



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 24 144 T2** 2006.08.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 263 498 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61N 1/36** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 24 144.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IL00/00566**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 960 950.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/066183**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.09.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.08.2006**

(30) Unionspriorität:
PCT/IL00/00132 05.03.2000 WO

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB, IT

(73) Patentinhaber:
Impulse Dynamics N.V., Curacao, AN

(72) Erfinder:
**DARVISH, Nissim, 30850 Hof-Hacarmel, IL;
HAREL, Tami, 34862 Haifa, IL; FELSEN, Bella,
34355 Haifa, IL; GLASBERG, Offer, 32447 Haifa, IL**

(74) Vertreter:
Abitz & Partner, 81679 München

(54) Bezeichnung: **STEUERUNG DES BLUTZUCKERSPIGELS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**VERWANDTE ANMELDUNGEN**

[0001] Diese Anmeldung beansprucht das Vorrecht unter 119(e) der provisorischen US-Anmeldung 60/123,532, eingereicht am 5. März 1999. Diese Anmeldung ist eine Teilfortsetzung der PCT-Anmeldung PCT/IL00/00132, eingereicht am 5. März 2000, die die US benennt. Diese Anmeldung steht auch mit der WO99/03533 in Beziehung.

GEBIET DER ERFINDUNG

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet eines Steuerns von Blutserumglukosespiegeln, insbesondere durch Anlegen von elektrischen Feldern an ein Pankreas, um eine Insulinabgabe zu steuern.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Eine Steuerung von Insulinsekretion ist sehr wichtig, da es viele lebende Diabetespatienten gibt, deren Pankreas nicht richtig arbeitet. Bei einem gewissen Typ von Diabetes ist der Gesamtspiegel von Insulin unter demjenigen verringert, der zur Aufrechterhaltung von normalen Blutglukosespiegeln erforderlich ist. Bei anderen wird das erforderliche Insulin erzeugt, aber nur mit einer unakzeptablen Verzögerung nach dem Anstieg in Blutglukosespiegeln. Bei anderen ist der Körper aus irgendeinem Grund gegen die Wirkungen von Insulin resistent.

[0004] Obwohl eine kontinuierliche Steuerung (z.B. Vermeiden von gefährlichen Spitzen und Senken) eines Blutglukosespiegels wünschenswert ist, kann sie bei einigen Patienten im Augenblick nicht erzielt werden.

[0005] Der Insulinsekretionsprozess arbeitet wie folgt: Glukosespiegel im Blut sind mit Depolarisationsraten von Beta-Inselzellen im Pankreas gekoppelt. Es wird postuliert, dass, wenn es einen höheren Glukosespiegel gibt, ein höheres Verhältnis von ATP/ADP in der Beta-Zelle verfügbar ist, und dies verschließt Kaliumkanäle, wobei eine Depolarisation der Beta-Zelle verursacht wird. Wenn eine Beta-Zelle depolarisiert, steigt der Spiegel von Calcium in der Zelle, und dieser erhöhte Calciumspiegel bewirkt die Konversion von Pro-Insulin zu Insulin und ruft eine Sekretion von Insulin aus der Zelle hervor.

[0006] Die Beta-Zellen sind in Inseln angeordnet, innerhalb eines angemessenen Bereichs von Blutglukosespiegeln breitet sich ein Aktionspotential in der Insel aus. Im Allgemeinen erfolgt die elektrische Aktivität einer Beta-Zelle in einer Insel in der Form von Bursts, jeder Burst umfasst eine große Anzahl von kleinen Aktionspotentialen.

[0007] In der PCT-Veröffentlichung WO99/03533 wurde es vorgeschlagen, die Abgabe eines Pankreas unter Verwendung eines elektrischen Nicht-Erregungsfelds zu verringern.

[0008] Die PCT-Veröffentlichung WO98/57701 an Medtronic schlägt vor, einen stimulierenden elektrischen Impuls an eine Insel abzugeben, wobei eine frühe Initiierung eines Burst hervorgerufen wird und folglich die Frequenz der Bursts erhöht wird und eine Insulinsekretion erhöht wird.

[0009] Die obige PCT-Veröffentlichung an Medtronic schlägt vor, einen stimulierenden (z.B. oberhalb eines Stimulationsschwellenwerts) Impuls während eines Burst abzugeben, wodurch der Burst angehalten wird und eine Insulinsekretion verringert wird. Diese Veröffentlichung schlägt auch vor, unterschiedliche Teile des Pankreas der Reihe nach zu stimulieren, wodurch ermöglicht wird, dass nichtstimulierte Teile ruhen.

[0010] Jedoch besteht eine Begrenzung der Verfahren, die in der Medtronic-PCT-Veröffentlichung beschrieben sind, darin, dass eine Erhöhung der Burstfrequenz den Spiegel von intrazellulärem Calcium in den Beta-Zellen über eine lange Zeitspanne erhöht, ohne dass ermöglicht wird, dass der Spiegel während Intra-Burstintervallen fällt. Diese Erhöhung kann bewirken, dass verschiedene Zelltodmechanismen aktiviert werden, und/oder ansonsten das normale Gleichgewicht der Beta-Zelle durcheinanderbringen, wobei die Zelle schließlich abgetötet wird. Zusätzlich können solche hohen Calciumspiegel eine Hyperpolarisation von Beta-Zellen hervorrufen, wodurch eine Insulinsekretion verringert wird und eine Ausbreitung von Aktionspotentialen verhindert wird. Bis heute ist kein arbeitendes elektrisches Pankreassteuergerät bekannt.

[0011] Zum Beispiel beschreiben Diabetologia (1992) 35: 1035–1041 die Wechselwirkung der verschiedenen Hormone, die durch das Pankreas erzeugt werden. Insulin steigert eine Glukoseverwendung, wodurch Blutglukosespiegel verringert werden. Insulin stimuliert auch die Sekretion von Glucagon, das bewirkt, dass die Leber Glukose sekretiert, wobei der Blutglukosespiegel erhöht wird. Somatostatin verringert die Sekretion von sowohl Insulin als auch Glucagon. Diese Veröffentlichung beschreibt auch ein Experiment, bei dem eine sympathische Nervenstimulation einen Anstieg in einer Somatostatinsekretion bewirkte. Es wird in dieser Abhandlung vorgeschlagen, dass normale Glukosespiegel in einem gesunden Menschen mit Hilfe einer Glucagonsekretion aufrechterhalten werden können.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Ein Aspekt von einigen Ausführungsformen

der Erfindung betrifft eine selektive und/oder integrative Steuerung der verschiedenen Hormone, die durch das Pankreas erzeugt werden und die einen Blutglukosespiegel beeinflussen, um eine Steuerung von Blutglukosespiegeln zur Verfügung zu stellen. Die Steuerung kann unter Verwendung einer reinen elektrischen Stimulation erzielt werden oder möglicherweise unter Verwendung eines oder mehrerer Arzneimittel und/oder anderer Moleküle, um mit der elektrischen Stimulation auf eine gewünschte Weise zu wechselwirken. Die Arzneimittel können verhindern, dass die Pankreaszellen ein Hormon produzieren und/oder sekretieren. Alternativ können die Arzneimittel die Wirkung der Hormone verhindern, z.B. indem die Rezeptoren blockiert werden oder das Hormon unwirksam gemacht wird. Alternativ oder zusätzlich können Hormone, wie z.B. Insulin, Somatostatin oder Glucagon, von außerhalb des Körpers oder unter Verwendung einer Insulinpumpe geliefert werden. In einigen Ausführungsformen der Erfindung ist die Steuerung nichterregend (unten definiert). In anderen Ausführungsformen der Erfindung ist die Steuerung erregend oder eine Kombination von Erregungs- und Nicht-Erregungssteuerung.

[0013] In einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung erfolgt die Steuerung nicht bloß der Blutglukosespiegel sondern auch der Hormonspiegel, die erforderlich sind, um eine zufriedenstellende physiologische Wirkung zu liefern, statt dass bloß symptomatische Wirkungen von falschen Blutglukosespiegeln verhindert werden. Eine solche Steuerung kann z.B. bewerkstelligt werden, um wünschenswerte Kurzzeitwirkungen alternativ oder zusätzlich zum Erzielen von wünschenswerten Langzeitwirkungen zu erzielen. Dieser Typ von positiver Steuerung von zwei Parametern sollte von einem bloßen Steuern von Blutglukose durch Variieren des Insulinspiegels unterschieden werden. Ein solches bloßes Steuern mag nicht ermöglichen, dass sowohl gewünschte Blutglukosespiegel als auch Insulinspiegel erzielt werden, was möglicherweise zu einer Überanstrengung des Pankreas führt.

[0014] Es wird die Hypothese aufgestellt, dass ein möglicher Grund für einen fehlenden Erfolg einer nervösen oder direkten Stimulation des Pankreas zur Glukosesteuerung die gleichzeitige und nichtselektive Wirkung der Stimulation auf die Sekretion von mehreren unterschiedlichen Hormonen ist, wobei die Wirksamkeit der sekretierten Hormone verringert wird und/oder das Pankreas überanstrengt wird.

[0015] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird die Sekretion eines entgegenwirkenden Typs von Hormon (z.B. Glucagon oder Insulin) unterdrückt, um Rückkopplungswechselwirkungen zu verhindern, wodurch die Sekretion eines Zielhormons (z.B. Insulin oder Glucagon) die Sekretion des entgegenwirkenden Hormons erhöht.

[0016] Alternativ oder zusätzlich wird die Stimulation einer Sekretion des Zielhormons bei genügend niedrigen Spiegeln aufrechterhalten, die keine signifikante Sekretion des entgegenwirkenden Hormons hervorrufen. Die Sekretionszeit kann verlängert werden, so dass die gesamte Hormonmenge für ein gewünschtes Ergebnis ausreicht.

[0017] Alternativ oder zusätzlich wird die Stimulation einer Sekretion des Zielhormons gesteuert, um in Bursts zu erfolgen, die nicht lang genug sind, um eine signifikante Sekretion des entgegenwirkenden Hormons zu stimulieren. Alternativ kann die Sekretion anhaltend gemacht werden, um absichtlich eine Sekretion und/oder Produktion des entgegenwirkenden Hormons bis zu einem gewünschten Grad zu bewirken.

[0018] Alternativ oder zusätzlich wird die Sekretion des Zielhormons bei einem genügend hohen Spiegel aufrechterhalten, um die entgegenwirkenden Wirkungen zu überwinden.

[0019] Alternativ oder zusätzlich wird die Stimulation einer Sekretion des Zielhormons bei einem genügend hohen Spiegel aufrechterhalten, um die Erzeugung von signifikanten Mengen eines Sekretion-begrenzenden Hormons (z.B. Somatostatin) hervorzurufen, welche Sekretion die Sekretion des entgegenwirkenden Hormons verhindert, aber nicht ausreicht, um zu verhindern, dass die Stimulation das Zielhormon freisetzt.

[0020] Alternativ oder zusätzlich wird die Sekretion von mehreren von Pankreashormonen durch Hyperpolarisieren des Pankreas unterdrückt. Eine solche Hyperpolarisation kann elektrisch in ihrer Beschaffenheit oder chemisch sein. Z.B. ruft Diazoxid eine Hyperpolarisation hervor und verringert eine Aktivität im Pankreas.

[0021] Alternativ oder zusätzlich wird ein Beta-Zellen-Ansprechen (z.B. Insulinsekretion) auf hohe Blutglukosespiegel gedämpft, statt blockiert, um eine Hypoglykämie zu verhindern. Alternativ oder zusätzlich ist eine Glucagonsekretion vorgesehen, um eine Hyperglykämie zu verhindern, wenn trotz einer verringerten Glukoseaufnahme hohe Insulinspiegel fortbestehen. In einigen Fällen werden ein Dämpfen eines Insulinansprechens und/oder eine Bereitstellung von Glucagon verwendet, um ein Überschießen zu verhindern, das z.B. durch ein verzögertes Ansprechen auf die künstliche Steuerung des Pankreas hervorgerufen ist. In einigen Fällen wird der Insulin- (oder andere Hormon erhöhende oder -vermindernde Impuls nach und nach angelegt und/oder entfernt (z.B. hinsichtlich Wirkung und zeitlicher Häufigkeit), um ein solches Überschießen zu verhindern. Alternativ oder zusätzlich wird eine aktive Maßnahme, wie z.B. eine Bereitstellung eines antagonistischen Hormons, ver-

wendet.

[0022] Ein Aspekt von einigen Ausführungsformen der Erfindung betrifft eine Bewerkstelligung einer Steuerung von Insulin- und/oder Glukoseblutspiegeln, indem eine Glucagonsekretion gesteuert wird. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird statt einer Insulinsekretionsverringerung oder zusätzlich dazu eine solche erhöhte Glucagonsekretion verwendet, um Blutglukosespiegel zu erhöhen. Fakultativ ist die Sekretion von Glucagon beschränkt, um keine vollständige Verarmung von Glukosequellen in der Leber hervorzurufen. Alternativ oder zusätzlich wird eine Insulinsekretion durch eine Erhöhung der Glucagonsekretion stimuliert. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung können sowohl ein gewünschter Glukosespiegel als auch ein gewünschter Insulinspiegel gleichzeitig erzielt werden, indem eine Glucagonsekretion geeignet gesteuert wird. Alternativ oder zusätzlich wird die Notwendigkeit für abnormal hohe Spiegel von Insulin verhindert, indem eine Glucagonsekretion nicht stimuliert wird. In einigen Fällen wird eine Insulinsekretion bereitgestellt, um die Erzeugung von Glukosespeichern in der Leber zu veranlassen, oder Glucagon wird bereitgestellt, um solche Speicher verarmen zu lassen.

[0023] In einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung ermöglicht eine Steuerung von sowohl Glukosespiegeln als auch Insulinspiegeln eine Kontrolle über Wirkungen von Insulin außer dem Blutglukosespiegel, z.B. Wirkungen auf einen Lipidstoffwechsel, Glukoseneubildung in der Leber, Ketogenese, Fettspeicherung, Glycogenbildung.

[0024] Alternativ oder zusätzlich kann die Leber ohne verbundene Hyperglykämie mit Glukose und/oder Insulin überschüttet werden, um ein vollständiges Füllen von Glycogenreserven zu erzwingen und/oder eine hepatische Absorption von Glukose zu einem späteren Zeitpunkt zu verhindern.

[0025] Alternativ oder zusätzlich können Insulinspiegel verringert werden, so dass weniger Glycogen in der Leber gespeichert wird. Dies kann bei einer pathologischen Überspeicherungsstörung nach von Gierke und/oder bei anderen pathologischen Überspeicherungsstörungen nützlich sein.

[0026] Ein Aspekt von einigen Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein Kartieren des Ansprech- und/oder Rückkopplungsverhaltens eines Pankreas. Ein solches Kartieren kann zum Beispiel für einen speziellen Patienten und/oder für einen Typ von Patienten und/oder pathologischer Pankreasstörung sein.

[0027] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden eine oder mehrere der folgenden

Eigenschaften eines Pankreas bestimmt:

- (a) die Wechselwirkung zwischen zwei oder mehr Hormonen, einschließlich eines oder mehrerer von: dem Verstärkungsfaktor (positiv oder negativ), der Wirkung von kurz- gegen langanhaltende Änderungen in einem Hormonspiegel auf einen anderen, Verzögerungszeiten zur Wirkung von einem Hormon auf ein anderes und/oder natürliche Sequenzen einer Hormonaktivierung;
- (b) Ansprechen einer Hormonsekretion und/oder Produktion auf verschiedene stimulierende und hemmende Wirkungen, wie z.B. elektrische Felder, Arzneimittel und/oder nervöse Stimulierung;
- (c) die Wirkung von Glukosespiegeln, einer vorherigen Stimulation des Pankreas und/oder Arzneimittelspiegeln auf die Hormonwechselwirkungen und Ansprechverhalten auf eine Stimulation und auf Spiegel von anderen Pankreashormonen und/oder anderen physiologischen Parametern, z.B. Spiegeln von Verdauungsenzymen;
- (d) Burstvermögen gegen Hormonerzeugungsvermögen, einschließlich z.B. intrazelluläre Hormon- und Vor-Hormonspeicherkapazität und/oder Zeitkonstanten;
- (e) unterschiedliches Verhalten von unterschiedlichen Teilen des Pankreas; und
- (f) elektrische Aktivität von allen oder einigen der Bauchspeicheldrüsen.

[0028] In einigen Ausführungsformen bestimmt die Kartierung auch die Wirkung von Nicht-Pankreashormonen, z.B. Hypophysen-, Schilddrüsen- und Nebennierenhormonen. Einige von diesen Hormonen können einen Blutglukosespiegel durch eine direkte Wirkung auf die Leber erhöhen oder verringern.

[0029] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird eine direkte Messung von absoluten oder relativen Hormonspiegeln und/oder eine Messung von Glukosespiegeln und/oder anderen physiologischen Parametern verwendet, um die Wirkung von verschiedenen Stimulationen zu bestimmen. Solche Messungen können online oder offline sein. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird ein faseroptischer chemischer Sensor verwendet, um Hormonspiegel zu analysieren. Alternativ oder zusätzlich wird eine Prüfung auf Antikörpergrundlage verwendet. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst die Steuervorrichtung eine Öffnung oder einen Leitdraht zum Pankreas- und/oder Pfortaderkreislaufsystem. Möglicherweise geht die Öffnung oder der Leitdraht aus dem Körper heraus, reichen sie bis direkt unter die Haut und/oder öffnen sie sich in ein Körperlumen, um leicht zugänglich zu sein. Eine solche Öffnung oder Leitdraht kann zum Leiten eines Katheters, zur Entfernung von hormonbeladenem Blut aus dem Pankreas angepasst sein. Der Katheter und/oder Leitdraht können entfernt werden, sobald ein Kartierungsstadium vorüber ist. Alternativ oder zusätzlich wird die Öff-

nung zur Führung eines Endoskops, zum Implantieren und/oder Neupositionieren von Sensoren und/oder Elektroden verwendet.

[0030] Alternativ oder zusätzlich zur Messung von Intra-Pankreaswechselwirkungen wird die Anpassung des Pankreas an verschiedene physiologische Zustände und/oder die Anpassung des Körpers an verschiedene Pankreaszustände und/oder Bluthormonspiegel auch gemessen. Ein solches Messen kann in einem Labor ausgeführt werden. Alternativ oder zusätzlich wird ein ambulantes oder implantiertes Gerät einem Patienten zur Verfügung gestellt, um die obigen Pankreasverhalten über die Zeit zu messen.

[0031] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die obigen gemessenen Verhalten als Parameter für ein Vorhersagemodell des Verhaltens des Pankreas verwendet. Alternativ oder zusätzlich wird ein neues Modell, z.B. ein Modell vom Neuronennetztyp, aus den Messungen erzeugt. Ein solches Modell wird möglicherweise verwendet, um die Wirkung einer Therapie vorherzusagen und/oder zwischen alternativen Therapien zu wählen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird ein solches Modell verwendet, um eine Therapie zur Glukosespiegelverringern auszuwählen, die eine Insulinsekretion erhöht, aber eine Glucagonsekretion nicht erhöht.

[0032] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen betrifft ein indirektes Steuern eines Pankreasverhaltens, indem der Fluss von Blut zum Pankreas gesteuert wird, um eine Hormonerzeugung und -sekretion zu beeinflussen, und/oder indem ein Blutfluss vom Pankreas gesteuert wird, um eine Hormonausstreuung und/oder lokale Spiegel von Hormon im Pankreas zu bewerkstelligen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird der Blutfluss gesteuert, indem elektrische Nicht-Erregungsfelder verwendet werden, welche Arterien und/oder Venen zu, von oder im Innern von einem Teil des oder von dem gesamten Pankreas selektiv kontrahieren oder entspannen.

[0033] Ein Aspekt von einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Verfahren zum Erhöhen einer Insulinsekretion, während unakzeptable Calciumspiegelprofile vermieden werden. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird eine Insulinabgabe erhöht, indem eine Burstdauer verlängert wird, während ein geeignetes sehr langes Intervall zwischen Bursts aufrechterhalten bleibt, wodurch ermöglicht wird, dass Calciumspiegel während des Intervalls abklingen. Alternativ oder zusätzlich wird eine Insulinabgabe erhöht, indem die Wirksamkeit eines Calciumzuflusses während eines Burst erhöht wird, möglicherweise, ohne dass die Burstfrequenz und/oder -tastgrad geändert wird. Al-

ternativ kann bei beiden Verfahren die Burstfrequenz verringert und/oder das Intervall erhöht werden, während höhere Insulinabgabespiegel ermöglicht werden oder dieselben Abgabespiegel aufrechterhalten bleiben.

[0034] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Wirkungen bei einer Insulinsekretion bereitgestellt, indem ein Nicht-Erregungsimpuls an mindestens einen Teil des Pankreas angelegt wird. Wie hierin verwendet, wird der Term nichterregend verwendet, um einen Impuls zu beschreiben, der kein neues Aktionspotential erzeugt, aber ein vorhandenes oder zukünftiges Potential modifizieren kann. Dieses Verhalten kann ein Ergebnis des Impulses, der Amplitude, der Frequenz oder der Impulshüllenden sein und hängt im Allgemeinen auch von der Zeitsteuerung der Impulsanlegung ab. Es wird angemerkt, dass ein einzelner Impuls Erregungs- und Nicht-Erregungsteile aufweisen kann. Z.B. kann ein 100 ms-Schrittmacherimpuls aufhören, eine Schrittmacherwirkung nach 20 ms aufzuweisen, und echte Nicht-Erregungswirkungen nach 40 ms haben.

[0035] Der Impuls kann auf die lokale elektrische Aktivität, z.B. auf Bursts oder auf einzelne Aktionspotentiale, synchronisiert sein. Alternativ oder zusätzlich kann der Impuls auf den Zyklus von Änderungen im Insulinspiegel im Blut synchronisiert sein (typischerweise ein 12-minütiger Zyklus in gesunden Menschen). Alternativ kann der Impuls auf eine lokale oder globale elektrische Pankreasaktivität unsynchronisiert sein. Alternativ kann der angelegte Impuls eine Synchronisation einer Mehrzahl von Inseln im Pankreas z.B. durch Initiieren eines Burst hervorruufen. Ein zweiteiliger Impuls kann abgegeben werden, ein Teil zum Synchronisieren und ein Teil zur Bereitstellung der Nicht-Erregungsaktivität des Impulses. Es wird angemerkt, dass, obwohl der Term "Impuls" verwendet wird, das angelegte elektrische Feld eine Dauer aufweisen kann, die länger als ein Aktionspotential oder selbst länger als ein Burst ist.

[0036] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein Verringern vom Calciumspiegeln in Beta-Inselzellen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Spiegel verringert, indem ein orales Medikament gegeben wird. Alternativ werden die Spiegel verringert, indem das Intervall zwischen Bursts erhöht wird. Die Intervalle können erhöht werden, z.B. indem Bursts von Aktionspotentialen unterdrückt werden, z.B. unter Verwendung von Erregungs- oder Nicht-Erregungsimpulsen. Alternativ wird für diesen Zweck ein elektrophysiologisches Medikament gegeben. Z.B. sind Procainamid-HCl und Chininsulfat Na-Kanal-Antagonisten, Minoxidil und Pinacidil sind K-Kanal-Aktivatoren, und Amilorid-HCL ist ein Na-Kanal- und Epithelantagonist. Andere geeignete Arzneimittel sind im Stand der Technik bekannt, z.B.

wie im Handbook of Receptor Classification von RBI beschrieben, und sind von der RBI Inc. erhältlich. Diese Verringerung in Calciumspiegeln kann ausgeführt werden, um die Ansprechbarkeit des Pankreas auf Glukosespiegel im Blut zu verringern. Alternativ oder zusätzlich wird diese Verringerung verwendet, um negative Nebenwirkungen von Medikamenten oder anderen Behandlungsverfahren wettzumachen und/oder um einen Rest von mindestens einem Teil des Pankreas zu stützen. Alternativ oder zusätzlich kann diese Verringerung wettgemacht werden, indem die Wirksamkeit einer Insulinsekretion erhöht wird.

[0037] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein Schrittmachen für mindestens einen Teil des Pankreas und, mit einer Verzögerung nach dem Schrittmachen, ein Anlegen eines Nicht-Erregungsimpulses. Der Nicht-Erregungsimpuls kann abgegeben werden, um eine Insulinsekretion zu steigern oder zu unterdrücken oder aus anderen Gründen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung liefert der Schrittmacherimpuls eine Synchronisation, so dass der Nicht-Erregungsimpuls eine Mehrzahl von Zellen bei im Wesentlichen einer selben Phase von ihren Aktionspotentialen erreicht. Ein weiterer Impuls, der stimulierend oder nichterregend ist, kann dann auf Grundlage der erwarteten Wirkung des Nicht-Erregungsimpulses auf das Aktionspotential abgegeben werden.

[0038] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein gleichzeitiges Bereitstellen von Arzneimitteln und eine elektrische Steuerung eines Pankreas. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wirkt die elektrische Steuerung negativen Wirkungen der Arzneimittel entgegen. Alternativ oder zusätzlich wirkt das Arzneimittel negativen Wirkungen der elektrischen Steuerung entgegen. Alternativ oder zusätzlich ergänzen die elektrische Steuerung und das Arzneimittel einander, wobei z.B. das Arzneimittel die Insulinproduktionsmechanismen beeinflusst und die elektrische Steuerung den Insulinsekretionsmechanismus beeinflusst. Die elektrische Steuerung und/oder die Arzneimittelsteuerung können verwendet werden, um verschiedene Fassetten der endokrinen Pankreasaktivität zu steuern, einschließlich eines oder mehrerer von: Glukosespiegelerfassen, Insulinproduktion, Insulinsekretion, zelluläre Regeneration, Heilungs- und Trainingsmechanismen und/oder Aktionspotentialausbreitung. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden elektrische und/oder Arzneimittelmechanismen verwendet, um Pankreasmechanismen zu ersetzen oder zu unterstützen, die nicht gut arbeiten, zum Beispiel, um Rückkopplungsmechanismen zu ersetzen, die eine Insulinproduktion ausschalten, wenn ein gewünschter Blutglukosespiegel erzielt ist. Die Arzneimittel, die mit der Pankreassteuervorrichtung wechselwirken, können zur Beein-

flussung des Pankreas bereitgestellt werden. Alternativ können sie für andere Teile des Körpers sein, z.B. für das Nervensystem oder das Herz-Kreislauf-System.

[0039] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein Aktivieren von Pankreaszellen in verschiedenen Aktivierungsprofilen, z.B. um ein Training, eine Regeneration, eine Heilung und/oder eine optimale Verwendung zu erzielen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung kann ein solches Aktivieren einen oder mehrere Erregungsimpulse, Nicht-Erregungsimpulse und eine Applikation von Arzneimitteln und/oder Glukose umfassen. Es wird erwartet, dass kranke Zellen nicht mit normalen Belastungen fertigwerden können und degenerieren, wenn solche Belastungen ausgeübt werden. Jedoch können durch Bereitstellung von subnormalen Belastungen diese Zellen weiter arbeiten und möglicherweise nach einer Weile unter Verwendung von Selbstheilungsmechanismen heilen. Insbesondere wird es erwartet, dass gewisse kranke Zellen, wenn sie bei mindestens einem minimalen Aktivierungsniveau stimuliert werden, heilen, statt zu degenerieren. Alternativ oder zusätzlich, es wird erwartet, dass durch Stressen von Zellen um einen gewissen Betrag Kompensationsmechanismen wirken, wie z.B. eine Zunahme in Zellgröße, Ansprechgeschwindigkeit und -profil auf Glukosespiegel, Zellwirksamkeit und/oder Zellanzahlen, wodurch ein Anstieg im Insulinproduktionsvermögen, Insulinansprechzeit und/oder anderen wünschenswerten Pankreasparametern hervorgerufen wird. Die geeigneten Aktivierungsprofile müssen vielleicht auf einer patientenweisen Basis bestimmt werden. Möglicherweise werden unterschiedliche Aktivierungsprofile bei einem Teil des Pankreas geprüft, und werden, wenn sie wie gewünscht arbeiten, für andere Teile des Pankreas verwendet. Diese anderen Teile des Pankreas können während des Prüfens unterdrückt werden, um ihr Überstressen zu verhindern. Alternativ können sie z.B. durch eine elektrische Steuerung oder durch eine Arzneimittel- oder Insulinsteuerung bei einem Niveau aufrechterhalten werden, was für ein "sicheres" Niveau einer Aktivität gehalten wird.

[0040] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein elektrisches Beeinflussen und vorzugsweise Steuern einer Insulinproduktion, alternativ oder zusätzlich zur Beeinflussung einer Insulinsekretion. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird eine Insulinproduktion durch "Melken" von Insulin aus Beta-Zellen gesteigert, so dass ihre Zufuhren von Insulin immer unter Pari sind. Alternativ oder zusätzlich wird durch Untermelken solcher Zellen (z.B. Verhinderung einer Sekretion) eine Insulinproduktion verringert. Bei einigen Patienten können entgegengesetzte Wirkungen auftreten – Übermelken ruft eine Verringerung bei einer Insulinproduktion hervor und/oder ein Un-

termelken erhöht eine Insulinproduktion. Alternativ wird eine Insulinproduktion unterdrückt, indem verhindert wird, dass eine Zelle Insulin sekretiert (z.B. durch Verhindern einer Depolarisation), wodurch bewirkt wird, dass eine große Menge von Insulin in der Zelle bleibt und möglicherweise eine weitere Produktion von Insulin verhindert wird. Solche Mechanismen zum Anhalten der Produktion von Insulin sind in Pankreaszellen detektiert worden.

[0041] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung kann dadurch, dass bewirkt wird, dass eine Zelle eine große Menge von Insulin speichert, eine schnellere Ansprechzeit erzielt werden, wenn große Mengen von Insulin erforderlich sind, zum Beispiel, um Hyperglykämie zu bekämpfen. Die Zellen können dann systemisch depolarisiert werden, um ihre Speicher von Insulin zu liefern. Möglicherweise wird eine Mehrzahl von Pankreaszellen (dieselben oder unterschiedliche zu unterschiedlichen Zeiten) periodisch beiseite getan, um als Insulinburstversorger zu dienen.

[0042] Alternativ oder zusätzlich wird eine Unterdrückung einer Insulinabgabe während medizinischer Prozeduren verwendet, um Hypoglykämie zu verhindern. Alternativ oder zusätzlich wird eine Unterdrückung oder Steigerung einer Insulinabgabe verwendet, um Pankreastumorzellen zu überanstrengen, so dass sie an Überproduktion oder an Überspeicherung von Insulin absterben. In einigen Fällen kann das Überanstrengen von Zellen, das durch einen sich zyklisch wiederholenden Bedarf hervorgerufen ist, als eine Form von Stress verwendet werden, um Zellen zu schwächen und in Kombination mit einer anderen Stressquelle die Zellen zu abzutöten. Alternativ oder zusätzlich wird eine Unterdrückung einer Insulinabgabe verwendet, um die Aktivität eines implantierten Pankreas oder Pankreasteils zu verringern, um dabei zu helfen, dass es über den Schock einer Transplantation hinwegkommt.

[0043] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein Steuern der Ausbreitung von Aktionspotentialen und/oder anderen Parametern von Aktionspotentialen in Inselzellen, alternativ oder zusätzlich zum Steuern von Parametern einer Burstaktivität. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird ein Impuls, der fakultativ auf einzelne Aktionspotentiale in einer Insel synchronisiert ist, verwendet, um das Aktionspotential zu steuern, z.B., um seine Plateaudauer zu erhöhen oder zu verringern. Alternativ oder zusätzlich wird einer Aktionspotentialfrequenzverringerung auf das Ende eines Burst zu gegengewirkt, z.B., durch Schrittmachen für die Zellen, so dass sie eine gewünschte Frequenz haben oder erregbarer sind.

[0044] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird eine Aktionspotentialausbreitung ge-

steuert, z.B. gesteigert oder blockiert, indem die Beta-Zellen in einer Insel unter Verwendung einer chemischen und/oder elektrischen Therapie selektiv sensibilisiert oder desensibilisiert werden. Eine Steigerung eines Aktionspotentials kann zur Erhöhung von Insulinproduktionsraten nützlich sein, insbesondere, wenn der Glukosesendemechanismus in einigen Zellen geschädigt ist. Eine Unterdrückung einer Aktionspotentialausbreitung ist nützlich, um eine Insulinproduktion zu verhindern und/oder einen Rest zu stützen.

[0045] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft eine indirekte Beeinflussung der Pankreasaktivität durch Ändern von Pankreasansprechparametern, wie z.B. Ansprechzeit auf Anstiege im Glukosespiegel und Ansprechverstärkung auf Anstiege im Glukosespiegel. Folglich kann z.B. ein nichtansprechendes Pankreas sensibilisiert werden, so dass selbst kleine Änderungen im Glukosespiegel einen Abfluss von Insulin bewirken. Alternativ kann ein schwaches oder überansprechendes Pankreas desensibilisiert werden, so dass es nicht erforderlich ist, (große Mengen von) Insulin für jede kleine Fluktuation im Blutglukosespiegel zu erzeugen. Es wird angemerkt, dass die zwei Behandlungen gleichzeitig auf unterschiedliche Teile eines einzigen Pankreas appliziert werden können.

[0046] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft ein Synchronisieren der Aktivitäten von unterschiedlichen Teilen des Pankreas. Eine solche Synchronisation kann die Form von sämtlichen unterschiedlichen Teilen annehmen, die zusammen aktiviert werden. Alternativ umfasst die Synchronisation ein Aktivieren eines Teils (oder Zulassen, dass es aktiv wird), während andere Teile des Pankreas unterdrückt werden (oder ihnen ermöglicht wird, dass sie inaktiv bleiben). In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird die Synchronisation angewandt, um einen Rest bei unterschiedlichen Teilen des Pankreas zu stützen. Alternativ oder zusätzlich wird die Synchronisation bereitgestellt, um schnell ansprechende Teile des Pankreas oder langsam ansprechende Teile des Pankreas selektiv zu aktivieren.

[0047] In einer beispielhaften Ausführungsform wird eine Synchronisation zwischen Inseln oder innerhalb von Inseln gesteigert, indem Arzneimittel gegeben werden, z.B. Connexin, um einen Spaltwiderstand zu verringern. Solche Arzneimittel können z.B. oral, systemisch lokal über das Blut oder lokal z.B. über den Gallengang verabreicht werden. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden solche Arzneimittel bereitgestellt, indem die Zellen im Pankreas genetisch verändert werden, z.B. unter Verwendung von Gentechnologieverfahren.

[0048] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Aus-

führungsformen betrifft ein Implantieren von Elektroden (und/oder Sensoren) im Pankreas. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Elektroden über den Gallengang bereitgestellt. Möglicherweise wird eine an der Elektrode angebrachte Steuervorrichtung auch über den Gallengang bereitgestellt. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung erfordert die Implantationsprozedur keine Allgemeinanästhesie und wird unter Verwendung eines Endoskops appliziert. Alternativ werden die Elektroden durch die Eingeweide bereitgestellt. Möglicherweise wird auch das Gerät, das die Elektrisierung der Elektroden steuert, durch die Eingeweide bereitgestellt. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung bleibt das Gerät in den Eingeweiden, möglicherweise in einem auseinandergefalteten Teil der Eingeweide, während die Elektroden durch die Eingeweide und in die Nähe oder den Körper des Pankreas vorstehen. Alternativ können die Elektroden durch Blutgefäße, z.B. die Pfortader, bereitgestellt werden. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung sind die Elektroden langgestreckte Elektroden mit einer Mehrzahl von abhängigen oder unabhängigen Kontaktpunkten entlang den Elektroden. Die Elektroden können gerade oder gekrümmt sein. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung sind die Elektroden auf eine gekrümmte Weise in das Pankreas hineingesteckt, wobei sie beispielsweise durch das Endoskops geführt werden, so dass die Elektroden eine gewünschte Oberfläche oder Volumen des Pankreas bedecken. Die exakte Bedeckung kann durch Abbilden oder durch die Detektion des elektrischen Feldes, das durch die Elektroden ausgesandt wird, während eines Post-Implantationskalibrierungsschritts bestimmt werden.

[0049] Ein Aspekt von einigen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung betrifft eine Pankreassteuervorrichtung, die angepasst ist, um eine oder mehrere der obigen Verfahren auszuführen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung ist die Steuervorrichtung im Innern des Körpers implantierbar. Eine beispielhafte Steuervorrichtung umfasst eine oder mehrere Elektroden, eine Energiequelle zur Elektrisierung der Elektroden und Steuerschaltungsanordnung zum Steuern der Elektrisierung. Fakultativ wird ein Glukose- oder anderer Sensor zur Rückkopplungssteuerung bereitgestellt.

[0050] Es wird folglich gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung eine Pankreassteuervorrichtung bereitgestellt, umfassend:
einen Glukosesensor zum Erfassen eines Spiegels von Glukose oder Insulin in einem Körperserum;
mindestens eine Elektrode zur Elektrisierung einer Insulin-produzierenden Zelle oder Gruppe von Zellen;
eine Energiequelle zur Elektrisierung der mindestens einen Elektrode mit einem Impuls, der kein Aktions-

potential in der Zelle initiiert und eine Wirkung einer Erhöhung einer Insulinsekretion aufweist; und
eine Steuervorrichtung, die den erfassten Spiegel empfängt und die Energiequelle steuert, um die mindestens eine Elektrode zu elektrisieren, so dass sie eine gewünschte Wirkung auf den Spiegel aufweist. Fakultativ grenzt die Insulin-produzierende Zelle an einen Pankreas an, und wobei die Elektrode angepasst ist, um benachbart zu dem Pankreas platziert zu werden. Alternativ oder zusätzlich umfasst die Steuervorrichtung ein Gehäuse, das zur Langzeitimplantation im Innern des Körpers geeignet ist. Alternativ oder zusätzlich ist die Elektrode zum Langzeitkontakt mit Gallenfluiden angepasst. Alternativ oder zusätzlich umfasst die Vorrichtung einen elektrischen Aktivitätssensor zum Erfassen einer elektrischen Aktivität der Zelle und wobei die Energiequelle die Elektrode bei einer Frequenz elektrisiert, die höher als eine erfasste Depolarisationsfrequenz der Zelle ist, wodurch bewirkt wird, dass die Zelle bei der höheren Frequenz depolarisiert.

[0051] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung ist der Impuls so konzipiert, dass er eine Plateaudauer eines Aktionspotentials der Zelle verlängert, wodurch mehr Calciumzufluss in die Zelle ermöglicht wird. Fakultativ ist der Impuls so konzipiert, dass eine Aktionspotentialfrequenz der Zelle verringert wird, während eine Insulinsekretion aus der Zelle nicht verringert wird.

[0052] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung ist der Impuls so konzipiert, dass er eine Dauer einer Burstaktivität der Zelle verlängert.

[0053] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung weist der Impuls eine Amplitude auf, die ausreicht, um nicht partizipierende Insulin-sekretierende Zellen der Gruppe von Zellen zu stärken.

[0054] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst die Vorrichtung mindestens eine zweite benachbarte Elektrode zum Elektrisieren einer zweiten Zelle einer Gruppe von Insulin-sekretierenden Zellen, wobei die Steuervorrichtung die zweite Elektrode mit einem zweiten Impuls elektrisiert, der von dem der ersten Elektrode verschieden ist. Fakultativ ist der zweite Impuls so konzipiert, dass er eine Insulinsekretion unterdrückt. Fakultativ ist die Steuervorrichtung so programmiert, dass sie die zweite Elektrode zu einem späteren Zeitpunkt elektrisiert, um das Insulin wirkungsvoll zu sekretieren, dessen Sekretion früher unterdrückt ist. Alternativ ist der zweite Impuls so konzipiert, dass die zweiten Zellen hyperpolarisiert werden.

[0055] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung elektrisiert die Steuervorrichtung die mindestens eine Elektrode mit einem Schrittmacherimpuls mit einer ausreichenden Amplitude, um einen si-

gnifikanten Teil der Zellen zu zwingen, zu depolarisieren, wodurch die Aktionspotentiale der Zellen in Bezug zu der Nicht-Erregungsimpulselektrisierung ausgerichtet werden.

[0056] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung synchronisiert die Steuervorrichtung die Elektrisierung der Elektrode auf eine Burstaktivität der Zelle.

[0057] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung synchronisiert die Steuervorrichtung die Elektrisierung der Elektrode auf ein einzelnes Aktionspotential der Zelle.

[0058] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung synchronisiert die Steuervorrichtung die Elektrisierung der Elektrode nicht auf eine elektrische Aktivität der Zelle.

[0059] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung legt die Steuervorrichtung nicht den Impuls an jedes Aktionspotential der Zelle an.

[0060] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung legt die Steuervorrichtung den Impuls nicht an jede Burstaktivität der Zelle an.

[0061] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung weist der Impuls eine Dauer von weniger als ein einzelnes Aktionspotential der Zelle auf. Fakultativ weist der Impuls eine Dauer von weniger als eine Plateaudauer der Zelle auf.

[0062] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung weist der Impuls eine Dauer von länger als ein einziges Aktionspotential der Zelle auf.

[0063] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung weist der Impuls eine Dauer von länger als eine Burstaktivitätsdauer der Zelle auf.

[0064] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung bestimmt die Steuervorrichtung die Elektrisierung ansprechend auf eine Arzneimittelbehandlung, die der Zelle appliziert wird. Fakultativ umfasst die Arzneimittelbehandlung eine Pankreasbehandlung. Alternativ oder zusätzlich legt die Steuervorrichtung den Impuls an, um nachteiligen Wirkungen der Arzneimittelbehandlung entgegenzuwirken.

[0065] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung legt die Steuervorrichtung den Impuls an, um mit der Arzneimittelbehandlung synergistisch zu wechselwirken. Alternativ legt die Steuervorrichtung den Impuls an, um nachteiligen Wirkungen einer Schrittmacherstimulation der Zelle entgegenzuwirken.

[0066] In einer beispielhaften Ausführungsform der

Erfindung umfasst die Vorrichtung einen Alarmgenerator. Fakultativ aktiviert die Steuervorrichtung den Alarmgenerator, wenn der Glukosespiegel unter einem Schwellenwert ist. Alternativ oder zusätzlich aktiviert die Steuervorrichtung den Alarmgenerator, wenn der Glukosespiegel über einem Schwellenwert ist.

[0067] Es wird auch ein Verfahren zum Steuern einer Insulinsekretion bereitgestellt, umfassend: Bereitstellen einer Elektrode an mindestens einem Teil eines Pankreas; Anlegen eines Nicht-Erregungsimpulses an den mindestens einen Teil eines Pankreas, welcher Impuls eine Sekretion von Insulin erhöht. Fakultativ umfasst das Verfahren ein Anlegen eines Erregungsimpulses in Zusammenhang mit dem Nicht-Erregungsimpuls. Alternativ oder zusätzlich umfasst das Verfahren ein Anlegen eines Sekretion-verringernenden Nicht-Erregungs- in Zusammenhang mit dem Nicht-Erregungsimpuls.

[0068] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst das Verfahren ein Anlegen einer Mehrzahl von Impulsen in einer Sequenz, die konzipiert ist, um eine gewünschte Wirkung auf den mindestens einen Teil eines Pankreas zu erzielen.

[0069] Es wird folglich gemäß der Erfindung eine Pankreassteuervorrichtung bereitgestellt, umfassend: mindestens eine Elektrode, die angepasst ist, um mindestens einen Teil eines Pankreas zu elektrisieren; und eine Steuervorrichtung, die programmiert ist, um die mindestens eine Elektrode zu elektrisieren und angepasst, um mindestens zwei Elemente einer Gruppe, die aus Blutglukosespiegel, Blutinsulinspiegel und Blutspiegel eines anderen Pankreashormons zusammengesetzt ist, zu steuern. Fakultativ umfasst ein Steuern ein gleichzeitiges Modifizieren der mindestens zwei Elemente. Alternativ oder zusätzlich umfasst ein Steuern ein selektives Modifizieren von nur einem von den mindestens zwei Elementen, während mindestens eine kausative Wechselwirkung zwischen den zwei Elementen verringert wird. Alternativ oder zusätzlich umfasst ein Steuern ein Aufrechterhalten von mindestens einem von den Elementen in einem gewünschten physiologischen Bereich. Alternativ oder zusätzlich umfassen die mindestens zwei Elemente einen Glukosespiegel und einen Insulinspiegel. Fakultativ umfasst ein Steuern ein Modulieren einer Wirkung des Insulins, die nicht mit dem Kohlehydratstoffwechsel in Beziehung steht.

[0070] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst mindestens eines von den zwei Elementen Glucagon. Fakultativ umfasst ein Steuern ein Erhöhen einer Glucagonsekretion, um einer Wirkung von Insulin entgegenzuwirken. Alternativ oder

zusätzlich umfasst ein Steuern ein Erhöhen einer Glucagonsekretion, um höhere Blutglukosespiegel zu erzielen. Alternativ oder zusätzlich umfasst ein Steuern eine Verringerung der Sekretion von Glucagon, wenn eine Insulinsekretion erhöht ist.

[0071] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst mindestens eines von den zwei Elementen Somatostatin. Alternativ oder zusätzlich umfasst mindestens eines von den Elementen einen Glukosespiegel. Fakultativ wählt die Steuervorrichtung zwischen alternativen Steuertherapien eine Therapie aus, die mindestens eine unterbrechende Wirkung auf die Glukosespiegel aufweist.

[0072] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung verwendet die Steuervorrichtung lediglich elektrische Felder, um die Elemente zu steuern.

[0073] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung berücksichtigt die Steuervorrichtung im Körper bereitgestellte Moleküle für die Steuerung. Fakultativ werden die Moleküle ohne eine Steuerung der Steuervorrichtung bereitgestellt. Alternativ werden die Moleküle unter einer Kontrolle der Steuervorrichtung bereitgestellt.

[0074] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung unterdrücken die Moleküle die Sekretion von mindestens einem Pankreashormon. Alternativ oder zusätzlich, wobei die Moleküle die Wirkung von mindestens einem Pankreashormon unterdrücken. Alternativ oder zusätzlich steigern die Moleküle die Sekretion von mindestens einem Pankreashormon. Alternativ oder zusätzlich steigern die Moleküle die Wirkung von mindestens einem Pankreashormon.

[0075] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Steuern eines Elementhormons eine Unterdrückung einer Sekretion eines antagonistischen Hormons. Alternativ oder zusätzlich umfasst ein Steuern eines Elementhormons eine Steigerung einer Sekretion eines antagonistischen Hormons.

[0076] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst die Steuervorrichtung ein lernendes Speichermodul, um darin eine Rückkopplungswechselwirkung des Pankreas zu speichern. Fakultativ umfassen die Rückkopplungswechselwirkungen Wechselwirkungen zwischen Hormonspiegeln. Alternativ oder zusätzlich umfassen die Rückkopplungswechselwirkungen Wechselwirkungen zwischen Hormonspiegeln. Alternativ oder zusätzlich sind die Rückkopplungswechselwirkungen abhängig von Blutglukosespiegeln. Alternativ oder zusätzlich werden die Rückkopplungswechselwirkungen durch die Steuervorrichtung bestimmt, indem ein Verhalten des Pankreas verfolgt wird. Fakultativ modifiziert die Steuervorrichtung aktiv mindestens eines von einem

Glukosespiegel und einem Pankreashormonspiegel, um eine Rückkopplungswechselwirkungsinformationen zu sammeln.

[0077] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst die Steuervorrichtung einen Sensor zum Erfassen eines Spiegels des gesteuerten Elements. Alternativ oder zusätzlich umfasst die Steuervorrichtung einen Veranschlagter zum Veranschlagen eines Spiegels des gesteuerten Elements. Alternativ oder zusätzlich legt die Elektrode einen Nicht-Erregungsimpuls an, um die Steuerung zu bewerkstelligen. Alternativ oder zusätzlich legt die Elektrode einen Erregungsimpuls an, um die Steuerung zu bewerkstelligen.

[0078] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung modifiziert die Elektrode einen Blutfluss, der mit dem Pankreas verbunden ist, um die Steuerung zu bewerkstelligen. Fakultativ umfasst der modifizierte Blutfluss einen Blutfluss zu Hormon-erzeugenden Zellen des Pankreas. Alternativ umfasst der modifizierte Blutfluss einen Blutfluss von dem Pankreas.

[0079] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst der modifizierte Blutfluss einen Blutfluss von Hormon-erzeugenden Zellen des Pankreas.

[0080] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst die mindestens eine Elektrode mindestens zwei Elektroden, die unterschiedliche Teile des Pankreas selektiv elektrisieren, um eine gewünschte Steuerung der mindestens zwei Elemente zu erzielen.

[0081] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Steuern ein Steuern einer Sekretion.

[0082] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Steuern ein Steuern einer Produktion. Alternativ oder zusätzlich umfasst ein Steuern ein Steuern einer physiologischen Aktivität.

[0083] Es wird auch ein Verfahren zum Kartieren eines Pankreasverhaltens eines Pankreas bereitgestellt, umfassend:

Bestimmen eines Verhaltens eines Pankreas bei einem ersten Satz von Bedingungen;
Bestimmen eines Verhaltens eines Pankreas bei einem zweiten Satz von Bedingungen; und
Analysieren des Verhaltens des Pankreas und der Sätze von Bedingungen, um ein Verhaltensmuster des Pankreas zu bestimmen. Fakultativ umfasst das Verhaltensmuster eine gegenseitige Beziehung zwischen zwei Hormonen des Pankreas. Alternativ oder zusätzlich treten die Sätze von Bedingungen natürlicherweise auf. Alternativ sind die Sätze von Bedin-

gungen mindestens teilweise künstlich induziert.

[0084] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst das Verfahren ein Steuern des Pankreas ansprechend auf das bestimmte Verhalten. Fakultativ umfasst ein Steuern ein Steuern unter Verwendung von Arzneimitteln. Alternativ oder zusätzlich umfasst ein Steuern ein Steuern unter Verwendung von elektrischen Feldern.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0085] Spezielle Ausführungsformen der Erfindung werden mit Bezug auf die folgende Beschreibung von beispielhaften Ausführungsformen in Verbindung mit den Figuren beschrieben, in denen identische Strukturen, Elemente oder Teile, die in mehr als einer Figur erscheinen, fakultativ mit einer selben oder ähnlichen Ziffer in sämtlichen Figuren, in denen sie erscheinen, beschriftet sind.

[0086] [Fig. 1](#) ist ein Blockdiagramm einer Pankreassteuervorrichtung gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0087] [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung einer beispielhaften elektrischen Aktivität einer einzelnen Beta-Zelle, die bei geringfügig erhöhten Glukosespiegeln arbeitet;

[0088] [Fig. 3A](#) ist ein Flussdiagramm eines beispielhaften Steuerlogikschemas gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0089] [Fig. 3B](#) ist ein Flussdiagramm eines anderen beispielhaften Steuerlogikschemas gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0090] die [Fig. 4A–Fig. 4D](#) veranschaulichen unterschiedliche Typen von Elektroden, die für eine Pankreaselektrisierung geeignet sein können, gemäß beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung;

[0091] [Fig. 4E](#) veranschaulicht eine Elektrode, in der der Körper der Steuervorrichtung von [Fig. 1](#) als mindestens eine Elektrode dient, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0092] [Fig. 5](#) veranschaulicht ein Pankreas, das in eine Mehrzahl von Steuergebieten unterteilt ist, wobei jedes Gebiet durch eine unterschiedliche Elektrode elektrisiert wird, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0093] die [Fig. 6A](#) und [Fig. 6B](#) sind Flussdiagramme von Implantationsverfahren gemäß beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung;

[0094] [Fig. 7](#) ist ein Flussdiagramm eines beispielhaften Verfahrens zur Steuervorrichtungsimplantati-

on und -programmierung, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0095] [Fig. 8](#) ist ein Diagramm, das die Wirkung einer elektrischen Stimulation auf Insulinspiegel in sechs Tieren darstellt;

[0096] [Fig. 9](#) ist eine grafische Darstellung, die die Wirkung einer elektrischen Stimulation auf Blutglukosespiegel darstellt, in einen Experiment, in dem Glukosespiegel schneller erhöht werden, als lediglich durch Hemmung einer Insulinsekretion erwartet würde;

[0097] die [Fig. 10A–Fig. 10B](#) sind ein Diagramm bzw. ein Impulsdiagramm eines Experiments, die eine Verringerung in Glukosespiegeln als ein Ergebnis einer Anlegung eines elektrischen Impulses darstellen, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0098] die [Fig. 11A–Fig. 11B](#) sind ein Diagramm bzw. ein Impulsdiagramm eines Experiments, die eine Verringerung in Glukosespiegeln als ein Ergebnis eines Anlegens eines elektrischen Impulses darstellen, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung;

[0099] die [Fig. 12A–Fig. 12B](#) sind ein Diagramm bzw. ein Impulsdiagramm eines Experiments, die eine Verringerung in Glukosespiegeln als ein Ergebnis einer Anlegung eines elektrischen Impulses darstellen, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung; und

[0100] die [Fig. 13A–Fig. 13B](#) sind ein Diagramm bzw. ein Impulsdiagramm eines Experiments, die eine Verringerung in Glukosespiegeln als ein Ergebnis einer Anlegung eines elektrischen Impulses darstellen, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG VON BEISPIELHAFTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN ÜBERBLICK

[0101] [Fig. 1](#) ist ein Blockdiagramm einer Pankreassteuervorrichtung **102** gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird das Gerät **102** verwendet, um Elektrizitätssteuerimpulse an ein Pankreas **100** abzugeben. Solche Steuerimpulse können stimulierende Erregungsimpulse oder Nicht-Erregungsimpulse umfassen. Insbesondere können solche Impulse Schrittmacherimpulse und Aktionspotential-modifizierende Impulse umfassen.

[0102] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Steuerimpulse verwendet, um den Glukose- und Insulinspiegel eines Patienten zu

steuern. Weiter kann ein spezielles gewünschtes Profil von Glukose und/oder Insulin erzielt werden. Alternativ oder zusätzlich kann die Sekretion und/oder Erzeugung von anderen Pankreashormonen gesteuert werden. Andere Verwendungen der Steuervorrichtung **102** sind aus der Beschreibung unten ersichtlich und können z.B. Training, Heilen und eine Verhinderung von Schädigung von Pankreaszellen umfassen.

[0103] Beispielhafte und nichtbeschränkende Beispiele für pathologische Stoffwechsel- und/oder Hormonstörungen, die durch eine geeignete Anwendung der unten beschriebenen Verfahren behandelt werden können, umfassen nicht-insulinabhängige Zuckerkrankheit, insulinabhängige Zuckerkrankheit und Hyperinsulinämie.

[0104] Die folgende Beschreibung umfasst viele unterschiedliche Impulse, die angelegt werden können, um eine gewünschte Wirkung zu erzielen, es sollte deutlich sein, dass der Bereich der Beschreibung auch Vorrichtungen, wie z.B. die Steuervorrichtung **102**, die programmiert ist, um die Impulse anzulegen, und/oder eine Prozessrückkopplung abdeckt, wie erforderlich. Es sollte auch angemerkt werden, dass eine gewünschte Wirkung durch Anlegen verschiedener Kombinationen der unten beschriebenen Impulse für zwei unterschiedliche Sequenzen erzielt werden kann. Die speziellen Kombinationen von Impulsen, die für einen speziellen Patienten geeignet sind, müssen vielleicht auf einer patientenweisen Basis bestimmt werden und können sich auch über die Zeit ändern. Beispielhafte Impulse und Sequenzen werden jedoch unten beschrieben.

BEISPIELHAFTES GERÄT

[0105] Die Pankreassteuervorrichtung **102** umfasst im Allgemeinen eine Feldquelle **104** zur Erzeugung von elektrischen Feldern über dem Pankreas **100** oder Teilen davon, welche Feldquelle durch eine Steuerschaltungsanordnung **106** gesteuert wird. Eine Energiequelle **108** versorgt die Feldquelle **104** und die Steuerschaltungsanordnung **106** fakultativ mit Energie. Die Elektrisierung wird unter Verwendung einer Mehrzahl von Elektroden, z.B. einer üblichen Elektrode **110** und einer Mehrzahl von einzelnen Elektroden **112**, aufgebracht. Alternativ werden andere Elektrodenschemata verwendet, z.B. eine Mehrzahl von Elektrodenpaaren.

[0106] Zur Eingabe in die Steuervorrichtung **106** können ebenso gut elektrische und andere Sensoren bereitgestellt werden. Obwohl die Elektroden auch als elektrische Sensoren dienen können, werden in einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung separate Sensoren, wie z.B. ein Pankreassensor **114** oder ein Glukoseblutsensor **118** auf einem Blutgefäß **120**, bereitgestellt. Extrazelluläre Sensoren zur Mes-

sung von interzellulären Glukosespiegeln können auch bereitgestellt werden. Die Steuervorrichtung **102** kann auch eine externe Einheit **116** z.B. zur Übertragung von Energie oder Programmierung zur Steuerschaltungsanordnung **106** und/oder Energiequelle **108** umfassen. Alternativ oder zusätzlich kann die externe Einheit verwendet werden, um Anzeigen von einem Patienten und/oder Sensorinformation bereitzustellen. Alternativ oder zusätzlich kann die externe Einheit verwendet werden, um Alarmsignale an den Patienten abzugeben, z.B. wenn der Glukosespiegel nicht richtig unter Kontrolle ist. Alternativ oder zusätzlich können solche Alarmsignale vom Innern des Körpers abgegeben werden, z.B. unter Verwendung von niederfrequenten Tönen oder durch eine elektrische Stimulation eines Nervs eines Muskels oder der Eingeweide.

[0107] Zusätzliche Einzelheiten hiervon und andere beispielhafte Ausführungen werden unten bereitgestellt. Jedoch kann die allgemeine Struktur der Steuervorrichtung **102** Elemente und Konstruktionsprinzipien verwenden, die für andere elektrophysiologische Steuervorrichtungen verwendet werden, z.B. wie in den PCT-Veröffentlichungen WO97/25098, WO98/10831, WO98/10832 und der US-Patentanmeldung 09/260,769 beschrieben. Es wird jedoch angemerkt, dass die Frequenzen, die Energieniveaus und die Dauer von Impulsen im Pankreas von denen, die z.B. im Herzen verwendet werden, verschieden sein können. Insbesondere können die Energieniveaus niedriger sein. Zusätzlich wird nicht erwartet, dass die unmittelbaren Wirkungen eines Fehlers beim Anlegen eines Impulses an das Pankreas lebensbedrohend sind, wie es ein ähnlicher Fehler im Herzen sein würde, ausgenommen die Möglichkeit einer Gewebeschädigung, was eine Zunahme im Ernst einer Erkrankung des Patienten bewirken würde.

GEWEBE, AN DAS DIE STEUERVORRICHTUNG ANGEBRACHT WIRD

[0108] Die vorliegende Erfindung wird hauptsächlich mit Bezug auf Pankreasgewebe beschrieben. Ein solches Gewebe kann im Pankreas vorliegen oder Teil eines Implantats möglicherweise sonstwo im Körper oder sogar in der Steuervorrichtungsumhüllung selbst sein, wobei das Implantat z.B. homologes, autologes oder heterologes Gewebe umfasst. Alternativ oder zusätzlich kann das Implantat genetisch modifiziert sein, um Insulin zu produzieren. Es sollte angemerkt werden, dass unterschiedliche Teile des Pankreas ein unterschiedliches Sekretions-bezogenes Verhalten und/oder Ansprechen auf elektrische Felder aufweisen können.

ELEKTRISCHE AKTIVITÄT IM PANKREAS

[0109] [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung ei-

ner beispielhaften elektrischen Aktivität einer einzelnen Beta-Zelle, die bei geringfügig erhöhten Glukosespiegeln arbeitet. In einer großmaßstäblichen grafischen Darstellung **130** ist die Aktivität einer einzelnen Zelle so dargestellt, dass sie eine Mehrzahl von Burstperioden **132** umfasst, die eine Mehrzahl von einzelnen Aktionspotentialen umfassen und durch eine Mehrzahl von Intervallperioden **134** separiert sind, in welchen Perioden es im Wesentlichen keine Aktionspotential gibt. Wie in einer vergrößerten grafischen Darstellung **140** dargestellt, umfasst jeder Burst eine Mehrzahl von Depolarisationsereignissen **142**, denen jeweils eine Repolarisationsperiode **144** folgt. Der Spiegel von intrazellulärem Calcium erhöht sich während des Burst **132** und nimmt während des Intervalls **134** ab.

[0110] Die Beta-Zellen eines Pankreas sind in Inseln angeordnet, wobei jede solche Insel als ein einzelner Aktivitätsdomain wirkt, in dem, wenn die Glukosespiegel hoch genug sind, ein sich ausbreitendes Aktionspotential zu finden ist. Folglich ist die gesamte elektrische Aktivität einer Insel diejenige eines sich wiederholenden mittleren Aktionspotentials bei einer Frequenz von z.B. 1 Hz, die im Allgemeinen von der Laufzeit eines Aktionspotentials durch die Insel abhängt. Während der Intervalle **134** kann, wenn genügend von den Beta-Zellen das Intervall teilen, die ganze Insel im Allgemeinen still sein oder nur sporadische Depolarisationsereignisse enthalten. Einzelne Zellen können bei höheren Frequenzen, z.B. 5–20 Hz, arbeiten. Alternativ oder zusätzlich kann eine langsame Welle eine Einhüllende von etwa 3–5 Zyklen/min bereitstellen. Es sollte angemerkt werden, dass die Synchronisation und/oder Korrelation zwischen Zellen in einer Insel von Spaltverbindungsstellen zwischen Beta- und anderen Zellen abhängen kann. Der Widerstand von solchen Spaltverbindungsstellen kann von den Glukose- und/oder Hormonspiegeln abhängen und kann als solcher auch bestimmt und gesteuert werden, gemäß einigen Ausführungsformen der Erfindung. Alternativ oder zusätzlich kann das Synchronisationsniveau in einer Insel und/oder zwischen Inseln als ein Anzeiger für Glukose- und/oder Hormonspiegel verwendet werden.

INSULINSEKRETIONSERHÖHUNG

[0111] Die Sekretion von Insulin, wie von der Produktion von Insulin unterschieden, kann auf mehrere Weise erhöht werden, gemäß beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung. Die folgenden Verfahren können zusammen oder separat angewandt werden. Auch können diese Verfahren lokal auf ausgewählte Teile des Pankreas oder global auf das Pankreas als Ganzes angewandt werden.

[0112] Bei einem ersten Verfahren wird die Dauer eines Burst **132** erhöht, wodurch ermöglicht wird,

dass mehr Calcium in die Beta-Zellen eintritt. Man ist der Meinung, dass der Spiegel von Calcium in der Zelle direkt mit der Menge von Insulin in Beziehung steht, die durch die Zelle freigesetzt wird. Ein Typ von Impuls, der angelegt werden kann, ist ein Schrittmacherimpuls, der die Zellen in der Insel zwingt, zu depolarisieren. Ein solcher Impuls wird fakultativ mit derselben Frequenz wie einzelne Aktionspotentiale angelegt, z.B. 10 Hz. Jedoch mag es nicht notwendig sein, jedes Aktionspotential mit einem Schrittmachen zu beaufschlagen, ein periodisches Schrittmachersignal mag ausreichend sein, um kontinuierliche Depolarisationsereignisse zu erzwingen. Wie im Stand der Technik von Herzschrittmachern wohlbekannt ist, können viele Techniken angewandt werden, um die Einfangwahrscheinlichkeit des Schrittmachersignals zu erhöhen, z.B. doppeltes Schrittmachen, Impulsform und -dauer. Diese Verfahren können auch mit geeigneten Modifikationen auf das Schrittmachen für das Pankreas angewandt werden. Ein alternatives Verfahren zur Erhöhung einer Burstlänge besteht darin, die Empfindlichkeit der Beta-Zellen für eine Depolarisation zu erhöhen, z.B. durch Subschweltempulse. Ein anderes Verfahren zur Sensibilisierung der Zellen und/oder Erhöhung ihrer Aktionspotentialdauer erfolgt durch eine Hyperpolarisation der Zellen vor einer erzwungenen oder normalen Depolarisation. Möglicherweise kann durch Verhindern der normalen Verringerung der Depolarisationsfrequenz in Richtung auf das Ende eines Burst eine höhere Insulinabgabe für einen gleich langen Burst erzielt werden.

[0113] Ein anderes Verfahren zur Erhöhung einer Insulinsekretion besteht darin, den Calciumzuflusswirkungsgrad der einzelnen Aktionspotentiale zu erhöhen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird dies erzielt, indem die Länge der Plateaudauern **144** erhöht wird, z.B. durch Anlegen eines elektrischen Impulses während der Repolarisationsperiode, die mit jedem der Depolarisationsereignisse **142** verbunden ist. Wenn ein solcher Impuls früh genug in der Repolarisationsphase einer Aktionspotentialperiode angelegt wird, und zwar vor einem Schließen der Calciumkanäle, die den Calciumzufluss liefern, können diese Kanäle länger offen bleiben und werden mehr Calciumzufluss liefern. Es wird angemerkt, dass die Frequenz eines Feuerns der Beta-Zellen verringert sein kann.

[0114] In einigen Zellen kann der Calciumzufluss während der Depolarisationsperiode effizienter sein. In diesen Zellen wird die Depolarisationsperiode **142** fakultativ verlängert, z.B. indem ein zusätzlicher depolarisierender Impuls während der Depolarisation oder sehr kurz danach angelegt wird. Alternativ oder zusätzlich kann ein Arzneimittel, das eine Repolarisation verstärkt, bereitgestellt werden, so dass die Repolarisationszeit kürzer ist und mehr von der Dauer eines Burst **132** in Depolarisationsereignissen ver-

bracht werden kann. Alternativ oder zusätzlich kann eine Plateaudauer verkürzt werden, indem ein geeigneter Impuls während des Plateaus angelegt wird. In einem Beispiel wird erwartet, dass ein Anlegen eines Impulses, nachdem die Calciumkanäle schließen, die Repolarisationszeit verkürzt. Alternativ oder zusätzlich werden die einzelnen Aktionspotentiale mit einer höheren Rate als normal für den Glukosespiegel mit einem Schrittmachen beaufschlagt. Dieses Schrittmachen kann das Ende einer Repolarisation aufheben und häufigere Depolarisationsereignisse erzwingen. Es wird angemerkt, dass durch Schrittmachen eine beträchtlich höhere Schrittmacherrate erzielt werden kann, als es natürlicherweise für einige physiologische Bedingungen auftreten würde. Möglicherweise ist die Schrittmacherrate höher, als es für eine Insel bei einem beliebigen Glukosespiegel physiologisch normal ist.

[0115] Bei einem anderen Verfahren wird die Insulinsekretion erhöht, indem die Inseln mit einem Schrittmachen beaufschlagt werden, so dass sie eine höhere Burstfrequenz aufweisen (in Gegensatz zu einer höheren Frequenz von Aktionspotentialen, oben beschrieben). Die sich ergebende Verkürzung der Intervalle **134** kann unerwünschte Wirkungen aufweisen, z.B. indem hohe Calciumspiegel in einer Zelle für eine zu lange Zeitspanne aufrechterhalten werden. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird dieser potenzielle Nachteil überwunden, indem die Intervalldauern erhöht werden, z.B. indem ein hyperpolarisierender Impuls während des Intervalls angelegt wird, wodurch ermöglicht wird, dass Calcium aus den Beta-Zellen herausleckt. Es wird jedoch angemerkt, dass in einigen Fällen anhaltende erhöhte Calciumspiegel wünschenswert sein können. In welchem Fall die Intervalle künstlich verkürzt werden können. Als Ausgleich kann die Wirksamkeit des Burst beim Hervorrufen der Sekretion von Insulin verringert sein.

[0116] Ein möglicher Vorteil eines Schrittmachens besteht darin, dass das Schrittmachersignal eine Depolarisation und verbundene Stärkung von Beta-Zellen hervorruft, die sonst an der Aktivität des Pankreas nicht teilnehmen würden. Es wird erwartet, dass, wenn intrazelluläre Calciumspiegel ansteigen (oder einige andere Steuermechanismen), einige Zellen aufhören, an einer elektrischen Aktivität zu partizipieren. Es wird erwartet, dass durch Anlegen eines Schrittmacherimpulses solche Zellen gezwungen werden, zu partizipieren, und folglich weiter Insulin sekretieren.

[0117] Ein anderer potenzieller Vorteil eines Schrittmachens steht mit dem Synchronisationsproblem in Beziehung. Wie man einsehen kann, müssen einige Typen von Steuerimpulsen mit einer gewissen Phase im zellularen Aktionspotential angelegt werden. In einer Situation sich ausbreitenden Aktionspotentials

kann es schwierig sein, einen einzelnen Impuls mit einer Zeitsteuerung bereitzustellen, die sämtlichen Zellen entspricht, insbesondere wenn die Depolarisationsfrequenz ansteigt. Jedoch werden durch Erzwingen einer simultanen Depolarisation einer ganzen Insel die Phasen synchronisiert, was eine wünschenswerte Impulszeitsteuerung leichter erzielen lässt. Es wird jedoch angemerkt, dass selbst, wenn es kein Schrittmachen gibt, einige Impulse, wie z.B. zur Verlängerung eines Plateaus eines Aktionspotentials, zu einem Zeitpunkt angelegt werden können, der für einen großen Bruchteil der Zellen in der Insel wirkungsvoll ist.

[0118] Alternativ oder zusätzlich zum erleichterten Blasentransport gibt in einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung das elektrische Feld auch direkt Insulin aus dem REP der Zelle und/oder aus anderen Organellen der Zelle frei.

INSULINSEKRETIONSUNTERDRÜCKUNG

[0119] In einigen Fällen, z.B., wenn der Glukosespiegel zu niedrig ist, kann eine Unterdrückung einer Insulinsekretion wünschenswert sein. Wieder können die folgenden Verfahren zusammen oder separat angewandt werden. Auch können, wie oben bemerkt, unterschiedliche Verfahren auf unterschiedliche Teile des Pankreas angewandt werden, z.B. indem die Elektroden **112** von [Fig. 1](#) unterschiedlich elektrisiert werden, wodurch z.B. eine Sekretion von einem Teil des Pankreas erhöht wird, während eine Sekretion von einem unterschiedlichen Teil gleichzeitig verringert wird.

[0120] Bei einem ersten Verfahren zur Insulinsekretionsverringern werden die Beta-Zellen hyperpolarisiert, z.B. indem ein Gleichstromimpuls angelegt wird. Folglich sprechen die Zellen nicht auf erhöhte Glukosespiegel durch Depolarisation und Insulinsekretion an. Es wird angemerkt, dass der angelegte Impuls nicht auf die elektrische Aktivität synchronisiert zu sein braucht. Es wird erwartet, dass die Hyperpolarisation eine kurze Weile andauert, nachdem der Impuls beendet ist. Möglicherweise wird nur die Länge des Intervalls erhöht, statt dass die Burstaktivität vollständig gestoppt wird.

[0121] Bei einem zweiten Verfahren werden die Insulinspeicher des Pankreas ausgeschüttet, so dass zu späteren Zeitpunkten die Zellen keine signifikanten Mengen von Insulin zur Sekretion verfügbar haben. Ein solches Ausschütten kann z.B. mit einer gleichzeitigen Bereitstellung eines Glukose- oder eines Insulinantagonisten ausgeführt werden, um nachteilige Wirkungen zu verhindern. Der Insulinantagonist, Glukose oder andere Arzneimittel, die hierin beschrieben sind, können auf viele Weisen bereitgestellt werden. Jedoch werden sie in einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung durch die externe

Einheit **116** oder durch eine interne Pumpe (nicht dargestellt) in der Steuervorrichtung **102** bereitgestellt.

[0122] Bei einem dritten Verfahren werden die Plateaudauern **144** verkürzt, z.B. durch übermäßiges Schrittmachen für die Inselzellen, so dass es weniger verfügbare Zeit für einen Calciumzufluss gibt. Alternativ können die Intradepolarisationsperioden durch Hyperpolarisation der Zellen während einer Repolarisation und nachdem die Calciumkanäle schließen (oder sie durch die Hyperpolarisation gewaltsam geschlossen werden) verlängert werden. Diese Hyperpolarisation verzögert das Einsetzen der nächsten Depolarisation und verringert folglich den Gesamtzufluss von Calcium über eine Zeitspanne.

[0123] Alternativ oder zusätzlich kann ein hyperpolarisierender Impuls während eines Burst angelegt werden, um den Burst zu verkürzen.

BEEINFLUSSEN EINER INSULINPRODUKTION

[0124] Man ist der Meinung, dass verschiedene Rückkopplungsmechanismen die elektrische Aktivität der Beta-Zellen und die Produktion von Insulin verketten. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden diese Rückkopplungsmechanismen manipuliert, um eine Insulinproduktion zu erhöhen oder zu verringern, alternativ oder zusätzlich dazu, dass eine Insulinsekretion direkt gesteuert wird.

[0125] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird verhindert, dass Beta-Zellen Insulin sekretieren, z.B., indem ein hyperpolarisierender Impuls angelegt wird. Folglich bleiben die intrazellulären Speicher voll, und es wird weniger Insulin hergestellt (und folglich kann weniger Insulin den Blutstrom erreichen).

[0126] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Beta-Zellen stimuliert, um Insulin freizugeben. Abhängig von der Zelle, wird es erwartet, dass, wenn eine Zelle überstimuliert ist, sie vollständig erschöpft wird und eine signifikante Zeit benötigt, um sich zu erholen, während welcher Zeit sie kein Insulin produziert. Wenn eine Zelle unterstimuliert ist, wird es erwartet, dass sie über die Zeit weniger Insulin produziert, da sie sich an ihre neuen Bedingungen anpasst. Wenn eine Zelle ausreichend stimuliert ist, produziert sie Insulin kontinuierlich mit einer maximalen Rate.

PANKREASANSPRECHSTEUERUNG

[0127] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung sind, statt einer direkten Steuerung von Insulinsekretionsspiegeln die Ansprechparameter des Pankreas modifiziert, um unterschiedlich auf Glukosespiegel anzusprechen. Ein Parameter, der variiert

werden kann, ist die Ansprechzeit. Ein anderer Parameter ist die Verstärkung (Amplitude) des Ansprechens. In einigen Situationen können diese zwei Parameter nicht separiert werden. Jedoch wird es angemerkt, dass durch Bereitstellung einer vollständigen Steuerung des Pankreas viele unterschiedliche Ansprechprofile durch die Steuervorrichtung **102** direkt bereitgestellt werden können.

[0128] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird die Ansprechzeit des Pankreas durch Blockieren oder Vorbereiten der schnell ansprechenden Teile des Pankreas in Patienten erhöht oder verringert, die sowohl schnell als auch langsam ansprechende Teile aufweisen. Ein Blockieren kann z.B. durch teilweise oder vollständige Hyperpolarisation erzielt werden. Ein Vorbereiten kann z.B. durch Anlegen eines Subschwellenwertimpulses z.B. direkt vor einer Depolarisation erzielt werden. Ein möglicher Vorteil eines solchen Subschwellenwertimpulses besteht darin, dass er weniger Leistung als andere Impulse brauchen kann.

[0129] Die Verstärkung des Ansprechens kann z.B. durch Blockieren oder durch Vorbereiten von Teilen des Pankreas gesteuert werden, um die Gesamtmenge von Pankreasgewebe zu steuern, das an dem Ansprechen teilnimmt. Es wird bemerkt, dass ein Vorbereiten von "langsam ansprechenden" Zellen bewirkt, dass sie als schnell ansprechende Zellen wirken, wodurch die Verstärkung des schnellen Ansprechens erhöht wird. In einigen Fällen kann es notwendig sein, das Vorbereiten und/oder Blockieren periodisch zu wiederholen, um das Empfindlichkeitsprofil des Pankreas aufrechtzuerhalten, wie beschrieben.

[0130] Alternativ oder zusätzlich kann die Empfindlichkeit des Pankreas gesteigert (oder vermindert) werden, indem die Ausbreitung von Aktionspotentialen unterstützt (oder verhindert) wird, z.B., indem ein geeignetes Arzneimittel bereitgestellt wird. Octonal und Heptonal sind Beispiele für Arzneimittel, die Spaltverbindungsstellen entkoppeln.

[0131] In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung wird das Sekretions- und/oder Produktionsvermögen eines Teils oder des gesamten Pankreas modifiziert, indem der Blutfluss zum und/oder vom Pankreas gesteuert wird.

[0132] Es wird die Hypothese aufgestellt, dass eine Verringerung des Blutflusses zum Pankreas die Produktions- und/oder Sekretionsrate von verschiedenen Pankreashormonen verringert.

[0133] Alternativ oder zusätzlich erhöht sich, indem man verhindert, dass hormonbeladenes Blut das Pankreas verlässt, die lokale Konzentration der verschiedenen Hormone, und sie zeigt eine stärker sekretionssteigernde oder -hemmende Wirkung (als es

für andere Hormone (der Fall sein mag).

NICHT-INSULINSTEUERUNG

[0134] Alternativ oder zusätzlich zum Steuern der Sekretion einer Produktion von Insulin kann die Sekretion und/oder Produktion von anderen Pankreashormonen gesteuert werden. Beispielhafterweise umfassen solche Hormone Glucagon, Somatostatin und Pankreaspolypeptid (PP). Die Spiegel und/oder das Profil eines Spiegels von diesen Hormonen kann gesteuert werden, während Insulinspiegel gesteuert werden oder während Insulinspiegel ignoriert werden. In einigen Ausführungsformen der Erfindung können die Hormone teilweise unabhängig von Insulin gesteuert werden.

[0135] Einige von den Pankreashormonen wechselwirken über biologische Rückkopplungsmechanismen, z.B. erhöht eine Erhöhung in Glucagon auch Insulin. Diese Wechselwirkungen können unter Verwendung eines Satzes von Gleichungen dargestellt werden. In anderen Ausführungsformen kann ein Neuronennetz verwendet werden. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird von der Tatsache Gebrauch gemacht, dass die Rückkopplungsgleichungen nichtlinear sind. Stattdessen umfassen die Gleichungen typischerweise eine Zeitverzögerung und unterschiedliche Verstärkungen für unterschiedliche relative Hormonspiegel. Weiter kann der physiologische Mechanismus von Glukosespiegeln, von einer Nervenstimulation, von einer vorherigen Aktivität des Pankreas und/oder von verschiedenen Verdauungshormonen abhängen. Die speziellen Gleichungen und/oder Gleichungsparameter für einen speziellen Patienten müssen vielleicht für diesen Patienten, z.B. durch ein gesteuertes Experimentieren (z.B. indem ein Hormonspiegel modifiziert wird und die Wirkung auf andere verfolgt wird) oder durch Beobachtung bestimmt werden.

[0136] Sobald die Gleichungen bekannt sind, kann die Steuerung von einem Hormon von anderen Hormonen unabhängig sein. Z.B., anstatt dass ein großer Anstieg in Glucagon bereitgestellt wird, was Insulinspiegel erhöht, kann ein kleinerer Anstieg über eine lange Zeitspanne eine ähnliche Wirkung aufweisen, ohne dass eine Glucagonsekretion veranlasst wird (was die Glukoseabsenkungswirkung des Insulins vereiteln würde). Alternativ oder zusätzlich wird der Anstieg in Glucagon (oder umgekehrt Insulin oder anderen Pankreashormonen) als eine Reihe von kurzen Bursts gemacht, mit Ruheperioden zwischen Bursts. Folglich, obwohl das sekretierte Hormon seine Aktivität ausführt, reicht es sich nicht im Blut und/oder in den Pankreaszellen bis auf Spiegel an, die eine signifikante Sekretion des antagonistischen Hormons hervorrufen.

[0137] Alternativ oder zusätzlich können Arzneimit-

tel verwendet werden, um die Empfindlichkeit eines Zelltyps relativ zu anderen Zelltypen zu verringern (oder die Empfindlichkeit zu erhöhen), wodurch die Rückkopplungsgleichungen modifiziert werden und ein gewisser Spielraum in einer selektiven Steuerung der Hormone ermöglicht wird. Alternativ können die Ansprechverhalten der Zellen durch die Arzneimittel regelmäßig gemacht werden, so dass alle Zelltypen auf eine gleichförmigere Weise ansprechen. Beispielhafte Arzneimittel, die ein Pankreasverhalten selektiv beeinflussen, umfassen Streptozotocin und Alloxan, die eine Insulinabgabe aus Beta-Zellen verringern, und verschiedene Medikamente, die zur Behandlung von Diabetes verwendet werden.

[0138] Alternativ oder zusätzlich blockieren die Arzneimittel, die bereitgestellt werden, die Rezeptoren für das Hormon, das selektiv unwirksam zu machen ist. Alternativ oder zusätzlich machen die Arzneimittel, z.B. Antikörper, das Hormon im Blutstrom unwirksam.

[0139] Beispielhafte Arzneimittel werden z.B. beschrieben in: J Biol Chem 2000 Feb 11; 275(6): 3827–37, Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2000 Mai; 56 (Pt 5): 573–80, Metabolism 1999 Jun; 48(6): 716–24, Am J Physiol 1999 Jan; 276(1 Pt 1): E19–24, Endocrinology 1998 Nov; 139(11): 4448–54, FEBS Lett 2000 Mai 12; 473(2): 207–11, Am J Physiol 1999 Aug; 277(2 Pt 1): E283–90, Cur Pharm Des 1999 Apr; 5(4): 255–63 und J Clin Invest 1999 Apr 1; 101(7): 1421–30.

[0140] Alternativ oder zusätzlich, da unterschiedliche Teile des Pankreas unterschiedliche Verhältnisse von Zelltypen aufweisen, kann eine unterschiedliche Modifikation von einem Hormon gegenüber anderen Hormonen erzielt werden, indem nur gewisse Pankreasteile selektiv stimuliert werden und/oder die Aktivität von Pankreasteilen selektiv blockiert wird.

[0141] Alternativ oder zusätzlich kann das Ansprechen von unterschiedlichen Zelltypen auf eine selbe elektrische Feldstimulation unterschiedlich sein, wodurch eine unterschiedliche Steuerung von unterschiedlichen Hormonen ermöglicht wird.

[0142] Man sollte einen Unterschied zwischen einer Steuerung von Hormonspiegeln und einer Steuerung von Glukosespiegeln durch Hervorrufen der Sekretion von Hormonen bemerken. Eine Glukosespiegelsteuerung verhindert mindestens die Schädigung an der Körperursache durch hohe oder niedrige Glukosespiegel, jedoch garantiert sie nicht die Verfügbarkeit von Glukose für die Körperzellen. Eine Aufrechterhaltung von wünschenswerten Hormonspiegeln kann andererseits nicht nur Glukose in einem gewünschten Bereich halten, es kann auch garantieren, dass ein ausreichender Spiegel von Insulin verfügbar ist, so dass die Körperzellen die Glukose assimilieren

können. Zusätzlich können verschiedene wünschenswerte körperliche Wirkungen, die durch die Hormone hervorgerufen werden, wie z.B. eine Steuerung von Fett- und Proteinstoffwechsel oder eine Verhinderung einer Insulintoleranz, erzielt werden.

[0143] Es sollte angemerkt werden, dass in einigen Fällen, das, was wünschenswert ist, ein Hormonverhältnis oder ein zeitliches Hormonprofil ist, statt ein einfacher Hormonwert. Diese Wirkungen können erzielt werden, indem z.B. die Steuerung der Hormone temporär variiert wird.

BEISPIELHAFTE STEUERLOGIK

[0144] [Fig. 3A](#) ist ein Flussdiagramm eines beispielhaften Steuerlogikschemas **200**, gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung. In diesem Schema wird die Intensität einer Pankreasaktivität (und verbundene Gefahren) mit dem Anstieg im Glukosespiegel erhöht. Die verschiedenen Verfahren zur Erhöhung und Verringerung einer Pankreasaktivität sind in größerer Einzelheit oben oder unten beschrieben. Alarmsignale werden fakultativ an den Patienten bei extremen Glukosespiegeln abgegeben. Zusätzlich irrt sich das Verfahren möglicherweise eher seitens einer Verursachung von Hyperglykämie, deren nachteilige Wirkungen weniger kritisch sind, als derjenigen von Hypoglykämie, deren nachteilige Wirkungen unmittelbar sind. Es wird angemerkt, dass früher für Insulinpumpen eine automatische Steuerlogik zum Steuern von Glukosespiegeln entwickelt worden ist, und die auch für die Steuervorrichtung **102** angewandt werden kann. Ein zusätzliches Vermögen der Steuervorrichtung **102** besteht darin, die körpereigene Produktion von Insulin zu unterdrücken. Eine zusätzliche Beschränkung, die die Steuervorrichtung **102** fakultativ berücksichtigt, ist die Vermeidung einer Schädigung des Pankreas durch Überstimulation.

[0145] In einem Schritt **202** wird der Glukosespiegel bestimmt. Viele Verfahren können verwendet werden, um einen Glukosespiegel zu bestimmen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird in Fällen von Hyperglykämie die Messung mehrere Male wiederholt, bevor eine Behandlung begonnen wird. In Fällen von Hypoglykämie können die Messungen einige Male oder überhaupt nicht wiederholt werden, bevor eine Behandlung begonnen wird. Der Behandlungszyklus wird fakultativ alle zwei bis fünf Minuten wiederholt. Alternativ wird in kritischen Situationen, wie z.B. Hypoglykämie, der Zyklus selbst häufiger wiederholt.

[0146] Wenn der Glukosespiegel unter 60 (mg/dl) ist (Schritt **204**), wird eine weitere Insulinproduktion fakultativ unterdrückt (**206**), und fakultativ wird der Patient alarmiert (**208**).

[0147] Wenn der Glukosespiegel zwischen 60 und 150 (**210**) ist, wird keine Aktion unternommen, da diese normale Glukosespiegel sind.

[0148] Wenn der Glukosespiegel zwischen 150 und 200 ist (**212**), hängt die unternommene Aktion von der vorherigen unternommenen Aktion und dem vorherigen gemessenen Glukosespiegel ab. Wenn z.B. der vorherige Spiegel höher war, kann die Insulinsekretionsaktivität beibehalten bleiben oder verringert werden. Wenn andererseits der Glukosespiegel niedriger war, kann der Insulinsekretionsspiegel erhöht werden. Z.B. kann ein Impulsanlegungsverhältnis von 1:3 zwischen Bursts, die modifiziert sind, und Bursts, die nicht modifiziert sind, bereitgestellt werden, wenn der Glukosespiegel von seiner vorherigen Messung nun verringert ist. Es sollte natürlich ersichtlich sein, dass die exakten Glukosespiegel und Impulsparameter, die für einen speziellen Patienten verwendet werden, nur von der medizinischen Vergangenheit des Patienten abhängen, sondern auch von einem speziellen Ansprechen dieses Patienten auf die verwendeten Impulsparameter. Einige Patienten mögen nicht ebenso wie andere Patienten und ein wirkungsvollerer Pankreasaktivitätsmodifikationszeitplan, der verwendet wird, ansprechen.

[0149] Wenn der Glukosespiegel zwischen 200 und 250 (**216**) ist, kann die unternommene Aktion (**218**) von der vorherigen unternommenen Aktion abhängen, wobei z.B. ein Impulsanlegungsverhältnis zwischen 1:1 und 1:2 bereitgestellt wird. Alternativ oder zusätzlich kann die unternommene Aktion von dem Änderungsgrad, Änderungsrichtung und/oder Änderungsrate von Glukosespiegeln abhängen. Fakultativ werden ein Modell einer Insulinsekretion, Verdauung und/oder eine Wirkung auf einen Blutglukosespiegel verwendet, um die Signifikanz von Änderungen im Glukosespiegel zu bewerten.

[0150] Wenn der Glukosespiegel zwischen 250 und 300 ist (**220**), kann eine selbst höhere Impulsanlegungsrate, wie z.B. 1:1, angewendet werden (**222**).

[0151] Glukosespiegel höher als 300 können ziemlich gefährlich sein. Folglich, wenn solch hohe Raten bestimmt werden, kann eine schnellere Schrittmacherrate an den Burst oder an die einzelnen Aktionspotentiale (**224**) angelegt werden. Alternativ oder zusätzlich wird zur Steigerung einer Sekretion ein Nicht-Erregungsimpuls auch auf mindestens einige der Schrittmacherimpulse aufgebracht.

[0152] Wenn der Spiegel über 400 ist (**226**) kann ein Zweiphasenschrittmacherimpuls für die einzelnen Aktionspotentiale (**228**) bereitgestellt werden. Es wird erwartet, dass ein solcher Impuls bei seiner ersten Phase eine Depolarisation induziert und bei seiner zweiten Phase eine Plateaudauer verlängert, so dass ein Calciumzufluss erhöht wird. Alternativ oder zu-

sätzlich kann, wenn sie nicht vorher angewandt wurde, eine Steuerung von mehreren Pankreasgebieten bereitgestellt werden, um den Gesamtteil des Pankreas zu vergrößern, der verwendet wird, um Insulin bei einer höheren Rate zu sekretieren.

[0153] Wenn der Glukosespiegel über 500 ist (**230**) können Notmaßnahmen erforderlich sein, z.B. Alarmieren des Patienten oder seines Arztes (**232**) und Ausschütten von sämtlichem verfügbarem Insulin im Pankreas (**234**). Ein Speicher von verfügbarem Insulin kann im Pankreas oder im Gerät **102** (oder einer verbundenen Insulinpumpe) für gerade diese Fälle beibehalten bleiben.

[0154] Es sollte angemerkt werden, dass das obige Verfahren nur beispielhaft ist. Z.B. kann die exakte Aktion jeweils modifiziert sein, wie auch die Mischung von Aktionen, die Impulsparameter und die Verzögerungen, bevor eine Aktion geändert wird.

[0155] Dieses Steuerverfahren verwendet verzögerte geschlossene Regelkreise. Alternativ können offene Regelkreise, die ähnlich zur herkömmlichen Glukosespiegelhandhabung sind, bereitgestellt werden. In einer solchen Schleife ist der Betrag einer Insulinabgabe von einer speziellen Impulsanlegung bekannt und wird ansprechend auf eine seltene Messung des Glukosespiegels, z.B. unter Verwendung einer Blutuntersuchung, appliziert. Ein periodisches Glukosespiegelprüfen kann angewandt werden, um eine fehlgeschlagene Steuerung zu detektieren. Zwischenregelschleifen, Steuerkreise mit einer kleineren Verzögerung und kombinierte Regelschleifen (mit sowohl offener Schleife als auch geschlossener Schleife) können in anderen beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung verwendet werden.

LANGZEIT- UND KURZZEITÜBERLEGUNGEN

[0156] Wenn Elektrisierungsimpulse gemäß beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung angelegt werden, werden sowohl Kurzzeit- als auch Langzeitwirkungen fakultativ erwogen. Kurzzeitwirkungen umfassen z.B. Wirkungen auf/von Insulinsekretion und -produktion. Langzeitwirkungen umfassen z.B. Wirkungen auf Gewebelebensfähigkeit und -vermögen und Elektrodenpolarisation.

[0157] Wie unten beschrieben wird, können Langzeitwirkungen negativ sein, wie z.B. Zelltod, oder positiv, wie z.B. Training oder Fördern von Heilen.

[0158] Eine Polarisation und Inkrustation der Elektroden werden fakultativ vermieden, indem Ionenelektroden verwendet werden und ausbalancierte Impulse angelegt werden (mit im Wesentlichen gleichen positiven und negativen Ladungen). Alternativ können speziell beschichtete Elektroden, wie z.B. diejenigen, die mit Iridiumoxid oder Titanitrid beschichtet

sind, verwendet werden. Alternativ oder zusätzlich können relativ große Elektroden verwendet werden. Die Ausbalancierung kann auf einer Pro-Impuls-Basis erfolgen oder kann über mehrere Impulse verteilt sein.

[0159] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung speichert die Steuervorrichtung **102** in einem damit verbundenen Speicher (nicht dargestellt) eine Aufzeichnung der Glukosespiegel, der angewandten elektrischen und/oder pharmazeutischen Steuerung, Nahrungsaufnahme und/oder die Wirkung der angewandten Steuerung auf eine elektrische Aktivität des Pankreas und/oder Wirkungen auf den Blutglukosespiegel.

ZELLULARES TRAINING

[0160] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die aufgebrachte Elektrisierung und/oder pharmazeutischen Profile verwendet, um das Verhalten von Inselzellen zu modifizieren, wobei im Wesentlichen die Zellen trainiert werden, um sich gewissen Bedingungen anzupassen. Es wird erwartet, dass ein geringfügiges Stressen einer Beta-Zelle die Zelle eine Kompensation vornehmen lässt, z.B. durch Vergrößern oder indem eine Produktion von neuen Beta-Zellen hervorgerufen wird. Es ist bekannt, dass ein solcher Regenerationsmechanismus vorhanden ist, wie z.B. beschrieben in "Amelioration of Diabetes Mellitus in partially Depancreatized Rats by poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors. Evidence of Islet B-cell Regeneration" von Y Yonemura et al. in Diabetes; 33(4): 401-404, April 1984. Ein Überstressen kann die Zelle abtöten. Folglich muss das Stressniveau, das die Arbeit der Zellen steigert, vielleicht durch Probieren für jeden Patienten bestimmt werden. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Probiervorgänge auf unterschiedlichen Teilen des Pankreas ausgeführt, fakultativ mit einer Vorspannung zum Unterstressen statt für ein Überstressen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird ein Überstressen durch eine markante Verringerung in Insulinabgabe oder durch verringertes oder abnormales elektrisches Ansprechen bestimmt.

[0161] Alternativ oder zusätzlich kann eine Pankreaszelle, die gegenüber Mediumglukosespiegeln unempfindlich ist, trainiert werden, so dass sie auf einen niedrigeren Glukosespiegel empfindlich ist, indem sie häufiger erregt wird und/oder zu Zeiten von geringfügig erhöhten Glukosespiegeln erregt wird.

[0162] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden solche Trainingsimpulse in Kombination mit Arzneimitteln angelegt, die darauf abzielen, eine Regeneration oder ein Heilen zu bewirken.

[0163] Es wird angemerkt, dass ein Training und Ak-

tivierungsprofil anpassen auch verwendet werden können, um eine Zelle in einem Patienten in Form zu halten, der temporär Insulin nimmt, oder eine Zelle zu unterstützen, die sich z.B. von einem toxischen Material oder von dem Ausbruch von Diabetes erholt.

ZUSÄTZLICHE BEISPIELHAFTE LOGIK

[0164] [Fig. 3B](#) ist ein Flussdiagramm eines anderen beispielhaften Steuerlogikschemas **240** gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung. [Fig. 3B](#) ähnelt [Fig. 3A](#), jedoch ist ein niedrigerer Grad einer Unterscheidung zwischen Glukosespiegeln in [Fig. 3B](#) zwecks einer deutlichen Darstellung dargestellt. Die Bezugswerte in [Fig. 3B](#) sind um 40 größer als für entsprechende Elemente in [Fig. 3A](#).

[0165] [Fig. 3B](#) veranschaulicht ein Steuern von Hormonspiegeln, ein Erhöhen einer Glucagonsekretion und ein Auswählen eines Behandlungsprotokolls oder -parameters auf Grundlage der Wirkung auf Pankreashormonen außer Insulin.

[0166] Ansprechend auf ein Glukosespiegelerfassen (**242**), ob der Spiegel niedrig ist, was eine Hypoglykämie darstellt, wird eine Insulinsekretion fakultativ unterdrückt (**246**). Alternativ oder zusätzlich wird eine Glucagonsekretion erhöht (**245**).

[0167] Wenn die Glukosespiegel normal sind (**250**), wird eine zusätzliche Prüfung fakultativ im Hinblick darauf ausgeführt, ob die Hormonspiegel normal sind (**251**). In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Hormonspiegel (z.B. Insulin und/oder Glucagon) unter Verwendung von geeigneten Sensoren, z.B. faseroptischen Sensoren oder chemischen Assaysensoren beschränkter Verwendung, direkt gemessen. Alternativ oder zusätzlich werden die Spiegel auf Grundlage der Variation in Blutglukosespiegeln und/oder einer elektrischen Aktivität des Pankreas veranschlagt. Wenn Hormonspiegel zu niedrig sind, werden sie erhöht (**253**). Möglicherweise wird, wenn die Hormonspiegel zu hoch sind, eine Stimulation angehalten und/oder selbst unterdrückt (nicht dargestellt). Möglicherweise wird eine zu derjenigen der [Fig. 3A](#) und [Fig. 3B](#) ähnliche Steuerlogik durch ein Erfassen von Hormonspiegeln angetrieben.

[0168] Sprungelemente **252** bis **258** sind dieselben wie in [Fig. 3A](#). Wenn der Glukosespiegel hoch ist und ein schnelles Ansprechen gewünscht wird, wird eine Prüfung im Hinblick darauf vorgenommen, welche einer Mehrzahl von verfügbaren Behandlungen und/oder Behandlungsparametern bevorzugt ist (**260**). Ein Problem ist, welche Behandlung die Sekretion von Glucagon hervorruft, welche Sekretion die gewünschte Glukoseverringeringswirkung vereitelt.

[0169] Jedenfalls wird, wenn nach einer geeigneten Zeitverzögerung die Glukosespiegel nicht gefallen sind (**266**), eine drastischere Behandlung angewandt.

IMPULSFORMEN UND -PARAMETER

[0170] Der Bereich von Impulsformen, der nützlich angewandt werden kann, ist sehr breit. Es muss angemerkt werden, dass erwartet wird, dass das Ansprechen der Zellen in verschiedenen Patienten oder von unterschiedlichen Zellen in einem selben Patienten selbst auf dieselben Impulse sich beträchtlich unterscheidet, z.B. aufgrund von Genetik und Krankheitszustand. Auch wird die Leitung von elektrischen Signalen in der Nähe des Pankreas durch die unregelmäßige geometrische Form des Pankreas und die Schichten von Fett, die ihn umgeben, beeinflusst. Diese isolierenden Schichten können die Anwendung von höheren als erwarteten Amplituden erfordern.

[0171] Es wird auch angemerkt, dass mindestens für einige Ausführungsformen das Anlegen des Impulses dazu dient, einen gewissen Teil des Pankreas zu beeinflussen und nicht das ganze Pankreas.

[0172] Das Fehlen einer signifikanten Ausbreitung von Aktionspotentialen von einer Insel des Pankreas zu einer anderen kann ein relativ gleichförmiges Feld in dem Teil des Pankreas, der zu beeinflussen ist, erfordern. Jedoch werden vollständig gleichförmige Felder nicht erfordert, da jegliche Randwirkungen nur auf die Inseln mit den dazwischenliegenden elektrischen Feldstärken begrenzt sind, und/oder weil es erwartet wird, dass das Zellverhalten mit der angelegten Amplitude nicht jäh variiert, außer vielleicht bei gewissen Schwellenniveaus.

[0173] Weiter kann das Verhalten von Beta-Zellen vom Glukosespiegel, vom zellularen Insulinspeicherspiegel und/oder von einer vorherigen Aktivität der Zellen abhängen. Anders als Herzzellen, die kontinuierlich und typischerweise an einer Grenze von ihrem Vermögen und/oder Sauerstoffverwendung arbeiten, werden normale Pankreaszellen mit langen Ruhepausen versehen und arbeiten bei submaximalen Niveaus.

[0174] Ein erster Parameter des Impulses ist, ob er Wechselstrom oder Gleichstrom ist. Da der Impuls periodisch angelegt werden kann, wird der Term Gleichstromimpuls für einen Impuls verwendet, der während einer einzigen Anlegung in einer Amplitude nicht beträchtlich alterniert, während ein Wechselstromimpuls z.B. mit einer Eigenfrequenz von einer Größenordnung größer als 1/Impulsdauer alterniert. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden Gleichstromimpulse oder Impulse mit einer kleinen Anzahl von Zyklen pro Anlegung, ver-

wendet. Bei dieser Verwendung wird ein Impuls, der auf einen Burst synchronisiert ist, als Wechselstrom betrachtet, wenn er in der Amplitude z.B. zehnmal über der Burstdauer alterniert, obwohl diese Frequenz tatsächlich geringer als die Aktionspotentialfrequenz ist. Wenn umgekehrt der Impuls ein Rechteckimpuls ist, der auf die einzelnen Aktionspotentiale synchronisiert ist, wird er für diese Erörterung als ein Gleichstromimpuls betrachtet, obwohl seine tatsächliche Frequenz höher als die des Wechselstromimpulses ist.

[0175] Beispielhafte Frequenzen für Wechselstromimpulse, die auf Bursts aufgebracht werden, liegen zwischen 1 und 1000 Hz und für Wechselstromimpulse, die auf Aktionspotentiale aufgebracht werden, zwischen 20 und 2000 Hz. Fakultativ liegen die Wechselstromfrequenzen zwischen 50 und 150 Hz.

[0176] Verschiedene Impulsdauern können verwendet werden. Ein Vorteil eines langandauernden Gleichstromimpulses ist das Fehlen von Übergängen, die anderes Gewebe unbeabsichtigt beeinflussen könnten. Es wird erwartet, dass ein solcher Impuls zur Hyperpolarisation von Zellen nützlich ist und folglich mehrere Sekunden oder selbst Minuten oder Stunden lang andauern kann. Fakultativ werden jedoch sehr lang andauernde Impulse unterbrochen und möglicherweise ihre Polarität gewechselt, um nachteilige Wirkungen zu verhindern, wie z.B. eine Gewebepolarisation in der Nähe der Elektroden oder eine Überpolarisation des Zielgewebes.

[0177] Ein Impuls zur Beeinflussung eines Burst kann z.B. zwischen 1 ms und 100 Sekunden andauern. Beispielhafte Dauern sind 10 ms, 100 ms und 0,5 Sekunden. Lange Impulse können z.B. 2 oder 20 Sekunden lang sein. Ein Impuls zur Beeinflussung eines einzigen Aktionspotentials ist im Allgemeinen beträchtlich kürzer, wobei er z.B. zwischen 10 und 500 ms lang ist. Beispielhafte Dauern sind 20, 50 und 100 ms. Jedoch können längere Impulse, wie z.B. 600 oder 6000 ms lange auch angewendet werden.

[0178] Bei Wechselstromimpulsen können verschiedene Tastgrade verwendet werden, z.B. 10%, 50%, 90% und 100%. Die Prozentsätze können die Ein-/Aus-Zeit des Impulses widerspiegeln, oder sie können die relativen Ladungsdichten während der Ein- und Aus-Zeiten widerspiegeln. Z.B. kann ein 50%iger Tastgrad im Mittel 50% des maximalen Ladungsflusses des Impulses liefern.

[0179] Ein Impuls kann unipolar oder bipolar sein. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden ausbalancierte Impulse mit insgesamt einer Null-Ladungsübertragung verwendet. Alternativ kann jedoch das Ausbalancieren auch über einen Zug von Impulsen oder über eine längere Periode erzielt werden. Es wird erwartet, dass mindestens für einige Im-

pulswirkungen die Inseln unabhängig von der Polarität des angelegten Impulses wirken. Jedoch können Änderungen in der Polarität noch wünschenswerte Wirkungen aufweisen, z.B. durch Erzeugen von Ionenströmen.

[0180] Es ist bekannt, dass unterschiedliche Impulseinhüllende mit Zellmembranen auf unterschiedliche Weisen wechselwirken. Die Impulseinhüllende kann z.B. sinusförmig, dreieckig, quadratisch und exponentiell abklingend, doppelphasisch oder S-förmig sein. Der Impuls kann symmetrisch oder asymmetrisch sein. Fakultativ wird die Impulseinhüllende ausgewählt, um Variationen in der Gewebeimpedanz während der Impulsanlegung und/oder Wirkungsgrad und/oder Einfachheit der Leistungselektronik zu berücksichtigen.

[0181] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird der Impulsstrom gesteuert, z.B. um innerhalb eines Bereichs zu bleiben. Alternativ oder zusätzlich wird die Impulsspannung gesteuert, z.B. um innerhalb eines Bereichs zu bleiben. Alternativ oder zusätzlich werden sowohl Strom als auch Spannung mindestens teilweise gesteuert, z.B. in gewissen Bereichen gehalten. Möglicherweise wird ein Impuls durch seine Gesamtladung definiert.

[0182] Unterschiedliche Typen von Impulsen weisen im Allgemeinen, aber nicht notwendigerweise, unterschiedliche Amplituden auf. Die unterschiedlichen Wirkungen der Impulse können auch eine Funktion der Zellaktivitätsphase und insbesondere der Empfindlichkeit der Zelle für elektrische Felder zum Zeitpunkt einer Anlegung sein. Beispielhafte Impulsamplitudentypen sind Subschwellenwertimpulse, die den Depolarisationszustand der Zelle beeinflussen, und kanalbeeinflussende Impulse. Diese Impulse sind nichtbeschränkende Beispiele für Nicht-Erregungsimpulse, die kein sich ausbreitendes Aktionspotential in der Insel bewirken, entweder wegen einer absolut niedrigen Amplitude oder aufgrund einer relativ niedrigen Amplitude (relativ zur Zellempfindlichkeit). Ein Inselstrom von 5 pA wird in der Medtronic-PCT-Veröffentlichung für stimulierende Impulse vorgeschlagen.

[0183] Schrittmacherimpulse rufen bestimmt ein sich ausbreitendes Aktionspotential hervor, es sei denn der Schrittmacherimpuls fängt sämtliche Zellen in der Insel ein, in welchem Fall es für das Aktionspotential keinen Ort gibt, wohin es sich ausbreiten soll.

[0184] "Defibrillations"-Impulse sind stärker als Schrittmacherimpulse und verursachen eine Ruhepause im elektrischen Zustand der beeinflussten Zellen.

[0185] Porenbildende Impulse, z.B. Hochspannungsimpulse, erzeugen Poren in der Membran der

beeinflussten Zellen, wobei ermöglicht wird, dass Calcium hinein- oder herausleckt, und/oder ermöglicht wird, dass Insulin herausleckt.

[0186] Die obigen Impulstypen wurden in der Reihenfolge von ansteigender typischer Amplitude aufgelistet. Beispielhafte Amplituden hängen von vielen Faktoren ab, wie oben angemerkt. Jedoch liegt ein beispielhafter Schrittmacherimpuls zwischen 1 und 20 mA. Ein beispielhafter Nicht-Erregungsimpuls liegt zwischen 1 und 7 mA. Ein Subschwellenwertimpuls kann z.B. zwischen 0,1 und 0,5 mA liegen. Es wird angemerkt, dass das Fehlen einer Erregung auf die Zeitsteuerung einer Anlegung des Impulses zurückführbar sein kann.

[0187] Einfache Impulsformen können kombiniert werden, um komplexe Impulsformen zu bilden und insbesondere, um Impulszüge zu bilden. Ein Beispiel für einen Impulszug ist ein Zweifachschrittmacherimpuls (zwei Impulse, die durch eine 20 ms-Verzögerung separiert sind), um einen Einfang eines Schrittmachersignals sicherzustellen.

[0188] Ein anderes Beispiel für einen Impulszug ist ein Schrittmacherimpuls, dem mit einer kurzen Verzögerung ein Plateau-verlängernder Impuls und/oder andere Aktionspotentialsteuerimpulse folgen. Folglich wird ein Schrittmachen nicht nur möglicherweise bei einer höheren als normalen Rate erzwungen, sondern es wird auch die Wirksamkeit von jedem Aktionspotential erhöht. Die Verzögerung zwischen dem Schrittmacherimpuls und dem Aktionspotentialsteuerimpuls kann z.B. von der Form des Aktionspotentials und insbesondere von der Zeitsteuerung eines Öffnens und Schließens der verschiedenen Ionenkanäle oder Pumpen abhängen. Beispielhafte Verzögerungen sind 10, 50, 200 und 400 ms.

[0189] In einigen Ausführungsformen der Erfindung wird ein Gradientenimpuls angelegt. Ein erster Teil des Impulses blockiert erste Zellen dagegen, auf einen zweiten Teil des Impulses anzusprechen. Ein solcher Impuls kann z.B. verwendet werden, um zwischen unterschiedlichen Zelltypen zu unterscheiden, zwischen Zellen, die unterschiedliche Stimulationsniveaus aufweisen, und/oder zwischen Zellen, die ein schnelles Ansprechen aufweisen, und Zellen, die ein langsames Ansprechen aufweisen. Das exakte Verhalten von solch einem Impuls und/oder geeigneten Parametern kann während eines Trainingsstadiums bestimmt werden, das mit Bezug auf [Fig. 7](#) unten beschrieben ist.

IMPULSZEITSTEUERUNGEN

[0190] Es werden nicht nur verschiedene Impulsformen in Betracht gezogen, sondern es werden auch unterschiedliche Variationen in ihrer Periodizität betrachtet.

[0191] Eine erste Überlegung ist, ob ein Erregungs- und/oder ein Nicht-Erregungsimpuls auf die Pankreasaktivität synchronisiert werden soll oder nicht. Wenn der Impuls synchronisiert wird, kann er auf die Aktivität von speziellen Zellen oder Inseln, die gemessen werden, synchronisiert werden. Wie oben angegeben, kann ein Schrittmacherimpuls zum Pankreas eine Synchronisation erzwingen. Der Impuls kann auf einzelne Aktionspotentiale und/oder auf eine Burstaktivität synchronisiert werden. In einem Aktionspotential kann der Impuls auf unterschiedliche Merkmale des Aktionspotentials synchronisiert werden, z.B. die Depolarisation, das Plateau, die Repolarisation und Ruheperioden vor einer Depolarisation. Nicht alle Aktionspotentiale zeigen exakt diese Merkmale.

[0192] Innerhalb eines Burst kann ein Impuls auf den Anfang oder das Ende des Burst oder auf Änderungen in der Burstteinhüllenden synchronisiert sein, z.B. signifikanten Verringerungen in der Aktionspotentialfrequenz oder -amplitude.

[0193] Wie hierin verwendet, umfasst eine Synchronisation auf ein Ereignis, dass sie mit einer Verzögerung in Bezug zu dem Ereignis, das auftritt, eingebracht wird oder mit einer Verzögerung dazu, wenn erwartet wird, dass das Ereignis auftritt (positive oder negative Verzögerung). Eine solche Verzögerung kann konstant sein oder kann variieren, wobei sie z.B. von dem Aktionspotential oder der Burstaktivität abhängt.

[0194] Der Impuls kann an jedes Ereignis angelegt werden, auf das er synchronisiert wird, z.B. jedes Aktionspotential oder jeden Burst. Alternativ werden die Impulse an weniger als alle Ereignisse angelegt, z.B. bei einem Verhältnis von 1:2, 1:3, 1:10 oder 1:20. Ein beispielhafter Grund zur Verringerung des Impulsanlegungsverhältnisses besteht darin, Überstressen der Beta-Zellen und Verursachen einer Zelldegeneration zu verhindern oder eine feinere Kontrolle über eine Sekretionsrate bereitzustellen.

[0195] Bei einigen Impulsen ist ein signifikanter Parameter die Frequenz einer Anlegung des Impulses (wie von der Frequenz von Amplitudenvariationen in einem einzigen Impuls unterschieden). Beispielhafte Frequenzen reichen von 0,1 Hz bis zu 100 Hz, abhängig vom Impulstyp.

[0196] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung hängen die Impulsparameter von dem Insel- oder elektrische Zellen- und/oder physiologischen Zustand ab. Ein solcher Zustand kann z.B. unter Verwendung geeigneter Sensoren bestimmt werden oder kann aus einem globalen Zustand eines Glukosespiegels veranschlagt werden.

SENSOREN

[0197] Viele Typen von Sensoren können in Richtung auf eine Bereitstellung einer Rückkopplung für die Steuervorrichtung **102** nützlich angewandt werden, umfassend z.B.:

(a) Glukosesensoren z.B. zur Bestimmung des tatsächlichen Glukosespiegels und Bereitstellung einer Rückkopplung auf die Wirkungen der Pankreasbehandlung. Folglich wird z.B. bei einem Patienten mit einem geschwächten Pankreasansprechen das Pankreas stimuliert, um mehr Insulin zu sekretieren, wenn die Glukosespiegel zu hoch sind. Viele Typen von Glukosesensoren sind im Stand der Technik bekannt und können für die Zwecke der vorliegenden Erfindung verwendet werden, einschließlich z.B. optische, chemische, Ultraschall-, Herzfrequenz-, biologische (z.B. eingekapselte Beta-Zellen) und elektrische Sensoren (die Beta-Zellen- und/oder elektrisches Inselverhalten verfolgen). Diese Sensoren können im Innern des Körpers oder außerhalb von ihm sein, mit der Steuervorrichtung **102** durch drahtgebundene oder drahtlose Mittel verbunden, in Kontakt mit dem Blut oder außerhalb von Blutgefäßen sein.

(b) Verdauungssensoren, z.B. zum Detektieren der Verdauung – oder bevorstehenden Aufnahme – von Mahlzeiten und z.B. Veranlassen der Produktion von Insulin oder Anstieg in einer Zellempfindlichkeit. Viele geeignete Sensoren sind im Stand der Technik bekannt, z.B. Impedanzsensoren, die die Magenimpedanz messen, Beschleunigungssensoren, die Magen- oder Eingeweidebewegungen messen, und elektrische Sensoren, die eine elektrische Aktivität messen. Verdauungserfassende Zellen sind inhärent problematisch, wenn sie kein Maß von Glukose bereitstellen, die tatsächlich verdaut wird. Fakultativ werden sie in Kombination mit anderen Sensoren verwendet und/oder nur, wenn der Verdauungsapparat in einem Profilanpassungssessen aktiviert wird, z.B. eine langandauernde Aktivierung oder eine Aktivierung, die entlang dem Verdauungsapparat vorrückt. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung kann eine Stimulation während der Verdauung zu mindestens einigen Teilen des Pankreas angehalten werden (z.B. solchen, die weniger Inseln umfassen), um ein Inkonfliktgeraten mit anderen Zelltypen in den Bauchspeicheldrüsen zu vermeiden, z.B. denjenigen, die Verdauungssäfte produzieren. Alternativ oder zusätzlich kann die Anwendung einer Stimulation im Allgemeinen optimiert werden, um eine Wechselwirkung mit Nicht-Beta-Zellen zu verringern, z.B. Alpha-Zellen. Da Alpha-Zellen Glucagon erzeugen, kann ihre Stimulation bestimmt werden, indem Serumglucagonspiegel verfolgt werden.

(c) Pankreasaktivitätssensoren, z.B. Elektroden, die mit dem ganzen Pankreas, kleinen Teilen da-

von, einzelnen Insel(n) oder einzelnen Zelle(n) in einer Insel gekoppelt sind. Solche Sensoren sind nicht nur nützlich, um eine Rückkopplung auf die Aktivität des Pankreas zu liefern und um anzuzeigen, ob die angelegten Impulse eine gewünschte elektrische (im Gegensatz zur Glukose-) Wirkung aufwiesen, sondern auch zum Synchronisieren auf die elektrische Pankreasaktivität.

(d) Calciumsensoren, sowohl für interzelluläre Räume als auch für extrazelluläre Räume. Wie man einsehen kann, kann ein Messen von Calcium im Innern einer Zelle das Verhalten der Zelle beeinflussen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird nur eine oder ein paar Zellen als eine Probe für den Zustand der anderen Zellen verwendet. Ein beispielhaftes Verfahren zur intrazellulären Calciummessung besteht darin, die Zelle mit einem Calcium-empfindlichen Färbemittel zu färben und ihre optischen Charakteristiken zu verfolgen. Es wird angemerkt, dass sowohl intra- als auch extrazelluläre Calciumspiegel die elektrische und Sekretionsaktivität von Beta-Zellen beeinflussen können.

(e) Insulinsensoren von jeglichem im Stand der Technik bekannten Typ können verwendet werden, um das Ansprechen einer einzelnen Insel, des Pankreas als Ganzes zu messen und/oder Blutspiegel von Insulin zu bestimmen.

(f) Sensoren für andere Pankreashormone, z.B. für Glucagon und/oder Somatostatin. Wie unten erwähnt wird, können in einigen Fällen die Spiegel von verschiedenen Pankreashormonen auf Grundlage von Änderungen in Blutglukosespiegeln veranschlagt werden, welche Änderungen vorher beobachteten Änderungen entsprechen, während welcher die Hormonspiegel gemessen wurden.

[0198] Die Messungen der obigen Sensoren werden fakultativ verwendet, um die Impulsparameter oder den Impulsanwendungsmodus zu modifizieren. Alternativ oder zusätzlich werden die Sensoren verwendet, um das Ansprechen auf den Modus und/oder ein Fehlen einer Anlegung von Impulsen zu verfolgen, oder zur Kalibrierung verwendet.

[0199] Unterschiedliche Erfassungsmodi können verwendet werden, einschließlich kontinuierliches Erfassen und periodisches Erfassen. Einige Sensoren können eine häufige Messung bereitstellen, z.B. alle paar Sekunden oder Minuten. Andere Sensoren können beträchtlich langsamer sein, wobei z.B. eine Messung alle zehn Minuten oder jede Stunde vorgenommen wird. Wenn nur eine periodische Messung erforderlich ist, kann die Messung ein Mittelwert über die Zeit zwischen Messungen sein oder sie kann ein Mittelwert über eine kürzere Zeit oder ein Augenblickswert sein. In einigen Fällen ist ein integratives Langzeiterfassen z.B. von einer Gesamtinsulinproduktion wünschenswert. Ein chemischer Einmalsen-

sor kann für ein solches integratives Erfassen geeignet sein.

ELEKTRODENTYPEN

[0200] Die verwendeten Elektroden können Ein-funktionalitätselektroden, z.B. nur für Schrittmacher- oder nur für Nicht-Erregungsimpulse, sein. Auch können unterschiedliche Typen von Nicht-Erregungsimpulsen, wie z.B. Hyperpolarisations- und Plateau-verlängernde Impulse, unterschiedliche Typen von Elektrodengeometrien verwenden. Alternativ kann eine Kombinationselektrode, die sowohl einen Schrittmacherteil als auch einen Impulsanlegungsteil umfasst, bereitgestellt werden. Die unterschiedlichen Typen von Elektroden können unterschiedliche Formen aufweisen, wobei sie z.B. wegen der Schrittmacherelektrode für einen Wirkungsgrad konzipiert sind und der Impulselektrode für eine Feldgleichförmigkeit konzipiert sind. Die zwei Elektrodenfunktionen können einen selben Leiter teilen, oder sie können unterschiedliche Leiter verwenden. Alternativ wird eine Einelektrodenform für sowohl Schrittmacher- als auch Nicht-Erregungsimpulsanlegung verwendet.

[0201] Die [Fig. 4A–Fig. 4D](#) veranschaulichen unterschiedliche Typen von Elektroden, die für eine Pankreaselektrisierung geeignet sein können, gemäß beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung.

[0202] [Fig. 4A](#) veranschaulicht eine Punktelektrode **300** mit einem einzigen elektrischen Kontaktbereich an einem Ende **304** ihres Leiters **302**.

[0203] [Fig. 4B](#) veranschaulicht eine Linienelektrode **306** mit einer Mehrzahl von elektrischen Kontakten **310** entlang einer Länge ihres Leiters **308**. Ein Vorteil einer Draht- und Punktelektrode ist eine erwartete Leichtigkeit bei einer Implantation unter Verwendung von Endoskop- und/oder anderen minimalinvasiven Techniken. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden mehrere Drahtelektroden implantiert.

[0204] [Fig. 4C](#) veranschaulicht eine Maschenelektrode **312**, die einen Leiter **314** enthält und eine Mehrzahl von Kontaktpunkten **318** an Treffpunkten von Maschendraht **316** aufweist. Alternativ oder zusätzlich stellen einige von den Drahtsegmenten zwischen Treffpunkten langgestreckte elektrische Kontakte bereit.

[0205] Jeder von den Kontaktpunkten kann klein gemacht werden, z.B. geringfügig größer als eine Insel. Alternativ werden größere Kontaktbereiche verwendet. In Linienelektroden sind beispielhafte Kontaktbereiche 0,2, 0,5, 1,2 oder 5 mm lang. In einigen Ausführungsformen der Erfindung können kleinere Kontaktbereiche als diejenigen, die für Herzschrittmacher

verwendet werden, geeignet sein, da kleinere Felder ausreichend sein können.

[0206] In einigen Ausführungsformen wird eine Volumenerregung des Pankreas gewünscht. [Fig. 4D](#) veranschaulicht verschiedene Volumenerregungselektroden. Eine Plattenelektrode **320** umfasst eine Platte **322**, die gleichzeitig einen großen Bereich erregen kann. Eine Kugelelektrode **324** umfasst einen kugelförmigen Kontaktbereich **326** mit einem Radius von z.B. 2 oder 4 mm, um Gewebe, das die Kugel **326** umgibt, zu erregen. Eine hohle Volumenelektrode **328** umfasst z.B. einen offenen Volumenkontaktbereich **330**, z.B. eine Maschenkugel oder einen Becher, die verwendet werden können, um Gewebe in Kontakt mit einem beliebigen Teil der Kugel **330** zu erregen, einschließlich ihres Innern. Eine andere Möglichkeit ist eine aufgespulte Elektrode. Fakultativ weisen die Spulen einen signifikanten Radius, wie z.B. 2 oder 5 mm, auf, so dass sie ein signifikantes Pankreasgewebe einschließen. Es wird angemerkt, dass Volumen(und auch andere Elektroden)-Elektroden einen kleinen oder großen Teil des Pankreas umfassen können oder selbst so gelegen sind, dass im Wesentlichen sämtliche Insulin-produzierenden Teile des Pankreas elektrisiert werden.

[0207] Jegliche der obigen Elektroden kann unipolar oder bipolar sein. In bipolaren Ausführungsformen kann ein einzelner Kontaktbereich aufgespalten sein oder die bipolare Aktivität kann zwischen benachbarten Kontaktpunkten gezeigt werden.

[0208] Zusätzlich können die obigen Mehrkontakt-punktelektroden sämtliche Kontaktpunkte miteinander kurzgeschlossen aufweisen. Alternativ können mindestens einige von den Kontaktpunkten separat und fakultativ unabhängig von anderen Kontaktpunkten in einer selben Elektrode elektrisiert werden.

[0209] Ein elektrischer Kontakt zwischen einer Elektrode und dem Pankreas kann auf viele Weisen verbessert werden, indem z.B. eine poröse Elektrode, Steroide (insbesondere durch Verwendung von Steroid-eluierenden Elektroden) und/oder andere im Stand der Technik bekannte Techniken verwendet werden. Der Typ von Elektrode kann ein beliebiger von denjenigen sein, die im Stand der Technik bekannt sind, und insbesondere denjenigen, die zur elektrischen Langzeitstimulation konzipiert sind.

[0210] [Fig. 4E](#) veranschaulicht einen unterschiedlichen Typ von Elektrode, bei der ein Gehäuse **332** der Steuervorrichtung **102** als eine oder mehrere Elektroden dient. Das Gehäuse **332** kann konkav, konvex sein oder eine komplexere Geometrie aufweisen. Möglicherweise werden keine externen Elektroden außerhalb des Gehäuses **332** verwendet. Fakultativ wird das Gehäuse **332** dann konkav gemacht, um das Pankreas aufzunehmen. Alternativ wird mindes-

tens eine gemeinsame Elektrode **336** außerhalb der Steuervorrichtung **102** vorgesehen. Alternativ oder zusätzlich dient das Gehäuse **332** der Steuervorrichtung **102** als eine gemeinsame Elektrode. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung ist eine Mehrzahl von Elektroden **334** in dem Gehäuse **332** ausgebildet. Die Elektrodentypen können z.B. beliebige von denen, die oben beschrieben sind, sein. Fakultativ, aber nicht notwendigerweise, stehen die Elektroden **334** aus dem Gehäuse **332** vor. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung ist die Steuervorrichtung **102** in Kontakt mit dem Pankreas **100** angeordnet, da eine elektrisch isolierende Schicht von Fett gewöhnlich das Pankreas einkapselt. Fakultativ ist die Geometrie des Gehäuses **332** so hergestellt, dass sie mit der Form des Pankreas übereinstimmt, wodurch ein Kontakt mit dem Pankreas und ein minimales Trauma am Pankreas durch die Implantation gewährleistet ist. Fakultativ ist ein flexibles oder mehrteiliges Scharniergehäuse vorgesehen, um das Gehäuse besser an den Pankreas anzupassen.

[0211] Die Elektroden können in vielen Weisen am Pankreas befestigt sein, einschließlich z.B. unter Verwendung von einem oder mehreren Nahtmaterialien oder Klammern, die für Windungen oder Rauigkeit im Elektrodenkörper sorgen, unter Verwendung eines Klebstoffs oder durch Festhalten des Pankreas oder nahegelegenen Gewebes. Eine Elektrode kann eine Schleife, ein Loch oder eine andere Struktur in ihr enthalten, um das Nahtmaterial oder Klammer daran zu befestigen. Es wird angemerkt, dass sich das Pankreas nicht so viel wie das Herz herumbewegt, so dass weniger elastische Elektroden- und Leitungsmaterialien und Anbringverfahren verwendet werden können.

[0212] Verschiedene Kombinationen der obigen Elektroden können in einem einzigen Gerät verwendet werden, z.B. eine Kombination einer Maschenelektrode unterhalb des Pankreas und eine Masse-Nadelelektrode über dem Pankreas. Eine solche Masseelektrode kann auch in nahegelegenen Strukturen, wie z.B. die Bauchmuskeln, eingesetzt werden.

[0213] Wie unten beschrieben, kann das Pankreas als Mehrzahl von gesteuerten Gebieten gesteuert werden. Eine einzige Elektrode kann zwischen mehreren Gebieten gemeinsam genutzt werden.

[0214] Alternativ oder zusätzlich kann eine Mehrzahl von unterschiedlichen Elektroden für die unterschiedlichen Gebiete oder selbst für ein einziges Gebiet bereitgestellt werden.

PANKREASSTEUERGEBIETE

[0215] [Fig. 5](#) veranschaulicht ein Pankreas, das in

eine Mehrzahl von Steuergebieten **340** unterteilt ist, wobei jedes Gebiet durch eine unterschiedliche Elektrode **342** elektrisiert wird. Die Steuergebiete **340** können sich überlappen (wie dargestellt) oder sie können nichtüberlappend sein. Möglicherweise ist das ganze Pankreas auch ein Steuergebiet, z.B. zur Insulinsekretionsunterdrückung. Obwohl ein signifikanter Prozentsatz des Pankreas fakultativ gesteuert wird, z.B. 10%, 20%, 40% oder 60%, kann ein Teil des Pankreas ungesteuert bleiben, z.B. als ein Steuergebiet oder als eine Sicherheitsmaßnahme. Die Anzahl von Steuergebieten kann variieren, wobei sie z.B. zwei, drei, vier, sechs oder selbst zehn oder mehr ist.

[0216] Eine mögliche Verwendung von verschiedenen Steuergebieten besteht darin, zu ermöglichen, dass ein Teil des Pankreas ruht, während ein anderer Teil stimuliert wird, um sich anzustrengen. Eine andere mögliche Verwendung ist zur Prüfung von unterschiedlichen Behandlungsprotokollen bei unterschiedlichen Gebieten. Eine andere mögliche Verwendung besteht darin, eine unterschiedliche Steuerlogik für Teile des Pankreas mit unterschiedlichen Vermögen bereitzustellen, um diese Gebiete besser zu nutzen oder eine Schädigung an diesen Gebieten zu verhindern. Z.B. können unterschiedliche Impulse an schnell ansprechende oder langsam ansprechende Teile angelegt werden. Zusätzlich können einige Teile des Pankreas mehr erkrankt sein als andere Teile.

[0217] Fakultativ variiert die Dichte und/oder Größe der Elektrodenplatzierung auf dem Pankreas (und unabhängig steuerbare Teile der Elektroden) und ist z.B. von der Verteilung und Dichte von Inselzellen im Pankreas abhängig. Z.B. kann ein dichter bevölkerter Abschnitt des Pankreas mit einer feineren elektrischen Steuerung versehen sein. Es wird angemerkt, dass die Verteilung die ursprüngliche Verteilung sein kann oder die Verteilung sein kann, nachdem das Pankreas erkrankt ist oder einige der Zellen abstarben oder beschädigt wurden.

[0218] Wie oben angemerkt, können unterschiedliche Teile des Pankreas unterschiedliche Typen und/oder relative Mengen von verschiedenen Hormonen produzieren. Folglich kann eine selektive räumliche Steuerung benutzt werden, um einen gewünschten Hormonspiegel und/oder -mischung zu erzielen.

IMPLANTATIONSVERFAHREN

[0219] Die Implantation der Steuervorrichtung **102** kann eine Implantation von Elektroden und eine Implantation der Steuervorrichtung selbst umfassen. Fakultativ werden die zwei Implantationen als eine einzige Prozedur ausgeführt. Jedoch wird es angemerkt, dass jede Implantation ihre eigenen Charaktere-

ristika aufweist. Ein Implantieren eines kleinen Gehäuses im Magen ist eine wohlbekannte Technik und kann z.B. unter Verwendung eines Laparoscops, unter Verwendung offener Chirurgie oder unter Verwendung von Schlüssellochchirurgie ausgeführt werden.

[0220] Eine Implantation von Elektroden in das Pankreas ist keine Standardprozedur. Fakultativ werden langgestreckte abspulende oder aufklappende Elektroden verwendet, so dass eine Elektrodenimplantation vereinfacht ist.

[0221] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Elektroden unter Verwendung einer Laparoskop- oder Endoskopprozedur implantiert. Fakultativ wird auch die Steuervorrichtung **102** unter Verwendung eines Laparoscops oder Endoscops eingesetzt. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung ist die Geometrie der Steuervorrichtung **102** diejenige eines Zylinders, so dass sie besser durch ein Endoskop (flexibles Rohr mit relativ engem Durchmesser) oder ein Laparoskop (starres Rohr mit relativ großem Durchmesser) hindurchtritt. Alternativ wird die Steuervorrichtung **102** separat von den Elektroden implantiert. In einem Beispiel werden die Elektroden mit einem Verbindungsteil (z.B. Drahtenden) der Elektroden leicht verfügbar implantiert. Eine zweite Eintrittswunde wird gemacht, und die Steuervorrichtung wird an den Verbindungsteilen angebracht. Möglicherweise werden die Elektroden mit dem Verbindungsteil zuerst implantiert. Alternativ wird, nachdem die Elektroden implantiert sind, das Endoskop zurückgezogen, wobei der Verbindungsteil im Körper zurückbleibt.

[0222] Die [Fig. 6A](#) und [Fig. 6B](#) sind Flussdiagramme von Implantationsverfahren gemäß beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung.

[0223] [Fig. 6A](#) ist ein Flussdiagramm **400** eines Gallengänglösungsansatzes. Zuerst wird ein Endoskop zu einem Gallengang gebracht, z.B. durch den Magen (**402**). Das Endoskop tritt dann in den Gallengang ein (**404**), z.B. unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren. Wie dargestellt, kann sich das Endoskop durch die Gallengänge entlang dem Pankreas bewegen. Alternativ können die Elektroden durch eine Katheterisierung der Milzarterie oder -vene bereitgestellt werden. Alternativ kann die Pfortader z.B. über eine Laparoskopöffnung im Bauch katheterisiert werden. Die Elektroden werden in oder neben dem Pankreas z.B. in den Blutgefäßen oder den Gallengängen implantiert, wobei das Pankreas eine langgestreckte Drüse ist (**406**). In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird das Endoskop (oder eine Verlängerung davon) zuerst zum anderen Ende des Pankreas vorgerückt, die Elektroden werden am Pankreas angebracht, und dann wird das Endoskop zurückgezogen, wobei die Elektroden zurückgelassen werden. Alternativ kön-

nen die Elektroden aus dem Pankreas heraus vorge-rückt werden, durch sich selbst oder indem ein relativ starrer und/oder navigierbarer Mantel verwendet wird. Fakultativ, aber nicht notwendigerweise, werden Abbildungstechniken, wie z.B. Abbilden durch Licht, Ultraschall oder Röntgenstrahlen, verwendet, um die Elektrode und/oder das Endoskop zu verfolgen. Die Abbildung kann von außerhalb des Körpers oder von innerhalb des Körpers, z.B. vom Ende des Endoscops, erfolgen.

[0224] Jegliche Schädigung an Körperstrukturen wird fakultativ während einer Endoskop/Katheter-Rückholung operativ versorgt (**408**). Alternativ können andere arterielle und/oder venöse Techniken verwendet werden. Bei einigen Techniken wird die Steuervorrichtung **102** implantiert, und dann werden die Elektroden entlang oder im Innern eines Blutgefäßes oder einer anderen Körperstruktur zum Pankreas geführt.

[0225] Bei einer Gallengangimplantation kann eine spezielle Beschichtung auf der Elektrode oder den Leitungen zum Schutz gegen die Gallenfluide vorgesehen sein. Der Kontaktteil der Elektrode kann in Gewebe eingebettet sein, um eine Gallenfluidschädigung daran zu verhindern.

[0226] [Fig. 6B](#) ist ein Flussdiagramm **420** eines alternativen Implantationsverfahrens. Ein Endoskop wird zum Duodenum oder einem anderen Teil der Eingeweide benachbart zum Pankreas (**422**) vorge-rückt. Elektroden werden von den Eingeweiden in das Pankreas verlängert (**424**), während die Steuervorrichtung **102** in den Eingeweiden bleibt. Die Elektroden können auch einen Teil des Wegs entlang der Innenseite der Eingeweide verlaufen. Elektroden auf der anderen Seite des Pankreas können von einem unterschiedlichen Teil der Eingeweide implantiert werden, oder sie verlaufen durch das Pankreas hindurch. Alternativ wird auch die Steuervorrichtung durch ein in der Seite der Eingeweide gebildetes Loch herausgedrückt. Alternativ ist die Steuervorrichtung in einer Tasche der Eingeweide eingeschlossen, wobei die Tasche fakultativ durch Zusammennähen oder -klammern eines Teils der Eingeweide gebildet wird. Alternativ ist die Steuervorrichtung an den Eingeweiden z.B. unter Verwendung von Klammern oder unter Verwendung von Nahtmaterialien angebracht. Jegliche Schädigung an den Eingeweiden kann dann operativ versorgt werden (**426**).

[0227] Wie oben mit Bezug auf [Fig. 1](#) angegeben, kann die Steuervorrichtung **102** ein drahtloses Gerät sein, wobei die Steuerschaltungsanordnung von den Elektroden separat ist. Die Elektroden können einzelne Energiequellen aufweisen, oder sie können unter Verwendung von gebündelter Energie mit Energie versorgt (oder wieder aufgeladen) werden.

[0228] In einer alternativen Ausführungsform ist die Steuervorrichtung **102** ein Mehrteilgerät, das z.B. eine Mehrzahl von Ministeuervorrichtungen umfasst, wobei jede Ministeuervorrichtung einen unterschiedlichen Teil des Pankreas steuert. Die Aktivitäten der Ministeuervorrichtungen können durch eine Kommunikation zwischen den Steuervorrichtungen oder durch eine Mastersteuervorrichtung, z.B. in der separaten möglicherweise externen Einheit **116**, synchronisiert werden. Die Einheit **116** kann die Ministeuervorrichtungen direkt synchronisieren und/oder kann ein Programmieren bereitstellen, um zu bewirken, dass sie auf eine synchronisierte Weise wirken. Eine beispielhafte Geometrie für eine Ministeuervorrichtung ist diejenige von zwei Kugeln, die durch einen Draht verbunden sind. Jede Kugel ist eine Elektrode, eine Kugel enthält eine Energiequelle, und die andere Kugel enthält eine Steuerschaltungsanordnung. Eine Kommunikation zwischen den Ministeuervorrichtungen kann z.B. unter Verwendung von Radiowellen, die fakultativ niederfrequent sind, oder unter Verwendung von Ultraschall erfolgen. Geeignete Sender- und/oder Empfängerelemente (nicht dargestellt) werden fakultativ in den Ministeuervorrichtungen bereitgestellt.

[0229] Alternativ zu einer implantierten Steuervorrichtung kann die Steuervorrichtung außerhalb vom Körper sein, wobei die Elektroden perkutan zum Pankreas eingesetzt sind, oder selbst auf der Außenseite des Körpers bleiben. Alternativ können die Steuervorrichtung und die Elektroden vollständig durch die Eingeweide umschlossen sein. Diese "Implantations"-Verfahren werden manchmal zum temporären Gebrauch des Geräts vorgezogen.

[0230] In einigen Fällen kann eine richtige Implantation von Sensoren problematisch sein, z.B. Sensoren, die einzelne Beta-Zellen oder Inseln festhalten. Bei einer fakultativen Prozedur wird ein Teil des Pankreas entfernt, Sensoren und/oder Elektroden werden daran angebracht, und dann wird der entfernte Teil zurück in den Körper eingeführt.

[0231] In den obigen Ausführungsformen wurde es vorgeschlagen, das Pankreas unter Verwendung von Elektroden oder Elektrodenführungen festzuhalten. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird beim Festhalten aufgepasst, um wichtigere Nerven und Blutgefäße zu vermeiden. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung berücksichtigt die Implantation von Elektroden anderes nahegelegenes erregbares Gewebe und vermeidet eine unbeabsichtigte Stimulation von solchem Gewebe.

KALIBRIERUNG UND PROGRAMMIERUNG

[0232] Die Pankreassteuervorrichtung **102** kann nicht nur, nachdem ein stabiler Krankheitszustand

bekannt ist, sondern auch während eines fortlaufenden Krankheitsverlaufs implantiert werden. Unter diesen Bedingungen und selbst im Gleichgewichtszustand wird erwartet, dass Zellen, die durch die Steuervorrichtung **102** gesteuert werden sollen, erkranken und/oder überstresst werden und sich etwas unvorhersehbar verhalten können. Folglich kann in einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung eine Optimierung der Steuerung des Pankreas eine Kalibrierung der Steuervorrichtung, nachdem sie implantiert ist, erfordern. Jedoch wird es angemerkt, dass eine solche Kalibrierung kein wesentliches Merkmal der Erfindung ist und selbst überflüssig sein kann, insbesondere, wenn eine vernünftige Veranschlagung des physiologischen Pankreaszustands vor einer Implantation bestimmt werden kann.

[0233] [Fig. 7](#) ist ein Flussdiagramm **500** eines beispielhaften Verfahrens zur Steuervorrichtungsimplantation und -programmierung gemäß einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung. Andere Verfahren können auch praktiziert werden.

[0234] Vor einer Implantation wird ein Patient fakultativ diagnostiziert (**502**), und ein erwarteter Vorteil einer Implantation wird fakultativ bestimmt. Es wird jedoch angemerkt, dass die Steuervorrichtung **102** auch für diagnostische Zwecke verwendet werden kann, was auf ihr Vermögen zurückzuführen ist, Messungen über ausgedehnte Zeitspannen vorzunehmen und das Ansprechen der Pankreaszellen auf unterschiedliche Stimuli und Situationen zu bestimmen.

[0235] Eine Steuervorrichtung wird dann z.B. wie oben beschrieben implantiert, und es wird eine Anfangsprogrammierung bereitgestellt (**504**). Die Anfangsprogrammierung kann ausgeführt werden, während sich die Steuervorrichtung außerhalb des Körpers befindet. Jedoch lässt sich in einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung die Steuervorrichtung umfangreich programmieren, wenn sie sich im Innern des Körpers befindet, z.B. wie unten beschrieben, um zu ermöglichen, dass die Steuervorrichtung ein oder mehrere der vielen unterschiedlichen Logikschemas und Impulse, möglicherweise unterschiedlich zu einem oder mehreren der gesteuerten Bereiche, selektiv anwendet bzw. anlegt.

[0236] Während eines Informationsgewinnschritts (**506**) wird das Verhalten des Pankreas verfolgt, möglicherweise ohne jegliche aktive Steuerung des Pankreas. Diese Informationsgewinnung setzt sich fakultativ durch die gesamte Lebensdauer der Steuervorrichtung fort. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird die gewonnene Information periodisch – und/oder kontinuierlich – an einen behandelnden Arzt berichtet, z.B. unter Verwendung der externen Einheit **116**. Ein beispielhafter Bericht sind die Glukosespiegel im Körper und die Hauptereignisse, die den Glukosespiegel beeinfluss-

ten.

[0237] Alternativ zu einem bloßen Informationssammeln verwendet die Informationsgewinnung auch Prüfsteuersequenzen, um das Pankreasansprechen auf verschiedene Impulsformen und -sequenzen zu bestimmen.

[0238] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird der Informationsgewinnungsschritt verwendet, um physiologische Pathologien zu bestimmen und insbesondere, um Rückkopplungs- – und/oder Vorwärtsskopplungs- – Mechanismen zu detektieren, die beeinträchtigt sind. Solche Mechanismen werden fakultativ ergänzt, ersetzt und/oder durch die Steuervorrichtung **102** außer Kraft gesetzt.

[0239] Alternativ oder zusätzlich wird die Informationsgewinnung zum Detektieren von Rückkopplungs- und Vorwärtsskopplungswechselwirkungen im Pankreas angepasst, insbesondere Wechselwirkungen zwischen Hormonen, möglicherweise abhängig von Glukosespiegeln, Hormonspiegeln und/oder einer Stimulationsvergangenheit. Diese Information kann verwendet werden, um Parameter für ein vorbestimmtes Modell des Pankreas bereitzustellen. Alternativ kann ein neues Modell erzeugt werden, z.B. unter Verwendung eines Neuronennetzprogramms.

[0240] Möglicherweise werden verschiedene Protokolle auf kleinen Steuergebieten ausprobiert, um ihre Wirkung zu bestimmen.

[0241] Die Informationsgewinnung und später die Kalibrierung und Programmierung können auf einer Pro-Person-Basis oder selbst auf einer Pro-Insel- oder Pro-Pankreas-Teil-Basis ausgeführt werden. Fakultativ wird eine Basislinienprogrammierung von anderen Patienten mit ähnlichen pathologischen Störungen bestimmt.

[0242] Fakultativ werden verschiedene Prüfsequenzen zeitlich so eingerichtet, dass sie Patientenaktivitäten entsprechen, wie z.B. Essen, Schlafen, Trainieren und Insulinaufnahme. Auch kann die Programmierung der Steuervorrichtung an einen Schlafzeitplan, einen Mahlzeitenaufnahmezeitplan oder andere bekannte tägliche, wöchentliche oder sonst periodische Aktivitäten angepasst werden.

[0243] Möglicherweise wird die Gewinnung mit einem Prüfen von Hormonspiegeln und/oder anderen physiologischen Parametern gesteigert, für welche auf der Pankreassteuervorrichtung Sensoren bereitgestellt werden können oder nicht. Diese Messungen können verwendet werden, um zu lernen, welche Glukosespiegel (oder anderen physiologischen Parameter) und/oder Spiegeländerungen durch welchen Hormonspiegel verursacht sind. Folglich können normale und/oder abnormale Hormonspiegel später

ohne einen dedizierten Sensor bestimmt werden.

[0244] Möglicherweise sind die zusätzlichen Sensoren offline, z.B. Laborblutuntersuchung. Alternativ oder zusätzlich wird dem Patienten ein ambulanter Monitor zur Verfügung gestellt, in den der Patient verschiedene Information eingibt.

[0245] Nachdem man sich ein besseres Bild darüber gebildet hat, wie das Pankreas arbeitet, kann eine erste Umprogrammierung (**508**) ausgeführt werden. Eine solche Umprogrammierung kann ein beliebiges im Stand der Technik bekanntes Mittel verwenden, wie z.B. Magnetfelder und elektromagnetische Wellen.

[0246] Das Umprogrammieren führt fakultativ eine Teilsteuerung des Pankreas (**510**) aus. Eine solche Teilsteuerung kann verwendet werden, um ein Überstressen des ganzen Pankreas zu vermeiden. Einige von den gesteuerten Teilen können unterdrückt werden, z.B. unter Verwendung von hyperpolarisierenden Impulsen, wie oben beschrieben. Es wird jedoch angemerkt, dass, da die Pankreasschädigung nicht normalerweise unmittelbare lebensbedrohende Situationen hervorruft und weil das Pankreas aus einer Mehrzahl von im Wesentlichen unabhängigen Teilen gebildet ist, es beträchtlich mehr Spielraum beim Prüfen der Wirkung von Steuersequenzen und selbst den Langzeitwirkungen von solchen Sequenzen gibt, als in anderen Organen vorhanden ist, wie z.B. dem Herzen.

[0247] In einem fakultativen Schritt **512** kann die Wechselwirkung einer Arzneimittel- oder Hormonbehandlung mit der Steuervorrichtung bestimmt werden. In diesem Zusammenhang wird es angemerkt, dass Herz- und elektrophysiologische Nervenarzneimittel auch zur Behandlung von pathologischen Pankreasstörungen nützlich sein können. Alternativ kann eine Pankreassteuerung wünschenswert sein, um negative Nebenwirkungen von solchen Arzneimitteln, die gegen pathologische Nicht-Stoffwechselstörungen genommen werden, wettzumachen. Alternativ oder zusätzlich wird die Wirkung von Arzneimitteln auf ein Pankreaszellverhalten und/oder Rückkoppelwechselwirkungen bestimmt.

[0248] Die Schritte **508–512** können vielmals wiederholt werden, bevor sie eine endgültige Programmierung annehmen **514**. Es wird angemerkt, dass selbst eine solche endgültige Programmierung periodisch Neubewertet (**516**) und dann modifiziert (**518**) werden kann, z.B. wenn sich das Pankreas und/oder der übrige Patient erholen oder sie sich verschlechtern, oder um verschiedene Langzeitwirkungssteuersequenzen zu applizieren.

[0249] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird fakultativ periodisch eine Gewebele-

bensfähigkeitsprüfung der gesteuerten und/oder ungesteuerten Teile des Pankreas ausgeführt, z.B., um einen Patientenzustand zu bewerten, um die Patientenbasislinie zu aktualisieren und den Wirkungsgrad der Therapie zu bewerten. Beispielhafte Verfahren zur Lebensfähigkeitsprüfung umfassen ein Analysieren einer elektrischen Aktivität, Ansprechverhalten auf Änderungen im Glukosespiegel oder Insulinspiegeln und/oder Ansprechverhalten auf verschiedene Typen einer elektrischen Stimulation.

[0250] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung werden die Programmierung, die Messungen und/oder früher versuchte Behandlungen (umfassend mögliche Arzneimittelbehandlungen) in einem Speicherteil der Steuervorrichtung **102** gespeichert. Alternativ oder zusätzlich kann die Programmierung spezielle Sequenzen umfassen, die ein Nehmen von Arzneimitteln berücksichtigen. In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung wird, wenn ein Patient ein Arzneimittel oder Insulin nimmt, die Steuervorrichtung **102** z.B. durch manuelle Eingabe in die externe Einheit **116** oder automatisch durch das Datenverwaltungsverfahren in Kenntnis gesetzt. Wenn der Patient versäumte, das Arzneimittel, Insulin und/oder Glukose zu nehmen, wird eine Kompensationssteuersequenz bereitgestellt, möglicherweise ungeachtet, ob ein Alarmsignal an den Patienten abgegeben wird.

EXPERIMENT

[0251] In einem beispielhaften Experiment wurde eine unipolare Maschenelektrode unter einem Schweinepankreas angeordnet, und eine Nadelelektrode wurde in die darüberliegende Abdominalwand als eine Masse eingesetzt. Ein Impulsstrom (5 Hz, 5 mA, 5 ms-Dauer) wurde für 5 Minuten angelegt und führte zu einer Abnahme in Serumglukose von 89 zu 74 mg/dl. Seruminsulin erhöhte sich von 3,8 auf 5,37 microU/ml, gemessen unter Verwendung des ELISA-Verfahrens. Sowohl Glukosespiegel als auch Insulinspiegel kehrten nach 30 Minuten zur Basislinie zurück. In einem anderen Tier führte die Anlegung eines Impulses von 3 Hz, 12 mA und 5 ms Dauer für 5 Minuten zu einem Insulinanstieg von 8,74 microU/ml auf 10,85 microU/ml.

[0252] [Fig. 8](#) ist ein Diagramm, das die Wirkung einer solchen elektrischen Stimulation auf Insulinspiegel in sechs Tieren darstellt.

WEITERE EXPERIMENTE

[0253] [Fig. 9](#) ist ein Diagramm, das die Wirkung einer elektrischen Stimulation auf Blutglukosespiegel in einem Experiment darstellt, bei dem Glukosespiegel schneller erhöht werden, als es allein durch Hemmung einer Insulinsekretion erwartet werden würde.

[0254] In einem Subdiagramm **904** des Diagramms **900** werden Glukosespiegel durch die Anlegung eines Stimulationsimpulses S1 verringert. In einem Subdiagramm **902** des Diagramms **900** werden Glukosespiegel durch die Anlegung eines Stimulationsimpulses S2 erhöht und dann durch eine Anlegung eines Impulses S1 wieder verringert. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass ein bloßes Verringern einer Insulinsekretion nicht ausreichen würde, um einen solchen schnellen und großen Anstieg in Glukosespiegeln zu erklären. Stattdessen bewirkt die Sekretion von Glucagon eine Freisetzung von Glukose aus der Leber, wobei der Blutglukosespiegel erhöht wird.

[0255] Das Diagramm **900** ist von einem Experiment bei einer Ratte, die mit Pentobarbital (40 mg/l Kg) anästhesiert war. Nach Befestigen wurde der Rate eine kontinuierliche Infusion von 5%iger Glukose mit einer Rate von 2 cc/Hr gegeben. Während des Experiments wurde die Ratte mit Sauerstoff künstlich beatmet. Die dargestellten Abtastwerte auf dem Diagramm **900** sind die Ergebnisse einer Analyse durch ein Glukometer "Glucotrend", von Rosche, von Blut von der rechten Drosselvene alle 5 Minuten. S1 und S2 weisen eine ähnliche Form auf, außer dass S2 eine 2 mA-Amplitude und eine 3,5-minütige Dauer aufweist, während S1 eine 1 mA-Amplitude und eine 5-minütige Dauer aufweist. Der Impuls umfasst eine Anfangsspitze, der eine 150 ms-Verzögerung und ein Zug von 7 Spitzen mit 50%igem Tastgrad folgt, die über 400 ms verteilt sind. Der ganze Impuls wird alle 10 Sekunden wiederholt. Die Anfangsspitze ist 50 ms lang. Beide Elektroden waren Indiumoxid-beschichtetes Titan. Die Geometrie der Elektroden war eine Spule, 8 mm lang, 1,2 mm Durchmesser, mit einem 100 µ-Durchmesser-3-Fillar-Draht. Die Spule wurde auf ein Silikonkissen geklebt (zur Isolation und Verhinderung einer mechanischen Schädigung. Zwei solche Elektroden wurden entlang dem Pankreas angeordnet, eine darüber und eine darunter (wenn sich die Ratte auf ihrem Rücken befindet).

[0256] Die [Fig. 10A–Fig. 10B](#), [Fig. 11A–Fig. 11B](#), [Fig. 12A–Fig. 12B](#) und [Fig. 13A–Fig. 13B](#) sind Paare von Figuren, wobei jedes Paar ein Diagramm und ein Impulsdigramm eines weiteren Experiments unter Verwendung eines ähnlichen Aufbaus zu demjenigen von [Fig. 9](#) darstellt.

[0257] In den [Fig. 10](#), [12](#) und [13](#) befanden sich beide Elektroden über dem Pankreas, und das Signal wurde 5 Minuten lang angelegt.

[0258] In [Fig. 11](#) befanden sich beide Elektroden unter dem Pankreas, und das Signal wurde 5 Minuten lang angelegt.

BEISPIELHAFTE ANWENDUNGEN

[0259] Die obige Pankreassteuervorrichtung **102**

kann verwendet werden, nachdem ein Diabeteszustand identifiziert ist. Fakultativ wird jedoch die Steuervorrichtung verwendet, um einen entstehenden Krankheitszustand besser zu diagnostizieren und/oder zu verhindern, dass jemals ein endgültiger Diabeteszustand auftritt, z.B. durch Unterstützen des Pankreas. Folglich wird eine temporäre Geräteausführungsform fakultativ zusätzlich zu einem permanent implantierten Gerät bereitgestellt.

[0260] In einer anderen Anwendung wird eine strenge Steuerung sowohl einer Körperinsulinabgabe als auch von Blutglukosespiegeln verwendet, nicht nur, um zu verhindern, dass ein fettleibiger Patient Diabetes durch Überanstrengen des Pankreas entwickelt, sondern auch (gleichzeitig oder alternativ), um ein Körpergewicht zu verringern. Ein solches Schema kann eine strenge Verhinderung von erhöhten Glukosespiegeln im Blut erfordern, um eine Schädigung am Körper zu vermeiden. Jedoch wird es erwartet, dass durch Verringern einer Insulinproduktion bei "normalen" Glukosespiegeln Hungergefühle unterdrückt werden können, sowie der Anstieg in einer Masse von Fettgewebe verringert wird.

[0261] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung ist die Steuervorrichtung **102** ein selbstständiges Gerät. Jedoch kann eine Doppelorgansteuervorrichtung bei einigen Krankheitszuständen nützlich sein. In einem Beispiel wird es bemerkt, dass viele Patienten mit pathologischen Pankreasstörungen auch Herzprobleme aufweisen. Folglich kann eine kombinierte Herz/Pankreas-Steuervorrichtung bereitgestellt werden, die möglicherweise eines oder mehrere von einem Gehäuse, Programmierereinrichtungen, Energieversorgung und Steuerschaltungsanordnung gemeinsam nutzt. In einem anderen Beispiel können eine Steuervorrichtung für den Uterus und eine Pankreassteuervorrichtung kombiniert werden, um gegen eine Schwangerschafts-bezogene Diabetes und anomale Uteruskontraktionen zu schützen.

[0262] Eine andere beispielhafte Doppelorgansteuervorrichtung wird für sowohl den Magen als auch das Pankreas verwendet. Eine solche Steuervorrichtung ist für fettleibige Personen nützlich, um Magenkontraktionen zu unterdrücken und Hungergefühle zu verhindern. Gleichzeitig kann ein Insulinspiegel gesteuert werden, um Hunger zu verhindern, oder bei Diabetespatienten, um eine Hyper- oder Hypoglykämie zu verhindern.

[0263] Auch im Bereich der Erfindung liegen chirurgische Ausstattungen, die Sätze von medizinischen Geräten umfassen, die zum Implantieren einer Steuervorrichtung geeignet sind, und eine solche Steuervorrichtung. Abschnittsüberschriften werden nur bereitgestellt, um beim Navigieren durch die Anmeldung zu helfen, und sollten nicht so aufgefasst wer-

den, dass sie den Inhalt, der in einem gewissen Abschnitt beschrieben ist, notwendigerweise auf diesen Abschnitt beschränken. Messungen werden bereitgestellt, um nur als beispielhafte Messungen für spezielle Fälle zu dienen, die exakten Messungen, die angewandt werden, variieren abhängig von der Anwendung. Wenn in den folgenden Ansprüchen verwendet, bedeuten die Terme "umfasst", "umfassend", "schließt ein", "einschließlich" oder dergleichen "einschließlich, aber nicht beschränkt auf".

[0264] Es ist für Fachleute ersichtlich, dass die vorliegende Erfindung nicht dadurch beschränkt ist, was bisher beschrieben worden ist. Vielmehr ist der Bereich der vorliegenden Erfindung nur durch die folgenden Ansprüche beschränkt.

Patentansprüche

1. Pankreassteuervorrichtung, umfassend: mindestens eine Elektrode (**112**), die angepasst ist, um mindestens einen Teil eines Pankreas (**100**) zu elektrisieren; und eine Steuervorrichtung (**102**), die programmiert ist, um die mindestens eine Elektrode (**112**) zu elektrisieren, **dadurch gekennzeichnet**, dass: die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um mindestens zwei Elemente einer Gruppe, die aus Blutglukosespiegel, Blutinsulinspiegel und Blutspiegel eines anderen Pankreashormons zusammengesetzt ist, auf eine Weise zu steuern, die mit einer kausativen Wechselwirkung zwischen den mindestens zwei Elementen unvereinbar ist.

2. Steuervorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um die mindestens zwei Elemente gleichzeitig zu modifizieren.

3. Steuervorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um nur eines von den mindestens zwei Elementen selektiv zu modifizieren, während mindestens eine kausativen Wechselwirkung zwischen den zwei Elementen verringert wird.

4. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–3, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um mindestens eines von den Elementen in einem gewünschten physiologischen Bereich zu halten.

5. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–4, bei der die mindestens zwei Elemente Glukosespiegel und Insulinspiegel umfassen.

6. Steuervorrichtung nach Anspruch 5, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um eine Wirkung des Insulins zu modulieren, die nicht mit dem Kohlehydratstoffwechsel in Beziehung steht.

7. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche

1–6, bei der mindestens eines der zwei Elemente Glucagon umfasst.

8. Steuervorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um eine Glucagonsekretion zu erhöhen, um einer Wirkung von Insulin entgegenzuwirken.

9. Steuervorrichtung nach Anspruch 7 oder Anspruch 8, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um eine Glucagonsekretion zu erhöhen, um höhere Blutglukosespiegel zu erzielen.

10. Steuervorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um die Sekretion von Glucagon zu verringern, wenn eine Insulinsekretion erhöht ist.

11. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–10, bei der mindestens eines der zwei Elemente Somatostatin umfasst.

12. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–11, bei der mindestens eines der Elemente einen Glukosespiegel umfasst.

13. Steuervorrichtung nach Anspruch 12, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um unter alternativen Steuertherapien eine Therapie auszuwählen, die mindestens eine unterbrechende Wirkung auf die Glukosespiegel aufweist.

14. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–13, wobei die Steuervorrichtung **(102)** lediglich elektrische Felder verwendet, um die Elemente zu steuern.

15. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–13, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um Moleküle, die im Körper bereitgestellt werden, für die Steuerung zu berücksichtigen.

16. Steuervorrichtung nach Anspruch 15, wobei die Steuervorrichtung **(102)** die Bereitstellung der Moleküle nicht steuert.

17. Steuervorrichtung nach Anspruch 15, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um die Bereitstellung der Moleküle zu steuern.

18. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 15–17, bei der die Moleküle die Sekretion von mindestens einem Pankreashormon unterdrücken.

19. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 15–17, bei der die Moleküle die Wirkung von mindestens einem Pankreashormon unterdrücken.

20. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 15–17, bei der die Moleküle die Sekretion von min-

destens einem Pankreashormon steigern.

21. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 15–17, bei der die Moleküle die Wirkung von mindestens einem Pankreashormon steigern.

22. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–21, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um eine Sekretion eines antagonistischen Hormons zu unterdrücken.

23. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–22, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um eine Sekretion eines antagonistischen Hormons zu steigern.

24. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–21, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um darin Rückkopplungswechselwirkungen des Pankreas zu speichern.

25. Steuervorrichtung nach Anspruch 24, bei der die Rückkopplungswechselwirkungen Wechselwirkungen zwischen Hormonspiegeln umfassen.

26. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 24–25, bei der die Rückkopplungswechselwirkungen vom Blutglukosespiegel abhängen.

27. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 24–26, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um die Rückkopplungswechselwirkungen durch Verfolgen eines Verhaltens des Pankreas **(100)** zu bestimmen.

28. Steuervorrichtung nach Anspruch 27, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um mindestens einen von einem Glukosespiegel und einem Pankreashormonspiegel aktiv zu modifizieren, um eine Rückkopplungswechselwirkungsinformation zu sammeln.

29. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–28, umfassend einen oder mehrere Sensoren **(114, 118)**, um einen Spiegel des gesteuerten Elements zu erfassen.

30. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–29, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um einen Spiegel des gesteuerten Elements zu veranschlagen.

31. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–30, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst ist, um die Elektrode **(112)** zu elektrisieren, um einen Nicht-Erregungsimpuls anzulegen, um die Steuerung zu bewerkstelligen.

32. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–30, wobei die Steuervorrichtung **(102)** angepasst

ist, um die Elektrode (**112**) zu elektrisieren, um einen Erregungsimpuls anzulegen, um die Steuerung zu bewerkstelligen.

33. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–30, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um die Elektrode (**112**) zu elektrisieren, um einen Blutfluss zu modifizieren, der mit dem Pankreas (**100**) verbunden ist, um die Steuerung zu bewerkstelligen.

34. Steuervorrichtung nach Anspruch 33, bei der der modifizierte Blutfluss einen Blutfluss zu Hormon-erzeugenden Zellen des Pankreas umfasst.

35. Steuervorrichtung nach Anspruch 33, bei der der modifizierte Blutfluss Blutfluss von dem Pankreas (**100**) umfasst.

36. Steuervorrichtung nach Anspruch 33, bei der der modifizierte Blutfluss Blutfluss von Hormon-erzeugenden Zellen des Pankreas umfasst.

37. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–36, bei der die mindestens eine Elektrode (**112**) mindestens zwei Elektroden zur Platzierung in unterschiedlichen Gebieten des Pankreas (**100**) umfasst; und wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um unterschiedliche Gebiete des Pankreas (**100**) selektiv zu elektrisieren, um eine gewünschte Steuerung durch die mindestens zwei Elemente zu erzielen.

38. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–37, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um eine Sekretion zu steuern.

39. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–38, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um eine Produktion zu steuern.

40. Steuervorrichtung nach einem der Ansprüche 1–38, wobei die Steuervorrichtung (**102**) angepasst ist, um eine physiologische Aktivität zu steuern.

Es folgen 13 Blatt Zeichnungen

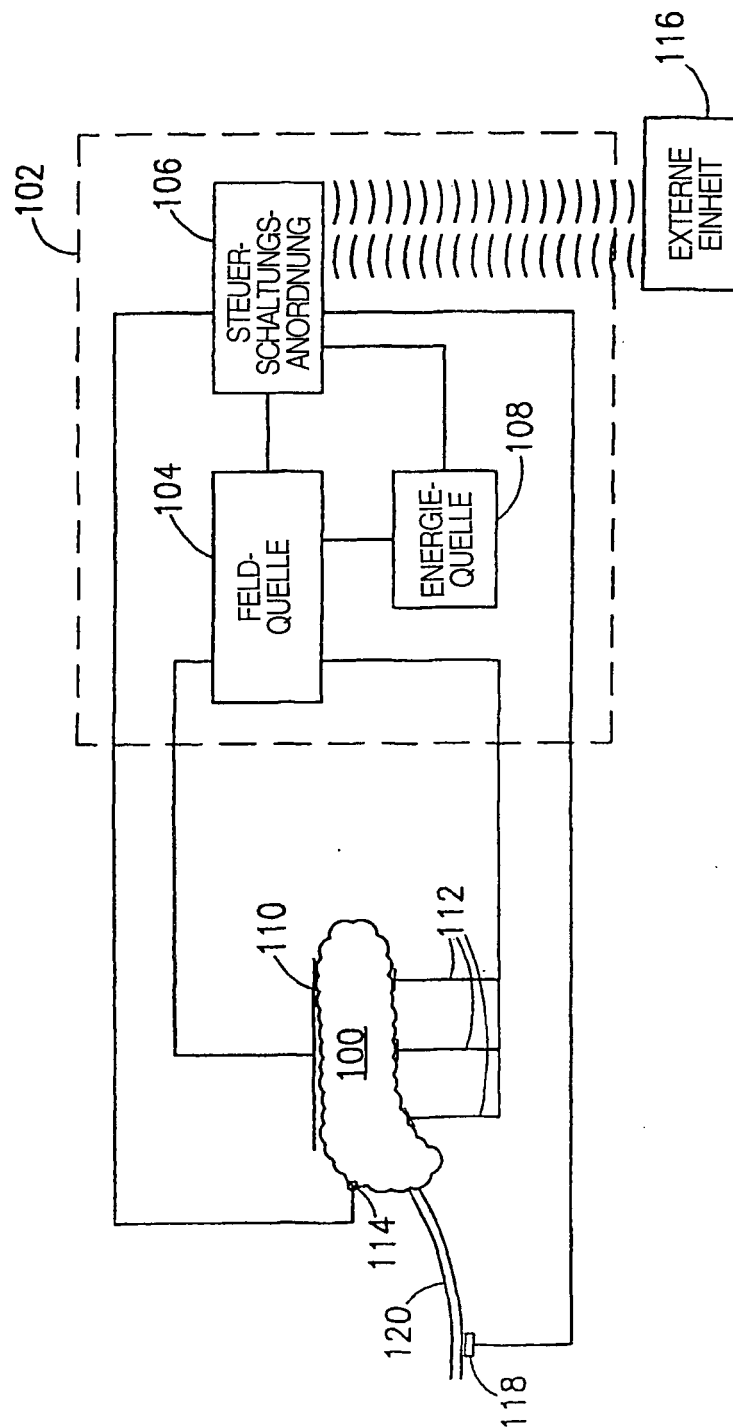


FIG.1

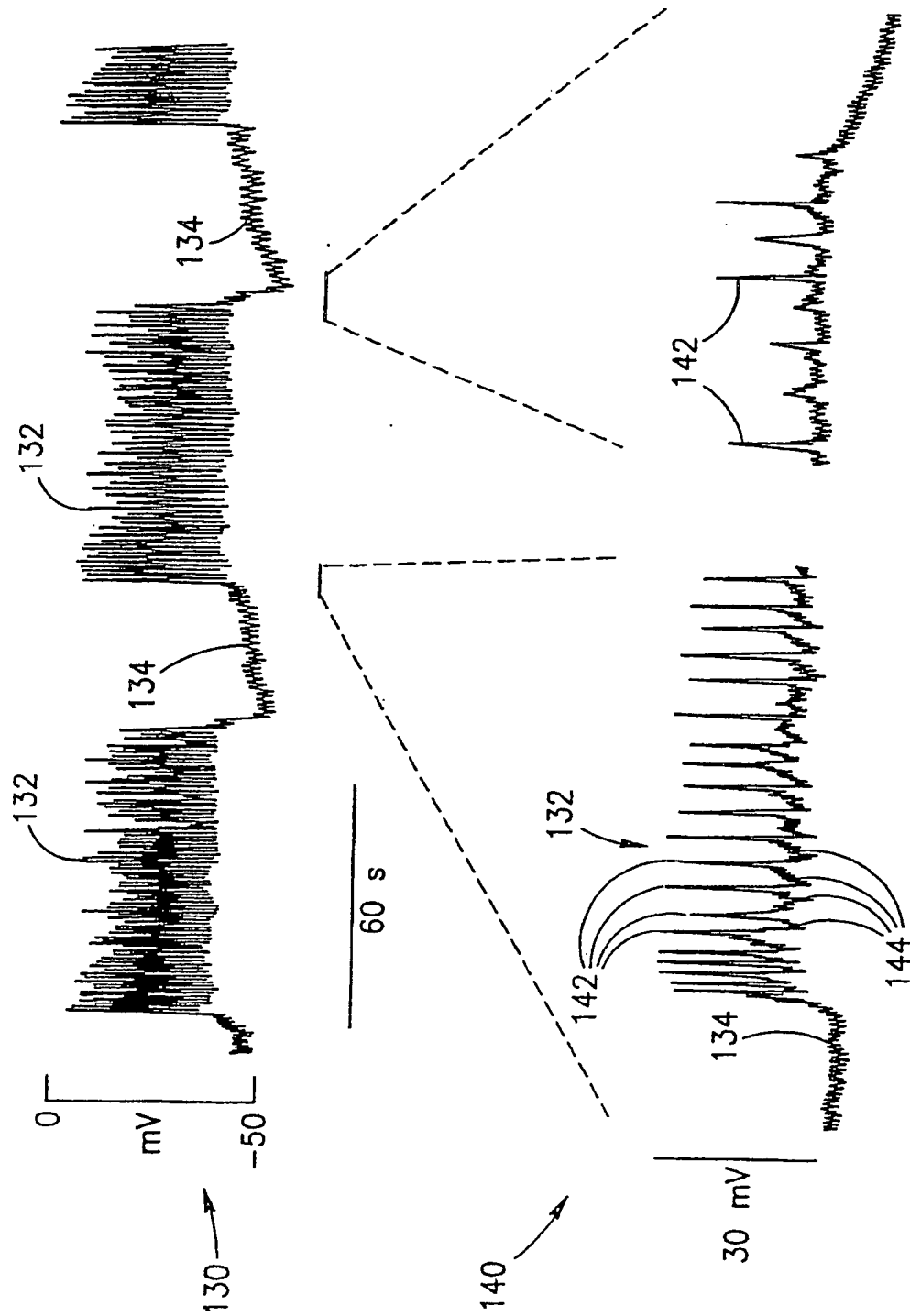


FIG. 2

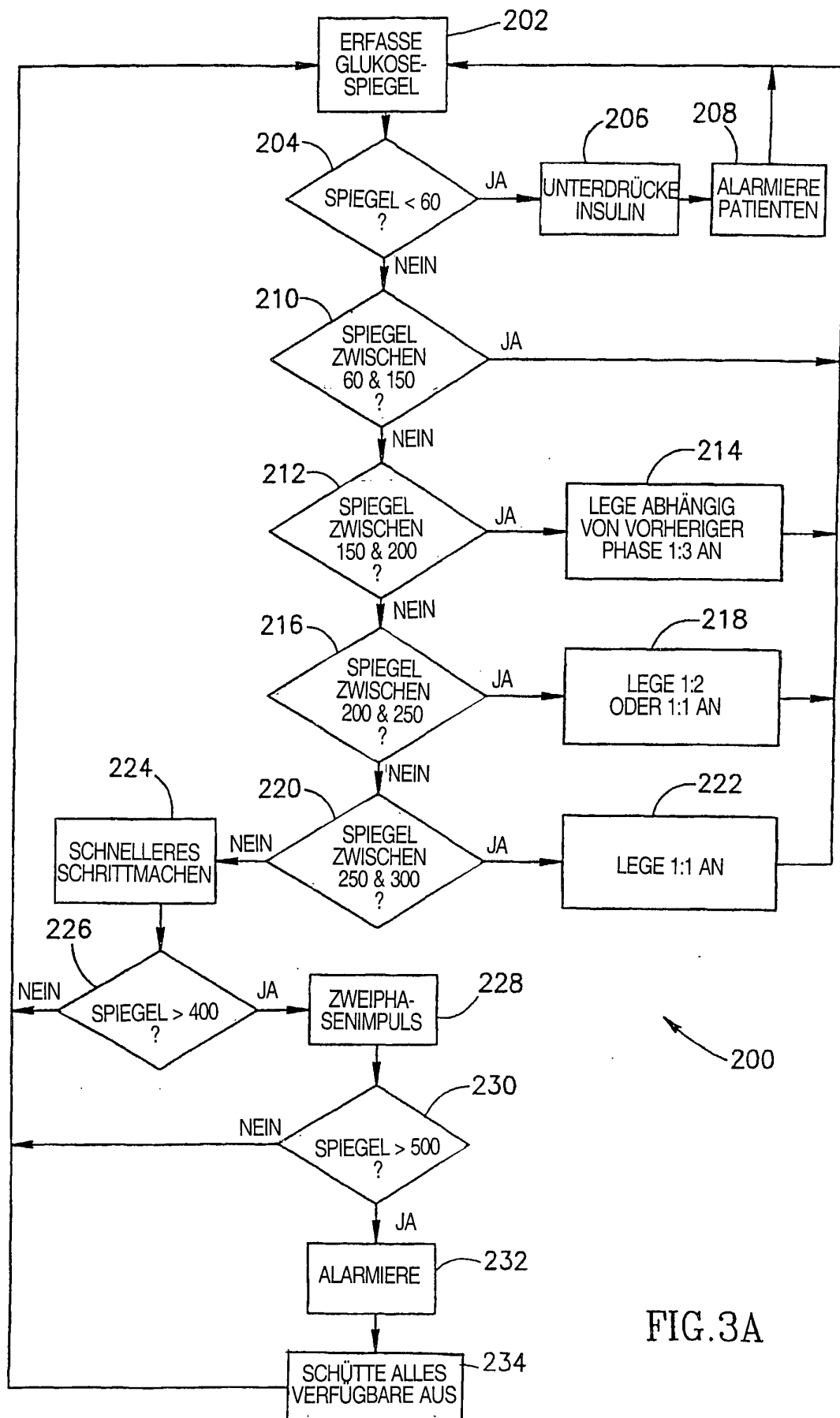


FIG.3A

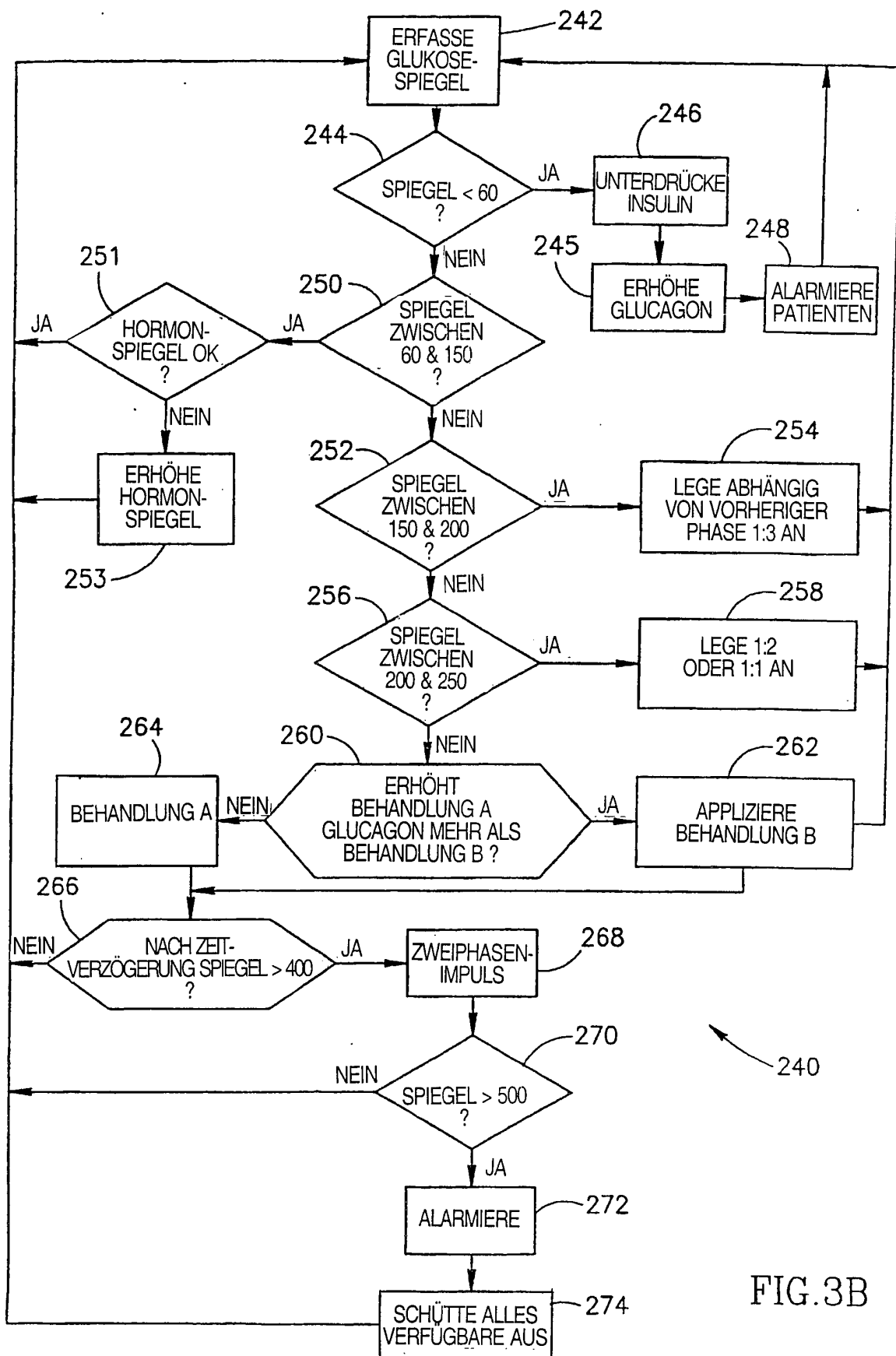


FIG.3B

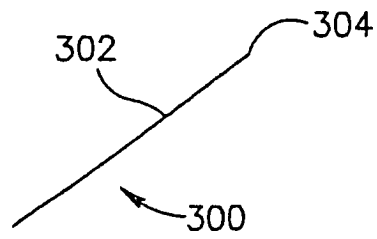


FIG. 4A

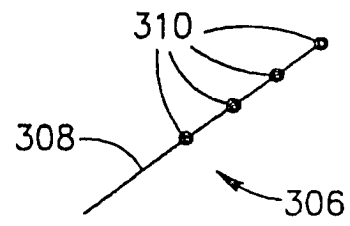


FIG. 4B

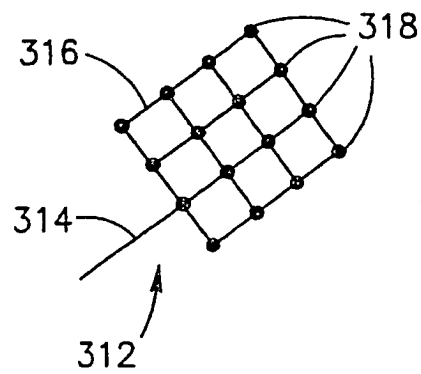


FIG. 4C

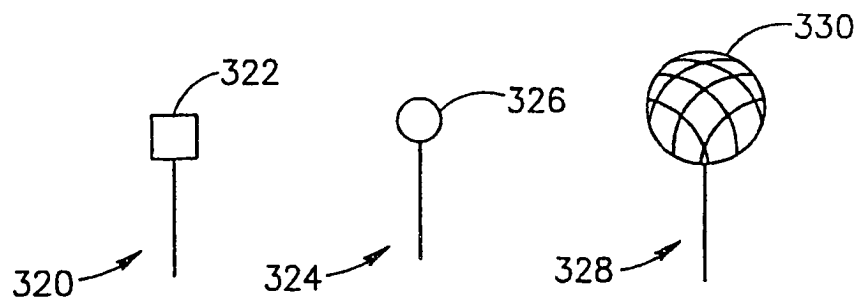


FIG. 4D

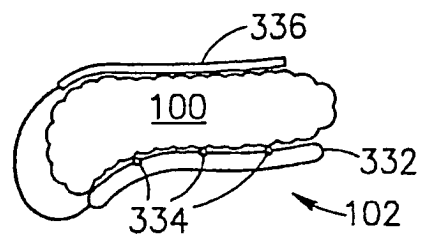


FIG. 4E

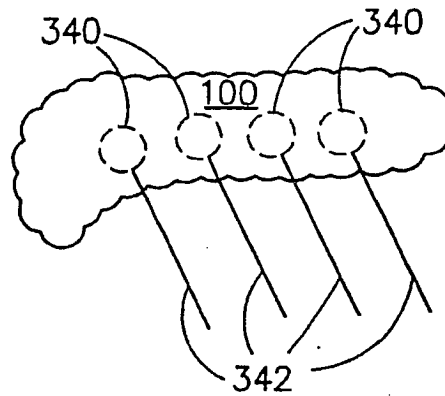


FIG. 5

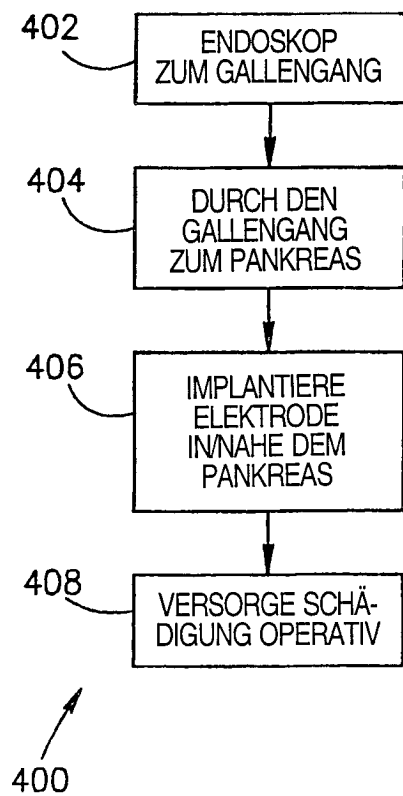


FIG. 6A

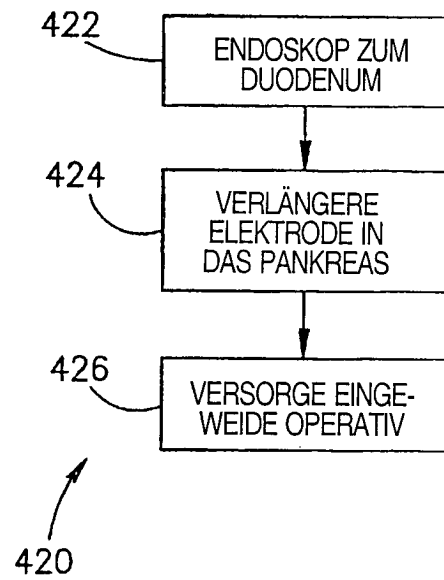


FIG. 6B

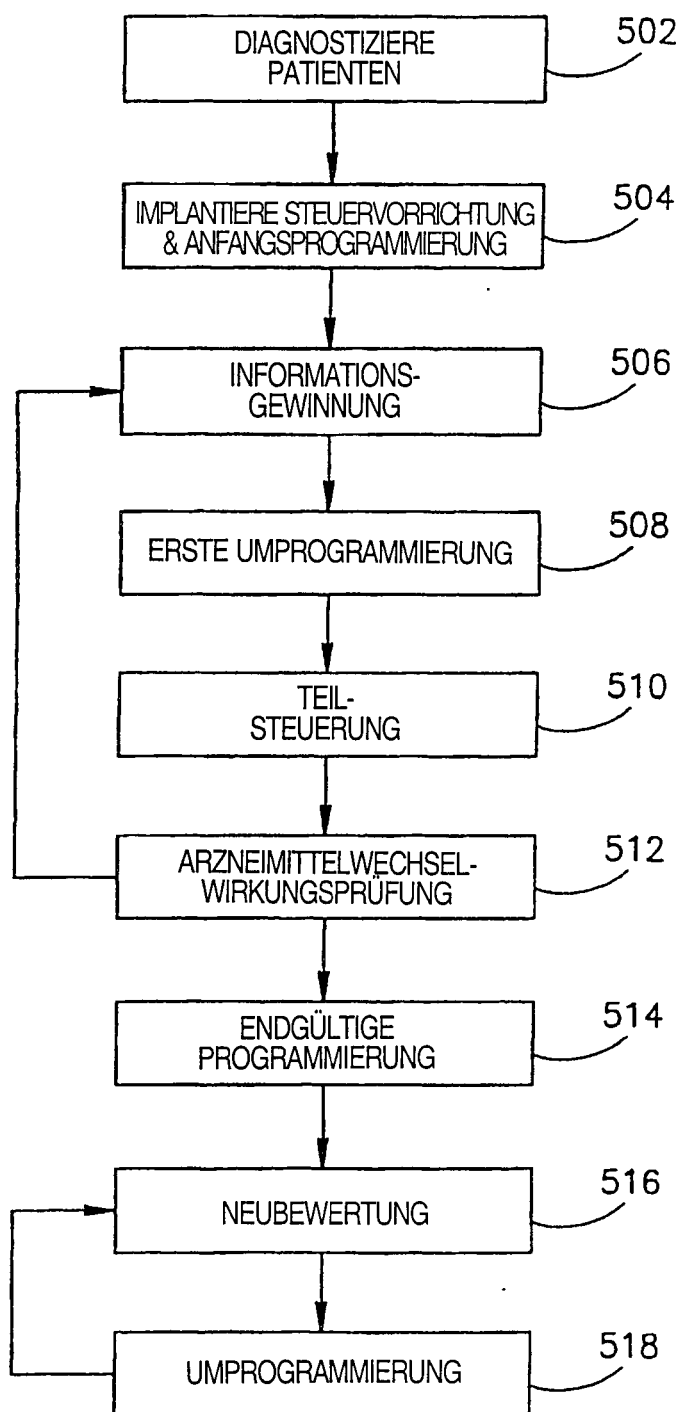


FIG. 7

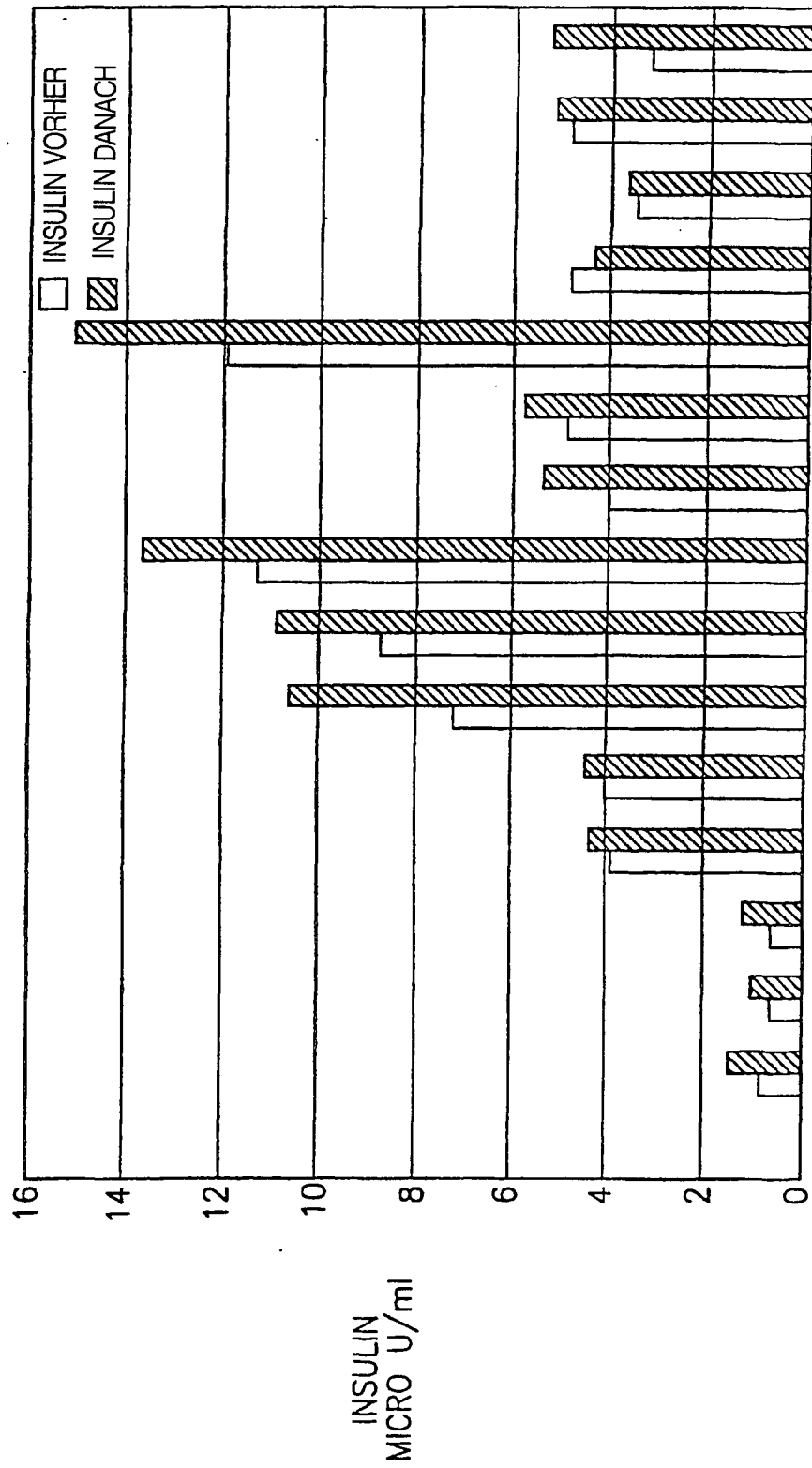


FIG.8

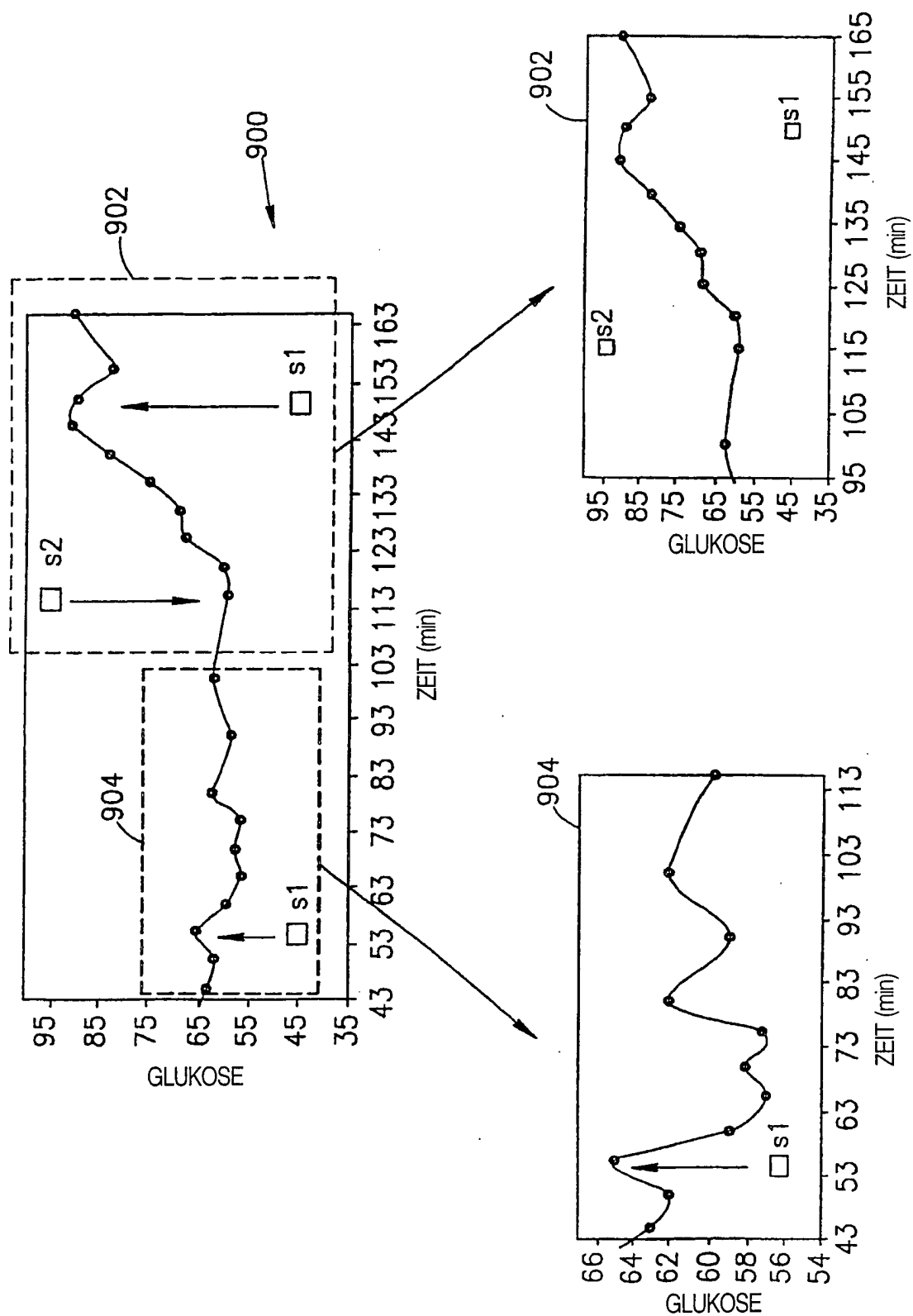


FIG.9

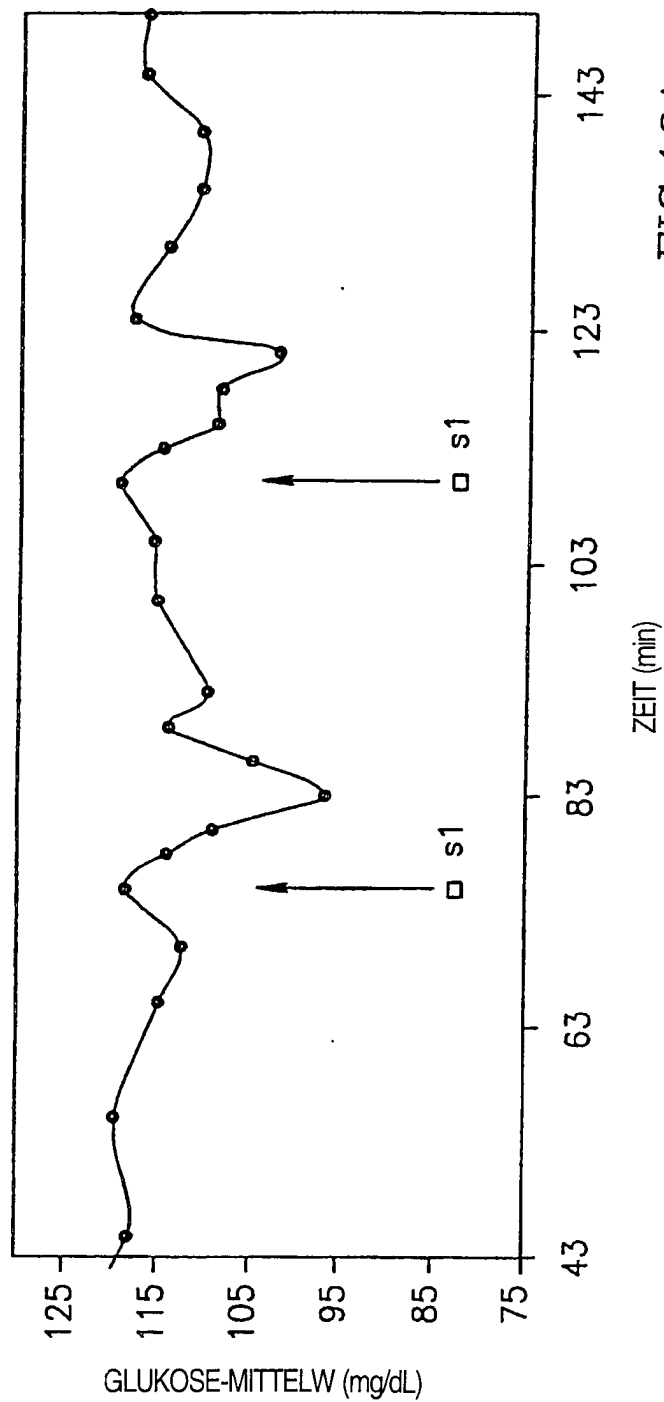


FIG. 10A

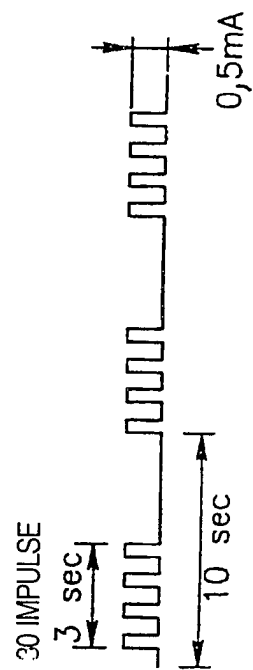


FIG. 10B

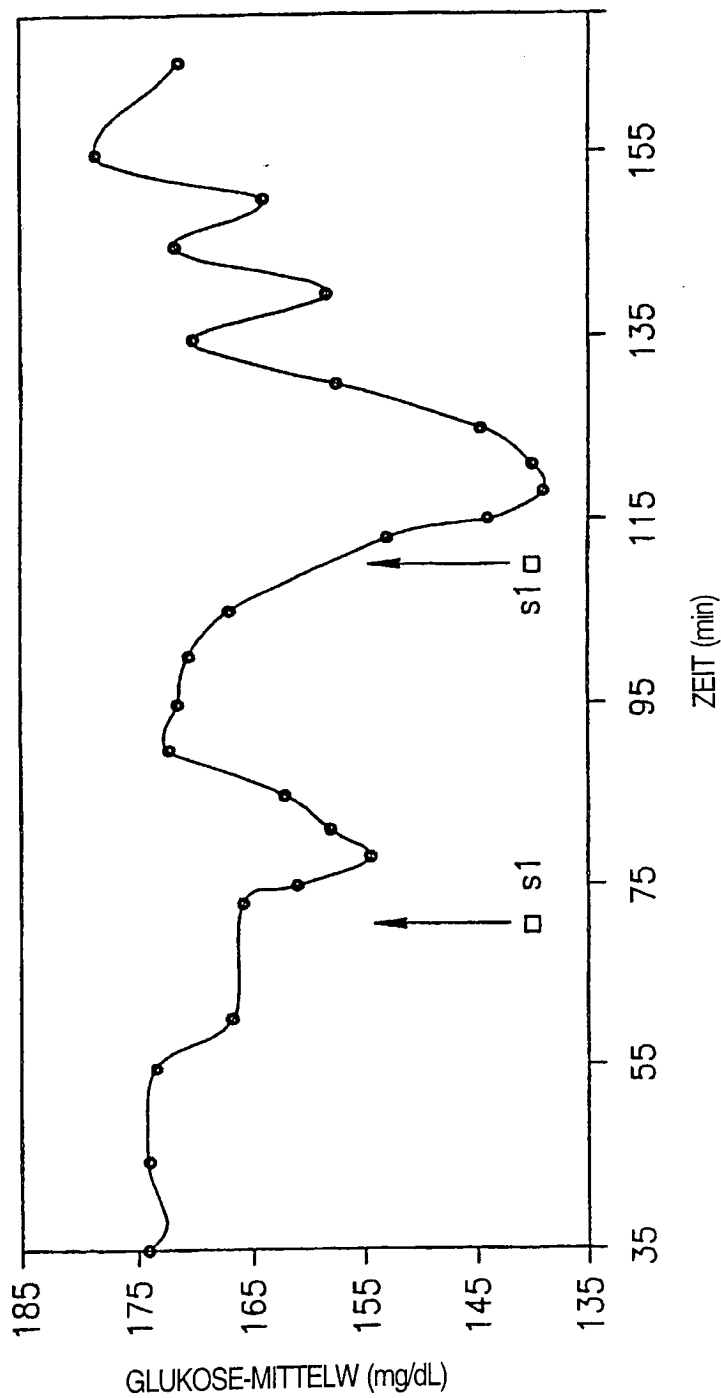


FIG. 11A

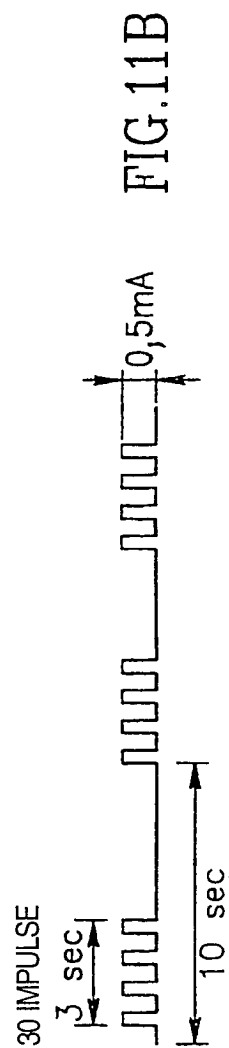
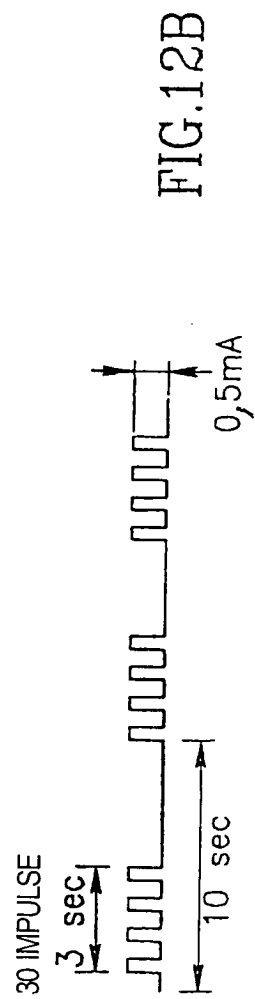
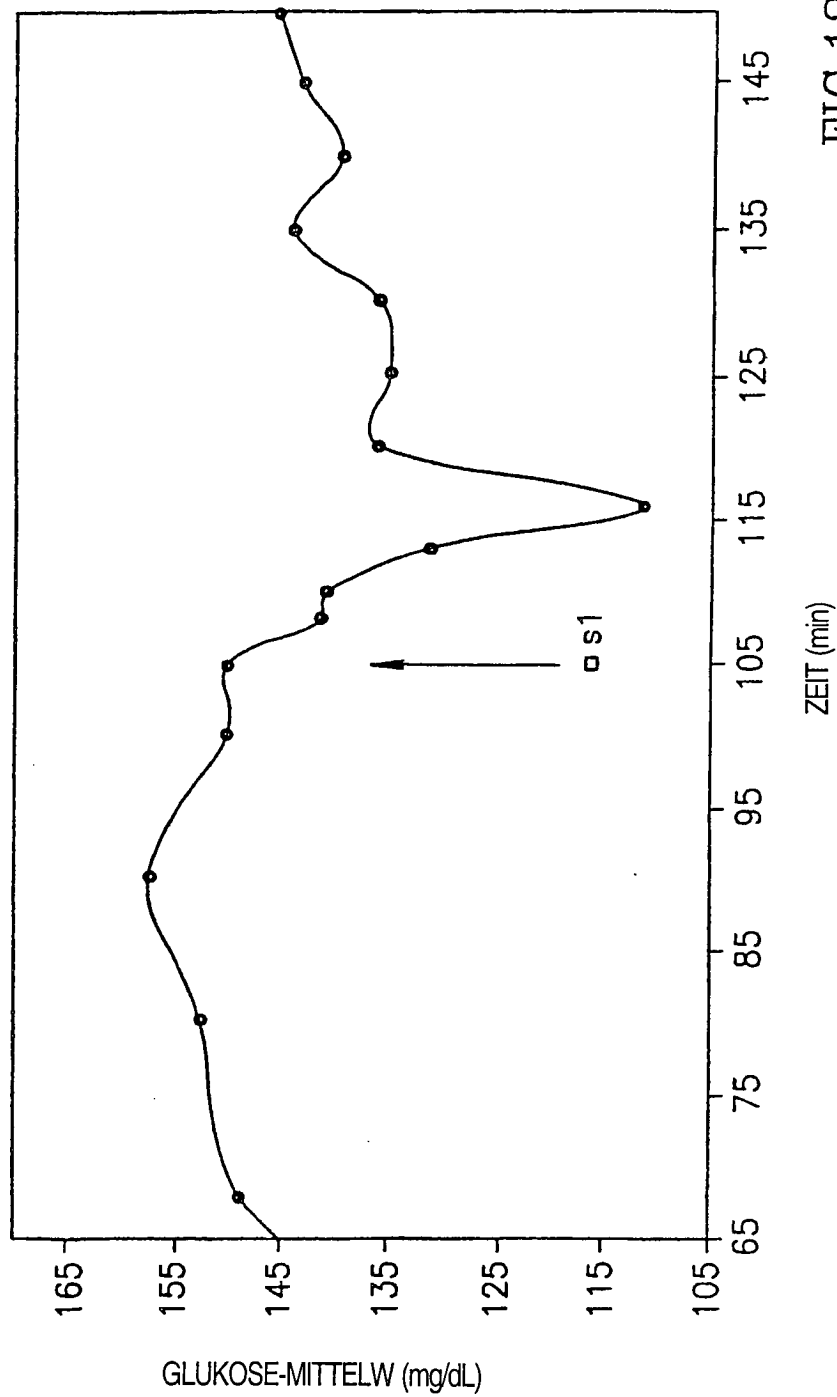


FIG. 11B



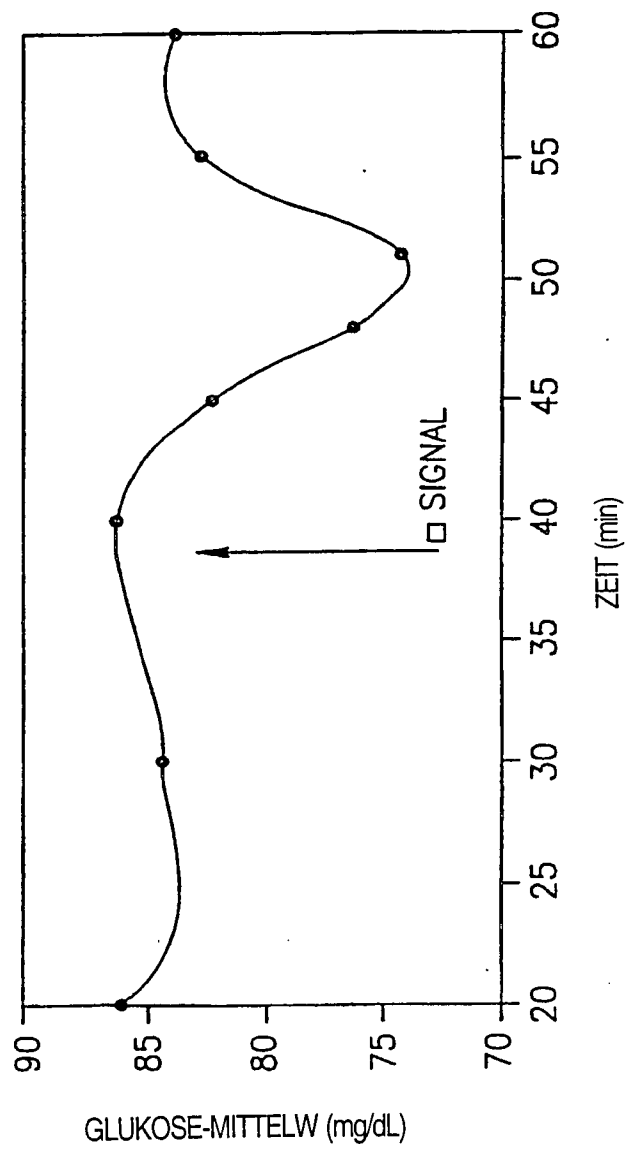


FIG.13A

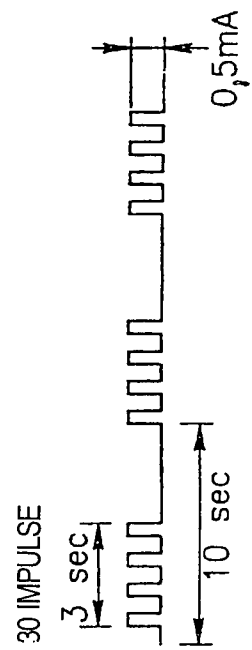


FIG.13B