



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

**Gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sistemos
modeliavimas ir tyrimas**

Baigiamasis magistro projektas

Aidas Virvičius

Projekto autorius

Prof. Hab. Dr. Rimvydas Simutis

Vadovas

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sistemos modeliavimas ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Valdymo technologijos (6211EX014)

Aidas Virvičius

Projekto autorius

Prof. Hab. Dr. Rimvydas Simutis

Vadovas

Doc. Dr. Virginijus Baranauskas

Recenzentas

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Aidas Virvičius

Gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sistemos modeliavimas ir tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Aido Virvičiaus, baigiamasis projektas tema „Gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sistemos modeliavimas ir tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Virvičius, Aidas. Gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sistemos modeliavimas ir tyrimas. Magistro baigiamasis projektas / vadovas Prof. Hab. Dr. Rimvydas Simutis; Kauno technologijos universitetas, Elektros ir elektronikos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): elektronikos inžinerija, inžinerijos mokslai.

Reikšminiai žodžiai: gliukozės koncentracija kraujyje, insulinas, modeliu prognozuojamas valdymas, PI reguliatorius, modeliavimas.

Kaunas, 2019. 60 p.

Santrauka

Baigiamojo magistro projekto tikslas – išanalizuoti gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sistemos modeliavimo galimybes, pasirinkus modelį atlikti jo tyrimą.

Šiame darbe apžvelgtos gliukozės koncentracijos kraujyje valdymo sistemos, modeliu prognozuojamo valdymo metodologija, aprašyti pagrindiniai imitacinio modelio kūrimo aspektai, valdymo algoritmai.

Pasinaudojus MATLAB/SIMULINK programos paketu imitacinio modelio valdymui pritaikyti klasikiniai valdymo algoritmai bei modeliu prognozuojamo valdymo metodologija. Taikant grafinius metodus iš šuolinės pereinamojo proceso kreivės identifikuoti gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos modelio perdavimo funkcijos parametrai, kurie naudojami PI reguliatoriaus derinimui. Galiausiai atliktas MPC ir PI reguliatorių valdymo kokybės palyginimas prie skirtingų diskretizavimo žingsnio verčių ir pateikiamos darbo rezultatų išvados.

Virvičius, Aidas. Modelling and investigation of control system for glucose level in blood. Master's Final Degree Project / supervisor prof. hab. dr. Rimvydas Simutis; Faculty of Electrical and Electronics Engineering, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Electronics Engineering, Engineering Sciences.

Keywords: blood glucose, insulin, model predictive control, PI controller, modeling.

Kaunas, 2019. 60 p.

Summary

The aim of Master's thesis is to perform a modelling and investigation of control system for glucose level in blood.

The paper provides an overview of the glucose concentration control system, development of control system and model predictive control methodology, describes the main aspects of simulation model development, process control algorithms.

MATLAB / SIMULINK program package is selected for control system implementation. PI control algorithms and model predictive controller methodology have been applied to simulate the simulation model. Parameters of the glucose-insulin interaction model transfer function, which are further used for PI controller alignment, are identified from the jump transition curve using step function method. Finally, the quality/performance of the control of the MPC and PI controllers was compared to the different controllers sampling steps. The result of the system is presented in Master's thesis.

Turinys

Lentelių sąrašas	7
Paveikslų sąrašas	8
Santrumpų ir terminų sąrašas	10
Įvadas	11
1. Gliukozės koncentracijos kraujyje valdymo sistemų apžvalga	12
1.1. Kasos endokrininiai hormonai	12
1.1.1. Gliukozės – insulino endokrininė metabolinė reguliacinė sistema	13
1.2. Cukrinio diabeto charakterizavimas	15
1.2.1. Bazinio-boliusinio insulino režimas	16
1.3. Problematika ir esami sprendimai	17
1.3.1. Insulino pompos	18
1.3.2. Implantuojamos insulino pompos	19
1.3.3. Nuolatinis gliukozės stebėjimas	20
1.3.4. Hibridinės valdymo sistemos	22
1.3.5. Visiškai automatizuotos sistemos	23
1.4. Neuroniniu tinklu prognozuojamasis valdymas	23
1.4.1. Sistemos identifikavimas	23
1.4.2. Prognozuojamas valdymas	24
1.5. Modeliu prognozuojamas valdymas	25
2. Gliukozės koncentracijos valdymo modelio realizavimas ir analizė	27
2.1. Gliukozės – Insulino dinamikos modeliavimas	27
2.2. Modelio realizavimas SIMULINK aplinkoje	29
3. Valdymo sistemos kūrimas ir analizė	34
3.1. Klasikinių valdymo algoritmų taikymas gliukozės – insulino dinamikos modeliavime.....	34
3.2. Modeliu prognozuojamo valdymo algoritmų taikymas	41
3.3. MPC ir PID regulatoriaus rezultatų/valdymo kokybės palyginimas	49
Rezultatai ir išvados	57
Literatūros sąrašas	58

Lentelių sąrašas

1 lentelė. Proceso įėjimas.....	28
2 lentelė. Proceso būsenos kintamieji.....	28
3 lentelė. Konstantos	29
4 lentelė. Gliukozės ir insulino koncentracijų priklausomybė nuo kasos išskiriamo insulino spartos	32
5 lentelė. ISE kokybės kriterijaus rezultatai	56

Paveikslų sąrašas

1.1 pav. Ląstelių tipai [2]	12
1.2 pav. Gliukagono išskyrimas [2]	13
1.3 pav. Gliukozės – insulino reguliacinė sistema.[1]	14
1.4 pav. Gliukozės-insulino reguliacinės sistemos modelis su dviem laiko vėlavimais.[4]	15
1.5 pav. Fiziologinė insulino sekrecija [12]	17
1.6 pav. Insulino pompa [8].....	18
1.7 pav. Implantuojama insulino pompa [8]	20
1.8 pav. Gliukozės lygio istoriniai duomenys [8].....	21
1.9 pav. Nuolatinio gliukozės lygio stebėjimo įtaisas [8]	21
1.10 pav. Nuolatinio gliukozės lygio stebėjimo įtaisas kartu su insulino pompa [8].....	22
1.11 pav. Dirbtinės kasos modelis [9].....	23
1.12 pav. Objekto neuroninio tinklo modelio schema	24
1.13 pav. Objekto neuroninio tinklo modelio struktūra.....	24
1.14 pav. Modeliu prognozuojamo valdymo proceso blokinė schema.....	25
1.15 pav. MPC besikeičiančios srities strategija	26
2.1 pav. Gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos modelis pristatytas Lehmanno (1994) bei Khoo (2000) [6].....	27
2.2 pav. <i>Simulink</i> modelis be valdymo sistemos	30
2.3 pav. Proceso modelis DEE bloke.....	30
2.4 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.0043$	30
2.5 pav. Insulino koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.0043$	31
2.6 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.00215$	31
2.7 pav. Insulino koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.00215$	31
2.8 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.001075$	32
2.9 pav. Insulino koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.001075$	32
2.10 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesas keičiant kasos išskiriamo insulino spartą	33
3.1 pav. Šuolinės reakcijos kreivės gavimas, naudojant gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos proceso modelį.....	34
3.2 pav. Šuolinė proceso modelio reakcijos kreivė	35
3.3 pav. Šuolinės proceso modelio reakcijos kreivės parametrų nustatymas C. L. Smitho‘o metodu	35
3.4 pav. „Simulink“ modelis gliukozės koncentracijos stebėjimo duomenų aproksimavimui	36
3.5 pav. Aproksimuojančio modelio palyginimas su gliukozės koncentracijos kitimo eksperimentiniais duomenimis	37
3.6 pav. Objekto valdymo schema taikant PI reguliatorių.....	38
3.7 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio.....	38
3.8 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio.....	39
3.9 pav. Objekto valdymo schema taikant PI reguliatorių.....	39
3.10 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu (ISE = 19,37)....	40
3.11 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu	40
3.12 pav. PI reguliatoriaus valdančiojo signalo grafikas	41
3.13 pav. NN Predictive Control schema.....	41
3.14 pav. Objekto modelis.....	41

3.15 pav. Objekto modelio identifikavimo parametrų langas	42
3.16 pav. Sugeneruoti mokymo duomenys	43
3.17 pav. Mokymo duomenys	43
3.18 pav. Validavimo duomenys	43
3.19 pav. Testavimo duomenys	44
3.20 pav. Neuroninio tinklo mokymo langas pasiekus geriausią mokymo kokybę	44
3.21 pav. Neuroninio tinklo mokymo charakteristika po pirmojo apmokymo	45
3.22 pav. Apmokyto neuroninio tinklo tiesinės regresijos rezultatai	45
3.23 pav. Neuroniniu tinklu prognozuojamo valdymo parametrų langas.....	46
3.24 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio.....	47
3.25 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio.....	47
3.26 pav. Objekto valdymo schema taikant MPC reguliatorių ir įvedus trikdį.....	48
3.27 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu (ISE = 21,88)....	48
3.28 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu.....	49
3.29 pav. MPC reguliatoriaus valdančiojo signalo grafikas.....	49
3.30 pav. Trikdantysis poveikis MPC ir PI reguliatoriams	50
3.31. pav PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 1$ min. (ISE: PI=248,8, MPC=257,6).....	50
3.32 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 1$ min.....	51
3.33 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 2$ min. (ISE: PI=250,3, MPC=262,5).....	51
3.34 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 2$ min.....	52
3.35 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 3$ min. (ISE: PI=252,2, MPC=269,5).....	52
3.36 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 3$ min.....	53
3.37 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 5$ min. (ISE: PI=255,7, MPC=276,7).....	53
3.38 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 5$ min.....	54
3.39 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 8$ min. (ISE: PI=259,0, MPC=284,1).....	54
3.40 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 8$ min.....	55
3.41 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 13$ min. (ISE: PI=263,2, MPC=304,1).....	55
3.42 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 13$ min.....	56
3.43 pav. Reguliatorių ISE kokybės kriterijaus priklausomybė nuo diskretizavimo žingsnio	56

Santrumpų ir terminų sąrašas

Santrumpos:

Doc. – docentas;

Lekt. – lektorius;

Prof. – profesorius;

Hab. – habilituotas;

PID – Proporcinis, integruojantis ir diferencijuojantis

MPC (angl. *Model predictive control*) – Modeliu prognozuojamas valdymas

ISE (angl. Integral of the Square of the Error) – Kvadratinės paklaidos integralas

PI – Proporcinis, integruojantis reguliatorius;

DEE (angl. *Differential equation editor*) – diferencialinių lygčių modeliavimo įrankis ;

NN (angl. *Nerural network*) – neuroninis tinklas;

T – diskretizavimo žingsnis;

CGM (angl. *continuous glucose monitor*) – nuolatinio gliukozės lygio kraujyje stebėjimo įtaisas;

NPII – nuolatinė poodinė insulino infuzija;

NGM – nuolatinis gliukozės monitoringas.

Ivadas

Cukriniu diabetu serga 450 milijonų žmonių visame pasaulyje ir šis skaičius kasmet nesustabdomai auga. Sergančiųjų pirmojo ir antrojo tipo cukriniu diabetu pagrindinis gydymo tikslas – pasiekti ir palaikyti gerą glikemijos kontrolę, taip sumažinant cukrinio diabeto komplikacijų riziką. Tyrimu duomenimis, gerai kontroliuojant glikemiją ir su cukriniu diabetu susijusius rizikos veiksnius, ženkliai sumažėja tokių komplikacijų, kaip: aklumas (90 proc.), amputacijos (85 proc.), širdies ir kraujagyslių ligos (30 proc.) ir kt. dažnumas [12].

Šio darbo tikslas – sumodeliuoti gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos dinamiką. Bus kuriamas modelis, atspindintis gliukozės ir insulino koncentracijas kraujyje. Tai padės tirti gliukozės-insulino pusiausvyrą ir nustatyti optimalų insulino išskyrimą skirtingo tipo diabetu sergantiems pacientams. Šios pusiausvyros valdymas yra savireguliacinės sistemos pavyzdys. Tuomet, kai gliukozės lygis padidėja, pradedama skatinti insulino išsiskyrimą, ko pasekoje insulino lygis auga, o tai veda prie padidėjusio gliukozės įsisavinimo į audinius. Kuomet gliukozės lygis krenta, insulino išskyrimas irgi mažėja, kol galiausiai gliukozės lygis susinormalizuoja.

Šiame darbe, modeliuojant gliukozės-insulino tarpusavio sąveiką, bus taikoma Bergmano minimalistinis modelis, kuris aprašo procesą dviem lygtimis: pirmąja jis aprašo gliukozės dinamiką, antrąja – insulino dinamiką [6].

Darbo tikslas: išanalizuoti gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sistemos modeliavimo galimybes, pasirinkus modelį atlikti jo tyrimą. Tyrime sumodeliuoti valdymo sistemą, parinkti PI regulatoriaus parametrus bei atlikti jo derinimą. Modeliui pritaikyti MPC (angl. *model predictive control*) valdymą ir atlikti modelių kokybės palyginimą.

Darbo uždaviniai:

- 1) aprašyti kasos endokrininius hormonus: gliukozę ir insuliną, kokias funkcijas jie atlieka, taip pat pirmo ir antro tipo diabeto sąvokas;
- 2) aprašyti pagrindinius imitacinio modelio kūrimo aspektus;
- 3) pateikti reguliavimo sistemos matematinį modelį pritaikius klasikinius valdymo metodus;
- 4) pateikti reguliavimo sistemos matematinį modelį pritaikius modeliu prognozuojamą valdymą;
- 5) atlikti MPC ir PI regulatorių valdymo kokybės priklausomybės nuo diskretiškumo tyrimą;
- 6) palyginti pirmojo ir antrojo tipo valdymo sistemas.

1. Gliukozės koncentracijos kraujyje valdymo sistemų apžvalga

Diabetas yra lėtinis sindromas, apibūdinamas nepakankamu insulino išskyrimu kasoje arba sumažėjusiu insulino veiksmumu, kas veda prie padidėjusio gliukozės lygio kraujyje. Egzistuoja dviejų tipų diabetas: pirmojo tipo, kuris paprastai užklumpa dar jaunam amžiuje, 4-5-ųjų ar 12-14-ųjų metų amžiaus vaikus. Toks vadinamas nuo insulino priklausomas diabetas, kuomet papildomos insulino injekcijos yra privalomos norint valdyti ligą. Antrojo tipo paprastai pasirodo vyresniojo amžiaus t.y 65-rių ir vyresniems. Antrojo tipo diabetu sergantiems pacientams papildomos insulino injekcijos paprastai nėra reikalingos [6].

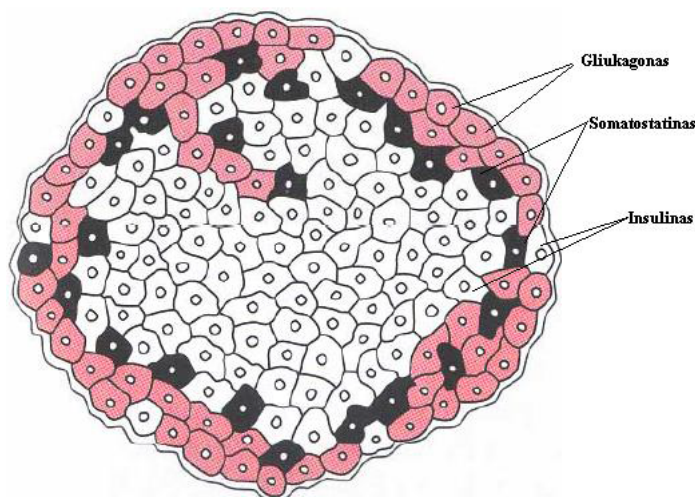
1.1. Kasos endokrininiai hormonai

Kasa yra vidaus sekrecijos liauka, gaminanti hormonus: insuliną ir gliukagoną, kurie reguliuoja gliukozės kiekį kraujyje [1].

Kasoje yra išsidėstę apie milijoną Langerhanso salelių. Kiekviena Langerhanso salelė yra sudaryta iš maždaug trijų šimtų β - ląstelių, o β ląstelės yra sudarytos iš maždaug tūkstančio granulių. Apytiksliai 5 proc. visos kasos yra sudaryta iš endokrininių ląstelių. Šios endokrininės ląstelės kasos viduje yra sugrupuotos ir atrodo kaip mažos salelės [1].

Langerhanso salelėse galime išskirti tokius ląstelių tipus [1]:

- β ląstelės, kurios gamina insuliną;
- α ląstelės, kurios gamina gliukagoną;
- δ ląstelės, kurios gamina somatostatiną;
- PP ląstelės, kurios yra kasos polipeptidai.



1.1 pav. Ląstelių tipai (β ląstelės yra baltos spalvos, α - rožinės, o δ - pilkos) [2]

Insulinas (lot. insula 'sala') yra kasoje gaminamas ir į kraują išskiriamas polipeptidinis hormonas [3].

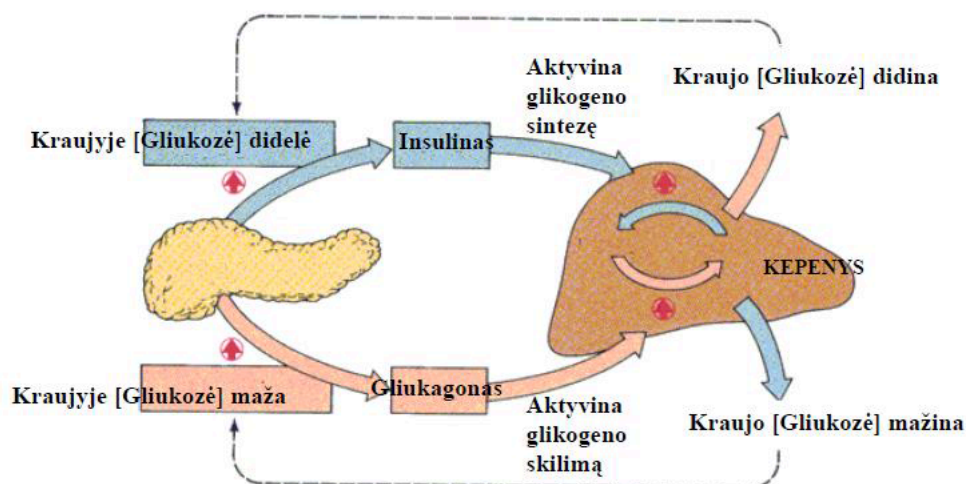
Pagrindiniai insulino veikimo būdai yra trys:

- 1) stimuliuoja kepenų, riebalų ir raumenų ląsteles pasisavinti ir naudoti gliukozę;
- 2) stimuliuoja gliukozės vartimą glikogenu kepenyse ir raumenyse;
- 3) skatina riebalų kaupimąsi ir stabdo jų kaip energijos šaltinio naudojimą.

Insulinas išsiskiria dviem būdais:

- 1) granulė išeina pro ląstelės membraną – tai atvirkščioji pinocitozė, arba emiocitozė (egocitozė);
- 2) granulė suyra ląstelėje, po to insulinas išsiskiria pro membraną.

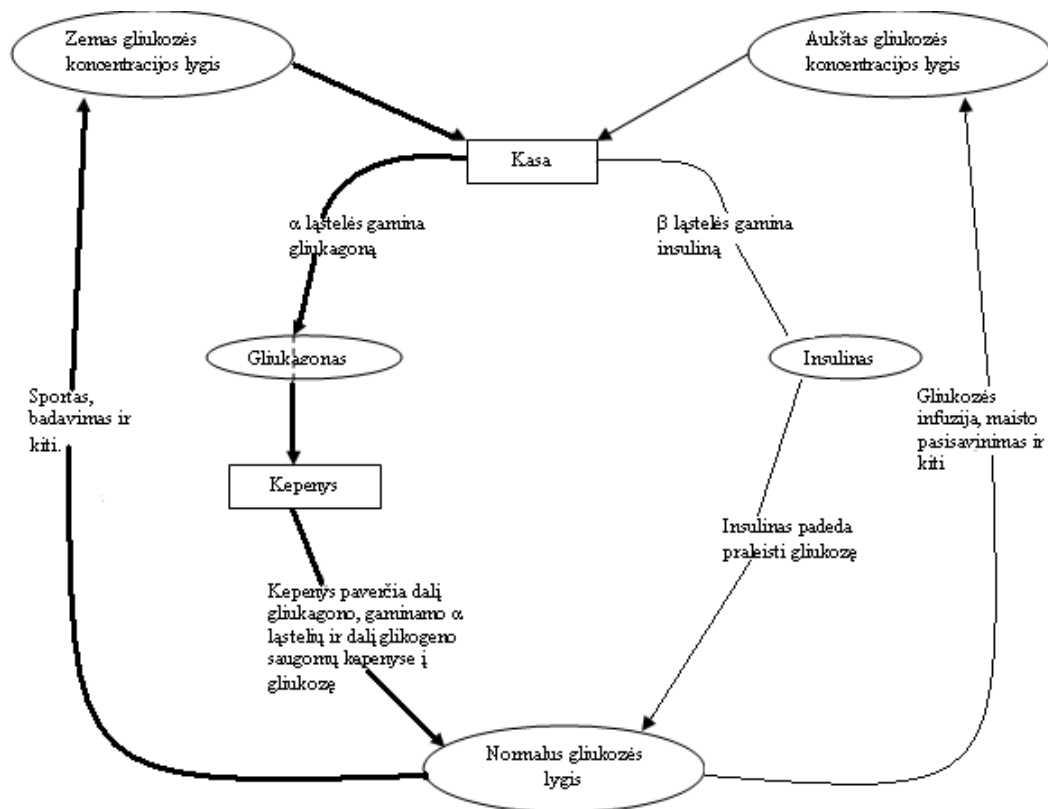
Insulinas verčia ir kūno ląsteles įsivinti gliukozę. Todėl insulinas yra hormonas, mažinantis gliukozės koncentraciją kraujyje. Gliukagoną kasa išskiria kraujyje tarp valgytų. Jis skatina kepenis skaidyti glikogeną, riebalinį audinį skaidyti riebalus į glicerolį ir riebalų rūgštis. Tada kepenys glicerolį paverčia gliukoze. Gliukagono veikimas didina gliukozės koncentraciją kraujyje [2].



1.2 pav. Gliukagono išskyrimas [2]

1.1.1. Gliukozės – insulino endokrininė metabolinė reguliacinė sistema

Gliukozės - insulino endokrininėje metabolinėje reguliacinėje sistemoje, du endokrininiai kasos hormonai, insulinas ir gliukogenas, yra pradiniai reguliacijos veiksniai (1.3 pav.).

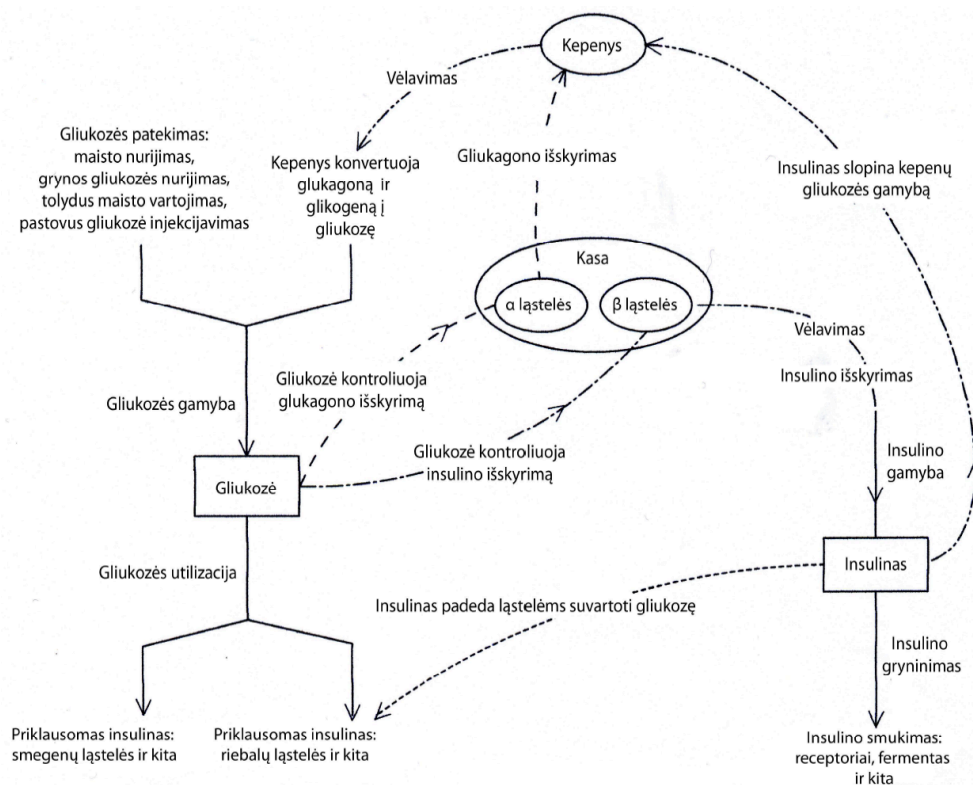


1.3 pav. Gliukozės – insulino reguliacinė sistema. Storos linijos parodo, kad fizinis krūvis ir badavimas gali sumažinti gliukozės koncentracijos lygį kraujyje, todėl yra pranešama kasai, kad pagamintų gliukagono. Tuomet kepenys pakeičia gliukagoną ir glikogeną į gliukozę. Plonos linijos parodo, kad gliukozės infuzija pakelia gliukozės koncentracijos lygį ir duoda kasai ženklą, kad jau gali išskirti insuliną [1]

Insulinas kontroliuoja gliukozės pasisavinimą kepenyse. Kai gliukozės kiekis kraujyje tampa mažas, kepenys glikogeną paverčia į gliukozę ir išskiria į kraujotaką. Jei kraujyje yra pakankamai gliukozės, tuomet insulinas yra išskiriamas į kasą, pranešant, kaip signalu kepenims, kad nutrauktų gliukozės gamybą. Sveikiems žmonėms kasa nuolat reguliuoja gliukozės lygį kraujyje išskirdama reikalingą insulino kiekį. Kepenys glikogeną paverčia į gliukozę, kai gliukozės koncentracijos lygis kraujo plazmoje yra žemas [4].

Padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje stimuliuoja insulino išsiskyrimą. Insulinas veikia ląsteles visame kūne stimuliuodamas gliukozės įsisavinimą, sunaudojimą ir saugojimą. Kai gliukozė patenka į audinių ląsteles, insulinas stiprina jos oksidaciją, stimuliuoja glikogeno pavertimą, aktyvina amino rūgščių pernešimą į ląsteles, skatina baltymų sintezę ir slopina beveik visų kepenų fermentus, kurie skatina gliukoneogenezę [4].

Gliukozės – insulino endokrininėje metabolinėje reguliacinėje sistemoje galime pastebėti vėlavimą (žiūrėti 1.4 pav.).



1.4 pav. Gliukozės-insulino reguliacinės sistemos modelis su dviem laiko vėlavimais. Linija – brūkšnytąskas-taškas žymi, kad insulinas slopina kepenų gliukozės gamybą su laiko vėlavimu; linija – brūkšnytąskas žymi insulino išskyrimą iš β ląstelių, kurį stimuliuoja pakilęs gliukozės koncentracijos lygis ir trumpų brūkšnelių linija žymi insulino sukeltą gliukozės panaudojimą į ląsteles – katalizaciją su laiko vėlavimu; brūkšninės linijos žymi žemą gliukozės koncentracijos lygį, kuris verčia α ląsteles kepenyse išskirti gliukagoną [4]

1.2. Cukrinio diabeto charakterizavimas

Glikemija – cukraus kiekis kraujyje. Glikemiją reguliuojanti sistema yra viena sudėtingiausių visame organizme funkcionuojančių sistemų. Į audinius ir ląsteles kraujo srove gabenama gliukozė – tai pagrindinis aukščiausio išsivystymo lygio organizmų energijos šaltinis [10].

Glikemijos norma sveikame organizme nėra vienoda. Ji kinta tam tikrose ribose, kurios ir garantuoja audinių, visų pirma, nervų sistemos aprūpinimą gliukoze. Cukraus trūkumas kraujyje, vadinamas hipoglikemija, sukelia sunkius centrinės nervų sistemos sutrikimus. Sveikam žmogui hipoglikemija gali atsirasti dėl labai sunkaus fizinio darbo, badavimo, angliavandenių stokos maiste. Patologinis gliukozės sumažėjimas išsivysto, suintensyvėjus kasos „salelių“, gaminančių insuliną, veiklai, taip pat sergančiam cukriniu diabetu, suleidus per didelę dozę insulino. Užsitęsusios hipoglikemijos rezultatas gali būti įvairūs psichikos sutrikimai, epilepsija ir net mirtis. Cukraus kiekio kraujyje padidėjimą – hiperglikemiją – organizmas pakelia daug lengviau, tačiau dėl ilgos, lėtinės hiperglikemijos pažeidžiami inkstai, įvyksta širdies kraujagyslių, nervų ir kitų organizmo sistemų patologiniai pakitimai [10].

Hiperglikemija - svarbiausia cukrinio diabeto išraiška. Cukriniu diabetu susergama, kai organizme stokojama kasos hormono insulino. Kai kasa nepajėgia gaminti insulino arba gamina jo per mažai, išsivysto nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas. Tiek hipoglikemija, tiek ilgalaikė hiperglikemija yra kraštutinės organizmo pataloginės būsenos. Todėl organizme egzistuoja nemažai reguliacinių mechanizmų, palaikančių glikemiją normos ribose. Šių mechanizmų tyrimas yra vienas svarbiausių šių laikų medicinos uždavinių [10].

Galima išskirti tokius cukrinio diabeto tipus:

- 1) Nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas, t.y. 1 tipo diabetas. Juo dažniausiai susergera žmonės iki 35 metų amžiaus, tačiau pasitaiko ir vyresnio amžiaus susirgimų. Sergant šia liga arba iš viso nesigamina insulinas, arba jo gaminasi labai mažai. Gydymui yra reikalingos insulino injekcijos [6];
- 2) Nuo insulino nepriklausomas cukrinis diabetas, t.y. 2 tipo diabetas. Juo susergera dažniausiai vyresnio amžiaus žmonės, bet pasitaiko ir jaunesnio amžiaus asmenims. Sergant šia liga insulino kiekis gali būti net ir per didelis. Gydymui ne visada reikia insulino injekcijų, dauguma pacientų gydomi vaistais [6].

Nuo papildomų insulino injekcijų priklausomiems pacientams injektuojamas dviejų tipų insulinas, t.y., bazinis ir boliusinis (angl. *Bolus insulin*) insulinas.

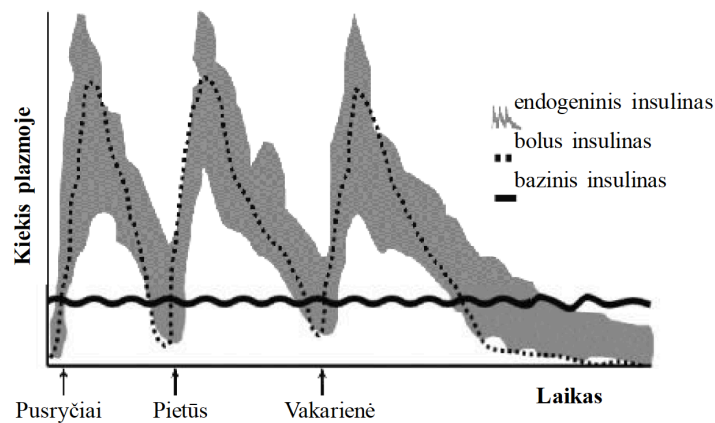
Bazinio insulino, dar vadinamo foniniu insulinu, vaidmuo yra palaikyti gliukozės lygį kraujyje vienodą nepavalgius. Nevalgymo periodu į kraują nuolat išskiriama gliukozė taip ląstelės gauna energijos. Bazinis insulinas reikalingas siekiant išlaikyti gliukozės kiekį stabilų ir ląstelės galėtų įsisavinti gliukozę. Taip pat bazinis insulinas įprastai vartojamas vieną ar du kartus per parą, priklausomai nuo insulino rūšies, todėl jo veikimas turi būti santykinai ilgas, paprastai tai trunka 24 valandas [11].

Boliusas, tai insulino dozė, kuri specialiai vartojama valgio metu, siekiant po valgio išlaikyti gliukozės kiekį kraujyje normaliam lygyje. Boliusinis insulinas turi veikti greitai, todėl dažniausiai naudojami dviejų tipų: greitojo veikimo bei trumpojo veikimo. Dažnai vartojamas prieš valgį, tačiau norint išvengti hipoglikemijos grėsmės, kai kuriems žmonėms, gali būti patariama vartoti insuliną valgio metu arba iškart po jo [11].

1.2.1. Bazinio-boliusinio insulino režimas

Bazinio-boliusinio insulino režimas apima ilgiau veikiančią insulino formą, siekiant išlaikyti gliukozės lygį kraujyje stabilų tarp valgymų bei nevalgius ilgesnį laikotarpį [11]. Naudojant vien tik bazinį insuliną, gliukozės lygis kraujyje gali padidėti pavalgius. Tai gali sukelti rimtų komplikacijų. Taigi naudojant tik boliusinį insuliną, dėl jo trumpalaikio veikimo, neužtikrinamas gliukozės lygio palaikymas nevalgius ilgesnį laiką, pavyzdžiui, naktį, kuomet žmogus miega ir nėra apsaugotas nuo netikėtų gliukozės lygio šuolių. Bazinio-boliusinio insulino režimas padeda išspręsti šias problemas. Derinant juos kartu užtikrinamas pastovus gliukozės lygio palaikymas.

Sveikų žmonių kasa per dieną išskiria apie 40–50 VV insulino (1.5 pav.). Kasos b-ląstelės išskiria insuliną pulsiniu režimu, taip palaikydamos bazinį insulino kiekį. Sveikiems žmonėms glikemija nevalgius svyruoja 3,9–6,1 mmol/l ribose [12].



1.5 pav. Fiziologinė insulino sekrecija [12]

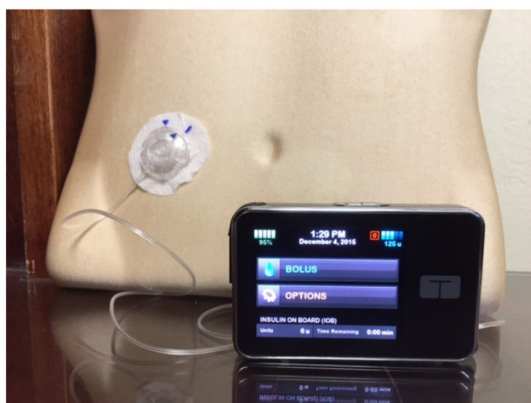
1.3. Problematika ir esami sprendimai

Daugelyje pasaulio regionų diabetas greitai tampa pagrindine sveikatos epidemija [13]. Visiems pacientams, sergantiems pirmojo tipo cukriniu diabetu, o daugumai ir antrojo tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, gliukozės koncentracijai kraujyje kontroliuoti reikalingos insulino injekcijos. Per pastaruosius 20 metų technologinės naujovės ir bioinžinerija pakeitė diabeto gydymo sprendimus. Yra keletas insulino rūšių ir daug įvairių injekcijos būdų, kuriuos galima taikyti. Tačiau, nepaisant lengvai prieinamų įvairių insulino dozavimo priemonių, insulino tinkamumas pacientui bei gliukozės lygio matavimo priemonės, naudojant vienkartinės arba daugkartinės injekcijos sistemas, nėra pageidaujamo technologinio lygio. Insulino tiekimas pompomis, taip pat žinomas kaip nuolatinė poodinė insulino infuzija (angl. CSII - *continuous subcutaneous insulin infusion*), buvo išrastas beveik prieš pusę šimtmečio. Pastaruoju būdu naudojami tik greito veikimo insulino tipai, taigi sumažina pasisavinimo kintamumą ir mažina gliukozės svyravimų tikimybę. Insulino pumpų technologija pasiekė aukštą fiziologinių poreikių atkartojimo lygį. Programuojamas insulino tiekimas baziniu ir boliusiniu būdu yra integruotas kartu su gliukozės biosensoriais, kad realiuoju laiku būtų užtikrinta glikemijos kontrolė ir ankstyvas hipoglikemijos nustatymas. Funkcionuojančios uždarojo kontūro „dirbtinės kasos“ su implantuojamomis ar bioninėmis galimybėmis jau artimiausioje ateityje bus technologinės perspektyvos sferoje [8].

Nuolatinė poodinė insulino infuzija, dar vadinama insulino pompa, įgijo populiarumą tarp diabetu sergančių asmenų, kaip beveik fiziologinis programuojamas insulino tiekimo būdas, kuris yra lankstus ir nevaržantis gyvenimo būdo. Nuolatinės stebėsenos su gliukozės jutikliu įvedimas suteikia precedento neturinčią prieigą prie paciento gliukozės kiekio kraujyje bei jo prognozavimo. Šiuo metu dedamos pastangos integruoti dvi technologijas, nuo „jutikliais papildytų“ ir „jutikliais valdomų“ siurblių iki visiškai automatizuotos ir nepriklausomos jutimo ir pristatymo sistemos. Aktyviai tobulinamos implantuojamos pompos bei „bioninių kasų“ prototipai. Manoma, kad gerai suderinta „dirbtinė kasa“ bus vienu iš daugelio būdų, suteikiančių vilties asmenims, sergantiems diabetu. Nors endokrinologai ir diabeto specialistai ir toliau palaikys žinias šioje srityje, pirminės sveikatos priežiūros specialistai turi turėti išsamių žinių apie insulino pumpų ir jutiklių veikimą, kad savo pacientams užtikrintų optimalią klinikinę priežiūrą ir sprendimų priėmimą [8].

1.3.1. Insulino pompos

Insulino pompos tiekia insuliną per nuolatinę poodinę infuziją (1.6 pav.), kuri paprastai keičiama kas tris dienas. Šiuo būdu švirkščiamas tik greito veikimo insulinas, o analoginiai insulini tampa populiariesni už įprastą insuliną. Visą parą siurblys tiekia programuojamą bazinį insulino kiekį, kuris pritaikytas paciento 24 valandų gliukozės profiliui. Insulino poreikis gali kisti dėl asmens fiziologijos, kasdienės veiklos rūšies ir trukmės, darbo grafiko, fizinio aktyvumo, ligos, kartu vartojamų vaistų ir panašiai. Dauguma pacientų per 24 valandas naudoja įvairias bazinio insulino dozių normas, tačiau kai kurie naudoja vieną norma visam paros ciklui. Beveik visose insulino pompose galima suprogramuoti bazinio insulino normas, kurias galima keisti kas valandą, taip pat dažnai turi funkciją specialiose situacijose galinčią laikinai palaikyti kitokį bazinio insulino tiekimo profilį. Pacientai taip pat gali pristatyti boliusinį insuliną, kuris infuzuojamas nuo kelių minučių iki kelių valandų. Boliusinis insulinas padengia insulino poreikius pavalgis bei palaiko normalų gliukozės lygį kraujyje. Norint, kad siurblys tiksliai apskaičiuotų boliusinio insulino kiekius, reikalinga žinoti suvartotų angliavandenių kiekį maisto produktuose ir momentinį gliukozės kiekį kraujyje. Esant poreikiui, pacientas gali bet kada sustabdyti insulino tiekimą [8].



1.6 pav. Insulino pompos pavyzdys [8]

Insulino pompos terapijos privalumai, lyginant su daugeliu dozių insulino injekcijomis [8]:

- programuojamas insulino tiekimas leidžia geriau suderinti su fiziologiniais poreikiais;
- naudoja tik trumpo ar greito veikimo insuliną, mažina gliukozės šuolius ir su absorbcija susijusį kintamumą;
- naudoja vieną injekcijos vietą iki 72 val., todėl mažėja absorbcijos ir su gydymu susijusios naštos, atsirandančios dėl daugelio injekcijų;
- glikemijos kintamumo sumažėjimas ir geresnė glikemijos kontrolė;
- sumažėjusi sunkios hipoglikemijos rizika dėl ko mažėja skubios medicininės pagalbos poreikis;
- mažėja hospitalizacijos poreikis bei priežiūros išlaidos;
- pagerėjusi gyvenimo kokybė.

Esminiai skaičiavimai atliekami insulino pompos valdiklio [14]:

1. Naudotojas pasirenka korekcijos boliusą, pasirinkdamas koregavimo boliuso meniu punktą iš pagrindinio meniu. Tuomet įvedamas dydis, kuriuo naudotojas norėtų sumažinti savo gliukozės kiekį kraujyje. Įvedus šiuos duomenis siurblys apskaičiuoja rekomenduojamą boliusą ir atvaizduoja tai savo ekrane. Rekomenduojamas boliusas apskaičiuojamas pagal lygtį:

$$\text{Korekcijos boliusas} = \frac{\text{Gliukozės lygio korekcijos dydis}}{\text{Korekcijos koeficientas}}$$

2. Be to, pompa turi veiklos programos trukmę, kuri nustato, ar bet koks anksčiau pristatytas boliusas vis dar yra aktyvus. Jei ankstesnis boliusas vis dar aktyvus, pompa apskaičiuoja insulino kiekį, kuris vis dar yra aktyvus paciento organizme pagal lygtį:

$$\text{Likutinis insulinas} = \frac{\text{Paskutinio boliuso dydis} \times (\text{Insulino veiksn. trukmė} - t \text{ po paskutinio boliuso})}{\text{Insulino veiksn. trukmė}}$$

Apskaičiuojamas jei $(\text{Insulino veiksn. trukmė} - \text{laikas po paskutinio boliuso}) \geq 0$, kitu atveju likutinis insulinas = 0.

Be to, vartotojo kūno viduje gali būti daugiau nei vienas korekcijos boliusas. Esant tokiai situacijai, 2-oji lygtis naudojama apskaičiuoti likusį insuliną iš kiekvienos aktyviosios korekcijos boliusų ir likutinio insulino kiekis kiekvienam iš ankstesnių korekcijos boliusų yra suminis, kad būtų nustatytas liekamasis insulinas. Tada pompa apskaičiuoja koreguotą koregavimo boliusą pagal lygtį:

$$\text{Sumažintas korekcijos boliusas} = \text{korekcijos boliusas} - \text{likutinis insulinas}$$

Tuomet pompa ekrane nurodo sumažintą rekomenduojamą korekcijos boliuso dydį, o ne rekomenduojamą korekcijos boliusą.

3. Taip pat pacientui yra suteikta galimybė įvesti planuojamų suvartoti angliavandenių kiekį, tokiu būdu pagal lygtį pompa apskaičiuoja rekomenduojamą maistinio boliuso dydį:

$$\text{Rekomenduojamas boliusas po valgio} = \frac{\text{angliavandenių kiekis maiste}}{\text{angliavandenių koeficientas}}$$

1.3.2. Implantuojamos insulino pompos

Šiuo metu taip pat telkiamos pastangos į implantuojamų, ilgai veikiančių, pompų kūrimą. Implantuojama insulino pompa turinti skaitmeninius jutiklius bei nuotolinį rankinį valdymo pultelį, skirtą nuolatiniam gliukozės lygio kraujyje stebėjimui bei insulino dozavimo parametrų kontroliuoti (1.7 pav.). Insulino koncentrato papildymui būtų naudojama papildoma poodinė jungtis. Tačiau, kol kas vis dar kyla problemų su infekcijomis bei įtaiso gedimais, ko pasekoje atliekamos

dažnos pompos eksplantacijos. Nepaisant to, automatizuota insulino pristatymo sistema paremta, tiesioginiu gliukozės lygio matavimu, ateityje gali tapti puikia alternatyva dirbtinės kasos funkcijai atlikti [8].



1.7 pav. Implantuojama insulino pompa [8]

2008 metais pateiktose išvadose, iš šešerių metų trukmės atlikto tyrimo, ir įvertinus 63 pacientus su implantuotomis pompomis, teigiama, jog šešerių metų laikotarpyje bendrai sudėjus visus pacientus buvo atliktos 166 pakartotinės operacijos, iš kurių: 47% buvo vykdomos dėl pompos baterijos keitimo, 29% sudarė laparoskopinės su kateteriu susijusios procedūros bei 24% sudarė kitos intervencijos. Vidutinis laikotarpis be operacijų buvo 24 – 78 mėnesiai. 19% visų pacientų atsirado komplikacijų, tačiau mirtinų atvejų nebuvo užregistruota. Tyrimas parodė, kad auganti šios srities patirtis bei nauji technologiniai sprendimai lėmė padidėjusį vidutinį laikotarpį, per kurį nebuvo vykdomos operacijos ir teigta, kad dėl su tyrimu susijusių mirtinų atvejų nebuvimo, galima taikyti šiuos sprendimus tam tikrus kriterijus atitinkantiems pirmojo tipo diabetu sergantiems pacientams [15].

1.3.3. Nuolatinis gliukozės stebėjimas

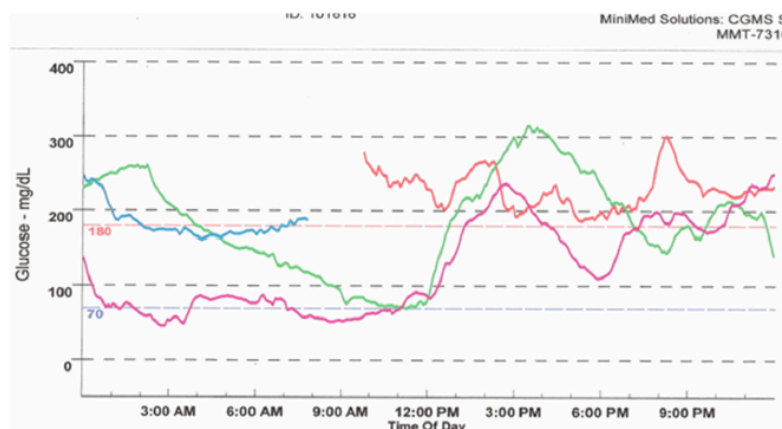
Svarbūs diabeto gydymo pokyčiai prasidėjo atsiradus nuolatinio gliukozės stebėjimo (angl. CGM – *continuous glucose monitoring*), per nuolatinį poodinį slauksnį, jutikliui, kuris kas 3–5 minutes gali patikrinti gliukozės kiekį intersticiniame skystyje¹. Nuolatinis gliukozės stebėjimo matuoklis teikia daugiau informacijos apie gliukozės kiekį kraujyje, reikalaujamas žymiai retesnių invazijų, negu tradicinis matuoklis. Jis taip pat suteikia valandines, dienes, savaitines gliukozės lygio tendencijas ir modelius, bei gliukozės verčių atvaizdavimą realiuoju laiku. Egzistuoja dviejų tipų nuolatinio gliukozės stebėjimo sistemos. Profesionalūs CGM veikia panašiai kaip ir širdies Holterio monitoravimas². Šie gali būti naudojami gydytojo kabinetuose, kad būtų registruojamos paciento

¹ Tai skystis, supantis organizmo ląsteles, aprūpinantis jas deguonimi ir maisto medžiagomis ir pašalinantis iš jų medžiagų apykaitos produktus ir anglies dioksidą, dar vadinamas tarpaudininiu skysčiu.

² Holterio paros monitoravimas tai širdies ritmo tyrimas, kuomet elektrokardiograma užrašoma visą parą.

ambulatorinės gliukozės vertės iki šešių dienų, po to atsisiunčiama ir atgaline data atliekama peržiūra ir analizė (1.8 pav.) [8, 16].

CGM tikslas yra įvertinti mitybos, gliukozės kiekį mažinančių vaistų, fizinio aktyvumo įtaką gliukozės lygiui kraujyje per 24–72 val. Lyginant su asmeniniu nuolatinio gliukozės stebėjimo įtaisu (PCGM) CGM privalumas yra tas, kad paciento elgsenai nedaroma įtaka su pastoviu gliukozės rezultatų atsaku, kitaip tariant, rezultatai matomi tik praėjus terminui, todėl gydytojui lengviau objektyviai įvertinti paciento būklę su normaliu gliukozės profiliu. Todėl objektyvūs rezultatai gali būti panaudoti įvertinant įvairius kriterijus, galinčius daryti įtaką paciento diabeto kontrolei, taip pat gali padėti parinkti tinkamas gydymo rekomendacijas, įskaitant dietos, aktyvumo bei vaistų pakeitimus [16].



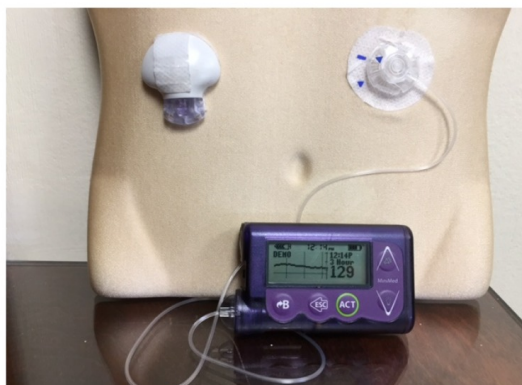
1.8 pav. Gliukozės lygio istoriniai duomenys [8]

Asmeninis CGM yra pacientui priklausantis prietaisas, leidžiantis nedideliam jutikliui, injekuotam po oda, siųsti gliukozės rodmenis belaidžiu būdu ir peržiūrėti duomenis atskirame imtuvo įrenginyje (1.9 pav.). Pirmuosius jutiklius tekdavo keisti kas 5–7 dienas, tačiau paskutiniais metais technologijoms gerokai patobulėjus, dabartiniai jutikliai gali būti naudojami iki 3 mėnesių [8, 17].



1.9 pav. Nuolatinio gliukozės lygio stebėjimo įtaiso pavyzdys [8]

1.3.4. Hibridinės valdymo sistemos



1.10 pav. Nuolatinio gliukozės lygio stebėjimo įtaisas kartu su insulino pompa [8]

Nuo pirmosios insulino pompos sukurtos dar aštuntojo dešimtmečio pabaigoje, nuolatinio gliukozės stebėjimo įtaisų 2000-ųjų metų pradžioje, ir galiausiai, jutikliais papildytos pompos, galinčios sustabdyti insulino tiekimą nukritus gliukozės lygiui kraujyje, kitas žingsnis buvo tolesnė šių dviejų sistemų integracija, sudarant uždarojo kontūro sistemą, kuriai reiktų minimalios paciento sąveikos. Ši kompleksinė insulino pompos-NGM sistema pirma kartą pasirodė Jungtinėse Amerikos Valstijose. Tai buvo pirmoji, galinti pagal nuolatinius gliukozės lygio parametrus nutraukti insulino tiekimą, taip išvengiant hipoglikemijos. Ši NGM ir insulino pompos kombinacija buvo skelbiama kaip „pirmos kartos dirbtinės kasos įtaisas“ [18].

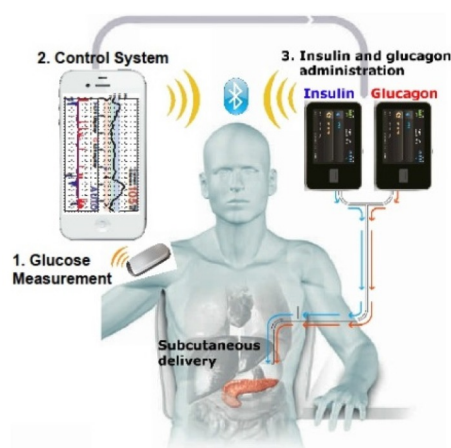
Sistema vadinama hibridine uždarojo kontūro sistema, todėl, kad ji nėra iki galo automatizuota, t.y., vis tiek reikalauja maisto bei korekcijos boliusų. Visiškai automatizuotas tik bazinio insulino tiekimas, kas ypač svarbu ne tik nakties metu, tačiau gali padėti suvaldyti gliukozės šuolius ir dienos metu. Paminėtina ir tai, kad ši sistema taip pat padeda suvaldyti maisto boliusų valdymą – kuomet pacientas pavalgis susileidžia per daug, ar per mažai insulino, sistema gali atitinkamai sumažinti arba padidinti tiekimą tam, kad išlaikytų gliukozės lygį normos ribose [19].

Šiuolaikinės hibridinės sistemos veikia dviem skirtingais režimais: automatiniu ir rankiniu. Rankinis režimas yra panašus į pirmųjų kartų NPII susietų su NGM, kuomet insulino tiekimas būdavo stabdomas prieš hipoglikemiją. Bazinio insulino padavimas reguliuojamas kaip įprastose insulino pompose: pagal suprogramuotą bazinio insulino tiekimo režimą per parą. Tačiau abu režimai reikalauja rankinio boliusinio insulino valdymo, į pompą įvedant suvartotų angliavandenių kiekį. Tokiu būdu pompa apskaičiuoja rekomenduojamą boliusą. [18]

Automatiniame režime insulino pompa veikia kiek kitaip: paprastai naudoja PID algoritmus, kurie reaguoja į išmatuotus gliukozės lygius. Naudojant šį algoritmą, nedideli koregavimai atliekami tiekiant bazinį insuliną. PID algoritmas yra tik vienas iš kelių automatizuoto insulino tiekimo algoritmų. Kiti šiuo metu naudojami algoritmai yra MPC. Bazinis insulinas gali būti suvokiamas daugiau kaip mikro-boliusai, kurie suleidžiami kas 5 min. Parastai išlieka galimybė pereiti iš automatinio režimo į rankinį. Ši funkcija egzistuoja dėl kelių priežasčių, tokių kaip hiperglikemija, jutiklių gedimai, paciento klaidos, pavyzdžiui, netinkamas įtaiso sukalibravimas ir panašiai [18].

1.3.5. Visiškai automatizuotos sistemos

Palaiapsniui keliamama ir prie pilnai automatizuotos insulino tiekimo sistemos. Viename klinikiniame tyrime buvo pranešta apie nedidelę „bioninės kasos“ sėkmę pirmojo tipo cukrinio diabeto valdymui. Mokslininkai išbandė bihormonine bioninę, kasą tiek suaugusiems, tiek vaikams, naudojant keičiamą mažą jutiklį, esantį plonoje adatoje, įdėtą po oda, kuri automatiškai fiksuoja realaus laiko gliukozės kiekį tarpaudininiam skystyje. Taip pat dviem automatinėmis pompomis tiekė insuliną ir gliukagoną³, kol pacientas penkias dienas tiesiog nešiojosi mobiliojo telefono dydžio belaidį kontrolės prietaisą (1.11 pav.). Palyginimui, tie patys pacientai kitas 5 dienas naudojo įprastomis insulino pompomis. Pateiktose išvadose kuriuose teigta, jog bioninė sistema ženkliai sumažino vidutinį gliukozės kiekį kraujyje ir 37% sumažėjo hipoglikemijos atvejų. Nors ir patvirtinta šio terapinio metodo koncepcija, sistemai reikia tolesnių tobulinimų bei ilgalaikių testavimų, siekiant nustatyti ilgalaikę naudą ir automatinio gliukemijos valdymo rizikas [8, 9, 20].



1.11 pav. Dirbtinės kasos veikimo modelis [9]

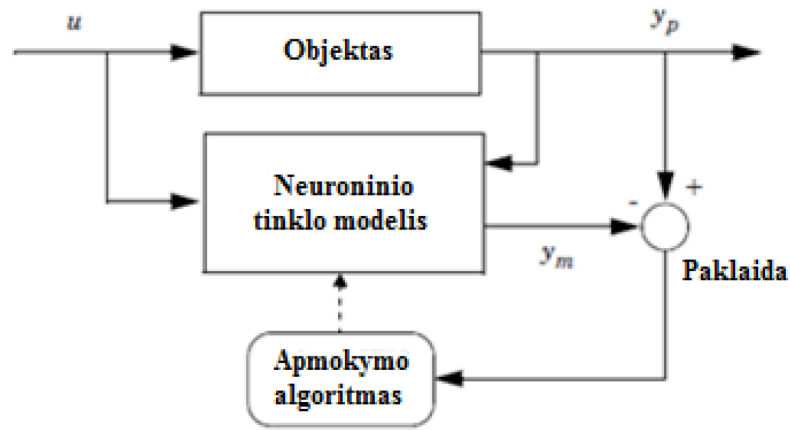
1.4. Neuroniniu tinklu prognozuojamasis valdymas

Neuroninių tinklų prognozuojamasis reguliatorius esantis neuroninių tinklų įrankiu (angl. “Neural Network Toolbox”) „Simulink“ programiniame pakete naudoja netiesinės sistemos neuroninio tinklo modelį, kad būtų galima prognozuoti būsimą sistemos veikimą. Reguliatorius tuomet apskaičiuoja valdymo signalą, kuris optimizuos sistemos charakteristiką tam tikrame nustatytame ateities laikotarpyje. Pradedant naudoti modeliu prognozuojamą valdymu pirmiausia nustatomas neuroninio tinklo objekto modelis (atliekamas sistemos identifikavimas). Toliau reguliatorius naudodamas identifikuotą sistemos modelį gali numatyti būsimą objekto charakteristiką [21].

1.4.1. Sistemos identifikavimas

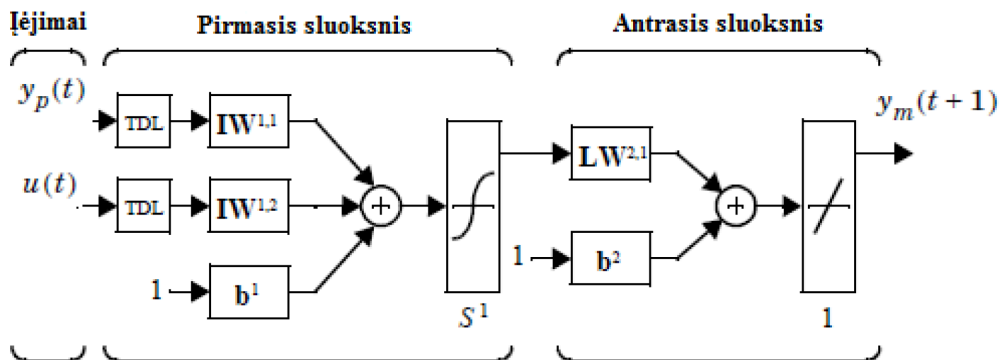
Pirmasis žingsnis modeliu prognozuojamame valdyme yra apmokyti neuroninį tinklą, kuris tinkamai atvaizduotų būsimą sistemos dinamiką. Neuroninio tinklo mokymo signalui naudojama objekto išėjimo ir neuroninio tinklo išėjimo prognozės paklaida. Procesas atvaizduotas 1.12 paveiksle [21].

³ Gliukagonas - baltyminis hormonas, reguliuojantis angliavandenių apykaitą organizme (padidinantis gliukozės koncentraciją kraujyje)



1.12 pav. Objekto neuroninio tinklo modelio schema

Sistemos neuroninio tinklo modelis naudoja ankstesnius įėjimus ir išėjimus, kad numatyti būsimas objekto išėjimo reikšmes. Sistemos neuroninio tinklo modelio struktūra pateikiama 1.13 paveiksle. [21]



1.13 pav. Objekto neuroninio tinklo modelio struktūra

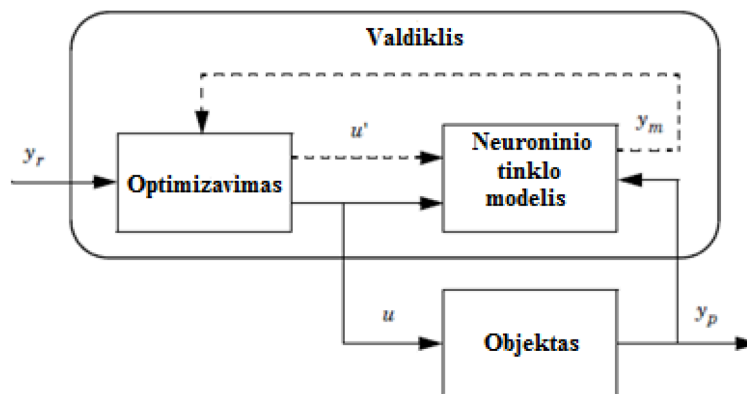
1.4.2. Prognozuojamas valdymas

Modeliu prognozuojamo valdymo metodas paremtas besikeičiančios srities technika, aprašyta Donald Soloway ir Pamela J. Haley [22]. Neuroninio tinklo modelis prognozuoja objekto atsaką per nustatytą laikotarpį. Prognozės naudoja skaitmeninę optimizavimo programą nustatyti valdantįjį signalą, kad nustatytam laikotarpiui minimizuoti klaidos funkciją J :

$$J = \sum_{j=N_1}^{N_2} (y_r(t+j) - y_m(t+j))^2 + \rho \sum_{j=1}^{N_u} (u'(t+j-1) - u'(t+j-2))^2 \quad (1.5)$$

čia, N_1 , N_2 ir N_u - laikotarpiai, per kuriuos yra vertinama sekimo paklaida ir valdymo padidėjimas. u' - preliminarus valdymo signalas, y_r - norimas atsakas ir y_m - neuroninio tinklo modelio atsakas. Reikšmė „ p “ apibrėžia kiek valdymo padidėjimų kvadratų suma turi įtakos klaidos funkcijai [21].

1.14 paveiksle pateikta principinė blokinė schema iliustruoja modeliu prognozuojamo valdymo procesą. Regulatorius susideda iš neuroninio tinklo objekto modelio ir optimizavimo bloko. Optimizavimo blokas apibrėžia u' reikšmes, kurios minimizuoja J kriterijų ir tuomet optimalus u yra objekto įėjimas [21].



1.14 pav. Modeliu prognozuojamo valdymo proceso blokinė schema

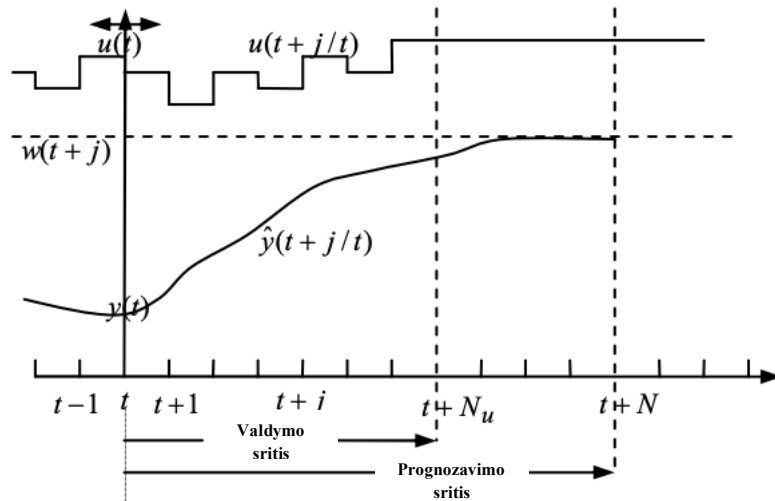
1.5. Modeliu prognozuojamas valdymas

Modeliu prognozuojamas valdymas (angl. *model predictive control*, *MPC*) pasitelkia aiškų dinaminį objekto modelį, prognozuoti būsimų manipuliuojamų kintamųjų reakcijų poveikį išėjimui ir valdymo signalui, gaunamam minimizuojant paklaidos funkciją.

Valdiklio veikimas priklauso nuo to, kaip gerai nustatoma sistemos dinamika, pasitelkus įvesties-išvesties modelį, naudojamą regulatoriaus projektavimui. Modeliu prognozuojamas valdymas paprastai remiasi šiomis trimis idėjomis [23]:

1. tiksliu modelio panaudojimu būsimo proceso išėjimo prognozavimui;
2. valdymo sekos skaičiavimais prognozavimo kokybės optimizavimui;
3. tolstančio diapazono strategija tam, kad nuo pat pirmojo valdymo signalo apskaičiavimo, kiekvienu būsimu laiko momentu, prognozės diapazonas būtų perstumiamas į priekį.

MPC metodika charakterizuota pagal šią strategiją pateikta 1.15 paveiksle.



1.15 pav. MPC besikeičiančios srities strategija

1. Proceso modelis apskaičiuoja prognozuojamą modelio išėjimą $\hat{y}(t + j / t)$, $j = 1, \dots, N-1$ prognozės diapazonui (N) kiekvienu laiko momentu t . Šie parametrai priklauso nuo apskaičiuotų parametrų reikšmių iki laiko momento t (buvę įėjimai – išėjimai), įskaitant esamojo laiko išėjimą $y(t)$ ir būsimuosius valdymo signalus $u(t+j/t)$, $j=0, \dots, N-1$.
2. Būsimų valdymo signalų seka apskaičiuojama siekiant optimizuoti kokybės kriterijų.
3. Tik esamas valdymo signalas $u(t/t)$ yra siunčiamas procesui. Kitu laiko momentu apskaičiuojamas $y(t+1)$, atnaujinamos visos sekos ir grįžtama į pirmąjį žingsnį. Tokiu būdu $u(t+1/t+1)$ apskaičiuojama naudojantis tolstančio diapazono metodika [23].

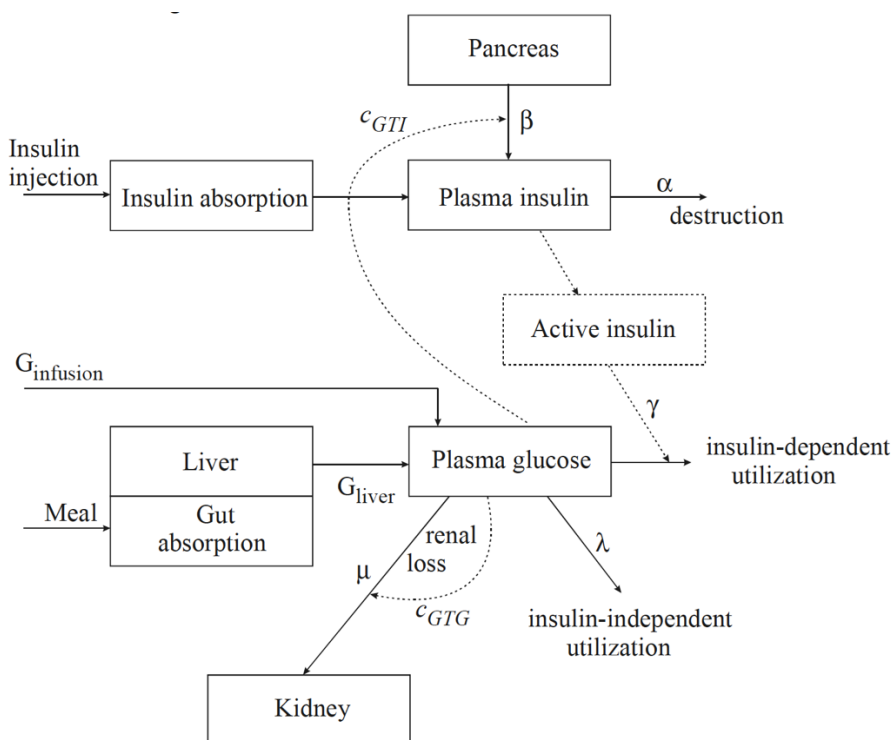
Modeliu prognozuojamame valdyme, procesų modeliai, tiesiniai ir netiesiniai, nuo kurių priklauso sistemos efektyvumas, naudojami sistemų elgsenos analizei. Būsiami manipuluojamų kintamųjų judėjimai nustatomi minimizuojant prognozės paklaidą arba tikslo funkciją.

2. Gliukozės koncentracijos valdymo modelio realizavimas ir analizė

Procesų modeliavimas yra fizinio proceso pakeitimas matematinių lygčių rinkiniu. Modeliavimas yra būtinas efektyviai procesų analizei ir efektyviai veikiančių procesų valdymo sistemų sintezei. Galima teigti, kad pirmas žingsnis analizuojant ir projektuojant valdymo sistemas yra sudaryti tinkamą matematinį modelį. Matematinis modelis iš principo yra įvairių fizinės sistemos elgseną charakterizuojančių matematinių ryšių kintamųjų rinkinys. Pagrindinė matematinio modelio nauda ta, kad tai yra patogus fizinės sistemos pakaitalas, kuriuo galima greitai, be papildomų sąnaudų, eksperimentams iširti sistemos reakcijas, įvairius įėjimo kintamųjų pasikeitimus. Matematinis procesų aprašas suteikia daug informacijos apie procesų elgseną, leidžia juos nuodugnai iširti ir charakterizuoti [5].

2.1. Gliukozės – Insulino dinamikos modeliavimas

Norint sumodeliuoti gliukozės ir insulino dinamiką, pirmiausia būtina suprasti esminius procesus vykstančius žmogaus organizme. Lehmano (1994) ir Khoo (2000) pasiūlyta gliukozės ir insulino sąveikos diagrama pateikta 2.1 paveiksle [6].



2.1 pav. Gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos modelis pristatytas Lehmanno (1994) bei Khoo (2000) [6].

Aktyvusis insulinas yra naudojamas daugelio tyrėjų, siekiant pabrėžti, jog insulinas turi vėlavimą, ir po insulino injekcijos gliukozės išskyrimas iš kepenų bei jos įsisavinimas į audinius nėra iš karto stimuliuojamas. Į tai darbe nebus atsižvelgta, tačiau bus aptarta darbo pabaigoje [6].

Proceso modelio kūrimo prielaidos:

1. Aktyvusis insulinas nurodo, kad insulinas ne iš karto stimuliuoja gliukozės išskyrimą kepenyse bei gliukozės skaidymą audiniuose, tačiau šiame darbe į tai nebus atsižvelgta;
2. Laikoma, kad gliukozės bei insulino koncentracijų lygiai yra vienodi visame kraujo tūryje;
3. Darbe laikoma, jog organizme yra 5500 ml kraujo;
4. Laikoma, jog į kraują iš kepenų ir virškinamojo trakto paduodamas pastovus 6000 mg/h gliukozės kiekis.

Proceso kintamieji, kitimo ribos:

Gliukozės reguliavimą organizme charakterizuoja kintamieji c_I ir c_G (Lentelė 1). Procesas valdomas kintamuoju i_{inf} (Lentelė 2)

1 lentelė. Proceso įėjimas:

Kintamasis	Aprašymas	Įėjimas
i_{inf}	Insulino tiekimas	U(1)

2 lentelė. Proceso būsenos kintamieji:

Kintamasis	Aprašymas	Kitimo ribos
c_I	Insulino esančio kraujo plazmoje koncentracija	0..0.30 mU/ml
c_G	Gliukozės esančios kraujo plazmoje koncentracija	0..3.5 (mg/ml)

Proceso modelio lygčių sudarymas:

Komponento balanso lygtis insulino koncentracijai (mU/ml) kraujo plazmoje aprašoma taip:

$$V \frac{dc_I}{dt} = -\alpha V c_I + \beta V (c_G - c_{GTI}) + i_{inf} \quad (2.1)$$

, kur $V \frac{dc_I}{dt}$ – apibūdina insulino kaupimą kraujyje, $-\alpha V c_I$ – apibūdina reakciją, kurios metu insulino fermentai dalyvauja insulino skaidyme, čia α - koeficientas (h^{-1}), $\beta V (c_G - c_{GTI})$ - apibūdina insulino išskyrimą iš kasos koeficientu β (mU/mg.min) ir išskyrimas priklauso nuo gliukozės lygio plazmoje (mg/ml). V – kraujo kiekis organizme [6].

Komponento balanso lygtis gliukozės koncentracijai (mg/ml) kraujo plazmoje aprašoma taip:

$$V \frac{dc_G}{dt} = -\lambda V c_G - \gamma V c_I c_G - \mu V (c_G - c_{GTG}) + G_{liver} \quad (2.2)$$

, kur $V \frac{dc_G}{dt}$ – apibūdina gliukozės kaupimą kraujyje, $-\lambda V c_G$ – apibūdina gliukozės skaidymą audiniuose su konstanta λ (min^{-1}). $\gamma V c_I c_G$ – apibūdina insulino paveiktų ląstelių gliukozės skaidymą su konstanta γ (ml/mU.h), $\mu V (c_G - c_{GTG})$ – gliukozės skaidymas inkstuose su konstanta μ (min^{-1}), G_{liver} – pastovus gliukozės padavimas iš kepenų ar virškinimo trakto.

Proceso modelio parametrų parinkimas:

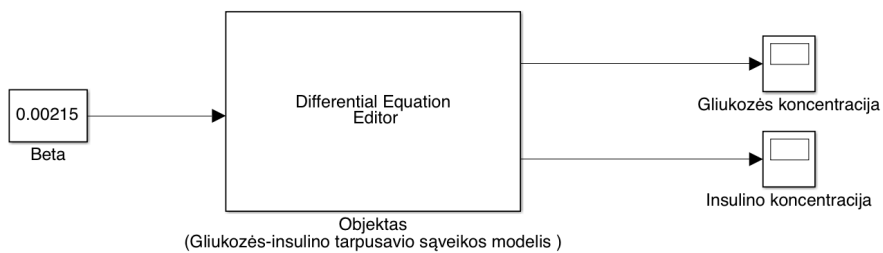
3 lentelė. Konstantos:

Konstanta	Aprašymas	Vertė
α	Konstanta, apibūdinanti fermentų atliekamą insulino skaidymo dažnį	$0,023 \text{ min}^{-1}$
β	Konstanta, apibūdinanti kasos išskiriamo insulino spartą	$0,0043 \text{ mU/mg.min}$
λ	Konstanta, apibūdinanti gliukozės skaidymo audiniuose dažnį	$0,0075 \text{ min}^{-1}$
γ	Konstanta apibūdinanti gliukozės skaidymą vykdoma insulino paveiktų ląstelių	$0,37 \text{ ml/mU.min}$
μ	Konstanta, apibūdinanti gliukozės skaidymo inkstuose dažnį	$0,0218 \text{ min}^{-1}$
c_{GTI}	Gliukozės koncentracijos kraujyje apatinė slenkstinė riba	$0,5 \text{ mg/ml}$
c_{GTG}	Gliukozės koncentracijos kraujyje viršutinė slenkstinė riba	$2,2 \text{ mg/ml}$
G_{liver}	Pastovus gliukozės padavimas iš kepenų ar virškinimo trakto	100 mg/min
V	Kraujo kiekis organizme	5500 ml

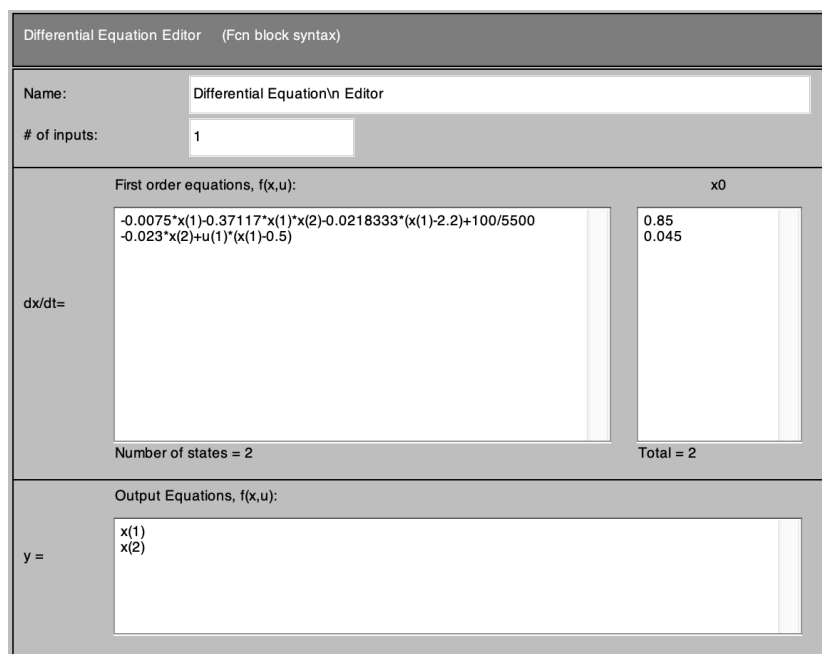
2.2. Modelio realizavimas SIMULINK aplinkoje

SIMULINK aplinkoje matematiškai aprašomas modelis, nurodomi proceso įėjimai/išėjimai, nustatomos pradinės sąlygos. Modeliui aprašyti panaudojamas DEE elementas (pav. 2.3). Naudojami proceso įėjimai ir išėjimai pateikti pirmoje ir antroje lentelėse. Proceso būseną stebima dviem „Scope“ elementais: „Gliukozės koncentracija“ ir „Insulino koncentracija“.

Modelio, be valdymo sistemos, atvaizdavimui, kaip DEE elemento įėjimą naudosime β konstantą, apibūdinančią kasos išskiriamo insulino spartą. Tuo atveju, kuomet šis dydis yra artimas nuliui, laikoma, jog modelis atitinka pirmojo tipo diabetu sergančio paciento charakteristiką. Modelio schema pateikta 2.2 paveiksle.

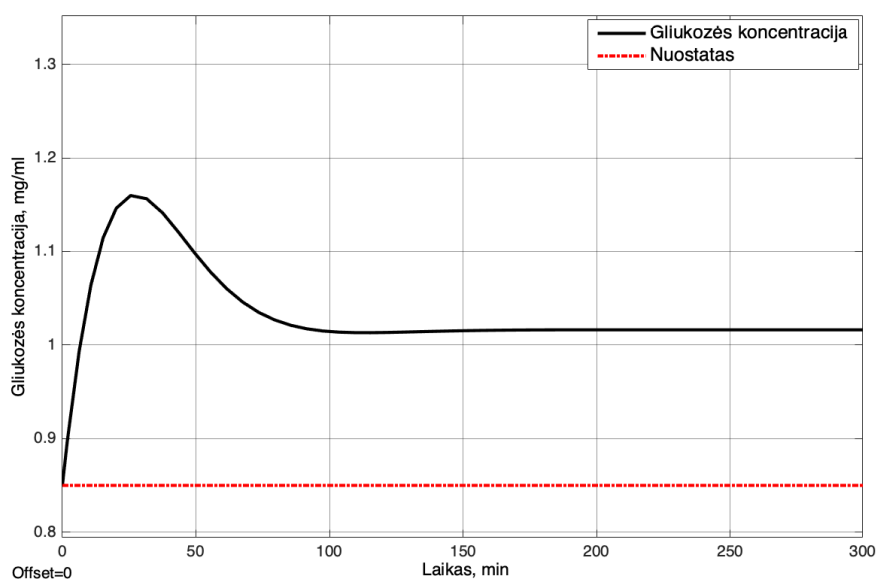


2.2 pav. *Simulink* modelis be valdymo sistemos

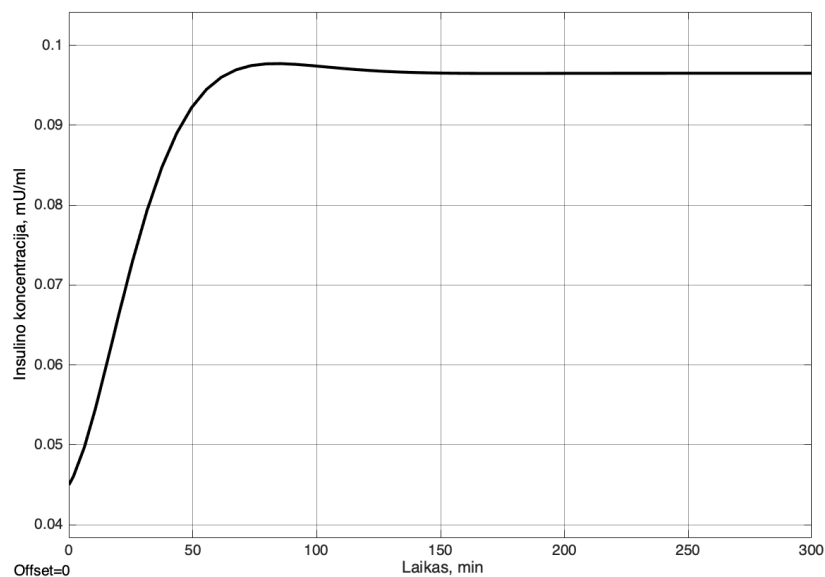


2.3 pav. Proceso modelis DEE bloke

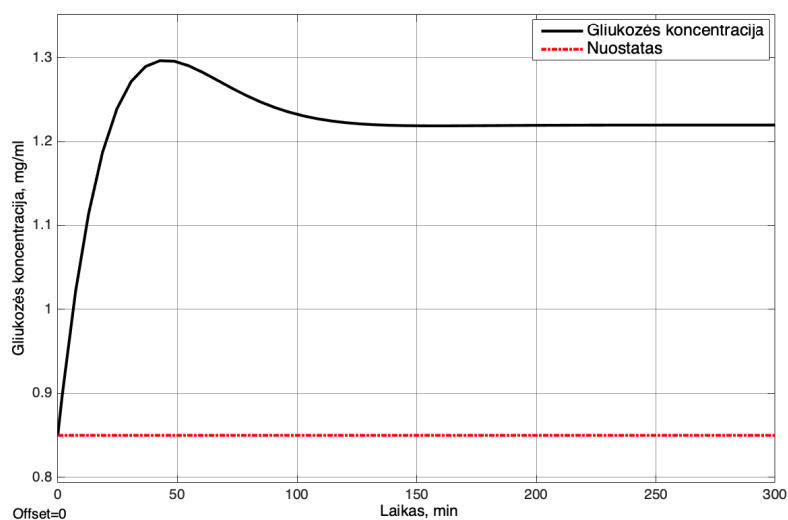
Modeliavimo rezultatai prie skirtingų β varčių pateikti 2.4-2.10 paveiksluose.



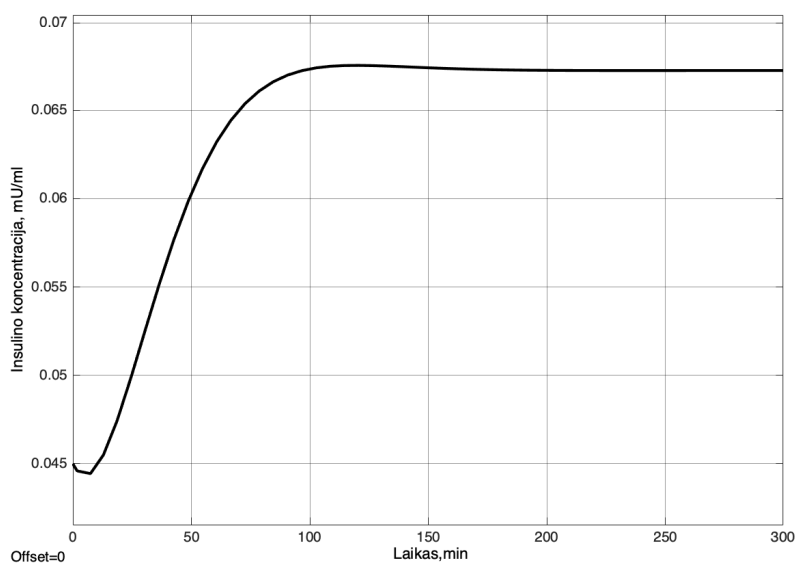
2.4 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.0043$



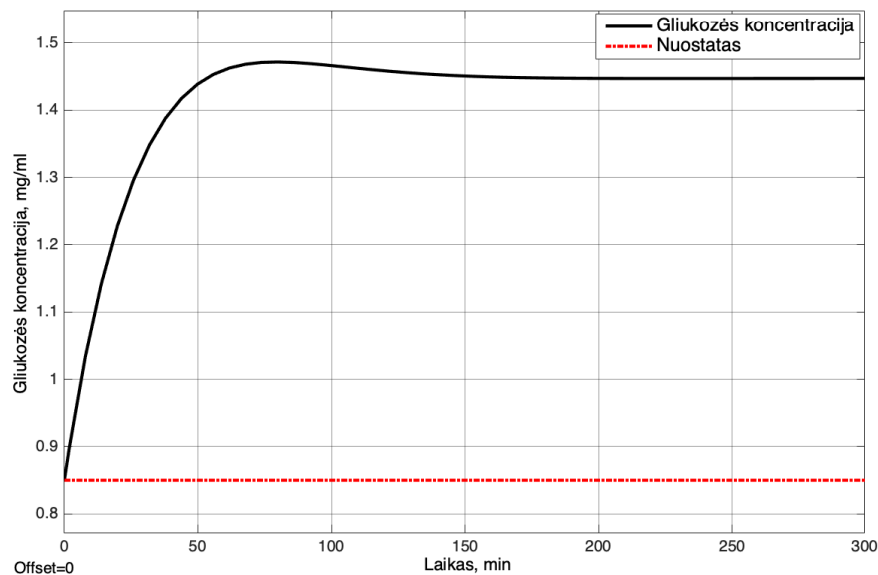
2.5 pav. Insulino koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.0043$



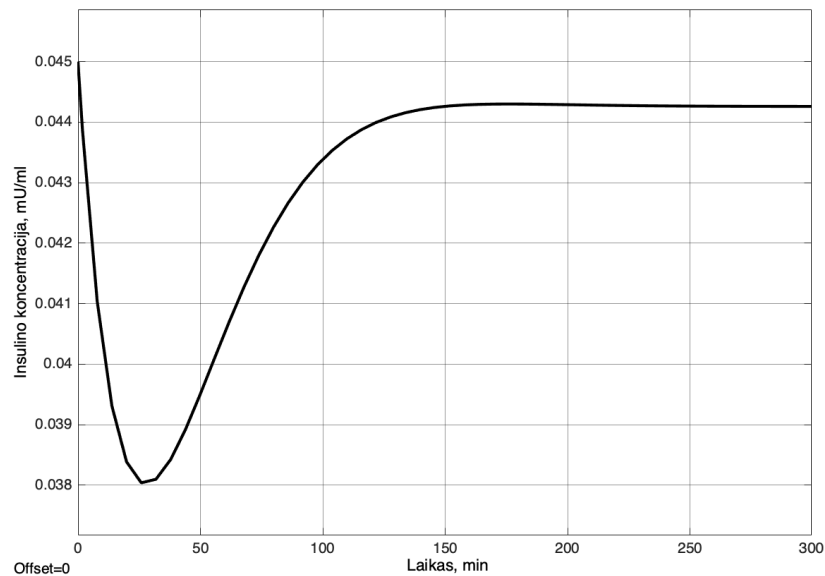
2.6 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.00215$



2.7 pav. Insulino koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.00215$



2.8 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.001075$

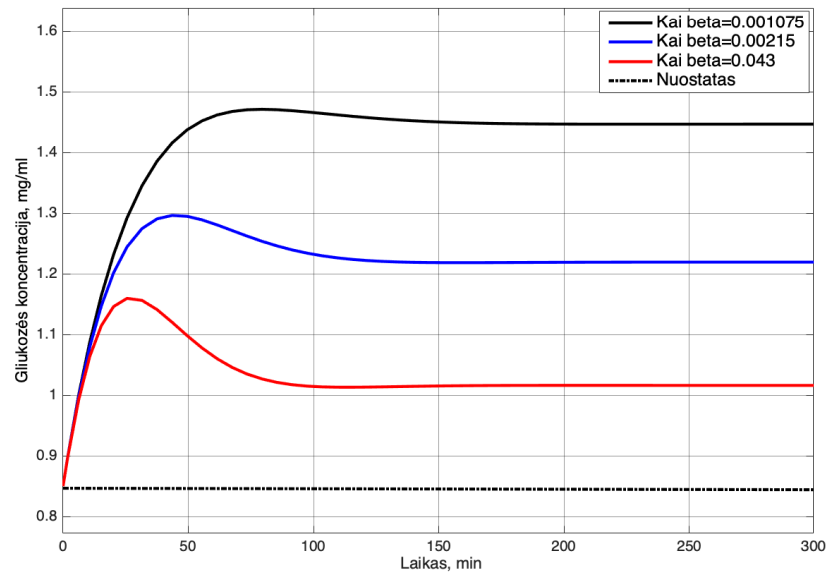


2.9 pav. Insulino koncentracijos pereinamasis procesas, kuomet $\beta = 0.001075$

Iš grafikų matyti, jog kaskart sumažinus kasos išskiriamo insulino spartą, gliukozės koncentracija nusistovi prie vis aukštesnės vertės, t.y. vis labiau tolsta nuo nuostato, kuris lygus $C_G = 0,85$ mg/ml. Tai puikiai atsispindi 2.10 paveiksle bei lentelėje nr. 4.

4 lentelė. Gliukozės ir insulino koncentracijų priklausomybė nuo kasos išskiriamo insulino spartos

β (mU/mg.min)	Sumažinta (%)	c_G (mg/ml)	c_I (mU/ml)
0,0043	0	1,0162	0,0965
0,00215	50	1,2195	0,0672
0,001075	75	1,4469	0,0442



2.10 pav. Gliukozės koncentracijos pereinamasis procesa keičiant kasos išskiriamo insulino spartą

Iš gautų reakcijų matyti, jog procesas be valdymo sistemos nusistovi su didele statine paklaida, taigi sistema nestabili ir veikia nekokybiškai. Tam, kad sistema taptų stabili ir procesas nusistovėtų prie norimos vertės, į modelį reikia įdiegti reguliatorių ir atlikti jo derinimą taip, kad būtų pasiektas norimas rezultatas.

3. Valdymo sistemos kūrimas ir analizė

Tiriant valdymo algoritmus būtina turėti valdomą objektą. Šiame darbe, kaip valdomas objektas, naudojamas gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos modelis, kuris, pasinaudojus *DEE* (angl. *Dynamic equation editor*) įrankiu, aprašytas balansų lygtimis (2.1, 2.2). Kuriant valdymo sistemą naudosime du metodus:

1. Klasikinius, grįžtamojo ryšio su PI reguliatoriumi, valdymo algoritmus;
2. Modeliu prognozuojamo valdymo algoritmus (angl. *Model predictive control, MPC*).

Pagrindinė valdymo užduotis yra suderinti insulino tiekimo srautą taip, kad sistemą paveikus trikdžiu gliukozės koncentracija būtų palaikoma normaliose ribose.

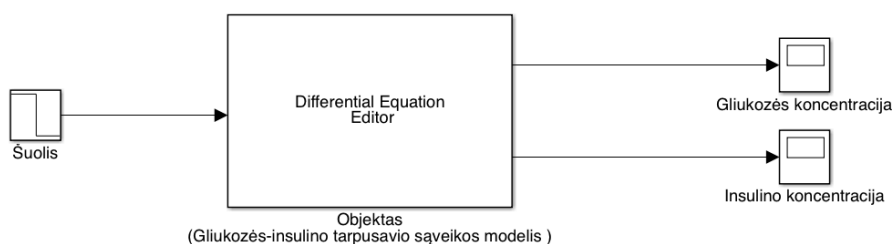
Klasikinių valdymo algoritmų taikymui naudojama *MATLAB* programos pakete esanti *SIMULINK* modeliavimo aplinka, valdymui naudosime PI reguliatorių. Valdymo schema pateikta 3.6 paveiksle.

Modeliu prognozuojamo valdymo algoritmų taikymui naudojamas *MATLAB* programos pakete esantis *NN Predictive Control* įrankis. Įrankio valdymo bloke įkeliamas proceso modelis (3.14 pav.) parenkami duomenų identifikavimo parametrai, suformuojami įėjimo/išėjimo duomenys ir apmokomas dirbtinis neuroninis tinklas. Gautas sistemos modelis naudojamas tolimesniems tyrimams. Valdymo schema pateikta 3.13 paveiksle.

3.1. Klasikinių valdymo algoritmų taikymas gliukozės – insulino dinamikos modeliavime

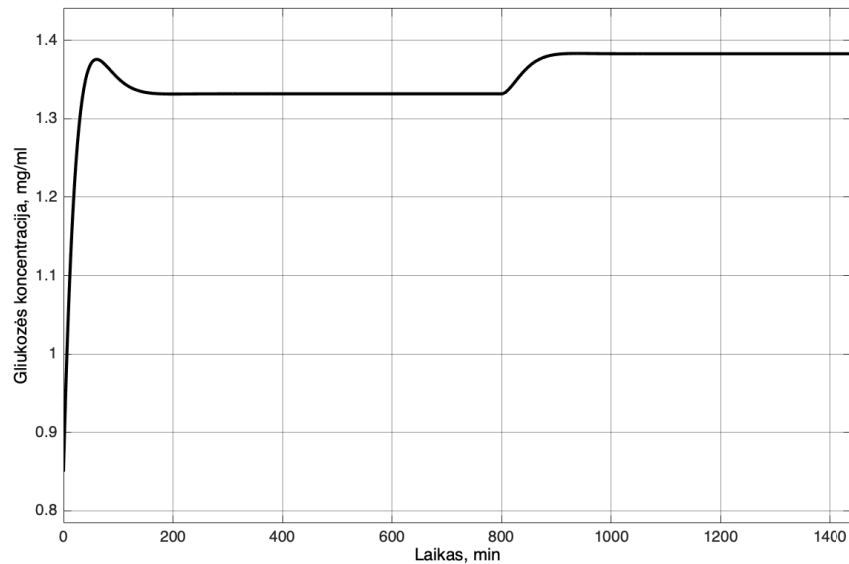
Antrajame skyriuje aptartomis gliukozės reguliavimo būsenos lygtimis (2.1 ir 2.2) charakterizuojami sveiko žmogaus organizme vykstantys procesai, tam, kad modelis atspindėtų pirmojo tipo diabetu sergančio paciento charakteristiką sumažinsime kasos išskiriamo insulino spartą 50 proc., tai atspindės sutrikusią kasos veiklą, dėl ko atsiranda papildomų insulino injekcijų poreikis. Šioms insulino injekcijoms valdyti reikalingas reguliatorius, kuris sistemą paveikus trikdžiu (pavalgius) galėtų suvaldyti procesą taip, kad nebūtų viršytos ribinės koncentracijų vertės ir procesas nusistovėtų ties nuostato verte.

Insulino-gliukozės tarpusavio sąveikos imitacinio modelio reguliatoriaus parametrai nustatomi grafiniu metodu, remiantis eksperimentine reakcijos kreive. Eksperimentas reakcijos kreivei nustatyti atliekamas, atjungus sistemos reguliatorių. PI reguliatorius bus derinamas pirmosios eilės su vėlavimu proceso modeliui, 3.1 paveiksle pateikiama schema šuolinei reakcijos kreivei gauti.

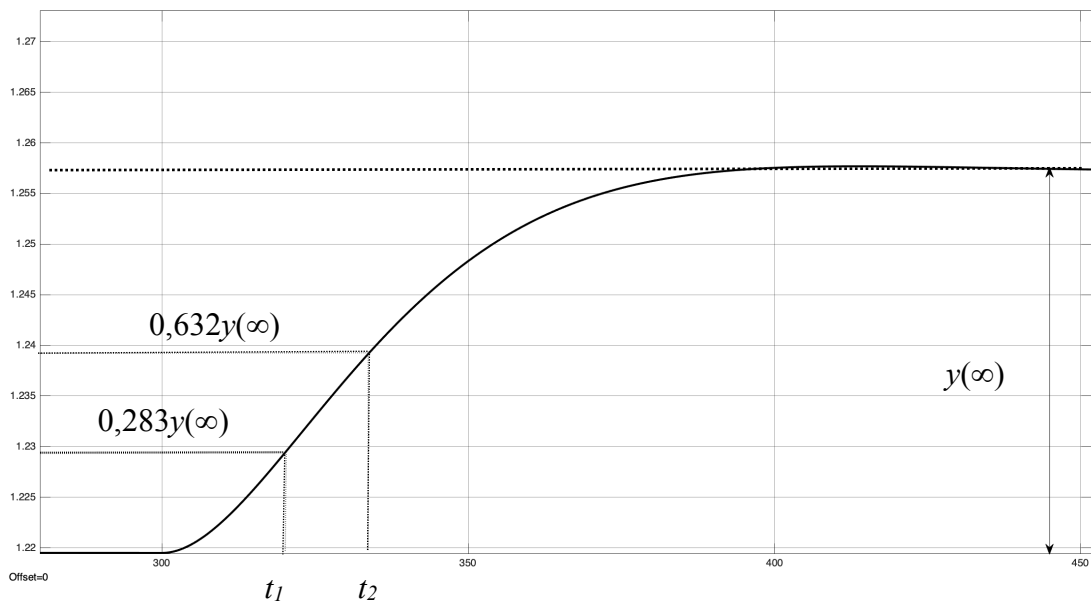


3.1 pav. Šuolinės reakcijos kreivės gavimas, naudojant gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos proceso modelį

Iš pradžių, įvedama įėjimo dydžio vertė, ties kuria norima suderinti PI reguliatorių. Procesui nusistovėjus šuoliškai pakeičiamas proceso įėjimas dydžių Δu , fiksuojama išėjimo dydžio vertė laikui bėgant $y(t)$ tol, kol pasiekiami stabilioji vertė $y(\infty)$ pereinamojo proceso kreivėje išmatuojami dydžiai, parodyti 3.3 paveiksle [24]. Šuolinė proceso reakcijos kreivė pateikiama 3.2 paveiksle.



3.2 pav. Šuolinė proceso modelio reakcijos kreivė



3.3 pav. Šuolinės proceso modelio reakcijos kreivės parametru nustatymas C. L. Smitho'o metodu

Apskaičiuojami perdavimo funkcijos parametrai:

Stiprinimo koeficientas:

$$K_{pr} = \frac{y(\infty)}{\Delta u} = \frac{0,037}{-1} = -0,037 \quad (3.1)$$

Iš reakcijos kreivės nustačius t_1 ir t_2 kaip parodyta 3.3 paveiksle, atstojamoji laiko pastovioji ir atstojamoji vėlavimo trukmė apskaičiuojama taip:

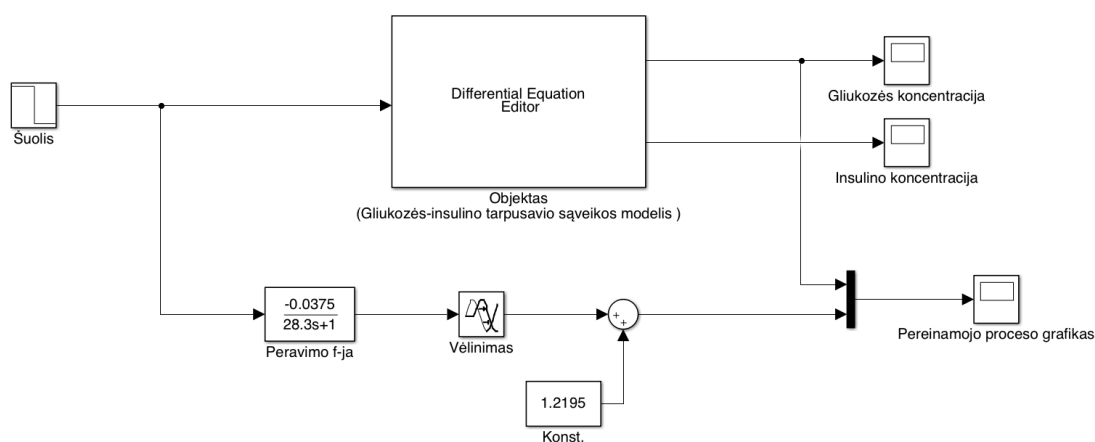
$$T_{pr} = \frac{3}{2}(t_2 - t_1) = \frac{3}{2}(34,5 - 20,3) = 21,3 \quad (3.2)$$

$$\tau_{pr} = t_2 - T_{pr} = 34,5 - 21,3 = 13,2 \quad (3.3)$$

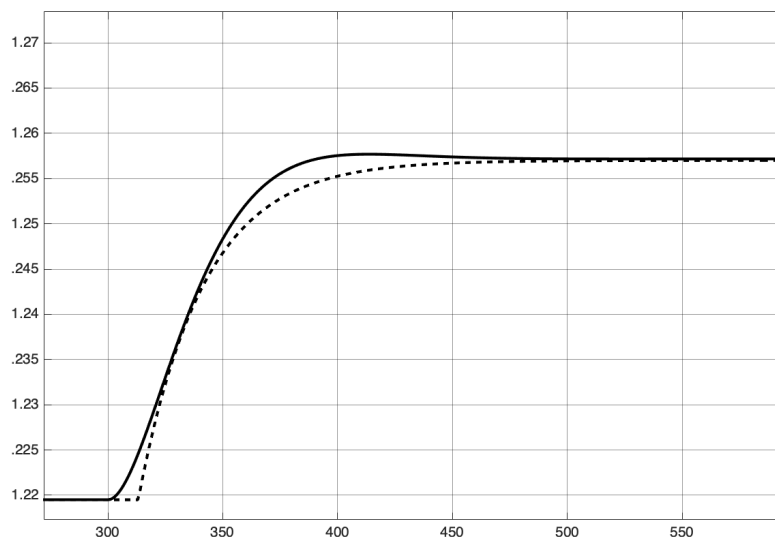
Šuoliškai pakeitus modelio įėjimą ir gavus atitinkamą išėjimo dydžio grafinę išraišką, ją reikia aproksimuoti kuo tikslesne ir paprastesne analizinė išraiška. Šiai reakcijos kreivei taikyti parinktas vienas iš aproksimavimo metodų - mažiausių kvadratų metodas, kuriam būdinga minimizuoti atstumą tarp reakcijos kreivės ir aproksimuojančios kreivės išreikštos pirmos eilės perdavimo funkcija su vėlavimu. Keičiant daugianario koeficientus tikrinamos perdavimo funkcijos vertės, lyginamos su išėjimo reakcijos kreive ir siekiama, kad jos kuo labiau sutaptų viena su kita.

MATLAB/SIMULINK aplinkoje buvo sukurtas imitacinis modelis reakcijos kreivės aproksimavimui. Siekiant gauti geriausią aproksimacijos rezultatą, reakcijos kreivė turėjo būti pakelta su bloku „Constant“. Apskaičiavus stiprinimo koeficientą pagal 3.1 formulę, pagal mažiausių kvadratų kriterijų, buvo keičiamas vėlinimo laikas ir laiko pastovioji, tol, kol buvo gauta kokybiškiausia modelio išraiška

MATLAB/SIMULINK aplinkoje sukurtas imitacinis modelis 3.4 paveikslėlyje, gautas eksperimentinių duomenų palyginimas su aproksimuojančiu modeliu 3.5 paveikslėlyje



3.4 pav. „Simulink“ modelis gliukozės koncentracijos stebėjimo duomenų aproksimavimui



3.5 pav. Aproximuojančio modelio palyginimas su gliukozės koncentracijos kitimo eksperimentiniais duomenimis

Sudarytas pirmos eilės su vėlavimu modelis buvo aprašytas perdavimo funkcija, kurios koeficientai geriausiai atitiko tiriamo stebėjimo duomenis. Iš gauto aproksimuojančio modelio pasirenkamos naujos atstojamosios laiko pastoviosios ir atstojamosios vėlavimo trukmės vertės:

$$W_{pr}(s) = \frac{-0,0375}{28,3s + 1} \cdot e^{-13,2s} \quad (3.4)$$

, kur $K_{pr} = -0,0375$, $T_{pr} = 28,3$, $\tau_{per} = 13,2$.

Žinoma, jog MPC reguliatoriaus kriterijus J (1.5) veikia kvadratinės paklaidos integralo minimizavimo principu, todėl PI reguliatoriaus parametrai apskaičiuojami taikant ISE kriterijaus derinimo formules trikdančiojo poveikio kompensavimui.

PI reguliatoriaus stiprinimo koeficientas:

$$K_r = \frac{1,305}{K_{pr}} \left(\frac{T_{pr}}{\tau_{pr}} \right)^{0,959} = \frac{1,305}{-0,0375} \left(\frac{28,3}{13,2} \right)^{0,959} = 72,3123 \quad (3.5)$$

PI reguliatoriaus integruojanti laiko pastovioji:

$$T_i = \frac{T_{pr}}{0,492} \left(\frac{\tau_{pr}}{T_{pr}} \right)^{0,739} = \frac{28,3}{0,492} \left(\frac{13,2}{28,3} \right)^{0,739} = 28.6655 \quad (3.6)$$

PI reguliatoriaus parametrai perskaičiuojami, kad juos būtų galima naudoti MATLAB / SIMULINK aplinkoje.

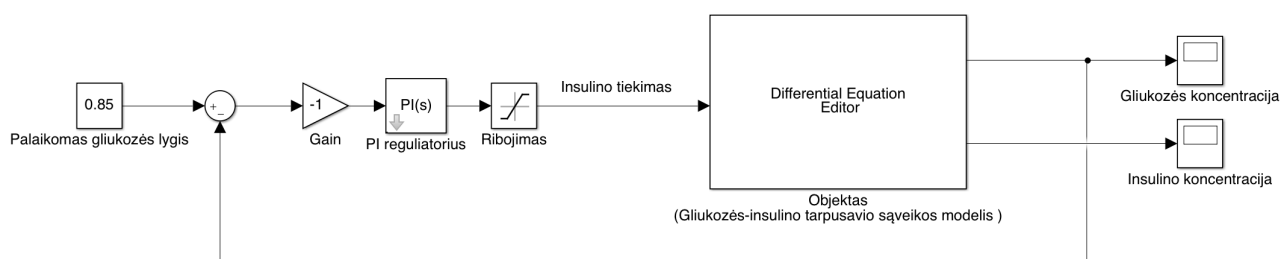
PI reguliatoriaus P dedamoji:

$$P = K_r = -72,3123 \quad (3.7)$$

PI reguliatoriaus I dedamoji:

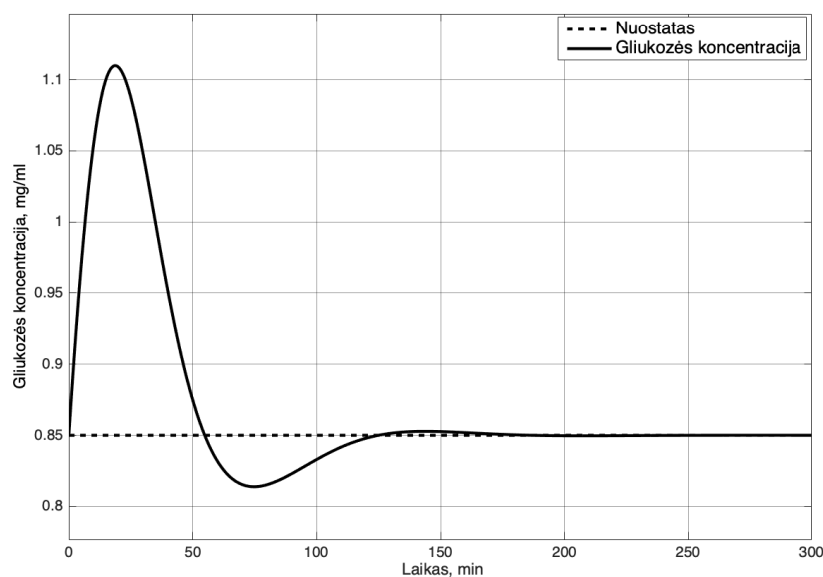
$$I = \frac{K_r}{T_i} = \frac{-72,3123}{28,6655} = -2,2088 \quad (3.8)$$

Į objekto valdymo schemą (2.2 pav.) įtraukiamas PI reguliatorius su apskaičiuotais parametrais bei reguliatoriaus išėjimą ribojantis blokas (*Ribojimas*), kuris apriboja reguliatoriaus valdančiojo signalo vertes. Ribos nustatomos pagal MPC reguliatoriaus valdančiojo signalo vertes, kad būtų galima palyginti vienodomis sąlygomis gaunamus abiejų reguliatorių valdymo kokybės rezultatus. Apskaičiavus PI reguliatoriaus parametrus, sudaromas objekto modelis, kuris pateikiamas 3.6 paveiksle.

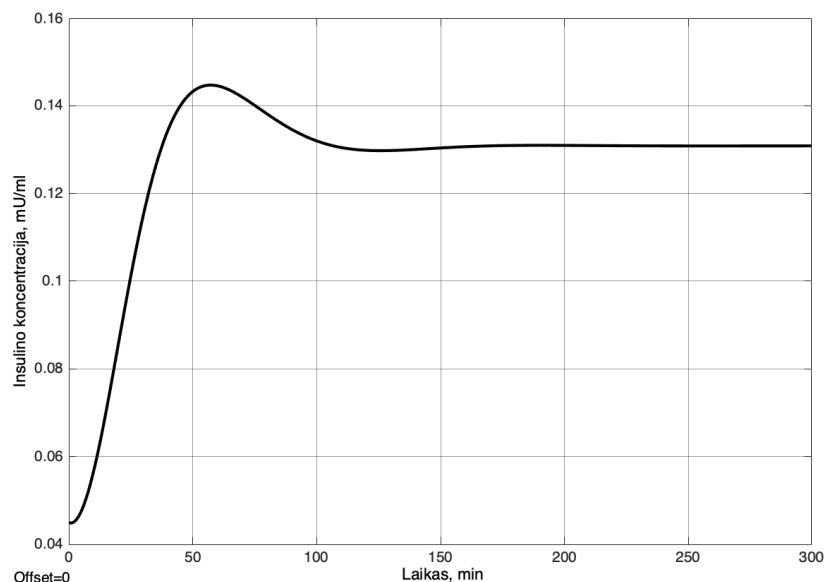


3.6 pav. Objekto valdymo schema taikant PI reguliatorių

Proceso reakcijos su valdymo sistema pateiktos 3.7 ir 3.8 paveiksluose:

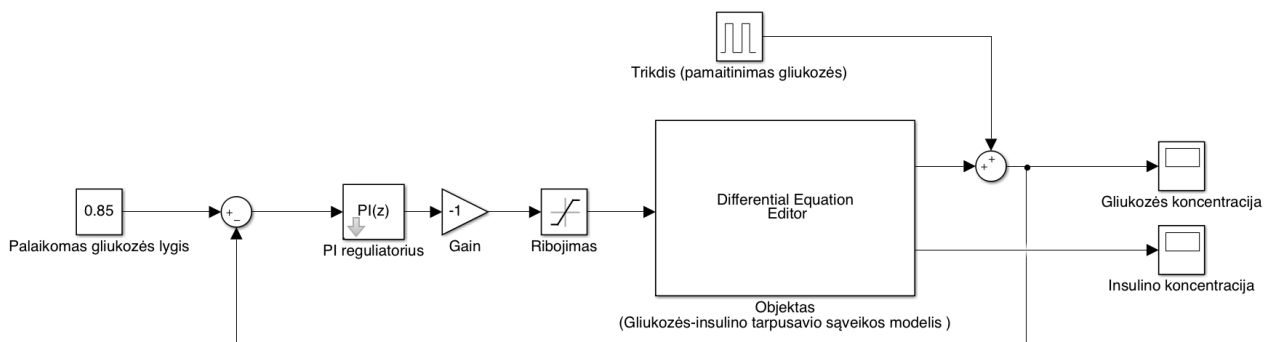


3.7 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio



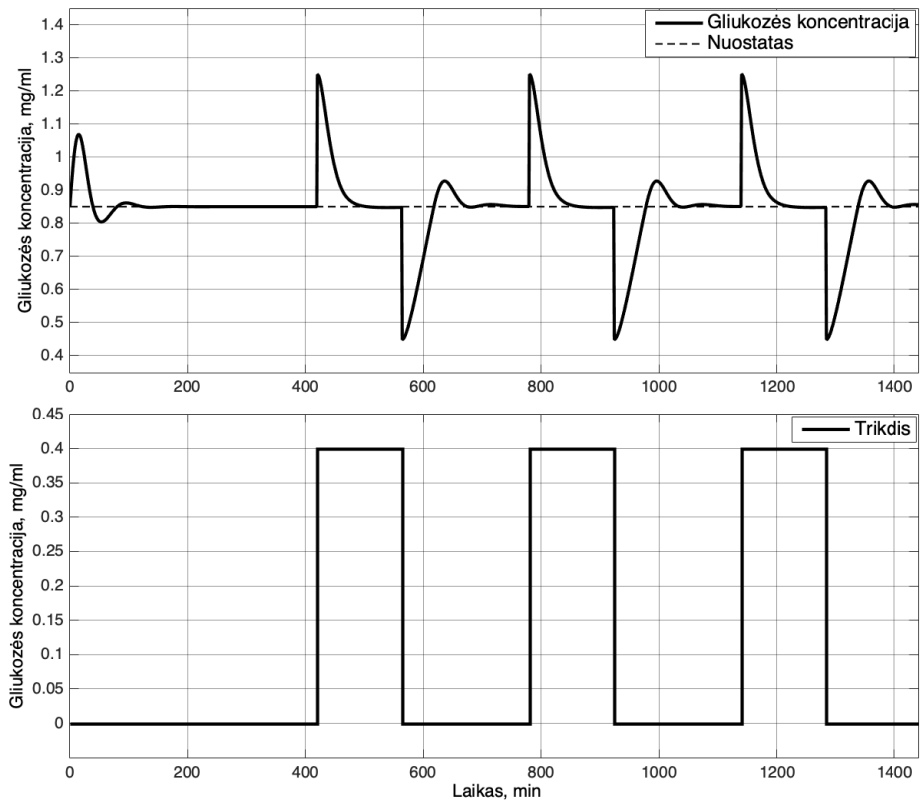
3.8 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio

Atliekant objekto derinimą trikdžio atžvilgiu įvedamas šuoliškas impulsas – trikdys. Stebimas modelio pereinamasis procesas ir kaip į trikdį reaguoja reguliatorius vėl grąžindamas proceso vertę ties nuostato reikšme.

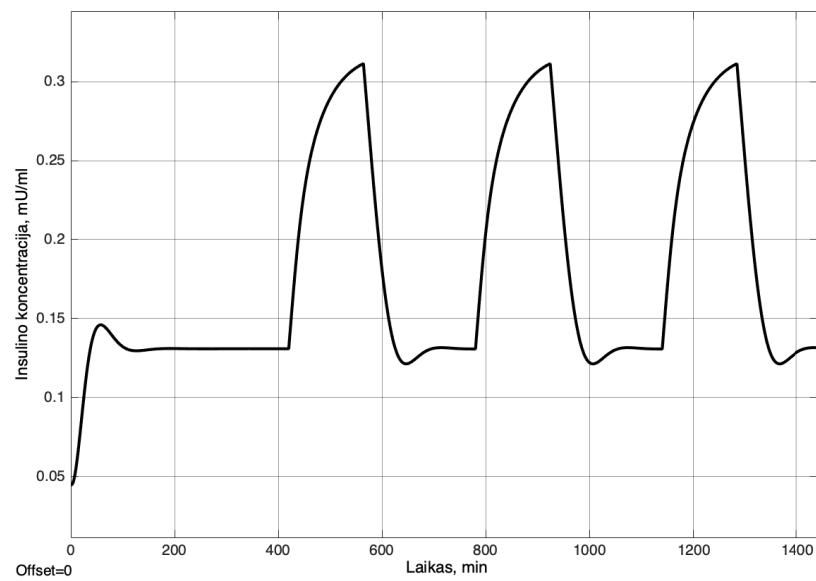


3.9 pav. Objekto valdymo schema taikant PI reguliatorių

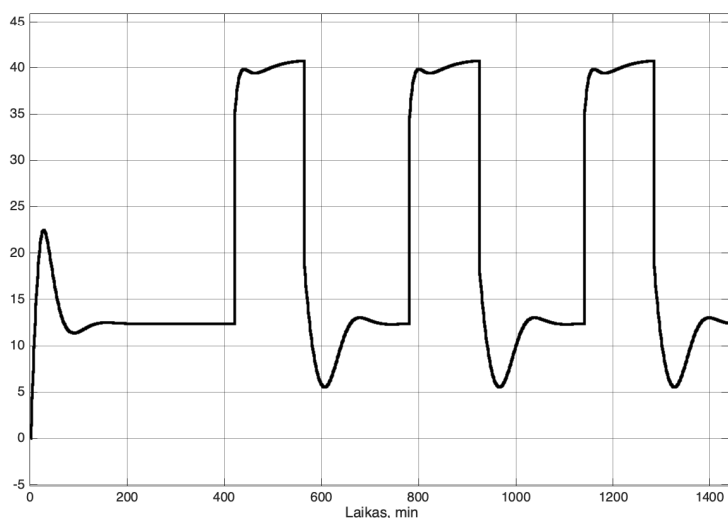
PI reguliatoriaus modeliavimo rezultatai taikant gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos proceso modelį ir įvedus trikdantį poveikį pateikiami 3.10 ir 3.11 paveiksluose



3.10 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu (ISE = 19,37)



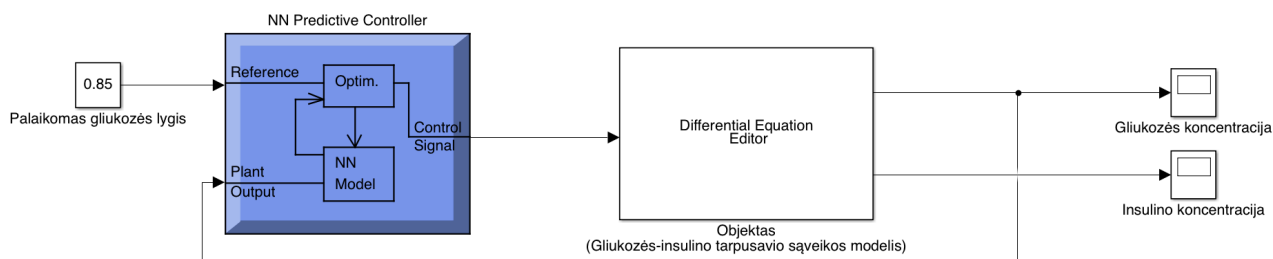
3.11 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu



3.12 pav. PI regulatoriaus valdančiojo signalo grafikas

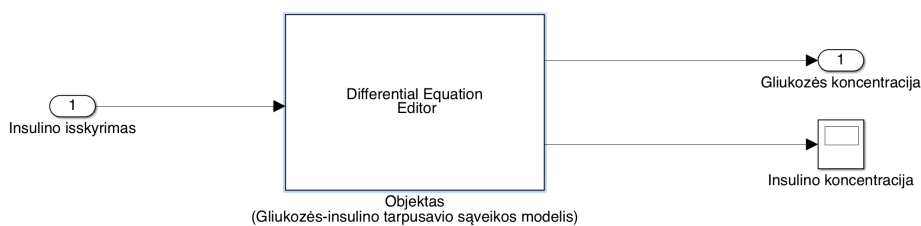
3.2. Modeliu prognozuojamo valdymo algoritmų taikymas

Modeliu prognozuojamo valdymo algoritmų taikymui naudojamas MATLAB programos pakete esantis *NN Predictive Control* įrankis. Modelio schema pateikta 3.13 paveiksle.



3.13 pav. NN Predictive Control schema

Šiame darbe, kaip valdymo objektas naudojamas gliukozės-insulino dinamikos proceso modelis. Šis objektas yra naudojamas sukurti dirbtinio neuroninio tinklo modelį, kuris po to taikomas modelio prognozuojamo valdymo algoritmuose. *NN Predictive Control* aplinkoje objekto bloke įkeliamas norimas tipinis proceso modelis, kuris reprezentuoja valdomą procesą (3.14 pav.). Identifikavimo procedūros metu, naudojant šį objektą suformuojami įėjimo ir išėjimo duomenys, kurie naudojami dirbtinio neuroninio tinklo apmokymui. Taip gautas proceso modelis toliau naudojamas modeliu prognozuojamo valdymo algoritmų taikymui.



3.14 pav. Objekto modelis

Objekto modelio identifikavimo lange (*Plant Identification*) (3.15 pav.), pasirenkami tinklo parametrai: neuroninio tinklo paslėptų sluoksnių skaičius (*Size of Hidden Layer, 5*), pavėlintų objekto įėjimų (*No. Delayed Plant Inputs, 2*) ir išėjimų skaičius (*No. Delayed Plant Outputs, 2*), diskretizavimo žingsnis (*Sampling Interval, 1*).

Neuroninio tinklo mokymo duomenys gali būti sugeneruoti pasirenkant norimus parametrus apmokymo duomenų (*Training Data*) skiltyje (3.15 pav.) ir įkeliant duomenų formavimo modelį. Šiuo atveju įkeliamas gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos modelis (3.14 pav.) Pasirinkus duomenų importavimo funkciją (*Import Data*) gali būti įkelti jau turimi realaus paciento arba anksčiau sugeneruoti mokymo duomenys. Čia taip pat nurodomi duomenų kiekis skirtas apmokymui (*Training Sample, 1500*), didžiausia ir mažiausia modelio įėjimo dydžio vertė (*Maximum/Minimum Plant Input, 50, 0*) minimalus paliekamas lygus nuliui, kadangi paduodamas insulino srautas negali būti neigiamas. Ilgiausia ir trumpiausia laiko trukmė, per kurią valdymo signalas gali išlikti stabilus (*Maximum/Minimum Interval Value, 130, 50*), taip pat galima apriboti modelio išėjimo dydžio vertes (*Maximum/Minimum Plant Output*) skirtas tinklo apmokymui. Sugeneruoti mokymo duomenys pateikiami 3.16 paveiksle.

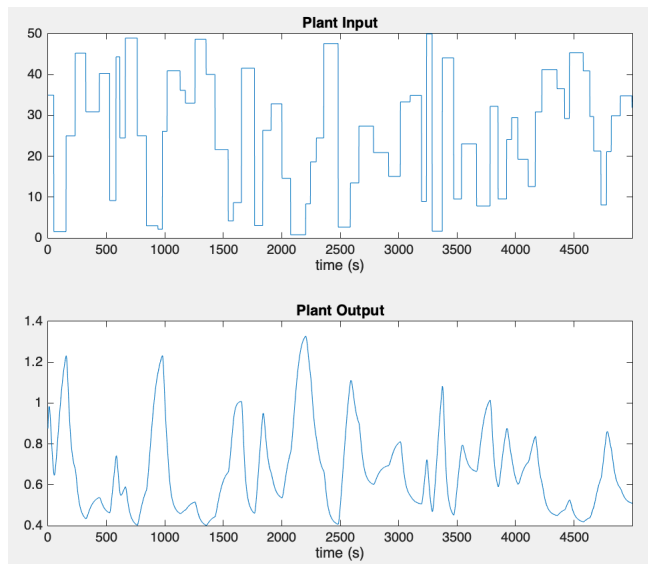
Apmokymo parametrų (*Training Parameters*) skiltyje įvedamas mokymo epochų skaičius bei iš kelių skirtingų tipų pasirenkamas mokymo funkcijos tipas.

Network Architecture	
Size of Hidden Layer	5
Sampling Interval (sec)	1
No. Delayed Plant Inputs	2
No. Delayed Plant Outputs	2
<input type="checkbox"/> Normalize Training Data	

Training Data	
Training Samples	1500
Maximum Plant Input	50
Minimum Plant Input	0
Maximum Interval Value (sec)	130
Minimum Interval Value (sec)	30
Limit Output Data	<input type="checkbox"/>
Maximum Plant Output	Inf
Minimum Plant Output	-Inf
Simulink Plant Model:	Browse
Modelis	
Generate Training Data	Import Data
Export Data	

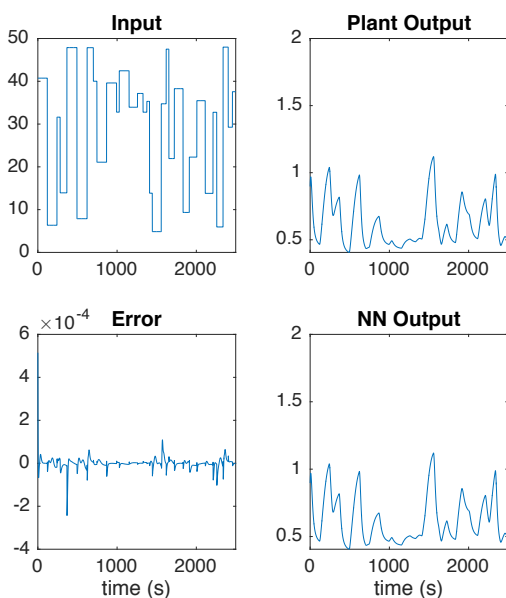
Training Parameters	
Training Epochs	1000
Training Function	trainlm
<input checked="" type="checkbox"/> Use Current Weights	<input checked="" type="checkbox"/> Use Validation Data
<input checked="" type="checkbox"/> Use Testing Data	
Train Network	OK
Cancel	Apply

3.15 pav. Objekto modelio identifikavimo parametrų langas

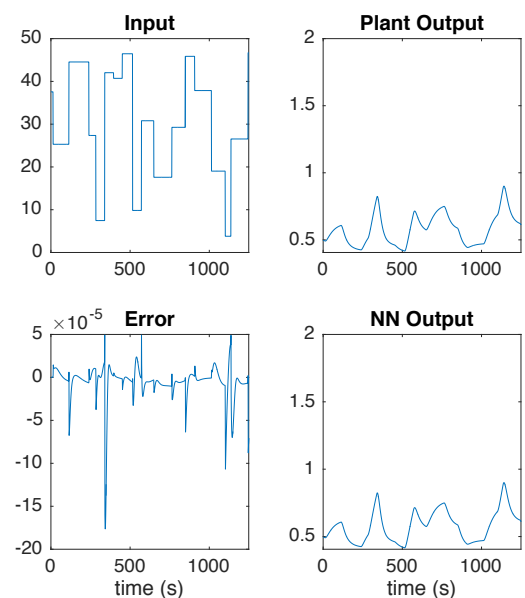


3.16 pav. Sugeneruoti mokymo duomenys

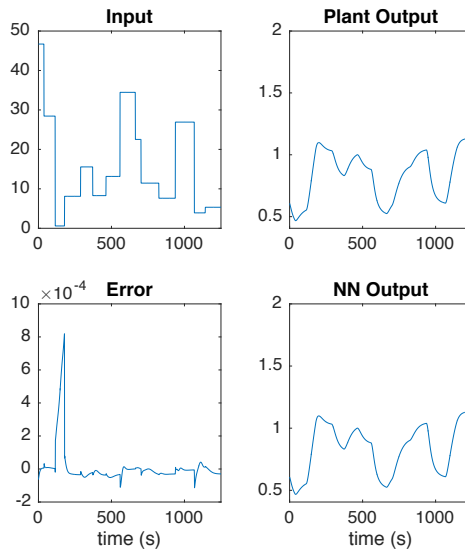
Neuroninis tinklas mokomas tol, kol pasiekiami geriausi rezultatai. Apmokant neuroninį tinklą mažėja paklaida (*Error*) tarp esamos ir užduotos valdymo signalo vertės. Neuroninis tinklas mokomas atsižvelgiant į mokymo ir validavimo duomenis, kurie pateikiami 3.17 ir 3.18 paveiksle. Gerai apmokytas neuroninis tinklas (*NN Output*), turi pakankamai tiksliai atkartoti objekto išėjimą (*Plant Output*). Šiuo atveju iš gautų rezultatų matyti, jog paklaida yra maža, o apmokytas neuroninis tinklas tiksliai atkartoja sistemos išėjimo kreivę – gliukozės koncentraciją kraujyje. Kai objekto ir neuroninio tinklo išėjimai sutampa bei valdymo paklaida yra maža, lieka parinkti valdymo parametrus (3.23 pav.) ir pradėti sistemos modeliavimą.



3.17 pav. Mokymo duomenys

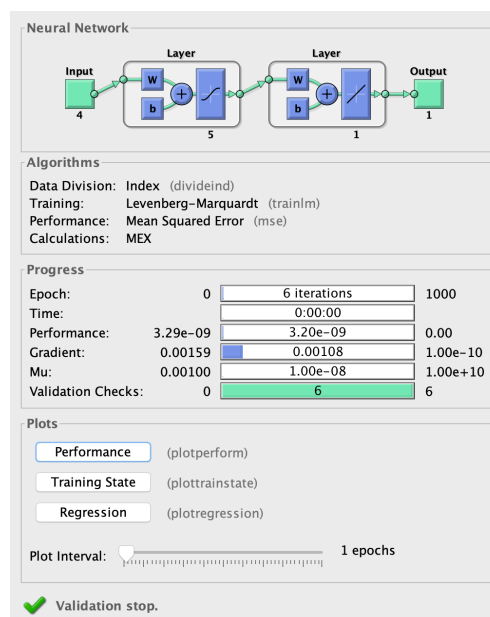


3.18 pav. Validavimo duomenys

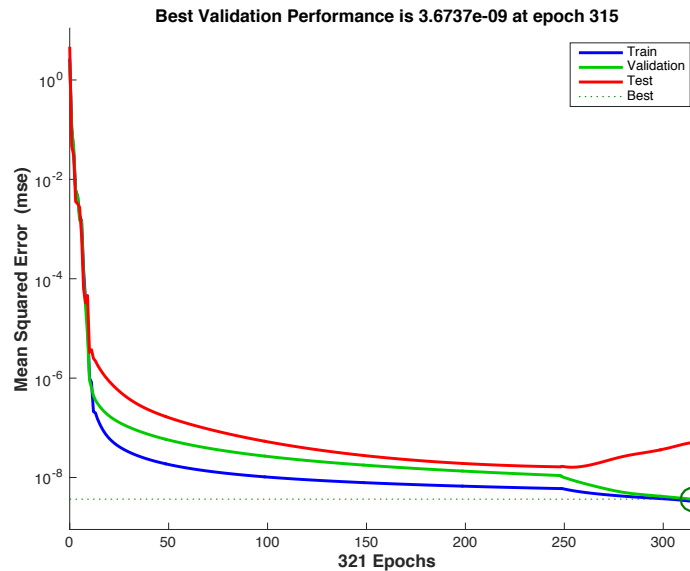


3.19 pav. Testavimo duomenys

Neuroninio tinklo mokymo lange (3.20 pav.) pateikiami pagrindiniai neuroninio tinklo parametrai bei apmokymo rezultatai. Algoritmų skiltyje nurodytos naudotos funkcijos: duomenų paskirstymui panaudota *divideind* funkcija suskirstanti duomenis skirtus tinklo apmokymui į tris dalis: treniravimui, validavimui bei testavimui santikiu 2:0,5:0,5. Šiuo atveju 1000 skirta tinklo apmokymui 250 tinklo validavimui ir 250 testavimui. Tinklo treniravimui naudota Levenberg-Marquardt algoritmo funkcija, kurios veikimas paremtas mažiausių kvadratų metodu [25]. Valdymo kokybę (*Performance*) formuoja vidutinė kvadratinė paklaida. Progreso skiltyje pateikti treniravimo eigos rodikliai tokie kaip: epochų skaičius, tinklo treniravimo laikas, treniravimo kokybė, kokybės gradientas, treniravimo stiprinimas (*Momentum update*).



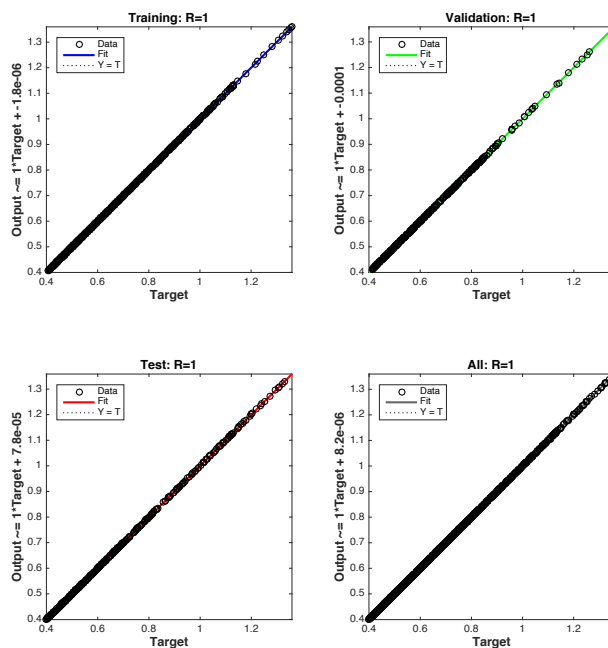
3.20 pav. Neuroninio tinklo mokymo langas pasiekus geriausią mokymo kokybę



3.21 pav. Neuroninio tinklo mokymo charakteristika po pirmojo apmokymo

Validavimo charakteristika naudojama ankstyvam neuroninio tinklo mokymo sustabdymui, kuomet valdymo kokybė nepagerėja arba išlieka tokia pati nustatytą epochų skaičių (*Validation checks*). Testavimo charakteristika naudojama, kaip papildoma patikra apmokytam tinklui, tačiau nedaro jokios įtakos tinklo treniravimui, ar jo kokybei. Po pirmojo apmokymo gauta neuroninio tinklo mokymo charakteristika pateikta 3.21 paveiksle. Čia matyti, jog mokymas buvo sustabdytas šešias epochas nepakitus validavimo charakteristikai.

Neuroninio tinklo apmokymo tiesinės regresijos rezultatai, kuomet mokymas sustabdytas nusistovėjęs validavimo vertei pateikiamas 3.22 paveiksle. Šiuo atveju matyti, jog neuroninis tinklas puikiai atlieka savo darbą tiek apmokymo metu, tiek validavimo bei testavimo prognozuojami duomenys puikiai sutampa su norimais duomenimis (*target*)



3.22 pav. Apmokyto neuroninio tinklo tiesinės regresijos rezultatai

Apmokius neuronini tinką lieka parinkti valdymo parametrus. Neuroniniu tinklu prognozuojamo valdymo parametrų lange (*Neural Network Predictive Control*) (3.23 pav.) pateikti pagrindiniai parametrai, kuriuos keičiant reguliuojama valdymo signalo kokybė. Prognozavimo sritis (*Cost Horizon (N2)*) – parenkama laiko sritis, kurioje modelis atlieka valdomo signalo paklaidos minimizavimą. Valdymo sritis (*Control Horizon (Nu)*) – parenkama laiko sritis, kurioje modelis atlieka valdomo signalo padidėjimo minimizavimą. Valdymo svorinis koeficientas (*Control Weighting Factor (ρ)*) – šis parametras nurodo kiek kvadratinių valdymo signalo padidėjimų suma turi įtakos klaidos funkcijai. Paieškos parametras (*Search Parameter (α)*) – naudojamas optimizavimo valdymui ir apibūdina paklaidos paieškos tikslumą. Taip pat iš kelių tipų galima pasirinkti minimizuojančią funkciją algoritmo optimizavimui (*Minimization Routine*) bei kiek iteracijų bus atlikta per vieną diskretizavimo žingsnį (*Iterations Per Sample Time*).

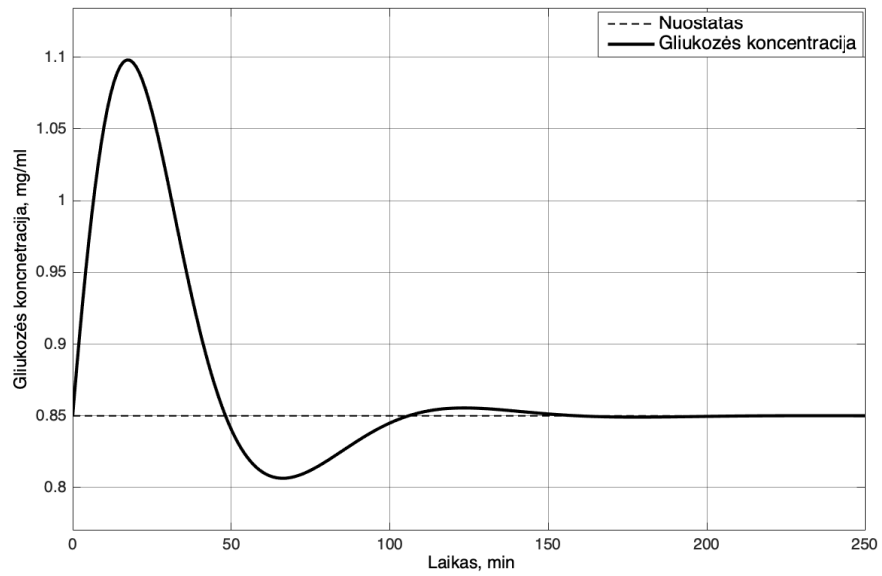
3.23 pav. Neuroniniu tinklu prognozuojamo valdymo parametrų langas

Neuroniniu tinklu prognozuojamo valdymo parametrų dialogo lange (3.23 pav.) svorinio valdymo koeficiento ρ vertė parenkama 0,000005. Šiuo atveju, atsižvelgiant į klaidos funkciją (formulė 1.5), reguliatorius tampa mažiau priklausomas nuo valdymo srities (Nu). Taip pat įvedamas nedidelis paieškos parametras α (0,0001), taip minimizuojant tarp proceso ir užduotos reikšmės esančią paklaidą. Dėl to ilgėja modeliavimo trukmė, tačiau gaunama geresnė valdymo kokybė.

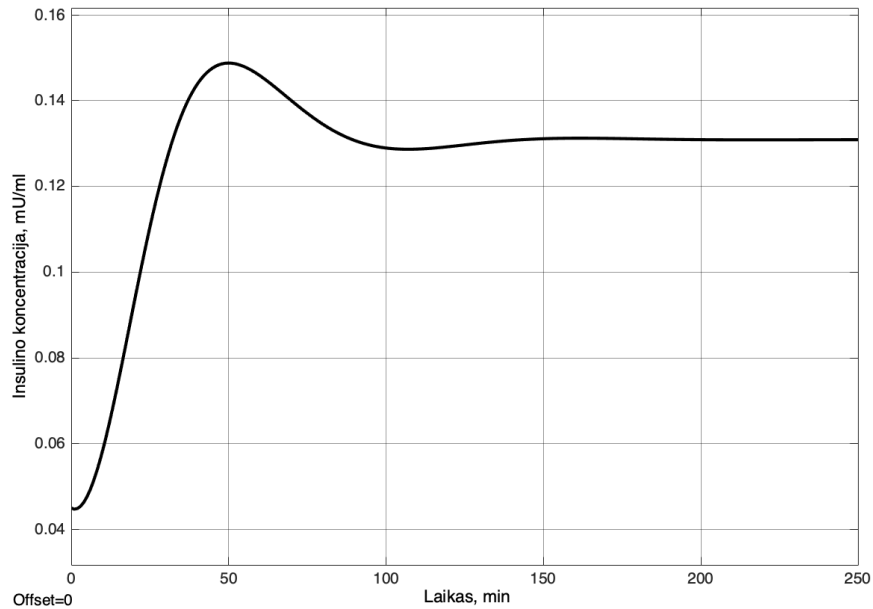
Objekto sistemos išėjimo nuokrypiui nuo užduotos nuostato vertės minimizavimui bei paklaidos skaičiavimui naudojamas kvadratinės paklaidos integralas (angl. Integral of the Squared Error, ISE):

$$ISE = \int_0^{\infty} e^2(t) dt \rightarrow \min \quad (3.9)$$

Pasirinkus norimus neuroniniu tinklu prognozuojamo valdymo parametrus (3.23 pav.) atliekamas sistemos modeliavimas ir stebima pereinamojo proceso charakteristika. Objekto modeliavimo rezultatai naudojant MPC reguliatorių pateikiami 3.24 ir 3.25 paveiksluose.

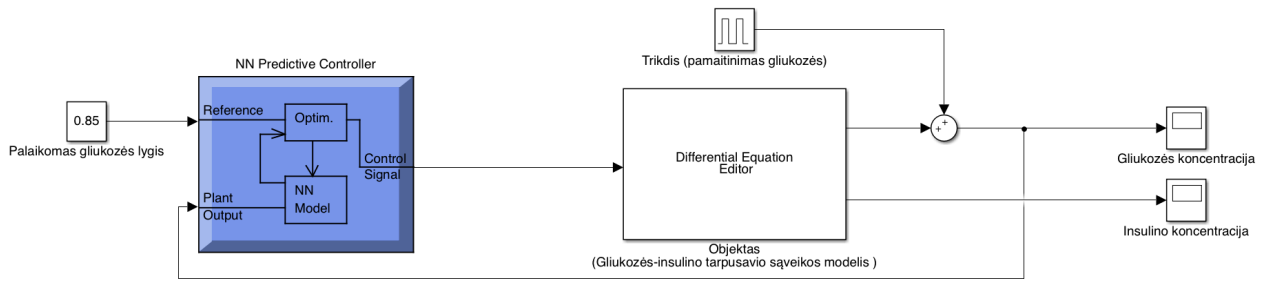


3.24 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio



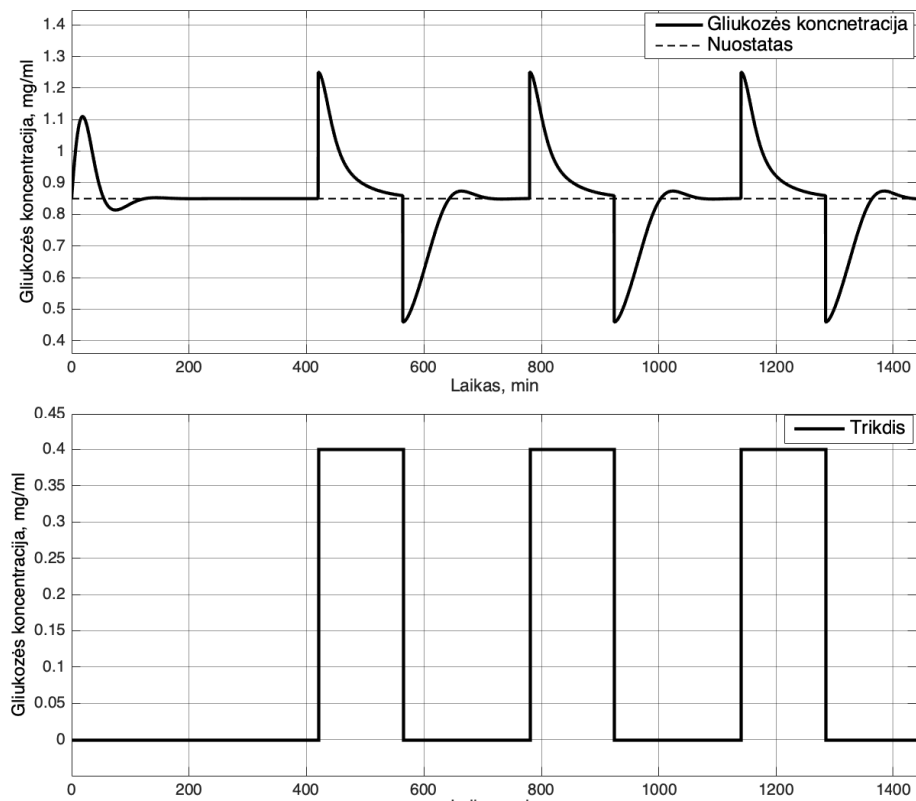
3.25 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika be trikdančio poveikio

Į valdymo schemą (3.13 pav.) įvedamas šuoliškas impulsas – trikdys. Stebimas modelio pereinamasis procesas ir kaip į trikdį reaguoja reguliatorius vėl grąžinant proceso vertę ties nuostato reikšme.

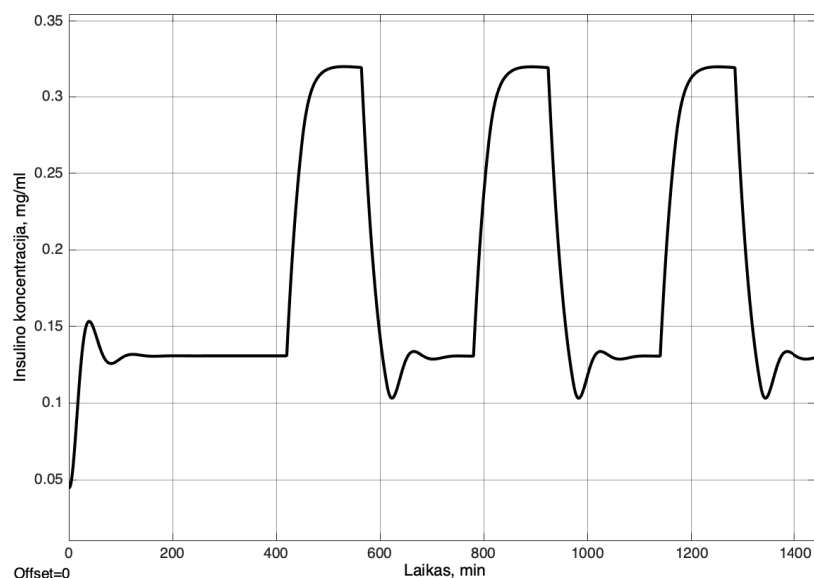


3.26 pav. Objekto valdymo schema taikant MPC reguliatorių ir įvedus trikdį

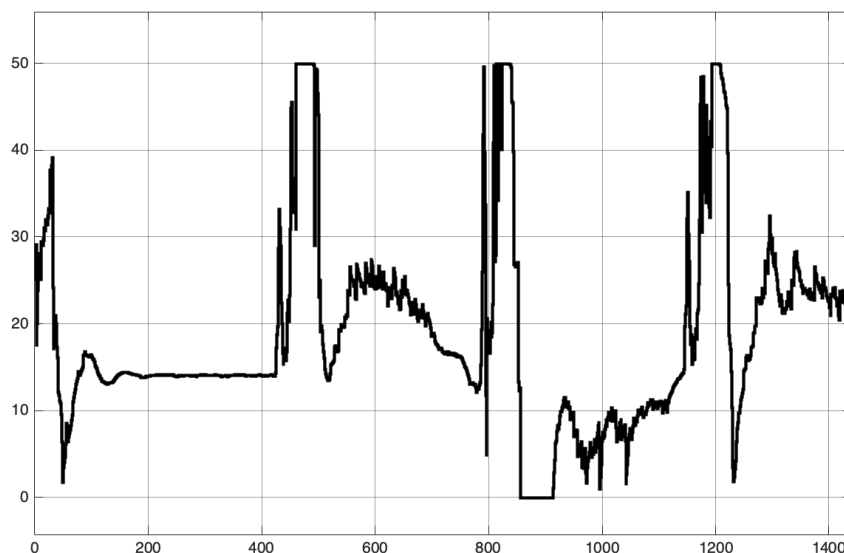
MPC reguliatoriaus modeliavimo rezultatai gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos modeliui įvedus impulsinį trikdį pateikiami 3.27, 3.28 ir 3.29 paveiksluose.



3.27 pav. Gliukozės koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu (ISE = 21,88)



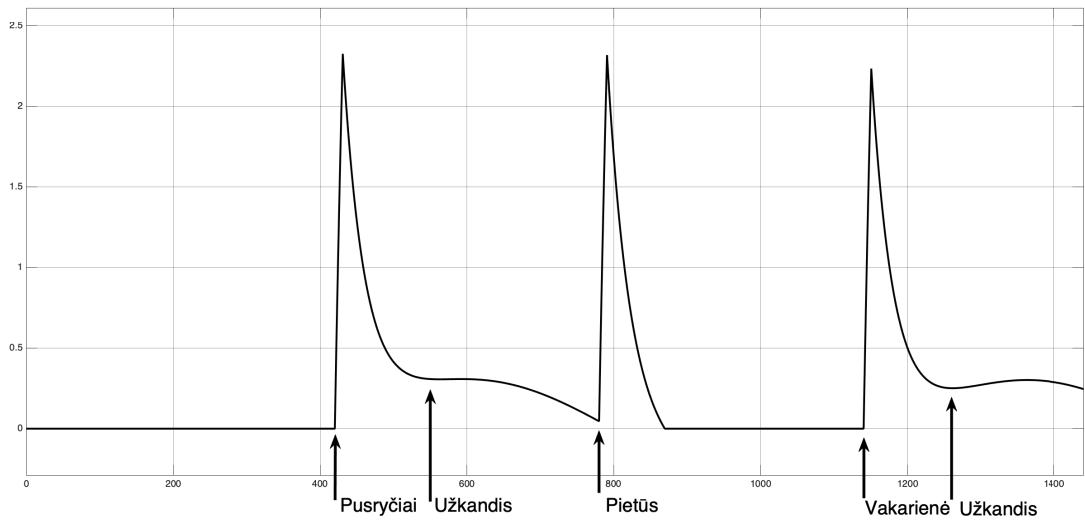
3.28 pav. Insulino koncentracijos kraujyje dinamika su trikdančiuoju poveikiu



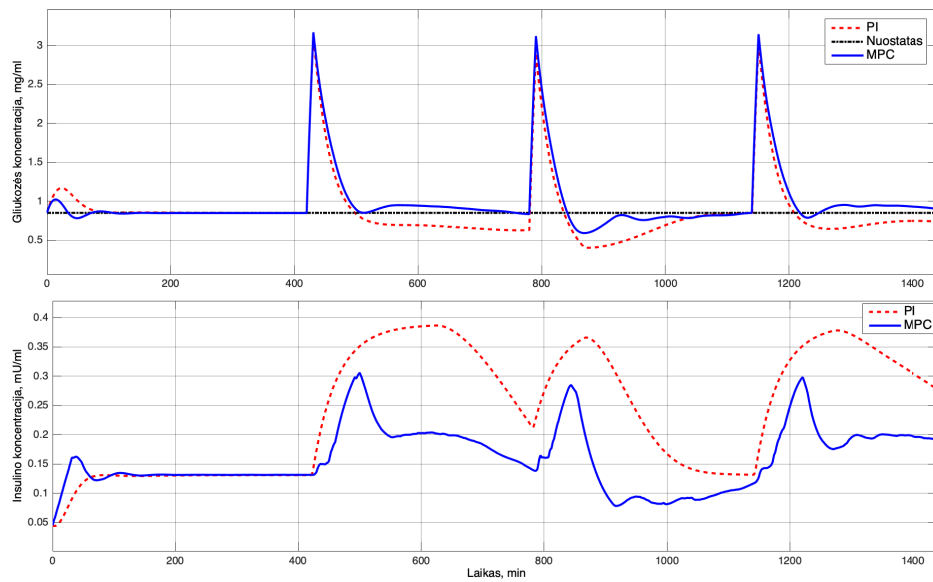
3.29 pav. MPC regulatoriaus valdančiojo signalo grafikas

3.3. MPC ir PID regulatoriaus rezultatų/valdymo kokybės palyginimas

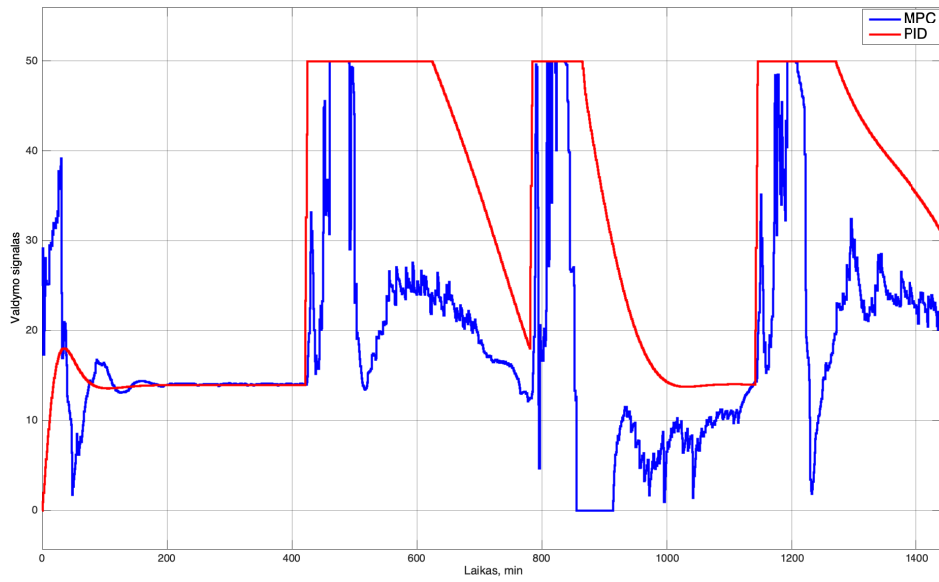
Laikoma, kad nuolatos insulinas negali būti išskiriamas, taip apkraunamos insulino pompos ilgaamžiškumas sumažėtu, todėl turime įvertinti diskretiškumo įtaką sistemos valdymui. Reguliatorių kokybės palyginimui modeliai paveikiami trikdžiu atspindinčiu normalų žmogaus paros angliavandenių suvartojimo ciklą (3.30 paveikslas) ir keičiamas reguliatorių diskretizavimo žingsnis.



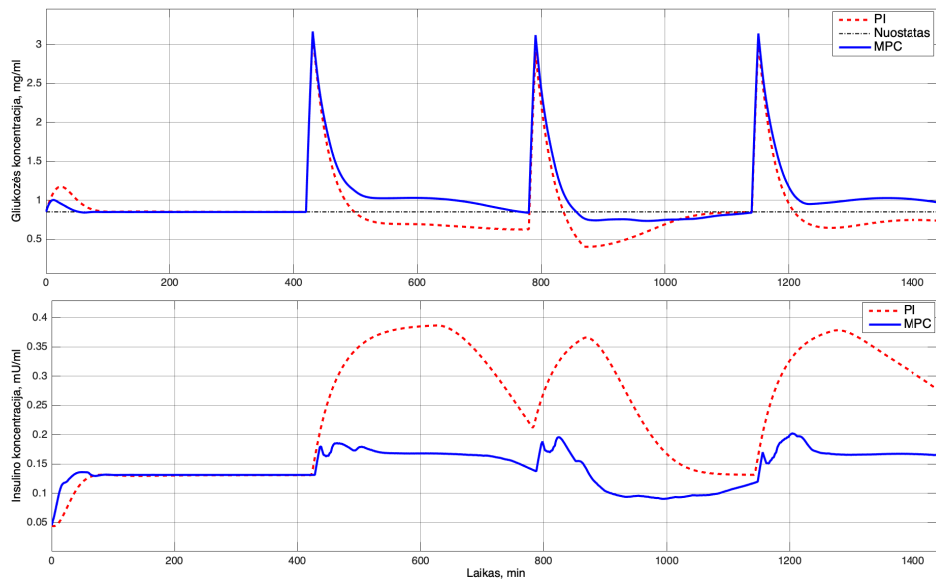
3.30 pav. Trikdantysis poveikis MPC ir PI reguliatoriams



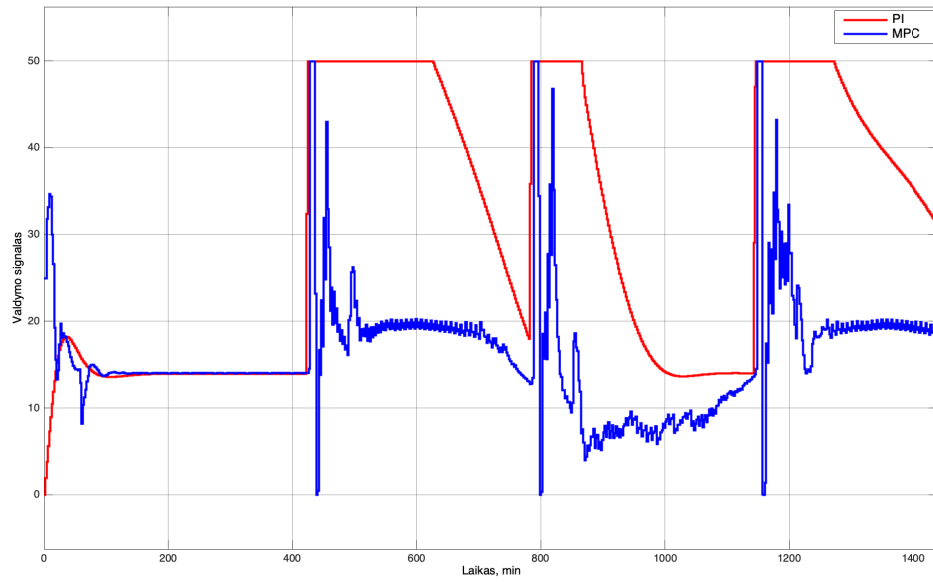
3.31. pav PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 1$ min. (ISE: PI=248,8, MPC=257,6)



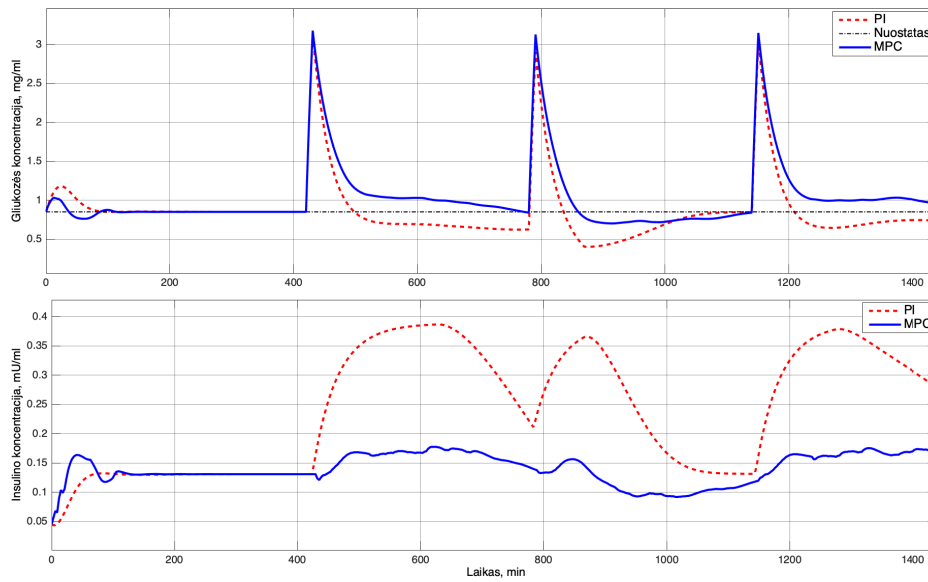
3.32 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 1$ min.



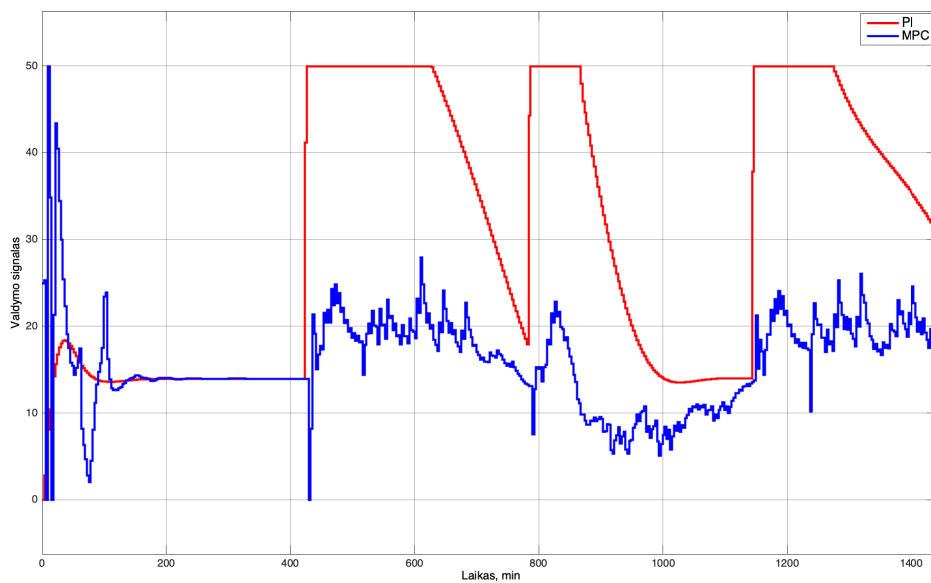
3.33 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 2$ min. (ISE: PI=250,3, MPC=262,5)



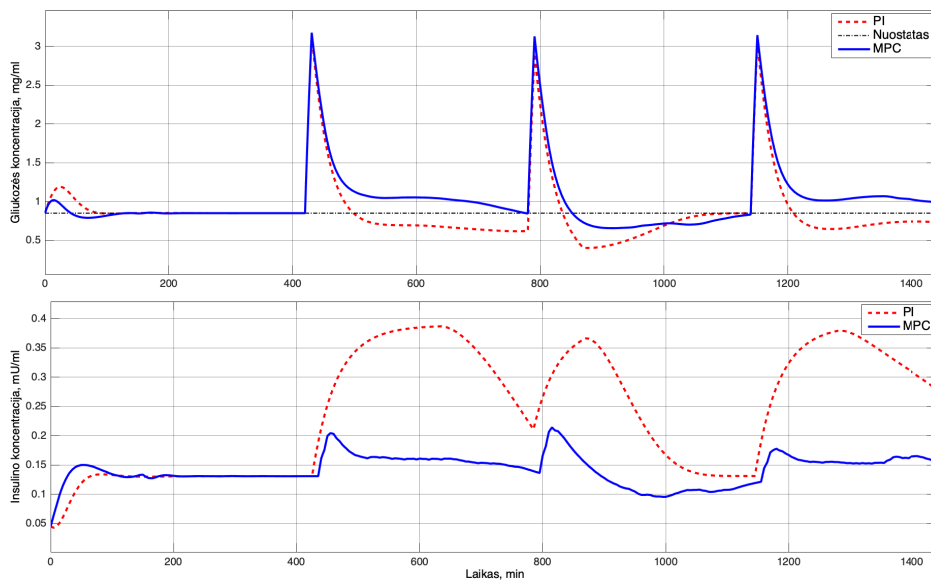
3.34 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 2$ min.



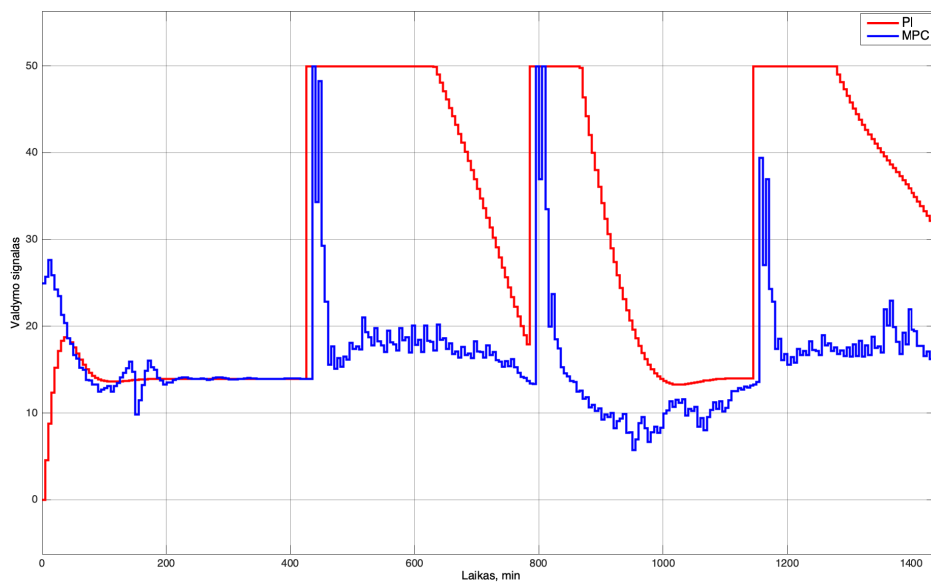
3.35 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 3$ min. (ISE: PI=252,2, MPC=269,5)



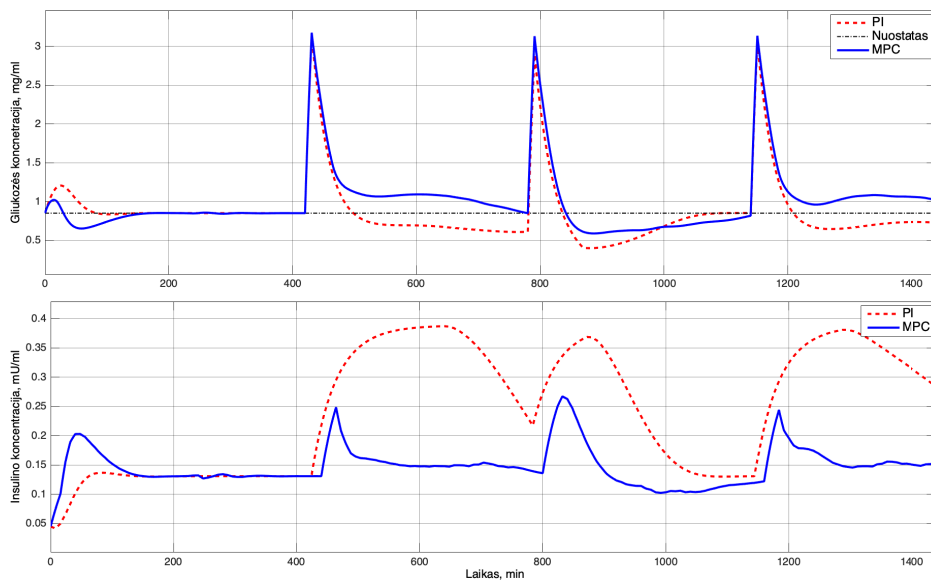
3.36 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 3$ min.



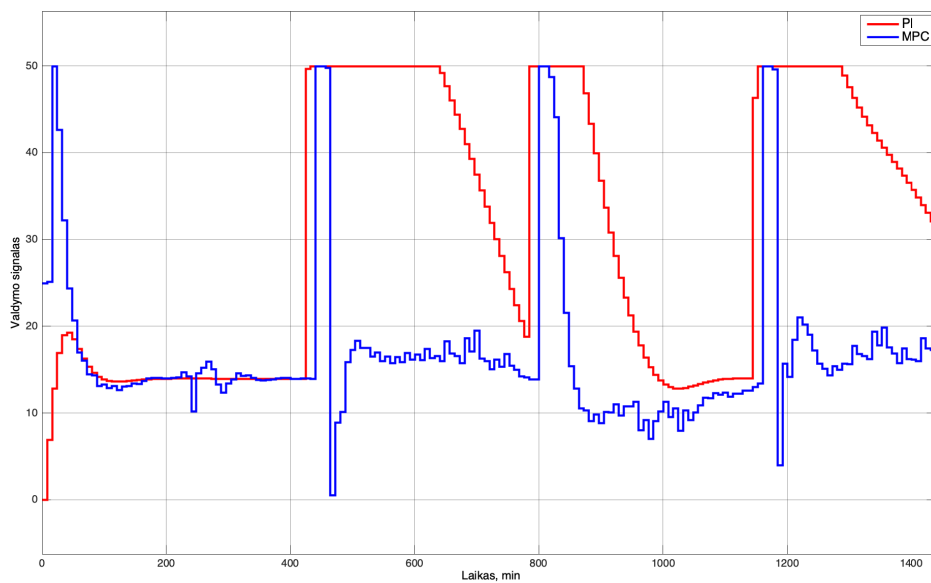
3.37 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 5$ min. (ISE: PI=255,7, MPC=276,7)



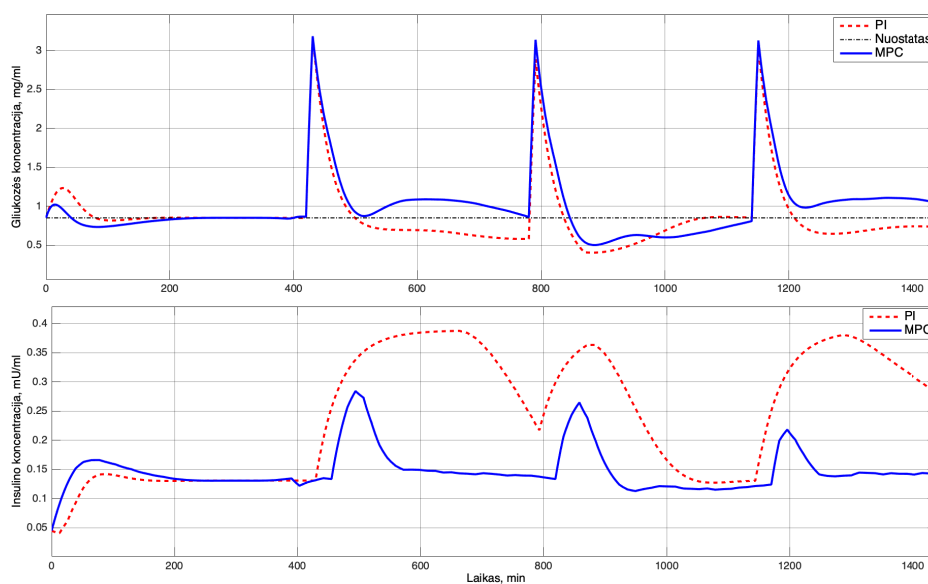
3.38 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 5$ min.



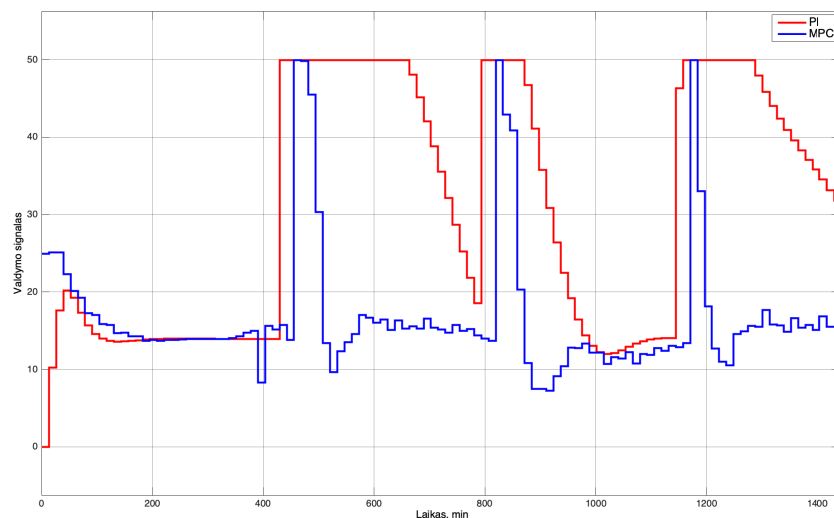
3.39 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 8$ min. (ISE: PI=259,0, MPC=284,1)



3.40 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 8$ min.



3.41 pav. PID ir MPC reguliatorių modeliavimo rezultatai, kai $T = 13$ min. (ISE: PI=263,2, MPC=304,1)

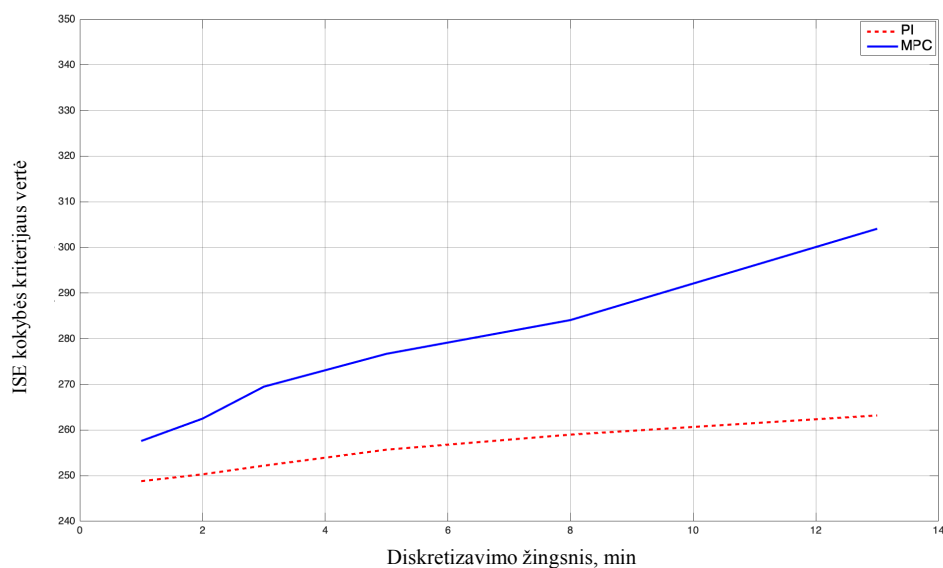


3.42 pav. MPC ir PI reguliatorių valdančiojo signalo grafikai, kai $T = 13$ min.

4 lentelėje pateikiami PI ir MPC reguliatorių, valdymo kokybės pagal ISE kriterijų rezultatai. Šiuo atveju, kai modeliai paveikti vienodu trikdžiu ir keičiamas diskretizavimo žingsnis naudojant PI reguliatorių gauti geresni ISE kokybės rodikliai. Grafinis to pavaizdavimas pateikiamas 3.43 paveiksle.

5 lentelė. ISE kokybės kriterijaus rezultatai

Diskretizavimo žingsnis (min)	PI reguliatorius	MPC reguliatorius	Skirtumas (%)	Reguliavimo laikas (min)	
				PI reguliatorius	MPC reguliatorius
1	248,8	257,6	3%	220	138
2	250,3	262,5	5%	225	60
3	252,2	269,5	6%	227	66
5	255,7	276,7	8%	234	200
8	259	284,1	9%	235	276
13	263,2	304,1	13%	233	312



3.43 pav. Reguliatorių ISE kokybės kriterijaus priklausomybė nuo diskretizavimo žingsnio

Rezultatai ir išvados

1. Darbe apžvelgta cukriniu diabetu sergančių žmonių problematika. Aptarta pagrindinė terminologija, pateikti jau esami sprendimai ligos valdyme;
2. Išanalizuotas modelių prognozuojamas valdymas, apžvelgti pagrindiniai valdymo aspektai bei reguliatoriaus konfigūravimas;
3. Parinktas ir realizuotas imitacinis modelis, aprašantis gliukozės-insulino priklausomybę. Atlikta pirminė modelio analizė bei aptarti trūkstami aspektai gerai veikiančiai valdymo sistemai gauti. Atliktas modelio tyrimas prie skirtingų modelio parametrų reikšmių nusakančių skirtingą ligos sunkumą;
4. Atlikta gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos reguliavimo sistemos analizė. Pirmuoju atveju sistemai pritaikytas PI reguliatorius. Remiantis eksperimentine reakcijos kreive buvo identifikuoti reguliatoriaus parametrai, atliktas modeliavimas be, bei su trikdančiuoju poveikiu. Antruoju atveju prie tokių pačių sąlygų buvo atliktas proceso su MPC reguliatoriumi modeliavimas. Rezultatai parodė, kuomet PI reguliatorius suderintas, trikdžio atžvilgiu gautos 13% geresnės ISE kokybės kriterijaus vertės, lyginant su MPC reguliatoriumi, vis gi MPC reguliatoriaus ženkliai mažesni perreguliavimai;
5. Išanalizuotos PI ir MPC valdymo sistemos bei jų kokybė, sistemą paveikus trikdančiuoju poveikiu, atspindinčiu realų paros angliavandenių suvartojimo ciklą. PI reguliatorių suderinus trikdžio atžvilgiu ISE vertės gautos mažesnės naudojant PI reguliatorių, tačiau skirtumas tarp MPC ir PI reguliatorių labai priklauso nuo diskretizavimo žingsnio. Didėjant diskretizavimo žingsniui didėja ir procentinė ISE kokybės kriterijaus skirtumo išraiška, nuo 3% , kai $T = 1$ min, iki 13%, kai $T = 13$ min;
6. Atlikus valdymo sistemų kokybės tyrimą matosi, jog sistemų kokybė labai priklauso nuo diskretizavimo žingsnio. PI ir MPC reguliatorių ISE kokybės rodikliai yra panašūs, ypač, kai naudojamas nedidelis diskretizavimo žingsnis (1–3 min.), tačiau daugumoje atvejų MPC reguliatoriaus proceso perreguliavimai mažesni ir greičiau nusistovi arčiau nuostato vertės;
7. Atsižvelgus į gautus valdymo kokybės rezultatus, gliukozės-insulino tarpusavio sąveikos modelio valdymui teigti, kad vienas, ar kitas valdymo metodas geresnis, negalime. PI reguliatoriaus valdymo kokybė pagal ISE kriterijų yra aukštesnė, tačiau reguliavimo laikas valdant MPC reguliatoriumi vidutiniškai 24% mažesnis. Taipogi naudojant MPC reguliatorių valdymui, išskiriama ženkliai mažiau insulino, kas yra vienas iš svarbiausių šio tipo valdymo sistemų kriterijų. Taigi, kol sistema valdoma prie nedidelio diskretiškumo (1-5 minutės), valdymui tikslingiau naudoti MPC reguliatorių, prie didesnio (8–13 min.) – PI.

Literatūros sąrašas

1. Li J. 2004. The dynamics of glucose-insulin endocrine metabolic regulatory system. Arizona state university. Dissertation, pp. 1-133 Prieiga per internetą:
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.151.2674&rep=rep1&type=pdf>
2. Gliukozės koncentracijos kraujyje valdymas, 2018. [žiūrėta 2018m. gegužės 29]. Prieiga per internetą:
<https://www.personalas.ktu.lt/~julivan/MF%20pavasario%20semestras/Gliukozes%20koncentracijos%20kraujyje%20valdymas.pdf>
3. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2018m. balandžio 20]. Prieiga per internetą:
[http://www.eatlas.idf.org/Complications/;](http://www.eatlas.idf.org/Complications/)
4. Li J., Kuang Y., Mason C.C. 2006. Modeling the glucose–insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays. Journal of Theoretical Biology 242, pp. 722–735. [žiūrėta 2018m. gegužės 29]. Prieiga per internetą:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16712872;](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16712872)
5. Rimvydas Simutis. Sistemų procesų modeliavimas ir identifikavimas. [žiūrėta 2018 balandžio 20.] Prieiga per internetą: <https://www.ebooks.ktu.lt/eb/517/sistemu-modeliavimas-ir-identifikavimas/>
6. Brian Roffel and Ben Betlem. 2006. Process dynamics and control, Modeling for control and prediction, WILEY, p. 259-264.
7. V. Aleksa, V. Galvanauskas. Technologinių procesų automatizavimas ir valdymas. Kaunas, Technologija, 2008
8. Brooke H. McAdams and Ali A. Rizvi 2016. An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist. [žiūrėta 2018m. lapkričio 29] Prieiga internete:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742082>
9. Apple-powered bionic pancreas one step closer. 2019. [žiūrėta 2018m. lapkričio 20]. Prieiga per internetą: <http://fortune.com/2014/06/16/apple-powered-bionic-pancreas-one-step-closer/>
10. Prieiga per internetą: 2018. Hormonai, kurių sekrecija priklauso nuo hipofizės. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2018m. lapkričio 20]
<https://www.personalas.ktu.lt/~julivan/MF%20pavasario%20semestras/Kasos%20hormonai.pdf>
11. Prieiga per internetą: Basal Bolus - Basal Bolus Injection Regimen. [žiūrėta 2019m. sausio 10]
<https://www.diabetes.co.uk/insulin/basal-bolus.html>

12. Eglė Varanauskienė, Indrė Varanauskaitė, Jonas Čeponis. 2006. Tęstinės medicinos studijos. Intensyviosios insulinoterapijos naujovės gydant 1 ir 2 tipo cukrinį diabetą. [žiūrėta 2018m. lapkričio 20] Prieiga per internetą: <http://medicina.lsmuni.lt/med/0609/0609-111.pdf>
13. David R. Whiting, Leonor Guariguata, Clara Weil, Jonathan Shaw. International Diabetes Federation. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. 2011. [žiūrėta 2019m. sausio 15] Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079683>
14. Michael L. Blomquist. Interface for medical infusion pump. 2005. Prieiga per internetą: <https://patents.justia.com/patent/10255408>
15. Jan Willem Haveman, Susan J. J. Logtenberg, Nanne Kleefstra, Klaas H. Groenier, Henk J. G. Bilo, Adri M. Blomme, Surgical aspects and complications of continuous intraperitoneal insulin infusion with an implantable pump. 2010. [žiūrėta 2019m. sausio 15]. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19048281>
16. Thomas C. Blevins, Professional Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. Journal of Diabetes Science and Technology, 2010. [žiūrėta 2019m. sausio 15]. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864181/>
17. Prieiga per internetą: The Dexcom G5 Mobile CGM System. [žiūrėta 2019m. sausio 10] <https://www.dexcom.com/g5-mobile-cgm>
18. Kathryn W. Weaver, Irl B. Hirsch. The Hybrid Closed-Loop System Evolution and Practical Applications, Diabetes technology & therapeutics. [žiūrėta 2019m. sausio 11]. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29873517>
19. Prieiga per internetą: FDA Approves Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed Loop for 7-13 Year Olds. [žiūrėta 2019m. sausio 10]. <https://diatribe.org/fda-approves-medtronic-minimed-670g-hybrid-closed-loop-7-13-year-olds>
20. Firas H El-Khatib, Courtney Balliro, Mallory A Hillard. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. [žiūrėta 2019m. kovo 10] Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007348>
21. Howard Demuth, Mark Beale. Neural Network Toolbox. 2010. [žiūrėta 2019m. kovo 10] Prieiga per internetą: <https://www2.cs.siu.edu/~rahimi/cs437/slides/nnet.pdf>
22. Soloway, D., and P.J. Haley, "Neural Generalized Predictive Control," Proceedings of the 1996 IEEE International Symposium on Intelligent Control, 1996, pp. 277–281. [žiūrėta 2019m. balandžio 12] Prieiga per internetą: <https://ieeexplore.ieee.org/document/556214>
23. K. S. Holkar, L. M. Waghmare, An Overview of Model Predictive Control, International Journal of Control and Automation, 2010. [žiūrėta 2019m. balandžio 15]. Prieiga per internetą: <https://pdfs.semanticscholar.org/5663/7f5507842473be5b2f92e9c85a530cd015b9.pdf>

24. Donatas Levišauskas. Automatinio reguliavimo sistemų derinimas. Vilnius, Vilniaus pedagoginio universiteto leidykla, 2008 p. 6,25-26,61.
25. S.Sapna, Dr.A.Tamilarasi, M.Pravin Kumar. Backpropagation learning algorithm based on levenberg marquardt algorithm. 2012. [žiūrėta 2019m. balandžio 20]. Prieiga per internetą: https://www.researchgate.net/publication/269130185_Backpropagation_Learning_Algorithm_Based_on_Levenberg_Marquardt_Algorithm