

## Anhang

Die Herangehensweise bei der Entwicklung eines Algorithmus für die über Glukosewerte gesteuerte Insulinabgabe soll beispielhaft anhand des PID-Algorithmus dargestellt werden [Danne 2015, Steil 2006, Thomas 2014]. Bei der PID-Regelung ist P die Proportionalregelung, I die Integralregelung und D die Differenzialregelung [Steil 2006]. Diese drei Phasen entsprechen nicht nur einem aus der Heizungsregelung bekannten Ansatz, sondern im Grunde genommen auch dem Feedback-Verhalten der Betazellen (Abb. 4), wenn auch gerade umgekehrt. Bei der Heizung wird bei tiefen Temperaturwerten hauptsächlich die derivative Phase wirksam, bei nur wenig unter der Solltemperatur liegenden Werten die Inkrementphase und bei erreichter Temperatur die proportionale Phase, um diese zu erhalten. Bei der Insulinabgabe tritt bei sehr hohen Glukosewerten hauptsächlich die derivative, bei leicht zu hohen Glukosewerten die inkrementale und beim erreichten Glukosewert die proportionale Phase auf. Bei deutlich unter dem Zielglukosewert liegenden Werten wird kein Insulin abgegeben, genauso wie eine Heizung bei hoch über der Solltemperatur liegenden Werten keine Wärme mehr abgibt.

Die Phasen lassen sich nachfolgend mathematisch beschreiben:

**Proportionale Phase (P):** berücksichtigt die Differenz zwischen aktuellem Glukosewert und dem Glukosezielwert ( $C_{Sensor} - C_{Ziel}$ ): die Insulinabgabe erfolgt proportional zum Glukosespiegel:

$$P(t) = K_p \times [C_{Sensor} - C_{Ziel}] \quad (1)$$

*t: Zeit*

$C_{Sensor}$ : Glukosekonzentration Sensor  
 $C_{Ziel}$ : Zielwert der Glukosekonzentration

**Zunahmephase (Inkrementphase I):** diese ist proportional zur Differenz zwischen aktuellem Glukosewert und dem Glukosezielwert ( $C_{Sensor} - C_{Ziel}$ ):

$$dI(t)/dt = K_p \times [C_{Sensor} - C_{Ziel}] / T_I \quad (2)$$

**Antwortphase (Derivative):** die Insulinabgabe erfolgt proportional zur Rate der Glukoseänderung (D):

$$D(t) = K_p \times T_D \times dC(t)/dt \quad (3)$$

$dC/dt$ : Änderung der Glukosekonzentration/Zeit

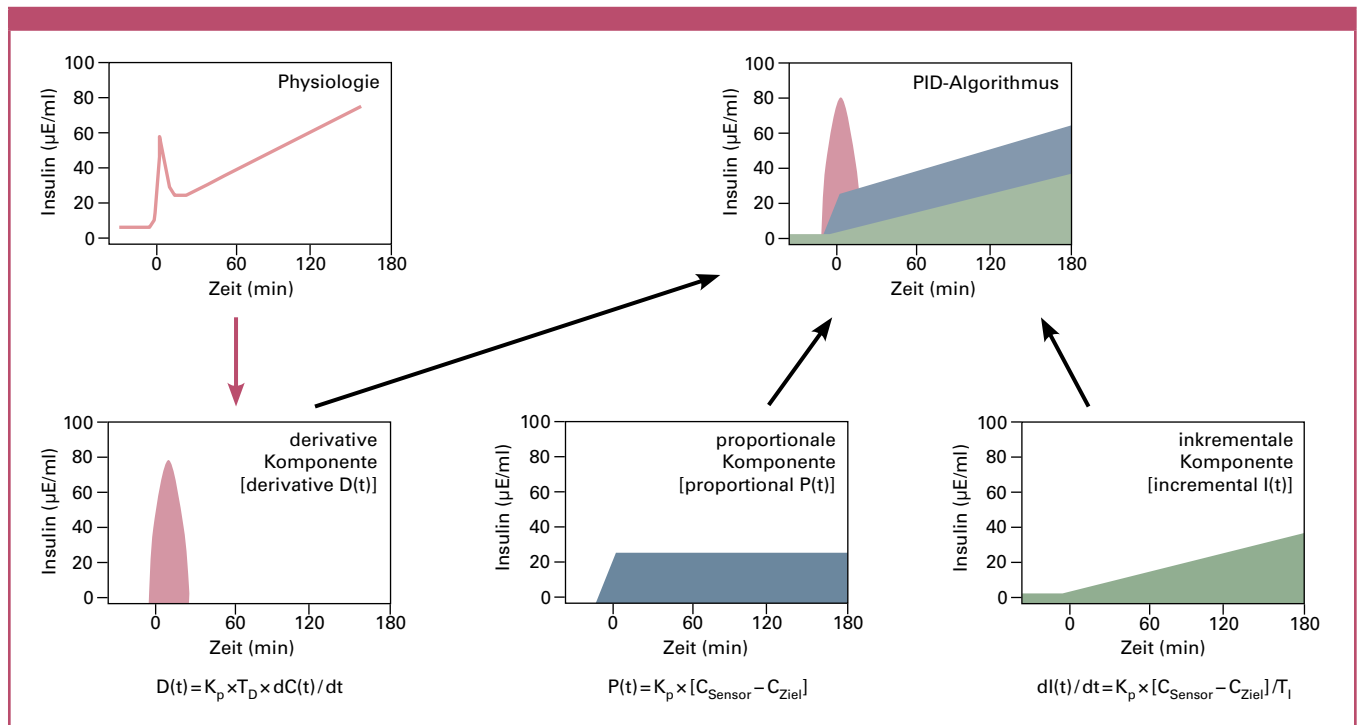


Abb. 4: Modell der Insulinabgabe nach dem PID-Algorithmus [Steil 2006]. Die drei Anteile wirken parallel und damit gleichzeitig mit unterschiedlicher Intensität.

Die Parameter  $K_p, T_I, T_D$  müssen individuell angepasst werden (bei Verwendung einer Fuzzy-Logik werden sie mathematisch simuliert). Dabei bestimmen die Konstante  $K_p$  (in mE/min/mg/dl, E: Insulinheit) die Insulinsekretionsrate als Reaktion auf den basalen Glukosespiegel, die Konstante  $T_I$  (in min) den Anteil der Zuwachphase und die Konstante  $T_D$  den Anteil der derivaten Phase.

Der gesamte Abgabalgorithmus ergibt sich aus der Summe der drei Anteile (Abb. 4):

$$PID(t) = P(t) + I(t) + D(t) \quad (4)$$

Damit ist die notwendige Insulindosierung aus der Kenntnis der aktuellen Glukosekonzentration, des Glukosezielwerts und der Parameter  $K_p, T_I, T_D$  berechnet.

Komplexer wird das Modell, wenn die Unterschiede zwischen interstitieller und Blutglukose in die Betrachtung einbezogen werden. Bei sich ändernden Glukosewerten ist die im subkutanen Gewebe gemessene Glukosekonzentration  $C_{ISF}$  (ISF: interstitieller Fluss) verschieden von der Blutglukosekonzentration  $C_B$  (B: Blut). Das lässt sich mit einem einfachen Kontinuitätsmodell erfassen (Abb. 5).

Die zeitliche Änderung der Glukosekonzentration im subkutanen Gewebe hängt ab von dem Glukoseaustausch zwischen dem Blut und der interstitiellen Flüssigkeit, repräsentiert durch die Glukoseflussraten  $k_{B \rightarrow ISF}, k_{ISF \rightarrow B}$  und das Abfließen der Glukose in die Körperzellen  $k_{ISF \rightarrow Z}$  (Glukoseverbrauch). Eine Erhöhung der Insulinkonzentration erhöht den Glukoseverbrauch der peripheren Zellen. Es ergibt sich:

$$dC_{ISF}/dt = -(k_{ISF \rightarrow Z} + k_{B \rightarrow ISF}) \times C_{ISF} + k_{ISF \rightarrow B} \times V_B / V_{ISF} \times C_B \quad (5)$$

- $C_B$ : Glukosekonzentration im Blut
- $C_{ISF}$ : Glukosekonzentration im Interstitium
- $V_B$ : Volumen im Blut
- $V_{ISF}$ : Volumen im Interstitium
- $k_{B \rightarrow ISF}$ : Flussrate Blut  $\rightarrow$  Interstitium
- $k_{ISF \rightarrow B}$ : Flussrate Interstitium  $\rightarrow$  Blut
- $k_{ISF \rightarrow Z}$ : Glukoseverbrauch in den peripheren Zellen

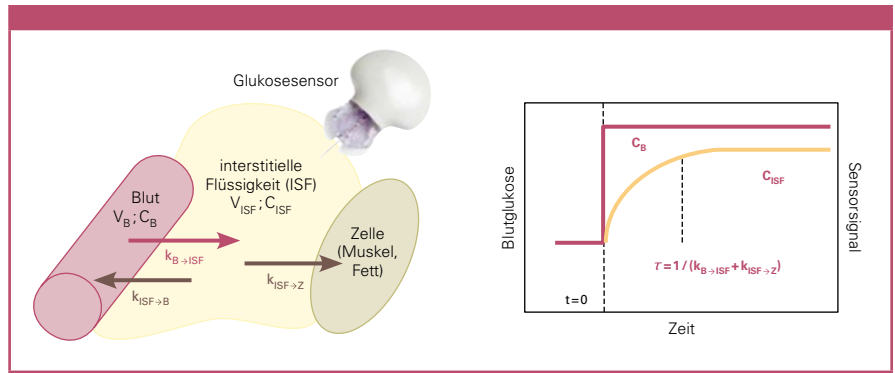


Abb. 5: Kontinuitätsmodell für den Austausch von Glukose zwischen Blut und interstitieller Flüssigkeit.

Das Verhältnis von der Glukosekonzentration im interstitiellen Fluss und im Blut stellt den Konzentrationsgradienten dar ( $C_{ISF}/C_B$ ). Nach Erreichen der Glukosehomöostase folgt für die Glukosekonzentration im Interstitium:

$$C_{ISF} = C_B \times [k_{ISF \rightarrow B} \times V_B / V_{ISF}] / (k_{ISF \rightarrow Z} + k_{B \rightarrow ISF}) \quad (6)$$

Die Verzögerung der Glukosekonzentration im Interstitium gegenüber dem Blut („Timelag“) hängt von den beiden Flussraten  $k_{B \rightarrow ISF}$  und  $k_{ISF \rightarrow Z}$  ab und beträgt:

$$\tau_{Sensor} = 1 / (k_{B \rightarrow ISF} + k_{ISF \rightarrow Z}) \quad (7)$$

Diese Zeitkonstante ergibt die Zeit, die notwendig ist, um 63 % des Gleichgewichts zu erreichen.

Bei Verwendung eines enzymatischen, elektrochemischen Glukosesensors entsteht ein Sensorstrom  $I_{sig}$  proportional der Glukosekonzentration im Interstitium:

$$I_{sig} = \alpha \times C_{ISF} \quad (8)$$

Dabei ist  $\alpha$  ein Parameter, der die Sensorempfindlichkeit ausdrückt (in nA/mg/dl). Dieser ist nicht die gesamte Anwendungsdauer konstant, ist also zeitlich abhängig.

Muss ein Glukosesensor kalibriert werden, ergibt sich die gemessene Glukosekonzentration unter Berücksichtigung des Kalibrationsfaktors  $F_{kal}$  schließlich zu:

$$C_{Sensorglukose} = F_{kal} \times I_{sig} \quad (9)$$

Bei Einsatz des PID-Modells folgt für die notwendige Insulindosierung pro Zeiteinheit mit:

$$I_{Dosis}(t) = K_p \times F_{Err} + 1/T_I \int F_{Err} \times dt + T_D \dot{s} \quad (10)$$

$F_{Err}$  ist der sich ergebende Fehler durch die Abweichung von der Blutglukose, also die Differenz zwischen aktueller Glukosekonzentration und Glukosezielwert,  $K_p, T_I, T_D$  sind die individuell anzupassenden Parameter aus dem PID-Modell.  $s$  bezeichnet die Zeit bezogen auf das subkutane Gewebe.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Insulinzufuhr subkutan erfolgt, was Beziehung 12 nicht berücksichtigt. Bei subkutaner Zufuhr ergibt sich das Verhältnis von Sensorglukose  $C_{Sensorglukose}$  zu Blutglukose  $C_B$  zu:

$$C_{Sensorglukose} / C_B = F_{kal} \times K_{Sensor} / (\tau_{Sensor} s + 1) \quad (11)$$

Daraus folgt schließlich das Verhältnis des Insulinspiegels im Blut  $I_{Blut}$  zur Insulindosierung  $I_{Dosis}$ :

$$I_{Blut} / I_{Dosis} = K_{Ins} / [(\tau_{Blut} s + 1) \times (\tau_{ISF} s + 1)] \quad (12)$$

womit sich der entsprechend abzugebende Insulinbolus berechnet.