

**10. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
29. bis 30. März 2012 in Aachen**



**„Mathematischer Modellansatz für die Blutzuckerdynamik
in diabetischen Göttinger Minipigs“**

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

Copyright: VDI Verlag GmbH
Band: Fortschritt-Bericht VDI Reihe 17 Nr. 286 „Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin“
Editors: Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt, Prof. Dr.-Ing. Dirk Abel, Prof. Dr.-
Ing. Klaus Radermacher, Christian Brendle, Henry Arenbeck, Kurt Gerlach-
Hahn, Kirska Dannenberg
ISBN: 978-3-18-328617-1
Pages: 15-17

Mathematischer Modellansatz für die Blutzuckerdynamik in diabetischen Göttinger Minipigs

Katrin Lunze und Steffen Leonhardt

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

Einleitung

Seit mehr als 40 Jahren wird weltweit an einer optimierten Insulintherapie von Diabetes mellitus-Patienten geforscht. Auf Grund von verschiedenen technischen Problemen ist es allerdings bis heute noch nicht möglich, den Blutzuckerspiegel eines Typ 1-Patienten automatisiert in einen physiologisch sinnvollen Bereich von 70 - 180 $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ einzustellen. Zwar wurden auf dem Gebiet der Regelungstechnik viele Algorithmen zur Blutzuckerregulierung entworfen, allerdings fehlt häufig der Schritt von der *in silico* Optimierung zur *in vivo* Anwendung. Durch unbekannte Störungen auf das Glucose-Insulin-System des Patienten ist das Risiko einer automatisierten Insulintherapie zu groß.

Um den Schritt von der Simulation zur klinischen Erprobung von Regelalgorithmen zu verringern, wurde ein pathologisches Tiermodell mit Göttinger Minipigs entwickelt [1]. Mithilfe dieses Modells soll es möglich sein, Regelalgorithmen anzupassen, bevor sie am Menschen angewendet werden. Zur Anpassung des Reglerverhaltens an das Glucose-Insulin-System der Göttinger Minipigs wird in dieser Arbeit ein Ansatz für die mathematische Modellierung eines diabetischen Göttinger Minipigs vorgestellt. Da die Störungen auf das System größtenteils unbekannt sind, wurde zur Verifizierung des Modellverhaltens und zur Identifizierung der Störungen ein LUENBERGER-Beobachter gewählt.

Pathologisches Tiermodell

Während der von den Autoren durchgeführten Tierversuche mit akut diabetischen Göttinger Minipigs wurden verschiedene Stoffwechseluntersuchungen gemacht. Dabei wurden zum einen orale Glucosetoleranztests durchgeführt, bei denen 40 g Traubenzucker vermischt mit 40 g Haltungsfutter gefüttert wurden. Um den Einfluss von noch im Körper vorhandenen Insulin zu reduzieren, wurde die für die Therapie verwendete Insulinpumpe 3 Stunden vor Beginn des Tests ausgeschaltet. Im Anschluss an den Glucosetoleranztest wurde ein Insulintest durchgeführt, wobei 2 I.E. Insulin subkutan durch die Insulinpumpe injiziert wurden. Der Verlauf der Blutzuckerkonzentration wurde so lange beobachtet, bis ein relatives Minimum der Blutzuckerkonzentration festgestellt wurde.

Mathematisches Tiermodell

Modellansatz

Von Dalla Man et al. wurde 2007 ein detailliertes, mathematisches Modell des Glucose-Insulin-Systems im gesun-

den und diabetischen Menschen veröffentlicht [2]. Basierend auf dem DALLA MAN-Modell und mithilfe von Messdaten aus zwei zuvor durchgeführten Tierversuchen wird hier ein lineares mathematisches Modell der Blutzuckerdynamik eines diabetischen Göttinger Minipigs vorgestellt. Es besteht aus einem PT_1 -Element für das Glucosesystem sowie aus zwei Submodellen für den Magen-Darm-Trakt und zur Beschreibung des Effekts von subkutan injiziertem Insulin auf den Blutzuckerspiegel. Abbildung 1 zeigt das entsprechende Blockschaltbild dazu. Da unbekannte Effekte das Verhalten des Glucose-Insulin-Systems beeinflussen können, wurde zur Modellverifizierung ein LUENBERGER-Beobachter mit Ausgangsrückführung gewählt. Mithilfe der Rückführung u_B sollen die unbekanntenen Störungen d_2 identifiziert werden, vorausgesetzt, der Modellansatz wurde sinnvoll gewählt. Die Parameter des Blockschaltbildes werden im Folgenden näher erläutert.

Blutzuckerkonzentration

Für die Abhängigkeit der Blutzuckerkonzentration $x(t)$ in mg/dl von oral aufgenommener Glucose und subkutan injiziertem Insulin wurde ein System 1. Ordnung angenommen

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= -\frac{1}{T_1}x(t) + \frac{K}{T_1}R_i(t) + \frac{K}{T_2}R_g(t), \quad x(0) = y_0 \quad (1) \\ y(t) &= x(t). \end{aligned}$$

Hierbei wurde mit $R_i(t)$ der Effekt von Insulin auf die Glucosekonzentration berücksichtigt. Außerdem beschreibt die Störung $R_g(t)$ die oral aufgenommene Glucose, die nach Durchlaufen des Magen-Darm-Trakts vom Blut absorbiert wird. Die Parameter K , T_1 und T_2 wurden über ein Optimierungsverfahren bestimmt.

Für den LUENBERGER-Beobachter folgt daraus

$$\begin{aligned} \dot{\hat{x}}(t) &= \left(-\frac{1}{T_1} - l\right)\hat{x}(t) + \frac{K}{T_1}R_i(t) + \frac{K}{T_2}R_g(t) + ly(t), \\ \hat{x}(0) &= y_0, \end{aligned}$$

wobei $\hat{x}(t)$ der geschätzte innere Zustand des Schweinemodells ist. Die Beobachterrückführung l wurde durch Polzuweisung so gewählt, dass sie wesentlich kleiner als die Polstellen des Systems aus Gl. (1) ist: $l = 99/T_1$.

Magen-Darm-Trakt

Für die Beschreibung des Magen-Darm-Trakts wurde ein Teilmodell 3. Ordnung von Dalla Man et al. verwendet [2]

$$\dot{Q}_1(t) = -k_{\text{gri}} \cdot Q_1(t) + d_1(t), \quad Q_1(0) = 0,$$

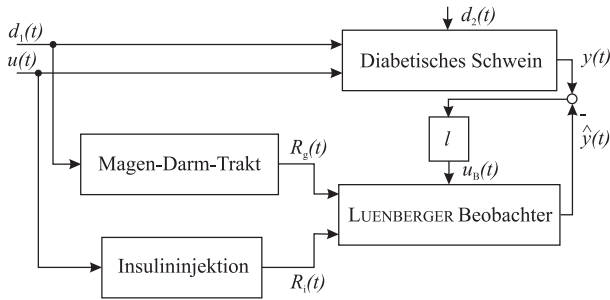


Abb. 1: LUENBERGER-Beobachter als Schweinemodell

$$\begin{aligned}\dot{Q}_2(t) &= -k_{\text{empt}} \cdot Q_2(t) + k_{\text{gri}} \cdot Q_1(t), & Q_2(0) &= 0, \\ \dot{Q}_{\text{gut}}(t) &= -k_{\text{abs}} \cdot Q_{\text{gut}}(t) + k_{\text{empt}} \cdot Q_2(t), & Q_{\text{gut}}(0) &= y_0, \\ R_g(t) &= \frac{f \cdot k_{\text{abs}} \cdot Q_{\text{gut}}(t)}{m_{\text{BW}}} V_G.\end{aligned}$$

Dabei ist $d_1(t)$ die aufgenommene Glucosemenge, $Q_1(t)$ und $Q_2(t)$ stehen für die Glucosemenge im ersten und zweiten Teil des Magens, $Q_{\text{gut}}(t)$ beschreibt die Glucosemenge im Darm und $R_g(t)$ ist die Absorptionsrate von Glucose ins Blut. Die Parameter des Patientenmodells wurden übernommen, da nach [3] der Magen-Darm-Trakt des Minipigs ähnlich wie der im Menschen funktioniert. Lediglich das Körpergewicht $m_{\text{BW}} = 40\text{kg}$ und das Verteilungsvolumen der Glucose im Körper $V_G = 1.547\text{dl/kg}$ wurden angepasst sowie der Parameter k_{empt} vereinfacht zu $k_{\text{empt}} = k_{\text{min}} + 5/4(k_{\text{max}} - k_{\text{min}})$.

Subkutane Insulininjektion

Durch die subkutane Insulininjektion treten die Insulinwirkungen verzögert im Blut auf. Um diesen Effekt zu beschreiben, wurde im DALLA MAN-Modell ein System 2. Ordnung angenommen [4]

$$\begin{aligned}\dot{I}_{\text{sc},1}(t) &= -(k_d + k_{a1})I_{\text{sc},1}(t) + u(t), & I_{\text{sc},1}(0) &= 0 \\ \dot{I}_{\text{sc},2}(t) &= k_d I_{\text{sc},1}(t) - k_{a2} I_{\text{sc},2}(t), & I_{\text{sc},2}(0) &= 0. \\ R_i(t) &= (k_{a1} I_{\text{sc},1}(t) + k_{a2} I_{\text{sc},2}(t)) \cdot \frac{1}{V_1}.\end{aligned}$$

$I_{\text{sc},1}(t)$ und $I_{\text{sc},2}(t)$ beschreiben die Menge von nichtmonomerischem und monomerischem Insulin und $R_i(t)$ den Effekt des Insulins auf den Blutzuckerspiegel. Dieses Teilmodell wurde ebenfalls ohne Änderung der Parameter zu dem Schweinemodell hinzugefügt, da nach [3] das pharmakokinetische Verhalten in Minipigs dem des Menschen sehr ähnlich ist. Nur das Verteilungsvolumen von Insulin im Körper wurde prozentual angepasst.

Ergebnisse

Die Anpassung der Modellparameter K , T_1 und T_2 erfolgte in MATLAB durch die kleinste Quadrate-Methode (`fminsearch`) und mithilfe von jeweils 5 Messergebnissen für den oralen Glucosetoleranztest und den Insulintest

$$K = -105.4 \cdot 10^5, \quad T_1 = 53.50, \quad T_2 = -2.55 \cdot 10^5.$$

Die Abweichungen der Beobachteraushänge von den tatsächlichen Werten bei 5 Glucosetoleranztests liegen bei maximal 6.5 mg/dl. Relativ bedeutet das, dass der Ausgang eine Abweichung von maximal 2.5 % hat. In Abb. 2 ist exemplarisch die Beobachterrückführung u_B bei 5 Versuchen mit Glucosetoleranztests an einem Tier zu sehen, wobei u_B als zu identifizierende Störung d_2 betrachtet wird. Offensichtlich pendelt sich die Störung bei 5 mg/dl ein. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass die getroffenen Modellannahmen realistisch sind und die Messungen nur auf Grund von Messrauschen schwanken.

Für den Insulintest konnten ähnlich Ergebnisse erzielt werden, die auf Grund von Platzmangel hier nicht dargestellt werden können.

In Zukunft müssten die vielversprechenden Ergebnisse des Beobachters mit anderen Messdaten validiert werden. Zusätzlich könnten durch weitere Versuchsszenarien die tatsächlichen Zeitkonstanten zwischen oralem und intravenösem Glucosetoleranztest sowie subkutaner und intravenöser Insulininjektion bestimmt werden und das Schweinemodell verfeinern. Auf dem mathematischen Modell aufbauend können dann Regelalgorithmen zur kontinuierlichen Insulintherapie entworfen und im Tierversuch getestet werden.

Literatur

- [1] LUNZE, K. ; BRENDDEL, M. D. ; LEONHARDT, S.: Preliminary results of a type-1 diabetes swine model. In: *5th European IFMBE MBEC, Budapest, Hungary, 2011*
- [2] DALLA MAN, Ch. ; RIZZA, R. A. ; COBELLI, C.: Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54 (2007), Nr. 10, S. 1740–1749
- [3] LARSEN, M. O. ; ROLIN, B.: Use of the Göttingen Minipig as a Model of Diabetes, with Special Focus on Type 1 Diabetes Research. In: *Institute for Laboratory Animal Research Journal* 45 (2004), Nr. 3, S. 303–313
- [4] 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

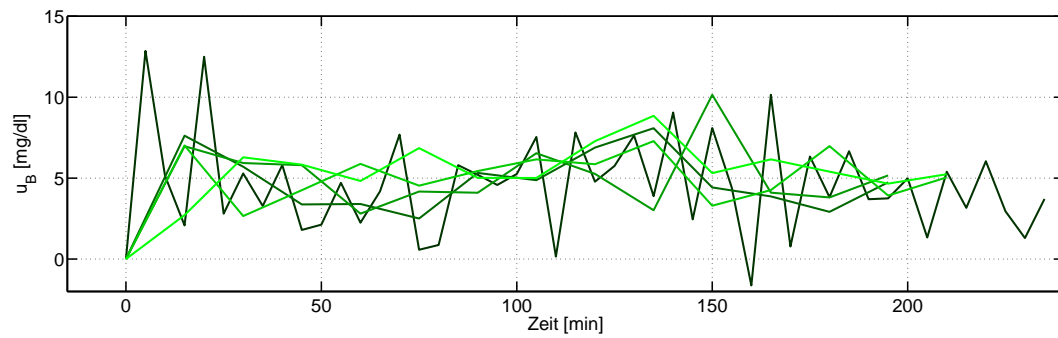


Abb. 2: Beobachterrückführung u_B als unbekannte Störung d_2 bei 5 Glucosetoleranztests an einem Tier; man beachte die unterschiedlichen Abstraten.