

UNIVERSITÀ DI PADOVA



FACOLTÀ DI INGEGNERIA

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria**

**Tesi di Laurea**

**TECNICHE NON SUPERVISIONATE PER IL  
RILEVAMENTO DELLA MANCATA INFUSIONE  
DI INSULINA NELLA TERAPIA DEL DIABETE DI  
TIPO 1**

Relatore: Prof. Simone Del Favero

Correlatrice: Dott.ssa Elena Idi

Laureando: Giovanni Cordeddu

Matricola: 1241542

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**Padova, 14 Aprile 2022**



# Indice

Sommario .....	5
Introduzione .....	6
2. Diabete mellito di tipo 1 e il suo trattamento .....	8
2.1 Sistemi di controllo glucosio-insulina .....	11
2.1.1 Multiple Injection Regimen .....	11
2.1.2 Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII .....	12
2.1.3 Continuous Glucose Monitoring – CGM .....	14
2.1.4 Sensor Augmented insulin Pump - SAP .....	15
2.1.5 Pancreas artificiale .....	15
2.2 Introduzione ai Guasti di AP system .....	16
2.2.1 Guasti della pompa di insulina (Insulin Pump Faults, IPFs) .....	17
2.2.2 Mancato annuncio dei pasti (Missed Meal Announcement, MMA) .....	17
3. Approcci in letteratura per rilevamento dei guasti nei sistemi closed-loop di AP. ....	19
3.1 Procedura di Anomaly Detection non supervisionata. ....	20
3.1.1 Pipeline.....	20
3.1.2 Algoritmi non supervisionati Anomaly Detection .....	24
4. Set-up sperimentale .....	33
4.1 Simulatore e dati .....	33
4.2 Criteri di valutazione degli algoritmi.....	36
5. Unsupervised Anomaly Detection per la detection di IPF .....	39
5.1 Estrazione delle features .....	39
5.2 Tuning della soglia anomaly score .....	45
6. Risultati dello studio.....	48

6.1	IPF detection.....	48
6.2	MMA detection.....	59
7.	Conclusioni.....	66
	Bibliografia.....	68



# Sommario

Il diabete di tipo 1 è una malattia autoimmune che attacca le cellule beta del pancreas, le quali sono deputate alla produzione di insulina. Una delle più recenti innovazioni tecnologiche nella terapia del diabete tipo 1 è il Pancreas Artificiale, un dispositivo per il controllo della glicemia ad anello chiuso composto da un sensore che misura la glicemia, un microinfusore che infonde insulina e un algoritmo di controllo per regolare la somministrazione dell'insulina esogena. Questo sistema consente al paziente diabetico di migliorare significativamente la qualità del controllo glicemico. Tra i rischi che minacciano la sicurezza del paziente durante l'uso di AP, troviamo guasti ai componenti tecnologici ed errori umani. In questo lavoro di tesi sono stati esaminati i metodi non supervisionati di rilevamento delle anomalie relativi a questi sistemi ad anello chiuso. I metodi proposti si avvalgono delle features che descrivono lo stato del paziente, in particolare evidenziano i guasti alla pompa di insulina (Insulin Pump Faults, IPFs). Inoltre, è stata proposta una nuova feature  $GCOB(t)$  e sono stati valutati gli effetti in aggiunta alle features set già testati in letteratura e anche come sostituto ad una feature già sperimentata. Gli approcci sviluppati sono sia di natura model-free e sia basati su approccio ibrido, ovvero che fonde l'AD non supervisionata con metodi basati sui modelli. Sono stati implementati sette algoritmi AD non supervisionati disponibili in letteratura per testare con diverse tecniche il features set. Al fine di valutare i diversi approcci sono stati utilizzati data set simulati generati per mezzo del "UVA/ Padova T1D". Infine, poiché i guasti della pompa e il mancato annuncio dei pasti (Missed Meal Announcement, MMA), sono eventi con effetti simili nel soggetto, è stata introdotta un'analisi preliminare per il rilevamento di questa diversa tipologia di guasto utilizzando le stesse metodologie model-free implementate per i guasti della pompa di insulina su dati in silico.

# Introduzione

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è una patologia dovuta ad un processo autoimmune responsabile della riduzione funzionale delle cellule beta del pancreas, responsabili della produzione di insulina. Le cellule beta risiedono nelle cosiddette isole di Langerhans, il sito di secrezione e produzione di insulina [1]. L'insulina è un ormone peptidico che svolge un ruolo cruciale nel complesso meccanismo di feedback che mantiene la concentrazione di glucosio nel sangue (BG) (glicemia) strettamente regolata nonostante grandi perturbazioni, come i pasti e l'esercizio fisico [2]. I pazienti affetti da T1D necessitano di ricorrere a iniezioni di insulina esogena in modo da mantenere i loro livelli di concentrazione di BG nel range di sicurezza (di solito 70-180 mg/dl).

Recentemente, sono stati sviluppati sistemi di pancreas artificiale (AP) per fornire una migliore regolazione della glicemia nei pazienti T1D attraverso un algoritmo di controllo ad anello chiuso che utilizza dati CGM per modulare il tasso di infusione continua sottocutanea comandato dalla pompa portatile (pompe CSII) [3].

Tra i rischi che minacciano la sicurezza del paziente durante l'uso di AP, troviamo guasti di componenti tecnologici ed errori umani. I guasti tecnologici possono influenzare i sensori CGM e pompe CSII, compromettendo il corretto funzionamento del sistema [4]. I potenziali errori umani comprendono la dimenticanza di annunci del pasto e una stima errata dei carboidrati, in generale una diversa assunzione di cibo rispetto a quanto annunciato [5].

Per questa ragione, in questo studio, è stato valutato il problema di rilevare automaticamente e in tempo reale due importanti fonti di rischio per i pazienti T1D trattati con AP: guasti alla pompa di insulina (Insulin Pump Faults, IPFs) e il mancato annuncio dei pasti (Missed Meal Announcement, MMA).

È possibile affrontare questo problema attraverso tecniche model-based, che dovranno superare la difficile sfida di generare un modello specifico per il paziente sotto osservazione. In alternativa possono essere impiegati algoritmi di machine learning basati sui dati che non utilizzano modelli matematici specifici. Questi metodi possono essere classificati in supervisionati e non supervisionati. Gli algoritmi supervisionati richiedono un set di addestramento, contenente esempi di dati e anomalie normali. I dati devono essere etichettati

manualmente da un operatore esperto a seguito di lunghe ispezioni visive, fatte a posteriori, del dataset. Questa procedura è però impegnativa e soggetta ad errori, inoltre, può essere eseguita solo su un piccolo sottoinsieme di soggetti e, pertanto, dati etichettati specifici del soggetto, non sono, in generale, disponibili per tutti i pazienti. Le tecniche non supervisionate, invece, non richiedono dati etichettati, ma si basano solo sull'osservazione di esempi storici di dati. Quelli nuovi vengono classificati come anomali se differiscono significativamente dai dati precedentemente osservati.

I risultati presentati in questo lavoro sono ottenuti su dati simulati generati per mezzo del simulatore "UVA/ Padova T1D" [6]. In particolare, sono stati considerati data set differenti con un periodo di osservazione di un mese. I data set per il rilevamento di IPF presentano un solo guasto per ciascun soggetto in tutta la durata dell'esperimento, mentre per l'identificazione di MMA i dati simulati considerano due episodi di mancato annuncio del pasto a settimana per paziente.

Questa tesi è strutturata in sette capitoli: nel secondo capitolo viene fornita un'introduzione sul disturbo metabolico cronico del diabete di tipo 1, presentando il sistema di controllo della glicemia e AP come soluzione terapeutica. Nel terzo sono esposte le procedure di diagnostica avanzata impiegate in letteratura. Nel quarto è presentato il set-up sperimentale per il rilevamento delle anomalie. Nel quinto sono descritte le procedure di anomaly detection non supervisionate utilizzate in questo studio. Nel sesto vengono presentati i risultati ottenuti del rilevamento dei guasti, esponendo gli elementi più rilevanti dell'indagine svolta. Infine, nell'ultimo capitolo vengono presentate le conclusioni.



## 2. Diabete mellito di tipo 1 e il suo trattamento

Il diabete è un disturbo metabolico caratterizzato dall'aumento della concentrazione di glucosio nel sangue che è nota come glicemia. Il corpo umano possiede un sistema di regolazione intrinseco che consente di mantenere relativamente costante la glicemia durante l'arco della giornata. La regolazione della glicemia avviene ad opera di specifici ormoni, tra cui l'insulina. L'insulina è un ormone secreto dalle cellule  $\beta$  all'interno delle isole di Langerhans del pancreas indispensabile per il metabolismo degli zuccheri. Infatti, consente all'organismo di utilizzare il glucosio per i processi energetici all'interno delle cellule regolandone l'ingresso e l'utilizzo in funzione del fabbisogno. Questo ormone è secreto quando il livello di glucosio nel sangue è troppo alto con la funzione di abbassare la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari [1].

A causa di difetti della secrezione di insulina o dell'azione dell'insulina o di entrambi [7] i livelli di glicemia saranno più alti del normale. Questa condizione è nota come iperglicemia.

Il diabete è pertanto caratterizzato da iperglicemia cronica insieme a disturbi del metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine e può essere classificato in due categorie: il diabete mellito di tipo 1 e il diabete di tipo 2. Entrambi derivano da interazioni complesse tra i geni e l'ambiente. Tuttavia, la loro patogenesi è distinta.

Il diabete di tipo 1 mellito (Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM) è il risultato di un processo autoimmune responsabile dell'attacco delle cellule  $\beta$  del pancreas nelle isole di Langerhans, dove avviene la secrezione e produzione di insulina. In generale la patologia si manifesta nell'infanzia e nell'adolescenza (anche se si può manifestare a tutte le età) ed è caratterizzata da una carenza assoluta di insulina pertanto è necessario una terapia insulinica per evitare l'iperglicemia. Al contrario il diabete di tipo 2 mellito (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) si manifesta tipicamente dopo i 30-40 anni e diventa più frequente con l'aumentare dell'età, soprattutto in presenza di alcuni fattori di rischio per cui il pancreas non produce una quantità sufficiente di insulina, oppure l'insulina prodotta non agisce in modo corretto, il nostro organismo non è in grado di utilizzarla in particolare a livello dei tessuti periferici (insulino-resistenza) con conseguente iperglicemia e si presenta con crescente frequenza all'aumentare dell'età. I diversi tipi di diabete sono associati allo sviluppo delle complicanze microvascolari,

quali la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia. Il diabete è anche associato ad un più alto rischio di malattie macrovascolari che comprendono la cardiopatia ischemica, l'ictus cerebrale, arteriopatia obliterante periferica [1].

Per sopperire alla carenza di cui sopra, l'approccio convenzionale è quello di ricorrere a iniezioni di insulina esogena in modo da mantenere i livelli di concentrazione di glucosio nel sangue (Blood Glucose, BG) nel range di sicurezza (70-180 mg/dl). I soggetti affetti dal diabete devono tenere sotto controllo i valori di glicemia oltre che con l'assunzione di insulina anche attraverso una corretta alimentazione e un'adeguata attività fisica. Nel paziente diabetico la tendenza è ovviamente quella di avere una glicemia troppo alta (iperglicemia), ma è altrettanto, se non più pericolosa, la condizione opposta, ossia una glicemia troppo bassa (ipoglicemia) indotta dai farmaci. Al fine di determinare il dosaggio corretto per le loro iniezioni di insulina, i pazienti devono verificare frequentemente la concentrazione di glucosio nel sangue per mezzo della terapia di automonitoraggio glicemico (Self Monitoring Blood Glucose, SMBG) [8] che richiede 3-4 misurazioni al giorno. Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi sensori, che consentono il monitoraggio continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring, CGM), dove una misurazione del glucosio viene ottenuta ogni cinque minuti e per diversi giorni. Questi dispositivi migliorano significativamente la gestione del diabete rilevando gli episodi più critici (ipo e iperglicemia) piuttosto che SMBG convenzionale. Nella Figura 1 sono confrontati i dati CGM (profilo blu) e le misurazioni SMBG (punti rossi), dove l'area gialla mostra il normale range di glucosio nel sangue e gli eventi di ipo/iperglicemia non rilevati dal metodo SMBG.

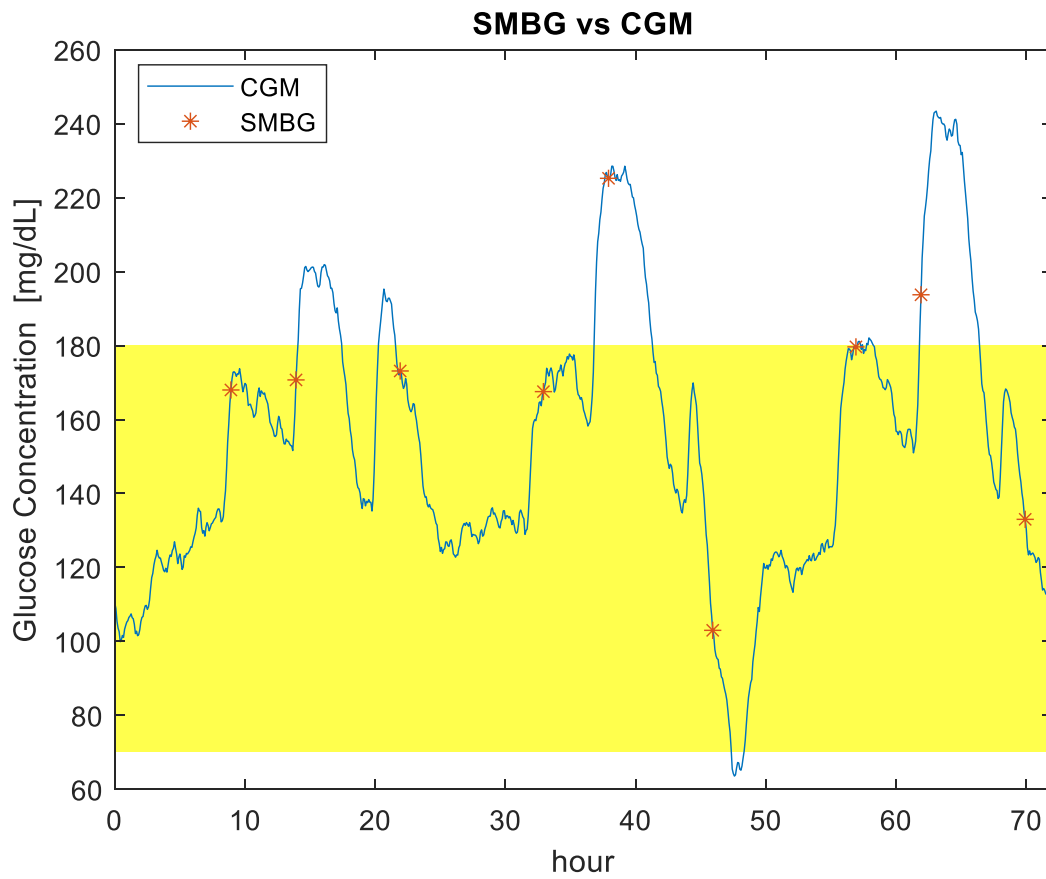


Figura 1. Misure SMBG a confronto con CGM

La terapia di insulina può essere somministrata o per mezzo di iniezioni multiple (Multiple Injection Regimen), che combina l'azione di insulina long-acting e rapid-acting, oppure tramite il sistema di infusione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII), che consiste in un microinfusore o pompa che inietta insulina rapid-acting tramite un ago sottocutaneo, collegato per mezzo di un catetere al serbatoio di insulina e controllato da un modulo di comando.

L'introduzione dei dispositivi di monitoraggio CGM e di pompe CSII ha notevolmente migliorato la qualità delle cure per i pazienti con T1DM. Recentemente sono stati sviluppati sistemi automatizzati di somministrazione di insulina a circuito chiuso (closed-loop) in grado di autoregolarsi. Questi sistemi consentono di migliorare la qualità del controllo del glucosio riducendo contemporaneamente le azioni richieste al paziente, sollevandoli così parzialmente dagli interventi necessari per tenere sotto controllo il livello di glucosio nel sangue. In questo lavoro di tesi verrà studiata la terapia del diabete di tipo 1 e in questo capitolo saranno

brevemente introdotti e descritti i sistemi di controllo glucosio-insulina per il trattamento del T1DM, in particolare il pancreas artificiale e i guasti di questo sistema.

## 2.1 Sistemi di controllo glucosio-insulina

Tutti i pazienti con T1DM considerando le soluzioni terapeutiche fin ad adesso sviluppate, hanno bisogno di insulina esogena per fornire una giusta copertura per le 24 ore. La sfida della terapia insulinica consiste nel riprodurre un normale profilo fisiologico evitando di incorrere in ipoglicemia e iperglicemia significativa. Per raggiungere questo obiettivo è disponibile una gamma di preparati insulinici con diverse durate di azione: insulina rapid-acting (circa 3 ore), insulina solubile (circa 6 – 8 ore), insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) (12 – 18 ore), insuline lente (circa 12 – 24 ore), insulina long-acting (circa 24 ore) [1]. La somministrazione sottocutanea di insulina è quella più diffusa e i siti suggeriti per l'iniezione sono l'addome, la coscia e il deltoide [9].

### 2.1.1 *Multiple Injection Regimen*

Come anticipato, un modo per riprodurre il normale profilo fisiologico è quello della terapia di Multiple Injection Regimen, consistente nella somministrazione di una preparazione insulinica long-acting una o due volte al giorno, per soddisfare il fabbisogno di insulina basale e di una rapid-acting ad ogni pasto.

Le iniezioni basali, generalmente, vengono somministrate la sera, spesso prima di andare a letto. È importante che le dosi di insulina siano adeguatamente valutate per raggiungere i valori target di glucosio: la dose dell'insulina basale è determinata dai valori rilevati attraverso la misurazione della glicemia a digiuno (pre-pasto); la dose di insulina rapid-acting più appropriata è determinata dal valore di glucosio due ore dopo il pasto [9].

Gli svantaggi di un tale approccio sono la richiesta di più iniezioni giornaliere di insulina e il frequente automonitoraggio della glicemia, che non è adatto alle caratteristiche di alcuni pazienti, in particolare bambini e adolescenti.

È importante sottolineare che questa terapia consente al paziente di variare la dose corrispondente con il pasto fino a tre diversi momenti durante il giorno per adattarsi alle diverse attività quotidiane e alle dimensioni dei pasti. Un'alternativa, che prevede la somministrazione

di sole due iniezioni al giorno, è l'insulin premix che è un preparato di insuline premiscelate con rapporti insulinici short:long-acting in genere di 25:75, 30:70, 50:50 [1].

### 2.1.2 Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII

L'altra terapia idonea allo scopo è quella che utilizza le pompe CSII. La terapia con pompa insulinica è utilizzata principalmente dalle persone con T1DM e, rispetto a più iniezioni giornaliere, è stata associata ad una migliore gestione glicemica, a esiti clinici positivi [3] e ad una significativa riduzione dei costi [10]. Le pompe CSII sono state introdotte nel 1970, hanno la capacità di infondere insulina ad azione rapida, a velocità di infusione preselezionate con più profili basali programmabili imitando la secrezione di insulina fisiologica.

Le pompe per l'infusione sottocutanea continua di insulina sono costituite da un serbatoio e un catetere di consegna che infonde continuamente insulina nel tessuto [1]. Nella Figura 2 è riportato un dispositivo CSII prodotto dalla TANDEM.



Figura 2. Microinfusore CSII, TANDEM t:slim X2 [11].

L'architettura di un sistema CSII, rappresentata nella Figura 3, è costituita da:

- User Interface

L'utente interagisce con il dispositivo CSII attraverso l'interfaccia che consente di ricevere informazioni dai dispositivi di output e inserire dati/comandi tramite dispositivi di input.

- Linea dedicata alla consegna

È composta da un serbatoio di insulina (Drug Reservoir), un'interfaccia di somministrazione del farmaco (Drug Delivery Interface) e il set di infusione (Infusion Set, IS). Lungo questo percorso, il serbatoio del farmaco funge da unità di stoccaggio integrata per l'insulina che verrà monitorata e somministrata. L'interfaccia di somministrazione del farmaco rappresenta un segmento di tubo che collega il flusso di insulina dal serbatoio all'Infusion Set. Un meccanismo di erogazione della pompa (Pump Delivery Mechanism) permette di iniettare l'insulina all'utente a una velocità prescritta e per una durata prestabilita.

- Pump controller

Il componente garantisce una corretta e tempestiva somministrazione di insulina. Per mezzo di un'unità incorporata di Food Database, che contengono dati nutrizionali sulle porzioni alimentari tipiche, l'utente può essere aiutato a stimare la quantità di carboidrati contenuti in un pasto. Queste informazioni possono essere utilizzate per determinare il bolo di insulina appropriato.

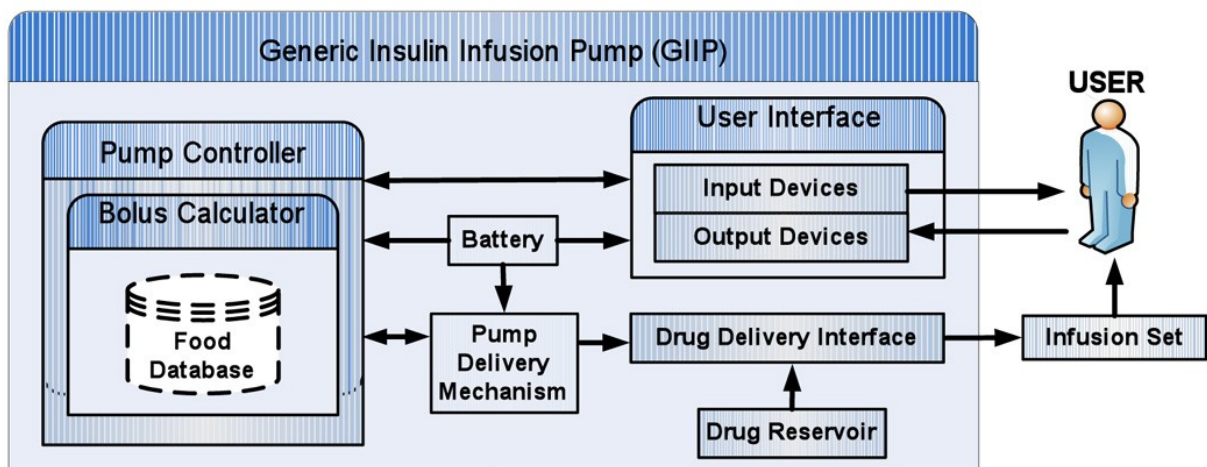


Figura 3. Architettura del sistema della pompa di infusione di insulina [12].

### 2.1.3 Continuous Glucose Monitoring – CGM

I dispositivi CGM forniscono informazioni sulla variazione della glicemia e hanno la capacità di rilevare prontamente gli episodi ipo o iperglicemici. Possono essere dotati di sistemi di allarme in risposta a valori di soglia alti o bassi prelezionati o a rapide variazioni glicemiche. Inoltre, i dati raccolti in maniera retrospettiva danno la possibilità di predire l'insorgere di episodi critici e di generare allarmi con un certo anticipo in modo da limitare le variazioni oltre la fascia normoglicemica.

Al fine di fornire i migliori dati possibili per l'autoregolazione del diabete, è necessaria l'elaborazione del segnale CGM attraverso le seguenti specifiche metodologie: filtraggio dei dati CGM; previsione delle variazioni del glucosio; generazione di allarmi predittivi appropriati per eventi glicemici dannosi [13].

I modelli sviluppati recentemente sono di due tipi: minimamente invasivi e non invasivi.

I dispositivi CGM minimamente invasivi misurano la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale, lo spazio tra le cellule ed i capillari, piuttosto che direttamente nel sangue. Nella Figura 4 è riportato un dispositivo CGM prodotto dalla DexCom posizionato nell'addome in grado di misurare in tempo reale la quantità di glucosio interstiziale.

I dispositivi CGM non invasivi rappresentano la frontiera più interessante nel monitoraggio continuo della glicemia. Sono dotati di un sensore applicato sulla superficie della cute e sono tuttora in fase di sviluppo.



Figura 3. CGM, DexCom G6 [14].

### *2.1.4 Sensor Augmented insulin Pump - SAP*

L'integrazione del sensore CGM ad un dispositivo ad un microinfusore CSII corrisponde al cosiddetto dispositivo Sensor Augmented insulin Pump (SAP). Infatti, i sistemi CGM possono essere utilizzati in associazione ai microinfusori, permettendo così ai pazienti di avere un monitoraggio della glicemia in continuo più preciso rispetto alle sole rilevazioni della glicemia SGBM, consentendo la somministrazione di insulina mediante il microinfusore. In ogni caso l'associazione o l'integrazione dei due dispositivi fornisce in tempo reale il profilo glicemico durante l'utilizzo della CSII, con i relativi allarmi, permettendo così all'utente aggiustamenti del dosaggio di insulina sia immediati sia retrospettivi. Questa terapia è considerata un sistema ad anello aperto (open-loop), in quanto il paziente deve prendere decisioni esecutive determinando i tempi di controllo dei livelli di glucosio e valutare come utilizzare le informazioni del monitoraggio. Questo sistema può essere soggetto ad errore umano, quali il sovradosaggio o il sottodosaggio di insulina dovuto anche a piccoli errori di calcolo che potrebbero causare episodi ipoglicemici o iperglicemici.

### *2.1.5 Pancreas artificiale*

La nuova frontiera per il trattamento del T1DM è il pancreas artificiale (Artificial Pancreas, AP). Questo è essenzialmente un sistema ad anello chiuso (closed-loop) nel quale un algoritmo di controllo riceve informazioni della glicemia del paziente da un sensore CGM e regola real-time l'infusione di insulina al soggetto tramite CSII [3]. L'algoritmo per controllare la somministrazione di insulina consente di escludere il paziente dal ciclo decisionale.

La progettazione degli algoritmi di controllo parte dalla costruzione di un modello del metabolismo del glucosio e l'azione dell'insulina, che è l'oggetto del controllo, e procede fino a quando non si è raggiunto l'obiettivo, ovvero il mantenimento della glicemia nei range appropriati e limitare l'escursione glicemica. Le due principali strategie di controllo di pancreas artificiale che garantiscono buone performance sono il controllo proporzionale-integrale-derivato (Proportional Integral Derivative, PID) e il controllo predittivo (Model Predictive Control, MPC) [15].



In Figura 5 è riportato un esempio della configurazione di questo sistema. Il controllo dei pasti rimane una sfida importante nei sistemi attuali AP che richiedono al paziente di dichiararli per elaborare una stima dell'assunzione di carboidrati.

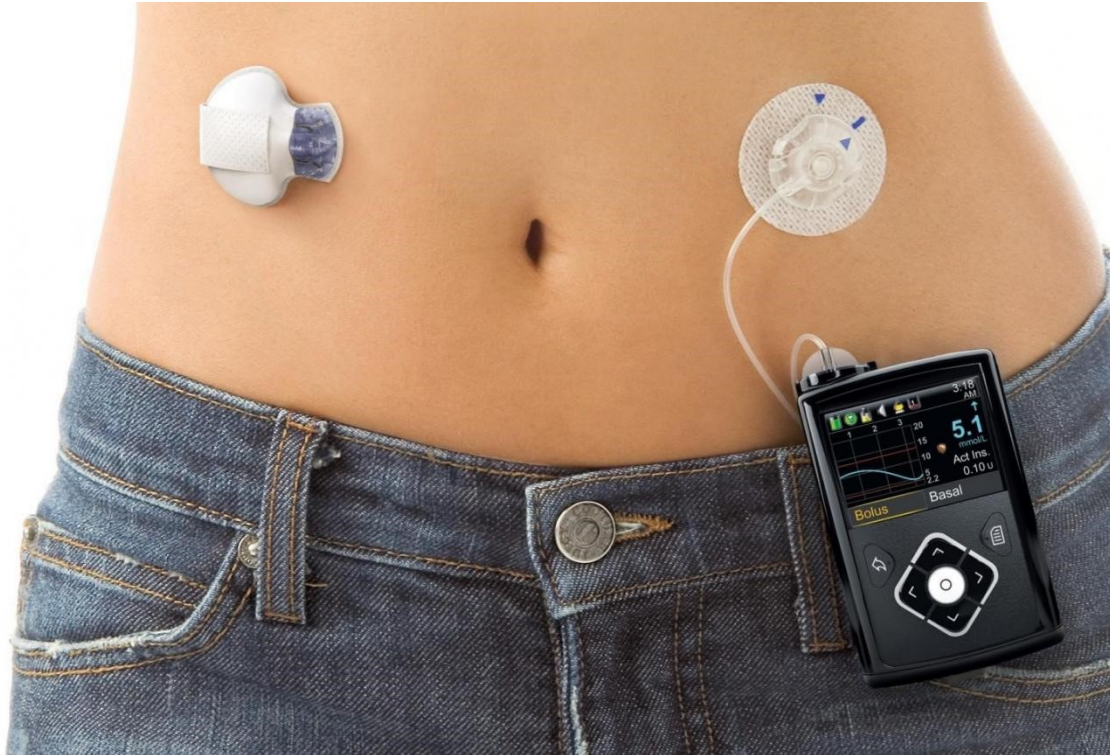


Figura 5. Pancreas Artificiale. Sensore di glucosio sottocutaneo commerciale (CGM, a sinistra) e pompa per insulina commerciale (a destra) [16].

## 2.2 Introduzione ai Guasti di AP system

Il Pancreas Artificiale è un sistema composto da diversi dispositivi (smartphone, CGM e CSII) e prevede l'utilizzo interattivo da parte dell'utente per l'inserimento di informazioni sui pasti ed in caso di ipo o iperglicemia [3]. È possibile che durante l'utilizzo si verifichi qualche malfunzionamento dovuto a guasti hardware, software ed errori legati al paziente per il mancato avviso dei pasti [4]. Di conseguenza, la rilevazione precisa e rapida di questi eventi è di grande importanza. Questo lavoro approfondirà i guasti legati alla pompa di CSII.

### *2.2.1 Guasti della pompa di insulina (Insulin Pump Faults, IPFs)*

Anche con le moderne pompe CSII, possono verificarsi errori di infusione di insulina a causa di guasti dell'Infusion Set (IS), dei problemi al sito di infusione, della perdita di efficacia dell'insulina.

Un IS trasferisce l'insulina dal serbatoio al tessuto sottocutaneo ed è costituito da un tubo di plastica sottile, morbido e flessibile. Un'estremità del tubo è attaccata a un ago generalmente in acciaio o realizzato con un catetere morbido in teflon che viene inserito attraverso la pelle nel tessuto adiposo sottocutaneo e l'altra estremità è collegata alla cartuccia di insulina della pompa. I guasti IS sono un evento frequente generalmente dovuto ad attorcigliamenti del catetere o ad interruzione della connessione con la pompa oppure ad occlusioni o bolle d'aria nella linea [17]. Ora sono disponibili pompe "tubeless" con la cannula integrata nella pompa [18], che permette l'eliminazione di molti dei difetti sopramenzionati associati all'IS.

L'assorbimento sottocutaneo e l'azione dell'insulina tramite la pompa CSII possono essere alterati da reazioni locali come infiammazione o lipoipertrofia che possono essere indotte da ripetute inserzioni dell'IS nello stesso sito cutaneo [19].

Il sistema di somministrazione CSII sottopone le formulazioni di insulina a sollecitazioni che possono comprometterne la stabilità, tra cui cambiamenti nel pH, esposizione a temperature elevate, agitazione e contatto con i componenti del dispositivo [4].

È evidente che i guasti che interessano la pompa per insulina possono essere critici per la sicurezza del soggetto. Pertanto, è fondamentale il loro rilevamento che richiede lo sviluppo dei sistemi di monitoraggio avanzati che rilevino efficacemente anomalie e malfunzionamenti avvalendosi dei dati forniti dalle tecnologie sopra menzionate.

### *2.2.2 Mancato annuncio dei pasti (Missed Meal Announcement, MMA)*

Nei sistemi AP attualmente disponibili, l'azione di controllo del feed-back è completata da un'azione feed-forward: quando un pasto sta per essere consumato, i pazienti devono stimare la quantità associata di carboidrati e comunicarla manualmente al sistema. L'annuncio attiverà l'iniezione di bolo di insulina pre-pasto per ridurre al minimo l'iperglicemia postprandiale. I

potenziali errori legati a questa procedura includono il mancato annuncio dei pasti e la stima errata dei carboidrati [5].

Il mancato annuncio dei pasti e la conseguente mancata iniezione di bolo di insulina sono associati all'aumento dei livelli di glicemia. In particolare, gli adolescenti sono la popolazione di pazienti che più fatica di ottemperare alla richiesta di annunciare i pasti [20].

Il rilevamento tempestivo del mancato annuncio dei pasti permette di attivare strategie di compensazione automatizzate. In particolare, un efficace rilevamento dei pasti può migliorare i sistemi ad anello chiuso adottando schemi in cui gli annunci dei pasti non sono richiesti al paziente.

### 3. Approcci in letteratura per rilevamento dei guasti nei sistemi closed-loop di AP.

I guasti della pompa per insulina (IPFs) sono tra le fonti più critiche di pericolo per pazienti con T1DM [12] che usano un microinfusore, compresi gli utenti per i quali è utilizzato il pancreas artificiale [21]. In questo capitolo, affrontiamo il problema del rilevamento automatico degli IPFs per mezzo di tecniche di anomaly detection e ci concentriamo in particolare su una configurazione AP.

Con il termine anomaly detection si fa riferimento al problema di trovare comportamenti nei dati non conformi a quanto ci si aspetta. Questi comportamenti non conformi sono spesso indicati anche come “*outlier*”, osservazioni discordanti, aberrazioni. In questo contesto i dati, altamente informativi raccolti dal dispositivo delle misurazioni del sensore CGM, degli annunci di pasti forniti dal paziente e delle informazioni sull’insulina iniettata (comprese le correzioni manuali del paziente e le modulazioni eseguite dall’algoritmo di controllo) possono essere utilizzati per il rilevamento IPF.

Attraverso tecniche model-based è possibile affrontare questo problema. Un paziente T1DM, dal punto di vista di un sistema di controllo, può essere pensato come un sistema dinamico la cui uscita da controllare è la concentrazione di glucosio  $g(t)$ . L’uscita è influenzata da un input di controllo, l’iniezione di insulina  $i(t)$ , e da un disturbo del processo, il pasto  $m(t)$ , che deve essere compensato. Questi tre segnali sono disponibili negli attuali sistemi AP e possono essere utilizzati per metodi di rilevamento dei guasti model-based. In letteratura [22]–[30] sono stati proposti modelli fisiologici lineari e non lineari ma le diverse tecniche non sono ancora adatte per l’identificazione di un modello per un paziente specifico poiché non tengono conto della variabilità inter e intra individuale [31].

In alternativa è possibile impiegare approcci di classificazione che si fondano sui dati e non utilizzano modelli matematici specifici detti model-free. Questi metodi possono essere suddivisi in supervisionati o non supervisionati.

Gli algoritmi supervisionati richiedono un set di addestramento, contenente esempi di dati normali e anomalie. I dati sono etichettati manualmente da un operatore esperto a seguito di lunghe ispezioni visive, fatte a posteriori, del dataset. Osservando questi esempi, l’algoritmo

apprende le proprietà che distinguono i dati normali dalle anomalie. Una volta completata questa procedura di “apprendimento”, l’algoritmo utilizza i criteri appresi per classificare un nuovo dato come anomalo o normale.

Le tecniche non supervisionate, invece, non richiedono dati etichettati, ma si basano solo sull’osservazione di esempi storici di dati. Quelli nuovi vengono classificati come anomali se differiscono significativamente dai dati precedentemente osservati.

L’uso dell’approccio non supervisionato è particolarmente attraente nei problemi di fault detection. Questo perché una forte limitazione degli approcci supervisionati è data dalla necessità di definire dei set di dati etichettati attraverso una procedura impegnativa soggetta ad errori, inoltre i dati etichettati specifici del soggetto, non sono, in generale, disponibili per tutti i pazienti.

Nei successivi paragrafi saranno discusse le tecniche non supervisionate per l’anomaly detection. In particolare, verrà fornita una descrizione della procedura e verranno introdotti gli algoritmi unsupervised utilizzati in questo lavoro.

### 3.1 Procedura di Anomaly Detection non supervisionata.

Recentemente sono stati studiati metodi non supervisionati per rilevare gli IPFs alternativi ai metodi basati su modelli [16], [32], [33] ed è stato dimostrato che queste tecniche possono essere utilizzate in modo efficace per rilevare IPF e migliorare la sicurezza dell’AP.

#### *3.1.1 Pipeline*

La Figura 6 mostra la pipeline seguita per progettare il metodo di rilevamento IPF proposto. Il primo passo è considerare diverse possibili features che permettono di evidenziare lo stato anomalo del paziente in seguito a IPF. Tale processo è indicato come Estrazione delle Caratteristiche (Feature Extraction). Ad ogni istante temporale, i dati di misurazione del sensore CGM, gli annunci dei pasti e le informazioni sull’iniezione di insulina vengono elaborati e vengono calcolate le features che descrivono lo stato del paziente. Successivamente, l’algoritmo, basandosi sulle features, stima per ogni campione un punteggio di anomalia

(Anomaly Score, AS) che misura quanto i nuovi dati differiscono da quelli osservati in precedenza. I criteri specifici utilizzati per assegnare il punteggio variano da un algoritmo AD all'altro. Infine, viene selezionata la soglia da applicare al valore di anomalia per la generazione dell'allarme. Quando il punteggio di anomalia supera la soglia, viene generato un avviso che segnala al paziente una possibile IPF.



Figura 6. Pipeline

Per chiarire meglio il processo, di seguito, verrà esposto in dettaglio ciascuno di questi passaggi considerando a titolo di esempio i dati simulati con un guasto IPF.

- Features Extraction

Le misurazioni del sensore CGM, gli annunci dei pasti e le informazioni sull'iniezione di insulina vengono raccolte durante l'uso del sistema da parte del paziente. Ad ogni fase temporale, i dati in arrivo vengono elaborati e vengono calcolate le features che dipenderanno fortemente da quelle precedenti. Nella Figura 7 sono riportati i dati di simulazione di 30 giorni del soggetto #001 nello spazio di due features (*DCOB* e *ICOB*), che verranno discusse nel capitolo 5. In questo esempio i punti anomali sono visibilmente separati da quelli standard. Considerando che le features in un dato momento dipendono da quelle agli istanti precedenti allora le caratteristiche "vicino" nel tempo sono molto probabilmente vicino anche nello spazio delle features. Di conseguenza, i punti anomali non saranno completamente separati dai punti normali, ma saranno invece collegati al gruppo di punti normali da strutture sottili a forma di coda [16].

I valori delle caratteristiche sono normalizzati utilizzando il ridimensionamento min-max, in funzione dei valori minimi e massimi osservati nei singoli pazienti

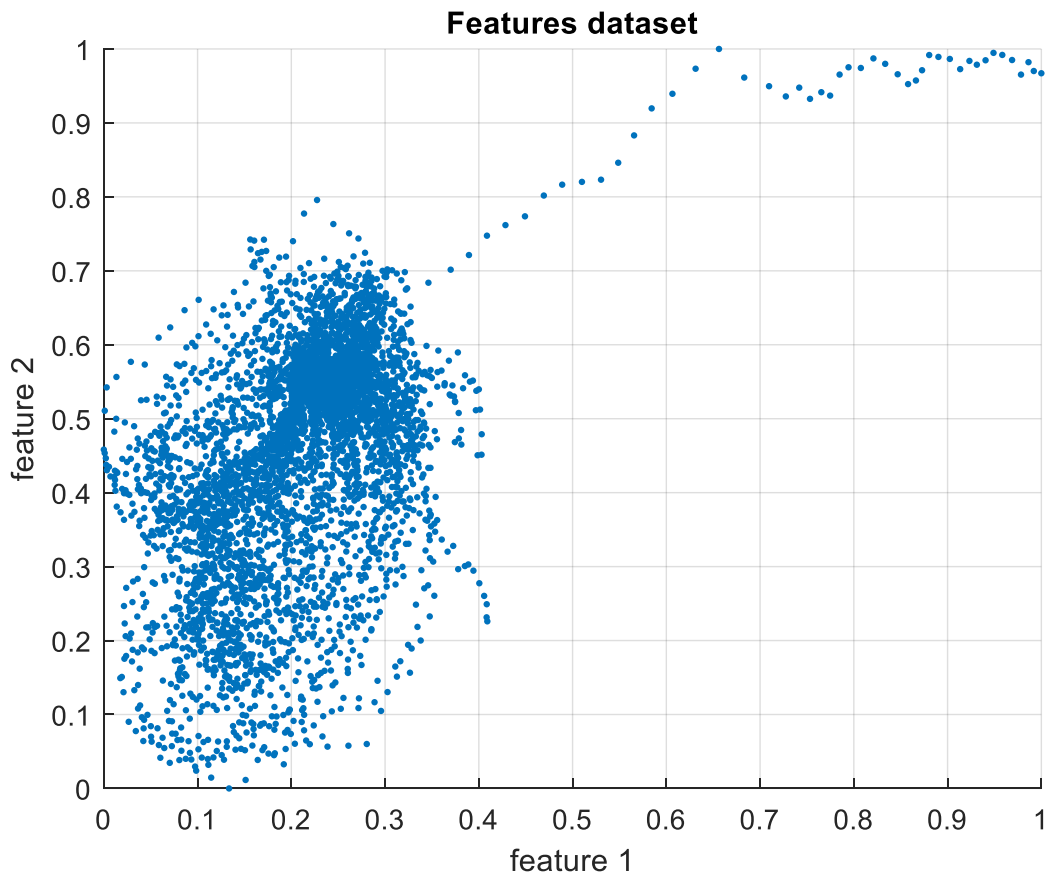


Figura 7. Paziente simulato #001 scatter plot di  $DCOB(t) - ICOB(t)$

- AD algorithm

Nell'apprendimento automatico esistono vari algoritmi e metodologie per identificare attività sospette. Un modo per identificare le anomalie è quello di riconoscere i campioni che si discostano dalla maggior parte delle istanze. Nella Figura 8 sono riportati i dati rappresentati nello spazio delle features con colorazione basata sul punteggio di AS calcolato con l'algoritmo non supervisionato IForest che verrà trattato in dettaglio nel successivo paragrafo. È possibile notare come nello spazio delle features i campioni più isolati assumono valori di anomaly score più alti.

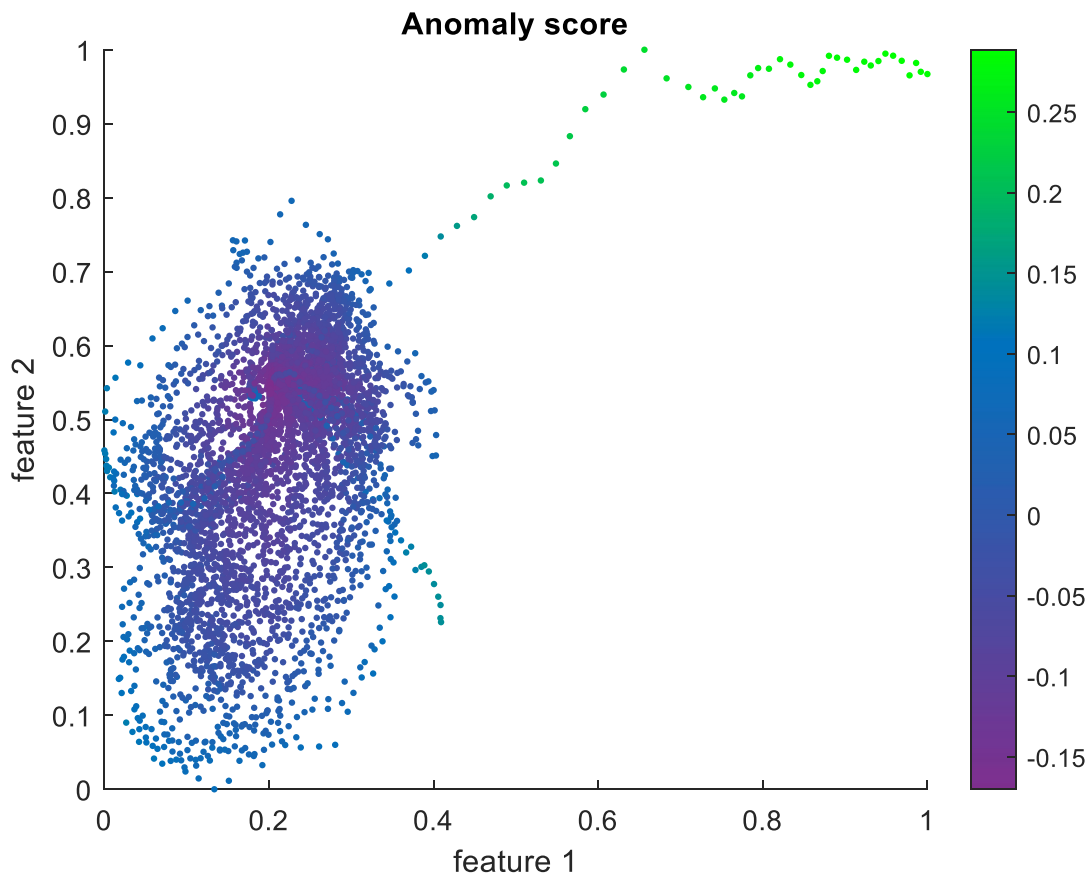


Figura 8. Paziente simulato #001 scatter plot di  $DCOB(t) - ICOB(t)$ , colorazione basata su AS calcolato con IForest

- Threshold selection

Come passaggio finale della pipeline di progettazione AD, è necessario selezionare la soglia del punteggio di anomalia per generare un allarme. In un sistema di monitoraggio automatico gli allarmi devono essere associati a determinati valori dell'AS. Il criterio per la scelta della soglia dipende dalla particolare metrica adottata per valutare le prestazioni, che è generalmente un compromesso tra falsi negativi (FN), punti di dati erroneamente identificati come inlier, e falsi positivi (FP), punti di dati erroneamente identificati come valori anomali. La Figura 9 riporta i valori di AS nel dominio temporale, dove la linea rossa identifica la soglia che in corrispondenza di AS superiore invia un allarme al paziente per avvisarlo di un possibile guasto.



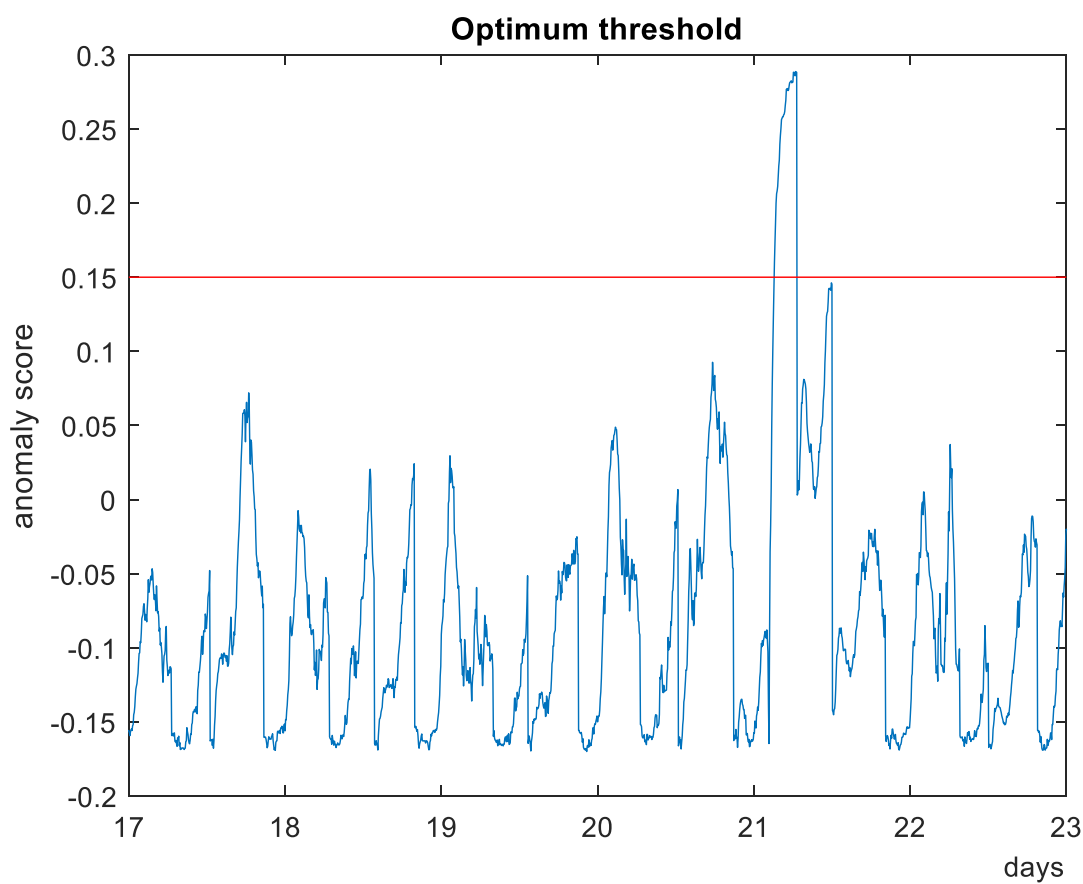


Figura 9. Anomaly score del paziente simulato #001, la soglia (linea rossa) identifica un guasto IPF intorno al giorno 21.

### 3.1.2 Algoritmi non supervisionati Anomaly Detection

Nella letteratura sono stati proposti vari algoritmi di rilevamento delle anomalie non supervisionati sull'apprendimento automatico. In questo lavoro, sono stati testati e confrontati diversi di loro per il rilevamento di IPF. Gli algoritmi riportati possono essere classificati in cinque diverse tecniche secondo Toshniwal et al [34]: Classification, Clustering, Nearest Neighbor, Statistical Distribution, Spectral and Graph. Per illustrare i metodi implementati in questo lavoro sarà fatto uso della notazione:  $x \in \mathbb{R}^p$  tale che un'osservazione di  $x$  è un set di  $p$  features che caratterizzano il problema. Sia  $N$  che indica il numero di campioni che popolano il set di dati, indicato con  $X = \{x(t), t = 1, \dots, N\}$ . Nella Tabella 1 a fine di questo capitolo sono indicati gli iperparametri impostati per questo lavoro.

## Classification

L'ipotesi, per le tecniche di anomaly detection basate sulla classificazione, è che il classificatore separi le regioni dello spazio tra le istanze normali e le istanze anomale osservando le istanze di dati in un determinato spazio di features. Queste includono diverse strategie che utilizzano Support Vector Machines (SVM). L'utilizzo di questa tecnica fornisce alcuni vantaggi come, ad esempio, la possibilità di lavorare con dati in elevate dimensioni e la possibilità di utilizzare funzioni kernel. Le funzioni kernel, indicate come  $k(x, x')$  misurano la somiglianza tra qualsiasi coppia di osservazioni  $x, x' \in X$  e vengono impiegate per operare nello spazio delle features ed individuare una regione contenente le istanze normali.

I kernel più utilizzati nell'ambito delle SVM sono:

- lineare:  $k(x, x') = x \cdot x'$
- polinomiale:  $k(x, x') = (1 + x \cdot x')^d$ , dove  $d$  corrisponde al grado del polinomio
- Radial Basis Function (RBF):  $k(x, x') = \exp(-\gamma \|x - x'\|^2)$ ,
- sigmoideale:  $k(x, x') = \tanh(c_1(x \cdot x') + c_2)$ .

È possibile classificare i dati considerando una classe o due classi oppure più classi

Di seguito verrà descritta in dettaglio una tecnica di classificazione tramite Support Vector Machines. In particolare, si presenta il caso di un classificatore di tipo One-Class Support Vector Machines (OCSVM) [35]. L'idea di base è quella di trovare un iperpiano<sup>1</sup>, nello spazio delle features, che comprende i punti la cui somiglianza, misurata con la funzione kernel, è maggiore e massimizzando il margine tra l'iperpiano e l'istanza più prossima tra quelle non appartenenti al piano.

Per separare il set di dati, è necessario risolvere un problema duale di ottimizzazione la cui forma è:

$$\min_{\alpha} \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \alpha_i \alpha_j k(x_i, x_j) \quad \text{t. c. } 0 \leq \alpha_i \leq \frac{1}{\nu N}, \forall i = 1, \dots, N, \sum_{i=1}^N \alpha_i = 1$$

---

<sup>1</sup> In uno spazio a  $r$  dimensioni, l'insieme dei punti le cui coordinate soddisfano un'equazione lineare; si tratta di uno spazio lineare, di dimensione  $r-1$ , subordinato allo spazio dato. Gli iperpiani dello spazio ordinario sono i piani, quelli del piano sono le rette.

I dati  $x_i$  per cui  $\alpha_i > 0$  sono chiamati vettori di supporto (Support Vectors, SV) che definiscono l'iperpiano.  $\nu \in (0, 1]$  rappresenta un limite superiore della frazione di campioni esterni alla regione normale e un limite superiore al numero di vettori di supporto SV. Risolvendo il problema duale per gli  $\alpha_i$  il punteggio di anomalia OCSVM viene calcolato tramite la distanza del punto  $x$  e l'iperpiano.

$$AS_{OCSVM}(x) = \sum_i^N \alpha_i k(x_i, x)$$

I parametri associati all'algoritmo One-Class SVM sono dunque  $\nu$  e quelli associati alla funzione kernel scelta e da questi dipendono le prestazioni dell'algoritmo. In questo lavoro è stato utilizzato un kernel RBF.

### Clustering

L'approccio di clustering è utilizzato per raggruppare dati simili in clusters. Le tecniche di clustering possono essere raggruppate in tre principali categorie: (1) tecniche che si basano sull'assunzione che i dati con comportamento normale appartengono ad un cluster, mentre le anomalie non appartengono a nessun cluster; (2) tecniche che si basano sull'assunzione che i dati normali si collocano vicino al centroide del cluster più vicino, mentre le anomalie occupano una posizione lontana rispetto al centroide del cluster a loro più vicino; (3) infine tutte quelle tecniche che si basano sull'assunzione che i dati che manifestano un comportamento normale appartengono a larghi e densi clusters, mentre le anomalie formano piccoli e sparsi clusters.

A queste tecniche appartiene l'algoritmo Minimum Covariance Determinant (MCD) [36] che funziona bene con distribuzioni unimodali ed ellitticamente simmetriche per la classe di riferimento. Il metodo MCD si basa sul calcolo della distanza di Mahalanobis (MD) tra il campione e la distribuzione di una classe:

$$MD(x) = \sqrt{(x - \mu)^T S^{-1} (x - \mu)}$$

dove  $\mu$  e  $S$  sono stime robuste della media e della covarianza della distribuzione di una classe.  $MD(x)$  rappresenta la distanza del campione dalla posizione media del cluster (centroide) delle classi di riferimento, tenendo conto della varianza e della correlazione tra le diverse

caratteristiche. Il metodo MCD utilizza un sottoinsieme  $h$  di  $N$  osservazioni per calcolare  $\mu$  e  $S$  il cui valore è:

$$h = \frac{n + p + 1}{2}$$

Dopo che il sottoinsieme è stato selezionato MD può essere calcolato per tutti i punti dati.

$$AS_{MCD}(x) = MD(x) = \sqrt{(x - \mu)^T S^{-1} (x - \mu)}$$

Un outlier sarebbe quindi un punto con una distanza maggiore di un valore predeterminato. Il fattore di contaminazione nell'algoritmo MCD è la percentuale di valori anomali nella classe di riferimento.

#### Nearest Neighbor

Le tecniche di anomaly detection basate sulla vicinanza assumono che i dati normali si distribuiscono in una regione densa mentre le anomalie assumono una configurazione più sparsa. Si ha il vantaggio di non aver bisogno di nessuna conoscenza a priori sui dati ma la complessità computazionale e le prestazioni in genere dipendono dalla metrica della distanza scelta.

Tra queste tecniche l'algoritmo K Nearest Neighbor (KNN) [37] che stima, per ogni osservazione  $x$ , la distanza dai  $k$ -esimi vicini per ottenere un punteggio di anomalia. I metodi supportati sono tre, il primo usa la distanza dal  $k$ -esimo neighbor come AS, il secondo utilizza la media di tutti i  $k$  neighbors vicini come punteggio e il terzo considera la mediana della distanza dai  $k$  neighbors vicini come punteggio anomalo.

In questo lavoro di tesi è stato applicato il primo metodo, dove il punteggio di anomalia è definito come:

$$AS_{KNN}(x) = D^k(x)$$

$D^k(p)$  indica la distanza dell'osservazione  $x$  dal suo  $k$ -esimo neighbor. Per misurare questa distanza tra i punti è possibile usare una qualsiasi metrica come la distanza di Manhattan o quella euclidea.

Un altro algoritmo basato sulla vicinanza è il Local Outlier Factor (LOF) [38] che confronta la densità di un dato punto con la densità dei suoi vicini. Poiché i valori anomali provengono da aree a bassa densità, il rapporto sarà più alto per i punti dati anomali. A tale scopo è stimata la densità di raggiungibilità locale (Local Reachability Density, LRD). La LRD di un campione  $x$  considerando i  $k$  neighbors ( $\mathcal{N}_k(x)$ ) è definita come:

$$LRD_k(x) = \frac{k}{\sum_{z \in \mathcal{N}_k(x)} r_k(x, z)}$$

Dove  $r_k(x, z) = \max\{d_k(x), d(x, z)\}$  è la distanza di raggiungibilità,  $d_k(x)$  è la distanza tra  $x$  e il suo  $k$ -esimo neighbor più vicino,  $d(x, z)$  è la distanza tra  $x$  e il campione  $z$ . Quando l'insieme dei coefficienti  $\{r_k(x, z)\}_{z \in \mathcal{N}_k(x)}$  sono (in media) bassi,  $LRD_k(x)$  è alto, mentre quando i punti vicini sono lontani,  $LRD_k(x)$  è basso. Il corrispondente anomaly score  $AS_{LOF}$  è definito come:

$$AS_{LOF}(x, k) = \frac{1}{k} \sum_{z \in \mathcal{N}_k(x)} \frac{LRD_k(z)}{LRD_k(x)}$$

Un valore di circa 1, indica che il punto di dati è paragonabile ai suoi vicini (e quindi non un outlier); un valore inferiore a 1, indica invece una regione più densa (che sarebbe un inlier), mentre valori significativamente più grandi di 1 indicano valori outlier.

### Statistical Distribution

Le tecniche che utilizzano metodi statistici, si basano sull'ipotesi che la regione ad alta probabilità nel modello statistico contenga istanze di dati normali e la regione a bassa probabilità nel modello stocastico, contenga istanze anomale. Per il rilevamento delle anomalie si possono impiegare tecniche parametriche e non parametriche. Con tecniche parametriche si assume che i dati normali siano generati da una distribuzione nota, e si debbano stimare i parametri a partire dai dati di training oppure attraverso un test di ipotesi si assume che l'ipotesi nulla ( $H_0$ ) sia che i dati sono stati generati da una distribuzione con parametri definiti. Con tecniche non parametriche invece il modello non è definito a priori o teoricamente, ma determinato dai campioni in tempo reale per mezzo di istogrammi o di funzioni kernel. Questa tecnica fa meno ipotesi per quanto riguarda i dati rispetto a quella parametrica.

Di nostro interesse, tra le tecniche non parametriche, c'è l'algoritmo Histogram-based Outlier Score (HBOS) [39] che stima il punteggio di anomalia assumendo l'indipendenza delle features.

È possibile utilizzare due diversi metodi: (1) istogrammi static bin-width o (2) istogrammi dynamic bin-width. Il primo è la tecnica che costruisce l'istogramma che utilizza  $k$  bin di larghezza uguale dove il numero di osservazioni che cadono in ciascun bin viene utilizzata come stima dell'altezza. La larghezza di dynamic bin-width è determinata dopo aver ordinato i valori considerando  $N/k$  valori successivi raggruppati in un singolo bin, dove  $N$  è il numero di istanze totali e  $k$  il numero di bin. L'area di un bin in un istogramma rappresenta il numero di osservazioni, che risulta essere lo stesso per tutti i bin. Poiché la larghezza del bin è definita dal primo e dall'ultimo valore e l'area è la stessa per tutti i contenitori, è possibile calcolare l'altezza di ogni singolo contenitore. I bin che coprono un intervallo più ampio dell'intervallo di valori hanno meno altezza e rappresentano in questo modo una densità inferiore.

Per ogni feature  $p$ , è calcolato un singolo istogramma con il metodo dynamic bin-width. Il numero di bin  $k$  deve essere impostato. Gli istogrammi vengono quindi normalizzati in modo tale che l'altezza massima sia pari a 1. Ciò garantisce un peso uguale di ciascuna features all'AS. Infine, l' $AS_{HBOS}$  di ogni istanza  $x$  viene calcolato utilizzando l'altezza corrispondente dei bin in cui si trova l'istanza.

$$AS_{HBOS}(x) = \sum_{i=1}^p \log\left(\frac{1}{hist_i(x)}\right)$$

Il punteggio è dato dalla somma dei logaritmi dell'inverso delle densità stimate assumendo l'indipendenza delle features.

### Spectral

Le tecniche di tipo spectral based si basano sull'assunzione che gli attributi dei dati possono essere compressi in un sottospazio dimensionale inferiore nel quale, i dati normali e quelli anormali risultano essere significativamente differenti. Per tale ragione, l'approccio generale adottato è quello di determinare un sottospazio nel quale le anomalie possono essere facilmente individuate rispetto alle osservazioni con comportamento normale.

Il PCA appartiene a queste tecniche ed è stato a lungo utilizzato per il rilevamento multivariato di valori anomali [40].

È preferibile ridurre la dimensionalità dei dati utilizzando la PCA che si occupa di definire la struttura di varianza-covarianza di un insieme di variabili attraverso alcune nuove variabili che sono combinazioni lineari di quelle originali. In questo modo i dati sono proiettati in uno spazio dimensionale inferiore in base alla variazione delle features. Le componenti principali sono particolari combinazioni lineari delle variabili  $x_1, x_2, \dots, x_p$ , con tre importanti proprietà:

- (1) le componenti principali non sono correlate,
- (2) il primo componente principale ha la varianza più alta, il secondo componente principale ha la seconda varianza più alta e così via
- (3) la variazione totale in tutte le componenti principali combinate è pari alla variazione totale nelle variabili originali  $x_1, x_2, \dots, x_p$ .

Le nuove variabili con tali proprietà sono facilmente ottenibili dalla matrice di covarianza o della matrice di correlazione  $S [p \times p]$  di  $X_1, X_2, \dots, X_p$ , dove  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  è un vettore osservazione delle variabili  $X_1, X_2, \dots, X_p$ .

Da cui  $(\lambda_1, e_1), (\lambda_2, e_2), \dots, (\lambda_p, e_p)$  sono le  $p$  coppie di autovalori e autovettori della matrice  $S$ , dove  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p \geq 0$ . È possibile stimare le componenti principali  $y_1, y_2, \dots, y_p$ , di un'osservazione  $\mathbf{x}$ . AS è calcolato come la somma dei quadrati delle componenti principali divisi per i rispettivi autovalori.

$$AS_{PCA}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^q \frac{y_i^2}{\lambda_i}$$

dove  $q < p$  permette di selezionare solo gli autovalori più grandi  $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_q$ .

## Graph

Gli algoritmi basati sui grafi si basano su due ipotesi: i) le istanze anomale sono altamente disconnesse dal resto del grafo; ii) le anomalie condividono una rete altamente connessa con il resto del grafo. L'AD basato su grafi è classificato in base a grafi dinamici e grafi statici, a quest'ultima classe appartiene Isolation Forest o iForest (IF) [41] che è un algoritmo AD albero. Questo metodo isola esplicitamente le anomalie piuttosto che identificare le istanze normali. Per raggiungere questo obiettivo si sfrutta il fatto che le anomalie sono in minoranza e che

hanno valori molto diversi da quelli delle istanze normali. A causa della loro inclinazione ad essere isolati più facilmente, le anomalie sono isolate più vicino alla radice dell'albero mentre i punti normali sono isolati all'estremità più profonda dell'albero. Questa caratteristica di isolamento dell'albero costituisce la base del metodo per rilevare le anomalie e verrà chiamato *isolation tree* o *iTree*.

Il rilevamento delle anomalie utilizzando iForest è un processo in due fasi. La prima fase costruisce alberi di isolamento iTree utilizzando le informazioni dei sottocampioni. La seconda fase passa tutte le istanze attraverso gli alberi di isolamento per ottenere un anomaly score per ogni istanza. Ci sono due parametri in questo metodo: il numero di alberi da costruire  $t$  e la dimensione del sottocampionamento  $\psi$ . La dimensione del sottocampionamento controlla la dimensione dei dati di addestramento.

Al termine del processo di addestramento, un punteggio di anomalia  $AS_{IF}$  è derivato dalla lunghezza del percorso attesa  $E[h(x)]$  per ogni istanza. Il valore di  $E[h(x)]$  è stimato passando le istanze attraverso ogni iTree e successivamente calcolato come la media di  $h(x)$  da un insieme di alberi di isolamento. È possibile stimare la lunghezza  $h(x)$  che viene derivata dal percorso dalla radice a  $x$  per ogni albero calcolato. Il punteggio di anomalia di un'istanza  $x$  è definito come:

$$AS_{IF}(x, n) = 2^{-\frac{E[h(x)]}{c(n)}}$$

Dove  $c(n)$  è una stima della media di  $h(x)$  funzione di  $n$ , usata per normalizzare  $h(x)$ . Se l'istanza restituisce un valore di  $AS_{IF}$  molto vicino a 1, allora si tratta di istanze anomale. Nel caso in cui ha un valore molto più piccolo di 0,5 allora possono essere considerate come istanze normali.



Tabella 1. Iperparametri degli algoritmi implementati

	<b>Iperparametri</b>	<b>Valori</b>
<b>OCSVM</b>	$\nu$	0.1
<b>KNN</b>	Numero di neighbors $k$	500
<b>LOF</b>	Numero di neighbors $k$	500
<b>HBOS</b>	Numero di bins $k$	10
<b>PCA</b>	Componenti principali $q$	3
<b>IF</b>	Numero di sottocampionamento $\psi$	256
<b>MCD</b>	Fattore di contaminazione	0.1

## 4. Set-up sperimentale

Per valutare diverse tecniche di rilevamento dei guasti, è necessario un set di dati contenente informazioni sull'inizio e la durata degli stessi. È possibile avere una raccolta accurata di dati per mezzo di esperimenti dedicati che prevedono l'esposizione del soggetto al guasto, che però nella pratica risultano problematici per ovvi motivi di sicurezza. In alternativa, i dati clinici possono essere ispezionati visivamente da un operatore umano per etichettare a posteriori la porzione di dati sospetti probabilmente interessata da un IPF. Sfortunatamente, questa procedura richiede molto tempo ed è soggetta a errori. Un'altra opzione, è quella di utilizzare dati simulati in silico, poiché consentono di avere etichette accurate senza eseguire esperimenti potenzialmente dannosi su pazienti.

Nei successivi paragrafi è illustrato il simulatore di dati, con i data set utilizzati e i criteri di valutazione degli algoritmi. illustrato il simulatore di dati e sono descritti i due data set utilizzati.

### 4.1 Simulatore e dati

Lo sviluppo di algoritmi di controllo del pancreas artificiale negli ultimi anni è stato accelerato grazie ai simulatori. Infatti, i test in silico, hanno fornito indicazioni preziose per gli studi clinici ed escluso scenari di controllo dannosi per il paziente oltre ad un evidente risparmio di risorse economiche [2].

Il simulatore fisiologico di un paziente diabetico, sviluppato dall'Università di Padova [6], permette di generare differenti profili glicemici con i quali è possibile ottenere i più svariati scenari per testare in modo rapido e sicuro gli algoritmi di interesse. Il simulatore è stato convalidato e accettato dalla FDA.

Le simulazioni rendono possibile incorporare eventuali guasti che incidono sul corretto funzionamento del sistema closed-loop AP.

L'anomaly detection è stata effettuata su dati in silico ottenuti dal simulatore diabetico UVA/Padova Type-1 [6]. I due set di dati utilizzati per il rilevamento di IPF, descritti di seguito, sono il "training set" e il "test set".

Per entrambi sono stati utilizzati tutti i 100 soggetti virtuali adulti del simulatore e sono stati valutati 30 giorni di terapia closed-loop, utilizzando un controller PID. Sono stati simulati tre pasti al giorno (colazione, pranzo e cena), che si verificano con probabilità uniforme nei rispettivi intervalli di tempo [7:30, 8:00], [12:00, 13:30] e [19:00, 20:30]. La quantità di carboidrati assunti in ogni pasto è stata estratta da una distribuzione uniforme con media e SD derivate dai dati pubblicati di Brazeau et al. [42] ( $58,2 \pm 22,5$  g per colazione,  $77,7 \pm 27,0$  g per pranzo e  $83,9 \pm 32,3$  g per cena). Sono stati anche considerati errori di conteggio dei carboidrati commessi dai pazienti come modellato da Vettoretti et al. [43].

All'interno dei 30 giorni è stato introdotto un guasto IPF per paziente, durante il quale si interrompe l'iniezione di insulina per una durata di sei ore. Oltre questo tempo assumiamo che il difetto venga notato dal paziente e che l'iniezione di insulina venga ripristinata attraverso l'intervento manuale.

Il primo set (training set) viene utilizzato per eseguire la procedura di selezione della soglia ottima. Il secondo set di dati (test set) viene utilizzato per testare gli algoritmi AD non supervisionati su dati mai osservati prima. Nella Figura 10 sono riportati i dati di un soggetto virtuale estratto dal training set di concentrazione di glucosio  $g(t)$ , dell'iniezione di insulina  $i(t)$  e del pasto  $m(t)$ , dove la regione in rosso evidenzia in corrispondenza del guasto IPF il comportamento dei segnali sopra menzionati.

## Simulated patient #001

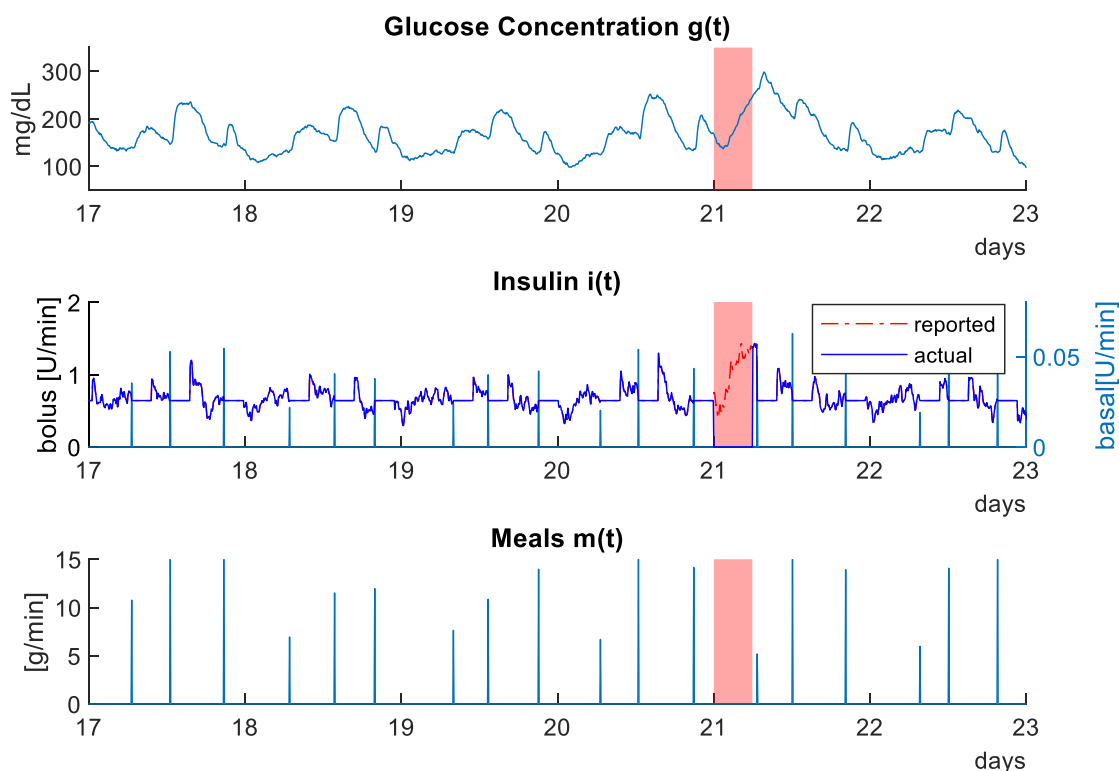


Figura 10. Porzione di sei giorni estratti dai dati del paziente simulato #001. Un guasto IPF si verifica intorno al giorno 21 (evidenziato dalla regione rossa)

Per quanto riguarda il mancato annuncio dei pasti è stato utilizzato un data set di 100 soggetti adulti di cui 80 sono stati usati come “training set” per la stima della soglia ottima e i restanti 20 come “test set” per i 100 soggetti virtuali adulti del simulatore è stato considerato un tempo di osservazione di 30 giorni di terapia closed-loop, utilizzando un controller MPC. Sono stati simulati tre pasti al giorno (colazione, pranzo e cena), che si verificano seguendo gli stessi criteri specificati per il data set utilizzato per l’individuazione di IPF.

Durante l’esperimento per ogni sono stati introdotti due MMAs ogni settimana, conforme a quanto riportato nel lavoro di Burdick et al. [44] in uno studio che coinvolge gli adolescenti. Nella Figura 11 sono riportati i dati di un soggetto virtuale estratto dal training set di concentrazione di glucosio  $g(t)$ , dell’iniezione di insulina  $i(t)$  e del pasto  $m(t)$ , dove la regione in rosso evidenzia in corrispondenza del guasto MMA il comportamento dei segnali sopra menzionati.

## Simulated patient #001

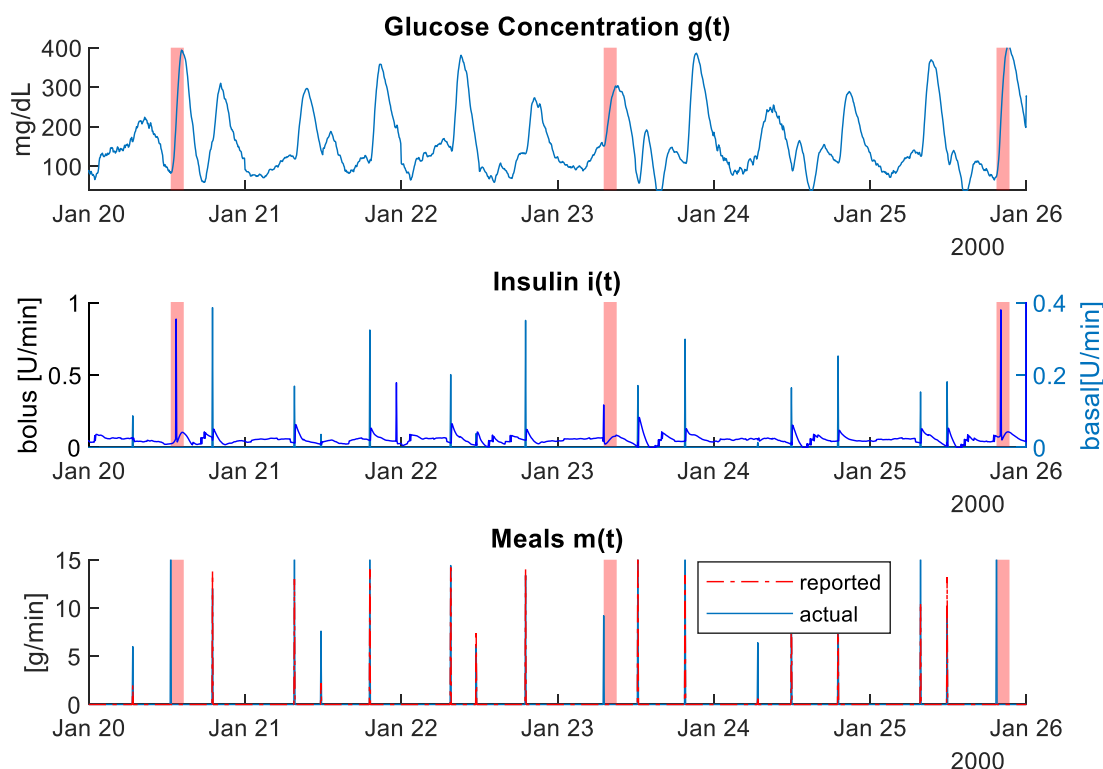


Figura 11. Porzione di sei giorni estratti dai dati del paziente simulato #001. Tre MMAs si verificano intorno al giorno 20, 23 e 25 gennaio (evidenziato dalla regione rossa)

## 4.2 Criteri di valutazione degli algoritmi

Per valutare quanto sia efficace il metodo di rilevare le anomalie, e in particolare quante volte restituisce falsi allarmi e quante volte non riconosce un guasto, è necessario introdurre metriche di valutazione adeguate. A tal fine, inizialmente, è stata eseguita una segmentazione di ciascuno dei dataset di 30 giorni ottenuti da ciascun paziente virtuale, in porzioni di sei ore a partire da mezzanotte del primo giorno. Una di queste porzioni conteneva completamente l'IPF, poiché i guasti sono stati generati a mezzogiorno o a mezzanotte di un giorno casuale e hanno una durata di sei ore. L'obiettivo è rilevare un errore all'interno della finestra temporale di durata  $T_{max}=6h$  dall'inizio dell'evento. Sono stati definiti quattro indici come segue:

- Veri Positivi (True Positives, TP): si verificano quando almeno un allarme viene prodotto entro il tempo  $T_{max}$  da quando inizia il guasto
- Falsi Negativi (False Negatives, FN): quando si verifica un guasto, ma nessun allarme viene generato nel tempo  $T_{max}$ .
- Falsi Positivi (False Positives, FP): si verificano quando viene prodotto un allarme, ma non si è verificato alcun guasto.
- Veri Negativi (True Negatives, TN): se non viene generato l'allarme in assenza del guasto.

Infine, poiché i guasti della pompa determinano uno stato anomalo che perdura nel tempo anche dopo il ripristino del guasto, la finestra temporale di sei ore dopo il guasto non viene considerata nella valutazione. In questo modo, eventuali allarmi tardivi che si verificano in quella porzione non vengono conteggiati come FP. Allo stesso modo anche se non viene generato alcun allarme in quella porzione, il conteggio TN non viene incrementato.

La porzione di dati anomali rilevata dagli algoritmi potrebbe corrispondere a eventi rari come quelli associati ad ipoglicemia e non necessariamente a eventi associati a guasti della pompa per insulina. Per impedire agli algoritmi di produrre un avviso di IPF in corrispondenza di un calo glicemico, vengono silenziati gli allarmi quando viene osservato un valore  $g(t)$  inferiore a  $g_{th} = 120$  mg/dl.

Per valutare le performance i diversi algoritmi di anomaly detection sono state considerate due metriche: la recall (o sensitivity) definita come:

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

e il numero medio di FP al giorno (FP/days) nella popolazione.

Nel caso del rilevamento di MMA non è stata eseguita nessuna segmentazione dei dati e l'obiettivo è rilevare un evento all'interno della finestra temporale di durata  $T_{max}=2h$  dall'inizio dell'episodio di mancato annuncio del pasto. Se l'algoritmo genera un allarme entro la fine dell'evento, il rilevamento ha esito positivo e viene assegnato un vero positivo (TP). Viceversa, se non viene generato alcun allarme prima dell'assegnazione di  $T_{max}$ , è attribuito all'allarme un falso negativo (FN). Inoltre, se viene generato un allarme, ma nessun evento MMA ha effettivamente influenzato il sistema nell'intervallo di tempo passato  $T_{max}$ , viene assegnato un

falso positivo (FP). Eventuali allarmi tardivi che si verificano nella porzione T<sub>max</sub> successiva all'evento MMA vengono silenziati e non vengono conteggiati come FP. Anche in questo caso per non generare un avviso di MMA in corrispondenza di un calo glicemico, vengono silenziati gli allarmi quando viene osservato un valore  $g(t)$  inferiore a  $g_{th} = 120$  mg/dl.

## 5. Unsupervised Anomaly Detection per la detection di IPF

Nel lavoro di Meneghetti et al. [16], [32] sono state testate metodologie data-driven non supervisionate su dati in silico utilizzando l'ultima versione del simulatore UVA/ Padova T1D. Per l'anomaly detection sono stati considerati diversi features set uno con metodologie model-free e l'altro con approccio ibrido che integra l'AD non supervisionata con informazioni derivanti da metodi model-based. Entrambi considerano come feature il segnale  $g(t)$ , ovvero le misure CGM. Tuttavia, eventi iperglicemici possono essere dovuti all'assunzione di un pasto e non è detto che siano associati ad un malfunzionamento della pompa. Una soluzione a questo problema è considerare una nuova feature che metta in rilievo gli episodi di glicemia in assenza di un pasto. Questa feature è nominata *GCOB*.

In questo studio sono stati valutati gli effetti della feature *GCOB* sul rilevamento di IPF considerando diversi algoritmi di anomaly detection non supervisionata. Come descritto nel capitolo 4 sono stati generati due dataset di 100 soggetti in silico, di un mese ciascuno con un guasto della pompa, generati utilizzando il "UVA/ Padova T1D Simulator". Dai dati sono estratte le features come nei due articoli sopracitati, descritte nel successivo paragrafo ed è stata proposta una modifica dei features set utilizzati considerando la nuova feature *GCOB*. Dopodiché sono state implementate le tecniche di anomaly detection non supervisionate di HBOS, IF, KNN, OCSVM per stimare il punteggio di anomalia.

### 5.1 Estrazione delle features

Come anticipato nel capitolo 3, per ogni paziente T1DM sono disponibili le misure di concentrazione di glucosio  $g(t)$ , dell'iniezione di insulina  $i(t)$  e dal pasto  $m(t)$ . In questo paragrafo, definiamo le features estratte da questi tre segnali, potenzialmente in grado di descrivere lo stato del paziente ed evidenziare gli IPFs.

Come prima feature, ad ogni istante  $t$ , è stata considerata la misura CGM della glicemia  $g(t)$  per descrivere lo stato del paziente. Infatti, consente di includere nell'analisi multivariata eventi iperglicemici che possono essere dovuti al guasto della pompa.



Sono di fondamentale importanza anche le informazioni sull'insulina iniettata e, in particolare, consideriamo la correzione dell'insulina  $i_c(t)$  definita come:

$$i_c(t) = i(t) - i_{ST}(t)$$

Dove  $i_{ST}(t)$  rappresenta l'insulina prescritta dalla terapia standard che include sia l'insulina basale corrente,  $i_b(t)$ , sia i boli dei pasti,  $i_B(t)$ :  $i_{ST}(t) = i_b(t) + i_B(t)$ . La feature  $i_c(t)$  quindi tiene conto di quanto l'insulina  $i(t)$  viene somministrata oltre quella prevista dalla terapia standard. In uno scenario AP,  $i_c(t)$  può essere dovuto all'azione dell'algoritmo di controllo o può essere una correzione manuale operata dal paziente. In presenza di IPF sono frequenti queste correzioni per far fronte ai livelli di iperglicemia che si verificano a seguito del guasto.

Considerando la latenza di 1-8 ore dell'iniezione di insulina dovuta alla lenta dinamica di assorbimento, è stato introdotto il concetto di Insulin On Board (IOB) che è una stima dell'insulina in circolo nel sangue.  $IOB(t)$  è ottenuto dalla convoluzione del segnale di insulina iniettata  $i(t)$  con una funzione di decadimento esponenziale [45]. È possibile fare le stesse considerazioni per i pasti ingeriti che vengono assorbiti in 15-45 minuti e poi gradualmente svaniscono in 4-6 h pertanto è necessario introdurre i Carbohydrates On Board (COB), definiti anche come la convoluzione di  $m(t)$  con un'adeguata funzione di decadimento esponenziale [42].

Le features  $DCOB(t)$  e  $ICOB(t)$  sono state introdotte in Meneghetti et al [16] per evidenziare comportamenti anomali legati agli IPFs.  $DCOB(t)$  è basata sulla derivata del glucosio ( $\dot{g}(t)$ ) e i carbohydrates on board ed è definita come:

$$DCOB(t) = \frac{\dot{g}(t)}{COB(t) + 0.1}$$

Conseguentemente si verificano alti valori positivi di  $DCOB(t)$  quando il glucosio aumenta in assenza di *carboidrati in circolo* e questo è sintomo di guasti della pompa.

La seconda feature  $ICOB$  è in funzione di  $IOB(t)$ , ridotta in presenza di un pasto:

$$ICOB(t) = \frac{IOB(t)}{COB(t) + 0.1}$$

Grandi valori di  $ICOB(t)$  sono dovuti al tentativo di contrastare l'aumento del glucosio da parte del controllore o del paziente che inietta insulina extra comportando un aumento significativo del valore di  $IOB$  rispetto al  $COB$ . Continui tentativi infruttuosi di abbassare il glucosio sono i sintomi di un guasto della pompa.

Il lavoro di Meneghetti et al. [32] ha studiato un approccio ibrido che considera alcune features ispirate alle tecniche di rilevamento dei guasti basate su modelli, in cui i valori di glucosio misurati vengono confrontati con i valori predetti ottenuti utilizzando un modello. I residui di predizione possono essere considerati come feature aggiuntive. Vengono considerati tre diversi orizzonti di predizione: un'ora ( $pres1h(t)$ ), due ore ( $pres2h(t)$ ) e tre ore ( $pres3h(t)$ ). Per questo lavoro i residui di predizione sono ottenuti utilizzando la predizione ottenuta con un filtro di Kalman che utilizza modelli autoregressivi a media mobile con input esogeni (ARMAX). I modelli sono identificati utilizzando i dati  $g(t)$ ,  $i_b(t)$  e  $m(t)$  di un paziente. Questa procedura viene eseguita off-line considerando il seguente sistema di equazioni:

$$x(t + 1) = Ax(t) + Bu(t) + Ce(t) \quad \text{Eq. di aggiornamento dello stato}$$

$$y(t) = Dx(t) + e(t) \quad \text{Eq. delle misure}$$

dove  $x(t)$  è il vettore degli stati,  $u(t)$  è il vettore degli ingressi,  $u(t)=[i_b(t), m(t)]$ ,  $y(t)$  è il valore di concentrazione di glucosio misurato dal sensore CGM al tempo  $t$ .  $e(t)$  è il rumore bianco di varianza  $\sigma_e^2$ , stimata dai dati. L'identificazione delle matrici A, B, C e D del modello si ottiene identificando un modello ARMAX in forma di spazio di stato. L'ordine dei polinomi ARMAX  $n_a, n_b, n_c$  è impostato pari a 7 per tutti i pazienti, ed è stato considerato il ritardo ingresso uscita (input-output delay) per l'insulina 45 min e per i pasti 15 min. Con questo set up l'orizzonte di predizione a 2h è stato selezionato tra i tre considerati nell'articolo sopracitato.

Infine, a queste features aggiungiamo  $GCOB(t)$  che, come abbiamo precedentemente introdotto, mette in rilievo gli episodi di glicemia in assenza di un pasto dividendo  $g(t)$  per la quantità di carboidrati assunti dal paziente:

$$GCOB(t) = \frac{g(t)}{COB(t) + 0.1}$$

I valori delle features sono normalizzati utilizzando il ridimensionamento min-max, con i valori minimi e massimi osservati nei singoli pazienti. Nella Figura 12 sono riportate le features estratte del paziente simulato #001 di una porzione di sei giorni, dove la regione in rosso evidenzia in corrispondenza del guasto IPF il comportamento delle features sopra menzionate. È importante notare, da una prima ispezione visiva, come *GCOB* in corrispondenza del guasto IPF presenti valori che si discostano di più da quelli registrati nell'intera finestra temporale osservata. Al contrario la funzione  $g(t)$ , in presenza del guasto, non sembra assumere particolari valori rispetto al resto della registrazione.

## Simulated patient #001

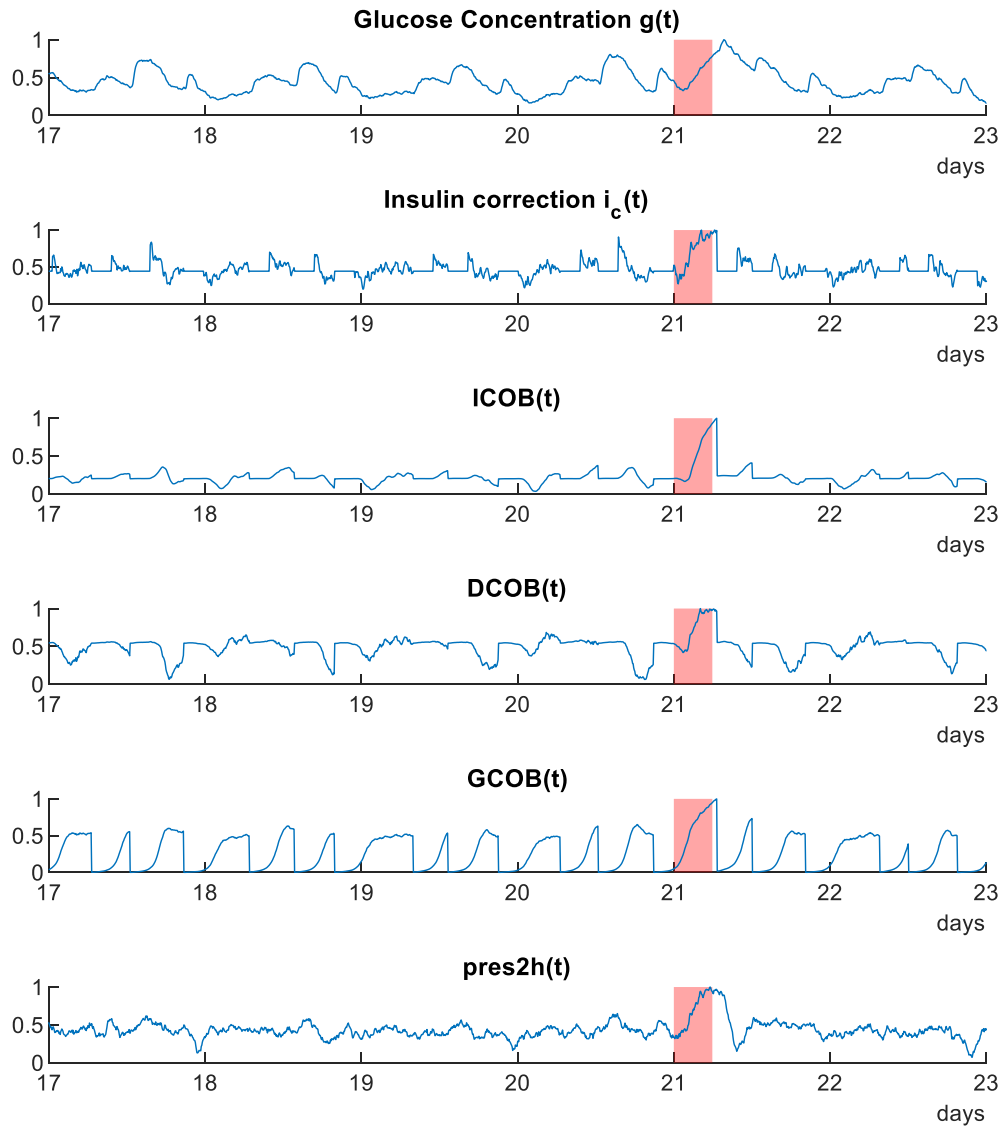


Figura 12. Porzione di sei giorni estratti delle features del paziente simulato #001. Un guasto IPF si verifica intorno al giorno 21 (evidenziato dalla regione rossa)

In questo lavoro, sono stati adottati i seguenti features set:

$$x_0(t) = [g(t), ICOB(t), DCOB(t)] [16]$$

$$x_3(t) = [g(t), ICOB(t), DCOB(t), i_c(t), pres2h(t)] [32]$$

A cui è stata prima aggiunta la feature  $GCOB(t)$  e successivamente per soddisfare l'ipotesi di dipendenza tra le feature di alcuni algoritmi non supervisionati  $GCOB(t)$  è stata sostituita a  $g(t)$ , poiché  $GCOB$  è funzione di  $g(t)$ :

$$x_1(t) = [g(t), ICOB(t), DCOB(t), GCOB(t)]$$

$$x_2(t) = [ICOB(t), DCOB(t), GCOB(t)]$$

$$x_4(t) = [g(t), ICOB(t), DCOB(t), i_c(t), pres2h(t), GCOB(t)]$$

$$x_5(t) = [ICOB(t), DCOB(t), i_c(t), pres2h(t), GCOB(t)]$$

Nella Figura 13 sono riportate le features del set con approccio model-free estratte dal paziente simulato #001, dove la regione in rosso evidenzia in corrispondenza di un MMA il comportamento delle features sopra menzionate. Anche in questo caso è importante evidenziare come  $GCOB$  in corrispondenza dell'evento MMA presenti valori che si discostano di più da quelli registrati nell'intera finestra temporale osservata. Al contrario il descrittore  $g(t)$ , evidenzia condizioni di iperglicemia che però possono essere dovute non necessariamente al mancato annuncio del pasto.

## Simulated patient #001

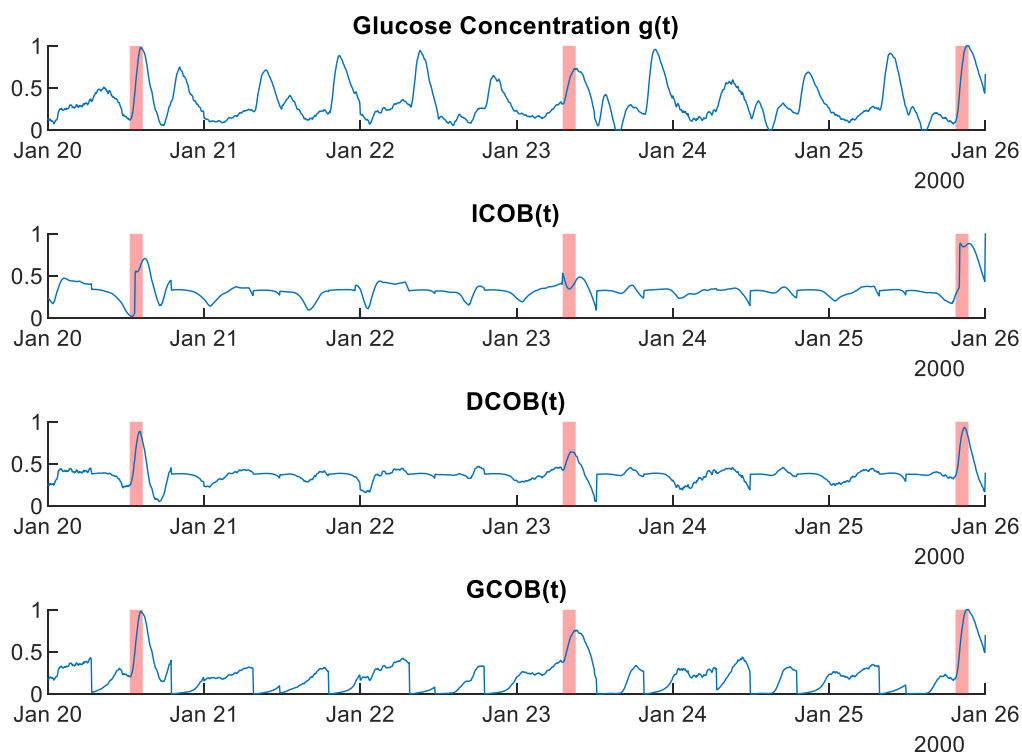


Figura 13. Porzione di sei giorni estratti delle features del paziente simulato #001. Tre eventi MMAs si verifica intorno al giorno 20, 23 e 25 gennaio (evidenziato dalla regione rossa)

L'estrazione delle features è stata implementata in Matlab R2019b e successivamente i features set sono stati sottoposti alla valutazione degli algoritmi AD non supervisionati. Per l'implementazione degli algoritmi è stato utilizzato il toolbox Python open-source PyOD [46].

## 5.2 Tuning della soglia anomaly score

Gli allarmi devono essere associati a determinati valori dell'AS. Una volta che l'AS supera tale soglia predefinita, viene segnalata un'anomalia. Il criterio per la scelta della soglia dipende dalla particolare metrica di performance adottata, che è generalmente un compromesso tra falsi negativi (FN), punti dati erroneamente identificati come inlier e falsi positivi (FP), istanze erroneamente identificate come valori anomali.

Per selezionare la soglia ottima, sono state utilizzate le metriche di FP/day e Recall. La Figura 14 riporta i risultati ottenuti da ciascun algoritmo sul training set, nello spazio Recall vs FP/day per il features set  $x_0(t) = [g(t), ICOB(t), DCOB(t)]$ . Ogni curva colorata in modo diverso a seconda dell'algoritmo viene ottenuta per diversi valori della soglia. In questa rappresentazione, la configurazione ottimale è quella più vicina all'angolo in basso a destra, che corrisponde a Recall massima e falsi allarmi (FP) nulli. Pertanto, la soglia viene selezionata come valore che riduce al minimo la distanza da detto angolo:

$$J = (1 - Recall)^2 + \left(\frac{FP}{days}\right)^2$$

In ogni curva, è evidenziato con un cerchio rosso le prestazioni raggiunte con la soglia ottimale.

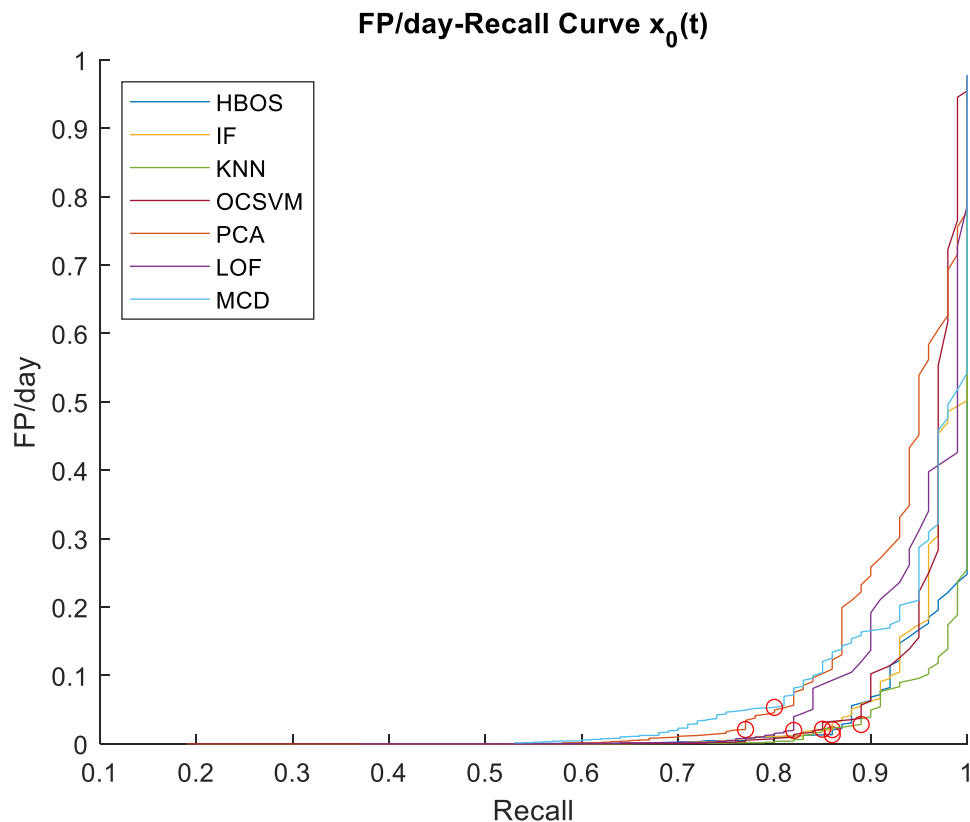


Figura 14. Curva FP/day-Recall considerando il features set  $x_0(t) = [g(t), ICOB(t), DCOB(t)]$

Per il confronto tra le performance dei diversi features set viene stimata l'area sotto la curva FP/day-Recall ottenuta dal training set considerando diversi valori di soglia per la generazione dell'allarme. È stata calcolata come segue:

$$AUC_{FP-R} = \sum_n (R_n - R_{n-1}) \frac{FP_n}{days}$$

dove  $R_n$  e  $FP_n$  sono la Recall e i falsi positivi all'ennesimo valore di soglia.

La Tabella 2 riporta i valori finali delle soglie selezionate considerando il features set  $x_0(t)$  per tutti gli algoritmi e i valori delle metriche per la selezione.

Tabella 2. Recall, FP/day e threshold stimate dal training set

	<b>Recall</b>	<b>FP/day</b>	<b>Threshold</b>
<b>HBOS</b>	0,86	0,05	3,85
<b>IF</b>	0,86	0,08	0,12
<b>KNN</b>	0,89	0,11	0,29
<b>OCSVM</b>	0,85	0,09	31,60
<b>PCA</b>	0,77	0,08	69,81
<b>LOF</b>	0,82	0,08	2,70
<b>MCD</b>	0,81	0,23	805,20



## 6. Risultati dello studio

I features set presentati nel precedente capitolo sono dapprima stati confrontati considerando gli algoritmi HBOS, IF, KNN, OCSVM e successivamente individuato il features set dalla migliori performance l'analisi è stata ampliata applicando gli algoritmi LOF, PCA, MCD.

### 6.1 IPF detection

Nelle Figura 16-19 è riportato un esempio delle curve FP/day-Recall dei diversi features set ottenute con lo stesso algoritmo HBOS per il rilevamento degli IPFs. Come descritto precedentemente, le prestazioni ideali si ottengono nell'angolo in basso a destra. Aree più piccole sotto la curva suggeriscono quindi che i features set  $x_1(t)$  e  $x_2(t)$  (rosso e giallo) siano più efficaci per la maggior parte delle soglie.

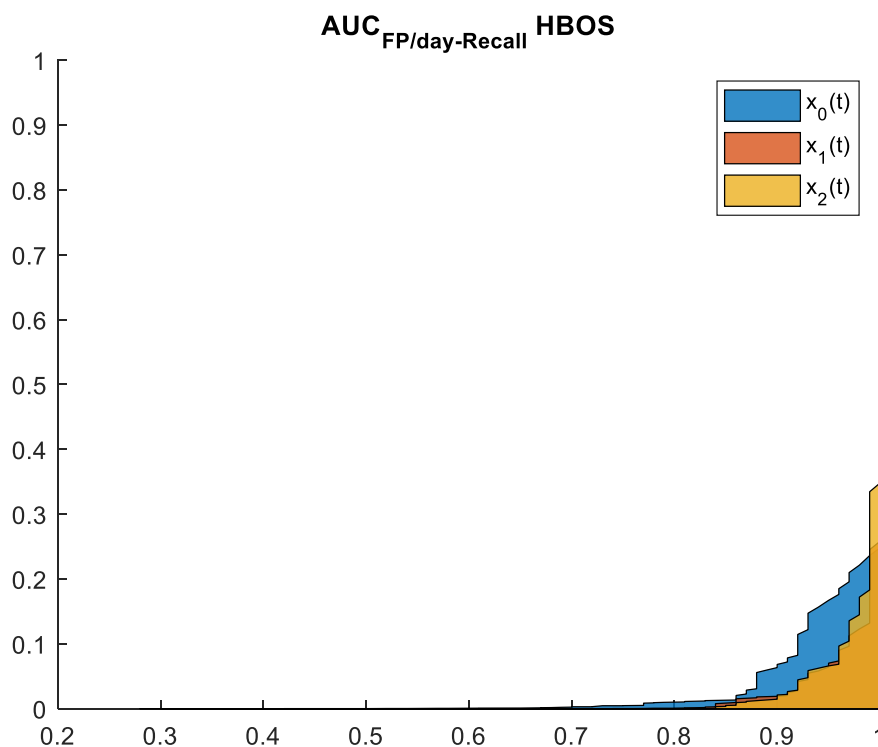


Figura 16. Confronto AUC HBOS dei features set con approccio model-free.

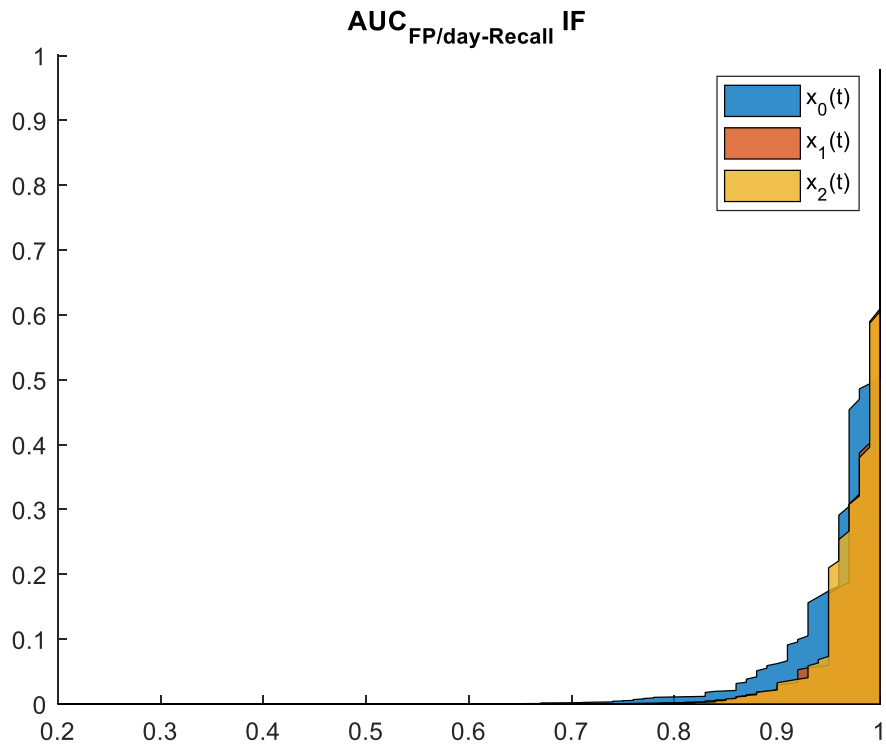


Figura 17. Confronto AUC IF dei features set con approccio model-free.

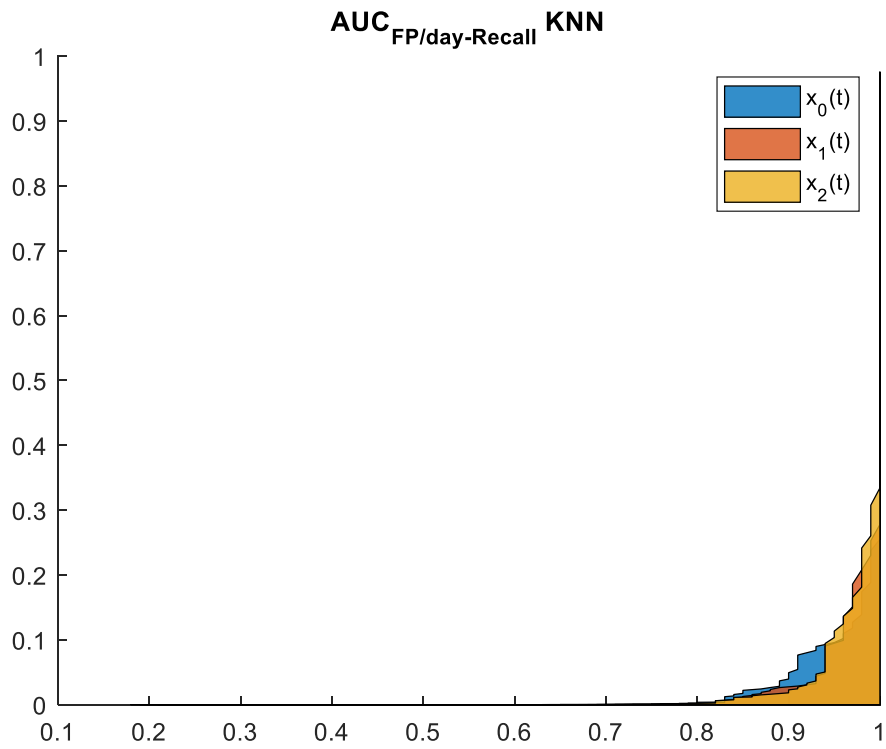


Figura 18. Confronto AUC KNN dei features set con approccio model-free.

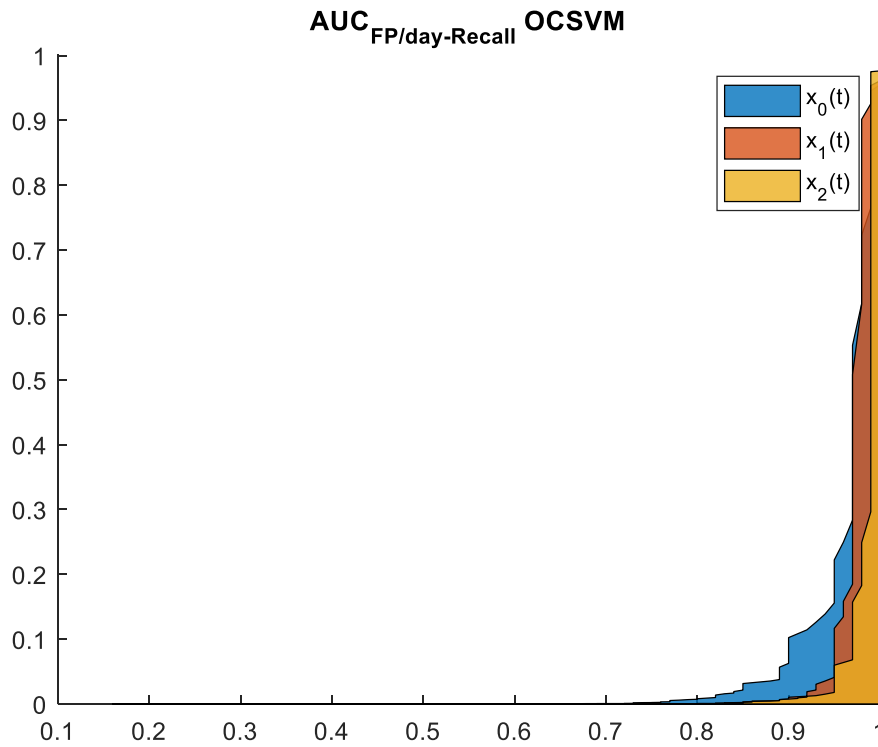


Figura 19. Confronto AUC OCSVM dei features set con approccio model-free.

Le stesse considerazioni si possono fare per i features set basati su approccio ibrido. Nelle Figure 20-23 i features set che considerano *GCOB*  $x_4(t)$  e  $x_5(t)$  (rosso e giallo) risultano avere un'area più piccola rispetto a  $x_3(t)$  (blu).

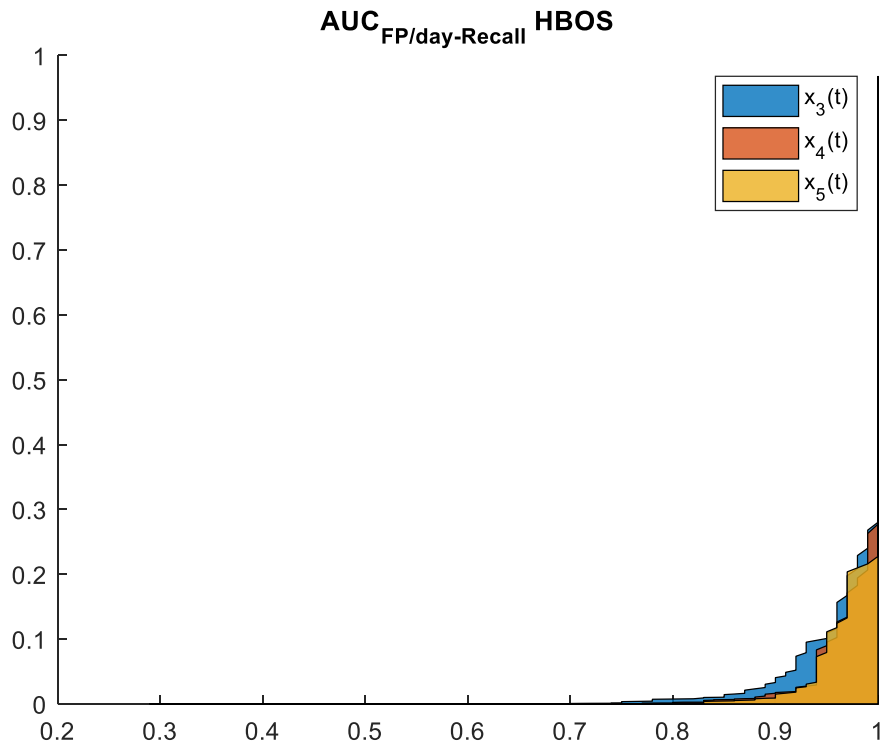


Figura 20. Confronto AUC HBOS dei features set con approccio ibrido

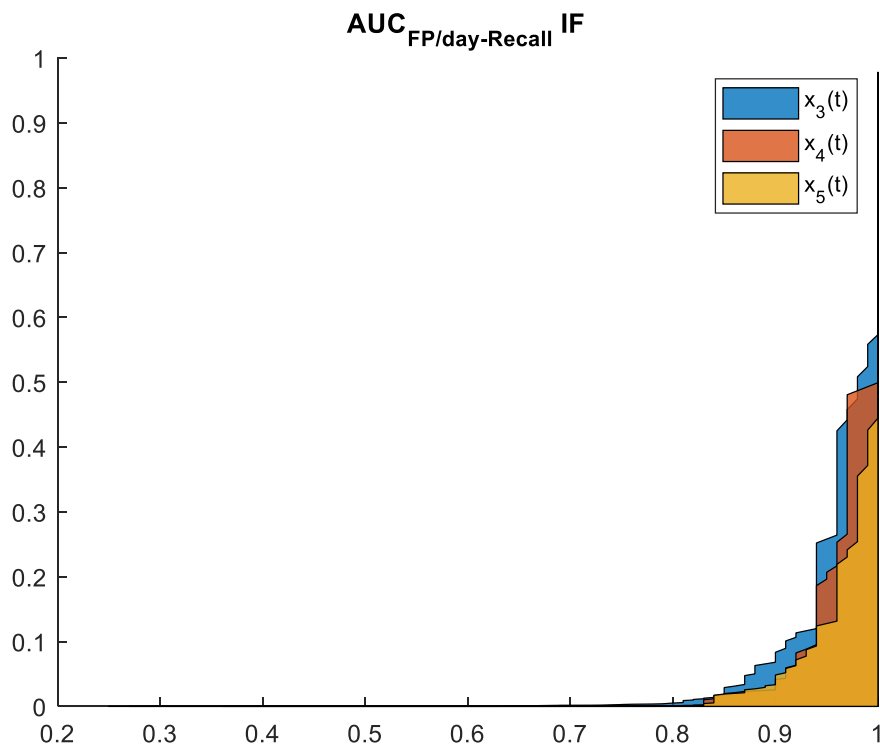


Figura 21. Confronto AUC IF dei features set con approccio ibrido.

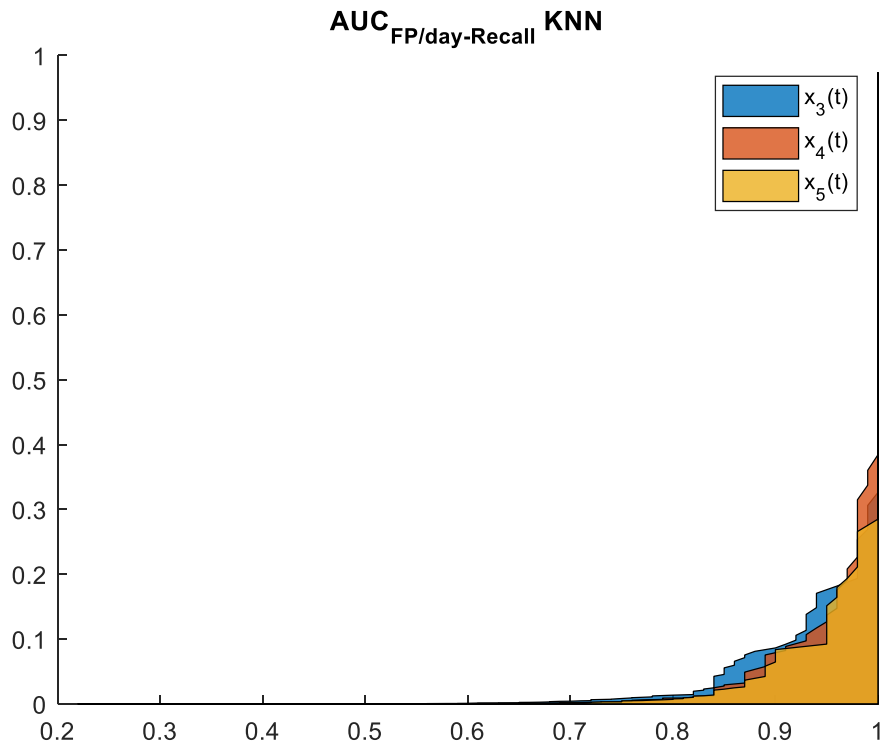


Figura 22. Confronto AUC KNN dei features set con approccio ibrido

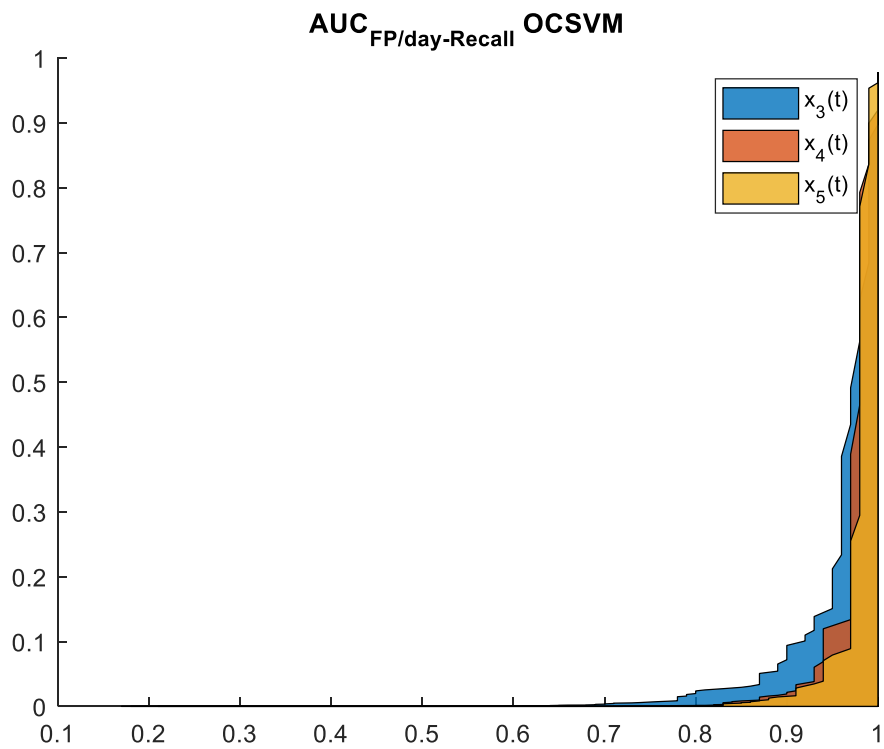


Figura 23. Confronto AUC OCSVM dei features set con approccio ibrido.

La Tabella 3 riporta l' $AUC_{FP-R}$  calcolato per i features set con approccio model-free. È possibile notare come l'aggiunta di  $GCOB$  comporti un decremento di questo parametro per gli algoritmi proposti. La Tabella 4 invece confronta i features set dell'approccio ibrido e anche in questo caso i valori di  $AUC_{FP-R}$  considerando anche  $GCOB$  sono inferiori rispetto al set originale.

Tabella 3. Confronto AUC dei features set con approccio model-free:  $x_0(t)$ ,  $x_1(t)$  e  $x_2(t)$

ALGORITHM	AUC <sub>FP-R</sub>		
	$x_0(t)$	$x_1(t)$	$x_2(t)$
<b>HBOS</b>	$75,7 \cdot 10^{-3}$	$37,3 \cdot 10^{-3}$	$42,8 \cdot 10^{-3}$
<b>IF</b>	$111,8 \cdot 10^{-3}$	$78,2 \cdot 10^{-3}$	$82,4 \cdot 10^{-3}$
<b>KNN</b>	$52,5 \cdot 10^{-3}$	$48,7 \cdot 10^{-3}$	$51,9 \cdot 10^{-3}$
<b>OCSVM</b>	$142,5 \cdot 10^{-3}$	$111,0 \cdot 10^{-3}$	$63,3 \cdot 10^{-3}$

Tabella 4. AUC dei features set dell'approccio ibrido:  $x_3(t)$ ,  $x_4(t)$  e  $x_5(t)$

ALGORITHM	AUC <sub>FP-R</sub>		
	$x_3(t)$	$x_4(t)$	$x_5(t)$
HBOS	$59,6 \cdot 10^{-3}$	$43,6 \cdot 10^{-3}$	$42,4 \cdot 10^{-3}$
IF	$127,3 \cdot 10^{-3}$	$100,3 \cdot 10^{-3}$	$76,1 \cdot 10^{-3}$
KNN	$90,4 \cdot 10^{-3}$	$80,9 \cdot 10^{-3}$	$70,6 \cdot 10^{-3}$
OCSVM	$144,8 \cdot 10^{-3}$	$107,1 \cdot 10^{-3}$	$95,2 \cdot 10^{-3}$

I valori di AUC<sub>FP-R</sub> indicano che l'aggiunta di  $GCOB(t)$  migliora le prestazioni dell'AD, e considerando che l'informazione di  $g(t)$  è contenuta nella nuova feature possiamo considerare i features set che sostituiscono  $g(t)$ ,  $x_2(t)$  e  $x_5(t)$ , come configurazione ottimale in quanto le features considerate sono indipendenti l'una dalle altre. Inoltre, per questi due features set si può notare come l'algoritmo HBOS restituisce i valori più bassi di AUC<sub>FP-R</sub>.

Nella Figura 24 è riportata una porzione di sei giorni per il paziente simulato #001 dove le features estratte sono colorate secondo l'anomaly score di HBOS, e in corrispondenza del guasto (regione rossa) presentano i valori più alti di AS corrispondenti al colore giallo.

### Simulated patient #001, $x_2(t)$ AS<sub>HBOS</sub>

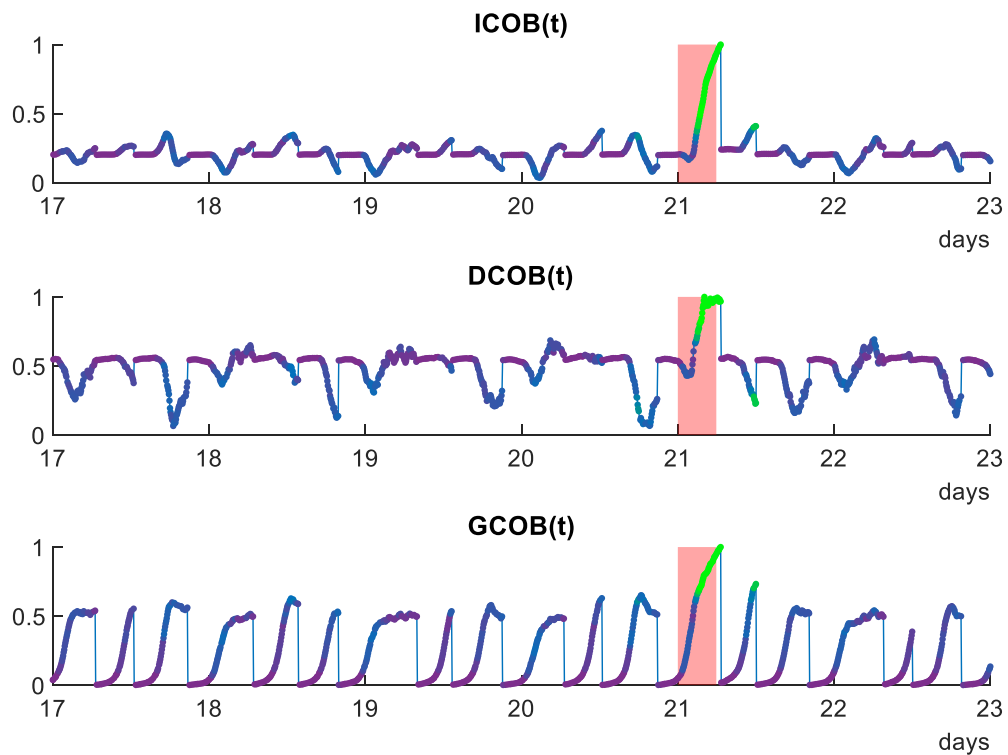


Figura 24. Paziente simulato #001  $x_2(t) = [ICOB(t), DCOB(t), GCOB(t)]$ , colorazione basata su AS calcolato con HBOS.

Mentre per il features set  $x_5(t)$  nella Figura 25 invece è fornita una porzione di sei giorni per il paziente simulato #001 dove le features estratte sono anche qui colorate secondo l'anomaly score di HBOS, e i valori più alti di AS corrispondenti al colore giallo si manifestano in corrispondenza del guasto (regione rossa).



### Simulated patient #001, $x_5(t)$ AS<sub>HBOS</sub>

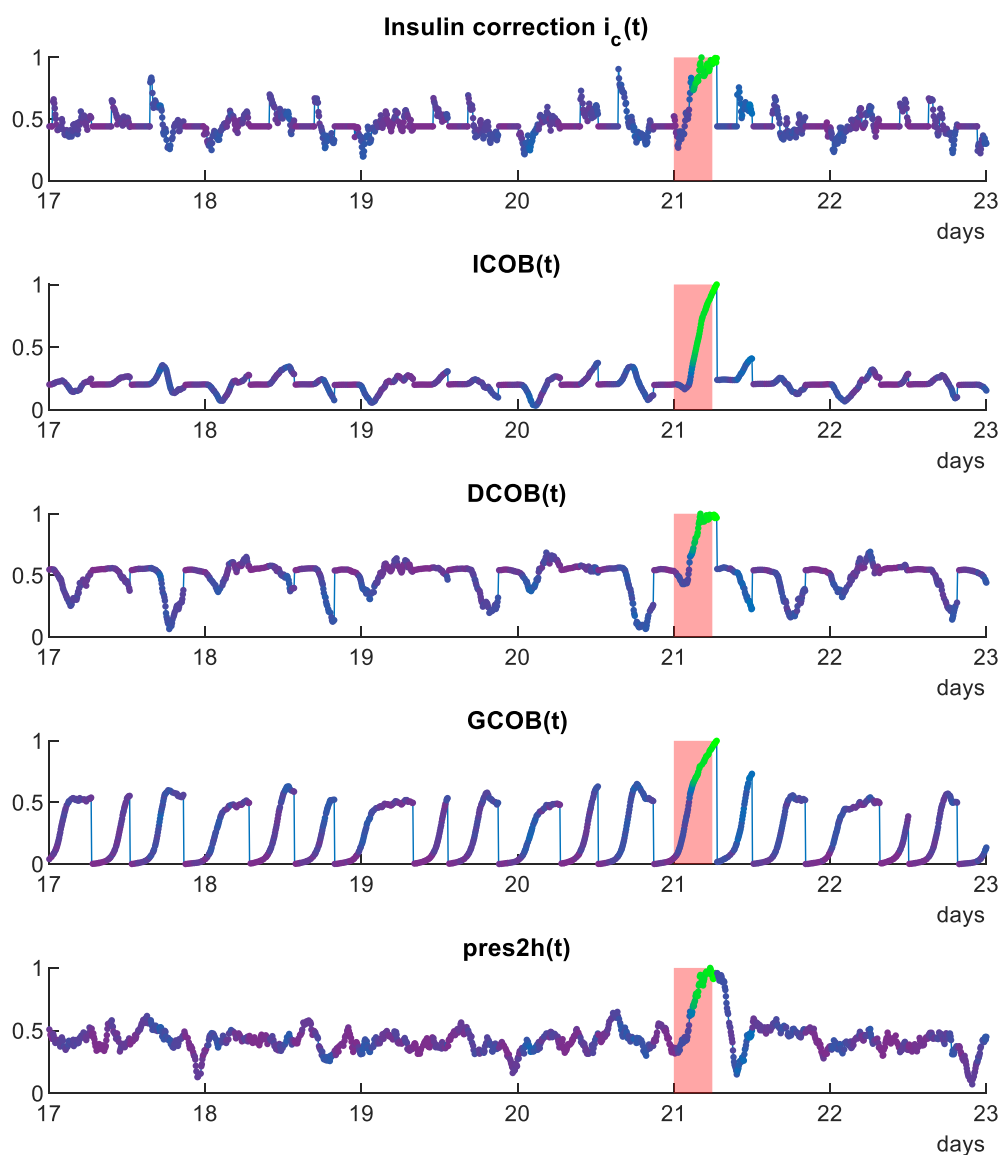


Figura 25. Paziente simulato #001  $x_5(t) = [ICOB(t), DCOB(t), i_c(t), pres2h(t), GCOB(t)]$ , colorazione basata su AS calcolato con HBOS.

Al fine di avere una panoramica completa delle performance di  $x_2(t)$  e  $x_5(t)$  sono stati implementati anche gli algoritmi di PCA, LOF, MCD descritti nel capitolo 2. Nelle Figure 26-27 sono mostrate le curve Recall e FP/day ottenuti con i diversi algoritmi.

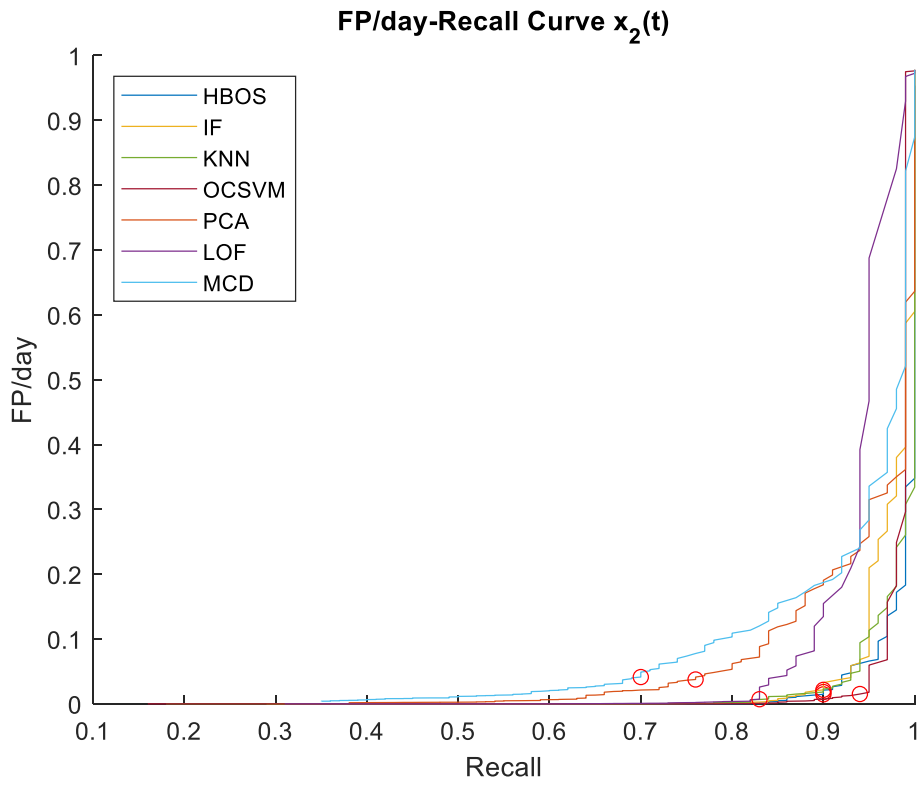


Figura 26. Curva FP/day-Recall di  $x_2(t)$ .

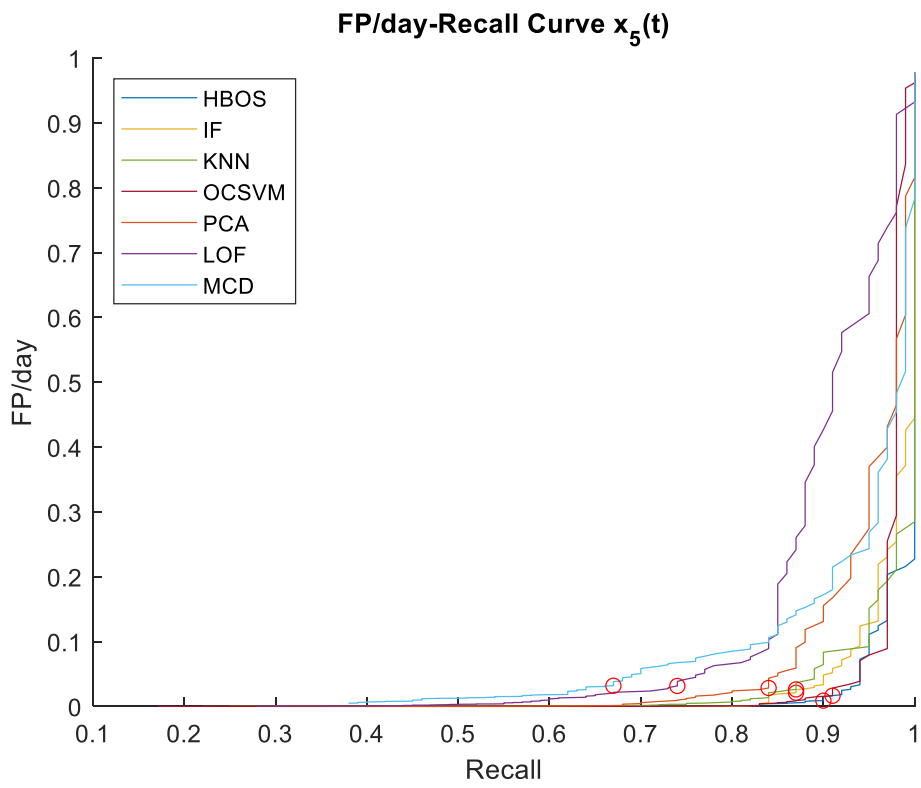


Figura 27. Curva FP/day-Recall di  $x_5(t)$ .

I risultati di questi due features set sono riportati nella Tabella 5-6 considerando Recall e FP/day ottenuti sui test set, utilizzando la soglia ottimale, selezionata dal training set.

Le migliori prestazioni sempre in termini di  $AUC_{FP-R}$  sono ottenute da HBOS, che ha raggiunto un Recall di 0,89 e 0,07 FP/day per il features set  $x_2(t)$ , mentre per  $x_5(t)$  un Recall di 0,88 e FP/day 0,06.

Tabella 5. Recall, FP/day test set e soglia ottima per il features set  $x_2(t)$

	<b>Recall</b>	<b>FP/day</b>	<b>Threshold</b>
<b>HBOS</b>	0,89	0,07	4,92
<b>IF</b>	0,87	0,12	0,12
<b>KNN</b>	0,87	0,09	0,32
<b>OCSVM</b>	0,92	0,08	31,6
<b>PCA</b>	0,77	0,06	100,3
<b>LOF</b>	0,84	0,04	2,73
<b>MCD</b>	0,69	0,13	1110

Tabella 6. Recall, FP/day test set e soglia ottima per il features set  $x_5(t)$

	<b>Recall</b>	<b>FP/day</b>	<b>Threshold</b>
<b>HBOS</b>	0,88	0,06	6,7
<b>IF</b>	0,87	0,08	0,13
<b>KNN</b>	0,86	0,09	0,44
<b>OCSVM</b>	0,88	0,06	36,0
<b>PCA</b>	0,84	0,13	73,8
<b>LOF</b>	0,78	0,11	3,1
<b>MCD</b>	0,68	0,11	2037,9

## 6.2 MMA detection

Nelle Figure 28-31 è riportato il confronto tra l'area sotto la curva FP/day-Recall dei features set con approccio model-free. Sono state ottenute dal training set considerando diversi valori di soglia per la generazione dell'allarme.

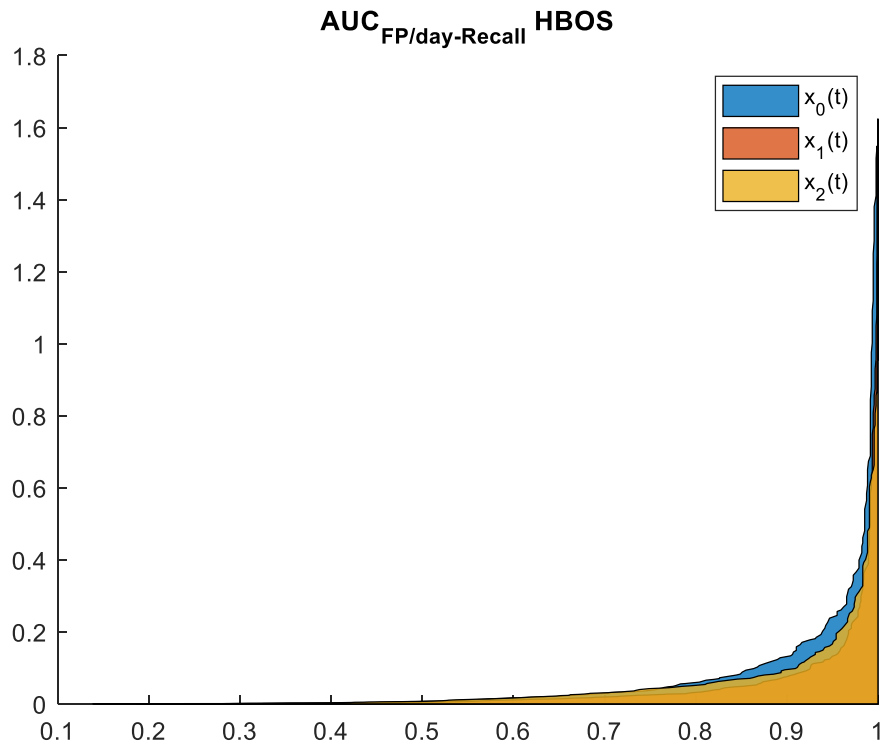


Figura 28. Confronto AUC HBOS dei features set con approccio model-free.

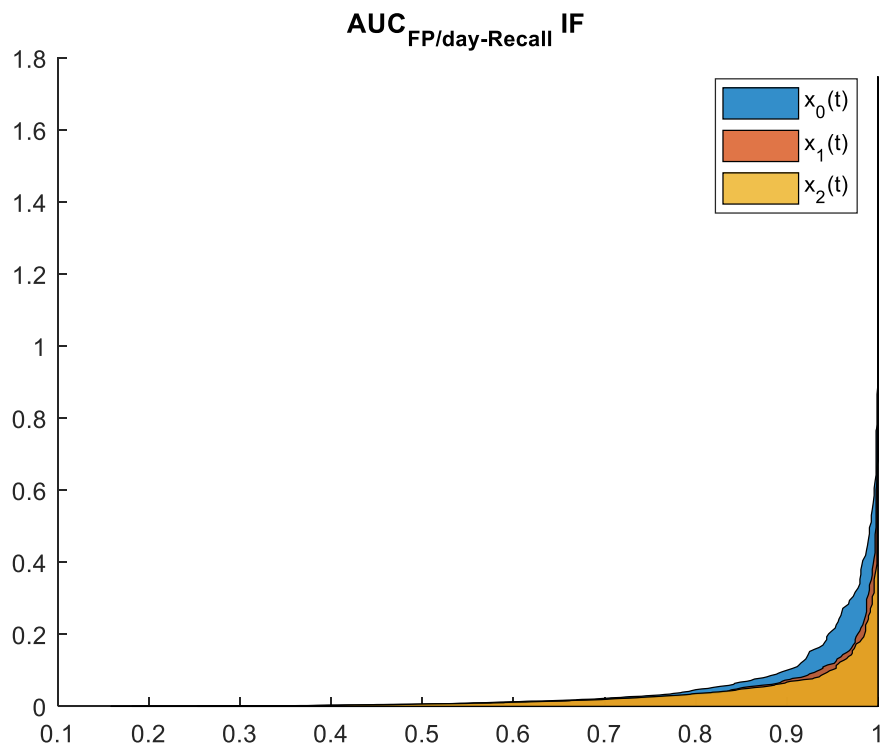


Figura 29. Confronto AUC IF dei features set con approccio model-free.

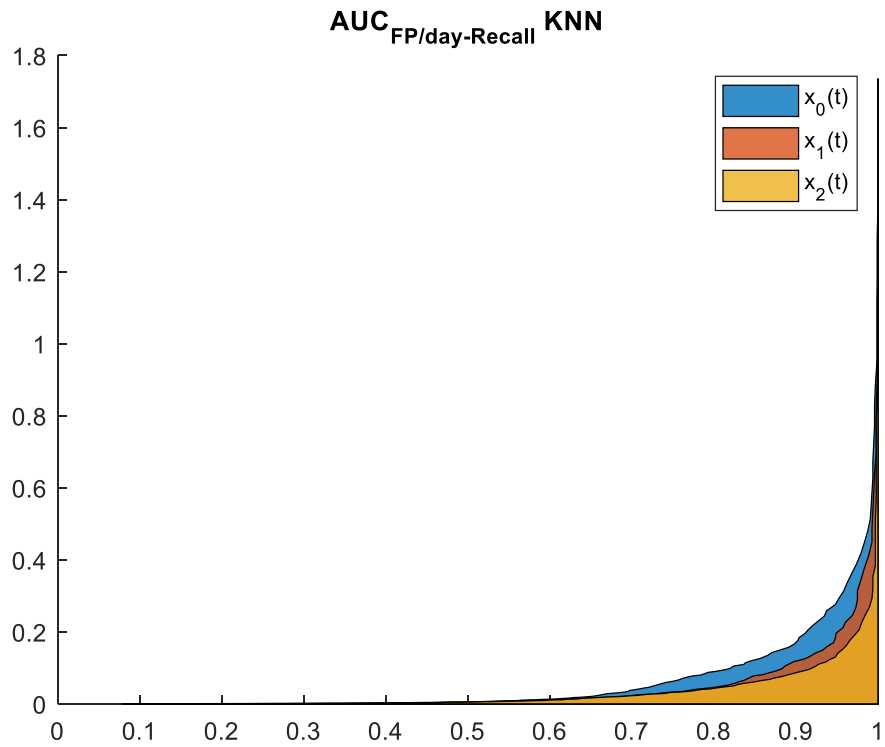


Figura 30. Confronto AUC KNN dei features set con approccio model-free.

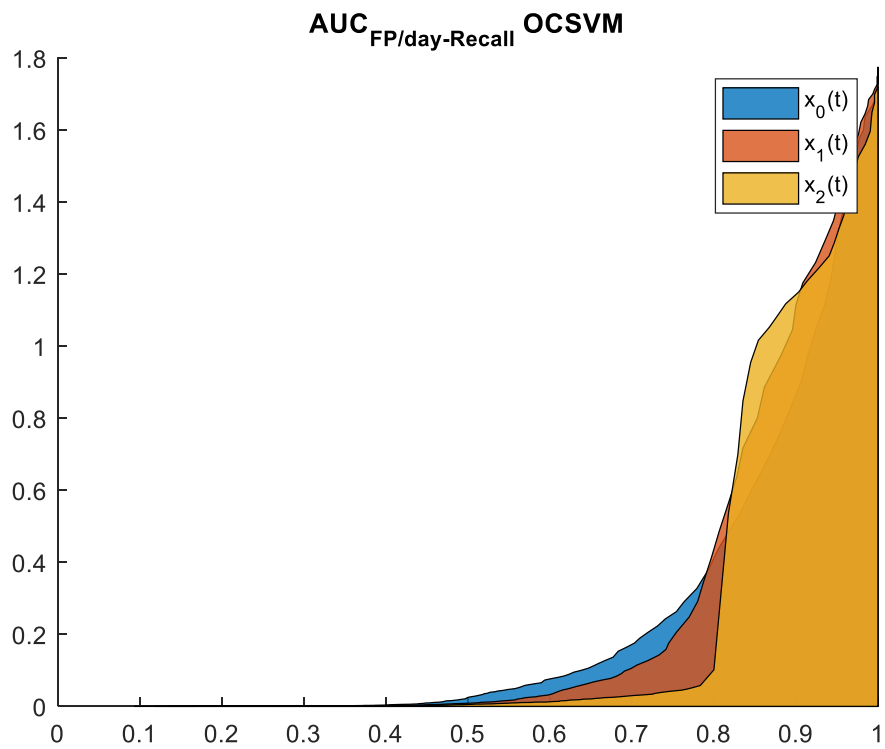


Figura 31. Confronto AUC OCSVM dei features set con approccio model-free.

La Tabella 7 riporta l' $AUC_{FP-R}$  calcolato per i features set con approccio model-free. È possibile notare come l'aggiunta di  $GCOB$  comporti un decremento di questo parametro per gli algoritmi proposti ad eccezione di OCSVM. L'algoritmo di AD basato sulla classificazione non presenta lo stesso comportamento del caso di IPF.

Tabella 7. AUC dei features set dell'approccio model-free:  $x_0(t)$ ,  $x_1(t)$  e  $x_2(t)$

ALGORITHM	AUC <sub>FP-R</sub>		
	$x_0(t)$	$x_1(t)$	$x_2(t)$
HBOS	$52,4 \cdot 10^{-3}$	$33,6 \cdot 10^{-3}$	$41,5 \cdot 10^{-3}$
IF	$40,6 \cdot 10^{-3}$	$27,7 \cdot 10^{-3}$	$25,2 \cdot 10^{-3}$
KNN	$58,5 \cdot 10^{-3}$	$39,8 \cdot 10^{-3}$	$30,7 \cdot 10^{-3}$
OCSVM	$242,5 \cdot 10^{-3}$	$256,1 \cdot 10^{-3}$	$233,1 \cdot 10^{-3}$

Per gli eventi MMAs, considerando HBOS, IF e KNN, i valori di  $AUC_{FP-R}$  indicano che anche in questo caso che l'aggiunta di  $GCOB(t)$  migliora le prestazioni dell'AD. E come per il guasto IPF è possibile considerare i features set che sostituiscono  $g(t)$  come configurazione ottimale in quanto le features considerate sono indipendenti l'una dalle altre.

Per i features set  $x_2(t)$  e  $x_5(t)$  si può notare come l'algoritmo IF restituisce i valori più bassi di  $AUC_{FP-R}$ . Nella Figura 32 è riportata una porzione di sei giorni per il paziente simulato #001 dove le features estratte sono colorate secondo l'anomaly score di IF, e in corrispondenza del guasto (regione rossa) presentano i valori più alti di AS corrispondenti al colore verde-giallo.

### Simulated patient #001, $x_2(t)$ AS<sub>IF</sub>

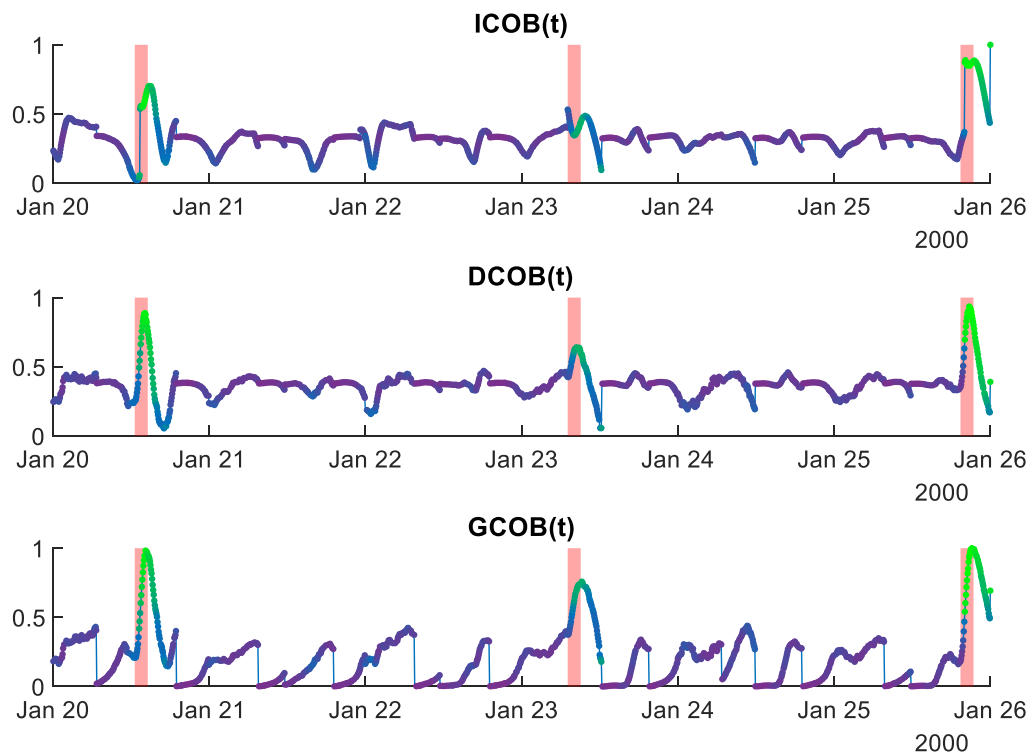


Figura 32. Paziente simulato #001  $x_2(t) = [ICOPB(t), DCOB(t), GCOB(t)]$ , colorazione basata su AS calcolato con IF.

Come per il guasto IPF per avere una panoramica completa delle performance di  $x_2(t)$  sono stati implementati anche gli algoritmi di PCA, LOF, MCD descritti nel capitolo 2. Nella Figura 33 sono mostrate le curve Recall e FP/day ottenuti con i diversi algoritmi.



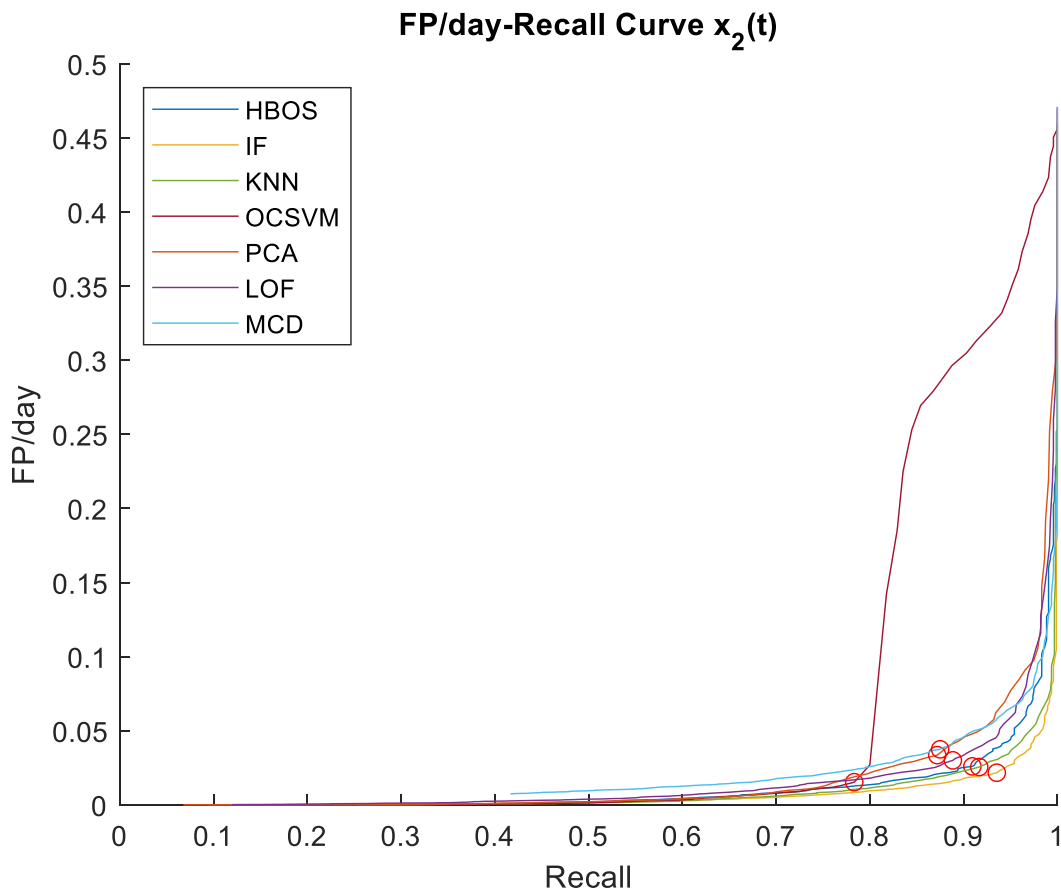


Figura 33. Curva FP/day-Recall di  $x_2(t)$ .

I risultati di questo features set sono riportati nella Tabella 8 considerando Recall e FP/day ottenuti sui test set, utilizzando la soglia ottimale, selezionata dal training set.

Le migliori prestazioni sempre in termini di  $AUC_{FP-R}$  sono ottenute da IF, che ha raggiunto un Recall di 0,91 e 0,22 FP/day per il features set  $x_2(t)$ . Considerando i risultati con gli altri algoritmi è interessante notare i valori Recall ottenuti, che in particolare per HBOS, KNN e MCD sono pari a 1, e questo implica che vengono identificati tutti gli eventi di MMAs senza falsi negativi.

Tabella 8. Recall, FP/day test set e soglia ottima per il features set  $x_2(t)$

	<b>Recall</b>	<b>FP/day</b>	<b>Threshold</b>
<b>HBOS</b>	1	0,27	0,7
<b>IF</b>	0,91	0,13	0,04
<b>KNN</b>	1	0,22	0,18
<b>OCSVM</b>	0,83	0,16	1,37
<b>PCA</b>	0,92	0,13	34,49
<b>LOF</b>	0,92	0,13	1,77
<b>MCD</b>	1	0,39	152,58

Poiché le tipologie di guasti trattati in questa tesi hanno effetti simili sul sistema è necessario considerare che gli allarmi MMA devono essere distinti da quelli generati in corrispondenza di un guasto IPF. Per far questo è possibile considerare due soglie diverse: infatti dai risultati ottenuti si nota che la soglia ottima identificata per gli eventi di MMA è inferiore per tutti gli algoritmi rispetto a quella dei guasti IPFs (Tabella 5) . In alternativa, si potrebbero utilizzare features set differenti. Ad esempio, in riferimento alla Figura 32, in corrispondenza dell'evento MMA al 23 gennaio si può notare che in seguito all'ispezione visiva, i valori di  $ICOB(t)$  e  $DCOB(t)$  non evidenziano lo stato anomalo del paziente considerando la finestra di osservazione di sei giorni.

## 7. Conclusioni

Il rilevamento automatico dei guasti della pompa di insulina (Insulin Pump Faults, IPFs) può migliorare la sicurezza del paziente avvertendo tempestivamente di un malfunzionamento di questo componente chiave. È possibile raggiungere questo obiettivo utilizzando tecniche di anomaly detection.

In questa tesi, sono stati esaminati i metodi non supervisionati di rilevamento delle anomalie. I metodi proposti si avvalgono delle features che descrivono lo stato del paziente, in particolare evidenziano i guasti alla pompa. Sono state implementate in Matlab l'estrazione delle features e la stima della soglia ottima, mentre in Python sono stati calcolati gli anomaly score utilizzando diversi algoritmi non supervisionati di anomaly detection. Il metodo di rilevamento è stato testato utilizzando l'ultima versione del simulatore Padova/UVA T1D [6].

Inoltre, è stata proposta una nuova feature  $GCOB(t)$  e sono stati valutati gli effetti della sua inclusione in aggiunta ai features set utilizzati in [16], [32] e anche come sostituto della feature  $g(t)$  per ridurre la ridondanza negli stessi features set. È stato eseguito un confronto tra i features set considerando diversi algoritmi AD non supervisionati e valutate le performance in termini di area sotto la curva FP/day-Recall. In entrambi i features set esaminati, l'aggiunta di  $GCOB$  e l'impiego della stessa in sostituzione a  $g(t)$  migliora le performance. Considerando che l'informazione di  $g(t)$  è contenuta nella nuova feature, sono stati testati anche features set che sostituiscono  $g(t)$  come configurazione ottimale in quanto le features considerate sono indipendenti l'una dalle altre.

Utilizzando la configurazione ottimale identificata, le migliori prestazioni sempre in termini di  $AUC_{FP-R}$  sono ottenute da HBOS.

Il rilevamento tempestivo del mancato annuncio dei pasti permette di attivare strategie di compensazione tramite iniezione di insulina. In questo studio sono state implementate le stesse tecniche non supervisionate di AD con approccio model-free usate per il rilevamento di IPF, considerando che hanno effetti simili sul sistema ad anello chiuso.

I risultati di questa analisi preliminare evidenziano l'interesse di queste metodologie applicate per il rilevamento di MMA. Inoltre, l'applicazione del features set con approccio model-free ha confermato il vantaggio dell'utilizzo della feature  $GCOB(t)$ .

Lo sviluppo di un sistema di fault detection robusto è on-going e il lavoro svolto qui presentato pone le basi per futuri sviluppi e ulteriori miglioramenti: I risultati presentati in questo lavoro sono ottenuti su dati simulati. Seppur il simulatore sia uno strumento molto avanzato ed accurato, adottato dalla comunità scientifica internazionale e accettato come sostituto degli esperimenti preclinici sugli animali, un modello matematico introduce inevitabilmente delle semplificazioni rispetto al caso reale. Ulteriori investigazioni saranno oggetto di lavori futuri volti alla validazione e alla sperimentazione delle metodologie su dati reali e allo sviluppo di tecniche capaci di trovare e discriminare guasti e anomalie di natura diversa.

## Bibliografia

- [1] R. I. G. Holt, C. Cockram, A. Flyvbjerg, e B. J. Goldstein, *Textbook of Diabetes*. John Wiley & Sons, 2017.
- [2] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, e B. P. Kovatchev, «Diabetes: Models, Signals, and Control», *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol. 2, pagg. 54–96, 2009, doi: 10.1109/RBME.2009.2036073.
- [3] H. Thabit e R. Hovorka, «Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes», *Diabetologia*, vol. 59, n. 9, pagg. 1795–1805, set. 2016, doi: 10.1007/s00125-016-4022-4.
- [4] C. M. Ramkissoon, B. Aufderheide, B. W. Bequette, e J. Vehí, «A Review of Safety and Hazards Associated With the Artificial Pancreas», *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol. 10, pagg. 44–62, 2017, doi: 10.1109/RBME.2017.2749038.
- [5] H. Blauw, P. Keith-Hynes, R. Koops, e J. H. DeVries, «A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas», *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 44, n. 11, pagg. 3158–3172, nov. 2016, doi: 10.1007/s10439-016-1679-2.
- [6] C. D. Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, e C. Cobelli, «The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator: New Features», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 8, n. 1, pagg. 26–34, gen. 2014, doi: 10.1177/1932296813514502.
- [7] K. G. M. M. Alberti, P. Z. Zimmet, e WHO Consultation, «Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation», *Diabet. Med.*, vol. 15, n. 7, pagg. 539–553, lug. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [8] J. K. Kirk e J. Stegner, «Self-Monitoring of Blood Glucose: Practical Aspects», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, n. 2, pagg. 435–439, mar. 2010, doi: 10.1177/193229681000400225.
- [9] K. Strauss, «Insulin injection techniques. Report from the 1st International Insulin Injection Technique Workshop, Strasbourg, France—June 1997», *Pract. Diabetes Int.*, vol. 15, n. 6, pagg. 181–184, 1998, doi: 10.1002/pdi.1960150609.
- [10] S. Roze, J. Smith-Palmer, W. Valentine, S. de Portu, K. Nørgaard, e J. C. Pickup, «Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review», *Diabet. Med.*, vol. 32, n. 11, pagg. 1415–1424, 2015, doi: 10.1111/dme.12792.
- [11] «TANDEM Diabets Care». <https://www.tandemdiabetes.com/it-it/home> (consultato 25 marzo 2022).

- [12] Y. Zhang, P. L. Jones, e R. Jetley, «A Hazard Analysis for a Generic Insulin Infusion Pump», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, n. 2, pagg. 263–283, mar. 2010, doi: 10.1177/193229681000400207.
- [13] B. W. Bequette, «Continuous Glucose Monitoring: Real-Time Algorithms for Calibration, Filtering, and Alarms», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, n. 2, pagg. 404–418, mar. 2010, doi: 10.1177/193229681000400222.
- [14] «Dexcom». <https://www.dexcom.com/it-IT>
- [15] C. Cobelli, E. Renard, e B. Kovatchev, «Artificial Pancreas: Past, Present, Future», *Diabetes*, vol. 60, n. 11, pagg. 2672–2682, ott. 2011, doi: 10.2337/db11-0654.
- [16] L. Meneghetti, M. Terzi, S. Del Favero, G. A. Susto, e C. Cobelli, «Data-Driven Anomaly Recognition for Unsupervised Model-Free Fault Detection in Artificial Pancreas», *IEEE Trans. Control Syst. Technol.*, vol. 28, n. 1, pagg. 33–47, gen. 2020, doi: 10.1109/TCST.2018.2885963.
- [17] J. C. Pickup, N. Yemane, A. Brackenridge, e S. Pender, «Nonmetabolic Complications of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Patient Survey», *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 16, n. 3, pagg. 145–149, mar. 2014, doi: 10.1089/dia.2013.0192.
- [18] J. C. Pickup, «Insulin-Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus», *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n. 17, pagg. 1616–1624, apr. 2012, doi: 10.1056/NEJMct1113948.
- [19] M. Blanco, M. T. Hernández, K. W. Strauss, e M. Amaya, «Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes», *Diabetes Metab.*, vol. 39, n. 5, pagg. 445–453, ott. 2013, doi: 10.1016/j.diabet.2013.05.006.
- [20] M. O’Connell, S. Donath, e F. Cameron, «Poor adherence to integral daily tasks limits the efficacy of CSII in youth», *Pediatr. Diabetes*, vol. 12, n. 6, pagg. 556–559, 2011, doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00740.x.
- [21] K. Kölle, A. L. Fougner, M. A. Lundteigen, S. M. Carlsen, R. Ellingsen, e Ø. Stavadahl, «Risk analysis for the design of a safe artificial pancreas control system», *Health Technol.*, vol. 9, n. 3, pagg. 311–328, mag. 2019, doi: 10.1007/s12553-018-0269-8.
- [22] S. D. Favero, M. Monaro, A. Facchinetti, A. Tagliavini, G. Sparacino, e C. Cobelli, «Real-time detection of Glucose Sensor and Insulin Pump Faults in an Artificial Pancreas.», *IFAC Proc. Vol.*, vol. 47, n. 3, pagg. 1941–1946, 2014, doi: 10.3182/20140824-6-ZA-1003.02733.
- [23] A. Facchinetti, S. Favero, G. Sparacino, e C. Cobelli, «An Online Failure Detection Method of the Glucose Sensor-Insulin Pump System: Improved Overnight Safety of Type-1 Diabetic Subjects», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 60, n. 2, pagg. 406–416, feb. 2013, doi: 10.1109/TBME.2012.2227256.
- [24] R. Hovorka *et al.*, «Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes», *Physiol. Meas.*, vol. 25, n. 4, pagg. 905–920, ago. 2004, doi: 10.1088/0967-3334/25/4/010.

- [25] O. Vega-Hernandez, F. Campos-Cornejo, D. U. Campos-Delgado, e D. R. Espinoza-Trejo, «Increasing security in an artificial pancreas: diagnosis of actuator faults», in *2009 Pan American Health Care Exchanges*, Mexico City, Mexico, mar. 2009, pagg. 137–142. doi: 10.1109/PAHCE.2009.5158384.
- [26] P. Herrero *et al.*, «Robust Fault Detection System for Insulin Pump Therapy Using Continuous Glucose Monitoring», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 6, n. 5, pagg. 1131–1141, set. 2012, doi: 10.1177/193229681200600518.
- [27] R. N. Bergman, «Toward Physiological Understanding of Glucose Tolerance: Minimal-Model Approach», *Diabetes*, vol. 38, n. 12, pagg. 1512–1527, dic. 1989, doi: 10.2337/diab.38.12.1512.
- [28] L. Kovacs, B. Kulcsar, J. Bokor, e Z. Benyo, «LPV fault detection of glucose-insulin system», in *2006 14th Mediterranean Conference on Control and Automation*, Ancona, Italy, giu. 2006, pagg. 1–5. doi: 10.1109/MED.2006.328697.
- [29] Z. Mahmoudi *et al.*, «Comparison of three nonlinear filters for fault detection in continuous glucose monitors», in *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, FL, ago. 2016, pagg. 3507–3510. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591484.
- [30] S. S. Kanderian, S. Weinzimer, G. Voskanyan, e G. M. Steil, «Identification of Intraday Metabolic Profiles during Closed-Loop Glucose Control in Individuals with Type 1 Diabetes», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, n. 5, pagg. 1047–1057, set. 2009, doi: 10.1177/193229680900300508.
- [31] S. Oviedo, J. Vehí, R. Calm, e J. Armengol, «A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients: Personalized Blood Glucose Prediction Strategies for T1D Patients», *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.*, vol. 33, n. 6, pag. e2833, giu. 2017, doi: 10.1002/cnm.2833.
- [32] L. Meneghetti, G. A. Susto, e S. Del Favero, «Detection of Insulin Pump Malfunctioning to Improve Safety in Artificial Pancreas Using Unsupervised Algorithms», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 13, n. 6, pagg. 1065–1076, nov. 2019, doi: 10.1177/1932296819881452.
- [33] L. Meneghetti, E. Dassau, F. J. Doyle, e S. Del Favero, «Machine Learning-Based Anomaly Detection Algorithms to Alert Patients Using Sensor Augmented Pump of Infusion Site Failures», *J. Diabetes Sci. Technol.*, pag. 1932296821997854, mar. 2021, doi: 10.1177/1932296821997854.
- [34] A. Toshniwal, K. Mahesh, e J. R., «Overview of Anomaly Detection techniques in Machine Learning», in *2020 Fourth International Conference on I-SMAC (IoT in Social, Mobile, Analytics and Cloud) (I-SMAC)*, Palladam, India, ott. 2020, pagg. 808–815. doi: 10.1109/I-SMAC49090.2020.9243329.

- [35] B. Schölkopf, J. C. Platt, J. Shawe-Taylor, A. J. Smola, e R. C. Williamson, «Estimating the Support of a High-Dimensional Distribution», *Neural Comput.*, vol. 13, n. 7, pagg. 1443–1471, lug. 2001, doi: 10.1162/089976601750264965.
- [36] J. Hardin e D. M. Rocke, «Outlier detection in the multiple cluster setting using the minimum covariance determinant estimator», *Comput. Stat. Data Anal.*, vol. 44, n. 4, pagg. 625–638, gen. 2004, doi: 10.1016/S0167-9473(02)00280-3.
- [37] S. Ramaswamy, R. Rastogi, e K. Shim, «Efficient algorithms for mining outliers from large data sets», in *Proceedings of the 2000 ACM SIGMOD international conference on Management of data*, New York, NY, USA, mag. 2000, pagg. 427–438. doi: 10.1145/342009.335437.
- [38] M. M. Breunig, H.-P. Kriegel, R. T. Ng, e J. Sander, «LOF: identifying density-based local outliers», in *Proceedings of the 2000 ACM SIGMOD international conference on Management of data*, New York, NY, USA, mag. 2000, pagg. 93–104. doi: 10.1145/342009.335388.
- [39] M. Goldstein e A. Dengel, «Histogram-based Outlier Score (HBOS): A fast Unsupervised Anomaly Detection Algorithm», pag. 5.
- [40] M.-L. Shyu, S.-C. Chen, K. Sarinnapakorn, e L. Chang, «Principal Component-based Anomaly Detection Scheme», in *Foundations and Novel Approaches in Data Mining*, T. Young Lin, S. Ohsuga, C.-J. Liau, e X. Hu, A c. di Berlin, Heidelberg: Springer, 2006, pagg. 311–329. doi: 10.1007/11539827\_18.
- [41] F. T. Liu, K. M. Ting, e Z.-H. Zhou, «Isolation Forest», in *2008 Eighth IEEE International Conference on Data Mining*, dic. 2008, pagg. 413–422. doi: 10.1109/ICDM.2008.17.
- [42] A. S. Brazeau *et al.*, «Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes», *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 99, n. 1, pagg. 19–23, gen. 2013, doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.024.
- [43] M. Vettoretti, A. Facchinetti, G. Sparacino, e C. Cobelli, «Type-1 Diabetes Patient Decision Simulator for In Silico Testing Safety and Effectiveness of Insulin Treatments», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 65, n. 6, pagg. 1281–1290, giu. 2018, doi: 10.1109/TBME.2017.2746340.
- [44] J. Burdick *et al.*, «Missed Insulin Meal Boluses and Elevated Hemoglobin A1c Levels in Children Receiving Insulin Pump Therapy», *Pediatrics*, vol. 113, n. 3, pagg. e221–e224, mar. 2004, doi: 10.1542/peds.113.3.e221.
- [45] C. Ellingsen *et al.*, «Safety constraints in an artificial pancreatic  $\beta$  cell: an implementation of model predictive control with insulin on board», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, n. 3, pagg. 536–544, 2009.
- [46] Y. Zhao, Z. Nasrullah, e Z. Li, «PyOD: A Python Toolbox for Scalable Outlier Detection», pag. 7.



