

MODELLBILDUNG DER MENSCHLICHEN BLUTZUCKERREGULATION –ERSTE ANSÄTZE FÜR EINE SIMULATION DER DYNAMISCHEN ABLÄUFE

Wolfgang Weber, Matthias Ortman und Gerd Nowack

Kurzfassung. Bis jetzt existiert noch kein mathematisches Modell für den menschlichen Blutzuckerhaushalt, das in einer computergestützten Simulation den Einfluß der verschiedenen Parameter auf den Blutzuckergehalt berücksichtigt und erlaubt, deren Einfluß auf den Verlauf des Blutzuckerwertes vorherzusagen. Im vorliegenden Aufsatz wird ein entsprechendes mathematisches Modell vorgestellt, das den Einfluß der Haupteinflußgrößen berücksichtigt. Es soll eine Grundlage für weitere Forschungen auf diesem immer wichtiger werdenden Gebiet der Medizin sein.

1. Erste grobe Ansätze für das Modell

Ein erst später erreichbares Endziel dieser ersten Untersuchungen soll sein, ein dynamisches Modell für den menschlichen Zuckerstoffwechsel anzugeben, das es dem Arzt und evtl. in späterer Phase sogar dem betroffenen diabetischen Patienten selbst unter einfacher Bedienung einer PC-Oberfläche erlauben soll, durch Beeinflussung der in das Modell eingehenden Einflußgrößen den Verlauf der Blutzuckergröße bei verschiedenen Kurzzeitstrategien so studieren zu können, daß sich eine gewisse Optimierung im Verhalten des Patienten diesbezüglich erreichen läßt. Wie beim gesunden Menschen soll ja der Blutzucker in etwa auf 100 *mg/dl* Blut geregelt eingehalten werden, wobei kurzfristige Anstiege bei Aufnahme von Kohlehydraten der Nahrung durch geeignete Maßnahmen (z.B. Tabletteneinnahme oder Insulininjektionen oder sportliche Aktivität) möglichst in tolerablen Grenzen gehalten und

Manuscript eingegangen am February 15, 1999.

Prof. Dr.-Ing. Dr. E.h. Wolfgang Weber leitet den Lehrstuhl für Datenverarbeitung der Ruhr-Universität Bochum, D-44780 Bochum, dem die Herren Dr.-Ing. Gerd Nowack als Akadem. Oberrat und Dipl.-Ing. Matthias Ortman als Wissenschaftl. Mitarbeiter angehören. Die E-mail Adressen sind weber@etdv.ruhr-uni-bochum.de und nowack@etdv.ruhr-uni-bochum.de sowie ortmann@etdv.ruhr-uni-bochum.de.

schnell wieder auf die erwünschten Sollwerte ausgeregelt werden sollen. Hierbei ist auf die individuelle körperliche Basislage des Patienten Rücksicht zu nehmen, seine persönlichen Daten in Bezug auf Insulinwirksamkeit, Insulinresistenzparameter im Verlaufe des Tages und auch längere Zeiträume parametrisch zu berücksichtigen, die Verzögerungen bei der Wirkung unterschiedlicher Kohlehydrate ebenso wie die Wirkungen unterschiedlicher Wirkstoffe in sowohl eingenommenen Tablettenpräparaten wie auch unterschiedlicher Insuline zu verarbeiten und für den Patienten Risikosituationen und problematische Einflüsse wie Alkoholgenuß, Unterzuckerungserscheinungen und Fehlverhalten bei der Nahrungsaufnahme oder bei der fehlerhaften Dosierung z.B. von Insulin prognostisch sichtbar zu machen.

Zunächst sollte ein solches Modell in der Lage sein, diejenigen Ergebnisdaten wiederzugeben, die durch Langzeitmessungen und Protokollführungen eines einzelnen diabetischen Individuums bereits verfügbar sind, um dann für dieses Individuum im weiteren Verlauf weiter erprobt und verbessert zu werden. Langzeitziel wäre dann die Übertragung auf weitere Patienten mit ganz anderen Parameterdaten, die Klärung der Frage, ob Patienten verschiedenen Typs sich in ihrem Zuckerstoffwechsel mit solchen Modellen parametrisch erfassen lassen, und welche Parameter bei jedem Individuum zu diesem Zweck zuvor erfaßt werden müssen.

In erster grober Annäherung kann man hier natürlich feststellen, daß – wie in Bild 1 gezeigt – der Wert des Blutzuckers im Mittel durch Zufuhr von Kohlehydraten und von Insulinen ins Blut beeinflusst wird. Körperliche Betätigung mit dem dort entstehenden Energiebedarf wird sich nach Vorstellung der Medizin dann im allgemeinen durch "Verbrennung" von Kohlehydraten in den durch Insulin "aufgeschlossenen" Zellen (z.B. Muskelzellen) auswirken, wodurch sowohl die Kohlehydrate wie auch das Insulin im Blutstrom absinken. So wird als weitere Einflußgröße körperliche Betätigung über das für den Organismus zur Selbstaufrechterhaltung seiner Funktionen notwendige Maß hinaus als weitere wichtige Einflußgröße in einem solchen Modell auftauchen müssen.

Diese ersten groben Vorstellungen, wie sie durch Bild 1 skizziert sind, sollen nun im folgenden weiter ausgearbeitet und zu einer gewissen Verfeinerung geführt werden, die dann erste Vergleiche mit vorliegenden individuellen Insulin–Blutzuckerungsverlaufs–Protokollen erlauben sollen. Natürlich müssen hierbei Verzögerungsfaktoren nicht nur unterschiedlicher Kohlehydrate und Insulinarten, sondern auch ganz unabhängig von den Charakteristika des Individuums die Verstärkungsfaktoren bei den Zusammenhängen zwischen der Anzahl zugeführter Kohlehydrate und der Blutzuckersteigerung, ähnlicher "Verstärkungsfaktoren" der Insulinwirkung sowie der Ein-

fluß der noch übrig gebliebenen Eigeninsulinproduktion in das Modell eingebracht werden.

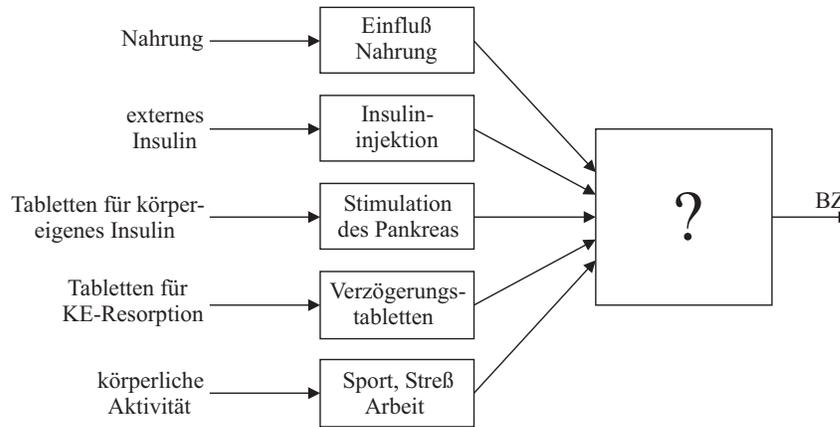


Bild 1. Erster Ansatz für das zu entwickelnde dynamische Modell der Blutzuckerregulation.

2. Die Einflußgröße Kohlehydratzufuhr

Neben den Nahrungsbestandteilen Fett und Eiweiß, die auf den Kohlehydrathaushalt des Körpers keinen signifikanten Einfluß haben, sind es insbesondere diejenigen Bestandteile der Nahrung, die Kohlehydrate umfassen und mit ihren dynamisch unterschiedlichen Wirkungen bei Fruktose, Glukose, Laktose, Saccharose und anderen in der Molekularstruktur unterschiedlichen Kohlehydratformen auch unterschiedliche dynamische Wirkungen erzeugen. In erster Näherung sollen diese Wirkungen als Differentialgleichungssysteme erster Ordnung mit jeweils unterschiedlichen Zeitkonstanten im Modell nachgebildet werden, um später etwa die unterschiedliche Wirkung der Einnahme von z.B. Traubenzucker und z.B. Vollkornbrot im Modell wiedergeben zu können. Die mit der Nahrung zugeführten Kohlehydrate müssen nämlich zunächst in eine monomolekulare Form so "aufgeknackt" werden, daß sie im Verdauungsapparat in die Blutbahn übertreten können. Setzt die Verdauung zwar bereits in der Mundhöhle ein und setzt sich über den Östrophagus und den Magen fort, so werden doch die meisten Kohlehydrate im Bereich des Dünndarms in den Blutstrom überführt. So kann man schnell wirkende Kohlehydrate etwa in Fruchtsäften und fruchtzuckerhaltigen Nahrungsmitteln deutlich von langsamen Wirkungen schwerer zerlegbarer Strukturen, wie etwa der sogenannten "nassen Gemüse" und bei Zellstoffen unterscheiden, deren strukturelle Aufbrechung selbst im Darmtrakt

häufig nicht genügend wirksam abgeschlossen werden kann, um blutzuckerersternd zu wirken. Die Resorption von Kohlehydratmolekülen kann im Darm darüber hinaus durch bestimmte Medikamente verlangsamt werden, so daß sich die bei schneller Resorption entstehenden steilen Blutzuckeranstiege und -abfälle hinterher mehr in die zeitliche Achse hinein abflachen und damit weniger schädlich sind.

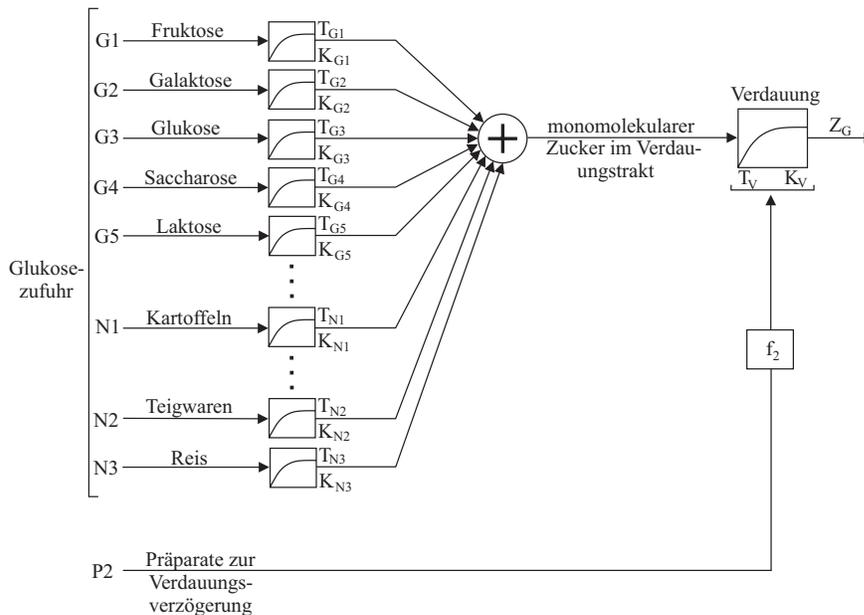


Bild 2. Kohlehydratzufuhr von außen (durch Nahrung).

Es gibt aber auch schon bei der Nahrungszufuhr die Möglichkeit, durch sehr langsam zerlegbare Kohlehydrate darauf einzuwirken, daß diese nicht oder nur sehr wenig auf den Blutzuckeranstieg angerechnet werden müssen. Dies gilt z.B. bei üblichen Mengen von Gemüse, Rote Bete, zellstoffreichen Salaten usw.. Es gilt dagegen nicht bei den meisten Obstarten, Kartoffeln, Reis, Nudeln und Teigwaren anderer Art, wie etwa Brot und Kuchen, in denen die vorhandenen Kohlehydrate recht schnell in die resorbierbaren Bestandteile zerlegt werden können. Bild 2 dient dazu, das vorstehend Abgehandelte zu veranschaulichen. Nicht übersehen werden darf auch ein Mechanismus, der im wesentlichen durch die Leber gestützt wird und lebensrettende Funktion bei Unterzuckerung besitzen kann. Insbesondere sind die Leber, aber auch das Muskelgewebe nämlich in der Lage, gewisse Mengen von Kohlehydraten in Form von Glukosevorstoffen zu speichern, die Leber

bis zu 70 Gramm. Man kann sich hierbei vorstellen, daß etwa die Leber einen ständigen kleinen Strom von Glukose in das Blut abgibt und gleichzeitig aber auch wieder durch Aufnahme von Kohlehydraten in ihren Glukosespeicher ständig erneuert, was in Bild 3 skizziert ist.

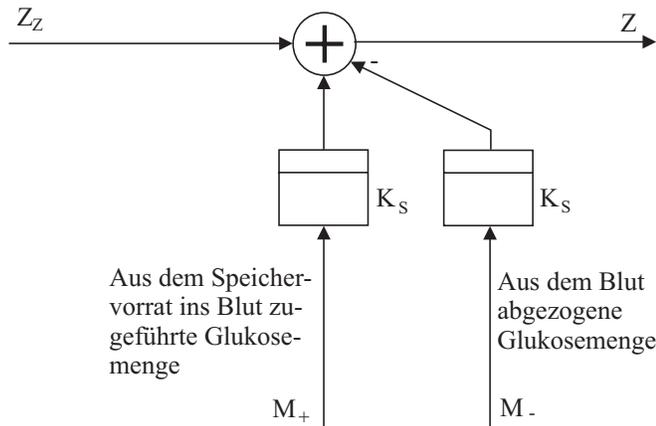


Bild 3. Auf- und Abbau von gespeicherter Glukose in den Zellen, insbesondere in der Leber.

Dieser Effekt soll im Modell mit berücksichtigt werden, obwohl er im Normalzustand der Blutzuckerregulation nach außen hin nicht durch Blutzuckerschwankungen in Erscheinung tritt. Letzteres tritt aber sehr wohl dann ein, wenn ein Diabetiker durch mangelnde Kohlehydratzufuhr oder zu starke Insulinzufuhr in den gefürchteten Zustand der Hypoglykämie, also der Unterzuckerung, eintritt, als welchen man den Zustand mit Blutzuckerwerten stark unter 50 mg/dl bezeichnet. In solchen Zuständen verändert sich das Verhalten des Menschen in unvorhersagbarer und sehr unterschiedlicher Weise und resultiert im schlimmsten Fall in Bewußtlosigkeit, bei der dem Patienten wegen der möglichen Erstickungsgefahr nicht einmal blutzuckererhöhender Fruchtsaft eingeflößt werden kann. Eine möglichst rasche Glukosezufuhr in die Vene durch einen Arzt ist hierbei das beste Mittel, um diesen lebensbedrohenden Zustand aufzuheben, jedoch gibt es inzwischen auch Notfallspritzen, die jeder Diabetiker normalerweise mit sich führen sollte, und die von jedem Menschen seiner Umgebung ohne jedes Problem in beliebige Teile des Körpers, also auch ins Muskelgewebe injiziert werden können und mit dem in diesen Spritzen befindlichen Hormon die "Notfallregulation" besonders der Leber in Gang setzen. Dieses als Glukagen bezeichnete Hormon wird üblicherweise ebenfalls vom Pankreas des Menschen erzeugt und hat die gegenteilige Wirkung von Insulin. Es hemmt den weiteren Ab-

bau von Blutzucker (durch evtl. zuviel gespritztes Insulin) im Blutkreislauf und setzt im übrigen den Mechanismus der Leber in Gang, gewissermaßen "schlagartig" die dort gespeicherten 70 Gramm Glukose (7 Kohlehydrateinheiten=7KE) in den Blutstrom auszuschütten. Der Blutzucker steigt dann wieder¹. An dieser Stelle kann auch erkannt werden, warum in dem geplanten Simulationsmodell der Blutzuckerregulation der ständige Abgabe- und Neubildungsmechanismus für Glukosespeicherung in Leber und Muskelgewebe berücksichtigt sein muß, da dieser Speicher ja nach einer solchen Notreaktion zunächst leer ist und wieder durch Neubildung aus dem Blutstrom neu gefüllt werden muß. Dies hat natürlich auch dynamische Auswirkung auf den Blutzuckerspiegel.

Es sei an dieser Stelle ausdrücklich betont, daß sowohl beim gesunden wie auch beim diabetischen Stoffwechsel sich die Stellgrößen Insulinproduktion durch den Pankreas und Gegenhormonproduktion aus anderen Teilen dieser Körperdrüse keineswegs symmetrisch verhalten. So ist es zwar z.B. beim gesunden Organismus ganz normal, daß bei unter den Sollwert absinkenden Blutzuckerwerten der Pankreas die Insulinproduktion drosselt – und dies bei Bedarf bis zu Null herunter – ebenso wie die Insulinproduktion bei steigendem Zuckerpegel im Blutstrom mitsteigt, um dieser Steigerung Herr zu werden. Keineswegs ist es jedoch so, daß in symmetrischer Weise bei einem Insulinpegel, der etwa durch extern zugeführtes Insulin (gemessen an den im Blutstrom vorhandenen Zuckerwerten) zu hoch liegt, auch die Produktion des Gegenhormons Glukagen durch den Pankreas gesteigert würde, um dem durch das zu viele Insulin im Blutstrom unerwünschten starken Abbau des Blutzuckers entgegenzuwirken. Aufgrund des Fehlens einer solchen Symmetrie ist der Diabetiker also hierbei in der gefährlichen Lage der Unterzuckerung, die bei in guter Behandlung befindlichen Diabetikern heute das Hauptproblem darstellt, während in früheren Zeiten ein nicht rechtzeitig erkannter Diabetes mellitus auch zu Todesfällen durch viel zu hohen Blutzucker führen konnte². Je nach Individuum sind bei manchen Diabetikern

¹Hier ist im übrigen einer der Gründe zu suchen, warum manche Patienten, die nachts während des Schlafes eine Unterzuckerung erleiden, am nächsten Morgen sehr hohe Zuckerwerte im Blut messen, obwohl sie am Tag vorher und insbesondere auch bei der Abendmahlzeit nur äußerst wenig oder gar keine Kohlehydrate zu sich genommen haben. Die im Körper gesteigerte Glukosemenge hat diesen starken Anstieg verursacht.

²Permanent zu hoher Blutzucker liegt bereits vor, wenn mehr als 8 – 10 % des Zuckers am Hämoglobin der roten Blutkörperchen fest gebunden sind, was dem Arzt einer Langzeitbeurteilung über die letzten acht bis 12 Wochen des Patienten in seiner Zuckereinstellung erlaubt. Bei mehr als 12 oder 13 % kann man sogar von einer ganz miserablen Einstellung des Blutzuckers sprechen, die in jedem Fall über längere Zeit hinweg zu ganz erheblichen lebensbedrohlichen Folgeschäden führen wird und unbedingt behandlungsbedürftig ist.

schon Werte von 500 mg/dl lebensbedrohlich, andere Patienten sind erst ab 1000 oder 1500 mg/dl Blut in ihrem Leben bedroht³. Wie schon oben ausgeführt, ist jedoch heute – insbesondere durch die besonders gut mit Insulin fähbaren Typ-I-Diabetiker, die im allgemeinen keine Eigeninsulinproduktion haben und daher insulinpflichtig sind – die Gefahr der Unterzuckerung viel mehr gefürchtet, als extrem hohe und damit ebenfalls gefährliche Werte, weil auch sie lebensbedrohend sein kann und wegen der auch sonst unerfreulichen Begleiterscheinungen möglichst vermieden werden sollte.

3. Die Einflußgröße Insulinzufuhr von außen

Neben der Zufuhr von Glukose – meist durch Nahrungsaufnahme über den Verdauungstrakt – wird der Blutzuckerspiegel durch das dem Blutstrom zugeführte Insulin am stärksten in der Gegenrichtung beeinflusst. Beim Diabetiker wird man hier in allererster Linie an das durch Injektionen zugeführte Insulin denken, jedoch muß auch berücksichtigt werden, daß beim gesunden Menschen und bei vielen Diabetikern körpereigenes Insulin aus dem Pankreas in den Blutstrom eingeführt wird. Die körpereigene Insulinproduktion wird sogar, sofern noch vorhanden, durch tablettenförmige Präparate bei manchen Diabetikern stimuliert, um neben den beiden ebenfalls bewußt steuerbaren Einflußgrößen Kohlehydratzufuhr durch die Nahrung und körperliche Aktivitäten zur Glukoseverbrennung möglichst lange auf von außen durch Injektion zugeführtes Insulin verzichten zu können, sofern dies nicht ein bestimmter Typus von Diabetesform von vornherein ausschließt⁴. Bild 4 zeigt das Zusammenwirken von Insulinproduktion, externer Insulinzufuhr

³Erhöhte Blutzuckerwerte von bleibend über 180 mg/dl werden auch schon unterhalb solcher gefährlicher Werte gewöhnlich vom Körper über die Nieren im Urin ausgeschieden, was sich durch sich verfärbende Teststreifen leicht nachweisen läßt. Diese Urinzuckerausscheidung mit Vergrößerung der Wasserausscheidung ist Ursache für Durst solcher schlecht eingestellter Diabetiker. Ein gut eingestellter Diabetiker sollte stets unterhalb dieser sogenannten Harnschwelle liegen. Es leuchtet ein, daß durch die Ausscheidung über den Urin dem Körper nicht nur große Flüssigkeitsmengen, sondern auch Mineralstoffe wie Kalium und Magnesium verloren gehen, was neben dem erhöhten Durst von schlecht eingestellten Diabetikern zu Wadenkrämpfen führen kann, deren Ursache allerdings auch noch in anderen Diabetesfolgen liegen kann.

⁴Typ I Diabetiker sind gewöhnlich (und meist aus genetischer Anlage her) immer auf injiziertes Insulin angewiesen, da sie keine körpereigene Insulinproduktion aufweisen. Typ II Diabetiker lassen sich in vielen Fällen und insbesondere in manchen Anfangsstadien noch mit einer ausschließlich strengen Kohlehydrat bewußten Nahrungsdiät oder in gravierenderen Fällen durch Nahrungsdiät und Stimulation der körpereigenen Insulinproduktion durch Tabletten auf vernünftige Blutzuckerwerte einstellen, wobei körperliche Aktivitäten wie z.B. Sport zusätzliche Entlastungen dieser therapeutischen Maßnahmen bewirken.

und Tabletteneinnahme zur Steigerung der körpereigenen Insulinproduktion in der im aufzustellenden dynamischen Modell eingeführten Form. Die körpereigene Insulinproduktion I_4 ist dabei in der Menge über ein Verzögerungsglied erster Ordnung von der Höhe des vorhandenen Blutzuckers abhängig und wird um so größer, je mehr der vorhandene Blutzucker über die Sollgröße von ca. 100 mg/dl hinausschießt. Sie wird gleich 0, wenn dieser Sollwert erreicht ist. Der hier auftretende Verstärkungsfaktor ist über eine nicht näher spezifizierte Funktion f_1 von der Menge der eingenommenen Tablettenwirkstoffe abhängig. Bei den durch Injektionen zugeführten Insulinen unterscheidet man schnell wirkendes Insulin I 1, wie es erst seit wenigen Monaten im allgemeinen Einsatz ist, Normalinsulin I 2 (früher auch Altinsulin genannt), dessen Wirkungsdauer nach etwa 2,5 bis 3 Stunden ihr Maximum erreicht und dann nach insgesamt 5 bis 6 Stunden voll abgebaut ist, weiterhin Verzögerungsinsulin I 3, dessen Wirkungsdauer nach ca. 12 Stunden abklingt und nach etwa der halben Zeit ihr Maximum erreicht hat und schließlich Mischinsulin I, das aus Normalinsulin und Verzögerungsinsulin in einem bestimmten prozentualen Verhältnis zusammengesetzt ist, und die gleichmäßigere Verteilung der Insulinwirkung über längere Zeiträume des Tages hinweg gestattet.

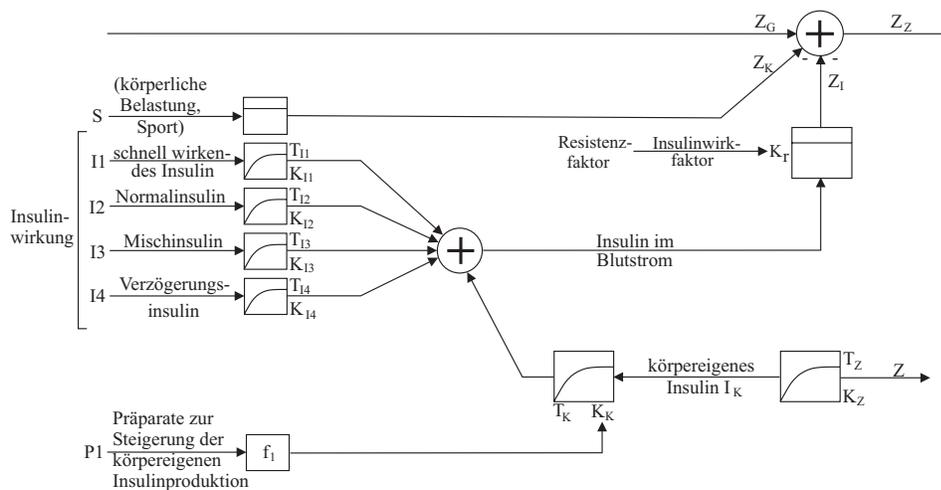


Bild 4. Einfluß der unterschiedlichen Insuline auf den Blutzucker.

Im Modell soll auch das von Diabetologen beobachtete Faktum Berücksichtigung finden, das das Individuum tageszeitabhängig einen Resistenzfaktor für die Wirkung des Insulins zeigt, so daß z.B. manche Diabetiker morgens erheblich mehr Insulin zur Erreichung eines blutzuckersenkenden Effektes benötigen als etwa in späteren Tagesstunden.

4. Die Einflußgröße Sport und körperliche Betätigung, geistige und emotionelle Überbelastungen, Streß

Durch erhöhte körperliche Betätigung – etwa bei Sport oder stärkerer physischer Belastung – ebenso wie unter den Bedingungen erhöhter physiologischer geistiger und emotioneller Hochleistung – also z.B. Streß – steigt der vom Organismus benötigte, durch die Verbrennung von Glukose in den Zellen frei gesetzte Energiebedarf an. Benötigt allein schon die Aufrechterhaltung aller körperlichen Funktionen derartige Energie, die sich in der Absenkung des Blutzuckers bemerkbar macht, so steigt dieser Effekt mit wachsender körperlicher Belastung an. Bild 4 zeigt diesen Einfluß mit der Einflußgröße Z_K , die über einen Verstärkungsfaktor K von der körperlichen Belastung S her beeinflußt wird. Der durch die Glukosezufuhr zunächst rechnerisch bestimmbare Blutzuckerwert Z_G wird um diesen Wert Z_K gemindert. Ebenso wie die Größe Z_I , die durch die Insulinzufuhr in den Blutstrom erzeugt wird eine Absenkung des Blutzuckerwertes bewirkt. Die resultierende Blutzuckergröße Z_Z ist die gleiche, die in Bild 3 die Eingangsgröße dieser Teilstruktur dort darstellt und unter Verminderung durch die zu Speicherungszwecken aus dem Blutstrom abgezweigte Glucosemenge wie ebenso Erhöhung durch die aus den Speichern kontinuierlich in den Blutstrom zurückfließende Glukosemenge schließlich in den jeweils bestehenden dynamisch schwankenden Wert Z der eigentlichen meßbaren Blutzuckergröße in der Dimension mg/dl einmündet.

5. Die Abschätzung von Wirkungsverzögerungen und Verstärkungsfaktoren bei Kohlehydrat- und Insulinwirkung

Aus Bild 5 läßt sich ersehen, wie in erster Näherung als Verzögerungsglieder erster Ordnung angenommene Zeitkonstanten in Minuten für die verschiedenen Zucker- und allgemein- Nahrungsarten mit Kohlehydratanteil und wie die Zeitkonstanten für die Wirkungen der Insulinzufuhr in den Blutstrom auf den Zuckergehalt in ebenfalls Differential- Gleichungsgliedern erster Ordnung mit ihren Zeitkonstanten und Verstärkungsfaktoren eingeschätzt werden können. Ebenso ist angegeben, daß der tageszeitabhängige Insulinwirkungsfaktor als zwischen 0,3 und 1 schwankend angesehen wird.

An dieser Stelle sei auch auf den Einfluß von den Verdauungsvorgang von Kohlehydraten verzögernden tablettenförmigen Präparaten, wie etwa von Biguaniden, auch auf die Zeitkonstante T_V hingewiesen, die in Bild 2 mit der Bezeichnung P 2 über eine bisher nicht näher spezifizierte Funktion f_2 verzögernd auf den Verdauungsvorgang einwirken und dabei durch eine Beeinflußung von T_V des Übertragungsgliedes zwischen dem Blutstrom zugeführter Glukosemenge und dem Blutzuckergehalt hingewiesen. Bild 5 enthält auch eine Abschätzung dieser Zeitkonstanten und ihres Beeinflußungsspielraumes.

Nahrungszufuhr	T [min.]	K	$\frac{mg/dl}{KE}$
G1 Fruktose	1-2		30
G2 Galaktose	2-4		30
G3 Glukose	4-6		30
G4 Sacckarose	3-4		30
G5 Laktose	4-6		30
N1 Kartoffeln (210g \cong 3KE)	10		30
N2 Teigwaren	15		30
N3 Reis	20		30
Nudeln	12		30
Brot	20		30
Kuchen	15		30

Insulinart	T [min.]	K	$\frac{mg/dl}{KE}$
I1 schnell wirkendes Insulin	1-2		30
I2 Normalinsulin	5-7		30
I3 Mischinsulin	7-10		30
I4 Verzögerungsinsulin	10-15		30
körpereigenes Insulin	1-2		30

Bild 5. Angenommene Zeitkonstanten und Verstärkungen der Einflußgrößen auf den Blutzuckerwert.

6. Der Notmechanismus der Glukoseausschüttung bei Unterzuckerung

Bereits Erwähnung gefunden hat in Abschnitt 2 ein Mechanismus, der wie in Bild 3 strukturell veranschaulicht, ständig Glukose aus dem Blutstrom entnimmt einem Körperspeicher zuführt und gleichzeitig wieder aus diesem Speicher gespeicherte Glukosemengen in den Blutstrom zurücktransportiert.

Aus einer positiven Differenz zwischen Glukoseentnahme und Rückführung in den Blutstrom läßt sich integrativ ein Speicherwert gespeicherter Glukoseenergie errechnen, der, wie Bild 6 zeigt, eine durch eine nichtlineare Kennlinie auf einen Maximalwert von 7 KE (= gleich 70g Glukose) begrenzt ist. Diese gespeicherte Glukosemenge wird in einem Dauerstrom partiell wieder in den Blutstrom zurückgeführt und sorgt für die Verminderung der Glukosemenge, die dem Blutstrom entzogen wird. Bild 6 zeigt die strukturelle Nachbildung, mit der dieser Mechanismus und sein Verhalten bei Unterzuckerung in der Gesamtstruktur simuliert werden soll. Man erkennt, wie sich die gespeicherte Glukosemenge aus der Differenz zwischen Zufluß und Abfluß durch Integration ergibt, wobei die Menge der gespeicherten KE (Kohelehydrateinheiten) in Abhängigkeit vom Zufluß auf 7 KE durch eine nichtlineare Kennlinie begrenzt ist.

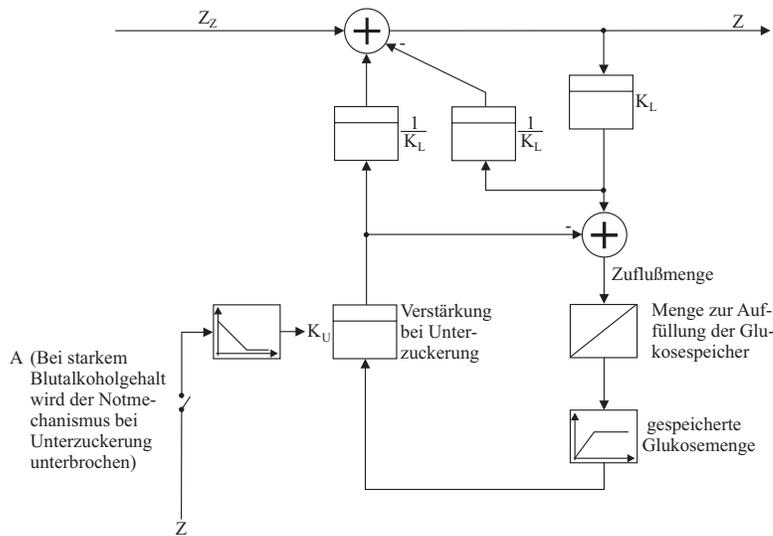


Bild 6. Glukose– Notausschüttung aus dem Körperspeicher in ihrer strukturellen Nachbildung.

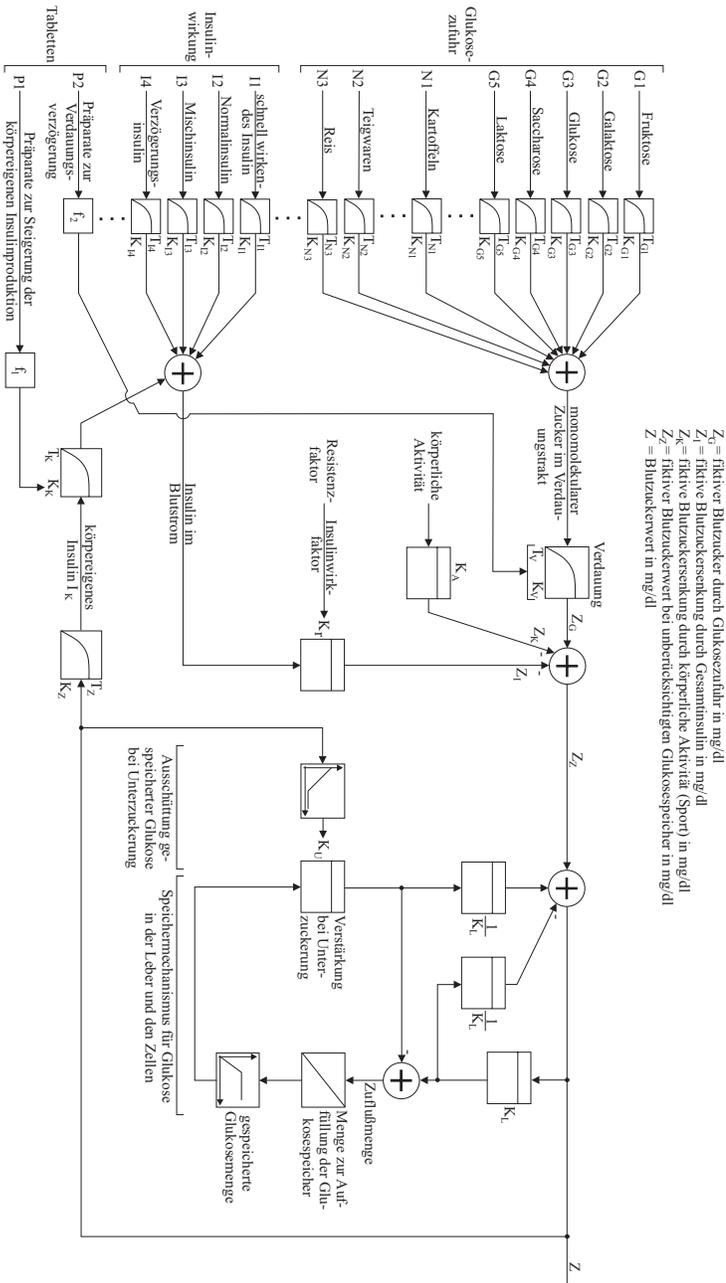
Diese Glukosemenge des Speichers, die den genannten Rückfluß in den Blutstrom speist, erzeugt diesen über ein Proportionalglied mit der Verstärkung K_u mit einem Proportionalitätsfaktor, der nun seinerseits bei normalen oder erhöhten Zuckerwerten als 1 angenommen werden kann, jedoch bei Unterzuckerung unter 100 mg/dl höher liegt. Schreitet die Unterzuckerung fort, so wird er z.B. bei Werten von nur noch 30 mg/dl bei 20 liegen. Bild 6 zeigt dies in Form einer Kennlinie, deren Eingang aus der

Zuckergröße Z_Z gespeist ist. Durch diesen zuckerwertabhängigen Proportionalitätsfaktor kann die Leistung der Glukosespeicher des Körpers sinnvoll nachgebildet werden. Im Falle von Unterzuckerung werden erhöhte Glukosemengen aus den Körperspeichern in den Blutstrom zurücktransportiert. Bei sehr großen Unterzuckerungen geschieht dies sogar mit besonderer Intensität, allerdings nur bis zu dem Punkt, wo alle Glukosespeicher in der Leber usw. gänzlich geleert sind. Es leuchtet ein, daß dieser Wirkungsmechanismus der Unterzuckerung entgegenwirkt und so eine lebensrettende Selbsthilfe des Körpers versucht. Die gespeicherten 7 KE sind dann auch in der Lage, erhebliche Unterzuckerungen im allgemeinen selbst dann gut auszugleichen, wenn der Organismus unter starker Belastung steht. Es leuchtet allerdings auch ein, daß dann wieder Phasen eintreten müssen, wo ein positiver Zustrom zum Glukosespeicher für dessen Nachfüllung sorgt. Diabetiker mit starken nächtlichen Unterzuckerungen können trotz fehlender Kohlehydratzufuhr am Vortag durchaus nach während des Schlafes auftretender Wirkung dieses Notmechanismus mit recht hohen Blutzuckerwerten am Morgen aufwachen, weil die Leber ihre Speichermenge in den Blutstrom ausgeschüttet hat. Die Simulation dieses Mechanismus soll gestatten, in der Modellbildung dieses Blutzuckermodells auch solche Mechanismen zu untersuchen. Bild 6 zeigt auf der linken Seite auch noch, daß bei starkem Blutalkoholgehalt ein Schalter A zur Unterbrechung dieses Einflusses auf den Verstärkungsfaktor K_U simuliert werden soll, da ein solcher hoher Blutalkoholgehalt diesen Notmechanismus bei Unterzuckerung wirkungslos machen kann. Der Verstärkungsfaktor K_U würde sich in diesem Fall also nicht bei zunehmender Unterzuckerung anheben.

Nach den vorstehenden Teilüberlegungen läßt sich die Gesamtstruktur zur Simulation des Regulationsmechanismus beim menschlichen Blutzucker in der in Bild 7 angegebenen Form darstellen, die den im folgenden ermittelten Vergleiche zwischen Modellprognosedaten und aus medizinischen Erfassungen resultierenden und bereits vorliegenden Protokollen gezogen werden können.

7. Erste Vergleiche zwischen Modellprognosedaten und vorliegenden Protokollen

Zur Simulation wurde das unter dem Gesamtprojekt "Matlab" mitverfügbare Programmpaket "Simulink" verwendet, das die Abbildung analogrechner-technischer Simulationsmöglichkeiten auf dem PC gestattet. Damit ist es relativ leicht realisierbar, Parametereinflüsse auf das dynamische Verhalten der simulierten Zusammenhänge zu studieren und Verhaltensvorhersagen auch in ihrem zeitdynamischen Verlauf zu veranschaulichen.



Z_0 = fiktiver Blutzucker durch Glukosezufuhr in mg/dl
 Z_1 = fiktive Blutzuckerkonzentration durch Gesamteinulin in mg/dl
 Z_2 = fiktive Blutzuckerkonzentration durch körperliche Aktivität (Sport) in mg/dl
 Z_3 = fiktiver Blutzuckerwert bei unberücksichtigten Glukosespeichern in mg/dl
 Z = Blutzuckerwert in mg/dl

Bild 7. Simulationsmodell für die menschliche Blutzuckerregulation.

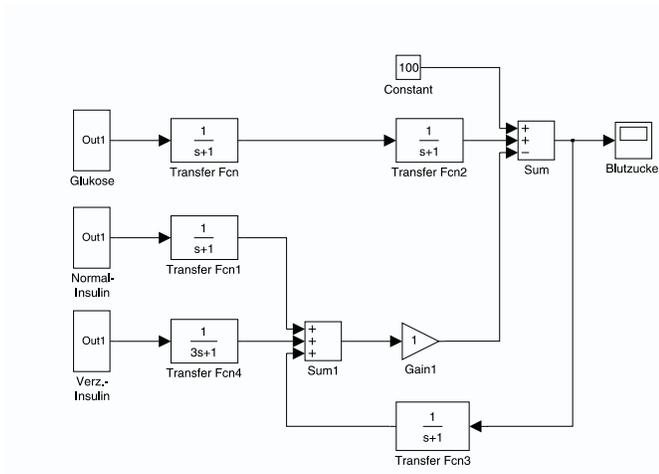


Bild 8. Das realisierte mathematische Modell.

Bild 8 zeigt als Ausklang dieses ersten Modellansatzes, wie für einen 24-Stundenverlauf eines diabetischen Patienten die Einflüsse von Kohlehydratezufuhr und Insulininjektionen angesetzt wurden, die dann letztlich im Blutzuckerungsverlauf von Bild 9 ihre Auswirkung haben. Als Insulingaben wurden hier um 6 Uhr früh und um 18 Uhr abends je 15 IU Mischinsulin 30/70 angenommen, wobei ein KE-Gerüst von 4, 1, 2, 1, 3, 1 KE ab 6 Uhr früh im dreistündigen Abstand zugrunde gelegt wurde.

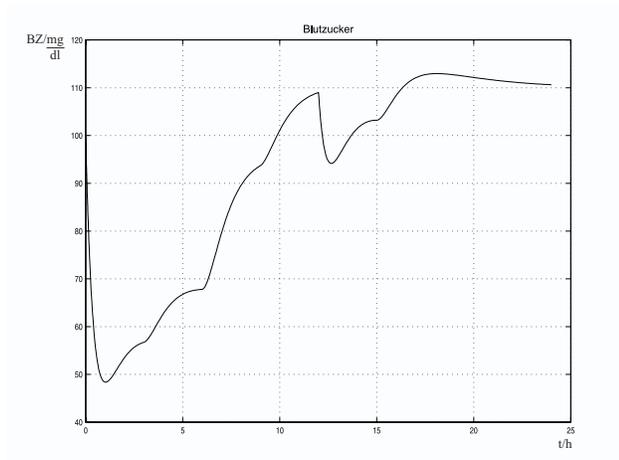


Bild 9. Verlauf des Blutzuckers über 24 Stunden.

Acknowledgements

The authors mainly Dr. Wolfgang Weber want to express their gratitude to rector Dr. Branimir Djordjević for the steady scientific cooperation between our two institutions which endure now two decades.

LITERATUR

1. STANDL, EBERHARD, MEHNERT, HELLMUT: *Das große TRIAS-Handbuch für Diabetiker*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-420-1
2. JÄCKLE, RENATE, HIRSCH, AXEL, DREYER, MANFRED: *Gut leben mit Typ-1-Diabetes - Arbeitsbuch zur Basis-Bolus-Therapie*. 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck 1998, ISBN 3-437-21051-3