clinomic

Neurosys
Abschlussbericht

Teil I: Kurzbericht

Zusammenfassung des Projekts: Entwicklung eines Reinforcement Learning Modells für medizinische Anwendungen

1. Überblick über das Projekt

Ziel des Projekts war die Entwicklung eines Reinforcement Learning (RL)-Modells zur medizinischen Anwendung, insbesondere in der automatisierten Insulinverabreichung. Das Projekt umfasste mehrere Phasen, darunter die Erfassung und Verarbeitung von Patientendaten, die Definition eines robusten RL-Rahmens und die Implementierung des Modells auf dem Chip. Alle definierten Ziele in den Arbeitspaketen D4.1, D4.2 und D4.3 wurden erfolgreich erreicht.

2. Arbeitspaket D4.1: Datenerfassung und -verarbeitung

Für die Datenerfassung und -verarbeitung wurde eine umfassende Analyse öffentlich zugänglicher medizinischer Datenbanken durchgeführt. Ziel war es, einen optimalen Datensatz zu identifizieren, der verschiedene demografische Faktoren abdeckt und für die weitere Analyse geeignet ist. SQL-Abfragen wurden entwickelt, um eine definierte Patientenkohorte zu extrahieren. Diese Kohorte wurde einer statistischen Validierung unterzogen, um ihre Eignung zu bestätigen. Der Anwendungsfall für das Modell war die Glukoseüberwachung, ein kritischer Bereich der medizinischen Versorgung von Diabetespatienten.

3. Arbeitspaket D4.2: Entwicklung eines Reinforcement Learning Modells

Im Rahmen der Modellentwicklung wurden Clustering-Techniken verwendet, um einen geeigneten Zustandsraum für das RL-Modell zu definieren. Die Auswahl der relevanten Attribute wurde optimiert, um sicherzustellen, dass das Modell die medizinischen Anforderungen erfüllt. Eine Belohnungsfunktion wurde in enger Zusammenarbeit mit klinischen Experten entwickelt, um die Übereinstimmung mit realen Gesundheitszielen sicherzustellen. Der Deep-RL-basierte Controller wurde speziell für neuromorphe Hardware optimiert, um eine ressourcenschonende und effiziente Implementierung zu ermöglichen.

Methodik:
Zur Evaluation des Modells wurden zwei Simulationsmodelle verwendet:

- **UVA/Padova Simulator:** Ein von der FDA zugelassenes Modell für präklinische Studien.
- **Hovorka-Simulator:** Ein Modell, das die Berücksichtigung von körperlicher Aktivität umfasst, um eine realistischere Simulation zu bieten.

Der RL-basierte Controller nutzte die Proximal Policy Optimization (PPO)-Methode zur Optimierung der Insulinverabreichung. Verschiedene Szenarien der Kohlenhydratzufuhr und Modelle körperlicher Aktivität wurden getestet, um die Wirksamkeit und Flexibilität des Modells zu bewerten. Zudem wurden ressourcenarme neuronale Netzwerkarchitekturen untersucht, um die Machbarkeit in ressourcenbeschränkten Umgebungen zu verbessern.

4. Ergebnisse und Beitrag des Projekts

Entwicklung eines KI-gesteuerten Insulinverabreichungssystems:
Der entwickelnde PPO-basierte RL-Controller automatisierte die Insulinverabreichung und verbesserte die Glukoseregulierung. In den durchgeführten Tests erreichte der Controller bei einer kohlenhydratarmen Diät 90,3 % Zeit in Euglykämie und übertraf damit traditionelle Therapieansätze wie die Basal-Bolus-Therapie.

Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität:
Die Auswirkungen der Kohlenhydratzufuhr auf die Blutzuckerkontrolle wurden untersucht, wobei eine reduzierte Kohlenhydratzufuhr eine signifikante Verbesserung der Zeit im Zielbereich ergab. Die Einbeziehung körperlicher Aktivität in die Simulationen zeigte jedoch, dass die Vorhersage des Insulinbedarfs durch Aktivitätsereignisse komplexer wird, was die Notwendigkeit einer Echtzeitüberwachung unterstreicht.

Optimierte ressourcenschonende neuronale Netzwerkarchitektur:
Das Modell arbeitete mit nur 4550 Parametern und war damit für den Einsatz auf energieeffizienten Geräten wie tragbaren Insulinpumpen geeignet. Diese Architektur ermöglichte die Integration auf neuromorphem Hardware, wobei die Genauigkeit beibehalten und die Komplexität des Modells reduziert wurde.

5. Leistungsvergleich mit traditionellen Methoden

Im Vergleich zu herkömmlichen Insulinverabreichungsmethoden zeigte der RL-Controller eine überlegene Anpassung an die Nahrungsaufnahme und reduzierte postprandiale Glukosespitzen. Die Zeit in Hypoglykämie blieb bei verschiedenen Ernährungsbedingungen minimal, was die Sicherheit des Reglers unterstreicht. Insgesamt war der RL-basierte Ansatz effektiver als die PID-Regler und Basal-Bolus-Therapien, besonders bei unterschiedlichen Mahlzeiten und Kohlenhydratzufuhr.

6. Einschränkungen der Simulatoren und zukünftige Schritte

Einschränkungen des Hovorka-Simulators:
Der Hovorka-Simulator, der körperliche Aktivität berücksichtigt, zeigte einen Leistungsabfall des Reglers von 10 %, was auf Herausforderungen bei der Anpassung an unvorhersehbare Aktivitätsereignisse hinweist. Obwohl die Simulation wertvolle Erkenntnisse lieferte, müssen zukünftige Forschungen die Modellierung von Aktivitätsereignissen und deren Auswirkungen auf die Insulinverabreichung weiter verfeinern.

7. Arbeitspaket D4.3: On-Chip-Implementierung

Das Modell wurde mit einer ressourceneffizienten Architektur entwickelt, die nur 4550 Parameter umfasst und sich gut für den Einsatz auf eingebetteten, energieeffizienten Geräten eignet. Die neuronale Netzwerkarchitektur mit 32 Neuronen in der verborgenen Schicht zeigte das beste Gleichgewicht zwischen Genauigkeit und Effizienz. Diese Architektur bietet Vorteile für tragbare und implantierbare Geräte, die eine automatische Insulinverabreichung ermöglichen. Zudem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass kleinere und effizientere Modelle in zukünftigen Iterationen entwickelt werden könnten.

Leistungsvergleich mit traditionellen Methoden:
Im Vergleich zu herkömmlichen Insulinverabreichungsmethoden zeigte die RL-basierte Steuerung eine bessere Anpassung an die Nahrungsaufnahme und reduzierte postprandiale Glukosespitzen. Gleichzeitig wurde das Hypoglykämierisiko minimiert, was eine sichere und effektive Insulinverabreichung gewährleistete.

8. Alle diese Ergebnisse wurden in enger Zusammenarbeit mit der RWTH, insbesondere dem INDA unter der Leitung von Prof. Anke Schmeink, erzielt.

Teil II: Eingehende Darstellung

1. **Ausführliche Darstellung der Arbeiten inkl. Vergleich des Stands des Vorhabens mit der ursprünglichen Vorhabensbeschreibung.**

Ziel des Projekts war die Entwicklung eines Verstärkungslernmodells (Reinforcement Learning, RL) für medizinische Anwendungen durch die Erfassung und Verarbeitung von Patientendaten, die Definition eines robusten RL-Rahmens und die Implementierung des Modells auf dem Chip. Alle Ziele, die in den Arbeitspaketen D4.1, D4.2 und D4.3 festgelegt wurden, sind erfolgreich erreicht worden.

- **Abschluss von Arbeitspaket D4.1: Datenerfassung und -verarbeitung**

Es wurde eine umfassende Analyse von öffentlich zugänglichen medizinischen Datenbanken durchgeführt, die zur Identifizierung eines optimalen Datensatzes für die Studie führte. Es wurden SQL-Abfragen entwickelt und ausgeführt, um eine genau definierte Patientenkohorte zu extrahieren, die verschiedene demografische Faktoren abdeckt. Die extrahierte Kohorte wurde einer umfassenden statistischen Validierung unterzogen, die ihre Konsistenz und Eignung für weitere Analysen bestätigte. Als Anwendungsfall wurde die Glukoseüberwachung gewählt.

- **Fertigstellung des Arbeitspakets D4.2: Entwicklung eines Reinforcement Learning Modells**

Ein geeigneter Zustandsraum für das RL-Modell wurde durch Clustering-Techniken definiert, wobei die Auswahl der Attribute optimiert wurde. Eine medizinisch relevante Belohnungsfunktion wurde in Zusammenarbeit mit klinischen Experten entwickelt, um die Übereinstimmung mit realen Zielen im Gesundheitswesen sicherzustellen:

- Entwicklung und Test eines Deep-RL-basierten Controllers für die automatische Insulinverabreichung, der für neuromorphe Hardware geeignet ist.
- Evaluierung der Effektivität des Controllers anhand von Simulationsmodellen.
- Optimierung der Netzwerkarchitektur für eine ressourceneffiziente Implementierung.

- **Methodik**: Wir verwendeten den von der FDA zugelassenen UVA/Padova-Simulator und den Hovorka-Simulator, um den RL-basierten Controller zu evaluieren. Unser Ansatz beinhaltete:
  - Verwendung von PPO zur Optimierung der Insulinabgabe.
  - Prüfung verschiedener Szenarien der Kohlenhydratzufuhr zur Bewertung der Wirksamkeit.
  - Einbeziehung von Modellen körperlicher Aktivität für eine realistische Simulation.
  - Untersuchung von ressourcenarmen neuronalen Netzwerkarchitekturen zur Verbesserung der Machbarkeit.

- **Unser Beitrag:**
    - Entwicklung eines KI-gesteuerten Insulinverabreichungssystems: Wir haben einen auf Proximal Policy Optimization (PPO) basierenden Reinforcement Learning Controller entwickelt, um die Insulinverabreichung zu automatisieren, die Abhängigkeit von manuellen Eingriffen zu verringern und die Glukoseregulierung zu verbessern.
    - Simulationsgestützte Bewertung: Das System wurde in zwei Simulationsumgebungen eingehend getestet:
        - UVA/Padova-Simulator: Ein von der FDA zugelassenes Modell für präklinische Versuche.
        - Hovorka-Simulator: Ein umfassenderes Modell, das körperliche Aktivität einschließt.

  Der PPO-Controller zeigte bei einer kohlenhydratarmen Diät eine Euglykämiezeit von 90,3 % und übertraf damit die traditionelle Basal-Bolus-Therapie.

    - Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität
        - Wir untersuchten die Beziehung zwischen der Kohlenhydratzufuhr und der Blutzuckerkontrolle und stellten fest, dass eine geringere Kohlenhydratzufuhr die Zeit im Blutzuckerzielbereich verbessert.
        - Die Einbeziehung der körperlichen Aktivität in die Simulationen hat gezeigt, dass die Vorhersage des Insulinspiegels schwierig ist, was auf die Notwendigkeit einer Echtzeitüberwachung der Aktivität hindeutet.
    - Optimierte ressourcenschonende neuronale Netzwerkarchitektur
        - Unser System arbeitet mit nur 4550 Parametern, was es rechnerisch effizient macht und für den Einsatz in eingebetteten Geräten mit geringem Stromverbrauch geeignet ist, z. B. in tragbaren Insulinpumpen, die für neuromorphe Hardware geeignet sind.
        - Das Modell behält die Genauigkeit bei und reduziert gleichzeitig die Komplexität, was den Weg für eine reale Implementierung in ressourcenbeschränkten Umgebungen, wie z. B. in neuromorphen Systemen, ebnet.
    - Leistungsvergleich mit konventionellen Methoden
        - Die vorgeschlagene RL-basierte Steuerung zeigte eine überlegene Anpassung an die Nahrungsaufnahme und reduzierte postprandiale Glukosespitzen im Vergleich zu konventioneller PID und Basal-Bolus-Therapie.
        - Die Steuerung minimierte effektiv das Hypoglykämierisiko und gewährleistete eine sichere Insulinverabreichung mit weniger Glukoseschwankungen.

- **Wirksamkeit des RL-basierten Controllers**

  - Unsere PPO-basierte Steuerung erreichte 90,3 % der Zeit im Bereich (Blutzucker 70-180 mg/dL) mit einer kohlenhydratarmen Diät.
  - Eine erhöhte Kohlenhydratzufuhr führte zu einem Rückgang der Zeit, die in Euglykämie verbracht wurde, was die Bedeutung der Ernährung unterstreicht.
  - Schwere Hyperglykämien nahmen mit höheren Kohlenhydratfaktoren zu, was die Empfindlichkeit des Controllers gegenüber Ernährungsumstellungen unterstreicht.

- Der Regler zeigte unter kontrollierten Ernährungsbedingungen eine überragende Leistung, doch sind weitere Arbeiten erforderlich, um unvorhersehbare physiologische Schwankungen wie Stress und Krankheit zu berücksichtigen.

- **Vergleichende Leistungsanalyse**
  - Im Vergleich zu herkömmlichen Insulinverabreichungsmethoden reduziert die RL-basierte Steuerung die Variabilität des Blutzuckerspiegels erheblich und gewährleistet eine größere Stabilität.
  - Die Zeit, die in Hypoglykämie verbracht wurde, blieb unter verschiedenen Ernährungsbedingungen minimal, was die Sicherheitsmechanismen des Reglers belegt.
  - Die Leistungsanalyse zeigt, dass die RL-basierte Insulinsteuerung die konventionellen PID-Regler und die Basal-Bolus-Therapie in verschiedenen Szenarien der Nahrungsaufnahme übertreffen kann.
  - Zukünftige Arbeiten werden die Anpassungsfähigkeit des Reglers bei Patienten mit unterschiedlicher Insulinsensitivität und unterschiedlichem Lebensstil unter realen Bedingungen validieren.
- **Beschränkungen der Simulatoren**
  - Der Hovorka-Simulator, der eine Modellierung der körperlichen Aktivität beinhaltet, zeigte einen Leistungsabfall des Reglers von 10 %, was auf Herausforderungen bei der Anpassung an unangekündigte Aktivitätsereignisse hinweist.
  - Trotz dieser Einschränkungen bieten die Simulationen wertvolle Einblicke in die Effektivität des Reinforcement Learning bei der Steuerung der Insulinabgabe.
  - Weitere Forschung ist erforderlich, um die Zustandsraumvariablen zu verfeinern und die Leistung unter verschiedenen physiologischen Bedingungen zu verbessern.

- **Fertigstellung des Arbeitspakets D4.3: On-Chip-Implementierung**

  - **Unser Modell wurde mit ressourceneffizienter Architektur entworfen:**
    - Ein neuronales Netz mit nur 4550 Parametern zeigte eine gute Leistung.
    - Die optimale Größe der verborgenen Schicht (32 Neuronen) bot das beste Gleichgewicht zwischen Genauigkeit und Effizienz.
    - Der Ansatz ist für die Implementierung auf eingebetteten Geräten mit geringem Stromverbrauch geeignet.
    - Ein wesentlicher Vorteil dieser kompakten Architektur ist ihre potenzielle Anwendung in tragbaren und implantierbaren Geräten, wodurch die automatische Insulinabgabe zugänglicher und praktischer wird.
    - Experimente zeigen, dass die Verringerung der Berechnungskomplexität die Leistung nicht wesentlich beeinträchtigt, was darauf hindeutet, dass in zukünftigen Iterationen noch kleinere, effizientere Modelle entwickelt werden könnten.
    - Weitere Arbeiten werden die Integration zusätzlicher patientenspezifischer Parameter untersuchen, um die Personalisierung und Anpassungsfähigkeit des Modells zu verbessern.
  - **Leistungsvergleich**: Im Vergleich zu konventionellen Methoden (PID und Basal-Bolus-Therapie) zeigte die RL-basierte Steuerung eine bessere Anpassung an die Nahrungsaufnahme und reduzierte postprandiale Glukosespitzen. Außerdem wurde

das Hypoglykämierisiko minimiert, was eine sichere und effektive Insulinverabreichung gewährleistet.

2. **Zahlenmäßiger Nachweis**

   NA

3. **Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeit**

   Keine

4. **Verwertbarkeit/Verwertungsplan**

   1. **Behördliche Genehmigung und Einhaltung der Vorschriften**
      - Aufnahme von Gesprächen mit den Aufsichtsbehörden zur Genehmigung klinischer Studien.
      - Durchführung von realen Patientenversuchen zur Validierung von Wirksamkeit und Sicherheit.
   2. **Herstellung und Einsatz**
      - Zusammenarbeit mit Herstellern medizinischer Geräte, um die RL-basierte Steuerung in Insulinpumpen zu integrieren.
      - Optimierung für die Produktion in großem Maßstab bei gleichzeitiger Gewährleistung der Kosteneffizienz.
   3. **Geschäftsmodell & Monetarisierung**
      - **Lizenzierung**: Lizenzierung der KI-Technologie an Unternehmen für medizinische Geräte.
      - **Abonnement-Modell**: Cloud-basierte KI-gesteuerte Insulinüberwachung als Dienstleistung für Gesundheitsdienstleister anbieten.
      - **Direktvertrieb**: Entwicklung eigener, tragbarer Insulinpumpen, die mit unserem KI-System integriert sind.
   4. **Markteintritt & Expansion**
      - Zusammenarbeit mit Gesundheitseinrichtungen für Pilotprogramme.
      - Expansion in globale Märkte mit Fokus auf Diabetes-Management-Lösungen.
   5. **Laufende Forschung & Entwicklung**
      - Verbesserung der Echtzeitüberwachung der körperlichen Aktivität für bessere Insulinvorhersagen.
      - Verbesserung der KI-Anpassung an individuelle Stoffwechselreaktionen von Patienten für eine personalisierte Behandlung.

Durch die Umsetzung dieses Industrialisierungsplans wollen wir das KI-gesteuerte Insulinverabreichungssystem auf den Markt bringen, das Diabetesmanagement verbessern und gleichzeitig nachhaltige Einnahmequellen schaffen.

5. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

- Nach unserem besten Wissen gibt es keine

6. Veröffentlichungen

- Derzeit arbeiten wir an der Fertigstellung eines Manuskripts, das mit den Ergebnissen dieser Arbeit eingereicht werden soll.