



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη Αναδρομικού Νευρωνικού Δικτύου Για Την
Εξατομικευμένη Πρόβλεψη Της Συγκέντρωσης Γλυκόζης Σε
Ασθενείς Με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΜΕΡΣΙΝΗΣ ΖΕΪΝ Ι. ΜΠΕΣΑΡΑΤ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2013



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη Αναδρομικού Νευρωνικού Δικτύου Για Την
Εξατομικευμένη Πρόβλεψη Της Συγκέντρωσης Γλυκόζης Σε
Ασθενείς Με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΜΕΡΣΙΝΗΣ ΖΕΪΝ Ι. ΜΠΕΣΑΡΑΤ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 2^η Σεπτεμβρίου 2013.

.....
Κ. Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Α. Γ. Σταφυλοπάτης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Δ. Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2013

.....
Μερσίνη Ζέιν Ι. Μπεσαράτ
Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Μερσίνη Ζέιν Ι. Μπεσαράτ, 2013.
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) Τύπου 1 είναι χρόνια αυτοάνοσο νόσημα που οφείλεται στην μειωμένη έκκριση ινσουλίνης στον οργανισμό λόγω καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος. Στην περίπτωση που δεν ελεγχθεί ο ΣΔ έχει ως αποτέλεσμα την συνεχώς υψηλή συγκέντρωση των σακχάρων στο αίμα, μια κατάσταση γνωστή ως υπεργλυκαιμία. Οι επιπλοκές που προκαλούνται από τη χρόνια υπεργλυκαιμία περιλαμβάνουν την καταστροφή, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διάφορων οργάνων όπως οι νεφροί, τα μάτια, τα νεύρα, η καρδιά και τα αγγεία. Προκειμένου να αποφευχθούν οι επιπλοκές του ΣΔ Τύπου 1 καθίσταται αναγκαίος ο γλυκαιμικός έλεγχος, ο οποίος επιτυγχάνεται μέσω τακτικών μετρήσεων των επιπέδων γλυκόζης και της εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης από τον ασθενή όταν είναι απαραίτητο. Αυτό το σύστημα ανοιχτού βρόχου εξαρτάται από τον ίδιο τον ασθενή και απαιτεί την καθημερινή και ενεργό συμμετοχή του για την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Οι τελευταίες εξελίξεις στον τομέα Διατάξεων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης και αντλιών έγχυσης ινσουλίνης καθιστούν ρεαλιστική την ανάπτυξη συστήματος γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου. Προς αυτή την κατεύθυνση, σημαντικό ρόλο παίζουν τα μοντέλα πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη Αναδρομικού Νευρωνικού Δικτύου με Κυματιδιακές Συναρτήσεις Ενεργοποίησης (ΑΝΔΚΣΕ) για την εξατομικευμένη πρόβλεψη της συγκέντρωσης γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ Τύπου 1. Το ΑΝΔΚΣΕ προσομοιώνει την κινητική γλυκόζης-ινσουλίνης και αποτελεί τμήμα ενός υβριδικού μοντέλου προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης. Το υβριδικό μοντέλο βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση δύο Διαμερισματικών Μοντέλων και του ΑΝΔΚΣΕ. Τα Διαμερισματικά Μοντέλα προσομοιώνουν την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο και την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης, αντίστοιχα. Το ΑΝΔΚΣΕ δέχεται ως εισόδους τις εξόδους των Διαμερισματικών Μοντέλων και την πρόσφατη καταγραφή γλυκόζης και παράγει τις εξατομικευμένες προβλέψεις για τους ασθενείς με ΣΔ Τύπου 1. Το ΑΝΔΚΣΕ βασίζεται σε αρχιτεκτονική Elman ενώ εφαρμόζονται κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του ΑΝΔΚΣΕ είναι η ικανότητά του να εκπαιδεύεται σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιώντας ως αλγόριθμο εκπαίδευσης το Εκτεταμένο Φίλτρο Kalman. Η διαρκής ενημέρωση των παραμέτρων του ΑΝΔΚΣΕ το καθιστούν ικανό να αναπροσαρμόζεται στις νέες συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης.

Το ΑΝΔΚΣΕ αξιολογείται με δεδομένα που παρήχθησαν από μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης και με δεδομένα δύο ασθενών με ΣΔ Τύπου 1. Η ικανοποιητική απόδοσή του ως προς την επίλυση του προβλήματος και την πρόβλεψη

της γλυκόζης είναι ενθαρρυντική για την μετέπειτά εφαρμογή του σε σύστημα γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Γλυκαιμικός Έλεγχος, Πρόβλεψη, Αναδρομικό Νευρωνικό Δίκτυο, Κυματιδιακή Συνάρτηση Ενεργοποίησης, Αλγόριθμος Εκτεταμένου Φίλτρου Kalman, Εκπαίδευση σε Πραγματικό Χρόνο

Abstract

Type 1 Diabetes Mellitus (DM) is a chronic autoimmune disease that is caused from impaired insulin secretion in the body due to the destruction of the beta cells of the pancreas. In case DM is left uncontrolled it results in consistently high blood sugar concentration, a condition known as hyperglycemia. The complications from chronic hyperglycemia result in damage, dysfunction and failure of various organs, such as the kidneys, eyes, nerves, heart and blood vessels. To avoid the complications of Type 1 DM tight glycemic control is needed, which is achieved through regular blood glucose measurements and the exogenous administration of insulin by the patient when necessary. This open loop system depends on the patient and requires his daily and active participation towards blood glucose regulation. The latest advances in the field of Continuous Glucose Monitoring Systems and insulin infusion pumps make feasible the development of a closed loop glycemic control system. Towards this direction, glucose prediction models levels play a significant role.

The present thesis aims at the design, the development and the evaluation of a personalized glucose prediction model for patients with type 1 DM, based on Recurrent Wavelet Neural Network (RWNN). The RWNN simulates the glucose – insulin kinetics and is part of a hybrid simulation model of the glucose – insulin metabolism. The hybrid simulation model is based on the combined usage of two Compartmental Models (CM) and the RWNN. The Compartmental Models simulate glucose absorption from the gut and the subcutaneous insulin kinetics, respectively. The RWNN receives as inputs the outputs of the Compartmental Models along with the recent glucose measurement in order to provide with future glucose predictions. The RWNN is based on Elman architecture while wavelets are applied as activation functions. The most important feature of the RWNN is its ability to be trained in real time using the Extended Kalman Filter algorithm. The metabolic behavior of a specific patient is captured through the real-time update of the RWNN's weights. The RWNN is evaluated using data produced from a nonlinear model and data from medical records of two patients with Type 1 DM. The obtained results are encouraging encouraging for its future integration into a closed loop glycemic control system.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Glycemic Control, Prediction, Recurrent Neural Networks, Wavelet Activation Function, Extended Kalman Filter Algorithm, Training in Real Time

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην καθηγήτριά μου κα. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο σημαντικό και ενδιαφέρον ερευνητικό θέμα. Για την καθοδήγηση και τις γνώσεις που μου προσέφερε αλλά και για το γεγονός ότι συντέλεσε στο να ανακαλύψω τον τομέα της Βιοϊατρικής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την διδάκτορα κα. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για τις γνώσεις και το χρόνο που μου αφιέρωσε προκειμένου να ολοκληρωθεί η παρούσα διπλωματική εργασία.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένειά μου για την στήριξη που μου παρείχε καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, για την πίστη τους στις δυνατότητές μου και για την συνεχή παρότρυνσή τους να κυνηγήσω τα όνειρά μου.

Μερσίνη Ζέιν Ι. Μπεσαράτ

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract	3
Ευχαριστίες	5
Περιεχόμενα	7
Κατάλογος Σχημάτων.....	9
Κατάλογος Πινάκων	12
1. Σακχαρώδης Διαβήτης	13
1.1 Μεταβολισμός της γλυκόζης	13
1.2 Σακχαρώδης διαβήτης	17
1.3 Επιπλοκές ΣΔ.....	21
1.3.1 Οξείες επιπλοκές.....	22
1.3.2 Χρόνιες επιπλοκές	23
1.4 Διάγνωση	26
1.5 Αντιμετώπιση	28
1.6 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	30
2. Γλυκαιμικός Έλεγχος	35
2.1 Διατάξεις μέτρησης γλυκόζης	36
2.2 Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης	38
2.3 Τεχνητό πάγκρεας	43
2.4 Πρόβλεψη γλυκόζης.....	46
3. Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	61
3.1 Βιολογικός νευρώνας	61
3.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα.....	66
3.2.1 Συναρτήσεις ενεργοποίησης	68
3.2.2 Αρχιτεκτονικές ΝΔ	74

3.2.3 Εκπαίδευση ΝΔ.....	77
3.2.3.1 Κανόνες εκπαίδευσης.....	78
3.2.3.2 Μέθοδοι εκπαίδευσης ΝΔ.....	79
3.2.3.3 Τρόποι εκπαίδευσης.....	81
3.2.4 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της χρήσης των ΝΔ.....	82
4. Ανάπτυξη αναδρομικού Νευρωνικού Δικτύου με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης.....	83
4.1 Υβριδικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης.....	83
4.2 Νευρωνικό δίκτυο αρχιτεκτονικής Elman	86
4.3 Κυματίδιο Morlet.....	87
4.4 Εκπαίδευση αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης.....	89
4.4.1 Φίλτρο Kalman (Kalman Filter)	89
4.4.1.1 Μαθηματικό υπόβαθρο.....	90
4.4.2 Αλγόριθμος Kalman	92
4.4.3 Επεκτάσεις απλού Kalman.....	94
4.5 Μαθηματική περιγραφή του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης	97
5. Αποτελέσματα-Συζήτηση.....	107
5.1 Υλικό – Δεδομένα.....	107
5.1.1 Δεδομένα μη γραμμικού μοντέλου αξιολόγησης.....	107
5.1.2 Δεδομένα ασθενών με ΣΔ τύπου 1.....	108
5.2 Αποτελέσματα.....	109
5.2.1 Αποτελέσματα μη γραμμικού μοντέλου αξιολόγησης	109
5.2.2 Αποτελέσματα με δεδομένα ασθενών με ΣΔ τύπου 1.....	112
6. Συμπεράσματα-Κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας.....	125
6.1 Συμπεράσματα.....	125
6.2 Κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας	125
6.3 Ανοικτά ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος.....	126
Βιβλιογραφία.....	129

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1: Νησίδια του Langerhans [8].....	15
Σχήμα 1.2: Μεγενθυμένο νησίδιο του Langerhans [8].....	15
Σχήμα 1.3: Ρυθμιστική ικανότητα μέσω της γλυκαγόνης και της ινσουλίνης [8]	16
Σχήμα 1.4: Οι κύριες ασθένειες που ανήκουν στις χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ	22
Σχήμα 1.5: Φυσιολογική αρτηρία και αθηροσκλήρυνση [24]	25
Σχήμα 1.6: Διατορφική πυραμίδα για τη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔ [16] 29	
Σχήμα 1.7: Οι κυριότερες αιτίες θανάτου στις χώρες με χαμηλό ΑΕΠ [28]	31
Σχήμα 1.8: Οι κυριότερες αιτίες θανάτου στις χώρες με μεσαίο ΑΕΠ [28].....	31
Σχήμα 1.9: Οι κυριότερες αιτίες θανάτου στις χώρες με υψηλό ΑΕΠ [28]	32
Σχήμα 2.1: Μέτρηση σακχάρου αίματος με επεμβατική διάταξη μέτρησης [36].....	36
Σχήμα 2.2: Εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας [35]	39
Σχήμα 2.3: Σύριγγα ινσουλίνης μίας χρήσης [35].....	41
Σχήμα 2.4: Στυλό ρυθμιζόμενης χορήγησης ινσουλίνης [38]	41
Σχήμα 2.5: Σύστημα ένεσης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης (jet injector) [39]	41
Σχήμα 2.6: Αντλία ινσουλίνης [40].....	42
Σχήμα 2.7: Νανοαντλία ινσουλίνης [41].....	42
Σχήμα 2.8: Εισπνευστήρας ινσουλίνης (insulin inhaler) [42].....	42
Σχήμα 2.9: Σχηματικό διάγραμμα Τεχνητού Παγκρέατος	43
Σχήμα 3.1: Βιολογικός νευρώνας [130]	62
Σχήμα 3.2: Χημικές και ηλεκτρικές συνάψεις των νευρώνων [133]	63
Σχήμα 3.3: Το δυναμικό της μεμβράνης ενός κυττάρου και πως αντιδρά ανάλογα με το ερέθισμα που λαμβάνει [135]	64
Σχήμα 3.4: Τεχνητός νευρώνας και το βιολογικό ανάλογο [133]	66
Σχήμα 3.5: Βασικό μοντέλο τεχνητού νευρώνα[133].....	67
Σχήμα 3.6: Βηματική συνάρτηση.....	68
Σχήμα 3.7: Γραμμική συνάρτηση.....	69
Σχήμα 3.8: Κατά τμήματα γραμμική συνάρτηση	69
Σχήμα 3.9: Λογιστική σιγμοειδής συνάρτηση.....	70
Σχήμα 3.10: Υπερβολική εφαπτομένη συνάρτηση	70
Σχήμα 3.11: α)Κάποια κυματίδια β)Αλλαγή τοποθεσίας γ)Αλλαγή κλίμακας [140]	71
Σχήμα 3.12: Το κυματίδιο, το σήμα και ο μετασχηματισμός [140]	72
Σχήμα 3.13: Διάφορα κυματίδια: α) Gaussian β) Mexican hat γ) Haar δ)Morlet (πραγματικό μέρος) [140]	73
Σχήμα 3.14: Ταξινόμηση των δομών των νευρωνικών δικτύων [137].....	74
Σχήμα 3.15: ΝΔ προσοτροφοδότησης με τέσσερις κόμβους εισόδου και τέσσερις κόμβους εξόδου [133].....	75
Σχήμα 3.16: ΝΔ προσοτροφοδότησης με δύο κρυφά επίπεδα [133]	76
Σχήμα 3.17: Αναδρομικό ΝΔ χωρίς βρόχους αυτοανάδρασης και κρυφό επίπεδο [133]	76
Σχήμα 3.18: Αναδρομικό ΝΔ τύπου Elman με κρυφό επίπεδο [133].....	77
Σχήμα 3.19: Κανόνες και μέθοδοι εκπαίδευσης των ΝΔ.....	78

Σχήμα 3.20: Επιβλεπόμενη μάθηση [133]	79
Σχήμα 3.21: Ενισχυτική μάθηση [133]	80
Σχήμα 3.22: Μη επιβλεπόμενη μάθηση [133]	81
Σχήμα 4.1: Υβριδικό μοντέλο του μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης με τη χρήση δύο ΔΜ και ΝΔ	83
Σχήμα 4.2: Καμπύλη του ρυθμού γαστρικής κένωσης, <i>kempty</i> συναρτήσεως της ποσότητας γλυκόζης στο στομάχι, <i>qsto</i>	85
Σχήμα 4.3: Νευρωνικό δίκτυο αρχιτεκτονικής Elman [133]	86
Σχήμα 4.4: α) Κυματίδιο Morlet $\alpha=1, f_0=0.849$ (αυτή η κεντρική συχνότητα χρησιμοποιείται συνήθως) β) Ενεργειακό φάσμα κυματίδιο Morlet γ) $\alpha=1, f_0=0.318$ δ) $\alpha=1, f_0=1.909$ ε) $\alpha=0.5, f_0=0.849$ στ) $\alpha=2, f_0=0.849$ [140]	88
Σχήμα 4.5: Αλγόριθμος Kalman [153]	93
Σχήμα 4.6: ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (Recurrent Wavelet Neural Network - RWNN) [149]	97
Σχήμα 4.7: Μπλοκ διάγραμμα του αλγορίθμου στο στάδιο της εκπαίδευσης του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης	102
Σχήμα 4.8: Μπλοκ διάγραμμα του αλγορίθμου στο στάδιο της πρόβλεψης του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης	105
Σχήμα 5.1: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης	110
Σχήμα 5.2: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης	111
Σχήμα 5.3: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο του ελέγχου για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης	111
Σχήμα 5.4: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο του ελέγχου για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης	112
Σχήμα 5.5: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.1	116
Σχήμα 5.6: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.1	116
Σχήμα 5.7: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.1	116
Σχήμα 5.8: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.1	117
Σχήμα 5.9: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.2	118
Σχήμα 5.10: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.2	119
Σχήμα 5.11: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.2	119
Σχήμα 5.12: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.2	119
Σχήμα 5.13: Στο στάδιο της εκπαίδευσης η μείωση του RMSE- ασθενής No.1	121

Σχήμα 5.14: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) κατά το στάδιο της εκπαίδευσης στην 10η εποχή- ασθενής No.1	122
Σχήμα 5.15: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) στην πρόβλεψη για 5 λεπτά- ασθενής No.1	122
Σχήμα 5.16: Στο στάδιο της εκπαίδευσης η μείωση του RMSE - ασθενής No.2	123
Σχήμα 5.17: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) κατά το στάδιο της εκπαίδευσης στην 10η εποχή- ασθενής No.2	123
Σχήμα 5.18: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) στην πρόβλεψη για 5 λεπτά- ασθενής No.2	124

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1: Διάφοροι τύποι ινσουλινών και η διάρκεια δράσης τους.....	40
Πίνακας 4.1: Τα βάρη του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης.....	98
Πίνακας 4.2: Αριθμός νευρώνων στα επίπεδα εισόδου, κρυφό/ εσωτερικό και στο επίπεδο εξόδου.....	103
Πίνακας 4.3: Βάρη (μέγεθος πινάκων)	104
Πίνακας 4.4: Μήτρα παραγώγων (μέγεθος πινάκων).....	104
Πίνακας 4.5: Παράμετροι EKF (μέγεθος cells)	104
Πίνακας 4.6: Παράμετροι που αρχικοποιούνται στην εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης	104
Πίνακας 5.1: Χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΔ τύπου 1	108
Πίνακας 5.2: Στατιστικά στοιχεία καταγραφών γλυκόζης από ΔΣΜΓ.....	108
Πίνακας 5.3: Επίδραση του αριθμού νευρώνων στο κρυφό επίπεδο με δεδομένα από το σύστημα αξιολόγησης του υπό μελέτη αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης.....	110
Πίνακας 5.4: Διερεύνηση για την τιμή του πίνακα συνδιακύμανσης τεχνητού θορύβου διεργασίας Q.....	113
Πίνακας 5.5: Διερεύνηση για την αρχικοποίηση του πίνακα συνδιακύμανσης εκτίμησης σφάλματος P.....	113
Πίνακας 5.6: Διερεύνηση για τον ρυθμό εκμάθησης R κατά την εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης.....	114
Πίνακας 5.7: Τιμές των παραμέτρων για την εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης.....	114
Πίνακας 5.8: Επίδραση του αριθμού νευρώνων στο κρυφό επίπεδο με δεδομένα από τον Ασθενή No.1	115
Πίνακας 5.9: Επίδραση του αριθμού νευρώνων στο κρυφό επίπεδο με δεδομένα από τον Ασθενή No.2	118

Κεφάλαιο 1

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνδρομο με ετερογενές και πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται στη μειωμένη έκκριση ή δράση της ινσουλίνης.[\[1\]](#)

Η ινσουλίνη είναι ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και έχει πρωτεύοντα ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων του οργανισμού. Η ινσουλίνη δρα σε όλους τους ιστούς του σώματος ιδιαίτερα όμως στο ήπαρ, στους μύες και στο λιπώδη ιστό, βοηθώντας στην πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα.[\[2\]](#)

Η έλλειψη ινσουλίνης μπορεί να είναι πλήρης ή μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη).

Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, σε επίπεδα πέρα από τα φυσιολογικά δηλαδή πέρα από 70-110 mg/dl ή 3.92-6.16 mmol/l.[\[1\]](#)

1.1 Μεταβολισμός της γλυκόζης

Γλυκόζη

Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του σώματος, και τα λιπίδια του αίματος (με τη μορφή των λιπών και ελαίων) είναι κατά κύριο λόγο μία συμπαγής αποθήκη ενέργειας. Μεταφέρεται από τα έντερα ή το συκώτι στα κύτταρα του σώματος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, και είναι διαθέσιμη για να απορροφηθεί από τα κύτταρα μέσω της ινσουλίνης, που παράγεται από το σώμα κυρίως στο πάγκρεας.[\[3\]](#)

Η γλυκόζη είναι μια πρωταρχική πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο, και ως εκ τούτου η διαθεσιμότητά της επηρεάζει τις ψυχολογικές διεργασίες. Όταν η γλυκόζη είναι χαμηλή, ψυχολογικές διεργασίες που απαιτούν πνευματική προσπάθεια (π.χ., ο αυτοέλεγχος, η λήψη αποφάσεων μετά από προσπάθεια) έχουν υποστεί μείωση.[\[4\]](#)

Μεταβολισμός της γλυκόζης

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης ρυθμίζεται μέσω μηχανισμών που είτε απομακρύνουν τη γλυκόζη από την κυκλοφορία του αίματος (γλυκογονογένεση, παραγωγή ενέργειας μέσω κύριας γλυκολυτικής πορείας), είτε απελευθερώνουν γλυκόζη από το ήπαρ στην κυκλοφορία (γλυκογονόλυση, γλυκονεογένεση). Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί ελέγχονται από την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη, οι οποίες εκκρίνονται αντίστοιχα από τα β – και α – κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος, καθώς και από τις γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες οι οποίες εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων.^[5] Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη είναι πολυπεπτιδικές ορμόνες οι οποίες εκκρίνονται απ' ευθείας στην κυκλοφορία του αίματος από το πάγκρεας (ενδοκρινείς ορμόνες). Με τις δύο αυτές ορμόνες ρυθμίζεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, που κατά μέσον όρο πρέπει να παραμένει σε μια στενή περιοχή (70 mg/dL έως 110 mg/dL). Οι δύο ορμόνες έχουν ακριβώς αντίθετη δράση, γεγονός στο οποίο οφείλεται και η ρυθμιστική τους ικανότητα.^[6]

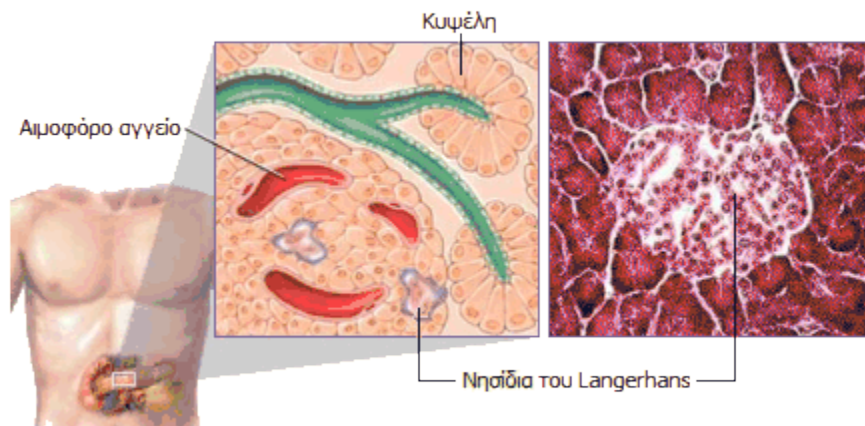
Σημειώνεται ότι οι γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες (κορτιζόλη) εκκρίνονται ως απάντηση στην πτώση των επιπέδων γλυκόζης με απώτερο στόχο την επαναφορά σε φυσιολογικά επίπεδα. Ακόμη τα γλυκοκορτικοειδή οδηγούν σε αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης.^[5]

Πάγκρεας

Το πάγκρεας βρίσκεται στο πίσω μέρος της κοιλιάς και συγκεκριμένα στην "αγκαλιά" του δωδεκαδακτύλου, στο σημείο όπου τελειώνει το στομάχι και αρχίζει το λεπτό έντερο. Το πάγκρεας είναι μικτός αδένας με ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα ο οποίος παράγει πλήθος σημαντικών ορμονών με κυριότερες την ινσουλίνη, τη γλυκαγόνη και την αυξητική ορμόνη.

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος παράγει τα παγκρεατικά ένζυμα που διασπούν τις πρωτεΐνες, τα λίπη και τους υδατάνθρακες.

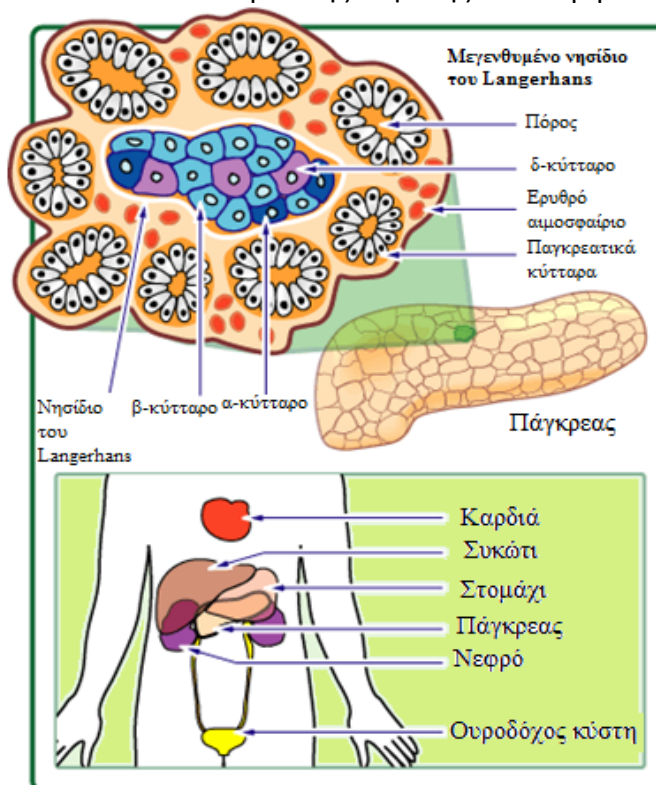
Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από συναθροίσεις κυττάρων που ονομάζονται νησίδια του Langerhans (Σχήμα 1.1) και είναι διεσπαρμένα εντός της εξωκρινούς μοίρας του αδένα. Στο πάγκρεας του ανθρώπου υπάρχουν πάνω από ένα εκατομμύριο νησίδια, πολλά από τα οποία περιέχουν αρκετές εκατοντάδες κυττάρων. Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος έχει σημαντική εκκριτική εφεδρεία. Έτσι, η δυσλειτουργία του παγκρέατος γίνεται κλινικά έκδηλη μόνο όταν καταστραφεί ποσοστό μεγαλύτερο του 70% των β – κυττάρων.^[7]



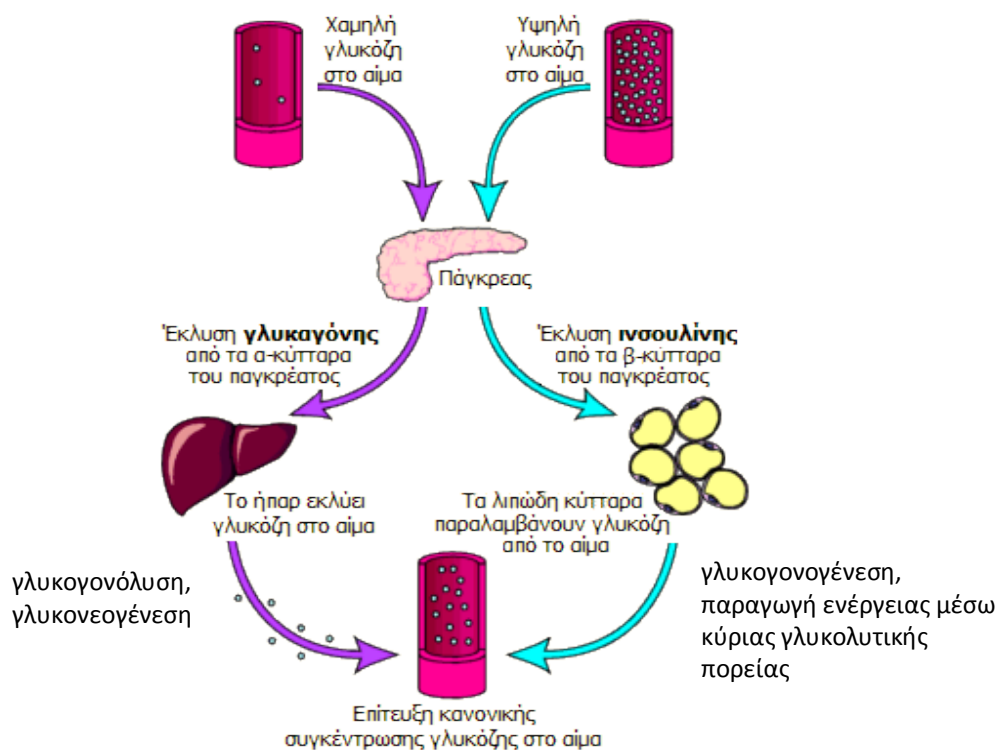
Σχήμα 1.1: Νησίδια του Langerhans [8]

Τα νησίδια αυτά αποτελούνται από τέσσερις τύπους κυττάρων (Σχήμα 1.2), καθένας από τους οποίους παράγει ένα διαφορετικό κύριο εκκριτικό προϊόν.

- Τα β – κύτταρα που εκκρίνουν την ινσουλίνη, βρίσκονται στην κεντρική περιοχή των νησιδίων.
- Τα α – κύτταρα που εκκρίνουν τη γλυκαγόνη, αποτελούν το 20% των νησιδιακών κυττάρων, βρίσκονται δε κυρίως στην περιφέρεια των νησιδίων.
- Τα δ – κύτταρα που εκκρίνουν τη σωματοστατίνη, βρίσκονται ανάμεσα στους δύο άλλους τύπους κυττάρων και είναι λίγα σε αριθμό.
- Τα F κύτταρα που εκκρίνουν το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, βρίσκονται κυρίως στα νησίδια του οπίσθιου λοβού της κεφαλής του παγκρέατος.



Σχήμα 1.2: Μεγθυμένο νησίδιο του Langerhans [8]



Σχήμα 1.3: Ρυθμιστική ικανότητα μέσω της γλυκαγόνης και της ινσουλίνης [8]

Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β – κύτταρα που αποτελούν το 60-85% των κυττάρων των νησιδίων Langerhans. Τα β – κύτταρα "διεγείρονται" από τα μόρια γλυκόζης και παράγουν ινσουλίνη της οποίας η δράση είναι ξεκάθαρα αναβολική. Όσο αυξάνεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, τόσο αυξάνεται ο ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης (Σχήμα 1.3). Με τη σειρά της η ινσουλίνη διευκολύνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα περισσότερα είδη κυττάρων του οργανισμού, όπως τα μυϊκά κύτταρα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα λιπώδη κύτταρα. Χωρίς την ινσουλίνη τα κύτταρα αυτά δεν μπορούν να προσλάβουν τη γλυκόζη που αποτελεί την κύρια πηγή χημικής ενέργειας. Επιπλέον, η ινσουλίνη προκαλεί την "αποταμίευση" της γλυκόζης στα κύτταρα και κυρίως στο ήπαρ υπό τη μορφή γλυκογόνου.

Εάν το ήπαρ "κορεσθεί" σε γλυκογόνο, η γλυκόζη αρχίζει να κατευθύνεται στα λιπώδη κύτταρα όπου χρησιμοποιείται για τη σύνθεση λιπαρών οξέων και γλυκερόλης και τελικά τριγλυκεριδίων. Η ινσουλίνη "καθοδηγεί" τα κύτταρα, όταν αυτά αναζητούν ενέργεια, να καταναλώσουν γλυκόζη αντί λιπαρών οξέων και επομένως εμπλέκεται στους μηχανισμούς συσσώρευσης λίπους στο σώμα. Πέραν της εμπλοκής της ινσουλίνης στο ισοζύγιο σακχάρου/λίπους, η ινσουλίνη διευκολύνει την πρόσληψη αμινοξέων για σχηματισμό πρωτεϊνών, ενώ η έλλειψή της (όπως π.χ. σε καταστάσεις νηστείας) οδηγεί σε κατανάλωση και αλλοίωση των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών.[8]

Μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται ταυτόχρονα με την ινσουλίνη από τα β – κύτταρα είναι η αμυλίνη. Λειτουργίες της οποίας είναι να αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, να επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και να συμμετέχει στην επέλευση κορεσμού. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες της ενδογενούς αμυλίνης ευνοούν την

εναπόθεσή της στα νησίδια του παγκρέατος και στην καταστροφή των β – κυττάρων σε διαβητικά άτομα.[\[9\]](#)

Η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α – κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και η δράση της είναι ξεκάθαρα καταβολική. Αντίθετα με την ινσουλίνη, η έκκρισή της διεγείρεται από την πτώση της συγκέντρωσης γλυκόζης του αίματος (Σχήμα 1.3). Η έκκρισή της ενισχύεται από ορισμένα αμινοξέα και από τη μυϊκή δραστηριότητα. Η γλυκαγόνη αυξάνει τη στάθμη γλυκόζης στο αίμα επειδή διασπά το αποταμιευμένο στο ήπαρ κυρίως και στους μύες γλυκογόνο σε γλυκόζη. Επιπλέον, ενεργοποιεί τη λιπόλυση στους λιπώδεις ιστούς με αποτέλεσμα την αποδέσμευση λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία.[\[10\]](#)

Η σωματοστατίνη εκκρίνεται από τα δ – κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος, ενώ παράλληλα εκκρίνεται και από τον υποθάλαμο, όπου ασκεί ανασταλτική επίδραση στην έκκριση αυξητικής ορμόνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η έκκρισή της διεγείρεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα και από την άνοδο της στάθμης της γλυκόζης, των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων στο αίμα. Η σωματοστατίνη ασκεί ανασταλτική δράση στην έκκριση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. Παράλληλα περιορίζει την κινητικότητα του εντέρου και επιβραδύνει την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Με τον τρόπο αυτό, αυξάνει τη χρονική διάρκεια της πέψης και παρακωλύει την ταχεία εξάντληση της διαθέσιμης τροφής.[\[11\]](#)

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PPT) που παράγεται από τα F κύτταρα των νησιδίων αποτελείται από 36 αμινοξέα, ο ρόλος του δεν έχει γίνει ακόμα απόλυτα κατανοητός αλλά θεωρείται ότι δεν επηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης αλλά και της γλυκαγόνης . Η έκκριση του καθορίζεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, συγκεκριμένα αυξάνει σε περίπτωση λήψης τροφής και υπογλυκαιμίας.[\[12\]](#)

1.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο ΣΔ αντιπροσωπεύει ένα σύνολο ασθενειών ποικίλης αιτιολογίας, το οποίο χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια υπεργλυκαιμία εξαιτίας της ανεπαρκούς ποσότητας ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει σε χαρακτηριστικές δυσλειτουργίες στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιποειδών και των πρωτεϊνών.

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση του διαβήτη είναι περιβαλλοντικοί και γενετικοί ταυτόχρονα. Η ποσότητα της παραγόμενης ινσουλίνης παρουσιάζει μείωση στην περίπτωση σακχαρώδους διαβήτη που οφείλεται είτε στη μείωση της μάζας των παγκρεατικών β-κυττάρων ή σε δυσλειτουργίες αυτών. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ασθένεια αποδίδεται αποκλειστικά στην ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης, ή στο συνδυασμό σχετικής έλλειψης ινσουλίνης και ινσουλινοαντίστασης.[\[13\]](#)

Ταξινόμηση ΣΔ

Ο ΣΔ έχει ταξινομηθεί σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες:

- ΣΔ τύπου 1 (διαβήτης τύπου 1, ΣΔΤ1, πρώην ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης)
- ΣΔ τύπου 2 (διαβήτης τύπου 2, ΣΔΤ2, μη ινσουλινοεξαρτώμενος, διαβήτης ενηλίκων ή διαβήτης σχετιζόμενος με την παχυσαρκία)
- ΣΔ κύησης και
- ΣΔ σχετιζόμενος με άλλες αιτίες.

Ο όρος «διαβήτης», συνήθως αναφέρεται σε ΣΔ. Η σπάνια ασθένεια άποιος διαβήτης έχει παρόμοια συμπτώματα, όπως ο ΣΔ, αλλά χωρίς διαταραχές στο μεταβολισμό του σακχάρου (άποιος σημαίνει «χωρίς γεύση» στα λατινικά) και δεν αφορά τους ίδιους μηχανισμούς ασθενειών.[\[14\]](#)

ΣΔ τύπου 1

Ο ΣΔ τύπου 1 (διαβήτης τύπου 1, ΣΔΤ1, πρώην ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης) είναι μια μορφή του ΣΔ που προκύπτει από την αυτοάνοση καταστροφή των β – κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Η επακόλουθη έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί σε αυξημένη γλυκόζη στο αίμα και στα ούρα. Τα κλασικά συμπτώματα είναι πολυουρία (συχνή ούρηση), πολυδιψία (αυξημένη δίψα), πολυφαγία (αυξημένη όρεξη) και απώλεια βάρους.[\[15\]](#)

Ο ΣΔ τύπου 1 προκαλείται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: γενετική προδιάθεση, διαβητογόνοι παράγοντες και/ή έκθεση σε ένα οδηγό αντιγόνο.[\[15\]](#)

Ο ασθενής με ΣΔ τύπου 1 είναι απόλυτα εξαρτημένος από τη εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης προκειμένου τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα του να διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα.[\[16\]](#)

Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (70-90%) πραγματοποιείται ανίχνευση αυτοαντισωμάτων εναντίον των αντιγόνων των νησιδίων του παγκρέατος σε σύντομο χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο ΣΔ τύπου 1 εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία με τα συμπτώματα της πολυουρίας, πολυδιψίας και πολυφαγίας και σε περίπτωση καθυστέρησης της διάγνωσης οδηγεί σε διαβητική κετοξέωση (ένας τύπος μεταβολικής οξέωσης που προκαλείται από υψηλές συγκεντρώσεις κετονικών σωμάτων), ενώ δύναται να εμφανιστεί και σε οποιαδήποτε άλλη ηλικία με αργή εξέλιξη. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και η κατηγορία του ιδιοπαθούς διαβήτη τύπου 1 όπου οι ασθενείς εμφανίζουν κατάσταση πλήρους εξάρτησης από την ινσουλίνη και τα παραπάνω αυτοαντισώματα δεν ανιχνεύονται ποτέ.[\[17\]](#)

ΣΔ τύπου 2

Ο ΣΔ τύπου 2 (διαβήτης τύπου 2, ΣΔΤ2, μη ινσουλινοεξαρτώμενος, διαβήτης ενηλίκων ή διαβήτης σχετιζόμενος με την παχυσαρκία) είναι μια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υψηλή γλυκόζη στο αίμα, στο πλαίσιο της αντίστασης στην ινσουλίνη και της σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης. Σε αντίθεση με τον ΣΔ τύπου 1, στον οποίο υπάρχει απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης λόγω της καταστροφής των νησιδίων κυττάρων στο πάγκρεας.

Τα κλασικά συμπτώματα είναι παρόμοια με τα συμπτώματα του ΣΔ τύπου 1 με τη διαφορά ότι τα συμπτώματα του ΣΔ τύπου 2 είναι πιο ήπια ενώ στο ΣΔ τύπου 1 τα συμπτώματα είναι πιο έντονα.

Ο ΣΔ τύπου 2 αποτελεί περίπου το 90% των περιπτώσεων του διαβήτη με το άλλο 10% να οφείλεται κατά κύριο λόγο σε ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ κύησης.[\[18\]](#)

Υπάρχει και μια ενδιαμέση κατάσταση, ο λεγόμενος τύπος **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), ο οποίος μοιάζει με τον ΣΔ τύπου 2 στην εκδήλωσή του, αλλά τελικά ο μηχανισμός που τον προκαλεί είναι αυτός του ΣΔ τύπου 1 απλά σε ηπιότερη μορφή ή με πιο αργή εξέλιξη.[\[19\]](#)

Ο ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται στενά με την παχυσαρκία και προσβάλλει ανθρώπους ασχέτως ηλικίας, κυρίως ενήλικες, αλλά με την άνοδο της συχνότητας της παχυσαρκίας στα παιδιά βλέπουμε τα τελευταία χρόνια να εμφανίζεται και αυτή η μορφή του διαβήτη στα παχύσαρκα παιδιά.[\[16\]](#)

Η ανάπτυξη του ΣΔ τύπου 2 προκαλείται από ένα συνδυασμό του τρόπου ζωής και γενετικών παραγόντων. Ενώ μερικοί είναι υπό τον προσωπικό έλεγχο, όπως η διατροφή και η παχυσαρκία, άλλες όπως η αύξηση της ηλικίας, το γυναικείο φύλο και της γενετικής, δεν είναι. Επίσης η έλλειψη ύπνου έχει συνδεθεί με τον ΣΔ τύπου 2, αυτό πιστεύεται ότι δρα μέσω της επίδρασής του στο μεταβολισμό. Η διατροφική κατάσταση της μητέρας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί επίσης να διαδραματίσει έναν ρόλο.[\[18\]](#)

Ο ΣΔ τύπου 2 είναι αρχικά διαχειρίσιμος αυξάνοντας την άσκηση και μέσω της τροποποίησης της διατροφής. Αν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα δεν μειώνονται επαρκώς από αυτά τα μέτρα, φάρμακα όπως η μετφορμίνη ή ινσουλίνη μπορεί να χρειαστούν. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται ινσουλίνη, υπάρχει τυπικά η απαίτηση να ελέγχονται τακτικά τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.[\[18\]](#)

ΣΔ κύησης

Ο ΣΔ κύησης είναι μια διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται κατά την έναρξη της κύησης ή εμφανίζεται κατά τη διάρκειά της και χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης νηστείας >92 mg/dl, υπό την προϋπόθεση ότι κατά την έναρξη της κύησης δεν διαγιγνώσκεται η ύπαρξη επίσημου ΣΔ τύπου 2 (γλυκόζη νηστείας >126 mg/dl), καθώς και η παθολογική έκβαση της από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) που εκτελείται την 24-28η εβδομάδα της κύησης. Η συχνότητα του ΣΔ κύησης κυμαίνεται περί το 18% επί του συνόλου των κυήσεων.[\[1\]](#)

Ο τύπος αυτός μοιάζει με το ΣΔ τύπου 2 ως προς την ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης και την ελαττωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Ο ΣΔ κύησης συσχετίζεται με την παχυσαρκία, δηλαδή η παχύσαρκτη γυναίκα έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσει διαβήτη κύησης και επιπλέον έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξει αργότερα στη ζωή της μόνιμα ΣΔ τύπου 2. Ο ΣΔ κύησης είναι αναστρέψιμη νόσος, η οποία υποχωρεί μετά τον τοκετό, συνδέεται όμως με περιγεννητικές επιπλοκές και προβλήματα στην υγεία της μητέρας και του νεογνού. Τα νεογνά από μητέρες με ΣΔ κύησης κινδυνεύουν στην μετέπειτα ζωή τους να αναπτύξουν παχυσαρκία και δυνητικά διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή ακόμη και ΣΔ.[\[16\]](#)

Διαβήτης σχετιζόμενος με άλλες αιτίες

Οφείλονται σε άλλα αίτια, όπως γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β – κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης, νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά.

Εξ' αυτών ιδιαίτερη σημασία έχει ο οψίμου έναρξης διαβήτης των νέων τύπου **MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young) ο οποίος είναι μια μονογονιδιακή μορφή ΣΔ, στην οποία υπάρχει ισχυρό θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, με κάθετη προσβολή 2 τουλάχιστον προηγούμενων γενεών (π.χ. παππούς, πατέρας) και κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο. Εμφανίζεται σε νέα, μη παχύσαρκα άτομα, ηλικίας μικρότερης των 25 ετών, αλλά μπορεί να διαγνωσθεί και αργότερα στην ενήλικη ζωή. Ο ακριβής επιπολασμός του διαβήτη MODY είναι άγνωστος. Υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει το 1-2% του συνόλου των ατόμων με ΣΔ. Ο μηχανισμός πρόκλησης του διαβήτη MODY αφορά τη δυσλειτουργία των β – κυττάρων του παγκρέατος, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης. Έως σήμερα, έχουν αναγνωρισθεί μεταλλάξεις σε 11 γονίδια που ευθύνονται για την εμφάνιση ισαριθμών τύπων MODY. Οι συχνότεροι τύποι είναι ο 2 και 3. Υποπτα για διαβήτη τύπου MODY είναι τα άτομα με ΣΔ που χαρακτηρίζονται από:

- Διάγνωση συνήθως πριν από την ηλικία των 25 ετών.
 - Ήπια υπεργλυκαιμία, χωρίς τάση για κετοξέωση.
 - Όχι σημαντική παχυσαρκία ή/και απουσία σημείων αντίστασης στην ινσουλίνη.
 - Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2, τουλάχιστον σε δύο κάθετες γενεές, με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο κληρονομικότητας.
 - Απουσία αντισωμάτων για ΣΔ τύπου 1.
 - Γλυκοζουρία, που δεν συμβαδίζει με την ήπια υπεργλυκαιμία.
 - Γυναίκες με ΣΔ κύησης, που εμφανίζουν ήπια υπεργλυκαιμία.
- Τελική και οριστική διάγνωση γίνεται με μοριακό γενετικό έλεγχο.[\[1\]](#)

1.3 Επιπλοκές ΣΔ

Η πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών λόγω του ΣΔ μειώνεται όσο καλύτερα ρυθμίζονται οι τιμές του σακχάρου στο αίμα. Μια σειρά παραγόντων, όπως το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και η καθιστική ζωή, επιταχύνουν την ανάπτυξη επιπλοκών. Οι επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες.[\[20\]](#)

Στις **οξείες επιπλοκές** περιλαμβάνονται οι:

1. Διαβητική Κετοξέωση και Διαβητικό Κώμα,
2. Υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα,
3. Υπογλυκαιμία.

Στις **χρόνιες επιπλοκές** περιλαμβάνονται οι:

1. Διαβητική Μικροαγγειοπάθεια,
2. Διαβητική Μακροαγγειοπάθεια,
3. Άλλες επιπλοκές.[\[20\]](#)

Στην κατηγορία των **μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών** εντάσσονται οι:

- i. Αμφιβληστροειδοπάθεια ή αλλιώς Ρετινοπάθεια,
- ii. Νευροπάθεια και
- iii. Νεφροπάθεια.

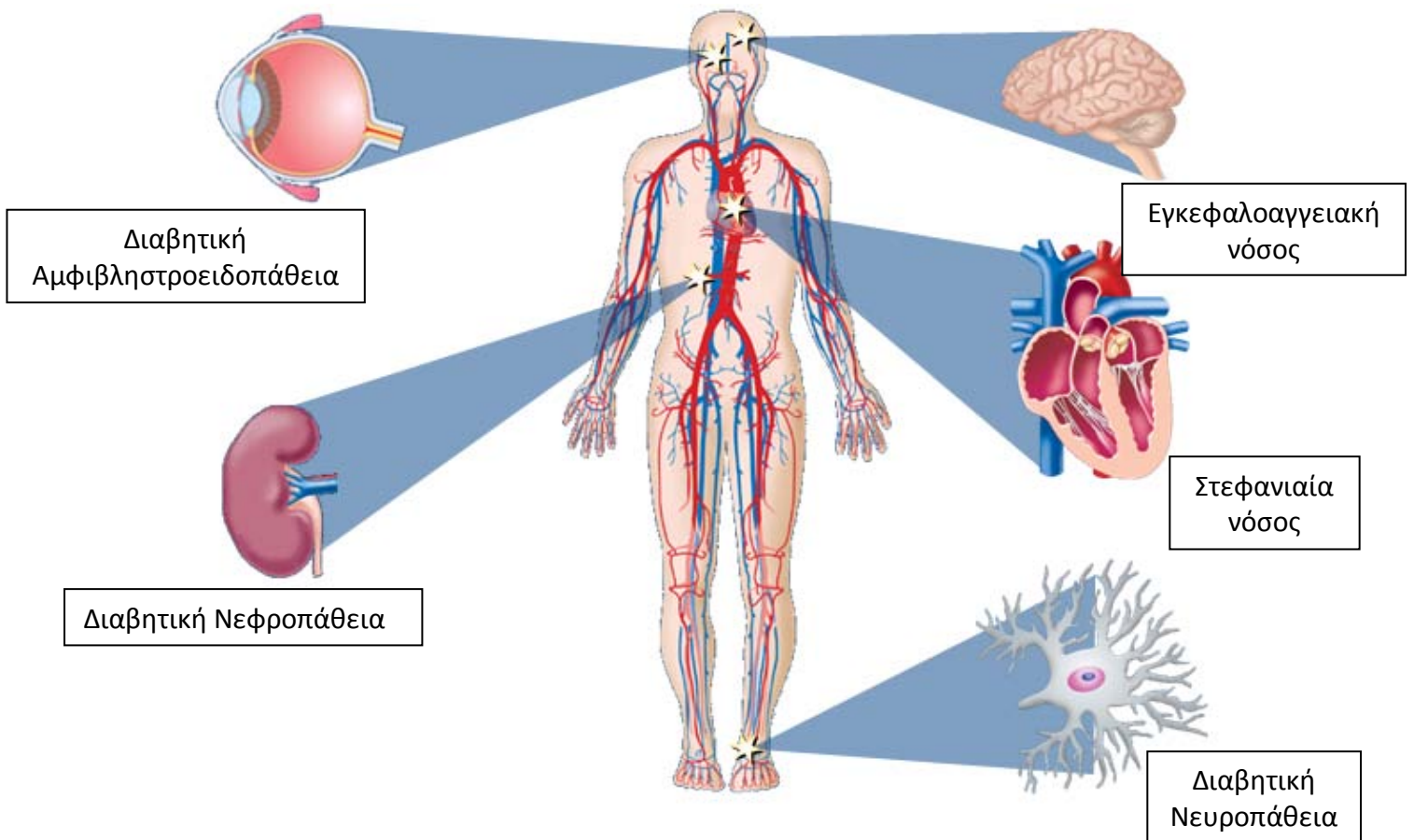
Η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια δύναται να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της οράσεως, σε έκπτωση της λειτουργίας των νεφρών καθώς και σε γάγγραινα.

Στην κατηγορία των **μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών** εντάσσονται οι:

- i. Στεφανιαία νόσος,
- ii. Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια και
- iii. Εγκεφαλοαγγειακή νόσος.[\[13\]](#)

Στην κατηγορία των **άλλων επιπλοκών** εντάσσονται οι:

- i. Ευπάθεια σε λοιμώξεις,
- ii. Περιοδοντίτιδα και
- iii. Υπερλιπιδαιμίες, Λιπώδης διήθηση του ήπατος, Ξανθώματα και Ξανθελάσματα.



Σχήμα 1.4: Οι κύριες ασθένειες που ανήκουν στις χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ

1.3.1 Οξείες επιπλοκές

Διαβητική κετοξέωση και διαβητικό κώμα

Η διαβητική κετοξέωση είναι μια επικίνδυνη επιπλοκή, θεωρείται επείγουσα κατάσταση και απαιτεί την άμεση διακομιδή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ο ασθενής εμφανίζει σημεία αφυδάτωσης, αναπνοή Kussmaul (βαθιές και παρατεταμένες αναπνοές) και απόπνοια ακετόνης. Συχνά, τα σημεία αυτά συνοδεύονται από διάχυτο κοιλιακό άλγος. Το επίπεδο συνείδησης δεν επηρεάζεται αρχικά, στη συνέχεια όμως μπορεί να εμφανιστούν σταδιακή πτώση του επιπέδου συνείδησης, υπνηλία, λήθαργος και τελικά κώμα. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις παρατηρούνται υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία (shock). Με την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία, η διαβητική κετοξέωση αποτελεί κατάσταση πλήρως αναστρέψιμη. Εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.[\[20\]](#)

Υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα

Χαρακτηρίζεται από αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος (>350 mOsm/L), πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (>600 mg/dl) και απουσία κετοξέωσης. Προέχουν τα σημεία της αφυδάτωσης ενώ επίσης εμφανίζονται διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Διάφορες αιτίες μπορούν να πυροδοτήσουν την εμφάνιση του υπερωσμωτικού μη κετωσικού κώματος, όπως η σηψαιμία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παγκρεατίτιδα, η αιμορραγία από το γαστρεντερικό και η λήψη φαρμάκων. Εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.[\[20\]](#)

Υπογλυκαιμία

Αποτελεί ουσιαστικά επιπλοκή της θεραπείας του ΣΔ και μπορεί να προκληθεί από λανθασμένη δοσολογία κατά τη χορήγηση ινσουλίνης (αυξημένη δόση), έντονη σωματική άσκηση ή μειωμένη λήψη τροφής ή υδατανθράκων. Ο ασθενής εμφανίζει ευερεθιστότητα και αυξημένη εφίδρωση ενώ μπορεί να προκληθούν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, απώλεια συνείδησης ή/και κώμα. Απαιτείται άμεση πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα (γλυκά, ζαχαρούχα αναψυκτικά κλπ) ή, σε περίπτωση που ο ασθενής είναι αναίσθητος, ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης.[\[20\]](#)

1.3.2 Χρόνιες επιπλοκές

Μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές

Αμφιβληστροειδοπάθεια (Ρετινοπάθεια)

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες τύφλωσης. Παρουσιάζεται σε ασθενείς με ΣΔ και προκαλείται από αλλοιώσεις των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Τα αγγεία αυτά στους ασθενείς με ΣΔ μπορεί να παρουσιάζουν διαρροή (μικρή αιμορραγία), μικροαποφράξεις με συνέπεια την ισχαιμία, και σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να αναπτυχθούν παθολογικά νεοαγγεία στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Τα νεοαγγεία αυτά μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία στο εσωτερικό του οφθαλμού ενώ σε πιο προχωρημένη μορφή της νόσου μπορεί να οδηγήσουν σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης. Τέλος, η ανάπτυξη νεοαγγείων στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού μπορεί να προκαλέσει σοβαρής μορφής γλαύκωμα (αύξηση της πίεσεως του οφθαλμού).[\[21\]](#)

Νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια πάθηση που προκαλείται από το διαβήτη και προσβάλλει τα νεύρα. Η λειτουργία των νεύρων επηρεάζεται με αποτέλεσμα να μη μεταδίδουν σωστά τους ερεθισμούς από το σώμα προς τον εγκέφαλο.

Προκαλεί μούδιασμα με απώλεια της αίσθησης και οδυνηρό μυρμήγκιασμα στα μέρη του σώματος που επηρεάζονται από το νεύρο που πάσχει.

Η απώλεια της λειτουργίας του νεύρου προκαλεί μείωση της δύναμης και της αίσθησης σε διάφορα μέρη του σώματος. Επηρεάζει την καρδιά και την ικανότητά της να ανταποκρίνεται στις ανάγκες του οργανισμού. Επίσης μειώνει την λειτουργική ικανότητα των εντέρων για την χώνεψη. Στους άνδρες επηρεάζει και μειώνει την λειτουργία της σύσης.

Οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από διαβητική νευροπάθεια δεν νιώθουν κανονικά τον πόνο στην περιοχή που έχει επηρεαστεί. Εάν πληγωθούν ή τραυματιστούν στην περιοχή που επηρεάστηκε δεν το αντιλαμβάνονται διότι απουσιάζει το χρήσιμο για την περίπτωση αυτή μήνυμα που στέλνει ο πόνος.

Επιπρόσθετα μπορεί να δημιουργηθεί μυϊκή ατροφία και σταδιακά να υπάρξει δυσκολία στο περπάτημα. Το δέρμα στα πόδια αδυνατίζει και μπορεί να κάνει ραγάδες που εξελίσσονται σε πληγές (**Διαβητικό Πόδι**).

Εάν οι πληγές που αναπτύσσονται στο μέρος του σώματος που επηρεάζεται από τη διαβητική νευροπάθεια μολυνθούν και χειροτερεύσουν είναι δύσκολο να αποθεραπευτούν. Δυστυχώς κάποτε χρειάζεται να γίνει ακρωτηριασμός.[\[22\]](#)

Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από αιμοδυναμικές διαταραχές που στη συνέχεια προκαλούν μορφολογικές αλλοιώσεις που αφορούν όλες τις ανατομικές δομές του νεφρού.

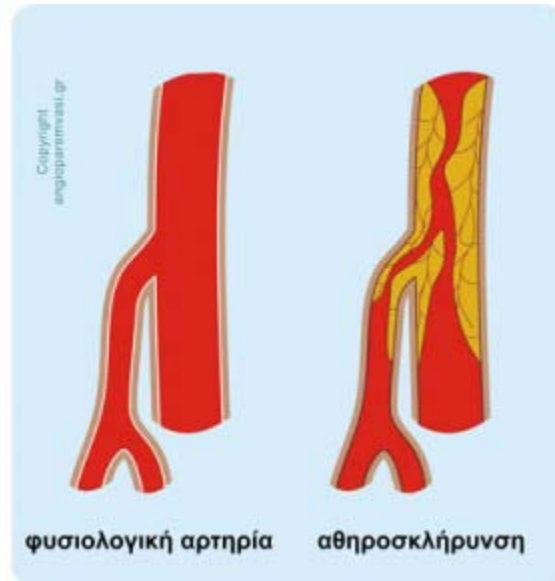
Οι αιμοδυναμικές και μορφολογικές διαταραχές προκαλούνται από την υπεργλυκαιμία (η κοινή συνιστώσα τόσο στο ΣΔ τύπου 1 όσο και στο ΣΔ τύπου 2) και οι μεταβολές που προκαλεί στη λειτουργία των κυττάρων αλλά και την εξωκυττάρια ουσία. Είναι προφανές ότι η ρύθμιση του σακχάρου είναι απαραίτητη για την πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας, όπως και για τις άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ.

Ωστόσο είναι γνωστό από την κλινική πράξη ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφανίζει διαβητική νεφροπάθεια παρά την ικανοποιητική ρύθμιση του μεταβολικού παράγοντα της υπεργλυκαιμίας ενώ από την άλλη ένα ποσοστό ασθενών παρά την κακή ρύθμιση δεν εμφανίζει ποτέ νεφρική βλάβη. Για την εξήγηση αυτού του φαινομένου έχει υποστηριχθεί ότι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην προδιάθεση για ανάπτυξη νεφροπάθειας καθώς η διαβητική νεφροπάθεια είναι συχνότερη σε ασθενείς με ΣΔ των οποίων συγγενείς έχουν αναπτύξει νεφρική νόσο.

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια από τις συχνότερες και σοβαρότερες μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στο Δυτικό κόσμο (30-40% των περιπτώσεων χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου).[\[23\]](#)

Μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές

Οι αρτηρίες φυσιολογικά είναι λείες εσωτερικά, αλλά με την πάροδο της ηλικίας το εσωτερικό τους τοίχωμα μπορεί να γίνει παχύ και ανώμαλο από εναποθέσεις υλικών όπως χοληστερόλη, ασβέστιο, κατεστραμμένα κύτταρα και ινώδης ιστός. Οι εναποθέσεις αυτές αποτελούν τη λεγόμενη αθηρωματική πλάκα (Σχήμα 1.5).



Σχήμα 1.5: Φυσιολογική αρτηρία και αθηροσκλήρυνση [24]

Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία καρδιακή νόσος, ή απλά στεφανιαία νόσος, προκαλείται όταν οι αθηρωματικές πλάκες πληρώνουν, δηλαδή γεμίζουν, στον αυλό των αιμοφόρων αγγείων της καρδιάς, τα οποία ονομάζονται στεφανιαίες αρτηρίες, και εμποδίζουν τη ροή του αίματος στην καρδιά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στους ιστούς της καρδιάς. Η ελάττωση της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο αποτελεί κλινικά τη στηθάγχη.

Οι αθηρωματικές πλάκες σχηματίζονται από εναποθέσεις λίπους στο τοίχωμα των αρτηριών λόγω κυκλοφορίας στο αίμα υπερβολικών ποσοτήτων λιπών. Η σταδιακή αυτή συσσώρευση, που ονομάζεται αρτηριοσκλήρυνση, προκαλεί στένωση ή απόφραξη των αγγείων.

Η ρήξη της πλάκας, ή αθηρώματος, και η δημιουργία θρόμβου, που ονομάζεται αθηροθρόμβωση αποτελεί αιτία οξέων ισχαιμικών ή στεφανιαίων συνδρόμων. Ο σχηματισμός αποφρακτικού θρόμβου έχει ως αποτέλεσμα την παντελή και παρατεταμένη έλλειψη οξυγόνου στο μυοκάρδιο, η οποία με τη σειρά της προκαλεί νέκρωση του μυοκαρδίου, ή αλλιώς έμφραγμα.[25]

Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια

Όταν συσσωρευτεί αρκετή πλάκα, σε βαθμό τέτοιο που να μειωθεί η ροή του αίματος και του οξυγόνου προς τα κάτω μέλη, δηλαδή όταν συμβεί στένωση ή απόφραξη των αρτηριών που τα τροφοδοτούν με αίμα, η πάθηση ονομάζεται περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) ή περιφερική αγγειακή νόσος (ΠΑΝ). Οι αρτηρίες που μπορεί να προσβληθούν στην ΠΑΑ είναι η κοιλιακή αορτή, οι λαγόνιες, οι μηριαίες, η ιγνυακή και οι κνημιαίες αρτηρίες.[\[24\]](#)

Εγκεφαλοαγγειακή νόσος

Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος και μάλιστα η αρτηριοσκλήρυνση η οποία επιταχύνεται από το ΣΔ, αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και αρτηριοπαθειών. Σημειώνεται ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι αρτηριοπάθειες συνιστούν τις κύριες αιτίες θνησιμότητας και θνητότητας σε διαβητικούς ασθενείς.

Συγκεκριμένα η ύπαρξη ΣΔ αυξάνει το σχετικό κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού μέχρι και 6 φορές. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν ο διαβήτης συνυπάρχει με υπέρταση.

1.4 Διάγνωση

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της μεταβολικής δυσλειτουργίας, ο ΣΔ δύναται να είναι είτε ασυμπτωματικός ή να εκδηλώνεται με πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους ή ακόμη κετοξέωση και κώμα, τα οποία συνιστούν τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της παραπάνω ασθένειας. Δηλαδή εάν η μεταβολική δυσλειτουργία είναι ήπια οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ενώ όταν είναι παρούσα η υπεργλυκαιμία εκδηλώνονται τα τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα της παραπάνω ασθένειας που είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η απώλεια βάρους. Όταν η μεταβολική δυσλειτουργία είναι σοβαρή, δύναται να εμφανιστεί κετοξέωση ή υπεργλυκαιμία (υπεροσμωτική κατάσταση) και παρεπόμενα να παρουσιαστεί απώλεια συνείδησης, κώμα και θάνατος, εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα και κατάλληλα ο ασθενής.[\[13\]](#)

Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ

Η διάγνωση του ΣΔ τίθεται όταν παρουσιάζονται:

- Γλυκόζη νηστείας πλάσματος ≥ 126 mg/dl μετά από νηστεία 8 ωρών.
- Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl. Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται οποιαδήποτε στιγμή του 24 – ώρου ανεξάρτητα από την ώρα που παρήλθε από τη λήψη τροφής.
- Τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 gr κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Όταν απουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια πρέπει να επιβεβαιώνονται με επανάληψη της μέτρησης της γλυκόζης σε μια διαφορετική ημέρα. Για τη διάγνωση του ΣΔ κύησης ισχύουν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια.[\[26\]](#)

Όπως φαίνεται, η διάγνωση μπορεί να τεθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους αλλά το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μια άλλη ημέρα, εκτός αν συνυπάρχει κλινική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας. Η μέτρηση της γλυκόζης νηστείας είναι εύκολη και έχει χαμηλό κόστος.

Η από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) είναι χρήσιμη για διαγνωστική διευκρίνιση σε άτομα στα οποία, ενώ υπάρχει ισχυρή υποψία διαβήτη, έχουν φυσιολογική ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, ή σε άτομα που παρουσιάζουν γλυκόζη νηστείας φυσιολογική, αλλά μεταγευματικά αυξημένη (>140 mg/dl).

Η δοκιμασία πρέπει να γίνεται πρωί, μετά από δεκάωρη νηστεία, αφού προηγηθούν τρεις ημέρες ελεύθερης διατροφής, που πρέπει όμως να περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 γραμμάρια υδατανθράκων την ημέρα. Η σωματική δραστηριότητα κατ' αυτό το τριήμερο πρέπει να είναι η συνήθης του υπό εξέταση ατόμου. Κατά το διάστημα της νηστείας, η λήψη νερού επιτρέπεται. Στον ασθενή χορηγούνται 75 gr άνυδρης γλυκόζης (στα παιδιά χορηγείται γλυκόζη 1.75 gr/kg ιδανικού σωματικού βάρους, χωρίς όμως το μέγιστο ποσό της να υπερβαίνει τα 75 gr), διαλυμένα σε 250-350 ml νερού, τα οποία πρέπει να ληφθούν σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Φλεβικό αίμα λαμβάνεται πριν από τη χορήγηση της γλυκόζης και ακριβώς 2 ώρες μετά. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, η μυϊκή άσκηση (περπάτημα) και το κάπνισμα απαγορεύονται. Ο προσδιορισμός της γλυκόζης γίνεται με ενζυμική μέθοδο στο πλάσμα ή στον ορό. Τα δείγματα πρέπει να φυγοκεντρούνται μέσα σε 60 λεπτά, αλλιώς τα σωληνάκια πρέπει να τοποθετούνται σε πάγο. Η δοκιμασία δεν πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή άλλη οξεία κατάσταση (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.).[\[1\]](#)

Πρόσφατα, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA) συμπεριέλαβε ένα ακόμα κριτήριο, βασισμένο στην τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).[\[26\]](#)

Συγκεκριμένα τη χρήση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) για τη διάγνωση του ΣΔ, υπό την προϋπόθεση ότι η μέτρηση γίνεται με μέθοδο αναφοράς αυτή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) και είναι πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP), και το εργαστήριο που την εκτελεί είναι επίσης πιστοποιημένο από το NGSP. Ως διαγνωστική τιμή για το ΣΔ καθορίζεται HbA1c ≥ 6.5%. Τιμές HbA1c στο εύρος 5.7 - 6.4% θεωρείται ότι συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ. Η αξία της HbA1c για τη διάγνωση του ΣΔ αμφισβητείται με βάση επιδημιολογικές παρατηρήσεις και δεν έχει καθιερωθεί διεθνώς.

Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση της HbA1c, ως μέθοδο διάγνωσης του ΣΔ, προς το παρόν στην Ελλάδα, διότι δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης των εργαστηρίων της χώρας, ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι

συγκρίσιμα με τη θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς. Επιπλέον, η διάγνωση του ΣΔ δεν μπορεί να βασιστεί στα επίπεδα της HbA1c σε ασθενείς με διάφορες μορφές αναιμίας ή σε άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες (ετεροζυγώτες - ομοζυγώτες), καταστάσεις συχνές στην Ελλάδα. [1]

1.5 Αντιμετώπιση

Πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ΣΔ έχουν:

- ✓ η έγκαιρη διάγνωση της νόσου,
- ✓ η εκπαίδευση του διαβητικού ασθενούς σε σχέση με τις διαιτητικές του συνήθειες και
- ✓ η εκπαίδευση του διαβητικού ασθενούς στον αυτοέλεγχο του σακχάρου και τη χορήγηση ινσουλίνης.

Η στρατηγική αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενούς πρέπει να ικανοποιεί τρεις βασικούς στόχους:

- τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο του ασθενούς,
- την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση από τον ασθενή ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής και
- την εξάλειψη των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη (π.χ. τη διακοπή του καπνίσματος, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων χοληστερόλης).

Η θεραπευτική προσέγγιση για την κάλυψη των παραπάνω στόχων βασίζεται σε τέσσερις κύριους άξονες:

- 1) την τήρηση συγκεκριμένου προγράμματος διατροφής,
- 2) την αύξηση της σωματικής άσκησης,
- 3) τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και
- 4) την εκπαίδευση. [16]

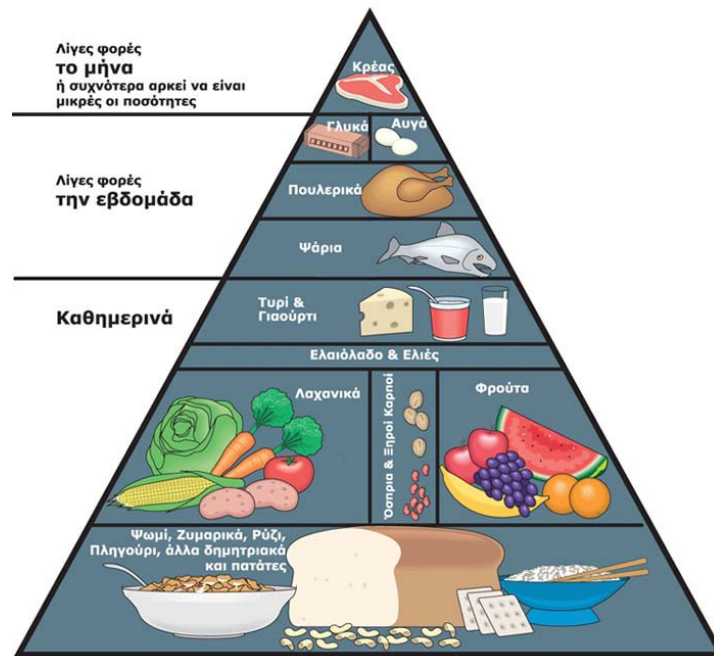
Δίαιτα

Η διαίτα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της επιτυχημένης γλυκαιμικής ρύθμισης και είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση όλων των διαβητικών. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου συνδυάζεται με υπογλυκαιμικά χάπια ή ινσουλίνη. Το διαιτολόγιο του διαβητικού ασθενούς πρέπει να είναι απόλυτα εξατομικευμένο και να προσαρμόζεται στις ανάγκες της καθημερινής ζωής. Η διατροφή του διαβητικού ουσιαστικά δε διαφέρει από τη σωστή διαίτα του μη διαβητικού. Πρέπει να έχει ποικιλία τροφών, να είναι χαμηλή σε ζωικά λίπη, χοληστερόλη, αλάτι και οινόπνευμα και να περιέχει άφθονες φυτικές ίνες (Σχήμα 1.6).

Οι υδατάνθρακες πρέπει να προέρχονται κατά κύριο λόγο από τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψωμί ολικής άλεσης, δημητριακά κλπ.

Οι τροφές αυτές απελευθερώνονται αργά στο αίμα και ο διαβητικός ασθενής αισθάνεται χορτάτος για περισσότερο χρόνο.

Από τη διατροφή του διαβητικού, θα πρέπει να αποφεύγονται η ζάχαρη, το μέλι, η γλυκόζη, τα παγωτά, οι καραμέλες, η σοκολάτα, οι γλυκές κομπόστες, το σακχαρούχο γάλα, τα αναψυκτικά και οι χυμοί φρούτων με ζάχαρη, τα γλυκά οιοπνευματώδη ποτά (λικέρ, γλυκά κρασιά) κλπ. [16]



Σχήμα 1.6: Διατορφική πυραμίδα για τη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔ [16]

Σωματική άσκηση

Με τη σωματική άσκηση ο διαβητικός ασθενής καταναλώνει γλυκόζη, που είναι η κύρια πηγή ενέργειας στον άνθρωπο, ρυθμίζοντας έμμεσα τα επίπεδα της στο αίμα, ενώ από την άλλη πλευρά, διευκολύνει την πρόσληψη της από τους σκελετικούς μύες. Επιπλέον, η μυϊκή άσκηση συντελεί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο τύπος και η ένταση της μυϊκής άσκησης για κάθε διαβητικό ασθενή καθορίζεται βάσει της ηλικίας, της γενικής κατάστασής του και από την ύπαρξη τυχόν επιπλοκών.

Ένας πολύ καλός τρόπος άσκησης για το διαβητικό ασθενή είναι το περπάτημα διάρκειας μισής με μίας ώρας ημερησίως. Είναι προτιμότερο η άσκηση να γίνεται μετά από τα γεύματα, παρά πριν, γιατί το σάκχαρο αίματος πριν είναι συνήθως χαμηλό. [16]

Φαρμακευτική αγωγή

Οι ενδείξεις χορήγησης των αντιδιαβητικών δισκίων αφορούν κυρίως τους διαβητικούς τύπου 2, οι οποίοι δε ρυθμίζονται με τη δίαιτα και την άσκηση. Οι βασικότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων που κυκλοφορούν σήμερα είναι :

1. Τα ινσουλινοεκκριταγωγά δισκία, με τα οποία επάγεται η έκκριση μεγαλύτερης ποσότητας ινσουλίνης από το πάγκρεας. Τέτοια δισκία είναι οι σουλφονουλουρίες και οι μεγλιτινίδες.
2. Τα φάρμακα που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και έτσι έμμεσα διευκολύνουν τη δράση της στους ιστούς. Τέτοια δισκία είναι οι διγουανίδες-(μετφορμίνη) και οι γλιταζόνες.
3. Πρόσφατα κυκλοφόρησαν και δυο νέες κατηγορίες φαρμάκων οι γλυπτίνες και τα ινκρετινομιμητικά (εξανετίδη). Τα πρώτα δίνουν σήμα στα β – κύτταρα του παγκρέατος να αυξήσουν την έκκριση της ινσουλίνης ειδικά μετά την λήψη της τροφής, και στα α – κύτταρα του παγκρέατος να μειώσουν την έκκριση της γλυκαγόνης.[16]

Ινσουλίνη

Η θεραπεία με ινσουλίνη ενδείκνυται στο ΣΔ τύπου 1, στο ΣΔ κύησης και τη διαβητική κετοξέωση.

Στο ΣΔ τύπου 1, η χορήγηση ινσουλίνης γίνεται εφ' όρου ζωής και είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης.

Στις άλλες περιπτώσεις χορηγείται για όσο διάστημα υπάρχει η σχετική ένδειξη. Έτσι, σε κάποια λοίμωξη (π.χ. ουρολοίμωξη) ή σε μια χειρουργική επέμβαση, το διαβητικό άτομο μπορεί να λάβει εξωγενώς ινσουλίνη για κάποιο διάστημα και μετά να επανέλθει στην προηγούμενή του θεραπεία (δίαιτα ή δίαιτα και υπογλυκαιμικά δισκία).[27]

1.6 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο ΣΔ κυρίως ο τύπου 2, επιβαρύνει με αυξανόμενους ρυθμούς τους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο, εξαιτίας της αύξησης των δύο κύριων παραγόντων και των συμπεριφορών που σχετίζονται με την εμφάνισή του:

- της αύξησης του σωματικού βάρους και
- της έλλειψης άσκησης.

Αποτελεί μείζων πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, και ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες, οι οποίες εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου. Είναι όμως και μια πάθηση που μπορεί να προληφθεί κατά το μεγαλύτερο ποσοστό με απλή τροποποίηση των συμπεριφορών αυτών.[28]

Ο ΣΔ τύπου 2 αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως γιατί συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια. Άλλες σοβαρές επιπλοκές αποτελούν η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, η τύφλωση και οι ακρωτηριασμοί.[29]

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2013 οι ασθενείς με ΣΔ παγκοσμίως ξεπερνούν τα 347 εκατομμύρια, αριθμός που αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2030 καθώς η συχνότητα της νόσου αυξάνει ραγδαία.

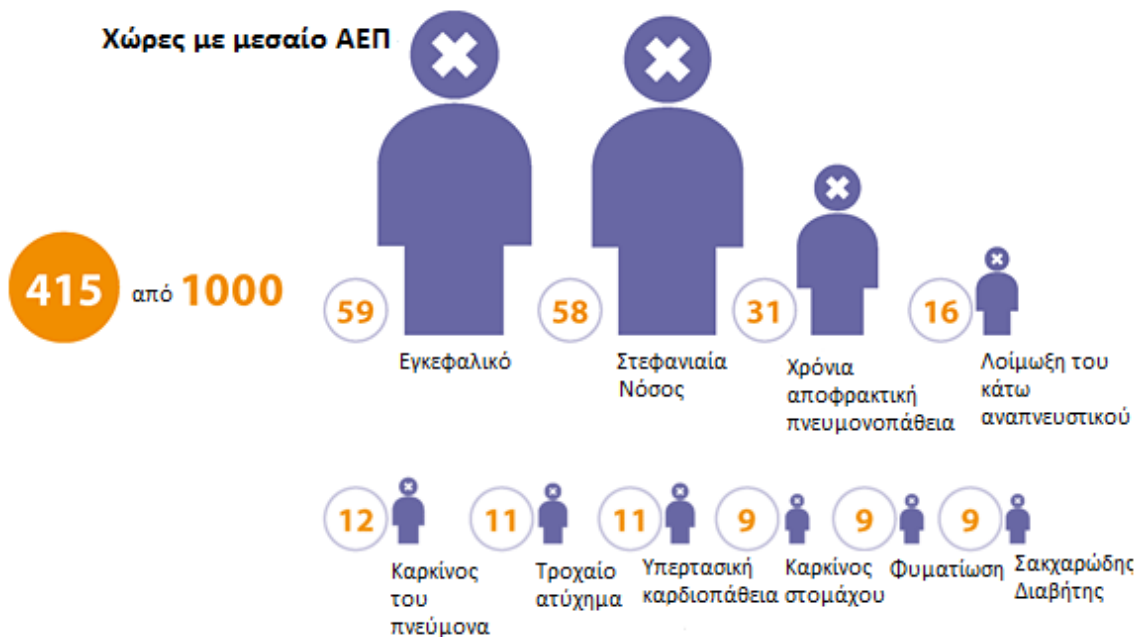
Το 2004 εκτιμάται ότι 3.4 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από τις συνέπειες των υψηλών τιμών σακχάρου νηστείας στο αίμα. Παρόμοιος αριθμός θανάτων έχουν εκτιμηθεί για το 2010.

Πάνω από το 80% των θανάτων που οφείλονται στο ΣΔ έλαβαν χώρα σε χώρες με χαμηλό (Σχήμα 1.7) ή μεσαίο ΑΕΠ (Σχήμα 1.8). Επίσης, είναι η 8η αιτία θανάτου στις χώρες με υψηλό ΑΕΠ (Σχήμα 1.9) και η 10η στις χώρες με μεσαίο ΑΕΠ (Σχήμα 1.8).

Ο ΣΔ αποτελεί την 12η αιτία θανάτου παγκοσμίως και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι ο ΣΔ θα αποτελεί την 7η κύρια αιτία θανάτου το 2030 ενώ οι πάσχοντες από ΣΔ εμφανίζουν διπλάσια θνησιμότητα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.[\[30\]](#)



Σχήμα 1.7: Οι κυριότερες αιτίες θανάτου στις χώρες με χαμηλό ΑΕΠ [\[28\]](#)



Σχήμα 1.8: Οι κυριότερες αιτίες θανάτου στις χώρες με μεσαίο ΑΕΠ [\[28\]](#)



Σχήμα 1.9: Οι κυριότερες αιτίες θανάτου στις χώρες με υψηλό ΑΕΠ [28]

Ο επιπολασμός του ΣΔ στην Ελλάδα αναφέρεται στο 0.15% το 2004, ενώ το 2000 το ποσοστό του πληθυσμού 20 ετών και άνω με διαβήτη ήταν 10.3%. Δεν υπάρχουν επίσημα επιδημιολογικά στοιχεία και μελέτες, αλλά υπολογίζεται ότι οι διαβητικοί στην Ελλάδα είναι σήμερα περίπου 800.000. Ο αριθμός των πασχόντων προβλέπεται ότι θα αυξάνεται διεθνώς με ταχύτατο ρυθμό λόγω της αύξησης του αριθμού των ατόμων που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκα. Στην Ελλάδα, το ποσοστό των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ατόμων το 2003 ήταν 57.1%, ένα από τα μεγαλύτερα της Ευρώπης. Συνεπώς, αναμένεται μεγάλη αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ τις επόμενες δεκαετίες στη χώρα μας. [28]

Το κόστος αντιμετώπισης του ΣΔ είναι σημαντικό για τα άτομα, τις οικογένειες και τα συστήματα υγείας. Συγκεκριμένα το κόστος του ΣΔ αυξήθηκε κατά 32% από το 2002 έως το 2007 στις ΗΠΑ, αύξηση που αντιστοιχεί σε 8 εκατ. δολάρια επιπλέον το χρόνο. Το 1/5 των συνολικών δαπανών για την υγεία στις ΗΠΑ δαπανώνται για τη φροντίδα διαγνωσμένων διαβητικών, ενώ το 1/10 των συνολικών δαπανών αποδίδεται απευθείας στην Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA). Η ελάττωση του ρυθμού αύξησης της επίπτωσης και του επιπολασμού του ΣΔ θα εξοικονομήσει πολλά χρήματα και θα μειώσει σημαντικά τις συνεχώς αυξανόμενες δαπάνες υγείας. Σύμφωνα με μελέτες στις ΗΠΑ, το ετήσιο κόστος θεραπείας για ασθενείς με προκλινικό διαβήτη (προ-διαβητικοί) είναι σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το κόστος θεραπείας των ήδη διαγνωσμένων διαβητικών και πολύ χαμηλότερο από το αντίστοιχο των διαβητικών που έχουν αναπτύξει επιπλοκές από το ΣΔ. [28]

Οι συνηθέστερες επιπλοκές του ΣΔ οι οποίες αυξάνουν δραματικά τους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας και πολλαπλασιάζουν το κόστος της ασθένειας είναι:

- ❖ Καρδιαγγειακά νοσήματα
Το 50% των ασθενών με διαβήτη πεθαίνουν από καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ❖ Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
Το 2% των ασθενών τυφλώνονται και 15% αναπτύσσουν σοβαρές διαταραχές της όρασης μετά από 15 χρόνια με διαβήτη.

- ❖ Διαβητική νευροπάθεια
Προσβάλλει το 50% των ασθενών με διαβήτη και σε συνδυασμό με την ελάττωση της αιματικής ροής προκαλούν σοβαρά έλκη που οδηγούν συχνά σε ακρωτηριασμό των κάτω άκρων.

- ❖ Διαβητική νεφροπάθεια
Ο διαβήτης αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες της νεφρικής ανεπάρκειας, 10-20% των ασθενών με διαβήτη πεθαίνουν από νεφρική ανεπάρκεια.

Η πρόληψη του ΣΔ είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος ελάττωσης του κόστους και περιλαμβάνει την τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών, την κανονική φυσική δραστηριότητα, την επίτευξη και διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και την αποφυγή του καπνίσματος. [\[28\]](#)

Κεφάλαιο 2

Γλυκαιμικός Έλεγχος

Είναι αποδεδειγμένο ότι η σωστή αντιμετώπιση του ΣΔ μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ή τουλάχιστον να επιβραδύνει την εξέλιξη των επιπλοκών του ΣΔ. Μεγάλες μελέτες παρέμβασης, όπως η DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) και η UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), απέδειξαν ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει σε σημαντικό βαθμό τις μικροαγγειακές επιπλοκές και ταυτόχρονα επιδρά ευνοϊκά σε ό,τι αφορά στις μακροαγγειακές επιπλοκές και την ποιότητα ζωής των ατόμων με διαβήτη. [\[31\]](#), [\[32\]](#)

Συγκεκριμένα, η μελέτη UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) έδειξε ότι η μείωση της HbA1c κατά 1% σχετίζεται με μείωση κατά 21% των θανάτων, 14% των εμφραγμάτων και 37% των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Ακόμη πιο σαφή είναι τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, οι οποίες έδειξαν ότι η μείωση της χοληστερόλης μέσω της χορήγησης στατινών μπορεί να μειώσει το σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 25–40%. [\[33\]](#), [\[34\]](#)

Από την άλλη η αντίδραση του οργανισμού στην εντατική θεραπεία ινσουλίνης που απαιτείται για να επιτύχει τον καλύτερο έλεγχο γλυκόζης αυξάνει το κίνδυνο βαριάς μορφής υπογλυκαιμίας, με όλες τις συνέπειές της.

Ως γλυκαιμικός έλεγχος ορίζεται η διαδικασία των τακτικών μετρήσεων των επιπέδων γλυκόζης αίματος και της χορήγησης ινσουλίνης με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός φυσιολογικών τιμών. Η ρύθμιση είναι ιδανική όταν κατά τις μετρήσεις πριν το φαγητό το σάκχαρο αίματος είναι 70-110mg/dl ενώ δύο ώρες μετά τα γεύματα είναι 90-140mg/dl. Ο έλεγχος του σακχάρου αίματος θα πρέπει να γίνεται από τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 αλλά και από τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που βρίσκονται σε αγωγή με ινσουλίνη ή σε συνδυασμό δισκίων και ινσουλίνης. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που ακολουθούν κάποιο εντατικοποιημένο σχήμα (τρεις ή και περισσότερες ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως) θα πρέπει να κάνουν μετρήσεις πριν από κάθε γεύμα (πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό) προ του ύπνου αλλά και μερικές φορές δύο ώρες μετά το γεύμα. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που βρίσκονται σε αγωγή με ινσουλίνη ή σε συνδυασμό δισκίων και ινσουλίνης μπορούν να ελέγχουν το σάκχαρό τους καθημερινά με μετρήσεις είτε νηστείας είτε δύο ώρες μετά από κάποιο γεύμα ώστε να έχουν μία εκτίμηση του σακχάρου αίματος όλο το 24ωρο. Όσοι ασθενείς βρίσκονται σε δίαιτα ή σε αγωγή με δισκία δεν είναι αναγκαίο να υποβάλλονται σε καθημερινό αυτοέλεγχο αλλά να κάνουν μετρήσεις δυο με τρεις φορές την εβδομάδα διαφορετικές ώρες το 24ωρο (νηστείας ή 2 ώρες μετά από κάποιο γεύμα). Συχνότερες μετρήσεις απαιτούνται σε περιόδους τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής ή του προγράμματος σωματικής άσκησης, σε περίπτωση

λοίμωξης ή συνύπαρξης άλλης ασθένειας καθώς και σε καταστάσεις υπογλυκαιμίας και κυρίως σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση του διαβήτη που δεν αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Σημαντικό είναι τα άτομα με ΣΔ να εκπαιδευθούν ώστε να μπορούν να ερμηνεύουν τα αποτελέσματα των μετρήσεων και ανάλογα να ενεργούν. Επίσης να καταγράφουν τα αποτελέσματα στο ημερολόγιο αυτοελέγχου και να το προσκομίζουν στον θεράποντα ιατρό ώστε μαζί να αποφασίζουν για τις αλλαγές που μπορούν να γίνουν στη φαρμακευτική αγωγή για τη καλύτερη ρύθμισή του.

Ο σωστός έλεγχος του ΣΔ απαιτεί μια μεγάλη προσωπική προσπάθεια από τη μεριά του διαβητικού και μια σημαντική υποστήριξη από μια πολλαπλών ειδικοτήτων θεραπευτική ομάδα.

2.1 Διατάξεις μέτρησης γλυκόζης

Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος απαιτεί τακτικές μετρήσεις των σακχάρων του αίματος οι οποίες γίνονται από διατάξεις μέτρησης της γλυκόζης και χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες τις Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης (ΕΔΜΓ), τις Μη Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης (ΜΕΔΜΓ) και τις Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ- Continuous Glucose Monitoring System, CGMS).

Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης (ΕΔΜΓ)

Στις ΕΔΜΓ (Σχήμα 2.1) με τη χρήση μιας ειδικής λεπτής βελόνας τοποθετείται μια μικρή ποσότητα αίματος στις ειδικές ταινίες μέτρησης μιας χρήσεως και συνδέεται στον ψηφιακό μετρητή. Μετά από μερικά δευτερόλεπτα εμφανίζεται στην ψηφιακή οθόνη το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα.



Σχήμα 2.1: Μέτρηση σακχάρου αίματος με επεμβατική διάταξη μέτρησης [36]

Η ευχρηστία των ΕΔΜΓ διευκολύνει τους ασθενείς με ΣΔ στην παρακολούθηση και καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Παρόλο που το κόστος της χρήσης τους μπορεί να φαίνεται αρχικά υψηλό, θεωρείται ότι μακροπρόθεσμα είναι πιο οικονομικοί

σε σχέση με το ιατρικό κόστος που θα προέκυπτε από τις επιπλοκές του ΣΔ λόγω του κακού γλυκαιμικού ελέγχου που θα επέφερε η μη χρήση τους.

Στις πιο εξελιγμένες ΕΔΜΓ αντιμετωπίζεται το επώδυνο για πολλούς ασθενείς τρύπημα του δαχτύλου καθώς δίνουν τη δυνατότητα συλλογής αίματος από την παλάμη ή από τον πήχη. Επίσης πολλές ΕΔΜΓ έχουν ενσωματωμένες πολλές ταινίες μέτρησης ώστε όταν χρησιμοποιηθούν όλες τότε να γίνεται η αλλαγή των ταινιών. Τέλος με την εγκατάσταση λογισμικού στον υπολογιστή ο ασθενής με ΣΔ μπορεί να επεξεργαστεί και να μοιραστεί τις μετρήσεις του με τον ιατρό του για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ΣΔ.[\[35\]](#)

Μη Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης (ΜΕΔΜΓ)

Οι ΜΕΔΜΓ δεν χρησιμοποιούν αίμα από τον ασθενή για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι βασίζονται στην ανίχνευση και μέτρηση της γλυκόζης σε άλλα σωματικά υγρά, εκτός του αίματος, ή στη συσχέτιση των επιπέδων της γλυκόζης με άλλα μεγέθη, πιο εύκολα μετρήσιμα. Για την διεξαγωγή των μετρήσεων χρησιμοποιούν ηλεκτρικό ρεύμα (ιοντοφόρηση), ακουστική ενέργεια (υπέρηχους), φασματοσκοπικές τεχνικές, χημική ή μηχανική υποβοήθηση της διάχυσης. Οι περισσότερες ΜΕΔΜΓ είναι συνεχούς μέτρησης και προσφέρουν πληροφορίες για τα διαστήματα όπου ο ασθενής δεν χρησιμοποιεί την ΕΔΜΓ, όπως για παράδειγμα όταν κοιμάται.[\[35\]](#)

Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ)

Μια ΔΣΜΓ είναι μια εγκεκριμένη συσκευή από την Αμερικάνικη Υπηρεσία Φαρμάκων και Τροφίμων (Food and Drug Administration – FDA) που καταγράφει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Υπάρχουν πολλές εγκεκριμένες συσκευές όπως η MiniMed συσκευή της Medtronic, η DexCom, και η Navigator, που μπορούν να προσφέρουν έως και 288 μετρήσεις σακχάρου στο αίμα κάθε 24 ώρες. Η συσκευή χρησιμοποιείται για να υπολογίσει μια μέση τιμή γλυκόζης αίματος για τρεις έως επτά ημέρες ανάλογα με το μοντέλο, ενώ ο διαβητικός μπορεί να συνεχίσει τις καθημερινές του δραστηριότητες στο σπίτι.

Μια ΔΣΜΓ αποτελείται από τρεις διαφορετικές διατάξεις έναν αισθητήρα, έναν πομπό και έναν δέκτη. Ο αισθητήρας μιας χρήσεως ο οποίος τοποθετείται κάτω από το δέρμα στην κοιλιά και παραμένει για μερικές μέρες. Συνδεδεμένος με τον αισθητήρα εξωτερικά είναι ένας πομπός ο οποίος επικοινωνεί με έναν ραδιοδέκτη. Τέλος ο ηλεκτρονικός δέκτης που τοποθετείται σαν βομβητής και εμφανίζει τα επίπεδα γλυκόζης με συνεχείς ενημερώσεις και καταγράφει την τάση ανόδου ή καθόδου της γλυκόζης. Όταν ο ηλεκτρονικός δέκτης έχει ενσωματωμένη και αντλία έγχυσης ινσουλίνης τότε έχουμε το λεγόμενο Τεχνητό Πάγκρεας (ΤΠ).

Ο αισθητήρας μετρά τα επίπεδα της γλυκόζης στον ιστό κάθε 10 δευτερόλεπτα, στέλνει τις πληροφορίες στον ηλεκτρονικό δέκτη μέσω του πομπού και το σύστημα καταγράφει αυτόματα μια μέση τιμή γλυκόζης κάθε πέντε λεπτά.

Τα αποτελέσματα από τουλάχιστον τέσσερις μετρήσεις που ελήφθησαν με ΕΔΜΓ λαμβάνονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κάθε μέρα και εισάγονται για τη βαθμονόμηση της ΔΣΜΓ. Κάθε δόση ινσουλίνης που λαμβάνεται, οποιαδήποτε μορφή άσκησης και τα γεύματα που καταναλώνονται καταγράφονται από τον ασθενή με ΣΔ σε ένα ημερολόγιο και στη συνέχεια εισάγονται στον ηλεκτρονικό δέκτη.

Μετά από το χρονικό διάστημα των τριών έως επτά ημερών, ο αισθητήρας αφαιρείται από τον ιατρό και οι πληροφορίες που είναι αποθηκευμένες στις ΔΣΜΓ μεταφέρονται σε έναν υπολογιστή. Βάσει των πληροφοριών αυτών ο ιατρός σε συνεργασία με τον ασθενή μπορούν στη συνέχεια να κάνουν τις απαραίτητες προσαρμογές στον τρόπο αντιμετώπισης του διαβήτη. Οι πληροφορίες παρουσιάζονται ως γραφικές παραστάσεις ή διαγράμματα που μπορούν να βοηθήσουν στην διάκριση προτύπων στις διακυμάνσεις της γλυκόζης.[\[35\]](#)

Η συνεχής παρακολούθηση της γλυκόζης δεν προορίζεται για την καθημερινή παρακολούθηση ή μακροχρόνια αυτο-ρύθμιση και δεν αντικαθιστά την τυποποιημένη παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα με τις ΕΔΜΓ. Η χρήση της περιορίζεται στην ανακάλυψη των τάσεων των επιπέδων γλυκόζης αίματος.

Το κύριο πλεονέκτημα της ΔΣΜΓ είναι ότι μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό διακυμάνσεων και τάσεων που διαφορετικά θα περνούσαν απαρατήρητες με την HbA1c δοκιμή και τις διαλείπουσες μετρήσεις με ΕΔΜΓ.

Η τοποθέτηση του αισθητήρα στην κοιλιά δίνει μετρήσεις γλυκόζης αίματος με καθυστέρηση 20min, άρα αν η τάση ανόδου ή καθόδου είναι μεγάλη αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λάθος συμπεράσματα. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι το κόστος τους είναι μεγάλο και δεν καλύπτεται από τα ταμεία. Τέλος το μέγεθος της συσκευής είναι αποτρεπτικό για τους νέους ανθρώπους που θέλουν να έχουν ελευθερία κινήσεων.[\[36\]](#), [\[37\]](#)

2.2 Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης

Μετά την μέτρηση του σακχάρου ο ασθενής λαμβάνει την απαραίτητη δόση ινσουλίνης ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος στα φυσιολογικά όρια.

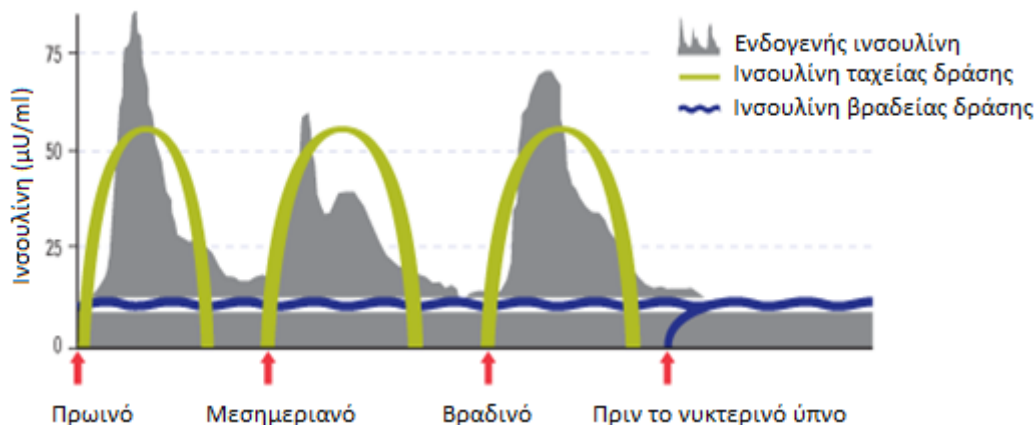
Η ινσουλίνη επειδή δρα ως κλειδί το οποίο κάνει τη γλυκόζη να περνάει μέσα στα κύτταρα πρέπει να ενεθεί για να κυκλοφορήσει μέσα στο αίμα μαζί με τη γλυκόζη. Επειδή οι αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης βρίσκονται στο αίμα η ινσουλίνη δεν μπορεί να ληφθεί ως χάπι γιατί σε αυτή την περίπτωση θα χωνευθεί και δεν θα μειωθεί η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος.

Τα άτομα που ανήκουν στις παρακάτω κατηγορίες χρειάζονται την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης:

- 1) Όλα τα άτομα με ΣΔ τύπου 1.
- 2) Γυναίκες με ΣΔ κύησης εφόσον δεν ρυθμίζονται με υγιεινοδιαιτητικά μέσα.
- 3) Άτομα με ΣΔ τύπου 2 εφόσον δεν επιτυγχάνονται οι στόχοι της ρύθμισης με την εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέσων και τη χορήγηση συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων.
- 4) Άτομα με σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια των νεφρών.

- 5) Άτομα με ΣΔ τύπου 2 που βρίσκονται σε καταστάσεις έντονου stress (λοίμωξη, χειρουργικές επεμβάσεις, τραυματισμός, βαριά εγκεφαλικά επεισόδια, σοβαρές αιμορραγίες) λαμβάνουν προσωρινά ινσουλίνη.

Ορισμένα άτομα με ΣΔ τύπου 2 μπορεί να χρειάζονται δύο ενέσεις ινσουλίνης τη μέρα, μια με το πρωινό και μια πριν το δείπνο, ενώ αρκετοί άλλοι μπορούν να ρυθμιστούν καλά για μεγάλο χρονικό διάστημα με συνδυασμό ινσουλίνης και δισκίων που αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης (σουλφονουρίες, μεγλιτινίδες). Στην περίπτωση αυτή η ινσουλίνη χορηγείται μια φορά τη μέρα, συνήθως πριν το νυκτερινό ύπνο.



Σχήμα 2.2: Εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας [35]

Τα άτομα με ΣΔ τύπου 1 όμως, είναι απαραίτητο να εφαρμόζουν **εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας** (Σχήμα 2.2). Αυτό συνίσταται στη χορήγηση συνήθως τεσσάρων δόσεων ινσουλίνης τη μέρα και περιλαμβάνει τη χορήγηση ινσουλίνης βραδείας (ή ενδιάμεσης) δράσης μια φορά την ημέρα και ινσουλίνη ταχείας ή υπερταχείας δράσης πριν από τα 3 κύρια γεύματα. Με το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας το άτομο με ΣΔ τύπου 1 προσπαθεί να μιμηθεί την 24ώρη διακύμανση των επιπέδων της ινσουλίνης που συμβαίνει φυσιολογικά, τον κερκάρδιο ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης.

Το εντατικοποιημένο σχήμα έχει το πλεονέκτημα της καλύτερης ρύθμισης του διαβήτη ενώ προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής καθώς προσφέρει ελεύθερο ωράριο γευμάτων και εύκολη τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης πριν από την άσκηση. Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται οι συχνές ενέσεις ινσουλίνης και οι συχνές μετρήσεις του σακχάρου στο αίμα, οι οποίες πρέπει να είναι τουλάχιστον τρεις την ημέρα. Η εντατικοποιημένη θεραπεία επίσης έχει αυξημένο οικονομικό κόστος.

Οι ινσουλίνες διαφέρουν στο πόσο γρήγορα αρχίζουν τη δράση τους, στο πότε κορυφώνεται η δράση τους και στο πόσο χρονικό διάστημα δρουν. Οι περισσότεροι άνθρωποι χρειάζονται περισσότερους από έναν τύπο ινσουλίνης για να ρυθμίσουν το σάκχαρό τους σε βάθος χρόνου.

Οι ινσουλίνες ανάλογα με την έναρξη και τη διάρκεια δράσης τους διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες: υπερταχείας, ταχείας, ενδιάμεσης και βραδείας δράσης. Επίσης, κυκλοφορούν και μείγματα ινσουλίνης με μεικτή δράση. Στον Πίνακα 2.1 παρουσιάζονται ινσουλίνες από κάθε κατηγορία και οι ιδιότητες που τις διαφοροποιούν.

Πίνακας 2.1: Διάφοροι τύποι ινσουλινών και η διάρκεια δράσης τους

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ή ΑΝΑΛΟΓΟ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ	ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ	ΑΙΧΜΗ ΔΡΑΣΗΣ (ΡΕΑΚ)	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ	ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ
Υπερταχείας δράσης				
Glulisine (Apidra)	10 – 20 λεπτά	0.5 – 2.5 ώρες	4 ώρες	ΟΧΙ
Lispro (Humalog)				ΝΑΙ
Aspart (Novorapid)	10 λεπτά	1 – 3 ώρες		ΝΑΙ
Ταχείας δράσης				
Soluble (Actrapid HM)	30 – 60 λεπτά	2 – 3 ώρες	3 – 6 ώρες	ΝΑΙ
Regular (Humulin R)				ΝΑΙ
Ενδιάμεσης δράσης				
Isophane (Protaphane)	2 – 4 ώρες	4 – 10 ώρες	10 – 16 ώρες	ΝΑΙ
NPH Human (Humulin N)				ΝΑΙ
Βραδείας δράσης				
Glargine (Lantus)	1.5 ώρες	Χωρίς αιχμή	20 – 24 ώρες	ΟΧΙ
Detemir (Levemir)	0.8 - 2 ώρες	8 – 10 ώρες	12 έως 24 ώρες (14 ώρες)	ΟΧΙ

Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης είναι με υποδόρια ένεση συνήθως στην κοιλιακή χώρα και σπανιότερα με ενδοφλέβια ένεση, σε περίπτωση που απαιτείται ταχεία μεταφορά της στην κυκλοφορία του αίματος.

Η ένεση μπορεί να πραγματοποιηθεί με τις σύριγγες ινσουλίνης μίας χρήσης (Σχήμα 2.3) ή με τα στυλό ινσουλίνης (*insulin pens*) (Σχήμα 2.4). Τα τελευταία είναι ιδιαίτερα εύχρηστα αφού δέχονται φύσιγγες ινσουλίνης και επιτρέπουν τη ρύθμιση της χορηγούμενης δόσης. Οι λεπτές βελόνες ορισμένου μήκους καθιστούν τη διαδικασία χορήγησης σχετικά ανώδυνη. Ανάλογος τρόπος χορήγησης μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς βελόνες με τις ονομαζόμενες ενέσεις πίδακα (*jet injectors*) (Σχήμα 2.5), με τους οποίους το διάλυμα ινσουλίνης χορηγείται με τη μορφή λεπτού πίδακα υπό μεγάλη πίεση. Πλεονεκτούν ως προς το ότι αποφεύγεται η πιθανότητα μόλυνσης από τη βελόνα. [\[38\]](#), [\[39\]](#)



Σχήμα 2.3: Σύριγγα ινσουλίνης μίας χρήσης [\[35\]](#)



Σχήμα 2.4: Στυλό ρυθμιζόμενης χορήγησης ινσουλίνης [\[38\]](#)



Σχήμα 2.5: Σύστημα ένεσης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης (*jet injector*) [\[39\]](#)

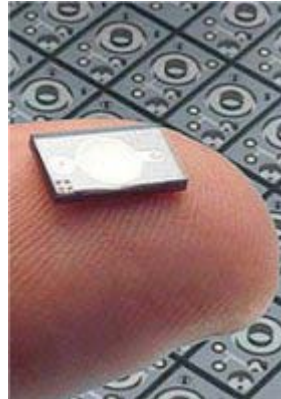
Οι αντλίες ινσουλίνης (Σχήμα 2.6) αποτελούν ένα σχετικά νεότερο τρόπο χορήγησης ινσουλίνης στο οργανισμό. Οι αντλίες χορηγούν ινσουλίνη με σταθερή ροή σε όλο το 24ωρο. Ορισμένες αντλίες μπορούν να προγραμματισθούν έτσι ώστε να χορηγούν ινσουλίνη σε ορισμένες δόσεις (*bolus dose*), ανάλογα με τις ανάγκες και το πρόγραμμα

διατροφής του ασθενούς. Κετοξέωση είναι δυνατόν να συμβεί σε περίπτωση που αποσυνδεθεί η αντλία χωρίς ο διαβητικός να το αντιληφθεί. Όσοι φέρουν τέτοια αντλία είναι σημαντικό να ελέγχουν τακτικά τα επίπεδα σακχάρου του αίματος προκειμένου να προσαρμόζουν ανάλογα την χορηγούμενη ινσουλίνη.[\[40\]](#)

Πρόσφατα μια Ελβετική εταιρεία αναφέρει την κατασκευή και δοκιμή νανοαντλίας (Σχήμα 2.7) που βασίζεται στις αρχές της μικρορευστονικής (*microfluidics*) και κολλάει απ' ευθείας στο δέρμα του ασθενούς σαν επίθεμα μιας χρήσης.[\[41\]](#)



Σχήμα 2.6: Αντλία ινσουλίνης [\[40\]](#)



Σχήμα 2.7: Νανοαντλία ινσουλίνης [\[41\]](#)

Ένας τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης με τον οποίο ο ασθενής απαλλάσσεται τελείως από τις ενέσεις, είναι ο εισπνευστήρας ινσουλίνης (*insulin inhaler*) (Σχήμα 2.8). Με τον εισπνευστήρα η ινσουλίνη χορηγείται σε μορφή εισπνεόμενης λεπτής σκόνης. Αν και θεωρήθηκε ως ιδιαίτερα αποδεκτός και ασφαλής τρόπος χορήγησης ινσουλίνης, δυστυχώς για εμπορικούς λόγους εξαιτίας του μεγάλου κόστους παραγωγής διακόπηκε η παραγωγή εισπνεόμενης ινσουλίνης από το 2007.[\[42\]](#)



Σχήμα 2.8: Εισπνευστήρας ινσουλίνης (*insulin inhaler*) [\[42\]](#)

Είναι συνεχής η έρευνα για αποτελεσματικότερη, ασφαλέστερη και ευκολότερη χορήγηση της ινσουλίνης. Μερικοί από τους υπό έρευνα τρόπους είναι οι εξής:

(α) Χειρουργικά **εμφυτευόμενες αντλίες** στην κοιλιακή χώρα, οι οποίες ελέγχονται με τηλεχειριστήριο και θα ξαναγεμίζουν με ινσουλίνη κάθε 2 έως 3 μήνες.

(β) **Επιθέματα** (έμπλαστρα) ινσουλίνης, που θα χορηγούν κατά συνεχή τρόπο μικρές δόσεις ινσουλίνης. Η διέλευση της ινσουλίνης μέσω του δερματικού φραγμού θα διευκολύνεται με υπερηχητικά κύματα ή ηλεκτρικό ρεύμα.

(γ) Καταπινώμενα **δισκία** ινσουλίνης, κατασκευασμένα με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να αποφευχθεί η καταστροφή της ινσουλίνης κατά τη φυσιολογική διεργασία της πέψης.

(δ) Στοματικά και ρινικά **σπρέι**.

(ε) **Τεχνητό πάγκρεας**, όπου ένας αισθητήρας γλυκόζης θα παρακολουθεί τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και ανάλογα θα ενεργοποιεί μια αντλία χορήγησης ινσουλίνης.[\[43\]](#)

2.3 Τεχνητό πάγκρεας

Για τη μείωση των επιπλοκών του ΣΔ τύπου 1 απαιτείται συνεχής γλυκαιμικός έλεγχος που συνίσταται στην τακτική μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και την εξωγενή χορήγηση κατάλληλης δόσης ινσουλίνης, με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων. Αυτή η μέθοδος αποτελεί έναν ανοιχτό βρόχο ελέγχου με κατά διαστήματα μετρήσεις γλυκόζης η οποία έχει ως αποτέλεσμα την κατά διαστήματα χορήγηση της ινσουλίνης από τον ασθενή με τη χρήση ενός καταγεγραμμένου αλγόριθμου. Η τρέχουσα ανοιχτού βρόχου θεραπεία έρχεται σε αντίθεση με το σύστημα κλειστού βρόχου που ελέγχει την γλυκόζη αίματος σε ασθενείς με ΣΔ, το λεγόμενο Τεχνητό Πάγκρεας (ΤΠ).



Σχήμα 2.9: Σχηματικό διάγραμμα Τεχνητού Παγκρέατος

Το ΤΠ αποτελείται από τρία βασικά μέρη (Σχήμα 2.9):

- 1) έναν αισθητήρα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης
- 2) μια αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και
- 3) έναν αλγόριθμο ελέγχου του ρυθμού χορήγησης ινσουλίνης με βάση το μετρούμενο σήμα της γλυκόζης.

Το πρώτο παράδειγμα ΤΠ είναι το Biostator, κατασκευάστηκε το 1974 και χρησιμοποιούσε μετρήσεις γλυκόζης από έναν ενδοφλέβιο αισθητήρα για να προτείνει τιμές χορήγησης ινσουλίνης με ενδοφλέβια αντλία έγχυσης ινσουλίνης [44], [45], [46], [47]. Η ενδοφλέβια μέθοδος είναι πολύ επεμβατική και δεν είναι κατάλληλη για οικιακή χρήση. Η ραγδαία τεχνολογική ανάπτυξη τις τελευταίες δύο δεκαετίες οδήγησε στην υλοποίηση φορητών ΔΣΜΓ και αντλιών έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης.

Η έναρξη μιας νέας εποχής για το ΤΠ σηματοδοτήθηκε το 1999 όταν η MiniMed παρουσίασε μια εμπορική ΔΣΜΓ. Από τότε πολλά ερευνητικά προγράμματα μελέτησαν και πειραματίστηκαν με το ΤΠ, ξεκινώντας με το MiniMed AP πρόγραμμα [48] ακολουθούμενο από μια έξαρση που προκλήθηκε με την έναρξη ερευνητικών προγραμμάτων χρηματοδοτούμενα από το Ίδρυμα Ερευνών για το Νεανικό Διαβήτη (Juvenile Diabetes Research Foundation - JDRF), την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institutes of Health - NIH) [49], [50], [51], [52], [53].

Ανάμεσα στα πιο σημαντικά αποτελέσματα είναι η έγκριση από την Αμερικάνικη Υπηρεσία Φαρμάκων και Τροφίμων (Food and Drug Administration – FDA) ενός μεγάλου εύρους *in silico* προσομοιωτών που αναπτύχθηκαν από το Πανεπιστήμιο της Πάντοβα και το Πανεπιστήμιο της Βιρτζίνια [54], [55] για να αντικαταστήσουν τα πειράματα σε ζώα στις προκλινικές δοκιμές των στρατηγικών ελέγχου για το ΤΠ.

Ο σχεδιασμός ενός αλγορίθμου ελέγχου για το σύστημα υποδόριας γλυκόζης-υποδόριας ινσουλίνης (υποδόρια οδός) αποτελεί μια πρόκληση καθώς το σύστημα χαρακτηρίζεται από σημαντικές εξατομικευμένες διακυμάνσεις, δυναμικά χρονικά μεταβαλλόμενα, μη γραμμικά φαινόμενα και χρονικές καθυστερήσεις που οφείλονται στην απορρόφηση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο αίμα, και ανάποδα, στην απορρόφηση της γλυκόζης από το αίμα στον υποδόριο χώρο. Επίσης το προφίλ γλυκόζης εξαρτάται από την ινσουλίνη που χορηγείται και από σημαντικές διαταραχές όπως τα γεύματα και η άσκηση που θα μπορούσαν να προβλεφθούν έως κάποιο σημείο. Ο στόχος του αλγορίθμου είναι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε ένα βέλτιστο εύρος (70–140 mg/dl) [56], [57].

Οι αλγόριθμοι ελέγχου που βασίζονται στην υποδόρια οδό και είναι κατάλληλοι για κλινική εκτίμηση είναι οι:

- i) Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός-ΑΟΔ (Proportional Integral Derivative, PID) έλεγχος και
- ii) έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης (Model Predictive Control, MPC).

Ο ελεγκτής που αναπτύχθηκε το 1997 από την ομάδα του Shimoda [58] και την ομάδα του Trajanoski [59] συνδυάζει τον ΑΟΔ αλγόριθμο ελέγχου και τη μέθοδο επανατοποθέτησης των πόλων όμως δεν είναι προσαρμοστικός και απαιτεί τακτική επανεκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων. Γενικά οι ΑΟΔ αλγόριθμοι ελέγχου έχουν έμφυτους περιορισμούς που εμποδίζουν τη χρήση τους στην υποδόρια οδό εξαιτίας αναπόφευκτων χρονικών υστερήσεων στην ανίχνευση της γλυκόζης και τη δράση της ινσουλίνης.

Μια από τις πολλά υποσχόμενες προσεγγίσεις για τη ρύθμιση της γλυκόζης είναι ο έλεγχος βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control, MPC) [60].

Το 2004 ο Hovorka και η ομάδα του ανέπτυξαν ελεγκτή που βασίζεται σε μη γραμμικό χρονικά μεταβαλλόμενο μοντέλο πρόβλεψης (NMPC) των οποίων οι παράμετροι προσαρμόζονται με τη χρήση Μπεϋζιανής εκτίμησης και ο ελεγκτής προέβλεψε με καλή ακρίβεια τη γλυκόζη αίματος [61]. Οι ελεγκτές βασισμένοι σε μοντέλα πρόβλεψης (MPC) αποφεύγουν τους περιορισμούς των χρονικών υστερήσεων με τη χρήση Μαθηματικών Μοντέλων (MM) του μεταβολικού συστήματος των προς έλεγχο ατόμων. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι ο ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης, κρίνεται κατάλληλος για την ανάπτυξη εξωτερικού ΤΠ, που εκτιμά υποδόριους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και λαμβάνει υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης [62]. Στον αλγόριθμο ελέγχου σημαντικό ρόλο έχει το μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης, το οποίο καθιστά δυνατή την βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη των επιπέδων της γλυκόζης αίματος καθώς και την εκτίμηση της κατάλληλης δόσης, τον κατάλληλο χρόνο αν πρόκειται για ενέσιμη ινσουλίνη ή των παραμέτρων έγχυσης ινσουλίνης σε περίπτωση που ο ασθενής με ΣΔ χρησιμοποιεί αντλία.

Η ανάγκη για την πρόβλεψη των επιπέδων της γλυκόζης αίματος ξεκίνησε πριν την ανάπτυξη του ΤΠ καθώς για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ΣΔ δημιουργήθηκαν υποστηρικτικά συστήματα διαχείρισης για να διευκολύνουν τους ασθενείς με ΣΔ στην διαχείριση της ασθένειας.

Τα υποστηρικτικά συστήματα που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

1. στα συστήματα ημέρας (day-by-day) και
2. στα συστήματα επίσκεψης (visit-by-visit).[63]

Τα συστήματα ημέρας εστιάζουν στην υποστήριξη των ασθενών με ΣΔ για την καθημερινή παρακολούθηση του διαβήτη, παρέχοντας συμβουλές σχετικά με την επόμενη δόση της ινσουλίνης λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα όπως η συγκέντρωση γλυκόζης, η διατροφή, η άσκηση και το άγχος.

Τα συστήματα επίσκεψης είναι προσανατολισμένα στην υποστήριξη του θεράποντα ιατρού για την εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή με ΣΔ κάθε φορά που επισκέπτεται τον ιατρό του. Τα συστήματα αυτά υποβοηθούν τον ιατρό στη ρύθμιση του θεραπευτικού σχήματος, δηλαδή στη ρύθμιση της συνολικής ημερήσιας δόσης ινσουλίνης, της συχνότητας λήψης της, καθώς και του τύπου ή συνδυασμού τύπων ινσουλίνης, βασισμένος σε πληροφορίες που παρέχει ο ασθενής με ΣΔ σχετικά με τα επίπεδα της γλυκόζης, τη δίαιτα, τα υπογλυκαιμικά και τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια.

Επίσης παρέχουν τη δυνατότητα της παρουσίασης των πληροφοριών με εποπτικό τρόπο και η αποτελεσματικότητά τους ενισχύεται όταν ενσωματώνουν μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης και έχουν τη δυνατότητα της πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης αίματος για κάθε ασθενή.

Συνοπτικά οι τεχνικές για την υλοποίηση του μοντέλου προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι:

- 1) τα Διαμερισματικά Μοντέλα (*DM - Compartmental Models*),
- 2) τα Μπεϋζιανά Δίκτυα (*Causal Probabilistic Networks* ή *Bayesian Networks*),
- 3) οι Χρονοσειρές (*Time series*) και
- 4) τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (*TNΔ - Artificial Neural Networks*).

2.4 Πρόβλεψη γλυκόζης

Η δυνατότητα πρόβλεψης της γλυκόζης μπορεί να ωθήσει τον ασθενή με ΣΔ στην κατάλληλη αντίδραση σε κρίσιμες καταστάσεις όπως η υπογλυκαιμία. Ανάλογα με τον τρόπο της υλοποίησης του μοντέλου προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης, τα μοντέλα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες τα εννοιολογικά μοντέλα (*conceptual models*) και τα εμπειρικά μοντέλα (*data-driven models*).

Στα εννοιολογικά μοντέλα περιλαμβάνονται τα διαμερισματικά μοντέλα και τα Μπεϋζιανά δίκτυα, ενώ στα εμπειρικά μοντέλα οι χρονοσειρές και τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα. Τα εννοιολογικά μοντέλα περιγράφουν με μαθηματικό φορμαλισμό τις παθοφυσιολογικές οδούς και τις αλληλεπιδράσεις ινσουλίνης-γλυκόζης και προσομοιώνουν τις αποκρίσεις του ρυθμιστικού αυτού συστήματος σε ποικίλα ερεθίσματα. Αντίθετα τα εμπειρικά μοντέλα βασίζονται κυρίως στα ζεύγη δεδομένων εισόδου-εξόδου από πειράματα και δεν χρειάζονται καμία πληροφορία για τη φυσιολογία του ΣΔ. Τα εμπειρικά μοντέλα εκμεταλλεύονται τις πληροφορίες που κρύβονται στα δεδομένα, όπως η φαρμακευτική αγωγή, η δίαιτα, η άσκηση και οι μετρήσεις γλυκόζης με σκοπό την εκμάθηση της αντίδρασης της γλυκόζης σε διάφορα ερεθίσματα. Προς αυτή την κατεύθυνση μπορούν να συμβάλλουν οι προηγμένες ΔΣΜΓ και οι συσκευές καταγραφής δραστηριότητας. Οι ΔΣΜΓ χρησιμοποιούνται στην μοντελοποίηση των διακυμάνσεων της γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο. Βέβαια οι ΔΣΜΓ μετρούν την γλυκόζη στον υποδόριο χώρο και όχι τη γλυκόζη αίματος.

Τα εμπειρικά μοντέλα υπερτερούν των εννοιολογικών μοντέλων προσομοίωσης, τα οποία όμως χρησιμοποιούνται για εκπαιδευτικούς και ερευνητικούς σκοπούς [64].

Εννοιολογικά Μοντέλα

Μαθηματικά μοντέλα

Σε ένα τυπικό διαμερισματικό μοντέλο βασίστηκε το AIDA (Automated Insulin Dosage Advisor), ένα πρωτότυπο λογισμικό πρόγραμμα που θα εκτιμούσε το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας συνδυάζοντας ένα βασισμένο σε κανόνες σύστημα και τις προβλέψεις ενός μη γραμμικού δυναμικού μοντέλου του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης. Το μοντέλο είχε τέσσερις διαφορικές και έντεκα αλγεβρικές εξισώσεις, από τις δεκαεπτά παραμέτρους οι δεκαπέντε θεωρούνταν γνωστές από τη βιβλιογραφία και δύο ήταν ελεύθερες. Οι ελεύθερες παράμετροι προσδιορίζονταν από τα δεδομένα του κάθε ασθενή και ήταν η περιφερική και ηπατική ινσουλίνη. Για διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα υπολογίζεται η συνάρτηση κόστους και επιλέγεται το σχήμα που την ελαχιστοποιεί.

Η ικανότητα πρόβλεψης του AIDA εξετάστηκε σε 30 ασθενείς από διαφορετικά νοσοκομεία της Ευρώπης. Το μοντέλο προέβλεψε σωστά για το 80% των ασθενών με Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (TRMΤΣ - Root Mean Square Error, RMSE) για προβλέψεις 5-6 ημερών ίση με 34.5mg/dl. Το AIDA είναι ένα πολύ καλά σχεδιασμένο εργαλείο αλλά όπως και άλλα συμβουλευτικά εργαλεία συνάντησε τις δυσκολίες της αυτόνομης λήψης αποφάσεων στην κλινική πρακτική. Τέλος μια άλλη

πιθανή αιτία που περιόρισε το μοντέλο είναι ο μικρός αριθμός παραμέτρων που εξατομικεύονται σε κάθε ασθενή και πιθανόν οδήγησε στις ανακριβείς προβλέψεις για μεγάλο αριθμό των περιπτώσεων. [65]

Το DIAS (Diabetes Advisory System) έχει σαν στόχο να προτείνει την βέλτιστη δόση ινσουλίνης βασισμένο σε μετρήσεις γλυκόζης αίματος, τη λήψη γευμάτων και παρελθοντικές ενέσεις ινσουλίνης. Προτείνει τις δόσεις ινσουλίνης βασισμένο σε προβλέψεις από στοχαστικό μοντέλο πεπερασμένων καταστάσεων διακριτού χρόνου του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης. Το σύστημα έχει δύο άγνωστες παραμέτρους την ευαισθησία της ινσουλίνης και το χρόνο αιχμής της δράσης (peak time) της NPH (ενδιάμεσης δράσης) ινσουλίνης. Η δυναμική του συστήματος περιγράφεται μέσω Μαρκοβιανής (Markovian) διαδικασίας που χαρακτηρίζεται από πιθανοτικές μεταβάσεις των καταστάσεων και από τη κατανομή πιθανοτήτων των καταστάσεων και της εξόδου.

Το DIAS υπολογίζει την Μπεϋζιανή εκτίμηση της μεταγενέστερης κατανομής πιθανοτήτων των αγνώστων παραμέτρων και χρησιμοποιεί αυτή την εκτίμηση για να προβλέψει την κατανομή της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος. Περιγράφει τη δυναμική γλυκόζης-ινσουλίνης με ένα Μπεϋζιανό δίκτυο πεπερασμένων καταστάσεων στο οποίο οι παράμετροι καταστάσεων έχουν προηγουμένως διακριτοποιηθεί. Με την πρόβλεψη της κατανομής της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος, υπολογίζει τις βέλτιστες δόσεις ελαχιστοποιώντας την αναμενόμενη τιμή μιας συνάρτησης κόστους. Η ικανότητα πρόβλεψης του DIAS έχει εκτιμηθεί σε διάφορες έρευνες. Η ικανότητα του DIAS να προβλέπει νυχτερινά υπογλυκαιμικά επεισόδια εξετάστηκε ακολουθώντας οκτώ ασθενείς με καλό μεταβολικό έλεγχο για μια βδομάδα, κατά τη διάρκεια της οποίας λήφθηκαν τέσσερις μετρήσεις από κάθε ασθενή. [66]

Το μοντέλο καθορίστηκε από τα εβδομαδιαία δεδομένα και χρησιμοποιήθηκε μετά για την προσομοίωση των επόμενων τεσσάρων ημερών, στις οποίες οι ασθενείς πρόσθεσαν μία νυχτερινή μέτρηση. Το DIAS προέβλεψε σωστά τα νυχτερινά υπογλυκαιμικά επεισόδια σε ποσοστό 70%, δηλαδή πέντε από τα επτά επεισόδια.

Σε άλλη μελέτη συμμετείχαν 20 καλά ρυθμισμένοι ασθενείς με δεδομένα που είχαν ληφθεί για τέσσερις μέρες, οι οποίοι χωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα χρησιμοποιούσε το DIAS, ενώ η δεύτερη ακολουθούσε τη θεραπεία που πρότεινε μια ομάδα από έμπειρες νοσοκόμες. Τα αποτελέσματα συγκρινόμενα βάσει της μέσης τιμής της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος ήταν ουσιαστικά τα ίδια, αλλά η συνολική ποσότητα που πρότεινε το DIAS ήταν κατά πολύ μικρότερη.

Το DIAS αποτελεί ένα ενδιαφέρον παράδειγμα συστήματος μερικώς κλειστού βρόχου βασισμένο σε μοντέλο. Παρόλο που η ικανότητα πρόβλεψής του φαίνεται περιορισμένη, οι προτάσεις του είναι ασφαλείς, σταθεροποιούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος και περιορίζουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το κυριότερο πλεονέκτημα του DIAS είναι η ικανότητά του να λαμβάνει υπόψιν τις διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που παρουσιάζονται στο ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-patient variability) εξαιτίας τις πιθανολογικής φύσης των προβλέψεων. Τέλος η συγκεκριμένη συνάρτηση κόστους από τη φύση της μειώνει το ρίσκο υπογλυκαιμίας.

Διαμερισματικά Μοντέλα

Τα Διαμερισματικά μοντέλα είναι μια κλάση γραμμικών δυναμικών μοντέλων τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την μελέτη διάφορων πτυχών της κανονικής φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας του ΣΔ [67], [68].

Κάθε διαμέρισμα αντιστοιχεί σε ένα όργανο ή έναν ιστό, έχει τις δικές του εξισώσεις και περιγράφει λεπτομερώς τις μεταβολικές και κινητικές διαδικασίες.

Ένα μοντέλο προσομοίωσης αποτελείται από ένα δομικό μοντέλο που περιγράφεται από θεωρήσεις που προέρχονται από τη φυσιολογία και ένα σύνολο παραμέτρων του μοντέλου. Το σύνολο των παραμέτρων υπολογίζεται εφαρμόζοντας διάφορες τεχνικές, επηρεάζοντας τις ιδιότητες του υπολογιστικού μοντέλου. Σε κάποιες περιπτώσεις για την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου χρησιμοποιούνται μέσες τιμές από έναν πληθυσμό ατόμων [69], [70], [71] με αποτέλεσμα οι προσομοιώσεις να αναφέρονται μόνο στο μέσο πληθυσμό και να υπάρχει αδυναμία εξατομίκευσης του μοντέλου σε κάθε άτομο. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως είναι το *απλοποιημένο μοντέλο* (minimal model) [72] και το μοντέλο του Honorka [73], η πλειονότητα των εξατομικευμένων παραμέτρων υπολογίζεται από την προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα ενός ατόμου και την επιλογή κατάλληλων παραμέτρων ώστε να ταιριάζουν περισσότερο με τα δεδομένα. Τέτοια μοντέλα επιτρέπουν την παραγωγή εξατομικευμένων προβλέψεων και την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικών με πληθυσμιακές διαφοροποιήσεις.

Τα πιο πρόσφατα μοντέλα προσομοίωσης που έχουν υλοποιηθεί ενσωματώνουν μικρότερα, ήδη βιβλιογραφικά διαθέσιμα, υπομοντέλα, τα οποία αντιπροσωπεύουν υποσυστήματα του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης. Στον πυρήνα των μοντέλων προσομοίωσης είναι, συνήθως, ένα υπομοντέλο της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης. Ο αριθμός των υπόλοιπων υπομοντέλων εξαρτάται από τις απαιτήσεις στον τύπο των εισόδων και των εξόδων του μοντέλου. Στην περίπτωση που το μοντέλο χρησιμοποιείται για προκλινικές δοκιμές ΤΠ, τα απαραίτητα επιπλέον υπομοντέλα αφορούν στην κινητική της υποδόριας ινσουλίνης και στην κινητική της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Άλλα υπομοντέλα μπορεί να περιλαμβάνουν την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο κατά λήψη γευμάτων και την επίδραση της φυσικής άσκησης στη συγκέντρωση της γλυκόζης.

Ένα μοντέλο προσομοίωσης που αναπαριστά μια σχέση εισόδου/εξόδου μεταξύ της χορηγούμενης ινσουλίνης και άλλων εξωγενών εισόδων όπως είναι τα γεύματα και η φυσική άσκηση, και της γλυκόζης, αναφέρεται, συνήθως, ως «*εικονικός ασθενής*». Όπως έχει προαναφερθεί ένα μοντέλο προσομοίωσης μπορεί χρησιμοποιεί ένα μόνο σύνολο παραμέτρων, και να αναπαριστά το «μέσο ασθενή», ή πολλαπλά σύνολα παραμέτρων, και να αναπαριστά πληθυσμό εικονικών ασθενών.

Μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης

Ένα από τα πρώτα μοντέλα προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζη-ινσουλίνη ήταν ένα γραμμικό μοντέλο που ανέπτυξε ο Ackerman και η ομάδα του [74]. Παρόλο που αυτό το μοντέλο αποτελείται από τέσσερις παραμέτρους και δύο κανονικές διαφορικές εξισώσεις βασιζόταν σε εξαιρετική απλοποίηση του μηχανισμού ρύθμισης

της γλυκόζης, το πλεονέκτημά του ήταν ότι οι παράμετροί του μπορούσαν να εκτιμηθούν με τη χρήση κλινικών δεδομένων [75].

Ένα πρώτο παράδειγμα ενός χαμηλής τάξης μοντέλου είναι το *απλοποιημένο μοντέλο* (minimal model) από την ομάδα του Bergman [76].

Αρχικά αναπτύχθηκε για να εκτιμήσει την ευαισθησία της ινσουλίνης και την αποτελεσματικότητα της γλυκόζης αλλά έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές εφαρμογές στον τομέα του ελέγχου της γλυκόζης. Συγκεκριμένα έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την εκτίμηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες [77], [78], [79], [80]. Επίσης η χρησιμότητα και η αναγνωρισιμότητα αυτού του μοντέλου οφείλεται στο ότι έστρεψε το ενδιαφέρον στην μαθηματική μοντελοποίηση της ρύθμισης της γλυκόζης. Το μοντέλο έχει δύο παραμετρικές καταστάσεις και περιγράφει τη δυναμική της γλυκόζης πλάσματος βασισμένο στην ινσουλίνη πλάσματος που τροφοδοτείται ως είσοδος σε ένα απομεμακρυσμένο διαμέρισμα ινσουλίνης. Το πρωτότυπο μοντέλο αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από Ενδοφλέβιο Τεστ Ανοχής στη Γλυκόζη (Intravenous Glucose Tolerance Test - IVGTT). Το μοντέλο έχει δύο διαμερίσματα που αντιπροσωπεύουν την γλυκόζη πλάσματος και την απομεμακρυσμένη ινσουλίνη. Ο ρυθμός αλλαγής της γλυκόζης σε αυτό το μοντέλο είναι η διαφορά του ηπατικού ισοζυγίου με τη χρήση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Μια μη γραμμική παλινδρομική ανάλυση εφαρμόζεται για την εκτίμηση τεσσάρων παραμέτρων του μοντέλου συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων της ευαισθησίας της ινσουλίνης και της αποτελεσματικότητας της γλυκόζης. Ένα μεγάλο μειονέκτημα του απλοποιημένου μοντέλου είναι η ανικανότητά του να διαχωρίσει την παραγωγή γλυκόζης από την απομάκρυνσή της, μόνο το ηπατικό ισοζύγιο μπόρεσε να περιγραφεί. Με αποτέλεσμα οι μεταβολικοί παράμετροι να λαμβάνουν υπ'όψιν όχι μόνο την επίδραση της ινσουλίνης και της γλυκόζης στην απομάκρυνση της γλυκόζης αλλά και την ανασταλτική δράση στην παραγωγή της ηπατικής γλυκόζης. Άλλες ανησυχίες που αφορούν το απλοποιημένο μοντέλο περιλαμβάνουν κακή ακρίβεια στην εκτίμηση των παραμέτρων και μη ικανοποιητική αναπαραγωγικότητα της ευαισθησίας της ινσουλίνης [81].

Για την βελτίωση του απλοποιημένου μοντέλου έχουν προταθεί την τελευταία δεκαετία μοντέλα με δύο διαμερίσματα γλυκόζης [82], [83], [84].

Ο συνολικός αριθμός παραμέτρων αυξήθηκε σε έξι και οι παράμετροι δεν μπορούσαν να εκτιμηθούν με μοναδικό τρόπο από τα δεδομένα. Το πρόβλημα μπορεί να λυθεί με τη χρήση ιχνηθετημένης άμεσης (bolus) γλυκόζης και περιορισμούς από τη φυσιολογία [82], [83] ή με την εφαρμογή Μπεϋζιανής εκτίμησης [84].

Η εκτίμηση των τριών παραμέτρων, της ευαισθησίας στην κατανάλωση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, της ευαισθησίας στην ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και της ευαισθησίας στην διανομή γλυκόζης μελετήθηκε πρώτη φορά από την ομάδα του Ferranini [85].

Η κατάτμηση των τριών ευαισθησιών έγινε επιτυχώς από τον Honorka και την ομάδα του [73] με τη χρήση δύο διαμερισματικών μοντέλων γλυκόζης με διττά ιχνηθετημένα δεδομένα από Ενδοφλέβιο Τεστ Ανοχής στη Γλυκόζη (Intravenous Glucose Tolerance Test - IVGTT). Το μοντέλο περιγράφει την κατάσταση ισορροπίας αλλά και τις δυναμικές καταστάσεις και επαληθεύτηκε σε υγιή άτομα.

Μοντέλα κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης

Η υποδόρια απορρόφηση της ινσουλίνης είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που επηρεάζεται από παράγοντες που περιλαμβάνουν τον όγκο της ινσουλίνης που χορηγείται, το μέρος στο οποίο γίνεται η ένεση και το βάθος στο οποίο γίνεται η ένεση [86], [87], [88], [89]. Σε όλα τα μοντέλα εκτός του μοντέλου της ομάδας του Honoka [90], η ινσουλίνη πλάσματος αντιστοιχεί σε ένα διαμέρισμα.

Τα ΔΜ μοντέλα διαφέρουν κυρίως στον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζουν την απορρόφηση της υποδόριας ινσουλίνης.

Η ομάδα των Kraegen και Chisholm [91] πρότειναν ένα μοντέλο με δύο υποδόρια διαμερίσματα και πέντε παραμέτρους περιλαμβανομένου του ρυθμού αποδόμησης στον υποδόριο ιστό.

Ο Shimoda και η ομάδα του [58] πρότειναν ένα μοντέλο τριών διαμερισμάτων για την διαλυτή ινσουλίνη και ένα μονομερές ανάλογο ινσουλίνης για να χρησιμοποιηθεί στην υλοποίηση ΤΠ. Το μοντέλο ρυθμίστηκε με τη χρήση ενός τρίωρου μπλοκ δεδομένων που είχαν ληφθεί από 10 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Σε αντίθεση με τους Kraegen και Chisholm [91] η εκτίμηση του ρυθμού αποδόμησης της ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό δεν ήταν αμελητέα.

Ο Wilinska και η ομάδα του [92] εκτίμησαν δέκα διαφορετικά μοντέλα ποικίλης πολυπλοκότητας της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και επέλεξαν ένα μοντέλο που βασιζόταν στην αρχή της φειδούς και της αληθοφάνειας της φυσιολογίας με τη χρήση δεδομένων από ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Το επιλεγμένο μοντέλο υπέδειξε την ύπαρξη γρήγορου και αργού καναλιού απορρόφησης και της παρουσίας τοπικής αποδόμησης της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο.

Μοντέλα κινητικής της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο

Η κατανόηση της δυναμικής της σχέσης μεταξύ της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό (Interstitial Fluid Glucose - ISFG) και της γλυκόζης πλάσματος εξαρτάται από την κατανόηση και την ποσοτικοποίηση των διαδικασιών της φυσιολογίας στο διάμεσο υγρό που περικλείει τον λιπώδη ιστό.

Η γλυκόζη πλάσματος διαχωρίζεται από την γλυκόζη στο διάμεσο υγρό από ένα τριχοειδικό τοίχωμα συνεπώς αλλαγές στη γλυκόζη στο διάμεσο υγρό σχετίζονται με αλλαγές στην γλυκόζη πλάσματος και από τον ρυθμό της απομάκρυνσης της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό που αντιπροσωπεύει την κατανάλωση της γλυκόζης από το λιπώδη ιστό.

Ο Wilinska και η ομάδα του [93] πρότειναν εννιά διαφορετικά μοντέλα για να ερμηνεύσουν τις χρονικές μεταβολές στο πλάσμα της βαθμίδωσης της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Όλα τα μοντέλα προσαρμόστηκαν σε πειραματικά δεδομένα που λήφθηκαν από ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Το πιο αντιπροσωπευτικό μοντέλο για τα κλινικά δεδομένα περιελάμβανε μηδενικής τάξης απομάκρυνση της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό και την επίδραση της ινσουλίνης στην διανομή της γλυκόζης από το πλάσμα στο διάμεσο υγρό.

Μοντέλα απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο

Μετά την κατανάλωση ενός γεύματος, η γλυκόζη απορροφάται από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, μεταφέρεται στο σπλαχνικό υπόστρωμα κυρίως στο ήπαρ και εισέρχεται στην περιφερική κυκλοφορία.

Ο Worthington [94] πρότεινε ένα απλό μοντέλο δύο διαμερισμάτων της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο με ταυτόσημους συντελεστές του ρυθμού μετάδοσης μεταξύ των δύο διαμερισμάτων. Το μοντέλο αποδείχθηκε ότι αντιπροσωπεύει επαρκώς την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Πιο πρόσφατα η ομάδα της Dalla Man [54] πρότεινε ένα μη γραμμικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων με δύο διαμερίσματα που αντιπροσωπεύουν το στομάχι (στερεό και υγρό στάδιο) και το τρίτο διαμέρισμα που αντιπροσωπεύει το έντερο. Το μοντέλο υποθέτει έναν συνεχή ρυθμό απορρόφησης από το έντερο αλλά ο ρυθμός απομάκρυνσης από το στομάχι εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα τροφής στο στομάχι.

Μοντέλα προσομοίωσης της επίδρασης της σωματικής άσκησης στο μεταβολισμό γλυκόζης

Η σωματική άσκηση έχει συσχετιστεί με την παροδική αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης και της ινσουλινοεξαρτώμενης χρήσης της γλυκόζης από τους μύες μέσω της επαυξημένης διαθεσιμότητας των μεταφορών γλυκόζης [95], [96], [97].

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 οι υψηλές διακυμάνσεις της γλυκόζης σε συνδυασμό με τη σωματική άσκηση είναι δύσκολα διαχειρίσιμες με αποτέλεσμα τον αυξανόμενο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας [98]. Λίγα μοντέλα έχουν προταθεί για την προσομοίωση της επίδρασης της σωματικής άσκησης στο μεταβολισμό γλυκόζης [99], [100], [101], [102], [103].

Τα μοντέλα που έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν στον κλειστού βρόχου έλεγχο της γλυκόζης είναι τα μοντέλα της ομάδας των Derouich και Boutayeb [100] και της ομάδας του Breton [103].

Τα δύο αυτά μοντέλα αποτελούν επεκτάσεις του απλοποιημένου μοντέλου [72], συγκεκριμένα η ομάδα του Breton ανίχνευσε και ποσοτικοποίησε την σωματική άσκηση μέσω των αλλαγών του καρδιακού ρυθμού.

Οι Hernandez-Ordonez και Campos-Delgado [101] επέκτειναν τις ικανότητες του μοντέλου Sorensen [71] που μπορεί να αναπαράγει τις διακυμάνσεις στη συγκέντρωση της γλυκόζης που οφείλονται στην σωματική άσκηση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Το εκτεταμένο μοντέλο επαληθεύτηκε με πειραματικά δεδομένα που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια ελαφριάς και μέτριας έντασης σωματικής άσκησης. Τα πειραματικά δεδομένα του μοντέλου ήταν αρκετά σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Παρόλα αυτά οι φυσιολογικές διαφορές μεταξύ μέτριας και υψηλής έντασης σωματικής άσκησης δεν είναι ακόμη καλά κατανοητές [104].

Η ομάδα του Chassin [105] προτείνει πιο ευρεία χρήση ΔΣΜΓ για τη βελτίωση των μοντέλων προσομοίωσης της επίδρασης της σωματικής άσκησης στο μεταβολισμό γλυκόζης.

Μοντέλα προσομοίωσης του ΣΔ τύπου 1

Μερικές από τις πιο πρόσφατες προσπάθειες ανάπτυξης ενός περιβάλλοντος προσομοίωσης βασισμένες σε επαληθευμένα μοντέλα του ΣΔ τύπου 1 για τη σχεδίαση και την αξιολόγηση των ελεγκτών κλειστού βρόχου παρουσιάζονται παρακάτω.

Μοντέλο Honorka

Το μοντέλο προσομοίωσης που προτάθηκε από τον Honorka και την ομάδα του [\[61\]](#) βασίζεται στο ΔΜ της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης που έχει υλοποιήσει ο ίδιος [\[73\]](#).

Τα υπόλοιπα υποσυστήματα περιλαμβάνουν δύο ΔΜ προσομοίωσης της κινητικής της ινσουλίνης και της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο, καθώς και ένα ΔΜ με δύο διαμερίσματα για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο. Μια σημαντική ιδιότητα αυτού του περιβάλλοντος προσομοίωσης είναι η ικανότητά του να προσομοιώνει τις διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που παρουσιάζονται στο ίδιο άτομο με ΣΔ τύπου 1 αλλά και τις διαφορετικές συμπεριφορές μεταξύ ατόμων με ΣΔ τύπου 1. Η ικανότητα διαφοροποίησης μεταξύ ατόμων με ΣΔ τύπου 1 αναπαριστάται από έναν πληθυσμό 18 εικονικών ασθενών με ΣΔ τύπου 1. Οι παράμετροι του μοντέλου λήφθηκαν είτε από κλινικές μελέτες με άτομα με ΣΔ τύπου 1 είτε από ενημερωμένες κατανομές πιθανοτήτων.

Η ικανότητα προσομοίωσης των διαφορετικών συμπεριφορών του μεταβολισμού γλυκόζης που παρουσιάζονται στο ίδιο άτομο με ΣΔ τύπου 1 οφείλεται στην εφαρμογή ημιτονοειδών ταλαντώσεων σε ένα υποσύνολο παραμέτρων του μοντέλου.

Μια πιθανή αδυναμία του εικονικού ασθενή του Honorka είναι η απλή αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο η οποία ίσως πρέπει να βελτιωθεί, όπως και η ικανότητα προσομοίωσης των διαφορετικών συμπεριφορών του μεταβολισμού γλυκόζης που παρουσιάζονται στο ίδιο άτομο με ΣΔ τύπου 1.

Το μοντέλο προσομοίωσης, χρησιμοποιείται από το Honorka και την ομάδα του στην ανάπτυξη ενός πρωτότυπου αλγόριθμου ελέγχου της γλυκόζης για παιδιά και έφηβους με ΣΔ τύπου 1, στο πλαίσιο της Κοινοπραξίας για το Τεχνητό Πάγκρεας (Artificial Pancreas Consortium), το οποίο υποστηρίζεται από το Ίδρυμα Ερευνών για το Νεανικό Διαβήτη (Juvenile Diabetes Research Foundation - JDRF).

Μοντέλο εικονικού ασθενή Medtronic

Η Medtronic υιοθετεί την αναλογική ολοκληρωτική διαφορική (Proportional Integral Derivative, PID) προσέγγιση για την ανάπτυξη ενός εξωτερικού συστήματος υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης βασισμένο στο Guardian Real-Time Medtronic σύστημα μέτρησης της υποδόριας γλυκόζης και στην υποδόρια έγχυση ινσουλίνης ταχείας δράσης. Η ομάδα της Medtronic υλοποίησε ένα μοντέλο προσομοίωσης με δεδομένα από προηγούμενες μελέτες στα συστήματα κλειστού βρόχου με ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 τέτοιο ώστε οι μελέτες αυτές να μπορούν να αναπαραχθούν μόνο με τη χρήση της προσομοίωσης στον υπολογιστή [\[107\]](#).

Το μοντέλο προσομοίωσης βασίζεται στο απλοποιημένο μοντέλο και αλληλεπιδρά με δυο ΔΜ προσομοίωσης της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και της απορρόφησης της γλυκόζης μετά τα γεύματα. Οι διακυμάνσεις που εμφανίζονται στις παραμέτρους του απλοποιημένου μοντέλου όπως η ευαισθησία της ινσουλίνης, η αποτελεσματικότητα της γλυκόζης σε μηδενική συγκέντρωση της ινσουλίνης και η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης εισάγονται κάθε φορά που η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (TPMTΣ - Root Mean Square Error, RMSE) μεταξύ της προβλεπόμενης από το μοντέλο και της μετρούμενης γλυκόζης ξεπερνούσε τα 22² mg/dl. Ο εικονικός πληθυσμός του μοντέλου αποτελείται από δέκα προφίλ γλυκόζης. Παρόλο που η χρονική μεταβολή των παραμέτρων μπορεί να θεωρηθεί ότι ενδυναμώνει το μοντέλο προσομοίωσης, το μοντέλο περιορίζεται από την απλή αναπαράσταση της κινητικής της γλυκόζης από το απλοποιημένο μοντέλο συμπεριλαμβανομένου της μικρής χρονικής διάρκειας στη δράση της ινσουλίνης και της υπερεκτίμησης της αποτελεσματικότητας της γλυκόζης.

Μοντέλο Dalla Man

Η ομάδα του Cobelli στην Padova [107], ανέπτυξε ένα μοντέλο προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης κατά τη λήψη γευμάτων, χρησιμοποιώντας δεδομένα που συλλέχθηκαν από 204 υγιή άτομα, τα οποία υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο γεύματος τριπλού ιχνηθέτη. Η εφαρμογή ιχνηθέτη γλυκόζης επέτρεψε τον υπολογισμό της ροής της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια γευμάτων [108].

Το μοντέλο προσομοίωσης αποτελείται από διάφορα φειδωλά υπομοντέλα που περιγράφουν τις διεργασίες που έχουν προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας μια συνάρτηση επιβολής. Αποτελείται από δύο κύρια υποσυστήματα, το υποσύστημα της γλυκόζης [109] και το υποσύστημα της ινσουλίνης [110] που περιγράφονται από δύο ΔΜ. Τα υπομοντέλα που περιγράφουν διαδικασίες έχουν προσδιοριστεί βάσει μιας συνάρτησης επιβολής και το μέσο όρο των δεδομένων από τα 204 υγιή άτομα, με αυτόν τον τρόπο εκτιμήθηκαν 35 παράμετροι για τα υγιή άτομα. Η ίδια στρατηγική εφαρμόστηκε σε μικρότερη βάση δεδομένων που περιελάμβανε 14 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προσδιορίστηκε ο ίδιος αριθμός παραμέτρων για άτομα με ΣΔ τύπου 2.

Το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για προσομοίωση μια τυπική μέρα υγιούς ατόμου που περιλαμβάνει τρία γεύματα. Για να ληφθούν υπόψη οι διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας στην ευαισθησία της ινσουλίνης και στην απόκριση των β – κυττάρων, υποτέθηκε ότι η ευαισθησία της ινσουλίνης είναι 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του βραδινού γεύματος σε σύγκριση με το πρωινό και το μεσημεριανό και ότι η απόκριση των β – κυττάρων είναι χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού και του βραδινού γεύματος σε σχέση με το πρωινό. Η κυριότερη καινοτομία του μοντέλου προσομοίωσης έγκειται στην λεπτομερή αναπαράσταση της διέλευσης της γλυκόζης μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα [54]. Η κυριότερη αδυναμία του είναι οι διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας ορισμένων παραμέτρων που δεν έχουν μοντελοποιηθεί. Παρόλο που το αρχικό μοντέλο ταυτοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα υγιών ατόμων, χρησιμοποιείται στην προσομοίωση ασθενών με ΣΔ τύπου 1 [107]. Οι συγγραφείς αντικατέστησαν το μοντέλο έγχυσης ινσουλίνης με ένα μοντέλο της κινητικής της ινσουλίνης. Επίσης η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης αυξήθηκε για να

ληφθεί υπόψιν το υψηλότερο βασικό επίπεδο γλυκόζης που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, ενώ οι υπόλοιπες παράμετροι παρέμειναν ίδιες. Το μοντέλο αυτό εγκρίθηκε από την Αμερικάνικη Υπηρεσία Φαρμάκων και Τροφίμων (Food and Drug Administration – FDA).

Η ομάδα του Cobelli βασίστηκε σε αυτό το τροποποιημένο μοντέλο και υλοποίησε τον GIM (Glucose Insulin Model) simulator [\[111\]](#).

Μοντέλο Sorensen

Το μοντέλο του Sorensen ανήκει στην κατηγορία των πολύπλοκων φυσιολογικών μοντέλων βασισμένα σε ΔΜ. Συγκεκριμένα βασίζεται σε προηγούμενο μοντέλο από την ομάδα του Guyton [\[112\]](#) και διαιρεί το σώμα σε έξι φυσιολογικά διαμερίσματα:

- 1) το κεντρικό νευρικό σύστημα,
- 2) την καρδιά και τους πνεύμονες,
- 3) τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό,
- 4) το έντερο,
- 5) το συκώτι και
- 6) τους νεφρούς.

Τα υποσυστήματα της γλυκόζης και της ινσουλίνης θεωρούνται χωριστά, με σύζευξη μέσω μεταβολικών επιδράσεων.

Το μοντέλο αρχικά αναπτύχθηκε για την αναπαράσταση υγιούς ατόμου χρησιμοποιώντας 22 μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, συμπεριλαμβανομένων 3 εξισώσεων που περιγράφουν την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης. Για την προσομοίωση ασθενή με ΣΔ τύπου 1, παραλείπεται ο όρος της έκκρισης της ινσουλίνης με αποτέλεσμα το μοντέλο να περιλαμβάνει 19 διαφορικές εξισώσεις και 44 παραμέτρους. Οι τιμές των παραμέτρων προέκυψαν από τη βιβλιογραφία, συνεπώς το μοντέλο αναπαριστά ένα μέσο εικονικό ασθενή με ΣΔ τύπου 1.

Καθώς όλες οι παράμετροι του μοντέλου δεν μεταβάλλονται χρονικά, το μοντέλο αποτυγχάνει να αντιπροσωπεύει την ημερήσια μεταβλητότητα της συμπεριφοράς του μεταβολισμού στον ασθενή με ΣΔ τύπου 1. Το μοντέλο του Sorensen επεκτάθηκε από τον Parker και την ομάδα του [\[113\]](#), [\[114\]](#) για την αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης.

Μοντέλο Fabietti

Μια άλλη ομάδα από την Ιταλία με βάση τους το Πανεπιστήμιο της Περούτζια ανέπτυξε ένα μοντέλο της δυναμικής γλυκόζης ινσουλίνης στο ΣΔ τύπου 1, για να διευκολύνουν το σχεδιασμό και την αξιολόγηση των αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης που χρησιμοποιούν την υποδόρια οδό [\[115\]](#).

Το μοντέλο βασίζεται σε τροποποίηση του απλοποιημένου μοντέλου. Η ενδογενής έκκριση της ινσουλίνης αντικαταστάθηκε από υποδόρια εξωγενή χορήγηση της ινσουλίνης και η κινητική της γλυκόζης εκπροσωπείται από δύο διαμερίσματα αντί για ένα διαμέρισμα. Οι εξωγενείς είσοδοι γλυκόζης στο μοντέλο, όπως τα γεύματα και οι

ενδοφλέβιες δόσεις γλυκόζης, έχουν προστεθεί μαζί με το υπομοντέλο προσομοίωσης της απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο.

Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αυτού του μοντέλου είναι η ημιτονοειδής αναπαράσταση της κίρκαδικής μεταβλητότητας της ευαισθησίας της ινσουλίνης. Το πλάτος και η φάση του κίρκαδικού ρυθμού εκτιμώνται 'off-line' και αναφέρονται σε ένα άτομο με ΣΔ τύπου 1. Άλλες 4 από τις 14 παραμέτρους εκτιμώνται από κλινικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων της ευαισθησίας της ινσουλίνης, μίας σταθεράς που σχετίζεται με την κατανομή της ινσουλίνης στο πλάσμα, μίας χρονικής σταθεράς της διάχυσης της ινσουλίνης στο πλάσμα και στα απομακρυσμένα διαμερίσματα της ινσουλίνης. Οι περισσότερες από τις υπόλοιπες παραμέτρους λαμβάνονται είτε από τη βιβλιογραφία είτε από την προσαρμογή σε δημοσιευμένα δεδομένα. Παρόλο που η κίρκαδική μεταβλητότητα της ευαισθησίας της ινσουλίνης μπορεί να θεωρηθεί ότι ενδυναμώνει το μοντέλο, το μοντέλο περιορίζεται στην προσομοίωση του μέσου εικονικού ασθενή.

Εμπειρικά μοντέλα

Έχοντας αναλύσει τα εννοιολογικά μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα, παρουσιάζονται τα εμπειρικά μοντέλα που περιλαμβάνουν τις χρονοσειρές και τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα.

Χρονοσειρές

Η ανάλυση με τη χρήση χρονοσειρών παρέχει μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό προτύπων σε δεδομένα χρονοσειρών, όπως τάσεις και εποχικές διακυμάνσεις, αλλά και μεθόδους για τη μοντελοποίηση και πρόβλεψη των χρονοσειρών. Η ανάλυση αυτοσυσχέτισης των δεδομένων από συνεχείς μετρήσεις γλυκόζης (CGM δεδομένα) από τους Bremer και Gough [116] ξεκαθάρισε ότι η δυναμική της γλυκόζης έχει μια ανιχνεύσιμη δομή και έτσι μπορεί να προβλεφθεί με την αξιοποίηση της πρόσφατης ιστορίας της. Από εκείνη τη μελέτη πολλές έρευνες έχουν εξετάσει τα αυτοπαλινδρομικά (Autoregressive, AR) μοντέλα για την πρόβλεψη της γλυκόζης βασιζόμενα σε CGM δεδομένα [117], [118], [119].

Επίσης αρκετά μοντέλα πολυμεταβλητών χρονοσειρών έχουν αναπτυχθεί τα οποία ενισχύονται με εξωτερικές πληροφορίες που αφορούν την ινσουλίνη, το φαγητό και τη σωματική δραστηριότητα [120], [121]. Ωστόσο, αυτές οι προσεγγίσεις θα πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν τη μη στατική συμπεριφορά της χρονοσειράς της γλυκόζης.

Δύο απλά μοντέλα πρόβλεψης χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά σε πραγματικού χρόνου χρονοσειρές CGM δεδομένων που λήφθηκαν από 28 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 σε διάστημα 48 ωρών από την ομάδα του Sparacino [117].

Συγκεκριμένα οι χρονοσειρές CGM δεδομένων περιγράφηκαν είτε από ένα πρώτης τάξης πολυωνυμικό μοντέλο είτε από ένα πρώτης τάξης αυτοπαλινδρομικό μοντέλο στο οποίο οι παράμετροι προσδιορίστηκαν δυναμικά μέσω σταθμισμένων ελαχίστων τετραγώνων. Για να αφαιρεθεί ο θόρυβος υψηλής συχνότητας από τα CGM δεδομένα η ομάδα του Sparacino εφάρμοσε ένα πρώτης τάξης βαθυπερατό φίλτρο Butterworth. Για πρόβλεψη χρονικού ορίζοντα 30 λεπτών με βάρος ίσο με 0.8, το αυτοπαλινδρομικό

μοντέλο παράγει μέση τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (TRMΤΣ - Root Mean Square Error, RMSE) ίση με 20.32mg/dl και ανιχνεύει θετικές και αρνητικές τάσεις με μέση τιμή καθυστέρησης 3.79 λεπτά και 10.06 λεπτά αντίστοιχα. Συνολικά η σχετική απόδοση του πολυωνυμικού και του αυτοπαλινδρομικού μοντέλου είναι παρόμοια όσον αφορά τις αρνητικές τάσεις, αντίθετα όμως στις θετικές τάσεις το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο υπερέχει σε σχέση με το πολυωνυμικό. Επιπρόσθετα τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα ανώτερης τάξης αποδείχθηκαν ασταθή και τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα με σταθερές παραμέτρους έδιναν μη αποδεκτές υστερήσεις στις προβλέψεις με καθυστερήσεις ίσες με τον ορίζοντα της πρόβλεψης.

Η χρήση CGM δεδομένων και αυτοπαλινδρομικών μοντέλων για την πρόβλεψη της γλυκόζης έχει επίσης προταθεί και από την ομάδα του Gani [\[118\]](#).

Πρότειναν ένα 30ης τάξης αυτοπαλινδρομικό μοντέλο με σταθερούς συντελεστές το οποίο προβλέπει επιτυχώς την υποδόρια συγκέντρωση γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Οι υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης συλλέχθηκαν από 9 ασθενείς για περίπου 5 ημέρες. Ομοίως με την ομάδα του Sparacino τα CGM δεδομένα εξομαλύνθηκαν με την εφαρμογή της κανονικοποίησης Tikhonov. Η κατασκευή αυτοπαλινδρομικών μοντέλων μέσω κανονικοποιημένων ελαχίστων τετραγώνων έχει ως αποτέλεσμα αυτοπαλινδρομικούς συντελεστές οι οποίοι αντανακλούν τις χρονικές εξαρτήσεις της γλυκόζης και σε σταθερές, ακριβείς προβλέψεις. Ειδικότερα το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο παράγει προβλέψεις για τη συγκέντρωση της γλυκόζης για 30 λεπτά με μέση τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (TRMΤΣ - Root Mean Square Error, RMSE) ίση με 1.8mg/dl και μια αμελητέα χρονική υστέρηση πρόβλεψης ίση με 0.2 λεπτά. Αντίστοιχα για χρονικό ορίζοντα 60 λεπτών παράγει προβλέψεις με μέση τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (TRMΤΣ - Root Mean Square Error, RMSE) ίση με 12.6mg/dl και μια μέση χρονική υστέρηση πρόβλεψης ίση με 12.3 λεπτά. Η ομάδα του Gani ισχυρίζεται ότι τα χαμηλής τάξης αυτοπαλινδρομικά μοντέλα, όπως αυτό που έχει προτείνει η ομάδα του Sparacino, μπορούν να παράγουν ικανοποιητικές προβλέψεις, αλλά εισάγουν σημαντικές καθυστερήσεις μεταξύ των προβλεπόμενων και των μετρούμενων τιμών καθώς δεν αρκούν για να συλλάβουν τις χρονικές διακυμάνσεις της γλυκόζης. Επιπλέον επιβεβαιώνουν την αστάθεια των μεγαλύτερης της πρώτης τάξεως αυτοπαλινδρομικών μοντέλων, η οποία αναφέρθηκε από την ομάδα του Sparacino [\[117\]](#), στην περίπτωση που οι αυτοπαλινδρομικοί συντελεστές δεν κανονικοποιούνται.

Σε μεταγενέστερη εργασία η ομάδα του Gani [\[119\]](#) έδειξε ότι η μέθοδός τους παράγει αυτοπαλινδρομικά μοντέλα στα οποία οι συντελεστές δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ατόμων, γεγονός που υποδηλώνει τη δυνατότητα της έκδοσης ατομικών ανεξάρτητων μοντέλων πρόβλεψης. Για αυτό το σκοπό χρησιμοποίησαν δεδομένα από τρεις διαφορετικές μελέτες, οι οποίες συμπεριλάμβαναν ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2, με τη χρήση τριών διαφορετικών ΔΣΜΓ. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας αποδόθηκαν στο γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά των σημάτων γλυκόζης στο πεδίο της συχνότητας ήταν κοινά μεταξύ των ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα αντιπροσωπεύουν τις πληροφορίες για τη συχνότητα του σήματος και είναι αμετάβλητα σε σχέση με το πλάτος και τη φάση του σήματος, η ανάπτυξη παρόμοιων μοντέλων ήταν προβλέψιμη.

Πολλοί ερευνητές έχουν ενσωματώσει στα μοντέλα χρονοσειρών την επίδραση εξωτερικών παραμέτρων εισόδου. Η ομάδα του Stahl [120] διερεύνησε την ικανότητα ποικίλων γραμμικών και μη γραμμικών μεθόδων αναγνώρισης, όπως η αυτοπαλινδρόμηση κινητού μέσου όρου (ARMA), η αυτοπαλινδρόμηση κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο (ARMAX) και το μοντέλο αναγνώρισης Wiener, για την πρόβλεψη της γλυκόζης αίματος για τις επόμενες 2 ώρες με λογική ακρίβεια. Η ακρίβεια αυτή ορίστηκε ως η τυπική απόκλιση του σφάλματος πρόβλεψης να είναι μικρότερη από 18 mg/dl στο 95% των περιπτώσεων. Τα μοντέλα προσαρμόστηκαν σε πραγματικά δεδομένα που είχαν συλλεχθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου εξαμήνου ενός νεοδιαγνωσθέντα ασθενή με ΣΔ τύπου 1, ο οποίος χρησιμοποιούσε συμβατική ΕΔΜΓ. Η απορρόφηση της ενέσιμης ινσουλίνης από τον υποδόριο ιστό αλλά και η απορρόφηση των υδατανθράκων περιγράφηκαν με τη χρήση ΔΜ και μοντέλων που βρίσκονται στη βιβλιογραφία. Τα γραμμικά μοντέλα αποδείχθηκαν ανεπαρκή στην πρόβλεψη γλυκόζης. Για αυτό το λόγο ένα λογαριθμικά κανονικοποιημένο μοντέλο βασισμένο στην αναγνώριση υποχώρου και ένα γενικής συνάρτησης μεταφοράς (General transfer function model, GTFM) Wiener μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν, με αποτέλεσμα το σφάλμα να παρουσιάσει βελτίωση.

Πρόσφατα μια μεθοδολογία μοντελοποίησης βασισμένη στην αιτιατότητα αναπτύχθηκε από την ομάδα του Rollins [121] με την ικανότητα να συναγάγει την υποδόρια συγκέντρωση της γλυκόζης με τη χρήση ενός εκτεταμένου συνόλου παραμετρικών μη επεμβατικών εισόδων που συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό. Συγκεκριμένα, οι εν λόγω εισοδοί αφορούσαν την τροφή (υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες), τη σωματική άσκηση και το άγχος. Αυτή η μελέτη

ξεκίνησε από την απαίτηση να καθοριστεί η ανεξάρτητη, δυναμική συμβολή της κάθε εισόδου στην συνολική δυναμική της ανταπόκρισης της γλυκόζης. Για το λόγο αυτό, η προβλεπόμενη γλυκόζη ήταν πλήρως προσδιορισμένη από τα μετρούμενα δεδομένα εισόδου μόνο και προηγούμενες μέτρησεις των επιπέδων γλυκόζης δεν χρησιμοποιούνται στην συναγωγή της. Αντίστοιχα, η συγκέντρωση της υποδόριας γλυκόζης διαμορφώθηκε μέσω ενός block-προσανατολισμένου Wiener δικτύου που χρησιμοποιεί μη γραμμικές, στο χώρο των παραμέτρων, επιφάνειες ανταπόκρισης. Η μέθοδος πρόβλεψης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας πραγματικά δεδομένα ασθενών με ΣΔ τύπου 2, τα οποία συλλέχθηκαν υπό συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης για μια περίοδο 25 συνεχόμενων ημερών. Για προβλέψεις χρονικού ορίζοντα 5 λεπτών, αναφέρουν ένα μέσο απόλυτο σφάλμα ίσο με 13.3mg/dl και συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0.7, και υποστηρίζουν ότι ένας σημαντικός λόγος που δεν κατάφεραν να επιτύχουν καλύτερα αποτελέσματα είναι πιθανόν η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με την ινσουλίνη. Ωστόσο, ένα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτής της προσέγγισης είναι ότι η προγνωστική ακρίβειά της δεν περιορίζεται από το μέγεθος του χρονικού ορίζοντα πρόβλεψης, καθώς δεν εξαρτάται από παρελθοντικές μετρήσεις γλυκόζης. Επιπλέον, η ανάλυση των ανεξάρτητων δυναμικών αποκρίσεων της κάθε εισόδου αποκάλυψε σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με την επίδρασή τους στην δυναμική συμπεριφορά της γλυκόζης.

Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Η πρόβλεψη της χρονοσειράς της γλυκόζης σαν συνάρτηση με παραμέτρους εισόδου μπορεί να θεωρηθεί ως ένα παλινδρομικό πρόβλημα με χρονική συνιστώσα. Το γεγονός ότι η σχέση μεταξύ των παραμέτρων εισόδου, όπως η φαρμακευτική αγωγή, η δίαιτα, η σωματική άσκηση και το άγχος, και των επιπέδων γλυκόζης είναι μη γραμμική, δυναμική, διαδραστική και συγκεκριμένη για κάθε ασθενή [122], πράγμα που καθιστά αναγκαία την εφαρμογή μη γραμμικών παλινδρομικών μοντέλων όπως τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα που υποστηρίζουν την παλινδρόμηση διανύσματος και οι Γκαουσιανές (Gaussian) διεργασίες. Διαφορετικοί τύποι ΝΔ έχουν μελετηθεί στην μοντελοποίηση του μεταβολισμού της γλυκόζης αίματος, όπως τα πολυστρωματικά perceptron (Multilayer Perceptron, MLP) [123], [124], [125] τα ΝΔ ακτινικής συνάρτησης βάσης (Radial Basis Function, RBF) [126], τα ΝΔ με κυματιδιακή συνάρτηση ενεργοποίησης [127], η συνέλιξη χρονοσειρών [122] και τα Αναδρομικά ΝΔ (Recurrent Neural Network, RNN) [122], [128].

Επιπρόσθετα οι Γκαουσιανές (Gaussian) διεργασίες έχουν παράξει εξέχοντα αποτελέσματα σχετικά με την πρόβλεψη της γλυκόζης [129].

Η ικανότητα πρόβλεψης του πολυστρωματικού perceptron (MLP) ΝΔ έχει συγκριθεί με το αναδρομικό ΝΔ (RNN) αρχιτεκτονικής Elman από τους Quchani και Tahami [125]. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η πρόβλεψη της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος πριν το μεσημεριανό γεύμα βασισμένη στα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. τη δόση της ινσουλίνης βραχείας δράσης,
2. τη δόση της ινσουλίνης μακράς δράσης,
3. την ποσότητα των υδατανθράκων,
4. το επίπεδο του άγχους (σε διακριτά επίπεδα από 1 έως 4),
5. το επίπεδο της σωματικής άσκησης (σε διακριτά επίπεδα από 1 έως 4),
6. τη συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος πριν το πρωινό και
7. τη χρονική διάρκεια μεταξύ δύο συνεχόμενων μετρήσεων γλυκόζης.

Τα δεδομένα λήφθηκαν από 10 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, οι οποίοι ακολουθούσαν ένα συμβατικό υποδόριο θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman υπερέχει του πολυστρωματικού perceptron (MLP) κατά πολύ, με μέσο απόλυτο σφάλμα 10.4 mg/dl έναντι 24.15 mg/dl.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα προσέγγιση για την πρόβλεψη γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ακολουθήθηκε από την ομάδα του Kok [123], τους Baghdadi και Nasrabadi [126] αλλά και από την ομάδα της Zainuddin [127], κατά την οποία η ημέρα χωρίζεται σε τέσσερα διαστήματα (πρωί, μεσημέρι, απόγευμα και βράδυ) και αναπτύσσεται ένα διαφορετικό μοντέλο για κάθε διάστημα βασισμένο στο γεγονός ότι η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος για αυτά τα διαστήματα είναι ασυσχέτιστες. Οι προβλέψεις της γλυκόζης στο πέρας του κάθε διαστήματος έγιναν με τη χρήση 19 διαφορετικών χαρακτηριστικών που αφορούσαν τη δόση της ινσουλίνης βραχείας δράσης, τη δόση της ινσουλίνης μακράς διαρκείας, τις προηγούμενες τιμές γλυκόζης αίματος, την ποσότητα των υδατανθράκων, το επίπεδο της σωματικής άσκησης και το επίπεδο

άγχους. Η μόνη διαφορά μεταξύ των προαναφερθέντων υλοποιήσεων αφορά την τεχνική επιλογής των χαρακτηριστικών και του ΝΔ που χρησιμοποιήθηκε.

Διάφορα μοντέλα πρόβλεψης γλυκόζης για ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, συμπεριλαμβανομένων μη γραμμικών ΔΜ, ΝΔ συνέλιξης χρονοσειρών και αναδρομικών ΝΔ, αξιολογήθηκαν από τον Tresp και την ομάδα του [122].

Ο συνδυασμός των αναδρομικών ΝΔ με ένα γραμμικό Μοντέλο Θορύβου (Error Model) παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα με τετραγωνική ρίζα μέσου τετραγωνικού σφάλματος (TPMTΣ – Root Mean Square Error, RMSE) ίση με 51mg/dl. Οι είσοδοι του μοντέλου είναι:

- a) η δόση της ινσουλίνης βραχείας δράσης,
- b) η δόση της ινσουλίνης μακράς δράσης,
- c) η ποσότητα των υδατανθράκων γρήγορης δράσης,
- d) η ποσότητα των υδατανθράκων μέτριας δράσης,
- e) η ποσότητα των υδατανθράκων αργής δράσης,
- f) η διάρκεια της κανονικής σωματικής άσκησης,
- g) η διάρκεια της σωματικής άσκησης υψηλής έντασης και
- h) οι προηγούμενες εκτιμήσεις των επιπέδων γλυκόζης αίματος.

Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό αυτής της προσέγγισης είναι ότι οι επιδράσεις του φαγητού, της ινσουλίνης και της σωματικής άσκησης προσεγγίστηκαν από συναρτήσεις γραμμικής απόκρισης. Η αποτελεσματικότητα των αναδρομικών ΝΔ (RNN) έχει επίσης αποδειχθεί από την Μουγιακακου και την ομάδα της [128] όπου δεδομένα από ΔΣΜΓ χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη της υποδόριας συγκέντρωσης γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Παρομοίως στην έρευνα του Tresp [122], χρησιμοποιήθηκαν βιβλιογραφικά ΔΜ για την προσομοίωση της κινητικής της ινσουλίνης και της απορρόφησης των υδατανθράκων. Με αποτέλεσμα μια μέση τετραγωνική ρίζα μέσου τετραγωνικού σφάλματος (TPMTΣ – Root Mean Square Error, RMSE) ίση με 24.08 mg/dl στην περίπτωση που εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος εκπαίδευσης επιβολής δασκάλου (teacher forcing).

Οι Γκαουσιανές (Gaussian) διεργασίες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην πρόβλεψη της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, μια Γκαουσιανή (Gaussian) διεργασία για την πρόβλεψη της γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη μοντέλου για τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 από την ομάδα του Valletta [129] βασισμένο σε μετρήσεις από ΔΣΜΓ, πληροφορίες για την φυσική δραστηριότητα αλλά και πληροφορίες που αφορούσαν την λήψη γευμάτων και την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Το μοντέλο πρόβλεψης αξιολογήθηκε σε δεδομένα από 18 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Ένας αισθητήρας συνεχούς μέτρησης γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή της συγκέντρωσης της γλυκόζης κάθε 5 λεπτά. Επίσης οι πληροφορίες για τη φυσική δραστηριότητα συλλέχθηκαν από έναν πολυαισθητήρα καταγραφής σώματος, τον SenseWear (BodyMedia Inc.). Δεδομένης της δυναμικής επίδρασης του φαγητού, της ινσουλίνης και της σωματικής δραστηριότητας στα επίπεδα γλυκόζης, οι συγγραφείς εισήγαγαν παραμέτρους χρονικής υστέρησης για κάθε είσοδο που υπολογιζόταν από την προσομοίωση. Παρόλο που δεν παρουσίασαν ποσοτικά αποτελέσματα, αυτή η μέθοδος μπορεί να προβλέψει τη γλυκόζη για μικρό χρονικό διάστημα αρκετά καλά και μπορεί να ακολουθήσει τις διακυμάνσεις της γλυκόζης.

Κεφάλαιο 3

Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ΤΝΔ) ή πιο απλά νευρωνικά δίκτυα (ΝΔ), είναι ένα μαθηματικό μοντέλο για την επεξεργασία πληροφορίας που προσεγγίζει την υπολογιστική και αναπαραστατική δυνατότητα μέσω συνάψεων.

Το μοντέλο είναι εμπνευσμένο από τα βιοηλεκτρικά δίκτυα που δημιουργούνται στον εγκέφαλο ανάμεσα στους νευρώνες δηλαδή τα νευρικά κύτταρα και στις συνάψεις, τα σημεία επαφής των νευρικών απολήξεων. [\[130\]](#)

Το ενδιαφέρον που έχουν προσελκύσει τα ΝΔ οφείλεται κυρίως στη δυνατότητά τους να επεξεργάζονται εξωτερικά δεδομένα και πληροφορίες βασιζόμενα σε εμπειρίες του παρελθόντος. [\[131\]](#), [\[132\]](#)

3.1 Βιολογικός νευρώνας

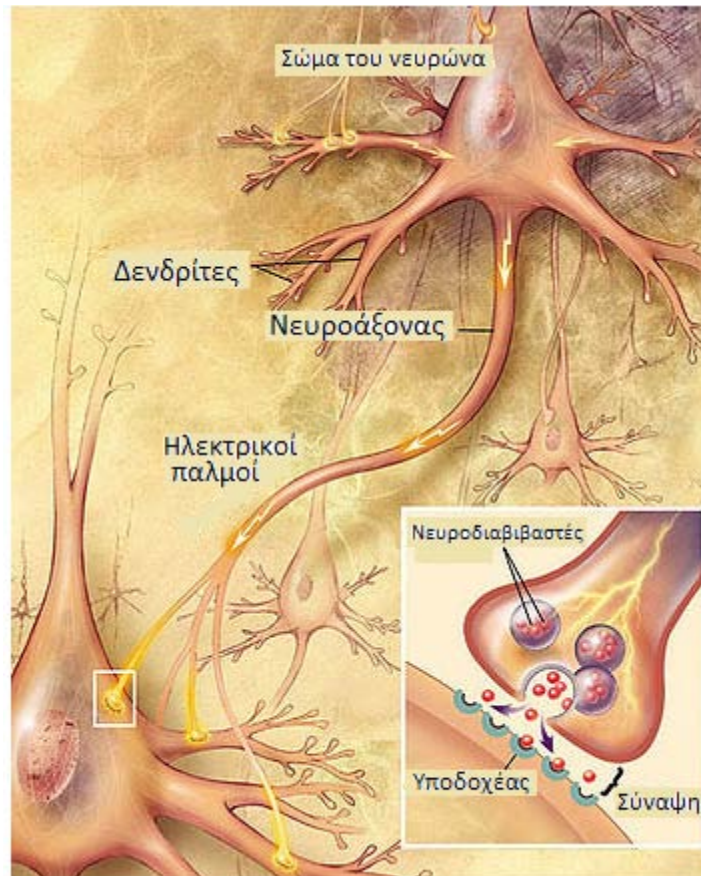
Η θεμελιώδης δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι το νευρικό κύτταρο ή αλλιώς νευρώνας. Πρόκειται για ένα εξειδικευμένο τύπο κυττάρου, που έχει τον ρόλο της ελάχιστης βασικής και θεμελιώδους μονάδας, στα διάφορα βιολογικά συστήματα επεξεργασίας πληροφοριών, που συναποτελούν το νευρικό σύστημα. Κατά αναλογία με τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές, τα νευρικά κύτταρα αποτελούν τα στοιχεία μνήμης, τα λογικά κυκλώματα και τις εντολές λειτουργίας του εγκέφαλου. Βασική λειτουργική ικανότητα του νευρικού κυττάρου που του προσδίδει τους παραπάνω «έν - λογους» ρόλους – ιδιότητες, είναι η διεγερσιμότητα του σε διάφορα εξωτερικά ερεθίσματα (ηλεκτρομαγνητικά, θερμικά, μηχανικά, χημικά κτλ.). Η διεγερσιμότητα αυτή εκφράζεται σε βιοχημικό επίπεδο με μια ηλεκτροχημική διαταραχή της μεμβράνης του κυττάρου, που μεταδίδεται από το σημείο ερεθισμού της επιφάνειας του νευρώνα, στις τελικές απολήξεις του. [\[133\]](#), [\[134\]](#)

Η ηλεκτροχημική διεγερσιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων έχει βασικά δυο μορφές:

1. Τα ηλεκτροτονικά φαινόμενα, όπου η απόσταση μετάδοσης τους καθορίζει και το μέγεθός τους. Είναι γραμμικά φαινόμενα που αναλύονται στη βάση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων της κυτταρικής μεμβράνης του νευρώνα. Αποτελούν τη βάση της διαβαθμισμένης μετάδοσης και επεξεργασίας πληροφοριών στο νευρικό σύστημα.
2. Το δυναμικό δράσης, είναι φαινόμενο μη γραμμικό και ανεξάρτητο της απόστασης στην οποία μεταδίδεται. Αποτελεί τη βάση της παλμικής μετάδοσης και επεξεργασίας των πληροφοριών από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και απαντάται σε εξειδικευμένους τύπους νευρωνικών αποφυάδων, π.χ. στο

νευροάξονα. Η παλμική μετάδοση επιτρέπει την επικοινωνία των νευρώνων που βρίσκονται σε μεγάλες αποστάσεις και αποτελεί την κύρια μορφή επικοινωνίας του ΚΝΣ με τον υπόλοιπο ανθρώπινο οργανισμό. [133], [134]

Σήμερα είναι γνωστό ότι η επεξεργασία των πληροφοριών από το νευρώνα γίνεται διαμέσου μετάβασης της λειτουργίας αυτού από ταλάντωση σε παλμό (*wave to pulse conversion*) και αντίστροφα (*pulse to wave conversion*).



Σχήμα 3.1: Βιολογικός νευρώνας [130]

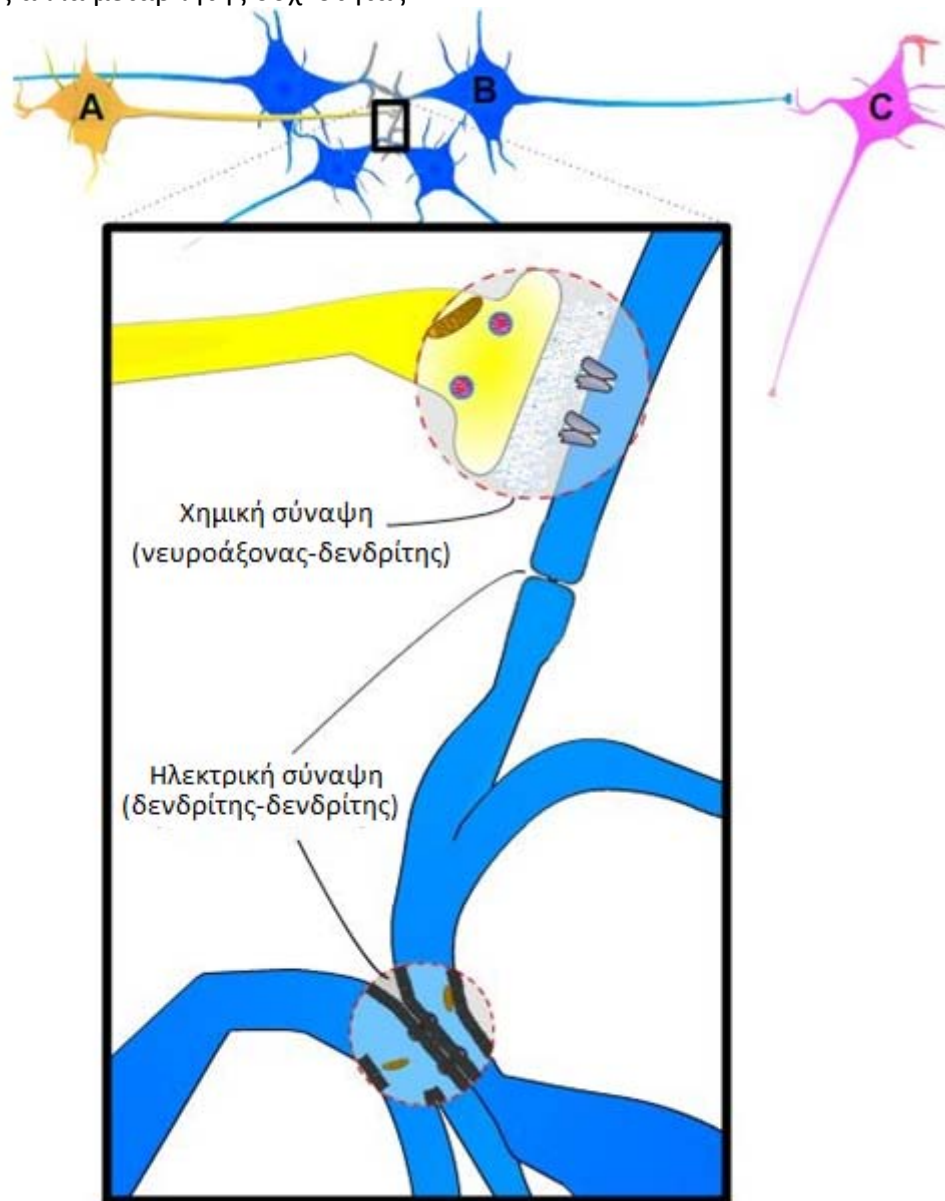
Ο **νευρώνας** (Σχήμα 3.1) αποτελείται από τρία κύρια τμήματα καθώς και τα μορφώματα σύνδεσης του με τους άλλους νευρώνες :

- το σώμα του νευρώνα (*neuron*) ,
- τους δενδρίτες (*dendrites*) ,
- το νευροάξονα (*axon*) και
- τις συνάψεις που συνδέουν τον νευρώνα με τους γειτονικούς (*synapse* - μεγέθυνση του λευκού τετραγώνου στο Σχήμα 3.1).

Το **σώμα του νευρώνα** ή περικάρυο, περιέχει τον πυρήνα του κυττάρου και όλα τα απαραίτητα κυτταρικά οργανίδια για τη λειτουργία του. Δεν εντοπίζεται όμως κατεχογήν σε αυτόν η λειτουργία της ανταλλαγής σημάτων.

Οι **δενδρίτες** αποτελούν την κατεξοχήν περιοχή όπου ο νευρώνας δέχεται ηλεκτρικά σήματα από άλλους νευρώνες, είναι πολυάριθμοι και σχετικά μικρού μήκους (έως 2 mm).

Ο **νευροάξονας** αποτελεί την πύλη εξόδου του νευρώνα. Ο νευρώνας μοιάζει με μια μακρόστενη κλωστή, που με τις διακλαδώσεις του μπορεί να φτάσει το ένα μέτρο μήκος. Στέλνει σήματα σε άλλους νευρώνες, υπό μορφή ηλεκτρικών παλμών σταθερού πλάτους αλλά μεταβλητής συχνότητας.



Σχήμα 3.2: Χημικές και ηλεκτρικές συνάψεις των νευρώνων [133]

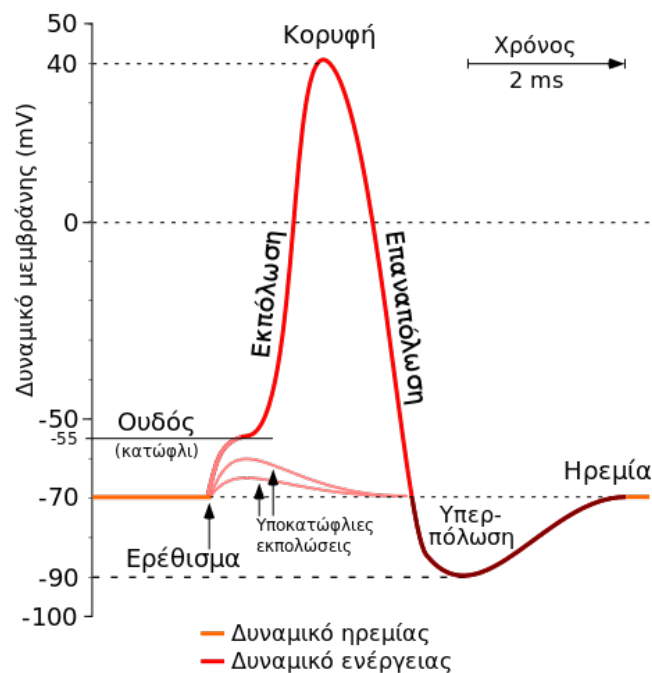
Οι **συνάψεις** διακρίνονται σε χημικές και ηλεκτρικές (Σχήμα 3.2).

Χημικές συνάψεις είναι τα σημεία όπου ενώνονται οι διακλαδώσεις του νευροάξονα του νευρώνα με τους δενδρίτες άλλων νευρώνων (Σχήμα 3.2). Συγκεκριμένα οι

διακλαδώσεις του νευροάξονα απολήγουν σε ένα μόρφωμα που λέγεται συναπτικό κομβίο, το οποίο αποτελεί τη θέση της λειτουργικής επαφής ανάμεσα σε δυο νευρώνες και όχι μόνο. Η περιοχή ανάμεσα στο μόρφωμα αυτό και την απέναντι κυτταρική επιφάνεια έχει πλάτος γύρω στα 200\AA και ονομάζεται συναπτική σχισμή (*synaptic cleft*). Ο νευρώνας που εκφύει το συναπτικό κομβίο ονομάζεται προσυναπτικός, ενώ εκείνος στον οποίο προσκολλάται ονομάζεται μετασυναπτικός. Τα συναπτικά κομβία μπορούν να συνδέονται και με άλλα κύτταρα (π.χ. εκκριτικά, μυϊκά κτλ.). Ο μέσος όρος των συναπτικών κομβίων ανά νευρώνα κυμαίνεται μεταξύ 80 και 140, ενώ μπορεί να είναι και μεγαλύτερος ανάλογα με τον τύπο και την προέλευση του νευρικού κυττάρου (π.χ. 10^5 στα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας).

Η επικοινωνία των νευρώνων επιτυγχάνεται με χημικό τρόπο με την ταχύτατη έκκριση μορίων νευροδιαβιβαστών. Το πρόσυναπτικό νευρωνικό κύτταρο (αυτό που απελευθερώνει το νευροδιαβιβαστή) μπορεί να επάγει στο μετασυναπτικό κύτταρο (το οποίο προσλαμβάνει το νευροδιαβιβαστή) μια ηλεκτρική διέγερση που θα διαβιβαστεί στο αξονικό λοφίδιο ώστε να δημιουργηθεί ένα δυναμικό ενέργειας το οποίο μετά θα διαβιβαστεί ως ηλεκτρική διέγερση κατά μήκος του νευροάξονα.

Κατά την άφιξη στην απόληξη του νευροάξονα, θα προκληθεί απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή στο συναπτικό κενό. Οι νευροδιαβιβαστές γενικά μπορεί είτε να προκαλέσουν διέγερση είτε να εμποδίσουν τη διέγερση του κυττάρου-στόχου. Το δυναμικό ενέργειας θα παραχθεί στο κύτταρο-στόχο αν τα μόρια του νευροδιαβιβαστή που δρουν στους μετασυναπτικούς υποδοχείς οδηγήσουν το κύτταρο-στόχο στο να φτάσει τον ουδό πυροδότησής του (Σχήμα 3.3).



Σχήμα 3.3: Το δυναμικό της μεμβράνης ενός κυττάρου και πως αντιδρά ανάλογα με το ερέθισμα που λαμβάνει [135]

Ο ουδός πυροδότησης είναι η τιμή συγκεκριμένης ισχύος ιοντικής διαταραχής του μεμβρανικού δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, που οδηγεί σε πλήρη εκπόλωση

(αντιστροφή της ηλεκτρικής πολικότητας εκατέρωθεν) της τελευταίας, καθ'όλο το μήκος της, πυροδοτώντας ένα δυναμικό ενέργειας. Υπο-ουδικές ιοντικές-ηλεκτρικές διαταραχές εκπολώνουν τη μεμβράνη τοπικά και φθίνουν, χωρίς να πυροδοτήσουν δυναμικό ενέργειας. [135]

Στις **ηλεκτρικές συνάψεις** έχουμε την απλή σύζευξη και συνένωση δυο μεμβρανών στην περιοχή των δενδριτών δυο γειτονικών νευρώνων, οπότε σχηματίζεται ένα «γιγαντιαίο νευρωνικό κύτταρο» (Σχήμα 3.2).

Οι νευρώνες αποτελούν μόνο το 10% του συνολικού αριθμού των εγκεφαλικών κυττάρων, ενώ η τεράστια πλειοψηφία αποτελείται από τα λεγόμενα νευρογλοιακά κύτταρα. Μεταξύ των νευρικών και των νευρογλοιακών κυττάρων υπάρχει μεταβολικός συντονισμός και ο φυσιολογικός ρόλος των τελευταίων είναι τριπλός:

- a) περιορίζουν την επαφή των νευρώνων μόνο στις συνάψεις,
- b) ρυθμίζουν το φυσικοχημικό περιβάλλον των νευρώνων (π.χ. με απομάκρυνση περίσσειας νευροδιαβιβαστών, ιόντων καλίου κτλ.),
- c) απομακρύνουν υπολείμματα κατεστραμμένων νευρώνων (φαγοκυττάρωση) και συμβάλλουν στις μακροχρόνιες μεταβολές του (ωρίμανση, γήρανση κτλ.).

Ο εγκεφαλικός ιστός καταναλώνει γύρω στο 15% της παραγόμενης από τον ανθρώπινο το βάρος του είναι δυσανάλογα μικρό, μόλις το 2% του σωματικού βάρους. Αυτή η μεγάλη ενεργειακή απαίτηση είναι συνέπεια του δυναμικού και αποκλειστικού ρόλου των νευρώνων στη ανάλυση, μετάδοση και αποθήκευση των πληροφοριών. Υπολογίζεται ότι τα 2/3 του βάρους ενός νευρώνα αντιστοιχούν στα 1500 κατά μέσο όρο μιτοχόνδρια που περιέχει. Τα μιτοχόνδρια είναι ο βασικός ενεργειακός μηχανισμός των κυττάρων. Άλλωστε αυτό καταδεικνύει και η υψηλή κατανάλωση του οξυγόνου από τον εγκεφαλικό ιστό που είναι της τάξης των $26.3 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{mg}$ ξηρού βάρους ιστού/ώρα, σε αντίθεση με άλλους ιστούς όπως π.χ. αυτός του πνεύμονα με $8.6 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{mg}$ ξηρού βάρους ιστού/ώρα.

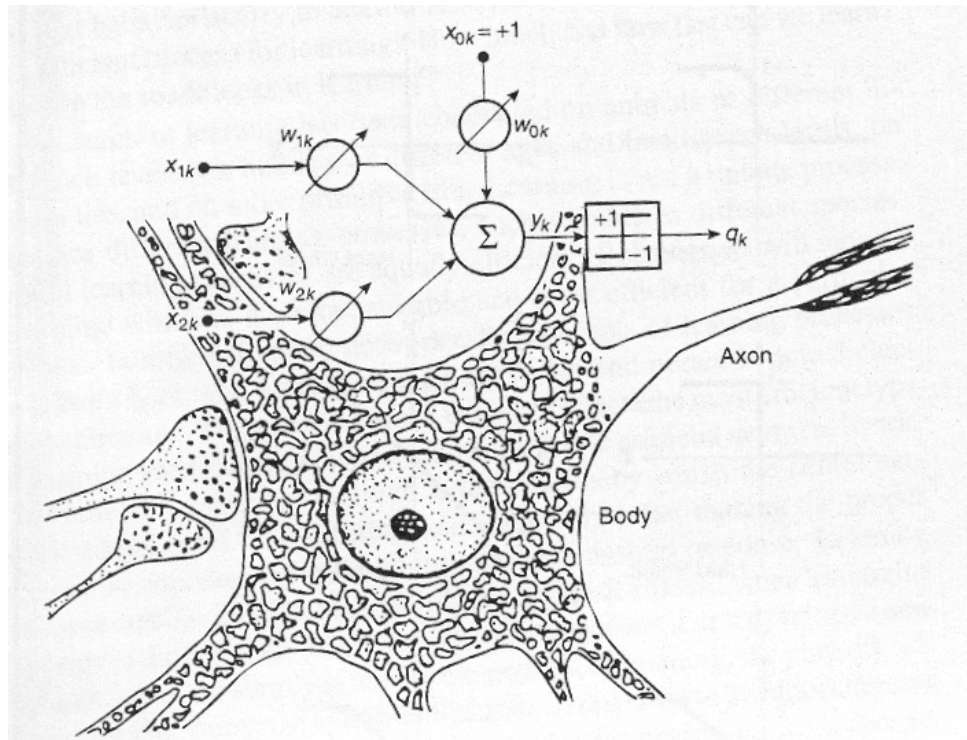
Οι νευρώνες μεταδίδοντας ο ένας προς τον άλλον ηλεκτρικά σήματα δημιουργούν δίκτυα, τα ονομαζόμενα νευρωνικά δίκτυα.

Υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο μόνο ο εγκεφαλικός φλοιός φέρει 10^{11} νευρώνες. Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού νευρώνων και του μεγάλου αριθμού των συνάψεων του καθενός (περί της 10^3 ανά νευρώνα), το αποτέλεσμα των συνολικών συνάψεων διαμορφώνεται στις 10^{14} συνάψεις μόνο στον εγκεφαλικό φλοιό. Πρόκειται για ένα δίκτυο «άπειρης» πολυπλοκότητας και εάν συνυπολογιστεί ότι ο εγκέφαλος λειτουργεί με ταχύτητα περίπου 100 Hz, τότε προκύπτει ότι η υπολογιστική ταχύτητα του είναι 10^{16} ενεργές συνάψεις ανά δευτερόλεπτο. Αυτή η εκπληκτική ταχύτητα είναι αποτέλεσμα της ικανότητας του εγκεφάλου να λειτουργεί παράλληλα. [133]

Τις χαρακτηριστικές ιδιότητες του ανθρώπινου εγκεφάλου, όπως είναι η ικανότητα να μαθαίνει από εμπειρίες, να γενικεύει την υπάρχουσα γνώση και να εκτελεί λογικές αφαιρέσεις μιμούνται τα ΤΝΔ.

3.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Εμπνευσμένο από τα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα (Σχήμα 3.4), το ΝΔ είναι ένα δίκτυο από απλούς υπολογιστικούς κόμβους (νευρώνες), διασυνδεδεμένους μεταξύ τους.



Σχήμα 3.4: Τεχνητός νευρώνας και το βιολογικό ανάλογο [133]

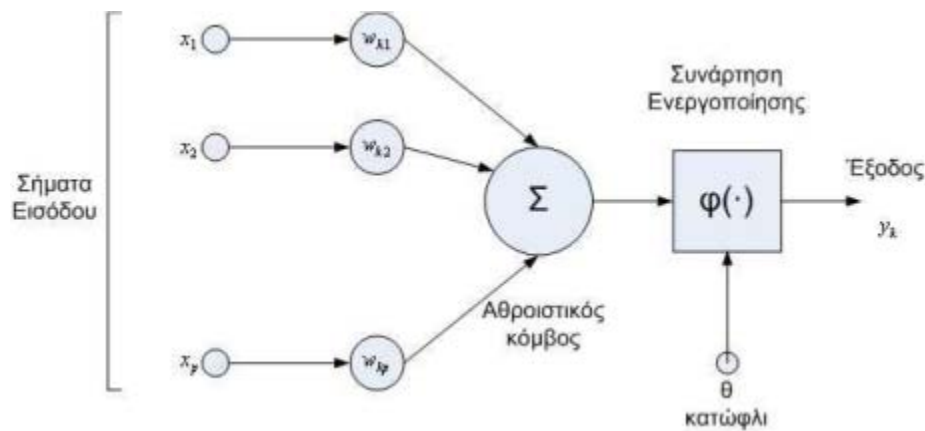
Κάθε τέτοιος κόμβος δέχεται ένα σύνολο αριθμητικών εισόδων από διαφορετικές πηγές (είτε από άλλους νευρώνες, είτε από το περιβάλλον), επιτελεί έναν υπολογισμό με βάση αυτές τις εισόδους και παράγει μία έξοδο. Η εν λόγω έξοδος είτε κατευθύνεται στο περιβάλλον, είτε τροφοδοτείται ως είσοδος σε άλλους νευρώνες του ΝΔ.

Υπάρχουν τρεις τύποι νευρώνων:

- 1) οι νευρώνες εισόδου,
- 2) οι νευρώνες εξόδου και
- 3) οι υπολογιστικοί νευρώνες ή κρυμμένοι νευρώνες.

Οι νευρώνες εισόδου δεν επιτελούν κανέναν υπολογισμό, μεσολαβούν απλώς ανάμεσα στις περιβαλλοντικές εισόδους του δικτύου και στους υπολογιστικούς νευρώνες.

Οι νευρώνες εξόδου διοχετεύουν στο περιβάλλον τις τελικές αριθμητικές εξόδους του δικτύου. Οι υπολογιστικοί νευρώνες πολλαπλασιάζουν κάθε είσοδό τους με το αντίστοιχο συναπτικό βάρος και υπολογίζουν το ολικό άθροισμα των γινομένων. Το άθροισμα αυτό τροφοδοτείται ως όρισμα στη **συνάρτηση ενεργοποίησης** (Σχήμα 3.5), την οποία υλοποιεί εσωτερικά κάθε κόμβος. Η τιμή που λαμβάνει η συνάρτηση για το εν λόγω όρισμα είναι και η έξοδος του νευρώνα για τις τρέχουσες εισόδους και βάρη (Σχήμα 3.5).



Σχήμα 3.5: Βασικό μοντέλο τεχνητού νευρώνα[133]

Εάν x_{ki} είναι η i -οστή είσοδος του k νευρώνα,
 w_{ki} : το i -οστό συναπτικό βάρος του k νευρώνα και
 $\phi(\cdot)$ η συνάρτηση ενεργοποίησης του ΝΔ,
 τότε η έξοδος y_k του k νευρώνα δίνεται από την εξίσωση:

$$y_k = \phi\left(\sum_{i=0}^N x_{ki} w_{ki}\right) \quad (3.1)$$

Στον k -οστό νευρώνα υπάρχει ένα συναπτικό βάρος w_{k0} με ιδιαίτερη σημασία, το οποίο καλείται **πόλωση ή κατώφλι** (bias, threshold) (Σχήμα 3.5). Η τιμή της εισόδου του είναι πάντα η μονάδα, $x_{k0} = 1$. Εάν το συνολικό άθροισμα από τις υπόλοιπες εισόδους του νευρώνα είναι μεγαλύτερο από την τιμή αυτή, τότε ο νευρώνας ενεργοποιείται. Εάν είναι μικρότερο, τότε ο νευρώνας παραμένει ανενεργός, ιδέα που προέκυψε από τα βιολογικά νευρικά κύτταρα.

Όπως είναι φανερό, οι αριθμοί οι οποίοι συναποτελούν το διάνυσμα εισόδου του οποίου κάθε στοιχείο του διανύσματος τροφοδοτείται κατά τη λειτουργία του δικτύου σε έναν νευρώνα εισόδου, αλλά και οι αριθμοί οι οποίοι συναποτελούν το διάνυσμα εξόδου, κάθε στοιχείο του οποίου εμφανίζεται, μετά το πέρας του ολικού υπολογισμού, σε έναν νευρώνα εξόδου, περιγράφουν χαρακτηριστικά του προς επίλυση προβλήματος. Συνήθως αυτό που μας ενδιαφέρει είναι το ΝΔ να απεικονίζει με ορθό τρόπο διανύσματα εισόδου σε κατάλληλα διανύσματα εξόδου, το πρόβλημα δηλαδή είναι η υλοποίηση μίας συνάρτησης πολλαπλών μεταβλητών, κατά κανόνα περίπλοκης και με άγνωστο ακριβή τύπο. Τέτοιες απεικονίσεις έχουν εφαρμογή σε ποικιλία τομέων της επιστήμης και της τεχνολογίας, αφού λειτουργούν ως αριθμητικά μοντέλα για πολλά διαφορετικά ζητήματα. Το ίδιο ΝΔ μπορεί να υλοποιήσει άπειρες διαφορετικές απεικονίσεις, μία για κάθε διαφορετική επιλογή συνόλου συναπτικών βαρών.

Το κύριο χαρακτηριστικό των ΝΔ είναι η εγγενής ικανότητα μάθησης. Ως μάθηση μπορεί να οριστεί η σταδιακή βελτίωση της ικανότητας του ΝΔ να επιλύει κάποιο πρόβλημα (π.χ. η σταδιακή προσέγγιση μίας συνάρτησης). Η μάθηση επιτυγχάνεται μέσω της εκπαίδευσης, μίας επαναληπτικής διαδικασίας σταδιακής προσαρμογής των παραμέτρων του ΝΔ, συνήθως των βαρών και της πόλωσης του σε τιμές κατάλληλες ώστε να επιλύεται με επαρκή επιτυχία το προς εξέταση πρόβλημα. Αφού ένα ΝΔ εκπαιδευτεί, οι παράμετροί του συνήθως «παγώνουν» στις κατάλληλες τιμές και από

εκεί κι έπειτα είναι σε λειτουργική κατάσταση. Το ζητούμενο είναι το ΝΔ να χαρακτηρίζεται από μία ικανότητα γενίκευσης, δηλαδή μετά το πέρας της εκπαίδευσης να δίνει ορθές εξόδους για εισόδους καινοφανείς και διαφορετικές από αυτές με τις οποίες εκπαιδεύτηκε. [136], [137]

3.2.1 Συναρτήσεις ενεργοποίησης

Η συνάρτηση ενεργοποίησης μπορεί να είναι:

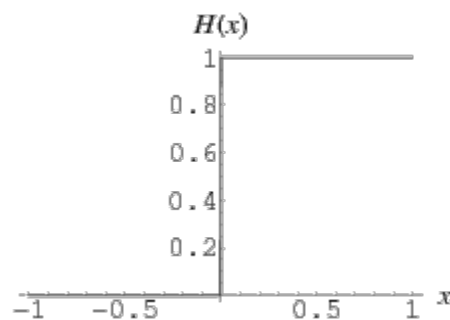
- 1) Βηματική (unit step transfer function),
- 2) Γραμμική (linear transfer function),
- 3) Μη γραμμική (non-linear transfer function) και
- 4) Στοχαστική (stochastic transfer function).

Επίσης τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται ευρέως τα κυματίδια ως συναρτήσεις ενεργοποίησης των νευρώνων λόγω των χαρακτηριστικών τους ότι μπορούν να διαχωρίσουν εξαιρετικές λεπτομέρειες σε ένα σήμα και ότι για μια ικανοποιητική προσέγγιση μιας συνάρτησης απαιτείται μικρός αριθμός συντελεστών. Για την απομόνωση τέτοιων λεπτομερειών χρησιμοποιούνται πολύ μικρά κυματίδια ενώ πιο μεγάλα κυματίδια απομονώνουν πιο γενικές λεπτομέρειες. Η χρήση τους σε συνδυασμό με τα ΝΔ δημιουργεί ένα νέο είδος ΝΔ τα ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης (*Wavelet Neural Networks - WNN*). [138], [139]

Βηματική συνάρτηση ενεργοποίησης

Η βηματική συνάρτηση ενεργοποίησης (Σχήμα 3.6) μπορεί να είναι της μορφής:

$$\varphi(x) = \begin{cases} 1, & x \geq 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases} \quad (3.2)$$



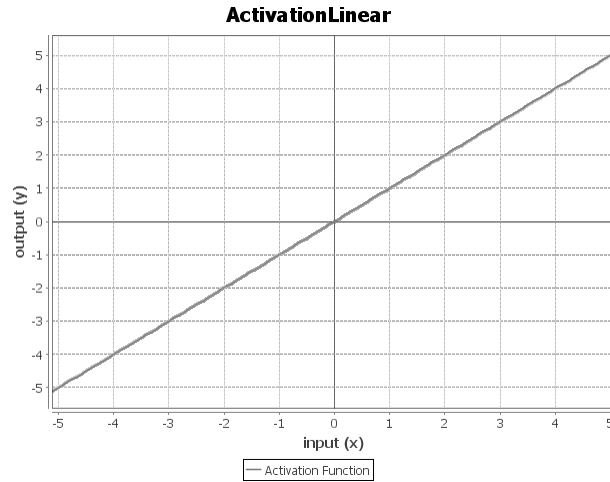
Σχήμα 3.6: Βηματική συνάρτηση

ή οποιαδήποτε άλλη βηματική συνάρτηση. Η βηματική συνάρτηση δεν θεωρείται χρήσιμη ως συνάρτηση ενεργοποίησης στα ΝΔ, καθώς σύμφωνα με τον απειροστικό λογισμό έχει το βασικό μειονέκτημα να είναι η παράγωγός της ίση με μηδέν. Έτσι προέκυψε η ανάγκη συναρτήσεων ενεργοποίησης που η γραφική τους παράσταση τους να μοιάζει με τη βηματική, αλλά ταυτόχρονα να είναι συνεχείς και παραγωγίσιμες σε όλο το πεδίο ορισμού τους, μια τέτοια συνάρτηση είναι η σιγμοειδής.

Γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης

Η γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης (Σχήμα 3.7) μπορεί να είναι:

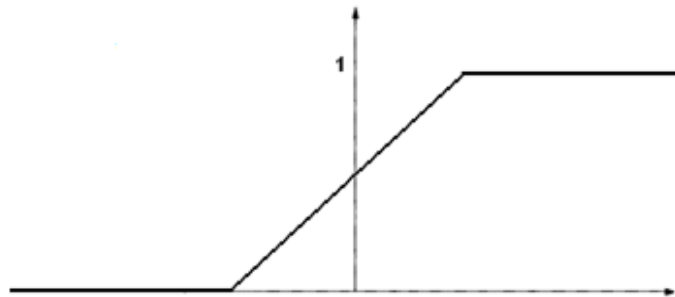
$$\varphi(x) = x \quad (3.3)$$



Σχήμα 3.7: Γραμμική συνάρτηση

ή οποιαδήποτε άλλη γραμμική συνάρτηση. Συχνά χρησιμοποιείται και η κατά τμήματα γραμμική συνάρτηση (Σχήμα 3.8):

$$\varphi^{pwl}(x) = \begin{cases} 1, & x \geq \frac{1}{2} \\ x + \frac{1}{2}, & -\frac{1}{2} < x < \frac{1}{2} \\ 0, & x \leq -\frac{1}{2} \end{cases} \quad (3.4)$$



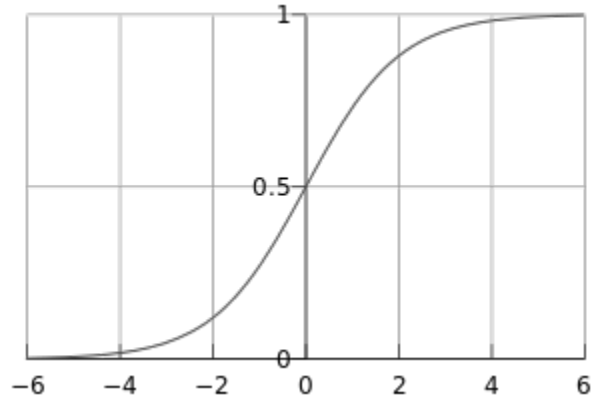
Σχήμα 3.8: Κατά τμήματα γραμμική συνάρτηση

Μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης

Η μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης που χρησιμοποιείται συνήθως στα νευρωνικά δίκτυα καλείται σιγμοειδής συνάρτηση. Οι τυπικές σιγμοειδείς είναι δύο:

Λογιστική σιγμοειδής (Σχήμα 3.9):

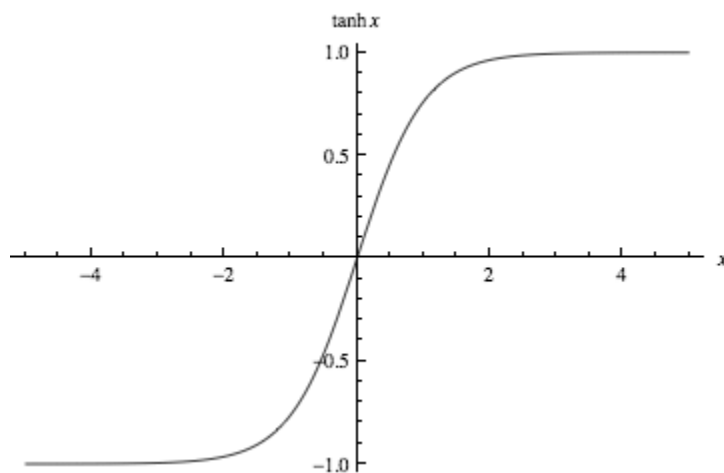
$$\varphi(x) = \frac{1}{1+e^x} \quad (3.5)$$



Σχήμα 3.9: Λογιστική σιγμοειδής συνάρτηση

Υπερβολική εφαπτομένη (Σχήμα 3.10):

$$\varphi(x) = \tanh x \quad (3.6)$$

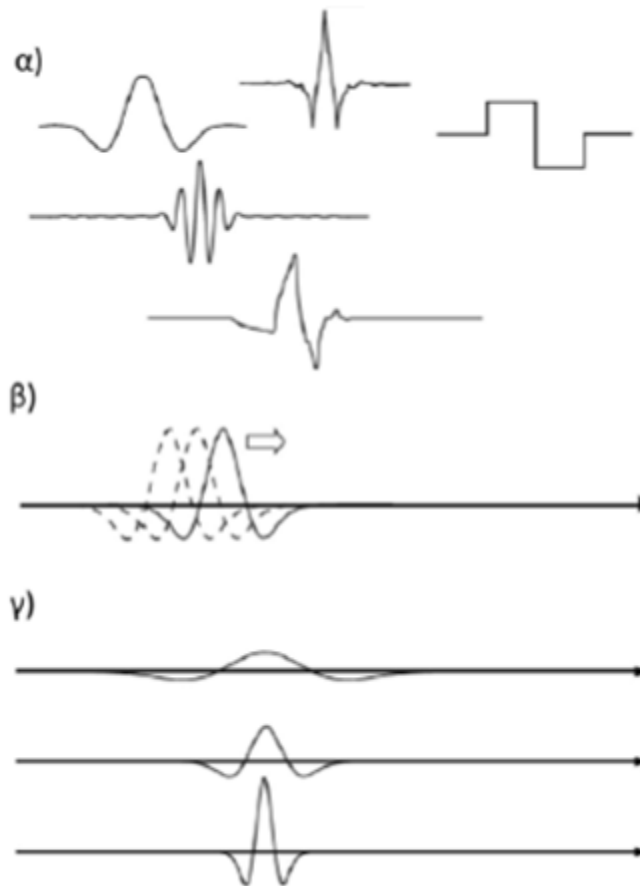


Σχήμα 3.10: Υπερβολική εφαπτομένη συνάρτηση

Κυματίδια

Τα κυματίδια είναι ουσιαστικά μικρές κυματοειδείς συναρτήσεις. Στο Σχήμα 3.11α παρατίθενται μερικά παραδείγματα κάποιων κοινών κυματιδίων που χρησιμοποιούνται στην πράξη. Τα κυματίδια μετασχηματίζουν το υπό ανάλυση σήμα με τέτοιο τρόπο ώστε να παρουσιάζει την πληροφορία με μια πιο χρήσιμη μορφή. Αυτός ο μετασχηματισμός είναι γνωστός ως μετασχηματισμός κυματιδίου (ΜΚ). Με μαθηματικούς όρους, ο ΜΚ αποτελεί ουσιαστικά τη συνέλιξη του κυματιδίου με το σήμα.

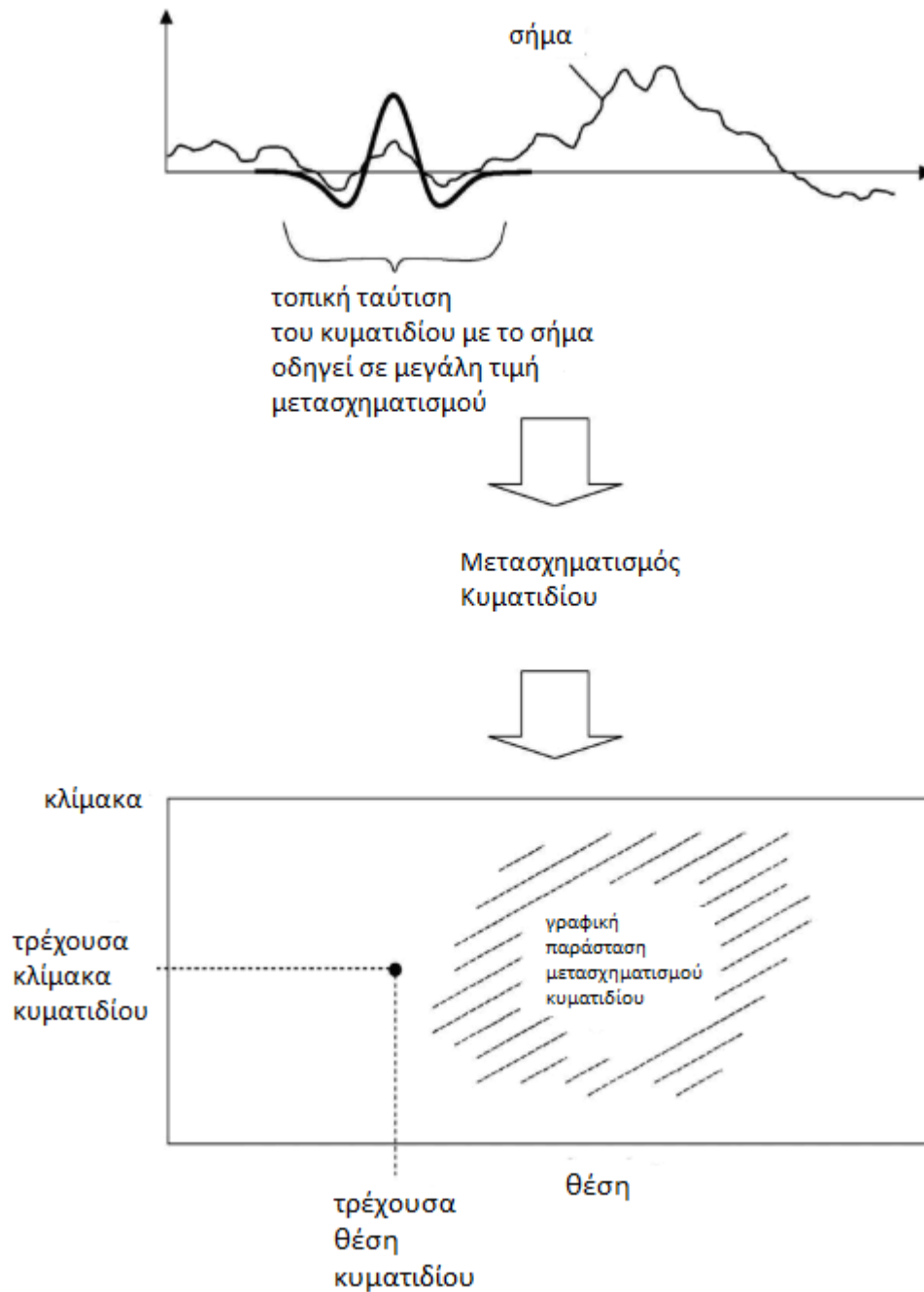
Ένα κυματίδιο μπορεί να μεταλλαχθεί με δύο τρόπους. Πρώτον μπορεί να μεταφερθεί σε διάφορες τοποθεσίες του σήματος (Σχήμα 3.11β) και δεύτερον μπορεί να απλωθεί ή να συμπιεστεί (Σχήμα 3.11γ).



Σχήμα 3.11: α)Κάποια κυματίδια β)Αλλαγή τοποθεσίας γ)Αλλαγή κλίμακας [140]

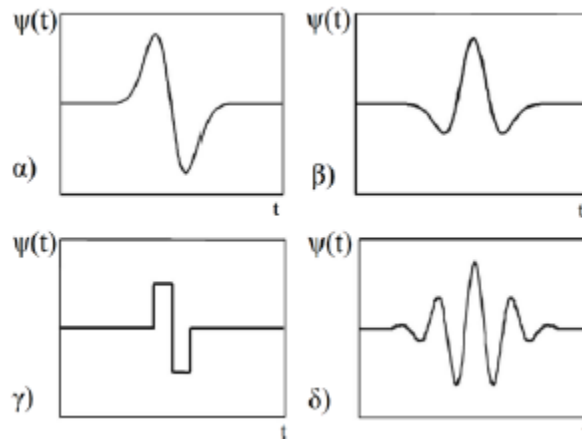
Το Σχήμα 3.12 αποτελεί μια σχηματική αναπαράσταση του ΜΚ, ο οποίος βασικά υπολογίζει την τοπική ομοιότητα του κυματιδίου με το σήμα. Αν το κυματίδιο ταιριάζει αρκετά με το σχήμα του σήματος σε συγκεκριμένη κλίμακα και τοποθεσία, όπως συμβαίνει στην πρώτη απεικόνιση του Σχήματος 3.12, τότε λαμβάνεται μια μεγάλη τιμή μετασχηματισμού. Αντίθετα, αν το κυματίδιο και το σήμα δε συσχετίζονται ικανοποιητικά, τότε λαμβάνεται μια χαμηλή τιμή μετασχηματισμού. Κατόπιν, η τιμή του μετασχηματισμού τοποθετείται σε ένα δισδιάστατο πεδίο μετασχηματισμού όπως

φαίνεται στη δεύτερη απεικόνιση του Σχήματος 3.12 (μαύρη τελεία). Ο μετασχηματισμός υπολογίζεται σε διάφορες τοποθεσίες του σήματος και για διάφορες κλίμακες του κυματιδίου, συμπληρώνοντας έτσι το πεδίο μετασχηματισμού. Αυτό μπορεί να γίνει είτε σε συνέχεια, οπότε έχουμε συνεχή μετασχηματισμό κυματιδίου (ΣΜΚ), είτε με διακριτά βήματα, οπότε έχουμε διακριτό μετασχηματισμό κυματιδίου (ΔΜΚ). Σχεδιάζοντας τον ΜΚ καθίσταται ικανή η συσχέτιση του κυματιδίου και του σήματος, σε διάφορες κλίμακες και σημεία. [138], [140]



Σχήμα 3.12: Το κυματίδιο, το σήμα και ο μετασχηματισμός [140]

Το κυματίδιο αποτελεί μία συνάρτηση $\psi(t)$ που ικανοποιεί συγκεκριμένα μαθηματικά κριτήρια. Το κυματίδιο εξαρτάται από το χρόνο, παρόλα αυτά πολλές εφαρμογές των κυματιδίων έχουν ως ανεξάρτητη μεταβλητή το χώρο παρά το χρόνο. Στο Σχήμα 3.13 παρουσιάζονται κάποια συχνά χρησιμοποιούμενα κυματίδια. Έχουν τη μορφή μικρών κυμάτων τοποθετημένων στον άξονα του χρόνου. Στην πράξη υπάρχει ένας τεράστιος αριθμός κυματιδίων που χρησιμοποιείται στην ανάλυση των δεδομένων. Η καλύτερη επιλογή για μια συγκεκριμένη εφαρμογή εξαρτάται από τη φύση του σήματος και από τι επιδιώκεται από την ανάλυση.



Σχήμα 3.13: Διάφορα κυματίδια:

α) Gaussian β) Mexican hat γ) Haar δ) Morlet (πραγματικό μέρος) [140]

Το κυματίδιο της εξίσωσης (3.7) είναι γνωστό ως μητρικό κυματίδιο (*mother wavelet*). Αυτή είναι η βασική μορφή του κυματιδίου από την οποία προέρχονται διάφορες εκδόσεις του. Το κυματίδιο μεταβάλλεται όπως προαναφέρθηκε με δύο τρόπους:

- i) διεύρυνση ή σμίκρυνση (*dilation*) του κυματιδίου με την αλλαγή μιας παραμέτρου a και
- ii) μετασχηματισμός συντεταγμένων (*translation*) του κυματιδίου με την αλλαγή μιας παραμέτρου b .

$$\psi(x) = e^{-\frac{x^2}{2}} \cos(5x) \quad (3.7)$$

Απαιτήσεις για τα κυματίδια

Μια συνάρτηση για να θεωρείται κυματίδιο πρέπει να ικανοποιεί συγκεκριμένα μαθηματικά κριτήρια. [140], [141]

Αυτά είναι:

1. Ένα κυματίδιο πρέπει να έχει πεπερασμένη ενέργεια:

$$E = \int_{-\infty}^{+\infty} |\psi(t)|^2 dt < +\infty \quad (3.8)$$

Όπου E είναι η ενέργεια της συνάρτησης και το σύμβολο $|\psi(t)|$ αντιπροσωπεύει το πλάτος της $\psi(t)$.

2. Αν $\psi'(f)$ είναι ο μετασχηματισμός Fourier της $\psi(t)$, δηλαδή:

$$\psi'(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} \psi(t)e^{-i(2\pi f)t} dt \quad (3.9)$$

τότε πρέπει να ισχύει η σχέση (2.10):

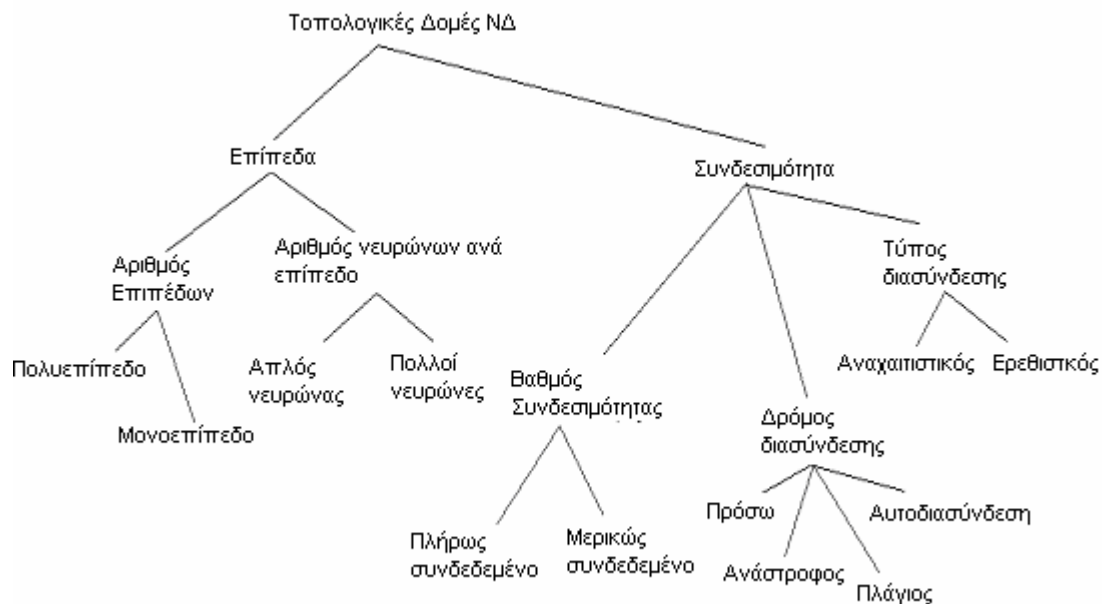
$$C_g = \int_0^{+\infty} \frac{|\psi'(f)|^2}{f} df < \infty \quad (3.10)$$

Αυτό σημαίνει ότι το κυματίδιο έχει μηδενική τιμή για μηδενική συχνότητα ($\psi'(0)=0$), ή πιο απλά ότι το κυματίδιο έχει μέση τιμή μηδέν. Η εξίσωση (3.10) είναι γνωστή ως συνθήκη παραδεκτότητας (*admissibility condition*) και η C_g ως σταθερά παραδεκτότητας.

3. Ο μετασχηματισμός Fourier πρέπει να είναι πραγματικός και να μην έχει αρνητικές συχνότητες.

3.2.2 Αρχιτεκτονικές ΝΔ

Η τοπολογική δομή είναι το κύριο χαρακτηριστικό των ΝΔ και αναφέρεται στην αρχιτεκτονική στην οποία διευθετούνται και διασυνδέονται πολλαπλοί νευρώνες. Οι δύο βασικές ιδιότητες που καθορίζουν την αρχιτεκτονική ενός ΝΔ είναι το πλήθος των στρωμάτων (*layers*) και οι συνδέσεις ανάμεσα στους νευρώνες (Σχήμα 3.14). Το τρίτο χαρακτηριστικό, το οποίο σχετίζεται φυσιολογικά με τον τρόπο κατά τον οποίο είναι δομημένοι οι νευρώνες, είναι ο αλγόριθμος μάθησης που χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση του δικτύου.



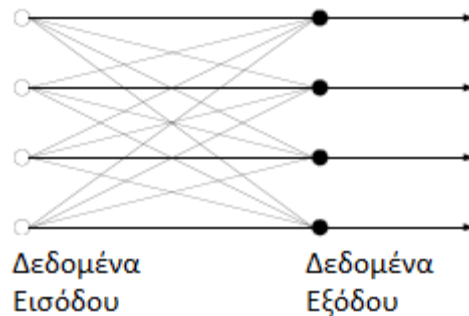
Σχήμα 3.14: Ταξινόμηση των δομών των νευρωνικών δικτύων [137]

Τα ΝΔ χωρίζονται ως προς την αρχιτεκτονική τους σε δύο βασικές κατηγορίες:

- Νευρωνικά Δίκτυα Προσοτροφοδότησης (Feedforward Neural Network)
- Αναδρομικά Νευρωνικά Δίκτυα (Recurrent Neural Network) [\[137\]](#)

Νευρωνικά Δίκτυα Προσοτροφοδότησης

Σε ένα ΝΔ με επίπεδα (*layers*), οι νευρώνες οργανώνονται με τη μορφή επιπέδων. Στην απλούστερη μορφή ενός ΝΔ με επίπεδα, έχουμε ένα επίπεδο εισόδου (*input layer*) από κόμβους πηγής που προβάλλεται πάνω σε ένα επίπεδο εξόδου (*output layer*) από νευρώνες (υπολογιστικοί κόμβοι), αλλά όχι το αντίστροφο. Με άλλα λόγια, αυτό το ΝΔ είναι τροφοδοτούμενο προς τα εμπρός. Ένα τέτοιο δίκτυο καλείται νευρωνικό δίκτυο προσοτροφοδότησης ενός επιπέδου (Σχήμα 3.15), με τον χαρακτηρισμό «ενός επιπέδου» να αναφέρεται στο επίπεδο εξόδου των υπολογιστικών κόμβων. Δεν υπολογίζουμε το επίπεδο εισόδου των κόμβων πηγής, γιατί δεν εκτελείται κανένας υπολογισμός εκεί.



Σχήμα 3.15: ΝΔ προσοτροφοδότησης με τέσσερις κόμβους εισόδου και τέσσερις κόμβους εξόδου [\[133\]](#)

Η επέκταση του παραπάνω προς τα εμπρός ΝΔ διακρίνει τον εαυτό της από την παρουσία ενός ή περισσότερων κρυφών επιπέδων (*hidden layers*), των οποίων οι υπολογιστικοί κόμβοι καλούνται αντιστοίχως κρυφοί νευρώνες ή κρυφές μονάδες. Η λειτουργία των κρυφών νευρώνων είναι να μεσολαβούν μεταξύ της εισόδου και της εξόδου του δικτύου. Προσθέτοντας ένα ή περισσότερα κρυφά επίπεδα, το ΝΔ καθίσταται ικανό να εξαγει στατιστικά υψηλότερης τάξης. Με μια μάλλον ασαφή έννοια το ΝΔ αποκτά μια ολική όψη παρά την τοπική του συνδετικότητα λόγω του επιπλέον συνόλου από συναπτικές συνδέσεις και την επιπλέον διάσταση των νευρωνικών αλληλεπιδράσεων.

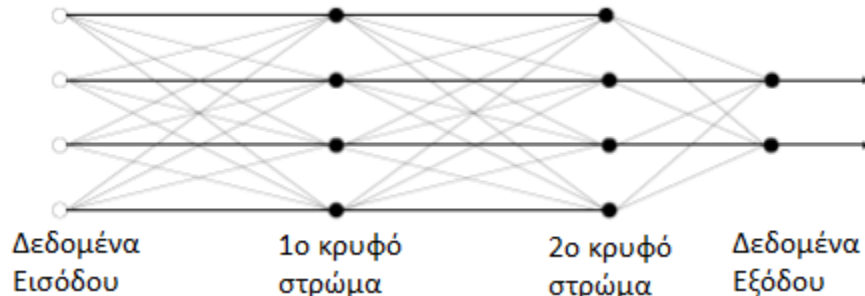
Η ικανότητα των κρυφών νευρώνων να εξαγουν στατιστικά υψηλότερης τάξης είναι ιδιαίτερως πολύτιμη, όταν το μέγεθος του επιπέδου εισόδου είναι μεγάλο.

Οι κόμβοι πηγής στο επίπεδο εισόδου του ΝΔ παρέχουν τα αντίστοιχα στοιχεία του διανύσματος εισόδου, τα οποία αποτελούν τα σήματα εισόδου που εφαρμόζονται στους νευρώνες στο δεύτερο επίπεδο, δηλαδή στο πρώτο κρυφό επίπεδο. Τα σήματα εξόδου του δεύτερου επιπέδου χρησιμοποιούνται ως εισοδοι για το τρίτο επίπεδο, και αυτό επαναλαμβάνεται για το υπόλοιπο ΝΔ (Σχήμα 3.16). Τυπικώς, οι νευρώνες σε κάθε επίπεδο του ΝΔ έχουν ως εισόδους τους τα σήματα εξόδου του προηγούμενου

επιπέδου μόνο. Το σύνολο των σημάτων εξόδου των νευρώνων στο τελικό επίπεδο εξόδου του δικτύου αποτελεί την συνολική απόκριση του δικτύου για το παρεχόμενο διάνυσμα εισόδου από τους κόμβους πηγής στο επίπεδο εισόδου.

Ο συμβολισμός που επικρατεί για ένα τροφοδοτούμενο προς τα εμπρός ΝΔ με i κόμβους πηγής, h_1 νευρώνες στο πρώτο κρυφό επίπεδο, h_2 νευρώνες στο δεύτερο κρυφό επίπεδο και n νευρώνες στο επίπεδο εξόδου είναι i - h_1 - h_2 - n ΝΔ.

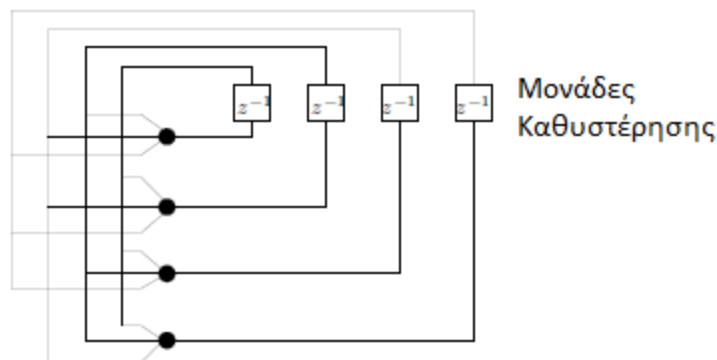
Ένα ΝΔ είναι πλήρως διασυνδεδεμένο όταν κάθε κόμβος σε κάθε επίπεδο του δικτύου συνδέεται με κάθε άλλο κόμβο του διπλανού εμπρόσθιου επιπέδου. Ωστόσο αν κάποιοι από τους συνδέσμους επικοινωνίας απουσιάζουν από το δίκτυο, λέμε ότι το δίκτυο είναι μερικώς διασυνδεδεμένο.



Σχήμα 3.16: ΝΔ προσοτροφοδότησης με δύο κρυφά επίπεδα [133]

Αναδρομικά Νευρωνικά Δίκτυα

Ένα αναδρομικό ΝΔ διαφέρει σε σχέση με ένα ΝΔ προσοτροφοδότησης στο ότι έχει τουλάχιστον ένα βρόχο ανάδρασης. Υπάρχει η περίπτωση ένα αναδρομικό ΝΔ να αποτελείται από ένα μονό επίπεδο από νευρώνες με κάθε νευρώνα να τροφοδοτεί το σήμα εξόδου του πίσω στις εισόδους όλων των άλλων νευρώνων (Σχήμα 3.17).

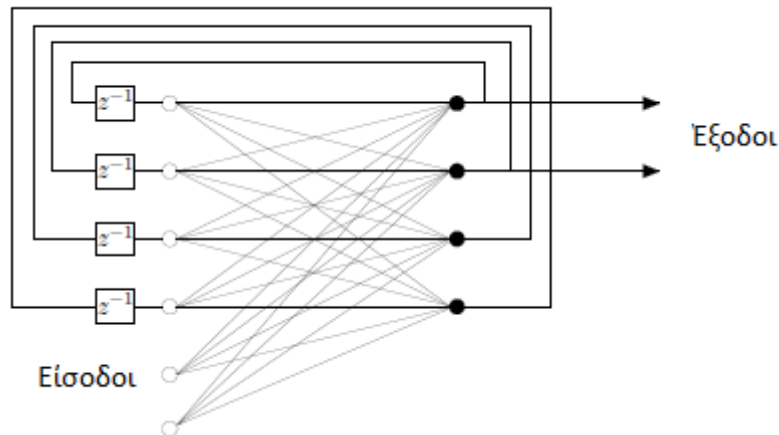


Σχήμα 3.17: Αναδρομικό ΝΔ χωρίς βρόχους αυτοανάδρασης και κρυφό επίπεδο [133]

Η αυτοανάδραση αναφέρεται στην περίπτωση όπου η έξοδος ενός νευρώνα τροφοδοτείται πίσω στην δική του είσοδο.

Η παρουσία κρυφού επιπέδου δίνει μία άλλη κλάση αναδρομικού ΝΔ με κρυφούς νευρώνες (Σχήμα 3.18). Οι συνδέσεις ανάδρασης μπορούν να προέρχονται από τους κρυφούς νευρώνες καθώς επίσης και από τους νευρώνες εξόδου.

Η παρουσία των βρόχων ανάδρασης έχει ένα βαθύ αντίκτυπο στην ικανότητα εκπαίδευσης του ΝΔ και στην απόδοσή του. Επιπλέον, οι βρόχοι ανάδρασης περιπλέκουν τη χρησιμοποίηση συγκεκριμένων κλάδων που αποτελούνται από στοιχεία μονάδας καθυστέρησης (δηλώνονται με z^{-1}), που έχουν ως αποτέλεσμα μια μη γραμμική δυναμική συμπεριφορά, υποθέτοντας ότι το ΝΔ περιέχει μη γραμμικές μονάδες.



Σχήμα 3.18: Αναδρομικό ΝΔ τύπου Elman με κρυφό επίπεδο [133]

3.2.3 Εκπαίδευση ΝΔ

Σε συνδυασμό με την αρχιτεκτονική η εκπαίδευση (*training*) ή μάθηση (*learning*) των ΝΔ είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί τα ΝΔ και είναι μια θεμελιακή ικανότητα των ΝΔ η οποία τους επιτρέπει να μαθαίνουν από το περιβάλλον τους με το πέρασμα του χρόνου. Στα ΝΔ η μάθηση αναφέρεται στη διεργασία επίτευξης μιας επιθυμητής συμπεριφοράς μέσω ανανέωσης της τιμής των συναπτικών βαρών. Τα ΝΔ μαθαίνουν για το περιβάλλον τους μέσω μιας επαναληπτικής διαδικασίας ανανέωσης (αλλαγής) των συναπτικών βαρών και κατωφλίων.

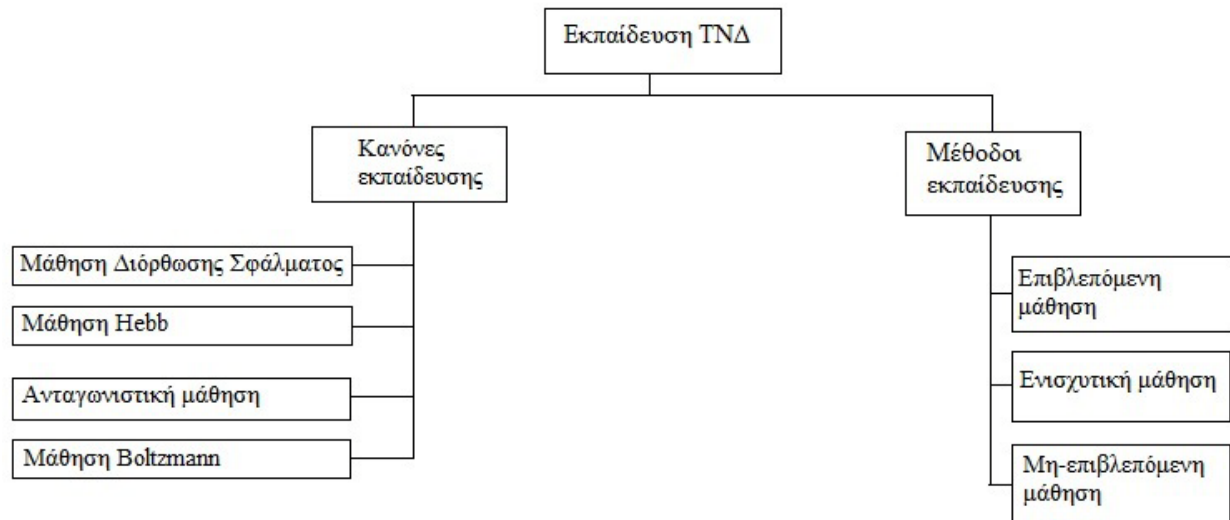
Αλγόριθμος εκπαίδευσης ή μάθησης είναι κάθε προκαθορισμένο σύνολο καλά ορισμένων κανόνων επίλυσης του προβλήματος εκπαίδευσης (ή μάθησης) του ΝΔ. Υπάρχουν πολλοί αλγόριθμοι εκπαίδευσης στα ΝΔ και καθένας τους έχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Κάθε αλγόριθμος εκπαίδευσης προσφέρει διαφορετικό τρόπο προσαρμογής (επιλογής/ανανέωσης) των συναπτικών βαρών.

Τέλος πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν κατά τη διαδικασία της επιλογής της αρχιτεκτονικής και της εκπαίδευσης του ΝΔ το περιβάλλον στο οποίο εργάζεται το ΝΔ. Τα διαφορετικά μοντέλα του περιβάλλοντος οδηγούν σε διαφορετικά παραδείγματα εκπαίδευσης:

1. την Επιβλεπόμενη (ενεργή) μάθηση (Supervised/Active training),
2. την Ενισχυτική μάθηση και
3. τη Μη-επιβλεπόμενη (αυτο-οργανούμενη) μάθηση (Unsupervised training).

Υπάρχουν τέσσερις τρόποι (κανόνες) μάθησης:

- i. η μάθηση Διόρθωσης σφάλματος,
- ii. η μάθηση Hebb,
- iii. η Ανταγωνιστική μάθηση και
- iv. η μάθηση Boltzmann.



Σχήμα 3.19: Κανόνες και μέθοδοι εκπαίδευσης των ΝΔ

3.2.3.1 Κανόνες εκπαίδευσης

Στη **μάθηση Διόρθωσης σφάλματος** η απαιτούμενη ανανέωση (αλλαγή/προσαρμογή) των συναπτικών βαρών υπολογίζεται παρουσιάζοντας στο ΝΔ διανύσματα εισόδου, συγκρίνοντας τις προκύπτουσες αποκρίσεις με τις (από πριν δοσμένες/α priori) επιθυμητές αποκρίσεις και ακολούθως αλλάζοντας τα συναπτικά βάρη προς την κατεύθυνση μείωσης του σφάλματος.

Η **μάθηση Hebb** βασίζεται στην υπόθεση μάθησης του Hebb και μπορεί να αναδιατυπωθεί σε δύο μέρη ως εξής:

- i. Η δύναμη (βάρος) μιας σύναψης οι νευρώνες της οποίας, σε οποιαδήποτε πλευρά της, ενεργοποιούνται συγχρόνως, αυξάνει επιλεκτικά.
- ii. Η δύναμη (βάρος) μιας σύναψης οι νευρώνες της οποίας, σε οποιαδήποτε πλευρά της, ενεργοποιούνται ασύγχρονα, μειώνεται ή εξαλείφεται επιλεκτικά.

Μια τέτοια σύναψη ονομάζεται σύναψη τύπου Hebb και αυξάνει τη συναπτική αποδοτικότητα ως συνάρτηση της συσχέτισης ανάμεσα στις προσυναπτικές και μετασυναπτικές δραστηριότητες. Αυτό γίνεται με τη χρήση ενός χρονικά εξαρτώμενου, ισχυρά τοπικού και ισχυρά αλληλεπιδρώντος μηχανισμού, που υπάρχει μόνο σε Εββιανές συνάψεις.

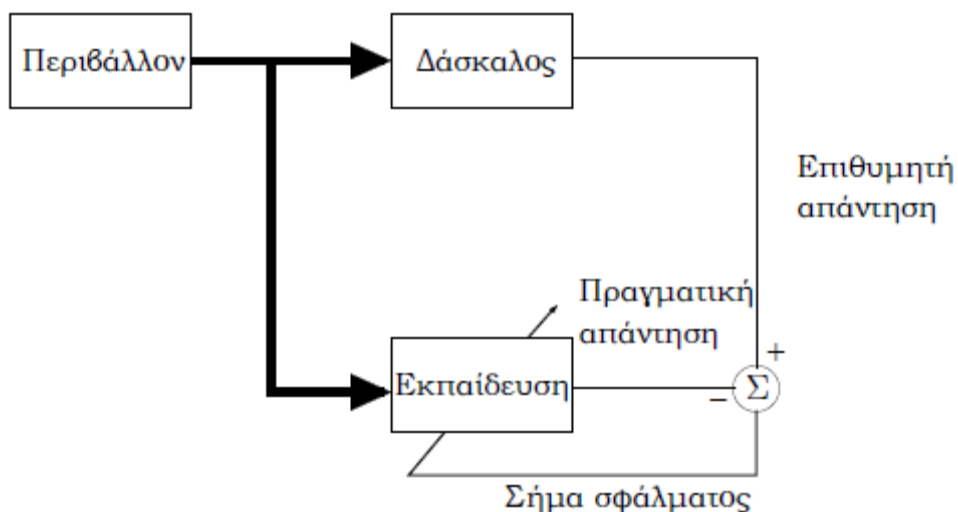
Στην **Ανταγωνιστική μάθηση** ο κάθε νευρώνας ανταγωνίζεται με τους άλλους νευρώνες στο να αντιδράσει στην είσοδο που έρχεται από τα προηγούμενα επίπεδα. Σε αντίθεση με την Εββιανή μάθηση που μπορεί να είναι ταυτόχρονα ενεργοί πολλοί

νευρώνες εξόδου, στην ανταγωνιστική μάθηση μόνο ένας νευρώνας είναι ενεργός σε κάποια χρονική στιγμή. Σε αυτό το γεγονός οφείλεται η ικανότητα της ανταγωνιστικής μάθησης να εξαγει ιδιότητες και να ταξινομεί εισόδους επιτυχώς. Ο νευρώνας που κερδίζει στον ανταγωνισμό ονομάζεται «νευρώνας-νικητής». Στην ανταγωνιστική μάθηση επιβάλλεται ένα άνω όριο δύναμης (*βάρους*) σε κάθε νευρώνα. Επίσης όλοι οι νευρώνες είναι ίδιοι εκτός από το ότι υπάρχουν ορισμένα τυχαία κατανομημένα συναπτικά βάρη που αποκρίνονται διαφορετικά σε ένα δεδομένο σύνολο προτύπων εισόδου. Η ιδιότητα αυτή επιτρέπει στους νευρώνες να ειδικευτούν στη μάθηση συνόλων ομοίων προτύπων (*patterns*) και έτσι να ενεργούν ως ανιχνευτές (*detectors*) ιδιοτήτων (*features*).

Η **μάθηση Boltzmann** είναι μια μορφή στοχαστικής (*πιθανοτικής*) μάθησης και χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι χρησιμοποιεί μόνο τοπικές παρατηρήσεις κάτω από τις δύο διακεκριμένες κατηγορίες συνθηκών λειτουργίας: κλειδωμένη (*clamped*) και ελεύθερη (*free running*). Οι νευρώνες χωρίζονται σε δύο ομάδες, τους ορατούς που παρέχουν μια διεπαφή (επικοινωνία) μεταξύ του ΝΔ και του περιβάλλοντός του και στους κρυμμένους νευρώνες, που λειτουργούν πάντα ελεύθεροι. Όταν είναι υπό συνθήκες σύσφιξης οι ορατοί συσφίγγονται σε συγκεκριμένες καταστάσεις που καθορίζονται από το περιβάλλον, ενώ όταν είναι υπό συνθήκες ελεύθερης λειτουργίας όλοι οι νευρώνες (ορατοί και κρυμμένοι) επιτρέπεται να λειτουργούν ελεύθερα. [137], [142]

3.2.3.2 Μέθοδοι εκπαίδευσης ΝΔ

Επιβλεπόμενη Μάθηση (Supervised Learning)



Σχήμα 3.20: Επιβλεπόμενη μάθηση [133]

Η επιβλεπόμενη μάθηση περιλαμβάνει κυρίως δύο συνιστώσες, το δάσκαλο και το σύστημα μάθησης (Σχήμα 3.20). Το κύριο χαρακτηριστικό της επιβλεπόμενης μάθησης

είναι η ύπαρξη του εξωτερικού δασκάλου ο οποίος με βάση τη γνώση και την εμπειρία του είναι ικανός να διδάξει στο ΝΔ τις επιθυμητές εξόδους για ένα σύνολο εισόδων εκπαίδευσης.

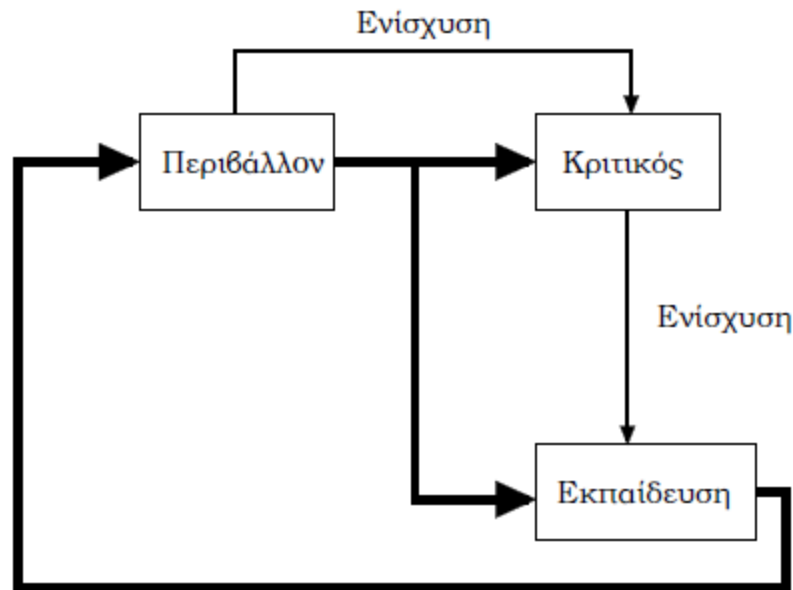
Όταν ο δάσκαλος και το ΝΔ λαμβάνουν ένα διάνυσμα εισόδου εκπαίδευσης, ο δάσκαλος δίνει στο ΝΔ μια επιθυμητή έξοδο η οποία παριστά τη βέλτιστη ενέργεια που πρέπει να κάνει το ΝΔ. Οι παράμετροι του ΝΔ ανανεώνονται βάσει του διανύσματος εκπαίδευσης και του σήματος σφάλματος. Σήμα σφάλματος είναι η διαφορά μεταξύ της πραγματικής απόκρισης $y(t)$ και της επιθυμητής απόκρισης $yd(t)$ του ΝΔ.

Ορίζοντας μια τετραγωνική συνάρτηση κόστους

$$J(w) = \frac{1}{2} E[(y(t) - yd(t))^2] \quad (2.11)$$

όπου w το διάνυσμα των προς επιλογή παραμέτρων του ΝΔ, για την ανανέωση/προσαρμογή των παραμέτρων χρησιμοποιείται η μάθηση διόρθωσης σφάλματος. Η βήμα προς βήμα ανανέωση των παραμέτρων κάνει τελικά το ΝΔ μάθησης να μιμείται το δάσκαλο. Δύο αλγόριθμοι που ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία είναι ο **αλγόριθμος Ελαχίστου Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος** (*Least Mean Square Error*) και η γενίκευσή του ο **αλγόριθμος Ανάστροφης Διάδοσης** (*Back Propagation*). Ο αλγόριθμος Ανάστροφης Διάδοσης αν και χρησιμοποιείται πολύ στην εκπαίδευση των ΝΔ παρουσιάζει κάποια προβλήματα όπως την παγίδευση σε τοπικά ελάχιστα και την αργή σύγκλιση. [137], [142]

Ενισχυτική μάθηση



Σχήμα 3.21: Ενισχυτική μάθηση [133]

Η ενισχυτική μάθηση είναι παρόμοια με την επιβλεπόμενη μάθηση όμως αντί να λαμβάνει το ΝΔ την σωστή έξοδο για κάθε είσοδο ο αλγόριθμος λαμβάνει ένα βαθμό. Ο βαθμός αυτός είναι ένα μέτρο της επάρκειας της προκύπτουσας απόκρισης και μπορεί να οδηγήσει το δίκτυο στην επιθυμητή συμπεριφορά. Το μέτρο αυτό είναι γνωστό ως ενισχυτικό σήμα (*reinforcement signal*) και ανατροφοδοτείται στο ΝΔ έτσι

ώστε να επιβραβεύσει (reward) ή να τιμωρήσει (penalize) τις λανθασμένες συμπεριφορές (Σχήμα 3.21).

Μη επιβλεπόμενη μάθηση (Unsupervised Learning)



Σχήμα 3.22: Μη επιβλεπόμενη μάθηση [133]

Η μη επιβλεπόμενη μάθηση ή αλλιώς αυτο-οργανούμενη μάθηση δεν χρησιμοποιεί εξωτερικό δάσκαλο κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης του ΝΔ (Σχήμα 2.22). Το ΝΔ αντί να μαθαίνει ζεύγη εισόδου-εξόδου, μαθαίνει ένα «ανεξάρτητο-καθηκόντων μέτρο» της ποιότητας παράστασης. Οι προς επιλογή ελεύθερες παράμετροι του δικτύου προσαρμόζονται έτσι ώστε να βελτιστοποιηθεί το μέτρο αυτό. Πρακτικά, το μόνο που χρειάζεται ένα ΝΔ μη επιβλεπόμενης μάθησης είναι να συντονιστεί στις στατιστικές ομαλότητες των δεδομένων εισόδου και μετά να μπορέσει να δημιουργήσει εσωτερικές παραστάσεις για την κωδικοποίηση των ιδιοτήτων εισόδου και να παραγάγει αυτόματα νέες κλάσεις. [134], [137], [142], [143], [144]

3.2.3.3 Τρόποι εκπαίδευσης

Στην εφαρμογή του αλγορίθμου **Ανάστροφης Διάδοσης** (*Back Propagation*), η εκπαίδευση επιτυγχάνεται με την παρουσίαση στο δίκτυο ενός συνόλου παραδειγμάτων εκπαίδευσης (*Training Data Set, TDS*). Η παρουσίαση όλων των προτύπων του συνόλου εκπαίδευσης μια φορά το καθένα ονομάζεται εποχή (*epoch*). Η διαδικασία εκπαίδευσης εκτελείται σε επαναλήψεις εποχών έως ότου τα βάρη του δικτύου σταθεροποιηθούν σε συγκεκριμένες τιμές, για τις οποίες η μέση τιμή του σφάλματος (για το σύνολο προτύπων εκπαίδευσης) συγκλίνει στην ελάχιστη τιμή της. Είναι καλό σε κάθε εποχή να παρουσιάζεται με τυχαία σειρά το σύνολο προτύπων, έτσι ώστε η διαδικασία αναζήτησης στο χώρο των βαρών να είναι περισσότερο στοχαστική. Για ένα συγκεκριμένο σύνολο εκπαίδευσης, η διαδικασία εκπαίδευσης μπορεί να εκτελεστεί με δυο διαφορετικούς τρόπους:

1) Εκπαίδευση ανά πρότυπο (*on-line ή incremental training*)

Στην περίπτωση αυτή, τα βάρη ενημερώνονται έπειτα από την παρουσίαση κάθε προτύπου στο δίκτυο. Πιο συγκεκριμένα, θεωρούμε μια εποχή που αποτελείται από πρότυπα εκπαίδευσης τοποθετημένα στη σειρά $(x(1),d(1)), \dots, (x(N),d(N))$ (στη γενική περίπτωση τα $x(i),d(i)$ είναι διανύσματα). Το πρώτο πρότυπο $(x(1),d(1))$ παρουσιάζεται στο δίκτυο και εκτελούνται οι ευθείς και οι αντίστροφοι υπολογισμοί οι οποίοι οδηγούν στη μεταβολή των συναπτικών βαρών. Στη συνέχεια παρουσιάζεται το δεύτερο πρότυπο και επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία που οδηγεί σε νέα μεταβολή των βαρών κ.ο.κ. Η εποχή τελειώνει με την παρουσίαση και του τελευταίου προτύπου.

2) Εκπαίδευση ανά εποχή (*off-line ή batch training*)

Στην περίπτωση αυτή, τα βάρη ενημερώνονται έπειτα από την παρουσίαση στο δίκτυο ολόκληρου του συνόλου προτύπων της εποχής.

Θα πρέπει να αποφευχθεί όμως το φαινόμενο της υπερεκπαίδευσης (*overtraining* ή *overfitting*) του ΝΔ. Συχνά το ΝΔ κατά την εκπαίδευσή του αντί να εντοπίσει τη σχέση ανάμεσα στις εισόδους και τις εξόδους του συνόλου εκπαίδευσης, αποστηθίζει τα ζεύγη εισόδων – εξόδων και τα αποθηκεύει με τη μορφή ενός πίνακα αναφοράς (*look-up table*), με αποτέλεσμα όταν στην είσοδο παρουσιαστεί ένα παράδειγμα εκπαίδευσης, να παράγει έξοδο, που προσεγγίζει την επιθυμητή, καθώς ανατρέχει στον αποθηκευμένο πίνακα αναφοράς. Όταν, όμως παρουσιαστεί στην είσοδο ένα άγνωστο παράδειγμα, για το οποίο δεν έχει αποστηθίσει κάποια επιθυμητή τιμή, παράγεται έξοδος, άσχετη με την επιθυμητή.

Καθεμία από τις δυο αυτές μορφές εκπαίδευσης έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της. Το ποιά είναι η καταλληλότερη καθορίζεται από το είδος του προς επίλυση προβλήματος. [\[137\]](#), [\[142\]](#)

3.2.4 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της χρήσης των ΝΔ

Οι προσδοκίες στον τομέα των ΝΔ είναι μεγάλες καθώς αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο για τη διαχείριση μη-γραμμικών, πολυμεταβλητών στοχαστικών φαινομένων, τα οποία δεν μπορούν να περιγραφούν με κανόνες ή μαθηματικούς τύπους (μοντελοποίηση *black box*). Σε γενικές γραμμές τα ΝΔ είναι κατάλληλα να αντιμετωπίσουν συγκεκριμένες κατηγορίες προβλημάτων και ειδικότερα προβλήματα εκπαίδευσης που αντιμετωπίζονται με συσχέτιση προτύπων. Η αντίληψη ότι τα ΝΔ μπορούν να λύσουν όλα τα προβλήματα αυτόματης απόκτησης γνώσης είναι μη ρεαλιστική.

Πλεονεκτήματα

- 1) Έμφυτος παραλληλισμός.
- 2) Ανοχή σε βλάβες λόγω του παραλληλισμού.
- 3) Σχεδιασμένα να είναι προσαρμοζόμενα.
- 4) Δεν υπάρχει η ανάγκη για χαρακτηρισμό του προβλήματος πέρα από το σύνολο των προτύπων εκπαίδευσης.

Μειονεκτήματα

- 1) Δεν υπάρχουν σαφείς κανόνες για την ανάπτυξη ΝΔ για οποιαδήποτε εφαρμογή.
- 2) Δεν υπάρχει γενικός τρόπος για την ερμηνεία της εσωτερικής λειτουργίας του δικτύου.
- 3) Η εκπαίδευση μπορεί να είναι δύσκολη ή αδύνατη.
- 4) Η ικανότητα γενίκευσης είναι δύσκολα προβλέψιμη. [\[134\]](#), [\[137\]](#), [\[143\]](#)

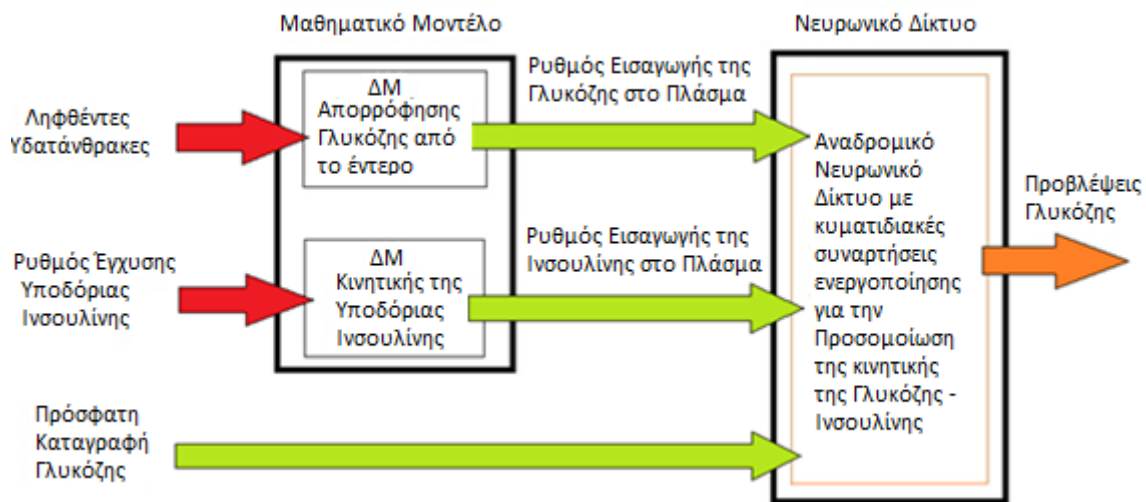
Κεφάλαιο 4

Ανάπτυξη αναδρομικού Νευρωνικού Δικτύου με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

4.1 Υβριδικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής αναπτύχθηκε αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης. Το ΝΔ δέχεται ως δεδομένα εισόδου τις εξόδους από ένα ΜΜ [145], [146] και την πρόσφατη καταγραφή γλυκόζης του ασθενούς για την παραγωγή των προβλέψεων της γλυκόζης.

Το ΝΔ μαζί με το ΜΜ, που αποτελείται από δύο ΔΜ μοντέλα, αποτελούν ένα υβριδικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης (Σχήμα 4.1). Τα ΔΜ μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν είναι το ΔΜ απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο και το ΔΜ της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης [145], [146].



Σχήμα 4.1: Υβριδικό μοντέλο του μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης με τη χρήση δύο ΔΜ και ΝΔ

Το ΔΜ απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο είναι το μη γραμμικό μοντέλο της ομάδας της Dalla Man [54] το οποίο αναφέρθηκε στο πρώτο κεφάλαιο και αποτελείται από τρία διαμερίσματα με δύο διαμερίσματα που αντιπροσωπεύουν το στομάχι (στερεό και υγρό στάδιο) και το τρίτο διαμέρισμα που αντιπροσωπεύει το έντερο. Το

μοντέλο υποθέτει έναν συνεχή ρυθμό απορρόφησης από το έντερο ενώ ο ρυθμός απομάκρυνσης από το στομάχι εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα τροφής στο στομάχι. Ο ρυθμός εισαγωγής της γλυκόζης στο πλάσμα (G_{in} (mg/kg/min)), κατά τη λήψη γευμάτων προκύπτει από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$q_{sto}(t) = q_{sto1}(t) + q_{sto2}(t), q_{sto}(0) = 0 \quad (4.1)$$

$$\dot{q}_{sto1}(t) = -k_{gri} q_{sto1}(t) + D d(t), q_{sto1}(0) = 0 \quad (4.2)$$

$$\dot{q}_{sto2}(t) = -k_{empty}(q_{sto}) q_{sto2}(t) + k_{gri} q_{sto1}(t), q_{sto2}(0) = 0 \quad (4.3)$$

$$\dot{q}_{gut}(t) = -k_{abs} q_{gut}(t) + k_{empty}(q_{sto}) q_{sto2}(t), q_{gut}(0) = 0 \quad (4.4)$$

$$G_{in}(t) = \frac{f k_{abs} q_{gut}(t)}{BW}, R_a(0) = 0 \quad (4.5)$$

όπου

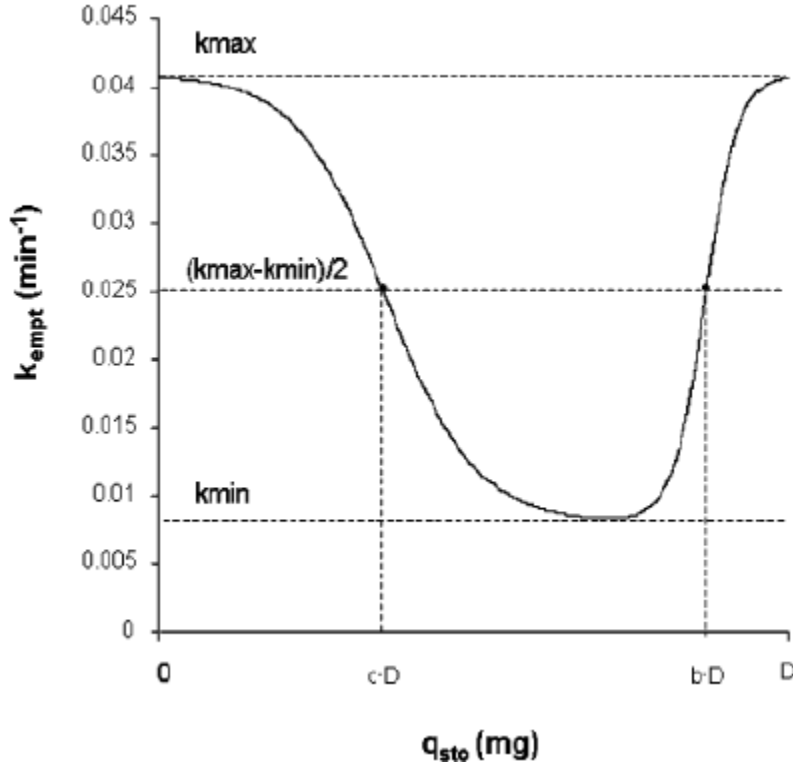
$$k_{empty}(q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh[a(q_{sto} - bD)] - \tanh[\beta(q_{sto} - cD)] + 2 \} \quad (4.6)$$

$$a = \frac{5}{2D(1-b)} \quad (4.7)$$

$$\beta = \frac{5}{2Dc} \quad (4.8)$$

Η q_{sto} (mg) αντιστοιχεί στην ποσότητα της γλυκόζης στο στομάχι (στερεά, q_{sto1} και υγρή φάση q_{sto2}), η q_{gut} (mg) αντιστοιχεί στην ποσότητα της γλυκόζης στο έντερο, ο k_{gri} (0.0558 min^{-1}) είναι ο ρυθμός μετατροπής της γλυκόζης από στερεή σε υγρή φάση, ο $k_{empty}(q_{sto})$ (min^{-1}) είναι ο ρυθμός γαστρικής κένωσης και ο k_{abs} (0.057 min^{-1}) είναι ο σταθερός ρυθμός απορρόφησης από το έντερο. Το f (0.90) είναι το ποσοστό απορρόφησης από το έντερο που εμφανίζεται στην πραγματικότητα στο πλάσμα, η D (mg) είναι η ποσότητα των λαμβανόμενων υδατανθράκων και BW (kg) είναι το σωματικό βάρος.

Κατά τη λήψη τροφής, το στομάχι περιέχει D mg γλυκόζης και ο ρυθμός γαστρικής κένωσης έχει τη μέγιστη τιμή του k_{max} (0.0558) ενώ αρχίζει να μειώνεται με ρυθμό α μέχρι να φτάσει στην ελάχιστη τιμή του k_{min} (0.008). Έπειτα επανέρχεται στη μέγιστη τιμή του k_{max} με ρυθμό β . Με b (0.82) και c (0.00236) συμβολίζονται τα ποσοστά των δόσεων που αντιστοιχούν σε ρυθμό γαστρικής κένωσης ίσο με $\frac{k_{max} - k_{min}}{2}$ (Σχήμα 4.2).



Σχήμα 4.2: Καμπύλη του ρυθμού γαστρικής κένωσης, k_{empty} συναρτήσεως της ποσότητας γλυκόζης στο στομάχι, q_{sto}

Το ΔΜ της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης είναι ένα γραμμικό μοντέλο και ο ρυθμός εισαγωγής της ινσουλίνης στο πλάσμα μετά την χορήγηση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο προκύπτει από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1})I_{sc1}(t) + I_{sc}(t), I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \quad (4.9)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d I_{sc1}(t) - k_{a2} I_{sc2}(t), I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \quad (4.10)$$

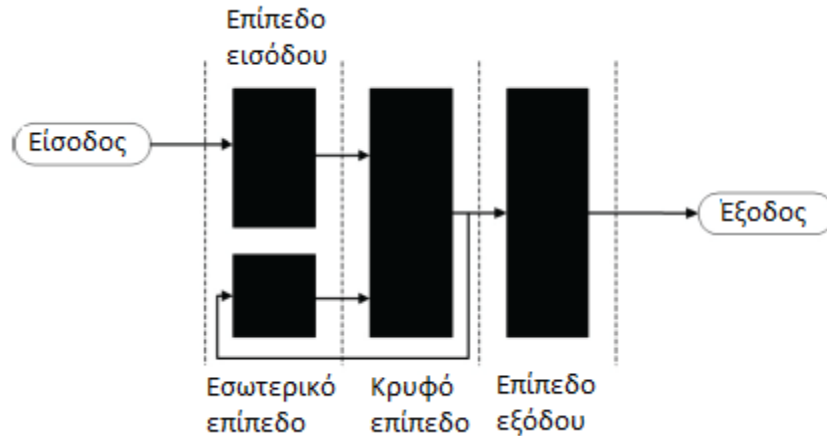
$$I_u(t) = k_{a1} I_{sc1}(t) + k_{a2} I_{sc2}(t) \quad (4.11)$$

όπου I_{sc1}, I_{sc2} είναι η ποσότητα της μονομερούς και μη μονομερούς ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Επίσης ο $I_{sc}(t)$ (pmol/kg/min) είναι ο ρυθμός έγχυσης της υποδόριας ινσουλίνης, ο k_d (0.0164 min^{-1}) είναι ο σταθερός ρυθμός διάσπασης της ινσουλίνης, ο k_{a1} (0.0018 min^{-1}) είναι ο σταθερός ρυθμός απορρόφησης της μονομερούς ινσουλίνης και ο k_{a2} (0.0182 min^{-1}) είναι ο σταθερός ρυθμός απορρόφησης της μη μονομερούς ινσουλίνης. [145], [146]

Το ΝΔ δέχεται σαν εισόδους τον ρυθμό απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, την ινσουλίνη πλάσματος και την πρόσφατη καταγραφή γλυκόζης. Η αρχιτεκτονική και η εκπαίδευση του ΝΔ αναλύονται στη συνέχεια.

4.2 Νευρωνικό δίκτυο αρχιτεκτονικής Elman

Το ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman ή αλλιώς Απλό Αναδρομικό Νευρωνικό Δίκτυο αποτελεί μια ειδική κατηγορία των αναδρομικών ΝΔ. Διαφέρει από τα συμβατικά ΝΔ δύο επιπέδων στο ότι στο πρώτο επίπεδο έχει σύνδεση ανάδρασης. Ένα τέτοιο ΝΔ παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.3, αποτελείται από τρία επίπεδα και σύνδεση ανάδρασης μεταξύ του κρυφού επιπέδου και του εσωτερικού επιπέδου (*context layer*). Αυτός ο τύπος ΝΔ έχει μνήμη που του επιτρέπει να ανιχνεύει και να παράγει χρονικά μεταβαλλόμενα πρότυπα για αυτό το λόγο επιλέχθηκε για την υλοποίηση του ΝΔ.



Σχήμα 4.3: Νευρωνικό δίκτυο αρχιτεκτονικής Elman [133]

Το ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman έχει συνήθως σιγμοειδείς συναρτήσεις ενεργοποίησης στο κρυφό επίπεδο και γραμμικές συναρτήσεις ενεργοποίησης στο επίπεδο εξόδου. Αυτός ο συνδυασμός των συναρτήσεων ενεργοποίησης μπορεί να προσεγγίζει οποιαδήποτε συνάρτηση με ακρίβεια αρκεί να υπάρχουν αρκετοί νευρώνες στο κρυφό επίπεδο. Η ικανότητα του ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman να αποθηκεύει πληροφορίες του δίνει τη δυνατότητα να παράγει χρονικά καθώς και χωρικά πρότυπα και να ανταποκρίνεται σε αυτά. [147]

Η χρήση των κυματιδιακών συναρτήσεων ως συναρτήσεων ενεργοποίησης στα ΝΔ έχει προταθεί [148] και έχει αποδειχθεί ότι ένα ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης (Wavelet Neural Network – WNN) έχει ταχύτερη σύγκλιση, μεγαλύτερη ακρίβεια σε υπολογισμούς και παράγει καλά αποτελέσματα σε μη γραμμικά συστήματα ταυτοποίησης [149].

Η επιλογή όμως της κατάλληλης για το εκάστοτε πρόβλημα κυματιδιακής συνάρτησης αποτελεί ένα κρίσιμο ζήτημα [150].

Επιλέχθηκε το κυματίδιο Morlet καθώς δίνει τη δυνατότητα της προσαρμογής των παραμέτρων διεύρυνσης και μετασχηματισμού συντεταγμένων με αποτέλεσμα την καλύτερη απόδοση του ΝΔ [149].

4.3 Κυματίδιο Morlet

Το πιο κοινό μιγαδικό κυματίδιο είναι το Gabor ή Morlet που περιγράφεται από την εξίσωση (4.12):

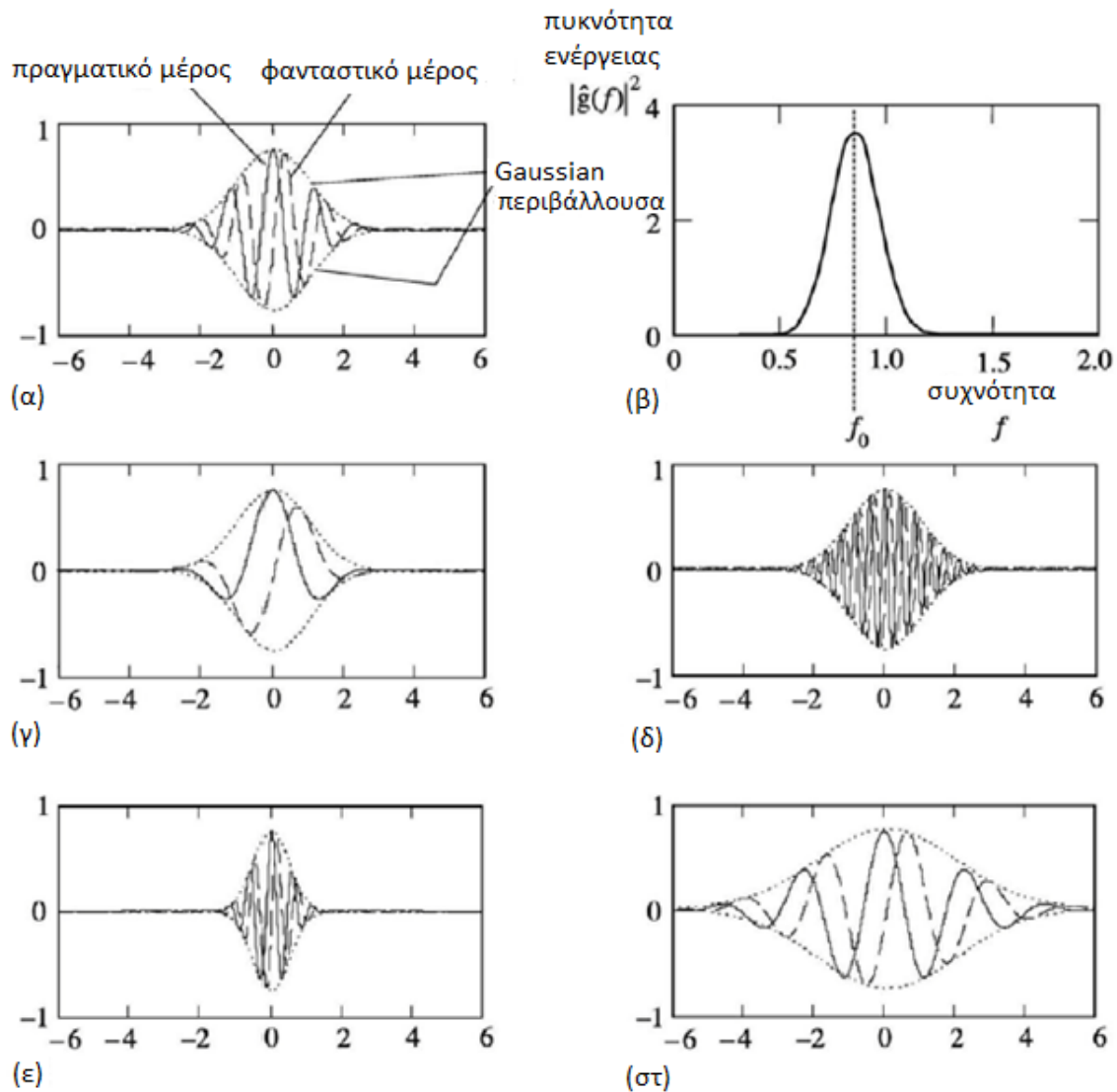
$$\psi(t) = \frac{1}{\pi^{\frac{1}{4}}} (e^{i2\pi f_0 t} - e^{\frac{-(2\pi f_0)^2}{2}}) e^{-\frac{t^2}{2}} \quad (4.12)$$

όπου f_0 η κεντρική συχνότητα του μητρικού κυματιδίου.

Συνήθως όταν χρησιμοποιείται ο όρος κυματίδιο Gabor αντιστοιχεί στο μιγαδικό κυματίδιο και όταν χρησιμοποιείται ο όρος κυματίδιο Morlet αντιστοιχεί μόνο στο πραγματικό μέρος του.

Ο δεύτερος όρος μέσα στην παρένθεση είναι γνωστός ως όρος διόρθωσης. Για $f_0 \gg 0$ είναι αμελητέος και μπορεί να παραληφθεί.

Το κυματίδιο Morlet είναι ένα μιγαδικό κύμα μέσα σε μια γκαουσιανή περιβάλλουσα (*Gaussian envelope*) [140]. Αυτό φαίνεται στο Σχήμα 4.4 για διάφορες τιμές του f_0 και a . Τονίζεται ότι το πραγματικό και φανταστικό ημιτονοειδές έχουν διαφορά φάσης $\pi/2$. Για την διαστολή-συστολή και τη μεταφορά στο χρόνο του κυματιδίου Morlet, αντικαθίσταται στην εξίσωση (4.12) το t με $(t-b)/a$ όπου a, b οι γνωστές παράμετροι διεύρυνσης και μετασχηματισμού συντεταγμένων.



Σχήμα 4.4: α) Κυματίδιο Morlet $\alpha=1, f_0=0.849$ (αυτή η κεντρική συχνότητα χρησιμοποιείται συνήθως) β) Ενεργειακό φάσμα κυματίδιο Morlet γ) $\alpha=1, f_0=0.318$ δ) $\alpha=1, f_0=1.909$ ε) $\alpha=0.5, f_0=0.849$ στ) $\alpha=2, f_0=0.849$ [140]

Συγκεκριμένα στην υλοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας χρησιμοποιήθηκε το κυματίδιο Morlet που δίνεται από την εξίσωση (4.13):

$$\varphi(t') = \cos(1.75t') e^{-\frac{t'^2}{2}} \quad (4.13)$$

όπου

$$t' = \frac{h_i(t) - b_i(t)}{a_i(t)} \quad (4.14)$$

, $h_i(t)$ είναι η είσοδος που δέχεται κάθε νευρώνας στο κρυφό επίπεδο από το επίπεδο εισόδου και το εσωτερικό επίπεδο (*context layer*) και οι παράμετροι $a_i(t)$ και $b_i(t)$ αποτελούν τις παραμέτρους διεύρυνσης και μετασχηματισμού συντεταγμένων.

Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις ως προς την δημιουργία των ΝΔ .

Στην πρώτη προσέγγιση το κυματίδιο και το ΝΔ εφαρμόζονται ξεχωριστά. Το σήμα εισόδου αρχικά αποσυντίθεται με τη χρήση κάποιας κυματιδιακής βάσης από τους νευρώνες στο κρυφό επίπεδο. Στη συνέχεια οι κυματιδιακοί συντελεστές είναι έξοδοι σε έναν ή παραπάνω αθροιστές των οποίων τα βάρη ενημερώνονται βάσει επιλεγμένου αλγορίθμου.

Η δεύτερη προσέγγιση προκύπτει από το συνδυασμό των δύο θεωριών. Σε αυτή την περίπτωση οι παράμετροι διεύρυνσης $a_i(t)$ και μετασχηματισμού συντεταγμένων $b_i(t)$ μαζί με τα βάρη των αθροιστών ενημερώνονται βάσει επιλεγμένου αλγορίθμου. [\[151\]](#)

4.4 Εκπαίδευση αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

Στην παρούσα διπλωματική εργασία επιλέχθηκε η προσέγγιση όπου ενημερώνονται οι παράμετροι διεύρυνσης $a_i(t)$ και μετασχηματισμού συντεταγμένων $b_i(t)$ μαζί με τα βάρη των αθροιστών και εκπαιδεύτηκε με **on-line** τρόπο σε Πραγματικό χρόνο το ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης (Recurrent Wavelet Neural Network - RWNN) με τη χρήση του αλγορίθμου του Εκτεταμένου Φίλτρου Kalman (Extended Kalman Filter - EKF).

4.4.1 Φίλτρο Kalman (Kalman Filter)

Το φίλτρο Kalman [\[152\]](#) είναι ένα ιδιαίτερα διαδεδομένο και εύχρηστο φίλτρο που χρησιμοποιείται για απαλλαγή από τις θορυβώδεις μετρήσεις. Ο αλγόριθμος αυτός, πραγματοποιεί πρόβλεψη της θέσης του στόχου και χρησιμοποιεί τις μετρήσεις για να διορθώσει την πρόβλεψη αυτή. Επομένως έχει την δυνατότητα να παρέχει εκτιμήσεις με σφάλμα μικρότερο του σφάλματος μέτρησης. Αποτελεί μια επέκταση της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων και πρόκειται ουσιαστικά για ένα σύνολο μαθηματικών εξισώσεων, οι οποίες εισάγουν έναν εκτιμητή πρόβλεψης – διόρθωσης, ο οποίος είναι βέλτιστος από την άποψη, ότι ελαχιστοποιεί την συνδιακύμανση σφάλματος εκτίμησης, όταν η δυναμική κατάσταση του στόχου και ο θόρυβος μέτρησης έχουν μοντελοποιηθεί με ακρίβεια. Σε γραμμικά περιβάλλοντα ο αλγόριθμος του Kalman αποτελεί τη βέλτιστη λύση.

Η εκτεταμένη χρήση του φίλτρου Kalman οφείλεται στο ότι συγκεντρώνει πολλά πλεονεκτήματα, τα οποία βοηθούν στην καλύτερη εκτίμηση της δυναμικής κατάστασης του συστήματος. Κατά πρώτο λόγο, το κέρδος του φίλτρου ανανεώνεται με κάθε νέα μέτρηση. Το γεγονός αυτό διευκολύνει την ανίχνευση σε συστήματα με χρονομεταβλητές δυναμικές καταστάσεις ή μετρήσεις, οι διαδικασίες των οποίων μεταβάλλονται με τον χρόνο. Επιπλέον, η συνδιακύμανση του θορύβου μέτρησης μπορεί να αυξομειωθεί, έτσι ώστε η κάθε μέτρηση να αποκτήσει διαφορετικό βάρος ανάλογα με την απόσταση από τον στόχο, την ισχύ του σήματος ή οποιαδήποτε άλλη ενδεχόμενη ένδειξη της ποιότητας της μέτρησης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για

περιπτώσεις όπου το διάνυσμα μετρήσεων περιέχει μετρήσεις από διαφορετικού τύπου αισθητήρες γιατί δίνεται η δυνατότητα στον χρήστη να κάνει μία αρχικοποίηση ανάλογα με την κατά περίπτωση αναμενόμενη αξιοπιστία του εκάστοτε αισθητήρα. Άλλο πλεονέκτημα του φίλτρου είναι η αποδοτικότητά του σε υπολογιστικά συστήματα περιορισμένης μνήμης. Όλη η πληροφορία για τις αρχικές καταστάσεις, τις μετρήσεις και την κίνηση περιέχεται στον πίνακα συνδιακύμανσης σφάλματος P_k . Σημαντικό είναι επίσης το ότι δεν απαιτεί περιοδικές ενημερώσεις χρόνου ή μετρήσεων. Στην γενική περίπτωση, το φίλτρο ενημερώνει τον χρόνο με υψηλό ρυθμό και όταν κάποια μέτρηση παρέχεται από κάποιον αισθητήρα, η ενημέρωση χρόνου διακόπτεται προσωρινά, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ενημέρωση της μέτρησης. Επομένως έχει την δυνατότητα να διαχειρίζεται δεδομένα από ανόμοιους αισθητήρες, οι οποίοι δεν είναι καν συγχρονισμένοι. [\[153\]](#)

4.4.1.1 Μαθηματικό υπόβαθρο

Για την εκτίμηση ενός δυναμικού συστήματος γενικά χρησιμοποιούνται δύο μοντέλα :

- 1) ένα μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη της κατάστασης στο χρόνο (κινηματικό μοντέλο) και
- 2) ένα μοντέλο που σχετίζεται με τις θορυβώδεις μετρήσεις (μοντέλο μέτρησης)

Έστω $x \in \mathfrak{R}$ το διάνυσμα κατάστασης ενός στόχου, του οποίου η δυναμική διαδικασία περιγράφεται από την γραμμική εξίσωση διαφορών:

$$x_k = Ax_{k-1} + Du_k + w_{k-1} \quad (4.15)$$

όπου

- Ο $(n \times n)$ πίνακας A αποτελεί τον πίνακα μετάβασης της κατάστασης από την $k-1$ σάρωση στην k , όπου το χρονικό διάστημα σάρωσης είναι T .
- Ο $(n \times l)$ πίνακας D συσχετίζει την κατάσταση με το διάνυσμα εισόδου $u \in \mathfrak{R}^l$.
- Η τυχαία μεταβλητή w μοντελοποιεί τον λευκό, γκαουσιανό θόρυβο διεργασίας (*process noise*) μηδενικής μέσης τιμής και με συνδιακύμανση που δίνεται από τον πίνακα Q $(n \times n)$. Ο θόρυβος διεργασίας αναπαριστά τις τυχαίες επιδράσεις, τις οποίες υφίσταται το σύστημα και την ατελή μοντελοποίηση της δυναμικής κατάστασης του στόχου.

Από την (4.15) είναι σαφές ότι η στατιστική αναπαράσταση της διαδικασίας την παρούσα στιγμή (k -οστή σάρωση) καθορίζεται αποκλειστικά από την προηγούμενη (σάρωση $k-1$). Η δυναμική κατάσταση του στόχου οδηγείται από την ντετερμινιστική είσοδο και τον τυχαίο θόρυβο διεργασίας. Η ντετερμινιστική είσοδος του συστήματος είναι δυνατόν να περιέχει κάποιες γνωστές μεταβλητές εισόδου, οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στις καταστάσεις του συστήματος.

Έστω ακόμα η μέτρηση $z \in \mathfrak{R}^m$ περιγράφεται από το μοντέλο:

$$z_k = Hx_k + v_k \quad (4.16)$$

όπου

- Ο $(m \times n)$ πίνακας H συνδέει την κατάσταση με το διάνυσμα μετρήσεων.
- Αντίστοιχα με το w η τυχαία μεταβλητή v παριστάνει τον θόρυβο μέτρησης (*measurement noise*) μηδενικής μέσης τιμής και συνδιακύμανσης R $(m \times m)$.

Οι πίνακες A , H , Q και R είναι γενικά χρονικά μεταβαλλόμενοι, αλλά εφεξής θεωρούνται σταθεροί για λόγους απλότητας.

Έστω τώρα $\hat{x}_k^- \in \mathcal{R}^n$ το *a priori* εκτιμώμενο διάνυσμα κατάστασης της σάρωσης k , γνωρίζοντας την διαδικασία μέχρι την σάρωση k και $\hat{x}_k \in \mathcal{R}^n$ το *a posteriori* διάνυσμα εκτίμησης στο βήμα k , γνωρίζοντας την μέτρηση z_k . Στην συνέχεια ορίζονται αντίστοιχα το *a priori* και *a posteriori* σφάλμα εκτίμησης:

$$e_k^- \equiv x_k - \hat{x}_k^- \quad (4.17)$$

$$e_k \equiv x_k - \hat{x}_k \quad (4.18)$$

Επίσης αντίστοιχα ορίζονται και οι *a priori* και *a posteriori* πίνακες συνδιακύμανσης σφάλματος εκτίμησης:

$$P_k^- = E[e_k^- e_k^{-T}] \quad (4.19)$$

$$P_k = E[e_k e_k^T] \quad (4.20)$$

Προκειμένου να παραχθούν οι εξισώσεις του φίλτρου χρειάζεται μια σχέση, η οποία να υπολογίζει την *a posteriori* εκτίμηση της κατάστασης ως γραμμικό συνδυασμό της *a priori* εκτίμησης και μιας διαφοράς της πραγματικής μέτρησης και της πρόβλεψης μέτρησης $H\hat{x}_k^-$:

$$\hat{x}_k = \hat{x}_k^- + K(z_k - H\hat{x}_k^-) \quad (4.21)$$

Η διαφορά $(z_k - H\hat{x}_k^-)$ συναντάται στη βιβλιογραφία ως *innovation* ή *residual vector* και αναπαριστά την διαφορά ανάμεσα στην πρόβλεψη μέτρησης και την πραγματική μέτρηση, μηδενική τιμή σημαίνει ότι η πρόβλεψη συμπίπτει με την πραγματική μέτρηση.

Ο $(n \times m)$ πίνακας K είναι το κέρδος (*gain factor*) του φίλτρου.

Το κέρδος K ελαχιστοποιεί τον *a posteriori* πίνακα συνδιακύμανσης σφάλματος εκτίμησης $P_k = E[e_k e_k^T]$. Η ελαχιστοποίηση επιτυγχάνεται ως εξής :

Με αντικατάσταση της (4.21) στην (4.18):

$$e_k = x_k - \hat{x}_k^- (I + KH) - Kz_k \quad (4.22)$$

Στην συνέχεια η (4.22) αντικαθίσταται στην (4.20) και το ίχνος του αποτελέσματος ως προς K τίθεται ίσο προς μηδέν.

Το K_k , το οποίο ελαχιστοποιεί την (4.20) μπορεί να γραφεί και στην μορφή:

$$K_k = P_k^- H^T (H P_k^- H^T + R)^{-1} = \frac{P_k^- H^T}{H P_k^- H^T + R} \quad (4.23)$$

Παρατηρούμε ότι καθώς ο πίνακας συνδιακύμανσης σφάλματος μέτρησης R τείνει στο μηδέν, το κέρδος K καθορίζει το υπόλοιπο περισσότερο:

$$\lim_{R_k \rightarrow 0} K_k = H^{-1}$$

Παράλληλα, καθώς ο *a priori* πίνακας συνδιακύμανσης σφάλματος εκτίμησης P_k τείνει στο μηδέν, το κέρδος καθορίζει το υπόλοιπο λιγότερο:

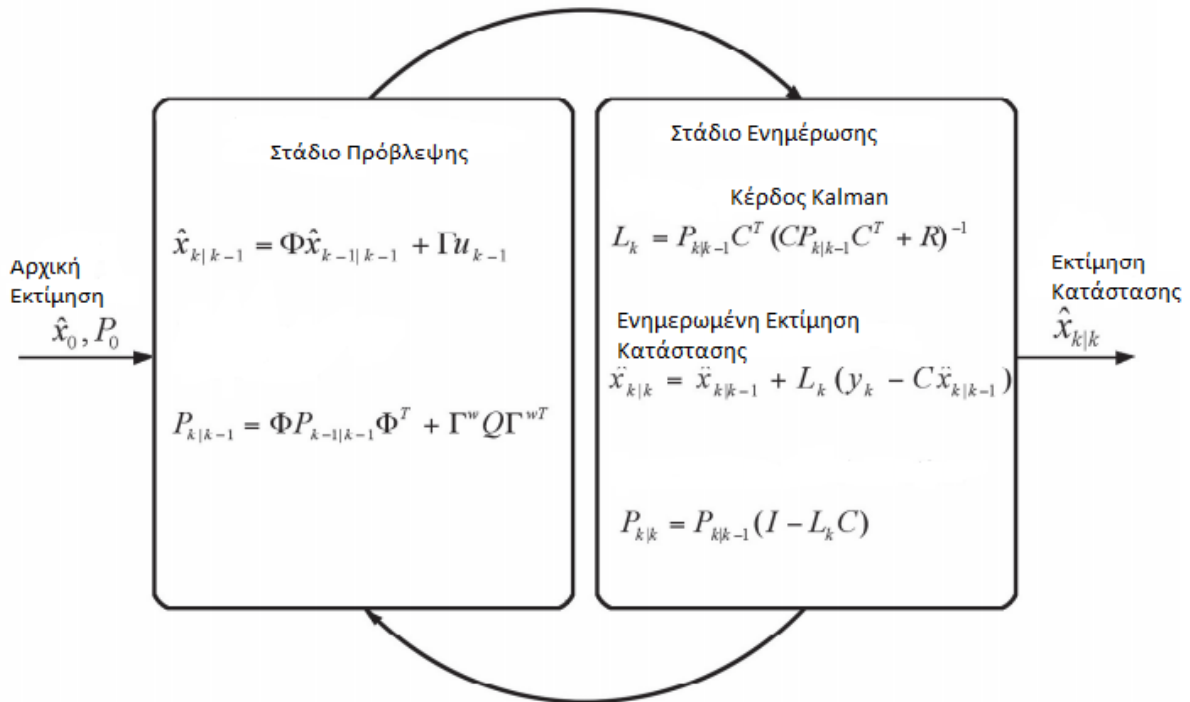
$$\lim_{P_k^- \rightarrow 0} K_k = 0$$

Με άλλα λόγια, μπορεί να ειπωθεί ότι καθώς το σφάλμα μέτρησης τείνει στο μηδέν, η πραγματική μέτρηση γίνεται πιο αξιόπιστη, ενώ η πρόβλεψη μέτρησης γίνεται λιγότερο αξιόπιστη. Αντίστοιχα, καθώς ο *a priori* πίνακας συνδιακύμανσης σφάλματος εκτίμησης τείνει στο μηδέν, η πραγματική μέτρηση γίνεται λιγότερο αξιόπιστη και η πρόβλεψη μέτρησης περισσότερο.

4.4.2 Αλγόριθμος Kalman

Το Φίλτρο Kalman αποτελεί έναν αναδρομικό αλγόριθμο εκτίμησης της κατάστασης ενός συστήματος (*recursive state-estimation*) [153], [154].

Ο αλγόριθμος του φίλτρου πραγματοποιεί την εκτίμηση, χρησιμοποιώντας μια μορφή ελέγχου ανάδρασης (*feedback control*). Αρχικά το φίλτρο εκτιμά την κατάσταση του συστήματος για κάποια στιγμή και στην συνέχεια αποκτά ανάδραση από τις μετρήσεις. Επομένως οι εξισώσεις του φίλτρου Kalman διακρίνονται σε δύο ομάδες, στις εξισώσεις ενημέρωσης χρόνου (*time update*) και στις εξισώσεις ενημέρωσης μέτρησης (*measurement update*). Οι εξισώσεις της πρώτης ομάδας είναι υπεύθυνες για την χρονική προώθηση της εκτίμησης της παρούσας κατάστασης και την *a priori* εκτίμηση της συνδιακύμανσης σφάλματος για το επόμενο βήμα. Οι εξισώσεις της άλλης ομάδας είναι υπεύθυνες για την ανάδραση, όπως για παράδειγμα την εισαγωγή νέων μετρήσεων στην *a priori* εκτίμηση, ώστε να παραχθεί βελτιωμένη *a posteriori* εκτίμηση. Συνοπτικά μπορεί να ειπωθεί ότι οι εξισώσεις ενημέρωσης χρόνου είναι οι εξισώσεις πρόβλεψης (*prediction equations*), ενώ οι εξισώσεις ενημέρωσης μέτρησης είναι οι εξισώσεις διόρθωσης (*correction equations*) (Σχήμα 4.5). Επομένως το φίλτρο Kalman μπορεί να θεωρηθεί ως ένας αλγόριθμος πρόβλεψης – διόρθωσης.



Σχήμα 4.5: Αλγόριθμος Kalman [153]

Οι εξισώσεις ενημέρωσης χρόνου του φίλτρου είναι οι εξής:

$$\hat{x}_k^- = A \hat{x}_{k-1} + D u_k \quad (4.24)$$

$$P_k^- = A P_{k-1} A^T + Q \quad (4.25)$$

και οι εξισώσεις ενημέρωσης μέτρησης είναι:

$$K_k = P_k^- H^T (H P_k^- H^T + R)^{-1} \quad (4.26)$$

$$\hat{x}_k = \hat{x}_k^- + K_k (z_k - H \hat{x}_k^-) \quad (4.27)$$

$$P_k = (I - K_k H) P_k^- \quad (4.28)$$

Αρχικά υπολογίζεται η *a priori* εκτίμηση της κατάστασης, με βάση την *a posteriori* εκτίμηση της προηγούμενης σάρωσης, όπως φαίνεται στην σχέση (4.24).

Αντίστοιχα υπολογίζεται και η *a priori* εκτίμηση του πίνακα συνδιακύμανσης σφάλματος από την *a posteriori* εκτίμηση του προηγούμενου βήματος (σχέση 4.25). Αυτό είναι το στάδιο της πρόβλεψης.

Στη συνέχεια ακολουθεί η φάση της διόρθωσης των μεγεθών αυτών, με χρήση των νέων μετρήσεων. Υπολογίζεται η νέα τιμή του κέρδους K και πραγματοποιείται η a

posteriori εκτίμηση της κατάστασης με βάση την προβλεπόμενη τιμή, το κέρδος και το υπόλοιπο μέτρησης (σχέση 4.27).

Τέλος λαμβάνει χώρα η εκτίμηση της *a posteriori* τιμής του πίνακα συνδιακύμανσης σφάλματος (σχέση 4.28).

Οι *a posteriori* τιμές χρησιμοποιούνται στο επόμενο βήμα εκ νέου για ενημέρωση των προβλέψεων.

4.4.3 Επεκτάσεις απλού Kalman

Ο βασικός αλγόριθμος έχει υποστεί πολλές αλλαγές κατά καιρούς ώστε να επιτυγχάνονται τα κατά το δυνατόν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα για την εκάστοτε εφαρμογή.

Οι πιο σημαντικές βελτιώσεις του απλού Kalman που έχουν μελετηθεί είναι οι:

1. Εκτεταμένο Φίλτρο Kalman (Extended Kalman Filter-EKF)
2. Επαναληπτικό Extended Kalman Filter.

Ακολουθεί η ανάλυση του Εκτεταμένου Φίλτρου Kalman, του αλγορίθμου που χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης.

Εκτεταμένο Φίλτρο Kalman (Extended Kalman Filter – EKF)

Ο αλγόριθμος Kalman που παρουσιάστηκε μέχρι στιγμής αφορά την περίπτωση κατά την οποία οι εξισώσεις, οι οποίες περιγράφουν την διαδικασία μέτρησης και την δυναμική κατάσταση του στόχου είναι γραμμικές. Στη περίπτωση μη γραμμικών συστημάτων εφαρμόζεται μια επέκταση του απλού φίλτρου, που καλείται Εκτεταμένο Φίλτρο Kalman. Στο EKF γίνεται γραμμικοποίηση της εκτίμησης γύρω από την τρέχουσα εκτίμηση με χρήση μερικών παραγώγων της συνάρτησης μέτρησης και της συνάρτησης διαδικασίας, κατά αντιστοιχία με τις σειρές Taylor.

Μοντελοποίηση συστήματος:

Έστω $x \in \mathcal{R}^n$ το διάνυσμα κατάστασης του στόχου και την διαδικασία να περιγράφεται από την μη γραμμική στοχαστική εξίσωση διαφορών

$$x_k = f(x_{k-1}, u_k, w_{k-1}) \quad (4.29)$$

Το διάνυσμα μέτρησης είναι $z \in \mathcal{R}^m$ και η διαδικασία μέτρησης περιγράφεται από την μη γραμμική εξίσωση

$$z_k = h(x_k, v_k) \quad (4.30)$$

Στο EKF οι κατανομές πιθανότητας (ή πυκνότητες πιθανότητας) των τυχαίων μεταβλητών w, v δεν είναι πλέον κανονικές γκαουσιανές αφού υπεισέρχονται σε μη γραμμικές διαδικασίες. Στην πράξη είναι αδύνατο να προσδιορισθούν οι τιμές θορύβου w_k, v_k , αλλά μπορεί να προσεγγισθεί η κατάσταση και η μέτρηση χωρίς αυτές, ως εξής:

$$\tilde{x}_k = f(\hat{x}_{k-1}, u_k, 0) \quad (4.31)$$

$$\tilde{z}_k = h(\tilde{x}_k, 0) \quad (4.32)$$

, όπου \hat{x}_{k-1} κάποια *a posteriori* εκτίμηση της κατάστασης (από προηγούμενο βήμα).

Η νέα γραμμική εξίσωση της δυναμικής κατάστασης του στόχου είναι η εξής:

$$x_k \approx \tilde{x}_k + A(x_{k-1} - \hat{x}_{k-1}) + Ww_{k-1} \quad (4.33)$$

και η νέα γραμμική εξίσωση της μέτρησης:

$$z_k \approx \tilde{z}_k + H(x_k - \tilde{x}_k) + Vv_k \quad (4.34)$$

Όπως προαναφέρθηκε \tilde{x}_k, \tilde{z}_k είναι τα προσεγγιζόμενα διανύσματα της κατάστασης και της μέτρησης, ενώ \hat{x}_k είναι μια *a posteriori* εκτίμηση της κατάστασης στην σάρωση k .

Το x_k είναι το πραγματικό διάνυσμα κατάστασης και ουσιαστικά δεν μπορεί να υπολογισθεί, ενώ z_k είναι το πραγματικό διάνυσμα μέτρησης και είναι γνωστό.

Ο πίνακας A είναι ο ιακωβιανός (*Jacobian*) πίνακας των μερικών παραγώγων της συνάρτησης f ως προς x , δηλαδή:

$$A_{[i,j]} = \frac{\partial f_{[i]}}{\partial x_{[j]}}(\hat{x}_{k-1}, u_k, 0) \quad (4.35)$$

ο πίνακας W είναι ο ιακωβιανός πίνακας των μερικών παραγώγων της f ως προς w :

$$W_{[i,j]} = \frac{\partial f_{[i]}}{\partial w_{[j]}}(\hat{x}_{k-1}, u_k, 0) \quad (4.36)$$

ο H είναι ο ιακωβιανός πίνακας των μερικών παραγώγων της h ως προς x :

$$H_{[i,j]} = \frac{\partial h_{[i]}}{\partial x_{[j]}}(\tilde{x}_k, 0) \quad (4.37)$$

και V ο ιακωβιανός πίνακας των μερικών παραγώγων της h ως προς v :

$$V_{[i,j]} = \frac{\partial h_{[i]}}{\partial v_{[j]}}(\tilde{x}_k, 0) \quad (4.38)$$

Οι πίνακες A, W, H και V εννοείται πως είναι μεταβλητοί σε κάθε σάρωση k παρόλο που δεν επισημαίνονται από τον δείκτη k .

Στην συνέχεια εισάγεται το σφάλμα πρόβλεψης:

$$\tilde{e}_k \equiv x_k - \tilde{x}_k \quad (4.39)$$

και το υπόλοιπο μέτρησης:

$$\tilde{e}_{z_k} \equiv z_k - \tilde{z}_k \quad (4.40)$$

Από τις σχέσεις (4.39), (4.40) προκύπτουν οι εξισώσεις:

$$\tilde{e}_{x_k} \approx A(x_{k-1} - \hat{x}_{k-1}) + \varepsilon_k \quad (4.41)$$

$$\tilde{e}_{z_k} \approx H\tilde{e}_{x_k} + \eta_k \quad (4.42)$$

όπου τα ε_k, η_k αναπαριστούν ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές μηδενικής μέσης τιμής, με πίνακες συνδιακύμανσης σφάλματος WQW^T, VRV^T και τα Q, R να ορίζονται όπως στο απλό φίλτρο.

Οι εξισώσεις (4.41), (4.42) είναι γραμμικές και ανάλογες με τις σχέσεις (4.15), (4.16).

Το γεγονός αυτό οδηγεί στο να υπολογίσουμε το υπόλοιπο μέτρησης από την (4.40) και με ένα άλλο υποθετικό φίλτρο Kalman να εκτιμήσουμε το σφάλμα πρόβλεψης από την (4.41). Η εκτίμηση αυτή (\hat{e}_k) μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με την (4.39) για να αποκτηθεί η *a posteriori* εκτίμηση της αρχικής μη γραμμικής διαδικασίας, σύμφωνα με την σχέση:

$$\hat{x}_k = \tilde{x}_k + \hat{e}_k \quad (4.43)$$

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η εξίσωση Kalman, η οποία εκτιμά το \hat{e}_k , είναι η εξής:

$$\hat{e}_k = K_k \tilde{e}_{z_k} \quad (4.44)$$

Αντικαθιστώντας την (4.44) στην (4.43) και κάνοντας χρήση της (4.40), παρατηρούμε ότι το υποθετικό φίλτρο είναι άχρηστο:

$$\hat{x}_k = \tilde{x}_k + K_k \tilde{e}_{z_k} = \tilde{x}_k + K_k (z_k - \tilde{z}_k) \quad (4.45)$$

Η εξίσωση αυτή χρησιμοποιείται για ενημέρωση μέτρησης στο EKF, με τα \tilde{x}_k, \tilde{z}_k να υπολογίζονται από τις σχέσεις (4.31), (4.32) και το κέρδος K_k από την (4.26), με κατάλληλη αντικατάσταση της συνδιακύμανσης του σφάλματος μέτρησης.

Όπως και στο απλό φίλτρο Kalman, έτσι και στο EKF υπάρχουν οι δύο ομάδες εξισώσεων. Για λόγους ομοιομορφίας στην παρουσίαση των αλγορίθμων των δύο φίλτρων, το προσεγγιζόμενο διάνυσμα κατάστασης \tilde{x}_k συμβολίζεται ως \hat{x}_k^- (*a priori* διάνυσμα εκτίμησης) και οι εξισώσεις ενημέρωσης χρόνου του EKF είναι:

$$\hat{x}_k^- = f(\hat{x}_{k-1}, u_k, 0) \quad (4.46)$$

$$P_k^- = A_k P_{k-1} A_k^T + W_k Q_{k-1} W_k^T \quad (4.47)$$

Οι εξισώσεις ενημέρωσης μέτρησης είναι:

$$K_k = P_k^- H_k^T (H_k P_k^- H_k^T + V_k R_k V_k^T)^{-1} \quad (4.48)$$

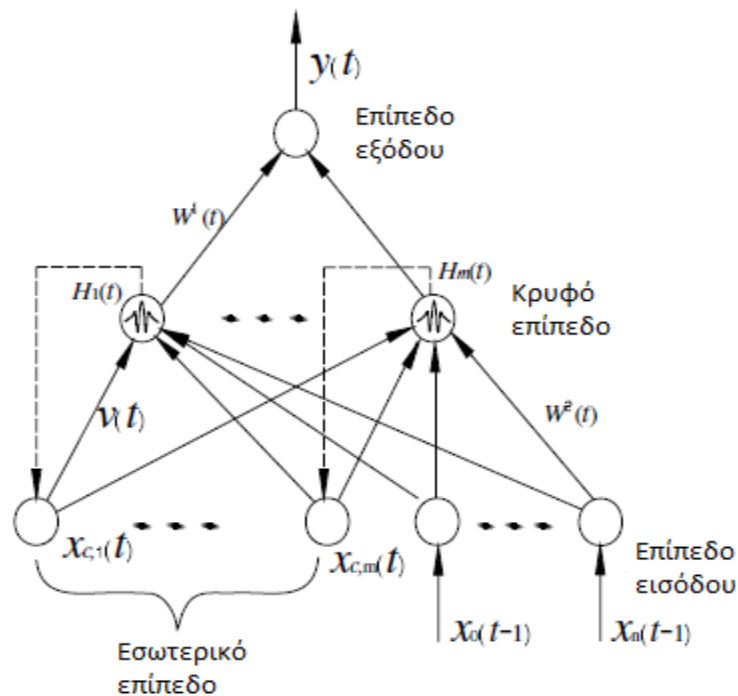
$$\hat{x}_k = \hat{x}_k^- + K_k [z_k - h(\hat{x}_k^-, 0)] \quad (4.49)$$

$$P_k = (I - K_k H_k) P_k^- \quad (4.50)$$

Η λειτουργία του EKF είναι ίδια με αυτή του απλού φίλτρου και οι δύο ομάδες εξισώσεων υλοποιούν την τεχνική της πρόβλεψης – διορθωσης. Επομένως οι εξισώσεις ενημέρωσης χρόνου, παράγουν τις νέες εκτιμήσεις κατάστασης και συνδιακύμανσης με βάση το προηγούμενο βήμα και οι εξισώσεις ενημέρωσης μέτρησης διορθώνουν τις προβλέψεις αυτές, με βάση τις νέες μετρήσεις.

4.5 Μαθηματική περιγραφή του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης

Το Σχήμα 4.6 περιγράφει το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης που υλοποιήθηκε στο περιβάλλον MATLAB με n+1 εισόδους, μία έξοδο, m νευρώνες στο κρυφό επίπεδο και κατ'επέκταση m νευρώνες στο εσωτερικό επίπεδο λόγω της αρχιτεκτονικής του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης.



Σχήμα 4.6: ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (Recurrent Wavelet Neural Network - RWNN) [149]

Στο επίπεδο εισόδου υπάρχει μία είσοδος η οποία έχει τιμή $x_0(t)=1$ και το βάρος που αντιστοιχεί σε αυτή δίνεται από τη σχέση $w_{i0}=\theta_{1i}$ όπου θ_{1i} η πόλωση του κρυφού νευρώνα i .

Επίσης η ανατροφοδότηση από το κρυφό επίπεδο στο εσωτερικό επίπεδο περιγράφεται από τη σχέση:

$$x_{ci}(t) = \alpha H_i(t - 1) \quad (4.51)$$

όπου α είναι ο συντελεστής κέρδους ανάδρασης όπου τίθεται $\alpha=1$ και το $H_i(t - 1)$ αντιστοιχεί στην έξοδο του κρυφού νευρώνα i την χρονική στιγμή $(t-1)$.

Το επίπεδο εισόδου συνδέεται μέσω των W_{2ij} βαρών με το κρυφό επίπεδο, το εσωτερικό επίπεδο συνδέεται μέσω των v_{ik} βαρών με το κρυφό επίπεδο. Τέλος το κρυφό επίπεδο συνδέεται μέσω των W_{1i} βαρών με το επίπεδο εξόδου. Τα βάρη που συνδέουν τους νευρώνες των διαφορετικών επιπέδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1.

Πίνακας 4.1: Τα βάρη του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

Επίπεδο αναχώρησης	Επίπεδο άφιξης	Βάρος
Είσοδος	Κρυφό	W_{2ij}
Εσωτερικό	Κρυφό	v_{ik}
Κρυφό	Έξοδος	W_{1i}

Στην εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης εκπαιδεύονται εκτός από τα βάρη και οι παράμετροι διεύρυνσης, $a_i(t)$ και μετασχηματισμού συντεταγμένων, $b_i(t)$ που προαναφέρθηκαν ότι ανήκουν στο κυματίδιο Morlet

$$\varphi(t') = \cos(1.75t') * e^{-\frac{t'^2}{2}} \quad (4.52)$$

όπου $t' = \frac{h_i(t)-b_i(t)}{a_i(t)}$, $h_i(t)$ είναι η είσοδος που δέχεται ο κάθε νευρώνας στο κρυφό επίπεδο από το επίπεδο εισόδου και το εσωτερικό επίπεδο:

$$h_i(t) = \sum_{j=1}^n W_{2ij}(t)x_j(t) + \alpha \sum_{k=1}^m v_{ik}(t)H_k(t - 1) + \theta_{1i}(t) \quad (4.53)$$

Με είσοδο $h_i(t)$ στο κρυφό επίπεδο, η έξοδος είναι:

$$H_i(t) = \varphi\left(\frac{h_i(t)-a_i(t)}{b_i(t)}\right) \quad (4.54)$$

Τέλος η έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης περιγράφεται από την εξίσωση:

$$y(t) = \sum_{i=1}^m W_{1i}(t)H_i(t) \quad (4.55)$$

Στο επίπεδο εξόδου δοκιμάστηκε η χρήση γραμμικής συνάρτησης ενεργοποίησης (purelin) αλλά εξαιτίας της μη ανταπόκρισης του ΝΔ επιλέχθηκε η αποφυγή χρήσης συνάρτησης ενεργοποίησης στον νευρώνα εξόδου.

Στην εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος του Εκτεταμένου Φίλτρου Kalman (Extended Kalman Filter - EKF). Το σύστημα μπορεί να περιγραφεί από τις διακριτού χρόνου μη γραμμικές σχέσεις:

$$\theta(t+1) = \theta(t) + \tilde{\omega}(t) \quad (4.56)$$

$$\text{και} \quad y(t) = h(\theta(t)) + \tilde{v}(t) \quad (4.57)$$

όπου το διάνυσμα κατάστασης $\theta(t)$ περιλαμβάνει τα βάρη και τις παραμέτρους προς εκπαίδευση

$$\theta(t) = [W_{1i}(t)^T \ W_{2ij}(t)^T \ v_{ik}(t)^T \ a_i(t)^T \ b_i(t)^T]^T \quad (4.58)$$

Η αξιολόγηση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης γίνεται με τα ακόλουθα κριτήρια εκτίμησης σφάλματος την Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος ή ΤΡΜΤΣ (Root Mean Square Error ή RMSE) και τον Συντελεστή Συσχέτισης ή ΣΣ (Correlation Coefficient ή CC). Τα κριτήρια αυτά υπολογίζονται βάσει των μαθηματικών εξισώσεων (4.59) και (4.60).

$$\text{ΤΡΜΤΣ} = \sqrt{\frac{1}{T} \cdot \sum_{t=1}^T (y(t) - d(t))^2} \quad (4.59)$$

$$\text{ΣΣ} = \frac{T \cdot \sum_{t=1}^T (y(t) \cdot d(t)) - \sum_{t=1}^T y(t) \cdot \sum_{t=1}^T d(t)}{\sqrt{T \cdot \sum_{t=1}^T y(t)^2 - \left(\sum_{t=1}^T y(t)\right)^2} \cdot \sqrt{T \cdot \sum_{t=1}^T d(t)^2 - \left(\sum_{t=1}^T d(t)\right)^2}} \quad (4.60)$$

Ορίζεται ως $\xi(t)$ η διαφορά της εξόδου από το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης $y(t)$ με την επιθυμητή έξοδο $d(t)$

$$\xi(t) = y(t) - d(t) \quad (4.61)$$

καθώς θα χρησιμοποιηθεί για την ενημέρωση των παραμέτρων κατά την εκπαίδευση.

Ο πίνακας H σύμφωνα με τα παραπάνω έχει τη μορφή της εξίσωσης (4.62)

$$H(t) = \frac{dy(t)}{d\theta(t)} = \left[\left(\frac{dy(t)}{dW_{1i}(t)} \right)^T \left(\frac{dy(t)}{dW_{2ij}(t)} \right)^T \left(\frac{dy(t)}{dv_{ik}(t)} \right)^T \left(\frac{dy(t)}{da_i(t)} \right)^T \left(\frac{dy(t)}{db_i(t)} \right)^T \right]^T \quad (4.62)$$

Αναλυτικά το κάθε στοιχείο περιγράφεται:

$$\frac{dy(t)}{dW_{1i}(t)} = Hi(t) \quad (4.63)$$

$$\frac{dy(t)}{dW_{2ij}(t)} = W_{1i}(t) * \frac{dHi(t)}{dW_{2ij}(t)} = W_{1i}(t) * \frac{dHi(t)}{dhi(t)} * \frac{dhi(t)}{dW_{2ij}(t)} \quad (4.64)$$

$$\frac{dy(t)}{dv_{ik}(t)} = W_{1i}(t) * \frac{dHi(t)}{dv_{ik}(t)} = W_{1i}(t) * \frac{dHi(t)}{dhi(t)} * \frac{dhi(t)}{dv_{ik}(t)} \quad (4.65)$$

$$\frac{dy(t)}{dai(t)} = W1i(t) * \frac{dHi(t)}{dai(t)} = W1i(t) * \left(\frac{dHi(t)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} * \frac{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{dai(t)} + \frac{dHi(t)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} * \frac{dhi(t)}{dai(t)} \right) \quad (4.66)$$

$$\frac{dy(t)}{dbi(t)} = W1i(t) * \frac{dHi(t)}{dbi(t)} = W1i(t) * \left(\frac{dHi(t)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} * \frac{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{dbi(t)} + \frac{dHi(t)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} * \frac{dhi(t)}{dbi(t)} \right) \quad (4.67)$$

Οι μερικές παράγωγοι που χρειάζονται για τον υπολογισμό του κάθε στοιχείου του πίνακα H εξαρτώνται από τη μερική παράγωγο της προηγούμενης χρονικής στιγμής.

Για το στοιχείο $\frac{dy(t)}{dW2ij(t)}$ από την εξίσωση (4.64) υπολογίζεται:

$$\frac{dHi(t)}{dhi(t)} = \frac{d\varphi\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{dhi(t)} = \frac{d\varphi\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} * \frac{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{dhi(t)} \quad (4.68)$$

$$\frac{d\varphi\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} = \left[-1.75 * \sin\left(1.75 * \left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)\right) * e^{-\frac{\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)^2}{2}} \right] - \left[\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right) * \cos\left(1.75 * \left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)\right) * e^{-\frac{\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)^2}{2}} \right] \quad (4.69)$$

$$\frac{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{dhi(t)} = \frac{1}{ai(t)} \quad (4.70)$$

$$\frac{dhi(t)}{dW2ij(t)} = xj(t) + a * \sum_{k=1}^N_{hid} \left(vik(t) * \frac{dHk(t-1)}{dW2ij(t-1)} \right) \quad (4.71)$$

Για το στοιχείο $\frac{dy(t)}{dvik(t)}$ από την εξίσωση (4.65) έχει ήδη υπολογιστεί η πρώτη μερική παράγωγος από τις εξισώσεις (4.68)-(4.70), οπότε:

$$\frac{dhi(t)}{dvik(t)} = a * Hk(t-1) + a * \sum_{k=1}^N_{hid} \left(vik(t) * \frac{dHk(t-1)}{dvik(t-1)} \right) \quad (4.72)$$

Για το στοιχείο $\frac{dy(t)}{dai(t)}$ από την εξίσωση (4.66) υπολογίζεται:

$$\frac{dHi(t)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} = \frac{d\varphi\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)} = \left[-1.75 * \sin\left(1.75 * \left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)\right) * e^{-\frac{\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)^2}{2}} \right] - \left[\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right) * \cos\left(1.75 * \left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)\right) * e^{-\frac{\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)^2}{2}} \right] \quad (4.73)$$

$$\frac{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{dai(t)} = -\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)^2} \quad (4.74)$$

$$\frac{dhi(t)}{dai(t)} = a * \sum_{k=1}^{N_hid} \left(vik(t) * \frac{dHk(t-1)}{dai(t-1)} \right) \quad (4.75)$$

Για το στοιχείο $\frac{dy(t)}{dai(t)}$ από την εξίσωση (4.67) έχει ήδη υπολογιστεί η πρώτη μερική παράγωγος του κάθε όρου στο άθροισμα και αντιστοιχεί στην εξίσωση (4.73), οπότε:

$$\frac{d\left(\frac{hi(t)-bi(t)}{ai(t)}\right)}{dai(t)} = -\frac{1}{ai(t)} \quad (4.76)$$

$$\frac{dhi(t)}{dai(t)} = a * \sum_{k=1}^{N_hid} \left(vik(t) * \frac{dHk(t-1)}{dai(t-1)} \right) \quad (4.77)$$

Η αρχική τιμή των μερικών παραγώγων και των εισόδων του εσωτερικού επιπέδου τέθηκε ίση με 0 και εν συνεχεία υπολογίστηκε ο πίνακας H για κάθε χρονική στιγμή.

Με την εφαρμογή του EKF αλγορίθμου στο στάδιο πρόβλεψης προκύπτει:

$$\hat{\theta}(t)^- = \hat{\theta}(t-1) \quad (4.78)$$

$$\hat{P}(t)^- = \hat{P}(t-1) + Q(t-1) \quad (4.79)$$

και στο στάδιο της ενημέρωσης:

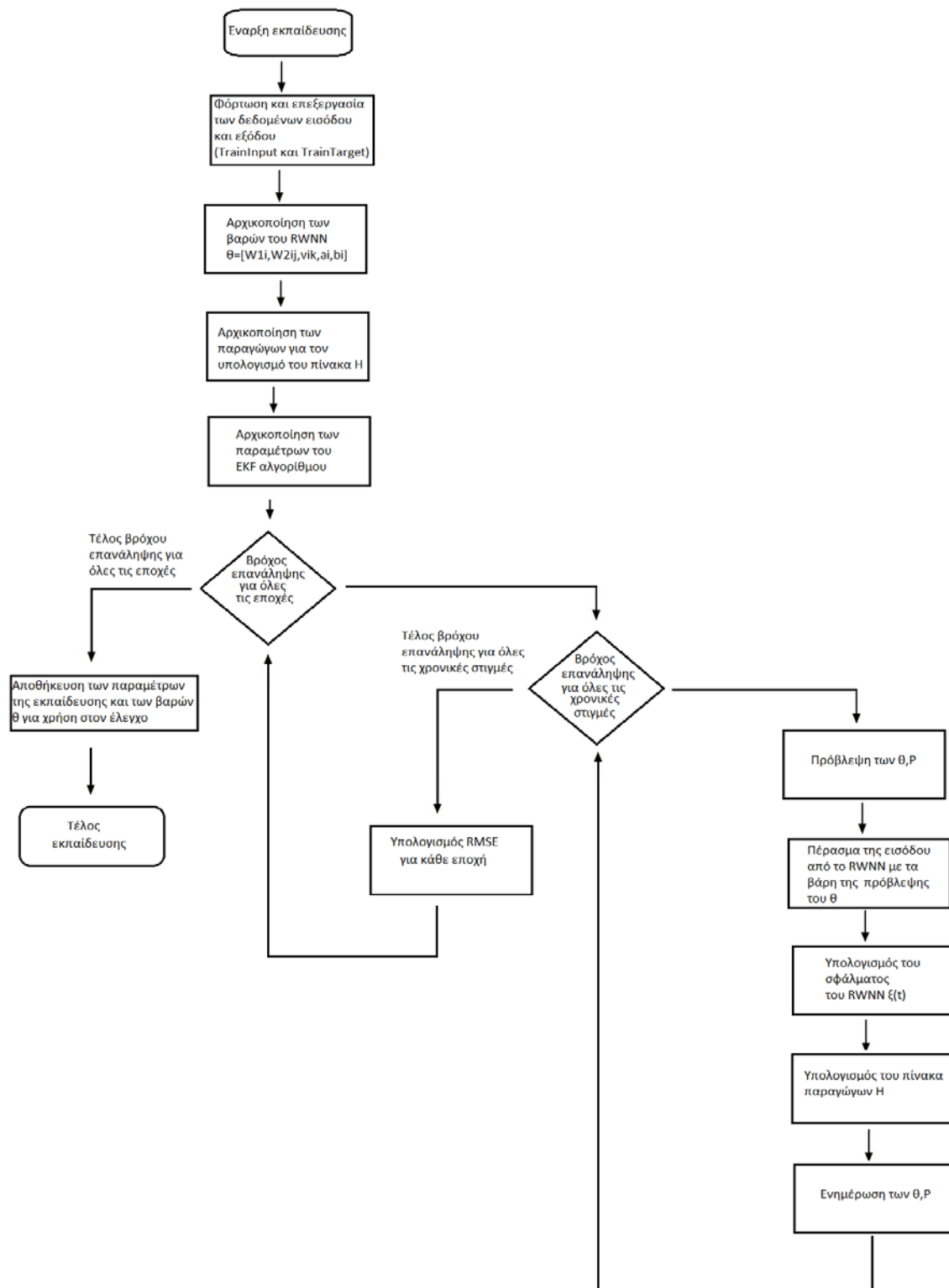
$$A(t) = [(\eta(t)S(t))^{-1} + H(t)^T \hat{P}(t)^- H(t)]^{-1} \quad (4.80)$$

$$K(t) = \hat{P}(t)^- H(t) A(t) \quad (4.81)$$

$$\hat{\theta}(t+1) = \hat{\theta}(t)^- + K(t)\xi(t) \quad (4.82)$$

$$\hat{P}(t+1) = \hat{P}(t)^- - K(t)H(t)^T \hat{P}(t)^- + Q(t) \quad (4.83)$$

Στο στάδιο της εκπαίδευσης του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης για τα βήματα του αλγορίθμου που υλοποιήθηκε παρατίθεται στο Σχήμα 4.7 το μπλοκ διάγραμμα του αλγορίθμου.



Σχήμα 4.7: Μπλοκ διάγραμμα του αλγορίθμου στο στάδιο της εκπαίδευσης του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

Εξαιτίας του μεγάλου μεγέθους των πινάκων για την αποφυγή των μηνυμάτων “Out of Memory” χρησιμοποιούνται cells αντί για απλοί πίνακες και αποθηκεύονται μόνο οι απαραίτητες μεταβλητές.

Στην εκπαίδευση για το διάνυσμα του $\theta(t)$ θέτονται τυχαίες αρχικές τιμές που ανήκουν στο διάστημα (0,1). Οι παράμετροι του EKF αλγορίθμου οι οποίες θέτονται ανάλογα με τη φύση του προς επίλυση προβλήματος είναι τρεις και συγκεκριμένα είναι ο ρυθμός μάθησης (*learning rate*) ο οποίος συμβολίζεται ως $R(t)=\eta(t)S(t)$, ο πίνακας συνδιακύμανσης εκτίμησης σφάλματος $P(t)$ ο οποίος αρχικοποιείται και στη συνέχεια ενημερώνεται από τον EKF αλγόριθμο και ο πίνακας συνδιακύμανσης τεχνητού θορύβου διεργασίας $Q(t)$.

Στην περίπτωση του καθορισμού του ρυθμού εκμάθησης ο πίνακας $S(t)$ αναφερόταν ως πίνακας βαρών χωρίς κάποια πληροφορία για τις τιμές του.

Δοκιμάστηκε να τεθεί ίσος με τα βάρη της εκάστοτε χρονικής στιγμής του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης αλλά δεν ανταποκρινόταν στην εκπαίδευση. Στη συνέχεια δοκιμάστηκαν τυχαίες τιμές εντός του διαστήματος (0,1) στον πίνακα όμως το αναδρομικό ΝΔ δεν ανταποκρινόταν. Τέλος τέθηκε ο πίνακας $S(t)$ ίσος με μοναδιαίο πίνακα και το αναδρομικό ΝΔ ανταποκρινόταν στην εκπαίδευση.

Στη σχέση (4.80) πρέπει να υπολογιστεί ο αντίστροφος του πίνακα όπου στο περιβάλλον MATLAB όταν δοκιμάστηκε να υπολογιστεί με τη χρήση της συνάρτησης $\text{inv}(X)$, προέκυπταν πολύ μικρές τιμές οι οποίες δεν μπορούσαν να αξιοποιηθούν. Η επόμενη προσπάθεια να υπολογιστεί κανονικά ως $\text{adj}(X)/\text{det}(X)$ είχε ίδιο αποτέλεσμα. Με την μέθοδο LU factorization η ανταπόκριση του αναδρομικού ΝΔ στην εκπαίδευση δεν ήταν ικανοποιητική. Η Cholesky factorization μέθοδος δεν μπορούσε να εφαρμοστεί καθώς ο προς αντιστροφή πίνακας δεν είχε πάντα θετικές τιμές. Τελικά χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση $\text{pinv}(X)$ όπου η ανταπόκριση του αναδρομικού ΝΔ στην εκπαίδευση ήταν η επιθυμητή.

Για τον καθορισμό των τιμών αυτών των παραμέτρων η διερεύνηση επικεντρώθηκε στο εύρος τιμών που μπορούν να έχουν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Πίνακας 4.6) [155].

Συνοπτικά για το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης στον Πίνακα 4.2 παρουσιάζεται ο αριθμός νευρώνων σε κάθε επίπεδο, στον Πίνακα 4.3 το μέγεθος του πίνακα κάθε στοιχείου του διανύσματος θ και στον Πίνακα 4.4 το μέγεθος του πίνακα κάθε στοιχείου του πίνακα H . Για το στάδιο της εκπαίδευσης στον Πίνακα 4.5 αναφέρονται τα μεγέθη των πινάκων των παραμέτρων που υπολογίζονται για την εφαρμογή του EKF αλγορίθμου και στον Πίνακα 4.6 παρουσιάζεται το εύρος τιμών για τις παραμέτρους που καθορίζονται από τη φύση του προς επίλυση προβλήματος.

Πίνακας 4.2: Αριθμός νευρώνων στα επίπεδα εισόδου, κρυφό/ εσωτερικό και στο επίπεδο εξόδου

N_in	N_hid	N_out
3 νευρώνες	νευρώνες >4	1 νευρώνας

Πίνακας 4.3: Βάρη (μέγεθος πινάκων)

W1i	W2ij	vik	ai	bi
$N_{hid} \times N_{out}$	$N_{in} \times N_{hid}$	$N_{hid} \times N_{hid}$	$N_{hid} \times N_{out}$	$N_{hid} \times N_{out}$

Πίνακας 4.4: Μήτρα παραγώγων (μέγεθος πινάκων)

H	$n_{W1i} \times N_{out}$	$n_{W2ij} \times N_{out}$	$n_{vik} \times N_{out}$	$n_{ai} \times N_{out}$	$n_{bi} \times N_{out}$
----------	--------------------------	---------------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------

Πίνακας 4.5: Παράμετροι EKF (μέγεθος cells)

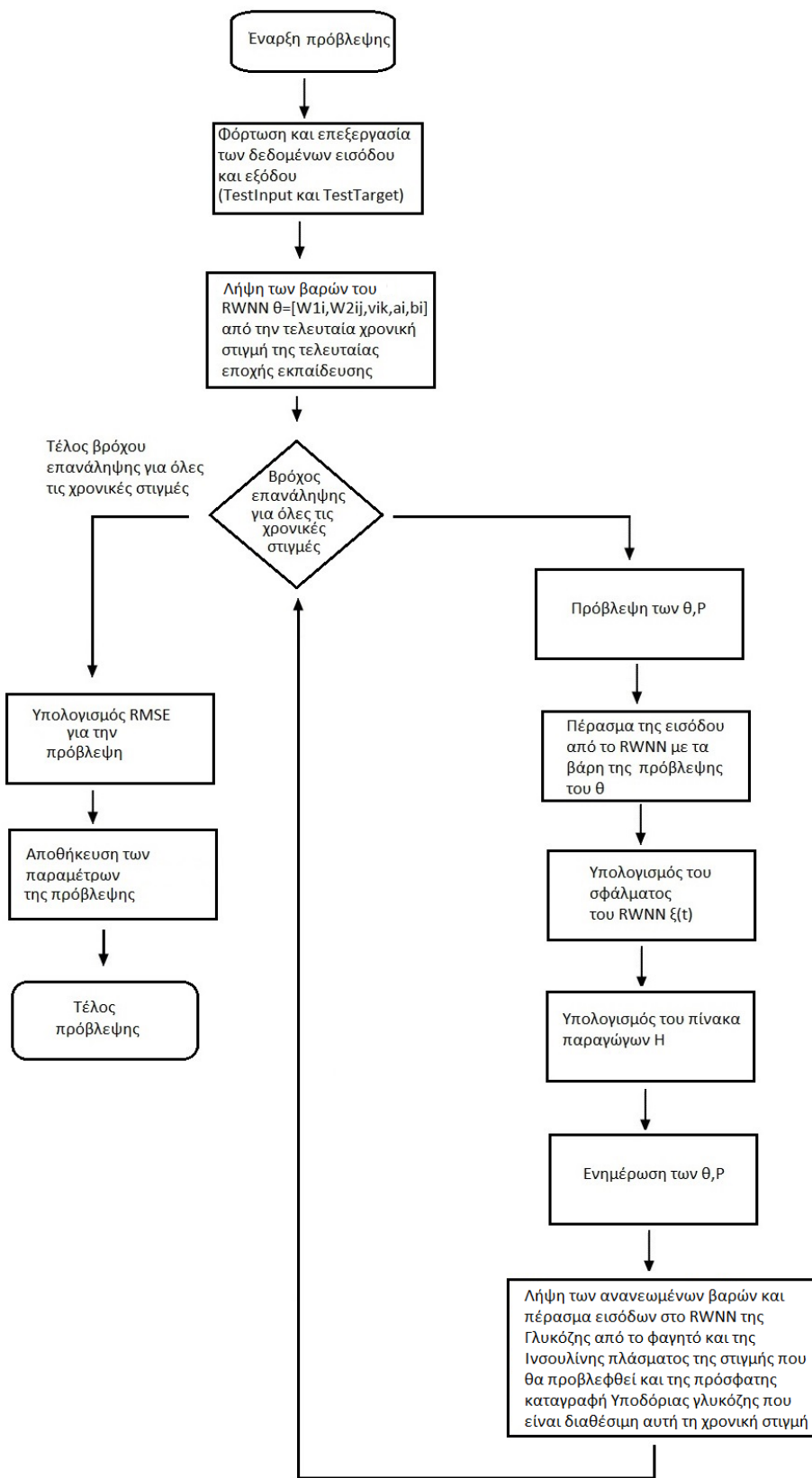
H	5x1
H^T	1x5
R	1x1
H^TP	(1x5)P(5x1)
P	5x5
A=R+H^TP	1x1
K=P	5x1
ξ	1x1
θ	5x1
KH^TP	5x5
Q	1x1

Πίνακας 4.6: Παράμετροι που αρχικοποιούνται στην εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

P (αρχική τιμή)	$10^{-4} - 10^4$
Q	$10^{-4} - 10^4$
R	0.01 - 1

Στο στάδιο του ελέγχου ο αλγόριθμος που εφαρμόστηκε είναι ίδιος με τον αλγόριθμο στο στάδιο της εκπαίδευσης με τη διαφορά ότι εφαρμόζεται για μία μόνο εποχή.

Αντίστοιχα για την πρόβλεψη για 5 λεπτά με ενημέρωση ανά 5 λεπτά του διανύσματος θ παρατίθεται το αντίστοιχο μπλοκ διάγραμμα του αλγορίθμου (Σχήμα 4.8).



Σχήμα 4.8: Μπλοκ διάγραμμα του αλγορίθμου στο στάδιο της πρόβλεψης του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίηση

Κεφάλαιο 5

Αποτελέσματα-Συζήτηση

Το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης Morlet (Recurrent Wavelet Neural Network - RWNN) εκπαιδεύτηκε με on-line τρόπο σε Πραγματικό χρόνο με τον αλγόριθμο EKF όπου εκτός από τα βάρη του αναδρομικού ΝΔ και οι παράμετροι διεύρυνσης $a_i(t)$ και μετασχηματισμού των συντεταγμένων $b_i(t)$ των κυματιδίων ενημερώνονταν βάσει του EKF.

Μια παράμετρος που επηρεάζει την απόδοση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης είναι ο αριθμός των νευρώνων στο κρυφό επίπεδο. Επιλέχθηκε να εξεταστεί η απόδοση του αναδρομικού ΝΔ για 4 έως 40 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο.

Η αξιολόγηση της απόδοσης του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης γίνεται με τη χρήση της Τετραγωνικής Ρίζας του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (TPMTΣ – Root Mean Square Error, RMSE) και του Συντελεστή Συσχέτισης (ΣΣ – Correlation Coefficient, CC).

Το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης αξιολογήθηκε με δύο τρόπους. Πρώτον με δεδομένα που παρήχθησαν από μη γραμμικό μοντέλο αξιολόγησης [149] και στη συνέχεια με δεδομένα από δύο ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.

5.1 Υλικό – Δεδομένα

5.1.1 Δεδομένα μη γραμμικού μοντέλου αξιολόγησης

Το σύστημα μίας εξόδου και μίας εισόδου στο οποίο αξιολογήθηκε το υπό μελέτη μοντέλο περιγράφεται από τις εξισώσεις:

$$y(t+1) = f[y(t)] + g[u(t)] + \omega_y(t+1) \quad (5.1)$$

$$f[y(t)] = \frac{3[y(t)]}{(6.2+2y(t)+y^2(t))} \quad (5.2)$$

$$g[u(t)] = u^2(t) + u^3(t) \quad (5.3)$$

όπου $u(t)$ είναι η είσοδος και $y(t)$ η έξοδος του συστήματος και ω_y είναι ο θόρυβος της εξόδου $y(t)$ στην προσομοίωση. Το σύστημα είναι μη γραμμικό αφού η έξοδος μεταβάλλεται συναρτήσει των μη γραμμικών συναρτήσεων f και g . Κατά την εκπαίδευση η είσοδος $u(t)$ περιγράφεται από την εξίσωση (5.4):

$$u(t) = 1.0 + 0.6 \sin \frac{2k\pi t}{50} + 0.4 \sin \frac{2k\pi t}{75} \quad (5.4)$$

και για τον υπολογισμό της εξόδου $y(t)$ τίθεται $\omega_y(t) = 10^{-3}$.

Υποθέτοντας ότι οι συναρτήσεις f και g είναι άγνωστες αναπτύχθηκε το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης και εκπαιδεύτηκε με την παραπάνω είσοδο $u(t)$.

Στο στάδιο του ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ως είσοδος η:

$$\tilde{u}(t) = 1.0 + 0.8 \sin \frac{2k\pi t}{90} - 0.2 \sin \frac{2k\pi t}{75} \quad (5.5)$$

και η επιθυμητή έξοδος υπολογίστηκε από τις εξισώσεις:

$$\tilde{y}(t+1) = f[\tilde{y}(t)] + g[\tilde{u}(t)] + \omega_{\tilde{y}}(t+1) \quad (5.6)$$

$$f[\tilde{y}(t)] = \frac{3[\tilde{y}(t)]}{(6.2+2\tilde{y}(t)+\tilde{y}^2(t))} \quad (5.7)$$

$$g[\tilde{u}(t)] = \tilde{u}^2(t) + \tilde{u}^3(t) \quad (5.8)$$

όπου τέθηκε $\omega_{\tilde{y}}(t) = 10^{-3}$ και υποθέτοντας ότι οι συναρτήσεις f και g είναι άγνωστες ελέγχθηκε η απόδοση του αναδρομικού ΝΔ.

Στο στάδιο της εκπαίδευσης αλλά και στο στάδιο του ελέγχου τα δεδομένα εισόδου αποτελούνταν από 200 στιγμιότυπα.

5.1.2 Δεδομένα ασθενών με ΣΔ τύπου 1

Το υπό μελέτη μοντέλο αξιολογήθηκε με δεδομένα εισόδου ενός ασθενή με ΣΔ τύπου 1 τα οποία συλλέχθηκαν έπειτα από συνεχείς καταγραφές ανά 5 λεπτά, διάρκειας 10 ημερών, της ποσότητας των υδατανθράκων που έλαβε και των υποδόριων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης που έγιναν.

Πραγματοποιήθηκαν δύο αξιολογήσεις με δεδομένα εισόδου από διαφορετικό ασθενή με ΣΔ τύπου 1 κάθε φορά.

Στον Πίνακα 5.1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των δύο ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και στον Πίνακα 5.2 τα στατιστικά στοιχεία των καταγραφών γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ του κάθε ασθενή.

Πίνακας 5.1: Χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΔ τύπου 1

A/A Ατόμου	Ηλικία (έτη)	Φύλλο	Διάρκεια του Διαβήτη (έτη)	Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	HbA1c
1	35	A	22	19.84	5.7
2	25	Θ	17	29.24	8.3

Πίνακας 5.2: Στατιστικά στοιχεία καταγραφών γλυκόζης από ΔΣΜΓ

A/A Ατόμου	Αριθμός Δεδομένων	min γλυκόζης (mg/dl)	max γλυκόζης (mg/dl)	Μέση τιμή γλυκόζης (mg/dl)	Τυπική απόκλιση	% Υπογλυκαιμιών (<70mg/dl)	% Υπεργλυκαιμιών (>180mg/dl)
1	2664	52	280	129.34	37.34	2.85	8.89
2	2805	68	372	183.18	59.35	0.392	48.44

Η ποσότητα των υδατανθράκων εισέρχεται στο ΔΜ απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο και οι υποδόριοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης στο ΔΜ κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης. Από τα δύο ΔΜ εξάγονται η συγκέντρωση γλυκόζης λόγω απορρόφησης από το έντερο και η ινσουλίνη πλάσματος. Η τρίτη είσοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης προκύπτει από την επιθυμητή έξοδο που θέλουμε να έχει το αναδρομικό ΝΔ μετατοπισμένη κατά μια χρονική στιγμή. Η επιθυμητή έξοδος είναι οι τιμές της υποδόριας γλυκόζης του ασθενή για κάθε χρονική στιγμή. Συνοπτικά προκύπτει για κάθε χρονική στιγμή t το παρακάτω διάνυσμα εισόδων:

$x(t)=[\text{Ρυθμός εισαγωγής γλυκόζης στο αίμα από το έντερο } (t) \quad \text{Ινσουλίνη πλάσματος}(t) \quad \text{Υποδόρια γλυκόζη}(t-1)]$

και ως έξοδο

$y(t)=[\text{Υποδόρια γλυκόζη}(t)]$.

Τα δεδομένα εισόδου και εξόδου κανονικοποιούνται στο διάστημα (0,1) καθώς αν εισαχθούν οι τιμές των δεδομένων εισόδου/εξόδου στο αναδρομικό ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης χωρίς καμία επεξεργασία οι συναρτήσεις ενεργοποίησης που λειτουργούν σε συγκεκριμένα διαστήματα δεν θα μπορούν να εφαρμοστούν με αποτέλεσμα την μη ανταπόκριση του αναδρομικού ΝΔ.

5.2 Αποτελέσματα

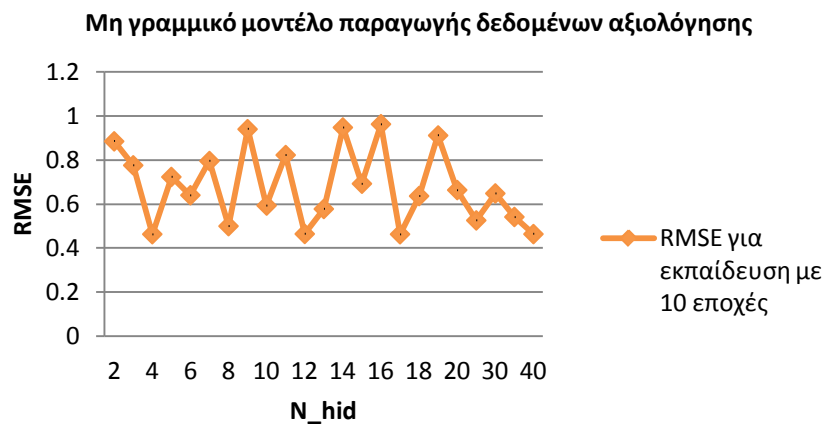
Πριν το στάδιο της εκπαίδευσης πρέπει να γίνει αναφορά στην επιλογή των τιμών των παραμέτρων του ΕΚΦ αλγορίθμου που μπορούν να τεθούν για να επηρεάσουν την απόδοση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης και του ελέγχου. Όπως προαναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο αυτές οι παράμετροι είναι ο ρυθμός μάθησης (*learning rate*) $R(t)$, ο πίνακας συνδιακύμανσης εκτίμησης σφάλματος $P(t)$ και ο πίνακας συνδιακύμανσης τεχνητού θορύβου διεργασίας $Q(t)$.

5.2.1 Αποτελέσματα μη γραμμικού μοντέλου αξιολόγησης

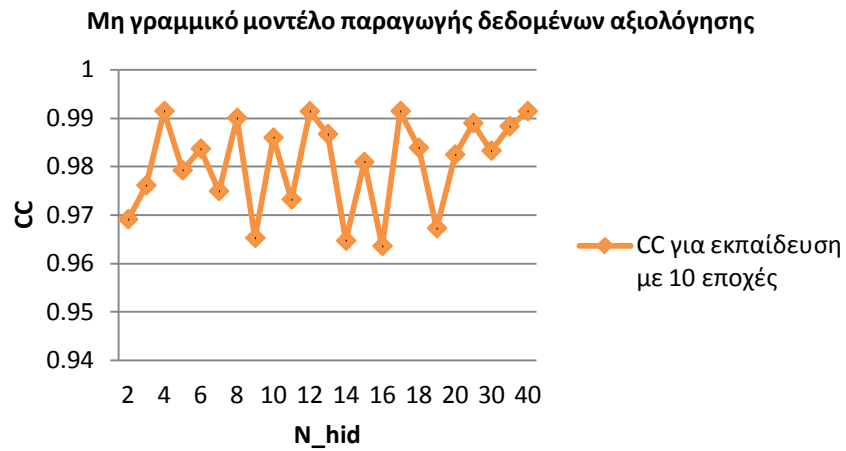
Αρχικά έγινε διερεύνηση για τις τιμές του πίνακα συνδιακύμανσης εκτίμησης σφάλματος P , του πίνακα συνδιακύμανσης τεχνητού θορύβου διεργασίας Q και για τον ρυθμό εκμάθησης R . Καταλήγοντας στις αρχικές τιμές για αυτές τις παραμέτρους εξετάστηκε η απόδοση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης για διαφορετικό αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο. Από τη διερεύνηση των αρχικών τιμών των P , Q και R προέκυψαν οι αρχικές τιμές $P=10^2$, $Q=10^2$ και $R=0.5$. Με τη χρήση αυτών των αρχικών τιμών διεξήχθησαν πειράματα για τον βέλτιστο αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο. Στον Πίνακα 5.3 παρατίθενται τα αποτελέσματα από την εκπαίδευση και τον έλεγχο για 2 έως 40 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο και εποπτική παρουσίασή τους στα Σχήματα 5.1 - 5.4.

Πίνακας 5.3: Επίδραση του αριθμού νευρώνων στο κρυφό επίπεδο με δεδομένα από το σύστημα αξιολόγησης του υπό μελέτη αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

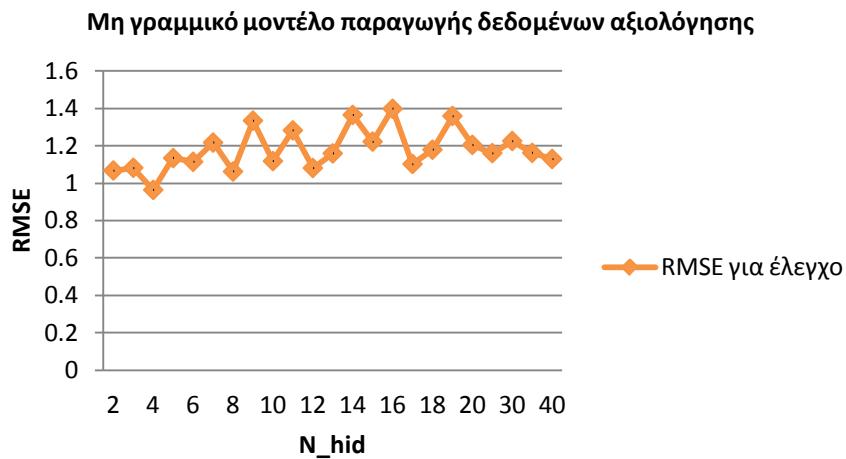
N_hid	RMSE για εκπαίδευση με 10 εποχές	RMSE για έλεγχο	CC για εκπαίδευση με 10 εποχές	CC για έλεγχο
2	0.88510376	1.067544833	0.969100749	0.954532598
3	0.77618452	1.082035506	0.976118452	0.952735114
4	0.463526651	0.963751484	0.991441706	0.962333344
5	0.723443023	1.133943686	0.979214916	0.947768012
6	0.64049946	1.114033514	0.983672174	0.949501249
7	0.795712147	1.216887063	0.97492122	0.939749193
8	0.500136252	1.062149043	0.990028826	0.953989837
9	0.940254017	1.333996296	0.965237991	0.927734525
10	0.593597087	1.117759004	0.985964277	0.948962419
11	0.822885502	1.281952528	0.973210491	0.93305603
12	0.464724127	1.080858375	0.991396433	0.952278899
13	0.578061652	1.158810971	0.986686534	0.945173532
14	0.948058378	1.364709594	0.964675091	0.924213004
15	0.692790686	1.221941588	0.980921456	0.93900362
16	0.963088727	1.397407806	0.963579895	0.920660206
17	0.463348538	1.102366718	0.991448581	0.950312278
18	0.636691522	1.178697475	0.98386444	0.943137536
19	0.911779716	1.358962156	0.967257442	0.924724145
20	0.66395877	1.204492652	0.982463343	0.940626462
25	0.526135657	1.16045512	0.988965833	0.944917629
30	0.64864406	1.2250027	0.983257135	0.938589656
35	0.541794424	1.161907107	0.988300413	0.944705472
40	0.464000036	1.129252401	0.991423861	0.947773068



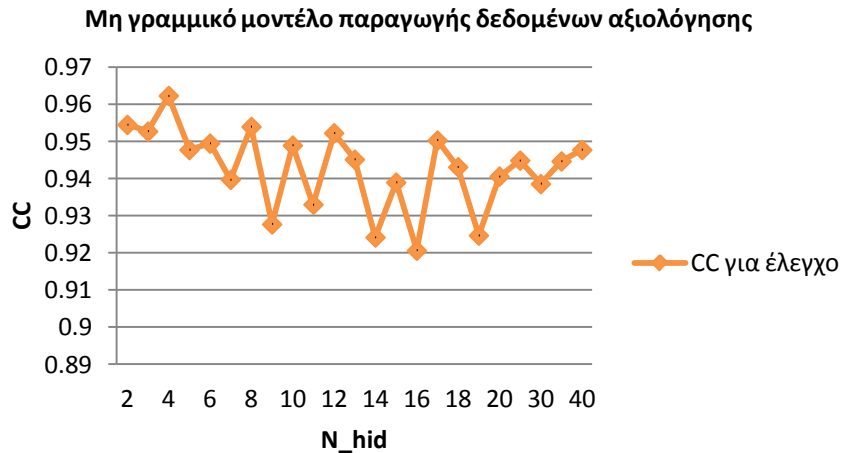
Σχήμα 5.1: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης



Σχήμα 5.2: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης



Σχήμα 5.3: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο του ελέγχου για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης



Σχήμα 5.4: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο του ελέγχου για το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης

Στο στάδιο της εκπαίδευσης παρατηρείται ότι το μέγιστο RMSE ίσο με 0.96 και ο ελάχιστος CC ίσος με 0.96 προκύπτει για 16 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο. Το ελάχιστο RMSE ίσο με 0.46 και ο μέγιστος CC ίσος με 0.99 προκύπτει για 17 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο.

Στο στάδιο του ελέγχου ο μέγιστος RMSE ίσος με 1.39 και ο ελάχιστος CC ίσος με 0.92 προκύπτει για 16 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο. Αντίστοιχα ο ελάχιστος RMSE ίσος με 0.96 και ο μέγιστος CC ίσος με 0.96 παρουσιάζεται για 4 νευρώνες.

Η αξιολόγηση του αναδρομικού ΝΔ για την απόδοσή του αφορούσε το στάδιο του ελέγχου στο συγκεκριμένο μοντέλο και είχε ως κριτήριο το ελάχιστο RMSE. Πρέπει να σημειωθεί η διαφορά που παρατηρείται στον αριθμό των νευρώνων για τη βέλτιστη απόδοση του αναδρομικού ΝΔ στο στάδιο της εκπαίδευσης, που είναι 17 νευρώνες, με τον αριθμό νευρώνων για τη βέλτιστη απόδοση του αναδρομικού ΝΔ στο στάδιο του ελέγχου, που είναι 4 νευρώνες. Γεγονός που αποδεικνύει ότι δεν μπορεί να επιλεγεί ο αριθμός των νευρώνων στο κρυφό επίπεδο από το στάδιο της εκπαίδευσης και να εφαρμοστεί στο στάδιο του ελέγχου. Πρέπει να γίνει διερεύνηση για τον αριθμό των νευρώνων στο στάδιο του ελέγχου και να αξιολογηθεί το μοντέλο. Δεν υπάρχει κάποια μεθοδολογία για πιο γρήγορο ή πιο εύκολο προσδιορισμό του αριθμού νευρώνων παρά μόνο η μέθοδος δοκιμής και σφάλματος (*trial and error*).

5.2.2 Αποτελέσματα με δεδομένα ασθενών με ΣΔ τύπου 1

Όπως προαναφέρθηκε για την αξιολόγηση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης με δεδομένα ασθενών, τα δεδομένα εισόδου προκύπτουν από δύο ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 με συλλογή δεδομένων κατά τη διάρκεια 10 ημερών. Χρησιμοποιήθηκαν οι πρώτες 6 ημέρες για την εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ ενώ οι υπόλοιπες 4 μέρες για τον έλεγχο και την πρόβλεψη της υποδόριας γλυκόζης για 5 λεπτά με ενημέρωση των παραμέτρων του αναδρομικού ΝΔ ανά 5 λεπτά.

Η διερεύνηση για το εύρος των παραμέτρων που αρχικοποιούνται έγινε με τη μέθοδο της δοκιμής και σφάλματος (*trial and error*). Στον Πίνακα 5.4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν με σταθερά τα $R=0.5$ και $P=10$ και εκπαίδευση 10 εποχών με 8 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο.

Πίνακας 5.4: Διερεύνηση για την τιμή του πίνακα συνδιακύμανσης τεχνητού θορύβου διεργασίας Q

Q	RMSE για εκπαίδευση με 10 εποχές	CC
10^{-4}	32.44850364	-0.00643
10^{-3}	32.43691859	0.025544
10^{-2}	31.38769969	0.254877
10^{-1}	25.3105123	0.628878
1	16.50066777	0.87164
10^1	18.57766518	0.854645
10^2	18.57644416	0.855048
10^3	18.57615123	0.855055
10^4	18.57614827	0.855056

Παρατηρείται ότι η βέλτιστη τιμή για τον πίνακα συνδιακύμανσης τεχνητού θορύβου Q είναι ίση με 1 όπου παρουσιάζεται το μικρότερο RMSE ίσο με 16.5 mg/dl και το μεγαλύτερο CC ίσο με 0.87.

Αντίστοιχα ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με $R=0.5$ και $Q=10$ για εκπαίδευση 10 εποχών με 8 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο για το P . Στον Πίνακα 5.5 συνοψίζονται τα αποτελέσματα των δοκιμών.

Πίνακας 5.5: Διερεύνηση για την αρχικοποίηση του πίνακα συνδιακύμανσης εκτίμησης σφάλματος P

P	RMSE για εκπαίδευση με 10 εποχές	CC
10^{-4}	18.57766518	0.854645
10^{-3}	18.57766518	0.854645
10^{-2}	18.57766518	0.854645
10^{-1}	18.57766518	0.854645
1	18.57766518	0.854645
10^1	18.57766518	0.854645
10^2	18.57766518	0.854645
10^3	18.57766518	0.854645
10^4	18.57766518	0.854645

Παρατηρείται ότι η αρχικοποίηση του P δεν επηρεάζει την εκπαίδευση κάτι που ήταν αναμενόμενο αφού η τιμή του P αλλάζει σε κάθε χρονική στιγμή με την εφαρμογή του EKF αλγορίθμου.

Τέλος για τον προσδιορισμό του R με $Q=1$ και $P=100$ προέκυψαν τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.6.

Πίνακας 5.6: Διερεύνηση για τον ρυθμό εκμάθησης R κατά την εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

R	RMSE για εκπαίδευση με 10 εποχές	CC
0.01	23.59590737	0.689997
0.02	21.79220747	0.744945
0.03	20.74389949	0.773309
0.04	20.02400158	0.79148
0.05	19.488682	0.804368
0.06	19.07125253	0.814077
0.07	18.73519977	0.821693
0.08	18.45835247	0.827844
0.09	18.226257	0.832921
0.1	18.02898806	0.837186
0.2	17.01116785	0.858792
0.3	16.66589884	0.8665
0.4	16.5368067	0.869976
0.5	16.50066777	0.87164
0.6	16.51028911	0.872391
0.7	16.54401109	0.872636
0.8	16.59072418	0.872584
0.9	16.64429558	0.872354
1	16.70116699	0.872014

Επιλέχθηκε η τιμή με το μικρότερο RMSE ίσο με 16.50 mg/dl που αντιστοιχεί σε $R=0.5$. Με τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε προέκυψαν οι παρακάτω τιμές για τις παραμέτρους του EKF αλγορίθμου:

Πίνακας 5.7: Τιμές των παραμέτρων για την εκπαίδευση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης

P (αρχική τιμή)	10^2
Q	1
R	0.5

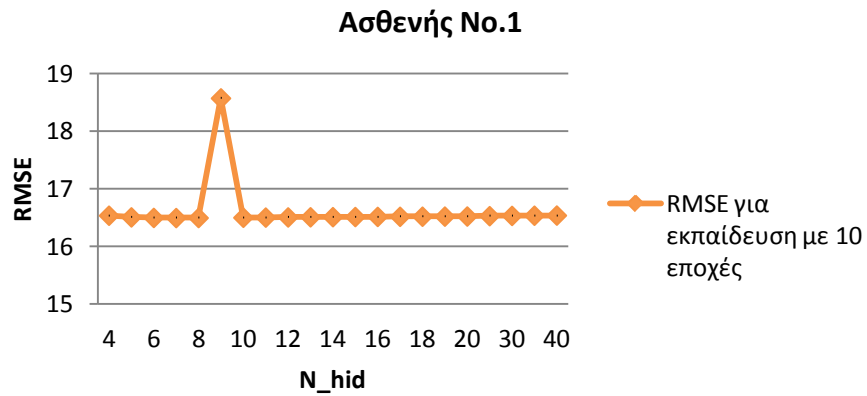
Συγκεκριμένα για τον πίνακα συνδιακύμανσης εκτίμησης σφάλματος P εφόσον από τις δοκιμές μας δεν προέκυψε μία τιμή επιλέχθηκε η συγκεκριμένη σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [155].

Πρέπει να αναφερθεί και η διαφορά που παρατηρείται στις αρχικές τιμές των παραμέτρων P, Q και R στην αξιολόγηση με δεδομένα από το μη γραμμικό μοντέλο παραγωγής δεδομένων αξιολόγησης και του συστήματος με τα δεδομένα των δύο ασθενών με ΣΔ τύπου 1, η οποία οφείλεται στη διαφορετική φύση των δεδομένων εισόδου.

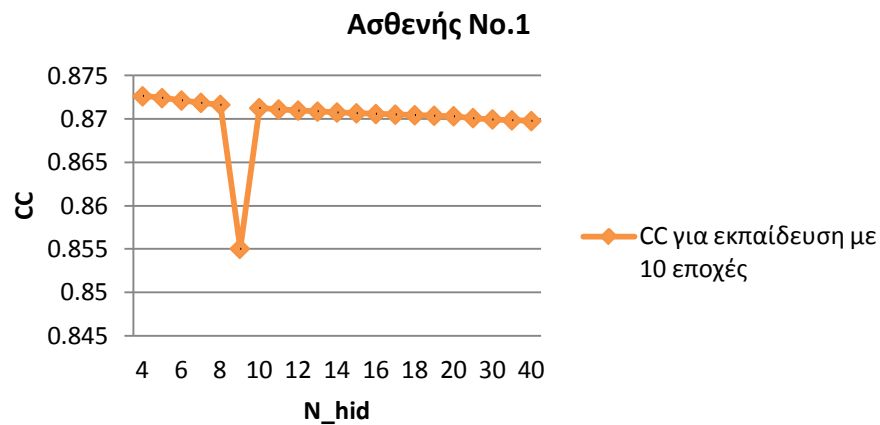
Για κάθε ασθενή με τις τιμές στις παραμέτρους του EKF αλγορίθμου που ορίστηκαν για 4 έως 40 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο, εξετάστηκε η απόδοση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης στην εκπαίδευση με 10 εποχές και στην πρόβλεψη για 5 λεπτά. Τα αποτελέσματα της διερεύνησης για την επίδραση του αριθμού των νευρώνων στο κρυφό επίπεδο με τα δεδομένα του Ασθενή Νο.1 παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 5.8 και με εποπτικό τρόπο στα Σχήματα 5.5 – 5.8.

Πίνακας 5.8: Επίδραση του αριθμού νευρώνων στο κρυφό επίπεδο με δεδομένα από τον Ασθενή Νο.1

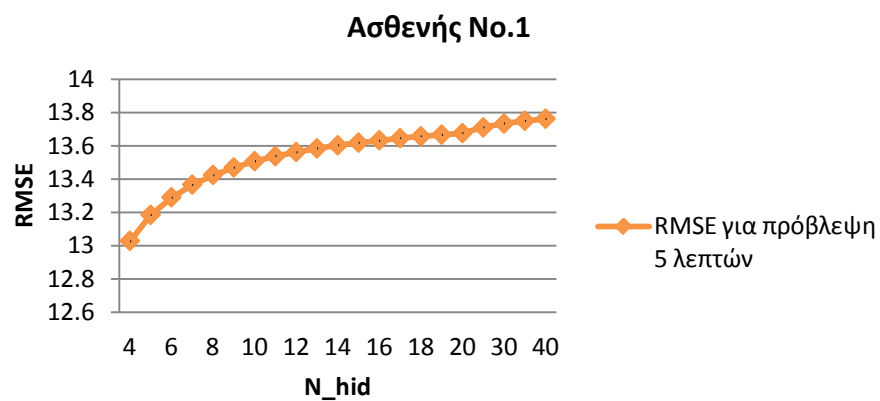
N_hid	RMSE για εκπαίδευση με 10 εποχές	RMSE για πρόβλεψη 5 λεπτών	CC για εκπαίδευση με 10 εποχές	CC για πρόβλεψη 5 λεπτών
4	16.5405671	13.02883212	0.872628658	0.949295959
5	16.5116124	13.18464262	0.872414212	0.947979285
6	16.5020767	13.29025948	0.872136375	0.947075291
7	16.4998652	13.36677754	0.871872903	0.946414644
8	16.5006678	13.42483641	0.871639927	0.945910197
9	18.5764065	13.46958599	0.855048634	0.945512201
10	16.5052807	13.50718567	0.87126286	0.945190038
11	16.5079572	13.5374622	0.871110996	0.944923896
12	16.510592	13.56283508	0.870978417	0.944700295
13	16.5131076	13.58440852	0.870861948	0.944509773
14	16.515472	13.60297779	0.870758983	0.944345485
15	16.5176765	13.61913037	0.870667401	0.944202356
16	16.5197234	13.63330975	0.870585477	0.944076541
17	16.5216209	13.64585705	0.870511801	0.943965074
18	16.5233795	13.65703897	0.870445216	0.943865632
19	16.5250102	13.66706705	0.870384764	0.943776367
20	16.5265241	13.67611125	0.87032965	0.943695792
25	16.532676	13.7106456	0.870114081	0.943387529
30	16.5371279	13.73381802	0.869964954	0.943180159
35	16.5404795	13.75044471	0.869855772	0.943031105
40	16.543087	13.76295639	0.869772424	0.942918799



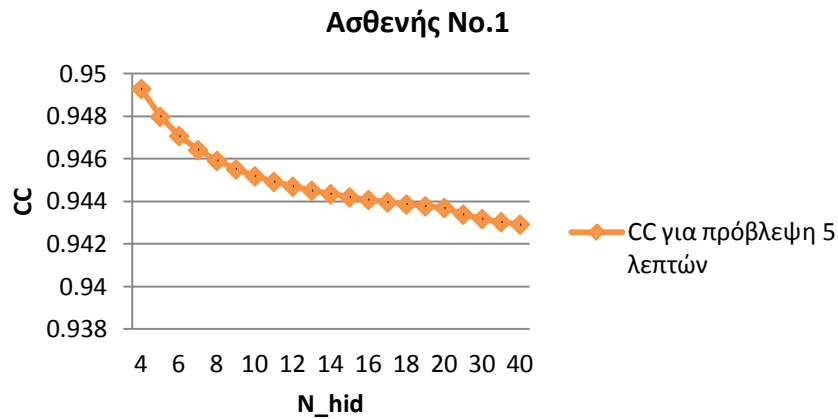
Σχήμα 5.5: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.1



Σχήμα 5.6: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.1



Σχήμα 5.7: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.1



Σχήμα 5.8: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.1

Στην 10η εποχή μετά το πέρας της εκπαίδευσης στα δεδομένα του Ασθενή No.1 το μέγιστο RMSE προκύπτει όταν υπάρχουν 9 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο και είναι ίσο με 18.57 mg/dl και ο ελάχιστος CC αντίστοιχα είναι 0.85. Το ελάχιστο RMSE είναι ίσο με 16.49 mg/dl και προκύπτει για 7 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο ενώ ο μέγιστος CC που είναι ίσος με 0.87 προκύπτει για 4 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο.

Στο στάδιο της πρόβλεψης για 40 νευρώνες προκύπτει το μέγιστο RMSE 13.76 mg/dl και ο ελάχιστος CC ίσος με 0.94, ενώ για 4 νευρώνες προκύπτει το ελάχιστο RMSE 13.02 mg/dl και ο μέγιστος CC ίσος με 0.95.

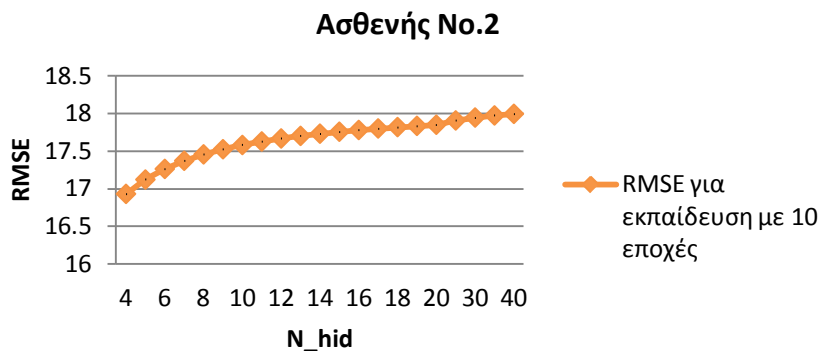
Παρατηρείται ότι δεν συμπίπτει ο αριθμός νευρώνων για το ελάχιστο RMSE στο στάδιο της εκπαίδευσης με το στάδιο της πρόβλεψης. Ο βέλτιστος αριθμός νευρώνων για το στάδιο της πρόβλεψης, που είναι 4 νευρώνες, δεν συμπίπτει με τον βέλτιστο αριθμό νευρώνων για το στάδιο της εκπαίδευσης.

Η εφαρμογή του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αξιολογείται ως προς τη δυνατότητα ταυτοποίησης του δυναμικού συστήματος του μεταβολισμού της γλυκόζης – ινσουλίνης αλλά και ως προς την ικανότητά του να παράγει ακριβείς προβλέψεις γλυκόζης. Σύμφωνα με τα παραπάνω για τον Ασθενή No.1 προκύπτει βέλτιστος αριθμός νευρώνων στο κρυφό επίπεδο για την ταυτοποίηση και την ικανότητα πρόβλεψης ίσος με 4 νευρώνες.

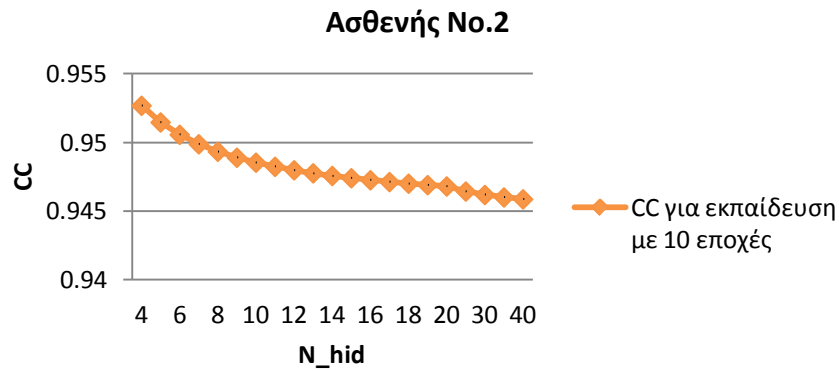
Ακολουθεί στον Πίνακα 5.9 η συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων με τα δεδομένα του Ασθενή No.2 για τη διερεύνηση της επίδρασης του αριθμού των νευρώνων στην απόδοση του αναδρομικού ΝΔ και η εποπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων στα Σχήματα 5.9- 5.12.

Πίνακας 5.9: Επίδραση του αριθμού νευρώνων στο κρυφό επίπεδο με δεδομένα από τον Ασθενή No.2

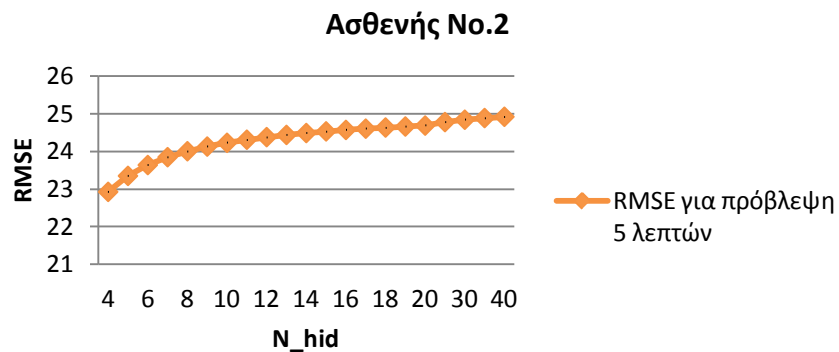
N_hid	RMSE για εκπαίδευση με 10 εποχές	RMSE για πρόβλεψη 5 λεπτών	CC για εκπαίδευση με 10 εποχές	CC για πρόβλεψη 5 λεπτών
4	16.9302111	22.92543052	0.95268313	0.92287285
5	17.1205628	23.35013579	0.95146897	0.91980667
6	17.2620244	23.63833888	0.95056884	0.91768746
7	17.3701826	23.8470296	0.94988007	0.91613333
8	17.4551988	24.00522142	0.94933779	0.91494425
9	17.5236396	24.12930512	0.94890046	0.91400486
10	17.5798572	24.22925677	0.94854063	0.91324389
11	17.6268253	24.31150172	0.94823954	0.91261484
12	17.6666359	24.38036744	0.94798398	0.91208613
13	17.7007992	24.43887606	0.9477644	0.91163549
14	17.7304314	24.48920249	0.94757374	0.91124682
15	17.7563741	24.53295208	0.94740664	0.91090815
16	17.7792736	24.57133575	0.94725902	0.9106104
17	17.7996342	24.60528416	0.94712766	0.91034658
18	17.8178547	24.63552442	0.94701002	0.91011121
19	17.8342551	24.66263289	0.94690406	0.9098999
20	17.8490944	24.68707229	0.94680813	0.90970916
25	17.9061689	24.78030748	0.94643863	0.90897936
30	17.9448234	24.84279069	0.9461879	0.90848837
35	17.9727313	24.88758412	0.94600663	0.90813545
40	17.9938256	24.92126915	0.94586948	0.90786953



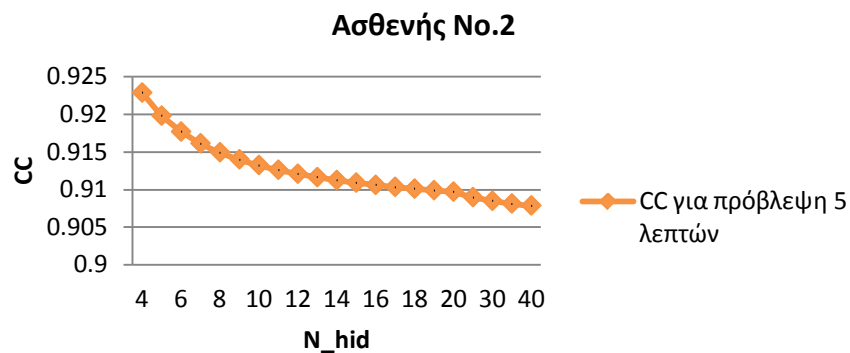
Σχήμα 5.9: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.2



Σχήμα 5.10: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της εκπαίδευσης για τον ασθενή No.2



Σχήμα 5.11: Σχέση RMSE με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.2



Σχήμα 5.12: Σχέση CC με αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο στο στάδιο της πρόβλεψης για τον ασθενή No.2

Τα αποτελέσματα που εξάγονται από τα δεδομένα του Ασθενή No.2 στον Πίνακα 5.9 παρουσιάζουν την ίδια τάση όπου όταν αυξάνεται ο αριθμός των νευρώνων του κρυφού επιπέδου παρατηρούμε αύξηση του RMSE και μείωση του CC. Στην 10η εποχή μετά το πέρας της εκπαίδευσης με 40 νευρώνες παρουσιάζεται το μέγιστο RMSE ίσο με

17.99 mg/dl και ο ελάχιστος CC ίσος με 0.94, ενώ με 4 νευρώνες παρουσιάζεται το ελάχιστο RMSE ίσο με 16.93 mg/dl και ο μέγιστος CC ίσος με 0.95.

Στο στάδιο της πρόβλεψης το μέγιστο RMSE είναι ίσο με 24.92 mg/dl και ο ελάχιστος CC ίσος με 0.90, προκύπτουν με 40 νευρώνες. Με 4 νευρώνες παρουσιάζεται το ελάχιστο RMSE ίσο με 22.95 mg/dl και ο μέγιστος CC ίσος με 0.92.

Σε αυτή την περίπτωση παρατηρείται η ταύτιση του βέλτιστου αριθμού νευρώνων στο κρυφό επίπεδο για το στάδιο της εκπαίδευσης με το στάδιο της πρόβλεψης, που είναι 4 νευρώνες. Γεγονός που αποτελεί την εξαίρεση στον κανόνα όπως αποδείχθηκε από τα πειράματα με τα δεδομένα του συστήματος αξιολόγησης του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης αλλά και από την εφαρμογή του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης στα δεδομένα του Ασθενή No.1.

Τα βέλτιστα αποτελέσματα για τα δεδομένα του Ασθενή No.2 προκύπτουν για 4 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο.

Συγκρίνοντας τα RMSE κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης παρατηρείται ότι είναι πιο αισθητή η μείωση όταν υφίσταται μεγάλος αριθμός νευρώνων στο κρυφό επίπεδο.

Είναι εμφανές ότι το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης ανταποκρίνεται στην μάθηση και παρουσιάζει μετά το πέρας της εκπαίδευσης αποδεκτές τιμές για το RMSE και το CC. Ακόμη και στις περιπτώσεις με μεγάλο αριθμό νευρώνων στο κρυφό επίπεδο, ενώ στην 1η εποχή το RMSE είναι μεγάλο, μετά από τη 10η εποχή οι τιμές του RMSE και του CC κυμαίνονται σε αποδεκτά επίπεδα και έχουν μικρή διαφορά από τις περιπτώσεις με λιγότερους νευρώνες στο κρυφό επίπεδο.

Επίσης παρατηρείται ότι όσο αυξάνεται ο αριθμός των νευρώνων στο κρυφό επίπεδο προκύπτει αύξηση του RMSE και μείωση του CC και στις δύο περιπτώσεις δεδομένων. Πράγμα αναμενόμενο καθώς έχει αποδειχθεί ότι το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης έχει καλύτερη ακρίβεια σύγκλισης με μικρότερο αριθμό νευρώνων και μικρότερο αριθμό επαναλήψεων στην εκπαίδευση [149].

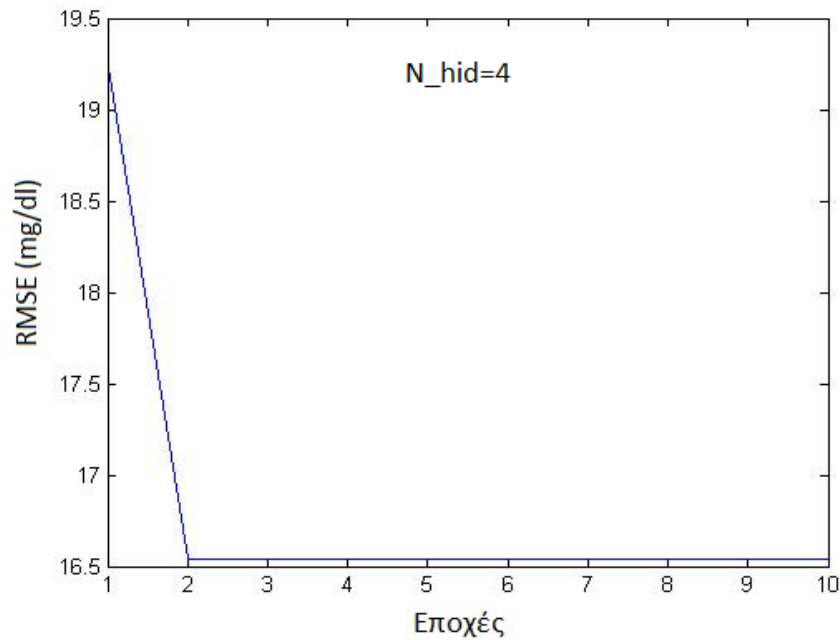
Αναφέρθηκε ότι με τη λογική θα μπορούσε να υποθεθεί ότι ο αριθμός νευρώνων του κρυφού επιπέδου στον οποίο εμφανίζει στην εκπαίδευση το ελάχιστο RMSE και τον μέγιστο CC είναι ο βέλτιστος και για το στάδιο της πρόβλεψης πράγμα που ισχύει για τον Ασθενή No.2. Όμως δεν ισχύει κάτι τέτοιο στον Ασθενή No.1, γεγονός που εξηγείται από το ότι το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης λειτουργεί σε Πραγματικό Χρόνο. Επίσης οι διακυμάνσεις και οι διαφορές μεταξύ των αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης στην 1η εποχή εκπαίδευσης για τον ίδιο αριθμό νευρώνων όταν συγκρίνουμε τα αποτελέσματα των δύο ασθενών οφείλεται προφανώς στο ότι τα δεδομένα εισόδου είναι διαφορετικά. Στην περίπτωση όμως που εξετάζονται τα ίδια δεδομένα εισόδου και ο ίδιος αριθμός νευρώνων τότε η διαφοροποίηση στα αποτελέσματα οφείλεται στην τυχαία αρχικοποίηση του διανύσματος θ.

Γενικότερα όμως οι τιμές των RMSE είναι χαμηλές μετά το πέρας της εκπαίδευσης και στην πρόβλεψη για 5 λεπτά. Αντίστοιχα οι CC σε κάθε στάδιο πλησιάζουν τη μονάδα πράγμα που σημαίνει ότι οι προβλέψεις πλησιάζουν τις επιθυμητές τιμές.

Ακολουθούν στα Σχήματα 5.13 έως 5.20 τα βέλτιστα αποτελέσματα με 4 νευρώνες στο κρυφό επίπεδο για την παραγωγή προβλέψεων γλυκόζης από την εκπαίδευση με τα δεδομένα των δύο ασθενών με ΣΔ τύπου 1. Στις γραφικές παραστάσεις το μπλε χρώμα αντιστοιχεί στην έξοδο του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης και το πράσινο στην επιθυμητή έξοδο.

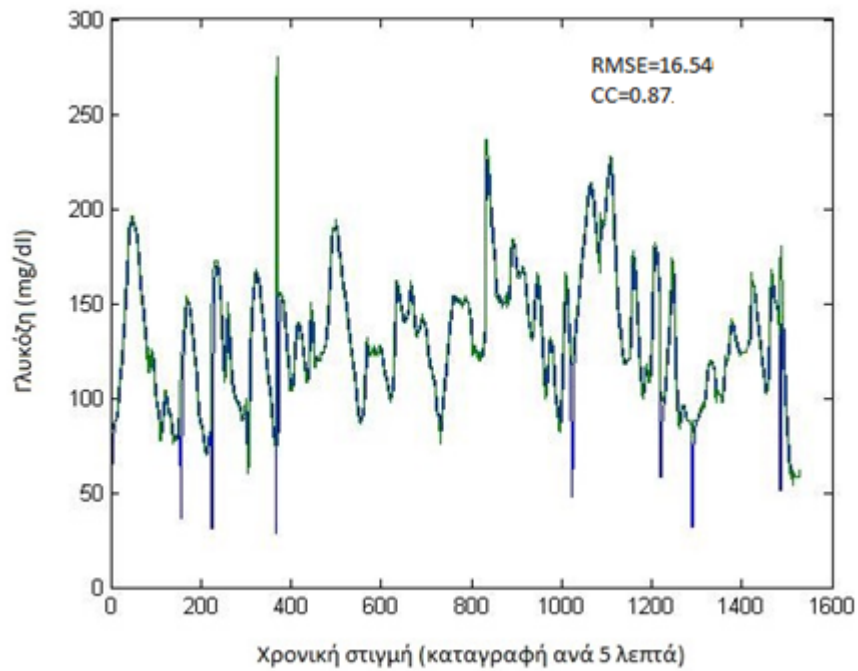
- Ασθενής No.1

Εκπαίδευση



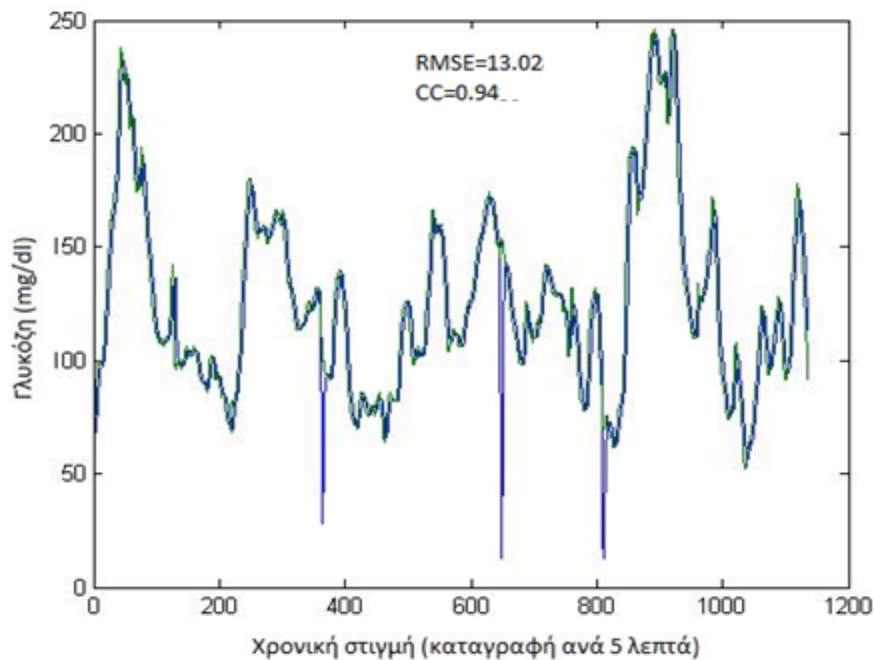
Σχήμα 5.13: Στο στάδιο της εκπαίδευσης η μείωση του RMSE- ασθενής No.1

για την 10η εποχή



Σχήμα 5.14: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) κατά το στάδιο της εκπαίδευσης στην 10η εποχή- ασθενής Νο.1

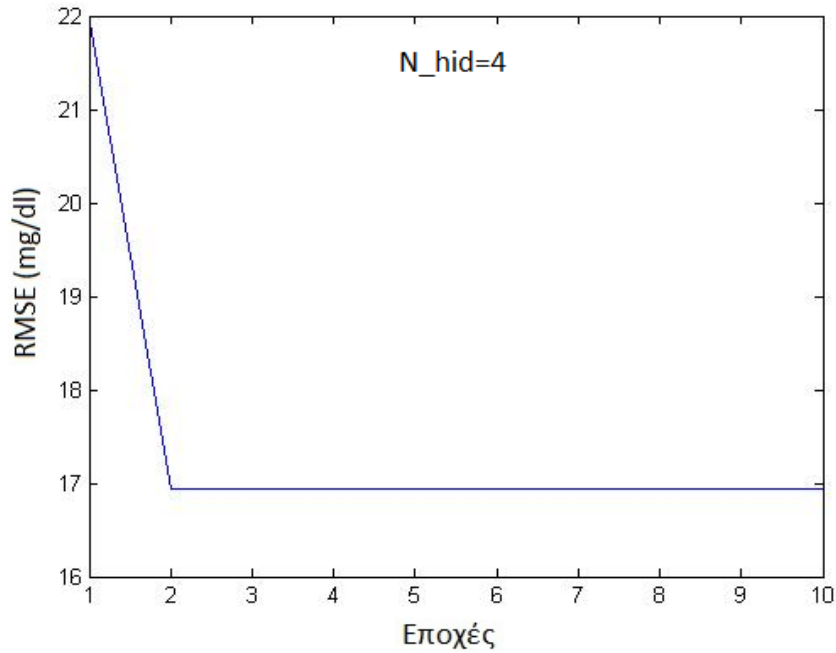
Πρόβλεψη για 5 λεπτά με ενημέρωση ανά 5 λεπτά



Σχήμα 5.15: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) στην πρόβλεψη για 5 λεπτά- ασθενής Νο.1

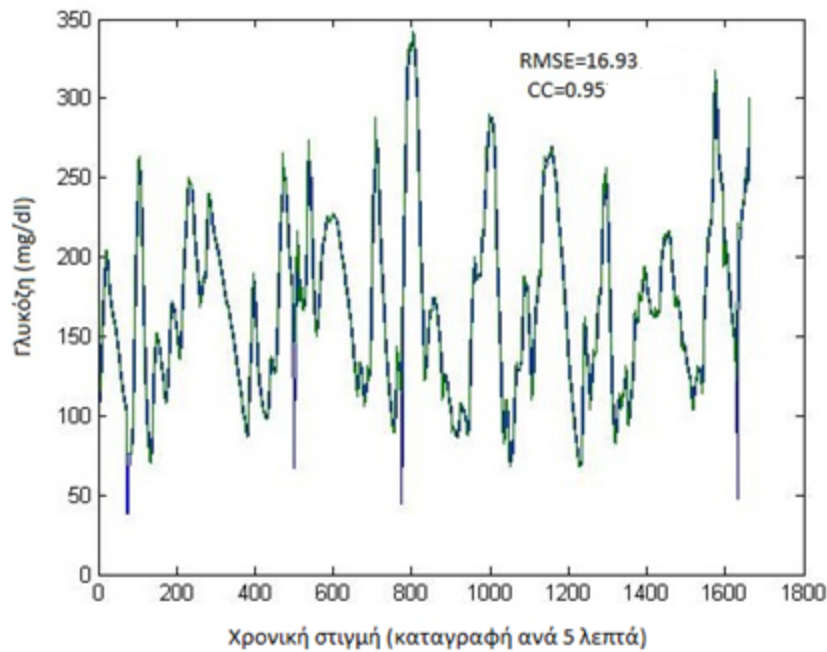
- Ασθενής No.2

Εκπαίδευση



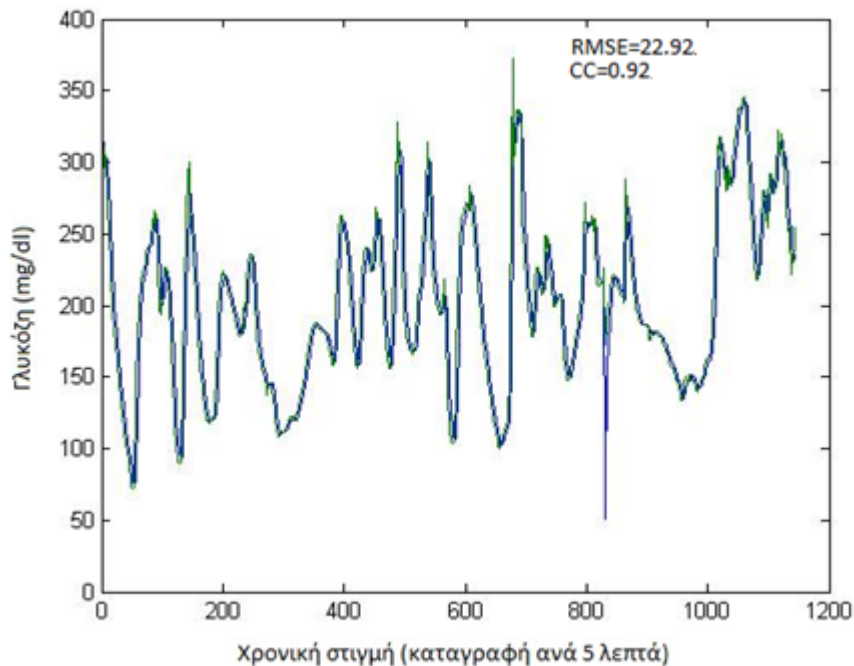
Σχήμα 5.16: Στο στάδιο της εκπαίδευσης η μείωση του RMSE - ασθενής No.2

για την 10η εποχή



Σχήμα 5.17: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) κατά το στάδιο της εκπαίδευσης στην 10η εποχή- ασθενής No.2

Πρόβλεψη για 5 λεπτά με ενημέρωση ανά 5 λεπτά



Σχήμα 5.18: Επιθυμητή έξοδος (πράσινο χρώμα) και έξοδος του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης (μπλε χρώμα) στην πρόβλεψη για 5 λεπτά-ασθενής No.2

Πρέπει να αναφερθεί ότι η χαμηλότερη τιμή RMSE και το μεγαλύτερο CC παρατηρούνται στο στάδιο του ελέγχου. Είναι λογικό στο στάδιο της εκπαίδευσης να προκύπτει μεγαλύτερο RMSE και μικρότερο CC καθώς το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης ακόμη εκπαιδεύεται στα δεδομένα εισόδου. Αντίστοιχα στο στάδιο της πρόβλεψης για 5 λεπτά προκύπτει μικρότερο RMSE και μεγαλύτερο CC από το στάδιο της εκπαίδευσης γιατί έχει μεν εκπαιδευτεί το αναδρομικό ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης αλλά όταν υπολογίζεται η πρόβλεψη, χρησιμοποιούνται τα δεδομένα που βρίσκονται διαθέσιμα την εκάστοτε στιγμή και όχι τα δεδομένα της στιγμής για την οποία γίνεται η πρόβλεψη. Συμπερασματικά η απόδοση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης παρουσιάζει και στους δύο ασθενείς πολύ καλή ικανότητα μάθησης πράγμα. Επίσης η ικανότητα πρόβλεψης για 5 λεπτά είναι ικανοποιητική και παρατηρούμε ότι ακολουθεί τις υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες του κάθε ασθενή.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα - Κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας

6.1 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία υλοποιήθηκε ΝΔ αρχιτεκτονικής Elman με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης ως μέρος ενός υβριδικού μοντέλου του μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης με σκοπό την πρόβλεψη των επιπέδων της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του υβριδικού μοντέλου στους δύο ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έδειξαν ότι το ΝΔ ανταποκρίθηκε ικανοποιητικά στις απαιτήσεις του προβλήματος, δηλαδή την ταυτοποίηση του δυναμικού συστήματος του μεταβολισμού της γλυκόζης και την πραγματοποίηση προβλέψεων των επιπέδων της γλυκόζης των ασθενών.

Συγκεκριμένα η ταυτοποίηση του δυναμικού συστήματος του μεταβολισμού της γλυκόζης – ινσουλίνης ήταν πολύ καλή καθώς τα σφάλματα πρόβλεψης του μοντέλου στις βέλτιστες περιπτώσεις δεν υπερέβαιναν την τιμή των 23 mg/dl και είχαν CC ίσο με 0.92, πράγμα που καθιστά τα αποτελέσματα ενθαρρυντικά.

Η διαφορά του συγκεκριμένου υβριδικού μοντέλου έγκειται στη χρήση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης αλλά και στην εκπαίδευσή του με τον EKF αλγόριθμο που καθιστά δυνατή την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης. Πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι τα δεδομένα εισόδου του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης δεν υπέστησαν άλλη επεξεργασία εκτός της κανονικοποίησης πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπήρχε κάποια άλλη πληροφορία διαθέσιμη προς αξιοποίηση, για παράδειγμα ως προς την αρχικοποίηση των βαρών. Η αρχικοποίηση των βαρών ήταν τυχαία και η διερεύνηση που έγινε για τον αριθμό των νευρώνων στο κρυφό επίπεδο έδειξε ότι ακόμη και στην περίπτωση με μεγάλο αριθμό νευρώνων η πρόβλεψη του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης για χρονικό ορίζοντα 5 λεπτών είχε RMSE μικρότερο από 25 mg/dl και CC μεγαλύτερο από 0.90.

6.2 Κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας

Το επόμενο βήμα για την αξιοποίηση των αποτελεσμάτων είναι η επέκταση του μοντέλου για πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης για χρονικό ορίζοντα μεγαλύτερο των 5 λεπτών καθώς η υποδότηση οδός για την υλοποίηση του ΤΠ παρουσιάζει πολλές

χρονικές καθυστερήσεις. Στην υποδόρια οδό οι καθυστερήσεις που παρουσιάζονται κατά την έγχυση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, κατά την έγχυση της γλυκόζης πλάσματος στον υποδόριο χώρο και κατά τη μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης (κυρίως όταν χρησιμοποιούνται τεχνικές μικροδιάλυσης) δίνουν συνολικά μια χρονική υστέρηση που μπορεί να φτάσει τα 100 λεπτά ή και παραπάνω από τη στιγμή της χορήγησης της ινσουλίνης έως την μέγιστη δράση της ως προς τη μείωση της γλυκόζης [62]. Βέβαια η χρήση των πληροφοριών για τη λήψη των γευμάτων που χρησιμοποιήθηκε μειώνει αυτή τη χρονική υστέρηση και καθιστά δυνατή την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης.

Μια άλλη βελτίωση του μοντέλου θα ήταν η προσθήκη και άλλης εισόδου στο αναδρομικό ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης με δεδομένα που αφορούν τη σωματική δραστηριότητα για την επίτευξη προβλέψεων μεγαλύτερης ακρίβειας.

Τέλος ίσως η απόδοση του αναδρομικού ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης να ήταν καλύτερη με τη χρήση προσαρμοστικού ρυθμού εκμάθησης στα στάδια της εκπαίδευσης, του ελέγχου και κατ' επέκταση στον υπολογισμό της πρόβλεψης.

6.3 Ανοικτά ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος

Καθώς το ΤΠ αποτελείται από τρία μέρη, τον αισθητήρα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και τον αλγόριθμο ελέγχου του ρυθμού χορήγησης της ινσουλίνης το καθένα από αυτά παρουσιάζει περιορισμούς που εμποδίζουν την ανάπτυξη του ΤΠ.

Οι αισθητήρες συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης απαιτούν βαθμονόμηση με τη χρήση ενός ή και παραπάνω καθημερινών δειγμάτων αίματος καθώς μετρούν την γλυκόζη στον υποδόριο χώρο και όχι στο πλάσμα. Η βαθμονόμηση αυξάνει μεν την ακρίβεια του αισθητήρα αλλά από την άλλη ο ασθενής υποβάλλεται στην πολλές φορές επώδυνη μέτρηση με τις επεμβατικές διατάξεις.

Επίσης παρουσιάζεται χρονική υστέρηση εξαιτίας του χρόνου μεταφοράς της γλυκόζης από το αίμα στον υποδόριο χώρο και του χρόνου επεξεργασίας του αισθητήρα (καθυστέρηση του οργάνου).

Τέλος παρουσιάζονται σφάλματα που οφείλονται στην παροδική απώλεια ευαισθησίας και με την είσοδο τυχαίου θορύβου μπερδεύεται ο αισθητήρας. Στους εμπορικούς αισθητήρες δίνεται η δυνατότητα φιλτραρίσματος των δεδομένων όμως η προσαρμογή των παραμέτρων των φίλτρων με αυτοματοποιημένο τρόπο είναι δύσκολη.

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης παρουσιάζουν χρονική υστέρηση στη δράση της ινσουλίνης που οφείλεται στο χρόνο που χρειάζεται για την υποδόρια απορρόφηση με αποτέλεσμα την καθυστερημένη μέγιστη δράση της έως και 120 λεπτά από τη στιγμή της υποδόριας χορήγησης κανονικής ινσουλίνης.

Επίσης η διαφορετική απορρόφηση στο μέρος που χορηγείται η ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη τροφοδότηση ινσουλίνης η οποία αν δεν ανιχνευθεί και διορθωθεί μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή με ΣΔ σε κετοξέωση. Ειδικά στην περίπτωση

χρήσης αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης το προαναφερθέν φαινόμενο συμβαίνει ακόμη πιο γρήγορα.

Ο αλγόριθμός ελέγχου καλείται να αντιμετωπίσει τις ανακρίβειες και τις χρονικές υστερήσεις στην ανίχνευση της γλυκόζης και στην τροφοδότηση της ινσουλίνης, πράγμα πολύ δύσκολο όταν παρουσιάζεται μια διαταραχή στο σύστημα. Για παράδειγμα κατά τη λήψη γεύματος ενεργοποιείται μια ταχεία αύξηση της γλυκόζης η οποία είναι αρκετά γρηγορότερη από τον χρόνο που χρειάζεται για να απορροφηθεί και να δράσει η ινσουλίνη.

Μια πρόσφατη προσέγγιση είναι η προσθήκη γλυκαγόνης στην αντλία έγχυσης ινσουλίνης έτσι ώστε όταν το επίπεδο της γλυκόζης είναι αρκετά χαμηλό να χορηγείται αυτόματα γλυκαγόνη. Η χρήση και δεύτερης ορμόνης στο ΤΠ θα δίνει τη δυνατότητα καλύτερης ρύθμισης του ασθενή με ΣΔ και της αποφυγής των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Βιβλιογραφία

- [1] <http://www.ede.gr/wp-content/uploads/2012/odigies.pdf> Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
- [2] <http://www.news-medical.net/health/What-is-Insulin.aspx>
- [3] http://www.diabetescare.net/content_detail.asp?id=1224
- [4] Gailliot, Matthew T.; Baumeister, Roy F. (2007), "The Physiology of Willpower: Linking Blood Glucose to Self-Control", *Personal. Soc. Psychol. Rev.* 11 (4): 303–27
- [5] Λάμπρος Σ., Διατροφή & Μεταβολισμός Ι. 2005. 56-65
- [6] <http://www.endocrineweb.com/conditions/diabetes/normal-regulation-blood-glucose>
- [7] <http://www.news-medical.net/health/What-Does-The-Pancreas-Do.aspx>
- [8] http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_insulin.html
- [9] [<http://www.obeline.gr/Article.aspx?aid=34>]
- [10] <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=219>
- [11] <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=220>
- [12] <http://diabetesgr.blogspot.gr/2012/02/8.html>
- [13] Kuzuya, T., et al., Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002. 55 (1): p. 65-85.
- [14] Shoback, edited by David G. Gardner, Dolores (2011). *Greenspan's basic & clinical endocrinology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. pp. Chapter 17.
- [15] <http://www.news-medical.net/health/What-is-Type-1-Diabetes.aspx>
- [16] <http://www.endo.gr/?p=645>
- [17] Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 1: p. S4-S41.
- [18] Kumar, Vinay; Fausto, Nelson; Abbas, Abul K.; Cotran, Ramzi S. ; Robbins, Stanley L. (2005). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (7th ed.). Philadelphia, Pa.: Saunders. pp. 1194–1195.
- [19] http://www.diabetes-med.gr/faq_genika.htm#genika3
- [20] <http://www.news-medical.net/health/What-is-Diabetes.aspx>
- [21] <http://www.eyenet.gr/?p=75>
- [22] http://www.medlook.net.cy/article.asp?item_id=465
- [23] <http://www.nephrologia.gr/neph/articles/article.jsp?categoryid=3116&context=103&globalid=10165&articleid=3226>
- [24] <http://www.angioparevasi.gr/aggeiakes-pathiseis/periferiki-apofraktiki-artiriopathea/#1>
- [25] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007115.htm>
- [26] http://www.diabetes-med.gr/faq_diagnosi.htm#diagnosi5

- [27] <http://www.kentriki-kliniki.gr/el/symboyleytiko-ekpaideytiko-ereynitiko-kentro-sakharodi-diaviti/farmakevtikh-agwgh/insoulini/>
- [28] <http://platon.cc.uoa.gr/~reconweb/new2/index.php/2011-03-08-10-56-12/2011-03-31-15-31-24?start=2>
- [29] <http://www.kentriki-kliniki.gr/el/symboyleytiko-ekpaideytiko-ereynitiko-kentro-sakharodi-diaviti/epidimiologika-stoixeia/>
- [30] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- [31] The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993.
- [32] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998.
- [33] Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group . MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003.
- [34] Colhoun Hm, Betteridge Dj, Durrington Pn, Hitman Ga, Neil Ha, Livingstone Sj Et Al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004
- [35] Iris M. Wentholt, Marit A. Vollebregt, Augustus A. Hart, Joost B. Hoekstra, and J. Hans DeVries. Comparison of a Needle-Type and a Microdialysis Continuous Glucose Monitor in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 2005 28: 2871–2876
- [36] <http://diabetes.webmd.com/continuous-glucose-monitoring>
- [37] K. Chilsom , “Highlights from JDRF’s Annual Conference 2011 in Denver”
- [38] http://www.diabetesguidelines.com/health/dwk/pro/guidelines/ispad/09_08.asp
- p
- [39] http://www.iatrikionline.gr/Deltio_53c_2006/3.pdf
- [40] <http://www.diabetes-in-greece.gr/website/content/devices-and-needles/insulin-pump.aspx>
- [41] <http://www.ubergizmo.com/2007/05/debiotech-insulin-nanopump/>
- [42] <http://www.diabetesnet.com/about-diabetes/insulin/insulin-delivery/inhaled-insulin>
- [43] <http://diabetes.niddk.nih.gov/DM/pubs/insulin/>
- [44] Albisser A.M., Leibel B.S., Ewart T.G., Davidovac Z., Botz C.K., Zingg W. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes* 1974; 23: 389–396.
- [45] Albisser A.M., Leibel B.S., Ewart T.G., Davidovac Z., Botz C.K., Zingg W. *et al.* Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. *Diabetes* 1974; 23: 397–404.
- [46] Clemens A.H., Chang P.H., Myers R.W. The development of Biostator, a glucose-controlled insulin infusion system (GCIIS). *Horm Metab Res Supplement* 1977; 7: 23–33.

- [47] Marliss E.B., Murray F.T., Stokes E.F., Zinman B., Nakhooda A.F., Denoga A. *et al.* Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. *Diabetes* 1977; 26: 663–672.
- [48] Steil G.M., Rebrin K., Hariri F., Chen Y., Darwin C., Saad M. Continuous automated insulin delivery based on subcutaneous glucose sensing and an external insulin pump. *Diabetes* 2004; 53: A2.
- [49] El-Khatib, F. H., Russell, S. J., Nathan, D. M., Sutherlin, R. G., & Damiano, E. R. (2010). A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med*, 2(27), 27ra27.
- [50] Hovorka, Roman, et al. "Closing the loop: the adicol experience." *Diabetes technology & therapeutics* 6.3 (2004): 307-318.
- [51] Hovorka, Roman, et al. "Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial." *The Lancet* 375.9716 (2010): 743-751.
- [52] Kovatchev, Boris, et al. "Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results." *Journal of diabetes science and technology* 4.6 (2010): 1374.
- [53] Weinzimer, Stuart A., and William V. Tamborlane. "Sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 15.2 (2008): 118-122.
- [54] Dalla Man, C. et al. (2006) Mixed meal simulation model of glucose– insulin system. 006 28th Annual International Conference of the IEEE
- [55] Kovatchev, B. P., et al. "In silico model and computer simulation environment approximating the human glucose/insulin utilization." *Food and Drug Administration Master File MAF* 1521 (2008).
- [56] Bellazi R., Nucci G., Cobelli C., —The Subcutaneous Route to Insulin-Dependent Diabetes Therapy , *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp. 54-64, 2001.
- [57] El Youssef J., Castle J. and Ward W. K., —A Review of Closed-Loop Algorithms for Glycemic Control in the Treatment of Type 1 Diabetes , *Algorithms*, vol.2, pp. 518-532, 2009.
- [58] Shimoda S., Nishida K., Sakakida M., Konno Y., Ichinoshi K., Urkhara M., Nowak T., Shichiri M., "Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas", *Frontiers Med Biol Eng.*, vol. 8, pp. 197-211, 1997.
- [59] Trajanoski Z., Brunner G., Schaupp L., Ellmerer M., Wach P., Pieber T.R., Kotanko P., Skrabal F. "Open-flow microperfusion of subcutaneous adipose tissue for on-line continuous ex vivo measurement of glucose concentration." *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 1114–1121, 1997.
- [60] Camacho EF, Bordons C., "Model Predictive Control", *Berlin: Springer-Verlag*, 1999
- [61] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., et al. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25, 905–920.

- [62] Hovorka R., "Continuous glucose monitoring and closed- loop systems", Diabetes UK, *Diabetic Medicine*, vol. 23, pp. 1-12, 2005.
- [63] Lehmann E.D., Deutsch T.. "Application of Computers in Diabetes Care-A Review. I. Computers for Data Collection and Interpretation". *Medical Informatics*, vol. 20, no. 4, pp. 281-302, 1995.
- [64] Lehmann, E. D., and T. Deutsch. "Compartmental models for glycaemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: promise and reality." *Computer Methods and programs in Biomedicine* 56.2 (1998): 193-204.
- [65] Bellazzi, Riccardo, Gianluca Nucci, and Claudio Cobelli. "The subcutaneous route to insulin dependent diabetes therapy." *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* 20.1 (2001): 54-64.
- [66] DA Cavan, R Hovorka, OK Hejlesen, S Andreassen, and PH Sonksen, "Use of DIAS model to predict unrecognised hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes", *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 50, pp.153 -164 1996.
- [67] Cobelli, C., and E. Carson. "An introduction to modelling methodology." *Modeling Methodology for Physiology and Medicine* (2001): 1-13.
- [68] Makroglou, Athena, Jiaxu Li, and Yang Kuang. "Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview." *Applied numerical mathematics* 56.3 (2006): 559-573.
- [69] Bolie, V.W. (1960) Coefficients of normal blood glucose regulation. *J. Clin. Invest.* 39, 783–788
- [70] Tiran, J. et al. (1975) Simulation-model of extracellular glucose distribution in human body. *Ann. Biomed. Eng.* 3, 34–46.
- [71] Sorensen, J.T. (1985) A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes. Massachusetts Institute of Technology.
- [72] R N Bergman, L S Phillips, and C Cobelli, "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and b-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose", *J. Clin. Invest.*, vol. 68, pp. 1456–1467, 1981.
- [73] Hovorka, R. et al. (2002) Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am. J. Physiol.* 282, E992–E1007.
- [74] Ackerman, E. et al. (1965) Model studies of blood-glucose regulation. *Bull. Math. Biophys.* 27, 21–37.
- [75] Yipintsoi, T. et al. (1973) Mathematical analysis of blood glucose and plasma insulin responses to insulin infusion in healthy and diabetic subjects. *Comput. Biol. Med.* 3, 71–78.
- [76] Bergman, Richard N., Lawrence S. Phillips, and Claudio Cobelli. "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose." *Journal of Clinical Investigation* 68.6 (1981): 1456.
- [77] Rewers, M. et al. (2004) Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 27, 781–787.

- [78] Hong, J. et al. (2008) Differences in insulin resistance and pancreatic B-cell function in obese subjects with isolated impaired glucose tolerance and isolated impaired fasting glucose. *Diabet. Med.* 25, 73–79.
- [79] Bloem, C.J. and Chang, A.M. (2008) Short-term exercise improves beta-cell function and insulin resistance in older people with impaired glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 387–392.
- [80] Salinari, S. et al. (2009) First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 32, 375–380.
- [81] Weber, K.M. et al. (1989) Alternative method for minimal model analysis of intravenous glucose tolerance data. *Am. J. Physiol.* 256, E524–E535.
- [82] Caumo, A. and Cobelli, C. (1993) Hepatic glucose production during the labeled IVGTT: estimation by deconvolution with a new minimal model. *Am. J. Physiol.* 264, E829–E841.
- [83] Vicini, P. et al. (1997) The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 273, E1024–E1032.
- [84] Cobelli, C. et al. (1999) Minimal model S-G overestimation and S-I underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model. *Am. J. Physiol.* 277, E481–E488.
- [85] Ferrannini, E. et al. (1985) Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man. *J. Clin. Invest.* 76, 357–364.
- [86] Berger, M. et al. (1982) Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care* 5, 77–91.
- [87] Binder, C. et al. (1984) Insulin pharmacokinetics. *Diabetes* 7, 188–199.
- [88] Owens, D.R. et al. (1984) Pharmacokinetics of subcutaneously administered human, porcine and bovine neutral soluble insulin to normal man. *Horm. Metab. Res.* 16 (Suppl 1), 195–199.
- [89] Kang, S. et al. (1991) Absorption kinetics and action profiles of subcutaneously administered insulin analogues (AspB9GluB27, AspB10, AspB28) in healthy subjects. *Diabetes Care* 14, 1057–1065.
- [90] Hovorka, R. et al. (1993) Five-compartment model of insulin kinetics and its use to investigate action of chloroquine in NIDDM. *Am. J. Physiol.* 265 (Pt 1), E162–E175.
- [91] Kraegen, E.W. and Chisholm, D.J. (1984) Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modelling studies. *Diabetologia* 26, 208–213.
- [92] Wilinska, M.E. et al. (2005) Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 52, 3–12.
- [93] Wilinska, M.E. et al. (2004) Interstitial glucose kinetics in subjects with type 1 diabetes under physiologic conditions. *Metab. Clin. Exp.* 53, 1484–1491.
- [94] Worthington, D.R. (1997) Minimal model of food absorption in the gut. *Med. Inform. (Lond.)* 22, 35–45.
- [95] Goodyear, L.J. et al. (1991) Exercise-induced translocation of skeletal muscle glucose transporters. *Am. J. Physiol.* 261, E795–E799.
- [96] Thorell, A. et al. (1999) Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 277, E733–E741.

- [97] Ren, J.M. et al. (1994) Exercise induces rapid increases in Glut4 expression, glucose-transport capacity, and insulin-stimulated glycogen-storage in muscle. *J. Biol. Chem.* 269, 14396–14401.
- [98] DCCT Research Group (1991) Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am. J. Med.* 90, 450–459.
- [99] Fischer, U. et al. (1994) Model-based prevention in IDDM of exercise induced hypoglycemia. *Diabetes* 43, A 218.
- [100] Derouich, M. and Boutayeb, A. (2002) The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. *J. Biomech.* 35, 911–917.
- [101] Hernandez-Ordenez, M. and Campos-Delgado, D.U. (2008) An extension to the compartmental model of type 1 diabetic patients to reproduce exercise periods with glycogen depletion and replenishment. *J. Biomech.* 41, 744–752.
- [102] Kim, J. et al. (2007) Multi-scale computational model of fuel homeostasis during exercise: effect of hormonal control. *Ann. Biomed. Eng.* 35, 69–90.
- [103] Breton, M.D. (2008) Physical activity – the major unaccounted impediment to closed loop control. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2, 169–174.
- [104] Guelfi, K.J. et al. (2005) The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28, 1289–1294.
- [105] Chassin, L.J. et al. (2007) Intense exercise in type 1 diabetes: exploring the role of continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* 1, 164–167.
- [106] Kanderian, S. et al. (2006) Modeling glucose profiles obtained using closed loop insulin delivery – implications for controller optimization. *Diabetes* 55 (Suppl. 1), A98.
- [107] Dalla Man, C. et al. (2007) Meal simulation model of the glucose–insulin system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54, 1740–1749.
- [108] Basu, R. et al. (2003) Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 284, E55–E69.
- [109] Vicini, P. et al. (1997) Estimation of endogenous glucose production after a glucose perturbation by nonparametric stochastic deconvolution. *Comput. Methods Programs Biomed.* 52, 147–156.
- [110] Ferrannini, E. and Cobelli, C. (1987) The kinetics of insulin in man. I. General aspects. *Diabetes Metab. Rev.* 3, 335–363.
- [111] Dalla Man, Chiara, et al. "Mathematical Models of the Metabolic System in Health and in Diabetes: GIM, Simulation Software of Meal Glucose–Insulin Model." *Journal of diabetes science and technology (Online)* 1.3 (2007): 323.
- [112] Guyton, J.R. et al. (1978) A model of glucose–insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release. *Diabetes* 27, 1027–1042.
- [113] Parker, R.S. et al. (1999) A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 46, 148–157.
- [114] Parker, R.S. et al. (2000) RobustH-infinity glucose control in diabetes using a physiological model. *AIChE J.* 46, 2537–2549.
- [115] Fabetti, P.G. et al. (2006) Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics. *Med. Biol. Eng. Comput.* 44, 69–78.

- [116] Bremer, T. & Gough D. A. (1999). Is Blood Glucose Predictable From Previous Values? A Solicitation for Data. *Diabetes*, Vol. 48, (March 1999) 445-451, 1939-327X.
- [117] Sparacino, G.; Zanderigo, F.; Corazza, S.; Maran, A.; Facchinetti, A. & Cobelli, C. (2007) Glucose Concentration can be Predicted Ahead in Time from Continuous Glucose Monitoring Sensor Time-Series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 54, No. 5, (May 2007) 931-937, 0018-9294.
- [118] Gani, A.; Gribok, A. V.; Rajaraman, S.; Ward, W. K. & Reifman, J. (2009). Predicting subcutaneous glucose concentration in humans: Data-driven glucose modelling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 56, No. 2, (February 2009) 246-254, 0018-9294.
- [119] Gani, A.; Gribok, A. V.; Lu, Y.; Ward, W. K.; Vigersky, R. A. & Reifman, J. (2010). Universal Glucose Models for Predicting Subcutaneous Glucose Concentration in Humans. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, Vol. 14, No. 1, (January 2010) 157-165, 1089-7771.
- [120] Stahl, F. & Johansson, R. (2009). Diabetes mellitus modelling and short-term prediction based on blood glucose measurements. *Mathematical Biosciences*, Vol. 217, No. 2, (February 2009), 101-117, 0025-5564.
- [121] Rollins, D.; Bhandari, N.; Kleinedler, J.; Kotz, K.; Strohhahn, A.; Boland, L.; Murphy, M.; Andre, D.; Vyas, N.; Welk, G. & Franke, W. E. (2010). Free-living inferential modelling of blood glucose level using only noninvasive inputs. *Journal of Process Control*, Vol. 20, No. 1, (January 2010) 95-107, 0959-1524.
- [122] Tresp, V.; Briegel T., & Moody, J. (1999). Neural-network models for the blood glucose metabolism of a diabetic. *IEEE Transactions on Neural Networks*, Vol. 10, No. 5, (September 1999) 1204-1213, 1045-9227.
- [123] Kok P. (2004). Predicting blood glucose levels of diabetics using artificial neural networks, *Research Assignment for Master of Science*, Delft University of Technology.
- [124] Zitar, R. A. & Al-Jabali, A. (2005). Towards neural network model for insulin/glucose in diabetics-II. *Informatica*, Vol. 29, No. 2, (June 2005) 227-232, 0350-5596.
- [125] Quchani, S. A. & Tahami, E. (2007). Comparison of MLP and Elman Neural Network for Blood Glucose Level Prediction in Type 1 Diabetics, *Proceedings of the 3rd Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering*, Vol. 15, pp. 54-58, 978-3-540-68016-1, Malaysia, December 2006, Springer Berlin Heidelberg, Kuala Lumpur.
- [126] Baghdadi, G. & Nasrabadi, A. M. (2007). Controlling blood glucose levels in diabetics by neural network predictor, *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3216-3219, 978-1-4244-0787-3, France, August 2007, IEEE, Lyon.
- [127] Zainuddin, Z.; Pauline O. & Ardil C. (2009). A Neural Network Approach in Predicting the Blood Glucose Level for Diabetic Patients. *International Journal of Computational Intelligence*. Vol. 5, No. 1, (Winter 2009) 72-79, 2070-3821.
- [128] Mougiakakou, S. G.; Prountzou, A.; Iliopoulou, D.; Nikita, K. S.; Vazeou, A. & Bartsocas, C. S. (2006). Neural network based glucose - insulin metabolism

- models for children with type 1 diabetes, *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3545-3548, 1557-170X, USA, August 2006, IEEE, New York.
- [129] Valleta, J. J.; Chipperfield, A. J. & Byrne, C. D. (2009). Gaussian process modelling of blood glucose response to free-living physical activity data in people with type 1 diabetes, *Proceedings of the 1st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4913-4916, 978-1-4244-3296-7, USA, September 2009, IEEE, Minneapolis.
- [130] Gurney, K. *An Introduction to Neural Networks*, UCL Press, London, 2003.
- [131] Rafiq, M.Y., G. Bugmann and D.J. Easterbrook, 2001. *Neural Network Design for Engineering Applications*. *Comput. Struct.*, 79 (17): 1541-1552.
- [132] Waszczyszyn, Z. and L. Ziemianski, 2001. *Neural Networks in Mechanics of Structures and Materials-New Results and Prospects of Applications*. *Comput. Struct.*, 79 (22): 2261-2276.
- [133] Ρίζος Γ., *Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα: Θεωρία και Εφαρμογές*, Εκδόσεις Νέων Τεχνολογιών, 1996.
- [134] Simon Haykin. 1998. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation* (2nd ed.). Prentice Hall PTR, Upper Saddle River, NJ, USA.
- [135] Gaupe, D. *Principles of Artificial Neural Networks*, Vol. 3, Chap. 2, *Fundamentals of Biological Networks*, Advance Series in Circuits and Systems, World Scientific, Singapore, pp. 4–7, 1997.
- [136] <http://www.statsoft.com/textbook/neural-networks/>
- [137] Σ.Τζαφέστας, *Υπολογιστική Νοημοσύνη, Τόμος Α: Μεθοδολογίες*, Αθήνα, 2002
- [138] Kunikazu Kobayashi, "A Wavelet Neural Network for function Approximation and Network Optimization", *Proceedings of ANNIE (Vol. 4)*, 1994.]
- [139] M. Sifuzzaman, M.R. Islam, and M.Z. Ali, "Application of Wavelet Transform and its Advantages Compared to Fourier Transform," *Journal of Physical Sciences*, vol. 13, pp.121-134, 2009.
- [140] C. S. Burrus, R. A. Gopinath, and H. Guo, "*Introduction to Wavelets and Wavelet Transforms*", Prentice Hall, New Jersey, 1998.]
- [141] Rioul OI. and Vetterli M., "Wavelet and Signal Processing", *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 8, no.4, pp. 14-38, Oct 1991.]
- [142] Fausett, Laurene. *Fundamentals of Neural Networks: Architectures, Algorithms, and Applications*. Pearson Education India, 2006.
- [143] Α.Λύκας, *Υπολογιστική Νοημοσύνη*, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Πληροφορικής, 1999.
- [144] Hagan, Martin T., Howard B. Demuth, and Mark H. Beale. *Neural network design*. Boston: Pws Pub., 1996.
- [145] Κ. Ζαρκογιάννη, "Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη", *διδακτορική διατριβή, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2011.*
- [146] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S.G. Mougiakakou, A. Prountzou, K.S. Nikita, "An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control," *IEEE Trans Biomed Eng.*, 58 (9), pp. 2467-77, 2011.

- [147] Kenji Suzuki, "Artificial Neural Networks- Methodological Advances And Biomedical Applications".
- [148] Zhang, Jun, et al. "Wavelet neural networks for function learning." *Signal Processing, IEEE Transactions on* 43.6 (1995): 1485-1497.
- [149] Zhao, Fengyao, Liangming Hu, and Zongkun Li. "Nonlinear System Identification Based on Recurrent Wavelet Neural Network." *The Sixth International Symposium on Neural Networks (ISNN 2009)*. Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- [150] Coca, D., and S. A. Billings. "Non-linear system identification using wavelet multiresolution models." *International Journal of Control* 74.18 (2001): 1718-1736.
- [151] Veitch, D. (2005). *Wavelet Neural Networks and their Application in the Study of Dynamical Systems*. (Master's thesis).
- [152] Kalman, R. (1960), 'A new approach to linear filtering and prediction problems', *Journal of Basic Engineering*, pp. 35–45.
- [153] Haykin, Simon S., ed. *Kalman filtering and neural networks*. New York: Wiley, 2001.
- [154] Negenborn, R. (2003), 'Robot Localization and Kalman Filters On finding your position in a noisy world' Diploma Thesis, Utrecht University.
- [155] Puskorius, Gintaras V., and Lee A. Feldkamp. "Roles of learning rates, artificial process noise and square root filtering for extended Kalman filter training." *Neural Networks, 1999. IJCNN'99. International Joint Conference on*. Vol. 3. IEEE, 1999.