

CODEN : LUTFD2/(TFRT-5227)/1-128/(1979)

INSULIN-GLUKOS REGLERING

H. CHRISTER NILSSON

INSTITUTIONEN FÖR REGLERTEKNIK  
LUNDS TEKNISKA HÖGSKOLA  
OKTOBER 1979

TILLHÖR REFERENSBIBLIOTEKET  
UTLÄNAS EJ

Dokumentutgivare  
Lund Institute of Technology  
Handläggare Dept of Automatic Control  
Pär Hagander  
Författare  
H. Christer Nilsson

Dokumentnamn  
REPORT LUTFD2/(TFRT-5227)/1-128/(197  
Utgivningsdatum  
October 1979  
Dokumentbeteckning  
Ärendebeteckning

1074

Dokumenttitel och undertitel

Insulin-glukos reglering  
(Insulin-glucose control)

Referat (sammendrag)

The report is divided into three main parts. In the first part an estimation has been carried out of how different insulin and glucose loads affect the blood glucose concentration in a normal dog. The blood glucose concentration has, in all cases, been measured by the use of Gambro AB's CGM-equipment.

A test of three different pancreatic models is described in the second part. One model has been fitted to data from a glucose toleranse test, and one model to insulin load experiments described in part one. Based on the latter model test simulations have been carried out to test a PD-regulator and one nonlinear regulator.

The simulation and the optimization of parameter fitting have been done in SIMNON, an interactive simulation program for nonlinear systems. In the third part practical regulation experiments have been made on normal and diabetic dogs. Three regulators have been tested. Despite of bad knowledge of models, the test shows that good regulation can be obtained. If the insulin need is unknown there can be considerable stationary errors for regulators without integraleffects. A timedelay leads to that the gain must be kept low to avoid oscillations.

Referat skrivet av  
Author

Förslag till ytterligare nyckelord

Klassifikationssystem och -klass(er)

Indextermer (ange källa)

Omfång

Övriga bibliografiska uppgifter

Språk

Swedish

Sekretessuppgifter

ISSN

ISBN

Dokumentet kan erhållas från

Mottagarens uppgifter

Department of Automatic Control  
Lund Institute of Technology  
Box 725, S-220 07 Lund 7, Sweden

Pris

DOKUMENTATABLAD enligt SIS 62 10 12

SIS-  
DB 1

INSULIN- GLUKOSREGLERING  
AV  
HANS-CHRISTER NILSSON

Examensarbete utfört vid  
Institutionen för Reglerteknik,  
Lunds Tekniska Högskola, Lund,

Handledare: Per Hagander

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Abstract .....	1
Sammanfattning .....	2
Inledning .....	3
CGM-Mätsystem .....	3
Fig. 1 CGM-apparat .....	4
Djurförsök (Inledning) .....	5
I Insulin- glukosbelastningar (Inledning) .....	6
Fig. 2 Apparatinställning för glukos- och insulinbelastnings-experiment ..	7
Sammanfattning av försök 1-18 (Insulin- och glukosbelastningsexpr).....	8
Tabell 1 (Resultat från försök 1-10) .....	11
Tabell 2 (Insulinkonc. från försök 2, 3, 5, 7, 8, 11-17) .....	12
Tabell 3 (Resultat från försök 11-18) .....	13
Diagram R1-R6 (Resultat från försök 1-18) .....	14
Försök 1-18 (Insulin- och glukosbelastningar på hund) .....	16-51
Simulering av några olika modeller .....	52
SIMNON .....	52
OPTA .....	52
Simuleringsprogram 1-2 (En regulator med insulin- glukosmodell 1) .....	53
Insulin-glukosmodell 1 .....	54
PD-och OREG-regulatorn .....	54
Anpassning av parametrar för modell 1 .....	55
Diagram 19 (Anpassade kurvor för modell 1) .....	56
Testsimulering av PD-regulatorn .....	58
Diagram 20-21 (Simulering av PD-regulatorn med modell 1) .....	59-60
Testsimulering av OREG-regulatorn .....	61
Diagram 22-24 (Simulering av OREG-regulatorn med modell 1) .....	62-64
Insulin-glukosmodell 2 .....	65
Anpassning av modell 2 till empiriska data .....	66
Diagram 25-26 ( Optimerad insulin- och glukoskurva för modell 2) .....	67-68
Fig. 4 (Blockschema över modell 2).....	69
Insulin-glukosmodell 3 .....	70-71
Anpassning av modell 3 till empiriska data .....	70-71
Diagram 27 (Optimerad glukoskurva) .....	72
Diagram 28 (Simulering av hela modell 3, icke optimerade parametrar).....	73
Program 1 (SIMNON-program för PD-regulatorn och modell 1).....	74-76
Program 2 (SIMNON-program för OREG-regulatorn och modell 1) .....	77
Program 3 (SIMNON-program för insulin-glukosmodell 2) .....	78-81
Program 4 (SIMNON-program för optimering av glukosmodell 3) .....	82-84
III Praktiska reglerförsök (Inledning) .....	85
Fig. 5 (Blockschema för reglersystemet) .....	86
PD-regulatorn .....	87
OREG-I-regulatorn .....	88
OREG-II-regulatorn .....	90
Filter B .....	92
Diagram 29-40 (Impuls-och stegsvar för filter B).....	94-96
Diagram 41-43 (Rampsvar för filter B) .....	97
Sammanfattning av försök 19-27 (Regulatorförsök) .....	98
Tabell 9 (Sammanställning av regulatorförsök 19-21) .....	100
Tabell 10 (Sammanställning av regulatorförsök 22-27) .....	101
Försök 19-27 (Regulatorförsök) .....	102-123
Slutsatser avseende reglersystemet .....	124
IV Diskussion .....	125
Referenser .....	126

## ABSTRACT

The report is divided into three main parts. In the first part an estimation has been carried out of how different insulin and glucose loads effect the blood glucose concentration in a normal dog.

The blood glucose concentration has, in all cases, been measured by the use of Gambro AB's CGM-equipment.

A test of three different pancreatic models is described in the second part. One model has been fitted to data from a glucose tolerance test, and one model to insulin load experiments described in part one.

Based on the latter model, test simulations have been carried out to test a PD-regulator and one nonlinear regulator.

The simulation and the optimization of parameter fitting have been done in SIMNON, an interactive simulation program for nonlinear systems.

In the third part practical regulation experiment has been made on normal and diabetic dogs. Three regulators have been tested.

Despite of bad knowledge of models, the tests shows that good regulation can be obtained.

If the insulin need is unknown there can be considerable stationary errors for regulators without integraleffects.

A timedelay leads to that the gain must be kept low to avoid oscillations.



## SAMMANFATTNING

Rapporten är indelad i tre delar. I del ett har en utvärdering genomförts av hur olika insulin- och glukosbelastningar påverkar blodglukoskoncentrationen hos en fullt frisk hund. Blodglukoskoncentrationen har i samtliga fall registrerats med hjälp av Gambro AB's CGM-utrustning.

Test av tre olika pancreasmodeller har genomförts i del två. En av modellerna har anpassats till data från en glukosbelastning och en har anpassats till olika insulinbelastningsexperiment beskrivna i del ett.

Baserat på den senare modellen har testsimuleringar utförts på en PD-regulator och en olinjär regulator. Simuleringen och optimeringen av parameteranpassningen har utförts i SIMNON, ett interaktivt simuleringsprogram för olinjära system.

Del tre beskriver praktiska reglerförsök på friska och diabetiska hundar. Tre stycken regulatorer har provats.

Trots dålig modellkunskap visar försöken att god reglering kan åstadkommas. Om insulinbehovet är helt obekant kan det dock bli betydande stationära fel för regulatorer utan integralverkan.

En tidsfördröjning gör att regulatorförstärkningen måste hållas låg för att undvika svängningar.

## INLEDNING

Diabetes som är en av våra vanligaste folksjukdomar, yttrar sig som förhöjt blodsockervärde. Vanligtvis behandlas diabetiker med subkutana insulininjektioner. En del enklare former av diabetes kan behandlas med tabletter, vilka stimulerar den egna insulinfrisättningen.

Vid dessa typer av behandlingar blir ofta glukoskoncentrationen för hög vid måltider och emellan måltider något för låg.

Man har därför börjat att testa olika system som mäter glukoskoncentrationen och på basis av denna infunderar insulin kontinuerligt /1/.

I detta examensarbete har det undersökts några olika aspekter av ett kontinuerligt glukosmätsystem kombinerat med ett kontinuerligt insulin- och/eller glukagoninfusionssystem.

Arbetet har skett i tre steg. Först studerades insulinkänsligheten och med erfarenhet från dessa försök utfördes datorsimuleringar, varvid några olika regulatorer testades. I det sista steget undersöktes regulatorerna i praktiskt bruk.

### Glukosmätning

En viktig del i ett system som reglerar blodglukosen, är glukosmätaren. Det har visat sig att det är mycket viktigt att ha en enkel och snabb mätprocedur, att skicka blodprover till ett laboratorium får anses som helt orealistiskt.

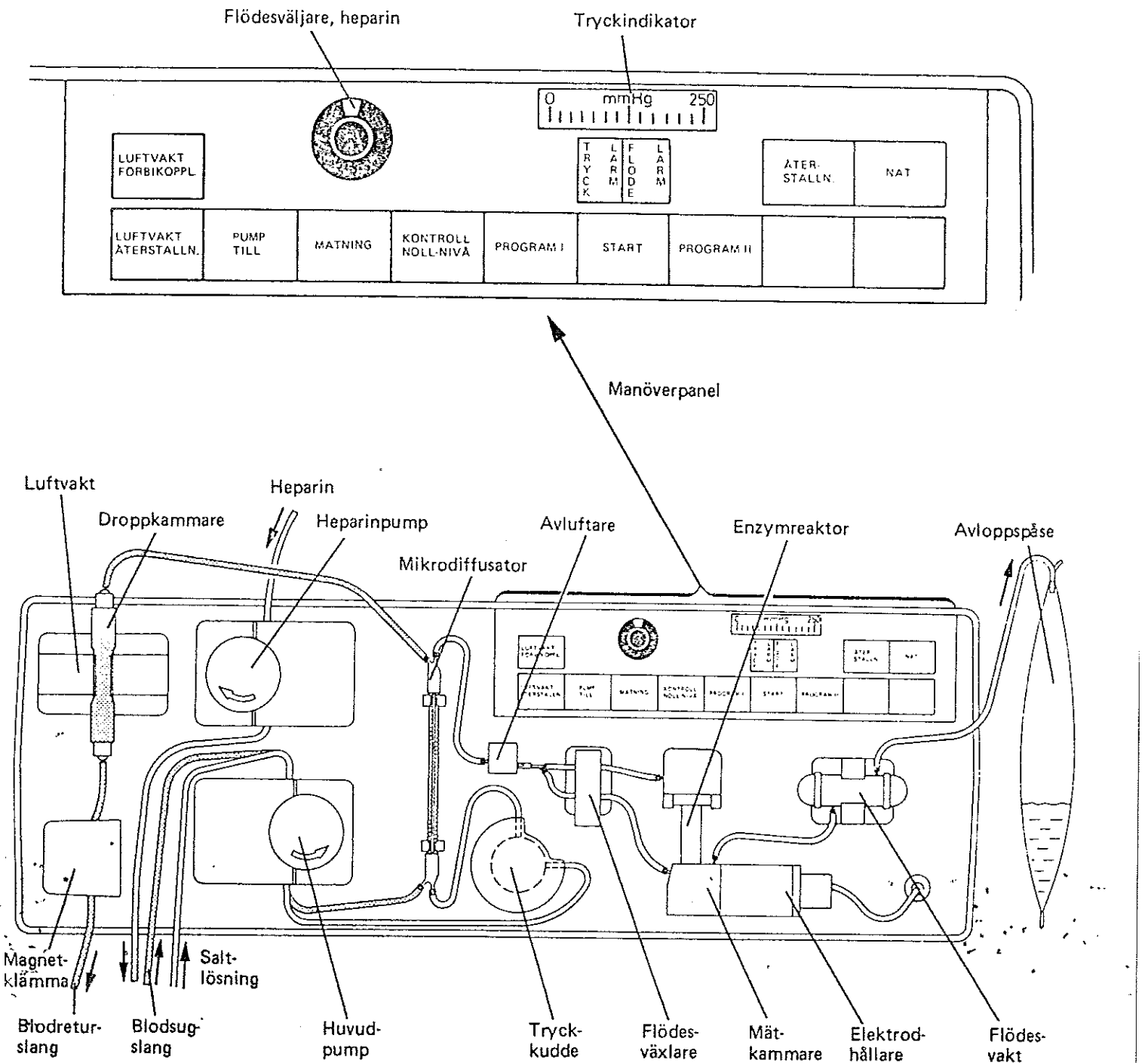
Ett flertal "kontinuerliga" glukosmätare /1/ har utvecklats, ett i vissa avseende annorlunda system har tagits fram av Gambro AB i Lund /2,4/. I figur 1 på sidan 4 finns systemet beskrivet i detalj.

### CGM-Mätsystem

Mätsystemet ger kontinuerligt blodglukosvärde varje 90:e sekund med en tidsfördröjning på ca 90 sekunder, detta är då räknat från den tidpunkt då blodet togs från blodkärlet.

För att förhindra att blodet koagulerar tillsätts heparin i det extracorporeala blodsystemet. Innan patienten ansluts till mätenheten måste den kalibreras och detta sker med hjälp av en isoton saltlösning innehållande 5,5 mM glukos. Samtliga mätvärde såsom aktuell glukoskoncentration och vissa interna maskinvariabler lagras kontinuerligt på ett databand i en HP-9815 A, Uppritning av glukoskurva och kontroll av mätutrustningens driftsäkerhet kan därför genomföras i efterhand på ett mycket enkelt sätt. De första 21 försöken i examensarbetet har utförts med en CGM-apparat som ej var temperaturkompenserad. Den mätutrustning som däremot har använts i de sista försöken 22-27 hade en betydligt bättre mätnoggrannhet.

FIG. 1 CGM -mätsystem



Huvudpumpen pumpar blod från patienten genom mikrodifusatorn och luftvakten tillbaka till patienten. En magnetklämma stoppar blodflödet vid larm. Huvudpumpen pumpar dessutom saltlösning genom en tryckkudde (som påverkar en tryckgivare), mikrodifusatorn, en avluftare, en flödesväxlare (som omväxlande släpper fram saltlösning genom en enzymreaktor eller matar den förbi enzymreaktorn), en mätkammare (där lösningen passerar förbi en syrgaselektrod) och slutligen genom en flödesvakt till en avloppspåse.

I Mikrodifusatorn passerar saltlösningen genom en hålfiber, som omspolas av blodet. Därvid diffunderar en liten mängd glykos från blodet genom fiberväggen till saltlösningen. Syrgasreduktionen i enzymreaktorn är proportionell mot glykoskoncentrationen. Syrgaselektroden känner omväxlande total syrgaskoncentration (vätska direkt från flödesväxlaren), vilket motsvarar glykosnivån noll och den i enzymreaktorn reducerade syrgasnivån. Skillnaden är ett mått på glykoskoncentrationen i blodet.



## Djurförsök

Samtliga djurförsök i examensarbetet har genomförts på hundar (biglar) vid forskningsavdelningen på Gambro AB i Lund.

De inledande djurförsöken utfördes på sövda hundar, men sövningen visade sig inverka på glukoskoncentrationen och på effekten av insulin. Hundarna tränades därför att stå fullständigt vakna i en specialbyggd vagga under försöken.

Undersökningarna utfördes på sammanlagt sex olika hundar. Resultaten från dessa undersökningar finns sammanställda i tabell 1, 2, 3, 9 och 10. Två av hundarna behandlades med alloxan vilket selektivt förstörde de insulinproducerande betacellerna i pancreas /6/. Behandlingarna genomfördes av personal från djuravdelningen vid Gambro AB i samarbete med doc. I. Lundqvist. Någon vecka efter alloxaninjektionen ansågs hundarna ha en representativt insulinkrävande diabetes.

Under insulin- och glukosbelastningsexperimenten togs prover för att bl.a. bestämma insulinkoncentrationen i blodet, dessa analyser utfördes vid Farmakologiska Institutionen i Lund.

## I INSULIN-GLUKOSBELASTNINGAR

Belastningarna utfördes på fyra olika hundar vid sju tillfällen under tiden november 1977 till februari 1978.

Hundarna var helt sövda i försök 1-8 och 11-17. I försök 9 och 10 användes Valium som lugnande medel. Vid det sista försökstillfället hade hund nr 4 tränats till att stå helt vaken under hela försöket. Normalt varade en försöksdag mellan 5 och 10 timmar.

I Nilsson /3/ finns utförliga försöksprotokoll och kurvor från experimenten. Diagram 1-18 visar renritade glukos- och insulinkurvor från de olika försöken, i tabell 1-3 finns en sammanställning av de viktigaste mätvärdesresultaten. Diagram R1-R6 visar en del viktiga samband med data hämtade från tabell 1-3.

Det har utförts 18 olika försöksbelastningar, i några av dessa injicerades insulin i 10 sekunder, under eller utan konstant glukosinfusion.

Ett antal försök med konstant insulininfusion utan konstant glukosinfusion har utförts. I ett annat försök gjordes en IVGT-test på 5 gram under 76 sek. Figur 2 visar den apparatinställning som användes under försöken. För att mäta den venösa glukoskoncentrationen användes Gambro AB's CGM-utrustning /2/. Från ett extracorporealt blodsystem (20) mättes glukoskoncentrationen (13) och översändes till en HP-9815 A (12), denna bordsdator beräknade verklig glukoskoncentration. Resultaten från beräkningarna lagrades därefter kontinuerligt i en magnetbandstation (18).

Infusionssystemet, vilket är anslutet till det extracorporeala blodsystemet, består av ett hormoninfusionssystem (1-5, 8-9) och ett annat system för infusion av NaCl, glukos och heparin (6, 7, 19).

Djurförsöken har emellertid inte varit helt problemfria, framför allt har inverkan av sövningsmedlen varit besvärande. CGM-utrustningen har också gett upphov till vissa problem, såsom svårigheter med att få ut blod ur venerna, samt temperaturvariationer i vissa icke kompenserade CGM-modeller.

Glukosmätningarna har regelbundet kontrollerats mot andra metoder med gott resultat. Det rena mätbruset verkar att vara mindre än  $\pm 0,3$  mM, men enstaka helt felaktiga värden kan förekomma på grund av tryck- och flödestörningar i systemet. Den verkliga glukoskoncentrationen varierar, kraftigt korrelerat, beroende på vilken situation djuret befinner sig i. I diagram 3A finns enskilda mätvärde inplottade för en insulinbelastning.

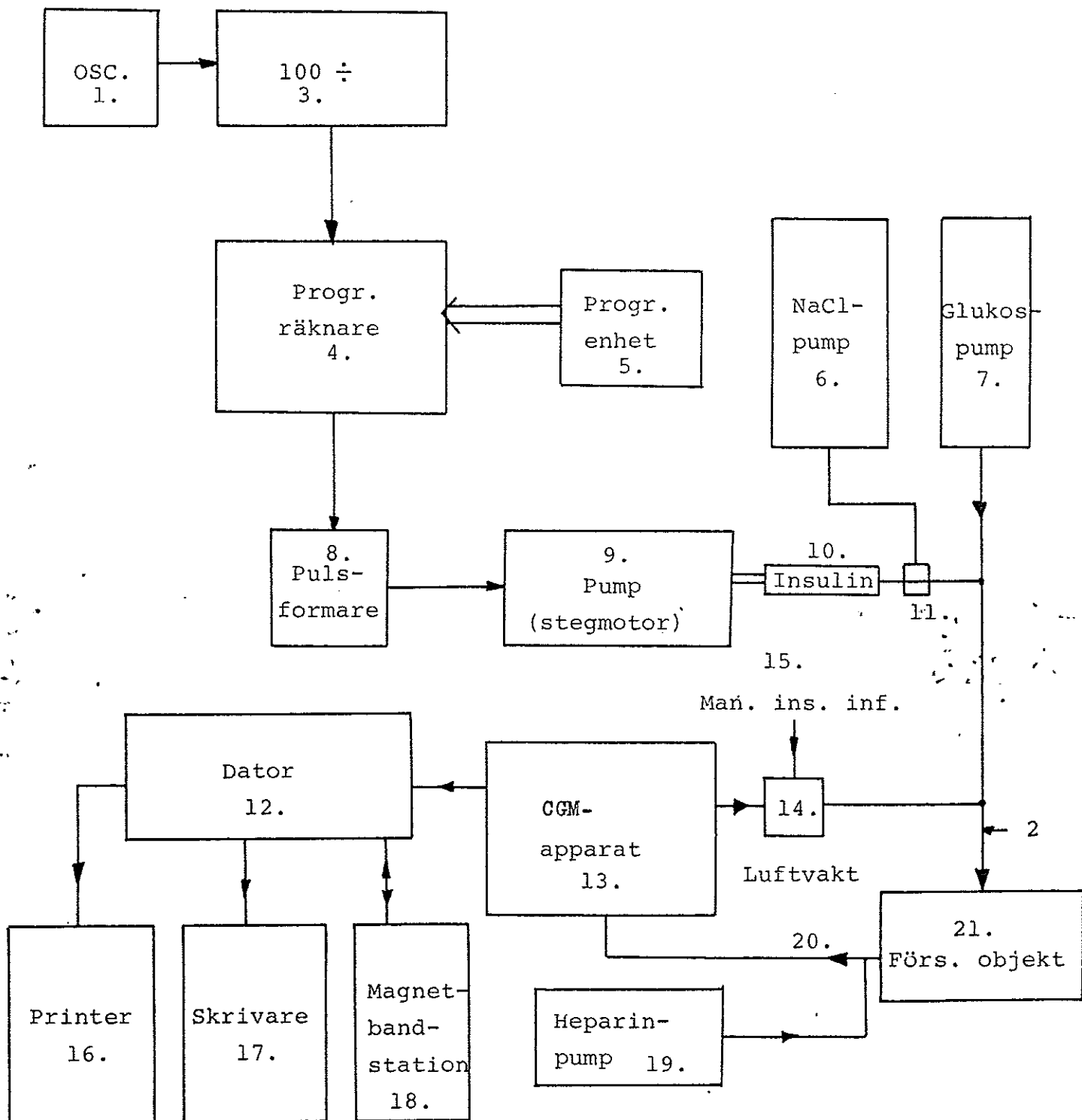


Fig. 2. Apparatinställning för glukos-och insulinbelastning

## Sammanfattning av resultat från försök 1-18

På fyra normala hundar har sammanlagt 18 försök utförts. Syftet med försöken var att kartlägga hur insulin- och glukoskoncentrationen ändrar sig vid olika typer av insulin- och glukosbelastningar.

I samtliga försök var hundarna fastande sedan 12 timmar tillbaka. Glukoskoncentrationen mättes med hjälp av Gambro's CGM-utrustning. På grund av att mätutrustningen vid denna tidpunkt inte var temperaturkompenserad var försökslokalen noggrant temperaturstabiliserad. Glukosmätningarna har kontrollerats mot en YSI och en Beckmananalysator med mycket gott resultat. I samtliga 18 försök har mätningarna och infusionerna skett i en ven i ett av hundens framben.

För att få en så liten tidsfördröjning som möjligt har Actrapid använts till samtliga insulininfusioner.

Tre olika anestetika har använts till att söva försöksdjuren, se tabell 1 och 3.

I de fyra första försöken (tabell 1) sänktes glukoskoncentrationen genom olika insulininjektioner. 0,6 U sänkte glukoskoncentrationen med 1,4 mM i försök 1 och med 1,1 mM i försök 2. Injektionerna 0,44 U och 0,28 U sänkte blodglukosen 1,8 respektive 0,9 mM i försök 3 och 4.

I det 5:e försöket injicerades 5 gram glukos under tidsperioden 76 sekunder vilket resulterade i en ökning av blodglukosen med ca 11,5 mM, samtidigt ökade insulinkoncentrationen med ca 90  $\mu$ U/ml. Efter 49 minuter var glukoskoncentrationen åter nere i sin ursprungliga nivå.

För hund nr 3 i försök 6 och 7 injicerades 0,44 och 1,0 U insulin, detta sänkte glukoskoncentrationen 1,0 respektive 2,2 mM.

I det följande försöket ökades glukoskoncentrationen till 10,5 mM med hjälp av en konstant glukosinfusion, vid denna stabila nivå injicerades 1,0 U insulin. Maximal glukossänkning inträffade efter 27 minuter och blev ca 4 mM.

På en fullt vaken hund injicerades i försök nio 0,6 U Actrapid intravenöst i ca 10 sekunder. Sänkningen i blodglukos blev efter 10 min ca 35 %. Effekten av två insulinpulser (0,6U i 10 sekunder), givna med 30 minuters intervall, gav sänkningarna 39 respektive 38 % i försök 10. Mebumal och Pentothal hade båda en glukoshöjande effekt, vilken blev maximal efter 50 - 150 minuter. Valium vilket användes i försök 9 och 10 hade en betydligt mindre effekt på glukoskoncentrationen. Effekterna av ett konstant insulindropp studerades i försök 11 - 14. Vid infusionshastigheten 1 U/tim blev koncentrationssänkningen av glukos 38 %. För infusionshastigheterna 1,5 och 2U/tim blev sänkningarna i blodglukos 36 respektive 12 %, då räknat från den koncentration som var innan respektive infusion startade. När infusionshastigheten var större än 4 U/tim uppmättes ingen ytterligare sänkning. Detta tröskelvärde för blodglukosen blev ca 2,2 mM. I försök 15 - 17 genomfördes ytterligare tre försök med konstant insulininfusion. För infusionshastigheterna 0,4 0,8 och 1,2 U/tim blev sänkningarna 32,22 och 50 %.

En undersökning av hur en insulinpuls påverkar blodglukosen vid olika utgångskoncentrationer genomfördes i försök 18. Vid nivåerna 4,2 5,3 7,0 och 9,1 mM injicerades 0,5 U Actrapid i 10 sekunder, vilket gav 40,32,31 respektive 18 % sänkning av blodglukosen. Under hela försöket infunderades glukos kontinuerligt för att ge en lämplig glukoskoncentration i blodet.

Då det statistiska materialet är litet går det inte att dra några långtgående slutsatser. Diagram R1 visar  $G_0 - G_S$  som funktion av  $II$  (konstant infusion av insulin). Data är hämtade från försök 11 - 17. Två utgångskoncentrationer gav olika kurvor vilka verkar att vara identiska men parallellförflyttade. Den övre kurvan närmar sig ett mättnadsvärde betydligt fortare än den undre kurvan.

Den absoluta blodglukosändringen  $G_S$  som funktion av injicerad mängd insulin  $IB$  visas i diagram R2. Data är hämtade från försök 1-4, 6-10 och 18.  $IB$  är mängd insulin per kg kroppsvikt. Sambandet mellan  $G_S$  och  $IB$  är troligen inte linjärt för stora  $G_S$ . Eftersom spridningen är stor mellan mätvärdena går det inte att dra några säkra slutsatser.

Pentothal, Mebumal och Valium har inte påverkat  $G_S$  i någon större utsträckning, däremot har medelvärdet  $T_D = 5,1$  min för Pentothal och Mebumal ändrat sig till 2,5 min då istället Valium har använts.  $T_{MS}$  har inte ändrat sig om hundarna varit sövda med Pentothal eller varit helt opåverkade, men då Valium användes som lugnande medel minskade  $T_{MS}$  med ca en faktor 1,6.  $T_{ST}$  blev något mindre då Valium användes i stället för Pentothal. Data är hämtade från försöken 1-4, 6-13 och 15-18A. Mätresultaten i tabell 1-3, med avseende på de två

sövningsmedlen får betraktas som någorlunda korrekta, medan i Valium-försöken 9 och 10 är kurvorna kraftigt hoptryckta i tiden.

$T_{MS}$  och  $T_{ST}$  påverkas av den absoluta blodglukossänkningen  $G_S$  vilket visas i diagram R3. Data är hämtade från försök 1-8.  $T_{ST}$  ökar kraftigare än  $T_{MS}$  för ökade  $G_S$ . Spridningen är stor för mätvärdena och några definitiva slutsatser är därför svåra att dra. Sambanden är troligen inte linjära.

Effekten  $G_S$  efter en insulinbelastning verkar att bero på den basala koncentrationen  $G_0$  för hund 3 i försök 7 och 8. Att  $G_S$  skulle bero på  $G_0$  i intervallet 4 till 11 mM, motsäges av experiment 18 där effekten av 0,5 U insulin under konstant infusion av glukos, ej ändrade sig nämvärt ( $\pm 0,3$  mM) med ökat  $G_0$  i fyra olika försök. Försöken är emellertid inte helt likartade så några definitiva slutsatser går ej att dra. I diagram R2 anges  $G_S$  som funktion av IB med streckad linje för belastningar med likartade  $G_0$  och med heldragen linje för mätdata med stora skillnader i  $G_0$ .

Diagram R4 visar  $G_0$  som funktion av ett konstant glukosdropp IG och  $T_{MS}$  som funktion av  $G_0$  för IB=0,5 U. Data är hämtade från försök 18.

Sambandet mellan IG och  $G_0$  är inte linjärt, utan  $G_0$  ökar kraftigare för stora IG.  $T_{MS}$  ökar kraftigt för små  $G_0$  men ökningen avtar för stora  $G_0$ . Ett annat viktigt samband är att vid två insulinbelastningar i följd verkar effekten  $G_S$  att bli mindre för den sista belastningen. I försök 1, 2, 10A och 10B blir  $G_{S,2}$  ca 20% mindre än  $G_{S,1}$ .

Diagram R5 visar  $I_M - I_0$  som funktion av en konstant insulininfusion II, data är hämtade från försök 11-17. Sambandet är någorlunda linjärt och detta ger  $I_M = K_0 II + I_0$  med  $K_0 = 189$  s/dm<sup>3</sup> för hund nr 4.

Diagram R6 visar  $I_M - I_0$  som funktion av injicierad mängd insulin under en insulinbelastning IB. Data är hämtade från tabell 2, försök 2, 3, 7 och 8. Ett av värdena, utmärkt med i) i diagram R6, avviker kraftigt från de övriga troligen beroende på att mätningen har utförts efter 5,5 minuter. Detta värde är från försök 8, där insulinbelastningen genomfördes under en konstant glukosinfusion.

Från försöken i diagram R5 och R6 kan slutsatsen dragas att diffusionen av glukos in i cellerna, beror av blodglukoskoncentrationen och koncentrationen av insulin utanför cellen, samt att en viss mängd insulin åtgår för att transportera in ett visst glukoskvanta i cellen. Den mängd insulin som åtgår för att aktivera transporten är aktiv tills det att rätt mängd glukos har transporterats in i cellen.



Resultat 1-10. Mätvärdena kompenserade för mätfelsfördröjning.

Försök	Försöks objekt	G <sub>S</sub> (mmol/l)	G <sub>S</sub> (%)	G <sub>0</sub> (G <sub>00</sub> ) (mmol/l)	T <sub>MS</sub> (min)	Glukos infusion	T <sub>D</sub> (sek)	T <sub>ST</sub> (min)	G <sub>R</sub> (mmol/l)	Insulin injekt. (U)	Diagram	Sövd	Insulir inf. sek.
1	1	1.4	26	5.3	20	-	330	46	0.5	0.6	1	i	10
2	1	1.1	19	5.9	16	-	390	50	0	0.6	2A	i	10
3	2	1.8	37	4.9	21	-	345	85	0.1	0.44	3A	i	60
4	2	0.9	19	4.7	18	-	300	36	0	0.28	4	i	10
5	2	-11.5	-	5.5	-	5 g/76s	~0	49	-0.2	-	5A	i	-
6	3	1.0	16	6.3	19	-	410	43	0	0.44	6	i	10
7	3	2.2	35	6.3	20	-	270	56	0	1.0	7A	i	10
8	3	4.0	38	(10.5) 6.3	27	8,8g/tim	300	ca 85	-	1.0	8A	i	10
9	3	1.9	35	5.4	10	-	150	ca 45	-0.2	0.6	9	ii	10
10A	3	2.2	39	5.6	11	-	150	ca 30	-0.5	0.6	10	ii	10
10B	3	1.8	38	4.8	12	-	150	-	-	0.6	10	ii	10

G<sub>S</sub> = absolut glukoskoncentrationssänkning

G<sub>0</sub> = ursprunglig glukoskoncentration

G<sub>00</sub> = glukoskoncentration efter konstant glukosinfusion

i = pentothal

ii = valium

T<sub>MS</sub> = tid för maximal glukoskoncentrationssänkning

T<sub>D</sub> = reaktionstid

T<sub>ST</sub> = tid för uppnådd stationär glukoskoncentration

G<sub>R</sub> = skillnaden mellan den ursprungliga glukoskoncentrationen och den stationära glukoskoncentrationen

Tabell 3. Resultat av försök 11-18. Mätvärdena kompenserade för mättidsfördröjning

Försök	Försöks- objekt	G <sub>S</sub> (mmol/l)	G <sub>S</sub> %	G <sub>0</sub> (G <sub>00</sub> ) (mmol/l)	T <sub>MS</sub> (min)	T <sub>D</sub> (min)	Glukosinfusion (g/tim)	Insulin- infusion (U/tim)	Insulin- belastning (U)	Sövd	Diagram	Insulin- inf. (sek)
11	4	2.4	38	6.4	40	5.5	-	1.0	-	m	11	-
12	4	1.4	36	6.4 (3.9)	46	3.5	-	1.5	-	m	12	-
13	4	0.3	12	6.4 (2.5)	18	2.5	-	2.0	-	m	13	-
14	4	0	0	6.4 (2.2)	-	-	-	4-8	-	m	-	-
15	4	1.7	32	5.3	103	5	-	0.4	-	m	15	-
16	4	0.8	22	5.3 (3.6)	31	5	-	0.8	-	m	16	-
17	4	1.4	50	5.3 (2.8)	39	5	-	1.2	-	m	17	-
18A	4	1.7	40	4.2	17	-	0	-	0.5	-	-	10
18B	4	1.7	32	4.2 (5.3)	12	-	6.6	-	0.5	-	-	10
18C	4	2.2	31	4.2 (7.0)	30	-	17	-	0.5	-	-	10
18D	4	1.6	18	4.2 (9.1)	47	-	25	-	0.5	-	-	10

G<sub>S</sub> = absolut glukoskoncentrationsänkning

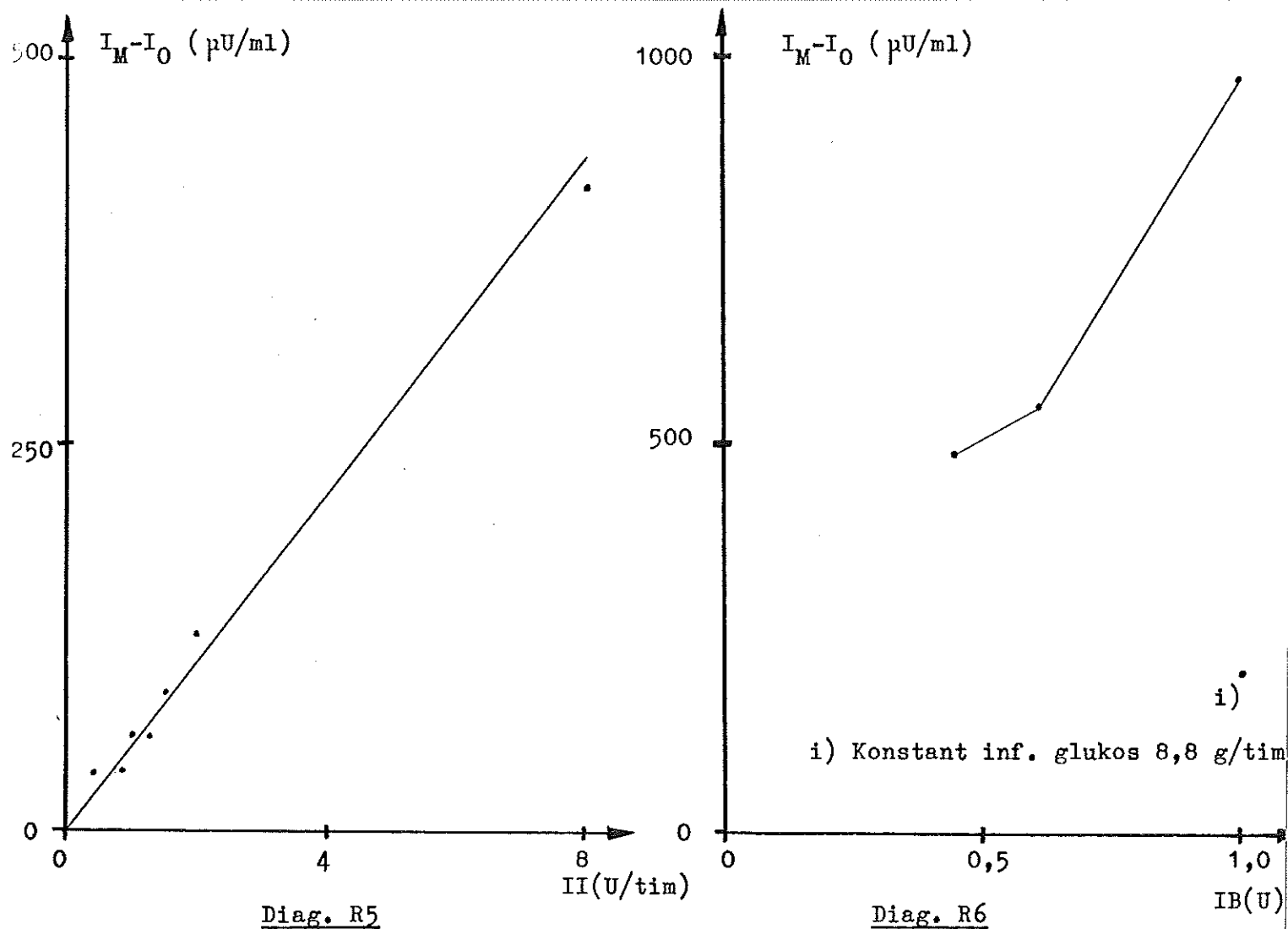
T<sub>MS</sub> = tid för maximal glukossänkning

G<sub>0</sub> = ursprunglig glukoskoncentration

T<sub>D</sub> = reaktionstid

G<sub>00</sub> = glukoskoncentration efter konstant insulin- eller glukosinfusion

m = mebumal



I diagram R5 är mätvärdena koncentrerade till intervallet 0,4-1,5 U/tim beroende på att data är hämtade från försök 11-17, där syftet med försöken var att undersöka hur en konstant insulininfusion påverkade glukoskoncentrationen.

## FÖRSÖK 1

Syftet med försöket var att sänka glukoskoncentrationen i en normal hund med ca. 25% från den ursprungliga koncentrationen.

I 10 sekunder gavs 0,6 U Actrapid intravenöst i hunden (nr. 1).

I diagram 1 finns den resulterande glukosprofilen uppritad.

Grovt sett uppvisar glukosprofilen ett normalt förlopp. Två olikheter kan noteras, den ena är att det stationära tillståndet är 0,5 mM högre än det ursprungliga, vilket troligen måste hänföras till Pentothalets biverkningar eller till ett mätfel. Den andra olikheten är den lilla uppgången i början vilken återkommer i en del av försöken.

I kurvans minläge finns en mindre topp vilken troligen är en störning i blodflödet till mätutrustningen.

Den resulterande sänkningen blev 26% och tidsfördröjningen  $T_D$  blev ca. 330 sekunder. För övriga resultat se tabell 1.

konc. av  
glukos  
(mmol/l)

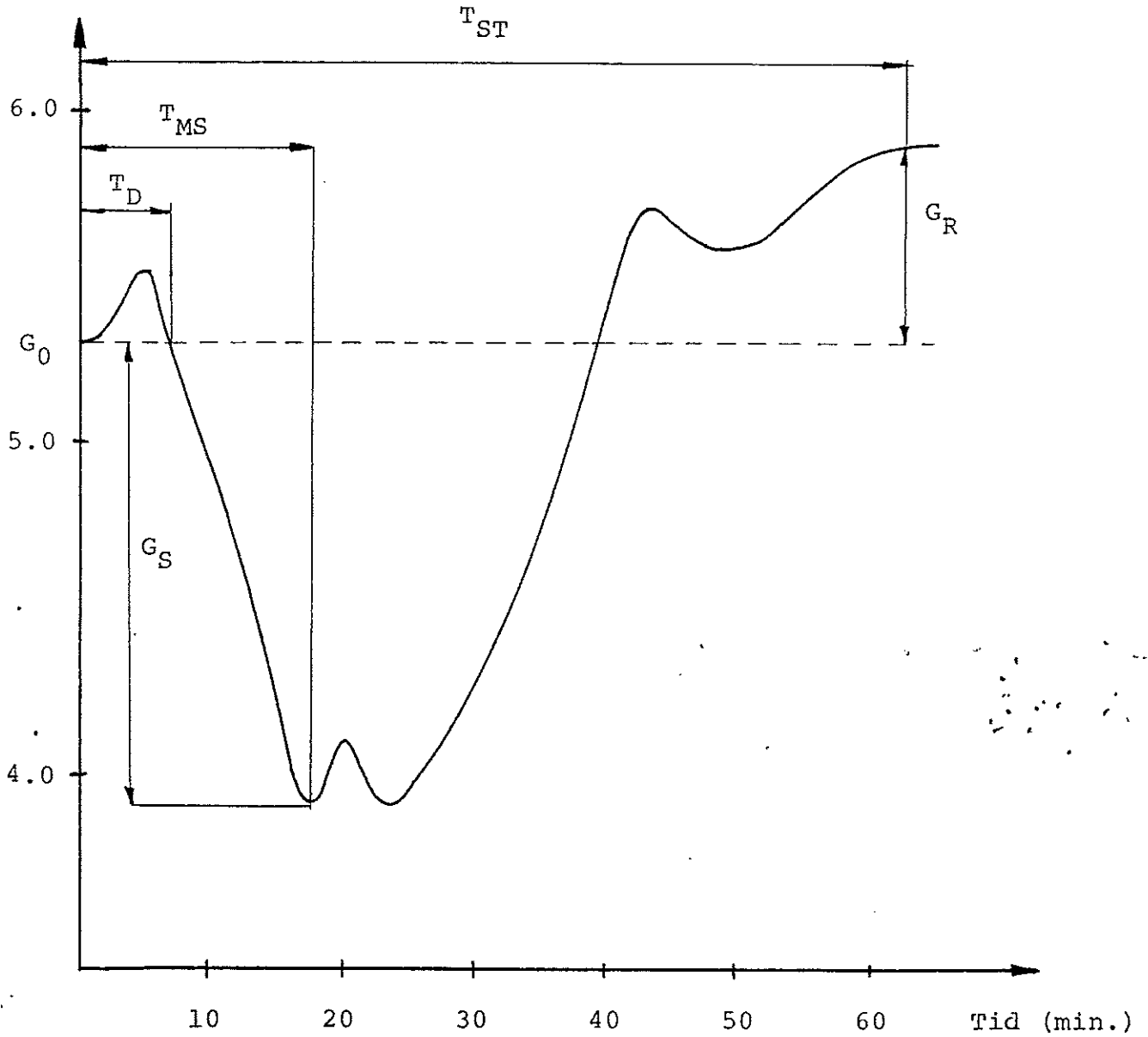


Diagram 1 Glukossvaret från en frisk hund efter injektion av  
0.6 U insulin (hund 1). (Försök 1)

## FÖRSÖK 2

Syftet med försöket var att upprepa försök 1. Ett antal analyser av insulinkoncentrationen i blodet genomfördes kontinuerligt under försöket. Utgångskoncentrationen  $G_0$  blev högre än den i försök 1. Den resulterande insulin- och glukosprofilen finns uppritade i diagram 2A och 2B.

Glukosprofilen uppvisar samma karakteristiska egenskaper som den i försök 1, en skillnad är att den stationära glukoskoncentrationen är lika med begynnelsekoncentrationen. Även denna glukosprofil avviker från det normala, uppgången i början och överslängen i slutet är anmärkningsvärda.

Den resulterande sänkningen blev 19% och tidsfördröjningen  $T_D$  blev ca 390 sekunder.

Begynnelsekoncentrationen  $G_0$  var i försöket högre än den i försök 1 vilket borde medfört att  $T_{MS}$  och  $T_{ST}$  skulle varit större än de i försök 1. Olikheterna mellan försök 1 och 2 kan till viss del bero på att försök 2 utfördes 30 minuter efter försök 1.

Den resulterande insulinprofilen är relativt normal för denna typ av insulinbelastning. För övriga resultat se tabell 1 och 2.



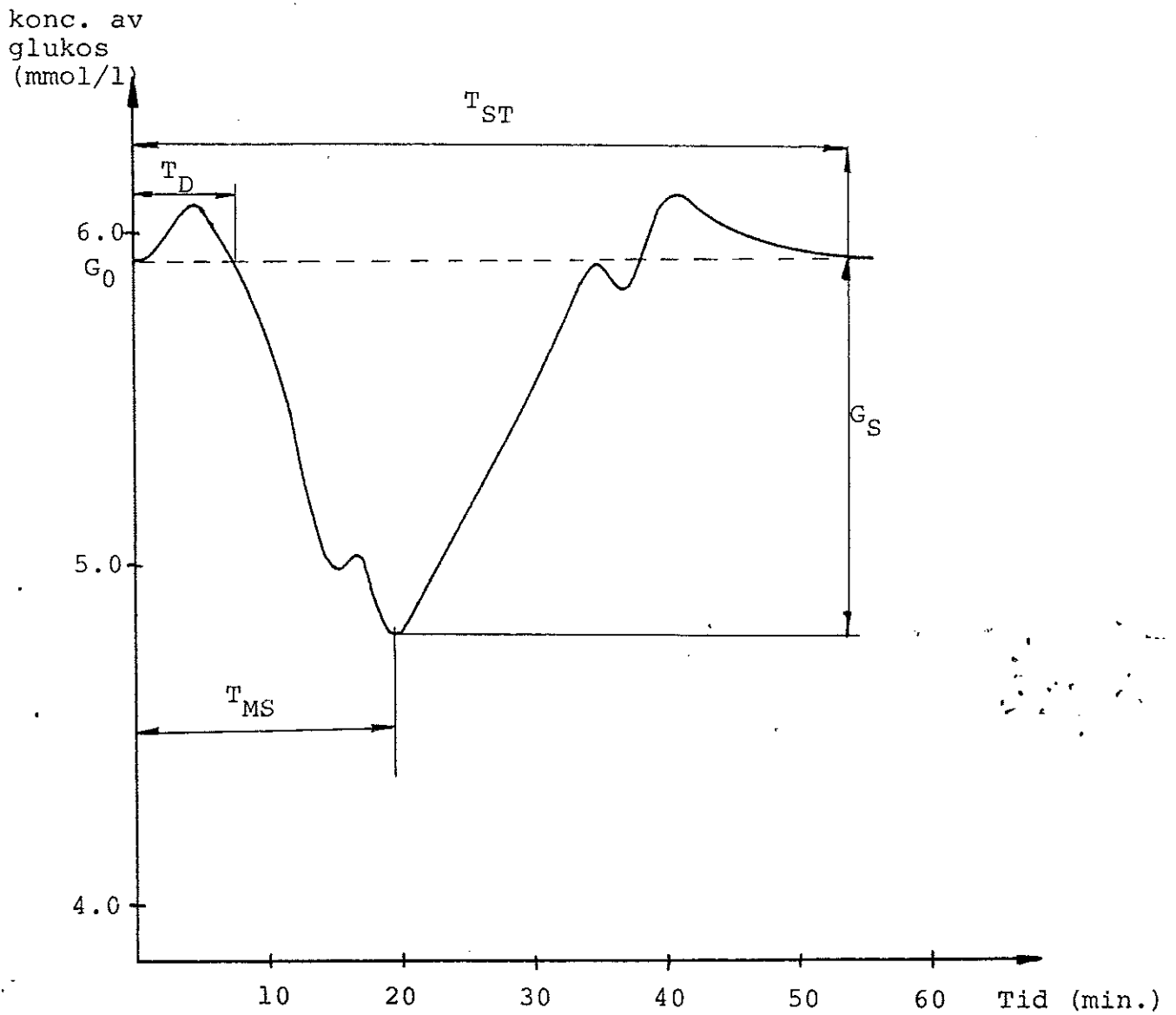


Diagram 2A Glukossvaret från en frisk hund efter injektion av 0.6 U insulin (hund 1). (Försök 2)

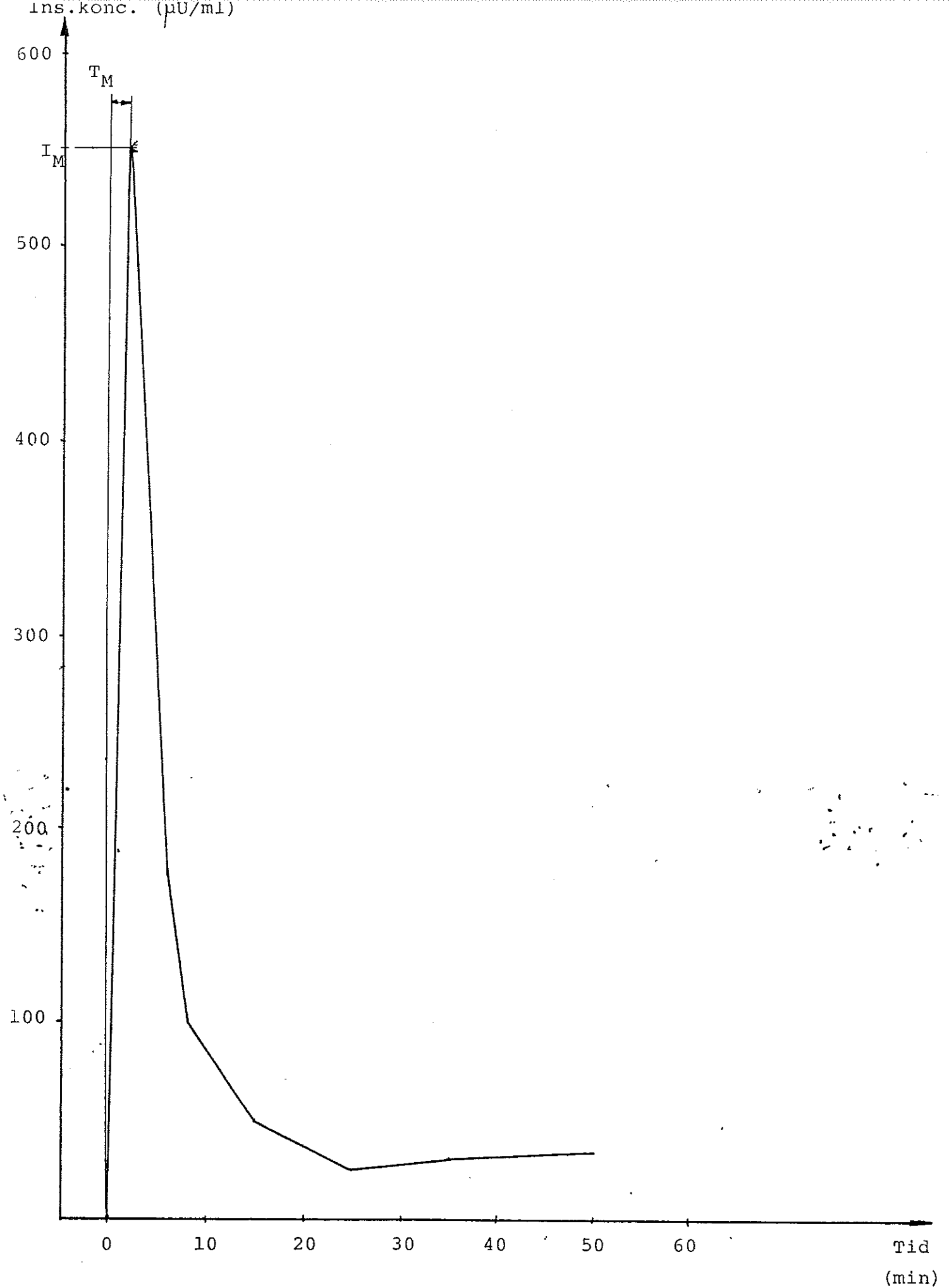


Diagram 2B: Insulinsvaret efter en insulinbelastning (0.6U) på en frisk hund (1). (Försök 2)

### FÖRSÖK 3

Syftet med försöket var att sänka blodglukoskoncentrationen med 40% med hjälp av en insulininjektion.

I försöket användes hund nr2 vilken hade en betydligt lägre vikt än hund nr. 1.

I 60 sekunder injicerades 0,44 U insulin intravenöst.

I diagram 3A och 3B finns resulterande glukos- och insulinsvar.

På glukoskurvan finns samtliga enskilda mätvärden inlagda.

Glukoskurvan uppvisar ett helt normalt utseende.  $G_R$  blev 0,1 mM vilket är mindre än mätfelet för analysutrustningen.  $T_D$  blev ca 345 sekunder. Sänkningen i blodglukos blev ca 37% och  $T_{MS}, T_{ST}$  blev något större än de i försök 1 och 2.

Insulinkänsligheten för hund nr.2 var något kraftigare än för hund nr.1. Insulinkoncentrationen under belastningen ändrade sig på ett helt normalt sätt.  $I_M$  (max.insulinkonc.) blev något mindre än den i försök 2, vilket antages bero på den ökade infusionstiden och den minskade dosen. Anmärkningsvärt är att insulinkoncentrationen vid stationaritet är mindre än den i försök 1 och 2.

Glukoskonc.  
(mmol/l)

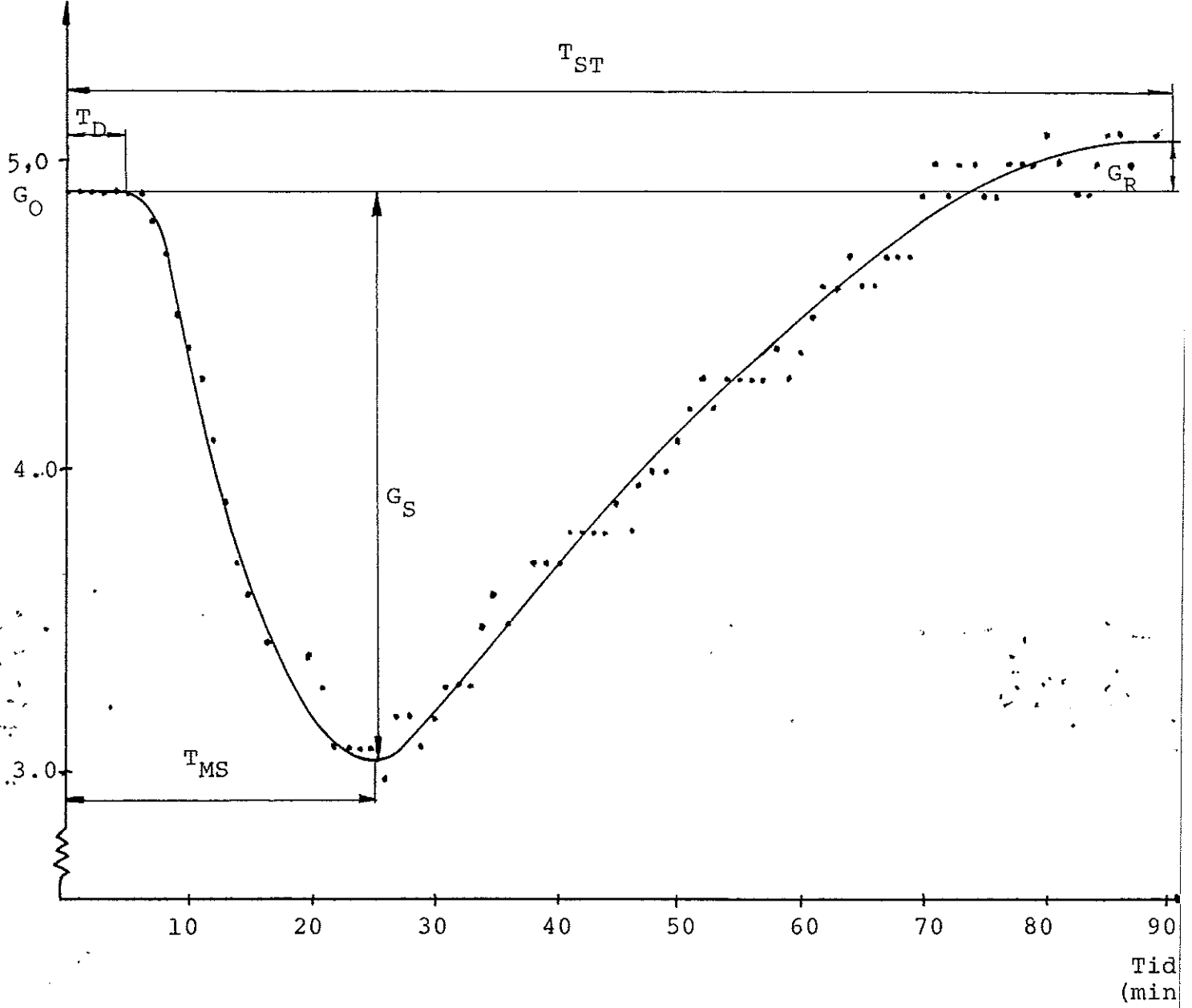


Diagram 3A Glukossvaret från en frisk hund (2) efter en insulinbelastning 0.44 U (försök 3).

Ins. konc. ( $\mu\text{U/ml}$ )

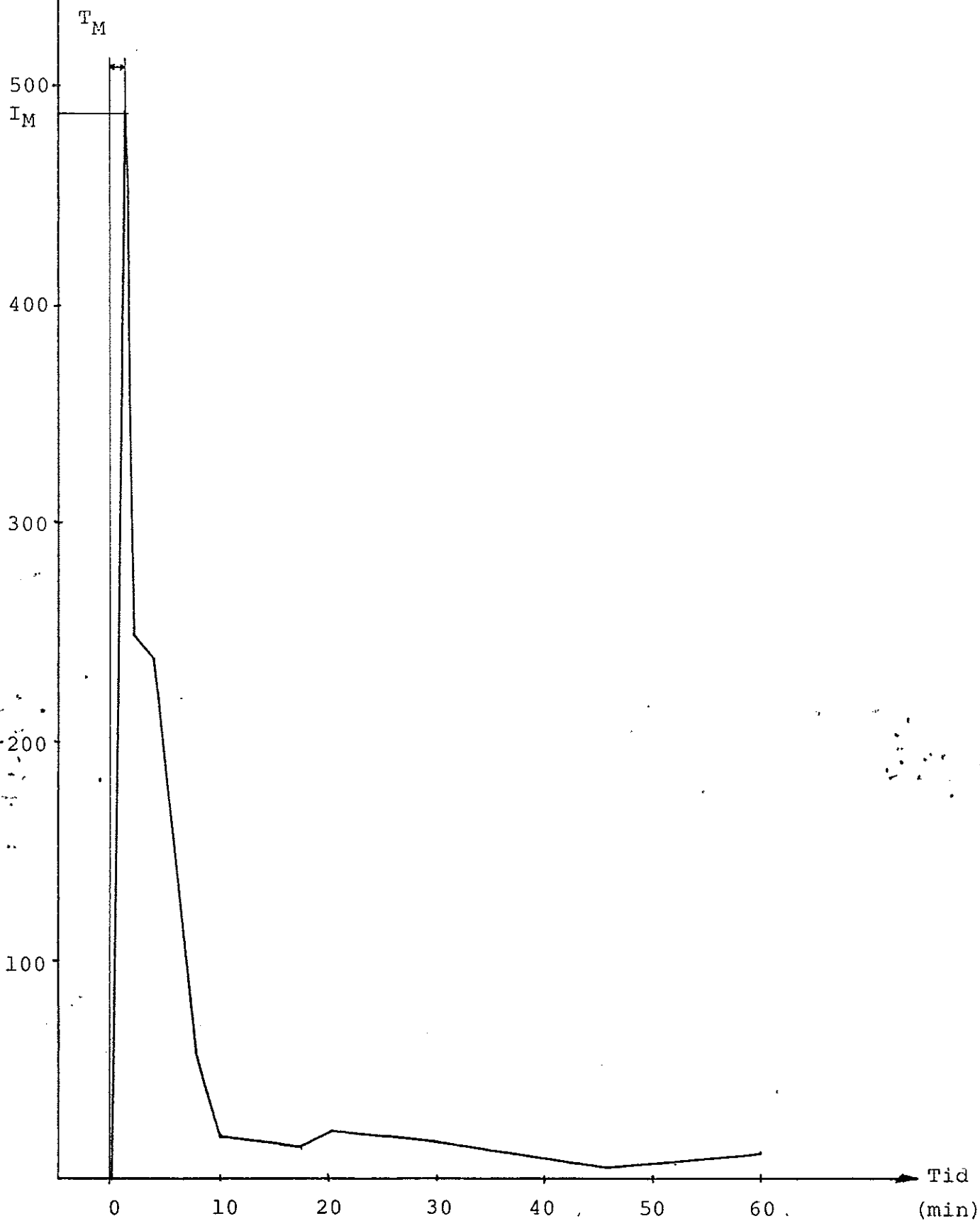


Diagram 3B Insulinsvaret från en frisk hund (2) efter en insulinbelastning (0.44U) (försök 3).

#### FÖRSÖK 4

Syftet med försöket var att sänka glukoskoncentrationen i hund 2 med ca 25% med hjälp av en insulininjektion.

Försöket utfördes ca 40 minuter efter försök 3.

I 10 sekunder injicerades 0,28 U insulin intravenöst.

Diagram 4 visar den resulterande glukosprofilen. Den maximala blodglukossänkningen blev ca 19%. Kurvan uppvisar ett helt normalt utseende så när som på överslängen efter ca 30 minuter.  $T_{ST}$  och  $T_{MS}$  minskade båda till 36 och 18 minuter och reaktionstiden  $T_D$  blev ca 300 sekunder.



Glukoskonc.  
(mmol/l)

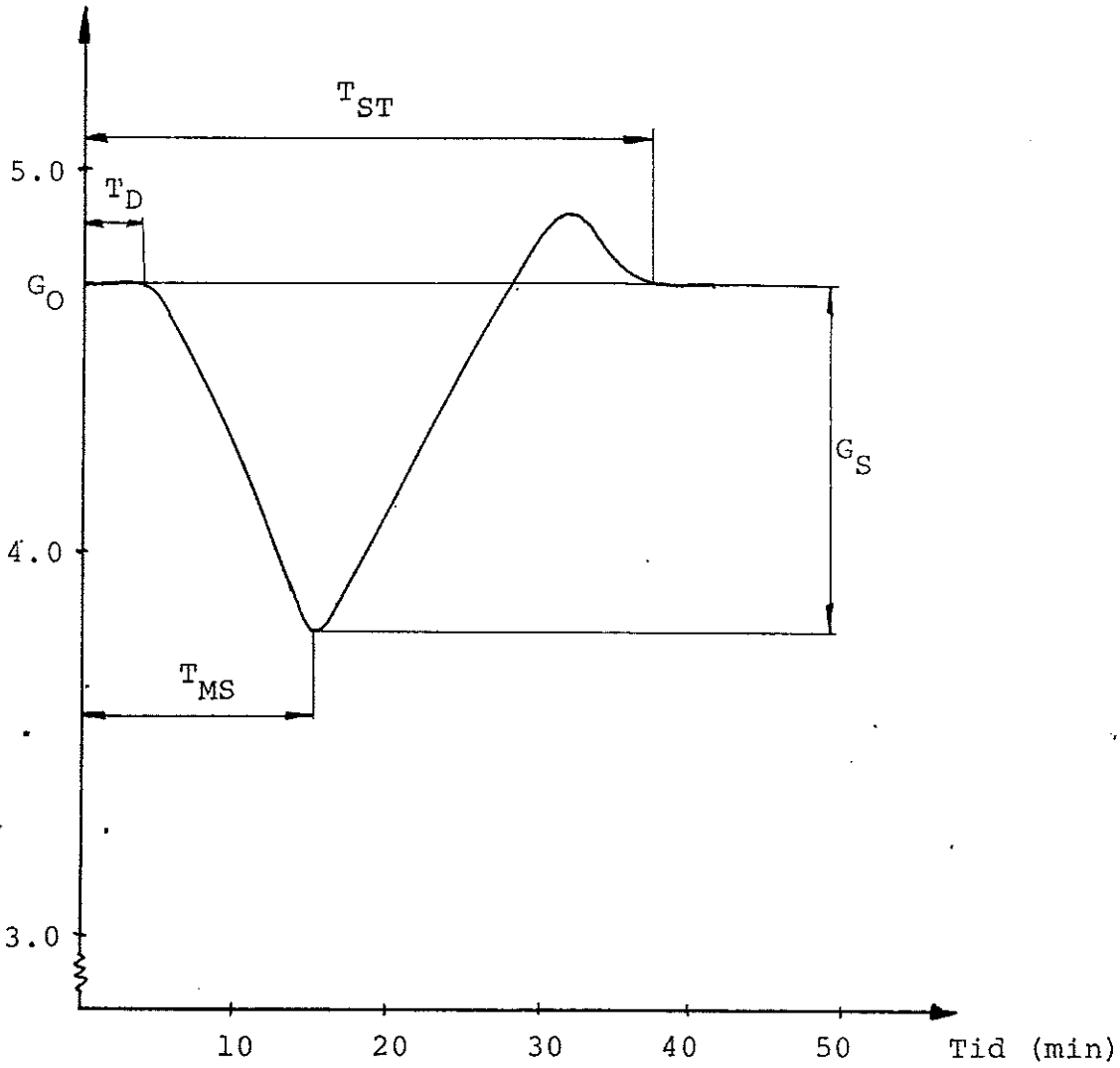


Diagram 4 Glukossvaret från en frisk hund (2) efter en insulinbelastning (0,28 U) (försök 4).

## FÖRSÖK 5

Syftet med försöket var att studera glukos och insulinsvaret efter en intravenös glukosbelastning.

Försöket utfördes ca 110 minuter efter försök 4.

5 gram glukos(ACO,30%) injicerades intravenöst i 76 sekunder.

Diagram 5A och 5B visar den resulterande glukos och insulinkurvan.

Blodglukossänkningen  $G_S$  blev ca-11,5 mM och var efter ca 50 minuter lika med utgångskoncentrationen  $G_{0.M}$  blev ca 102  $\mu$ U/ml efter ca 4,5 minuter. Både glukos och insulinsvaret uppvisar ett normalt förlopp.

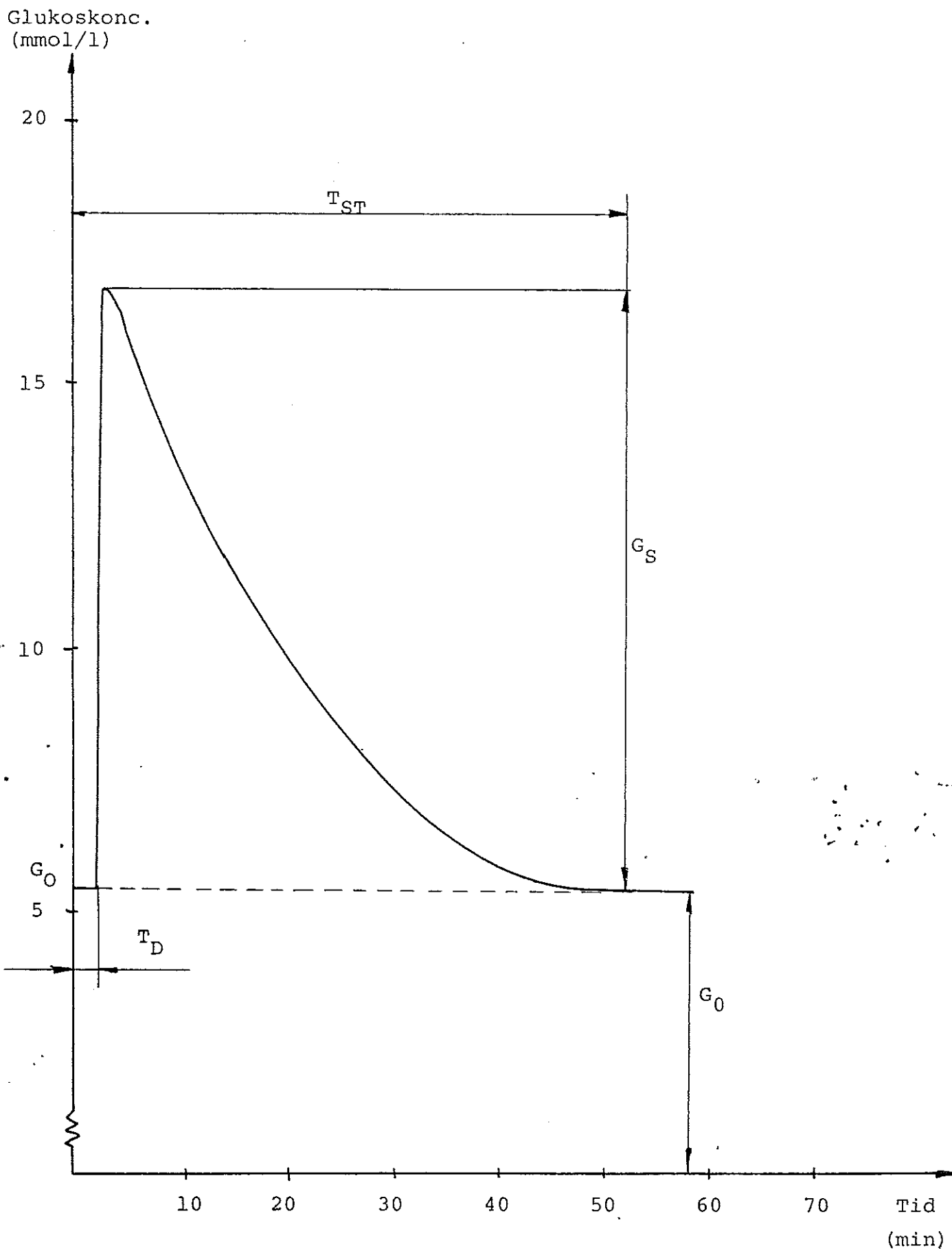


Diagram 5A Glukossvaret från en frisk hund (2) efter infusion av 5 g glukos (försök 5).

Insulinkonc. ( $\mu\text{U/ml}$ )

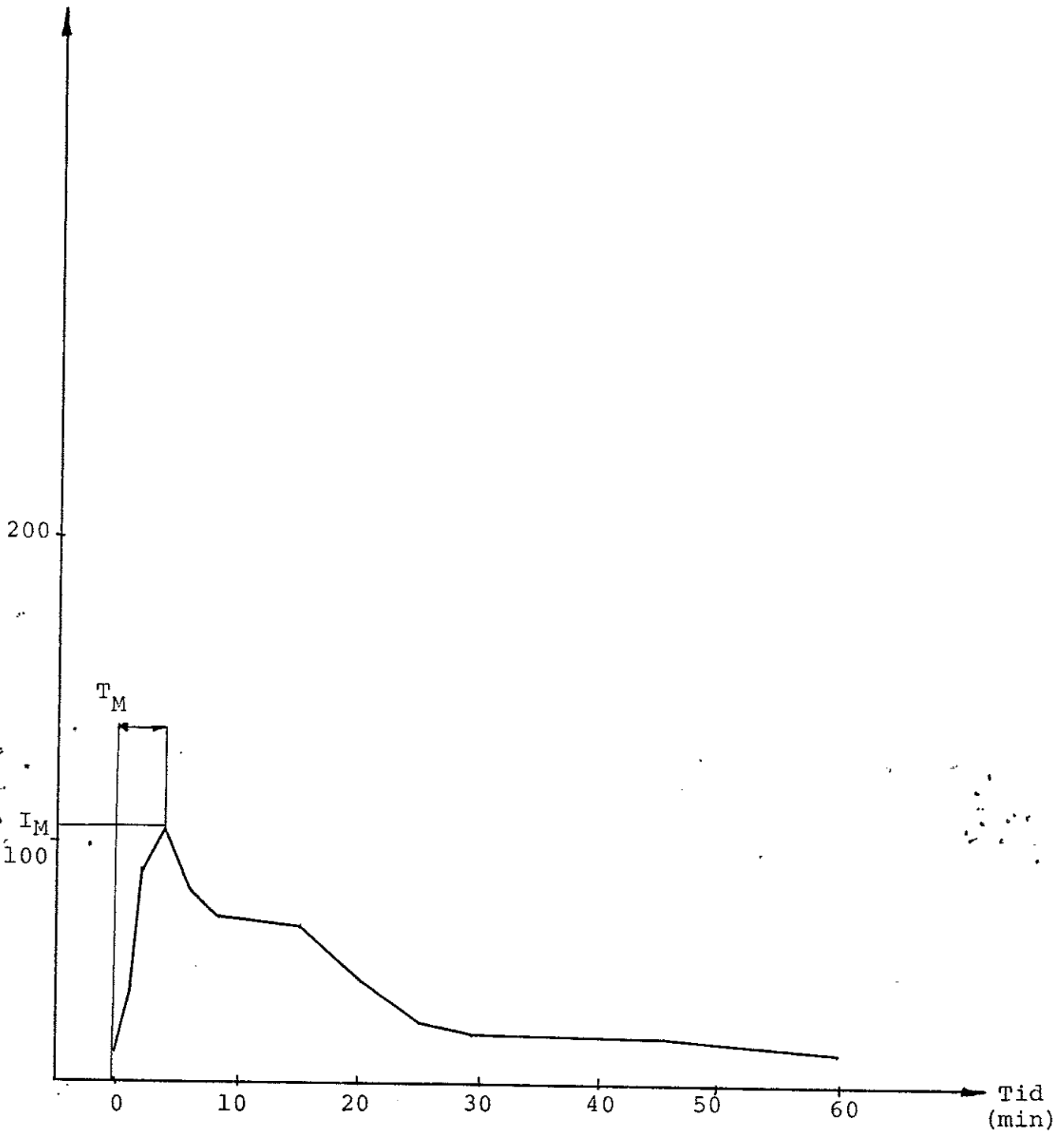


Diagram 5B Insulinsvaret från en frisk hund (2) efter en glukosbelastning (5 g) (försök 5).

## FÖRSÖK 6

Syftet med försöket var att sänka blodglukosen i hund 3 med ca 25% med hjälp av en insulininjektion.

Kl. 9.42 injicerades 0,44 U insulin intravenöst i 10 sekunder.

Blodglukossänkningen  $G_S$  blev ca 1,0 mM efter 19 minuter. Stationaritet uppnåddes efter ca 43 minuter och då var koncentrationen  $G=G_0$ .

Reaktionstiden  $T_D$  blev 410 sekunder, vilken var något större än i de övriga försöken.

I diagram 6 finns glukoskurvan från försöket.

Glukoskonc.  
(mmol/l)

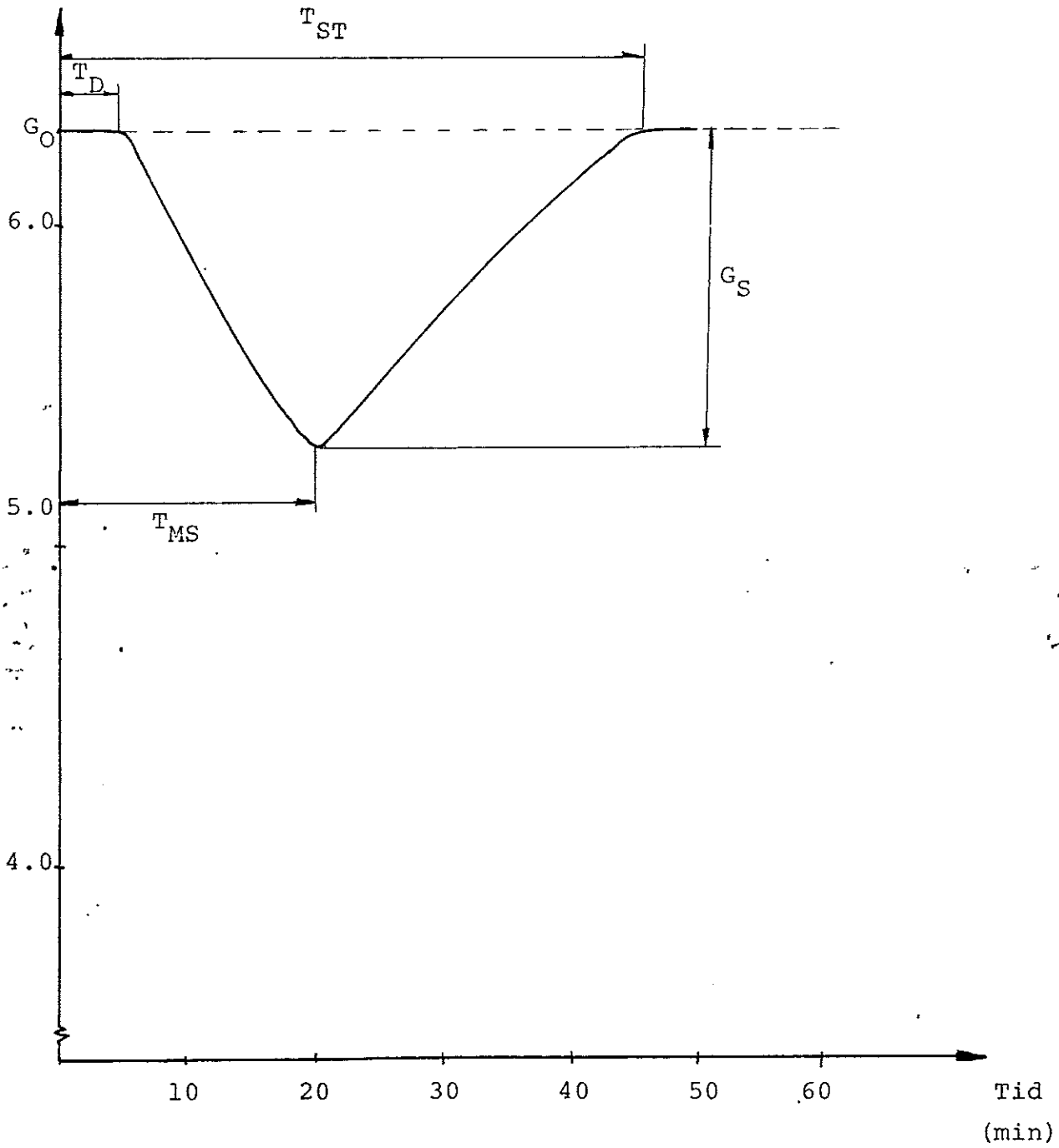


Diagram 6 Glukossvaret från en frisk hund efter injektion av 0.44 U insulin (hund 3, försök 6).



## FÖRSÖK 7

Syftet med försöket var att sänka blodglukoskoncentrationen i hund 3 med ca 40 % med hjälp av en insulininjektion.

Försöket utfördes 20 minuter efter försök 6.

Kl. 10.48 injicerades 1,0 U insulin intravenöst i ca 10 sekunder.

Glukoskurvan i diagram 7 A uppvisar efter ca 35 minuter ett onormalt beteende. Detta beror på störningar i blodflödet till mätutrustningen.

Blodglukossänkningen  $G_S$  blev ca 2,2 mM och inträffade efter ca 20 minuter. Reaktions tiden  $T_D$  blev 270 sekunder vilket är ett av de lägsta värde som uppmättes under samtliga försök.

Insulinkurvan i diagram 7B har ett högt  $I_M$ -värde vilket beror på att insulinkoncentrationen mättes 1 minut efter insulininjektionen.

Glukoskonc.  
(mmol/l)

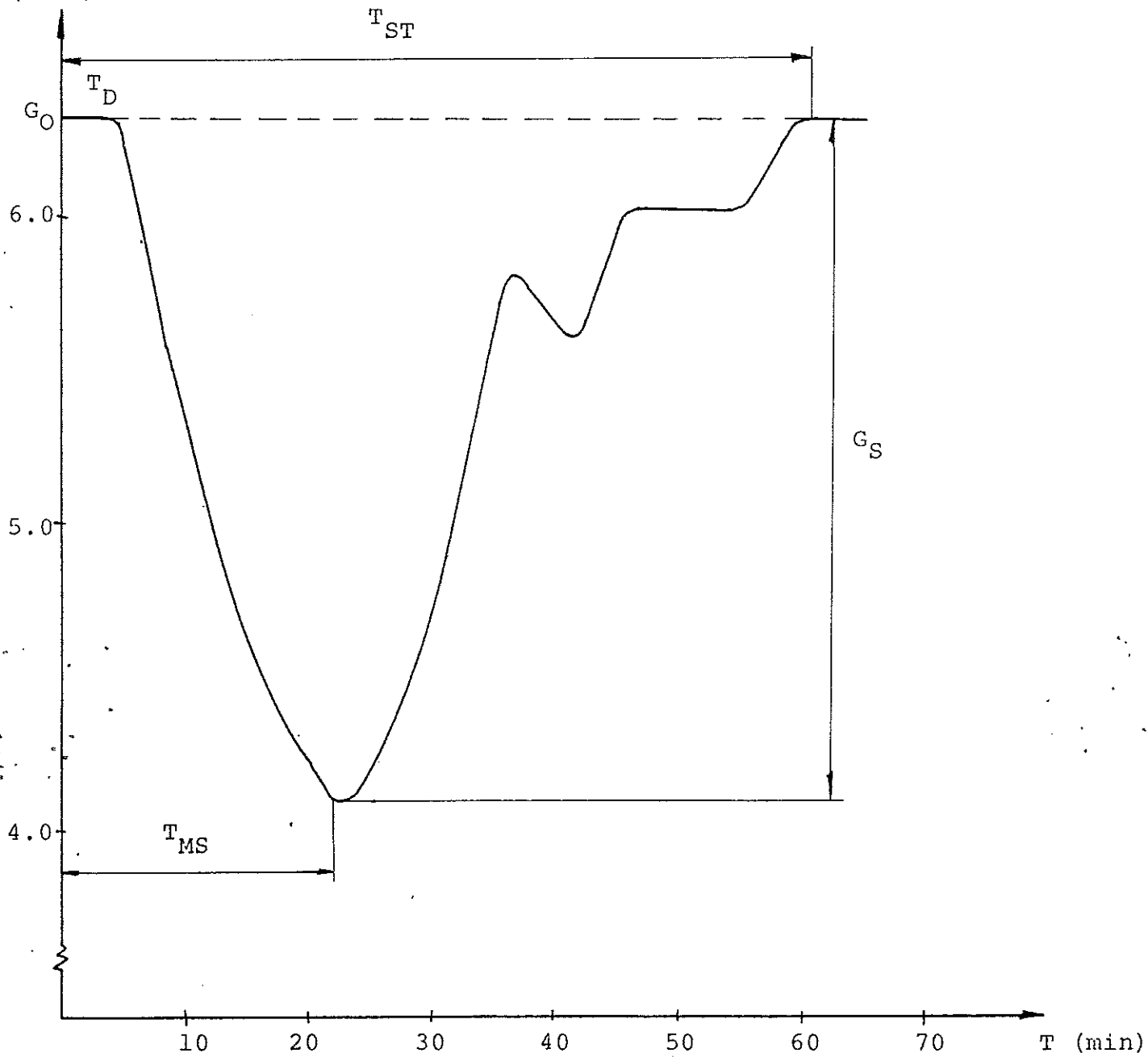


Diagram 7A Glukossvaret från en frisk hund (3) efter injektion av 1.0 U insulin (försök 7).

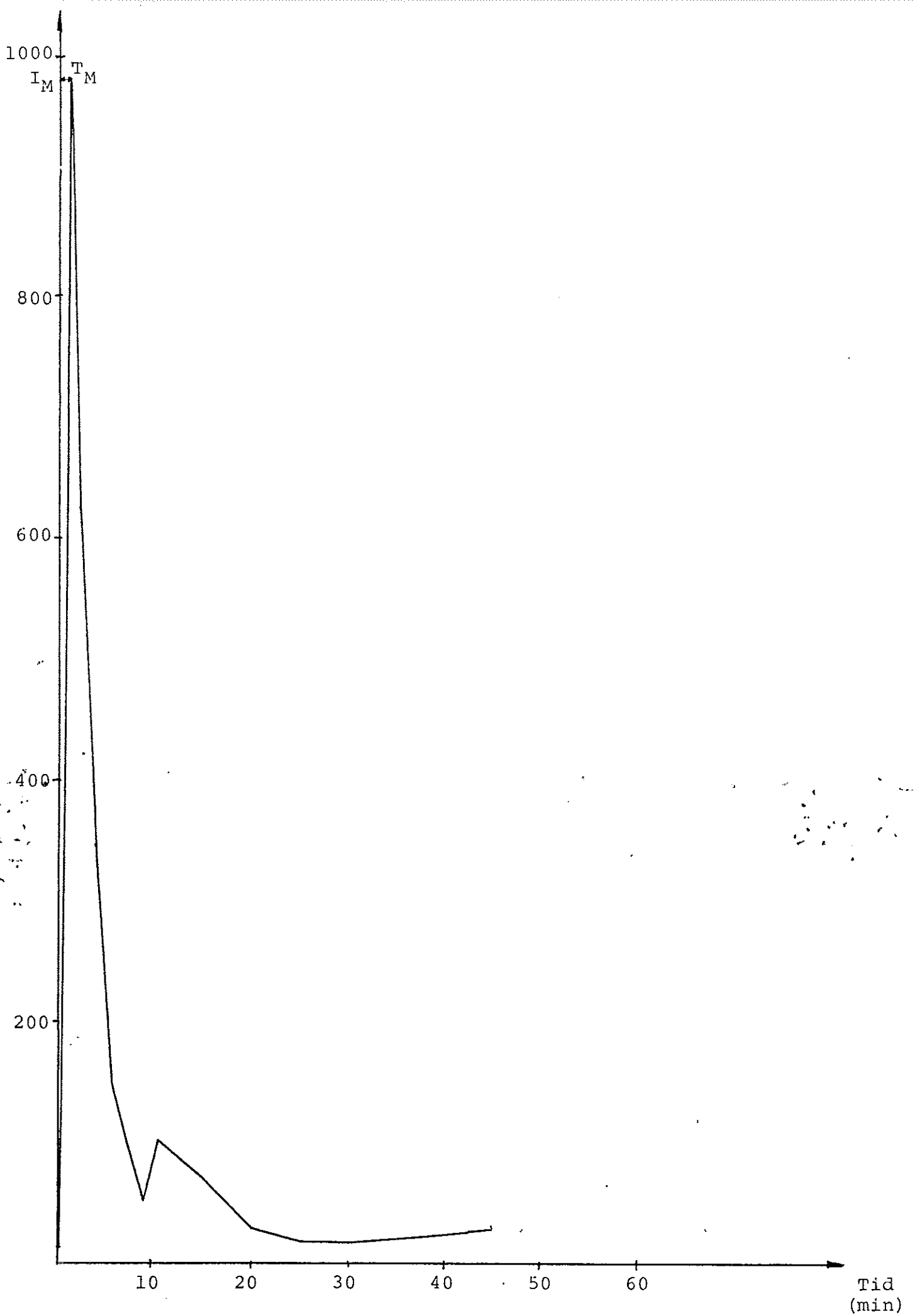


Diagram 7B Insulinsvaret från en frisk hund (3) efter en insulinbelastning (1 U) (försök 7).

## FÖRSÖK 8

Syftet med försöket var att vid en kraftigt förhöjd glukoskoncentration (75 till 100%) genomföra en insulinbelastning på hund 3.

Försöket utfördes 6 minuter efter det att försök 7 avslutats.

Kl 11.50 startades ett konstant glukosdropp (3,5 g/tim), då detta dropp inte gav en tillräcklig ökning av  $G_0$  ökades det efter ca 20 minuter till 8,8 g/tim.

Kl. 13.27 eller 97 minuter efter start var blodglukosen ca 10,5 mM och stabil. I 10 sekunder injicerades 1,0 U insulin intravenöst.

Diagram 8A visar glukossvaret efter insulininjektionen. Försöket avbröts 80 minuter efter injektionen på grund av att blodet koagulerade i mätutrustningen. Blodglukossänkningen  $G_S$  blev 4,0 mM vilket troligen beror på att basalnivån  $G_0$  varit hög under en längre tid.

Diagram 8B visar hundens totala insulinkoncentration (vilken består av eget och tillsatt insulin) under hela försöket.

$I_M$ -värdet blev i försöket lågt beroende på att koncentrationen bestämdes ca 5,5 minuter efter injektion.

Glukoskonc. (mmol/l)

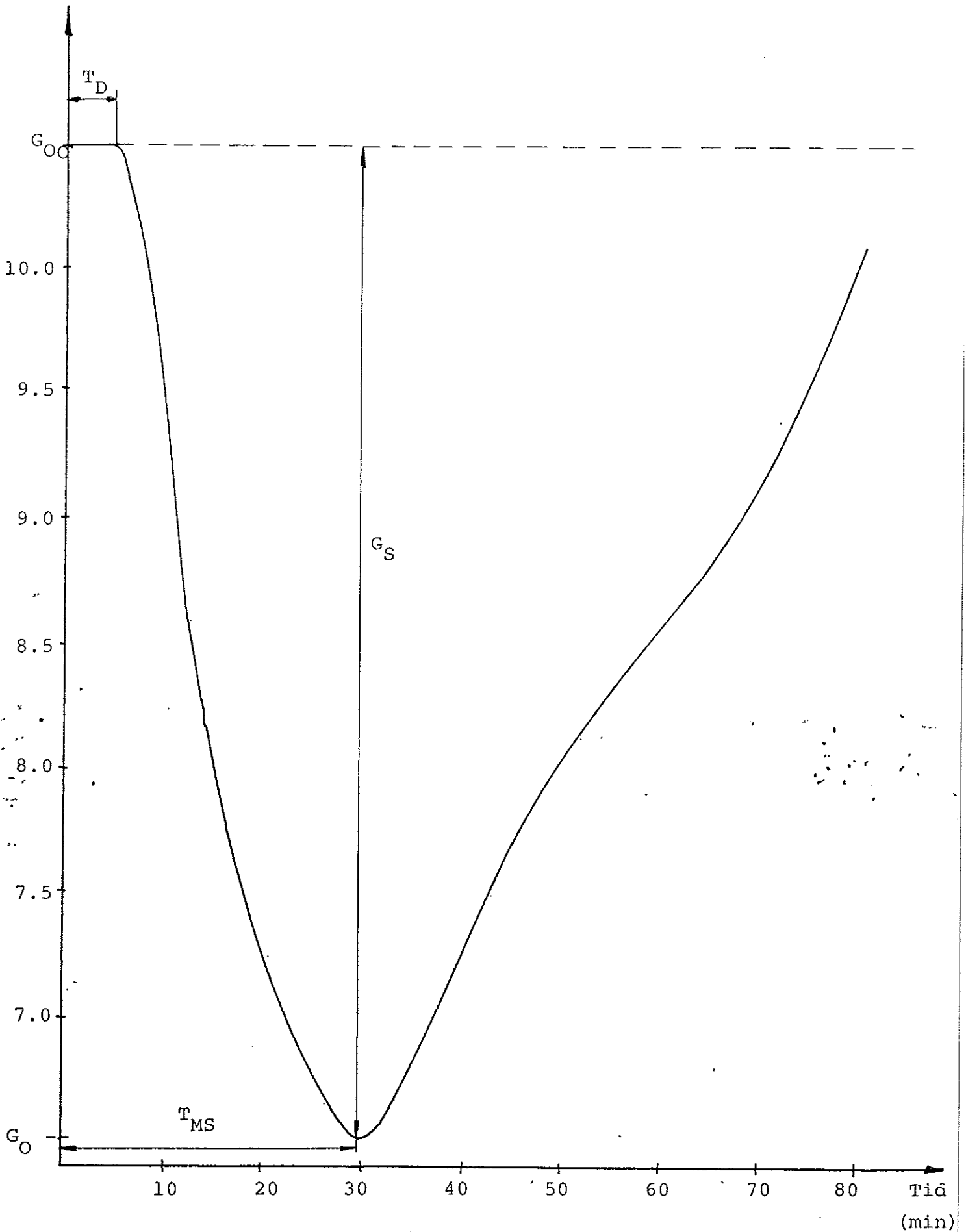
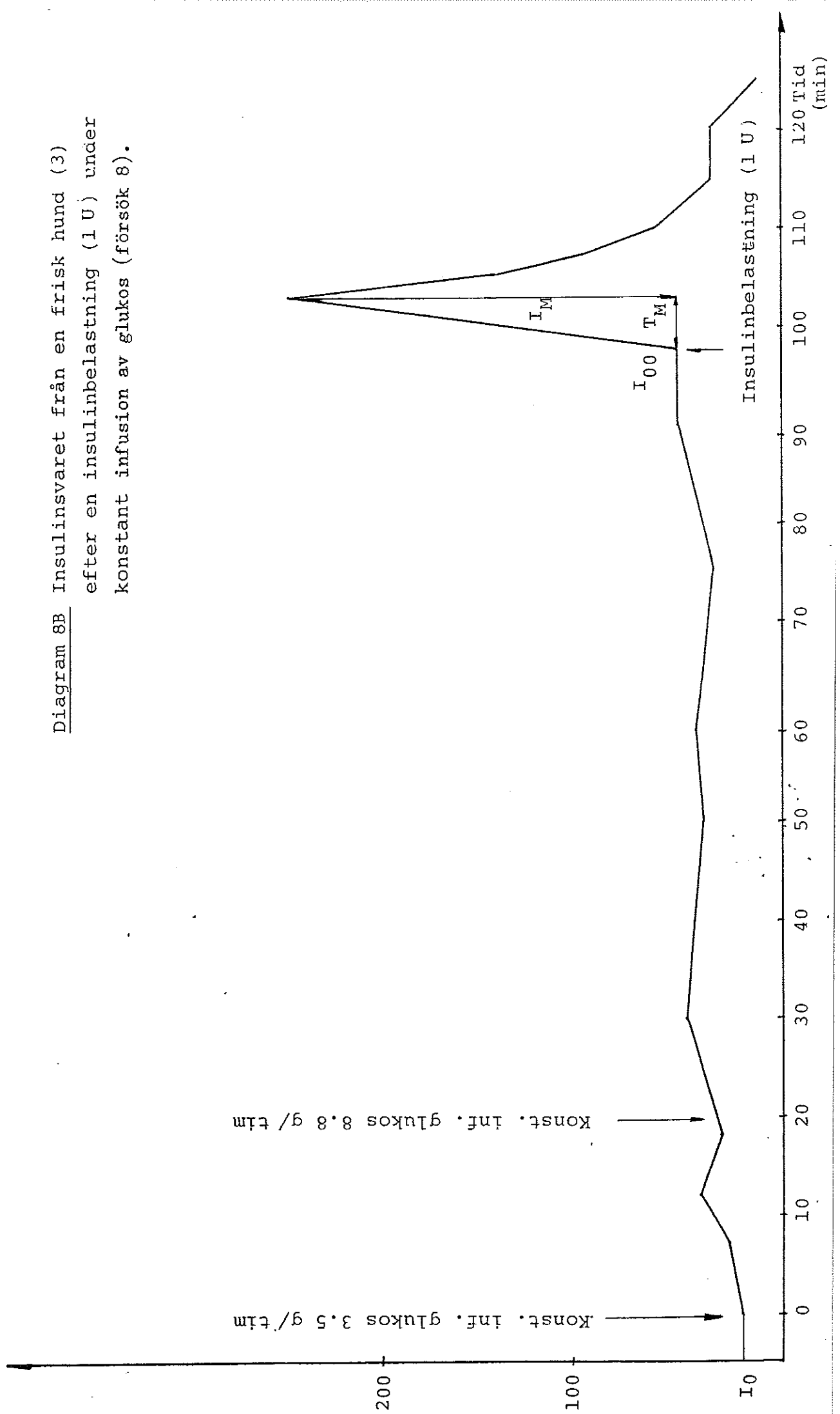


Diagram 8A Glukossvaret från en frisk hund (3) efter infusion av 1.0 U insulin under konstant glukosinfusion (8,8 g/tim) (försök 8).

Insulinkonc. ( $\mu\text{U/ml}$ )

Diagram 8B Insulinsvaret från en frisk hund (3) efter en insulinbelastning (1 U) under konstant infusion av glukos (försök 8).



## FÖRSÖK 9

Syftet med försöket var att sänka glukoskoncentrationen i hund 3 med ca 40% med hjälp av en insulininjektion.

5 mg Valium injicerades 5 minuter innan insulininjektionen.

Kl. 9.35 injicerades 0,6 U insulin intravenöst i 10 sekunder.

Den maximala glukossänkningen  $G_S$  uppnåddes efter ca 10 minuter och blev 1,9 mM.

Glukoskurvan (diagram 9) uppvisar en del defekter efter ca 15 minuter. Nedgången i blodglukos beror på störningar i blodflödet vilka troligen orsakats av att 10 mg Valium injicerats.

I försöket blev  $T_{MS}$  och  $T_{ST}$  betydligt mindre än i de försök där kraftiga sövningsmedel hade använts. Reaktions tiden  $T_D$  blev 150 sekunder vilket är det absolut minsta värde som uppmätts.

Försöket avbröts efter ca 40 minuter på grund av att en blodslang var ur funktion.

Glukoskonc.  
(m mol/l)

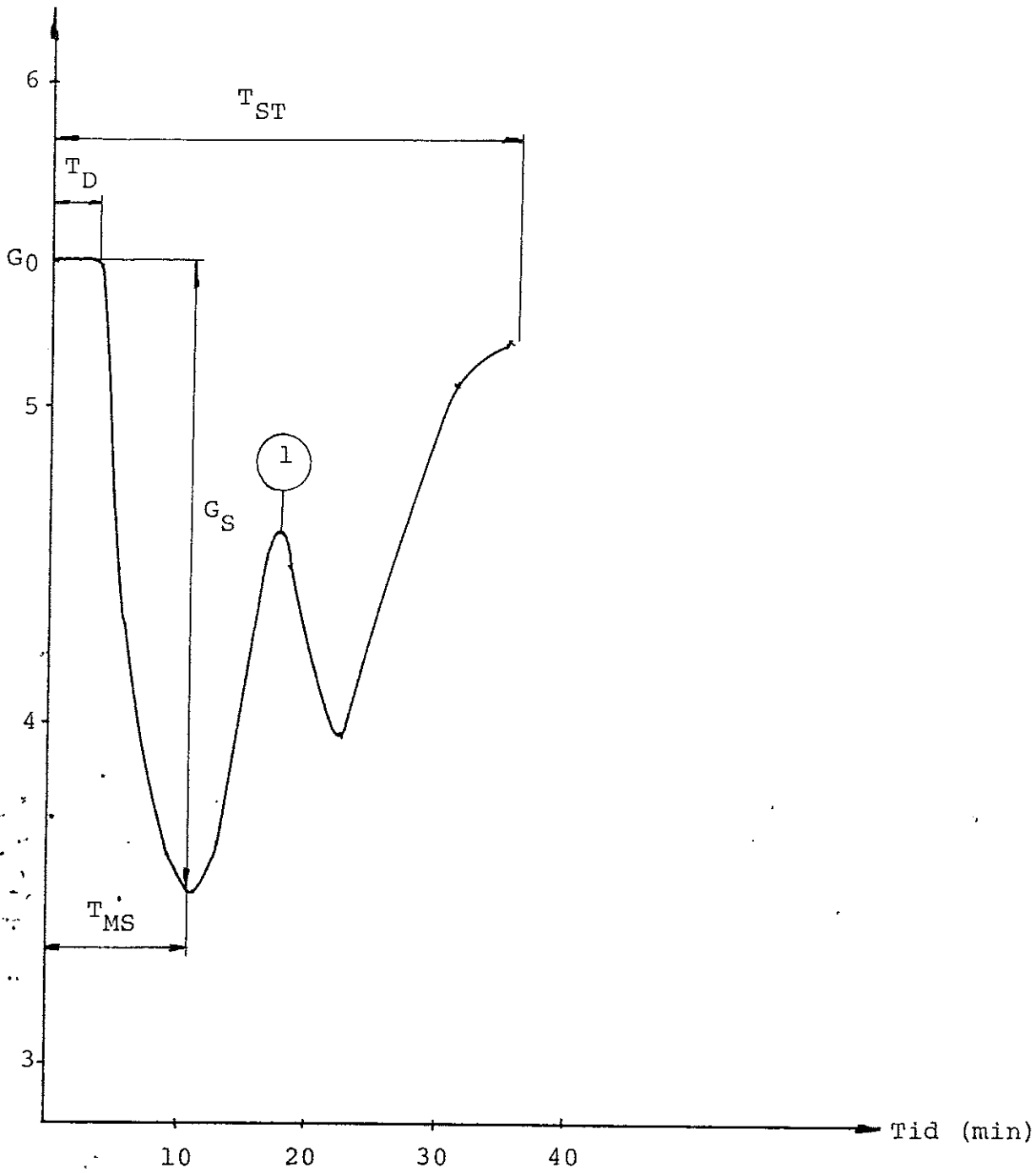


Diagram 9 Glukossvaret från en frisk hund (3), icke söyd, efter en insulinpuls å 0.6 U. (1 : valium 10 mg) (försök 9).



## FÖRSÖK 10

Syftet med försöket var att studera hur två identiska insulinpulser, injicerade med ett kort intervall, påverkar blodglukosen i hund 3.

Försöket utfördes ca 20 minuter efter försök 9.

Kl. 10.34 injicerades 0,6 U insulin intravenöst i 10 sekunder.  $G_S$  blev 2,2 mM och inträffade efter ca 11 minuter (se diagram 10).

Efter 30 minuter var glukoskoncentrationen stabil, men sjönk därefter 0,5 mM vilket berodde på störningar i blodflödet.

Kl. 11.06 injicerades 0,6 U insulin i 10 sekunder vilket gav ett  $G_S$  på ca 1,8 mM efter 12 minuter.

$T_D$ ,  $T_{MS}$  och  $T_{ST}$  blev små och likartade med dem från försök 9.

Tillförlitligheten avseende mätvärdena är mindre god beroende på bl.a. flödesstörningar och stora temperaturdifferenser i rummet.

Försöket avbröts efter ca 60 minuter beroende på inadekvat heparinisering av slangsystemet.

Glukoskonc. (mmol/l)

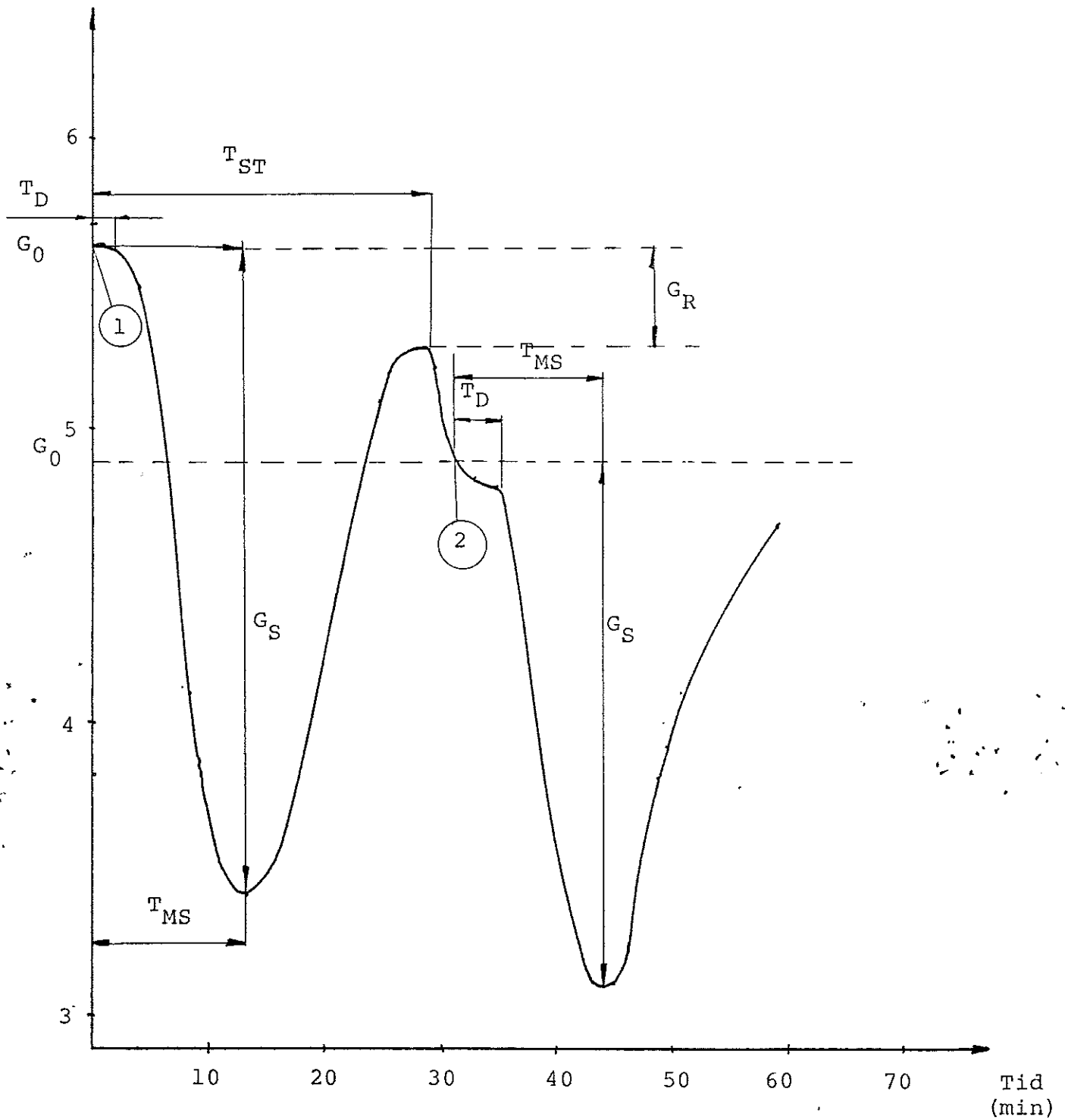


Diagram 10 Glukossvaret från en frisk hund 3 (icke sövd) efter 2 insulinpulser på 0,6 U vardera (försök 10A och 10B).

## FÖRSÖK 11-14

Syftet med försöket var att studera hur olika insulininfusionshastigheter påverkar glukos- och insulinkoncentrationen i hund 4.

Kl. 11.50 startade försök 11 med en konstant insulininfusion på 1,0 U/tim. Efter ca 40 minuter uppnåddes ett stabilt minimum i blodglukosen. Den absoluta glukossänkningen blev ca 2,4 mM (se diagram 11).

Kl. 12.45 startade försök 12 (se diagram 12) med en konstant insulininfusionshastighet av 1,5 U/tim. Efter ca 46 minuter blev glukoskoncentrationen stabil och  $G_S$  uppmättes till 1,4 mM.

Kl. 13.35 startade försök 13 (se diagram 13) med en insulininfusionshastighet på 2 U/tim. Den maximala glukossänkningen uppnåddes efter ca 18 minuter och blev ca 0,3 mM.

I försök 14 valdes ytterligare två infusionshastigheter, 4 respektive 8 U/tim, men dessa gav ingen ytterligare sänkning av blodglukosen.

Reaktionstiden  $T_D$  minskade när infusionshastigheten ökade, se tabell 3.

Diagram 14 visar insulinkoncentrationen i venöst blod som funktion av tiden. Några infusionshastigheter resulterade i en maxpunkt vilken är någerlunda proportionell mot infusionshastigheten.

En orsak till nedgångarna i insulinkoncentrationen kan vara den att när insulininfusionshastigheten ändrades så blev infusionen av insulin under ett kort ögonblick något för liten.

Glukoskonc. (mmol/l)

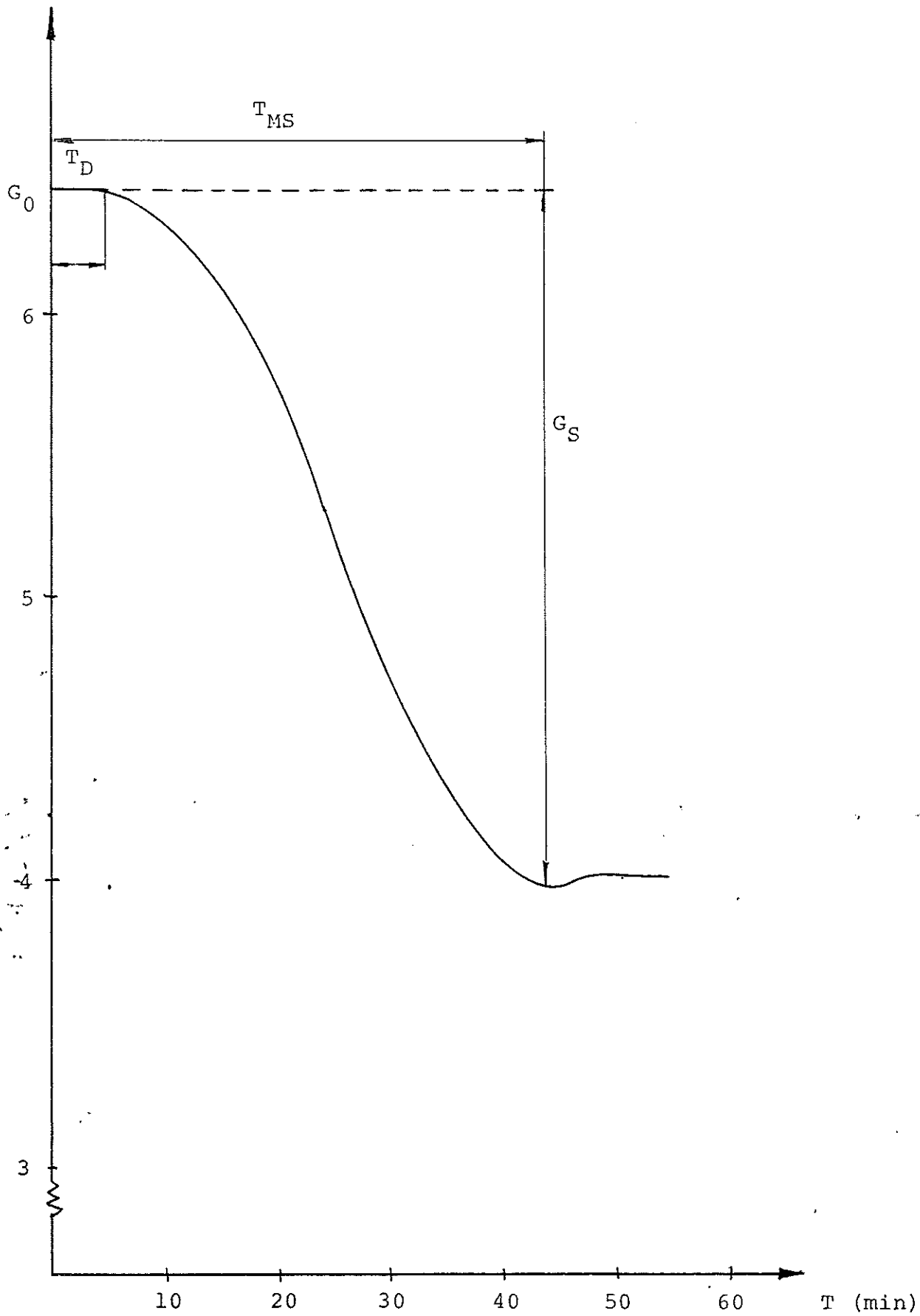


Diagram 11 Försök 11 . Glukoskoncentrationen i hund 4 som funktion av tiden under en konstant infusion av insulin (1 U/tim).

Glukoskonc. (mmol/l)

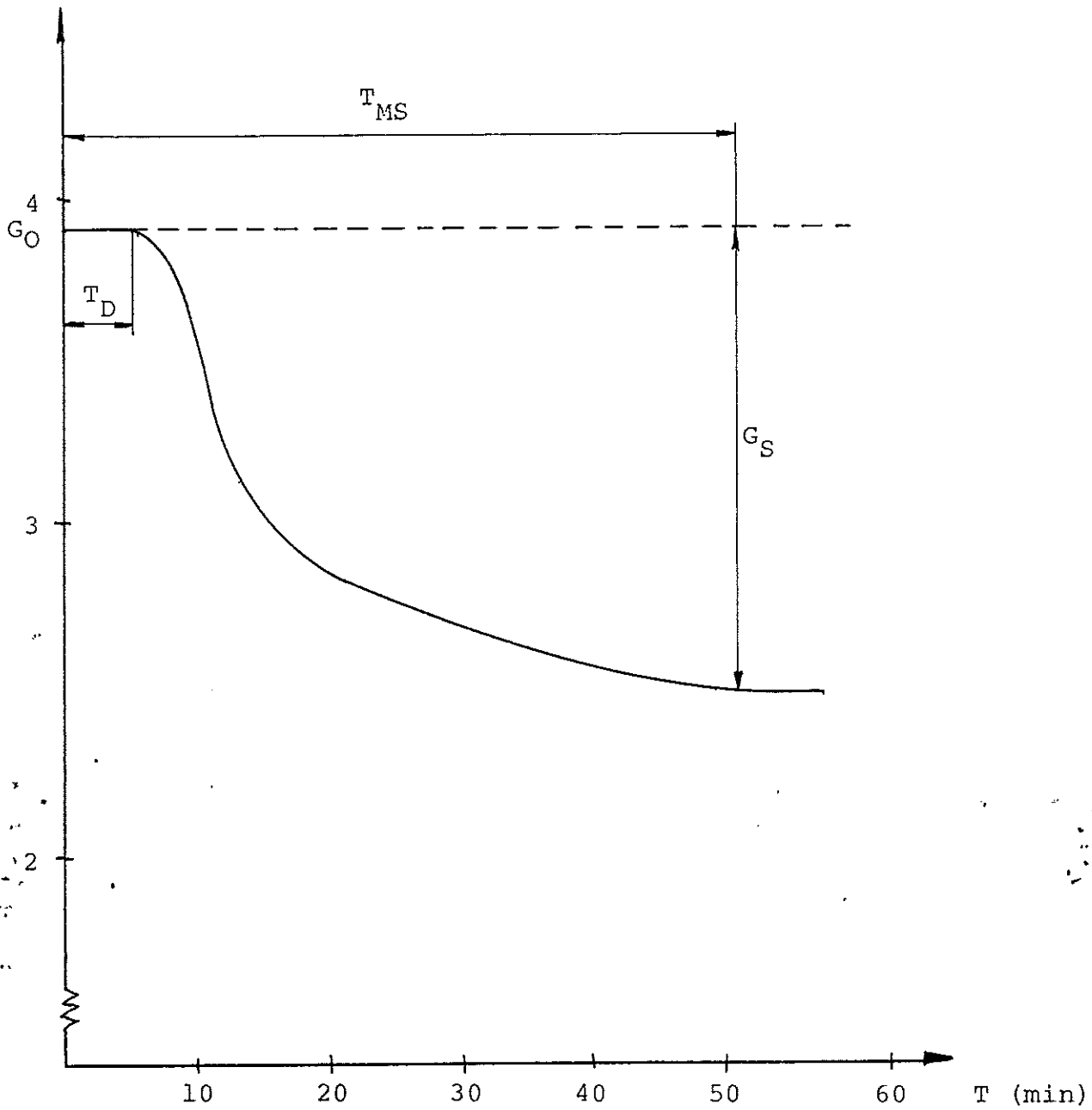


Diagram 12 Försök 12. Glukoskoncentrationen i hund 4 som funktion av tiden under en konstant infusion av insulin (1.5 U/t).

Glukoskonc. (mmol/l)

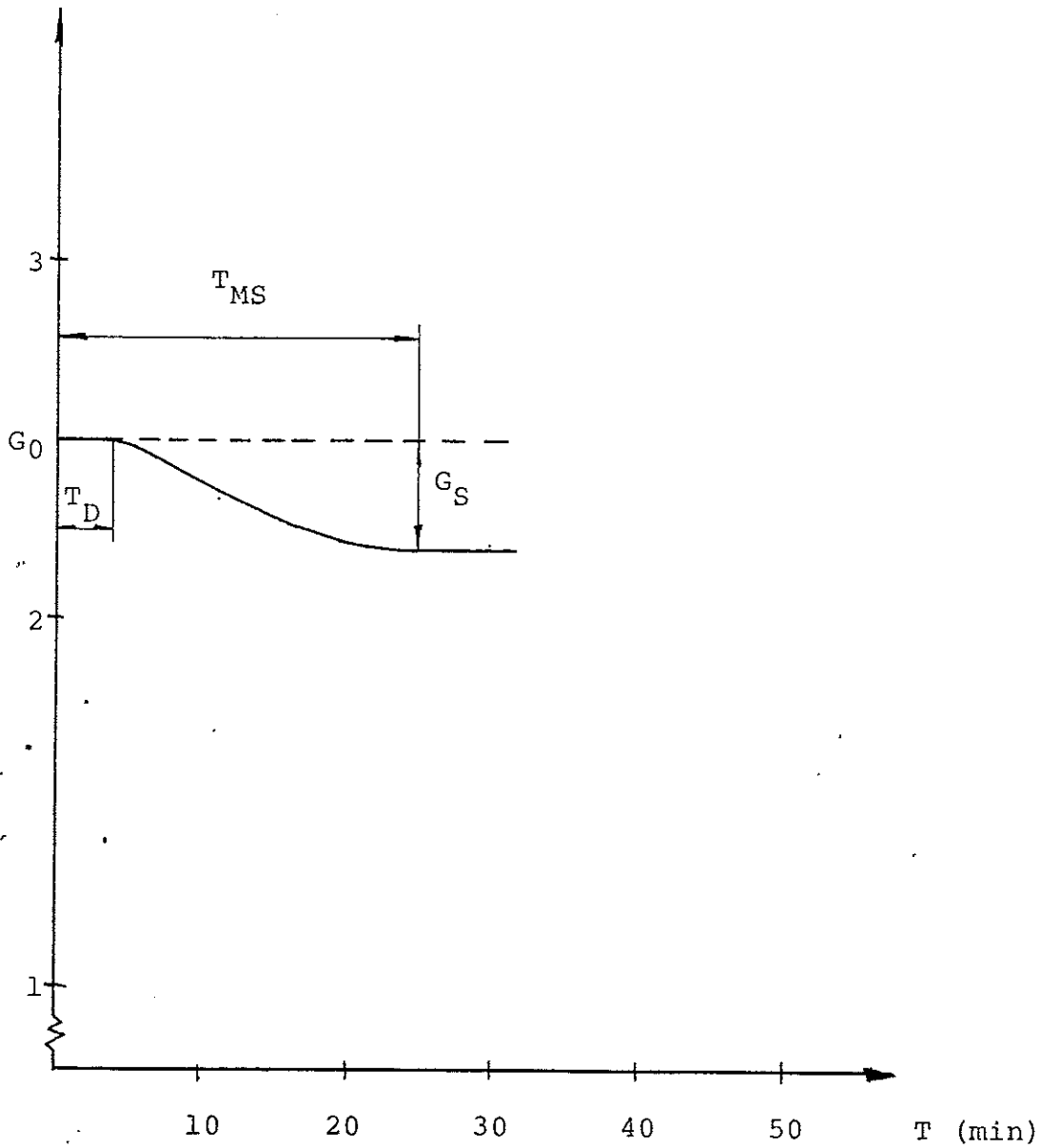


Diagram 13 Försök 13. Glukoskoncentrationen i hund 4 som funktion av tiden under en konstant infusion av insulin (2 U/t).

Insulinkonc. ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )

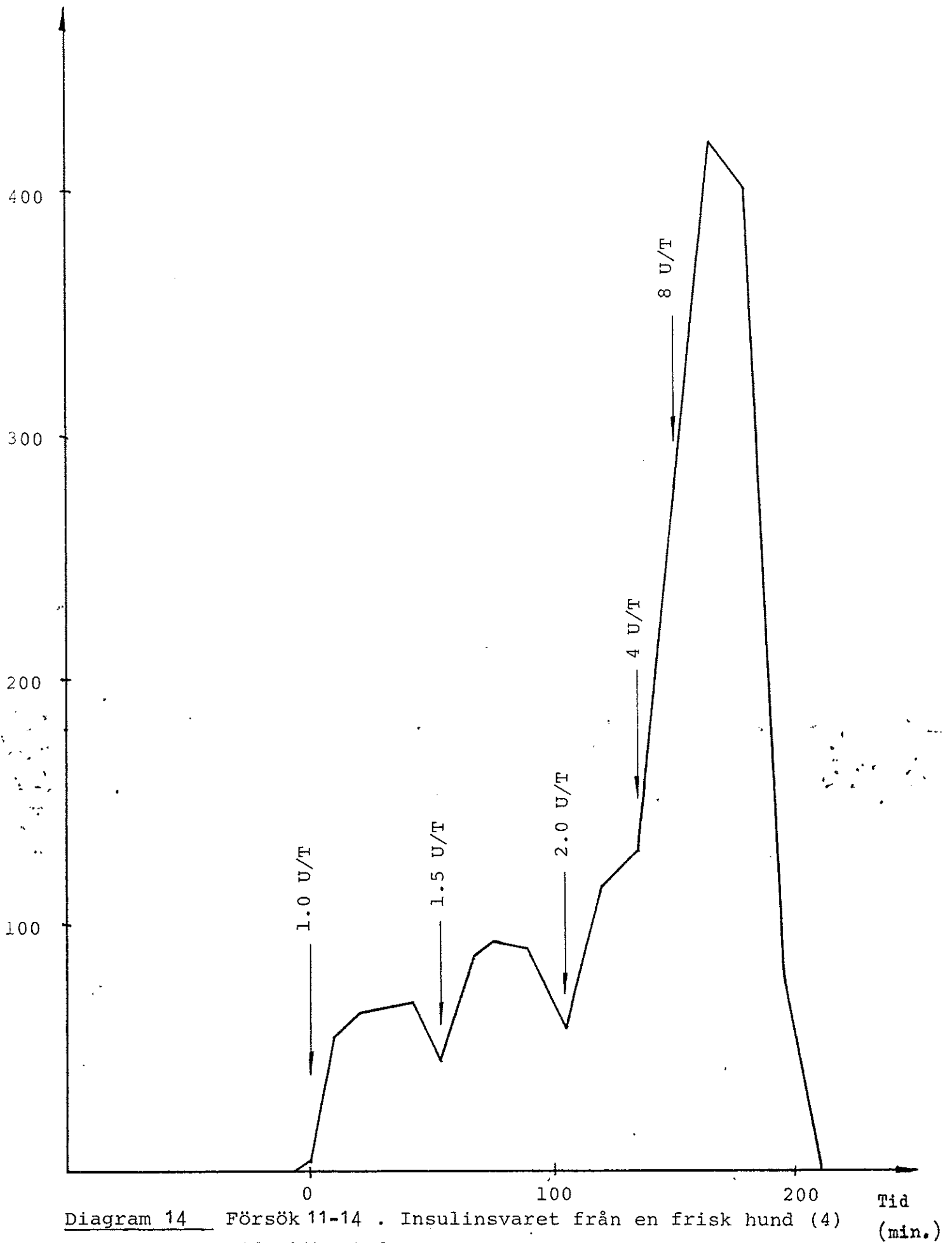


Diagram 14 Försök 11-14 . Insulinsvaret från en frisk hund (4) vid olika infusionshastigheter av insulin.

## FÖRSÖK 15-17

Syftet med försöken var att upprepa försök 11 - 14, fast med andra infusionshastigheter.

Kl. 12.05 startade försök 15 med en konstant insulininfusion av storleksordningen 0,4 U/tim. Efter 103 minuter uppnåddes ett stabilt minimum i blodglukosen. Den absoluta blodglukossänkningen  $G_s$  blev ca 1,7 mM (se diag. 15).

KL. 13.50 startade försök 16 med infusionshastigheten 0,8 U/tim. Maximal blodglukossänkning uppnåddes efter ca 31 minuter och blev ca 0,8 mM (se diag. 16).

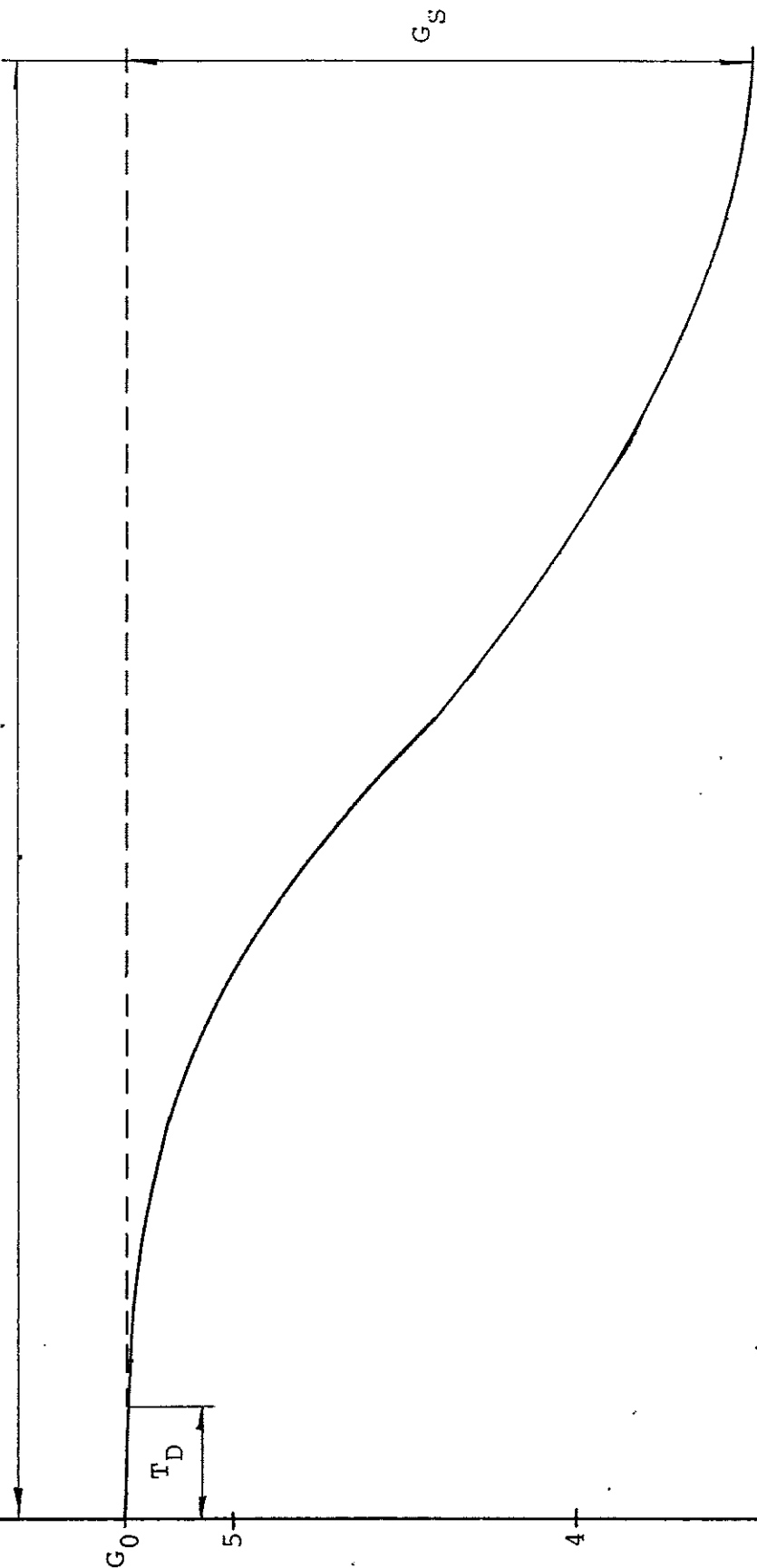
Kl. 14.33 startade försök 17 med infusionshastigheten 1,2 U/tim.  $G_s$  blev efter ca 39 minuter 1,4 mM (se diag. 17).

Reaktionstiden  $T_D$  blev i samtliga försök 5 minuter.

Diagram 18 visar insulinkoncentrationen under försöken. Den kraftiga uppgången i insulinkoncentrationen efter 210 minuter kan vara ett felaktigt analysvärde.



$T_{MS}$



T (min)

Diagram 15 Försök 15. Glukoskoncentrationen som funktion av tiden i hund 4 under en konstant infusion av insulin 0.4 U/t.

Glukoskoncentration (mmol/l)

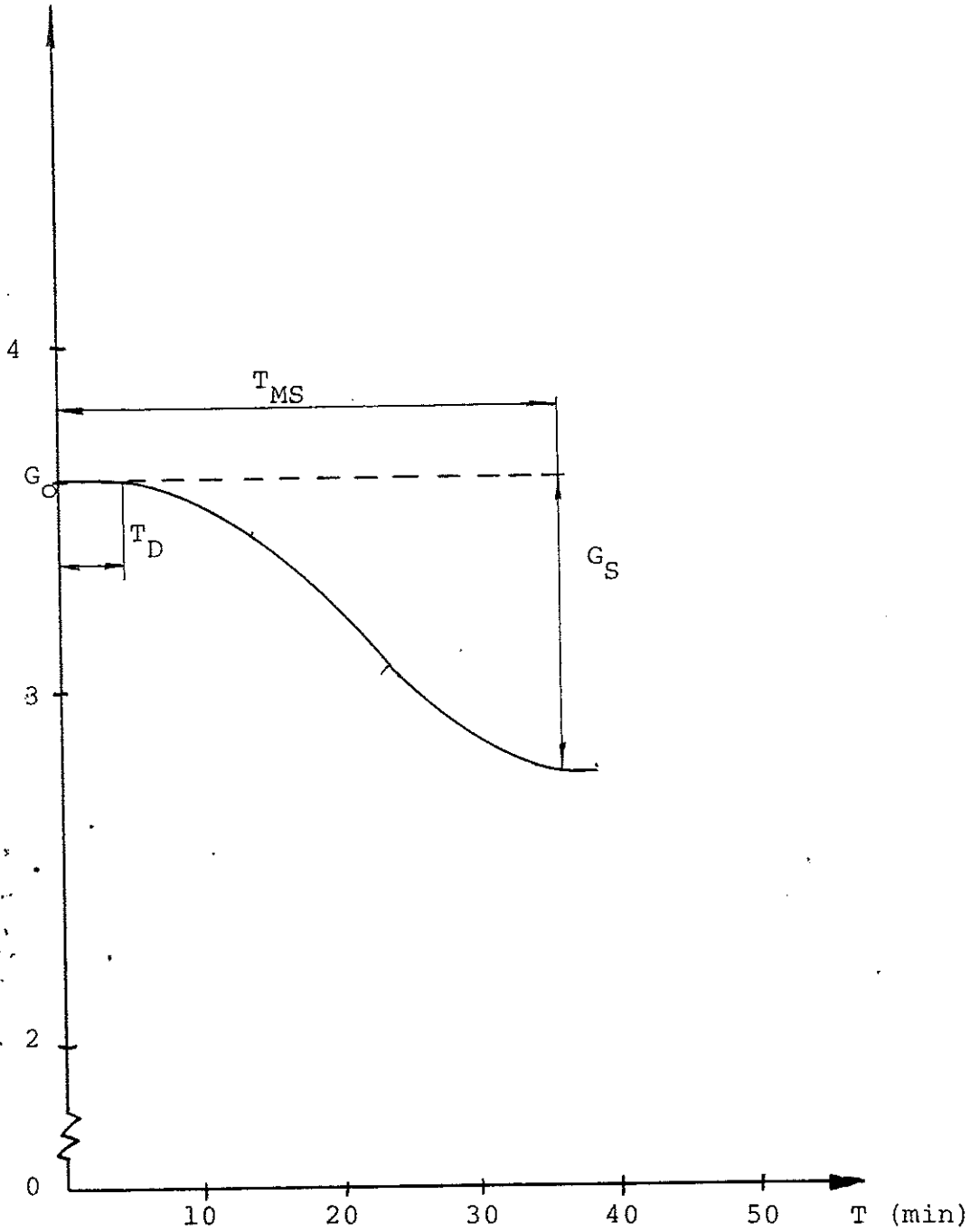


DIAGRAM 16: Försök 16. Glukoskoncentrationens som funktion av tiden i hund 4 under en konstant infusion av insulin (0.8 U/t).

Glukoskoncentration (mmol/l)

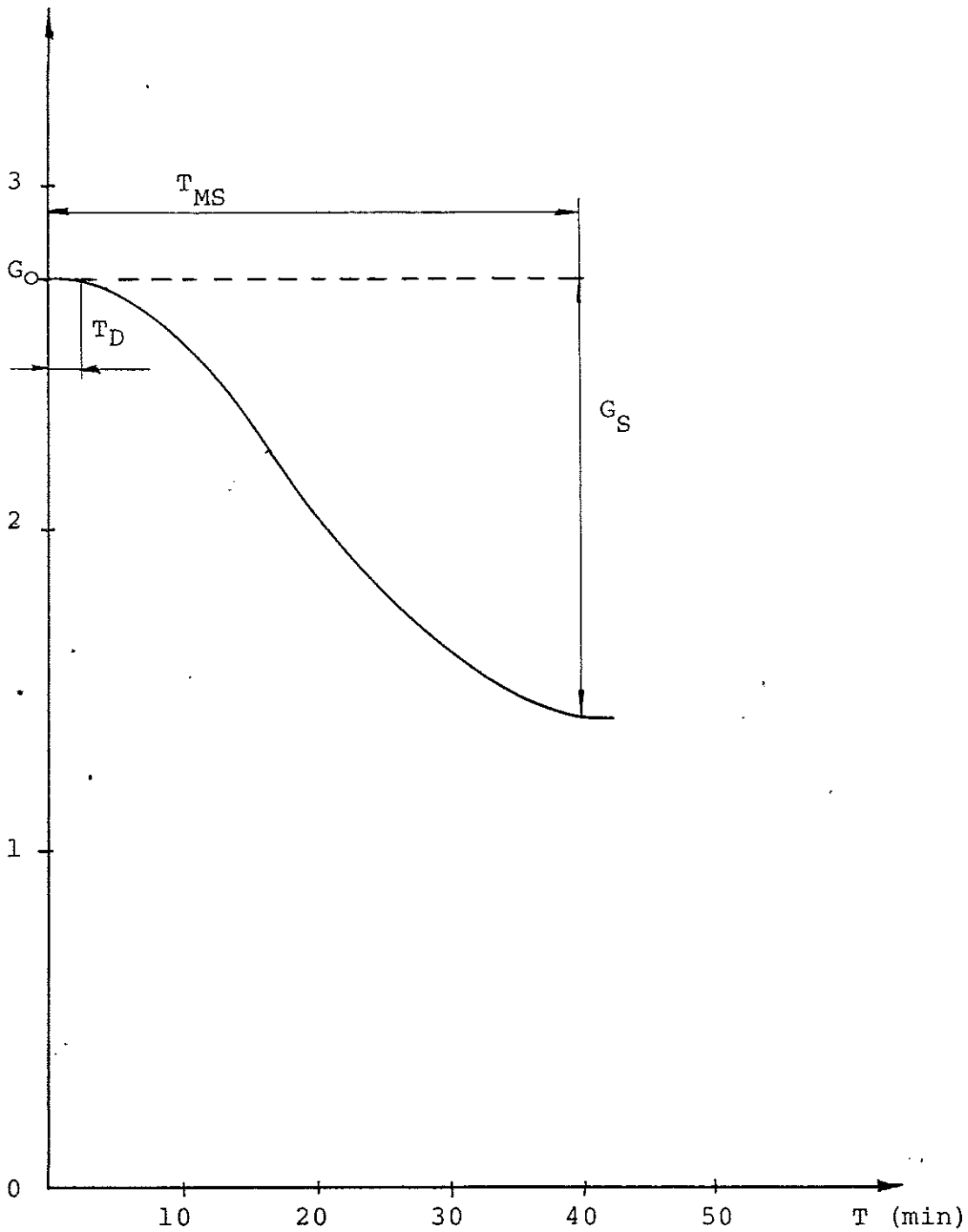


DIAGRAM 17: Försök 17. Glukoskoncentrationen som funktion av tiden i hund 4 under en konstant infusion av insulin (1.2·U/t).

Insulinkonc. ( $\mu\text{U/ml}$ )

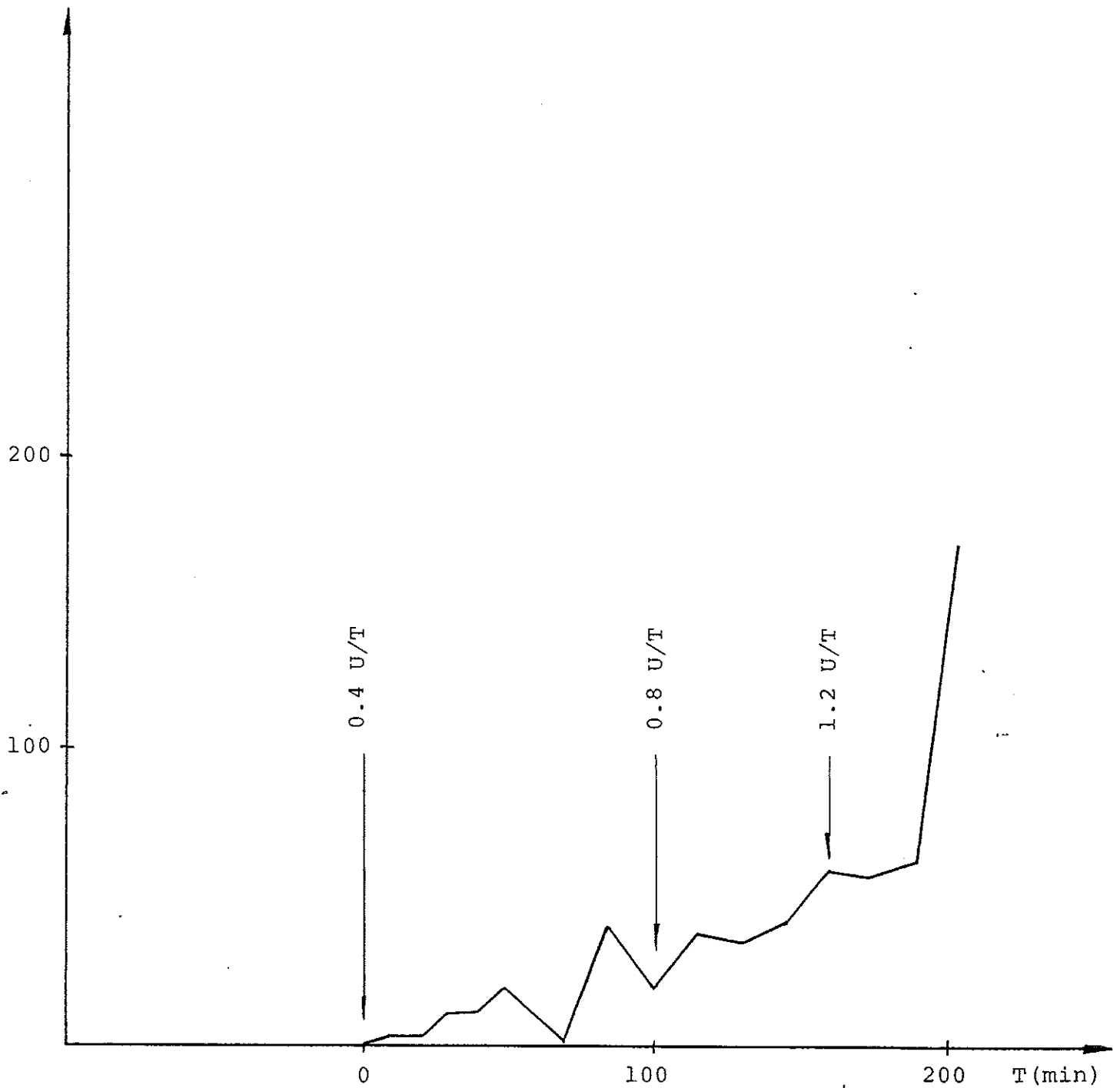


Diagram 18 Försök 15-17. Insulinsvaret från en frisk hund (4) vid olika infusionshastigheter av insulin.

## FÖRSÖK 18 A-D

Syftet med försöken var att studera hur  $G_S$ , efter en insulinbelastning på 0,5 U, ändrar sig vid olika glukoskoncentrationer orsakade av olika glukosinfusioner.

Kl. 10.53 startade försök 18A och 0,5 U insulin injicerades i 10 sek. Hund 4 hade en normalkoncentration  $G_0 = 4,2$  mM innan belastningen startade. Efter ca 17 minuter blev  $G_S$  ca 1,7 mM.

Kl. 11.12 startade försök 18B och glukos började att infunderas med en hastighet av 6,6 g/tim. Kl. 12.13 var  $G = 5,3$  mM och stabil. Vid denna tidpunkt injicerades 0,5 U insulin i 10 sekunder och detta resulterade i att efter ca 12 minuter blev  $G_S$  ca 1,7 mM.

Kl. 12.27 ökades glukosinfusionen till 17 g/tim och Kl. 13.55 var glukoskoncentrationen stabil.

Kl. 13.55 injicerades 0,5 U insulin i 10 sekunder och ca 30 minuter senare blev glukoskoncentrationssänkningen maximal och lika med 2,2 mM. Precis efter detta minimum ökades glukosinfusionen till 25 g/tim.

Kl. 15.53 var glukoskoncentrationen 9,1 mM och stabil. 0,5 U insulin injicerades i 10 sekunder och efter 47 minuter blev  $G_S = 1,6$  mM.

Resultaten från försöken finns sammanfattade i tabell 3. Något diagram finns ej från försöket.

## II SIMULERING AV NÅGRA OLIKA MODELLER

Inför djurexperimenten har två olika regulatorer studerats, där den ena är en konventionell PD-regulator och den andra är en olinjär regulator med integralverkan.

Regulatorerna har testats med hjälp av simuleringsprogrammet SIMNON /12/. Experimenten har utförts på en PDP-15 dator vid Institutionen för Reglerteknik, Lunds Tekniska Högskola.

Tre olika insulin-glukosmodeller studerades och där en av dessa utvaldes för att ingå i testsimuleringarna av de två regulator-typerna.

Modell 1, som utarbetats av Ackerman och Gatewood /7/, visade sig vara mest lämplig att använda till regulatorförsöken på grund av att modellen gav god anpassning till experimentella data och innehöll ett fåtal parametrar. De i modellen ingående parametrarna anpassades till en del av resultaten från försök 1 till 18.

Insulin-glukosmodell 2, av E. Cerasi m fl /8/, gav dålig anpassning till experimentella data för glukoselimineringen, men gav för insulinsekretionsdelen ett betydligt bättre resultat.

Ytterligare en insulin-glukosmodell studerades, vilken utarbetats av P. Hagander /9/ och Grodsky /14/. Modellen gav god anpassning till experimentella data, men var svårare att anpassa än modell 1.

### SIMNON

SIMNON /12/ är ett kommandostyrt interaktivt simuleringsprogram för differential- och differensekvationer.

I olika delsystem definieras ekvationerna och knyts samman i ett annat speciellt system.

Språket som används för att beskriva delsystemen är antingen ett speciellt simuleringsspråk eller FORTRAN.

### OPTA

OPTA /13/ är ett speciellt program avsett till att optimera dynamiska system. Det finns ingen begränsning till en speciell typ av system eller kriterier. Den numeriska optimeringsmetoden är baserad på en QUASI-NEWTON METOD, vilken använder numeriska gradienter.

## SIMULERINGSPROGRAM 1-2

Programmet har använts vid testsimulering av insulin-glukosmodell 1 tillsammans med PD eller OREG-regulatorn.

Figuren nedan visar blockschemat över programmet vilket är skrivet i SIMNON.

Continuos system GZI består av insulin-glukosmodell 1 (ekv. 5-8).

Discrete system TDEL är en fördröjningsenhet för glukoskoncentrationen och discrete system PD är antingen en PD eller OREG-regulator.

Systemet är omkopplingsbart mellan manuell insulininfusion QI och reglering med regulator, detta sker med omkopplaren IR.

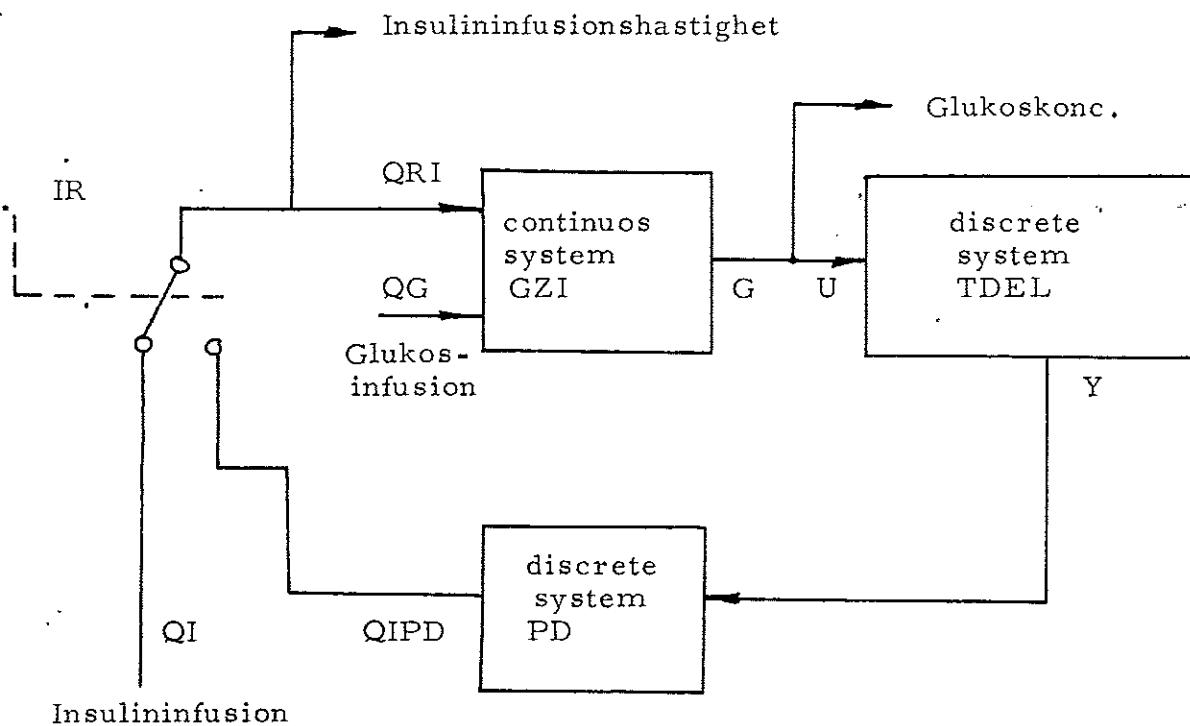


Fig. 3 Simuleringsprogram 1-2

QI betecknar extern insulininfusion till systemet i mU/min.

QG är extern glukosinfusion till systemet i g/min.

Utsignalerna från systemet är aktuell glukoskoncentration G (mg/100 ml) och infusionen av insulin i mU/min.

För närmare detaljer se "Datorprogram för simuleringsprogram 1-2" i slutet av detta avsnitt.

### Regulatorer

Två stycken regulatorer har använts i fem simuleringar.

Nedanstående ekvationer (1-4) beskriver de två regulatorerna.

PD-regulatorn är en konventionell regulator med en proportional-del, en differensdel och ett återkopplat tillstånd.

OREG-regulatorn är en olinjär regulator med integraldel.

#### PD

$$U = A XU + K \left( Y + \frac{TDER}{DT} ( Y - XY ) \right) \quad (1)$$

#### OREG

$$IN = XIN + Y \quad (2)$$

$$B = \frac{A IN}{ABS(2 Y - XY) + 1} + K \left( Y + \frac{TDER}{DT} Y ( Y - XY ) \right) \quad (3)$$

$$U = B \text{ om } B \text{ större än noll, } U = 0 \text{ om } B \text{ mindre än noll} \quad (4)$$

Y är skillnaden mellan aktuell glukoskoncentration och önskad glukoskoncentration. U är utsignalen från respektive regulator i U/min. XIN, XY och XU är tillstånd vid tiden t-1.

### INSULIN - GLUKOSMODELL 1

Modellen har utarbetats av Ackerman och Gatewood /7/, vilken är sammansatt av en glukoselimineringsdel och en insulin-distributionsdel.

Nedanstående ekvationer beskriver modellen (ekv. 5-8).

Denna förenklade modell har använts vid testsimuleringen av de två olika regulator typerna. Parametrarna i modellen är relativt enkla att anpassa till försöksdata.

$$\frac{dMG}{dt} = -K1 G - K3 Z G + QG - K2 Z \quad (5)$$

$$\frac{dZ}{dt} = - ( Z - I ) 1/TZ \quad (6)$$



$$\frac{dMI}{dt} = -K_4 I + QRI \quad \text{där } I=MI/VI \quad (7)$$

$$G = MG/VG \quad (8)$$

I är aktuell insulinkoncentration över basalnivån i blodet ( $\mu\text{U/ml}$ ).  
 Glukos tillföres systemet genom  $QG$  ( $\text{g/min}$ ). Konstanterna  $K_1$ - $K_4$  och  $VG$  anpassas till mätresultaten från försök 1 till 18.  
 Ekvation 5 beskriver glukoskoncentrationsändringen i blodplasma.  
 $K_1$  och  $K_2$  är tidskonstanter. Ekvation 7 beskriver insulindistributionen.  
 $G$  är den aktuella glukoskoncentrationen över basalnivån i blodet.  
 Parametern  $K_1$  påverkar kurvans senare del, medan  $K_2$  och  $K_4$  påverkar djupet för belastningen.  
 I denna modell blir glukossvaret från en insulinpuls beroende av den ursprungliga och aktuella glukoskoncentrationen.  
 Ekvationerna 5-8 ingår i Simuleringsprogram 1 och 2.

#### Anpassning av parametrar

Ett försök att anpassa modell 1 till verkliga data från försök 1-18 genomfördes i simuleringsförsök 1 och 2. Diagram 19 visar två simuleringar där kurva a och b är anpassade till nedanstående data.  
 Kurva a visar en insulinbelastning under ett konstant glukosdropp och kurva b visar en insulinbelastning vid begynnelsekoncentrationen  $G_0$ .  
 Det använda datorprogrammet, CONTINUOUS SYSTEM GZI, finns redovisat i detalj på de sista sidorna i detta avsnitt. Tabell 4 visar de anpassade parametrarna från kurva b och tabell 5 visar de anpassade parametrarna från kurva a. Från experimenten 1-18 bildas en medelhund, vilken härnäst betecknas med MH. Medelvärdet för utgångskoncentrationen  $G_0$  blev ca 5,4 mM. Vikten för MH valdes till 16 kg beroende på att resultaten i diagram R4 gäller för hund 4. Glukosinfusionshastigheten 10 g/tim ger enligt diagram R4 en ökning av  $G_0$  med ca 2 mM. För insulinbelastningen valdes 0,5 U, vilket enligt diagram R2 ger ett  $G_{S1} = 1$  mM. Diagram R3 ger att  $T_{MS}$  skall vara ca 18 min för  $G_{S1} = 1$  mM. Effekten  $G_S$  antages ändra sig med ökat  $G$ . Detta ger ett  $G_{S2} = 1,5$  mM om effekten antages ändra sig som i försök 8.  $T_{ST}$  väljes till ca 100 min för båda belastningarna.

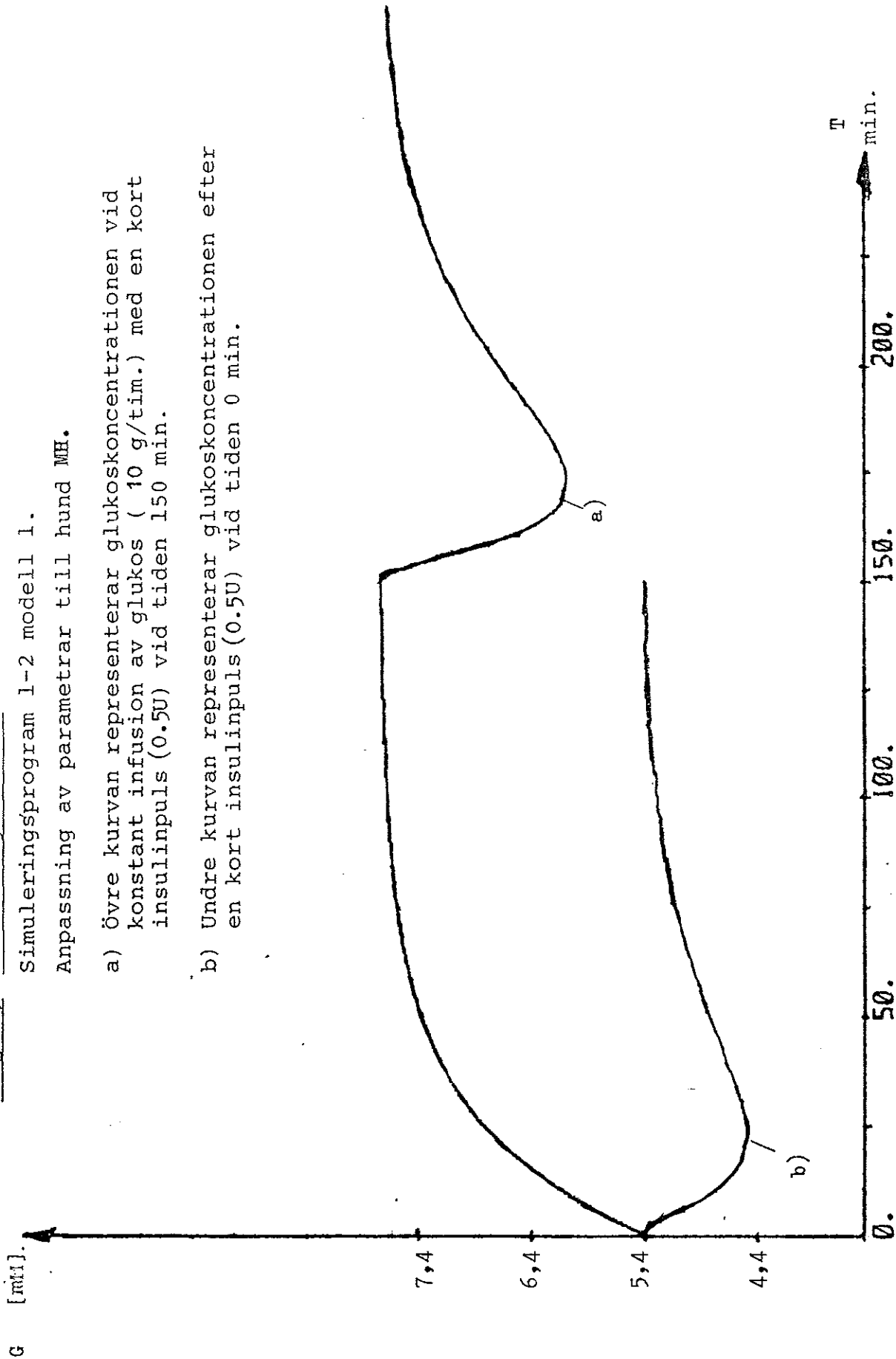
Parametrarna i tabell 4 och 5 är inte de verkliga insulin- och glukosmängderna men modellen ger ett riktigt resultat. På grund av detta blir regulatorparametrarna inte korrekta utan måste skalas om. Testsimuleringarna av de två regulatorerna ger däremot ett korrekt besked om hur bra de två reglersystemen fungerar.

Diag. 19 Simulering 1 och 2

Simuleringsprogram 1-2 modell 1.

Anpassning av parametrar till hund MH.

- a) Övre kurvan representerar glukoskoncentrationen vid konstant infusion av glukos ( 10 g/tim.) med en kort insulinpuls (0.5U) vid tiden 150 min.
- b) Undre kurvan representerar glukoskoncentrationen efter en kort insulinpuls (0.5U) vid tiden 0 min.



Tabell 4

Simulering 1 Slutliga parametrar  
Insulinpuls 0,5U (insulin-glukosmodell 1)  
HundMH (Diagram 19)

[GZI]  
MG:0  
MI:0  
Z:0  
TGl:2  
TG0:0  
QGl:0  
QG0:0  
TI1:1  
TI0:0  
QI1:4.4  
QI0:0  
VG:0.08  
VI:3  
K1:3.E-3  
K2:0.035  
K3:0.0125  
IR:0  
KR:1  
KRD:0.2  
K4:0.75  
TZ:15

-----  
Tabell 5

Simulering 2 Slutliga parametrar  
Insulinpuls 0,5U (insulin-glukosmodell 1)  
Konstant infunderad glukos motsvarande 10 g/tim.  
HundMH (Se diagram 19)

[GZI]  
MG:0  
MI:0  
Z:0  
TGl:300  
TG0:0  
QGl:7.E-3  
QG0:0  
TI1:151  
TI0:150  
QI1:4.4  
QI0:0  
VG:0.08  
VI:3  
K1:3.E-3  
K2:0.035  
K3:0.0125  
IR:0  
KR:1  
KRD:0.2  
K4:0.75  
TZ:15

## TESTSIMULERING AV PD-REGULATORN

Vid testsimuleringen av PD-regulatorn användes insulin-glukos-modell 1. Programmet som användes i testen finns beskrivet i fig. 3. I slutet av avsnittet finns programmet listat under rubriken "Program 1".

TDEL är en fördröjningsenhet, vilken måste introduceras på grund av att två-kompartiment modellen inte är tillräcklig för att simulera den rena tidsfördröjningen i insulineffekten.

GZI är insulin-glukosmodell 1 (ekv. 5-8). Glukoselimineringen antages linjärt beroende av insulinkoncentrationen i vävnad, för övrigt är modellen helt linjär. Ingående parametrar är hämtade från tabell 4-5. PD är regulatorn (ekv. 1) vilkens parametrar modifierades under test-simuleringen.

I fördröjningsenheten TDEL tilldelades ND värdet 8 och DT värdet 1, detta för att spegla de verkliga förhållandena som rådde under försök 1 till 18.

Vid tiden  $T=0$  startar en konstant glukosinfusion (ca 10 g/tim) och samtidigt startar regulatorn.

Ett antal simuleringar genomfördes, varvid två simuleringar finns plottade i diagram 20 och 21. Sampelintervallet  $DT=1$  minut.

Simuleringen i diagram 20 uppvisar ett långsamt insvängningsförlopp, samt kraftiga svängningar runt det stationära värdet.

Den sista simuleringen (diag. 21) uppvisar ett optimalare beteende, förstärkningen  $K$  och återkopplingsfaktorn  $A$  valdes till 0,08 respektive 0,4.

Derivatdelen  $TDER$  inverkar ej kraftigt på stabiliteten, men gav vid högre värde ett snabbare insvängningsförlopp.

### Resultat

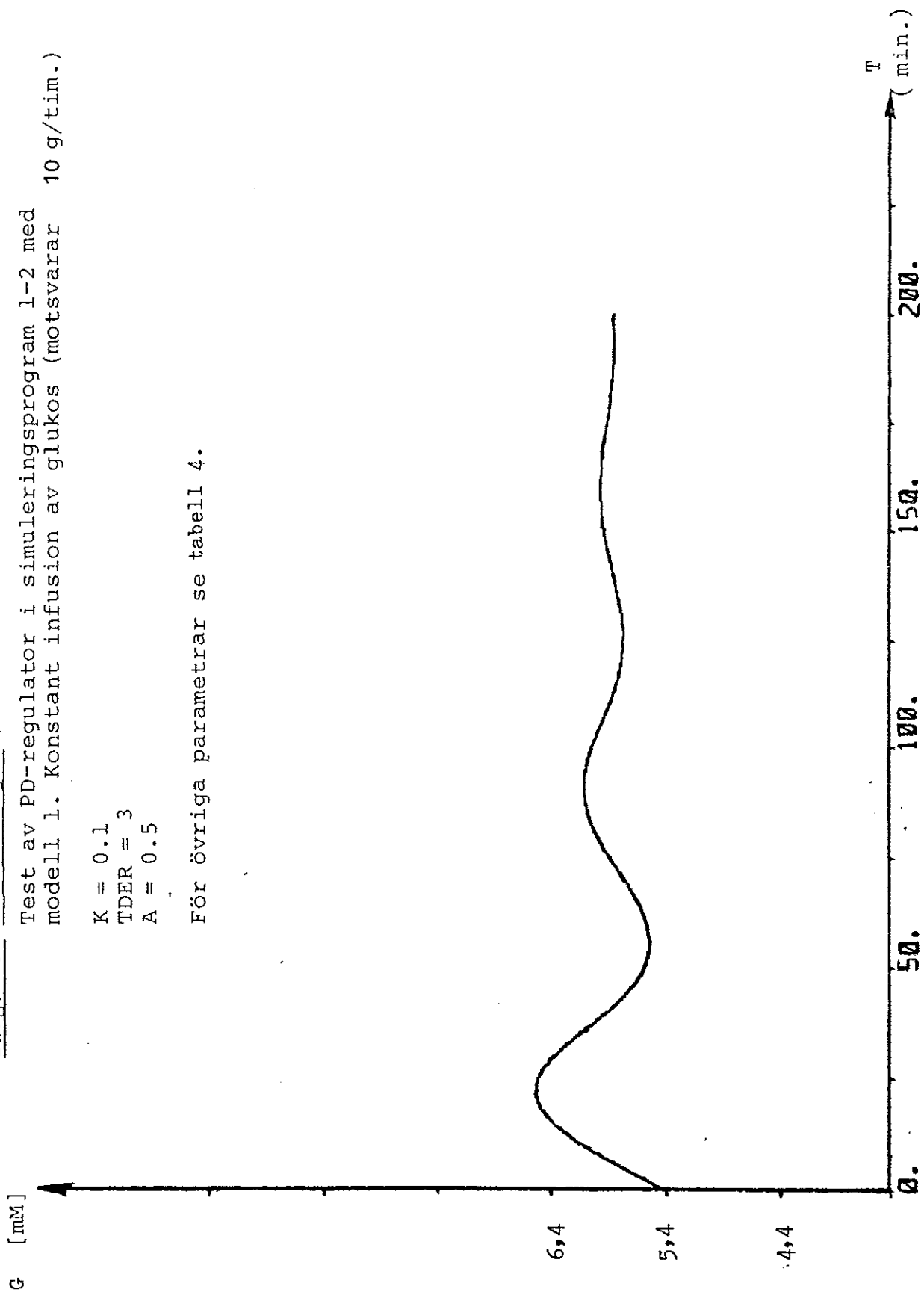
$K$  och  $A$  bör vara mindre än 0,08 respektive 0,4 för att eliminera risken för instabilitet.  $TDER$  kan variera mellan 3 och 10, men bör ges ett lågt värde om systemet blir utsatt för andra störningar. Parametrarna får betecknas som grova utgångsvärden för regulatorn inför de praktiska djurexperimenten.

Diag. 20 Simulering 3

Test av PD-regulator i simuleringsprogram 1-2 med modell 1. Konstant infusion av glukos (motsvarar 10 g/tim.)

$K = 0.1$   
 $TDER = 3$   
 $A = 0.5$

För övriga parametrar se tabell 4.

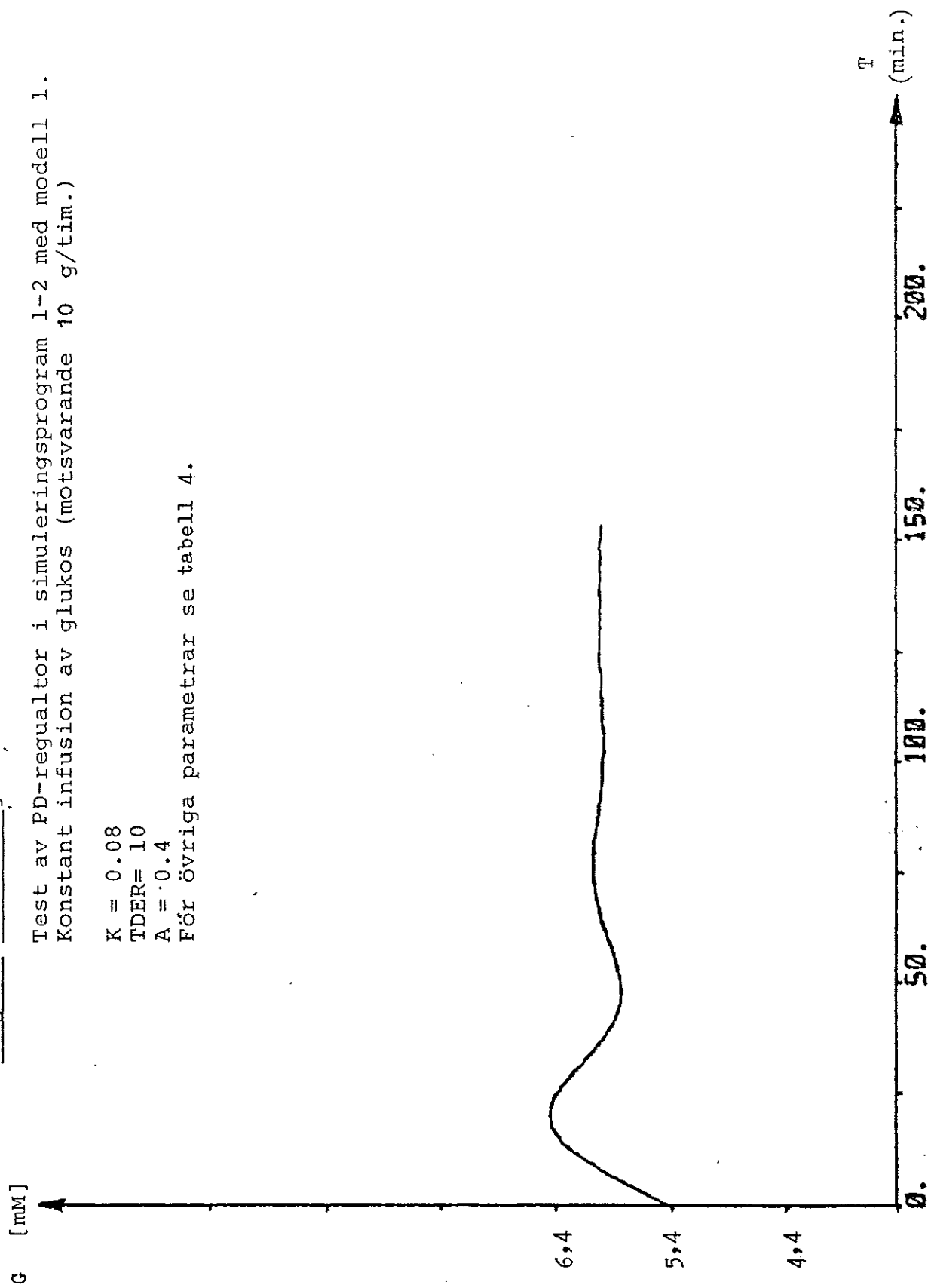


Diag.21 Simulering 4

Test av PD-regulator i simuleringsprogram 1-2 med modell 1.  
Konstant infusion av glukos (motsvarande 10 g/tim.)

$K = 0.08$   
 $TDER = 10$   
 $A = 0.4$

För övriga parametrar se tabell 4.



## TESTSIMULERING AV OREG-REGULATORN

Insulin-glukos modell 1 har använts vid testsimuleringen av OREG-regulatorn och programmet som har använts i testen finns beskrivet i fig. 3 och listad i slutet av avsnittet under rubriken "Program 2".

Programmet är identiskt med det som användes i testsimuleringen av PD-regulatorn, men med det undantaget att DISCRETE SYSTEM PD nu består av ekvationerna 2-4.

Regulatorparametern K i ekv. 3 valdes efter ett antal inledande försök till 0,1. Sampelintervallet  $DT=1$  minut.

Simulering 5 visar hur parametern A påverkar kurvformen (diag.22), A varierades mellan 0,001 och 0,004 under det att K och TDER var konstanta. Systemet började att oscillera för  $A=0,003$ .

Simulering 7 visar hur den olinjära parametern TDER påverkade kurvformen (diag. 24) under det att K och A var konstanta. TDER påverkade inte kurvformen i samma omfattning som A. Första toppen blir mindre då TDER blir större.

I simulering 6 (diag. 23) undersöktes hur olika glukosdropp påverkade regleringen. Tre dropphastigheter studerades och i samtliga fall fungerade regulatorn tillfredsställande. Regulatorns parametrar var under simuleringen någorlunda optimala.

### Resultat

Regulatorn ger inget stationärt fel och verkar stabil. TDER går att variera kraftigt utan att systemet blir instabilt.

Lämpliga utgångsparametrar inför djurförsöken blir för K, A, TDER 0,1 0,002 och 5. TDER har givits ett lågt värde för att systemet inte skall bli känsligt för störningar.

Diag.22 Simulering 5

G [mM]

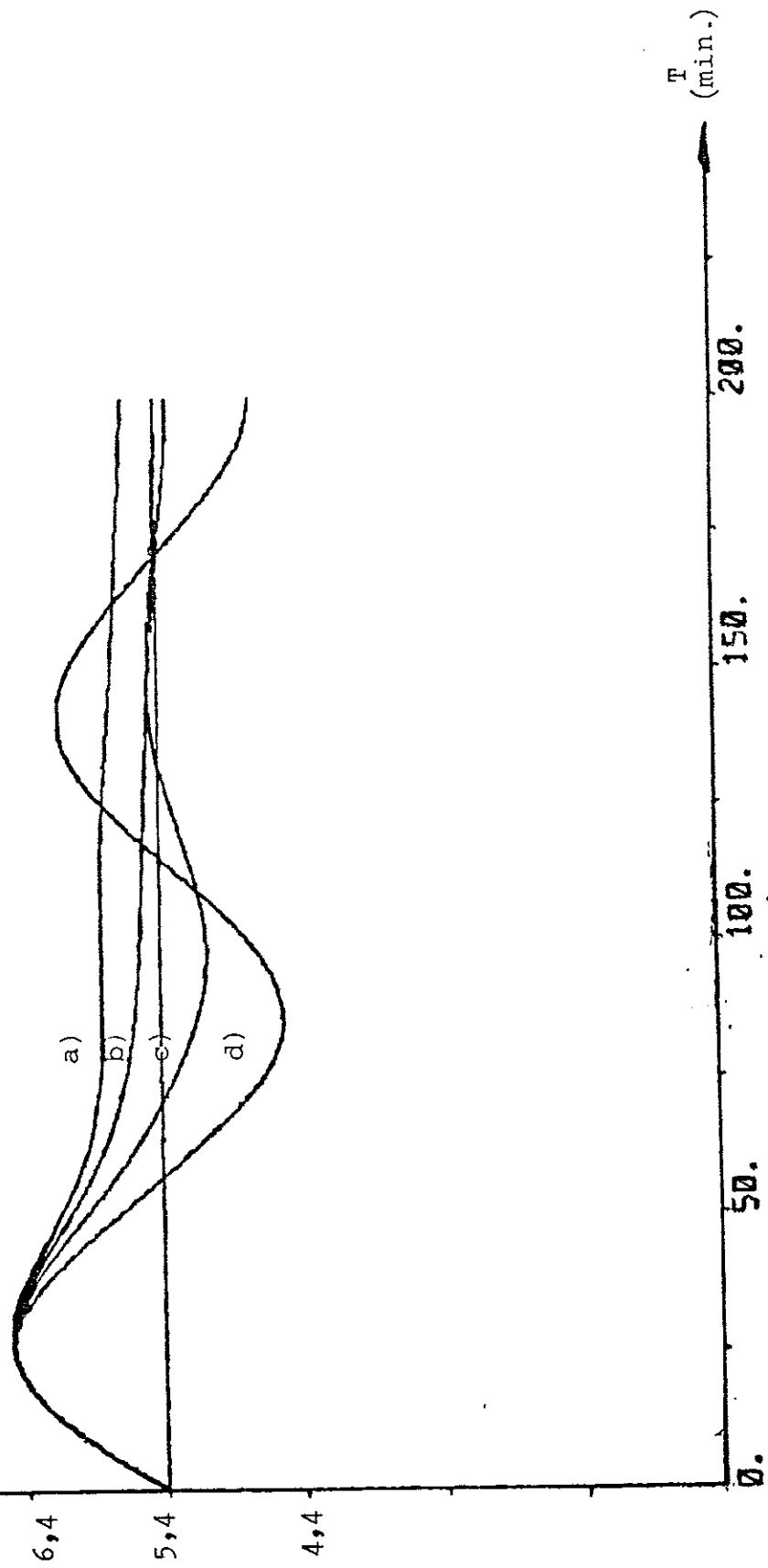
Test av OREG-regulator i simuleringsprogram 1-2 med modell 1.  
Konstant infusion av glukos (motsvarande 10 g/tim.)

K = 0.1

TDER = 10

För övriga parametrar se tabell 4-5

Kurva a) A = 0.001  
b) A = 0.002  
c) A = 0.003  
d) A = 0.004





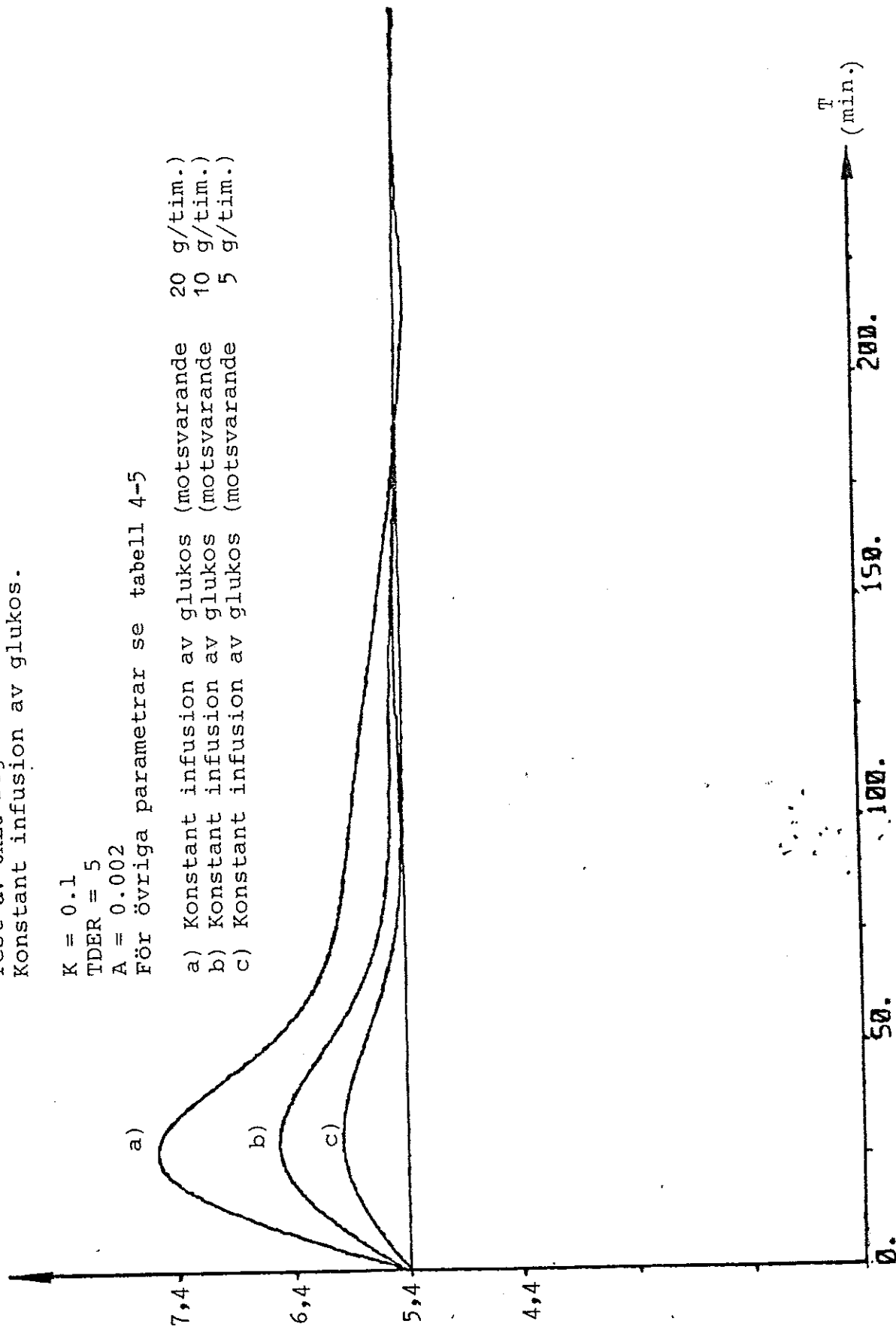
Diag.23 Simulering 6

G [mM]

Test av OREG-regulator i simuleringsprogram 1-2 med modell 1.  
Konstant infusion av glukos.

K = 0.1  
TDER = 5  
A = 0.002  
För övriga parametrar se tabell 4-5

- a) Konstant infusion av glukos (motsvarande 20 g/tim.)
- b) Konstant infusion av glukos (motsvarande 10 g/tim.)
- c) Konstant infusion av glukos (motsvarande 5 g/tim.)



T  
(min.)

Diag. 24 Simulering 7

Test av OREG-regulator i simuleringsprogram 1-2 med modell 1.  
Konstant infusion av glukos (motsvarande 10 g/tim.)

$K = 0.1$

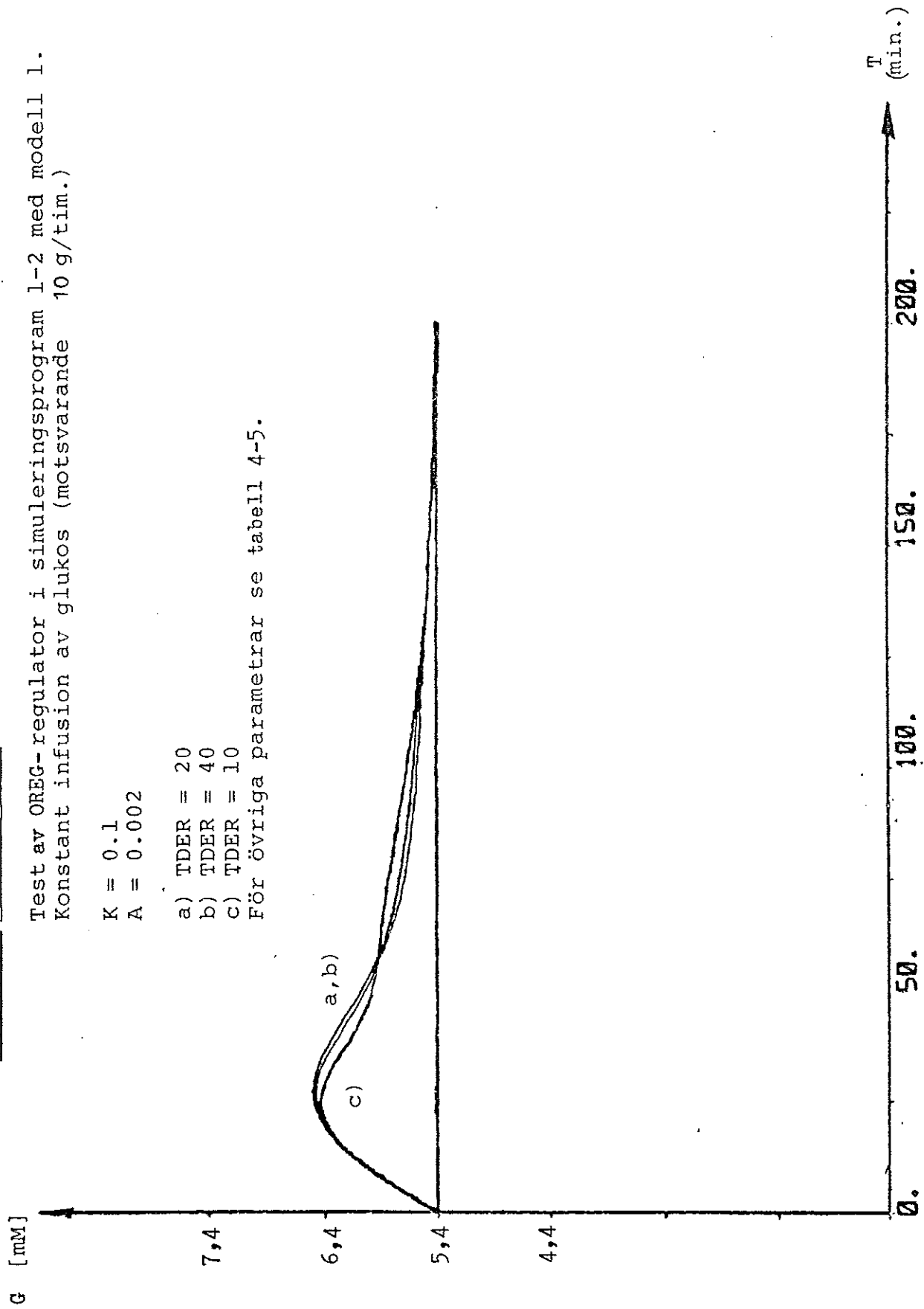
$A = 0.002$

a) TDER = 20

b) TDER = 40

c) TDER = 10

För övriga parametrar se tabell 4-5.



## INSULIN-GLUKOSMODELL 2

Modifierad Cerasi modell.

$$\frac{dG}{dt} = -KG * ((IL+IO) * (G+GO) - IO*GO) + \frac{100}{VG} * GIN \quad (9)$$

$$\frac{dP1}{dt} = \left(\frac{-1}{TPI}\right) \cdot P1 + KP \cdot FG \quad (10)$$

$$\frac{dP}{dt} = \frac{-1}{TP} \cdot (P-P1) \quad (11)$$

$$\frac{dB1}{dt} = \frac{-1}{TBI} \cdot B1 + KB \cdot IR \quad (12)$$

$$IR = \text{EXP}(\text{MIN}((P-B), 30)) * FG \quad (13)$$

$$\frac{dB}{dt} = \frac{-1}{TB} \cdot (B-B1) \quad (14)$$

$$\frac{DITOT}{dt} = VIP \cdot KI \cdot IR \quad (15)$$

$$dIP = \frac{-1}{TIP} IP - RI \cdot (IP - IL) + CI \cdot KI \cdot IR \quad (16)$$

$$\frac{dIL}{dt} = RI \cdot EI \cdot (IP - IL) - RIL \cdot (IL - I3) \quad (17)$$

$$\frac{dI3}{dt} = RIL \cdot EIL \cdot (IL - I3) - \frac{1}{TI3} \cdot I3 \quad (18)$$

$$ILOUT = IL \quad (19)$$

E.Cerasi m.fl. /8/ har konstruerat denna komplicerade modell. Glukosystemet består endast av ett kompartment (ekv.9), medan insulindistributionssystemet består av tre kompartment(ekv 16-18) och insulinutsöndringssystemet av fem kompartment (ekv.10-15). På grund av att systemet är komplext uppstår vissa svårigheter vid anpassningen av de ingående konstanterna till empiriska data.

### Glukosmodellen

Första termen i ekv. 9 beskriver perifert glukos upptag. GIN är extern infusion av glukos (g/min) i blodvolymen VG. Insulinkoncentrationen IL ( $\mu\text{U/ml}$ ), i "mellan-vätskan", är skillnaden mellan utgångskonc. IO och

den absoluta insulinkoncentrationen i blodet. Glukoskoncentrationen G är konc. över basalnivån G<sub>0</sub> och har enheten mg/100 ml.

### Insulinutsöndrings-modellen

FG som är en funktion av G (för närmare detaljer se dator-program 3), kopplas till ekv. 10 som via P<sub>1</sub> ingår i ekv. 11 och där ger P, vilket representerar en förlängd glukos stimulering.

Ekv. 12 och 14 är en negativ återkoppling av IR, och utgångsparametern B i ekv. 14 representerar en inhibering av insulinutsöndringen från pancreas. I ekv. 13 beräknas insulinutsöndringshastigheten IR. Den totala insulinmängden ITOT beräknas i ekvation 15, där KI är pancreas "glukoskänslighet" och VIP den volym i vilket insulinet fördelar sig efter utsöndringen.

### Insulindistributions-modellen

I ekv. 16-18 är IP insulinkonc. i plasma, IL insulinkonc. i "mellan-vätskan" och I<sub>3</sub> insulinkonc. i 3:e kompartiment. Insulinets fördelningshastighet bestäms av produkten KI\*IR.

CI representerar den del av insulinet som passerar levern utan att nedbrytas.

### Anpassning av modell 2 till empiriska data

Dator-programmet för modell 2 finns listat i slutet av avsnittet under rubriken "Program 3".

CONTINUOUS SYSTEM INSU2 innehåller ekv. 10-19 och CONTINUOUS SYSTEM GLUC2 innehåller ekv. 9.

Fig. 4 anger strukturen för programmet.

Optimeringen av parametrarna i modellen utfördes med hjälp av OPTA /13/.

De experimentella data gäller för en 70-årig man, med en kroppsvikt på ca. 80 kg. Patienten fick 25 g glukos intravenöst i 120 sekunder, och samtidigt bestämdes den venösa insulin- och glukoskoncentrationen.

Experimenten har genomförts av K-G Tranberg /11/ vid Kir.klin, Lunds

Lasarett. Parameteranpassningen har utförts i samarbete med L. Upadhyaya /10/.

I tabellen nedan redovisas de anpassade parametrarna.

LOSSG och LOSSI är OPTA's förlustfunktion.

#### Tabell 6

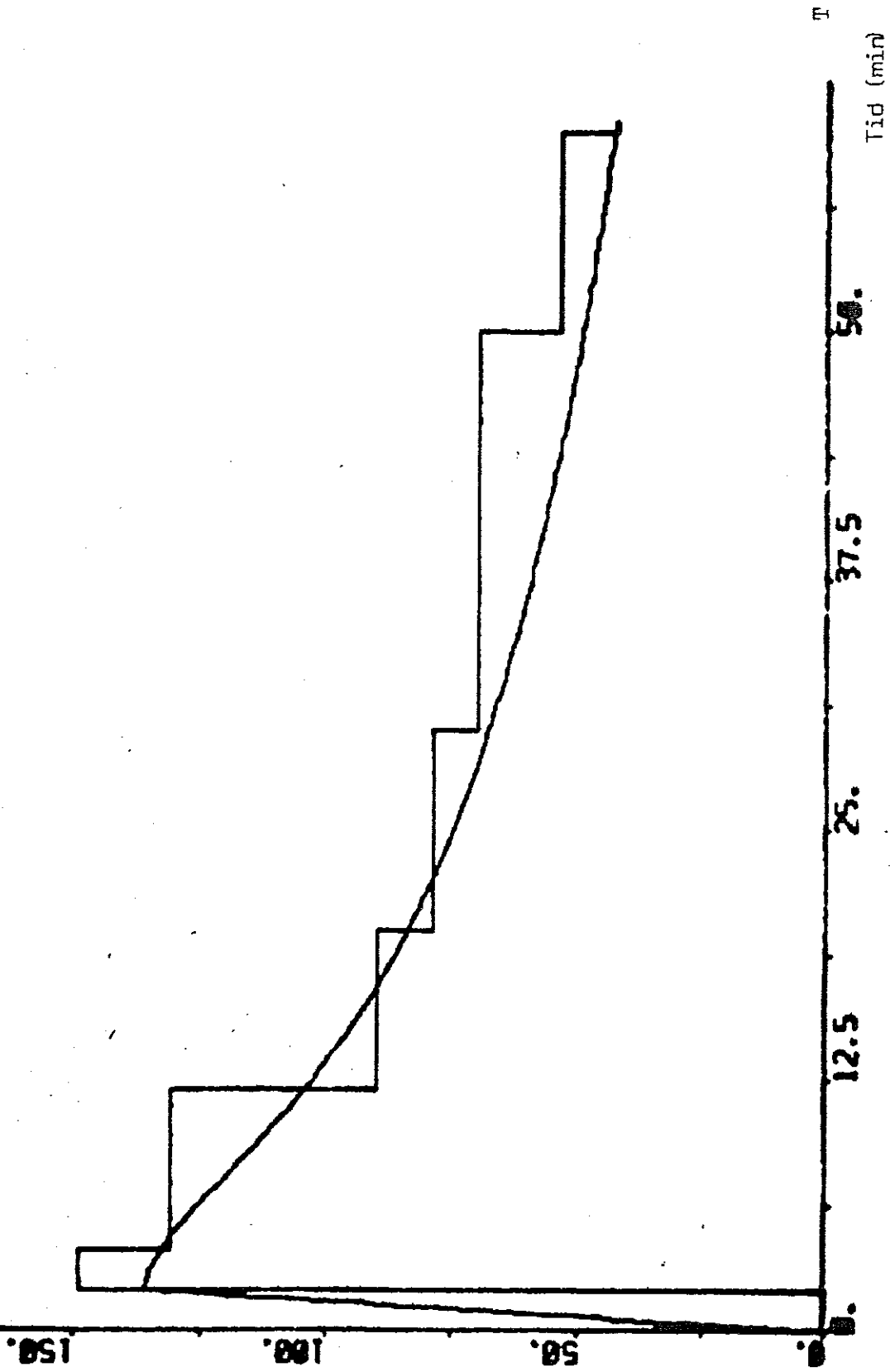
LOSSG : 422	LOSSI: 42,4	KI : 1,634
KG : 0,0005	TB1 : 40	KI : 1,634
VG : 18,15	KP : 0,0002	TIP : 3,0

Insulinmodellen stämmer bra med givna data, men glukosmodellen är betydligt sämre. I diagram 25 finns G och LOSSG plottade för parametervärdena i tabell 6. IP och LOSSI finns plottade i diagram 26.

Glukos konc.

(mg/100ml)

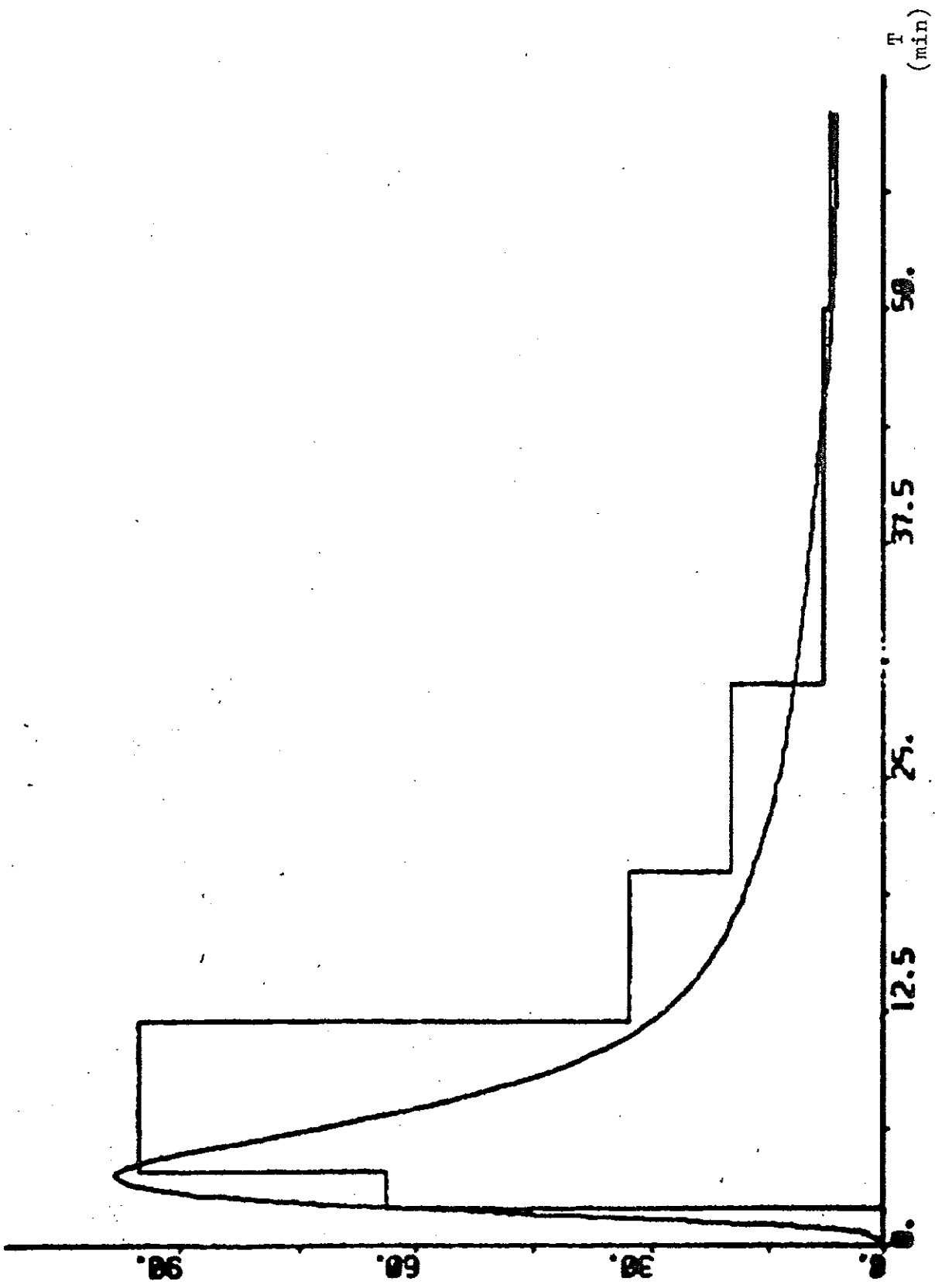
Diag. 25 Optimerad glukoskurva från empiriska data.



Plasma insulin konc.

( $\mu\text{U/ml}$ )

Diag. 26. Optimerad insulinkurva från empiriska data.



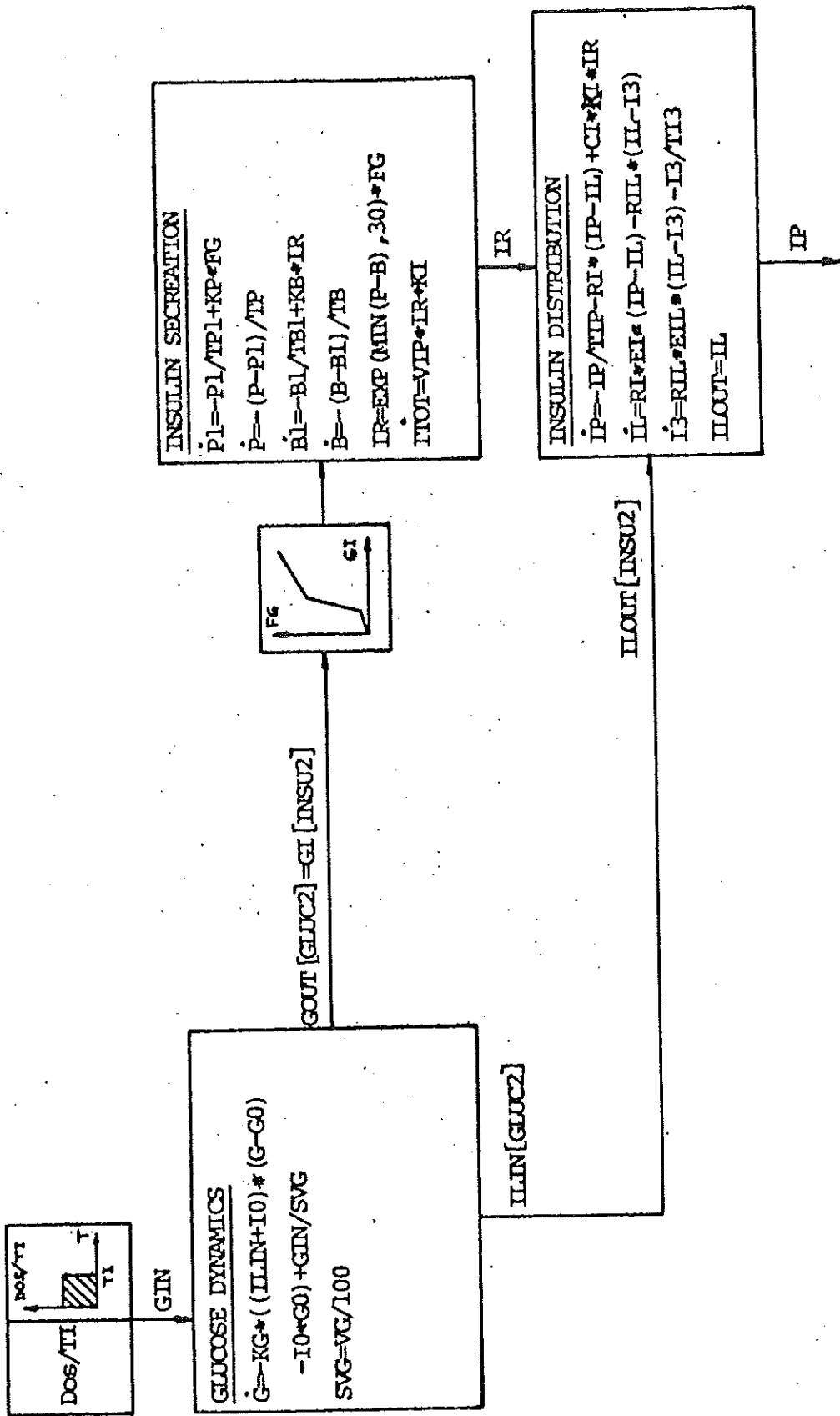


Fig.4 Blockschema över datorprogram 3 för insulin-glukos modell 2 (modifierad Cerasi modell).

### INSULIN- GLUKOSMODELL 3

Enligt Hagander m fl /9/ kan en förenklad modell av G.M. Grodsky's /14/ packethypotes bestå av ekvationerna 20-28. Modellen är anpassad till en IVGT-test. En förenkling är nödvändig då resultaten från en sådan test är begränsade med avseende på informationsinnehållet. Se även Licko och Silvers /15/.

Glukosmodellen består av två block vilka representeras av ekv. 21 och 22. Glukoselimineringen beror ej av insulinkoncentrationen. Den långsamma nedbrytningen av glukos bestäms av ekvation 21 och den snabba av ekvation 22.  $D$  betecknar glukosdosen i gram och  $V$  är den blodvolym i vilket glukosen blandas. Faktorn  $b$  balanserar effekten av  $x_1$  och  $x_2$  på glukoskoncentrationen  $G$ . I insulinmodellen ( ekv. 23-26 ) är hänsyn tagen till tidig och sen insulinutsöndring. Den sena insulinutsöndringen beskrivs av ett 1:a ordningens system, med  $G$  som insignal och  $1/\alpha$  som tidskonstant.

Den tidiga insulinutsöndringen  $y_1$  är endast beroende av förändringen av glukos i intervallet  $G_0 < G < G_1$ .

Insulinets fördelning och eliminering bestäms av ett 1:a ordningens system, med summan av tidig och sen insulinutsöndring som insignal.

#### Simulering av glukosmodellen

En anpassning av ekvationerna 20-22 till empiriska data genomfördes med hjälp av /13/ OPTA. Simuleringsprogrammet (program 4) finns listat i slutet av avsnittet. Diagram 27 visar den resulterande glukosprofilen efter en IVGT-test (25 g glukos i 120 sek).

En god anpassning till givna data uppnåddes, förlustfunktionen LOSSG i OPTA blev låg. I tabell 7 nedan anges de anpassade parametrarna.

#### Tabell 7

$$V = 0,05327 = 5,327 \text{ liter}$$

$$k_2 = 0,6132 \text{ min}^{-1}$$

$$k_1 = 0,01596 \text{ min}^{-1}$$

$$b = 0,2333 \text{ min}^{-1}$$

$$\text{LOSSG} = 10,79$$

#### Simulering av hela modellen

Diagram 28 visar de simulerade insulin- och glukoskurvorna (arteriell konc.) från en IVGT-test (25 g glukos i 120 sek). Data är hämtade från Tranbergs /11/ experiment nr 20. Parametrarna vilka är angivna i tabell 8 är inte optimerade. Diagram 28 och tabell 8 är hämtade ur Haganders föredrag i Uppsala /16/.



Insulin-glukos modell 3

TABELL 8 PARAMETERVÄRDEN

(20) Glukoskoncentration  $G(t) = G_\infty + x_1(t) + x_2(t)$  [mg/100 ml]

(21) 
$$\frac{d}{dt} x_1 = -k_1 x_1 + b \frac{D}{TV}$$

(22) 
$$\frac{d}{dt} x_2 = -k_2 x_2 + (1-b) \frac{D}{TV}$$

(23) Tidig insulinutsöndring 
$$Y_1 = \begin{cases} \frac{d}{dt} G(t) + \delta & t < T \text{ \& } G_0 < G < G_1 \\ 0 & \text{för övrigt} \end{cases}$$

(25) Sen insulinutsöndring 
$$\frac{d}{dt} Y_2 = \begin{cases} -\alpha Y_2 + \alpha \beta (G - G_\infty) & G_0 < G < G_1 \\ -\alpha Y_2 & \text{för övrigt} \end{cases}$$

(27) Insulindistribution och eliminerings 
$$\frac{d}{dt} i = -ni + Y_1 + Y_2$$

(28) Insulinkoncentration  $I(t) = I_\infty + i(t)$  [μU/ml]

D = 25 g      T = 2 min

$G_\infty = 76$  mg/100 ml

$k_1 = 0.016$  min<sup>-1</sup>

$k_2 = 0.5$  min<sup>-1</sup>

b = 0.22

V = 5.7 liter

$\alpha = 0.3$  min<sup>-1</sup>

$\beta = 0.09$  0.1 mU/mg, min

$\delta = 0.75$  0.1 mU/mg

n = 0.38 min<sup>-1</sup>

$I_\infty = 8$  μU/ml

Diag. 27 Glukos modell 3 anpassad till empiriska data

PLOT G[GLU1] G[LOSSG] (TPLOT)

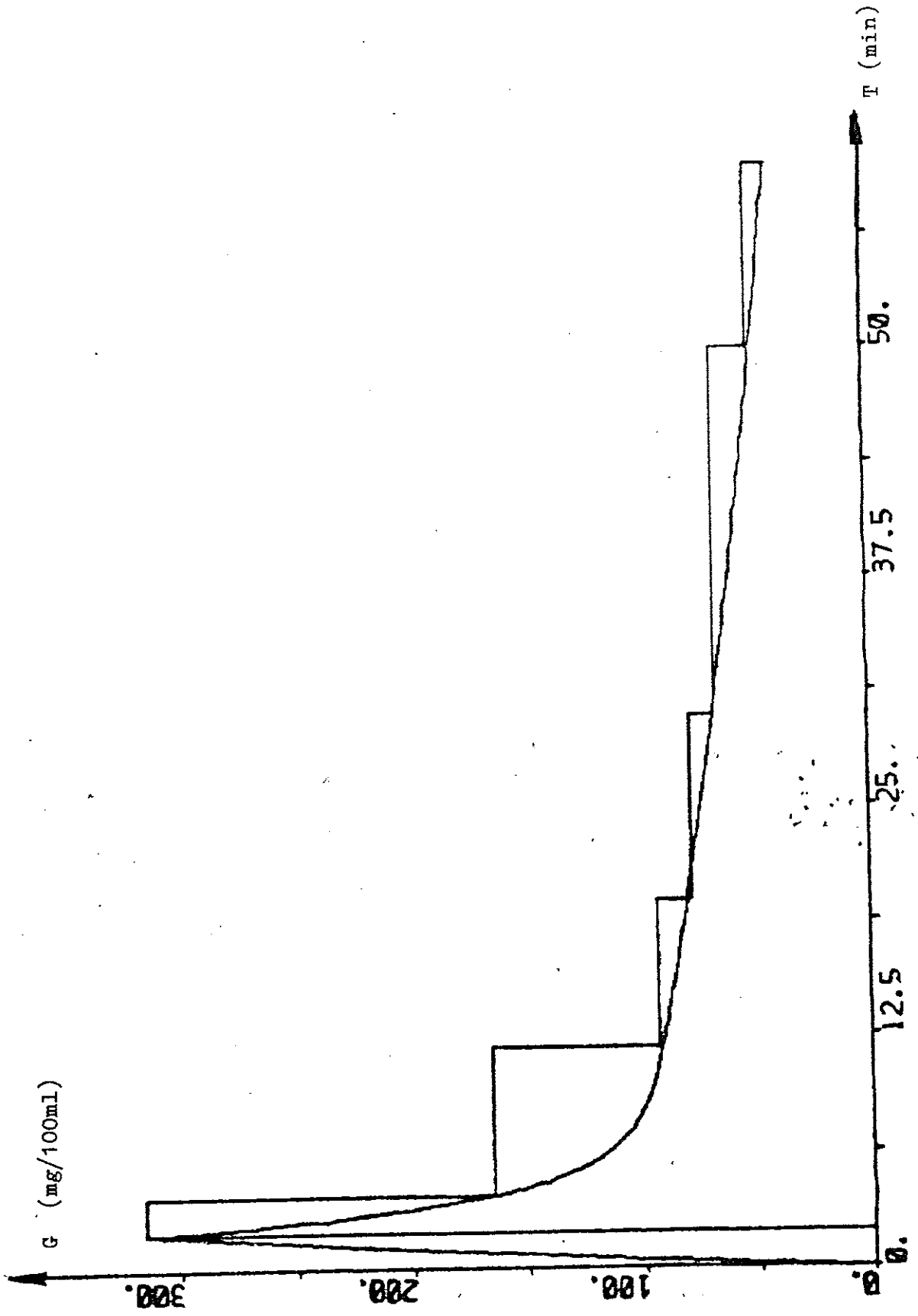
P1=0.01598

P2=0.6132

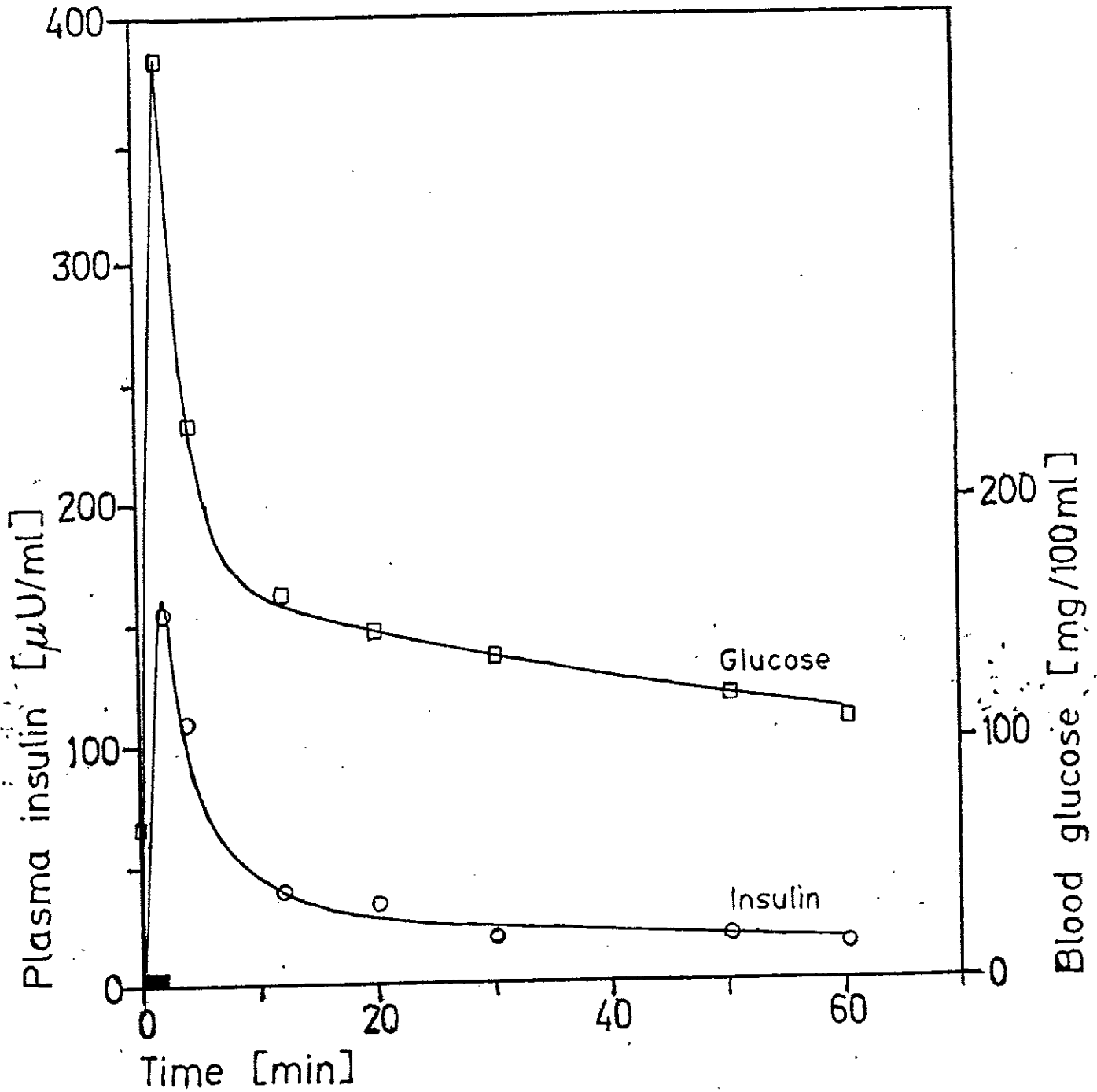
P3=0.2333

P4=0.85327

LOSS=10.79



Kurvorna representerar insulin- och glukossvaren efter en IVGT-test vid  $t = 0$  (25 g i 120 sek.).



PROGRAM 1

Datorprogram för simuleringsprogram 1-2 med insulin-glukos modell 1  
(PD-regulator)

---

CONTINUOUS SYSTEM GZI

STATE MG MI Z

DER DMG DMI DZ

TIME T

INPUT QIPD

OUTPUT G

"

OUTPUT

QG=IF T<TGI AND T>TGO THEN QG1 ELSE QGO "G/L/MIN

QI=IF T<TII AND T>TIO THEN QI1 ELSE QIO "MU/MIN

G=MG/VG "MG/100 ML

I=MI/VI "MICRO U/ML

"

DYNAMICS

DMG=-K1\*G-K2\*Z-K3\*Z\*G + QG

"QRI=IF IR<0.5 THEN QI ELSE KR\*(G+KRD\*DMG/VG)

QRI=IF IR<0.5 THEN QI ELSE QIPD

DMI=K4\*I +QRI

DZ=(I-Z)/TZ

"PARAMETERS

TGO:0

TGI:300

TIO:0

TII:0

QGO:0

QG1:0.003

QIO:0

QI1:0

IR:1

VG:0.08

"100L

VI:3

"1

K1:0.003

"100 L/MIN

K2:0.035

K3:0.0125

KR:1

"MU/MIN/(MG/100 ML)

KRD:0.2

"MIN

K=0.2

"ML/MIN

K4=0.75

TZ:15

END

-----

CONNECTING SYSTEM CONGZ

U[TDEL]=G[GZI]

Y[PD]=Y[TDEL]

QIPD[GZI]=U[PD]

END

PROGRAM 1

Datorprogram för simuleringsprogram 1-2 med insulin-glukosmodell 1  
(PD-regulator)

---

DISCRETE SYSTEM TDEL

INPUT U

OUTPUT Y

TIME T

TSAMP TS

STATE X1 X2 X3 X4 X5 X6 X7 X8 X9 X10

NEW NX1 NX2 NX3 NX4 NX5 NX6 NX7 NX8 NX9 NX10

OUTPUT

Y1=IF ND<0.5 THEN U ELSE IF ND<1.5 THEN X1 ELSE IF ND<2.5 THEN X2 ELSE X3

Y2=if ND<3.5 THEN Y1 ELSE IF ND<4.5 THEN X4 ELSE IF ND<5.5 THEN X5 ELSE X6

Y3=IF ND<6.5 THEN Y2 ELSE IF ND<7.5 THEN X7 ELSE IF ND<8.5 THEN X8 ELSE X9

Y=IF ND<9.5 THEN Y3 ELSE X10

DYNAMICS

NX1=U

NX2=X1

NX3=X2

NX4=X3

NX5=X4

NX6=X5

NX7=X6

NX8=X7

NX9=X8

NX10=X9

TS=T+DT

ND:8

DT:1

END

PROGRAM 1

Datorprogram för simuleringsprogram 1-2 med insulin-glukos modell 1  
(PD-regulator)

---

```
DISCRETE SYSTEM PD
INPUT Y
OUTPUT U
STATE XU XY
NEX NXU NXY
TIME T
TSAMP TS
OUTPUT
U=A*XU+K*(Y+TDER/DT*(Y-XY))
DYNAMICS
NXU=U
NXY=Y
TS=T+DT
DT:1
TDER:0
A:0
K:1
END
```

PROGRAM 2

Datorprogram för simuleringsprogram 1-2 med insulin-glukos modell 1  
(OREG-regulator)

---

DISCRETE SYSTEM PD

INPUT Y

OUTPUT U

STATE XU XY XB XIN

NEW NXU NXY NXB NXIN

TIME T

TSAMP TS

OUTPUT

IN=XIN+Y

$B=A*IN/(ABS(2*Y-XY)+1)+K*(Y+TDER*Y/DT*(Y-XY))$

U=IF B>0 THEN B ELSE 0

AXEL=0

DYNAMICS

NXU=U

NXY=Y

NXB=B

NXIN=IN

TS=T+TD

DT:1

TDER:0

A:0

K:1

END

PROGRAM 3

Datorprogram för insulin-glukos modell 2

CONTINUOUS SYSTEM INSU2

"MODEL 2 ----- PROGRAM CREATED MARS 1977  
"INSULIN SECRETION AND DISTRIBUTION MODEL  
"A MODIFICATION TO CERASI-FICK MODEL

"  
"  
INPUT GI  
OUTPUT ILOUT  
STATE P P1 B B1 ITOT IP IL I3  
DER DP DPL DB DB1 DITOT DIP DIL DI3

"  
"  
OUTPUT  
ILOUT=IL  
DYNAMICS  
"EKV.OF INSULIN SECRETION.  
H=GI\*1.87-79  
J=GI\*0.57+39  
FG=IF GI<10 THEN 0 ELSE IF GI<52.5 THEN GI\*0.41-5 ELSE IF GI<91 THEN H ELSE  
IR=EXP(MIN((P-B),30))\*FG  
DPL=(-1/TP1)\*P1+KP\*FG  
DP=(-1/TP)\*(P-P1) "P REPR. THE EFFECTS OF PROLONGED GLUCOSE STIMULATION  
DB1=(-1/TB1)\*B1+KB\*IR  
DB=(-1/TB)\*(B-B1) "B REPR. NEG.FEEDBACK INHIBITION OF INSULIN SECR.  
DITOT=VIP\*KI\*IR

"  
"  
TP:30  
TP1:30  
KP:0.7E3  
IB:5  
IB1:20  
KB:2.8E3  
VIP:10 "THE VOLUME WHICH INSULIN IS DISTRIBUTED AFTER SECRETION"  
KI:0.7

"  
"  
"EKV. OF INSULIN DISTRIBUTION

"  
DIP=(-1/TIP)\*IP-RI\*(IP-IL)+CI\*KI\*IR

"  
"IP REPR.INSULIN CONC. IN PLASMA ABOVE THE FASTING LEVEL 10

"  
DIL=RI\*EI\*(IP-IL)-RIL\*(IL-I3)

"  
"IL REPR THE INSULIN CONC.ABOVE 10 IN INTERSTITIAL FLUID.

"  
DI3=RIL\*EIL\*(IL-I3)-(1/TI3)\*I3

"  
"I3 REPR.THE INSULIN CONC. ABOVE 10 IN THE THIRD KOMPARTMENT

"  
"  
TIP:8  
RI:0.285  
CI:0.5 "REPR. THE FRACTION OF INSULIN PASSING THE LIVER WITHOUT BEING DEGRAD  
EI:0.38  
RIL:0.0427  
TI3:30  
EIL:0.63  
END



PROGRAM 3

Datorprogram för insulin-glukos modell 2

CONTINUOUS SYSTEM GLUC2

"MODEL 2

"GLUCOSE DYNAMIC

"

INPUT ILIN GIN

OUTPUT GOUT

"[MG/100 ML]

STATE G

DER DG

"

"

OUTPUT

GOUT=G

"

"

DYNAMICS

DG=-KG\*((ILIN+IO)\*(G+GO)-IO\*GO)+100/VG\*GIN

"

"

KG:26000

"ML/MICRO U/MIN

IO:15

GO:100

VG:1 "[L]

"

"

"THE FIRST TERM REPRESENTS PERIPHERAL GLUCOSE UPTAKE

"ILIN:INSULIN CONCENTRATION IN INTERSTITIAL FLUID ABOVE IO

"GIN[G/MIN]:INPUT RATE OF GLUCOSE.

END

ANM:

ILIN=  $i_L$  = insulin concentration above fasting level

IO=  $i_O$  = fasting level

PROGRAM 3

Datorprogram för insulin-glukos modell 2

```
CONTINUOUS SYSTEM DOS2
"MAX TWO GLUCOSE PULSES.
"
TIME T
OUTPUT GDOS
GD1=IF T<T1 THEN DOS1/T1 ELSE 0
GD2=IF T<T1 THEN DOS1/T1 ELSE IF T>TD+T1 AND T<T1+T2+TD THEN DOS2/T2 ELSE 0
N=(T+T1+TD)/(T1+TD)
N2=T1/(TD+T1)
TN=N-INT(N)
GD3=IF TN<N2 THEN DOS1/T1 ELSE
GDOS=IF PULS<1.5 THEN (IF PTAG<1.5 THEN GD1 ELSE GD3) ELSE GD2
"
"
"DOS1[G]
"
DOS1:25
DOS2:25
T1:2
T2:2
TD:30
PULS:1
PTAG:1
END
```

PROGRAM 3

Datorprogram för insulin-glukos modell 2

CONNECTING SYSTEM CONN2

"MODEL 2.

"

TIME T

GIN[GLUC2]=GDOS[DOS2]

ILIN[GLUC2]=ILOUT[INSU2]

GI[INSU2]=GOUT[GLUC2]

END

PROGRAM 4

```
MACRO START
LET NPAR.OPTA=4
LET NCONS.OPTA=0
SYST GLU1 LOSSG OPTA CON1
PAR TINC(OPTA):61.1
PAR TINC(LOSSG):61.1
PAR LPLOT:0
INIT PI1:0.0138
INIT PI2:0.4711
INIT PI3:0.2363
INIT PI4:0.06
PAR HH:0.01
PAR XM1:0.01
PAR XM2:0.5
PAR XM3:0.22
PAR XM4:0.06
PAR EPS(OPTA):0.03
AXES V 0 300 H 0 60
PLOT G(GLU1) G(LOSSG) (TPLOT)
ERROR 0.1
SIMU 0 10000 1
DISP(LP)
DISP P1 P2 P3 P4 LOSS
END
```

-----

```
CONNECTING SYSTEM CON1
```

```
"
TIME T
LOSS(OPTA)=X(LOSSG)
GSIM(LOSSG)=G(GLU1)
TBEG(LOSSG)=TBEG(OPTA)
A1(GLU1)=P1(OPTA)
A2(GLU1)=P2(OPTA)
B1(GLU1)=P3(OPTA)
V(GLU1)=P4(OPTA)
TPLOT=T-TBEG(OPTA)
GI(GLU1)=IF TPLOT<TI THEN DOS/TI ELSE 0
"
TI:2
DOS:25
"
"
END
```

-----

```
MACRO SIM A1 A2 A3 A4
```

```
INIT PI1:A1
INIT PI2:A2
INIT PI3:A3
INIT PI4:A4
AXES
SIMU 0 10000 1
DISP P1 P2 P3 P4 LOSS
DISP(LP)
END
```

-----

```
CONTINUOUS SYSTEM GLU1
```

```
"MODEL 1
```

PROGRAM 4

```
"
INPUT A1 A2 B1 V GI
OUTPUT G
STATE X1 X2
DER DX1 DX2
"
OUTPUT
G=X1+X2
"
DYNAMICS
DX1=-A*X1+B1*GI/V
DX2=-A2*X2+(1-B1)*GI/V
"
END
```

-----
DISCRETE SYSTEM LOSSG

```
"
"MODELL 1 OCH MODELL 2
"DATA GALLER FOR ARTER
TSAMP TS
TIME T
STATE X
NEW NX
INPUT GSIM TBEG
"
INITIAL
TS=T1
"
DYNAMICS
"
A=T-TBEG
"
TS3=IF A<T6+EPS THEN T7 ELSE IF A<T7+EPS THEN T8 ELSE T1+TINC
TS2=IF A<T4+EPS THEN T5 ELSE IF A<T5+EPS THEN T6 ELSE TS3
TS1=IF A<T2+EPS THEN T3 ELSE IF A<T3+EPS THEN T4 ELSE TS2
TS0=IF A<EPS THEN T1 ELSE IF A<T1+EPS THEN T2 ELSE TS1
TS=TS0+TBEG
"
"
GM2=IF A<T5+EPS THEN G5 ELSE IF A<T6+EPS THEN G6 ELSE G7
GM1= IF A<T3+EPS THEN G3 ELSE IF A<T4+EPS THEN G4 ELSE GM2
G=-GO+(IF A<T1+EPS THEN G1 ELSE IF A<T2+EPS THEN G2 ELSE GM1)
"
NX=IF A<T7+EPS THEN X+(G-GSIM)*(G-GSIM) ELSE 0
"
TI:2
T2:4
T3:12
T4:20
T5:30
T6:50
T7:60
T8:61
"
G0:67
G1:382
G2:232
G3:161
G4:146
```

PROGRAM 4

G5:135

G6:119

G7:109

"

EPS:0.1

TINC:61.6

"

END

### III PRAKTISKA REGLERFÖRSÖK

Tre olika regulatorer testades i nio olika försök på fyra olika hundar, varav två av dessa var alloxandiabetiska.

Tre datasystem för HP 9815 A konstruerades. Dessa system innehöll de tre regulatorerna PD, OREG-I och OREG-II. I det sistnämnda programmet fanns två stycken OREG-II-regulatorer, en för insulin och en för glukagon-administreringen. Glukoskoncentrationen analyserades med hjälp av CGM-utrustningen vilken via en databus överförde  $G_1(t)$ -samplen till HP 9815 A.  $G_1(t)$  är ett antal glukossampel tagna under ett antal ms.

I figur 5 finns regulatorprogrammet uppritat i form av ett blockschema. Kommunikationsalgoritmerna i figuren är den del av programmet som överför data från Intelprocessorn 8080 i CGM till regulatorn, algoritmerna överför också data från regulatorn till display och plotter. Från och med försök 23 överfördes  $G(t)$ , insulin- och glukagondata till en plotter vilken automatiskt ritade upp de tre kurvorna.

Felanalysatorn i programmet kontrollerade primärsamplen  $G_1(t)$  och satte felflagga D om något fel detekterades. Beräkningen av aktuell glukoskoncentration utfördes därefter med hjälp av speciella formler.

$G(t)$  har i samtliga fall bestämts ur medelvärdet från fem stycken primärsampel. Vissa internvariabler och  $G(t)$  lagrades kontinuerligt på magnetband under försöken. För utförligare beskrivning av program och försök se Gambro AB's internrapport /3/.

Filter B är ett filter med prognosverkan vilket användes i ett försök tillsammans med OREG-II-regulatorn.

Parameteralgoritmen är den del av programmet i vilken modifieringen av regulatorparametrarna genomförs.

I tabell 9 och 10 finns en del av resultaten från regulatorförsöken 19-27. Försöken var begränsade till 5 timmar beroende på att hundarna satt helt vakna i en vagga.

Förutom insulin, glukagon och glukos har heparin (Vitrum) använts och detta för att förhindra att blodet koagulerade i det extracorporeala blodsystemet. Heparininfusionen har i medeltal varit ca 750 U/tim under försöken.

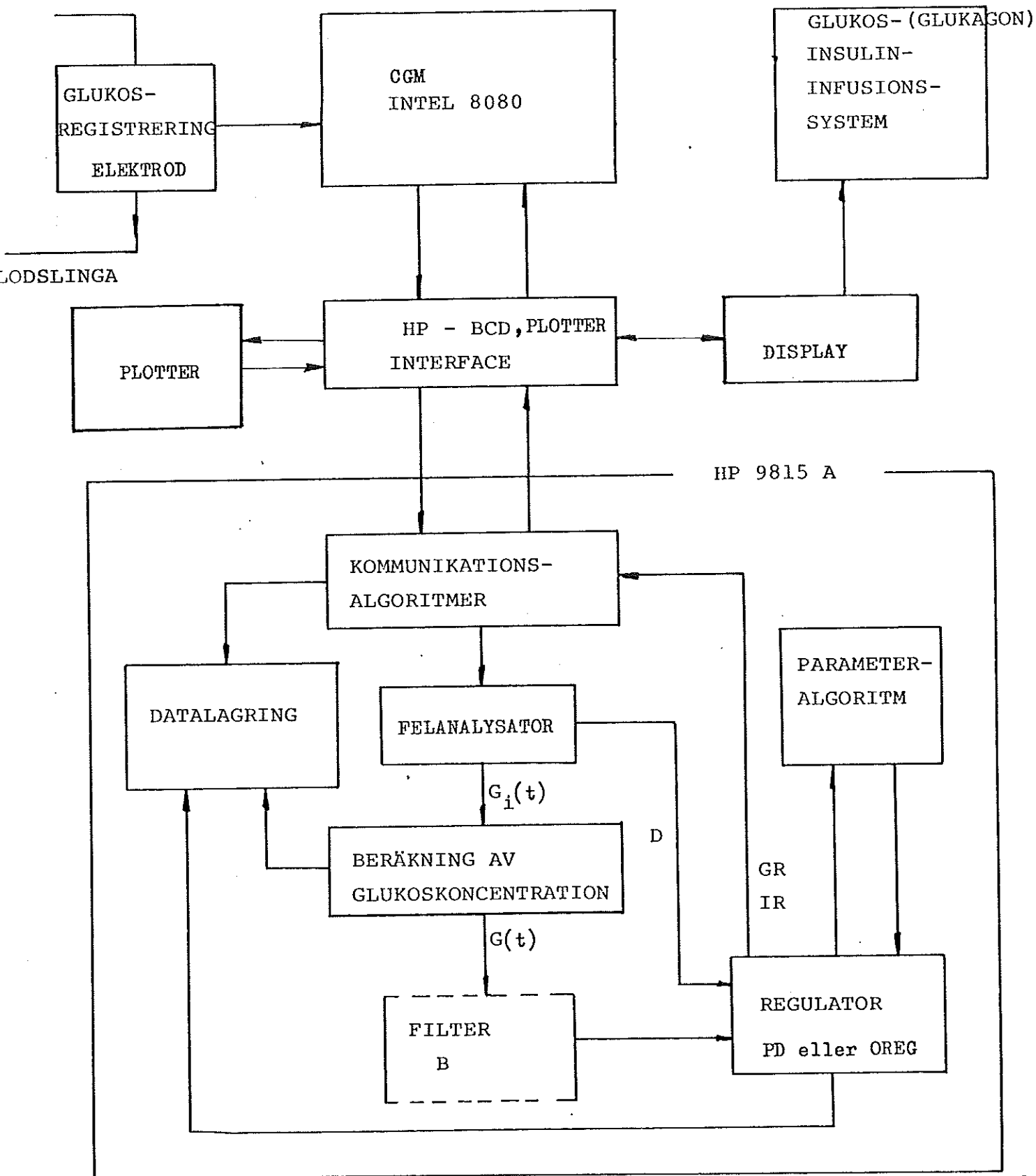
I samtliga försök har Actrapid (Novo) använts, detta insulin är mycket snabbverkande. För att få in insulinet så snabbt som möjligt i blodbanan användes ett NaCl-dropp, vilket tryckte in insulinet på någon sekund.

Mätningarna och infusionerna har i samtliga fall utförts i en ven i ett av hundarnas framben. Hormonen injicerades likformigt mellan varje  $G(t)$ -smpel. Injektionerna utfördes med Hamiltonspruter.

Sampelintervallet har varierat för olika körningar mellan 75 och 105 sekunder.

Regulatorernas väsentliga uppförande påverkades inte av detta.

Fig. 5 Reglersystemets principiella struktur





## PD-REGULATORN

Regulatorns uppgift är att ge en stabil glukosnivå i blodet mellan olika måltider samt att ge en snabb och effektiv reglering med hjälp av ett snabbverkande insulin.

Under olika belastningar, t.ex måltider, skall regulatorn styra infusionen av insulin så att förändringen i glukoskoncentration liknar den normala. Mängden insulin som används skall vara så liten som möjlig.

Ekvationerna 29 - 35 beskriver PD-regulatorn.

Insignalen  $G(t)$  till regulatorn i ekvation 30 är aktuell glukoskoncentration i venöst blod och utsignalen  $I(t)$  är infusionshastigheten av spätt insulin (ml/tim).

$$U(t) = K U(t-1) + KP(Y(t) + KD(Y(t) - Y(t-1))) + U_0 \quad (29)$$

$$Y(t) = G(t) - Y_0 \quad (30)$$

$$K_V = \text{VIKT}/\text{KVI} \quad (31)$$

$$I_0(t) = \begin{cases} I_{\text{MAX}} K_V & \text{om } U(t) \geq I_{\text{MAX}} \end{cases} \quad (32)$$

$$I_0(t) = \begin{cases} 0 & \text{om } U(t) < 0 \end{cases} \quad (33)$$

$$I_0(t) = \begin{cases} K_V U(t) & \text{för övrigt} \end{cases} \quad (34)$$

$$I(t) = I_0(t) / \text{KONC} \quad (35)$$

Regulatorn i ekvation 29 består av en proportionaldel, en derivatadel och ett återkopplat tillstånd  $U(t-1)$ , dessa ger tillsammans med basalinfusionen  $U_0$ , infusionshastigheten  $U(t)$  (U/tim och kg). I ekvation 30 är  $Y(t)$  glukoskoncentrationsfelet och  $Y_0$  den önskade glukoskoncentrationen i blodet.  $K_V$  i ekvation 31 är en kompenseringsfaktor för kroppsvikten och ekvationerna 32-34 begränsar  $I_0(t)$  så att inga negativa infusioner och inga infusioner större än  $I_{\text{MAX}} \cdot K_V$  uppkommer.

Vid felaktiga glukosmätningar fungerar regulatorn i tre sampelintervall och med det sista korrekta  $G(t)$ -värdet som insignal. Om störningen är längre än tre sampelintervall stoppas insulininfusionen ( $I(t)=0$ ).

Vid start av regulatorn sättes tillståndet  $U(t-1)=0$  och felet  $Y(t-1)=Y(t)$ . Därefter beräknas regulatorntillståndet  $U(t)$  enligt ekvation 29.



Uppstart av regulatorn:

$$Y(t-1) := Y(t) \quad (36)$$

$$Y(t) = G(t) - Y_0 \quad (37)$$

$$IN(t) := 0 \quad (38)$$

$$IR(t) := 0 \quad (39)$$

Efter uppstart:

$$Y(t) = G(t) - Y_0 \quad (40)$$

$$IN(t) = \sum_{i=0}^t Y(i) \quad (41)$$

$$I1(t) = \frac{K \cdot IN(t)}{|2Y(t) - Y(t-1)| + 1} + KP(Y(t) + KD \cdot Y(t)(Y(t) - Y(t-1))) \quad (42)$$

$$I2(t) = KV (I1(t) + U_0) \quad (43)$$

$$KV = VIKT/KVI \quad (44)$$

$$IMAX = VIKT/3 \quad (45)$$

$$I3(t) = \begin{cases} I2(t) & \text{om } 0 \leq I2(t) < IMAX \\ 0 & \text{om } 0 > I2(t) \\ IMAX & \text{om } IMAX \leq I2(t) \end{cases} \quad (46)$$

$$I3(t) = \begin{cases} 0 & \text{om } 0 > I2(t) \end{cases} \quad (47)$$

$$I3(t) = \begin{cases} IMAX & \text{om } IMAX \leq I2(t) \end{cases} \quad (48)$$

$$IR(t) = I3(t)/KONC \quad (49)$$

Vid start av regulatorn sättes glukoskoncentrationsfelet  $Y(t-1) = Y(t)$ , där  $Y(t)$  är glukoskoncentrationsfelet vid start. Utsignalen  $IR(t)$  och summatorn  $IN(t)$  tilldelas värdet noll vid start.

Insignalen till regulatorn är aktuell venös glukoskoncentration  $G(t)$ . Från och med 2:a glukosprovet gäller ekvationerna 40-49. Felet  $Y(t)$  beräknas i ekvation 40 som differensen mellan aktuell glukoskonc.  $G(t)$  och börvärdet  $Y_0$ . Regulator ekvation 42 består av två olinjära delar och en linjär del. Den första olinjära delen består av en summator del  $IN(t)$ , vilkens inverkan på  $I1(t)$  beror av derivatan  $Y(t) - Y(t-1)$  och felet  $Y(t)$ . Den andra olinjära delen är en derivata-term som ökar proportionellt med felet  $Y(t)$ . Infusionshastigheten  $I2(t)$  beräknas i ekvation 43, där  $U_0$  är en basal infusionshastighet och  $KV$  en faktor som ökar infusionen när kroppsvikten  $VIKT$  ökar. I ekvationerna 46-48 begränsas infusionen så att  $I3(t)$  inte blir negativ eller överskrider  $IMAX$ . I ekvation 44 beräknas  $IMAX$  (U/tim). Utsignalen  $IR(t)$  är infusionshastigheten av spätt insulin, där  $KONC$  är lösningens koncentration (U/ml).

Vid felaktiga glukosmätningar fungerar regulatoren i tre sampelintervall och med det sist korrekta  $G(t)$ -värdet som insignal. Om störningen är längre än tre sampelintervall stoppas infusionen.

### OREG-II-REGULATORN

Regulatorn är en vidareutveckling av OREG-I-regulatorn och skiljer sig på så sätt att hänsyn togs till mängden infunderat insulin i tidsintervallet  $t-1$  till  $t-15$ . Summatorn i ekvation 65 är försedd med en limiter som begränsar signalen så att ingen summering genomförs när  $I3(t)$  är mindre eller lika med noll och att för  $I3(t)$  större än  $IMAX$  tillföres summatorn värdet  $IMAX$ . En annan skillnad är att derivata- och proportionaldelen ökar med roten av felet  $Y(t)$ .

Ekvationerna 50 - 54 gäller för uppstarten av regulatorn. Vid start tilldelas tillståndet  $Y(t-1)$  värdet  $Y(t)$  där  $Y(t) = G(t) - Y_0 \cdot IN(t), IT(t)$  och infusionen  $IR(t)$  tilldelas värdet noll.

Uppstart av regulatorn:

$$Y(t) = G(t) - Y_0 \quad (50)$$

$$Y(t-1) := Y(t) \quad (51)$$

$$IN(t) = 0 \quad (52)$$

$$IT(t) = 0 \quad (53)$$

$$IR(t) = 0 \quad (54)$$

Insignalen till regulatorn är den venösa glukoskoncentrationen  $G(t)$  och utsignalen från regulatorn är  $IR(t)$  som har enheten ml/tim.

Efter första glukoskoncentrationssamplet gäller ekvationerna 55-69.

$$Y(t) = G(t) - Y_0 \quad (55)$$

$$IN(t) = \sum_{i=0}^t Y(i) x_1(t) \quad \text{där } x_1(t) = 2 \text{ för } Y(t) < 0 \quad (56)$$

$$x_1(t) = \begin{cases} 1 & \text{för } Y(t) \leq 0,5 Y_0 \end{cases} \quad (57)$$

$$0 \quad \text{för } Y(t) \geq 0,5 Y_0 \text{ eller } I2(t) \geq \frac{IMAX \cdot KVI}{VIKT} \quad (58)$$

$$IN(t) := 0 \quad \text{för } IN(t) \leq 0 \quad (59)$$

Summatorn i ekvation 56 är begränsad genom ekvationerna 57-59.

I ekvation 57 begränsas  $IN(t)$  i ett intervall över  $Y_0$  och i ekvation 58 begränsas  $IN(t)$  för stora infusioner. Om felet  $Y(t)$  är negativt minskas  $IN(t)$  kraftigare än för positiva  $Y(t)$  i ekvation 56.

Summatorn  $IN(t)$  tillåtes aldrig att bli negativ genom ekvation 59.



## FILTER B

För att eliminera brus och korta pulser i glukossignalen  $G(t)$  från CGM-utrustningen konstruerades ett olinjärt filter.

Filtret har använts i ett praktiskt reglerförsök med OREG-II-regulatorn.

Filtret dämpar positiva glukospulser och derivator kraftigare än negativa för att minska risken för överdoser av insulin vid reglering.

Ekvationerna 70 - 75 beskriver filtret.

Filtrets transmissionsegenskaper kan ändras genom att  $R$  kan antaga värdena 1-5. I diagram 29-43 visas hur puls, steg och rampsvar ändrar sig för olika värde på  $R$ .

Filtreringen tillgår på så sätt att en regressionslinje bildas (fig. 6) mellan tillstånden  $\xi_0(t-T)$  och utsignalen  $u(t)$  i ekvationerna 70 - 73.  $\xi_0(t)$  beräknas i ekvation 73.

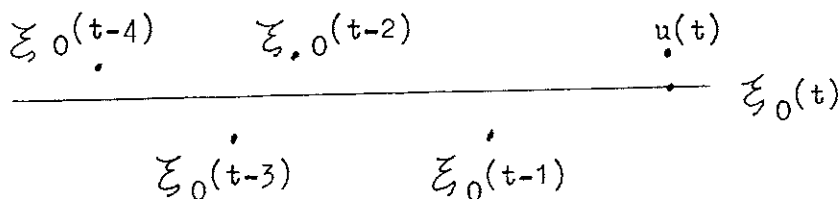


Fig. 6 Filter B

Utsignalen  $\xi(t)$  från filtret blir enligt ekvation 75 lika med  $\xi_0$  om differensen  $f(t)-f(t-1)$  är negativ.

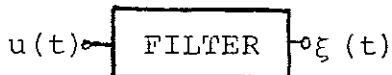
Om differensen är positiv beräknas utsignalen i ekvation 74,  $\xi(t)$  blir här en funktion av  $\xi_0, f(t-1)$  och differensen  $f(t)-f(t-1)$ .

De nya filtertillstånden  $f(t)$  till  $f(t-R)$  tilldelas sedan  $u(t)$ ,  $\xi_0(t) \dots \xi_0(t-(R-1))$ .

$$\beta = \frac{\sum_{i=1}^R t_i u_i - \frac{\sum_{i=1}^R t_i \sum_{i=1}^R u_i}{n}}{\sum_{i=1}^R t_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^R t_i)^2}{n}} \quad (70)$$

$$\bar{u} = \frac{\sum_{i=1}^R t_i}{n} \quad \alpha = \frac{\sum_{i=1}^R u_i}{n} \quad n = R \quad (71,72)$$

$$\xi_0 = \beta (n - \bar{u}) + \alpha \quad (73)$$



$$\xi(t) = \frac{\xi_0 - f(t-1)}{1 + |f(t) - f(t-1)|} \quad \text{om } f(t) - f(t-1) \geq 0 \quad (74)$$

$$\left. \begin{aligned} f(t) &= u(t) \\ f(t-1) &= \xi_0(t) \\ f(t-2) &= \xi_0(t-1) \\ f(t-R) &= \xi_0(t-(R-1)) \end{aligned} \right\}$$

$$\xi(t) = \xi_0 \quad \text{om } f(t) - f(t-1) < 0 \quad (75)$$

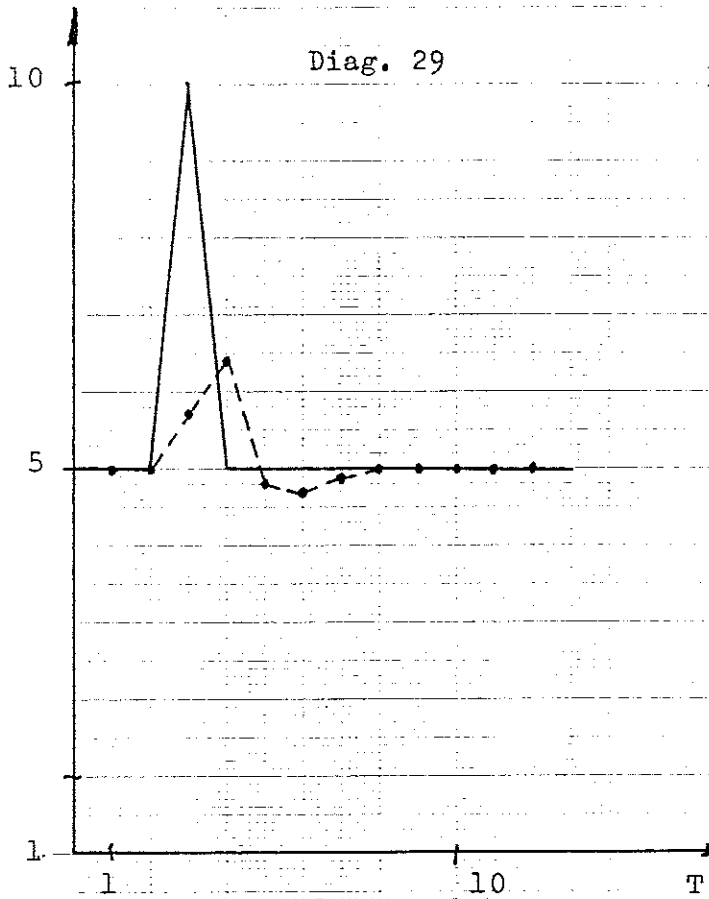
$$\left. \begin{aligned} f(t) &= u(t) \\ f(t-1) &= \xi_0(t) \\ f(t-2) &= \xi_0(t-1) \\ f(t-R) &= \xi_0(t-(R-1)) \end{aligned} \right\}$$

R: Regressionslängd  
u(t): Insignal till filter  
xi(t): Utsignal från filter

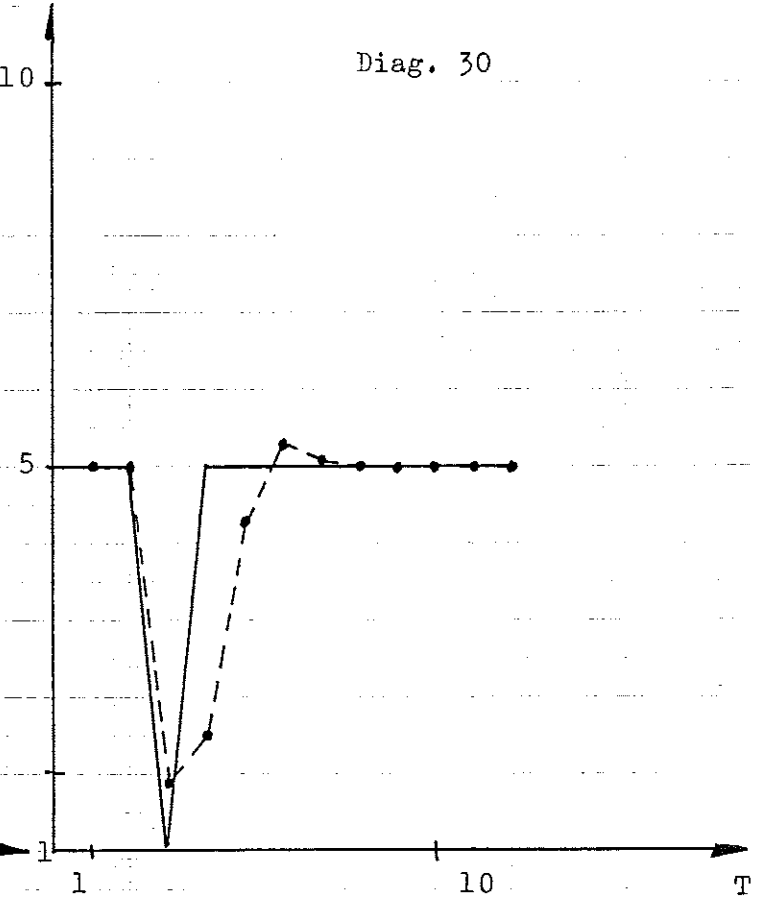
IMPULS OCH STEGSVAR FILTER B

R = 3

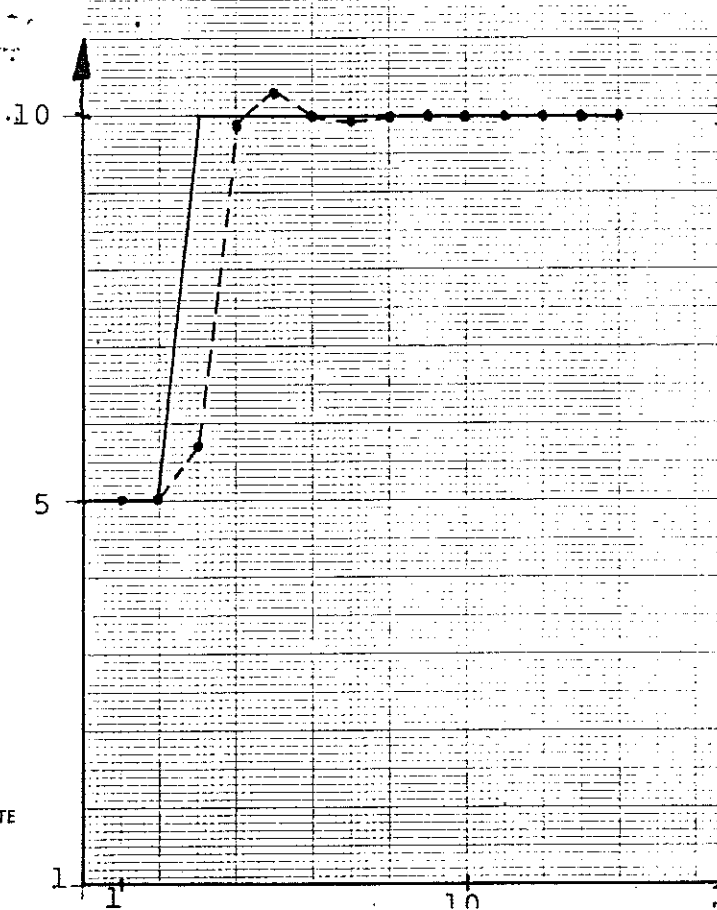
Diag. 29



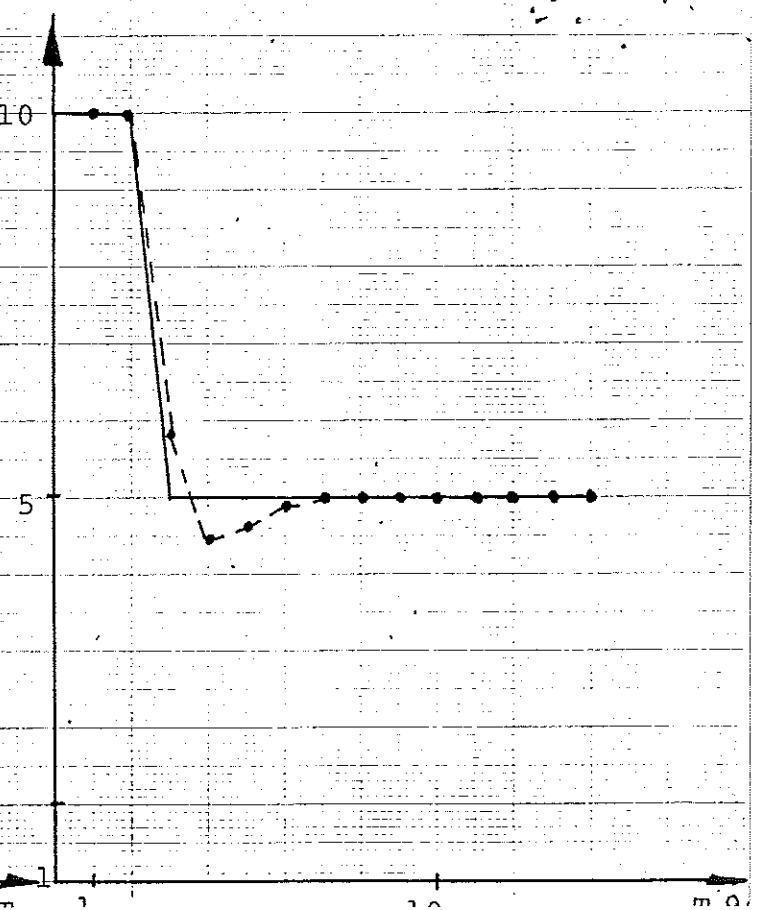
Diag. 30



Diag. 31



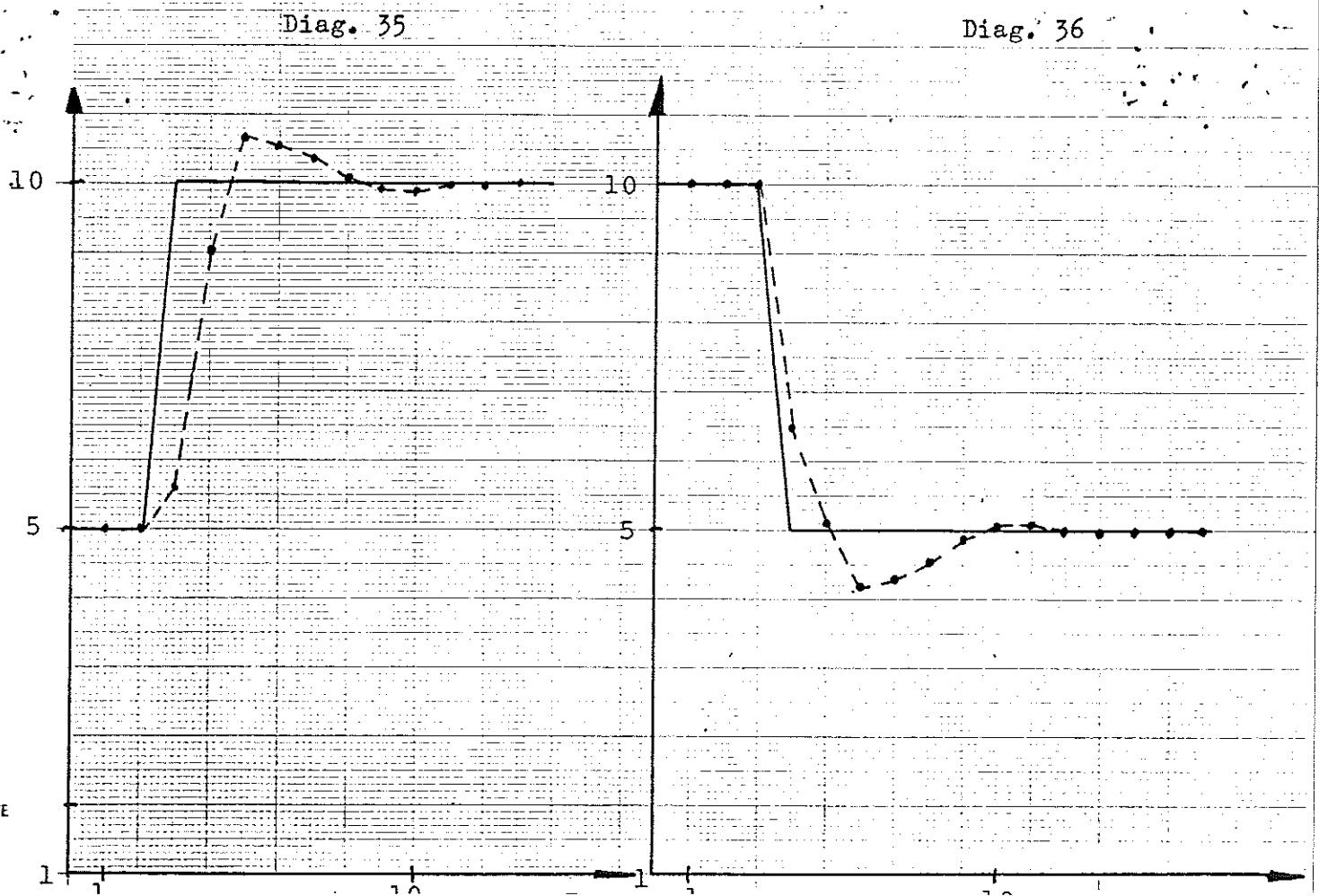
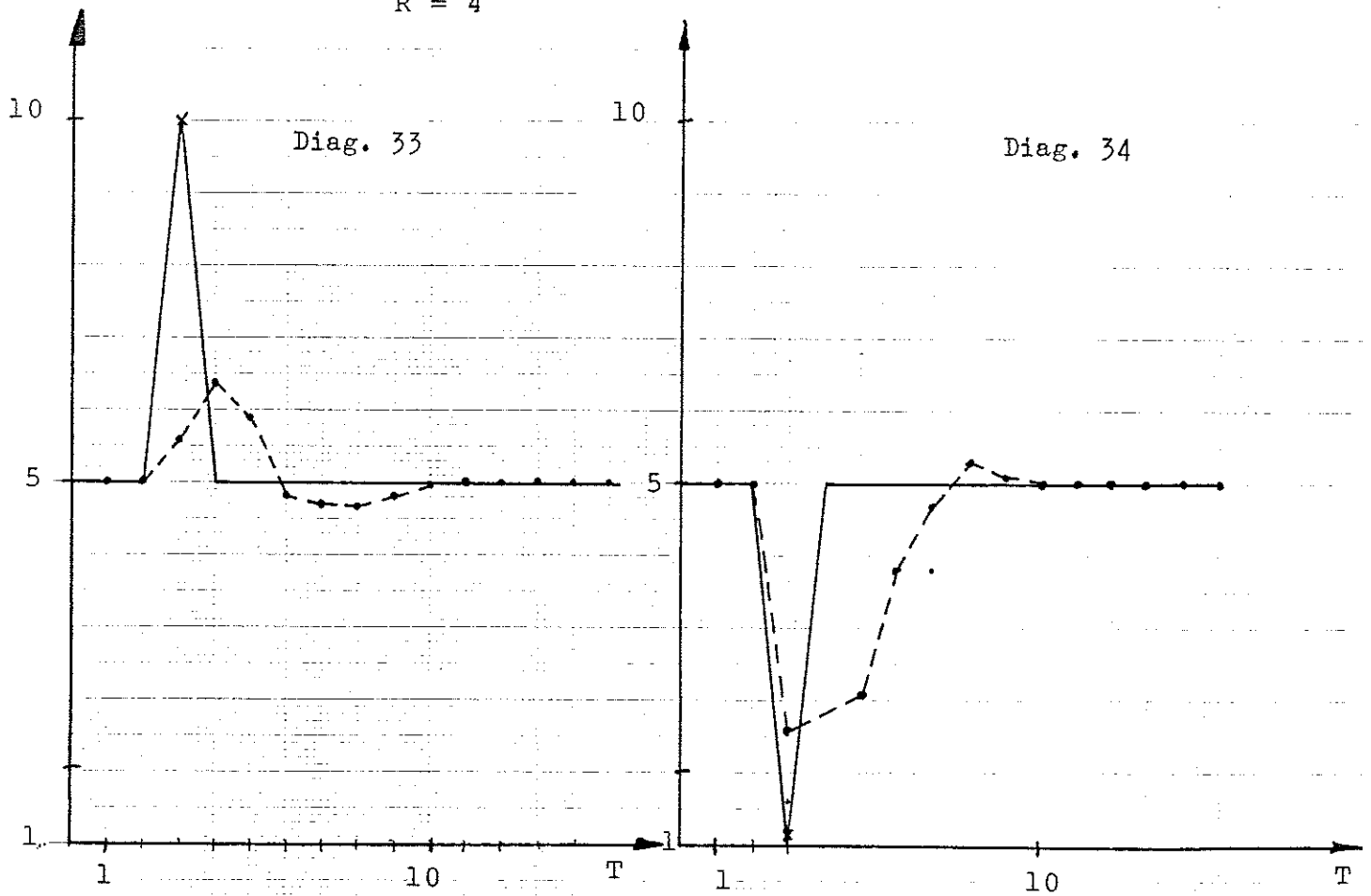
Diag. 32



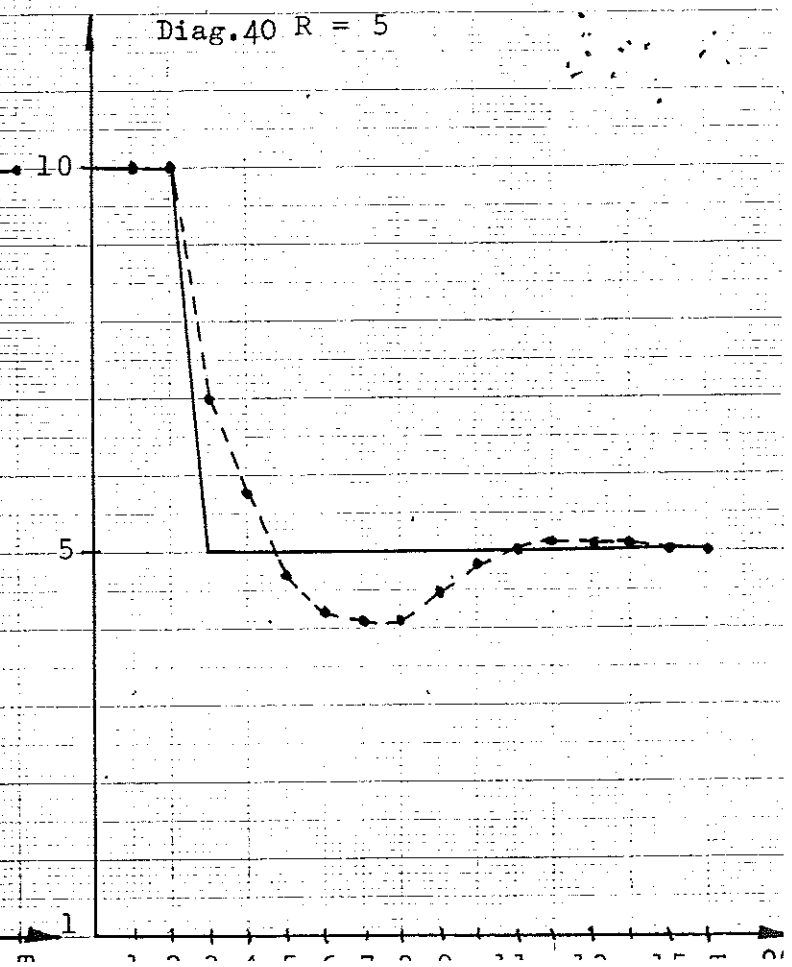
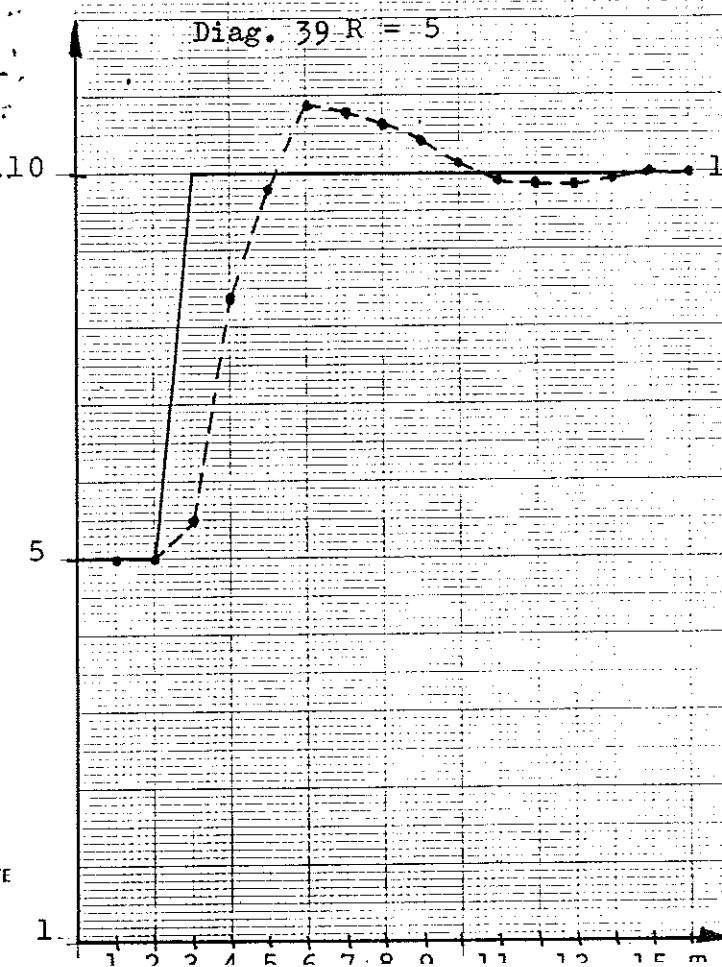
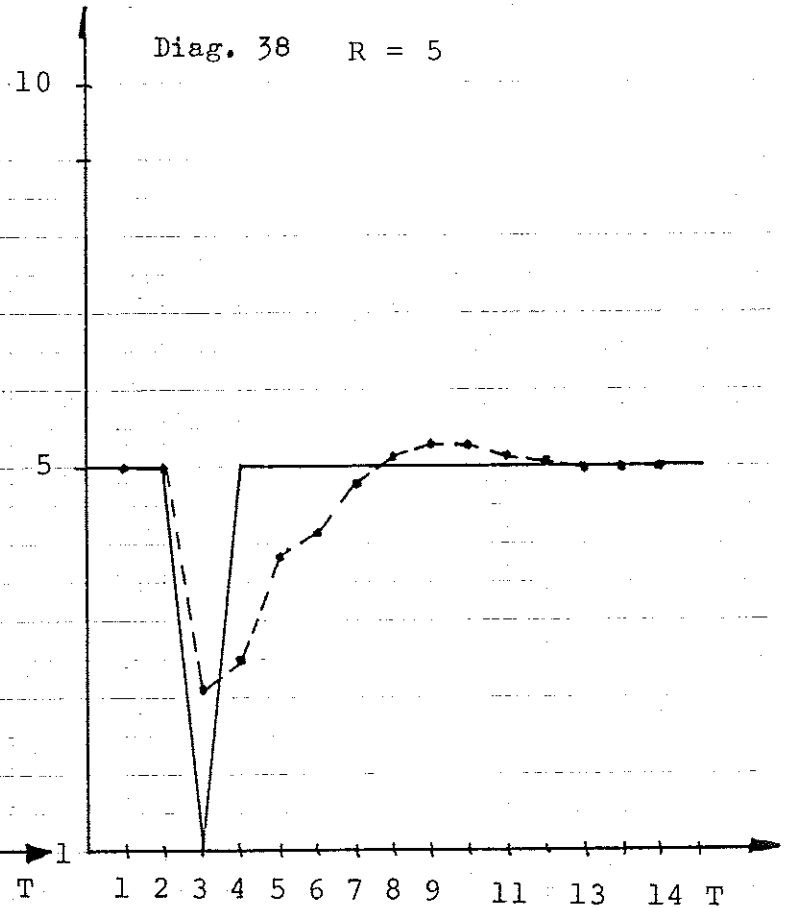
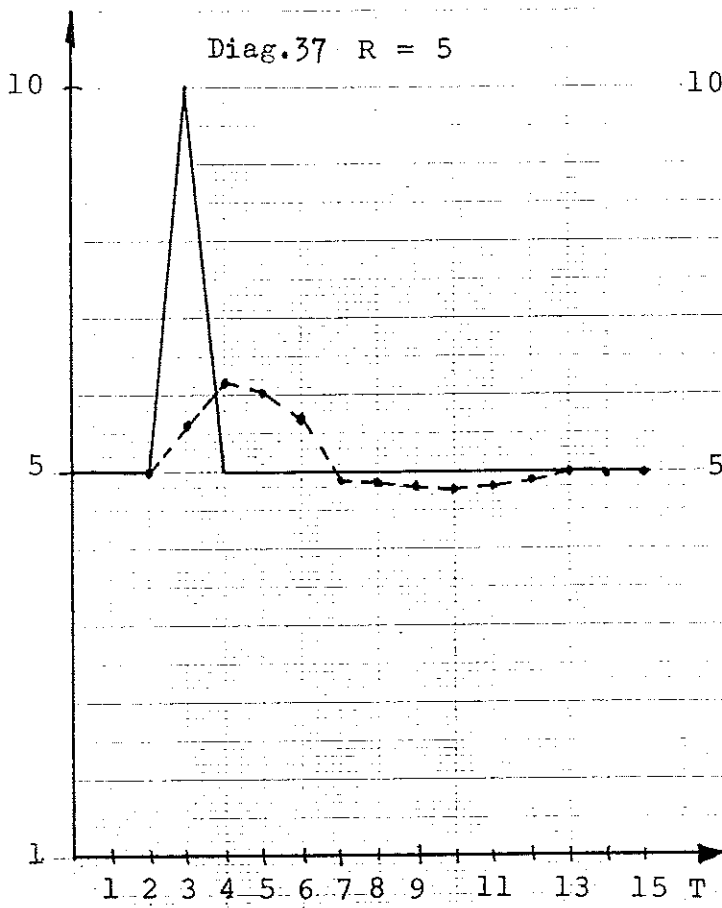


IMPULS OCH STEGSVAR FILTER B

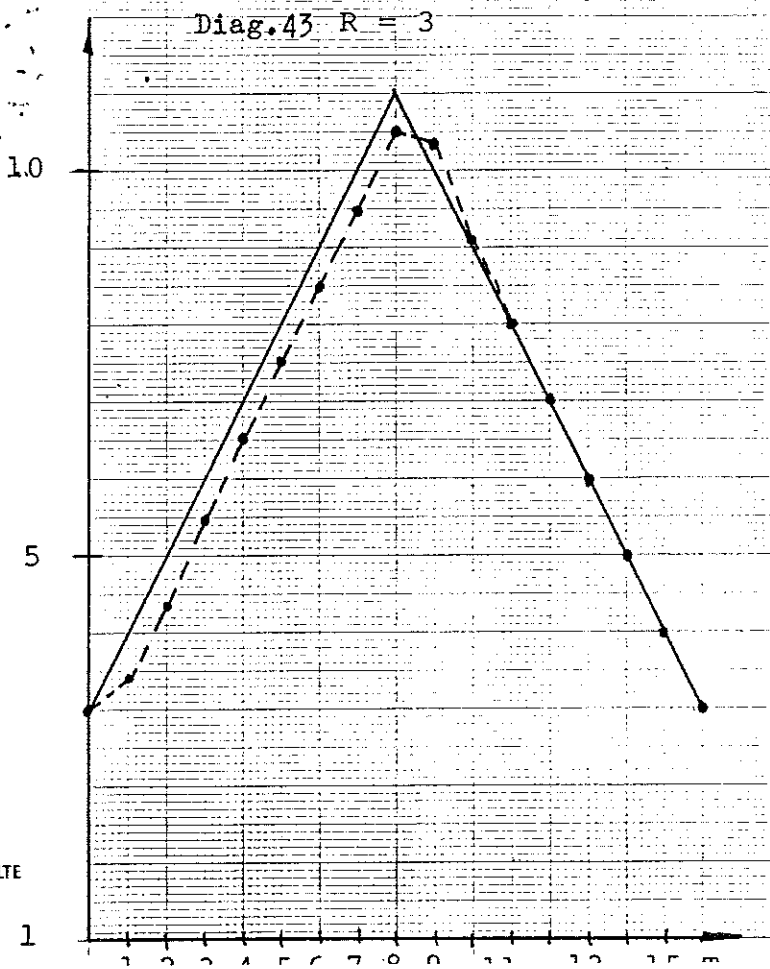
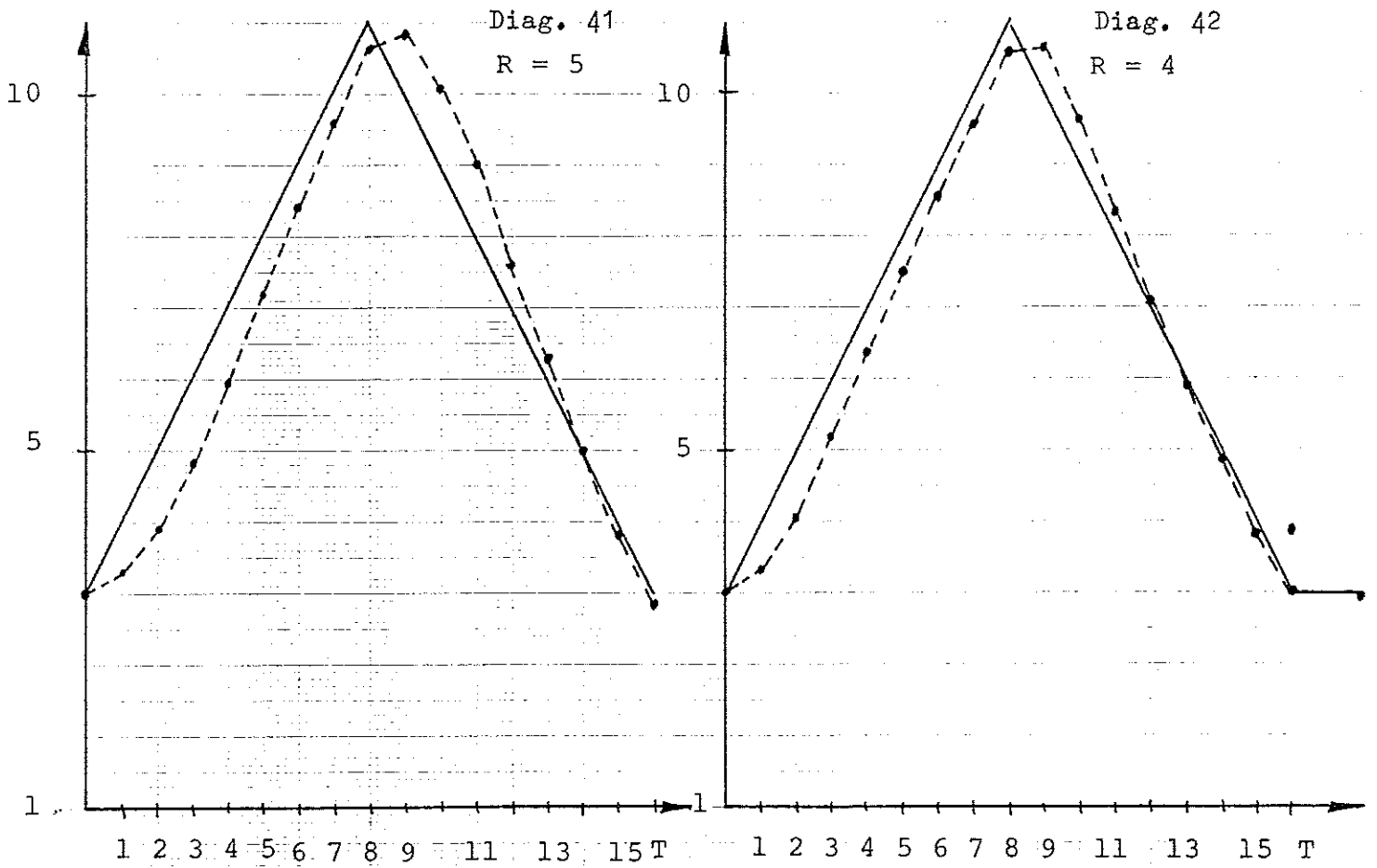
R = 4



IMPULS O STEGSVAR FILTER B



RAMPSVAR FILTER B



## SAMMANFATTNING AV FÖRSÖK 19-27

I försöken 19, 21, 23 och 24 användes PD-regulatorn för att styra blodglukosen. I försök 19 styrdes blodglukosen ner från ett högt startvärde (7,4 mM) till börvärdet 4,0 mM under ett konstant glukosdropp av storleken 14,4 g/tim. I försöket användes hund nr 4, vilken var icke-diabetisk. Resultatet av regleringen blev dåligt, stora svängningar ovanför börvärdet uppstod, vilka troligen orsakades av att basalinfusionen var noll. En annan orsak till svängningarna är den stora tidsfördröjningen i systemet (från infusion till mätning). KP varierades mellan 0,1 och 0,2, dessa värden är relativt bra om man jämför med försök 23 och 24. Derivatetermen KD borde valts något mindre,  $KD=1-2$  skulle varit bättre om man jämför med de övriga försöken.  $K=0,5$  visade sig vara något för litet medan  $K=0,8$  var något för högt, i övriga försök har  $K=0,5$  visat sig vara ett lämpligt värde. Glukosdroppet var kraftigt vilket starkt bidrog till att parametrarna blev stora och att regleringen blev dålig. Börvärdet var betydligt lägre under försöket än jämfört med försök 24, detta kan vara en av förklaringarna till att resultaten är så olika i dessa båda försök.

Försök 24 är en upprepning av försök 19, men med den skillnaden att glukosinfusionen startade samtidigt med regulatorn. Glukosinfusionen var under försöket 10,0 g/tim och börvärdet 6 mM.

Resultatet av regleringen blev mycket bra och försöket får betecknas som det bästa i hela försökserien. När glukosdroppet stängdes av uppstod emellertid en kraftig glukossänkning, detta fenomen går inte att förhindra då enbart en regulator används. Systemet svängde en aning i början av försöket runt börvärdet, men ökade därefter kraftigt mot slutet av försöket. Parametrarna var någorlunda korrekt inställda utom  $U_0$  som borde ha varit ca 0,8 istället för 1,0 beroende på att infusionen blev något för kraftig. Insulinförbrukningen  $IP=0,1$  (se tabell 9 och 10) blev ungefär lika stor som i försök 19.

I försök 21 och 23 testades PD-regulatorn på en alloxandiabetisk hund (nr 3). I försök 21 utfördes en oral glukosbelastning (12g) när blodglukosen var lika med börvärdet 5 mM. Blodglukosen reglerades först ner från startvärdet 23 mM till börvärdet, försöket misslyckades ur det avseendet att blodglukosen sjönk för kraftigt ner under börvärdet vid två tillfällen. Insulinmängden som infunderades under glukosbelastningen var något för kraftig, vilket medförde att blodglukosen sjönk långt under börvärdet.

K, KP och KD borde ha varit något mindre och  $U_0$  borde ha varit något större än noll.

I försök 23 styrde PD-regulatorn blodglukosen under helt ostörda förhållanden i den alloxandiabetiska hunden (nr 3). Även i detta försök började blodglukosen att svänga runt börvärdet.  $U_0$  var lika med 0,2 vilket var i minsta laget,  $U_0=0,4$  borde varit ett bättre värde om man jämför med de övriga försöken. De övriga parametrarna i regulatorn var någorlunda korrekt inställda.

Från försöken 19, 21, 23 och 24 blir en trolig skattning av PD-regulatorns parametrar följande:  $K=0,4-0,5$  ;  $KP=0,1-0,2$  ;  $KD=1-2$  ;  $U_0=0,4-0,8$  och  $KVI=8$ . De ovan beskrivna parametrarna gäller för de olika betingelser som rådde under försöken. KP bör tilldelas ett lägre värde än 0,2 beroende på att den långa tidsfördröjningen i systemet kan orsaka svängningar. KD-parametern kan hållas nere så att regleringen inte blir känslig för störningar.

Stabiliteten i blodglukosen kan troligen inte bli bättre än  $\pm 1$  mM med hjälp av PD-regulatorn. Om systemet blir utsatt för störningar kan förändringar på upp till 5 mM tänkas att inträffa.

Regulatorn bör förses med en integraldel för att eliminera problemet med basalinfusionen. För att förhindra att andra typer av störningar ( exempelvis glukosdropp) skapar stora fel bör ytterligare en regulator användas, vilken då får styra infusionen av något glukoshöjande ämne. I försök 20 användes OREG-I-regulatorn till att styra blodglukosen i hund 4 (normal) under ett konstant glukosdropp.

Efter nedreglering till börvärdet 4,1 mM började blodglukosen att svänga runt börvärdet med en maximal amplitud på -0,7 och +0,3 mM. Svängningarna avtog något mot slutet av försöket men var fortfarande relativt kraftiga. Regulatorparametrarna K, KD och KP var något för stora, detta medförde att den infunderade mängden insulin blev för hög och ojämnt fördelad. Parametrarna för OREG-I-regulatorn kan grovt skattas till:  $K=0,04-0,05$  ;  $KD=0,5-1$  ;  $KP=0,4-0,5$  ;  $KVI=8$ .

I försöken 22, 25, 26 och 27 testades OREG-II-regulatorn på två alloxandiabetiska hundar och en normal hund. I försöken 22, 26 och 27 användes både insulin och glukagon vid regleringen. Det visade sig från dessa tre försök att glukagon var ett mycket effektivt och snabbverkande hormon. Blodglukosen har i samtliga försök svängt något runt börvärdet beroende på att infusionen av insulin eller glukagon har varit för stor. Det visade sig också nödvändigt att filtrera glukosvärdena beroende på derivatatermerna i regulatorn.

Parametrarna för OREG-II-regulatorn kan skattas till:  $K=0,03-0,04$  ;  $KP=0,4-0,5$  ;  $KD=0,5-1$  ;  $KN=0,04-0,05$  ;  $IKVI=8$  (insulin);  $GKVI=1000$  (glukagon).

Glukosstabiliteten kan troligen inte bli bättre än  $\pm 1$  mM.

Tabell 9 Sammanställning av försök 19-21.

Försök (nr)	19	19	19	20	20	21	21	21	
Alloxan/normal (A/N)	N	N	N	N	N	A	A	A	
Regulatortyp	PD	PD	PD	OREGI	OREGI	PD	PD	PD	
VIKTKroppsvikt (kg)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	11.2	11.2	11.2	
G <sub>BÖR</sub> (mM)	4	4	4	4.1	4.1	5	5	5	
G <sub>START</sub> (mM)	7.4	7.1	6.0	8.0	3,7	23.0	5	19.0	
PD - K	OREG - I - K	0.4	0.5	0.8	0.07	0.07	0.5	0.5	0.5
PD - KP	OREG - I - KP	0.1	0.1	0.2	0.65	0.65	0.4	0.4	0.4
PD - KD	OREG - I - KD	3	3	3	2	2	2	2	2
PD - UO	OREG - I - UO	0	0	0	0	0	5	0	0
GI, glukosinf. (g/tim)	14.4	14.4	14.4	14.4	10.8	-	-	-	
GB, glukosbelast. (g)	-	-	-	-	-	-	12	-	
IT, total mängd ins. (U)	0.6	1.13	5.43	10.0	4.1	1.4	1.99	4.26	
T, total inf.tid (min)	60	52	148	78	120	21	55	265	
GM, medelglukoskonc. (mM)	6.6	6.1	4.7	5,9	3.7	22	8	6.5	
IP=IT·60/VIKT·T (U/kg o tim)	0.04	0.087	0.1	0.51	0.14	0.36	0.19	0.086	
IQ=IT·60/VIKT·T·GB(U/kg·g·h)	-	-	-	-	-	-	0,016	-	
IS=IT·60/VIKT·T·GI(U/kg·g)	0,0028	0,0060	0,010	0,036	0,013	-	-	-	
G <sub>MAX</sub> (under reglering) (mM)	7.8	7.7	6.2	8	4.3	24.5	12.5	19,0	
G <sub>MIN</sub> (under reglering) (mM)	5.4	5	3.6	3,7	3.3	19,0	5	2.5	
Tid start (min)	0	60	112	0	78	0	119	21	
Tid stopp (min)	60	112	260	78	198	21	174	286	
KVI	10	15	5	5	5	8	8	8	
Hund (nr)	4	4	4	4	4	3	3	3	
IMAX (U/tim)	5	5	5	8,8	8,8	3,2	3,2	3,2	
KONC (U/ml)	1	1	1	2	2	2	2	2	

Tabell 10

Sammanställning av försök 22-27

Försök (nr)	22	22	23	24	25	26	27
Regulatorotyp	OREG-II	OREG-II	PD	PD	OREG-II	OREG-II	OREG-I
Aloxan/Normal (A/N)	A	A	A	N	A	N	A
VIKT(kg) (Kroppsvikt)	11.2	11.2	10.0	15.0	16.2	15.0	17
G <sub>BÖR</sub> (mM) (Insulin)	5.0	5.0	6	6	6	6	6
G <sub>START</sub> (mM)	14	11.5	≈35	5.0	17.6	4.2	10
PD-K OREG-II-IK	0.05	0.05	0.5	0.5	0.05	0.05	0.05
PD-KP OREG-II-IKP	0.6	0.7	0.2	0.2	0.7	0.7	0.7
PD-KD OREG-II-IKD	2	2	2	2	2	1.5	1
PD-UO OREG-II-IKN	0.04	0.04	0.2	1	0.04	0.04	0.04
- OREG-II-GK	0.05	0	-	-	-	0.05	0.05
- OREG-II-GKP	0.6	0.6	-	-	-	0.5	0.5
- OREG-II-GKD	2	3	-	-	-	2	2
- OREG-II-GKN	0.04	0	-	-	-	0.04	0.04
GI (g/tim), Glukosinf.	-	-	-	10	-	10	-
IT (U), Total mängd insulin.	2.42	1.87	7.99	8.1	5.75	9.62	10.4
T (min), Total inf.tid.	96	99	299	310	300	300	255
GM (mM), Medel konc. glukos.	6.6	6.9	9.3	5.5	7.3	5.5	6.9
IP=IT·60/T·VIKT (U/kg·tim)	0.135	0,10	0.16	0.10	0.071	0.13	0.14
G <sub>MAX</sub> (mM) (under regl)	9.2	11,5	≈35	8.5	17,6	7,9	10,4
G <sub>MIN</sub> (mM) (under regl)	4.4	4.4	5.3	1.8	4.2	5.2	5.1
Start-tid (min)	24	231	0	0	0	0	0
Stopp-tid (min)	120	330	299	310	300	300	255
GG <sub>BÖR</sub> (mM) (Glukagon)	4.8	5.0	-	-	-	6	6
GT (mg) Tot mängd glukagon	5.5	12.5	-	-	-	50.0	20
GP=GT·60/T·VIKT (mg/kg·tim)	0.31	0,68	-	-	-	0.67	0.28
GS=GT·60/T·VIKT·GI(1/ton·tim)	-	-	-	-	-	0,067	-
IS=IT·60/T·VIKT·GI(U/kg·g)	-	-	-	0,010	-	0,013	-
F=IT/GT (U/mg)	0,44	0.15	-	-	-	0.19	0.52
IKVI	8	8	8	8	5	5	5
GKVI	100	350	-	-	-	1000	1000
Hund(nr)	3	3	3	4	3	6	7

## FÖRSÖK 19

Syftet med försöket var att testa PD-regulatorn på en frisk hund under en konstant glukosinfusion (14,4 g/tim). Styrningen av blodglukosen utfördes med hjälp av insulininjektioner.

Parametrarna i regulatorn har modifierats tre gånger under försöket. Börvärdet valdes till 4 mM, vilket var hundens normalvärde innan glukosinfusionen startade.

Glukosinfusionen medförde att blodglukosen ökade och blev stabil vid 7,4 mM. PD-1 startade vid tiden  $T=0$  och PD-2 startade vid tiden  $T=60$  minuter. I diagram 44 A och B finns den resulterande glukoskoncentrationen  $G(t)$  och insulininfusionen  $I_0(t)$  uppritade för de tre olika regulatorerna.

Parametrarna i PD-2 var bättre inställda än de i PD-1.

PD-3 startade vid tiden  $T=112$  minuter och regleringen pågick därefter i ca 148 minuter. Glukoskoncentrationen passerade börvärdet då  $T=175$  minuter men ökade dramatiskt efter en liten stund ( $T=210$  min).

Denna kraftiga ökning i blodglukosen beror troligen på att insulininfusionen hade varit liten under den föregående tidsperioden.

Parametrarna i PD-3 var betydligt bättre inställda än i de övriga regulatorerna.



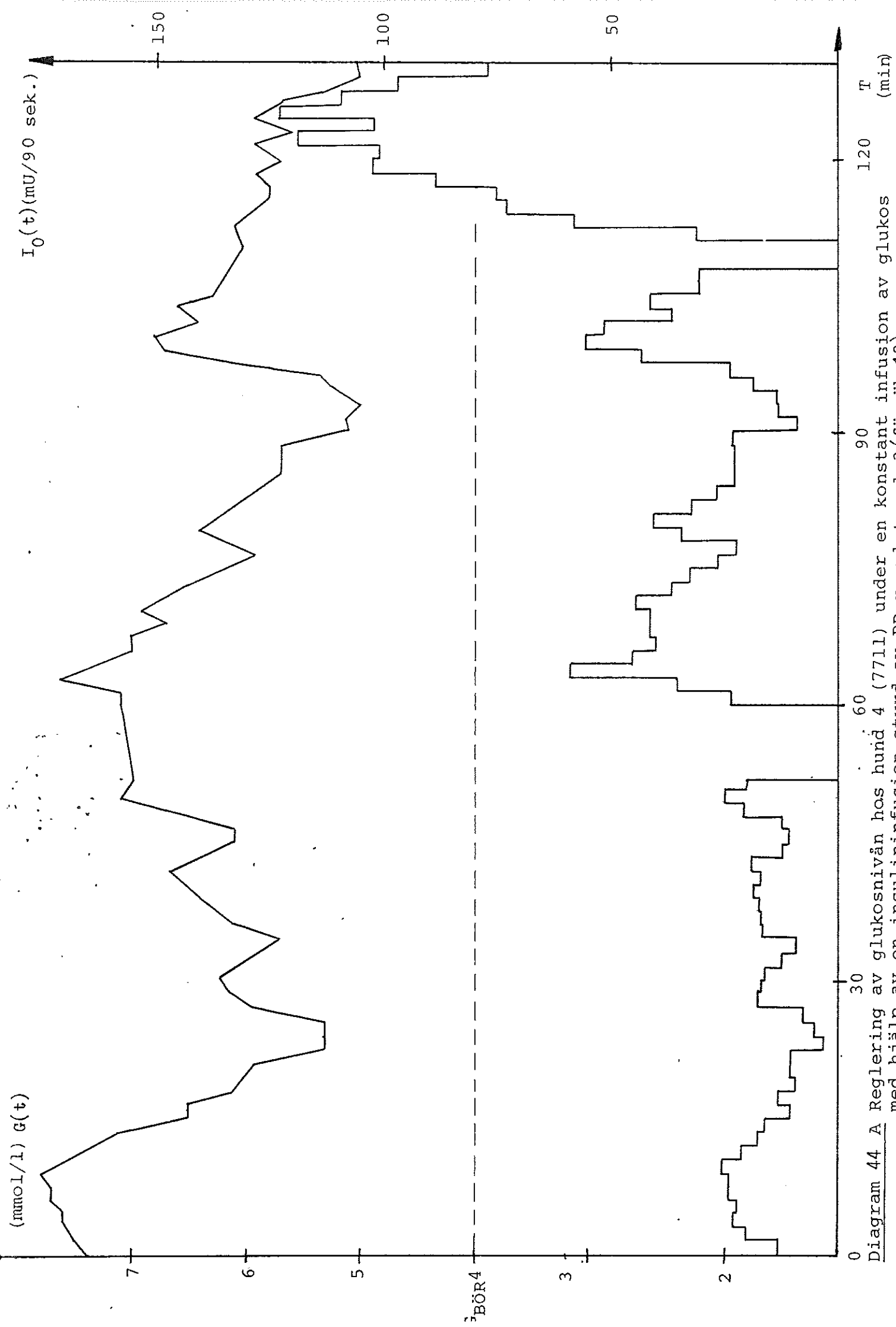


Diagram 44 A Reglering av glukosnivån hos hund 4 (7711) under en konstant infusion av glukos med hjälp av en insulininfusion styrd av PD-regulator 1-3 (försök 19).

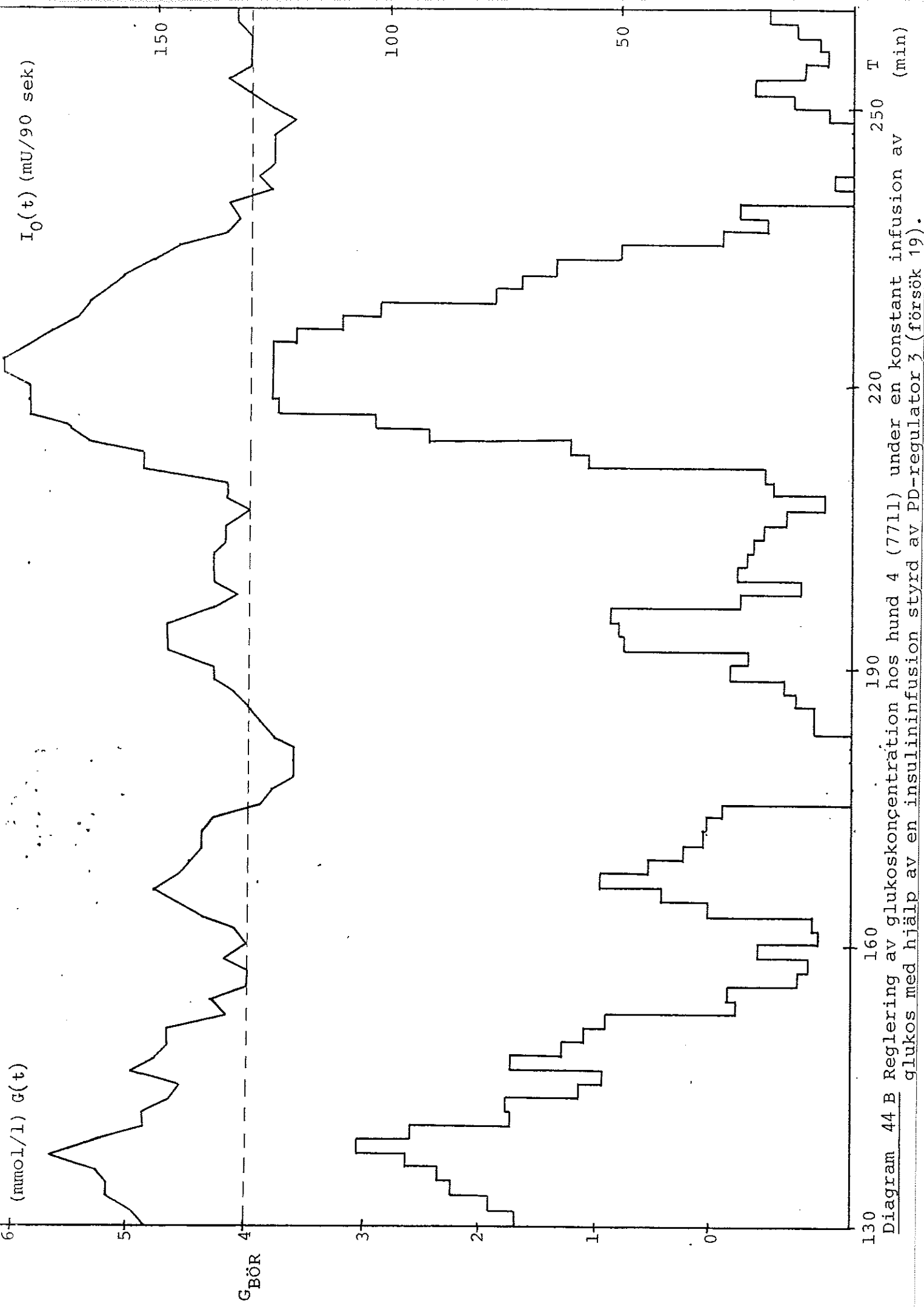


Diagram 44 B Reglering av glukoskoncentration hos hund 4 (7711) under en konstant infusion av glukos med hjälp av en insulininfusion styrd av PD-regulator 3 (försök 19).

## FÖRSÖK 20

Syftet med försöket var att testa OREG-I-regulatorn på en normal hund under en konstant glukosinfusion (14,4 g/tim). Regleringen av blodglukosen skedde medelst insulin.

Hundens normalvärde avseende blodglukosen var innan glukosinfusionen startade ca 4,0 mM. Börvärdet för regulatorn valdes till 4,1 mM.

Den kraftiga glukosinfusionen medförde att blodglukosen ökade till 8,0 mM, detta värde verkade att vara helt stabilt.

I diagram 45 A och B finns den resulterande glukoskoncentrationen  $G(t)$  och insulininfusionen  $I_3(t)$  från regulatorn uppritade för hela försöket. Vid tiden  $T=0$  är glukoskoncentrationen stabil och regleringen påbörjas. Regulatorn bottnar efter ca 35 minuter på grund av att glukosinfusionen var något för kraftig. Då  $T=78$  minuter ändras glukosinfusionen till 10,8 g/tim. Efter denna tidpunkt varierar  $G(t)$  inom intervallet 3,3-4,3 mM. Parametrarna i regulatorn var under försöket någorlunda bra inställda men långt ifrån perfekta. Regleringen får betraktas som acceptabel.

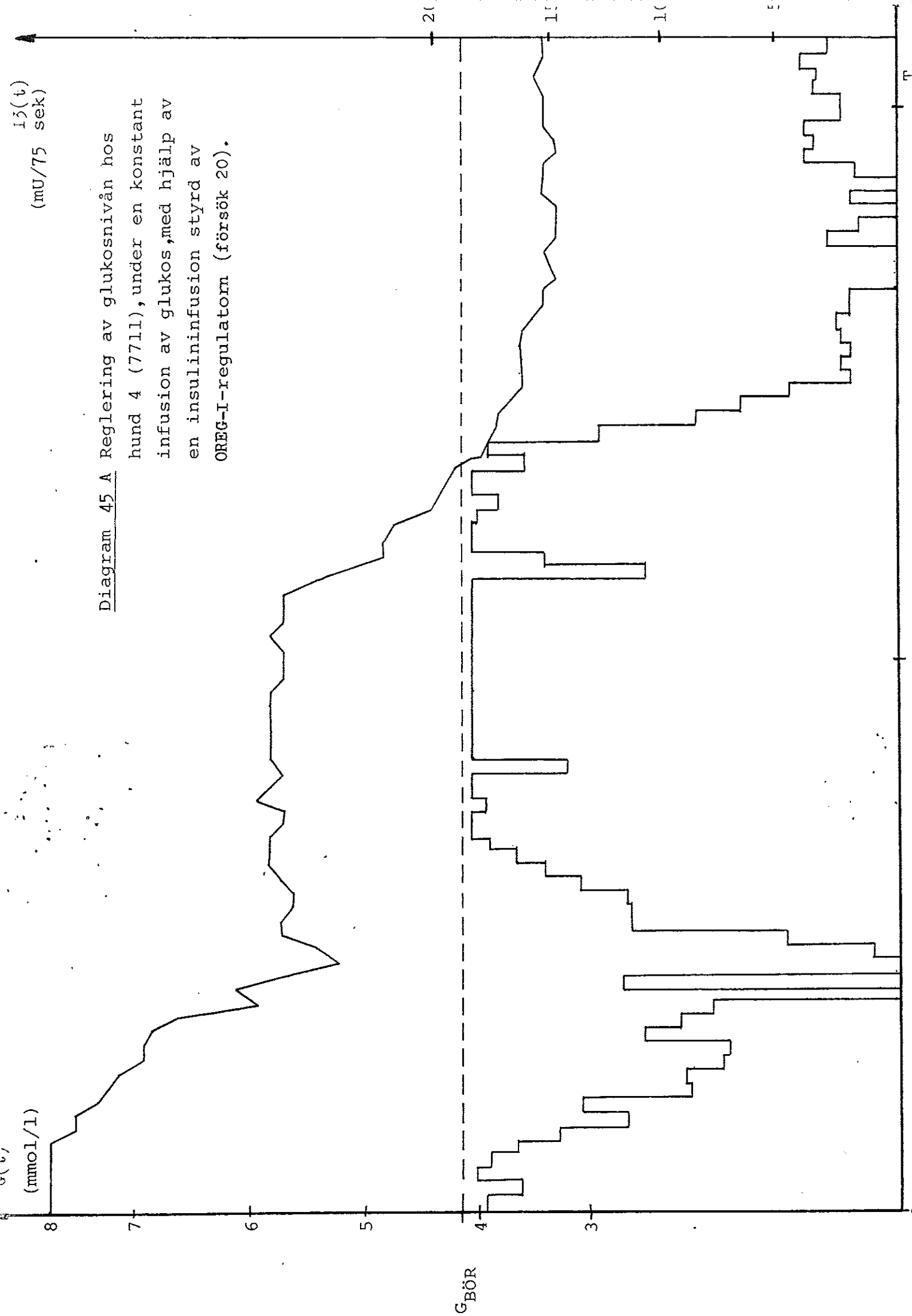
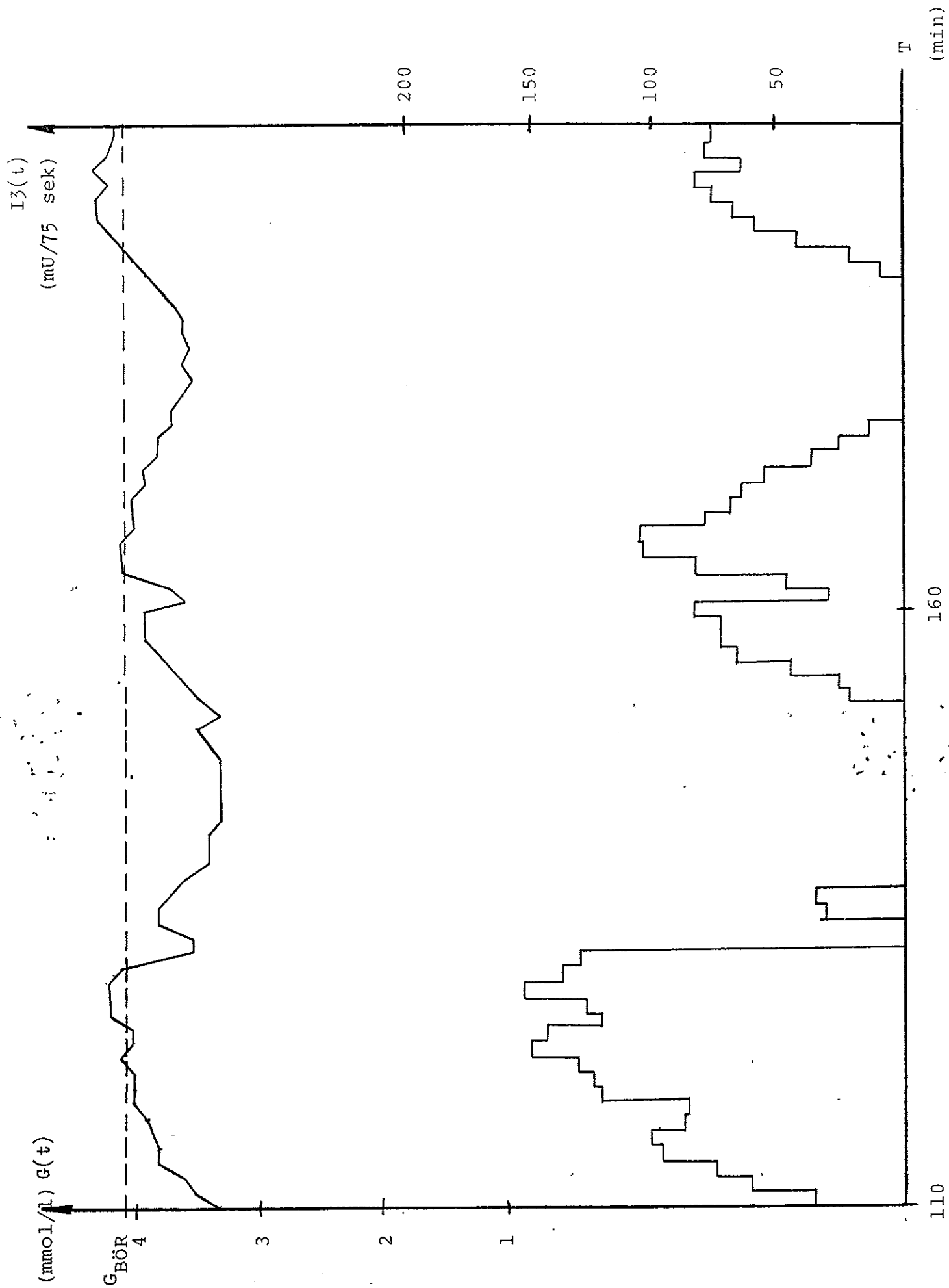


Diagram 45 A Reglering av glukosnivån hos hund 4 (7711), under en konstant infusion av glukos, med hjälp av en insulininfusion styrd av OREG-I-regulatorn (försök 20).

$I(t)$   
(mU/75 sek)

$G(t)$   
(mmol/l)

$G_{BÖR}$



110

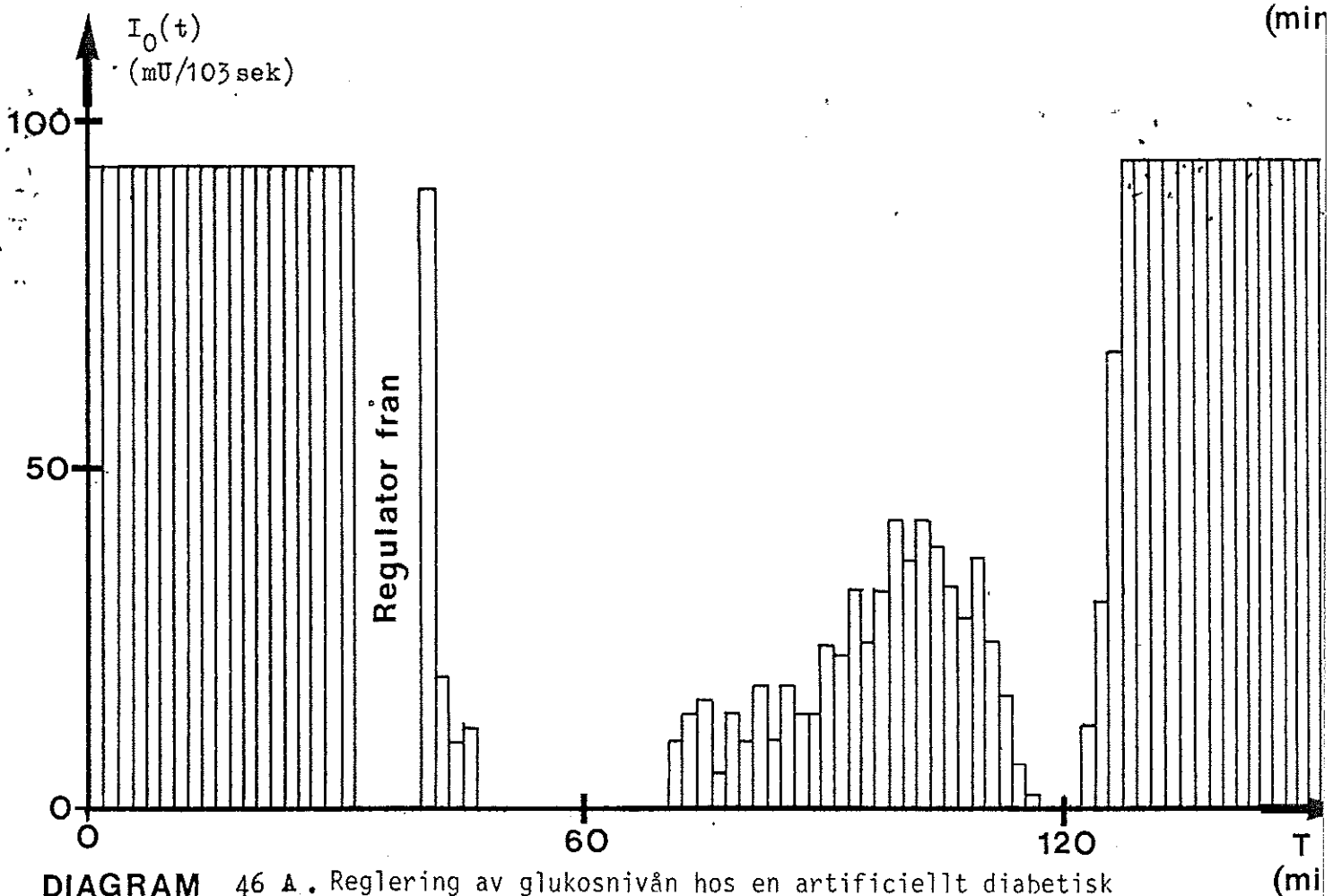
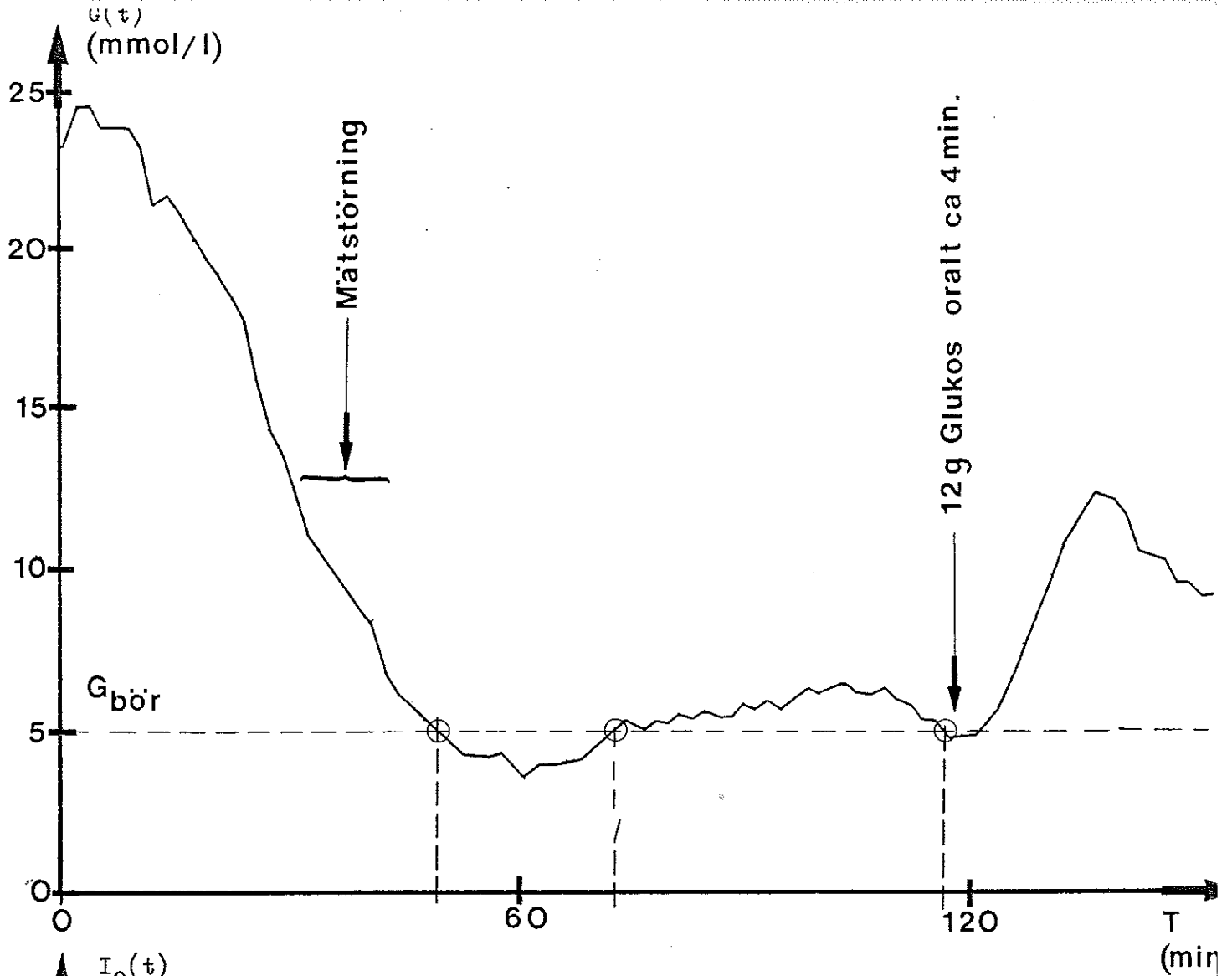
Diagram 45 B Forts på diagram 45 A (försök 20).

## FÖRSÖK 21

Syftet med försöket var att testa PD-regulatorn på en alloxan-diabetisk hund under en oral glukosbelastning (12 g i ca 4min). Börvärdet valdes till 5,0 mM ( normalvärdet antogs vara ca 4mM) så att inte hundens egen glukagonfrisättning skulle bidra till en förbättrad reglering.

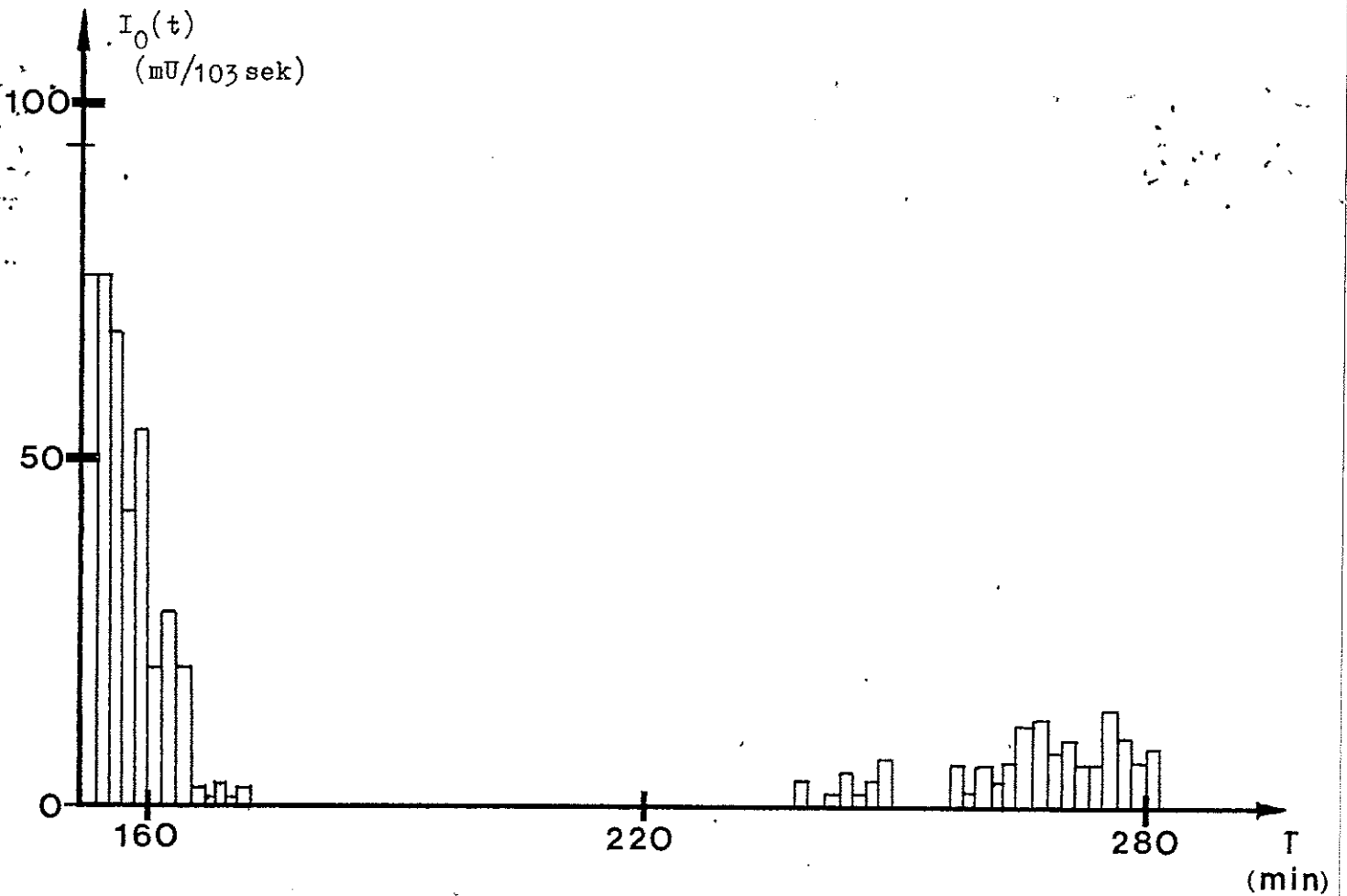
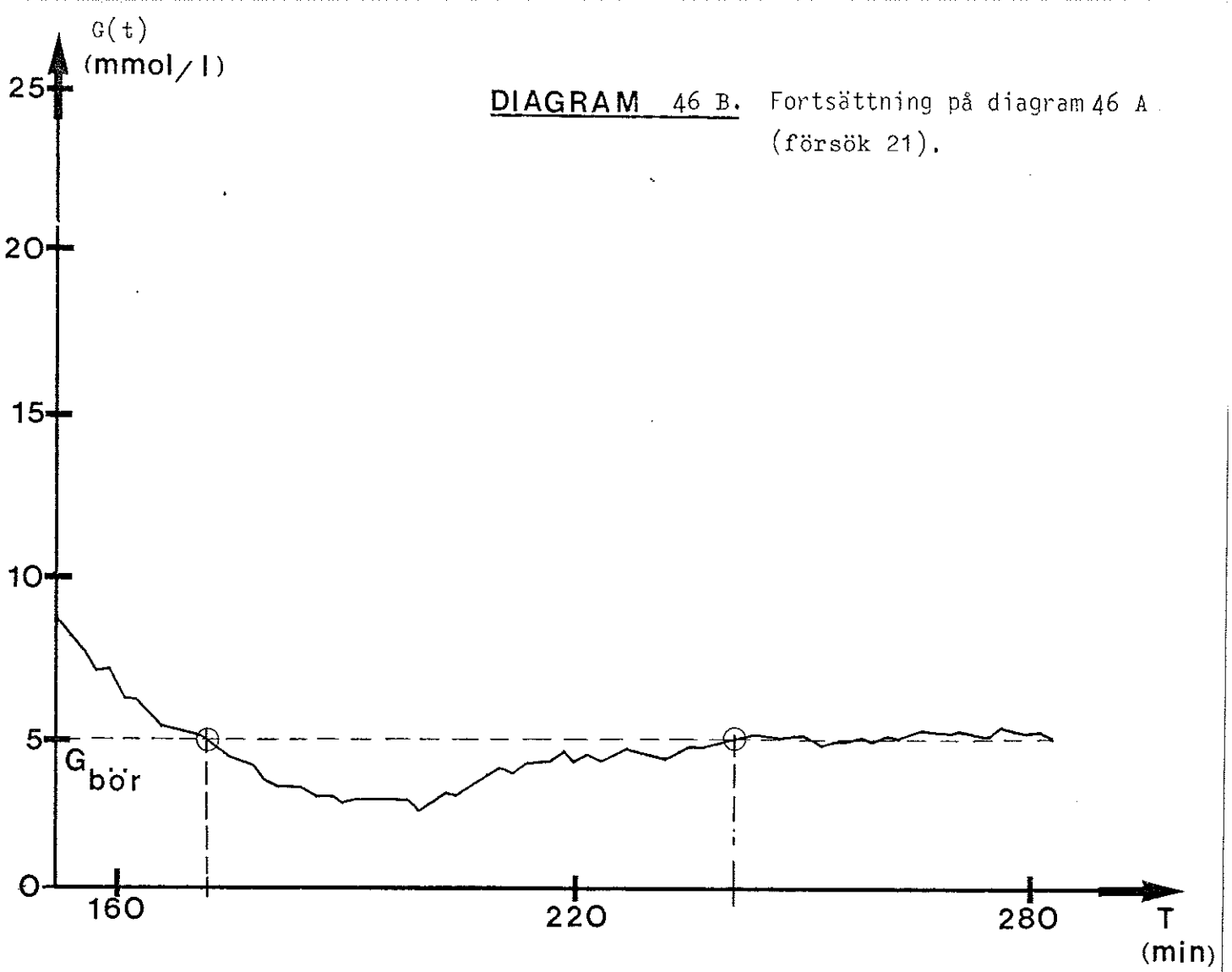
I diagram 46 A och B finns den resulterande glukoskoncentrationen  $G(t)$  och insulininfusionen  $I_0(t)$  från regulatorn uppritade för hela försöket.

Regulatorn startade då  $T=0$  och blodglukosen började att styras ner mot börvärdet. Parametrarna i regulatorn modifierades då  $T=21$  minuter. Efter ca 30 minuter från start inträffade en mätstörning ( flödesstörningar till CGM ) och regulatorn kopplades ifrån i ca 8 minuter. Den orala glukosbelastningen, 12 g i ca 4 min, utfördes då  $T= 118$  minuter. Maximal glukoskoncentration under belastningen blev 12,5 mM. Frånsett att regulatorn bottnade i intervallet 128 - 156 min och den något för kraftiga underslängen efter belastningen måste regleringen betraktas som relativt bra. Glukosprofilen efter belastningen har ett acceptabelt utseende och mot slutet av försöket verkar svängningarna i blodglukosen att stabilisera sig runt börvärdet.



**DIAGRAM 46 A.** Reglering av glukosnivån hos en artificiellt diabetisk hund (nr 3) m.h.a. en insulininfusion styrd av PD-regulatorn (försök 21).

DIAGRAM 46 B. Fortsättning på diagram 46 A.  
(försök 21).





## FÖRSÖK 22

Syftet med försöket var att stabilisera glukoskoncentrationen runt börvärdet för en alloxandiabetisk hund (3) med hjälp av insulin och glukagon.

Insulin- och glukagoninfusionen styrdes av två OREG-II-regulatorer. Glukosvärdena  $G(t)$  filtrerades med hjälp av filter B ( $R=4$ ).

Regulatorerna modifierades tre gånger under försöket, varav parametrarna i de två sista regulatorsystemen finns redovisade i tabell 10. Vid tiden  $T=0$  startade regulatorsystem 1 men modifierades efter 24 minuter på grund av att GKVI var helt felaktigt inställd.

Regulatorsystem 2 var aktiv i 96 minuter och avbröts därefter på grund av störningar i utrustningen. Uppehållet varade i 11 minuter. Regulatorsystem 3 startade då  $T=231$  minuter och stoppades efter 119 minuter och hela försöket avbröts.

I avbrottsintervallet 120-231 minuter steg blodglukosen kraftigt vilket troligen berodde på den tidigare glukagoninfusionen.

Regulatorn minskade insulininfusionen, i början av försöket, på ett sådant sätt att underslängen blev relativt liten för glukoskonc. Glukoskoncentrations förändringen ( $T=240$  min) bromsas effektivt av glukagonregulatorn så att underslängen vid  $T=274$  minuter blir mycket liten. Efter denna tidpunkt svänger blodglukosen runt börvärdet ( $-0,4 +0,7$  mM). Försöket visar att det är möjligt att reglera blodglukosen med hjälp av glukagon och att mängderna av detta hormon skall vara mycket små.

Regulatorparametrarna för både insulin- och glukagonregulatorerna har varit något för högt ställda, mängderna av de två hormonerna har totalt sett blivit lite för stora. På grund av att filter B har använts har derivatatermerna inte inverkat på ett negativt sätt under regleringen.

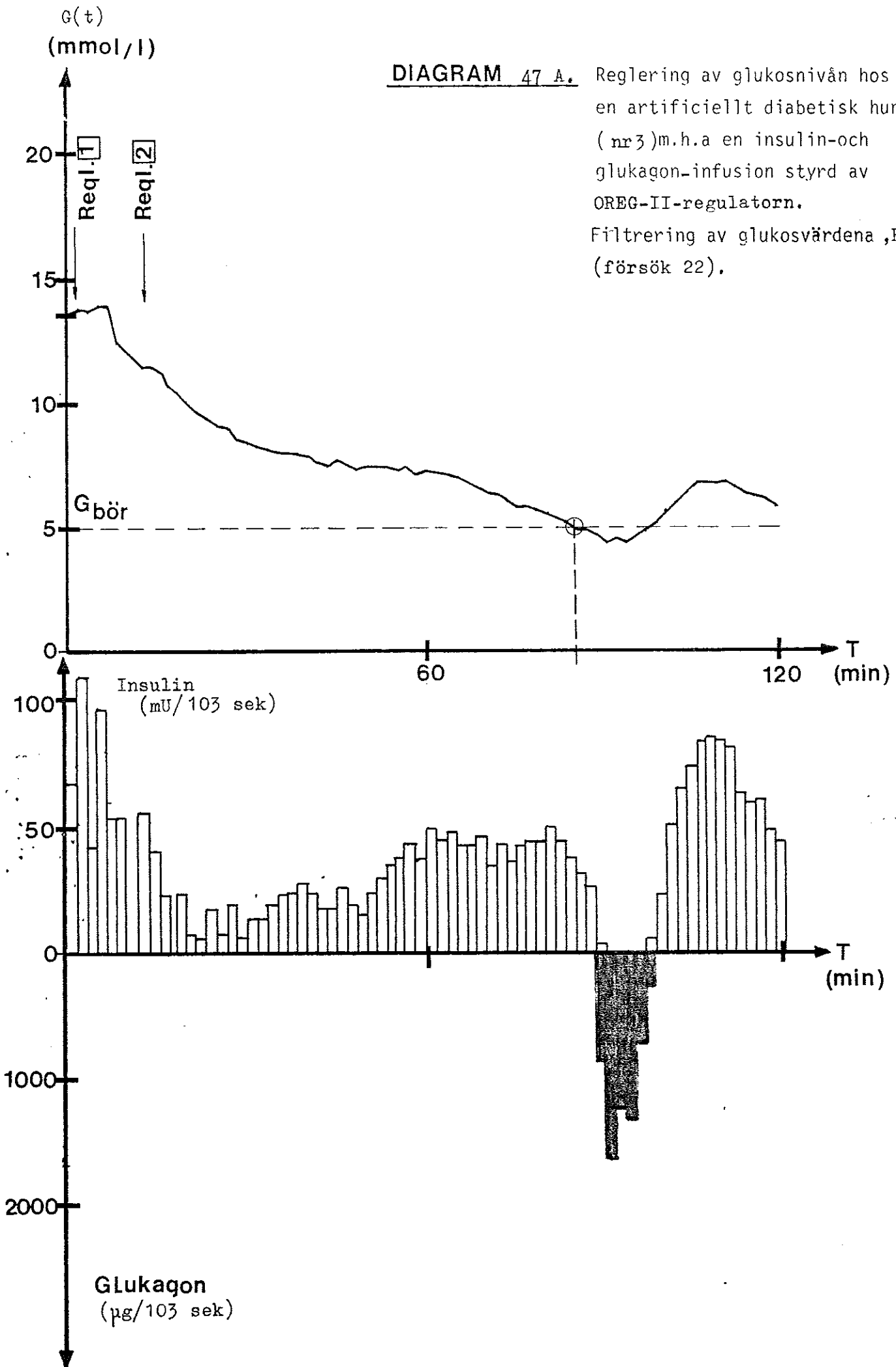
Resultatet av regleringen med avseende på blodglukosen får betecknas som relativt bra.

I diagram 47 A och B finns de resulterande kurvorna från försöket.

Då  $T=120$  minuter avbröts försöket på grund av störningar i blodflödet till CGM-utrustningen. Avbrottet varade i 111 minuter.

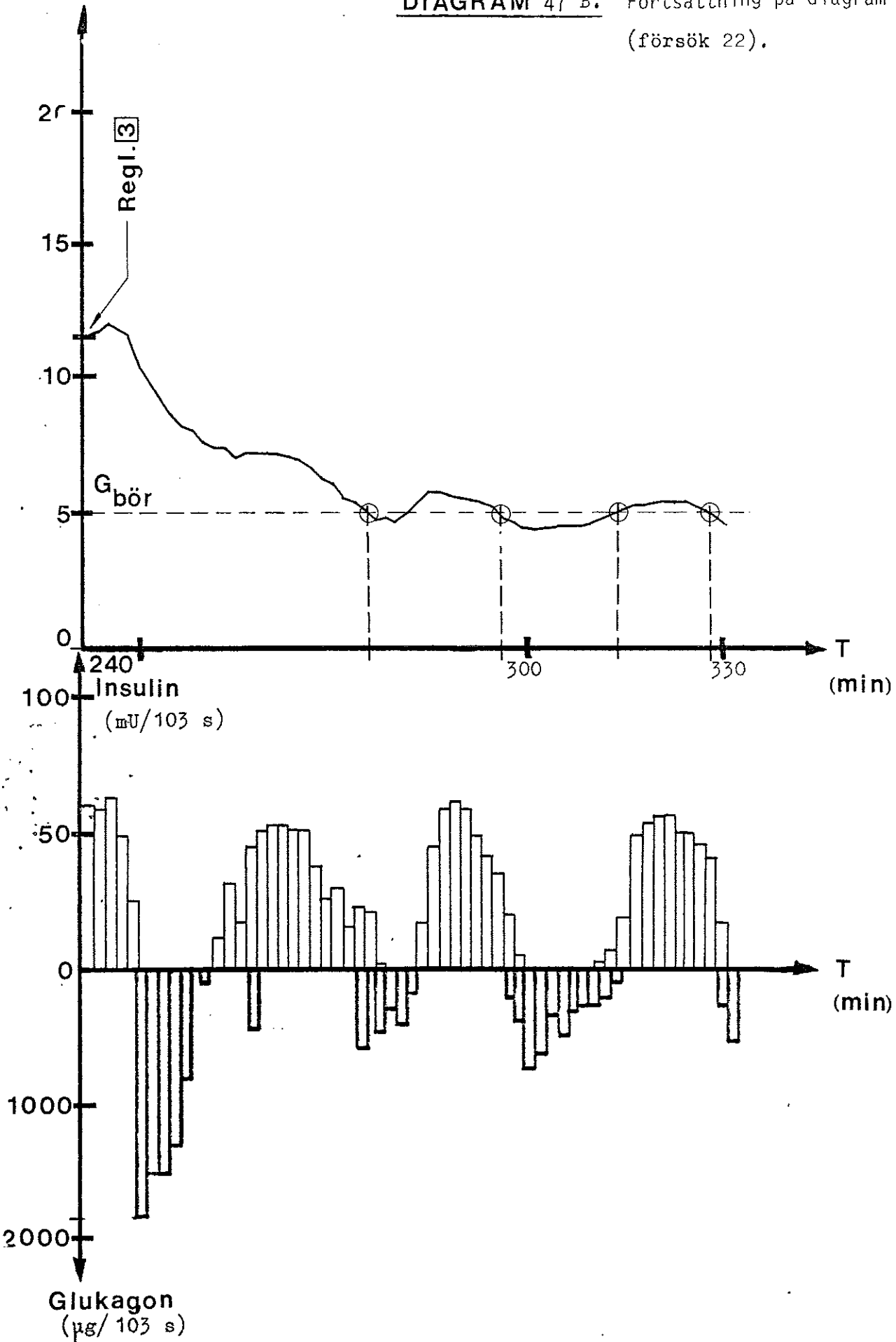
**DIAGRAM 47 A.**

Reglering av glukosnivån hos en artificiellt diabetisk hund (nr 3) m.h.a en insulin- och glukagon-infusion styrd av OREG-II-regulatorn. Filtrering av glukosvärdena,  $R=4$  (försök 22).



$G(t)$   
(mmol/l)

**DIAGRAM 47 B.** Fortsättning på diagram 47 A.  
(försök 22).



## FÖRSÖK 23

Syftet med försöket var att stabilisera glukoskoncentrationen så nära börvärdet som möjligt för en alloxandiabetisk hund (3).

Insulininfusionen styrs under hela försöket av PD-regulatorn.

I diagram 48 finns samtliga kurvor från försöket.

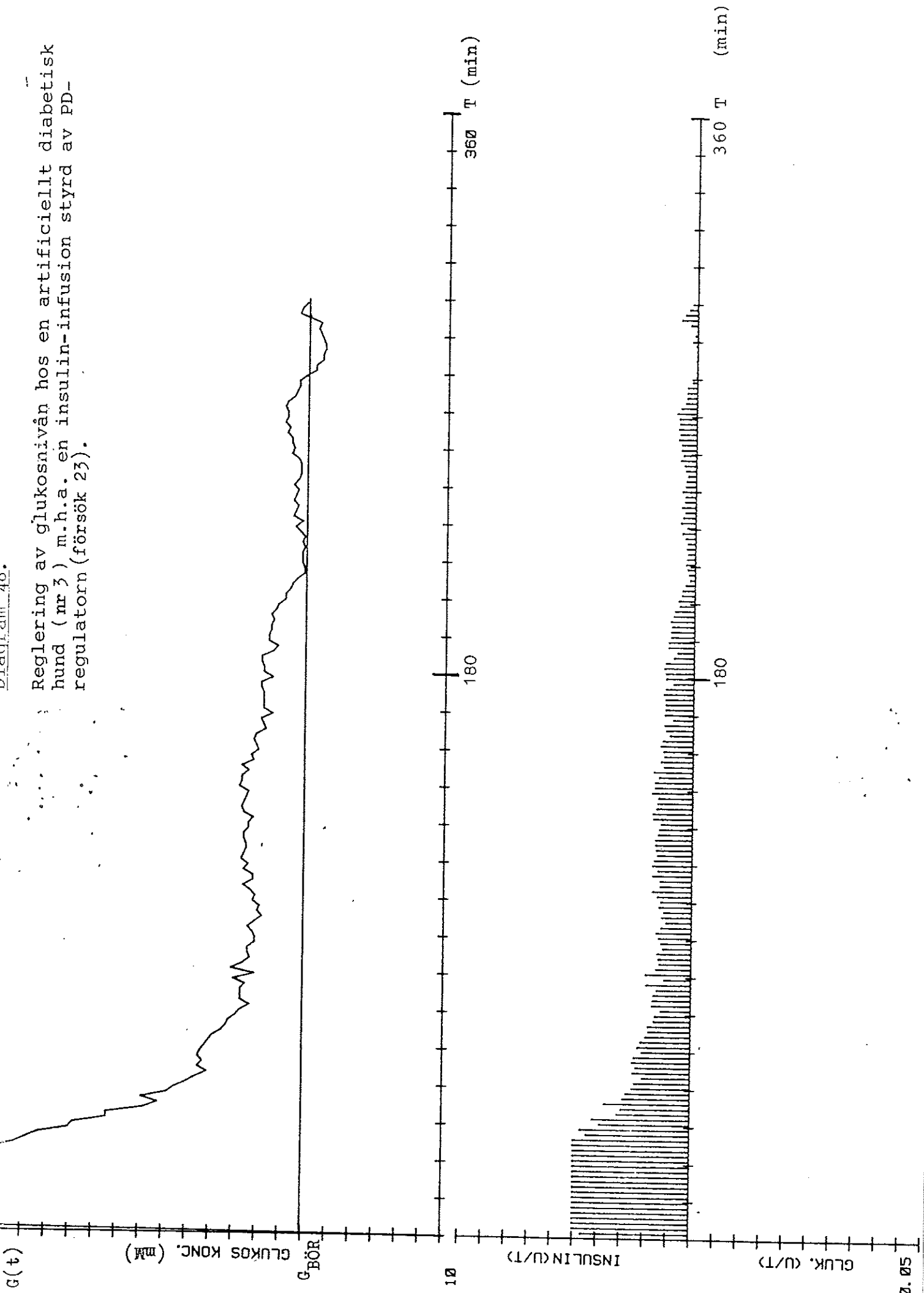
Vid tiden  $T=0$  startar regulatorn och regleringen pågår därefter i 299 minuter. Glukoskoncentrationen är vid start ca 35 mM vilket beror på att hunden åt en måltid 160 minuter innan försöket startade, måltiden vägde ca 400 g.

Parametrarna i regulatorn var någorlunda bra inställda,  $U_0$  borde varit något större. Regleringen är någorlunda stabil i början av försöket, men mot slutet börjar blodglukosen att svänga runt börvärdet (+1,0 -0,7 mM) detta troligen beroende på att infusionen (basal) var för liten.

Insulinförbrukningen var i intervallet 210-299 minuter ca 0,6 U (0,44 U/tim).

Regleringen under försöket får betecknas som någorlunda acceptabel.

Reglering av glukosnivån hos en artificiellt diabetisk hund (nr 3) m.h.a. en insulin-infusion styrd av PD-regulatorn (försök 23).



## FÖRSÖK 24

Syftet med försöket var att stabilisera glukoskoncentrationen runt börvärdet 6 mM för en normal hund (4) under en konstant glukosinfusion (10 g/tim).

Insulininfusionen styrdes under försöket av PD-regulatorn.

I diagram 49 finns samtliga kurvor från försöket.

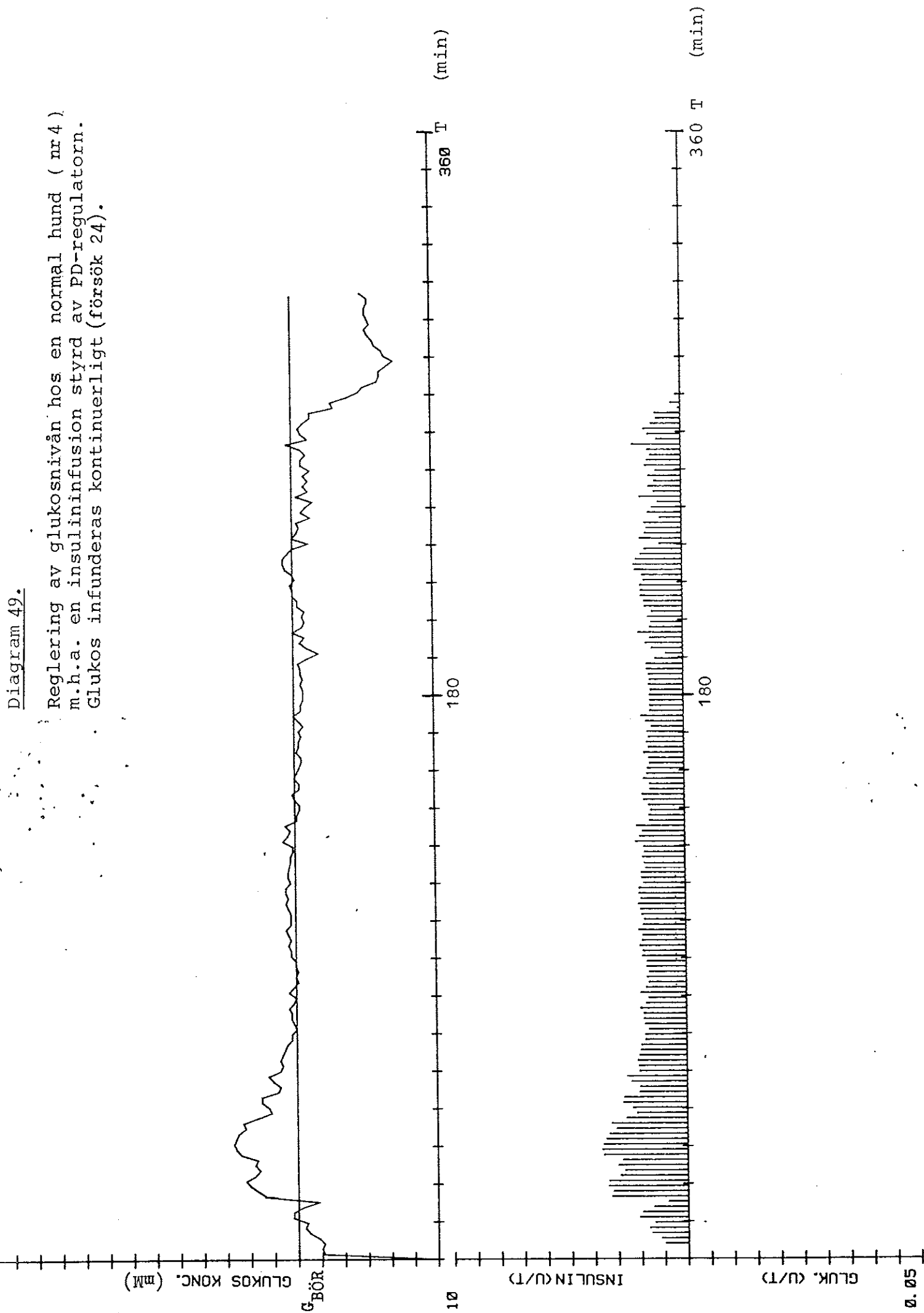
Vid tiden  $T=0$  startas regulatorn och glukosinfusionen (10g/tim), efter 265 minuter stängs glukosinfusionen av och regleringen fortsätter ytterligare 45 minuter.

Vid tiden  $T=270$  minuter sjunker blodglukosen kraftigt och blir efter några minuter 1,8 mM.

Parametrarna i regulatorn är någorlunda bra inställda och hela regleringen från tiden 0 till 270 minuter får betecknas som mycket bra. Däremot är den kraftiga nergången då droppet stängs av betydligt allvarligare.

Diagram 49.

Reglering av glukosnivån hos en normal hund ( nr 4 )  
m.h.a. en insulininfusion styrd av PD-regulatorn.  
Glukos infunderas kontinuerligt (försök 24).

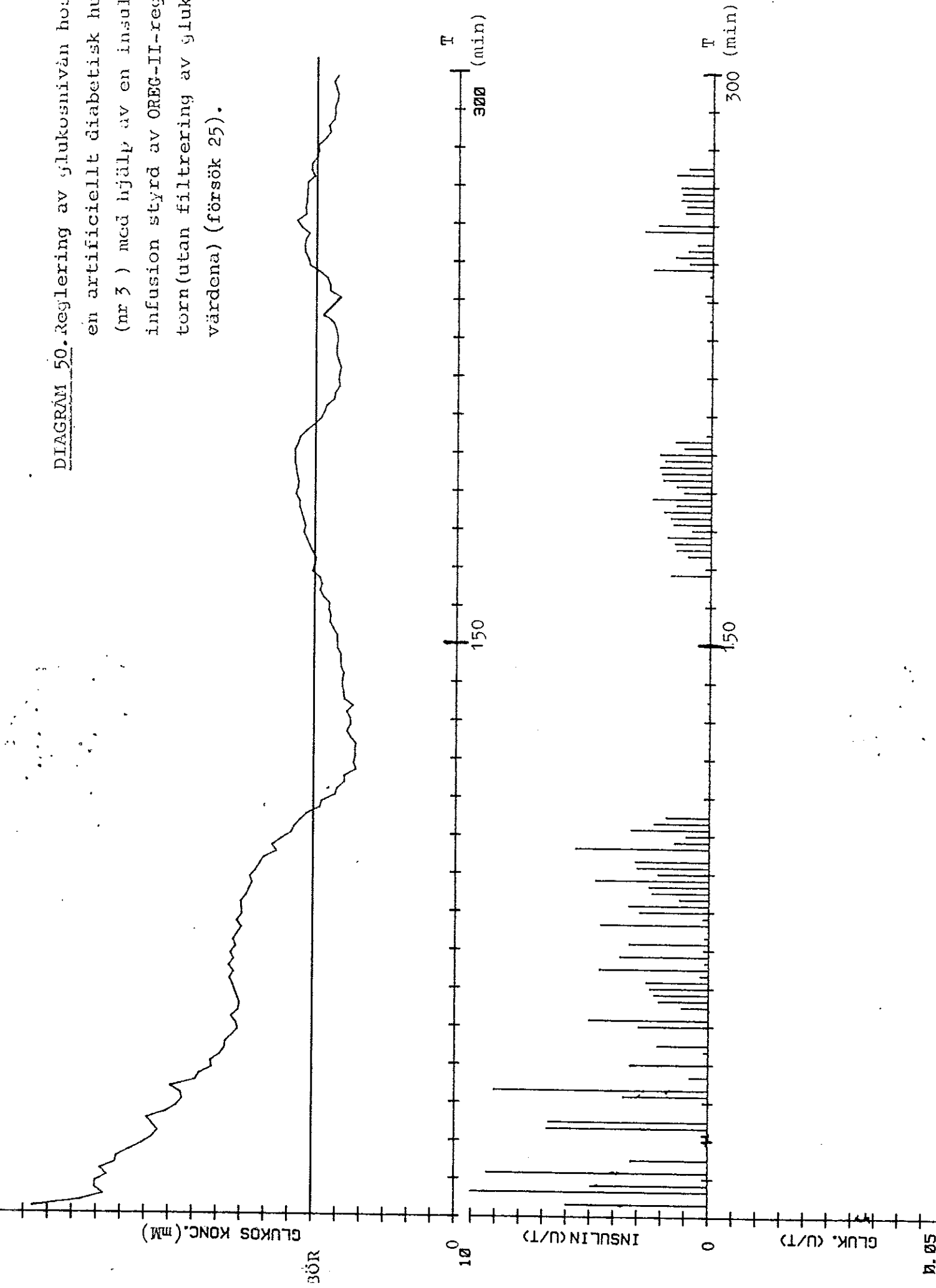


## FÖRSÖK 25

Syftet med försöket var att stabilisera glukoskoncentrationen så nära börvärdet som möjligt för en alloxandiabetisk hund (3). Insulininfusionen styrdes under hela försöket av OREG-II-regulatorn. I diagram 50 finns samtliga kurvor från försöket. Vid tiden  $T=0$  startade regulatorn och regleringen fortsatte i 300 minuter. Hunden var i försöket fastande sedan 12 timmar. På grund av att glukosvärdena inte var filtrerade stör derivatatermerna regleringen kraftigt. Regleringen är stabil och svängningarna (-1,8 +0,9 -1,0 +0,7 -0,8 mM) runt börvärdet avtar mot slutet av försöket. Mängden insulin (5,75 U) var liten och regleringen får betecknas som acceptabel med avseende på blodglukosen. Integrationstermerna borde varit något större.



DIAGRÄM 50. Reglering av glukosnivån hos en artificiellt diabetisk hund (nr 3) med hjälp av en insulininfusion styrd av OREG-II-regulatorn (utan filtrering av glukosvärdena) (försök 25).



## FÖRSÖK 26

Syftet med försöket var att stabilisera glukoskoncentrationen runt börvärdet för en normal hund (6) med hjälp av insulin och glukagon. Insulin- och glukagoninfusionen styrdes av två OREG-II-regulatorer vilka verkade mot varandra. Glukosvärdena  $G(t)$  filtrerades ej.

I diagram 51 finns samtliga kurvor från försöket.

Vid tiden  $T=0$  startade glukosinfusionen (10g/tim) och regulator-systemet. Regleringen pågick i 300 minuter och under denna tid förbrukades 9,62 U insulin och 50 mg glukagon.

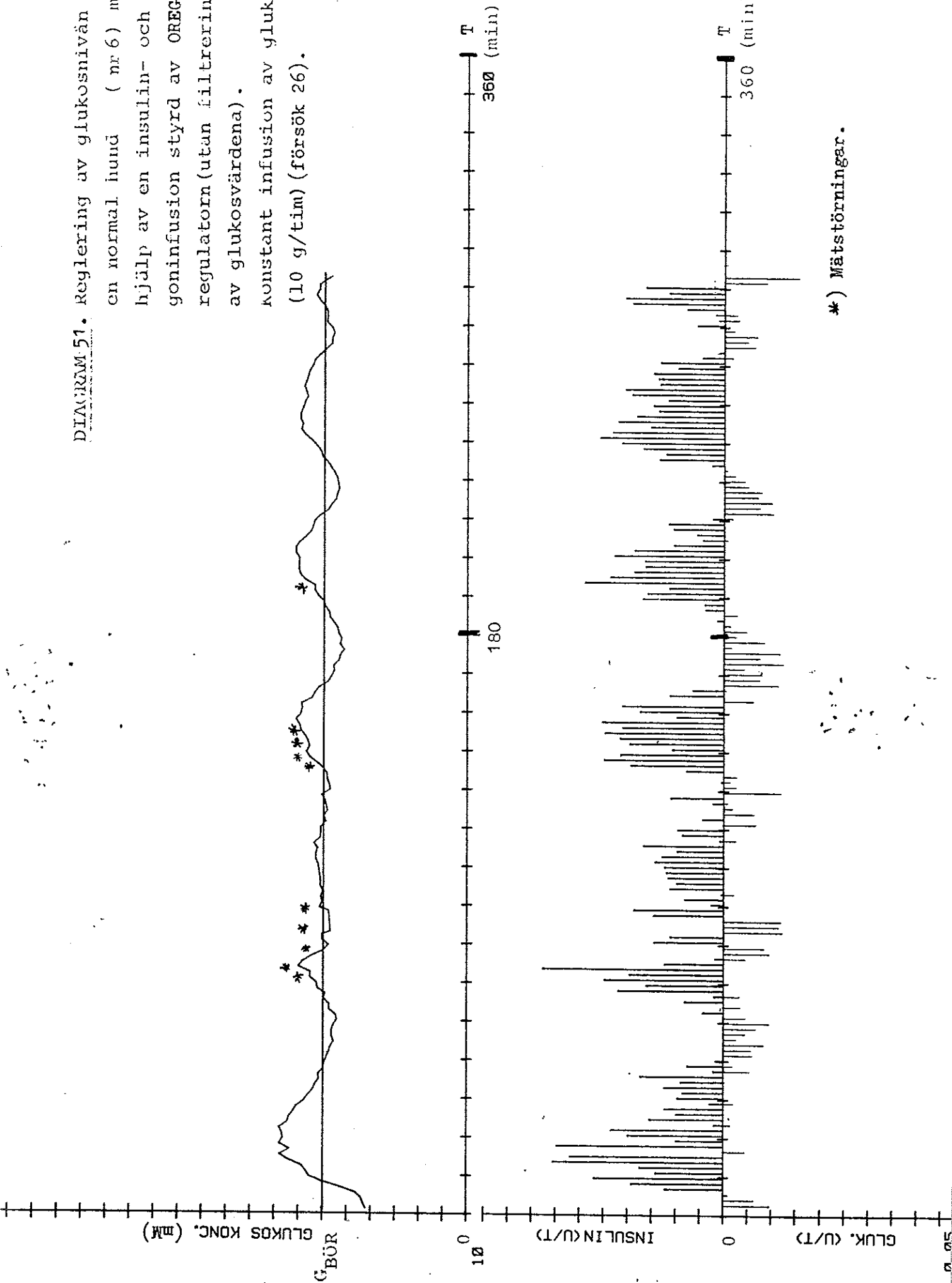
Kraftiga störningar vid ett stort antal tillfällen från CGM-utrustningen medförde att den senare halvan av försöket inte blev relevant. Blodglukosen stabiliserades efter 90 minuter men började sedan att svänga vid tiden  $T=140$  minuter då ett antal mätstörningar inträffade. Svängningarna avtog vid tiden  $T=260$  minuter.

En del av parametrarna i regulatorn var under försöket inte rätt inställda, jämfört med försök 24 blev insulinförbrukningen 1,52 U större i detta försök.

En annan orsak till svängningarna är troligen den att hund 6 var något känsligare för glukagon än de övriga hundarna.

Regleringen med avseende på blodglukosen får betecknas som bra under den första halvan av försöket.

DIAGRAM 51. Reglering av glukosnivån hos en normal hund (nr 6) med hjälp av en insulin- och glukagoninfusion styrd av OREG-II-regulatorn (utan filtrering av glukosvärdena).  
konstant infusion av glukos. (10 g/tim) (försök 26).



\*) Mätstörningar.

## FÖRSÖK 27

Syftet med försöket var att stabilisera glukoskoncentrationen runt börvärdet för en alloxandiabetisk hund (7) med hjälp av insulin och glukagon. Insulin och glukagoninfusionen styrdes av två OREG-II-regulatorer vilka verkade mot varandra.

I diagram 52 finns samtliga kurvor från försöket.

Vid tiden  $T=0$  startade regulatorsystemet och var därefter aktivt i 255 minuter.

Även i detta försök krånglade CGM-utrustningen vilket inverkade negativt på hela försöket.

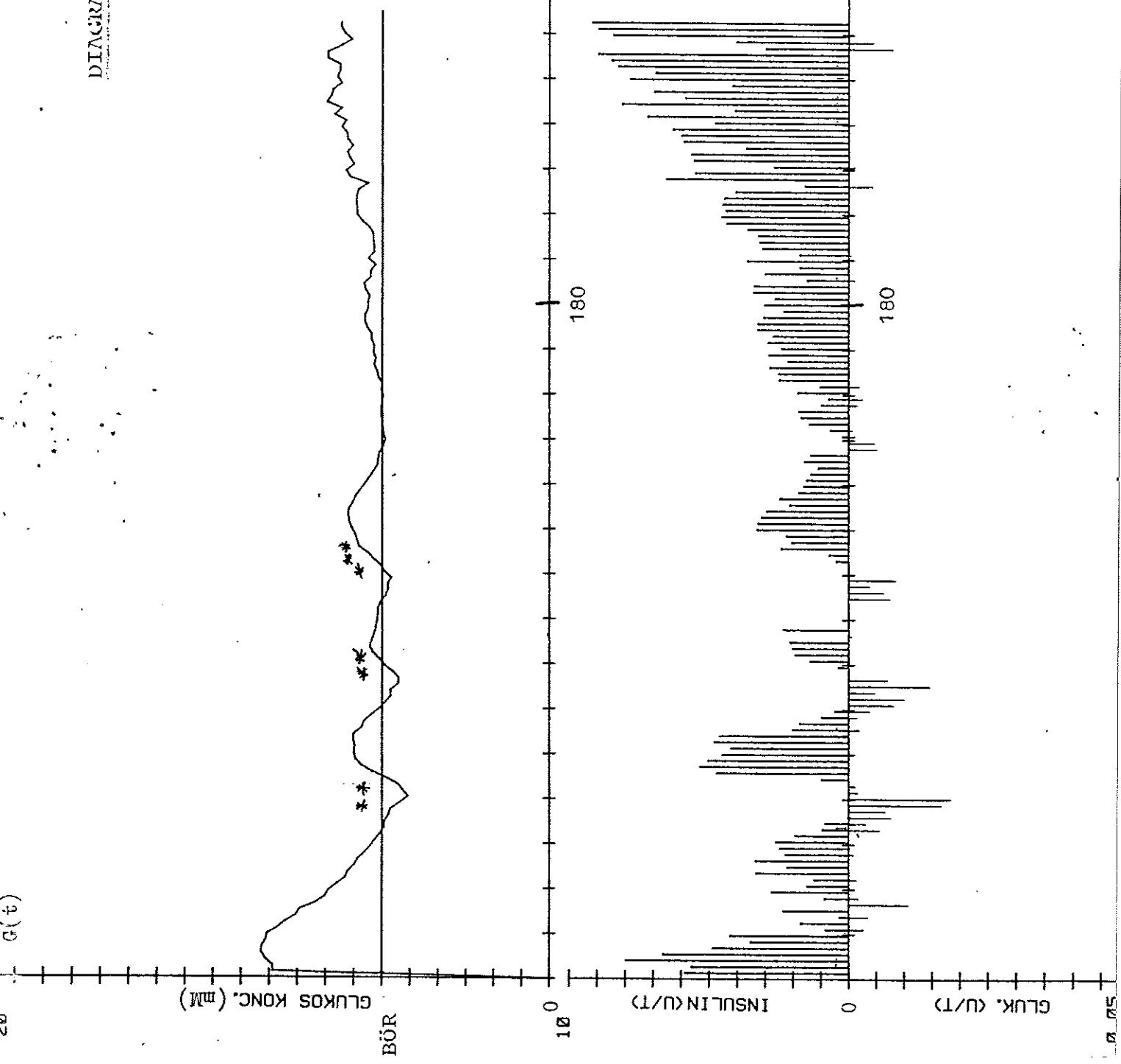
Blodglukosen svängde kraftigt i början men stabiliserade sig efter ett tag. Vid tiden  $T=160$  minuter inträffade en anmärkningsvärd ökning i blodglukosen, detta fenomen är troligen inte ett analysfel utan beror helt av hundens reaktioner. Ökningen avtar och blir stabil i slutet av försöket trots den kraftiga insulininfusionen.

Regleringen av blodglukosen under försöket får betecknas som acceptabel under dessa omständigheter.

DIAGRAM 52. Reglering av glukosnivån

hos en artificiellt diabetisk hund (nr 7) med hjälp av en insulin- och glukagoninfusion styrd av OREG-II-regulatorn. (försök 2)

\*) Mätstörningar.



## SLUTSATSER AVSEENDE REGLERSYSTEMET

För att eliminera risken att kortvariga mätstörningar ger felaktiga insulin-infusioner bör  $G(t)$ -värdena filtreras. Ett vanligt rekursivt filter eller filter B med prognosverkan är troligen tillräckligt för att eliminera störningarna. Vid dimensionering av filtret skall hänsyn tagas till att  $G(t)$  kan ändra sig med maximalt  $+0,5 \text{ mM/min}$  och  $-5 \text{ mM/min}$ .

På grund av bl.a. osäkerheten i  $G(t)$  bör regulatorn övervakas av ett antal logiska funktioner vilkas uppgift blir att eliminera risken för felaktiga infusioner.

Regulatorn bör vara så enkelt utformad som möjligt och med ett minimum av patientberoende parametrar.

För att eliminera stationära fel bör regulatorn innehålla en integrator som begränsas i något glukoskoncentrationsintervall.

Regulatorn måste också ta hänsyn till avvikelser från börvärdet  $Y_0$  och förändringen i glukoskoncentration  $dG(t)/dt$ . För att förbättra styrningen kan regulatorn ta hänsyn till den fördröjda effekten av infunderat insulin under ett visst tidsintervall.

För att förhindra att blodglukosen blir farligt låg bör reglersystemet styra ett glukagon- eller glukosinfusionssystem.

Ett system med två regulatorer som verkar mot varandra kan ge en stabilare och säkrare reglering. Glukagon, som har visat sig effektiv i de praktiska reglerförsöken, bör blandas med glukos för att undvika att den glukoshöjande effekten i vissa fall inte blir tillfredsställande. För olika dropp, innehållande glukoshöjande substanser, kan ett system med två regulatorer bl. a. ge fördelarna att glukoskoncentrationen blir stabil och droppet optimalt.

På grund av utrustningens utformning och det styrda systemets beteende bör regulatorn genomgå ett uppstartningsförlopp där regulatorparametrarna manuellt eller automatiskt, genom olika tester, tilldelas lämpliga värde. Regulatorn kan därefter helt automatiskt kontrollera blodglukosen inom vissa gränser.

Det är helt nödvändigt att ändra regulatorparametrarna mellan olika individer beroende på att det styrda systemet är olika från individ till individ.

För att reglersystemet skall vara praktiskt användbart bör uppgifter om patientens tidigare insulinbehov användas vid beräkningen av de preliminära parametrarna under uppstartsforloppet.

På grund av absorptionen av insulin i infusionssystemet bör insulinkoncentrationen vara minst  $5-10 \text{ U/ml}$ .

Infusionssystemets pumpar skall klara av att hantera mycket små volymer med en god repeterbarhet.

#### IV DISKUSSION

Andra mätmetoder än CGM-principen måste troligen användas i en inplantibel artificiell pancreas beroende på att den tillgängliga inplanteringsvolymen är liten samt att livslängden för ett inplantibelt system bör vara stor.

Bränslecell, IR-spektroskopi, reagensmedel, enzymmembran, enzymfilter eller laser kan vara tänkbara möjligheter för att mäta blodglukosen och därigenom förse reglersystemet med nödvändig information.

Bakterier eller levande celler vilka förbrukar glukos och producerar insulin är två andra möjligheter som helt skulle kunna ersätta en mekanisk anordning.

För att erhålla en någorlunda god styrning av blodglukosen behöver regulatorsystemet endast uppgiften var blodglukosen befinner sig i ett intervall runt börvärdet.

I en bärbar artificiell pancreas fungerar CGM-principen bra och kan tillsammans med en regulator ge en mycket god styrning av blodglukosen.

Det inplantibla systemet kan kompletteras med en ultraljudssändare/mottagare som förmedlar styr- och mätsignaler och som sätter olika tillstånd i systemet (exempelvis regulatorparametrar och infusionsintervall). Regulatorn styr sedan en liten pump som infunderar insulinet på något lämpligt ställe i kroppen.

Ett annat sätt att ge regulatorn nödvändig information vore genom detektering av de nervimpulser som går till och från pancreas.

Eftersom denna signal antages sammansatt av ett antal signaler från respektive fiber, behövs antagligen en komplicerad analys av den sammansatta signalen för att ge regulatorsystemet en relevant information.

En annan metod för att kontrollera blodglukosen vore genom att låta regulatorn elektriskt stimulera pancreas via den ingående nervbunten. Detta erfodrar emellertid en högt utvecklad elektroteknologi och en djup insikt i pancreas olika funktioner.

## REFERENSER

1. J. V Santiago, A. H Clemens, W. L Clarke, D. M Kipnis, Closed-loop and open-loop Devices for Blood Glucose Control in Normal and Diabetic Subjects. *Diabetes* 28, 71-84 (1979).
2. CGM-SYSTEM, Bruksanvisning, Gambro AB Lund (1979).
3. H. C Nilsson m. fl. Internrapport Artificial Pancreas, Gambro AB, Lund (1979).
4. U. Nylen m. fl. An extracorporeal technique for the rapid measurement of whole blood glucose suitable for clinical application in blood glucose regulation, Presented at ISAO, New York (1979).
5. Hewelet Packard CO.  
HP-9815 A, Operating and programming manual. (1978).  
HP-98130 A, Plotter interface manual. (1979).  
HP-98133 A, BCD-interface manual (1978).
6. W. G Oakly m. fl. *Clinical Diabetes*. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1968).
7. E. Ackerman och Gatewood, *Blood Glucose Regulation and Diabetes*. College of Medical Sciences, University of Minnesota, Minneapolis, Page 131-156.
8. E. Cerasi, G. Fick and M. Rudemo, A mathematical model for the glucose induced insulin release in man, *Europ. J. Clin. Invest.* 4: 267-278 (1974).
9. P. Hagander, K. G. Tranberg, J. Thorell, J. Distefano, *Mathematical Models for the Insulin Response to Intravenous Glucose*. *Mat. Biosciences* 42, 15-29 (1978).
10. L. Upadhyaya, *Glukos Insulin Reglering*. LTH (1978).
11. K. G. Tranberg och H. Dencker, Plasma disappearance of unlabeled insulin following short, intraportal and peripheral infusion in man. II, *Am. J. Physiol.* 235: E 577-E 585 (1978).
12. H. Elmqvist, SIMNON, An Interaktiv Simulation program for nonlinear Systems. User's Manual. Report 7502, April 1975. Department of Automatic Control, Lund Institute of Technology.
13. T. Glad, OPTA, A program for the Interaktive Solution of Parametric Optimization problems in Dynamic Systems. Report 7424, Nov. 1974. Department of Automatic Control, Lund Institute of Technology.
14. G. M. Grodsky, A threshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modeling, *J. Clin. Invest.* 51: 2047-2059 (1972).
15. V. Licko and Silvers, Open-loop glucose-insulin control with threshold secretory mechanism: analysis of intravenous glucose tolerance tests in man, *Math. Biosci.* 27: 319-332 (1975).
16. P. Hagander, K. G. Tranberg, J. Thorell, J. Distefano, The capability of the 25g IVGTT to characterize insulin release. Scandinavian Society for the Study of Diabetes, 12th Annual Meeting Uppsala Sweden, May 5-6, (1977).