



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

**Ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης
του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης σε άτομα
με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 βασισμένο σε νευρο-ασαφή λογική**

Διπλωματική Εργασία

του

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Π. ΜΗΤΣΗ

Επιβλέπουσα:

Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιανουάριος 2014



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

**Ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης
του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης σε άτομα
με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 βασισμένο σε νευρο-ασαφή λογική**

Διπλωματική Εργασία

Κωνσταντίνος Π. Μήτσης

Επιβλέπουσα:

Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την.....

.....
.....
Κωνσταντίνα Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

.....
.....
Διονύσιος-Δημήτριος

Κουτσούρης

Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
.....
Ανδρέας-Γεώργιος

Σταφυλοπάτης

Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Ιανουάριος 2014

.....

Κωνσταντίνος, Π. Μήτσης

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright Κωνσταντίνος, Π. Μήτσης

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 το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σχεδίαση, ανάπτυξη και αξιολόγηση εξατομικευμένων μοντέλων προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1), τα οποία χρησιμοποιούν αντλία έγχυσης ινσουλίνης και Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης. Τα μοντέλα λαμβάνουν εισόδους προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης και ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, την πληροφορία της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα καθώς και πληροφορία για την κατανάλωση ενέργειας μέσω φυσικών δραστηριοτήτων, ενώ εξάγουν βραχυπρόθεσμες προβλέψεις γλυκόζης. Η ανάπτυξή τους βασίστηκε σε νευρο-ασαφή λογική, κατά την οποία τα Νευρωνικά Δίκτυα (ΝΔ) πρόσθιας τροφοδότησης εκπαιδεύονται κατάλληλα ώστε να προσομοιώσουν έναν αλγόριθμο ασαφούς λογικής. Επιπλέον, εφαρμόστηκαν κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης στους νευρώνες του κρυφού επιπέδου.

Τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν διέφεραν ως προς το πλήθος και το συνδυασμό των εισόδων που δεχόντουσαν. Δοκιμάστηκαν διαφορετικές προσεγγίσεις στην υλοποίηση της ασαφούς λογικής μέσω παραλλαγών στην αρχιτεκτονική των μοντέλων. Στην εφαρμογή τους τα νευρωνικά δίκτυα λειτούργησαν τόσο απομονωμένα όσο και σε συνεργασία μεταξύ τους για την παραγωγή προβλέψεων. Για την αξιολόγηση της απόδοσης των μοντέλων εφαρμόστηκαν μαθηματικά κριτήρια όπως το μέσο τετραγωνικό σφάλμα και ο συντελεστής συσχέτισης καθώς και κλινικά κριτήρια όπως η Continuous Glucose Error Grid Analysis. Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση των μοντέλων χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά δεδομένα 12 ατόμων με ΣΔΤ1, τα οποία παραχωρήθηκαν από την Α' Παιδιατρική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου Π. & Α. Κυριακού καθώς επίσης και τα δεδομένα 6 ατόμων με ΣΔΤ1 που συλλέχθηκαν μέσα στις εργασίες του Ευρωπαϊκού ερευνητικού προγράμματος METABO.

Λέξεις Κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Τεχνητό Πάγκρεας, Ασαφής Λογική, Νευρωνικό Δίκτυο, Κυματιδιακές Συναρτήσεις, Νευρο-ασαφής Λογική, Πρόβλεψη Γλυκόζης

Abstract

The present Diploma Thesis aims at the design, development and evaluation of personalized glucose-insulin metabolism simulation models in patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), which apply insulin infusion pumps and continuous glucose monitors. The models receive as inputs, previous measurements of the levels of glucose and insulin infusion rates as well as information about the quantity of carbohydrates contained within meals, while they produce short term glucose predictions. The development of the models was based on neuro-fuzzy logic. Feedforward neural networks were trained to successfully simulate a fuzzy logic algorithm. Moreover, wavelet functions were put inside the hidden layer neurons.

There was diversity in the number and combination of inputs that was fed into the models. Several approaches in the implementation of the fuzzy logic were tested through differentiations in the architectural of the neural networks. In application the neural networks functioned not only alone, but also in cooperation with one another in order to produce predictions.. For the evaluation of the models performance certain mathematical criteria were used, such as the mean square error and the correlation coefficient, along with clinical criteria such as the Continuous Error Grid Analysis. For the development and the evaluation of the models, medical data from 12 patients with T1DM, were obtained from the 1st Pediatrics Clinic of P.A Kyriakou Hospital center for Diabetes and the medical data of 6 patients with T1DM collected within the framework of the EU research project METABO.

Key Words:

Type 1 Diabetes Mellitus, Artificial Pancreas, Fuzzy Logic, Neural Network, Wavelet Functions, Neuro-fuzzy Logic, Glucose Prediction

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Κωνσταντίνα Νικήτα για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα θέμα που παρουσίαζε για μένα μεγάλο ενδιαφέρον και την καθοδήγηση της κατά την εκπόνηση της εργασίας. Ευχαριστώ επίσης θερμά τη διδάκτορα κα Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για τον πολύ χρόνο που αφιέρωσε στη συνεργασία μας. Η γνώσεις που μου μετέδωσε και η υποστήριξη της υπήρξαν ανεκτίμητες.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τη Διευθύντρια της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής και υπεύθυνη του Διαβητολογικού Κέντρου του Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α. Κυριακού» δόκτορα κα Ανδριανή Βαζαίου για την παροχή ιατρικών δεδομένων ατόμων με ΣΔ τύπου 1.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τους φίλους μου για τη ψυχική τους δύναμη που τους επέτρεψε να διατηρούν τη ψυχραιμία τους και να με υποστηρίζουν καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου.

Κωνσταντίνος Μήτσης

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	5
Abstract	7
Ευχαριστίες	9
Πίνακας Περιεχομένων	11
Υπότιτλοι Εικόνων, Σχημάτων και Χαρτών	13
Υπέρτιτλοι Πινάκων	15
Πρόλογος	16
Κεφάλαιο 1^ο : Μεταβολισμός της Γλυκόζης	17
1.1. Σακχαρώδης Διαβήτης	17
1.2. Η ιστορία του Σακχαρώδους Διαβήτη	17
1.3. Ομοιόσταση της Γλυκόζης	20
1.4. Γλυκόζη-Ινσουλίνη-Γλυκαγόνη	20
1.5. Ταξινόμηση του Σακχαρώδους Διαβήτη	23
1.6. Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη	25
1.7. Επιδημιολογία του Σακχαρώδους Διαβήτη	26
Κεφάλαιο 2^ο : Γλυκαιμικός Έλεγχος	30
2.1. Διατάξεις Μέτρησης της Γλυκόζης	30
2.1.1 Συμβατικές Διατάξεις	30
2.1.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης	31
2.2 Μέθοδοι Εξωγενούς Χορήγησης της Ινσουλίνης	34
2.2.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης	35
2.2.2 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης	35
2.3 Ινσουλινοθεραπεία	36
2.4 Νέες θεραπευτικές Αγωγές του Σακχαρώδους Διαβήτη	38
2.5 Εξωτερικό Τεχνητό Πάγκρεας	38
Κεφάλαιο 3^ο : Βιβλιογραφική Επισκόπηση – Μαθηματικό Υπόβαθρο	40
3.1 Νευρωνικά Δίκτυα	40
3.1.1 Ιστορική αναδρομή	41
3.1.2 Ορισμός νευρωνικού δικτύου	42
3.1.3 Λειτουργία νευρωνικού δικτύου	43
3.1.4 Συναρτήσεις ενεργοποίησης	44
3.1.5 Τοπολογίες δικτύων	44
3.1.6 Εκπαίδευση νευρωνικών δικτύων	44
3.2 Ασαφή Συστήματα	45
3.2.1 Ιστορική αναδρομή και εφαρμογές	45
3.2.2 Θεωρία της ασαφούς λογικής	46
3.2.3 Ασαφοποίηση, Από-ασαφοποίηση	47
3.2.4 Συναρτήσεις Συμμετοχής	48
3.2.4 Κανόνες	48
3.3 Κυματίδια	49

3.4 Εφαρμογές Νεύρο-ασαφών Συστημάτων	51
Κεφάλαιο 4^ο : Μεθοδολογία	53
4.1 Γενική αρχιτεκτονική Ν.Δ.	55
4.2 Διαδικασία εκπαίδευσης Ν.Δ.	65
4.2.1 Μεθοδολογίες και τρόποι εκπαίδευσης	66
4.2.2 Αρχικοποίηση παραμέτρων νευρωνικού δικτύου	71
Κεφάλαιο 5^ο :Αποτελέσματα – Συμπεράσματα	74
5.1 Αποτελέσματα	74
5.1.1 Συλλογή Δεδομένων - Αποτελέσματα	74
5.1.2 Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης- Ινσουλίνης	94
5.2 Συμπεράσματα	94
5.2.1 Απόδοση Μοντέλου	94
5.2.2 Εκπαίδευση Νευρωνικών Δικτύων	95
5.3 Μελλοντική Εργασία	101
Κεφάλαιο 6^ο : Βιβλιογραφία	102
Δημοσιεύσεις	105

Υπότιτλοι Εικόνων, Σχημάτων και Χαρτών

Εικόνα 1.1: Τυπικές διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα υγιούς ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας.	21
Εικόνα 1.2: Το πάγκρεας	22
Εικόνα 1.3: Τύποι κυττάρων που περιέχονται στα νησίδια του Langerhans	22
Εικόνα 1.4: Σχηματική παράσταση του μηχανισμού διατήρησης σταθερής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα.	23
Εικόνα 2.1: Επεμβατική διάταξη μέτρησης της γλυκόζης του αίματος	32
Εικόνα 2.2: Ενζυματικός αισθητήρας μέτρησης της γλυκόζης	33
Εικόνα 2.3: Σχηματική παράσταση της αρχής λειτουργίας διάταξης μέτρησης γλυκόζης με αντίστροφο ιονισμό.	33
Εικόνα 2.4: Συσκευή ένεσης ινσουλίνης με πίδακα υψηλής πίεσης.	34
Εικόνα 2.5: Αρχή λειτουργίας των δύο προηγούμενων συσκευών.	35
Εικόνα 2.6: Μοντέλα συσκευών έγχυσης ινσουλίνης	36
Εικόνα 2.7: Βασικοί ρυθμοί-Προγευματικές δόσεις ινσουλίνης: Η πιστότερη μίμηση του φυσιολογικού προφίλ έκκρισης ινσουλίνης	37
Εικόνα 2.8: Φυσιολογικό προφίλ ινσουλίνης	37
Εικόνα 2.9: Σχηματική παράσταση του συστήματος κλειστού βρόχου	39
Εικόνα 2.10: Το εξωτερικό τεχνητό πάγκρεας: Επιμέρους στοιχεία και λειτουργία	39
Σχήμα 3.1: Απεικόνιση ενός απλού νευρωνικού δικτύου	42
Σχήμα 3.2: Συναρτήσεις ενεργοποίησης	43
Σχήμα 3.3: Ασαφές σύνολο που αναφέρεται στη θερμοκρασία περιβάλλοντος, η είσοδος είναι βαθμοί Κελσίου, οι λεκτικοί όροι τρεις, κρύο, ζεστό και καυτό	46
Σχήμα 3.4: Ασαφές σύνολο που αναφέρεται στην ηλικία πελατών, η είσοδος είναι η ηλικία και οι λεκτικοί όροι παιδί, έφηβος, νεαρός ενήλικας, μεσήλικας, ηλικιωμένος και πρεσβύτερος	47
Σχήμα 3.5: Κυματίδιο Meyer	49
Σχήμα 3.6: Κυματίδιο Morlet	50
Σχήμα 3.7: Κυματίδιο Mexican Hat	50
Σχήμα 4.1: Διαδικασία επέκτασης πρόβλεψης στη μισή ώρα με τη χρήση μοντέλου το οποίο εκτιμά τη γλυκόζη αίματος πέντε λεπτά στο μέλλον	54
Σχήμα 4.2: Γενική αρχιτεκτονική N.Δ.	55
Σχήμα 4.3: Υλοποίηση ασαφούς λογικής στο πρώτο μοντέλο	57
Σχήμα 4.4: Υλοποίηση κυματιδίων	60
Σχήμα 4.5: Συνολική αρχιτεκτονική N.Δ. για το μοντέλο 1	61
Σχήμα 4.6: Διαδικασία δημιουργίας κανόνων	62
Σχήμα 4.7: Υλοποίηση ασαφούς λογικής στη δεύτερη μέθοδο	63
Σχήμα 4.8: Συνολική αρχιτεκτονική N.Δ. για το μοντέλο 2	64
Σχήμα 5.1: EGA για ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών και για τους 6 ασθενείς του συνόλου 1	76
Σχήμα 5.2: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 1 και 2 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30 min	77
Σχήμα 5.3: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 3 και 4 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30 min	78
Σχήμα 5.4: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 5 και 6 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30 min	79
Σχήμα 5.5: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 7 και 8 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30 min	80
Σχήμα 5.6: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 9 και 10 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30 min	81

Σχήμα 5.7: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 11 και 12 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30 min	82
Σχήμα 5.8: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 1 και 2 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60 min	83
Σχήμα 5.9: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 3 και 4 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60 min	84
Σχήμα 5.10: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 5 και 6 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60 min	85
Σχήμα 5.11: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 7 και 8 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60 min	86
Σχήμα 5.12: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 9 και 10 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60 min	87
Σχήμα 5.13: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 11 και 12 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60 min	88
Σχήμα 5.14: EGA για ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών και για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2	90
Σχήμα 5.15: EGA για ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών και για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2	90
Σχήμα 5.16: Κλασσική καμπύλη Clarke	92
Σχήμα 5.17: Δυναμική καμπύλη Clarke	92
Σχήμα 5.18: Πίνακας σφαλμάτων που συνδυάζει τις ζώνες R-EGA και P-EGA.	93
Σχήμα 5.19: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου batch.	97
Σχήμα 5.20: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου batch.	97
Σχήμα 5.21: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου online.	97
Σχήμα 5.22: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου online.	98
Σχήμα 5.23: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου online.	98
Σχήμα 5.24: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της υβριδικής μεθόδου.	98
Σχήμα 5.25: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της υβριδικής μεθόδου.	99
Σχήμα 5.26: Μεταβολή του ρυθμού εκπαίδευσης με ρυθμό αύξησης 1.05 και μείωσης 0.95 σε σχέση με τις εποχές εκπαίδευσης.	99
Σχήμα 5.27: Μεταβολή του ρυθμού εκπαίδευσης με ρυθμό αύξησης 1.005 και μείωσης 0.995 σε σχέση με τις εποχές εκπαίδευσης.	100
Σχήμα 5.28: RMSE στα δεδομένα ελέγχου για διαφορετικές εποχές εκπαίδευσης στον ασθενή 1 του συνόλου 2	101
Χάρτης 1.1: Εξάπλωση του ΣΔ (%του πληθυσμού κάθε χώρας).	27
Χάρτης 1. 2: Πρόβλεψη του Π.Ο.Υ για την εξάπλωση του ΣΔ σε κάθε χώρα το 2030	27
Χάρτης 1.3: Ποσοστά νέων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1 σε παιδιά 0-14 ετών για το 2010	28
Χάρτης 1.4: Μέσος όρος κόστους θεραπείας ανά άτομο με ΣΔ σε δολάρια Η.Π.Α , 2010	29

Υπέρτιτλοι Πινάκων

Πίνακας 5.1: Χαρακτηριστικά των ασθενών του Συνόλου 1	74
Πίνακας 5.2: Χαρακτηριστικά των ασθενών του Συνόλου 2	75
Πίνακας 5.3: Στατιστικά στοιχεία δεδομένων ασθενών του Συνόλου 2	75
Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα RMSE,CC,Mard για τους 6 ασθενείς του συνόλου 1	76
Πίνακας 5.5: Ποσοστά στις ζώνες καμπυλών Clarke για τους 6 ασθενείς του συνόλου 1	76
Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα RMSE,CC,Mard για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2 για ορίζοντα 30 λεπτών	89
Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα RMSE,CC,Mard για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2 για ορίζοντα 60 λεπτών	89
Πίνακας 5.8: Ποσοστά στις ζώνες καμπυλών Clarke για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2.	91

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, λόγω διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης του αίματος. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι χαρακτηρίζεται από ολική έλλειψη ή ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Ο διαβητικός που δεν παίρνει τη σωστή θεραπεία κινδυνεύει από σοβαρές οξείες ή χρόνιες επιπλοκές της υγείας του. Επιπλέον σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία το πρόβλημα του ΣΔ παρουσιάζει αύξηση σε παγκόσμιο επίπεδο, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, αύξηση που οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στην αλλαγή του τρόπου ζωής (διατροφή, σωματική άσκηση). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο τακτικός γλυκαιμικός έλεγχος των διαβητικών περιορίζει την εμφάνιση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της ασθένειας. Για το σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί διατάξεις συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης και αντλίες έγχυσης ινσουλίνης. Οι διατάξεις αυτές έκαναν εφικτή την ανάπτυξη του «Τεχνητού Παγκρέατος».

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1. Το μοντέλο αυτό βασίζεται σε νευρο-ασαφή λογική και έχει στόχο τη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς.

Η εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων του Τομέα Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών του τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας κας Κωνσταντίνας Νικήτα..

Περιλαμβάνει τα ακόλουθα κεφάλαια

Στο **Κεφάλαιο 1** περιγράφεται συνοπτικά ο μεταβολισμός της γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψιν ως ορμόνες ελέγχου την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη. Επιπλέον παρουσιάζονται οι τύποι του ΣΔ, οι επιπλοκές, επιδημιολογικά στοιχεία καθώς και η ιστορική εξέλιξη των γνώσεών μας για την πάθηση.

Το **Κεφάλαιο 2** αναφέρεται στο γλυκαιμικό έλεγχο και παρουσιάζονται διατάξεις μέτρησης της γλυκόζης, συμβατικές και συνεχούς μέτρησης. Επίσης περιγράφονται μέθοδοι εξωγενούς χορήγησης της ινσουλίνης και γίνεται σύντομη αναφορά στην ινσουλινοθεραπεία, τις νέες θεραπευτικές αγωγές του ΣΔ και στο Τεχνητό Πάγκρεας.

Στο **Κεφάλαιο 3** παρουσιάζεται το θεωρητικό και μαθηματικό υπόβαθρο. Συγκεκριμένα γίνεται βιβλιογραφική επισκόπηση των Νευρωνικών Δικτύων, των Ασαφών Συστημάτων και των Κυματιδίων. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την παρουσίαση εφαρμογών των Νευρο-ασαφών Συστημάτων.

Στο **Κεφάλαιο 4** περιγράφεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε. Συγκεκριμένα περιγράφεται η Γενική Αρχιτεκτονική του Νευρωνικού Δικτύου που κατασκευάστηκε καθώς και η διαδικασία εκπαίδευσής του.

Στο **Κεφάλαιο 5** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα

Το **Κεφάλαιο 6** περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία.

Κεφάλαιο 1^ο : Σακχαρώδης Διαβήτης

1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία δηλαδή αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα λόγω διαταραχής στον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός μεταβολίζει τα συστατικά των τροφών. Κυρίως διαταράσσεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης αλλά συχνά συνοδεύεται και από διαταραχή του μεταβολισμού των λιπών και των πρωτεϊνών.

Η πάθηση σχετίζεται άμεσα με την ισορροπία ορμονών που παράγονται στο πάγκρεας και συντελούν

- στην αποθήκευση ενέργειας από τις τροφές και
- στη ρύθμιση του σακχάρου του αίματος δηλαδή στη διατήρηση της συγκέντρωσής της γλυκόζης σε επιθυμητά επίπεδα.

Οι ορμόνες αυτές είναι η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη [1], [3].

1.2 Η ιστορία του Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αναγνωρίστηκε ως ιατρικό πρόβλημα εδώ και χιλιάδες χρόνια. Η εξέλιξη των γνώσεών μας για την πάθηση θα μπορούσε να χωριστεί σε τρεις μεγάλες περιόδους:

- α. Η περίοδος της κλινικής αναγνώρισης.
- β. Η περίοδος της βιοχημικής αναγνώρισης.
- γ. Η περίοδος της ανακάλυψης της ινσουλίνης.

A. Η κλινική αναγνώριση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Το πρώτο γραπτό τεκμήριο στο οποίο αναφέρονται κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου είναι αιγυπτιακό, γνωστό ως Πάπυρος Ebers και χρονολογείται στο 1500 π.Χ. Στο χειρόγραφο αυτό ο διαβήτης περιγράφεται ως «νόσος με πολυουρία, χωρίς πόνους, αλλά με λιποσαρκία». Ο πρώτος όμως που ονομάζει τη νόσο «Διαβήτη» είναι ο Αρεταίος, μεγάλη ιατρική μορφή της αρχαιότητας (περίπου 120-200 μ.Χ.). Ο Αρεταίος δίνει στην πάθηση το όνομα «Διαβήτης» από το ρήμα «διαβαίνω», αναφερόμενος έτσι σ' ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου, την πολυουρία. Η περιγραφή του διαβήτη από τον Αρεταίο στο βιβλίο του «*Περί Αιτιών και Σημείων Οξέων και Χρονίων Παθών*» είναι αληθινά εντυπωσιακή και δίνει τα κυριότερα κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου, την εξελικτική πορεία της και την τελική μοιραία έκβασή της. Τον 2^ο μ.Χ. αιώνα, ο Γαληνός διατυπώνει την άποψη ότι ο διαβήτης

προκαλείται από κάποια νεφρική «αδυναμία» και γι' αυτό το λόγο ό,τι πίνει ο άρρωστος απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Κατά τον P.M. Allen η εσφαλμένη αυτή αντίληψη του Γαληνού, κορυφαίας προσωπικότητας της εποχής του, καθυστέρησε την πρόοδο για την κατανόηση των αιτιών του διαβήτη, κάπου 1.500 χρόνια! Στην εποχή περίπου του Γαληνού, ο διαβήτης είναι όμως γνωστός και στην Άπω Ανατολή. Το 200 μ.Χ., ο μεγάλος Κινέζος γιατρός Τσανγκ Τσονγκ-Κινγκ περιγράφει το διαβήτη ως «νόσο της δίψας» και το 600 μ.Χ. ένας ιστορικός συγγραφέας, αναγνωρίζει τα συμπτώματα της πολυφαγίας, της πολυδιψίας και της πολουρίας, ως μια τριάδα εκδηλώσεων που ταυτίζεται σχεδόν πάντοτε με το διαβήτη. Στις Ινδίες ο διαβήτης γίνεται γνωστός τον 6^ο αιώνα μ.Χ. από τον Hindu συγγραφέα Susruta ως νόσος με «μελώδη ούρα». Τον 6ο μ.Χ. αιώνα αναγνωρίζεται ο κληρονομικός χαρακτήρας της νόσου. Περίπου μετά 3 αιώνες περιγράφεται για πρώτη φορά η διαβητική γάγγραινα από τον Αβικέννα (980-1037 μ.Χ.). Στον σπουδαίο αυτό Άραβα ιατροφιλόσοφο αποδίδεται και η πρώτη υπόθεση της νευρικής φύσης του διαβήτη, ακόμη και η πρώτη θεωρία για το ρόλο του ήπατος στην εξέλιξη της νόσου.

B. Η βιοχημική αναγνώριση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Πέντε αιώνες αργότερα, ο Παράκελσος (1493-1541), διαπιστώνει ότι ύστερα από εξάτμιση των ούρων των διαβητικών, απομένει ένα στερεό υπόλειμμα, το οποίο θεωρεί ότι είναι «άλας». Εκατόν πενήντα ολόκληρα χρόνια μετά το λάθος αυτό του Παράκελσου ο Άγγλος γιατρός Thomas Willis (1621-1675) ανακαλύπτει ότι τα διαβητικά ούρα είναι «σε υπέροχο βαθμό γλυκά, σαν να είναι ποτισμένα με μέλι ή ζάχαρη». Είναι αυτός που προσθέτει το όνομα «Σακχαρώδης» στο Διαβήτη (Diabetes Mellitus) και περιλαμβάνει την «εξέταση-γεύση» των ούρων ως μέρος του ποιοτικού προσδιορισμού τους. Χρειάζεται να περάσουν περισσότερα από 100 χρόνια για να ταυτιστεί με το σάκχαρο η γλυκιά ουσία των ούρων από τον Άγγλο Matthew Dobson, το 1775. Το 1783, ένας ακόμη Άγγλος γιατρός, ο Thomas Cawley, δίνει την 1^η περιγραφή διάγνωσης του «Σακχαρώδη Διαβήτη» με βάση τη διαπίστωση σακχαουρίας. Το 1788 ο Cawley, κατά τη διάρκεια μιας νεκροτομής διαβητικού, διαπιστώνει ότι το πάγκρεας των διαβητικών είναι διαφορετικό από το πάγκρεας των φυσιολογικών ατόμων. Ανακοινώνει την παρατήρησή του, αλλά δεν τη συσχετίζει με το διαβήτη, γιατί έχει ήδη πεισθεί ότι ο διαβήτης είναι νόσος των νεφρών. Χάνεται έτσι η ευκαιρία να αποδειχθεί ο ρόλος του παγκρέατος στην εκδήλωση του διαβήτη. Το 1815, ο M. Chelreul αποδεικνύει ότι το σάκχαρο των ούρων είναι γλυκόζη, ταυτόσημη με τη γλυκόζη των σταφυλιών. Την ίδια εποχή, σημαντική είναι η συμβολή του Claude Bernard (1813-1878) που πιστεύει στο πείραμα ως μέσο για τη διερεύνηση της νόσου. Πρώτος ο Claude Bernard δεικνύει την πιθανότητα της "νευρικής γλυκοζουρίας" προκαλώντας υπεργλυκαιμία μετά από ερεθισμό με βελόνα του εδάφους της 4ης κοιλίας του εγκεφάλου. Επίσης, ο Bernard καθόρισε το επίπεδο απέκκρισης της γλυκόζης από τα νεφρά ("νεφρικός ουδός" απέκκρισης της γλυκόζης) δεικνύοντας έτσι, ότι η γλυκόζη απεκκρίνεται στα ούρα, είτε όταν η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι σε ψηλά επίπεδα, είτε όταν ο "νεφρικός ουδός" απέκκρισης της γλυκόζης είναι πολύ χαμηλός ("νεφρική γλυκοζουρία").

Γ. Η ανακάλυψη της ινσουλίνης

Από τα τέλη του 18ου αιώνα αρχίζουν να εμφανίζονται κάποιες ενδείξεις για την πιθανότητα συσχετισμού του διαβήτη με το πάγκρεας. Στο πάγκρεας των διαβητικών όμως διαπιστώνονταν συνήθως ελάχιστες ή και καθόλου παθολογικές αλλοιώσεις ενδεικτικές κάποιας νοσηρής κατάστασης. Μάλιστα το 1870, ο διάσημος Γάλλος φυσιολόγος Claude Bernard, εκφράζει την άποψη ότι το αιτιολογικό υπόστρωμα του διαβήτη θα έπρεπε να αναζητηθεί στο

ήπαρ. Η αυθεντία του φυσιολόγου στο πειραματικό πεδίο πείθει πολλούς από τους ερευνητές της εποχής εκείνης και έτσι για 20 ακόμη χρόνια απομακρύνονται από το όργανο που κρύβει τη λύση του αινίγματος. Ένα μόλις χρόνο πριν από τα πειράματα του Bernard, ο Paul Langerhans, φοιτητής της ιατρικής στο Βερολίνο, εντοπίζει κάποιους «σφωρούς κυττάρων» στο πάγκρεας ενός κουνελιού αλλά δεν κάνει καμιά υπόθεση για την πιθανή λειτουργία αυτών των κυττάρων, δημοσιεύει μόνο τα ευρήματά του σε ένα σύντομο άρθρο. Αυτοί οι «σφωροί» των κυττάρων ονομάζονται σήμερα «νησίδια του Langerhans».

Το 1889, στο Στρασβούργο που ανήκε τότε στη Γερμανική Αυτοκρατορία, δύο γιατροί, ο Oscar Minkowski (1858-1931) και ο Joseph von Mering (1849-1908) καταφέρνουν ν' αφαιρέσουν το πάγκρεας από ένα σκύλο και να προκαλέσουν την τυπική κλινική εικόνα του διαβήτη όπως παρουσιάζεται στον άνθρωπο. Οι von Mering και Minkowski στην εργασία τους «Σακχαρώδης Διαβήτης μετά από εκκρίζωση του παγκρέατος» που δημοσιεύεται το 1889, γράφουν: «Μετά την πλήρη αφαίρεση του παγκρέατος, τα σκυλιά γίνονται διαβητικά. Δεν είναι θέμα απλής γλυκοζουρίας, εδώ πρόκειται για ένα γνήσιο σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος είναι ταυτόσημος με την πιο βαριά μορφή της νόσου στον άνθρωπο». Το ερώτημα που τίθεται τώρα είναι: Ποιο τμήμα του παγκρέατος εμπλέκεται στο διαβήτη; Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των πειραμάτων των von Mering και Minkowski, ένας Γάλλος ιστολόγος, ο E.G. Laquesse, «ξεθάβει» την εργασία του Langerhans και εκφράζει την άποψη ότι η απουσία από το πάγκρεας των κυτταρικών «σφωρών» είναι υπεύθυνη για την εγκατάσταση του διαβήτη. Τα επόμενα 30 χρόνια περίπου 400 ερευνητές από όλο τον κόσμο επικεντρώνουν πλέον την έρευνά τους στην ανακάλυψη της «αντιδιαβητικής» ουσίας των νησιδίων του Langerhans. Στις αρχές του 1922, οι Καναδοί Frederick Banting και Charles Best, ύστερα από μια πυρετώδη πειραματική εργασία περίπου 9 μηνών και με την υποστήριξη του J.J.R. Macleod και τη βοήθεια του J.B. Collip, χρησιμοποιούν το εκχύλισμά τους, την «ινσουλίνη», στον Leonard Thompson, ένα διαβητικό παιδί 14 χρόνων, που κυριολεκτικά με την ένεση της ινσουλίνης αναστήθηκε. Η εποχή της ινσουλίνης αρχίζει και μέσα σε 2 χρόνια από την ανακάλυψη της, ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, παύει να είναι η χωρίς εξαίρεση θανατηφόρος νόσος. Η αμερικανική εταιρεία Eli Lilly ανέλαβε την εμπορική παραγωγή της ινσουλίνης. Μέσα σ' ένα χρόνο, η ινσουλίνη ήταν διαθέσιμη σε απεριόριστες ποσότητες και ήταν το "ελιξήριο της ζωής" για χιλιάδες διαβητικούς. Στα τέλη του 1923, οι Banting και Macleod τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Οι τιμηθέντες μοιράστηκαν το βραβείο με τους συνεργάτες τους, τον Best και τον Collip.

Δ. Η εξέλιξη των σκευασμάτων ινσουλίνης

Στα 1935, ο H.C. Hagedorn παρασκεύασε το πρώτο σκεύασμα ινσουλίνης παρατεταμένης ενέργειας, την Πρωταμινική Ψευδαργυρούχο Ινσουλίνη (Protamine Zinc Insulin), σε νοσοκομείο της Δανίας. Το 1946, ο Hagedorn παρασκεύασε την NPH, Ισοφανική Ινσουλίνη σε συνεργασία με την Εταιρεία Nordisk. Το 1951, ο K. Hallas Moller, παρασκεύασαν τα εναιωρήματα της ψευδαργυρούχου ινσουλίνης σε συνεργασία με την Εταιρεία NOVO της Δανίας. Με αυτά έγινε δυνατή η δημιουργία σκευασμάτων με διάφορη διάρκεια δράσης (ινσουλίνες Semilente, Ultralente και Lente). Στη 10ετία του 1970, παρουσιάστηκαν τα πρώτα μείγματα ενδιάμεσης (ισοφανικής) και ταχείας δράσης ινσουλίνης. Ένα μεγάλο φάσμα αυτών των μειγμάτων χρησιμοποιούνται σήμερα για την εξατομικευμένη θεραπεία των διαβητικών. Μέχρι το 1970, υπήρχαν ακόμη προσμείξεις στην ινσουλίνη, της τάξεως των 10.000 μερών ανά εκατομμύριο. Στη 10ετία του 1970, οι παραδοσιακές ινσουλίνες αντικαταστάθηκαν σταδιακά από τις μονοσυστατες ινσουλίνες

οι οποίες είναι σκευάσματα υψηλής καθαρότητας. Οι προσμείξεις στις ινσουλίνες υψηλής καθαρότητας είναι μόνο 1 μέρος ανά εκατομμύριο. Το 1968, προσδιορίστηκε η δομή του μορίου της ινσουλίνης και καθορίστηκε η σειρά των αμινοξέων της. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι η βόεια ινσουλίνη διέφερε από την ανθρώπινη σε τρία αμινοξέα, ενώ η διαφορά της χοίρειας ινσουλίνης από την ινσουλίνη του ανθρώπου ήταν στο τελευταίο αμινοξύ της Β αλυσίδας (αμινοξύ 30, αλανίνη αντί θρεονίνη). Στα μέσα της 10ετίας του 1970, άρχισε η έρευνα για την παραγωγή ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής. Η ινσουλίνη αυτή δοκιμάστηκε το 1980 σε εθελοντές. Το 1982, η Εταιρεία NOVO, παρασκεύασε και κυκλοφόρησε, μετά από αντικατάσταση ενός αμινοξέος της μονοσυστατικής χοίρειας ινσουλίνης, την πρώτη ημισυνθετική ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου. Χρονικά ήταν η πρώτη ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου που διατέθηκε στο εμπόριο. Την ίδια χρονιά, η Εταιρεία Eli Lilly κυκλοφόρησε τη Humulin, την πρώτη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη, που παρασκευάστηκε με ανασύνθεση του DNA του κυκλοβακτηριδίου. Το 1987, η Εταιρεία NOVO, άρχισε την παραγωγή βιοσυνθετικής ινσουλίνης με μεθοδολογία γενετικής μηχανικής, με ανασύνθεση του DNA, της κοινής ζύμης των αρτοποιιών. Αλλά, η εξέλιξη της ινσουλίνης δεν σταματά εδώ. Ακολουθούν τα σπρέι ινσουλίνης, ή ινσουλίνη από το στόμα και τα ανάλογα ινσουλίνης. Από τα τελευταία έχει ήδη τεθεί στην κυκλοφορία η ινσουλίνη ταχείας δράσης lispro (Lys(B28), Pro(B29) [4], [5].

1.3 Ομοιόσταση της γλυκόζης

Όλοι οι οργανισμοί χρειάζονται ενέργεια προκειμένου να επιβιώσουν και να επιτελέσουν τις λειτουργίες τους. Οι ζωικοί οργανισμοί εξασφαλίζουν την ενέργεια που χρειάζονται από το περιβάλλον με την τροφή τους. Τα συστατικά των τροφών, σάκχαρα, λιπαρά οξέα και πρωτεΐνες δεν μπορούν να αξιοποιηθούν άμεσα και για το λόγο αυτό μετατρέπονται, με τη διαδικασία του μεταβολισμού, σε άλλες χημικές ενώσεις οι οποίες μπορούν να αξιοποιηθούν με δύο τρόπους:

1. Να οξειδωθούν και να παράγουν ενέργεια (καταβολισμός)
2. Να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση δομικών ή λειτουργικών μορίων που είναι απαραίτητα για τον οργανισμό (αναβολισμός)

Για την ρύθμιση αυτών των δύο διαδικασιών απαιτείται η συντονισμένη δράση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. Ο μοριακός λόγος των συγκεντρώσεων αυτών των ορμονών ελέγχει τον μεταβολισμό και συντελεί στη σταθεροποίηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (ομοιόσταση της γλυκόζης) [3].

1.4 Γλυκόζη-Ινσουλίνη-Γλυκαγόνη

Η γλυκόζη είναι ένας μονοσακχαρίτης που παρέχει ενέργεια στα κύτταρα του σώματος. Τα κύτταρα παίρνουν τη γλυκόζη από το αίμα και τη διασπούν προκειμένου να παραχθεί ενέργεια. Κάποια κύτταρα, όπως αυτά του εγκεφάλου και τα ερυθροκύτταρα, χρησιμοποιούν αποκλειστικά τη γλυκόζη ως καύσιμο. Η γλυκόζη στο αίμα προέρχεται από την τροφή. Όταν τρώμε, η γλυκόζη απορροφάται από το έντερο και φτάνει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, ο οποίος προσπαθεί να διατηρήσει συνεχή εφοδιασμό των κυττάρων με γλυκόζη διατηρώντας σταθερή τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Διαφορετικά τα κύτταρα θα είχαν επί πλέον γλυκόζη αμέσως μετά τα γεύματα και λιγότερη από όση χρειάζονται ανάμεσα στα γεύματα και τη νύχτα. Πρέπει λοιπόν να διατηρείται σταθερή η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται με τη δράση δύο ορμονών, της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης οι οποίες παράγονται στο πάγκρεας [7]. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη είναι πολυπεπτιδικές ορμόνες οι οποίες παράγονται στα νησίδια Langerhans, ομάδες κυττάρων στην οπισθοπεριτονοϊκή περιοχή του

παγκρέατος. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη είναι ενδοκρινείς ορμόνες δηλαδή εκκρίνονται απ' ευθείας στην κυκλοφορία του αίματος [8]. Οι δύο ορμόνες έχουν ακριβώς αντίστροφο μηχανισμό δράσης, γεγονός στο οποίο οφείλεται και η ρυθμιστική τους ικανότητα. Συγκεκριμένα με τις δύο αυτές ορμόνες ρυθμίζεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, που κατά μέσον όρο πρέπει να κυμαίνεται από 70 mg/dL έως 110 mg/dL. Είναι απαραίτητη η ισορροπία ανάμεσα στις 2 ορμόνες γιατί έτσι εξασφαλίζεται η καλή λειτουργία του οργανισμού [3], [4].

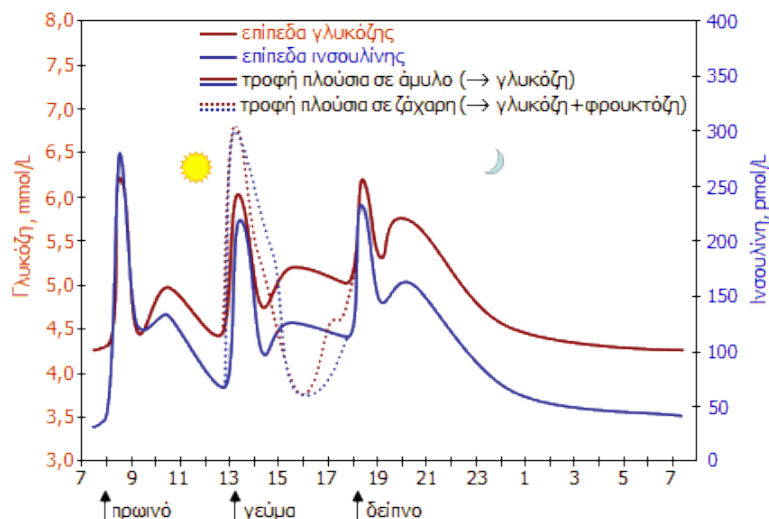
Η ινσουλίνη είναι πρωτεΐνη που αποτελείται από 51 αμινοξέα. Εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (το 60-85% των κυττάρων των νησιδίων Langerhans) τα οποία "διεγείρονται" από τα μόρια γλυκόζης. Όσο αυξάνει η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, τόσο αυξάνει ο ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης. Αυτό συμβαίνει μετά από τη λήψη γευμάτων.

Η δράση της είναι αναβολική προς την κατεύθυνση

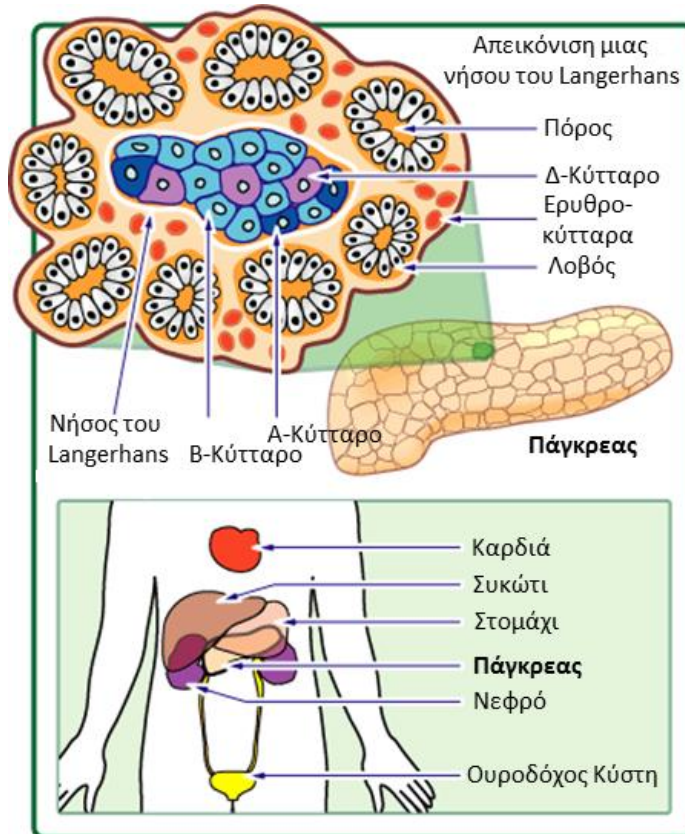
- της σύνθεσης πρωτεϊνών και λίπους καθώς και
- της αποθήκευσης ενέργειας.

Συγκεκριμένα η ινσουλίνη:

- Συντελεί στην πρόσληψη γλυκόζης από τα περισσότερα είδη κυττάρων του οργανισμού, όπως τα μυϊκά κύτταρα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα λιπώδη κύτταρα απομακρύνοντας έτσι τη γλυκόζη από το κυκλοφορικό σύστημα. Αυτό επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση ινσουλινοευαίσθητων μεταφορέων που βρίσκονται στην επιφάνειά των κυττάρων. Χωρίς την ινσουλίνη τα κύτταρα αυτά δεν μπορούν να προσλάβουν γλυκόζη η οποία, μέσω της διαδικασίας οξείδωσής της (γλυκόλυση), αποτελεί την κύρια πηγή χημικής ενέργειας.
- Προκαλεί την "αποταμίευση" γλυκόζης στα κύτταρα και κυρίως στο ήπαρ υπό τη μορφή γλυκογόνου (γλυκογένεση) και εμποδίζει την αντίστροφη διαδικασία δηλαδή τη διάσπαση του γλυκογόνου και την απελευθέρωση γλυκόζης (γλυκογονόλυση).
- Ενισχύει την εναποθήκευση λίπους και την παραγωγή τριγλυκεριδίων (λιπογένεση) και εμποδίζει τη διάσπαση των λιπιδίων σε λιπαρά οξέα (λιπόλυση).
- Ενισχύει το μεταβολισμό των πρωτεϊνών και περιορίζει τη διάσπασή τους [8].

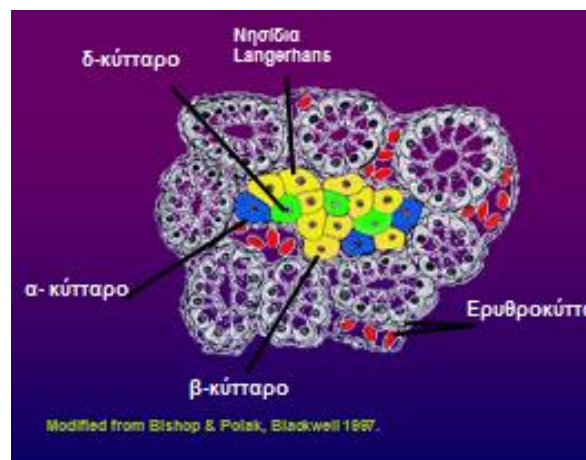


Εικόνα 1.1 Τυπικές διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα υγιούς ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας [8]



Εικόνα 1.2: Το πάγκρεας

Η γλυκαγόνη είναι ορμόνη η οποία αποτελείται από 29 αμινοξέα. Συντίθεται και εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Τα ερεθίσματα για την έκκρισή της, αλλά και τα αποτελέσματα της δράσης της είναι εκ διαμέτρου αντίθετα εκείνων της ινσουλίνης. Η έκκρισή της διεγείρεται από την πτώση της συγκέντρωσης γλυκόζης του αίματος (υπογλυκαιμία) και ενισχύεται από ορισμένα αμινοξέα των τροφών. Ενισχύεται επίσης από τη μυϊκή δραστηριότητα γιατί κατά τη διάρκεια της αυξάνεται η κατανάλωση της γλυκόζης του αίματος. Αντίθετα, η έκκριση γλυκαγόνης αναστέλλεται, όταν το σάκχαρο του αίματος είναι αυξημένο.



Εικόνα 1.3: Τύποι κυττάρων που περιέχονται στα νησίδα του Langerhans [11].

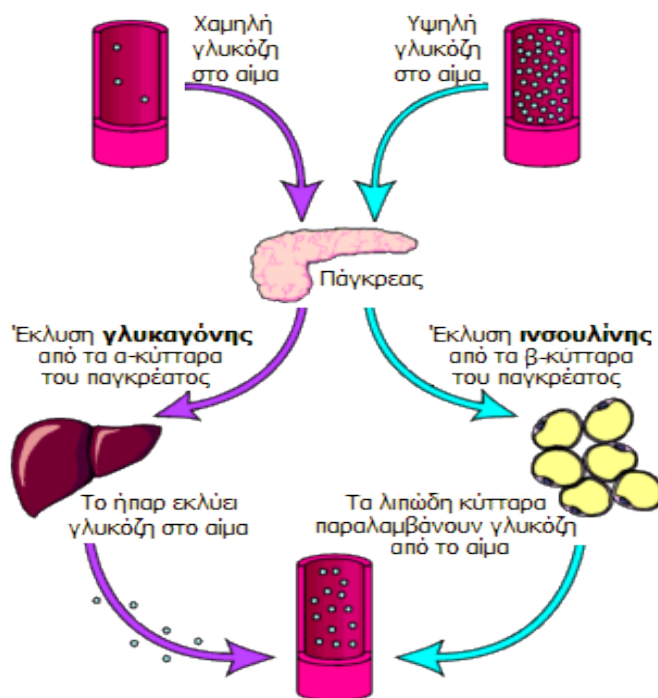
Συγκεκριμένα η γλυκαγόνη:

- Διασπά το αποταμιευμένο στους ήπαρ και στους μύες γλυκογόνο και το μετατρέπει σε γλυκόζη (γλυκονόλυση) με αποτέλεσμα να αυξάνει τη στάθμη της γλυκόζης στο αίμα.
- Προωθεί τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης, της μετατροπής δηλαδή στο ήπαρ των αμινοξέων σε γλυκόζη, αυξάνοντας έτσι περαιτέρω τη στάθμη της γλυκόζης του αίματος.
- Επιπλέον, ενεργοποιεί τη λιπόλυση στους λιπώδεις ιστούς με αποτέλεσμα την αποδέσμευση λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία και την παραγωγή ενέργειας.

Συμπερασματικά η γλυκαγόνη είναι μια καταβολική ορμόνη, που ως σκοπό έχει την άμεση κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού, με την παροχή στην κυκλοφορία γλυκόζης και λιπαρών οξέων. Η γλυκαγόνη χορηγείται ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή υποδορίως για την άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση των υπογλυκαιμικών κρίσεων. [9]

1.5 Ταξινόμηση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Υπάρχουν 4 τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη. Η ταξινόμηση του ΣΔ εξαρτάται από τις συνθήκες που επικρατούν κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ πολλές φορές δεν είναι δυνατή η κατάταξη της περίπτωσης σε μια μόνο κατηγορία. Αυτό όμως που είναι σημαντικό για τον ασθενή και τον ειδικό ιατρό δεν είναι η ταξινόμηση του ΣΔ αλλά η κατανόηση της παθογένεσης της υπεργλυκαιμίας προκειμένου να είναι αποτελεσματική η αντιμετώπιση [10].



Εικόνα 1.4: Σχηματική παράσταση του μηχανισμού διατήρησης σταθερής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα [8].

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

α. Αυτοάνοσος ΣΔ: Προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και χαρακτηρίζεται από ολική έλλειψη ή ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Παλαιότερα ήταν γνωστός ως ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ ή νεανικός ΣΔ και αφορά μόνο το 5-10% όσων πάσχουν από ΣΔ.

Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων αποδίδεται σε πολλαπλούς γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Επίσης επηρεάζεται από μη πλήρως ακόμη διευκρινισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Σε μερικούς ασθενείς, κυρίως σε παιδιά και εφήβους, πρώτη κλινική εκδήλωση της ασθένειας είναι η κετοξέωση. Σε άλλους ασθενείς εκδηλώνεται μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί να εξελιχθεί, στο πλαίσιο συνυπάρχουσας λοίμωξης ή άλλου στρεσογόνου παράγοντα, σε σοβαρή υπεργλυκαιμία ή και κετοξέωση [10].

β. Ιδιοπαθής ΣΔ: Μορφή του ΣΔ τύπου 1 στην οποία δεν ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν μόνιμη ινσουλινοπενία και έχουν προδιάθεση για κετοξέωση, χωρίς όμως αυτοάνοσο υπόβαθρο. Οι ασθενείς με ιδιοπαθή ΣΔ αποτελούν ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και οι περισσότεροι είναι αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής [10].

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Αυτός ο τύπος ΣΔ χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και συνοδεύεται από σχετική αλλά όχι πλήρη ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Είναι ο συχνότερος τύπος ΣΔ και παλιότερα ονομάζονταν ΣΔ των ενηλίκων και μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ. Αρχικά, αλλά συχνά και σε όλη τη ζωή τους, οι ασθενείς δε χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία για να επιβιώσουν.

Τα αίτια της εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 είναι ποικίλα και δεν μπορούν να διευκρινιστούν πλήρως. Δεν παρατηρείται πάντως αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων. Η αύξηση της ηλικίας, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η παχυσαρκία είναι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η διάγνωση καθυστερεί επειδή η υπεργλυκαιμία δεν είναι αρχικά τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει την εμφάνιση των κλασικών συμπτωμάτων όπως είναι η πολυουρία, η πολυδιψία, η απώλεια βάρους, η θόλωση της όρασης κ.ά. [10].

Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης

Ο ΣΔ κύησης άλλοτε παρουσιάζεται κατά την έναρξη της κύησης και άλλοτε κατά τη διάρκειά της. Παρατηρείται στο 18% περίπου του συνολικού αριθμού των κυήσεων και σχετίζεται με την παχυσαρκία. Ο τύπος αυτός ΣΔ παρουσιάζει ομοιότητες με το ΣΔ τύπου 2 τόσο ως προς την ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης όσο και ως προς τη μειωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Ο ΣΔ κύησης υποχωρεί μετά τον τοκετό, σχετίζεται όμως με επιπλοκές και προβλήματα στην υγεία όχι μόνο της μητέρας αλλά και του νεογνού το οποίο κινδυνεύει να αναπτύξει, αργότερα στη ζωή του, παχυσαρκία, διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή ακόμη και ΣΔ [10].

Ειδικοί τύποι ΣΔ

Σχετίζονται με μονογονιδιακές λειτουργικές διαταραχές των β-κυττάρων και συχνά χαρακτηρίζονται από έναρξη της υπεργλυκαιμίας σε νεαρή ηλικία (Maturity-Onset Diabetes of the Young) [10].

1.6 Επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο διαβητικός που δεν παίρνει τη σωστή θεραπεία κινδυνεύει από τις επιπλοκές του διαβήτη οι οποίες διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Οι **οξείες επιπλοκές** του διαβήτη μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε στάδιο της ασθένειας και πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα. Οι κυριότερες είναι:

- 1. Διαβητική κετοξέωση:** Είναι επείγουσα κατάσταση που συμβαίνει σε ασθενείς με πλήρη ή σχεδόν πλήρη έλλειψη ινσουλίνης (κυρίως τύπου 1). Οι ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη ξαφνικά δεν μπορούν να καλυφθούν επειδή αυξήθηκαν απότομα (πχ όταν υπάρχει μια λοίμωξη). Στη διαβητική κετοξέωση το σάκχαρο πολύ υψηλό και ο ασθενής είναι αφυδατωμένος, μπορεί να κάνει εμετούς και να πονάει στην κοιλιά και, όχι σπάνια, μπορεί να πέσει σε κώμα.
- 2. Υπερωσμωτική (μη κετωτική) κατάσταση:** Είναι επείγουσα κατάσταση με αρκετά κοινά με την κετοξέωση. Συμβαίνει συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς τύπου 2, πάλι με αφορμή συνήθως κάποια οξεία νόσηση. Το σάκχαρο είναι πολύ ψηλό, η αφυδάτωση είναι ακόμα μεγαλύτερη και το κώμα είναι επίσης η φυσική εξέλιξη αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα σε νοσοκομείο.

Οι **χρόνιες επιπλοκές** συμβαίνουν συνήθως μετά από αρκετά χρόνια από την έναρξη της ασθένειας. Στην περίπτωση όμως του τύπου 2, δεν μπορεί κανένας να είναι σίγουρος πότε ακριβώς αυτή ξεκίνησε. Έτσι συχνά κάποιες από αυτές υπάρχουν ήδη πριν τη διάγνωση. Οι κυριότερες χρόνιες επιπλοκές είναι:

- 1. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια:** Είναι βλάβη του αμφιβληστροειδή χιτώνα, που βρίσκεται στο βυθό του ματιού. Είναι επιπλοκή που εξελίσσεται προοδευτικά σε διάφορα στάδια και, αν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα, οδηγεί στη λεγόμενη «παραγωγική» αμφιβληστροειδοπάθεια και τελικά σε **τύφλωση**.
- 2. Διαβητική νεφροπάθεια:** Είναι βλάβη των νεφρών που εξελίσσεται σταδιακά και ύπουλα. Δεν δίνει κανένα σύμπτωμα παρά μόνο όταν πια είναι πολύ αργά για να αναστραφεί η πορεία της. Και στα πρώτα αυτά στάδια δεν δίνει και καμία ένδειξη από τις εξετάσεις αίματος, αλλά ούτε και από τις απλές εξετάσεις ούρων.

3. **Διαβητική νευροπάθεια:** Ο διαβήτης προσβάλλει τα νεύρα, τόσο του περιφερικού όσο και του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Η **περιφερική νευροπάθεια** εκδηλώνεται συνηθέστερα με συμπτώματα από τα πόδια, όπως μούδιασμα, τσιμπήματα, κάψιμο, πόνο κ.ά. Η **νευροπάθεια του αυτονόμου** μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορα συμπτώματα, όπως φουσκώματα στο στομάχι, διάρροιες ή δυσκοιλιότητα, ορθοστατική υπόταση-λιποθυμία, ιδρώτες, σεξουαλική ανικανότητα, ακράτεια ούρων κ.ά., είναι όμως σπανιότερη.
4. **Μακροαγγειοπάθεια:** Με αυτόν τον όρο εννοούμε τις βλάβες που γίνονται στα αγγεία της καρδιάς, του εγκεφάλου και στις περιφερικές αρτηρίες, λόγω αθηροσκλήρυνσης. Η αθηροσκλήρυνση είναι τελικά και η αιτία της συντριπτικής πλειοψηφίας (έως και 80%) των θανάτων στους ασθενείς αυτούς. Εκδηλώνεται κυρίως ως **στεφανιαία νόσος** και **έμφραγμα**, ως **εγκεφαλικό επεισόδιο** και ως «**διαλείπουσα χωλότητα**» (πόνος στη γάμπα κατά το περπάτημα, που αναγκάζει τον ασθενή να σταματήσει μετά από κάποια μέτρα).
5. **Διαβητικό πόδι:** Με τον όρο αυτό περιγράφονται οι βλάβες που μπορεί να δημιουργηθούν στο πόδι ενός διαβητικού (από τον αστράγαλο και κάτω) ως αποτέλεσμα της περιφερικής νευροπάθειας ή/και περιφερικής αρτηριοπάθειας, σε συνδυασμό με κάποιο τραυματισμό του ποδιού που δεν έγινε αντιληπτός. Ο ασθενής με περιφερική νευροπάθεια δεν αισθάνεται τα επώδυνα ερεθίσματα. Έτσι κάποιος μικροτραυματισμός μπορεί να δημιουργήσει πολύ μεγάλη και βαθειά πληγή (έλκος). Μια τέτοια πληγή μπορεί να επιμένει για πολλούς μήνες, να μολυνθεί ή και να προκαλέσει οστεομυελίτιδα (λοίμωξη στο οστό που βρίσκεται από κάτω). [10]

1.7 Επιδημιολογικά Στοιχεία του ΣΔ

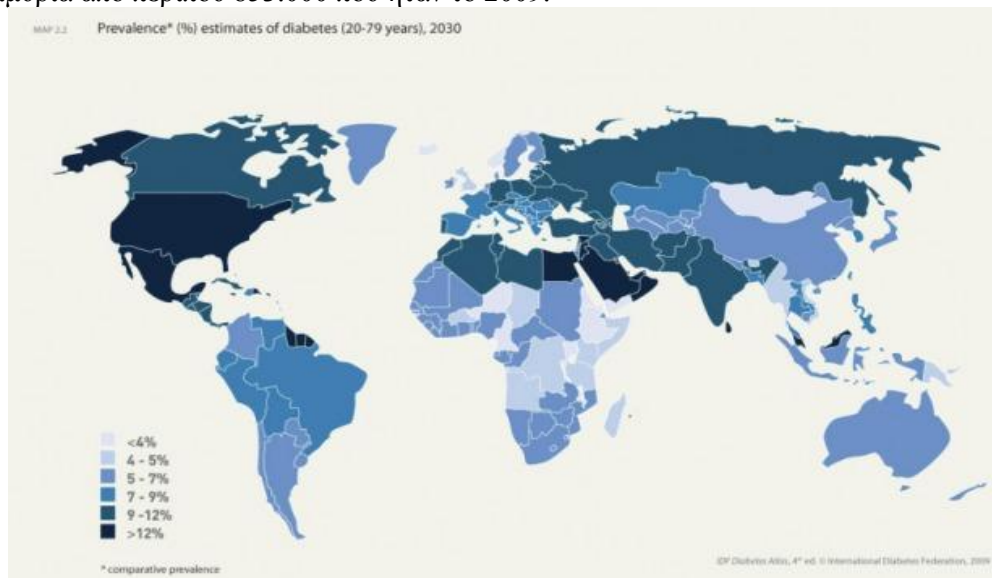
Το πρόβλημα του ΣΔ παρουσιάζει αύξηση σε παγκόσμιο επίπεδο, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τα αίτια είναι σύνθετα αλλά κατά μεγάλο μέρος η αύξηση οφείλεται στην αλλαγή του τρόπου ζωής (διατροφή, σωματική άσκηση). Στον χάρτη που ακολουθεί παρουσιάζεται η εξάπλωση του ΣΔ (% του πληθυσμού) κάθε χώρας στις ηλικίες 20-79 ετών για το έτος 2011 (International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas). [14].

Σύμφωνα με επίσημα στοιχεία το 2008 οι θάνατοι παγκοσμίως από ΣΔ ανέρχονταν στα 1,3 εκατομμύρια (2,2% των συνολικών θανάτων). Εκτιμάται ότι το 2030 θα φτάσουν τα 2,2, εκατομμύρια (3,3% των συνολικών θανάτων) και θα αποτελεί ο ΣΔ την 7^η αιτία θανάτου. Ειδικοί του Π.Ο.Υ. επισημαίνουν ότι οι πραγματικοί θάνατοι είναι πολύ περισσότεροι αφού σε αυτά τα στοιχεία δεν υπολογίζονται οι θάνατοι που προέρχονται από καρδιοπάθειες ή νεφροπάθειες, καθώς ως γνωστό ο Σ.Δ. είναι από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση τέτοιων ασθενειών [15]. Το έτος 2007, οι πάσχοντες από Σ.Δ. παγκοσμίως ανήρχοντο σε περίπου 246 εκατομμύρια. Υπολογίζεται ότι το 2030, θα προσεγγίσουν η θα ξεπεράσουν τα 380 εκατομμύρια. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Π.Ο.Υ., το 2030 ο ρυθμός αύξησης του Σ.Δ. θα κυμαίνεται γύρω στο 4,4%, ενώ το 2000 ήταν 2,8% [15].



Χάρτης 1.1: Εξάπλωση του ΣΔ (% του πληθυσμού κάθε χώρας) [14]

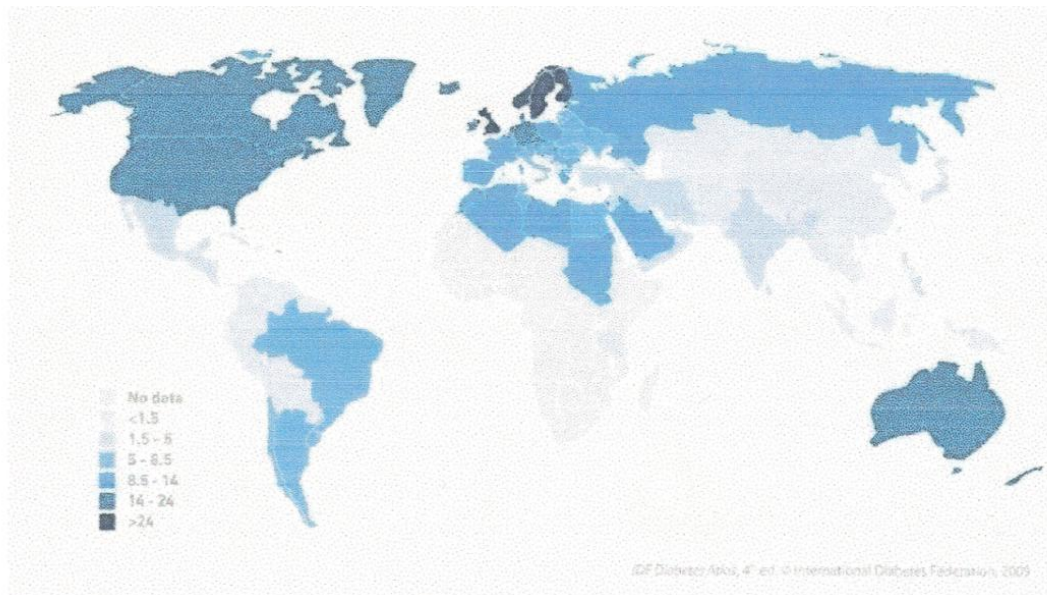
Οι αναπτυγμένες χώρες εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά Σ.Δ. εξαιτίας του δυτικού τρόπου ζωής (διατροφικές συνήθειες, καθιστική ζωή). Σύμφωνα με στοιχεία του 2010, οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ατόμων είναι η Ινδία (40,9 εκ), η Κίνα (39,8 εκ), οι ΗΠΑ (19,2 εκ), η Ρωσία (9,6 εκ) και η Γερμανία (7,4 εκ). Οι αριθμοί αυτοί συσχετιζόμενοι με τους αντίστοιχους πληθυσμούς των χωρών αποδεικνύουν ότι τα μεγαλύτερα ποσοστά Σ.Δ. (6-8%) παρατηρούνται στις ανεπτυγμένες χώρες ενώ στην Κίνα και την Ινδία τα ποσοστά είναι 3-4%. Ο ρυθμός όμως αύξησης των ατόμων με ΣΔ είναι μεγαλύτερος στις αναπτυσσόμενες χώρες καθώς σε αυτές οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και στις διατροφικές συνήθειες γίνονται εντονότερα και με ταχύτερο ρυθμό [16]. Το 1970, στην Ελλάδα, το ποσοστό των ατόμων με Σ.Δ. κυμαινόταν γύρω στο 2,8%. Σήμερα κυμαίνεται γύρω στο 8-9%. Ειδικοί επιστήμονες εκτιμούν ότι το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο, μπορεί και διπλάσιο, δεδομένου ότι πολλοί άνθρωποι αγνοούν ότι πάσχουν από Σ.Δ. Ο Π.Ο.Υ. εκτιμά ότι το 2030 στη Ελλάδα ο αριθμός των διαβητικών θα ανέλθει στο 1,08 εκατομμύρια από περίπου 853.000 που ήταν το 2009.



Χάρτης 1.2: Πρόβλεψη του Π.Ο.Υ για την εξάπλωση του ΣΔ σε κάθε χώρα το 2030 [15]

Τα ποσοστά των ατόμων με ΣΔ καθώς και ο ρυθμός αύξησης αυτών διαφέρουν ανάλογα με τις ηλικιακές ομάδες. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. το μεγαλύτερο ποσοστό ανθρώπων με Σ.Δ. θα παρουσιαστεί στον πληθυσμό ατόμων με ηλικία άνω των 65 ετών. Τούτο οφείλεται στο ότι ο ρυθμός εξάπλωσης είναι μεγαλύτερος στις μεγαλύτερες ηλικίες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες η πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔ ανήκει στο ηλικιακό εύρος από 45 έως 64 ετών ενώ στις αναπτυγμένες το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με ΣΔ είναι πάνω από 54 έτη (στοιχεία του 2010). Ο ΣΔ τύπου 1 είναι πιο σπάνιος ενώ ο ΣΔ τύπου 2 αντιπροσωπεύει το 90% των περιπτώσεων. Σε παγκόσμιο επίπεδο, εκτός της συνολικής αύξησης του ΣΔ, ραγδαία αύξηση παρουσιάζεται και στο ΣΔ τύπου 1, στα παιδιά και στους ενήλικες. Το ετήσιο ποσοστό αύξησης του ΣΔ τύπου 1, για ηλικίες μικρότερες των 15 ετών, εκτιμάται γύρω στο 3% (σύμφωνα με το IDF-International Diabetes federation). Αξιοσημείωτο είναι ότι χώρες με χαμηλό επιπολασμό ΣΔ, όπως η Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη, εμφανίζουν απότομο ρυθμό αύξησης του νεανικού ΣΔ. Το παρακάτω γράφημα παρουσιάζει τα ποσοστά νέων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1 στα παιδιά με ηλικίες 0-14 ετών για το 2010 [3].

Το κόστος αντιμετώπισης του ΣΔ είναι σημαντικό για τα άτομα, τις οικογένειες και το σύστημα υγείας κάθε χώρας. Σε παγκόσμιο επίπεδο το συνολικό κόστος πρόληψης και θεραπείας του ΣΔ ήταν περίπου 376 δις. δολάρια για το έτος 2010 με πρόβλεψη τα 490 δις δολάρια για το έτος 2030. Κατά το 2010, το 11,6% των συνολικών δαπανών υγείας (παγκοσμίως), αντιστοιχεί στις δαπάνες για το ΣΔ. Το κόστος θεραπείας και πρόληψης του ΣΔ διαφέρει σημαντικά μεταξύ των αναπτυγμένων χωρών και των χωρών του 3^{ου} κόσμου. Σε χώρες του 3^{ου} κόσμου το κόστος μπορεί να είναι μέχρι και 100 φορές μικρότερο από αυτό των αναπτυγμένων χωρών. [3]



Χάρτης 1.3: Ποσοστά νέων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1 στα παιδιά με ηλικίες 0-14 ετών για το 2010 [3].



Χάρτης 1.4: Μέσος όρος κόστους θεραπείας ανά άτομο με ΣΔ σε δολάρια Η.Π.Α. για το 2010 [3]

Κεφάλαιο 2: Γλυκαιμικός έλεγχος

Οι μακροχρόνιες συνέπειές του Σακχαρώδη Διαβήτη μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με τακτικές μετρήσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος. Οι μετρήσεις αυτές του σακχάρου στο αίμα ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της ημέρας και η ρύθμισή του σε φυσιολογικά επίπεδα συνιστούν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Τα φυσιολογικά επίπεδα διακύμανσης της γλυκόζης νηστείας είναι από 72-108 mg/dl, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον, στο πλαίσιο ενός καλού ελέγχου της γλυκόζης πρέπει η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) να είναι μικρότερη από 6 και το εύρος της συγκέντρωσης της γλυκόζης, δύο ώρες μετά το γεύμα, να είναι 90-144 mg/dl [3]. Η διατήρηση όμως της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε αυτά τα επίπεδα, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, είναι σύνθετο πρόβλημα γιατί εξαρτάται από πάρα πολλές παραμέτρους, η επίδραση των οποίων δεν μπορεί να προβλεφτεί και να ελεγχθεί [12]. Οι παράγοντες αυτοί είναι είτε εξωγενείς (εξωτερικά χορηγούμενη ινσουλίνη, διατροφή, άγχος, άσκηση) είτε ενδογενείς (λειτουργία του ήπατος, του εγκεφάλου, των νεφρών, των μυών και του εντέρου) [3].

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η θεραπευτική πορεία ενός διαβητικού απαιτεί τόσο την προσωπική του φροντίδα όσο και την τακτική παρακολούθησή του από ειδικό γιατρό. Ο ασθενής θα πρέπει να καταγράφει τις μετρήσεις γλυκόζης σε τακτά χρονικά διαστήματα καθώς και τις καθημερινές του συνήθειες (ώρες γευμάτων, διατροφή, σωματική άσκηση) έτσι ώστε ο διαβητολόγος να έχει τη δυνατότητα να αποφασίσει ποια θεραπευτική αγωγή θα επιλέξει [12]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η έλλειψη ινσουλίνης ή η ελλιπής δράση της σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 είναι κυρίως η υπεύθυνη για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης σακχάρου στο αίμα καταλήγουμε στο ότι οι βασικές ενέργειες που πρέπει να ακολουθήσει ο ασθενής είναι:

- Η τακτική μέτρηση της γλυκόζης
- Η εξωτερική χορήγηση ινσουλίνης όταν χρειάζεται

2.1 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης

2.1.1 Συμβατικές Διατάξεις

Είναι διατάξεις των οποίων η λειτουργία βασίζεται στη χημική ή τη φωτομετρική ανάλυση. Η μέθοδος που ακολουθούν χαρακτηρίζεται ως επεμβατική γιατί μετρούν την τιμή σακχάρου λαμβάνοντας μια μικρή ποσότητα δείγματος από το τριχοειδικό αίμα του ακροδαχτύλου, μετά από τρύπημα με μία πολύ λεπτή βελόνα. Το δείγμα τοποθετείται σε μια ταινία, μιας χρήσης, η οποία είναι καλυμμένη με



Εικόνα 2.1: Επεμβατική διατάξη μέτρησης της γλυκόζης του αίματος [13].

κάποια χημική ένωση που έχει την ιδιότητα να αντιδρά με τη γλυκόζη του αίματος. Η ταινία εισάγεται στη συσκευή, στην οθόνη της οποίας εμφανίζεται η τιμή μέτρησης. Οι πιο σύγχρονες συσκευές διαθέτουν ενσωματωμένο ειδικό λογισμικό για την αποθήκευση και ανάλυση των μετρήσεων ή παρέχουν τη δυνατότητα σύνδεσης με ηλεκτρονικό υπολογιστή [3].

Πλεονεκτήματα των διατάξεων είναι η αξιοπιστία, η ευκολία στη χρήση και η γρήγορη λήψη του αποτελέσματος [12]. Ένα μειονέκτημα της διαδικασίας αυτής είναι το ότι μπορεί να είναι επώδυνη εξαιτίας της χρήσης της βελόνας, η οποία σε άτομα με ΣΔ1 πρέπει να γίνεται 6-8 φορές την ημέρα. Επιπλέον η λήψη του δείγματος γίνεται συνήθως από την άκρη του δακτύλου, περιοχή με πολλές νευρικές απολήξεις. Για το λόγο αυτό γίνονται προσπάθειες οι μετρήσεις να γίνονται στο μέλλον στον πήχη, στο βραχίονα ή στο μηρό, προς το παρόν όμως αυτές υπολείπονται σε ακρίβεια των μετρήσεων από δείγμα αίματος στην άκρη του δακτύλου. Και αυτό γιατί έχει παρατηρηθεί ότι η συγκέντρωση της γλυκόζης στις περιοχές αυτές ακολουθεί αρκετά πιστά τις διαταραχές που προκαλούν τη μεταβολή της (γεύματα, σωματική άσκηση, στρες κ.λπ.) [3]. Το πιο σημαντικό όμως μειονέκτημα των διατάξεων αυτών είναι το ότι οι τιμές της γλυκόζης που παρέχουν είναι διακριτές και δεν αποδίδουν πλήρως τη διακύμανση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν οι Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης της Γλυκόζης [3].

2.1.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης

Είναι οι πιο σύγχρονες διατάξεις που διατίθενται στο εμπόριο και κατατάσσονται σε διάφορες κατηγορίες με κριτήριο τη βιοχημική διαδικασία με την οποία υπολογίζεται η συγκέντρωση της γλυκόζης [3]. Συγκεκριμένα οι ΔΣΜΓ που κυκλοφορούν στο εμπόριο ή βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης μετρούν τη συγκέντρωση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο είτε ελάχιστα επεμβατικά, με τη λήψη συνεχών μετρήσεων στο μεσοκυττάριο υγρό, ή μη επεμβατικά με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (ακτίνες λέιζερ, δίοδοι εκπομπής φωτός LED, φθορισμός), ηλεκτρικού ρεύματος (ιοντοφόρηση), ακουστικής ενέργειας (υπέρηχοι), φασματοσκοπίας [3].

Οι δυσκολίες στην ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων μέτρησης γλυκόζης σχετίζονται κυρίως με τους εξής παράγοντες:

- Τη διαφορετική δομή των στιβάδων του δέρματος.

- Την παρουσία στο δέρμα πολλών διαφορετικών χημικών ουσιών με παραπλήσιες ιδιότητες.
- Τη χρονική μεταβολή της συμπεριφοράς του δέρματος.

Δύο είναι οι μέθοδοι που έχουν εγκριθεί έως σήμερα:

A. Η Μέτρηση Συγκέντρωσης Γλυκόζης στο Μεσοκυττάριο Υγρό

Η μέθοδος είναι ελάχιστα επεμβατική και λειτουργεί με 2 τρόπους:

1. Με υποδόριο αισθητήρα που χρησιμοποιεί το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης.

Η τεχνική είναι διαδεδομένη και την οποία χρησιμοποιούν πολλές από τις συσκευές που διατίθενται στο εμπόριο. Οι συσκευή αποτελείται από τον αισθητήρα γλυκόζης, ένα ηλεκτρόδιο με το ένζυμο οξειδάση στο άκρο του και τη φορητή συσκευή παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης. Ο αισθητήρας τοποθετείται στον υποδόριο ιστό. Η οξειδάση δρα ως καταλύτης στην οξείδωση της γλυκόζης που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή επιπλέον ηλεκτρικού φορτίου. Η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι ανάλογη της ισχύος του παραγόμενου ηλεκτρικού σήματος [3], [6].

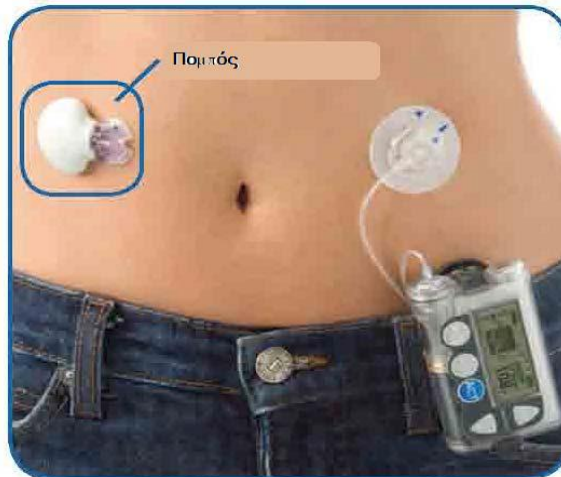
Μειονεκτήματα της μεθόδου:

- Ο αισθητήρας πρέπει να αλλάζει τακτικά για να αποφευχθεί η εμφάνιση τοπικής φλεγμονής.
- Υπάρχει μια χρονική καθυστέρηση στη λήψη της μέτρησης έως ότου «ζεσταθεί» ο αισθητήρας.
- Η ακρίβεια της μέτρησης εξαρτάται από την ακρίβεια της βαθμονόμησης η οποία πρέπει να γίνεται από τον ασθενή με 2-4 φορές την ημέρα με μέτρηση της γλυκόζης με μια συμβατική διάταξη. Η ακρίβεια όμως αυτής της βαθμονόμησης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες [3].

2. Με υποδόριο αισθητήρα που βασίζεται στην τεχνική της μικροδιάλυσης ή με αντίστροφο ιονισμό

Στην 1^η περίπτωση ένας υποδόριος καθετήρας λαμβάνει συνεχώς δείγματα από το μεσοκυττάριο υγρό ενώ υπάρχει μια εξωσωματική συσκευή που περιέχει γλυκόζη. Η γλυκόζη ανιχνεύεται μέσω της δράσης αυτής της γλυκόζης στο δείγμα. Οι συσκευές αυτές έχουν επαρκή ακρίβεια, απαιτούν ελάχιστη βαθμονόμηση αλλά είναι ογκώδεις και χρησιμοποιούνται από γιατρούς ως εργαλείο διάγνωσης [3].

Στην 2^η περίπτωση προκαλείται διέλευση σταθερού ηλεκτρικού ρεύματος χαμηλής ισχύος από το δέρμα. Αυτό προκαλεί την κίνηση της γλυκόζης που περιέχεται στο μεσοκυττάριο υγρό και ακολούθως έξοδό της από το δέρμα όπου τη μετρά ένας βιοαισθητήρας που είναι εκεί προσκολλημένος [3].



Εικόνα 2.2: Ενζυματικός αισθητήρας μέτρησης της γλυκόζης [6].

B. Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών

Πρόκειται για μη επεμβατικές μεθόδους μέτρησης της γλυκόζης κάποιες από τις οποίες βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο. Η μέτρηση δε βασίζεται στη λήψη αίματος, αλλά 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.

ι. Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών

Είναι μη επεμβατική τεχνική μέτρησης της γλυκόζης μια που δεν απαιτείται εξαγωγή βιολογικού υγρού από τους ιστούς. Η συσκευή που βασίζεται σε αυτήν την τεχνική δίνει μετρήσεις σε πραγματικό χρόνο κάθε λεπτό. Επιπλέον εκπέμπει προειδοποιητικά σήματα σε περίπτωση υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας.



Εικόνα 2.3: Σχηματική παράσταση αρχής λειτουργίας διάταξης μέτρησης γλυκόζης με αντίστροφο ιονισμό [13].



Εικόνα 2.4: Συσκευή ένεσης ινσουλίνης με πίδακα υψηλής πίεσης [3].

ii. Οπτικοί αισθητήρες

Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει εστίαση φωτός σε κάποια περιοχή του σώματος και επομένως κατατάσσεται στις μη επεμβατικές τεχνικές. Καθώς το οπτικό σήμα απορροφάται από το δέρμα υφίσταται πόλωση και μεταβάλλονται διάφορα χαρακτηριστικά του όπως το μήκος κύματος και η ένταση. Η γλυκόζη είναι ένα από τα χημικά συστατικά του δέρματος που επηρεάζουν τις παραπάνω μεταβολές και επομένως η συγκέντρωσή της μπορεί να μετρηθεί με την ανάλυσή τους η οποία πραγματοποιείται με βάση τις εξής μεθοδολογίες:

- Φασματοσκόπηση με ακτίνες πλησίον της συχνότητας της υπέρυθρης ακτινοβολίας
- Υπέρυθρη φασματοσκοπία
- Φασματοσκοπία Ραμαν
- Φωτοακουστική φασματοσκοπία
- Μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός
- Αλλαγές της πόλωσης

iii. Εμφυτεύσιμοι αισθητήρες

Είναι διατάξεις μέτρησης της γλυκόζης, εξολοκλήρου εμφυτεύσιμες, οι οποίες βρίσκονται ακόμη στο στάδιο της ανάπτυξης και των πιλοτικών εφαρμογών και αναμένεται να έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τους διαθέσιμους φορητούς υποδόριους αισθητήρες [3].

2.2 Μέθοδοι Εξωγενούς Χορήγησης της Ινσουλίνης

Η ινσουλίνη χορηγείται στα άτομα με ΣΔ εξωγενώς. Συνήθως χορηγείται με υποδόρια ένεση (συνήθως στην κοιλιακή χώρα) και σε σπάνιες περιπτώσεις με ενδοφλέβια, όταν απαιτείται ταχεία μεταφορά της στην κυκλοφορία του αίματος. Οι πιο διαδεδομένοι μέθοδοι εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης είναι οι ημερήσιες πολλαπλές ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης και η συνεχής έγχυση ινσουλίνης μέσω αντλίας [3].



Εικόνα 2.5: Αρχή λειτουργίας των δύο προηγούμενων συσκευών.

2.2.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης

Είναι εξελεγμένες συσκευές, διαθέσιμες στο εμπόριο, γνωστές ως «insulin pens» γιατί έχουν τη μορφή στυλό. Αποτελούνται από το φυσίγγιο ινσουλίνης και ένα όργανο ένδειξης των μετρήσεων της δόσης. Επιπλέον, για τη χορήγηση της ινσουλίνης, χρησιμοποιούνται βελόνες μιας χρήσης. Εναλλακτικά, διατίθενται συστήματα τα οποία αντί της σύριγγας χρησιμοποιούν πίδακα υψηλής πίεσης. Τα τελευταία δε χρησιμοποιούνται ευρέως γιατί παρουσιάζουν σημαντικά μειονεκτήματα όπως πρόκληση πόνου και τοπικού ερεθισμού μεγαλύτερου από τον αντίστοιχο κατά τη χρήση της κλασικής σύριγγας, ανάλωση χρόνου για τον καθαρισμό και την προετοιμασία, υψηλό κόστος, κ.ά. [3]

2.2.2. Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης

Αποτελούν το πιο σύγχρονο μέσο εξωγενούς χορήγησης της ινσουλίνης γιατί εξασφαλίζουν συνεχή ροή της ορμόνης όλο το 24ωρο και επομένως η λειτουργία τους προσομοιάζει με αυτήν του παγκρέατος [3]. Περιλαμβάνουν το δοχείο ινσουλίνης και ένα μικροϋπολογιστή, μέσω του οποίου ο ασθενής προγραμματίζει το βασικό ρυθμό έγχυσης της ινσουλίνης και τις προγευματικές δόσεις της. Τέλος ένα λεπτό πλαστικό σωληνάκι συνδέει την αντλία με το δέρμα μέσω μιας κάνουλας που εισέρχεται κάτω από αυτό [3]. Οι αντλίες έγχυσης ινσουλίνης παρουσιάζουν τα εξής κλινικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τις συσκευές πολλαπλών ενέσεων:

- Καλύτερο μεταβολικό έλεγχο (βελτίωση τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, μείωση κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας, μικρότερες διακυμάνσεις γλυκόζης).
- Καλύτερη ποιότητα ζωής (αποφυγή επώδυνων ενέσεων, βελτίωση αίσθησης καλής υγείας, πιο φυσιολογική καθημερινότητα) [3].



Εικόνα 2.6: Μοντέλα συσκευών έγχυσης ινσουλίνης.

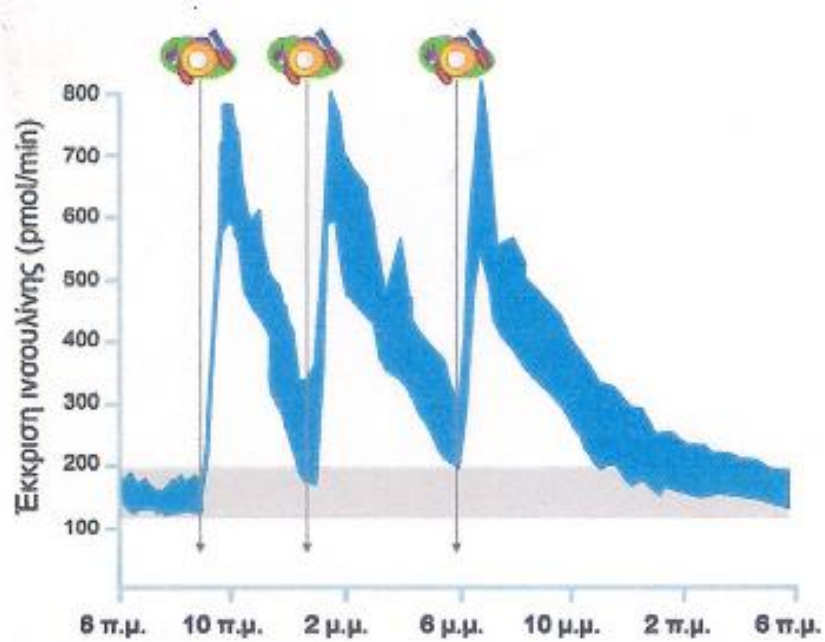
2.3 Ινσουλινοθεραπεία

Ο ιατρός που παρακολουθεί το άτομο που πάσχει από ΣΔ, πρέπει να έχει τις απαραίτητες πληροφορίες που θα του επιτρέψουν να προτείνει την κατάλληλη δοσολογία ινσουλίνης και την ενδεδειγμένη διαίτα ώστε να επιτευχθεί ο καλύτερος δυνατός μεταβολισμός της γλυκόζης του αίματος στον ασθενή. Συνήθως ο διαβητικός λαμβάνει ινσουλίνη πριν από κάθε γεύμα και σε ποσότητα ανάλογη με την περιεκτικότητα του γεύματος σε υδατάνθρακες [6]. Για το σκοπό αυτό το άτομο με ΣΔ πρέπει να διατηρεί προσωπικό «ημερολόγιο» στο οποίο να καταγράφει:

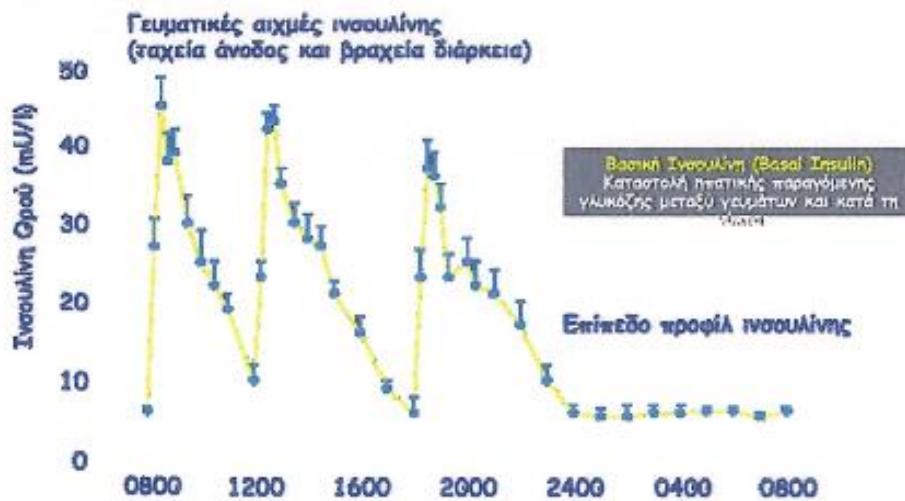
- τα επίπεδα περιεκτικότητας του αίματος σε γλυκόζη,
- τη λαμβανόμενη ινσουλίνη και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία σχετίζεται με την ασθένειά του (φαινόμενα υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας, διατροφικές συνήθειες, σωματική άσκηση, άγχος, ασθένειες κ.λπ.) [3].

Στη συνέχεια, με βάση κάποιο εξατομικευμένο πίνακα διαιτολογίου, αποφασίζει τις ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης, αν εφαρμόζει τη μέθοδο πολλαπλών ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης. Όταν χρησιμοποιεί την αντλία έγχυσης ινσουλίνης προγραμματίζει το βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και το ίδιο το άτομο με ΣΔ επιλέγει τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης [3].

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου συνεχούς έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης μέσω αντλίας, οι παράμετροι της αντλίας πρέπει διαμορφώνονται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν πιο πιστή μίμηση του φυσιολογικού προφίλ ινσουλίνης [3].



Εικόνα 2.7: Βασικοί ρυθμοί-Προγευματικές δόσεις ινσουλίνης: Η πιστότερη μίμηση του φυσιολογικού προφίλ έκκρισης ινσουλίνης [3].



Εικόνα 1.8: Φυσιολογικό προφίλ ινσουλίνης [3]

2.4 Νέες Θεραπευτικές Αγωγές του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η κλασική θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ περιλαμβάνει:

- τακτικό αιματολογικό έλεγχο των επιπέδων της συγκέντρωσης της γλυκόζης,
- χορήγηση κατάλληλων ποσοτήτων ινσουλίνης,
- κατάλληλη διατροφή και
- σωματική άσκηση [13].

Νέες μέθοδοι θεραπείας αναζητούνται συνεχώς από τους επιστήμονες με στόχο να βρεθεί μια οριστική λύση στην ασθένεια. Υπολογίζεται ότι περίπου 2,5 δις δολάρια πρόκειται να δαπανηθούν τα επόμενα χρόνια μόνο για την έρευνα που αφορά το ΣΔ τύπου 1 [13].

Σύμφωνα με τη Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) οι στόχοι της έρευνας αυτής θα είναι οι εξής:

- Η τελειοποίηση της μεταμόσχευσης των νησιδίων του παγκρέατος κατά την οποία β-κύτταρα από το πάγκρεας του δότη μεταφέρονται στο διαβητικό άτομο τα νησίδια του οποίου αρχίζουν να παράγουν ινσουλίνη. Μετά από τη μεταμόσχευση οι περισσότεροι διαβητικοί εξακολουθούν να χρειάζονται ινσουλίνη αλλά μειώνεται ο κίνδυνος των επιπλοκών.
- Η δημιουργία ασφαλών, σταθερών και ευρέως διαθέσιμων πηγών «καθολικών χορηγών» κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη για μεταμόσχευση και η έρευνα για να αναπτυχθούν ασφαλή, συμβατά με τον άνθρωπο κύτταρα, νησίδια, από ζωικές πηγές.
- Η επίτευξη της αναπαραγωγής των β-κυττάρων του παγκρέατος ώστε να μη χρειάζεται μεταμόσχευση και ταυτόχρονα η έρευνα για την ανοχή του ανοσοποιητικού συστήματος, ώστε να μπορεί να αποκαταστήσει τα κανονικά επίπεδα γλυκόζης αίματος.
- Η τελειοποίηση ενός κλειστού βρόχου τεχνητού παγκρέατος, μιας συσκευής που θα προσομοιώνει τη λειτουργία του ανθρώπινου παγκρέατος [13].

Γενικά γίνονται προσπάθειες δημιουργίας συστημάτων που θα προσομοιάζουν τις μεταβολικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού και τα οποία θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκπαιδευτικούς σκοπούς [13].

2.5 Εξωτερικό Τεχνητό Πάγκρεας

Είναι αναγκαίο, κάθε άτομο που πάσχει από ΣΔ να διατηρεί σε φυσιολογικά επίπεδα τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται με τακτικές μετρήσεις της γλυκόζης και εξωτερική χορήγηση ινσουλίνης. Η διαδικασία αυτή δεν είναι μόνο επίπονη είναι και υποκειμενική γιατί εναπόκειται στον ίδιο τον ασθενή να κρίνει ποια ποσότητα ινσουλίνης είναι κάθε φορά απαραίτητη με αποτέλεσμα να παρουσιάζει συχνά υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας [3].

Το εξωτερικό τεχνητό πάγκρεας αναπτύχθηκε προκειμένου να αποφευχθούν τα σφάλματα αυτά. Με τη διάταξη αυτή επιτυγχάνεται ο αυτόματος υπολογισμός του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης [3]. Πρόκειται επομένως για ένα ολοκληρωμένο σύστημα μέτρησης της γλυκόζης του αίματος, αυτόματου προσδιορισμού της απαιτούμενης δόσης ινσουλίνης, και έγχυσης αυτής. Πιο συγκεκριμένα, συνδυάζει δύο διαφορετικές λειτουργίες σε ένα σύστημα κλειστού βρόχου [12]. Η πρώτη αφορά τη συνεχή και αξιόπιστη μέτρηση και καταγραφή της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, ενώ η δεύτερη αφορά την χορήγηση της κατάλληλης ποσότητας ινσουλίνης στον ανθρώπινο οργανισμό.

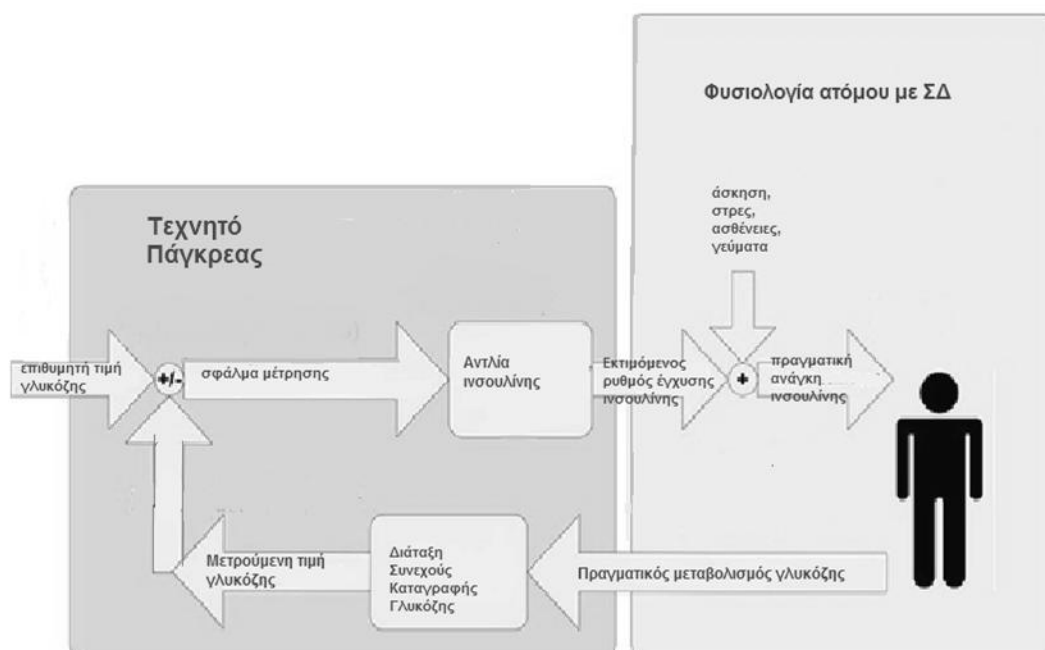
Το τεχνητό πάγκρεας αποτελείται από:

- Έναν αισθητήρα γλυκόζης που υπολογίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα.
- Μια αντλία έγχυσης ινσουλίνης.
- Ένα λογισμικό μέσω του οποίου επικοινωνούν μεταξύ τους τα επιμέρους στοιχεία [11].

Η λειτουργία του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος βασίζεται στα συστήματα αυτομάτου ελέγχου. Προκειμένου η αντλία έγχυσης, βάσει ενός αλγόριθμου, να χορηγεί στον ασθενή τη σωστή κάθε φορά ποσότητα ινσουλίνης, πρέπει να προσδιορίζονται σωστά οι παράμετροι της αντλίας. Για να επιτευχθεί αυτό, ο αισθητήρας στέλνει σήμα σε ένα ειδικό σύστημα επεξεργασίας πληροφορίας. Επειδή η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα εξαρτάται και από παράγοντες όπως η διατροφή, το στρες, η άσκηση και τυχόν άλλες ασθένειες, το σύστημα πρέπει να λαμβάνει υπόψη όλες τις παραμέτρους [13].



Εικόνα 2.9: Σχηματική παράσταση του συστήματος κλειστού βρόχου [12]



Εικόνα 2.10: Το εξωτερικό τεχνητό πάγκρεας: Επιμέρους στοιχεία και λειτουργία [12]

Κεφάλαιο 3^ο : Ν.Δ. , Ασαφής Λογική , Κυματίδια και εφαρμογές

Στο κεφάλαιο 4 παρουσιάζονται τα εργαλεία και η θεωρία που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης. Συγκεκριμένα παρουσιάζονται τα νευρωνικά δίκτυα, η ασαφής λογική και τα κυματίδια. Τέλος δίνονται ως παραδείγματα εφαρμογές που χρησιμοποιούν τα εργαλεία αυτά, τόσο ξεχωριστά το κάθε ένα όσο και ταυτόχρονα.

3.1 Νευρωνικά Δίκτυα

Ένα από τα εργαλεία τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν τα νευρωνικά δίκτυα. Με τη χρήση νευρωνικών δικτύων έγινε μια απόπειρα να παρακαμφθεί το γεγονός ότι δεν υπήρχε η απαραίτητη εμπειρική γνώση για την κατασκευή των σχέσεων που απαιτούνται για την πρόβλεψη της γλυκόζης πλάσματος ενός ασθενή με διαβήτη τύπου 1.

Νευρωνικό δίκτυο είναι ένα σύστημα επεξεργασίας πληροφοριών το οποίο είναι εμπνευσμένο από τον τρόπο με τον οποίο βιολογικά νευρικά συστήματα, όπως ο εγκέφαλος, επεξεργάζονται πληροφορίες [18]. Για να το πετύχει αυτό το νευρωνικό δίκτυο χρησιμοποιεί διασυνδεδεμένα στοιχεία, τα οποία ονομάζονται νευρώνες, και λειτουργούν με σύμπνοια μεταξύ τους για να προσφέρουν λύση σε συγκεκριμένα προβλήματα. Όταν ένα νευρωνικό δίκτυο καλείται να αντιμετωπίσει ένα πρόβλημα, εξειδικεύεται στη λύση αυτού και μόνο προβλήματος. Για να το κάνει αυτό πρέπει να εκπαιδευτεί μέσα από τη χρήση παραδειγμάτων όπως ακριβώς θα έκανε και ένας άνθρωπος. Με τα παραδείγματα αυτά το νευρωνικό δίκτυο αναπροσαρμόζει τις τιμές κάποιων παραμέτρων οι οποίες είναι κατάλληλα τοποθετημένες στους νευρώνες του. Αυτή τη διαδικασία ακολουθεί κατ' αντιστοιχία και ένα βιολογικό σύστημα το οποίο αναπροσαρμόζει τις συνάψεις ανάμεσα στους νευρώνες του για να μάθει. Με τη διαδικασία αυτή το νευρωνικό δίκτυο προσεγγίζει μια σχέση ανάμεσα στις εισόδους του και τις ή την έξοδό του [19],[20],[21].

Τα νευρωνικά δίκτυα προτιμώνται για την ικανότητά τους να αναγνωρίζουν μοτίβα σε σύνολα πληροφοριών τα οποία είναι πολύπλοκα και ανακριβή σε τέτοιο βαθμό ώστε να μη μπορεί να κάνει τη διεργασία αυτή κάποιος άνθρωπος ή υπολογιστής. Σε σχέση με ένα συμβατικό υπολογιστή, ο οποίος χρησιμοποιεί μια αλγοριθμική διαδικασία και ακολουθεί ένα σύνολο κανόνων που του δίνει ο χρήστης του για να παράγει λύση σε ένα πρόβλημα, η προσέγγιση του νευρωνικού δικτύου είναι τελείως διαφορετική και για το λόγο αυτό παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα στην επίλυση δύσκολων προβλημάτων όπως θα φανεί και παρακάτω. Φυσικά τα νευρωνικά δίκτυα δεν πραγματοποιούν θαύματα, αλλά μπορούν να δώσουν καλά αποτελέσματα εάν χρησιμοποιηθούν σωστά. Η σωστή τους χρήση είναι συμπληρωματική με τη χρήση

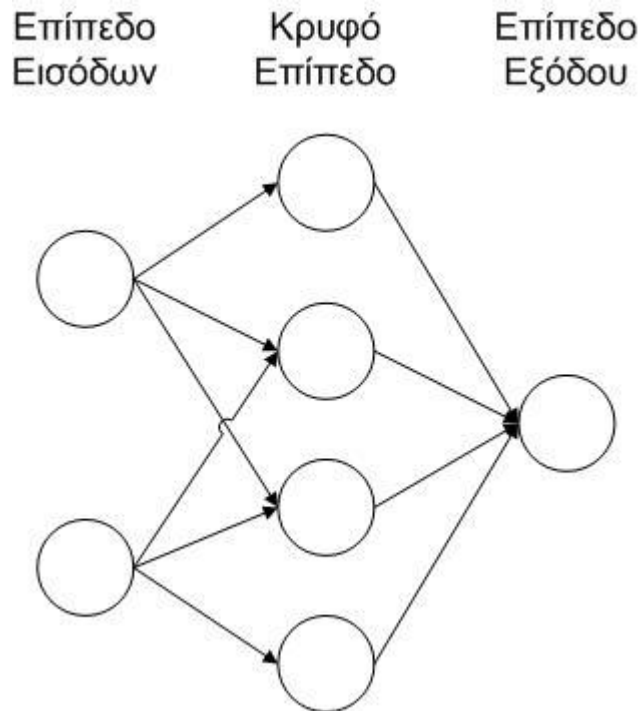
συμβατικών υπολογιστών, ούτως ώστε να είναι εφικτή η εκμετάλλευση των πλεονεκτημάτων και των δύο εργαλείων [20],[21].

Τα νευρωνικά δίκτυα χρησιμοποιούνται σε πληθώρα εφαρμογών. Ο λόγος που χρησιμοποιούνται για τη λύση μεγάλου φάσματος προβλημάτων είναι η ικανότητα τους να εκπαιδεύονται και να γενικεύονται. Δηλαδή η ικανότητα που έχουν να εκπαιδεύονται σε ένα σύνολο δεδομένων εισόδου και στη συνέχεια να μπορούν να λειτουργήσουν για εισόδους στις οποίες δεν έχουν εκπαιδευτεί. Οι βασικές εφαρμογές στις οποίες υπάρχει διαδεδομένη χρήση νευρωνικών δικτύων είναι εφαρμογές ταξινόμησης, όπως αναγνώριση προτύπων και εξαγωγή χαρακτηριστικών, μείωση θορύβων όπου αναγνωρίζονται μοτίβα στις εισόδους και παράγεται έφοδος χωρίς θόρυβο και τέλος παραγωγή πρόβλεψης βασισμένη σε δεδομένα της λειτουργίας [19].

3.1.1 Ιστορική αναδρομή

Η απαρχή των νευρωνικών δικτύων θεωρείται η συνεργασία ενός μαθηματικού και ενός νευρο-φυσιολόγου, Walter Pitts και Warren McCulloch, το 1943. Στην εργασία τους παρουσιάστηκαν απλοποιημένοι νευρώνες, βασισμένοι σε βιολογικούς νευρώνες, οι οποίοι θα μπορούσαν να λειτουργήσουν σαν στοιχεία κυκλωμάτων με υπολογιστική λειτουργία. Το 1949 με την έκδοση του βιβλίου "The Organization of Behavior" γραμμένο από τον Donald Hebb υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά ότι τα νευρωνικά δίκτυα γίνονται πιο ισχυρά όσο περισσότερο χρησιμοποιούνται, γεγονός που πλέον είναι γνωστό ότι αποτελεί και μια από τις σημαντικότερες ιδιότητές τους, μέσω της διαδικασίας της εκπαίδευσης [7]. Με την ανάπτυξη της κλασικής θεωρίας της πληροφορικής και την εξέλιξη της τεχνολογίας των υπολογιστών, η θεωρία των νευρωνικών δικτύων έμεινε για ένα διάστημα στο σκοτάδι. Παρ' όλα αυτά μετά από περίπου δεκαπέντε χρόνια από την αρχική δημοσίευση που αφορούσε τα νευρωνικά δίκτυα, η έρευνα για αυτά ξεκίνησε πάλι με τη δημιουργία του Perceptron από τον Frank Rosenblatt το 1958. Το Perceptron βασίζεται στη λειτουργία του ματιού της μύγας, όπου και λαμβάνεται η απόφαση για το κατά πόσο κινδυνεύει ή όχι η μύγα και πρέπει ή όχι να διαφύγει [7]. Αμέσως μετά το Perceptron αναπτύχθηκαν τα ADALINE (ADaptive LINear Elements) και MADELINE (Multiple ADaptive LINear Elements) ανάμεσα στο 1959 και το 1960 από τους Bernard Wildrow και Marcian Hoff του Stanford University. Τα δύο αυτά μοντέλα ήταν και τα πρώτα τα οποία μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην επίλυση πρακτικών προβλημάτων[7]. Στη συνέχεια ακολούθησε άλλη μια περίοδος απαξίωσης των νευρωνικών δικτύων, η οποία είχε κυρίως ως αιτία την έκδοση του βιβλίου των Minsky και Papert το 1969, στο οποίο υποστηρίζανε ότι οι περιορισμοί των πολυεπίπεδων νευρωνικών δικτύων είναι πάρα πολύ σημαντικοί και ως εκ τούτου οποιαδήποτε προσπάθεια στον τομέα αυτό θα είναι στείρα [6]. Η χρηματοδότηση για τον τομέα της ανάπτυξης της θεωρίας των νευρωνικών δικτύων μειώθηκε λοιπόν για τα επόμενα χρόνια αισθητά. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι ανάμεσα το 1969 και το 1980 τα νευρωνικά δίκτυα έτυχαν ιδιαίτερης αντιμετώπισης από την τέχνη και συγκεκριμένα κυρίως από τον κινηματογράφο και τη συγγραφή μυθιστορημάτων. Οι δημιουργοί αυτοί υπερεκτίμησαν ή υπερέβαλλαν για τις ικανότητες των νευρωνικών δικτύων στη δημιουργία τεχνητής νοημοσύνης. Έτσι το κοινό πίστεψε ότι τα νευρωνικά δίκτυα είναι ικανά να πετύχουν οποιοδήποτε έργο τους δοθεί, με αποτέλεσμα φυσικά να υπάρξει απογοήτευση όταν έγινε φανερό ότι δεν ήταν δυνατό κάτι τέτοιο [22].

Τα χρόνια που ακολούθησαν, με πολύ μικρή χρηματοδότηση και χωρίς να υπάρχει δημόσιο ενδιαφέρον, υπήρξαν ερευνητές που ασχολήθηκαν με την ανάπτυξη υπολογιστικών

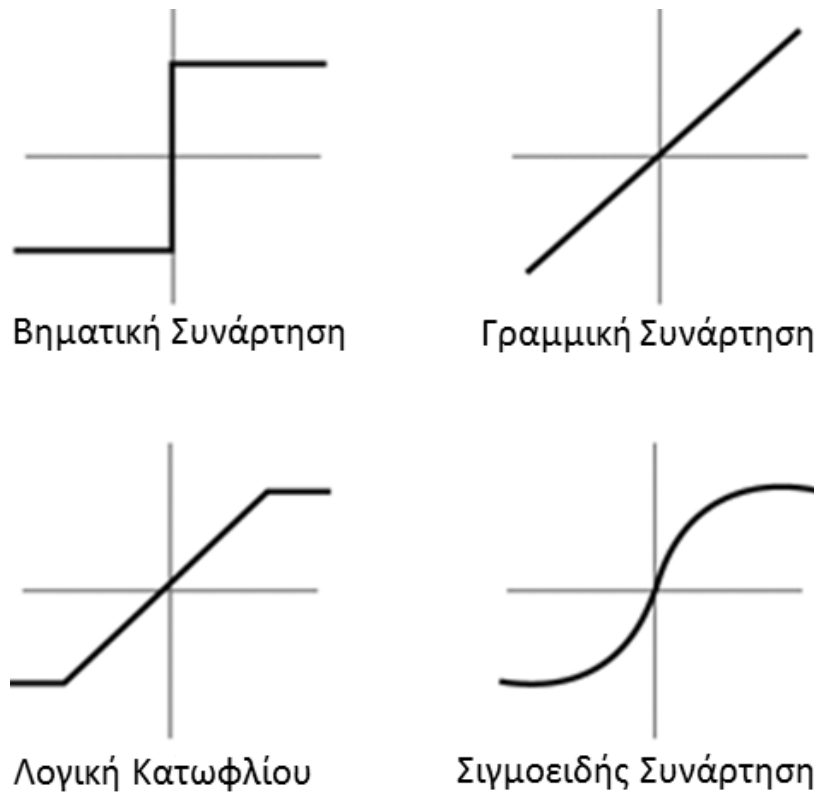


Σχήμα 3.1 : Απεικόνιση ενός απλού νευρωνικού δικτύου

μεθόδων οι οποίες χρησιμοποιούσαν νευρωνική λογική. Οι σημαντικότερες ανακαλύψεις ήταν τα δίκτυα ART (Adaptive Resonance Theory) που αναπτύχθηκαν από τους Steve Grossberg και Gail Carpenter το 1988, μια μέθοδος για εκπαίδευση νευρωνικών δικτύων η οποία είναι βασισμένη στη βιολογική διαδικασία της ετερόστασης από τον A. Henry Klopff το 1972, η μέθοδος της back-propagation εκμάθησης από τον Paul Werbos το 1974 καθώς επίσης και κάποιες μαθηματικές θεωρίες από τους A. Shun-Ichi το 1967 και F. Kunihiko το 1975 [6]. Από την αρχή της δεκαετίας του 80 και μετά άρχισε και πάλι να υπάρχει ενδιαφέρον για τα νευρωνικά δίκτυα, κυρίως λόγω διαφόρων θεωρητικών ανακαλύψεων στον τομέα αλλά και στην εξέλιξη της υπολογιστικής ικανότητας των υπολογιστών. Το νέο ενδιαφέρον αποτυπώνεται στο πλήθος ερευνητών, την επανεκκίνηση της χρηματοδότησης, τη θεσμοθέτηση συνεδρίων και την έκδοση εργασιών που σχετίζονται με τα νευρωνικά δίκτυα. Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές ανακαλύψεις οι οποίες έχουν οδηγήσει στην κατανόηση της σημασίας και της χρησιμότητας των νευρωνικών δικτύων καθώς και συνεχώς νέους τρόπους με τους οποίους μπορούν να χρησιμοποιούνται [22].

3.1.2 Ορισμός νευρωνικού δικτύου

Ως νευρωνικό δίκτυο ορίζεται μια διατεταγμένη τριάδα (N, V, w) . Τα N, V αποτελούν σύνολα και το w μια εξίσωση. Τα σύνολα N και V είναι τα σύνολα των νευρώνων και των συνδέσεων ανάμεσα στους νευρώνες αντίστοιχα. Η συνάρτηση w ορίζει τα βάρη των συνδέσεων ανάμεσα στους νευρώνες. Εάν κάποια σύνδεση δεν υφίσταται τότε η συνάρτηση w λαμβάνει την τιμή 0. Χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση μπορούμε να ορίσουμε ένα τετραγωνικό πίνακα βαρών ο οποίος ονομάζεται διάγραμμα Hinton. [21]



Σχήμα 3.2 : Συναρτήσεις ενεργοποίησης

3.1.3 Λειτουργία νευρωνικού δικτύου

Οι νευρώνες του νευρωνικού δικτύου αποτελούν κόμβους στους οποίους πραγματοποιούνται υπολογισμοί. Δέχονται κάποιες μαθηματικές εισόδους και παράγουν στη συνέχεια μια έξοδο. Στη συνέχεια η έξοδος αυτή χρησιμοποιείται σαν είσοδος από άλλους νευρώνες είτε χρησιμοποιείται από το σύστημα στο οποίο βρίσκεται το νευρωνικό δίκτυο. Οι νευρώνες μπορούν να χωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες, τους νευρώνες εισόδου, τους νευρώνες του κρυφού επιπέδου και τους νευρώνες εξόδου. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ένα απλό νευρωνικό δίκτυο με τα τρία είδη νευρώνων[20],[23].

Στους νευρώνες εισόδου δεν επιτελείται κανένας υπολογισμός παρά διοχετεύεται το διάλυμα εισόδου στους υπόλοιπους νευρώνες του δικτύου [23]. Στους νευρώνες του κρυφού επιπέδου γίνονται υπολογισμοί στους οποίους συμμετέχουν οι εισοδοί των νευρώνων, τα βάρη που βρίσκονται στις συνδέσεις ανάμεσα στους νευρώνες και κάποιες συναρτήσεις, οι οποίες ονομάζονται συναρτήσεις ενεργοποίησης. Ως όρισμα της συναρτήσεων ενεργοποίησης κάθε νευρώνα χρησιμοποιείται το γινόμενο του βάρους και της εισόδου του νευρώνα ή αντίστοιχα το άθροισμα των γινομένων των εισόδων και του βάρους. Το αποτέλεσμα της συναρτήσεως αποτελεί και την έξοδο του νευρώνα του κρυφού επιπέδου. Τέλος οι νευρώνες εξόδου επιστρέφουν στο σύστημα τις τελικές τιμές που προκύπτουν από το υπόλοιπο νευρωνικό δίκτυο.

3.1.4 Συναρτήσεις ενεργοποίησης

Οι συναρτήσεις ενεργοποίησης στο κρυφό επίπεδο παρέχουν ένα είδους κανόνα ο οποίος παράγει την έξοδο των νευρώνων ανάλογα με την παρούσα κατάσταση της εισόδου του νευρώνα αλλά και του βάρους που προηγείται του νευρώνα. Η μαθηματική έκφραση της λειτουργίας αυτής είναι η εξής:

$$y_{k+1} = F(y_k, w_k) \quad (3.1)$$

Όπου y_{k+1} είναι η έξοδος του νευρώνα, y_k οι εισοδοί του, w_k τα βάρη που προηγούνται και F η συνάρτηση ενεργοποίησης. Συνήθως ως συναρτήσεις μεταφοράς επιλέγονται αύξουσες συναρτήσεις οι οποίες προσφέρουν μια ιδιότητα ύπαρξης κατωφλιού στο νευρώνα. Συγκεκριμένα οι πιο συχνές συναρτήσεις μεταφοράς στα νευρωνικά δίκτυα είναι οι σιγμοειδής. Στην εικόνα (4.2) φαίνονται κάποιες από τις συναρτήσεις μεταφορές που τοποθετούνται συχνά σε νευρωνικά δίκτυα. Στην παρούσα διπλωματική σε κάποιους από τους νευρώνες χρησιμοποιήθηκαν ως συναρτήσεις ενεργοποίησης κυματίδια. Ο λόγος για την επιλογή αυτή καθώς και τα χαρακτηριστικά των κυματιδίων θα παρουσιαστούν παρακάτω.

3.1.5 Τοπολογίες δικτύων

Υπάρχουν δύο βασικά μοτίβα συνδέσεων ανάμεσα στα στοιχεία των νευρωνικών δικτύων τα οποία επηρεάζουν τη ροή της πληροφορίας και συνθέτουν δύο βασικές τοπολογίες δικτύων. Οι τοπολογίες αυτές είναι οι εξής:

- Δίκτυα με πρόσθια τροφοδότηση (feed-forward): Στην τοπολογία αυτή η ροή πληροφορίας είναι αυστηρά προς τα εμπρός. Η επεξεργασία της πληροφορίας μπορεί να γίνει σε πολλά επίπεδα αλλά δεν μπορεί να υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στα στοιχεία του δικτύου που να επιτρέπει που να ενώνει την έξοδο στοιχείων ενός επιπέδου με εισόδους στοιχείων του ίδιου επιπέδου[23].
- Δίκτυα με ανατροφοδότηση (recurrent) : Στην τοπολογία αυτή περιέχονται συνδέσεις οι οποίες δημιουργούν ανάδραση στο δίκτυο. Στα δίκτυα αυτά τα δυναμικά χαρακτηριστικά είναι πολύ σημαντικά καθώς καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργία του νευρωνικού δικτύου[23].

Στην παρούσα διπλωματική τα νευρωνικά δίκτυα που αναπτύχθηκαν χρησιμοποιούσαν πρόσθια τροφοδότηση.

3.1.6 Εκπαίδευση νευρωνικών δικτύων

Για να λειτουργήσει το νευρωνικό δίκτυο πρέπει να εκπαιδευτούν οι παράμετροί του. Καθώς εκπαιδεύονται οι παράμετροι αποκτούν τιμές οι οποίες επιτρέπουν να σχηματιστεί η επιθυμητή σχέση ανάμεσα στις εισόδους και την έξοδο. Έτσι με οποιοδήποτε σύνολο εισόδων το νευρωνικό δίκτυο παράγει και την κατάλληλη έξοδο. Φυσικά τα νευρωνικά δίκτυα δεν είναι τέλεια

και πάντα υπάρχει κάποιο σφάλμα ανάμεσα στην επιθυμητή και την πραγματική έξοδο, αλλά η εκπαίδευση επιδιώκει την μεγαλύτερη δυνατή μείωση του σφάλματος αυτού. Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους μπορεί να εκπαιδευτεί ένα νευρωνικό δίκτυο. Δύο βασικές κατηγορίες στις οποίες μπορούμε να χωρίσουμε τις μεθόδους εκπαίδευσης είναι οι εξής:

- Εποπτευόμενη εκπαίδευση, κατά την οποία παρέχονται στο σύστημα ζεύγη διανυσμάτων εισόδων και εξόδων και μέσω αυτών πραγματοποιείται η εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου. Χρησιμοποιώντας τις εισόδους το σύστημα παράγει κάποιες εξόδους οι οποίες στη συνέχεια με κάποιο τρόπο συγκρίνονται με τις πραγματικές που έχουν δοθεί σαν το ζευγάρι του διανύσματος εισόδου. Μέσα από αυτή τη σύγκριση το δίκτυο ανανεώνει τις παραμέτρους του με σκοπό στο επόμενο ζευγάρι να έχει μικρότερη απόκλιση ανάμεσα στις πραγματικές και τις παραγόμενες τιμές εξόδου.
- Μη εποπτευόμενη εκπαίδευση, κατά την οποία το νευρωνικό δίκτυο εκπαιδεύεται να αναγνωρίζει κρυφές δομές μέσα σε δεδομένα που δέχεται στην είσοδό του, χωρίς αυτά τα δεδομένα να έχουν κάποια συγκεκριμένη δομή. Στη μέθοδο αυτή το σύστημα πρέπει να αναπτύξει μια δικιά του αναπαράσταση των δεδομένων εισόδου.

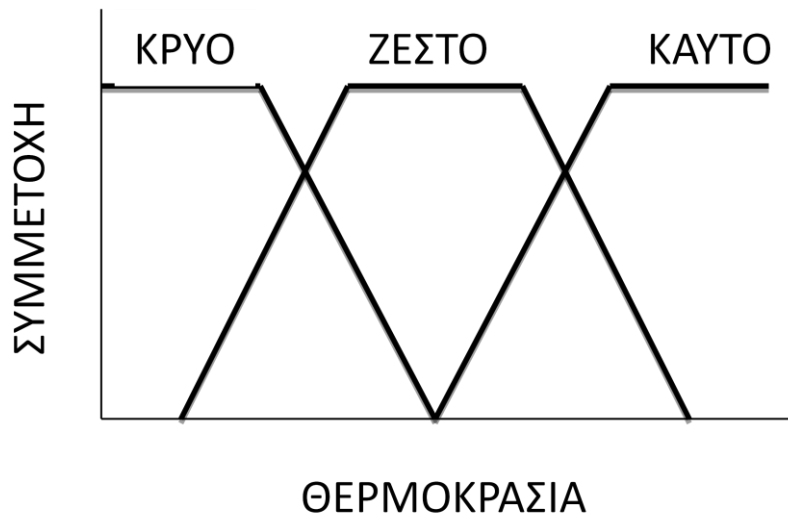
Στην παρούσα διπλωματική χρησιμοποιήθηκε εποπτευόμενη εκπαίδευση. Η εκπαίδευση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω ανάλογα με τη χρονική στιγμή στην οποία πραγματοποιείται η ανανέωση των παραμέτρων του δικτύου. Συγκεκριμένα μπορεί να χωριστεί σε batch, online και υβριδική εκπαίδευση. Οι τρεις αυτές μέθοδοι εκπαίδευσης θα παρουσιαστούν παρακάτω μαζί με τα αποτελέσματα που επέφερε η κάθε μία στην εκπαίδευση των νευρωνικών δικτύων [24],[25],[26].

3.2 Ασαφή Συστήματα

Ασαφή συστήματα είναι συστήματα τα οποία χρησιμοποιούν την ασαφή λογική για να παράγουν τη σχέση ανάμεσα στις εισόδους και τις εξόδους τους. Η ασαφής λογική είναι μια μαθηματική προσέγγιση που δέχεται αναλογικές εισόδους και για να τις επεξεργαστεί, τις μετασχηματίζει σε μια λογική μορφή κατά την οποία παίρνουν τιμές ανάμεσα στο 0 και στο 1. Ο όρος ασαφής προέρχεται από το γεγονός ότι ο μετασχηματισμός αυτός δεν παράγει μόνο τις τιμές 0 και 1 που αποτελούν τα λογικά «αληθές» και «ψευδές» παρά τιμές ανάμεσα σε αυτά και άρα προσδίδουν σε κάθε κατάσταση μια έννοια «μερικής αλήθειας». Στην παρούσα διπλωματική η ασαφής λογική θα χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή κανόνων που θα επιτρέψουν την πρόβλεψη γλυκόζης ασθενή με νεανικό διαβήτη όταν δίδεται είσοδος που αφορά τις τιμές που παίρνουν μετρήσεις του ασθενή που συνέβησαν σε προηγούμενες χρονικές στιγμές. Η εύρεση αυτών των κανόνων θα γίνει μέσω της εκπαίδευσης ενός νευρωνικού δικτύου όπως αναφέρθηκε παραπάνω[27],[28].

3.2.1 Ιστορική αναδρομή και εφαρμογές

Η θεωρία της ασαφούς λογικής ξεκίνησε με την εργασία του Lofti Zadec στα μέσα της δεκαετίας του 1960 όπου και έγινε εισαγωγή στην έννοια του ασαφούς συνόλου. Από τότε η

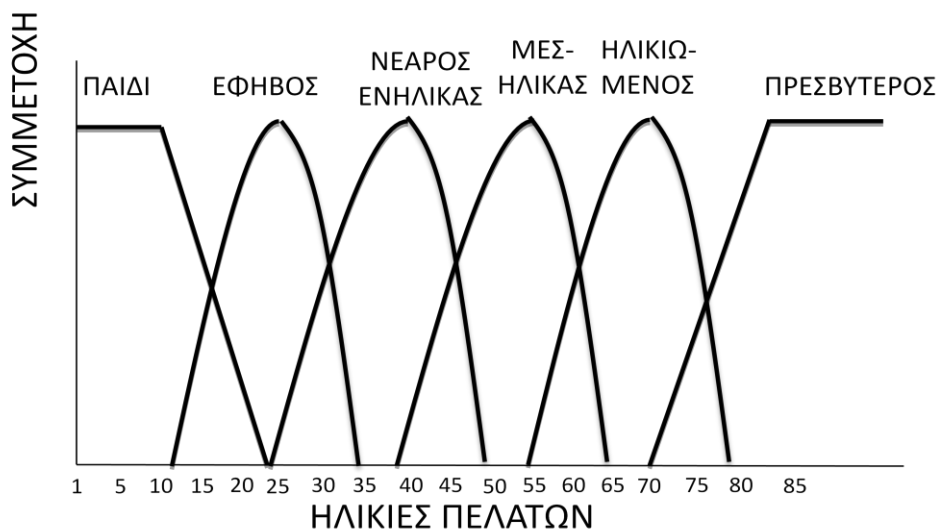


Σχήμα 3.3 : Ασαφές σύνολο που αναφέρεται στη θερμοκρασία περιβάλλοντος, η είσοδος είναι βαθμοί κελσίου οι λεκτικοί όροι τρεις, κρύο, ζεστό και καυτό.

χρησιμότητά της έγινε φανερή αφού παρείχε μια εναλλακτική πρόταση στην κλασική καντοριανή λογική στο χώρο των μαθηματικών. Μετά από έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον από μαθηματικούς επιστήμονες, η ασαφής λογική γνώρισε σημαντική ανάπτυξη που οδήγησε στην εμφάνιση εφαρμογών σε πολύ μεγάλο αριθμό τομέων της επιστήμης και της καθημερινότητας. Μία από τις πιο γνωστές εφαρμογές της ασαφούς λογικής είναι ο υπόγειος σιδηρόδρομος στην πόλη Σεντάι της Ιαπωνίας. Μία από τις γραμμές του τρένου χρησιμοποιούσε ελεγκτή ασαφούς λογικής, κατασκευασμένο από τον Hitachi, και μπορούσε να λειτουργεί συνεχώς. Ο ελεγκτής αυτός μετέτρεψε τη γραμμή αυτή σε μια από τις πιο αποδοτικές γραμμές υπόγειου σιδηρόδρομου στον κόσμο. Άλλες σημαντικές εφαρμογές του ασαφούς ελέγχου είναι σε εμπορικές συσκευές όπως συσκευές θέρμανσης και κλιματισμού, στο βιομηχανικό αυτοματισμό, όπου PLC που χρησιμοποιούν ασαφή λογική χρησιμοποιούνται για έλεγχο και τέλος σε συστήματα παραγωγής τρισδιάστατων κινουμένων σχεδίων. Εκτός όμως από τις πρακτικές εφαρμογές της ασαφούς λογικής, η θεωρία αυτή παρουσιάζει μεγάλη πρακτικότητα και σε πιο θεωρητικά προβλήματα όπως αυτά της ανάλυσης δεδομένων και της επεξεργασίας σημάτων. Ένα παράδειγμα είναι η ανάλυση ενός συστήματος για την εύρεση διαταραχών στις αρμονικές του με τη χρήση ασαφούς λογικής [28],[29].

3.2.2 Θεωρία της ασαφούς λογικής

Η κεντρική ιδέα πίσω από την ασαφή λογική και τον ασαφή έλεγχο είναι ότι εάν ένας άνθρωπος γνωρίζει την απαραίτητη πληροφορία για να ελέγξει μια διαδικασία, τότε με τη χρήση της ασαφούς λογικής αυτό μπορεί να μεταφραστεί σε μια αλγοριθμική διαδικασία η οποία θα μπορεί να επιτελέσει παρόμοια εργασία με αυτή του ανθρώπου. Για να γίνει αυτό πρέπει να γίνει μια μετάφραση της γνώσης που διαθέτει ο ειδικός σε μια γλωσσική περιγραφή η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ένα σύνολο λογικών κανόνων. Οι κανόνες αυτοί με τη σειρά τους, όταν ικανοποιούνται, θα δίνουν την απαιτούμενη έξοδο του



Σχήμα 3.4 : Ασαφές σύνολο που αναφέρεται στην ηλικία πελατών, η είσοδος είναι ηλικία και οι λεκτικοί όροι παιδί, έφηβος, νεαρός ενήλικας, μεσήλικας, ηλικιωμένος και πρεσβύτερος.

μοντέλου για να πραγματοποιηθεί ο έλεγχος. Η μορφή των κανόνων είναι της λογικής EAN-TOTE (IF-THEN). Αφού οι κανόνες κατασκευαστούν μπορούμε με κάθε είσοδο που δίνεται στο μοντέλο μέσα από μια σειρά συμπερασμάτων να προκύπτει ένα αποτέλεσμα, παρόμοιο με εκείνο στο οποίο θα κατέληγε και ο ανθρώπινος νους εάν είχε στη διάθεσή του τις ίδιες πληροφορίες και γνωστικό υπόβαθρο. Σε εφαρμογές στις οποίες η εμπειρική γνώση είναι ελλιπής ή και ανύπαρκτη η κατασκευή ικανού συνόλου κανόνων για να λειτουργήσει σωστά το σύστημα είναι αδύνατη. Για το λόγο αυτό τα τελευταία χρόνια επιστρατεύονται νευρωνικά δίκτυα τα οποία αναλαμβάνουν να εκπαιδευτούν με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να προσεγγίσουν την κατάλληλη σχέση εισόδων-εξόδου που θα προσομοιώνει το ζητούμενο ασαφή αλγόριθμο και έτσι θα υποκαθιστά το απαραίτητο γνωστικό υπόβαθρο. Τα συστήματα αυτά ονομάζονται νευρο-ασαφή και καταφέρνουν να συνδυάσουν πλεονεκτήματα και των δύο τεχνολογιών.

3.2.3 Ασαφοποίηση - Από-ασαφοποίηση

Οι είσοδοι ενός μοντέλου ασαφούς λογικής μπορεί να είναι μεταβλητές οποιασδήποτε μορφής απαιτεί το πρόβλημα. Μετά την είσοδό τους στο μοντέλο η τιμή αυτή αλλάζει, χρησιμοποιώντας κατάλληλες συναρτήσεις και οι είσοδοι παίρνουν νέες τιμές. Οι συναρτήσεις αυτές ονομάζονται συναρτήσεις συμμετοχής (membership functions) και σκοπός τους είναι να μετασχηματίσουν τις εισόδους σε ασαφείς όρους. Οι όροι αυτοί ονομάζονται πλέον λεκτικοί όροι και σε αυτούς διαμερίζεται η κάθε είσοδος. Σχηματίζονται έτσι ασαφή σύνολα τα οποία δίνουν σε κάθε τιμή που παίρνει η κάθε είσοδος ένα ή περισσότερους βαθμούς βεβαιότητας, που ονομάζονται βαθμοί συμμετοχής. Η διαδικασία αυτή καλείται ασαφοποίηση. Στις εικόνες (4.3) και (4.4) φαίνονται δύο παραδείγματα ασαφών συνόλων. Χρησιμοποιώντας τις ασαφείς τιμές που

έχουν αποκτήσει οι εισοδοί του, το μοντέλο εκτελεί τον αλγόριθμο της ασαφούς λογικής και καταλήγει σε κάποια αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αυτά παίρνουν επίσης ασαφής τιμές. Για να είναι χρήσιμα στο σύστημα στο οποίο εισάγεται η ασαφής λογική και να μπορέσει να εκτελεστεί ο έλεγχος πρέπει να αποκτήσουν και πάλι πραγματικές τιμές. Για να συμβεί αυτό πραγματοποιείται η διαδικασία της από-ασαφοποίησης η οποία με μια σειρά αριθμητικών πράξεων δίνει στις εξόδους πραγματικές τιμές. Οι πράξεις αυτές είναι κάποιες διαιρέσεις συνήθως οι οποίες γίνονται με το άθροισμα όλων των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τους κανόνες. Έτσι η έξοδος της ασαφούς λογικής έχει και πάλι πραγματικές τιμές οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον οποιοδήποτε χρήστη ή παρατηρητή.

3.2.4 Συναρτήσεις συμμετοχής

Στην παρούσα διπλωματική τα ασαφή σύνολα προέκυψαν τόσο από εμπειρική παρατήρηση όσο και από την εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου. Οι συναρτήσεις που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό είναι αρκετές στο πλήθος και η επιλογή τους γίνεται ανάλογα με το πρόβλημα που αντιμετωπίζει ο ασαφής έλεγχος. Στα ασαφή συστήματα που υλοποιήθηκαν οι συναρτήσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν συναρτήσεις Gauss και Σίγμα. Η επιλογή αυτή έγινε λόγω της συνεχούς φύσης των δεδομένων που τροφοδοτήθηκαν στις εισόδους αλλά και μέσω δοκιμών. Άλλα παραδείγματα συναρτήσεων που έχουν αξία ως συναρτήσεις συμμετοχής είναι οι τραπεζοειδής και οι τριγωνικές καθώς και άλλες οι οποίες δεν αναφέρονται εδώ. Η συνάρτηση συμμετοχής πρέπει να έχει συγκεκριμένες ιδιότητες:

- Το πεδίο τιμών της πρέπει να είναι το σύνολο $[0,1]$.
- Είναι απαραίτητο να είναι γνησίως αύξουσα μέχρι τη μεγαλύτερη τιμή της και στη συνέχεια γνησίως φθίνουσα μέχρι το τέλος του πεδίου ορισμού της.

3.2.5 Κανόνες

Αφού σχηματιστούν τα ασαφή σύνολα και έχει γίνει η ασαφοποίηση (fuzzycation) των μεταβλητών εισόδων σειρά έχει ο σχηματισμός των κανόνων του ασαφής ελέγχου. Οι κανόνες αποτελούνται από τουλάχιστον δύο όρους και είναι της λογικής EAN-TOTE (IF THEN). Μαθηματικά οι κανόνες αυτοί υλοποιούνται συνήθως είτε με την πράξη του πολλαπλασιασμού είτε με τη διαδικασία του ελαχίστου. Σε αντίθεση με την κλασσική λογική, όπου οι όροι των κανόνων λαμβάνουν μόνο τις λογικές τιμές 1 και 0, στην περίπτωση των ασαφών συστημάτων οι τιμές των όρων είναι συνεχείς μέσα στο διάστημα $[0, 1]$. Για το λόγο αυτό δεν ισχύει αυστηρά μόνο ένας κανόνας για κάθε περίπτωση εισόδου, αλλά κάθε κανόνας συμμετέχει με διαφορετικό βαθμό στο τελικό αποτέλεσμα. Έτσι η βαρύτητα του κάθε κανόνα σε κάθε περίπτωση εισόδου σε συνδυασμό με τη διαδικασία της από-ασαφοποίησης οδηγεί σε διαφορετική κάθε φορά έξοδο του συστήματος. Στην ανάπτυξη της ασαφούς λογικής για την αντιμετώπιση του προβλήματος που αντιμετωπίζει η διπλωματική αυτή οι κανόνες επιλέχθηκαν είτε με

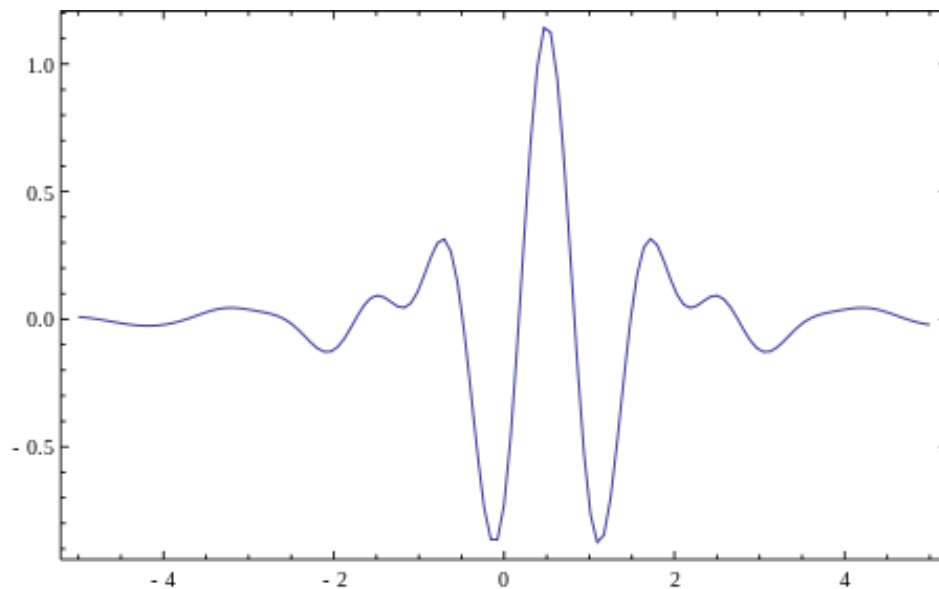
ποιοτικά κριτήρια είτε αφέθηκε το εκάστοτε νευρωνικό δίκτυο να δοκιμάσει διάφορα πλήθη κανόνων τους οποίους στη συνέχεια εκπαίδευε για να αποφασιστεί το τελικό τους πλήθος.

3.3 Κυματίδια

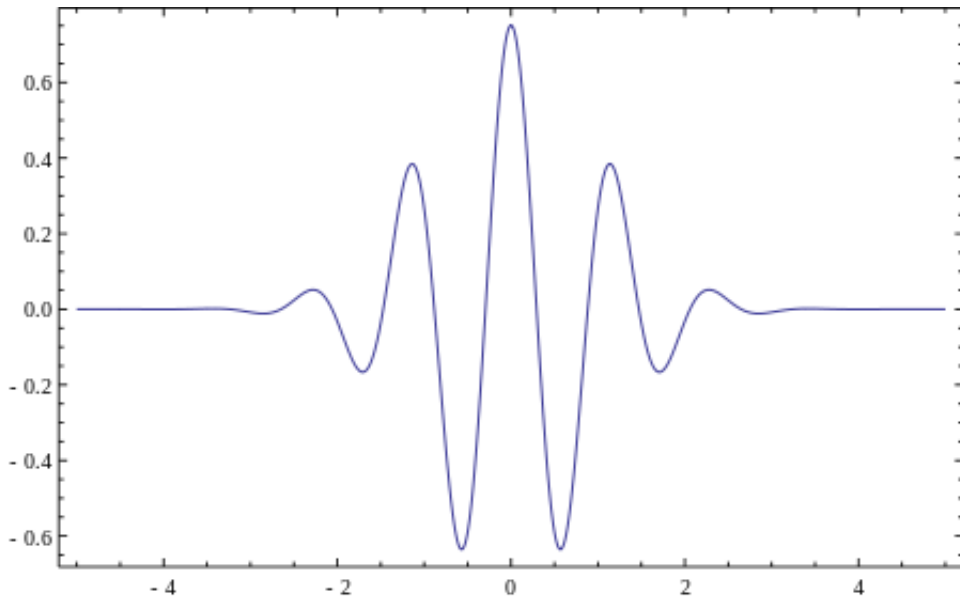
Τα κυματίδια είναι συναρτήσεις και πιο συγκεκριμένα κυματομορφές. Για να παραχθεί ένα σύνολο κυματιδίων χρησιμοποιείται μια συγκεκριμένη συνάρτηση, η οποία προέρχεται από ένα σύνολο συναρτήσεων οι οποίες παράγουν όλα τα κυματίδια, και ονομάζεται μητέρα κυματίδιο. Έτσι από μια μητέρα κυματίδιο προκύπτει μια οικογένεια κυματιδίων. Τα μέλη της οικογένειας αυτής διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την τιμή που παίρνουν δύο συγκεκριμένοι παράμετροι. Η ονομασία των παραμέτρων αυτών διαφέρει ανά τη βιβλιογραφία αλλά συνήθως συμβολίζονται με τα γράμματα a και b . Το a συμβολίζει την κλιμάκωση (scaling) και παίρνει μόνο θετικές τιμές και το b συμβολίζει τη μετατόπιση (shifting) και μπορεί να είναι οποιοσδήποτε πραγματικός αριθμός. Στις εικόνες (4.5),(4.6) και (4.7) φαίνονται οι γραφικές παραστάσεις από κάποια μητρικά κυματίδια.

Αν θεωρηθεί ότι η συνάρτηση ενός μητρικού κυματιδίου είναι $\psi(t)$, τότε τα κυματίδια «παιδιά» προκύπτουν από την παρακάτω εξίσωση:

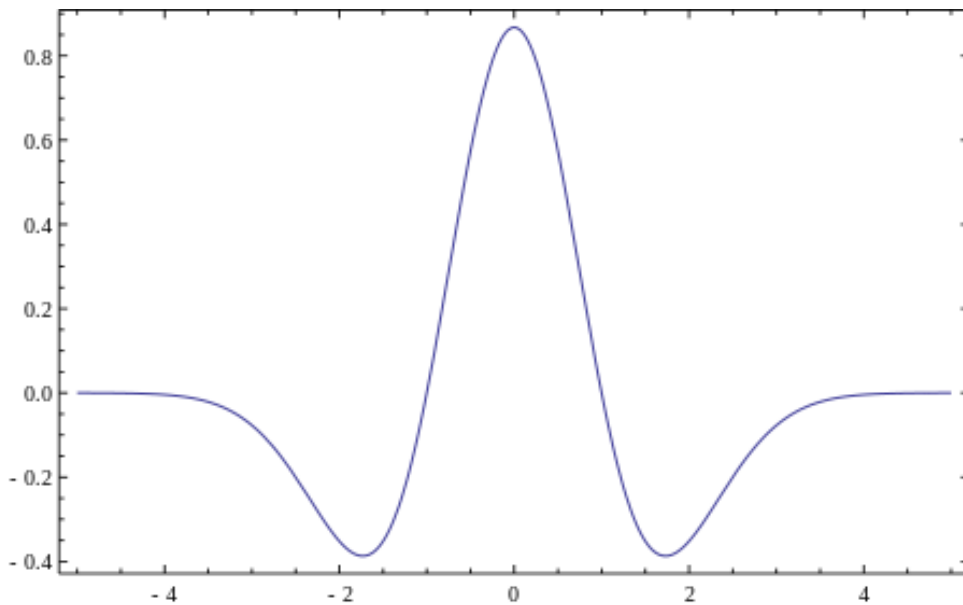
$$\Psi_{a,b} = |a|^{-\frac{1}{2}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (3.2)$$



Σχήμα 3.5 : Κυματίδιο Meyer



Σχήμα 3.6 : Κυματίδιο Morlet



Σχήμα 3.7 : Κυματίδιο Mexican Hat

Ανάλογα με την εφαρμογή επιλέγονται τα κατάλληλα κυματίδια απόγονοι που θα αντιμετωπίσουν το συγκεκριμένο πρόβλημα.

Τα κυματίδια σαν κυματομορφές έχουν περιορισμένη διάρκεια και μέση τιμή μηδέν, ενώ τείνουν να είναι ασύμμετρες και «ανώμαλες» [10]. Οι συναρτήσεις αυτές έχουν την ικανότητα της «τοπικής ανάλυσης», δηλαδή μπορούν να αναλύσουν ένα μεγάλο σήμα σε μια εντοπισμένη περιοχή [10]. Έτσι με τη χρήση κυματιδίων μπορούμε να κάνουμε μετασχηματισμούς συναρτήσεων. Οι μετασχηματισμοί αυτοί προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με πιο κλασσικούς μετασχηματισμούς, όπως ο μετασχηματισμός Fourier, για συγκεκριμένες

εφαρμογές. Η ανάλυση με κυματίδια αποσυνθέτει το σήμα σε χρονικά μετατοπισμένες (shifted / translated) και κλιμακωμένες (scaled) εκδοχές του αρχικού ή μητρικού (mother) κυματιδίου [10].

Τα κυματίδια βρίσκουν μεγάλη εφαρμογή στον τομέα της ανάλυσης σημάτων. Οι ιδιότητές τους επιτρέπουν την αναγνώριση ασυνέχειας και σημείων κατάρρευσης στο επεξεργαζόμενο σήμα. Επίσης είναι ικανά να ανιχνεύσουν μακρόχρονες εξελίξεις, ομοιότητες και καθαρές συχνότητες στο δοσμένο σήμα. Τέλος χρησιμοποιούνται στη διαδικασία της αποθορυβοποίησης και συμπίεσης εικόνων [10]. Γενικά τα κυματίδια σαν μαθηματικό εργαλείο θεωρούνται από πολλούς σαν ένα μικροσκόπιο [12] και έχουν την ικανότητα να παρουσιάζουν μη γραμμικότητες [13]. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα των κυματιδίων είναι ότι περιορίζονται σε εφαρμογές με εισόδους μικρών διαστάσεων [14].

Στην παρούσα διπλωματική η χρήση των κυματιδίων γίνεται για τη βελτίωση της λειτουργίας των νευρωνικών δικτύων που υλοποιούνται. Η ανάγκη για τη χρήση τους προκύπτει από το γεγονός ότι τα κλασσικά Ν.Δ. που χρησιμοποιούν σιγμοειδής συναρτήσεις παρουσιάζουν κάποια σημαντικά μειονεκτήματα. Η χρήση σιγμοειδών συναρτήσεων σαν συναρτήσεις μεταφοράς συχνά οδηγεί τον αλγόριθμο εκπαίδευσης σε τοπικά ελάχιστα [11]. Επίσης η τυχαία αρχικοποίηση των βαρών των Ν.Δ. συχνά καθυστερεί τον αλγόριθμο εκπαίδευσης. Αντίθετα τα Ν.Δ. τα οποία χρησιμοποιούν κυματίδια παρουσιάζουν πλεονεκτήματα τα οποία μπορούν να μειώσουν σημαντικά τα προβλήματα αυτά. Συγκεκριμένα τα κυματιδιακά Ν.Δ. πρωτίστως παρουσιάζουν υψηλές ικανότητες συμπίεσης και δευτερευόντως ο υπολογισμός μιας τιμής σε ένα συγκεκριμένο σημείο ή η ανανέωση της συνάρτησης από ένα καινούριο τοπικό σημείο χρειάζεται μόνο ένα μικρό υποσύνολο του συνόλου παραμέτρων του μοντέλου για να επιτευχθεί [11]. Έτσι η χρήση κυματιδίων αντί για σιγμοειδής συναρτήσεις στο κρυφό επίπεδο του Ν.Δ. επιτρέπει:

- Σύγκλιση στο ολικό ελάχιστο της συνάρτησης σφάλματος που χρησιμοποιείται και αποφυγή τοπικών ελαχίστων.
- Χρησιμοποίηση τεχνικών για αρχικοποίηση των παραμέτρων του Ν.Δ. οι οποίες επιτρέπουν σε κάποιες από τις τιμές αυτές να βρίσκονται πιο κοντά στο επιθυμητό σημείο σύγκλισης με αποτέλεσμα να μειώνεται δραστικά ο απαιτούμενος χρόνος εκπαίδευσης του Ν.Δ.
- Κάθε εκπαιδευόμενο κυματίδιο μπορεί να προσφέρει την πληροφορία έχει αποκτήσει από την εκπαίδευσή του στη δυναμική του συστήματος και στην εκτίμηση της σχέσης ανάμεσα στις εισόδους και την έξοδο του μοντέλου.

Τα Ν.Δ. που χρησιμοποιούν κυματίδια έχουν χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα εφαρμογών μέχρι στιγμής. Κάποιες από αυτές είναι, η βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη φορτίου, η πρόβλεψη χρονοσειρών, ταξινόμηση και συμπίεση σημάτων, αποθορυβοποίηση σημάτων, μη γραμμική μοντελοποίηση, προσέγγιση μη γραμμικών στατικών συναρτήσεων και μια μέθοδο για ταυτόχρονη ταξινόμηση δειγμάτων χαλκού, σιδήρου και αλουμινίου. Στην παρούσα διπλωματική τα κυματίδια που χρησιμοποιήθηκαν στα Ν.Δ. που υλοποιήθηκαν ήταν τα Morlet και Mexican Hat.

3.4 Εφαρμογές

Παρακάτω παρουσιάζονται εφαρμογές οι οποίες συνδυάζουν τα νευρωνικά δίκτυα, την ασαφή λογική και τις κυματιδιακές συναρτήσεις.

Μια από τις εφαρμογές που έχουν προταθεί και χρησιμοποιούν συνδιασμό νευρωνικών δικτύων, ασαφούς λογικής και κυματιδίων είναι ένα σύστημα πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων

από τον Abdulhamit Subasi το 2005. Οι συμβατικές μέθοδοι πρόβλεψης μιας επιληπτικής κρίσης βασίζονται κυρίως στην παρατήρηση συγκεκριμένων σημάδιων από κάποιο ανθρώπινο παρατηρητή. Αυτό είναι μη πρακτικό στην περίπτωση πολλών ασθενών οι οποίοι βρίσκονται στον ίδιο χώρο και για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι οι οποίες προσπαθούν να προβλέψουν αυτοματοποιημένα τις επιληπτικές κρίσεις. Για να το πετύχουν αυτό κάνουν ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων με διαφόρους τρόπους. Ο Abdulhamit Subasi πρότεινε η ανάλυση αυτή να γίνεται μέσω μετασχηματισμών που χρησιμοποιούν κυματιδικές συναρτήσεις. Ταυτόχρονα με τη χρήση νευρωνικών δικτύων υπάρχει η δυνατότητα να μοντελοποιηθεί το σήμα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος αλλά και να ταξινομηθεί ανάλογα με το είδος του. Τέλος με τη χρήση ασαφούς λογικής το μοντέλο αυτό είναι ικανό να αντιμετωπίσει αβεβαιότητες που προκύπτουν και να πάρει αποφάσεις που θα οδηγήσουν σε ορθότερες προβλέψεις. Με τη χρήση των παραπάνω εργαλείων έγινε δυνατή η δημιουργία ενός προσαρμοστικού νευρο-ασαφούς συμπερασματικού μοντέλου (adaptive neuro-fuzzy inference system, ANFIS) που χρησιμοποιεί μετασχηματισμό με κυματίδια. Το μοντέλο δέχθηκε σαν εισόδους στατιστικά δεδομένα τόσο από υγιείς ανθρώπους όσο και από ασθενείς που έπασχαν από κρίσεις και έβγαλε αποτελέσματα τα οποία παρουσίασαν σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους.

Μια παρόμοια μελέτη εκδόθηκε από τους Inan Guler και Elif Derya Ubeyli το 2005 η οποία είχε να κάνει με την ταξινόμηση σημάτων από ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα. Η διαδικασία που πρότειναν είχε δύο στάδια, στο πρώτο μετασχηματίζονταν τα σήματα με χρήση κυματιδίων ούτως ώστε να γίνουν εμφανέστερα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τους και στη συνέχεια εκπαιδευόταν ένα ωερο-ασαφές συμπερασματικό μοντέλο με μέθοδο gradient decent και ελαχίστων τετραγώνων. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαν αποτελούνταν από πέντε είδη ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων τα οποία αποτελούσαν εισόδους σε πέντε ξεχωριστά μοντέλα. Τα μοντέλα αυτά συνδίαζαν την προσαρμοστική ικανότητα των νευρωνικών δικτύων με την ικανότητα λήψης αποφάσεων της ασαφούς λογικής. Η αξιολόγηση έγινε με βάση την ικανότητα εκπαίδευσης του μοντέλου και τη ποιότητα της ταξινόμησης των σημάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μοντέλο αυτό έχει σημαντικές δυνατότητες στην ταξινόμηση ηλεκτροεγκεφαλικών σημάτων.

Οι Turgay Partal , Ozgur Kisi το 2006 πρότειναν μια νέα σύζευξη των τριών αυτών μεθόδων για την κατασκευή ενός μοντέλου που θα προέβλεπε τη βροχόπτωση σε μια περιοχή. Για να το πετύχουν αυτό χρησιμοποίησαν διακριτό μετασχηματισμό με κυματίδια για να αποσυνθέσουν σε υπο-σειρές τις παρατηρούμενες καθημερινές βροχοπτώσεις και στη συνέχεια χρησιμοποιούν τις σειρές αυτές σαν εισόδους στα νευρο-ασαφή μοντέλα τα οποία πραγματοποιούν την πρόβλεψη. Σαν δεδομένα εκπαίδευσης χρησιμοποίησαν δεδομένα που πήραν από τρεις μετεωρολογικούς σταθμούς στη Τουρκία για διάστημα δεκαπέντε ετών. Τα αποτελέσματα του μοντέλου τα συνέκριναν με αντίστοιχο μοντέλο νευρο-ασαφούς λογικής που έκανε την ίδια διεργασία χωρίς όμως να χρησιμοποιεί μετασχηματισμό με τη χρήση κυματιδίων. Από τη σύγκριση αυτή φάνηκε πως η σύζευξη των μεθόδων αυτή έδωσε σημαντικά πλεονεκτήματα στο μοντέλο σε σχέση με το συγκρινόμενο και κατάφερε να συγκλίνει προς τη λύση του προβλήματος. Συγκεκριμένα τα καλύτερα αποτελέσματα φάνηκαν κυρίως τους μήνες με μηδενικές βροχοπτώσεις και σε αυτούς με τις περισσότερες.

Σε μια άλλη εφαρμογή οι Jalal Shiri και Ozgur Kisi πρότειναν τη χρήση ενός υβριδικού μοντέλου που χρησιμοποιούσε κυματίδια, νευρωνικά δίκτυα και ασαφή λογική για την πρόβλεψη της ροής νερού σε χρονικά διαστήματα μιας ημέρας, ενός μήνα και ενός χρόνου. Η πρόβλεψη αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για προβλέψεις πλημμυρών αλλά και για τη συσσώρευση νερού στους υπόγειους ταμιευτήρες. Για την εκπαίδευση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την περιοχή της μαύρης θάλασσας στη Τουρκία από διάστημα 31 ετών. Το μοντέλο συγκρίθηκε με ένα απλό νευρο-ασαφές μοντέλο για να μελετηθεί εάν υπάρχουν πλεονεκτήματα από τη χρήση των κυματιδίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μοντέλο το οποίο χρησιμοποιούσε κυματίδια είχε πράγματι σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με το απλό, τα οποία ήταν ιδιαίτερα φανερά στις προβλέψεις ενός έτους. Στη συνέχεια προστέθηκαν στα δύο μοντέλα κάποιοι περιοδικό όροι οι οποίοι φάνηκαν να βελτιώνουν σημαντικά και τα δύο μοντέλα.

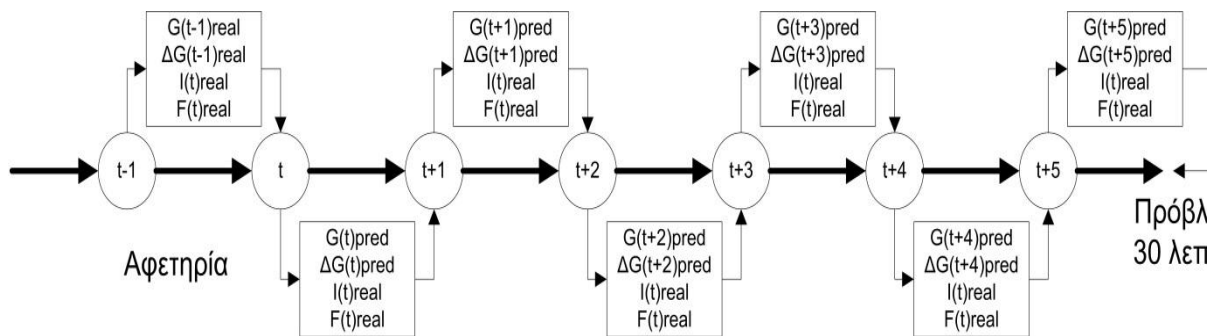
Κεφάλαιο 4^ο : Μεθοδολογία

Στην παρούσα διπλωματική εργασία προτείνεται μια μεθοδολογία ανάπτυξης εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, για συγκεκριμένους χρονικούς ορίζοντες από πέντε λεπτά μέχρι μία ώρα στο μέλλον. Για την υλοποίηση αυτής της διαδικασίας χρησιμοποιείται τεχνολογία νευρο-ασαφούς λογικής με ταυτόχρονη χρήση κυματιδιακών συναρτήσεων στα κρυφά επίπεδα των νευρωνικών δικτύων. Η εξατομίκευση των μοντέλων επιτυγχάνεται με την εκπαίδευση διαφορετικών νευρωνικών δικτύων για κάθε ασθενή, για τα οποία έχουν επιλεγεί διαφορετικές αρχικές συνθήκες και μπορούν και λειτουργούν αποκλειστικά για τον ασθενή αυτό. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση και την αξιολόγηση των μοντέλων προέρχονται από πραγματικούς ασθενείς. Τέλος χρησιμοποιήθηκε ένα διαμερισματικό μοντέλο για τη μοντελοποίηση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο και την επεξεργασία των δεδομένων γλυκόζης που λήφθηκαν από τους ασθενείς. [41]

Η επιλογή των εργαλείων αυτών για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου μοντέλου έγινε διότι τα πλεονεκτήματα που προσφέρουν αυτές οι μέθοδοι μπορούν να αξιοποιηθούν σημαντικά από τη φύση του προβλήματος [42],[43],[44]. Πιο συγκεκριμένα η ασαφής λογική μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο για την αντιμετώπιση πολύπλοκων μη γραμμικών προβλημάτων τα οποία δεν είναι καλά ορισμένα και εμπεριέχουν ένα σημαντικό βαθμό αβεβαιότητας. Το πρόβλημα τη λύση του οποίου πραγματεύεται η διπλωματική αυτή έχει τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν. Η χρήση της ασαφούς λογικής απαιτεί τη δημιουργία ενός συνόλου κανόνων της EAN-TOTE (IF-THEN) λογικής. Οι κανόνες αυτοί, εάν είναι αρκετοί, μπορούν να δώσουν απαντήσεις στο πρόβλημα που έχει τεθεί, και να παράξουν τη σωστή πρόβλεψη για το χρονικό διάστημα που απαιτείται. Η δημιουργία των κανόνων αυτών συνήθως βασίζεται στην ανθρώπινη γνώση η οποία έχει προκύψει από την εμπειρία. Η πρόβλεψη της γλυκόζης αποτελεί ένα πολύπλοκο ζήτημα για το οποίο δεν υπάρχει η απαιτούμενη γνωστική βάση που θα μπορούσε να τροφοδοτήσει ένα ικανό πλήθος κανόνων.

Τη λύση του προβλήματος αυτού αναλαμβάνει να δώσει ένα νευρωνικό δίκτυο. Τα χαρακτηριστικά και οι ιδιότητες του νευρωνικού δικτύου το καθιστούν ιδανικό για την περίπτωση αυτή. Συγκεκριμένα, η ικανότητα του Ν.Δ. να εκπαιδεύεται και να γενικεύεται, καθώς επίσης να χαρτογραφεί μη γραμμικά συστήματα είναι πάρα πολύ σημαντικά για το απαιτούμενο έργο. Για το σκοπό αυτό δημιουργήθηκαν διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα τα οποία μοντελοποιούν διαφορετικά την ασαφή λογική, ούτως ώστε να μπορέσει να γίνει σύγκριση μεταξύ τους και να επιλεγεί το καταλληλότερο [42],[43].

Τα Ν.Δ. που έχουν χρησιμοποιηθεί σε παρόμοια προβλήματα έχουν παρουσιάσει όμως διάφορα προβλήματα. Συγκεκριμένα τα Ν.Δ. που προσπαθούν να προσεγγίσουν τέτοιες διαδικασίες απαιτούν πολύ μεγάλο αριθμό νευρώνων, γεγονός που καθιστά απαγορευτική τη χρήση τους διότι χρειάζονται πολύ μεγάλο αριθμό δεδομένων για να εκπαιδευτούν και η εκπαίδευσή τους τείνει να είναι ασταθής. Τα Ν.Δ. αυτά καταλήγουν σε τοπικά ελάχιστα του επιπέδου σφάλματος από τα οποία δεν μπορούν να ξεφύγουν και έτσι δεν μπορούν να καταλήξουν στην σωστή σχέση ανάμεσα στις εισόδους και στην έξοδο. Τέλος ακόμα και αν παραβλεφθούν τα παραπάνω προβλήματα ο ρυθμός σύγκλισης σε τέτοια νευρωνικά δίκτυα είναι πολύ αργός. Για να αντιμετωπιστεί αυτή η δυσκολία επιστρατεύονται κυματιδιακές συναρτήσεις. Ένα κυματίδιο, όπως έχει αναφερθεί, είναι μια κυματική συνάρτηση που έχει περιορισμένη διάρκεια και μέση

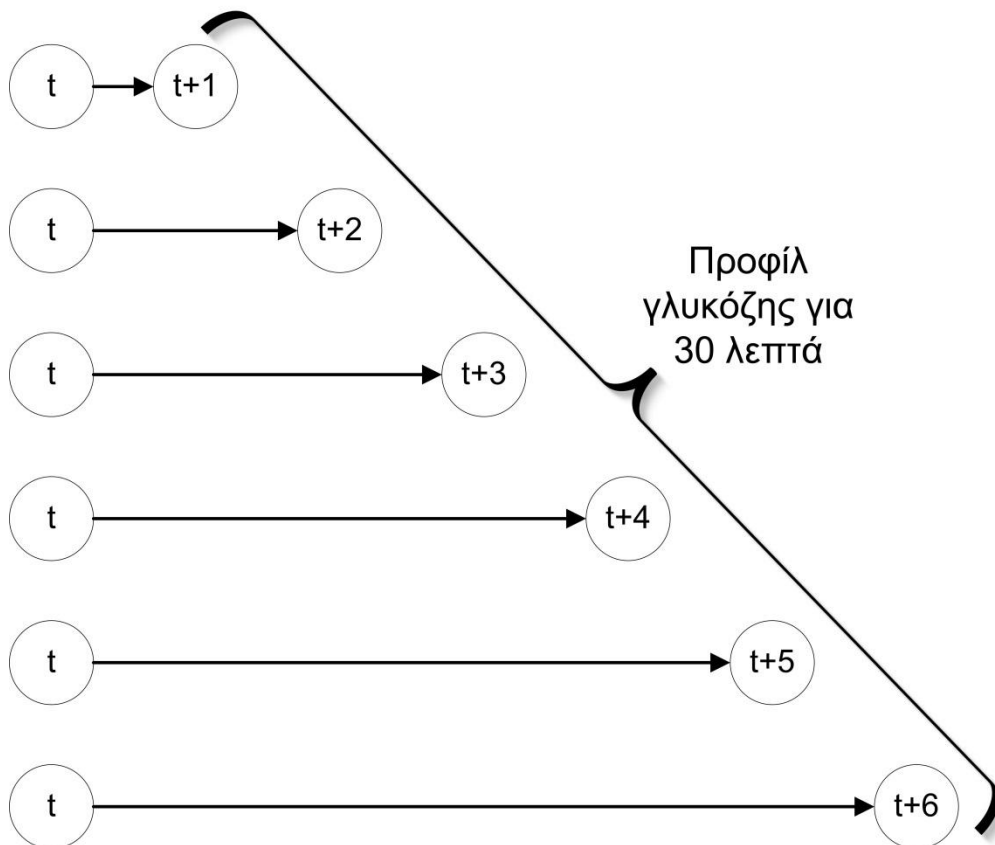


Σχήμα 4.1 : Διαδικασία επέκτασης πρόβλεψης στη μισή ώρα με τη χρήση μοντέλου το οποίο εκτιμά τη γλυκόζη αίματος πέντε λεπτά στο μέλλον.

τιμή μηδέν. Οι ιδιότητες των συναρτήσεων αυτών σε συνδυασμό με αυτές των Ν.Δ. και τις ασαφούς λογικής αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα στη μοντελοποίηση συστημάτων σαν αυτό με το οποίο ασχολείται η παρούσα διπλωματική εργασία [42],[43].

Η διαδικασία που αρχικά εφαρμόστηκε ήταν να εκπαιδευτούν ξεχωριστά νευρωνικά δίκτυα για κάθε ασθενή τα οποία θα εκπαιδευόντουσαν να προβλέπουν τη γλυκόζη πέντε λεπτά στο μέλλον. Στη συνέχεια θα κατασκευάζονταν για κάθε ασθενή ένα προφίλ γλυκόζης για μισή και μία ώρα χρησιμοποιώντας το εκπαιδευμένο νευρωνικό δίκτυο αυτό. Η μεθοδολογία θα ήταν να χρησιμοποιηθεί διαδοχικά η πρόβλεψη των πέντε λεπτών, λαμβάνοντας πληροφορίες που έχουν προκύψει από το ίδιο το μοντέλο σαν πρόβλεψη, ως δεδομένα εισόδου για την επόμενη εκτέλεση του μοντέλου. Τελικά μετά από τις συνεχόμενες επαναλήψεις το μοντέλο έφτανε στα τριάντα λεπτά και στη μία ώρα από το χρονικό σημείο το οποίο χρησιμοποιήθηκε σαν αφετηρία. Η διαδικασία για τα τριάντα λεπτά απεικονίζεται στο σχήμα 4.1.

Η μέθοδος αυτή εγκαταλείφθηκε τελικά γιατί αποδείχθηκε ότι ήταν ασταθής και απαιτούσε λεπτομερή αρχικοποίηση των παραμέτρων του δικτύου η οποία και δεν ήταν δυνατό να γίνει στο πλαίσιο της διπλωματικής αυτής εργασίας. Επίσης παρουσίαζε συγκεκριμένους περιορισμούς ως προς τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα κάθε φορά και τα διαστήματα τα οποία θα έπρεπε να εξαιρεθούν κατά την αξιολόγηση του μοντέλου. Η μέθοδος που υιοθετήθηκε στη συνέχεια αντιμετώπισε τις δυσκολίες αυτές. Πιο συγκεκριμένα για κάθε ασθενή εκπαιδεύθηκαν τόσα νευρωνικά δίκτυα όσες και χρονικές στιγμές για τις οποίες θα προέκυπταν προβλέψεις. Με τον τρόπο αυτό δημιουργήθηκε ένα προφίλ γλυκόζης τόσο για τα τριάντα όσο και για τα εξήντα λεπτά το οποίο προερχόταν από έξι και δώδεκα διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα ανά ασθενή αντίστοιχα. Η αρχικοποίηση των δικτύων αυτών καθώς και η εκπαίδευσή του ήταν τελείως αυτόνομη και ανεξάρτητη από τις αντίστοιχες διαδικασίες στα υπόλοιπα νευρωνικά δίκτυα με σκοπό να μπορέσει κάθε δίκτυο να εκπαιδευτεί ανάλογα με τις ανάγκες της εργασίας που καλείται να εκπαιδεύσει. Η διαδικασία παραγωγής προφίλ γλυκόζης για τα τριάντα λεπτά φαίνεται στο σχήμα 4.2.



Σχήμα 4.2 : Διαδικασία παραγωγής προφίλ γλυκόζης για τριάντα λεπτά.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα νευρωνικά δίκτυα τα οποία κατασκευάστηκαν για να μοντελοποιήσουν το πρόβλημα που περιγράφηκε. Αρχικά φαίνεται η ανατομία πάνω στην οποία βασίζονται όλα τα μοντέλα που υλοποιήθηκαν και στη συνέχεια παρουσιάζεται αναλυτικότερα το κάθε συγκεκριμένο μοντέλο.

4.1 Γενική αρχιτεκτονική Ν.Δ.

Τα Ν.Δ. που κατασκευάστηκαν αποτελούνται από 7 επίπεδα και η λογική τους είναι εμπρόσθο-τροφοδοτική (feed forward). Στο σχήμα 4.3 φαίνεται η αρχιτεκτονική πάνω στην οποία βασίζονται όλα τα μοντέλα τα οποία παρουσιάζονται στη συνέχεια. Στο επίπεδο 1 έχουμε τους κόμβους που αντιπροσωπεύουν τις εισόδους του μοντέλου. Ο αριθμός των εισόδων x_i είναι m . Ο αριθμός των εισόδων μπορεί να διαφέρει από εφαρμογή σε εφαρμογή. Το διάνυσμα εισόδου είναι:

$$x_i = [x_1 x_2 \dots x_m], i = 1, \dots, m \quad (4.1)$$

Στο δεύτερο επίπεδο έχουμε τους γλωσσικούς όρους της ασαφούς λογικής $n_j(x_i)$ όπου $j = 1, \dots, k$ ο αριθμός των γλωσσικών όρων ανά είσοδο. Όπως φαίνεται και στο σχήμα ο αριθμός των γλωσσικών όρων είναι ίδιος για κάθε είσοδο. Αυτό ισχύει για κάποια μοντέλα, αλλά διαφέρει σε κάποια άλλα. Οι γλωσσικοί όροι υλοποιήθηκαν με συναρτήσεις Gauss και Σίγμα. Οι τύποι τους φαίνονται παρακάτω:

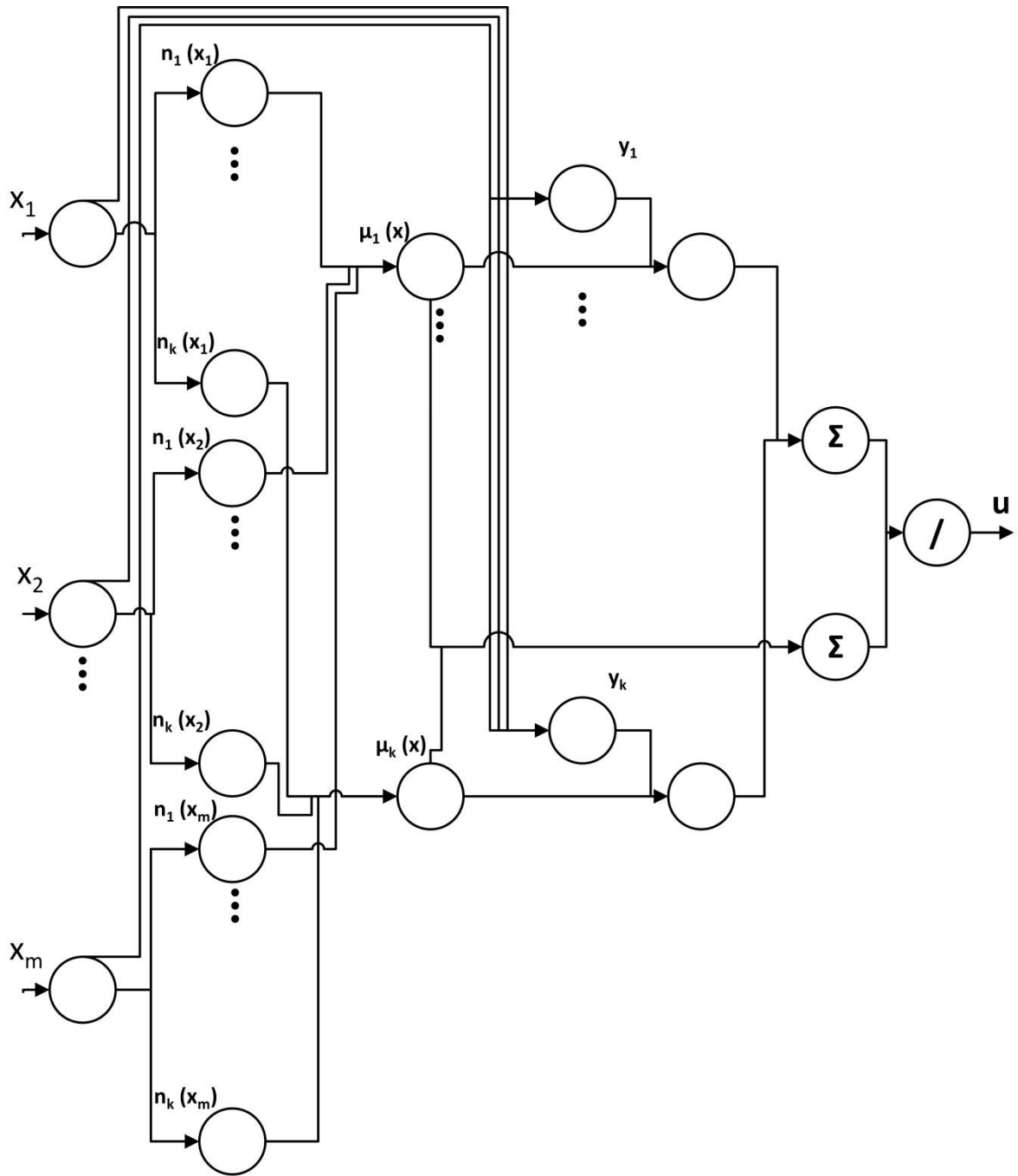
$$n_j(x_i) = e^{-\frac{(x_i - c_{ij})^2}{\sigma_{ij}^2}} \quad (4.2)$$

$$n_j(x_i) = \frac{1}{1 + e^{-a_{ij}(x_i - c_{ij})}} \quad (4.3)$$

Τα a, c, σ αποτελούν τις παραμέτρους των συναρτήσεων. Οι αρχικές τιμές που λαμβάνουν οι παράμετροι αυτοί καθώς επίσης και ο τρόπος με τον οποίο ανανεώνονται κατά την εκπαίδευση θα συζητηθούν παρακάτω. Οι συναρτήσεις αυτές υλοποιήθηκαν με τη χρήση έτοιμων συναρτήσεων από το fuzzy toolset του matlab. Στο επίπεδο 3 έχουμε την υλοποίηση των κανόνων της ασαφούς λογικής μ_j με $j = 1, \dots, k$, όπου n ο αριθμός των κανόνων. Σε κάποια μοντέλα ο αριθμός αυτός θα είναι πάντα ίσος με τον αριθμό των γλωσσικών όρων ενώ σε κάποια θα ορίζεται από το χρήστη με ποιοτικά κριτήρια. Οι κανόνες φτιάχνονται χρησιμοποιώντας τη διαδικασία του ελαχίστου (min operation) και υπολογίζονται ως εξής:

$$\mu_j(x) = \prod_i n_j(x_i) \quad (4.4)$$

Στο επίπεδο 4 έχουμε τα κυματίδια y_j όπου $j = 1, \dots, k$. Ο αριθμός των κανόνων και των κυματιδίων θα είναι ίδιος σε όλα τα μοντέλα. Αυτό συμβαίνει διότι πάντα κάθε κανόνας αντιστοιχίζεται με ένα και μόνο κυματίδιο, το οποίο λειτουργεί και ως η συνάρτηση ενεργοποίησης του συγκεκριμένου κανόνα. Οι παράμετροι του συγκεκριμένου κυματιδίου εκπαιδεύονται με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να οδηγούν τον κανόνα στην έξοδο του μοντέλου με μεγαλύτερη βαρύτητα όταν ο κανόνας αυτός ισχύει λογικά. Ως κυματιδιακές συναρτήσεις χρησιμοποιήθηκαν οι mexican hat και morlet.



Επίπεδο 1 Επίπεδο 2 Επίπεδο 3 Επίπεδο 4 Επίπεδο 5 Επίπεδο 6 Επίπεδο 6

Σχήμα 4.3 : Γενική αρχιτεκτονική Ν.Δ.

Η παραγωγή των κυματιδίων περιγράφεται σε κάθε μοντέλο, αλλά οι τύποι που την διέπουν πάντα είναι οι:

$$y_l = w_l \Psi_l(z) \tag{4.5}$$

$$\Psi_l(z) = \sum_{i=1}^m |a_{ij}|^2 \psi(z_{ij}), j = 1, \dots, n, i = 1, \dots, m \tag{4.6}$$

$$z_{ij} = \frac{x_i - b_{ij}}{a_{ij}} \quad (4.7)$$

Όπου a_{ij}, b_{ij} είναι οι παράμετροι των κυματιδίων και w_i τα βάρη που τοποθετούμε πριν από τα κυματίδια. Οι συναρτήσεις των κυματιδίων είναι:

$$\psi(z_{ij}) = (1 - z_{ij}^2)e^{-\frac{z_{ij}^2}{2}} \quad (4.8)$$

$$\psi(z_{ij}) = e^{-\frac{z_{ij}^2}{2}} \cos(5z_{ij}) \quad (4.9)$$

Στο επίπεδο 5 η έξοδος των νευρώνων του τρίτου επιπέδου πολλαπλασιάζονται με την έξοδο του τέταρτου επιπέδου, δηλαδή με τα κυματίδια. Στο επίπεδο 6 και στο επίπεδο 7 γίνεται η διαδικασία της από-ασαφοποίησης (defuzzification) και υπολογίζεται η έξοδος u . Ο τύπος υπολογισμού της εξόδου είναι ο εξής:

$$u = \frac{\sum_{l=1}^n \mu_l(x) y_l}{\sum_{l=1}^n \mu_l(x)} \quad (4.10)$$

Το Ν.Δ. που περιγράφηκε παραπάνω αποτελεί τη βάση πάνω στην οποία αναπτύχθηκαν όλα τα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη της γλυκόζης. Τα μοντέλα αυτά παρουσιάζονται παρακάτω όποια και γίνεται σαφής η ιδιαιτερότητα του κάθε ενός και περιγράφονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια οι διαδικασίες που επιτελούνται σε κάθε επίπεδο του μοντέλου.

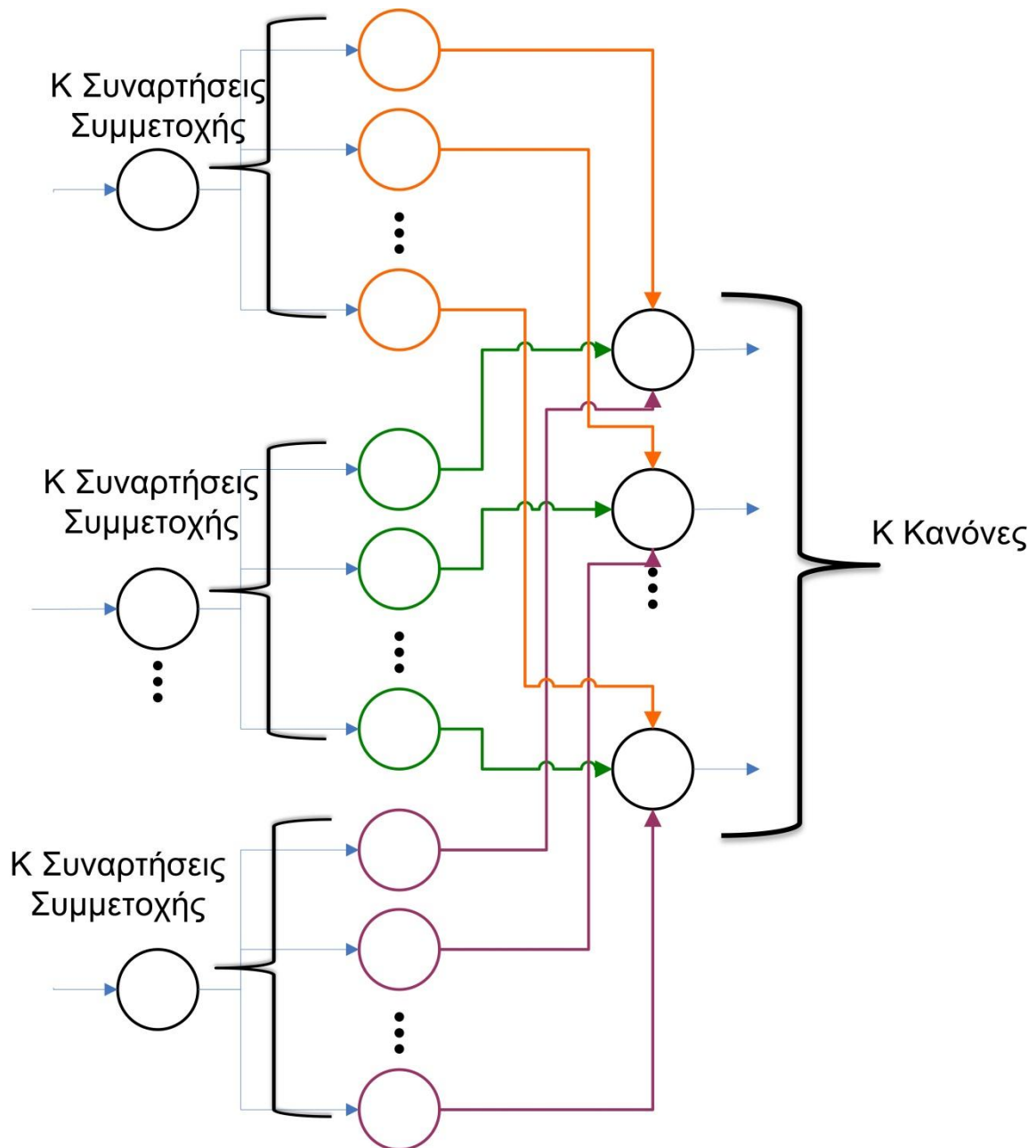
Το πρώτο μοντέλο που αναπτύχθηκε βασίστηκε στην εξής λογική. Ορίζεται αρχικά ένα πλήθος κανόνων. Η τιμή του πλήθους κανόνων δεν βασίζεται σε εμπειρική γνώση του συστήματος, παρά στη δοκιμή διαφόρων τιμών και επιλογή της κατάλληλης εκ του αποτελέσματος. Φυσικά όσο μειώνεται ο αριθμός των κανόνων που παράγονται, μειώνεται και η υπολογιστική ισχύς που απαιτεί ο αλγόριθμος για να εκτελεστεί και ο χρόνος εκτέλεσής του. Επίσης τόσο λιγότερη εκπαίδευση απαιτεί το μοντέλο, αφού μειώνονται σημαντικά οι παράμετροι που ανανεώνονται σε κάθε επανάληψη της εκπαίδευσης. Αντίθετα όσους περισσότερους κανόνες έχουμε τόσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα του δικτύου να προσεγγίσει την απαιτούμενη σχέση ανάμεσα στις εισόδους και την έξοδο στην περίπτωση που καταφέρει να συγκλίνει κατά την εκπαίδευση.

Η εύρεση του κατάλληλου αριθμού κανόνων αποδείχθηκε δύσκολη. Έγιναν αρκετές δοκιμές και για να αξιολογηθεί η ποιότητα χρησιμοποιήθηκε το μέσο τετραγωνικό σφάλμα που προκύπτει από την εισαγωγή των δεδομένων ελέγχου στο μοντέλο αφού αυτό έχει εκπαιδευτεί. Το πρόβλημα με τη διαδικασία αυτή είναι ότι δεν μπορεί να γίνει για τις ίδιες αρχικές συνθήκες για κάθε τιμή του πλήθους των κανόνων. Οι πίνακες των αρχικών τιμών των παραμέτρων των συναρτήσεων συμμετοχής και των κυματιδίων καθώς και ο πίνακας των βαρών έχουν διαφορετικές διαστάσεις κάθε φορά που μεταβάλλεται το πλήθος των κανόνων. Έτσι η μέθοδος αυτή δεν είναι ιδιαίτερα αντικειμενική. Για να μπορεί να θεωρηθεί το αποτέλεσμα πιο αντικειμενικό και για να έχει πρακτική αξία η διαδικασία δοκιμάστηκε αρχικά να εκτελεστεί η εκπαίδευση του μοντέλου είκοσι φορές για κάθε τιμή του πλήθους των κανόνων και επιλέχθηκε το χαμηλότερο σφάλμα για να χρησιμοποιηθεί στο διάγραμμα. Επίσης ο έλεγχος αυτός πραγματοποιήθηκε για όλους τους ασθενείς ούτως ώστε να φανεί πως επιδρά το πλήθος των

κανόνων σε όλους και να μπορέσει να γίνει η βέλτιστη επιλογή. Η διαδικασία αυτή όμως δεν φάνηκε να επιφέρει αποτελέσματα τα οποία θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στην επιλογή του κατάλληλου αριθμού κανόνων. Το μοντέλο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο ως προς τις αρχικές τιμές του και έγινε φανερό ότι με τη διαδικασία αυτή δεν ελαττώνεται σημαντικά ο παράγοντας της τύχης. Για το λόγο αυτό στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ένας αλγόριθμος ο οποίος ξεκινούσε από ένα χαμηλό απαιτούμενο σφάλμα το οποίο χρησιμοποιούσε σαν κατώφλι για να σταματήσει την επανάληψη της διαδικασίας. Μετά από έναν αριθμό επαναλήψεων εάν δεν προέκυπτε σφάλμα το οποίο να ικανοποιούσε το κατώφλι αυτό, τότε το κριτήριο γινόταν πιο ελαστικό και το όριο σφάλματος αυξανόταν. Η διαδικασία τερματιζόταν όταν κάποια στιγμή ικανοποιούνταν το κριτήριο σφάλματος και αυτό θεωρούνταν ως ενδεικτικό σφάλμα για το συγκεκριμένο πλήθος κανόνων. Ακόμα και με αυτό τον τρόπο όμως τα αποτελέσματα που βγήκαν δεν μπορούσαν να δώσουν εικόνα για επιτυχή επιλογή αριθμού κανόνων ο οποίος θα είναι κοινός για όλους τους προς εξέταση ασθενείς. Έτσι επιστρατεύθηκε η μέθοδος του K-fold cross validation η οποία και θα εξηγηθεί παρακάτω.

Η αρχιτεκτονική του συγκεκριμένου μοντέλου έχει ως εξής. Κάθε είσοδος οδηγείται σε τόσες συναρτήσεις Gauss, όσες και το πλήθος των κανόνων που επιλέχθηκε. Έτσι επιτυγχάνεται η ασαφοποίηση των εισόδων με τις συναρτήσεις Gauss να αποτελούν τις συναρτήσεις συμμετοχής. Στη συνέχεια γίνεται η παραγωγή των κανόνων συνδυάζοντας τους γλωσσικούς όρους που έχουν προκύψει με τον εξής τρόπο. Ο κάθε κανόνας έχει τόσες προϋποθέσεις όσες και ο αριθμός των εισόδων του νευρωνικού δικτύου και από κάθε είσοδο προέρχεται μία και μόνο προϋπόθεση από ένα γλωσσικό όρο ο οποίος χρησιμοποιείται σε ένα μόνο κανόνα. Η λογική πίσω από τη δημιουργία των κανόνων φαίνεται και στο σχήμα 4.4.

Αφού έχουν δημιουργηθεί οι κανόνες η έξοδος κάθε ενός από αυτούς πολλαπλασιάζεται με την έξοδο ενός νευρώνα που βρίσκεται στο κρυφό επίπεδο του νευρωνικού δικτύου. Το πλήθος των νευρώνων στο κρυφό επίπεδο είναι ίδιο με τον αριθμό των κανόνων. Ένας νευρώνας στο κρυφό επίπεδο παράγει την έξοδό του χρησιμοποιώντας κάθε είσοδο για να κατασκευάσει ένα κυματίδιο το οποίο προέρχεται από την ίδια μητέρα κυματίδιο με τα υπόλοιπα που χρησιμοποιούνται. Στη συνέχεια αθροίζει όλα τα κυματίδια τα οποία έχουν προκύψει από κάθε είσοδο και τέλος χρησιμοποιεί ένα βάρος για να πολλαπλασιάσει με το αποτέλεσμα αυτό. Το πλήθος των βαρών που χρησιμοποιούνται είναι το ίδιο με το



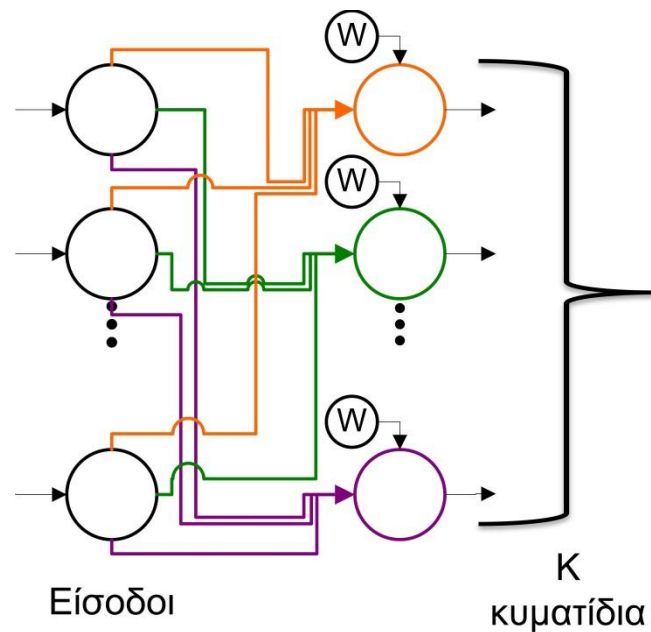
Σχήμα 4.4 : Υλοποίηση ασαφούς λογικής στο πρώτο μοντέλο

πλήθος των νευρώνων του κρυφού επιπέδου και άρα το ίδιο με το πλήθος των κανόνων. Οι συναρτήσεις κυματίδια που χρησιμοποιήθηκαν είναι το morlet και το mexican hat. Η παραγωγή της εξόδου ενός νευρώνα του κρυφού επιπέδου φαίνεται στο σχήμα 4.5. Μετά το πολλαπλασιασμό των κανόνων με τα κυματίδια που προκύπτουν από το κρυφό επίπεδο, αθροίζονται όλα τα γινόμενα μεταξύ τους. Τέλος το αποτέλεσμα αυτό διαιρείται με το άθροισμα των εξόδων όλων των κανόνων για να πραγματοποιηθεί η από-ασαφοποίηση και προκύπτει η τελική έξοδος του νευρωνικού δικτύου. Η συνολική αρχιτεκτονική του νευρωνικού δικτύου φαίνεται στο σχήμα (4.5)

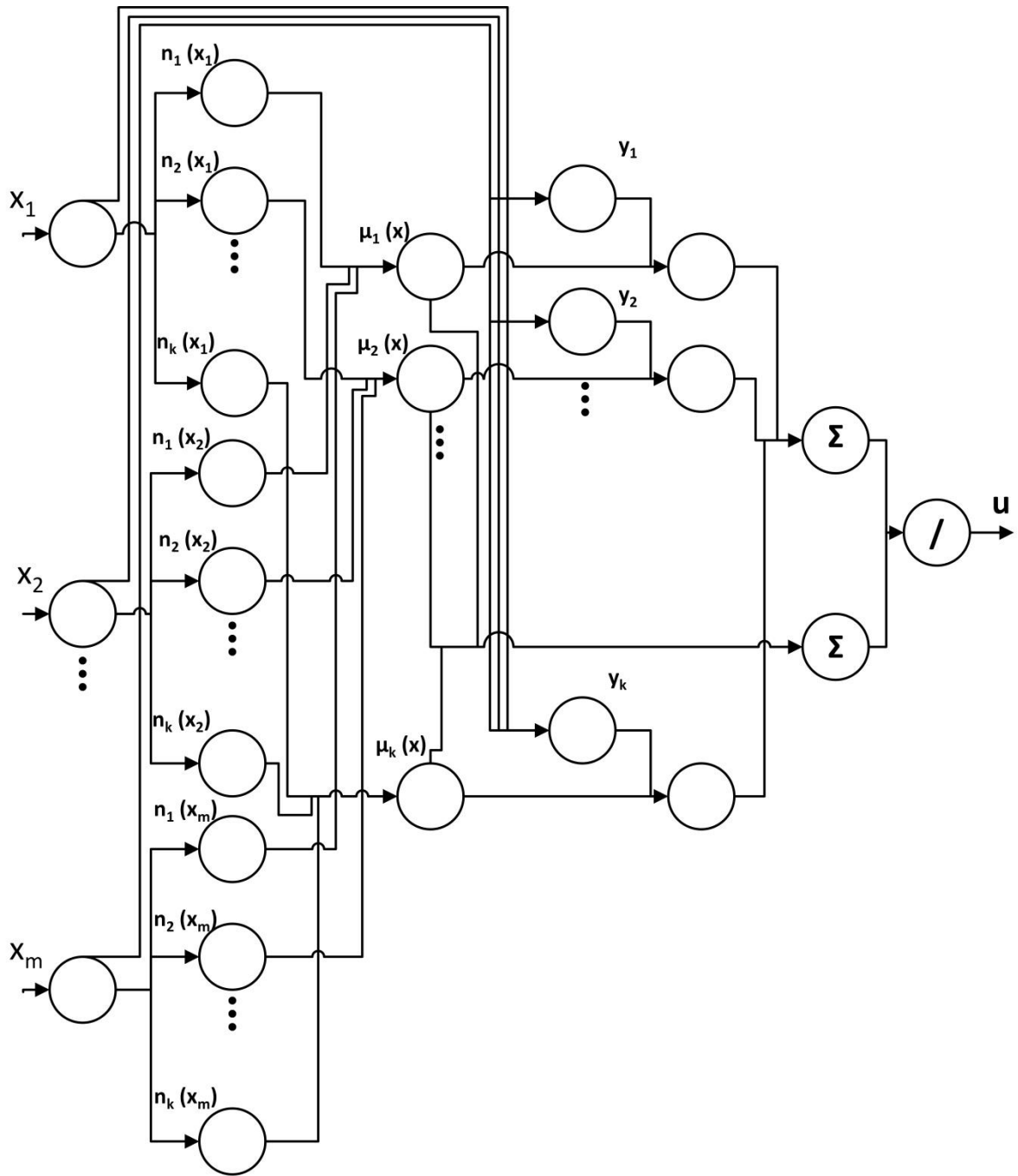
Εκτός από το πρώτο μοντέλο υλοποιήθηκαν και άλλες δύο αρχιτεκτονικές νευρωνικών δικτύων. Οι αρχιτεκτονικές αυτές αποδείχθηκαν υποδεέστερες από αυτή της πρώτης εφαρμογής και εγκαταλείφθηκαν νωρίς. Για λόγους πληρότητας περιγράφονται παρακάτω.

Στο δεύτερο μοντέλο η κατασκευή των γλωσσικών όρων, των συναρτήσεων συμμετοχής και των κανόνων είναι διαφορετική. Στην περίπτωση αυτή η ασαφοποίηση των εισόδων γίνεται με σιγμοειδής συναρτήσεις και συναρτήσεις Gauss. Ο αριθμός των γλωσσικών όρων και η επιλογή του είδους της συνάρτησης που υλοποιεί τους γλωσσικούς όρους γίνεται με εμπειρικά κριτήρια. Οι γλωσσικοί όροι είναι τέτοιοι ούτως ώστε να δημιουργούνται ασαφή σύνολα που να καλύπτουν όλο το εύρος τιμών κάθε εισόδου και τα διαστήματα που καλύπτει ο κάθε όρος επιλέγονται ποιοτικά. Οι τιμές των παραμέτρων των συναρτήσεων Gauss και σίγμα ορίζονται έτσι ούτως ώστε να ικανοποιούν τα παραπάνω κριτήρια και δεν ανανεώνονται από τη διαδικασία της εκπαίδευσης.

Συγκεκριμένα στο πρώτο μοντέλο που υλοποιήθηκε με αυτή τη μεθοδολογία υπήρχαν τρεις εισοδοί, η γλυκόζη της προηγούμενης χρονικής στιγμής, ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης και η



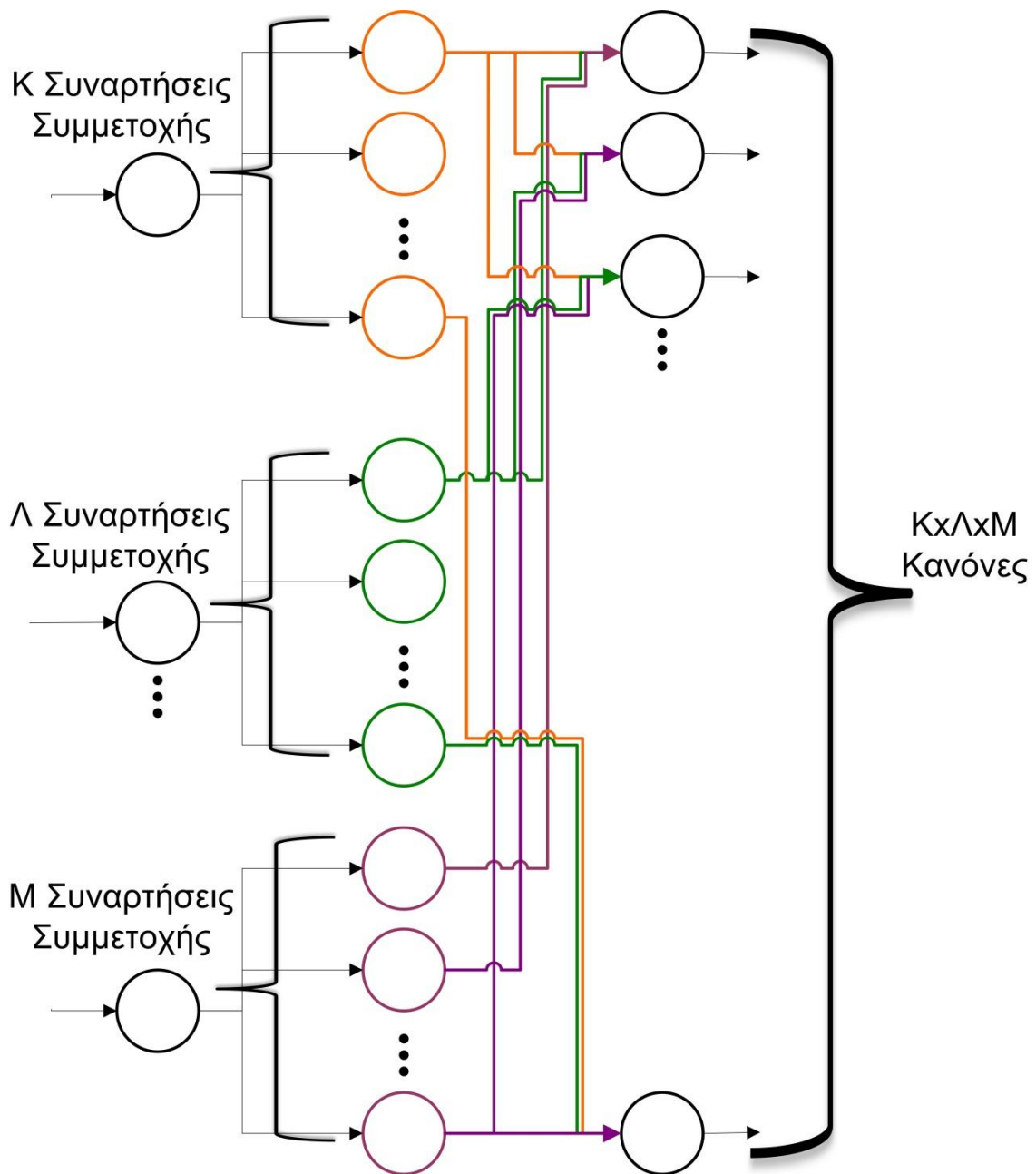
Σχήμα 4.5 : Υλοποίηση κυματιδίων



Επίπεδο 1 Επίπεδο 2 Επίπεδο 3 Επίπεδο 4 Επίπεδο 5 Επίπεδο 6 Επίπεδο 6

Σχήμα 4.6 : Συνολική αρχιτεκτονική Ν.Δ. για το μοντέλο 1

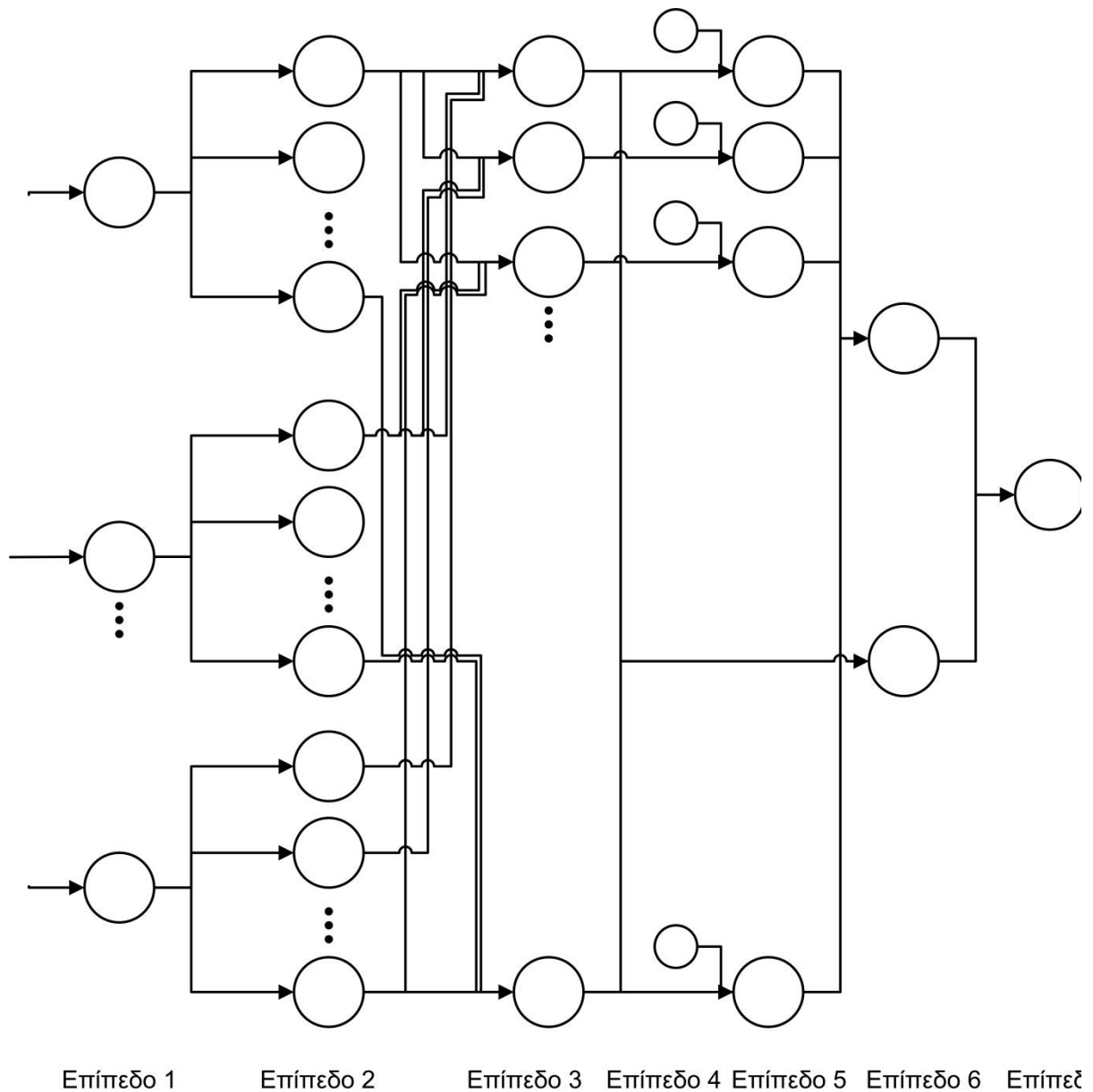
ινσουλίνη της προηγούμενης χρονικής στιγμής. Για τη γλυκόζη υπήρχαν τρεις γλωσσικοί όροι που υλοποιήθηκαν με δύο σιγμοειδής και μία συνάρτηση Gauss οι οποίοι όριζαν τρία διαστήματα, χαμηλή, μέση και υψηλή γλυκόζη. Για το ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης υπήρχαν τέσσερις γλωσσικοί όροι που υλοποιήθηκαν με δύο σιγμοειδής και δύο συναρτήσεις Gauss και όριζαν τέσσερα διαστήματα, πολύ χαμηλός, χαμηλός, υψηλός και πολύ υψηλός ρυθμός μεταβολής γλυκόζης. Τέλος για την ινσουλίνη υπήρχαν τρεις γλωσσικοί όροι που υλοποιήθηκαν με δύο σιγμοειδής και μια συνάρτηση Gauss και όριζαν τρία διαστήματα, χαμηλή, μέση και υψηλή



Σχήμα 4.7 : Διαδικασία δημιουργίας κανόνων

ινσουλίνη. Οι σιγμοειδής συναρτήσεις επιλέχτηκαν για να ορίσουν τα άνω και κάτω άκρα των ασαφών συνόλων, ενώ οι συναρτήσεις Gauss τα ενδιάμεσα διαστήματα.

Η δημιουργία των κανόνων πλέον γίνεται με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να κατασκευάζονται όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί που μπορεί να προκύψουν στην πραγματικότητα. Για να επιτευχθεί αυτό κάθε κανόνας έχει τόσες προϋποθέσεις όσες και εισόδους το νευρωνικό δίκτυο. Για κάθε γλωσσικό όρο – προϋπόθεση δημιουργούνται τόσοι κανόνες ούτως ώστε να επιτυγχάνονται όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί με τους γλωσσικούς όρους των υπολοίπων εισόδων. Η διαδικασία δημιουργίας των κανόνων φαίνεται στην εικόνα (4.6). Η αρχιτεκτονική του Ν.Δ. που υλοποιεί το κρυφό επίπεδο με τα κυματίδια και τη διαδικασία της από-ασαφοποίησης μέχρι την τελική έξοδο είναι ίδια με την αρχιτεκτονική του προηγούμενου μοντέλου που παρουσιάστηκε.



Σχήμα 4.8 : Συνολική αρχιτεκτονική Ν.Δ. για το μοντέλο 2 και 3.

Και σε αυτή την περίπτωση δοκιμάστηκαν κυματίδια τύπου morlet και mexican hat. Η συνολική αρχιτεκτονική του 2^{ου} μοντέλου φαίνεται στο σχήμα 4.8.

Στο τρίτο μοντέλο συναντάμε παρόμοια αρχιτεκτονική με αυτή του δεύτερου. Ο αριθμός των γλωσσικών όρων και κατ' επέκταση ο αριθμός των κανόνων ορίζονται εμπειρικά με την ίδια διαδικασία που ακολουθήθηκε και στο δεύτερο μοντέλο. Συγκεκριμένα εξετάστηκε η ίδια περίπτωση τριών εισόδων με το ίδιο πλήθος γλωσσικών όρων και κανόνων με την περίπτωση που εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το δεύτερο μοντέλο. Όλοι οι γλωσσικοί όροι πλέον υλοποιούνται με τη χρήση συναρτήσεων Gauss. Οι παράμετροι των συναρτήσεων αυτών, που αποτελούν τις συναρτήσεις συμμετοχής, αρχικοποιούνται με κάποια από τις μεθόδους αρχικοποίησης που θα αναφερθούν παρακάτω και κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης του Ν.Δ. ανανεώνονται.

Η υπόλοιπη αρχιτεκτονική του Ν.Δ. είναι ίδια με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στο δεύτερο μοντέλο.

4.2 Διαδικασία εκπαίδευσης Ν.Δ.

Τα Ν.Δ. εκπαιδεύτηκαν με τη χρήση δεδομένων από πραγματικούς ασθενείς. Η μετρήσεις καλύπτουν το διάστημα μερικών ημερών, το οποίο και διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, και η συχνότητα δειγματοληψίας ήταν μια μέτρηση ανά πέντε λεπτά. Από τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιήθηκαν πληροφορίες για τη γλυκόζη πλάσματος του ασθενή, την έγχυση ινσουλίνης, τη λήψη γευμάτων και τη φυσική άσκηση. Δοκιμάστηκαν διαφορετικοί συνδυασμοί διανυσμάτων εισόδων ανάλογα και αξιολογήθηκε η δυνατότητα των διαφόρων μοντέλων να ανταποκριθούν σε κάθε περίπτωση. Οι τιμές της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της λήψης γεύματος είχαν υποστεί επεξεργασία με τη χρήση κατάλληλων διαμερισματικών μοντέλων. Χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες αυτές κάθε φορά σχηματίζονταν δύο πίνακες. Στον πρώτο κάθε γραμμή αποτελούσε και ένα διάνυσμα εισόδου. Στον δεύτερο υπήρχε μόνο μία στήλη στην οποία βρισκόταν η πραγματική τιμή στόχου με την οποία θα συγκρινόταν η έξοδος του μοντέλου είτε για τη διαδικασία της εκπαίδευσης είτε για τη διαδικασία της αξιολόγησης. Η τιμή αυτή σε κάθε περίπτωση αποτελούσε τιμή γλυκόζης αφού σε κάθε περίπτωση τα μοντέλα προσπαθούσαν να προβλέψουν τη γλυκόζη κάποιας χρονικής στιγμής στο μέλλον. Κάθε γραμμή ενός από αυτούς τους δύο πίνακες αποτελεί και μια στιγμή δειγματοληψίας, λαμβάνοντας υπόψη τη χρονική ακολουθία των δειγματοληψιών και διατηρώντας την αντιστοιχία των στοιχείων ανάμεσα στους δύο πίνακες, εισόδου και στόχου. Κατά την εκπαίδευση συγκρινόταν η έξοδος του μοντέλου με την αντίστοιχη πραγματική τιμή αναφοράς για τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή και βάση αυτής της σύγκρισης υπολογίζονταν οι απαραίτητες τιμές για να ανανεωθούν οι παράμετροι του δικτύου. Κατά την αξιολόγηση η σύγκριση γινόταν πάλι ανάμεσα στην έξοδο του μοντέλου και την πραγματική τιμή αναφοράς γλυκόζης για να μπορέσουν να υπολογιστούν στατιστικά μεγέθη που θα μπορούσαν να αξιολογήσουν την ποιότητα του εκπαιδευμένου μοντέλου.

Για τη διαδικασία της εκπαίδευσης τα δεδομένα αρχικά χωρίστηκαν σε δύο σύνολα. Το πρώτο σύνολο αποτελούσε τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του Ν.Δ. και το δεύτερο για την αξιολόγηση του εκπαιδευμένου πλέον Ν.Δ. Το σύνολο με τα δεδομένα εκπαίδευσης χρησιμοποιούσε το 60% του συνόλου των δεδομένων και το σύνολο με τα δεδομένα ελέγχου το υπόλοιπο 40%. Στη συνέχεια, για τη διαδικασία της εκπαίδευσης, αφαιρέθηκαν συγκεκριμένες γραμμές από τους πίνακες με τα δεδομένα διότι περιείχαν μετρήσεις οι οποίες θεωρούνται εσφαλμένες είτε λόγω κάποιου σφάλματος του εξοπλισμού είτε λόγω λάθους χειρισμού του ασθενή. Τα κριτήρια για την αφαίρεση της γραμμής n ήταν τα εξής:

- $CGMS(n) \leq 0$ (4.11)
- $CGMS(n - 1) \leq 0$ (4.12)
- $CGMS(n - 2) \leq 0$ (4.13)
- $Insoulin(n - 1) < 0$ (4.14)

Η μέθοδος αυτή όμως τελικά εγκαταλείφθηκε διότι καθιστούσε τη διαδικασία της εκπαίδευσης ασταθή, καθώς τα αποτελέσματα που προέκυπταν ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητα στην επιλογή των αρχικών τιμών των παραμέτρων του δικτύου. Έτσι έπαιζε σημαντικό ρόλο ο παράγοντας τύχης τόσο στην επιλογή των αρχικών τιμών όσο και στην τομή του συνόλου των δεδομένων σε δεδομένα εκπαίδευσης και δεδομένα ελέγχου. Η εκπαίδευση και η αξιολόγηση των μοντέλων τελικά έγινε με τη διαδικασία του K-fold cross validation. Σύμφωνα με

4.2.1 Μεθοδολογίες και τρόποι εκπαίδευσης

Δοκιμάστηκαν τρεις μεθοδολογίες εκπαίδευσης, η επεξεργασία κατά παρτίδες (batch), η επεξεργασία κατά σειρά (online) και η υβριδική μέθοδος. Οι τρεις αυτές μέθοδοι χρησιμοποιούν αλγόριθμο κατάβασης πλαγιάς (gradient decent). Ο αλγόριθμος αυτός προσπαθεί να καταλήξει στο ολικό ελάχιστο της συναρτήσης που συνδέει το σφάλμα ανάμεσα στις εξόδους του δικτύου και τις πραγματικές εξόδους, με τις παραμέτρους οι οποίες εκπαιδεύονται από το νευρωνικό δίκτυο. Στη συνέχεια χρησιμοποιεί βήματα ανάλογα ως προς την αρνητική τιμή παράγωγο για να μεταβάλει τις τιμές των παραμέτρων αυτών κατάλληλα. Ο συντελεστής αναλογίας είναι και ο ρυθμός εκπαίδευσης του νευρωνικού δικτύου. Επιπρόσθετα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ένας συντελεστής ροπής ο οποίος συγκρίνει τις δύο προηγούμενες τιμές των παραμέτρων που εκπαιδεύονται και μεταβάλει τις νέες τιμές των παραμέτρων αυτών ανάλογα με το αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής. Το μέγεθος της μεταβολής εξαρτάται από την τιμή του συντελεστή ροπής.

Στην περίπτωση των νευρωνικών δικτύων που αναφέρθηκαν παραπάνω χρησιμοποιούμε τη συνάρτηση του σφάλματος και υπολογίζουμε τις μερικές παραγώγους της συνάρτησης αυτής ως προς τις παραμέτρους που θέλουμε να ανανεώσουμε. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως μέθοδος οπισθοδιάδοσης (back-propagation), λόγω του γεγονότος ότι ο υπολογισμός των μερικών παραγώγων γίνεται ξεκινώντας από το νευρώνα εξόδου του νευρωνικού δικτύου και διαδίδεται προς τα πίσω. Οι παράγωγοι που χρησιμοποιήθηκαν καθώς επίσης και οι σχέσεις ανανέωσης των παραμέτρων του νευρωνικού δικτύου φαίνονται παρακάτω:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (u_i^d - u_i)^2 \quad (4.15)$$

Η παραπάνω σχέση μας δίνει το μισό του τετραγώνου του σφάλματος ανάμεσα στην έξοδο που παράγει το μοντέλο μας u_i και την τιμή που έχουμε από τα δεδομένα ελέγχου για τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή u_i^d . Ανάλογα με τη μέθοδο της εκπαίδευσης που χρησιμοποιούμε ο τρόπος υπολογισμού του παραπάνω σφάλματος αλλάζει, όπως εξηγείται παρακάτω.

$$w_l(t+1) = w_l(t) - \gamma \frac{\partial E}{\partial w_l} + \lambda(w_l(t) - w_l(t-1)) \quad (4.16)$$

$$a_{il}(t+1) = a_{il}(t) - \gamma \frac{\partial E}{\partial a_{il}} + \lambda(a_{il}(t) - a_{il}(t-1)) \quad (4.17)$$

$$b_{il}(t+1) = b_{il}(t) - \gamma \frac{\partial E}{\partial b_{il}} + \lambda(b_{il}(t) - b_{il}(t-1)) \quad (4.18)$$

$$c_{ij}(t+1) = c_{ij}(t) - \gamma \frac{\partial E}{\partial c_{ij}} \quad (4.19)$$

$$\sigma_{ij}(t+1) = \sigma_{ij}(t) - \gamma \frac{\partial E}{\partial \sigma_{ij}} \quad (4.20)$$

Οι παραπάνω σχέσεις χρησιμοποιούνται για την ανανέωση των προς εκπαίδευση παραμέτρων αφού έχουν υπολογιστεί οι μερικές παραγώγους του σφάλματος ως προς τη κάθε παράμετρο.

Ανάλογα με τη μέθοδο εκπαίδευσης αλλάζει και η στιγμή στην οποία ανανεώνονται οι παράμετροι όπως εξηγείται παρακάτω

$$\frac{\partial E}{\partial w_l} = \frac{\partial E}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial y_l} \frac{\partial y_l}{\partial w_l} = (u(t) - u^d(t)) \cdot \mu_l \cdot \psi(z_l) / \sum_{i=1}^n \mu_i \quad (4.21)$$

$$\frac{\partial E}{\partial a_{il}} = \frac{\partial E}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial y_l} \frac{\partial y_l}{\partial \psi_l} \frac{\partial \psi_l}{\partial z_{il}} \frac{\partial z_{il}}{\partial a_{il}} = \delta_l (3.5z_{il}^2 - z_{il}^4 - 0.5) e^{-\frac{z_{il}^2}{2}} / \sqrt{a_{il}^3} \quad (4.22)$$

$$\frac{\partial E}{\partial b_{il}} = \frac{\partial E}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial y_l} \frac{\partial y_l}{\partial \psi_l} \frac{\partial \psi_l}{\partial z_l} \frac{\partial z_l}{\partial b_l} = \delta_l (3z_{il} - z_{il}^3) e^{-\frac{z_{il}^2}{2}} / \sqrt{a_{il}^3} \quad (4.23)$$

$$\frac{\partial E}{\partial c_{ij}} = \sum_j \frac{\partial E}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial \mu_j} \frac{\partial \mu_j}{\partial c_{ij}} \quad (4.24)$$

$$\frac{\partial E}{\partial \sigma_{ij}} = \sum_j \frac{\partial E}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial \mu_j} \frac{\partial \mu_j}{\partial \sigma_{ij}} \quad (4.25)$$

$$\frac{\partial E}{\partial u} = u(t) - u^d(t) \quad (4.26)$$

$$\frac{\partial u}{\partial \mu_j} = \frac{y_j - u}{\sum_{j=1}^n \mu_j} \quad (4.27)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial \mu_j(x_i)}{\partial c_{ij}} \\ &= \begin{cases} \mu_j(x_i) \frac{2(x_i - c_{ij})}{\sigma_{ij}^2}, & \text{εάν ο } i \text{ κόμβος είναι συνδεδεμένος με το } j \text{ κανόνα} \\ 0, & \end{cases} \end{aligned} \quad (4.28)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial \mu_j(x_i)}{\partial \sigma_{ij}} \\ &= \begin{cases} \mu_j(x_i) \frac{2(x_i - c_{ij})^2}{\sigma_{ij}^3}, & \text{εάν ο } i \text{ κόμβος είναι συνδεδεμένος με το } j \text{ κανόνα} \\ 0, & \end{cases} \end{aligned} \quad (4.29)$$

Οι παραπάνω σχέσεις είναι οι μερικές παράγωγοι του σφάλματος ως προς τις παραμέτρους που εκπαιδεύονται στο μοντέλο. Όπου:

$$\delta_l = \frac{\partial E}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial y_l} \frac{\partial y_l}{\partial \psi_l} = (u(t) - u^d(t)) \cdot \mu_l \cdot \psi(z_l) / \sum_{i=1}^n \mu_i \quad (4.30)$$

Ανάλογα με τον τύπο του μοντέλου οι παράμετροι που εκπαιδεύονται είναι διαφορετικοί όπως έχει εξηγηθεί στην περιγραφή της κάθε περίπτωσης.

Στις τρεις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν βρίσκει εφαρμογή ο όρος εποχή εκπαίδευσης (training epoch). Μια εποχή εκπαίδευσης ορίζεται ως το διάστημα κατά το οποίο

χρησιμοποιούνται όλα τα δεδομένα που έχουν οριστεί ως διαθέσιμα για εκπαίδευσης μια φορά το κάθε ένα.. Ακόμα όμως και αν και στις τρεις μεθόδους οι εποχές ακολουθούν το βασικό αυτό κανόνα η έννοια τους αλλάζει από μέθοδο σε μέθοδο. Παρακάτω παρουσιάζεται αναλυτικά η μεθοδολογία των τριών μεθόδων.

Η Batch μέθοδος είναι και η πιο διαδεδομένη μέθοδος εκπαίδευσης των νευρωνικών δικτύων. Ξεκινώντας την πρώτη εποχή εκπαίδευσης, εισάγονται στο νευρωνικό δίκτυο όλα τα διαθέσιμα διανύσματα εισόδου και για κάθε ένα από αυτά υπολογίζεται και μια έξοδος. Για κάθε έξοδο υπολογίζεται το σφάλμα όπως αναγράφεται παραπάνω καθώς επίσης και οι μερικές παράγωγοι του σφάλματος ως προς κάθε μεταβλητή εκπαίδευσης. Όταν πλέον έχουν υπολογιστεί όλες οι μερικές παράγωγοι για όλα τα διανύσματα εισόδου, αθροίζονται οι μερικές παράγωγοι ως προς κάθε παράμετρο. Χρησιμοποιώντας τα αθροίσματα αυτά γίνεται μια συνολική ανανέωση των παραμέτρων που εκπαιδεύονται. Στο σημείο αυτό τελειώνει η πρώτη εποχή. Η διαδικασία αυτή μπορεί να επαναληφθεί όσες φορές χρειάζεται μέχρι να μειωθεί αρκετά το σφάλμα και να ικανοποιεί το πρόβλημα η σχέση που θα έχει δημιουργηθεί ανάμεσα στις εισόδους και την έξοδο. Με τη μέθοδο αυτή οι προς εκπαίδευση παράμετροι θα ανανεωθούν τόσες φορές όσες και οι εποχές της εκπαίδευσης. Υπάρχουν αρκετοί υποστηρικτές της μεθόδου αυτής, βασικό επιχείρημα των οποίων είναι το γεγονός ότι με τον τρόπο αυτό κάθε φορά οι μεταβλητές ανανεώνονται ως προς μια κατεύθυνση η οποία ορίζεται από ένα γενικότερο διάνυσμα, προερχόμενο από το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης, και το οποίο τις κατευθύνει με μεγαλύτερη ασφάλεια προς το ολικό ελάχιστο της συνάρτησης σφάλματος. Δυστυχώς με την εφαρμογή της μεθόδου αυτής στο πρόβλημα που αντιμετωπίζεται στη διπλωματική αυτή τα αποτελέσματα ήταν μη ικανοποιητικά και πιο συγκεκριμένα τα χειρότερα από όλες τις μεθόδους όπως θα φανεί και παρακάτω με συγκεκριμένα γραφήματα. Το πρόβλημα φάνηκε να είναι το γεγονός ότι η μέθοδος αυτή οδηγούσε πάντα με ταχύτητα και ευστάθεια σε κάποιο τοπικό ελάχιστο, χωρίς να έχει την ικανότητα στη συνέχεια να ξεφύγει από αυτό και να οδηγήσει τις τιμές των παραμέτρων στο ολικό ελάχιστο της συναρτήσεως σφάλματος. Για το λόγο αυτό η μέθοδος αυτή ανακαταλήφθηκε γρήγορα.

Η online μέθοδος εκπαίδευσης διαφέρει σημαντικά από την batch. Το πλήθος των ανανεώσεων των παραμέτρων στην περίπτωση αυτή είναι σημαντικά μεγαλύτερο. Σε κάθε εποχή εισάγονται όλα τα διανύσματα εισόδου στο νευρωνικό δίκτυο. Για κάθε εισαγωγή στο σύστημα θα υπολογιστεί μια έξοδος και το σφάλμα ανάμεσα στην έξοδο αυτή και την πραγματική τιμή τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Με το σφάλμα αυτό υπολογίζονται όλες οι μερικές παράγωγοι. Αφού υπολογιστούν οι μερικές παράγωγοι ανανεώνονται οι παράμετροι που εκπαιδεύονται από το νευρωνικό δίκτυο. Στη συνέχεια εισάγεται νέο διάνυσμα εισόδου στο νευρωνικό δίκτυο το οποίο πλέον περιέχει τις ανανεωμένες παραμέτρους και όχι τις αρχικές. Άρα κάθε φορά που εισάγεται ένα νέο διάνυσμα στην είσοδο του συστήματος το νευρωνικό δίκτυο έχει αλλάξει σε σχέση με αυτό που ήταν στο προηγούμενο διάνυσμα. Η εποχή τελειώνει όταν έχουν πλέον εισαχθεί όλα τα διαθέσιμα διανύσματα εισόδου. Στη συνέχεια ξεκινάει μια νέα εποχή η οποία εξελίσσεται ακριβώς όπως και η προηγούμενη. Άρα με την online μέθοδο οι παράμετροι που εκπαιδεύονται από το νευρωνικό δίκτυο ανανεώνονται τόσες φορές όσες και τα διανύσματα εισόδου που είναι διαθέσιμα για κάθε εποχή. Κατά την εφαρμογή της μεθόδου αυτής στα νευρωνικά δίκτυα που αναπτύχθηκαν στη διπλωματική αυτή τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά καλύτερα σε σχέση με τη batch μέθοδο. Τα επίπεδα των τελικών σφαλμάτων των δικτύων που εκπαιδεύτηκαν με αυτή τη μέθοδο ήταν πολύ χαμηλότερα σε σχέση με τα δίκτυα που εκπαιδεύτηκαν με τη batch μέθοδο. Αντίθετα όμως η μέθοδος αυτή ήταν σημαντικά λιγότερο ευσταθής σε σχέση με τη batch και συχνά παρουσίαζε καμπύλες σφάλματος κατά την εκπαίδευση οι οποίες δεν μπορούσαν να γίνουν αποδεκτές. Επίσης η μέθοδος αυτή ήταν πάρα πολύ ευαίσθητη ως προς τις αρχικές συνθήκες του δικτύου γεγονός που την κατέστησε γρήγορα όχι πρακτική. Παρ' όλα αυτά τα τελικά αποτελέσματα, μετά την εύρεση κατάλληλων αρχικών συνθηκών για κάθε περίπτωση, ήταν πολύ καλύτερα από τα αποτελέσματα

που έδινε η batch μέθοδος. Έτσι η online μέθοδος χρησιμοποιήθηκε στα πρώτα στάδια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής αρκετά και οδήγησε σε αρκετά συμπεράσματα, κυρίως ως προς την αρχικοποίηση του νευρωνικού δικτύου όπως θα δούμε και παρακάτω.

Τέλος δοκιμάστηκε η υβριδική (mini-batch) μέθοδος, η οποία όπως δηλώνει και το όνομά της αποτελεί ένα συνδυασμό των δύο παραπάνω μεθόδων. Στη μέθοδο αυτή τα δεδομένα εκπαίδευσης χωρίζονται σε μικρότερα σύνολα. Όταν ξεκινάει μια εποχή εκπαίδευσης αρχίζουν και εισάγονται διανύσματα εισόδου από ένα από τα μικρότερα σύνολα που έχουν δημιουργηθεί. Για κάθε τέτοιο διάνυσμα υπολογίζονται το σφάλμα και οι μερικές παράγωγοι του σφάλματος ως προς τις παραμέτρους που εκπαιδεύονται χωρίς όμως να ανανεώνονται οι παράμετροι του δικτύου. Όταν πλέον έχουν εισαχθεί όλα τα διανύσματα εισόδου τα οποία υπάρχουν στο πρώτο μικρότερο σύνολο, αθροίζονται οι παράγωγοι κάθε παραμέτρου και γίνεται ανανέωση όλων των παραμέτρων. Στη συνέχεια αρχίζουν και εισάγονται τα διανύσματα εισόδου του δεύτερου συνόλου όπου και πραγματοποιείται πάλι η ίδια διαδικασία. Αυτό συμβαίνει για όλα τα σύνολα. Άρα σε κάθε εποχή θα πραγματοποιηθούν τόσες ανανεώσεις παραμέτρων όσα και τα σύνολα τα οποία έχουν δημιουργηθεί από το σύνολο των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για εκπαίδευση. Όπως είναι φανερό η μέθοδος αυτή ουσιαστικά εφαρμόζει τη batch μέθοδο τμηματικά στο σύνολο των δεδομένων προσπαθώντας με αυτό το τρόπο να αποκτήσει τη δυναμική της online μεθόδου η οποία έχει μεγάλο αριθμό ανανεώσεων των παραμέτρων της.

Η αρχική εφαρμογή της μεθόδου αυτής στα νευρωνικά δίκτυα που αναπτύχθηκαν δεν απέφερε χρήσιμα αποτελέσματα. Οι διαφορές με τη batch ήταν λίγες ως προς την αποδοτικότητα με την υβριδική να είναι λίγο καλύτερη. Ο λόγος που συνέβαινε αυτό ήταν το γεγονός ότι το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης χωρίστηκε χωρίς κάποια πρόβλεψη ως προς την ποιότητα των συνόλων που θα δημιουργούνταν. Έτσι η πληροφορία που περιείχαν τα σύνολα αυτά δεν παρείχε την απαραίτητη ποικιλία που απαιτούσε η εκπαίδευση. Λύση στο πρόβλημα αυτό ήρθε να δώσει η συνάρτηση του matlab “crossvalind” η οποία χρησιμοποιήθηκε αρχικά κατά την εφαρμογή της μεθόδου K-fold cross validation. Όπως θα εξηγηθεί και παρακάτω η συνάρτηση αυτή λαμβάνει ως όρισμα ένα διάνυσμα δεδομένων και επιστρέφει ένα νέο διάνυσμα με το ίδιο πλήθος στοιχείων. Κάθε στοιχείο του νέου πίνακα δηλώνει σε ποιο σύνολο θα ανοίξει το αντίστοιχο στοιχείο του αρχικού διανύσματος που δόθηκε ως είσοδος. Έτσι ο χρήστης ορίζει σε πόσα σύνολα επιθυμεί να χωρίσει τον αρχικό πίνακα και ο νέος πίνακας χαρτογραφεί τα στοιχεία του αρχικού σε όλα τα σύνολα. Η ταξινόμηση όμως αυτή δεν είναι τυφλή. Αντίθετα τα σύνολα δημιουργούνται με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε η πληροφορία που περιέχεται σε όλο το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης να μοιράζεται κατάλληλα σε όλα τα μικρότερα υποσύνολα. Με αυτό το τρόπο κάθε ανανέωση που πραγματοποιείται στις παραμέτρους του δικτύου γίνεται αφού έχουν υπολογιστεί μερικές παράγωγοι βασισμένοι σε εισόδους που περιέχουν όλη τη δυνατή πληροφορία. Αφού πραγματοποιήθηκε η αλλαγή αυτή στη διαδικασία η υβριδική μέθοδος μετατράπηκε στη καταλληλότερη μέθοδο για την αντιμετώπιση του προβλήματος το οποίο πραγματεύεται η παρούσα διπλωματική. Η μέθοδος αυτή φάνηκε να συνδυάζει τόσο την ικανότητα της batch μεθόδου να παρουσιάζει σύγκλιση με σχετική ευστάθεια χωρίς να υπάρχει απαγορευτική ευαισθησία ως προς τις αρχικές συνθήκες του δικτύου, όσο και την ικανότητα της online μεθόδου να αποφεύγει τα τοπικά ελάχιστα και να καταλήγει σε χαμηλά σφάλματα κατά την εκπαίδευση. Προέκυψε λοιπόν μια μέθοδος η οποία συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των δύο άλλων μεθόδων αποφεύγοντας σε μεγάλο βαθμό τα μειονεκτήματά τους. Τα συμπεράσματα αυτά θα γίνουν πιο σαφή με τα γραφήματα που παρουσιάζονται παρακάτω για κάθε μέθοδο εκπαίδευσης.

Η αξιολόγηση των τριών μεθόδων έγινε αρχικά χρησιμοποιώντας γραφήματα τα οποία έδειχναν την εξέλιξη του μέσου τετραγωνικού σφάλματος μιας ολόκληρης εποχής κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης. Το πρόβλημα που παρουσιάστηκε αμέσως με τη διαδικασία αυτή ήταν το γεγονός ότι ακόμα σε μερικές περιπτώσεις που το σφάλμα στα δεδομένα εκπαίδευσης με τη

πάροδο των εποχών ήταν χαμηλό και η κλίση της καμπύλης αυτής ήταν ποιοτικά λογική, η συμπεριφορά του δικτύου στα δεδομένα ελέγχου δεν ήταν καλή. Η χρήση λοιπόν των δεδομένων εκπαίδευσης για αξιολόγηση της εκπαίδευσης δεν αποτελεί καλό κριτήριο ως προς την αξιολόγηση της ικανότητας γενίκευσης που έχει το εκπαιδευμένο δίκτυο. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του K-fold cross validation. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή χωρίζεται το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης σε K σύνολα. Στη συνέχεια εξαιρείται ένα από τα σύνολα αυτά και τα υπόλοιπα χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του δικτύου. Το σύνολο που έχει εξαιρεθεί χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του εκπαιδευμένου από τα υπόλοιπα σύνολα δίκτυο. Αφού πραγματοποιηθεί αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται, με τη διαφορά ότι πλέον εξαιρείται ένα άλλο νέο σύνολο και τα υπόλοιπα χρησιμοποιούνται στην εκπαίδευση. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται K φορές, όσες δηλαδή και τα σύνολα στα οποία έχει χωριστεί το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Έτσι παράγονται K εκπαιδευμένα δίκτυα και K τιμές μέσου τετραγωνικού σφάλματος οι οποίες προέρχονται από δοκιμές σε δεδομένα που δεν έχουν εμφανιστεί κατά την εκπαίδευση. Με τη διαδικασία αυτή γίνεται διαθέσιμη μια εικόνα για την ικανότητα γενίκευσης του δικτύου όταν εκπαιδευτεί με τη συγκεκριμένη μέθοδο εκπαίδευσης. Η μέθοδος αυτή όπως θα φανεί και παρακάτω είναι χρήσιμη και στην επιλογή αρχικών συνθηκών για το νευρωνικό δίκτυο. Η πιο συχνά εφαρμοζόμενη μέθοδος είναι η 10-fold cross validation. Η αξιολόγηση των δύο μεθόδων έγινε χρησιμοποιώντας γραφήματα που έδειχναν την εξέλιξη του συνολικού σφάλματος κάθε εποχής, με το πέρασμα των εποχών. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι η online μέθοδος εκπαίδευσης είχε καλύτερα αποτελέσματα στα Ν.Δ. που εκπαιδεύθηκαν.

Η εκπαίδευση των Ν.Δ. επηρεάζεται σημαντικά από την επιλογή του ρυθμού εκπαίδευσης. Με σωστή επιλογή του ρυθμού εκπαίδευσης η ταχύτητα σύγκλισης βελτιώνεται αρκετά. Εάν ο ρυθμός εκπαίδευσης είναι μεγαλύτερος από το βέλτιστο, οι τιμές των παραμέτρων του Ν.Δ. απομακρύνονται από τις επιθυμητές. Αντίστοιχα εάν ο ρυθμός εκπαίδευσης είναι χαμηλότερος από το βέλτιστο, η ταχύτητα σύγκλισης του αλγορίθμου εκπαίδευσης είναι πολύ χαμηλή. Εκτός από το ρυθμό εκπαίδευσης προσθέσαμε στον αλγόριθμο εκπαίδευσης και ένα όρο ορμής ο οποίος μπορεί να επιταχύνει την εκπαίδευση και να βοηθήσει στην αποφυγή τοπικών ελαχίστων. Η τιμή του όρου ορμής πρέπει επίσης να επιλεγεί σωστά, διότι σε διαφορετική περίπτωση επιβαρύνει τη διαδικασία της εκπαίδευσης αντί να την βοηθά. Για την ορθή επιλογή των τιμών της ταχύτητας σύγκλισης και του όρου ορμής είναι απαραίτητη η σωστή αρχικοποίηση τους, η οποία θα συζητηθεί παρακάτω. Επιπροσθέτως επιλέχθηκε η χρήση ενός αλγορίθμου δυναμικής ανανέωσης των τιμών του ρυθμού εκπαίδευσης και του όρου ορμής κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης του Ν.Δ. για να ξεπεραστούν τα προβλήματα που αναφέρονται παραπάνω. Μετά το πέρας κάθε εποχής, συγκρίνουμε τη νέα τιμή του συνολικού σφάλματος εποχής με τη τιμή που είχε πάρει στην προηγούμενη εποχή. Ανάλογα με το αποτέλεσμα της σύγκρισης αυτής ανανεώνουμε τις τιμές του ρυθμού εκπαίδευσης και του όρου ορμής που θα χρησιμοποιηθούν από την επόμενη εποχή. Οι σχέσεις που ορίζουν τον αλγόριθμο δυναμικής αναπροσαρμογής των παραμέτρων αυτών ορίζονται στην βιβλιογραφία και φαίνονται παρακάτω:

$$\text{Περίπτωση 1: } E(r-1) > E(r) : \begin{cases} \gamma_{r+1} = 1.005 \gamma_r \\ \lambda_{r+1} = \lambda_r \end{cases} \quad (4.31)$$

$$\text{Περίπτωση 2: } E(r-1) = E(r) : \begin{cases} \gamma_{r+1} = 0.995 \gamma_r \\ \lambda_{r+1} = 0 \end{cases} \quad (4.32)$$

$$\text{Περίπτωση 3: } E(r-1) < E(r) : \begin{cases} \gamma_{r+1} = 0.995 \gamma_r \\ \lambda_{r+1} = 0 \end{cases} \quad (4.33)$$

Όπου r είναι η εποχή στην οποία βρίσκεται αυτή τη στιγμή η επανάληψη του αλγόριθμου εκπαίδευσης.

Ένα πρόβλημα που παρουσιάστηκε ήταν με την ανανέωση της παραμέτρου a των κυματιδίων. Η παράμετρος a εμφανίζεται στις παραγώγους που υπολογίζονται κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης μέσα σε υπόριζο ποσότητα υψωμένη στη τρίτη δύναμη. Για το λόγο αυτό η παράμετρος a θα πρέπει να είναι πάντα θετική διότι στην αντίθετη περίπτωση προκύπτουν μιγαδικές τιμές στην έξοδο των νευρωνικών δικτύων. Αυτό που παρατηρήθηκε κατά τις αρχικές διαδικασίες εκπαίδευσης είναι ότι πράγματι με την ανανέωση των παραμέτρων ο πίνακας με τις τιμές της a , αποκτούσε αρνητικά στοιχεία. Για να αντιμετωπιστεί αυτό χρησιμοποιήθηκε ο εξής αλγόριθμος, μετά την ανανέωση των παραμέτρων σε κάθε εποχή, για τη batch μέθοδο, ή για κάθε δειγματοληψία, με την online μέθοδο, γινόταν έλεγχος για το αν περιέχει ο πίνακας με τις τιμές της a αρνητικά στοιχεία. Στην περίπτωση που είχε επαναλαμβάναμε την ανανέωση των τιμών της παραμέτρου a , αυτή τη φορά με υποδιπλασιασμένο το ρυθμό εκπαίδευσης. Γινόταν πάλι ο έλεγχος για αρνητικές τιμές στο πίνακα με τις τιμές της a , και εάν υπήρχε πάλι πρόβλημα επαναλαμβανόταν η ίδια διαδικασία με όλο και μικρότερο ρυθμό εκπαίδευσης. Η τιμή που αποκτούσε ο ρυθμός εκπαίδευσης χρησιμοποιούταν μόνο τοπικά και στη συνέχεια επανερχόταν στην κανονική τιμή του. Η διαδικασία αυτή μπορεί να καθυστερεί τη διαδικασία της εκπαίδευσης, αφού σε πολλές περιπτώσεις οι παράμετροι a ανανεώνονταν με σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό από ότι οι υπόλοιπες παράμετροι αλλά είναι αναγκαία.

4.2.2 Αρχικοποίηση παραμέτρων νευρωνικού δικτύου

Η αρχικοποίηση των παραμέτρων του νευρωνικού δικτύου αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του μοντέλου που υλοποιήθηκε. Συγκεκριμένα, η αρχικοποίηση μπορεί να επηρεάσει, την ταχύτητα σύγκλισης της εκπαίδευσής του μοντέλου, την πιθανότητα σύγκλισης της εκπαίδευσης και την ικανότητα γενίκευσης του μοντέλου (την ικανότητα δηλαδή να έχουμε ορθή έξοδο, για νέες εισόδους, διαφορετικές από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου [2])[1].

Στην προσπάθεια για την εύρεση κατάλληλης μεθόδου αρχικοποίησης για τα νευρωνικά δίκτυα που υλοποιήθηκαν κατά την εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας, δοκιμάστηκαν πολλές μεθοδολογίες αρχικοποίησης. Τελικά η επιλογή κατάλληλης αρχικοποίησης δεν ήταν γενική, παρά διαφορετική για κάθε μοντέλο και σε κάποιες περιπτώσεις διαφορετική για κάθε ασθενή. Οι παράμετροι που αρχικοποιούνται είναι οι εξής:

- w_j τα βάρη ανάμεσα στις εισόδους του νευρωνικού δικτύου και τα κυματίδια.
- α_j, b_j οι δύο παράμετροι των κυματιδίων.
- σ_j, c_j οι δύο παράμετροι των συναρτήσεων Gauss που χρησιμοποιούνται σαν γλωσσικοί όροι.
- Οι δύο παράμετροι των σιγμοειδών συναρτήσεων στα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν σαν γλωσσικοί όροι.
- Ο αριθμός των κανόνων της fuzzy λογικής που υλοποιεί το νευρωνικό δίκτυο.
- Ο ρυθμός εκπαίδευσης και το momentum.
- Ο αριθμός των εποχών εκπαίδευσης του νευρωνικού δικτύου.

Από τις παραπάνω παραμέτρους, μεθοδολογίες αρχικοποίησης χρησιμοποιήθηκαν μόνο για τις τέσσερις πρώτες περιπτώσεις. Οι παράμετροι αυτοί, βρίσκονται μέσα στις συναρτήσεις και τις εξισώσεις του νευρωνικού δικτύου και συνήθως ανανεώνονται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, με την εξαίρεση κάποιων που σε κάποια μοντέλα παραμένουν σταθερές. Η ιδιαιτερότητα αυτών των παραμέτρων, οδήγησε στην ανάγκη συχνά να χρησιμοποιούνται διαφορετικές μέθοδοι αρχικοποίησης σε κάθε μία από αυτές ή σε συγκεκριμένες ομάδες αυτών. Έτσι διάφορες μέθοδοι αρχικοποίησης, αλλά και συνδυασμός μεθόδων αρχικοποίησης δοκιμάστηκαν για να βρεθεί η βέλτιστη. Αντίθετα οι τρεις τελευταίες περιπτώσεις περιλαμβάνουν παραμέτρους οι οποίες δεν βρίσκονται μέσα στη δομή του νευρωνικού δικτύου όπως οι πρώτες. Η αρχικοποίηση αυτών των παραμέτρων έγινε μόνο εμπειρικά και με τη χρήση μεθόδου trial and error για να βρεθεί σε κάθε μοντέλο, και στη συνέχεια σε κάθε ασθενή η τιμή που επιφέρει την ορθότερη εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου. Σε αντίθεση με τον αριθμό κανόνων και εποχών, ο ρυθμός εκπαίδευσης και το momentum, άλλαζε δυναμικά κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, όπως θα αναλυθεί και αργότερα, και έτσι η επιλογή των αρχικών τιμών τους είχε κατά τι σημαντικότερη επίπτωση στην εκπαίδευση του δικτύου σε σχέση με τις άλλες δύο παραμέτρους. Στα παρακάτω διαγράμματα γίνεται φανερό η σημασία σωστής επιλογής του αρχικού ρυθμού εκπαίδευσης όταν χρησιμοποιούμε τις ίδιες αρχικές συνθήκες για την εκπαίδευση του Ν.Δ. σε δύο περιπτώσεις με μόνη διαφορά την αλλαγή του αρχικού ρυθμού εκπαίδευσης από 0.01 σε 0.02.

Για να αξιολογηθούν οι διάφορες περιπτώσεις αρχικοποίησης γίνανε δοκιμές στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν το RMSE των πέντε, των τριάντα και των εξήντα λεπτών καθώς επίσης και οι συντελεστές συσχέτισης για τα διαστήματα αυτά ούτως ώστε να μπορέσει να γίνει η επιλογή των κατάλληλων τιμών. Στο πλαίσιο αυτό γράφηκε και κατάλληλος κώδικας ο οποίος υλοποιούσε αλγόριθμο επιλογής κατάλληλων αρχικών τιμών. Γινόταν υπολογισμός κατ' επανάληψη των σφαλμάτων και των συντελεστών συσχέτισης για διαφορές εκκινήσεις του εκάστοτε μοντέλου. Η κάθε εκκίνηση βασιζόταν σε κάποια μεθοδολογία αρχικοποίησης παραμέτρων που αξιολογούνταν τη στιγμή εκείνη. Έτσι το εκάστοτε νευρωνικό δίκτυο εκπαιδευόταν σε κάθε επανάληψη του αλγορίθμου εύρεσης κατάλληλων αρχικών τιμών και υπολογίζονταν οι διάφορες τιμές που αποτελούσαν κριτήριο. Διάφορα κατώφλια θέτονταν για να κρίνουν εάν οι αρχικές τιμές της κάθε επανάληψης αποτελούν αποδεκτές αρχικές τιμές για το συγκεκριμένο μοντέλο, αλλά και μερικές φορές για κάποιο συγκεκριμένο ασθενή. Η αυστηρότητα των κατωφλίων θέτονταν ανάλογα με την απόδοση του συγκεκριμένου μοντέλου, αλλά και τη δυσκολία που έθετε ο συγκεκριμένος ασθενής. Στη συνέχεια μετά από ένα αριθμό επαναλήψεων του αλγορίθμου επιλογής αρχικών τιμών, συνήθως δέκα με δεκαπέντε επαναλήψεις, τα κατώφλια επανεξετάζονταν ανάλογα με την επιτυχία της μεθόδου αρχικοποίησης που εξεταζόταν.

Αυτό που παρατηρήθηκε με τη διαδικασία αυτή ήταν ότι η εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου ήταν εξαιρετικά ευαίσθητη ως προς την επιλογή αρχικών τιμών. Επαληθεύθηκε δηλαδή αυτό που υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία, ότι τόσο η ταχύτητα εκπαίδευσης, όσο και η πιθανότητα σύγκλισης αλλά και η γενίκευση του μοντέλου εξαρτώνται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την κατάλληλη επιλογή αρχικών τιμών για το νευρωνικό δίκτυο. Η διαδικασία επιλογής αποδείχθηκε πολύ λεπτή και η διαφορές ανάμεσα στις μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν αρκετά σημαντικές.

Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι στην παρούσα διπλωματική οι τιμές εισόδου και εξόδου κανονικοποιήθηκαν ώστε να παίρνουν τιμές στο διάστημα $[-1,1]$. Οι τιμές αυτές προκύπτουν από την εξίσωση:

$$x_{norm} = \frac{2(x - x_{min})}{x_{max}} - 1 \quad (4.34)$$

Στη συνέχεια οι τιμές εξόδου από- κανονικοποιήθηκαν ώστε να έχουν πραγματικές τιμές με την εξίσωση:

$$y_{real} = \frac{y_{norm} y_{max} + 1}{2} + y_{min} \quad (4.35)$$

Για κάθε είσοδο κατά την αρχικοποίηση των τιμών υπολογίστηκε η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή της, για όλο το εύρος των δεδομένων που ήταν διαθέσιμα. Για την έξοδο χρησιμοποιήθηκαν η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή της γλυκόζης. Επίσης δοκιμάστηκε να πραγματοποιηθεί κανονικοποίηση των δεδομένων στο διάστημα [0 1] καθώς επίσης και οι μέγιστες και οι ελάχιστες τιμές που χρησιμοποιούνται κατά την κανονικοποίηση να είναι σταθερές και επιλεγμένες εμπειρικά, και όχι να εξάγονται από τα δεδομένα.

Κεφάλαιο 5^ο : Αποτελέσματα – Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης ινσουλίνης και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

5.1 Αποτελέσματα

5.1.1 Συλλογή Δεδομένων - Αποτελέσματα

Σύνολο Ασθενών 1

Από τα ημερολόγια 6 ασθενών με ΣΔ 1 συλλέχθηκαν: οι καταγραφές από το ΔΣΜΦ (Guardian Real-Time CGM system , Medtronic Minimed Inc.) που παρήχε πληροφορία για τα επίπεδα γλυκόζης κάθε πέντε λεπτά και οι καταγραφές από τον αισθητήρα φυσικής άσκησης (SenseWear Armband, BodyMedia Inc.) ο οποίος παρείχε πληροφορία για την κατανάλωση ενέργειας από την καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς κάθε ένα λεπτό. Η περίοδος κατά την οποία συλλέχθηκαν τα δεδομένα αυτά διέφερε από ασθενή σε ασθενή και συγκεκριμένα ήταν από 7 μέχρι 15 μέρες (Μέση Τιμή \pm Τυπική Απόκλιση : 10.83 ± 3.86). Στον πίνακα 5.1 παρουσιάζονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών. συλλέχθηκαν μέσα στις εργασίες του Ευρωπαϊκού ερευνητικού προγράμματος METABO.

Σύνολο Ασθενών 2

Από τα ημερολόγια 12 ασθενών με ΣΔ 1 συλλέχθηκαν: οι καταγραφές από το ΔΣΜΦ, οι μετρήσεις γλυκόζης από το τριχοειδικό αίμα, οι ώρες λήψης γευμάτων και η περιεκτικότητά τους σε υδατάνθρακες. Τα δεδομένα αυτά αντιστοιχούν σε χρονικό διάστημα 10 ημερών. Στον πίνακα 5.2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ατόμων του συνόλου 2 ενώ στο πίνακα 5.3 παρουσιάζονται τα στατιστικά στοιχεία των καταγραφών που χρησιμοποιήθηκαν. Τα δεδομένα αυτά παραχωρήθηκαν από την Α' Παιδιατρική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου Π. & Α. Κυριακού. Ακολουθούν τα αποτελέσματα για τα σύνολα ασθενών 1 και 2.

Πίνακας 5.1: Χαρακτηριστικά των ασθενών του Συνόλου 1

	Μέση Τιμή \pm Τυπική Απόκλιση
Ηλικία (Ετη)	48.00 \pm 9.69
Διάρκεια Διαβήτη (Ετη)	27.20 \pm 12.85
Δείκτης Μάζας Σώματος(kg/m ²)	22.64 \pm 1.79
HbA1c	7.70 \pm 0.72

Πίνακας 5.2: Χαρακτηριστικά των ασθενών του Συνόλου 2

A/A Ατόμου	Ηλικία(Ετη)	Φύλο	Διάρκεια του Διαβήτη (Ετη)	Δείκτης Μάζας Σώματος(kg/m ²)	HbA1c
1	3	A	2	18.90	6.3
2	3	A	1	16.69	8.0
3	9	Θ	5	16.47	6.6
4	13	Θ	12	24.29	7.5
5	18	Θ	12	18.25	7.2
6	18	A	10	18.56	5.7
7	18	A	16	19.83	7.8
8	20	Θ	10	24.41	6.2
9	25	Θ	17	29.24	8.3
10	>35	A	-	-	-
11	35	A	22	19.84	5.7
12	38	A	19	27.44	6
Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση	19.83 ±12.28	-	12.67 ± 7.74	22.00 ± 4.88	6.78 ± 0.94

Πίνακας 5.3: Στατιστικά στοιχεία δεδομένων ασθενών του Συνόλου 2

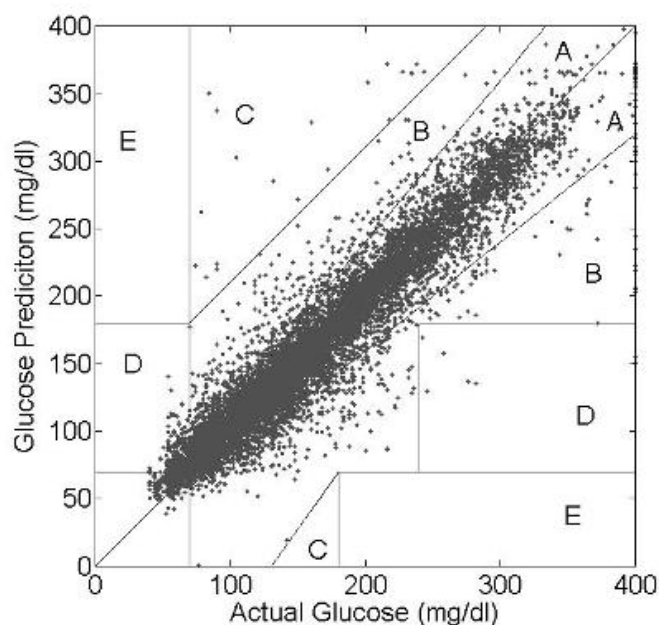
A/A Ατόμου	Αριθμός Δεδομένων	min γλυκόζης (mg/dl)	max γλυκόζης (mg/dl)	Μέση τιμή γλυκόζης (mg/dl)	Τυπική Απόκλιση	% Υπογλυκαιμιών (<70mg/dl)	% Υπεργλυκαιμιών (>180mg/dl)
1	2730	40	400	161.31	61.60	4.10	33.91
2	2653	46	400	171.89	63.43	2.29	40.33
3	2798	54	338	129.21	46.97	2.93	14.43
4	2718	76	342	163.34	42.40	0	31.12
5	2674	46	288	143.93	47.71	4.93	21.31
6	2821	46	196	104.29	27.23	9.64	0.31
7	2449	44	260	131.61	44.80	8.86	15.43
8	2819	54	214	117.50	28.47	3.61	1.52
9	2805	68	372	183.18	59.35	0.392	48.44
10	2818	40	310	150.04	57.39	4.75	30.34
11	2664	52	280	129.34	37.34	2.85	8.89
12	2802	40	330	149.21	51.92	3.31	26.15

Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα RMSE, CC, Mard, για τους 6 ασθενείς του συνόλου 1

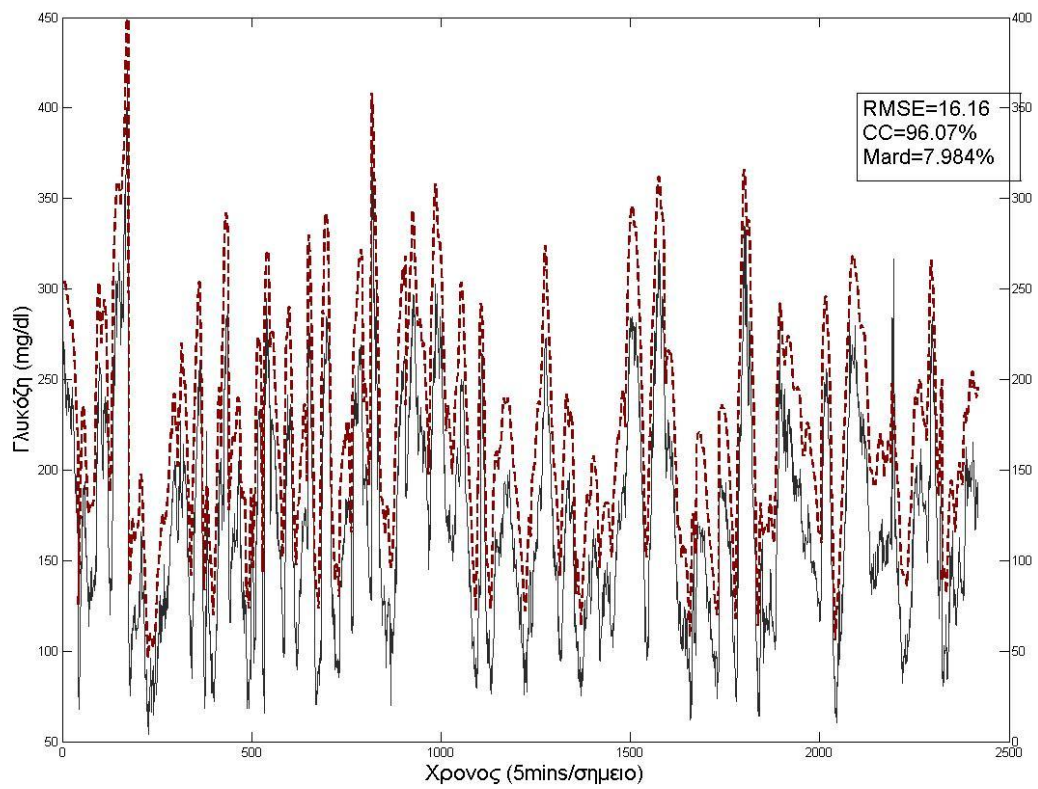
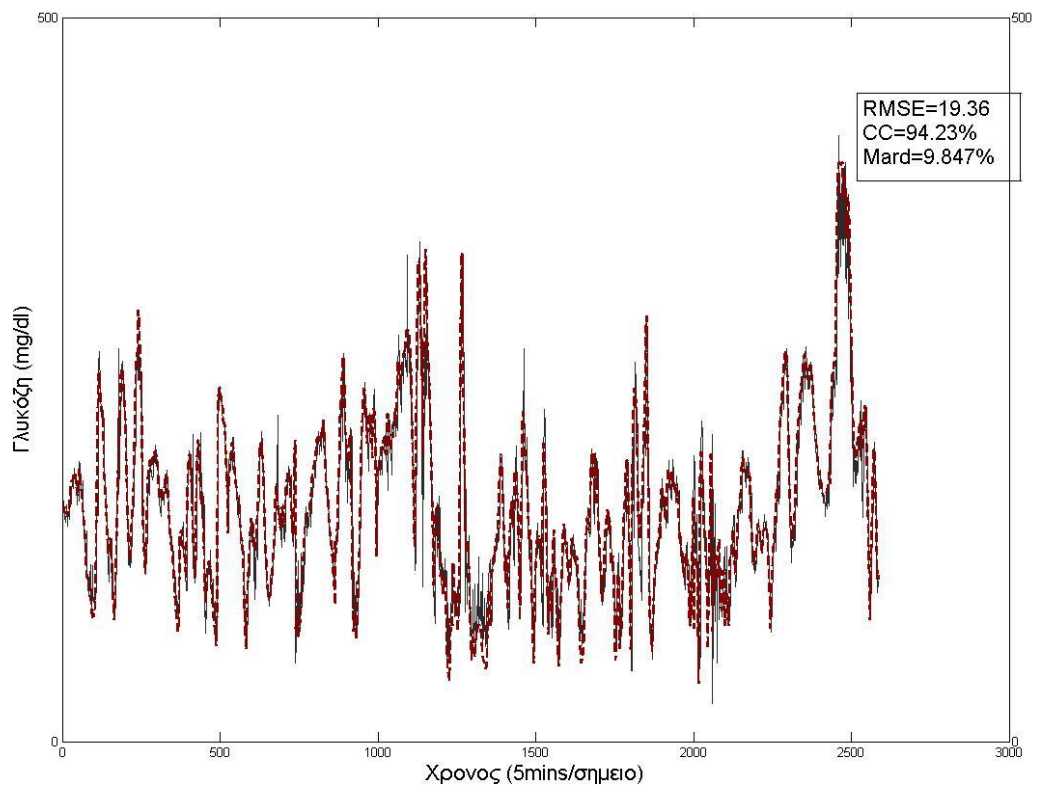
	RMSE	CC	Mard
	Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση(%)	Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (%)	Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (%)
15 min	14,42 ± 4,26	96,74 ± 1,63	6,68 ± 2,18
30 min	20,20 ± 4,20	93,77 ± 3,65	10,24 ± 1,48
45 min	24,79 ± 1,33	89,73 ± 5,72	13,45 ± 2,56
60 min	28,49 ± 2,04	86,43 ± 7,03	15,92 ± 3,29

Πίνακας 5.5: Ποσοστά στις ζώνες καμπυλών Clarke για τους 6 ασθενείς του συνόλου 1

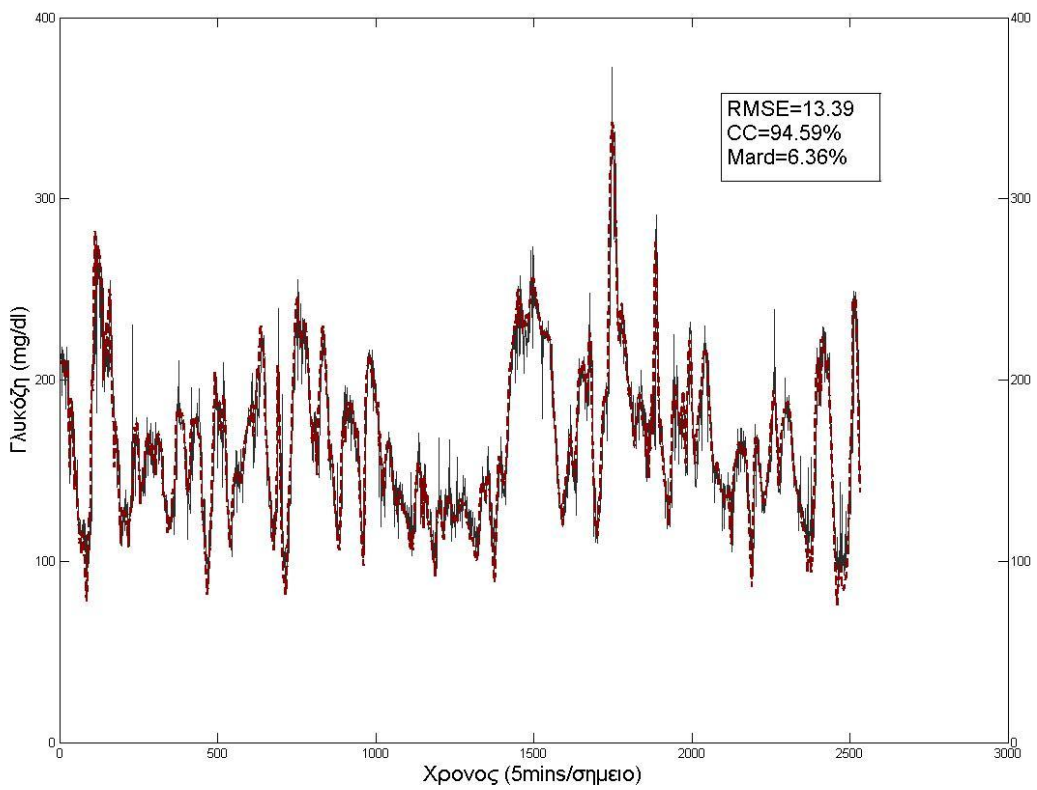
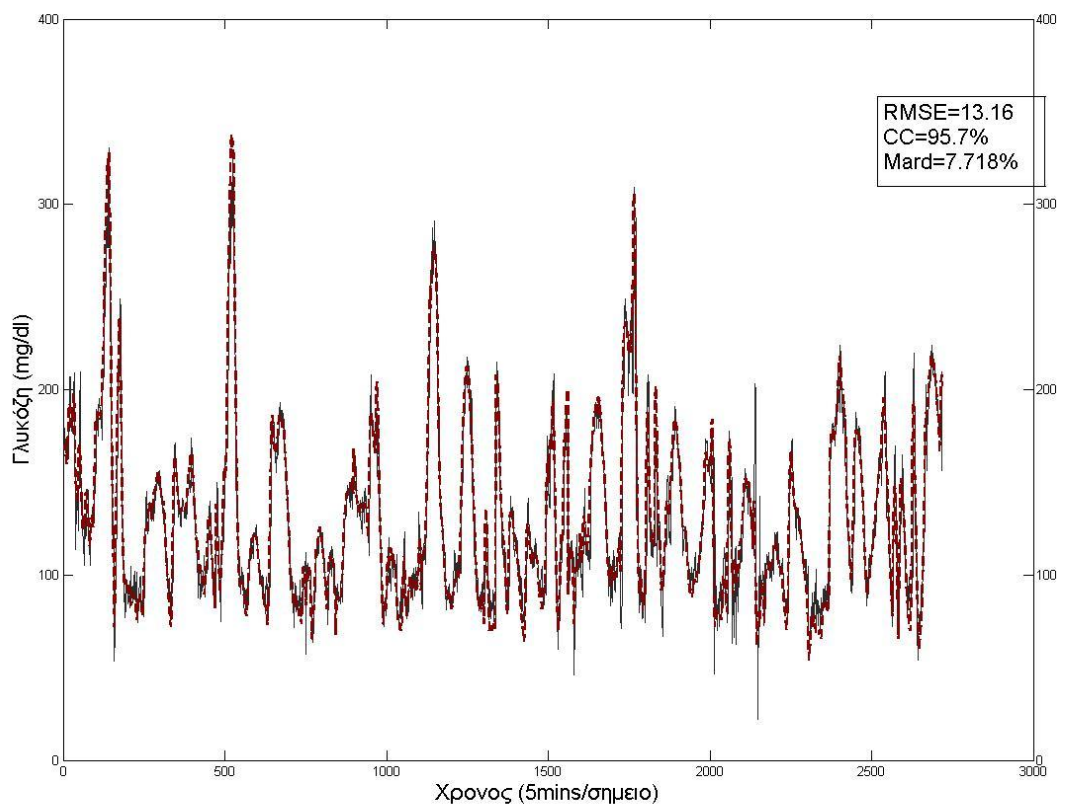
	15 min	30 min	45 min	60 min
	Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (%)	Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (%)	Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (%)	Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (%)
A	94,35 ± 5,66	86,70 ± 3,76	78,08 ± 7,56	71,89 ± 9,33
B	4,56 ± 4,98	10,89 ± 3,41	17,73 ± 5,22	22,03 ± 7,17
C	0,09 ± 0,13	0,10 ± 0,19	0,22 ± 0,12	0,13 ± 0,12
D	0,97 ± 0,76	2,29 ± 1,27	3,95 ± 2,68	5,90 ± 3,90
E	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0



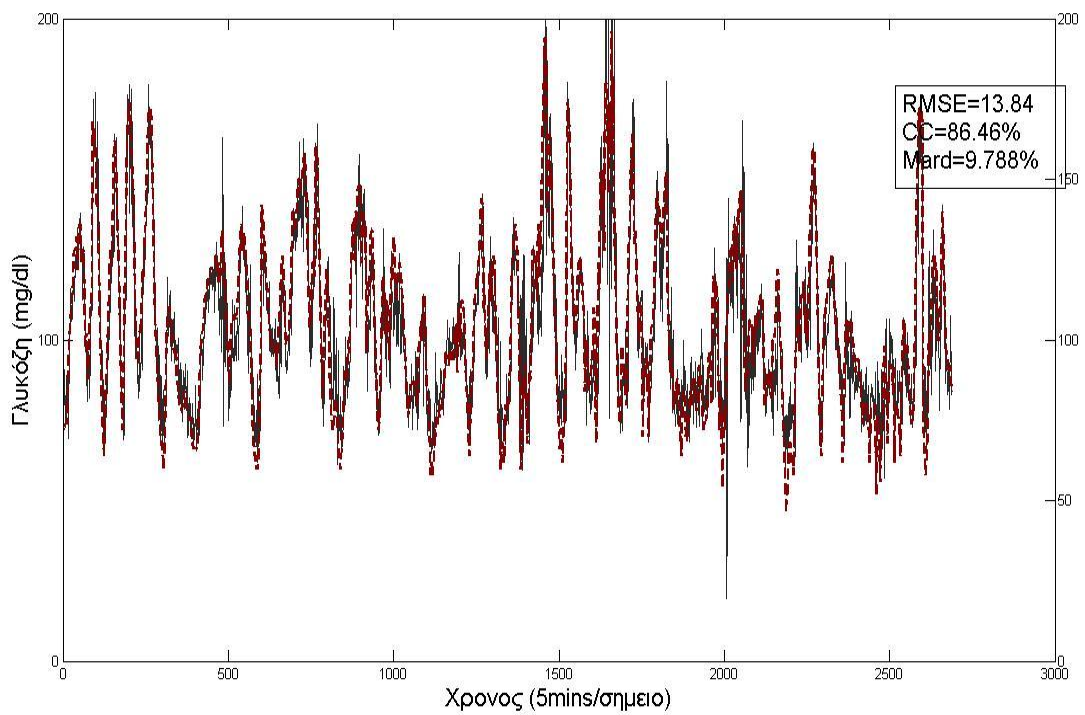
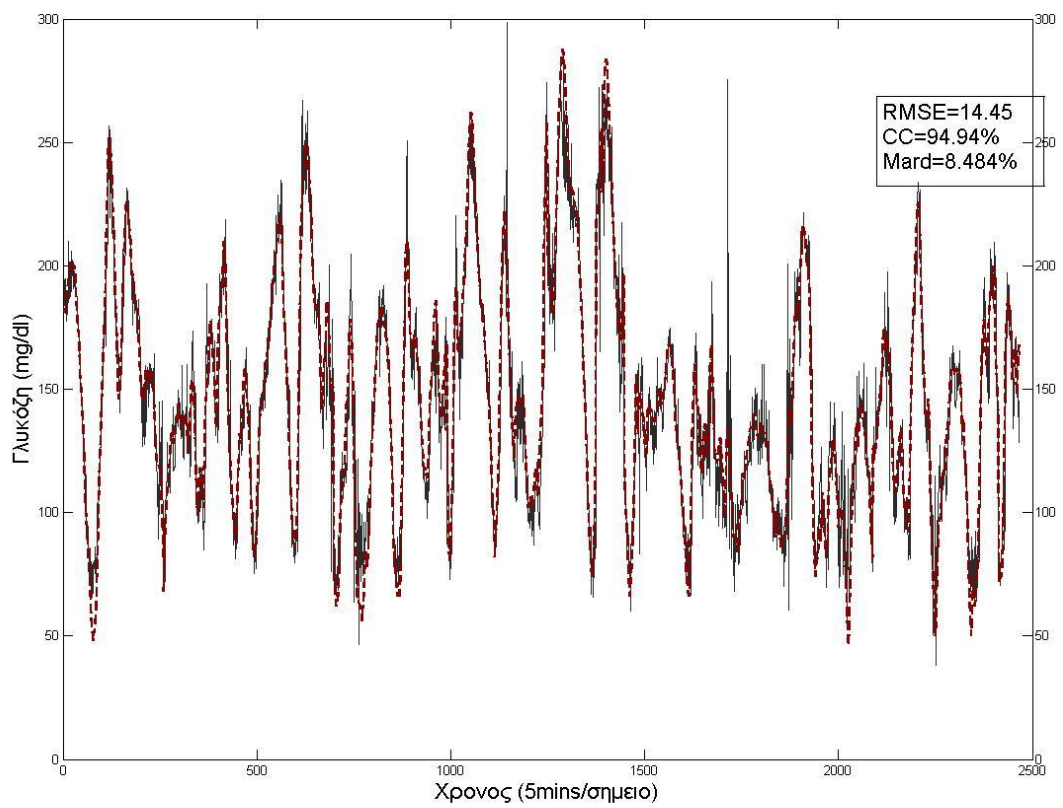
Σχήμα 5.1: EGA για ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών και για τους 6 ασθενείς του συνόλου 1



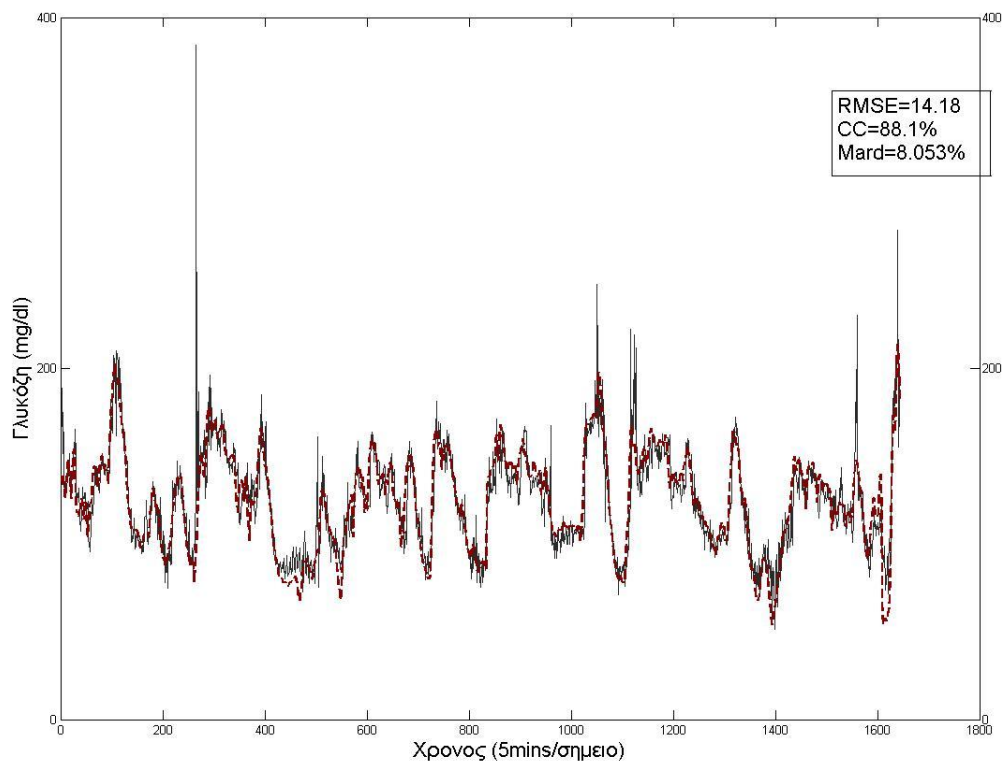
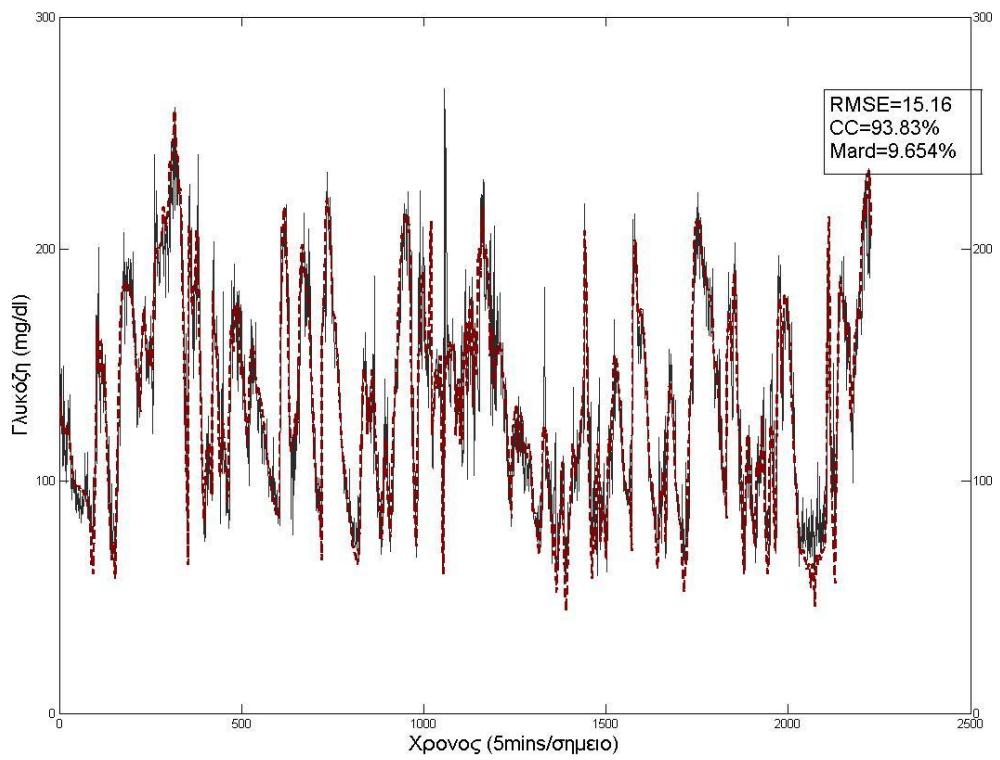
Σχήμα 5.2: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 1 και 2 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30min



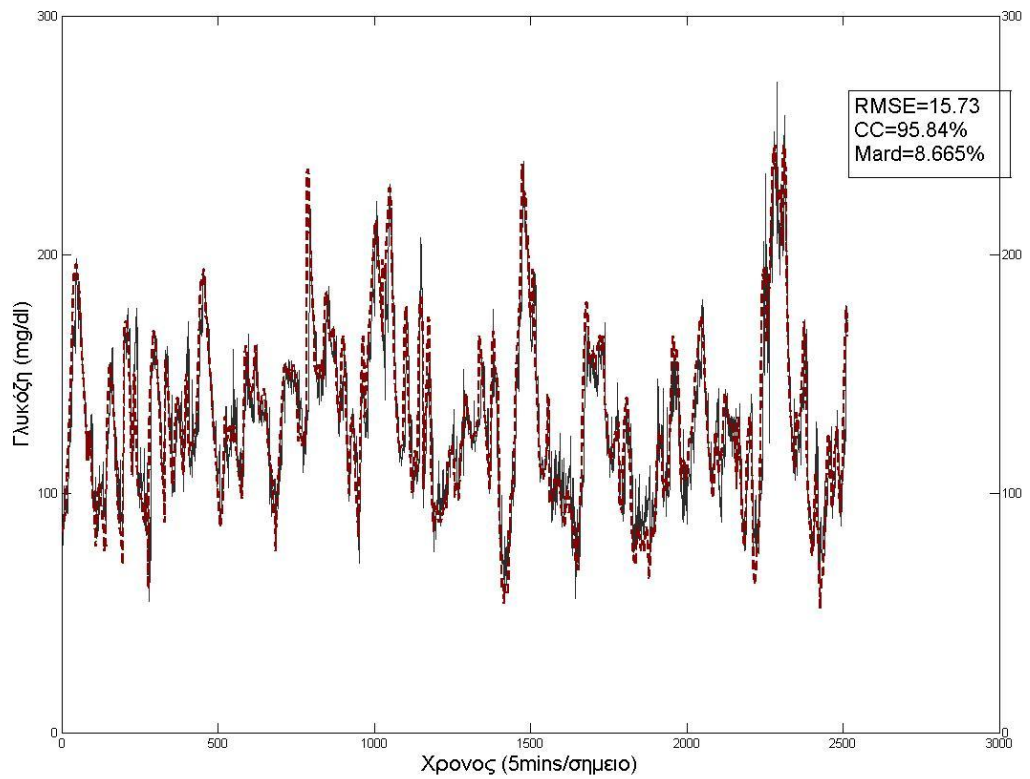
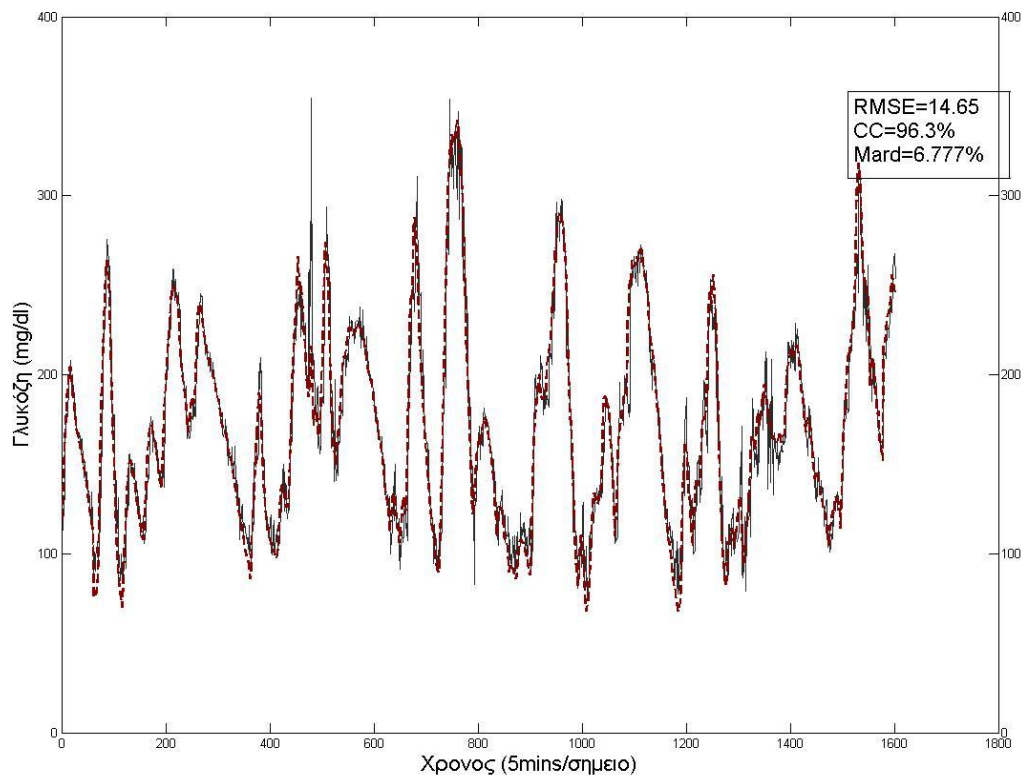
Σχήμα 5.3: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 3 και 4 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30min



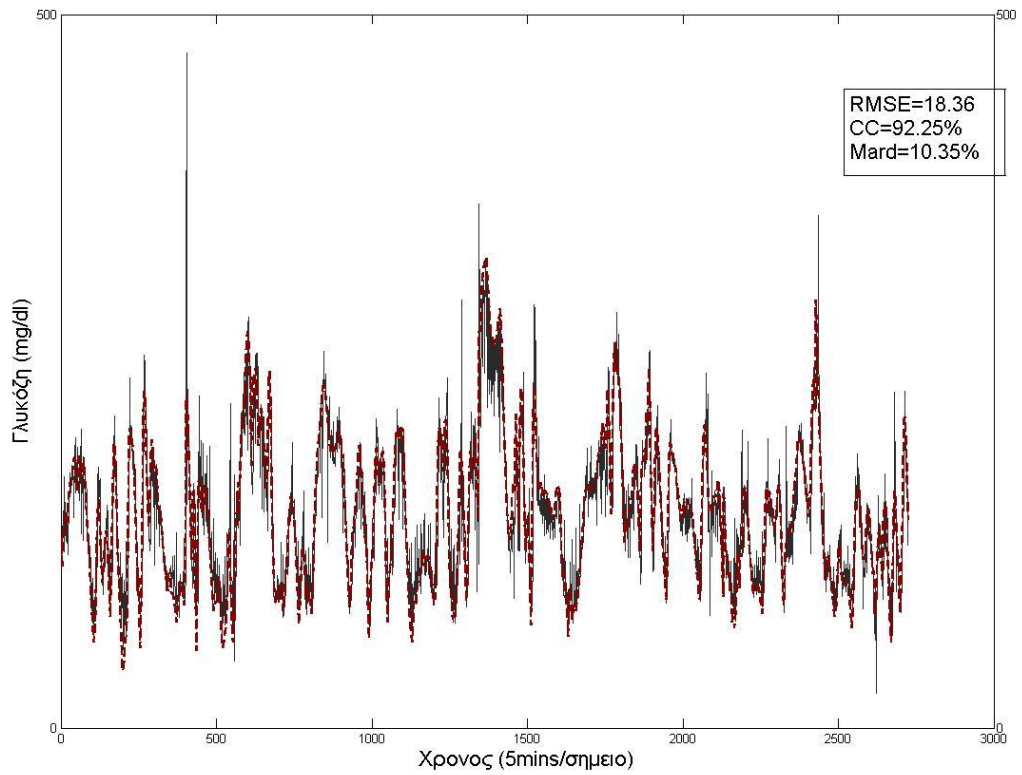
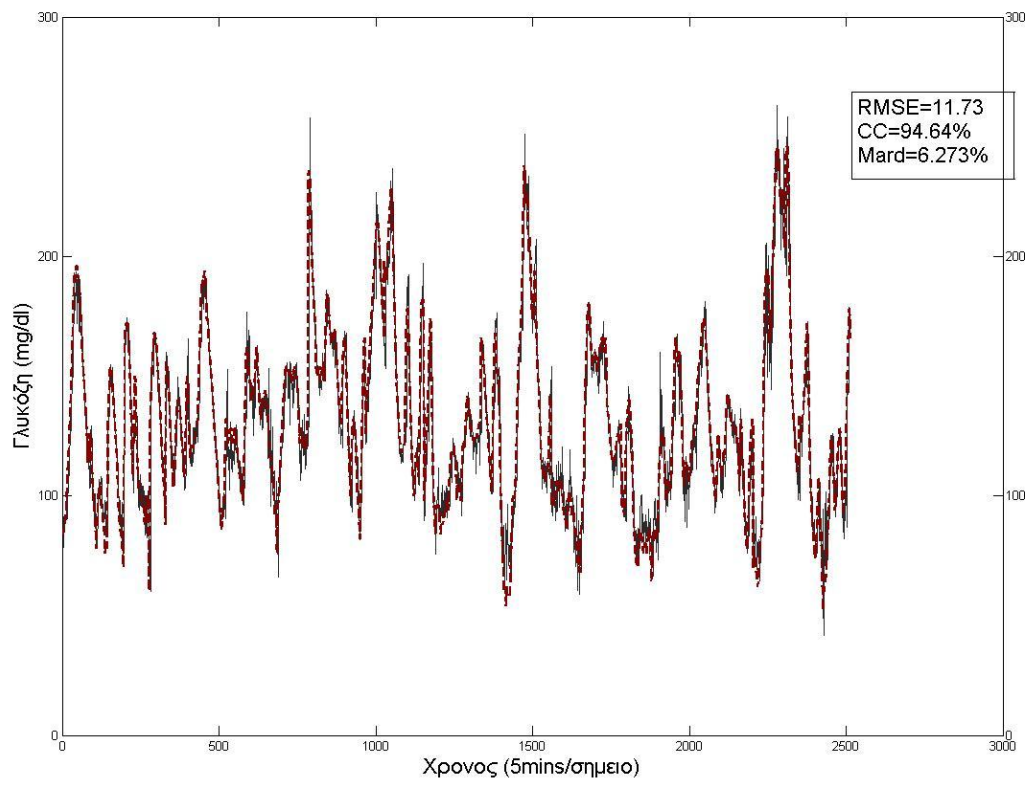
Σχήμα 5.4: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 5 και 6 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30min



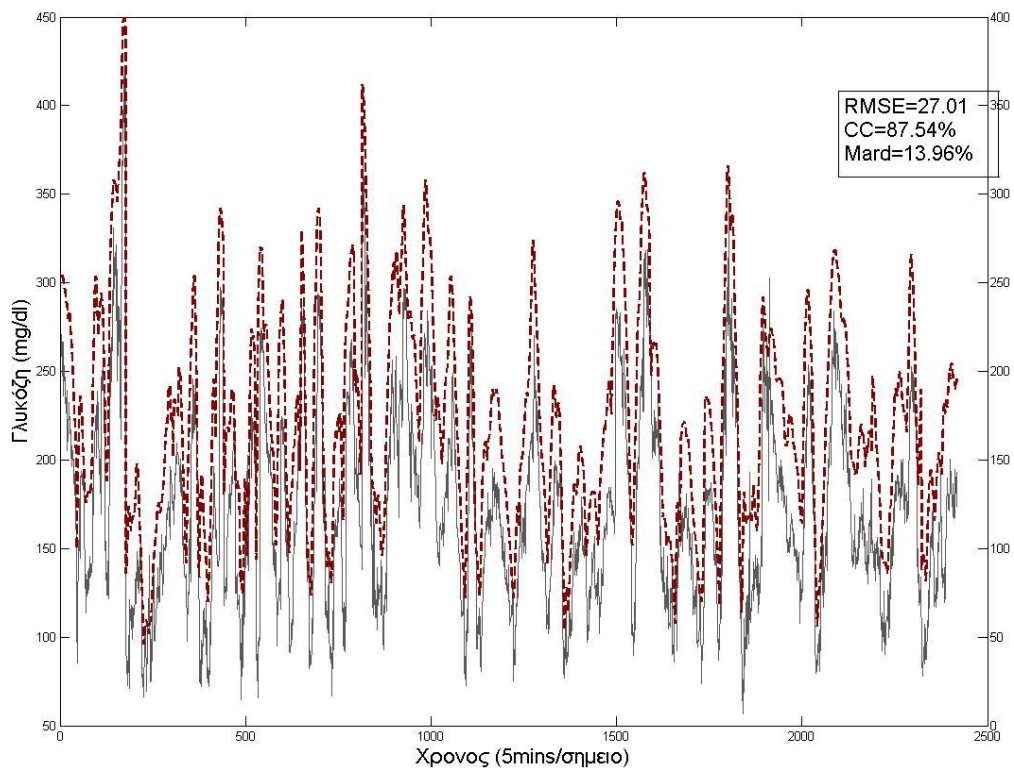
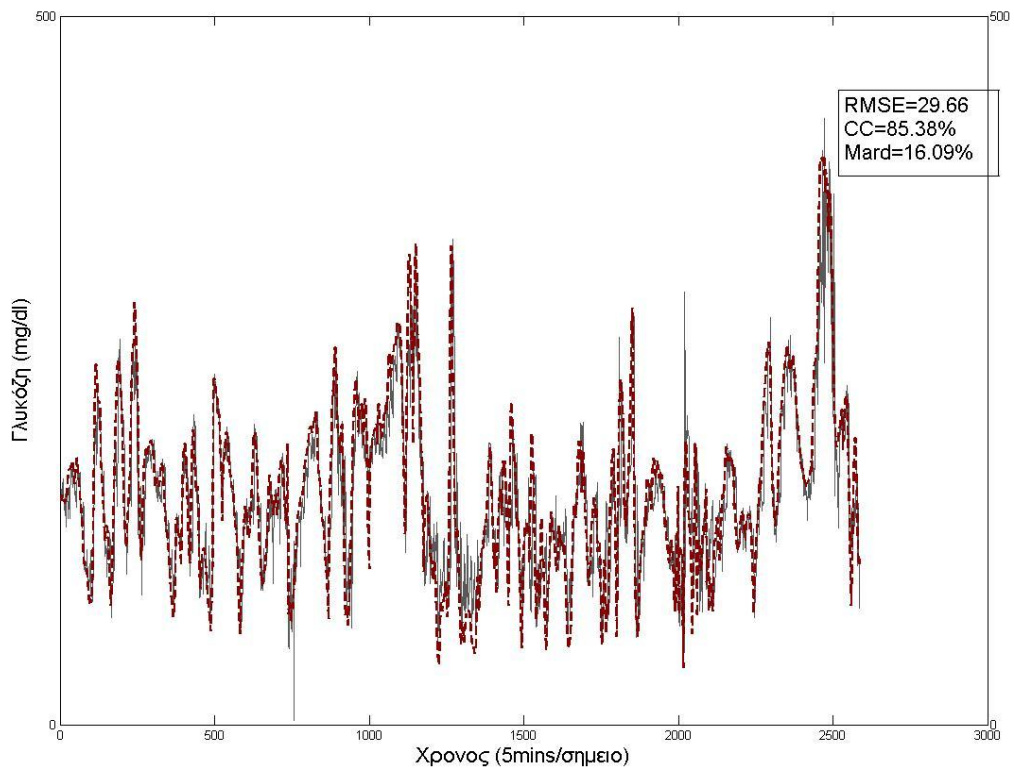
Σχήμα 5.5: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 7 και 8 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30min



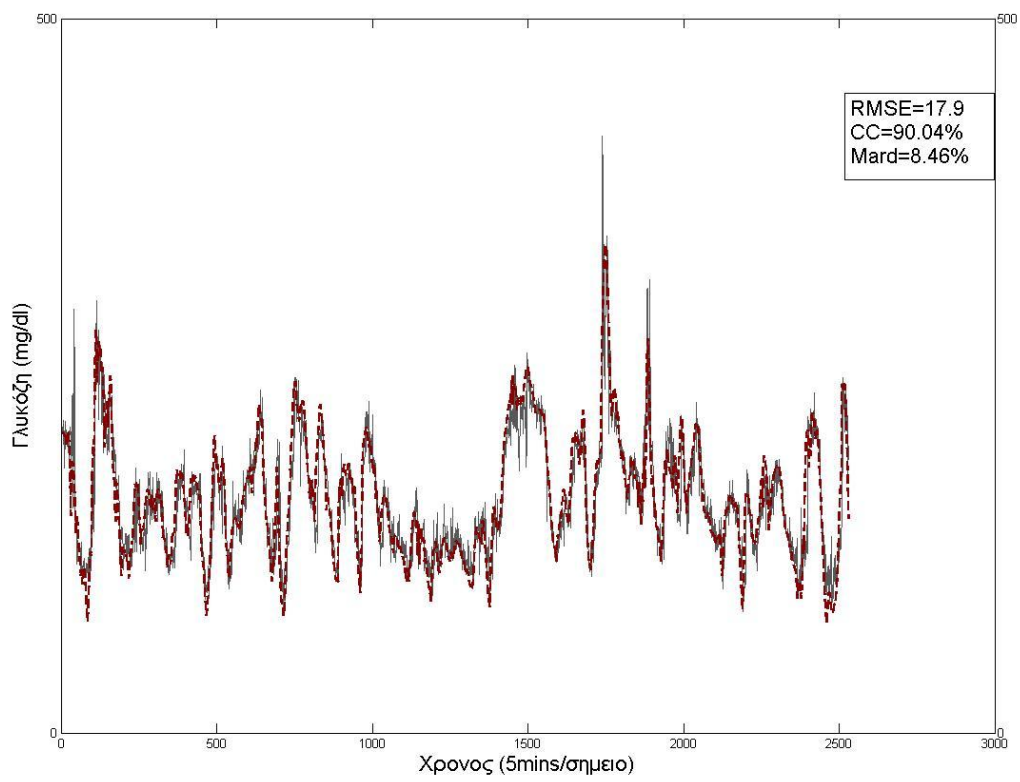
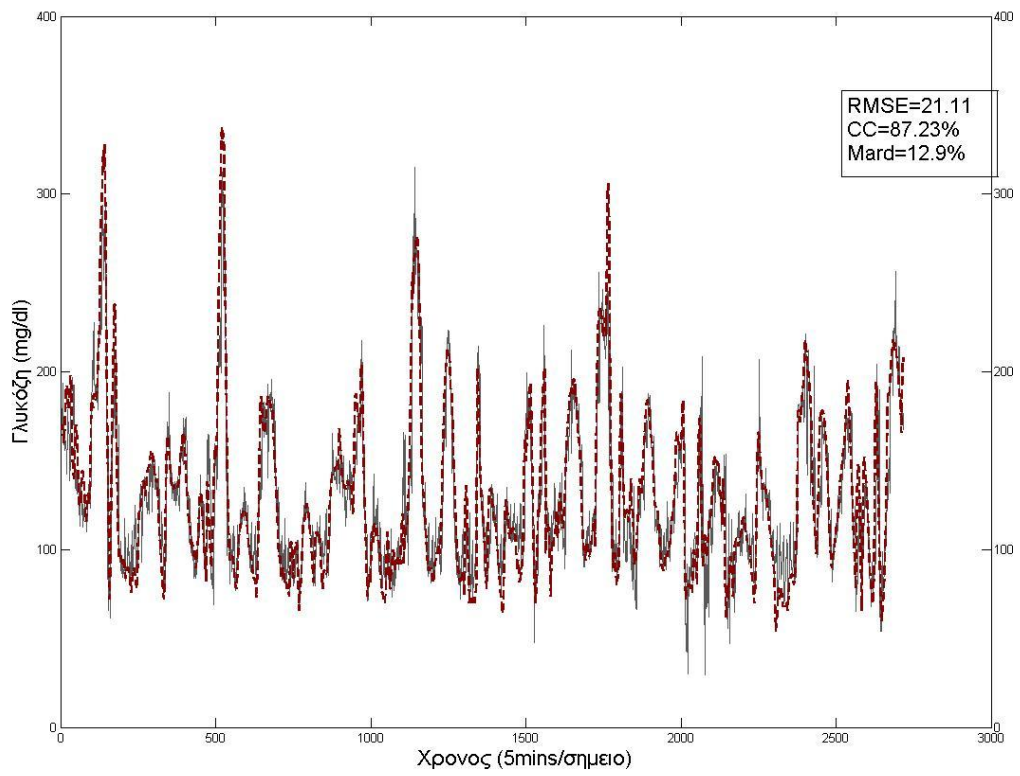
Σχήμα 5.6: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 9 και 10 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30min



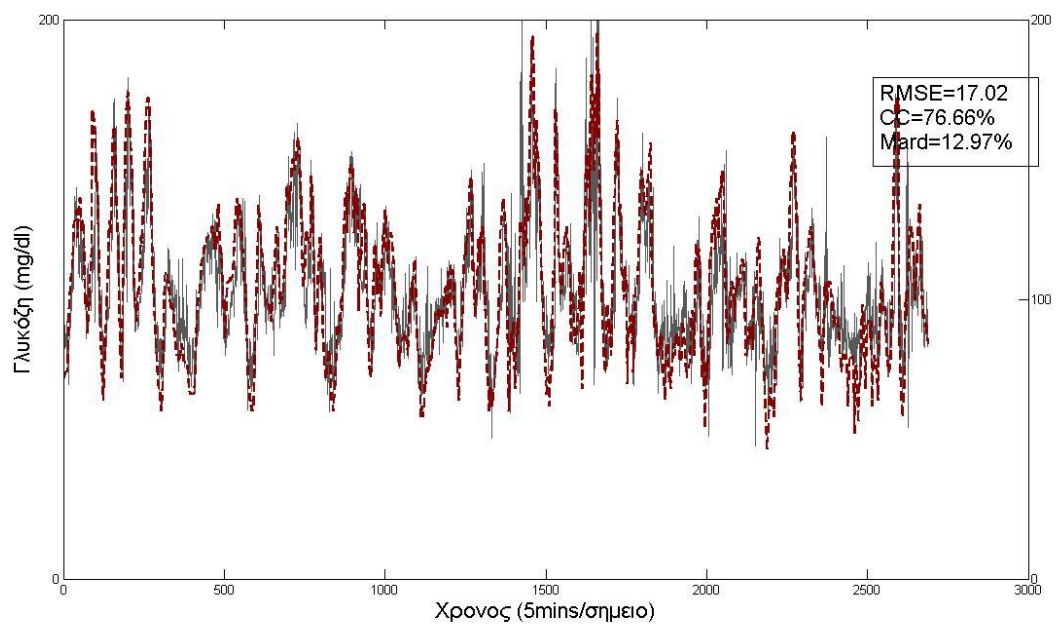
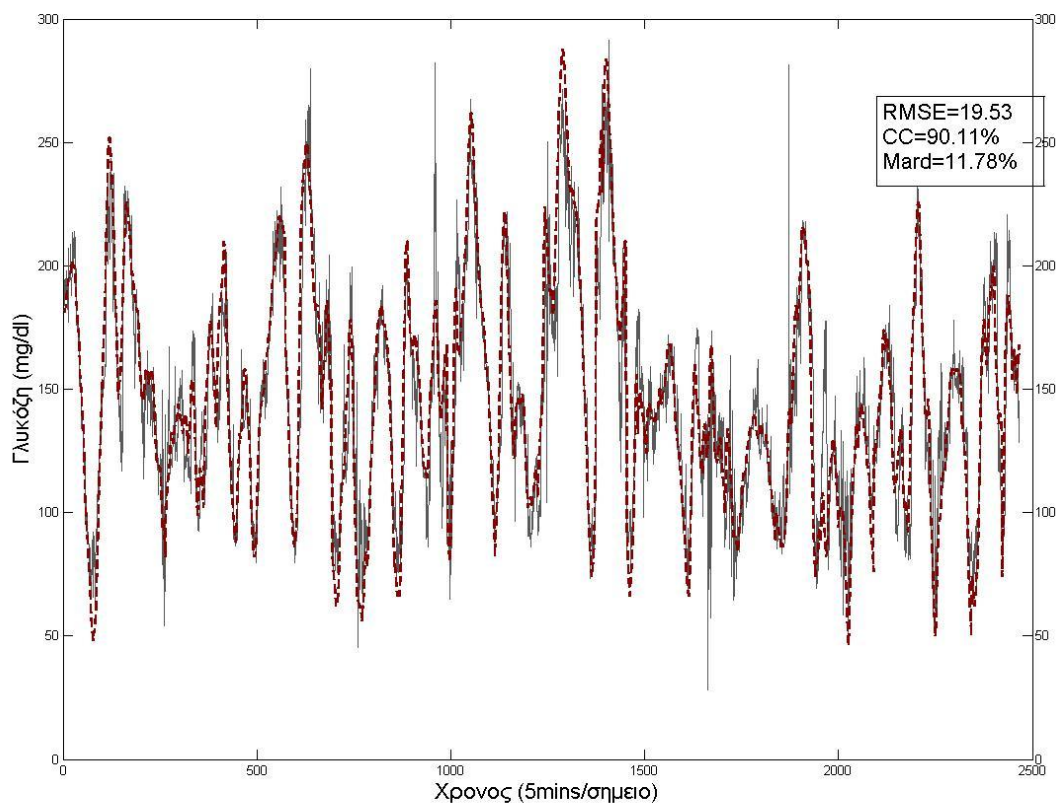
Σχήμα 5.7: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 11 και 12 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30min



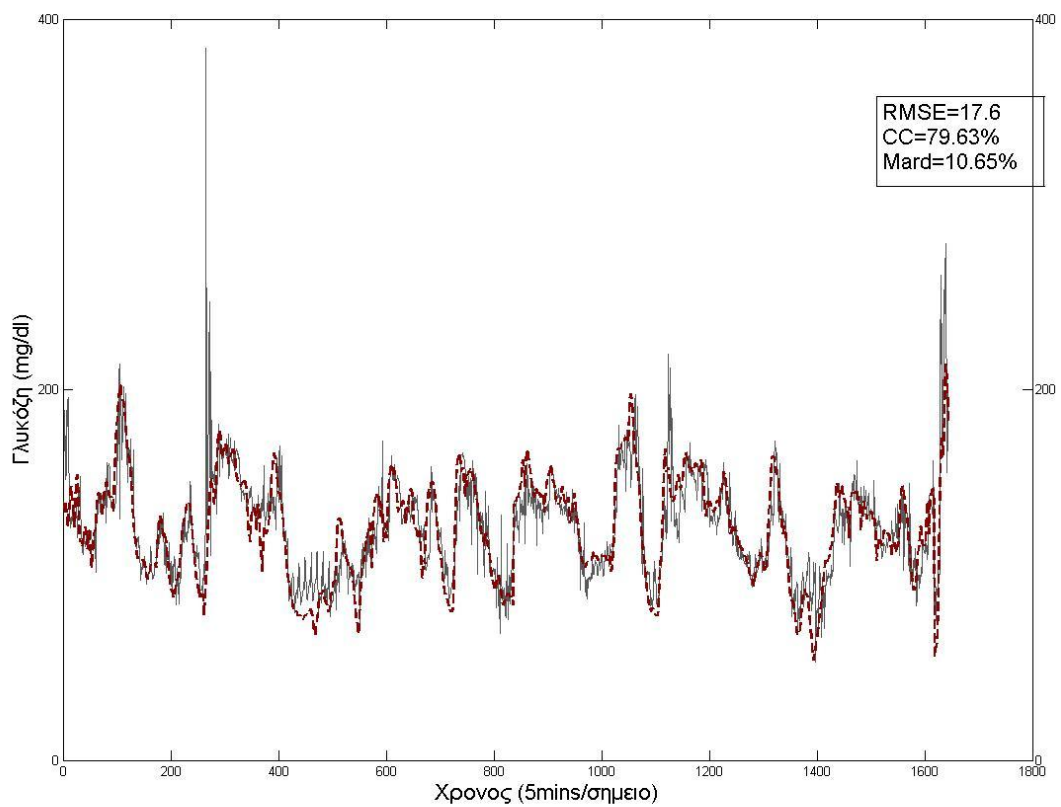
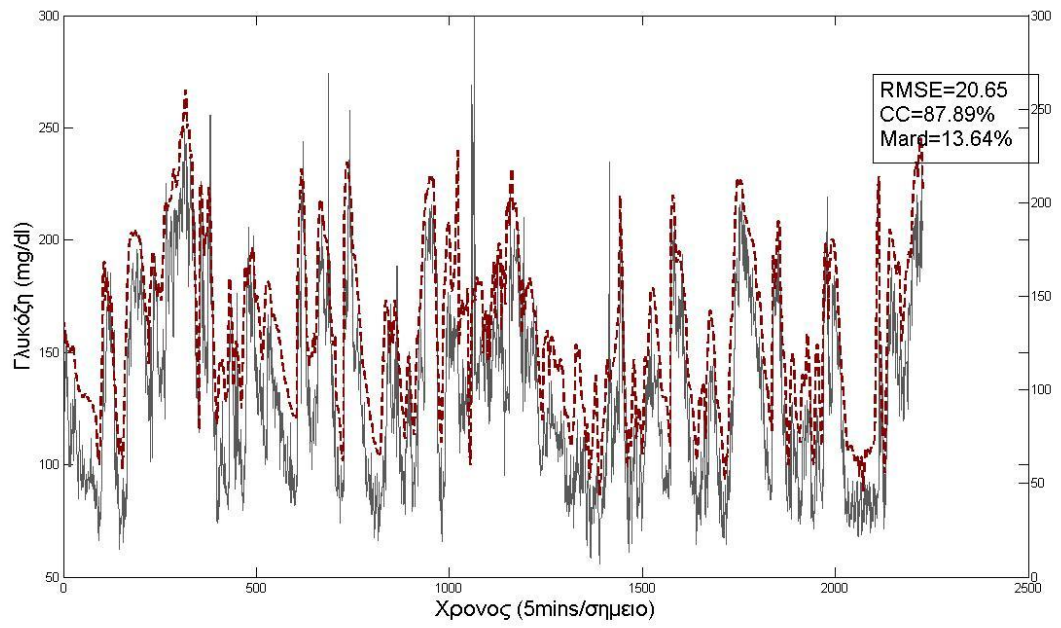
Σχήμα 5.8: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 1 και 2 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60min



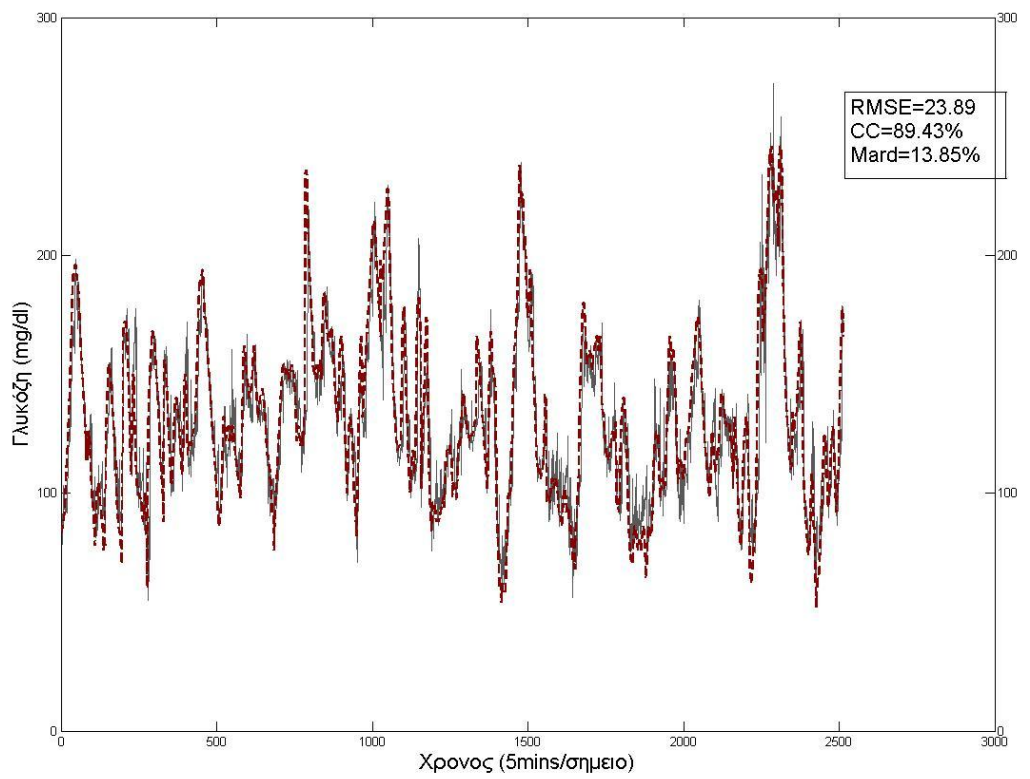
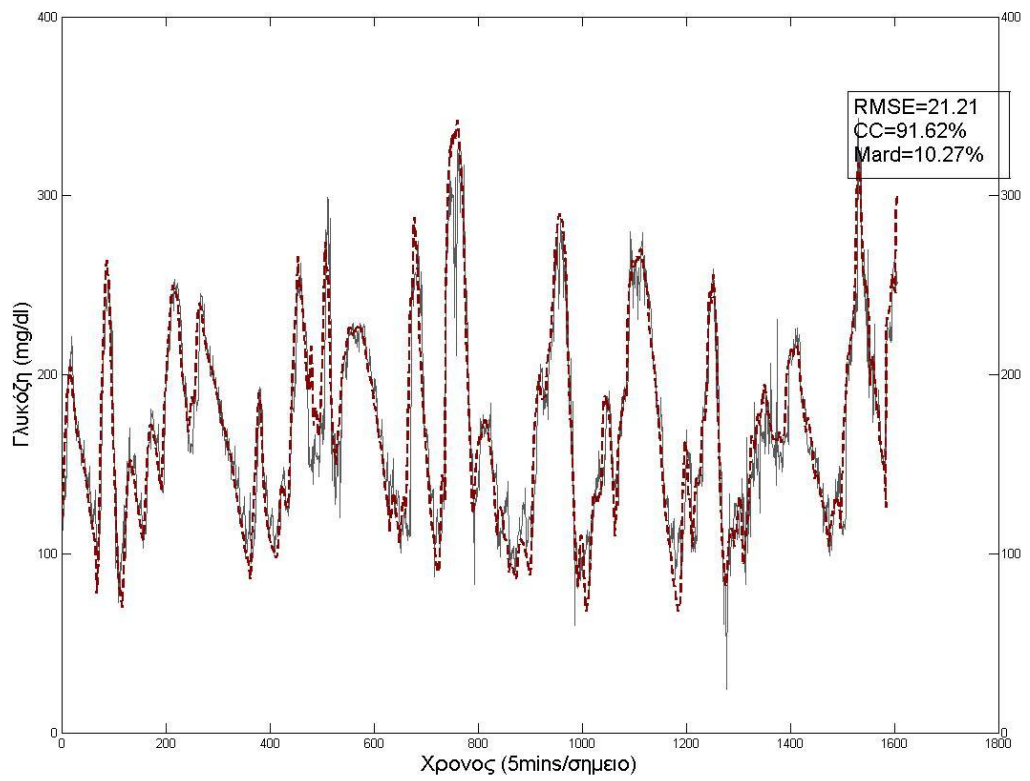
Σχήμα 5.9: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 3 και 4 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60min



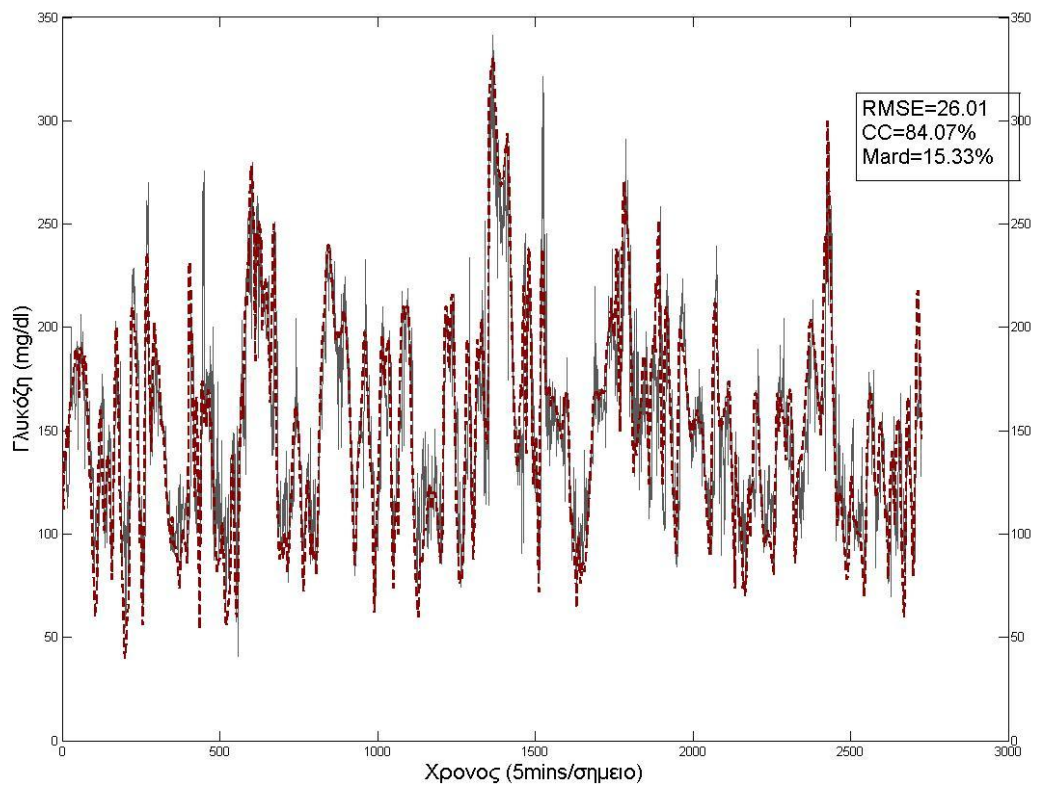
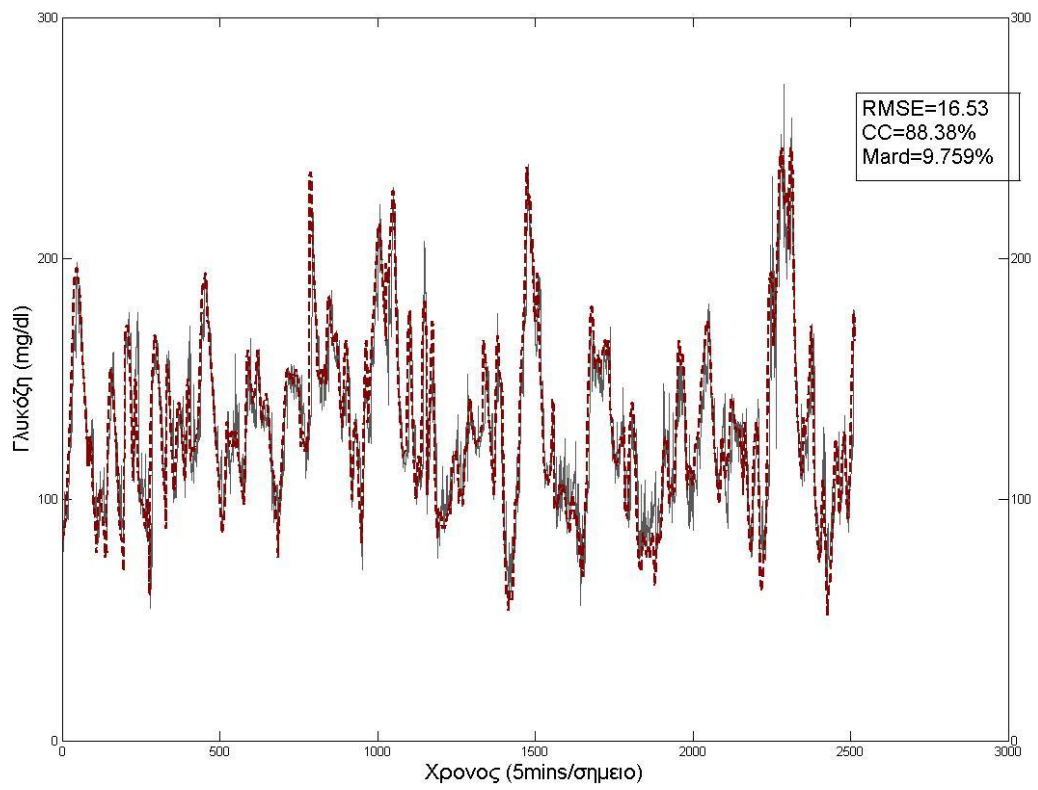
Σχήμα 5.10: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 5 και 6 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60min



Σχήμα 5.11: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 7 και 8 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60min



Σχήμα 5.12: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 9 και 10 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60min



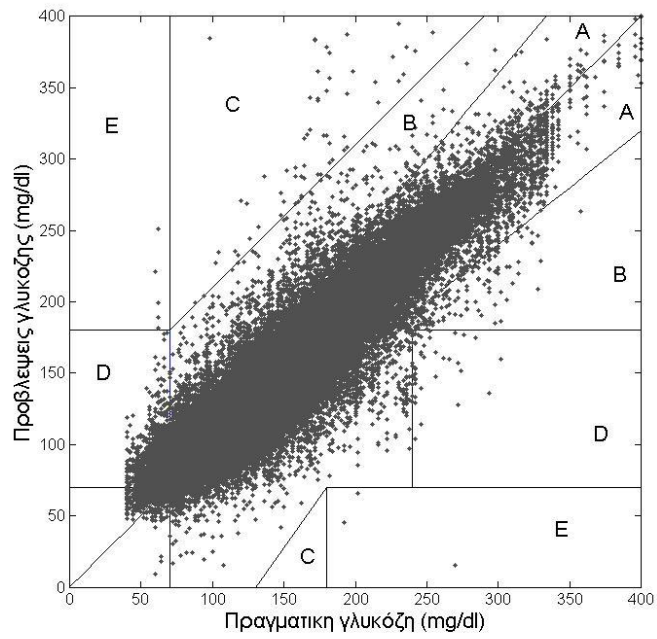
Σχήμα 5.13: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης στους ασθενείς 11 και 12 του συνόλου 2. Χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 60min

Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα RMSE, CC, Mard, για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2 για ορίζοντα 30 λεπτών.

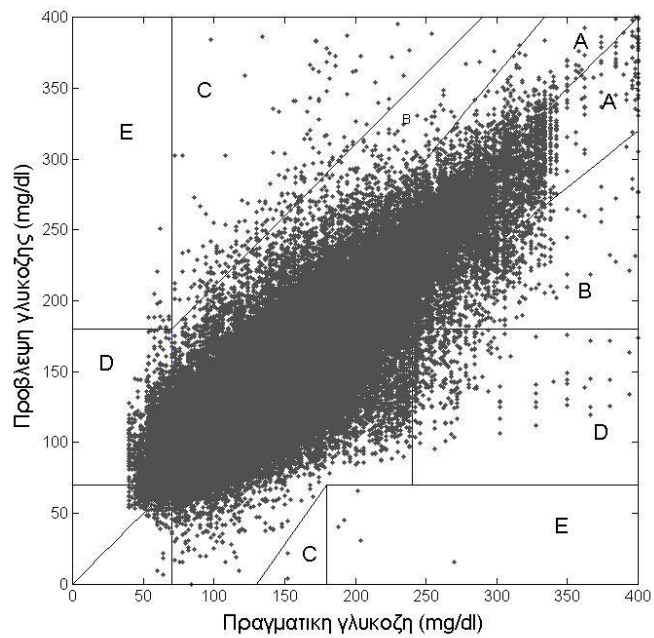
30 mins			
A/A Ατόμου	RMSE	CC(%)	Mard(%)
1	19.35	94.22	9.84
2	16.15	96.06	7.98
3	13.16	95.69	7.71
4	13.39	94.59	6.36
5	14.45	94.93	8.48
6	13.84	86.46	9.78
7	15.15	93.83	9.65
8	14.18	88.10	8.05
9	14.64	96.29	6.77
10	15.73	95.83	8.66
11	11.72	94.64	6.27
12	18.35	92.24	10.34
Μέση Τιμή ±	15.00 ±	93.57 ±	8.32 ±
Τυπική Απόκλιση	2.15	3.16	1.39

Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα RMSE, CC, Mard, για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2 για ορίζοντα 60 λεπτών.

60 mins			
A/A Ατόμου	RMSE	CC(%)	Mard(%)
1	29.65	85.38	16.09
2	27.01	87.53	13.95
3	21.11	87.23	12.90
4	17.90	90.04	8.46
5	19.52	90.11	11.77
6	17.02	76.65	12.96
7	20.65	87.88	13.64
8	17.59	79.62	10.65
9	21.21	91.62	10.27
10	23.89	89.43	13.84
11	16.53	88.38	9.75
12	26.01	84.07	15.32
Μέση Τιμή ±	21.50 ± 4.27	86.49 ± 4.46	12.46 ± 2.32
Τυπική Απόκλιση			



Σχήμα 5.14: EGA για ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών και για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2



Σχήμα 5.15: EGA για ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών και για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2

Πίνακας 5.8: Ποσοστά στις ζώνες καμπυλών Clarke για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2.

ΖΩΝΗ	30min	60min
A	0.9096	0.8078
B	0.0726	0.1633
C	0.0004	0.0007
D	0.0174	0.0280
E	0.0001	0.0001

Πίνακας 5.9: Ποσοστά στις ζώνες δυναμικών καμπυλών Clarke για τους 12 ασθενείς του συνόλου 2, για 60 λεπτά.

	Υπογλυκαιμία	Ευγλυκαιμία	Υπεργλυκαιμία
Ακριβείς			
Μετρήσεις	51.4434	59.7421	54.1980
Ήπια Σφάλματα	30.7692	36.6542	41.3336
Κρίσιμα Σφάλματα	17.7884	8.6037	4.4684

5.1.2 Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης.

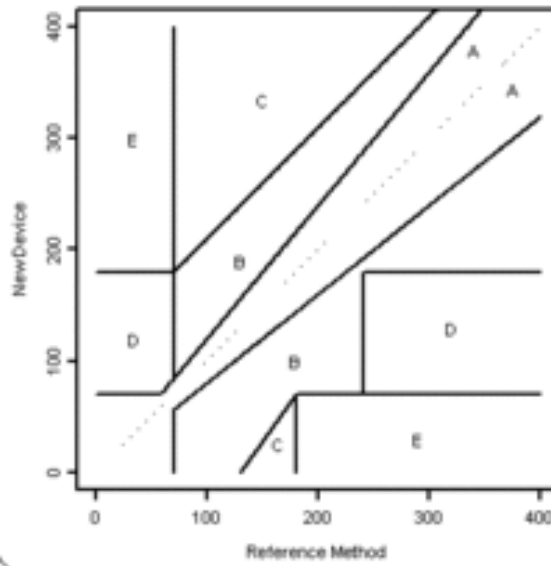
Για την αξιολόγηση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκαν στατιστικά μεγέθη. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης (Correlation Coefficient – CC), η Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Square Error-RMSE) που φαίνεται στη σχέση (5.1) και τη Μέση Απόλυτη Σχετική Διαφορά (Mean Absolute Relative Difference - MARD) που φαίνεται στη σχέση (5.2).

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (G_{estimate} - G_{actual})^2}{N}} \quad (5.1)$$

$$Mard = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|G_{estimate} - G_{actual}|}{G_{actual}} \quad (5.2)$$

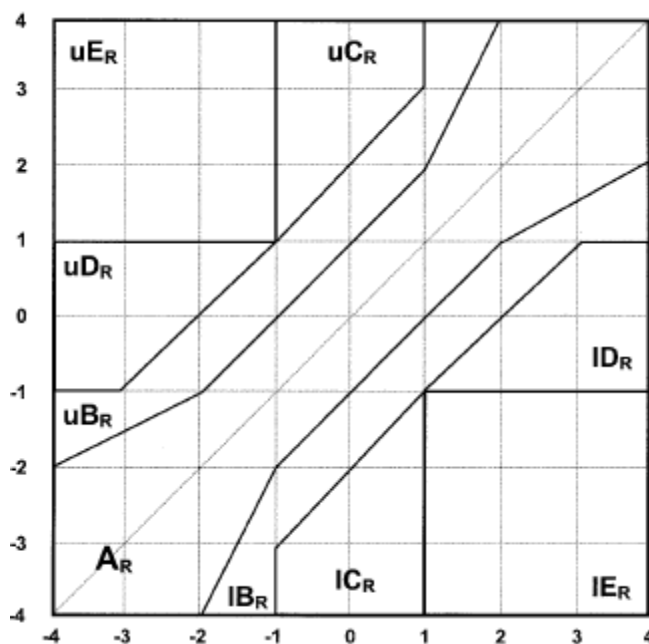
Όπου G_{actual} είναι οι πραγματικές τιμές της γλυκόζης και $G_{estimate}$ οι προβλέψεις που παράγονται από το μοντέλο. Ο συντελεστής συσχέτισης παίρνει τιμές από το 0 έως το 1 και όσο πιο κοντά είναι στη μονάδα τόσο καλύτερη είναι η απόδοση του μοντέλου. Στην περίπτωση του RMSE όσο πιο χαμηλές είναι οι τιμές του τόσο μικρότερο είναι το σφάλμα ανάμεσα στην πρόβλεψη και την πραγματική τιμή της γλυκόζης και άρα τόσο πιο ακριβές είναι το μοντέλο. Το Mard παίρνει επίσης τιμές ανάμεσα στο 0 και στο 1 και όσο χαμηλότερο είναι τόσο καλύτερα αποκρίνεται το μοντέλο. Ένας καλός δείκτης για την ποιότητα της πρόβλεψης είναι εάν το Mard παίρνει τιμές κάτω από το 0.075 ή αλλιώς χαμηλότερες του 7.5% [44].

Για την κλινική αξιολόγηση του μοντέλου κατασκευάστηκαν οι Κλασσικές Καμπύλες Clarke και οι Δυναμικές Καμπύλες Clarke. Οι κλασσικές καμπύλες Clarke χωρίζουν το επίπεδο σε ζώνες συγκεκριμένης κλινικής σημασίας (A-E). Το επίπεδο ορίζεται από τις προβλέψεις γλυκόζης στον y άξονα και τις πραγματικές τιμές της γλυκόζης στο x άξονα. Η κάθε ζώνη αντιπροσωπεύει και ένα βαθμό επικινδυνότητας, στην περίπτωση που οι προβλέψεις χρησιμοποιούνταν στη λήψη κλινικών αποφάσεων για τον ασθενή [45]. Το επίπεδο φαίνεται στο σχήμα 5.16.



Σχήμα 5.16: Κλασσική Καμπύλη Clarke.

Οι δυναμικές καμπύλες Clarke είναι επέκταση των κλασσικών καμπύλων και κάνουν δυνατή την ταυτόχρονη αξιολόγηση της ακρίβειας των καταγραφών γλυκόζης (Point Error Grid Analysis, P-EGA) και των ρυθμών μεταβολής γλυκόζης (Rate Error Grid Analysis, R-EGA). Τα δύο αυτά επίπεδα χωρίζονται επίσης σε ζώνες A-E οι οποίες έχουν ανάλογη σημασία με αυτές στην κλασσική καμπύλη Clarke. Στο σχήμα 5.17 φαίνεται μια δυναμική καμπύλη Clarke. Συγκεκριμένα οι ζώνες έχουν την εξής σημασία. Η ζώνη A_R αντιστοιχεί στις ακριβείς εκτιμήσεις των ρυθμών μεταβολής γλυκόζης. Η ζώνη B_R περιλαμβάνει σφάλματα τα οποία είναι κλινικώς αποδεκτά και δεν αποτελούν λανθασμένες ενέργειες.



Σχήμα 5.17: Δυναμική Καμπύλη Clarke.

		Point Error-Grid Zones										
		Hypoglycemia BG ≤ 70 mg/dl			Euglycemia 70 < BG ≤ 180 mg/dl			Hyperglycemia BG > 180 mg/dl				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
Rate Error-Grid Zones	A	57.4%	18.8%	0%	53.2%	23.4%	0.1%	55.9%	9.4%	0%	0.1%	0%
	B	13.5%	5.1%	0%	11.6%	5.7%	0.1%	20.1%	3.7%	0%	0.1%	0%
	uC	0%	0%	0%	0.6%	0.5%	0%	1.5%	0.6%	0%	0%	0%
	lC	1.2%	0.4%	0%	0.4%	0.5%	0%	1.1%	0.3%	0%	0%	0%
	uD	0.6%	1.4%	0%	1.0%	0.7%	0%	2.0%	0.8%	0%	0%	0%
	lD	0.6%	0%	0%	1.0%	0.4%	0%	2.4%	0.3%	0%	0%	0%
	uE	0%	0.2%	0%	0.1%	0.2%	0%	0.6%	0.3%	0%	0%	0%
	lE	0.8%	0%	0%	0.4%	0.1%	0%	0.7%	0.1%	0%	0%	0%



Σχήμα 5.18: Πίνακας σφαλμάτων που συνδυάζει τις ζώνες R-EGA και P-EGA.

Η ζώνη C_R περιλαμβάνει προβλέψεις στις οποίες οι εκτιμώμενοι ρυθμοί μεταβολής της γλυκόζης είναι σημαντικά μεγαλύτεροι ή χαμηλότεροι από τους πραγματικούς και οδηγούν σε λανθασμένες ενέργειες. Στη ζώνη D_R οι διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης δεν ανιχνεύονται από το μοντέλο και τέλος η ζώνη E_R περιλαμβάνει προβλέψεις στις οποίες ο ρυθμός μεταβολής γλυκόζης είναι αντίθετος από τον πραγματικό. Οι εκτιμήσεις στις καμπύλες Clarke σχετίζονται με τρία τμήματα: υπογλυκαιμία (γλυκόζη < 70 mg/dl), φυσιολογική γλυκαιμία και υπεργλυκαιμία (γλυκόζη > 180 mg/dl). Στον πίνακα 5.18 φαίνεται ο τρόπος υπολογισμού των ποσοστών σφαλμάτων από τα αποτελέσματα της μεθόδου δυναμικών καμπυλών Clarke.

Στα δεδομένα που προέκυψαν από την επεξεργασία του πρώτου συνόλου ασθενών υπολογίστηκαν το CC, το RMSE και το Mard για τέσσερις χρονικές στιγμές στο μέλλον, 15, 30, 45 και 60 λεπτά. Στη συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των τιμών αυτών για τους έξι ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται στον πίνακα 5.4. Επίσης σχεδιάστηκε η κλασική καμπύλη Clarke για το χρονικό ορίζοντα της μισής ώρας. Η καμπύλη φαίνεται στο σχήμα 5.1. Στον πίνακα 5.5 φαίνονται τα ποσοστά των σημείων που βρίσκονται σε κάθε μία από τις ζώνες A-E. Για τα δεδομένα που προέκυψαν από την επεξεργασία του δεύτερου συνόλου ασθενών στα σχήματα 5-2 με 5-13 φαίνεται η απεικόνιση των πραγματικών τιμών και των προβλέψεων γλυκόζης για τους ορίζοντες των 30 και των 60 λεπτών. Στους πίνακες 5.6 και 5.7 φαίνονται οι τιμές CC, RMSE και Mard για κάθε ασθενή για τους ορίζοντες των 30 και των 60 λεπτών. Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση έχουν προκύψει από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων των προβλέψεων για τις χρονικές στιγμές των 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 και 60 λεπτών αντίστοιχα. Στις εικόνες 5.14 και 5.15 φαίνονται οι κλασικές καμπύλες Clarke για τους 12 ασθενείς του δεύτερου συνόλου και στον πίνακα 5.8.

5.2 Συμπεράσματα

5.2.1 Απόδοση Μοντέλου

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα του μοντέλου από την επεξεργασία δύο συνόλων ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά αξιολογήθηκαν με τη χρήση κλασικών και μοντέρνων στατιστικών μεγεθών και μεθόδων για να φανεί η ικανότητα του μοντέλου να παράγει προβλέψεις για τα επίπεδα γλυκόζης σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1. Από την αξιολόγηση αυτή προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα. Το μοντέλο μπόρεσε και παρήγαγε προφίλ γλυκόζης και για τα δύο σύνολα ασθενών το οποίο είχε χαμηλές τιμές RMSE τόσο στο προφίλ των 30 όσο και στο προφίλ των 60 λεπτών. Η βασικότερη παρατήρηση είναι ότι όσο η πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης γίνεται για πιο μακρινές χρονικές στιγμές στο μέλλον, το έργο του μοντέλου γίνεται απαιτητικότερο. Αυτό φαίνεται σε όλους τους πίνακες αποτελεσμάτων, αφού όσο αυξάνεται ο χρονικός ορίζοντας οι στατιστικές τιμές αξιολόγησης γίνονται χειρότερες. Το γεγονός αυτό προσφέρει μια ποιοτική επιβεβαίωση ότι το μοντέλο λειτουργεί σωστά αφού όσο πιο απαιτητικό είναι το έργο του τόσο μεγαλύτερη είναι η απόκλιση ανάμεσα στις προβλέψεις και στις πραγματικές τιμές.

Από τη μελέτη και κατ' επέκταση τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο συνόλων ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα. Στο πρώτο σύνολο η ελάχιστη μέση τιμή του RMSE ήταν 14.42 ενώ η μέγιστη 28.49. Αντίστοιχα στο σύνολο 2 η ελάχιστη μέση τιμή του RMSE ήταν 15.00 και η μέγιστη 21.50. Οι διαφορές ανάμεσα στις τιμές του ενός συνόλου και του άλλου εξηγούνται από δύο βασικές αιτίες. Η πρώτη αιτία είναι ότι η παραγωγή προβλέψεων στο πρώτο σύνολο έγινε αποκλειστικά για τις χρονικές στιγμές 15,30,45,60 λεπτών χωρίς να υπάρχει οποιαδήποτε σύνδεση ανάμεσα στις προβλέψεις αυτές. Για κάθε μία στιγμή στο μέλλον εκπαιδεύτηκε και ένα νευρωνικό δίκτυο με διαφορετικές αρχικές συνθήκες, ξεχωριστά από την εκπαίδευση των υπολοίπων. Αντίστοιχα η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για κάθε χρονικό ορίζοντα. Έτσι τα στοιχεία της αξιολόγησης στην περίπτωση του πρώτου συνόλου δίνουν μια εικόνα για την ικανότητα του μοντέλου να παράγει προβλέψεις γλυκόζης σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές στο μέλλον όταν εργάζεται απομονωμένα. Αντίθετα στο δεύτερο μοντέλο κατασκευάστηκαν νευρωνικά δίκτυα τα οποία και παρήγαγαν προβλέψεις για χρονικές στιγμές στο μέλλον με διαφορά πέντε λεπτών μεταξύ τους. Στη συνέχεια οι προβλέψεις αυτές συνδυάστηκαν για να κατασκευαστούν δύο προφίλ γλυκόζης. Ένα για τα τριάντα και ένα για τα εξήντα λεπτά. Τα στατιστικά στοιχεία που προέκυψαν από την αξιολόγηση χρησιμοποίησαν το μέσο όρο και τις τυπικές αποκλίσεις από όλες αυτές τις προβλέψεις. Η λειτουργία αυτή παραπέμπει σε παράλληλη λειτουργία νευρωνικών δικτύων αφού έχουμε ανεξάρτητα νευρωνικά δίκτυα, τα οποία έχουν υποστεί διαφορετική εκπαίδευση να συμμετέχουν στη δημιουργία ενός αποτελέσματος χωρίς να επηρεάζουν το ένα το άλλο. Είναι λοιπόν λογικό τα νευρωνικά δίκτυα αυτά να επιφέρουν καλύτερα αποτελέσματα σε πιο απαιτητικές συνθήκες ενώ παράλληλα να μην παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές με τη δράση ενός απομονωμένου νευρωνικού δικτύου σε πιο απλές συνθήκες λειτουργίας. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα αφού οι διαφορές στους μικρότερους χρονικούς ορίζοντες είναι μικρές ανάμεσα στα δύο σύνολα και αυξάνονται με την αύξηση της τιμής του ορίζοντα, όπως φαίνεται και από τους πίνακες 5.4 και 5.7. Τα νευρωνικά δίκτυα που παράγουν προβλέψεις για

μικρότερους ορίζοντες βοηθούν τα αντίστοιχα νευρωνικά που έχουν απαιτητικότερο έργο προσφέροντάς τους καλύτερες προβλέψεις.

Η δεύτερη αιτία για τις διαφορές ανάμεσα στα αποτελέσματα των δύο συνόλων είναι τα διανύσματα εισόδων τα οποία τροφοδοτήθηκαν στο μοντέλο σε κάθε περίπτωση. Στο πρώτο σύνολο η μόνη διαθέσιμη πληροφορία ήταν το άμεσο παρελθόν της γλυκόζης και η πρόσφατη κατανάλωση ενέργειας του ατόμου λόγω φυσικής άσκησης. Με αυτό τον τρόπο δοκιμάστηκε η απόδοση του μοντέλου χρησιμοποιώντας λίγες πληροφορίες οι οποίες μάλιστα προέρχονται μόνο από αισθητήρες με τους οποίους είναι συνδεδεμένος ο ασθενής. Αντίθετα στο δεύτερο σύνολο το διάνυσμα εισόδου περιείχε πληροφορία για τα γεύματα του ασθενή και σημαντικότερα για το πρόσφατο παρελθόν ινσουλίνης. Η είσοδος λοιπόν του μοντέλου στη δεύτερη περίπτωση δεν περιέχει απλά περισσότερη πληροφορία, αλλά και σημαντικότερη πληροφορία. Είναι λοιπόν λογικό το μοντέλο να αξιολογηθεί καλύτερα στην περίπτωση του δεύτερου συνόλου. Παρ' όλα αυτά τα αποτελέσματα του πρώτου συνόλου δείχνουν την ικανότητα του μοντέλου να λειτουργεί σωστά δεχόμενο λιγότερες πληροφορίες στην είσοδό του.

Από τη μελέτη των κλασικών καμπυλών Clarke (σχήματα 5.1,5.14,5.15) για τα δύο σύνολα φαίνεται ότι η κλινική αξιολόγηση του πρώτου συνόλου είναι καλύτερη. Τα σημεία της καμπύλης για το πρώτο σύνολο είναι περισσότερο συγκεντρωμένα στις ζώνες A και B οι οποίες είναι και οι αποδεκτές, ενώ αντίθετα στις καμπύλες των ασθενών του δεύτερου συνόλου τα σημεία φαίνεται να είναι περισσότερο διεσπαρμένα και στις άλλες ζώνες. Αντίθετα όμως η εικόνα που παρουσιάζουν οι πίνακες 5.5 και 5.8 είναι διαφορετική. Στην περίπτωση του συνόλου 1 η μέση τιμή του ποσοστού στοιχείων στη ζώνη A είναι 86.70 και 71.89 για τα 30 και τα 60 λεπτά αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για το σύνολο 2 είναι 90.96 και 80.87 αντίστοιχα. Από τις τιμές είναι φανερό ότι τα αποτελέσματα του μοντέλου για το σύνολο 2 έχουν αξιολογηθεί καλύτερα με τη μέθοδο των κλασικών καμπυλών Clarke. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει και τις υποθέσεις που έγιναν παραπάνω για τη λειτουργία του μοντέλου σε κάθε περίπτωση. Ο λόγος για την εικόνα που παρουσιάζουν οι απεικονίσεις των σημείων πάνω στις καμπύλες Clarke οφείλεται στο γεγονός ότι στην περίπτωση του συνόλου 2 το πλήθος των σημείων είναι πολλαπλάσιο του πλήθους της περίπτωσης του συνόλου 1 και έτσι η εικόνα που εμφανίζεται δεν είναι ενδεικτική του αποτελέσματος της αξιολόγησης.

5.2.2 Εκπαίδευση Νευρωνικών Δικτύων

Η εκπαίδευση των νευρωνικών δικτύων αποδείχθηκε το δυσκολότερο κομμάτι της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η αρχικοποίηση των διαφόρων μεγεθών και παραμέτρων που συμμετάσχουν στη διαδικασία της εκπαίδευσης, η επιλογή του ρυθμού με τον οποίο τα μεγέθη αυτά θα μεταβάλλονται δυναμικά κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης αλλά και η επιλογή μεγεθών που επηρεάζουν την ίδια την αρχιτεκτονική του δικτύου ήταν επίπονη και χρονοβόρα. Η πολυπλοκότητα του δικτύου και το μεγάλο πλήθος των παραμέτρων που εκπαιδεύονται οδήγησε σε μεγάλους χρόνους εκπαίδευσης και δυσκολία στη σύγκλιση στο ολικό ελάχιστο.

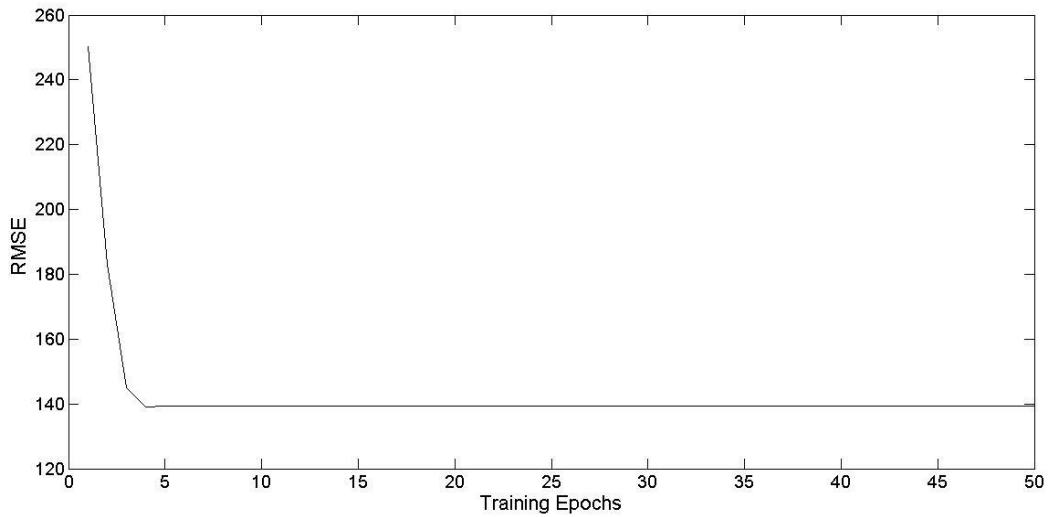
A. Μέθοδος Εκπαίδευσης

Η επιλογή της μεθόδου εκπαίδευσης έπαιξε πολύ σημαντικό ρόλο στην απόδοση της εκπαίδευσης των νευρωνικών δικτύων. Στα σχήματα 5.19 με 5.23 φαίνεται η μεταβολή του RMSE για τα δεδομένα εκπαίδευσης, κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης για 50 εποχές για τις τρεις μεθόδους που δοκιμάστηκαν. Όλα τα σχήματα αφορούν τον ασθενή 5 του δεύτερου συνόλου

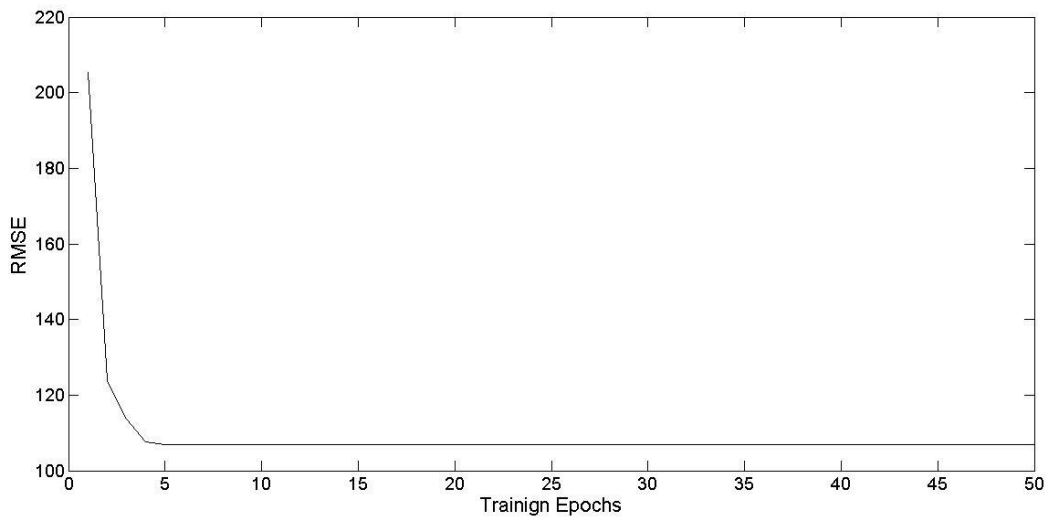
ασθενών για να μπορεί να γίνει σύγκριση ανάμεσα στις μεθόδους. Στα σχήματα 5.19 και 5.20 φαίνεται η μέθοδος batch. Στη μέθοδο αυτή παρατηρείται ότι υπάρχει η απαραίτητη μείωση του μέσου τετραγωνικού σφάλματος κατά τις πρώτες εποχές της εκπαίδευσης αλλά στη συνέχεια το σφάλμα σταθεροποιείται και σταματά να μειώνεται. Αυτό συμβαίνει διότι ο αλγόριθμος εκπαίδευσης καταλήγει σε ένα τοπικό ελάχιστο και δεν μπορεί να ξεφύγει από αυτό. Το γεγονός ότι πρόκειται για τοπικό και όχι ολικό ελάχιστο φαίνεται από το γεγονός ότι οι άλλοι δύο αλγόριθμοι καταλήγουν σε μικρότερα σφάλματα για τον ίδιο ασθενή και για τις ίδιες εποχές εκπαίδευσης. Τα δύο αυτά σχήματα είναι ενδεικτικά όλων των προσπαθειών που έγιναν με τη μέθοδο batch. Η αδυναμία που παρουσιάζει η μέθοδος αυτή να αποφύγει τα μερικά ελάχιστα, ή ακόμα και να ξεφύγει από το τοπικό ελάχιστο στην περίπτωση που πέσει σε κάποιο και να συνεχίσει την αναζήτηση του ολικού ελαχίστου την καθιστά ακατάλληλη για την εκπαίδευση των νευρωνικών δικτύων στο πρόβλημα που αντιμετωπίζει η παρούσα διπλωματική εργασία.

Στα σχήματα 5.21 με 5.23 απεικονίζεται η online μέθοδος. Αυτό που παρατηρείται στην περίπτωση αυτής της μεθόδου είναι πως η εκπαίδευση με τον ίδιο αριθμό εποχών, στον ίδιο ασθενή καταλήγει σε πολύ χαμηλότερες τιμές μέσου τετραγωνικού σφάλματος. Επίσης το σφάλμα δεν σταθεροποιείται μετά από κάποια εποχή αλλά συνεχίζει και μειώνεται. Στην περίπτωση αυτή αποφεύγονται τα τοπικά ελάχιστα ή ακόμα και αν η εκπαίδευση καταλήξει σε ένα από αυτά φαίνεται ότι μπορεί στη συνέχεια να διαφύγει και να συνεχίσει την αναζήτηση του ολικού ελαχίστου. Το γεγονός αυτό καθιστά τη μέθοδο αυτή καταλληλότερη σε σχέση με τη batch. Το πρόβλημα της μεθόδου αυτής έγκειται στον τρόπο με τον οποίο αλλάζει το σφάλμα κατά την εκπαίδευση. Οι γραφικές παραστάσεις που παρουσιάζονται διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους και δεν είναι φθίνουσες καθ' όλη τη διάρκειά τους. Αντίθετα έχουν τμήματα κατά τα οποία είναι αύξουσες και τα τμήματα αυτά φαίνονται να παρουσιάζονται σε τυχαία σημεία κάθε εκπαίδευσης. Αυτό σημαίνει ότι οι παράμετροι δεν ανανεώνονται σωστά κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης καθώς δεν ανανεώνονται με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε η συνάρτηση που ελαχιστοποιείται να ελαχιστοποιείται όλο και περισσότερο σε κάθε εποχή εκπαίδευσης. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι διότι η μέθοδος αυτή καταλήγει σε τοπικά ελάχιστα και στην προσπάθειά της να ξεφύγει από αυτά καταλήγει σε αυτές τις λάθος ανανεώσεις. Η διαδικασία αυτή όμως καθιστά την εκπαίδευση ασταθή. Επίσης ο λόγος για τον οποίο η εμφάνιση αυτών των τμημάτων είναι τυχαία είναι διότι η μέθοδος αυτή είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην επιλογή των αρχικών τιμών των παραμέτρων του νευρωνικού δικτύου. Από τη στιγμή που οι αρχικοί πίνακες επιλέγονται ως επί το πλείστον τυχαία η μέθοδος αυτή δεν μπορεί να επιλεγεί διότι εισάγει ένα τυχαίο παράγοντα στη διαδικασία της εκπαίδευσης ο οποίος και δεν μπορεί να αμεληθεί.

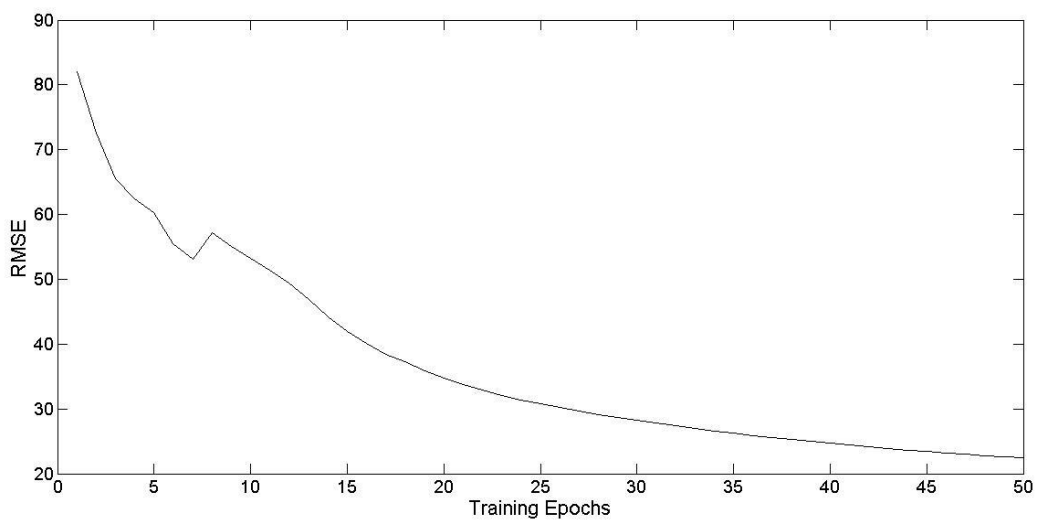
Τέλος στις εικόνες 5.24 και 5.25 απεικονίζεται η υβριδική μέθοδος. Από τα δύο διαγράμματα φαίνεται ότι η μέθοδος αυτή μπορεί και αποφεύγει τα τοπικά ελάχιστα και οδεύει προς το ολικό ελάχιστο του επιπέδου σφάλματος. Επίσης φαίνεται το γεγονός ότι η εκπαίδευση είναι ευσταθής καθώς οι καμπύλες είναι απόλυτα φθίνουσες παρά την ύπαρξη μερικών διακυμάνσεων σε κάποια τμήματά τους. Η μέθοδος αυτή συνδυάζει τα πλεονεκτήματα της online και της batch μεθόδου και είναι και η καταλληλότερη για την αντιμετώπιση του προβλήματος με το οποίο ασχολείται η παρούσα διπλωματική εργασία. Επίσης η υβριδική μέθοδος φαίνεται να είναι λιγότερη ευαίσθητη ως προς την επιλογή των αρχικών συνθηκών γεγονός που καθιστά τη συστηματική διερεύνηση των τιμών των διαφόρων παραμέτρων που συμβάλλουν στην εκπαίδευση ευκολότερη.



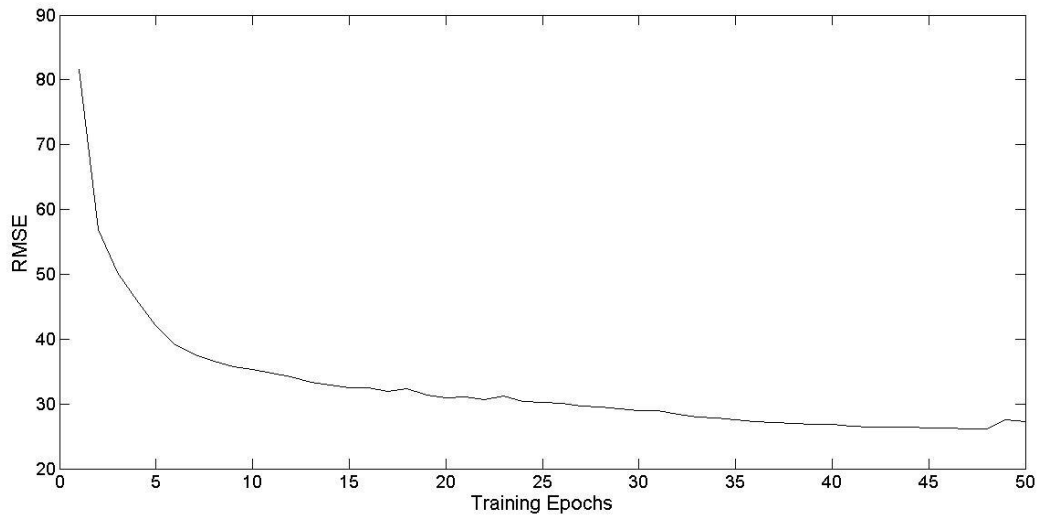
Σχήμα 5.19: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου batch.



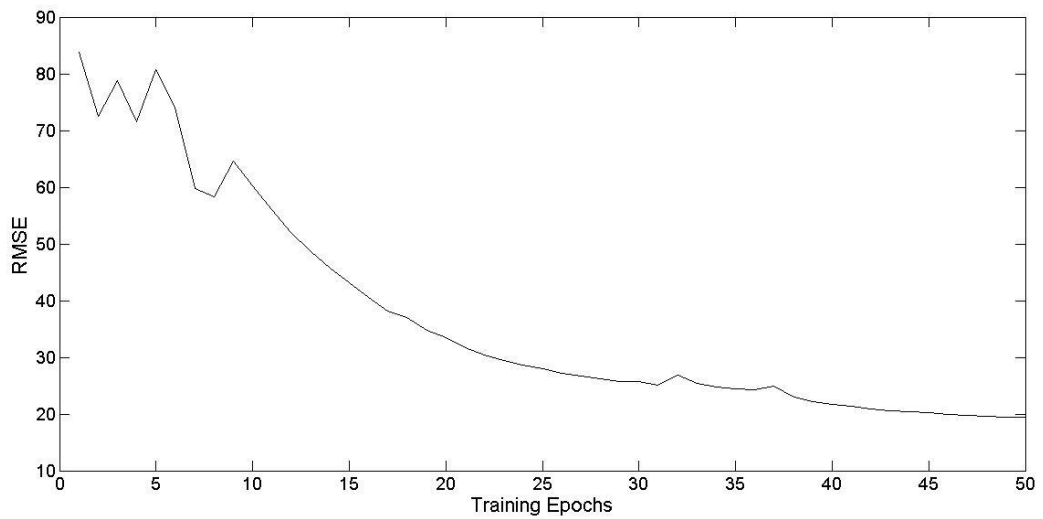
Σχήμα 5.20: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου batch.



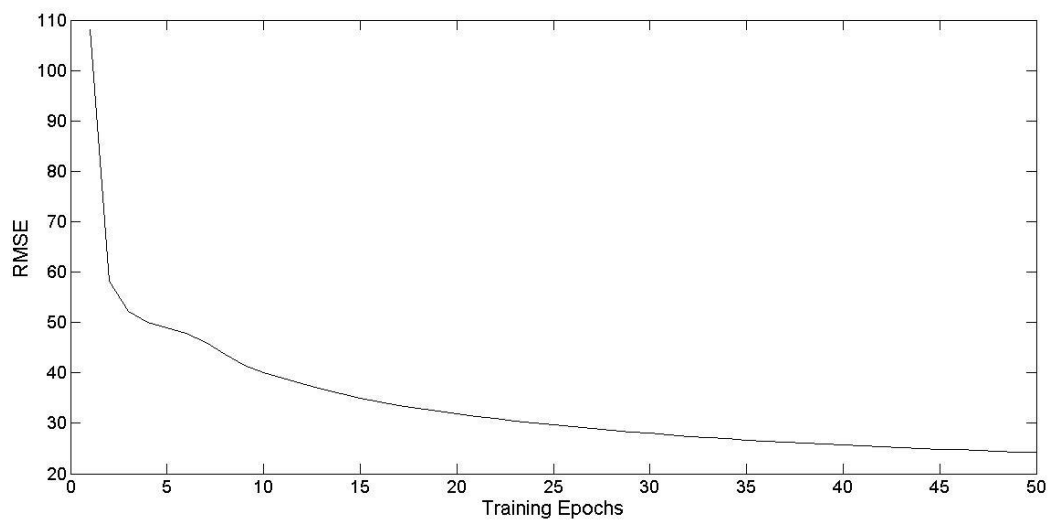
Σχήμα 5.21: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου online.



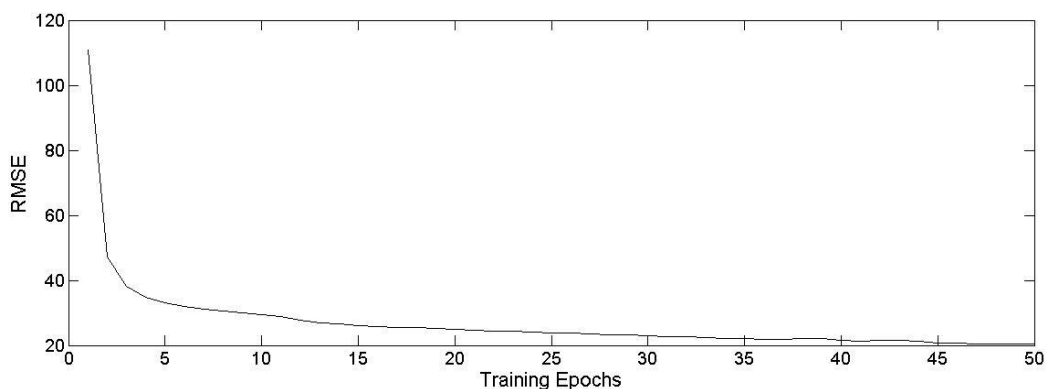
Σχήμα 5.22: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου online.



Σχήμα 5.23: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της μεθόδου online.



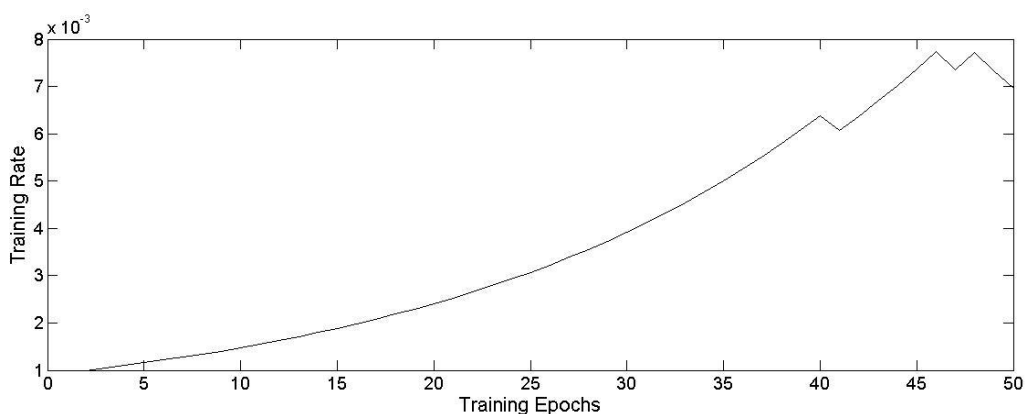
Σχήμα 5.24: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της υβριδικής μεθόδου.



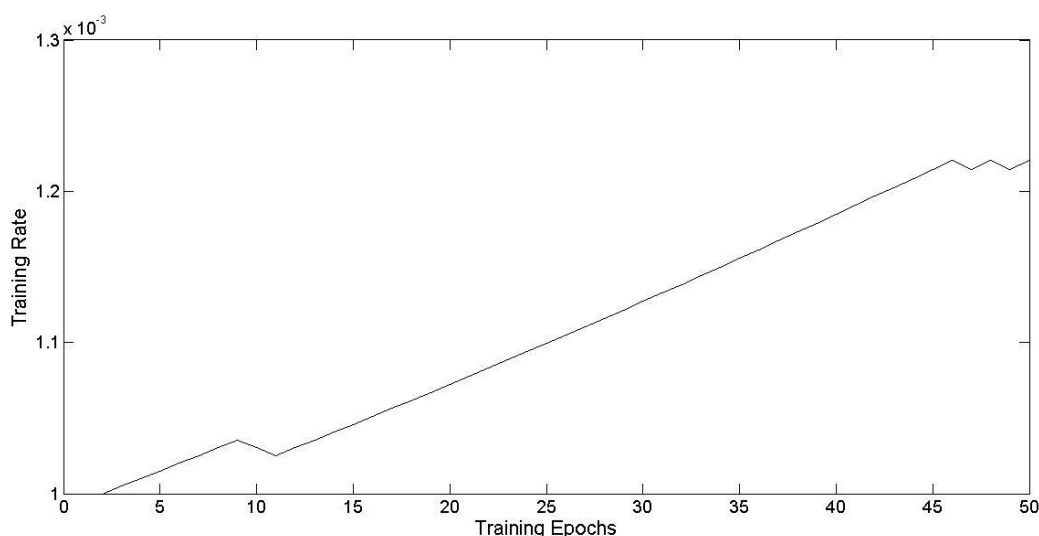
Σχήμα 5.25: RMSE κατά την εκπαίδευση του δικτύου για 50 εποχές με τη χρήση της υβριδικής μεθόδου.

B. Ρυθμός εκπαίδευσης – Όρος Ορμής

Οι αρχικές τιμές και ο ρυθμός με τον οποίο μεταβάλλονταν ο ρυθμός εκπαίδευσης και ο όρος ορμής φάνηκαν να επηρεάζουν σημαντικά τη διαδικασία της εκπαίδευσης. Η χρήση των δύο αυτών παραμέτρων φαίνεται στις σχέσεις 4.16-4.20, ενώ η δυναμική προσαρμογή τους κατά την εκπαίδευση στις σχέσεις 4.31-4.33. Για την επιλογή της αρχικής τιμής των δύο αυτών παραμέτρων έγιναν δοκιμές και τελικά επιλέχθηκε η τιμή 0.001 και για τις δύο. Υψηλότερη τιμή κατέληγε σε πιο ασταθή εκπαίδευση ενώ αντίθετα μικρότερη τιμή κατέληγε σε πολύ αργή εκπαίδευση. Όσο αφορά το ρυθμό με τον οποίο μεταβάλλονταν ο ρυθμός εκπαίδευσης, στα σχήματα 5.26 και 5.27 φαίνονται δύο περιπτώσεις. Στην περίπτωση του σχήματος 5.26 ο ρυθμός εκπαίδευσης αυξανόταν με ρυθμό 1.05 και μειωνόταν με ρυθμό 0.95. Αυτό όπως φαίνεται και στο σχήμα οδηγεί σε πολύ υψηλές τιμές του ρυθμού εκπαίδευσης οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν τη διαδικασία της εκπαίδευσης σε αστάθεια. Αντίθετα οι τιμές στις οποίες καταλήγει ο ρυθμός εκπαίδευσης στο σχήμα 5.27 είναι εντός τέτοιων ορίων ούτως ώστε να μην οδηγήσουν σε αστάθεια αλλά και να αποφευχθεί η αργή εκπαίδευση. Η τελική επιλογή ήταν αυτή του σχήματος 5.27 η οποία μετά από δοκιμές φάνηκε να είναι η αποδοτικότερη.



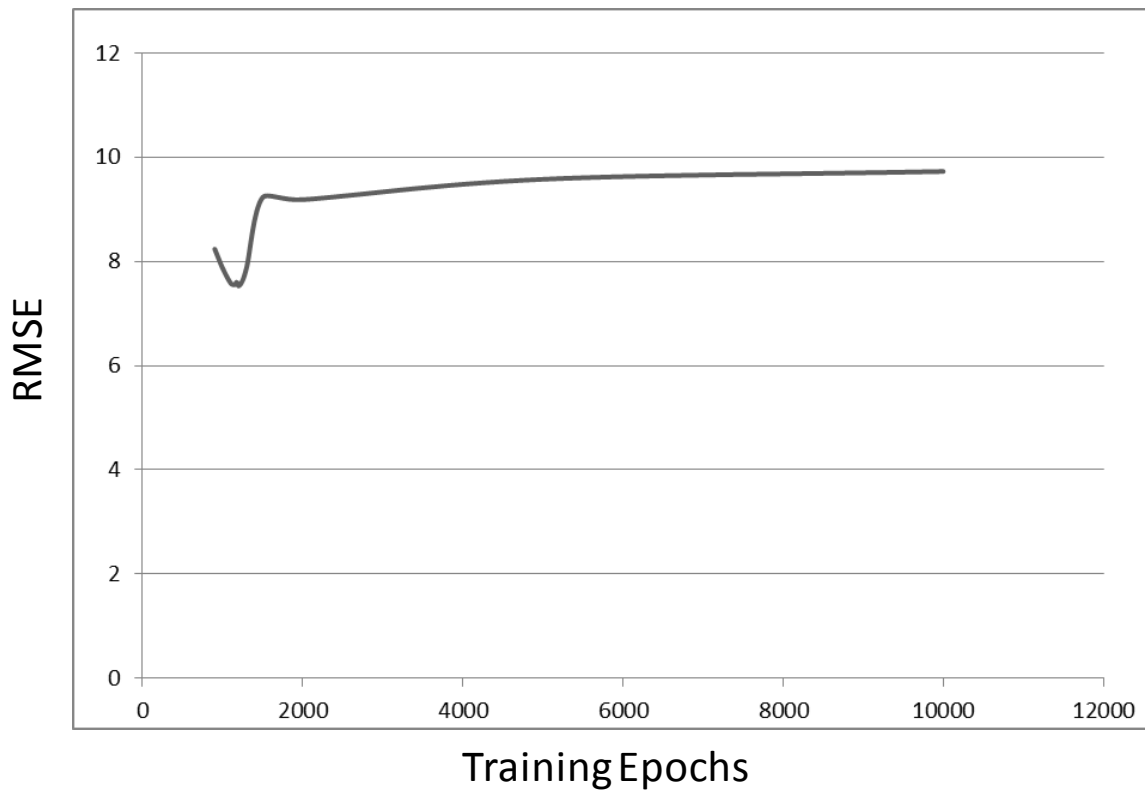
Σχήμα 5.26: Μεταβολή του ρυθμού εκπαίδευσης με ρυθμό αύξησης 1.05 και μείωσης 0.95 σε σχέση με τις εποχές εκπαίδευσης.



Σχήμα 5.27: Μεταβολή του ρυθμού εκπαίδευσης με ρυθμό αύξησης 1.005 και μείωσης 0.995 σε σχέση με τις εποχές εκπαίδευσης.

Γ. Αριθμός Εποχών Εκπαίδευσης –Υπερ-εκπαίδευση

Η επιλογή του πλήθους των εποχών εκπαίδευσης έδειξε να έχει ιδιαίτερη σημασία στην εκπαίδευση των νευρωνικών δικτύων. Λίγες εποχές συνήθως δεν ήταν επαρκείς ενώ αντίθετα πολλές εποχές οδηγούσαν σε φαινόμενα υπερ-εκπαίδευσης (overfitting) του δικτύου. Από ένα σημείο και μετά οι παράμετροι του δικτύου σταματούσαν να εκπαιδεύονται και φαινόταν να έχουν αποτυπωθεί στα δεδομένα εκπαίδευσης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα το εκπαιδευμένο νευρωνικό δίκτυο να χάνει την ιδιότητα της γενίκευσης. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται στο σχήμα 5.18 όπου απεικονίζεται το σφάλμα δικτύων που εκπαιδεύονται χρησιμοποιώντας διαφορετικό πλήθος εποχών. Ο ασθενής που χρησιμοποιήθηκε είναι ο ασθενής 1 από το δεύτερο σύνολο. Το RMSE είναι επί των δεδομένων ελέγχου, σε αντίθεση με τα σχήματα 5.19 με 5.25 τα οποία απεικονίζουν το RMSE επί των δεδομένων εκπαίδευσης, αφού έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία της εκπαίδευσης. Οι αρχικές εποχές είναι 800 και οι τελικές 10.000, ενώ το βήμα εποχών κατά τις οποίες υπολογίζεται τιμή για το RMSE είναι 200. Αρχικά παρατηρείται μείωση του σφάλματος. Στη συνέχεια όμως το RMSE αρχίζει και αυξάνεται αφού το δίκτυο αρχίζει και υπερ-εκπαιδεύεται, μέχρις ότου σταθεροποιηθεί σε μια τιμή λίγο κάτω από το 10. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε να είναι εντονότερο στην online και στη batch μέθοδο. Αντίθετα το πρόβλημα αυτό μετριάζεται με την υβριδική μέθοδο εκπαίδευσης.



Σχήμα 5.28: RMSE στα δεδομένα ελέγχου για διαφορετικές εποχές εκπαίδευσης στον ασθενή 1 του συνόλου 2.

5.3 Μελλοντική Εργασία

Το μοντέλο που αναπτύχθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία επιδέχεται σημαντικές βελτιώσεις. Είναι σημαντικό να δοκιμασθεί σε νέα δεδομένα ούτως ώστε να γίνει πιο εύκολη η διαδικασία αξιολόγησής του, τόσο με τις μεθόδους που εφαρμόστηκαν εδώ όσο και με νέες, καθώς περισσότερα αποτελέσματα θα καταστήσουν τα στατιστικά μεγέθη πιο αξιόπιστα. Επίσης είναι σημαντικό να αξιολογηθεί με τέτοιο τρόπο και σε τέτοιο σύνολο δεδομένων για να γίνει δυνατή η σύγκρισή του με άλλα μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης Μέσα από τη σύγκριση αυτή θα προκύψουν χρήσιμα συμπεράσματα ως προς την ικανότητα του μοντέλου να προβλέπει γλυκόζη, τους ορίζοντες στους οποίους υπερτερεί ή υστερεί σε σχέση με άλλα μοντέλα και πιθανές διεργασίες τις οποίες μπορεί να πραγματοποιήσει καλύτερα σε σχέση με άλλα.

Χρήσιμες πληροφορίες θα προκύψουν επίσης από τη δοκιμή νέων συνδυασμών διανυσμάτων και πλήθους εισόδων. Το νευρο-ασαφές σύστημα φάνηκε από τις δοκιμές που εκτελέστηκαν ότι είναι ικανό να λειτουργήσει ανεξάρτητα από την πληροφορία που τροφοδοτείται στην είσοδό του. Η ικανότητα της ασαφούς λογικής να προσομοιώνει πολύπλοκες διεργασίες και συστήματα για τις οποίες δεν υπάρχει αρκετή πληροφορία μαζί με την έμφυτη ικανότητα των νευρωνικών δικτύων να γενικεύονται με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να μπορούν να επεξεργάζονται πληροφορίες τις οποίες δεν έχουν συναντήσει στην εκπαίδευση, κάνουν ακόμα πιο ενδιαφέρουσα τη διαδικασία ελέγχου του ορίου πληροφοριών για το οποίο το σύστημα παραμένει ικανό να παράγει πρόβλεψη.

Τέλος σημαντικό είναι το μοντέλο προσομοίωσης μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης να εξεταστεί ως προς τη λειτουργία του στο πλαίσιο ενός ελεγκτή κλειστού βρόχου που θα πραγματοποιεί έλεγχο στα επίπεδα γλυκόζης ατόμου με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.

Κεφάλαιο 6^ο Βιβλιογραφία

- [1] Β. Καραμάνος, Η. Μυγδάλης, Α.Σωτηρόπουλος, Π, Χριστακόπουλος, “Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς”, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2013
- [2] Κ. Γκογκόσης, Γ. Καραγιώργος, Α. Βιλαέτη, “Σακχαρώδης Διαβήτης” <http://www.iatropedia.gr/medical/malady/252>
- [3] Κωνσταντίνα Ζαρκογιάννη, “Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη”, Διδακτορική Διατριβή, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2011
- [4] Φώτης Παυλάτος, “Η Ιστορία του Διαβήτη” <http://www.iator.gr/2009/11/14/history-pavlatos/>, 14/11/2009
- [5] History of Diabetes, Wikipedia, The Free Encyclopedia, http://en.wikipedia.org/wiki/History_of_diabetes
- [6] Ελένη Δασκαλάκη “Σχεδίαση, Ανάπτυξη και In silico Συγκριτική Αξιολόγηση Ελεγκτών Κλειστού Βρόχου για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Γ” , διπλωματική εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2009.
- [7] Glucose, Wikipedia, The Free Encyclopedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Glucose>
- [8] Θ. Βαλαβανίδης, Κ. Ευσταθίου, Η Χημική Ένωση του Μήνα-Ινσουλίνη, http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_insulin.htm, Ιούνιος 2009
- [9] Γλυκαγόνη, Ασκηπίο Πάρκο Ιατρικής Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, 2008 <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=219>
- [10] Ν. Κατσίκης, Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, Τ. Διδάγγελος, “Σακχαρώδης Διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση”, Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 23, I: 78-86, 2010
- [11] Μερσίνη Ζέιν Μπεςαράτ, “Ανάπτυξη Αναδρομικού Νευρωνικού Δικτύου για την Εξατομικευμένη Πρόβλεψη της Συγκέντρωσης Γλυκόζης σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Γ”, διπλωματική εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2013.
- [12] Μαρία Ρόζου, “Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης Βασισμένου σε Γραμμικό Αυτοσυντονιζόμενο Μοντέλο Πρόβλεψης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Γ”, διπλωματική εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2011.
- [13] Τζόρτζια Κουτσούρη, “Μοντελοποίηση Δικτύων και Διαχείριση Πληροφορίας σε Εφαρμογές Τηλεϊατρικής:Σύστημα Διαχείρισης Σακχαρώδη Διαβήτη”, διπλωματική εργασία, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Τεχνολογίας Υπολογιστών, Πολυτεχνικής Σχολής Πανεπιστημίου Πάτρας
- [14] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
- [15] World Health Organization, 10 facts about diabetes, October 2013.

- [16] Σακχαρώδης Διαβήτης. Νοσηρότητα, Θνησιμότητα και Κόστος σε επίπεδο χώρας, Επιχειρησιακό Σχέδιο Αναδιάρθρωσης Νοσοκομείων, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, τμήμα Νοσηλευτικής .
- [17] Insulin pumps, PENNState Hersey, M.S. Hersey Medical Center
<http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productId=28&pid=28&gid=000263>
- [18] Chr. Stergiou and D. Siganos, “Neural Neteorks”
http://www.doc.ic.ac.uk/~nd/surprise_96/journal/vol4/cs11/report.html#What%20is%20a%20Neural%20Network
- [19] B. Krose and P. van der Smagt, “ An introduction to neural networks”, 1996.
- [20] V. Cheung, and K. Cannons, “ An introduction to neural networks”, 2002.
- [21] D.kriesel, “A brief introduction to neural networks”
- [22] Brief History of Neural Networks
<http://library.thinkquest.org/C007395/tqweb/history.html>
- [23] Neural Network, Wikipedia, The Free Encyclopedia,
http://en.wikipedia.org/wiki/Neural_network
- [24] D. Randall Wilson and T. R. Martinez, “The general inefficiency of batch training for gradient descent learning”, 2003.
<http://axon.cs.byu.edu/papers/Wilson.nn03.batch.pdf>
- [25] T. P. Vogl, J. K. Mangis, A. K. Rigler, W. T. Zink and D. L. Alkon , “Accelerating the convergence of the back-propagation method”.
http://www2.sdufe.edu.cn/wangsq/teaching/2013-09_CI/readings3-classic_BP.pdf
- [26] C. Lee Giles and T. Maxwell, “Learning, invariance, and generalization in high-order neural networks” http://clgiles.ist.psu.edu/papers/AO-1987-nn_invariance.pdf
- [27] V. Novak, “Fuzzy control from the logical point of view”, 1993.
- [28] H.B. Verbruggen and P.M. bruijij, “Fuzzy control and conventional control: What is (and can be) the real contribution of Fuzzy Systems?”, 1997.
- [29] Fuzzy logic in control systems: Fuzzy Logic Controller-Part 1, Chuen Chien Lee
- [30] <http://mathworld.wolfram.com/Wavelet.html>
- [31]
http://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fhcmrseminars.ath.hcmr.gr%2FPresentations%2FProspathopoulos_Lecture_030409.ppt&ei=JEVIUtPPO6HD4wSB2oHQBw&usg=AFQjCNGpPr8x0GKiUYnpsnaAReIn7rlSg&sig2=bFirGlvB0pi5K-zODvymUg&bvm=bv.54934254,d.bGE
- [32] A. K. Alexandridis and A. D. Zaprani, “Wavelet neural networks: A practical guide”.
- [33] Cao et al, “Predicting chaotic time series with wavelet networks”, 1995.
- [34] Fang and Chow , “Wavelets based neural network for function approximation, Lecture notes in computer science, vol. 3971(2006), 2006.
- [35] Zhang, “Using wavelet network in nonparametric estimation”, 1997.
- [36] A. Subasi, “Application of adaptive neuro-fuzzy inference system for epileptic seizure detection using wavelet feature extraction”.
- [37] T. Partal and O. Kisi, “Wavelet and neuro-fuzzy conjunction model for precipitation forecasting.
- [38] J. Shiri and, O.Kisi, “Short-term and long-term streamflow forecasting using a wavelet and neuro-fuzzy conjunction model”.
- [39] I. Guler and E. Derya Ubeyli, “Adaptive neuro-fuzzy inference system for classification of EEG signals using wavelet coefficients”.
- [40] A. Sengur, “Wavelet transform and adaptive neuro-fuzzy inference system for color texture classification”.

- [41] 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.
- [42] R.H.Abiyev, O.Kaynak,"Fuzzy wavelet neural networks for identification and control of dynamic plants-a novel structure and comparative study", in *IEEE transactions on industrial electronics*, vol.55,no.8, August 2008.
- [43] S.Yilmaz, Y.Oysal, "Fuzzy Wavelet Neural Network Models for Prediction and Identification of Dynamical Systems", in *IEEE transactions on neural networks*, vol. 21,no.10, October 2010
- [44] A.Abraham,"Neuro Fuzzy Systems: State-of-the-Art Modeling Techniques", in *Connectionist Models of Neurons, Learning Processes, and Artificial Intelligence Lecture Notes in Computer Science Volume 2084*, 2001, pp 269-276.
- [45]S.E.Noujaim, D.Horwitz,M.Sharma, J.Marhoul, "Accuracy Requirements for a Hypoglycemia Detector: An Analytical Model to Evaluate the Effects of Bias, Precision, and Rate of Glucose Change" in *J Diabetes Sci Technol*. 2007 September; 1(5): 652–668.
- [46]B.V.Kovatchev,L.A.G.Federick,D.J.Cox,W.L.Clarke," Evaluating the Accuracy of Continuous Glucose-Monitoring Sensors Continuous glucose– error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data", in *Diabetes Care* 27:1922–1928, 2004

Δημοσιεύσεις

[1] K. Zarkogianni, K. Mitsis, M.-T. Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, K. S. Nikita, "Neuro-Fuzzy based Glucose Prediction Model for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus", submitted in special session of the IEEE-BHI 2014 conference.