

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria dell'Informazione



ALGORITMI DI CONTROLLO PER IL PANCREAS ARTIFICIALE

Relatore

Prof.ssa Chiara Dalla Man

Laureanda

Acciaroli Giada

Anno Accademico 2012-2013

Indice

SOMMARIO	4
1 INTRODUZIONE	5
1.1 Il diabete	5
1.2 La terapia insulinica tradizionale	6
1.3 Il pancreas artificiale	7
1.4 Scopo dello studio	7
1.5 Contenuto della tesi	8
2 IL PROBLEMA DEL CONTROLLO	9
2.1 Controllo in catena aperta	9
2.2 Controllo in catena chiusa	10
3 ALGORITMI DI CONTROLLO PER IL PANCREAS ARTIFICIALE	13
3.1 Algoritmi di controllo PID	13
3.2 Algoritmi di controllo MPC	15
4 STUDI SPERIMENTALI IN SILICO	19
4.1 Modelli per la simulazione	19
4.2 Generazione dei pazienti virtuali	22
4.3 Simulazioni con controllo PID	23
4.4 Simulazioni con controllo MPC	29
5 STUDI SPERIMENTALI IN VIVO	39
5.1 Studi in vivo con controllo PID	39
5.2 Studi in vivo con controllo MPC ..	42
6 CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA	51

SOMMARIO

Questo lavoro si propone l'obiettivo di analizzare e mettere a confronto due diverse strategie di controllo per il pancreas artificiale: il controllo di tipo PID e il controllo di tipo MPC. Dopo una breve descrizione matematica e un richiamo alle principali proprietà che caratterizzano i due diversi sistemi di controllo, si sono analizzati i principali lavori presenti in letteratura che riportano i risultati delle sperimentazioni, condotte in silico ed in vivo rispettivamente su pazienti virtuali o reali, per testare il funzionamento dei due controllori nell'ambito di applicazione del pancreas artificiale. Grazie ad un'analisi critica dei risultati è stato possibile effettuare un confronto sull'efficienza delle due tipologie di controllo in catena chiusa della glicemia.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

La patologia diabetica, dovuta ad una iposecrezione di insulina da parte del pancreas, è molto diffusa nella popolazione: una ricerca scientifica condotta nel 2000 riporta che i casi diagnosticati di diabete nel mondo in quell'anno erano 171 milioni, pari al 2.8% della popolazione, e stima che per il 2030 aumenteranno a 366 milioni, pari al 4.4% della popolazione (dati relativi a soggetti diabetici di tipo 1 e di tipo 2) [1]. Tali previsioni di crescita per quanto riguarda lo sviluppo della malattia nel mondo spingono la ricerca verso la messa a punto di nuove tecniche di controllo per questa patologia.

1.1 Il diabete

Il diabete è una malattia che comporta gravi alterazioni nel metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi, a causa di una scarsa (o assente) secrezione di insulina da parte del pancreas. Il pancreas è un organo costituito da due tipi principali di tessuto, gli acini, che secernono il succo digestivo e gli isolotti di Langerhans, che secernono insulina e glucagone direttamente nel sangue. Questi sono composti da due tipi di cellule morfologicamente diverse: le cellule alfa, che secernono il glucagone e le cellule beta che secernono insulina. Si distinguono due diverse tipologie di diabete: il diabete di tipo 1, detto anche diabete mellito insulino-dipendente (incidenza di circa il 10% del totale dei soggetti diabetici), causato dalla mancata secrezione di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche; il diabete di tipo 2 (incidenza di circa il 90% del totale dei soggetti diabetici), detto anche diabete mellito non insulino-dipendente, causato da una scarsa sensibilità dei tessuti all'insulina.

L'insulina è una piccola molecola proteica che svolge importanti azioni sul metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine, tra cui: aumento del metabolismo del glucosio,

abbassamento della glicemia, aumento della riserva di glicogeno nei tessuti; in assenza di insulina ben poco del glucosio assorbito a livello intestinale può essere trasportato nei tessuti, con conseguente notevole aumento della glicemia. La malattia diabetica comporta dunque un grave scompenso nel sistema di regolazione glucosio-insulina e nel metabolismo di tutti i nutrienti [2].

1.2 La terapia insulinica tradizionale

Il soggetto diabetico necessita di un continuo monitoraggio della glicemia: è importante che quest'ultima si mantenga il più possibile costante nel tempo, all'interno di determinati range di sicurezza; se la glicemia si presenta troppo bassa (all'incirca al di sotto di $70 \frac{mg}{dl}$) si rientra nella condizione di ipoglicemia, mentre se i valori di glicemia sono troppo elevati (superiori all'incirca ai $180 \frac{mg}{dl}$) si parla di iperglicemia. Questa patologia infatti, se non controllata, presenta a lungo termine gravi danni alla salute del soggetto che ne è affetto. Per esempio la glicemia deve essere mantenuta ad un livello sufficientemente alto, al di sopra della condizione di ipoglicemia, per rispondere alle esigenze nutritive dell'organismo: il glucosio è infatti l'unico materiale nutritivo utilizzabile dal cervello e dai globuli rossi in quantità sufficiente al fabbisogno energetico, a differenza degli altri tessuti che in assenza di glucosio utilizzano anche lipidi e proteine. D'altra parte i valori di glicemia non si devono innalzare di molto, rimanendo al di sotto della condizione iperglicemica, principalmente per tre motivi: innanzitutto il glucosio è il principale responsabile della pressione osmotica del liquido extracellulare, quindi in caso di forte iperglicemia c'è il rischio di una considerevole disidratazione cellulare; in secondo luogo un eccessivo tasso glicemico darebbe luogo a perdita di glucosio attraverso l'apparato urinario; in ultimo una glicemia troppo elevata provocherebbe a livello renale una diuresi osmotica, con conseguente disidratazione dell'organismo. Altre conseguenze di una patologia diabetica non controllata sono: l'aumento della concentrazione lipidica nel sangue dovuta all'insufficienza insulinica e acidosi causata dal fatto che l'organismo utilizza quasi esclusivamente grassi per il metabolismo[2].

Tutte queste problematiche chiariscono perché sia così importante il controllo della patologia diabetica che può avvenire attraverso diverse metodologie. Storicamente la prima proposta, e ancora la più utilizzata terapia per il controllo della glicemia (terapia

tradizionale), prevede che il paziente effettui delle misurazioni capillari di glicemia diverse volte al giorno, e in dipendenza dai valori misurati, dall'attività fisica svolta, dai pasti assunti, si somministri periodicamente (principalmente prima dei pasti) dei boli d'insulina nel sottocute. La terapia tradizionale presenta tuttavia molti difetti, dovuti soprattutto allo scarso numero di misurazioni effettuate durante la giornata, all'assenza di informazioni sul livello di glicemia raggiunto durante la notte, alla variabilità dei pasti assunti e dell'esercizio fisico svolto, all'intervento non sempre tempestivo nel caso di ipoglicemie o di iperglicemie. Per questi motivi la ricerca scientifica sta cercando nuove strade, sfruttando la tecnologia, per un controllo più efficiente della patologia.

1.3 Il pancreas artificiale

Un controllo efficiente della malattia diabetica dovrebbe mantenere in ogni momento dei valori accettabili di glicemia, in modo da ridurre drasticamente le complicanze causate dalla patologia e migliorare le condizioni di vita dei soggetti malati. In quest'ottica fin dagli anni '70 sono stati sviluppati dei sistemi a catena chiusa per il controllo della glicemia, che riproducono il funzionamento fisiologico delle cellule pancreatiche, e vengono quindi indicati con il termine pancreas artificiale.

Il pancreas artificiale è composto da tre elementi fondamentali: un sensore sottocutaneo per il monitoraggio continuo della glicemia, che in determinati istanti di campionamento misura il valore del glucosio nel sottocute; una pompa sottocutanea per il rilascio di insulina; un algoritmo di regolazione del sistema glucosio-insulina. Il sensore sottocutaneo e la pompa insulinica, grazie ai progressi scientifici e tecnologici, sono concretamente disponibili; per quel che riguarda l'algoritmo di controllo, invece, molti studi recenti propongono possibili soluzioni.

1.4 Scopo dello studio

Questo studio si propone di confrontare due diverse tipologie di algoritmi di controllo che sono stati proposti per il controllo, in catena chiusa, della glicemia nell'ambito del pancreas artificiale: il controllo di tipo PID e il controllo di tipo MPC. Queste due filosofie di controllo vengono fra loro confrontate sul piano della complessità

computazionale e soprattutto sul piano dei risultati che garantiscono, avvalendosi dei dati forniti dalle sperimentazioni effettuate in silico e in vivo nell'ambito dello sviluppo del pancreas artificiale.

1.5 Contenuto della tesi

Il capitolo introduttivo presenta una panoramica generale sulla patologia diabetica, con riferimento in particolare alle conseguenze cliniche in cui può incorrere un soggetto diabetico; viene dunque descritto, oltre al metodo di monitoraggio tradizionale tramite iniezioni giornaliere di insulina, il controllo automatico della glicemia condotto attraverso il pancreas artificiale.

Il capitolo secondo tratta il problema del controllo, esplicitando i concetti chiave della disciplina dei controlli automatici, ed effettuando una prima importante suddivisione fra i controllori che agiscono in catena aperta e i controllori che agiscono in catena chiusa; vengono anche riportati alcuni esempi di sistemi di controllo in diversi ambiti di applicazione.

Il terzo capitolo focalizza l'attenzione sugli algoritmi di controllo nella specifica applicazione del pancreas artificiale, descrivendo singolarmente i due controllori oggetto del confronto in questo studio: l'algoritmo di controllo PID e l'algoritmo di controllo MPC. Vengono fornite per entrambi le equazioni descrittive e un'analisi dei parametri in gioco.

Il capitolo quarto presenta e confronta i risultati di alcuni studi sperimentali effettuati in silico, per testare l'efficienza dei due algoritmi analizzati, applicati allo sviluppo del pancreas artificiale.

Il quinto capitolo presenta i risultati ricavati da alcuni esperimenti condotti in vivo su pazienti volontari, sottoposti a monitoraggio continuo della glicemia attraverso il pancreas artificiale, controllato con i due algoritmi in analisi, PID e MPC.

Il capitolo conclusivo presenta un'analisi riassuntiva dei risultati ottenuti dal confronto dei due algoritmi di controllo, con uno sguardo a quelle che saranno le prospettive future nello sviluppo del pancreas artificiale.

CAPITOLO 2

IL PROBLEMA DEL CONTROLLO

Con il termine controllo di un processo si indica l'insieme delle operazioni mediante le quali si vuole ottenere un andamento ben definito nel tempo delle grandezze che intervengono nel processo, indipendentemente dalla presenza di eventuali disturbi o di incertezze sull'esatto valore dei parametri utilizzati per descrivere il sistema da controllare.

Si distinguono due tipologie di controllo: il controllo in catena aperta e il controllo in catena chiusa.

2.1 Controllo in catena aperta

Il controllo in catena aperta non prevede nessun tipo di verifica sul valore della variabile di uscita: il controllore agisce sul sistema basandosi unicamente sulla relazione, considerata nota, tra ingresso ed uscita, senza sfruttare in alcun modo la conoscenza dei valori assunti dalla variabile di uscita al variare del tempo. Questa metodologia di controllo risulta dunque molto vulnerabile ai disturbi che caratterizzano qualsiasi tipo di processo reale ed è molto sensibile alle eventuali variazioni dei valori dei parametri del processo. Infatti, se il sistema fornisce in uscita un valore molto diverso da quello desiderato, il controllore non tiene conto dell'errore e non può quindi agire sulla variabile di ingresso per compensarlo. Il controllo in anello aperto, dunque, offre una buona garanzia sul risultato solamente se viene utilizzato un modello matematico sufficientemente preciso ed accurato e se il processo a cui si applica il controllo è

sufficientemente isolato e perciò praticamente immune ai disturbi; in altre condizioni i valori assunti dalla variabile di uscita non sono adeguatamente controllati.

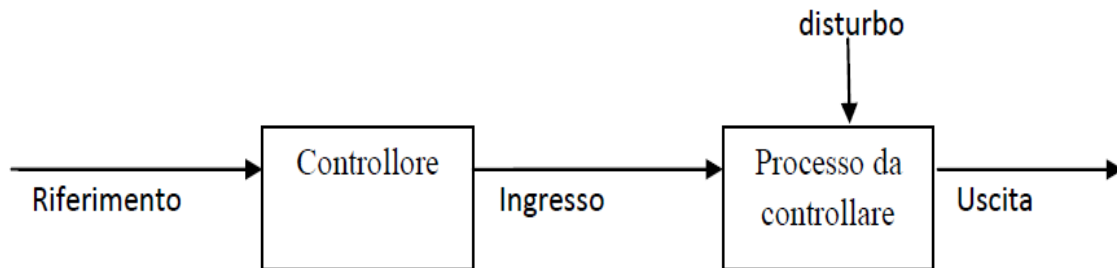


FIGURA 2.1. Schema di controllo in catena aperta

Un esempio di sistema di controllo in catena aperta, che presenta degli elementi di disturbo e delle incertezze sul modello, è il monitoraggio della velocità di un'automobile nelle seguenti condizioni: non è presente un tachimetro e quindi non c'è un feedback sulla variabile di uscita velocità; la corsa è condotta su strada non piana, elemento che costituisce un disturbo sul processo; non è disponibile la conoscenza esatta del peso totale dell'automobile (carico, numero di persone a bordo), e questo comporta un'incertezza sul modello a disposizione. Tale processo diviene esente da disturbi dal momento in cui la corsa si effettua su strada perfettamente piana, con coefficiente di attrito costante e noto; gli errori di modello vengono colmati se si è a conoscenza dell'esatto peso dell'automobile e del carico in essa presente.

2.2 Controllo in catena chiusa

La strategia di controllo in catena chiusa sfrutta la conoscenza dei valori assunti dalla variabile di uscita $y(t)$ in ogni istante, i quali vengono riportati tramite la tecnica della retroazione, passando attraverso una funzione di trasferimento, all'ingresso del controllo per essere confrontati con il segnale di riferimento $r(t)$; il segnale risultante da questo confronto sarà il nuovo input per il blocco del sistema che caratterizza il controllo.

L'azione del feedback può essere di tipo positivo oppure di tipo negativo, quest'ultima in particolare è la più utilizzata nelle dinamiche di controllo. La retroazione positiva applica il confronto fra il segnale di riferimento $r(t)$ e il segnale di output $y(t)$ effettuando la somma dei due segnali, producendo dunque un effetto destabilizzante sul sistema, in quanto l'uscita tende così a divergere rispetto al segnale di riferimento. La retroazione negativa, invece, prevede che si calcoli la differenza tra il segnale di output, $y(t)$, ed il riferimento, $r(t)$. Il segnale così ottenuto è detto errore, $e(t)$, e viene applicato in ingresso al blocco di controllo. Una particolare e semplice realizzazione della retroazione negativa utilizzata in diverse applicazioni è la retroazione unitaria negativa, nella quale l'uscita $y(t)$ viene sottratta direttamente al riferimento senza passare attraverso alcuna funzione di trasferimento.

La tecnica della retroazione permette quindi, ogni qualvolta si verifici una diversità tra il segnale di uscita e il segnale di riferimento, di applicare un'azione correttiva per riportare l'uscita al valore desiderato. I sistemi controllati in anello chiuso sono dunque molto meno sensibili ai disturbi, rispetto ai sistemi controllati in catena aperta, poiché l'effetto di eventuali disturbi sull'uscita del sistema viene corretto dall'azione del feedback. Inoltre, per applicazioni in cui il controllo si basa sulla conoscenza del modello input-output, nel processo d'identificazione dello stesso è sufficiente un minor grado di accuratezza se viene applicata la tecnica della retroazione, in quanto a processo in atto il modello non è l'unico elemento su cui si basa l'azione di controllo, ma sono disponibili anche i dati forniti dall'azione del feedback, che apportano correzioni continue all'input del sistema, qualora questo si discosti dai valori previsti e desiderati.

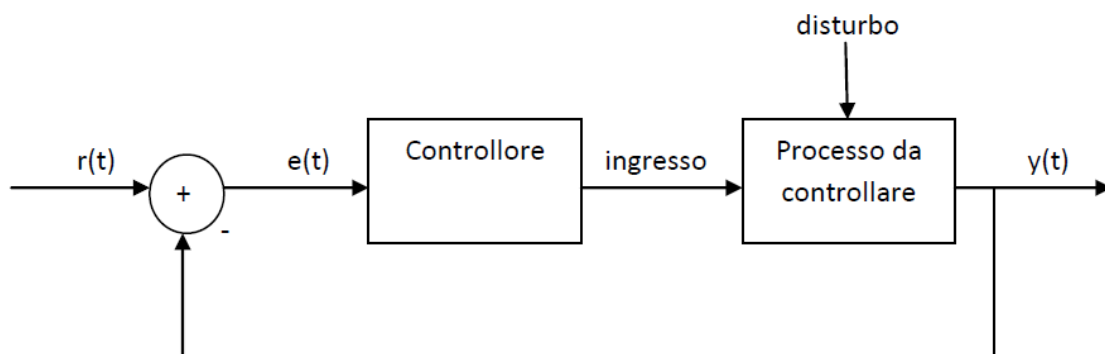


FIGURA 2.2. Schema di controllo in catena chiusa con retroazione unitaria negativa

Un esempio di sistema di controllo in catena chiusa affetto da disturbi e da incertezze sul modello è la regolazione della temperatura di una stanza tramite dei radiatori: il sistema è in catena chiusa perché si dispone, tramite un termometro, della misura continua della temperatura della stanza, che rappresenta appunto la variabile di uscita. La variabile di ingresso è la potenza termica erogata dai radiatori; ci sono poi diversi elementi di disturbo, tra cui temperatura presente all' esterno alla stanza, la potenza termica rilasciata dalle persone presenti nella stanza, l'irraggiamento solare. Si eliminano i disturbi dal processo se il monitoraggio avviene in un ambiente adiabatico; per quanto riguarda le incertezze sul modello per colmarle bisogna avere informazioni sul numero di persone presenti nella stanza e sulla capacità di erogazione di potenza termica di ogni soggetto.

CAPITOLO 3

ALGORITMI DI CONTROLLO PER IL PANCREAS ARTIFICIALE

Nella specifica applicazione del pancreas artificiale, tra le diverse strategie di controllo, le due maggiormente utilizzate negli studi clinici e che garantiscono buone performance sono il controllo di tipo PID e il controllo di tipo MPC.

Le variabili di interesse nel processo considerato sono: infusione di insulina sottocutanea come variabile d'ingresso; pasti, esercizio fisico ed altri elementi che interagiscono con il sistema glucosio-insulina come variabili di disturbo; concentrazione di glucosio sottocutaneo, misurata con sensori CGM (monitoraggio continuo del glucosio) inseriti nel sottocute, come variabile di uscita.

3.1 Algoritmi di controllo PID

I controllori di tipo PID realizzano sul segnale in ingresso al blocco di controllo una combinazione lineare di tre azioni: un'azione proporzionale (P), un'azione integrativa (I), un'azione derivativa (D). Vengono pertanto in generale descritti dalla seguente funzione di trasferimento:

$$C_{PID}(s) = K_p + \frac{K_i}{s} + K_d s \quad k_p, k_i, k_d \in \mathbb{R} \quad (3.1)$$

Nella regolazione del sistema glucosio-insulina con una strategia di controllo di tipo PID, le equazioni che descrivono il controllore si possono descrivere come:

$$\begin{aligned}
PID(t) &= P(t) + I(t) + D(t); & PID(t) &\geq 0 \quad \forall t \\
P(t) &= K_P(G - G_B) \\
\frac{dI(t)}{dt} &= K_P(G - G_B) \frac{1}{T_I}; & I(0) &= ID_B \\
D(t) &= K_P T_D \frac{dG}{dt} & & (3.2)
\end{aligned}$$

dove $G \left[\frac{mg}{dl} \right]$ indica il valore misurato del glucosio nel sottocute, $G_B \left[\frac{mg}{dl} \right]$ rappresenta il valore del glucosio basale e $ID_B \left[\frac{unità}{h} \frac{mg}{dl} \right]$ indica il valore basale di insulina infusa.

$K_P \left[\frac{unità}{h} \frac{mg}{dl} \right]$ è una costante che determina il tasso di rilascio dell'insulina, in relazione al valore del glucosio nel sangue rispetto al valore basale: il valore di tale costante viene scelto in relazione al DIR (Daily Insulin Requirement) del soggetto [3].

$T_I [min]$ e $T_D [min]$ rappresentano delle costanti di tempo relative rispettivamente all'azione integrativa e derivativa: possono assumere diversi valori durante l'arco della giornata, modulando così in ogni momento, nel modo più opportuno, la quantità di insulina che viene rilasciata dal sistema. In particolare T_D assume due valori differenti in dipendenza dal fatto che il glucosio stia aumentando oppure diminuendo; T_I invece subisce delle variazioni se si considerano il periodo diurno e il periodo notturno, infatti durante la notte si struttura una risposta più rapida nell'azione integrativa, caratterizzata da un valore minore di T_I rispetto al valore diurno [3].

Dalle equazioni che descrivono l'azione di controllo si evince che: la componente proporzionale (P) aumenta il tasso di rilascio dell'insulina quando il valore del glucosio misurato supera quello basale, diminuisce il rilascio di insulina quando il glucosio nel sangue è inferiore al livello basale, non applica alcuna azione quando il glucosio misurato equivale al valore basale; la componente integrativa (I) modula il rilascio di insulina, aumentandolo quando l'integrale del glucosio sopra basale è positivo, diminuendolo quando è negativo; la componente derivativa (D) aumenta il rilascio di insulina se il valore di glucosio nel sangue sta aumentando al variare del tempo, diminuisce il rilascio

di insulina se il glucosio nel sangue sta diminuendo, garantendo così la stabilità del sistema.

La dinamica totale del rilascio di insulina nel sangue è data dalla somma di queste tre componenti. Simulando la risposta di un sistema con algoritmo di controllo di tipo PID ad un picco iperglicemico, si nota che ognuna delle tre componenti, proporzionale, integrativa e derivativa, apporta il proprio contributo nella risposta totale, identificata nella quantità di insulina rilasciata al variare del tempo, come mostrato in figura 3.1.

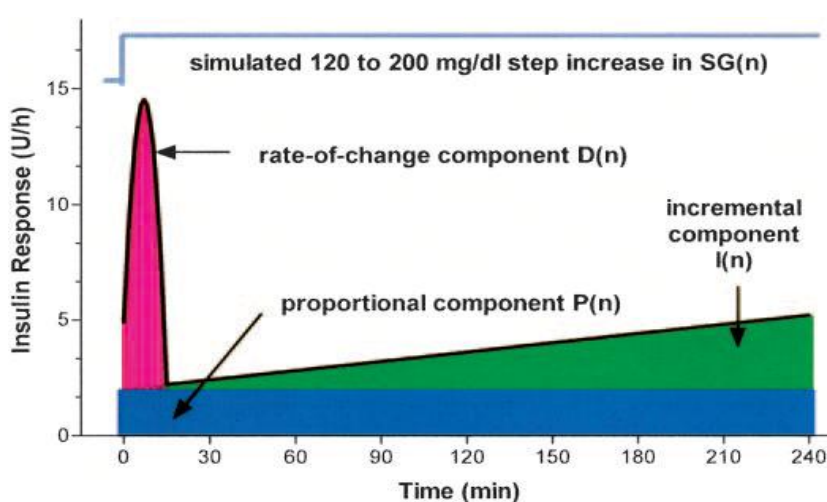


FIGURA 3.1. Simulazione risposta dell'algoritmo PID ad un picco iperglicemico (adattata da [2])

3.2 Algoritmi di controllo MPC

Gli algoritmi di controllo di tipo MPC, Model Predictive Control, sfruttano la previsione della glicemia futura, basata su un modello che descrive il processo, garantendo un elevato grado di interazione tra le variabili di input e le variabili di output.

La famiglia di controllori di tipo MPC risulta particolarmente efficace nella gestione di processi in cui si manifesta il problema del ritardo dell'azione regolativa sulle variabili in gioco. In particolare, nell'ambito della regolazione del sistema glucosio-insulina, i ritardi dell'azione di controllo possono portare ad episodi di ipoglicemia e di iperglicemia: tali

ritardi sono dovuti alla fisiologia del sistema e alla soluzione tecnologica adottata. Un primo ritardo (variabile tra i 90 e i 150 minuti) riguarda l'azione dell'insulina ed è dovuto al percorso fisiologico che compie l'insulina, iniettata nel sottocute, prima di entrare in azione, passando attraverso il plasma ed il liquido interstiziale; un secondo ritardo (variabile tra i 10 e i 15 minuti) è invece causato dagli apparecchi tecnologici utilizzati, il sensore sottocutaneo ed il microinfusore, i quali agiscono appunto nel sottocute e non direttamente nel plasma, provocando un ritardo nel passaggio dei componenti tra i due compartimenti. Dunque a seguito di una perturbazione esterna, come ad esempio il pasto o l'attività fisica, l'azione di regolazione non avviene tempestivamente, ma dopo diversi minuti; questo problema del ritardo nel controllo del processo può essere attenuato ricorrendo alla classe dei controllori predittivi basati sul modello, i quali agiscono anticipatamente sull'azione di controllo, sfruttando la predizione su orizzonte temporale finito.

Il controllo MPC attua una predizione del comportamento del sistema su un opportuno orizzonte temporale, servendosi di un modello dinamico che descrive il processo e delle misure disponibili. Gli ingressi del sistema controllato sono calcolati in modo da garantire una minimizzazione degli scarti tra la risposta desiderata e la risposta predetta; la predizione del comportamento del processo negli intervalli temporali successivi viene aggiornata ad ogni istante di campionamento, sulla base dei valori forniti dalle misure acquisite, sviluppando così un ciclo di controllo in catena chiusa.

Per quanto riguarda la specifica applicazione di un controllore MPC per il pancreas artificiale, è necessario avere a disposizione un buon modello del sistema, più o meno dettagliato (come si vedrà nei capitoli successivi), per descrivere la dinamica del sistema glucosio-insulina, in cui viene esplicitata l'evoluzione dinamica di ogni variabile in gioco.

In maniera compatta, il modello del metabolismo del glucosio, può essere schematizzato nel modo seguente:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= f(t, x(t), u(t), d(t)) \\ y(t) &= G_M(t)\end{aligned}\tag{3.3}$$

dove $x(t)$ rappresenta un vettore di variabili che caratterizzano lo stato del sistema da controllare ; $u(t)$ rappresenta l'insulina somministrata, ed è la variabile di controllo; $d(t)$

indica il disturbo che colpisce il processo; $G_M(t) \left[\frac{mg}{dt} \right]$ è la concentrazione di glucosio sottocutaneo; f è una funzione derivata dal modello del sistema glucosio-insulina.

L'algoritmo di controllo MPC per il pancreas artificiale si basa sulla soluzione di un problema di ottimizzazione su un orizzonte temporale finito: la funzione di costo $J(x, u)$ viene minimizzata rispetto all'input u ; sia u^0 la soluzione a tale problema di ottimizzazione, la legge di controllo in retroazione $u = k^{MPC}(x)$ è ottenuta applicando al sistema solo il primo elemento della soluzione di ottimizzazione. In questo modo si ottiene una legge di controllo in catena chiusa, risolvendo un problema di ottimizzazione in catena aperta. Questa legge di controllo può essere formulata sia nel continuo che nel discreto; inoltre si possono distinguere algoritmi di controllo MPC lineari (LMPC), basati su dei modelli linearizzati, e algoritmi MPC non lineari (NMPC).

Considerando un modello a tempo discreto, con approssimazione di linearità attorno al punto di equilibrio (\bar{x}, \bar{y}) , la funzione di costo da minimizzare è la seguente:

$$J(x_{IO}(k), \delta u(\cdot)) = \sum_{i=0}^n \left(q(y^0(k+i) - y(k+i))^2 + (\delta u(k+i))^2 \right) + q(y^0(k+n+1) - y(k+n+1))^2 \quad (3.4)$$

dove q è una costante positiva.

La soluzione al problema di ottimizzazione è del tipo:

$$\delta u^0(k) = G_{y^0}(y^0 - \bar{y}) + G_{x_{IO}}x_{IO}(k) + G_D D(k) \quad (3.5)$$

dove $D(k)$ è il segnale di disturbo, G_{y^0} , $G_{x_{IO}}$, G_D sono matrici di parametri.

Questo controllo di tipo predittivo presenta alcune caratteristiche che lo rendono particolarmente flessibile e adatto per questa applicazione: è possibile formulare il problema del controllo come un problema di ottimizzazione; si possono includere esplicitamente nel problema di controllo vincoli sulle variabili di stato e di controllo; è possibile completare il progetto del regolatore a partire da modelli del processo, più o meno dettagliati, ricavati anche empiricamente.

Il controllo MPC solitamente presenta diversi parametri che devono essere regolati, come l'orizzonte di controllo e di predizione, il valore delle variabili in input e in output; tuttavia è possibile raggiungere risultati soddisfacenti regolando un unico parametro, la costante q .

CAPITOLO 4

STUDI SPERIMENTALI IN SILICO

In questo capitolo sono riportati i risultati di alcuni studi in silico, riguardanti l'applicazione degli algoritmi di controllo PID e MPC (lineare e non lineare), per il controllo in catena chiusa del pancreas artificiale. Tali studi si avvalgono dei risultati ottenuti mediante simulazione matematica al calcolatore. Le simulazioni impiegano modelli matematici dinamici del sistema da controllare, che sono brevemente descritti all'inizio del capitolo [formule 4.1, 4.2].

4.1 Modelli per la simulazione

La scelta del modello per la simulazione è il primo problema che deve essere affrontato per svolgere le simulazioni in silico. Un modello è una rappresentazione della realtà con un certo grado di approssimazione, esistono dunque svariate tipologie di modelli che possono rappresentare lo stesso processo; ciò che varia è la quantità di variabili coinvolte, la difficoltà computazionale, il livello di dettaglio con cui il sistema viene descritto. Si distinguono principalmente due categorie di modelli: i modelli cosiddetti “minimi” e i modelli cosiddetti “massimi”. I modelli minimi descrivono, con un grado di dettaglio non elevato, la dinamica del processo, e coinvolgono un numero limitato di parametri, per questo motivo risultano molto semplici da un punto di vista computazionale, ma non molto specifici nell'esplicitare tutte le funzionalità del processo. Queste caratteristiche li rendono molto utili per la stima di determinati parametri che, nel sistema glucosio-insulina, variano da soggetto a soggetto; non sono invece la prima scelta per la simulazione in silico, dove al modello viene richiesta una descrizione più dettagliata del

sistema, per analizzare le risposte del sistema, nella sua complessità, a particolari segnali di ingresso.

Il modello minimo del glucosio è descritto dalle seguenti equazioni:

$$\begin{aligned}\dot{G} &= -(GEZI + Y)G + GEZI G_{ZI}; & G(0) &= G_{ZI} \\ \dot{Y} &= -p_2Y + p_3I_p(t); & Y(0) &= 0\end{aligned}\quad (4.1)$$

Dove $G \left[\frac{mg}{kg} \right]$ rappresenta la massa del glucosio; $GEZI$ indica lo stato del glucosio in assenza di insulina; $Y [min^{-1}]$ è l'effetto dell'insulina all'aumento del glucosio; G_{ZI} è il glucosio quando l'insulina è nulla; $I_p \left[\frac{mg}{dl} \right]$ rappresenta la concentrazione di insulina plasmatica; p_2 e p_3 sono dei coefficienti di scambio.

I modelli “massimi” invece, caratterizzati da un elevato numero di parametri e da una maggiore complessità computazionale, ben si adattano per le sperimentazioni in silico: offrono infatti una descrizione matematica completa, in cui i valori di tutti i parametri sono noti o sono stati precedentemente stimati, e le condizioni iniziali sulle variabili sono assegnate.

Anche per il sistema glucosio-insulina si possono dunque identificare diversi modelli, dal cosiddetto “modello minimo del metabolismo del glucosio”, in cui vengono evidenziate solamente le principali funzioni fisiologiche e metaboliche, ai modelli più sofisticati, che prevedono una suddivisione del sistema in due sottosistemi, il sottosistema glucosio e il sottosistema insulina, ognuno dei quali viene a sua volta suddiviso in compartimenti, per garantire un'accurata descrizione della dinamica del glucosio e dell'insulina dal livello epatico, renale, all'assorbimento intestinale [4-7].

Una descrizione matematica del sottosistema glucosio, rappresentato mediante un modello a due compartimenti, è fornita dalle seguenti equazioni [6]:

$$\begin{aligned}\dot{G}_p(t) &= EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - K_1G_p(t) + K_2G_t(t) \\ \dot{G}_t(t) &= -U_{id}(t) + K_1G_p(t) - K_2G_t(t) \\ G(t) &= \frac{G_p}{V_G}\end{aligned}\quad (4.2)$$

dove G_p e G_t , in $\left[\frac{mg}{kg}\right]$, rappresentano rispettivamente le masse di glucosio nel plasma e nei tessuti in rapido equilibrio con esso e la massa nei tessuti in equilibrio lento; $G \left[\frac{mg}{dl}\right]$ è la concentrazione plasmatica di glucosio; $EGP \left[\frac{mg}{kg \text{ min}}\right]$ rappresenta la produzione endogena di glucosio, $Ra \left[\frac{mg}{kg \text{ min}}\right]$ la velocità di comparsa del glucosio nel plasma; $E \left[\frac{mg}{kg \text{ min}}\right]$ è l'escrezione renale; U_{ii} e U_{id} , in $\left[\frac{mg}{kg \text{ min}}\right]$, sono rispettivamente l'utilizzazione del glucosio insulino-indipendente e insulino-dipendente; $V_G \left[\frac{dl}{kg}\right]$ il volume di distribuzione del glucosio; K_1 e K_2 in $[min^{-1}]$ sono i coefficienti di scambio tra i due compartimenti.

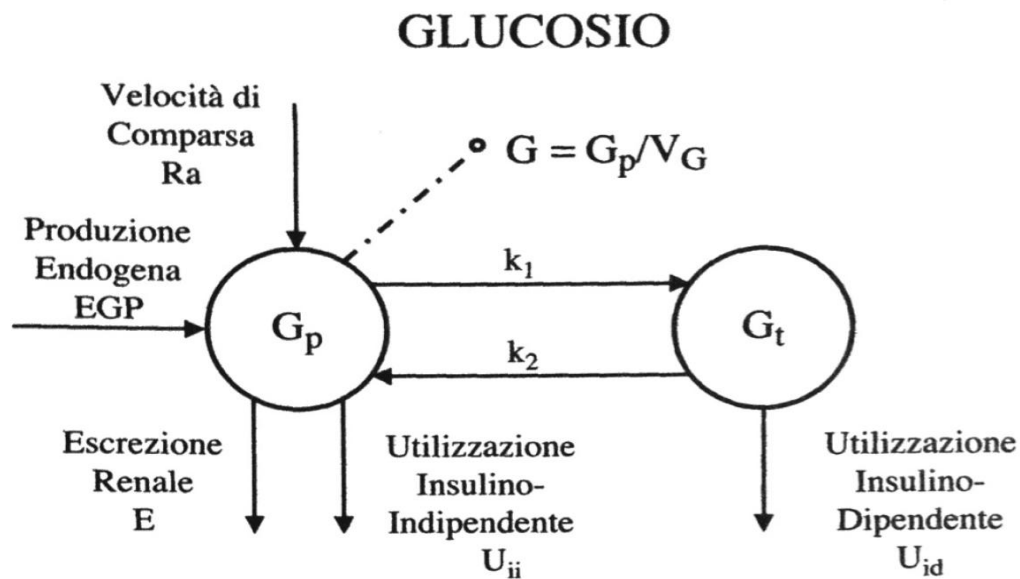


FIGURA 4.1. Modello a due compartimenti del sottosistema glucosio, adattato da [4].

Il sottosistema insulina, sempre in un modello a due compartimenti, è rappresentato dalle seguenti equazioni [6]:

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_l(t) + S(t)$$

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3)I_l(t) + m_2I_p(t)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \tag{4.3}$$

dove I_p e I_l , in $\left[\frac{pmol}{kg}\right]$, rappresentano rispettivamente la massa di insulina nel plasma e nel fegato; I $\left[\frac{pmol}{l}\right]$ è la concentrazione plasmatica di insulina; V_I $\left[\frac{l}{kg}\right]$ il volume di distribuzione dell'insulina; S $\left[\frac{pmol}{kg\ min}\right]$ indica la secrezione di insulina; m_i $i = 1,2,3,4$ $[min^{-1}]$ sono dei parametri di modello, dei coefficienti di scambio tra i due compartimenti.

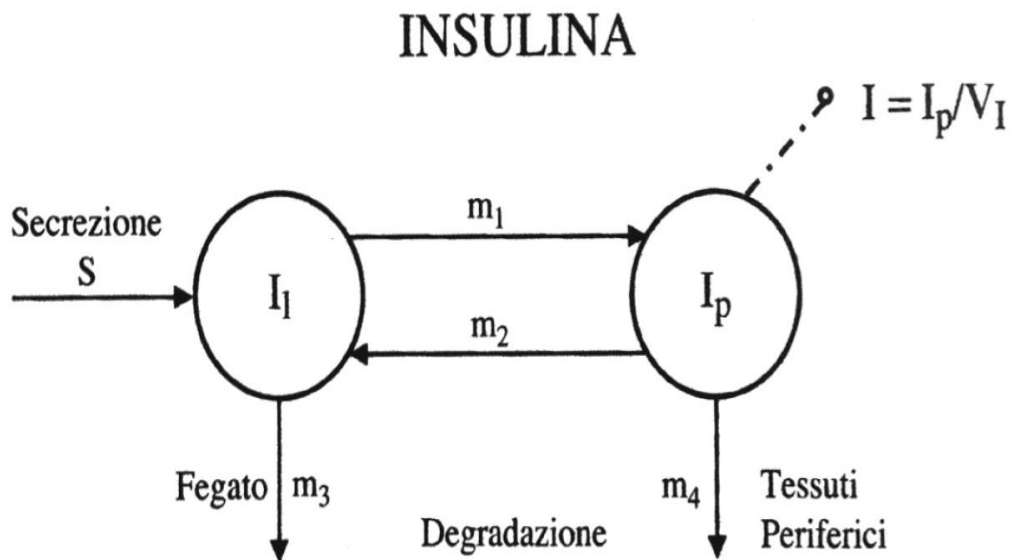


FIGURA 4.2. Modello a due compartimenti del sottosistema insulina, adattato da [4].

4.2 Generazione di pazienti virtuali

Oltre a disporre del modello matematico del processo, per condurre le sperimentazioni in silico è necessaria la generazione dei cosiddetti pazienti virtuali, ovvero di un set di valori dei parametri che descrivono il sistema. Per ottenere simulazioni realistiche, è di fondamentale importanza che i tali parametri rispecchino la distribuzione degli stessi in una popolazione di soggetti diabetici di tipo 1.

In [5] il punto di partenza per la generazione dei pazienti virtuali è un campione di popolazione di soggetti sani, da cui vengono estrapolati i primi valori dei parametri; tali

valori devono però essere opportunamente modificati affinché descrivano realisticamente il metabolismo di soggetti affetti da diabete di tipo 1. Per esempio il valor medio del glucosio basale viene assunto più elevato rispetto alla distribuzione dei valori nei soggetti sani (circa $50 \frac{mg}{dl}$ più elevato), la concentrazione di insulina (iniettata per via esogena tramite la pompa per l'infusione) si considera mediamente quattro volte superiore rispetto all'insulina rilasciata dal pancreas in un soggetto sano, la produzione endogena di glucosio circa il 35% più elevata, e il rilascio di insulina approssimativamente di un terzo inferiore rispetto ai valori iniziali di riferimento. Anche i parametri relativi all'azione insulinica sono considerati di un terzo inferiori rispetto agli stessi parametri in soggetti non diabetici. Per quanto riguarda la varianza e la distribuzione dei valori nel campione di pazienti virtuali, vengono mantenuti quelli ottenuti dal campione di soggetti sani considerato in partenza, e si predispone così una distribuzione log-normale, per garantire sempre la positività. Attraverso questa metodologia si ottiene quindi un set di valori, corrispondenti appunto ai "pazienti virtuali", che rispecchiano la variabilità da soggetto a soggetto, tipica della popolazione umana, ma allo stesso tempo caratterizzano, grazie alla traslazione dei valori medi considerati, una popolazione affetta da diabete di tipo 1; con questi dati a disposizione e il modello del processo è dunque possibile sviluppare la sperimentazione in silico degli algoritmi di controllo PID e MPC per il pancreas artificiale.

4.3 Simulazioni con controllo PID

Diversi risultati sono stati ottenuti dalle sperimentazioni in silico utilizzando un controllo di tipo PID, verranno di seguito riportati quelli più significativi.

Un primo studio è stato effettuato simulando il sistema glucosio–insulina controllato in catena chiusa con un controllore di tipo PID, oppure con un controllore di tipo statico-dinamico (SD) [8]. Il modello di simulazione impiegato in questo studio è il modello minimo del metabolismo del glucosio [4.1], connesso in catena chiusa al modello della produzione e del rilascio di insulina.

Il funzionamento del controllo di tipo PID è descritto in [3.2]; il modello SD, statico-dinamico, caratterizza la secrezione di insulina con una componente statica, che fornisce

una risposta ritardata rispetto alle variazioni del glucosio, e una componente dinamica che risponde al tasso di variazione del glucosio.

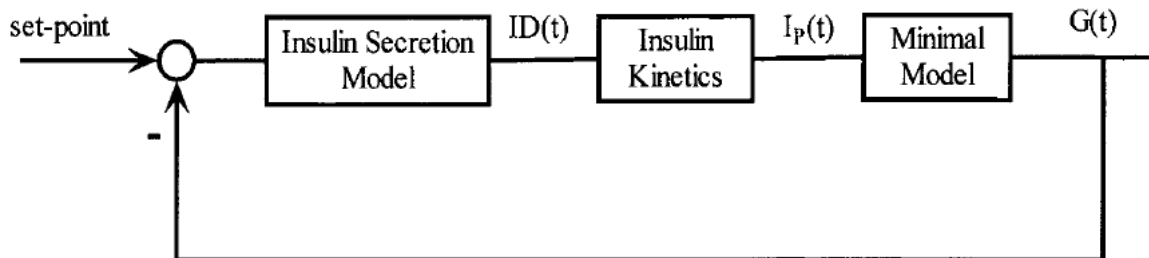


FIGURA 4.3. Struttura della simulazione in catena chiusa; vengono svolti due tipi di simulazione, con modello di secrezione di insulina PID e SD.

In una prima fase, lo studio focalizza l'attenzione sulla capacità dei due modelli (SD e PID) di descrivere correttamente le funzionalità delle β -cellule del pancreas nel soggetto sano, e sull'abilità dei due controllori nel riportare e mantenere ai livelli desiderati la glicemia, in seguito ad un picco iperglicemico. Si evince dai risultati ottenuti che entrambi i controllori descrivono in modo corretto il funzionamento delle β -cellule pancreatiche nel soggetto non-diabetico, normalizzando il livello di glucosio al livello basale desiderato, tuttavia il controllore di tipo PID garantisce tale normalizzazione in tempi più brevi. Si evidenzia poi maggior robustezza del controllo PID alla variazione nella sensibilità all'insulina e alla produzione endogena di glucosio.

La risposta bifasica dell'insulina ad un picco iperglicemico viene meglio controllata attraverso un modello di controllo PID, infatti in primo luogo esso presenta un termine moltiplicativo, $K_D = K_P T_D$, che è applicato sia nel caso di diminuzione che di aumento del glucosio, in secondo luogo caratterizza la seconda fase di risposta dell'insulina con una componente che reagisce istantaneamente a situazioni di iperglicemia o ipoglicemia, infine la componente più lenta e duratura dell'azione si associa all'azione integrale; tutti questi aspetti garantiscono un sistema in catena chiusa più stabile se controllato tramite PID rispetto al modello di controllo SD.

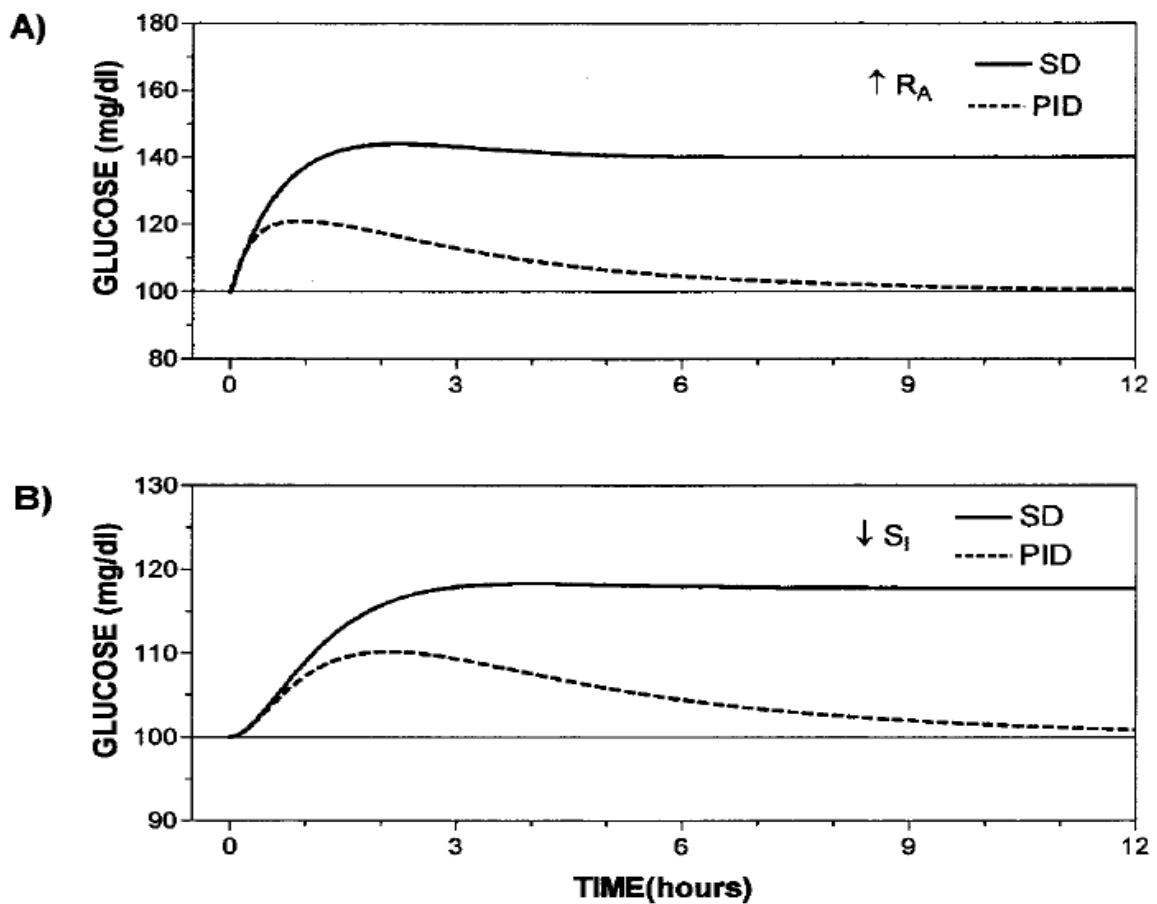


FIGURA 4.4. Adattamento dei due modelli di controllo PID e SD all'aumento del 50% nella produzione endogena di glucosio (A), e alla diminuzione del 50% nella sensibilità all'insulina (B).[7]

Un altro studio condotto sul controllore PID per il pancreas artificiale pone invece l'attenzione su come, variando la costante del termine proporzionale e le informazioni riguardo i pasti ingeriti dal soggetto, cambi la distribuzione dei valori glicemici misurati durante la sperimentazione [6]. Questo test in silico impiega una simulazione in catena chiusa del controllo del glucosio, seguendo un protocollo virtuale della durata di 4 giorni, durante i quali ai pazienti virtuali vengono somministrati 12 pasti (dal contenuto di carboidrati noto), e si osservano poi i risultati ottenuti variando determinati parametri che caratterizzano il sistema.

I dati vengono riportati graficamente nelle figure sottostanti (da 4.5 a 4.7): in ascissa sono riportati degli intervalli di valori della glicemia minima durante la notte, in ordinata quelli relativi alla glicemia massima postprandiale; ogni simbolo stampato rappresenta il dato relativo al singolo paziente virtuale.

Una prima simulazione (exp. 1) viene condotta su 100 pazienti virtuali, utilizzando un controllo PID con dosi di glucosio ingerito durante i pasti note e costante di proporzionalità $K_p = -7.09 * 10^{-4}$, uguale per tutti i soggetti. Una seconda simulazione (exp. 2) viene svolta nelle stesse condizioni della simulazione precedente, però in questo caso il guadagno K_p viene definito diversamente per ogni soggetto.

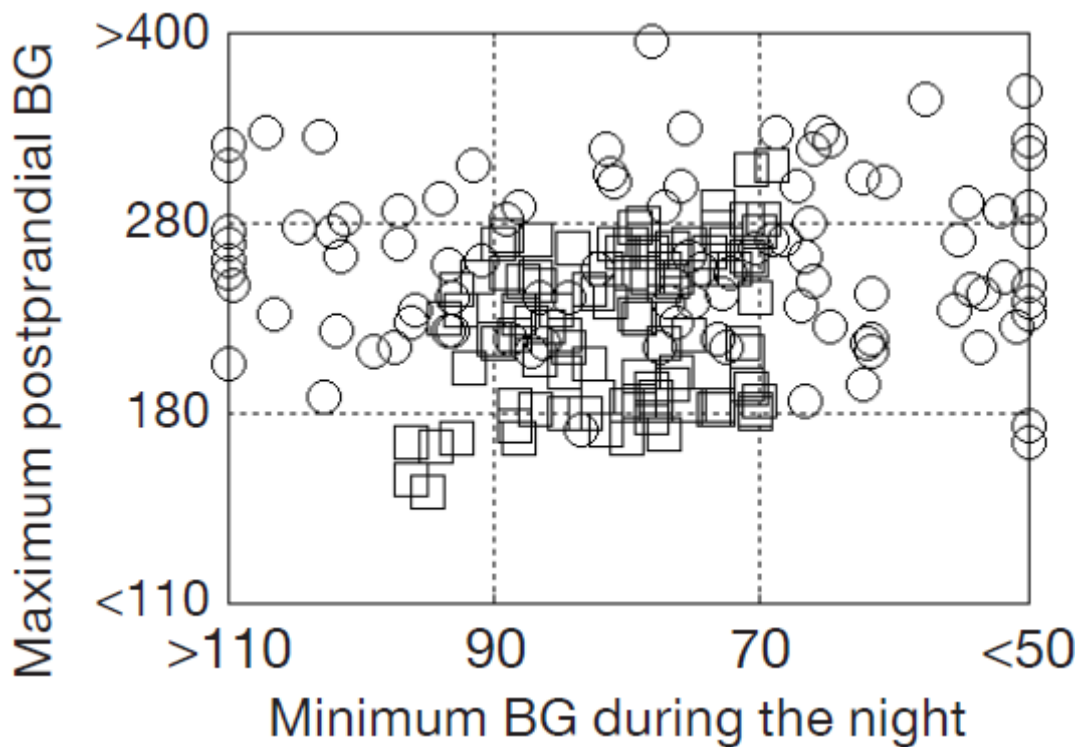


FIGURA 4.5. Esperimento 1 (o) ed esperimento 2 (□). [6]

I risultati di questi due esperimenti, confrontati graficamente nella figura 4.5, evidenziano come l'adattamento del valore del guadagno ad ogni singolo soggetto porti ad un sostanziale miglioramento rispetto alla sperimentazione eseguita con guadagno standardizzato per tutti i soggetti. I risultati ottenuti dall'esperimento 1, con valore unico del guadagno, presentano una distribuzione sostanzialmente uniforme nel range di valori considerati, mostrando dunque diversi episodi di ipoglicemia notturna e di iperglicemia

postprandiale, e nessun soggetto ben controllato. La sperimentazione 2 invece, con guadagno specifico per ogni soggetto, nonostante presenti anche soggetti non perfettamente controllati, , mantiene nella maggior parte dei soggetti i valori di glicemia notturna al di sopra dei $70 \frac{mg}{dl}$, riducendo gli episodi di ipoglicemia. Tuttavia, nella maggior parte dei casi il picco glicemico postprandiale rientra nell'intervallo $180 - 280 \frac{mg}{dl}$, presentando anche qui un miglioramento rispetto al caso precedente, ma comunque lontano dalla situazione ottimale.

Un terzo esperimento (exp. 3) viene condotto sempre con il guadagno specifico per ogni soggetto, come nell'esperimento 2, però in questo caso, a differenza delle due situazioni precedenti (exp. 1 e 2) non sono disponibili informazioni riguardo i pasti somministrati.

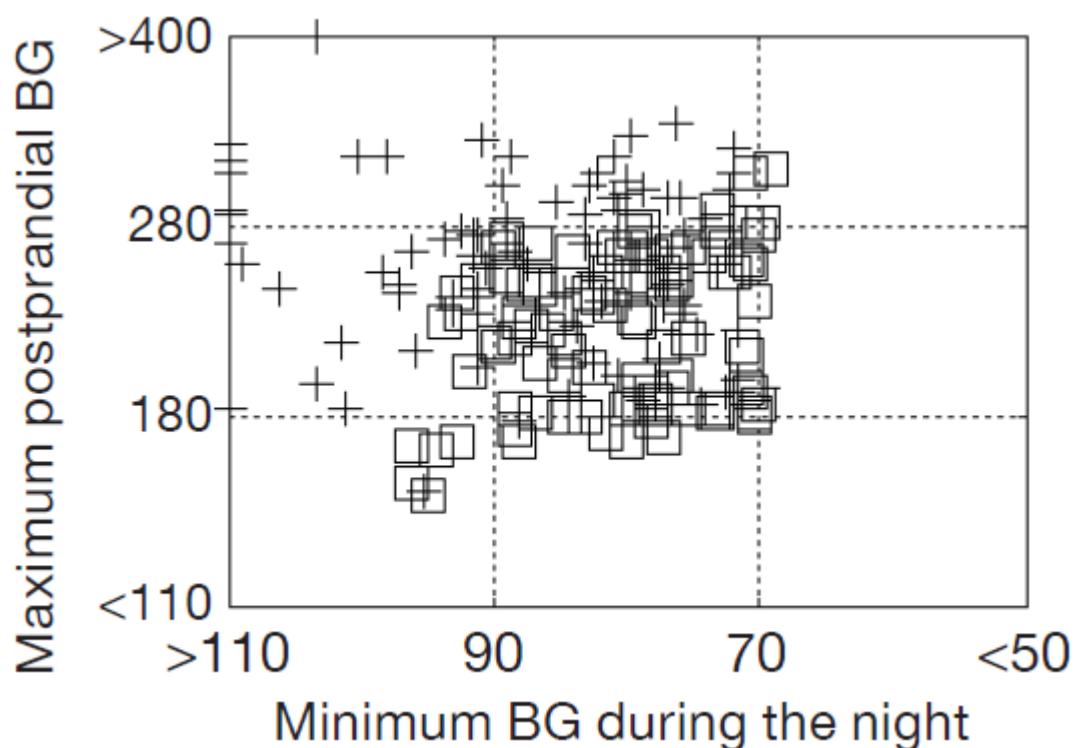


FIGURA 4.6. Esperimento 2 (□) ed esperimento 3 (+).[6]

Confrontando i due esperimenti svolti con guadagno adattato per ciascun soggetto (figura 4.6), si nota che quando sono disponibili le informazioni sui pasti (exp. 2) in media la glicemia postprandiale si mantiene più bassa rispetto alla sperimentazione senza informazioni sui pasti (exp. 3).

Un ultimo esperimento (exp. 4) viene condotto utilizzando un guadagno specifico per ciascun soggetto (come in exp. 2 e 3), e quantità di glucosio ingerita durante i pasti non nota esattamente ma variabile casualmente del 40% attorno al valore nominale utilizzato nella sperimentazione 1.

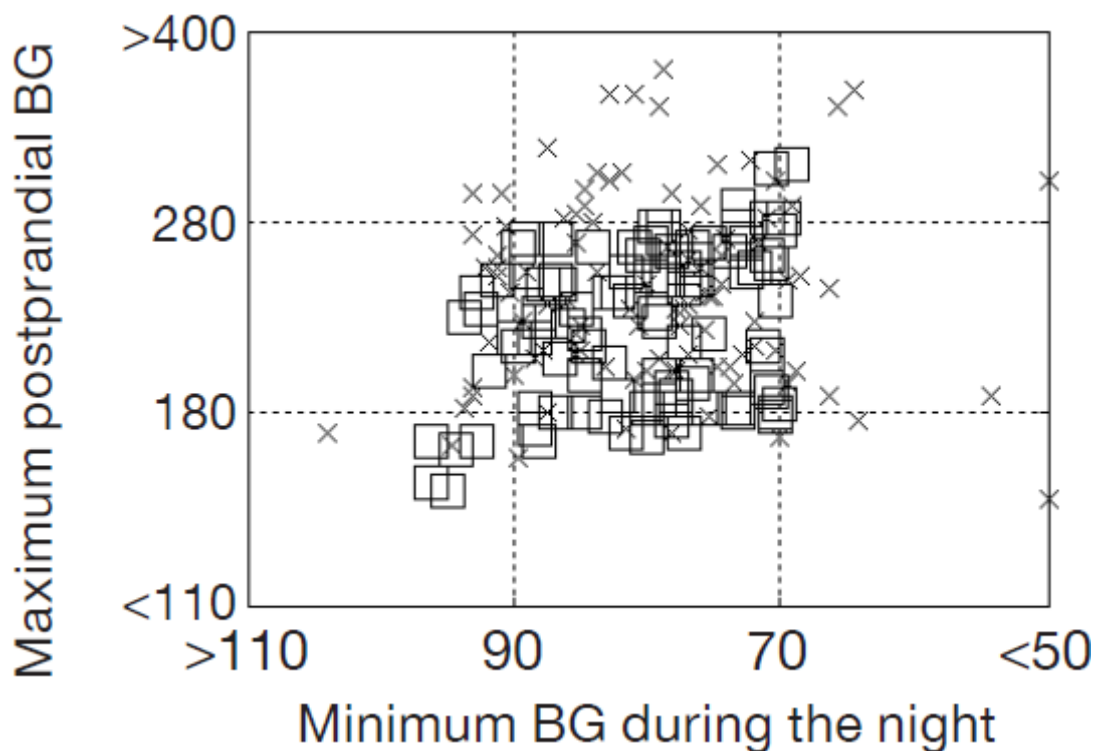


FIGURA 4.7. Esperimento 2 (□) ed esperimento 4 (x).[6]

Confrontando dunque le sperimentazioni 2 e 4 (figura 4.7), entrambe con guadagno specifico per ogni soggetto, si nota che la conoscenza esatta della quantità di glucosio ingerita durante i pasti garantisce risultati più soddisfacenti rispetto alla conoscenza non precisa con variabilità del 40%; nella sperimentazione 2 risultano infatti limitati i casi di ipoglicemia notturna e la glicemia postprandiale si mantiene mediamente a valori inferiori rispetto alla sperimentazione 4.

4.4 Simulazioni con controllo MPC

Sperimentazioni in silico sono state effettuate sui 100 pazienti virtuali, puntando l'attenzione sulla differenza tra i risultati ottenuti modificando alcuni parametri del controllore, come la costante q , o ammettendo la conoscenza esatta o approssimata sulle dosi di glucosio ingerite durante i pasti da ciascun soggetto [6].

I dati vengono esposti graficamente nelle figure sottostanti (da 4.8 a 4.10): in ascissa sono riportati degli intervalli di valori della glicemia minima durante la notte, in ordinata quelli relativi alla glicemia massima postprandiale; ogni simbolo stampato rappresenta il dato relativo al singolo paziente virtuale.

Un primo esperimento (exp. A) viene condotto utilizzando un controllo di tipo MPC con costante $q = 0.003$ per tutti i soggetti, e la quantità di glucosio ingerita con i pasti nota esattamente. Un secondo esperimento (exp. B) viene invece condotto come nel caso precedente, però la costante q è specifica per ogni soggetto.

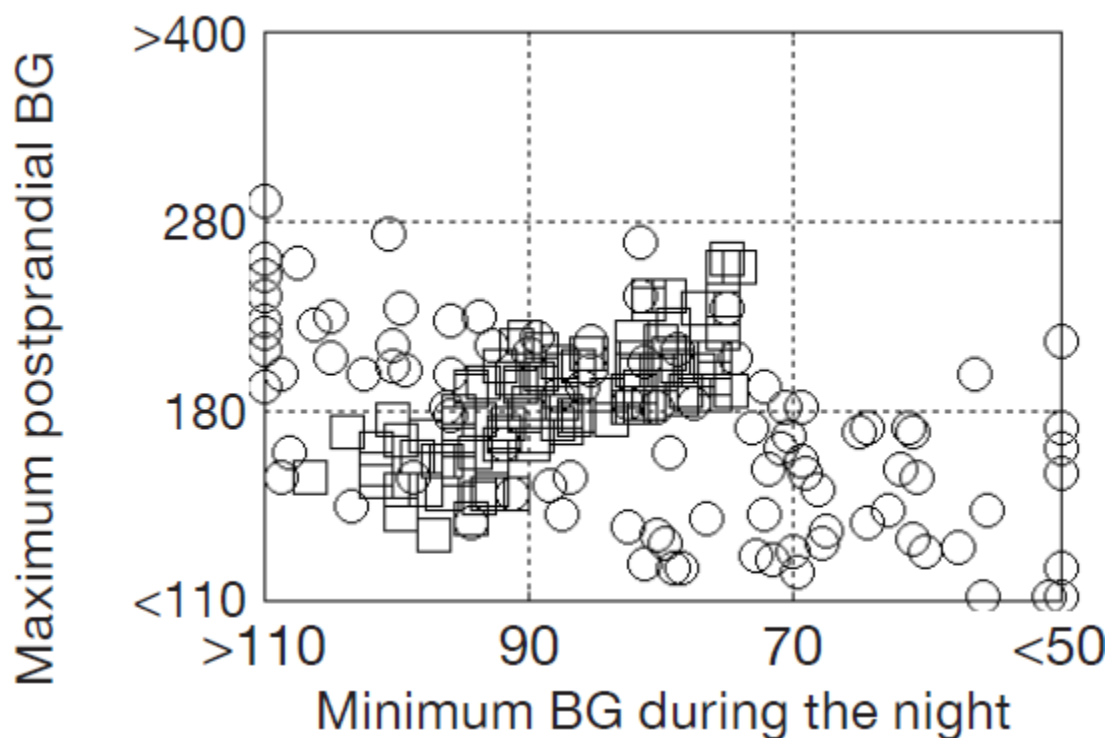


FIGURA 4.8 Esperimento A (○) ed esperimento B (□).[6]

Osservando il grafico in figura 4.8, che mette a confronto le due simulazioni A e B, si nota che utilizzando una costante q uguale per tutti i soggetti, nonostante la conoscenza esatta delle informazioni sui pasti, non si riescono a prevenire episodi ipoglicemici notturni, infatti mentre la glicemia postprandiale si mantiene comunque al di sotto dei $280 \frac{mg}{dl}$, i valori minimi di glicemia durante la notte hanno una distribuzione uniforme nel range di valori considerati, con diversi casi di ipoglicemia. Ripetendo invece la stessa simulazione, con il parametro q specifico per ogni soggetto, si osserva un sensibile miglioramento, in quanto, scompaiono gli episodi ipoglicemici e buona parte dei soggetti ricade nel quadrante in basso a sinistra, che rappresenta l'intervallo di valori ottimale.

Una terza sperimentazione (exp. C) viene condotta utilizzando il parametro q specifico per ogni soggetto, ma in assenza di informazioni riguardo i pasti. Questo risultato viene dunque confrontato con quello ottenuto dalla sperimentazione B, in cui il pasto è noto.

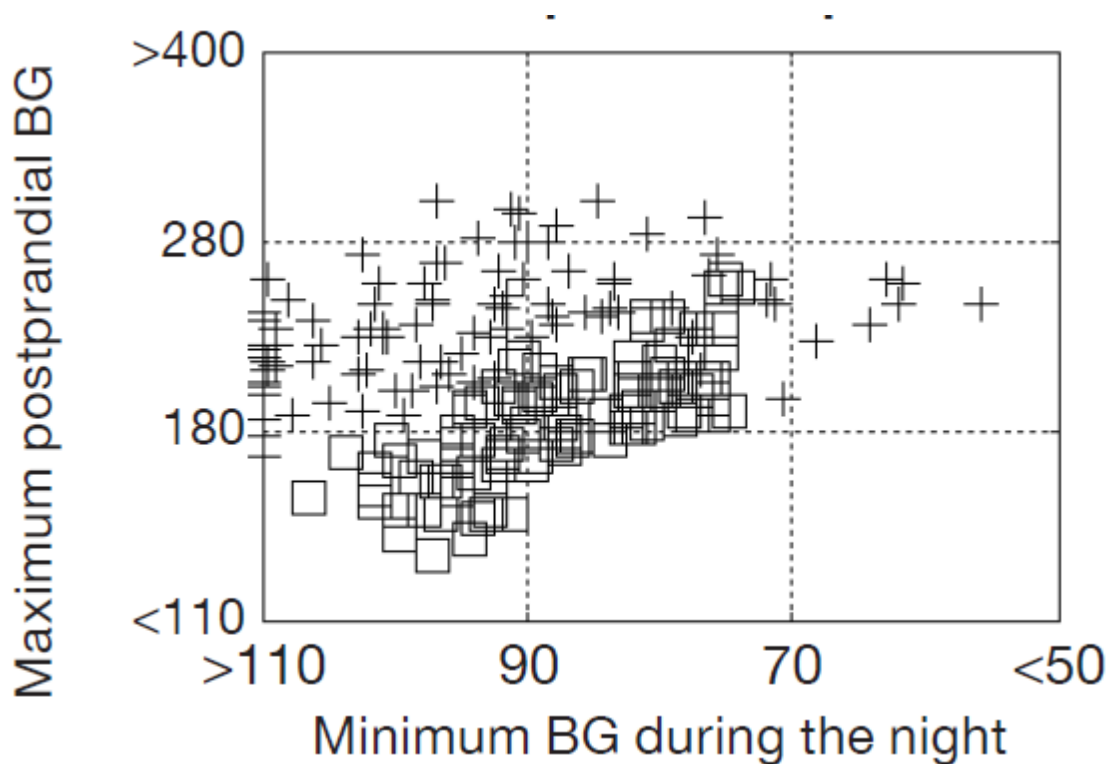


FIGURA 4.9 Esperimento B (□) ed esperimento C (+).[6]

Osservando la figura 4.9, si nota, un peggioramento delle prestazioni del sistema nel caso in cui non siano note le informazioni sui pasti; nella simulazione C si ha infatti un aumento medio della glicemia postprandiale, e un peggioramento nei valori osservati di glicemia minima notturna rispetto alla simulazione B, in cui sono disponibili informazioni sul pasto.

Un ultimo esperimento (exp. D) viene condotto con parametro q specifico per ogni soggetto, e conoscenza approssimata riguardo il glucosio ingerito durante i pasti ($\pm 40\%$ del valore nominale).

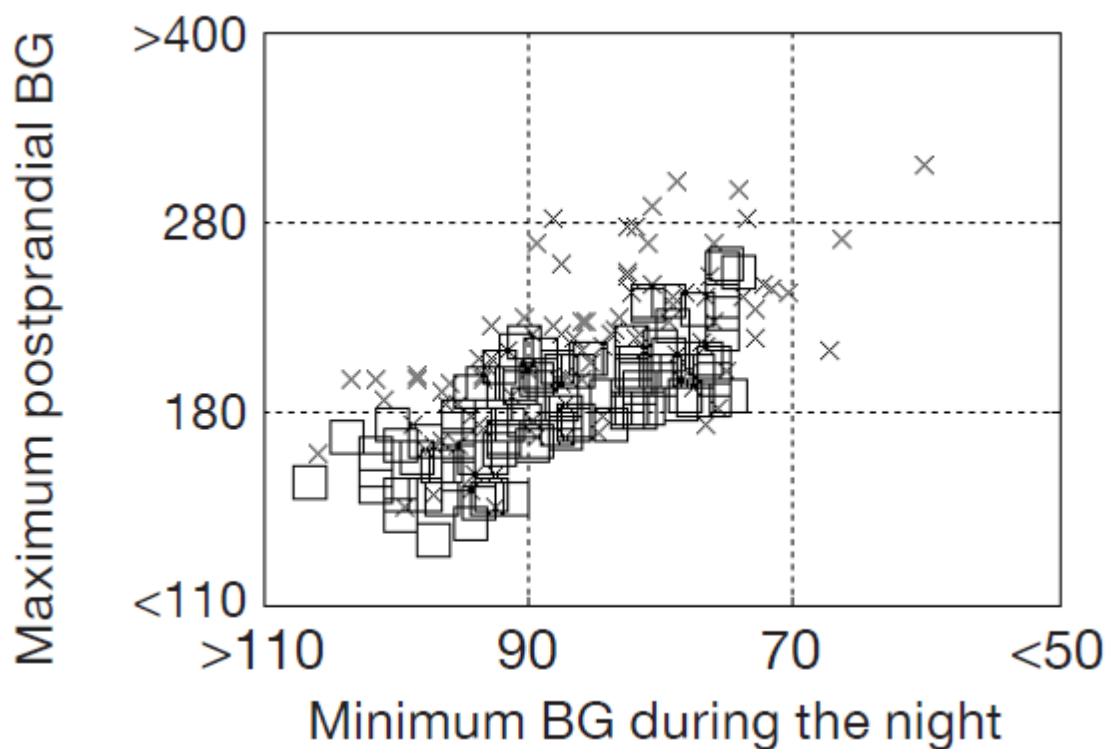


FIGURA 4.10 Esperimento B (□) ed esperimento D (x).[6]

Confrontando i risultati degli esperimenti B e D (figura 4.10), si nota che la conoscenza approssimativa del valore di glucosio introdotto con il pasto porta ad un lieve peggioramento delle prestazioni, rispetto alla conoscenza esatta, molto meno problematico rispetto al caso C, in cui nessuna informazione sul pasto era disponibile.

Una seconda serie di esperimenti in silico è stata condotta utilizzando un controllo di tipo MPC lineare, simulando il funzionamento del processo su 100 pazienti virtuali, ed evidenziando come variano le prestazioni in diverse condizioni di simulazione [5]. Nello studio si riportano i risultati di sette diversi scenari, che sono poi confrontati fra loro graficamente:

exp LMPC 1: la legge di controllo utilizza un parametro q_n specifico per ogni soggetto e sono note le informazioni riguardo il pasto;

exp LMPC 2: la legge di controllo dispone delle informazioni sul pasto, e utilizza parametro $q = 2q_n$ specifico per ogni paziente;

exp LMPC 3: la legge di controllo presenta un parametro q_n specifico per ogni soggetto, ma non sono note informazioni sul pasto;

exp LMPC 4: la legge di controllo utilizza parametro q_n specifico, la quantità di glucosio ingerita con il pasto è +25% rispetto al valore nominale per ciascun soggetto;

exp LMPC 5: la legge di controllo utilizza parametro q_n specifico, la quantità di glucosio ingerita con il pasto è -25% del valore nominale per ciascun soggetto;

exp LMPC 6: la legge di controllo utilizza parametro q_n specifico, il pasto viene somministrato 30 *min* in ritardo rispetto al valore nominale per ciascun paziente;

exp LMPC 7: la legge di controllo utilizza parametro q_n specifico, il pasto viene somministrato 30 *min* in anticipo rispetto al valore nominale per ciascun paziente.

La rappresentazione grafica utilizza una suddivisione in nove zone dei valori osservati di glicemia minima (G_{min}) e massima (G_{max}):

zona A: $G_{max} < 180$, $G_{min} > 90$, controllo accurato;

zona B: $180 < G_{max} < 300$, $70 < G_{min} < 90$, controllo buono; sottozona B bassa con $G_{max} < 180$, $70 < G_{min} < 90$, controllo buono, tendente all'ipoglicemia; sottozona B alta con $180 < G_{max} < 300$, $G_{min} > 90$, controllo buono, tendente all' iperglicemia;

zona C: sottozona C alta con $G_{max} > 300$, $G_{min} > 90$, ipercorrezione dell'ipoglicemia; sottozona C bassa con $G_{max} < 180$, $G_{min} < 70$, ipercorrezione dell'iperglicemia;

zona D: sottozona D alta con $G_{max} > 300$, $70 < G_{min} < 90$, fallimento del controllo, iperglicemia; sottozona D bassa con $180 < G_{max} < 300$, $G_{min} < 70$, fallimento del controllo, ipoglicemia;

zona E: $G_{max} > 300$, $G_{min} < 70$, controllo errato.

Di seguito vengono riportati i vari grafici secondo le specifiche indicate, in particolare ogni grafico presenta il confronto fra l'esperimento 1 e gli altri esperimenti presi singolarmente.

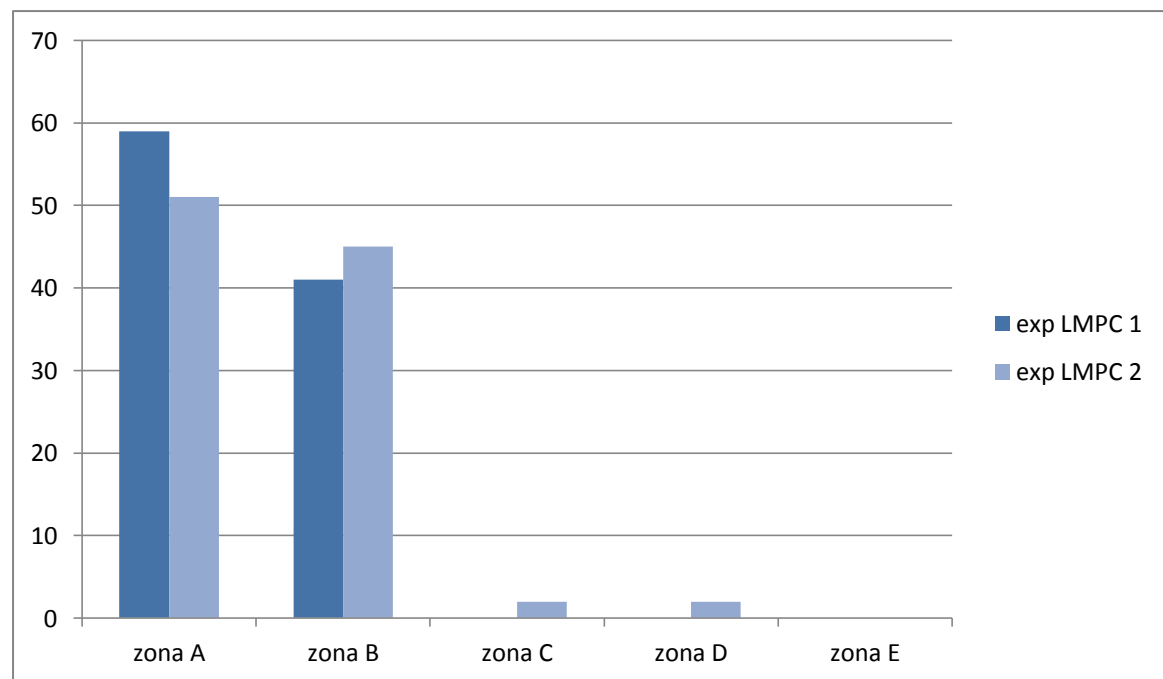


FIGURA 4.11. Confronto exp LMPC 1 ed exp LMPC 2.

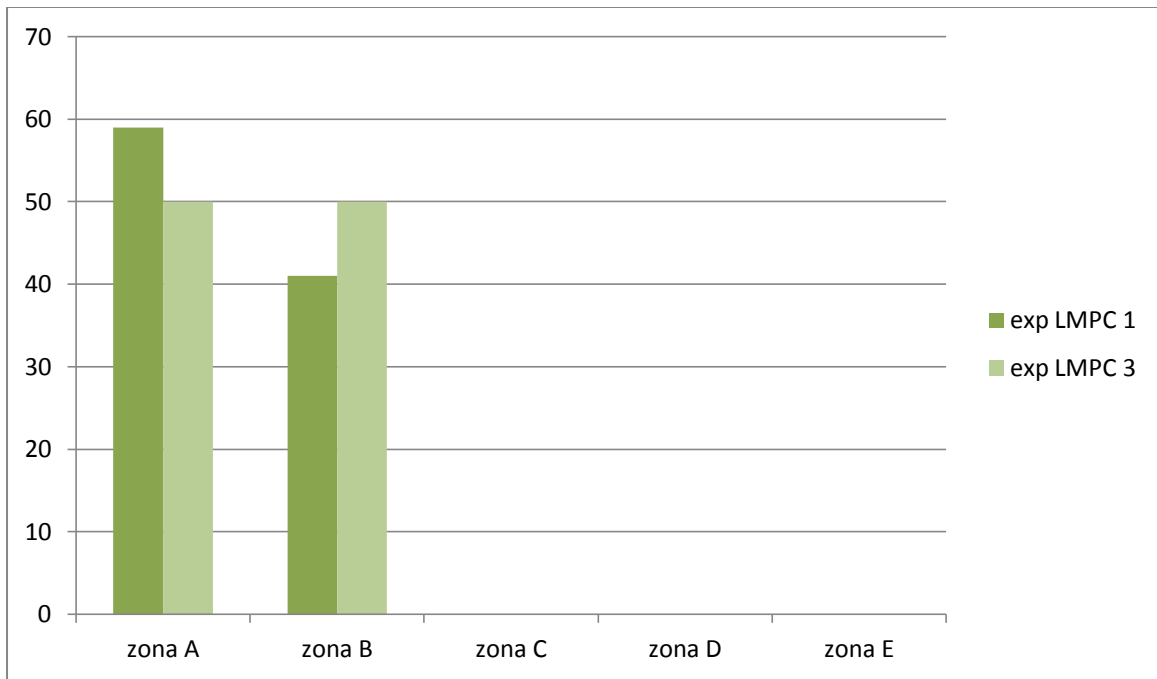


FIGURA 4.12. Confronto exp LMPC 1 ed exp LMPC 3.

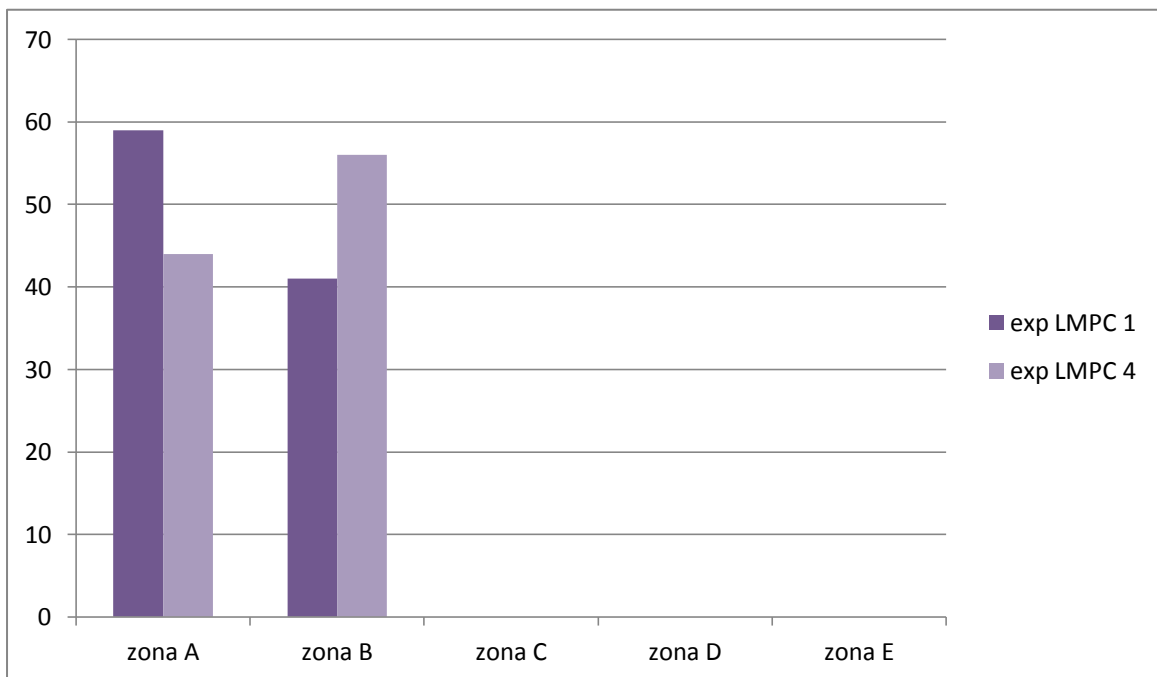


FIGURA 4.13. Confronto exp LMPC 1 ed exp LMPC 4.

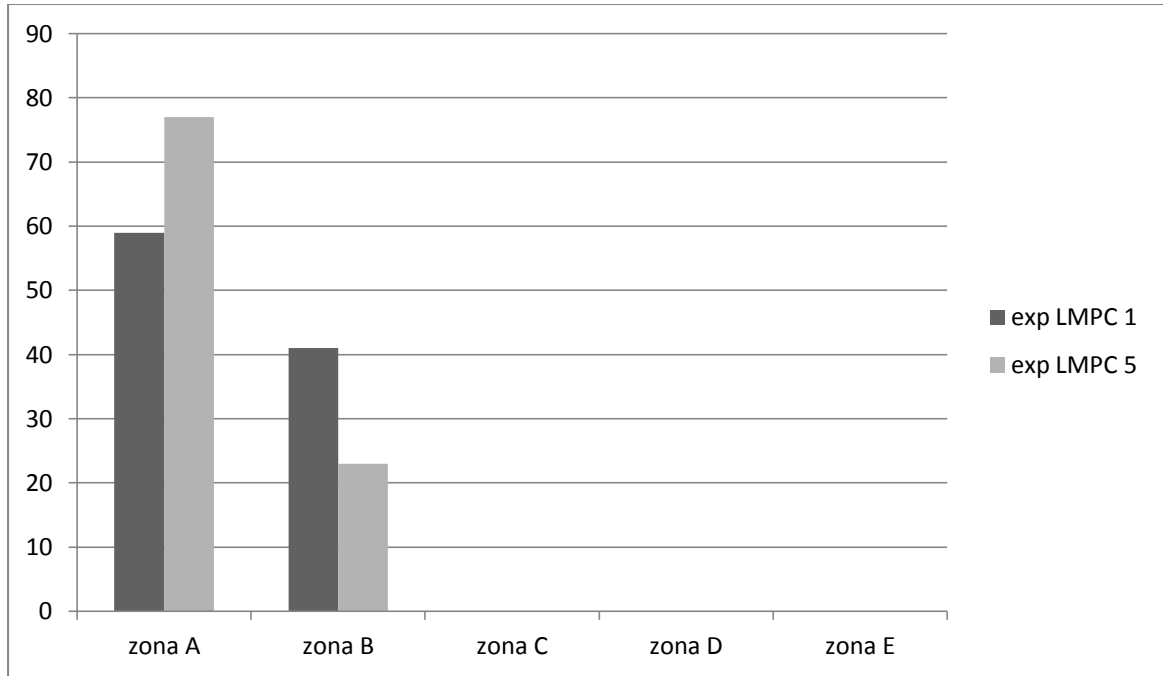


FIGURA 4.14. Confronto exp LMPC 1 ed exp LMPC 5.

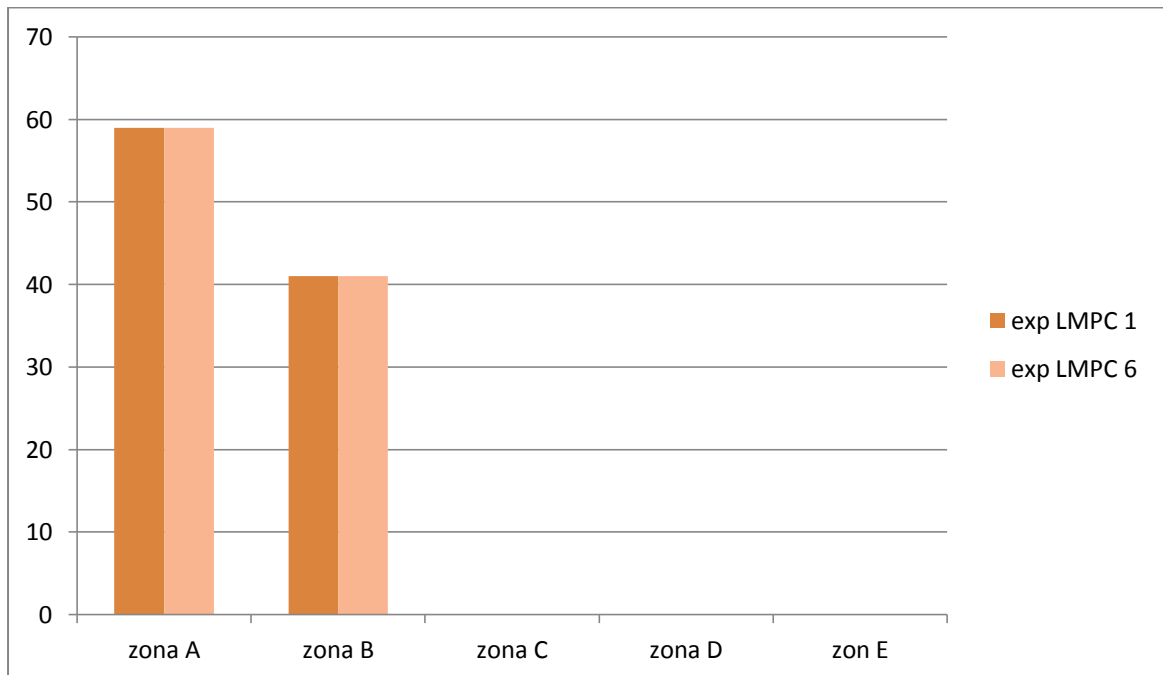


FIGURA 4.15. Confronto exp LMPC 1 ed exp LMPC 6.

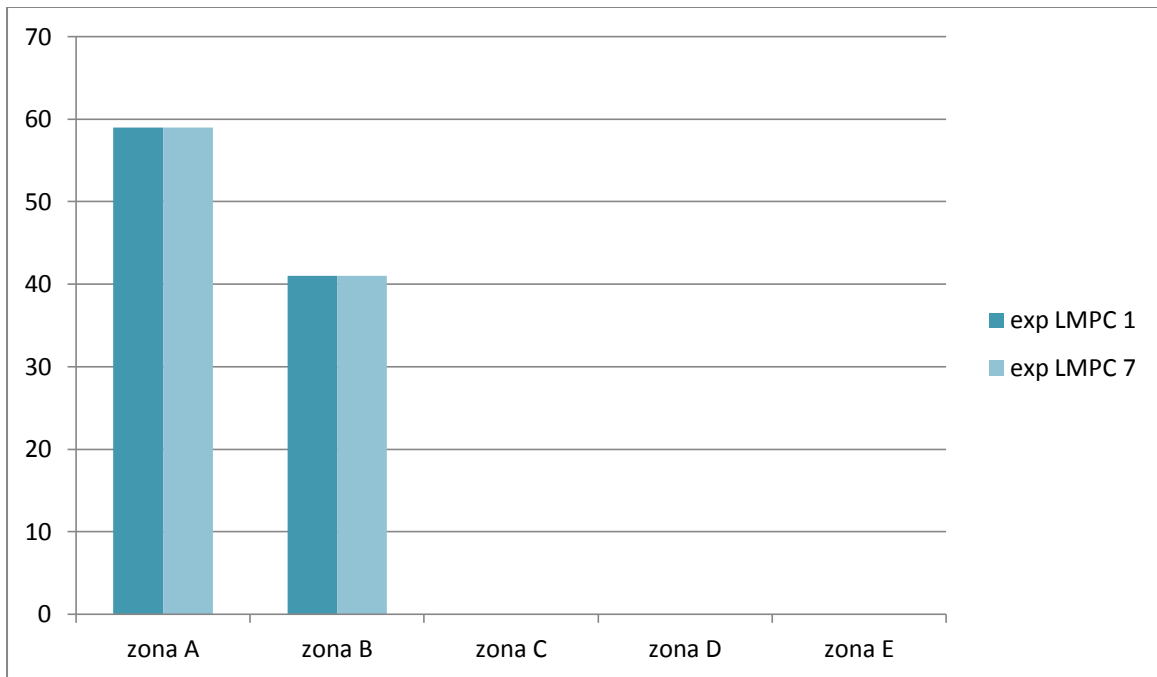


FIGURA 4.16. Confronto exp LMPC 1 ed exp LMPC 7.

I risultati ottenuti mostrano come al soluzione impiegata nel primo esperimento, rispetto a cui vengono confrontati tutti i successivi sei, sia un buon modello di controllo, con distribuzione dei pazienti solamente nelle zone A e B, e nessun episodio di iperglicemia o ipoglicemia; come si nota dal grafico in figura 4.11 raddoppiando il valore del parametro q , rendendo dunque più aggressiva l'azione di controllo, si abbassano i valori minimi e massimi di glicemia, portando qualche paziente nelle zone C e D. La figura 4.12 mostra invece il beneficio tratto dal sistema quando sono disponibili informazioni sul pasto, infatti nell'esperimento 3, senza informazioni sul pasto, confrontato con l'esperimento 1, 9 pazienti migrano dalla zona A alla zona B, peggiorando quindi le prestazioni. In figura 4.13 e in figura 4.14 si nota come la quantità di glucosio variabile del $\pm 25\%$ rispetto al valore nominale non porti ad un deterioramento delle prestazioni, si osserva solamente un lieve aumento o abbassamento dei valori medi osservati nel caso in cui il glucosio sia rispettivamente maggiore o minore rispetto al valore di riferimento, ma tutti i pazienti virtuali rimangono nelle zone A e B. Infine dai grafici in figura 4.15 e in figura 4.16, si evince che l'anticipo o il posticipo del pasto di 30 *min* non modifica le prestazioni del sistema, che rimane ben controllato.

A conclusione di questo studio, per il paziente virtuale numero 35, viene effettuato un confronto fra la simulazione utilizzando i dati dell'esperimento 1 (LMPC), e gli stessi dati usando però un controllo MPC di tipo non lineare (NMPC).

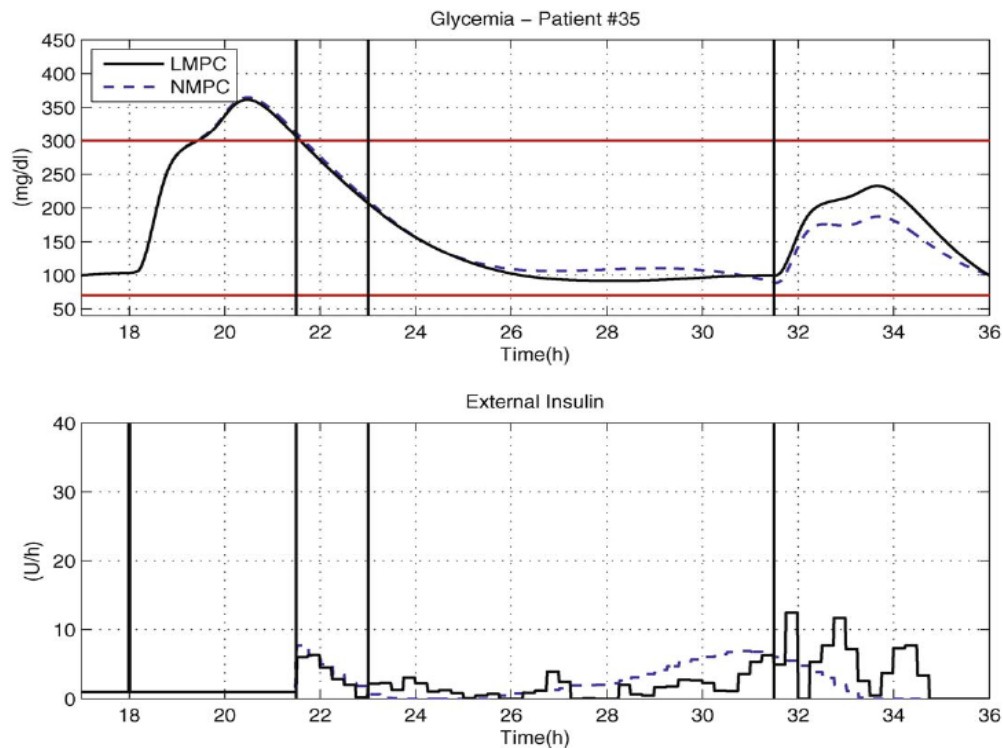


FIGURA 4.17. Confronto simulazione con LMPC e NMPC per il paziente virtuale numero 35.[5]

Il controllo NMPC riduce l'intervallo di variabilità del glucosio, e il profilo di somministrazione dell'insulina è più regolare, questo perché vengono sfruttate le dinamiche di non linearità che intervengono nel processo, a discapito però di una più complessa difficoltà computazionale e di implementazione.

CAPITOLO 5

STUDI SPERIMENTALI IN VIVO

Come già specificato in precedenza, la simulazione offre la possibilità di testare rapidamente ed efficacemente gli algoritmi di controllo, evidenziandone i limiti, e evitando il passaggio attraverso la sperimentazione nell'animale. Tuttavia, la simulazione al calcolatore non può sostituire del tutto la sperimentazione in vivo. Per valutare appieno l'efficacia e la sicurezza degli algoritmi di controllo per il pancreas artificiale, è necessario eseguire trial clinici nell'uomo. Questo tipo di sperimentazione prevede l'analisi e il monitoraggio continuo, per alcune ore o giorni, della glicemia e della somministrazione di insulina su un certo numero di pazienti, i quali si sottopongono volontariamente alla sperimentazione e rientrano per età, tipo di diabete e altre caratteristiche, nei criteri di inclusione dello studio.

5.1 Studi in vivo con controllo PID

Un primo studio in vivo che utilizza un sistema di controllo in catena chiusa di tipo PID, con sensore per il monitoraggio della glicemia e una pompa sottocutanea di insulina, è stato effettuato su un 10 pazienti (2 uomini, 8 donne, età media 43.4 ± 11.4 anni, durata media della malattia diabetica 18.2 ± 13.5 anni) per la durata di circa 30 ore [3]. I profili glicemici ottenuti sono stati confrontati con quelli relativi ad uno studio simile effettuato su pazienti volontari sani, e con i risultati relativi di un controllo in catena aperta di soggetti diabetici di tipo 1 monitorati per un periodo di 3 giorni. Si è osservato che all'inizio del controllo in catena chiusa la glicemia misurata nei pazienti è $160 \pm 66 \frac{mg}{dl}$, ciò indica che in alcuni soggetti durante la notte la glicemia non rientrava nei parametri di

normalità; il valore del glucosio prima del pranzo è mediamente inferiore rispetto al valore di riferimento ($71 \pm 19 \frac{mg}{dl}$), mentre i valori misurati prima di colazione, cena, spuntino, rientrano nella normalità; il glucosio misurato due ore dopo i pasti risulta più elevato rispetto ai valori forniti dallo studio su pazienti non diabetici, eseguiti nelle medesime condizioni; si sono osservati 13 casi di ipoglicemia, di cui uno soltanto di tipo sintomatico, tutti trattati somministrando ai pazienti degli zuccheri (figura 5.1); il valore misurato del glucosio prima dei pasti risulta inferiore ai $60 \frac{mg}{dl}$ solamente in tre occasioni; la glicemia due ore dopo il pranzo, la cena e lo spuntino risulta superiore ai $180 \frac{mg}{dl}$ un terzo delle volte, e superiore a tale valore in 9 pazienti su 10 due ore dopo la colazione (figura 5.2). Mediamente la concentrazione di glucosio è simile sotto il controllo in catena chiusa e sotto il classico monitoraggio in catena aperta, ma il controllo in catena chiusa riduce significativamente la varianza, infatti la glicemia si mantiene per il 75% del tempo nell'intervallo $70 - 180 \frac{mg}{dl}$, contro il 63% del controllo in catena aperta (figura 5.3).

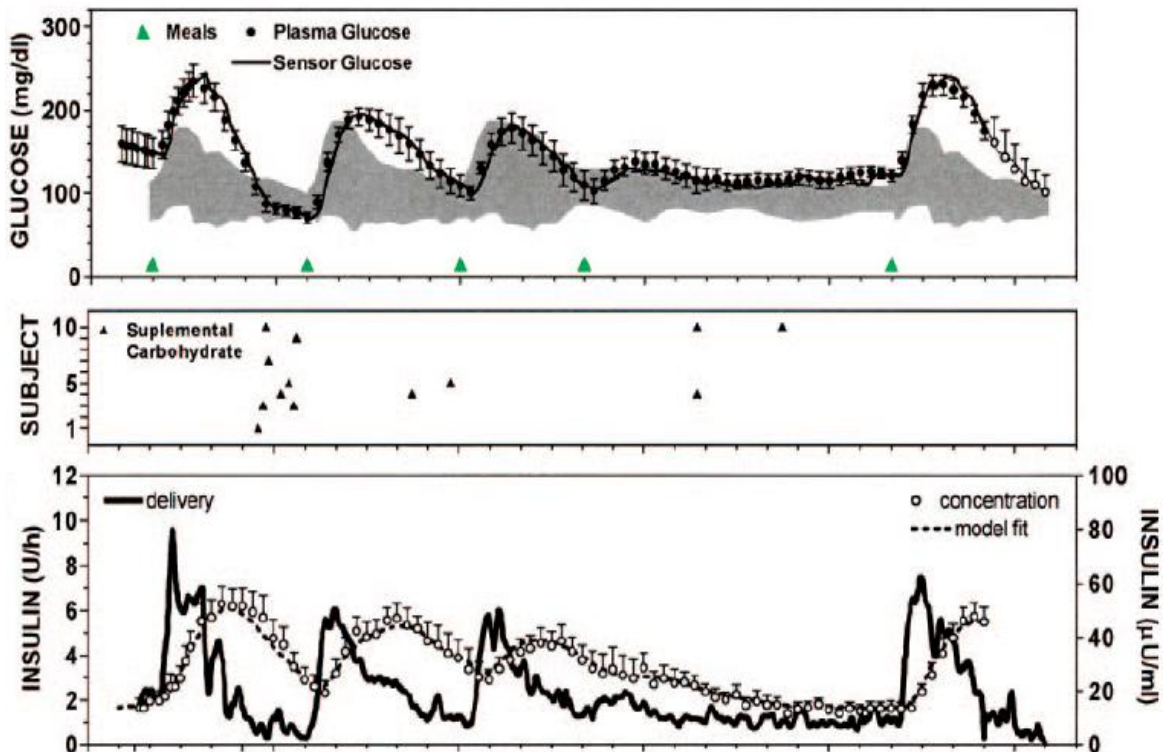


FIGURA 5.1. In alto glucosio misurato in sistema con controllo artificiale in catena chiusa, confrontato con quello relativo a pazienti non diabetici (curva piena); in mezzo istanti in cui viene somministrato glucosio aggiuntivo nei casi di ipoglicemia; sotto dinamica del rilascio di insulina e concentrazione di insulina plasmatica [3].

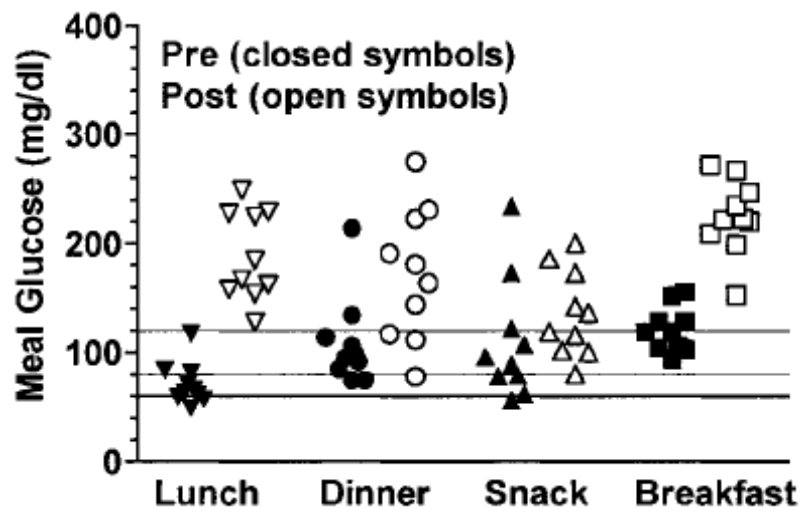


FIGURA 5.2. Valori di glucosio prima e dopo i pasti nel controllo in catena chiusa [3].

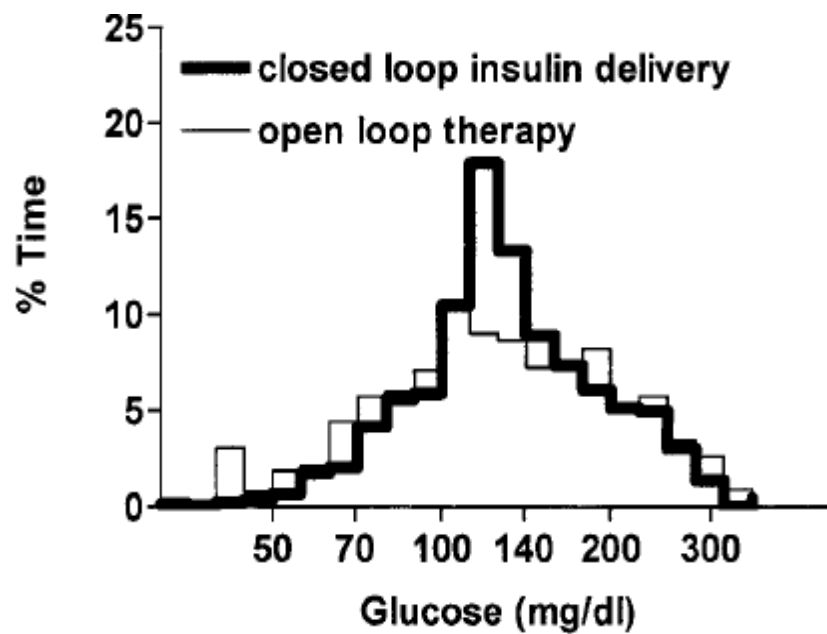


FIGURA 5.3. Distribuzione dei valori di glucosio misurati nel tempo; confronto controllo in catena aperta e controllo in catena chiusa [3].

I risultati di questo studio mostrano come l'utilizzo di un controllo PID in catena chiusa per la regolazione del sistema glucosio-insulina sia possibile in pazienti affetti da diabete di tipo 1. Il confronto con la regolazione in catena aperta mostra che i valori di glicemia medi sono simili nei due casi, ma il controllo in catena chiusa riduce sensibilmente la varianza rispetto al valor medio, garantendo quindi un miglior risultato; gli episodi di ipoglicemia sono infrequenti in entrambi i tipi di controllo. Si evince tuttavia che il controllo non garantisce gli stessi valori ottenuti nello studio sulla popolazione non diabetica sottoposta alla stessa dieta: in particolare la glicemia postprandiale è più elevata del valore desiderato, effetto causato anche dall'aver scelto un valore relativamente elevato del target glicemico, $120 \frac{mg}{dl}$, per diminuire il rischio di ipoglicemia. Nei soggetti non diabetici studiati, invece la glicemia basale era di circa $100 \frac{mg}{dl}$. Una possibile soluzione, per abbassare i valori di glicemia postprandiale, è rendere più aggressivo il contributo della fase derivativa del controllo PID scegliendo una costante opportuna. Una seconda possibilità è quella di somministrare al paziente dei boli di insulina prima dei pasti, in modo da simulare ancor meglio il comportamento fisiologico della risposta insulinica e ridurre gli elevati valori di glicemia postprandiale osservati.

5.2 Studi in vivo con controllo MPC

Un primo studio in vivo con controllore MPC è stato effettuato presso *Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK*, su 10 pazienti affetti da diabete di tipo 1, controllati con pancreas artificiale e algoritmo di controllo di tipo MPC non lineare. Dei pazienti volontari, 5 si sono sottoposti due volte alla sperimentazione, dunque in totale lo studio dispone dei risultati di 15 sperimentazioni, condotte tramite misurazioni intravenose della glicemia e somministrazione di insulina [9].

Dallo studio risulta che la metodologia di controllo MPC utilizzata garantisce un buon controllo della glicemia entro i limiti di sicurezza. Inoltre si osserva che tale risultato è garantito anche in caso di ritardo nella misurazione del valore del glucosio nel sangue: viene infatti eseguita una sperimentazione che evidenzia un caso peggiore per quanto riguarda il ritardo nelle misurazioni (30 min), ottenuto sommando un ritardo di tipo tecnico-strumentale, legato alla misurazione da parte del sensore sottocutaneo, ad un

ritardo di tipo fisiologico, connesso alla diffusione plasmatica del glucosio; si osserva dagli esperimenti clinici (due casistiche sullo stesso soggetto sono presentate in figura 5.4 e in figura 5.5) che anche sotto tali condizioni si ottiene un buon risultato sul controllo della glicemia.

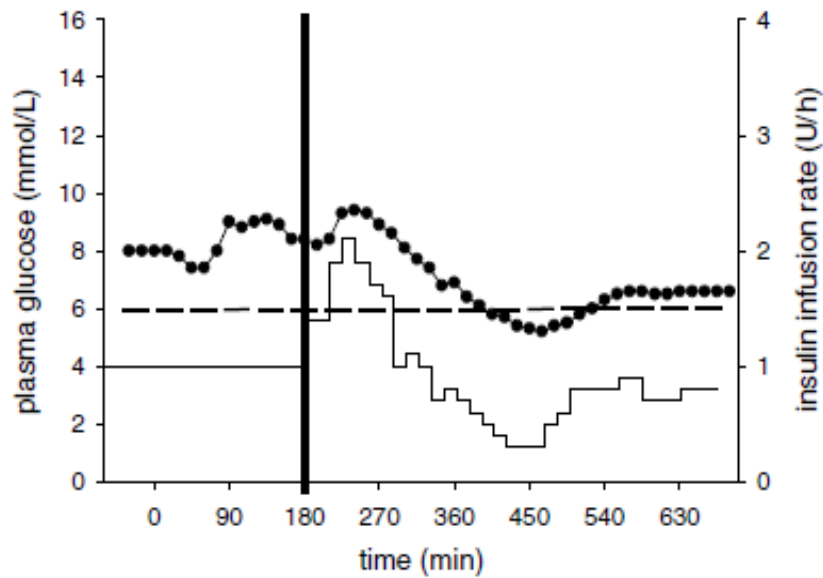


FIGURA 5.4. Controllo MPC durante esperimento clinico su soggetto diabetico di tipo 1. Pasto somministrato all'istante 0 (40 g), bolo di insulina costante di 6 U. Dopo 180 minuti il controllo MPC in azione con misurazioni ogni 15 minuti [9].

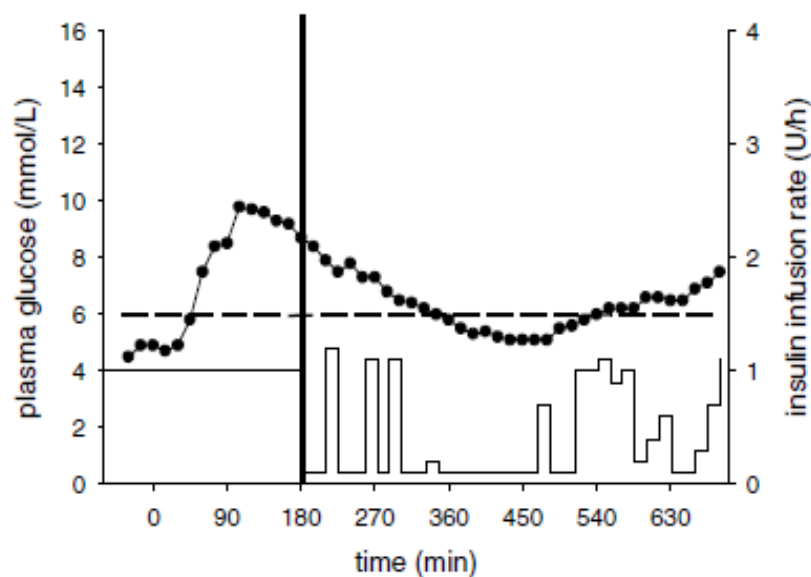


FIGURA 5.5. Stesso esperimento clinico di figura 22, con ritardo di misurazione di 30 minuti [9].

Altro punto su cui questo studio focalizza l'attenzione è il confronto tra i risultati ottenuti variando la durata dell'orizzonte di predizione. Il controllo di tipo MPC svolge infatti un lavoro di ottimizzazione su un determinato orizzonte temporale, che può variare modificando l'accuratezza della predizione e del controllo svolti. Si osserva che un orizzonte temporale di 60 – 90 min garantisce una buona accuratezza. In particolare un set di misurazioni effettuate sui 15 esperimenti clinici a disposizione, evidenziano come un orizzonte temporale compreso tra i 15 e i 60 minuti garantisce un'ottima accuratezza nel controllo. Nel grafico in figura 5.6 in ascissa si trovano i valori di glicemia misurata, in ordinata quelli di glicemia predetta dal controllo, e l'intero quadrante è suddiviso in diverse zone, con un controllo ottimo sulla linea bisettrice, in cui glicemia predetta e glicemia misurata coincidono, e controllo sempre meno buono man mano che ci si allontana da tale linea. Si nota dal grafico come il 95% dei dati si trova in zona A, con valori ottimi nel controllo della glicemia, e il 5% in zona B, con valori buoni di controllo ottenuto, nessun dato ricade nelle restanti zone.

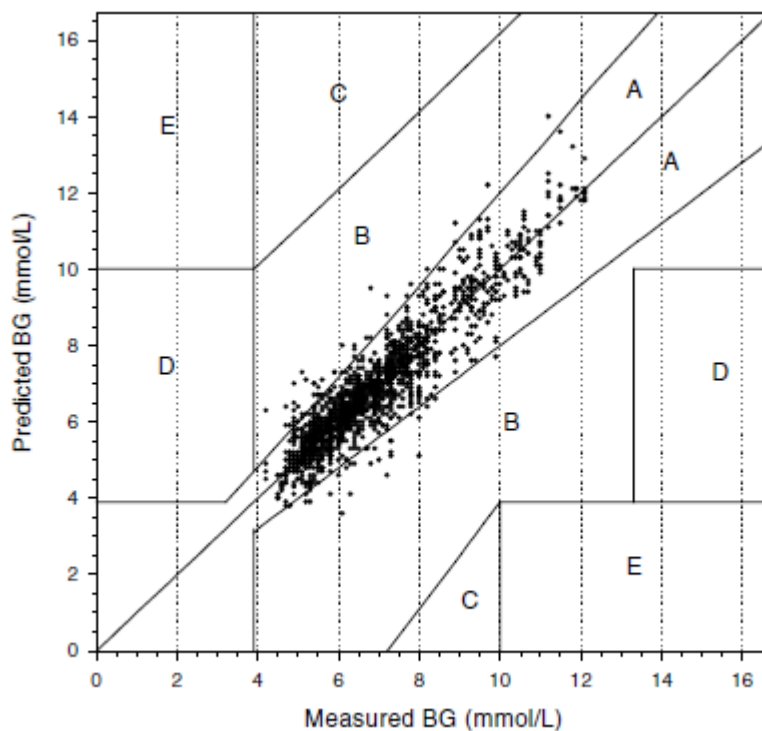


FIGURA 5.6. Dati dai 15 esperimenti clinici (1674 dati complessivi) su un orizzonte di predizione di 15-60 minuti [9].

Un secondo studio, più recente, è stato condotto parallelamente in diverse strutture cliniche europee ed americane: *University of Virginia General Clinical Research Centre, Montpellier University Hospital and Clinical Investigation Centre, Department of Internal Medicine University of Padova* [10]. In queste strutture sono stati accolti un totale di 38 pazienti affetti da diabete di tipo 1, tra cui 11 adolescenti di età compresa fra i 12 e i 18 anni e 27 adulti, a cui è stato applicato per 22 ore il controllo in catena chiusa della glicemia, con somministrazioni di pasti e svolgimento di esercizio fisico. Sono stati testati due tipi di sistemi di controllo in catena chiusa, entrambi basati su un algoritmo di tipo MPC, denominati sCTR (standard control to range) ed eCTR (enhanced control to range), i quali vengono confrontati con il controllo in catena aperta.

I risultati ottenuti confermano la superiorità dei due sistemi di controllo in catena chiusa: entrambi i modelli proposti, sCTR ed eCTR, garantiscono risultati migliori rispetto al controllo condotto in catena aperta. In particolare nel confronto fra sCTR e controllo in catena aperta si nota un aumento del tempo in cui il sistema presenta valori ottimali di glicemia (dal $61.5 \pm 5.2\%$ del controllo in catena aperta al $74.4 \pm 3.9\%$ del sCTR), con miglioramento massimo durante la notte, una sensibile diminuzione degli episodi ipoglicemici (da 27 si riducono a 10 con il controllo in catena chiusa), infine si osserva anche una diminuzione nella variabilità della glicemia. Nel confronto fra aCTR e controllo in catena aperta si nota una diminuzione nella quantità media di glucosio plasmatico, soprattutto durante la notte, con conseguente calo del rischio di incorrere in episodi iperglicemici, se si utilizza il controllo eCTR, ed aumenta anche il tempo in cui il sistema presenta valori ottimali di glicemia (dal $76.8 \pm 5.0\%$ al $90.1 \pm 3.4\%$) [10].

In conclusione dunque entrambi i controlli in catena chiusa, basati su algoritmo di tipo MPC, rispetto al controllo in catena aperta migliorano la percentuale di tempo in cui il sistema presenta valori ottimali di glicemia, inoltre entrambi riducono notevolmente la variabilità della glicemia rispetto ad un controllo condotto in catena aperta (figura 5.7 e figura 5.8).

Infine un terzo studio in vivo, molto recente, è stato condotto su 20 pazienti affetti da diabete di tipo 1, grazie alla collaborazione di diversi istituti di ricerca, *Università di Padova e di Montpellier, University of Virginia, Sansum Diabetes Research Institute Santa Barbara California* [11]. Questo studio in vivo focalizza l'attenzione sul cosiddetto "DiAs", Diabetes Assistant: si tratta di un particolare pancreas artificiale, con algoritmo

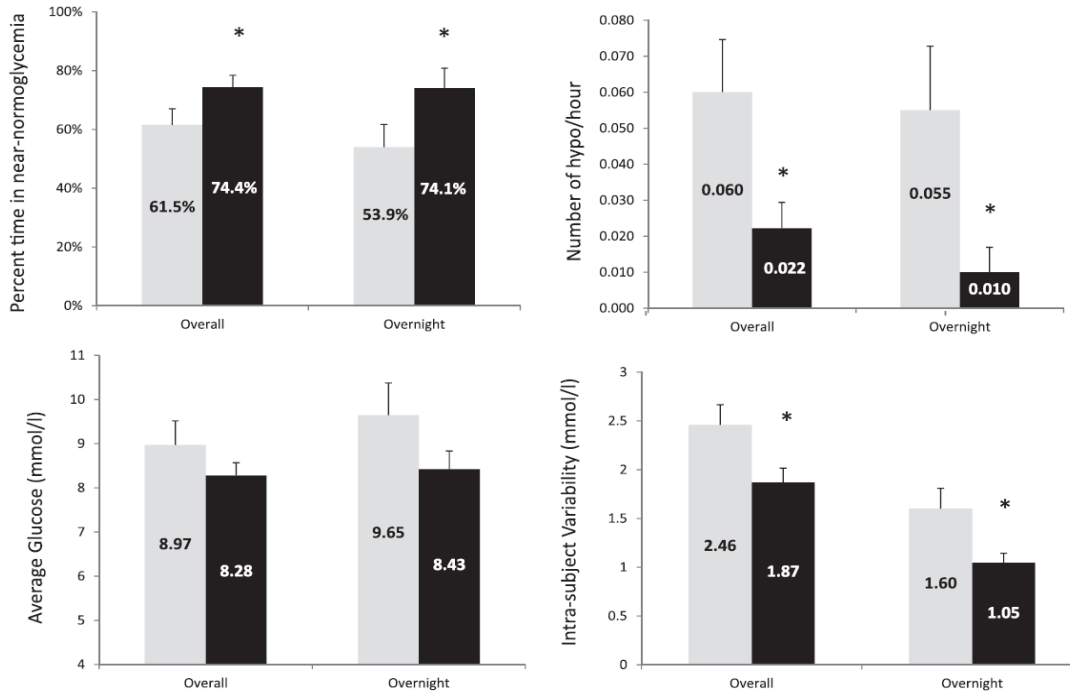


FIGURA 5.7. Confronto tra controllo in catena aperta (grigio) e sCTR (nero) [10].

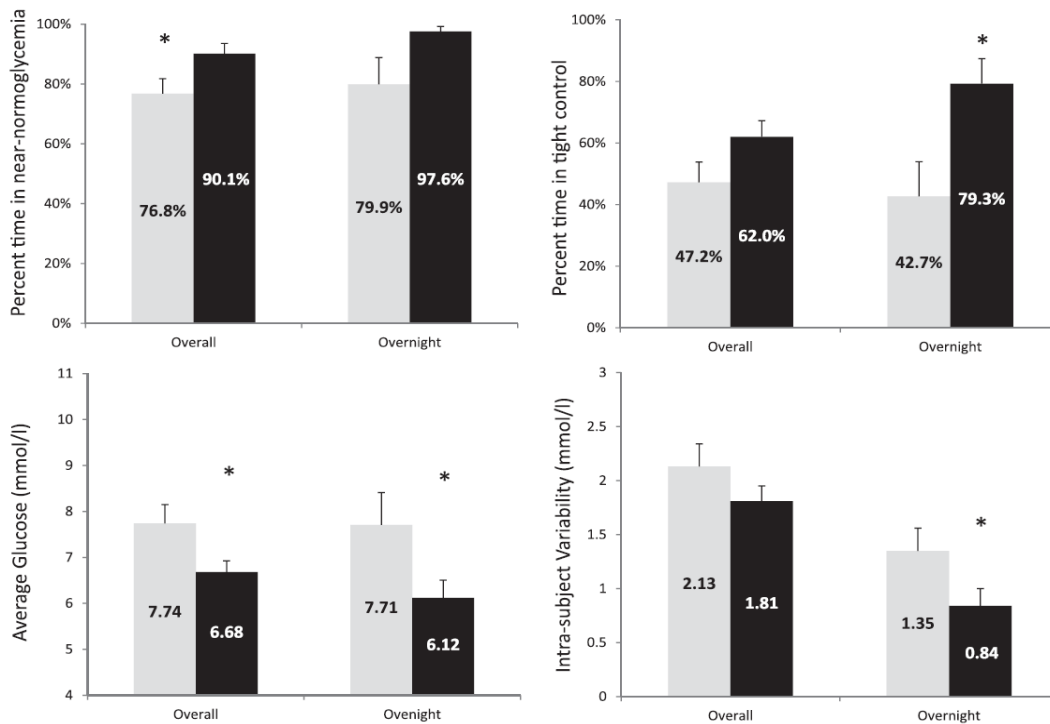


FIGURA 5.8. Confronto tra controllo in catena aperta (grigio) ed eCTR (nero) [10].

di tipo MPC, che utilizza uno smart phone come piattaforma di controllo in catena chiusa, ed è dunque gestito direttamente dal paziente attraverso l'interfaccia grafica del dispositivo mobile, collegato wireless con il microinfusore ed il sensore sottocutaneo. Il protocollo di studio, della durata di 42 ore, presenta un primo periodo di controllo in catena aperta ed un secondo periodo di controllo in catena chiusa, durante i quali i pazienti sono ospitati presso degli alberghi, non distanti dagli ospedali di riferimento, per garantire la massima sicurezza. L'importanza di questo studio riguarda il fatto che il paziente è direttamente coinvolto nella gestione del controllo della glicemia, ed interagisce autonomamente con il sistema attraverso l'interfaccia grafica dello smart phone, appositamente creata per segnalare al paziente lo stato della glicemia, eventuali episodi iperglicemici ed ipoglicemici.

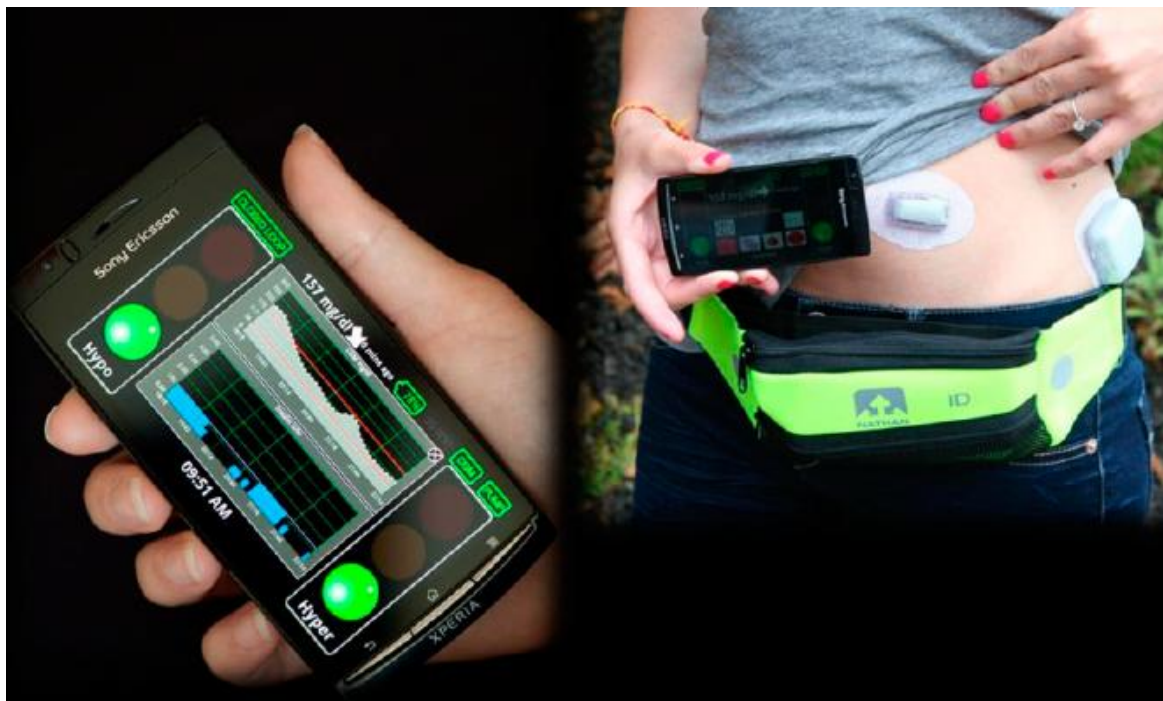


FIGURA 5.9. Immagine che rappresenta un dispositivo di Diabetes Assistant (DiAs) indossato da un soggetto diabetico [11].

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

In questo studio sono state analizzate due diverse tipologie di controllo per il monitoraggio in catena chiusa della glicemia, nell'ambito di sviluppo del pancreas artificiale: il controllo di tipo Proporzionale Integrativo Derivativo (PID), e il controllo di tipo predittivo basato sul modello (Model Predictive Control, MPC).

La parte iniziale dell'elaborato presenta un'introduzione generale al problema del controllo, concentrando l'attenzione sulle problematiche conseguenti ad un errato controllo della patologia. Per garantire maggiore efficienza nel monitoraggio della glicemia, fin dagli anni '70 si sono studiate delle soluzioni di controllo in catena chiusa, indicate con il nome di pancreas artificiale, caratterizzato ad oggi da un sensore sottocutaneo per misurare la glicemia, una pompa per il rilascio dell'insulina e un algoritmo di controllo automatico. Il problema del controllo può essere affrontato attraverso due approcci differenti: il controllo in catena aperta ed il controllo in catena chiusa, con il secondo che offre maggiori garanzie di successo, in quanto dispone in ogni istante dell'azione correttiva apportata dal feedback. Nell'ambito di applicazione del pancreas artificiale vengono analizzati due tipi di controllori che lavorano in catena chiusa: il controllore PID e il controllore MPC. Il primo agisce mediante tre componenti, una componente proporzionale, una componente derivativa ed una componente integrativa; il secondo invece risolve un problema di predizione ed ottimizzazione su un orizzonte temporale finito, si basa sulla conoscenza del modello del sistema ed è disponibile nella versione lineare ed anche in quella non lineare. Queste due metodologie di controllo sono state confrontate mediante l'analisi dei risultati di alcune sperimentazioni presenti in letteratura, effettuate in silico grazie a dei modelli per la simulazione ed in vivo su pazienti volontari. I due controllori sono stati confrontati

considerando la possibilità di adattamento alle caratteristiche specifiche del soggetto, alla variabilità delle condizioni fisiologiche, alla conoscenza riguardo i pasti somministrati e la quantità variabile di glucosio ingerita.

Dai risultati sperimentali si evince che entrambi i controllori garantiscono una buona gestione del monitoraggio della glicemia, con il controllo MPC che offre maggiori garanzie sul fronte dell'immunità ai disturbi e dell'adattabilità a diverse condizioni fisiologiche: nonostante presenti una maggiore complessità computazionale, in particolare se si considera la versione non lineare (NMPC) del controllo di tipo predittivo, la sua superiorità rispetto al controllo PID è stata dimostrata, tanto che esso è ad oggi in fase di testing tramite esperimenti a domicilio su pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO, World Health Organization: *www.who.int*.
- [2] Arthur C. Guyton: *Trattato di fisiologia medica*, Piccin-Nuova Libreria, 1995.
- [3] Garry M. Steil, Kerstin Rebrin, Christine Darwin, Farzam Hariri, and Mohammed F. Saad: *Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes*, *Diabetes*, vol. 55, December 2006.
- [4] Claudio Cobelli, Ewart Carson, *Introduzione alla modellistica in fisiologia e medicina*, Pàtron Editore, Bologna 2012.
- [5] Lalo Magni, Ph.D., Davide M. Raimondo, M.S., Luca Bossi, M.S., Chiara Dalla Man, Ph.D., Giuseppe De Nicolao, Ph.D., Boris Kovatchev, Ph.D., and Claudio Cobelli, Ph.D.: *Model Predictive Control of Type 1 Diabetes: An in Silico Trial*, *Journal of Diabetes Science and Technology*, Volume 1, Issue 6, November 2007.
- [6] L. Magni, D.M. Raimondo, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, C. Cobelli: *Model predictive control of glucose concentration in type 1 diabetic patients: An in silico trial*, *Biomedical Signal Processing and Control* 4, 2009.
- [7] Boris P. Kovatchev, Ph.D., Marc Breton, Ph.D., Chiara Dalla Man, Ph.D., and Claudio Cobelli, Ph.D.: *In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes*, *Journal of Diabetes Science and Technology*, Volume 3, Issue 1, January 2009.
- [8] Garry M. Steil, Ph.D., Kerstin Rebrin, M.D., Ph.D., Robert Janowski, B.S., Christine Darwin, M.D., and Mohammed F. Saad, M.D.: *Modeling β -Cell Insulin Secretion – Implications for Closed-Loop Glucose Homeostasis*, *Diabetes Technology & Therapeutics*, Volume 5, Number 6, 2003.

- [9] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering and Malgorzata E Wilinska: *Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes*, Institute of Physics Publishing, 2004.
- [10] Marc Breton, Anne Farret, Daniela Bruttomesso, Stacey Anderon, Lalo Magni, Stephen Patek, Chiara Dalla Man, Jerome Place, Susan Demartini, Simone Del Favero, Chiara Toffanin, Colleen Hughes-Karvetski, Eyal Dassau, Howard Zisser, Francis J. Doyle III, Giuseppe De Nicolao, Angelo Avogaro, Claudio Cobelli, Eric Renard, and Boris Kovatchev, on behalf of The International Artificial (iAP) Study Group: *Fully Integrated Artificial Pancreas in Type 1 Diabete Modular Closed-Loop Glucose Control Maintains Near Normoglycemia*, Diabetes, vol. 61, September 2012.
- [11] Boris P. Kovatchev, Eric Renard, Claudio Cobelli, Howard C. Zisser, Patrick Keith-Hynes, Stacey M. Anderson, Sue A. Brown, Daniel R. Chernavvsky, Marc D. Breton, Anne Farret, Marie-Josèe Pelletier, Jèrome Place, Daniela Bruttomesso, Simone Del Favero, Roberto Visentin, Alessio Filippi, Rachele Scotton, Angelo Avogaro, Francis J. Doyle III: *Feasibility of Outpatient Fully Integrated Closed-Loop Control First studies of wearable artificial pancreas*, Diabetes Care, volume 36, July 2013.