

Прогнозирование уровня глюкозы в крови больных инсулинозависимым диабетом нейронными сетями и методом экстраполяции по выборке максимального подобия # 11, ноябрь 2010

авторы: Чернецов С. А., Чучуева И. А.

УДК.519.6

МГТУ им. Н.Э.Баумана

serge.a.ch@gmail.com,

chuchueva@yandex.ru

Введение

Сахарный диабет 1 типа - это метаболическое заболевание, вызванное абсолютным дефицитом секреции инсулина и характеризующееся неспособностью организма поддерживать уровень глюкозы в крови (BG - Blood Glucose) в целевом интервале 4-6 ммоль/л – в обычном состоянии и до 9 ммоль/л - после еды. Диабет вызывает множество опасных осложнений, избежать которые можно только путем контроля уровня BG и его удержания в физиологичном интервале. Основным путем решения этой задачи в настоящее время является введение в кровь пациента искусственных препаратов (генноинженерных человеческих инсулинов), которые могут имитировать действие эндогенного инсулина, вырабатываемого β -клетками здоровой поджелудочной железы.

Оптимальные типы и дозы искусственного инсулина (далее - инсулина) зависят от многих факторов. Подбор этих типов и доз является сложной задачей, с которой могут справиться далеко не все пациенты. Для решения указанной задачи созданы системы непрерывного измерения уровня BG – Continuous Glucose Monitoring Systems (CGM-системы), а также системы непрерывного подкожного введения инсулина (инсулиновые помпы – insulin pumps).

На основе CGM-систем и инсулиновых помп разработаны и интенсивно разрабатываются системы автоматического управления уровнем глюкозы в крови пациента. С алгоритмической точки зрения эти системы включают в себя две следующие основные подсистемы: подсистема прогнозирования уровня BG; подсистема определения оптимального времени и требуемой дозы инсулина.

Известно значительное число публикаций, посвященных задаче прогнозирования уровня ВГ, среди которых можно выделить следующие три направления [1 - 3].

1) Использование математических моделей динамики ВГ в теле пациента. При этом используются модели в виде обыкновенных дифференциальных уравнений, уравнений в частных производных, а также интегро-дифференциальные уравнения.

2) Использование нейросетевых алгоритмов прогнозирования значений уровня ВГ.

3) Использование комбинированных решений.

В рамках настоящей работы проводилось сравнение эффективности прогнозирования двух моделей - модель на основе нейронных сетей и модель экстраполяции временных рядов по выборке максимального подобия.

1. Постановка задачи

Пусть

$$\Delta = (\Delta_1, \Delta_2) = (\dots, t_{-(n-1)}, t_{-(n-2)}, \dots, t_{-1}, t_0, t_1, t_2, \dots, t_m) -$$

дискретная временная сетка с постоянным шагом $\delta t = 20$ мин. Здесь t_0 - текущий момент времени; $\Delta_1 = (\dots, t_{-(n-1)}, t_{-(n-2)}, \dots, t_{-1}, t_0)$ - сетка «предыстории»; $\Delta_2 = (t_1, t_2, \dots, t_m)$ - сетка, на которой выполняется прогноз.

Известны значения уровней ВГ и введенных пациенту доз инсулина в узлах сетки Δ_1 - векторы

$$b(\Delta_1) = (\dots, b_{-(n-1)}, b_{-(n-2)}, \dots, b_{-1}, b_0)^T, \quad i(\Delta_1) = (\dots, i_{-(n-1)}, i_{-(n-2)}, \dots, i_{-1}, i_0)^T.$$

Кроме того, известны значения компонентов вектора

$$c(\Delta_1) = (\dots, c_{-(n-1)}, c_{-(n-2)}, \dots, c_{-1}, c_0)^T,$$

где c_{-j} - количество углеводов принятых с пищей в момент времени t_{-j} (оценивается и задается пациентом).

Совокупность векторов $b(\Delta_1), i(\Delta_1), c(\Delta_1)$ обозначим $u(\Delta_1)$:

$$u = u(\Delta_1) = (b(\Delta_1), i(\Delta_1), c(\Delta_1)) = (\dots, b_{-(n-1)}, \dots, b_0, \dots, i_{-(n-1)}, \dots, i_0, \dots, c_{-(n-1)}, \dots, c_0)^T.$$

Ставится задача прогноза уровня ВГ на период прогноза $T = [t_m - t_0]$, т.е. задача поиска вектора $\tilde{y} = \tilde{b}(\Delta_2) = (\tilde{b}_1, \tilde{b}_2, \dots, \tilde{b}_m)^T$.

Критерии точности прогноза строятся на основе ошибок прогноза

$$\varepsilon_j = \left| \tilde{b}_j - b_j \right|, \quad j = 1, 2, \dots,$$

где b_j - фактическое значение уровня ВГ в момент времени t_j . Точнее говоря, в качестве указанных критериев используются математическое ожидание m_j ошибки прогноза ε_j и ее среднеквадратичное отклонение σ_j .

Вектор фактических значений уровня ВГ в узлах сетки Δ_2 обозначим $y = b(\Delta_2) = (b_1, b_2, \dots)^T$.

2. Прогнозирование с помощью нейронных сетей

При прогнозе с помощью нейронных сетей используется одна нейронная сеть, на вход которой подаются предыдущие значения глюкозы, инсулина, принятых с пищей углеводов и физической нагрузки. На выходе нейронной сети получаем прогнозируемое значение глюкозы.

Было проведено исследование влияния на точность прогноза НС ряда параметров, которые можно разделить на две принципиальные группы – параметры сети и параметры исходного временного ряда:

- параметры сети (архитектура, алгоритм обучения, число нейронов скрытого слоя);
- параметры временного ряда (состав входных параметров, длина и характер линии задержки, длина – доля обучающей выборки).

Рассмотрены три типа нейронных сетей:

- Layer-Recurrent Network (далее LRN);
- сеть Элмана;
- Nonlinear Autoregressive Network (далее – NARX-сеть).

LRN имеют многослойную архитектуру, выход каждого из слоев (за исключением выходного) подается на его вход с временной задержкой на 1 шаг.

Сеть Элмана представляет собой частный случай LRN сети и имеет один внутренний слой, сигмоидальную функцию активации нейронов первого слоя, линейную функцию активации нейронов выходного слоя. Заметим, что MatLab R2009 поддерживает обучение сети Элмана только с помощью алгоритма градиентного спуска.

NARX–сеть является сетью прямого распространения, на вход сети подаются векторы u, \tilde{y} , либо векторы u, y . Для формирования указанных векторов используются линии задержки TDL (Tapped Delay Line).

Для ускорения подготовки и проведения экспериментов разработан программный комплекс (рис. 1). Основу программы составляют классы dataHandler, Details, MatrixHost и NNmgr.

Класс dataHandler реализует однократное чтение данных из файла и создание матрицы данных – набора данных для различных интервала прогнозирования и количества учитываемых параметров.

Класс Details обеспечивает хранение информации об исследуемой сети или некотором наборе (матрице) таких сетей.

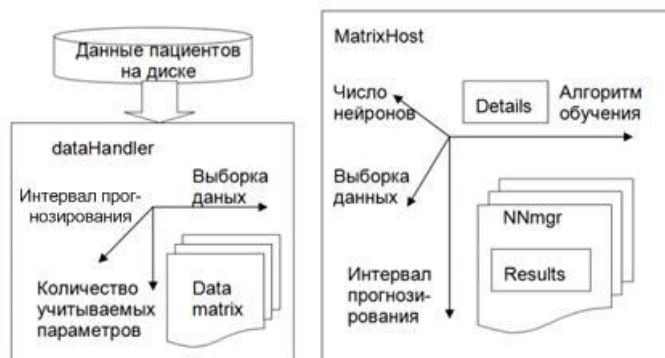


Рисунок 1. Структура MatLab-программного комплекса

Класс MatrixHost реализует обучение и тестирование указанного набора сетей. Объекты этого класса содержат матрицу объектов NNmgr, каждый из которых включает в себя подлежащую исследованию нейронную сеть, результат прогноза, а также ссылку на объект Details, который содержит все данные о матрице этих объектов. При создании указанной матрицы объектов задается список варьируемых параметров. Например, можно создать матрицу объектов, которая задает 4 различных число нейронов в скрытом слое, 5 алгоритмов обучения и 6 различных длительностей прогноза. Класс MatrixHost реализует также построение графиков результатов экспериментов.

Лучшие результаты были получены на статических сетях прямого распространения. При этом входные параметры должны быть организованы следующим образом: для глюкозы нужно использовать разреженную линию задержки (например каждое четвертое значение, а для инсулина и еды – сумму четырех значений).

3. Модель экстраполяции по выборке максимального подобия

Временной ряд $Z=(z(t_1), z(t_2), z(t_3), \dots, z(t_N))$ обозначим $Z_1^N=(z_1, z_2, z_3, \dots, z_N)$. Набор последовательных значений $Z_t^M=(z_t, z_{t+1}, z_{t+2}, \dots, z_{t+M-1})$, лежащих внутри временного ряда

Z_1^N , назовем *выборкой* из этого ряда длины M с моментом начала отсчета t ; $M \in [1:(N-1)]$; $t \in [1:(N-M)]$. Разность начал отсчетов выборок Z_t^M , Z_{t-k}^M будем называть *задержкой* k , $k \in [1:(t-1)]$.

Определим коэффициент корреляции выборок Z_t^M , Z_{t-k}^M как

$$\rho_k = \frac{\text{cov}(Z_t^M, Z_{t-k}^M)}{\sqrt{D[Z_t^M]} \cdot \sqrt{D[Z_{t-k}^M]}}, \quad (1)$$

где $\text{cov}(Z_t^M, Z_{t-k}^M)$ – ковариация исходных выборок, а $D[Z_t^M]$ и $D[Z_{t-k}^M]$ – их дисперсии [4].

На основе коэффициента корреляции (1) введем *меру подобия* выборок Z_t^M , Z_{t-k}^M

$$\rho_k^M = \frac{|\text{cov}(Z_t^M, Z_{t-k}^M)|}{\sqrt{D[Z_t^M]} \cdot \sqrt{D[Z_{t-k}^M]}} \in [0,1].$$

Мера подобия ρ_k^M зависит от длины M выборок Z_t^M , Z_{t-k}^M , а также от задержки k , и характеризует степень линейной зависимости указанных выборок: чем ближе к единице значение ρ_k^M , тем выше их линейная зависимость.

Определим для выборки Z_t^M величины $\rho_1^M, \rho_2^M, \dots, \rho_{t-1}^M$ и найдем их максимальное значение

$$\rho_{k \max}^M = \max(\rho_1^M, \rho_2^M, \dots, \rho_{t-1}^M).$$

Выборку, соответствующую задержке k_{\max} обозначим $Z_{t-k \max}^M$ и назовем *выборкой максимального подобия* для выборки Z_t^M .

Гипотеза подобия. Если выборки Z_t^M , $Z_{t-k \max}^M$ имеют значение величины $\rho_{k \max}^M$ близкое к единице, то для некоторых значений P и выборок Z_t^{M+P} , $Z_{t-k \max}^{M+P}$ значение величины $\rho_{k \max}^{M+P}$ также близко к единице.

Перейдем к векторному обозначению выборки $\mathbf{Z}_t^M = (z_t, z_{t+1}, \dots, z_{t+M-1})^T$ и временного ряда $\mathbf{Z}_1^N = (z_1, z_2, \dots, z_N)^T$. Аппроксимируем выборку \mathbf{Z}_t^M с помощью выборки $\mathbf{Z}_{t-k \max}^M$:

$$\begin{aligned} \mathbf{Z}_t^M &= a_1 \cdot \mathbf{Z}_{t-k \max}^M + a_0 + \mathbf{E}^M; \\ \check{\mathbf{Z}}_t^M &= a_1 \cdot \check{\mathbf{Z}}_{t-k \max}^M + a_0. \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь a_1 , a_0 – вещественные константы, \mathbf{E}^M – M -мерный вектор значений ошибок аппроксимации, а $\check{\mathbf{Z}}_t^M$ аппроксимированные значения \mathbf{Z}_t^M .

Во введенных обозначениях выборку Z_{N+1}^P можно выразить через некоторую выборку Z_{τ}^P , лежащую внутри исходного временного ряда Z_1^N , в виде

$$\check{Z}_{N+1}^P = a_1 \cdot Z_{\tau}^P + a_0. \quad (3)$$

Алгоритм определения выборки Z_{τ}^P имеет следующий вид:

- для выборки Z_{N-M+1}^M находим выборку максимального подобия $Z_{k \max}^M$, где

$$k \max^* = N - M + 1 - k \max;$$

- согласно формуле (2), аппроксимируем выборку Z_{N-M+1}^M с помощью выборки $Z_{k \max}^M$:

$$\check{Z}_{N-M+1}^M = a_1 \cdot Z_{k \max}^M + a_0; \quad (4)$$

- в соответствии с гипотезой подобия, в качестве выборки Z_{τ}^P используем выборку $Z_{\tau}^P = Z_{k \max^* + M}^P$, то есть выборку, расположенную на оси времени сразу за выборкой максимального подобия (рис. 2).

В формуле (4) вещественные константы a_1, a_0 определяются путем решения методом наименьших квадратов задачи

$$S = \sum_{i=1}^M (\check{Z}_{N-M+1-i}^M - Z_{N-M+1-i}^M)^2 \rightarrow \min,$$

которая детально рассмотрена в работе [5].

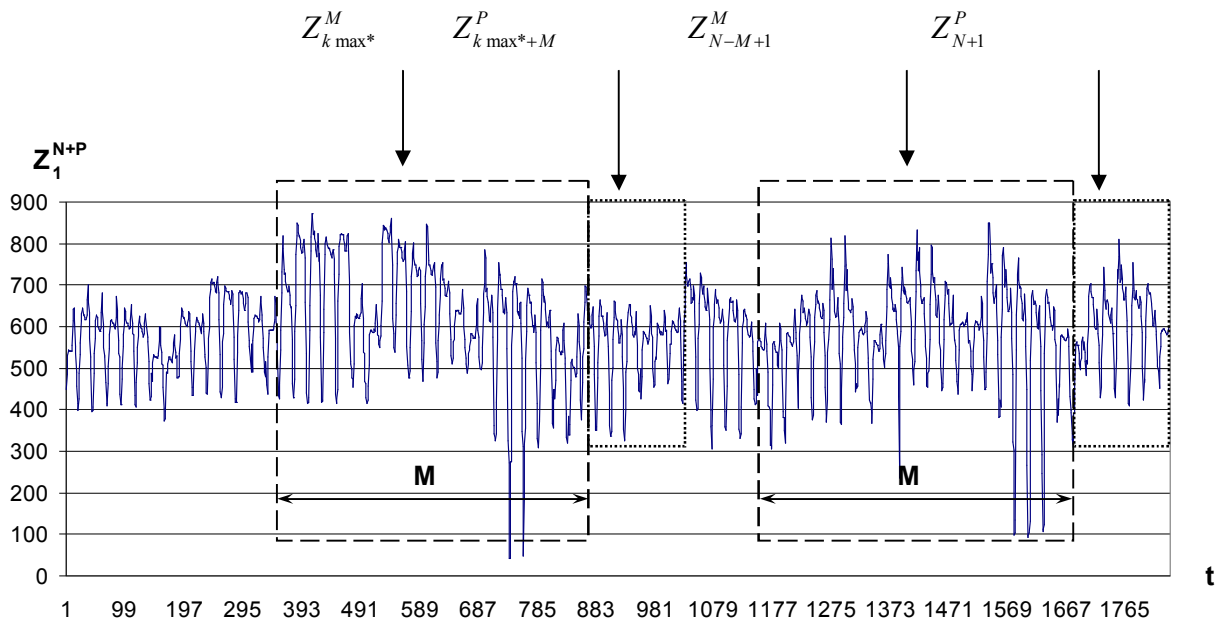


Рисунок 2. Положения выборок $Z_{k \max}^M$, $Z_{k \max^* + M}^P$, Z_{N-M+1}^M и Z_{N+1}^P на оси времени

Таким образом, экстраполированные значения \check{Z}_{N+1}^P временного ряда Z_1^N определяются формулой

$$\check{Z}_{N+1}^P = a_1 Z_{k \max^{*}+M}^P + a_0 = \text{EMMLS} (M), \quad (5)$$

которая представляет собой модель экстраполяции временных рядов по выборке максимального подобия (extrapolation model based on maximum likeness set, EMMLS). Разработанная модель имеет один параметр M . Методика идентификации модели детально рассмотрена в работах [6, 7].

4. Сравнение точности прогнозирования уровня ВГ с помощью нейронных сетей и методом выборки максимального подобия

Рассматривался временной ряд уровней ВГ. Характеристики временного ряда приведены в таблице 1. Ставилась задача прогноза значений этого ряда на 20, 60 и 90 минут (на 4, 12, 18 значений временного ряда).

Для сравнения моделей был произведен прогноз контрольного периода длиной около 3800 значений на модели EMMLS (M) и модели искусственной нейронной сети (ИНС).

ИНС-модель представляла собой нейронную сеть прямого распространения, принимающая на вход пять параметров (ГК, инсулин, углеводы, гликемический индекс и физическую нагрузку) с использованием разреженно-суммирующей линии задержки длиной, равной три (т.е. общее число входов равно 15). Сеть обучалась алгоритмом Левенберга-Маркадта.

Таблица 1. Параметры используемого временного ряда

| Шаг по времени | Временной ряд | Длина ряда | Среднее значение | Стандартное отклонение | Минимум | Максимум |
|----------------|---------------|------------|------------------|------------------------|---------|----------|
| 300 с. | ВГ, ммоль/л | 29 640 | 2.25 | 14.24 | 2.20 | 21.90 |

Сравнение результатов прогнозирования моделей приведено в таблице 2.

Краткосрочный прогноз на моделях EMMLS (18), EMMLS (78) для времени упреждения двадцать минут и час, соответственно, в среднем имеет точность выше аналогичного прогноза с использованием ИНС. Как видно из таблицы 2, значение MAPE для модели EMMLS (18) при P=4 составляет 5,07%, а при P=12 – 11,33%. Аналогично, значение

MAPE для модели ИНС при P=4 составляют 8,09%, а при P=12 – 13,21%. Важно отметить, что результаты прогнозирования позволяют выявить сильные изменения уровня BG (резкие увеличения и снижения этого уровня).

Таблица 2. Точность прогноза моделей ИНС и EMMLS (M)

| Модель | P | MAE, ммоль/л | MAPE, % | Число точек точнее, % | Период экстраполяции, час | Период идентификации, час |
|-------------|----|-----------------|------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| EMMLS (18) | 4 | 0.36 | 5.07 | 45 | 0.35 | 0.5 |
| ИНС | | 0.30 | 4.12 | 55 | 80 | 80 |
| EMMLS (78) | 12 | 0.79 | 11.33 | 52 | 0.52 | 0.85 |
| ИНС | | 0.91 | 12.21 | 48 | 80 | 80 |
| EMMLS (180) | 18 | 0.97 | 14.70 | 58 | 0.10 | 2.50 |
| ИНС | | 1.12 | 17.02 | 42 | 80 | 80 |

При долгосрочном прогнозировании (на полтора часа) модель EMMLS (M) показала точность более, чем на 2% превышающую точность, достигнутую с помощью ИНС.

Была также исследована эффективность совместного использования ИНС и EMMLS(M) для долгосрочного прогнозирования. Рассмотрена линейная комбинация вида

$$\check{Z}_{agg}^I_{N+1} = 0.5416 \cdot \check{Z}_{EMMLS}^I_{N+1} + 0.5808 \cdot \check{Z}_{ANN}^I_{N+1} - 0.7326,$$

где $\check{Z}_{EMMLS}^I_{N+1}$ – прогноз на модели EMMLS(M), $\check{Z}_{ANN}^I_{N+1}$ – прогноз с использованием ИНС, а $\check{Z}_{agg}^I_{N+1}$ – итоговое значение прогноза BG. Исследование показало, что такая комбинация обеспечивает значение MAPE, равное 12.13 %, а значение MAE, равное 0.77 ммоль/л.

Заключение

В статье выполнено сравнение эффективности прогнозирования уровня BG с использованием нейронных сетей и модели EMMLS. Показано, что при краткосрочном прогнозировании уровня BG более точный результат дает нейронная сеть, а при долгосрочном прогнозировании - модель EMMLS.

Важно отметить, что на качественном уровне прогнозирование, как с помощью нейронной сети, так и с помощью модели EMMLS, верно предсказывает факт роста/снижения уровня BG, а также скорость и пределы изменения этого уровня.

По результатам исследования можно сделать вывод, что экстраполяция методом максимального подобия, особенно в комбинации с прогнозированием с помощью нейронных сетей, дает достаточно точный прогноз уровня глюкозы в крови пациента. Этот прогноз может быть использован для принятия решения об оптимальной дозе инсулина, которая должна введена в данный момент времени.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №10-08-00816-а.

Литература

1. Гоменюк С.М., Емельянов А.О., Карпенко А.П., Чернецов С.А. Методы прогнозирования оптимальных доз инсулина для больных сахарным диабетом I типа. Обзор // Наука и образование: электронное научно-техническое издание, www.technomag.edu.ru, апрель, 2009.
2. Гоменюк С.М., Емельянов А.О., Карпенко А.П., Чернецов С.А. Обзор методов и систем прогнозирования оптимальных доз инсулина для больных сахарным диабетом I типа // Информационные технологии. 2010 (в печати).
3. Chernetsov S.A., Emelyanov A.O., Karpenko A.P. Research of Neural Network-Based Blood Glucose Level Forecasting Systems for Insulin-Dependant Diabetes Patients // The 6th international workshop on Wearable Micro and Nanosystems for Personalised Health (in print).
4. Бокс Дж., Дженкинс Г.М. Анализ временных рядов, прогноз и управление. – М.: Мир, 1974. – С. 406.
5. Draper N. R., Smith H. Applied regression analysis. – New York: Wiley, In press, 1981. – С. 693.
6. Павлов Ю. Н., Чучуева И. А. Экстраполяция псевдослучайных процессов по максимуму подобия. [Электронный ресурс] // Электронное научно-техническое издание «Наука и образование». – 2009 г – № 7. (<http://technomag.edu.ru/doc/129712.html>)
7. Чучуева И.А. Модель экстраполяции по максимуму подобия (ЭМП) для временных рядов цен и объемов на рынке на сутки вперед ОРЭМ (Оптовом рынке электроэнергии и мощности). [Электронный ресурс] // Электронное научно-техническое издание «Наука и образование». – 2010 г – № 1. (<http://technomag.edu.ru/doc/135870.html>)