

СЪВЕТВАЩА ПРОГРАМА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТ ПО МЕТОДА НА ФУНКЦИОНАЛНАТА ИНСУЛИНОВА ТЕРАПИЯ

ст.нс. Пост. к.т.н. Димитър С. Алексиев, ТУ-София, катедра „Електронна техника“
гл.ас. к.т.н. Марин Б. Маринов, ТУ-София, катедра „Електронна техника“
г-р. Галина А. Даковска, ДИБЕГ - София

Увод

ФИТ е метод за лечение на инсулинозависим диабет, при който максимално се наподобява секрецията на инсулин (базална и прандиална) при здрави лица. ФИТ позволява постигане оптимален контрол на въглехидратната обмяна при свободен хранителен режим.

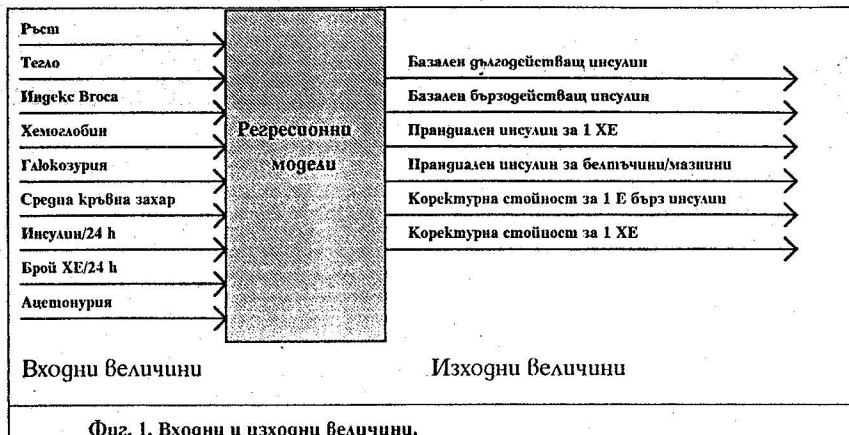
За прилагане на ФИТ пациентът се нуждае от алгоритъм на лечение (изходни данни), който се определя от лекуващия лекар въз основа на специфичните за всеки болен данни за въглехидратната обмяна по време на конвенционалното или интензифицирано лечение (входни данни).

Проблемите за решаване, поставени в рамките на работата, засягат преди всичко създаването на технически средства за по-ефективно прилагане на метода и за подпомагане на експерименталната работа в клинични условия. Могат да се формулират три основни задачи:

- изследване приложимостта на различни регресионни модели за изчисляване на основните медикаменти, използвани при ФИТ;
- изследване на възможностите за повишаване точността на създадените регресионни модели;
- реализиране на компютърна програма - съветваща система, работеща на базата на изградените модели, като при това софтуерната реализация трябва да е отворена за осъществяване на експериментална работа и функционално разширяване.

Необходимо е да се намерят математически уточнени зависимости (модели) между входните и изходните величини. На базата на създадените модели трябва да се изчисляват с помощта на програма изходните данни когато се задават конкретни входни данни. Значително ограничение представлява високата точност, която се изисква от моделите.

На фиг. 1 са представени използваните входни и изходни величини. Всяка от тези величини се задава с общоприетите в медицинската практика мерни единици.



Съставяне на регресионни модели

За създаването на регресионните модели са използвани пакетите STATGRAF, SPSS и PC-ISP [Nagel94] и емпиричните данни за 64 пациента.

От медицинска гледна точка не се предполага определена функционална зависимост между входните и изходните величини, поради което като първо приближение при всички разглеждания се избира линеен модел. За изчисляване на регресионните прави се използва метода на най-малките квадрати.

Първоначално при изследванията са използвани елементарни линейни регресионни модели, получени с изчисляване на регресионните коефициенти чрез проста регресия. Получените модели не са от практическо значение и се използват за получаване на обща информация за влиянието на отделните входни величини върху изходните. Използва се класическия подход, при който първо се изчислява матрицата с коефициентите на корелация между данните от обмяната и изходните стойности за да се види връзката между резултатните признаци и факторите. На следващия етап се осъществява линейна регресия на данните от възлехигратната обмяна с най-висока корелация с изходните данни.

От практическо значение за изследванията са моделите получени чрез множествена регресия и с регресия с последователно включване/отстраняване на независими променливи.

Множествената регресия позволява изследване победението на една зависима, като се вземе под внимание влиянието на всички независими променливи.

При регресията с последователно включване/отстраняване на независими променливи се работи по същия начин както и при множествената регресия, но тук се предлага допълнително възможността за последователно включване или отстраняване на

променливи в процеса на създаване на модела. При всяка стъпка от процедурата се прибавят или отстраняват променливи с цел получаване на модел с по-ограничен брой значими фактори. Тази процедура е особено подходяща, когато са налице множество независими променливи и не е ясно точно кои трябва да бъдат включени в модела, както и в конкретния случай.

Процедурата на прибавяне на променливи започва от модел с една независима променлива и продължава докато към модела могат да се добавят нови значими променливи. Наред с това се проверява дали променливите, изграждащи модела, са все още значими; променливите, които вече не са значими се отстраняват. Процедурата на отстраняване на променливи започва съответно от модел включващ всички променливи.

Оценка на регресионните модели

След формулирането на регресионните модели, следващите два етапа при създаването на модели (оценката на моделните параметри и теста на моделите) са свързани с анализ на резидуумите и диагностични методи.

Основните параметри, използвани за оценка качеството на модела са множествения коефициент на определеност и нормираният множествен коефициент на определеност. (Нормираният коефициент отразява и броя на независимите променливи, включени в регресията. Той може да намали стойността си ако към модела се прибави променлива, която не допринася съществено за подобряването му и така позволява по-обективна оценка на получения модел.)

Множественият коефициент на определеност

$$R_{y,(x_1, \dots, x_m)}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n \left[y_i - b_0 - \sum_{j=1}^m b_j x_{ji} \right]^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} = R_{y,(x_1, \dots, x_m)}^2$$

където y_i е наблюдение/измерване на изходната величина, \bar{y} - средна стойност, n - брой на наблюденията, (b_0, b_1, \dots, b_m) - моделни параметри, показва каква част от дисперсията на изходната променлива може да се обясни чрез регресорите (x_1, \dots, x_m) и отговаря на квадрата на множествения корелационен коефициент $R_{y,(x_1, \dots, x_m)}$ между y и регресорите. При изчисляване на множествения коефициент на определеност трябва да се съблюдава изискването броя на наблюденията значително да надвишава броя на оценяваните параметри. За $n \leq m + 1$ коефициентът на определеност $R_{y,(x_1, \dots, x_m)}^2$ става равен на 1 [Nagel94].

Коефициентът на определеност е показател, който се използва за оценка на моделите на етапа на тяхното създаване. Той определя неосредствено широчината на доверителния интервал на оценените чрез регресия изходни величини. Широчината на доверителния интервал е от решаващо значение за практическото приложение на системата.

Поставено е изискване границите на доверителния интервал да са в рамките на 20% от изчислената стойност на изходната величина при ниво на доверителна вероятност от 90%. Както се вижда от фиг. 2, където е дадено главното меню на съветващата система с примерно изчисление на изходните величини за даден пациент, това условие не е изпълнено за повечето изходни величини. Необходими се допълнителни мерки за повишаване точността на регресионните модели.

Подобряването на точността на моделите може да се търси в няколко направления:

- прилагане на групи (нелинейни) регресионни модели;
- прибавяне на нови влияещи фактори към съществуващите модели;
- изследване на данните от наблюденията чрез методите на регресионната диагностика за отстраняване на отклонения извън преобладаващите показания и евентуално разделяне на данните от наблюденията на класове.

Основен критерий за промяна на заложения линеен модел е стойността на коефициента на детерминираност. Регресионният модел е съгласуван оптимално с данните от наблюденията, когато стойността на коефициента клони към 1. И единствено ниски стойности на коефициента, клонящи към 0 могат да насочат към необходимост от смяна на модела (и избор на нелинеен модел). В конкретните изследвания, стойностите на коефициента са относително високи (в интервала 0,7 - 0,8 и по-големи), поради което е отхвърлена необходимостта от промяна на заложения модел.

При разработката на моделите са използвани клиничните данни за всички влияещи фактори. Включването на допълнителни фактори изисква нови, значителни по обем клинични изследвания. Затова този подход е оставен за евентуални бъдещи експерименти.

По-значително внимание е обърнато на регресионната диагностика на данните и разделянето им на класове по определени признаци. За илюстриране на ефекта от разделянето на данните на класове е подходящо да се разгледа начина на изчисляване на доверителния интервал при оценката на дадена изходна величина. За опростяване на разглежданията ще бъде разгледан еднородния случай (наличие само на един влияещ фактор). Тогава за определяне на доверителния интервал на изходната величина y_i при ниво на доверителната вероятност α се използва израза

$$y_i \pm t_{n-2, (1-\alpha)} s \sqrt{1/n + (x_i - \bar{x})^2 / s_{xx}},$$

където s е дисперсията на изходната, s_{xx} - на входната, а n е броят на наблюденията. Вижда се, че доверителният интервал ще има минимална стойност за $x_i = \bar{x}$. Или малки грешки ще имат голям ефект, когато x_i се отклонява значително от \bar{x} .

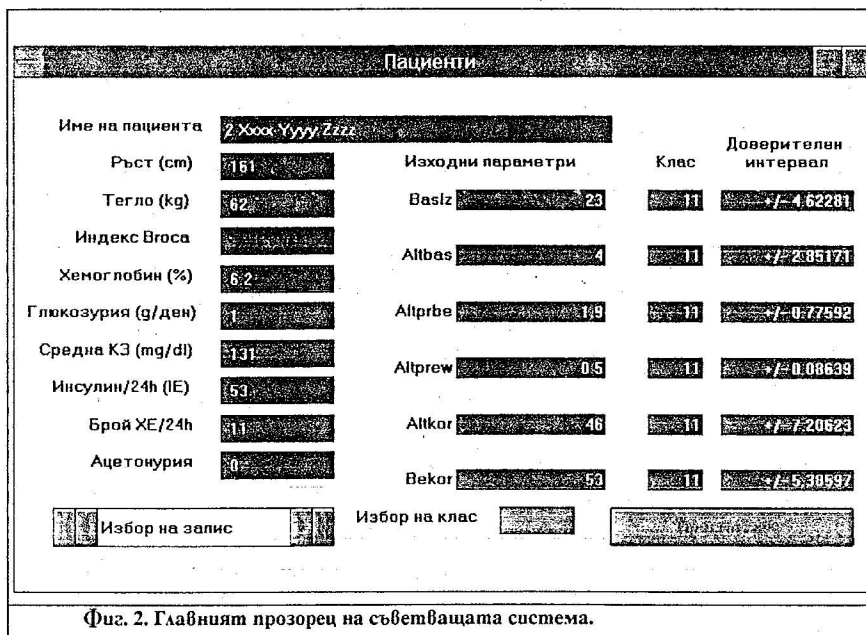
Естествен подход за намаляване на отклоненията спрямо средната стойност е групирането на данните от наблюденията в класове по определени признаци. Ефектът от

този подход е изследван по отношение на някои от входните величини. По-конкретно е разглеждано теглото, което е основен влияещ фактор за повечето изходни величини. Данните са разделени на класове по условни граници (например за тегло над и под 90 kg). Изследването показва, че се получава значително стесняване на доверителните интервали при предсказанията с новите модели, получени след деление на класове.

Съществено ограничение тук е относително малкият брой клинични наблюдения (64), което ограничава броя класове за делене на данните от изследването. Друг проблем, на който трябва да се обърне внимание е изискването изборът на фактори и гранични стойности за разделяне на класове да е релевантен и от медицинска гледна точка.

Съветваща програма за лечение на диабет

Получените модели са включени в реализираната съветваща програма за изчисляване дозировката на медикаментите при лечение на болни от диабет по метода на функционалната инсулинова терапия. Програмата работи в средата на Windows и е разработена на Visual Basic. Изборът на средство за разработване на системата е свързан преди всичко с относителната простота за създаване на приложения под Windows, възможността за бързата им модификация и поддържането на връзки с външни програмни системи за управление на бази данни (Microsoft Access и др.) [Иванов95]. Главният прозорец на програмата е представен на фиг. 2.



Фиг. 2. Главният прозорец на съветващата система.

В колоната полета отляво се въвеждат специфичните данни за съответния пациент, които се съхраняват в база данни на Microsoft Access. Чрез четирите бутона при полето „Избор на запис“ е предвидена възможност за навигация между записите и избор на запис. След въвеждане на данните или избор на пациент, с натискане на бутона „Пресмятане“ се извършва проверка на достоверността на входните данни и при достоверни данни се извършва пресмятане на изходните данни. При откриване на некоректни данни се извежда подходящо съобщение за грешка. Изчислените изходни данни се извеждат на втората колона от главния прозорец. На следващите две колони се извежда класа, в който попадат входните данни и границите на доверителния интервал за изчислените стойности.

Заключение

Изследванията показват, че чрез множествена регресия не винаги се получават модели, гарантиращи удовлетворителна точност. Точността не се подобрява съществено при използване на регресия с последователно включване/отстраняване на независими променливи, но с получените по този метод по-прости модели се намалява изчислителния обем. За решаване на възникналите проблеми с точността на моделите е предложено разделянето на данните на класове. Първите изследвания, при които данните бяха разделени на класове в зависимост от теглото на пациентите, дадоха положителни резултати. Бъдещите изследвания ще бъдат насочени към определянето точни критерии за разделяне на данните на оптимален брой класове.

Литература

- [Барабашук84] Барабашук, В.И., Кременец, Б.П., Мирошниченко, В.И.: Планирование эксперимента в технике. Киев, Техника, 1984.
- [Иванов895] Иванов, И.Н.: Съветваща система за лечение на диабет по метода на функционалната инсулинова субституция. Дипломна работа, Катедра ЕТ, ФЕТТ, ТУ-София, 1995.
- [Николова94] Николова, С.Н.: Програмна система за изчисляване на индивидуални алгоритми за функционално инсулиново лечение на болни от диабет. Дипломна работа, Катедра ЕТ, ФЕТТ, ТУ-София, 1994.
- [Chatfield82] Chatfield, C.: Analyse von Zeitreihen. BSB Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1982.
- [Egger86] Egger, H.: ALG-NIS. Ein Programm zur Berechnung patientenspezifischer Algorithmen für die nahe-normoglykämische Insulinsubstitution. Diplomarbeit TU-Wien: 1986.
- [Nagel94] Nagel, M., Wernecke, K.-D., Fleischer, W.: Computergestützte Datenanalyse. Verlag Technik GmbH, Berlin, München, 1994.
- [Neter 74] Neter, J., Wasserman, W.: Applied Statistical Methods. New-York: McGraw-Hill, 1974.