



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1856338 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200480027283. 3

(22) 申请日 2004. 07. 21

(30) 优先权数据

60/488, 964 2003. 07. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 03. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2004/000664 2004. 07. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02005/007232 EN 2005. 01. 27

(73) 专利权人 超治疗有限公司

地址 英属百慕大群岛汉密尔顿市

(72) 发明人 什洛莫·本哈伊姆

沙伊·伯利斯科尔 奥菲尔·比顿

塔马·哈雷尔

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 林晓红

(51) Int. Cl.

A61N 1/18(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1051308 A, 1991. 05. 15, 全文.

US 2003/0055464 A1, 2003. 03. 20, 全文.

US 5188104 A, 1993. 02. 23, 全文.

US 2002/0161414 A1, 2002. 10. 31, 说明书第 91 - 112 段、附图 3A - 3C.

US 5690691 A, 1997. 11. 25, 说明书第 6 栏第 43 - 66 行.

US 2003/0018367 A1, 2003. 01. 23, 说明书第 23, 24, 55, 60 段、附图 1, 2.

审查员 王歌

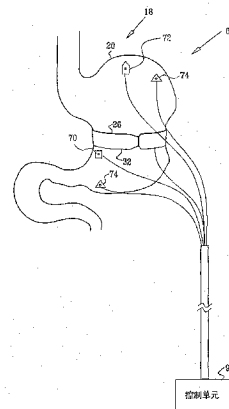
权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图 13 页

(54) 发明名称

用于治疗疾病和控制血糖的胃肠方法和装置

(57) 摘要

本发明提供了一种用于治疗对象的方法和装置。向对象的至少一个胃部位施加电信号。将电信号设定为减少对象的血葡萄糖水平的增高,以便治疗对象。



1. 用于治疗对象的装置,包括:
 - 一组至少一个电极,用于被施加到对象的相应的至少一个胃部位 ;和
 - 一个控制单元,用于应答于慢波而驱动电极组以施加可兴奋组织控制 (ETC) 电信号,所述 ETC 电信号被设定为用于减少对象的血葡萄糖水平的增高,所述 ETC 电信号是由双相脉冲构成的信号群,每一脉冲的每一相的振幅为约 3mA 和约 12mA 之间,持续时间在约 3ms 和约 10ms 之间。
2. 权利要求 1 的装置,其中所述的电极组包括第一电极,用于被植入到胃体部位 ;和第二电极,用于被植入到胃窦部位。
3. 权利要求 1 的装置,其中所述的电极组包括第一电极,用于被植入到第一胃体部位 ;和第二电极,用于被植入到第二胃体部位。
4. 权利要求 1 的装置,其中所述的电极组包括第一电极,用于被植入到第一胃窦部位 ;和第二电极,用于被植入到第二胃窦部位。
5. 权利要求 1 的装置,其中所述控制单元用于设定 ETC 电信号以减少对象的血胰岛素水平的增高,其中所述 ETC 电信号是由双相脉冲构成的信号群。
6. 权利要求 1 的装置,其中所述控制单元用于驱动电极组在对象的多个慢波周期的每一周期期间向所述部位施加 5 个或 5 个以上脉冲。
7. 权利要求 1 的装置,其中所述控制单元用于驱动电极组在对象的多个慢波周期的每一周期期间向所述部位施加 1 个到 5 个脉冲。
8. 权利要求 7 的装置,其中所述控制单元用于驱动电极组在多个慢波周期的每一周期期间向所述部位施加 1 个脉冲。
9. 权利要求 1 的装置,其中所述控制单元用于将 ETC 电信号的频率设定在 1 和 30Hz 之间。
10. 权利要求 9 的装置,其中所述控制单元用于将频率设定在 10 和 30Hz 之间。
11. 权利要求 9 的装置,其中所述控制单元用于将频率设定在 1 和 10Hz 之间。
12. 权利要求 11 的装置,其中所述控制单元用于将频率设定在 2.5 和 7.5Hz 之间。
13. 权利要求 1 的装置,其中所述控制单元用于将 ETC 电信号的频率设定在 30 和 200Hz 之间。
14. 权利要求 13 的装置,其中所述控制单元用于将频率设定在 100 和 200Hz 之间。
15. 权利要求 13 的装置,其中所述控制单元用于将频率设定在 30 和 100Hz 之间。
16. 权利要求 15 的装置,其中所述控制单元用于将频率设定在 60 和 100Hz 之间。
17. 权利要求 1 的装置,其中所述控制单元用于驱动电极组施加脉冲串形式的 ETC 电信号的双相脉冲并将脉冲串的长度设定在 1 和 6 秒之间。
18. 权利要求 17 的装置,其中所述控制单元用于将脉冲串的长度设定在 3 和 6 秒之间。
19. 权利要求 1 的装置,其中所述控制单元用于检测对象的生理学属性并应答于所述的生理学属性而驱动电极组施加 ETC 电信号。
20. 权利要求 19 的装置,其中为了检测对象的生理学属性,所述的控制单元用于检测对象正在进食。
21. 权利要求 19 的装置,其中为了检测对象的生理学属性,所述的控制单元用于检测胃肠道属性。

22. 权利要求 21 的装置,其中为了检测胃肠道属性,所述的控制单元用于检测慢波。
23. 权利要求 1 的装置,其中为了驱动电极组施加 ETC 电信号,所述控制单元用于:
驱动电极组施加触发脉冲;和
驱动电极组在触发脉冲终止之后至少 100ms 施加双相脉冲群。
24. 权利要求 23 的装置,其中所述的控制单元用于并非应答于在施加触发脉冲之前 1 分钟内所探测到的对象的任何生理学属性而驱动电极组施加触发脉冲。
25. 权利要求 23 的装置,其中所述的控制单元用于并非应答于在施加触发脉冲之前 1 分钟内所探测到的任何慢波而驱动电极组施加触发脉冲。
26. 权利要求 23 的装置,其中所述的控制单元用于将脉冲群的频率设定在 1 和 10Hz 之间。
27. 权利要求 23 的装置,其中所述的控制单元用于将脉冲群的频率设定在 10 和 100Hz 之间。
28. 权利要求 23 的装置,其中所述的控制单元用于检测对象的生理学属性并应答于所述的生理学属性而驱动电极组施加触发脉冲。
29. 权利要求 28 的装置,其中为了检测生理学属性,所述的控制单元用于检测对象的胃肠道属性。
30. 权利要求 29 的装置,其中为了检测胃肠道属性,所述的控制单元用于检测慢波的征象。
31. 权利要求 29 的装置,其中为了检测胃肠道属性,所述的控制单元用于检测对象正在进食的征象。
32. 权利要求 23 的装置,其中所述控制单元用于在触发脉冲终止之后 4 秒钟内驱动电极组开始施加脉冲群。
33. 权利要求 32 的装置,其中所述控制单元用于在触发脉冲终止之后 100 和 500ms 之间驱动电极组开始施加脉冲群。
34. 权利要求 23 的装置,其中所述控制单元用于将触发脉冲的持续时间设定在 50 和 500ms 之间。
35. 权利要求 34 的装置,其中所述控制单元用于将所述持续时间设定在 50 和 150ms 之间。

用于治疗疾病和控制血糖的胃肠方法和装置

[0001] 与相关申请的相互引用

[0002] 本申请要求在 2003 年 6 月 21 日提交的 Ben-Haim 等的题为“用于治疗疾病和控制血糖的胃肠方法和装置”的美国临时专利申请 60/488,964 的优先权,该申请已转让于本申请的受让人,并在此通过引用将其并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及代谢性病变的治疗,以及具体地涉及用于治疗代谢性和行为性病变的侵入性技术和装置。

背景技术

[0004] 用于肥胖症的侵入性治疗常常被推荐给体重指数(体重/身高² [kg/m²]) 大于 35 或 40 的患者,他们的体重经常与增加心脏病、糖尿病、和关节炎的风险相关。优选地,与侵入性治疗相伴行的治疗是生活方式的改变,例如改进进食习惯和适当的运动疗法。

[0005] Flesler 等的美国专利申请 09/734,358 描述了一种用于治疗病变例如肥胖症的装置,该申请已转让于本申请的受让人,并在此通过引用将其并入本申请。装置包括一组一或多个电极,电极用于被安放在患者的胃体的邻近部位的一或多个相应的部位上。一个控制单元适用于驱动电极组向胃体施加信号,设定信号使得此施加能增加胃体的肌肉组织的收缩水平,并减少一部分胃体的横截面面积,持续时间为 3 秒以上的基本上连续的时间段。

[0006] Policker 等的 PCT 申请 WO 02/082968 描述了一种饮食评估的胃装置,该申请已转让于本申请的受让人,并在此通过引用将其并入本申请,该装置检测患者何时吞咽,并检测了所消化的物质的类型和数量。装置包括用于与患者的胃底和胃窦结合并检测此处的电活动和机械活动的电极,以及一个分析这些电活动和机械活动并任意地施加电能改变患者的组织的活动的控制单元。

[0007] Policker 等的 PCT 申请 WO 02/053093 描述了一种用于治疗对象的方法,该申请已转让于本申请的受让人,并在此通过引用将其并入本申请,其包括接收应答于对象进食的传感器信号,分析传感器信号,并作为对分析信号的应答将电流驱动到对象的组织内。通常将电流驱动到对象的胃的肌肉组织内。接收传感器信号通常包括探测应答于肌肉例如对象的胃部肌肉的收缩所生成的电位变化。

[0008] Chen 等的美国专利 5,690,691 描述了一种用于治疗肥胖症和其他病变的胃起搏器,在此通过引用将其并入本申请。起搏器包括多个电极,它们被安放在胃肠(GI)道的各个位置,并且它们传递周期性的电刺激引导物质蠕动样运动地通过 GI 道。

[0009] Mintchev 等的美国专利 6,243,607 描述了一种胃肠电起搏器,在此将其通过引入并入本申请,它包括多个被排列在部分 GI 道周围的电极。电极刺激平滑肌使得部分 GI 道的局部收缩被人为地传送(propagate)通过这部分 GI 道,以促进这部分 GI 道的部分排空。优选地,通过周期性锁定或定时转换电刺激人为地传送局部收缩,将该电刺激环状地施加到这部分 GI 道的一或多个部位的平滑肌上。

[0010] Cigaina 的美国专利 5, 423, 872 描述了用于向患者的远端胃窦施加电脉冲以减少胃的运动并据此治疗肥胖症或另一种病变的装置, 在此通过引用将其并入本申请。

[0011] Wemicke 等的美国专利 5, 231, 988 描述了用于治疗并控制糖尿病以及造成异常水平的内源性胰岛素分泌的其他全身性胰腺内分泌疾病的技术, 在此通过引用将其并入本申请。被植入到患者体内或穿戴在患者体外的电刺激器是适合的, 当激活电刺激器时, 生成了用于施加给植入于患者的迷走神经上的电极的可程控的电波形。利用所选的参数数值可以程控电波形以刺激或抑制迷走神经, 调控迷走神经的电活动, 增加或减少患者胰腺分泌天然胰岛素。应答于对血糖的直接测定或症状, 患者可人为地选择性地激活刺激器, 或通过设计在患者的生理周期内以预定的时间和预定的间隔发生的激活作用自动地激活刺激器。或者, 利用检测血糖浓度的植入式传感器实现自动激活, 在患者的血糖浓度超过或下降到预定水平时触发自动激活, 这依赖于治疗的是糖尿病还是低血糖。

[0012] Wernicke 等的美国专利 5, 188, 104 和 5, 263, 480 描述了一种用于刺激患者的迷走神经以缓解进食疾病的方法, 在此通过引用将其并入本申请。

[0013] Bourgeois 的美国专利 6, 104, 955、6, 091, 992、和 5, 836, 994、Bardy 的美国专利 6, 026, 326、和 Wingrove 的美国专利 3, 411, 507 描述了向 GI 道施加电信号以治疗各种生理疾病。

[0014] Ben-Haim 等的题为“平滑肌控制器”的 PCT 专利申请 WO 99/03533 和它的在国家阶段的美国专利申请 09/481, 253 描述了用于向平滑肌施加信号以改变平滑肌的行为的装置和方法, 两个申请都被转让于本申请的受让人, 并在此通过引用将其并入本申请。具体地, 描述了用于控制胃的装置, 其中控制器向胃壁上的电极施加电场以改变胃壁内的肌肉组织对激活信号的反应, 同时在组织中不生成可传送的动作电位。在本专利申请和权利要求书的上下文中, 使用这些非兴奋性信号改变一或多个细胞对电活动的应答, 同时不诱导细胞内产生动作电位, 这被叫做可兴奋组织控制 (Excitable-Tissue Control, ETC)。已经描述了 ETC 信号在通过向胃施加 ETC 信号以延缓或阻止胃的排空而治疗肥胖症上的用途。另外, 描述了一种用于增加胃肠道的运动性的方法, 通过向部分胃肠道施加 ETC 信号以增加该部分胃肠道所产生的收缩力。

[0015] Ben-Haim 等的美国专利 6, 317, 631 描述了用于通过向心脏提供 ETC 信号以改变心腔的收缩力的方法, 该申请已转让于本申请的受让人, 并在此通过引用将其并入本申请。

[0016] Mittal 等的美国专利 5, 716, 385 描述了用于治疗胃食道返流的脚膈肌起搏器, 在此通过引用将其并入本申请。起搏器包括一或多个电极, 或通过植入或通过经皮将电极与脚膈肌的骨骼肌连接而安装电极, 使其与脚膈肌接触。在膈肌的自发的间歇性舒张过程中, 电极刺激脚膈肌的骨骼肌引起下段食道括约肌的收缩。

[0017] Imran 等的美国专利 6, 535, 764 描述了用于诊断和治疗胃疾病的技术, 在此通过引用将其并入本申请。一种功能性设备留置于患者的胃内并通过连接设备将其固定在胃壁上。功能性设备可以是一种用于探测胃或胃环境的各种参数的传感器, 或可以是一种治疗性传送设备。在一个实施方式中, 功能性设备包括用于胃的电刺激的刺激电极。

[0018] Kuzmak 等的美国专利 4, 696, 288 描述了用于插入到人体的胃内并在胃内前进的标定装置, 在此通过引用将其并入本申请。

[0019] Kuzmak 等的美国专利 4, 592, 339 描述了一种用于形成胃的细孔开口 (stoma

opening) 以治疗病态性肥胖症的胃带,在此通过引用将其并入本申请。将胃带侵入性地安放在胃的周围,并且用带的可膨胀部分调节细孔开口的直径。

[0020] Kuzmak 的美国专利 5, 449, 368、5, 226, 429、和 5, 074, 868 描述了可调式胃带,在此通过引用将其并入本申请。通过往胃带的可膨胀部分注入液体或从中取出液体,可以调节带的细孔开口的尺寸。

[0021] Vincent 的美国专利 5, 601, 604 描述了用于安放在胃的周围以治疗病态性肥胖症的胃带,在此通过引用将其并入本申请。通过远端的填充孔,带的内侧面是可膨胀的。通过对单个缩紧装置的简单闭合将带以环绕的姿势侵入性地安放胃的周围。在带被系结在胃的周围之后,往可膨胀的内侧面注入液体,据此压缩胃的细孔。

[0022] Vincent 等的美国专利 5, 658, 298 描述了用于一种用于在腹腔镜手术过程缩紧具有一个带扣末端和一个游离端的带或绳索的装置,在此通过引用将其并入本申请。

[0023] Vincent 等的 PCT 申请 W001/83019 描述了用于将颗粒或液体转移到或转移出患者身体内的装置和方法,包括在手术过程中将体内的球囊膨胀以促进对解剖标记的识别和向手术切除提供向导,在此通过引用将其并入本申请。

[0024] Klaiber 等的美国专利 5, 938, 669 描述了一种用于收缩患者的胃以对付肥胖症的可调式胃带,在此通过引用将其并入本申请。用一根管子将已知类型的、植入于胃周围的以及包含充满液体的腔室的胃带与控制盒以及植入于患者皮肤下的平衡贮备池相连接。控制盒含有一个电动泵以及一个能用无线电与患者所携带的监视器以及医生所用的控制器相互交流的电动控制单元。控制器可以通过远距离控制操纵泵,将封闭循环中的预定体积的液体从胃带转移到贮备池中,或反向为之,以调节胃通路的直径。监视器接收并信号传递来自控制盒的报警信号。

[0025] Forsell 的美国专利 6, 067, 991 描述了一种可调式胃带,在此通过引用将其并入本申请,胃带包括一个狭长的非膨胀的限制部件,一个用于将限制部件成形为围绕在胃或食道周围的至少基本上封闭的环以确定出限制性开口的成形设备,以及一个用于机械地调整环中的限制部件以改变限制性开口的尺寸的手术后的非侵入性调节设备。

[0026] Forsell 的美国专利 6, 210, 347 描述了一种用于在患者的胃或食管上形成细孔开口的食物摄取限制设备,在此通过引用将其并入本申请。

[0027] Forsell 的美国专利 6, 460, 543 描述了一种用于在患者的胃或食管上形成细孔开口的食物摄取限制设备,在此通过引用将其并入本申请。

[0028] Forsell 的美国专利 6, 453, 907 描述了一种可调式胃带,在此通过引用将其并入本申请,它包括一种用于无线传送来自患者体外的第一种形式的能量的能量传送设备。

[0029] Forsell 的美国专利 6, 454, 699 描述了食物摄取限制装置,在此通过引用将其并入本申请,它包括一种植入于患者体内的限制装置,它使得胃或食管形成一个上方的囊袋以及在胃或食管上形成限制性的细孔开口。

[0030] Forsell 的美国专利申请 2003/0066536 描述了食物摄取限制装置,在此通过引用将其并入本申请,它包括一种植入于患者体内的可操纵的限制设备,它使得胃或食管能形成胃或食管上的限制性的细孔开口。

[0031] Forsell 的美国专利申请 2001/0011543 描述了用于治疗病态性肥胖症或烧心和返流性疾病的装置,在此通过引用将其并入本申请,它包括一个狭长的限制部件,其围绕在

人的胃或食道的周围形成了基本上封闭的环,以形成胃或食道上的细孔开口。

[0032] Cigaina 等的 PCT 申请 WO 01/41671 描述了一种通过容许控制和 / 或改变患者的胃的直径而控制肥胖症的可移动式胃带,在此通过引用将其并入本申请。胃带包括一种闭合机制,它容许狭长的胃带体紧密围绕于部分胃的周围。可以用胃带与胃的电刺激器相结合,并因此将其描述为对于诱导在治疗致病性肥胖症的初期的强迫性减肥是可能有用的。这些电刺激设备可以结合到可移动式胃带内或定位在远离可移动式胃带的位置上。

[0033] Moshe 的欧洲专利申请 1 036 545 A2 描述了一种用于附着在患者的胃的周围的胃带,以确定胃开口的直径,在此通过引用将其并入本申请。

[0034] Robert 的美国专利 6,511,490 描述了一种用于治疗病态性肥胖症的植入于人体内的胃带设备,在此通过引用将其并入本申请。胃带设备包含一种尺寸设计为环绕胃的可膨胀的带部分,和一种用于实施经皮将膨胀液体注射到带部分的可操纵的膨胀导管。

[0035] Dargent 等的美国专利 6,547,801 描述了一种植入式的胃收缩设备,在此通过引用将其并入本申请,它包括一种收缩部件,在其运转构型中,它形成了环。

[0036] Brown 的美国专利 5,259,399 描述了一种用于通过用填满液体的不同体积的囊占用一部分胃容积而引起肥胖患者的体重减轻的方法和装置,在此通过引用将其并入本申请。

[0037] Bangs 的美国专利 5,234,454 描述了一种用于控制患者的体重的方法,在此通过引用将其并入本申请。

[0038] Garren 等的美国专利 4,416,267 描述了用于通过减少胃容积治疗人类的肥胖症的胃插入物,在此通过引用将其并入本申请。

[0039] De Hoyos Garza 的美国专利 6,454,785 描述了用于治疗肥胖症的经皮胃内球囊导管,在此通过引用将其并入本申请。将球囊非手术地安放在胃内,并经经皮内镜下胃造瘘术 (PEG) 而布置。球囊包括用于调节所引入球囊的或从球囊中所抽出的液体的量的阀门。

[0040] INAMED 公司 (圣巴巴拉,加利福尼亚) 生产并上市了 LAP-BAND[®] 系统,这是一种经 FDA 认证的用于治疗肥胖症的可调的和可逆的胃带。

[0041] 胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 是一种已知的进食早期的胰岛素分泌的调控物和一种饱食感的介质。应答于食物的消化,主要位于结肠和远端小肠的 L 细胞将 GLP-1 分泌到血液中。已经显示不管是经皮下或外周施用 GLP-1 都能改善血糖的控制,部分是通过恢复第一相的胰岛素应答并抑制胰高血糖素的作用,因此它被认为是一种用于治疗肥胖症和非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM) 的潜在的治疗药物。

[0042] Todd JF 等在题为“胰高血糖素样肽 1 (GLP-1): 一项治疗非胰岛素依赖性糖尿病的试验”,*Eur J Clin Invest* 27 (6) :533-6 (1997) 中写到,“GLP-1 具有同时抑制胰高血糖素分泌和延缓胃排空的优点”,在此通过引用将其并入本申请。他们推论出“甚至在缺少促胰岛素作用时, GLP-1 也能改善血糖控制,因此是一种 NIDDM 的潜在的治疗药物”。

[0043] DiMarchi 等的美国专利 6,191,102 描述了用于减轻体重和治疗肥胖症的药物组合,它包括胰高血糖素样肽 1 化合物,在此通过引用将其并入本申请。组合是外周施用的。

[0044] 在一篇题为“通过 AMP 活化的蛋白激酶信号传导介导了鼠心肌细胞内的收缩诱导的脂肪酸易位酶 / CD36 易位”,*Diabetes*, July, 2003, 52 (7) :1627-34 中, Luiken 等写到鼠心

肌细胞的收缩诱导了脂肪酸易位酶 (FAT) /CD36 和 GLUT4 从细胞内堆积物 (stores) 易位到肌纤维膜上,分别导致了长链脂肪酸 (FA) 和葡萄糖摄取的摄取速率的增加,在此通过引用将其并入本申请。Luiken 等注意到,在收缩心肌细胞时,提高了细胞内 AMP/ATP,他们研究了在收缩诱导的 FAT/CD36 易位的过程中是否涉及到 AMP 活化的蛋白激酶 (AMP 激酶) 的活化。与 4Hz 电刺激相似,细胞可通透的腺苷类似物 5-氨基咪唑-4-甲酰胺- β -D-呋喃核糖苷 (5-aminoimidazole-4-carboxamide- β -D-ribofuranoside, AICAR) 和线粒体抑制物寡霉素都被描述作为激发了 3 倍以上的心肌 AMP 激酶的活化。AICAR 和寡霉素都被描述为分别刺激 1.4 和 2.0 倍的 FA 被摄取到未收缩的肌细胞内,但是在 4Hz 刺激收缩的肌细胞内却无效。将这些发现解释为表明两种物质都通过与电刺激相似的机制刺激了 FA 摄取,包括激活 AMP 激酶,如从乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化中所证实的那样。此外,通过用硫化 N-琥珀酰软脂酸阻断 FAT/CD36 可以拮抗 AICAR 和寡霉素两者的刺激作用,但是通过用渥曼青霉素抑制磷脂酰肌醇 3-激酶却不能拮抗其刺激作用,说明涉及到 FAT/CD36,但是除外了对胰岛素信号传导的作用。亚细胞分级显示寡霉素能将细胞内储存的 FAT/CD36 动员到肌纤维膜内。Luiken 等得出结论,AMP 激酶通过从收缩诱导的细胞内储存部分中动员出 FAT/CD36 可以调节心脏 FA。

[0045] 下面的文章可能是相关的,在此通过引用将其并入本申请:

[0046] Gutniak MK 等“皮下注射肠降血糖激素胰高血糖素样肽 1 消除了 NIDDM 的餐后高血糖”, *Diabetes Care* 17(9):1029-44(1994)。

[0047] Robertson MD 等“结肠对人的餐后胰高血糖素样肽 1(7-36) 酰胺浓度的影响”, *J Endocrinol* 161(1):25-31(1999)。

[0048] Schirra J 等“皮下胰高血糖素样肽 1(7-36) 酰胺在非胰岛素依赖性糖尿病中的抗糖尿病作用的机制”, *J Endocrinol* 151(1):177-86(1998)。

[0049] Todd JF 等“皮下胰高血糖素样肽 1 在 3 周时间内改善了早期 2 型糖尿病患者的餐后血糖的控制”, *Clin Sci (Lond)* 95(3):325-9(1998)。

[0050] Vilsboll 等“在 2 型糖尿病患者中降低了完整生物学活性的胰高血糖素样肽 1 的餐后浓度”, *Diabetes* 50(3):609-13(2001)。

发明内容

[0051] 在本发明的一些实施方式中,用于治疗肥胖症的胃控制装置包括一种用于改变患者的胃的容积的可控的机械的和 / 或电的胃设备,和一组一或多个用于探测表示患者进食的生理参数的传感器。胃设备用于将胃容积缩小到最初的胃容积以下,以使得患者感觉到饱食感,并据此降低患者的食欲。控制单元用于接收来自传感器的一或多个信号,分析信号,并应答于分析而驱动胃设备实时改变胃容积。

[0052] 在本发明的一些实施方式中,胃设备包括一个胃带,它用于被安放在胃的周围,并应答于从控制单元所接收到的信号,使其被实时地收紧或松弛。收紧带引起胃缩窄,据此缩小胃容积。在其他的实施方式中,胃设备包括一个胃球囊,用于被安放在胃内,并应答于从控制单元所接收到的信号,使其被实时地膨胀或缩小。球囊的膨胀缩小了胃的有效容积,并直接或间接地诱导了胃壁的扩张。仍在其他的实施方式中,胃设备包括一组施加到胃上的一或多个电极,为了减少部分胃的横截面面积,它们向胃施加电信号以改变一些胃肌肉的

收缩模式。

[0053] 在本发明的一些实施方式中,控制单元适用于驱动胃设备减少患者在进食期间的胃容积。控制单元应于一或多个所探测的参数的变化,采用进食检测算法检测进食。进食检测算法通常利用下面的用于检测进食的亚算法中的一种或两种:阻抗亚算法和电慢波亚算法。阻抗的增加一般是进食造成的胃扩张所引起的。通常的,利用安放于或邻近于胃底的电极进行的阻抗检测多少能比利用安放于或邻近于胃窦的电极进行的阻抗检测更早地检测到进食。胃窦的电活动的减少一般是食物填满胃后造成的消化活动所引起的。

[0054] 阻抗进食检测亚算法通常使用慢反应公式计算并去除基线阻抗值。为了减少噪音对基线阻抗值的计算的影响,公式是慢反应的。然后为了实现带通滤波器,亚算法通过给测定值应用高通滤波器和低通滤波器而处理原始的实时的阻抗测定值。将所形成的处理过的阻抗值与阈值进行比较,如果发现比阈值高,就将其解释作为进食的征象。对于一些应用,阻抗亚算法将阻抗的突然的重大变化解释作为患者体位的变化的征象,而不是作为进食的征象。作为对体位的变化的征象的应答,滤波器上的至少一个数值(例如,基线阻抗值)被修改,使得滤波器在这个时期内以非线性模式运行。这样的对阻抗的突然的重大变化的解释可以减少体位变化所引起的进食的假检测。

[0055] 为了检测表示患者进食的电事件,电慢波进食检测亚算法实时分析电测定值。亚算法计算出连续的最近的电事件之间的平均时间差(lag),并将大于阈值的平均值解释为进食的征象。(一般而言,在食物填充胃所引起的消化活动的过程中,降低了胃窦的电慢波的速度。)对于一些应用,亚算法也比较了平均时间差和阈值上限,并将大于阈值上限的平均值解释作为假进食检测的征象,而不是真实的进食事件。传感器对慢波检测的偶然缺失可以引起这些假阳性,它错误地增加了平均时间差。

[0056] 在本发明的一些实施方式中,结肠刺激系统包括一个控制单元和一或多个电极,这些电极用于被施加到与患者的结肠或远端小肠相邻近的相应部位上。控制单元驱动电极向这些部位施加电信号,并设定信号刺激L细胞或其他靶组织,作为对这些刺激的应答,L细胞或其他靶组织增加了胰高血糖素样肽1(GLP-1)的分泌。GLP-1的分泌常常改善了患者的血糖控制,因此这对于治疗患有胰岛素抵抗相关的病变例如肥胖症、NIDDM、心脏病、和高血压的患者,或对认为具有患有这些病变的危险的健康患者都是有用的。对于一些应用,结肠刺激系统还包括一个进食检测单元,而设定控制单元应于一或多个电极而驱动电极施加信号。

[0057] 发明者推测如在此所述的对结肠或小肠的远端部分的刺激可以诱导一些类型的细胞对胰岛素的敏感性上调。通过(a)对刺激的直接应答、和/或(b)应于一或多个电极而分泌激素的方式可以发生这种上调。

[0058] 在本发明的一些实施方式中,胃信号施加系统包括一个控制单元和一或多个电极,它们适用于被施加到患者的胃的邻近部分的相应位点上。控制单元驱动电极给位点施加可兴奋组织控制(ETC)信号,并设定信号以降低患者的血葡萄糖水平。对患者的血糖控制的这样一种改进对于治疗患有胰岛素抵抗相关的病变例如肥胖症、NIDDM、心脏病、和高血压、或被认为具有这些病变的危险的健康患者一般是有用的。对于一些应用,胃刺激施加系统还包括一个进食检测单元(例如,利用在此所述的技术),以及作为对检测到进食的应答,设定控制单元驱动电极施加信号。

[0059] 本发明者推测在此所述的向胃施加ETC信号可以诱导胰岛素敏感性(a)全身地或(b)在某些类型细胞中的上调。通过(a)对刺激的间接应答的方式例如神经途径,和/或(b)通过应答于刺激分泌激素的方式都可以发生这种上调。本发明者还推测利用这些技术所实现的血葡萄糖水平的降低至少部分是由不同于增加患者的胰岛素分泌的机制所介导的。具体地,本发明者推测甚至在缺少胰岛素增加的情况下也可以发生葡萄糖的降低。

[0060] 对于一些应用,应答于所探测的生理事件(例如,在探测到慢波的10、100、或1000ms内)施加ETC信号。对于一些应用,在认为施加的兴奋信号之后(例如,在施加兴奋信号的10、100、或1000ms之内)施加ETC信号(在此所述的信号是非兴奋的信号)。要注意到,尽管在此所述的本发明的一些实施方式是关于ETC信号的应用,但是这只是一种举例说明的方式而不是限制性的。对于一些应用,可以施加另一种信号(例如,兴奋信号),而不施加ETC信号。

[0061] 因此,根据本发明的一个实施方式,提供了一种用于检测对象的体位的变化的方法,该方法包括:

[0062] 测定对象的胃上的两个或多个部位之间的电阻抗,并生成应答于电阻抗的阻抗信号;和

[0063] 分析阻抗信号以检测体位的变化。

[0064] 对于一些应用,方法包括:

[0065] 进一步分析阻抗以检测患者可能进食的征象;和

[0066] 仅仅当没有检测到体位的变化时,才将可能进食的征象解释作为进食的征象。

[0067] 根据本发明的一个实施方式,还提供了一种用于检测对象进食的方法,该方法包括:

[0068] 测定对象的胃上的两个或多个部位之间的电阻抗,并生成应答于电阻抗的阻抗信号;

[0069] 分析阻抗信号以检测体位的变化;

[0070] 进一步分析阻抗以检测患者可能进食的征象;和

[0071] 仅仅当还没有检测到体位的变化时,才将可能进食的征象解释作为进食的征象。

[0072] 根据本发明的一个实施方式,仍进一步提供了一种用于治疗患者的方法,包括:

[0073] 向对象的结肠或远端小肠施加电信号;和

[0074] 设定信号以刺激细胞,以增加胰高血糖素样肽1(GLP-1)的分泌,以便治疗对象。

[0075] 在一个实施方式中,方法包括检测对象的进食,且施加电信号包括作为对检测到进食的应答而施加信号。

[0076] 根据本发明的一个实施方式,也提供了一种用于治疗对象的方法,包括:

[0077] 向对象的胃施加电信号;和

[0078] 设定电信号以降低对象的血葡萄糖水平,以便治疗对象。

[0079] 在一个实施方式中,方法包括检测对象的进食,其中施加电信号包括作为对检测到进食的应答而施加电信号。

[0080] 或者,施加电信号包括施加可兴奋组织控制(ETC)信号。

[0081] 根据本发明的一个实施方式,还提供了一种用于治疗对象的方法,包括:

[0082] 向对象的小肠施加电信号;和

- [0083] 设定电信号以降低对象的血葡萄糖水平,以便治疗对象。
- [0084] 根据本发明的一个实施方式,另外还提供了一种用于治疗对象的方法,包括:
- [0085] 向对象的平滑肌施加可兴奋组织控制 (ETC) 信号;和
- [0086] 设定 ETC 信号以降低对象的血葡萄糖水平,以便治疗对象。
- [0087] 对于一些应用,施加 ETC 信号包括向对象的胃肠道的一个部位施加 ETC 信号。在一个实施方式中,施加 ETC 信号包括向对象的十二指肠部位施加 ETC 信号。或者,施加 ETC 信号包括向对象的结肠的一个部位施加 ETC 信号。
- [0088] 根据本发明的一个实施方式,还另外提供了一种用于治疗对象的方法,包括:
- [0089] 向对象的心肌组织施加可兴奋组织控制 (ETC) 信号;和
- [0090] 设定 ETC 信号以降低对象的血葡萄糖水平,以便治疗对象。
- [0091] 根据本发明的一个实施方式,还提供了一种用于治疗对象的方法,包括:
- [0092] 向对象的至少一个胃部位施加电信号;和
- [0093] 设定电信号以减少对象的血葡萄糖水平的增高,以便治疗对象。
- [0094] 在一个实施方式中,施加电信号包括施加可兴奋组织控制 (ETC) 信号。
- [0095] 根据本发明的一个实施方式,仍还提供了一种用于治疗对象的方法,包括:
- [0096] 向对象的至少一个小肠部位施加电信号;和
- [0097] 设定电信号以减少对象的血葡萄糖水平的增高,以便治疗对象。
- [0098] 根据本发明的一个实施方式,仍还提供了一种用于治疗对象的方法,包括:
- [0099] 向对象的至少一个平滑肌部位施加可兴奋组织控制 (ETC) 电信号;和
- [0100] 设定 ETC 电信号以减少对象的血葡萄糖水平的增高,以便治疗对象。
- [0101] 在一个实施方式中,平滑肌部位包括对象的胃肠道部位,且施加 ETC 电信号包括向胃肠道部位施加 ETC 电信号。
- [0102] 在一个实施方式中,胃肠道部位包括对象的十二指肠部位,且施加 ETC 电信号包括向十二指肠部位施加 ETC 电信号。
- [0103] 在一个实施方式中,胃肠道部位包括对象的结肠部位,且施加 ETC 信号包括向结肠部位施加 ETC 电信号。
- [0104] 在一个实施方式中,至少一个部位包括胃体部位和胃窦部位,且施加信号包括在胃体部位和胃窦部位之间施加信号。
- [0105] 在一个实施方式中,胃体部位包括后胃体部位,且施加信号包括在后胃体部位和胃窦部位之间施加信号。
- [0106] 在一个实施方式中,胃窦部位包括后胃窦部位,且施加信号包括在后胃体部位和后胃窦部位之间施加信号。
- [0107] 在一个实施方式中,胃窦部位包括前胃窦部位,且施加信号包括在后胃体部位和前胃窦部位之间施加信号。
- [0108] 在一个实施方式中,胃体部位包括前胃体部位,且施加信号包括在前胃体部位和胃窦部位之间施加信号。
- [0109] 在一个实施方式中,胃窦部位包括后胃窦部位,且施加信号包括在前胃体部位和后胃窦部位之间施加信号。
- [0110] 在一个实施方式中,胃窦部位包括前胃窦部位,且施加信号包括在前胃体部位和

前胃窦部位之间施加信号。

[0111] 在一个实施方式中,至少一个部位包括第一胃体部位和第二胃体部位,且施加信号包括在第一胃体部位和第二胃体部位之间施加信号。

[0112] 在一个实施方式中,第一胃体部位包括后第一胃体部位,且施加信号包括在后第一胃体部位和第二胃体部位之间施加信号。

[0113] 在一个实施方式中,第二胃体部位包括后第二胃体部位,且施加信号包括在后第一胃体部位和后第二胃体部位之间施加信号。

[0114] 在一个实施方式中,第二胃体部位包括前第二胃体部位,且施加信号包括在后第一胃体部位和前第二胃体部位之间施加信号。

[0115] 在一个实施方式中,第一胃体部位包括前第一胃体部位,且施加信号包括在前第一胃体部位和第二胃体部位之间施加信号。

[0116] 在一个实施方式中,第二胃体部位包括后第二胃体部位,且施加信号包括在前第一胃体部位和后第二胃体部位之间施加信号。

[0117] 在一个实施方式中,第二胃体部位包括前第二胃体部位,且施加信号包括在前第一胃体部位和前第二胃体部位之间施加信号。

[0118] 在一个实施方式中,至少一个部位包括第一胃窦部位和第二胃窦部位,且施加信号包括在第一胃窦部位和第二胃窦部位之间施加信号。

[0119] 在一个实施方式中,第一胃窦部位包括后第一胃窦部位,且施加信号包括在后第一胃窦部位和第二胃窦部位之间施加信号。

[0120] 在一个实施方式中,第二胃窦部位包括后第二胃窦部位,且施加信号包括在后第一胃窦部位和后第二胃窦部位之间施加信号。

[0121] 在一个实施方式中,第二胃窦部位包括前第二胃窦部位,且施加信号包括在后第一胃窦部位和前第二胃窦部位之间施加信号。

[0122] 在一个实施方式中,第一胃窦部位包括前第一胃窦部位,且施加信号包括在前第一胃窦部位和第二胃窦部位之间施加信号。

[0123] 在一个实施方式中,第二胃窦部位包括后第二胃窦部位,且施加信号包括在前第一胃窦部位和后第二胃窦部位之间施加信号。

[0124] 在一个实施方式中,第二胃窦部位包括前第二胃窦部位,且施加信号包括在前第一胃窦部位和前第二胃窦部位之间施加信号。

[0125] 根据本发明的一个实施方式,也提供了一种用于治疗对象的方法,包括:

[0126] 向对象的至少一个心肌组织部位施加可兴奋组织控制 (ETC) 电信号;和

[0127] 设定 ETC 电信号以减少对象的血葡萄糖水平的增高,以便治疗对象。

[0128] 在一个实施方式中,设定电信号包括设定电信号以减少对象的血胰岛素水平的增高。

[0129] 在一个实施方式中,施加电信号包括在对象的多个慢波周期的每个周期期间向对象施加 5 个或 5 个以上的脉冲。

[0130] 在一个实施方式中,施加电信号包括在对象的多个慢波周期的每个周期期间向对象施加 1 个到 5 个脉冲。在一个实施方式中,施加 1 到 5 个脉冲包括在多个慢波周期的每个周期期间向对象施加一个脉冲。

[0131] 在一个实施方式中,施加电信号包括将电信号的频率设定在 1 和 30Hz 之间。在一个实施方式中,设定频率包括将频率设定在 10 和 30Hz 之间。在一个实施方式中,设定频率包括将频率设定在 1 和 10Hz 之间。设定频率包括将频率设定在 2.5 和 7.5Hz 之间。

[0132] 在一个实施方式中,施加电信号包括将电信号的频率设定在 30 和 200Hz 之间。在一个实施方式中,设定频率包括将频率设定在 100 和 200Hz 之间。在一个实施方式中,设定频率包括将频率设定在 30 和 100Hz 之间。在一个实施方式中,设定频率包括将频率设定在 60 和 100Hz 之间。

[0133] 在一个实施方式中,施加电信号包括施加脉冲以及将脉冲的脉冲振幅设定在 2 和 15mA 之间。在一个实施方式中,设定脉冲振幅包括将脉冲振幅设定在 2.5 和 7.5mA 之间。

[0134] 在一个实施方式中,施加电信号包括施加脉冲串 (pulse train) 形式的脉冲,并将脉冲串的长度设定在 1 和 6 秒之间。在一个实施方式中,设定脉冲串的长度包括将脉冲串的长度设定在 3 和 6 秒之间。

[0135] 在一个实施方式中,施加电信号包括施加双相脉冲串。在一个实施方式中,施加双相脉冲串包括将双相脉冲的每一相的持续时间设定在 1 和 10ms 之间。在一个实施方式中,设定持续时间包括将双相脉冲的每一相的持续时间设定在 4 和 6ms 之间。

[0136] 在一个实施方式中,施加电信号包括探测对象的生理学属性 (physiological attribute) 以及应答于所述生理学属性施加电信号。在一个实施方式中,探测对象的生理学属性包括探测到对象正在进食。在一个实施方式中,探测生理学属性包括探测胃肠道属性。在一个实施方式中,探测胃肠道属性包括探测到慢波。

[0137] 在一个实施方式中,施加电信号包括:

[0138] 施加触发脉冲;和

[0139] 在触发脉冲终止之后至少 100ms 施加脉冲群 (a burst of pulses)。

[0140] 在一个实施方式中,施加触发脉冲包括非应答于在施加触发脉冲前 1 分钟内所探测到的任何生理学属性而施加触发脉冲。

[0141] 在一个实施方式中,施加触发脉冲包括非应答于在施加触发脉冲前 1 分钟内所探测到的任何慢波而施加触发脉冲。

[0142] 在一个实施方式中,施加脉冲群包括将脉冲群的频率设定在 1 和 10Hz 之间。

[0143] 在一个实施方式中,施加脉冲群包括将脉冲群的频率设定在 10 和 100Hz 之间。

[0144] 在一个实施方式中,施加触发脉冲包括探测对象的生理学属性以及应答于所述的生理学属性施加触发脉冲。在一个实施方式中,探测生理学属性包括探测对象的胃肠道属性。在一个实施方式中,探测胃肠道属性包括探测到慢波的征象。在一个实施方式中,探测胃肠道属性包括探测到对象进食的征象。

[0145] 在一个实施方式中,在触发脉冲终止之后至少 100ms 施加脉冲群包括在触发脉冲终止之后 4 秒钟内开始施加脉冲群。在一个实施方式中,施加脉冲群包括在触发脉冲终止之后 100 和 500ms 之间开始施加脉冲群。在一个实施方式中,施加触发脉冲包括将触发脉冲的持续时间设定在 50 和 500ms 之间。在一个实施方式中,设定持续时间包括将持续时间设定在 50 和 150ms 之间。

[0146] 根据本发明的一个实施方式,另外提供了一种用于治疗对象的装置,包括:

[0147] 一组至少一个电极,适用于被施加到对象的相应的至少一个胃部位;和

[0148] 一个控制单元,适用于驱动电极组以施加电信号,所述电信号被设定为用于减少对象的血葡萄糖水平的增高。

[0149] 根据本发明的一个实施方式,仍另外提供了一种用于治疗对象的装置,包括:

[0150] 一组至少一个电极,适用于被施加到对象的相应的至少一个小肠部位;和

[0151] 一个控制单元,适用于驱动电极组以施加电信号,所述电信号被设定为用于减少对象的血葡萄糖水平的增高。

[0152] 根据本发明的一个实施方式,还另外提供了一种用于治疗对象的装置,包括:

[0153] 一组至少一个电极,适用于被施加到对象的相应的至少一个平滑肌部位;和

[0154] 一个控制单元,适用于驱动电极组以施加可兴奋组织控制 (ETC) 电信号,所述电信号被设定为用于减少对象的血葡萄糖水平的增高。

[0155] 根据本发明的一个实施方式,还提供了一种用于治疗对象的装置,包括:

[0156] 一组至少一个电极,适用于被施加到对象的相应的至少一个心肌组织部位;和

[0157] 一个控制单元,适用于驱动电极组以施加可兴奋组织控制 (ETC) 电信号,所述电信号被设定为用于减少对象的血葡萄糖水平的增高。

[0158] 通过下面的对本发明的实施方式的具体描述,结合附图可以更充分地理解本发明。

附图说明

[0159] 图 1 是包括可调节式胃带的胃控制装置的图解说明,根据本发明的一个实施方式;

[0160] 图 2 是包括胃球囊部件的胃控制装置的图解说明,根据本发明的一个实施方式;

[0161] 图 3 是包括一或多个刺激电极的胃控制装置的图解说明,根据本发明的一个实施方式;

[0162] 图 4 是胃控制装置的框图,根据本发明的一个实施方式;

[0163] 图 5 是说明用于检测进食的阻抗亚算法的流程图,根据本发明的一个实施方式;

[0164] 图 6 是说明用于检测进食的另一种阻抗亚算法的流程图,根据本发明的一个实施方式;

[0165] 图 7 是说明用于检测进食的电慢波亚算法的流程图,根据本发明的一个实施方式;

[0166] 图 8 是图解说明在“AND 同步化”应用过程中的控制单元的状态的框图,根据本发明的一个实施方式;

[0167] 图 9 是施加于患者的结肠的结肠刺激系统的图解说明,根据本发明的一个实施方式;和

[0168] 图 10 和 11 是显示在根据本发明的一个实施方式进行的试验过程中所得到的激素水平的测定值的图。

[0169] 图 12 是施加到患者的胃上的胃信号施加系统的图解说明,根据本发明的一个实施方式;

[0170] 图 13 和 14 是显示在根据本发明的一个实施方式进行的试验过程中所得到的血葡萄糖水平的测定值的图。

[0171] 图 15 是显示在根据本发明的一个实施方式进行的试验过程中所得到的血葡萄糖和胰岛素水平的测定值的图。

具体实施方式

[0172] 现在参照图 1、2 和 3, 它们是根据本发明的相应的实施方式的胃控制装置 18 的图解说明。装置 18 包括可植入的或外在的控制单元 90, 和胃设备 26, 它用于机械地或电动地改变患者的胃 20 的容积。在图 1 所示的实施方式中, 胃设备 26 包括可调式胃带 32, 它用于被安放在胃 20 的周围并被缩紧以引起胃 20 的缩窄, 据此缩小胃 20 的容积。在图 2 所示的实施方式中, 胃设备 26 包括一个胃球囊部件 34, 其球囊 36 用于被安放在胃 20 内并被膨胀以缩小胃 20 的有效容积 (即在产生饱食感的生理性征象之前所能用于容纳食物的胃的容积)。在图 3 所示的实施方式中, 胃设备 26 包括一或多个电极, 它们由控制单元 90 驱动以向胃 20 上的或胃 20 的邻近部位的相应部位施加增强信号, 以改变一些胃肌肉的收缩模式, 使得减少一部分胃的横截面面积。

[0173] 装置 18 通常还包括一组用于探测表示患者消化的生理参数的一或多个传感器 68。传感器 68 可以包括例如, 一或多个专门的局部探测电极 74, 它们通常被安放在胃 20 上或胃 20 内, 并应答于天然的胃的电活动向控制单元 90 传送电信号。可选择地或另外地, 传感器 68 包括一或多个机械传感器 70 (例如, 加速计、力传感器、变形计、或压力计), 它们被安放在胃 20 上或胃 20 内, 并与控制单元 90 结合。进一步可选择地或另外地, 传感器 68 包括一或多个附加传感器 72 (例如 pH 传感器、血糖传感器、胃内压力传感器和 / 或振频传感器), 它们被安放在胃肠道上或胃肠道内或患者身体的其他地方之上或之内, 并与控制单元 90 结合。在一个实施方式中, 一或多个传感器 68 被固定在与胃 20 的组织相接触的胃设备 26 的表面, 例如胃带 32 的内侧面或球囊 36 的外侧面。

[0174] 控制单元 90 用于接收来自传感器 68 的一或多个信号, 分析信号, 并应答于分析而驱动胃设备 26 实时调整胃容积缩小的幅度。与没有这样的胃容积缩小的患者所感觉到的饱食感的感觉比较, 缩小了的胃容积增强了患者感觉到的饱食感的感觉, 因此常常降低了患者的食欲, 以此用于治疗肥胖症。控制单元 90 和传感器 68 通常是被永久地或半永久地植入于患者的体内或与患者的身体结合。在图 1-3 中通过举例的方式显示了传感器的数目以及它们的位置, 胃 20 或其邻近的其他部位在本发明的其他应用中适合于传感器的安放。

[0175] 图 4 是胃控制装置 18 的图解框图, 根据本发明的一个实施方式。传感器 68 通常与控制单元 90 结合并为其提供反馈信号。反馈信号常常向控制单元 90 提供关于胃的当前状态 (例如, 排空或充满) 和胃活动的水平 (例如患者当前或近期消化的征象) 的各个方面的信息, 以使得控制单元 90 分析信号, 并应答于分析而驱动胃设备 26。通常地, 为了生成所需的应答, 应答于反馈信息, 控制单元 90 调节胃容积缩小的幅度, 例如机械传感器 70 对所需的胃收缩水平的征象, 或附加传感器 72 对保持患者的血糖水平在所需范围内的征象。对于一些应用, 操作控制 71 使得患者和 / 或医务人员能控制对胃设备 26 的操作的各个方面。

[0176] 在本发明的一个实施方式中, 控制单元 90 采用了一种进食检测算法检测患者的进食, 应答于一或多个所探测的参数的变化。进食检测算法通常利用下面的用于检测进食的亚算法中的一种或两种亚算法: 阻抗亚算法和电慢波亚算法。进食造成的胃扩张常常引

起阻抗的增加。食物充满胃造成的消化活动常常引起胃窦的电活动的速度的降低。

[0177] 在检测到进食事件时,控制单元 90 驱动胃设备 26 缩小胃 20 的容积,以限制患者进食的能力,因为过量进食会引起恶心、呕吐、和 / 或食欲减退。通常通过检测到 (a) 不再检测到特殊的进食征象,和 / 或 (b) 运行与在此所述的算法类似的算法但建立不同的阈值 (例如胃底压力的减低或基础慢波率的恢复的征象) 而确定进食停止。当识别到进食停止时,控制单元驱动胃设备 26 恢复最初的胃容积,以便例如阻止胃发生反生产性重塑 (counterproductive remodeling)。可选择地或另外地,在检测到进食事件时,控制单元 90 施加:

[0178] ● 参照图 9-11 在此下面所描述的结肠刺激技术;和 / 或

[0179] ● 在上面所提及的在本申请的申请日所提交的题为“用于治疗、进食检测、和葡萄糖水平检测的肝脏设备”的美国临时专利申请中所述的肝脏的门脉刺激技术。

[0180] 进一步可选择地或另外地,在检测到进食事件时,控制单元 90 使用本领域已知的一种或多种用于抑制食欲的技术,包括但不限于:

[0181] ● 激活胰岛素泵;

[0182] ● 激活胆囊收缩素 (CCK) 泵 (对于一些应用,在缺少在此所述的其他技术中的一些技术或全部技术时,用该技术治疗代谢性或行为性疾病);

[0183] ● 用在 Houben 等的美国专利 5,919,216 中所述的技术刺激胰腺,在此通过引用将其并入本申请;和

[0184] ● 刺激迷走神经调控胰岛素分泌,例如在 Wernicke 等的美国专利 5,188,104、5,231,988、和 / 或 5,263,480 中所述的那样,在此通过引用将它们并入本申请。

[0185] 控制单元通常被设定成定期地调取进食检测算法,例如每 100 毫秒取样一次。在本发明的一个实施方式中,控制单元 90 是完成进食检测算法和亚算法的状态机 (state machine)。

[0186] 控制单元 90 通常是可设定的,这就容许医务人员指定进食检测算法利用哪种亚算法。如果指定使用两种亚算法,那么控制单元基本上同时进行两种亚算法,例如通过使用两个微处理器,或可选择的通过分时使用单个微处理器。另外,在这种情况下,控制单元通常还被可设定成规定来自两种亚算法的指示对于进食检测算法确定发生进食事件是否都是依次所需的 (即逻辑的 AND 操作),或单单来自其中一种亚算法的指示是否就是足够的 (即逻辑的 OR 操作)。如果规定的是 AND 操作,那么控制单元通常仍被进一步可设定成规定所需的两种亚算法的进食检测之间的同步化程度,如参照图 8 在下面所描述的那样。

[0187] 参照图 5,它是举例说明用于检测进食的阻抗亚算法 200 的流程图,根据本发明的一个实施方式。阻抗亚算法 200 具有作为输出的一或多个局部探测电极 74 所产生的阻抗测定值 202,为了这个目的,这些电极通常被安放在胃 20 的胃底和 / 或胃窦上或其内 (图 1-3)。在这个实施方式中,局部探测电极 74 包括一或多个驱动小电流通过其中的电极。对所形成的电压降的同步测定得到了阻抗。当局部探测电极 74 已经被安放在胃底和胃窦上或其内时,控制单元通常被可设定成容许医务人员选择是否使用来自胃底和 / 或胃窦的阻抗。生成阻抗测定值 202 并将其定期地输入到亚算法中,例如每 100ms 一次。要注意尽管在此所述的连续的阻抗测定值通常是以 100ms 所分隔的,但是这只是举例说明的而不是限定的。对于其中电池寿命不需被特别关注的情况,可以使用每 10ms 的测定周期。可选择的,

对于一些应用,近似每 1-10 秒测定一次阻抗测定值。

[0188] 在接收到阻抗测定值 202 时,在基线计算步骤 204 中,亚算法 200 用阻抗测定值计算出阻抗的基线值。亚算法 200 通常使用慢反应公式计算基线值,以避免高频噪音对基线的计算的影响。例如,亚算法可以使用下面的方程计算并更新基线值:

$$[0189] \quad B = [B*(N1-1)+X]/(N1*N3)$$

[0190] 其中 B 是基线值(初始化到 0),N1 是常数,例如 512;X 是阻抗测定值 202,以及 N3 是设定的参数,通常具有约 1 和约 10 之间的一个数值。例如,N3 可以具有选自 1、2、4、和 8 的一个数值。更高数值的 N3 造成了 B 向基线更慢的会聚。

[0191] 在高通滤波器步骤 206 中,亚算法 200 通过进行测定值与基线值的比较给阻抗测定值 202 应用高通滤波器。亚算法通常通过从阻抗测定值 202 中减去基线值进行这种比较,形成了阻抗变异值,即阻抗测定值不同于基线的程度。在对亚算法 200 初始化时,亚算法可以重复步骤 204 一定数目的周期,以在进行步骤 206 之前第一次得到基线值的合理汇聚。对于一些应用,在每个循环的过程中,通过亚算法 200 进行这种对步骤 204 的重复。

[0192] 在低通滤波器步骤 208 中,亚算法 200 给阻抗变异值应用低通滤波器,形成了处理过的阻抗值。这个低通滤波作用为使得阻抗变异值的变异平滑化,并过滤掉假的高数值。例如,亚算法 200 可以使用下面的方程进行低通滤波:

$$[0193] \quad S = [S*(2^{N4}-1)+\Delta X]/2^{N4}$$

[0194] 其中 S 是处理过的阻抗值(初始化为 0),N4 是设定的参数,通常具有约 1 和约 5 之间的一个数值,和 ΔX 是阻抗变异值。例如,N4 可以具有选自 1、2、3、和 4 的一个数值。更高数值的 N4 易于减少进食征象的假阳性,而更低的数值易于减少假阴性。一般而言,数值 1-4 中的任何一个数值都是合适的。

[0195] 在阈值检验步骤 210 中,亚算法 200 比较了处理过的阻抗值与设定的阈值。阈值通常是在约 2 和约 80 欧姆之间。例如,当局部探测电极 74 被分开约 2.5cm 安放在胃食道连接处下近 2cm 时,阈值可以是在约 30 和约 40 欧姆之间。因为处理过的阻抗值代表阻抗测定值 202 和基线值之间的差异,阈值通常被表示为绝对值(即欧姆值)而不是表示为百分比改变。如果亚算法 202 发现处理过的阻抗值高于阈值,那么在进食检测步骤 212 中,亚算法生成了阻抗条件信号。否则,亚算法等待直到生成了新的阻抗测定值 202,并重复方法。(在本发明的实施方式中,它包括在下面参照图 8 所描述的 AND 同步化技术,亚算法包括电流时间(t_z)和阻抗进食检测信号。另外,当亚算法没有检测到进食时,亚算法生成了非阻抗条件信号,包括电流时间(t_{NonZ})。)

[0196] 现在参照图 6,它是举例说明用于检测进食的阻抗亚算法 220 的流程图,根据本发明的一个实施方式。阻抗亚算法 220 通常包括与亚算法 200 相同的步骤 204 到 212。但是,亚算法 220 含有如下所述的附加步骤。

[0197] 如在上面参照图 5 所述的那样,在步骤 208 应用低通滤波器之后,在比较步骤 222 中,亚算法 220 比较了接收自低通滤波器的当前的处理过的阻抗值和在经过亚算法 220 的之前的周期中所确定的处理过的阻抗值。下面的公式表示了这种比较:

$$[0198] \quad d = S_t - S_{t-N5}$$

[0199] 其中 d 是当前的和之前的处理过的阻抗值之间的差异, S_t 是当前的处理过的阻抗值, S_{t-N5} 是根据更早的 N5 周期所得到的阻抗测定值所计算出的处理过的阻抗值。如上面所

提及的,每个测定周期可以具有 100ms 的持续时间。对于具有不同的测定周期的方案,如有必要,可以合理地改变 N5 和其他的参数。N5 是设定的参数,它通常具有约 1 和约 500 个测定周期之间的一个数值,当这些测定周期具有 100ms 的持续时间时。例如, N5 可以具有选自 1、5、10、20、30、50、100、和 200 个测定周期中的一个数值。

[0200] 在差异检验步骤 224 中,将差异 d 的绝对值与设定的阈值进行比较。如果差异大于阈值,在重设基线步骤 226 中,亚算法 220 通过向基线值添加当前的处理过的阻抗值而重设基线值。(如果当前的处理过的阻抗值是负的,这种添加降低了基线值。)亚算法等待直到生成了新的阻抗测定值 202,并重复方法。但是如果在步骤 224 中亚算法 220 发现差异小于或等于阈值,那么亚算法前进到检验步骤 210,如在上面参照图 5 所描述的那样。

[0201] 对于一些应用,如果 N5 大于 1,亚算法 220 仅仅每 N5 个阻抗测定值进行一次检验步骤 224 和 210。这些减少了频率的检验常常减少了能量消耗并因此延长了电池操作执行的胃控制装置 18 的电池寿命。

[0202] 步骤 222、224 和 226 的实施可以作用于减少患者体位的改变所引起的对进食的假检测。体位的改变有时引起了阻抗测定值 202 的突然的重大的变化。阻抗的这些变化通常要比开始进食(和所形成的胃容积的逐步增加)所常常引起的变化更大和更突然,并且常常持续直到患者保持新的体位。通过在步骤 226 中重设基线值,亚算法 220 将阻抗的突然变化合并到基线值中。在步骤 206 中,亚算法将重设的基线值用于高通滤波器,开始于算法的下一个周期。要注意在实施步骤 222、224、和 226 中可能引起的任何假阴性都常常是暂时的。在亚算法 220 后的检测进食之前的短时间延迟常常不会明显地影响胃控制装置 18 的实施。

[0203] 现在参照图 7,它是举例说明用于检测进食的电慢波亚算法 300 的流程图,根据本发明的一个实施方式。慢波亚算法 300 具有作为输出的一或多个局部探测电极 74 所生成的电测定值 302(图 1-3)。在其中测定阻抗的应用中,如上述的那样,这些探测电极 74 可以是用于阻抗测定的相同的局部探测电极 74,或可以是彼此不同的探测电极 74。在分析步骤 304 中,亚算法分析电测定值,确定是否已经发生表示慢波的电事件。在分析步骤 304 中,可以利用用于检测慢波的本领域已知的技术。在事件检验步骤 306 中,如果亚算法没有检测到事件,亚算法等待直到得到了另一个电测定值 302,并返回到方法的起点。

[0204] 但是,如果在步骤 306 中,亚算法检测到一个事件,那么在记录时间步骤 308 中,亚算法记录下事件的时间。然后亚算法计算出当前事件和最近期的先前事件之间的时间差异(lag),并在平均计算步骤 310 中平均最近期 N6 次的差异(包括当前的时间差异)。N6 通常具有约 1 和约 10 之间的一个数值,例如 N6 可以被设定成选自 1、2、4、和 6。在阈值下限比较步骤 312 中,亚算法比较了平均值和阈值下限,它通常是在约 20 和约 30 秒之间。一般而言,在食物充满胃所引起的消化活动的过程中,出现了胃窦的电慢波速度的减慢。因此,如果亚算法 300 发现平均值高于或等于阈值下限,亚算法将这样的发现解释胃患者可能进食的征象,并前进到阈值上限比较步骤 314,如下所述的那样。另一方面,如果亚算法发现平均值小于阈值下限,亚算法等待直到得到另一个电测定值 302,并返回到方法的起点。

[0205] 在阈值上限比较步骤 314 中,亚算法 300 比较了平均时间差与阈值上限,它通常是在约 25 和约 80 秒之间,例如约 60 和约 80 秒之间。(阈值上限通常比时间差的基础水平高出约 3 和约 4 倍之间。)这种比较常常减少了可能由局部探测电极 74 对慢波检测的偶然

缺失所引起的假性进食。如果亚算法 300 发现平均值低于阈值上限,在进食检测步骤 316 中,亚算法生成了慢波条件信号。另一方面,如果亚算法发现平均值高于或等于阈值上限,亚算法等待直到得到另一个电测定值 302,并返回到方法的起点。对于一些应用,亚算法省略了步骤 314,如果亚算法发现平均值高于或等于阈值下限,就直接从步骤 312 前进到步骤 316。(在本发明的实施方式中,它们包括在下面参照图 8 所述的 AND 同步化技术,亚算法包括电流时间 (T_{Rate}) 和慢波进食检测信号。)

[0206] 在一个实施方式中,如下所述的那样,用下面方案中的一或多个方案补充或取代基于解释胃的电活动的进食检测:

[0207] ●分析慢波内的动作电位的传播速度。通常通过测定慢波的持续时间确定出动作电位传播速度。例如,如果慢波的平均基础持续时间是 5 秒,那么持续时间的增加超过约 7-15% (例如增加 10% 到 5.5 秒) 就被解释为胃扩张的征象或即将进食的预测。随后的持续时间向平均基础持续时间的减少是进食停止的征象。可选择地或另外地,除了持续时间之外,分析慢波的形态特点的变化确定进食的开始和终止。

[0208] ●探测表示进食的开始或即将开始的胃窦收缩。在特殊的频率带内的所探测到的能量的增加表示正在发生胃窦收缩,并将其解释为表示胃进食已经开始或即将开始。对于一些应用,能量带是从约 0.5Hz 到约 3Hz,并通常是约 1 和 2Hz 之间。相对地,将频率带内的所探测到的能量的减低解释为表示进食停止。

[0209] ●检测异位的天然的胃起搏点。当所探测到的节律异常被认为是异位起搏的开始时,这就被解释为表示胃正在改变状态(例如,充满或排空)。

[0210] ●探测对胃电活动的传出神经的调控。将所探测到的电活动超过约 5Hz (例如,约 5 和 15Hz 之间) 的起点解释为表示即将进食的预测、或 进食的开始。安放在胃上的电极检测这种活动,即使当它们没有被直接安放在传输动作电位的神经上时。

[0211] 对于一些应用,联合分析进食的多个可能的征象,以增加控制单元 90 确定进食开始的可靠性。例如,如果评价五种可能的征象时,仅仅至少五种征象中的四种是阳性时才能做出进食的确定。在一个实施方式中,给予一些征象(例如,阻抗的变化和 / 或连续慢波之间的间隔的变化) 比其他征象更高的权重。

[0212] 参照图 8,它是图解说明在应用“AND 同步化”过程中的控制单元 90 的状态的框图,根据本发明的一个实施方式。当控制单元已经被设定成利用两种阻抗和慢波亚算法,和利用具有所需同步化程度的 AND 操作组合来自两种亚算法的输出时,控制单元 90 通常执行这些状态。仅仅当两种亚算法都同时或在彼此的特定的时间段内检测到进食时,控制单元才做出进食的确定。用于实施 AND 同步化的等价技术对于那些阅读过本申请的本领域人员将是显而易见的,并在本发明的范围之内。

[0213] 控制单元 90 的默认状态是等待状态 350。在对该状态初始化时,控制单元利用了下面的变量(下面描述了每个变量):(a) Actual Z 被设定为等于 N_0 , (b) t_{LastN_0Z} 被设定为负无穷大(或它的代表数字,例如 -32768), (c) t_{Rate} 被设定为负无穷大(或它的代表数字,例如 -32768)。当处于等待状态时,控制单元定期地或基本上固定地监视亚算法 200 和 220 是否生成了信号,通过基本上同时地进行下面的三个检验步骤,或通过经下面三个检验步骤的快速循环:

[0214] ●在阻抗检验步骤 352 中,控制单元 90 检验了阻抗条件信号,如参照图 5 上面所

述的步骤 212 所生成的信号；

[0215] ●在阻抗检验步骤 362 中,控制单元 90 检验了非阻抗条件信号,如参照图 5 上面所述的那样生成的信号;和

[0216] ●在慢波检验步骤 374 中,控制单元检验了慢波条件信号,如在参照图 7 上面所述的在步骤 316 中所生成的信号。

[0217] 如果控制单元在步骤 352 中检测到阻抗条件信号,那么控制单元转换到检验阻抗状态 354。在进入检验阻抗状态 354 时,在设定标记步骤 356 中,控制单元将 Actual Z 标记设定为等于 YES。这个标记表示正存在阻抗条件。然后控制单元用 t_z (如上面参照图 5 的步骤 212 所述的,与阻抗条件信号一起被接收到) 减去 t_{Rate} (它等于负无穷大,直到与慢波信号一起接收到一个数值,如上面参照图 7 的步骤 316 所述的)。在同步化检验步骤 358 中,控制单元比较了所形成的差值与同步化常数 H,它通常是在 0 和约 300 秒之间,例如 180 秒。如果差值小于 H,表示控制单元在彼此间隔 H 秒内接收到了阻抗条件和慢波信号,控制单元在进食事件生成步骤 360 中生成了进食事件,并推论出算法。另一方面,如果控制单元发现差值大于或等于 H,控制单元转换到等待状态 350。

[0218] 当在等待状态 350 时,如果控制单元在检验步骤 362 中检测到非阻抗条件信号,控制单元转换到非阻抗状态 364,如果在 Actual Z 检验步骤 366 中,控制单元发现 Actual Z 等于 YES,那么控制单元在 Actual Z 设定步骤 368 中将 Actual Z 设定为 NO。另外,在 $t_{LastNoZ}$ 设定步骤 370 中,控制单元将 $t_{LastNoZ}$ 设定为等于 t_{NonZ} ,它是参照图 5 上面所述的那样生成的。因此,现在 $t_{LastNoZ}$ 表示当最近期的活性阻抗条件终止的时间。在下面参照比较步骤 372 所述的那样,使用 $t_{LastNoZ}$ 。然后控制单元转换回到等待状态 350。

[0219] 当在等待状态 350 时,如果控制单元在检验步骤 374 中检测到慢波条件信号时,控制单元转换到检验慢波状态 376。在 Actual Z 检验步骤 378 中,控制单元检验 Actual Z 是否等于 YES。如果控制单元发现 Actual Z 的确等于 YES,表示控制单元在活性阻抗条件的过程中已经接收到了慢波条件信号,然后控制单元在进食事件生成步骤 360 中生成了进食事件,并推论出算法。另一方面,如果控制单元发现 Actual Z 不等于 YES,控制单元在检验步骤 372 中检验 $t_{Rate} - t_{LastNoZ}$ 是否小于 H。如果控制单元发现 $t_{Rate} - t_{LastNoZ}$ 小于 H,表示在检测到当前慢波的 H 秒内可推论出最近期的阻抗事件,然后控制单元在进食事件生成步骤 360 中生成了进食事件,并推论出算法。否则,控制单元转换回到等待状态 350。

[0220] 对于一些应用,根据预定方案控制单元 90 驱动胃设备 26 缩小和 / 或恢复胃容积,使得在当患者可能选择进食但不应当进食的时候,或当患者的进食应当被减少到最少的时候诱导胃容积的缩小。在其他时候,例如当患者正在睡眠时,控制单元 90 驱动胃设备 26 恢复胃容积。可选择地或另外地,控制单元 (a) 在 1 天内的一或多个用餐过程中缩小胃容积,使得在那些用餐过程中降低患者的食欲,和 (b) 在 1 天的剩余时间的用餐过程中恢复胃容积,使得避免不必要的副作用 (例如,营养缺乏),这些副作用可以发生在一些任何不适当的、过量使用在此所述的胃容积缩小技术的患者中。

[0221] 可选择地或另外地,患者根据医生的指令、患者饮食的方面、或其他因素激活、灭活、和调控胃容积缩小的水平。例如,患者可以在晚餐时进食汤和沙拉,然后用操纵控制 71 激活控制单元,使得在出现对主菜的高热量方案的大量选择之前,增加患者的饱食感。患者随后可以在餐后点心期间输入更高水平的胃容积缩小的指令,使得患者将感觉到非常满,

和实际上也不再会有餐后点心的空间。从这个实例中可以看到,可以用本发明的这个实施方式鼓励患者完全满足所有的营养需要,同时降低或消除患者在如果胃 20 没有处于胃设备 26 所引起的缩小容积的状态时将感觉到的饥饿感觉。

[0222] 再次参照图 1。在这个实施方式中,应答于来自控制单元 90 的输出,胃带 32 的周径是实时双向可调的。胃带通常但并非必须利用一种或多种下面的用于可控地调节其周径的技术:

[0223] ●胃带 32 包括一个电机,例如直线电机或旋转电机,它用于收缩并扩张胃带 32。例如,可以使用在上面所参考的美国专利 6,067,991 和 / 或 6,454,699、和 / 或上面参考的美国专利申请 2003/0066536 和 / 或 2001/0011543 中所述的电机驱动的调节技术。

[0224] ●至少胃带 32 的一部分包括温度敏感材料,其顺应性和 / 或长度应答于温度变化而会有所不同。控制单元向材料施加温度的变化,使得达到所需的胃容积。

[0225] ●胃带 32 包括一个经填充孔可膨胀的部分。例如,带的内侧面可以包括可膨胀部分。通常地,该部分是被液体所膨胀,例如盐溶液。可膨胀部分通常经管子与植入于患者的皮肤下的平衡贮备池相连接。带 32 还包括一个泵,它应答于来自控制单元 90 的输出,将闭合循环中的预定体积的液体从胃带转移到贮备池,或反之亦然,以调节带的周径。例如,可以使用在上面参考的美国专利 5,938,669、6,460,543、6,453,907、和 / 或 6,454,699、和 / 或在上面参考的美国专利申请 2003/0066536 和 / 或 2001/0011543 中所述的可调式带膨胀技术。

[0226] 可选择地或另外地,利用在背景技术中所提及的一或多个文献中所述的其他技术可控地调节胃带 32 的周径。

[0227] 再次参照图 2。应答于来自控制单元 90 的输出,球囊 36 的体积是实时双向可调节的。通常的,胃球囊部件 34 包括经管 40 与球囊 36 连接的液体贮备池 38。应答于来自控制单元 90 的输出,阀门 42 控制流入或流出球囊的液体的量,以控制球囊的体积以及控制剩余的用于保留食物的胃 20 的容积。对于一些应用,阀门 42 包括一个泵。可以使用在上面参考的美国专利 5,259,399 中所述的可调式球囊膨胀技术。可选择地或另外地,利用在背景技术中所提及的一或多个文献中所述的其他技术可控地调节球囊 36 的容积。

[0228] 再次参照图 3。至少一些电极所施加的部位通常是位于胃体上,即位于食道下端括约肌和幽门括约肌之间的胃的部分。设定电极 100 所施加的增强信号调控胃的肌肉的收缩,并据此治疗肥胖症。通常的,合适的增强信号包括可兴奋组织控制 (ETC) 信号和 / 或可兴奋信号,其诱导了胃肌肉的收缩。通常根据在上面参考的 PCT 申请 W099/03533 和其相应的美国国家阶段申请 091481,253、和 / 或 Ben-Haim 等的美国专利 6,317,631 所述的技术进行 ETC 信号施加的部分。对于一些应用,应答于胃 20 的天然的电活动而施加 ETC 信号,例如是在检测到部分胃的电活动后的指定的滞后之后。对于这些应用,可以使用在题为“基于触发器的对心脏的可兴奋组织控制的调节”的以色列专利申请 129,257 中所述的装置和方法。这个申请被转让于本申请的受让人,并在此通过引用将其并入本申请。

[0229] 通常,由控制单元 90 驱动电极 100 施加增强信号,使得胃 20 的一些肌肉产生收缩模式,以缩小胃的一部分 22 的横截面面积。与患者在施加增强信号之前所探测到的饱食感的感觉比较,相信这种面积的缩小增强了患者感觉到的饱食感的感觉。通常设定增强信号使得胃的横截面面积被缩小至少 20%,并且胃的一个区域的这种缩小被保持至少 1 分钟长

的时间。要明白对于一些应用,横截面面积的更大或更小的缩小可以是所需的,并且它们可以被保持大于或小于 1 分钟的时间。

[0230] 电极 100 通常包括一或多个信号施加电极 30,它们也可以以探测模式操作。电极 100 通常与胃的浆膜层结合,和 / 或将它们插入到胃的肌肉层内。可选择地或另外地,电极与胃、胃肠道、或患者体内或其上的其他合适的位置上的其他部位结合。以举例的方式,在图 3 中显示了电极的数目以及它们的位置,在本发明的其他应用中,胃 20 的其他部位或其邻近的部位适合于电极的安放。通常根据患者病变的特异表现选择本领域已知的不同类型的电极,它们可以包括缝线、线圈、螺旋、片状、篮状、针状和 / 或有线电极、或基本上任何其他的本领域已知的电刺激或探测组织的电极。

[0231] 对于一些应用,联合在上面参考的美国专利申请 2002/0161414 中所述的技术实施在此所述的技术。例如,在本发明的实施方式中,可以包括电极 100,控制单元 90 可以利用在' 414 专利申请中所述的技术,参照图 2(关于控制单元的操纵)。

[0232] 对于一些应用,可参照图 1 和 2 所述,将电极 100 施加电刺激与机械性胃容积改变技术相结合。例如,可施加电刺激以实现与单独采用这些机械技术所能够达到的胃容积缩小相比更明显的缩小。在一个实施方式中,将一或多个电极 100 固定于 (a) 胃带 32(图 1) 与胃 20 的组织相接触的表面,例如胃带 32 的内表面,或者固定于 (b) 胃球囊 34(图 2) 与胃 20 的组织相接触的表面。

[0233] 现在参照图 9,它是应用于患者的结肠 402 的结肠刺激系统 400 的图解说明,根据本发明的一个实施方式。系统 400 包括一个控制单元 404 和一或多个电极 406,控制单元 404 驱动这些电极 406 向患者的结肠 402 或远端小肠 408 上的或其邻近部位内的相应部位施加电信号。控制单元 404 设定信号刺激 L 细胞,它应答于这些刺激,增加分泌胰高血糖素样肽 1 (GLP-1)。这样的 GLP-1 分泌常常改善了患者的血糖控制,并因此用于治疗患有胰岛素抵抗相关病变的患者,例如肥胖症、NIDDM、心脏病、和高血压,或被认为具有患这些病变的危险的健康患者。可选择的或另外的,GLP-1 的分泌诱导了贝塔细胞的增殖,据此改善胰腺功能。

[0234] 利用已知的标定和优化方法,已经阅读过本专利申请的说明书的本领域一般人员可以确定一组合适的波形。对于一些应用,施加脉冲群电信号,其中每个脉冲群内的脉冲的频率通常是在约 1 和 200Hz 之间。在一个实施方式中,该频率是在约 5 和 50Hz 之间。每个脉冲群通常与下一个脉冲群的间隔是近 1-15 秒。对于一些应用,固定或偶然变化(例如,在看医生时)预先选择的参数。对于其他的应用,实时变化参数。在一个这样的应用中,对进食、过量进食、或高血糖水平的检测造成了控制单元 404 增加了每个脉冲群内的脉冲的频率和 / 或缩短连续的脉冲群之间的间隔。

[0235] 在一个实施方式中,利用在上面参考的 Ben-Haim 等题为“平滑肌控制器”的 PCT 专利申请 WO 99/03533 和美国专利申请 09/481, 253 中所述的信号参数,向结肠施加信号。在这个实施方式中,通常探测到结肠的天然的电活动,并应答于此电活动施加 ETC 信号。

[0236] 在本发明的一个实施方式中,结肠刺激系统 400 还包括进食检测单元 410,它用于检测患者的进食。应答于进食检测,设定控制单元 404 驱动电极 406。控制单元通常在 (a) 基本上与开始进食同时、(b) 在开始进食后约 1 和约 5 分钟之间、(c) 在开始进食之前约 1 和约 5 分钟之间驱动电极开始刺激。(方案 (c) 是可能的,因为下面所述的一些用于进食检

测的技术检测即将进食的预测。)

[0237] 进食检测单元 410 利用 (a) 一种或多种上面所述的技术、(b) 本领域已知的进食检测技术、和 / 或 (c) 在一或多个下面的专利和专利申请文献中所述的进食检测技术检测进食：

[0238] ●上面提及的' 414 专利申请文献；

[0239] ●上面提及的 PCT 申请 W002/082968；

[0240] ●上面提及的 PCT 申请 W002/053093；

[0241] ●上面提及的在 2003 年 6 月 20 日提交的题为“用于治疗 and 进食检测的肝脏设备”的美国临时专利申请；

[0242] ●在 2001 年 1 月 5 日提交的题为“进食习惯的调节”的美国临时专利申请 60/259,925, 该申请已转让于本申请的受让人, 在此通过引用将其并入本申请；

[0243] ●在 2003 年 6 月 20 日提交的题为“用于治疗疾病的胃肠方法和装置”的美国临时专利申请, 该申请已转让于本申请的受让人, 在此通过引用将其并入本申请；和 / 或

[0244] ●在上面的背景技术部分所提及的专利、专利申请文献、和 / 或文章。

[0245] 在本发明的另一实施方式中, 设定控制单元 404 一般恒定地驱动电极 406, 而不是应答于进食的检测。可选择的, 定期施加刺激, 例如每小时一次或数次、在白天或夜晚的某些时段内、或应答于来自对象的指令。

[0246] 参照图 10 和 11, 它们是显示在根据本发明的一个实施方式进行的试验过程中所取得的激素水平的测定值的图。将一只狗麻醉, 并将两个起搏电极植入于狗的远端结肠的外表面。驱动电极施加非同步的刺激, 参数的搜索范围是从 1 到 10mA、5-200Hz。

[0247] 在分开的三天中得到测定值, 每一天都是在禁食 24 小时之后, 而狗是清醒的。在这些天的两天内施加刺激, 而第三天作用为对照。在每一天中, 在 0 时间开始进食并持续约 10 分钟。图 10 和 11 中的图分别显示了 GLP-1 水平和胰岛素水平, 如在这三天中的相同的对应的试验期间所测定的那样。线 500 (图 10) 和线 502 (图 11) 显示了在对照天所得到的测定值。每个图中的 y 轴被标记为“标准化单位”。这表示从相应的数据组中减去了 GLP-1 和胰岛素的基线值 (即在 T = -5 分钟时所测到的数值)。因此, 图显示了从 GLP-1 和胰岛素的基线的增加值。

[0248] 在两个刺激天中, 与开始进食 (在 0 分钟) 基本上同时开始施加刺激 20 分钟。线 504 (图 10) 和线 506 (图 11) 显示了在其中一个刺激天所得到的测定值, 而线 508 (图 10) 和线 510 (图 11) 显示了在另一个刺激天所得到的测定值。如所能看到的那样, 在所有三天中, GLP-1 和胰岛素水平之间都有着强关联。结肠刺激增强了 GLP-1 和胰岛素峰, 并引起 GLP-1 和胰岛素水平在开始进食后的增加比没有这些刺激时的增加更早。具体的, GLP-1 和胰岛素水平在开始刺激的 10 分钟内已经增高, 而在对照天中所测定到的应答直到开始进食后 30 分钟还没有出现。

[0249] 现在参照图 12, 它是应用于胃 20 的胃信号施加系统 600 的图解说明, 根据本发明的一个实施方式。系统 600 包括一个控制单元 602 和一或多个电极 604, 应答于检测到胃的天然电活动, 控制单元 602 驱动电极向胃 20 上的或其邻近部位的相应位点施加可兴奋组织控制 (ETC) 信号。例如, 可以将电极安放到胃 20 的胃窦 606 的前壁上, 例如在患者的幽门 608 的邻近位置上。

[0250] 控制单元 602 设定 ETC 信号以减少患者的血葡萄糖水平。这样一种对患者的血糖控制的改善可用于治疗患有胰岛素抵抗相关的病变例如肥胖症、NIDDM、心脏病、和高血压的患者,或治疗被认为具有患这些病变的危险的健康患者。

[0251] 在一个实施方式中,利用在上面引用的 Ben-Haim 等的 PCT 专利申请 WO 99/03533 和美国专利申请 09/481, 253 中所述的信号参数可以将 ECT 信号施加到胃上。对于一些应用,控制单元 602 将 ETC 信号设定为具有约 1 个和约 150 个双相脉冲之间的波形,例如 100 个脉冲,每个脉冲的每一相都具有约 3mA 和约 12mA 之间的振幅,例如约 8mA,以及具有约 3ms 和约 10ms 之间的持续时间,例如 6ms。对于一些应用,在检测到开始出现胃 20 的每个慢波(通常是每分钟 3 次)时,施加波形。对于一些应用,固定或偶然变化(例如,在看医生时)预先选定的参数。对于其他的应用,实时变化参数。

[0252] 在本发明的一个实施方式中,胃信号施加系统 600 还包括一个进食检测单元 610,它用于检测患者的进食。应答于进食检测,设定控制单元 602 驱动电极 604。控制单元通常在 (a) 基本上与开始进食同时、(b) 在开始进食后约 1 和约 5 分钟之间、(c) 在开始进食之前约 1 和约 5 分钟之间驱动电极开始刺激。(方案 (c) 是可能的,因为下面所述的一些用于进食检测的技术检测即将进食的预测。)

[0253] 进食检测单元 610 利用 (a) 一种或多种上面所述的技术、(b) 本领域已知的进食检测技术、和 / 或 (c) 在一或多个下面的专利和专利申请文献中所述的进食检测技术检测进食:

[0254] ● 上面提及的' 414 专利申请文献;

[0255] ● 上面提及的 PCT 申请 W002/082968;

[0256] ● 上面提及的 PCT 申请 W002/053093;

[0257] ● 上面提及的在 2003 年 6 月 20 日提交的题为“用于治疗 and 进食检测的肝脏设备”的美国临时专利申请;

[0258] ● 上面提及的美国临时专利申请 60/259, 925;

[0259] ● 在 2003 年 6 月 20 日提交的题为“用于治疗疾病的胃肠方法和装置”的美国临时专利申请;和 / 或

[0260] ● 在上面的背景技术部分所提及的专利、专利申请文献、和 / 或文章。

[0261] 在本发明的另一实施方式中,设定控制单元 602 一般恒定地驱动电极 604,而不是应答于进食的检测。或者,定期施加刺激,例如每小时一次或数次、在白天或夜晚的某些时段内、或应答于来自对象的指令。

[0262] 参照图 13,它是显示在根据本发明的一个实施方式进行的试验过程中所取得的血葡萄糖水平的测定值的图。将一只狗麻醉,并将两个电极植入到狗的胃窦的外前壁上,距离幽门为约 2cm 和约 3cm 之间。驱动电极施加 ETC 信号,信号为具有约 100 个双相脉冲的方形波,每个脉冲的每一相都具有 8mA 的振幅和 6ms 的持续时间。在检测到开始出现狗胃的每个慢波(每分钟约 4 到 5 次)之后,施加波形。

[0263] 在分开的两天内得到测定值,每一天都是在同一时刻,在禁食 24 小时之后,而狗是清醒的。在这些天的一天内施加 ETC 信号,而另一天作为对照。在每一天中,在 0 时间开始进食并持续约 2 分钟。在 0 时间施加 ETC 信号并持续约 15 分钟。在两天内都用相同的葡萄糖测定仪得到测定值,用利用两个不同组的测定试剂盒进行对每个测定值的标定。

[0264] 虚线 700 和实线 702 分别表示在对照日和施加信号日所得到的测定值。如所能看到的那样,施加 ETC 信号造成了在测定时间段期间的所有点上的血葡萄糖水平的显著减低。

[0265] 参照图 14,它是显示在根据本发明的一个实施方式进行的试验过程中得到的血葡萄糖水平的测定值的图。将不同于参照图 13 描述的狗的第二只狗麻醉,将两个电极植入到狗的胃窦的外前壁上。植入的电极距离幽门约 2cm 和约 3cm 之间。施加如在参照图 13 所述的 ETC 信号,遵循相同的试验方案。但是,在图 14 中显示了其结果的试验中,施加 ETC 信号近 20 分钟。

[0266] 虚线 720 和实线 722 分别表示在对照日和施加信号日所得到的测定值。如所能看到的那样,施加 ETC 信号造成了在测定时间段过程中的血葡萄糖水平的显著减低。

[0267] 尽管在此所述的参照图 13 和 14 的试验包括向胃施加 ETC 信号,但是通过向胃肠道上或其中的其他部位施加 ETC 信号而降低血葡萄糖也被认为是在本发明的范围之内。例如,可以向结肠、或小肠的一个部位例如十二指肠施加 ETC 信号。可选择的或另外的,对于一些应用,将 ETC 信号施加到非胃肠道的平滑肌上,或将 ETC 信号施加到心肌组织上。

[0268] 图 15 是显示在根据本发明的一个实施方式进行的试验过程中得到的血葡萄糖和血胰岛素水平的测定值的双部 (two-part) 图。对于这些试验,一只 Sinclair 迷你猪具有四对缝入到其胃内的电极,一对电极位于胃窦的前侧,一对位于胃窦的后侧,一对位于胃体的前侧,和一对位于胃体的后侧。(要注意,在这些试验中,在任何给定的电极对中的两个电极的电位是相等的。)通过累计缝入到胃窦的电极对所记录的信号的方式探测胃窦电活动。将胃窦电活动的正常速度确定胃近似每 14 秒。

[0269] 在 0 时间时 (如图 15 所示),对迷你猪实施口服葡萄糖耐量试验 (OGTT),以及在同一时刻开始 60 分钟的刺激期。在刺激期开始时,记录下胃窦的慢波的电活动特征,以及作为应答,在胃体的电极和胃窦的电极之间施加触发的单相脉冲 (5mA, 100ms)。在延迟 300ms 之后,在胃体的电极和胃窦的电极之间施加信号群。信号群是由双相脉冲构成,每个双相脉冲具有正的 5ms 部分和负的 5ms 部分。每个部分的振幅都是 5mA。将脉冲重复间隔 (每个连续的双相脉冲起点之间的持续时间) 设定在 200ms,这样信号群的频率为 5Hz。脉冲群持续 4 秒。

[0270] 随后,在第一个触发脉冲后 12 秒施加第二个触发脉冲,即比通常预期可记录下的下一个慢波早约 20%。在第二个触发脉冲之后也紧跟着信号群,如上面所述的那样。(在一个还没有进行试验的实施方式中,使用 10% 和 30% 之间的数值。)第二个触发脉冲和 / 或相关的信号群启动了胃窦电活动的发生,将其测定,以及它表现出慢波的特征。随后,在 60 分钟刺激期的剩余时间内,以 12 秒的间隔施加其他的触发脉冲和信号群。

[0271] 在刺激期之前、期间和之后,大约每 7 分钟取血样。在图 15 的上方图中,显示了在 15 个试验中所测定的葡萄糖水平 (对照 :n = 8 ; 试验组 = 7)。在图 15 的下图中,显示了在 9 个试验中所测定的胰岛素水平 (对照 :n = 5 ; 试验组 = 4)。(因为是在本专利申请的提交日期之前不久进行的这些试验,还没有获得对剩余试验中的胰岛素水平的实验室分析。)通过交替进行 (a) 试验方案,其中施加在此上面所述的触发脉冲和信号群 ; 和 (b) 对照方案,其中没有施加信号 ; 完成 15 个试验。所有试验间隔至少 48 个小时。

[0272] 在图 15 的葡萄糖和胰岛素图中,根据将基线设定到 0,显示数据。误差栏表示平均

值的标准误。图 15 显示实验组（如在此上面所述的根据本发明的一个实施方式施加的触发脉冲和信号群）比对照组具有显著更低水平的血葡萄糖和血胰岛素。

[0273] 在一个实施方式中，没有探测患者体内的胃窦电活动，但是施加触发脉冲和信号群，其间隔比患者体内的正常慢波周期快 10-30%。对于一些应用，施加触发脉冲和信号群，并非是对任何测定到的胃肠道活性的应答。

[0274] 在一个实施方式中，作为对参照图 15 所述的 5ms 的脉冲持续时间的补充或取代，将脉冲持续时间设定为 1 到 10ms，例如 5 到 6ms。

[0275] 在一个实施方式中，作为对参照图 15 所述的 5mA 的脉冲振幅的补充或取代，将脉冲振幅设定为 2 到 15mA。

[0276] 在一个实施方式中，作为对参照图 15 所述的 300ms 触发脉冲和信号群之间的延迟的补充或取代，将延迟设定为 100 到 4000ms 之间，例如 100 到 800ms。

[0277] 在一个实施方式中，作为对参照图 15 所述的 100ms 触发脉冲的脉冲持续时间的补充或取代，将触发脉冲的脉冲持续时间设定为 50 到 500ms 之间。

[0278] 在一个实施方式中，作为对参照图 15 所述的 4 秒信号群持续时间的补充或取代，将信号群持续时间设定为 1 到 6 秒之间。

[0279] 在一个实施方式中，作为对参照图 15 所述的 5Hz 信号群的频率的补充或取代，将信号群的频率设定为 1 到 30Hz 之间，例如 1 到 15Hz。

[0280] 在一个实施方式中，作为对参照图 15 所述的 5Hz 信号群的频率的补充或取代，将信号群的频率设定为 30 到 200Hz 之间，例如 60 到 120Hz，例如 80Hz。

[0281] 在一个实施方式中，在参照图 15 所述的触发脉冲之后并没有紧跟着信号群。

[0282] 在一个实施方式中，作为对探测胃窦电活动的补充或取代，探测胃体的电活动。

[0283] 在一个实施方式中，在胃体的电极和胃窦的电极之间施加信号群。例如，电极可以被安放在：(a) 胃窦的后部和胃体的后部；(b) 胃窦的后部和胃体的前部；(c) 胃体的后部和胃窦的前部；和 / 或 (d) 胃体的前部和胃窦的前部。

[0284] 可选择的或另外的，在胃体的一个部分（例如后部）上的一或多个电极以及在胃体的另一个部分（例如前部）上的一或多个电极之间施加信号群。可选择的或另外的，在胃窦的一个部分（例如后部）上的一或多个电极以及在胃窦的另一个部分（例如前部）上的一或多个电极之间施加信号群。

[0285] 对于一些应用，联合在下面的一或多个申请中所述的技术实施在此所述的技术：美国临时专利申请 60/123, 532、PCT 专利申请 IL00/00132、PCT 专利申请 IL00/00566、PCT 专利申请 IL03/00736、美国专利申请 09/914, 889、或美国专利申请 10/237, 263，所述申请已转让于本发明的受让人，在此通过引用将其并入本申请。

[0286] 本领域技术人员要明白本发明并没有被限定于在上面所具体显示和描述的内容。本发明的范围还包括在上面所述的各种特点、以及不属于现有技术的其变异和改变的组合和亚组合，本领域技术人员在阅读前述说明书时应当明白这一点。

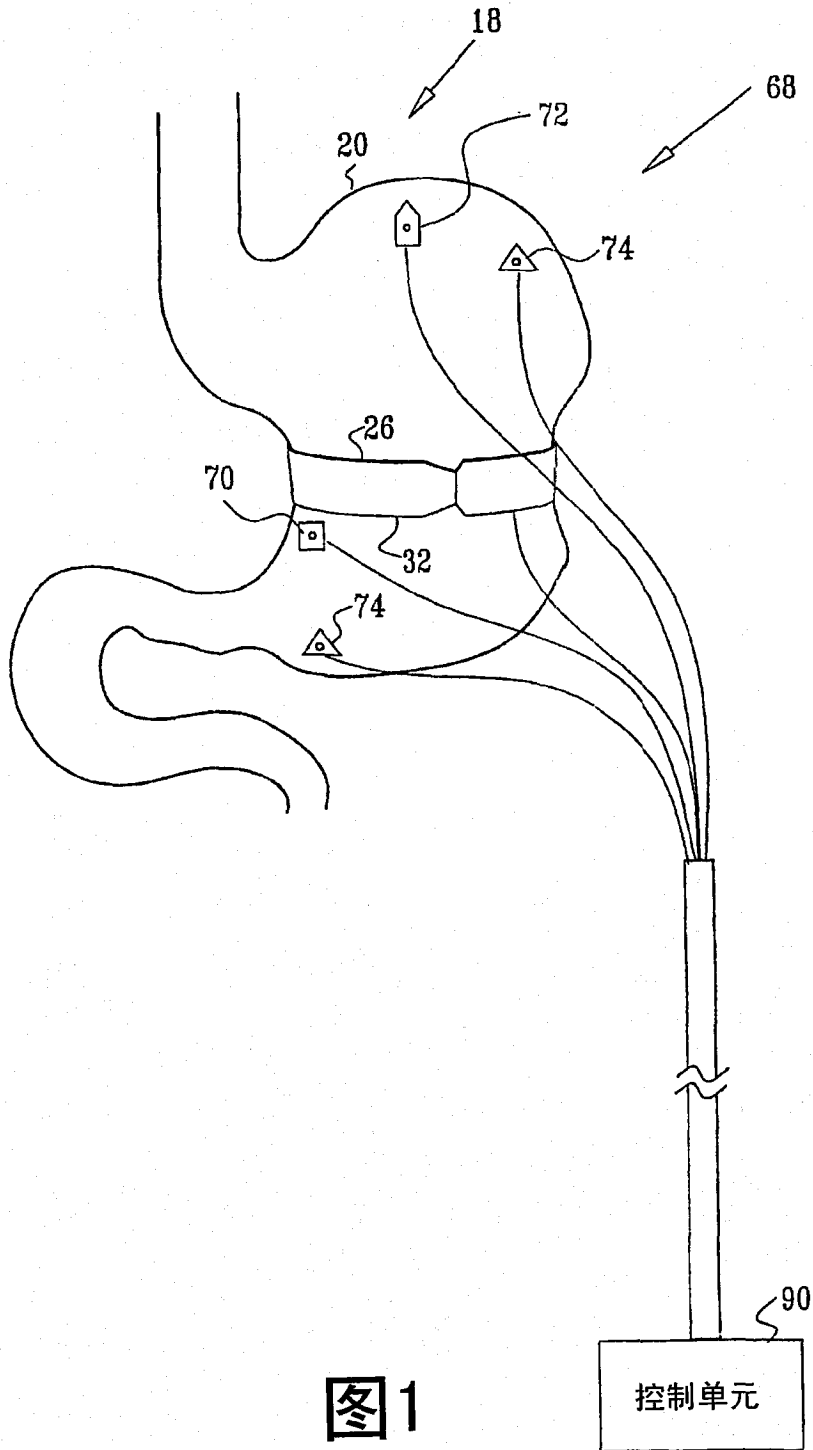


图 1

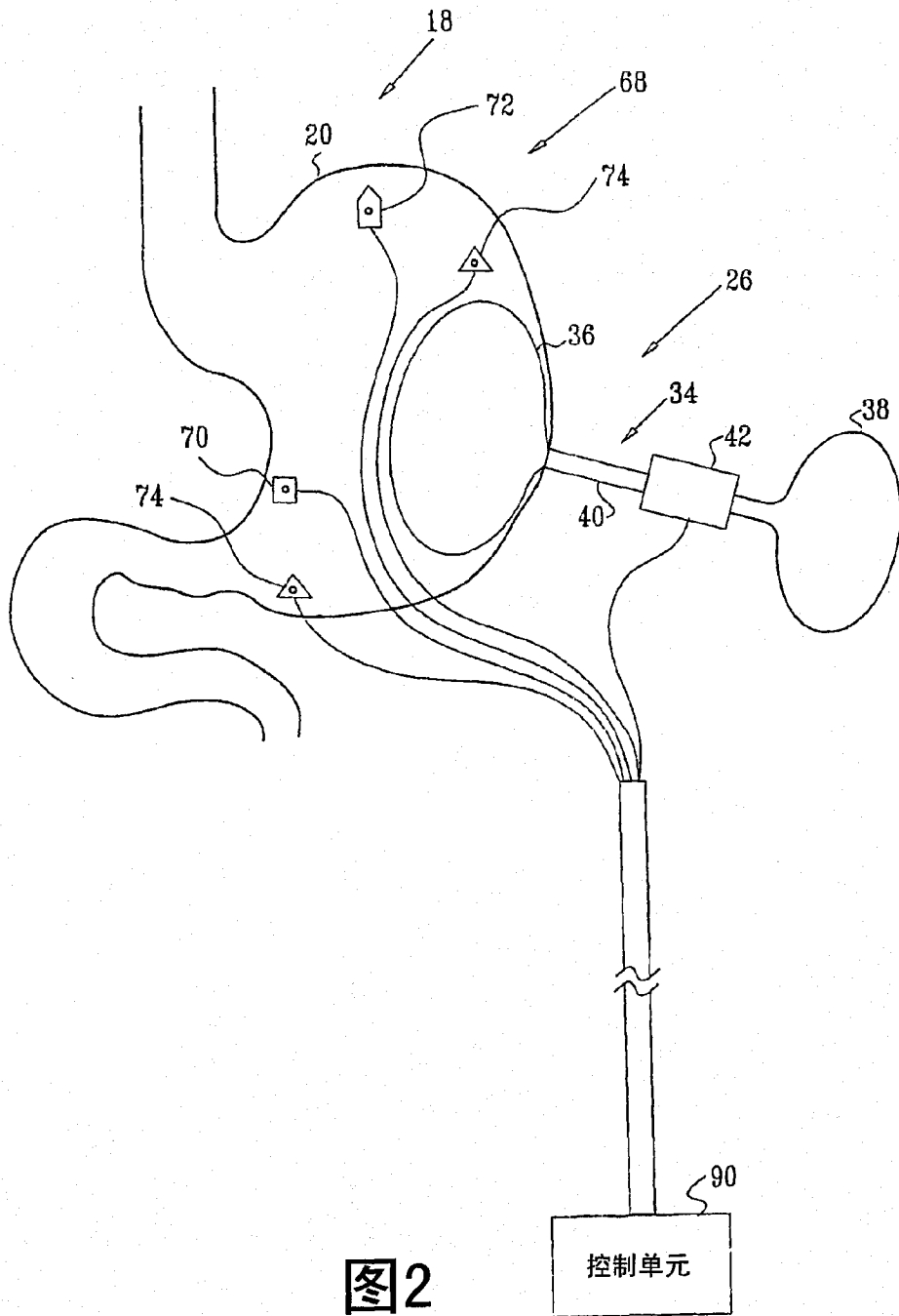


图2

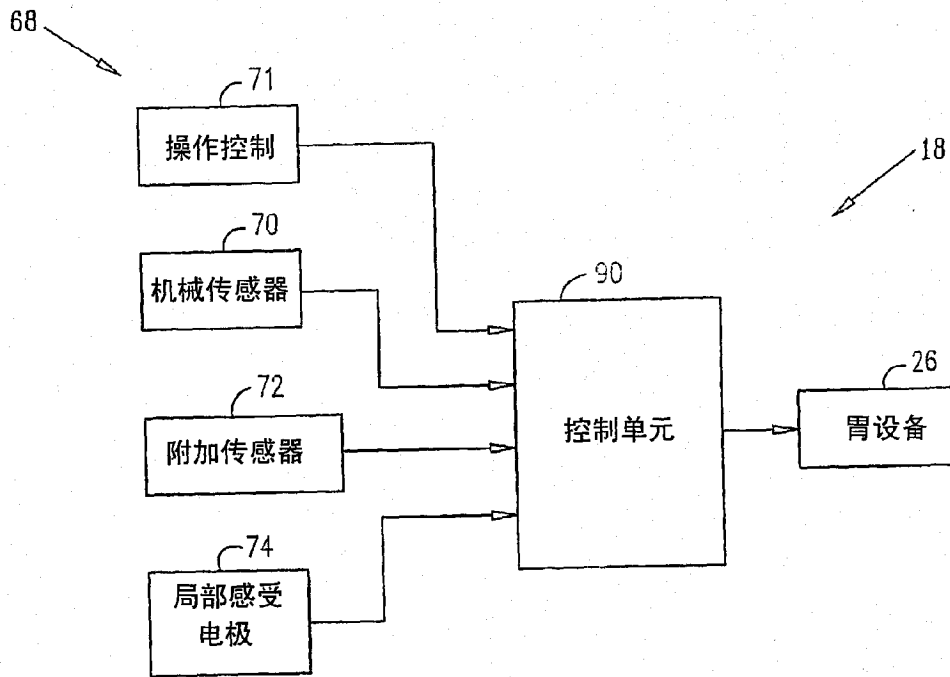


图4

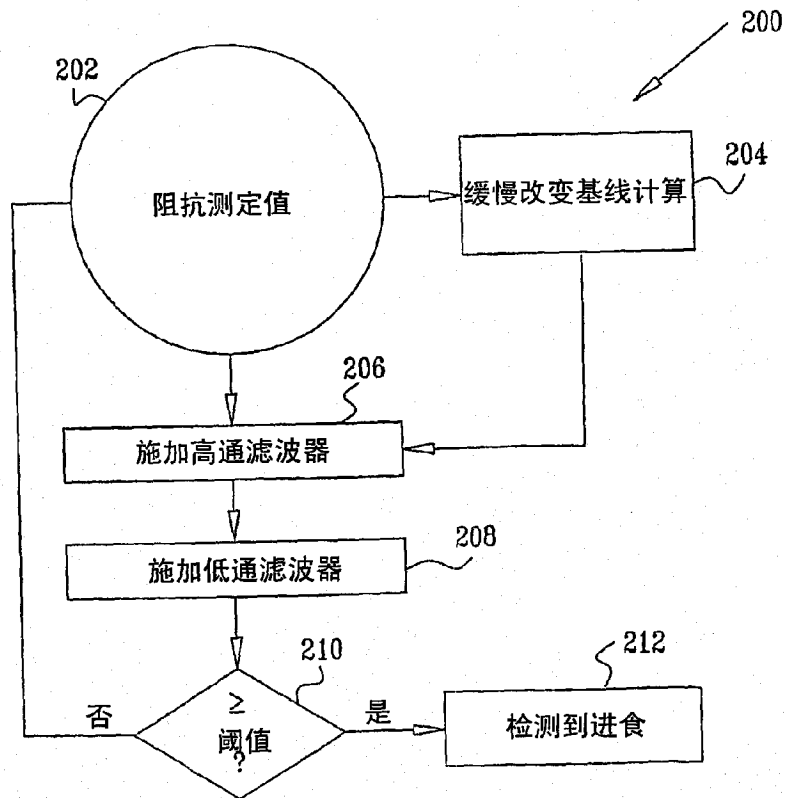


图5

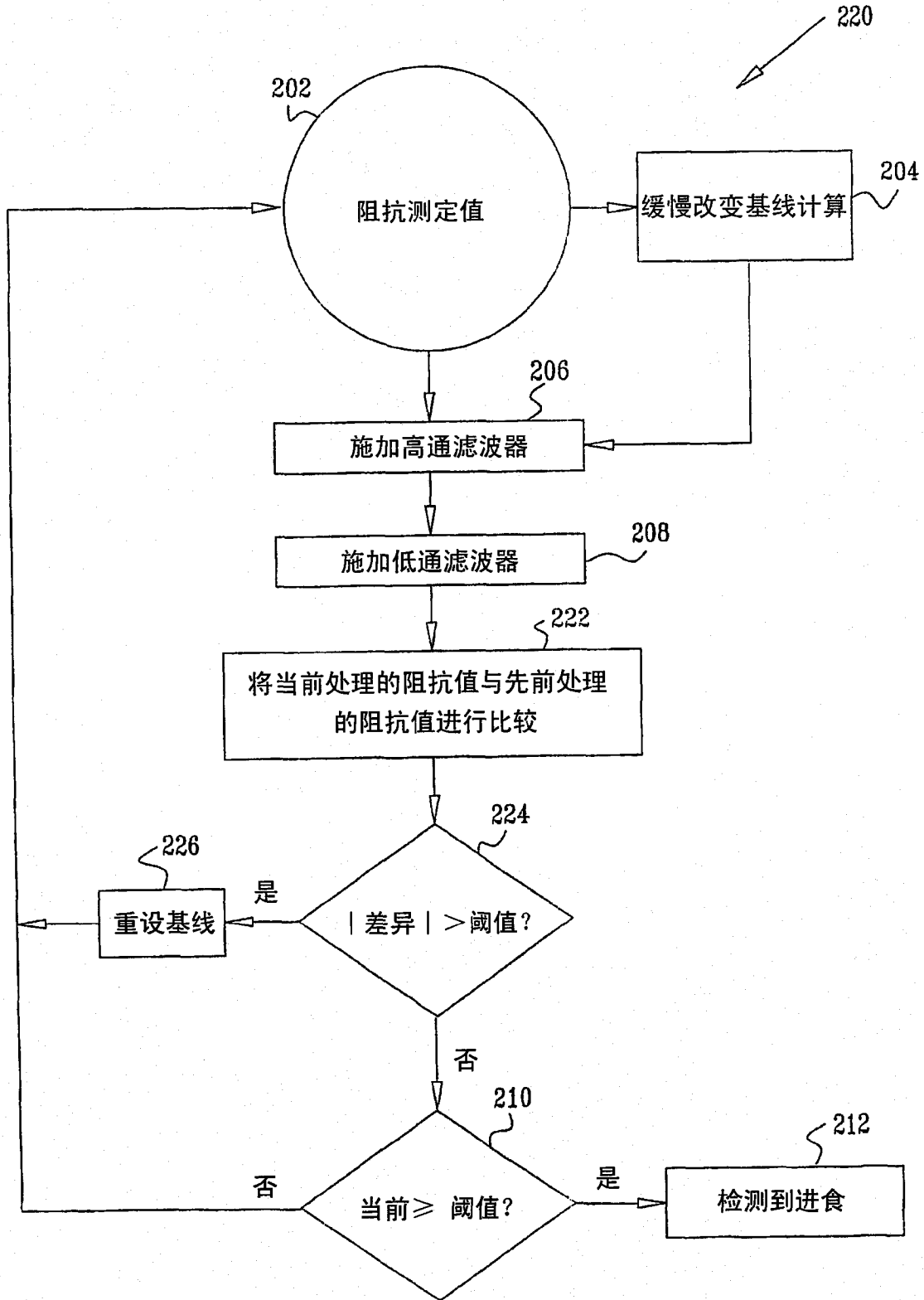


图6

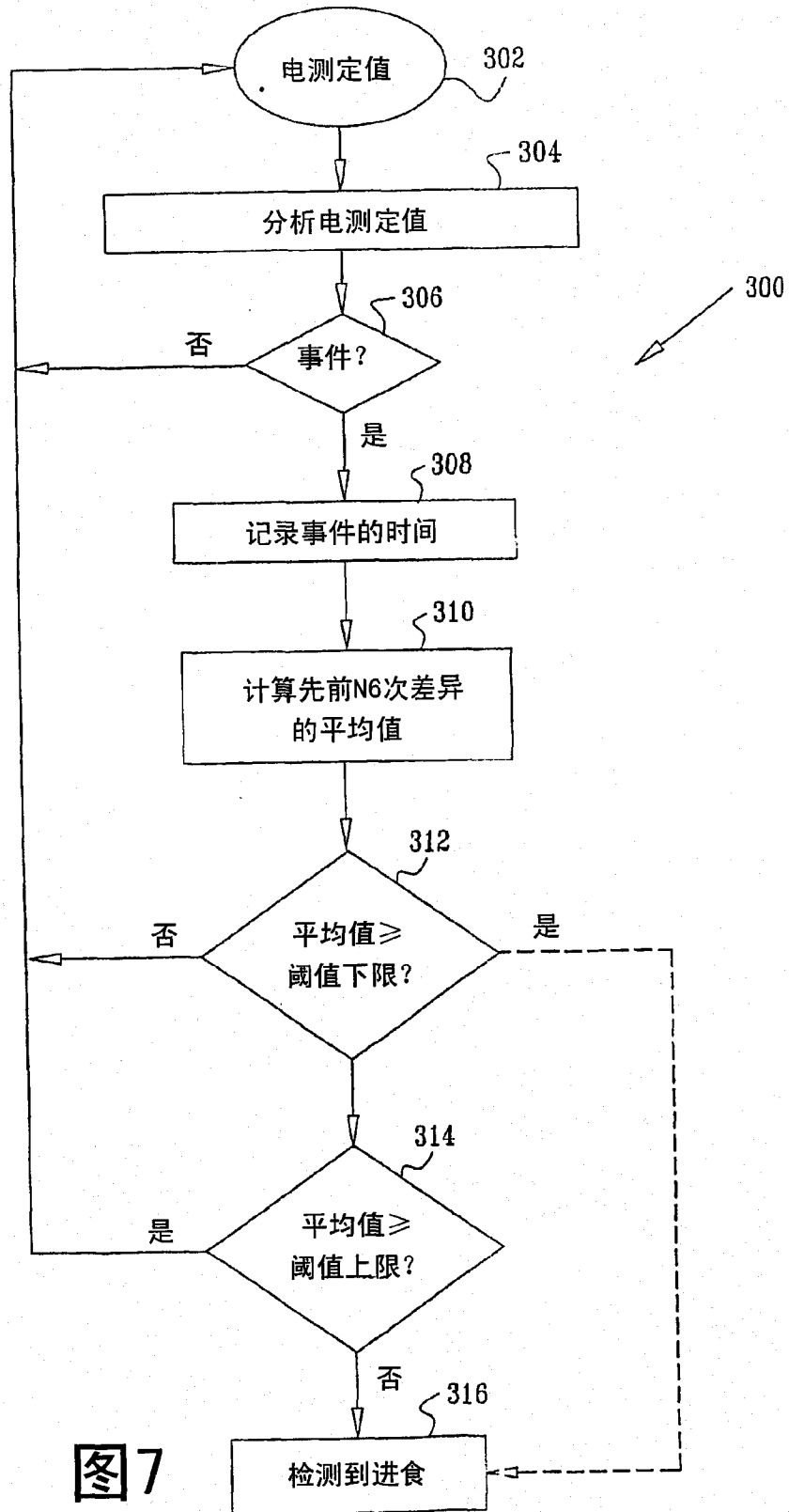


图7

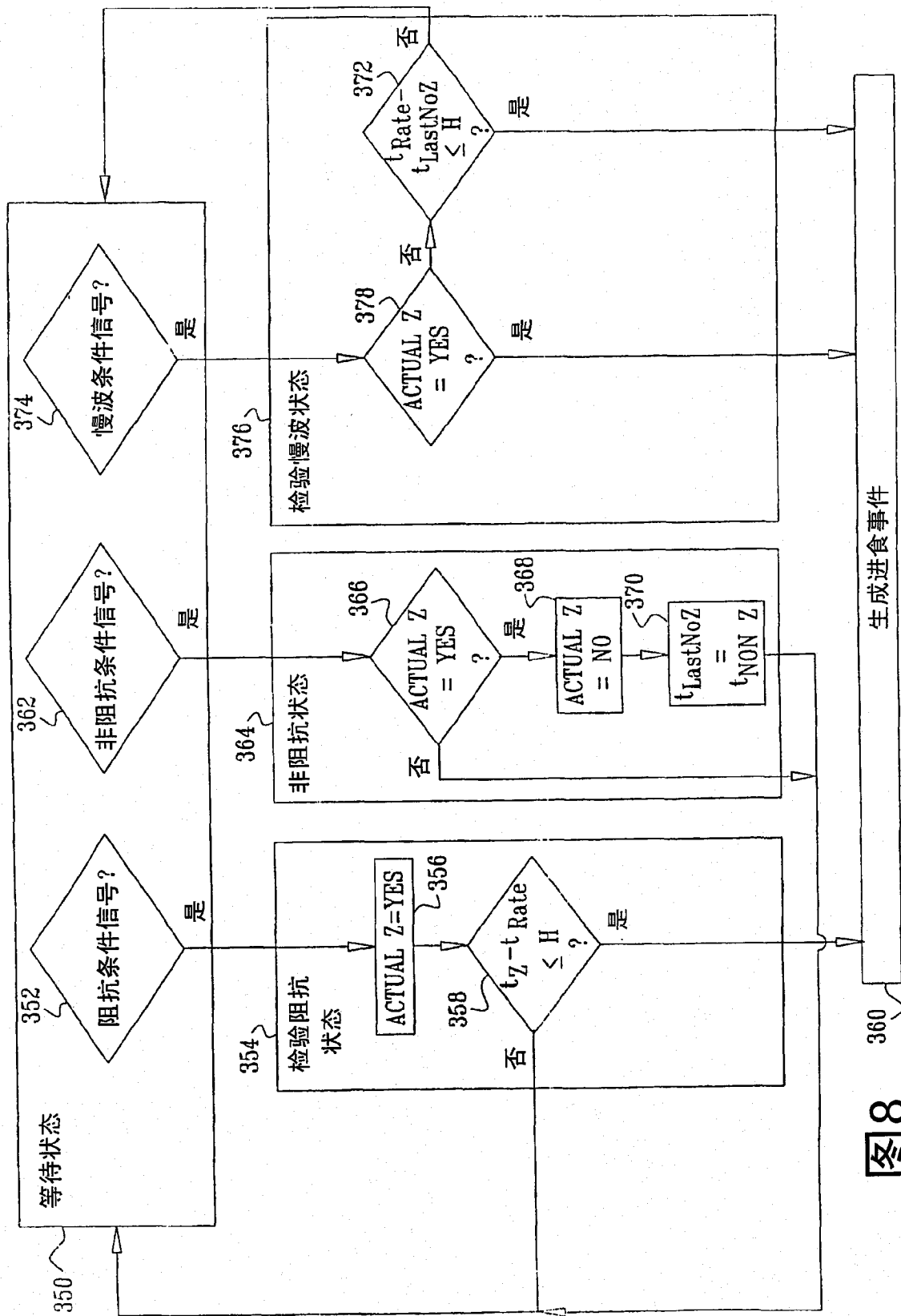


图 8

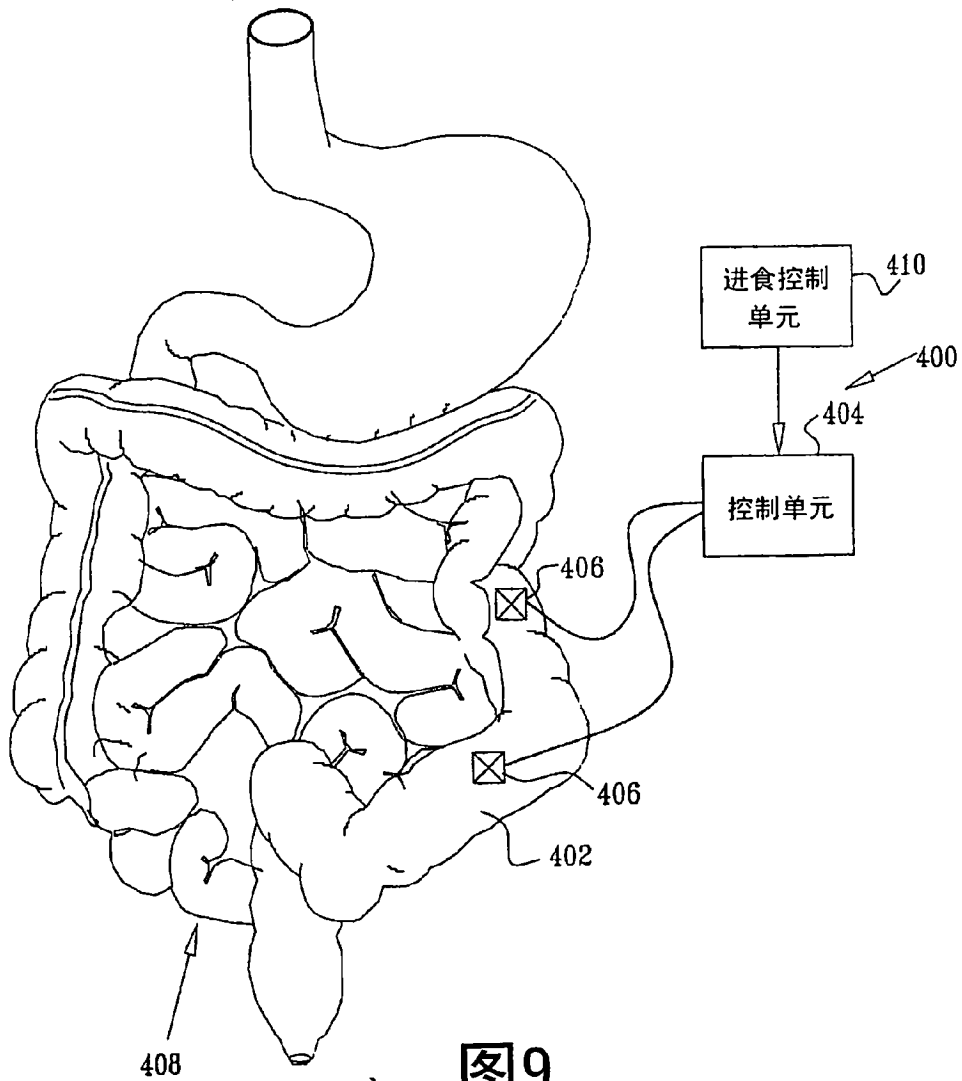


图9

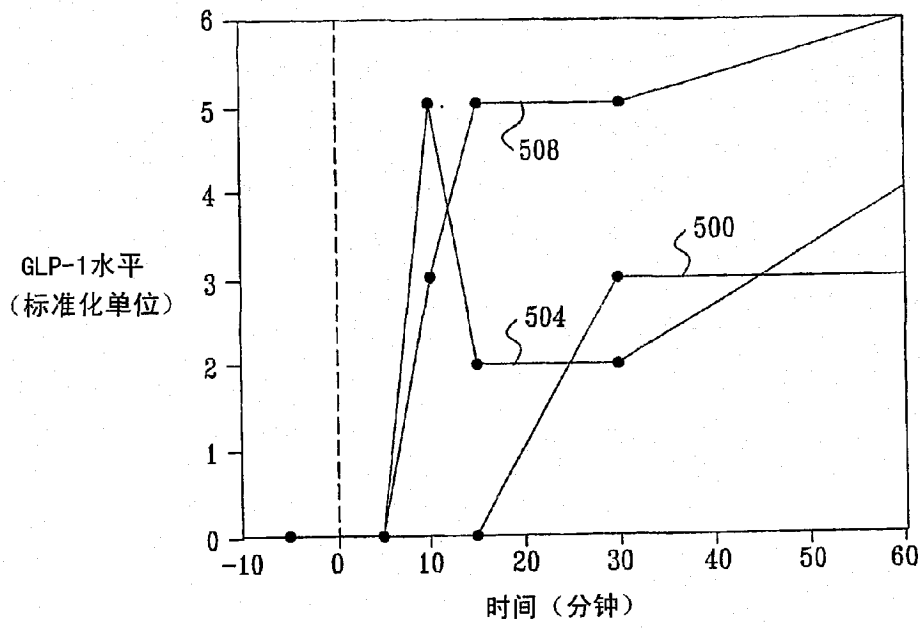


图10

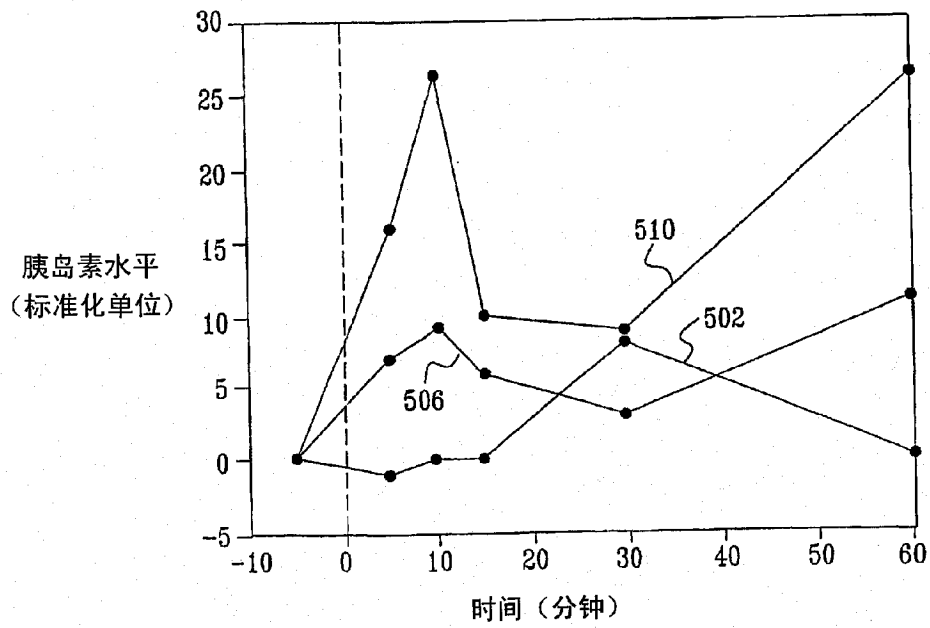


图11

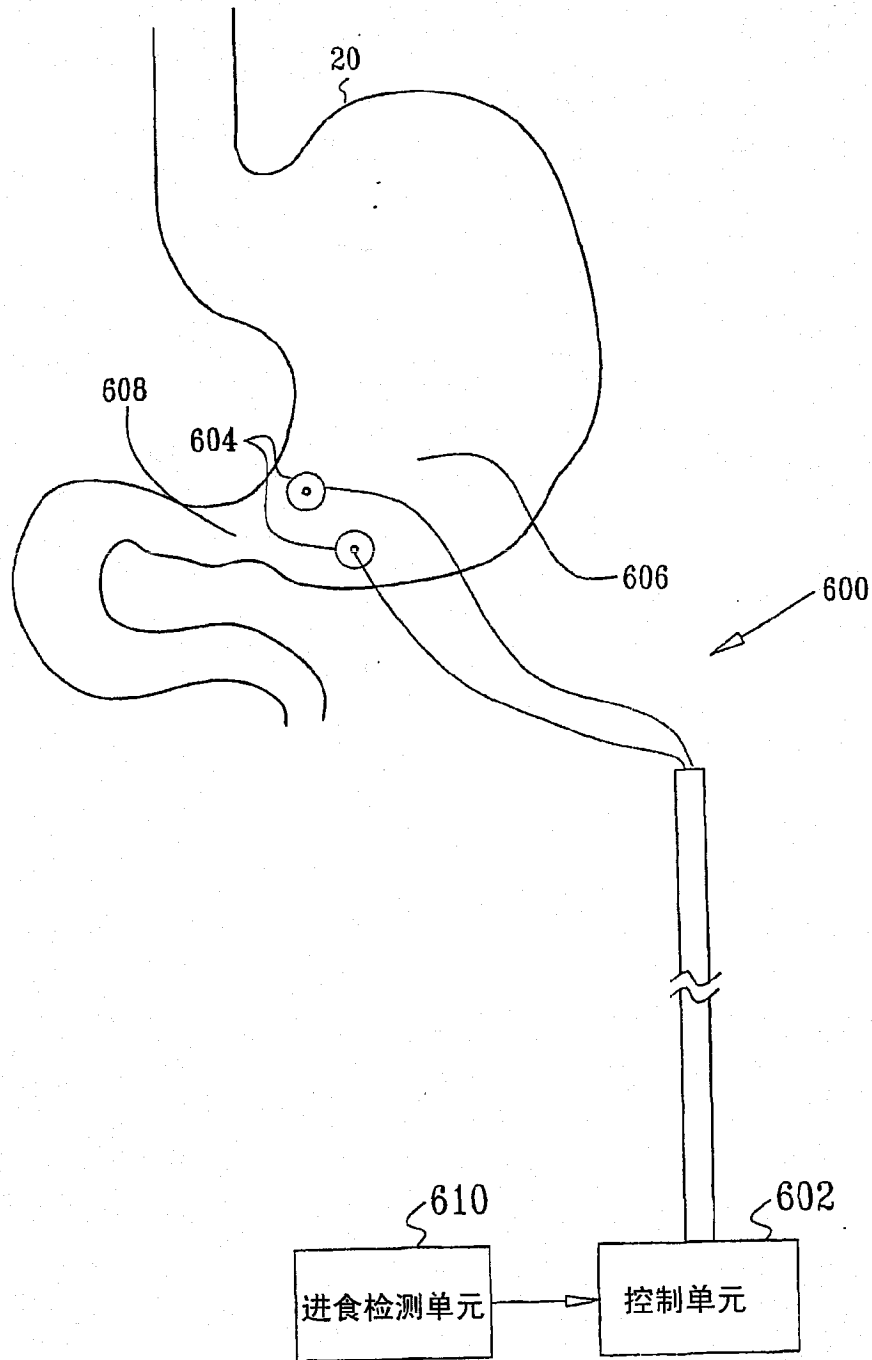


图12

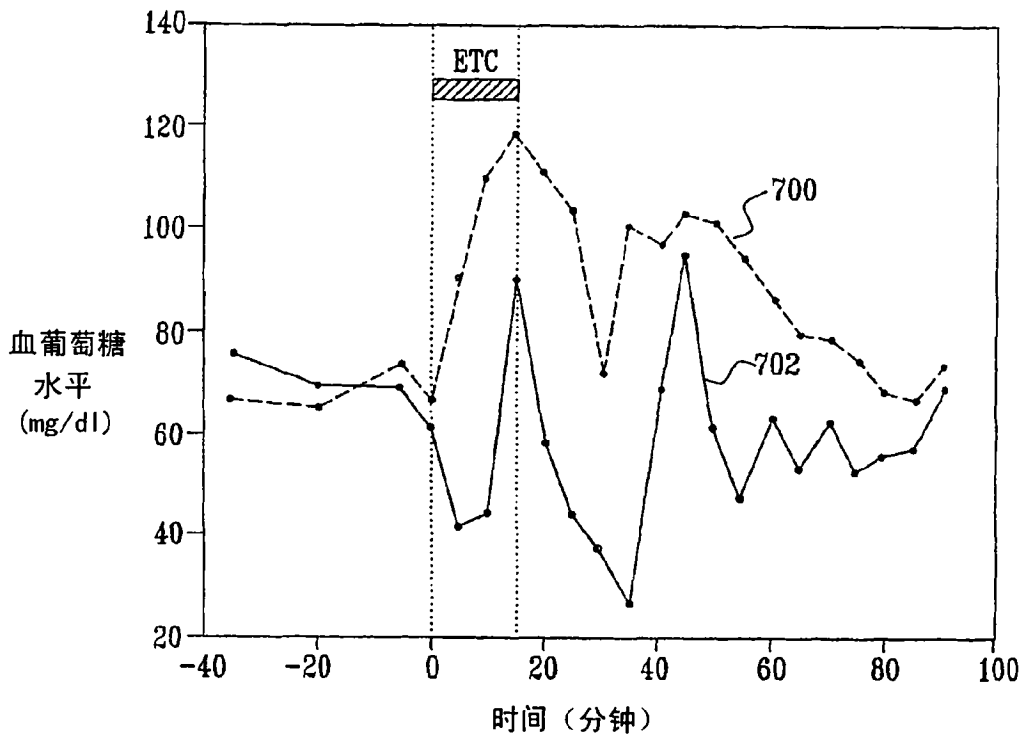


图13

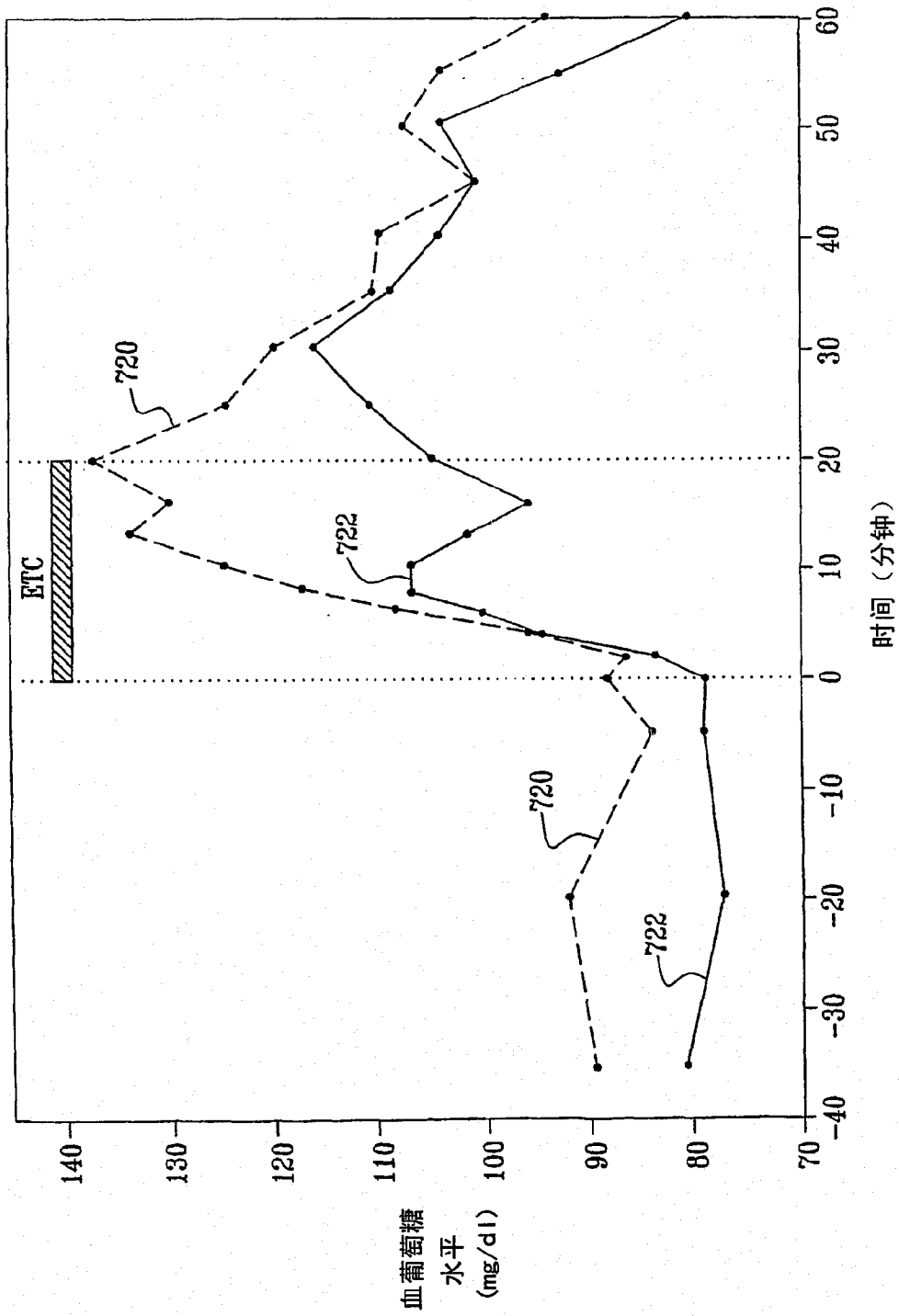


图14

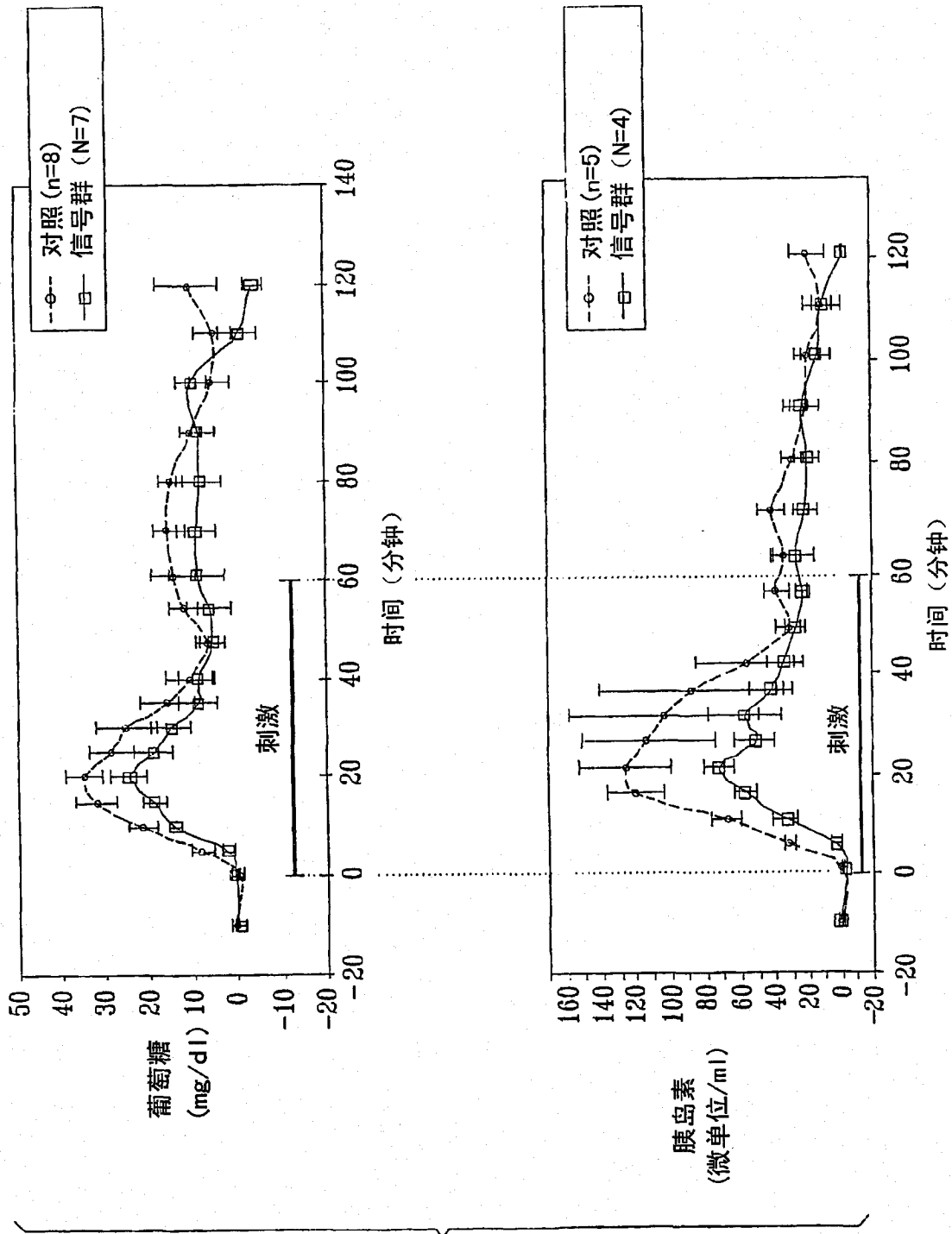


图15