

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-510312

(P2005-510312A)

(43) 公表日 平成17年4月21日(2005.4.21)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/145	A 6 1 B 5/14 3 1 0	4 C 0 2 7
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00 N	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/04	A 6 1 B 5/04 A	4 C 0 6 6
A 6 1 B 5/0408	A 6 1 M 5/00 3 2 7	4 C 1 1 7
A 6 1 B 5/0492	A 6 1 B 5/04 3 0 0 E	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 83 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2003-546989 (P2003-546989)  
 (86) (22) 出願日 平成14年10月24日 (2002.10.24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年5月31日 (2004.5.31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2002/000856  
 (87) 国際公開番号 W02003/045493  
 (87) 国際公開日 平成15年6月5日 (2003.6.5)  
 (31) 優先権主張番号 60/334,017  
 (32) 優先日 平成13年11月29日 (2001.11.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

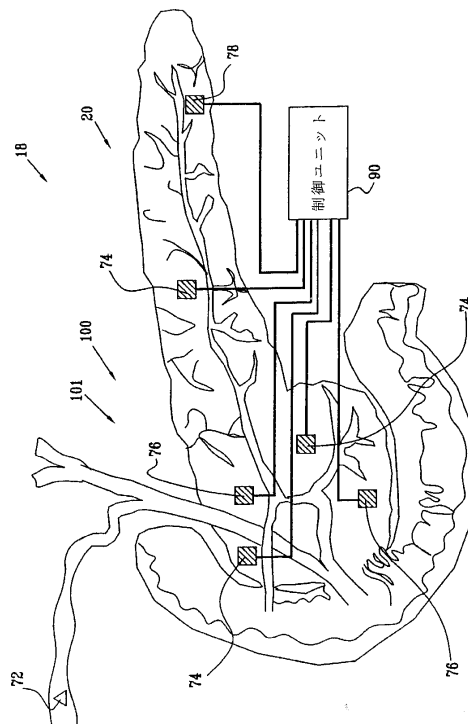
(71) 出願人 504209312  
 インパルス ダイナミックス エヌブイ  
 オランダ クラカオ、エル. ビー. スミス  
 プレイン 3  
 (74) 代理人 100109955  
 弁理士 細井 貞行  
 (74) 代理人 100090619  
 弁理士 長南 満輝男  
 (74) 代理人 100111785  
 弁理士 石渡 英房  
 (74) 代理人 100127409  
 弁理士 中村 正道  
 (72) 発明者 ハレル、タマー  
 イスラエル 34862 ハイファ、ハト  
 ゴレト ダーカー ストリート 6  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膵臓の電気的活動度を検出する方法及び装置

(57) 【要約】

【課題】 患者の膵臓 (20) の電気的活動度を検出する装置 (18) が提供される。

【解決手段】 装置 (18) は1つまたは複数の電極セット (100) を含む。この電極セットは膵臓 (20) に結合され、膵臓の複数のランゲルハンス島 (20) 内にある膵細胞の電気的活動度を示す活動信号を発生する。装置 (18) はまた制御ユニット (90) を含み、このユニットによって活動信号を受信し、受信した信号に応答して出力信号を発生する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

膵臓に結合され、かつ膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、

前記活動信号を受信し、この受信した信号に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、から成る患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置。

## 【請求項 2】

前記 1 つまたは複数の電極セット内の単一電極が、2 つもしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を前記制御ユニットに伝送する、請求項 1 に記載の装置。

10

## 【請求項 3】

各電極が膵臓に結合され、かつ患者の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、

制御ユニットと、から成り、

この制御ユニットが、前記 1 つまたは複数の電極から前記活動信号を受信し、

この受信した活動信号を分析し、

この分析結果に応じて出力信号を生成する患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置。

## 【請求項 4】

前記電極セットは、5 つもしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の装置。

20

## 【請求項 5】

前記電極セットは、10 もしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記 1 つまたは複数の電極の内の第 1 電極は、第 1 ランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す第 1 活動信号を発生し、また、前記 1 つまたは複数の電極の内の第 2 電極は、前記第 1 ランゲルハンス島と異なる第 2 ランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す第 2 活動信号を発生し、さらに、前記制御ユニットは前記第 1 および第 2 活動信号を受信する、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の装置。

## 【請求項 7】

前記制御ユニットは前記活動信号を分析して、膵アルファ細胞、膵ベータ細胞、膵デルタ細胞、およびポリペプチド細胞の中から選択される細胞の種類活動を表す信号の特性を識別し、かつ、前記制御ユニットはこの特性の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1 または 3 のいずれか 1 項に記載の装置。

30

## 【請求項 8】

患者の膵臓に結合され、かつ膵細胞の自然発生電気活動を表すそれぞれの活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、

前記それぞれの活動信号を受信し、この活動信号を分析することにより、グルコース濃度の変化を測定し、この変化の測定結果に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、から成る患者の血液グルコース濃度を監視する装置。

40

## 【請求項 9】

患者の膵臓に結合され、かつ膵細胞の自然発生電気活動を表すそれぞれの活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、

前記それぞれの活動信号を受信し、この活動信号を分析することにより、インシュリン濃度の変化を測定し、この変化の測定結果に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、から成る患者の血液インシュリン濃度を監視する装置。

## 【請求項 10】

前記制御ユニットは前記活動信号を分析して、膵アルファ細胞、膵ベータ細胞、膵デルタ細胞、およびポリペプチド細胞の中から選択される細胞の種類活動を表す信号の特性を識別し、かつ、前記制御ユニットはこの特性の識別に応じて出力信号を生成する、請求

50

項 8 または 9 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 1】

前記制御ユニットは前記活動信号を分析して、この信号の周波数の特性を識別し、この周波数の特性の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1、3、8、または 9 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 2】

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、  
前記活動信号を受信し、この活動信号を分析することにより、膵アルファ細胞の活動を表す前記信号内の特性を識別し、この特性の識別に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、  
から成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置。

10

【請求項 1 3】

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、  
前記活動信号を受信し、この活動信号を分析することにより、膵ベータ細胞の活動を表す前記活動信号の特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、  
から成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置。

【請求項 1 4】

前記制御ユニットは前記活動信号を分析して、膵ベータ細胞の活動を表す前記信号の特性と、膵アルファ細胞の活動を表す前記信号の特性とを識別し、かつ、前記制御ユニットはこの特性の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1 3 に記載の装置。

20

【請求項 1 5】

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、  
前記活動信号を受信し、この活動信号を分析することにより、膵デルタ細胞の活動を表す前記活動信号の特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、  
から成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置。

【請求項 1 6】

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極セットと、  
前記活動信号を受信し、この活動信号を分析することにより、ポリペプチド細胞の活動を表す前記活動信号の特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、  
から成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置。

30

【請求項 1 7】

前記制御ユニットは、前記活動信号の前記特性を前記細胞の活動を表す格納されたパターンと比較し、この比較結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1 2、1 3、1 5、または 1 6 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 8】

前記制御ユニットは、前記細胞の活動が別の種類の膵細胞の電気的活動度に依存すると仮定して前記活動信号を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1 2、1 3、1 5、または 1 6 のいずれか 1 項に記載の装置。

40

【請求項 1 9】

前記制御ユニットは、前記細胞の活動が別の種類の膵細胞の電気的活動度とは独立であると仮定して前記活動信号を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1 2、1 3、1 5、または 1 6 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 0】

前記制御ユニットは前記活動信号を分析することにより、この信号の周波数の特性を識別し、この周波数特性の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1 2、1 3、1 5、または 1 6 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 1】

50

前記制御ユニットは前記活動信号を分析することにより、前記細胞の活動を表す前記活動信号の第1周波数の特性と、この第1周波数特性と異なる、別の種類の隣細胞の活動を表す前記信号の第2周波数特性とを識別する、請求項20に記載の装置。

【請求項22】

前記制御ユニットは前記活動信号を分析することにより、前記細胞の特性を表す周波数変化をある期間にわたって識別する、請求項20に記載の装置。

【請求項23】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの信号の大きさ特性を識別し、かつ、前記周波数特性と大きさ特性とを組み合わせることで分析し、この特性の分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項20に記載の装置。

10

【請求項24】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの信号の継続時間特性を識別し、かつ、前記周波数特性と継続時間特性とを組み合わせることで分析し、この特性の分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項20に記載の装置。

【請求項25】

前記電極セットは隣細胞の自然発生電気活動を表す前記活動信号を発生する、請求項1、3、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

【請求項26】

前記制御ユニットは隣臓に同期化信号を供給する、請求項1、3、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

20

【請求項27】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより前記活動信号の変動の大きさを識別し、前記分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

【請求項28】

前記制御ユニットは、単一値分解および主成分分析からなるリストから選択される手法を用いて前記活動信号を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

【請求項29】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの活動信号の継続時間を識別し、この継続時間の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

30

【請求項30】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの活動信号の波形の形態特性を識別し、この形態特性の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

【請求項31】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの活動信号のしきい値交差数の特性を識別し、このしきい値交差数の特性結果に応じて出力信号を生成する、請求項1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

40

【請求項32】

前記制御ユニットは、移動ウィンドウを用いて前記活動信号を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

【請求項33】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの活動信号のエネルギーの大きさを識別し、このエネルギーの大きさに応じて出力信号を生成する、請求項1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

【請求項34】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの活動信号と格納されたパ

50

ターンとの相関を識別し、この相関の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 35】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの活動信号の平均パターンを決定し、さらに、前記活動信号と前記平均パターンとの相関を識別し、この相関の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 36】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することによりこの活動信号の大きさ特性および継続時間特性を識別し、さらに、前記特性を組み合わせることで分析し、この特性分析の結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

10

【請求項 37】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより前記活動信号の構造の大きさを決定する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 38】

前記電極セットの第 1 電極および第 2 電極は、臍臓の第 1 部位および第 2 部位にそれぞれ結合され、前記制御ユニットは前記第 1 部位および第 2 部位において検出される電気的活動度間の遅れを測定し、この測定された遅れに応じて前記活動信号を分析する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

20

【請求項 39】

前記制御ユニットは、前記活動信号のパターンを識別することにより機械的アーチファクトを検出し、前記パターンがスペクトルパターンおよびタイムパターンからなるリストから選択されている、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 40】

前記制御ユニットはメモリを有し、このメモリに前記活動信号を格納することにより、その後のオフライン分析に備える、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

30

【請求項 41】

前記制御ユニットは、前記電極の少なくとも 1 つがランゲルハンス島のいずれとも物理的に接触していないときに、前記電極の少なくとも 1 つから前記活動信号を受信する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 42】

前記制御ユニットは、前記電極の少なくとも 1 つが臍臓と物理的に接触していないときに、前記電極の少なくとも 1 つから前記活動信号を受信する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 43】

前記制御ユニットは、出力信号を生成することにより、患者の状態の評価を容易にする、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

40

【請求項 44】

前記電極セットは少なくとも 10 の電極を有する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 45】

前記電極セットは少なくとも 50 の電極を有する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 46】

前記電極の少なくとも 1 つに結合されるクリップマウントを有し、このマウントが前記電極の少なくとも 1 つを臍臓に固定する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、ま

50

たは 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 47】

前記電極の少なくとも 1 つを臍臓に物理的に結合するために、臍臓を囲む結合組織の一部を引き剥がして、ポケットを形成し、前記電極を前記ポケットに挿入し、前記電極を前記結合組織に縫合する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 48】

前記 1 つまたは複数の電極セットは、それぞれの部位で臍臓に結合される少なくとも 2 つの電極を有し、かつ、前記 2 つの部位間の電気インピーダンスのレベルに応じてインピーダンス表示信号を生成する電極アレイから成る、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

10

【請求項 49】

少なくとも 1 つの補助センサから成り、このセンサが、患者の体の一部位に結合され、患者のパラメータを検出し、前記パラメータに応じて補助信号を発生するセンサであり、さらに、前記制御ユニットはこの補助信号を受信する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 50】

前記パラメータは血糖値、 $SvO_2$ 、 $pH$ 、 $pCO_2$ 、 $pO_2$ 、血液インシュリン濃度、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、心電図測定値、代謝指標、および心拍数からなるリストから選択され、かつ、前記補助センサは前記パラメータを検出する、請求項 49 に記載の装置。

20

【請求項 51】

前記代謝指標は  $NADH$  の大きさを含み、前記補助センサは前記  $NADH$  の大きさを検出する、請求項 50 に記載の装置。

【請求項 52】

前記補助センサは患者の器官の運動を検出する加速度計を備えている、請求項 49 に記載の装置。

30

【請求項 53】

前記制御ユニットは前記活動信号に雑音低減アルゴリズムを適用し、このアルゴリズムの入力が前記補助信号を含む、請求項 49 に記載の装置。

【請求項 54】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより、前記活動信号の大きさ特性を識別し、この大きさ特性の識別に応じて出力信号を生成する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 55】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより一周波数における前記活動信号の大きさ特性を識別し、この周波数における大きさ特性の識別に応じて出力信号を生成する、請求項 54 に記載の装置。

40

【請求項 56】

前記制御ユニットは、前記活動信号にフーリエ変換を適用する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 57】

前記制御ユニットは前記フーリエ変換された活動信号を分析することにより、(a) 前記活動信号の第 1 周波数における第 1 周波数成分と、(b) 前記第 1 周波数とは異なる、前記活動信号の第 2 周波数における第 2 周波数成分との比を計算し、前記制御ユニットは前記分析結果に応じて出力信号を生成する、請求項 56 に記載の装置。

【請求項 58】

50

前記制御ユニットは、前記フーリエ変換された活動信号を分析することにより、この活動信号のパターンを識別し、このパターンの識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 5 6 に記載の装置。

【請求項 5 9】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより、この活動信号のスパイク発生の周波数特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 6 0】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより、スパイクの一定範囲の継続時間内のスパイク発生に应答するスパイク発生周波数特性を識別し、この特性結果に応じて出力信号を生成する、請求項 5 9 に記載の装置。

10

【請求項 6 1】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより、第 1 振幅を有するスパイクと、第 2 振幅を有するスパイクとの比に応じてスパイク発生の周波数特性を識別し、前記第 1 振幅と第 2 振幅は異なり、前記周波数特性に応じて出力信号を生成する、請求項 5 9 に記載の装置。

【請求項 6 2】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより、各スパイクについて、スパイクの継続時間と振幅との積に応じてスパイク発生の周波数特性を識別し、この周波数特性に応じて出力信号を生成する、請求項 5 9 に記載の装置。

20

【請求項 6 3】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより、スパイク発生の周波数特性の変化を識別し、この周波数特性の変化の識別結果に応じて出力信号を生成する、請求項 5 9 に記載の装置。

【請求項 6 4】

前記制御ユニットは、前記活動信号を分析することにより、膵臓によるインシュリン分泌量の変化を測定する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 6 5】

前記制御ユニットは、スパイク発生率の変化を測定することにより、患者によるインシュリン分泌量の変化を測定する、請求項 6 4 に記載の装置。

30

【請求項 6 6】

前記制御ユニットは、それぞれの時間に記録された膵臓の電気的活動度の特性を表す校正データについて前記活動信号を分析し、患者のパラメータのそれぞれの測定結果がそれぞれの値を生成する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 6 7】

前記パラメータは患者の血液グルコース濃度を含み、前記制御ユニットは前記校正データについて前記活動信号を分析する、請求項 6 6 に記載の装置。

【請求項 6 8】

前記パラメータは患者の血液インシュリン濃度を含み、前記制御ユニットは前記校正データについて前記活動信号を分析する、請求項 6 6 に記載の装置。

40

【請求項 6 9】

膵臓の近辺の組織に結合され、かつ基準信号を発生する少なくとも 1 つの基準電極から成り、前記制御ユニットはこの基準信号を受信して、この基準信号および活動信号に応じて出力信号を生成する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 7 0】

前記基準電極は膵臓近辺の患者器官に結合され、その器官の運動を表す基準信号を発生する、請求項 6 9 に記載の装置。

50

## 【請求項 7 1】

前記器官は患者の胃を含み、前記基準電圧は2つの基準電極から成り、それぞれの胃の部位で前記胃に結合され、かつ前記胃の2つの部位間の電気インピーダンスのレベルに応じてインピーダンス表示信号を発生する、請求項 7 0 に記載の装置。

## 【請求項 7 2】

前記器官は患者の膵臓を含み、前記基準電圧は2つの基準電極を有し、この基準電極が、それぞれの膵臓の部位で前記膵臓に結合され、かつ前記膵臓の2つの部位間の電気インピーダンスのレベルに応じてインピーダンス表示信号を発生する、請求項 7 0 に記載の装置。

## 【請求項 7 3】

前記器官は患者の十二指腸を含み、前記基準電圧は2つの基準電極を有し、この基準電極が、それぞれの十二指腸の部位で前記十二指腸に結合され、かつ前記十二指腸の2つの部位間の電気インピーダンスのレベルに応じてインピーダンス表示信号を発生する、請求項 7 0 に記載の装置。

## 【請求項 7 4】

前記電極は膵臓に物理的に接触するように配置された、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

## 【請求項 7 5】

前記電極の少なくとも1つは膵臓の頭部に物理的に接触するように配置された、請求項 7 4 に記載の装置。

## 【請求項 7 6】

前記電極の少なくとも1つは膵臓の体部に物理的に接触するように配置された、請求項 7 4 に記載の装置。

## 【請求項 7 7】

前記電極の少なくとも1つは膵臓の尾部に物理的に接触するように配置された、請求項 7 4 に記載の装置。

## 【請求項 7 8】

前記電極の少なくとも1つは膵臓の静脈または動脈に物理的に接触するように配置された、請求項 7 4 に記載の装置。

## 【請求項 7 9】

前記電極の少なくとも1つは膵臓近辺の血管に物理的に接触するように配置された、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

## 【請求項 8 0】

前記電極の少なくとも1つは約3 mm未満の固有直径を有する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

## 【請求項 8 1】

前記電極の少なくとも1つは約300 μm未満の固有直径を有する、請求項 8 0 に記載の装置。

## 【請求項 8 2】

前記電極の少なくとも1つは約30 μm未満の固有直径を有する、請求項 8 1 に記載の装置。

## 【請求項 8 3】

前記装置は処置ユニットから成り、この処置ユニットが前記出力信号を受信し、前記出力信号に応じて患者に処理を適用する、請求項 1、3、8、9、12、13、15、または16のいずれか1項に記載の装置。

## 【請求項 8 4】

前記制御ユニットは前記活動信号のタイミング特性に応じて出力信号を生成し、前記処置ユニットは前記タイミング特性に応じて処置を適用する、請求項 8 3 に記載の装置。

## 【請求項 8 5】

前記制御ユニットは、インシュリン濃度の変動の位相を表す前記活動信号のタイミング

10

20

30

40

50

特性に応じて出力信号を生成する、請求項 8 4 に記載の装置。

【請求項 8 6】

患者の体の一部位に結合され、  
患者のパラメータを検出し、  
このパラメータに応じて補助信号を発生する少なくとも 1 つの補助センサから成り、  
さらに、前記制御ユニットはこの補助信号を受信して、前記補助信号および活動信号に  
応じて出力信号を生成し、前記処置ユニットはこの出力信号に応じて処置を適用する、請  
求項 8 3 に記載の装置。

【請求項 8 7】

前記補助センサは患者の器官の運動を検出する加速度計から成る、請求項 8 6 に記載の 10  
装置。

【請求項 8 8】

前記パラメータは血糖値、 $SvO_2$ 、 $pH$ 、 $pCO_2$ 、 $pO_2$ 、血液インシュリン濃度  
、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、心電図測定値、代  
謝指標、および心拍数からなるリストから選択され、かつ、前記補助センサが前記パラメ  
ータを検出する、請求項 8 6 に記載の装置。

【請求項 8 9】

前記代謝指標は  $NADH$  の大きさを含み、前記補助センサはこの  $NADH$  の大きさを検  
出する、請求項 8 8 に記載の装置。

【請求項 9 0】

前記制御ユニットは前記処置ユニットに対して前記出力信号を構成して、患者の血液中  
のグルコース量を変更可能にしている、請求項 8 3 に記載の装置。 20

【請求項 9 1】

前記制御ユニットは前記処置ユニットに対して前記出力信号を構成して、患者の血液中  
のグルコース量を増加可能にしている、請求項 9 0 に記載の装置。

【請求項 9 2】

前記制御ユニットは前記処置ユニットに対して前記出力信号を構成して、患者の血液中  
のグルコース量を減少可能にしている、請求項 9 0 に記載の装置。

【請求項 9 3】

前記処置ユニットは信号供給電極から成り、前記制御ユニットはこの信号供給電極を駆  
動して膵臓に電流を供給し、患者の状態を処置できるようにしている、請求項 8 3 に記載  
の装置。 30

【請求項 9 4】

前記信号供給電極は前記電極セットの内の少なくとも 1 つから成る、請求項 9 3 に記載  
の装置。

【請求項 9 5】

前記制御ユニットは前記信号供給電極を駆動して、単相矩形波パルス、正弦波、連続二  
相矩形波、および指数関数的変化特性を含む波形からなるリストから選択される波形の電  
流を供給する、請求項 9 3 に記載の装置。

【請求項 9 6】

前記信号供給電極は第 1 および第 2 信号供給電極から成り、前記制御ユニットは前記第  
1 および第 2 信号供給電極を駆動して、異なる波形の電流を供給する、請求項 9 3 に記載  
の装置。 40

【請求項 9 7】

前記制御ユニットは前記信号供給電極を駆動して電流を供給することにより、患者から  
のインシュリン分泌を変更する、請求項 9 3 に記載の装置。

【請求項 9 8】

前記制御ユニットは前記電流のパラメータを選択し、前記信号供給電極を駆動して電流  
を供給することにより患者からのインシュリン分泌を変更し、さらに前記パラメータが、  
電流の大きさ、電流の継続時間、および電流の周波数からなるリストから選択される、請 50

求項 97 に記載の装置。

【請求項 99】

前記信号供給電極は第 1 および第 2 信号供給電極から成り、前記制御ユニットは前記第 1 および第 2 信号供給電極を駆動して、膵臓に供給する電流の極性を反転することにより、インシュリン分泌量の変更を促進させる、請求項 97 に記載の装置。

【請求項 100】

前記処置ユニットは、患者に治療物質を送出する物質送出ユニットから成り、前記制御ユニットは前記信号供給電極を駆動して電流を供給し、合わせて、前記物質送出ユニットを駆動して治療物質を送出する、請求項 93 に記載の装置。

【請求項 101】

前記処置ユニットは患者警報信号を発生する患者警報ユニットから成る、請求項 83 に記載の装置。

【請求項 102】

前記処置ユニットは、患者に治療物質を送出する物質送出ユニットから成る、請求項 83 に記載の装置。

【請求項 103】

前記物質送出ユニットはポンプから成る、請求項 102 に記載の装置。

【請求項 104】

前記物質はインシュリンを含み、前記物質送出ユニットは患者にこのインシュリンを送出する、請求項 102 に記載の装置。

【請求項 105】

前記物質は薬剤を含み、前記物質送出ユニットは患者にこの薬剤を送出する、請求項 102 に記載の装置。

【請求項 106】

前記薬剤はグリブライド、グリピザイド、およびクロールプロパミドからなるリストから選択される請求項 105 に記載の装置。

【請求項 107】

患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置であって、この装置は電極アセンブリを備え、この電極アセンブリは、

各ワイヤ電極が曲線部分から成る 1 つまたは複数のワイヤ電極であって、この曲線部分が膵臓に接触するようにされ、各ワイヤ電極が複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する、1 つまたは複数のワイヤ電極と、

前記ワイヤ電極が固定され、前記ワイヤ電極を膵臓に固定する、クリップマウントと、を備えている装置。

【請求項 108】

患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置であって、この装置は電極アセンブリから成り、この電極アセンブリは、

複数のワイヤ電極であって、この電極は膵臓の表面に接触し、これに貫入することができ、かつ、膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表すそれぞれの活動信号を発生する複数のワイヤ電極と、

前記ワイヤ電極が固定され前記ワイヤ電極を膵臓に固定する、マウントと、から成る装置。

【請求項 109】

患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置であって、この装置はパッチアセンブリから成り、このパッチアセンブリは、

膵臓近辺の患者組織に結合するパッチと、

1 つまたは複数の電極アセンブリであって、組織に電気的に接触するようにパッチに結合され、かつ複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表すそれぞれの活動信号を発生する 1 つまたは複数の電極アセンブリと、から成る装置。

【請求項 110】

10

20

30

40

50

組織に接触しないパッチ表面に結合するバルーンから成る、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 111】

組織に接触しない前記パッチ表面に塗布されるヒドロゲルから成り、軟質で硬化し、組織と前記パッチの結合を維持する、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 112】

患者の器官の運動から保護するように組織に接触しない前記パッチ表面に結合されるシートから成る、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 113】

前記パッチはそのパッチを貫通する 1 つまたは複数の縫合糸から成り、前記パッチを組織に結合する、請求項 109 に記載の装置。 10

【請求項 114】

前記パッチを組織に結合する接着剤から成る、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 115】

前記電極アセンブリは膵臓の電気的活動度の異なる測定を容易にしている 2 つの電極アセンブリから成る、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 116】

前記電極アセンブリのそれぞれは、  
ワイヤ電極と、  
前記ワイヤ電極を囲む絶縁リングと、 20  
から成る、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 117】

前記パッチは、このパッチに固定される 1 つまたは複数の信号処理コンポーネントから成る、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 118】

前記信号処理コンポーネントの少なくとも 1 つは、前置増幅器、フィルタ、増幅器、アナログ/デジタルコンバータ、プリプロセッサ、およびトランスミッタからなるリストから選択される、請求項 117 に記載の装置。

【請求項 119】

前記信号処理コンポーネントの少なくとも 1 つは、前記電極アセンブリの少なくとも 1 つを駆動して、組織の一部に信号を供給し、前記信号が患者の状態を処置するように構成される、請求項 117 に記載の装置。 30

【請求項 120】

前記電極アセンブリのそれぞれは、  
前記電極アセンブリの第 1 電極として作用する内側ワイヤ電極と、  
前記内側電極を囲む内側絶縁リングと、  
前記内側絶縁リングを囲み、かつ前記電極アセンブリの第 2 電極として作用する外側リング電極と、  
前記外側リング電極を囲む外側絶縁リングと、 40  
から成る、請求項 109 に記載の装置。

【請求項 121】

前記内側ワイヤ電極は、前記外側リング電極の組織に接触する面積にほぼ等しい、組織に接触する面積を有する、請求項 120 に記載の装置。

【請求項 122】

患者の膵臓近辺の組織に接触して植込まれるパッチから成り、このパッチが、パッチに固定され、かつ膵臓の電気的活動度を処理する 1 つまたは複数の信号処理コンポーネントを備えている装置。

【請求項 123】

前記信号処理コンポーネントの少なくとも 1 つは、前置増幅器、フィルタ、増幅器、アナログ/デジタルコンバータ、プリプロセッサ、およびトランスミッタからなるリストか 50

ら選択される、請求項 1 2 2 に記載の装置。

【請求項 1 2 4】

前記組織は患者の膵臓の組織を含み、前記パッチは膵臓の前記組織に結合される、請求項 1 2 2 に記載の装置。

【請求項 1 2 5】

前記組織は患者の十二指腸の組織を含み、前記パッチは十二指腸の前記組織に結合される、請求項 1 2 2 に記載の装置。

【請求項 1 2 6】

患者の膵臓近辺の組織に結合され、

膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生し 10

、前記信号処理コンポーネントの少なくとも 1 つに電氣的に結合されている電極から成る、請求項 1 2 2 に記載の装置。

【請求項 1 2 7】

前記信号処理コンポーネントの少なくとも 1 つは、前記電極を駆動して膵臓に信号を供給し、前記信号が患者の状態を処置するように構成される、請求項 1 2 6 に記載の装置。

【請求項 1 2 8】

患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置であって、

患者の膵臓近辺の第 1 組織に結合され、かつ信号処理コンポーネントから成る、パッチと、 20

少なくとも 1 つの電極アセンブリと、から成り

前記電極アセンブリが、

患者の膵臓近辺で、かつ前記パッチ近辺の組織に結合され、膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する電極と、

第 1 および第 2 端を有するワイヤであって、前記第 1 端は前記電極に物理的および電氣的に結合され、前記第 2 端は前記第 2 端に電氣的に結合される外科用縫合針から成り、前記ワイヤは縫合糸として針と共に使用され、前記第 2 端は前記前置増幅器に物理的および電氣的に結合されている、ワイヤと、

から成る装置。

【請求項 1 2 9】 30

前記信号処理コンポーネントは前置増幅器から成る、請求項 1 2 8 に記載の装置。

【請求項 1 3 0】

前記第 2 端は、前記針を前記前置増幅器に挿入することにより、前記前置増幅器に物理的および電氣的に結合している、請求項 1 2 9 に記載の装置。

【請求項 1 3 1】

前記ワイヤを前記第 2 組織に縫合後に、前記針を破壊することにより、前記針の破壊部分はワイヤの前記第 2 端に固定した状態で残り、前記針の前記破壊された部分を前置増幅器に挿入することにより、前記針の前記第 2 端が前記前置増幅器に物理的および電氣的に結合している、請求項 1 2 9 に記載の装置。

【請求項 1 3 2】 40

患者の膵臓近辺の組織に結合され、かつ膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する電極から成り、

前記電極が複数のプロングを有するフック式素子から成り、このプロングは組織内に挿入される間は折りたたまれており、挿入後に広がることにより、前記電極を組織に固定する患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置。

【請求項 1 3 3】

患者の膵臓近辺の組織に結合され、かつ膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する電極から成り、

前記電極が組織に前記電極を固定するためのらせん状のストッパ素子から成る患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置。

## 【請求項 1 3 4】

患者の膵臓近辺の組織に結合され、かつ膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する電極から成り、

前記電極が組織に前記電極を固定するためのらせん状素子から成る患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置。

## 【請求項 1 3 5】

電極アセンブリから成り、

結合素子と、

増幅器と、

各ワイヤが近位端と遠位端とを有し、前記遠位端が前記結合素子に取り付けられ、前記近位端が前記増幅器に取り付けられ、各ワイヤが、前記ワイヤの一部をカバーし、前記ワイヤの少なくとも1つの露出箇所をカバーしないような電気絶縁コーティングから成り、前記露出箇所と膵臓の組織との電気的接触を可能にしている、少なくとも2つのワイヤと

10

、  
近位端と遠位端とを有し、前記近位端が前記増幅器に取り付けられ、前記遠位端が前記結合素子に結合されている縫合糸と、  
から成る患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置。

## 【請求項 1 3 6】

前記ワイヤの第1ワイヤ上の前記露出箇所の1つと、電極ワイヤの第2ワイヤ上の露出箇所の1つが、膵臓の電気的活動度の異なる測定を容易にしている、請求項 1 3 5 に記載の装置。

20

## 【請求項 1 3 7】

前記縫合糸の前記遠位端に取り付けられた針から成る、請求項 1 3 5 に記載の装置。

## 【請求項 1 3 8】

膵臓に結合され、かつ膵細胞の電気的活動度を表すそれぞれの活動信号を発生する、1つまたは複数の電極セットと、

前記1つまたは複数の電極から前記活動信号を受信し、

この受信した活動信号の周波数成分を分析し、

この分析結果に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、から成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置。

30

## 【請求項 1 3 9】

カルシウム電極のそれぞれが膵臓に結合され、かつカルシウム濃度を表す信号を発生する、1つまたは複数のカルシウム電極セットと、

前記1つまたは複数のカルシウム電極から活動信号を受信し、

この受信した活動信号を分析し、

この分析結果に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、から成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置。

## 【請求項 1 4 0】

前記電極のそれぞれは細胞内カルシウム濃度を表す信号を発生する、請求項 1 3 9 に記載の装置。

40

## 【請求項 1 4 1】

前記電極のそれぞれは間質性カルシウム濃度を表す信号を発生する、請求項 1 3 9 に記載の装置。

## 【請求項 1 4 2】

膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を検出し、

この電気的活動度に応じた活動信号を発生し、

前記活動信号を受信し、

前記活動信号を分析し、

前記分析結果に応じて出力信号を生成することから成る患者の膵臓の電気的活動度を検出する方法。

50

## 【請求項 1 4 3】

前記電氣的活動度の検出が、膵臓の単一部位において、2つもしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を検出することから成る、請求項 1 4 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 4】

膵臓の1つまたは複数の部位のそれぞれにおいて、それぞれの複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を検出し、

この電氣的活動度に応じた活動信号を発生し、

前記活動信号を受信し、

前記活動信号を分析し、

前記分析結果に応じて出力信号を生成することから成る 患者の膵臓の電氣的活動度を検出する方法。

10

## 【請求項 1 4 5】

前記電氣的活動度の受信が、5つもしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を表す信号を受信することから成る、請求項 1 4 2 または 1 4 4 のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 1 4 6】

前記電氣的活動度の受信は、10もしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を表す信号を受信することから成る、請求項 1 4 2 または 1 4 4 のいずれか1項に記載の方法。

20

## 【請求項 1 4 7】

複数ランゲルハンス島中の第1ランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を表す、第1部位で記録される第1活動信号を受信し、

複数ランゲルハンス島中の、前記第1ランゲルハンス島とは異なる第2ランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を表す、第2部位で記録される第2活動信号を受信することから成る前記電氣的活動度の受信方法。

## 【請求項 1 4 8】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、膵アルファ細胞、膵ベータ細胞、膵デルタ細胞、およびポリペプチド細胞からなるリストから選択される細胞の種類活動を表す信号の特性を識別することから成り、前記出力信号の生成は前記特性の識別結果に応じて出力信号を生成することから成る、請求項 1 4 2 または 1 4 4 のいずれか1項に記載の方法。

30

## 【請求項 1 4 9】

膵細胞の自然電氣的活動度を検出し、

この電氣的活動度に応じた活動信号を発生し、

前記活動信号を受信し、

前記活動信号を分析して、前記グルコース濃度の変化を測定し、

前記変化の測定結果に応じて出力信号を生成することから成る患者の血液グルコース濃度を監視する方法。

## 【請求項 1 5 0】

膵細胞の自然電氣的活動度を検出し、

この電氣的活動度に応じた活動信号を発生し、

前記活動信号を受信し、

前記活動信号を分析して、前記インシュリン濃度の変化を測定し、

この変化の測定結果に応じて出力信号を生成することから成る患者の血液インシュリン濃度を監視する方法。

40

## 【請求項 1 5 1】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、膵アルファ細胞、膵ベータ細胞、膵デルタ細胞、およびポリペプチド細胞からなるリストから選択される細胞の種類活動を表す信号の特性を識別することから成り、かつ、前記出力信号の生成が前記特性の識別結

50

果に応じて出力信号を生成することから成る、請求項 1 4 9 または 1 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、この活動信号の周波数の特性を識別することを含み、かつ、前記出力信号の生成が前記周波数特性の識別結果に応じて出力信号を生成することを含む、請求項 1 4 2、1 4 4、1 4 9、または 1 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

1 つまたは複数の膵臓部位における電気的活動度を検出し、この電気的活動度に応じた活動信号を発生し、前記活動信号を受信し、前記活動信号を分析して、膵アルファ細胞の活動を表す前記活動信号の特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成することを含む患者の膵臓の電気的活動度を分析することから成る方法。

10

【請求項 1 5 4】

1 つまたは複数の膵臓部位における電気的活動度を検出し、この電気的活動度に応じた活動信号を発生し、前記活動信号を受信し、前記活動信号を分析して、膵ベータ細胞の活動を表す前記活動信号の特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成することを含む患者の膵臓の電気的活動度を分析することから成る方法。

20

【請求項 1 5 5】

前記活動信号の分析は、前記膵ベータ細胞の活動を表す前記活動信号の特性と、膵アルファ細胞の活動を表す前記活動信号の特性とを識別し、かつ、前記出力信号の生成が前記特性の識別結果に応じて出力信号を生成することから成る、請求項 1 5 4 に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

1 つまたは複数の膵臓部位における電気的活動度を検出し、この電気的活動度に応じた活動信号を発生し、前記活動信号を受信し、前記活動信号を分析して、膵デルタ細胞の活動を表す前記活動信号の特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成することから成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する方法。

30

【請求項 1 5 7】

1 つまたは複数の膵臓部位における電気的活動度を検出し、この電気的活動度に応じた活動信号を発生し、前記活動信号を受信し、前記活動信号を分析して、ポリペプチド細胞の活動を表す前記活動信号の特性を識別し、この特性の識別結果に応じて出力信号を生成することから成る患者の膵臓の電気的活動度を分析する方法。

40

【請求項 1 5 8】

前記活動信号の分析は、前記活動信号の特性を前記細胞の活動を表す格納されたパターンと比較することから成り、前記出力信号の生成は前記比較結果に応じて出力信号を生成することから成る、請求項 1 5 3、1 5 4、1 5 6、または 1 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記活動信号の分析は、前記細胞の活動が別の種類の膵細胞の電気的活動度に依存すると仮定して前記活動信号を分析することを含み、前記出力信号の生成は前記分析結果に応じて前記出力信号を生成することを含む、請求項 1 5 3、1 5 4、1 5 6、または 1 5 7

50

のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 160】

前記活動信号の分析は、前記細胞の活動が、別の種類の隣細胞の電気的活動度から基本的に独立であると仮定して前記活動信号を分析することから成り、前記出力信号の生成は前記分析結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 161】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、前記活動信号の周波数の特性を識別することを含み、前記出力信号の生成は前記周波数特性の識別結果に応じて前記出力信号を生成することを含む、請求項 153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 162】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、前記細胞の活動を表す前記活動信号の第 1 周波数の特性と、この第 1 周波数特性と異なる、別の種類の隣細胞の活動を表す前記信号の第 2 周波数特性とを区別することから成る、請求項 161 に記載の方法。

【請求項 163】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、前記細胞の特性である周波数の変化をある期間に亘って識別する請求項 161 に記載の方法。

【請求項 164】

前記活動信号の分析は、  
前記活動信号を分析して、前記活動信号の大きさ特性を識別し、  
前記周波数特性と大きさ特性を組み合わせることを含み、  
前記出力信号の生成は前記特性の分析結果に応じて出力信号を生成することから成る、  
請求項 161 に記載の方法。 20

【請求項 165】

前記活動信号の分析は、  
前記活動信号を分析して、前記活動信号の継続時間特性を識別し、  
前記周波数特性と継続時間特性を組み合わせることを含み、  
前記出力信号の生成は前記特性の分析結果に応じて前記出力信号を生成することを含む、  
請求項 161 に記載の方法。 30

【請求項 166】

前記活動信号の受信は、隣細胞の自然電気的活動度に応じた電気信号を受信することから成る、請求項 142、144、153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 167】

前記活動信号の受信は、隣細胞の少なくとも 10 の隣臓部位で記録される活動信号を受信することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 168】

前記活動信号の分析は、単一値分解および主成分分析からなるリストから選択される手法を用いて前記活動信号を分析することから成り、前記出力信号の生成は前記分析結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 169】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析してこの活動信号の波形の形態特性を識別することから成り、前記出力信号の生成は前記形態特性の識別結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 170】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号のしきい値交差数特性を 50

識別することから成り、前記出力信号の生成は前記交差数特性の識別結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 171】

前記活動信号の分析は、移動ウィンドウを用いて前記活動信号を分析することを含み、前記出力信号の生成は前記分析結果に応じて出力信号を生成することを含む、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 172】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号のエネルギーの大きさを識別することを含み、前記出力信号の生成は前記エネルギーの大きさの識別結果に応じて前記出力信号を生成することを含む、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 173】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号と格納されたパターンとの相関を識別することを含み、前記出力信号の生成は前記相関の識別結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 174】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、前記活動信号の平均パターンを決定し、かつ、前記活動信号とこの平均パターンとの相関を識別することを含み、前記出力信号の生成は前記相関の識別結果に応じて出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 175】

膵臓に同期化信号を供給し、膵ベータ細胞の消極を同期化することから成る、請求項 142、144、149、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 176】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号の変動の大きさを識別することを含み、前記出力信号の生成は前記分析結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 177】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号の継続時間特性を識別することを含み、前記出力信号の生成は前記継続時間特性の識別結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 178】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号の大きさ特性および継続時間特性を識別し、前記両特性を組み合わせることで分析することから成り、前記出力信号の生成は前記特性の分析結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 179】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号の構造の大きさを決定することを含む、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 180】

前記活動信号の受信は、臍臓の第1部位および第2部位で発生した活動信号を受信することを含み、

前記活動信号の分析は、前記第1部位および第2部位において検出される電氣的活動度間の遅れを測定し、前記測定された遅れに応じて前記活動信号を分析することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項181】

前記活動信号の分析は、機械的アーチファクトの検出から成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項182】

前記機械的アーチファクトの検出は、前記活動信号のスペクトルパターンおよびタイムパターンからなるリストから選択されるパターンを識別することから成る、請求項181に記載の方法。

【請求項183】

前記活動信号を格納して、後続のオフライン分析に備えることを含む、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項184】

前記出力信号の生成は患者状態の評価を容易にすることから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項185】

前記活動信号の受信は、臍臓に物理的に接触していない少なくとも1つの電極からの活動信号を受信することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項186】

前記活動信号の受信は、臍臓のいずれのランゲルハンス島とも物理的に接触していない少なくとも1つの電極からの活動信号を受信することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項187】

前記活動信号の受信は、臍臓近辺の血管と物理的に接触している少なくとも1つの電極からの活動信号を受信することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項188】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析してこの活動信号の大きさ特性を識別することから成り、前記出力信号の生成は前記大きさ特性の識別結果に応じて出力信号を生成することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項189】

前記大きさ特性は前記活動信号の周波数成分の大きさを含み、前記出力信号の生成は前記周波数成分の大きさに応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項188に記載の方法。

40

【請求項190】

前記活動信号の分析は、前記活動信号にフーリエ変換を適用することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項191】

前記活動信号の分析は、前記フーリエ変換された活動信号を分析することにより、(a)前記活動信号の第1周波数における第1周波数成分と、(b)前記第1周波数とは異なる

50

る、前記活動信号の第2周波数における第2周波数成分との比を計算することから成り、前記出力信号の生成は前記分析結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項190に記載の方法。

【請求項192】

前記活動信号の分析は、前記フーリエ変換された活動信号を分析することにより、前記活動信号のパターンを識別することを含み、前記出力信号の生成は前記パターンの識別結果に応じて出力信号を生成することを含む、請求項190に記載の装置。

【請求項193】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して前記活動信号のスパイク発生周波数の特性を識別することから成り、前記出力信号の生成は前記特性の識別結果に応じて前記出力信号を生成することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項194】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、スパイク継続時間の所定の範囲内のスパイク発生に応じてスパイク発生周波数の特性を識別することから成る、請求項193に記載の方法。

【請求項195】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、第1振幅を有するスパイクと、この第1振幅とは異なる第2振幅を有するスパイクとの比に応じてスパイク発生周波数の特性を識別することから成る、請求項193に記載の方法。 20

【請求項196】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、各スパイクについて、スパイクの継続時間と振幅との積に応じてスパイク発生の周波数特性を識別することから成る、請求項193に記載の方法。

【請求項197】

前記活動信号の分析は、前記活動信号を分析して、スパイク発生の周波数特性の変化を識別し、前記出力信号の生成は前記周波数特性の変化の識別結果に応じて出力信号を生成することから成る、請求項193に記載の方法。

【請求項198】

前記活動信号の分析は、膵臓によるインシュリン分泌量の変化を測定することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項199】

前記活動信号の分析は、スパイク発生率の変化を測定することにより、膵臓によるインシュリン分泌量の変化を測定することから成る、請求項198に記載の方法。

【請求項200】

患者の体の一部位における患者のパラメータを検出し、  
前記パラメータに応じて補助信号を生成し、  
前記補助信号を受信することから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。 40

【請求項201】

前記パラメータの検出は、血糖値、 $SvO_2$ 、pH、 $pCO_2$ 、 $pO_2$ 、血液インシュリン濃度、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、心電図測定値、代謝指標、および心拍数からなるリストから選択されるパラメータを検出することから成る、請求項200に記載の方法。

【請求項202】

前記パラメータの検出はNADHの大きさを検出することから成る、請求項201に記載の方法。

【請求項203】

前記活動信号の分析は、前記活動信号に雑音低減アルゴリズムを適用し、このアルゴリ 50

ズムの入力が入力前記補助信号から成る、請求項 200 に記載の方法。

【請求項 204】

前記活動信号の分析は、それぞれの時間に記録された膵臓の電気的活動度の特性を表す校正データについて前記活動信号を分析し、患者のパラメータのそれぞれの測定結果がそれぞれの値を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 205】

前記パラメータは患者の血液グルコース濃度を含み、前記活動信号の分析は前記校正データについて前記活動信号を分析することから成る、請求項 204 に記載の方法。

【請求項 206】

前記パラメータは患者の血液インシュリン濃度を含み、前記活動信号の分析は前記校正データについて前記活動信号を分析することから成る、請求項 204 に記載の方法。

【請求項 207】

膵臓近辺の組織の電気的パラメータを検出し、  
前記パラメータに応じて基準信号を生成し、  
前記基準信号を受信することから成り、  
前記出力信号の生成は、前記基準信号および活動信号に応じて出力信号を生成することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 208】

組織の前記電気的パラメータの検出は、前記組織を含む器官の 2 つの部位間に電流を駆動することから成り、  
前記電気的パラメータの検出は、前記 2 つの部位間の前記電流の駆動と電気インピーダンスに応じて、前記電気的パラメータを検出することから成り、  
前記基準信号の生成は、前記電気的パラメータに応じて、前記器官の運動を表す基準信号を生成することから成る、請求項 207 に記載の方法。

【請求項 209】

前記器官は患者の胃を含み、前記電気的パラメータの検出は前記胃の前記 2 つの部位間に電流を駆動することから成る、請求項 208 に記載の方法。

【請求項 210】

前記器官は患者の膵臓を含み、前記電気的パラメータの検出は前記膵臓の前記 2 つの部位間に電流を駆動することから成る、請求項 208 に記載の方法。

【請求項 211】

前記器官は患者の十二指腸を含み、前記電気的パラメータの検出は前記十二指腸の前記 2 つの部位間に電流を駆動することから成る、請求項 208 に記載の方法。

【請求項 212】

前記活動信号の受信は、膵臓に物理的に接触して配置された少なくとも 1 つの電極から活動信号を受信することから成る、請求項 142、144、149、150、153、154、156、または 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 213】

前記活動信号の受信は、膵臓の頭部に物理的に接触して配置された少なくとも 1 つの電極から活動信号を受信することから成る、請求項 212 に記載の方法。

【請求項 214】

前記活動信号の受信は、膵臓の体部に物理的に接触して配置された少なくとも 1 つの電極から活動信号を受信することから成る、請求項 212 に記載の方法。

【請求項 215】

前記活動信号の受信は、膵臓の尾部に物理的に接触して配置された少なくとも 1 つの電極から活動信号を受信することから成る、請求項 212 に記載の方法。

【請求項 216】

前記活動信号の受信は、膵臓の静脈または動脈に物理的に接触して配置された少なくと

10

20

30

40

50

も1つの電極から活動信号を受信することから成る、請求項212に記載の方法。

【請求項217】

前記出力信号に応じて患者に処置を施すことから成る、請求項142、144、149、150、153、154、156、または157のいずれか1項に記載の方法。

【請求項218】

前記処置は、前記活動信号のタイミング特性に応じて処置することから成る、請求項217に記載の方法。

【請求項219】

前記処置は、患者警報信号を発生することから成る、請求項217に記載の方法。

【請求項220】

患者の体の一部位における患者パラメータを検出し、  
前記パラメータに応じて補助信号を生成し、  
前記補助信号を受信することから成り、  
前記出力信号の生成は前記補助信号および活動信号に応じて出力信号を生成することから成る、請求項217に記載の方法。

10

【請求項221】

前記パラメータの検出は、血糖値、 $SvO_2$ 、 $pH$ 、 $pCO_2$ 、 $pO_2$ 、血液インシュリン濃度、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、心電図測定値、代謝指標、および心拍数の内から選択されるパラメータを検出することから成る、請求項220に記載の方法。

20

【請求項222】

前記パラメータの検出は $NADH$ の大きさを検出することから成る、請求項221に記載の方法。

【請求項223】

前記処置は、患者の血液中のグルコース量を変更できるようにすることから成る、請求項217に記載の方法。

【請求項224】

前記処置は、患者の血液中のグルコース量を増加できるようにすることから成る、請求項223に記載の方法。

【請求項225】

前記処置は、患者の血液中のグルコース量を減少できるようにすることから成る、請求項223に記載の方法。

30

【請求項226】

前記処置は、膵臓に電流を供給して、患者の状態を処置できるようにすることから成る、請求項217に記載の方法。

【請求項227】

前記電流の供給は、単相矩形波パルス、正弦波、連続二相矩形波、および指数関数的変化特性を含む波形からなるリストから選択される波形の電流を供給することから成る、請求項226に記載の方法。

【請求項228】

前記電流の供給は、膵臓の第1および第2部位で異なる波形の電流を供給することから成る、請求項226に記載の方法。

40

【請求項229】

前記電流の供給は、電流を供給することにより、膵臓によるインシュリン分泌を変更することから成る、請求項226に記載の方法。

【請求項230】

前記電流の供給は、電流の極性を反転することにより、インシュリン分泌を変更することから成る、請求項229に記載の方法。

【請求項231】

前記処置の適用は、治療物質を患者に送出することから成る、請求項217に記載の方

50

法。

【請求項 2 3 2】

前記治療物質はインシュリンを含み、前記治療物質の送出は患者に前記インシュリンを送出することから成る、請求項 2 3 1 に記載の方法。

【請求項 2 3 3】

前記治療物質は薬剤を含み、前記治療物質の送出は患者に前記薬剤を送出することから成る、請求項 2 3 1 に記載の方法。

【請求項 2 3 4】

前記薬剤はグリブライド、グリピザイド、およびクロールプロパミドからなるリストから選択される請求項 2 3 3 に記載の方法。

10

【請求項 2 3 5】

膵臓を囲む結合組織の一部を引き剥がして、ポケットを形成し、  
前記電極をこの前記ポケットに挿入し、  
前記電極を前記結合組織に縫合することから成る患者の膵臓に電極を結合する方法。

【請求項 2 3 6】

膵臓の 1 つまたは複数の部位のそれぞれにおいて、膵細胞の電気的活動度を検出し、  
前記検出に応じて活動信号を生成し、  
前記活動信号を受信し、  
前記活動信号の周波数成分を分析し、  
前記分析結果に応じて出力信号を生成することから成る患者の膵臓の電気的活動度を検出する方法。

20

【請求項 2 3 7】

膵臓の 1 つまたは複数の部位のそれぞれにおいて、カルシウム濃度を検出し、  
前記検出に応じて活動信号を生成し、  
前記活動信号を受信し、  
前記活動信号を分析し、  
前記分析結果に応じて出力信号を生成することから成る患者の膵臓の活動を検出する方法。

【請求項 2 3 8】

前記カルシウム濃度の検出は、細胞内カルシウム濃度の検出から成る、請求項 2 3 7 に記載の方法。

30

【請求項 2 3 9】

前記カルシウム濃度の検出は、間質性カルシウム濃度の検出から成る、請求項 2 3 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

2 0 0 1 年 5 月 3 0 日出願の、発明の名称「電気膵臓撮影法 (Electropancreatography)」である、P C T 特許出願第 P C T / I L 0 1 / 0 0 5 0 1 号の一部継続出願であり、2 0 0 0 年 5 月 3 1 日出願の、発明の名称「膵臓全体の電気的活動度センサ (Electrical activity sensor for the whole pancreas)」である米国仮特許出願第 6 0 / 2 0 8 , 1 5 7 号に対する優先権を主張するものである。5 0 1 及び 1 5 7 の特許出願は、本特許出願の譲受人に譲渡され、引用によりここに組み込まれる。

40

【0 0 0 2】

本出願は、2 0 0 1 年 1 1 月 2 9 日出願の、発明の名称「自然状態での膵臓の電気的活動度の検出 (In situ sensing of pancreatic electrical activity)」である、米国仮特許出願第 6 0 / 3 3 4 , 0 1 7 号に対する優先権を主張するものである。前記出願は本特許出願の譲受人に譲渡され、引用によりここに組み込まれる。

【技術分野】

【0 0 0 3】

50

本発明は、一般に電氣的検出に関し、詳細には膵臓の電氣的活動度を検出する穿刺式デバイスおよび方法に関する。

【背景技術】

【0004】

人間の膵臓は2つの機能、すなわち、全身の細胞の活動に影響を与える膵臓内分泌ホルモンの産生機能と、食物の消化を助ける膵臓消化酵素の生成機能を果たす。膵臓で生成される他の内分泌ホルモンの中でも、インシュリンは最もよく知られている。定期的にグルコース濃度を監視して、インシュリンの投与量を自己管理するかどうかを決定する、多数の糖尿病患者がいるためである。インシュリンの一般的機能は、血糖値が上昇するにつれて、人体の周辺細胞がグルコースを吸収できるようにすることにより、血液のグルコース濃度を調節することである糖尿病の種類の一部は、例えば、膵臓が分泌するインシュリン量が適正でないために発生する。しかし、通常は、生理的インシュリンの生成および吸収により、周辺細胞が人体のエネルギー需要を正しく管理する。

10

【0005】

マイクロピペット法により個々の膵臓ベータ細胞の電氣的活動度を測定することは、当技術分野では公知である。また、膵臓のランゲルハンス島内の細胞群の群活動を測定することも公知である。

【0006】

JaremkoおよびRorstadの論文「糖尿病治療用の人工膵臓の移植に関する発表 (Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes)」、Diabetes Care、21(3)、1998年3月はここで引用され、人工膵臓に使用するための酵素グルコースセンサおよび光グルコースセンサを記載している。この論文では「...植込み型酵素センサは、生体適合性の問題によりまだ臨床応用できない。臨床研究は、グルコースセンサ性能についての慢性皮下移植および局所炎症の影響に関して必要とされる。」と記している。さらに、光センサに関しては、前記論文は「新聞発表にもかかわらず、広く適用可能な長期間の光血液グルコースセンサを有する特定の方法があるように思える。この技術は、酵素センサの生体適合性問題を回避するが、精密さの改良およびコストの低減が必要である。吸収スペクトルについての環境および代謝変動の影響に関しては、基本研究が必要であり、その後信頼性および臨床的な実際の光センサが利用可能になる。」と述べている。この論文では同様に、皮下微小透析プローブおよび経皮グルコース抽出デバイスが、通常の臨床利用にはまだ適合していないことを述べている。この結論では、「これまでは、信頼性、長期間使用、耐久性のある、または植込み可能な血液グルコースセンサの探求は失敗に終わっており、臨床的研究はほとんど実行されていなかった」と結論付けている。

20

30

【0007】

本特許出願の譲受人に譲渡され、それらの全文が参照によりここに組み込まれる、HarrelらによるPCT出願W001/91854は、膵臓の電氣的活動度を検出する装置を述べている。この装置は、膵臓に結合される1つまたは複数の電極と、この電極から膵臓の複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣活動を表す電氣信号を受信し、かつその信号に応じた出力を発生する制御ユニットとを含む。

40

【0008】

引用によりここに組み込まれる、特許文献1および特許文献2は、患者の膵臓ベータ細胞の電氣活動を監視して、患者のインシュリン要求量および血液グルコース濃度の測定値を得るための植込み装置を述べている。刺激発生器は刺激パルスを送出し、このパルスにより、膵臓ベータ細胞消極の同期を取り、膵臓の電氣応答を発生する。この応答信号を分析して、インシュリン要求量の指標を決定し、その結果、植込みポンプからインシュリンを放出するか、または膵臓を刺激してインシュリンの産生を促進する。

【0009】

引用によりここに組み込まれる、特許文献3は、外部監視する必要なくインシュリン要求量に自動応答するか、または糖尿病患者にインシュリンを注入するためのシステムを記

50

載している。このシステムはグルコース濃度を内部で検出し、膵臓またはランゲルハンス島の移植組織を刺激して、インシュリン生成を促進することにより応答する。

【0010】

引用によりここに組み込まれる、特許文献4は、血液インシュリン濃度および/またはグルコース濃度を決定するための心電図信号を評価する装置を記載している。

【0011】

引用によりここに組み込まれる、特許文献5および特許文献6は、移植グルコース感受性生体細胞を利用して、血液グルコース濃度を監視するシステムについて記述している。移植された細胞は、周辺組織のグルコース濃度の変化に応じて、検出可能な電気または光信号を発生する。次にこの信号を検出し、解釈して血液グルコース濃度を示す値を得る。引用によりここに組み込まれる、特許文献7は、移植された化学的感受性生体細胞を利用して、組織またはグルコースのような化学物質の血液濃度を監視する。

10

【0012】

【特許文献1】米国特許第6,093,167号明細書

【特許文献2】米国特許第6,261,280号明細書

【特許文献3】米国特許第5,919,216号明細書

【特許文献4】米国特許第5,741,211号明細書

【特許文献5】米国特許第5,101,814号明細書

【特許文献6】米国特許第5,190,041号明細書

【特許文献7】米国特許第5,368,028号明細書 引用によりここに組み込まれる、以下の論文は重要である。特に、これら論文の1つまたは複数に記載された方法および装置は本発明のいくつかの好ましい実施形態で使用することができる。

20

【非特許文献1】Lamb F. S.らの「分離血管のシクロスポリン増大反応性 (Cyclosporine Augments reactivity of isolated blood vessels)」、Life Sciences、40、2571~2578頁、1987年。

【非特許文献2】Johansson B.らの「ラット門脈性静脈からの電気的および機械的記録により明らかになる、長さの受動的変化に対する血管筋原性応答における静的および動的成分 (Static and dynamic components in the vascular myogenic response to passive changes in length as revealed by electrical and mechanical recordings from the rat portal vein)」、Circulation Research、36、76~83頁、1975年。

30

【非特許文献3】Zelcer E.らの「加圧された小さい腸間膜動脈の自然電気活動 (Spontaneous electrical activity in pressurized small mesenteric arteries)」、Blood Vessels、19、301~310頁、1982年。

【非特許文献4】Schobel H. P.らの「子癇前症 - 交感的過大作用 (Preeclampsia a state of sympathetic overactivity)」New England Journal of Medicine、335、1480~1485頁、1996年。

【非特許文献5】Gomis A.らの「マウスの、生体内で記録された膵臓のランゲルハンス島の電気活動の振動性パターン (Oscillatory patterns of electrical activity in mouse pancreatic islets of Langerhans recorded in vivo)」、Pflugers Archiv European Journal of Physiology、Abstract Volume 432(3)、510~515頁、1996年。

40

【非特許文献6】Soria B.らの「膵臓のランゲルハンス島のシトソルカルシウム変動およびインシュリン放出 (Cytosolic calcium oscillations and insulin release in pancreatic islets of Langerhans)」、Diabetes Metab., 24(1)、37~40頁、1998年2月。

【非特許文献7】Magnus G.らの「ベータ細胞ミトコンドリアカルシウム取扱いおよび電気活動のモデル、II、ミトコンドリア変量 (Model of beta-cell mitochondrial calcium handling and electrical activity. II. Mitochondrial variables)」、American Journal of Physiology、274(4Pt1):

50

C 1174 ~ 1184 頁、1998年4月。

【非特許文献8】Gut R.らの「通信技術を利用する高精度EMG信号分解 (High-precision EMG signal decomposition using communication techniques)」、IEEE Transactions on Signal Processing、48(9)、2487 ~ 2494 頁、2000年9月。

【非特許文献9】Nadal A.らの「マウスの、完全なランゲルハンス島内の識別されたアルファ、ベータ、およびデルタ細胞間の相同および異種の異時性 (Homologous and heterologous asynchronicity between identified alpha-, beta-, and delta-cells within intact islets of Langerhans in the mouse)」、Journal of Physiology、517 (Pt. 1)、85 ~ 93 頁、1999年5月。

【非特許文献10】10) Rosenspire A. J.らの「HT-1080 繊維肉腫細胞の自然NAD(P)H振動パルス化DC電界結合 (Pulsed DC electric fields couple to natural NAD(P)H oscillations in HT-1080 fibrosarcoma cells)」、Journal of Cell Science、114 (Pt. 8)、1515 ~ 1520 頁、2001年4月。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明のいくつかの態様の目的は、膵臓の電気的活動度を検出するための改良された方法および装置を提供することである。

【0014】

本発明のいくつかの態様の目的はまた、膵臓の主要部分の電気的活動度を検出するための方法および装置を提供することである。

【0015】

本発明のいくつかの態様の別の目的は、膵臓機能を修正するための改良された方法および装置を提供することである。

【0016】

本発明のいくつかの態様のさらに別の目的は、膵臓の不適正な機能の結果発生する生理学的疾患を治療するための改良された方法および装置を提供することである。

【0017】

本発明のいくつかの態様のさらに別の目的は、血液中のグルコース濃度および/またはインシュリン濃度を監視するための改良された方法および装置を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の好ましい実施形態においては、膵臓用の装置は、被験者の人体の膵臓上、膵臓内、または膵臓近くのそれぞれの部位に結合される制御ユニット及び1つ又は複数の電極を含む。好ましくは、電極は膵臓の主要部分内で発生する電気信号を制御ユニットに伝達する。一般に、ただし必ずではないが、制御ユニット様々な形態の信号を分析し、分析に応じて電極を起動して膵臓制御信号を膵臓に供給する。本発明の出願の文脈中および特許請求の範囲中で用いる用語「膵臓の主要部分」は、2つ以上のランゲルハンス島より大きい膵臓の部分と理解されたい。一般に、この部分は10以上のランゲルハンス島を含む。

【0019】

類似として、心臓の挙動は細胞のいずれか1つの束の電気的活動度を評価することにより正しく結論付けできず、代わりに心電図が使用される。本発明のいくつかの実施形態では、同様に、膵臓の主要部分の電気的活動度を評価して、一般に、治療法が適正かどうかを決定する(例えば、膵臓を刺激してインシュリンを分泌するか、または植え込まれたインシュリンポンプを起動して信号を発生する。この理由のため、本発明者らは膵臓の主要部分の電気的活動度の検出プロセスを、本明細書で述べるように、電気膵臓撮影法 (electropancreatology; EPG) と称する。本発明者らで実行した実験では、電気膵臓撮影法は臨床的に重要な現象、例えば血液グルコース濃度および/ま

10

20

30

40

50

たはインシュリン濃度の通常値から超生理的値までを感知することを示した。

【0020】

いくつかの実施形態においては、制御ユニットは電極の一部またはすべてを駆動して、上昇したグルコース濃度および/またはインシュリン濃度などの、特定の生理的条件を表す検出EPG信号に応じて膵臓に信号を供給する。好ましくは、これら信号は、以下の出願/公開の1つまたは複数に記載されたのと類似した方法および装置を用いて供給される。すなわち、それらは(a)1999年3月5日出願の、発明の名称「インシュリン分泌の調節 (Modulation of insulin secretion)」の米国仮特許出願第60/1213,532号、(b)DarwishらによるPCT出願WO00/53257および対応する、2001年9月4日出願の米国特許出願第09/914,889号、または(c)DarwishらによるPCT出願WO01/66183、および対応する、2002年9月5日出願の米国特許出願第10/237,263号である。前記出願のすべては本特許出願の譲受人に譲渡され、引用によりここに組み込まれる。一般に各電極は、他の電極に供給される波形とは特定の側面で異なる特定の波形を膵臓に伝達する。各電極に供給される特定の波形は制御ユニットにより、最初はユニットの校正期間中に医師の制御により決定されるのが望ましい。最初の校正期間後、ユニットは一般に必要に応じて自動的に波形を変更し、装置の性能を所望のレベルに維持できる。

10

【0021】

いくつかの好ましい実施形態においては、1つまたは複数の生理的センサ(例えば、血糖値、血液pH、pCO<sub>2</sub>、pO<sub>2</sub>、血液インシュリン濃度、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、代謝指標(例えばNADH)、または心拍数)が、生理的センサ信号を制御ユニットに送る。様々なセンサ信号はフィードバック信号として機能し、制御ユニットが膵臓に供給される信号を反復的に調整可能にする。あるいは、または追加的に、膵臓または患者の別部分に他のセンサを結合して、信号を制御ユニットに送り、その信号を利用して、供給された信号のパラメータの変更を決定する。

20

【0022】

適宜、本特許出願の譲受人に譲渡され、引用によりここに組み込まれる2000年5月31日出願の発明の名称「膵臓全体の電気的活動度センサ (Electrical Activity Sensor for the Whole Pancreas)」の米国仮特許出願第60/208,157号に記載された方法および装置は、本発明の実施形態に利用できる。あるいは、または追加的に、Harrelらによる前述のPCT出願WO01/91854に記載の方法および装置は、本発明の実施形態に利用できる。

30

【0023】

いくつかの好ましい実施形態においては、1つまたは複数の電極はクリップマウントに固定されるワイヤ電極を含む。用途によっては、各ワイヤ電極はクリップの2つの穴を通して輪を形成し、ワイヤ電極の曲線部分が皮膚の表面に露出する。あるいは、ワイヤ電極の端部が膵臓に貫入する。

【0024】

いくつかの好ましい実施形態においては、1つまたは複数の電極はパッチ(patch)に固定され、このパッチは患者の組織に結合される。用途によっては、電極は絶縁リングで囲まれた単極ワイヤ電極を含む。好ましくは、パッチは2つのこのような電極を含む。あるいは、電極は内側ワイヤ電極と外側リング電極で構成される同心電極アセンブリを含み、内側ワイヤ電極と外側リング電極を分離する内部絶縁リングを有する。好ましくは、このアセンブリもまた、外側リング電極を囲む外側絶縁リングを含む。好ましくは、ただし必須ではないが、内側ワイヤ電極と組織に接触する外側リング電極の表面積は、相互に約2%~約5%以内にあり、また用途によっては、ほぼ同一である。

40

【0025】

いくつかの好ましい実施形態においては、電極はパッチに固定された前置増幅器に取り付けられた2つのボタン電極のセットから成る。ワイヤの一端は各電極に接続され、他端は組織に電極を縫合するのに用いる針から成る。縫合後、好ましくはこの針は破壊され、

50

針の残り部分は前置増幅器内に挿入される。次にパッチが、選択された組織内の縫合側から少し離れた組織に、ワイヤの適度のたるみを維持するように結合され、それにより、組織の運動中の電極の妨害を避ける。

【0026】

いくつかの好ましい実施形態においては、膵臓装置は膵臓に植込むための信号処理パッチアセンブリから成る。好ましくは、パッチアセンブリは1つまたは複数の電極と、これらの一部または全部がパッチアセンブリ上に物理的に置かれることが望ましい前置増幅器、フィルタ、増幅器、プリプロセッサ、およびトランスミッタなどの信号処理コンポーネントから成る。代替方法では、パッチアセンブリはいかなる電極も含まず、電極はパッチ近くに植え込まれ、膵臓または膵臓近くに（例えば十二指腸）植込みできるパッチに電気接続される。

10

【0027】

したがって、本発明の好ましい一実施形態によれば、患者の膵臓の電氣的活動度を検出する装置において、

膵臓に結合され、かつ複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を表す活動信号を発生する1つまたは複数の電極セットと、

活動信号を受信し、その信号に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、が含まれる。

【0028】

一実施形態において、1つまたは複数の電極のセット内の単一電極は、2つもしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気活動を表す活動信号を制御ユニットに伝達する。

20

【0029】

また、本発明の好ましい一実施形態によれば、患者の膵臓の電気活動を分析する装置が提供される。この装置には、

各電極が膵臓に結合され、かつ複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を表す活動信号を発生する1つまたは複数の電極セットと、

制御ユニットと、が含まれ、

この制御ユニットが1つまたは複数の電極から活動信号を受信し、この受信した信号を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する。

30

【0030】

一実施形態において、電極セットは5つもしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気活動を表す活動信号を発生する。一実施形態において、電極セットは10もしくはそれ以上のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気活動を表す活動信号を発生する。

【0031】

一実施形態において、1つまたは複数の電極の第1電極は、第1ランゲルハンス島内にある膵細胞の電気活動を表す第1活動信号を発生し、また、1つまたは複数の電極の第2電極は、第2ランゲルハンス島内にある膵細胞の電気活動を表す第2活動信号を発生し、それは島の第1電極とは異なり、さらに、制御ユニットは前記第1および第2活動信号を受信する。

40

【0032】

一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析して、膵アルファ細胞、膵ベータ細胞、膵デルタ細胞、およびポリペプチド細胞からなるリストから選択される細胞の種類活動を表す信号の特性を識別し、また制御ユニットは前記特性の識別に応じて出力信号を生成する。

【0033】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の血液グルコース濃度を監視する装置において、

患者の膵臓に結合され、かつ膵細胞の自然電氣的活動度を表すそれぞれの活動信号を発

50

生する1つまたは複数の電極セットと、

各活動信号を受信して、その活動信号を分析することによりグルコース濃度の変化を測定し、この変化の決定値に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、が含まれる。

【0034】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の血液インシュリン濃度を監視する装置が提供される。この装置には、

患者の膵臓に結合され、かつ膵細胞の自然電氣的活動度を表す各活動信号を発生する1つまたは複数の電極セットと、

各活動信号を受信して、その活動信号を分析することによりインシュリン濃度の変化を測定し、この変化の決定値に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、が含まれる。

10

【0035】

一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析して、膵アルファ細胞、膵ベータ細胞、膵デルタ細胞、およびポリペプチド細胞からなるリストから選択される細胞の種類活動を表す信号の特性を識別し、また制御ユニットは前記特性の識別に応じて出力信号を生成する。

【0036】

一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析して、その信号の周波数特性を識別し、この周波数特性の識別に応じて出力信号を生成する。

【0037】

また本発明の好ましい一実施形態によれば、患者の膵臓の電氣的活動度を分析する装置において、

20

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する1つまたは複数の電極セットと、

この活動信号を受信して、膵アルファ細胞の活動を表すこの信号の特性を識別し、この特性の識別に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、が含まれる。

【0038】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電氣的活動度を分析する装置において、

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する1つまたは複数の電極セットと、

この活動信号を受信して、分析することにより、膵ベータ細胞の活動を表すこの信号の特性を識別し、この特性の識別に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、が含まれる

30

【0039】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、膵ベータ細胞の活動を表す活動信号の特性と、膵アルファ細胞の活動を表す活動信号の特性との差を識別し、この特性の差に応じて出力信号を生成する。

【0040】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電氣的活動度を分析する装置が提供される。この装置には、

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する1つまたは複数の電極セットと、

この活動信号を受信して、分析することにより、膵デルタ細胞の活動を表すこの信号の特性を識別し、この特性の識別に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、が含まれる

40

【0041】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電氣的活動度を分析する装置が提供される。この装置には、

膵臓に結合され、かつ活動信号を発生する1つまたは複数の電極セットと、

この活動信号を受信して、分析することにより、ポリペプチド細胞の活動を表すこの信号の特性を識別し、この特性の識別に応じて出力信号を生成する制御ユニットと、が含まれる。

【0042】

50

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号の特性を細胞の活動を表す格納されたパターンと比較し、この比較結果に応じて出力信号を生成する。

【0043】

一実施形態において、制御ユニットは、細胞の活動が隣細胞の別の種類の電気的活動度に依存すると仮定して活動信号の特性を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する。

【0044】

一実施形態において、制御ユニットは、細胞の活動が隣細胞の別の種類の電気的活動度を実質的に依存しないと仮定して活動信号の特性を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する。

【0045】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の周波数特性を識別し、この識別結果に応じて出力信号を生成する。

【0046】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、細胞の活動を表す活動信号の第1周波数特性と、隣細胞の別の種類の活動を表す、前記第1周波数特性と異なる、活動信号の第2周波数特性との差を識別する。

【0047】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、細胞の特質である周波数特性の経時変化を識別する。

【0048】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の大きさの特性を識別し、周波数特性と大きさの特性を組み合わせることで分析して、これら特性の分析結果に応じて出力信号を生成する。

【0049】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の持続時間特性を識別し、周波数特性と持続時間特性を組み合わせることで分析して、これら特性の分析結果に応じて出力信号を生成する。

【0050】

一実施形態において、電極セットが隣細胞の自然電気活動にตอบสนองする活動信号を発生する。一実施形態において、制御ユニットは隣臓に同期化信号を供給する。

【0051】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の変動の大きさを識別し、その分析結果に応じて出力信号を生成する。

【0052】

一実施形態において、制御ユニットは、単一値の分解および主構成要素の分析からなるリストから選択される手法を用いて活動信号を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する。

【0053】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の持続時間特性を識別し、この持続時間特性の識別結果に応じて出力信号を生成する。

【0054】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の波形の形態を識別し、この形態の識別結果に応じて出力信号を生成する。

【0055】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号のしきい値交差数特性を識別し、この交差数の識別結果に応じて出力信号を生成する。

【0056】

一実施形態において、制御ユニットは、移動ウィンドウを用いて活動信号を分析し、この分析結果に応じて出力信号を生成する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 7 】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号のエネルギーの大きさを識別し、このエネルギーの大きさの識別結果に応じて出力信号を生成する。

## 【 0 0 5 8 】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号と格納されたパターンの相関を識別し、この相関の識別結果に応じて出力信号を生成する。

## 【 0 0 5 9 】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の平均パターンを決定し、さらにこの活動信号と平均パターンの相関を識別し、この相関の識別結果に応じて出力信号を生成する。

10

## 【 0 0 6 0 】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の大きさ特性および持続時間特性を識別し、これら特性を組み合わせて分析して、これら特性の分析結果に応じて出力信号を生成する。

## 【 0 0 6 1 】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の構造の大きさを決定する。

## 【 0 0 6 2 】

一実施形態において、第1電極と第2電極の電極セットは膵臓の第1部位および第2部位にそれぞれ結合され、また制御ユニットはこの第1および第2部位での検出された電気的活動度の遅れを測定して、この測定された遅れに応じて活動信号を分析する。

20

## 【 0 0 6 3 】

一実施形態において、制御ユニットは、スペクトルパターンおよび時間パターンからなるリストから選択される活動信号のパターンを識別することにより、機械的アーチファクトを検出する。

## 【 0 0 6 4 】

一実施形態において、制御ユニットはメモリを含み、このメモリ内に活動信号を格納して、後続のオフライン分析に備える。

## 【 0 0 6 5 】

一実施形態において、制御ユニットは、電極の少なくとも1つがランゲルハンス島のいずれとも物理的に接触していないときに、この少なくとも1つ電極から活動信号を受信する。

30

## 【 0 0 6 6 】

一実施形態において、制御ユニットは、電極の少なくとも1つが膵臓と物理的に接触していないときに、この少なくとも1つ電極から活動信号を受信する。

## 【 0 0 6 7 】

一実施形態において、制御ユニットは、患者の状態の評価を容易にするよう出力信号を生成する。

## 【 0 0 6 8 】

一実施形態において、電極セットは少なくとも10の電極を含む。一実施形態において、電極セットは少なくとも50の電極を含む。

40

## 【 0 0 6 9 】

一実施形態において、装置は電極の少なくとも1つに結合されたクリップマウントを含み、このマウントは電極の少なくとも1つを膵臓に固定する。

## 【 0 0 7 0 】

一実施形態において、電極の少なくとも1つを、膵臓を囲む結合組織の部分を引き剥がすことにより膵臓に物理的に結合して、ポケットを形成し、電極をこのポケットに挿入し、電極を結合組織に縫合する。

## 【 0 0 7 1 】

50

一実施形態において、1つまたは複数の電極セットは電極アレイを含み、このアレイは、各部位で膵臓に結合された少なくとも2つの電極を含み、2つの部位の間の電気インピーダンスのレベルに応じてインピーダンス表示信号を発生する。

【0072】

一実施形態において、装置は少なくとも1つの補助センサを含む。このセンサは、患者の人体の1つの部位に結合され、患者のパラメータを検出し、このパラメータに応じて補助信号を発生する。制御ユニットはこの補助信号を受信する。一実施形態において、パラメータは血糖値、 $SV O_2$ 、 $pH$ 、 $pCO_2$ 、 $pO_2$ 、血液インシュリン濃度、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、心電図測定値、代謝指標、および心拍数からなるリストから選択され、補助センサはこのパラメータを検出する。一実施形態において、代謝指標は $NADH$ の大きさを含み、補助センサはこの $NADH$ の大きさを検出する。一実施形態において、補助センサは患者の器官の運動を検出する加速度計を含む。一実施形態において、制御ユニットは活動信号に雑音低減アルゴリズムを適用し、このアルゴリズムの入力は補助信号を含む。

10

【0073】

一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、この信号の大きさの特性を識別し、この大きさ特性の識別結果に応じて出力信号を生成する。一実施形態において、制御ユニットは、活動信号を分析することにより、1つの周波数におけるこの信号の大きさの特性を識別し、この周波数における大きさ特性の識別結果に応じて出力信号を生成する。

20

【0074】

一実施形態において、制御ユニットは活動信号にフーリエ変換を適用する。一実施形態において、制御ユニットは、フーリエ変換した活動信号を分析することにより、(a)活動信号の第1周波数における第1周波数成分と、(b)第1周波数と異なる活動信号の第2周波数における第2周波数成分との比を計算し、そして制御ユニットはこの分析結果に応じて出力信号を生成する。一実施形態において、制御ユニットは活動信号をフーリエ変換することにより、この信号のパターンを識別し、このパターンの識別結果に応じて出力信号を生成する。

【0075】

一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析することにより、その信号のスパイク発生の頻度特性を識別して、この頻度特性の識別に応じて出力信号を生成する。一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析することにより、スパイク持続時間の特定範囲内でのスパイク発生に応じてスパイク発生の頻度特性を識別して、この頻度特性の識別に応じて出力信号を生成する。一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析することにより、第1振幅を有するスパイクと第2振幅を有するスパイク(第1振幅と第2振幅は異なる)との比に応じてスパイク発生の頻度特性を識別して、この頻度特性の識別に応じて出力信号を生成する。一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析することにより、各スパイクについて、スパイクの持続時間とスパイクの振幅の積に応じてスパイク発生の頻度特性を識別して、この頻度特性の識別に応じて出力信号を生成する。一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析することにより、スパイク発生の周波数の特性の変化を識別して、この頻度特性の変化の識別結果に応じて出力信号を生成する。

30

40

【0076】

一実施形態において、制御ユニットは活動信号を分析することにより、膵臓からのインシュリンの分泌量の変化を測定する。一実施形態において、制御ユニットはスパイク発生の割合の変化を測定して、膵臓からのインシュリンの分泌割合の変化を測定する。

【0077】

一実施形態において、制御ユニットはそれぞれの時間において記録された膵臓の活動を表す校正データについて活動信号を分析し、この活動信号中に、患者のパラメータのそれぞれの測定値が対応する値を生成している。一実施形態において、パラメータは患者の血

50

液グルコース濃度を含み、制御ユニットは校正データに関して活動信号を分析する。一実施形態において、パラメータは患者の血液インシュリン濃度を含み、制御ユニットは校正データに関して活動信号を分析する。

【0078】

一実施形態において、装置は膵臓近くの組織に結合される少なくとも1つの基準電極を含み、基準信号を発生し、そして制御ユニットはこの基準信号を受信して、基準信号および活動信号に応じて出力信号を生成する。一実施形態において、基準電極は、患者の膵臓近くの器官に結合され、その器官の運動を表す基準信号を発生する。一実施形態において、器官は患者の胃を含み、基準電極は、胃のそれぞれの部位に結合される2つの基準電極を含み、胃の2つの部位間の電気インピーダンスのレベルを表すインピーダンス表示信号を発生する。一実施形態において、器官は患者の膵臓を含み、基準電極は、膵臓のそれぞれの部位に結合される2つの基準電極を含み、膵臓の2つの部位間の電気インピーダンスのレベルを表すインピーダンス表示信号を発生する。一実施形態において、器官は患者の十二指腸を含み、基準電極は、十二指腸のそれぞれの部位に結合される2つの基準電極を含み、十二指腸の2つの部位間の電気インピーダンスのレベルを表すインピーダンス表示信号を発生する。

10

【0079】

一実施形態において、電極は膵臓に物理的に接触して配置される。一実施形態において、電極の少なくとも1つは膵臓の頭部に物理的に接触して配置される。一実施形態において、電極の少なくとも1つは膵臓の体部に物理的に接触して配置される。一実施形態において、電極の少なくとも1つは膵臓の尾部に物理的に接触して配置される。一実施形態において、電極の少なくとも1つは膵臓の静脈または動脈に物理的に接触して配置される。一実施形態において、電極の少なくとも1つは膵臓の近辺の血管に物理的に接触して配置される。

20

【0080】

一実施形態において、電極の少なくとも1つは約3mm未満の特性直径を有する。一実施形態において、電極の少なくとも1つは約300 $\mu$ m未満の特性直径を有する。一実施形態において、電極の少なくとも1つは約30 $\mu$ m未満の特性直径を有する。

【0081】

一実施形態において、装置は処置ユニットを有し、このユニットは出力信号を受信して、出力信号に応じて患者に処置を施す。

30

【0082】

一実施形態において、制御ユニットは活動信号のタイミング特性に応じて出力信号を生成し、処置ユニットはタイミング特性に応じて処置を適用する。一実施形態において、制御ユニットはインシュリン濃度の変動の位相を表す活動信号のタイミング特性に応じて出力信号を生成する。

【0083】

一実施形態において、少なくとも1つの補助センサを含み、患者の体の1つの部位に結合され、患者のパラメータを検出し、このパラメータに応じて補助信号を発生し、そして制御ユニットは補助信号を受信して、この補助信号および活動信号に応じて出力信号を生成し、また処理ユニットはこの出力信号に応じて処置を適用する。一実施形態において、補助センサは患者の器官の運動を検出する加速度計を含む。一実施形態において、パラメータは血糖値、 $SvO_2$ 、pH、 $pCO_2$ 、 $pO_2$ 、血液インシュリン濃度、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、心電図測定値、代謝指標、および心拍数からなるリストから選択され、補助センサはこのパラメータを検出する。一実施形態において、代謝指標はNADHの大きさを含み、補助センサはこのNADHの大きさを検出する。

40

【0084】

一実施形態において、制御ユニットは、処置ユニットに対して出力信号を生成することにより、患者の血液中のグルコース量を変更できる。一実施形態において、制御ユニット

50

は、処置ユニットに対して出力信号を生成することにより、患者の血液中のグルコース量を増加できる。一実施形態において、制御ユニットは、出力信号を生成することにより、患者の血液中のグルコース量を減少できる。

【0085】

一実施形態において、処置ユニットは信号供給電極を含み、制御ユニットはこの信号供給電極を駆動して膵臓に電流を印加し、患者の状態を処置できる。一実施形態において、信号供給電極は電極の少なくとも1つの電極セットを含む。一実施形態において、制御ユニットはこの信号供給電極を駆動して、単相矩形波パルス、正弦波、連続二相矩形波、および指数関数的に変化する特性を含む波形からなるリストから選択される波形の電流を供給する。一実施形態において、信号供給電極は第1および第2信号供給電極を含み、制御ユニットはこの第1および第2信号供給電極を駆動して、様々な波形の電流を供給する。一実施形態において、制御ユニットは信号供給電極を駆動して電流を供給することにより、患者からのインシュリン分泌を変更する。

10

【0086】

一実施形態において、制御ユニットは電流のパラメータを選択し、信号供給電極を起動して電流を供給することにより、インシュリン分泌を変更する。このパラメータは、電流の大きさ、電流の継続時間、および電流の周波数からなるリストから選択される。一実施形態において、信号供給電極は第1および第2信号供給電極を含み、制御ユニットはこの第1および第2信号供給電極を駆動して、膵臓に供給される電流の極性を反転させることにより、インシュリン分泌の変化を促進させる。

20

【0087】

一実施形態において、処置ユニットは治療物質を患者に送達する物質分配ユニットを含み、制御ユニットは信号供給電極を駆動して電流を供給すると共に、物質分配ユニットを駆動して治療物質を送達する。一実施形態において、処置ユニットは患者警報信号を発生する患者警報ユニットを含む。一実施形態において、処置ユニットは治療物質を患者に送達する物質分配ユニットを含む。一実施形態において、物質供給ユニットはポンプを含む。一実施形態において、前記物質はインシュリンを含み、物質分配ユニットはインシュリンを患者に送達する。一実施形態において、前記物質は薬剤を含み、物質分配ユニットは薬剤を患者に送達する。一実施形態において、薬剤はグリブライド、グリピザイド、およびクロールプロパミドからなるリストから選択される。

30

【0088】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置は電極アセンブリを含み、このアセンブリは、

各ワイヤ電極が曲線部分を有する1つまたは複数のワイヤ電極であって、この曲線部分が膵臓に接触するようにされ、各ワイヤ電極が、複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する、1つまたは複数のワイヤ電極と、

ワイヤ電極を固定するクリップマウントであって、患者にワイヤ電極を固定するクリップマウントと、を含む。

【0089】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置は電極アセンブリを含み、このアセンブリは、

40

膵臓の表面に接触しており、この表面を貫通する複数のワイヤ電極であって、複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を表すそれぞれの活動信号を発生する、複数のワイヤ電極と、

ワイヤ電極を固定するマウントであって、患者にワイヤ電極を固定するマウントと、を含む。

【0090】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置はパッチアセンブリを含み、このアセンブリは、

膵臓の近辺の患者組織に結合するためのパッチと、

50

1つまたは複数の電極アセンブリであって、組織に電氣的に接触するようにパッチに結合され、かつ複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電氣的活動度を表すそれぞれの活動信号を発生する、1つまたは複数の電極アセンブリと、を含む。

【0091】

一実施形態において、装置は組織に接触しないパッチ表面に結合されるバルーンを含む。一実施形態において、装置は組織に接触しないパッチ表面に塗布するヒドロゲルを含むことにより、柔軟性を持って硬化し、パッチと組織の結合を維持する。

【0092】

一実施形態において、装置は組織に接触しないパッチ表面に結合されるシートを含むことにより、患者の器官の運動からパッチを保護する。

【0093】

一実施形態において、パッチは、パッチを組織に結合するための、パッチを貫通する1つまたは複数の縫合を有する。

【0094】

一実施形態において、装置はパッチを組織に結合するための接着剤を含む。

【0095】

一実施形態において、電極アセンブリは2つの電極アセンブリを含むことにより、膵臓の異なる電氣的活動度の測定を容易にする。

【0096】

一実施形態において、電極アセンブリのそれぞれは、ワイヤ電極と、この電極を囲む絶縁リングとを含む。

【0097】

一実施形態において、パッチはこのパッチに固定される1つまたは複数の信号処理コンポーネントを含む。

【0098】

一実施形態において、信号処理コンポーネントの少なくとも1つは、前置増幅器、フィルタ、増幅器、アナログ/デジタルコンバータ、プリプロセッサ、およびトランスミッタからなるリストから選択される。

【0099】

一実施形態において、信号処理コンポーネントの少なくとも1つは、電極アセンブリの少なくとも1つを駆動して、組織の一部に信号を供給しており、その信号は患者の状態を治療するように構成される。

【0100】

一実施形態において、電極アセンブリのそれぞれは、電極アセンブリの第1電極として作用する内側ワイヤ電極と、この内側電極を囲む内側の絶縁リングと、この内側の絶縁リングを囲み、かつ電極アセンブリの第2電極として作用する外側のリング電極と、この外側リング電極を囲む外側の絶縁リングと、を含む。

【0101】

一実施形態において、内側ワイヤ電極の組織に接触する面積は、外側リング電極の組織に接触する面積にほぼ等しい。

【0102】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別の装置が提供される。この装置はパッチを含み、このパッチは、患者の膵臓近辺の組織に接触した状態で植込みされ、このパッチに固定される1つまたは複数の信号処理コンポーネントを含み、このコンポーネントにより膵臓の電気信号を処理する。

【0103】

一実施形態において、信号処理コンポーネントの少なくとも1つは、フィルタ、増幅器

10

20

30

40

50

、アナログ/デジタルコンバータ、プリプロセッサ、およびトランスミッタからなるリストから選択される。

【0104】

一実施形態において、組織は患者の膵臓の組織を含み、パッチは膵臓の組織に結合される。

【0105】

一実施形態において、組織は患者の十二指腸の組織を含み、パッチは十二指腸の組織に結合される。

【0106】

一実施形態において、装置は電極を含み、この電極は、  
患者の膵臓近くの組織に結合され、  
複数のランゲルハンス島内にあるランゲルハンス島の電気的活動度を表す活動信号を発生し、  
信号処理コンポーネントの少なくとも1つに電気的に結合されている。

10

【0107】

一実施形態において、信号処理コンポーネントの少なくとも1つは、電極を駆動して、膵臓に信号を供給しており、この信号は患者の状態を処置するように構成される。

【0108】

本発明の好ましい一実施形態によれば、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置は、

20

患者の膵臓近くの第1組織に結合され、かつ、信号処理コンポーネントを有するパッチと、  
少なくとも1つの電極アセンブリであって、患者の膵臓近くおよびパッチ近くの第2組織に結合され、かつ複数のランゲルハンス島の膵細胞の電気的活動度を表す活動信号を発生する、少なくとも1つの電極アセンブリと、

第1端と第2端を有するワイヤを含み、第1端は前記電極に物理的および電気的に結合され、第2端はこの第2端に電気的に結合される外科用縫合針を有し、前記ワイヤは縫合系として機能して縫合針と共に使用され、第2端は前置増幅器に物理的および電気的に結合されている。

【0109】

一実施形態において、信号処理コンポーネントは前置増幅器を含む。

30

【0110】

一実施形態において、第2端は、針を前置増幅器に挿入することにより、前置増幅器に物理的および電気的に結合される。

【0111】

一実施形態において、ワイヤを第2組織に縫合後に、針を破壊することにより、針の破壊部分はワイヤの第2端に固定した状態で残り、ワイヤの第2端は、針の破壊された部分を前置増幅器に挿入することにより、前置増幅器に物理的および電気的に結合される。

【0112】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置は、患者の膵臓近くの組織に結合され、かつ複数のランゲルハンス島内にあるランゲルハンス島の電気的活動度を表す活動信号を発生する電極を含み、さらにこの電極は複数のプロング(prong)を有するフック式素子を含み、このプロングは組織内に挿入される間は折りたたまれており、挿入後に広がることにより、電極を組織に固定する。

40

【0113】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置は、患者の膵臓近くの組織に結合され、かつ複数のランゲルハンス島内にあるランゲルハンス島の電気的活動度を表す活動信号を発生する電極を含み、さらにこの電極は電極を組織に固定するらせん状のストッパ素子を有する。

50

## 【0114】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置は、患者の膵臓近くの組織に結合され、かつ複数のランゲルハンス島内にあるランゲルハンス島の電気的活動度を表す活動信号を発生する電極を含み、さらにこの電極は電極を組織に固定するためのらせん状の素子を含む。

## 【0115】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を検出する装置が提供される。この装置は電極アセンブリを含み、この電極アセンブリは、

結合素子と、  
増幅器と、

近位端と遠位端を有する少なくとも2つのワイヤであって、各ワイヤの遠位端は前記結合素子に取り付けられ、各ワイヤの近位端は前記増幅器に取り付けられ、各ワイヤはワイヤに接着される電気絶縁コーティングを含み、このコーティングはワイヤの一部をカバーし、ワイヤの少なくとも1つの露出部位をカバーしないことにより、この露出した部位と膵臓組織の間の電気的接触を実現する、少なくとも2つのワイヤと、

近位端と遠位端を有し、この近位端は前記増幅器に取り付けられ、遠位端は前記結合素子に結合される、縫合とを含む。

## 【0116】

一実施形態において、第1ワイヤの露出部位の1つおよび第2ワイヤの露出部位の1つは、膵臓の電気的活動度のそれぞれの測定を容易にする。

## 【0117】

一実施形態において、装置は縫合の遠位端に取り付けられる針を含む。

## 【0118】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を分析する装置が提供される。この装置は、

膵臓に結合され、かつ膵細胞の電気的活動度を表すそれぞれの活動信号を発生する1つまたは複数の電極と、

制御ユニットと、を含み、

この制御ユニットは前記1つまたは複数の電極から活動信号を受信し、

この受信信号の周波数成分を分析し、

この分析結果に応じて出力信号を生成する。

## 【0119】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の膵臓の活動を分析する装置が提供される。この装置は、

それぞれが膵臓に結合され、かつカルシウム濃度を表す信号を発生する1つまたは複数のカルシウム電極セットと、

制御ユニットと、を含み、

この制御ユニットは前記1つまたは複数のカルシウム電極から活動信号を受信し、

この受信した活動信号を分析し、

この分析結果に応じて出力信号を生成する。

## 【0120】

一実施形態において、電極のそれぞれは細胞内カルシウム濃度を表す信号を発生する。

一実施形態において、電極のそれぞれは間質性カルシウム濃度を表す信号を発生する。

## 【0121】

また、本発明の好ましい一実施形態によれば、患者の膵臓の電気的活動度を検出する方法が提供される。この方法は、

複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を検出し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析し

その分析結果に応じて出力信号を生成することを含む。

10

20

30

40

50

## 【0122】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を検出する方法が提供される。この方法は、

膵臓の1つまたは複数部位のそれぞれにおいて、それぞれの複数のランゲルハンス島内にある膵細胞の電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析し

その分析結果に応じて出力信号を生成することを含む。

## 【0123】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の血液グルコース濃度を監視する方法が提供される。この方法は、

膵細胞の自然電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析して、グルコース濃度の変化を測定し、

その決定した変化に応じて出力信号を生成することを含む。

## 【0124】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の血液インシュリン濃度を監視する方法が提供される。この方法は、

膵細胞の自然電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析して、インシュリン濃度の変化を測定し、

その決定した変化に応じて出力信号を生成することを含む。

## 【0125】

さらに、本発明の好ましい一実施形態によれば、患者の膵臓の電気的活動度を分析する方法が提供される。この方法は、

膵臓の1つまたは複数の部位における電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析して、膵アルファ細胞の活動を表す前記信号の特性を識別し、

その特性の識別結果に応じて出力信号を生成することを含む。

## 【0126】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を分析する方法が提供される。この方法は、

1つまたは複数の膵臓部位における電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析して、膵ベータ細胞の活動を表す前記信号の特性を識別し、

その特性の識別結果に応じて出力信号を生成することを含む。

## 【0127】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の膵臓の電気的活動度を分析する方法が提供される。この方法は、

膵臓の1つまたは複数の部位における電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析して、膵デルタ細胞の活動を表す前記信号の特性を識別し、

その特性の識別結果に応じて出力信号を生成することを含む。

## 【0128】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の膵臓の電気的活動度を分析する方法が提供される。この方法は、

膵臓の1つまたは複数の部位における電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析して、ポリペプチド細胞の活動を表す前記信号の特性を識別し、

その特性の識別結果に応じて出力信号を生成することを含む。

【0129】

また、本発明の好ましい一実施形態によれば、電極を患者の膵臓に結合する方法が提供される。この方法は、

膵臓を囲む結合組織の一部を引き剥がして、ポケットを形成し、

このポケットに電極を挿入し、

電極を結合組織に縫合することを含む。

10

【0130】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに、患者の膵臓の電気的活動度を検出する方法が提供される。この方法は、

膵臓の1つまたは複数部位のそれぞれにおいて、膵細胞の電気的活動度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号の周波数成分を分析し

その分析結果に応じて出力信号を生成することを含む。

20

【0131】

本発明の好ましい一実施形態によれば、さらに別に、患者の膵臓の電気的活動度を検出する方法が提供される。この方法は、

膵臓の1つまたは複数部位のそれぞれにおいて、カルシウム濃度を検出し、

この検出結果に応じて活動信号を発生し、

この活動信号を受信し、

この活動信号を分析し

その分析結果に応じて出力信号を生成することを含む。

【0132】

本発明は、好ましい実施形態の、図面と併せた以下の詳細な説明から完全に理解されるであろう。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0133】

図1Aは、本発明の好ましい一実施形態による、患者の膵臓20の電気的活動度を検出する装置18の概略図である。好ましくは、装置18は植込み可能または外部制御ユニット90を備え、このユニットは電極100および/または補助センサ72に電気的に結合されており、これらは例えば、血糖値、 $SV O_2$ 、pH、 $pCO_2$ 、 $pO_2$ 、血液インシュリン濃度、血液ケトン濃度、呼気中のケトン濃度、血圧、呼吸速度、呼吸深さ、心電図測定値、代謝指標（例えばNADH）、または心拍数を検出する。好ましくは、電極100は膵臓内、または膵臓上、または膵臓近くに配置される。電極100の適正な部位には、膵臓20の表面組織上または膵臓内部（例えば、膵臓の頭部、中心部、尾部の上または内部）、および膵臓20近くの血管（例えば、膵臓血管）の内部または近辺の別の部位が挙げられるが、これに限定されない。好ましくは、補助センサ72は膵臓上、または患者の人体内および/または人体上に配置され、補助信号を発生するように構成される。補助センサ72の適正な部位には、十二指腸および胃、ならびに電極100に適正な前述の各部位が含まれるが、これに限定されない。用途によっては、補助センサ72は胃、十二指腸、および/または呼吸運動を検出するための加速度計を備える。電極100はリード線を介して、または、例えば誘導コイル、結合容量信号伝送器、近接場電磁伝送、高周波伝送、または当技術分野で公知の他の無線伝送方法などを利用して無線で制御ユニット90

40

50

に電氣的に結合される。

【0134】

好ましい一実施形態では、電極100で検出され、記録された電氣的活動度信号は増幅され、患者の体から外にワイヤにより伝送され、および/または信号受信装置に伝送され、この装置は処置を実施する(例えば、インシュリン分泌の変更)装置と相互に作用する。

【0135】

外部ユニットと通信するのが望まれる用途によっては、長いワイヤおよび皮膚との交差を避けるために、無線伝送が用いられる。例えば、伝送はISM周波数帯域内で、一般には13~27MHzの周波数で実施できる。利用される伝送距離が一般に短いため(例えば数十センチ)、ループアンテナで発生する磁界による低周波数での伝送が望ましい。用途によっては、複数のループ(例えば、相互に直角なループ、または別の角度だけずらしたループ)が用いられる。伝送方法は例えば振幅変調(AM)によるかまたは周波数変調(FM)によるアナログ式であってもよく、または以下の述べるようなデジタル式であってもよい。デジタル伝送に関しては、信号はサンプリングされ(好ましくは適切なフィルタリング後)、それから伝送される。

【0136】

オン-オフキーイング(OOK)は好ましい伝送方法である。代替方法では、当技術分野で公知の他のデジタル伝送方法、例えば周波数シフトキーイング(FSK)または位相シフトキーイング(PSK、BPSK、QPSK)などが用いられる。

【0137】

1つの好ましいOOK実施形態では、直列アナログ/デジタルコンバータの出力が、例えばコイルとコンデンサの相互作用により、あるいはSAWベースの共振器またはコイルに接続される当分野で公知の他の回路により共振する共振器に入力される。

【0138】

データ伝送における電力消費を節減するために、臍臓部位での能動伝送を避けて、代わりに、外部駆動の磁界を利用できる。この場合、好ましくは、臍臓上の内部ユニットはスイッチングコイルを含む。このコイルは、外部ユニットに伝送されるデータビットに従って接続または非接続にされる。コイルの切換えはFETまたは当分野で公知の適正な方法を用いて達成できる。

【0139】

臍臓におけるスイッチングコイルの切換えは、外部ユニット(患者の体の外側)により、外部コイルと内部スイッチングコイル間の結合の変化に起因する、外部コイルの電流を消費する微弱なパルスとして検出される。(負荷の変化は過渡的電流変化として検出可能である。)

【0140】

好ましくは、記録されるデータの前処理は、外部ユニットへの伝送前に実行される。例えば、データは分析でき、データストリームは圧縮および/または誤り訂正コード、例えば反復コード、コンボリューションコード、およびインターリーブコードなどを用いて符号化される。

【0141】

用途によっては、臍臓に結合される内部回路の電力消費をさらに節減するために、すべての回路、例えば、増幅器、フィルタ、A/D、前処理、伝送、処置適用等のエネルギー源は導入を基本とする。この方法では、外部駆動磁界がエネルギーを回路に伝送する。一般に低周波数(例えば数kHz)が使用されるが、別の周波数を使用することもできる。

【0142】

内部ユニット内で、エネルギーは伝送周波数で共振するコイルで受け取られる。好ましくは、受け取られた信号はDCに変換され、フィルタを通り、調整される。用途によっては、このエネルギーは内部エネルギー源(例えばバッテリーまたはコンデンサ)を充電する。別の用途では、エネルギーは内部回路の動作に直接供給される。

10

20

30

40

50

## 【0143】

一実施形態において、内部回路の大部分は単一チップ内に実装されており、電極100およびコイルなどのわずかな数のオフチップ部品に直接接続されているだけである。好ましくは、チップは、信号の増幅、調整、サンプリング、分析、符号化、および変調を実行し、またスイッチングコイルを切り換えて、情報を外部ユニットにまで通過させる。

## 【0144】

あるいは、またはこれに加えて、内部ユニットは、本明細書で述べる方法（例えばOOK）または当分野で公知の別の方法を用いて、外部ユニットからコマンドを受け取る。例えば、これらコマンドは、on/off切換え、利得切換え、およびフィルタパラメータ変更を含むことができる。

## 【0145】

電極100は以下：（a）膵臓20の電気的活動度を検出して、その活動に応じた活動信号を発生するように構成された局所検出電極74、（b）膵臓20に信号を供給するように構成された信号供給電極76、（c）局所検出電極および信号供給電極の両方の機能を持ち、それぞれの活動および信号供給信号を発生するように構成された電極、および/または（d）（a）、（b）および（c）の組合せの1つまたは複数から成る。好ましくは、電極100は図2A、2B、2C、3A、3B、3Cおよび/または3Dにより以下に示される電極の1つまたは複数を含む。あるいは、またはこれに加えて、電極100は基本的に、脳の電気的活動度を記録するように設計された電極などのような、電気刺激または検出作用を行なう当技術分野で公知のあらゆる適切な電極を含む。なお、図1Aにおける電極およびセンサの配置および数は単に例として示されているものである。

## 【0146】

本発明の好ましい一実施形態では、電極100および/または補助センサ72でそれぞれ発生する活動信号および/または補助信号の受信および分析に応じて、制御ユニット90が処置ユニット101によって処置を適用する。この処置ユニットは、例えば、制御ユニットで駆動されて、膵臓20の少なくとも一部に信号供給する1つまたは複数の電極100から成る。あるいは、またはこれに加えて、処置ユニット101は、以下を含む当技術分野で公知の他の装置（図示なし）を含むこともできる（ただし、これに限定されるものではない）。

\*「DIA BETA」（グリブリド；Hoechst-Roussel）、「GLO CONTROL」（グリビジド；Pfizer）および「DIABINESE」（クロプロパニド；Pfizer）などのような、血液グルコース濃度を変化させるインシュリンまたは治療薬などの薬剤または化学物質を患者に送達するための外部または植込みポンプ。

\*患者に対して、インシュリンなどの薬剤または化学物質の自己管理、あるいは食事などの措置を指示する信号を発生する患者警報ユニット。用途によっては、患者警報ユニットは表示器を備え、この場合には信号は目に見える。あるいは、またはこれに加えて、信号は可聴音または振動信号のような触覚信号である。

## 【0147】

用途によっては、ポンプは薬剤を送達し、および/または患者警報ユニットは患者に薬剤の自己管理を指示する。薬剤はグルカゴンの分泌を抑制し、その生成は処置ユニット101として機能する電極100から供給される信号により刺激される。処置ユニット101が1つまたは複数の電極100を有する場合、好ましくは、制御ユニット90は、以後に述べるように、補助センサ72からの信号および/または局所検出電極として作用する電極100で発生する活動信号に応じて、電極を介して供給される信号供給を変更する。あるいは、またはこれに加えて、装置18は診断モードで作動するように構成され、この装置でなされる電気的測定結果は格納され、その後の、医師またはコンピュータシステムなどの自動分析システムによる分析に備える。用途によっては、制御ユニット90は患者が食事を開始する時間を基準に、例えば食事の10分前、食事中、食事開始の10分後に処置を適用する。

10

20

30

40

50

## 【0148】

一般に電極100は、膵臓の自然電氣的活動度信号を、例えば膵臓の自然拳動、進行過程で発生する活動に応じて、制御ユニット90に伝達する。しかし、用途によっては、同期化信号が最初に供給され(例えば、前述のHoubenらへの米国特許第5,919,216号、同6,093,167号および/または同6,261,280号に記載された方法を使用して)、膵臓の電氣的活動度はその後測定される。好ましくは、同期化信号は1つまたは複数の電極100により供給される。

## 【0149】

好ましい一実施形態では、1つまたは複数の基準電極78が膵臓近く、あるいは患者の体内または体の上の他の部位に置かれる。任意には、少なくとも1つの電極78は金属ケースの制御ユニット90から成る。用途によっては、基準電極を利用して、記録する膵臓の電氣的活動度に関するアーチファクトの影響を低減させる。これらアーチファクトは呼吸運動、神経活動、心臓の電気現象、筋電現象、平滑筋活動、および/または胃腸管の電気現象に起因して発生する。

10

## 【0150】

制御ユニット90が信号供給の信号を膵臓に供給する用途においては、好ましくは、前述の、以下の出願/公開の1つまたは複数において記載されている方法および手法が用いられる:(a)1999年3月5日出願の、発明の名称「インシュリン分泌の調節(Modulation of insulin secretion)」の米国仮特許出願第60/1213,532号、(b)DarwishらによるPCT出願WO00/53257および対応する、2002年1月24日出願の米国特許出願第09/914,889号、または(c)DarwishらによるPCT出願WO01/66183。

20

## 【0151】

一実施形態において、信号供給の信号は膵臓の位相または状態を基準に同期化される。例えば、信号供給の信号は代謝および/またはインシュリン変動の位相を基準に供給できる。NADHはこの手法を容易にするのに適する代謝指標である。あるいは、またはこれに加えて、ここで述べる手法を用いて測定されるインシュリン変動を利用して、信号供給の信号印加のタイミングを調整できる。用途に応じて、信号供給の信号は、測定されるインシュリン変動の上側ポイントまたは下側ポイントにおいて供給できる。更に、あるいは、またはこれに加えて、信号供給の信号は記録されるバーストまたはバーストグループの開始、中間、または終了を基準にタイミングを合わせることができる。あるいは、またはこれに加えて、信号供給の信号は中間バースト期間中に供給できる。

30

## 【0152】

図1Bは、本発明の好ましい一実施形態による、制御ユニット90の概略ブロック図である。好ましくは、局所検出電極として作用する1つまたは複数の電極100を結合して、制御ユニット90の電氣的作用分析ブロック82に活動信号を提供する。好ましくは、活動信号は膵臓の電氣的活動度の様々な特性に関する情報をブロック82に提供し、そこで信号を分析し、必要に応じて制御ユニット90を作動させて、分析結果に応じて、好ましくは1つまたは複数の電極100を用いて膵臓に供給される電気エネルギーを始動または変更する。あるいは、またはこれに加えて、処置ユニット101に関して先に述べたような、測定結果に対する別の応答が実施される。好ましくは、膵臓に供給される信号を活動信号に応じて、制御ユニットにより調整して、例えば所定の膵臓の電氣的特性の変化のような、所望の応答を得る。このような特性の変化の例には、振幅変化、エネルギー、速度、バーストの周波数、単一バースト内の周波数、周波数成分の振幅を含み、一方、別のコンポーネントは一般に、一定のグルコース濃度および補助センサ72の1つの出力を維持する。

40

## 【0153】

好ましくは、ブロック82はその分析結果を制御ユニット90の「パラメータ検索および調整」ブロック84に伝達し、このブロック84は膵臓に供給される電気信号の特性を反復的に変更して、所望の応答を得る。さらに好ましくは、ブロック84の動作パラメ

50

ータは、初期校正期間中に、制御ユニットのオペレータにより、オペレータコントロール 71 を用いて入力される。このオペレータコントロールは、例えば、キーボード、キーパッド、1つまたは複数のボタンおよび/またはマウスを備える入力ユニットを含む。ブロック 84 は一般に、多変量最適化および当技術分野で公知の制御方法を利用して、1つまたは複数の電気パラメータ（例えば、バーストの大きさ、様々なバーストスペクトル成分の振幅、および/またはバースト速度または継続時間）、化学パラメータ（例えば、グルコース濃度またはインシュリン濃度）および/または他の測定パラメータを所望の値に集束させる。

#### 【0154】

一般に、電極 100 のそれぞれは、信号供給電極として作用する場合、特定の特性面で他の電極により供給される波形と異なる、特定の波形を腓臓 20 に伝達できる。各電極により供給される特定波形は制御ユニット 90 により、最初はオペレータの制御の下で決定される。制御ユニットにより設定され、かつ電極毎に異なる波形の特性は、一般に、異なる電極への波形の供給間の時間ずれ、波形の形状、振幅、DC オフセット、継続時間、およびデューティサイクルなどの波形パラメータを含む。例えば、電極 100 のいくつかまたは全部に供給される波形は、単相矩形波パルス、正弦波、直列の二相矩形波、または指数関数的に変化する特性を有する波形を含むことができる。一般に、波形の形状、大きさ、およびタイミングは、当技術分野で公知の適正な最適化アルゴリズムを利用して各患者および各電極に対して最適化される。例えば、1つの電極を駆動して信号を供給し、一方、腓臓上の第2電極は信号を供給しないようにできる。次に、電極は機能を変更し、それにより第2電極は信号を供給し、一方、第1電極は信号を供給しないようにできる。

#### 【0155】

本発明のこれら実施形態の目的に対し、ブロック 84 は一般に、測定されたパラメータに応じて、制御ユニット 90 の電子メモリに格納されたlookupアップテーブル内の値および/または事前にプログラムされた公式に従って、信号供給の信号の制御可能なパラメータのセットを変更する。制御可能パラメータには、例えばパルスタイミング、大きさ、オフセット、単相または二相形状、供給信号周波数、およびパルス幅を含むことができる。好ましい一実施形態では、信号供給の信号は二相矩形パルスで供給される。この二相パルスは、(a) 約 2 ~ 約 100 ミリ秒、最も好ましくは約 5 ミリ秒の正位相、および (b) 約 2 ~ 約 100 ミリ秒、最も好ましくは約 5 ミリ秒の負位相のパルス幅を有し、かつ約 5 ~ 約 100 Hz、最も好ましくは 5 Hz、20 Hz または 100 Hz の周波数を有する。この実施形態では、信号は単一パルス、または好ましくは、約 500 ミリ秒 ~ 数秒の継続時間を有するバーストのどちらかで供給される。好ましくは、信号の供給はほぼ 1 ~ 10 分ごとに繰り返される。好ましくは、制御可能パラメータはブロック 84 により制御ユニット 90 の信号発生ブロック 86 に伝達され、そこで、信号供給電極として作用するとき、パラメータに応じて、電極 100 により腓臓 20 に印加される電気信号供給部信号を発生する。好ましくは、ブロック 86 は増幅器、絶縁ユニット、および電気信号発生技術分野で公知の他の標準化回路を備える。なお、制御ユニット 90 のコンポーネントは、集積ユニットに組み込まれて各図に示されているが、これは単に説明の目的にすぎない。本発明のいくつかの実施形態においては、制御ユニット 90 の1つまたは複数のコンポーネントは1つまたは複数の別個のユニット内、例えば、以下に説明する、相互および/またはワイヤまたは無線で制御ユニット 90 に結合される植込み可能なパッチ内に配置される。

#### 【0156】

図 2A は、本発明の好ましい一実施形態による、1つまたは複数のワイヤ電極 34 を腓臓 20 の表面の取り付けのためのクリップマウント 30 の概略図である。用途によっては、1つまたは複数の電極 100 はクリップマウント 30 に固定されるワイヤ電極 34 を含むことができる。好ましくは、クリップマウント 30 は内側非導電領域 35 および外側非導電縁部 33 を含む。好ましくは、領域 35 および縁部 33 はシリコン、パリレン、テフロン（登録商標）、ポリアミド、および/またはガラスから成る。用途によっては、領域

35および縁部33の1つは硬質であり、他方は軟質である。あるいは、領域35および縁部33は同一金属で構成され、および/または集積ユニットである(例えば、通常のフラットディスクの形状)。

【0157】

図2Aに示す好ましい実施形態においては、2つのワイヤ電極34のそれぞれは、クリップマウント30の2つの穴32を通りループを形成することにより、ワイヤ電極の曲線部分が腓臓の表面に露出される。好ましくは4つの穴32は、約1~約10mm、最も好ましくは4mmの各辺の長さLを有する正方形に配置される。他の好ましい実施形態では、単一ワイヤ電極34または2つ以上のワイヤ電極34が設けられる。好ましい一実施形態において、ばね特性を有する1つのクリップマウントを使用して、1つまたは複数の電極を腓臓に固定する。

10

【0158】

図2Bおよび2Cは、本発明の好ましい実施形態による、それぞれの組織貫入電極44および48を腓臓20に取り付けるためのそれぞれのマウント40および46の概略図である。用途によっては、1つまたは複数の電極100はマウント40および46のそれぞれに固定される電極44および/または48を含む。好ましくは、組織貫入電極は針またはワイヤを含む。マウント40は一般に、電極のタイプを除いてはクリップマウント30と類似である。

【0159】

図3Aは、本発明の好ましい一実施形態による、特定の用途に使用するための2電極のパッチアセンブリ110の概略図である。好ましくは、パッチアセンブリ110は、シリコン、パリレン、ポリアミド、または他の軟質の生体適合性材料、および2つの単極電極アセンブリ115で形成されるのが望ましいパッチ118を含む。用途によっては、2つの電極100の少なくとも1セットは、パッチアセンブリ110に結合される2つの電極アセンブリ115に結合される。好ましくは、各単極電極アセンブリ115はガラス、シリコンまたはポリアミドのリングなどの絶縁リング114で囲まれるワイヤ電極112を含む。ワイヤ電極112はパッチ118の一方の面上に露出され、電極112に結合されたリード線が電極アセンブリ115を出てパッチの他面の方向に向かう(リード線は図示されていない)。パッチ118は、腓臓の組織などのような患者の組織に、好ましくはパッチから出ている縫合糸116を用いる縫合により結合される。図3Aには2つのこのよ  
うな縫合糸を示すが、これは単に説明を明瞭にするためであり、実際のパッチは1本の縫合糸または3本以上の縫合糸を有することができる。有利には、縫合糸を用いる縫合により、一般に、ワイヤ電極112の露出部分と組織との間の良好な結合が得られる。あるいは、またはこれに加えて、パッチは生物接着剤(Quixil、Omrix生物薬剤、レホボト、イスラエル)などの生体適合性接着剤を用いて患者の組織に結合される。用途によっては、図18に関して以下に説明するキャビティ216とほぼ同様のキャビティを電極アセンブリ115周りに配置することにより、パッチに塗布された過剰な接着剤を、電極自体を汚すことなく絶縁材料周りに集めることができる。

20

30

【0160】

好ましくは、ワイヤ電極112はプラチナ/イリジウム(Pt/Ir)、チタン、窒化チタン、またはMP35Nなどの生体適合性材料で構成される。好ましくは、パッチ118の長さ $D_1$ および幅 $D_2$ はそれぞれ、約2mm~約20mmおよび約2mm~約10mmである。最も好ましくは、 $D_1$ は4mmで、 $D_2$ は1.2cmである。好ましくは、ワイヤ電極112の直径 $D_3$ は約0.5mm~約5mmであり、最も好ましくは0.7mmであり、絶縁リング114の直径 $D_4$ は約0.5mm~約5mmであり、最も好ましくは1.6mmである。電極アセンブリがこれらの寸法であれば、電極アセンブリの中心間の距離 $D_5$ は約2mm~約10mmが好ましく、最も好ましくは4mmである。

40

【0161】

次に図3Eを参照する。図3Eは、本発明の好ましい一実施形態による、パッチ118の一部191に固定される単一電極アセンブリ115の概略斜視図である。好ましくは、

50

絶縁リング 114 はパッチの一部 191 の上面から突出しており、この突出寸法  $D_{16}$  は、約 0.5 mm ~ 約 2.0 mm であり、最も好ましくは約 1.5 mm である。好ましくは、ワイヤ電極 112 は絶縁リング 114 内に引き込んでおり、この引き込み寸法  $D_{17}$  は、約 0.5 mm ~ 約 2.0 mm であり、最も好ましくは約 0.7 mm である。

#### 【0162】

図 3 B は、本発明の好ましい一実施形態による、特定の用途に使用するための同心電極パッチアセンブリ 120 の概略図である。好ましくは、パッチアセンブリ 120 は、シリコン、ポリアミド、または他の軟質の生体適合性材料、および単一の 2 極同心電極アセンブリ 125 で形成されるのが望ましいパッチ 119 を含む。用途によっては、少なくとも 1 つの電極 100 はパッチ 119 に固定される電極アセンブリ 125 を有する。同心電極アセンブリ 125 は内側ワイヤ電極 122 および外側リング電極 124 を含み、内側ワイヤ電極 122 と外側リング電極 124 を分離する、ガラス、シリコンまたはポリアミドのリングなどの内部絶縁リング 126 から成る。好ましくは、同心電極アセンブリ 125 もまた、外側リング電極 124 を囲むガラス、シリコンまたはポリアミドリングなどの外側絶縁リング 128 を含む。好ましくは、ただし必須ではないが、内側ワイヤ電極と外側リング電極の表面積はほぼ等しい。内側ワイヤ電極 122 と外側リング電極 124 はパッチ 119 の一方の面上に露出され、電極 122 および 124 に結合されたリード線が同心電極アセンブリ 125 を出てパッチの他面の方向に向かう（リード線は図示されていない）。パッチ 119 は、臍臓の組織などのような患者の組織に、好ましくはパッチから出ている縫合系 117 を用いる縫合により結合される。図 3 B には 2 つの縫合系を示すが、これは単に説明を明瞭にするためであり、実際のパッチは 1 本の縫合系または 3 本以上の縫合系を有することができる。有利には、縫合系を用いる縫合により、一般に、電極の露出部分と組織との間の良好な結合が得られる。あるいは、またはこれに加えて、パッチ 118 は生物接着剤（Quixil、Omrix 生物薬剤、レボト、イスラエル）などの生体適合性接着剤を用いて患者の組織に結合される。用途によっては、図 18 に関して以下に説明するキャビティ 216 とほぼ同様のキャビティを電極アセンブリ 115 周りに配置することにより、パッチに塗布された過剰な生体適合接着剤を、電極自体を汚すことなく絶縁材料周りに集めることができる。

#### 【0163】

好ましくは、電極はプラチナ/イリジウム（Pt/Ir）、チタン、窒化チタン、または MP35N などの生体適合性材料で構成される。好ましくは、パッチ 119 の幅  $D_7$  および長さ  $D_8$ 。それぞれ、約 2 mm ~ 約 10 mm および約 2 mm ~ 約 20 mm である。最も好ましくは、パッチ 119 は一般に正方形であり、 $D_7$  および  $D_8$  はそれぞれ約 7 mm である。好ましくは、(a) 内側ワイヤ電極 122 の直径  $D_{10}$  は約 0.5 mm ~ 5 mm であり、最も好ましくは 1.2 mm であり、(b) 外側リング電極 124 の内径  $D_{11}$  は約 1 mm ~ 約 5 mm であり、最も好ましくは 3.1 mm であり、(c) 外側リング電極 124 の外径  $D_{12}$  は約 1 mm ~ 約 10 mm であり、最も好ましくは 3.2 mm であって、したがって  $D_{12} - D_{11}$  は一般に 0.1 mm ~ 0.5 mm となり、(d) 外側絶縁リング 128 の直径  $D_{13}$  は約 1 mm ~ 約 10 mm であり、最も好ましくは 3.8 mm である。好ましくは、絶縁リング 126 および 128 はパッチ 119 の上面から突出しており、この突出寸法は約 0.5 mm ~ 約 2.0 mm であり、最も好ましくは約 1.5 mm である。好ましくは、内側ワイヤ電極 122 および外側リング電極 124 は絶縁リング内に引き込んでおり、この引き込み寸法は、約 0.5 mm ~ 約 2.0 mm であり、最も好ましくは約 1.5 mm である。（これら後者の寸法は、電極アセンブリ 115 により先に述べた、図 3 E で最も明瞭に見られる。）

#### 【0164】

図 3 C は本発明の好ましい一実施形態による、前置増幅器 160 に接続された 2 つのボタン電極アセンブリ 150 の概略平面図である。各ボタン電極アセンブリ 150 は、ガラス、シリコン、またはポリアミドリングなどの絶縁リング 152 で囲まれた電極 154 と、電気絶縁されたワイヤ 166 から成る。ワイヤの一端は、好ましくは電極の中心近くで

電極 150 に接続され、ワイヤの他端は針 162 または他のコネクタを備える。好ましくは、電極 154 はプラチナ/イリジウム (Pt/Ir)、チタン、窒化チタン、または MP35N などの生体適合性材料で構成される。好ましくは、電極 154 の直径  $D_{14}$  は約 0.5 mm ~ 約 5 mm であり、最も好ましくは 0.7 mm であり、絶縁リング 152 の直径  $D_{15}$  は約 0.5 mm ~ 約 5 mm であり、最も好ましくは 1.6 mm である。好ましくは、図 3D に示されるように、電極 154 は絶縁リング 152 と同一平面上にある。

#### 【0165】

次の図 3D を参照する。図 3D は、本発明の好ましい一実施形態による、ボタン電極アセンブリ 150 の一つの概略断面側面図である。針 162 を用いて電極 150 を膀胱の表面組織 164 に縫合する。縫合が完了後、好ましくは、針 162 はほぼ線 163 に沿って破壊される。好ましくは、針の残り部分は力を加えて、好ましくはシリコン、ポリアミド、または他の軟質の生体適合性材料で製作されたパッチ 156 に取り付けられた前置増幅器 160 内に挿入される (図 3C)。次に、パッチ 156 はワイヤ 166 に適度はたるみを持たせるように選択した距離 (例えば、約 1 cm ~ 10 cm) で組織 164 に結合され、それにより組織の運動中の電極の妨害を避ける。あるいは、パッチ 156 を組織 164 に縫合した後、針 162 を前置増幅器 160 内に挿入する。好ましくは、パッチ 158 は縫合糸 158 を用いる縫合および/または生体適合接着剤を用いて組織 164 に結合される。

10

#### 【0166】

好ましくは、患者の組織への前述の電極の取付けおよび接触を改良するために、電極を含むパッチまたはマウントの上面、および/またはこのパッチの周辺 (例えば、パッチまたはマウントの縁部から 1 ~ 10 mm) にヒドロゲルを塗布することにより、軟質で硬化し、パッチまたはマウントと膀胱の機械的結合を維持し、および/またはショックアブソーバとして作用し、胃などの患者器官との接触またはその運動中に、パッチまたはマウントを保護する。あるいは、またはこれに加えて、CO<sub>2</sub> などのガスまたは食塩水などの液体を充填したバルーンはパッチまたはマウントの上面に置くことにより、ショックアブソーバとして作用させ、胃などの患者器官との接触またはその運動中に、パッチまたはマウントを保護する。あるいは、またはこれに加えて、電極近くの器官が電極の上面に絡みつくことがないようにするために、テフロン (登録商標) または別の類似の材料で製作したシートを電極パッチまたはマウントの上面に取り付ける。このようにして、電極近くの器官はこのシートに対して円滑に運動する。

20

30

#### 【0167】

図 3F は、本発明の好ましい一実施形態による、電極 302 のフック式素子 300 の概略図である。用途によっては、2 電極パッチアセンブリ 110 (図 3A)、単一電極パッチアセンブリ 120 (図 3B)、ボタン電極アセンブリ 150 (図 3C および 3D)、クリップマウント 30 (図 2A)、マウント 40 (図 2B) またはマウント 46 (図 2C) の電極などの一つまたは複数の電極 100 が、フック式素子 300 を備える。フック式素子は膀胱の組織などの組織内に挿入される間は折りたたまれているように構成されており、したがって、組織に不必要に穴を開けることなく挿入できる。一度挿入されると、プロング 304 は広がり、電極を組織に固定するフックを形成する。用途によっては、フック式素子 300 を使用する代わりに、前述の縫合糸および/または接着剤を使用する。別の用途については、フック式素子 300 は縫合糸 306、およびこの縫合糸 306 を用いて電極を組織に縫合するのに用いるガイド針 308 を含む。縫合後、好ましくは、針 308 は除去される。

40

#### 【0168】

図 3G は、本発明の好ましい一実施形態による、少なくとも一つの電極 312 の別のフック式素子 310 の概略図である。用途によっては、2 電極パッチアセンブリ 110 (図 3A)、単一電極パッチアセンブリ 120 (図 3B)、ボタン電極アセンブリ 150 (図 3C および 3D)、クリップマウント 30 (図 2A)、マウント 40 (図 2B) またはマウント 46 (図 2C) の電極などの一つまたは複数の電極 100 が、フック式素子 310

50

を備える。フック式素子は一般に、電極を組織に固定するらせん状ストッパを備える。好ましくは、フック式素子 310 は縫合糸 314、およびこの縫合糸 314 を用いて電極を組織に縫合するのに用いるガイド針 316 を含む。縫合後、好ましくは、針 316 は除去される。用途によっては、単一フック式素子は 2 つ以上の電極 312 を固定する。

#### 【0169】

図 3 H は、本発明の好ましい一実施形態による、らせん状電極 320 の概略図である。用途によっては、2 電極パッチアセンブリ 110 (図 3 A)、単一電極パッチアセンブリ 120 (図 3 B)、ボタン電極アセンブリ 150 (図 3 C および 3 D)、クリップマウント 30 (図 2 A)、マウント 40 (図 2 B) またはマウント 46 (図 2 C) の電極などの 1 つまたは複数の電極 100 が、フック式素子 310 を備える。らせん状電極は腓臓の組織内にねじ込まれて、電極を強固に固定し、良好な機械的保持を実現する。電極 320 をパッチのコンポーネントとしてまたはそれと共に使用するとき、電極はワイヤによりパッチに結合されるか、またはパッチの電極に直接取り付けられる。好ましくは、電極は絶縁ワイヤを含み、その絶縁ワイヤの比較的小さい部分が、らせん状電極の一部分 332 またはらせん状電極近くのワイヤの一部分 324 のように電氣的に露出されている。用途によっては、電極は個々にコーティングされている複数ワイヤを含み、各ワイヤは電氣的に露出された一部分が重ならないようにして露出されている。これらの部分は、ペアで使用して異なる測定値を得るか、または個々に使用して複数の単一測定値を得る。

#### 【0170】

図 3 I は、本発明の好ましい一実施形態による、電極アセンブリ 330 の概略図である。電極アセンブリ 330 は、電氣的に絶縁され、好ましくは 10% テフロン (登録商標) でコーティングされた少なくとも 2 つの電極 302 を備える。好ましくは、ワイヤ 302 はプラチナ/イリジウム (Pt/Ir)、チタン、窒化チタン、または MP35N などの生体適合性材料で構成され、好ましくは約 0.05 ~ 約 0.15 mm の直径、最も好ましくは約 0.1 mm の直径を有する。各ワイヤのコーティングの一部分は除去され、その部分は露出して電極 306 としての役割を果たす。好ましくは、各電極 306 の長さ  $D_{21}$  は約 0.3 ~ 約 0.7 mm であり、最も好ましくは約 0.5 mm である。2 つの電極 306 のペアは異なる測定値を得るように使用するのが望ましい。電極アセンブリが、図 3 I に示すように正確に 2 つのワイヤ 302 を含む場合、好ましくは、2 つの電極は約 2 ~ 約 3 mm の距離  $D_{22}$  だけ分離する。

#### 【0171】

電極アセンブリはさらに、編組金属またはシルクで構成される縫合糸 304 を備える。縫合糸の端部に、電極アセンブリ 330 を腓臓の組織に縫合するための針 308 が取り付けられる。好ましくは、縫合後に針 308 は取り除かれる。好ましくは、ワイヤ 302 の遠位端は収縮巻き付けで結合されるか、エポキシ接着剤などの接着剤による結合素子 310 で結合され、縫合糸 304 を、結合素子 310 を貫通させる (図示のように) か、またはその近くを通す。ワイヤの近位端は前置増幅器または増幅器 312 に電氣的または機械的に結合される。好ましくは、縫合糸の近位端は増幅器に機械的に結合される。ケーブル 314 はその一端を増幅器の近位端に接続される。ケーブルの他端は植込みされたパッチまたは制御ユニットに結合される。(無線伝送用途については、ケーブルはデータ伝送装置に置換できる。) 好ましくは、増幅器の長さ  $D_{23}$  は約 3 ~ 約 4 mm である。好ましくは、増幅器と結合素子 310 の間の距離  $D_{24}$  は約 15 ~ 約 25 mm であり、最も好ましくは約 20 mm である。電極アセンブリ 330 の、電極 306 以外のすべての電気コンポーネントは、エポキシまたはパリレンを用いるなどして、流体に対し絶縁されることが望ましい。

#### 【0172】

図 4 は、本発明の好ましい一実施形態による、腓臓に植込むための信号処理パッチアセンブリ 130 の概略ブロック図である。好ましくは、信号処理パッチアセンブリ 130 は、図 3 A および 3 B を参照して先に述べた方法と同様に、縫合糸 131 を用いて患者の組織に取り付けられる。電極パッチ 130 は 2 つの単極電極アセンブリ 115 (図 3 A) ま

10

20

30

40

50

たは1つの2極同心電極アセンブリ125(図3B)、あるいは当技術分野で公知または本明細書で記載される別の電極などのような1つまたは複数の電極アセンブリ132から成る。

#### 【0173】

信号処理パッチアセンブリ130はさらに、前置増幅器134、フィルタ136、増幅器138、プリプロセッサ142、およびトランスミッタ144などの信号処理コンポーネントから成り、これらコンポーネントはすべてパッチアセンブリ上に物理的に配置されることが望ましい。信号処理パッチアセンブリ130が2つの電極アセンブリ132を含む実施形態においては、両方の電極アセンブリは1つの前置増幅器134に接続されることが望ましい。好ましくは、電極アセンブリ132の各電極は、接続に基本的にワイヤを使用せずに、前置増幅器134の入力に直接物理的に接触する。代替の方法では、電極アセンブリ132の各電極は、ワイヤを使用して前置増幅器134の入力に接続される。前置増幅器134で発生する信号はフィルタ136を通過後、増幅器138に達するのが望ましい。好ましくは、フィルタ136は高域フィルタ、低域フィルタ、およびノッチフィルタ(図示なし)を含む。高域フィルタの遮断周波数は約0.05Hz~約10Hz、例えば0.5Hzが望ましく、また、低域フィルタの遮断周波数は約40Hz~約500Hz、例えば100Hzが望ましい。好ましくは、ノッチフィルタは50または60Hzなどの地域の電力送電周波数を濾波するように構成される。増幅器138は単一増幅器、または、代替方法では第1段および第2段増幅器(合わせて、2段増幅器)を含む。好ましくは、第1段および第2段増幅器は、例えばそれぞれ、約25倍および約50倍増幅することにより、約100倍~約10,000倍の全体増幅度を生成する。用途によっては、信号処理パッチアセンブリ130は、A/Dコンバータ140を有し、この場合には、プリプロセッサ142およびトランスミッタ144はデジタルコンポーネントである。増幅器138は信号をプリプロセッサ142に直接送るか、または信号処理パッチアセンブリ130がA/Dコンバータ140を含む場合は、そのコンバータを通して送る。プリプロセッサ142は信号をトランスミッタ144に送る。

#### 【0174】

用途によっては、トランスミッタ144は生成された信号を制御ユニット90に伝送する。あるいは、トランスミッタ144は信号を、前述のように、直接外部または植込まれた処置ユニットに送る。好ましくは、トランスミッタ144は、例えば誘導伝送、近電磁界伝送、または無線周波数伝送などの当技術分野で公知の伝送手法を利用して伝送する。

#### 【0175】

あるいは、信号処理パッチアセンブリ130の信号処理コンポーネントのいくつかまたは全部は、別個の信号処理パッチアセンブリ(図示なし)上に設けられており、この別個のアセンブリは、2電極パッチアセンブリ110(図3A)、単一電極パッチアセンブリ120(図3B)、ボタン電極アセンブリ150(図3Cおよび3D)、クリップマウント30(図2A)、マウント40(図2B)、マウント46(図2C)、または電極を腓臓に取り付けるのに使用される他のデバイスの電極に結合されている。好ましくは、この信号処理パッチは、例えば腓臓または十二指腸の別の面などの電極近くの表面に縫合される。あるいは、電極は植込み電極のアレイを含み、パッチ上または制御ユニット90内の回路はこのアレイにより生成されるデータを結合する。この場合、各電極または電極ペアは専用前置増幅器に接続されるか、あるいは複数電極または電極ペアは、前置増幅器への入力を時間多重化することにより、前置増幅器を共有する。ボタン電極アセンブリ150を含む実施形態については、好ましくは、前置増幅器160(図3C)はパッチ156上または別個の信号処理パッチアセンブリ上に配置される。

#### 【0176】

本発明の好ましい一実施形態では、装置18は一定の校正手順を施される。一般的な初期校正手順では、グルコースの投与量が患者に対して投与され、電気的機能分析ブロック82がそのグルコースに応じて電気的活動度の変化を測定する。(電気的活動度のいくつかのこのような変化を示す実験結果は、以下に述べる。)次に、パラメータ検索および調

10

20

30

40

50

整ブロック 84 は、電極 100 の 1 つを介して供給される信号の特性（例えば、タイミング、周波数、継続時間、大きさ、エネルギー、および/または形状）を変更することにより、一般には、膵臓がインシュリンなどのホルモンを、それまで生成していた量より多量に分泌するようにする。この分泌により、患者の全身の細胞がグルコースの摂取を減少し、この結果、血液中のグルコース濃度を低下させ、膵臓の電氣的活動度をベースライン値に戻す。一連の同様の校正工程においては、ブロック 84 は電極のそれぞれを通して供給される信号の特性を繰返して変更することにより、血糖値を低減し、電気膵臓撮影法の測定結果をベースライン値の戻すように加速し、および/または E P G 信号を改良するこれら変更が一般に維持され、一方で、状態を悪化させる変更が一般に除去されるかまたは回避されるようにする。

10

**【0177】**

なお、前述の校正手順は単一電極に関して適用されるのに対して、用途によっては、例えば、どの電極を同時に駆動して膵臓に電流を供給すべきかを決定するために、複数電極をほぼ同時に校正する。

**【0178】**

任意には、初期校正の間、1 つまたは複数の電極 100 の位置は、E P G 信号が測定されおよび/または電気信号が測定において供給されるときに変更され、それにより、電極の最適配置が決定される。

**【0179】**

あるいは、またはこれに加えて、校正手順には、( a )インシュリンの投与および/または血糖値の低下の固定期間を管理し、( b )この低下した血糖値に応答する膵臓の電氣的活動度変化を検出し、( c )膵臓に電気信号を供給して、グルカゴンの産生を促進するように構成し、一般に E P G 信号をそれらのベースライン値に戻す、ことを含む。

20

**【0180】**

好ましくは、校正手順は、後続の訪問時に医師または他のヘルスケアワーカーにより、および装置の通常使用中に自動的に（例えば、1 日に 1 回、食事前および/または後、または医師診断の前および/または後）ユニット 90 により、必要な変更を加えて追加的に実行される。装置 18 が医師または他のヘルスケアワーカーの立会いのもとに校正されると、一定範囲の濃度を有する患者グルコース薬を投与して、制御ユニット 90 に格納され、かつ制御ユニットに結合されたセンサおよび電極からの信号に応じてアクセス可能な、

30

**【0181】**

なお、本発明の好ましい実施形態は、本明細書ではグルコースおよびインシュリンに関して述べているが、これは単に例としてためだけである。他のいくつかの実施形態では、膵臓の電氣的活動度に関するグルカゴンまたはソマトスタチンなどの別の化学物質の効果を監視し、および/または信号を膵臓に供給して、グルカゴンまたはソマトスタチンなどの別のホルモンの分泌を調整する。これに加えて、用途によっては、校正中に、グルコース、インシュリン、ジアゾキシド様化合物、トルブタミド、および/またはグルコースおよび/またはインシュリンの血液濃度に影響を与える他の薬剤が経口または静脈注入により投与される。

40

**【0182】**

好ましくは、校正の間および制御ユニット 90 の通常動作の間、制御ユニット 90 の全身機能分析ブロック 80 は補助センサ 72 から入力を受け取り、これらの入力を評価し、好ましくは、血糖値が過大または過小の表示を検出する。あるいは、またはこれに加えて、ブロック 80 はこれらの入力を評価して、インシュリン、グルカゴン、および/またはソマトスタチンが過大または過小であることの表示を検出する。必要に応じて、これらの入力はオペレータコントロール 71 を介して患者により入力されるユーザ入力で補足され、例えば患者が患者自身の血糖値が過小であることを感知することを表示する。好ましい一実施形態において、パラメータ検索および調整ブロック 84 は、分析ブロック 80 および 82 の出力を利用して、電極 100 を通して膵臓 20 に供給される信号パラメータを決

50

定する。

【0183】

図5 A、6 A、7 B、および7 Cは本発明の好ましい一実施形態により測定された生体内での実験結果を示すグラフである。スナネズミ (*sand rat*; サンドラット) デブスナネズミ属 (*psammomys*) は  $40\text{ mg/ml}$  ( $0.15\text{ mg}/100\text{ mg}$  体重) ペントバルビタールを用いて麻酔をかけた。右頸動脈にカニューレを挿入して、薬剤またはグルコースを注入し、血液サンプルを採取してグルコース濃度を測定した。動物は加熱した (37) テーブル上に置いた。腹部切開を実行し、膵臓を腹部から取り出して、皿に移し、図2 Cに示すのと同様の電極セットの上面の上に置き、一方で、サンドラットの体の残り部分に解剖学的結合した状態にした。体から膵臓を除去することにより、呼吸およびECGアーチファクトが低減された。図2 Aに示すのと同様な表面電極を膵臓に慎重に取り付け、図2 Bと同様な電極の追加のセットを膵臓の上に置いた。手術および電極配置は外科用双眼顕微鏡を用いて実施した。電気的および機械的雑音を最少にするために、サンドラットはファラデー箱内に置き、電気測定は空気テーブル上で実施した。

10

【0184】

電極はサンバーアンプ (*Cyber-Amp*) 320 (*Axon Instruments*) 増幅器に接続し、この場合、全体利得は10000に設定し、バンドパスフィルタは0.1 ~ 40 Hz 信号を通過するものとした。*Cyber-Amp*はコンピュータに接続され、1000 Hzでサンプリングした信号を記録し、オフライン分析用に保存した。

20

【0185】

図5 Aおよび6 Aは、グルコースまたは薬剤の投与をせずに実施した実験において、異なる時間で測定した両極性の膵臓読取値を示す。図5 Aには異なる幅 (すなわち、継続時間) のスパイクが現れており、その大部分がかなり長く、まれに発生し、かつ図6 Aに見られるスパイクの大部分に比較して一般に不規則である (例えば、65 ~ 85 秒の間の時間で発生するスパイク)。図6 Aに見られる活動の多くは、約200 ~ 約500 ミリ秒の継続時間を有する急激に立ち上がるスパイクにより特徴付けされ、このスパイクは約1 Hzの平均値を有する変動するスパイク発生率で発生する。スパイクの振幅絶対値は一般に数十マイクロボルトである。以下の詳細に述べるように、好ましくは、波形特性 (スパイク幅などの) は制御ユニットで解釈して、膵臓の様々な種類の細胞の活動に関する情報を得る。例えば、先に引用した *Nadal* の論文の図で示されるように、ベータ細胞は一般にアルファ細胞に比べて著しく狭い幅を有するスパイクを発生する。あるいは、またはこれに加えて、記録された波形の他の形態の持続時間特性および/または大きさ特性を分析して、制御ユニットが、測定されるEPG信号に対する異なる種類の膵臓細胞の寄与を決定するのを容易にする。

30

【0186】

図6 A内の下の図は、膵臓の異なる部位の電極により測定された雑音を示す。理解を容易にするため、この図の時間軸は図7 Bにおいて拡大され、図7 Cではさらに拡大されている。図7 Bの主要な形状は動物の呼吸に起因し、一方、図7 Cでのそれは電源ライン雑音に起因する。なお、これらのそれぞれは、本特許出願の形態に示される様々な膵臓測定値と大きく異なり、制御ユニットのソフトウェア実行により、このような非膵臓電氣的活動を識別し、フィルタで除去するように構成するのが望ましい。

40

【0187】

図5 B、5 C、6 B、6 C、7 A、8 A、8 B、および8 Cは、本発明の好ましい一実施形態により得られた実験データを示すグラフである。これらの実験では、ラットには麻酔をかけ、動物の腹部を切開し、膵臓を腹部から取り除き、ラット近くのペトリ皿に移した。この処理の間、膵臓に結合された主血管を切断しない、または大幅に乱さないように注意を払った。膵臓を取り除くことにより、測定中の呼吸運動または他の運動の妨害を最少にした。一方、膵臓はペトリ皿内で加熱した食塩水中に連続して浸した。

【0188】

50

直径300ミクロンの2極チタンワイヤ電極は、図2Aに示すのと同様のマウントに取り付けた。マウントは膵臓の頭部に置き、電極が少なくとも数個のランゲルハンス島の電氣的活動度を検出するようにした。電気雑音アーチファクトを低減するために、検出電極は、動物の、実質的に電氣的活動度を発生しない脾臓の上(自然状態(in situ))に置いた。図5B、5C、6B、および6Cに示すデータは、膵臓と脾臓上で測定した電圧の差を反映する電圧測定値である。

【0189】

図5Bのデータは、2分のベースラインデータ収集期間を表し、ここでは、データ記録の間、前述の2極電極を膵臓に接触させて保持した。次に、20%グルコース液剤をラットに注入した。図5Cは注入後の膵臓の電氣的活動度を示す。多数の変化がベースラインデータと注入後データとの間に見られ、これら変化には、記録された信号の周波数成分の変化、ならびに信号の変動の大きさの変化が含まれる。

10

【0190】

図6Bのデータは、3分のベースラインデータ収集期間を表し、ここでは、データ記録の間、前述の2極電極を膵臓に接触させて保持した。次に、20%グルコース液剤を用いて膵臓を浸した(ラットに注入する代わりに)。図6Cはこのグルコース投与後の膵臓の電氣的活動度を示す。多数の変化がベースラインデータとグルコース投与後データの間に見られ、これら変化には、記録された信号の周波数成分の変化および信号の変動の大きさの変化が含まれる。本発明の好ましい一実施形態において、制御ユニット90は記録された電気膵臓撮影法データを分析することにより、患者の血糖値変化を示す、信号の周波数成分の変化および信号の変動の大きさの変化を測定する。

20

【0191】

記録された信号の振幅および/または変動の増加は、ランゲルハンス島の増加数内の細胞の増加数の「補充」(活性化)に一致し、結果として、膵臓を通るグルコースの伝播に一致する、と仮定される。

【0192】

図7Aは、膵臓および脾臓の電気活動に対する、これらラット実験で用いた測定装置の感度を示す。図7Aに示すデータは、 $t = 0$ からほぼ $t = 120$ 秒までの膵臓から得られる電気測定値を示す。この初期期間の後に、電極を膵臓から取り外して脾臓上に置き、脾臓の電氣的活動度を、 $t =$ 約140~約250秒まで記録した。膵臓は脾臓に比べて大幅に大きい電氣的活動度を示すことが分かる。この実験の続行において(図示なし)、電極を膵臓から脾臓に移動するたびに、電気活動が減少した。これに加えて、電極を膵臓に戻すと、活動は増大した。このグラフは、膵臓上の電極により測定される電氣的活動度が、実際に、膵臓の電気活動を測定しており、発生が膵臓の外部にある電気電流を記録しているだけではないことを示す。後者の場合、類似の電氣的活動度は脾臓上に見られると予測される。

30

【0193】

図8Aは、第1期間中(0~20秒)にサンドラットについて記録された電氣的活動度を示す。ほぼ $t = 20$ 秒において、トルブタミドが注入された。図8Bは、この注入後の、第2期間中(80~100秒)の膵臓の電氣的活動度を示す。なお、図8Aでは表れていない特定の周波数成分は、図8B中で容易に観測できる。図8Cは、0~120秒までのデータ全部の周波数分析結果を示す。トルブタミドの注入後の期間中に変化する、顕著な周波数成分が明瞭に表れている。本発明の1つの好ましい実施形態においては、制御ユニット90は記録された電気膵臓撮影法データを分析することにより、患者の血糖値変化を示す、信号の周波数成分の変化を測定する。

40

【0194】

図8A、8B、および8Cに結果を示す実験においては、膵臓の電氣的活動度が増加して、インシュリンの産生および/または分泌を刺激するトルブタミドの効果は、高い血糖値の効果シミュレートして、インシュリン産生を刺激する。

【0195】

50

図 9 A、9 B、10 A および 10 B は、本発明の好ましい一実施形態により得られた追加の実験データを示すグラフである。実験は図 5 B、5 C、6 B、6 C、7 A、8 A、8 B、および 8 C に関連して先に述べた実験の条件と類似の実験室条件の下でサンドラットについて実施した。図 9 A は、2 分のベースライン電氣的活動度データ収集期間を表し、ここでは、膵臓上の 2 極電極が電氣的活動度を記録した。ほぼ  $t = 100$  秒において、ラットに頸静脈を通してトルブタミドの投与量 ( $0.1 \text{ cc}$ 、 $5 \text{ mM}$ ) を注入し、膵臓の電氣的活動度を刺激し、インシュリンの分泌を増大するようにした。図 9 B は同一電極を用いて記録したデータを示しており、トルブタミドの注入の 4 分後から始まっている。図 9 B では、トルブタミドの投与に反応して電氣的活動度の明らかな増加が観測される。特に、スパイク発生が大幅に増加している。

10

**【0196】**

図 10 A は、1 分のベースラインデータ収集期間を表し、ここでは、サンドラットの膵臓の電氣的活動度が類似の実験室条件の下で測定された。 $t = 530$  秒において、ラットにジアゾキシド ( $0.1 \text{ cc}$ ) を注入し、膵臓の電氣的活動度を低下させ、インシュリンの産生および / または分泌を減少するようにした。図 10 B は、この注入後の 30 秒から開始するデータを示しており、膵臓の電氣的活動度の著しい低下を示す。特に、スパイク発生は実質的に終了していることを示している。図 9 A、9 B、10 A、および 10 B の総合した結果は、本発明のこれらの実施形態で提供される電気膵臓撮影法を用いることにより、患者の体内に植込まれた制御ユニットが、膵臓が上昇した血糖値または低下した血糖値を示すように作用しているかどうかをリアルタイムで測定できる。本発明の好ましい一実施形態において、制御ユニット 90 は記録された電気膵臓撮影法データを分析することにより、患者の膵臓によるインシュリンの産生および / または分泌の変化を示す、スパイク発生の周波数の変化を測定する。好ましくは、このような決定に反応して、制御ユニット 90 は、(a) 膵臓を直接刺激して、インシュリン、ソマトスタチンまたはグルカゴン生成を変更し、(b) 膵臓のホメオスタシスを復元するための別の方法、例えば患者にインシュリンを注入するか、または専門家の支援を要求し、(c) 記録データを格納して、後続の分析を可能にし、および / または (d) 前述した処置などの別の処置を適用する。

20

**【0197】**

図 11、12、および 13 は、本発明の好ましい一実施形態による、図 9 A および 9 B に示す実験結果を信号処理した結果を示す。実験 (図 9 A および 9 B に示すデータはこれのサブセットである) において測定された各スパイクの幅 (継続時間) は、このスパイクを 2 つのグループに分割するための指標として使用した。すなわち、グループ I のスパイクは  $0.15$  秒未満の幅であり、グループ II のスパイクは  $0.15 \sim 1.0$  秒の範囲の幅を有する。図 11 では、測定されたスパイク幅の全範囲について、トルブタミドの注入後のスパイク数は、注入前に比べて著しく多い。本発明の好ましい一実施形態において、制御ユニット 90 は、幅の所定の範囲内のスパイク発生の増加を検出することにより、患者の全身の生理学的変化 (例えば、血糖値の変化または血液インシュリン濃度) を検出する。

30

**【0198】**

トルブタミド注入の前後のスパイクの振幅に対しても同様の分析を実行した。図 12 は、トルブタミド注入により、ベースライン状態で存在するのに比べて、大きい振幅および小さい振幅のスパイクが発生していることを示している。本発明の好ましい一実施形態において、制御ユニット 90 は、大きい振幅と小さい振幅の比の変化を検出することにより、患者の全身の生理学的変化 (例えば、血糖値の変化または血液インシュリン濃度) を検出する。

40

**【0199】**

図 13 は図 11 および 12 に示すのに類似の別の分析に基づいている。図 9 A および 9 B の各スパイクの幅 (すなわち、継続時間) および振幅を乗算して、スパイクの電力の尺度を生成する。トルブタミド注入により、測定される電力範囲内で、ベースラインに比べ

50

てほぼ2倍の数のスパイクが発生している。これらの結果は、本発明に実施形態により提供される電気膵臓撮影法が、血液の状態の定量的表示を生成することを示す。本発明の好ましい一実施形態において、この形式の分析は、制御ユニット90により使用され、必要な変更を加えて、血液中のグルコース変化の開始および範囲を決定する。

#### 【0200】

図14はこれの結論に対する別の裏付けを提供する。本発明の好ましい一実施形態により、生体(in vivo)内で、自然状態(in situ)で、犬の膵臓に関して実験を実施した。これらの実験では、膵臓を囲む結合組織の外側層の一部を取り除き、表面電極を犬の膵臓上に直接置いた。この結果を図14に示す。これらの実験においては、3つの異なる血液グルコース濃度、すなわち、濃度Iはほぼ170mg/dL、濃度IIはほぼ220mg/dL、濃度IIIはほぼ500mg/dLを測定した。膵臓の電気的活動度はグルコース濃度のそれぞれに応じて測定した。図14は、測定された電気的活動度の信号を、図13に関して述べた方法と同様に処理した結果を示す。図14は、異なるグルコース濃度により、1秒当たりのスパイク数で示されるような、膵臓の電気反応における測定可能な差が発生することを示している。特に、過大な濃度IIIの実験記録は、濃度IおよびIIと同一範囲にスパイク発生を抑制するか、または発生を促進させないかのどちらかを示している。これに加えて、レベルIIのグルコース濃度は、濃度IまたはIIIのどちらかの割合の2倍を超える「高電力」スパイクを発生すると見られる。これより、図14は、電気膵臓撮影法を用いて血液中のグルコース濃度を監視できることを示す。臨床用途においては、好ましくは、電気膵臓撮影法の測定結果は、校正の間に課せられたグルコース濃度範囲を超えて収集され、患者グルコース濃度の制御ユニットによる後続の高精度評価を可能にする。本発明の好ましい一実施形態において、制御ユニット90はスパイク発生の周波数(1秒当たりのスパイク数)の変化を検出することにより、血糖値の変化を検出する。

10

20

#### 【0201】

図15は、本発明の好ましい一実施形態により実行された別の実験結果を示す。上記実験の結果および臨床電気膵臓撮影法の測定結果が、胃腸(GI)管の電気的活動度などの、膵臓近くの平滑筋の電気的活動度に起因する過大な電気的アーチファクトを含まないことを保障するために、測定結果は、電気膵臓撮影法の測定を用いて、GI管内の2つの部位における電気的活動度を同時に得た。図15の上図および中間図は犬のGI管内の2つの部位における電気的活動度を示し、下図はGI管の測定を同時に測定された膵臓の電気的活動度を示す。GI管の電気的活動度は明らかに周期的特性を示し、各GI部位は同一周期を有し、一方で、膵臓活動はGI管と独立である。ここで述べる犬による実験では、小さい金属ばねを含むクリップを用いて、電極マウントを患者に固定した。

30

#### 【0202】

図16は、本発明の好ましい一実施形態による、犬についてのさらに別の実験結果を示し、電気膵臓撮影法の測定結果をGI管の部位で測定された電気的活動度と比較している。GI管の電気的活動度は明らかに周期的であり、一方、膵臓は特徴的な周波数変化を示す。特に、EPG図は、 $t = 165 \sim 170$ 秒から最小の膵臓活動期間を示し、その後約10秒の期間があり、この期間中にスパイクが連続的に増加する周波数で発生する。膵臓のこの特性は、典型的なGI管の挙動、および本発明の好ましい実施形態により実施された多くの実験で繰返し発生することが本発明者らにより見られた挙動の両方とは異なる。臨床用途においては、本発明の好ましい一実施形態において、制御ユニット90は、一連の課せられた条件または別の条件(特定のグルコース濃度またはグルコース濃度の変化など)に応答するスパイク周波数の変化を監視して、処置を開始すべきかまたは警告信号を発生すべきかを表示する、スパイク周波数のこれら特性変化を測定する。例えば、所定の患者に対する校正期間において、または通常使用中に、以下のいずれか1つまたは複数、血液グルコース濃度またはグルコース濃度の変化の有効な指標であることを見出すことができる。

40

\* スパイク発生率

50

- \* 1つまたは複数のスパイクの幅（継続時間）の特性
- \* 測定された波形の形態特性
- \* スパイク発生割合の変化（例えば、増加または減少）
- \* 特定スパイク周波数またはスパイク周波数の変化に関連する特定スパイクの大きさ
- \* 特定スパイク周波数またはスパイク周波数の変化に関連するスパイクの大きさの変化
- \* スパイクの存在しない場合でも、1つまたは複数の周波数成分の大きさの変化、または
- \* 特定スパイク幅を有するスパイクの周波数または周波数の変化、例えば、アルファ、ベータ、デルタ、またはポリペプチド細胞活動の主特性であるそれらの幅

## 【0203】

図15および16に示すGI管データは一般に、血管を囲む平滑筋の電気的活動度の測定結果と一致している。この点は、Lamb、F. Sら、Zeicer, E.ら、Schobel, H. P.ら、およびJohansson, B.らにより、発明出願の背景技術において引用したような、数人の研究者により研究され、かつ論文で発表されている。

## 【0204】

図17は、本発明の好ましい一実施形態により測定された、犬の膵臓の電気的活動度を示す。このデータセットはさらに、膵臓の主要部分の電気的活動度の測定が可能であり、またこの活動のパターンが、GI管データの平滑筋の特徴的な約0.3Hzの電気的活動度と著しく異なることを示している。本発明の好ましい一実施形態において、特性が異なるために膵臓の電気的活動度とは本質的に異なる、平滑筋の電気的活動度、神経活動、心筋活動および呼吸などの様々な生理学的要因に起因するアーチファクトの影響を低減するには、(a) 電気的アーチファクトの発生源の上または近くに置かれる基準電極の使用、または(b) 非膵臓波形を検出し、その波形をEPG信号から除去する、制御ユニット内のソフトウェアを利用する。

## 【0205】

分析の好ましいモードでは、制御ユニット90はEPG信号を分析して、膵臓のアルファ細胞およびベータ細胞の活動を表すEPG信号の各部分を識別する。用途によっては、分析を実施して、デルタ細胞活動および/またはポリペプチド細胞の活動の変化を測定する。ベータ細胞活動の増加は一般に、制御ユニットにより、血糖値の上昇に応じたインシュリンの産生を表すと解釈される。一方、アルファ細胞活動の増加は一般に、血糖値の低下に応じたグルカゴンの産生に対応すると解釈される。必要に応じて、これらの決定に基づいて処置を開始または変更できる。

## 【0206】

Nadalによる先に引用した論文の図は、アルファ、ベータ、およびデルタ細胞活動を表すカルシウム基の蛍光変化を示す。各細胞は、他の種類の細胞とその細胞を識別するそれ自体の特性形状を形成する。特定の識別特性は電気的活動度の各バーストの継続時間である。Nadalの論文では、アルファ細胞は、その活動は連続した短い継続時間のスパイクとして特徴付けされるベータ細胞に比べて、蛍光の実質的にかなり長い、長継続時間バーストを形成する。本出願の図面を示したデータを分析して、異なる種類の膵臓細胞の活動の差を識別できる。図17は、例えば417秒および425~428秒の間において、電気的活動度の長い、長継続時間バーストを示し、435~450秒間で短継続時間の繰返しバーストを示す。臨床設定においては、好ましくは、このような分析は各患者についてEPG装置の適正な校正の後に実施される。好ましくは、校正は、患者に様々な投与量のインシュリンまたはグルコースを投与して一定範囲の血糖値を生成し、EPG信号を分析して各血糖値に関連するスパイク特性を決定することを含む。

## 【0207】

用途によっては、EPG分析はEPGへの各種入力（例えば、アルファ、ベータ、デルタ、およびポリペプチド細胞）が一般に相互に独立であるとの仮定を用いて実施する。この場合、単一値分解(SVD)または主成分分析などの当技術分野で公知の信号処理方法を、本明細書で述べる手法と共に利用して、全体記録された活動を様々な発生源に分離す

10

20

30

40

50

る。

【0208】

あるいは、用途によっては、EPGの各種成分が相互に依存すると仮定するのが好ましく、この場合には、Gutによる先に引用した論文で記載された手法を用いて、アルファ細胞、ベータ細胞、および/または他の要素のEPGへの寄与を決定できる。特に、Gutの論文は、全体筋電図(EMG)信号への個々の有限継続時間波形の寄与を識別する方法を述べている。本発明の好ましい一実施形態において、この方法は、全体筋電図(EMG)信号へのアルファ細胞およびベータ細胞のグループの寄与の計算を容易にするのに用いられる。

【0209】

本発明の好ましい一実施形態において、前述の分析方法と組み合わせるかまたはそれとは別に、EPG信号は波形の周波数、振幅、しきい値交差数、エネルギー、所定のパターンまたは平均パターンとの相関、および/または他の特性を評価することにより解明される。

【0210】

なお、本発明の原理は、ハードウェアの様々な種類および構成を用いて具体化できる。例えば、用途によっては、比較的小数の電極を、膵臓の頭部および/または中心部および/または尾部の上またはその内部に配置して用いるのが適正である。あるいは、またはこれに加えて、多数の電極、例えば10以上の電極を膵臓上に配置されるが、好ましくは、必ずしも軟質または硬質電極アレイに組み込まれない。好ましい一実施形態において、それぞれが約30~約60の電極を含む複数のアレイが膵臓上に置かれるか、または膵臓に植え込まれる。

【0211】

図に示されるデータ収集に用いたピン電極は約500~1000ミクロンの特有の直径を有し、大きいサイズにもかかわらず、比較的長期間、例えば最大数時間にわたり電気的活動度を記録できた。発生する可能性のある損傷(一切検出されなかった)は、各電極周りの局所領域に限定されると推定される。臨床用途によっては、直径が数ミクロンの電極および脳の電気的活動度の記録用に設計された電極のような、市場で入手できる電極を使用するかまたは用途に適合させることが望ましい。一定範囲の電極は公知であり、または特有の1~100マイクロボルトの膵臓の電気的活動度を測定できる。

【0212】

図18は、本発明の好ましい一実施形態による、膵臓の電気的活動度を検出するために実施され、かつ図19~40に関して以下に述べる実験で使用される電極装置の概略図である。信号は自然状態における手順を用いて、ラットおよびサンドラットから得た信号を記録し、この手順では試験動物は生きた状態ではないが、膵臓に入る大動脈の一部内に生理的溶液を灌流し、膵臓の出力内の門脈からサンプルを収集した。実験の間、膵臓にはグルコースおよび必要に応じて他の薬理学的薬剤を含む溶液を連続的に灌流した。(以下の「自然状態」調製の引用は、この実験記録を意味する。

【0213】

以下の図に示されるデータは、使用された電極の特定構成に基本的に依存しないと考えられる。例えば、実験によっては(図示なし)、Ag/AgClワイヤを含む吸入ピペット電極を用いて、膵臓の下に配置したAg/AgClワイヤ基準電極を基準とする膵臓の電気的活動度を測定した。

【0214】

図18に示すように、パッチアセンブリ200は、好ましくは、シリコン、ポリアミド、または別の軟質の生体適合材料で製作されたパッチ202と、膵臓の電気的活動度を記録するのに用いる電極アセンブリ204とを含む。電極アセンブリは、ガラス、シリコンまたはポロアミドリングなどの絶縁リング208で囲まれた、好ましくはプラチナ-イリジウムまたはチタンを含む電極206を有する。好ましくは、この電極206の外径 $D_1$ は約700ミクロンである。好ましくは、電極206は100~200ミクロンの寸法

10

20

30

40

50

D<sub>1</sub>。だけ落ち込んでいる。ワイヤ電極206はパッチアセンブリ200の一方側に露出しており、電極206に接続された検出リード線210が、電極アセンブリ204からパッチアセンブリの他方側に向かって出ている。好ましくは、電極はパッチアセンブリから約100～約200ミクロンの寸法D<sub>2</sub>。だけ突き出ている。図19～40に関して述べる実験のいくつかについては、データは、膵臓に下に配置したAg/AgClワイヤ基準電極を基準として測定した。電極は、電極アセンブリ204の自由選択の吸引管腔214に結合される任意の真空チューブ212を通して供給される吸引力により、接着剤、縫合糸、または単に膵臓の上に置くことにより、膵臓に取り付けできる。図19～40に示すデータは、パッチアセンブリ200を吸引力により膵臓に取り付けた状態で、測定したものである。電極周りに配置される絶縁材料には、ガラス、シリコン、およびポリアミドを含む。好ましくは、電極アセンブリ204周りに配置されたキャピティ216により、シリコンパッチに塗布された過剰な接着剤を、電極自体を汚さずに絶縁材料周りに集めることができる。

10

#### 【0215】

豚を用いたいくつかの実験（図示なし）に対しては、図18に示す電極装置の2セット、または膵臓上に約1mm～1cm離して配置した電極を用いて、差動記録を実施した。最大約5cmの電極相互間隔が最も有利であると考えられる。間隔の短い差動電極を用いることにより、一般に雑音発生源、例えば心臓、胃腸または呼吸関係の雑音の低減を可能にする。

#### 【0216】

図19～40は、以下に述べる本発明の様々な好ましい実施形態により記録された実験データのグラフを示す。図19の上側図は、10mMグルコースに露出された自然状態のラットの膵臓から記録された8分間の電氣的活動度を示し、下側図は1.5秒継続する拡大図であり、上側図に見られる単一バーストからの詳細を示す。なお、下側図に見られるバーストの周波数は規則的でなく、初期のいくつかのスパイクは大きく、着実に減少する。一般に、上側図の活動は100ミリ秒から数秒間まで継続し、30秒のオーダーの継続時間を有する静止期間で分離されているバーストのグループとして説明できる。別の実験は最大数秒のオーダーの静止期間を示した。

20

#### 【0217】

図20は、記録された電氣的活動度が内分泌発生源であることを立証する結果を示す。この図はラットにジアゾキシド（100μM、10mMグルコース濃度において）を投与する前後の電氣的活動度を示す。ジアゾキシドは、KATPチャンネルを開くことで公知であり、測定される電氣的活動度を大幅に低下させることを示している。

30

#### 【0218】

図21は、同一ラットにジアゾキシドを投与完了した直後に投与されたトルブタミド（100μM、10mMグルコース濃度において）に対して逆に応答する。トルブタミドは、KATPチャンネルを閉じることで公知である。これは逆に、図に見られる膵臓の電氣的活動度の消極および増加を発生する。電氣的活動度は、トルブタミド投与の1000秒間の前投与に比べて、かなり大きい割合で低下し、継続することが明らかに見られる。したがって、図20および21は、組み合わせると、図18に関して先に述べた電極により測定された電氣的活動度が、他の原因（例えば、胃腸、神経、呼吸、筋電、または心臓電氣的活動度）によるものでなく、真に器官内の内分泌物によるものであることを示す。なおこれら結果は、多くのラット（最低10）で再現性があり、2つの異なる実験室において、異なるシステムを使用して2人の異なるオペレータにより得たものである。

40

#### 【0219】

図22と23は測定された電氣的活動度とグルコース濃度の間に強い相関を示す。図22の上側図は低グルコース濃度（5mM）における自然状態での最低の膵臓の電氣的活動度を示し、中間図は高グルコース濃度（20mM）における著しく増大した膵臓の電氣的活動度を示す。中間図からのバーストの1つの拡大図は図22の下側図に示されている。

#### 【0220】

50

図23の上側図は、異なる自然状態でのラット実験における電氣的活動度を示しており、このラットは課せられた10 mMの通常レベルのグルコース濃度を有する。(ラットの通常レベルのグルコース濃度は約8 mMである。)図23の下側図は、課せられた高グルコース濃度30 mMに反応する膵臓の電氣的活動度の測定結果を示す。ここでも、バースト速度の増加が検出される。

#### 【0221】

図24は実験記録の結果を示し、図では10 mMグルコース溶液を、ラットを通して灌流し、次に30 mM溶液に変更し、さらに再度10 mMに低下させた。この実験で記録した電気信号について実施した分析では、記録されたバースト中のスパイクの平均振幅に基づく「パラメータ値」を計算し、バースト数に基づく指標をプロットした。グルコース濃度が増加するとパラメータ値が大幅に増加し、グルコース濃度が再度10 mMに減少するとパラメータ値が大幅に低下することが見られる。本発明の好ましい一実施形態において、制御ユニット90は、記録されたバースト内のスパイクの平均振幅の変化に応じたグルコース濃度の変化を測定する。あるいは、またはこれに加えて、制御ユニットは他のパラメータ(例えば、バースト継続時間、バースト内のスパイクの平均幅(継続時間)、バースト内のスパイクの周波数変化、バースト当たりのスパイク数)を分析して、グルコース濃度の変化を測定する。

10

#### 【0222】

図25、26、および27は、電氣的活動度を測定した様々な膵臓部位間の同期性レベルを示す。図では、正常ラットの様々な部位電氣的活動度が同期していることが見出されたため、本発明者らは、同期性はすくなくとも部分的に、血流および/または膵臓の電氣的活動度を管理する中心機構(心臓内で機能する生理学的ペースメーカーと同様な)により調整されていると仮定する。図25の上側図および下側図の両方において、図の測定値は、約1~2 cm離して膵臓の上に配置した2つの電極(「X」および「Y」)から得られた値を示す。基準およびグラウンド電極は電極XおよびYに共通である。上側図では2つのパターンの間に遅延があり、特に、電極Yで記録された4つの主な下向きのスパイクのそれぞれの直前には、電極Xで記録された下向きのスパイク見られる。これに反して、下側図においては、電極Yで記録された下向きのスパイクのいくつかの後には、電極Xによる下向きのスパイクがあり、一方、その他のスパイクの前には、電極Xによる下向きのスパイクがあった。

20

30

#### 【0223】

図26は、約2 cmの間隔を空けた3つの膵臓部位X、Y、およびZからの記録を示す。これら3つの図においては、1つまたは複数の部位において時々バースト活動が検出されるが、別の1つの部位では検出されないことが分かる(例えば、T=164において、活動は基本的に部位Zに限定されるが、T=168.5では、活動は部位YおよびZに見られる)。

#### 【0224】

図27は、バーストが検出される部位により、バーストの長さと開始時間に差があることを示す。例えば、部位Bのバーストは、部位Aのバーストと同時に発生するが、これより長く、さらに、部位Cのバーストより前に発生する(これより長い)。本発明者らは、所定の時点において、いくつかのランゲルハンス島が活動しているが、他のランゲルハンス島は静止していると仮定する。好ましくは、同時性の度合いは記録電極の領域内のランゲルハンス島の相対的活動数により決定される。用途によっては、刺激を与えて静止しているランゲルハンス島を消極することにより、一般に、様々な膵臓部位間の同時性を増し、および/または複数のランゲルハンス島を「増加」することができる。あるいは、刺激によりインシュリン分泌を低減することができる。本発明者らは、患者によっては、同時性を増加(すなわち、活動/消極フェーズにおける細胞の増加)することによりインシュリン分泌が増加すると考える。

40

#### 【0225】

図28は、測定した膵臓の電氣的活動度と自然状態での膵臓によるインシュリン分泌の

50

間の相関を示す。インシュリン測定は2.5時間にわたり3分毎に実施した。測定結果には、初期ベースライン期間、第1トルブタミド投与期間、ジアゾキシド投与期間、および第2トルブタミド投与期間を含む。所期ベースライン期間において、400秒のベースライン電気的活動度測定期間A(図28、「制御」と表示された電気活動パターン)の間に、電気的活動度を記録し、全体としては短いバーストによる4点で中断される静止状態を示した。

#### 【0226】

トルブタミドは12番目のサンプルの収集後に投与し、インシュリン測定結果は次の10サンプル(ジアゾキシドが投与されるまで)については明らかな増加傾向を示した。トルブタミド投与期間の間、バースト速度および継続時間の対応する明らかな増加が見られる。ジアゾキシドの後続の投与には、測定される膵臓の電気的活動度の完全な抑制が発生し、分泌されるインシュリンの測定濃度が少なくともベースラインレベルに低下するか、またはベースラインレベル以下に低下する。後続のトルブタミド投与の間、インシュリン分泌濃度がさらに低下した。この低下は、電気的活動度の対応する増加に伴うものであった。

10

#### 【0227】

図29は、本発明の好ましい一実施形態による膵臓刺激効果を示す。データは、心臓の無反応期間機序に類似の膵臓機序を示す。例えば、図29は自然状態の膵臓に投与された5つの刺激を示す。(各刺激は、図29の上側図の垂直バーで表される。)図29に表示される全体時間期間中は、大きいレベルの自然電気的活動度は膵臓内で検出されない。第1刺激は即時にバーストを発生させるが、5秒後の第2刺激はバーストを発生しない。第1刺激の約40秒後に、第3刺激が与えられると、再度バーストが発生する。第3刺激の5秒後の第4刺激は、バーストを発生させない。最後に、さらに40秒後、第5刺激を与えると、バーストが発生する。したがって、時間的に極めて接近した刺激を与えると、バーストが発生しないと思われる。本発明の好ましい一実施形態において、刺激信号は、バーストの検出または発生 of 少なくとも約0.5~約20秒後に膵臓に与えられる。

20

#### 【0228】

図30は、約 $T = 315$ 秒および約 $T = 375$ 秒において与えられた刺激の応答する、独立したランゲルハンス島内の自然膵臓活動および新しいバーストを示す。左下の図には、通常バースト電気活動の拡大図が示され(すなわち、刺激を与えない)、右下の図には、発生したバーストの拡大図が示されている。発生した活動の周波数は、バースト発生のない周波数に比べて大幅に高い。本発明の好ましい一実施形態において、高いバースト周波数が多いインシュリン分泌に対応している類似の刺激測定記録が、患者に使用される。

30

#### 【0229】

図31は、バースト活動と同期して現れる膵臓の「低速波」を示し、本発明の好ましい一実施形態に従って測定されたものである。上側図は100秒の間記録された膵臓の電気的活動度を示し、下側図は上側図からの約12秒間の拡大図を示し、バーストおよびその直後の低速波を含む。用途によっては、これらの低速波は、これらの波が記録電極から比較的離れた位置でのランゲルハンス島の同期活動の和であると仮定する。ECG分析と同様に、低速波はECGに類似していると理解でき、この低速波が、局所活動の記録ではなく全体細胞個体数の活動を表している。

40

#### 【0230】

用途によっては、低速波またはバーストが検出され、刺激は低速波またはバーストの開始後の指定された時間(例えば、低速波またはバースト発生中、または低速波またはバーストの後)に加えられて、インシュリン分泌を促進または変更する。例えば、刺激は0~1ミリ秒、1~10ミリ秒、10~100ミリ秒、100~1000ミリ秒に加えるか、または低速波またはバーストの開始後1~10秒に加えることができる。用途によっては、図29に関連する前述の膵臓の不応答期間のために、このような同期化刺激は余分な低速波またはバーストを含まない代わりに、膵臓全体の電気的活動度の測定値、例えばバースト振幅、継続時間、または周波数を増加または変化させ、それに応じて、インシュリン

50

の分泌を増加または減少させる。

【0231】

あるいは、またはこれに加えて、膵臓の電氣的活動度の検出は1つの電極だけで実施され、人工的刺激は低速波またはバーストを検出する毎に加えられる。本発明者らは、これは特定の患者においてフィードバックループを形成することにより、膵臓が上昇した血液グルコースに应答して、その電氣的活動度が増加し（および、インシュリン分泌を増す）、および膵臓に加えられる刺激がさらにインシュリン分泌を増加することにより、膵臓の本来の作用を支援し、適正な血糖値に戻す。血糖値が低下すると、膵臓の電氣的活動度は低下し、したがって加えられる刺激は減少する、と考える。

【0232】

膵臓同等の心臓のペースメーカー細胞が应答して、低速波またはバースト活動の大部分を制御する、と仮定される。好ましい一実施形態において、複数電極を患者の膵臓の様々な部位に配置し、当技術分野で公知の最適アルゴリズムを用いて様々な順番で駆動することにより、膵臓の低速波またはバースト活動の伝播を最大限刺激または変更する、電極の特定のサブセットを決定する。好ましくは、この校正はほぼ1ヶ月を要し、他の試験（例えば、血液サンプリング）と連携して実施することにより、所望の範囲でグルコース濃度および/またはインシュリン濃度を達成し、維持する刺激方法を決定する。あるいは、またはこれに加えて、1つまたは複数の電極を駆動して、膵臓同等のペースメーカー細胞を識別することなく、低速波またはバースト活動を発生させることができる。

10

【0233】

図32～37は、本発明の好ましい一実施形態により加えられた電気刺激に应答する、独立したランゲルハンス島の電氣的活動度の変形形態を示す。図32の上側図においては、ほぼ $T = 197$ 秒において加えられた刺激は、 $T = 204$ 秒まで活動を低下させ、その後、約 $T = 205 \sim T = 215$ 秒の間は活動が増加し、徐々に通常活動に戻る。図32の下側図においては、加えられた刺激に应答する周波数の初期の増加の後には、周波数は徐々に減少する。

20

【0234】

図32の上側図においては、刺激は周波数の増加を引き起こし、続いて、減少した信号振幅に対応して周波数が低下し、さらに刺激を加えた約5分後に、刺激以前の周波数および大きさに徐々に戻る。図32の下側図では、第1刺激後に周波数は増加し、15秒後に加えられた第2刺激後には周波数の変化はなく、さらに、1～1.5分の経過で刺激以前の周波数に徐々に戻る、ことを示している。

30

【0235】

図33の上側図においては、刺激を加えた（約674秒において）直後の周波数増加の直ぐ後に、約10秒以内に刺激以前の周波数に徐々に戻る。その後、約40秒間の周波数低下の後に、周波数は徐々にベースライン方向に増加する。図33の下側図においては、第1刺激を加えた直後（約422秒）の周波数増加は、第2刺激を加える（約438秒において）まで持続する。第2刺激後、増加した周波数はさらに約25～30秒間続き、その後、ほぼベースラインに戻ることを示している。

【0236】

図34の上側図では、刺激を加えた（約758秒において）直後の周波数増加の直ぐ後に、周波数が低下し、約30秒以内に刺激以前の周波数に徐々に戻る。図34の下側図においては、刺激を加えた（約702秒において）後の速度の増加後に、30秒間の実質的に完全な活動停止があり、その後、活動は刺激以前の周波数および大きさに再開される。

40

【0237】

図35の上側図においては、刺激を加えた後の約5秒間は、活動は基本的に停止し、その後数秒で再開されることを示している。図35の下側図においては、加えた刺激によりバーストが発生し、このバーストは一般的なバーストのない期間に比べて大幅に長い継続時間を有する。刺激以前の電氣的活動度には、かなり長いバースト発生期間後に復帰する。

50

## 【0238】

図36の上側図においては、刺激を加えることにより活動は実質的に停止するが、2分後に、刺激以前より小さい振幅で活動が再開される。

## 【0239】

図37の上側図においては、刺激を加えることにより活動は停止するが、約1分後に、刺激以前より小さい振幅で活動が再開されることを示している。図36および37に見られる応答は、電氣的に活動する少数の細胞および/またはランゲルハンス島に起因すると仮定される。

## 【0240】

したがって、図32~37は、加えた刺激に応答して発生する膵臓応答の種類のごく一部の例を示す。臨床用途については、好ましくは、前述の校正期間を各患者について設けて、その患者に対して、インシュリン濃度の所望の変化を引き起こす適正な刺激パラメータを決定する。なお、高速のランゲルハンス島活動がインシュリン分泌の増加と相関関係にある患者(これの自然状態の例は先に示されている)に対しては、図32~37は、刺激を加えることにより、インシュリン分泌を増加または減少できることを示す。

10

## 【0241】

用途によっては、インシュリン分泌を増加または減少する要求は、加える刺激の極性を反転することで満たされる。あるいは、またはこれに加えて、加える刺激の大きさ、継続時間、または周波数などの他のパラメータを変更して、インシュリンの所望の変化を達成できる。

20

## 【0242】

好ましい一実施形態において、加える刺激には、約数十マイクロアンペア~数ミリアンペア(または、電極構成によってはさらに大きい)の、約1~約500Hzの周波数を有し、かつバーストまたは低速波形の開始から約0~約1秒の遅延を有する矩形波を含む。信号の継続時間は一般に、(a)単一パルスの幅、または(b)約50ミリ秒~約1秒のどちらかである。

## 【0243】

図38は、本発明の好ましい一実施形態による、生きた豚の膵臓の結合組織(膵臓そのものではない)に縫合された電極により記録された膵臓の電氣的活動度を示す。この手法においては、膵臓を囲む結合組織の小部分を引きはがして、ポケットを形成した。電極をポケットに挿入することにより、結合組織に縫合することを除いて、膵臓に付着するようにした。この手法により、一般に膵臓の損傷を回避できることが判明した。本発明者らは、豚の膵臓が一般に人間の膵臓に解剖学的に類似しているため、この手法が人体内での長期間使用に適すると考える。この手法を用いて、顕著な劣化もなく、3時間にわたり信号を記録した。3時間後、電気記録を中止した。

30

## 【0244】

なお、本発明者らは、電極を豚の膵臓に直接縫合するのに成功し、さらに、1週間後に、組織破壊または顕著な炎症は見られなかった(外分泌を行なう膵臓が損傷された場合に予測される)。ここで述べる外科的手法はいずれも、一般に、腹腔鏡検査または他の公知の外科的方法を用いて実施できる。

40

## 【0245】

図41、42、および43は、本発明の好ましい一実施形態により測定された、生体内実験結果を示すグラフである。シンクレアミニ豚をアセプロマジンおよびケタミンを用いて事前麻酔し、1~2%イソフルランを用いて麻酔をかけた。中間腹部切開を腹板の約15~約20cm下で実施した。膵臓は腹部レトラクタを用いて露出させた。図3Bに関して述べた電極と類似の3つの単一電極のパッチアセンブリを、人体の膵臓の尾部に慎重に取り付け、非吸収性のマルチフィラメント縫合糸を用いて所定の位置に保持した。単一の25倍の信号前置増幅器(Analog Devices 620 BR 0128, 3 Technology Way, Norwood Ma, USA)および50倍の増幅器の両方を、パッチアセンブリの上面に取り付けて使用する。左外側の頸静脈を露出させ

50

、カテーテルを挿入し、肩甲骨内の空間まで通過させることにより、薬剤またはグルコース注入を可能にし、さらにグルコースおよびインシュリン濃度測定のための血液サンプル採取を可能にした。電気コネクタおよびカニユーレを接着剤包帯でカバーし、それらがミニ豚に損傷を与えるのを防止した。ミニ豚には、手術後3～15日の回復期間のために鎮痛剤および抗生物質を与えた。測定の実施中、ミニ豚は自由に歩き回った。利用したリード線は、単極の、一時的な心臓ペースングワイヤ(A & E Medical Corporation)、および両極の一時的な心筋ペースングワイヤ(Medtronic, Inc.)を含む。この一連の実験では試験しなかったが、用途によっては、代替として、またはこれに加えて、血液グルカゴン濃度が試験される。機械的アーチファクトの影響を除去するために、実験中は、以下に述べるグルコースの注入期間の1.5分間を除き、ミニ豚は単独でケージ内に置かれた。これに加えて、ミニ豚の運動は手動で記録した。 10

#### 【0246】

これに加えて、2つのワイヤ電極を胃の上の2つの部位に置き、その間の電気インピーダンスを測定し、膵臓の電氣的活動度測定結果に対する胃の運動の効果の決定を容易にした。類似の2つの電極を膵臓上に置いて、一定距離間の膵臓の電気インピーダンス変化を検出することにより、膵臓の運動を検出した。活動測定結果と胃および膵臓の運動との間の相関を見出した。本発明の好ましい一実施形態において、装置18は、胃の運動を検出するように構成された、1つまたは複数の胃「インピーダンス電極」(図示なし)を含む。制御ユニット90は、胃インピーダンス電極から胃の運動の大きさを表す信号を受け取り、減算アルゴリズムを利用する方法などにより、受け取った信号に応じて記録される膵臓信号を調整する。 20

#### 【0247】

電極ワイヤ(編組で形成される)はミニ豚の背中を通し、左腹部壁の皮膚の下を通過して、検知チャネルを有する外部デバイスに接続した。外部デバイスはコンピュータに接続し、0～500Hzでサンプリングされる信号を記録し、記録した信号を保存してオフライン分析に備えた。図44に示される分析は200Hzでサンプリングした信号を用いて実施した。

#### 【0248】

膵臓からの測定値はミニ豚が絶食している1時間の中に、グルコースまたは薬剤を一切投与しない状態で記録した。記録開始から66分において、30ccの50%デキストロースを頸静脈に注入した。この注入は1.5分で完了した。図41で明らかなように、信号振幅の大きい変化で示され信号の強大な応答は、注入の約2分後に始まっている。図41に示される情報および長時間にわたる情報を含む、図42で明らかなように、この強大な応答は約20分間続き、その後、信号はほぼベースラインレベルに戻る。 30

#### 【0249】

図43は、本発明の好ましい一実施形態により実施された、生の信号の分析を示し、ある期間にわたる周波数5Hzの信号の振幅を表している。この図では、デキストロースの注入に反応して、前記特定の周波数におけるエネルギーが増加することを示している。本発明の好ましい一実施形態において、記録された膵臓の電気信号の1つまたは複数の周波数成分が血液グルコース濃度および/または血液インシュリン濃度の表示変化として使用される。 40

#### 【0250】

図44は、本発明の好ましい一実施形態により測定および分析された、生体内実験結果を示すグラフである。この図のy軸は、別のミニ豚で測定された膵臓の電氣的活動度内の10Hz成分の大きさを計算した値を示す。右頸静脈にカニユーレを挿入して、薬剤またはグルコース注入を可能にし、またグルコース濃度測定に対して血液サンプルを採取できるようにした。3セットの電極、すなわち(a)図3Cおよび3Dに関して先の述べた電極と類似の、ボタン電極組のペア、(b)図3Bに関して先の述べた電極と類似の、同心電極、(c)図3Aに関して先の述べたパッチと類似の、2つのワイヤ電極を有するパッチ、を慎重に取り付けた。図44は、図3Aに示されるワイヤ電極を用いて生成された結 50

果を示す。1つは25倍、他方は50倍の増幅度を備える2つの前置増幅器を使用した。電子回路は個別のパッチに取り付けて使用した。

#### 【0251】

電極ワイヤはミニ豚の背中を通し、センサおよび伝達チャンネルを有する外部デバイスに接続した。外部デバイスはコンピュータに接続し、0~500Hzでサンプリングされる信号を記録し、記録した信号を保存してオフライン分析に備えた。分析は200Hzでサンプリングレートを用いて実施した。

#### 【0252】

膵臓からの測定値はミニ豚が絶食している1時間の中に、グルコースまたは薬剤を一切投与しない状態で記録した。記録開始から60分~98分に、ミニ豚に餌を与えた。図44で明らかなように、測定された信号の10Hz成分の振幅内のスパイクは、ミニ豚が餌を食べ始めた約1分前に発生した。この餌を食べる前の応答は、動物が目の餌を認識することに起因する(餌は動物の餌用バケツ内に置かれた)。強大な応答は、餌を食べ始めた約2分~約3分後に始まり、約20分間続き、その後、信号はほぼベースラインレベルに戻るのが見られる。ミニ豚が食べるのを中止した約20分後、第2応答が始まった。この第2応答は餌の消化に起因し、これにより、部分的には餌の特定成分に依存して、グルコースおよびインシュリン濃度の増加が発生する。血液インシュリン濃度も同時に測定した。インシュリン濃度の増加は、餌の食べ始めとほぼ同時に始まることが観測された。(この増加は、ミニ豚が餌を見てそれが餌であると認識するとき、初期段階において、摂取直前に始まった。)餌の消化の間、インシュリン濃度はかなり急速に増加を続け、餌を食べる前の約5~約10uU/mlに比較して、約75uU/mlに達した。インシュリン濃度の増加は表示した200Hzの周波数成分の振幅を厳密に追跡した。

10

20

#### 【0253】

図39は、本発明の好ましい一実施形態により測定および分析された、生体内実験の結果を示すグラフである。ワイヤ電極はミニ豚の膵臓に挿入された。ワイヤ電極のリード線はミニ豚から出て、ミニ豚の体外に置かれた信号増幅器まで延びている。上側図はベースライン活動を示す。約2~3秒および約6秒において、周期的な小さいバーストが発生しているのが見られる。下側図は、電気的活動度はグルコースの経口投与量が投与された後、約115秒で始まるのを示す。(上側および下側図は異なる時間期間において記録した。)グルコースの投与後、観測されるバーストの大きさは大幅に増大する。上側図のy軸は下側図のy軸と同一目盛である。

30

#### 【0254】

図40は、本発明の好ましい一実施形態により測定および分析された、生体内実験の結果を示すグラフである。図3Cに関して先に述べた電極と類似のボタン電極をミニ豚の膵臓に取り付けた。電極はパッチに固定される増幅器に結合し、このパッチは膵臓に取り付けた。表示データは手術後約2週間に、ミニ豚が自発的にケージ内を自由に歩く状態において記録した。図は測定された信号の70Hzの周波数成分の振幅を示す。血液サンプルを周期的に採取し、血液グルコース濃度(mg/dL)および血液インシュリン濃度(uU/ml)を測定した。

#### 【0255】

最初の約64分間、電気的活動度は比較的平坦であり、したがって、グルコースおよびインシュリン濃度はほぼ一定であった。約64分において、30ccの50%デキストロースを静脈内に投与した。約2~約3分以内に、70Hz周波数成分の大きさの鋭いスパイクが観測された。この時点で、血液グルコースおよびインシュリン濃度も急激に増加した。膵臓活動のこれら3つの指標のすべては、次の約35分間にわたり徐々に低下し、この時点で、20ccの50%デキストロースを静脈内に投与した。この少ない投与量に回答して、約128分に始まる、70Hz周波数成分の小さいスパイクが観測された。(インシュリンおよび血液グルコースサンプルは、この時点では収集しなかった。)約150分における血液グルコースおよびインシュリン濃度は、ベースラインレベルよりわずかに低かった。図40は、本発明の実施形態の手法を用いて測定および分析された、膵臓の電

40

50

氣的活動度と、グルコースの静脈投与の前、投与中、および投与後の血液グルコースおよびインシュリン濃度との間の強い相関を示す。

【0256】

図45、46、および47は、本発明の好ましい一実施形態により測定された、生体内実験の結果を示すグラフである。Sprague Dawleyラットを殺し、結腸、腎臓、および腸への主血管を閉鎖後、下行大動脈を通して灌流した。灌流サンプルは、インシュリン測定用の分別収集機を用いて、門脈から収集した。膵臓の電氣的活動度は、膵臓に結合され、かつ増幅器に接続された、図3Aに示すようなパッチ電極を用いて記録した。

【0257】

図45は、本発明の好ましい一実施形態による、膵臓の電氣的活動度およびインシュリン分泌についての血液グルコース濃度の効果の分析を示す。膵臓からの測定値を48分間にわたり記録し、その間、血液グルコース濃度は灌流の濃度により厳密に制御した。最初の20分間、灌流グルコース濃度は16.7 mMであった。比較的高いスパイク発生率(1分当たりのスパイク数)がこの期間に見られ、この期間は、灌流のインシュリン濃度(約3.5~約5 ng/ml)により測定されるとき、比較的多いインシュリン分泌に相当する。20分において始まる10分間の期間中、灌流グルコース濃度は2.8 mMまで減少した。この期間中、スパイク発生率は急激に低下し、低い値(ゼロに近い)に留まり、この期間は、この期間の最初の5分間にわたるインシュリン分泌の記録された急激な低下に相当し、この期間の次の5分間に約1 ng/mlで一定濃度になる。30分において始まる実験の残り期間においては、灌流グルコース濃度は16.7 mMまで増加して戻り、約10分後、スパイク発生率は増加し、この期間の開始から約15分後に、実験の最初の期間に観測された発生率と同等の発生率に戻る。この第3期間中、インシュリン分泌はこの期間開始から約2分で増加し始め、約4分で、第1期間中に観測された濃度と同等濃度に戻る。本発明の好ましい一実施形態において、スパイク発生率を分析して、インシュリン分泌速度および/または血液グルコース濃度を決定する。

【0258】

図46は、本発明の好ましい一実施形態による、膵臓の電氣的活動度およびインシュリン分泌についてのカルシウム遮断薬の投与の効果を示す。膵臓からの測定値は1時間にわたり記録した。最初の24分間、ほぼ一定の通常の大さの膵臓の電氣的活動度を観測したが、これはほぼ一定のインシュリン分泌量に相当する。約24分において、ニフェジピン(10 μM)、カルシウム遮断薬を投与した。電氣的活動度の急激な低下および対応するインシュリン分泌の低下はほぼ即時に観測された。

【0259】

図47は、本発明の1つの好ましい実施形態による、膵臓の電氣的活動度についての麻酔の効果を示す。膵臓からの測定値を約135分間にわたり記録した。電気信号の大きさおよびスパイク発生率により測定されるとき、通常レベルの膵臓の電氣的活動度が、最初の約22分間に観測された。この時点で、ペントバルビタールナトリウム(200 μg/ml)を投与し、電気信号の大きさおよびスパイク発生率の両方に見られるように、膵臓の電氣的活動度をほぼ完全に停止させた。約40分で開始し、麻酔薬の投与を停止し、その結果、58分に、最初の22分の期間に見られたレベルよりわずかに高い活動レベルに戻った。約80分において、低濃度のペントバルビタールナトリウム(20 μg/ml)を投与し、それにより、200 μg/ml濃度の投与期間に見られる、ほぼ全面的停止を生じることなく、バースト周波数およびスパイク発生率が低下した。約100分で開始し、100 μg/mlの濃度を投与し、それにより、約103分において始まるほぼ全面的停止が発生し、麻酔を再度中止すると、約117分まで続いた。電気活動は、この時点の直後に開始されたことが見られる。

【0260】

本発明の好ましい一実施形態において、電極で発生した信号は、移動ウィンドウを用いて分析される。好ましくは、各ウィンドウの持続時間は約1~約300秒であり、連続ウ

10

20

30

40

50

インドウは各ウィンドウの持続時間の約20～約80%まで相互に重なる。各ウィンドウの時間期間中にフーリエ変換または他の変換が信号に適用され、各周波数成分の振幅が格納される。1つまたは複数のアルゴリズムを用いて、通常値から上昇値または上方生理学的値への血液グルコースおよび/またはインシュリン濃度の増加などの、臨床的に有意な現象の指標を検出する。好ましくは、1つまたは複数のこのようなアルゴリズムに応答し、治療的処置を適用するかどうかに関する決定がなされる。

【0261】

好ましくは、アルゴリズムは以下の内の1つまたは複数を計算する。

\* 実質的内側ウィンドウが、約0～約100Hzの間の周波数成分振幅を増加または減少、および/または、

\* (a) 抽出データ中の高帯域周波数からの周波数成分の振幅と、(b) 低帯域周波数からの周波数成分の振幅との比の変化

【0262】

あるいは、またはこれに加えて、アルゴリズムを用いて以下の事項の1つまたは複数を識別する。

\* フーリエ変換の周波数領域におけるパターン

\* フーリエ変換を適用する前に、データの時間領域におけるパターン

\* ゼロ交差

【0263】

好ましくは、電極で検出される非膵臓電気的活動度により発生する妨害は、以下の1つまたは複数の方法を用いて低減する。

\* 電極アレイを膵臓に取り付けるとき、膵臓の異なる領域の活動間の公知または校正された遅れを用いて、各信号が膵臓の電気的活動度により発生したかどうかを決定する。

\* 1つまたは複数の電極を用いて、膵臓の別の領域の近辺に比べて、この電極近辺の膵臓の1つの領域内でより明瞭に検出可能で、識別可能な機械的アーチファクトを検出する。例えば、胃または十二指腸の運動に起因する機械的アーチファクトの影響はこの方法で低減できる。

\* 機械的アーチファクトは、このアーチファクトのスペクトルパターンまたはタイムパターンを区別することで識別し、信号から除去する。

\* 様々なレベルの妨害を発生すると予測される生理学的または非生理学的現象を直接測定する。これらの測定結果は雑音低減アルゴリズムの入力として利用され、膵臓の電気的活動度から測定される現象果の影響を最小化する。例えば、ECG測定結果、呼吸測定結果、または人体加速測定結果は、雑音低減アルゴリズムの入力として利用できる。

【0264】

用途によっては、膵臓または関連する結合組織に加える電流密度を比較的高い値に増加する。例えば $0.001\text{ cm}^2 \sim 1\text{ cm}^2$  (好ましくは約 $0.005\text{ cm}^2$ )面積を有する電極を通して1～20mA (好ましくは、5mA)を供給する。

【0265】

本発明の好ましい実施形態は、患者の自然膵臓の検出および/または刺激に関して記載されているが、同一手法のいくつかは、植込まれたランゲルハンス島またはベータ細胞の検出および/または刺激に利用することにより、患者のグルコースおよびインシュリン濃度を調整できることは理解される。なお、本明細書およびクレームで用いる「大きさ」および「振幅」は同意語である。

【0266】

さらに、本発明の好ましい実施形態は、患者の電気的活動度の検出に関して記載されているが、同一測定手法を用いて、あるいは、またはこれに加えて、カルシウム濃度の変動および/または他の膵臓機能の変動、例えば膵臓代謝機能を決定し、必要な変更を加えて分析することにより、血液グルコースおよび/またはインシュリン濃度の表示を得ることができることは理解される。例えば、1つまたは複数のカルシウム電極を、患者の膵臓の様々な部位に取り付けて、作動させることにより、細胞内または間質性カルシウム濃度の

10

20

30

40

50

表示を得ることができる。あるいは、またはこれに加えて、カルシウムまたは ATP / ADP 変換の色素または他の指標を用いて、例えば植込み光源および検出器と組み合わせて、臍臓機能を表示できる。

【0267】

また、例えば電極 100 は、本明細書において活動信号を「発生する」と記載されるとき、これは電氣的活動度を記録し、この信号に応じて活動信号を、この活動信号を受信する素子（例えば、信号増幅器および処理回路）に伝達することを含むことは理解される。

【0268】

当業者には、本発明は、上に詳細に図示し、説明した内容に限定されないことは理解されるであろう。本発明の範囲には、前述の様々な形態の組合せおよび副次的組合せの両方、ならびに、前述の記載内容を理解した当業者には発案できる、先行技術には無いそれらの変形形態および変更形態を含むものとする。

【図面の簡単な説明】

【0269】

【図 1 A】本発明の好ましい一実施形態による、臍臓の外側面の概略図であり、この外側面上への電極の配置を示す。

【図 1 B】本発明の好ましい一実施形態による、制御ユニットの概略ブロック図であり、図 1 A に示す電極からの信号を受信する。

【図 2 A】本発明の好ましい実施形態による、臍臓の活動を検出する電極の概略図である。

【図 2 B】本発明の好ましい実施形態による、臍臓の活動を検出する電極の概略図である。

【図 2 C】本発明の好ましい実施形態による、臍臓の活動を検出する電極の概略図である。

【図 3 A】本発明の好ましい一実施形態による、2 電極のパッチアセンブリの概略図である。

【図 3 B】本発明の好ましい一実施形態による、同心電極パッチアセンブリの概略図である。

【図 3 C】本発明の好ましい一実施形態による、前置増幅器に接続された 2 つのボタン電極アセンブリの概略平面図である。

【図 3 D】本発明の好ましい一実施形態による、図 3 C のボタン電極アセンブリの 1 つの概略断面側面図である。

【図 3 E】本発明の好ましい一実施形態による、単一電極アセンブリの概略斜視図である。

【図 3 F】本発明の好ましい一実施形態による、電極のフック式素子の概略図である。

【図 3 G】本発明の好ましい一実施形態による、電極の別のフック式素子の概略図である。

【図 3 H】本発明の好ましい一実施形態による、らせん状電極の概略図である。

【図 3 I】本発明の好ましい一実施形態による、電極アセンブリの概略図である。

【図 4】本発明の好ましい一実施形態による、信号処理パッチアセンブリの概略ブロック図である。

【図 5 A】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電氣的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 5 B】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電氣的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 5 C】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電氣的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 6 A】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電氣的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 6 B】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電氣的活動度の

10

20

30

40

50

測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 6 C】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 7 A】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 7 B】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 7 C】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 8 A】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。 10

【図 8 B】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 8 C】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 9 A】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 9 B】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 10 A】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。 20

【図 10 B】本発明の好ましい実施形態により実行された実験で得られた、電気的活動度の測定結果または分析結果を示すグラフである。

【図 11】本発明の好ましい実施形態による、図 9 A および 9 B に示す実験結果の信号処理の結果を示す。

【図 12】本発明の好ましい実施形態による、図 9 A および 9 B に示す実験結果の信号処理の結果を示す。

【図 13】本発明の好ましい実施形態による、図 9 A および 9 B に示す実験結果の信号処理の結果を示す。

【図 14】本発明の好ましい一実施形態による、犬で実行された実験結果の信号処理の結果を示す。 30

【図 15】本発明の好ましい一実施形態により実行された実験において、犬の胃腸管および膀胱で得られた電気的活動度測定結果を示す概略図である。

【図 16】本発明の好ましい一実施形態により犬について実行された実験における、膀胱および G I 管の電気的活動度の別の測定結果を示す。

【図 17】本発明の好ましい一実施形態により犬について実行された実験における、膀胱の電気的活動度の測定結果を示す。

【図 18】本発明の好ましい一実施形態による、膀胱の電気的活動度を測定する電極装置を示す。

【図 19】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。 40

【図 20】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

【図 21】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

【図 22】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

【図 23】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

【図 24】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

【図 25】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

【図 26】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

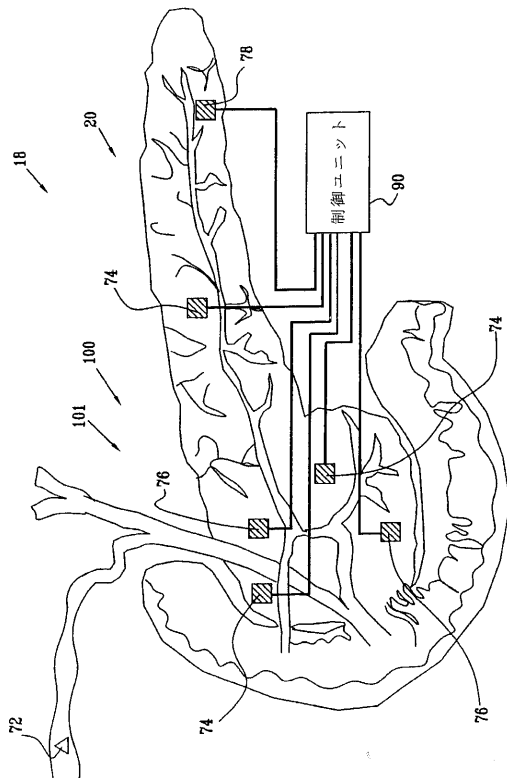
【図 27】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

【図 28】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

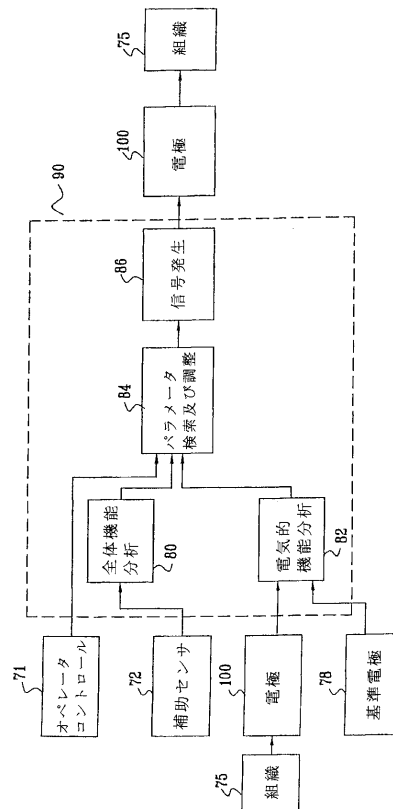
【図 29】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。 50

- 【図30】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図31】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図32】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図33】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図34】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図35】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図36】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図37】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図38】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図39】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図40】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図42】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図43】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図44】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図45】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図46】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。
- 【図47】本発明の好ましい実施形態により記録された実験データを示す。

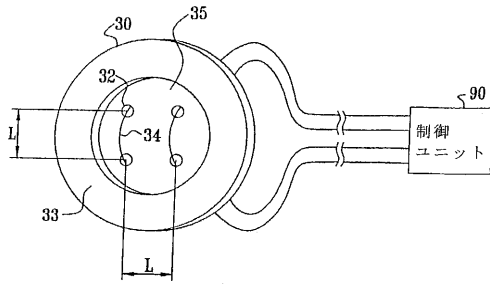
【図1A】



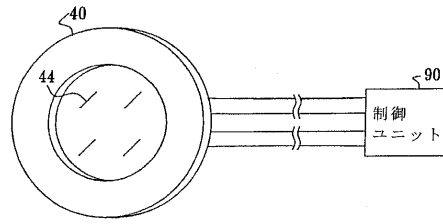
【図1B】



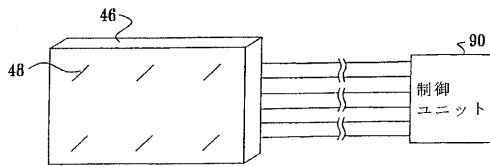
【図 2 A】



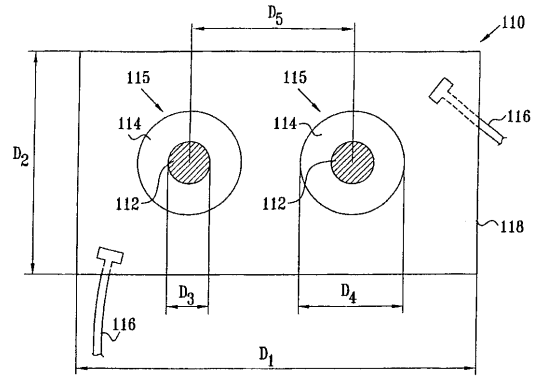
【図 2 C】



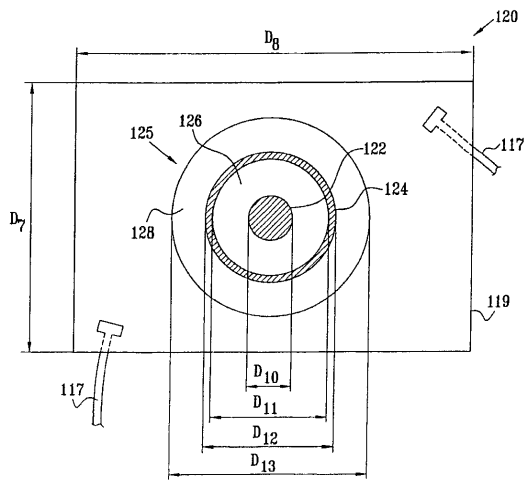
【図 2 B】



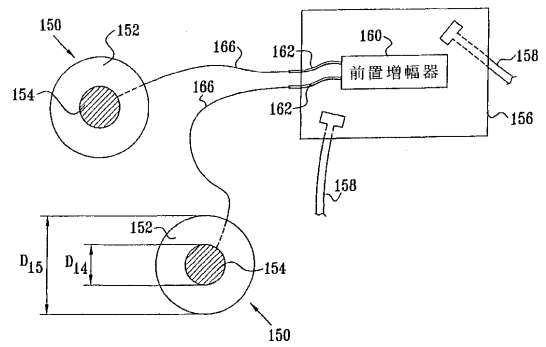
【図 3 A】



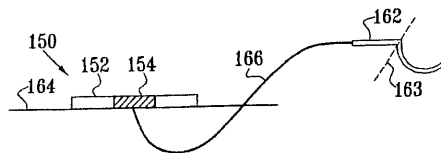
【図 3 B】



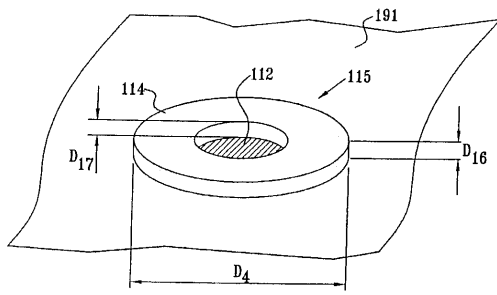
【図 3 C】



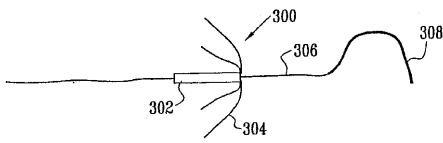
【図 3 D】



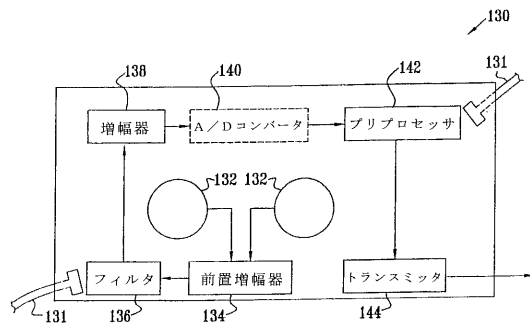
【図3E】



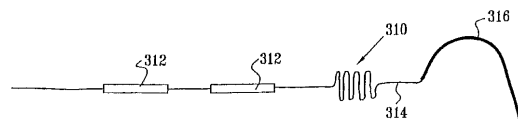
【図3F】



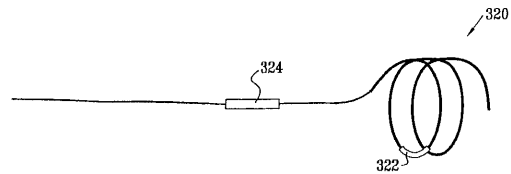
【図4】



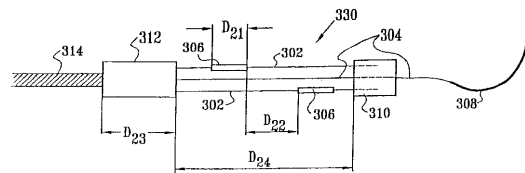
【図3G】



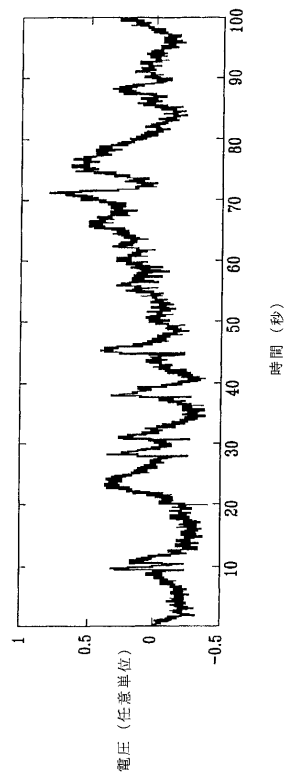
【図3H】



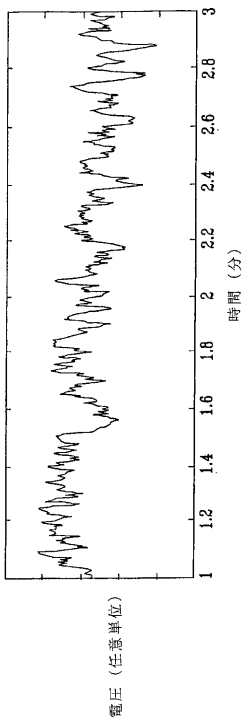
【図3I】



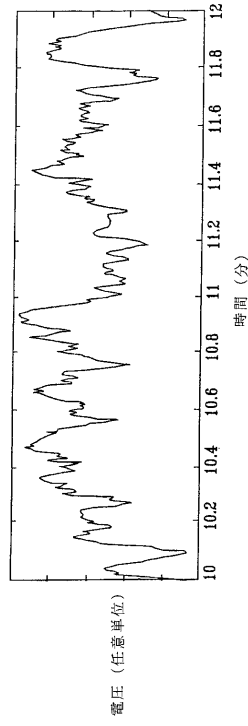
【図5A】



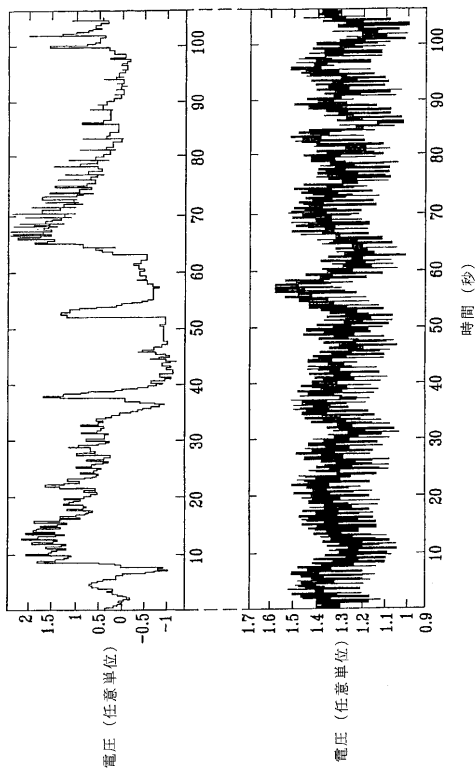
【 図 5 B 】



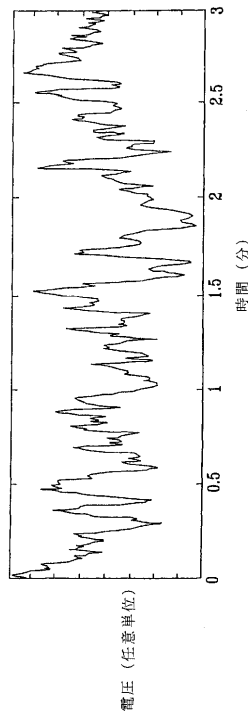
【 図 5 C 】



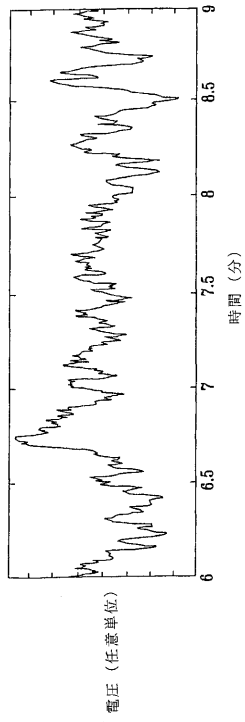
【 図 6 A 】



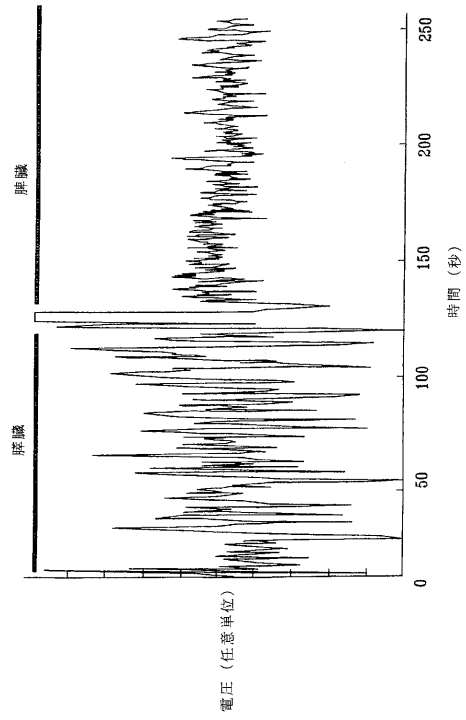
【 図 6 B 】



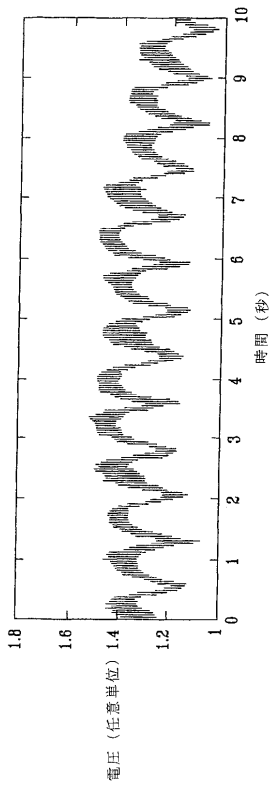
【 図 6 C 】



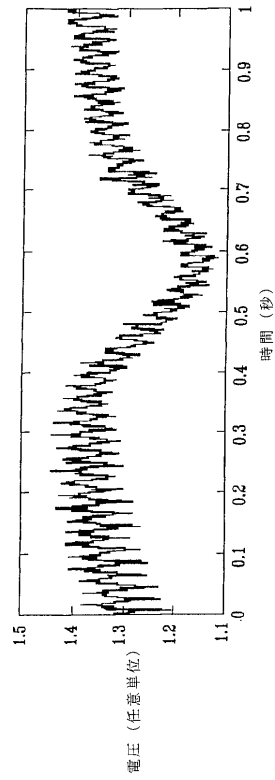
【 図 7 A 】



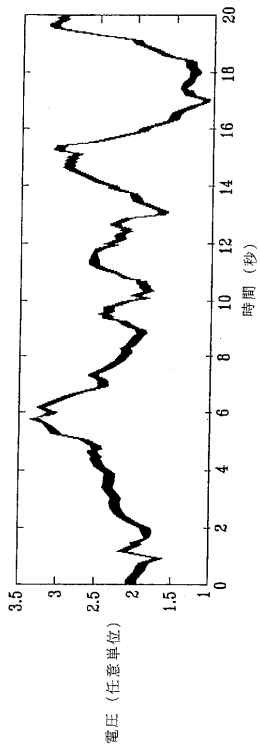
【 図 7 B 】



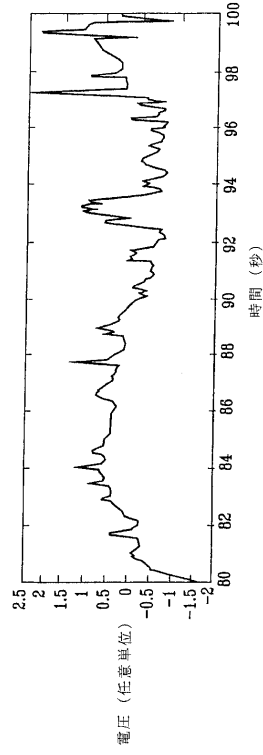
【 図 7 C 】



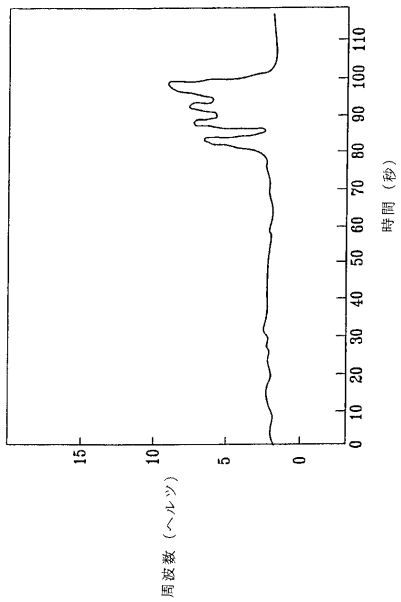
【図 8 A】



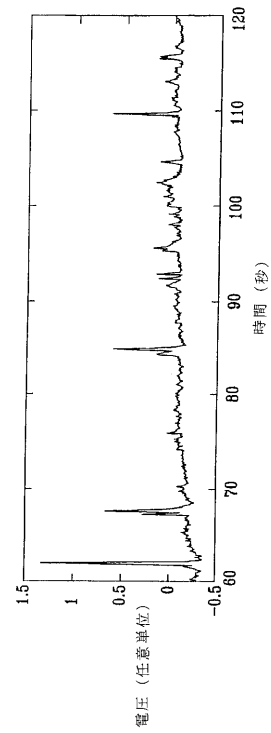
【図 8 B】



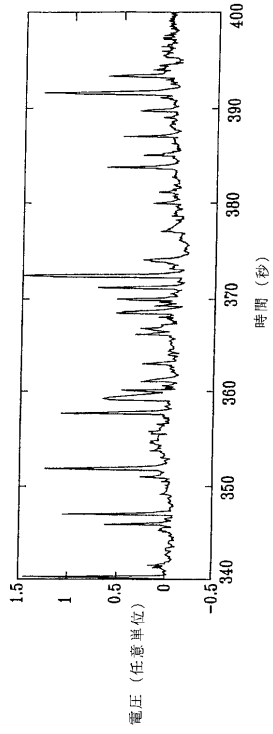
【図 8 C】



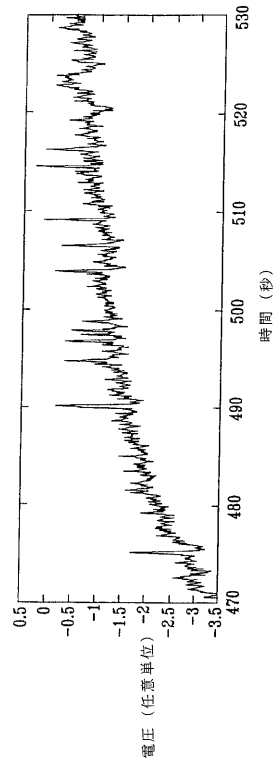
【図 9 A】



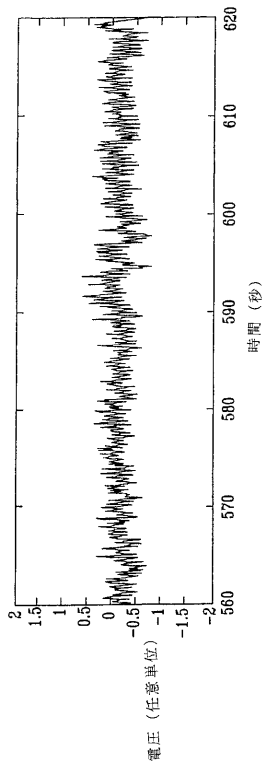
【図 9 B】



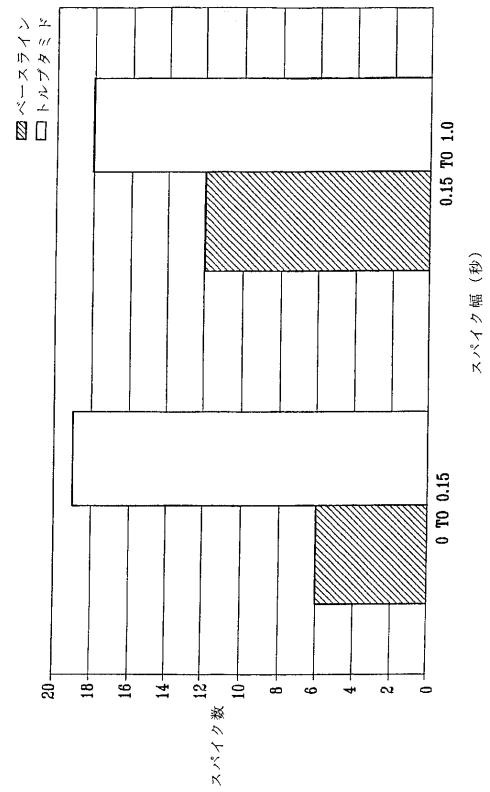
【図 10 A】



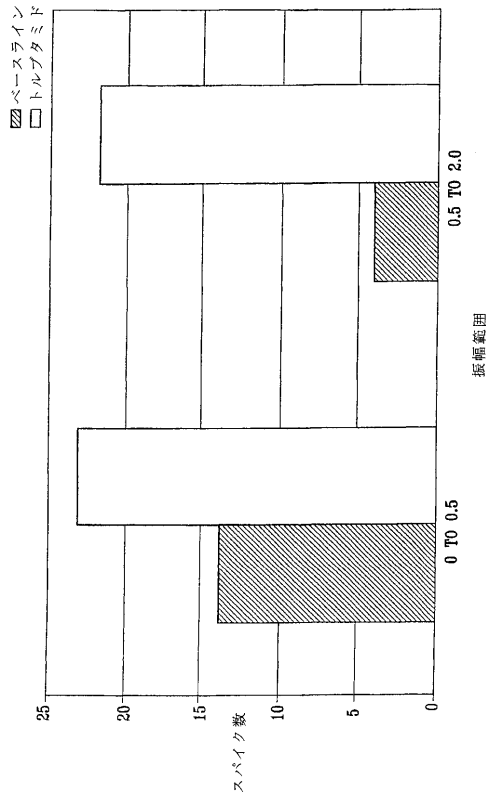
【図 10 B】



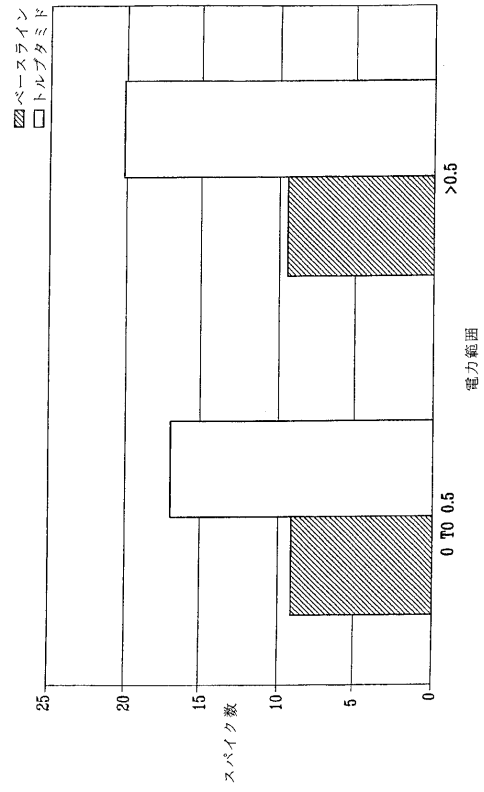
【図 11】



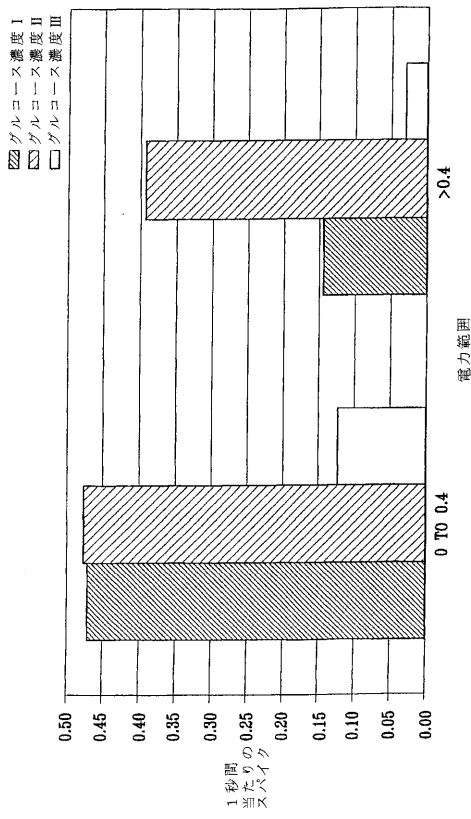
【図 1 2】



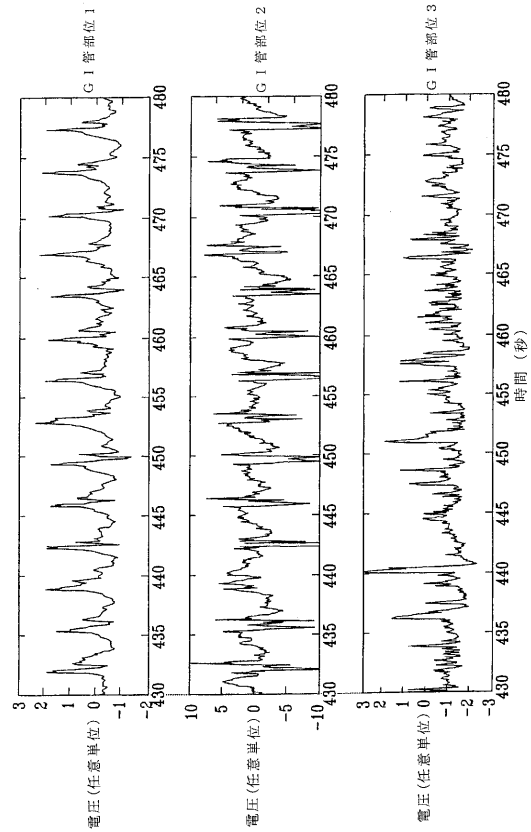
【図 1 3】



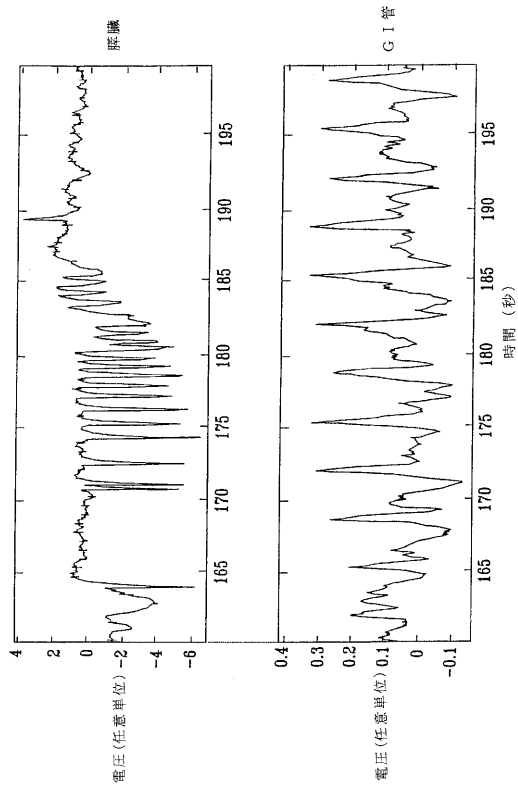
【図 1 4】



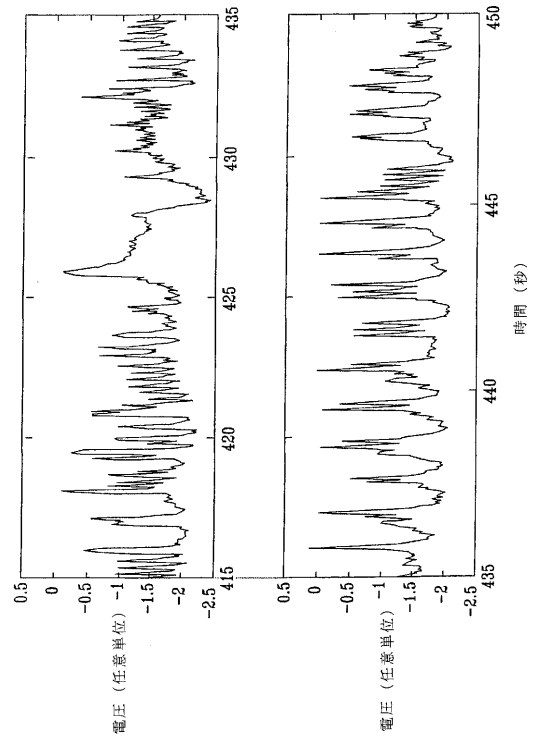
【図 1 5】



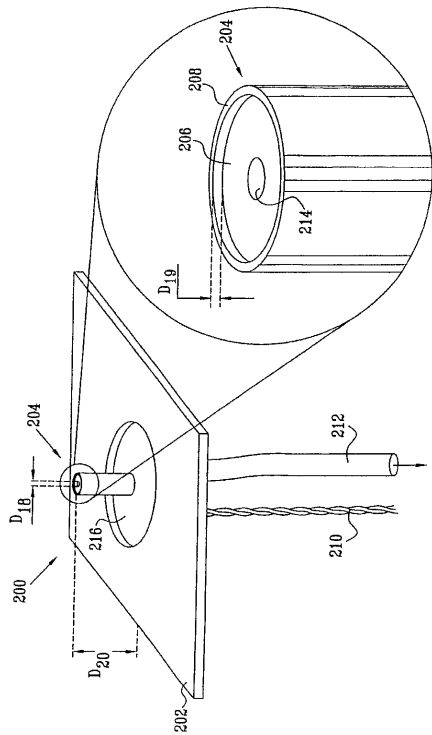
【図 16】



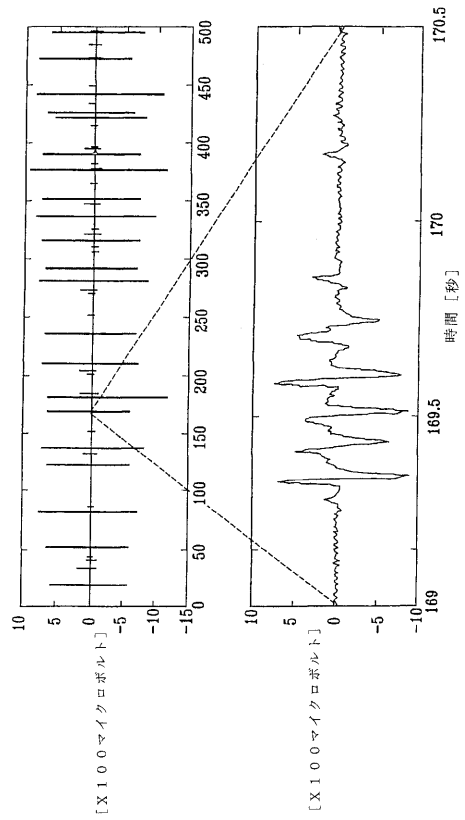
【図 17】



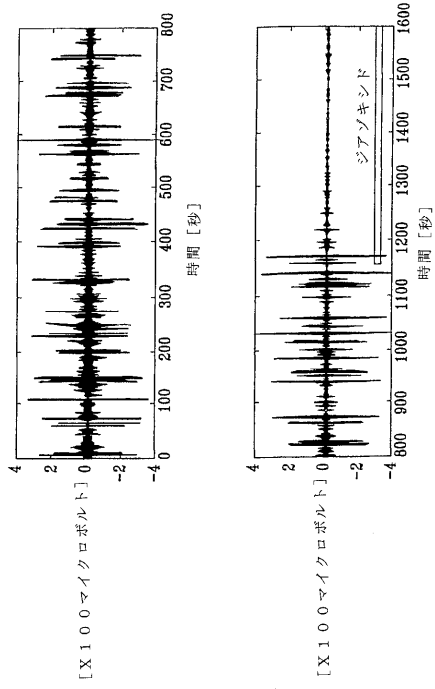
【図 18】



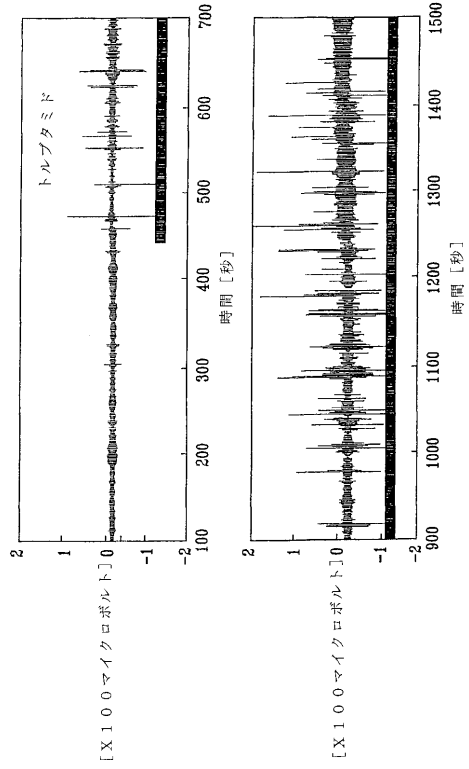
【図 19】



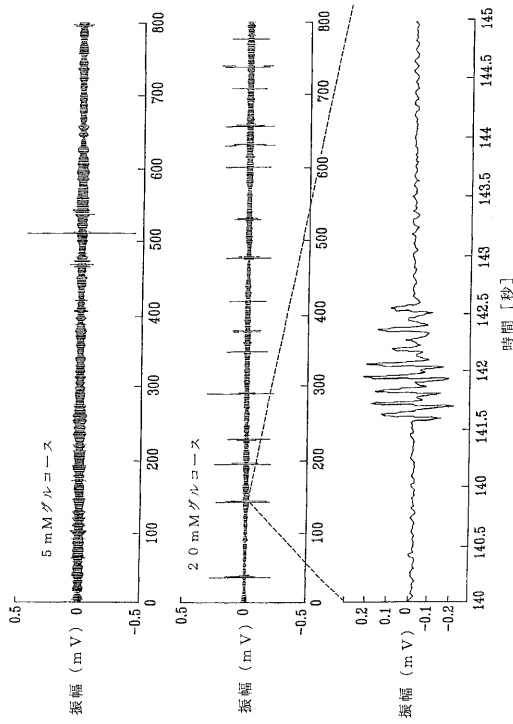
【図 2 0】



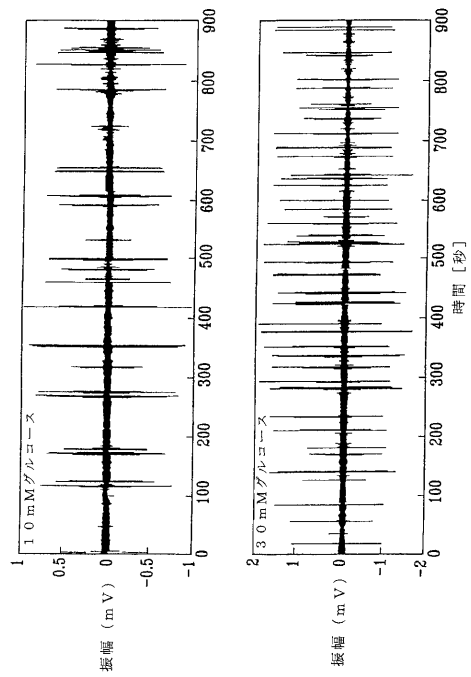
【図 2 1】



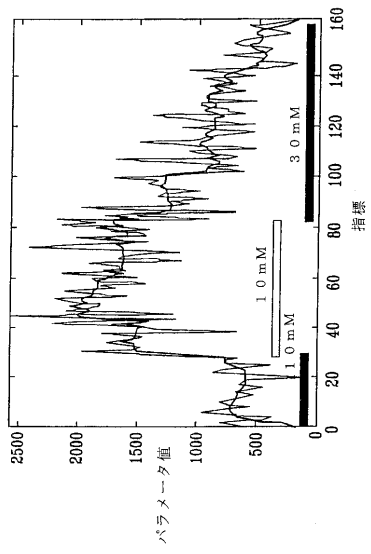
【図 2 2】



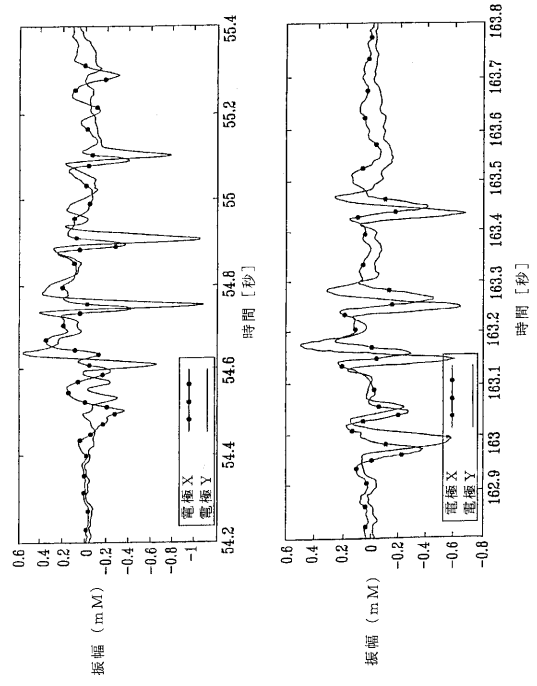
【図 2 3】



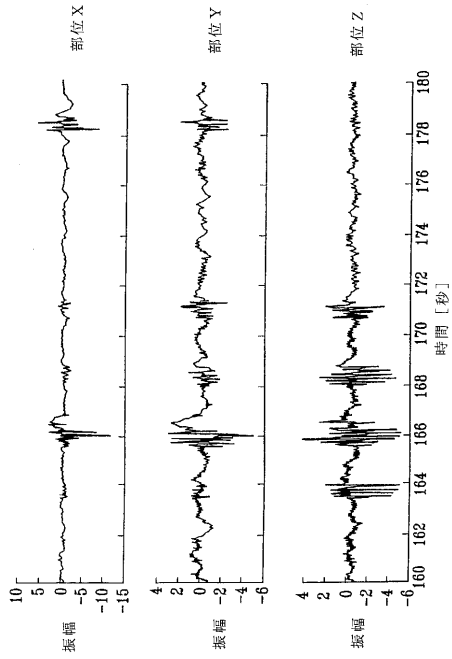
【 図 2 4 】



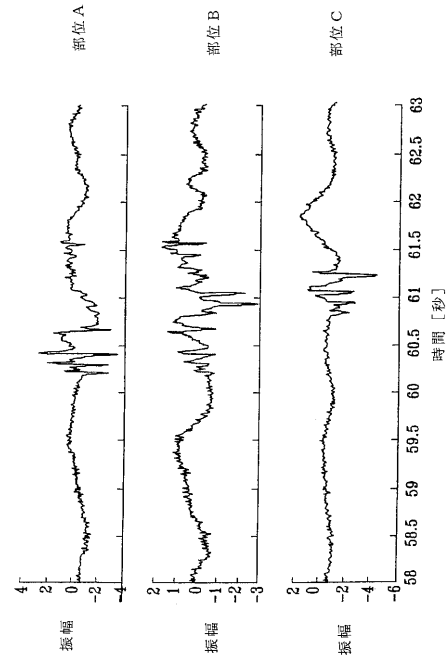
【 図 2 5 】



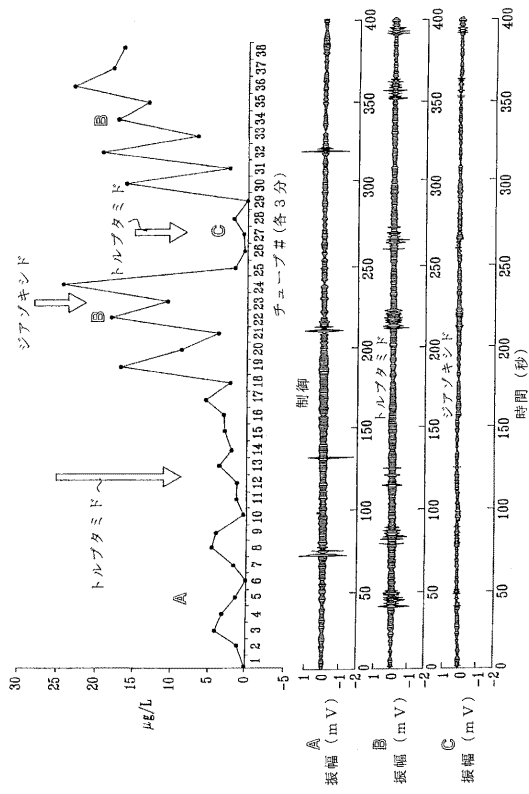
【 図 2 6 】



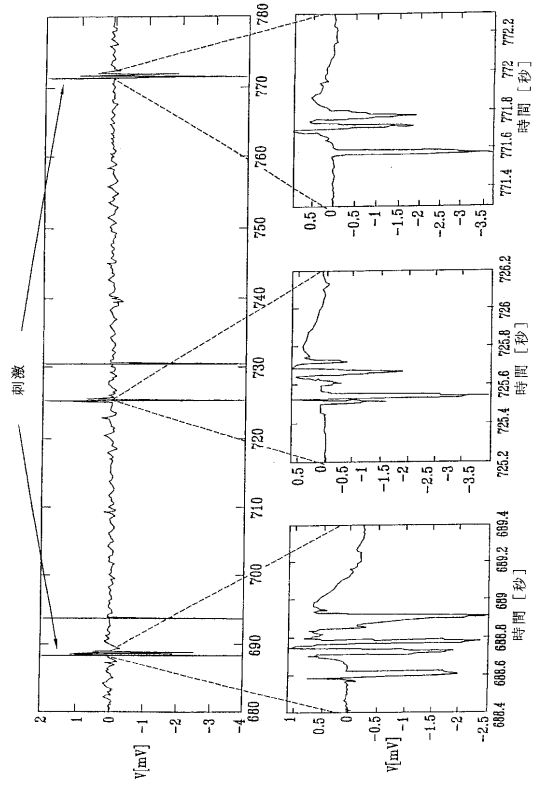
【 図 2 7 】



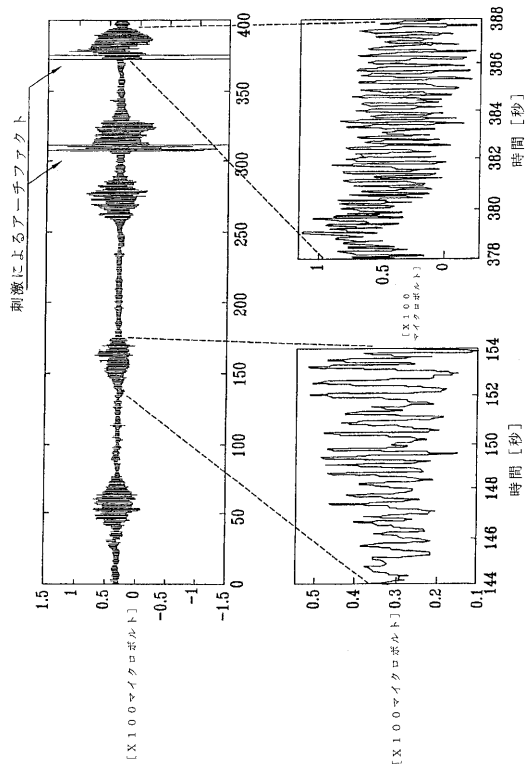
【 図 28 】



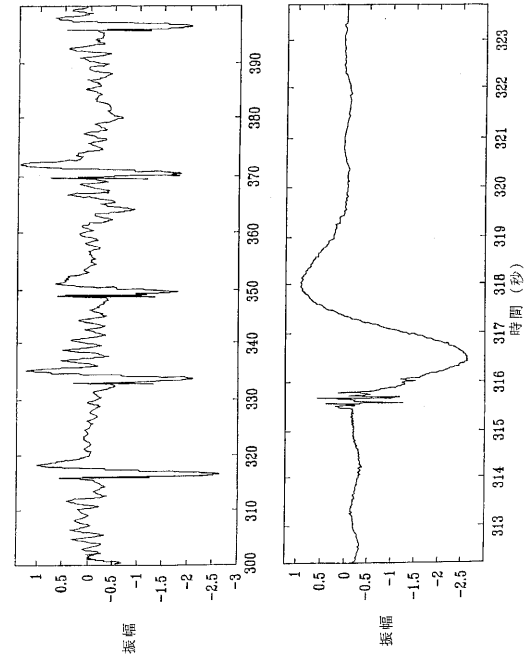
【 図 29 】



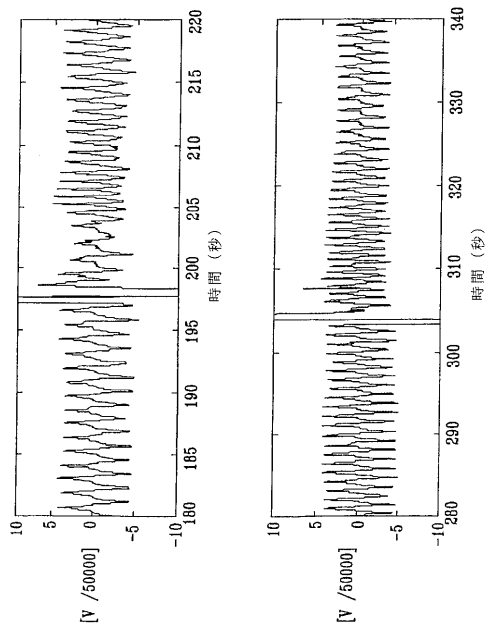
【 図 30 】



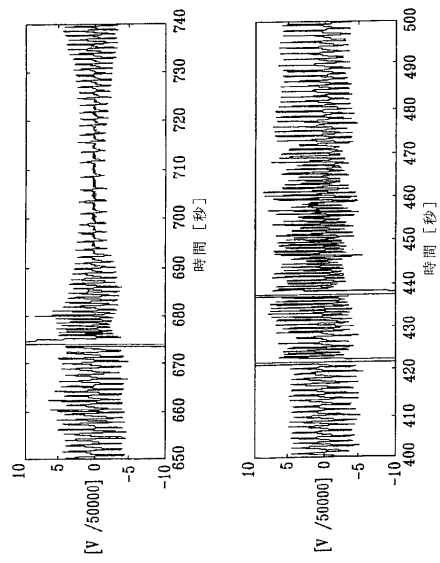
【 図 31 】



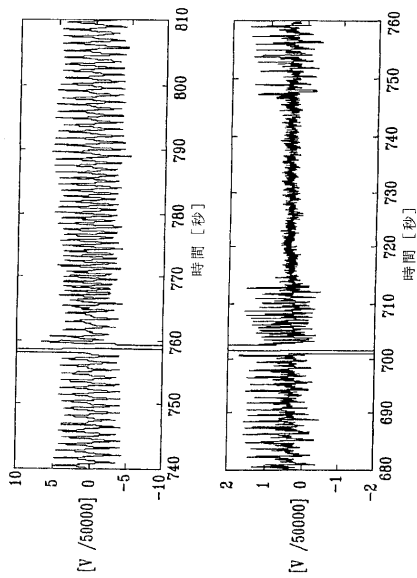
【 図 3 2 】



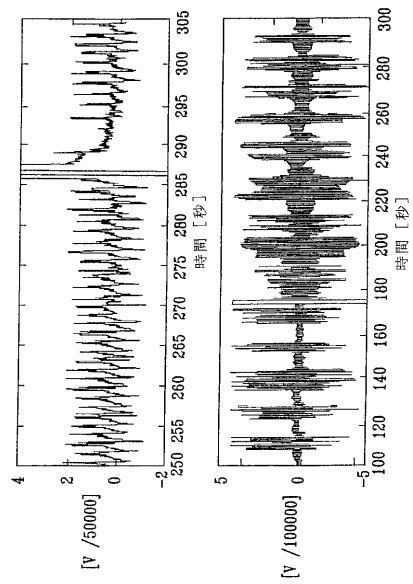
【 図 3 3 】



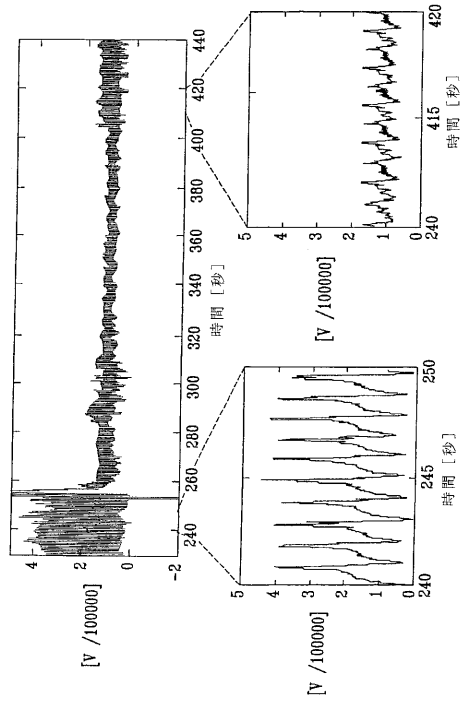
【 図 3 4 】



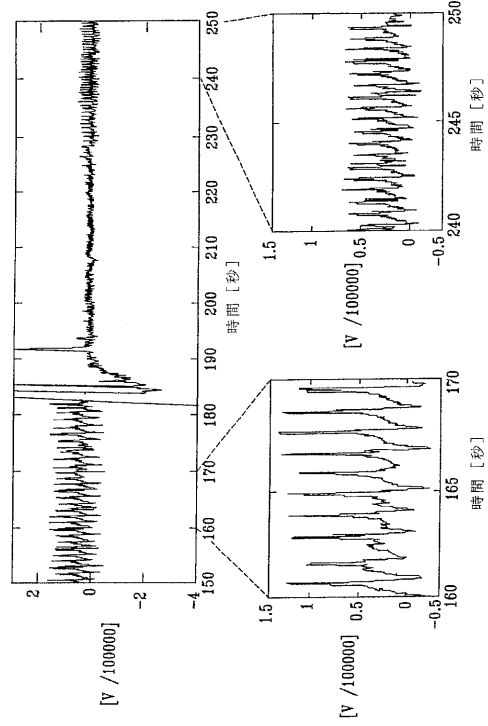
【 図 3 5 】



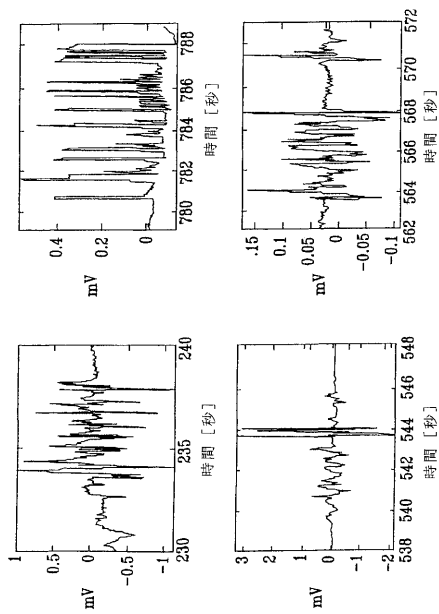
【 図 3 6 】



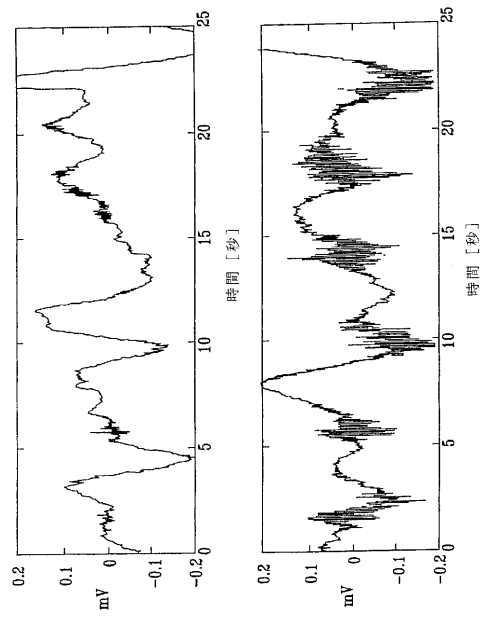
【 図 3 7 】



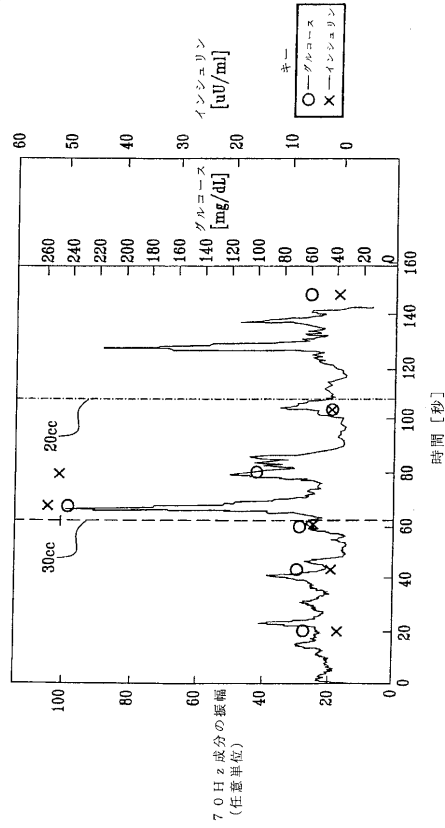
【 図 3 8 】



【 図 3 9 】



【 図 4 0 】



【 図 4 1 】

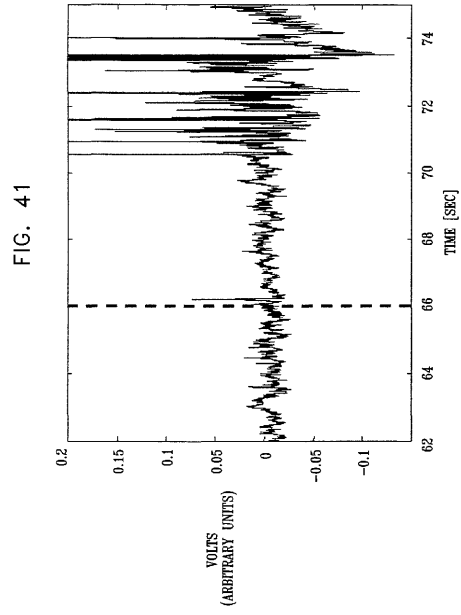
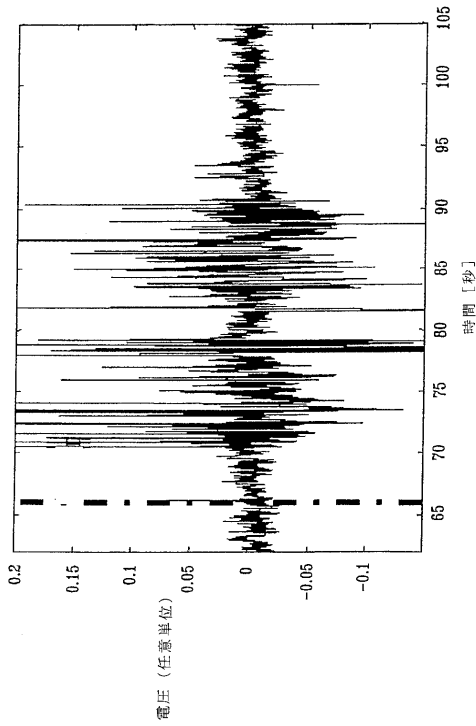
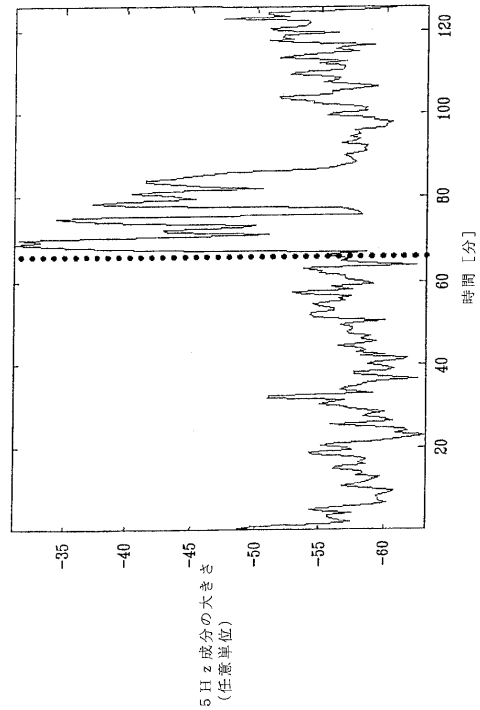


FIG. 41

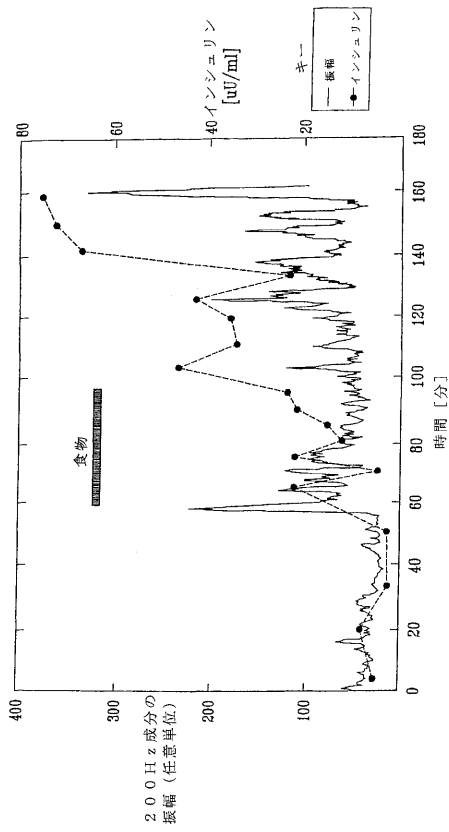
【 図 4 2 】



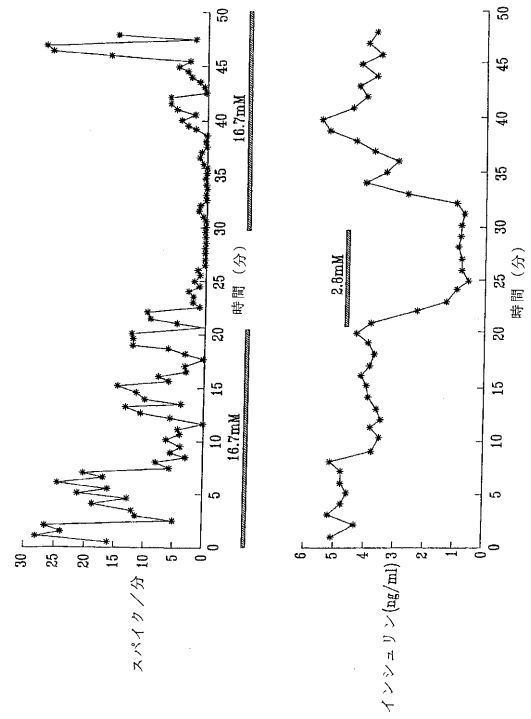
【 図 4 3 】



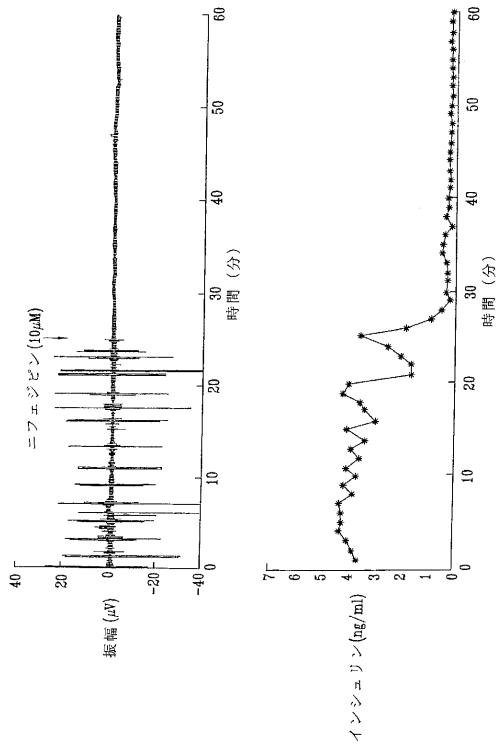
【 図 4 4 】



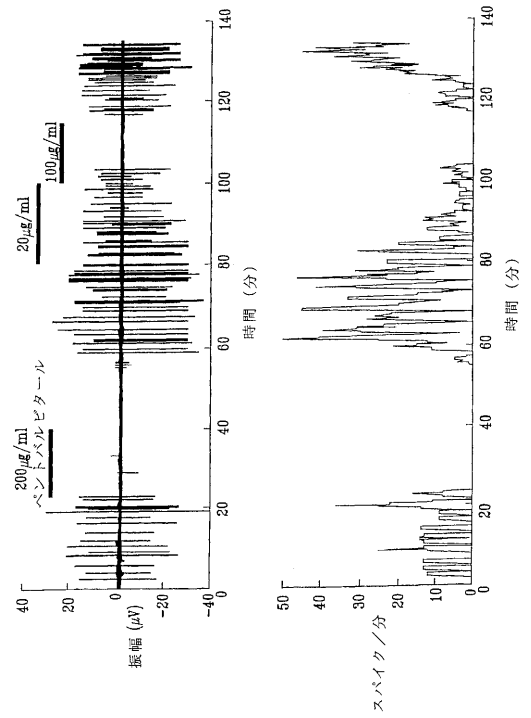
【 図 4 5 】



【 図 4 6 】



【 図 4 7 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL02/00856
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : a61n 1/18 US CL : 607/40 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 607/40		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,919,216 A (Houben et al.) 06 July 1999. See entire document.	1-11, 13, 25-37, 40-46, 54, 55, 64-69, 74-85, 90-99, 142-152, 166, 167, 169-179, 184-189, 198, 204-206, 212-218, 226-230
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 07 April 2003 (07.04.2003)	Date of mailing of the international search report <b>19 MAY 2003</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Jeffrey R. Jastrzal</i> Telephone No. (703) 308-0858	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup> F I テーマコード(参考)  
A 6 1 M 5/00

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 レビ、タミール  
イスラエル 1 9 2 5 0 エイン ハエメク、3 0

(72)発明者 ミカ、ユヴァル  
イスラエル 3 0 9 0 0 ショムラット ジコロン、インバーン ストリート 2 6

(72)発明者 グラスベルグ、オファー  
イスラエル 3 2 4 4 7 ハイファ、タロゴストリート 5

(72)発明者 ダーヴィッシュ、ニシム  
イスラエル 3 0 8 5 0 ロフ ハカルメル、ズルハ ピーオーボックス 1 0 4

(72)発明者 クハワレド、ラドワン  
イスラエル 2 0 2 0 0 シファラム、ピーオーボックス 5 6 4

(72)発明者 マロム、シモン  
イスラエル 3 4 5 2 8 ハイファ オバディア ストリート 6

F ターム(参考) 4C027 AA01 GG11 JJ03

4C038 KK10 KL09 KX02 KY04

4C066 AA07 QQ61 QQ62 QQ63 QQ64

4C117 XA01 XB01 XC21 XD27 XE13 XE15 XE17 XE24 XE37

专利名称(译)	用于检测胰腺的电活动的方法和设备		
公开(公告)号	<a href="#">JP2005510312A</a>	公开(公告)日	2005-04-21
申请号	JP2003546989	申请日	2002-10-24
[标]申请(专利权)人(译)	冲击动力学NV		
申请(专利权)人(译)	冲击动力学NV		
[标]发明人	ハレールタマー レビタミール ミカユヴァル グラスベルグオファー ダーヴィッシュニシム クハワレドワード マロムシモン		
发明人	ハレール、タマー レビ、タミール ミカ、ユヴァル グラスベルグ、オファー ダーヴィッシュ、ニシム クハワレド、ワード マロム、シモン		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/04 A61B5/0408 A61B5/0492 A61B5/145 A61B5/1468 A61M5/00 A61N A61N1/18 A61N1/36		
CPC分类号	A61B5/04 A61B5/14532 A61B5/425 A61B5/7257 A61N1/36007		
FI分类号	A61B5/14.310 A61B5/00.N A61B5/04.A A61M5/00.327 A61B5/04.300.E		
F-TERM分类号	4C027/AA01 4C027/GG11 4C027/JJ03 4C038/KK10 4C038/KL09 4C038/KX02 4C038/KY04 4C066 /AA07 4C066/QQ61 4C066/QQ62 4C066/QQ63 4C066/QQ64 4C117/XA01 4C117/XB01 4C117/XC21 4C117/XD27 4C117/XE13 4C117/XE15 4C117/XE17 4C117/XE24 4C117/XE37		
代理人(译)	中村正道		
优先权	60/334017 2001-11-29 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

提供了一种用于检测患者胰腺(20)的电活动的装置(18)。装置(18)包括一个或多个电极组(100)。该电极组与胰腺(20)偶联,并产生指示朗格汉斯胰岛(20)中胰腺细胞的电活动的活动信号。装置(18)还包括控制单元(90),其通过该单元接收活动信号并响应于接收的信号产生输出信号。

