



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 141617

Wirtschaftspatent

Ertelt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 141 617 (44) 14.05.80 Int. Cl.³ 3(51) A 61 M 1/03
(21) WP A 61 M / 211 879 (22) 29.03.79

-
- (71) VEB „Otto Grotewohl“ Böhlen, DD
(72) Bombor, Hans, Dr.; Jäkel, Hans-Jürgen, Dipl.-Ing.; Lägel, Rainer; Berthold, Günter, DD
(73) siehe (72)
(74) Helmut Schulze, VEB „Otto Grotewohl“ Böhlen, 7202 Böhlen
-

- (54) Verfahren zur automatischen Regelung der Blutzuckerhomöostase bei insulinpflichtigen Diabetikern
-

(57) Erfindungsgemäß werden mit einem analogen oder digitalem Rechner die Meßwerte Plasmaglukose über die Funktionseinheiten statische Nichtlinearität, Extrapolierung und Mittelwertbildung über eine Mischstelle einem PID-Regelalgorithmus zugeführt und dort verarbeitet. Das Ausgangssignal wird über ein Anpassungsglied einer Dosiereinrichtung aufgegeben. Dadurch kann der durch Belastung schwankende, bzw. durch den einzelnen Patienten bedingte Insulinbedarf weitgehendst automatisch, zeitgerecht und adäquat zugeführt werden.

15 Seiten



Titel der Erfindung

Verfahren zur automatischen Regelung der Blutzuckerhomöostase bei insulinpflichtigen Diabetikern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur automatischen Regelung der Blutzuckerhomöostase bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus. Durch die automatische, zeitgerechte und adäquate Insulindosierung wird die Plasmaglukose in physiologischen Grenzen gehalten und die durch den relativen oder absoluten Insulinmangel bedingten Stoffwechselabweichungen bei Diabetikern normalisiert.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß unter physiologischen Bedingungen zwischen dem Meßwert Plasmaglukose (PG) und dem Insulinspiegel im Organismus eine hohe Korrelation besteht. Bekannt sind auch meßwertabhängige Steuer- und Rechengeräte zur Konstanthaltung der Plasmaglukose, die eine Dosierung von Insulin in die Blutbahn vornehmen. Die mathematische Beziehung der Insulinmenge zur Plasmaglukose wurde auf verschiedene Arten mit linearen und nichtlinearen Gleichungen dargestellt. Bekannt sind

weiterhin Erfindungen von Albisser und Clemens OS 2601893 und OS 2720482, die nichtlineare Regler zum Inhalt haben. Diese Regler haben nichtlineare P- bzw. PD-ähnliche Übertragungsverhalten. Andere lineare Regelungen für die Konstanthaltung der Plasmaglukose beinhalten ebenfalls ein PD-Verhalten.

Die bekannten nichtlinearen Regelalgorithmen mit hyperbolischen Tangens- bzw. biquadratischen Funktionen führen bei hohen Plasmaglukosewerten zu Überdosierungen des Insulins, die den bekannten therapeutischen Verfahren der Komatherapie nicht entsprechen. Entgegen der Darstellung in den vorgenannten Erfindungsbeschreibungen werden bei klinischen Beobachtungen, mit dem nach diesen Prinzipien arbeitenden Geräten, zum Vermeiden von Hypoglykämien beim Halten der basalen Plasmaglukosespiegel, Glukoseinfusionen notwendig. Diese Mängel sind durch den P- bzw. PD-Regelalgorithmus zu erklären.

Trotz der hohen Flexibilität der Automaten ist eine Normalisierung der Stoffwechselsituation über längere Zeiträume ohne zusätzliche Korrekturen nicht möglich. Dadurch sind sie nur in der Klinik unter Aufsicht verwendbar. Änderungen der Beziehung Plasmaglukose und Insulinbedarf (z.B. im Streß, bei Infekten, in der Schwangerschaft, bei Muskelarbeit u.a.) werden nur unvollständig korrigiert.

Lineare Beziehungen gelten nur in einem sehr kleinen Bereich, der schon bei normal auftretenden Störungen, z.B. bei der Nahrungsaufnahme, nicht eingehalten wird.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, mit einer automatischen, zeitgerechten und adäquaten Insulindosierung die Plasmaglukose unter Ruhe- und Belastungsbedingungen bei Patienten mit Diabetes mellitus in physiologischen Grenzen zu halten und damit eine Normalisierung des gestörten Stoffwechsels zu erreichen, die die Grundlage der Behandlung zur Vermeidung von Spätkomplikationen ist.

Mit Hilfe der Mikroelektronik ist ein solches Gerät gegebenenfalls tragbar bzw. implantierbar und außerklinisch anwendbar zu gestalten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

- Die technische Aufgabe, die durch die Erfindung gelöst wird.

Es ist die Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur automatischen Regelung der Blutzuckerhomöostase bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus zu entwickeln, das mit einem solchen Algorithmus beschrieben ist, der sich vollautomatisch an den jeweiligen Zustand des Patienten anpaßt.

- Merkmale der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, daß im Gegensatz zu den bekannten technischen Lösungen, einer statischen Nichtlinearität eine dynamische PID-Struktur nachgeschaltet wird und die Regelstruktur mit dem integralen Anteil (I-Anteil) den Insulinbedarf bei den verschiedensten Belastungen im Organis-

mus korrigiert. Die Kombination des I-Anteils mit den bekannten, nichtlinearen PD-Strukturen, aber im linearen Zusammenhang, ermöglicht es, durch bekannte Optimierungsverfahren, die Parameter Proportionalbereich x_p , Nachstellzeit T_n und Vorhaltzeit T_v für die Mehrzahl der Patienten, mit unterschiedlichster physischer Belastung, einzustellen. Erfindungsgemäß ergeben sich folgende Verfahrensschritte.

Aus dem menschlichen Organismus wird durch ein Analysensystem Blut entnommen und die Plasmaglukose bestimmt. Der Meßwert wird über die Funktionseinheiten, statische Nichtlinearität und Extrapolierung mit Mittelwertbildung, einem PID-Regler zugeführt. Die Reihenfolge der Funktionseinheiten ist dabei beliebig. Das Ausgangssignal des PID-Reglers wird vorzugsweise über ein Anpassungsglied einer Dosiereinrichtung zugeleitet, die aus einem Depot Insulin in die Dosierstelle am menschlichen Organismus fördert.

Die statische Nichtlinearität hat vorzugsweise ein bi-logarithmisches Verhalten mit unterdrücktem Nullpunkt. Durch den steilen Kurvenverlauf im Normalbereich des Meßwertes Plasmaglukose wird die Weiterverarbeitung auf den später nachgeschalteten, linearen PID-Regler funktionsgerecht so verändert, daß im Zusammenhang mit den anderen Funktionseinheiten eine Überdosierung von Insulin und somit Hypoglykämie vermieden wird.

Mit der Funktionseinheit Extrapolierung und Mittelwertbildung erhält der PID-Regler Informationen, die den Zeitverzug des Analysensystems aufholen und zur schärferen bzw. effektiveren Einstellung der Reglerparameter führen. Das Ausgangssignal des Reglers, das sich vorzugsweise additiv aus PD- und I-Anteilen zusammensetzt, wird über ein Anpassungsglied zur Ansteuerung der Insu-

lin-Dosiereinrichtung zugeführt. Vorteilhaftes Merkmal gegenüber bekannten Verfahren und Vorrichtungen ist u. a. der integrale Anteil des PID-Reglers, der bei verschiedenen physischen Belastungen der Patienten den Insulinbedarf nachführt. Der dynamisch, linear arbeitende Regler ist so ausgeführt, daß seine Parameter (Proportionalbereich x_p , Nachstellzeit T_n und Vorhaltzeit T_v) vorzugsweise durch gesteuerte bzw. geregelte Adaption verändert werden. Damit wird dem jeweiligen Patienten eine optimale Insulindosierung, die die Parametereinstellung am PID-Regler durch die Extrapolierung gewährleistet, zeitgerecht und adäquat, unter Ruhe- und Belastungsbedingungen in den physiologischen Grenzen, gegenüber den anderen Verfahren und Vorrichtungen gegeben.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an Ausführungsbeispielen und Blockschaltbildern erläutert werden.

Fig. 1 zeigt allgemein den Regelkreis mit den Verfahrensschritten.

Fig. 2 stellt die ausführlichen Verfahrensschritte in einer vorzugsweisen Hintereinanderschaltung für einen analogen PID-Regler und einer z. B. frequenzabhängigen gesteuerten Insulin-Dosiereinrichtung dar.

Fig. 3 zeigt den Regelkreis für ein vorzugsweises digitales PID-Regelverfahren mit adaptiver Änderung der Parameter am Regler und der statischen Nichtlinearität.

Fig. 4 zeigt einige Kurvenverläufe der statischen Nichtlinearität des Meßwertes Plasmaglukose.

Beispiel 1

Das vom Analysensystem 2 kommende analoge Meßsignal Plasmaglukose (PG) wird aus dem Blutstrom des menschlichen Organismus 1 bestimmt und über eine statische Nichtlinearität 3 für den PID-Regler 6 aufbereitet. Dabei wird vorzugsweise die bilogarithmische Funktion

$$x = a \ln [b \ln (PG - PG_A)] \quad PG - PG_A > 1$$

angewendet. Mit x ist der für den PID-Regler 6 linearisierte Meßwert, mit PG die gemessene Plasmaglukose und mit PG_A ist der Anfangswert für die Linearisierung der Plasmaglukose bezeichnet. Die Faktoren a und b ändern die Form und den Bereich der eingesetzten Nichtlinearität 3. Vorzugsweise werden diskontinuierliche Meßwerte verarbeitet, die elektronisch über einen Verstärker, mit einer in der Rückführung geschalteten Nichtlinearität, geführt werden und die beschriebene Gleichung realisieren. Die nichtlinearen Meßwerte werden dann durch eine Funktionseinheit zur Extrapolierung und Mittelwertbildung 4 einem Halteglied 5 erster Ordnung zugeführt. Die Funktionseinheit Extrapolierung und Mittelwertbildung 4 besteht vorzugsweise aus sechs Speicherplätzen, die ihren Speicherinhalt bei Eingabe eines neuen Meßwertes x weiterschieben und mit einer Summenbildung über einen Operationsverstärker den Meßwert x^* für den nächsten halben Takt vorausberechnet. Die Gleichung dazu lautet vorzugsweise:

$$x^* = \frac{5}{16} x(a) - \frac{13}{16} x(b) + \frac{1}{4} x(c) + \frac{1}{4} x(d) - \frac{1}{16} x(e) + \frac{17}{16} x(f)$$

wobei x zum Zeitpunkt (f) der letzte, x zum Zeitpunkt (e) der vorletzte, usw. befindliche Meßwert ist. Das nachgeschaltete Halteglied 5 hat die Aufgabe, die diskreten Meßwerte dem analog arbeitenden PID-Regler 6 geglättet zuzuführen, wobei am Eingang des PID-Reglers 6 eine Mischstelle 7 für das Vergleichssignal w , das dem Normalwert der Plasmaglukose entspricht, angeordnet ist. Es wird hier eine Differenz mit dem am Ausgang des Haltegliedes anstehendem Meßwert x^{**} gebildet. Der Meßwert x^{**} ergibt sich vorzugsweise aus der Beziehung

$$x^{**} = x^* \left(1 - e^{-\frac{t}{T}} \right)$$

t ist eine Zeitkonstante, die sich nach dem Zyklus der diskontinuierlichen Meßwerte richtet und mit der Vorhaltzeit T_v des PID-Reglers 6 abgestimmt ist. Die Differenz zwischen dem vorgegebenen Sollwert w und dem Meßwert x^{**} wird als x_w bezeichnet.

$$x_w = x^{**} - w$$

Das Differenzsignal x_w wird dem linear arbeitenden PID-Regler 6 zugeführt. Dieser arbeitet vorzugsweise nach der Strukturgleichung

$$y = \frac{1}{x_p} \left(x_w \cdot \frac{T_v}{x_p} \cdot \frac{dx_w}{dt} + \frac{1}{T_n} \int x_w dt \right)$$

und setzt sich aus dem Differenzierglied 8, dem Proportionalglied 10 und dem Integrationsglied 9 zusammen. Die Parameter x_p , T_v und T_n werden nach bekannten Optimierungsverfahren für stetig lineare Regler ermittelt und für den jeweiligen Patienten eingestellt.

Das Ausgangssignal y des PID-Reglers 6 wird über einen Hand-Automatik-Umschalter 13 bei "Automatik"-Stellung einer vorzugsweisen e - Funktion als Anpassungsglied 14 zugeleitet. Nach dem Hand-Automatik-Umschalter 13, der bei Stellung "Hand" das Signal y von einer Handstelleinrichtung 12, die von einer Konstantspannung gespeist wird, bekommt, ist eine Rückführschaltung - Funktionseinheit zur integralen Sättigungsverhinderung arw (anti reset windup) 11 des Integrators 9 - an die Mischstelle 7 eingefügt. Die arw -Schaltung 11 verhindert außerdem in Zusammenhang mit der Funktionseinheit der statischen Nichtlinearität 3 das Überschwingen des Meßwertes Plasmaglukose zu Hypoglykämien z. B. bei Störungen durch Muskelarbeit.

Ein Wandler 15 steuert vorzugsweise eine diskret arbeitende Dosiereinrichtung 17 für die Insulinzuführung aus einem Depot 16 in den menschlichen Organismus 1 an der Dosierstelle 18.

Alle Funktionseinheiten sind z. B. aus Bausteinen der Mikroelektronik, die leistungsarm und klein gehalten sind, vorzugsweise in der beschriebenen Reihenfolge realisiert.

Beispiel 2

Das aus dem menschlichen Organismus 1 entnommene Blut wird vom Analysensystem 2 auf den Meßwert Plasmaglukose bestimmt. Der Meßwert wird zur Weiterverarbeitung auf einen digitalen Mikrorechner 21, vorzugsweise als gestastetes Signal eingegeben.

In Ergänzung des im Beispiel 1 dargestellten Verfahrens werden mit einer Adaptionseinrichtung 20 vorzugsweise die Parameter des PID-Reglers 6 und die der statischen

Nichtlinearität 3 derart geändert, daß ein vorgegebenes Gütekriterium bestmöglichst erfüllt wird.

Die Funktionseinheit Regelalgorithmus 19 enthält die schon beschriebenen Funktionseinheiten Extrapolierung mit Mittelwertbildung 4, den PID-Regler 6, das Anpassungsglied 14 und den Wandler 15. Ein fest vorgegebener Sollwert w wird auch hier den Normalwert der Plasmaglukose mit dem tatsächlichen Meßwert x vorzugsweise an der Mischstelle 7 vergleichen. Der Ausgang y aus dem digitalen Mikrorechner 21 ist so gebildet, daß damit die Dosiereinrichtung 17 Insulin aus einem Depot 16 an einer Dosierstelle 18 in den menschlichen Organismus 1 fördert.

Da die Beziehung Plasmaglukose Insulin im menschlichen Organismus 1 ein nichtlineares Übertragungsverhalten hat und die eingefügte Funktionseinheit statische Nichtlinearität 3 keine absolute Linearisierung des Regelkreises bringt, werden die Parameter des PID-Reglers 6 und die der statischen Nichtlinearität 3 durch vorzugsweise geregelte Adaption 20 korrigiert.

Erfindungsansprüche

Punkt 1:

Verfahren zur automatischen Regelung der Blutzuckerhomöostase bei insulinpflichtigen Diabetikern aus stetigen oder unstetigen Meßwerten, gekennzeichnet dadurch, daß mit einem analogen oder digitalen Rechner, vorzugsweise einem Mikrorechner (21) die Meßwerte Plasmaglukose über Funktionseinheiten statische Nichtlinearität (3), Extrapolierung und Mittelwertbildung (4), über eine Mischstelle (7) einem PID-Regelalgorithmus (6) zugeführt und dort verarbeitet werden, dessen Ausgangssignal eine integrale Sättigungsverhinderung (11) besitzt und über ein Anpassungsglied (14) einer Dosiereinrichtung (17) aufgegeben wird.

Punkt 2:

Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Meßwerte Plasmaglukose vor der Weiterverarbeitung im PID-Regelalgorithmus (6) mittels analogem oder digitalem Rechner, vorzugsweise nach der Gleichung

$$x = a \ln \left[b \ln (PG - PG_A) \right]$$

berechnet und als statische Nichtlinearität (3) eingefügt werden, wobei

x = nichtlinearer Meßwert der Plasmaglukose

PG = Plasmaglukose

PG_A = Plasmaglukose Anfangswert

a, b = Faktoren, die den Verlauf der statischen Nichtlinearität (3) bestimmen

bedeuten.

Punkt 3:

Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Tot- und Verzugszeiten der Meßwerte Plasmaglukose, die durch das Analysensystem (2) bedingt sind, durch Extrapolieren und Mittelwertbildung (4) ausgeglichen und die Meßwerte vorausberechnet werden.

Punkt 4:

Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß dem analogen Rechner, vorzugsweise mit dem PID-Regelalgorithmus (6), zur Verarbeitung unstetiger Signale ein Halteglied (5) vorgeschaltet ist.

Punkt 5:

Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Meßwerte Plasmaglukose durch einen PID-Regelalgorithmus (6), vorzugsweise nach der Gleichung

$$y = \frac{1}{x_p} \left(x_w + \frac{1}{T_n} \int x_w dt + T_v \frac{dx_w}{dt} \right)$$

verarbeitet werden.

Punkt 6:

Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Überwachung des I-Gliedes (9) des PID-Reglers (6) auf Integralsättigung (11) besteht und bei den vorgegebenen Grenzen den Integrator stoppt.

Punkt 7:

Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß vom Meßwert Plasmaglukose vorzugsweise eine adaptive Regelungseinrichtung (20) die Parameter Proportionalbereich (x_p), Nachstellzeit (T_n) und Vorhaltzeit (T_v) des PID-Regelalgorithmus (6) und die der statischen Nichtlinearität (3) nach den verändernden Bedingungen im Organismus der unterschiedlichsten Patienten nach einem Gütekriterium einstellt.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

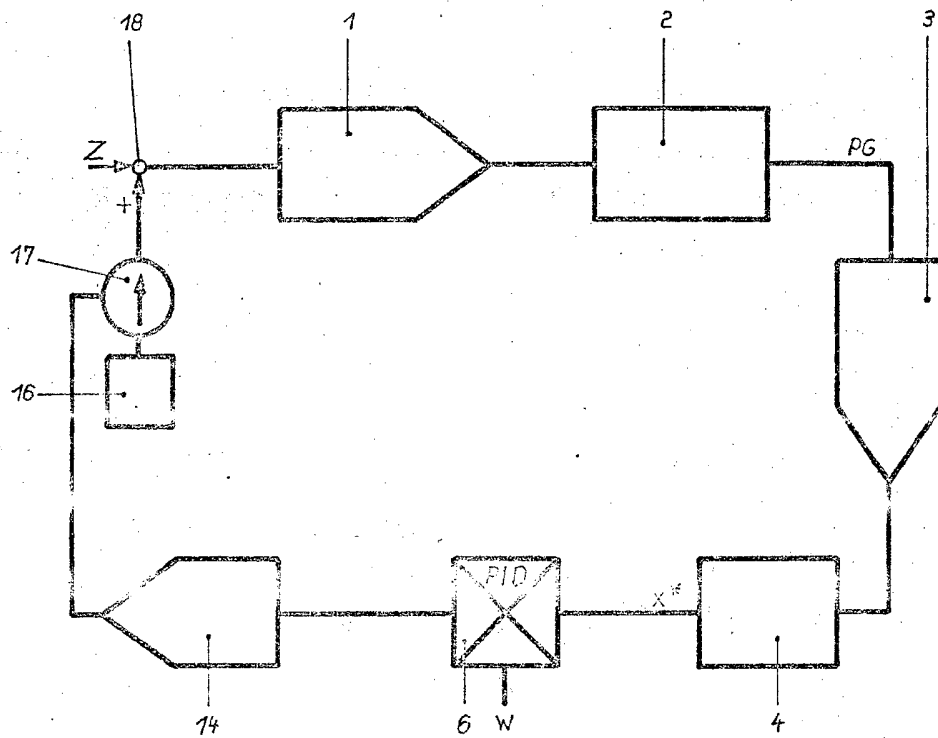


Fig. 1

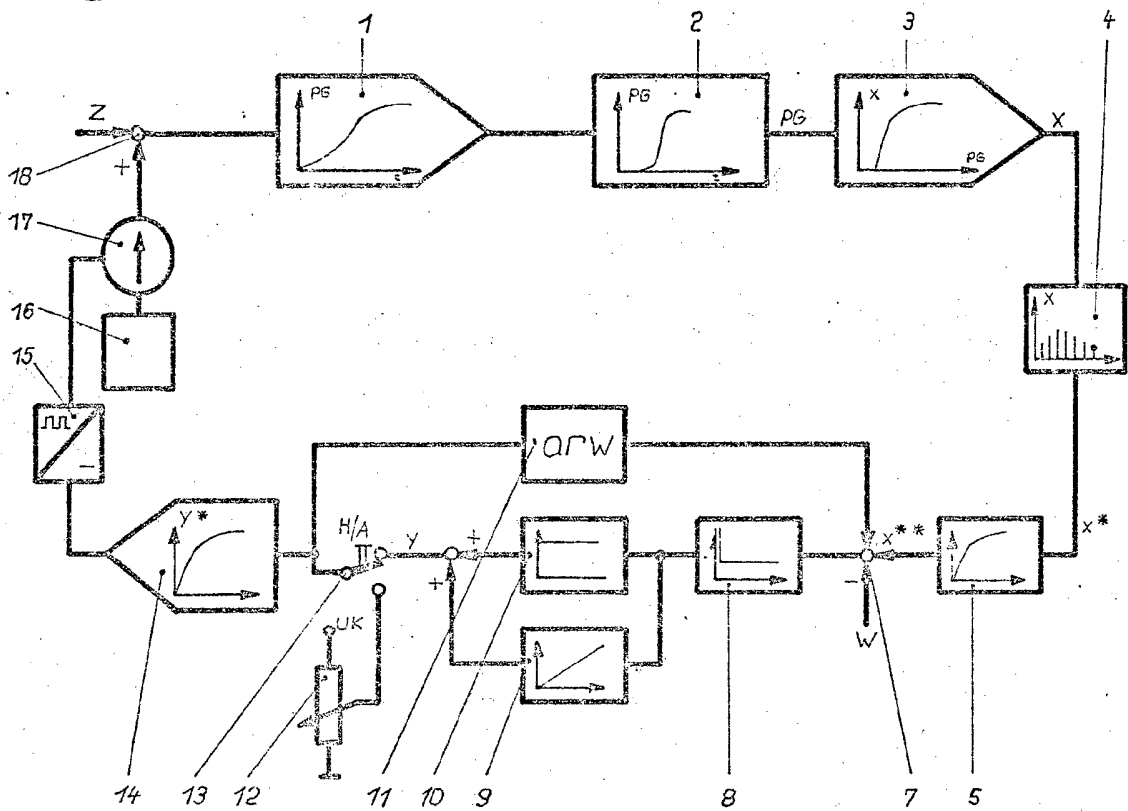


Fig. 2

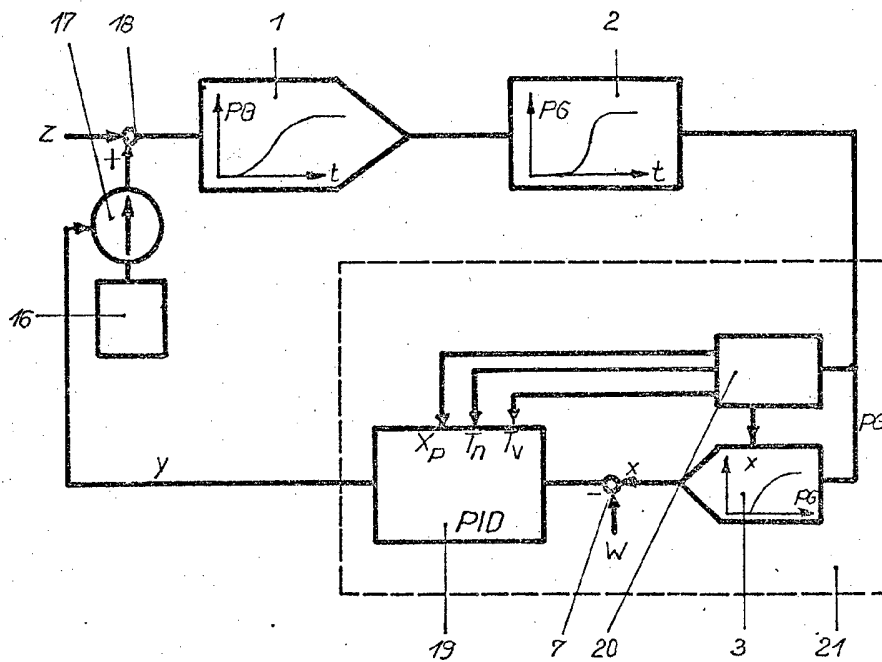


Fig.3

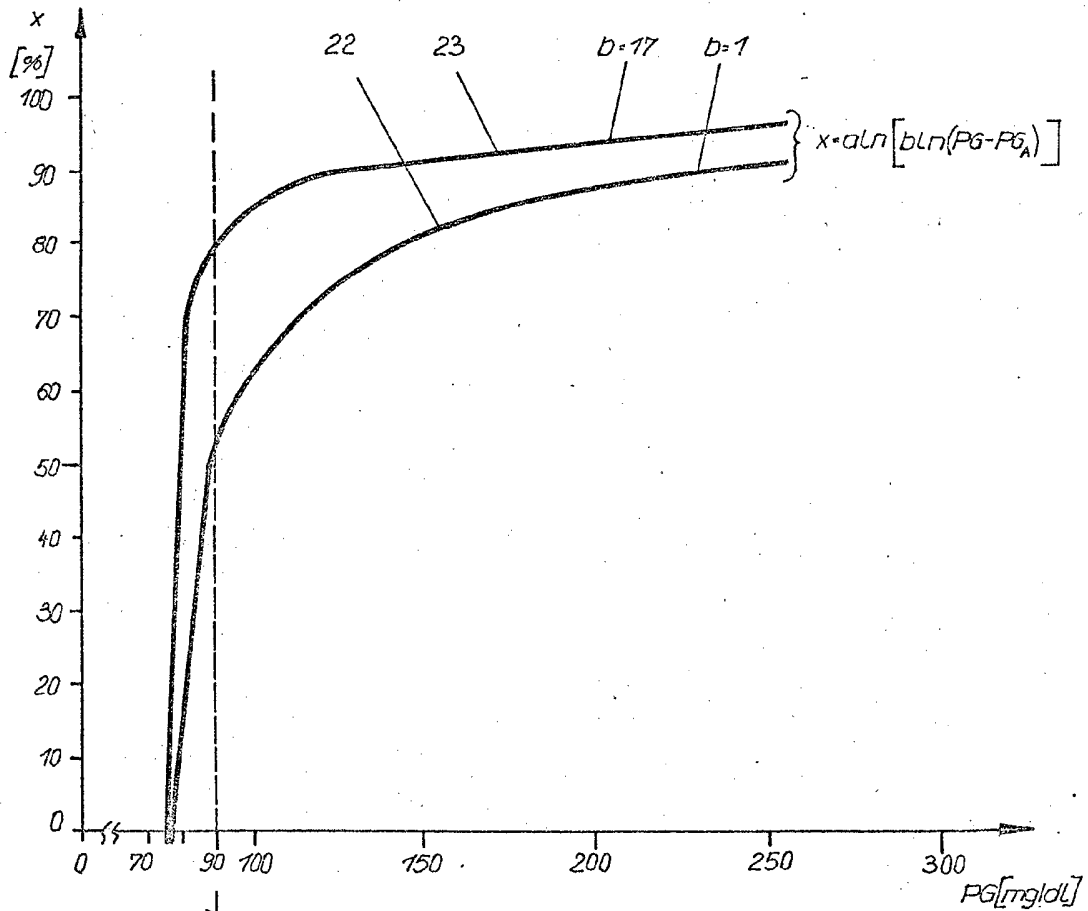


Fig.4