

TDK dolgozat

Gyuk Péter, Lőrincz Tamás

Vércukorszint becselő modellek vizsgálata paraméter-identifikációs algoritmusokkal

Gyuk Péter, Lőrincz Tamás

II. évfolyam

Témavezetők:

Dr. Vassányi István

Pannon Egyetem

egyetemi docens

Dr. Kovács Levente

Óbudai Egyetem

egyetemi docens

Pannon Egyetem

Műszaki Informatikai Kar

Villamosmérnöki és Információs Rendszerek Tanszék

2014

Absztrakt

A cukorbetegség egyike azon modern kori népbetegségeknek, melyre nem létezik a betegséget megszüntető gyógymód. Ennél fogva a diabéteszes betegeknek életmód-váltással, diétával és végső esetben gyógyszeres kezeléssel kell alkalmazkodniuk megváltozott egészségügyi állapotukhoz. A diabetes mellitus több alkategóriára osztható a szerint, hogy az érintett betegsége mennyire súlyos, milyen életkorban van és mi okozta a megbetegedést. Mi azoknak a pácienseknek szeretnénk segítséget nyújtani, akik rendszeres szubkután inzulin injekcióra szorulnak; attól függetlenül, hogy milyen típusú cukorbeteg. Kutatásunk során olyan algoritmust keresünk, amely képes vércukorszint becslést végezni figyelembe véve az étkezést, a beadott inzulin mennyiségét, illetve a kezdeti vércukorszint értékét. Egy mobilalkalmazás komponenseként egy ilyen modell megkönnyíti a cukorbeteg inzulinigényének becslését, emellett pontosabbá is teszi azt, csökkentve a magas vércukorértékek okozta szövődmények kialakulásának esélyét. A Pannon Egyetemen fejlesztett Lavinia életmód-tükör szolgáltatás, a tápláléknaplózó funkcióját a modellel összekapcsolva, a piacon egyedi megoldást jelent, így nagy lépés a járóbeteg ellátásban.

A szakirodalom által a felszívódás illetve az inzulin evolúció modellezésére ajánlott módszerek közül a legpontosabb és leginkább személyre szabható két modellt választottuk ki. A tápanyag felszívódás szimulálására egy két-kompartmentes anyagmérleg egyenleteken alapuló algoritmust, míg a vércukorszint nyomon követésére és az inzulin modellezésére egy nemlineáris diszkrét-késleltetésű differenciálegyenleteket tartalmazó módszert választottunk. A két modell összekapcsolásával egy olyan egyedülálló algoritmust kaptunk, mely a tesztek alapján, további finomításokkal alkalmas lehet a járóbeteg ellátásban való alkalmazásra.

Az alkalmazott modellek számos paraméterrel rendelkeznek, melyek a páciens állapotát tükrözik. Ezen paraméterek beállítása nagy kihívást jelent, hiszen a pontosság mellett a gyorsaság és a megfelelő erőforrás kihasználás is fontos szempont a későbbi mobilalkalmazásba való integrálás során. Jelen dolgozatban megvizsgáljuk az általunk alkotott módszer viselkedését eltérő futtatási logikákkal, továbbá az eredmények alakulását különböző paraméter keresések hatására. A modell megvalósításához egy szoftvert fejlesztettünk, mely alkalmas a tesztek gyors elvégzésére, szemléletes eredmény szolgáltatására és későbbiekben a telemedicinális programba való integrálás alapjául szolgálhat. A tesztek elvégzésére több adatsor is rendelkezésre állt, melyek egy-egy inzulinnal kezelt cukorbeteg életmód-naplóit tartalmazták. A kapott eredmények azt jelzik, hogy megfelelően működő modelleket választottunk, azonban további korrekciók és változók bevezetése szükséges. Végső célunk a modellhibák leszűkítése a mérőeszközök hibatartományába.

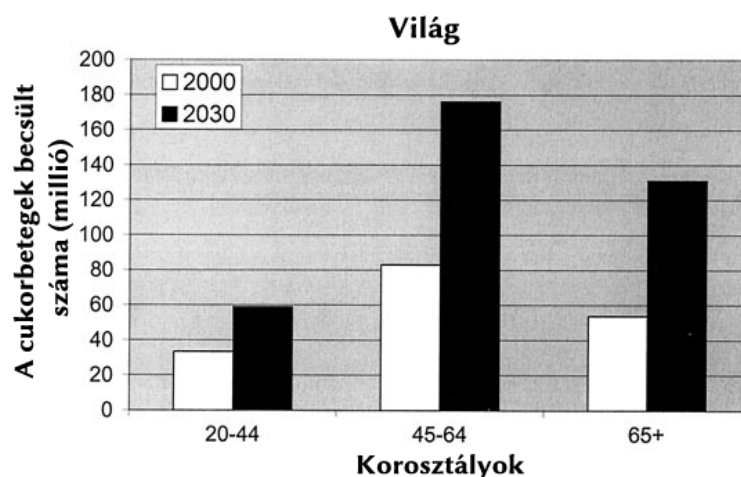
Tartalomjegyzék

1. Bevezető	2
1.1. Lavinia életmód-tükör alkalmazás	4
1.2. Motiváció	4
1.3. A dolgozat felépítése	5
2. A módszer	6
2.1. Glükózfelszívódási modell	7
2.2. Inzulinfelszívódási modell	12
2.3. Modell tanítás	14
3. Modell validáció	16
3.1. Adatsorok	17
3.2. Tesztek a virtuális beteg paramétereivel	18
3.3. Brute force algoritmus	24
3.4. Genetikus algoritmus alkalmazása	25
3.5. Eredmények értelmezése	26
4. Szoftver	28
4.1. Rendszerterv	30
5. Összefoglalás	34
6. Köszönetnyilvánítás	36

1. fejezet

Bevezető

A cukorbetegség, más néven diabétesz vagy diabetes mellitus, egyike a modern kori népbetegségeknek. Jelenleg a társadalom mintegy 3%-át érinti közvetlenül, de ez az arány néhány évtizeden belül elérheti az 5%-ot [1]. Az erre vonatkozó konkrét számok az 1.1. ábrán láthatóak. Az előbbi számok a betegséggel rendelkező páciensekre vonatkoznak, emellett azonban rengeteg embert érint közvetetten is a cukorbetegség. Ide értjük például az olyan, diabéteszre hajlamos egyéneket, akik szüleiktől örököelve a betegséget veszélyeztetettnek számítanak. A felmérések tehát igazolják, hogy a diabétesz az egész népeiséget érintő probléma, mely növekvő tendenciájával a modern orvostudomány egy kardinális problématerületét alkotja.



1.1. ábra. A cukorbetegsgek becsült száma a világban 2000-ben és 2030-ban [1]

A páciensek nem kedvelik a betegség elnevezést, inkább állapotként emlegetik a diabetes mellitus-t. Ennek az az oka, hogy egyelőre nem létezik a cukorbetegséget egyértelműen megszüntető gyógymód, így a diabéteszeseknek együtt kell élniük ezzel az állapottal. Ez az együttélés azonban megkönnyíthető a megfelelő kezeléssel és odafigyelés-

sel, ezáltal a diabéteszesek teljes életet élhetnek. A kezelés esetenként eltérő lehet; a beteg stádiuma határozza meg, hogy az állapot kezelhető-e egyszerű életmód-váltással, diétával, vagy esetleg gyógyszeres, illetve külső inzulin kezelésre van szükség. A cukorbetegeknek több alcsoportját különböztetjük meg aszerint, hogy az anyagcsere mely funkciójában lépett fel károsodás [2].

- Az 1-es típusú diabetes mellitus egy autoimmun betegség, melynek oka a szervezet inzulinhiánya. Az anyagcsere folyamatában a hasnyálmirigy felelős az inzulin termeléséért, azonban az 1-es típusú betegeknek az inzulintermelő béta-sejtek pusztulása folytán a szerv nem képes ellátni feladatát. A rendellenesség idővel teljes inzulinhiányt okoz, a betegek külső inzulin kezelésre szorulnak. Ez jelenthet szubkután, azaz bőr alatti inzulin injekciót, vagy inzulin pumpát.
- A 2-es típusú cukorbeteg kezelésével szemben nem feltétlenül igényel inzulin injekciót. Korai felismerés esetén elegendő a tablettás kezelés vagy akár az életmód váltás, hiszen ennél a típusnál nem az inzulintermelés hiánya, hanem a sejtek inzulinra szembeni túlzott ellenállása okozza a problémát. A sejtek ezen védekezési mechanizmusát inzulinrezisztenciának nevezzük, mely a 2-es típusú diabetes mellitus első jelének tekinthető. Nem megfelelő kezelés esetén a hasnyálmirigy növekvő inzulinkibocsátással próbálja kompenzálni a rendellenességet, mely végül inzulinhiányhoz vezethet. Ekkor már nem elegendő a diéta és a tabletták szedése, a páciensek külső inzulin kezelésre szorulnak.
- Léteznek egyéb kategóriái is a cukorbetegségnek, de a különbség ezek között főleg a kiváltó okban mutatkozik meg, a kezelésük hasonló az előbb leírtakhoz. Ilyen típus a terhességi diabetes, a hasnyálmirigy gyulladásával kialakuló diabetes, és a vírus, illetve a gyógyszerek okozta cukorbetegség.

Az 1-es típusú diabéteszesek a cukorbeteg körülbélül 10%-át alkotják és főleg a fiatalabb korosztályt érinti ez a kategória, míg a 2-es típusú páciensek a betegek 90%-át teszik ki és a 40 év felettiekre jellemző az állapot [3]. A cukorbetegség kiváltó okai között, más népbetegségekhez hasonlóan, megtalálható a helytelen táplálkozás, az elhízás, a stressz és a mozgás hiánya. Érdekes megemlíteni azonban a genetikai okokat is, hiszen a cukorbetegség jelenléte a családban kockázatonövelő tényezőnek számít. A cukorbetegeknek gondolniuk kell a szövődményekre is. A nem megfelelő vércukor értékek idővel érrendszeri problémákhoz, veseelégtelenséghez, vaksághoz, az agyi érrendszer megbetegedéséhez és amputációhoz vezethetnek [4].

A fenti számok és a betegséget megszüntető gyógymód hiánya alátámasztják, hogy egyre nagyobb szükség van egy, a cukorbeteg életmódját támogató megoldásra. Jelen tanulmány egy ilyen támogatás kivitelezésével és tesztelésével foglalkozik.

1.1. *Lavinia életmód-tükör alkalmazás*

A fő célkitűzésünk egy olyan életmód-tanácsadó szolgáltatás megalkotása, melyet a cukorbetegek mindennapjaik során használhatnak. Egy mobilalkalmazás képes lehet javítani a diabéteszesek öngondoskodását, ezáltal jobb vércukorértékeket eredményezve. A Pannon Egyetemen fejlesztett Lavinia életmód-tükör szolgáltatás egy telemedicinális mobil applikáció [5, 6], melynek céljai között szerepel a cukorbetegek inzulinigényének felmérése. Ezen szoftver részeként valósul meg a jelen dolgozatban tárgyalt vércukorszint modellezési algoritmus.

Ahhoz, hogy megértsük, miért alkalmas egy mobil alkalmazás arra, hogy megkönnyítse a cukorbetegek életét, érdemes áttekinteni a cukorbetegek általános kezelését.

- A pácienseknek személyre szabott, kiegyensúlyozott étrendet kell biztosítani. Fontos a diéta támogatása, mely a Lavinia alkalmazás egyik fő alkotórésze. A felhasználóknak lehetőségük van naplózni az elfogyasztott ételeket, a programban pedig nyomon követhető a napi tápanyagkeretek betartása, illetve személyre szabottan figyelmeztetést adhat a szoftver, ha az adott étel a nem javasolt kategóriába esik.
- Emellett fontos az aktív életmód, a sok mozgás, melyre a folyamatos tanácsadó szolgáltatás és fizikai aktivitás naplózása jelenti a megoldást.
- Sokszor megfeledezünk a pozitív magatartásról és a stressz kerüléséről, pedig sok esetben ez a fő kiváltó oka a cukorbetegségnek és az állapot romlásához is vezet. Összekapcsolva a naplózó szolgáltatást külső eszközökkel (pl.: szívfrekvencia mérő mellpánt), az alkalmazás visszajelzést ad az aktuális izgalom-szintről, majd később képes lehet ezt figyelembe venni a vércukorszint számításánál.
- Lényeges pont természetesen a gyógyszerelés naplózása; a beadott inzulin adagok és a mért vércukorértékek feljegyzése. Erre is teljes körű támogatást ad a naplózó szolgáltatás.

Léteznek még további szempontok is, de azért ezt a 4 pontot soroltuk fel, mert a vércukorszint becslő modelleknek ezen szempontokat kell figyelembe venniük, hogy teljes támogatást nyújthassanak a pácienseknek. Fontos megjegyezni, hogy kutatásaink első, jelenlegi fázisában csak az elfogyasztott ételt és a beadott inzulin mennyiségét vesszük figyelembe a vércukorszint becslése során.

1.2. *Motiváció*

Munkánk során a szubkután inzulin injekcióval kezelt cukorbetegekre koncentrálnak, akik a betegek 26%-át teszik ki a legfrissebb felmérések szerint [3]. A cél egy olyan algorit-

mus megalkotása, mely egyszerre képes kezelni 1-es és 2-es típusú diabéteszes pácienseket, mely a modell alkalmazhatóságának szempontjából lényeges, hiszen az inzulinnal kezelt cukorbetegknél jelentős számmal fordulnak elő 1-es és 2-es típusú páciensek is.

A cukorbetegek mindennapi feladata az inzulinigény becslése az elfogyasztandó étel és egyéb hatások (mozgás, stressz, stb.) alapján. A Hemoglobin-A1c (HbA1c) teszt kiválóan alkalmas arra, hogy nyomon kövesse a páciensek állapotát [7]. A 3 havonta mérendő, vérből kimutatható érték visszajelzést ad az elmúlt 3 hónap átlagos vércukorszintjéről. Az orvosi gyakorlatban ez az aktuálisan elfogadott legjobb érték arra, hogy reális képet adjon a vércukorszint alakulásáról, hiszen így kiküszöbölhető a vércukorértékek naplózásánál jelentkező emberi gyarlóság és az esetleges szakorvossal szembeni bizalomhiány. A jelenlegi felmérések azt mutatják, hogy ezek az értékek a betegek körülbelül felénél a magas, kezelendő tartományban helyezkednek el [8]. Habár az eltérés néha kicsinek tűnhet (néhány mmol/l), de ne feledjük, hogy ez egy átlagérték, és ennek magas szintje hosszútávon növeli a szövődmények kialakulásának valószínűségét.

A magas értékek tehát indokolják a cukorbetegek otthoni támogatásának fontosságát. Jelenleg a páciensek tapasztalatokra és találgatásra alapozzák az inzulinmennyiség számítását, ami hibákhoz vezet. A túl alacsony értékek (hipoglikémia) veszélyeztetik a cukorbeteg életét, a túl magas értékek (hiperglikémia) pedig növelik a HbA1c szintet, ezáltal a szövődmények kialakulásának esélyét.

Ezen megfigyelések alapozzák meg azt a gondolatot, miszerint szükség van olyan algoritmusokra, melyek a vércukorérték és az inzulinigény precízebb számítására képesek. Az interdiszciplináris tudományterületek fejlődésével lehetőség van arra, hogy egyesítsük a számítástechnika eszközeit más tudományok újításaival. Az egészségügyi informatika egyesíti az orvosbiológia eredményeit informatikai megoldásokkal, így a fejlett algoritmusok egy felhasználóbarát felülettel párosulva nagy segítséget jelenthetnek a járóbeteg ellátásban.

1.3. A dolgozat felépítése

A következőkben bemutatásra kerül az általunk használt módszer és a tesztek eredményei. A 2. fejezet bemutatja a megoldásunk logikáját, illetve az e szerinti problémaköröket, melyekre a szakirodalomban több megoldás is található. Részletesen bemutatjuk az alkalmazott modelleket, ezek összekapcsolását és a különböző modelltanításokat. Ezután a *Validáció* című részben az adatsorok, a rajtuk végzett tesztek és azok eredményeinek bemutatása következik, részletesen kitérve ezek értelmezésére. A 4. fejezet tartalmazza az általunk készített szoftver leírását, mellyel a tesztelést, illetve a későbbi gyakorlati megvalósítást segítjük elő. Végül összefoglaljuk a dolgozatot és kitekintünk a jövőbeli munkánkra.

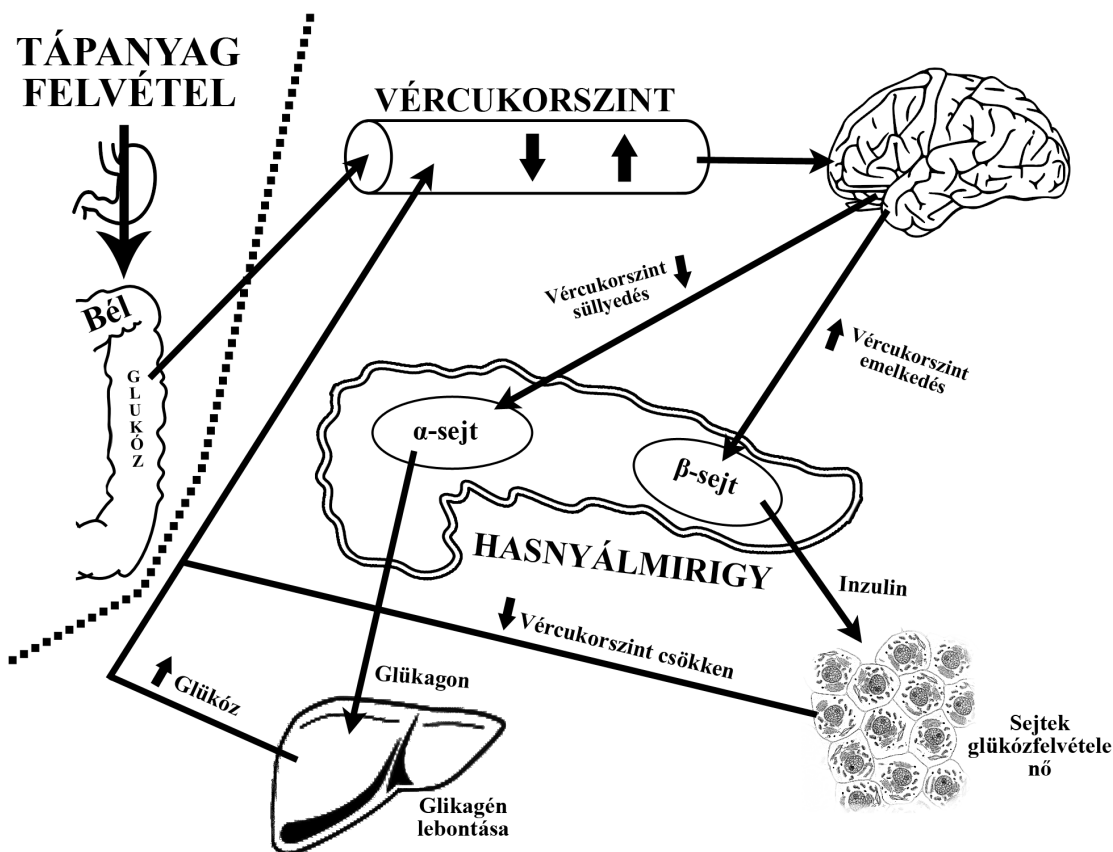
2. fejezet

A módszer

A feladat a vércukorszint követése a bemeneti érték, az elfogyasztott étel, illetve a beadott inzulin figyelembevételével. A problémakör nem ismeretlen, számos vércukorszint becslő és tápanyag felszívódást modellező megoldás található a szakirodalomban. Egy részük gyakorlatban is alkalmazott; az inzulinpumpákban újonnan előszeretettel használnak rövidtávú előrejelző algoritmusokat [9]. Ennek ellenére, egy a terület minden lehetőségét és igényét magába foglaló, komplex modell máig hiányzik a gyakorlatban.

A modellünket a valósághoz lehető leginkább közelítve alkottuk meg. Az egészségügyi informatikában fontos az olyan eszközök használata, melyek valamilyen szinten követik a valós biológiai folyamatokat, hiszen az ilyen algoritmusokban rejlik a legnagyobb erő, ezek fejleszthetőek a leginkább a legújabb orvostudományi megfigyeléseknek megfelelően. E gondolatmenetet követve választottuk ki a modelleket és használtuk a genetikus algoritmust, mint paraméter identifikációs eljárást.

A teljes anyagcsere folyamat két fő részre osztható, ahogy az a 2.1. ábrán látszik. Az első rész a táplálék és a monoszacharidok felszívódása. Az elfogyasztott étel először a gyomorba kerül, ahol megkezdődik a tápanyagok átalakulása és felszívódása. Ezután az étel továbbhalad a bélrendszerbe, ahol lezajlik a felszívódási folyamat nagy része, köztük a számunkra fontos, vércukorszint emelő hatással járó glükóz felszívódás. A szabályozás másik része a teljes glükóz felszívódást és az inzulin termelést vezérlő rendszer. Ide tartozik az agy, a máj, a hasnyálmirigy és a sejtek. A glikémia, azaz a vér glükózsztintjének változását az agy érzékeli, mely az ingadozásnak megfelelően impulzust küld a hasnyálmirigy számára. A hasnyálmirigy magas vércukorszint hatására a sejtek cukorfelvételét serkentő inzulint (béta-sejtek segítségével), alacsony vércukorszint hatására pedig a máj glükóztermelését ösztönző glükagont bocsát ki. A leírt folyamat természetesen egy egészséges ember szervezetére igaz, éppen ezért a feladat nem csak olyan modell keresése, mely ezt a folyamatot szimulálja, hanem fontos, hogy a bő paraméterezés segítségével egyénre szabottan végezhessünk számításokat.



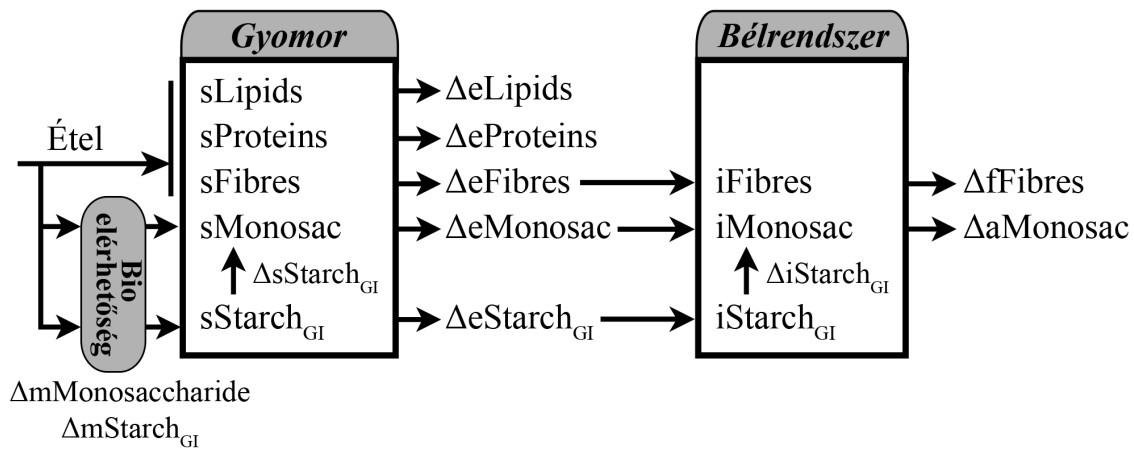
2.1. ábra. Az anyagcsere folyamata

A módszerünk tükrözi az előbb leírt felosztást. A szakirodalomban található két modell kombinálásával a teljes anyagcserét szimuláló algoritmus készíthető. Ennek megfelelően két state-of-the-art módszert választottunk ki, melyeket a következő alfejezetekben tárgyalunk meg.

2.1. Glükózfelszívódási modell

A tápanyag-felszívódás modellezésére sok módszer található a szakirodalomban. A legismertebb modell a Diabetes Advisory System (DIAS) által használt glükózfelszívódási algoritmus, amely S. Andreassen és társai nevéhez köthető [10]. A DIAS modell, mely egyben tartalmaz inzulint kezelő egyenleteket is, egy egyszerű egy-kompartmentes módszert tartalmaz, mely nem bizonyul elég pontosnak a otthoni betegellátásban való hatékony alkalmazásra. Sok másik algoritmus is épül erre a megoldásra, de ezen modellek hátránya, hogy általános szénhidrát mennyiséggel számolnak, nem kezelik a kevert étkezést, illetve bizonyos tápanyagokat is figyelmen kívül hagynak. Ezzel szemben a két-kompartmentes modellek már pontosabban ábrázolják a valóságban lejátszódó folyamatokat. [11] Ezen fejlettebb modellek bővebb paraméterezésűek, a bélrendszer mellett a gyomor komponenst

is figyelembe veszik, illetve többféle tápanyagot kezelnek megengedve a kevert étkezéseket is.



2.2. ábra. A modell felépítése

Munkánk során egy fejlett, state-of-the-art, két-kompartmentes modellt választottunk [12], melynek felépítése a 2.2. ábrán látható. A módszernek számos olyan attribútuma van, mely más, a szakirodalomban található modellt nem jellemez. Az egyik legfontosabb a kevert étkezések támogatása a glikémiás index (GI) bevezetésével [13]. A glikémiás index megmutatja az egyes élelmiszerek vércukorérték emelő hatását. A különböző ételekhez különböző értéket rendelve meg lehet őket különböztetni a felszívódás szempontjából, és gyakorlatilag külön, egy időpontban történő étkezésekként lehet őket kezelni. Ezzel a módszerrel rendkívül élethű tápanyagfelszívódási modell készíthető, mely lehetővé teszi akár az ételek különböző komponensekre való felbontását is. A módszer 0-tól 140-ig tartó skálázással kezeli a glikémiás indexeket, ahol a 140-es érték tartozik a cukorhoz, hiszen a glükóz bír a legmagasabb, legintenzívebb vércukoremelő hatással.

Az átlapolódó étkezések kezelése szintén sajátos jellemzője a modellnek, mely egyben elvárás is a glikémiás indexek megfelelő kezeléséhez. Átlapolódó étkezésről akkor beszélünk, amikor két étkezés között olyan rövid idő telik el, hogy az előző táplálékbevitel okozta felszívódás még folyamatban van az éppen aktuális étkezésnél. A módszer további, egyedi funkciókkal is bír, melyeket az egyenletek elemzése közben fogunk bővebben kifejtetni. Mivel ez jelentősen befolyásolja a vércukorszint változását, ezért kulcsfontosságú ezen esetek helyes lekezelése. Alkalmazásunk e modell használatával egyedivé válik, hiszen jelenleg nincs megfelelő program, amely képes kevert és átlapolódó étkezéseket kezelni, mindezt a glikémiás index segítségével.

A modell fő bemeneti paraméterei (2.2. ábra) a fehérje (Proteins), a zsír (Lipids), a rost (Fibres), a monoszacharid (Monosac) és a keményítő (Starch) mennyisége. Az algo-

ritmus egyszerű anyagmérleg egyenleteket használ, melyeket a következőkben ismertetünk a táplálék haladása szerinti sorrendben. Az egyenletekben található konstansok értékeit a [12] hivatkozás tartalmazza.

$$sProteins(t_{i+1}) = sProteins(t_i) + \Delta mProteins(t_i) - \Delta eProteins(t_i) \quad (2.1)$$

$$sLipids(t_{i+1}) = sLipids(t_i) + \Delta mLipids(t_i) - \Delta eLipids(t_i) \quad (2.2)$$

$$sFibres(t_{i+1}) = sFibres(t_i) + \Delta mFibres(t_i) - \Delta eFibres(t_i) \quad (2.3)$$

$$sMonosac(t_{i+1}) = sMonosac(t_i) + \Delta mMonosac(t_i) * CHOAvail - \Delta eMonosac(t_i) + \sum_{GI} \Delta sStarch_{GI}(t_i) \quad (2.4)$$

$$sStarch_{GI}(t_{i+1}) = sStarch_{GI}(t_i) + \Delta mMonosac_{GI}(t_i) * CHOAvail - \Delta eStarch_{GI}(t_i) - \Delta sStarch_{GI}(t_i) \quad (2.5)$$

A 2.1. - 2.5. egyenletek a gyomor kompartmentre vonatkoznak és analóg módon a jelen lévő anyagmennyiséget ('s' prefix), az elfogyasztott táplálékot ('m' prefix) és a kiürülő mennyiséget ('e' prefix) veszik figyelembe. E három tag közül, egyedülként a kiürülő mennyiség számítására kell további egyenleteket felírni, ezt a következőkben tárgyaljuk. A *CHOAvail* konstans jelöli a gyomor monoszacharid és keményítő felvételi arányát az elfogyasztott ételből, ennek értéke 0,76. A keményítő monoszachariddá bomlását a 2.4. egyenletben megjelenő *sStarch* tag jelzi.

Ahhoz, hogy minden ismeretlen eltűnjön a gyomorra vonatkozó egyenletekből, szükség van a táplálék összetevők bélrendszerbe való távozásának és ehhez azok energiáinak kiszámolására. Emellett még ki kell számolni a keményítők lebomlási arányát, amely a fejezet végén kerül kifejtésre.

$$\Delta eStateVar_i = \Delta t * sTateVar_i * \frac{GER}{sTotalEnergy} \quad (2.6)$$

$$sTotalEnergy = \sum_j sEnergy_j \quad (2.7)$$

$$sEnergy_j = sStateVar_j * EnergyDensity_j \quad (2.8)$$

A $\Delta eStateVar_i$ változó adja meg az i . tápanyag távozási mennyiségét a bélrendszerbe. Ennek meghatározásához szükség van a $sStateVar_j$ változóban tárolt j -edik tápanyag mennyiségére a gyomorban, a gyomorürülési arányra (GER - lásd később) és ezen kívül a gyomor teljes energiatartalmára ($sTotalEnergy$). Ennek számolására a 2.9. egyenlet ad magyarázatot, ahol az $sEnergy_j$ jelöli az adott tápanyag összenergiáját, mely a 2.10. egyenletben leírtaknak megfelelően kapható meg a tápanyag mennyiségének ($sStateVar_j$) és egységnyi energiájának ($EnergyDensity_j$) szorzataként. Az utóbbi érték a fehérje, a monoszacharid és a rost esetében 17kJ/g, a rost esetében 0kJ/g és 39kJ/g a zsírra vonatkozóan.

A gyomorból való kiürülés mértékét a gyomorürülési ráta (GER [kJ/min]) jelzi.

$$GER = SER * BM * \left(\frac{BM}{70} \right)^{0,425} * (1 - e^{sVol/sVol_0}) \quad (2.9)$$

$$sVol = \left(sProteins + sLipids + sFibres + \sum_{GI} sStarch_{GI} \right) * 3 + sMonosac * 18 \quad (2.10)$$

A gyomor kiürülési arányát befolyásolja a speciális ürülési arány (SER), melynek értéke 0.161, a testtömeg (BM [kg]) és a gyomorban lévő étel mennyisége ($sVol$ [ml]). Az $sVol_0$ konstans értéke 225 ml. A 2.7. egyenlet adja meg a gyomor tartalmának kiszámolási módját.

Ismerve a gyomor részre vonatkozó összes egyenletet, áttérhetünk a bélrendszer komponensre. A gyomorból a tápanyagok a bélrendszerbe jutnak a zsír és a protein kivételével, hiszen ezek a tápanyagok nem játszanak szerepet az emésztés következő szakaszában. A rost mennyiségének alakulását a 2.11. és a 2.12. egyenlet írja le. Az 'i' előtag jelöli a bélrendszerben lévő mennyiséget, az 'e' előtag jelöli a gyomorból érkező tápanyagot, míg az 'f' jelölés a bélrendszerből salakanyagként távozó mennyiségre vonatkozik. A kiválasztásra vonatkozó τ_{fibres} exponenciális konstans értéke 180 perc.

$$iFibr(t_{i+1}) = iFibr(t_i) + \Delta eFibr(t_i) - \Delta fFibr(t_i) \quad (2.11)$$

$$\Delta fFibr(t_i) = iFibr(t_i) * (1 - e^{-\Delta t / \tau_{fibres}}) \quad (2.12)$$

A bélrendszerben lévő keményítő anyagmérleg egyenlete (2.13.) tartalmazza a keményítő lebomlási függvényt ($\Delta iStarch_{GI}(t_i)$), amely később kerül kifejtésre.

$$iStarch_{GI}(t_{i+1}) = iStarch_{GI}(t_i) + \Delta eStarch_{GI}(t_i) - \Delta iStarch_{GI}(t_i) \quad (2.13)$$

A monoszacharid alakulásának leírása (2.14.) bonyolultnak számít az előbbi egyenletekhez képest. Az aktuálisan jelen lévő ($iMonosac(t_i)$), a gyomorból érkező ($\Delta eMonosac(t_i)$) mennyiség, illetve a keményítő lebomlása ($\sum_{GI} \Delta iStarch_{GI}(t_i)$) mellett figyelembe kell venni a bélfalon keresztül történő felszívódást ($\Delta aMonosac(t_i)$) is. Ez utóbbi leírására a 2.15. - 2.18. egyenletek szolgálnak.

$$iMonosac(t_{i+1}) = iMonosac(t_i) + \Delta eMonosac(t_i) - \Delta aMonosac(t_i) + \sum_{GI} \Delta iStarch_{GI}(t_i) \quad (2.14)$$

$$\Delta aMonosac(t_i) = \min \left\{ iMonosac(t_i) * \left(1 - e^{-\frac{\Delta t}{\tau_{wall}}} \right), (IAR * \Delta t) \right\} \quad (2.15)$$

$$\tau_{wall} = \tau_{wall_0} * iFibres / iMass \quad (2.16)$$

$$iMass(t_i) = iMonosac(t_i) + \sum_{GI} \Delta iStarch_{GI}(t_i) + iWater(t_i) + iFibres \quad (2.17)$$

$$iWater(t_i) = iMonosac(t_i) * 37 \quad (2.18)$$

A monoszacharid felszívódására vonatkozik a maximális felszívódási ráta (IAR), melynek értéke 2 g/perc. Ennek megfelelően a 2.15. egyenlet egy minimum kiválasztáson alapul, melynek másik részében szereplő τ_{wall} jelöli azt az átlagos időt, ami alatt az étel eléri a bélfalat és a felszívódás megkezdődik. Ennek számolásához kell a τ_{wall_0} konstans, melynek értéke 1000 perc, a gyomorban lévő rost mennyisége, illetve a bélben lévő tápanyagok tömege ($iMass$), melynek egyenlete a 2.17. pontban látható. Az össztömeg meghatározásához a bélrendszerben adott időpillanatban lévő víz mennyisége ($iWater(t_i)$) szükséges a korábban kiszámolt értékeken kívül, melynek kiszámítási módját a 2.18. egyenlet adja meg. Ezzel teljes a bélrendszer leíró egyenletek sora.

Az alfejezetben korábban említett keményítő lebomlását leíró egyenletek a 2.19. - 2.21. pontokban láthatók. Az első egyenlet írja le a gyomorra jellemző keményítő lebomlását, míg a második egyenlet jelenti a bélrendszerben lezajló lebomlást. Ezek megoldásához szükség van az adott glikémiás indexű keményítő lebomlási idejére (τ_{GI} [min]). A referenciaként használt fehér kenyér konstans lebomlási ideje $\tau_{100} = 28$ perc, az α konstans értéke pedig 0,0125. GI jelenti az adott glikémiás indexet.

$$\Delta sStarch_{GI}(t_i) = sStarch_{GI}(t_i) * \left(1 - e^{-\Delta t / \tau_{GI}} \right) \quad (2.19)$$

$$\Delta iStarch_{GI}(t_i) = iStarch_{GI}(t_i) * (1 - e^{-\Delta t/\tau_{GI}}) \quad (2.20)$$

$$\tau_{GI} = \tau_{100} * [1 + \alpha * (100 - GI)] \quad (2.21)$$

A bevitt táplálék vércukoremelő hatását a 2.16. egyenletből kapható meg. A modell további leírását a [12] hivatkozás tartalmazza.

2.2. *Inzulinfelszívódási modell*

A glükózfelszívódás mellett az inzulin felszívódás (evolúció) kezelése a másik összetevője a glikémia nyomon követésének. Ezen a területen még a glükózfelszívódás részben említetténél is több módszer található [14]. A legelső és máig a gyakorlatban alkalmazott modell a Minimal Model [15] volt. Az azóta megjelenő megoldások ezt a módszert veszik alapul és próbálják tökéletesíteni, kibővíteni az alap egyenleteket [16]. A Minimal Model hátránya, hogy az egyszerűsége és a kevés paraméter miatt nem rendelkezik elég pontos előrejelzési potenciállal. A szabályozástechnika területére jellemző differenciálegyenleteken alapuló modellek azonban néhány pontban eltérnek egymástól. Az előbb említett algoritmusok közönséges differenciál egyenleteken alapulnak, de léteznek

2.1. táblázat. *A glükóz vezérlő modellre vonatkozó paraméterek*

Név	Leírás	Mértékegység
K_{xgi}	Inzulin függő szövetek glükóz felvétele	1/(min*pM)
T_{GH}	A máj glükóz termelésének és az inzulin-független szövetek glükóz felvételi aránya	mmol/(min*kgBW)
V_G	Glükóz látszólagos eloszlása	L/kgBW
K_{xi}	Elsőrendű inzulin eltűnési ráta	1/min
T_{iGmax}	Második fázisú inzulin felszabadítás maximuma	pmol/(min*kgBW)
V_I	Inzulin látszólagos eloszlása	L/kgBW
τ_g	A hasnyálmirigy másodlagos inzulin kibocsátásának késleltetése	min
$t_{max,I}$	A beadott inzulin felszívódási maximumának ideje (inzulintípusonként ismert)	min
G^*	A vércukorszint, amelyen az inzulin kibocsátás fele a maximális értéknek	mmol/l
γ	A hasnyálmirigy reagálását kifejező konstans a glükóz koncentrációra	-

integro-differenciál egyenleteken [17], parciális differenciál egyenleteken [18] és diszkrét-késleltetésű differenciál egyenleteken (DDE) alapuló [19] megoldások is. Ezen kívül megemlítendő a becslésen és különböző heurisztikákon alapuló módszerek, de ezek tárgyalásával ez a dolgozat nem foglalkozik.

Módszerünkben egy DDE alapú modellt választottunk P. Palumbo és társaitól [20], amelynek egyenletei a késleltetés nélküli, nemlineáris rendszereken alapulnak (ODE). A modell a bő paraméterezés révén képes kezelni 1-es és 2-es típusú cukorbetegeket is. A paramétereket a 2.1. táblázat foglalja össze. Az algoritmusok lehetőséget adnak inzulin injekció és inzulin pumpa kezelésére is. A modell 4 fő egyenlete a 2.22. - 2.25. pontokban látható. Az első sor a glükózsztint számolására vonatkozik (G [mmol/l]), míg a második egyenlet az inzulin evolúció vagy inzulinémia (I [pmol/l]) alakulását számolja. A 2.24. és a 2.25. egyenlet két szubkután inzulin raktár (elérhető S_2 [pmol/kg] és nem elérhető S_1 [pmol/kg]) kiszámolási módját tartalmazza, ahol $u(t)$ jelöli a beadott inzulin mennyiségét pmol-ban. A bőr alatti raktárak bevezetésével a módszer a valósághoz közelebbi, több lépcsős ábrázolását adja az inzulin felszívódásának.

$$\frac{dG}{dt} = -K_{xgi}G(t)I(t) + \frac{T_{GH}}{V_G} \quad (2.22)$$

$$\frac{dI}{dt} = -K_{xi}I(t) + \frac{T_{iGmax}}{V_I}f(G(t - \tau_G)) + \frac{1}{V_I t_{max,I}}S_2(t) \quad (2.23)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = \frac{1}{t_{max,I}}S_1(t) - \frac{1}{t_{max,I}}S_2(t) \quad (2.24)$$

$$\frac{dS_1}{dt} = -\frac{1}{t_{max,I}}S_1(t) - u(t) \quad (2.25)$$

Az inzulinémia számításához használt $f(G)$ függvény a belső inzulin termelést modellezi.

$$f(G) = \frac{\left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma} \quad (2.26)$$

Az említett két modell összekapcsolásához a 2.21. egyenlet apró módosítására van szükség. Az egyenletet a monoszacharid bélfalon való felszívódását leíró egyenlettel (2.16.) összekapcsolva az alábbi összefüggést kapjuk:

$$\frac{dG}{dt} = -K_{xgi}G(t)I(t) + \frac{T_{GH}}{V_G} + \Delta a Monosac(t) \quad (2.27)$$

2.3. Modell tanítás

A glükózfelszívódási modell paraméterezése általánosítható az összes páciensre. Nyilván nem jelenthető ki, hogy minden egyes beteg ugyanolyan módon reagál a bevitt táplálékra, de mivel feltételezzük, hogy az étel emésztésében nincsen rendellenesség, ezért közel azonos módon kezelhetőek a modellt használók. Ezzel ellentétben az inzulin felszívódása cukorbetegként eltérő. A választott módszer bő paraméterezése lehetőséget ad arra, hogy egy egyén saját anyagcsere jellemzőit ültessük a modellbe. Ezen paraméterek meghatározására alkalmas az intravénás glükóz tolerancia teszt, amely a gyakorlatban nehezen kivitelezhető, kényelmetlenségekkel járó felmérés. Ennél fogva a modell személyre szabásához paraméterbecslő algoritmusokra van szükség. Az ilyen algoritmusok hosszú futási ideje miatt meg kell találni az egyensúlyt ezen futási idő és a modell pontossága között. Hiába lesz pontos a modell, ha a felhasználónak több órát kell várnia a megoldásra, hiszen ez a gyakorlatban teljesen elfogadhatatlan várakozási időt eredményezne. Ezzel szemben a gyors, de pontatlan megoldás sem visz előrébb, éppen ezért mély elemzésre van szükség. Jelen fázisban arra vagyunk kíváncsiak, hogy egyáltalán kivitelezhető-e egy ilyen paraméter becslés ezen a területen és hogy milyen mértékű eredmény javulást várhatunk az algoritmusoktól.

A paraméterter szűkítésre szorul, hiszen bizonyos paramétereknek kicsi az egyéni variabilitása, melyet a bekezdésben érzékenységi tesztünk támaszt alá. A kevés számú paraméter lehetővé teszi, hogy az algoritmusok ugyanannyi idő alatt nagyobb keresési térben, illetve kisebb lépésközzel dolgozzanak, ezért az ideális mindössze néhány ismeretlen paraméter. A probléma megoldására egy modell érzékenységi tesztet hajtottunk végre,

2.2. táblázat. *Modell érzékenységi teszt*

Paraméter	Eredmény eltérés adott paraméter változtatásnál			Sorrend
	5 %	50 %	200 %	
K_{xgi}	5,27 %	37,45 %	71,46 %	2.
T_{GH}	0,27 %	2,71 %	10,92 %	4.
V_G	0,26 %	1,80 %	3,61 %	5.
K_{xi}	2,25 %	22,38 %	82,57 %	3.
T_{iGmax}	0,07 %	0,74 %	2,91 %	6./7.
V_I	5,46 %	50,23 %	145,09 %	1.
τ_g	0,01 %	0,08 %	0,33 %	8./9.
G^*	0,08 %	0,67 %	1,37 %	6./7.
γ	0,01 %	0,11 %	0,27 %	8./9.

melyet a 2.2. táblázat szemléltet. A paramétereket egy kezdeti értékről kezdtük el változtatni különböző mértékben. Minden egyes teszt hasonló eredményt hozott, a kísérleteknél ugyanazokra a paraméterekre reagált a legérzékenyebben a modell. A teszt elvégzése után leszűkíthető a keresendő paraméterek száma 3 tagra: V_I , K_{xgi} és K_{xi} .

Ahhoz, hogy az optimálshoz az eszközök által megengedett legközelebbi megoldást kapjuk, az egyik legegyszerűbb alkalmazható módszer az egy tartományon belül minden, a megadott feltételnek megfelelő lehetőséget megvizsgáló algoritmus. A brute force algoritmus a beállított keresési térben a megadott lépésköznek megfelelően az összes paraméterkombinációt sorra veszi és kiválasztja a legjobb inputot. A módszer előnye, hogy minden lehetőséget elemez, hátránya a lassú futási idő.

A másik általunk vizsgált eljárás a genetikus algoritmus [21]. A genetikus algoritmusok a körülöttünk lévő élővilágot veszik alapul, melyet megpróbál lefordítani a számítógépek nyelvére. A genetika eszközeivel tarkított megoldás egy viszonylag gyors futási idejű, ugyanakkor célravezető algoritmust eredményez. Ezen evolúciós algoritmusok a keresztezés és mutáció eszközt alkalmazva hoznak létre új populációkat, melyeknek egy-egy egyede jelenti a probléma egy megoldását. Egy egyed tulajdonságait a gének határozzák meg, ami jelen esetben a modell 3 legérzékenyebb paraméterét jelenti. Munkánk során a GALib nevű, Matthew Wall által a Massachusetts Institute of Technology egyetemen fejlesztett függvénykönyvtárat¹ használtuk, mely c++ nyelven alkalmazható genetikus algoritmusokat biztosít. A Pannon Egyetemen más projektek által is használt [22] könyvtárból a probléma megoldásához az alap "egyszerű" genetikus algoritmust választottuk, mely nem átlapolódó populációkat használ. Az algoritmus paraméterezését a következő pontok foglalják össze:

- A genetikus algoritmus fitness függvényeként a vércukorszint modell által becsült értékei és a valóságban mért értékek közötti eltérések összege szolgált.
- A mutáció értékét 0,1-re állítottuk, hogy csökkentsük a beragadást.
- A keresztezés 0,9 valószínűséggel történt.
- A kiválasztás során a legjobb eredmény elérésére törekedtünk, rulett szelekciót használtunk. Az algoritmus a kiválasztás során mindig tovább viszi a legjobb egyedet, ezt elitizmusnak nevezzük.

A populáció méretéről, a generációk számáról és a paraméterek keresési teréről a validációs részben lesz szó.

¹<http://lancet.mit.edu/ga/GALib.html>

3. fejezet

Modell validáció

A modell implementálása C++ nyelven történt. A prototípus a szakirodalomban megjelentetett eredményekkel [12, 20] került összehasonlításra, hogy meggyőződjünk a megvalósítás helyességéről. A modell első, java nyelven történt megvalósításának bővebb leírása a [23] tanulmányban található, a tesztek egy korábbi fázisa pedig a [24] cikkben olvasható. A glükóz-inzulin rendszer modell paraméterei a [25] cikkből származnak és egy elhízott betegen végzett intravénás glükóztolerancia teszt eredményei. A paramétereken végzett apró módosítások [20] egy előrehaladott állapotú, 2-es típusú cukorbeteg virtuális profilját eredményezik. Ezen paraméter készletet foglalja össze a 3.1. táblázat.

Miután meggyőződünk az implementálás helyességéről, a modell validálásához járó betegek adatsorait használtuk, melyeket a 3.1. alfejezet fejt ki bővebben. A 3 adatsoron a 2.3. alfejezetben említett módszerek szerint végeztük a tesztelést. Első fázisban nem történt paraméter becslés, az adatsorok a korábban említett virtuális beteg paramétereivel

3.1. táblázat. *A virtuális beteg paraméterei*

Paraméter	Érték
K_{xgi}	$3,11 * 10^{-5}$
T_{GH}	0,003
V_G	0,187
K_{xi}	$1,211 * 10^{-2}$
V_I	0,25
T_{iGmax}	0,236
τ_g	24
G^*	9
γ	3,205

(3.1. táblázat) kerültek futtatásra (3.2. rész). Második körben a brute force módszer került kipróbálásra, melyet a 3.3. szekció ismertet. Végül elvégeztük a modell tanítását a genetikus algoritmus segítségével (3.4. alfejezet).

Emellett vizsgáltuk az egyes teszteken belül a hosszútávú és a rövidtávú előrejelzések hatékonyságát. Végeztünk egész napos szimulációkat, melyek során a modell zérus kezdő inzulin szintről indítva egy egész napi prognózist hajtott végre. Ezen tesztek előnye az átlapolódó étkezések és az új táplálékbevitelnél még jelenlévő inzulin felszívódás kezelése. Emellett futtatásra kerültek étkezésenkénti tesztek is, ahol a az algoritmus csak egy adott étkezés és a hozzá beadott inzulin rövidtávú hatásait vizsgálta.

Értékelési szempontunk szintén két részre osztható. Figyeltük az étkezések előtti és a 2 órával utáni vércukorszint mérések modell becsléstől való eltérését, illetve megvizsgáltuk az átlagos differenciát is a folyamatos mérést tartalmazó adatsorok esetében.

3.1. Adatsorok

A program tesztelésére 3 adatsor állt rendelkezésre (A, B1, B2), melyek 2 inzulinnal kezelt cukorbeteg adatait és életmód naplóit tartalmazták. Habár a Lavinia alkalmazás alkalmas ezen életmód naplók bevitelére, jelen tesztek során a páciensek papír alapon rögzítették étkezéseiket és az adagok lemérésével biztosították a lehető legpontosabb bemenetet. A 2 diabetes mellitus-os személy adatait a 3.2 táblázat foglalja össze. Leolvasható, hogy a modell bemenetként szolgáló egységenkénti inzulin mennyiség mindkét beteg esetében azonosan 6000 pmol, a hatásmaximum ideje pedig 60 perc. Annak ellenére, hogy a valóságban 2 különböző típusú inzulinról van szó, a modell szempontjából azonos bemenetet jelentenek, amely a kimenetek egy megbízható összehasonlítását biztosítja.

Az A adatsor az 'A' páciens naplóját tartalmazta. A 2-es típusú diabéteszes nő a

3.2. táblázat. *A testben szereplő, inzulinnal kezelt járóbetegek adatai*

	'A' páciens	'B' Páciens
Életkor	61	20
Nem	Nő	Férfi
Magasság	156 cm	196 cm
Testtömeg	78 kg	83 kg
Cukorbetegség típusa	2-es típus	1-es típus
Inzulin típusa	Lispro	Glulisine
Hatásmaximum ideje ($t_{max,I}$)	60 perc	60 perc
Egységenkénti hatóanyag	6000 pmol	6000 pmol

balatonfüredi MH Honvédkorház kezelt betege. A páciens járóbetegként került ellátásra, mindössze az ingadozó vércukorszintjének beállítása céljából volt szükség a kórházi felügyeletre. A naplózás 6 napon keresztül zajlott, így az inzulin adagok mellett összesen 15 étkezést és az ehhez tartozó 45 glükózsztint mérést tartalmazza az adatsor. Az elfogyasztott ételadagok tartalmazhatnak pontatlan értékeket abban az esetben, ha a kezelt személy esetleg más ételt vagy nem azt az adagot fogyasztotta, amit előírtak. A vércukorszint mérés egy átlagos ujjbegyes vércukorszintmérő eszközzel történt étkezések előtt és után, tehát ebben az esetben nem állt rendelkezésünkre folyamatos, valós idejű glükózsztint naplózás. A mérőeszköz hibatartománya 1 mmol/l alatt található.

A B1 és B2 adatsor esetében nem beszélhetünk ilyen hibákról, hiszen egy-egy, egyaránt a 'B' páciensen végzett ellenőrzött kísérletről van szó. A 'B' beteg egy fiatal, aktív életet élő, 1-es típusú cukorbeteg. A mérés a Medtronic cég által fejlesztett folyamatos, valós idejű glükózmonitorozó készülékkel¹ zajlott, amely 5 percenkénti szöveti vércukorszintmérést tesz lehetővé, így folyamatos glükózsztint napló állt rendelkezésünkre. A mérőeszköz hibatartománya szintén 1mmol/l körül mozog. A B1 és a B2 adatsor egyaránt 3 napi mérést és 13 étkezést tartalmaz. A teszt során az inzulin adagok precízen voltak feljegyezve a beadás helyével együtt, az étel adagok pontosan voltak mérlegelve, és minden aktivitás naplózva volt, hogy a hibás értékeket minimálisra szorítsuk. Az étkezések idejét mindkét cukorbeteg esetében 5 percre állítottuk.

3.2. *Tesztek a virtuális beteg paramétereivel*

A validáció folyamatának első lépéseként az egyes adatsorokat közös paraméterezéssel futtattuk, mely paraméter készlet megegyezik a 3.1. táblázatban látottakkal, kivéve a T_{iGmax} konstans, melyet 0,1-re állítottunk, hogy egy előrehaladott állapotú 2-es és egy 1-es típusú cukorbeteghez jobban illő profilt kapjunk. A betegekhez tartozó naplófájlok közül látható egy példa a 3.3. táblázatban, ami a modell bemeneteként szolgál. A 2-es típusú cukorbeteghez tartozó táblázat első oszlopában az étkezés időpontja, másodiktól a hatodik oszlopában az ételek és az azokhoz tartozó tápanyagértékek, utána az étkezés előtti és az étkezés után 2 órával mért vércukorérték mM=mmol/l mértékegységben és végül a beadott inzulin mennyisége látható. A tesztek során a hosszú távú, úgynevezett bázis inzulin nem került betáplálásra a modellbe, hiszen az más típusú szimulációt igényelne, ráadásul a kísérletek egyelőre csak az étkezések hatásának megfigyelésére irányultak.

Az étkezésenként végzett felbontás során minden táplálékbevitel külön tesztként volt kezelve zérus induló inzulin szinttel. Ebben az esetben a modell nem képes kezelni az

¹<http://www.medtronic-diabetes.hu/product-information/guardian-real-time/index.html>

3.3. táblázat. Az 'A' páciens egy napi példa bemenete

Időpont	Étkezés					Vércukor érték		Inzulin
	Étel neve	Szénhidr.	Fehérje	Zsír	GI	előtte	utána	
8:00	Kockasajt	0,68 g	5,68 g	8,5 g	55	5,1 mM	2,2 mM	10 e
	Margarin	0,06 g	0,09 g	23,7 g	0			
	Dzsem	13,45 g	0,14 g	0,1 g	30			
	Zsemle	46,17 g	7,61 g	0,57 g	80			
12:00	Csontleves	7,15 g	1,89 g	1,42 g	40	5,5 mM	10,2 mM	8 e
	Pulykacomb	0,6 g	31,7 g	18,8 g	0			
	Burgonya	23,74 g	2,99 g	4,96 g	95			
	Csalamádé	1,2 g	0,4 g	0,05 g	15			
18:00	Csikóstok.	6,96 g	17,3 g	15,5 g	10	8,5 mM	10,9 mM	6 e
	Rizs	30,27 g	2,89 g	4,13 g	90			
	Zsemle	46,17 g	7,61 g	0,57 g	80			

átlapolódó étkezéseket, azonban egy rövid távú számításnál az előzmények gyakran ismeretlenek. Ezzel szemben az egész napos tesztnél egy egész napi profil futtatásra került, így a program már számolt ezekkel az átlapolódásokkal. Természetesen ez utóbbi a valósághoz közelebbi modellezést jelent, azonban a hosszútávú futás miatt nagyobb hibák keletkezhetnek, hiszen a vércukorszint értékek az étkezéseknél nincsenek korrigálva a valóságban mért értékeknek megfelelően. A teszt során kapott eredményeket a 3.4., 3.6. és a 3.8. táblázatok foglalják össze. Az oszlopokban összehasonlításra kerül az étkezésenként újraindított teszt és az egész napos teszt, félkövér stílussal szerepel a páronkénti jobb eredmény.

A napok legelső étkezéseinél általában megegyezik a kimenet, hiszen ekkor egyik nem volt korábbi étkezés, aminek következtében a tápanyag- és inzulinfelszívódás még folyamatban lenne. A B2 tesztnél látható kis különbségek oka, hogy ott nem a napi első étkezéskor, hanem minden nap 7 órakor lett elindítva a modell.

A virtuális paramétereken végzett validáció eredményeinek összefoglalása a 3.5., 3.7. és a 3.9. táblázatokban olvashatóak. Az eltérések összege az összes étkezéshez tartozó, étkezésenként 2 modell általi vércukorszint becslés összes hibáját jelenti, míg az eltérések átlaga ezen számok középértékét adja meg. Ezen kívül vizsgáltuk még az eltérés mértékét is, hiszen a célunk az 1 mmol/l-es hibahatáron belülre kerülés, de hosszú távon a 3 mmol/l is elfogadható hibának mondható.

Habár a 'B' cukorbeteghez tartozó B1 és B2 adatsorok tartalmaznak folyamatos

3.4. táblázat. *Eredmények az 'A' adatsoron a virtuális beteg paramétereivel végzett teszthez*

Időpont		Abszolút eltérés mért és becsült érték között (mmol/l)			
Nap	Étkezés	Étkezés után 2 órával		Étkezés után 4/6 órával	
		Étkezésses felbontás	Napi felbontás	Étkezésses felbontás	Napi felbontás
1.	reggeli	2,32	2,32	1,05	1,05
	ebéd	6,04	0,40	6,86	7,76
	vacsora	-	-	1,66	1,97
2.	ebéd	5,58	5,58	-	-
3.	reggeli	11,33	11,33	1,07	1,07
	ebéd	0,67	3,54	4,97	5,27
	vacsora	16,37	12,79	7,59	6,28
4.	reggeli	3,10	3,10	1,03	1,03
	ebéd	3,28	0,81	0,61	1,08
	vacsora	7,10	4,64	3,34	3,06
5.	reggeli	1,54	1,54	2,98	2,98
	ebéd	7,44	2,84	1,58	1,99
	vacsora	2,24	0,62	2,85	3,38
6.	ebéd	1,81	1,81	6,12	6,12
	vacsora	0,16	2,46	2,31	2,56

3.5. táblázat. *A virtuális beteg paramétereivel végzett validációs eredmények az 'A' adatsoron*

A teszt - 15 étkezés		Étkezésenkénti felosztás	Napi bontás
Eltérések összege		113 mmol/l	99,38 mmol/l
Átlagos eltérés		4,04 mmol/l	3,55 mmol/l
Eltérés mértéke	< 1 mmol/l	11 %	11 %
	< 3 mmol/l	54 %	57 %
	< 5 mmol/l	68 %	75 %
	< 8 mmol/l	93 %	93 %

glükózsztint monitorozást, az első tesztek során nem kerültek felhasználásra, hiszen arra voltunk kíváncsiak, hogy az étkezés után 2 és 4/6 órával mért értékek mennyire becsül-

hetők a módszer segítségével.

3.6. táblázat. *Eredmények a 'B1' adatsoron a virtuális beteg paramétereivel végzett teszthez*

Időpont		Abszolút eltérés mért és becsült érték között (mmol/l)			
Nap	Étkezés	Étkezés után 2 órával		Étkezés után 4 órával	
		Étkezésses felbontás	Napi felbontás	Étkezésses felbontás	Napi felbontás
1.	ebéd	3,37	3,37	0,10	1,01
	uzsonna	3,00	4,92	2,00	0,33
	vacsora	2,17	0,26	-	-
2.	reggeli	0,75	0,75	0,86	0,86
	tízórai 1	1,18	4,00	0,92	2,78
	tízórai 2	6,25	2,44	7,64	7,02
	ebéd	0,03	3,07	7,71	6,26
	vacsora	1,33	5,63	1,26	0,30
	pótvacsora 1	6,86	0,72	-	-
3.	reggeli	0,62	0,62	3,89	0,78
	tízórai	6,17	1,65	1,47	1,76
	ebéd	7,08	3,50	0,70	0,12
	vacsora	1,46	2,47	5,44	5,61

3.7. táblázat. *A virtuális beteg paramétereivel végzett validációs eredmények a 'B1' adatsoron*

B1 teszt - 13 étkezés		Étkezésenkénti felosztás	Napi bontás
Eltérések összege		72,26 mmol/l	60,23 mmol/l
Átlagos eltérés		3,01 mmol/l	2,51 mmol/l
Eltérés mértéke	< 1 mmol/l	29 %	38 %
	< 3 mmol/l	63 %	63 %
	< 5 mmol/l	71 %	83 %
	< 8 mmol/l	100 %	100 %

Az eredmények azt mutatják, hogy egész napos teszt során a modell számításai közelebb állnak a valósághoz (3.5., 3.7. és a 3.9. táblázatok). Az eltérések összegében és

3.8. táblázat. *Eredmények a 'B2' adatsoron a virtuális beteg paramétereivel végzett teszthez*

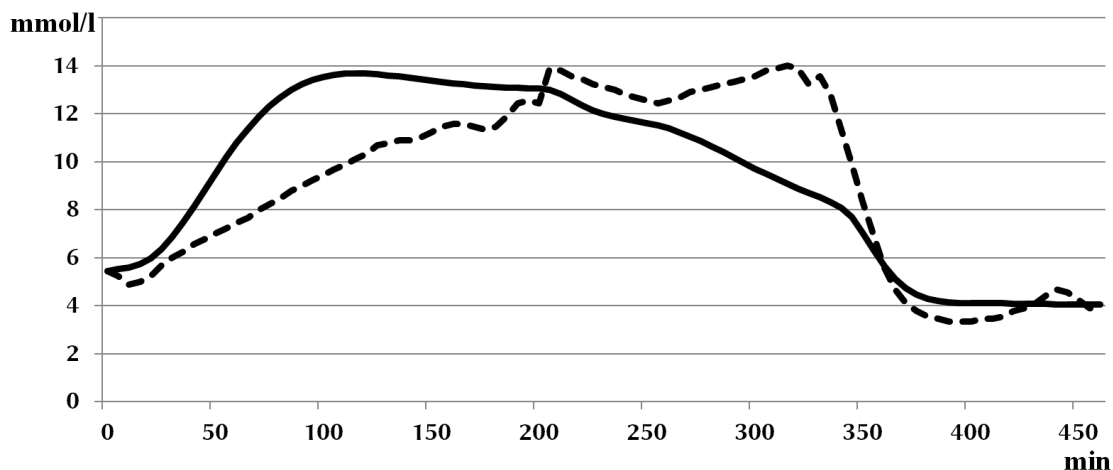
Időpont		Abszolút eltérés mért és becsült érték között (mmol/l)			
Nap	Étkezés	Étkezés után 2 órával		Étkezés után 4/6 órával	
		Étkezésses felbontás	Napi felbontás	Étkezésses felbontás	Napi felbontás
1.	vacsora	0,35	0,50	3,20	2,09
	pótvacsora	11,12	1,04	1,13	2,48
2.	reggeli	1,60	1,55	1,01	3,64
	ebéd	14,73	3,51	8,55	5,06
	uzsonna	5,79	3,89	2,99	4,33
	uzsonna 2	13,84	2,68	16,12	8,34
	vacsora	4,46	5,55	6,17	3,47
	pótvacsora 1	15,87	3,02	19,75	1,82
	pótvacsora 2	13,98	1,31	15,76	1,34
3.	reggeli	1,32	1,16	3,08	3,75
	ebéd	3,04	1,69	3,04	0,99
	uzsonna	20,94	1,10	2,81	3,14
	vacsora	1,01	2,20	2,65	2,23

3.9. táblázat. *A virtuális beteg paramétereivel végzett validációs eredmények a 'B2' adatsoron*

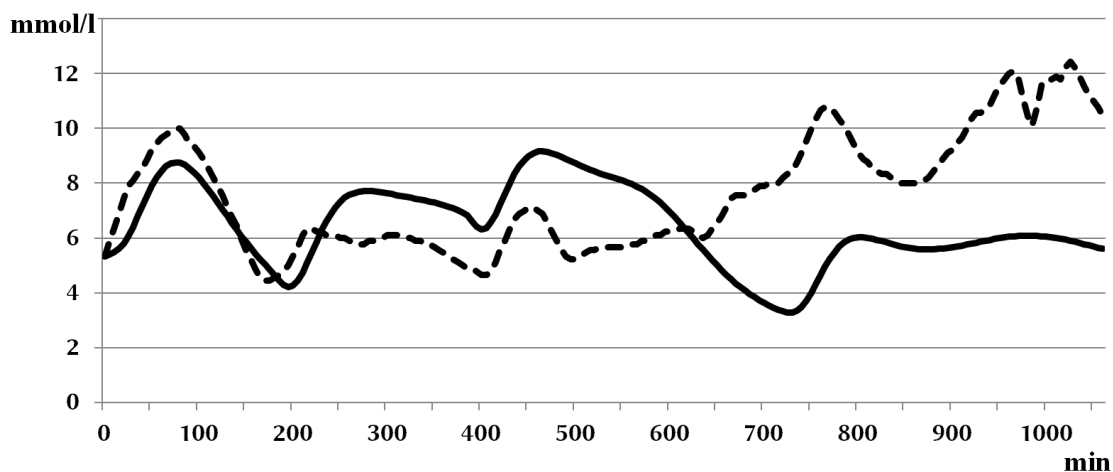
B2 teszt - 13 étkezés		Étkezésenkénti felosztás	Napi bontás
Eltérések összege		194,31 mmol/l	71,88 mmol/l
Átlagos eltérés		7,47 mmol/l	2,76 mmol/l
Eltérés mértéke	< 1 mmol/l	4 %	8 %
	< 3 mmol/l	35 %	58 %
	< 5 mmol/l	54 %	88 %
	< 8 mmol/l	62 %	100 %

átlagában jelentős javulás tapasztalható, mely minden esetben eléri legalább a 10 %-ot. A B2 teszt esetében, ahol az étkezések egy napon belül nagyon sűrűen helyezkedtek el, egyértelműen látszik a átlapolódások kezelésének fontossága; az eltérések összegében több mint 60%-os javulást sikerült elérni a napi felosztással, így az átlagos eltérés lecsökkent

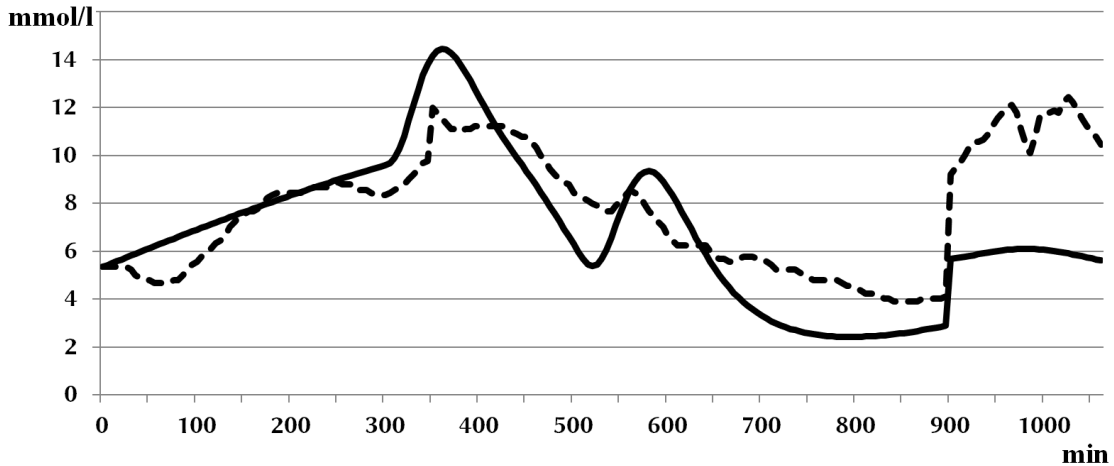
3 mmol/l alá. A kategorizált eltéréseknél (3.4., 3.6. és a 3.8. táblázatok) már nem ilyen egyértelmű a fejlődés. Jól megvizsgálva ezeket az eltéréseket látszik, hogy abban az esetben amikor a napi felbontás hozott jobb eredményt, a másik módszer nagyot hibázott. Ezzel ellentétben az étkezésenként futtatott szimuláció helyessége esetén, ha az egész napos teszt ugyan rosszabb eredményt is ad, de az eltérés nem olyan kimagasló. Az említett táblázatok bővebb elemzése a 3.5. alfejezetben olvasható, a tesztek néhány kimenetének grafikus kirajzolása a 3.1. - 3.4. ábrákon látható.



3.1. ábra. B1 teszt 1. nap (folytonos vonal - modell becslés, szaggatott vonal - valós mérés)



3.2. ábra. B1 teszt 3. nap (folytonos vonal - modell becslés, szaggatott vonal - valós mérés)



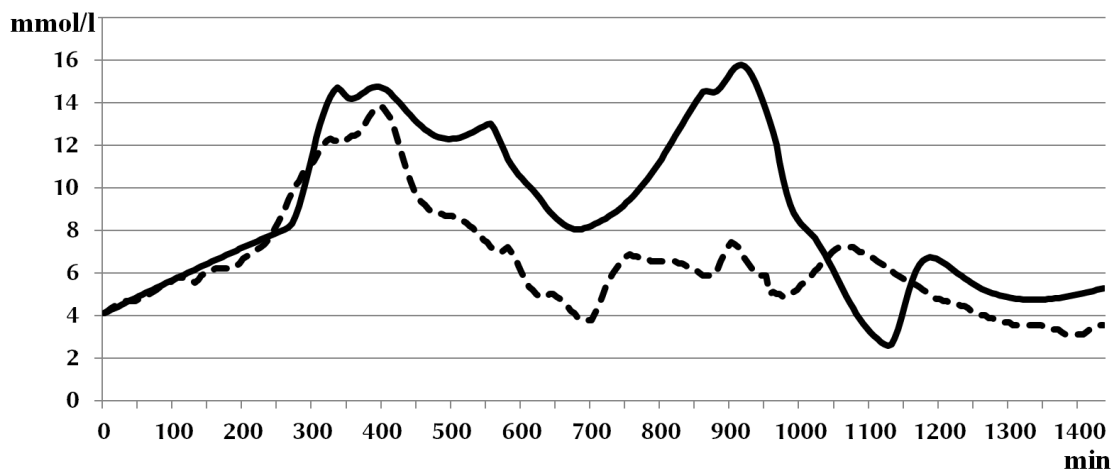
3.3. ábra. B2 teszt 1. nap (folytonos vonal - modell becslés, szaggatott vonal - valós mérés)

3.3. Brute force algoritmus

A modell tanító algoritmusokat csak egész napos tesztekkel futtattuk, hiszen az előző részből már kiderült, hogy ez a felbontás a célravezető. A tesztek során az összes rendelkezésre álló mért adatot felhasználtuk, azaz az 'A' páciens esetében a pontszerű méréseket, míg a 'B' beteg esetében a valós idejű monitorozás értékeit.

A brute force algoritmus több típusban került futtatásra adatsoranként egy napra annak a céljából, hogy az eredményeket optimalizáljuk és kiderüljön melyik beállítás a legmegfelelőbb. A módszer pusztán sejtésre épült, nem egy kész séma szerint lettek módosítva az algoritmus paraméterei. Az egyes futtatásokat és ezek összehasonlítását a 3.10. táblázat tartalmazza. Ez alapján látszik, hogy a *Br-8* típusú paraméterezés a megfelelő, ami 50%-os lépésközt és a tartomány 3-ra állítását jelenti. Ekkor a brute force algoritmus a 3 legérzékenyebb paraméter 3 sugarú környezetét vizsgálja 50%-os lépésközzel mind a $(3 * 2)^3 = 216$ kombinációban. A páratlan számmal jelzett brute force paraméterezések 3 másodperc alatt, míg a páros számmal jelzett megoldások 35 másodperc alatt futottak le. Ez azt jelenti, hogy a *Br-8*-as algoritmus futási ideje 35 másodperc, ami lassú futásnak számít. Természetesen az algoritmus javítható egy alapvető mesterséges intelligencia felépítésével, de ezzel a jelenlegi dolgozatban nem foglalkozunk.

Miután megtaláltuk a legjobb paraméterezést, az összes adatsor minden napjára lefuttattuk a tesztet, melyet a 3.11. táblázat foglal össze a genetikus algoritmus futásaival együtt. A brute force módszer átlagosan 40 %-os javulást hozott, ami 30 másodperc alatt nem számít rossz eredménynek, de szükség van további finomításokra. A táblázat fejlécében találhatóak az adott futási idők.



3.4. ábra. B2 teszt 2. nap (folytonos vonal - modell becslés, szaggatott vonal - valós mérés)

3.4. Genetikus algoritmus alkalmazása

A genetikus algoritmust 2 féle paraméterezéssel futtattuk. A 3.11. táblázat tartalmazza ezen tesztek eredményeit. Az első genetikus algoritmus (Genetic 1) 8-as populáció mérettel és 10-es generáció számmal futott, míg a második (Genetic 2) megoldás populációját 15-re, generációját 20-ra állítottuk. Így az előbbi futási ideje átlagosan 7s, az utóbbié 28s lett, melyek mind gyorsabbak a kiválasztott brute force algoritmusnál.

Az evolúciós algoritmusról elmondható, hogy hasonló eredményt ad közel azonos futási idővel, mint a brute force algoritmus. Ha figyelembe vesszük, hogy a brute force módszernél előzetes elemzést végeztünk, hogy kiválasszuk a legjobb megoldást, a hasonló eredmény elfogadható eredmény a genetikus módszer esetében.

3.10. táblázat. A brute force algoritmus különböző paraméterezéseinek összehasonlítása összes hiba alapján mmol/l-ben

	Alap	Br-1	Br-2	Br-3	Br-4	Br-5	Br-6	Br-7	Br-8
A	13,505	9,545	9,329	13,324	10,822	13,007	11,96	11,68	9,329
B1	177,937	171,65	161,804	155,406	155,406	177,126	175,665	159,093	146,258
B2	799,937	417,772	372,761	459,489	375,455	749,763	653,503	375,289	375,289

3.11. táblázat. A brute force és a genetikus algoritmus összevetése összes hiba alapján mmol/l-ben

Nap	Alap paraméterek	Brute Force - 35s	Genetic 1 - 7s	Genetic 2 - 28s
A teszt				
1.	13,505	9,329	9,472	9,305
2.	5,579	0,005	0,022	0,006
3.	40,289	18,788	23,963	22,172
4.	13,651	9,2133	10,319	9,051
5.	13,359	10,594	10,134	9,76
6.	12,96	3,862	5,799	5,527
7.	13,359	10,594	10,288	9,409
B1 teszt				
1.	274,392	152,16	190,825	176,202
2.	475,886	415,106	431,336	424,585
3.	575,644	501,821	510,04	505,272
B2 teszt				
1.	317,448	209,681	212,816	233,004
2.	1384,39	347,456	355,196	344,929
3.	3026,8	1036,96	1133,47	1071,34

3.5. Eredmények értelmezése

A következtetések levonásában először vizsgáljuk meg az első teszt fázist, a virtuális beteg paramétereivel futtatott szimulációt. Ha összehasonlítjuk az 'A' pácienshez tartozó kimenetet (3.5. táblázat) a 'B' pácienshez tartozó kimenetekkel (3.7. és 3.9. táblázat), akkor látható, hogy utóbbi esetben kisebb volt az átlagos eltérés a napi bontás esetében, legalább **25 %-os csökkenés** figyelhető meg. Ennek oka, hogy a 'B' beteg esetében egy sokkal pontosabb naplózás zajlott, felügyelt kísérlet keretében. Ezen kívül nehezebb megfelelő értékelést készíteni, ha a mért adatok csak pontszerűen állnak rendelkezésre. Ezen észrevételek megmutatják, hogy szükség vagy egy megbízható étel adatbázis felhasználására a megfelelő vércukorszint modell előállításához. Ezen kívül szükség lehet a jövőben egy pár napos kalibrálási időszakra, mely során valós idejű glükózmonitorozással állítjuk be a cukorbeteg paramétereit.

Összehasonlítva az étkezésenkénti tesztet és a napi felbontást, a napi felbontás esetében ugyan kis mértékűnek tűnhet a javulás (**minimum 10 %**), de látszik, hogy az

átlapolódások kezelése igenis jobb eredményeket hoz. Továbbá észrevehető, hogy a 'B1' és 'B2' teszteknel sokkal inkább érvényesül az egész napos teszt előnye. Ez annak köszönhető, hogy ezeknél az adatsoroknál az étkezések közelebb voltak egymáshoz, így nagyobb jelentősége van az átlapolódások kezelésének. A 3. teszt esetében szinte használhatatlan volt az étkezésenkénti felbontásos teszt. A napi teszt esetében azért nem kaptunk egyértelmű javulást, mert az egyes étkezések előtti vércukorértékek nem lettek korrigálva a valóságban mértékekhez, míg ez az étkezésenként futtatott szimuláció esetében megtörtént. A következtetés tehát az, hogy az átlapolódások kezelésére mindenképp szükség van, a jövőben egy folyamatos futás alatt álló, önkorrekciót végző modell lehet a megoldás.

A grafikonokon (3.1. - 3.4. ábra) látszik, hogy rövidtávon már most megbízható a modell működése. A mi célunk a rövidtávú előrejelzés és mivel a modell újraindítható, illetve a mért adatok szerint kalibrálható, a kapott eredményeknél egyértelműen kisebb eltérések várhatóak a jövőbeli teszteknel.

A modell tanítások eredményei markáns javulást hoztak az eredményekben (3.11. táblázat). A hosszú futási idővel rendelkező brute force módszer és genetikus algoritmus átlagosan **40 %-os javulást** hozott, ami elég jó eredmény. Még biztatóbb, ha megnézzük a 7 másodperc alatt lefutó genetikus algoritmus eredményeit, itt is tapasztalható egy körülbelül 30 %-os javulás. Tehát viszonylag rövid idő alatt nagy javulást lehet elérni a modell tanítással, azonban az is megfigyelhető, hogy a módszerek finomításra és felülvizsgálatra szorulnak. Közel azonos futási idő mellett néha a brute force módszer, néha pedig a genetikus algoritmus bizonyult jobbnak. A brute force módszer esetében az látszik, hogy egy alacsony szintű mesterséges intelligencia bevezetésével jelentős javulást lehet elérni, hiszen ha már megtaláltunk egy viszonylag jó megoldást, akkor annak, környezetének további finomításával tovább lehetne javítani az eredményen. A genetikus algoritmus esetében további elemzésre van szükség a keresési tér, populáció, generáció, mutáció és keresztezés korrekt beállításához. Ezen kívül vizsgálhatunk más típusú keresztezéseket, illetve kiválasztási rendszert. Az eredmények azt mutatják, hogy a jelentős javuláshoz nem feltétlenül szükséges az algoritmusok hosszú futtatása.

A modell rövidtávú előrejelzései biztatóak, de ennek ellenére a tapasztalt hibák egyelőre túl nagyok ahhoz, hogy megbízható tanácsadást nyújtsunk a cukorbetegek számára, ezért további modell finomításokra és elemzésekre van szükség.

4. fejezet

Szoftver

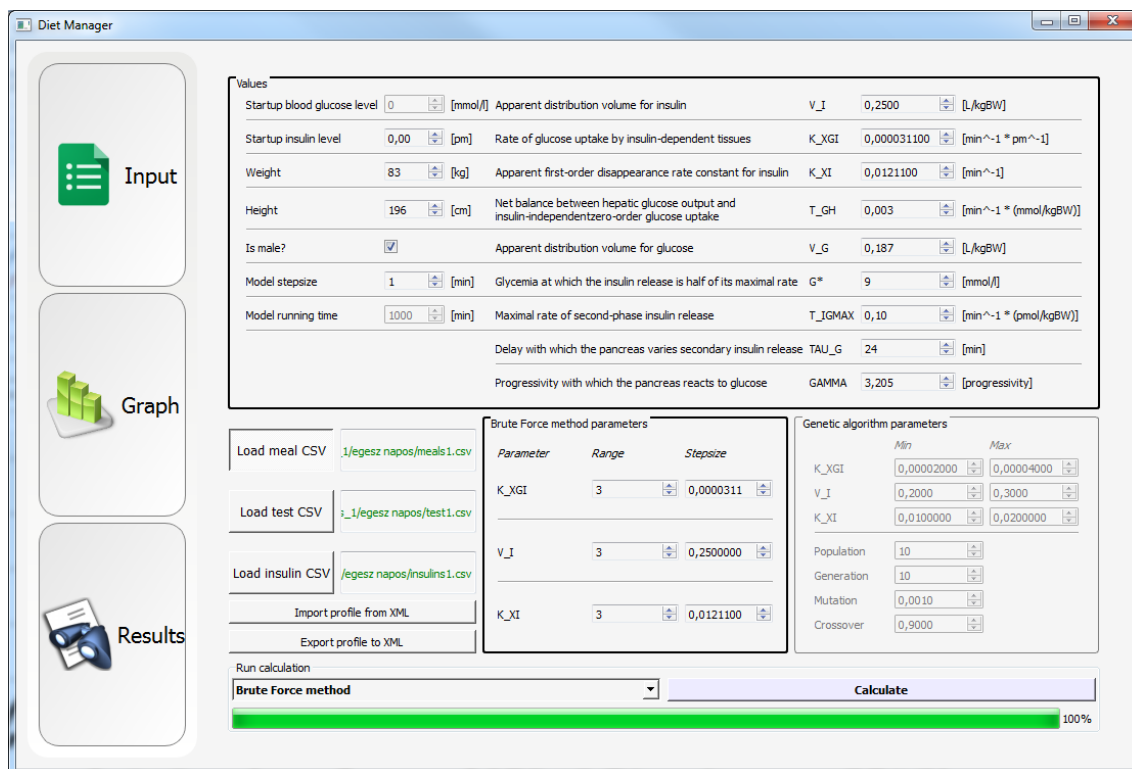
A módszer megvalósításához egy desktop alkalmazást készítettünk, mely a modellhez hasonlóan C++ alapokon nyugszik. A program elkészítésére a Qt Creator fejlesztőkörnyezetet használtuk. A grafikus felhasználó felület az 4.1. - 4.5. ábrákon látható. A program 3 fő részre osztható:

- Input: A bemeneti adatok megadása
- Graph: Az eredmények grafikonos szemléltetése
- Results: Az eredmények táblázatos megjelenítése

Az Input felületen (4.1. ábra) van lehetősége a felhasználónak megadni a modell kezdeti paramétereit, illetve a páciensre jellemző paramétereket. Ezen 'Values' blokk adatai menthetőek egy XML fájlba, illetve onnan később be is tölthetőek. E funkció megvalósítására a QDomStreamReader és QDomStreamWriter osztályokat használtuk. Az étkezések, mért értékek és inzulin adagok betöltése CSV fájlokból történik melyek kiválasztására az ablak középső területén elhelyezkedő gombokkal van lehetőség. A futtatási módok közül a felület alján található legördülő listából lehet választani (alap módszer, brute force módszer és genetikusan algoritmus), melynek következtében az adott futtatási beállítás paramétereinek beállítása elérhetővé válik. Brute force algoritmus esetén beállíthatjuk a 3 paraméter keresési sugarát és lépésközét, míg a genetikusan módszernél a keresési terek mellett a populáció, generáció, mutáció és keresztezés paraméterezésére van lehetőség. A kiválasztott módszer futtatása a 'Calculate' gombbal történik, a számítás előrehaladását állapotjelző (progress bar) mutatja.

A program kimenete a grafikus és a táblázatos ábrázolás esetében is megegyezően több részre osztható. A grafikonok kirajzolásához a QCustomPlot¹ nevű, ingyenesen elérhető, GPL licenszű könyvtárat használtuk. Az 4.2. ábra mutatja a vérplazmára vonatkozó eredményeket. A 'Model-real' diagram ábrázolja a vércukorszint mérések és a modell becslés

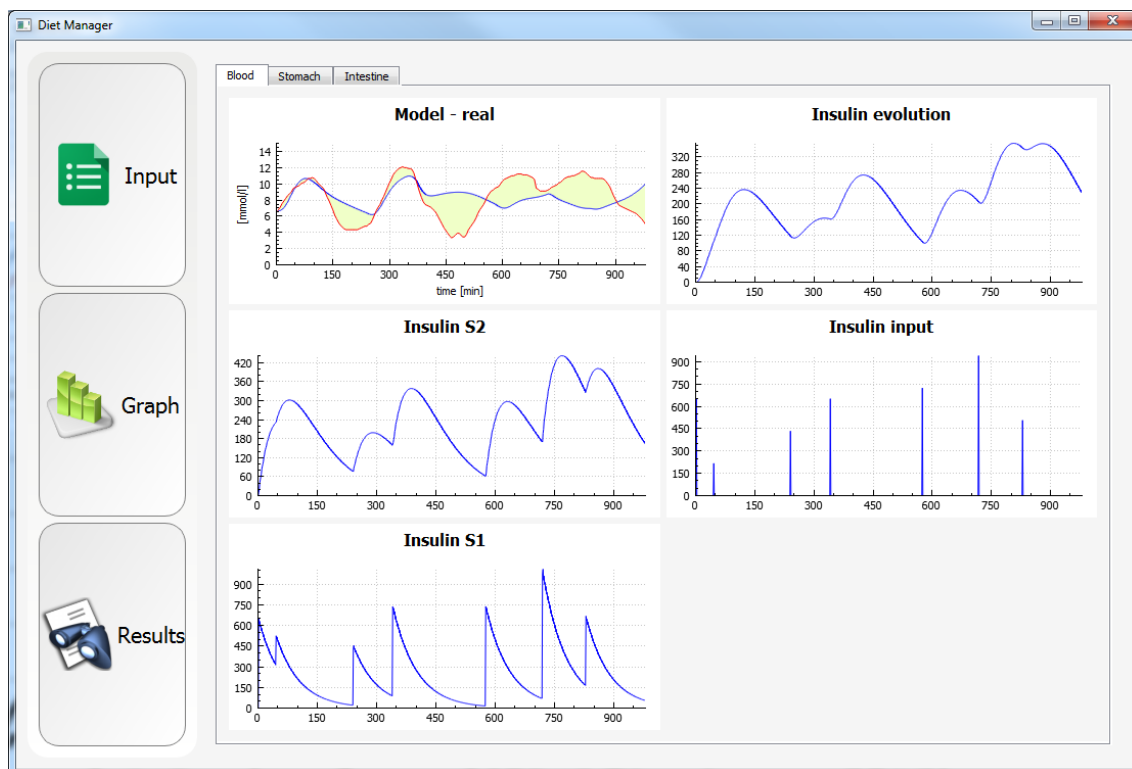
¹<http://www.qcustomplot.com/>



4.1. ábra. A szoftver Input blokkja - paraméterezés megadása

közötti kapcsolatot. Az 'Insulin evolution' jelenti a véráramban lévő inzulin mennyiségét, az 'Insulin input' pedig a bőr alá adott inzulin bemenetét mutatja. A két állapot közötti folyamatot tükrözik az 'Insulin S1' és 'Insulin S2' grafikonok, melyek a szubkután inzulin raktárok ábrázolásai. A 4.3. ábra a gyomor kompartmentet mutatja. Itt található a gyomorban lévő protein, zsír, monoszacharid, rost és keményítő mennyiségének alakulása. A keményítő diagramjainál lehetőségünk van kiválasztani, hogy hányas glikémiás indexű szénhidrátot szeretnénk látni. Végezetül a 'Graph' fül utolsó része a 4.4. ábrán látható, a bélrendszerben lévő monoszacharid, rost és keményítő ábrázolását, illetve a bélfalán keresztül történő monoszacharid felszívódást mutatja. A mértékegység minden esetben megegyezik a 2. fejezetben összefoglaltakkal.

A 4.5. ábrán látható Results blokk a grafikus ábrázolás táblázatos formában történő megjelenítését jelenti. Az ablak alján található exportálás gombbal elmenthetjük az éppen megjelenített táblázatot CSV formátumban. A CSV fájlok írásához a QTextStream osztályt, a táblázatok megjelenítéséhez és feltöltéséhez a QTableWidgetItem osztályt használtuk.

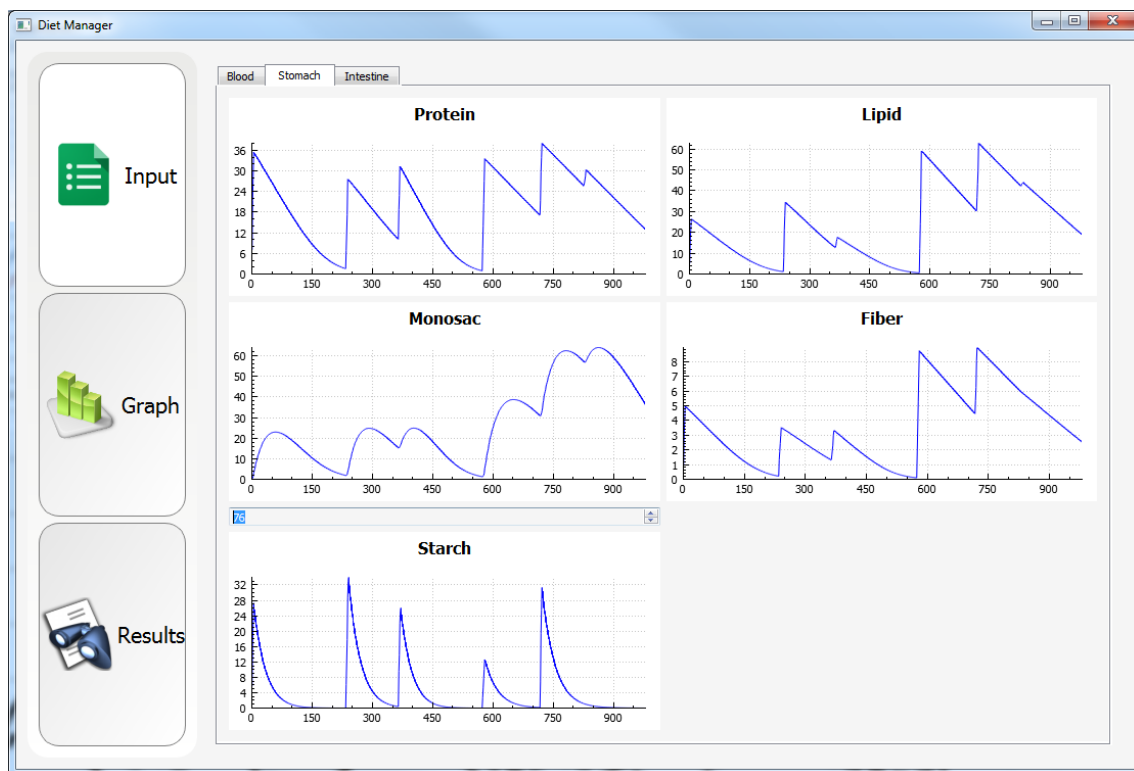


4.2. ábra. A program grafikonjainak vérplazmára vonatkozó része

4.1. Rendszerterv

A rendszerterv fontos része a projektnek, mivel összefüggéseiben határozza meg a fejlesztés során elkészülő osztályokat, ezen osztályok metódusait és egymással való relációját, továbbá jelentősen növeli a fejlesztők közti munkamegosztáson alapuló munka eredményességét. A rendszertervet az átláthatóság érdekében érdemes kisebb részekre tovább bontani, melyek külön-külön is egy jól definiált feladat ellátására képesek. Egyik ilyen csoport lehet a GUI (Graphical User Interface), mely a felhasználóval való kommunikációt biztosítja. A QT keretrendszerben készülő szoftverek jelentős részénél a GUI csoportba sorolható osztályok száma közel egyenes arányban van az elkészült ablakok számával. A projekt során igyekeztünk előtérbe helyezni az egyszerű kezelhetőséget és az átláthatóságot. A GUI csoportba tartozó osztályok jellemzően kapcsolatban állnak az összes többi – működést befolyásoló – osztállyal, és itt kaptak helyet azok az attribútumok is, amelyek az éppen aktuális számításhoz szükséges bemeneti fájlokat tartalmazzák. Szintén itt kapott helyet a hiányzó fájlok esetén előugró QDialog.

A páciens – számítások szempontjából lényeges – szervei külön osztályokat képviselnek, ezzel megkönnyítve az egyes szervek könnyebb modellezését, leképezését. Ezen osztályok metódusain keresztül a végeredményt befolyásoló paraméterek ellenőrzött körülmények között módosíthatóak. A konstruktorokon keresztül már az objektum létrehozásának



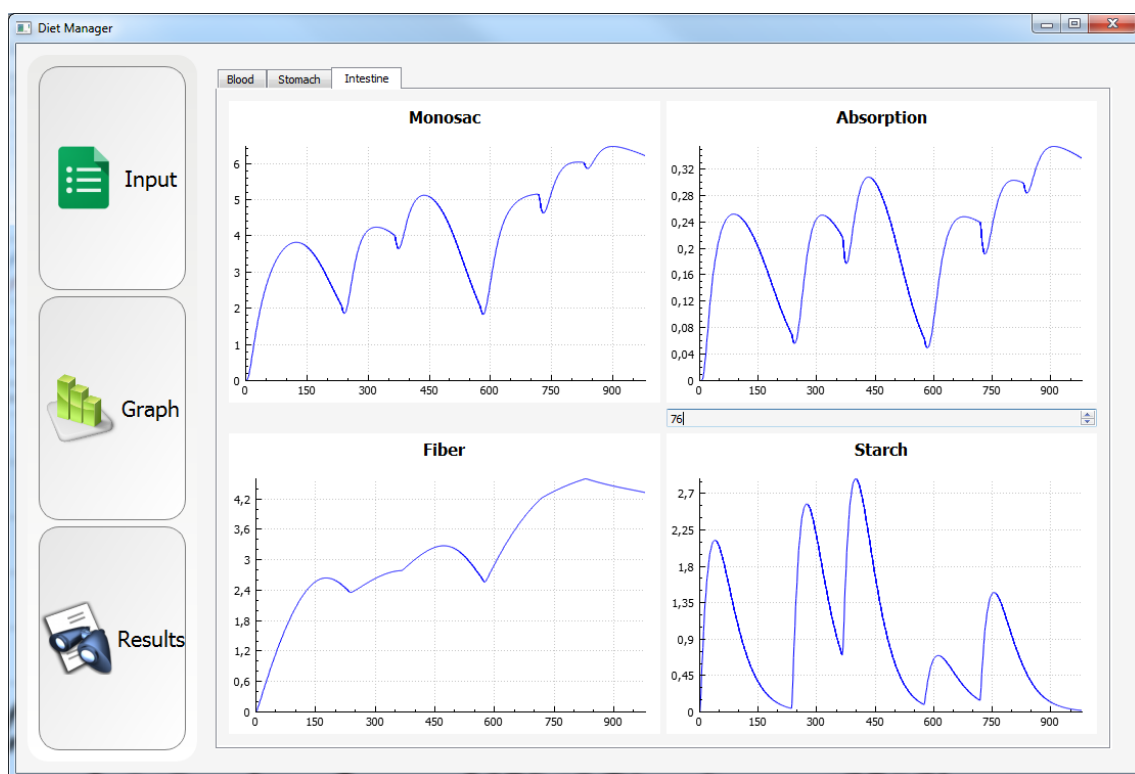
4.3. ábra. A program grafikonjainak gyomorra vonatkozó része

pillanatában megadhatók az alapértékek.

Célszerűnek tartottuk külön osztályt létrehozni az eredmények tárolására. Ezen osztályból példányosított objektum konzisztensen tartalmazza az egyes számítások eredményeit, így megkönnyítve az adatok későbbi feldolgozását a grafikonok kirajzolásához, illetve a táblázatok megfelelő feltöltéséhez.

A bevitt (bemenet) ételek és inzulin számára is érdemes volt osztályt létrehozni, hiszen ezáltal az egymáshoz tartozó – a bemenetre vonatkozó, az eredményt befolyásoló – adatok egy helyen tárolhatók a csv fájl beolvasása után. Természetesen a pácienset leképező osztályt is létrehoztuk, mely összekapcsolja az egyes szerveket és bemeneti értékeket, szükség esetén biztosítja köztük az információ áramlását. Ezen felül elindítja és kontrollálja a számítási folyamatot, egyes esetekben pedig bizonyos értékeket visszaállít az alapértelmezett értékekre.

A fenti osztályokon kívül a projekt során elkészültek azok az osztályok is, amelyek tartalmazzák a számítás során alkalmazandó eljárásokat és matematikai algoritmusokat. A program osztálydiagramja a 4.6. ábrán látható.



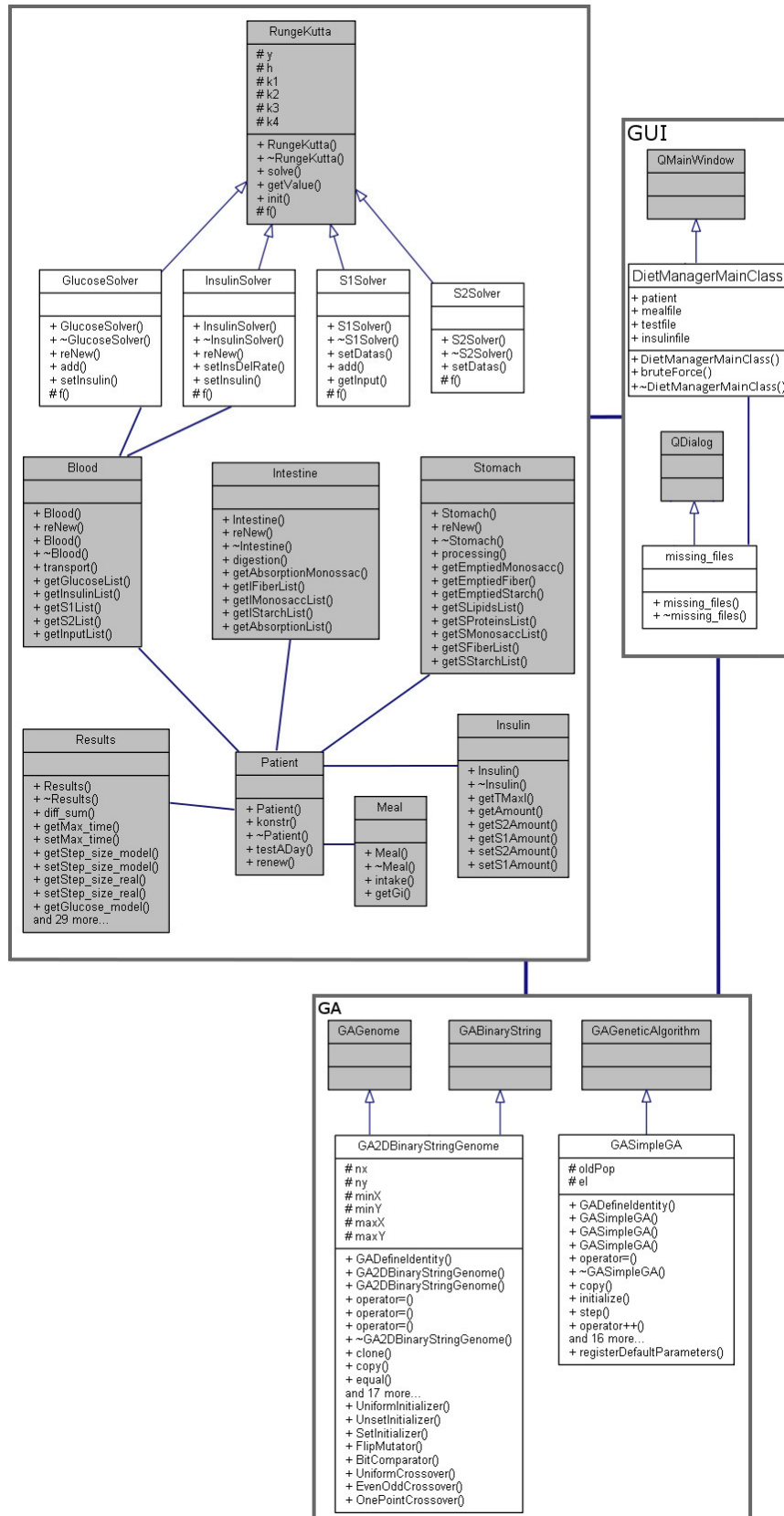
4.4. ábra. A program grafikonjainak bélrendszerre vonatkozó része

The screenshot shows the Diet Manager interface with a table of results. The table has three columns: 'Time', 'Model value', and 'Real value'. The left sidebar has the same three buttons as in the previous screenshot. At the top, there are tabs for 'Blood', 'Stomach', and 'Intestine', with 'Stomach' currently selected. Below the tabs, there are sub-tabs for 'Model - Real', 'Evolution', 'Insulin S1', 'Insulin S2', and 'Input', with 'Model - Real' currently selected.

Time	Model value	Real value
25	7.36114	8.210000
30	7.75975	8.550000
35	8.20486	8.770000
40	8.66511	8.990000
45	9.11457	9.440000
50	9.53318	9.550000
55	9.90138	9.660000
60	10.2026	9.770000
65	10.428	9.990000
70	10.575	10.100000
75	10.6468	10.210000
80	10.6502	10.440000
85	10.5948	10.660000
90	10.491	10.660000
95	10.3499	10.770000
100	10.1817	10.660000
105	9.99566	10.440000
110	9.79961	10.100000

Export csv

4.5. ábra. Results rész, táblázatos eredmény megjelenítés



4.6. ábra. A program osztálydiagramja

5. fejezet

Összefoglalás

A dolgozat röviden áttekintette a cukorbeteg mai helyzetét és rámutatott az otthoni betegellátás területének fontosságára. Ezután ismertettük az általunk megalkotott módszert és a szakirodalomban található modellekről egy rövid leírást adtunk. A vércukor becslés megvalósítása egy glükózfelszívódási modell és egy inzulin-glükóz vezérlő algoritmus kombinációja. A tanulmány részletesen ismertette az általunk választott modellek felépítését és ezen modellek tanításának módszerét.

A megvalósítás után elvégeztük a modell validációját, melyhez 3 cukorbeteg adatsora állt rendelkezésre. Az adatsorok először egy virtuális beteg paraméterein lettek futtatva, majd utána a brute force módszer és a genetikus algoritmus segítségével, modell finomításokat végeztünk. Az eredmények a paraméter identifikáció nélkül is elfogadhatónak bizonyultak, de ezen eljárások képesek a hibákat közel 50 %-kal csökkenteni. A kapott átlag eltérés a modell becslés és a mért értékek között egyelőre túl nagy ahhoz, hogy gyakorlati alkalmazásra kerüljön sor, a következő időszakban továbbra is a modell finomítása és a validáció folytatása lesz a feladat.

A tesztelés és a jövőbeli gyakorlati alkalmazás megkönnyítése érdekében egy GUI-t fejlesztettünk, mely a teszteléshez szükséges összes beállítási lehetőséget tartalmazza és grafikusán, illetve táblázatos formában is képes az eredményközlésre.

A dolgozat fő eredménye, hogy két, eddig csak a fekvőbeteg ellátásban alkalmazott modellt kapcsolt össze a járóbeteg ellátásban való felhasználás céljából. A módszer mögé egy komplex étel adatbázis került, mellyel a területen egyedülálló vércukorszintbecslést valósítottunk meg. A klinikai modellek paraméter beállítása céljából a megvalósított modellt a mérési eredmények alapján testre szabtuk. A modell betanításhoz két, egyszerű heurisztikus módszert alkalmaztunk. Az ilyen módon személyre szabott modell alkalmas lehet 1-es és 2-es típusú cukorbeteg mindennapi életvitelének támogatására.

A jelenlegi becslő módszer hibájának további csökkenése várható mesterséges intelligencián alapuló algoritmusok, mint például az általánosított LS módszer, ezekkel a

jövőben tervezünk foglalkozni. Tervezzük a modell vércukormérésekenkénti újraindítás egész napos teszt esetén, ezzel egybeolvasztva a átlapolódás kezelését és az éhgyomri vércukor-érték ismeretét. A becslés további javulása várható, ha beépítjük a fizikai aktivitást, a stressz és az időjárás faktort is. Emellett klinikai kísérletek keretében további adat-sorokon végzünk vizsgálatot és a modell különböző változatait összehasonlítjuk. Az egész paraméter-becslésnek a végső célja a 1 mmol/l hibahatáron belül maradás, mert ez a mérőeszközök hibatartomány. Ha elérjük ezt az értéket, akkor a támogató algoritmus típusától függetlenül egy, a világon egyedülálló algoritmus készülhet.

6. fejezet

Köszönetnyilvánítás

A dolgozatban bemutatott munkát a „Telemedicina fókuszú kutatások Orvosi, Matematikai és Informatikai tudományterületeken” című, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Irodalomjegyzék

- [1] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, and H. King. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27:1047–1053, 2004.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27:5–10, 2004.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the united states. *U.S. Department of Health and Human Services*, pages 1–12, 2011.
- [4] Dr. Halmos Tamás. Cukorbeteg a családban. *ISBN 963 865 952 1*, 2004.
- [5] I. Vassányi, B. Pintér, M. Nemes, I. Kósa, E. Mák, and Gy. Kozmann. Dietary logging and analysis for tele-care using harmony rules. In *Malina Jordanova, Frank Lievens (eds.) "Global Telemedicine and eHealth Updates: Knowledge Resources"*, 6:379–383, 2013.
- [6] I. Vassanyi, I. Kosa, and B.Pinter. Challenges and limits in personalized dietary logging and analysis. *17th International Conference on Biomedical Engineering*, pages 22–25, 2013.
- [7] U.S. Department of Health and Human Services. The a1c test and diabetes. pages 1–12, 2011.
- [8] J. Nicholas, J. Charlton, A. Dregan, and M.C. Gulliford. Recent hba1c values and mortality risk in type 2 diabetes. population-based case-control study. *PLoS ONE*, 8(7):e68008, 2013.
- [9] C. Cobelli, E. Renard, and B.P. Kovatchev. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*, 60(11):2672–82, 2011.

- [10] S. Andreassen, O.K. Hejlesen, R. Hovorka, and D.A. Cavan. The diabetes advisory system – an it approach to the management of insulin dependent diabetes. (*Eds.*) *Medical Informatics Europe '96, IOS Press, Netherlands*, pages 1079–1083, 1996.
- [11] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orsini-Federiri, A. Timi, and M. Massi-Benedetti. A model of glucose absorption from mixed meals. *4th IFAC Modelling and control in biomedical systems*, pages 307–312, 2000.
- [12] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orsini-Federici, A. Timi, and M. Massi-Benedetti. Optimisation of a model of glucose absorption from mixed meals. pages 1–28, 2005.
- [13] D.J.A. Jenkins et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrates exchange. *American Journal of Clinical Nutrition*, pages 362–366, 1981.
- [14] P. Palumbo, S. Ditlevsen, A. Bertuzzi, and A. De Gaetano. Mathematical modeling of the glucose-insulin system: a review. *Mathematical Biosciences*, 244(2):69–81, 2013.
- [15] R.N. Bergman, Y.Z. Ider, C.R. Bowden, and C. Cobelli. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology*, 236(6):E667–E677, 2012.
- [16] R. Hovorka et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type i diabetes. *Physiological Measurement*, 25(4):905–920, 2004.
- [17] A. De Gaetano and O. Arino. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology*, 40(2):136–168, 2000.
- [18] P. Wach, Z. Trajanoski, P. Kotanko, and F. Skrabal. Numerical approximation of mathematical model for absorption of subcutaneously injected insulin. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 33(1):18–23, 1995.
- [19] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, and A. De Gaetano. Glucose control by subcutaneous insulin administration: a dde modelling approach. *in Proc. 18th IFAC World Congress, Milan, Italy*, 244(2):1471–1476, 2011.
- [20] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, and A. De Gaetano. Observer-based glucose control via subcutaneous insulin administration. *8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, 8:107–112, 2012.
- [21] S.N. Sivanandam and S.N. Deepa. Introduction to genetic algorithms. *Springer*, 2008.

- [22] B.Gaál, A. Endrődi, K. Fülöp, A.Király, I. Vassányi, and Gy. Kozmann. Evolutionary algorithms for cardiovascular decision support. *Proc. of the 7th Int. Conf.*, pages 120–123, 2009.
- [23] Szabó István. Életmód-napló alapú vércukorszint-modellezés. *MSc diplomadolgozat, Pannon Egyetem*, 2013.
- [24] I. Szabó, P. Gyuk, and I. Vassányi. Lifestyle log based blood glucose level prediction for outpatient care. *eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine*, 4, 2014.
- [25] S. Panunzi, A. De Gaetano, and G. Mingrone. Advantages of the single delay model for the assessment of insulin sensitivity from the intravenous glucose tolerance test. *Theoretical biology & medical modelling*, 7:1–20, 2010.