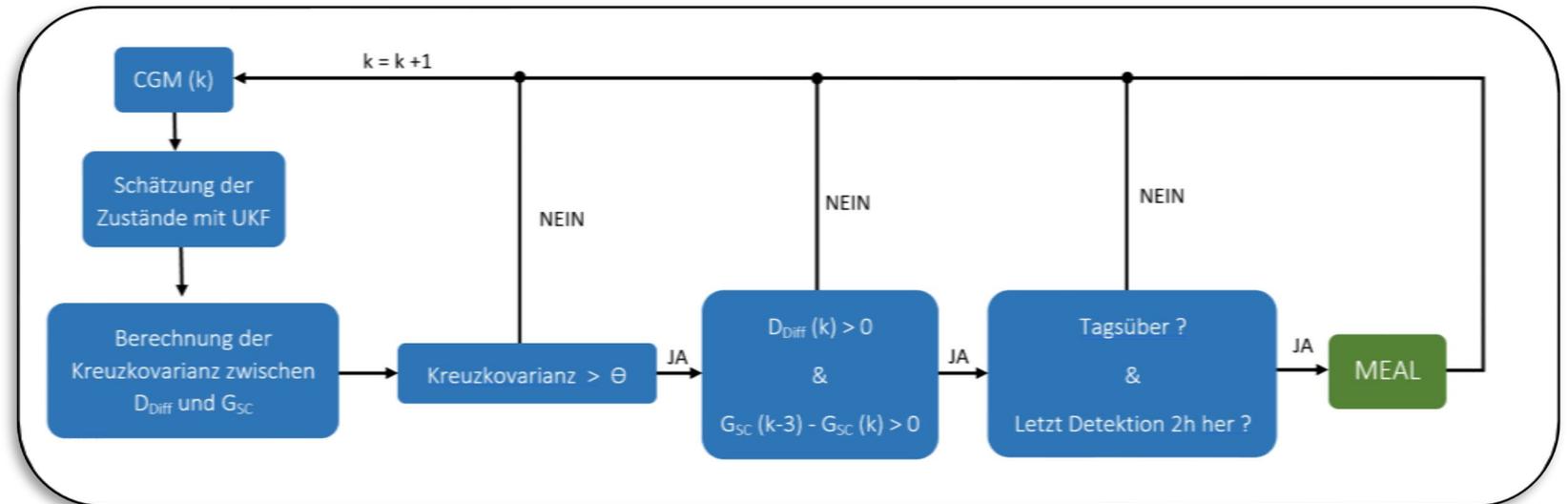
❖ Nichtlineare Minimalmodell

❖ Gleichungen von Bergmann

❖ Unscented Kalman-Filter

❖ Kreuzkovarianz

❖ Mahlzeitkriterium



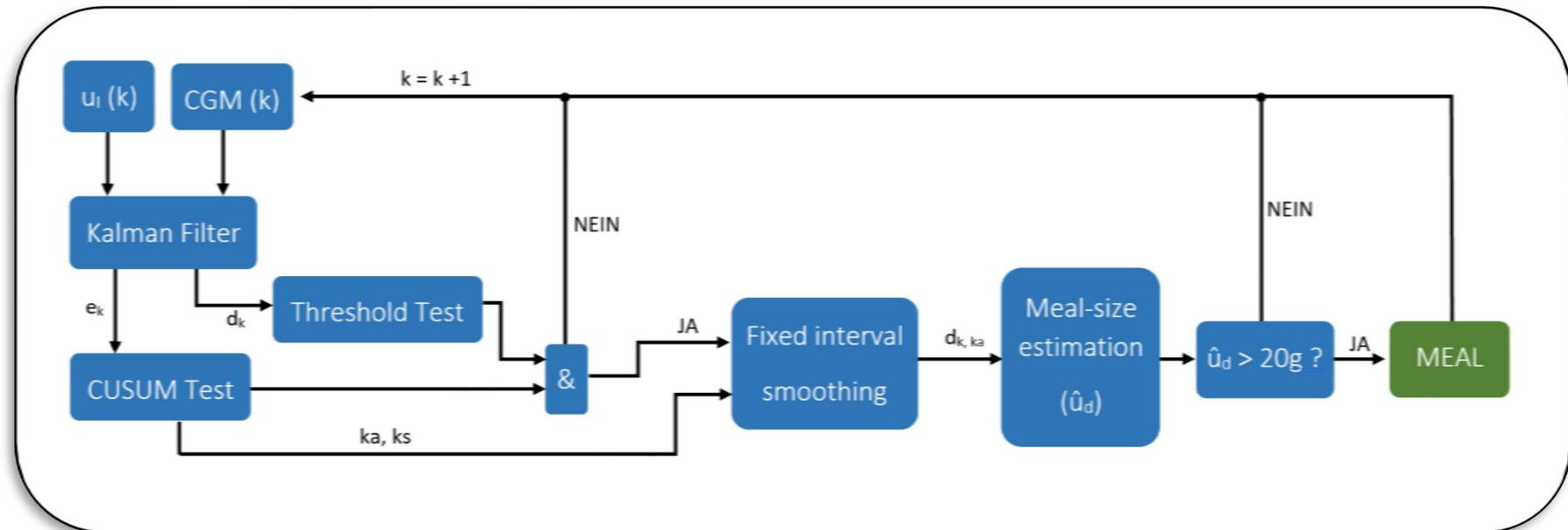
$$Meal = \begin{cases} 1 & \text{if } c_{G_{SC}, D_{diff}} \geq \Theta \wedge D_{diff} > 0 \wedge G_{SC}(k) - G_{SC}(k-3) > 0 \wedge \\ & t(k) - t_{det, last} \geq 120 \text{ min} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Mahlzeiterkennung – MAHMOUDI (2019)



❖ System 2. Ordnung

❖ Zustandsschätzung



$$G_I(s) = \frac{K_I}{(\tau_I s + 1)^2}$$

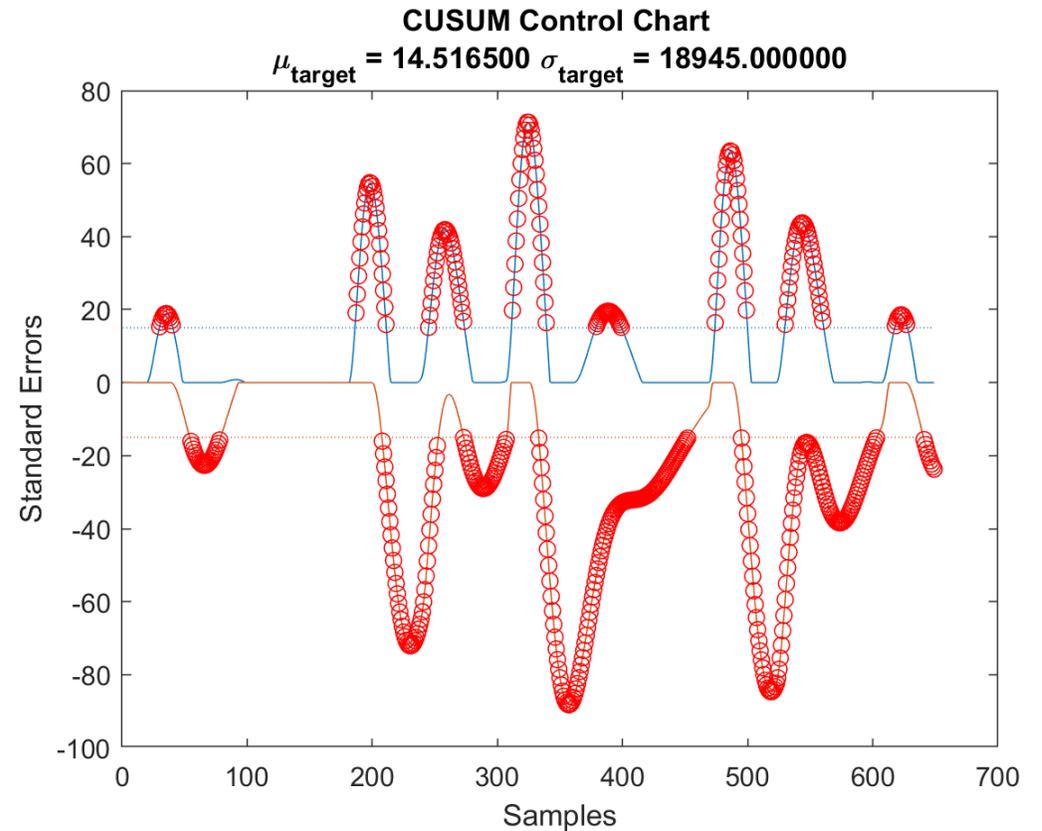
$$G_d(s) = \frac{K_d}{(\tau_d s + 1)^2}$$

$$\dot{x} = A \cdot x + B \cdot u$$

$$y = C \cdot x$$

Mahlzeiterkennung – MAHMOUDI

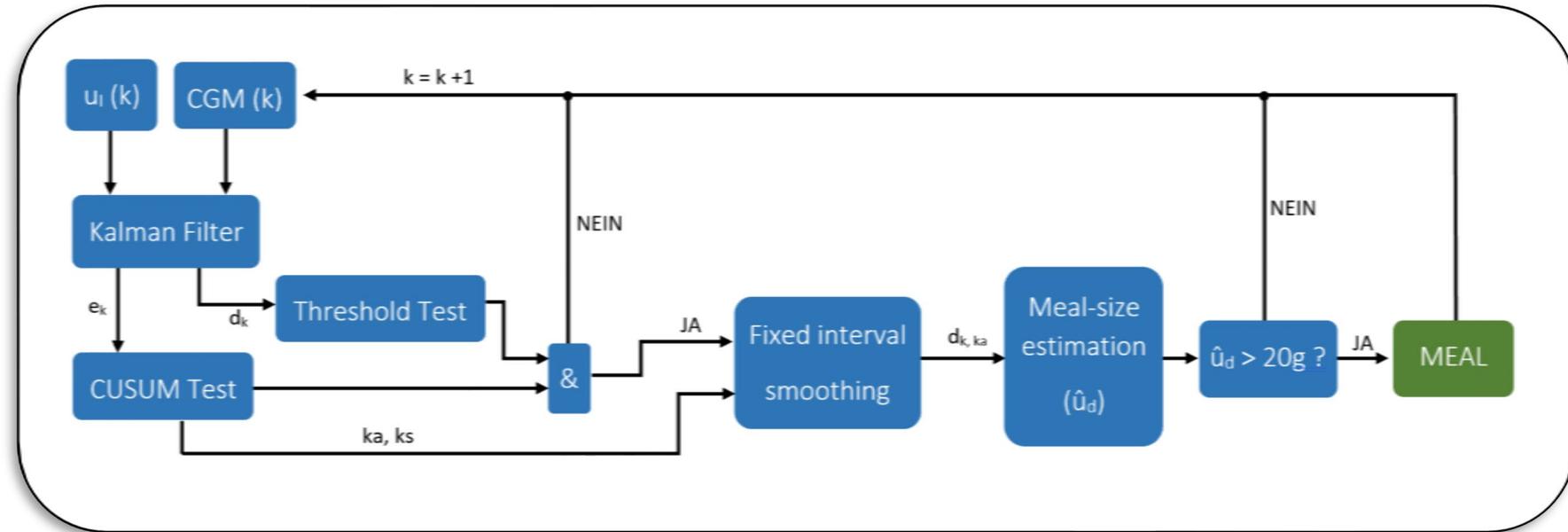
- ❖ System 2. Ordnung
- ❖ Zustandsschätzung
- ❖ CUSUM-Test
 - ❖ Mahlzeitbeginn k_s
 - ❖ Mahlzeitdetektion k_a



Mahlzeiterkennung – MAHMOUDI

❖ Fixed Interval Smoothing

- Rauch-Tung-Striebel



$$\hat{x}_{k|k_a} = \hat{x}_{k|k} + F_k (\hat{x}_{k+1|k_a} - \hat{x}_{k+1|k})$$

$$F_k = P_{k|k} A^T P_{k+1|k}^{-1}$$

$$\hat{d}_{k|k_a} = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0] \hat{x}_{k|k_a}$$

$$\hat{u}_d = \sum_{k=\hat{k}_s}^{k_a-1} \hat{d}_{k|k_a} \Delta t$$



Optimierung der MEA

❖ Zielvorgaben

$$\frac{FP}{day} < 0,5$$

$$Sensitivity \approx 80 \%$$

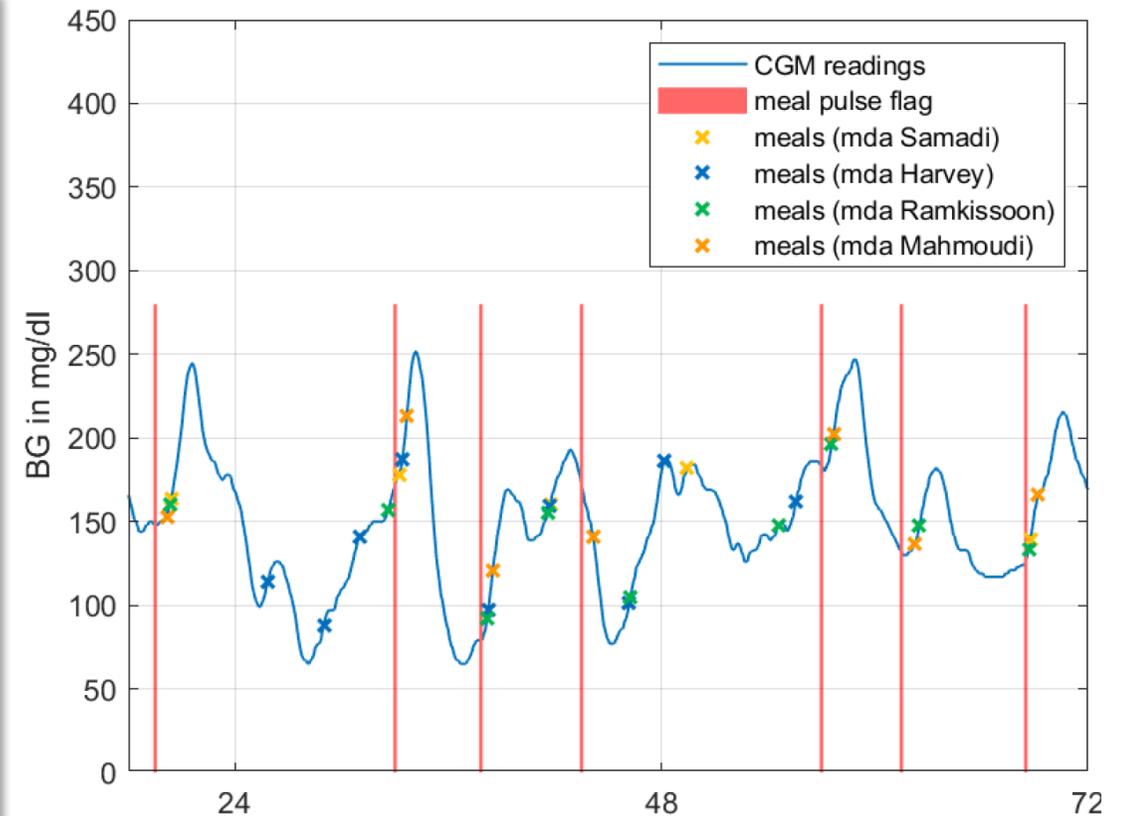
❖ Kostenfunktion

$$V = w_1 \cdot FN^2 + w_2 \cdot FP^2 + w_3 \cdot \Delta T^2 + w_4 \cdot (100 - Sensitivity)^2$$

$$V_{opt} = \min_{par \in \Omega} (V)$$

Ergebnisse der MEA

Parameter	ΔT [min]	TP [-]	FN [-]	FP/Tag [-]	Sensitivität [%]
			original / optimiert		
HARVEY					
spezifisch	30,7 / 31,2	6,4 / 6,4	1,4 / 1,4	1,0 / 0,7	79,9 / 80,2
fix	27,8 / 31,5	5,6 / 6,4	2,2 / 1,4	1,3 / 1,4	70,5 / 80,2
SAMADI					
spezifisch	30,5 / 30,5	6,4 / 6,4	1,4 / 1,4	1,1 / 1,1	80,2 / 80,2
fix	24,6 / 25,9	6,4 / 6,4	1,4 / 1,4	1,3 / 1,0	67,9 / 68,5
RAMKISSOON					
spezifisch	26,9 / 33,3	5,2 / 6,2	2,4 / 1,6	0,44 / 0,26	67,3 / 80,8
fix	26,9 / 30,4	5,4 / 5,8	2,2 / 1,8	0,9 / 0,8	70,7 / 77,3
MAHMOUDI					
spezifisch	31,5	6,8	1,2	0,35	85,9
fix	27,6	6	1,6	0,35	78,9





Ergebnisse der MEA

Algorithmen	ΔT [min]	TP [-]	FN [-]	FP/Tag [-]	Sensitivität [%]
HARVEY	31,5	6,4	1,4	1,4	80,2
SAMADI	25,9	6,4	1,4	1,0	68,5
RAMKISSOON	30,4	5,8	1,8	0,8	77,3
MAHMOUDI	27,6	6	1,6	0,35	78,9

Tabelle 2.12: Vergleich der Ergebnisse der Mahlzeiterkennungsalgorithmen, Daten mit **fixe** Parametern

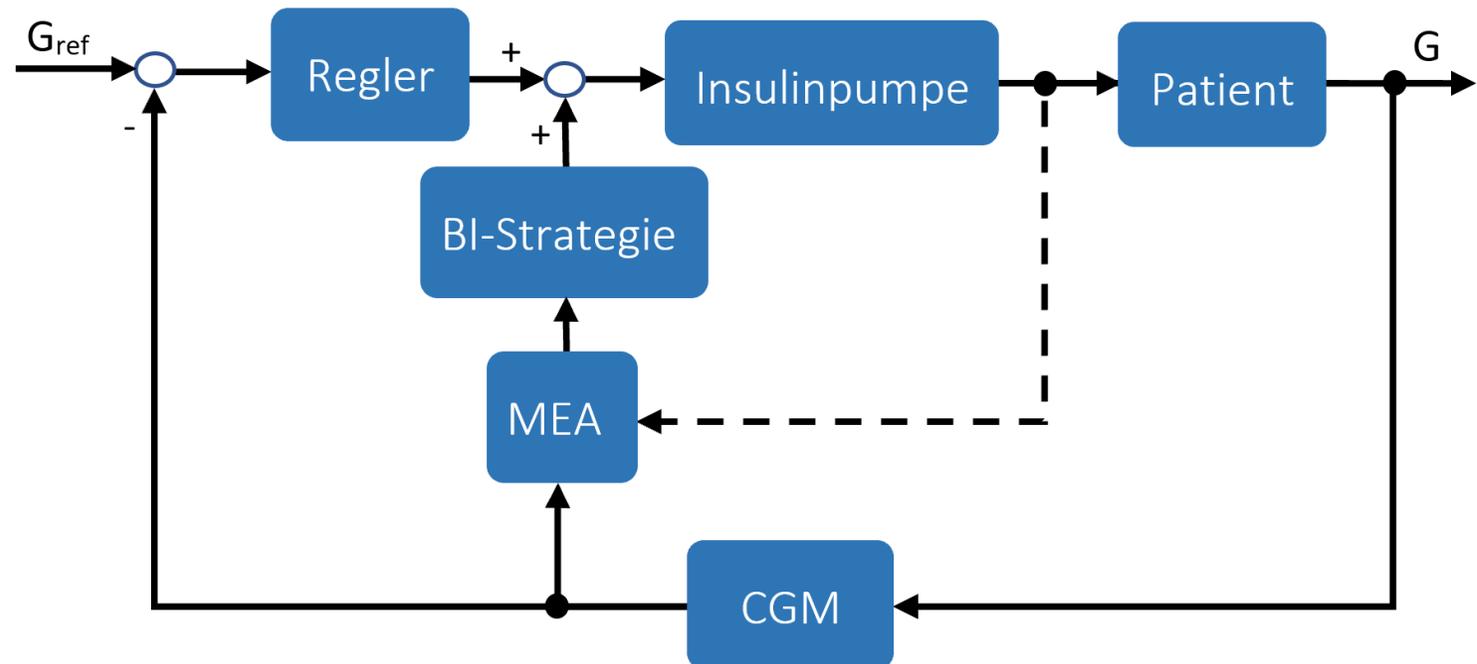
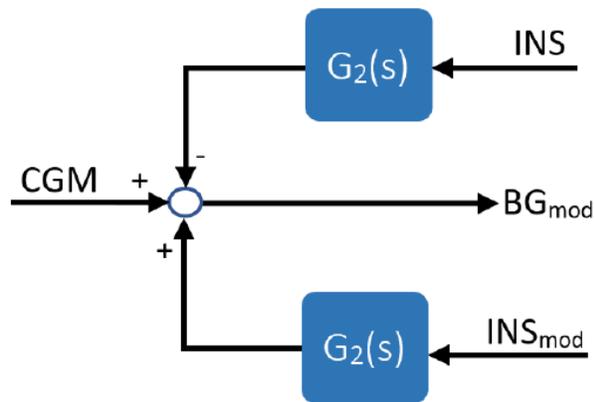
Algorithmen	ΔT [min]	TP [-]	FN [-]	FP/Tag [-]	Sensitivität [%]
HARVEY	31,2	6,4	1,4	0,7	80,2
SAMADI	30,5	6,4	1,4	1,1	80,2
RAMKISSOON	33,3	6,2	1,6	0,26	80,8
MAHMOUDI	31,5	6,8	1,2	0,35	85,9

Tabelle 2.11: Vergleich der Ergebnisse der Mahlzeiterkennungsalgorithmen, Daten mit **patientenspezifischen** Parametern

Künstliche Bauchspeicheldrüse (AP)

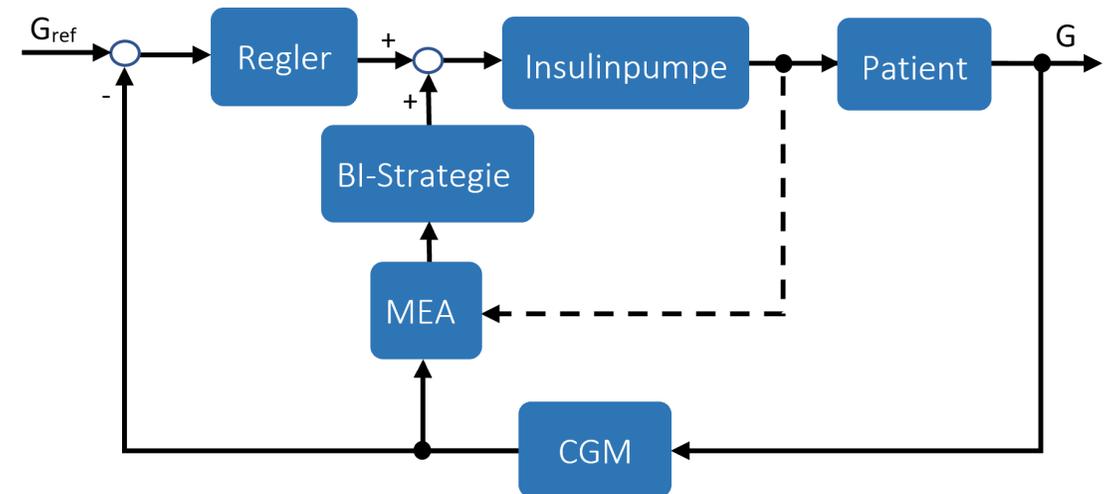
❖ Deviation Analysis

❖ PID-Regler (Sala Mira)



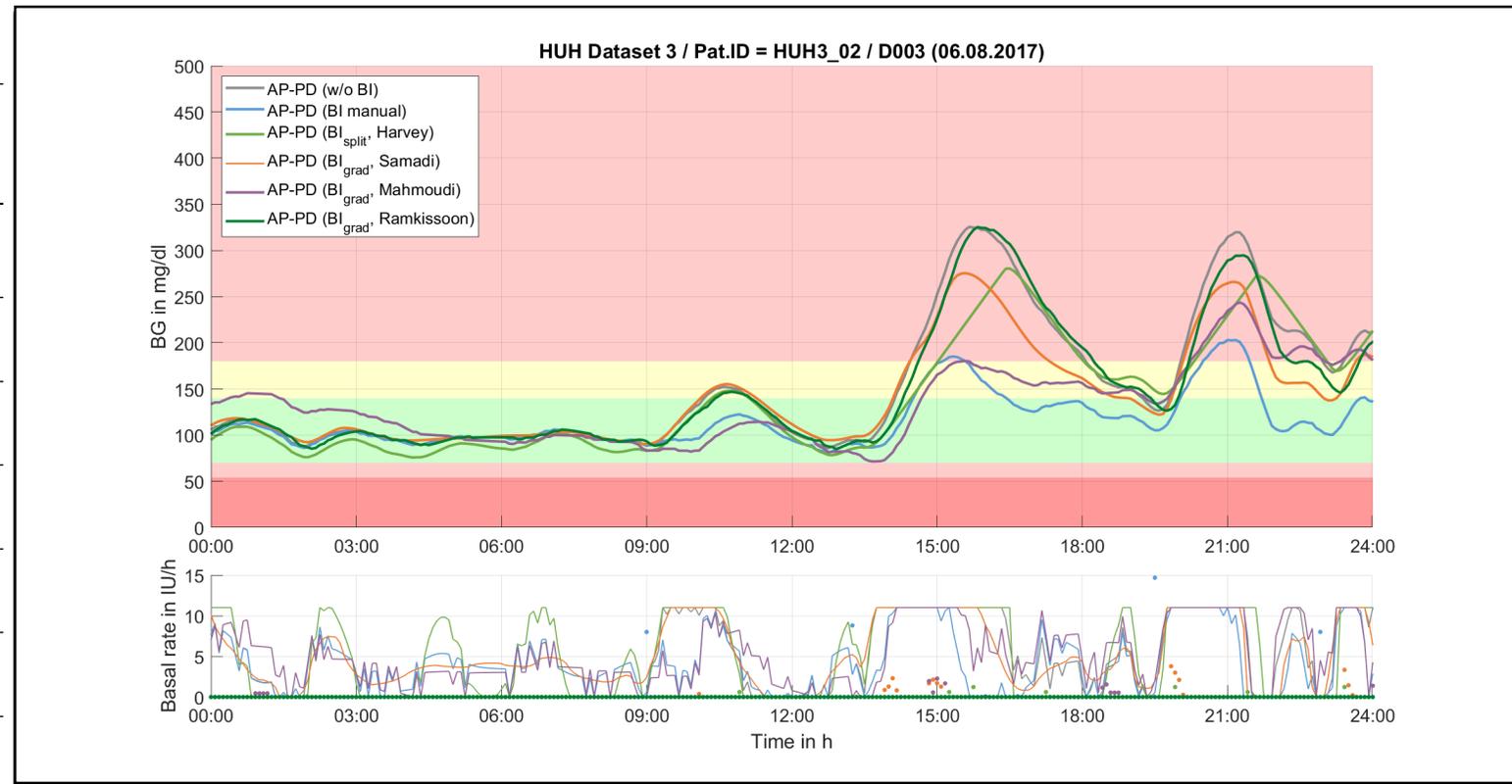
Künstliche Bauchspeicheldrüse (AP)

- ❖ Deviation Analysis
- ❖ PID-Regler (Sala Mira)
- ❖ Bolusinsulinstrategien
 - ❖ BI_{without}
 - ❖ BI_{manuell}
 - ❖ BI_{fix}
 - ❖ BI_{grad}
 - ❖ BI_{split}
 - ❖ BI_{samadi}



Ergebnisse AP

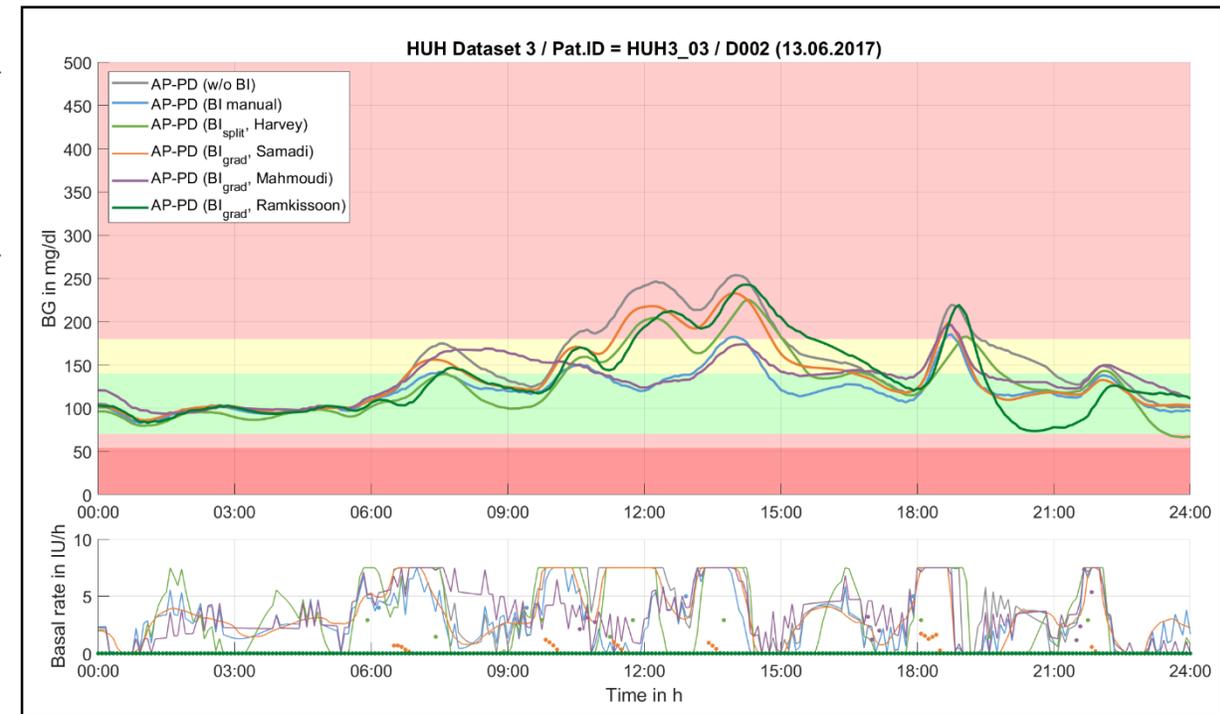
AP	HUH_02_day03			
	t_{hypo}	t_{hyper}	t_{eug}	HbA_{1c}
	t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	[%]
$BI_{without}$	0,0	18,5	81,5	6,58
$BI_{manuell}$	0,7	3,1	96,2	5,72
Harvey BI_{split}	0,0	14,9	85,1	6,31
Samadi BI_{grad}	0,0	12,8	87,2	6,35
Mahmoudi BI_{grad}	0,0	7,3	92,7	6,10
Ramkissoon BI_{grad}	0,0	16,5	83,5	6,51



Ergebnisse AP

Vergleich

	t_{hypo}	t_{hyper}	t_{eug}	HbA_{1c}
	t_{tot}	t_{tot}	t_{tot}	
	[%]	[%]	[%]	[%]
HARVEY old	1,6	21,9	76,5	6,8
SAMADI old	2,5	18,7	78,8	6,7
HARVEY new	0,73	18,4	80,9	6,51
SAMADI new	0,0	18,4	81,6	6,73
RAMKISSOON	0,38	19,2	80,4	6,81
MAHMOUDI	0,14	15,3	84,6	6,57



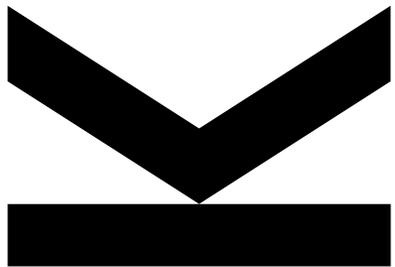


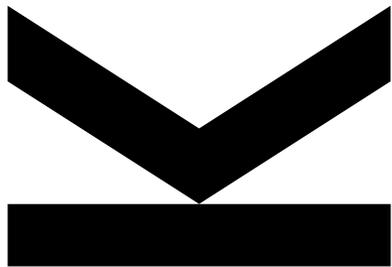
Ausblick

- ❖ AP funktionieren für T2D schon sehr gut
- ❖ Performance hängt hauptsächlich von MEA ab
- ❖ Keine Kombination für alle Patienten

- **HUH_01** → Samadi mit BI_{grad}
- **HUH_02** → Mahmoudi mit BI_{grad}
- **HUH_03** → Mahmoudi mit BI_{grad}
- **HUH_04** → Samadi mit BI_{grad}
- **HUH_05** → Mahmoudi mit BI_{grad}

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit





ANHANG:

- Ergebnisse MEA
- Ergebnisse AP

Ergebnisse MEA

		HARVEY					
Pat. ID	Mahlzeiten	ΔT	TP	FN	FP/Tag	Sensitivität	
		[min]	[-]	[-]	[-]	[%]	
		original / optimiert					
spezifisch	HUH_01	7	37,1 / 36,4	6 / 6	1 / 1	0,4 / 0,4	85,7 / 85,7
	HUH_02	9	52,6 / 49,8	8 / 8	1 / 1	0,4 / 0,4	88,9 / 88,9
	HUH_03	9	17,8 / 22,7	8 / 8	1 / 1	0,9 / 0,4	87,5 / 88,9
	HUH_04	6	25,0 / 25,8	3 / 3	3 / 3	1,8 / 0,9	50,0 / 50,0
	HUH_05	8	20,8 / 21,4	7 / 7	1 / 1	1,3 / 1,3	87,5 / 87,5
	\emptyset	7,8	30,7 / 31,2	6,4 / 6,4	1,4 / 1,4	1,0 / 0,7	79,9 / 80,2
fix	HUH_01	7	31,4 / 29,3	6 / 6	1 / 1	2,7 / 3,1	85,7 / 85,7
	HUH_02	9	52,6 / 49,8	8 / 8	1 / 1	0,4 / 0,4	88,9 / 88,9
	HUH_03	9	19,6 / 22,7	7 / 8	2 / 1	0,4 / 0,4	77,8 / 88,9
	HUH_04	6	25,0 / 24,2	3 / 3	3 / 3	1,8 / 1,8	50,0 / 50,0
	HUH_05	8	10,3 / 31,4	4 / 7	4 / 1	1,3 / 1,3	50,0 / 87,5
	\emptyset	7,8	27,8 / 31,5	5,6 / 6,4	2,2 / 1,4	1,3 / 1,4	70,5 / 80,2

Tabelle 3.15: Ergebnisse der Mahlzeiterkennungsalgorithmen HARVEY

		RAMKISSOON					
Pat. ID	Mahlzeiten	ΔT	TP	FN	FP/Tag	Sensitivität	
		[min]	[-]	[-]	[-]	[%]	
		original / optimiert					
spezifisch	HUH_01	7	23,6 / 32,1	5 / 6	1 / 1	0,4 / 0,4	71,4 / 85,7
	HUH_02	9	48,2 / 48,2	7 / 7	2 / 2	0,0 / 0,0	77,8 / 77,8
	HUH_03	9	16,7 / 28,6	6 / 7	2 / 2	0,4 / 0,4	75,0 / 77,8
	HUH_04	6	25,8 / 45,8	3 / 6	3 / 0	0,0 / 0,4	50,0 / 100
	HUH_05	8	16,3 / 12,5	5 / 5	3 / 3	1,3 / 0,0	62,5 / 62,5
	\emptyset	7,8	26,9 / 33,3	5,2 / 6,2	2,4 / 1,6	0,44 / 0,26	67,3 / 80,8
fix	HUH_01	7	25,0 / 25,0	5 / 5	2 / 2	1,8 / 1,8	71,4 / 71,4
	HUH_02	9	48,2 / 48,2	7 / 7	2 / 2	0,0 / 0,0	77,8 / 77,8
	HUH_03	8	16,7 / 16,7	6 / 6	2 / 2	0,4 / 0,4	75,0 / 75,0
	HUH_04	6	28,3 / 45,8	4 / 6	2 / 0	0,9 / 0,4	66,7 / 100
	HUH_05	8	16,3 / 16,3	5 / 5	3 / 3	1,3 / 1,3	62,5 / 62,5
	\emptyset	7,6	26,9 / 30,4	5,4 / 5,8	2,2 / 1,8	0,9 / 0,8	70,7 / 77,3

Tabelle 3.16: Ergebnisse der Mahlzeiterkennungsalgorithmen RAMKISSOON

Ergebnisse MEA

Pat. ID	SAMADI						
	Mahlzeiten	ΔT [min]	TP [-]	FN [-]	FP/Tag [-]	Sensitivität [%]	
	original / optimiert						
spezifisch	HUH_01	7	32,1 / 32,1	6 / 6	1 / 1	0,4 / 0,4	85,7 / 85,7
	HUH_02	9	49,8 / 49,8	8 / 8	1 / 1	0,4 / 0,4	88,9 / 88,9
	HUH_03	9	19,2 / 19,2	8 / 8	1 / 1	1,3 / 1,3	88,9 / 88,9
	HUH_04	6	24,2 / 24,2	3 / 3	3 / 3	1,8 / 1,8	50,0 / 50,0
	HUH_05	8	27,0 / 27,0	7 / 7	1 / 1	1,3 / 1,3	87,5 / 87,5
	∅	7,8	30,5 / 30,5	6,4 / 6,4	1,4 / 1,4	1,1 / 1,1	80,2 / 80,2
fix	HUH_01	7	25,7 / 28,6	5 / 6	2 / 1	3,1 / 1,8	71,4 / 85,7
	HUH_02	9	38,0 / 39,7	6 / 6	3 / 3	0,4 / 0,0	66,7 / 66,7
	HUH_03	9	23,7 / 21,5	8 / 7	1 / 2	0,4 / 0,4	88,9 / 77,8
	HUH_04	6	24,2 / 26,7	3 / 3	3 / 3	1,8 / 1,8	50,0 / 50,0
	HUH_05	8	11,3 / 13,1	5 / 5	3 / 3	0,9 / 0,9	62,5 / 62,5
	∅	7,8	24,6 / 25,9	6,4 / 6,4	1,4 / 1,4	1,3 / 1,0	67,9 / 68,5

Tabelle 3.17: Ergebnisse der Mahlzeiterkennungsalgorithmen SAMADI

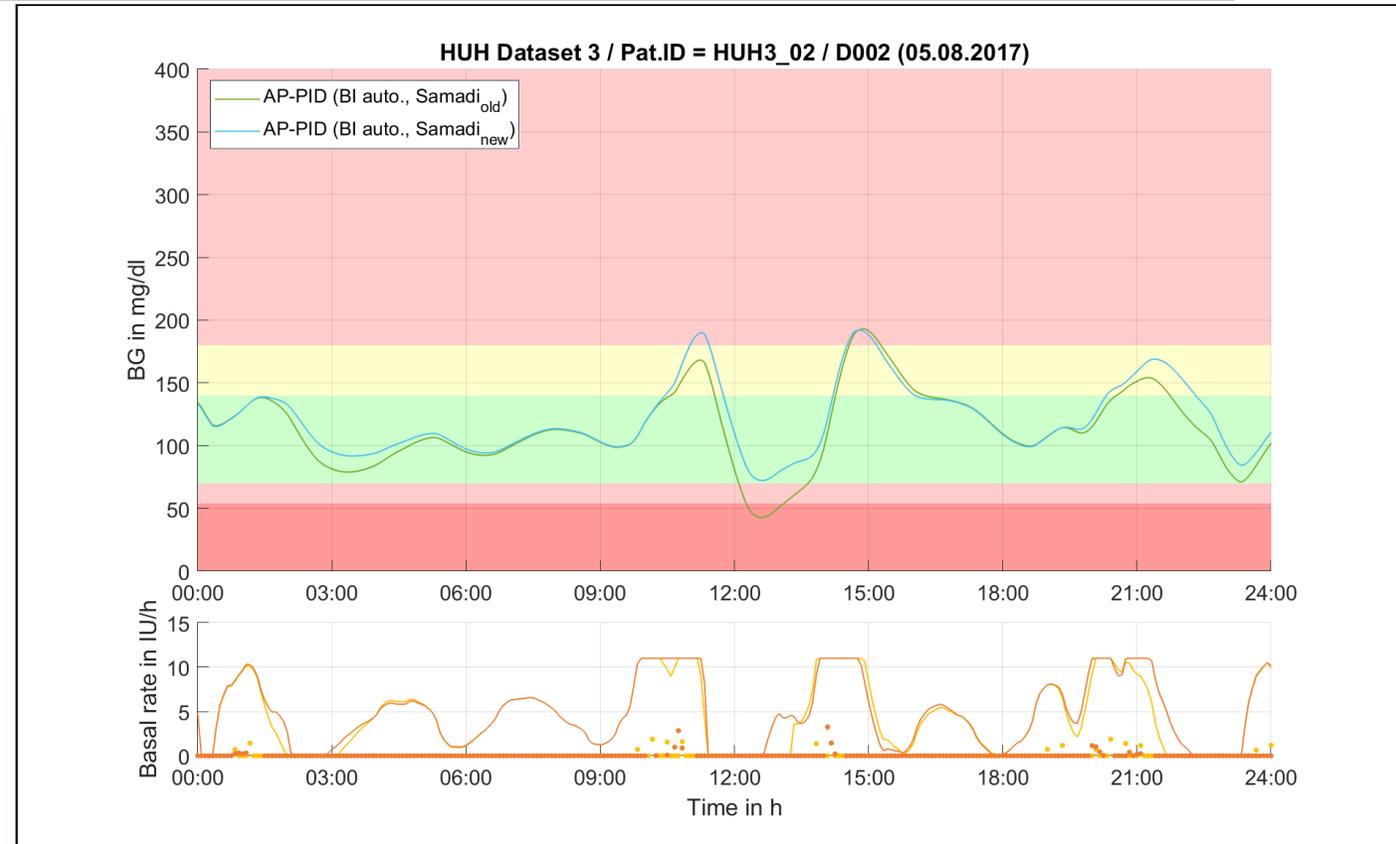
Pat. ID	MAHMOUDI						
	Mahlzeiten	ΔT [min]	TP [-]	FN [-]	FP/Tag [-]	Sensitivität [%]	
spezifisch	HUH_01	7	35,7	7	0	0,0	100
	HUH_02	9	35,3	8	1	0,0	88,9
	HUH_03	10	26,3	7	3	0,0	70,0
	HUH_04	6	30,8	5	1	1,3	83,3
	HUH_05	8	29,5	7	1	0,4	87,5
	∅	8	31,5	6,8	1,2	0,35	85,9
fix	HUH_01	7	35,7	7	0	0,0	100
	HUH_02	9	31,2	7	2	0,0	77,8
	HUH_03	8	17,5	5	3	0,0	62,5
	HUH_04	6	24,2	4	2	1,3	66,7
	HUH_05	8	29,5	7	1	0,4	87,5
	∅	7,6	27,6	6	1,6	0,35	78,9

Tabelle 3.13: Ergebnisse der Mahlzeiterkennungsalgorithmen MAHMOUDI

Ergebnisse AP

❖ Vergleich zum Vorjahr

❖ Samadi mit BI_{grad}

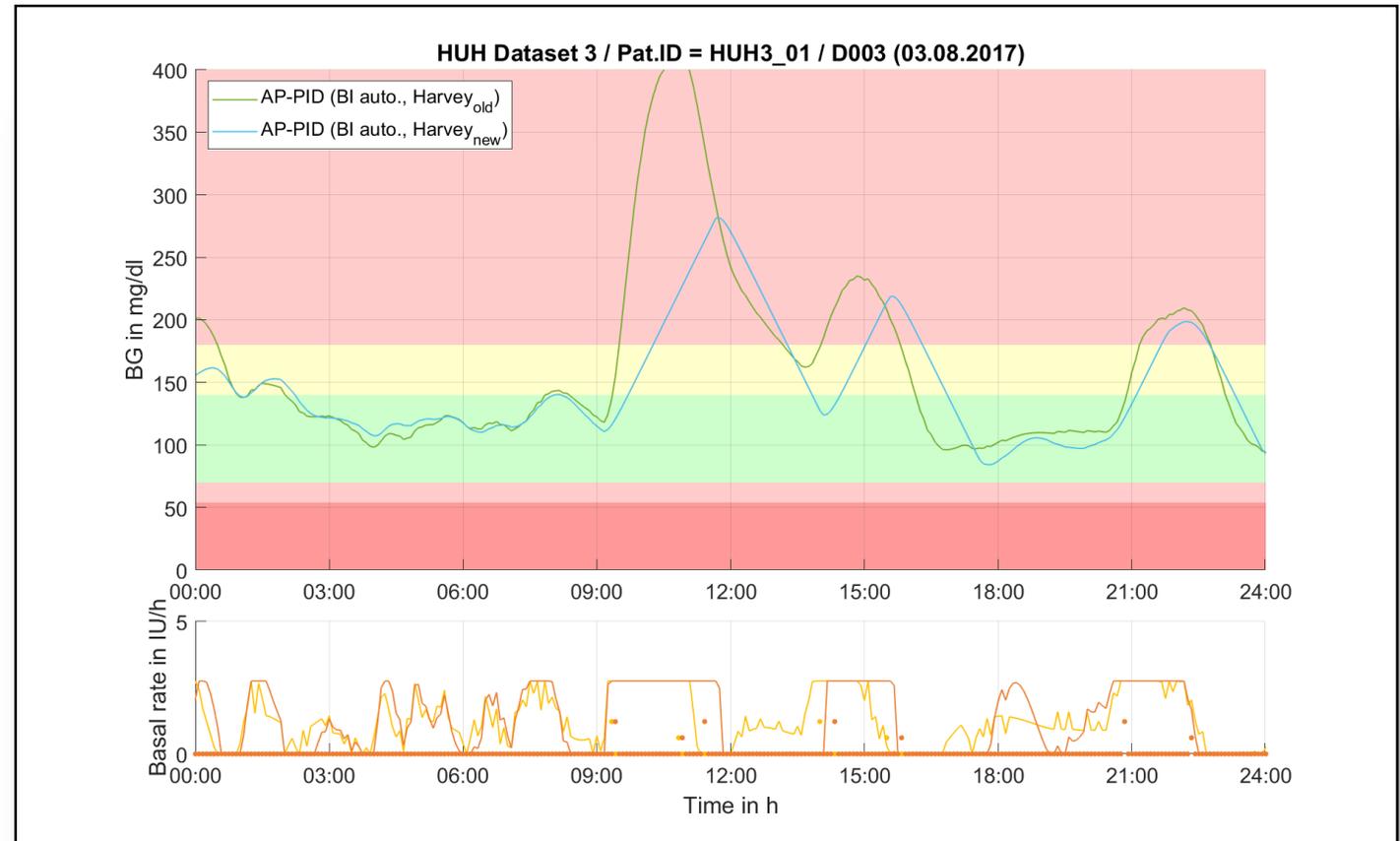


Ergebnisse AP

❖ Vergleich zum Vorjahr

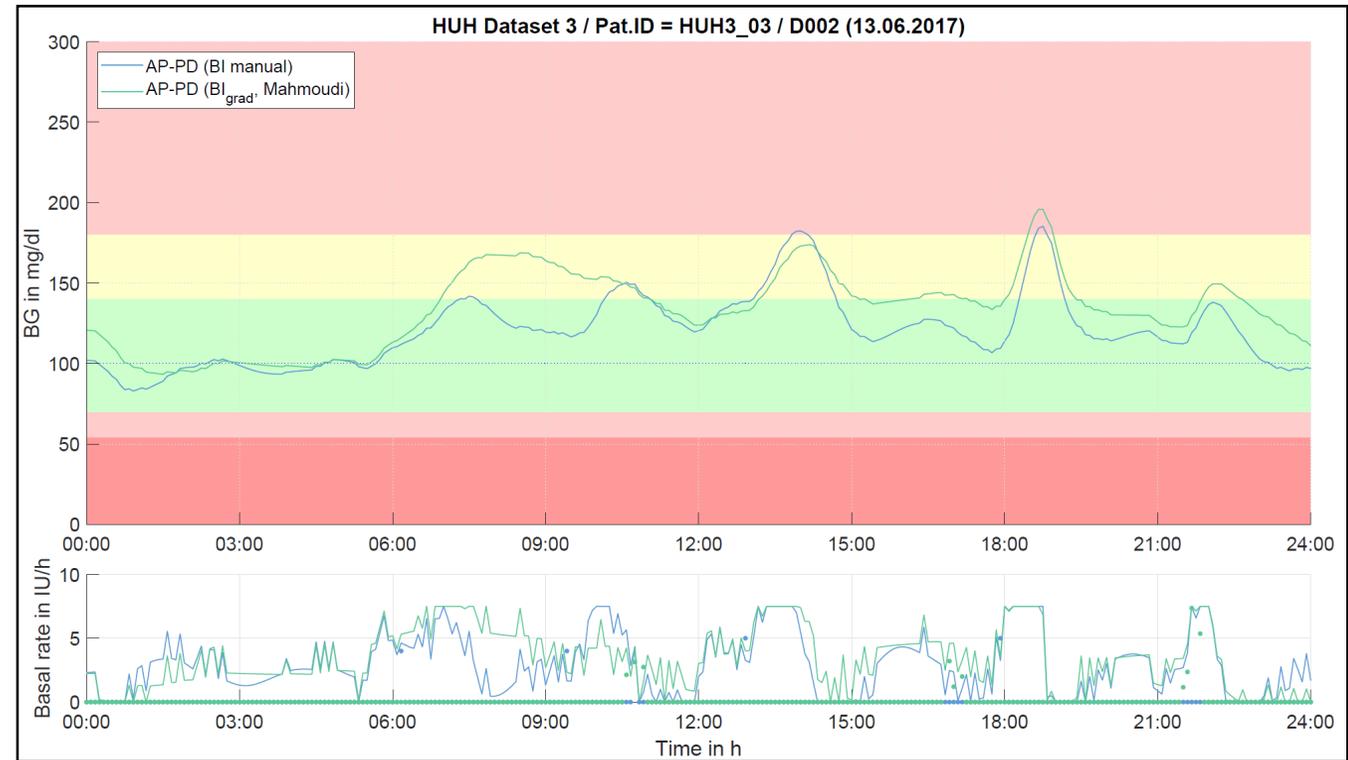
❖ Samadi mit BI_{grad}

❖ Harvey mit BI_{split}



Ergebnisse AP

❖ Mahmoudi besser wie manuelle Bolusgabe



Ergebnisse AP (Harvey, Samadi)

		HARVEY			
Pat. ID		t_{hypo}	t_{hyper}	t_{eug}	HbA_{1c}
		t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	
BI_{fix}	HUH_01	3,6	27	69,3	6,94
	HUH_02	0,0	16,6	83,4	6,39
	HUH_03	0,0	20,5	79,5	6,50
	HUH_04	0,0	15,8	84,2	6,67
	HUH_05	0,7	19,6	79,7	6,63
	∅	0,87	19,9	79,2	6,63
BI_{grad}	HUH_01	2,6	26,7	70,7	7,03
	HUH_02	0,0	15,6	84,4	6,36
	HUH_03	0,35	16,1	83,5	6,35
	HUH_04	0,69	17,2	82,1	6,76
	HUH_05	0,52	30,2	69,3	7,05
	∅	0,83	21,1	78	6,71
BI_{split}	HUH_01	2,6	23,4	74	6,59
	HUH_02	0,0	14,9	85,1	6,31
	HUH_03	0,35	18,7	80,9	6,39
	HUH_04	0,0	13,9	86,1	6,62
	HUH_05	0,69	21	78,3	6,65
	∅	0,73	18,4	80,9	6,51

		SAMADI			
Pat. ID		t_{hypo}	t_{hyper}	t_{eug}	HbA_{1c}
		t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	
BI_{fix}	HUH_01	1,7	37,1	61,2	7,82
	HUH_02	0,0	18,4	81,6	6,60
	HUH_03	0,0	30,0	70,0	7,07
	HUH_04	0,0	26,3	73,7	7,66
	HUH_05	0,0	40,7	59,3	7,87
	∅	0,35	30,5	69,2	7,40
BI_{grad}	HUH_01	0,0	13,5	86,5	6,62
	HUH_02	0,0	12,8	87,2	6,35
	HUH_03	0,0	18,0	82,0	6,47
	HUH_04	0,0	10,1	89,9	6,69
	HUH_05	0,0	37,8	62,2	7,54
	∅	0,0	18,4	81,6	6,73

BI_{split}	HUH_01	2,1	30,5	67,4	7,32
	HUH_02	0,0	11,4	88,6	6,17
	HUH_03	0,0	15,8	84,2	6,44
	HUH_04	0,0	15,6	84,4	6,83
	HUH_05	4,68	23,4	71,9	6,91
	∅	1,35	19,3	79,3	6,73
BI_{samadi}	HUH_01	2,1	36,0	61,9	7,71
	HUH_02	0,0	17,5	82,5	6,54
	HUH_03	0,0	27	73	6,94
	HUH_04	0,0	12,3	87,7	6,69
	HUH_05	5,2	19,4	75,4	6,61
	∅	1,46	22,4	76,2	6,90

Ergebnisse AP (Ramkissoon, Mahmoudi)

		RAMKISSOON			
Pat. ID		t_{hypo}	t_{hyper}	t_{eug}	HbA_{1c}
		t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	
BI_{fix}	HUH_01	2,1	33,6	64,3	7,49
	HUH_02	0,0	17,0	83,0	6,45
	HUH_03	0,0	22,2	77,8	6,70
	HUH_04	0,0	18,2	81,8	7,13
	HUH_05	0,0	26,7	73,2	7,20
	∅	0,42	23,5	76,0	7,00
BI_{grad}	HUH_01	1,9	25,1	73,0	7,01
	HUH_02	0,0	16,5	83,5	6,51
	HUH_03	0,0	15,3	84,7	6,42
	HUH_04	0,0	19,1	80,9	7,24
	HUH_05	0,0	20,3	79,7	6,87
	∅	0,38	19,2	80,4	6,81
BI_{split}	HUH_01	2,1	30,0	97,9	7,31
	HUH_02	0,0	13,3	86,7	6,28
	HUH_03	0,0	13,0	87	6,25
	HUH_04	0,0	13,9	86,1	6,77
	HUH_05	5,6	19,8	74,7	6,41
	∅	1,53	18,0	80,5	6,60

		MAHMOUDI			
Pat. ID		t_{hypo}	t_{hyper}	t_{eug}	HbA_{1c}
		t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	t_{tot} [%]	
BI_{fix}	HUH_01	6,4	27,6	66,0	6,91
	HUH_02	0,0	10,6	89,4	6,21
	HUH_03	0,0	10,1	89,9	6,66
	HUH_04	0,0	16,5	83,5	6,80
	HUH_05	0,0	40,7	59,3	7,55
	∅	1,3	21,1	77,6	6,83
BI_{grad}	HUH_01	0,7	29,6	69,7	6,80
	HUH_02	0,0	7,3	92,7	6,10
	HUH_03	0,0	4,5	95,5	6,24
	HUH_04	0,0	15,3	84,7	6,73
	HUH_05	0,0	19,6	80,4	6,96
	∅	0,14	15,3	84,6	6,57
BI_{split}	HUH_01	6,1	28,9	65	6,94
	HUH_02	0,0	8,7	91,3	6,18
	HUH_03	0,0	10,1	89,9	6,67
	HUH_04	0,0	15,1	84,9	6,52
	HUH_05	0,0	38,3	61,7	6,36
	∅	1,2	20,2	78,6	6,73

Ergebnisse AP (fixe Parameter)

		Fixe Parameter (MEA & BI_{grad})			
Algorithmus		$\frac{t_{hypo}}{t_{tot}}$ [%]	$\frac{t_{hyper}}{t_{tot}}$ [%]	$\frac{t_{eug}}{t_{tot}}$ [%]	HbA_{1c} [%]
Harvey	∅	2,1	20,3	77,6	6,7
Samadi	∅	1,1	28,5	70,3	7,3
Ramkissoon	∅	0,31	26,6	73,1	7,15
Mahmoudi	∅	1,1	19,3	79,5	6,76

Tabelle 1: Ergebnisse mit fixen Parametern