

**9. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
29. bis 30. Oktober 2010 in
Zürich**



**„Erweiterter PID-Regler für die Blutzuckerregelung eines
Typ 1-Diabetikers“**

Katrin Lunze, Steffen Leonhardt
Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
E-Mail: lunze@hia.rwth-aachen.de

Copyright: VDI Verlag GmbH
Band: Fortschritt-Bericht VDI Reihe 17 Nr. 279 „Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin, 9. Workshop, Tagungsband“
Editors: Robert Riener, Heike Vallery, Serge Pfeifer
ISBN: 978-3-18-327917-3
Pages: 19-20

Erweiterter PID-Regler für die Blutzuckerregelung eines Typ 1-Diabetikers

Katrin Lunze und Steffen Leonhardt

Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik, RWTH Aachen, Deutschland
 Kontakt: lunze@hia.rwth-aachen.de

Einleitung

Das Problem der Blutzuckerregelung bei Diabetikern ist lange bekannt. Seit über 40 Jahren wird von verschiedenen Forschergruppen sowohl an einer medizinischen als auch technischen Lösung gearbeitet. Bis heute ist es jedoch schwierig, den Blutzuckerspiegel eines Betroffenen soweit anzupassen, dass er sich in einem physiologisch akzeptablen Bereich von $70 - 180 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ befindet. Dabei müssen unbekannte Störungen wie z.B. Nahrungsaufnahme oder sportliche Aktivität bei der Ermittlung der aktuell benötigten Insulindosis berücksichtigt werden. Entgleisungen des Blutzuckerspiegels nach unten können den Patienten in einen kritischen Zustand versetzen, der möglicherweise ins Koma führt. Häufigere langandauernde Überzuckerungszustände können hingegen Langzeitschäden bis hin zu Erblindung oder Beinamputation verursachen. Das große Ziel besteht daher darin, einen künstlichen Pankreas zu entwickeln, der kontinuierlich auf den Insulinbedarf des Patienten reagieren kann. So soll die manuelle Einstellung des Blutzuckerspiegels durch eine automatisierte Regelung ersetzt werden, damit der Patient letztendlich nur noch als das zu regelnde System im Regelkreis eingebunden ist. In Abb. 1 ist das Szenario des geschlossenen Regelkreises schematisch dargestellt.

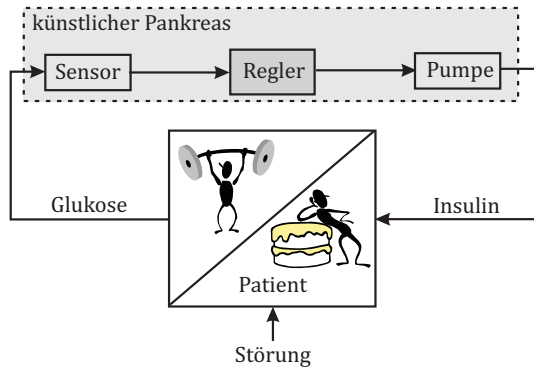


Abb. 1: Blockschaltbild des geschlossenen Regelkreises mit dem künstlichen Pankreas und einem Typ 1-Diabetiker

Um den künstlichen Pankreas realisieren zu können, fehlen bis heute zuverlässig funktionierende Sensoren, Aktoren und Regler. In dem vorliegenden Beitrag wird der Fokus auf den Entwurf eines Regelalgorithmus gerichtet, der anhand der gemessenen Glukosekonzentration die notwendige Insulindosis berechnet. Bewertet wurde sein Verhalten mithilfe von künstlich erzeugten Patientendaten eines Typ 1-Diabetikers, bei dem die Insulinproduktion im Pankreas völlig versiegt ist und er deshalb auf Insulininjektionen angewiesen ist.

Der künstliche Patient

Als Goldstandard zur Validierung von Regelalgorithmen wird das Patientenmodell von Dalla Man et al. [1, 2] verwendet, das das Verhalten des Glukose-Insulin Systems eines Typ 1-Diabetikers wiedergibt. Das Modell besteht aus 11 Differentialgleichungen, die zum einen den Einfluss von subkutan injiziertem Insulin auf den Blutzuckerspiegel $G_{\text{plasma}}(t)$ beschreiben und zum anderen den Störeinfluss durch Nahrungsaufnahme in der Glukosebilanz im Blut berücksichtigen. Dabei werden alle Kompartimente des Körpers, die für das System wichtig sind, mathematisch durch Massenbilanzen beschrieben. Um mithilfe dieses Modells den in dieser Arbeit entworfenen Regler unter möglichst realistischen Bedingungen testen zu können, wurde das bestehende Modell erweitert. Statt des Blutzuckerwertes steht für den Regler nun der subkutane Glukosewert $G_{\text{subk}}(t)$ für weitere Berechnungen zur Verfügung, wie in Abb. 2 skizziert ist.

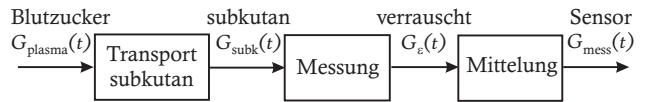


Abb. 2: Skizze der Modellerweiterung zur Berechnung der subkutanen Glukosekonzentration

Da bis heute noch kein Sensor existiert, der zuverlässig den kontinuierlichen Verlauf der Glukosekonzentration direkt im Blut bestimmt, wurde im Modell ein subkutan messender Sensor angenommen. Die entstehende Zeitverzögerung T_s zwischen den Werten im Blut $G_{\text{plasma}}(t)$ und unter der Haut $G_{\text{subk}}(t)$ beträgt nach [2] zwischen 10 und 20 min, wodurch die Dynamik des Systems enorm beeinflusst wird

$$\frac{dG_{\text{subk}}(t)}{dt} = \frac{G_{\text{plasma}}(t) - G_{\text{subk}}(t)}{T_s}$$

Messungen sind zudem häufig verrauscht, weshalb ein Rauschfaktor $\varepsilon(t)$ mit dem Mittelwert 0 und einer Varianz von 0.0333 nach [3] mit der Glukosekonzentration überlagert wurde

$$G_e(t) = (1 + \varepsilon(t))G_{\text{subk}}(t)$$

Auf Grund der Tatsache, dass die momentan kommerziell erhältlichen Sensoren über 5 min gemittelte Werte ausgeben, wurde diese zeitverzögernde Komponente ebenfalls in das Modell integriert

$$G_{\text{mess}}(k) = \frac{\sum_{i=1}^N G_e(t_i)}{N}, \quad (1)$$

wobei N die Anzahl der Messungen innerhalb eines Intervalls $[t, t + 5 \text{ min}]$ ist.

Die Regelstrategie

Verschiedene Veröffentlichungen haben gezeigt, dass ein PID-Regler ausreichend sein kann, um den Blutzuckerspiegel eines Diabetepatienten zu regulieren [2–4]. Allerdings ist ihr Einsatz beschränkt, da sie häufig nicht auf beliebige Störungen reagieren können und unter der Voraussetzung arbeiten, dass die Glukosekonzentration des Blutes als kontinuierlicher Messwert zur Verfügung steht.

Um diese Einschränkungen aufzuheben, wurde in dieser Arbeit eine neue Regelstrategie entwickelt. Mit dem Ziel, den invasiven Eingriff am Patienten so gering wie möglich zu halten, wurde der Reglereingang auf eine Messgröße beschränkt. Daher verwendet der hier vorgestellte Regler als Regelgröße nur die subkutan gemessene Glukosekonzentration und gibt als Stellgröße die subkutan zu injizierende Insulindosis aus. Im natürlichen Regelkreis kann durch die Ausschüttung des Hormons Glukagon eine schnelle Erhöhung des Blutzuckerspiegels erreicht werden. Da dieser hormonelle Gegenspieler in der künstlichen Regelung nicht berücksichtigt wird, muss der Regler so eingestellt werden, dass bei einem extremen Anstieg der Glukosekonzentration eine rasche Anpassung an den Sollwert erfolgt, bei Glukoseabfall ein Unterschwingen allerdings auf Grund von drohender Unterzuckerung unbedingt verhindert werden muss.

Um die oben genannten Anforderungen zu erfüllen, wurde hier ein Ansatz mit einem strukturvariablen PID-Regler gewählt, der zwischen P, PD und PID in Abhängigkeit vom momentanen Wert $G_{\text{mess}}(t)$ und der Abweichung zum vorgegebenen Sollwert G_{soll} umschaltet (siehe Abb. 3). Dafür wurden die Sensorwerte in die 4 Bereiche eingeteilt

- $G_{\text{mess}} > 180 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$
- $160 \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \leq G_{\text{mess}} \leq 180 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$
- $G_{\text{soll}} - 5 \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \leq G_{\text{mess}} < 160 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$
- $G_{\text{mess}} < G_{\text{soll}} - 5 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$.

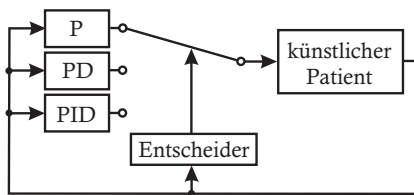


Abb. 3: Strukturvariabler PID-Regler für die Blutzuckerregelung eines Typ 1-Diabetikers

In Silico-Bewertung der Regelung

Mithilfe des oben beschriebenen künstlichen Patienten wurde das Verhalten des Reglers *in silico* überprüft. Abbildung 4 zeigt den simulierten Verlauf der Glukosekonzentration eines Typ 1-Diabetikers im Blut (dicke Linie) und den nach Gl. (1) berechneten Verlauf der subkutanen Glukosekonzentration mit einer Zeitverzögerung von ca. 15 min (dünne Linie). Über den Tag verteilt wurden 3 Mahlzeiten angenommen (senkrechte Linien in Abb. 4)

- 8:00 Uhr, $D = 45 \text{ g}$ Glukose,
- 12:00 Uhr, $D = 70 \text{ g}$ Glukose,

- 20:00 Uhr, $D = 70 \text{ g}$ Glukose.

Wie in Abb. 4 beispielhaft zu sehen ist, kann das Auftreten einer Unterzuckerung ($G_{\text{plasma}}^{\text{hypo}} < 70 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$) verhindert werden. Das Überschreiten der Grenze zur Hyperglykämie ($G_{\text{plasma}}^{\text{hyper}} = 180 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$) kann nicht vollständig unterbunden werden, ist aber akut für den Patienten nicht schädlich. Zum Vergleich ist in Abb. 4 der physiologische Bereich des Blutzuckers eines gesunden Menschen angegeben (grau hinterlegt). Außerdem werden die berechneten Insulininjektionen gezeigt, die auf maximal $10 \frac{\text{pmol}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ begrenzt wurden.

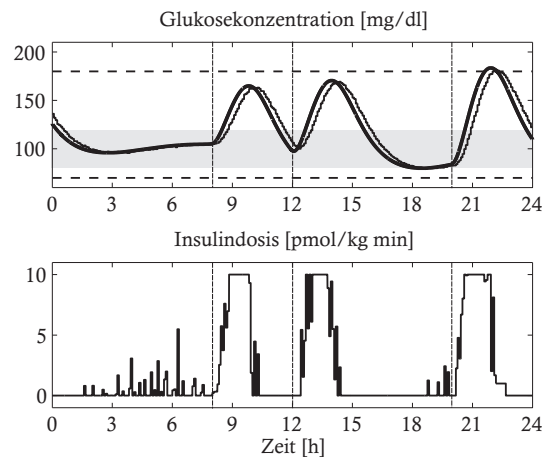


Abb. 4: Verlauf der Glukosekonzentration im Blut (oben) und der injizierten Insulindosis (unten) während eines Tages mit 3 Mahlzeiten; $G_{\text{soll}} = 130 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$

Zwar kann der Regler noch nicht vollständig das natürlich Verhalten des Pankreas nachempfinden. Allerdings haben Vergleiche sowohl mit PID-Reglern als auch mit modellprädiktiven Regelansätzen in der Literatur gezeigt, dass das hier erzeugte Reglerergebnis deutlich besser ausfällt und somit vielversprechend als Grundlage für weitere Entwicklungen verwendet werden kann, zumal berücksichtigt wurde, dass die Glukosemessungen mit einer Zeitverzögerung subkutan erfolgen. Zukünftige Arbeiten werden explizit die Robustheit des Reglers adressieren und sich anschließend mit der Validierung der Reglergüte *in vivo* beschäftigen.

Literatur

- [1] DALLA MAN, Ch. ; RAIMONDO, D. M. ; RIZZA, R. A. ; COBELLI, C.: GIM, Simulation Software of Meal Glucose-Insulin Model. In: *Journal of Diabetes Science and Technology* 1 (2007), Nr. 3, S. 323–330
- [2] DALLA MAN, Ch. ; RIZZA, R. A. ; COBELLI, C.: Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. In: *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 54 (2007), Nr. 10, S. 1740–1749
- [3] MARCHETTI, G. ; BAROLO, M. ; JOVANOVIĆ, L. ; ZISSER, H. ; SEBORG, D. E.: An Improved PID Switching Control Strategy for Type 1 Diabetes. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55 (2008), Nr. 3, S. 857–865
- [4] STEIL, G. G. ; REBRIN, K. ; DARWIN, Chr. ; HARIRI, F. ; SAAD, M. F.: Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes. In: *American Diabetes Association* 55 (2006), S. 3344–3350