

**6. Workshop  
Automatisierungstechnische  
Verfahren für die Medizin vom  
24.-25. März 2006 in Rostock-  
Warnemünde**



**„Hybride modell-basierte prädiktive Regelung des  
Blutzuckerspiegels auf Intensivstationen“**

Thomas Schauer, Martin Görner, Jörg Raisch  
Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg, Deutschland  
E-Mail: schauer@ieee.org

Jörg Raisch  
TU Berlin, Berlin, Deutschland

Band: Abstracts der Vorträge des 6. Workshops der Automed 2006  
Editors: T. Ellerbrock  
ISBN: 3-86009-296-0  
Pages: 49-49

## Hybride modell-basierte prädiktive Regelung des Blutzuckerspiegels auf Intensivstationen

Thomas Schauer<sup>1</sup>, Martin Görner<sup>1</sup>, Jörg Raisch<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, 39106 Magdeburg

<sup>2</sup>Technische Universität Berlin, 10587 Berlin

schauer@ieee.org

### EINLEITUNG

Für die automatische Regulierung des Blutzuckerspiegels bei schwerkranken Menschen auf Intensivstationen wird ein neuartiger Ansatz vorgestellt.

Patienten auf Intensivstationen mit einer Verweildauer von mehr als 5 Tagen haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Diese Patienten sind stark anfällig für Blutvergiftungen, exzessive Entzündungen, Nervenleiden (Polyneuropathie) und Organversagen. Die meisten Intensivpflegepatienten, auch die ohne eine Diabetes-Vorgeschichte, haben einen permanent erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie). In der Regel ist dies auf eine zunehmende Insulinresistenz zurückzuführen. Die sich einstellende Hyperglykämie macht die Patienten anfälliger für typische Komplikationen in der Intensivpflege und stellt keine vorteilhafte Anpassung des Organismus bei schweren Erkrankungen dar, wie ursprünglich angenommen.

Im Rahmen einer klinischen Studie [Van de Berghe2003] wurde gezeigt, dass durch eine intensive Insulintherapie die Sterblichkeitsrate auf Intensivstationen erheblich gesenkt werden kann. Derzeitig erfolgt die Einstellung des Blutzuckerspiegels vorwiegend manuell. Dabei bestimmt das medizinische Personal zu gegebenen Zeitpunkten die Blutzuckerwerte und passt daraufhin die Insulindosis an. Insulin wird dabei als intravenöser Bolus oder Infusion verabreicht. Bei der intensiven Insulintherapie wird ein Blutzuckerspiegel im Bereich von 4,4-6,1 mmol/l anstelle der sonst üblichen 10-11,1 mmol/l auf Intensivstationen angestrebt. Dies wird durch eine verstärkte Kontrolle und häufigere Änderungen der Infusionsraten erreicht. Leider erhöht sich bei einer solchen intensivierten Insulintherapie das Risiko hyperglykämischer Situationen, d.h. das Auftreten von Unterzuckerungen [Van de Berghe2003]. Des Weiteren ist die intensive Insulintherapie mit stärkerem Personalaufwand verbunden.

Durch den Einsatz einer automatischen Regelung ließen sich die Nachteile der intensiven Insulintherapie weitestgehend beseitigen. In einem entsprechenden Regelkreis muss jedoch ein Sensor für den Blutzuckerspiegel vorhanden sein, der die Regelgröße direkt oder eine mit ihr stark korrelierte Größe quasi kontinuierlich misst. Gegenstand der aktuellen Forschung und Entwicklung sind minimal-invasive oder nicht invasive

Sensoren für den Blutzuckerspiegel. Erste klinische Versuche einer automatischen Regelung mit solchen Sensoren wurden bereits erfolgreich durchgeführt.

Die Mehrheit der derzeit genutzten Algorithmen zur Regelung des Blutzuckerspiegels verwendet als Stellgröße lediglich die Insulininfusionsrate, wobei nur eine Senkung der Regelgröße herbeigeführt werden kann. Eine aggressive (schnelle) Auslegung der Regelung ist in diesem Fall nicht möglich, da der Regler auf ein Unterschwingen der Regelgröße nicht reagieren kann. Hypoglykämische Phasen sind dadurch unvermeidbar. Um solche Situationen generell auszuschließen, wird der Regelkreis mit der Stellgröße Insulininfusion so langsam ausgelegt, dass ein starkes Unterschwingen des Blutzuckerspiegels nicht zu erwarten ist. Ausregelvorgänge dauern dementsprechend sehr lange.

Eine einfache Methode zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf Intensivstationen ist die Verabreichung einer intravenösen Glukoseinfusion. Unser Beitrag untersucht einen neuen Regelungsansatz, bei dem die Raten von intravenöser Insulin- und Glukoseinfusion gezielt angepasst werden. Ziel ist eine schnelle und zuverlässige Einstellung des Blutzuckerspiegels.

Angewandt wird ein modell-basierter prädiktiver Regelungsentwurf, dessen Grundlage ein lineares zeitdiskretes Transferfunktionsmodell darstellt. Dieses Modell wird durch Linearisierung eines Minimalmodells des Glukose-Insulin-Stoffwechsels gewonnen. Anhand von Computersimulationen wurde zunächst das Verhalten des Reglers an der nichtlinearen Strecke analysiert.

### MATERIALIEN UND METHODEN

Zur Beschreibung des Systems wurde ein modifiziertes Minimalmodell des Insulin-Glukose-Stoffwechsels nach Furler et al. [1985] verwendet. Das Originalmodell besteht aus einem Kompartiment für Glukose sowie vier Kompartimenten für Insulin. Zwei der vier Insulinkompartimente beschreiben Antikörperdynamiken und wurden hier nicht berücksichtigt. Das Modell von Furler wurde um einen Term zur Beschreibung der endogenen Insulinsekretion erweitert. Die Modellgleichungen ergeben sich damit wie folgt:

$$\dot{x}_1(t) = (-P_1 - x_2(t))x_1(t) + P_1G_0 + \frac{u_1(t)}{V_G}$$

$$\dot{x}_2(t) = -P_2x_2(t) + P_3(x_3(t) - I_0)$$

$$\dot{x}_3(t) = \frac{u_2(t) + I_{S1}x_1(t) + I_{S2}}{V_I} - nx_3(t).$$

Die Nomenklatur und Parameter für einen Patienten mit stark beeinträchtigter endogener Insulinsekretion sowie Insulinresistenz sind in der Tabelle 1 angegeben.

Tab. 1: Nomenklatur und Parameterwerte.

$y=x_1$ [mmol/l]	Glukosekonzentration im Blutplasma
$x_2$ [1/min]	Insulineffekt im Wirkkompartiment
$x_3$ [mU/l]	Konzentration des freien Insulins im Blutplasma
$u_1$ [mmol/min]	Glukoseinfusionsrate
$u_2$ [mU/min]	Insulininfusionsrate
$V_I=12$ l, $V_G=12$ l	Volumina
$P_1=2.8$ (l/(10 <sup>2</sup> min)) $P_2=2.5$ (l/(10 <sup>2</sup> min)) $P_3=5$ (l/(10 <sup>6</sup> min <sup>2</sup> mU)) $n=0.09$ 1/min	Modellparameter
$G_0=4.5$ mmol/l $I_0=15$ mU/l	basale Werte
$I_{S1}=1.6$ (mU l)/(mmol l), $I_{S2}=6.0$ mU/min	Parameter der endogenen Insulinsekretion

Für den modell-prädiktiven Reglerentwurf wurde das nichtlineare Systemmodell an einem stationären Arbeitspunkt linearisiert und zeit-diskretisiert (Abtastzeit: 5 min), so dass das folgende Transferfunktionsmodell aufgestellt werden kann:

$$y(k) = \frac{B_1(q^{-1})}{A(q^{-1})}u_1(k) + \frac{B_2(q^{-1})}{A(q^{-1})}u_2(k) + \frac{C(q^{-1})}{(1-q^{-1})A(q^{-1})}v(k).$$

Messrauschen und Störungen werden durch die letzte Teilübertragungsfunktion mit dem weißen Rauschen  $v(k)$  als Eingang beschrieben. Über die Wahl der Nullstellen des C-Polynoms lässt sich die Empfindlichkeit des Regelkreises gegenüber dem Messrauschen gezielt einstellen. Der Term  $1-q^{-1}$  erlaubt die Berücksichtigung stückweise konstanter Störungen und führt zu einem integralen Verhalten des prädiktiven Reglers. Die Stellgrößen werden zu jedem Abtastzeitpunkt durch Minimierung des Gütefunktional

$$J = \frac{1}{2} (r(k+3|k) - \hat{y}(k+3|k))^2 + \frac{1}{2} \gamma_1 u_1(k)^2 + \frac{1}{2} \gamma_2 u_2(k)^2$$

unter Berücksichtigung der Stellgrößenbeschränkungen ( $0 \leq u_1 \leq 9.25$  mmol/min,  $0 \leq u_2 \leq 30$  U/h) bestimmt. Im Gütefunktional ist  $\hat{y}(k+3|k)$  die 3-Schritt-Vorausprädiktion des Blutzuckerspiegels anhand des linearen Modells und der gemessenen Regelgröße  $y(k)$  zum

Abtastzeitpunkt  $k$ . Die Stellgrößen werden über den Prädiktionshorizont als konstant angenommen. Mittels  $\gamma_1$  und  $\gamma_2$  erfolgt eine Gewichtung des Stellaufwands, um eine gleichzeitige Infusion von Glukose und Insulin zu vermeiden. Die online anzupassende Referenztrajektorie  $r$  soll einen schnellen Übergang von einer erhöhten Anfangsblutzuckerkonzentration auf einen normoglykämischen Wert ohne Unterschwingen vorgeben.

## ERGEBNISSE

In Abb. 1 ist das Simulationsergebnis der prädiktiven Regelung unter der Annahme eines realen Messrauschens dargestellt. Der erhöhte initiale Blutzuckerspiegel wird schnell ohne Unterschwingen ausgeglet. Dazu wird zunächst Insulin und anschließend Glukose administriert. Zum Zeitpunkt  $t=200$  s wird eine konstante intravenöse Nahrungszufuhr von 1 mmol/min eingestellt (Störung). Der Regler stellt den gewünschten Blutzuckerspiegel wieder zügig ein.

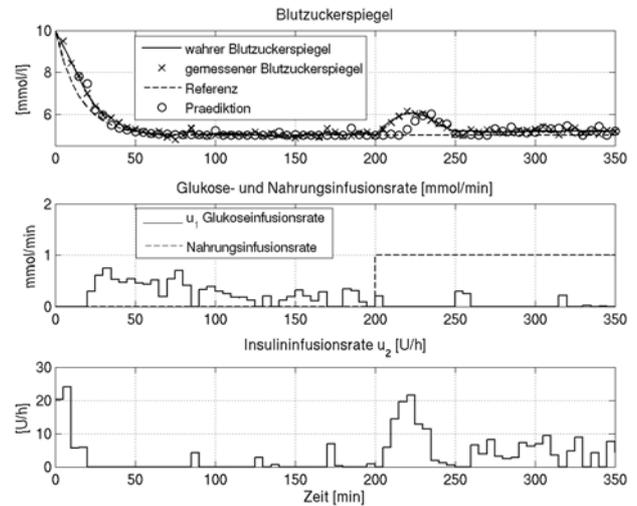


Abb. 1: Ergebnis der prädiktiven Regelung.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der vorgestellte Ansatz erlaubt es, normoglykämische Bereiche für den Blutzuckerspiegel sicher und schnell einzunehmen. Offene Fragen bei der praktischen Umsetzung sind: das Finden eines geeigneten Patientenmodells sowie die Verfügbarkeit einer Sensorik zur quasi-kontinuierlichen Bestimmung des Blutzuckerspiegels.

## LITERATURHINWEISE

[Furler1985]

S.M. Furler et al., „Blood Glucose by intermittent loop closure in the basal mode: Computer simulation studies with a diabetic model”, *Diabetes Care*. Vol. 6, No. 8, pp. 553-561, 2003.

[Van den Berghe2003]

G. Van den Berghe et al., „Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control”, *Crit. Care Med*. Vol. 31, No. 2, pp. 359-366, 2003.