



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109069003 B

(45) 授权公告日 2021. 09. 03

(21) 申请号 201780027481.7

(22) 申请日 2017.02.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109069003 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(30) 优先权数据
15/061202 2016.03.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.02

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/019025 2017.02.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/151370 EN 2017.09.08

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H.B.小巴克 D.L.杜克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 秦宝龙 申屠伟进

(51) Int.Cl.
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2011184267 A1,2011.07.28
US 2011184267 A1,2011.07.28
US 2011257627 A1,2011.10.20
CN 101125086 A,2008.02.20
CN 103517669 A,2014.01.15

审查员 张玮

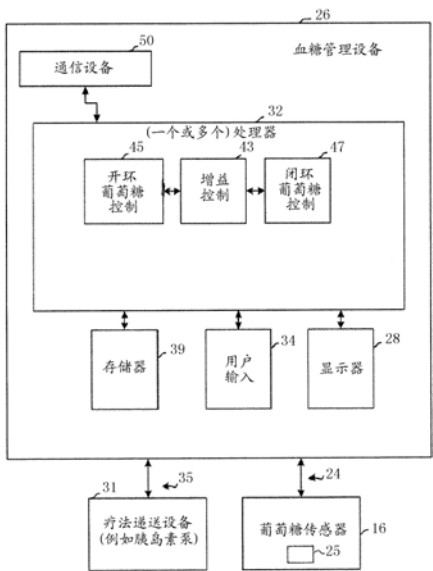
权利要求书6页 说明书16页 附图10页

(54) 发明名称

基于概率的控制器增益

(57) 摘要

公开了用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平并且为所连接的疗法递送设备自动选择开环和闭环控制的方法和系统,该方法可以包括利用由微控制器实施的概率分析工具来分析从耦合至人的葡萄糖传感器接收的测得的葡萄糖结果和对应的阻抗值以确定总质量得分,其基于所确定的测得的葡萄糖结果的葡萄糖传感器准确性的概率和根据阻抗值确定的感测质量的概率的最小约束。该微控制器可以利用递归滤波器基于利用总质量得分加权的多个测得的葡萄糖结果来估计人的葡萄糖水平以及基于总质量得分的值来为所连接的疗法递送设备自动选择开环控制或闭环控制。



1. 一种用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平并且为所连接的疗法递送设备自动选择开环和闭环控制的方法,该方法包括:

从耦合至人的葡萄糖传感器将多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值接收到具有微控制器的血糖管理设备中;

使用微控制器来利用被配置成确定总质量得分 Q_{total} 的概率分析工具分析所述多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值,该总质量得分 Q_{total} 以一组质量度的最小约束为基础,所述一组质量度的最小约束包括基于所述多个测得的葡萄糖结果的葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 和基于所述阻抗值的感测质量的概率 Q_{ac} ;以及

使用微控制器来利用递归滤波器估计人的葡萄糖水平,该递归滤波器被配置成基于按总质量得分 Q_{total} 加权的所述多个测得的葡萄糖结果来估计葡萄糖水平;以及

经由所述微控制器基于总质量得分 Q_{total} 的值来在开环控制和闭环控制之间自动切换所连接的疗法递送设备。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中该血糖管理设备包括血糖计,并且该微控制器耦合至葡萄糖传感器、蜂窝电话、智能电话、个人数字助理、个人计算机或计算机服务器。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中该葡萄糖传感器包括物理耦合至患有糖尿病的人并且被配置成自动测量人的葡萄糖水平的连续葡萄糖监测系统,并且所连接的疗法递送设备是输液泵,其中该输液泵有线或无线连接至血糖管理设备。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中该多个测得的葡萄糖结果包括在从每1分钟至每10分钟的范围选择的时段中获得的定期葡萄糖测量结果。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中该概率分析工具被配置成进一步基于以下各项中的至少一项来确定总质量得分 Q_{total} :

人何时吃一顿饭;

人何时锻炼;以及

何时向人递送胰岛素。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中该概率分析工具包括隐马尔可夫模型,其中:

该隐马尔可夫模型具有两个状态:

指示葡萄糖传感器为准确的第一状态 S_A ,以及

指示葡萄糖传感器为不准确的第二状态 S_I ;以及

该隐马尔可夫模型被配置成基于隐马尔可夫模型的状态和所述多个测得的葡萄糖结果来确定葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中葡萄糖传感器处于第二状态 S_I 的概率基于最近测得的葡萄糖结果、所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化或其组合。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中该隐马尔可夫模型从第一状态 S_A 过渡到第二状态 S_I 的概率是:

$$P_{A \rightarrow I} = \min \left[\left(1 - \frac{1}{1 + e^{-(\Delta CG + \alpha_1)/\alpha_2}} \right) + \left(1 - \frac{1}{1 + e^{-(CG + \alpha_3)/\alpha_4}} \right), 1 \right],$$

在这里 CG 是最近测得的葡萄糖结果, ΔCG 是所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化,并且 α_1 、 α_2 、 α_3 和 α_4 是与葡萄糖传感器的特性有关的常数。

9. 根据权利要求6所述的方法, 其中该隐马尔可夫模型保持在第二状态 S_I 的概率是

$$P_{I \rightarrow I} = \max \left[\gamma P_{I_{k-1}} - \left(\frac{1}{1 + e^{-(\Delta CG + \alpha_5)/\alpha_6}} \right), 0 \right],$$

在这里 ΔCG 是所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化, $P_{I_{k-1}}$ 是过渡到第二状态 S_I 或者处于第二状态 S_I 中的先前概率, 并且 γ 、 α_5 和 α_6 是与葡萄糖传感器的特性有关的常数。

10. 根据权利要求6所述的方法, 其中葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 是

$$1 - [(P_{A \rightarrow I} \times S_A) + (P_{I \rightarrow I} \times S_I)], \text{ 其中}$$

当该隐马尔可夫模型处于第一状态 S_A 时 $S_A=1$, 并且否则 $S_A=0$,

当该隐马尔可夫模型处于第二状态 S_I 时 $S_I=1$, 并且否则 $S_I=0$,

$P_{A \rightarrow I}$ 是从第一状态 S_A 过渡到第二状态 S_I 的概率, 以及

$P_{I \rightarrow I}$ 是当处于第二状态 S_I 时保持在第二状态 S_I 中的概率。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其中该递归滤波器是卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器。

12. 根据权利要求11所述的方法, 进一步包括使用微控制器来利用卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器预测人的未来葡萄糖水平, 其中:

该卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器包括预测步骤和测量步骤; 以及

该预测步骤被执行一次或多次以便预测人的未来葡萄糖水平。

13. 根据权利要求11所述的方法, 其中该卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器包括状态向量 $\mathbf{x}_k = [\mathbf{g} \quad \dot{\mathbf{g}} \quad \ddot{\mathbf{g}}]^T$, 在这里 k 表示状态向量的第 k 个样本, g 表示人的估计的葡萄糖水平; $\dot{g}$ 表示 g 的一阶导数; 以及 $\ddot{g}$ 表示 g 的二阶导数。

14. 根据权利要求13所述的方法, 其中使用微控制器来估计人的葡萄糖水平包括确定状态向量

$$\mathbf{x}_k = \hat{\mathbf{x}}_k + K_k (z_k - H\hat{\mathbf{x}}_k) Q_{total},$$

$$\text{在这里 } \hat{\mathbf{x}}_k = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & \beta_1 & 1 \\ 0 & 0 & \beta_2 \end{bmatrix} \mathbf{x}_{k-1}, \quad z_k = [CG \quad \Delta CG]^T, \quad H = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \text{ } CG \text{ 是}$$

在时间 k 最近测得的葡萄糖结果, ΔCG 是所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化, K_k 是卡尔曼增益, Q_{total} 是总质量得分, 并且 β_1 和 β_2 是与葡萄糖传感器的特性有关的常数。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中卡尔曼增益 K_k 基于测量不确定性 R_k , 以使得测量不确定性 R_k 是可变的并且基于传感器准确性的概率。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中该测量不确定性 R_k 是:

$$R_k = \max[\min((\sigma_{z-x}^2)^\alpha, \sigma_{max}^2), (1 - Q_{total})\sigma_{max}^2] + \sigma_{cgm}^2,$$

在这里 $(\sigma_{z-x}^2)^\alpha$ 表示在最后采样时段内原始CGM测量结果(z)和经过滤波的CGM测量结果(x)之间的差的标准偏差, σ_{max}^2 表示对于有差的受控糖尿病的人体内的葡萄糖的最大生理

方差, Q_{total} 是总质量得分, 并且 σ_{cgm}^2 表示对于原始CGM测量结果的最小方差。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中该递归滤波器被配置成进一步基于以下各项中的至少一项来估计人的葡萄糖水平:

人何时吃一顿饭;
人何时锻炼; 以及
何时向人递送胰岛素。

18. 根据权利要求1所述的方法, 进一步包括使用微控制器来利用回归分析工具来预测人的未来葡萄糖水平, 该回归分析工具被配置成基于根据递归滤波器而估计的人的葡萄糖水平来预测未来葡萄糖水平。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中该回归分析工具包括高斯过程回归分析。

20. 根据权利要求19所述的方法, 其中该高斯过程回归分析包括被配置成学习与人的葡萄糖水平有关的人的一个或多个特性的训练算法。

21. 根据权利要求1所述的方法, 还包括通过利用下述等式基于阻抗值来确定感测质量的概率 Q_{ac} :

$$Q_{AC} = 0.5 * (1 - \tanh(a * \log(b * E)))$$

其中E是与预定值的偏差和, 以及预先选择参数a和b来选取0.5值(1/b)的位置以及在0.5值(a)处的变化率。

22. 一种用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平并且为所连接的疗法递送设备自动选择开环和闭环控制的装置, 该装置包括微控制器和显示器, 其中:

该微控制器被配置成:

从耦合至人的葡萄糖传感器接收多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值,

利用被配置成确定总质量得分 Q_{total} 的概率分析工具来分析所述多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值, 该总质量得分 Q_{total} 以一组质量度量的最小约束为基础, 所述一组质量度量的最小约束包括基于所述多个测得的葡萄糖结果的葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 和基于阻抗值的感测质量的概率 Q_{ac} ,

利用递归滤波器来估计人的葡萄糖水平, 所述递归滤波器被配置成基于按总质量得分 Q_{total} 加权的所述多个测得的葡萄糖结果来估计葡萄糖水平,

基于总质量得分 Q_{total} 的值来在开环控制和闭环控制之间自动切换所连接的疗法递送设备, 以及

将与人的葡萄糖水平的估计和对疗法递送设备的控制切换有关的信息传送至显示器。

23. 根据权利要求22所述的装置, 其中该微控制器耦合至葡萄糖传感器、蜂窝电话、智能电话、个人数字助理、个人计算机或计算机服务器。

24. 根据权利要求22所述的装置, 其中该葡萄糖传感器包括物理耦合至患有糖尿病的人并且被配置成自动测量人的葡萄糖水平的连续葡萄糖监测系统, 并且所连接的疗法递送设备是输液泵, 其中该输液泵有线或无线连接至血糖管理设备。

25. 根据权利要求22所述的装置, 其中该多个测得的葡萄糖结果包括在从每1分钟、每5分钟或每10分钟的范围选择的时段中获得的定期葡萄糖测量结果。

26. 根据权利要求22所述的装置, 其中该概率分析工具被配置成进一步基于以下各项中的至少一项来确定总质量得分 Q_{total} :

人何时吃一顿饭；
人何时锻炼；以及
何时向人递送胰岛素。

27. 根据权利要求22所述的装置，其中该概率分析工具包括隐马尔可夫模型，其中：

该隐马尔可夫模型具有两个状态：

指示葡萄糖传感器为准确的第一状态 S_A ，以及

指示葡萄糖传感器为不准确的第二状态 S_I ；以及

该隐马尔可夫模型被配置成基于隐马尔可夫模型的状态和所述多个测得的葡萄糖结果来确定葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 。

28. 根据权利要求27所述的装置，其中葡萄糖传感器处于第二状态 S_I 的概率基于最近测得的葡萄糖结果、所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化或其组合。

29. 根据权利要求27所述的装置，其中该隐马尔可夫模型从第一状态 S_A 过渡到第二状态 S_I 的概率是：

$$P_{A \rightarrow I} = \min \left[\left(1 - \frac{1}{1 + e^{-(\Delta CG + \alpha_1)/\alpha_2}} \right) + \left(1 - \frac{1}{1 + e^{-(CG + \alpha_3)/\alpha_4}} \right), 1 \right],$$

在这里 CG 是最近测得的葡萄糖结果， ΔCG 是所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化，并且 α_1 、 α_2 、 α_3 和 α_4 是与葡萄糖传感器的特性有关的常数。

30. 根据权利要求27所述的装置，其中该隐马尔可夫模型保持在第二状态 S_I 的概率是

$$P_{I \rightarrow I} = \max \left[\gamma P_{I, k-1} - \left(\frac{1}{1 + e^{-(\Delta CG + \alpha_5)/\alpha_6}} \right), 0 \right],$$

在这里 ΔCG 是所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化， $P_{I, k-1}$ 是过渡到第二状态 S_I 或者处于第二状态 S_I 中的先前概率，并且 γ 、 α_5 和 α_6 是与葡萄糖传感器的特性有关的常数。

31. 根据权利要求27所述的装置，其中葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 是

$$1 - [(P_{A \rightarrow I} \times S_A) + (P_{I \rightarrow I} \times S_I)], \text{ 其中}$$

当该隐马尔可夫模型处于第一状态 S_A 时 $S_A=1$ ，并且否则 $S_A=0$ ，

当该隐马尔可夫模型处于第二状态 S_I 时 $S_I=1$ ，并且否则 $S_I=0$ ，

$P_{A \rightarrow I}$ 是从第一状态 S_A 过渡到第二状态 S_I 的概率，以及

$P_{I \rightarrow I}$ 是当处于第二状态 S_I 时保持在第二状态 S_I 中的概率。

32. 根据权利要求22所述的装置，其中该递归滤波器是卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器。

33. 根据权利要求32所述的装置，其中该微控制器利用卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器来预测人的未来葡萄糖水平，其中：

该卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器包括预测步骤和测量步骤；以及

该预测步骤被执行一次或多次以便预测人的未来葡萄糖水平。

34. 根据权利要求32所述的装置，其中该卡尔曼滤波器或扩展的卡尔曼滤波器包括状态向量 $\mathbf{x}_k = [\mathbf{g} \quad \dot{\mathbf{g}} \quad \ddot{\mathbf{g}}]^T$ ，在这里 k 表示状态向量的第 k 个样本， $\mathbf{g}$ 表示人的估计的葡萄糖水

平; $\dot{g}$ 表示 g 的一阶导数; 以及 $\ddot{g}$ 表示 g 的二阶导数。

35. 根据权利要求34所述的装置, 其中该微控制器经由状态向量

$x_k = \hat{x}_k + K_k(z_k - H\hat{x}_k)Q_{total}$ 来估计人的葡萄糖水平,

$$\text{在这里 } \hat{x}_k = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & \beta_1 & 1 \\ 0 & 0 & \beta_2 \end{bmatrix} x_{k-1}, z_k = [CG \quad \Delta CG]^T, H = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, CG \text{ 是}$$

最近测得的葡萄糖结果, ΔCG 是所述多个测得的葡萄糖结果中的最近变化, K_k 是卡尔曼增益, Q_{total} 是总质量得分, 并且 β_1 和 β_2 是与葡萄糖传感器的特性有关的常数。

36. 根据权利要求35所述的装置, 其中卡尔曼增益 K_k 基于测量不确定性 R_k 以使得测量不确定性 R_k 是可变的并且基于传感器准确性的概率。

37. 根据权利要求36所述的装置, 其中该测量不确定性 R_k 是:

$$R_k = \max[\min((\sigma_{z-x}^2)^\alpha, \sigma_{max}^2), (1 - Q_{total})\sigma_{max}^2] + \sigma_{cgm}^2,$$

在这里 $(\sigma_{z-x}^2)^\alpha$ 表示在最后采样时段内原始CGM测量结果 (z) 和经过滤波的CGM测量结果 (x) 之间的差的标准偏差, σ_{max}^2 表示对于有差的受控糖尿病的人体内的葡萄糖的最大生理方差, Q_{total} 是总质量得分, 并且 σ_{cgm}^2 表示对于原始CGM测量结果的最小方差。

38. 根据权利要求37所述的装置, 其中该递归滤波器被配置成进一步基于以下各项中的至少一项来估计人的葡萄糖水平:

人何时吃一顿饭;

人何时锻炼; 以及

何时向人递送胰岛素。

39. 根据权利要求22所述的装置, 其中该微控制器利用回归分析工具来预测人的未来葡萄糖水平, 该回归分析工具被配置成基于根据递归滤波器而估计的人的葡萄糖水平来预测未来葡萄糖水平。

40. 根据权利要求39所述的装置, 其中该回归分析工具包括高斯过程回归分析。

41. 根据权利要求40所述的装置, 其中该高斯过程回归分析包括被配置成学习与人的葡萄糖水平有关的人的一个或多个特性的训练算法。

42. 根据权利要求22所述的装置, 其中该微控制器被配置成经由下述等式基于阻抗值来确定感测质量的概率 Q_{ac} :

$$Q_{ac} = 0.5 * (1 - \tanh(a * \log(b * E)))$$

其中 E 是与预定值的偏差和, 以及预先选择参数 a 和 b 来选取 0.5 值 ($1/b$) 的位置以及在 0.5 值 (a) 处的变化率。

43. 一种用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平的方法, 该方法包括:

经由具有微控制器的血糖管理设备来从耦合至人的葡萄糖传感器收集多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值;

使用微控制器来利用被配置成确定总质量得分 Q_{total} 的概率分析工具分析所述多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值, 该总质量得分 Q_{total} 以一组质量度量的最小约束为基

础,所述一组质量度量的最小约束包括基于所述多个测得的葡萄糖结果的葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 和基于阻抗值的感测质量的概率 Q_{ac} ;

使用微控制器来利用递归滤波器估计人的葡萄糖水平,该递归滤波器被配置成基于按总质量得分 Q_{total} 加权的所述多个测得的葡萄糖结果来估计葡萄糖水平;以及

经由所述微控制器更新所述管理设备的显示器来通告关于人的估计的葡萄糖水平是低血糖和高血糖之一的警告。

44.一种用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平的装置,该装置包括微控制器和显示器,其中:

该微控制器被配置成:

从耦合至人的葡萄糖传感器收集多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值,

利用被配置成确定总质量得分 Q_{total} 的概率分析工具来分析所述多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值,该总质量得分 Q_{total} 以一组质量度量的最小约束为基础,所述一组质量度量的最小约束包括基于所述多个测得的葡萄糖结果的葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 和基于阻抗值的感测质量的概率 Q_{ac} ,

利用递归滤波器来估计人的葡萄糖水平,该递归滤波器被配置成基于按总质量得分 Q_{total} 加权的所述多个测得的葡萄糖结果来估计葡萄糖水平,

将与人的葡萄糖水平的估计有关的信息传送至显示器,以及

经由所述显示器通告关于人的估计的葡萄糖水平是低血糖和高血糖之一的警告。

基于概率的控制器增益

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求保护2016年3月4日提交的美国专利申请15/061,202的权益,通过引用将该美国专利申请以其整体合并于此。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及胰岛素递送并且更特别地涉及一种用于胰岛素递送的控制器,它基于从葡萄糖传感器输入的信号的所计算的质量来实现基于概率的控制器增益,以便更好地确定维持人的良好葡萄糖控制所需的胰岛素递送。

背景技术

[0004] 作为背景技术,患有类型I或类型II糖尿病的人的血液中的糖类水平不会被身体适当调节。这些人中的许多可以使用连续葡萄糖监测(CGM)来以持续的基础监测他们的葡萄糖水平。为了执行CGM,葡萄糖传感器可以被放置在皮肤下,这能够测量间质液中人的葡萄糖水平。葡萄糖传感器可以以已知的时间间隔(诸如每一分钟)定期测量人的葡萄糖水平,并且将葡萄糖测量的结果传送给输液泵、血糖计、智能电话或其他电子监测器。

[0005] 在某些情况下,测得的葡萄糖结果(来自葡萄糖传感器)可能包含促使它们偏离人的实际葡萄糖水平的传感器“噪声”。传感器噪声可能因为例如葡萄糖传感器相对于皮肤的物理运动或者因为传感器自身中可能固有的电气噪声。此外,葡萄糖传感器有时可能发生故障,以使得测得的葡萄糖结果(来自葡萄糖传感器)可能与人的实际葡萄糖水平实质上不同。葡萄糖传感器可能因为例如传感器电子器件或电池的故障或因为传感器“信号丢失”而以此方式发生故障。传感器信号丢失可能因为葡萄糖传感器与人的附接引起的生理问题(诸如传感器相对于人的移动)而发生。传感器信号丢失可能促使测得的葡萄糖结果“降”至零附近,尽管人的实际葡萄糖水平可能高得多。

发明内容

[0006] 鉴于上面指出的问题并且根据本公开内容的主题,本文中的实施例描述用于胰岛素递送的控制器,其基于从葡萄糖传感器输入的所计算的信号质量来实现基于概率的控制器增益,以便更好地确定维持人的良好葡萄糖控制所需的胰岛素递送。

[0007] 根据一个具体实施例,本文中公开的是一种用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平并且为所连接的疗法递送设备自动选择开环和闭环控制的方法。该方法可以包括从耦合至人的葡萄糖传感器将多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值接收到具有微控制器的血糖管理设备中,以及使用微控制器来利用被配置成确定总质量得分的概率分析工具分析多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值,该总质量得分 Q_{total} 以基于多个测得的葡萄糖结果的葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 和基于阻抗值的感测质量 Q_{ac} 的概率的最小约束为基础。该方法可以进一步包括使用微控制器来利用递归滤波器估计人的葡萄糖水平,该递归滤波器被配置成基于按总质量得分 Q_{total} 加权的多个测得的葡萄糖结果来估计葡萄糖水

平并且基于总质量得分 Q_{total} 的值来为所连接的疗法递送设备自动选择开环控制或闭环控制。

[0008] 根据另一具体实施例,本文中公开了一种用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平并且为所连接的疗法递送设备自动选择开环和闭环控制的装置,其中该装置包括微控制器和显示器。该装置可以包括微控制器,其被配置成从耦合至人的葡萄糖传感器接收多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值,和利用被配置成确定总质量得分 Q_{total} 的概率分析工具来分析多个测得的葡萄糖结果以及对应的阻抗值,该总质量得分 Q_{total} 以基于多个测得的葡萄糖结果的葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 和基于阻抗值的感测质量 Q_{ac} 的概率的最小约束为基础。该装置的微控制器可以被配置成利用递归滤波器来估计人的葡萄糖水平,该递归滤波器被配置成基于按总质量得分 Q_{total} 加权的多个测得的葡萄糖结果来估计葡萄糖水平并且基于总质量得分 Q_{total} 的值来为疗法递送设备自动选择开环控制或闭环控制。该装置的微控制器电气耦合至显示器以使得该微控制器将与人的葡萄糖水平的估计有关的信息以及为疗法递送设备选择的控制传送至显示器。

附图说明

[0009] 在图中阐述的实施例本质上是说明性和示例性的并且不意图用来限制由权利要求限定的本发明。当结合下面的图来阅读时可以理解说明性实施例的以下详细描述,在这里利用相似的参考数字来指示相似的结构,并且在其中:

[0010] 图1描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的示例性连续葡萄糖监测(CGM)系统;

[0011] 图2描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的血糖(bG)管理设备;

[0012] 图3A描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的人的测得的葡萄糖结果和实际葡萄糖水平的图表;

[0013] 图3B和3C中的每一个都描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的利用皮下葡萄糖传感器得到的阻抗测量结果的图表;

[0014] 图4描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的提供概率分析工具和递归滤波器的增益控制逻辑;

[0015] 图5描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的对于隐马尔可夫模型的状态过渡;

[0016] 图6图解地图示根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的在存在葡萄糖传感器发生故障、葡萄糖传感器噪声和降低的感测质量期间的隐马尔可夫模型的操作;

[0017] 图7描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的预测算法的操作;以及

[0018] 图8描绘根据本文中示出并描述的一个或多个实施例的使用概率分析工具和递归滤波器来预测人的葡萄糖水平并为所连接的疗法递送设备自动选择开环和闭环控制的方法。

[0019] 该绘图不打算以任何方式来进行限制,并且预期可以以各种各样的其他方式(包括未必在绘图中描绘的那些)来实施本发明的各种实施例。合并说明书的一部分中并且形成说明书的一部分的附图图示本发明的若干方面,并且连同该描述一起用来解释本发明的原理;然而,要理解本发明不限于所示出的精确布置。

具体实施方式

[0020] 为了限定本公开内容的目的,“测得的葡萄糖结果”是如由葡萄糖传感器测得的人的葡萄糖水平;“实际葡萄糖水平”是人的实际葡萄糖水平;以及“估计的葡萄糖水平”是人的估计的葡萄糖水平,其可能基于测得的葡萄糖结果。

[0021] 参考图1,图示用于监测患有糖尿病的人(PWD)11的葡萄糖水平的示例性连续葡萄糖监测(CGM)系统10。特别地,CGM系统10可操作用来以预定可调间隔(诸如每一分钟、每五分钟)或以其他适当间隔收集测得的葡萄糖值。该CGM系统10说明性地包括具有插入人11的皮肤12下面的针状物或探针18的葡萄糖传感器16。该针状物或探针18的末端位于间质液流体14(诸如血液)或另一体液中,以使得由葡萄糖传感器16取得的测量结果是基于间质液流体14中的葡萄糖的水平。该葡萄糖传感器16邻近人的腹部或在另一适当位置定位。此外,该葡萄糖传感器16可以被定期校准以便提高其准确性。该定期校准可以帮助校正归因于传感器降级的传感器漂移以及传感器插入部位的生理状况中的变化。葡萄糖传感器16还可以包括其他部件,其包括但不限于无线发射器20和天线22。葡萄糖传感器16可以备选地使用用于获得测量结果的其他适当设备,诸如例如无创设备(例如红外光传感器)。在获得测量结果时,葡萄糖传感器16经由通信链路24向计算设备26传送测得的葡萄糖值,该计算设备26说明性地为血糖(bG)管理设备26。该bG管理设备26还可以被配置成将在一段时间内从葡萄糖传感器16接收到的多个测得的葡萄糖结果以及来自阻抗测量传感器25的对应阻抗测量结果存储在存储器39中。

[0022] 该CGM系统10进一步包括用于将疗法(例如胰岛素)递送给人的疗法递送设备31(说明性地胰岛素输液泵31)。输液泵31经由通信链路35与管理设备26通信,并且管理设备26能够将丸剂(bolus)和基础速率信息传达给输液泵31。输液泵31包括导管33,其具有用于注射胰岛素的通过PWD 11的皮肤12插入的针状物。输液泵31说明性地邻近人的腹部或在另一适当位置定位。类似于葡萄糖传感器16,输液泵31还包括用于与管理设备26通信的无线发射器和天线。输液泵31可操作用来递送基础胰岛素(例如以基础速率连续或重复释放的小剂量的胰岛素)和丸剂胰岛素(例如激增剂量的胰岛素,诸如例如餐食事件附近)。可以响应于由用户触发的用户输入或者响应于来自管理设备26的命令来递送丸剂胰岛素。类似地,基于用户输入或响应于来自管理设备26的命令来设置基础胰岛素的基础速率。输液泵31可以包括用于显示泵数据的显示器37和提供用户控制的用户接口。在一个备选实施例中,输液泵31和葡萄糖传感器16可以被提供为由患者佩戴的单个设备,并且由处理器或微控制器提供的逻辑的至少一部分可以驻留在该单个设备上。还可以通过其他装置(诸如通过用户经由针状物手动)注射丸剂胰岛素。

[0023] 通信链路24、35说明性地为无线的,诸如射频(“RF”)或其他适当的无线频率,在其中经由电磁波在传感器16、疗法递送设备31和管理设备26之间传送数据和控制。“蓝牙®”是一种示例性类型的无线RF通信系统,其使用大约2.4千兆赫(GHz)的频率。另一示例性类型的无线通信方案使用红外光,诸如由红外数据协会®(IrDA®)支持的系统。可以提供其他适当类型的无线通信。此外,每个通信链路24、35可以促进多个设备之间的(诸如葡萄糖传感器16、计算设备26、输液泵31和其他适当的设备或系统之间的)通信。备选地,可以在系统10的设备之间提供有线链路,诸如例如有线以太网链路。可以使用其他适当的公用或专用有线或无线链路。

[0024] 图2图示图2的CGM系统10的示例性bG管理设备26。管理设备26包括执行存储在管理设备26的存储器39中的软件和/或固件代码的至少一个微处理器或微控制器32。该软件/固件代码包含当被管理设备26的微控制器32执行时促使管理设备26实行本文中描述的功能的指令。管理设备26可以备选地包括一个或多个专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)、数字信号处理器(DSP)、硬连线逻辑或其组合。尽管管理设备26说明性地是葡萄糖监测器26,但是可以提供其他适当的管理设备26,诸如例如桌上型计算机、膝上型计算机、计算机服务器、个人数据助理(“PDA”)、智能电话、蜂窝设备、平板计算机、输液泵、包括葡萄糖测量引擎和PDA或手机等等的集成设备。尽管管理设备26被图示为单个管理设备26,但是可以一起使用多个计算设备来执行本文中描述的管理设备26的功能。

[0025] 存储器39是可被微控制器32访问的任何适当的计算机可读介质。存储器39可以是单个存储设备或多个存储设备,可以位于管理设备26内部或外部,并且可以包括易失性和非易失性介质二者。此外,存储器39可以包括可移除和非可移除介质中的一个或二者。示例性存储器39包括随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、电可擦除可编程ROM(EEPROM)、闪存存储器、CD-ROM、数字多功能盘(DVD)、或其他光盘存储装置、磁性存储设备、或配置成存储数据并且可被管理设备26访问的任何其他适当的介质。

[0026] 管理设备26进一步包括可操作耦合至微控制器32的通信设备50。通信设备50包括可操作用来传送并接收数据的任何适当的无线和/或有线通信模块并且通过通信链路24、35在设备26和葡萄糖传感器16和输液泵31之间进行控制。在一个实施例中,通信设备50包括用于通过通信链路24、35无线地接收和/或传送数据的天线30(图1)。管理设备26将测得的葡萄糖结果以及经由通信设备50从葡萄糖传感器16和/或输液泵31接收的其他数据存储在存储器39中。

[0027] 管理设备26包括用于接收用户输入的(一个或多个)用户输入设备34。(一个或多个)输入设备34可以包括按钮、开关、鼠标指针、键盘、触摸屏或任何其他适当的输入设备。显示器28操作耦合至微控制器32,并且可以包括被配置成将由微控制器32提供的信息显示给用户的任何适当的显示器或监测器技术(例如液晶显示器等等)。微控制器32被配置成向显示器28传送与所检测到的人的葡萄糖状态有关的信息、与葡萄糖状态相关联的风险以及基础速率和丸剂信息。该葡萄糖状态可以包括所估计的葡萄糖水平和所估计的葡萄糖水平的变化率,以及所估计的葡萄糖水平的质量或不确定性的估计。此外,所显示的信息可以包括关于所估计的或所预测的人的葡萄糖水平是低血糖还是高血糖的警告、通告等等。例如,如果人的葡萄糖水平落到(或被预测落到)预定低血糖阈值(诸如每分升血液50至70毫克(mg/dL)葡萄糖)以下,则可以发出警告。管理设备26还可以被配置成在触觉上向人传达信息或警告,诸如例如通过振动。

[0028] 在一个实施例中,管理设备26与诸如在护理者的设施或护理者可访问的位置处的远程计算设备(未示出)通信,并且在它们之间传递数据(例如葡萄糖数据或其他生理信息)。在该实施例中,管理设备26和远程设备被配置成通过数据连接(诸如例如经由因特网、蜂窝通信)或诸如磁盘、USB钥匙、压缩盘或其他便携式存储器设备之类的存储器设备的物理传递来传递生理信息。

[0029] 微控制器32包括增益控制模块43,其是基于经由开环葡萄糖控制45或闭环葡萄糖控制47控制的胰岛素递送来将人的葡萄糖状态维持在目标葡萄糖状态的程序逻辑。要认识

到,该疗法递送设备31经由通信链路35与开环葡萄糖控制45或闭环葡萄糖控制47一起操作,因为它是由增益控制模块43经由在从葡萄糖传感器16和/或阻抗传感器25接收到信号输入时计算的总质量分数 Q_{total} 而选择且定期更新的。目标葡萄糖状态说明性地是不具有相关联的危害或风险的可选或理想葡萄糖状态(诸如112.5 mg/dl的葡萄糖水平和葡萄糖零变化率),尽管可以标识任何适当的目标葡萄糖状态。在下文后面的章节中提供的说明性示例中,总质量得分是基于增益控制模块43促使微控制器32关于从葡萄糖传感器16接收到的(一个或多个)信号输入特性和数据(即关于多个测得的葡萄糖结果)以及来自阻抗传感器25的相关联的阻抗值而运行的分析,并且使用从分析结果得出的信息来选择开环葡萄糖控制45或闭环葡萄糖控制47以及在显示器28上提供这样的信息以指示疗法递送设备31当前正以哪种模式(开环或闭环)操作于PWD 11。讨论由来自葡萄糖传感器16和/或阻抗传感器25的信号输入提供的信息。

[0030] 图3A描绘从耦合至患有糖尿病的人的葡萄糖传感器16测得的葡萄糖结果40的图表的示例。所示出的大圆圈42示出利用标准血糖测量系统测得的葡萄糖值,诸如可以被用于连续葡萄糖传感器的校准。小圆圈44的连接线示出由皮下葡萄糖传感器(诸如传感器16(图1))测得的葡萄糖值。直到在由1.25(放置传感器之后的天数)指示的时间之后不久的时间为止,传感器16很好地跟踪参考值,展示了良好的性能。在该时间期间,利用传感器16得到的阻抗测量结果示出在图3B中看到的图案。实线46和48分别示出所描绘的由传感器测得的阻抗的量值“Zmod”(以欧姆计)和相角“Zphz”(以度计)与频率(Hz)之间的关系。就量值和相角叠加的虚线47和49分别示出使阻抗数据拟合描述传感器16的等效电路模型的结果。该模型从1Hz至10 kHz与测得的数据拟合良好。该拟合结果是传感器16运行良好的指示,和与图3A中的参考值的比较一致。通过模型统计(其中良好的一致与小的失拟(lack-of-fit)值相关联)中的失拟参数(“误差”)或如下面表1的说明性示例中示出的误差来量化测得的数据与模型之间的一致程度。

[0031] 表1:

EIS 模型	rwcx
f_Max(Hz)	1e+04
f_Min(Hz)	1
error	0.002849
Rs	2625
W1R	1.905e+04
W1T	0.02389
W1P	0.31
CPE2-T	2.905e-06
CPE2-P	0.88

[0032] 在图3A的说明性实施例中,在时间1.25天之后不久,传感器16发生故障并且示出不合理的值。图3C示出在这时利用传感器得到的阻抗测量结果,再次就测得的量值和测得的相角分别用线46、48来描绘。用线46、48描绘的测得的值以及对于用线47、49描绘的等效电路模型的拟合分别就模型量值和模型相角具有显著偏差。该偏差是不可靠传感器性能的指示符,并且通过如下面表2的说明性示例中示出的模型统计中的失拟参数(“误差”)来量化。

[0034] 表2

[0035]	<table> <tr> <th data-bbox="304 174 416 208">EIS 模型</th><th data-bbox="667 174 730 208">rwcx</th></tr> <tr> <td data-bbox="427 230 528 264">f_Max(Hz)</td><td data-bbox="675 230 738 264">1e+04</td></tr> <tr> <td data-bbox="427 264 528 297">f_Min(Hz)</td><td data-bbox="738 264 746 297">1</td></tr> <tr> <td data-bbox="443 297 512 331">error</td><td data-bbox="722 297 762 331">5.89</td></tr> <tr> <td data-bbox="443 331 475 365">Rs</td><td data-bbox="707 331 778 365">602.5</td></tr> <tr> <td data-bbox="435 365 483 398">W1R</td><td data-bbox="738 365 746 398">25</td></tr> <tr> <td data-bbox="435 398 483 432">W1T</td><td data-bbox="738 398 746 432">10</td></tr> <tr> <td data-bbox="443 432 483 465">W1P</td><td data-bbox="722 432 762 465">0.31</td></tr> <tr> <td data-bbox="427 465 499 499">CPE2-T</td><td data-bbox="675 465 778 499">7.811e-07</td></tr> <tr> <td data-bbox="427 499 499 533">CPE2-P</td><td data-bbox="699 499 754 533">0.8799</td></tr> </table>	EIS 模型	rwcx	f_Max(Hz)	1e+04	f_Min(Hz)	1	error	5.89	Rs	602.5	W1R	25	W1T	10	W1P	0.31	CPE2-T	7.811e-07	CPE2-P	0.8799
EIS 模型	rwcx																				
f_Max(Hz)	1e+04																				
f_Min(Hz)	1																				
error	5.89																				
Rs	602.5																				
W1R	25																				
W1T	10																				
W1P	0.31																				
CPE2-T	7.811e-07																				
CPE2-P	0.8799																				

[0036] 鉴于上面的内容,在其中阻抗和/或相角测量结果不再与传感器的已知等效电路模型的形式一致的传感器可以被确定成发生故障的并且被指示为不递送可靠数据。在一些实施例中,可以由微控制器32将由图3A-3C图示的信息的这样的图形描绘提供给显示器(例如提供给显示器28和37中的一个或两个)以用于由用户查阅(如果需要的话)。

[0037] 要认识到,对胰岛素递送系统来说采用自动控制策略的最大障碍已经是来自(一个或多个)连续葡萄糖传感器的输入数据(即葡萄糖值)的不确定性。已经在改进准确性和可靠性方面做出很大努力。例如,即使利用所使用的阻抗数据来调整来自葡萄糖传感器的数据以提高报告值的准确性,也不太可能实现100%的可靠性。因为该原因,增益控制模块43评估传感器数据的质量,并且考虑控制算法中的质量。具体来说,发明人已经发现从传感器数据的时间过程导出并用于适应统计滤波器的增益的概率得分可以提高报告值的质量。

[0038] 因为上面的原因并且根据本文中公开的各个实施例,本文中描述的实施例总体上涉及用于胰岛素递送的方法和系统,并且更特别地涉及一种用于胰岛素递送的控制器,它基于从葡萄糖传感器输入的信号的所计算的质量来实现基于概率的控制器增益,以便更好地确定维持人的良好葡萄糖控制所需的胰岛素递送。具体来说,描述了估计按照来自一组质量度量的总质量得分 Q_{total} (例如(一个或多个)信号输入特性)评估的数据和从葡萄糖传感器16和/或阻抗传感器25接收到的数据的质量的系统和方法。总质量得分 Q_{total} 具有从零(0)到(一)1的范围的值,并且被用来改变微控制器32的增益以便当质量得分为低时提供增大的安全水平,并且当质量得分为高时提高微控制器性能和血糖控制。

[0039] 例如,在一个说明性实现中,在传感器16具有 $Q_{total} = 0$ (或者 $0 \leq Q_{total} \leq T$)的总质量得分的情况下,如果微控制器32以闭环葡萄糖控制47(在其中由微控制器32基于所接收到的来自传感器16和25的输入来自动完成胰岛素递送调整)来操作,则微控制器32将退回到更安全的开环操作模式(即开环葡萄糖控制45(图2)),在开环葡萄糖控制45中由用户并且如由预编程的时间剖面向用户推荐的那样来完成调整。在总质量得分 Q_{total} 大于阈值 T 和/或等于一(1)(即 $T < Q_{total} \leq 1$)的情况下,微控制器32更积极地行动以便在确定传感器数据将使系统能够递送适当量的胰岛素的情况下管理血糖,从而允许例如系统10以最佳安全的方式在最佳闭环葡萄糖控制47中运行。在一些实施例中,在存储器中将阈值 T 预置成指示传感器数据足够准确以使得系统能够递送适当量的胰岛素的高概率(例如 $T = 0.9$)的值,并且在其他实施例中可以由PWD 11或卫生保健提供者将阈值 T 设置和/或调整成足够在针对PWD 11的开环和闭环控制之间提供阈值的特定值。在一个具体实施例中,当微控制器将疗法递送设备31从开环控制自动切换回到闭环控制时,当 Q_{total} 靠近1或在1处时,由微控制器32例如在显示器37上通知用户。

[0040] 图4描绘被用来确定将维持PWD 11的良好葡萄糖控制的最佳胰岛素递送控制(即开环或闭环控制)的增益控制模块43的各个模型以及至增益控制模块43的输入。该增益控制模块43接收来自耦合至PWD 11的葡萄糖传感器16的测得的葡萄糖结果40以及来自阻抗传感器25的数据。该葡萄糖传感器16和阻抗传感器25可以被配置成定期测量葡萄糖水平和人的阻抗并且将测得的葡萄糖结果40和相关联的阻抗测量结果41传送至增益控制器模型43(例如经由通信链路24)。通过葡萄糖传感器16和阻抗传感器25的感测和传送的时段可以是从1至10分钟选择的时段(例如1、5或10分钟),并且可以是由PWD 11或卫生保健提供者例如经由血糖管理设备26的用户输入34工厂设置和/或可调设置的。

[0041] 如由图4描绘的,该增益控制模块43可以包括概率分析工具54和递归滤波器52。该概率分析工具54可以被配置成接收测得的葡萄糖结果40以及由阻抗传感器25感测的并且与每个测得的葡萄糖结果40相关联的相关联的阻抗数据41(例如AC阻抗)。该概率分析工具54然后基于这样接收到的测得的葡萄糖结果40和相关联的阻抗数据41来从一组计算的质量度量确定总质量得分 Q_{total} 61。例如,一个这样的质量度量可以是从接收到的测得的葡萄糖结果40计算的葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 58。葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 58是葡萄糖传感器16正常运行(即没有发生故障)而计算的概率值。共同拥有的美国专利8,843,321讨论了可以如何从接收到的测得的葡萄糖结果计算葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 58(通过引用将其公开内容完全合并在本文中)。在确定总质量得分 Q_{total} 的过程中使用的质量度量中的另一个是从AC阻抗测量结果导出的传感器质量得分 Q_{Ac} 59,即葡萄糖传感器16适当接触PWD 11并且提供非错误的传感器值的概率。总质量得分 Q_{total} 61还可以使用与传感器测量结果的质量有关的其他度量。因此,概率分析工具54的输出(即总质量得分 Q_{total} 61)可以被用来区别传感器噪声和差的感测特性(它们中的每一个都可能具有正态分布)以及传感器发生故障(其可能不是正态分布的),以及被用于如先前在上面讨论的选择在哪种控制模式中操作疗法递送设备31,即或者开环葡萄糖控制45或者闭环葡萄糖控制47。此后在下面讨论概率分析工具54如何输出总质量得分 Q_{total} 61。

[0042] 该概率分析工具54可以包括任何数目的能够分析测得的葡萄糖结果40、AC阻抗测量结果41以及/或者其变化并从上面提到的质量度量组计算最小总质量得分 Q_{total} 61的数学算法。例如,使用隐马尔可夫模型来基于测得的葡萄糖结果40和AC阻抗测量结果41来估计最小总质量得分 Q_{total} 61。如上面讨论的,概率分析工具54的输出具有范围从0到1的对于 Q_{total} 61的值(其与传感器正常运行的概率有关并且为微控制器32在闭环葡萄糖控制47中运行提供足够安全的数据),并且向PWD 11递送适当量的胰岛素以便将人的葡萄糖状态维持在目标葡萄糖状态。该概率分析工具54还可以被配置成接收总质量得分 Q_{total} 61可以基于的其他类型的数据,诸如人何时吃了一顿饭、人何时锻炼、以及何时向人递送胰岛素。此后现在在下面讨论如何导出传感器质量得分 Q_{Ac} 59。

[0043] 该传感器质量得分 Q_{Ac} 59可以从AC阻抗测量结果(AC)导出,该AC阻抗测量结果(AC)是由阻抗测量设备25通过利用已知的等效电路模型评估测得的值的失拟而提供的。例如,可以在下面的等式中使用“误差”(E):

$$[0044] \quad Q_{Ac} = 0.5 * (1 - \tanh(a * \log(b * E))),$$

[0045] 来计算在1(对于非常低的E)和零(对于高的E)之间的值。可以选择参数a和b来选

取0.5值(1/b)的位置以及在0.5值(a)处的变化率。备选地, Q_{AC} 的值可以从使该值拟合到等效电路模型而结果得到的参数导出。参数提供如与其先前或工厂导出的批次值相比的传感器的电化学特性的定量比较。可以将与预定值的偏离加和到误差项中, 并且形成如在前面的情况中计算的误差项 Q_{AC} 。然后使从AC阻抗测量结果导出的传感器质量得分 Q_{AC59} 与 P_A 58值组合, 并且根据下面的等式通过从质量度量组找出最小质量得分来计算总质量得分 $Q_{total61}$:

$$[0046] \quad Q_{total} = \min(P_A, Q_{AC}, \dots)。$$

[0047] 要认识到, 概率分析工具54的输出(即总质量得分 $Q_{total61}$)可以采用许多不同形式, 诸如状态机、贝叶斯模型或其他算法。在一个实施例中, 该概率分析工具54可以采用简单的状态机的形式, 在其中总质量得分 $Q_{total61}$ 以及葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 可以总是在集合 $\{0, 1\}$ 中(即取决于状态机的状态, $Q_{total61}$ 和 P_A 58中的每一个都是0%或100%)。在该示例中并如在上面参考的专利中公开的, 对于葡萄糖传感器准确性的概率 P_A 来说, 如果 ΔCG (即根据先前测得的葡萄糖结果的当前测得的葡萄糖结果中的变化)小于某一负阈值 τ_1 , 该系统10将转移至传感器不准确的状态 $T_{A \rightarrow I}$, 并且如果 ΔCG 大于某一正阈值 τ_2 , 或者如果传感器CG值(即当前测得的葡萄糖结果)在生理上可能的葡萄糖值(g_0 和 g_{max})内并且自从到传感器不准确的状态的过渡起已过去某一时间量 $\Delta t_{A \rightarrow I} > \tau_3$, 则转移回到传感器准确的状态 $T_{I \rightarrow A}$ 。这可以在数学上被表示为:

$$[0048] \quad \text{如果 } \Delta CG < \tau_1, \text{ 则 } T_{A \rightarrow I}$$

$$[0049] \quad \text{如果 } \Delta CG > \tau_2 \text{ 或 } (g_0 < CG < g_{max} \text{ 且 } \Delta t_{A \rightarrow I} > \tau_3), \text{ 则 } T_{I \rightarrow A},$$

[0050] 如果这些转移条件中无一个满足, 则状态机可以保持在其当前状态。这仅仅是概率分析工具54采用状态机的形式的一个示例。该概率分析工具54也可以采用其他形式。

[0051] 在另一实施例中, 该概率分析工具54可以包括具有对于葡萄糖传感器的两个状态的隐马尔可夫模型: 1) 在其中葡萄糖传感器是准确的状态, 用“ S_A ”来表示, 以及2) 在其中葡萄糖传感器是不准确的状态用“ S_I ”来表示。该隐马尔可夫模型可以提供限定从状态 S_A 过渡到状态 S_I 的概率的状态过渡函数, 诸如下面的函数:

$$[0052] \quad P_{A \rightarrow I} = \min \left[\left(1 - \frac{1}{1 + e^{-(\Delta CG + \alpha_1)/\alpha_2}} \right) + \left(1 - \frac{1}{1 + e^{-(CG + \alpha_3)/\alpha_4}} \right), 1 \right],$$

[0053] 在这里“CG”是当前测得的葡萄糖结果, “ ΔCG ”是从先前测得的葡萄糖结果到当前测得的葡萄糖结果的变化, 并且 α_1 到 α_4 是取决于葡萄糖传感器的特性的常数。对于该函数的输出值的范围是0到1, 在这里0表示传感器准确性的0%概率并且1表示传感器准确性的100%概率。“最小”函数采用数学表达式的最小值以及数字1(即100%)。该过渡函数可以基于当前CG和 ΔCG 值。此外, 该过渡函数可以是S形的(sigmoid), 其中参数 α_1 和 α_3 控制S形过渡的位置, 并且参数 α_2 和 α_4 控制S形的斜率。对于特定的人和/或传感器批次这些参数可以被调谐。

[0054] 继续隐马尔可夫模型的示例, 仍处在状态 S_I 的概率(在当前状态是 S_I 时)可以是:

$$[0055] \quad P_{I \rightarrow I} = \max \left[\gamma P_{I \rightarrow I} - \left(\frac{1}{1 + e^{-(\Delta CG + \alpha_5)/\alpha_6}} \right), 0 \right]$$

[0056] 并且这仅是 ΔCG 值以及处在或过渡到状态 S_I 的先前概率 $P_{I_{k-1}}$ 的函数。对于该函数的输出值的范围是0到1, 在这里0表示0%概率并且1表示100%概率。“最大”函数采用数学表达式的最大值以及数字0 (即0%)。参数“ γ ”是小于1且被设计成如果没有从 CG 和 ΔCG 值到仍在 S_I 中的证据则将隐马尔可夫模型的状态逐渐过渡回到 S_A 的衰减项。参数 γ 可以是常数并且当 ΔCG 相对正常时可以与仍在 S_I 中的概率相关。例如, γ 可以被选择成使得当 ΔCG 相对正常时隐马尔可夫模型仍在 S_I 中达大约10分钟。该概率函数还包括检测 CG 信号中与返回到 S_A 相关联的迅速上升的S形函数。参数 α_5 控制S形过渡的位置, 并且参数 α_6 控制S形函数的斜率。对于特定的人和/或传感器批次这两个参数可以被调谐。

[0057] 取决于当前状态是 S_A 或 S_I , 过渡到 S_I 的当前概率 P_I 是 $P_{A \rightarrow I}$ 或 $P_{I \rightarrow I}$ 。葡萄糖传感器为不准确 (即是 S_I) 的当前概率 P_I 可以是 $(S_A \times P_{A \rightarrow I}) + (S_I \times P_{I \rightarrow I})$ 。要指出, 当处在该状态中时状态 (S_A 或 S_I) 是“1”, 并且否则是“0”。这包括过渡到 S_I 的概率 ($P_{A \rightarrow I}$) 给出处在 S_A 的概率, 以及仍在 S_I 中的概率乘以当前处在 S_I 的概率。 $P_{I \rightarrow I}$ 的值等于 $1 - P_{I \rightarrow A}$, 并且传感器是准确的概率简单的是 $P_A = 1 - P_I$ 。因此, 对于该示例, 葡萄糖传感器准确性的概率可以是 $P_A = 1 - [(S_A \times P_{A \rightarrow I}) + (S_I \times P_{I \rightarrow I})]$ 。

[0058] 图5描绘两个过渡函数 $P_{A \rightarrow I}$ 和 $P_{I \rightarrow A}$ 在 ΔCG 的直方图上的图形表示 (即 $1 - P_{I \rightarrow I}$, 在当前状态是 S_I 时从 S_I 过渡到 S_A 的概率)。该直方图包括以零为中心的具有与过渡到传感器故障和离开传感器故障相关联的两个尾部的高斯形分量68。该两个过渡函数被绘制在直方图上以显示出它们可以被调谐以在直方图的尾部上触发。高斯形分量68可以表示可在葡萄糖传感器的正常操作期间发生的 ΔCG 值的范围。例如, 位于高斯形分量68内部的 ΔCG 值可归因于传感器噪声。位于高斯形分量68外部且位于其左侧的 ΔCG 值可以归因于传感器从 S_A 过渡到 S_I 。该分布的形状可以被用来表征在生产之后的一批次葡萄糖传感器并且被用来对传感器编码。也就是说, 过渡函数 ($P_{A \rightarrow I}$ 和 $P_{I \rightarrow I}$) 可以被调整成 (通过调整 α_1 到 α_6 参数) 与对于一特定批次的葡萄糖传感器的高斯形分量68相对应。因此, 隐马尔可夫模型可以被用来仅仅基于测得的葡萄糖结果以及其变化来确定传感器是准确的概率 P_A 。

[0059] 图6图示了示出例如归因于葡萄糖传感器16与PWD 11的差的接触在时间段70中的葡萄糖传感器故障的存在、时间段71中的葡萄糖传感器噪声、以及时间段72中的降低的感测质量期间隐马尔可夫模型的操作的示例的许多图形。在一些实施例中, 可以由微控制器32将由图6图示的信息的这样的图形描绘单独地或一起 (如所描绘的) 提供给显示器 (例如提供给显示器28和37中的一个或二者) 以用于由用户查阅 (如果需要的话)。

[0060] 在图6中, 最上面的“葡萄糖”图形包括覆盖有人的估计的葡萄糖水平 (虚线) 60的测得的葡萄糖结果 (实线) 40, 由传感器16从该人测量葡萄糖结果40的迹线。另外在图6中, 在下面绘制结果得到的总质量得分 Q_{total} 61并且在时间上使其与葡萄糖结果40的“葡萄糖”迹线对准。在所描绘的时间时段70期间, 葡萄糖传感器16可能具有故障, 即如由隐马尔可夫模型确定的 P_A 58可能在时间段70期间从大约100% (如由在时间段70之前和之后紧接着在“质量”y轴上的“1”指示的) 降低到0% (或如在质量轴上指示的零的值) 附近, 因此同时促使测得的葡萄糖结果40变得不准确。该指示归因于在时间段70的开始测得的葡萄糖结果40的值迅速下降 (即当故障首次发生时) 的隐马尔可夫模型中的检测, 其是由微控制器32经由增

益控制模块43作出的低或零传感器阻抗和葡萄糖测量结果质量的评估结果产生的。评估结果由图6中分别描绘的“ Q_{ac} ”和“ Q_g ”绘图63和65来指示,并且在其中绘图63描绘基于测得的葡萄糖结果40的 P_A 58的值,并且绘图65是基于对应AC阻抗和/或相角测量结果41的 Q_{AC} 59的值。

[0061] 仍参考图6,在时间段70结束时,葡萄糖传感器16可能开始正常操作(即测得的葡萄糖结果40再次变得准确),并且总质量得分 Q_{total} 61可以再次增加回到大约100%。如以前,这可能归因于在时间段70结束时经由通过微控制器32经由增益控制模块43的传感器阻抗和葡萄糖测量结果质量在100%(或1)附近或100%(或1)处的评估测得的葡萄糖结果40的值迅速增加(即当葡萄糖传感器16返回到正常操作时)的隐马尔可夫模型中的检测。在时间段70之后该迅速增加由图6中描绘的传感器准确性质量“ Q_{ac} ”绘图63和传感器测量结果质量“ Q_g ”绘图65来指示。总质量得分 Q_{total} 61的变化速率可能取决于葡萄糖传感器如何迅速地发生故障(不准确)过渡到正常(准确)操作,即速率 P_A 58从0%(或0)附近变化到大约100%(或1)并且 Q_{AC} 也保持大约100%(或1)。例如,如果过渡相对快速,则 P_A 58可以从100%附近迅速过渡到大约0%。然而,如果葡萄糖传感器从发生故障缓慢地过渡到正常操作,则 P_A 58也可以从0%附近缓慢地过渡到大约100%。如果从CG和 Δ CG值存在很少证据或没有证据仍在 S_I 中,则(在 $P_{I \rightarrow J}$ 等式中找到的)衰减项 γ 可以允许 P_A 58逐渐过渡回到 S_A 。

[0062] 仍参考图6,被示出为在时间段71期间发生的葡萄糖传感器噪声也可以促使总质量得分 Q_{total} 61减小,这取决于噪声的严重性和水平。如图6中所描绘的,在时间段71期间葡萄糖传感器噪声可以促使总质量得分 Q_{total} 61在好(100%或1)和差(0%或0)感测质量之间偶尔减小。同样,在时间段72中,归因于不合适的传感器放置/接触的差感测质量(如在该时间段中由 Q_{ac} 绘图63指示的通常在0%或0处)也可以促使总质量得分 Q_{total} 61减小,这取决于噪声的严重程度和水平。如在图6中描绘的,在时间段71期间葡萄糖传感器噪声可以促使总质量得分 Q_{total} 61在好(100%或1)和差(0%或0)感测质量之间偶尔减小。当然,葡萄糖传感器故障和传感器噪声二者以及差感测质量可以具有振幅和/或持续时间的变化水平,如在葡萄糖结果40的对应时间段70、71和72中明显的。此外,葡萄糖传感器故障、传感器噪声和差感测质量可能暂时重叠,或者部分重叠或者完全重叠。隐马尔可夫模型可被配置成在这些条件的任一个下使得微控制器32确定总质量得分 Q_{total} 61,诸如通过在 P_A 58和 Q_{ac} 59之间找出最小值。如将下文中所讨论的,最小总质量得分 Q_{total} 61可以被微控制器32用在递归滤波器中以便最小化葡萄糖传感器故障、葡萄糖传感器噪声或差感测质量的影响,以便即使在存在葡萄糖传感器故障、传感器噪声和/或差感测质量的情况下提供人的实际葡萄糖水平的准确估计。

[0063] 再次参考图4,该增益控制模块43可以包括递归滤波器52,其可以被用来估计人的葡萄糖水平。如所描绘的,至递归滤波器52的输入是来自概率分析工具54的输出,即由质量度量组结果产生的(即由基于测得的葡萄糖结果40的 P_A 58和基于对应AC阻抗测量结果41的 Q_{AC} 59结果产生的)最小总质量得分 Q_{total} 61。可被使用的递归滤波器的示例包括卡尔曼滤波器和扩展的卡尔曼滤波器(EKF)。当然,也可以使用许多其他类型的递归滤波器。

[0064] 在一个实施例中,该递归滤波器52可以是卡尔曼滤波器(在下文中对“卡尔曼滤波器”的参考也适用于“扩展的卡尔曼滤波器”),其被配置成在二阶线性系统中处理测得的葡

葡萄糖结果40(即原始葡萄糖传感器数据),如下面在等式中所体现的。卡尔曼滤波器可以尤其包括状态向量,其表示被估计的变量的估计的状态,在该示例中其是人的葡萄糖水平。卡尔曼滤波器可以包括预测步骤(在其中预测先验状态和协方差)、以及测量步骤(在其中更新后验卡尔曼增益(K_k)、状态向量、和协方差)。可以在每次接收到新的输入时都更新状态向量(即递归地)。在该公开内容中,状态向量 x 中的变量可以表示基于测得的葡萄糖结果40的人的实际葡萄糖水平的估计。估计的葡萄糖水平向量 x 可以表示人的估计的葡萄糖水平 g ;其一阶导数 $\dot{g}$;以及其二阶导数 $\ddot{g}$ 。测得的葡萄糖结果向量 z 可以包括当前CG和 ΔCG 值。也可以使用其他动态模型。向量 x 和 z 可以被表示为 $x_k = [g \ \dot{g} \ \ddot{g}]^T$ 和 $z_k = [CG \ \Delta CG]^T$,在这里 k 表示第 k 个样本。下面的等式可以被用来估计葡萄糖水平向量 x : $x_k = \hat{x}_k + K_k(z_k - H\hat{x}_k)Q_{total}$, 在这里 k 表示第 k 个样本 $\hat{x}_k = Ax_{k-1}$, K_k 是卡尔曼增益,以及总质量得分 Q_{total} 61。以这种方式,由基于测得的葡萄糖结果40的 P_A 58和基于对应AC阻抗测量结果41的 Q_{AC} 59结果产生的总质量得分 Q_{total} 61可以被用来对测得的葡萄糖结果加权,这在矩阵 z_k 中体现。用于卡尔曼滤波器的矩阵和支持方程可以如下:

$$[0065] \quad A = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & \beta_1 & 1 \\ 0 & 0 & \beta_2 \end{bmatrix}, \quad Q = \begin{bmatrix} \sigma_g^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{\dot{g}}^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{\ddot{g}}^2 \end{bmatrix}, \quad H = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix},$$

$$[0066] \quad \hat{P}_k = AP_{k-1}A^T + Q_{k-1},$$

$$[0067] \quad K_k = \hat{P}_k H^T (H \hat{P}_k H^T + R_k)^{-1},$$

$$[0068] \quad P_k = (I - K_k H) \hat{P}_k,$$

$$[0069] \quad R_k = \max[\min((\sigma_{z-x}^2)^\alpha, \sigma_{max}^2), (1 - Q_{total})\sigma_{max}^2] + \sigma_{cgm}^2$$

$$[0070] \quad C_{k-i} = CG_{k-i} - Hx_{k-i}, \text{ 以及}$$

$$[0071] \quad \bar{C} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=1}^{\tau} C_{k-i}.$$

[0072] 要认识到,参数 σ_{z-x}^2 是在最后的采样时段(例如最后10分钟)内由CGM系统10收集的葡萄糖传感器16的原始测量结果(z)和葡萄糖传感器16的经过滤波的测量结果(x)之间的差的标准偏差。此外,参数 σ_{cgm}^2 是对于CGM收集的数据的最小方差。因为葡萄糖传感器47从来没有零不确定性,所以该参数 σ_{cgm}^2 确保始终存在最小量的不确定性。

[0073] 矩阵 A 中的参数 β_1 和 β_2 可以被设置成稍稍小于一(1),以使得当传感器故障发生时抑制估计的葡萄糖水平。矩阵 Q 可以表示过程噪声协方差,而 K_k 可以表示卡尔曼滤波器增益,其使用基于 Q_{total} 61而估计的 R_k 来提供基于控制器增益的概率。另外,滤波器的输出(即基于 Q_{total} 61而估计的 R_k)还可以被用作至在共同拥有的美国专利申请序列号14/677,148和14/229,016中描述的算法的输入,它们的公开内容通过引用被完全合并在这里。这些算法

中的每一个都使用由卡尔曼滤波器提供的不确定性的估计,并且因此将受到传感器不确定性的改进的估计的影响。可以如本领域中已知的那样确定对于这些参数的初始估计。

[0074] 在扩展的卡尔曼滤波器(EKF)中,可以利用非线性模型 $\hat{x}_k = f(x_{k-1}, u_k)$ 来表示该系统,并且还利用非线性模型 $z_k = h(x_k)$ 来表示测量。该非线性模型可以包括来自其它源 u_k 的输入,该其它源可以包括餐食、胰岛素、锻炼或会影响葡萄糖模型的其他输入。该非线性模型可以从专有葡萄糖生理模型导出。通过评估非线性模型来完成预测步骤,并且使用具有状态向量的模型的雅可比行列式 F_k 来计算预测的不确定性。这创建关于当前系统状态的局部化线性模型。要认识到, H_k 是卡尔曼滤波器状态(x)和测量结果(z)之间的映射,在其中滤波器状态(x)至少包括葡萄糖、变化率和加速度,而测量结果向量(z)仅包括葡萄糖和变化率。下面的方程可以被EKF使用:

$$F_k = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \Lambda & \frac{\partial f_1}{\partial x_N} \\ M & O & M \\ \frac{\partial f_N}{\partial x_1} & \Lambda & \frac{\partial f_N}{\partial x_N} \end{bmatrix} \quad (1)$$

$$H_k = \begin{bmatrix} \frac{\partial h_1}{\partial x_1} & \Lambda & \frac{\partial h_1}{\partial x_N} \\ M & O & M \\ \frac{\partial h_M}{\partial x_1} & \Lambda & \frac{\partial h_M}{\partial x_N} \end{bmatrix} \quad (2)$$

[0075] 。

$$\hat{x}_k = f(x_{k-1}, u_k) \quad (3)$$

$$\hat{P}_k = F_k P_{k-1} F_k^T + Q_{k-1} \quad (4)$$

$$K_k = \hat{P}_k H_k^T (H_k \hat{P}_k H_k^T + R_k)^{-1} \quad (5)$$

$$P_k = (I - K_k H_k) \hat{P}_k \quad (6)$$

$$x_k = \hat{x}_k + K_k (z_k - h(\hat{x}_k)) Q_{total} \quad (7)$$

[0076] 在预测步骤之后,可以在校正步骤中使用当前葡萄糖传感器测量结果 CG_k 。例如,卡尔曼滤波器可以被配置成利用控制器增益的概率对当前测得的葡萄糖结果加权。例如当 Q_{total} 61 为低时,当前测得的葡萄糖结果对卡尔曼滤波器的影响可能接近零;相反地,当 Q_{total} 61 为高时,当前测得的葡萄糖结果的影响可能更高。以这种方式使用 Q_{total} 61 可以是对卡尔曼滤波器的操作的逻辑修改,因为当存在显著噪声的情况下传感器故障发生时或者当传感器不适当地接触 PWD 11 时,当前测得的葡萄糖结果可能提供关于人的实际葡萄糖水

平的很少有用信息或没有有用信息。

[0077] 区别传感器故障、传感器噪声和感测质量可以促进估计人的葡萄糖水平,以及照此卡尔曼滤波器可以有差别地处理它们。对于正常分布的传感器噪声或归因于不良感测放置或与PWD 11的接触的降低的感知质量,卡尔曼滤波器可以被配置成求出这些噪声的平均值以及降低的感测质量。这可能归因于传感器噪声/质量可能是针对每个类型和/或批次的葡萄糖传感器而具有特征的事实,包括但不限于噪声的频率范围以及测得的葡萄糖结果中的阻抗/振幅变化的对应范围。这些噪声和质量特性可以在卡尔曼滤波器的参数中的一些或所有中体现(例如在 $\sigma_{\max}^2$ 或 σ_{cgm}^2 中体现)以使得卡尔曼滤波器被配置成滤除噪声以及差的感测值,并提供人的相对准确估计的葡萄糖水平,甚至在存在传感器噪声和/或差的感测质量的情况下。在另一方面,传感器故障误差通常不是正态分布的,所以应该在卡尔曼滤波器框架内有差别地被处理。在卡尔曼滤波器的一个实施例中, $Q_{\text{total}}61$ (由概率分析工具确定)可以被卡尔曼滤波器使用来对测得的葡萄糖结果加权以使得当传感器故障发生时或当归因于在对应阻抗数据41中指示的接触/放置问题传感器质量不良时,测得的葡萄糖结果40在很大程度上被忽略。

[0078] 图6中示出卡尔曼滤波器的操作的一个示例,其描绘测得的葡萄糖结果40和来自递归滤波器52的输出,即估计的人的葡萄糖水平60。正常地,人的估计的葡萄糖水平60通常可以遵循测得的葡萄糖结果40。然而,在时间段70期间,传感器可能发生故障;同时,总质量得分 $Q_{\text{total}}61$ 可能减小至0%附近(如由概率分析工具54的操作所确定的)以便考虑控制增益中的葡萄糖传感器准确性的低概率。因此,卡尔曼滤波器可以考虑归因于低的 P_A 58的总质量得分 $Q_{\text{total}}61$ 以便减轻测得的葡萄糖结果在估计人在传感器故障的时间段70期间的葡萄糖水平中的重要性。

[0079] 继续参考图6,测得的葡萄糖值40可以包含在时间段72期间的噪声和/或一段差的感测质量。卡尔曼滤波器可以过滤该噪声和/或差的感测质量以便产生在该时间段72期间相对平滑的估计的葡萄糖水平60。尽管测得的葡萄糖结果可以包含在该时间段72期间的噪声和/或差的感测质量,但基于高的 P_A 58或 $Q_{\text{ac}} 59$,在该时间期间总质量得分 $Q_{\text{total}}61$ 可以仍相对较高(例如在100%附近),因为概率分析工具可能能够区分传感器噪声/感测质量和传感器故障。照此,卡尔曼滤波器可以继续将相对高的重要性置于在时间段72期间测得的葡萄糖结果(如由总质量得分 $Q_{\text{total}}61$ 在时间段72期间相对高所证明的)。

[0080] 葡萄糖传感器测量不确定性 R_k 通常不是常数。当前它可以被估计为最近传感器测量结果 z ;总质量得分 $Q_{\text{total}}61$;测量结果的最大不确定性 $\sigma_{\max}^2$;以及与连续葡萄糖测量结果相关联的正常不确定性 σ_{cgm}^2 的函数。参数 $\sigma_{\max}$ 可以被计算为有控制欠佳的糖尿病的人的葡萄糖的最大生理方差。它可以从CGM数据的样本来估计。类似地,参数 σ_{cgm} 是当适当工作时对于葡萄糖传感器的最小不确定性。它可以是传感器的最佳情况性能并且当传感器理想地执行时可以通过测得的葡萄糖结果与手指穿刺数据相比的方差来估计。可以存在用于估计测量不确定性的其他方法,包括使用较高频率的葡萄糖传感器数据。这可以被解释为最近过去的CG测量结果和估计的卡尔曼滤波器状态之间的差别的方差。

[0081] 如由递归滤波器确定的人的估计的葡萄糖水平可以被用来预测人在未来某一时

间的葡萄糖水平。这些估计也可以被用来分析人的行为和葡萄糖模式。返回参考图4, 预测算法62可以被用来预测人是否和/或在何时变成低血糖的并且可以提供相关联的警报或警告。该预测算法62可以从递归滤波器52接收人的估计的葡萄糖水平60并且还可以接收估计的葡萄糖水平的不确定性。然而, 可以利用其它输入数据(包括进餐时间、碳水化合物、药物、锻炼、胰岛素剂量、等等)来增强该预测算法62。该预测算法62也可以进一步从其它数据源(诸如测得的葡萄糖结果(即原始葡萄糖传感器数据)或经过处理的葡萄糖传感器数据)来接收信息。该预测算法62可以使用高斯过程回归来学习由图4中的训练模型64所指示的患者特定的预测模型。该预测算法62也可以估计预测的不确定性, 其可以允许警报阈值因为敏感度而被调整。也可以基于人的当前活动来调整警报阈值; 例如, 当人正睡觉时该敏感度可能被增加。

[0082] 举例来说, 可以使用卡尔曼滤波器或扩展的或卡尔曼滤波器的系统模型来完成低血糖症的预测。在预测步骤的该示例中, $\hat{x}_k = Ax_{k-1}$ 或 $\hat{x}_k = f(x_{k-1}, u_k)$ 被迭代达期望的预测时间并且将预测值与具体阈值相比较。例如, 如果卡尔曼滤波器被每分钟更新一次, 则预测步骤可以使卡尔曼滤波器迭代四十五次以便预测从目前到未来的四十五分钟人的葡萄糖水平。预测模型可以包括附加的预测输入, 诸如预计的餐食、胰岛素、锻炼或其他预计的未来输入。

[0083] 在另一示例中, 如由递归滤波器估计的所估计的葡萄糖值 g 和葡萄糖值的变化速率 $\dot{g}$ 被用来限定与低血糖阈值相比的线性预测。利用下面的等式通过将导数乘以期望的预测时间 t_{pt} 来计算预测的葡萄糖值 $\hat{g}$ 来完成预测:

$$[0084] \quad \hat{g} = g + \dot{g}t_{pt}.$$

[0085] 举例来说, 所使用的具体输入向量可以包括在时间 $t=0$ 、 -15 和 -30 分钟取得的估计的葡萄糖水平 (CG) 的三个样本、估计的葡萄糖水平的当前导数和在 $t = -15$ 分钟的导数、以及自最后的餐食起的时间。餐食信息 t_{meal} 和丸剂信息 B 是可选的并且也可以包括其他数据。这可以在数学上被表述为

$$[0086] \quad x_{CG} = [CG_{t=0} \quad CG_{t=-15} \quad CG_{t=-30} \quad \Delta CG_{t=0 \dots -15} \quad \Delta CG_{t=-15 \dots -30}]^T$$

$$[0087] \quad x_{meal} = [CG_{t=0} \quad CG_{t=-15} \quad CG_{t=-30} \quad \Delta CG_{t=0 \dots -15} \quad \Delta CG_{t=-15 \dots -30} \quad \min(t_{meal}, t_{max}) \quad B]^T.$$

[0088] 高斯过程回归可以使用下面的方程来基于由 (X, y) 表示的训练数据和测试点 (x^*, y^*) 来预测人的未来葡萄糖水平:

$$[0089] \quad y^* = k(x^*, X)(k(X, X) + \mu I)^{-1} y,$$

[0090] 在这里 $k(x, x)$ 是协方差函数。高斯协方差函数可以被用来生成结果, 但是在这里也可以使用其他函数。可以被使用的高斯协方差函数是:

$$[0091] \quad k(\hat{x}, x) = \exp\left[-\frac{1}{2\sigma_k^2} \|\hat{x} - x\|^2\right].$$

[0092] 图7描绘预测算法的操作。来自葡萄糖传感器的测得的葡萄糖结果40、以及估计的人的葡萄糖水平60(即卡尔曼滤波器的输出)被示出在左侧(从时间 $t=-40$ 到0)。当前时间是 $t=0$ 。预测算法可以确定在未来某一时间(即大于 $t=0$ 的任何时间)人的预测的葡萄糖水平

80。此外,预测算法可以被用来预测人的葡萄糖水平是否和/或在何时可以变成低血糖的。可以为每个人建立低血糖阈值82,以使得实际葡萄糖水平低于该阈值意味着人已经变成低血糖的。对于每个人可唯一地确定低血糖阈值82。对于平均人该阈值可以是约50 mg/ml。而且,针对每个人低血糖阈值82可以改变,以使得该阈值基于时间、事件或其组合。举例来说,对于一个人的低血糖阈值82可以取决于当天的时间、人是否服用药物、葡萄糖传感器是否处于脱落状态和/或处于信号丢失状态多长时间等等。该预测算法可能能够预测人何时可能变成低血糖的。在图7中,预测算法可以预测人将在 $t=45$ (即从当前时间的45分钟)变成低血糖的。当然,随着时间推移,预测算法可以继续使用最近的估计的葡萄糖水平(来自卡尔曼滤波器)并相应地调整预测的葡萄糖水平。

[0093] 除了能够预测人的葡萄糖水平的未来值之外,该预测算法可以进一步被配置成确定预测是准确的概率。例如,仅未来一或两分钟的预测可能是高度准确的,而未来60或70分钟的预测可能是相对不准确的。当然,预测是准确的概率可能是一个连续统一体,在对于近期未来的100%附近开始并且随着预测进一步到达未来衰减到0%附近。该信息可以被用于结合实际预测本身来为人提供低血糖警告系统。如图7中所示的,当预测的葡萄糖水平80足够高于低血糖阈值82时,该警告系统可能不提供警报84;当预测的葡萄糖水平80接近低葡萄糖阈值82的预定范围内时它可能通知注意86;并且当预测的葡萄糖水平80下降到葡萄糖阈值82以下时它可能通知危险88。

[0094] 如先前所讨论的,该预测算法可以包括学习人的具体特性的训练函数。该训练函数可以产生可在预测算法中使用并且可以基于它们对生成预测的影响而加权的训练数据。训练数据的影响水平可以由在高斯过程回归量内使用的协方差函数 $k(x, x)$ 。

[0095] 可以利用训练示例或非训练示例的生成集来初始化预测算法。当新的数据被测量时,它们可以被合并到预测算法和/或训练函数中。存在用于包括新数据的许多可能算法。这些包括当1)预定的时间段已过去,2)对具体数据的预测失败,3)输入数据没有被表示在训练集中,或4)如果适当的话患者或保健提供者手工计入数据(包括所有新数据)时,将数据添加到训练集。

[0096] 当被添加到训练集时,新数据可以被包括为新向量,或通过对现有的训练向量重新加权。第二方法包括保持恒定存储器需要的好处。在添加附加数据之后,预测算法可以在设备上被立即更新、在个人计算机上被回顾性地更新、或在诊所处被回顾性地更新。

[0097] 参考图4和8,示出用于估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平以及为所连接的疗法递送设备31选择开环或闭环控制的方法100。通过术语“连接的”,这意味着如在本领域中已知的有线或无线连接。该方法100可以包括许多动作,它们可以以任何适当的顺序被执行。在图8中,在动作102处,该方法100可以将来自耦合至人的葡萄糖传感器16的多个测得的葡萄糖结果40和对应的阻抗值41接收到血糖管理设备26中。在动作104处,该方法100可以使用血糖管理设备26来利用被配置成基于这样接收到的测得的葡萄糖结果40以及相关联的阻抗数据41来确定传感器质量的概率(即根据一组计算的质量度量的总质量得分 Q_{total} 61)的概率分析工具54来分析该多个测得的葡萄糖结果40以及对应的阻抗值41。在动作106处,该方法100可以使用血糖管理设备26来使用被配置成利用总质量得分 Q_{total} 61对多个测得的葡萄糖结果加权的递归滤波器来估计人的葡萄糖水平。另外,在动作108处,该方法100可以使用血糖管理设备26来基于结果得到的总质量得分 Q_{total} 61选择在其中操作疗法递送设备31

的开环葡萄糖控制45或闭环葡萄糖控制47。可以如在上文中所述的那样建立概率分析工具和递归滤波器。

[0098] 现在应该理解,本文中所述的方法和系统可以被用来估计患有糖尿病的人的葡萄糖水平,即使在存在噪声和/或传感器不准确性(例如传感器信号丢失),以及在给定时段期间基于常规接收到的测得的葡萄糖结果40以及相关联的阻抗数据41来自动选择微控制器32将操作疗法递送设备31的操作模式(开环或闭环)。此外,本文中描述的方法和系统还可以被用来预测人的未来葡萄糖水平。照此,它们可能能够预测人的葡萄糖水平是否可能变成低血糖和/或人的葡萄糖水平何时可能变成低血糖。在检测或预测到人可能变成低血糖时,该方法和系统可以向人提供对应的信息,诸如例如 Q_{total} 。本文中所述的方法可以被存储在具有用于执行方法的计算机可执行指令的计算机可读介质上。此类计算机可读介质可以包括致密盘、硬盘驱动器、拇指驱动器、随机存取存储器、动态随机存取存储器、闪存存储器、等等。

[0099] 要指出,如与预期用途的详述相对的,以特定方式“被配置”的、“被配置”成体现特定性质、或以特定方式起作用的本公开内容的部件的在本文中的详述是结构上的详述。更具体地,本文中对部件“被配置”的方式的参考表示部件的现有物理状况,并且照此要被采用作为部件的结构特性的明确详述。

[0100] 尽管已经在本文中说明并描述了本发明的特定实施例和方面,但是可以在不偏离本发明的精神和范围的情况下做出各种其他改变和修改。此外,尽管已经在本文中描述了各种有创造性的方面,但是不需要将此类方面组合利用。因此意图使所附权利要求覆盖在本发明的范围内的所有此类改变和修改。

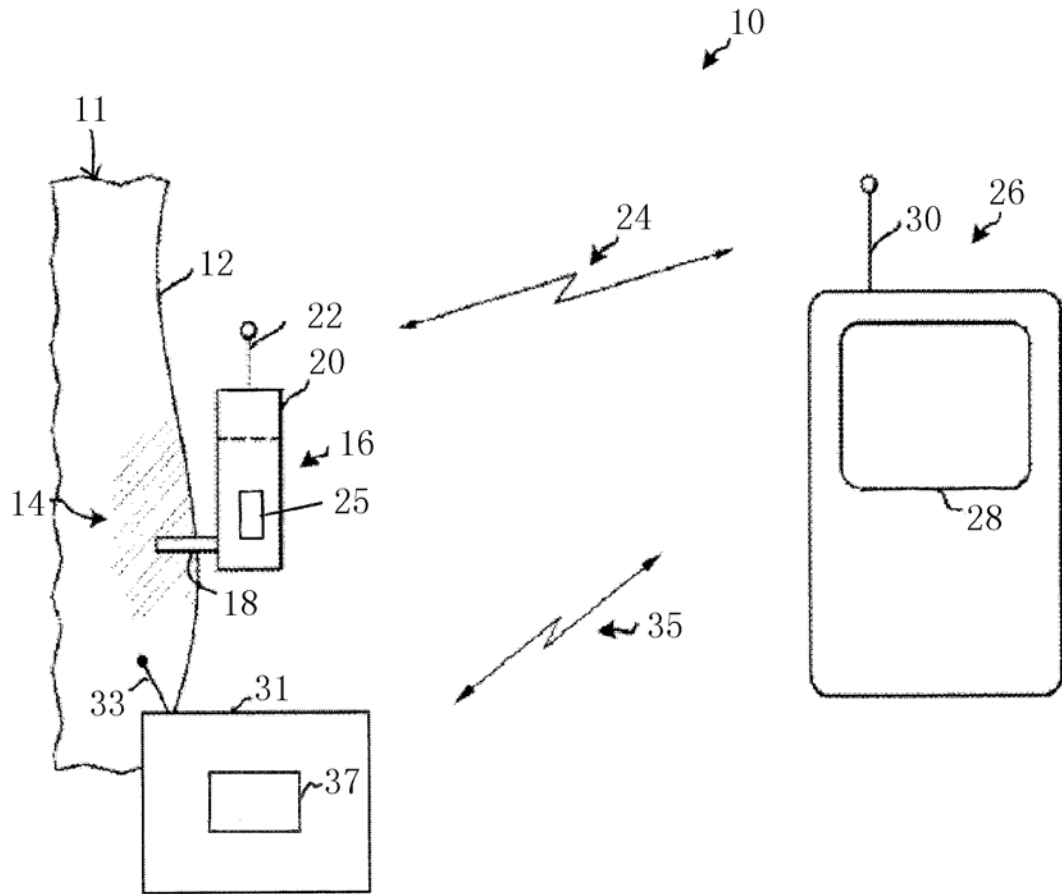


图 1

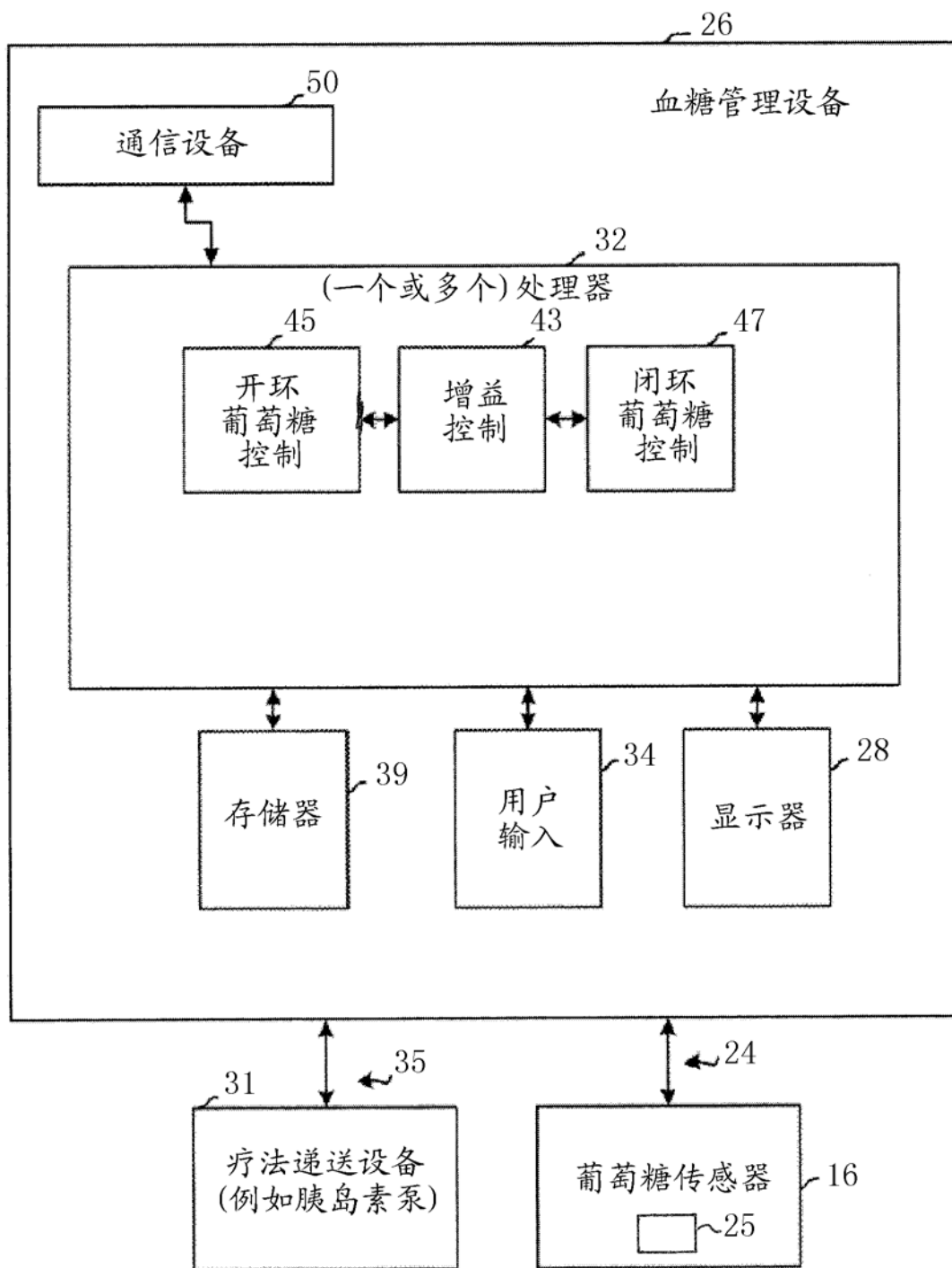


图 2

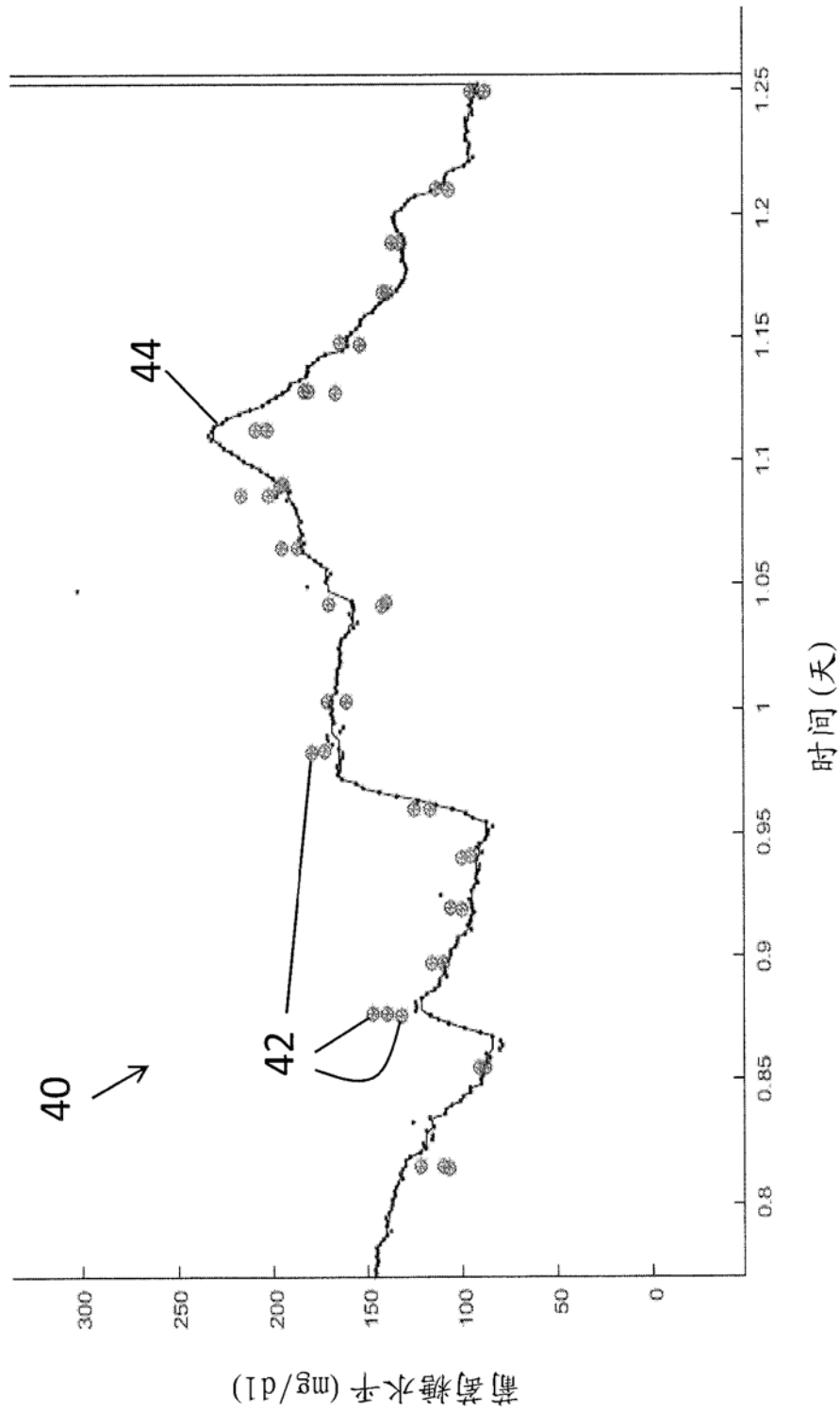


图 3A

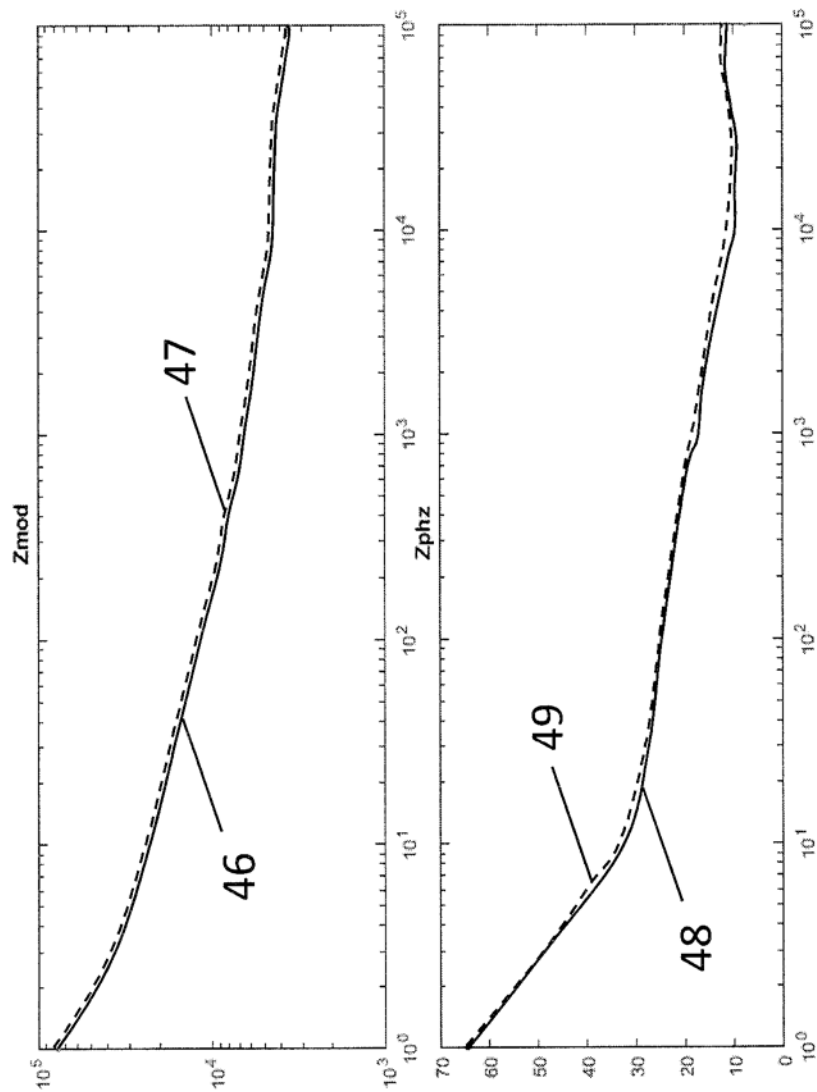


图 3B

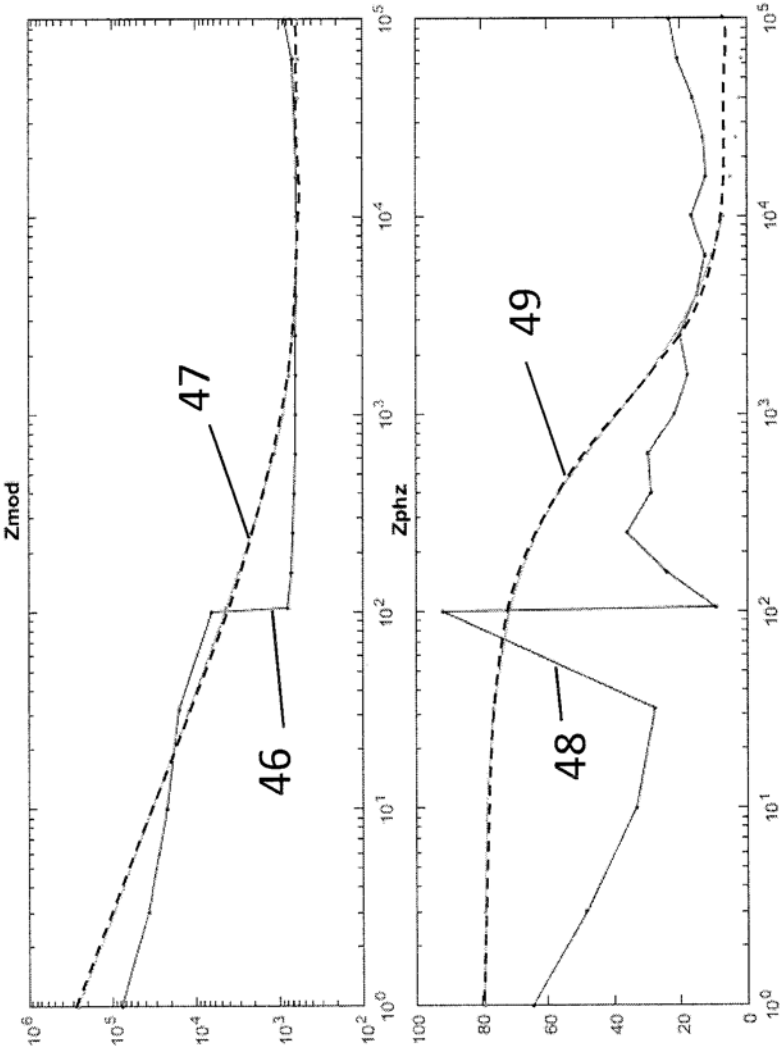


图 3C

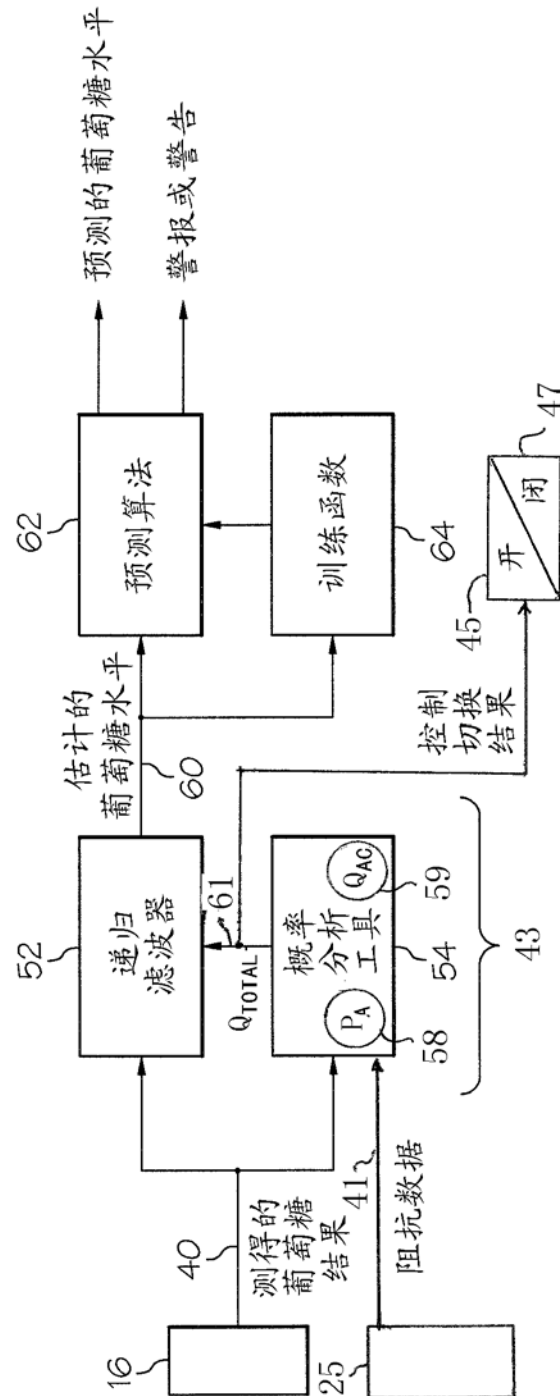


图 4

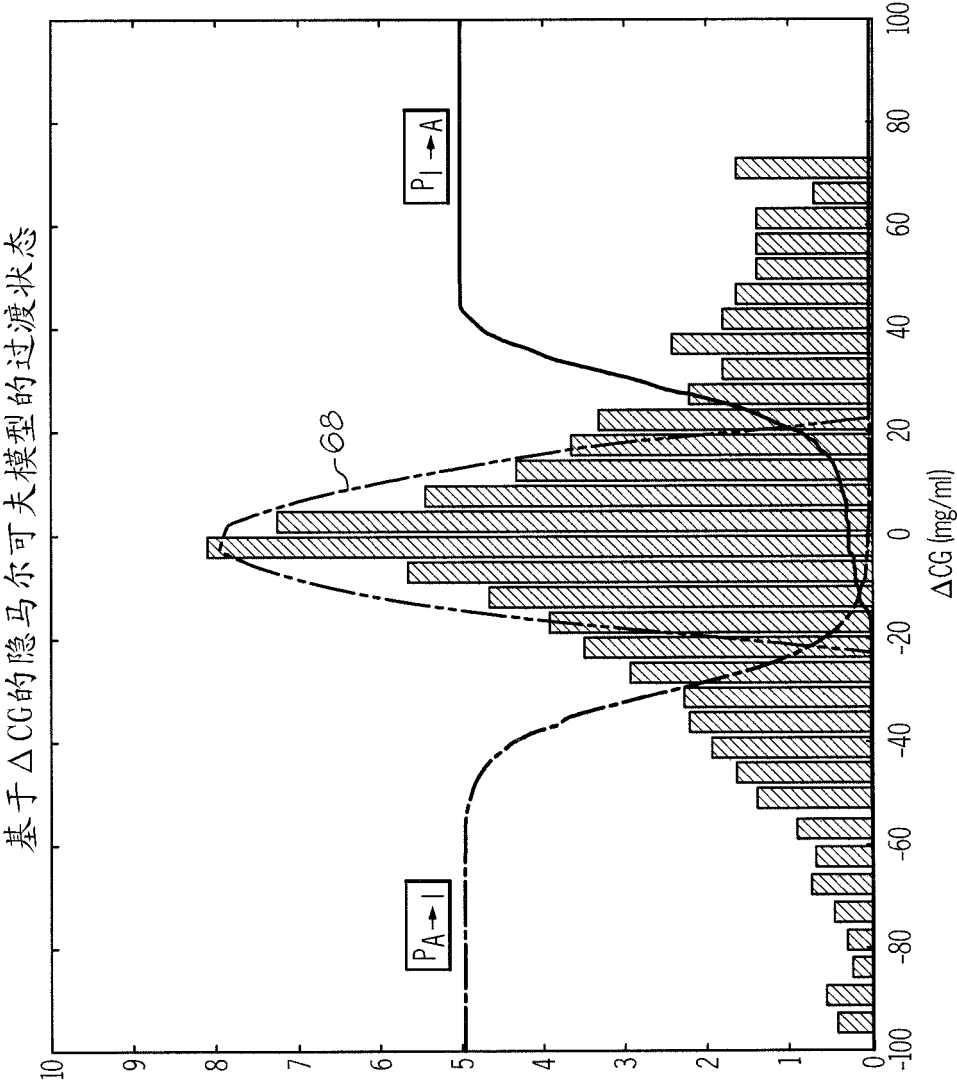


图 5

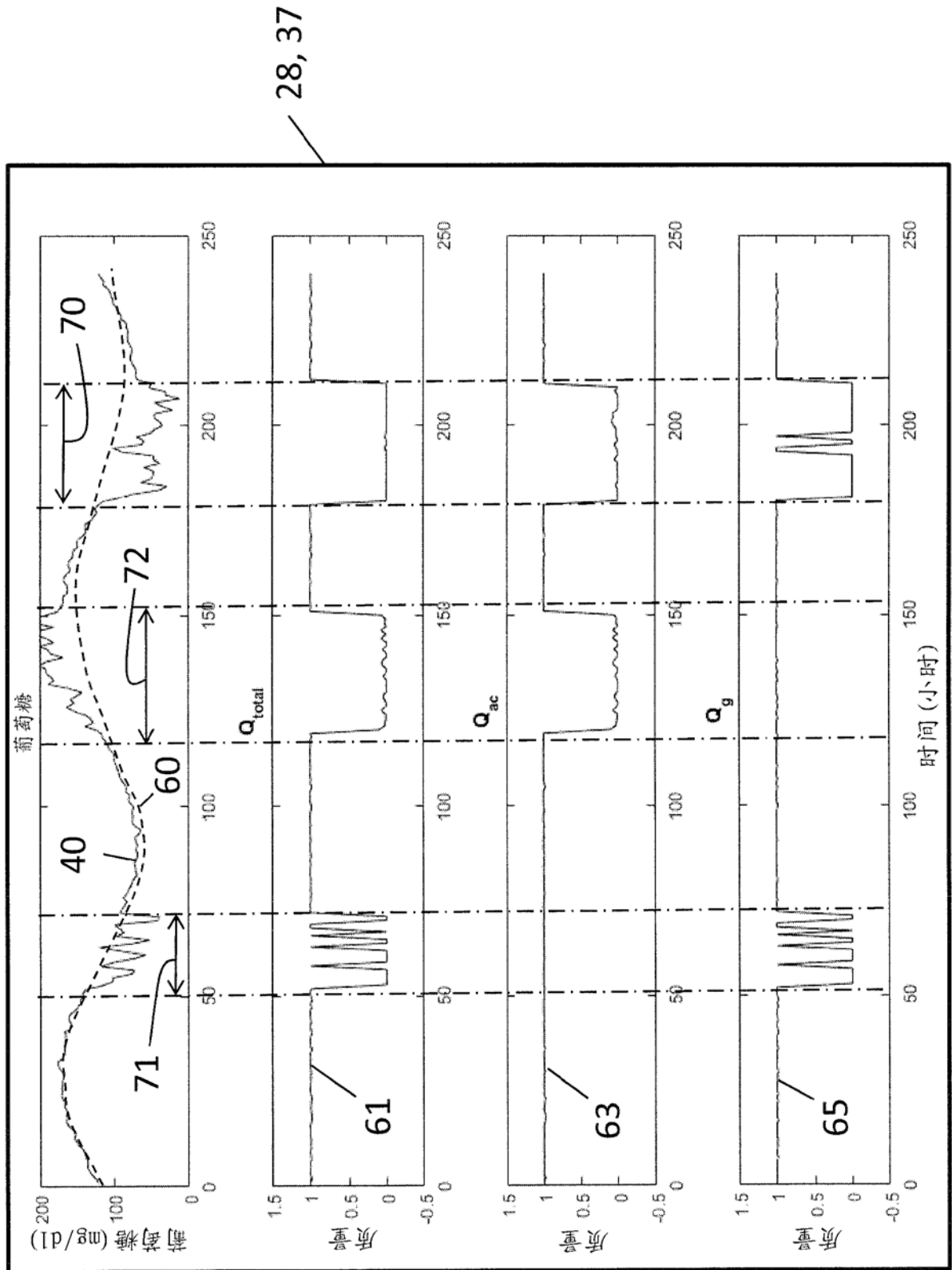


图 6

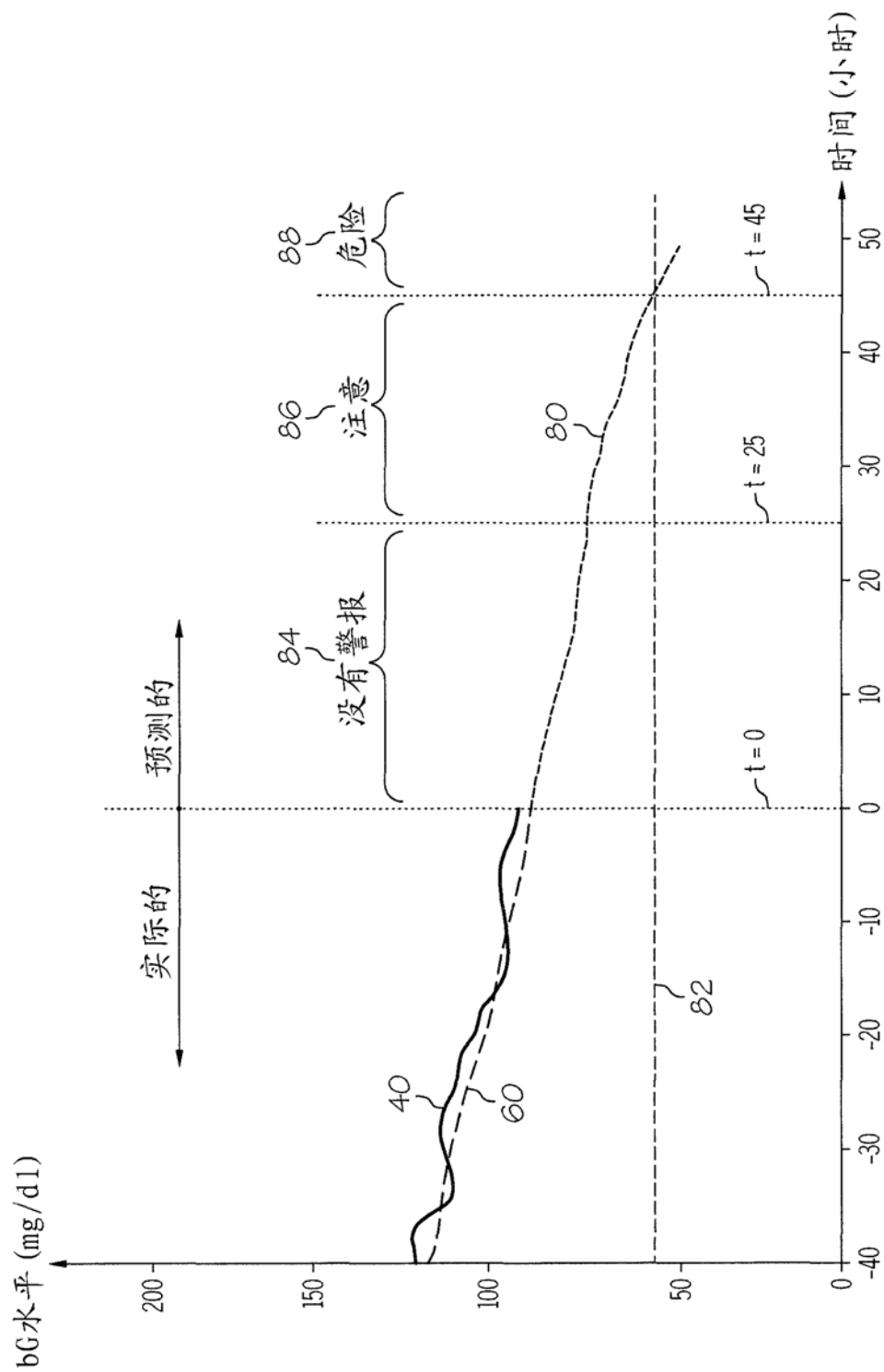


图 7

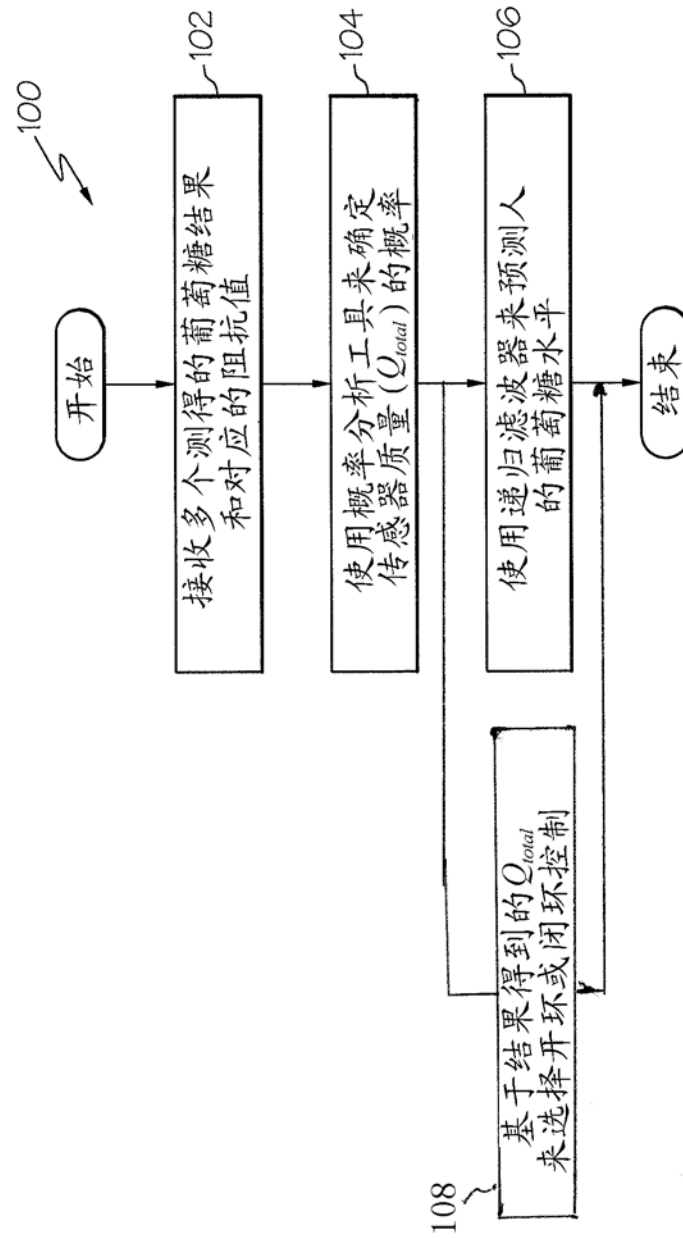


图 8