

Optimierung der Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisse für die Intensivierte Insulintherapie

SEMINARARBEIT

für die Prüfung zum

Master of Science

des Studienganges Informatik

an der

Dualen Hochschule Baden-Württemberg Center for Advanced Studies

von

Stefanie Neumann

und

Johannes Ullrich

1 Problembeschreibung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Optimierung der Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisse (ICR) im Rahmen der intensivierten Insulintherapie (ICT) für Menschen mit Typ-1-Diabetes. Ziel ist es, die Therapieparameter datenbasiert und reproduzierbar zu verbessern, um die Zeit im Zielbereich (TIR) zu maximieren und Hypoglykämien konsequent zu vermeiden. Die Optimierung erfolgt mithilfe eines digitalen Entscheidungsmodells, das auf simulationsgestützten Bewertungen basiert und die bisherigen heuristischen Anpassungen ablösen soll.

1.1 Die intensivierte Insulintherapie (ICT)

Typ-1-Diabetes ist eine chronische Autoimmunerkrankung, bei der das körpereigene Immunsystem die insulinproduzierenden Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse zerstört. Dies führt zu einem absoluten Insulinmangel, der eine lebenslange Insulinzufuhr erforderlich macht [1]. Die Therapie zielt auf eine möglichst stabile Stoffwechsellage, die Akutkomplikationen wie Hypo- und Hyperglykämien vermeidet und langfristige Folgeerkrankungen reduziert.

Die intensivierte Insulintherapie (ICT) gilt als Behandlungsstandard. [2] Sie basiert auf dem Basal-Bolus-Prinzip: Ein langwirksames Basalinsulin deckt den Grundbedarf, während kurzwirksames Bolusinsulin zu den Mahlzeiten und zur Korrektur verabreicht wird. Die Dosierung erfolgt individuell und berücksichtigt Faktoren wie Tageszeit, Mahlzeitenzusammensetzung, körperliche Aktivität, Stress, Infektionen und hormonelle Schwankungen [1].

Zentrale Parameter der ICT sind das Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnis (ICR) und der Insulin-Sensitivitätsfaktor (ISF). Der ICR gibt an, wie viele Gramm Kohlenhydrate durch eine Einheit Insulin abgedeckt werden, während der ISF beschreibt, um wie viel mg/dL eine Einheit Insulin den Blutzucker senkt [3].

Die ICR-Werte sind typischerweise tageszeitabhängig und werden getrennt für Frühstück, Mittagessen und Abendessen festgelegt. Dies berücksichtigt die circadiane Insulinempfindlichkeit, die morgens am geringsten und mittags am höchsten ist [1]. Eine differenzierte Betrachtung dieser drei Zeitfenster ist essenziell für eine präzise und sichere Insulindosierung.

Anhand der ICR- und ISF-Werte wird der Mahlzeiteninsulinbedarf bei jeder Nahrungsaufnahme individuell berechnet – abhängig von der aufgenommenen Kohlenhydratmenge und der Tageszeit.

1.2 Optimierung des Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisses

Ziel dieser Arbeit ist es, die Anpassung der Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisse (ICR) durch ein datenbasiertes Optimierungsverfahren zu verbessern. Anstelle der bislang üblichen heuristischen Anpassung auf Basis von Erfahrungswerten und subjektivem Bauchgefühl kommt ein digitaler Entscheider zum Einsatz, der die Therapieparameter systematisch

und reproduzierbar optimiert.

Kern des Verfahrens ist ein evolutionärer Algorithmus, der die Wirkung unterschiedlicher ICR-Einstellungen mithilfe eines digitalen Zwillings [vgl. 4] simuliert. Dieser Zwilling wird auf Basis der Daten eines spezifischen Patienten erstellt und bildet dessen Blutzuckerverlauf über einen 24-Stunden-Zeitraum realitätsnah ab, wobei klinisch relevante Regeln und Sicherheitsgrenzen berücksichtigt werden. Dadurch kann die Therapie risikofrei und patientenspezifisch nachgebildet werden.

Die Optimierung orientiert sich eng an der tatsächlichen Praxis der ICT: Es werden drei etablierte ICR-Werte für Frühstück, Mittagessen und Abendessen verwendet, die jeweils konstant über ein Quartal gelten. Die Simulation ermöglicht eine beschleunigte Bewertung möglicher Einstellungen, sodass die Anpassung nicht nur sicherer, sondern auch effizienter erfolgt.

Durch diesen datengetriebenen Ansatz soll die Zeit im Zielbereich (TIR) signifikant verbessert werden. Die Methode bietet eine transparente Entscheidungsgrundlage, reduziert Unsicherheiten in der Therapieanpassung und schafft eine fundierte Alternative zur bisherigen Erfahrungsmedizin.

2 Simulation durch einen digitalen Zwilling

Digitale Zwillinge ermöglichen die virtuelle Nachbildung physiologischer Prozesse und individueller Therapieentscheidungen auf Basis realer Patientendaten. Sie erlauben eine risikofreie Bewertung alternativer Behandlungsstrategien und sind in der Diabetesforschung bereits erfolgreich eingesetzt worden, etwa zur retrospektiven Analyse von Insulin- und Kohlenhydratszenarien [4] oder zur personalisierten Therapieplanung mittels Health Knowledge Graphs [5]. In dieser Modellierung wird ein digitaler Zwilling als gegeben vorausgesetzt. Ziel ist es, die Wirkung unterschiedlicher Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisse (ICR) auf den Blutzuckerverlauf zu simulieren, ohne reale Risiken für den Patienten einzugehen.

2.1 Einsatz des digitalen Zwillings

Für diese Modellierung erfolgt die Simulation von Glukosewerten jeweils über einen Zeitraum von 24 Stunden. Das betrachtete Zeitintervall ist $[0, T]$ mit $T = 24$ h, entsprechend einem Kalendertag von 00:00 bis 24:00 Uhr. Jeder Zeitpunkt t wird über die Abbildung $t \mapsto t \bmod 24$ h einem Tageszeitwert zugeordnet.

Die Berechnung des Mahlzeiteninsulins erfolgt auf Basis der angekündigten Kohlenhydratmenge $C(t)$ [g] und des zugehörigen ICR-Werts:

$$B_{\text{meal}}(t) = \frac{C(t)}{\text{ICR}(t)}.$$

Korrekturboli, sofern im Zwilling aktiviert, sind nicht Teil der Entscheidungsvariable und folgen festen Regeln. Sie beeinflussen die Optimierung nicht direkt, sondern werden über Sicherheitsmetriken wie TBR (Time Below Range) und TAR (Time Above Range) bewertet (siehe Kapitel 3).

2.2 Annahmen der Simulation

Zur Vermeidung von Bolus-Stacking wird ein Mindestabstand von 30 min [2], [6], [7] zwischen zwei Bolusgaben definiert. Die Bolusereignisse sind durch ihre Zeitpunkte $\tau_1 < \tau_2 < \dots < \tau_N$ auf dem Intervall $[0, T]$ beschrieben. Die folgende Bedingung stellt sicher, dass zwischen zwei Gaben ausreichend Zeit liegt:

$$\tau_{n+1} - \tau_n \geq 30 \text{ min} \quad \forall n = 1, \dots, N - 1.$$

Zur tageszeitlichen Zuordnung der ICR-Werte wird das Intervall $[0, T]$ in vier Fenster unterteilt:

$$\begin{aligned} \mathcal{W}_{\text{Morgen}} &:= \{ t \in [0, T] \mid 5 \text{ h} \leq \text{tod}(t) < 10 \text{ h} \}, \\ \mathcal{W}_{\text{Mittag}} &:= \{ t \in [0, T] \mid 10 \text{ h} \leq \text{tod}(t) < 16 \text{ h} \}, \\ \mathcal{W}_{\text{Abend}} &:= \{ t \in [0, T] \mid 16 \text{ h} \leq \text{tod}(t) < 22 \text{ h} \}, \\ \mathcal{W}_{\text{Nacht}} &:= \{ t \in [0, T] \mid 22 \text{ h} \leq \text{tod}(t) < 24 \text{ h} \text{ oder } 0 \text{ h} \leq \text{tod}(t) < 5 \text{ h} \}. \end{aligned}$$

Die Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisse sind stückweise konstant über diese Fenster definiert:

$$\text{ICR}(t) = \begin{cases} \text{ICR}_f, & t \in \mathcal{W}_{\text{Morgen}}, \\ \text{ICR}_m, & t \in \mathcal{W}_{\text{Mittag}}, \\ \text{ICR}_a, & t \in \mathcal{W}_{\text{Abend}}, \\ (\text{keine Mahlzeiten-ICR}), & t \in \mathcal{W}_{\text{Nacht}}. \end{cases}$$

In der Nacht $\mathcal{W}_{\text{Nacht}}$ werden keine Mahlzeitenboli verabreicht.

Die Basalrate stabilisiert den nüchternen Glukoseverlauf und bleibt über das Quartal hinweg unverändert, sodass der Optimierer ausschließlich die Effekte der Mahlzeitenfaktoren $\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a$ lernt.

Der digitale Zwilling wird kontinuierlich nachtrainiert, um auch bei physiologischen Veränderungen ein möglichst realistisches Abbild des individuellen Patientenprofils zu gewährleisten.

3 Formale Modellierung

Die formale Modellierung definiert, welche Parameter angepasst werden (Entscheidungsvariable) und wie deren Qualität bewertet wird (Zielfunktion). Die Bewertung erfolgt simulationsgestützt über einen digitalen Zwilling, wobei die Blutzuckerverläufe unter verschiedenen ICR-Einstellungen analysiert werden. Die folgende Abbildung 3.1 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Entscheidungsvariable, Simulation und Bewertung. Tabelle 3.1 führt alle in der Modellierung verwendeten Symbole und Größen auf.

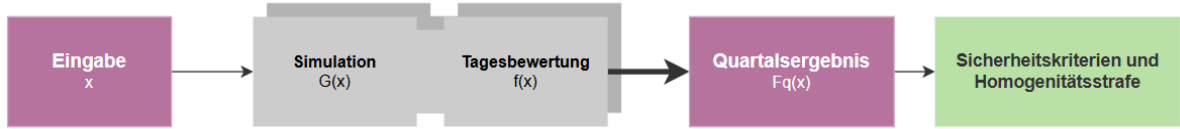


Abbildung 3.1: Überblick Bewertung einer ICR-Einstellung

3.1 Zielfunktion

Die Zielfunktion bewertet die Qualität einer ICR-Einstellung $x = (\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a)$ über einen simulierten Tagesverlauf. Sie setzt sich aus drei Komponenten zusammen: der Zeit im Zielbereich (TIR), einer quadratischen Strafe für Hypoglykämien und einer linearen Strafe für Hyperglykämien:

$$\begin{aligned}
 f(x) = & \underbrace{\frac{1}{T} \int_0^T \mathbf{1}\{70 \leq G_x(t) \leq 180\} dt}_{\text{TIR}_{70-180}(x)} \\
 & - \underbrace{w_{\text{hypo}} \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\max\{0, 70 - G_x(t)\}}{10 \text{ mg/dL}} \right)^2 dt}_{P_{\text{hypo}}(x)} \\
 & - \underbrace{w_{\text{hyper}} \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\max\{0, G_x(t) - 180\}}{30 \text{ mg/dL}} \right) dt}_{P_{\text{hyper}}(x)}.
 \end{aligned}$$

Die Zielfunktion kombiniert drei Prinzipien:

- **Normierung:** Die Konstanten $H_{\text{hypo}} = 10 \text{ mg/dL}$ und $H_{\text{hyper}} = 30 \text{ mg/dL}$ skalieren die Amplituden der Abweichungen. Da Hyperglykämien typischerweise größere numerische Ausschläge verursachen als Hypoglykämien, sorgt die Normierung für eine technische Skalierung und macht die Gewichte $w_{\text{hypo}}, w_{\text{hyper}}$ dimensionslos und vergleichbar.

- **Potenz:** Hypoglykämien werden quadratisch bestraft, um eine höhere Sensitivität gegenüber gefährlichen Ausreißern zu erreichen. Hyperglykämien hingegen werden linear bewertet.
- **Gewichtung:** Die Gewichte w_{hypo} und w_{hyper} spiegeln die medizinische Priorisierung wider – Hypoglykämien sind klinisch kritischer und werden daher stärker gewichtet.

3.2 Entscheidungsvariable

Die Optimierung erfolgt über drei Parameter, die jeweils das Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnis (ICR) für eine bestimmte Tageszeit repräsentieren: Frühstück, Mittagessen und Abendessen. Diese Parameter bilden den sogenannten Gen-String:

$$x = (\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a)^\top \in \mathbb{R}^3.$$

Jeder Wert gibt an, wie viele Gramm Kohlenhydrate durch eine Einheit Insulin abgedeckt werden sollen. Um die Optimierung auf klinisch sinnvolle und sichere Bereiche zu beschränken, werden sogenannte Box-Grenzen definiert:

$$5 \leq \text{ICR}_j \leq 30 \quad \text{für } j \in \{f, m, a\}.$$

Die konservativen Plausibilitätsgrenzen lassen sich aus der etablierten 500-Regel ($\text{ICR} \approx 500/\text{TDD}$) in Verbindung mit typischen Gesamttagesdosen (ca. 0,4–1,0 U/kg/Tag) herleiten. Diese Grenzen erfüllen mehrere Funktionen: Sie gewährleisten die **klinische Plausibilität**, da typische ICR-Werte bei Erwachsenen meist zwischen 10 und 20 g/U liegen – Faktoren außerhalb eines Bereichs von 5–30 g/U sind selten und deuten auf eine Sondersituation (ausgeprägte Insulinresistenz oder Infekte) hin[2], [6], [7]. Gleichzeitig dienen sie der **Sicherheit**, indem sie extrem hohe oder niedrige Werte vermeiden, die zu gefährlichen Bolusdosen führen könnten. Schließlich tragen sie zur **numerischen Stabilität** bei, indem sie den Suchraum begrenzen und die Kalibrierung der Zielfunktion erleichtern. Die Grenzen können *patientenspezifisch angepasst* werden (z. B. 6–24 g/U), falls klinische Daten abweichende Bereiche nahelegen.

Hinweis zur Interpretation des Gen-Strings

Der Gen-String wird zeitbasiert interpretiert. Jeder der drei Werte steuert ein spezifisches Tageszeitfenster, wie in Kapitel 2 definiert. Die Fenster $\mathcal{W}_{\text{Morgen}}$, $\mathcal{W}_{\text{Mittag}}$, $\mathcal{W}_{\text{Abend}}$ legen fest, welcher ICR-Wert zu welchem Zeitpunkt aktiv ist. Dadurch ist klar nachvollziehbar, welcher Genwert welchen Abschnitt des Tages beeinflusst.

3.3 Nebenbedingungen und Sicherheitskriterien

Damit die Optimierung nicht zu extremen oder klinisch unplausiblen Einstellungen führt, werden zusätzliche Nebenbedingungen eingeführt. Diese betreffen sowohl die Homogenität und Schrittweite der ICR-Werte als auch die Sicherheit der resultierenden Blutzuckerläufe.

Schrittbegrenzung zwischen Optimierungsrunden

Um eine sichere und nachvollziehbare Anpassung der Parameter zu gewährleisten, wird die Schrittweite zwischen zwei Runden $q - 1 \rightarrow q$ begrenzt.

Sei Δ_{ICR} die maximal zulässige Änderung eines ICR-Wertes pro Optimierungsrunde (z. B. $\Delta_{\text{ICR}} = 0,5 \text{ g/U}$).

$$\left| \text{ICR}_j^{(q)} - \text{ICR}_j^{(q-1)} \right| \leq \Delta_{\text{ICR}}, \quad j \in \{f, m, a\}, \quad q = 1, 2, \dots$$

Homogenität der ICRs

Um große Spreizungen zwischen den ICR-Werten zu vermeiden, wird ein Guardrail eingeführt, der das Verhältnis zwischen dem größten und dem kleinsten ICR-Wert überwacht: Definiere

$$r(x) = \frac{\max\{\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a\}}{\min\{\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a\}}, \quad \tilde{r}(x) = \max\{0, \ln r(x) - \ln r_{\max}\}.$$

Der weiche Dispersions-Penalty lautet

$$P_{\text{disp}}(x) = \lambda_{\text{disp}} \tilde{r}(x)^2,$$

und geht additiv (mit negativem Vorzeichen) in die Zielfunktion ein:

$$f_{\text{neu}}(x) = f(x) - P_{\text{disp}}(x).$$

Solange das Verhältnis $r(x)$ unterhalb des Schwellenwerts $r_{\max} = 1,8$ liegt, bleibt die Strafe null. Wird dieser Wert überschritten, wächst die Strafe quadratisch mit der logarithmischen Abweichung. Die logarithmische Skala sorgt dafür, dass eine gleichmäßige Verschiebung aller ICR-Werte das Verhältnis nicht beeinflusst – der Guardrail ist also maßstabsfrei. Die Gewichtung $\lambda_{\text{disp}} = 0,05$ bestimmt die Stärke der Bestrafung.

Zeit-im-Bereich-Grenzen

Zusätzlich werden Sicherheitskriterien eingeführt, die sicherstellen, dass eine Einstellung nicht zu gefährlichen Blutzuckerwerten führt. Diese Kriterien orientieren sich an etablierten Grenzwerten für die Zeit unter bzw. über dem Zielbereich (TBR/TAR). Sie greifen auf die simulierte Glukosekurve $G_x(t)$ zurück und prüfen, ob bestimmte Schwellenwerte[5], [8] überschritten werden:

$$\begin{aligned} \text{TBR}_{<70}(x) &:= \int_0^T \mathbf{1}\{G_x(t) < 70\} dt \leq \tau_{<70}, \\ \text{TBR}_{<54}(x) &:= \int_0^T \mathbf{1}\{G_x(t) < 54\} dt \leq \tau_{<54}, \\ \text{TAR}_{>180}(x) &:= \int_0^T \mathbf{1}\{G_x(t) > 180\} dt \leq \tau_{>180}. \end{aligned}$$

Die Integrale sind als Zeiten (h/Tag) definiert; Prozentangaben ergeben sich durch Division durch $T = 24 \text{ h}$. Die Grenzwerte $\tau_{<70}$ und $\tau_{<54}$ dienen dem Schutz vor Hypoglykämien

und werden typischerweise streng gewählt. Der Wert $\tau_{>180}$ wird als weicher Grenzwert für Hyperglykämien verwendet.

Abschließend unterscheiden wir bewusst einen *harten* Verhältnis-Screen r_{screen} (z. B. 2,0), der Kandidaten mit $r(x) > r_{\text{screen}}$ *ex ante* ausschließt, von dem *weichen* Guardrail $r_{\text{max}} = 1,8$, der Überschreitungen nur über den Dispersions-Penalty $P_{\text{disp}}(x)$ *ex post* in $f(x)$ ahndet.

3.4 Quartalweise Auswertung

Die Gesamtbewertung erfolgt statt für einzelne Tage, aggregiert über ein Quartal. Sei θ ein Tageszustand mit Verteilung \mathcal{P}_q , dann ergibt sich die Bewertung über M simulierte Tage als:

$$F_q(x) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M f_{\text{day}}(x; \theta_i), \quad \theta_i \sim \mathcal{P}_q.$$

Die Tagesbewertung $f_{\text{day}}(x; \theta)$ entspricht der Zielfunktion mit $T = 24$ h. Die ICR-Werte $x = (\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a)$ bleiben im Quartal q konstant und werden zum Quartalswechsel $q - 1 \rightarrow q$ nur begrenzt mit Δ_{ICR} angepasst.

Dies entspricht der realen Praxis, in der Therapieparameter typischerweise quartalsweise überprüft und angepasst werden[1].

Per-Fenster-Attribution der Zielfunktion

Seien $\mathcal{W}_{\text{Morgen}}, \mathcal{W}_{\text{Mittag}}, \mathcal{W}_{\text{Abend}}, \mathcal{W}_{\text{Nacht}}$ die in den Simulationsregeln definierten Tagesfenster. Zur transparenten Zuordnung der Effekte der drei ICRs zerlegen wir die Zielfunktion fensterweise. Für $j \in \{\text{Morgen}, \text{Mittag}, \text{Abend}, \text{Nacht}\}$ definieren wir

$$\begin{aligned} \text{TIR}^{(j)}(x) &:= \frac{1}{T} \int_{\mathcal{W}_j} \mathbf{1}\{70 \leq G_x(t) \leq 180\} dt, \\ P_{\text{hypo}}^{(j)}(x) &:= \frac{w_{\text{hypo}}}{T} \int_{\mathcal{W}_j} \left(\frac{\max\{0, 70 - G_x(t)\}}{10 \text{ mg/dL}} \right)^2 dt. \\ P_{\text{hyper}}^{(j)}(x) &:= \frac{w_{\text{hyper}}}{T} \int_{\mathcal{W}_j} \left(\frac{\max\{0, G_x(t) - 180\}}{30 \text{ mg/dL}} \right) dt. \end{aligned}$$

Dann ergibt sich insgesamt die additive Zerlegung

$$f(x) = \sum_{j \in \{\text{Morgen}, \text{Mittag}, \text{Abend}, \text{Nacht}\}} \left(\text{TIR}^{(j)}(x) - P_{\text{hypo}}^{(j)}(x) - P_{\text{hyper}}^{(j)}(x) \right).$$

Interpretation: Die Beiträge aus $\mathcal{W}_{\text{Morgen}}, \mathcal{W}_{\text{Mittag}}, \mathcal{W}_{\text{Abend}}$ sind direkt den Parametern $\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a$ zuordenbar; die Nacht trägt als Kontrollfenster ohne Mahlzeiten-ICR zur Gesamtbewertung bei.

Sicherheitskriterien über mehrere Tage

Für die Time-Below-/Above-Range-Metriken mitteln wir analog über die M Tage. Mit $\text{TBR}_{<70}^{(i)}(x) := \int_0^T \mathbf{1}\{G_x^{(i)}(t) < 70\} dt$ (und analog für < 54 , > 180) [5], [8] definieren wir

$$\begin{aligned} \overline{\text{TBR}}_{<70}(x) &:= \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \text{TBR}_{<70}^{(i)}(x) && \leq \tau_{<70}, \\ \overline{\text{TBR}}_{<54}(x) &:= \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \text{TBR}_{<54}^{(i)}(x) && \leq \tau_{<54}, \\ \overline{\text{TAR}}_{>180}(x) &:= \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \text{TAR}_{>180}^{(i)}(x) && \leq \tau_{>180}. \end{aligned}$$

Tabelle 3.1: Notation für Symbole und Größen im Modell.

| Symbol | Bedeutung |
|--|--|
| T | Simulationshorizont; hier $T = 24$ h (00:00–24:00). |
| $[0, T]$ | Betrachtetes Zeitintervall eines Tages. |
| Δt | Samplingintervall (z. B. 5 min) für die diskrete Auswertung. |
| $x = (\text{ICR}_f, \text{ICR}_m, \text{ICR}_a)$ | Entscheidungsvektor (ICR-Werte für Frühstück/Mittag/Abend). |
| $G_x(t)$ | Simulierte Glukosekurve unter Parametern x . |
| $C(t)$ | Angekündigte Kohlenhydrate [g] zum Zeitpunkt t (für die Bolusberechnung). |
| $\text{TIR}_{70-180}(x)$ | Zeit im Zielbereich $[70, 180]$ mg/dL. |
| $w_{\text{hypo}}, w_{\text{hyper}}$ | Gewichte der Strafterme (Hypo stärker als Hyper). |
| H_{hypo} | Normierung der Hypo-Tiefe; hier $H_{\text{hypo}} = 10$ mg/dL. |
| H_{hyper} | Normierung des Hyper-Überschusses; hier $H_{\text{hyper}} = 30$ mg/dL. |
| $P_{\text{hypo}}(x)$ | Quadratischer Strafterm für Unterzucker. |
| $P_{\text{hyper}}(x)$ | Linearer Strafterm für Überzucker. |
| τ_n | Zeitpunkt der n -ten Bolusgabe (Ereigniszeit). |
| Δ_{\min} | Mindestabstand zwischen Bolusgaben; hier $\Delta_{\min} = 30$ min. |
| $\text{tod}(t)$ | Tageszeitabbildung $t \mapsto t \bmod 24 \text{ h} \in [0, 24 \text{ h})$. |
| r_{screen} | Harter Verhältnis-Screen (z. B. 2.0). |
| $\mathcal{W}_{\text{Morgen}}, \mathcal{W}_{\text{Mittag}}, \mathcal{W}_{\text{Abend}}, \mathcal{W}_{\text{Nacht}}$ | Tageszeitfenster für Frühstück/Mittag/Abend/Nacht (vgl. Simulationsregeln). |
| $\text{ICR}(t)$ | Aktiver ICR zum Zeitpunkt t (stückweise konstant über die Fenster). |
| Δ_{ICR} | Maximal zulässige Änderung je ICR pro Optimierungsrunde (Schrittbegrenzung). |
| $r(x), \tilde{r}(x)$ | Verhältnis max / min der ICRs und logarithmische Überschreitung für den Guardrail. |
| $r_{\max}, \lambda_{\text{disp}}$ | Schwellwert des Verhältnisses bzw. Gewicht der Dispersionsstrafe. |
| $\mathcal{B}(x)$ | Gauß-Batch an Vorschlägen um x (stochastische Kandidatenbildung). |
| B | Batchgröße der Gauß-Proposals pro Iteration (z. B. 8). |
| $p(\text{G1}), p(\text{G2})$ | Auswahlwahrscheinlichkeiten für EinzelGen vs. gemeinsamen Shift (z. B. 0.8 / 0.2). |
| $\tau_{<70}, \tau_{<54}, \tau_{>180}$ | Sicherheitsgrenzen für TBR(<70), TBR(<54), TAR(>180) (z. B. in h/Tag oder %). |
| $P_{\text{disp}}(x)$ | Dispersions – Penalty (weiche Homogenitätsstrafe). |
| $F_q(x)$ | Quartalsbewertung (Szenario – Mittel über M Tage). |
| \mathcal{P}_q | Verteilung der Tageszustände im Quartal q . |
| M | Anzahl simulierte Tage im Quartal. |
| $f_{\text{day}}(x; \theta)$ | Tageszielwert für Zustand θ . |
| $\text{TBR}_{<70}(x), \text{TBR}_{<54}(x), \text{TAR}_{>180}(x)$ | Zeiten unter/über Bereich (Sicherheitskriterien). |
| $B_{\text{meal}}(t)$ | Mahlzeitenbolus = $C(t)/\text{ICR}(t)$. |

4 Lösungsansatz

Zur Optimierung der Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisse wird ein auf stochastischer Mutation basierter Lösungsansatz gewählt. Neue Kandidaten werden durch Gauß-Mutationen von einzelnen oder allen Genen gemeinsam unter Einhaltung von Wert- und Schrittbegrenzungen erzeugt. Ein Screening schließt unzulässige Kandidaten vor der Simulation aus. Die Bewertung erfolgt quartalsweise auf Basis der zuvor in Kapitel 3 definierten Zielfunktion. Algorithmus 1 veranschaulicht den Ablauf der Optimierung.

4.1 Mutationsoperatoren

Zur Anpassung der Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnisse (ICR) verwenden wir zwei Gauß-basierte Mutationsoperatoren, die klinisch plausible Änderungen ermöglichen und Sicherheitsgrenzen respektieren:

G1 Einzelanpassung (Gauß): Wähle $j \in \{f, m, a\}$ gleichverteilt. Ziehe $\delta \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\text{loc}}^2)$, trunkiert auf $[-\Delta_{\text{ICR}}, \Delta_{\text{ICR}}]$. Setze $\text{ICR}'_j = \text{ICR}_j + \delta$ und lasse die anderen Gene unverändert; projiziere dann x' komponentenweise auf $[5, 30]$.

G2 Gemeinsamer Shift (Gauß): Ziehe $\delta \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\text{all}}^2)$, trunkiert auf $[-\Delta_{\text{ICR}}, \Delta_{\text{ICR}}]$. Setze $x' = x + \delta \mathbf{1}$, wobei $\mathbf{1} = (1, 1, 1)^\top$ der Einsvektor ist, und projiziere auf $[5, 30]^3$.

Notation: $\Pi_{[a,b]}$ bezeichnet die Projektion auf das Intervall $[a, b]$; $\Pi_{[5,30]^3}$ ist die komponentenweise Projektion auf das kartesische Produkt. (siehe Clipping in Algorithmus 1)

Beide Operatoren respektieren die Box-Grenzen $[5, 30]$ g/U sowie die Schrittbegrenzung ΔICR pro Optimierungsrunde.

Der gemeinsame Shift (G2) reflektiert reale, systemweite Veränderungen des Insulinbedarfs. Akute Infekte, Fieber, Stress oder bestimmte Medikamente erhöhen beispielsweise den Insulinbedarf [2], [6]. Ein solcher globaler Anstieg des Insulinbedarfs bildet sich in sinkenden ICR-Werten ab. Umgekehrt führen mehr Bewegung, Gewichtsverlust oder eine gesteigerte Insulinsensitivität dazu, dass der Bedarf sinkt und die ICR-Werte steigen. Die Homogenitätsstrafe $P_{\text{disp}}(x)$ verhindert übermäßige Spreizung der ICR-Werte durch eine logarithmisch skalierte Penalty, die bei Überschreitung eines maximalen Verhältnisses r_{max} greift. Einzel-Gen-Mutationen (G1) können dieses Verhältnis stärker beeinflussen und aktivieren gegebenenfalls die Strafe.

4.2 Stochastische Kandidatenbildung

Pro Iteration erzeugen wir einen stochastischen *Batch* von B Kandidaten um den aktuellen Elternvektor x , basierend auf den Gauß-Mutationen aus Abschnitt 4.1. Die Kandidatenbildung läuft wie folgt ab:

- Ziehe für jedes der B Elemente unabhängig einen Operator: G1 (Einzel-Gen) mit Wahrscheinlichkeit $p(\text{G1})$ oder G2 (gemeinsamer Shift) mit $p(\text{G2})$ (Mögliche Wahrscheinlichkeitsverteilungen für $p(\text{G1})/p(\text{G2})$ sind: 0,8/0,2).

- Führe die Mutation nach der gewählten Strategie durch.

4.3 Screening und Auswahlmechanismus

Vor der Simulation der erzeugten Kandidaten erfolgt ein **Schnell-Screening**, bei dem Kandidaten mit zu großer ICR-Spreizung ($r(x') > r_{\text{screen}}$) bereits vor der aufwendigen Simulation verworfen werden. Dadurch wird verhindert, dass rechnerisch zulässige, aber klinisch unplausible Vorschläge weiterverarbeitet werden. Die verbleibenden Vorschläge werden simuliert und bewertet. Die Auswahlregel pro Iteration lautet:

1. Erzeuge Gauß-Batch $B(x)$.
2. Führe das Screening durch und simuliere alle zulässigen Kandidaten.
3. Übernehme den besten Kandidaten als neuen Elternvektor.
4. Falls keine Verbesserung erfolgt, wird mit kleiner Wahrscheinlichkeit ein zusätzlicher G1-Kick mit erhöhter Varianz durchgeführt.

Der zusätzliche G1-Kick soll das Optimierungsverfahren bei ausbleibender Verbesserung durch Exploration aus einem lokalen Plateau oder lokalen Optimum herauslösen. Ergänzt wird das Vorab-Screening durch die bereits beschriebene Homogenitätsstrafe. Diese wirkt im Gegenteil zum harten Screening-Filter als weicher Mechanismus in der Zielfunktion. Gemeinsam sichern beide Strategien klinische Qualität und halten den Suchraum kontrolliert offen.

4.4 Algorithmusübersicht

Die gesamte Optimierung erfolgt gemäß Algorithmus 1, der die Mutationsstrategie, das Screening und die Auswahlmechanismen integriert.

Algorithmus 1 Mutationsbasierte Optimierung der ICR-Werte mit Quartalsbewertung

```

1: function MUTATEG1( $x$ )
2:   Wähle  $j \in \{f, m, a\}$  zufällig
3:   Ziehe  $\delta \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\text{loc}}^2)$ , trunziert auf  $[-\Delta ICR, \Delta ICR]$ 
4:    $x'_j \leftarrow \text{clip}(x_j + \delta, 5, 30)$ 
5:    $x'_k \leftarrow x_k$  für  $k \neq j$ 
6:   return  $x'$ 
7: end function
8:
9: function MUTATEG2( $x$ )
10:  Ziehe  $\delta \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\text{all}}^2)$ , trunziert auf  $[-\Delta ICR, \Delta ICR]$ 
11:   $x' \leftarrow \text{clip}(x + \delta \cdot \mathbf{1}, 5, 30)$ 
12:  return  $x'$ 
13: end function
14:
15: function R( $x$ )
16:  return  $\max(x) / \min(x)$ 
17: end function
18:
19: function OPTIMIZEICR( $x$ )
20:   $BATCH \leftarrow \emptyset$ 
21:  for  $i = 1$  to  $B$  do
22:    Ziehe Operator  $\in \{G1, G2\}$  mit  $p_{G1}, p_{G2}$ 
23:    if Operator == G1 then
24:       $x' \leftarrow \text{MUTATEG1}(x)$ 
25:    else
26:       $x' \leftarrow \text{MUTATEG2}(x)$ 
27:    end if
28:    if  $R(x') \leq r_{\text{screen}}$  then
29:      Füge  $x'$  zu  $BATCH$  hinzu
30:    end if
31:  end for
32:  Simuliere alle  $x' \in BATCH$  über  $M$  Tage und berechne Quartalsbewertung  $F_q(x')$ 
33:  Wähle  $x_{\text{best}}$  mit maximalem  $F_q(x')$ 
34:  if  $F_q(x_{\text{best}}) > F_q(x)$  then
35:     $x \leftarrow x_{\text{best}}$ 
36:  else
37:    Mit Wahrscheinlichkeit 0.2:  $x \leftarrow \text{MUTATEG1}(x)$  mit erhöhter  $\sigma_{\text{loc}}$ 
38:  end if
39:  return  $x$ 
40: end function

```

Literaturverzeichnis

- [1] DEUTSCHE DIABETES GESELLSCHAFT, »S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, Version 5.1,« Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinie AWMF-Registernummer 057-013, 2023, Evidenzbasierte Leitlinie im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Adresse: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf [zitiert auf S. 1, 8].
- [2] E. CENGİZ, T. DANNE, T. AHMAD u. a., »ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes,« *Pediatric Diabetes*, Jg. 23, Nr. 8, S. 1277–1296, 2022 [zitiert auf S. 1, 3, 6, 11].
- [3] P. C. DAVIDSON, H. R. HEBBLEWHITE, R. D. STEED und B. W. BODE, »Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio,« *Endocrine Practice*, Jg. 14, Nr. 9, S. 1095–1101, 2008 [zitiert auf S. 1].
- [4] G. CAPPON, M. VETTORETTI, G. SPARACINO, S. D. FAVERO und A. FACCHINETTI, »ReplayBG: A Digital Twin-Based Methodology to Identify a Personalized Model From Type 1 Diabetes Data and Simulate Glucose Concentrations to Assess Alternative Therapies,« *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 70, Nr. 11, S. 3227–3238, 2023. DOI: 10.1109/TBME.2023.3286856 [zitiert auf S. 2, 3].
- [5] F. SARANI RAD, R. HENDAWI, X. YANG und J. LI, »Personalized Diabetes Management with Digital Twins: A Patient-Centric Knowledge Graph Approach,« *Journal of Personalized Medicine*, Jg. 14, Nr. 4, 2024, ISSN: 2075-4426. DOI: 10.3390/jpm14040359. Adresse: <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/4/359> [zitiert auf S. 3, 7, 9].
- [6] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, »Standards of Medical Care in Diabetes—2024,« *Diabetes Care*, 2024 [zitiert auf S. 3, 6, 11].
- [7] J. WALSH und R. ROBERTS, *Pumping Insulin: Everything You Need for Success on an Insulin Pump*, 6. Aufl. San Diego: Torrey Pines Press, 2016 [zitiert auf S. 3, 6].
- [8] I. H. S. GROUP, »Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes,« *Diabetes Care*, Jg. 40, Nr. 1, S. 155–157, Nov. 2016, ISSN: 0149-5992. DOI: 10.2337/dc16-2215. eprint: <https://diabetesjournals.org/care/article-pdf/40/1/155/520145/dc162215.pdf>. Adresse: <https://doi.org/10.2337/dc16-2215> [zitiert auf S. 7, 9].
- [9] DEUTSCHE DIABETES GESELLSCHAFT und DIABETESDE - DEUTSCHE DIABETES-HILFE, »Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2025,« MedTriX GmbH, Gesundheitsbericht, 2024, ISSN 1614-824X.