

**7. Workshop  
Automatisierungstechnische  
Verfahren für die Medizin vom  
19. - 21. Oktober 2007 in  
München**



**„Modelle des Glucosestoffwechsels für die  
Blutzuckerregulation“**

T. Vahlsing, S. Leonhardt  
Philips Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik, RWTH Aachen, Aachen,  
Deutschland  
E-Mail: [medit@hia.rwth-aachen.de](mailto:medit@hia.rwth-aachen.de)

Copyright: VDI Verlag GmbH  
Band: Fortschritt-Bericht VDI Reihe 17 Nr. 267 „Automatisierungstechnische  
Verfahren für die Medizin, 7. Workshop, Tagungsband“  
Editors: Ralf Tita, Robert Riener, Martin Buss, Tim C. Lüth  
ISBN: 978-3-18-326717-0  
Pages: 25-26

## Modelle des Glucosestoffwechsels für die Blutzuckerregulierung

T. Vahlsing, S. Leonhardt

Philips Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik, RWTH Aachen,  
Pauwelsstr. 20, 52074 Aachen

medit@hia.rwth-aachen.de

### EINLEITUNG

In der fast 50-jährigen Geschichte der Modellbemühungen des Glucosemetabolismus seit [Steele1959] hat es eine Vielzahl von Ansätzen auf allen Ebenen des Organismus (z.B. Global, Organ, Zellulär, Subzellulär) gegeben. Physiologische Modelle können Kombinationen aus statischem / dynamischem, konzentriertem / verteiltem, linearem / nichtlinearem, zeitinvariantem / zeitvariantem, deterministischem / stochastischem Verhalten abbilden. Häufig werden die deterministischen, konzentrierten Kompartimentmodelle auf Organebene verwendet, da sie u.a. gut physiologisch nachvollziehbar sind. Modelle, die zu einem vertieften physiologischen Verständnis führen sollen, können eine große Anzahl von Parametern aufweisen (z.B. 33 in [Sorensen1985]). Modelle für den klinischen Einsatz, z.B. zur Bestimmung der Insulinsensitivität mit einem intravenösen Glucosetoleranztest, wie das sehr verbreitete sogenannte „Bergman-Modell“ (vgl. [Bergman1979]) sind mit 4 Parametern wesentlich einfacher aufgebaut.

### BLUTZUCKERREGELUNG

Der Schlüssel zu einer raschen und adäquaten Prophylaxe oder Therapie von Entgleisungen der Blutglucosekonzentration auf Intensivstationen oder bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt in der Schließung des defekten Blutzuckerregelkreises durch kontinuierliche Messung des Blutzuckerspiegels und geregelten Verabreichung von Insulin. Die Bestimmung der Glucosekonzentration kann entweder intravenös (i.v.) im Blut oder subcutan (s.c.) in interstitieller Flüssigkeit erfolgen. Für die Gabe des Insulins eignet sich neben dem subcutanen und intravenösen auch noch der intraperitoneale (i.p.) Weg durch den Bauchraum (vgl. [Hovorka2006]). Aktuelle Experimente zur Blutzuckerregulierung gehen vornehmlich den minimalinvasiven Weg mit einem subcutanen Sensor und subcutaner Insulininfusion. Auf einer Intensivstation erscheint aber auch der i.v.-i.v. Weg praktikabel, der die physiologische Regelung, u.a. aufgrund der nicht vorhandenen Verzögerungszeiten, am besten approximieren kann. Für eine intraperitoneale Insulininfusion sprechen die bereits seit längerem verfügbaren implantierbaren Pumpen und ein geringeres Komplikationsrisiko, ihr Nachteil ist die signifikante Verzögerungszeit bis zur Wirkung des Insulins im Organismus.

### MODELLE FÜR DEN REGLERENTWURF

Geeignete und validierte Modelle des Glucosestoffwechsels eignen sich gut zum Entwurf (z.B. „Model-Predictive-Control“), zur Optimierung und zur Stabilitätsanalyse von Regelalgorithmen vor dem praktischen Einsatz. Je nach Mess- und Infusionsort werden Subsysteme für Glucosestoffwechsel, -aufnahme und -produktion, Insulinwirkung, Insulinverabreichung und Sensorcharakteristik benötigt. Zusätzliche Glucose- oder Glucagoninfusionen nebst geeigneter Modelle finden zurzeit selten Verwendung, obwohl dem bei einem intravenösen Zugang eigentlich nur die Erhöhung der Systemkomplexität entgegenspricht.

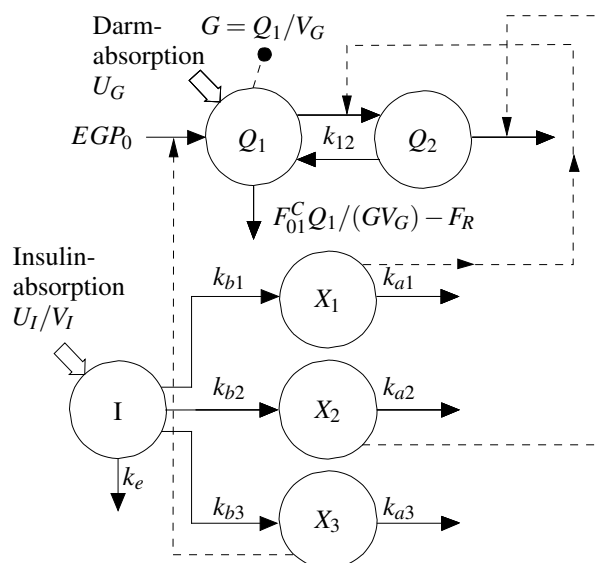
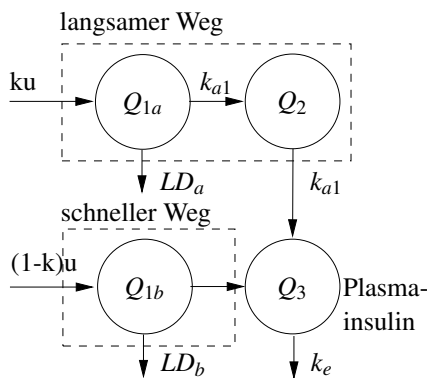


Abb. 1 Insulinwirkung auf den Glucosemetabolismus nach [Hovorka2004]

Abb. 1 zeigt ein Sechskompartimentmodell des Glucosemetabolismus aus [Hovorka2004]. Die experimentelle Validierung des Modells findet sich in [Hovorka2002].  $Q_1$  repräsentiert die Plasmaglukosemenge, die dem Regler als Messwert  $G$  zur Verfügung steht. Die Glucoseaufnahme durch den Darm  $U_G$  ist nicht explizit aufgeführt und basiert auf einer einfachen Zweikompartimentkette. Ein weiterer Eingang ist die endogene, hauptsächlich von der Leber, zugeführte Glucose ( $EGP_0$ ). Das Plasmaglukosekompartiment steht im Austausch mit einem weiteren, nicht zugänglichen, Kom-

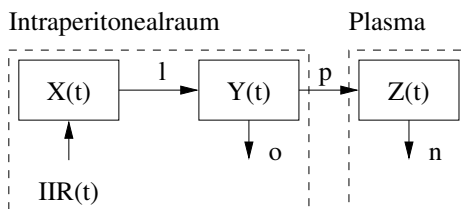
partment  $Q_2$ . Darüber hinaus wird Glucose insulinunabhängig verbraucht ( $F_{01}^C$ ) und gegebenenfalls auch von der Niere ausgeschieden ( $F_R$ ). Das Insulin wirkt in dreierlei Weise auf die Glucosekinetik, modelliert durch die nicht zugänglichen Insulinkompartimente  $x_1$  (Steuerung der endogenen Glucoseproduktion),  $x_2$  (Steuerung der Glucoseverwendung in  $Q_2$ ) und  $x_3$  (Steuerung des Glucoseaustauschs zwischen  $Q_1$  und  $Q_2$ ). Die drei Kompartimente werden aus dem Plasmainsulin  $I$  gespeist, dessen Konzentration mit der Rate  $k_e$  abnimmt.  $U_I$  modelliert eine Insulingabe.

In der Form aus Abb. 1 bildet das Modell nur den i.v. ( $G$ ) - i.v. ( $U_I$ ) Weg ab. Eine Erweiterung um eine subcutane Messung ist z.B. durch hinzufügen einer konstanten Verzögerungszeit in der Form  $G(t - T_I)$  realisierbar.



**Abb. 2** Subcutane Insulinaufnahme nach [Wilinska2005],  $\frac{Q_3}{V} \hat{=} I$ ,  $V$ : Kompartimentvolumen des Plasmainsulins

[Wilinska2005] beschreibt und validiert ein Kompartimentmodell zur subcutanen Insulinaufnahme einer Infusion  $u$ , das zwei unterschiedlich schnelle Wege in das Plasmakompartiment  $Q_3$  annimmt (vgl. Abb. 2). Die Aufteilung auf die beiden Routen erfolgt zu einem Anteil  $k$ . Die Verlustraten  $LD_a = \frac{V_{MAX,LD} Q_{1a}}{k_{M,LD} + Q_{1a}}$  und  $LD_b = \frac{V_{MAX,LD} Q_{1b}}{k_{M,LD} + Q_{1b}}$  folgen einer sogenannten Michaelis-Menten Degradation, deren wesentliche Eigenschaft ein Sättigungsverhalten der Verlustrate gegen  $V_{MAX,LD}$  für große  $Q$  ist. Es gilt z.B.  $\dot{Q}_{1a} = ku - k_{a1}Q_{a1} - LD_a$ .



**Abb. 3** Intraperitoneale Insulinaufnahme nach [Matsuo2003],  $\frac{Z(t)}{r} \hat{=} I(t)$ ,  $r$ : Plasmainsulinkompartimentvolumen pro Körpergewicht

Ein Beispiel für ein im Tiermodell validiertes Kompartimentmodell der intraperitonealen Insulinaufnahme zeigt Abb. 3 (vgl. [Matsuo2003]). Das Insulin wird mit

der Infusionsrate  $IIR(t)$  verabreicht und gelangt verzögert in das Plasmainsulinkompartiment  $Z(t)$ . Die Degradationsraten  $o$  und  $n$  und Transferraten  $l$  und  $p$  sind als lineare Prozesse modelliert. Bei intraperitonealer Infusion wurde kein signifikanter Unterschied im Zeitverhalten zwischen normalem und schnell wirkendem lispro Insulin festgestellt.

LITERATURHINWEISE

[Bergman1979] R. N. Bergman, Y. Z. Ider, C. R. Bowden und C. Cobelli (1979), „Quantitative estimation of insulin sensitivity“, American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 236(6):E667–E677.

[Hovorka2006] R. Hovorka (2006), „Continuous glucose monitoring and closed-loop systems“, Diabetic Medicine, 23(1):1–12.

[Hovorka2002] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby und R. H. Jones (2002), „Partitioning glucose distribution/transport, disposal and endogenous production during IVGTT“, American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 282(5):E992–E1007.

[Hovorka2004] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. R. Pieber, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering und M. E. Wilinska (2004), „Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes“, Physiological Measurement, 25(4):905–920.

[Matsuo2003] Y. Matsuo, S. Shimoda, M. Sakakida, K. Nishida, T. Sekigami, S. Ichimori, K. Ichinose, M. Shichiri und E. Araki (2003), „Strict glycemic control in diabetic dogs with closed-loop intraperitoneal insulin infusion algorithm designed for an artificial endocrine pancreas“, Journal of Artificial Organs, 6(1):55–63.

[Sorensen1985] T. J. Sorensen (1985), „A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies“, Doktorarbeit, University of California, Berkeley, Department of Chemical Engineering.

[Steele1959] R. Steele (1959), „Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output“, Annals of the New York Academy of Sciences, 82(1):420–430.

[Wilinska2005] M. E. Wilinska, L. J. Chassin, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. R. Pieber und R. Hovorka (2005), „Insulin Kinetics in Type-1 Diabetes: Continuous and Bolus Delivery of Rapid Acting Insulin“, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 52(1):3–12.