

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880014677.3

[51] Int. Cl.
G06F 19/00 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61M 5/172 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月17日

[11] 公开号 CN 101675438A

[22] 申请日 2008.4.7

[21] 申请号 200880014677.3

[30] 优先权

[32] 2007.5.3 [33] EP [31] 07107411.6

[86] 国际申请 PCT/EP2008/054149 2008.4.7

[87] 国际公布 WO2008/135329 英 2008.11.13

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.3

[71] 申请人 诺沃-诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72] 发明人 H·本格特森 L·E·克里斯滕森

J·斯梅德加尔德 M·S·斯普思

O·斯基格伯格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李娜 李家麟

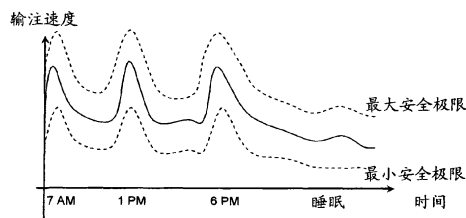
权利要求书3页 说明书17页 附图6页

[54] 发明名称

用于胰岛素给药咨询算法的安全系统

[57] 摘要

一种医疗药物给药设备的闭环控制系统，其记录历史数据、比如给送的药物和对应的生理参数、比如血糖水平。基于所记录的历史数据，该系统计算估计的事件预报，基于所述事件预报，该系统进一步计算所需的谨慎的将来药物给药谱以便对抗闭环中的延迟。所估计的事件预报被呈现给用户，该用户则由此被给予如下可能性：接受、拒绝或调整该事件预报以及对应的药物给药谱。药物给药的动态和自适应的安全极限和生理参数可以由用户来设置并且将动态地跟随该药物给药谱和该事件预报，并且将基于所学习到的该用户的行为模式来进一步优化。用户可以将安全等级设置为偏离于该药物给药谱的百分比。



1. 一种用于控制到用户的胰岛素给药的医疗设备控制系统，其包括：血糖传感器，其用于感测至少一个生理参数；存储装置，其用于存储所述至少一个生理参数和随时间的给药速度以及事件的发生作为历史数据；处理装置，其用于基于所述历史数据来生成该用户的行为模式；输出装置，其用于生成输出，所述输出表示胰岛素给药谱；听觉和/或视觉显示装置，其用于给用户呈现输出；输入装置，其使得该用户能够执行到该控制系统的人工输入；以及一种医疗设备，其与所述控制系统通信；所述处理装置基于所述生成的行为模式通过所述显示装置向用户呈现事件预报和提醒物，所述事件预报对应胰岛素给药速度谱，所述胰岛素输注速度谱根据该用户接受该事件预报这个前提而启动，其特征在于 -

该控制系统包括该用户的胰岛素谱的动态安全极限，由此所述安全极限随着该胰岛素给药水平的上升和下降而动态地环绕该胰岛素谱，所述安全极限由此具有用户定义的到该胰岛素谱的距离。

2. 根据权利要求1所述的医疗设备控制系统，其特征在于 -
所述生理参数是用户的血糖水平。

3. 根据前述权利要求任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 -

该控制系统包括该用户的葡萄糖水平的动态安全极限，由此所述安全极限随着该胰岛素给药水平的上升和下降而动态地环绕该葡萄糖水平的谱，所述安全极限由此具有用户定义的到该血糖水平的距离。

4. 根据前述权利要求任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 -

该控制系统包括可变用户输入缺省接受阈，由此在没有用户对实际事件的特定接受的情况下在该给药设备的控制下实施处于所述用户输入接受阈之内的事件预报以及它们的对应的给药速度谱。

5. 根据前述权利要求任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 -

与动态安全下限相比，动态安全上限未被对称地在胰岛素谱/血糖水平上移动。

6. 根据前述权利要求任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于

至少一个用户设置的静态极限与该动态极限相关联，所述静态极限独立于实际胰岛素或者血糖水平。

7. 根据前述权利要求任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于

—
所述事件预报和所述对应的胰岛素给药速度谱是自适应的，由此随着历史数据库增长，该控制系统基于所记录的历史数据来随时间学习估计越来越准确的事件以及对应的胰岛素给药速度谱。

8. 根据前述权利要求任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于

—
用户具有如下可能性：包括或者从历史数据存储中排除将要发生的事件。

9. 一种用于给予用户授权和限制医疗设备控制系统的方法，所述系统控制到用户中的胰岛素给药，所述系统包括：传感器，其用于感测该用户的一个或多个生理参数；存储装置，其用于存储随时间的给药速度和所述至少一个生理参数作为历史数据；处理装置，其用于基于所述历史数据来生成行为模式；输出装置，其用于生成输出，所述输出表示胰岛素给药谱；听觉和/或视觉显示装置，其用于向用户呈现输出；输入装置，其使得该用户能够执行到该控制系统的人工输入；以及一种医疗设备，其与所述医疗设备控制系统通信；其特征在于如下步骤—

— 引入一个或多个安全极限，在安全极限之间该闭环控制系统被给予用户授权而运行。

— 由用户输入和/或由该控制系统基于历史胰岛素给药数据和至少一个另外的参数来设置所述安全极限。

— 基于事件监测动态地使至少一个安全极限相对于胰岛素给药速度轴变高或者变低或者变到不同的事件模式中、比如高、低、正常和睡眠。

10. 根据权利要求9所述的方法，其中所述至少一个另外的参数是：生理间隙葡萄糖水平或者事件监测，并且所述事件是进餐、或者餐后睡眠、或者运动或者低血糖后。

11. 根据权利要求9或10所述的方法，其中能够以一个或多个等

级、优选地为3级：工作区域、警告区域、以及警报区域来设置所述安全极限，其中在警报区域中，所述安全极限至少之一被违反。

12. 根据权利要求9至11任一所述的方法，其中所述至少一个安全极限基于或者部分基于用户定义的特定时期内的所累计的胰岛素给药。

13. 根据权利要求9至12任一所述的方法，其中在达到实际安全极限以前基于实际血糖水平与所述安全极限之间的差额和血糖导数来采取安全措施，所述导数是血糖水平中的急剧下降或者急剧上升。

14. 根据权利要求9至13任一所述的方法，其中休息/睡眠优选地由ECG测量来检测，并且在此基础上，所述边界极限被优化。

15. 根据权利要求9至14任一所述的方法，其中在一段时间内用户能够将模式从该控制系统正常模式改变为安全模式或者完全改变为人工模式。

16. 根据权利要求9至15任一所述的方法，其中把对低血糖的检测或者对低血糖的回溯检测用于改变所述安全极限。

用于胰岛素给药咨询算法的安全系统

技术领域

本发明涉及一种用于胰岛素给药系统的咨询控制系统。尽管正在开发和改进用于向患上糖尿病的用户提出胰岛素给药的建议并且可能调节胰岛素给药的控制系统或类似系统，然而由于多种生理延迟因素，这些系统难以获得病人血糖水平的完善的调整(trim)。本发明通过提出一种智能并且自适应的安全系统以及一种新的事件预测功能来处理该问题，其中所述新的事件预测功能改善对胰岛素用药的调节并且因此改善病人的血糖谱(profile)。本发明的系统可以作为便携式设备来提供并且可以例如被包含在药物给药装置中。

背景技术

糖尿病的治疗的目的在于将病人(此后称为用户)的血糖水平保持得接近于可比较的无糖尿病的个体的葡萄糖水平。为了最小化由不正常的血糖水平所导致的长期风险和短期风险，这是所期望的。

为了获得良好平衡的治疗，有利的是对用户的身体执行许多间断的胰岛素给药，由此接近持续的胰岛素流-接近可比较的无糖尿病个体的身体中的自然胰岛素供应。这样的治疗在用注射器注射胰岛素来治疗糖尿病时显然难以获得，因为这不能在不给用户造成明显不适的情况下每天反复多次地进行。因此，胰岛素泵技术是所期望的，因为胰岛素泵能够以日剂量的大量次数来供应胰岛素，其中根据用户的要求来改变剂量大小，因此泵疗法接近持续的胰岛素流。

因此，一旦胰岛素泵处于合适位置，则该泵消除与实际的胰岛素给药有关的主要部分问题和不适。然而，那么主要焦点就从用该泵供应胰岛素转移到根据用户要求来控制该泵。在US 6558351中描述有胰岛素泵的例子，其公开了一种用于在闭环系统中通过来自持续性血糖仪(CGM)的反馈来控制胰岛素泵的方法。用于糖尿病治疗的闭环系统将在不久的将来在持续性血糖仪(CGM)进入市场以后成为可能和可用的。

基于新的CGM设备，已经进行了多种闭环临床试验。这些试验中

的大部分使用简单的人体模型来根据由闭环控制系统设置的胰岛素流速预测将来的血糖（BG）水平。该预测使得该闭环系统能够在设置剂量时对该效果具有良好的估计，而不必等待对 BG 的药理学动态反应。

另一被试验出具有同样好的结果的方法是使用简单的 PID 控制（从基本的电机控制系统中已知）。PID 控制器能够良好地处理大部分情况，但是在进餐和其它快速作用扰动方面存在问题。

无论胰岛素泵（比如本领域、例如在 US 6558351 中所述的胰岛素泵）的控制算法、控制系统多么良好，该事实、即当管理穿过用户皮肤的胰岛素时存在至少三个不同的延迟因素并且这些延迟因素在生理上是无法避免的，使该控制变得复杂，使得如下控制变得复杂：

- 存在从胰岛素被供应给用户到该胰岛素出现在血流中的药代动力学（pharmakinetick）延迟，该延迟的长度根据植入技术或者给药技术而不同；
- 存在如下的药代动力学延迟：该延迟是从胰岛素出现在血流中的时刻到该身体对该胰岛素作出反应的延迟；
- 以及存在如下延迟：从身体对胰岛素作出反应的时刻到该身体中的血糖水平稳定下来使得可以通过 CGM（持续性葡萄糖监测）传感器来测量出真实的血糖水平以构成给胰岛素泵控制器的反馈，该延迟包括该设备分析血液以便获得葡萄糖值的延迟。

这些延迟可以在从大约 50 分钟到大约 90 分钟的范围内变化，并且因此阻碍了有效地补偿由于大量糖类的摄入或者运动引入的对内源性葡萄糖平衡的大的扰动。因此，所有存在的胰岛素泵给药控制系统都具有如下问题：在许多快速作用扰动、比如进餐和运动可能改变血糖水平或者血糖水平谱很久以后该胰岛素泵控制器才能够作出反应。该泵总是基于历史（旧）的以及潜在的错误、误导性的数据而被控制，因为用户状况的事实可能在该延迟时间窗内已经完全改变。另外，到闭环的输入可能是错误和误导性的（例如由于感测设备故障引起）。

无论胰岛素泵控制系统如何良好，该时间延迟都是无法避免的事实和问题，因此存在对安全系统的需求。此外，需要安全系统以对抗泵控制系统中的所述极限和延迟，该安全系统可以为惯性学习。

发明内容

本发明的目的是提供一种系统，该系统即使在存在闭环局限性的情况下仍然能够通过引入自适应的安全极限和对将来扰动的预测来保证闭环胰岛素给药系统能够安全地运行，其中所述预测基于历史数据以及可选地基于用户确认和用户输入。

本发明提供了一种用于记录与用户的行为模式有关的历史数据、(给用户的)胰岛素给药谱、他的/她的血糖谱以及可能地记录其它生理数据的系统。该系统包括处理装置，以用于基于所述记录的数据以及也基于预期的影响胰岛素需求的将来关键扰动(主要是前面所述的食物摄入和运动以及睡眠)来计算近期所期望的和谨慎的胰岛素给药谱。基于从所记录的历史数据中学习的“经验”来进行该计算。该控制系统试图发现历史数据中的主要趋势。对于具有稳定的食物摄入量、每天的食物摄入时间、醒来时间、就寝时间、运动模式和运动量等等的每天或者每周的节奏的用户，则该控制系统将能够估计接近真实的行为模式并且在此基础上进一步计算近期所期望的和谨慎的胰岛素给药谱。通过该系统中所包含的输出装置可以将此计算出的胰岛素给药谱从该控制系统传递给该胰岛素泵。此外，人机界面(MMI)、比如显示器以及输入装置(比如按键、滚轮、触摸板、触敏屏幕等等)使得能够在用户与该控制系统之间进行交互。该控制系统可以给用户呈现基于记录的历史数据所预测的关键扰动、即“事件预报”。通过这种方式，用户并不需要积极主动的和记住把将来关键扰动输入到该控制系统，而这不仅给用户造成妨碍，而且更严重的是隐含有用户可能忘记在恰当的时间输入关键扰动这个风险。相反，本发明的控制系统是积极主动的，并且在恰当的时间呈现预期的关键扰动，其中，“在恰当的时间”在上下文中的意思是该控制系统在考虑前面所述的巨大的时间延迟的情况下及时地将有关的正确输出发送到该胰岛素泵。因此，用户仅仅需要接受由该控制系统提出的事件预报，并且随后该系统将相应地计算谨慎的胰岛素给药谱以供该胰岛素泵遵循。如果该事件预报与该用户实际计划的近期行动活动不符，则他/她可以选择延迟该事件，校正事件时间、长度、大小、强度等等，取消该事件或者输入替换的事件。该系统的最后提到的这个特征对于并不根据每天或者每周的稳定模式过他/她的生活的用户而言特别重要，因此执行习惯跟踪/

检测并且该信息在将来 (propective) 被使用。通常, 在现有技术中, 由于当用户的“正常”生活模式发生改变时非常难以计算合适的胰岛素给药 (时间和量), 所以当用户过稳定的生活时才实现最佳的胰岛素治疗。但是在本系统中, 即使用户过着具有发生在“正常”生活模式之外的关键事件的生活, 只要该用户 (优选地在该事件发生以前) 将所述关键事件输入到控制系统, 则仍然可以实现用户的接近正常的血糖水平谱。所述命令的输入和输出可以以任意的现有技术的方式、比如文本、符号、颜色、声音、振动、语音 (其中这个列表并不是穷尽的) 来执行。用户可以在任何时候人工地输入未被该预测系统预见到的事件, 这使得该控制系统能够关于时间延迟因素尽可能快地相应校正胰岛素给药谱。本发明的另一特征是, 用户可以输入可变的缺省接受阈, 由此在没有用户对实际事件的特定接受的情况下在该输注设备的控制中实施处于用户输入接受阈之内的事件预报以及它们的对应的输注速度谱。这意味着, 随着用户对该控制系统足够信任并且对用户的血糖水平升高的谨慎控制, 该用户可以放弃对该系统的升高水平的控制。举例来说, 用户可以设置缺省阈值, 该缺省阈值使该系统在不向用户询问接受这些事件的发生的情况下根据一天中的时间和每天的午餐和睡眠时间来控制胰岛素谱的预期改变。

虽然前面所述的系统积极主动时间预报和用户接受特征有效地最小化错误估计谨慎的近期胰岛素给药谱的风险, 但是仍然存在用户可能执行该控制系统未预见到的可能对血糖水平产生关键影响的行为或者遭受该控制系统未预见到的可能对血糖水平产生关键影响的活动的风险。因此, 根据本发明的系统还包括能够执行警告并且能够执行预防行为的安全系统。

本领域已经公知的是给控制系统配备安全极限, 但是本发明明显优于公知技术, 因为本发明的安全极限是自适应的, 这将在下面说明。

虽然胰岛素对于身体而言是基本必需品, 但是如果被以错误的剂量供应, 则也是对身体的潜在威胁。因此, 公知的是给胰岛素泵控制系统配备由用户或者医疗人员定义的胰岛素剂量安全极限。然而, 问题是静态安全极限可能在用户仅仅需要小剂量胰岛素的某些情况下过高 (举例来说由于运动), 而其它情况下, 安全极限可能在用户需要大剂量胰岛素其它情况下过低 (例如由于采食量)。因此, 需要保守

地设置静态安全极限，这导致需要不希望的错误警报。错误的警报对于在每种情况下必须与该警报相关并且评估当前情况的用户是麻烦的，但是更严重的是给信任该控制系统的用户造成负面影响。本发明通过如下方式来解决这个问题：利用控制系统能力来记录与用户的行为模式中的事件有关的包括胰岛素给药谱的历史数据。在此基础上，该控制统计算动态胰岛素给药安全极限，该动态胰岛素给药安全极限与身体所需的谨慎胰岛素给药谱有关地随时间向上和向下移动。用户和医疗人员则仅仅输入安全极限，其中所述安全极限被定义为围绕所需的谨慎胰岛素给药谱的区域，并且根据一天中时间和整天的用户活动而变化，也就是说，举例来说该安全极限可以是在任何时候所需的胰岛素给药谱的正5%或者负5%。当用户或者医疗人员已经对该控制系统产生更大的信任时，可以基于经验将安全极限扩大（8%，10%等等），由此使得该控制系统能够在较宽的极限之间行动并且减少来自该控制系统的警报或者预防措施的数量。可以将安全极限分为与不同的行为相联合的等级、比如：“绿灯区”，其中胰岛素谱是根据所估计的；“黄灯区”，其中给用户发出警报；以及“红灯区”，其中该控制系统从自动控制切换到人工控制或者停止胰岛素给药。由于该控制回路包括前面提到的CGM，所以该自适应安全极限可以除了胰岛素给药谱以外还涉及血糖水平。再者，血糖水平的安全极限则是关于用户的实际情况和活动自适应的，也就是说安全极限可以关于该用户的情况、系统事件预报和所计算的该用户的行为模式而随时间动态地改变。胰岛素以及血糖的安全极限不需要被对称地围绕胰岛素谱/血糖谱放置。可以存在与下限相比更高或者更低的从谱到上限的间隔。举例来说，可能可以接受的是从胰岛素谱到下限比到上限具有更高的间隔。而其中有利的是接受比从最佳血糖谱到下限更高的从最佳血糖谱到上限的间隔，以便减小用户发作低血糖的风险。此外，上限的谱不需要与下限的谱相同。这尤其是在关心血糖水平谱时可能是相关的，因为举例来说，如果预料到高体力活动即将来临，则可能接受的是在较短的时期内具有高血糖水平，而绝不可能接受的是具有低于某个固定水平的血糖水平。在这种情况下，情况可能是安全上限随时间动态地改变，而下限是恒定的固定设置的值，或者安全上限和安全下限都动态地改变，但是安全下限具有另一恒定固定设置的值，该值叠加在

动态安全下限上。

发明特征

1. 一种用于控制医疗药物到用户中的输注的部分或者完全闭环的输注控制系统，其基于：模型预测；约束预期模型预测控制器；模型预测控制器；LQG 控制器，其使用卡尔曼滤波器或者扩展型卡尔曼滤波器；以及现有技术系统的识别技术，其特征在于，

- 传感装置，其用于感测至少一个生理参数；存储装置，其用于存储所述至少一个生理参数和随时间的输注速度以及事件的发生作为历史数据；

- 处理装置，其用于通过使用高级系统识别方法来适应个体以及基于所述历史数据来识别该用户的行为模式；

- 输出装置，其用于生成输出，所述输出表示药物输注谱；听觉和/或视觉显示装置，其用于给用户呈现输出；输入装置，其使得该用户能够执行到该控制系统的人工输入；以及一种输注设备，其与所述闭环输注控制系统通信，其特征在于

- MMI 处理装置基于所述生成的行为模型通过所述显示装置给用户呈现事件预报和提醒，所述事件预报对应药物输注速度谱，所述药物输注速度谱根据该用户接受该事件预报这个前提而启动。

2. 根据特征 1 所述的闭环输注控制系统，其特征在于 -

所述生理参数是为了部分闭环或者完全闭环胰岛素管理的目的而间断或者连续测量的用户血糖水平或者间隙葡萄糖水平或者皮肤中的葡萄糖水平。

3. 根据特征 1 或 2 所述的闭环输注控制系统，其特征在于 - 该控制系统包括可变用户输入缺省接受阈，由此在没有用户对实际事件的明确接受的情况下在该输注设备的控制中实施处于所述用户输入接受阈之内的事件预报以及它们的对应的输注速度。

4. 根据前述特征任一所述的闭环输注控制系统，其特征在于 - 该控制系统包括动态安全极限或者对给用户的胰岛素给药的约束，由此所述安全极限基于模型预测而动态地环绕预期胰岛素流和/或基于历史数据而动态地环绕平均胰岛素谱。所述安全极限是动态的并且跟随该预期胰岛素流的上升和下降，所述安全极限由此具有用户定义的到

该胰岛素谱的距离。

5. 根据前述特征任一所述的闭环输注控制系统，其特征在於 - 该控制系统包括用户的葡萄糖水平的动态安全极限，由此所述安全极限随着该胰岛素输注水平的上升和下降而动态地环绕血糖水平的谱，所述安全极限由此具有用户定义的到该血糖水平的距离。

6. 根据前述特征任一所述的闭环输注控制系统，其特征在於 - 该控制系统包括动态安全极限（对给用户的胰岛素给药的约束），由此所述安全极限基于历史数据而动态地环绕该模型预测的或者平均的胰岛素谱。所述安全极限根据模型预测的数据集（估计误差、胰岛素数据、葡萄糖数据、事件数据、进餐、活动等等）、胰岛素输注水平的上升和下降是动态的，所述安全极限由此具有用户定义的到该胰岛素谱的距离。

7. 根据特征 4 至 6 之一所述的闭环输注控制系统，其特征在於 - 与动态安全下限相比，动态安全上限未被对称地在胰岛素谱/ 血糖水平上移动。

8. 根据特征 4 至 7 之一所述的闭环输注控制系统，其特征在於 - 至少一个用户设置的静态极限与该动态极限相关联，所述静态极限独立于实际胰岛素或者血糖水平。

9. 根据前述特征任一所述的闭环输注控制系统，其特征在於 - 所述事件预报和所述对应的药物输注速度谱是自适应的，由此随着历史数据的库增长，该输注控制系统随时间学习基于所记录的历史数据来估计越来越准确的事件以及对应的药物输注速度谱。

10. 根据前述特征任一所述的闭环输注控制系统，其特征在於 - 用户具有如下可能性：包括或者从历史数据存储中排除将要发生的事件。

11. 根据前述特征任一所述的闭环输注控制系统，其特征在於 - 将模型预测的结果与所测量的数据相比较，并且将该模型的系统识别性能参数用在该算法中以用于在该预测模型质量过低而不能信赖时的进一步的稳定性和警报，所述参数被用作对总体的控制系统适应性能和稳定性的度量。

12. 一种用于控制医疗药物到用户中的输注的闭环输注控制方法，其基于：模型预测；所述约束预期模型预测控制器；模型预测控制器；

LQG 控制器，其使用卡尔曼滤波器扩展型卡尔曼滤波器；以及现有技术系统的识别技术，其特征在于如下步骤 -

- 感测至少一个生理参数；存储装置，其存储所述至少一个生理参数和随时间的输注速度以及事件的发生作为历史数据；

- 进行处理以便通过使用高级系统识别方法来适应个体以及此外基于所述历史数据来识别该用户的行为模式；

- 生成输出，所述输出表示药物输注谱；听觉和/或视觉显示装置，其用于给用户呈现输出；输入装置，其使得该用户能够执行到该控制系统的人工输入；以及一种输注设备，其与所述闭环输注控制系统通信，

- 基于所述生成的行为模式在 MMI 显示器上给该用户显示事件预报和提醒，所述事件预报对应药物输注速度谱，所述药物输注速度谱根据该用户接受该事件预报这个前提而启动。

- 引入一个或多个安全极限，在这些安全极限之间该闭环控制系统被给予用户授权而运行。

- 由用户输入和/或由该控制系统基于历史胰岛素输注数据和至少一个另外的参数来设置所述安全极限。

13. 根据特征 12 所述的方法，其中所述至少一个另外的参数是：生理间隙葡萄糖水平、系统识别性能参数、或者事件监测，并且所述事件是进餐、或者餐后睡眠、或者运动或者低血糖后。

14. 根据特征 12 或 13 所述的方法，其中能够以一个多个等级、优选地为 3 级：工作区域、警告区域、以及警报区域来设置所述安全极限，其中在警报区域中，所述安全极限至少之一被违反。

15. 根据特征 12 至 13 任意之一所述的方法，其中所述至少一个安全极限基于或者部分基于用户定义的特定时期内的所累计的胰岛素流。

16. 根据特征 12 至 15 任一所述的方法，其中在达到实际安全极限以前基于实际血糖水平与所述安全极限之间的差额和血糖导数来采取安全措施，所述导数是血糖水平中的急剧下降或者急剧上升。

17. 根据特征 12 至 16 任一所述的方法，其中基于事件监测使至少一个安全极限相对于胰岛素输注速度轴变高或者变低或者变到不同的事件模式中，比如高、低、正常和睡眠。

18. 根据特征 12 至 17 任一所述的方法，其中休息/睡眠优选地由 ECG 测量来检测，并且在此基础上，所述边界极限被优化。

19. 根据特征 12 至 18 任一所述的方法，其中用户能够在一段时间内将模式从该控制系统正常模式改变为安全模式或者完全改变为人工模式。

20. 根据特征 12 至 19 任一所述的方法，其中把对低血糖的检测或者对低血糖的回溯 (retrospective) 检测用于改变所述安全极限。

21. 根据特征 12 至 20 任一所述的方法，其中回溯地检测低血糖并且通过影响所述安全极限以及该闭环控制算法而将反馈提供给该闭环控制系统。

22. 一种用于通过使用系统识别技术来使该控制系统最初适于个体的方法 - 基于:

- 用户参与和指示以用于让用户执行不同的代谢测试 (吃 50g 糖等等、跑 5km、接下来的 10 小时不吃东西)。

- 进行附加的 BG 测量，校准系统，检查事件记录和清除错误的事件估计。

- 使用附加的测量器械、比如活动检测仪 (activity monitor)、体外 (in-vivo) CGM

- 使用输入作为身高、体重、生理年龄和适宜性年龄 (fitness age)、性别、糖尿病亚型、以及其它医疗参数以用于识别最佳模式估计。

101. 一种用于控制到用户中的胰岛素给药的医疗设备控制系统，其包括：血糖传感器，其用于感测至少一个生理参数；存储装置，其用于存储所述至少一个生理参数和随时间的给药速度以及事件的发生作为历史数据；处理装置，其用于基于所述历史数据来生成该用户的行为模式；输出装置，其用于生成输出，所述输出表示胰岛素给药谱；听觉和/或视觉显示装置，其用于给用户呈现输出；输入装置，其使得该用户能够执行到该控制系统的人工输入；以及一种医疗设备，其与所述控制系统通信；所述处理装置基于所述生成的行为模型通过所述显示装置给用户呈现事件预报和提醒，所述事件预报对应胰岛素给药速度谱，所述胰岛素输注速度谱根据该用户接受该事件预报这个前提而启动，其特征在于 -

该控制系统包括该用户的胰岛素谱的动态安全极限，由此所述安全极限随着该胰岛素给药水平的上升和下降而动态地环绕该胰岛素谱，所述安全极限由此具有用户定义的到该胰岛素谱的距离。

102. 根据特征 101 所述的医疗设备控制系统，其特征在于 - 所述生理参数是用户的血糖水平。

103. 根据前述特征任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 - 该控制系统包括用户的血糖水平的动态安全极限，由此所述安全极限随着该胰岛素输注水平的上升和下降而动态地环绕血糖水平的谱，所述安全极限由此具有用户定义的到该血糖水平的距离。

104. 根据前述特征任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 - 该控制系统包括可变用户输入缺省接受阈，由此在没有用户对实际事件的特定接受的情况下在该给药设备的控制中实施处于所述用户输入接受阈之内的事件预报以及它们的对应的给药速度谱。

105. 根据前述特征任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 - 与动态安全下限相比，动态安全上限未被对称地在胰岛素谱/血糖水平上移动。

106. 根据前述特征任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 - 至少一个用户设置的静态极限与该动态极限相关联，所述静态极限独立于实际胰岛素或者血糖水平。

107. 根据前述特征任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 - 所述事件预报和所述对应的胰岛素给药速度谱是自适应的，由此随着历史数据库增长，该控制系统基于所记录的历史数据来随时间学习估计越来越准确的事件以及对应的胰岛素给药速度谱。

108. 根据前述特征任一所述的医疗设备控制系统，其特征在于 - 用户具有如下可能性：包括或者从历史数据存储中排除将要发生的事件。

109. 一种用于给予用户授权和限制医疗设备控制系统的方法，所述系统控制到用户中的胰岛素给药，所述系统包括：传感器，其用于感测该用户的一个或多个生理参数；存储装置，其用于存储随时间的给药速度和所述至少一个生理参数作为历史数据；处理装置，其用于基于所述历史数据来生成行为模式；输出装置，其用于生成输出，所述输出表示胰岛素给药谱；听觉和/或视觉显示装置，其用于给用户呈

现输出；输入装置，其使得该用户能够执行到该控制系统的人工输入；以及一种医疗设备，其与所述医疗设备控制系统通信；其特征在于如下步骤 -

- 引入一个或多个安全极限，在安全极限之间该医疗设备控制系统被给予用户授权而运行。

- 由用户输入和/或由该控制系统基于历史胰岛素给药数据和至少一个另外的参数来设置所述安全极限，

- 基于事件监测动态地使至少一个安全极限相对于胰岛素给药速度轴变高或者变低或者变到不同的事件模式中、比如高、低、正常和睡眠。

110. 根据特征 109 所述的方法，其中所述至少一个另外的参数是：生理间隙葡萄糖水平或者事件监测，并且所述事件是进餐、或者餐后睡眠、或者运动或者低血糖后。

111. 根据特征 109 或 110 所述的方法，其中能够以一个或多个等级、优选地为 3 级：工作区域、警告区域、以及警报区域来设置所述安全极限，其中在警报区域中，所述安全极限至少之一被违反。

112. 根据特征 109 至 111 任一所述的方法，其中所述至少一个安全极限基于或者部分基于用户定义的特定时期内的所累计的胰岛素给药。

113. 根据特征 109 至 112 任一所述的方法，其中在达到实际安全极限以前基于实际血糖水平与所述安全极限之间的差额和血糖导数来采取安全措施，所述导数是血糖水平中的急剧下降或者急剧上升。

114. 根据特征 109 至 113 任一所述的方法，其中休息/睡眠优选地由 ECG 测量来检测，并且在此基础上，所述边界极限被优化。

115. 根据特征 109 至 114 任一所述的方法，其中在一段时间内用户能够将模式从该控制系统正常模式改变为安全模式或者完全改变为人工模式。

116. 根据特征 109 至 115 任一所述的方法，其中把对低血糖的检测或者对低血糖的回溯检测用于改变所述安全极限。

附图说明

现在将参考附图来举例说明本发明的实施例，其中：

图 1 至 3 是具有对应的安全极限 (limit) 的胰岛素和/或血糖谱。

图 4 是示出了累计的流极限的谱。

图 5 示出了一天中的不同区域以及对应的胰岛素流速。

图 6 是该闭环控制系统的由用户定义的工作区域和安全极限的概况。

图 7 示出了用户和控制系统定义的安全极限来限制胰岛素流速。

图 8 示出了 24 小时累计的胰岛素量的极限。

图 9 和图 10 示出了扰动期间的可能的闭环控制相对于人工 (被动控制系统) 控制。

图 11 示出了包括用户交互的报警功能。

具体实施方式

参考图 1、2 和 3, 所述安全极限确定不同的工作/运行模式, 所述工作/运行模式可以分为三种不同的类型:

1. 该闭环算法执行良好并且可以持续 (绿灯)。
2. 给用户 (病人) 发出警报: 如果安全极限被违反 (黄灯)。
3. 限制或者停止该胰岛素输注: 如果该用户并不响应该警报或者该问题变得严重该系统应当限制或者停止胰岛素输注 (红灯)。

因此, 如果所述安全限制未被违背, 则该闭环控制系统继续, 而如果极限被违反, 则该安全系统将进入警报模式 (黄灯) 并且警告该用户。随后, 存在五种可能的行动:

A. 拒绝警报:

- a. 小睡 (snooze) 并忘记 (即接受该极限的违反)。
- b. 小睡并学习 (即接受该极限的违反)。
- c. “自动舵 (autopilot) 关闭” (人工管理胰岛素给药)。

B. 接受警报 (即接受减小的胰岛素流)。

C. 在特定时间段内没有提供用户响应, 并且进入红灯区 (即减小或者停止胰岛素流)。

D. 如果极限违反变得更严重, 则红灯区将被激活。

安全极限的设置是一种将用户控制集成到医疗药物 (在此基于胰岛素来说明) 的闭环系统的方法。

该方法基于: 制作每天的扰动谱, 该扰动谱是进餐时间、量和该

餐的 GI，以及制作基于在从睡眠到剧烈活动的范围内变化的活动等级的扰动。

对将来扰动的预测基于历史数据，并且用于通知用户该安全系统预测的什么将在即将到来的分钟和小时（最长达 12 小时）发生。

该用户然后可以纠正该对将来扰动的预测 - 等等。如果用户通常在 1230 吃东西，但是他今天正在驾驶汽车并且将最早在 1330 吃东西，则他可以纠正该系统预测并且该系统将根据输入而更新该预测。

通过这种方式，该用户和该系统可以具有关于扰动的知识交换，并且结果将是具有最佳胰岛素剂量和窄安全极限的好得多的控制系统。

所产生的胰岛素谱然后将是在先用户设置或者基于历史数据和对将来扰动预测的纠正的组合。

所述安全极限作为围绕该估计的胰岛素流谱的区间 [参见图 1、2 和 3]。这些极限可以适应性地被校正。

该关键优点是：用户现在能够从 100% 的自我管理转到让该闭环系统来逐渐接管。首先，用户可以设置授权等级（安全极限）到比如说预测谱上下 5%。然后，随着用户已经对该系统产生信任并且已经建立对性能（包括系统局限性在内）的了解，该系统授权极限可以被扩大。

呈现有两种不同种类的极限。第一种基于对当前胰岛素输注速度的限制。第二种限制特定时间段（例如每 24 小时、每个夜间、每小时等等）期间的胰岛素输注量 - 即累计的极限。在图 4 中呈现了该第二极限类型的图示。

不同的参数/特征可以改变所述极限。下面描述这些参数。它们可以被单独地实施或者被实施为不同方案的组合。

历史正常流

通过使用历史胰岛素输注，可以确定平均谱，根据所述平均谱可以设置最大和最小安全极限。如上所述，这些极限例如可以由用户通过设置百分比区间或者绝对区间来定义和校正。因此，所述安全极限在胰岛素速度轴上垂直地被移动，并且该闭环控制系统被限制为以处于这些边界内的速度输注胰岛素。如果平均胰岛素谱改变，则所述绝对水平将相应地改变。

累计的极限

改善该系统的安全性的另一种方法是，包括特定的时间段（例如每 24 小时、每个夜间、每小时等等）之内的累计/总计的胰岛素流的极限。例如，该极限可以通过如下方式来设置：（在过去的 Y 几天内）在过去的 X 小时内累计历史数据。该极限然后在整天内移动，但是在 24 小时内，该极限大致相等。

例如，这可以通过如下方式来实现：基于历史数据计算过去的 X 小时的平均；并且然后设置该值的最大极限。

基于葡萄糖变化率的极限

如果由 CGM 测量到葡萄糖变化的剧烈上升或者下降，则该安全系统将进入警报模式并且如果没有用户输入被提供则随后限制或者停止注射。例如，胰岛素输注的停止将由剧烈的葡萄糖下降引起。在图 4 中举例说明了五小时时期之内的胰岛素总量。该累计的值在此基于该平均的胰岛素谱并且必须处于一定边界极限之内。

基于活动测量的安全方案

对活动的测量可以给该系统提供有价值的信息，并且将所述安全极限沿着该胰岛素输注速度轴向上或者向下移动，例如，如果检测到高体力活动，则安全方案限制该胰岛素输注速度以防止由运动引起的低血糖。（如果提供过低的胰岛素输注，则高强度的运动可能由于反调节激素（counterregulatory hormone）响应而导致强度造成的高血糖。这导致过量的肝糖输出并且造成酮症酸中毒的理论上的风险。）另一好处是，该系统可以不需要“等待”CGM 感测下降的血糖来减少胰岛素输注，而是当该系统得知高体力活动时可以采取立即行动。因此，活动测量潜在地能够减小对剧烈下降的葡萄糖值的延迟的皮下葡萄糖感测这一问题。

另外，不同种类的活动不同地影响当前和将来的胰岛素敏感度 - 并且因此不同地影响血糖（例如区间训练相对于长距离训练）。如“Perkins & Riddell 2006”中举例说明的那样。将运动表征到特定运动组中将实现对不同安全极限的设置。由于胰岛素敏感度可能在运动以后若干小时才改变，因此该信息也可以将来被使用，由此减小运动后的低血糖的风险。此外，该运动表征也可以是该闭环控制系统本身中的参数。

睡眠检测

参考图 5，基于活动测量的另一方法是睡眠模式检测。

在睡眠期间，该闭环输注系统的状况变为更稳定的环境，因为用户躺下。可以基于 ECG 检测睡眠，并且因此可以在夜间应用对控制系统设置的优化，- 例如，其它的安全限制和其它控制系统参数，其改变该控制算法的“主动性 (aggressiveness)”。

活动测量与睡眠检测的组合将在夜间改变所述 (极限) 设置。如果例如活动 (包括运动类型的分类) 已经在白天期间被检测到，则胰岛素敏感度将在增加低血糖的风险的夜间被增强。因此，夜间的胰岛素输注速度的边界极限可以被相应地改变。多个对儿童和成人的研究已经表明，大多数严重低血糖事件发生在夜间，并且提出这样的事件在增加的体力活动的白天后更为频繁。非常普遍关注的是：白天期间的运动之后夜间的严重低血糖的风险 [The Diabetes Research in Children Network Study Group, 2005]。因此，活动测量与睡眠检测之间的组合将共同将该算法优化成夜间的 (nocturnal) 设置，其中所述夜间的设置包括关于白天活动的信息。

同样，可以将白天分成区，所述区将极限/控制系统转换成不同的运行模式。因此，由于在睡眠期间，根据用户在哪个区中所述极限和该系统本身可能具有不同的设置。该若干区可以包括：

- 睡眠区 (如果用户有规律地经历黎明现象，则包括“黎明现象模式”)
- 早餐
- 午餐
- 餐后
- 规律的白天
- 零食
- 晚餐

图 5 示出了一天中的不同区以及对应的胰岛素流速。

回溯低血糖检测

由于低血糖，通常在接下来的 6 至 24 小时内观察到葡萄糖水平的明显上升。这被称为反跳现象或者 Somogyi 现象。其中回溯地检测该现象并且通过影响所述安全极限以及该闭环控制算法本身而将反馈提

供给该闭环控制系统。

安全模数（自动舵关闭）

最后，在该闭环控制系统不能处理的特殊/未学习到的扰动（比如体育运动、进餐等等）的情况下，可以关闭该闭环系统并且由人工控制接管。可替换地，适度的用户干预可以将输注切换到安全模式，在安全模式下，仅仅以基本的胰岛素输注速度注射。因此，除了运行模式绿/黄/红（如前面所述）以外，这引入附加的模式：“自动舵关闭”。“自动舵关闭”是用户的暂时地影响该安全限制的能力、即暂停/消除所述极限。在图 9 和 10 中提供了使用“自动舵关闭”模式的特殊扰动一个例子。在图 11 中，示出了“用餐”（扰动）如何改变内源性平衡和时间延迟的概况。

低血糖检测

通过基于 ECG 和皮肤阻抗的低血糖警报的低血糖检测能够否决其它方案并且将给用户发出警报。如果没有用户输入拒绝该警报则将通过关闭胰岛素输注来采取措施。

总的来说，胰岛素泵的工作区域可以用如下表达式来表示：

安全极限 = 预期的胰岛素谱 +/- 用户授权工作区 (%)

由于不同参数的影响而对安全限制的改变可以被表达为单独参数的组合/加权。

附加的特征

学习：单独的算法是自适应的并且能够被校正以适应用户。另外，自适应的学习保证在在用户改变他/她的习惯的情况下校正算法设置。此外，如果检测到大的扰动，则用户可以告诉系统是否从该事件中学习。用户特定的事件的一个例子是在一天中/一个星期中的特定时间骑自行车，该该时间里重复地进行体育运动。该系统并不应当从其中学习的场景是“一次性事件”，其导致葡萄糖水平的大扰动。

闭环中的控制算法：所有提到的改变该控制系统的安全极限的方式可以被实施在闭环控制算法本身中。例如，所述参数可以被包含在预测将来葡萄糖水平的模型中。

该主要优点是，可以基于从历史数据（过去的 Z 天）中平均使用胰岛素来将闭环控制算法限制为仅仅在用户定义的极限中工作。使用历史数据来确定所述极限是一种简单的算法并且对于用户而言操作直

观。所述安全方案提供一种用于减少高胰岛素血症 (hyperinsulinaemia) 的风险的工具。

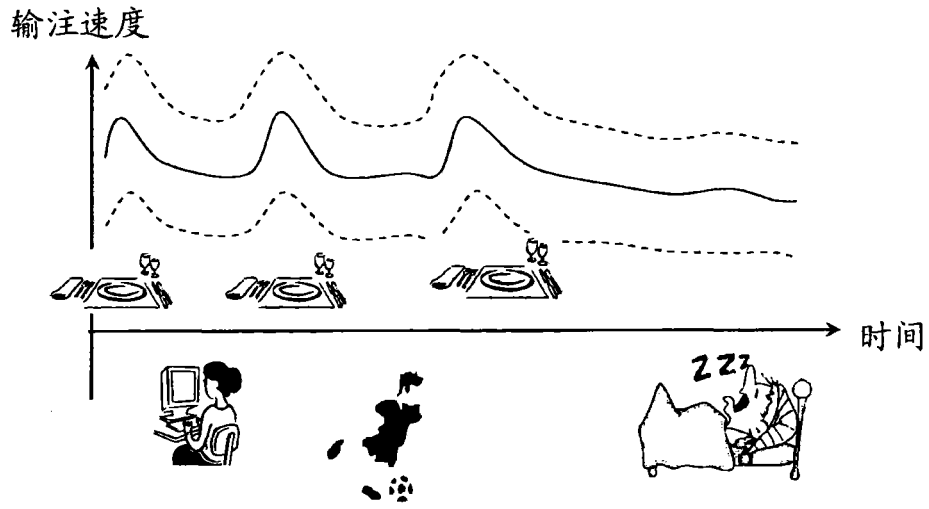


图 1

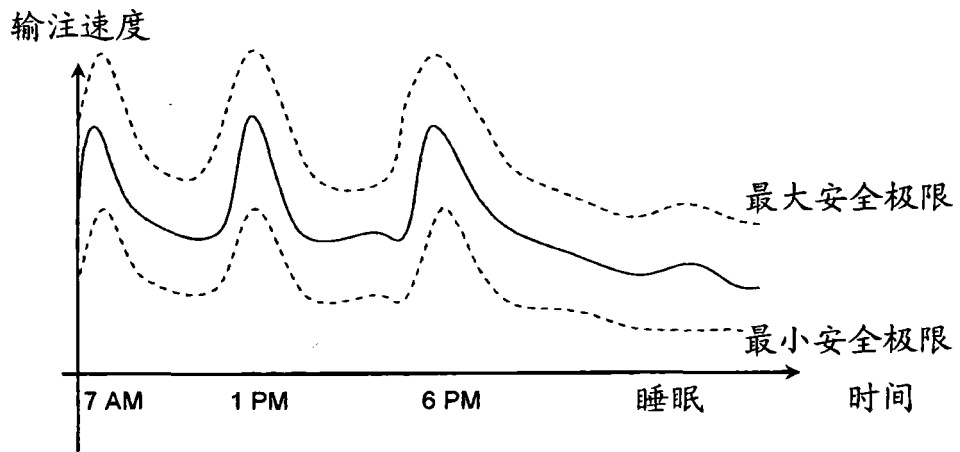


图 2

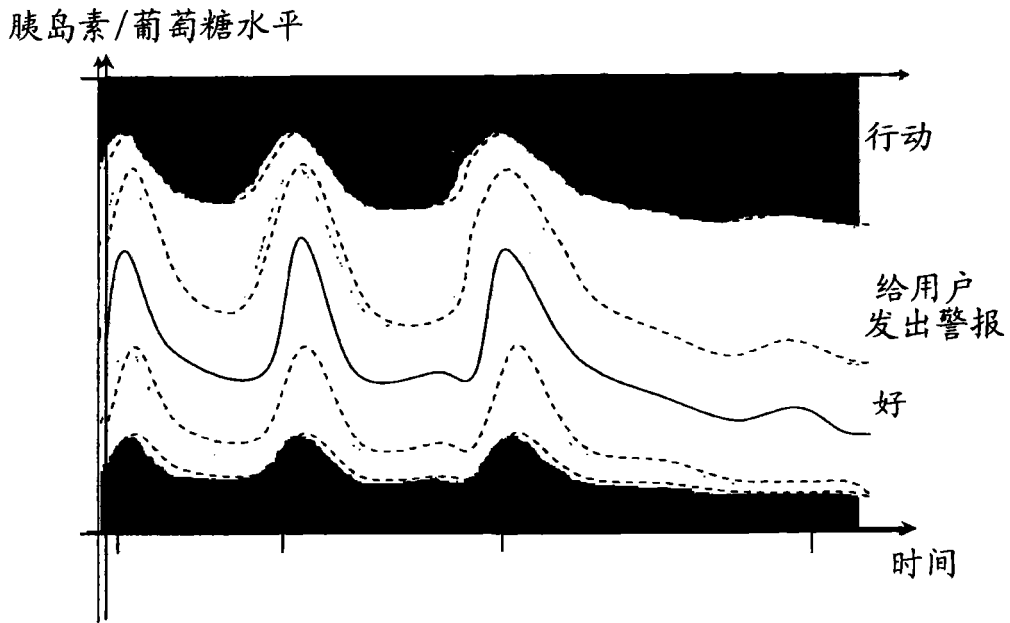


图 3

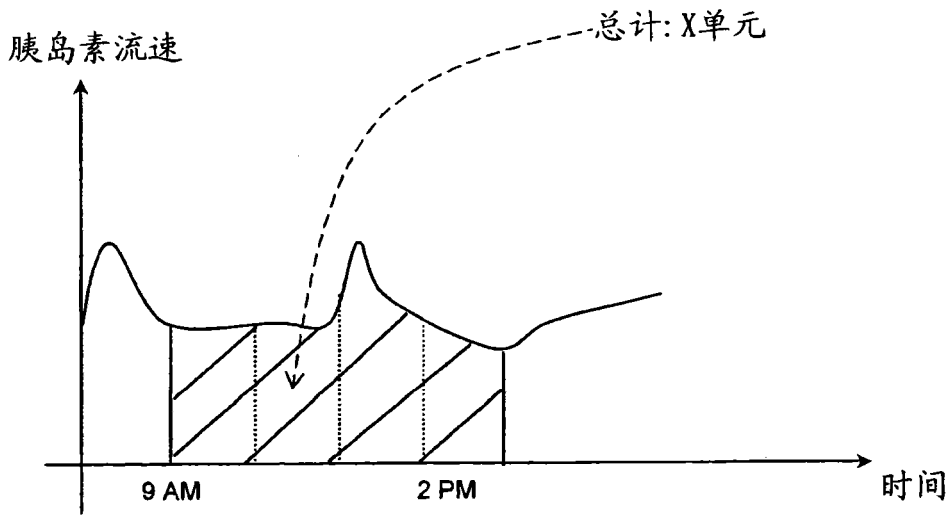


图 4

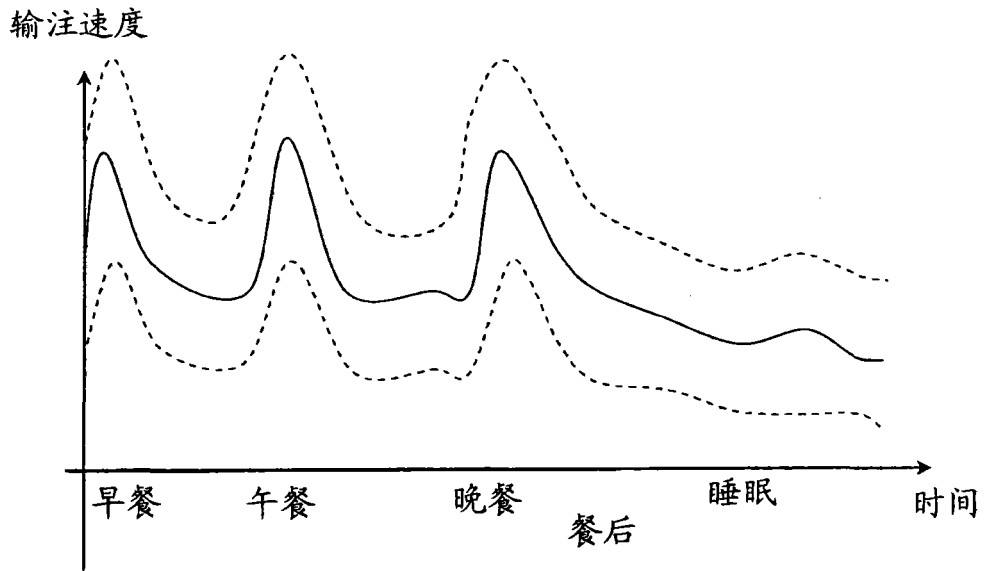


图 5

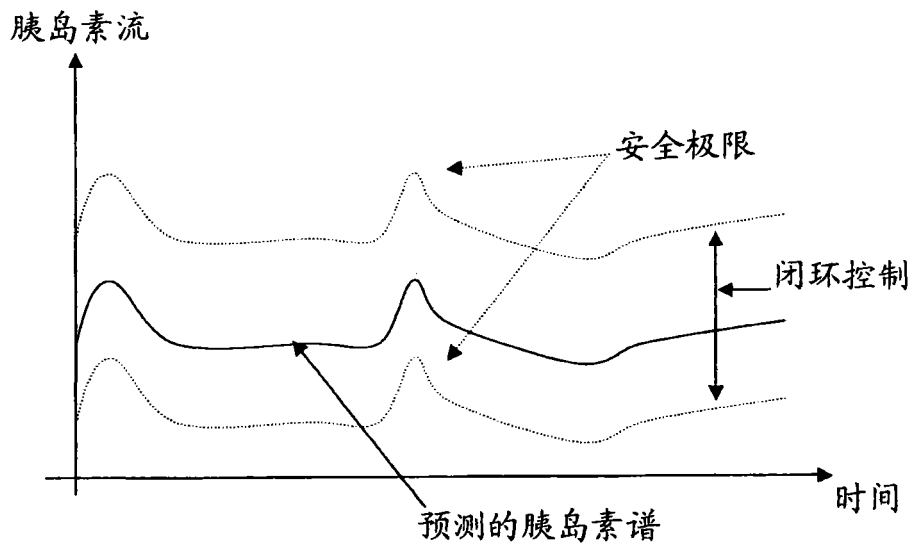


图 6

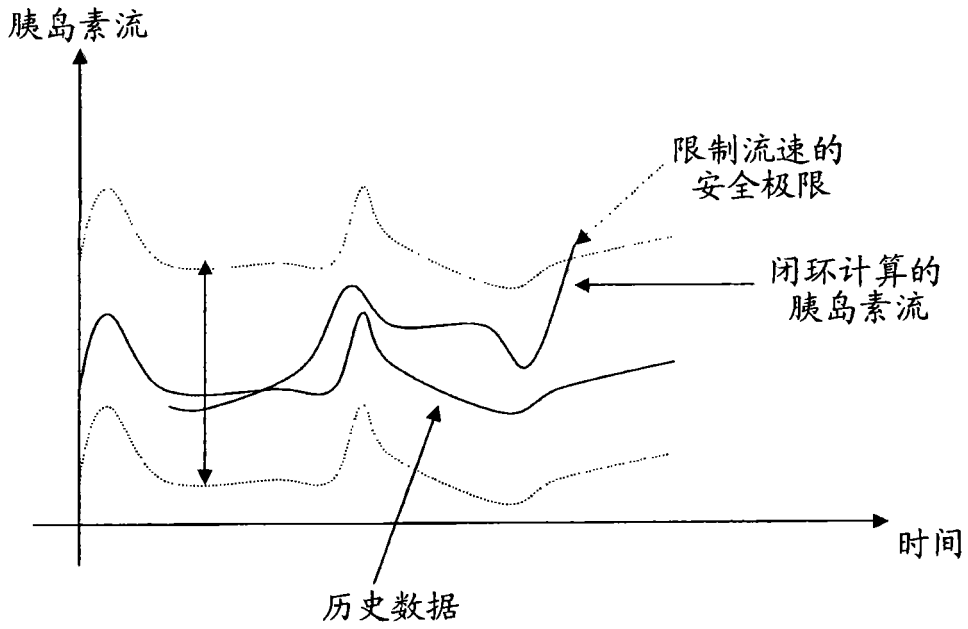


图 7

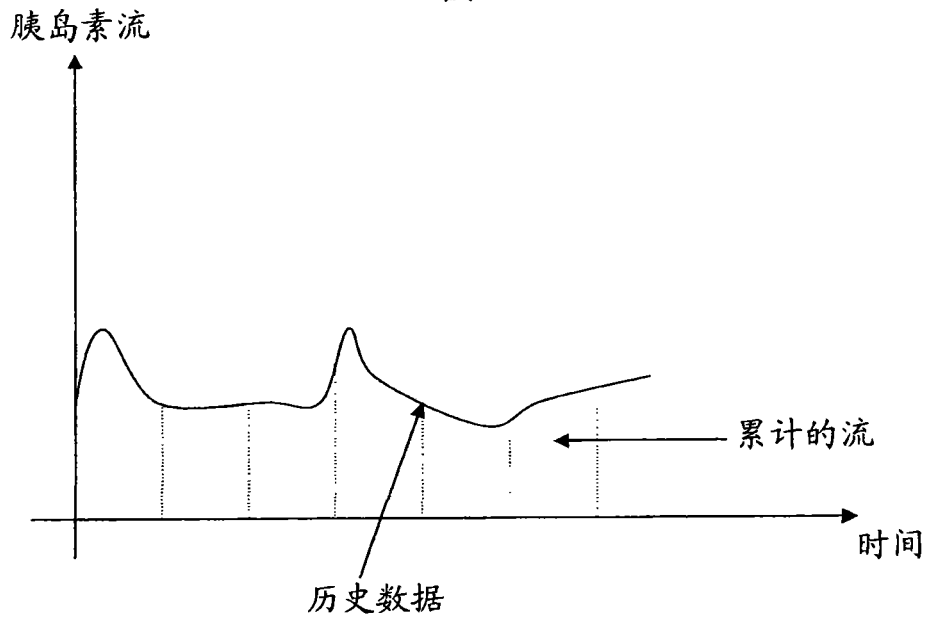


图 8

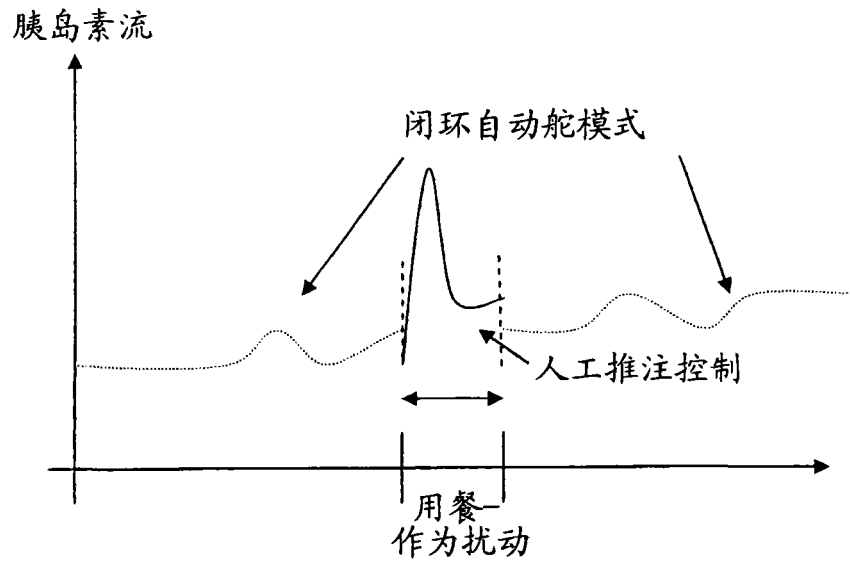


图 9

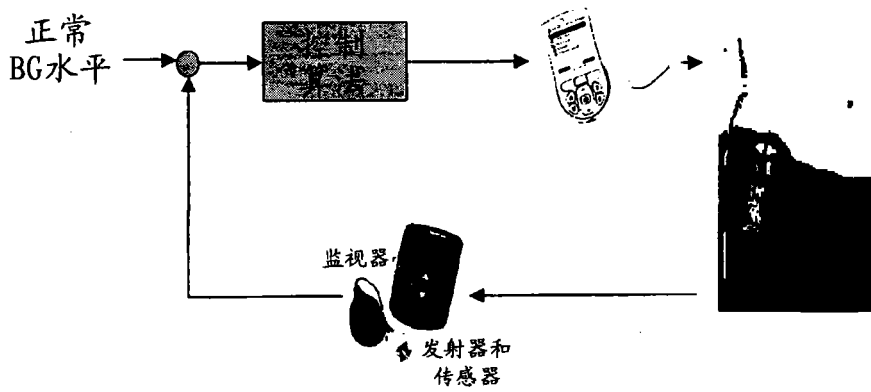


图 10

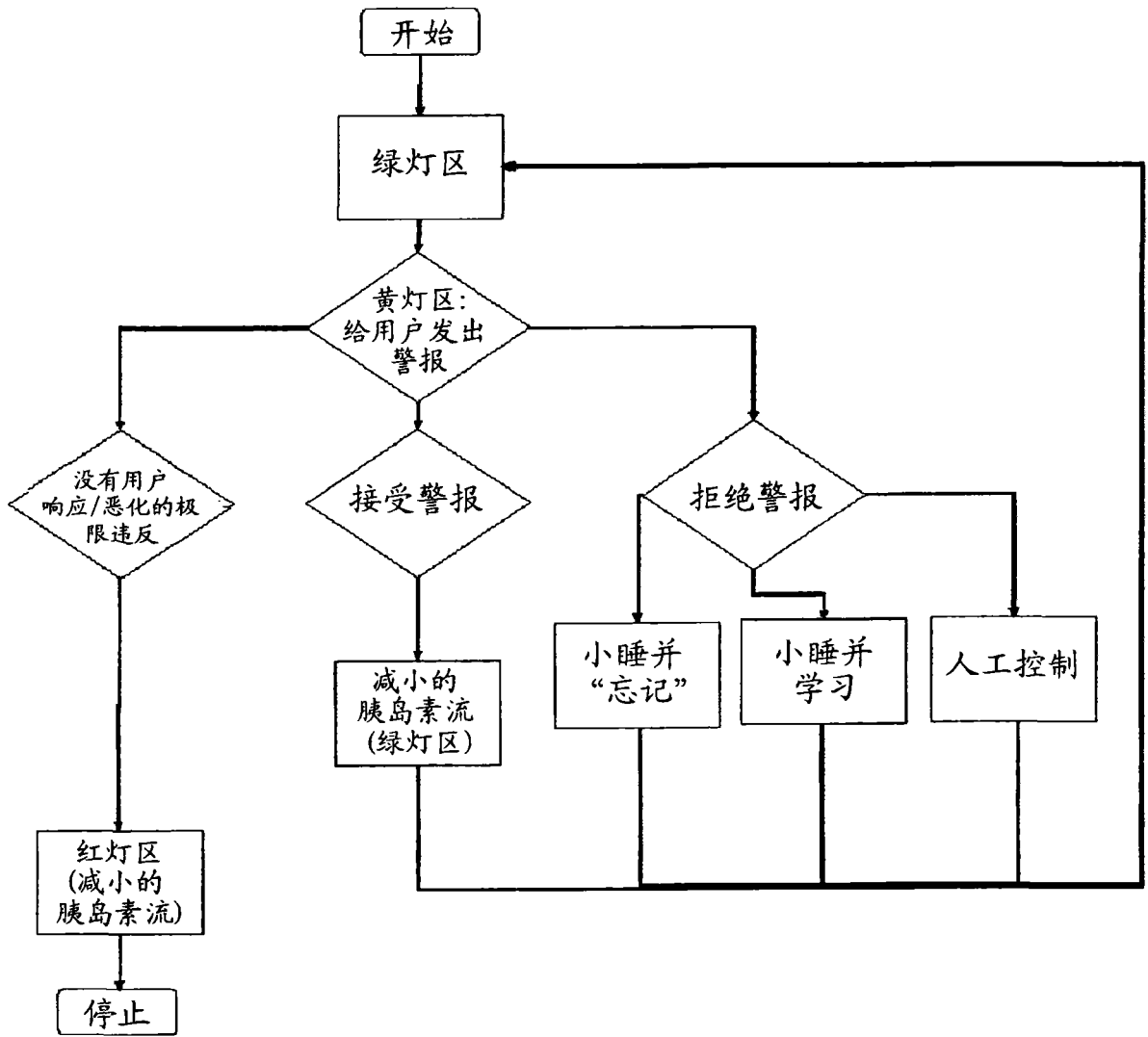


图 11

专利名称(译)	用于胰岛素给药咨询算法的安全系统		
公开(公告)号	CN101675438A	公开(公告)日	2010-03-17
申请号	CN200880014677.3	申请日	2008-04-07
[标]申请(专利权)人(译)	诺沃挪第克公司		
申请(专利权)人(译)	诺沃-诺迪斯克有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	诺沃-诺迪斯克有限公司		
[标]发明人	H本格特森 LE克里斯滕森 J斯梅德加尔德 MS斯普思 O斯基格伯格		
发明人	H·本格特森 L·E·克里斯滕森 J·斯梅德加尔德 M·S·斯普思 O·斯基格伯格		
IPC分类号	G06F19/00 A61B5/00 A61M5/172		
CPC分类号	A61B5/4839 G06F19/3437 A61M2005/14208 G06F19/3456 A61B5/7275 A61B5/14532 G06F19/322 A61M5/1723 G06F19/00 G16H10/60 G16H20/17 G16H50/50		
代理人(译)	李娜 李家麟		
优先权	2007107411 2007-05-03 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种医疗药物给药设备的闭环控制系统，其记录历史数据、比如给送的药物和对应的生理参数、比如血糖水平。基于所记录的历史数据，该系统计算估计的事件预报，基于所述事件预报，该系统进一步计算所需的谨慎的将来药物给药谱以便对抗闭环中的延迟。所估计的事件预报被呈现给用户，该用户则由此被给予如下可能性：接受、拒绝或调整该事件预报以及对应的药物给药谱。药物给药的动态和自适应的安全极限和生理参数可以由用户来设置并且将动态地跟随该药物给药谱和该事件预报，并且将基于所学习到的该用户的行为模式来进一步优化。用户可以将安全等级设置为偏离于该药物给药谱的百分比。

