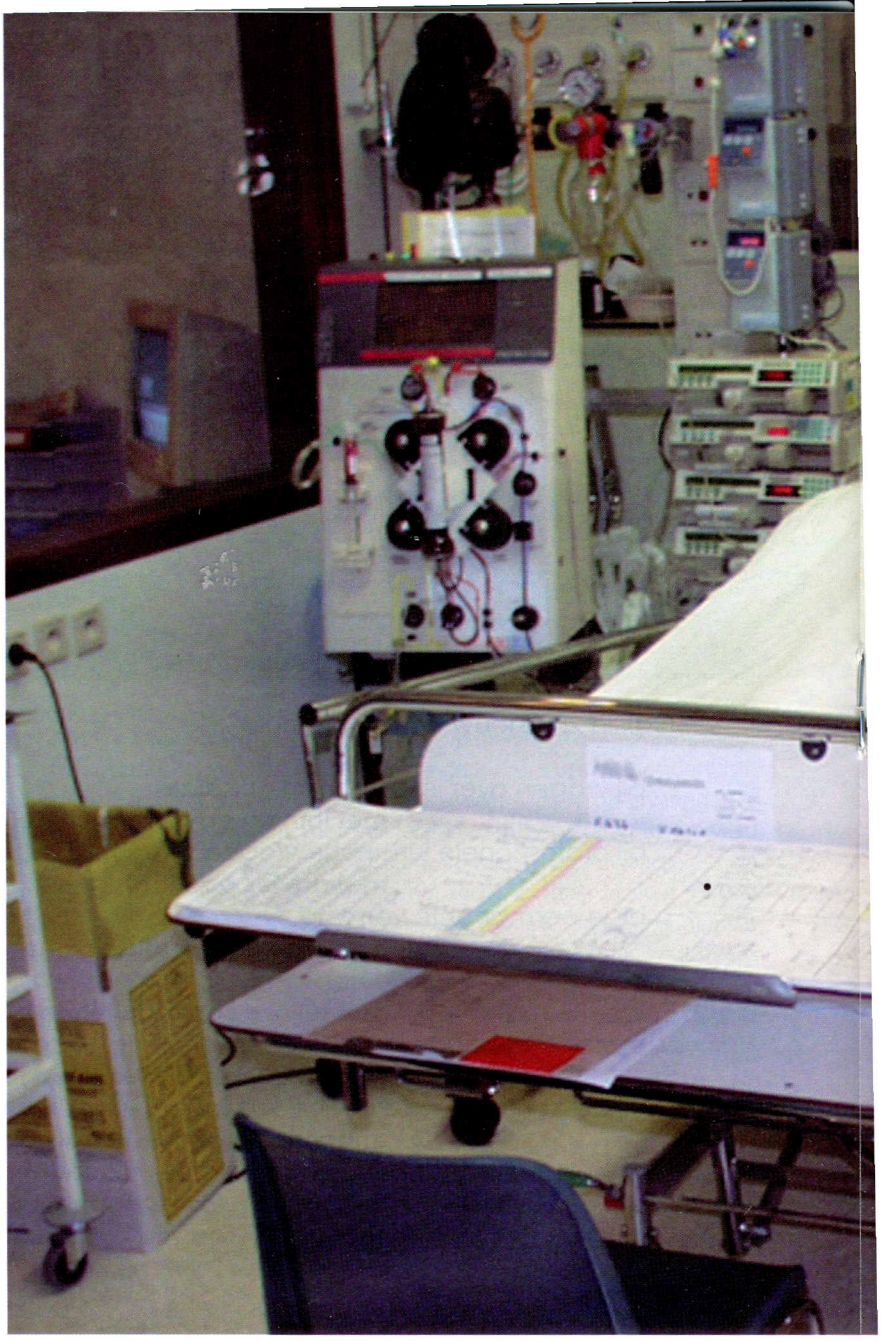


Het lichaam van een patiënt op intensieve zorgen staat onder zware fysische stress. Hierdoor kan het lichaam resistent worden tegen het glycemieverlagend hormoon insuline, waardoor hyperglycemie optreedt. Uit recent onderzoek is gebleken dat een efficiënte glycemieregeling zowel de mortaliteit als de morbiditeit tot 50% reduceert. Om de werklast van de verpleegkundigen te beperken, gebeurt er onderzoek naar een controlesysteem voor de automatisering van deze bijregeling. Hiervoor is er nood aan een wiskundig model dat het glycemieverloop van patiënten opgenomen op intensieve zorgen, doorheen de tijd kan voorspellen.

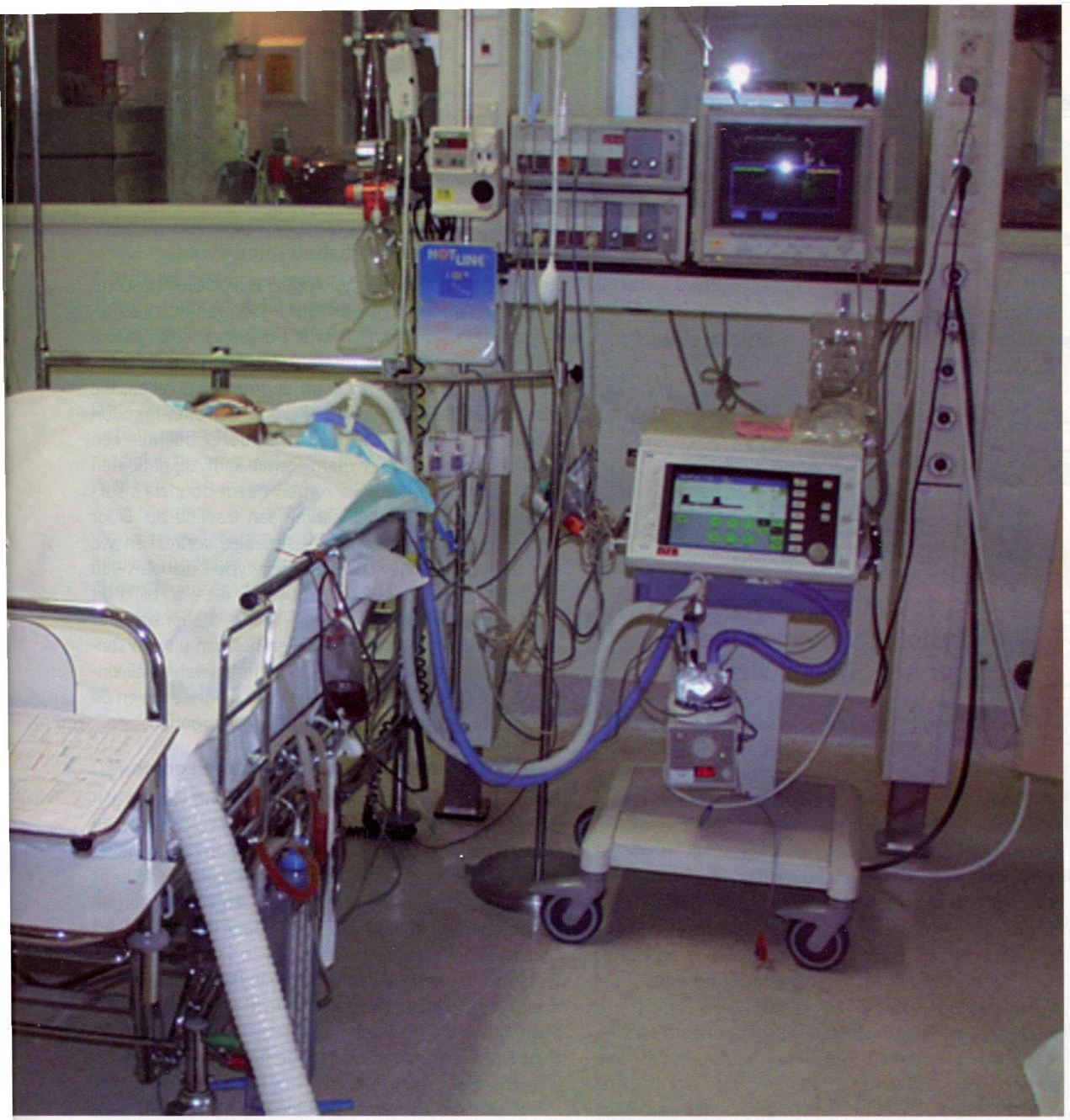
Anneleen Daemen en An Elen
Laureaten Ingenieursprijzen promotie 2006

Levens redden met insuline

In dit onderzoek werden twee nieuwe fysiologische modellen voor de natuurlijke glycemierespons van patiënten op intensieve zorgen ontwikkeld en gevalideerd.

Bij een gezond persoon wordt de glycemie (d.i. de glucoseconcentratie in het bloed) constant beïnvloed door de werking van onder andere lever en pancreas. Het glycemieverlagend hormoon insuline speelt hierin een belangrijke rol *(zie kaderstuk 1)*. Patiënten die door een ziekte, ongeval of operatie op intensieve zorgen terecht komen, krijgen af te rekenen met een verhoogde productie van stress-hormonen als epinephrine en cortisol[1]. Hierdoor – en door een heel aantal externe invloedsfactoren, eigen aan de intensieve verzorging *(zie figuur 1)* – wordt het lichaam resistent tegen insuline. Dit wil zeggen dat perifere glucoseverbruikende weefsels in veel mindere mate door de insuline geprikkeld worden, zodat glucose minder gemakkelijk verbruikt wordt door de lichaamscellen. Deze insulineresistentie leidt tot hyperglycemie.

Hoewel er voordien niet veel aandacht werd besteed aan het vermijden van hyperglycemie bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen, is uit twee onderzoeken van professor Van den Berghe uit 2001[2] en 2006[3] gebleken dat een intensieve insulinetherapie (met als doel de glycemie tussen 80 en 110 mg/dL te brengen en te houden) zowel de mortaliteit als de morbiditeit van patiënten op intensieve zorgen sterk doet dalen. Voor patiënten met een chirurgische problematiek die langer dan 5 dagen op intensieve zorgen verblijven daalt de mortaliteit met

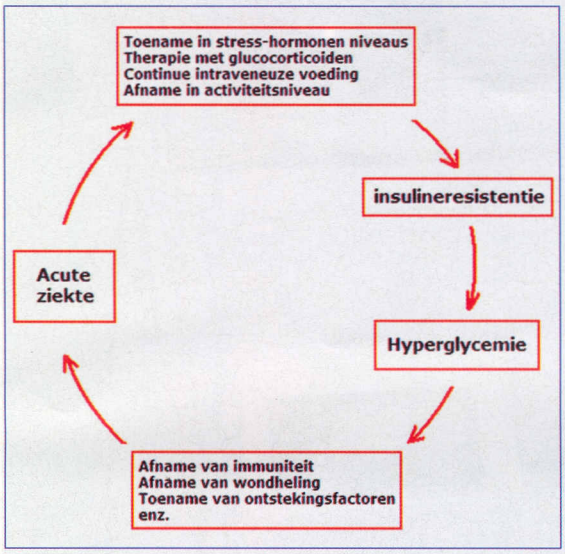


bijna 50% en bij patiënten met een internistische problematiek die langer dan 3 dagen op intensieve zorgen verblijven werd een daling van 20% vastgesteld. Uit dezelfde onderzoeken bleek dat de intensieve insulinetherapie ook een reducerende werking heeft op de morbiditeit onder de patiënten gelegen op intensieve zorgen *(zie figuur 1)*.

Glycemieregeling

Uit het onderzoek van professor Van den Berghe blijkt het belang van een intensieve insulinetherapie. Hierbij moet op regelmatige tijdstippen de glycemie van de patiënt gemeten worden. De hoeveelheid van de intraveneus toegediende insuline wordt bepaald aan de hand van de gemeten glycemiewaarden en andere factoren, zoals voeding en medicatie. Zo wordt een normalisatie van de glycemie bekomen.

Momenteel gebeurt de controle en bijregeling van het glycemieniveau handmatig door het verplegend personeel [6]. Doordat dit zeer arbeidsintensief is, werkt men aan de faculteit Ingenieurswetenschappen departement elektrotechniek van de KULeuven aan de ontwikkeling van een predictief controlesysteem dat voor een (semi-) automatische bijregeling van de glycemie zorgt [7,8]. Een dergelijk systeem bestaat uit een regelaar en een model dat de glycemierespons voorstelt ("patiëntmodel"). Dit systeem wordt vervolledigd met een glycemiesensor en een insulinepomp met variabel debiet *(zie kaderstuk 2)*. Ons onderzoek droeg bij tot de ontwikkeling van een patiëntmodel.



Figuur 1: Verband tussen acute ziekte en hyperglycemie: de ziekte veroorzaakt door allerlei factoren insulineresistentie die leidt tot hyperglycemie. Hierdoor gaat de toestand van de patiënt nog verder achteruit.

Fysiologische modellen voor het glycemieverloop

Men wenst de glycemie van de patiënt tussen de 80 en 110 mg/dL te houden, om zo periodes van hyper- of hypoglycemie zoveel mogelijk te vermijden. Hiervoor moet men anticiperen op veranderingen in het glycemieniveau. Indien men bijvoorbeeld verwacht dat er binnen korte tijd hyperglycemie zal optreden, moet men – ter compensatie – nu reeds een hogere insulinedosis toedienen. Het kunnen voorspellen van het glycemieverloop is dus van groot belang. In het toekomstige controlesysteem staat de regelaar in voor de bijregeling van de toegediende insulinedosis, terwijl het patiëntmodel het glycemieverloop voorspelt.

Er zijn verschillende manieren om het patiëntmodel op te stellen. Zo werd reeds een "input-output"-model ontwikkeld voor de intensieve zorgen omgeving [8]. In dit onderzoek werden echter de mogelijkheden van fysiologische modellen onderzocht. Bij een dergelijk model worden fysiologische wetten vastgelegd in een mathematische structuur.

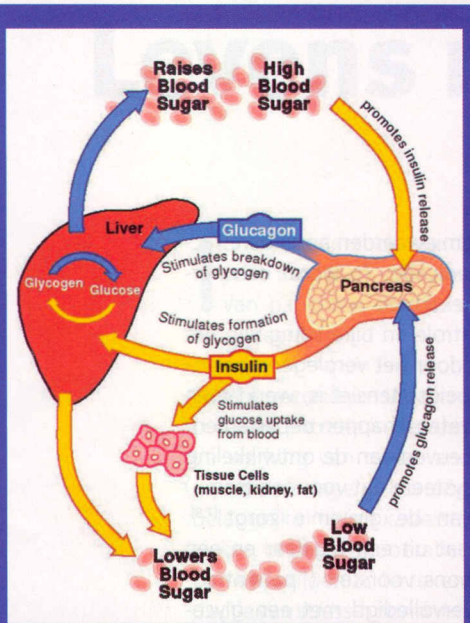
Bestaande diabetesmodellen

In de literatuur worden fysiologische modellen beschreven die het glycemie- en insulineverloop van type I diabetespatiënten simuleren. Bij type I diabetes (ook "jeugddiabetes" genoemd) is de pancreas niet meer in staat insuline vrij te geven. Dit komt doordat de β-cellen, die instaan voor de insulineproductie, door een auto-immuun reactie vernietigd zijn. Er ontstaat bij deze patiënten een insulinetekort, wat tot hyperglycemie leidt. Bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen treedt door de insulineresistentie een relatief gebrek aan insuline op. Door de vergelijkbaarheid van deze situaties, vertrekken we van de fysiologische modellen voor type I diabetes van *Bergman* [9,10], Hovorka [11] en Parker [12], die – zo blijkt uit een uitgebreide literatuurstudie – representatief zijn voor dit domein. De gebruikte modellen bestaan uit een stelsel van respectievelijk 3, 8 en 19 differentiaalvergelijkingen. Deze beschrijven het verloop van de glycemie en de insulineconcentratie in het plasma en de organen.

Nieuwe modellen voor intensieve zorgen

De fysiologische modellen voor de regeling van de glycemie bij diabetespatiënten kunnen niet zonder meer worden toegepast in een intensieve zorgen omgeving. Er liggen immers een aantal veronderstellingen aan de basis van deze modellen die niet voldaan zijn voor patiënten opgenomen op intensieve zorgen. De voornaamste veronderstellingen, die de toepasbaarheid van de bestaande fysiologische modellen beperken, zijn de volgende:

- Bij type I diabetespatiënten treedt hyperglycemie op omdat de pancreas niet in staat is insuline te produceren. De pancreas van patiënten opgenomen op intensieve zorgen produceert in het algemeen echter wel insuline (weliswaar onvoldoende), waardoor deze



Figuur 2: Schematische weergave van de natuurlijke glycemieregeling [5].

Glycemieregeling bij gezonde personen

Bij gezonde personen is de glucoseconcentratie in het plasma (de glycemie) in nuchtere toestand gelegen tussen 80 en 110 mg/dL. De hormonen, insuline en glucagon, uitgescheiden door respectievelijk de β- en α-cellen van de pancreas zijn hiervoor grotendeels verantwoordelijk [4]. Dit natuurlijke controlemechanisme (weergegeven in *figuur 2* [5]) tracht zowel hyper- (te hoge) als hypoglycemie (te lage glycemie) te vermijden.

Wanneer na een maaltijd de plasma-glucoseconcentratie te hoog wordt, zal de pancreas het hormoon insuline vrijgeven. Hierdoor worden de insuline-afhankelijke lichaamscellen zoals de cellen van skeletspieren en hart gestimuleerd om meer glucose op te nemen, en deze laatste om te zetten in energie. Door de vrijgegeven insuline wordt bovendien de lever gestimuleerd om glucose om te zetten in glycogeen, wat dienst doet als energievoorraad. Hierdoor zal de glycemie dalen en wordt extreme hyperglycemie vermeden.

Wanneer tijdens een zware inspanning de glycemie echter te laag wordt, zullen de α-cellen van de pancreas het hormoon glucagon afscheiden, waardoor de lever gestimuleerd wordt om glycogeen terug om te zetten tot glucose, dewelke wordt vrijgegeven in de bloedvaten. Hierdoor verhoogt de glycemie en wordt hypoglycemie vermeden [5].

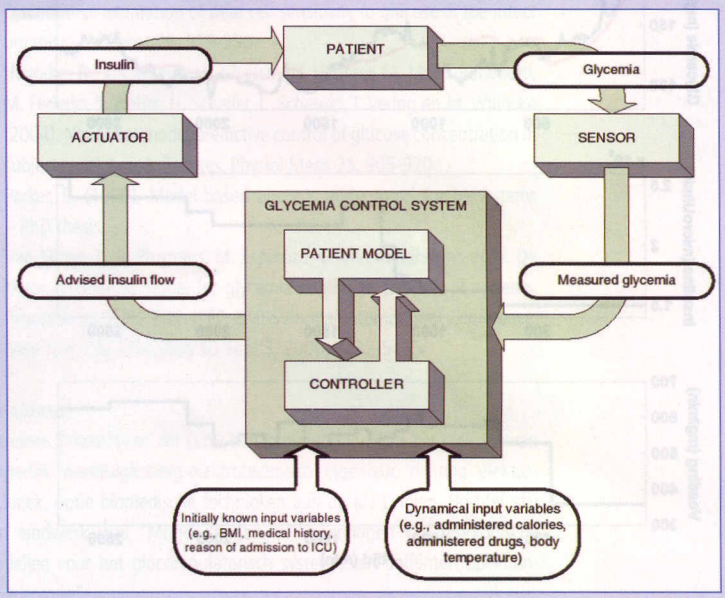
insulineproductie in de nieuwe modellen moet worden opgenomen.
- In tegenstelling tot diabetespatiënten, worden patiënten op intensieve zorgen – zeker gedurende de eerste periode na opname – intraveneus *gevoed*.
- Diabetespatiënten dienen zichzelf meerdere malen per dag een onderhuidse insuline-injectie toe. Bij patiënten op intensieve zorgen wordt de exogene insuline niet onderhuids maar intraveneus en continu toegediend.

Door de oorspronkelijke modellen uit te breiden met correctietermen voor deze 3 beperkingen, worden nieuwe modellen bekomen waarvan de veronderstellingen reeds veel beter in overeenstemming zijn met de intensieve zorgen situatie. Dit werd gedaan voor de fysiologische modellen van Bergman en Hovorka. De zo bekomen nieuwe modellen worden respectievelijk "Berg-IZ" en "Hov-IZ" genoemd ("variant op het model van Bergman / Hovorka voor een Intensieve Zorgen omgeving").

Validatie van de modellen met klinische data

De nieuwe modellen hebben alle slechts twee ingangen, namelijk de concentratie van de intraveneus toegediende insuline en glucose, beide variërend in de tijd. Aan de hand van deze waarden voorspellen de modellen het verloop van de glycemie en plasma-insulineconcentratie. Om de praktische (wiskundige) toepasbaarheid van de modellen te garanderen, werden eerst enkele wiskundige eigenschappen bestudeerd *(zie kaderstuk 3)*. Vervolgens werden de modellen gebruikt om aan de hand van klinische data van 14 chirurgisch zieke patiënten het glycemieverloop van elk van deze te simuleren. De performantie van de modellen werd vervolgens bepaald door het aldus voorspelde glycemieverloop te vergelijken met het werkelijk opgemeten verloop. Dit gebeurde aan de hand van gekende technieken als de "niet-lineaire kleinste kwadraten"-methode. De performantie van de nieuwe modellen werd vergeleken met deze van de oorspronkelijke type I diabetesmodellen. Het model van Parker werd beschouwd als bijkomende referentie. Uit deze studie is gebleken dat de nieuwe modellen Berg-IZ en Hov-IZ beide het glycemieverloop van een patiënt op intensieve zorgen beter voorspellen dan de respectievelijke oorspronkelijke modellen van Bergman en Hovorka. Dit blijkt kwantitatief uit het feit dat de afstand (berekend als de gemiddelde gekwadrateerde fout) tussen het voorspelde en gemeten glycemieverloop voor de nieuwe modellen consistent lager is dan voor de oorspronkelijke modellen, voor de 14 patiënten uit de beschikbare dataset. Ook een visuele kwalitatieve beoordeling van de resultaten bevestigde dat de nieuwe modellen een hogere bruikbaarheid hebben voor de intensieve zorgen situatie. Deze kwalitatieve beoordeling is van gelijke waarde als de kwantitatieve, daar het voorspellen van de "trend" in het glycemieverloop belangrijker is dan de exacte waarde. Zo kan bijvoorbeeld het niet voorspellen van één periode van zware hyperglycemie in een korte tijdspanne tot grotere fouten van de regelaar leiden, dan het beperkt onderschatten van het glycemieniveau gedurende een langere periode.

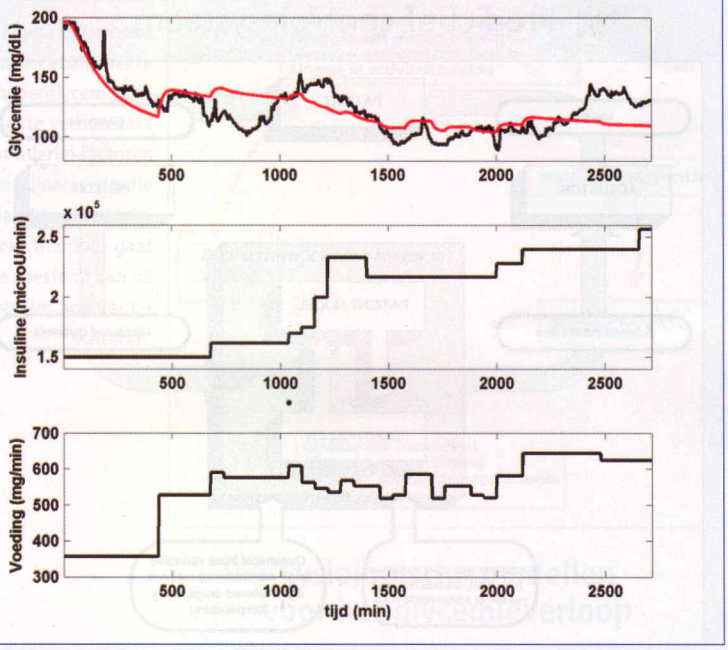
Predictief controlesysteem



Figuur 3: De voornaamste elementen van het predictief controlesysteem [8].

De regelaar *(figuur 3)* meet via een sensor de "uitgang" (d.i. voor het hier besproken probleem de glycemiewaarde) van het dynamisch systeem (d.i. de patiënt). Indien deze meting afwijkt van de gewenste waarde, wordt getracht de toestand van het systeem bij te sturen. Op basis van het verschil tussen de meting en de gewenste waarde, het glycemie- en insulineverloop van de laatste uren, de initiële toestand van de patiënt (aard van de pathologie, "body mass index", enzomeer) en gekende toekomstige stoorfactoren (medicatie, voeding) wordt het "voor het patiëntmodel" optimale insulinedebiet berekend. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het feit dat een model nooit 100% accuraat kan zijn, waardoor een *robuuste* regelaar vereist is. Via de actuator (d.i. de insulinepomp) wordt vervolgens insuline met het berekende debiet aan de patiënt toegediend ter normalisatie van de glycemie.
Om deze bepaling te vergemakkelijken heeft VITO een testopstelling ontwikkeld waarmee een geothermische respons test kan uitgevoerd worden. De opstelling, bestaande uit hydraulisch circuit, een regelsysteem en een datalogger, is gemonteerd in een aanhangwagen wat het mogelijk maakt de tests in-situ uit te voeren.

Ter illustratie is het glycemieverloop gesimuleerd met het nieuwe model Berg-IZ, samen met het werkelijke glycemieverloop voor één van de 14 patiënten *weergegeven in de bovenste kader van figuur 4*. Ondanks de fluctuerende glycemiedata en het in rekening brengen van slechts 2 factoren *(m.n. toegediende insuline, weergegeven in de middelste kader van figuur 4 en voeding, weergegeven in de onderste kader)*, kan de trend in het glycemieverloop goed gesimuleerd worden. Het resterende verschil tussen gemeten en voorspelde glycemieverloop wordt verklaard door een heel aantal – al dan niet meetbare en zelfs ongekende – verstorende factoren zoals toegediende medicatie, variërende lichaamstemperatuur, endocrien gedrag, en zo meer.
De resultaten kunnen samengevat worden door te stellen dat beide nieuwe modellen het glycemieverloop, opgemeten bij patiënten op intensieve zorgen, beter kunnen voorspellen dan de respectievelijke oorspronke-



Figuur 4: Bovenste kader: het glycemieverloop gemeten bij een patiënt op intensieve zorgen is weergegeven in zwart. De trend in dit verloop wordt goed benaderd door de simulatie met het nieuwe model Berg-IZ, weergegeven in rood. Middelste kader: verloop van toegediende insuline. Onderste kader: verloop van toegediende glucosecalorieën.

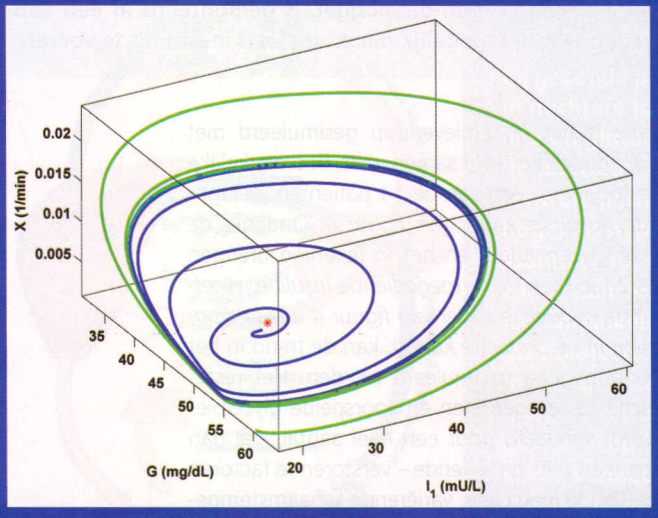
lijke modellen. Het nieuwe model Hov-IZ presteert globaal het beste. Dit model is echter vrij complex en bevat veel te optimaliseren parameters. Het model Berg-IZ, dat slechts een iets lagere performantie vertoont (de procentuele fout tussen gemeten en voorspelde glycemieverloop is gemiddeld slechts 1.7% hoger), is minder complex (met 7 in plaats van 13 te optimaliseren parameters). Het – veel complexere – model van Parker kan de resultaten van de modellen Berg-IZ en Hov-IZ niet benaderen. Het model Berg-IZ wordt uiteindelijk beschouwd als het model met het meeste potentieel om een betere regeling van de glycemie te bekomen.

Besluit

Een strikte normalisatie van de glycemie bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen zorgt voor een sterke afname in de mortaliteit en morbiditeit. Om deze arbeidsintensieve behandeling te automatiseren, is er nood aan een patiëntmodel dat het glycemieverloop kan simuleren aan de hand van enkele meetbare ingangssignalen. In dit onderzoek werden er twee fysiologische modellen ontwikkeld, vertrekkende van modellen voor type I diabetespatiënten. Deze nieuwe modellen blijken het glycemieverloop bij patiënten op intensieve zorgen beter te simuleren dan de bestaande fysiologische modellen. Vooral het model Berg-IZ (een nieuw fysiologisch model gebaseerd op het model van Bergman) heeft het potentieel om een betere regeling van de glycemie van patiënten gelegen op intensieve zorgen te bekomen. Dit model werd ondertussen gepubliceerd in [13] en er werd een regelaar voor ontworpen [7]. Deze zal binnen afzienbare tijd getest worden in samenwerking met het UZ Leuven.

Wiskunde gelinkt aan fysiologie

Al de beschouwde patiëntmodellen bevatten een aantal niet of moeilijk meetbare parameters zoals de snelheid waarmee insuline wordt geactiveerd en afgebroken door het lichaam. Deze parameters worden patiënt-specifiek geschat uit de beschikbare data door het minimaliseren van de gemiddelde gekwadrateerde fout tussen het gemeten glycemieverloop en het door het model voorspelde verloop. Tijdens het schatten van de parameters moet er echter rekening mee gehouden worden dat niet alle waarden mogelijk zijn. De bekomen parameterwaarden moeten in de eerste plaats *fysiologisch interpreteerbaar* zijn. Hiervoor optimaliseert men elke parameter binnen een fysiologisch bereik dat kan afgeleid worden uit de literatuur. Vervolgens moeten de waarden ook *wiskundig stabiel* zijn. Uit een studie van de eigenwaarden van de gelineariseerde modellen blijkt dat zowel het model Berg-IZ als het model Hov-IZ voor een zeer beperkt aantal parameterwaarden (respectievelijk 9 en 4% van de fysiologisch mogelijke waarden) een zekere onstabiliteit vertoont. De trajecten van het glycemie- en insulineverloop divergeren dan of evolueren naar een limietcyclus (d.i. een geïsoleerd gesloten traject waar naburige trajecten naar evolueren) *(zie figuur 5)*. Deze fenomenen van onstabiliteit hebben geen fysiologische tegenhanger. Bijgevolg wordt het model niet beschouwd voor deze parametercombinaties, zonder hierdoor de bruikbaarheid in te perken. Omdat de modellen een vrij groot aantal parameters bevatten, werden de parameters bepaald die de grootste invloed hebben op het glycemieverloop, daar dit het te optimaliseren verloop is. Dit verhoogt de praktische bruikbaarheid van de modellen.



Figuur 5: Vertrekkende van twee (groene en blauwe traject) initiële glycemiewaardes en insulineconcentraties evolueren de trajecten in de tijd naar een limietcyclus i.p.v. naar het stabiele punt weergegeven met rode ster.

Referenties

1 Silvio, E. en M.D. Inzucchi (2006). Management of hyperglycemia in the hospital setting. The New England Journal of Medicine 355(18), 1903-1911.

2 Van Den Berghe, G., P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers en R. Bouillon (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. The New England Journal of Medicine 345(19), 1359-1367.

3 Van Den Berghe, G., A. Wilmer, G. Hermans, W. Meersseman, P. Wouters, I. Milants, E. Van Wijngaerden, H. Bobbaers en R. Bouillon (2006). Intensive Insuline Therapy in the Medical ICU. The New England Journal of Medicine 354(5), 449-461.

4 Makroglou, A., J. Li en Y. Kuang. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview.

5 Bequette, B. (2005). A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas. Diabetes technology & therapeutics 7(1), 28-47.

6 Van den Berghe, G., P. Wouters, R. Bouillon, F. Weekers, C. Verwaest, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande en P. Lauwers (2003). Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. Crit. Care Med. 31, 359-366.

7 Van Herpe, T., N. Haverbeke, B. Pluymers, G. Van den Berghe en B. De Moor. The application of Model Predictive Control to normalize glycemia of critically ill patients. Internal Report 06-171, ESAT-SISTA, K.U.Leuven (Leuven, Belgium), 2006. (ingestuurd naar European Control Conference 2007)

8 Van Herpe, T., M. Espinoza, B. Pluymers, I. Goethals, P. Wouters, G. Van den Berghe en B. De Moor (2006). An adaptive input-output modeling approach for predicting the glycemia of critically ill patients. Physiol. Meas. 27, 1057-1069.

9 Bergman, R., Y. Ider, C. Bowden en D. Cobelli (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. The American J Physiological Society 236, E667-E677.

10 Toffole, G., R. Bergman, D. Finegood, C. Bowden en C. Cobelli (1980). Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism. Diabetes 29, 979-990.

11 Hovorka, R., V. Canonico, L. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Federici, T. Pieber, H. Schaller, L. Schaupp, T. Vering en M. Wilinska (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type I diabetes. Physiol Meas 25, 905-920.

12 Parker, R. (1999). Model-based analysis and control for biosystems – PhD thesis.

13 Van Herpe, T., B. Pluymers, M. Espinoza, G. Van den Berghe en B. De Moor. A minimal model for glycemia control in critically ill patients. Proceedings of the 28th IEEE, EMBS Annual International Conference, New York City, USA, Aug 30-Sept 3, 2006, 5432-5435.

De auteurs

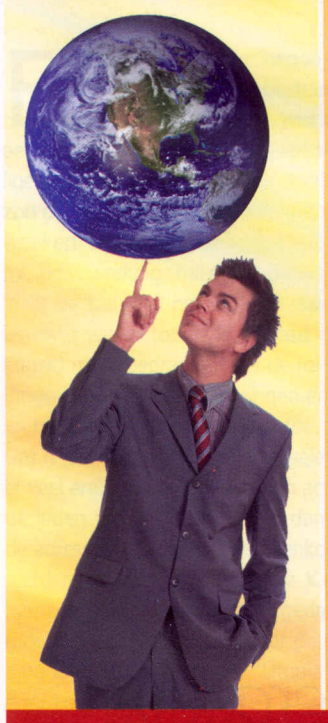
Anneleen DAEMEN en An ELEN behaalden in juli 2006 het diploma van burgerlijk werktuigkundig-elektrotechnisch ingenieur, richting elektrotechniek, optie biomedische technieken aan de KU Leuven. De titel van hun eindwerk was "Mogelijkheden en beperkingen van fysiologische modellen voor het glucoregulatorisch systeem van patiënten op intensieve zorgen".

Beide auteurs zijn momenteel werkzaam als Aspirant van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO)-Vlaanderen. Anneleen Daemen werkt aan een doctoraatsproefschrift op de afdeling ESAT-SCD, An Elen op de afdeling ESAT-PSI-MIC.

Dankwoord

De auteurs willen hun promotor, Prof. Dr. Ir. Bart De Moor, en hun begeleiders, Ing. Tom Van Herpe en Dr. Ir. Marcelo Espinoza, bedanken voor de mogelijkheden die ze hen geboden hebben en het vertrouwen dat ze tijdens dit onderzoek in hen gesteld hebben. Daarnaast danken ze ook Prof. Greet Van den Berghe voor de ondersteuning bij dit onderzoek.

Finale K VIV-Ingenieursprijzen



20 maart 2008
Aula Q Vrije Universiteit Brussel

Prijs voor de COMMUNICATIEVE en MAATSCHAPPELIJK bewuste JONGE ingenieur

Op het programma:

Uitreiking in aanwezigheid van Patricia Ceysens
Presentaties door de laureaten
Ludieke intermezzo's door Dufraing & De Wit
Juryberaadslaging
Bekendmaking **winnaars** en uitreiking prijzen
Uitreiking **Publieksprijs**
Receptie en tentoonstelling

Kom supporteren en
beslis mee via de Publieksprijs!

www.kviv.be/ingenieursprijzen

KONINKLIJKE VLAAMSE INGENIEURSVERENIGING