



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109044528 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201810682431.9

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.01.30

A61B 18/24(2006.01)

(30)优先权数据

61/758,816 2013.01.31 US

61/835,597 2013.06.16 US

(62)分案原申请数据

201480019880.5 2014.01.30

(71)申请人 迪格玛医疗有限公司

地址 以色列莫迪因马加比勒特

(72)发明人 伊兰·本-奥伦

阿维亚·赫尔施科维茨

塔米尔·沃尔夫 艾里特·亚尼夫

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 王玮玮 郑霞

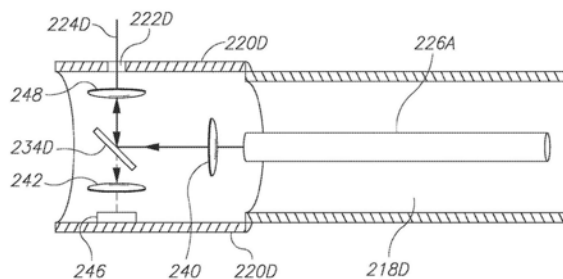
权利要求书2页 说明书39页 附图12页

(54)发明名称

用于减少受试者的器官中的神经活性的方法和系统

(57)摘要

本公开涉及用于减少受试者的器官中的神经活性的方法和系统。根据一些实施方案,本公开内容提供用于选择性地减少、阻断或抑制受试者的器官中神经活性的至少一部分的方法和系统。在优选实施方案中,所述方法和系统用于选择性地阻断需要其的受试者的十二指肠中神经活性的至少一部分。根据一些实施方案,选择性阻断经由使用激光辐射发生。根据一些实施方案,选择性阻断包括对位于靶区域中的感觉神经的至少一部分造成损害,同时保持感觉神经周围的组织的功能活性。根据一些实施方案,感觉神经包括被构造为传递由通过十二指肠的食物触发的信号的神经元,所述食物触发的信号诸如但不限于,神经激素信号。



1. 用于减少受试者的十二指肠中的神经活性的导管,所述导管包含:

长的导管主体,所述导管主体具有近端和远端;

激光发射元件,所述激光发射元件在所述远端或接近所述远端与所述导管主体耦合,所述激光发射元件被构造为发射激光辐射,所述激光辐射被构造成烧蚀靶区域而不被所述靶区域以外的组织强烈吸收,其中,所述靶区域包括所述十二指肠的粘膜下层中的神经,或其中,所述靶区域位于十二指肠壁与静脉动脉神经VAN排列之间的交界,从而妨碍所述靶区域内的神经活性,同时保持所述靶区域周围的组织的功能活性。

2. 如权利要求1所述的导管,其中所述激光辐射的波长在808nm、980nm、1064nm的范围内,或在1500nm范围内。

3. 如权利要求1所述的导管,还包括至少一个压力诱导元件,所述压力诱导元件与所述导管主体耦合,并被构造为对所述十二指肠的至少一部分施加压力以获得其固定的直径。

4. 如权利要求1所述的导管,其中,所述靶区域是VAN排列。

5. 如权利要求1所述的导管,其中,所述靶区域是所述粘膜下层中的神经。

6. 如权利要求1所述的导管,其中,所述靶区域包括颜料,所述颜料具有比所述靶区域和所述靶区域以外的组织的光和/或能量吸收更高的光和/或能量吸收。

7. 如权利要求1所述的导管,其中所述导管包括腔内十二指肠导管。

8. 如权利要求1所述的导管,其中所述激光发射元件包括至少一个光纤。

9. 如权利要求1所述的导管,其中所述可旋转光学元件包括可旋转棱镜。

10. 如权利要求1所述的导管,其中所述可旋转光学元件选自由以下组成的组:广角透镜、达夫棱镜、反转棱镜或“K”棱镜、8棱镜或佩肯棱镜、色散棱镜、折光棱镜、分束棱镜、偏斜棱镜、三棱镜、梯形棱镜、格兰-泰勒棱镜或格兰-激光棱镜、高功率激光直角棱镜、反光镜及其组合。

11. 如权利要求1所述的导管,其中所述聚焦的激光束被构造为加热所述粘膜下层至45-75°C的温度。

12. 如权利要求1所述的导管,其中所述激光辐射包括脉冲的激光辐射。

13. 如权利要求1所述的导管,其中所述可旋转光学元件以与所述导管主体的纵轴90度的角度偏斜所述激光束。

14. 如权利要求1所述的导管,其中所述可旋转光学元件偏斜所述聚焦的激光束穿过所述导管主体中的孔。

15. 如权利要求1所述的导管,其中所述可旋转光学元件位于所述导管主体的远端部分中。

16. 如权利要求1所述的导管,还包括驱动器,所述驱动器与所述可旋转光学元件耦合,用于旋转所述可旋转光学元件。

17. 如权利要求16所述的导管,还包括控制器,所述控制器与所述驱动器耦合,用于根据来自输入装置的输入信号控制所述驱动器。

18. 如权利要求17所述的导管,还包括把手,所述把手在所述近端或接近所述近端与所述导管主体耦合,其中所述输入装置与所述把手耦合。

19. 如权利要求1所述的导管,其中所述可旋转光学元件包括分束棱镜,所述分束棱镜偏斜所述激光束为聚焦于所述粘膜下层的第一束激光辐射和聚焦于检测器的第二束激光

辐射。

20. 如权利要求1所述的导管,还包括透镜,所述透镜耦合在所述导管主体内。

21. 如权利要求20所述的导管,其中所述透镜包括用于校正像差的校正透镜。

22. 如权利要求1所述的导管,其中所述导管主体具有选择为适合通过内窥镜的管腔的外径。

用于减少受试者的器官中的神经活性的方法和系统

[0001] 本申请是申请日为2014年1月30日,申请号为201480019880.5,发明名称为“用于减少受试者的器官中的神经活性的方法和系统”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求分别于2013年1月31日和2013年6月16日提交的名称为“ENDOLUMINAL INTERVENTIONS FOR MANAGEMENT OF TYPE 2DIABETES, INSULIN RESISTANCE AND OBESITY”的美国临时专利号61/758,816和61/835,597的优先权。以上提及的所有参考文献的完全公开内容特此通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本公开内容一般涉及用于选择性地阻断身体器官中的神经活性的一部分方法和系统。在优选实施方案中,所述方法和系统用于选择性地阻断受试者的小肠中、和优选地十二指肠中的神经活性的一部分。在优选实施方案中,本发明涉及阻断、调节和/或影响由通过胃肠(GI)道的食物触发的神经激素信号和其他信号的腔内干预。

[0005] 背景

[0006] 不同于其中存在由于胰腺中胰岛细胞的破坏的绝对胰岛素缺乏的1型糖尿病,此前称为非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)或成年型糖尿病的2型糖尿病(T2D),胰岛素耐受是以高血糖和由于胰岛素耐受所致的相对胰岛素缺乏为特征的代谢紊乱。2型糖尿病构成全世界糖尿病病例的约90%,并展示日益增加的患病率。2型糖尿病通常由生活方式的改变诸如锻炼和饮食改变控制,在某些情形中由药物治疗和手术控制。

[0007] 肥胖症被认为是2型糖尿病的主要原因之一,尤其是在遗传上易感该疾病的人群中。肥胖症通常通过对肥胖症患者的胃肠道进行肥胖外科手术程序(也称为减重手术)以减少体重来治疗。多种临床研究和报告已经表明,除了减重以外,某些肥胖外科手术程序可有助于2型糖尿病的缓解或疾病控制的改进,以及减少胰岛素耐受。在绕开胃肠(GI)道的近端部分的某些肥胖程序中尤其如此,所述某些肥胖程序诸如Roux-en-Y胃绕道手术(RYGB)、十二指肠-空肠绕道(DJB)手术和胃空肠绕道(GJB)手术,它们的目的在于绕开十二指肠。不幸地,肥胖外科手术伴随着高风险和高费用,不是控制估计在全世界数以百万计的T2D和非肥胖症患者的大多数的最佳解决方案。因此,大多数T2D患者中不使用肥胖外科手术用于疾病控制。

[0008] 试图获得与肥胖外科手术相似的效果的此前的努力包括使用微创性装置,诸如腔内插入的那些微创性装置。此类努力已经包括使用吻合器以减少胃大小,插入装置到胃中(其中最常见的是胃内气球),植入经由调节胃神经活性来干涉胃功能的电刺激器(胃电刺激),使用绕过十二指肠的套筒诸如EndoBarrier® (GIDynamics™) 和以非穿透性电极施加于胃肠道中的器官的表面的射频(RF)烧蚀,如在转让给BarrX的美国专利公布号2008/0275445A1中,或在转让给Fractyl Laboratories, Inc.的W02012099974A2中描述的,其靶向十二指肠粘膜,和烧蚀围绕幽门括约肌的区域,如Curon的EP1567082A1中描述的。

[0009] 然而,这些方法的每一种具有固有的缺陷。例如,使用EndoBarrier® 伴随着不良

事件并具有无保证的副作用,诸如呕吐、恶心、腹痛、粘膜撕裂(mucosal tear)、出血、移动和梗塞,迫使早早地移除装置。(Verdam FJ等.Obesity 2012,Vol 2012-<http://www.hindawi.com/journals/jobes/2012/597871/>)。使用吻合器具有并发症并不能显示手术的有效性。使用胃内气球具有副作用,诸如移动。使用胃电刺激具有有限的效力。

[0010] 因此,期望提供用于腔内干预的克服现有技术的缺陷的新的解决方案。

[0011] 相关技术及其相关的缺陷的以上描述预期为示例性而非排除性的。相关技术的其他缺陷将在本领域技术人员阅读说明书和研究附图后变得明显。

[0012] 概述

[0013] 以下实施方案及其方面结合系统、工具和方法描述和阐释,所述系统、工具和方法意为示例性和说明性的,并非限制范围。

[0014] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于通过将被构造为导致损害的激光辐射引导至位于靶区域中的感觉神经元,选择性地阻断、减少或限制靶区域中的神经活性的一部分的方法和系统。根据一些实施方案,靶区域位于受试者身体中的器官中。根据一些实施方案,靶区域位于小肠或十二指肠的壁。

[0015] 根据一些实施方案,方法和系统用于选择性地阻断、减少或限制受试者中十二指肠壁内或与十二指肠壁接触的神经活性的一部分。根据一些实施方案,方法和系统导致对靶区域中感觉神经元的损害,同时保持感觉神经元周围组织的功能活性。根据一些实施方案,感觉神经元周围组织不受方法和系统影响,使得方法和系统仅局限于靶区域中的感觉神经元。

[0016] 根据一些实施方案,感觉神经元是被食物通过十二指肠激活的感觉神经元。根据一些实施方案,感觉神经元被十二指肠壁的至少一个层中的机械感应器和/或化学感受器接收的信号激活。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,感觉神经元是传递十二指肠中的内部神经信号的神经元。根据其他实施方案,感觉神经元是经由神经元诸如但不限于迷走神经、交感神经和副交感神经将信号传出十二指肠的神经元。

[0017] 根据一些实施方案,方法和系统阻断和/或调节由通过GI道的食物触发的神经激素信号和其他信号,同时通过选择性空间局限的干预使副作用最小化。

[0018] 根据一些实施方案,方法和系统包括被构造为特异性靶向至少一个靶区域的激光辐射,所述靶区域包含感觉神经元。根据一些实施方案,靶区域可包括外在和内在神经通路之一或二者。根据一些实施方案,激光辐射聚焦于包含感觉神经元的靶区域,使得靶区域周围组织保持功能活性。根据非限制性实例,可使用脉冲的激光辐射且烧蚀可仅发生在激光辐射被聚焦的靶区域。根据一些实施方案,激光辐射被聚焦于靶区域,使得仅靶区域中的神经元被损害,而靶区域中的非神经组织保持功能活性。根据一些实施方案,激光辐射以一定强度和/或持续时间被聚焦,使得其引起靶区域中的神经组织中的热损害且对靶区域中神经组织以外的组织不引起损害或引起最小损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。不希望限于任何理论或机制,神经组织比诸如但不限于血管、肌肉组织和淋巴管的组织对热损害更敏感,从而使得能够特异性导引热损害至靶区域中的神经元。

[0019] 有利地,利用激光辐射以选择性地引起对十二指肠壁中的感觉神经元的损害而不损害其他十二指肠组织的功能活性可使得能够有效治疗医学状况诸如但不限于肥胖症和2型糖尿病,同时引起最小副作用。不希望限于任何理论或机制,本公开内容的方法阻止食

物-通过十二指肠的感知。因此,根据一些实施方案,公开的方法导致以使得能够治疗/改善医学状况诸如肥胖症和/或2型糖尿病的方式调节胃肠道的代谢平衡和/或动力和/或生理。根据一些实施方案,本发明的方法能够治疗/改善医学状况,诸如但不限于肥胖症和/或2型糖尿病,而不妨碍与状况的治疗不相关的十二指肠功能,诸如但不限于碳酸氢盐分泌、保持流体/电解质失衡和十二指肠绒毛的功能。

[0020] 根据一些实施方案,激光辐射从十二指肠管腔内递送至至少一个包含感觉神经的靶区域,所述靶区域存在于十二指肠壁中或与十二指肠壁接触。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,本公开内容提供用于腔内干预的微创性解决方案,其选择性地阻断、减少、限制和/或调节由通过胃肠(GI)道、通常通过十二指肠的食物触发的神经元活性,同时通过选择性空间局限的干预使副作用最小化。根据非限制性实例,由通过GI的食物触发的信号是神经激素信号。根据一些实施方案,用于干预的靶区域可包括内在神经通路、外在神经通路或其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。在某些实施方案中,阻断、减少、限制或调节神经活性包括以下的至少一种:影响、切除、修改、烧蚀、损害、分割或以其他方式妨碍靶区域中的神经元的至少一部分。根据一些实施方案,由本公开内容的方法靶向的神经元是感觉神经元。根据某些实施方案,由本公开内容的方法靶向的神经元是运动神经元,诸如但不限于,影响小肠的动力运动神经元。

[0021] 根据一些实施方案,提供方法、系统和设备以通过影响、切除、修改、阻断、烧蚀、损害、切割、分割或以其他方式妨碍存在于十二指肠壁的粘膜下层,局部地以及向外在神经诸如迷走神经和神经节、副交感&交感神经传递经由食物通过十二指肠中的化学感应器获取的信号的神丛(粘膜下神经丛或麦斯纳氏神经丛)的神经活性,来阻断和/或影响当膳食通过十二指肠时生成的神经信号。

[0022] 根据一些实施方案,提供方法、系统和设备以用于修改、影响、阻断、烧蚀、切割、损害、分割或以其他方式妨碍存在于十二指肠壁的肌层的神丛(奥尔巴赫神经丛或肠肌丛)的神经活性,所述方法和设备可使得能够阻断来自机械感应器和其他化学感受器、通过肠肌丛的信号。

[0023] 根据一些实施方案,提供方法、系统和设备以用于修改、影响、阻断、烧蚀、切割、损害、分割或以其他方式妨碍肠神经系统(ENS),优选地存在于十二指肠壁的内在神经系统,的互相连接的突触和/或其他元件的神经活性。

[0024] 根据一些实施方案,提供方法、系统和设备以通过影响、切除、修改、阻断、烧蚀、损害、分割或以其他方式妨碍在与十二指肠(和/或空肠)壁交界或接近其的局部迷走神经和神经节、副交感&交感神经的神经活性,来阻断和/或影响当膳食通过十二指肠时生成的信号。

[0025] 根据一些实施方案,提供方法和设备以使十二指肠对从胃穿越进入肠的膳食、食糜和营养“失明”。根据多个出版物列出的“前肠假设”(诸如Cummings DE等.2004;Pories W.J.等.2001;Rubino F.等.2002,2004,2006;作为全文参考并入本文),这调节和影响代谢平衡和/或动力和/或影响GI生理学。尤其是,已经提出,当在易感个体中以营养过度刺激时,例如经由诱导促进胰岛素耐受和T2D的假定信号,肠的这一区域可在T2D的发展中起到显著作用。

[0026] 根据一些实施方案,神经丛的影响通过以圆环的至少一部分的形式跨GI管腔的若

干影响获得,以留下组织的大部分无任何影响并减少干预的副作用。

[0027] 根据一些实施方案,神经丛的影响通过靶向十二指肠壁的内层并以圆环的至少一部分的形式跨GI管腔的若干影响获得,以留下组织的大部分无任何影响或最小化影响并减少干预的副作用。

[0028] 根据一些实施方案,神经丛的影响通过靶向十二指肠壁的内层并以沿着管腔的线的形式跨GI管腔的若干影响获得,以留下组织的大部分无任何影响并减少干预的副作用。

[0029] 根据一些实施方案,内在神经系统(ENS)肠神经系统的元件被靶向以调节其当在膳食通过十二指肠和/或胃时的功能。根据本发明的一些实施方案,化学物质诸如抗体可被用于选择性地靶向ENS的元件。根据一些实施方案,此类化学物质提供靶向存在于组织壁的神经系统的元件的选择性。

[0030] 根据一些实施方案,阻断被食物通过化学感应器或机械感应器触发的信号还可调节GI道器官的动力相关的功能,诸如调节通过十二指肠和/或胃的膳食触发的胃适应和松弛。

[0031] 根据一些实施方案,这一目的通过提供阻断和/或影响当膳食还通过空肠时生成的信号的方法来实现。

[0032] 根据一些实施方案,这一目的通过提供阻断和/或影响当膳食还通过空肠时生成的信号的工具来实现。

[0033] 根据一个方面,本公开内容提供用于减少受试者的器官中的神经活性的方法,所述方法包括:

[0034] 引入至少一个激光发射装置到所述器官;

[0035] 从所述激光发射装置发射聚焦的激光束以接触所述器官的壁之上或之下的靶区域,从而损害位于所述靶区域的至少一个感觉神经以至少部分地减少所述神经活性。

[0036] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分的方法,所述方法包括:

[0037] 引入至少一个激光元件到所述器官;

[0038] 驱动所述激光元件以发射激光辐射;

[0039] 聚焦激光辐射于所述器官的壁的至少一部分中或与所述器官的壁的至少一部分接触的靶区域,其中所述靶区域包含感觉神经,使得所述辐射被构造为导致或引起对感觉神经的至少一部分的损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0040] 根据一些实施方案,尽管对感觉神经的至少一部分导致损害,感觉神经周围组织的功能活性被保持。根据一些实施方案,发生对所述感觉神经的至少一部分的损害,同时保持所述感觉神经周围组织的功能活性。

[0041] 根据一些实施方案,器官是小肠或十二指肠。根据一些实施方案,器官的壁是十二指肠的壁或十二指肠壁。根据一些实施方案,器官是十二指肠并包括十二指肠壁。根据一些实施方案,器官包括十二指肠且壁包括十二指肠壁。

[0042] 根据一些实施方案,导致对所述感觉神经的损害包括热损害。根据一些实施方案,激光辐射被构造为加热所述靶区域至45-75°C。根据一些实施方案,导致对感觉神经的损害包括烧蚀所述靶区域。根据一些实施方案,所述激光辐射是脉冲的激光辐射。根据一些实施方案,导致对所述感觉神经的损害包括导致机械损害。根据一些实施方案,激光束被构造为

加热靶区域至45-75℃。根据一些实施方案,发射聚焦的激光束包括烧蚀至少一个感觉神经。根据一些实施方案,聚焦的激光束导致对至少一个感觉神经的热损害,包括导致机械损害。根据一些实施方案,聚焦的激光束被构造为加热一个或更多个靶区域至45-75℃的温度。

[0043] 根据一些实施方案,靶区域包括麦斯纳氏神经丛、奥尔巴赫神经丛或二者的至少一部分。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,靶区域包括麦斯纳氏神经丛的至少一部分。根据一些实施方案,靶区域被包括在十二指肠壁的粘膜下层中。根据一些实施方案,靶区域被包括在十二指肠壁的肌层中。根据一些实施方案,靶区域被包括在与十二指肠壁交界的肠系膜层中。根据一些实施方案,靶区域包括选自以下组成的组的区域的至少一部分:麦斯纳氏神经丛和奥尔巴赫神经丛。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,靶区域选自以下组成的组:十二指肠壁的粘膜下层、十二指肠壁的肌层和与十二指肠壁交界的肠系膜层。

[0044] 根据一些实施方案,受试者罹患选自以下组成的组的医学状况:肥胖症、2型糖尿病、胰岛素耐受及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0045] 根据一些实施方案,感觉神经构造为被通过十二指肠的食物激活。根据一些实施方案,感觉神经构造为传递来自位于所述十二指肠壁的机械感应器和/或化学感受器的信号。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,机械感应器和/或化学感受器构造为被通过十二指肠的食物激活。根据一些实施方案,导致对所述感觉神经的损害造成阻断来自位于所述十二指肠壁的机械感应器和/或其他化学感受器的信号。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0046] 根据一些实施方案,至少一个感觉神经包括传递来自位于十二指肠壁的机械感应器或化学感受器的至少一个的信号至少一个神经。根据一些实施方案,机械感应器或化学感受器被通过十二指肠的食物激活。根据一些实施方案,对所述至少一个感觉神经的损害导致阻断来自位于十二指肠壁的机械感应器或化学感受器的至少一个的信号。

[0047] 根据另一方面,本公开内容提供用于减少受试者的器官中的神经活性的导管,所述导管包含:

[0048] 长的导管主体,所述导管主体具有近端和远端;

[0049] 激光发射元件,所述激光发射元件在所述远端或接近所述远端与

[0050] 导管主体耦合且被构造为发射聚焦的激光束;和

[0051] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件与所述激光发射元件耦合

[0052] 且被构造为导引所述聚焦的激光束至所述器官的壁之上或之下的一

[0053] 个或多个靶区域,其中所述靶区域包括至少一个感觉神经,使得所

[0054] 述激光束被构造为导致对所述至少一个感觉神经的损害。

[0055] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分的导管,所述导管包含:

[0056] 激光元件,所述激光元件被构造为发射激光辐射;和

[0057] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件被构造为导引激光辐射至器官的壁的至少一部分中或与器官的壁的至少一部分接触的一个或更多个靶区域,其中所述靶区域包含感觉神经,使得辐射被构造为导致对感觉神经的损害。

[0058] 根据一些实施方案,尽管对感觉神经的至少一部分导致损害,感觉神经周围组织的功能活性被保持。根据一些实施方案,导管包括腔内十二指肠导管。根据一些实施方案,导管是腔内十二指肠导管。根据一些实施方案,激光元件包括至少一个光纤。根据一些实施方案,激光发射元件包括至少一个光纤。根据一些实施方案,激光辐射是脉冲的激光辐射。根据一些实施方案,发射聚焦的激光束包括发射脉冲的激光辐射。根据一些实施方案,激光束包括脉冲的激光辐射。根据一些实施方案,聚焦的激光束包括脉冲的激光辐射。根据一些实施方案,可旋转光学元件以与所述导管的纵轴90度的角度偏斜激光辐射。根据一些实施方案,可旋转光学元件以与所述导管主体的纵轴90度的角度偏斜激光束。根据一些实施方案,可旋转光学元件偏斜所述激光辐射穿过导管中的孔。根据一些实施方案,可旋转光学元件位于导管的远端内。根据一些实施方案,可旋转光学元件位于位于导管的远端的激光元件内。根据一些实施方案,器官是小肠或十二指肠。根据一些实施方案,器官的壁是十二指肠的壁或十二指肠壁。根据一些实施方案,导管是腔内十二指肠导管。

[0059] 根据一些实施方案,激光元件包括可旋转光学元件,所述可旋转光学元件被构造为聚焦所述激光辐射至沿着在所述十二指肠壁中或与所述十二指肠壁接触的环形轨迹的多个靶区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,可旋转光学元件包括可旋转棱镜。根据一些实施方案,可旋转光学元件是可旋转棱镜。根据一些实施方案,可旋转光学元件包括分束棱镜,所述分束棱镜偏斜所述激光束为聚焦于所述靶区域的第一束激光辐射和聚焦于检测器的第二束激光辐射。根据一些实施方案,可旋转光学元件是分束棱镜,所述分束棱镜偏斜所述激光辐射为聚焦于所述靶区域的第一束激光辐射和聚焦于检测器的第二束激光辐射。根据一些实施方案,导管还包括至少一个透镜元件。根据一些实施方案,导管内的激光元件还包括至少一个透镜元件。根据一些实施方案,导管还包括耦合在所述导管主体内的透镜。根据一些实施方案,导管还包括耦合在所述导管主体内的至少一个透镜。根据一些实施方案,透镜元件是用于校正像差的校正透镜元件。根据一些实施方案,透镜包括用于校正像差的校正透镜。

[0060] 根据一些实施方案,激光发射装置包括构造为聚焦所述激光束至沿着所述十二指肠壁上或内的环形轨迹的多个靶区域的可旋转光学元件。

[0061] 根据一些实施方案,可旋转光学元件选自由以下组成的组:广角透镜、达夫棱镜、反转棱镜或“K”棱镜、 δ (Delta) 棱镜或佩肯棱镜、色散棱镜、折光棱镜、分束棱镜、偏斜棱镜、三棱镜、梯形棱镜、格兰-泰勒棱镜或格兰-激光棱镜、高功率激光直角棱镜、反光镜及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0062] 根据一些实施方案,光学元件是广角透镜系统。根据一些实施方案,光学元件是能够校正 f - θ 失真或 f - $\sin(\theta)$ 失真的透镜。根据一些实施方案,系统还包括聚焦元件,所述聚焦元件位于可旋转光学元件之前且不旋转,具有足够长的焦距以使得能够聚焦于之后的靶。根据一些实施方案,可旋转光学元件是达夫棱镜、反转棱镜或“K”棱镜、 δ 棱镜或佩肯棱镜、或本领域已知的任何其他相关棱镜。

[0063] 根据其他实施方案,可旋转光学元件是色散棱镜、折光棱镜、分束棱镜或偏斜棱镜。根据一些实施方案,棱镜是低损耗偏斜棱镜。根据一些实施方案,色散棱镜是三棱镜、Pellin-Broca棱镜、Abbe棱镜或复合棱镜。

[0064] 根据其他实施方案,棱镜具有三角形或梯形形状。根据其他实施方案,棱镜的形式

从玻璃(即BK7玻璃)制成并被设计用于适当的激光束。

[0065] 根据其他实施方案,棱镜是格兰-泰勒棱镜或格兰-激光棱镜。根据其他实施方案,棱镜是等边玻璃棱镜。

[0066] 根据其他实施方案,棱镜选自以下组成的组:歪像棱镜对、高功率激光直角棱镜、中空反光镜、激光-线直角棱镜、N-BK7角隅棱镜反光镜或UV熔融石英角隅棱镜反光镜。

[0067] 根据一些实施方案,棱镜压缩器(compressor)或脉冲压缩器与棱镜联合使用。

[0068] 根据一些实施方案,代替光束使用镜子以操作光束。根据一些实施方案,使用成像工具以选择靶和对齐靶中的焦面。根据一些实施方案,操作管腔和/或十二指肠壁以确定/迫使靶区域位于预设焦面中。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,选择激光以吸收能量和升高靶的温度,根据一些实施方案,选择脉冲的激光以通过烧蚀或类似的模式修改组织。根据一些实施方案,与迷走神经或神经节外在神经的交界被靶向。根据一些实施方案,在根据一些实施方案的交界中线性地扫描激光束是指在使用的靶处产生线性、线、点。

[0069] 根据一些实施方案,光学元件可控制围绕十二指肠轴的聚焦的光束的方向且该元件或其他元件可扫描十二指肠轴上方的点光束。根据一些实施方案,利用带有光学器件的漫射光纤,光学元件可控制方向且生成线点而不需要通过诸如二极管矩阵的工具扫描。根据一些实施方案,激光元件包括不可旋转光学元件。根据一些实施方案,不可旋转光学元件被构造为引起对靶区域的线性影响,所述靶区域诸如但不限于,在十二指肠与血管-动脉-神经(VAN)复合体交界处的靶区域。

[0070] 根据一些实施方案,导管还包括驱动器,用于旋转所述可旋转光学元件。根据一些实施方案,导管还包括驱动器,所述驱动器与所述可旋转光学元件耦合,用于旋转所述可旋转光学元件。根据一些实施方案,导管还包括控制器,用于根据来自输入装置的输入信号控制所述驱动器。根据一些实施方案,导管还包括控制器,所述控制器与所述驱动器耦合,用于根据来自输入装置的输入信号控制所述驱动器。根据一些实施方案,导管包括把手,所述把手在所述近端或接近所述近端与所述导管主体耦合,其中所述输入装置与所述把手耦合。根据一些实施方案,导管与内窥镜一起使用。根据一些实施方案,导管主体具有选择为适合通过内窥镜的管腔的外径。

[0071] 根据另一方面,本公开内容提供用于减少受试者的器官中的至少一个神经区域中的神经活性的系统,所述系统包含:

[0072] 导管,所述导管包含:

[0073] 长的导管主体,所述导管主体具有近端和远端;

[0074] 激光发射元件,所述激光发射元件在所述远端或接近所述远端与所述导管主体耦合且被构造为发射聚焦的激光束;和

[0075] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件与所述激光发射元件耦合

[0076] 且被构造为导引所述聚焦的激光束至所述器官的壁之上或之下的一

[0077] 个或更多个靶区域,其中所述靶区域包括至少一个感觉神经,使得所

[0078] 述激光束被构造为导致对所述至少一个感觉神经的损害。

[0079] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的器官中至少一个神经区域中的神经活性的至少一部分的系统,所述系统包含:

[0080] 用于阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分的导管,所述导管包含:

[0081] 激光元件,所述激光元件被构造为发射激光辐射;和

[0082] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件被构造为导引所述激光辐射至所述器官的壁的至少一部分中或与所述器官的壁的至少一部分接触的一个或更多个靶区域,其中所述靶区域包括感觉神经,使得所述辐射被构造为导致或引起/触发对所述感觉神经的损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0083] 根据一些实施方案,可旋转光学元件还被构造为聚焦激光辐射于所述一个或更多个靶区域,其中在靶区域处的能量被聚焦以高于周围区域的。

[0084] 根据一些实施方案,系统还包括成像装置,所述成像装置被构造为捕捉有关所述十二指肠壁或与所述十二指肠壁的至少一部分接触的区域的结构信息。根据一些实施方案,成像装置是内窥镜。根据一些实施方案,成像装置选自由以下组成的组:光学成像装置、热成像装置、超声成像装置、近红外成像装置、红外成像装置、基于光学相干断层成像(OCT)的成像装置及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,成像装置包含内窥镜。

[0085] 根据一些实施方案,结构信息包括所述十二指肠壁的层的位置。根据一些实施方案,结构信息包括与十二指肠壁的至少一部分接触的肠系膜层的位置。根据一些实施方案,结构信息包括与十二指肠壁接触的肠系膜层的位置。

[0086] 根据一些实施方案,系统还包括控制器,所述控制器被构造为基于所述结构信息确定所述一个或更多个靶区域。

[0087] 根据一些实施方案,器官是小肠或十二指肠。根据一些实施方案,器官的壁是十二指肠的壁或十二指肠壁。根据一些实施方案,导管是腔内十二指肠导管。

[0088] 根据一些实施方案,激光元件包括至少一个光纤。根据一些实施方案,光学元件是可旋转光学元件。根据一些实施方案,可旋转光学元件是棱镜。

[0089] 根据一些实施方案,尽管对感觉神经的至少一部分导致损害,感觉神经周围组织的功能活性被保持。根据一些实施方案,损害不是直接的,但激光或其能量形态触发导致损伤和死亡的过程。根据一些实施方案,发射所述聚焦的激光束包括损害所述至少一个感觉神经而不有害地影响所述至少一个感觉神经周围的组织的功能活性。

[0090] 根据一些实施方案,系统还包括至少一个压力诱导元件(pressure-inducing element),所述压力诱导元件被构造为对所述十二指肠壁的至少一部分施加压力。根据一些实施方案,系统还包括至少一个压力诱导元件,所述压力诱导元件与所述导管主体耦合且被构造为对所述器官的壁的至少一部分施加压力。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件是以气球的形式。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件包括气球。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为保持所述激光元件在适当的位置。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为保持激光发射元件在适当的位置。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为操作十二指肠壁,使得预置光学路径在所述激光元件与靶区域之间实现。根据一些实施方案,系统还包括控制器,所述控制器被构造为确定由所述至少一个压力诱导元件施加的压力。根据一些实施方案,所述控制器被构造为调整由所述至少一个压力诱导元件施加的压力,通常使得预置光学路径在所述激光元件与靶区域之

间实现。

[0091] 根据另一方面,本公开内容提供用于减少受试者的器官中的神经活性的方法,所述方法包括:

[0092] 推进柔性、激光发射导管的远端到所述受试者的小肠内;

[0093] 标识所述小肠的壁之上或之下的靶区域;和

[0094] 从所述激光发射导管发射聚焦的激光束以接触所述靶区域,从而损害位于所述靶区域的至少一个感觉神经以至少部分地减少所述神经活性。

[0095] 根据一些实施方案,标识所述靶区域利用位于所述小肠中的可视化装置进行。根据一些实施方案,标识所述靶区域在所述推进步骤之前进行。根据一些实施方案,所述激光发射导管的所述远端被推进到所述十二指肠内,且其中所述小肠的壁包括十二指肠壁。

[0096] 根据一些实施方案,方法还包括重复至少所述发射步骤以损害在所述靶区域或在不同靶区域的多于一个感觉神经。根据一些实施方案,发射所述聚焦的激光束包括用与所述激光发射导管耦合的可旋转光学元件导引所述束。根据一些实施方案,导引所述束包括使所述束成使得其穿过所述导管侧面上的孔的角度。根据一些实施方案,方法还包括将所述束分为两束,其中两束的第一束朝向所述靶区域。

[0097] 根据另一方面,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的器官中至少一个神经区域中的神经活性的至少一部分的系统,所述系统包含:

[0098] 用于阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分的导管,所述导管包含:

[0099] 长的导管主体,所述导管主体具有近端和远端;

[0100] 激光发射元件,所述激光发射元件在所述远端或接近所述远端与导管主体耦合且被构造为发射聚焦的激光束;和

[0101] 扫描光学元件,所述扫描光学元件与所述激光发射元件耦合且被构造为导引所述聚焦的激光束至所述器官的壁之上或之下的一个或更多个靶区域,其中所述靶区域包括至少一个感觉神经,使得所述激光束被构造为导致对所述至少一个感觉神经的损害。

[0102] 根据一些实施方案,所述激光的扫描靶向与十二指肠交界的血管-动脉-神经(VAN)以升高神经的温度和引起神经的损伤。根据一些实施方案,所述扫描光学元件使得能够偏斜以下之一的光:(i)与管腔轴平行的线;(ii)围绕管腔轴。根据一些实施方案,激光辐射包括被构造为由被插入以增强在所述靶区域的吸收的颜料强烈吸收的波长。

[0103] 根据另一方面,本公开内容提供用于减少或阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分的方法,所述方法包括:

[0104] 引入至少一个光发射元件装置到所述器官;

[0105] 驱动所述光发射元件以激活光敏剂以在所述器官的壁的至少一部分之上或之下、之内的或与所述器官的壁的至少一部分接触的靶区域引起损伤,从而损害位于所述靶区域的至少一个感觉神经以至少部分地减少所述神经活性。

[0106] 本申请还包括以下实施方案:

[0107] 1) 用于减少受试者的器官中的神经活性的方法,所述方法包括:

[0108] 引入至少一个激光发射装置到所述器官;

[0109] 从所述激光发射装置发射聚焦的激光束以接触所述器官的壁之上或之下的靶区

域,从而损害位于所述靶区域的至少一个感觉神经以至少部分地减少所述神经活性。

[0110] 2) 如1)所述的方法,其中所述器官包括十二指肠且所述壁包括十二指肠壁。

[0111] 3) 如2)所述的方法,其中所述靶区域包括选自由以下组成的组的区域的至少一部分:麦斯纳氏神经丛和奥尔巴赫神经丛。

[0112] 4) 如2)所述的方法,其中所述靶区域选自由以下组成的组:十二指肠壁的粘膜下层、十二指肠壁的肌层和与十二指肠壁交界的肠系膜层。

[0113] 5) 如2)所述的方法,其中所述至少一个感觉神经包括由通过所述十二指肠的食物激活的至少一个神经。

[0114] 6) 如2)所述的方法,其中所述至少一个感觉神经包括传递来自位于所述十二指肠壁内的机械感应器或化学感受器的至少一个的信号至少一个神经。

[0115] 7) 如6)所述的方法,其中所述机械感应器或化学感受器由通过所述十二指肠的食物激活。

[0116] 8) 如2)所述的方法,其中对所述至少一个感觉神经的损害导致阻断来自位于所述十二指肠壁内的机械感应器或化学感受器的至少一个的信号。

[0117] 9) 如2)所述的方法,其中所述激光发射装置包括可旋转光学元件,所述可旋转光学元件被构造为聚焦所述激光束至沿着所述十二指肠壁之上或之内的环形轨迹的多个靶区域。

[0118] 10) 如9)所述的方法,其中所述可旋转光学元件选自由以下组成的组:广角透镜、达夫棱镜、反转棱镜或“K”棱镜、 δ 棱镜或佩肯棱镜、色散棱镜、折光棱镜、分束棱镜、偏斜棱镜、三棱镜、梯形棱镜、格兰-泰勒棱镜或格兰-激光棱镜、高功率激光直角棱镜、反光镜及其组合。

[0119] 11) 如1)所述的方法,其中发射所述聚焦的激光束包括损害所述至少一个感觉神经而不有害地影响所述至少一个感觉神经周围的组织的功能活性。

[0120] 12) 如1)所述的方法,其中发射所述聚焦的激光导致对所述至少一个感觉神经的热损害。

[0121] 13) 如1)所述的方法,其中所述激光束被构造为加热所述靶区域至45-75°C。

[0122] 14) 如1)所述的方法,其中发射所述聚焦的激光束包括烧蚀所述至少一个感觉神经。

[0123] 15) 如1)所述的方法,其中发射所述聚焦的激光束包括发射脉冲的激光辐射。

[0124] 16) 如1)所述的方法,其中发射所述聚焦的激光束导致对所述至少一个感觉神经的热损害,包括导致机械损害。

[0125] 17) 如1)所述的方法,其中所述受试者罹患选自由以下组成的组的医学状况:肥胖症、2型糖尿病、胰岛素耐受及其组合。

[0126] 18) 用于减少受试者的器官中的神经活性的导管,所述导管包含:

[0127] 长的导管主体,所述导管主体具有近端和远端;

[0128] 激光发射元件,所述激光发射元件在所述远端或接近所述远端与所述导管主体耦合且被构造为发射聚焦的激光束;和

[0129] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件与所述激光发射元件耦合且被构造为导引所述聚焦的激光束至所述器官的壁之上或之下的一个或多个靶区域,其中所述靶区域包

括至少一个感觉神经,使得所述激光束被构造为导致对所述至少一个感觉神经的损害。

[0130] 19) 如18)所述的导管,其中所述器官包括十二指肠且所述壁包括十二指肠壁。

[0131] 20) 如18)所述的导管,其中所述导管包括腔内十二指肠导管。

[0132] 21) 如18)所述的导管,其中所述激光发射元件包括至少一个光纤。

[0133] 22) 如18)所述的导管,其中所述可旋转光学元件包括可旋转棱镜。

[0134] 23) 如18)所述的导管,其中所述可旋转光学元件选自由以下组成的组:广角透镜、达夫棱镜、反转棱镜或“K”棱镜、 δ 棱镜或佩肯棱镜、色散棱镜、折光棱镜、分束棱镜、偏斜棱镜、三棱镜、梯形棱镜、格兰-泰勒棱镜或格兰-激光棱镜、高功率激光直角棱镜、反光镜及其组合。

[0135] 24) 如18)所述的导管,其中所述聚焦的激光束被构造为加热所述一个或更多个靶区域至45-75°C的温度。

[0136] 25) 如18)所述的导管,其中所述聚焦的激光束包括脉冲的激光辐射。

[0137] 26) 如18)所述的导管,其中所述可旋转光学元件以与所述导管主体的纵轴90度的角度偏斜所述激光束。

[0138] 27) 如18)所述的导管,其中所述可旋转光学元件偏斜所述聚焦的激光束穿过所述导管主体中的孔。

[0139] 28) 如18)所述的导管,其中所述可旋转光学元件位于所述导管主体的远端部分中。

[0140] 29) 如18)所述的导管,所述导管还包括驱动器,所述驱动器与所述可旋转光学元件耦合,用于旋转所述可旋转光学元件。

[0141] 30) 如29)所述的导管,所述导管还包括控制器,所述控制器与所述驱动器耦合,用于根据来自输入装置的输入信号控制所述驱动器。

[0142] 31) 如30)所述的导管,还包括把手,所述把手在所述近端或接近所述近端与所述导管主体耦合,其中所述输入装置与所述把手耦合。

[0143] 32) 如18)所述的导管,其中所述可旋转光学元件包括分束棱镜,所述分束棱镜偏斜所述激光束为聚焦于所述靶区域的第一束激光辐射和聚焦于检测器的第二束激光辐射。

[0144] 33) 如18)所述的导管,所述导管还包括透镜,所述透镜耦合在所述导管主体内。

[0145] 34) 如33)所述的导管,其中所述透镜包括用于校正像差的校正透镜。

[0146] 35) 如18)所述的导管,其中所述导管主体具有选择为适合通过内窥镜的管腔的外径。

[0147] 36) 用于减少受试者的器官中的至少一个神经区域中的神经活性的系统,所述系统包含:

[0148] 导管,所述导管包含:

[0149] 长的导管主体,所述导管主体具有近端和远端;

[0150] 激光发射元件,所述激光发射元件在所述远端或接近所述远端与所述导管主体耦合且被构造为发射聚焦的激光束;和

[0151] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件与所述激光发射元件耦合且被构造为导引所述聚焦的激光束至所述器官的壁之上或之下的一个或更多个靶区域,其中所述靶区域包括至少一个感觉神经,使得所述激光束被构造为导致对所述至少一个感觉神经的损害。

- [0152] 37) 如36)所述的系统,其中所述器官包括十二指肠且所述壁包括十二指肠壁。
- [0153] 38) 如37)所述的系统,其中所述导管包括腔内十二指肠导管。
- [0154] 39) 如37)所述的系统,所述系统还包括成像装置,所述成像装置被构造为捕捉有关所述十二指肠壁或与所述十二指肠壁的至少一部分接触的区域的结构信息。
- [0155] 40) 如39)所述的系统,所述系统还包括控制器,所述控制器被构造为基于所述结构信息确定所述一个或更多个靶区域。
- [0156] 41) 如39)所述的系统,其中所述成像装置包含内窥镜。
- [0157] 42) 如39)所述的系统,其中所述成像装置选自由以下组成的组:光学成像装置、热成像装置、超声成像装置、近红外成像装置、红外成像装置、基于光学相干断层成像(OCT)的成像装置及其组合。
- [0158] 43) 如39)所述的系统,其中所述结构信息包括所述十二指肠壁的层的位置。
- [0159] 44) 如39)所述的系统,其中所述结构信息包括与所述十二指肠壁接触的肠系膜层的位置。
- [0160] 45) 如36)所述的系统,其中所述激光元件包括至少一个光纤。
- [0161] 46) 如36)所述的系统,其中所述可旋转光学元件包括可旋转棱镜。
- [0162] 47) 如36)所述的系统,其中所述可旋转光学元件选自由以下组成的组:广角透镜、达夫棱镜、反转棱镜或“K”棱镜、 δ 棱镜或佩肯棱镜、色散棱镜、折光棱镜、分束棱镜、偏斜棱镜、三棱镜、梯形棱镜、格兰-泰勒棱镜或格兰-激光棱镜、高功率激光直角棱镜、反光镜及其组合。
- [0163] 48) 如36)所述的系统,其中所述激光束被构造为加热所述一个或更多个靶区域至45-75°C的温度。
- [0164] 49) 如36)所述的系统,其中所述激光束包括脉冲的激光辐射。
- [0165] 50) 如36)所述的系统,所述系统还包括至少一个压力诱导元件,所述压力诱导元件与所述导管主体耦合且被构造为对所述器官的壁的至少一部分施加压力。
- [0166] 51) 如50)所述的系统,其中所述至少一个压力诱导元件包括气球。
- [0167] 52) 如50)所述的系统,其中所述至少一个压力诱导元件还被构造为保持所述激光发射元件在适当的位置。
- [0168] 53) 如50)所述的系统,所述系统还包括控制器,所述控制器被构造为确定由所述至少一个压力诱导元件施加的压力。
- [0169] 54) 用于减少受试者的器官中的神经活性的方法,所述方法包括:
- [0170] 推进柔性、激光发射导管的远端到所述受试者的小肠内;
- [0171] 标识所述小肠的壁之上或之下的靶区域;和
- [0172] 从所述激光发射导管发射聚焦的激光束以接触所述靶区域,从而损害位于所述靶区域的至少一个感觉神经以至少部分地减少所述神经活性。
- [0173] 55) 如54)所述的方法,其中标识所述靶区域利用位于所述小肠中的可视化装置进行。
- [0174] 56) 如54)所述的方法,其中标识所述靶区域在所述推进步骤之前进行。
- [0175] 57) 如54)所述的方法,其中所述激光发射导管的所述远端被推进到所述十二指肠内,且其中所述小肠的壁包括十二指肠壁。

[0176] 58) 如54) 所述的方法, 所述方法还包括重复至少所述发射步骤以损害在所述靶区域或在不同靶区域的多于一个感觉神经。

[0177] 59) 如54) 所述的方法, 其中发射所述聚焦的激光束包括用与所述激光发射导管耦合的可旋转光学元件导引所述束。

[0178] 60) 如59) 所述的方法, 其中导引所述束包括使所述束成使得其穿过所述导管侧面上的孔的角度。

[0179] 61) 如59) 所述的方法, 所述方法还包括将所述束分为两束, 其中所述两束的第一束朝向所述靶区域。

[0180] 62) 用于阻断需要其的受试者的器官中至少一个神经区域中的神经活性的至少一部分的系统, 所述系统包含:

[0181] 导管, 所述导管用于阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分, 所述导管包含:

[0182] 长的导管主体, 所述导管主体具有近端和远端;

[0183] 激光发射元件, 所述激光发射元件在所述远端或接近所述远端与所述导管主体耦合且被构造为发射聚焦的激光束; 和

[0184] 扫描光学元件, 所述扫描光学元件与所述激光发射元件耦合且被构造为导引所述聚焦的激光束至所述器官的壁之上或之下的一个或多个靶区域, 其中所述靶区域包括至少一个感觉神经, 使得所述激光束被构造为导致对所述至少一个感觉神经的损害。

[0185] 63) 如62) 所述的系统, 其中所述激光的扫描靶向与十二指肠交界的血管-动脉-神经(VAN)以升高神经的温度并引起神经的损伤。

[0186] 64) 如62) 所述的系统, 其中所述扫描光学元件使得能够偏斜以下之一的光: (i) 与管腔轴平行的线; (ii) 围绕管腔轴。

[0187] 65) 如64) 所述的系统, 其中所述激光辐射包括被构造为由被插入以增强在所述靶的吸收的颜料强烈吸收的波长。

[0188] 66) 用于减少或阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分的方法, 所述方法包括:

[0189] 引入至少一个光发射元件装置到所述器官;

[0190] 驱动所述光发射元件以激活光敏剂以在所述器官的壁的至少一部分之上或之下、之内或与所述器官的壁的至少一部分接触的靶区域引起损伤, 从而损害位于所述靶区域的至少一个感觉神经以至少部分地减少所述神经活性。

[0191] 67) 如66) 所述的方法, 其中所述光敏剂包括特异性结合神经系统的元件的抗体。

[0192] 本发明的进一步的实施方案、特征、益处和适用性的完全范围将从以下提供的详述和附图变得明显。然而, 应理解, 详述尽管指出了本发明的优选实施方案, 仅通过示例的方式提供, 因为根据该详述, 在本发明的精神和范围内的多种改变和修改将对本领域技术人员变得明显。

附图说明

[0193] 示例性实施方案在附图中阐释。附图中显示的部件和特征的尺寸通常是为了展示的方便和清楚而选择的, 不必然按比例显示。预期本文公开的实施方案和附图将被认为是

说明性的而非限制性的。附图列在以下。

[0194] 图1A示意性阐释十二指肠的剖面,描绘十二指肠壁的各个层。

[0195] 图1B示意性阐释穿过十二指肠的侧向横截面,描绘十二指肠壁的各个层。

[0196] 图2A示意性阐释根据一些实施方案,被插入到十二指肠的管腔的导管。

[0197] 图2B示意性阐释根据某些实施方案,发射激光束的腔内十二指肠导管。

[0198] 图2C示意性阐释根据某些实施方案,穿过导管的纵向横截面。

[0199] 图2D示意性阐释根据某些实施方案,穿过导管的纵向横截面。

[0200] 图3A示意性阐释根据一些实施方案,穿过十二指肠和插入十二指肠的管腔的导管的一部分的纵向横截面。

[0201] 图3B示意性阐释根据某些实施方案,穿过导管的一部分的纵向横截面。

[0202] 图4示意性阐释根据一些实施方案,穿过十二指肠和插入十二指肠的管腔的导管的一部分的纵向横截面。

[0203] 图5A示意性阐释根据一些实施方案,插入十二指肠的管腔的导管,其包含激光元件和泄气的气球。

[0204] 图5B示意性阐释根据一些实施方案,插入十二指肠的管腔的导管,其包含激光元件和对十二指肠壁施加压力的充气的气球。

[0205] 图6示意性阐释,根据一些实施方案,发射激光束的腔内十二指肠导管。

[0206] 图7示意性阐释使用被组织吸收、但光束被聚焦于靶向的层的激光的替代实施方案。

[0207] 图8示意性阐释图6的腔内十二指肠导管的一个实施方案,显示透镜及其分离激光束的能力。

[0208] 图9示意性阐释具有组装在内窥镜上的导管的内窥镜。

[0209] 详述

[0210] 在以下说明书中,将描述本公开内容的多个方面。为了说明的目的,列出具体构造和细节以提供本公开内容的不同方面的透彻理解。然而,对本领域技术人员还将明显的是,本公开内容可在没有本文展示的具体细节情况下实践。此外,熟知的特征可被省略或简化以不使本公开内容晦涩。

[0211] 如本文所用的术语“包含”、“包括”、“具有”及其词形变化,是指“包括但不限于”。术语“包含”和“包括”在一些实施方案中分别限于“由…组成”。术语“由…组成”是指“包括并限于”。术语“基本上由…组成”是指,组合物、方法或结构可包括另外的成分、步骤和/或部分,但仅当该另外的成分、步骤和/或部分不实质性地改变请求保护的组合物、方法或结构的基本和新颖特征时。在本申请的说明书和权利要求书中,词语“包含”、“包括”和“具有”的每一个及其形式,不必限于该词语可关联的列表中的成员。

[0212] 如本文所用的,除非上下文另外清楚指明,否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”包括复数指代物。例如,术语“一个化合物”或“至少一个化合物”可包括多个化合物,包括其混合物。

[0213] 如本文所用的术语“约”是指规定值的加/减10%。如本文所用的,术语“多个”是指至少两个。

[0214] 应理解,为了清楚起见在单独实施方案的上下文中描述的本公开内容的某些特

征,也可在单个实施方案中组合提供。反之,为了简洁起见在单个实施方案的上下文中描述的本公开内容的多个特征,也可单独地或以任何适合的亚组合或在本公开内容的任何其他描述的实施方案中适当地提供。在各个实施方案的上下文中描述的某些特征不被认为是那些实施方案的必需特征,除非该实施方案无那些元件不可实施。

[0215] 本公开内容将分别于2013年1月31日和2013年6月16日提交的名称为“ENDOLUMINAL INTERVENTIONS FOR MANAGEMENT OF TYPE2DIABETES, INSULIN RESISTANCE AND OBESITY”的美国临时专利号61/758,816和61/835,597通过引用全文并入本文。

[0216] 根据一个方面,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的器官中的神经活性的至少一部分的方法,所述方法包括:

[0217] 引入至少一个激光元件到所述器官;

[0218] 驱动所述激光元件以发射激光辐射;

[0219] 聚焦激光辐射于所述器官的壁的至少一部分中或与所述器官的壁的至少一部分接触的靶区域,其中所述靶区域包含感觉神经,使得辐射被构造为导致对感觉神经的至少一部分的损害。

[0220] 根据一些实施方案,器官是小肠或十二指肠。根据一些实施方案,器官的壁是十二指肠的壁或十二指肠壁。

[0221] 根据一些实施方案,尽管对感觉神经的至少一部分导致损害,感觉神经周围组织的功能活性被保持。

[0222] I.生物学定义

[0223] 如本文所用的,术语“十二指肠”是指脊椎动物的胃肠道的小肠处于胃和空肠之间的部分。根据一些实施方案,十二指肠包括胃的幽门。根据一些实施方案,胃的幽门包括以下的至少一个:幽门窦、幽门管及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,十二指肠包括十二指肠-空肠接合点。根据一些实施方案,十二指肠包括管腔和环绕管腔的十二指肠壁。如本文所用的,术语“十二指肠壁”和“十二指肠的壁”可互换地使用。

[0224] 根据一些实施方案,十二指肠壁由管腔向外包括以下层:粘膜绒毛层、包括粘膜下神经丛的粘膜下层、环肌层、肠肌丛、纵肌层和腹膜层/肠系膜层。根据一些实施方案,环肌层和纵肌层的组合在本文称为肌层。

[0225] 根据一些实施方案,术语“粘膜下神经丛”和“麦斯纳氏神经丛”可互换地使用并指存在于十二指肠壁的粘膜下层的神经丛。根据一些实施方案,粘膜下神经丛在十二指肠中传递神经信号。根据一些实施方案,粘膜下神经丛传递神经信号至十二指肠外的神经,诸如但不限于迷走神经、十二指肠神经节、交感神经、副交感神经及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,粘膜下神经丛主要包括感觉神经元。根据一些实施方案,粘膜下神经丛传递十二指肠中的化学和/或机械感应器的活动产生的神经信号。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,粘膜下神经丛传递十二指肠中的化学和/或机械感应器的活动产生的神经信号,所述神经信号被构造为被食物通过十二指肠激活。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0226] 根据一些实施方案,术语“奥尔巴赫神经丛神经丛”和“肠肌丛”可互换地使用并指存在于十二指肠壁的肌层的神经丛。根据一些实施方案,由食物通过十二指肠引起的来自

十二指肠壁中机械感应器和/或化学感受器的信号穿过肠肌丛。

[0227] 现在对图1A进行参考,图1A显示穿过十二指肠的一部分的剖面100的示意图,描绘根据一些实施方案的十二指肠壁各个层。管腔102由粘膜104围绕,粘膜转而由粘膜下层106围绕。粘膜下层106包括粘膜下神经丛108。粘膜下神经丛108支配神经124a、124b、124c、124d、124e和124f,神经124a、124b、124c、124d、124e和124f是分别存在于十二指肠壁的肠系膜层120的静脉、动脉和神经(VAN)排列122a、122b、122c、122d、122e和122f的一部分。根据一些实施方案,神经124a、124b、124c、124d、124e和124f传递十二指肠以外的信号至神经诸如但不限于,迷走神经、交感神经、副交感神经或其组合。VAN(静脉、动脉和神经)排列122a、122b、122c、122d、122e和122f的血管连接于十二指肠壁中的血管110。环肌层112围绕粘膜下层106。肠肌丛116存在于环肌112和纵肌118之间存在的肌间基质114中。纵肌118由肠系膜层/腹膜层120围绕。图1B描绘穿过十二指肠剖面100的横截面,显示管腔102、粘膜104、包括粘膜下神经丛108的粘膜下层106、环肌112、肠肌丛116、纵肌118和肠系膜层/腹膜层120。

[0228] 根据一些实施方案,阻断器官诸如十二指肠中神经活性的至少一部分,是指阻断器官的感觉神经元中神经活性的至少一部分。根据一些实施方案,阻断十二指肠中神经活性的至少一部分是指阻断至少一个靶区域中的神经活性。根据一些实施方案,阻断十二指肠中神经活性的至少一部分是指阻断至少一个靶区域中的感觉神经活性。根据一些实施方案,阻断十二指肠中神经活性的至少一部分是指阻断响应于食物通过十二指肠的神经活性的至少一部分。根据一些实施方案,阻断十二指肠中神经活性的至少一部分是指阻断响应于食物通过十二指肠的感觉神经元的神经活性的至少一部分。根据一些实施方案,食物通过十二指肠引起十二指肠中的神经活性。根据一些实施方案,食物通过十二指肠引起十二指肠中感觉神经元的活性。根据一些实施方案,食物通过十二指肠引起十二指肠中的神经活性,作为对由食物通过触发的信号的响应,所述信号诸如但不限于,神经激素信号、从机械感应器接收的信号、从化学感应器接收的信号及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0229] 根据一些实施方案,阻断靶区域中神经活性是指以下的至少一个:减少靶区域中至少一些神经元中的神经传导、消除靶区域中至少一些神经元中的神经传导、减少靶区域中至少一些突触中的神经传导、消除靶区域中至少一些突触中的神经传导或其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。如本文所用的,术语“神经元”和“神经”可互换地使用。

[0230] 根据一些实施方案,靶区域是包含位于十二指肠壁的或与十二指肠壁的至少一部分接触的感觉神经元的区域。根据一些实施方案,靶区域位于十二指肠壁的至少一个层内。根据一些实施方案,靶区域位于十二指肠壁与感觉神经之间的交界,所述感觉神经被构造为将神经信号传出十二指肠,诸如但不限于,VAN(静脉、动脉和神经)排列中的神经元。根据一些实施方案,靶区域包括构造为在十二指肠内传递内部神经信号的感觉神经元。根据一些实施方案,靶区域包括构造为在十二指肠壁内的神经丛和/或化学/机械感应器之间传递信号的感觉神经元。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,靶区域包括构造为将神经信号传递出十二指肠以外至各种神经节和/或神经,诸如但不限于迷走神经和/或各种交感和/或副交感神经。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0231] 根据一些实施方案,靶区域包括构造为响应于食物通过十二指肠传递信号的感觉神经元。如本文所用的,术语“感觉神经元”涉及被构造为传递对应于感觉刺激的神经刺激的神经元。根据一些实施方案,感觉神经元被物理和/或化学刺激激活,所述感觉神经元诸如但不限于十二指肠壁上的机械感应器和/或化学感受器。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,公开的方法中靶区域中的感觉神经元涉及构造为传递由食物通过十二指肠引起的感觉刺激的感觉神经元。如本文所用的,术语“运动神经元”涉及构造为直接或间接地引起肌肉运动的神经元。

[0232] 根据一些实施方案,靶区域包括构造为响应于从十二指肠壁中的机械感应器和/或化学感受器接收的信号传递信号的感觉神经元。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,靶区域包括构造为响应于从十二指肠壁中的机械感应器和/或化学感受器接收的、响应于食物通过十二指肠的信号传递信号的感觉神经元。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0233] 根据一些实施方案,靶区域包括肠肌丛、粘膜下神经丛或其组合的至少一部分。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,靶区域包括粘膜下神经丛的至少一部分。根据一些实施方案,靶区域包括十二指肠壁的肠系膜层中存在的VAN排列中的神经元的至少一部分。根据一些实施方案,靶区域包括连接十二指肠于十二指肠壁的肠系膜层中存在的VAN排列的神经元的至少一部分。

[0234] 根据一些实施方案,靶区域包括选自由以下组成的组的区域中的神经元的至少一部分:肠肌丛、粘膜下神经丛、迷走神经的十二指肠支、支配十二指肠壁的交感神经、支配十二指肠壁的副交感神经、十二指肠壁中的VAN排列及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,靶区域包括前(左)迷走神经。根据一些实施方案,靶区域包括前(左)迷走神经与十二指肠的交界。根据一些实施方案,靶区域包括左迷走神经的肝支的至少一部分和/或迷走神经的胃十二指肠支的至少一部分。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0235] 根据一些实施方案,靶区域还可包括运动神经元。根据一些实施方案,肠肌丛中的靶区域还可包括运动神经元。不希望限于任何理论或机制,运动神经元可能能够在损害后再生,从而使得能够对靶区域中的感觉神经元引起损害,同时保持靶区域中的运动神经元的功能活性。

[0236] II. 激光元件和导管

[0237] 根据一些实施方案,公开的方法包括引入至少一个激光元件到器官,诸如受试者的十二指肠的管腔。根据一些实施方案,激光元件是被构造为发射激光辐射的元件。根据一些实施方案,激光元件是指被构造为传递激光辐射的光机械系统。如本文所用的,术语激光元件、光机械系统和光机械头可互换地使用。根据一些实施方案,激光元件是被构造为发射聚焦的激光辐射的元件。根据一些实施方案,激光元件被包括在,且可能位于导管中。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,激光元件附连于导管。根据一些实施方案,激光经由至少一个光纤连接于导管和/或激光元件。根据一些实施方案,通过使用导管将光机械头引入受试者的十二指肠的管腔。根据一些实施方案,通过使用内窥镜将光机械头引入受试者的十二指肠的管腔。如本文所用的,术语“导管”和“腔内十二指肠导管”可互换地使用并指被构造为被引入十二指肠的管腔的导管。根据一些实施方案,导管被

构造为经由受试者的口被引入十二指肠的管腔。根据一些实施方案,导管被构造为被通过结肠引入。根据一些实施方案,导管具有近端区域和远端区域。在某些实施方案中,远端区域具有一个或更多个孔。根据一些实施方案,导管的远端区域具有比导管的近端区域大的直径。根据一些实施方案,远端区域由与导管的近端区域不同的材料制成,诸如但不限于包括亲水涂层。

[0238] 根据一些实施方案,激光元件包括至少一个光纤。根据一些实施方案,激光元件包括光纤的至少一部分。根据一些实施方案,光纤被构造为发射激光辐射。根据一些实施方案,光纤功能地连接于激光源。根据一些实施方案,激光元件功能地连接于激光源。根据一些实施方案,激光元件包括激光源。根据一些实施方案,激光源在激光元件被插入的受试者之外。

[0239] 根据一些实施方案,激光元件包括可旋转光学元件。根据一些实施方案,可旋转光学元件是可旋转棱镜。根据一些实施方案,可旋转光学元件是可旋转镜子。根据一些实施方案,可旋转光学元件是可旋转分束器。根据一些实施方案,可旋转光学元件位于导管的远端区域。

[0240] 现在对图2A进行参考,图2A描绘根据一些实施方案,使用公开的方法、系统和设备。将包括激光元件220A的导管218A引入十二指肠200的管腔216。激光元件220A经由光学窗222A发射聚焦的激光辐射224A。激光辐射224A跨越粘膜层214并聚焦于粘膜下层210至靶粘膜下神经丛212。根据一些实施方案,激光元件220A可以是光机械头,被构造为靶向粘膜下神经丛212。根据某些实施方案,选择性靶向通过利用结合神经系统的元件的化学物质实现。根据其他实施方案,激光元件220A可发射聚焦于肌层上的一部分诸如环肌208和纵肌层204的激光辐射。根据其他实施方案,激光元件220A可发射聚焦于位于环肌208与纵肌层204之间的肠肌丛206的一部分的激光辐射。根据某些实施方案,激光元件220A可发射聚焦于包含支配十二指肠壁的感觉神经元的肠系膜层202中的靶区域的激光辐射。根据一些实施方案,激光辐射可以是以聚焦于靶区域的线或跨包含支配十二指肠壁的感觉神经元的肠系膜层202中的交界区域扫描的点的形式。根据某些实施方案,激光元件220A可发射聚焦于靶区域或十二指肠200的管腔216中的其他区域的激光辐射。

[0241] 图2B阐释根据一些实施方案的腔内十二指肠导管。导管218B包括激光元件220B,其经由孔222B发射激光辐射224B。根据一些实施方案,激光辐射224B具有相对于导管218B的角度(θ)。根据一些实施方案,角度(θ)可以是90度,或具有被构造为传送激光辐射224B至期望的靶区域的锐角或钝角。根据一些实施方案,激光元件220B是可旋转的,使得激光辐射224B可聚焦至大体上环形的轨迹中的多个靶区域。根据一些实施方案,激光元件220B是围绕导管218B的纵轴236可旋转的。根据一些实施方案,驱动器被用于旋转激光元件。根据一些实施方案,激光元件220B的旋转角度238可以是,但不限于围绕导管218B的纵轴236成0、30、45、70、90、120、150、180或360度。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0242] 图2C阐释穿过图2B中阐释的腔内十二指肠导管的纵向横截面。导管218C包括光机械头220C和光纤226。根据一些实施方案,光纤226功能地连接于激光源。光纤226至少部分地包括在光机械头220C中并发射激光辐射228。激光辐射228朝向于偏斜激光辐射228至激光辐射224C的可旋转棱镜234。尽管可旋转棱镜234描绘为三棱镜,应注意的是,可使用任何适合的形状,诸如但不限于,椎体、六边形或立方体。可使用其他此类棱镜、或本领域已知的任

何其他相关的棱镜或透镜元件。另外的细节在关于光学透镜系统的VIII部分中提供。

[0243] 如所示的,激光辐射224C经由光学窗222C离开光机械头220C并被导引向十二指肠壁中的靶区域。根据一些实施方案,光学窗222C是孔。根据其他实施方案,导管218C的壁是透光的,避免了对孔或光学窗的需要。根据一些实施方案,多于一个孔位于导管218C的壁。根据一些实施方案,光学窗222C可以允许激光辐射224C离开光机械头220C的角度和/或位置定位。

[0244] 图2D阐释根据本公开内容的某些实施方案,穿过腔内十二指肠导管的纵向横截面。导管218D包括激光元件220D和光纤226A。根据一些实施方案,光纤226A发射穿过透镜240朝向反射分束器234D的激光辐射224D。激光辐射224D穿过透镜248和光学窗222D朝向靶区域。根据一些实施方案,反射分束器234D是部分折光镜子,被构造为使得从靶区域反射回的激光辐射的一些和/或散射的辐射的一些能够穿过透镜242并被成像元件246收集。成像元件246可以是用于捕捉关于十二指肠和/或周围组织的结构的信息的任何适合的元件。根据一些实施方案,成像元件246被构造为使得能够确定激光束224D是否聚焦于期望的靶区域和/或实时监测辐射过程。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,激光元件220D包括围绕导管218D的纵轴连同透镜240,242、反射分束器234D和成像元件246旋转的工具。根据一些实施方案,成像元件246可包括单个或多个检测器诸如CMOS和/或CCD。根据一些实施方案,成像元件246不被构造为旋转并可使得能够仅在围绕导管218D的纵轴旋转的一部分期间成像。成像元件的非限制性实例可以是但不限于静止并围绕导管218D的线性阵列照相机或阵列检测器,诸如CCD或CMOS芯片线性阵列。根据一些实施方案,成像元件246包括处理器或控制器或功能连接于处理器或控制器以控制和处理关于十二指肠和/或周围组织的结构的信息。根据一些实施方案,处理器或控制器被构造为处理关于与激光束相互作用后靶区域特征的变化变化的信息。根据一些实施方案,如果需要,用于聚焦的光路可用于成像,诸如但不限于,利用共焦光学原理。可选地,不同光路可用于在靶区域聚焦激光辐射和成像。根据非限制性实例,成像可利用技术诸如但不限于,近红外(NIR)、基于荧光直接可见的光学成像(visible direct of fluorescence based optical imaging)、基于超声的成像、光声显微镜术、基于光学相干断层成像(OCT)的成像或其任何组合进行。根据一些实施方案,为了实施基于光声效应的光声成像/显微镜术,所述光声效应中,脉冲能量引起对组织的激光能量吸收和机械特征敏感的声波,将至少一个声换能器附连至与组织直接或半直接接触的、或经由液体通过界面的导管。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0245] III. 激光元件和激光辐射的类型

[0246] 根据一些实施方案,公开的方法包括聚焦激光辐射于在受试者的器官的至少一部分内或与受试者的器官的至少一部分接触的靶区域,诸如受试者的十二指肠和/或十二指肠壁,以选择性地烧蚀和/或损害神经元,诸如但不限于感觉神经,包括但不限于十二指肠的粘膜下神经丛或肠肌丛中的感觉神经。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0247] 根据一些实施方案,激光辐射是不被构造为在受试者的器官的组织诸如受试者的十二指肠中被显著吸收的激光辐射。根据一些实施方案,不被构造为在靶区域以外的组织中被吸收的激光辐射在其向靶区域的路径上可穿过十二指肠的至少一个层,而不导致对所述十二指肠的至少一个层的损害。在非限制性实例中,不被构造为在靶区域以外的组织中

被显著吸收的激光辐射被导引朝向于十二指肠的粘膜下层中的靶区域,可横越十二指肠的粘膜层而不损害它。根据一些实施方案,不被构造为在靶区域以外的组织中吸收的激光辐射是被构造为引起足以跨能流密度阈值(fluencethreshold)以损害组织的能量峰或起始导致仅在靶区域中损害的过程的激光辐射。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0248] 根据一些实施方案,不被构造为在靶区域以外的组织中被吸收的激光辐射选自由以下组成的组:脉冲的激光或CW激光或近红外(NIR)中的准CW辐射或可见光及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,NIR激光辐射通常在700-1350nm的范围。根据一些实施方案,激光辐射通常在700-1350nm的范围。根据一些实施方案,激光辐射在选自由以下组成的组的范围:700-900nm、700-1100nm、1000-1350nm和1000-1200nm。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据非限制性实例,适合的NIR激光辐射由脉冲的掺钕钇铝石榴石(Nd:YAG)激光产生,所述激光发射波长1064nm的辐射。

[0249] 根据一些实施方案,激光辐射是起始与组织的基于非线性的相互作用过程和非线性能量吸收和相互作用的脉冲的激光辐射。不希望限于任何理论或机制,朝向组织的短的脉冲的聚焦的激光可导致与组织的非线性相互作用,使得等离子体形成和/或光烧蚀仅发生在组织中的这样的位置:在该位置中在给定区域的能量峰具有足够高以跨预先确定的阈值的能流。根据一些实施方案,聚焦区域中足够高峰值功率的存在下的光烧蚀可伴有组织对激光束的吸收的一些水平,即使是小的。通过这种方式,可使用不被组织吸收或不被组织强吸收的激光,从而高能量不显著影响粘膜层,以便不跨光束不被聚焦的区域中的能流密度阈值。

[0250] 根据一些实施方案,聚焦的脉冲的激光被构造为在激光的靶区域以外的组织中不被吸收。根据一些实施方案,聚焦的脉冲的激光被构造为在激光的靶区域以外的组织中不被显著吸收。根据一些实施方案,组织中激光辐射的显著吸收是被构造为导致对组织损害的吸收。通过示例,利用1064nm激光和5-10nsec脉冲,Q转换的Nd:YAG激光可用于以50-250mJ/mm²量级的通量起始损害。根据其他实施方案,如果使用二次谐波532nm激光,可采用25-75mJ/mm²的通量。随着组织中的吸收显著更高,这一通量可以降低。不希望限于任何理论或机制,以以上激光的通量的这些水平能够跨导致组织的化学和/或机械分布的烧蚀阈值并可导致靶区域的直接的或诱导的损害。可选地,较低通量可以较短脉冲使用,其即使当吸收非常低时也在靶区域中引起等离子体形成。取决于脉冲宽度,这可降低阈值能流密度多于一个数量级,并在1mJ/mm²与fsec脉冲的范围中,即使当线性吸收可忽略时(Alexander A.Oraevsky等,IEEE JOURNAL OF SELECTED TOPICS IN QUANTUM ELECTRONICS,VOL.2, NO.4,DECEMBER 1996)。根据一些实施方案,低于这些能流密度阈值的通过组织的激光束,将不起始非线性相关的损害效果并将使对所述激光不聚焦于其上的靶区域以外的组织的影响和损害最小化。

[0251] 根据一些实施方案,聚焦的脉冲的激光在激光的靶区域以外的组织中被最小地线性吸收。根据一些实施方案,聚焦的脉冲的激光在激光的靶区域以外的组织中被最小地吸收,使得靶区域以外的组织不被损害。根据一些实施方案,聚焦的脉冲的激光在激光的靶区域以外的组织中被最小地吸收,使得靶区域以外的组织保持功能活性。根据一些实施方案,利用脉冲的激光阻止吸收或引起十二指肠壁的粘膜和/或肌层中激光辐射的不显著吸收。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。可被用于产生此类激光辐射的激光的非限制

性实例包括微Q-转换的Nd:YAG激光,诸如但不限于,由Kigre (MK-367) 制造的那些,其非常致密并产生当足够聚焦时可跨烧蚀阈值的光束、标准闪光泵的Q-转换的激光(包括为自身Q-转换的那些)、高重复率固态二极管泵的Nd:YAG激光、利用小光斑以获得足够高的峰值功率以导致损害的光纤激光或其任何组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。其他非限制性实例包括CW、准CW或Q转换的激光。适当的激光可以是例如,532nm的双重YAG、或980nm808nm的激光二极管、在1,500nm范围中的激光或在~2微米的钕/铒激光。

[0252] 根据一些实施方案,聚焦的脉冲的激光在靶以外的组织中被部分地线性吸收但通量在靶处较高以在激光束吸收后升高组织的温度至聚焦靶区域与非聚焦区域相比较高的温度。

[0253] 现在对图3A进行参考,图3A阐释根据一些实施方案,通过使用不被构造为在靶区域以外的组织中被显著线性吸收的激光辐射阻断十二指肠壁中的神经活性。图3A描绘穿过十二指肠300和被引入十二指肠300的管腔的导管316的一部分的纵向横截面。十二指肠300的十二指肠壁包括粘膜层302A、302B、粘膜下层304A、304B,其包括粘膜下神经丛(分别是306A和306B)、环肌308A、308B、肠肌丛310A、310B、纵肌312A、312B和肠系膜层314A、314B。

[0254] 导管316包括激光元件318和部分地包括在激光元件318中的光纤320。光纤320发射激光辐射322A、322B,激光辐射322A、322B通过准直透镜330然后被可旋转棱镜324旋转并被聚焦透镜332聚焦使得聚焦的激光辐射326朝向靶区域328。十二指肠壁中的靶区域328包括粘膜下神经丛306A的感觉神经元的一部分。根据一些实施方案,聚焦透镜332被构造为与可旋转棱镜324和/或其他反射工具一起旋转。根据一些实施方案,准直透镜330是可旋转的且任选地是旋转激光元件318的一部分。根据一些实施方案,激光元件318还包括至少一个聚焦元件,诸如但不限于至少一个透镜332,该聚焦元件被构造为在靶区域328聚焦激光辐射326。根据一些实施方案,至少一个聚焦元件能够以与导管316的纵轴的不同角度,包括但不限于0、30、45、70或90度聚焦激光辐射326,使得激光辐射被构造为朝向期望的靶区域。

[0255] 根据一些实施方案,激光辐射326是不均匀的,使得激光辐射326的能量水平在其被聚焦的靶区域328最高。根据一些实施方案,激光辐射326被构造为引起与组织的非线性相互作用,使得激光辐射326的能量水平仅足够高至引起在其被聚焦的靶区域328内的损害而不引起周围组织的损害。激光辐射326是被构造为在组织中不被吸收或不显著被吸收的激光辐射。根据一些实施方案,透镜332放置在转换器上以使得能够控制焦面。取决于配置,典型的焦距可以在2-25mm的范围中。根据一些实施方案,激光辐射322A、322B的典型的光束直径334在1-20mm的范围中。通过示例的方式,如果为了准直离开光纤320的高斯形状光束利用准直透镜330获得5mm准直的光束,且15mm聚焦透镜用作聚焦透镜332,可形成在10微米的范围中、聚焦深度在数十微米范围中的光斑(取决于像差和散射),从而使得能够实现局部的损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0256] 根据一些实施方案,激光辐射326是脉冲的激光、准CW或CW激光或其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,激光辐射326被构造为仅在靶区域328引起损害且对其为了到达靶区域328而经过的粘膜302A和其已经到达靶区域328后经过的十二指肠层310A、312A、314A不引起损害或引起不显著损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0257] 根据一些实施方案,激光辐射326聚焦于靶区域328或在一些实施方案中,其解剖

区域304A以及因此激光辐射326仅在靶区域328或304A中分别跨烧蚀阈值。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0258] 根据一些实施方案,激光辐射326被构造为具有足够的线性光学吸收以在吸收后升高组织温度且在表面还不被强烈吸收,以使得能够实现足够大的穿透深度。通过示例的方式,可使用808CW激光束,因为其在组织中部分地被吸收但可有效穿透数mm。取决于光斑大小和照明长度,在100mW-10Watts范围中的激光束可用于在焦面升高组织温度至预先确定的热窗诸如45-75摄氏度。根据一些实施方案,激光辐射326聚焦于靶区域328且因此引起仅在靶区域328内导致热引起的损害的温度升高。

[0259] 根据一些实施方案,可旋转棱镜324和/或激光元件318被构造为旋转且使得能够导引激光辐射326于其他靶区域,诸如但不限于包含粘膜下神经丛306B的感觉神经元的一部分的靶区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0260] 根据一些实施方案,可旋转棱镜324和/或激光元件318被构造为旋转切使得能够导引激光辐射326于若干靶区域,诸如但不限于包含肌层中感觉神经元和/或运动神经元的一部分的靶区域诸如肠肌丛310B。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0261] 根据一些实施方案,激光辐射被构造为经由位于导管316的壁的至少一个孔聚焦于靶区域。根据一些实施方案,激光辐射在靶区域和靶区域周围组织中是可吸收的。根据一些实施方案,激光辐射聚焦于靶区域,使得其在靶区域中引起其主要损害而使对靶区域周围的层的附带影响最小化。

[0262] 根据一些实施方案,可吸收的激光辐射由选自由以下组成的组的激光源产生:连续波(CW)激光、准连续波激光、Q-转换的激光及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据非限制性实例,激光辐射由选自由以下组成的组的激光产生:发射波长532nm的辐射的双重YAG激光、发射波长808nm-980nm的辐射的激光二极管、发射波长1500nm的辐射的激光二极管、2微米钛钪及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0263] 根据一些实施方案,激光辐射是高功率808nm辐射。根据一些实施方案,高功率激光辐射诸如808nm辐射被构造为使得能够同时靶向诸如跨十二指肠的纵线的形状。根据图3B中阐释的实施方案,同时靶向诸如跨十二指肠的纵线的形状可通过使激光辐射穿过导引激光辐射226'在靶区域328'的圆柱形透镜332'来实现。根据一些实施方案,同时靶向诸如跨十二指肠的纵线的形状是朝向十二指肠壁的边缘壁中的焦面以靶向十二指肠与神经节和/或迷走神经的交界和/或VAN交界。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。注意,除了圆柱形透镜332'和激光辐射226',图3B中的所有元件对应于图3A中的元件。

[0264] 根据一些实施方案,由激光源诸如CW或准CW产生的此类激光辐射或脉冲的激光可利用光学器件聚焦于十二指肠壁的外层。可选地,这可通过利用纵向地聚焦的光束来进行,该聚焦的光束跨十二指肠的线性方式移动或通过跨十二指肠移动激光元件。根据其他实施方案,通过利用圆柱形透镜,线点可聚焦于靶区域并围绕管腔轴旋转,如在图3B中示例的,其中圆柱形透镜332'聚焦于与旋转轴平行的焦面。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,可使用激光诸如高功率808nm激光,从而使得能够同时暴露跨十二指肠的纵线;诸如使用CW或准CW照明;其中光学器件用于在十二指肠壁的外段聚焦光束。

[0265] 根据另一实施方案,激光辐射由耦合于以不同长度照明的一系列光纤(其形成一束)的激光或利用与反射器和圆柱形透镜组合的圆柱形漫射光纤(诸如MedLight圆柱形光

漫射体Model RD)产生,以获得部分地环形的照明。基于此类光纤的实施方案还可联合之前的实施方案使用以产生环形样影响或产生旋涡或螺旋样影响。在另一实施方案中,激光二极管的阵列可用于同时导引激光辐射至靶区域。

[0266] 根据一些实施方案,激光辐射在靶区域引起的损害高于在其周围引起的。不希望限于任何理论或机制,由于在靶区域更高的温度升高,激光辐射在靶区域引起的损害高于在其周围引起的。根据一些实施方案,聚焦的激光辐射在其光路引起的损害小于在聚焦的激光辐射的焦面引起的损害。根据一些实施方案,尽管激光辐射的强度衰减和/或吸收和/或散射,激光辐射在靶区域引起的损害高于在其周围引起的。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,聚焦的激光辐射的焦面是在激光辐射的靶区域。

[0267] 在又另一实施方案中,具有范围从微的数百(micro-hundreds of)秒至微秒的自由振荡脉冲(free running pulses)的2.9激光(诸如3Mikron Er:YAG激光)或皮克秒激光(诸如由Attodyne Lasers制造的PIRL)或纳秒激光可用于通过烧蚀在十二指肠壁中生成非常薄的控制的切割。控制的切割可以用其他激光诸如但不限于,铥或355nm进行。根据一些实施方案,第二激光可与产生公开的激光辐射的激光源联合使用以帮助凝结。根据一些实施方案,激光切割粘膜下神经丛可伴随着利用机械切割的肌层中神经元件的能量引起的损害以避免壁穿孔。根据一些实施方案,机械切割深度通过成像确定。根据一些实施方案,控制和成像切割深度被实时进行。

[0268] IV. 靶区域组织和靶区域以外的组织中的激光吸收

[0269] 现在对图4进行参考,图4显示根据一些实施方案,通过使用可在靶区域以外的组织中被吸收的激光辐射阻断十二指肠壁中的神经活性。图4描绘穿过十二指肠400和被引入十二指肠400的管腔的导管416的一部分的纵向横截面。十二指肠400的十二指肠壁包括粘膜层402A、402B、包括粘膜下神经丛(分别是406A和406B)的粘膜下层404A、404B、环肌408A、408B、肠肌丛410A、410B、纵肌412A、412B和肠系膜层414A、414B。

[0270] 导管416包括激光元件418和部分地包括在激光元件418中的光纤420。根据一些实施方案,激光元件418是可旋转的。光纤420发射激光辐射422A、422B,激光辐射422A、422B被透镜440准直并被可旋转分束器424操作,使得聚焦的激光辐射430通过透镜442聚焦在十二指肠壁中的靶区域432。靶区域432包括粘膜下神经丛406A的感觉神经元的一部分。被反射回和/或散射的激光辐射426A、426B经由透镜444被导引向成像元件428。成像元件428可以是照相机或本领域已知的任何成像元件。根据一些实施方案,透镜440可用于在靶区域生成期望的聚焦,避免对透镜442的需要。

[0271] 根据一些实施方案,激光元件418还包括转换器上的至少一个聚焦元件以对齐焦点,所述聚焦元件诸如但不限于至少一个透镜442,其被构造为在靶区域432聚焦激光辐射430。根据一些实施方案,激光元件418可被用在十二指肠的管腔或其他管腔中以产生一系列影响。根据一些实施方案,透镜442是圆柱形透镜,其产生垂直于管腔轴的线点并任选地逐步旋转以在垂直于管腔轴的十二指肠的横截平面中产生环形影响。

[0272] 根据一些实施方案,靶是其他层诸如十二指肠的肌层或边缘。

[0273] 根据一些实施方案,激光辐射430的能量水平在其被聚焦的靶区域432最高。根据非限制性实例,在靶处获得直径100微米的光斑、在808nm的1Watt CW激光以通过照明靶区域数秒至数十秒升高温度来引起损害。根据一些实施方案,激光辐射430在靶区域432周围

区域434和436中被吸收,其中引起的温度升高被保持在低于在照明阶段中引起损害的。根据一些实施方案,由激光辐射430对十二指肠组织提供的能量水平在靶区域432比在区域434和436更高。根据一些实施方案,由激光辐射430引起的损害在靶区域432比在区域434和436更高。根据一些实施方案,由激光辐射430引起的热损害在靶区域432比在区域434和436更高。根据一些实施方案,由激光辐射430引起的温度升高在靶区域432比在区域434和436更高。根据一些实施方案,由激光辐射430引起的温度升高在靶区域432比在区域434和436更高,使得仅在靶区域432且不在区域434和436引起热损害。根据一些实施方案,由激光辐射430引起的烧蚀在靶区域432比在区域434和436更高。根据一些实施方案,由激光辐射430向十二指肠组织传递的能量在靶区域432比在区域434和436更高,使得其在靶区域432而不是区域434和436足够高以引起烧蚀。根据一些实施方案,由激光辐射430引起的影响在靶区域432比在区域434和436更高,从而在靶区域432而不是区域434和436中导致物理效应。

[0274] 根据一些实施方案,激光辐射被构造为对靶区域中感觉神经的至少一部分导致损害,同时保持感觉神经周围组织的功能活性。根据一些实施方案,激光辐射被构造为对靶区域中感觉神经的至少一部分导致损害,同时保持靶区域中感觉神经周围组织的功能活性。根据一些实施方案,激光辐射被构造为对靶区域中感觉神经的至少一部分导致损害,同时保持靶区域中神经周围组织的功能活性。根据一些实施方案,激光辐射被构造为对靶区域中感觉神经的至少一部分导致损害,同时保持靶区域周围组织的功能活性。根据一些实施方案,损害是急性亚烧蚀(sub-ablative)损害。根据一些实施方案,对神经引起急性亚烧蚀损害导致以神经细胞死亡告终的一系列生物化学步骤。根据一些实施方案,传出神经元能够从根据本公开内容引起的损害恢复。根据一些实施方案,传出神经元能够从根据本公开内容引起的损害恢复,使得它们保持其功能活性。

[0275] 根据一些实施方案,对神经元的损害选自由以下组成的组:热损害、烧蚀、机械损害及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,对神经元的损害的一种类型是去神经。根据一些实施方案,损害显著减少或完全消除靶区域中感觉神经元的神经活性。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,损害导致切割和/或除去靶区域中感觉神经元的至少一部分。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,损害阻止在靶区域的神经元和/或突触中神经信号的传播。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0276] V. 对靶区域的损害

[0277] 根据一些实施方案,对受试者的器官诸如受试者的十二指肠和/或在十二指肠壁的至少一部分中或与十二指肠壁的至少一部分接触的至少一个靶区域中感觉神经元的损害导致阻断靶区域中生成的信号的至少一部分,所述信号诸如但不限于由食物通过十二指肠引起的那些。根据一些实施方案,由食物通过十二指肠引起的信号是十二指肠壁中的化学感受器和/或机械感应器引起的信号。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,对在十二指肠壁的至少一部分中或与十二指肠壁的至少一部分接触的至少一个靶区域中感觉神经元的损害导致调节胃肠(GI)道的至少一部分的动力。根据一些实施方案,调节动力指调节由通过十二指肠和/或胃的膳食触发的胃适应和松弛的至少之一。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据某些实施方案,本公开内容提供用于阻断由食物通过空肠激活的感觉神经元的至少一部分的方法。

[0278] 根据一些实施方案,损害由朝向靶区域的激光辐射的单个爆发实现。根据一些实施方案,损害由朝向靶区域的激光辐射的多个爆发实现。如本文所用的,术语“多个”是指至少两个。根据一些实施方案,激光辐射的多个爆发在时间上均匀地提供。根据一些实施方案,激光辐射的多个爆发以均匀的强度提供。根据一些实施方案,激光辐射的多个爆发以不同量的时间提供。根据一些实施方案,激光辐射的多个爆发以不同强度提供。根据一些实施方案,光束压缩器或脉冲压缩器连同用于旋转、操作或扫描光束的元件使用。根据一些实施方案,聚焦激光辐射于靶区域引起选自以下组成的组的形式损害:直线、曲线、环形、圆扇形、点、斑及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。在某些实施方案中,对靶区域诸如但不限于粘膜下神经丛的损害通过聚焦激光辐射于沿着靶区域的多个位置来引起。不希望限于任何理论或机制,聚焦激光辐射于沿着靶区域的多个位置可帮助影响靶区域,同时使对周围组织的副作用和/或损害最小化。

[0279] 根据一些实施方案,激光辐射被构造为对靶区域中的神经元导致损害,对靶区域中神经元周围组织不导致损害或导致最小损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,激光辐射被构造为对靶区域中的感觉神经元导致损害,对靶区域中感觉神经元周围组织不导致损害或导致最小损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0280] 根据一些实施方案,神经对热损害比组织诸如但不限于脉管系统、肌肉和淋巴管更敏感。根据一些实施方案,暴露神经于约45-75°C的温度引起对神经的热损害。根据一些实施方案,暴露神经于约45-55°C、55-75°C或60-75°C的温度通过少于一分钟的短暴露引起对神经的热损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0281] 根据一些实施方案,对神经的热损害显著减少或消除神经中的神经活性。根据一些实施方案,暴露神经于至少约60°C,通常至少约65°C度的热,持续约30-60秒,通常约20-50、10-40或5-30秒足以引起对神经的热损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。应注意,使用高温引起神经的热损害可以数秒进行,而使用较低温度引起热损害可能需要若干分钟。在靶区域引起温度升高所需的时间在达到诸如65°C的温度时可小于一分钟,在较低温度可高于10分钟温度或在较高温度可以是数秒。不希望限于任何理论或机制,暴露包含神经元的靶区域于激光能量可在损害靶区域中其他组织之前引起神经的热损害。相应地,聚焦激光辐射于靶区域可用于对靶区域中的神经元引起热损害,而不对靶区域中其他组织引起损害。

[0282] VI. 用于治疗医学状况的方法和系统

[0283] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于治疗受试者中选自由以下组成的组的医学状况的方法:肥胖症、2型糖尿病、胰岛素耐受及其组合,所述方法包括:

[0284] 引入至少一个激光元件到受试者的十二指肠的管腔;

[0285] 驱动激光元件以发射激光辐射;

[0286] 聚焦激光辐射于在十二指肠壁的至少一部分或与十二指肠壁的至少一部分接触的靶区域,其中靶区域包含感觉神经,使得辐射被构造为对感觉神经的至少一部分导致损害,同时保持感觉神经周围组织的功能活性。

[0287] 根据一些实施方案,公开的治疗方法被配置为调节由食物引起的选择性和局部信号和/或与食物摄取相关的生理功能。根据一些实施方案,干预,诸如由激光辐射引起的损

害,可在沿着十二指肠壁和/或与十二指肠壁接触的若干位置进行以靶向跨十二指肠壁的各层伸展的通路和感应器并影响病症诸如但不限于2型糖尿病和肥胖症中牵涉的各种机制。根据一些实施方案,沿着十二指肠的一个或更多个位置可被根据公开的方法影响。根据一些实施方案,邻近十二指肠的位置诸如远端胃区域和/或胃的幽门可被影响。根据一些实施方案,十二指肠远端的位置诸如十二指肠-空肠接合点和空肠可被影响。根据一些实施方案,术语“影响”是指激光辐射聚焦于的区域。根据一些实施方案,术语“影响”是指激光辐射聚焦于的包含感觉神经元的区域。

[0288] 根据另一方面,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的十二指肠中神经活性的至少一部分的腔内十二指肠导管,所述导管包含:

[0289] 激光元件,所述激光元件被构造为发射激光辐射;和

[0290] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件被构造为导引激光辐射至十二指肠壁的至少一部分中或与十二指肠壁的至少一部分接触的一个或更多个靶区域,其中所述靶区域包含感觉神经,使得所述辐射被构造为对感觉神经导致损害,同时保持感觉神经周围组织的功能活性。

[0291] 根据一些实施方案,激光元件的至少一部分被构造为发射激光辐射。

[0292] 根据一些实施方案,导管包括激光元件,所述激光元件被构造为发射激光辐射。根据一些实施方案,导管还包括激光源,所述激光源功能连接于激光元件。根据一些实施方案,激光元件包括被构造为发射激光辐射的至少一个光纤。根据一些实施方案,激光元件包括被构造为聚焦激光辐射于靶区域的至少一个聚焦元件。根据一些实施方案,导管还包括至少一个机械元件,所述至少一个机械元件被构造为引起损害,所述至少一个机械元件诸如但不限于,刀片、旋转刀及其组合。

[0293] VII. 压力诱导元件

[0294] 根据一些实施方案,腔内十二指肠导管还包括至少一个压力诱导元件。根据其他实施方案,公开的系统包括至少一个压力诱导元件。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为对十二指肠壁的至少一部分施加压力。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为对十二指肠壁的至少一部分施加压力,并得益于其顺从的结构将其拉伸。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为对十二指肠壁的至少一部分施加压力,从而控制靶区域与光学轴之间的距离并确定光学路径长度。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为对十二指肠壁的至少一部分施加压力,从而改变十二指肠壁或其一部分的厚度。根据一些实施方案,改变十二指肠壁或其一部分的厚度使得能够缩短激光辐射的光路和/或促使靶区域为期望的厚度。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件被构造为保持激光元件在适当的位置和/或固定激光元件在预先确定的位置。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件是以气球的形式。不希望限于任何理论或机制,利用至少一个压力诱导元件对十二指肠壁施加压力可用于克服患者间和患者内在十二指肠壁层的厚度和/或形状方面的变化性,所述变化性可引起在靶向的层的激光吸收和/或热传递相互作用的改变。

[0295] 根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件功能连接于导管和/或激光元件。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件围绕和/或连接于导管/和或激光元件的至少一部分。每种可能性代表本公开内容的单独实施方

案。根据一些实施方案,至少一个压力诱导元件构成激光元件的至少一部分。根据非限制性实例,压力诱导元件是构成激光元件的至少一部分的气球。

[0296] 根据一些实施方案,压力诱导元件从具有高透光度的聚合物构造,其被构造为使得激光辐射能够穿过压力诱导元件和抵抗高功率激光辐射。根据一些实施方案,压力诱导元件由至少一种聚酰胺制成。可用于构造压力诱导元件的聚酰胺的非限制性实例公开于见于以下网址的技术文件:<http://www2.basf.us//PLASTICSWEB/displayanyfile?id=0901a5e180004886>。

[0297] 现在对图5A和5B进行参考,图5A和5B显示根据一些实施方案,包含以气球的形式压力诱导元件的导管。

[0298] 图5A描绘穿过十二指肠500A和被引入十二指肠500A的管腔的导管516的一部分的纵向横截面。十二指肠500A的十二指肠壁包括粘膜层502A、502B、粘膜下层504A、504B,其包括粘膜下神经丛(分别是506A和506B)、环肌508A、508B、肠肌丛510A、510B、纵肌512A、512B和肠系膜层514A、514B。图5B描绘在泄气的压力诱导元件528、534、536和542已被充气为压力诱导元件528'、534'、536'和542'并对十二指肠500B的十二指肠壁引起压力后,图5A中描绘的纵向横截面。相应地,图5B描绘穿过十二指肠500B和被引入十二指肠500B的管腔的导管516'的一部分的纵向横截面。十二指肠500B的十二指肠壁包括粘膜层502A'、502B'、包括粘膜下神经丛(分别是506A'和506B')的粘膜下层504A'、504B'、环肌508A'、508B'、肠肌丛510A'、510B'、纵肌512A'、512B'和肠系膜层514A'、514B'。

[0299] 导管516包括激光元件518和部分地包括在激光元件518中的光纤520。激光元件518未被驱动从而未发射激光辐射。光纤520被构造为朝向可旋转棱镜524发射激光辐射,使得聚焦的激光辐射朝向十二指肠壁中的靶区域。导管516和激光元件518包括以气球的形式压力诱导元件528、534、536和542,其被泄气且不对十二指肠500A的十二指肠壁引起压力。根据一些实施方案,激光元件518被构造为仅在压力诱导元件528、534、536和542已被充气和对十二指肠壁引起压力时被驱动。根据一些实施方案,激光元件518被构造为仅在压力诱导元件528、534、536和542已被充气和对十二指肠壁引起压力时被驱动,使得实现预先确定的光学路径长度距离550。根据某些实施方案,使用控制器控制泄气的压力诱导元件528、534、536和542的驱动。

[0300] 在泄气的压力诱导元件528、534、536和542充气为压力诱导元件528'、534'、536'和542'后,对十二指肠500B的十二指肠壁引起压力,使得十二指肠壁层的厚度减少。根据一些实施方案,将泄气的压力诱导元件528、534、536和542充气为压力诱导元件528'、534'、536'和542'直到达到预先确定的光学路径长度550。根据一些实施方案,在由充气的压力诱导元件528'、534'、536'和542'引起的压力后,具有厚度X的粘膜下层504A和粘膜层502A变成具有较低厚度X'的粘膜下层504A'和粘膜层502A'。在压力诱导元件528'、534'、536'和542'充气的同时或之后,包括在激光元件518'中的光纤520'发射激光辐射522,其被可旋转棱镜524'旋转使得激光辐射526朝向包含粘膜下神经丛506A'的一部分的靶区域544。根据一些实施方案,由于充气的压力诱导元件528'、534'、536'和542'对十二指肠500B的壁施加的压力,至少层502A'和504A'更薄且因此激光526的光路缩短且遭受绒毛粘膜表面的形状的变化性更小。根据一些实施方案,通过将充气的压力诱导元件528'、534'、536'和542'泄气,移动导管516'和在期望的位置再次充气压力诱导元件,可以改变导管516'的位置。

[0301] 根据一些实施方案,激光元件518位于透光的气球内,透光的气球使得激光辐射能够通过,使得不需要在气球中开口。根据一些实施方案,激光元件可在气球内沿着管腔轴移动,不需要移动气球以在沿着管腔轴的多个位置中产生影响。

[0302] 根据一些实施方案,激光元件通过三脚架(tripod)被放置在适当的位置。在一些实施方案中,三脚架用于拉伸十二指肠至预先确定的光学距离550。

[0303] 根据某些实施方案,压力诱导元件经由空气或经由惰性气体充气。根据某些实施方案,为了光学对齐和/或在线过程监测的目的,压力诱导元件充有液体以帮助获取与光声效应相关的声波。在某些实施方案中,至少一个声换能器被组装在导管中。

[0304] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的十二指肠中神经活性的至少一部分的公开的腔内十二指肠导管。根据一些实施方案,本公开内容提供用于治疗受试者中选自自由以下组成的组的医学状况的公开的腔内十二指肠导管:肥胖症、2型糖尿病、胰岛素耐受及其组合。

[0305] 根据另一方面,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的十二指肠中至少一个神经区域中的神经活性的至少一部分的系统,所述系统包含:

[0306] 腔内十二指肠导管,所述腔内十二指肠导管用于阻断需要其的受试者的十二指肠中神经活性的至少一部分,所述导管包含:

[0307] 激光元件的至少一部分,所述激光元件被构造为发射激光辐射;

[0308] 和

[0309] 可旋转光学元件,所述可旋转光学元件被构造为导引激光辐射至

[0310] 在十二指肠壁的至少一部分或与十二指肠壁的至少一部分接触的一

[0311] 个或更多个靶区域,其中所述靶区域包含感觉神经,使得辐射被构造

[0312] 为对感觉神经导致损害,同时保持感觉神经周围组织的功能活性;

[0313] 成像装置,所述成像装置被构造为捕捉有关十二指肠壁或与十二指肠壁的至少一部分接触的区域的结构信息;和

[0314] 控制器,所述控制器被构造为基于所述结构信息确定所述一个或更多个靶区域。

[0315] VIII. 光学透镜系统和激光元件的分束

[0316] 根据一些实施方案,方法和系统使用光学元件。根据一些实施方案,光学元件是可旋转光学元件。根据一些实施方案,可旋转光学元件是广角透镜系统。根据一些实施方案,可旋转光学元件是能够校正 f -theta失真或 f -sin(theta)失真的透镜。根据一些实施方案,可旋转光学元件是达夫棱镜、反转棱镜或“K”棱镜、 δ 棱镜或佩肯棱镜、或本领域已知的任何其他相关棱镜。

[0317] 根据其他实施方案,可旋转光学元件是色散棱镜、折光棱镜、分束棱镜或偏斜棱镜。根据一些实施方案,棱镜是低损耗偏斜棱镜。根据一些实施方案,色散棱镜是三棱镜、Pellin-Broca棱镜、Abbe棱镜或复合棱镜。

[0318] 根据其他实施方案,棱镜具有三角形或梯形形状。根据其他实施方案,棱镜的形式从玻璃(即BK7玻璃或熔融石英)制成并被设计用于激光诸如二极管激光、光纤激光或Nd:YAG激光束。

[0319] 根据其他实施方案,棱镜是格兰-泰勒棱镜或格兰-激光棱镜。根据其他实施方案,棱镜是等边玻璃棱镜。

[0320] 根据其他实施方案,棱镜选自由以下组成的组:歪像棱镜对、高功率激光直角棱镜、中空反光镜、激光-线直角棱镜、N-BK7角隅棱镜反光镜或UV熔融石英角隅棱镜反光镜。

[0321] 根据一些实施方案,棱镜压缩器或脉冲压缩器与棱镜联合使用。

[0322] 根据一些实施方案,激光元件还可包括用于旋转可旋转光学元件的驱动器。驱动器可以是液压、机械、或电/电子驱动器;并可利用针(pins)、齿轮、磁体、或可起始和控制可旋转光学元件的旋转的其他类型元件。

[0323] 根据一些实施方案,驱动器利用导线以起始和控制可旋转光学元件的旋转。

[0324] 根据一些实施方案,激光元件可包括用于根据来自输入装置的输入信号驱动光学旋转体的控制器。控制器可以基于处理器和/或微处理器,用于精确地调整驱动器的位置。控制器可包含解释和执行来自输入装置的指令必需的电路系统。作为解释和执行指令的结果,控制器可输出对应的指令和/或信号以起始和调整驱动器位置。

[0325] 根据一些实施方案,可旋转光学元件的驱动可以是自动的,其中宽视野的部分、和/或宽视野中感兴趣的区域可被自动地选自通常使用的标准观察角度,包括但不限于,从导管的纵轴0、30、45、70、90、120、180度。

[0326] 根据一些实施方案,可旋转光学元件被构造为旋转和/或分开由激光元件发射的激光束。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,可旋转光学元件被构造为旋转由激光元件发射的激光束。根据一些实施方案,可旋转光学元件被构造为使得由激光元件发射的激光辐射能够围绕十二指肠的纵轴旋转移动。根据一些实施方案,可旋转光学元件被构造为与激光元件沿着十二指肠的移动同时旋转,使得发射的激光辐射生成涡旋状烧蚀图案。根据一些实施方案,发射的激光辐射生成螺旋状烧蚀图案。根据一些实施方案,发射的激光辐射生成环形或圆柱形-状烧蚀图案。

[0327] 根据一些实施方案,提供可折叠和旋转发射的激光辐射或激光束的光学器件。

[0328] 根据一些实施方案,可旋转光学元件被构造为使得能够分开激光辐射。根据一些实施方案,可旋转光学元件被构造为使得能够分开激光辐射,使得激光辐射的一部分朝向靶区域且激光辐射的一部分朝向成像元件诸如但不限于照相机。根据一些实施方案,照相机包括控制器,所述控制器能够加工由激光辐射的一部分提供的数据。根据一些实施方案,成像元件位于导管的远端区域。

[0329] 根据一些实施方案,激光元件是可旋转的。根据一些实施方案,激光元件自身是可旋转光学元件。根据一些实施方案,激光元件是可旋转的,使得由激光元件发射的激光辐射被构造为以围绕十二指肠的纵轴的旋转轨道的至少一部分移动。不希望限于理论或机制,使用包含可旋转光学元件诸如可旋转棱镜的激光元件,使得能够烧蚀沿着十二指肠壁的环状靶区域。

[0330] 根据一些实施方案,激光元件还包括用于旋转激光元件自身的驱动器。驱动器可以是液压、机械、或电/电子驱动器;并可利用针、齿轮、磁体、或可起始和控制可旋转光学元件的旋转的其他类型元件。

[0331] 根据一些实施方案,激光元件功能连接于控制器。根据一些实施方案,控制器被构造为驱动激光元件以发射激光辐射。根据一些实施方案,控制器被构造为开始和/或停止和/或导引可旋转光学元件的旋转。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,控制器被构造为确定激光辐射被导引的靶区域。根据一些实施方案,控制器能够

选择旋转的标准角度,包括但不限于,从导管的纵轴0、30、45、70或90度。

[0332] 根据一些实施方案,激光元件包括被构造为使得能够导引激光辐射的发射的至少一个孔。根据一些实施方案,激光元件包括被构造为聚焦激光辐射的至少一个聚焦元件。根据一些实施方案,激光元件包括被构造为聚焦激光辐射于靶区域的至少一个聚焦元件。根据一些实施方案,聚焦元件是至少一个透镜。根据一些实施方案,透镜可以是校正透镜。根据一些实施方案,聚焦元件允许激光辐射成逐渐变细或允许激光辐射被引导穿过窄元件。根据一些实施方案,透镜纠正像差。像差可以是曲面像差、轴向色像差和本领域的任何其他类型的已知像差。

[0333] 根据一些实施方案,透镜不有助于失真、横向色像差、散光或像场弯曲。

[0334] 根据一些实施方案,透镜能够去除f-theta失真。f-theta光学透镜以与f-theta成比例的距离均匀地分离广角透镜入射的光线,其中f是透镜系统的焦距且theta是影像光线相对于光学轴的入射角。f-theta光学透镜提供影像场相对于光学轴的均匀分布,使得物体中的相等立体角将被成像到成像区域的尺寸相等的区域。

[0335] 根据一些实施方案,透镜能够去除f-sin(theta)失真。在f-sin(theta)光学系统中,相对于光学轴的影像位置,影像的径向高与其所来自的相应物体角度的正弦成比例。f-sin(theta)光学系统提供跨影像平面的均匀f-数、和从而均匀的照明和可能地均匀MTF。f-sin(theta)光学系统允许物体空间中的相等立体角成像到影像平面的相等区域。

[0336] 如果光学系统没有纠正可归因于广角透镜系统的信息密度的变化,那么可能必须提供可纠正影像信号或感兴趣的信号区域中可存在的任何失真或不均匀信息密度的电路系统。然而,通过利用f-theta光学系统,可避免掺入纠正性电路系统的需要和与此类操作相关的复杂性。

[0337] 根据一些实施方案,系统还可包括照明系统。照明系统可提供进入受试者的十二指肠的管腔的光。照明系统可由一个或更多个光发射二极管(LED)制成。照明系统还可包括用于提供进入受试者的十二指肠的管腔的光的其他已知方法。

[0338] 根据一些实施方案,系统还可包括显示器,所述显示器能够展示受试者的十二指肠的管腔的视图。

[0339] 现在对图6进行参考,图6显示根据一些实施方案,通过使用不被构造为在管腔壁中被强烈吸收的激光辐射来阻断或调节十二指肠壁的神活动性。图6描绘穿过十二指肠和被引入十二指肠的管腔的导管604的一部分的纵向横截面。

[0340] 导管604包括具有部分地包括在激光元件中的光纤602的激光元件。光纤602发射激光辐射620A、620B,激光辐射620A、620B通过聚焦元件诸如但不限于至少一个透镜元件606,并被可旋转分束器624旋转,使得聚焦的激光辐射630A、630B朝向靶区域。根据一些实施方案,还提供第二透镜元件640以在靶区域聚焦激光辐射。根据一些实施方案,至少一个聚焦元件能够以包括但不限于与导管604的纵轴0、30、45、70、90或120度的角度聚焦激光辐射。

[0341] 至少一个透镜元件606可包括非球面、非球面圆柱形或校正透镜或能够聚焦激光和减少像差的其他类型透镜。为了帮助在预先确定的靶聚焦激光,还显示了被提供以选择聚焦的适当层的物理工具。

[0342] 如图6所示,物理工具包括阻断元件612、614、608和610,其通过产生控制的孔来帮

助控制和/或聚焦激光。根据一些实施方案,元件612、614用于确保激光束在预先确定的层生成所需的光斑。根据一些实施方案,元件608、610用于形成孔以确保获取的影像是来自感兴趣的层并阻断来自其他层的散射光,类似于共焦显微术的原理。

[0343] 此外,显示了成像元件628,使得激光辐射635A、635B被反射回、散射或从附属源放射并被成像元件628收集。成像元件628可以是用于捕捉穿过透镜642的信息的任何适合的元件,诸如但不限于单个检测器、检测器阵列、照相机或检测器,诸如CCD和CMOS芯片。根据一些实施方案,成像元件628被构造为捕捉关于十二指肠和/或周围组织的结构的信息和/或通过监测在组织与激光束相互作用后组织的光学特征的变化来在线监测过程。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0344] 图6还提供,可旋转分束器624能够折叠激光,从而自动或半自动地在围绕十二指肠轴的组织上产生环形调节/影响,且任选地包含用于成像焦点的附件以使得能够选择适当的层。在某些实施方案中,可旋转分束器624能够经由透镜反射光束至组织并控制偏斜的角度,同时具有部分透光率以使得被反射回、散射的光或从组织发射的荧光能够通过分束器。在荧光的情形下,分束器624可从本领域已知的二色镜子(dichroic mirror)制成,从而激光束被有效地偏斜,而在其他波长中,光能通过由元件610、608形成的孔过滤并利用透镜642传递至成像元件628。图7阐释图6的替代实施方案,其利用被组织部分地吸收的激光,但光束聚焦于靶向的层以在那里导致其主要影响,同时使其在靶向的层之上和之下的层的附属影响最小化。在该图中焦点在粘膜下层。

[0345] 现在对图7进行参考,图7显示根据一些实施方案,通过使用在靶区域以外的组织中被部分地吸收的激光辐射阻断十二指肠壁中的神经活性。图7描绘穿过十二指肠700和被引入十二指肠700的管腔的导管704的一部分的纵向横截面。十二指肠700的十二指肠壁包括粘膜层702A、702B、粘膜下层704A、704B,其包括粘膜下神经丛(分别是706A和706B)、环肌708A、708B、肠肌丛710A、710B、纵肌712A、712B和肠系膜层714A、714B。

[0346] 导管704包括激光元件和被部分地包括在激光元件中的光纤702。光纤702发射激光辐射726A、726B,激光辐射726A、726B被分束器724分开并通过聚焦透镜706,使得聚焦的激光辐射730A、730B朝向十二指肠壁中的包括粘膜下神经丛4706A的感觉神经元的一部分的靶区域732。根据一些实施方案,由于激光元件发射大的光斑,聚焦透镜706被放置在光束旋转体之前。根据某些实施方案,具有数cm的焦距的典型的透镜可用在此类配置中以产生直径在100微米至小于1mm的量级的光斑,其中根据使用的单vs.多模式激光和所需的光斑选择透镜。

[0347] 带有成像透镜730的分束器724用于收集反射回、散射的或来自组织的荧光并将其导引在成像元件728。激光辐射诸如辐射735A、735B被经由透镜730导向成像元件728。成像元件728可以是照相机或本领域已知的任何成像元件。

[0348] 根据一些实施方案,导管被放置在管腔的中心,所述导管包括可折叠和旋转光束的光学头,带有可保持导管在适当的位置的架子,诸如通过以适当的压力使用气球,以确定允许(如果需要)由医师通过泄气和再次充气或在管腔上滑动改变位置的相对位置。头可包括用于跨十二指肠自动线性移动的工具。气球可从对激光束具有高透光度并可抵抗相对高功率的聚合物构造。可使用的材料的实例是聚酰胺[<http://www2.basf.us/PLASTICSWEB/displayanyfile?id=0901a5e180004886>]。

[0349] 现在对图8进行参考,图8显示根据一些实施方案,包含以气球的形式压力诱导元件的导管。

[0350] 图8描绘在泄气的压力诱导元件已被充气为压力诱导元件828、834、836和842和对十二指肠800的十二指肠壁引起压力后描绘的纵向横截面。相应地,图8描绘穿过十二指肠800和被引入十二指肠800的管腔的导管816的一部分的纵向横截面。十二指肠800的十二指肠壁包括粘膜层802A、802B、包括粘膜下神经丛(分别是806A和806B)的粘膜下层804A、804B、环肌808A、808B、肠肌丛810A、810B、纵肌812A8、812B和肠系膜层814A、814B。

[0351] 导管816包括激光元件和被部分地包括在激光元件中的光纤820。光纤820被构造为朝向可旋转棱镜824发射激光辐射,使得聚焦的激光辐射朝向十二指肠壁中的靶区域。导管816和激光元件包括以气球的形式压力诱导元件828、834、836和842。根据一些实施方案,激光元件818被构造为仅当压力诱导元件828、834、836和842已被充气并对十二指肠壁引起压力时被驱动。根据某些实施方案,使用控制器控制压力诱导元件828、834、836和842的驱动。

[0352] 在泄气的压力诱导元件充气为压力诱导元件828、834、836和842后,对十二指肠800的十二指肠壁引起压力,使得管腔被拉伸以通过利用其某种顺从能力增加其有效直径,使得实现靶区域与导管816的光学轴之间的预设光路距离850。根据某些实施方案,利用压力诱导元件828、834、836和842减少十二指肠壁层的厚度。在压力诱导元件828、834、836和842充气的同时或之后,包括在激光元件818中的光纤820发射激光辐射820A、820B,激光辐射820A、820B被可旋转棱镜824旋转使得激光辐射830A、830B朝向包含粘膜下神经丛806A的一部分的靶区域844。根据一些实施方案,由于充气的压力诱导元件828、834、836和842对十二指肠800的壁施加的压力,至少层802A和804A更薄且因此激光830A、830B的光路缩短。在某些实施方案中,通过设置预先确定的光学距离850,在所需的层(诸如粘膜下层804A)聚焦激光830A、830B,所述光学距离保证激光焦点在所需的层,而不论患者间和患者内在管腔直径和绒毛形状方面的变化性。根据其他实施方案,聚焦透镜840可以在可变的转换器上以使得能够基于成像信息聚焦在所需的靶。根据一些实施方案,通过将充气的压力诱导元件泄气,移动导管816和在期望的位置再次充气压力诱导元件,可以改变导管816的位置。

[0353] 根据一些实施方案,压力诱导元件828、834、836和842至少部分地充有液体并包括一个或更多个声换能器855以为了光声显微术的目的收集声波。

[0354] 根据一些实施方案,光纤820发射激光辐射820A、820B,激光辐射820A、820B通过聚焦元件诸如但不限于至少一个透镜元件840并被可旋转棱镜824旋转,使得聚焦的激光辐射830A、830B朝向靶区域。至少一个透镜元件840可包括球形或圆柱形透镜以产生圆形的光斑或线并可包括非球形或圆柱形非球形校正透镜或能够聚焦激光和减少像差的其他类型透镜。为了帮助聚焦激光,还显示了提供物理工具以选择聚焦的适当层。

[0355] 在所有图6-8中,可旋转光学元件能够旋转光束且在一些情形中还使得光能够为了成像目的被收集。同一或其他元件可用于以不同于90度的角度偏斜光束或扫描光斑和生成与管腔轴平行的线。根据一些实施方案,使用聚焦元件诸如透镜,其还可帮助激光束操作以导引激光束在靶区域和成像元件上。

[0356] IX. 成像系统

[0357] 根据一些实施方案,成像装置被构造为捕捉与十二指肠壁或与十二指肠壁的至少

一部分接触的区域相关的结构信息,以确定光聚焦在所需的层(即,在与神经节或迷走神经的交界或VAN交界中的粘膜下层、肌层、边缘)和/或以在线监测与组织的相互作用用于过程控制。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,成像装置被构造为捕捉与靶区域相关的结构信息。根据一些实施方案,成像装置被构造为使得能够基于十二指肠壁或与十二指肠壁的至少一部分接触的区域相关的结构信息定位靶区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,成像装置被构造为使得能够基于十二指肠壁或与十二指肠壁的至少一部分接触的区域相关的结构信息可视化靶区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,成像装置包括能够接收信号的照相机或录像机装置,使得十二指肠壁或与十二指肠壁的至少一部分接触的区域相关的结构信息能够被收集。根据一些实施方案,成像装置提供关于靶的温度的信息。根据一些实施方案,成像装置允许使用者聚焦激光,使得使用者当使用导管时具有受试者的十二指肠中的视觉指引。根据一些实施方案,视觉指引可基于预先确定的算法自动进行。

[0358] 根据一些实施方案,成像装置被构造为捕捉与十二指肠壁中至少一个层的厚度相关的结构信息。根据一些实施方案,成像装置被构造为使得能够定位靶区域和/或包含靶区域的十二指肠壁中的层。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,结构信息涉及以下至少之一:十二指肠壁层的厚度、神经元的位置、感觉神经元的位置、血管的位置、经过血管的血流、温度、靶和管腔壁的光学特征的变化及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0359] 根据一些实施方案,成像装置是内窥镜。根据一些实施方案,成像装置是被构造为引入十二指肠的管腔的内窥镜。根据一些实施方案,成像装置是被构造为引入十二指肠的管腔的超声内窥镜并提供关于壁结构和厚度的信息。根据一些实施方案,导管包括成像装置。根据一些实施方案,成像装置是照相机录像机装置、单个芯片或阵列检测器。

[0360] 根据一些实施方案,由成像装置捕捉的成像是光学成像。根据一些实施方案,成像是热成像。根据一些实施方案,成像是超声成像。根据一些实施方案,成像是红外和/或近红外成像。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,成像是基于光学相干断层成像(OCT)的成像。根据一些实施方案,成像是以上成像模式的任何组合。根据非限制性实例,成像装置被构造为使用超声和/或NIR成像和/或OCT成像以捕捉有关包含十二指肠壁的不同层和与十二指肠壁交界的感觉神经元诸如但不限于神经节和/或迷走神经的靶区域的结构信息。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,成像装置被构造为定位靶区域。根据一些实施方案,成像装置被构造为利用诸如但不限于超声能量、NIR成像及其组合的模式基于邻近靶区域存在的血管定位靶区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,成像装置被构造为基于监测血管和/或邻近靶区域中感兴趣的感觉神经的血管的血流定位靶区域。成像装置和/或导管的定向可由跨管腔的手动旋转和/或由半自动或自动手段引起。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0361] 根据一些实施方案,靶区域可利用成像装置诸如但不限于构造用于光学成像的内窥镜基于已知标志在解剖学上标识。在某些实施方案中,靶区域可利用构造用于近红外成像和/或可见光成像和/或OCT成像和/或超声成像和/或光声显微术的成像装置标识。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0362] 根据一些实施方案,靶区域可通过磁共振成像(MRI)、微波、外部超声、X射线或其组合标识。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0363] 根据一些实施方案,成像装置被构造为捕捉十二指肠壁有关的或与十二指肠壁的至少一部分接触的区域有关的结构信息并因此使得能够确定导管是否在十二指肠中期望的位置和/或是否已在靶区域导致损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0364] 根据一些实施方案,公开的方法还包括各种类型的成像。根据一些实施方案,公开的方法还包括成像以获得十二指肠的结构信息。根据一些实施方案,成像用于选择靶区域。根据一些实施方案,成像用于监测变化和/或确定激光辐射在靶区域引起的影响。根据一些实施方案,成像在导引聚焦的激光辐射于靶区域之前进行以确定靶区域的位置。根据一些实施方案,成像利用成像装置诸如但不限于内窥镜进行。根据一些实施方案,成像装置被构造为使用多于一个成像模式,诸如但不限于,超声成像、NIR成像、共焦成像和OCT成像。

[0365] 根据一些实施方案,公开的系统包括控制器。根据一些实施方案,控制器是处理器。根据一些实施方案,控制器功能连接于激光元件和成像装置的至少之一。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,控制器被构造为驱动激光元件以发射激光辐射。根据一些实施方案,控制器被构造为接收来自成像装置的输入。根据一些实施方案,控制器接收来自输入装置的输入。根据一些实施方案,输入装置是鼠标、键盘和/或触摸板。根据一些实施方案,输入装置通过语音命令控制。根据一些实施方案,控制器被构造为基于关于从成像装置接收的结构信息的输入确定一个或多个靶区域的身份和/或位置。根据一些实施方案,控制器被构造为引起激光辐射聚焦于靶区域。

[0366] 根据一些实施方案,控制器功能连接于可旋转光学元件。根据一些实施方案,控制器被构造为驱动旋转和/或确定可旋转光学元件的旋转的方向和/或速度。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,控制器被构造为引起可旋转光学元件的旋转,使得激光辐射以围绕十二指肠的纵轴的环形轨迹的至少一部分移动。根据一些实施方案,控制器被构造为引起可旋转光学元件的旋转,使得激光辐射可被导引朝向多个靶区域。根据一些实施方案,控制器可被构造为在粘膜下层和/或肌层神经丛中的一个位置生成干预的圆环用于阻断信号,然后移动光学头数毫米以生成另一影响圆环,以此类推,以在跨十二指肠壁的不同位置阻断信号。在某些实施方案中,这些圆环的距离在十二指肠的近端部分较小且在更远端部分较大。在一些实例中,圆环的距离在开始时在2-200mm的范围中且在更远端的部分在10-50mm的范围中。

[0367] 根据一些实施方案,驱动器用于驱动和/或确定可旋转光学元件的旋转的方向和/或速度。在某些实施方案中,驱动器通过语音命令控制。

[0368] 根据一些实施方案,公开的系统包括至少一个压力诱导元件。根据一些实施方案,控制器被构造为驱动至少一个压力诱导元件以对十二指肠壁引起压力。根据一些实施方案,控制器被构造为驱动至少一个压力诱导元件以对十二指肠壁引起压力,使得激光元件被固定在十二指肠的管腔中的正确位置。

[0369] 根据一些实施方案,控制器被构造为驱动至少一个压力诱导元件以对十二指肠壁引起压力,使得十二指肠壁中的至少一个层改变厚度水平。根据一些实施方案,控制器被构造为能够确定由至少一个压力诱导元件施加的压力水平。根据一些实施方案,控制器被构造为取决于在靶区域中导致损害的激光辐射所需的需要的光路,调节由至少一个压力诱导

元件施加的压力水平。

[0370] 根据某些实施方案,对十二指肠壁中的或与十二指肠壁接触的靶区域中的神经元的损害可由选自由以下组成的组的至少一种能量形式引起:激光辐射、电能、微波能量、超声及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据某些实施方案,电能可代替激光能量使用。

[0371] 图9概略地阐释在内窥镜上组装有导管的内窥镜。图9阐释另一个实施方案,其中电能代替激光能量使用用于借助于设备与组织的接触与组织相互作用。这可通过使用组装在内窥镜上的导管(如图示阐释的)或以独立的导管实现。

[0372] 根据图9,内窥镜902包括组装在内窥镜上的导管904。在某些实施方案中,在前面的图中描述的导管或导管的一部分组装在内窥镜上。在图9中阐释的某些实施方案中,电能用于通过电生理学领域已知的手段对神经元件引起损害。在图9中,电能显示为利用导线908和910通过导管904中的孔906、912,并用于传递高电压以引起损害。

[0373] 根据一些实施方案,电能经由导线或经由电路产生。根据一些实施方案,可使用不可逆电穿孔(Irreversible Electroporation) (IRE) 的实验方案,诸如1,500V/cm;脉冲长度70 μ s或更高,以引起永久损害。根据一些实施方案,电能经由电容器提供。根据一些实施方案,电能经由传递电能的装置提供。根据一些实施方案,电能经由传递电能的末端或电极提供。

[0374] 根据一些实施方案,微波可代替激光能量使用。

[0375] 根据一些实施方案,对十二指肠壁中的或与十二指肠壁接触的靶区域中神经元的损害可通过使用超声能量引起。根据一些实施方案,超声能量是聚焦的能量。本领域已知的可应用的技术的非限制性实例包括但不限于,微聚焦的超声、激光引起的聚焦的超声(LGFU)或以微泡增强聚焦的超声(Enhancement of focused ultrasound with micro-bubbles)。根据一些实施方案,超声能量是非聚焦的能量。根据一些实施方案,超声能量是聚焦的,使得其被构造为靶向十二指肠壁或壁中的层或在壁的边缘的层,或是非聚焦的,使得其被构造为靶向十二指肠的感觉神经与神经节和/或迷走神经的交界。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0376] X. 光动力疗法(PDT)

[0377] 根据另一方面,本公开内容提供用于选择性地阻断受试者的器官的至少一部分中的靶区域诸如受试者的十二指肠和/或十二指肠壁或与十二指肠壁接触的中的神经活性的至少一部分的方法和系统,该方法和系统通过使用光动力疗法(PDT)以对靶区域中的神经元通常感觉神经元导致损害,同时保持神经元周围和/或靶区域周围的组织的功能活性。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0378] 根据一些实施方案,使用常规光动力疗法(PDT)。常规光动力疗法(PDT)是基于光敏剂在特定组织中的积累以产生光毒性,并对周围组织具有最小损害(Dougherty等.J Natl Cancer Inst 90:889-905,1998)。传统上,PDT被认为在氧的存在下,由ROS、尤其是单态氧的生成介导(Dougherty等.J Natl Cancer Inst 90:889-905,1998)。

[0379] PDT在实验性胃肠肿瘤中的体内研究已经显示了重要的生物学益处。由PDT产生的全厚度肠损害,不同于热损害,不减少肠壁的机械强度或导致穿孔,因为粘膜下胶原被保留。

[0380] 根据一些实施方案,PDT包括用光源照明包含已被系统或局部地施用于受试者的光敏剂材料的组织,所述光源被构造为发射被构造诱导光敏剂引起损害的光。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,PDT对包含光敏剂的组织引起损害,同时对周围组织不引起损害或引起不显著损害。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,损害是细胞毒性损害。根据一些实施方案,光敏剂吸收光后被推动至激发态以引起生成活性氧物质诸如但不限于单态氧,从而诱导细胞毒性损害。根据一些实施方案,被构造为发射被构造为诱导光敏剂引起损害的光的光源是激光源,诸如但不限于二极管激光、He-Ne激光&氩激光。根据一些实施方案,光源可包括光发射装置,在治疗窗发射光,所述治疗窗诸如但不限于:600-900nm波长。根据一些实施方案,光源可包括荧光灯泡以引起损害。根据一些实施方案,光源可包括氙气灯以引起损害。

[0381] 根据一些实施方案,光敏剂是被构造为当暴露于可见光时引起损害的材料。根据一些实施方案,光敏剂是光毒性材料。根据一些实施方案,光敏剂选自以下组成的组:亚甲蓝、甲苯胺蓝、詹纳斯绿B、原卟啉IX、血卟啉、二氢卟吩e6、二氢卟吩p6、间四羟基苯基二氢卟吩、核黄素、吡啶橙、磺胺锌、磺胺铝、酞菁衍生物、磷酸铝酞菁、Pd-bacteriophephorbide、2-[1-己基氧乙基]-2-去乙烯基焦脱镁叶绿酸- α 、莫特沙芬钨、天青-C、吩噻嗪衍生物、氨基乙酰丙酸衍生物、卟吩姆钠、维替泊芬氮杂二吡咯亚甲基衍生物、卟啉衍生物、和血卟啉衍生物、及其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据某些实施方案,光敏剂包括纳米颗粒。根据一些实施方案,纳米颗粒用作载体,从而增加光敏剂的水溶性、生物利用度和稳定性。根据非限制性实例,纳米颗粒包括但不限于:胶体金、量子点、顺磁性纳米颗粒、基于硅的纳米颗粒、基于聚合物的纳米颗粒及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,纳米颗粒被腔内引入十二指肠壁。

[0382] 根据一些实施方案,光敏剂包括脂质体。根据一些实施方案,脂质体是靶向的脂质体。根据一些实施方案,脂质体被系统或局部地施用于受试者。根据一些实施方案,脂质体靶向于小肠,通常靶向于十二指肠。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,脂质体靶向于神经元。根据一些实施方案,脂质体靶向于感觉神经元。根据某些实施方案,脂质体是被动靶向的脂质体、主动靶向的脂质体、或其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,主动靶向的脂质体是抗体修饰的脂质体或配体修饰的脂质体。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据某些实施方案,被包封在脂质体中的至少一种光敏剂在被治疗的组织被辐射期间或之前释放。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据某些实施方案,脂质体是热敏性脂质体、膜融合脂质体、pH敏性脂质体、光敏性脂质体或其组合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,脂质体被腔内引入十二指肠壁。

[0383] 根据一些实施方案,公开的方法包括引入至少一种光敏剂至十二指肠壁的至少一个层和/或至与十二指肠壁接触的区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0384] 根据一些实施方案,至少一种光敏剂被引入至十二指肠壁的至少一个层和/或至与十二指肠壁接触的区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一种光敏剂被引入至或接近十二指肠壁的粘膜下层和/或肌层。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一种光敏剂被引入至包含神经元的至少一个靶区域。根据一些实施方案,至少一种光敏剂被引入至包含感觉神经元的至少一个

靶区域。根据一些实施方案,至少一种光敏剂通过注射和/或微注射和/或微输注被引入。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。引入至少一种光敏剂至十二指肠壁的至少一个层可使得能够在用适合的光照明该层后对该至少一个十二指肠层引起选择性损害。根据一些实施方案,公开的方法还包括引入至少一种光敏剂至靶区域。根据一些实施方案,公开的方法还包括引入与抗体或抗原结合片段耦合的至少一种光敏剂至靶区域。根据一些实施方案,公开的方法还包括引入至少一种光敏剂至靶区域并用被构造为诱导光敏剂引起损害的光辐射靶区域。根据一些实施方案,光敏剂与抗体或抗原结合片段耦合。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0385] 根据一些实施方案,本公开内容提供通过用于选择性地阻断十二指肠壁中或与十二指肠壁接触的靶区域的神经活性的至少一部分的方法和系统,该方法和系统利用靶向的光动力疗法或光免疫疗法(PIT),以对靶区域中的神经元优选地感觉神经元导致选择性损害,同时保持神经元周围和/或靶区域周围的组织的功能活性。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0386] 根据一些实施方案,本公开内容提供通过用于选择性地阻断受试者的器官的至少一部分的靶区域,诸如受试者的十二指肠和/或十二指肠壁中或十二指肠壁接触的神经活性的至少一部分的方法和系统,该方法和系统利用靶向的光动力疗法或光免疫疗法(PIT),以对靶区域中的神经元优选地感觉神经元导致选择性损害,同时保持神经元周围和/或靶区域周围的组织的功能活性。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0387] 根据一些实施方案,光免疫疗法(PIT)涉及光动力疗法,所述光动力疗法还包括耦合和/或连接至少一种光敏剂于抗体或抗原结合片段,诸如但不限于Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、单链Fv片段(scFvs)或其组合以产生轭合物。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一种光敏剂被耦合和/或连接于抗体或抗原结合片段。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0388] 根据一些实施方案,抗体的抗原结合片段包括但不限于,Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、和单链Fv片段。根据一些实施方案,耦合、连接或耦合于抗体或抗原结合片段的光敏剂保留所述光敏剂的光致敏作用和抗体或抗原结合片段的结合特性。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一种光敏剂经由至少一种接头耦合和/或连接于抗体或抗原结合片段,所述接头是本领域技术人员已知的。

[0389] 根据一些实施方案,抗体或抗原结合片段特异性结合神经元。根据一些实施方案,抗体或抗原结合片段特异性结合神经元和/或神经纤维和/或突触。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一种光敏剂耦合于抗体或抗原结合片段,所述抗体或抗原结合片段被构造为通过靶向神经元元件来特异性结合神经元组织,所述神经元元件诸如但不限于:髓鞘碱性蛋白、神经纤维细丝、胆碱乙酰转移酶和蛋白基因产物9.5(PGP 9.5)。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0390] 根据一些实施方案,抗体或抗原结合片段特异性结合感觉神经元而非运动神经元。根据某些实施方案,光敏剂-抗体轭合物包括靶向感觉或输入神经元元件的抗体或其片段。根据非限制性实例,抗体或抗原结合片段可被构造为结合抗原,所述抗原诸如但不限于:酸感受离子通道3(ASIC3)、酸感受离子通道1(ASIC1)、降血钙素基因相关肽(CGRP)、酪氨酸羟化酶、物质P、神经肽Y(NPY)、5HT₃-受体、P2X₃、CaV通道、K⁺通道、NaV通道、瞬时受体

电位香草酸 (TRPV) 通道、瞬时受体电位阳离子通道亚家族M成员8 (TRPM8)、瞬时受体电位阳离子通道亚家族A成员1 (TRPA1)、瞬时受体电位阳离子通道亚家族C成员6 (TRPC6)、囊泡谷氨酸转运体1和2 (VGLUT1/2) 和小白蛋白。不希望限于任何理论或机制,引入被神经特异性抗体结合的至少一种光敏剂至十二指肠壁的至少一个层使得能够选择性地对用适合PDT或PIT的光照明的靶区域中神经元导致损害。

[0391] 根据一些实施方案,公开的方法还包括将被构造为当用PDT-兼容的光源照明时对靶区域引起损害的至少一种光敏剂引入十二指肠壁的至少一个层和/或与十二指肠壁接触的区域。

[0392] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的十二指肠中的神经活性的至少一部分的方法,所述方法包括:

[0393] 引入至少一种光敏剂至在十二指肠壁的至少一部分或与十二指肠壁的至少一部分接触的靶区域,其中所述靶区域包含神经元,通常是感觉神经元,且其中所述光敏剂被构造为当接收辐射,通常是激光辐射,时选择性地对所述靶区域导致损害;

[0394] 引入至少一个辐射发射元件,通常是激光元件,至受试者的十二指肠的管腔;

[0395] 驱动辐射发射元件以发射辐射,诸如但不限于激光辐射,其中所述辐射被构造为引起所述光敏剂以导致损害;

[0396] 聚焦辐射于所述靶区域,从而在靶区域中导致损害,同时保持靶区域周围组织的功能活性。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0397] 根据一些实施方案,本公开内容提供用于阻断需要其的受试者的十二指肠中的神经活性的至少一部分的方法,所述方法包括:

[0398] 引入被构造为选择性地结合和/或进入神经元的至少一种光敏剂至在十二指肠壁的至少一部分或与十二指肠壁的至少一部分接触的靶区域,其中所述靶区域包含感觉神经,且其中所述光敏剂被构造为当接收激光辐射时选择性地对所述靶区域导致损害;

[0399] 引入至少一个激光元件至所述受试者的十二指肠的管腔;

[0400] 驱动激光元件以发射激光辐射,其中所述激光辐射被构造为引起所述光敏剂导致损害;

[0401] 聚焦激光辐射于所述靶区域,从而在靶区域中对神经元导致损害,同时保持所述神经元周围组织的功能活性。

[0402] XI. 颜料和光敏剂

[0403] 根据一些实施方案,公开的方法包括引入至少一种颜料至器官诸如十二指肠和/或十二指肠壁的至少一部分的至少一个层和/或至与十二指肠壁接触的区域。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,颜料被构造为具有比其被引入的组织更高的光和/或能量吸收。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,至少一种颜料被与至少一种光敏剂一起引入。不希望限于任何理论或机制,引入颜料至组织使得颜料具有比组织更高的吸收,增强施加于组织的激光辐射的影响与组织的侧面能量吸收的比例。根据一些实施方案,颜料增强其被引入的靶区域的能量吸收。根据一些实施方案,颜料耦合和/或连接于抗体、抗体片段或抗原结合片段。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。根据一些实施方案,颜料是包封的纳米颗粒或脂质体。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0404] 根据一些实施方案,公开的方法还包括将至少一种颜料引入十二指肠壁和/或与十二指肠壁接触的区域至少一个层。根据一些实施方案,公开的方法还包括将具有比其被引入的组织更高的吸收的至少一种颜料引入十二指肠壁的至少一个层和/或与十二指肠壁接触的区域。

[0405] 根据本公开内容可使用的颜料的非限制性实例是在约630nm具有吸收峰的方酸菁染料。根据一些实施方案,颜料被构造为使得能够安全使用和在近红外光谱中吸收。根据一些实施方案,颜料可设计为使得能够安全使用和利用方法诸如但不限于用于鉴定近红外吸收颜料候选物的Pariser-Pam-Pople分子轨道方法在近红外光谱中吸收。根据一些实施方案,在约630nm具有吸收峰的方酸菁染料可用作光敏剂。

[0406] 根据一些实施方案,阻断由食物触发的化学感应器或机械感应器的信号,还可调节GI道器官的动力相关的功能,诸如基于现有技术中的原理或对特定位置的运动性的直接影响,调节由通过十二指肠和/或胃的膳食触发的胃容纳和松弛。每种可能性代表本公开内容的单独实施方案。

[0407] 本文展示的实施方案和类似的实施方案可用在要求影响管腔周围的神经,诸如影响、损害、损伤血管周围的神经,的其他腔内应用中,如在肾脏去神经中。利用这些实施方案代替常规的基于RF的导管的动机是使得能够更有效地影响神经,并使侧面损害最小化。

[0408] 具体实施方案的以上描述将如此完全地揭示本发明的一般性质,以致其他人可通过应用现有的知识,容易地为各种应用修改和/或调整此类具体实施方案而不需要过度实验和不偏离一般概念,且因此,此类调整和修改应当并且预期被包含在公开的实施方案的等价物的含义和范围内。应理解的是,本文采用的措辞或术语是为了描述而非限制的目的。用于进行各种公开的功能的手段、材料和步骤可采取多种替代形式而不偏离本发明。

[0409] 尽管以上已经讨论了多个示例性方面和实施方案,本领域技术人员将认识到某些修改、排列、添加及其亚组合。因此预期,以下所附的权利要求和今后引入的权利要求被解释为包括所有此类修改、排列、添加及其亚组合,因为在其真正的精神和范围内。

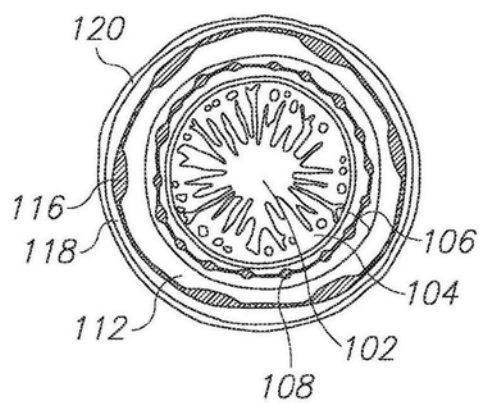


图 1B

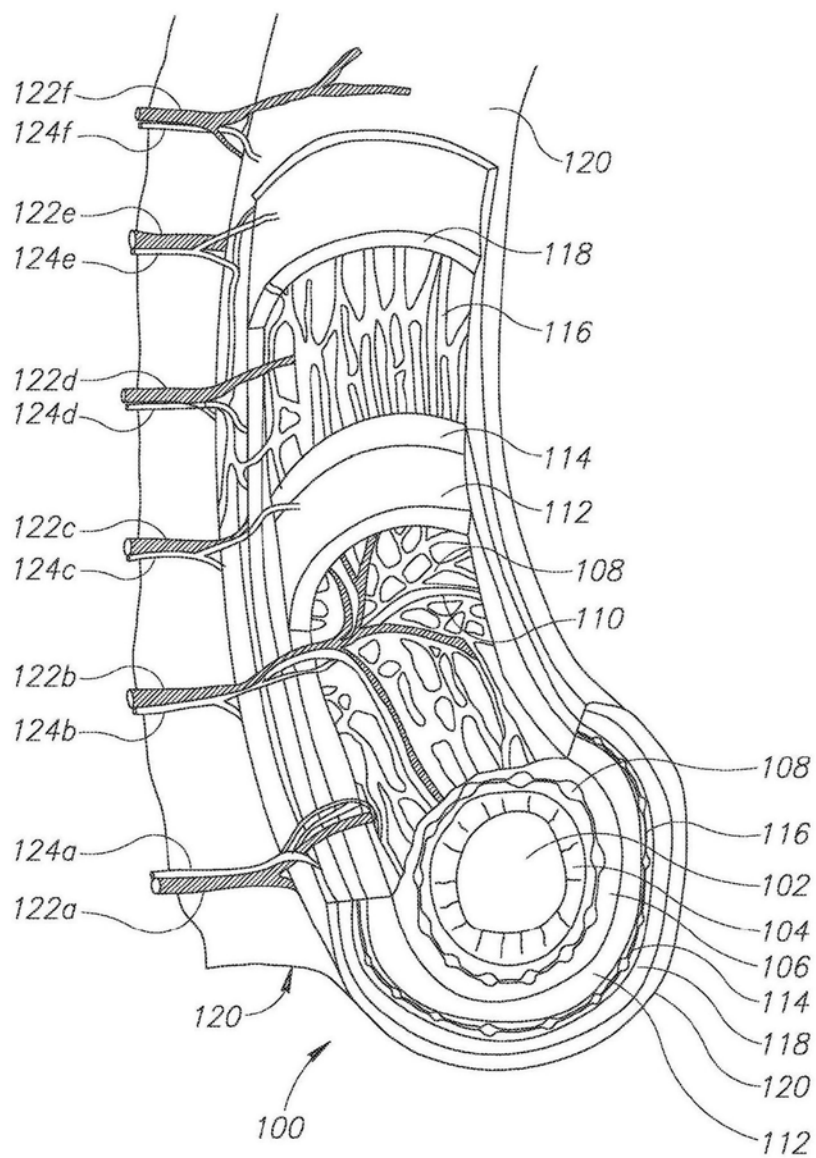


图 1A

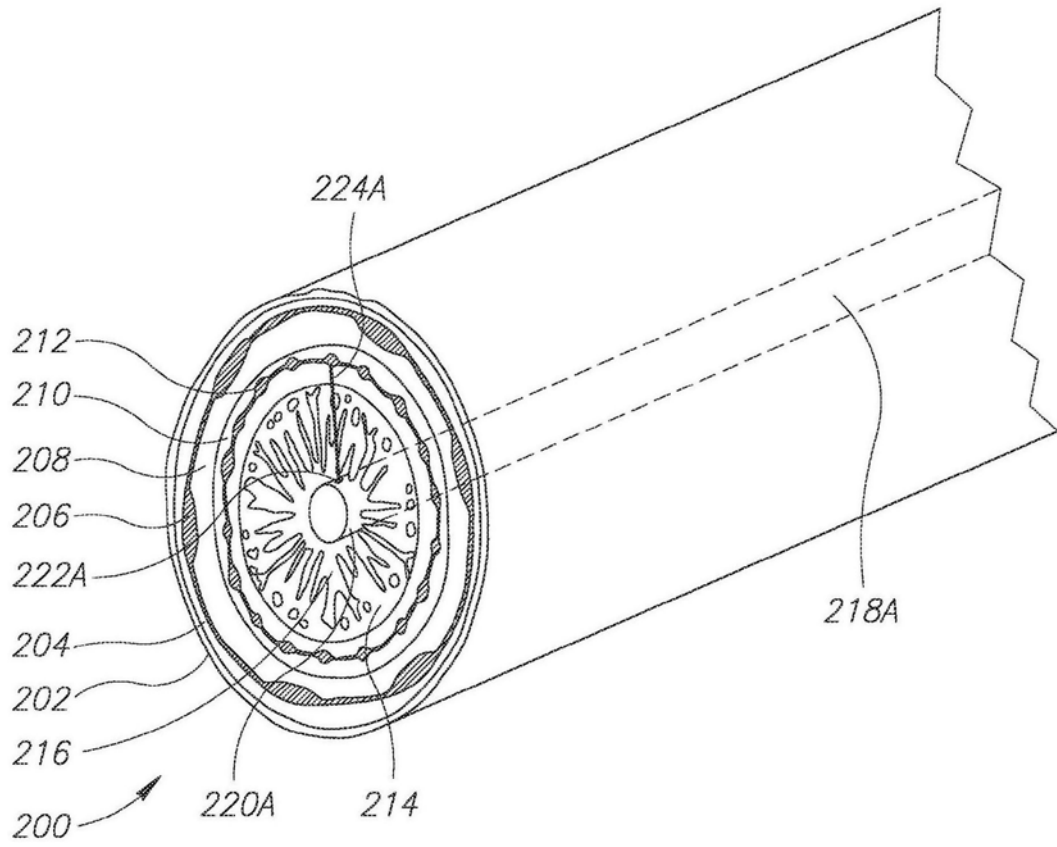


图2A

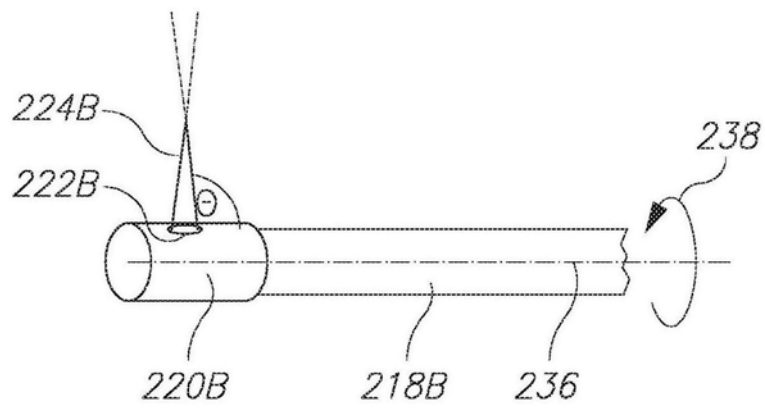


图2B

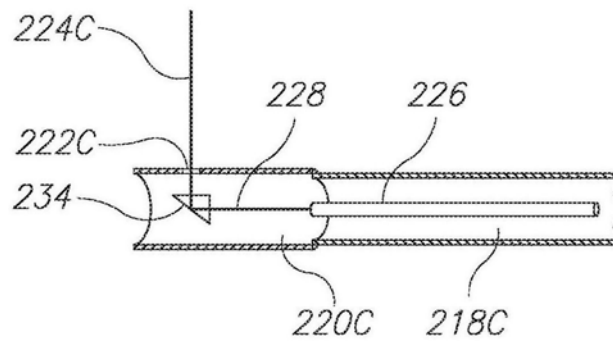


图2C

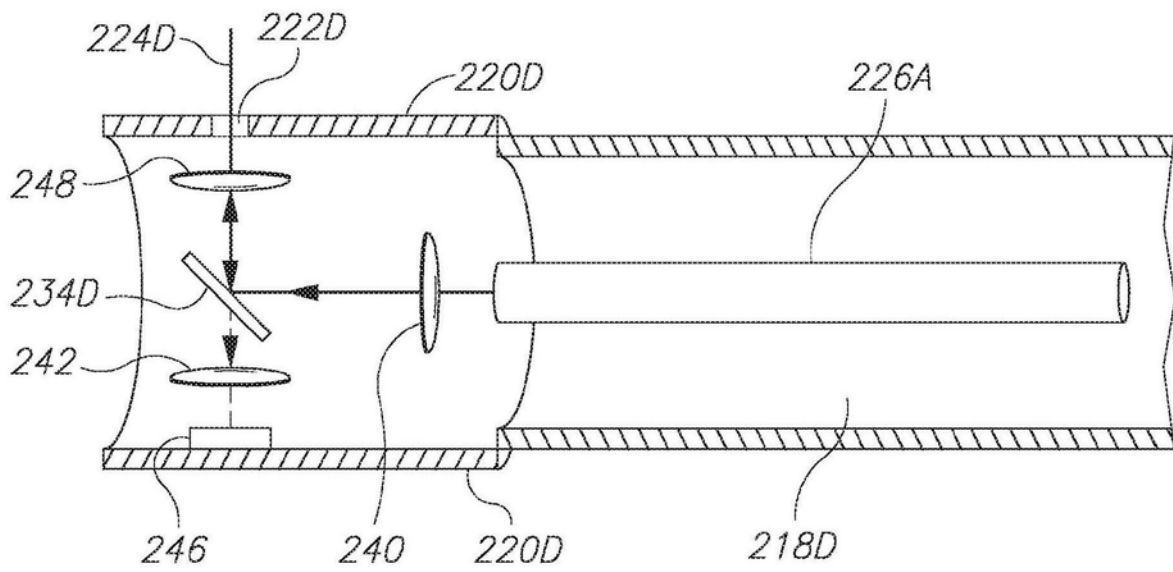


图2D

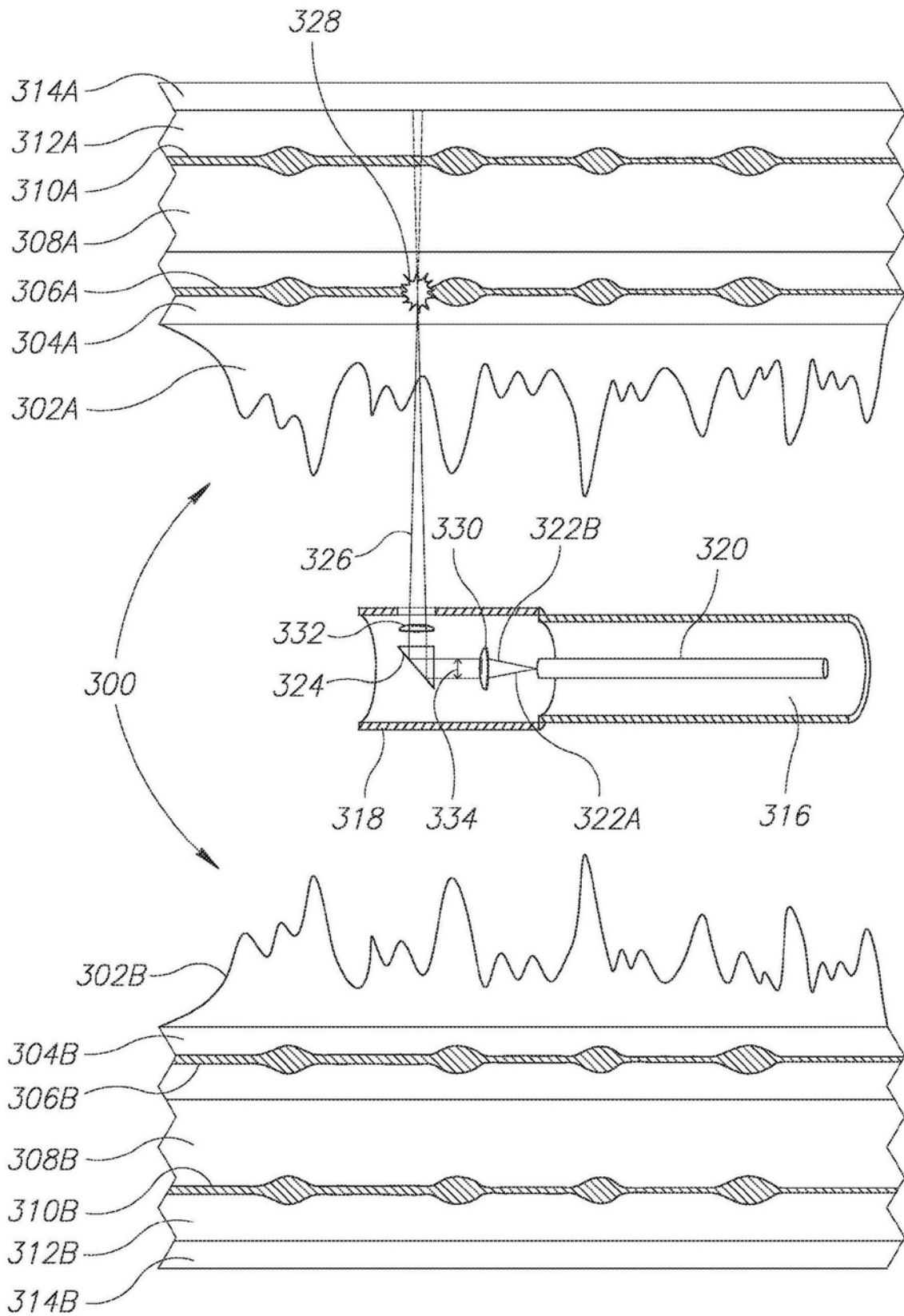


图3A

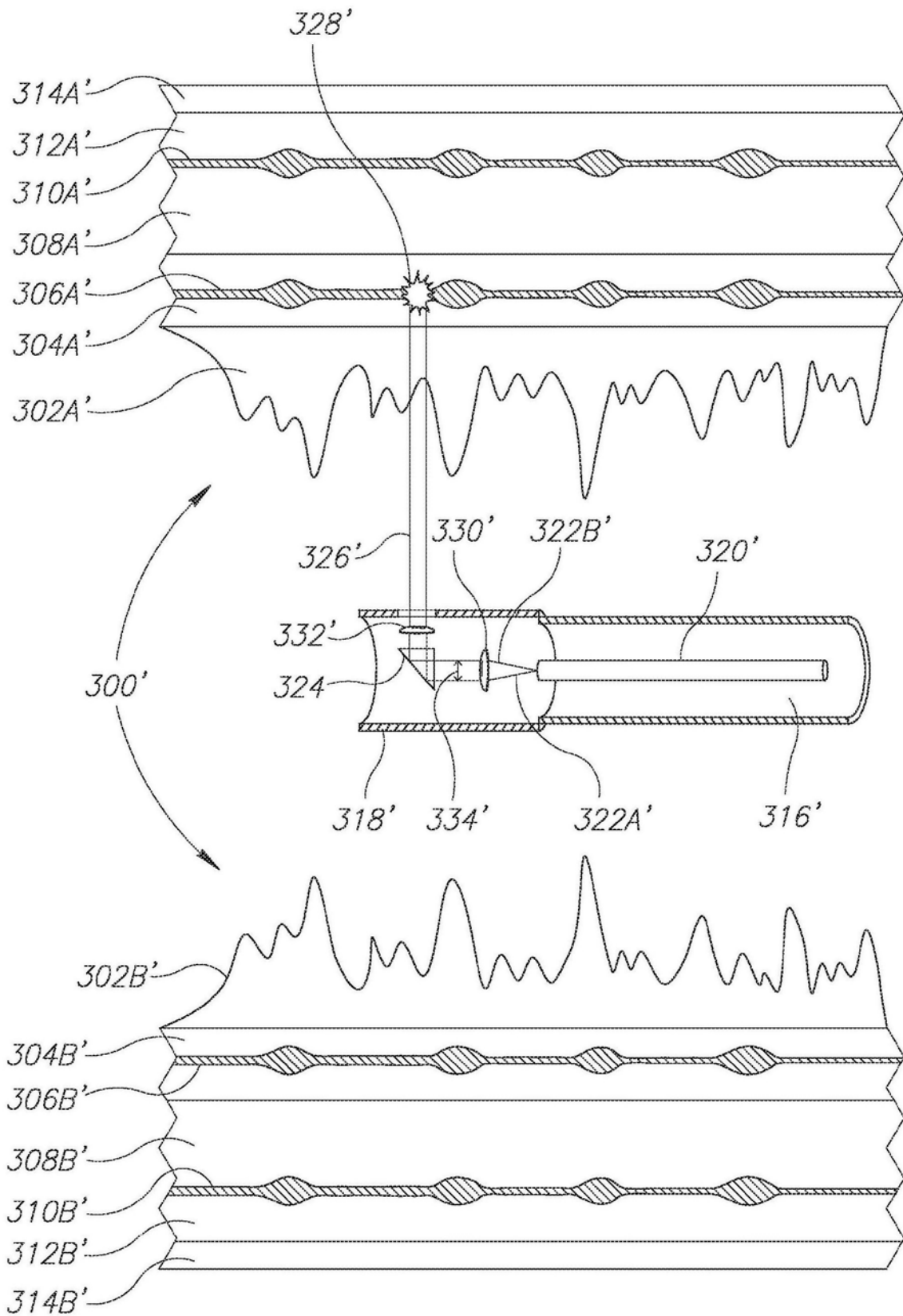


图3B

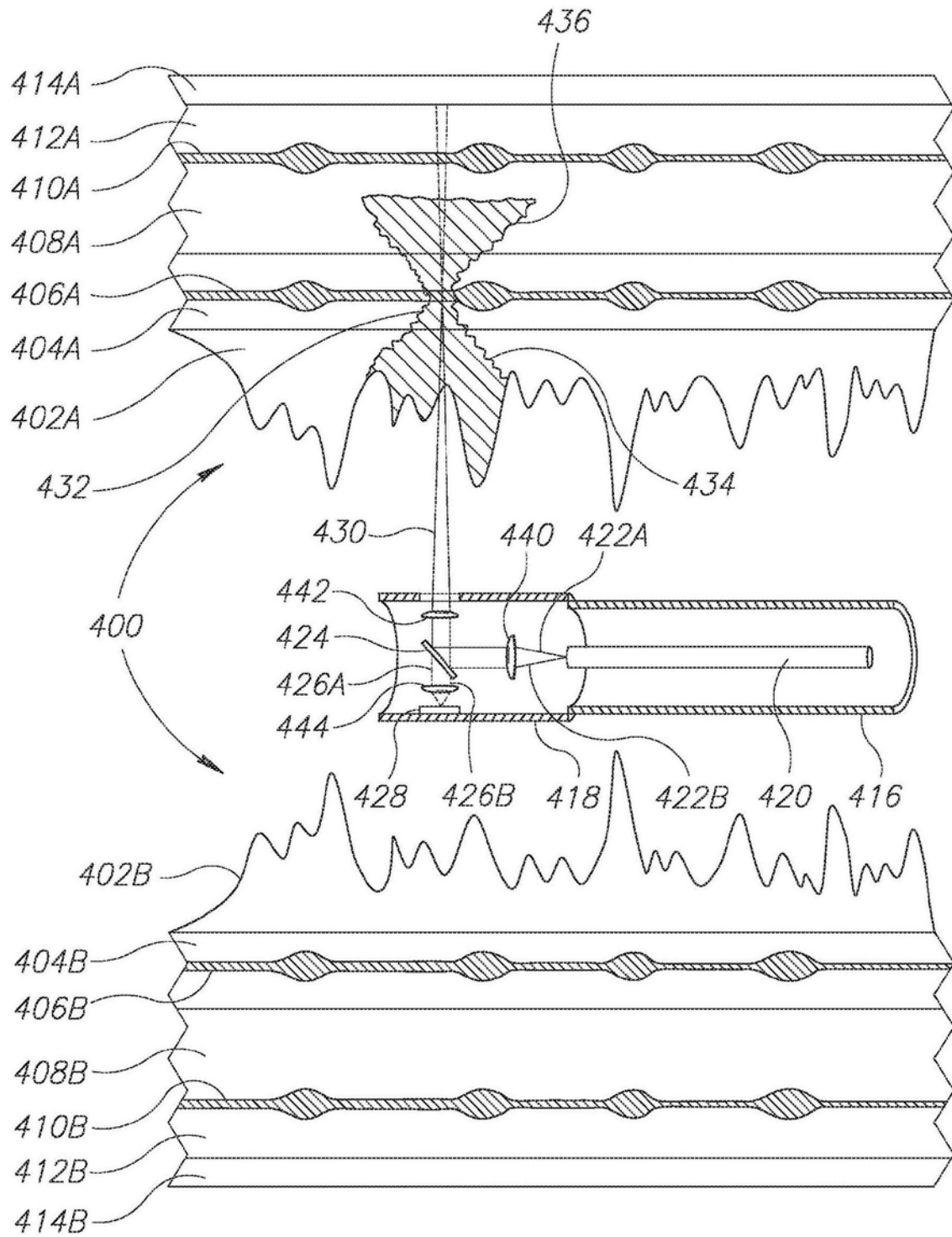


图4

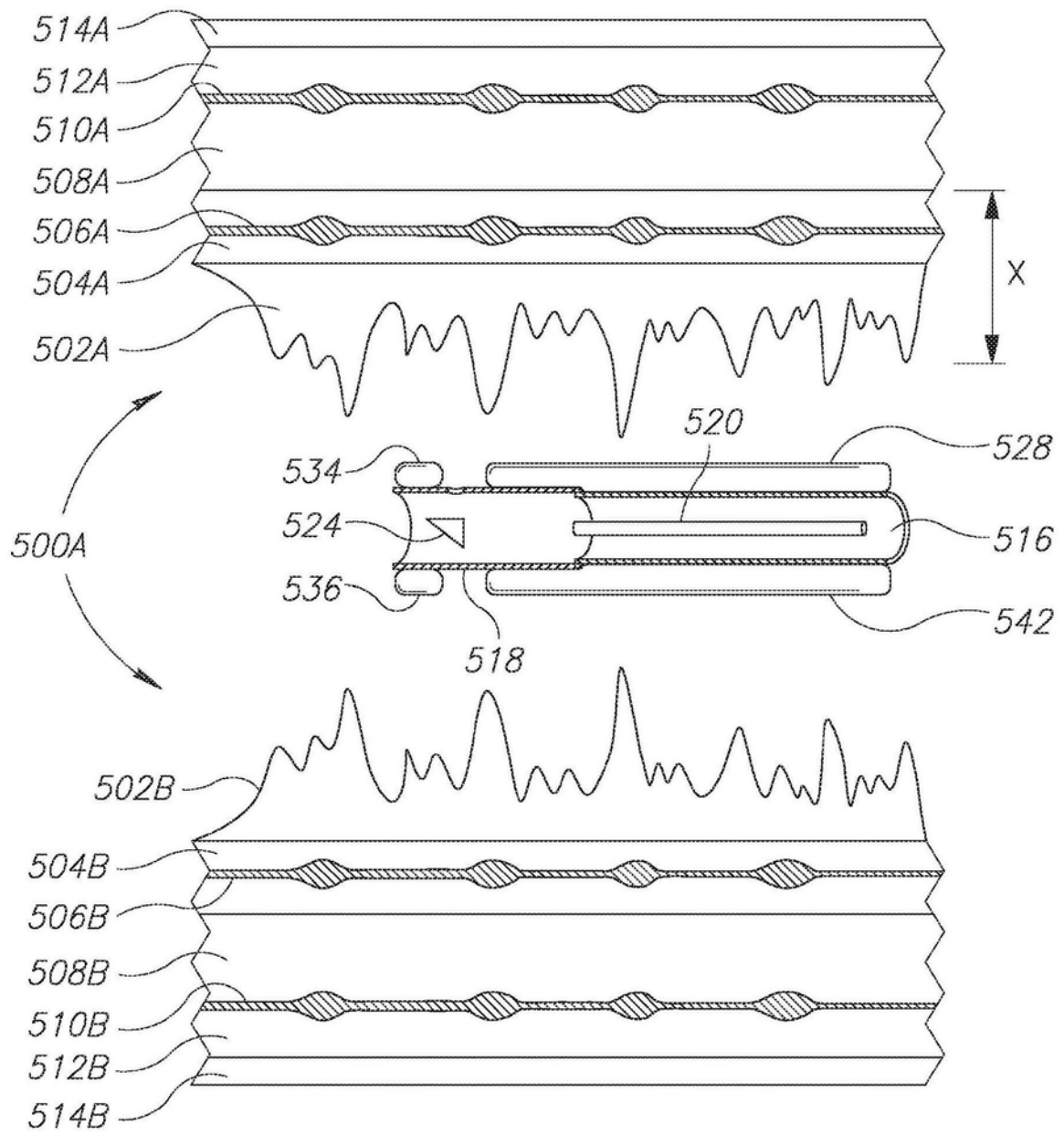


图5A

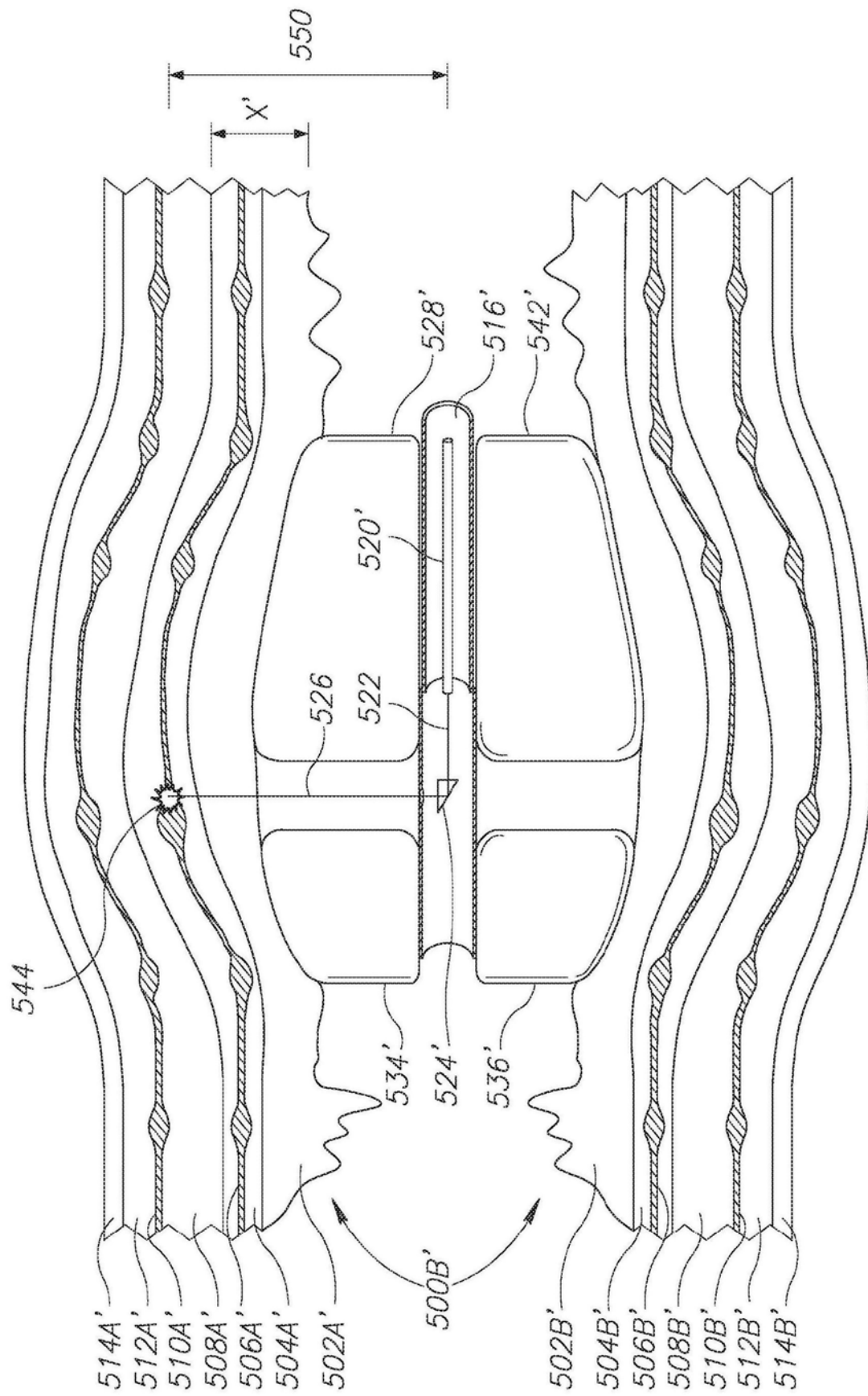


图5B

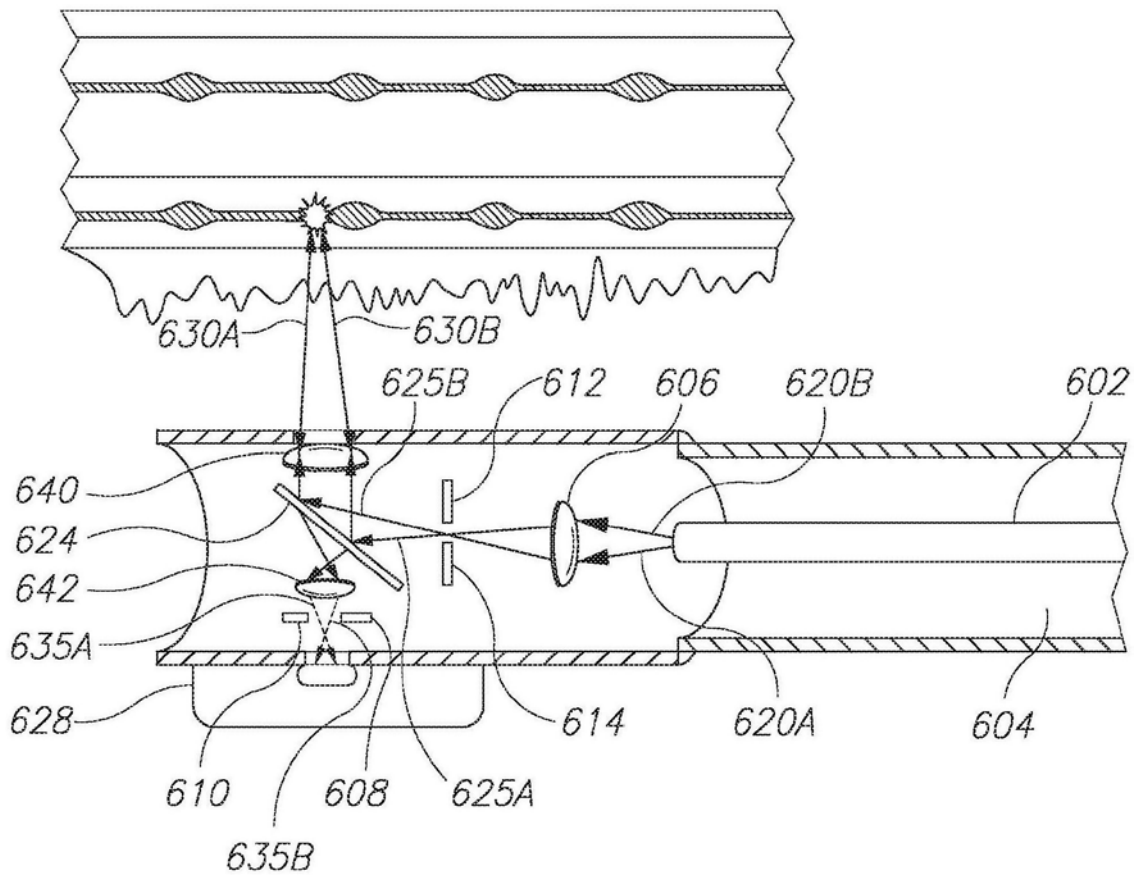


图6

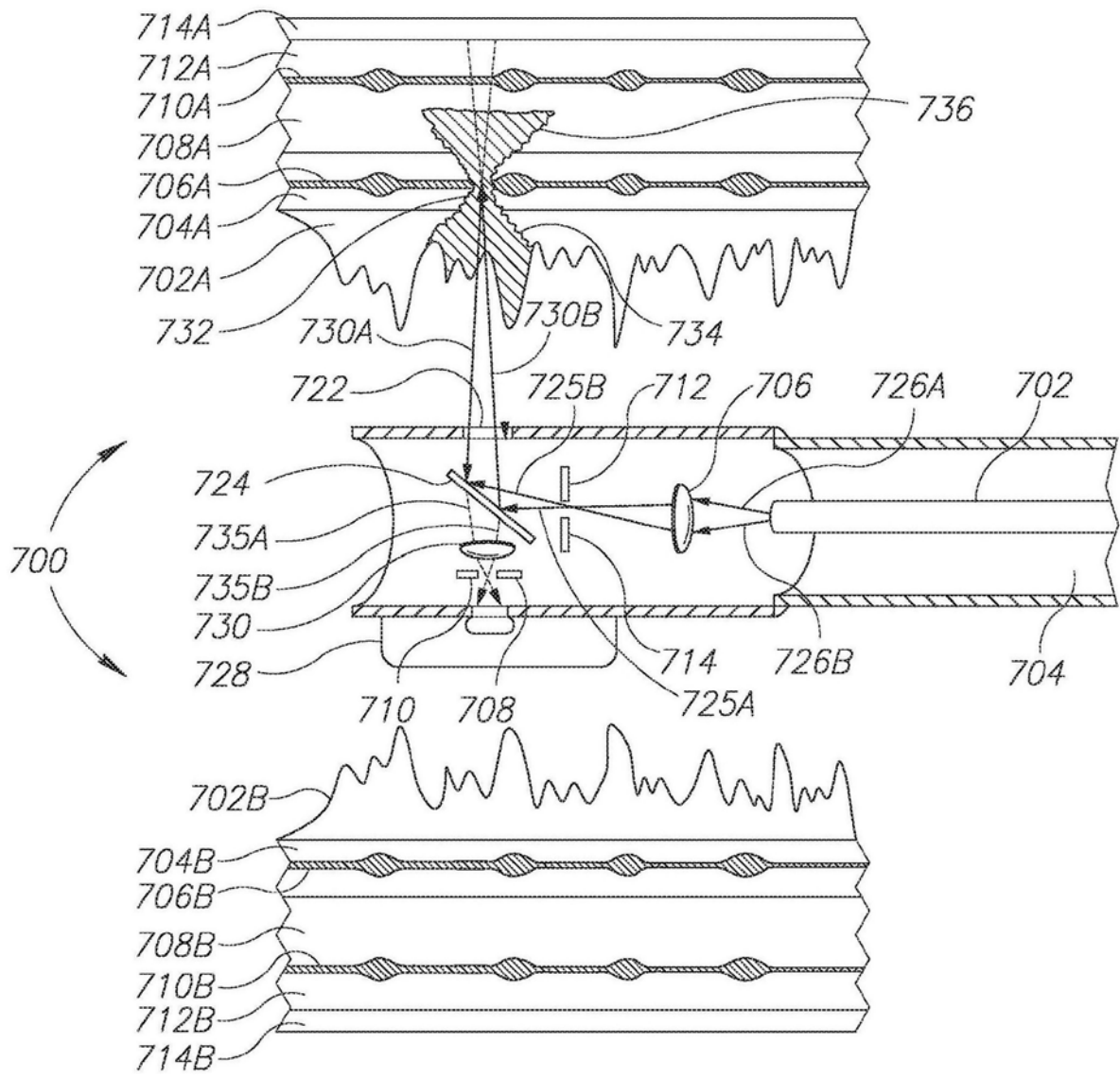


图7

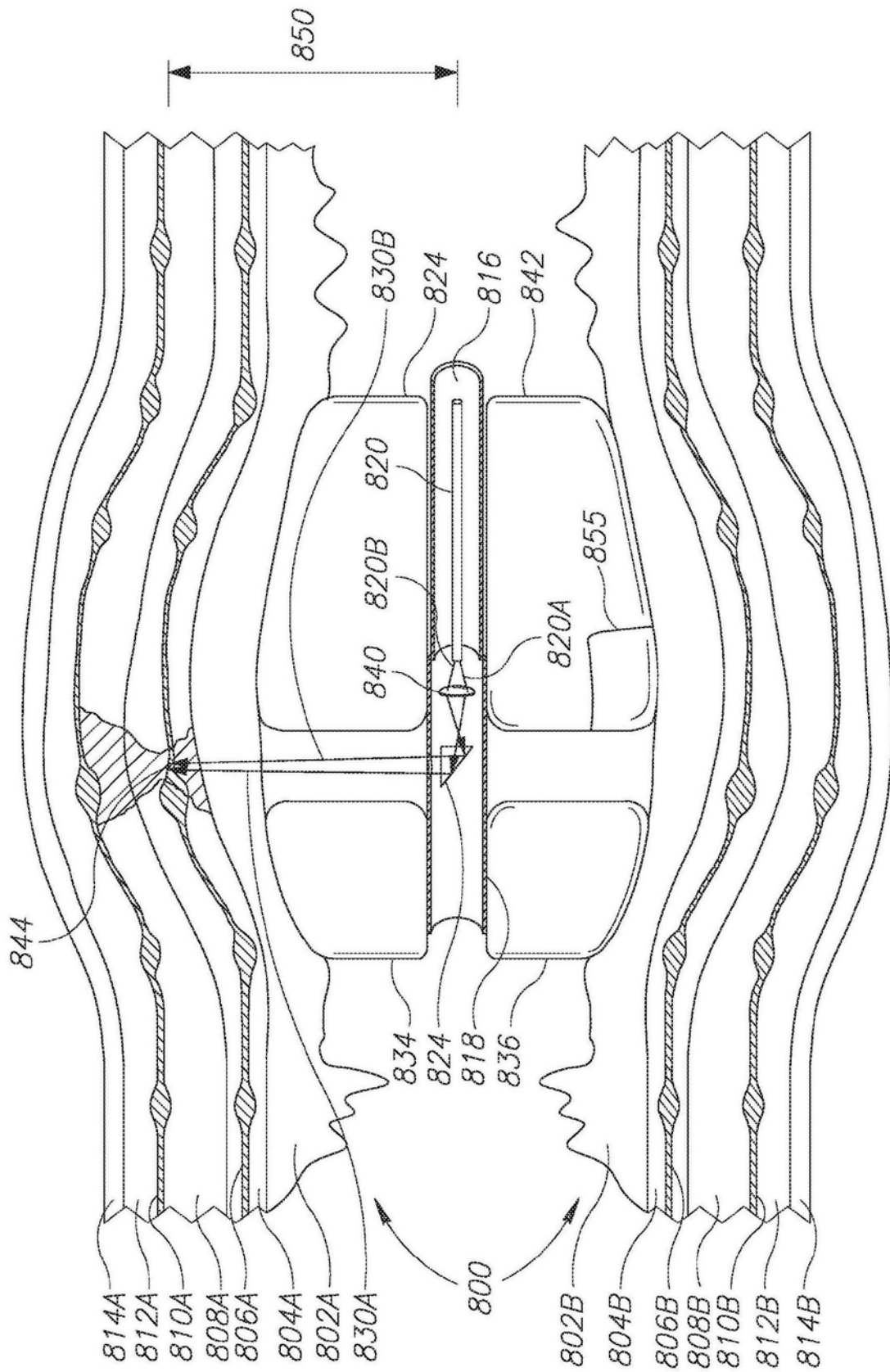


图8

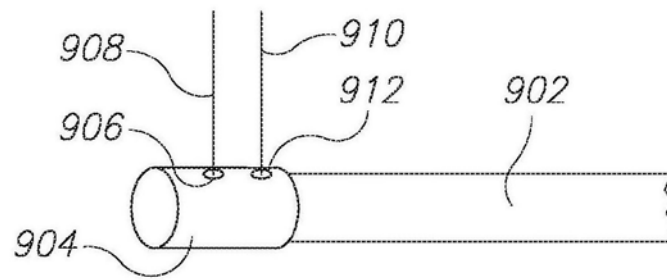


图9

专利名称(译)	用于减少受试者的器官中的神经活性的方法和系统		
公开(公告)号	CN109044528A	公开(公告)日	2018-12-21
申请号	CN201810682431.9	申请日	2014-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	迪格玛医疗有限公司		
申请(专利权)人(译)	迪格玛医疗有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	迪格玛医疗有限公司		
[标]发明人	伊兰本奥伦 阿维亚赫尔施科维茨 塔米尔沃尔夫 艾里特亚尼夫		
发明人	伊兰·本·奥伦 阿维亚·赫尔施科维茨 塔米尔·沃尔夫 艾里特·亚尼夫		
IPC分类号	A61B18/24		
CPC分类号	A61B18/24 A61B2018/00202 A61B2018/00273 A61B2018/00434 A61B2018/00494 A61B2018/00577 A61B2018/00773 A61B2018/00982 A61B2018/20359 A61B2018/2272 A61N2007/003		
代理人(译)	王玮玮 郑霞		
优先权	61/835597 2013-06-16 US 61/758816 2013-01-31 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本公开涉及用于减少受试者的器官中的神经活性的方法和系统。根据一些实施方案，本公开内容提供用于选择性地减少、阻断或抑制受试者的器官中神经活性的至少一部分的方法和系统。在优选实施方案中，所述方法和系统用于选择性地阻断需要其的受试者的十二指肠中神经活性的至少一部分。根据一些实施方案，选择性阻断经由使用激光辐射发生。根据一些实施方案，选择性阻断包括对位于靶区域中的感觉神经的至少一部分造成损害，同时保持感觉神经周围的组织的功能活性。根据一些实施方案，感觉神经包括被构造为传递由通过十二指肠的食物触发的信号的神经元，所述食物触发的信号诸如但不限于，神经激素信号。

