



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101940816 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 26

(21) 申请号 201010279064. 1

A61N 1/05 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 10. 05

A61B 18/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/616, 254 2004. 10. 05 US

60/624, 793 2004. 11. 02 US

11/129, 765 2005. 05. 13 US

(56) 对比文件

US 5, 944, 710 A, 1999. 08. 31,

US 2002/0183682 A1, 2002. 12. 05,

US 2003/0216792 A1, 2003. 11. 20,

US 6, 219, 577 B1, 2001. 04. 17,

(62) 分案原申请数据

200580041711. 2 2005. 10. 05

审查员 梁艳

(73) 专利权人 阿迪安公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 马克·迪姆 汉森·吉尔福德·三世

丹尼斯·德马雷 道格拉斯·萨顿

埃里克·塔尔 马克·盖尔劳德

霍华德·R·莱文

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

A61N 1/36 (2006. 01)

A61N 1/32 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图 12 页

(54) 发明名称

肾神经调节的方法和装置

(57) 摘要

本发明提供了用于肾神经调节的方法和装置,其使用脉冲电场进行电穿孔或电融合。除了别的以外,预计肾神经调节作用(例如,去除神经作用)可以减少急性心肌梗塞的扩张,减少或防止与充血性心力衰竭相关的形态学变化的发作,和/或有效用于肾病晚期的治疗。本发明的实施方案设置成经皮血管内输送脉冲电场以实现这样的神经调节作用。

1. 用于肾神经调节的装置,所述装置包括:
具有近端和远端的导管,和
邻近所述远端的可扩张的篮,
其中所述可扩张的篮设置成放置于患者肾血管系统内部,
其中所述可扩张的篮被进一步设置成与所述肾血管系统的血管壁的内表面接触,且
其中所述导管被设置成当所述导管位于所述肾血管系统的邻近时用于输送能量到肾神经。
2. 权利要求 1 的装置,其中所述导管被设置成向所述肾神经输送以下至少一种:低温能量,脉冲电场,热 RF 电流,非热 RF 电流,热 DC,非热 DC,电刺激波形,微波,和超声。
3. 权利要求 2 的装置,其中所述超声是高强度聚焦超声。
4. 权利要求 1 的装置,其中所述可扩张的篮被设置成直径膨胀以与所述血管壁的内表面接触。
5. 权利要求 1 的装置,其中所述可扩张的篮包括多个由至少一个线和 / 或带形成的支柱。
6. 权利要求 5 的装置,其中所述线和 / 或带包括电传导材料,其至少部分被绝缘材料包被。
7. 权利要求 5 的装置,其中至少一个电极被定位在至少一个支柱上。
8. 权利要求 1 的装置,其中所述可扩张的篮包括激光切割的管。
9. 权利要求 1 的装置,其中所述可扩张的篮包括近端和远端,其设置成相对于彼此移动以促进所述篮的膨胀和 / 或折叠。
10. 权利要求 1 的装置,其中所述可扩张的篮包括至少一个电极。
11. 权利要求 10 的装置,其中所述可扩张的篮设置成将所述至少一个电极放置成与所述血管壁接触。
12. 权利要求 10 的装置,包括中心轴,其中至少一个电极位于所述中心轴上。
13. 权利要求 1 的装置,其中所述可扩张的篮被设置成以减小的输送构型排列,用于在患者内移动和以扩张的治疗构型排列,用于将能量输送到肾神经。
14. 权利要求 1 的装置,其中所述导管设置成通过导线输送。
15. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极被设置成当所述可扩张的篮至少部分位于所述肾血管系统的邻近时输送能量至肾神经。
16. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极被设置成输送能量至肾神经,同时所述可扩张的篮位于所述肾血管系统内,以减少沿着所述肾神经的神经信号传导。
17. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极被设置成输送能量至肾神经,同时所述可扩张的篮位于所述肾血管系统内,以刺激沿着所述肾神经的神经信号传导。
18. 权利要求 1 的装置,其中所述可扩张的篮被设置成一旦位于所述肾血管系统内部则膨胀。
19. 权利要求 18 的装置,其中所述可扩张的篮被设置成一旦位于所述肾血管系统内部则自膨胀。
20. 权利要求 18 的装置,其中所述可扩张的篮被设置成一旦位于所述肾血管系统内部则主动膨胀。

21. 权利要求 20 的装置,其中所述可扩张的篮被设置成在气球内主动膨胀。
22. 权利要求 21 的装置,其中所述气球是多孔的,从而允许灌注。
23. 权利要求 20 的装置,其中所述可扩张的篮被设置成通过牵引线主动膨胀。
24. 权利要求 10 的装置,其中所述电极被设置成与所述肾血管系统的壁物理接触。
25. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极选自以下组成的组:单个电极、普通但是分节的电极、普通而连续的电极和它们的组合。
26. 权利要求 1 的装置,其中所述导管还包括定中心元件,其设置成与所述肾血管系统的壁物理接触。
27. 权利要求 26 的装置,其中所述定中心元件包括膨胀的气球。
28. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极包括单极电极。
29. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极包括第一电极和第二电极以确定两极电极对。
30. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极包括多个其它动态可控的电极,所述多个其它动态可控的电极被设置成与发生器电偶联。
31. 权利要求 10 的装置,其中所述导管被设置成相对于所述肾血管系统的壁,辐射状地控制性地移动所述电极。
32. 权利要求 1 的装置,另外包括灌注元件,所述灌注元件被设置成将试剂灌注到所述肾血管系统中。
33. 权利要求 32 的装置,其中所述灌注元件包括渗漏的气球。
34. 权利要求 10 的装置,其中所述至少一个电极包括作用电极和回流电极,所述作用电极和回流电极一起确定两极电极对,其中所述作用电极和所述回流电极中的至少一个设置成动态移动,以改变所述两极电极对的所述作用电极和回流电极之间的纵向分离距离。
35. 权利要求 1 的装置,其中所述导管被设置用于灌注或抽吸。
36. 权利要求 1 的装置,其中所述导管包括监测针对肾神经治疗的至少一种生理参数的反应的元件。
37. 权利要求 36 的装置,其中所述元件选自由多普勒超声传感器、温度传感器、压力传感器以及它们的组合组成的组。
38. 权利要求 10 的装置,还包括设置成与所述至少一个电极电连接的发生器。
39. 权利要求 38 的装置,其中所述发生器设置成产生热电场。
40. 权利要求 38 的装置,其中所述发生器被设置成产生选自以下的能量形式:脉冲电流,低温能量,热 RF 电流,非热 RF 电流,热 DC,非热 DC,电刺激波形,微波,超声,和高强度聚焦超声。
41. 权利要求 38 的装置,其中所述发生器是电场发生器。
42. 权利要求 39 的装置,其中所述热电场导致肾至少部分地去神经支配。
43. 权利要求 39 的装置,其中所述热电场导致至少一个肾神经的至少部分切除。
44. 权利要求 38 的装置,其中所述发生器被设置成产生导致肾至少部分地去神经支配的热 RF 场。
45. 权利要求 38 的装置,其中所述发生器被设置成产生导致至少一个肾神经的切除的电场。

46. 权利要求 38 的装置,还包括控制器,其用于命令所述发生器输送电能至所述至少一个电极,其中所述控制器被指令编程以命令所述发生器。

47. 权利要求 1 的装置,其中所述导管另外包括用于监视温度的热电偶。

肾神经调节的方法和装置

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于 2004 年 10 月 5 日提交的美国临时专利申请序列号 60/616, 254, 和于 2004 年 11 月 2 日提交的序列号 60/624, 793 的提出日的利益 ;二者通过参考完全结合于此。此外,本申请是于 2003 年 4 月 8 日提交的同时待审的美国专利申请序列号 10/408, 665 的部分继续申请,所述申请在 2003 年 11 月 20 日公布为美国专利申请 2003/0216792,并且其要求于 2002 年 4 月 8 日提交的美国临时专利申请序列号 60/370, 190, 于 2002 年 10 月 3 日提交的序列号 60/415, 575, 和于 2003 年 1 月 29 日提交的序列号 60/442, 970 的提出日的利益 ;所有这些临时申请通过参考完全结合于此。

[0003] 参考文献的结合

[0004] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请通过参考以相同的程度并入本申请,就象每一单独的出版物或专利申请具体地并且独立地结合而作为参考。

技术领域

[0005] 本发明涉及肾神经调节的方法和装置。更具体地,本发明涉及通过脉冲电场和 / 或电穿孔或电融合获得肾神经调节的方法和装置。

[0006] 背景

[0007] 充血性心力衰竭 (“CHF”) 是当心脏受到损伤并且减少供应机体器官的血流时发生的一种病症。如果血流充分减少,那么肾功能将受到损害,并且导致流体滞留、异常的激素分泌和增加的血管收缩。这些结果增加了心脏的负担,并且进一步减少心脏通过肾和循环系统泵血的能力。

[0008] 这种减少的能力进一步减少流向肾脏的血液,其又进一步减少心脏的 能力。据信,肾脏的逐渐减少的灌注是使得 CHF 下行螺旋永续的主要非心脏因素。此外,流体负担和由这些生理变化导致的相关临床症状是由于 CHF 引起的过多的入院、很坏的生活质量和卫生保健系统的过重的成本的主要因素。

[0009] 尽管起初有许多不同的疾病可以损伤心脏,但是一旦存在,CHF 分成两种类型:慢性 CHF 和急性 (或代偿失调 - 慢性) CHF。慢性充血性心力衰竭是一种长期的、缓慢发展的变性疾病。几年后,慢性充血性心力衰竭导致心机能不全。慢性 CHF 临床上由患者锻炼或者进行正常的日常生活活动的的能力 (诸如由 New York Heart Association Functional Class 定义的那样) 而分类。慢性 CHF 患者通常基于门诊典型地用药进行应付。

[0010] 慢性 CHF 患者可能经历心脏功能的突发的严重退化,叫作急性充血性心力衰竭,这导致心脏没有能力维持充足的血流和压力来保持机体重要器官的存活。在稳定的慢性 CHF 患者中,当额外的压力 (诸如感染或过多的流体负担) 显著地增加心脏负担时,可能发生这些急性 CHF 退化。与慢性 CHF 的逐步的下行发展相反,患有急性 CHF 的患者可能从甚至是 CHF 的最早阶段退化到严重的血液动力崩溃。另外,急性 CHF 可以在急性心肌梗塞 (“AMI”) 后的几个小时或几天内发生,所述急性心肌梗塞是对于心肌的突发的、不可复原的损伤,通常叫作心脏病发作。

[0011] 如提及的那样,肾脏在 CHF 的发展中,以及在慢性肾衰竭 (“CRF”)、晚期肾病 (“ESRD”)、高血压 (疾病引起的高血压) 以及其它心 - 肾疾病中起着重要作用。肾脏功能可以在 3 个主要方面进行总结:滤过血液并且排泄机体新陈代谢产生的废物;调控盐、水、电解质和酸碱平衡;并且分泌激素维持重要器官的血流。没有正确行使功能的肾脏,那么患者将患有水滞留,减少的尿流,并且在血液和机体内累积废物毒素。据信,由减少的肾功能或肾衰竭 (肾衰) 导致的这些病症增加心脏负担。在 CHF 患者中,由于弱功能性肾脏引起的水的积聚和血液毒素累积,肾衰竭将引起心脏进一步退化,并且又将引起心脏进一步损坏。

[0012] 肾脏参与尿形成的主要功能单位叫作“肾单位”。每个肾由大约一百万个肾单位组成。肾单位由肾小球及其肾小管组成,肾小管可以分成许多部分:近端小管,髓襻 (亨利袢) 和远端小管。每个肾单位由不同类型的细胞围绕,所述细胞具有分泌一些物质和激素 (诸如肾素和促红细胞生成素) 的能力。尿的形成是从将血浆水分滤过到肾小球中起始的复杂的过程的结果。肾小球的壁对于水和小分子是自由通透的,而对于蛋白和大分子几乎不可通透。因此,在健康的肾脏中,滤过物几乎没有蛋白,并且没有细胞成分。最后变成尿的滤过的流体流过导管。尿的最后的化学组成由尿保持动态平衡所需要的物质的分泌和重吸收而确定。

[0013] 接收大约 20% 的心脏输出,两个肾脏每分钟过滤大约 125ml 的血浆水。滤过由于跨越肾小球膜的压力梯度而发生。肾脏动脉中的压力推动血浆水穿过肾小球,而引起滤过。为了保持肾小球滤过速率 (“GFR”) 相对稳定,肾小球的压力通过传入和传出微动脉的收缩或扩张而保持恒定,所述传入和传出微动脉的肌肉壁管进出每个肾小球。

[0014] 在 CHF 患者中,心脏日益衰竭,并且在患者的循环系统中血流和压力将下降。在急性心力衰竭中,短期补偿提供保持主要器官灌注的作用,特别是保持长期缺少血流不能存活的大脑和心脏的灌注。然而,这些最初在急性心力衰竭中辅助存活的相同的反应在慢性心力衰竭过程中是有害的。

[0015] 复杂机制的组合构成 CHF 中有害的流体超负荷。由于心脏衰竭和血压下降,肾脏不能行使功能,并且由于不足的灌注血压而受到损害。肾功能的这种损害最终导致尿输出量的减少。没有充分的尿输出,机体保留流体,并且在患者中其它的不理想病症中,所引起的流体超负荷引起末梢水肿 (腿的水肿)、呼吸短缺 (由于肺部的流体)、和腹部流体滞留。

[0016] 另外,心脏输出的减少导致减少的肾脏血流,增加的神经激素刺激,并且从肾脏的肾小球旁器释放激素肾素。这导致钠的急剧滞留,并且因此导致体积膨胀。增加的肾素导致形成血管紧张素,一种有效的血管收缩剂。心力衰竭和引起的血压减少还减少通过除肾脏外的机体器官的血流和灌注压。由于它们遭受减少的血压,这些器官可能缺氧,引起代谢性酸中毒,这减少药物治疗的效力并且增加突发死亡的危险。

[0017] 据信,医生在心力衰竭患者中观察到的退化的这种螺旋至少部分受到心脏功能和肾脏功能之间的微细相互作用的激活的调控,所述相互作用叫作肾素 - 血管紧张素系统。心脏泵血功能的干扰导致减少的心脏输出和减少的血流。肾脏响应减少的血流就好像总的血液体积减少了一样,实际上此时检测的体积是正常的或者甚至是增加的。这引起肾脏的流体滞留,并且形成水肿,因而引起流体超负荷和关于心脏的增加了的压力。

[0018] 系统地,CHF 与异常升高的外周血管阻力相关,并且受到由于交感神经系统功能的强烈干扰引起的循环改变的控制。增加的交感神经系统活性促进这样的恶性循环,即,增加

的动脉血管收缩（增加的血管对血流的阻力），然后进一步减少心脏输出，这引起更多减少的流向重要器官的血液。

[0019] 在先前通过血管收缩机制解释的 CHF 中，心脏和循环系统显著地减少流向肾脏的血液。在 CHF 过程中，肾脏通过神经途径和激素信使从高级神经中枢得到命令，保留机体内的流体和钠。应答对于心脏的压力，神经中枢命令肾脏减少它们的滤过功能。尽管在短期内，这些命令可能是有利的，如果这些命令持续几个小时和几天，它们可能通过使得肾脏停止起作用而危害个体的生命，或者使得个体依赖人工肾脏维持生命。

[0020] 当肾脏不完全过滤血液时，大量的流体滞留在机体内，这导致肿胀（组织中流体滞留），并且增加心脏负担。流体可以透到肺部，并且患者变得呼吸短缺。这种奇怪的和自我－破坏性现象最可能由机体的正常补偿机制而解释，所述机体错误地将 CHF 的慢性的缓慢血压感知为临时干扰诸如流血的征兆。

[0021] 在急性情形中，机体尝试保护其最重要的器官，脑和心脏，免受氧气匮乏的危险。命令通过神经和激素途径和信使传出。这些命令针对维持脑和心脏的血压的目的，脑和心脏由机体视为最重要的器官。脑和心脏不能持续低灌注任何基本的时间阶段。如果这些器官的血压减少到不可接受的水平，那么将引起中风或心搏停止。其它的器官，诸如肾脏，可以经受稍微长期的缺血而不会遭受长期的损害。因此，为了支持脑和心脏，机体牺牲对这些其它器官的血液供应。

[0022] CHF 引起的血液动力学损害激活一些神经激素系统，诸如肾素－血管紧张素和醛固酮系统、交感－肾上腺系统和血管升压素的释放。由于肾脏遭受增加的肾血管收缩，所以 GFR 下降，并且循环系统中钠的负荷增加。同时，更多的肾素从肾脏的近肾小球释放。减少的肾功能的组合作用包括 减少的肾小球钠负荷，醛固酮－介导的钠管式重吸收的增加，以及钠和水分在机体内的滞留。这些作用导致一些 CHF 病症的迹象和症状，包括扩大的心脏、增加的收缩壁压、增加的心肌氧需求、以及基于流体和钠在肾脏中的滞留形成水肿。因此，持续减少的肾血流和血管收缩是引起与 CHF 相关的流体滞留的直接原因。

[0023] CHF 是日益加重的，并且到目前还是不可治愈的。药物治疗的局限及其没有能力逆转或者甚至是阻止 CHF 患者的恶化是显而易见的。在一些情形中，手术治疗是有效的，但是由于相关的危险和费用，仅限于末期患者群体。此外，肾脏在 CHF 患者恶化中的显著作用不能由目前的手术治疗充分地阐明。

[0024] 自主神经系统被视作重要的信号控制途径，其负责调控对于维持血管流体平衡和血压重要的机体功能。自主神经系统以信号的形式将来自机体生物传感器诸如压力感受器（应答压力和血液体积）和化学感受器（应答血液的化学组合物）的信息通过其感觉纤维传导到中枢神经系统。它还通过其运动纤维传导来自中枢神经系统的命令信号，所述命令信号控制血管系统的受神经支配的各种成分。

[0025] 关于人肾脏植入的经验提供了关于神经系统在肾脏功能中的作用的早期证据。注意到，植入后，当所有的肾脏神经完全起作用时，肾脏增加水和钠的排泄。当肾神经被切断或者化学破坏时，这一现象也在动物中观察到。由于去神经对肾脏的作用类似于利尿药物，所以，所述现象叫作“去神经利尿”。后来，发现“去神经利尿”与导致通过肾脏的增加的血液的肾动脉系统的血管舒张相关。这一观察得到在动物中下述观察的证实：减少的供应肾脏的血压逆转了“去神经利尿”。

[0026] 还观察到,在成功病例植入手术过后的几个月后,植入受体的“去神经利尿”停止,并且肾功能恢复正常。最初,据信,“肾利尿”是暂时现象,并且将来自中枢神经系统的信号传导至肾脏的神经对于肾脏功能是不重要的。后来的发现表明,肾神经具有深刻的再生能力,并且“去神经利尿”的逆转可能归因于为肾脏提供必需的刺激的新的神经纤维的生长。

[0027] 另一个研究团体集中在肾脏对激素肾素分泌的神经控制上。如先前所讨论的那样,肾素是负责心力衰竭患者中血管收缩和水与钠滞留的“恶性循环”的激素。证明肾交感神经活性的增加或减少分别在肾脏分泌肾素的速率中产生相应的增加和减少。

[0028] 概括来说,从临床经验和大的动物研究团体可知,肾交感神经活性的增加导致供应肾脏的血管的血管收缩、减少的肾血流、减少的水和钠从机体的去除、以及增加的肾素分泌。还可知肾交感神经活性的减少,例如,通过去神经作用,可以逆转这些作用。

[0029] 已经在动物模型中确定,心力衰竭病症导致肾脏异常高的交感刺激。这一现象追溯到来自压力感受器的信号传导到中枢神经系统的感受神经。压力感受器存在于血管系统的不同位置。在颈动脉(为脑提供动脉血)的压力感受器和针对肾脏的交感神经刺激之间存在强有力的关系。当在患有心力衰竭的实验动物中,动脉血压力突然减小时,交感紧张增加。然而,在慢性 CHF 患者中,正常的压力反射可能不完全负责升高的肾神经活性。如果暴露于减少的动脉压力水平一段延长的时间,那么压力感受器通常“重新调定”,即,恢复到基线活性水平,直到引入新的干扰。因此,据信,在慢性 CHF 患者中,负责控制血压和肾脏功能神经控制的自主神经系统成分变得异常。虽然引起这种异常的准确机制没有得到充分理解,但是它对 CHF 患者综合病症的作用是深刻地阴性的。

[0030] 晚期肾脏疾病(End-Stage Renal Disease)是至少部分由肾神经活性控制的另一种病症。由于糖尿病性肾病、慢性肾小球肾炎和不可控制的高血压,在患有 ESRD 的患者中存在显著的增加。慢性肾衰竭缓慢地发展成 ESRD。CRF 代表 ESRD 发展的关键时期。CRF 的迹象和症状最初是很小的,但是经过 2-5 年的过程,变得日益严重并且不可恢复。尽管在与 ESRD 进展和并发症的抗争中已经取得了一些进展,但是现有发明的临床益处是有限的。

[0031] 几十年来已经知道,不同病因(低血压、感染、外伤、自体免疫疾病等)的肾病可以导致 CRF 综合征,其特征存在于系统性的血压、蛋白尿(过量的蛋白从血液过滤到尿中)和日益下降的 GFR,最终导致 ESRD。这些观察表明,CRF 通过常规机制途径发展,并且不管起始的原因,抑制这一常规途径的治疗干预可以成功地减缓 CRF 的发展。

[0032] 为了起始 CRF 恶性循环,肾脏的初始损伤引起一些肾单位的丢失。为了保持正常的 GFR,存在在剩余的肾单位中导致超滤状态的补偿性肾脏和系统机制的激活。然而,最后,越来越多数目的“过度工作的”并且受到超滤损坏的肾单位丢失。在某种程度上,失去足够数目的肾单位,以致不再能够维持正常的 GFR。CRF 的这些病理变化产生恶化的系统性高血压,因而产生高肾小球压力和增加的超滤。CRF 中增加的肾小球超滤和渗透性促使增加量的来自血液的蛋白穿过肾小球并且进入到肾小管中。这种蛋白对于小管有直接的毒性,并且导致肾单位的进一步损失,增加 CRF 的发展速度。由于 GFR 随着多余的肾单位的损失而下降,所以这种 CRF 的恶性循环持续,导致进一步的超滤,并且最终导致需要透析的 ESRD。临床上,已经表明高血压和过量的蛋白过滤是 CRF 向 ESRD 发展速率中的两种主要决定因素。

[0033] 尽管先前临床上就已经知道,但是直到 20 世纪 80 年代才确定了高血压、蛋白尿、肾单位丢失和 CRF 之间的生理学联系。在 20 世纪 90 年代,阐明了交感神经系统活性的作

用。由于机械感受器和化学感受器的激活而产生于损伤肾脏的传入信号刺激大脑负责血压控制的区域。响应中,大脑增加关于系统水平的交感刺激,主要通过血管的血管收缩引起增加的血压。当升高的交感神经刺激通过传入交感神经纤维到达肾脏时,它产生两种形式的主要恶化作用。肾脏受到来自肾脏中交感神经递质(诸如去甲肾上腺素)不依赖高血压的释放的直接肾脏毒性的损害。此外,激活血管紧张素 II 的肾素的分泌增加,其增加系统性血管收缩并且加剧高血压。

[0034] 随着时间过去,肾脏的损伤导致从肾脏到大脑的传入交感信号的进一步增加。升高的血管紧张素 II 进一步促进内在的神经递质的肾释放。因此,反馈回路关闭,这加快了肾脏的恶化。

[0035] 考虑到前文,有必要提供通过肾神经调节和/或去神经作用治疗充血性心力衰竭、肾病、高血压和/或其它心-肾疾病的方法和装置。

[0036] 概述

[0037] 本发明提供使用脉冲电场 (PEF) 进行肾神经调节(例如,去神经作用)的方法和装置。本发明的一些方面应用脉冲电场在肾神经、引起肾神经功能或其它肾特征的其它神经纤维中完成电穿孔和/或电融合。本发明的一些实施方案是诱导肾神经调节作用的血管内装置。本文所述的装置和方法可以应用实现神经调节包括去神经作用,和/或另外产生电穿孔和/或电融合作用的任何适当的电信号或场参数。例如,电信号可以结合纳秒脉冲电场 (nsPEF) 和/或 PEF 用于完成电穿孔。一个具体的实施方案包括应用第一过程的 PEF 电穿孔,然后第二过程的 nsPEF 电穿孔,以在 PEF 处理后保持完好的任何细胞中诱导凋亡,或者反之亦然。一个备选的实施方案包括以某种方式应用 PEF 而融合神经细胞,希望这可以减少或者消除神经传导电刺激的能力。当将所述方法和装置用于肾神经和/或引起肾神经功能的其它神经纤维时,本发明人相信,尿输出将增加和/或血压将以某种形式得到控制,这将预防或治疗 CHF、高血压、肾系统疾病以及其它肾异常。

[0038] 通过选择适当的 PEFs 和/或 nsPEFs 的参数,具体实施方案的一些方面可以实现这样的结果。脉冲电场参数可以包括,但不限于,场强、脉冲宽度、脉冲形状、脉冲数目和/或脉冲之间的时间间隔(例如,占空比)。例如,适宜的场强包括高达约 10,000V/cm 的强度。例如,适宜的脉冲宽度包括高达约 1 秒的宽度。例如,适宜的脉冲波形形状包括 AC 波形、正弦曲线波、余弦波、正弦和余弦波的组合、DC 波形、DC- 偏移 AC 波形、RF 波形、方波、梯形波、指数衰减波、它们的组合等。例如,适宜的脉冲数目包括至少一个脉冲。例如,适宜的脉冲时间间隔包括小于大约 10 秒的间隔。当需要时,可以应用这些参数的任何组合。这些参数为了举例说明而提供,决不应该认为是限制。其它的和备选的波形参数应该是显而易见的。

[0039] 一些实施方案针对经皮的血管内系统,用于提供长期持续的去神经作用以将急性心肌梗塞(“AMI”)扩展减到最少,并且用于帮助预防与充血性心力衰竭相关的形态变化的发作。例如,本发明的一个实施方案包括治疗患有梗塞的患者,例如,通过冠状血管成形术和/或支架(stenting)进行治疗,和在荧光镜指导下实行动脉内部脉冲电场肾去神经作用流程。备选地,在 AMI 稳定后不久,可以在独立的时间输送 PEF 治疗。肾神经调节作用还可以用作肾手术方法的辅助治疗。在这些实施方案中,预计由肾 PEF 治疗提供的尿输出的预计增加和/或血压的控制将减轻心脏负荷,从而抑制梗塞的扩展并且预防 CHF。

[0040] 本文所述的血管内脉冲电场系统的一些实施方案可以在梗塞后立即,或者在其后的任何时间,去除神经或者减少肾神经供应的活性,而不会在患者中留下永久的植入物。预计这些实施方案将在几个月的时期内增加尿输出和 / 或控制血压,在这段时期内患者的心脏可以治愈。如果确定在这一治愈期间后重复的和 / 或慢性神经调节将是有利的,那么可以根据需要重复肾 PEF 治疗。

[0041] 除了有效地治疗 AMI,本文所述的系统的一些实施方案还希望治疗 CHF、高血压、肾衰竭、以及受增加的肾交感神经活性影响的其它肾脏或心-肾疾病。例如,所述系统可以随时用于治疗 CHF,其通过血管结构将 PEF 系统推进到治疗位点,然后将 PEF 治疗输送到所述治疗位点而进行。例如,这可以改进流体清除的水平。

[0042] 本文所述的血管内 PEF 系统的实施方案可以类似地用于本领域公知的血管成形术或电生理学导管。例如,通过标准塞尔丁格技术可以获得动脉通路,并且任选地可以放置动脉鞘以提供导管通路。导线(guidewire)可以通过血管系统向前推进,并且进入患者的肾动脉,然后血管内 PEF 可以沿着导线向前推进和 / 或通过所述鞘进入肾动脉。所述鞘任选地可以在插入 PEF 导管之前放置,或者与 PEF 导管一起向前推进,以便所述鞘部分地或完全地覆盖所述导管。备选地,PEF 导管可以无需使用导线直接通过血管系统向前推进,和 / 或无需鞘而引入并且向前推进到血管系统中。

[0043] 除了动脉放置,PEF 系统可以放置在静脉内。例如,静脉通路可以通过颈静脉途径获得。例如,PEF 系统可以用于肾动脉内、肾静脉内或者肾动脉和肾静脉二者内,以促进更完全的去神经作用。

[0044] 在将 PEF 导管置于关于靶点神经元的理想位置的血管内后,将它稳定在血管内部(例如,顶着血管壁稳定),并且将能量输送到靶点神经或神经元。在一种变体中,将脉冲的 RE 能量输送到靶点,以产生非热量神经阻滞(non-thermal nerve block),减少神经信号传导,或者另外调控神经活性。备选地或另外地,冷却的、低温的、热 RF、热或非热微波、聚焦的或非聚焦的超声、热或非热 DC 以及它们的任何组合可以用来减少或者另外控制神经信号传导。

[0045] 在本发明的另一个实施方案中,除了或者代替肾神经结构外,其它非肾神经结构可以靶向动脉或静脉管道内。例如,PEF 导管可以通过大动脉或者腔静脉,并且开始与各种神经结果并列,以治疗其它病症或者增强肾脏-心脏病症的治疗。例如,腰部交感神经链的神经体(nerve bodies)可以以这种方式进入和调控,阻滞或切除等。

[0046] PEF 系统的一些实施方案可以完全阻滞或者去除靶点神经结构的神经,或者 PEF 系统可以另外调控肾神经活性。由于与完全的神经阻滞诸如去除神经作用相反,其它神经调节作用在肾脏和其余机体之间的肾神经活性水平上产生小于完全的变化。因此,改变脉冲电场参数将对神经活性产生不同的作用。

[0047] 在一个血管内脉冲电场系统的实施方案中,所述装置包括一个或多个电极,将其设置成与肾血管的靶点区域接触,以输送脉冲电场。例如,所述装置可以包括具有可扩张的螺旋部件的导管和在所述螺旋部件上的一个或多个电极。所述导管可以以不引人注意的构型位于肾血管系统内。然后,所述可扩张的部件可以扩张,以接触管壁的内表面。备选地,所述导管可以具有一个或多个可扩张的螺旋电极。例如,第一和第二可扩张的电极可以以彼此之间理想的距离位于管内,以提供作用电极和回流电极(return electrode)。可扩张

的电极可以包括形状-记忆物质、膨胀气球、可扩大的网孔、连接系统、以及可以以可控方式扩大的其它类型的装置。适当扩大的连接系统包括可扩张的篮 (expandable baskets)，其具有多个形状-记忆电线或开槽 hypotubes、和 / 或可扩张的环。另外，所述可扩张的电极可以是沿着导管的气球部分排列的点接触电极。

[0048] 脉冲电场的其它实施方案包括不与管壁物理接触的电极。RF 能，传统热能和相对非热脉冲 RF 二者，是可以从距离组织本身的短距离传入要治疗的组织的脉冲电场的实例。其它类型的脉冲电场也可以用于其中电极与管壁没有物理接触的情形中。同样地，脉冲电场可以通过电极触头和管壁或其它组织之间的物理接触而直接应用于神经，或者脉冲电场可以无需电极触头与管壁的物理接触而间接用于神经。因此，术语“神经接触”包括系统元件与神经和 / 或紧接所述神经的组织的物理接触，以及没有与神经或组织的物理接触的单独的电接触。为了间接应用所述脉冲电场，所述装置具有定中心元件 (centering element)，其被设置成将电极置于血管中心区域或者电极远离管壁的另一空间的中心区域。所述定中心元件可以包括，例如，气球或可扩张的篮。一个或多个电极可以位于定中心元件的中心轴上——与所述元件纵向排列或者位于所述元件的任一面上。当应用球导管时，膨胀的气球可以作为增加的阻抗的绝缘体，用于确定或者指导脉冲电场沿着理想的电流途径反向。显而易见地，可以应用备选的绝缘体。

[0049] 在所述系统的另一个实施方案中，一种组合装置包括血管内导管，其具有设置成与管壁物理接触的第一电极，和设置成位于管内但在空间上远离管壁的第二电极。例如，可扩张的螺旋电极可以与中心倾向的电极组合，以提供这样的双极电极对。

[0050] 在另一个实施方案中，可以将一个或多个电极相对于管壁的辐向位置进行动态改变，以聚焦由电极输送的脉冲电场。在另一种变化中，电极可以设置成部分或完全通过管壁。例如，电极可以位于肾静脉内，然后通过肾静脉壁进入血管周隙空间，以致它们在输送脉冲电场之前至少部分地环绕肾动脉和 / 或静脉。

[0051] 本发明的双极性实施方案可以设置成相对于作用电极和接地电极之间的间距进行动态运动或操作，以实现通过理想距离、体积或其它维度的治疗。例如，可以安排多个电极，以便双极性电极对可以相对于彼此纵向移动，以调整电极之间分离的距离和 / 或改变治疗的位置。一个具体的实施方案包括偶联到导管上的第一电极，和可移动的第二电极，所述第二电极可以通过导管的内腔移动。在备选实施方案中，第一电极可以附着到导管上，并且第二电极可以附着到内腔-输送的 (endoluminally-delivered) 装置上，以致第一和第二电极可以相对于彼此重新定位，以改变电极之间的分离距离。这样的实施方案可以促进各种肾血管系统解剖学治疗。

[0052] 本文所述的本发明的任何实施方案任选地可以设置成将试剂在能量应用之前、之中或之后灌注到治疗区域。可以选择灌注的试剂，以增强或改进能量应用的神经调节效果。所述试剂还可以保护或者临时转移非靶点细胞，和 / 或促进显现。

[0053] 本发明的一些实施方案可以包括促进确定治疗位置和 / 或检测或证实治疗成功性的检测器或其它元件。例如，所述系统可以设置成还输送刺激波形，并且监测已知应答肾神经刺激的生理参数。基于所监测的参数的结果，所述系统可以确定肾神经的位置和 / 或去除神经作用是否发生。监测这样的生理反应的检测器包括，例如，多普勒元件、热电偶、压力传感器、和成像手段 (例如，荧光镜透视、血管内部超声等)。备选地，例如，可以直接使用

电阻抗体层摄影术 (“EIT”) 或者其它电阻抗检测法来监测电穿孔作用。其它的监测技术和元件是显而易见的。这样的检测器可以与 PEF 系统结合, 或者它们可以是独立的元件。

[0054] 另一个具体实施方案包括设置成将电场沿着靶点细胞的较长尺度排列的电极。例如, 神经细胞倾向于延长结构, 长度极大地超过它们的横向尺寸 (例如, 直径)。通过排列电场, 以致场传播的方向性优先地影响细胞的纵向方面, 而不是细胞的横向方面, 预计可以应用更低的场强来杀死或者使得靶点细胞失去能力。这希望保持植入装置的电池寿命, 减少对邻近结构的附属作用, 并且另外增强调控靶点细胞神经活性的能力。

[0055] 本发明的其它实施方案针对这样的应用, 即, 其中在神经之上或之下的组织中的细胞的纵向维度关于神经细胞的纵向方向是横向的 (例如, 垂直或者另外以某种角度)。这些实施方案的另一个方面是排列 PEF 的方向, 以致所述电场沿着靶点细胞的较长的维度和非靶点细胞的较短的维度排列。更具体地, 动脉平滑肌细胞是典型的延长细胞, 其以通常是螺旋的方向围绕动脉圆周, 以致它们的较长维度是圆周性的而不是沿着动脉纵向进行的。另一方面, 肾丛的神经通常以动脉的纵向方向沿着动脉外部排列的。因此, 预计应用一般沿着动脉的纵向方向排列的 PEF 优先在靶点神经细胞中引起电穿孔, 而没有在相同程度上影响至少一些非靶点动脉平滑肌细胞。这可以使得在血管内装置的血管外膜或动脉周围区域中的神经细胞 (靶点细胞) 优先去除神经, 而没有在不理想的程度上影响血管的平滑肌细胞。

[0056] 附图简述

[0057] 当结合附图考虑下述详细描述时, 本发明的一些实施方案将是显而易见的, 在附图中, 相似的参考符号始终是指相似的部件, 并且附图中:

[0058] 图 1 是图示人肾脏解剖的示意图。

[0059] 图 2 是显示肾神经相对于肾动脉的位置的示意性详图。

[0060] 图 3A 和 3B 分别是图示选择性影响肾神经的电流流动方向的示意性侧面图和端面图。

[0061] 图 4 是按照本发明的一个实施方案具有多个电极的血管内导管的示意性侧面图, 特别是横截面图。

[0062] 图 5 是按照本发明另一个实施方案具有一对彼此以理想的距离排列的可扩张的螺旋电极的血管内装置的示意性侧面图, 特别是横截面图。

[0063] 图 6 是按照本发明的另一个实施方案具有在可扩张的气球上的第一电极和在导管轴上的第二电极的血管内装置的示意性侧面图, 特别是横截面图。

[0064] 图 7 是按照本发明的另一个实施方案具有沿着导管内腔输送的扩张的第一电极和由所述导管携带的互补性第二电极的血管内装置的示意性侧面图, 特别是横截面图。

[0065] 图 8 是按照本发明的另一个实施方案具有可扩张的篮和在篮上的多个电极的血管内装置的示意性侧面图, 特别是横截面图。

[0066] 图 9 是图 8 的装置的示意性详图, 其图示按照本发明的另一个实施方案的一个电极的实施方案。

[0067] 图 10 是按照本发明的另一个实施方案具有接触管壁的可扩张的环性电极和任选的绝缘元件的血管内装置的示意性侧面图, 特别是横截面图。

[0068] 图 11A-11C 是图 10 的环形电极不同绕组的实施方案的示意性详图。

[0069] 图 12 具有图 11A-11C 所示的绕组的图 10 环电极的血管内装置的示意性侧面图，特别是横截面图。

[0070] 图 13 是按照本发明的另一个实施方案具有环形电极和内腔输送的 (luminally-delivered) 电极的血管内装置的示意性侧面图，特别是横截面图。

[0071] 图 14 是按照本发明的另一个实施方案具有气球导管与接近和远离气球排列的可扩张的点接触电极的血管内装置的示意性侧面图，特别是横截面图。

[0072] 图 15 是按照本发明的另一个实施方案具有气球导管与接近和远离气球排列的电极的血管内装置的示意性侧面图。

[0073] 图 16A 和 16B 是图示按照本发明的一个实施方案使用图 15 的装置的方法阶段的示意性侧面图，特别是横截面图。

[0074] 图 17 是按照本发明的另一个实施方案具有气球导管和多个动力学可操纵的电极的血管内装置的示意性侧面图。

[0075] 图 18 是按照本发明的另一个实施方案具有沿着气球导管内腔布置的远端电极的血管内装置的示意性侧面图。

[0076] 图 19A 和 19B 是图示使用图 18 所示的血管内装置调节具有不同的肾血管系统的患者肾神经活性的方法的侧面图，特别是横截面图。

[0077] 图 20 是图示按照本发明的另一个实施方案具有多个沿着定中心元件的轴并且与定中心元件直线排列的电极的血管内装置的侧面图，特别是横截面图。

[0078] 图 21 是图示按照本发明的另一个实施方案具有设置成动态放射状重新定位以促进脉冲电场的聚焦的电极的血管内装置的侧面图，特别是横截面图。

[0079] 图 22 是图示按照本发明的另一个实施方案具有灌注 / 抽吸导管的血管内装置的侧面图，特别是横截面图。

[0080] 图 23A-23C 分别是侧面图特别是横截面图，和沿着横断线图 23A 的 A--A 的横截面图，图示使用按照本发明的一个实施方案设置成电极至少部分通过管壁的血管内装置的方法。

[0081] 图 24A 和 24B 是图示按照本发明的另一个实施方案具有检测或监测治疗效果的检测器的血管内装置的侧面图，特别是横截面图。

[0082] 详述

[0083] A. 概述

[0084] 本发明涉及肾神经调节和 / 或其它神经调节的方法和装置。更具体地，本发明涉及使用脉冲电场完成电穿孔或电融合而进行肾神经调节的方法和装置。当用于本文时，电穿孔和电渗透作用是操作细胞膜或细胞内装置的方法。例如，短的高能脉冲导致细胞膜上的开孔。细胞膜上有孔的程度（例如，孔的大小和数目）和孔的持续时间（例如，暂时的或永久的）是场强、脉冲宽度、工作周期、场方向、细胞类型和其它参数的函数。一般地，当更低强度的场或较短的脉冲宽度终止时，孔通常自动关闭（这里定义为“可逆电穿孔”）。每一细胞类型具有临界阈值，高于所述阈值，孔不会关闭，以致孔的形成不再是可逆的；这一结果定义为“不可逆电穿孔”、“不可逆击穿”或“不可逆损伤”。在这一点上，发生由高有孔性引起的细胞膜破裂和 / 或不可逆的化学不平衡。这样的高有孔性可能是单个大孔和 / 或多个更小的孔的结果。也适于用于肾神经调节的某些类型的电穿孔能量参数是具有亚微妙

范围持续时间的高电压脉冲（纳秒脉冲电场，或 nsPEF），其可以使得细胞膜完好无损，但是以引起细胞死亡或破裂的方式改变细胞内装置或细胞的功能。已经表明 nsPEF 的某些应用通过诱导凋亡（apoptosis）或程序性细胞死亡（programmed cell death）而不是急性细胞死亡而引起细胞死亡。并且，术语“包括”贯穿全文用来意指包括至少引用的特征，以便任何更大量的相同特征和 / 或其它类型特征不被排除在外。

[0085] 本发明的一些实施方案提供诱导肾神经调节的血管内装置，所述肾神经调节诸如靶点神经中随着时间消散的临时性变化，对神经功能的持续控制，和 / 或去除神经作用。本文所述的装置和方法可以使用获得理想的神经调节（例如，电穿孔作用）的任何适宜的电信号或场参数，例如，任何电场。为了更好地理解血管内装置的结构和使用这些装置进行神经调节的方法，理解人体肾脏解剖结构是有用的。

[0086] B. 神经调节方法的选择实施方案

[0087] 现在参考图 1，人肾脏解剖结构包括通过肾动脉 RA 供应有氧血的肾脏 K，肾动脉 RA 通过腹部大动脉 AA 与头部相连。去氧血液通过肾静脉 RV 和下腔静脉 IVC 从肾脏流到心脏。图 2 更详细地图示肾脏解剖结构的部分。更具体地，肾脏解剖结构还包括沿着通常在动脉外膜内的肾动脉 RA 的纵向维度而纵向延伸的肾神经 RN。肾动脉 RA 具有平滑肌细胞 SMC，其围绕动脉的角轴 θ 螺旋而环绕动脉圆周，即，环绕动脉的圆周。因此，肾动脉的平滑肌细胞具有横断肾动脉的纵向维度（即不平行）延伸的纵向或较长维度。肾神经和平滑肌细胞的纵向维度的不重合（misalignment）定义为“细胞不重合”。

[0088] 参考图 3，肾神经和平滑肌细胞的细胞不重合可以用来选择性地影响肾神经细胞，而对平滑肌细胞具有减小的作用。更具体地，由于更大的细胞需要更少的能量超过电穿孔的不可逆阈值，所以，本发明的一些电极的实施方案设置成将由所述电极产生的至少部分电场沿着或者靠近要影响的细胞的较长维度排列。在具体的实施方案中，血管内装置具有这样的电极，即，所述电极被设置成产生沿着或者靠近肾动脉 RA 的纵向维度排列的电场，以影响肾神经 RN。通过排列电场，以便所述场优先影响细胞的纵向方面，而不是细胞的直径或辐射状方面，可以使用更低的场强来使细胞坏死。如上文所提及的那样，预计这可以减少能量消耗，并且减轻对电场中非靶点细胞的作用。

[0089] 类似地，关于神经细胞的较长维度，在靶点神经之上或之下的组织的纵向或较长的维度是垂直的或另外偏离轴线的（off-axis）（例如，横截的）。因此，除了沿着靶点细胞的纵向或较长维度排列 PEF 之外，PEF 可以沿着非靶点细胞的横向或较短维度传播（即，以致 PEF 至少部分沿着非靶点平滑肌细胞 SMC 排列之外传播）。因此，如在图 3 中所示，使用具有通常沿着肾动脉 RA 的纵向维度 L 排列的传播线 Li 的 PEF，预计优先在靶点肾神经 RN 细胞中引起电穿孔、电融合、去除神经作用或其它神经调节，而不会不适当地影响非靶点动脉平滑肌细胞 SMC。脉冲电场可以沿着肾动脉纵轴的单个平面传播，或者可以沿着从 0° - 360° 的任何角面（angular segment） θ 的纵向方向传播。

[0090] 图 3 所示方法的实施方案可以具有关于本发明血管内方法和装置的具体应用。例如，置于肾动脉内的 PEF 导管可以传播具有纵向部分的电场，所述电场在肾神经 RN 和管壁的平滑肌细胞 SMC 区域沿着动脉的纵向维度排列运行，以致动脉壁保持至少基本上是完好的，而外部的神经细胞被破坏。

[0091] C. 神经调节的系统和其它方法的实施方案

[0092] 图 4 显示按照本发明的血管内脉冲电场装置 200 的一个实施方案,所述装置包括一个或多个电极,所述电极设置成与肾血管系统内的靶点区域物理接触,并且将脉冲电场输送穿过血管系统的壁。装置 200 显示位于患者肾动脉 RA 内,但是它可以位于其它血管内位置(例如,肾静脉)。装置 200 的这一实施方案包括血管内导管 210,其具有近端部件 211a、远端部件 211b、和在远端部件 211b 的多个远端电极 212。近端部件 211a 通常具有将导管 210 偶联到脉冲发生器上的接线盒,并且这一实施方案中的远端部件 211b 具有螺旋构型。装置 200 电偶联到位于患者近端和外部的脉冲电场发生器 100 上;电极 212 通过导管 210 电偶联到发生器上。发生器 100 可以用于下文所述的本发明的任何实施方案中,用于输送具有理想场参数的 PEF。应该理解,即使所述发生器没有明确地显示或者描述具有任何变化,下文所述的实施方案的电极也可以与发生器连接。

[0093] 导管 210 的螺旋远端部件 211b 被设置成与管壁并列 (appose),并且将电极 212 引入到血管外神经结构的最近处。螺旋的斜度可以变化,以提供较长的治疗区域,或者将相邻治疗区域的圆周重叠减到最小,以减少形成狭窄的危险。这种斜度变化可以通过将多个不同斜度的导管组合形成导管 210 而获得,或者通过应用内部牵引线、调节插入到导管内的轴、定型置于导管上的鞘调整导管 210 的斜度而获得,或者通过任何其它适当的方式在原位或者在引入到机体之前而改变所述斜度。

[0094] 沿着斜度长度的电极 212 可以是单个电极,普通但是分节的电极,或者普通而连续的电极。例如,普通连续电极可以包括在导管 210 的螺旋部分内部形成或者置于其上的传导线圈。例如,普通但是分节的电极可以通过提供适合导管的螺旋部分的有槽管而形成,或者通过电连接一系列的单个电极而形成。

[0095] 单个电极或电极组 212 可以设置成提供双极信号,或者所有的电极或电极子集可以与独立的外部患者接地组合在一起用于单极应用(例如,接地盒可以置于患者腿上)。电极 212 可以动态地分配以促进任何电极之间和/或任何电极和外部接地之间的单极和/或双极能量输送。

[0096] 导管 210 可以在鞘 150 内部不引人注意的输送构型输送到肾动脉 RA。一旦位于动脉内部,导管可以自动膨胀或者主动膨胀,例如,通过牵引线或者气球而膨胀,与动脉内壁接触。然后,脉冲电场可以通过 PEF 发生器 100 产生,通过导管 210 传导到电极 212,并且通过电极 212 输送穿过动脉壁。在许多应用中,电极的排列使得脉冲电场沿着动脉的纵向维度排列,以沿着肾神经调控神经活性(例如,去除神经作用)。例如,这可以通过不可逆的电穿孔、电融合和/或在神经细胞中诱导凋亡而实现。

[0097] 图 5 图示按照本发明的另一个实施方案的肾调节装置 220。装置 220 包括一对导管 222a 和 222b,其分别具有可扩张的远端部件 223a 和 223b,223a 和 223b 分别具有螺旋电极 224a 和 224b。在患者肾血管系统内部,螺旋电极 224a 和 224b 在空间上彼此距离理想的距离。电极 224a-b 可以以两极方式作用,以致一个电极是作用电极,另一个电极是回流电极。电极之间的距离可以按照需要改变,以改变场强和/或受电极调控的神经片段的长度。所述可扩张的螺旋电极可以包括形状-记忆特性,所述形状-记忆特性促进自动膨胀,例如在穿过鞘 150 后自动膨胀,或者所述电极可以主动膨胀以与管壁接触,例如,通过膨胀的气球或通过牵引线等而主动膨胀。导管 222a-b 优选地在除电极 224a-b 的远端螺旋以外的区域是电绝缘的。

[0098] 图 6 图示装置 230, 其包括具有可扩张的气球 234 的气球导管 232, 围绕气球 234 排列的螺旋电极 236, 和在导管 232 轴上的轴电极 238。轴电极 238 可以如所示那样位于可扩张的气球 234 的近端, 或者轴电极 238 可以位于可扩张的气球 234 的远端。

[0099] 当将装置 230 输送到靶点血管时, 例如位于肾动脉 RA 内部时, 可扩张的气球 234 和螺旋电极 236 排列在不引人注意的输送构型内。如图 6 所示, 一旦所述装置已经位于需要的位置, 可扩张的气球 234 可以膨胀, 推动螺旋电极 236 与管壁物理接触。在这一实施方案中, 轴电极 238 不与管壁物理接触。

[0100] 在常规热 RF 能量输送和相对非热脉冲 RF 能量输送领域内, 公知能量可以从距离组织本身的短距离传导到要治疗的组织。因此, 可以理解“神经接触”包括系统元件与神经的物理接触, 以及没有物理接触的单独的电接触, 或者两者的组合。任选地可以提供定中心元件, 以将电极置于血管的中心区域。例如, 所述定中心元件可以包括可扩张的气球诸如装置 230 的气球 234、或下文所述的可扩张的篮。一个或多个电极可以位于定中心元件的中心轴上——与所述元件纵向排列或者位于所述元件的一侧或两侧——如同装置 230 的轴电极 238。当应用气球导管诸如导管 232 时, 膨胀的气球可以作用为增加阻抗的绝缘体, 以引导脉冲电场沿着理想的电流路径。显而易见可以应用备选的绝缘体。

[0101] 如图 6 所示, 当螺旋电极 236 与肾动脉 RA 的壁物理接触时, 发生器 100 可以产生 PEF, 以致电流以两极方式在螺旋电极 236 和轴电极 238 之间通过。PEF 沿着线 Li 在电极之间传导, 线 Li 通常沿着动脉纵向维度延伸。气球 234 在患者血管内局部绝缘和 / 或增加阻抗, 以致 PEF 通过螺旋和轴电极之间的管壁而传导。这聚焦了能量, 增强去除神经作用和 / 或患者肾神经的其它神经调节作用, 例如, 通过不可逆的电穿孔进行。

[0102] 图 7 图示按照本发明的另一个实施方案与图 4-6 所示的那些装置相似的装置 240。装置 240 包括具有可扩张的气球 244 的气球导管 242 和位于可扩张的气球 244 近端的轴电极 246。装置 240 还包括可扩张的螺旋电极 248, 其设置成用于通过导管 242 的导线内腔 243 进行输送。图 7 所示的螺旋电极 248 是自动扩张的。

[0103] 如图 7 所示, 在将导管 242 置于靶点血管 (例如, 肾动脉 RA) 后, 气球 244 膨胀直到它接触到管壁, 以将轴电极 246 容纳在血管内的理想位置, 并且绝缘或者增加血管内部的阻抗。气球 244 通常设置成还将轴电极 246 位于血管内的中心, 或者另外间隔轴电极距离管壁理想的距离。在气球 244 膨胀后, 螺旋电极 248 沿着内腔 243 推进, 直到螺旋电极 248 超过导管轴; 然后电极 248 扩张或者另外移动成螺旋构型以便与管壁物理接触。然后, 两极脉冲电场可以沿着线 Li 在螺旋电极 148 和轴电极 246 之间输送。例如, 螺旋电极 248 可以包括作用电极, 并且轴电极 246 可以包括回流电极, 反之亦然。

[0104] 现在参考图 8, 描述了包括可扩张的篮的装置, 所述篮具有多个电极, 其可以扩张与管壁接触。装置 250 包括导管 252, 其具有可扩张的篮 254, 篮 254 由多个圆周支柱或成员形成。多个电极 256 沿着篮 254 的成员形成。篮的每一成员示例性地包括两极电极对, 所述两极电极对设置成与肾动脉 RA 壁或者另一理想的血管壁接触。

[0105] 例如, 篮 254 可以由多个形状 - 记忆线或带构成, 诸如镍钛诺 (Nitinol)、弹簧钢或埃尔吉洛伊非磁性合金线或带, 它们形成篮成员 253。当篮成员包括带时, 带可以移动, 以便增加接触管壁的表面区域。篮成员 253 分别 在近端和远端连接 255a 和 255b 与导管 252 偶联。在这样的构型中, 篮可以折叠 (collapsed) 以在鞘 150 内输送, 并且一旦从鞘内

移出,就可以自动膨胀与动脉壁接触。近端和 / 或远端连接 255 任选地可以设置成沿着导管 252 的轴调动具体的或不具体的距离,以促进篮的膨胀和折叠。

[0106] 篮 254 备选地可以由开槽的和 / 或激光切割的 hypotube 形成。在这样的构型中,例如,导管 252 可以包括相对于彼此可以移动的内轴和外轴。篮 254 的远端连接 255b 可以偶联到内轴上,并且篮的近端连接 255a 可以偶联到外轴上。篮 254 可以通过使得导管 252 的内轴和外轴接近,从而使得篮的极端和远端连接 255 接近并且扩张所述篮,而从折叠的输送构型扩张成为图 8 的展开构型。同样地,所述篮可以通过分离导管的内轴和外轴而折叠。

[0107] 如图 9 所示,单个电极可以验证篮支柱或成员 253 排列。在一个实施方案中,所述支柱由用绝缘材料包被的传导材料形成,并且电极 256 可以通过去除绝缘涂层区域而形成。绝缘任选地可以只沿着成员的放射状外表面去除,以便电极 256 在它们的放射状内表面保持绝缘;预计这将把外部电流导入管壁内。

[0108] 另外,或者作为图 9 的制造技术的备选方案,电极可以固定在篮 254 的支柱或成员的内部表面、外部表面或者包埋在其中。沿着每一支柱或成员放置的电极可以包括单个电极、普通但是分节的电极、或者普通而连续的电极。单个电极或电极组可以与外部患者接地组合在一起作用,用于单极用途。

[0109] 如图 8 的实施方案所示使得电极 256 与管壁接触的一个优点是它可能减少获得肾去除神经作用或其它的神经调节而对绝缘元件诸如可扩张的气球的需求。然而,应该理解,例如,这样的绝缘元件可以在篮内提供并且扩张。此外,使得电极接触壁可以提供提高的场几何学,即,可以提供更加验证血管纵轴排列的电场。这样的接触电极还可以在治疗之前促使神经调节之前、之中或之后的肾神经刺激到达导管 252 的更好位置,或者监测治疗的功效。

[0110] 在装置 250 的一种变体中,电极 256 可以沿着导管 252 的中心轴排列,并且篮 254 可以简单地将电极定于管内中心,以促使能量穿过管壁更精确地输送。这种构型可以非常适合精确靶向血管或血管外组织,诸如围绕肾动脉的肾神经。准确衡量篮或其它定中心元件与动脉的尺寸提供位于中心的电极和动脉壁之间的距离,当需要时,其可以用来引导和 / 或聚焦电场。这种构型可以用于高密度聚焦超声或微波应用,而且当需要时可以适于与任何其它的能量形式一起应用。

[0111] 现在参考图 10,预计形成于肾动脉壁的圆周接触的电极可以提供更完全的肾去除神经作用或肾神经调节作用。在图 10 中,描述了本发明包括环形电极的一种变体。装置 260 包括导管 262,其具有可扩张的环形电极 264a 和 264b,所述电极设置成于管壁接触。电极可以通过支柱 266 附着到导管 262 的轴上,并且导管 262 可以设置成通过不引人注意的鞘 150 输送到肾动脉 RA。支柱 266 可以自动扩张或者可以主动地或机械地扩张。导管 262 包括导线内腔 263 用于推进导线。导管 262 还包括任选的膨胀的气球 268,其可以作用为增加阻抗的绝缘元件,用于优先引导在电极 264 之间传导的电流穿过动脉壁。

[0112] 图 11A-11C 图示环形电极 264 的各种绕组实施方案。如所示的那样,例如,环形电极可以绕组在线圈上(图 11A),Z 字形(图 11B)或曲折构型(图 11C)。按照需要,绕组的周期可以是特异的。此外,绕组类型、周期等可以沿着电极圆周而变化。

[0113] 参考图 12,描述了装置 260 的一种变体,其包括环形电极 264',环形电极 264' 具

有在图 11C 中所示的一种曲折绕组实施方案中的正弦绕组。支柱 266 示例性地附着到正弦曲线的顶点。电极 264' 的绕组可以提供比电极 264 更大的沿着管壁的接触区域,同时仍然促使装置 260 的包复物在鞘 150 内输送和取回。

[0114] 图 13 图示装置 260 的另一种变体,其包括近端环形电极 264a,并且还包括通过导管 262 的导线内腔 263 输送的远端电极 270。远端电极 270 是非扩张性的,并且通过导管 262 位于血管中心。远端电极 270 可以是于脉冲电场发生器相连并且用作电极的标准导线。然而,应该理解,电极 270 备选地可以设置成扩张与管壁接触,例如,可以包括环形或螺旋形电极。

[0115] 通过导管 262 的内腔输送远端电极可以减少装置 260 的输送轮廓 (delivery profile) 和 / 或可以提高装置的挠性。此外,通过导线内腔输送远端电极可以作为安全特征,其确保医药从业者在输送 PEF 之前移除置于内腔 263 的任何导线。它还允许定制治疗长度,以及在旁侧分支部门的治疗,如下文所述。

[0116] 环形电极 264 和 264' 任选地可以是沿着它们的放射状内表面而电绝缘,而它们接触管壁的放射性外表面是暴露的。这可以减少血栓形成的危险,并且还可以提高或增强沿着血管纵轴的电场的方向性。这还可以促使减小中断神经纤维所需的场电压。至少部分绝缘所述环形电极所用的材料可以包括,例如,PTFE、ePTFE、FEP、chronoprene、硅氧烷、氨基甲酸乙酯、Pebx 等。参考图 14,描述了装置 260 的另一种变体,其中环形电极被位于支架 266 末端的点电极 272 取代。点电极可以与支柱 266 一起折叠用于通过鞘 150 输送,并且可以与支柱一起自动扩张与管壁接触。在图 14 中,导管 262 示例性地包括在气球 268 的每一侧面的 4 个点电极 272。然而,应该理解,可以围绕导管 262 的圆周提供任何需要数目的支架和点电极。

[0117] 在图 14 中,装置 260 示例性地包括在气球 268 每一侧面上的 4 个支柱 266 和 4 个点电极 272。通过应用所有位于远端的电极 272b 作为作用电极,和所有近端电极 272a 作为回流电极,或者反之亦然,电场传播所沿着的线 Li 可以沿着血管纵轴排列。线 Li 与血管的旋转轴交迭的程度可以通过详细说明围绕导管圆周的点电极 272 的角度定位和密度,以及通过详细说明 PEF 的参数而具体化。

[0118] 现在参考图 15,描述了血管内 PEF 导管的另一种变体。装置 280 包括导管 282,其具有任选的膨胀的气球或定中心元件 284,沿着导管轴位于气球每侧的轴电极 286a 和 286b,以及任选的沿着导管轴放置的辐射不透过性的标记 288,它们与气球一起用直线图示。气球 284 作为电极 286 的定中心元件,并且作为引导电场的电绝缘体,如先前所述那样。

[0119] 由于准确衡量气球 284 和靶点动脉之间的尺寸设定了位于中心的电极 286 和动脉壁之间的已知距离,这可以用于当详细描述 PEF 的参数时,所以,装置 280 可以部分很好地适用于获得需要的动脉或动脉外组织的精确靶向。备选地,电极 286 可以附着到气球 284 上,而不是附着到导管 283 的中心轴上,以致它们可以接触动脉壁。在这样的变体中,电极可以固定在气球壁的内表面、外表面或包埋在其中。

[0120] 沿着导管 282 的长度排列的电极 286 可以是单个电极、普通但是分节的电极、或普通而连续的电极。此外,电极 286 可以设置成提供两极信号,或者电极 286 可以一起或单独地与分离的患者接地组合应用,用作单极用途。

[0121] 现在参考图 16, 描述了使用装置 280 实现肾去除神经作用的方法。如图 16A 所示, 导管 282 可以放置在肾动脉 RA 内需要的位置, 气球和定中心元件可以膨胀以使得电极 286 位于中心, 并且任选地提供电绝缘性, 并且, 例如, PEF 可以以两极性方式在近端电极和远端电极 286 之间输送。预计 PEF 沿着治疗区域 $1T_1$ 将实现肾去除神经作用和 / 或神经调节作用。如果需要在肾动脉的其它部分调控神经活性, 气球 284 可以至少部分地放气缩小, 并且导管可以放置在第二需要的治疗区域 T_2 , 如在图 16B 中所示。医学执业者任选地可以应用辐射透不过的标记 288 的荧光成像以将导管 282 导向治疗的理想位置。例如, 医学执业者可以使用所述标记以确定治疗区域 T_1 和 T_2 之间的重叠区域 O, 如图示。

[0122] 参考图 17, 描述了装置 280 的一种变体, 气包括多个位于气球 284 的近端的动态可控的电极 286。在一种变体中, 任何一个近端电极 286a 可以以两极方式与远端电极 286b 通电, 以提供作用电极和回流电极之间纵向距离的动态控制。这改变了治疗区域的大小和形状。在另一种变体中, 近端电极 286a 的任何子集可以一起通电作为在近端电极和远端电极 286b 之间建立的两极电场的作用电极或回流电极。

[0123] 尽管图 17 所示的装置 280 有 3 个近端电极 286a, 但是应该理解, 装置 280 可以具有任何备选数目的近端电极。此外, 除了多个近端电极, 或者作为备选方案, 装置 280 可以具有多个远端电极 286b。另外, 一对电极中的一个可以偶联到导管 282 上, 并且另一个电极可以通过导管的内腔输送, 例如通过导线内腔输送。导管和内腔 - 输送的电极可以重新相对于彼此定位, 以改变电极之间的分离距离。这样的变体还可以辅助各种肾血管系统异常症的治疗。

[0124] 在到目前所述的装置 280 的变体中, 远端电极偶联到气球 284 远端的导管 282 的轴上。远端电极可以应用导管 282 内的内腔, 例如, 用于发送作为接地的导线。另外, 气球 284 远端的导管 282 部分足够长, 足以容纳远端电极。

[0125] 导管通常在金属的和 / 或传导的导线上输送。在许多包括导管的干涉治疗中, 在治疗过程中并不将导线去除。由于装置 280 设置成输送脉冲电场, 如果不将导线去除, 那么对于在能量输送过程中接触导线的任何人可能存在电击的危险。这种危险可以通过应用聚合物 - 包被的导线而减小。

[0126] 参考图 18, 描述装置 280 的另一种变体, 其中图 16 和 17 的远端电极 286b 已经被远端电极 270 取代, 远端电极 270 设置成沿着导管内腔移动, 如先前在图 13 中所述那样。显而易见地, 近端电极 286a 备选地可以由内腔 - 输送的电极取代, 以便电极 286b 和 270 形成两极电极对。电极 270 不利用导管 282 内的其它内腔, 这可能减少轮廓 (profile)。另外, 气球远端导管的长度不必占用远端电极的长度, 这可以增加挠性。此外, 导线必须在治疗之前调换电极 270, 这减少无意被电击的危险。在一种变体中, 电极 270 任选地可以用作导线, 在电极 270 之上导管 282 在输送 PEF 之前被推进到位, 因而避免了调换导线和电极的许愿好。备选地, 标准金属导线可以简单地通过将所述标准导线与脉冲电场发生器连接而用作电极 270。远端电极 270 可以延长到超出导管 282 远端末端的任何理想的距离。这可以提供治疗区域长度的动态变化。此外, 这可能有助于在减小的直径的远端血管系统内的治疗。

[0127] 参考图 19, 可以理想地在从主血管延伸出来的一个或多个血管分支内进行治疗, 例如, 在邻近肾门的肾动脉的分支内进行治疗。此外, 可以理想地在肾血管系统的异常的或

少见的分支内进行治疗,这在少数患者中观察到。如图 19A 所示,远端电极 270 可以置于肾动脉 RA 的这样的分支内,而导管 282 位于所述动脉的主分支内,如图 19B 所示,可以提供多个远端电极 270,并且置于肾动脉的许多常见的或罕见的分支内,而导管保持在主动脉分支内。

[0128] 参考图 20,描述了血管内 PEF 的另一种变体。装置 290 包括包括导管 292,导管 292 具有多个与定中性元件 296 直线放置的轴电极 294。定中心元件 296 示例性地包括可扩张的篮,诸如先前在图 8 中所述的可扩张的篮 254。然而,应该理解定中心元件备选地可以包括气球或任何其它定中心元件。电极 294 可以以两极或单极形式应用。

[0129] 现在参考图 21,描述了本发明的另一种变体,其包括设置成将一个或多个电极相对于血管壁动态辐射状放置的电极,因而促进由所述电极输送的脉冲电场的聚焦。装置 300 包括导管 302,导管 302 具有与嵌套的可扩张元件直线放置的电极 304。所述嵌套的可扩张元件包括内部可扩张元件 306 和外部可扩张元件 308。电极 304 沿着内部可扩张元件排列,而外部可扩张的定中心元件设置成使导管 302 位于血管中心并且稳定之。内部元件 306 可以膨胀以改变度数,如由医学执业者所需要的那样,以动态改变电极 304 的辐射状位置。这种动态辐射状重新定位可以用来聚焦由电极 304 输送的能量,以便它被输送到靶点组织。

[0130] 嵌套元件 306 和 308 可以包括气球-在-气球中的排列,篮-在-篮中的排列,气球和篮的某种组合,或者其它可扩张的嵌套结构。在图 21 中,内部可扩张元件 306 示例性地包括可扩张的篮,而外部可扩张的定中心元件 308 示例性地包括可扩张的气球。电极 302 沿着内部气球 306 的表面排列。

[0131] 本文所述的本发明的任何变体任选地可以设置成在能量应用之前、之中或之后将试剂灌输到治疗区域,例如,以增强或者改进能量的神经破坏或神经调节作用,以保护或者临时转移非靶点细胞,和/或促进显现。灌输试剂的其它应用是显而易见的。如果需要,细胞对灌输细胞的吸收可以通过在灌输试剂的存在下起始细胞中的可逆电穿孔作用而增强。当应用气球定中心元件时,灌注可能是特别理想的。灌输剂 (infusate) 可以包括,例如,盐水或者肝素化的盐水、保护剂诸如 Poloxamer-188、或抗增殖剂。本发明的变体另外或者备选地可以设置成抽吸式的。例如,灌输端口或出口可以在邻近定中心装置的导管轴上,定中心元件可以是多孔的(例如,“渗漏的”气球),或者篮支柱可以由空心 hypotubes 制成,并且是开缝或者穿孔的以允许灌注或抽吸。

[0132] 参考图 22,描述了本发明包括灌输/抽吸 PEF 导管的变体。装置 310 包括导管 312,导管 312 分别具有近端和远端膨胀的气球 314a 和 314b。近端轴电极 316a 位于沿着导管 312 的轴的气球之间,而远端电极 316b 位于沿着导管轴的气球的远端。一个和多个灌输或抽吸孔 318 沿着邻近近端电极 316a 气球之间的导管 312 的轴排列。

[0133] 装置 310 可以以各种方式应用。在第一种应用方法中,导管 312 位于靶点血管内部,诸如位于肾动脉 RA 内,在理想的位置。一个或两个气球充满气,并且保护剂或其它灌输剂通过在接近电极 316a 的气球之间的孔 318 灌输。适于起始可逆电穿孔的 PEF 由电极 316 输送,以促进血管壁内非靶点细胞对灌输剂的吸收。保护剂的输送可以由第一膨胀的远端气球 314b 而增强,然后灌输保护剂,其取代血液,然后充入近端气球 314a。

[0134] 剩余的灌输剂任选地可以抽吸出来,以便当起始神经细胞的不可逆电穿孔时,它在后续 PEF 应用过程中是不可用的。抽吸可以通过在抽吸过程中将一个气球至少部分地放

气而实现。备选地,抽吸可以用碰撞的气球这样实现,例如,通过灌输盐水与抽吸组合,以冲洗膨胀的气球之间的血管部分。这样的血液冲洗可以减少在 PEF 应用过程中沿着近端电极 316a 形成凝块的危险。此外,在能量应用过程中的冲洗可以冷却电极和 / 或动脉壁的细胞。这样的细胞冷却可以包括细胞免受不可逆电穿孔损伤,可能减少对保护剂灌输的需求。

[0135] 在灌输和任选地抽吸后,适于在靶点神经细胞中起始不可逆电穿孔作用的 PEF 可以沿着电极 316 输送,以去除神经或者调控神经活性。在备选方法中,保护剂的灌输可以在起始电穿孔作用过程中或之后进行,以保护非靶点细胞。例如,保护剂可以堵塞或者充满非靶点细胞中通过不可逆电穿孔作用形成的孔。

[0136] 在另一种备选方法中,冷却的(例如,低于体温)肝素化的盐水溶液可以同时膨胀的气球之间灌输和抽吸,以冲洗气球之间的区域,并且减少血管壁细胞对电穿孔作用的敏感性。预计这在应用适于起始不可逆电穿孔作用的 PEF 过程中进一步保护细胞。这样的冲洗任选地可以在脉冲电场的整个应用过程中持续进行。热电偶或其它温度传感器任选地可以位于气球之间,以便可以调节冷却的灌输剂灌输的速率,以保持需要的温度。冷却的灌输剂优选地不冷却靶点组织,例如,肾神经。保护剂,诸如 Poloxamer-188,任选地可以在治疗后作为附加的安全检测而灌注。

[0137] 灌输备选地可以通过渗漏的气球导管而实现。此外,可以应用具有至少一个电极的冷气球导管(cryoballoon catheter)。冷气球可以在血管部分内部膨胀,以局部减少血管部分的温度,例如,以在输送电场过程中,保护所述部分和 / 或诱导血管壁的热程序性细胞死亡。例如,电场可以包括 PEF 或热、非脉冲电场,诸如热 RF 电场。

[0138] 现在参考图 23,描述了设置成通过至少部分穿过血管壁的电极的 PEF 导管的变体。例如,所述电极可以位于肾静脉内,然后通过肾静脉壁,以便它们位于 Gerota's 或肾筋膜,并且在肾动脉附近或者至少部分围绕肾动脉。在这种方式中,电极可以在输送脉冲电场之前被置于靶点肾神经纤维的邻近。

[0139] 如图 23A 所示,装置 320 包括导管 322,导管 322 具有针形端口 324 和定中心元件 326,定中心元件 326 示例性是一种膨胀的气球。导管 322 还任选地可以包括辐射透不过的标记 328。针形端口 324 设置成从中穿过针 330,而针 330 设置成穿过电极 340。

[0140] 肾静脉 RV 与肾动脉 RA 平行。一种成像形式,诸如血管内超声,可以用来确定肾动脉相对于肾静脉的位置。例如,血管内超声元件任选地可以结合在导管 322 内。导管 322 可以应用公知的经皮技术而置于肾静脉 RV 内部,并且定中心元件 326 可以膨胀以将导管稳定在静脉内。然后针 330 可以以某种方式通过导管 322 并且从针端口 324 穿出,从而针穿透肾静脉壁,并且进入 Gerota's 或肾筋膜 F。辐射不透过性标记 328 可以用荧光镜显现,以在调整针 330 之前正确地引导针端口 324 的方向。

[0141] 电极 340 通过针 330 调整,至少部分环绕肾动脉 RA,如在图 23A 和 23B 中所示。电极的持续推进可以进一步环绕动脉,如在图 23C 中所示。随着电极调整,刺激和 / 或 PEF 电穿孔波形式可以用来去除神经或调控肾神经。针 330 任选地可以在治疗之前部分或完全地缩回,以便电极 340 环绕更多的肾动脉部分。另外,为了提供单极 PEF,可以提供和 / 或开动单一电极 340。

[0142] 灌输剂任选地可以从针 330 灌输到筋膜 F,以通过产生电极的放置空间而促进电极 340 的放置。灌输剂可以包括,例如,流体、加热的或冷却的流体、空气、CO₂、盐水、造影剂、

凝胶、传导性流体、或任何其它的空间占据性物质——不管是气体、固体或液体。还可以注射肝素化的盐水。盐水或高渗盐水可以增强电极 340 之间的传导性。另外或者备选地,药物和 / 或药物输送元件可以通过针灌输或者置于筋膜内。

[0143] 治疗后,电极 340 可以在针 330 内部缩回,并且针 330 可以在导管内通过针端口 324 而缩回。针 330 任选地足够小,足以发生最小的出血,并且相当迅速地获得止血。为了阻滞血流并且促进凝固过程,气球定中心元件 326 任选地可以在收回针 330 之后保持膨胀一段时间。备选地,气球导管可以在移除装置 320 后推进到肾静脉并且膨胀。

[0144] 参考图 24,描述了本发明包括检测或监测治疗效果的检测器或其它元件的变体。除了输送去除神经的或调控的 PEFs,本发明的变体可以设置成输送刺激电场。这些刺激场可以用来准确定位治疗装置,和 / 或监测调控神经活性中的治疗效果。这可以通过监测已知受肾神经刺激影响的生理参数的反应而实现。这样的参数包括,例如,肾素水平、钠水平、肾血流和血压。刺激还可以用来刺激去除神经作用,以监测治疗效果:当将肾神经去除神经后,针对刺激的已知生理反应应该不再应答这样的刺激而发生。

[0145] 传出神经刺激波形可以,例如,包括大约 1-10Hz 的频率,而传入神经刺激波形可以,例如,包括高达大约 50Hz 的频率。波形振幅可以,例如,在大约 50V 范围,而脉冲持续时间可以,例如,在高达大约 20 毫秒的范围。当血管内输送神经刺激波形时,如在本发明的一些实施方案中那样,可以调节场参数诸如频率、振幅和脉冲持续时间,以促进波形通过血管壁输送到靶点神经。此外,尽管已经描述了刺激波形的示例性参数,但是应该理解,当需要时可以应用任何备选的参数。

[0146] 在先前所述的本发明的变体中用来输送 PEFs 的电极还可以用来将刺激波形输送到肾血管系统。备选地,所述变体可以包括设置用于刺激的独立的电极。作为另一种备选方案,可以提供分离的刺激装置。

[0147] 应用刺激确定肾神经的一种方法是刺激所述神经,以便如果肾神经没有被去除神经或调控,那么肾血流受到影响——或者将受到影响。刺激作用减少肾血流,并且这一反应可以由去除神经作用而被减弱或消除。因此,在神经调控之前的刺激预计将减少血流,而当使用如神经调整之前相似的刺激参数和位置时,神经调控之后的刺激预计将不会将血液流动减少到相同的程度。这一现象可以用来定量肾神经调节的程度。本发明的变体可以包括监测肾血液流动的元件,或者监测已知受肾刺激影响的的任何其它肾生理参数的元件。

[0148] 在图 24A 中,描述了图 16 的装置 280 的变体,其包括监测肾血液流动的元件。具有多普勒超声传感器 352 的导线 350 沿着导管 282 的内腔推进,用于监测肾动脉 RA 内部的血液流动。多普勒超声传感器 352 设置成检测流经动脉的速率 (velocity)。然后,流动速度可以按照下式计算:

$$[0149] \quad Q = VA \quad (1)$$

[0150] 其中 Q 等于流动速度 (flow rate), V 等于流动速率 (flow velocity),以及 A 等于横截面面积。肾血流的基线可以通过在输送刺激波形之前来自传感器 352 的检测而确定,然后刺激可以在电极 286 之间输送,优选地使得气球 284 缩小。肾血流从基线的改变,或者其缺少,可以用传感器 352 监测,以确定神经调节和 / 或肾神经去除神经作用的最佳位置。

[0151] 图 24B 示例图 24A 的装置的变体,其中多普勒超声传感器 352 偶联到导管 282 的

轴上。传感器 352 示例性地位于气球 284 的近端,但是应该理解,传感器备选地可以位于气球的远端。

[0152] 除了通过多普勒超声作为血管内监测肾血液流动的备选方案之外,这样的监测任选地可以从患者外部进行,因而肾血液流动可以从皮肤上可见(例如,使用超声传感器)。在另一变体中,可以使用一种或多种血管内压力换流器,以感应压力的局部变化,这可能是肾血流的指征。作为另一种备选方案,例如,可以通过检测在已知分离距离的点之间传导的血管内温度输入的时间间隔的热稀释(thermodilution)而确定血液速率。

[0153] 例如,热电偶可以结合在每一电极 286 内,或者在每一电极 286 的附近提供,并且冷却的(即,低于体温)的流体或盐水可以在邻近热电偶的地方灌输。在热电偶之间记录的温度下降的时间间隔可以用来定量流动特征。目的流动特征的基线估计值可以在刺激肾神经之前确定,并且可以与在刺激后确定的特征的第二估计值进行比较。

[0154] 商业可购的装置任选地可以用来监测治疗。这样的装置包括,例如,可从加利福尼亚州 Rancho Cordova 的 Volcano™ Therapeutics Inc. 获得的 SmartWire™、FlotWire™ 和 WaveWire™,以及可从瑞典 Uppsala 的 RADI Medical Systems AB 获得的 **PressureWire®**。其它的商购装置将是显而易见的。电穿孔的程度另外或备选地可以使用电阻抗体层摄影术(“EIT”)或其它电阻抗检测法诸如电阻抗指数直接监测。

[0155] 尽管上文描述了本发明的优选的示例性变体,但是对于本领域的技术人员显而易见地可以进行各种改变和改进,而不背离本发明。例如,尽管主要描述了变体与脉冲电场组合使用,但是应该理解,当需要时可以输送任何其它电场。在附上的权利要求中意欲覆盖落入本发明真正的精神和范围内的所有这样的改变和改进。

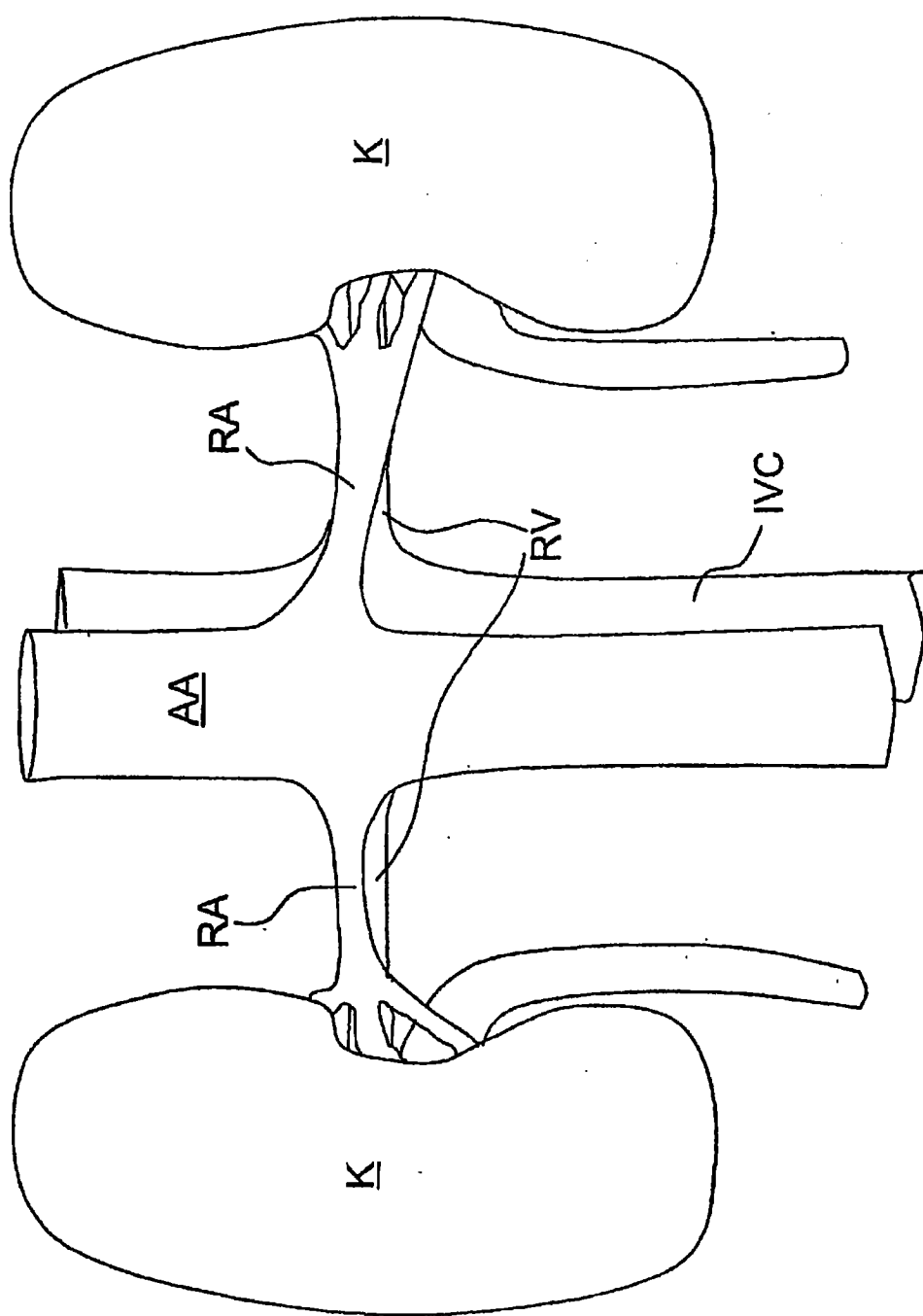


图 1

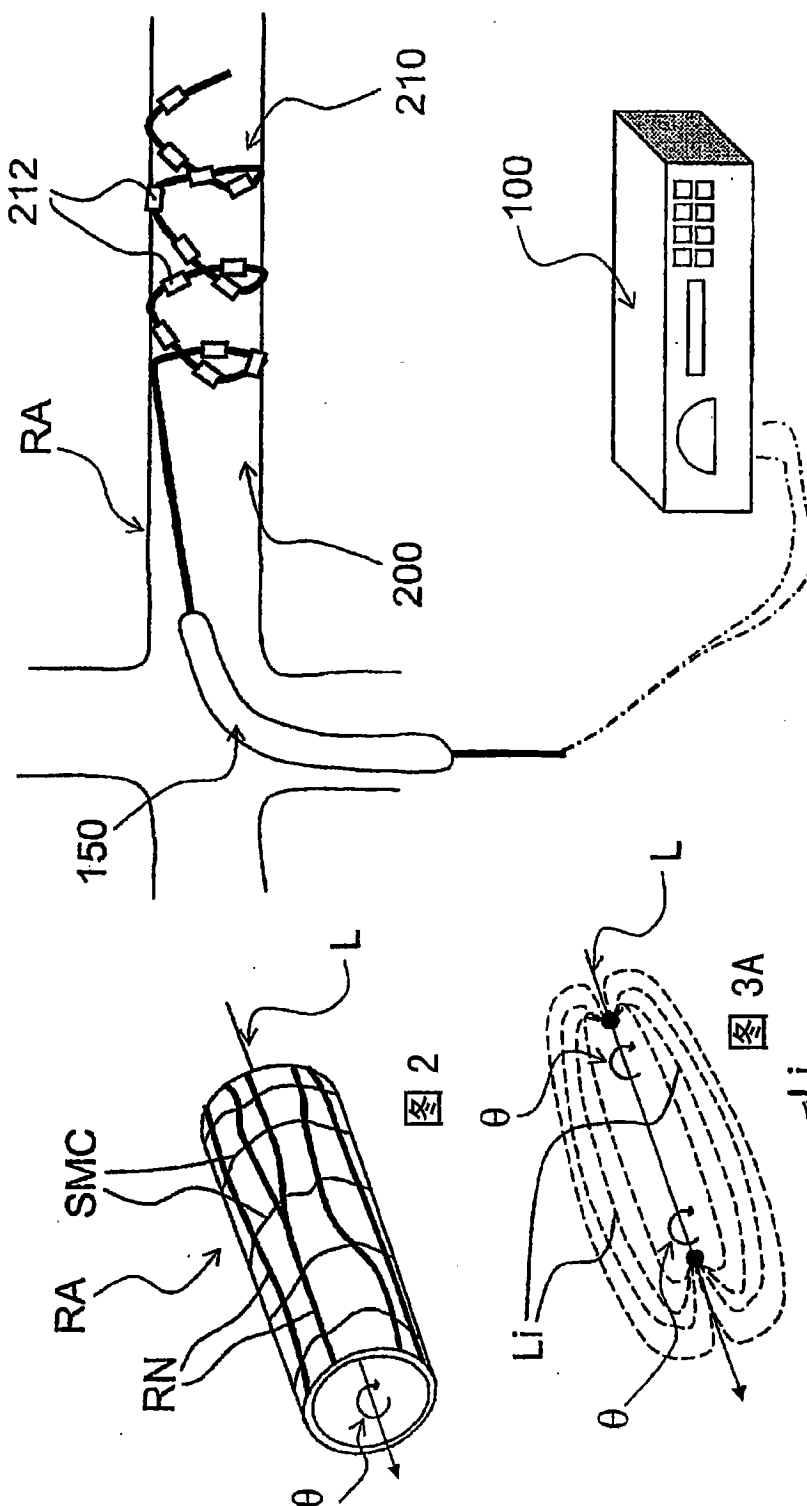


图 2

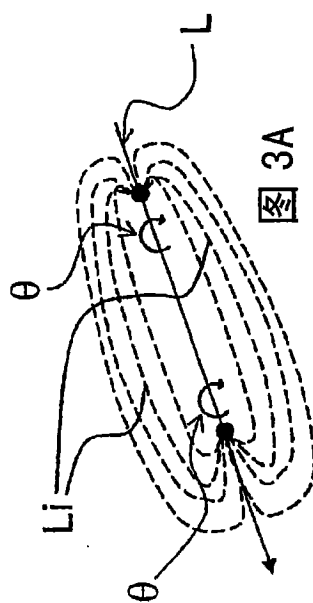


图 3A



图 3B

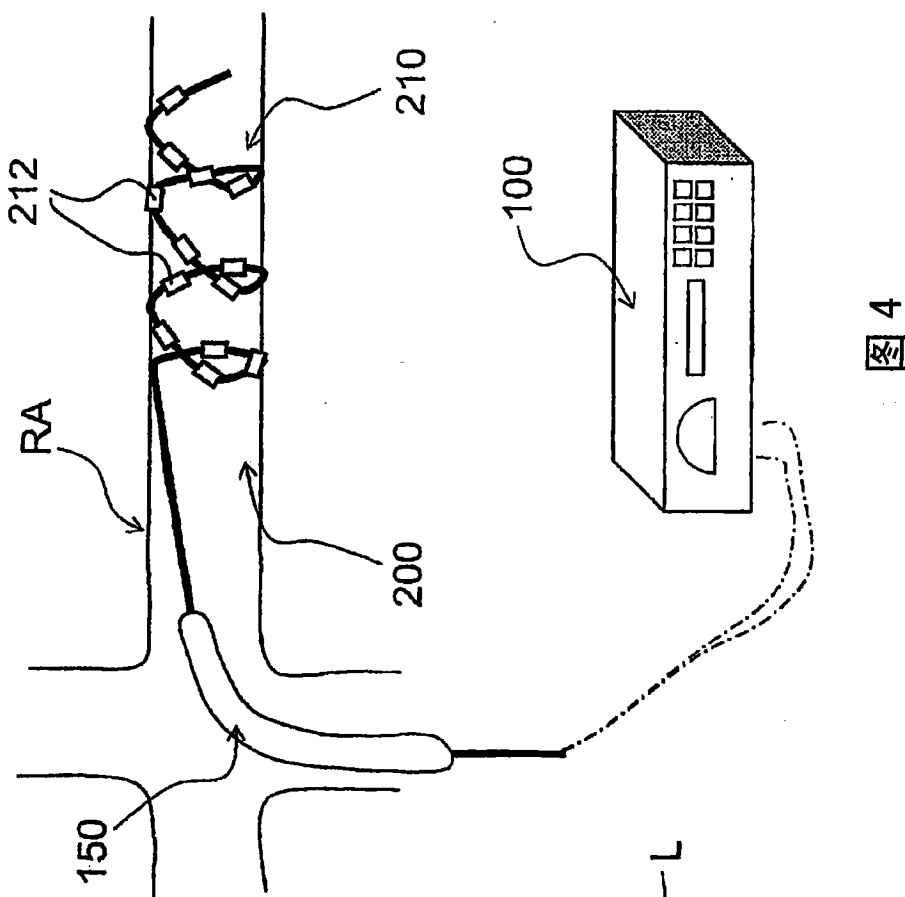
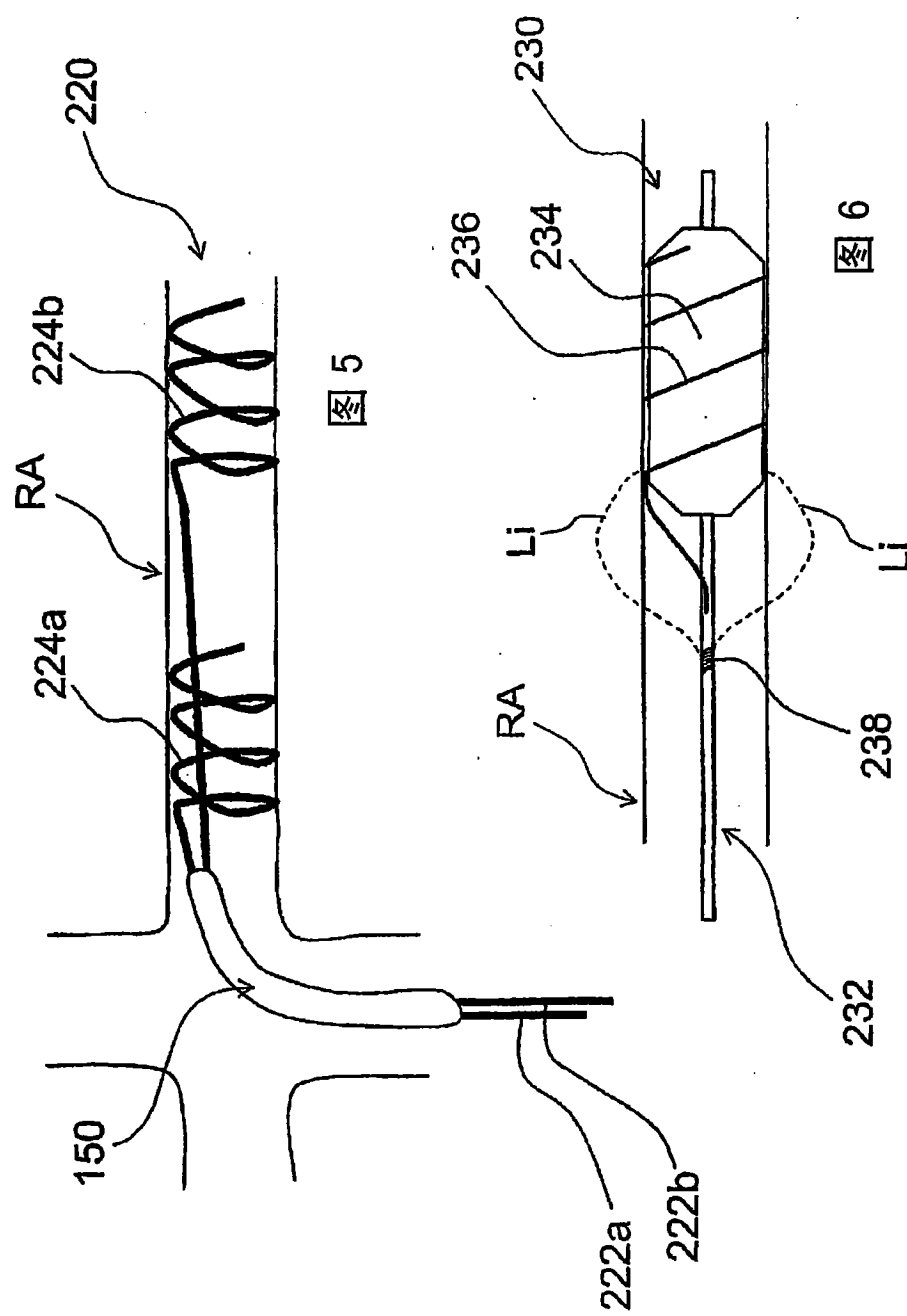


图 4



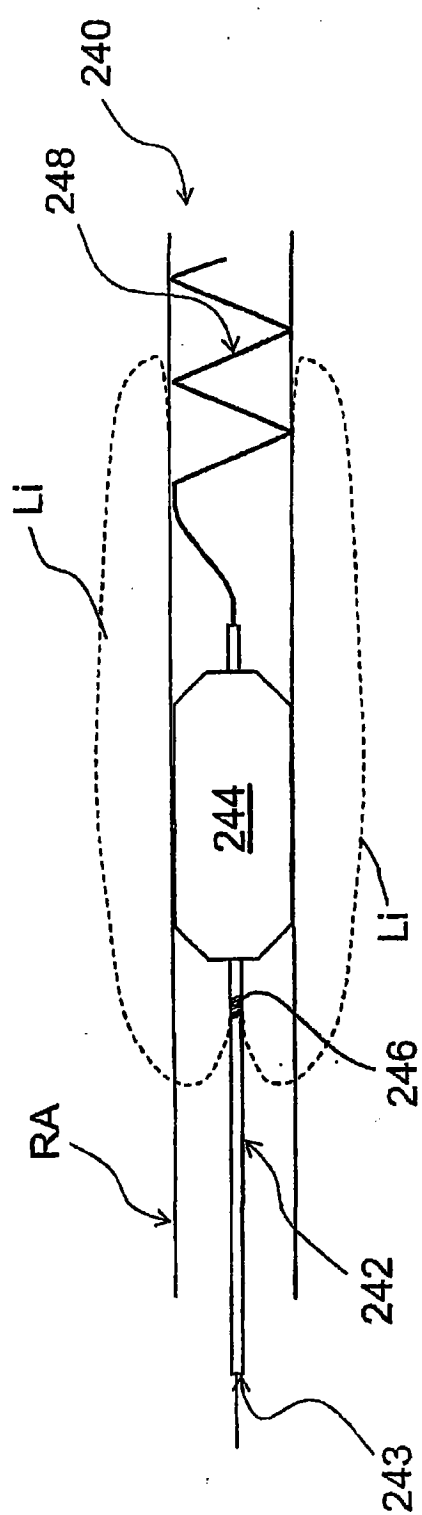


图 7

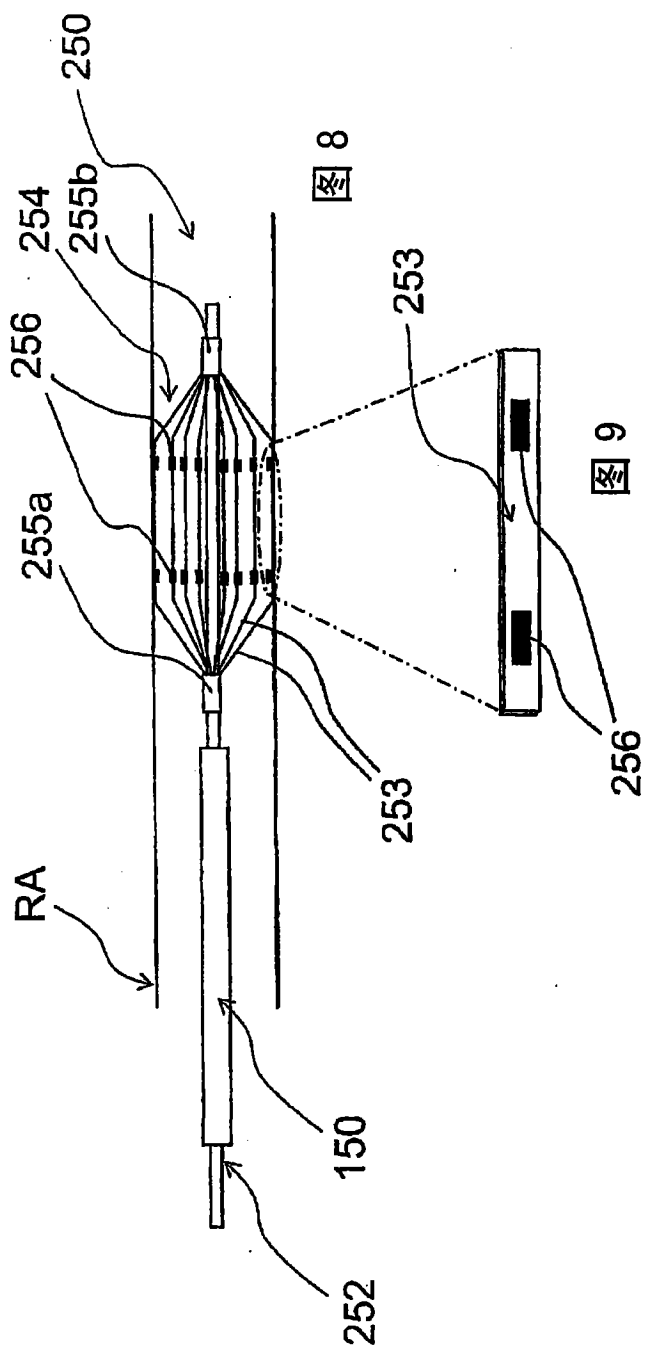


图 8

图 9

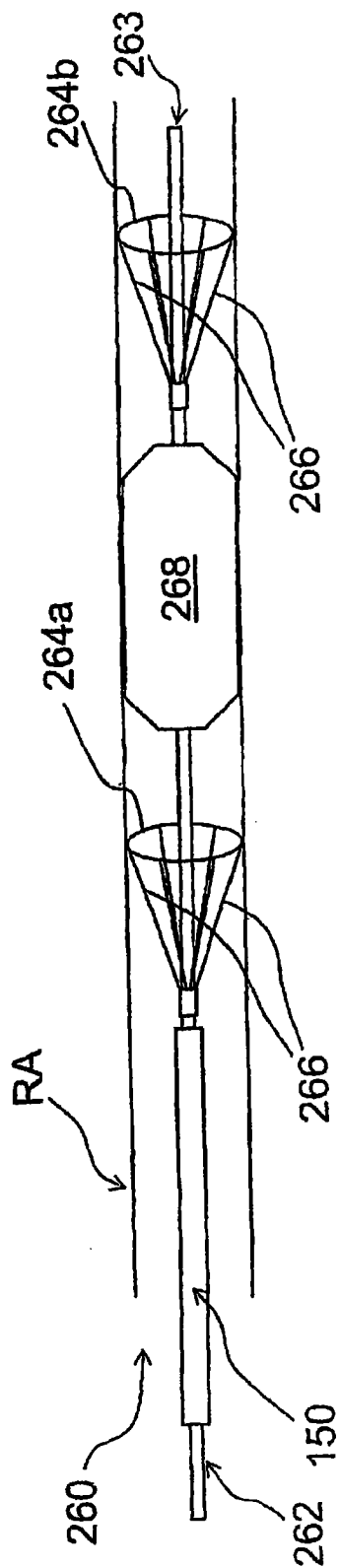


图 10

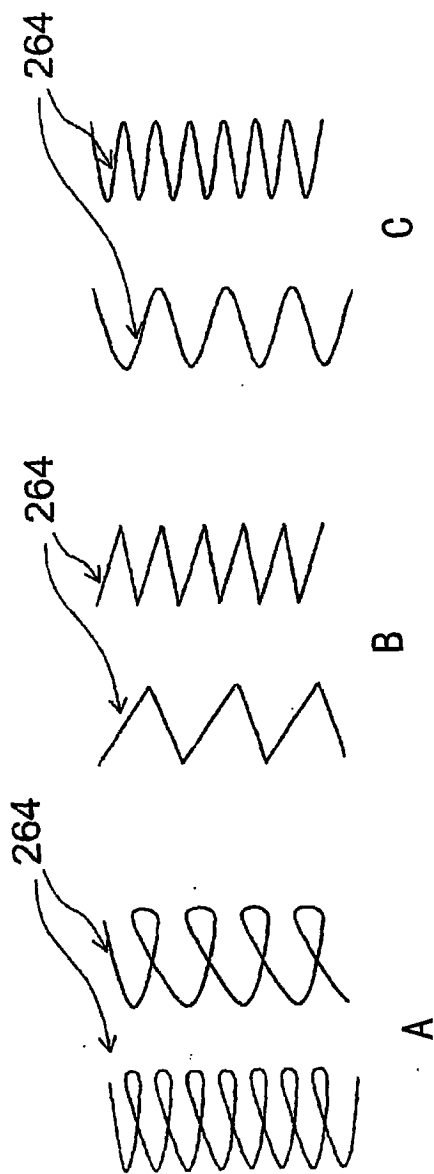


图 11

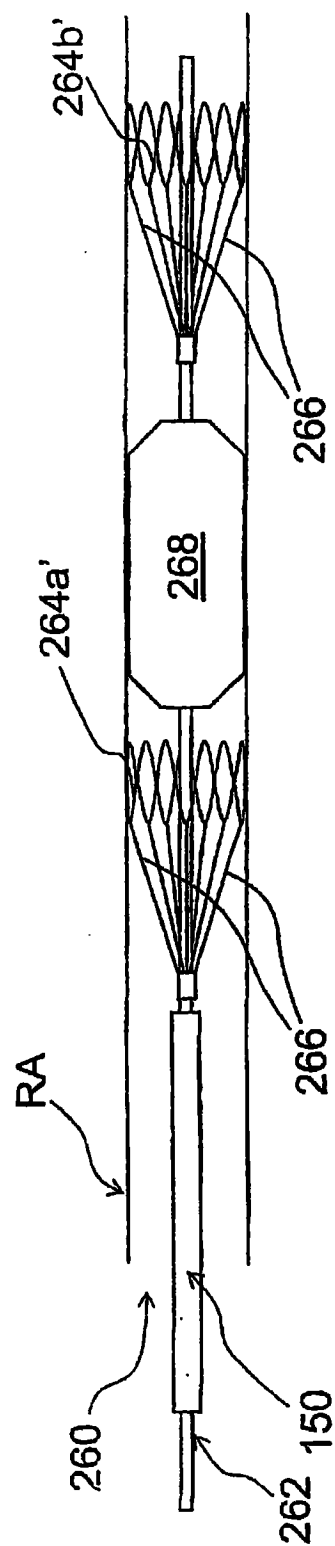


图 12

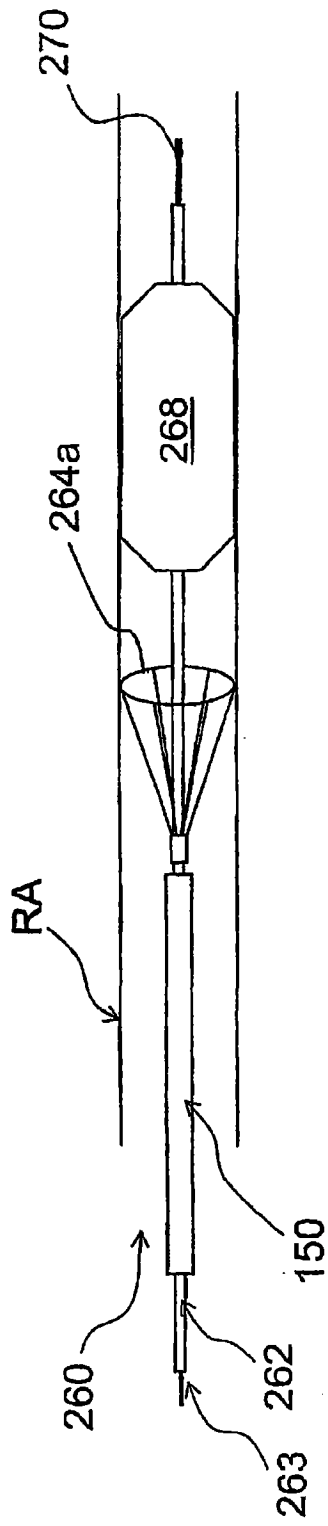


图 13

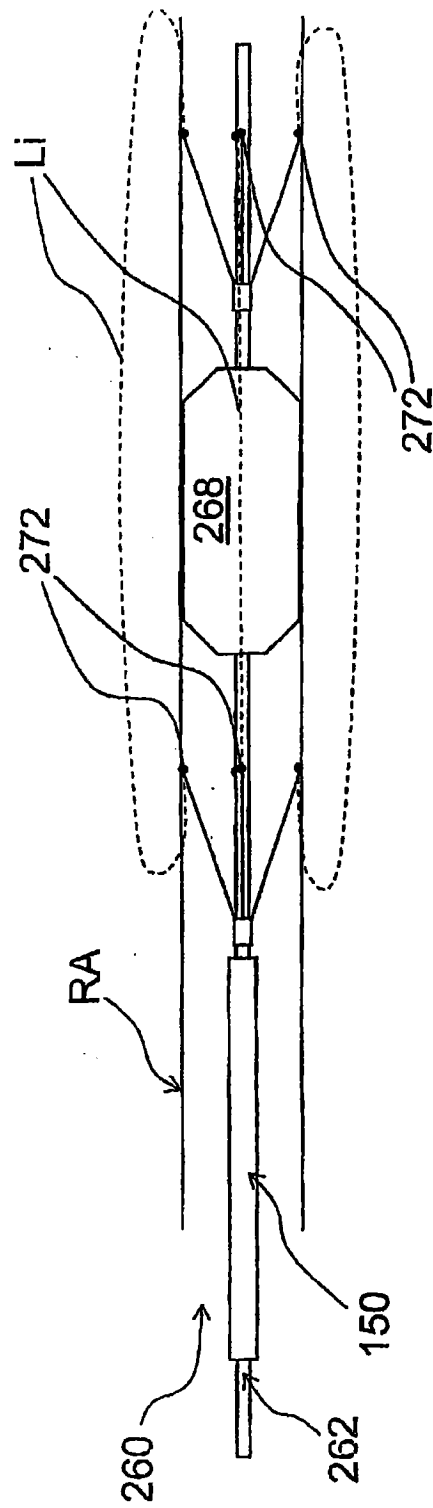


图 14

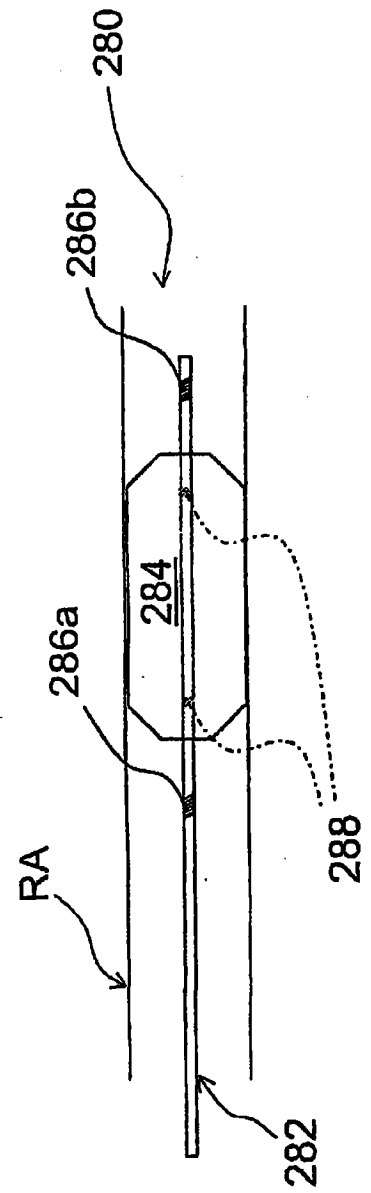


图 15

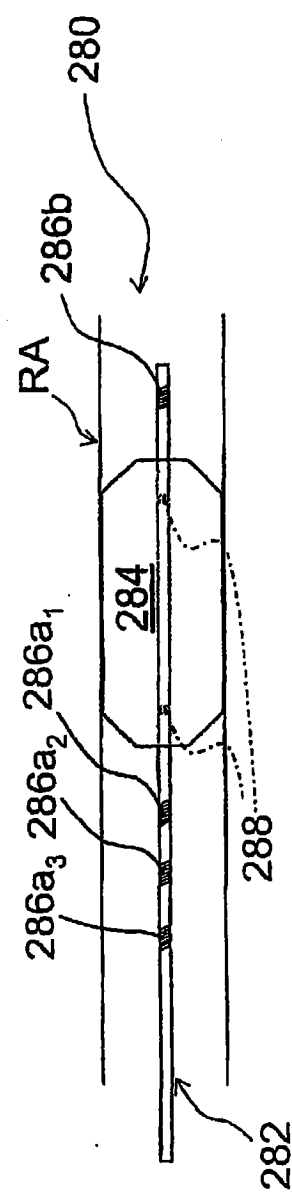
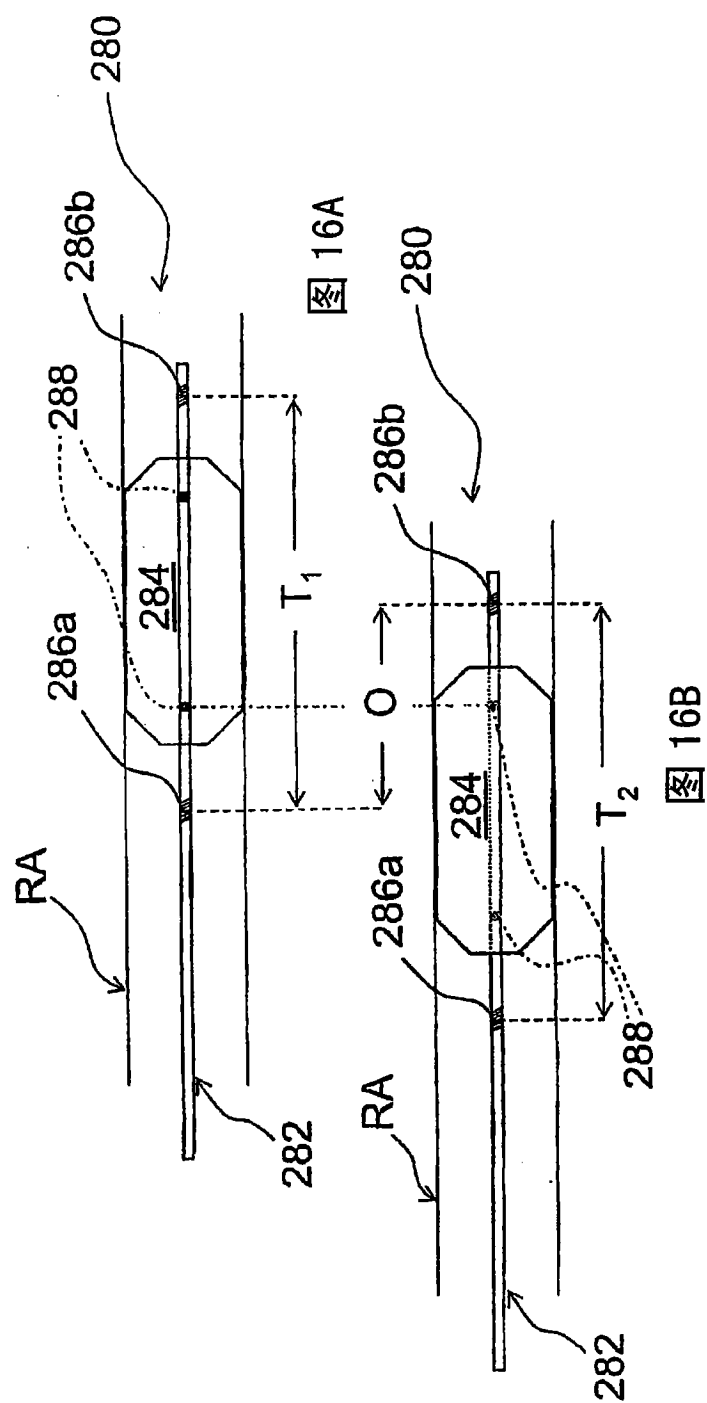


图 17

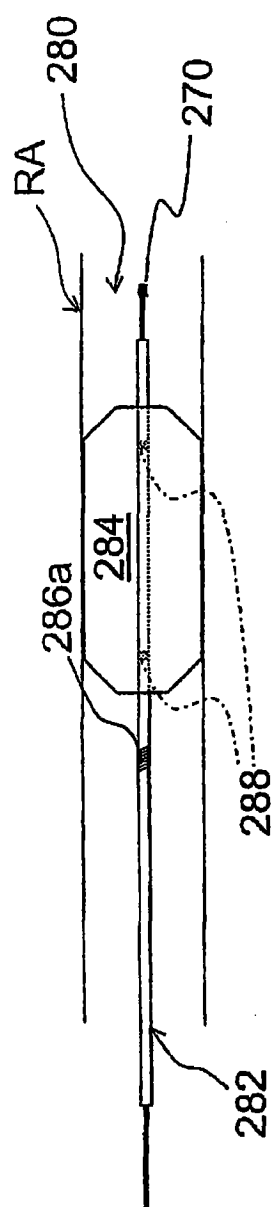


图 18

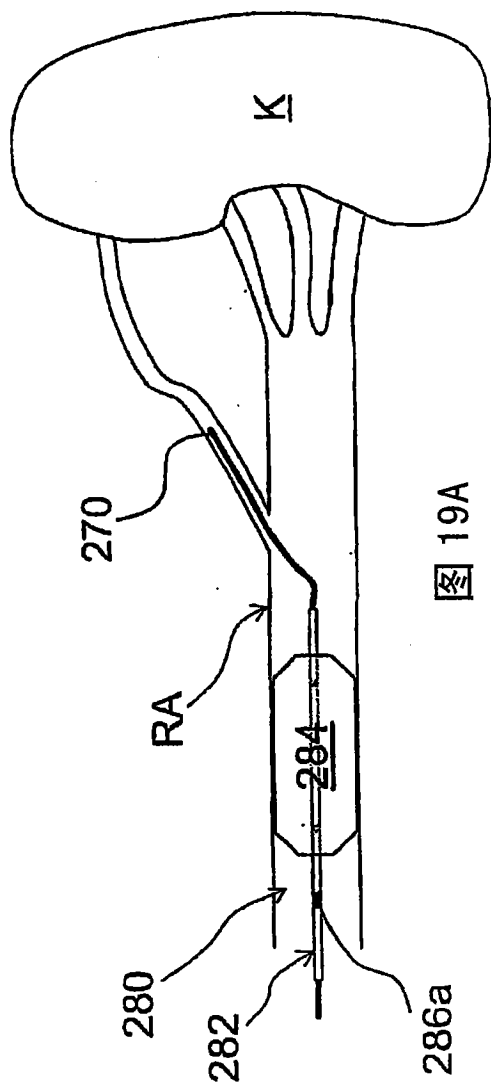


图 19A

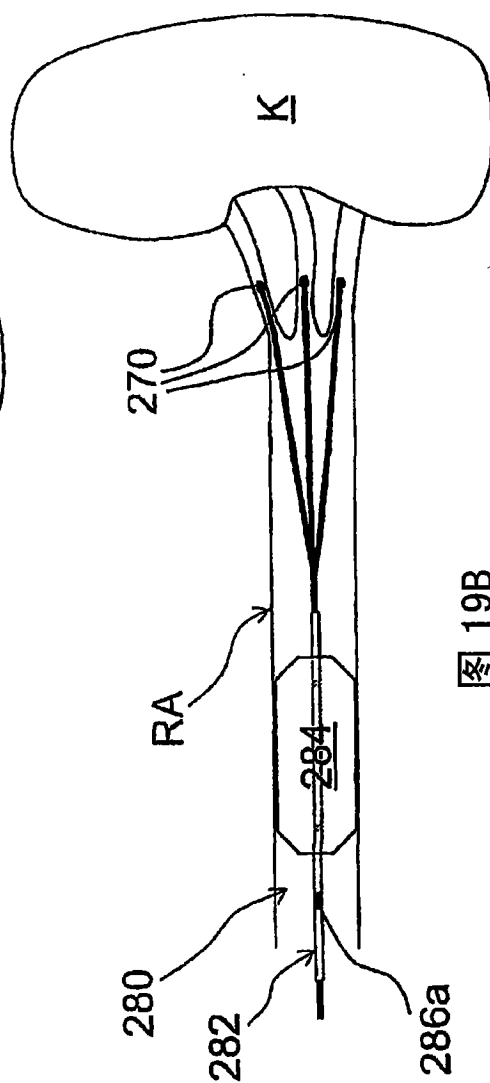


图 19B

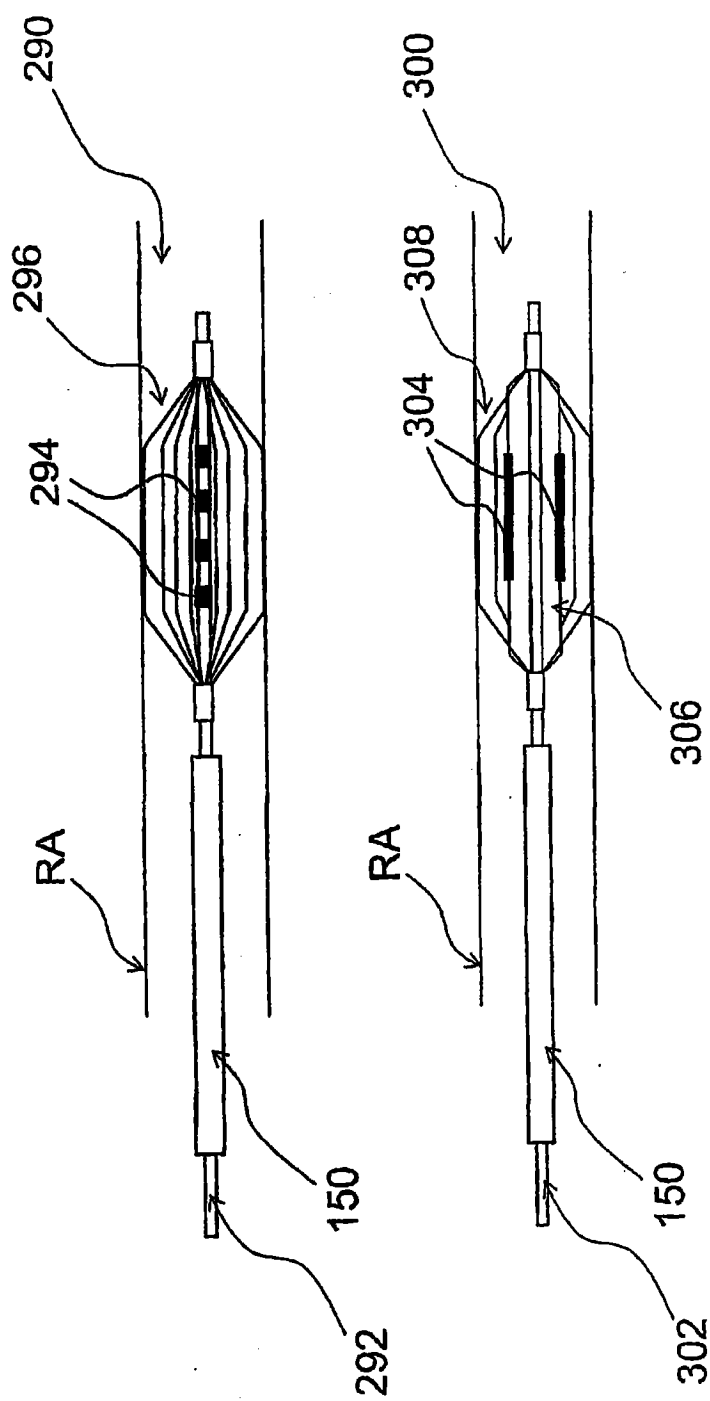


图 20 图 21

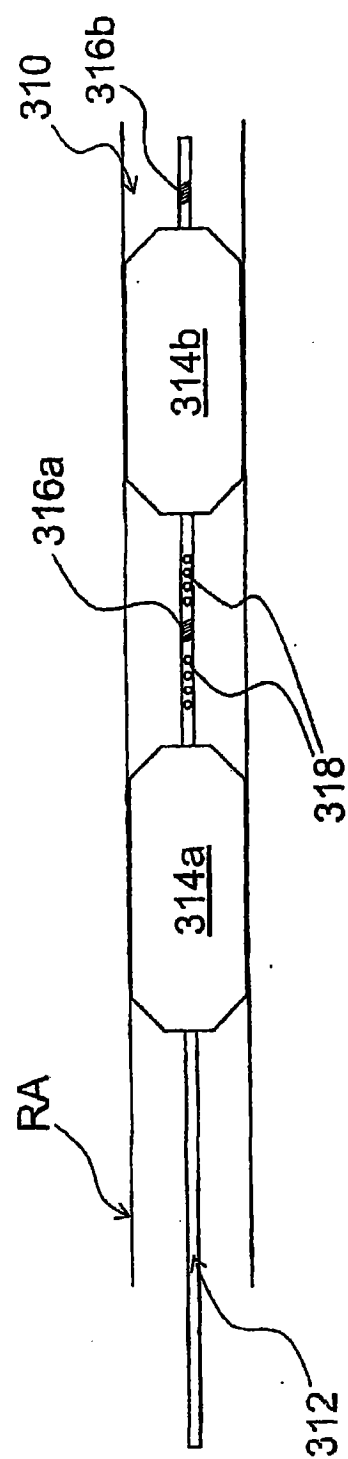


图 22

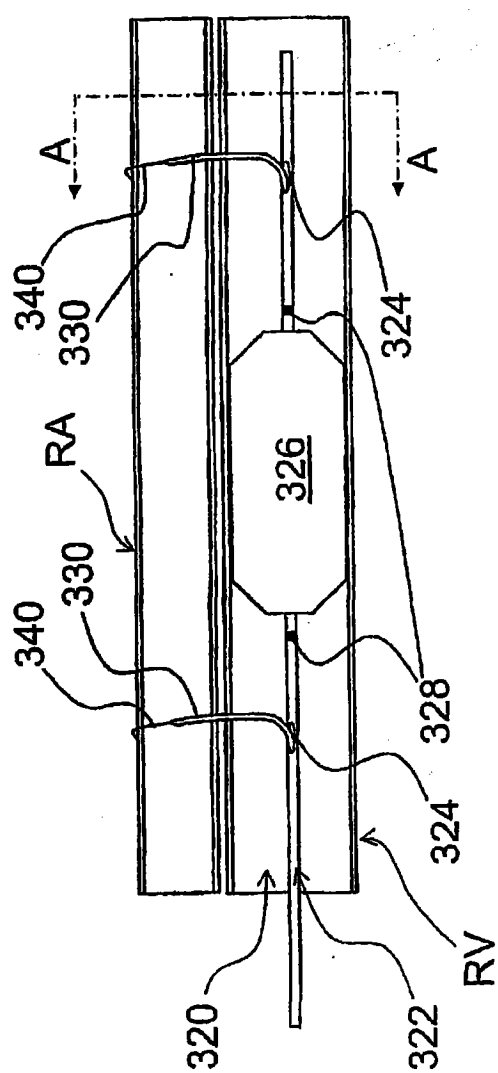


图 23A

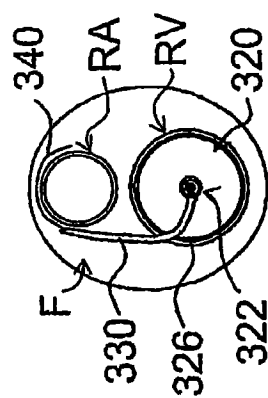


图 23B

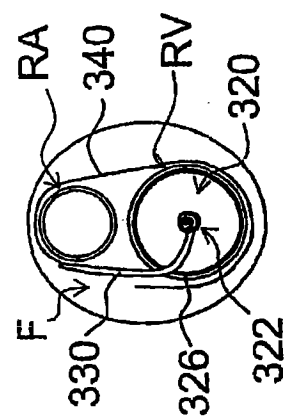


图 23C

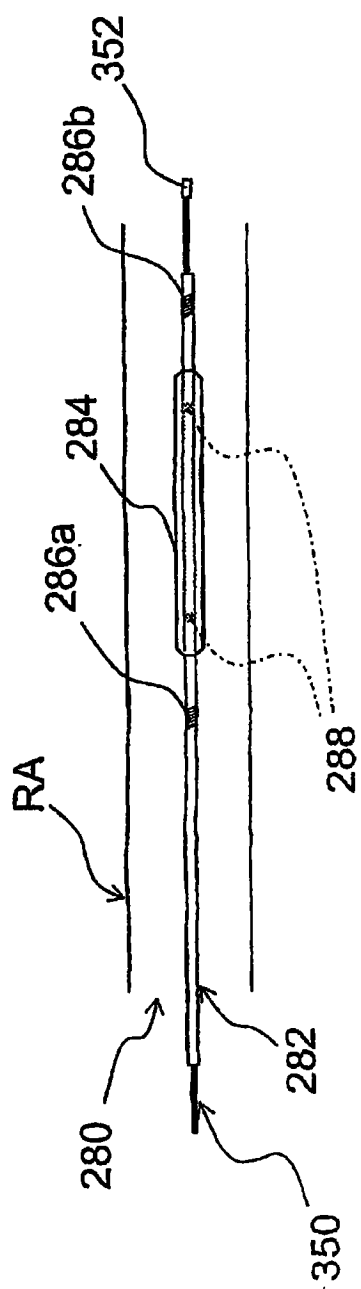


图 24A

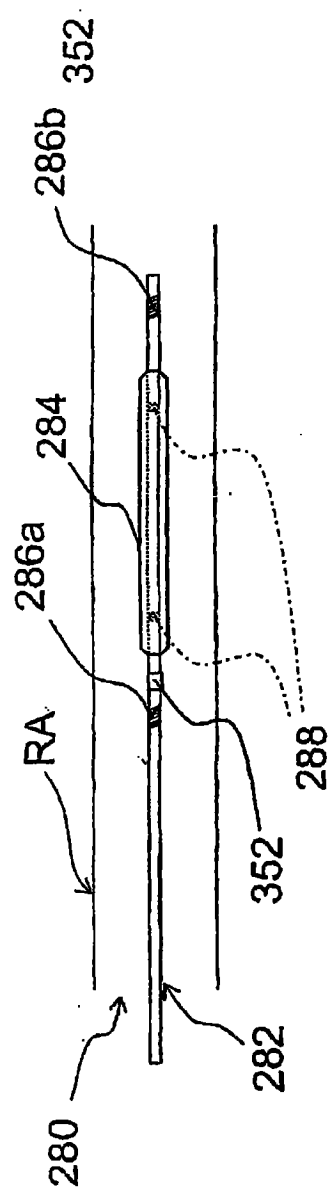


图 24B

专利名称(译)	肾神经调节的方法和装置		
公开(公告)号	CN101940816B	公开(公告)日	2012-12-26
申请号	CN201010279064.1	申请日	2005-10-05
[标]申请(专利权)人(译)	阿迪安公司		
申请(专利权)人(译)	阿迪安公司		
当前申请(专利权)人(译)	阿迪安公司		
[标]发明人	马克迪姆 汉森吉尔福德三世 丹尼斯德马雷 道格拉斯萨顿 埃里克塔尔 马克盖尔劳德 霍华德R莱文		
发明人	马克·迪姆 汉森·吉尔福德·三世 丹尼斯·德马雷 道格拉斯·萨顿 埃里克·塔尔 马克·盖尔劳德 霍华德·R·莱文		
IPC分类号	A61N1/36 A61N1/32 A61N1/05 A61B18/14 A61F2/958 A61N1/08		
CPC分类号	A61N1/36 A61B2018/00613 A61B18/1492 A61N1/3606 A61N1/327 A61N1/326 A61N1/36017 A61B18/1233 A61N2007/003 A61B2018/00434 A61N1/0412 A61N5/00 A61B2018/00404 A61N1/05 A61B2018/00505 A61N1/3605 A61B2018/00214 A61B2018/00511 A61B18/18 A61M5/14 A61N1/0551 A61N1/36117 A61B8/0891 A61B8/12 A61B18/1206 A61B2018/00071 A61B2018/0022 A61B2018/00267 A61B2018/00577 A61B2018/00642 A61B2018/00904 A61B2018/126 A61B2018/1467 A61M25/0023 A61N1/18 A61N1/205 A61N1/36007 A61N1/36057 A61N1/36103 A61N1/36114 A61N1/36139 A61N7/00 A61N2007/0021		
代理人(译)	王旭		
审查员(译)	梁艳		
优先权	60/616254 2004-10-05 US 60/624793 2004-11-02 US 11/129765 2005-05-13 US		
其他公开文献	CN101940816A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了用于肾神经调节的方法和装置，其使用脉冲电场进行电穿孔或电融合。除了别的以外，预计肾神经调节作用(例如，去除神经作用)可以减少急性心肌梗塞的扩张，减少或防止与充血性心力衰竭相关的形态学变化的发作，和/或有效用于肾病晚期的治疗。本发明的实施方案设置成经皮血管内输送脉冲电场以实现这样的神经调节作用。

