



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108472481 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201680071441.8

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司  
11332

(22)申请日 2016.10.06

代理人 刘明海 胡彬

(30)优先权数据

62/237,966 2015.10.06 US

(51)Int.Cl.

A61N 1/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61N 1/05(2006.01)

2018.06.06

A61N 1/36(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/055830 2016.10.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/062674 EN 2017.04.13

(71)申请人 哈尔西恩医疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 道格拉斯·克里斯多夫·哈林顿

马克·托马斯

威廉·大卫·霍尔特

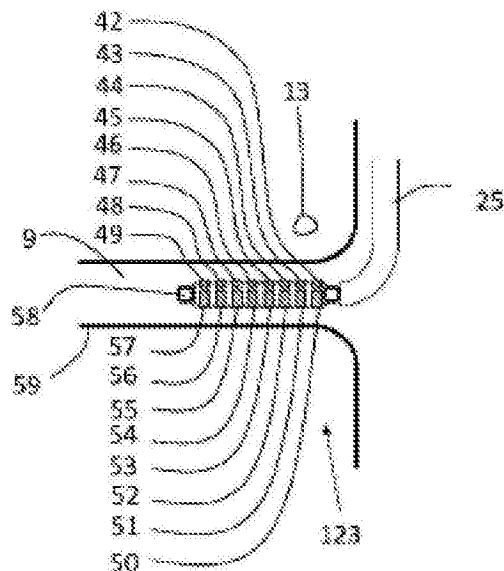
权利要求书1页 说明书30页 附图43页

(54)发明名称

主动脉肾神经节检测

(57)摘要

通过检测和修饰主动脉肾神经节来调节肾脏神经支配的装置和方法。用于经由血管对主动脉肾神经节进行经皮检测和治疗以修饰肾交感神经活动的装置。



1. 一种治疗高血压的方法,其包括:  
使治疗导管系统在患者体内行进;  
用所述治疗导管系统刺激所述患者;  
确定所述治疗导管系统的远端已经到达了治疗肾脏的目标位置;  
用所述治疗导管系统修饰所述目标位置处的组织。

## 主动脉肾神经节检测

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2015年10月6日提交的名称为主动脉肾神经节检测的美国临时申请 No. 62/237,966的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 高血压或血压异常升高是一种越来越多的公共健康问题,成功治疗往往难以实现。6700万美国人-约占成年人口的三分之一-患有高血压,这些人数正随着人口老龄化和肥胖症的增加而增加。

[0004] 高血压在男性中比在女性中更普遍,并且在65岁以上的人群中约有50%患有高血压。高血压是严重的,因为与具有正常血压的人相比,患有该病况的人患心脏病和其他医学问题的风险更高。如果不及时治疗,高血压可导致动脉硬化,心脏病发作,中风,心脏增大和肾脏损伤。

[0005] 当心脏跳动推动血液进入动脉时,血压最高。当心脏放松再次充满血液时,压力处于最低点。心脏跳动时的血压称为收缩压。心脏静息时的血压称为舒张压。测量血压时,首先说明收缩压,然后再说明舒张压。血压以毫米汞柱(mm Hg)为单位进行测量。例如,如果一个人的收缩压是120并且舒张压是80,则将其记录为120/80mm Hg。血压低于120/80mm Hg被认为是正常的。

[0006] 尽管采用最高耐受剂量的多种药物治疗,但相当大百分比的高血压不受控制的患者仍不能达到治疗目标,这种现象称为顽固性高血压。这表明存在对当前药理学方法具有抗性的潜在病理生理学。创新型治疗方法对这些患者特别重要,因为他们的病况使其处于患主要心血管事件的高风险中。

[0007] 肾的交感神经支配通过影响肾素分泌、血浆肾素活性增加(导致钠和水潴留)以及肾血流减少而参与高血压的发病机理。因此,已经有一系列的治疗方法靶向了交感神经系统来调节高血压,并取得了不同的成功。

[0008] 肾的交感神经支配通过支配肾的神经节后轴突(神经或神经纤维)的密集网络而实现。这种神经纤维网络通常被称为肾丛,与肾动脉并排,进入肾门。此后,它们跟随血管分裂成更小的神经束并穿透皮层和近髓质区。

[0009] 节前神经元胞体位于脊髓的中间外侧细胞柱中。神经节前轴突穿过椎旁神经节(不穿过突触)成为较小的胸内脏神经和最少的胸内脏神经,并行进至主动脉肾神经节(ARG),主动脉肾神经节位于来自腹主动脉的肾动脉的起点处。然后神经节后轴突进入肾丛,在那里它们通过影响肾素释放而起到重要的血压调节作用。肾丛仅包含交感神经组分。肾脏没有(或至少非常少的)副交感神经支配。

[0010] 由于肾交感神经参与系统性高血压的病理生理学,已有一系列的治疗方法靶向了交感神经系统来调节高血压,并取得了不同的成功。

[0011] 在40多年前,尝试对恶性高血压患者进行交感神经切除术(手术切除交感神经)。恶性高血压是一种毁灭性疾病,5年死亡率几乎100%,因为当时缺乏有效的药物治疗,因此

试验了介入方法用于治疗。交感神经切除术主要应用于重度或恶性高血压患者,以及心血管病变患者,尽管通过其他方法可以相对好的降低血压。

[0012] 交感神经切除术(也称为内脏神经切除术)以一个或两个阶段进行,需要住院期长(2-4周)且恢复期长(1-2个月),并且重要的是,必须由高度熟练的外科医生进行。因此,其仅在美国和欧洲的少数选择中心进行。

[0013] 交感神经切除术被证明在术后能立即有效降低血压,并且在大多数患者中结果可长期保持。接受手术的患者生存率也被证明很高。内脏神经切除术的两个主要局限是需要手术专业知识以及此手术中发生频繁不良事件。不良事件很常见,包括直立性低血压(站立时血压非常低),直立性心动过速,心悸,呼吸困难,无汗,手部寒冷,肠道紊乱,性功能障碍,胸导管损伤和肺不张(肺塌陷)。

[0014] 在引入抗高血压药物后,由于其耐受性差且手术困难,交感神经切除术被保留用于对抗高血压治疗无反应或不能耐受的患者。

[0015] 近期研究集中于使用通过经皮途径递送的热能来实现肾神经去神经支配。以这种方式进行的肾去神经支配被设计为使用热能阻断肾神经活动,来对沿着动脉的肾神经纤维造成损伤,从而中和参与高血压发展的肾交感神经系统的作用。基于经皮热疗装置的肾神经去神经支配可以实现这样的目标,但限于合适的肾血管解剖结构。例如,如果肾动脉直径小于4mm或肾动脉长度小于20mm,则用肾动脉波诊断的患者不能用Simplicity™肾去神经系统(Medtronic, Minneapolis, MN)治疗。具有副肾动脉的患者,约20-30%的患者群体,也不能进行治疗。

[0016] 由于为了沿着肾动脉产生完全的肾神经阻滞需要大量的热内皮损伤,肾神经去神经支配也引起了并发症的担忧。已有文献报道了热肾神经去神经支配后肾动脉狭窄的病例。

[0017] 如上所述,主动脉肾神经节在肾功能中起着重要的作用,包括血压调节。Maillet (Innervation sympathique du rein: son rôle trophique. Acta Neuroveg., Part II, 20:337-371, 1960) 描述了动物模型中主动脉肾神经节化学损伤后肾实质(肾的功能组织,包括肾单位)的多种损伤。将碳酸(5%)刷在左侧主动脉肾神经节或左肾丛上。显示两种技术之间的肾实质变化是相同的。

[0018] Dolezel (Monoaminergic innervation of the kidney. Aorticorenal ganglion—a sympathetic, monoaminergic ganglion supplying the renal vessels. Experientia, 23:109-111, 1967) 从8只犬中取出了左侧主动脉肾神经节。6-8天后收获左侧肾并检查。在整个肾中,终止于动脉介质表面上的、直血管上的、静脉上的、肾纤维骨架中的和骨盆壁肌肉部分中的单胺能神经均显示完全变性。

[0019] Norvell (Aorticorenal ganglion and its role in renal innervation. J. Comp. Neural., 133:101-111, 1968) 描述了从14只成年猫的一侧除去主动脉肾神经节。两周后,收获肾脏并检查。Norvell观察到,通常存在于对照肾的血管周围结缔组织中的大束神经纤维在实验肾脏中发现频率很低。在显微镜下观察到,对照肾脏中至少有一束,有时是几束神经纤维与任意大血管相关联。在实验肾脏中情况并非如此。在血管周围即使是一小束神经纤维都很难找到。进入小管的细小神经纤维甚至更难以定位。Norvell从去除主动脉肾神经节后猫中神经纤维减少得出结论,该神经节在管状和血管神经支配中

都是很重要的。

[0020] 不同动物研究表明,电刺激肾神经影响肾血流动力学的变化,如肾血流量(RBF)和肾小球滤过率(GFR)。由这些动物研究出发,揭露了如下概念:针对肾交感神经刺激的频率的梯度增加,肾神经效应器具有梯度响应。在较低的频率范围( $\approx 0.5\text{Hz}$ )下,存在肾素分泌率(RSR)的刺激作用,对尿钠排泄( $U_{\text{NAV}}$ )、RBF或GFR无影响。在稍高的频率( $\approx 1.0\text{Hz}$ )下,同时存在RSR的刺激作用和 $U_{\text{NAV}}$ 降低,对RBF或GFR没有影响。在更高的频率( $\approx 2.0\text{Hz}$ )下,存在RSR的刺激作用和 $U_{\text{NAV}}$ 降低和肾血管收缩,同时RBF降低(Gerald F.DiBona,Neural Control of the Kidney Past,Present and Future,Hypertension 2003;41[part 2]:621-624)。

[0021] 需要一种能够调节肾神经支配的方法和装置来控制包括高血压在内的与肾功能有关的疾病,而没有与仅用热能靶向肾神经纤维相关的限制。

## 发明内容

[0022] 本发明涉及用于治疗高血压及其相关病况的装置和方法。所述方法包括对主动脉肾神经节和/或神经节后肾神经进行经皮修饰,其导致参与高血压发展的肾神经活动降低或停止。所述方法可以包括但不限于使用热、低温、电、化学、放射、药理学和机械技术以通过导管修饰或中和神经节。

[0023] 本发明的实施方案涉及一种导管组件,其包括大致位于所述导管远端的一个或多个组织修饰元件。一种方法涉及将导管经皮放置于邻近主动脉肾神经节的肾动脉中,然后启动组织修饰元件。启动修饰(例如,当采用射频能量时的烧蚀)神经节,造成通向肾脏的神经信号破坏。其他方法涉及将导管经皮放置于邻近主动脉肾神经节的任意其他体腔中,包括但不限于腹主动脉,腔静脉,肾静脉和肾口。

[0024] 根据本发明的一个方面,主动脉肾神经节修饰导管包括在近端和远端之间沿纵轴纵向延伸的细长导管主体和附接到导管主体上的一个或多个组织修饰元件,元件通过启动而使用,导致神经节组织修饰。本发明的一个实施方案涉及一种导管组件,其包括位于所述导管远端的单个单极射频电极元件。在该实施方案中,导管的近端与手术电刀(electrosurgical generator)连接,所述手术电刀又与附接到患者皮肤的分散电极垫连接,当电极元件与组织接触时,形成闭合电路。启动后,射频能量穿过电极附近的组织并加热组织,导致组织消融并修饰主动脉肾神经节。

[0025] 本发明的另一个实施方案涉及一种导管组件,其包括位于所述导管远端的多电极双极射频电极元件。使用类似于单极导管,但不需要使用分散电极垫。本发明的另一个实施方案涉及位于所述导管远端的具有冷却特征的射频电极元件。在启动期间冷却RF电极元件具有若干益处,包括限制对血管壁的内皮组织损伤,并且如果需要的话,可以产生更深的组织修饰(例如更深的损伤)。冷却RF电极元件允许更高的温度从而允许更深的损伤,这通过防止当血液凝固聚集在较高温度的电极元件上时发生高阻抗手术电刀关闭来实现。冷却机构可以包含珀尔帖效应(peltier effect)装置,冷却的流体或气体在导管远端循环。冷却电极元件的一个实例涉及在射频能量启动期间,用生理盐水冲洗导管主体,并从电极元件中制造的通孔流出进入到血流中,由此通过热传递用较冷的流体冷却较热的电极元件。

[0026] 根据本发明的一个方面,主动脉肾神经节修饰导管包括在近端和远端之间沿纵轴纵向延伸的细长导管主体和与导管主体连接的气囊元件组件,所述气囊元件组件包括附接

到气囊元件外表面上的射频电极元件。气囊元件具有与导管主体连接的近端和远端。气囊元件可在折叠配置和扩张配置之间活动。当气囊元件靠近主动脉肾神经节时,气囊元件扩张,使得组织与射频电极元件接触。神经节组织修饰如前所述用单极和双极电极元件导管实现。

[0027] 根据本发明的一个方面,主动脉肾神经节修饰导管包括在近端和远端之间沿纵轴纵向延伸的细长导管主体和与导管主体连接的篮式元件组件,所述篮式元件组件包括附接到篮式元件外表面上的射频电极元件。篮式元件具有与导管主体连接的近端和远端。篮式元件可在折叠配置和扩张配置之间活动。当篮式元件靠近主动脉肾神经节时,篮式元件扩张,使得组织与射频电极元件接触。神经节组织修饰如前所述用单极和双极电极元件导管实现。

[0028] 根据本发明的一个方面,主动脉肾神经节修饰导管包括在近端和远端之间沿纵轴纵向延伸的细长导管主体和与导管主体连接的线圈元件组件,所述线圈元件组件包括附接到线圈元件表面上的射频电极元件。线圈元件具有与导管主体连接的近端和远端。线圈元件可在折叠配置和扩张配置之间活动。当线圈元件靠近主动脉肾神经节时,线圈元件扩张,使得组织与射频电极元件接触。神经节组织修饰如前所述用单极和双极电极元件导管实现。

[0029] 根据本发明的一个方面,主动脉肾神经节修饰导管包括在近端和远端之间沿纵轴纵向延伸的细长导管主体和包含在导管主体内的射频电极针元件。射频电极元件可以包括单极或双极设计,并且可以在收缩配置和可滑动行进配置之间活动。一种方法涉及将导管经皮放置于主动脉肾神经节附近,射频电极针元件行进穿过与神经节并列的或神经节内的脉管壁,然后启动组织修饰电极针。神经节组织修饰如前所述用单极和双极电极元件导管实现。

[0030] 解剖学上,主动脉肾神经节可能位于肾动脉的正上方、前方或下方。一种治疗方法涉及在与主动脉肾神经节的位置相关联的解剖区域中产生组织修饰(例如,当采用射频能量时的组织消融)。这种损伤的形状通常类似半环形或半圈形或马蹄形组织修饰区。损伤形状可以是通常看起来类似于半环形的连续段或包含离散段。

[0031] 利用本发明先前公开的实施方案或先前公开的实施方案的各种设计变化,可以产生半环形损伤。一种方法涉及沿着血管以离散段经皮放置单极射频主动脉肾神经节修饰导管,并用其进行治疗。例如,可以对射频电极元件重新定位从而与组织接触,并在邻近窦口的肾动脉的上方、前方和下方位置启动。组织修饰的形状(例如损伤)通常看起来类似于半环形。

[0032] 还可以通过偏位定位射频电极元件来对先前公开的包括气囊元件、篮式元件或线圈元件的主动脉肾神经节修饰导管进行修改以产生半环形损伤。例如,电极元件可以定位在气囊、篮式或线圈的上表面、前表面和下表面上。一种方法涉及将改良的气囊、篮式或线圈导管放置在肾动脉内,使得当气囊、篮式或线圈扩张时,与电极元件接触的组织位于肾动脉上方、前方和下方,然后如前所述启动组织修饰电极。

[0033] 还可以通过偏位定位多于一个电极针元件来对先前公开的包括射频电极针元件的主动脉肾神经节修饰导管进行修改以产生半环形损伤。例如,两个或多个电极针元件可以附接到导管主体的上方、前方和下方。一种方法涉及将改良的多针元件导管放置在肾动

脉内,使得射频电极针元件在肾动脉的上方、前方和下方行进穿过血管壁,然后如前所述启动组织修饰针电极。

[0034] 在动物模型中,主动脉肾神经节位于肾动脉和肾静脉之间。一种治疗方法涉及将主动脉肾神经节修饰导管经皮放置至肾静脉中以修饰主动脉肾神经节。

[0035] 本发明还涉及通过刺激主动脉肾神经节并测量所产生的生理响应来检测主动脉肾神经节的装置和方法。在大约2至20Hz刺激下可检测到的电刺激生理响应的实例包括肾血管收缩、RBF减少、GFR减少以及肾和肾脉管系统搏动。还可以施加大约50Hz的电刺激以刺激使患者产生感觉的感觉(传入)神经,并向医务人员反馈。使用电刺激的检测方法包括经皮放置组织刺激射频导管,使远端电极位于邻近主动脉肾神经节的肾脉管系统中,将电能(例如,15伏,5Hz,0.500毫秒,脉冲缓冲时间)通过所述尖端输送至血管壁中。刺激神经节将引起可检测的生理响应,例如肾血管收缩、RBF降低、GFR减少以及肾和脉管系统搏动。

[0036] 由电刺激神经节引起的肾血管收缩可以通过用诊断技术测量肾动脉直径的变化来评估,所述诊断技术例如磁共振血管造影(Magnetic Resonance Angiogram,MRA),血管造影术(Angiography),超声波扫描术(超声),血管内超声(intravascular ultrasound,IVUS)(例如,Eagle Eye® Platinum Catheter,Volcano Corporation,San Diego CA),和光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography,OCT)(例如,Dragonfly™ Duo OCT Imaging Catheter,St.Jude Medical,St.Paul,Minnesota)。还可以通过刺激期间测量元件径向尺寸的变化,用包含气囊、篮式、线圈或类似元件的组织刺激导管来评估血管收缩。例如,在神经节或神经刺激期间,如在荧光透视下所观察到的,具有附接到兼容性气囊表面的不透射线标记的并放置在肾血管内的气囊元件将径向会聚。元件还可以向外部源传输压缩数据(对于具有压力传感器实施方案的气囊元件,以压力增加的形式)用于血管收缩评估。

[0037] 可以用诊断技术直接和/或间接地评估由电刺激神经节引起的肾血流量的变化,所述诊断技术例如测量血流速度的外部多普勒超声波扫描术和血管内多普勒超声波扫描术(例如,FloWire®多普勒导线,Volcano Corporation,San Diego CA)和测量血流量的热稀释导管(例如,Swan-Ganz导管,Edwards Life Science,Irvine Calif.)。

[0038] 可以用诊断技术来形象化和评估由电刺激神经节引起的肾和肾动脉搏动,所述诊断技术例如磁共振血管造影术(MRA),血管造影术,超声波扫描术和多普勒超声扫描术。

[0039] 可以用诊断技术来评估由在肾动脉中产生血压搏动的电刺激神经节引起的肾和肾动脉搏动,所述诊断技术例如测量血压的血管内压力线(例如,Verrata™ Pressure Guide Wire,Volcano Corporation,San Diego CA)。

[0040] 组织刺激装置和/或生理测量装置(诊断技术)可作为元件并入到主动脉肾神经节修饰导管中。例如,当金属电极用于电刺激和射频消融时,组织刺激元件也可以用作组织修饰元件。组织刺激元件可以并入一个或多个远端电极,并且可以被设计为篮式电极、线圈电极、气囊电极等,并且如先前在主动脉肾神经节修饰导管的实施方案中所公开的那样。

[0041] 主动脉肾神经节或其他目标神经组织的检测、修饰和治疗检验的程序步骤如下:步骤1,通过施加刺激并分析生理响应来定位主动脉肾神经节。步骤2,修饰主动脉肾神经节(例如,用RF能量进行组织消融)。步骤3(可选),通过重新施加刺激并分析生理响应来确认主动脉肾神经节的充分修饰。

[0042] 本发明的实施方案涉及一种导管组件,其包括组织刺激元件和大致位于所述导管远端的组织修饰元件。刺激元件和组织修饰元件可以是整体或分离的部件。检测和修饰主动脉肾神经节的一种方法涉及将所述导管经皮放置于肾动脉中,使刺激元件和修饰元件邻近血管壁,随后用刺激元件对邻近组织进行电刺激。用可测量或可观察的生理响应(例如,在荧光透视期间检测肾血管收缩)来确定神经节位置。随后通过启动靠近受刺激的组织的组织修饰元件来对神经节进行修饰(例如,当采用射频能量时的消融),造成导向肾的神经信号中断。通过向已修饰的组织重新施加电刺激,并辨别与治疗前生理响应的差异,可以确认神经节治疗充分。用所述导管进行检测和修饰的方法也可以在其他血管中进行,所述其他血管包括肾静脉、腔静脉或主动脉。

[0043] 本发明的实施方案还涉及一种导管组件,其包括大致位于所述导管远端的组织修饰元件和生理测量元件。修饰主动脉肾神经节的一种方法涉及将所述导管经皮放置于肾动脉中,随后用生理测量元件进行基线生理测量。随后通过启动组织修饰元件来对神经节进行修饰,造成导向肾的神经信号中断。可接受的神经信号中断可以通过比较组织修饰前的生理响应与用所述导管进行组织修饰后的生理响应之间的差异来确认。可以单独或同时进行神经节的修饰和生理响应测量,一旦达到由生理响应测量的可接受的神经中断,生理响应测量使得组织修饰停止。

[0044] 本发明的另一个实施方案涉及一种导管组件,其包括大致位于所述导管远端的组织刺激元件、生理测量元件和组织修饰元件。组织刺激元件、生理测量元件和组织修饰元件可以是所述导管的整体或分离的部件。检测和修饰主动脉肾神经节的一种方法涉及将所述导管经皮放置于肾动脉中,使刺激元件和组织修饰元件邻近血管壁,生理测量元件邻近上述元件。用组织刺激元件对邻近组织施加电刺激,然后使用生理测量元件测量对刺激的响应。当达到目标神经节的预定生理响应测量时,神经节检测被证实。随后通过启动靠近受刺激的组织的组织修饰元件来对神经节进行修饰(例如,当采用射频能量时的消融),造成导向肾的神经信号中断。通过向已修饰的组织重新施加电刺激,并比较与治疗前生理响应的差异,可以确认神经节治疗足够。用所述导管进行神经节和神经组织检测和修饰的方法也可以在其他血管中进行,所述其他血管包括肾静脉、腔静脉或主动脉。本发明还可以靶向和治疗其他神经节、内脏神经和肾丛。

[0045] 本发明的实施方案还涉及一种双导管配置,其包括组织刺激元件、组织修饰元件和生理测量元件。一种配置包括第一导管,组织刺激元件和组织修饰元件在所述第一导管的远端,以及第二导管,生理测量元件在所述第二导管的远端。另一种配置包括第一导管,组织刺激元件和生理测量元件在所述第一导管的远端,以及第二导管,组织修饰元件在所述第二导管的远端。另一种配置包括第一导管,组织修饰元件和生理测量元件在所述第一导管的远端,以及第二导管,组织刺激元件在所述第二导管的远端。用所述双导管配置检测和修饰主动脉肾神经节的一种方法涉及经皮放置第一导管,使组织刺激元件和组织修饰元件在肾静脉内,经皮放置第二导管,使生理测量元件在肾动脉内。用所述第一导管向邻近组织施加电刺激,并且用所述第二导管确定生理响应从而如前所述定位神经节。然后通过启动所述第一导管上的组织修饰元件来对神经节进行修饰,然后通过用所述第一导管向已修饰的组织重新施加刺激并用所述第二导管分析生理响应来验证治疗。使用双导管配置的治疗方法还可以以各种装置放置组合在肾静脉、肾动脉、腔静脉和主动脉中进行。例如,放置



第一导管,将组织刺激元件和组织修饰元件置于腔静脉内,放置第二导管,将生理测量元件置于肾动脉内。

[0046] 本发明的实施方案还涉及一种双导管配置,其包括组织刺激元件和组织修饰元件。一种所述配置包括第一导管,组织刺激元件在所述第一导管的远端,以及第二导管,组织修饰元件在所述第二导管的远端。用所述双导管配置检测和修饰主动脉肾神经节的一种方法涉及将具有刺激元件的第一导管经皮放置于肾静脉内,将具有组织修饰元件的第二导管经皮放置于上述静脉内。第一导管向邻近组织输送电刺激,然后测量生理响应(例如,在荧光透视期间检测到的肾血管收缩)以定位神经节。随后用第二导管通过启动邻近组织的组织修饰元件来对神经节进行修饰(例如,当使用高强度聚焦超声时的消融),造成导向肾的神经信号中断。通过向已修饰的组织重新施加电刺激,并分析与治疗前生理响应的差异,可以确认神经节治疗充分。用所述第二导管配置进行神经检测和修饰的方法也可以在肾静脉、动脉、腔静脉和主动脉中的各种组合中进行。

[0047] 本发明的实施方案还涉及三导管配置。一种所述配置包括第一导管,组织刺激元件在所述第一导管的远端,第二导管,生理测量元件在所述第二导管的远端,以及第三导管,组织修饰元件在所述第三导管的远端。用三导管配置对神经节进行检测和修饰的方法类似于先前描述的在肾静脉、动脉、腔静脉和主动脉中经皮放置所述导管的程序。例如,一种方法涉及经皮放置第一导管,使组织刺激元件在主动脉内,经皮放置第二导管,使生理测量元件在肾动脉内,经皮放置第三导管,使组织修饰元件在肾静脉内。用第一导管向主动脉中的邻近组织施加电刺激,刺激内脏神经,然后用第二导管测量肾动脉中的生理响应。当用所述第二导管检测到生理响应(例如肾动脉直径收缩)时,确认受刺激神经的肾神经支配。随后通过用所述第三导管启动组织修饰元件来对神经组织进行修饰。通过用所述第一导管重新施加电刺激并用所述第二导管分析生理响应变化可以确认神经治疗的验证。

[0048] 导管组件的经皮放置可以使用目前用于腹主动脉和肾动脉介入的任意现有可用技术和辅助设备来完成,所述可用技术和辅助设备包括导鞘、可操纵远端组件以及用于诊断和治疗装置的线上配置(over the wire configurations)。可能有修饰主动脉肾神经节的其他方法未具体描述在本发明的实施方案之一中,但是应该理解,该描述并不意为限制,因为其自身可能暗示了进一步的修改或对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0049] 本文公开的发明可用于治疗受肾神经活动影响的其他临床病况,包括肾病、充血性心力衰竭、阻塞性睡眠呼吸暂停、糖尿病等。本文公开的发明可以用于修饰除了主动脉肾神经节以外的其他组织,所述其他组织包括内脏神经、肾神经和神经节。

## 附图说明

[0050] 参照附图,本发明实施方案的这些和其他方面、特征和优点将能够从以下对本发明实施方案的描述中变得清楚并由此说明,其中

[0051] 图1是人体肾脏和支持脉管系统的前视图;

[0052] 图2是人体肾脏和支持脉管系统的后视图;

[0053] 图3是右肾的神经支配的前视图;

[0054] 图4a和4b是射频能量主动脉肾神经节修饰系统的示意图;

[0055] 图5是位于肾动脉中的单极主动脉肾神经节修饰导管的特写图;

- [0056] 图6a-6c是位于肾动脉中的气囊主动脉肾神经节修饰导管的特写图；
- [0057] 图7a-7c是位于肾动脉中的篮式主动脉肾神经节修饰导管的特写图；
- [0058] 图8a-8b是位于肾动脉中的针电极主动脉肾神经节修饰导管的特写图；
- [0059] 图9a和9b是右侧主动脉肾神经节的前视图和矢状图；
- [0060] 图10a和10b是包含在组织修饰区域中的右侧主动脉肾神经节的前视图和矢状图；
- [0061] 图11a-11c是气囊主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0062] 图12a-12b是篮式主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0063] 图13是线圈主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0064] 图14A和14B是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0065] 图15A和15B是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0066] 图16是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0067] 图17是基线肾造影(nephrogram)的帧捕获；
- [0068] 图18是在组织修饰之前伴随刺激拍摄的肾造影的帧捕获；
- [0069] 图19是在组织修饰之后伴随刺激拍摄的肾造影的帧捕获；
- [0070] 图20a和20b是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0071] 图21a和21b是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0072] 图22是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0073] 图23是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0074] 图24是主动脉肾神经节检测和修饰系统的放大示意图；
- [0075] 图25是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0076] 图26是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0077] 图27a和27b是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0078] 图28是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0079] 图29a-29c是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0080] 图30a-30f是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0081] 图31是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0082] 图32是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0083] 图33a-33b是主动脉肾神经节检测和修饰系统的透镜系统示意图；
- [0084] 图34是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0085] 图35a-35b是主动脉肾神经节检测和修饰系统的超声系统示意图；
- [0086] 图36a-36b是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0087] 图37是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；
- [0088] 图38-40是主动脉肾神经节检测和修饰系统的操作方法的流程图；
- [0089] 图41-42是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；以及
- [0090] 图43a-43b是主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图；

### 具体实施方式

[0091] 现在将参照附图描述本发明的具体实施方案。然而，本发明可以以许多不同的形式来实施，而不应被解释为限于在此阐述的实施方案；而是提供这些实施方案以使本公开

透彻和完整,并且将本发明的范围充分地传达给本领域技术人员。在附图中示出的实施方案的详细描述中使用的术语不旨在限制本发明。在附图中,相同的数字表示相同的元件。

[0092] 美国申请14/269,001涉及通过ARG来治疗各种病况(如高血压)的附加装置、技术和方法。该申请通过引用整体并入本文。

[0093] 图1是肾脏和支撑肾脏的主要动脉和静脉的前视图。右肾1和左肾2是豆形器官,每个器官大约是一个紧握拳头的大小。它们位于腹膜后侧的后腹壁上和脊柱的任一侧,同时每个肾的上极由肋骨笼保护。纤维结缔组织肾囊3围绕每个肾并且囊周围是脂肪组织的密集沉积物,肾脂肪垫(未显示),其保护肾脏和支持脉管系统。在每个肾的内侧是一个相对较小的区域,称为肾门4,肾动脉和神经在此进入且肾静脉和输尿管(未显示)在此退出。右肾静脉5和左肾静脉6从下腔静脉7分叉并进入每个肾的肾窦8。肾静脉是将脱氧的血液从肾脏排出运送到下腔静脉7的血管。图2是肾脏和支撑肾脏的主要动脉和静脉的后视图。右肾动脉9和左肾动脉10从腹主动脉11分支并进入每个肾的肾窦8。肾动脉将总血流量的大部分运送至肾脏。总心输出量的高达三分之一可以穿过肾动脉被肾脏过滤。

[0094] 图3是去除了肾静脉和下腔静脉的右肾1和右肾动脉9的前视图。较少和最少的胸内脏神经12起源于脊髓并且行进到主动脉肾神经节13,该主动脉肾神经节13位于来自腹主动脉11的肾动脉9的起点。神经节后轴突14然后形成肾丛15(该神经纤维密集网络经常如此称呼),其与肾动脉并排并进入肾脏1的肾门4。此后,它们在血管之后分成较小的神经束并穿透皮层和近髓质区。

[0095] 神经节通常被称为由神经节细胞形成的组织块。神经节可以在身体的不同神经结构,如外周和中枢神经系统之间提供中继点和中间连接。每个肾丛(每个人2个)通常有一个主动脉肾神经节13,它可以位于肾动脉的上方、前方和下方。其尺寸可以在直径约1mm的小肿块至约10mm长和5mm宽的不规则形状之间变化。

[0096] 可以通过使用外部能量源将能量递送至位于导管远端的组织修饰元件,完成经皮主动脉肾神经节修饰。可以通过各种手段,完成能量向组织修饰元件的传递,所述手段包括通过位于导管主体内的能量传递管来传递,其长度延伸至导管主体的近端。导管主体的近端可以通过连接器和/或电缆的方式联接到外部能量源。例如,图4A是利用射频能量的主动脉肾神经节修饰系统的示意图。主动脉肾神经节修饰导管16a包括在近端和远端之间沿纵轴纵向延伸的细长主体17,并包括大致位于导管远端的作为组织修饰元件18的电极。利用电流进行操作的组织修饰元件18可以由任意导电材料制成,例如不锈钢,铜,Elgiloy™,MP35N,铂,钛,镍钛诺和各种其他材料和合金。

[0097] 参照图4B,导管远端的特写图,其示出了电极18,具有附接至电极的导线19。导线位于导管主体17内,并且其长度延伸至导管主体的近端,并附接至电连接器20。外部能量源(例如,控制箱21)通过控制索22联接至电连接器,并且在单极系统中还联接至分散电极垫23。图4a还示出了位于导管远端的组织传感器元件24。组织传感器元件可用于用众所周知的技术直接检测目标组织,所述技术如阻抗组织测量和温度测量。例如,元件可以被设计为测量神经节和神经的电活动的肌电图(EMG)元件。组织传感器元件也可以是热电偶或热敏电阻器,并且用于通过测量启动期间电极或目标组织的温度来监测和/或控制RF能量的输送。在使用中,电极垫23附接到患者皮肤上,并且电极18与目标组织(主动脉肾神经节)相邻,形成闭合电路。启动后,射频能量行进穿过目标组织,导致组织消融并修饰主动脉肾神

经节。还可以通过在大致的导管远端处放置多于一个绝缘(非串联)电极18,将主动脉肾神经节修饰导管16a设计为RF两极装置。当组织接触时(不需要电极垫),在手术电刀21和电极18之间产生封闭电路。

[0098] 用于组织修饰的射频参数包括10至800kHz之间的频率,优选范围为450至500kHz,0.1至100瓦之间的功率,优选范围为2至10瓦。所施加的功率控制可以通过调整向RF组织修饰元件施加的电压(功率控制)来实现,或者通过根据由组织修饰元件测量的组织阻抗而调整功率(阻抗控制)来实现,或通过调整功率来使包含热电偶或热敏电阻的组织修饰元件保持在规定目标值下(温度控制)来实现。温度控制可以在40-100℃的范围内持续5秒至5分钟。优选地,温度范围为60-80℃,持续60-90秒。温度控制机构还可以利用控制反馈机构,例如比例-积分-微分(PID)控制器或其组合(例如,PI,PD控制器)来维持功率输送期间的目标温度。采用超声能量来进行组织修复的主动脉肾神经节修饰导管可以使用压电晶体作为组织修饰元件并如前所述联接至外部能量源。可以施加10KHz至4MHz范围内的超声能量来影响组织修饰。主动脉肾神经节修饰导管还可以利用微波能量,该微波能量采用微波频谱(300MHz至300GHz)中的电磁波进行组织修饰。

[0099] 将主动脉肾神经节修饰导管组件经皮放置于邻近主动脉肾神经节处可以使用目前用于血管介入的任意现有可用技术和辅助设备来完成,所述可用技术和辅助设备包括导鞘、可操纵远端组件以及用于诊断和治疗装置的线上配置。图5是单极射频主动脉肾神经节修饰导管16b的特写图,其位于导鞘25内,并位于肾动脉9内,以使得组织修饰元件18与主动脉肾神经节13相邻。

[0100] 图6是主动脉肾神经节修饰导管组件16c的远端示意图,其包括气囊元件组件26和附接到位于肾动脉9内的气囊元件组件外表面上的组织修饰元件18。气囊元件组件26在设计上与为冠状动脉血管成形术导管而制造的气囊相似。气囊元件可以用相对薄壁的柔顺或不柔顺塑料制造。用于制造气囊元件的材料实例包括聚乙烯,聚对苯二甲酸乙二醇酯,尼龙和硅氧烷弹性体。气囊元件组件26附接至充气管(未示出),所述充气管在导管主体17的近端和远端之间纵向延伸。如图6b所示,气囊元件组件26可在折叠配置和扩张配置之间活动。可以用类似于用于血管成形术的技术,例如通过使用附接至充气管近端的气动充气器,使气囊元件组件26充气 and 放气。在使用中,将气囊元件组件26放置在血管腔内的目标治疗部位并充气直到电极元件18与主动脉肾神经节13邻近的血管壁接触。用气囊主动脉肾神经节修饰导管进行组织修饰与用单极主动脉肾神经节修饰导管时所描述的相似。

[0101] 图7a-c中示出了与图6的导管组件16c类似的装置16d。气囊元件组件26被篮式或马勒(malecot)元件组件27替换。篮式元件组件包括固体可变形材料的薄肋构件27a和附接到肋外表面的组织修饰元件18。篮式元件组件27可以在折叠配置(图7a)和扩张配置(图7b)之间活动,其中相对于图7a的折叠配置,扩张配置中肋28的中间段相对于肋28的远端和近端横向向外移动。篮式元件组件27可以通过各种方式扩张或折叠。一个实例涉及用记忆金属合金(例如镍钛诺)制造肋,其具有预先形成的扩张形状,其被限制在导管内腔中,随后在从导管内腔退出时能够恢复到预先形成的形状。另一个实例涉及使用拉线的机械扩张。拉线(未示出)是在近端和远端之间纵向延伸的细长主体,可滑动地包含在导管主体内。拉线的远端附接到肋28远端并且肋近端被固定到导管主体上。当拉线相对于导管主体在近侧和纵向方向上移动时,篮式元件组件27发生扩张,引起近肋端和远肋端会聚,导致肋28的中间

部分径向向外扩张。

[0102] 在使用中,含有篮式元件组件27的主动脉肾神经节修饰导管16d以折叠配置被插入至血管腔9内的目标治疗部位内(图7a)。篮式元件组件27扩张,并当在中间肋段28和内血管腔表面之间出现显著阻力时,停止扩张(图7b)。用篮式主动脉肾神经节修饰导管进行组织修饰与用单极主动脉肾神经节修饰导管时所描述的相似。

[0103] 图8a和8b是主动脉肾神经节修饰导管组件16e的远端的图示,其包括位于肾动脉9内的针电极29形式的组织修饰元件。针电极元件29通常是刚性或半刚性-纵向圆柱形结构,其可滑动地容纳在导管主体内,所述针电极元件29包括尖锐的远端以帮助插入血管壁中,以及近端,所述近端电联接至电连接器并机械附接至针行进机构(未示出)。操作人员可以通过各种方式使针电极元件29行进或后退,包括电线、手持机构和具有启动机构的手柄。

[0104] 在使用中,包含针电极元件29的主动脉肾神经节修饰导管16被插入至血管腔9内的目标治疗部位中,其中针电极元件缩回到导管主体内(图8a)。针电极元件29从导管的远端行进并刺穿和插入到邻近主动脉肾神经节13的血管壁中(图8b)。用电极针主动脉肾神经节修饰导管进行组织修饰与用单极主动脉肾神经节修饰导管时所描述的相似。可能需要控制针的插入深度以准确地靶向肾神经并防止对更深组织造成的任何不希望的损伤。可以采用各种技术和机制来控制针插入血管壁的深度,例如向针电极元件29添加机械止动器。针元件也可以被设计成皮下注射针头,使得药物、化学、硬化、不透射线标记物、麻醉剂和流体可以被递送到邻近主动脉肾神经节13的组织。针电极元件还可以包含组织传感器元件24以协助监测和控制能量递送以及直接检测主动脉肾神经节13(例如,阻抗组织测量)。

[0105] 如图9a的前视图和图9b的矢状图所示,通常有一个主动脉肾神经节13与每个肾1相关联,位于肾动脉9的上方13a、前方13b或下方13c。一种治疗方法涉及在含有主动脉肾神经节13的解剖区域中产生组织修饰(例如,当采用射频能量时的组织消融)。图10a和10b示出了半环形或半圈形的组织修饰区30。损伤形状可以是通常看起来类似于半环形的连续段或包含离散段。

[0106] 利用本发明先前公开的实施方案,可以产生半环形损伤。一种方法涉及沿着血管以离散段经皮放置单极射频主动脉肾神经节修饰导管,并用其进行治疗。例如,可以对射频电极元件重新定位从而与组织接触,并在邻近主动脉肾神经节的肾动脉的上方、前方和下方位置启动。组织修饰的形状(例如损伤)通常看起来类似于半环形。

[0107] 还可以用先前公开的实施方案的各种设计变化,可以产生半环形损伤。图6c和7c分别示出了具有多个电极元件18的气囊和篮式主动脉肾神经节修饰导管16。电极元件定位成上、前和下配置,从而当启动时产生捕获主动脉肾神经节的半环形损伤。

[0108] 可用于定位主动脉肾神经节以进行治疗的众所周知的放射照相技术包括血管内部和外部超声,磁共振成像(MRI),肌电图(EMG),神经传导速度检测(NCV),体感诱发电位(SSEP)和X射线计算机断层扫描(CT扫描)并可以合并至主动脉肾神经节修饰导管16。

[0109] 可以通过用组织刺激元件刺激和用生理测量元件测量生理响应来检测主动脉肾神经节和/或肾神经(例如,位于神经节13和肾1之间的神经节后神经14)。组织刺激元件和/或生理测量元件可以是单独的导管或作为元件并入到主动脉肾神经节修饰导管中。大约位于导管远端的生理测量元件(传感器)可以通过将在传感器处收集的数据传输到外部系统进行分析来起作用。数据的传输可以通过各种手段完成,包括通过信号传输管道来输送来

自传感器的信号,所述信号传输管道位于导管主体内,其长度延伸至导管主体的近端。导管主体的近端通过连接器和/或电缆连接到系统,连接到包含分析系统的软件。例如,位于导管远端的压力传感器(如压力转换器)将来自传感器的电数据通过导管主体传输至分析系统。

[0110] 可以通过软件对生理数据进行分析以通过各种手段确定神经节位置和治疗验证。确定神经节位置的一种方法涉及将未受刺激的组织生理数据与受刺激的组织生理数据进行比较,建立预设限来确定神经节检测的阳性和阴性结果。例如,当利用血管内多普勒超声进行生理响应时,与非神经节组织刺激相比,由于肾血管收缩,当神经节被刺激时,以厘米每秒测量的血流速度将显著降低。

[0111] 图11(a)是能够刺激、感测和修饰组织的主动脉肾神经节修饰导管16f的远端特写图。导管包括气囊元件组件26,其具有组织刺激元件31、感测或生理测量元件32和组织修饰元件18。

[0112] 利用电流进行操作的组织刺激元件31可以由任意导电材料制成,例如不锈钢,铜,Elgiloy™,MP35N,铂,钛,镍钛诺和各种其他材料和合金。类似的材料也可以用作组织修饰元件18。生理测量元件32包括一个或多个传感器,例如压力换能器,超声换能器,光学相干断层扫描传感器,温度传感器等。组织修饰元件、组织刺激元件和生理测量元件还可以由纳米电子、柔性电子、柔性传感器、微传感器、可拉伸电子元件等组成。图11是施加电刺激之前位于肾动脉10内的上述导管的远端的示意图。优选地,导管16f连接到控制箱21并且通过控制箱21操作,如本说明书其他地方详细描述。

[0113] 图11(c)是用组织刺激元件31刺激期间肾血管收缩的生理响应的图示。通过传感器32(例如,用超声转换器或血压测量来测量直径变化)和/或通过荧光透视下观察径向会聚的不透射线组织刺激元件31来检测血管内腔直径的减小。

[0114] 图12a和12b是能够刺激、感测和修饰组织的主动脉肾神经节修饰导管16g的示意图。具体地,导管16g包括远端篮式元件组件27,所述远端篮式元件组件27包括组织修饰元件18、组织刺激元件31和传感器32。篮式元件组件27可以由多个肋构件27a形成(例如,3至10个肋构件27a)并且可以被配置为通过手动扩张机制(例如,控制索)或通过自扩张(例如,超弹性形状记忆材料)由压缩配置径向扩张。

[0115] 篮式27的每个肋27a可以包括至少一个刺激元件31和一个修饰元件18,并且更优选地,每个肋上包括多个各元件。优选地,传感器32位于远端并且与元件18和31间隔开,然而,在替代实施方案中,一个或多个传感器32也可以位于篮式27的肋上。还应该理解的是,尽管对篮式27进行了描述,但仍可以使用任意数量的形状和材料,例如螺旋形或线圈形、管形或气囊。

[0116] 虽然可以预期所有刺激元件31都可以被同时启动,并且所有修饰元件18可以被同时启动,也可以启动各组元件中的非所有元件以使得能够更好地靶向主动脉肾神经节的位置(例如径向和轴向)。例如,控制箱21(手动或自动)最初可以一次仅启动篮式27的一个或两个肋上的刺激元件31,使用户或控制箱21中的软件能够确定距离主动脉肾神经节13最近的肋27a。在另一个实例中,控制箱21中的软件可以以预定的模式启动和停用刺激元件31,例如连续的相邻肋。在另一个实例中,用户或控制箱21中的软件可以启动各组的中间传感器的全部近端、远端,使用户或控制箱21能够确定主动脉肾神经节是位于篮式27的近侧、远

侧还是紧邻。在另一个实例中,可以使用上述元件启动的任意组合(例如,只有篮式27的单个肋27a上的远端刺激元件31可以被启动)。

[0117] 控制箱21优选地包括控制器和视觉显示器33以向用户提供信息,例如所测量的生理响应(例如来自传感器32的血压数据)或任意元件的状态(例如,组织修饰元件18是否开启)。在一个实施方案中,可视显示器33是触摸屏。另外,控制箱21包括这样的软件:所述软件被配置成操作导管16g上的部件,显示简单数据点或滚动实时数据,并且还在操作过程中提供视觉和听觉程序指示。控制箱软件还可以控制导管以防止某些不希望的操作模式,并且在正常操作中中断的情况下控制导管的操作。虽然控制箱21被描绘为单独的、独立的单元,但是也可以考虑将其并入到本说明书中描述的任意导管的手柄或近端中。

[0118] 在操作中,将导管16g的远端定位在肾动脉10内(或者替代地在肾静脉5内),并且导管16g的近端经由控制索22连接到控制箱21。接下来,用户与控制箱21对接以开始刺激和感测程序。如前所述,这样的程序可以包括在所有刺激元件31被启动时或在仅选择部分被启动时(例如,仅单个肋27a上和/或在近侧、中间、或远侧部分中的元件31)利用感测元件32进行感测。

[0119] 一旦传感器元件32和控制箱21检测到生理数据(例如,血压搏动)的适当变化,并将其显示出来,则启动修饰元件18(或其一部分)。该启动可以由用户在控制箱21上手动启动或基于来自感测元件32的数据由控制箱21中的软件自动执行。

[0120] 最后,刺激元件31和感测元件32再次被启动(或任选地在整个过程中持续启动),从而能够确认主动脉肾神经节(或可能的另一个肾神经位置)已经被治疗以充分限制或防止神经信号到达肾。此外,该确认可以由用户通过查看视觉显示器33上的数据手动进行或由控制箱21的软件(其可以进一步指示通过可听和/或可视信号确认)自动进行。尽管结合导管16g描述了该使用过程,但应该理解,本说明书中描述的任意其他实施方案可以以类似的方式使用(例如,单独用于具有刺激、感测和修饰元件的导管,或者几个不同的导管,每个导管包含一个或多个这些元件)。

[0121] 图13是主动脉肾神经节修饰导管16h的示意图,其包括远端线圈元件组件34,所述远端线圈元件组件34包含组织刺激元件31和传感器32。将导管16h的远端定位在肾动脉10内,并且导管的近端与含有视觉显示器33的控制箱21连接。在使用中,视觉显示器向操作员显示检测到的响应,例如在用刺激元件31刺激主动脉肾神经节期间,可以用包括多普勒超声波换能器的传感器32检测血流速度,并展示在控制箱视觉显示器33上。

[0122] 主动脉肾修饰导管还可以包括导管主体内的内腔,该内腔从导管主体的远端延伸到近端。导管内腔使得能够可滑动地放置导线,所述导线用于辅助放置在肾血管中,如通常使用导线进行经皮手术所执行的那样。导管内腔可以被设计成用于通过各种方式将多个导管与静止导线快速交换,例如通过包括从内腔到导管主体外表面的径向狭缝,其纵向延伸导管的大约一半长度。内腔还可用于放置组织刺激元件和生理测量元件(例如FloWire®多普勒导线和Verrata™压力导线)。

[0123] 刺激元件和组织修饰元件可以分开或同时被启动,一旦达到由生理响应测量的可接受的神经中断,组织修饰元件使得组织修饰停止。利用射频能量的刺激元件可以是单极或双极配置的,连接至能够为神经节或神经刺激输送足够的电参数的外部电刺激器或手术电刀。可以用以下参数实现神经刺激:0.1至100Hz之间的频率,优选范围为2至50kHz,0.1至

30伏特之间的电压,优选范围为5至15伏特,0.1至10ms之间的脉冲持续时间,优选范围为0.2至5ms。可使用一组刺激能量参数或参数变化用于组织刺激。例如,可以使用较低频率(例如2Hz)来检测传出神经生理响应,并且可以使用较高频率(例如50Hz)来检测传入神经生理响应。频率调制可以作为斜率函数或阶跃函数或其任意组合串行、并行、同时发生。电压、电流和脉冲持续时间也可以在刺激过程中变化以实现神经节和神经组织的所需生理响应。单个控制箱可用于组织刺激、生理响应分析和组织修饰。

[0124] 虽然本说明书任意实施方案中的刺激元件31和组织修饰元件18可以是分离的专用电极(即,仅用于一个目的),但也可以设想每个电极可以作为任一类型的电极进行操作。例如,电极可连接到控制箱21中的电流生成源,其能够产生主动脉肾神经节刺激电流和组织修饰电流(如本说明书中其他地方所述)。

[0125] 转到图14A和14B,示出了主动脉肾神经节修饰导管组件16i在单个腔管导鞘25a内。导管16i还包括在篮式27的远端和导管16i的近端处开口的内腔,使得具有感测元件32的单独的传感器导管35能够相对于篮式部分27a独立移动。在另一个实施方案中,图15A和15B示出了位于导鞘25b的第一内腔36内的主动脉肾神经节修饰导管组件16J和位于第二内腔37内的独立传感器导管35。

[0126] 图16示出了主动脉肾神经节修饰导管组件16k的另一个实施方案,其大致类似于先前描述的实施方案,但是包括多个桨叶或臂40,所述多个桨叶或臂40具有一个或多个刺激元件31或组织修改元件18。优选地,臂40由超弹性材料(例如,镍钛诺)组成,并且被配置成或偏向于从主体径向向外自扩张。在一个实例中,整个臂40包括导电材料,使得整个臂40能够充当刺激元件31或组织修饰元件18。在另一个实例中,每个臂40可以包括电线或类似的导电路径,其尖端连接到刺激元件31或组织修饰元件18。

[0127] 还有其他不使用电流来刺激神经节或神经组织的方法,例如刺激目标组织的化学物质或药物。例如,肾上腺素能药物通过模拟神经递质去甲肾上腺素的作用或刺激其释放来刺激交感神经。肾上腺素能药物的实例包括肾上腺素,去甲肾上腺素,异丙肾上腺素,多巴胺,多巴酚丁胺,苯丙醇胺,异乙基乙二胺,沙丁胺醇,特布他林,麻黄碱和甲苯噻嗪。药物可以通过各种方式来递送,包括使用先前描述的皮下针电极元件29。

[0128] 实验1

[0129] 进行了慢性猪研究以证明主动脉肾神经节修饰后肾神经活动降低。驯养猪模型是为肾系统建立的模型,因为猪肾的解剖构造,包括循环系统和神经系统,与人类相似。

[0130] 该程序包括将麻醉的检测动物置于背卧位,然后进行10cm中线腹部切口以进入肾解剖结构。去除腹膜以暴露左右肾动脉、静脉、主动脉和腔静脉。剥离肾动脉和静脉的外膜以暴露肾神经丛和主动脉肾神经节。使用Grass仪器SD9方形脉冲刺激器(Grass Technologies,Warwick,R.I.)以15伏、5Hz和0.5毫秒脉冲持续时间对神经节进行直接电刺激。在刺激期间通过观察肾动脉收缩和肾漂白(肾血管收缩)来证实了主动脉肾神经节的正确识别。手术切除双侧主动脉肾神经节,并收集用于组织病理学,并在手术切除程序结束时缝合腹部两层。

[0131] 大约7天后,将动物处死并除去肾皮质样品用于测量肾皮质去甲肾上腺素水平。去甲肾上腺素是在神经末端分泌的神经递质,并对其测量以确定神经活动,并且是测量动物中肾去神经成功的替代物。将两只在组织学上证实了去除主动脉肾神经节的实验动物



与2只天然对照动物进行比较。与对照组相比,试验动物中肾脏去甲肾上腺素减少72%。

[0132] 实验2

[0133] 进行了急性猪研究以评估检测对经皮刺激主动脉肾神经节和肾神经组织的急性生理响应的可行性。该手术涉及通过背斜卧位麻醉实验动物的颈静脉和股骨穿刺部位经皮进入肾静脉和动脉脉管系统。将用于不透射线造影剂输送的导鞘置于左肾静脉和左肾动脉的荧光透视引导下进行基线肾造影。图17是基线肾造影的帧捕获,其显示正常的肾内血管排空和肾灌注。

[0134] 将外接至Grass仪器SD9方形脉冲刺激器(Grass Technologies,Warwick,R.I.)的改良型电生理学导管(5 French Marinr™ Ablation Catheter,Medtronic,Minneapolis,MN)经皮放置于左肾静脉中。以15伏、5Hz和0.5毫秒脉冲持续时间同时在多个位置对肾静脉壁进行直接刺激,向左肾动脉对比输送以观察生理响应。图18是用刺激进行的肾造影的帧捕获,其证实了传出肾交感神经的启动导致肾血管收缩和肾血流减少。

[0135] 刺激后,将导管与刺激器断开,并连接至手术电刀(Radionics RFG3,Burlington,MA)。在70℃的电极温度下输送射频能量90秒以消融相邻组织。RF能量输送后,将导管重新连接至刺激器并重复进行刺激。图19是重复刺激期间肾造影的帧捕获,其显示与基线相比相似的肾内血管排空和肾灌注,因此表明肾神经路径中断。这些结果表明,可以用经皮刺激检测肾生理响应,并且还可以通过重新施加刺激并分析所得生理响应来确定神经节或神经组织伤害的验证。

[0136] 可能有修饰主动脉肾神经节的其他方法未具体描述于本发明的实施方案中,但是应该理解,该描述并不意为限制,因为其自身可能暗示了进一步的修改或对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0137] 尽管本说明书主要描述了主动脉肾神经节的检测和治疗,但应该理解的是,可以类似地使用相同的装置和方法来检测和治疗主动脉肾神经节和肾脏之间的肾神经的任意部分。

[0138] 说明书的以下部分通常包含5个部分,如下所示:

[0139] 1.探索部分:该部分描述用于探索ARG的目标位置的方法、装置和使用情况。

[0140] 2.治疗部分:该部分描述用于治疗ARG的方法、装置和使用情况。

[0141] 3.确认部分:该部分描述用于确定上述治疗是否成功的方法、装置和使用情况。

[0142] 4.网状导管部分:该部分描述一种新型主动脉肾神经节修饰导管。

[0143] 5.实验3部分:该部分描述使用了探索和治疗部分中公开的一些技术的慢性动物研究。

[0144] 本公开的该部分描述了用于确定目标位置(即,与ARG非常接近的位置)的方法和装置。为了将治疗程序应用于ARG,可能首先需要确定目标位置。用于寻找ARG的目标位置的程序被称为“探索”程序。目标位置可用于确定目标体积,其中目标体积被定义为包围主动脉肾神经节的体积。

[0145] 以下是可用于确定目标位置的方法的实例:

[0146] 方法1:

[0147] 该探索程序使用电刺激并测量刺激期间和刺激后所监测患者的生理参数变化。

[0148] 请注意,对于此方法,可能需要在任意刺激之前首先对监测参数进行测量以建立

基线行为。进行刺激后,重复相同的测量方案,并将结果与基线结果进行比较。(针对刺激)响应的幅度是刺激期间和刺激后监测的参数值与施加刺激前测量的参数值(基线值)之间的差异。因此,响应是时间的函数。响应对时间的各种函数可用于表征随时间的响应,例如,刺激开始后给定时间段内响应的均方根值。

[0149] 考虑这样的探索程序:其在肾动脉中使用电极导管以施加电刺激。可以使用电刺激来确定接近ARG的肾动脉在内腔中的位置,即“目标位置”。在目标位置或目标体积内施加治疗具有以最少量的RF能量成功实现治疗的优点,从而将附带损伤降到最低。在实验3中已经表明,对于与ARG有效范围内的肾动脉上内壁直接接触的导管,在由这样的导管携带的电极上施加的刺激电压将引起一个或多个参数的基线状态发生变化,例如肾动脉血流速度、肾动脉血流量、肾动脉血压、肾动脉直径等。此外,Gal和公司(P.Gal等人,Journal of Hypertension 2014:1-4)发现刺激还诱导全身性变化,即主动脉血压和心率变化。人们还可以监测沿着神经支配肾动脉的神经向下传播的电信号的电活动,也称为肾交感神经活动(RSNA)。

[0150] 如前所述,为了测量监测参数的变化,首先需要建立基线行为/状态。一旦建立起来,就开始搜索方案,该步骤确定作为刺激电极位置的函数的响应幅度,这可以通过物理移动导管来实现,或者在多电极导管的情况下通过选择哪个电极连接到刺激发生器来实现。因为ARG通常位于肾动脉的上方,所以选择用于刺激搜索的电极应首先与肾动脉的上部接触。目标位置的位置大致位于电极位置,该电极位置产生最大变化行为作为距肾动脉窦口的距离的函数。刺激波形的特性,例如波形、幅度、频率、占空比等被选择为足以显示明确的响应,但还不足以诱导肾动脉痉挛,肾动脉痉挛可能延迟治疗的应用。

[0151] 该刺激的性质可以是单极或双极。单极刺激和双极刺激之间的区别在于返回电极位置相对于刺激电极位置的接近程度。如果返回电极是通常位于患者外表面上的分散垫或平板,单极刺激的一个实例距离刺激电极约10厘米或更多厘米。对向位于刺激电极和返回电极之间的电场引起治疗区域外的电流。对于双极,返回电极的位置可能小于几厘米。由于在双极情况下电场的范围更受限制,因此双极刺激的优点是它可以减少诱发所关心的体积之外的肌肉收缩和/或感觉神经刺激的机会,从而减少患者不适的风险。

[0152] 方法2:

[0153] 肾交感神经活动(RSNA)是由ARG的神经节后神经携带的信号的电活动。该方法使用与选定电极联接的电放大接收器来测量RSNA。由于这些信号非常弱(即使在本申请的确认部分中提到预放大),信号检测的范围限于检测直接与选定电极相邻的神经所携带的信号的电活动。

[0154] 如图3所示,最高浓度的神经节后轴突14离开ARG13朝向肾动脉9的上表面,该位置可以通过使接收电极沿肾动脉轴移动来检测。例如,如果从肾动脉窦口处的接收电极开始,并将接收电极朝肾动脉分叉处以小增量朝远端移动,则在目标位置附近测得的信号幅度应显著增加。或者,可以从分叉处或分叉处附近的接收电极开始,并朝向窦口向中间移动。在任何一种情况下,目标位置都位于接收信号幅度或频率显著变化的位置。或者,为了物理移动附接到接收放大器上的电极,可以使用具有多个电极的导管并选择哪个电极与接收放大器连接。

[0155] 方法3:

[0156] 先进成像技术具有足够的分辨率来确定ARG的位置。例如,先进的MRI成像技术能够测量1mm或更小的特征(Ty K.Subhawong等人Skeletal Radiology,2012 January;41(1):15-31)。这种方法建立了ARG的实际位置。一旦这个位置得以建立,人们可以使用多种治疗选择。例如,如果RF消融是优选的治疗,则该方法将使医生能够将治疗导管的RF电极定位在肾动脉的目标位置处。

[0157] 治疗的实际位置取决于所使用的消融类型。对于RF治疗的情况,应该这样放置电极位置:使得在与RF手术电刀(electrical surgical generator)的一个端子连接的电极和与RF手术电刀的另一个端子连接的电极之间流动的大部分电流应该流过ARG及其周围组织。例如,如果使用RF单极治疗,则RF手术电刀的一个端子将连接到目标位置处的电极,并且RF手术电刀的另一个端子将连接到放置在患者下背部的分散导电垫。如果使用双极,则源电极的位置取决于返回电极的位置。双极治疗的一种类型是将源电极放置在目标位置的一侧,而另一侧将是返回电极。

#### [0158] 用于实施上述探索方法的装置

[0159] 考虑图20a中所示的导管,其中导管的远端具有处于其最小径向外观状态(即,径向未扩张状态)的导管远端组件构造。导管远端组件优选地可以根据程序的步骤改变其径向外观,从而使其能够根据医生的需要径向扩张和收缩。

[0160] 当导管远端组件插入循环系统时,小的径向尺寸有利于使其插入标称直径的导引导管中,使得其可以很容易地移动穿过导引导管(或导鞘)25的长度,直到其到达其靠近肾动脉腔9的窦口的目的地和ARG 13的大致位置。导管远端组件容纳电极元件42至57和至少一个传感器元件58。电极元件42至49位于导管远端组件的上侧,位于大约-45度到+45度(其中0度是上矢量角),而电极元件50至57大致延伸经过角度方位的其余部分。图20b示出了图20a中的装置的横截面视图,其中在该收缩状态下,电极元件不与肾动脉壁59接触。

[0161] 在图21a和21b中,导管远端组件已经扩张,使得全部电极元件42至57与肾动脉壁59接触。

[0162] 图22示出了导管与外部功能元件61和62的接线图。电线束60包含各电极元件的所有电线并且另外承载传感器元件58的电线。在下面的其他实施方案中,指示器60是指将导管远端组件与系统的其余部分连接的一束电线、电缆和光纤。接线盒61将传感器元件电线分出为传感器控制和监测单元66。电线束60中的其余电线终止于交叉连接模块62的输入端。交叉连接模块62可以将任意电极元件电线与刺激信号发生器63、检测器/接收器单元64或RF手术电刀65的端子连接。这使系统能够将任意电极元件编程为刺激发生器源元件或返回元件、检测器/接收器元件或RF消融元件、或无连接状态。

[0163] 所有这些功能元件都由中央处理器67控制。在信号返回路径不是来自导管远端组件的情况下,例如,在单极刺激和消融中使用分散垫的情况下,存在额外从多路复用器单元68到交叉连接模块62的输入端,所述多路复用器单元68从连接各种返回电极选择的返回线束150中选择返回电极。它被称为多路复用器单元,是因为它不仅可以接收来自分散垫的输入,而且还接受来自其他血管内放置的导管的输入,例如置于肝总动脉中的导管电极。

[0164] 在划分系统功能性方面可能具有某些优点,使得一些功能可以在导管远端组件主体本身中实施。例如,在检测器/接收器的情况下,可能建议在导管远端组件中具有前置放大器以减少可能由外部源引入的噪声的影响,例如,电力线、杂项设备电磁干扰(EMI)。图23

示出了这种思想的一种可能的实施方案,其中模块74是能够使得在导管远端组件123中预放大的实施方案的实例。交叉连接模块69连接电极元件和前置放大器模块70。前置放大器模块70包含一个或多个前置放大器75。该交叉连接模块由来自接线盒72的信号线73控制,该接线盒72解析出来自下游信号(来自直接连接到电极元件42至57的电线或连接到前置放大器模块70的输出端的电线)的上游信号(来自中央处理器67的电线)。接线盒71结合来自前置放大器模块70的输出端或直接来自电极元件的那些下游信号。

[0165] 用于实施上述探索方法的装置的使用情况实例

[0166] 情况1:使用单极选择实施方法1

[0167] 考虑图22作为使用单极选择来实施方法1的装置的示意图。如先前所讨论的,该装置可以被配置成将导管远端组件上的任意电极连接到刺激发生器63的端子(153和154)。在该实例中,导管远端组件上的特定电极将连接至端子153。在整个所述程序中,端子154连接到分散垫。对于该讨论,传感器元件58测量血流速度并连接至监测单元66。对导管远端组件进行定位使得电极42至49与肾动脉59的上侧壁良好电接触。

[0168] 以下是搜索目标位置的搜索算法的实例。对于该算法的流程图,参见图38。它通过刺激最靠近窦口的导管电极来开始,即,电极42,并随后选择紧接先前被刺激的电极的远侧的下一个电极。继续该过程,直到检测到足够大的刺激响应或者刺激了最后一个电极49。如果电极42至49处的刺激都没有引起显著的响应,则将刺激参数调整为新的刺激参数组,并重复该过程。如果在完成所有刺激参数组后仍无法定位目标位置,则必须运行诊断检测以确定探索程序失败的根本原因。

[0169] 搜索算法的实例:

[0170] (步骤160) 记录刺激之前的基线血流速度。设置迭代次数,  $i=0$ 。

[0171] (步骤162) 递增迭代次数  $i=i+1$ 。如果  $i=IMAX$ ,则转到步骤176,其中IMAX是刺激信号生成器参数的预编程配置的数量。为迭代  $i$  配置刺激信号发生器的刺激参数。例如,可以为每次迭代选择脉冲形状(例如单相或双相)、脉冲振幅、脉冲持续时间、脉冲频率和信号施加持续时间的组合。注意此时信号尚未连接到刺激信号发生器的输出端。只有当仪器接收到启动信号(通过手动按下启动按钮或发送电气触发启动信号)时,输出端才会启动。

[0172] (步骤163): 设定  $N=42$  (参考电极42)

[0173] (步骤164): 将电极  $N$  与端子153连接

[0174] (步骤166): 开始记录监测器单元66的输出。5秒钟后开始刺激

[0175] (步骤168): 刺激信号的持续时间结束后,关闭刺激信号。但是,监测器单元输出可能继续记录一段关闭后时间  $T1$ 。

[0176] (步骤170): 一旦  $T1$  已经完成,则计算响应时间图。响应是所测量的基线参数值与受刺激的响应之间的差异。如果响应满足预定标准,例如响应的幅度大于基线的20%,那么电极42则是目标位置的候选者,并转到步骤174。注意,预定标准可以是测量值的函数,例如刺激开始后一段时间内的均方根(RMS)平均值。

[0177] (步骤172): 将端子153与电极  $N$  断开。设定  $N=N+1$ 。如果  $N=50$  (即,最后一个电极50),则返回到步骤162。转到步骤163。

[0178] (步骤174): 探索程序成功检测目标位置。继续治疗程序。

[0179] (步骤176): 探索程序未成功。继续进行自我诊断检测。

[0180] 情况2:使用双极选择实施方法1

[0181] 考虑图22作为使用双极选择来实施方法1的装置的示意图。如先前所讨论的,该装置可以被配置成将导管远端组件上的每个电极连接到刺激发生器63的端子(153和154)。在该实例中,导管远端组件上的特定电极将连接至任一端子153或154。对于该讨论,传感器元件58测量血流速度并连接至监测单元66。对导管远端组件进行定位使得电极42至49与肾动脉59的上表面良好电接触。

[0182] 以下是搜索目标位置的搜索算法的实例。对于该算法的流程图,参见图39。通过将最靠近窦口的两个电极连接到刺激信号发生器(即,将电极42连接到端子153并且将电极43连接到端子154)来开始。随后的刺激通过一个电极移动刺激对,例如,下一对将是电极43连接到端子153,电极44连接到端子154。继续该过程,直到检测到足够大的刺激响应或者检测了最远端的电极对。如果在电极对(42,43),(43,44),(44,45),(45,46),(46,47),(47,48)或(48,49)处的刺激都没有引起足够强的响应,则调整刺激参数并重复该过程。如果在完成所有刺激参数组后仍无法定位目标位置,则必须运行诊断检测以确定探索程序失败的根本原因。

[0183] 搜索算法的实例:

[0184] (步骤178):记录刺激之前的基线血流速度。设置迭代次数, $i=0$ 。

[0185] (步骤180):递增迭代次数 $i=i+1$ 。如果 $i=IMAX$ ,则转到步骤192,其中IMAX是刺激信号生成器参数的预编程配置的数量。为迭代 $i$ 配置刺激信号发生器的刺激参数。例如,可以为每次迭代选择脉冲形状(例如单相或双相)、脉冲振幅、脉冲持续时间、脉冲频率和信号施加持续时间的组合。注意此时信号尚未连接到刺激信号发生器的输出端。只有当仪器接收到启动信号(通过手动按下启动按钮或发送电气触发启动信号)时,输出端才会启动。

[0186] (步骤181):设定 $N=42$ (参考电极42)

[0187] (步骤182):将电极 $N$ 与端子153连接。将电极 $N+1$ 与端子154连接。

[0188] (步骤183):开始记录监测器单元66的输出。5秒钟后开始刺激。

[0189] (步骤184):刺激信号的持续时间结束后,关闭刺激信号。但是,在该关闭时间之后,可能仍然会继续记录一段时间( $T1$ )的监测器单元输出。

[0190] (步骤186):一旦 $T1$ 已经完成,则计算响应时间图。如果响应满足预定标准,例如响应的幅度大于基线的20%,则目标位置位于电极 $N$ 和电极 $N+1$ 之间。可以通过重复此步骤来完成对目标位置探索的确认。然后转到步骤190。

[0191] (步骤188):将端子153与电极 $N$ 断开,并将端子154与电极 $N+1$ 断开。设定 $N=N+1$ 。如果 $N=49$ ,则返回到步骤180。否则转到步骤182。

[0192] (步骤190):探索程序成功定位目标位置。继续治疗程序。

[0193] (步骤192):探索程序未成功。继续进行自我诊断检测。

[0194] 情况3:实施方法2

[0195] 考虑图23和图24作为用于实施方法2的装置的示意图。

[0196] 测量一个位置处的RSNA是通过选择邻近该位置的两个电极而完成的。如果没有测量到明显的RSNA,则接收器的范围内没有神经。如图3所示,ARG13神经节后神经开始神经支配ARG正下方的肾动脉。目标位置和窦口之间的上肾动脉节段几乎没有或没有神经支配;因此,与该节段相邻的电极将检测到很少或检测不到RSNA。远离目标位置的电极将检测RSNA,

但是随着神经逐渐向肾脏分支,由于神经活动的分散而振幅降低。下面示出的实例搜索算法(该算法的流程图参见图40)测量位于上侧的两组电极的RSNA,以随着配对逐渐从(42, 43)变为(43, 44)变为(44, 45)等等检测RSNA的显著变化。对于一个给定的配对( $i, i+1$ ),  $i$ 电极连接到图24中所示的前置放大器75的+输入端,并且 $i+1$ 电极连接到前置放大器75的-输入端。前置放大器的输出端最终通过接线盒71和接线盒72以及接线盒61和交叉连接模块62连接到检测器/接收器64。注意,这只是配对的一个实例。另一个实例是选择周向配对,例如对于给定的轴向位置,可以使用上电极及其互补电极,例如,配对电极42和50、43和51、44和52等。

[0197] 为了确定RSNA的差异,有必要对接收到的信号进行处理。一种可能的方法是首先对来自检测器/接收器的RSNA信号进行带通,然后对曲线下面积进行积分,其中x轴为时间,带通的RSNA信号作为固定时间段的y轴。将此数量称为IFRSNA(集成过滤的RSNA)。

[0198] 搜索算法的实例

[0199] (步骤194): 设定 $N=42, i=1$ ; 其中 $N$ 和 $i$ 是数字指数

[0200] (步骤196): 将电极 $N$ 与前置放大器75的+输入端连接。将电极 $N+1$ 与前置放大器的-输入端连接。

[0201] (步骤198): 使IFRSNA累积一段固定的时间,例如30秒。将该值记录为IFRSNA( $i$ )

[0202] (步骤200): 如果 $N=42$ , 则设定 $N=43$ 以及 $i=2$ 并且转到步骤196

[0203] (步骤202): 如果 $N>42$ , 则比较IFRSNA( $i$ )与IFRSNA( $i-1$ )。如果IFRSNA( $i$ )大于IFRSNA( $i-1$ )预定的数量%, 例如20%, 则转到步骤208。

[0204] (步骤204): 设定 $i=i+1$ 和 $N=N+1$

[0205] (步骤206): 如果 $N=47$ , 则转到步骤210, 否则转到步骤196。

[0206] (步骤208): 探索程序成功定位目标位置。继续治疗程序。

[0207] (步骤210): 探索程序未成功。继续进行自我诊断检测。

[0208] 治疗部分

[0209] 本公开内容的该部分描述了用于治疗ARG的方法和设备。如之前在本公开中所描述的, 在开始治疗程序之前, 应当完成探索程序以确定目标位置。目标位置可用于确定目标体积, 其中目标体积被定义为包围主动脉肾神经节的体积。已经认识到, 包含主动脉肾神经节的目标体积还包括紧邻主动脉肾神经节的部分或全部其他神经节。例如, 已知肾下神经节和肾后神经节是紧邻主动脉肾神经节的神经节。患者之间的变化显示了这些神经节相对于主动脉肾神经节的方向和位置的可测量差异。

[0210] 治疗ARG的目的是将ARG改变到不再有功能的程度, 例如, 使ARG丧失能力, 使得例如它不能再传输神经信号和/或接收神经信号和/或处理神经信号。

[0211] 对于热诱导治疗方案, 紧邻治疗能量首先接触患者组织的位置使用热感测以确保安全可控的程序。实现此目的的一种方法是为每个电极提供热感测部件。使用较少传感器的另一种方法是使用柔性印刷电路板来携带具有单个热感测部件的一组电极, 所述热感测部件具有低热阻, 但对每个电极具有高电阻。

[0212] 具有增强射频(RF)定向性的治疗模式

[0213] 尽管RF消融可以是进一步的治疗选择, 但是此处进一步公开的是将RF消融能量优先引导至ARG的方法。注意设备可以结合一个或多个这些方法来实现。能够对RF能量进行引

导以使得电极导管中的较高百分比能量输入实际上到达ARG和/或紧邻其周围的体积是有利的。这使得能够使用较少的能量来实现相同的治疗结果,这又导致较少的附带损伤,例如,对肾动脉壁和周围非目标组织的损伤。

[0214] 以下是可用于治疗ARG的方法的实例:

[0215] 方法1(具有使用模型的关联装置)

[0216] 方法1包括使用电极的布置以更有效地将RF能量引导至ARG的方法。一个实例是使用引入到肾动脉59中的电极导管,电极位于肾动脉壁的上侧。

[0217] 已知在哺乳动物中,ARG通常位于肾动脉的上方。我们已经证实在我们的动物研究中这是真实的,参见实验#3

[0218] 考虑图21a,其显示了电极42至49与肾动脉壁的上侧接触的放置情况。为了示例性目的,假设探索程序已经完成,并且已经确定电极45处于目标位置的位置。然后可以使用单极技术或双极技术来治疗ARG。对于单极情况,参考图23,交叉连接模块62被配置为使电极45与RF手术电刀65的第一端子157连接。通过配置多路复用器单元68从返回线束150中选择适当的分散垫引线,RF手术电刀的第二端子158与外部附接到患者背部的分散垫连接。

[0219] 对于双极情况,存在多种选择。一种选择是通过位于同一导管远端组件上的两个电极(双极型1)驱动RF消融电流。例如,对于这种情况,在图23中,可以通过选择(经由交叉连接模块62)紧邻目标位置的电极来实施双极1型程序,即,当确定电极45与目标位置相邻时,使用电极44和46。在该情况下,RF手术电刀的第一端子157将连接到电极44,并且RF手术电刀的第二端子158将连接到电极46。

[0220] 双极型1的第二个实例示于图43a和图43b中。为了探索刺激或为了治疗消融而成对启动电极242至257。因此电极对是(242,250),(243,251),(244,252),(245,253),(246,254),(247,255),(248,256)和(249,257)。例如,如果考虑第一配对(242,250)处于刺激模式,电极242将连接至刺激信号发生器的第一端子,并且电极250将连接至刺激信号发生器的第二端子。此外,如果考虑第一配对(242,250)处于治疗模式,则电极242将连接至手术电刀的第一端子,并且电极250将连接至手术电刀的第二端子。可以包括空间元件260以对抵靠肾动脉壁的主均匀压力提供对称性。

[0221] 第二种双极选择(双极型2)用于将RF手术电刀的第一端子157与电极45连接,然后将RF信号发生器的第二端子158与第二导管的电极连接,放置第二导管以使得ARG大致位于电极45和第二导管选择的电极之间。第二导管电极的位置的可能部位在脾动脉(第一导管为左肾动脉时)和肝总动脉(第一导管在右肾动脉时)以及互补主动脉壁80在受试肾动脉上方。图25示出了插入肝总动脉内腔的第二导管的一个实例。注意,第一导管通过导引导管25插入,第二导管穿过导引导管79插入。两个导引导管都穿过主动脉插入。第二导管远端组件77仅具有一个大电极78,所述一个大电极78与肝总动脉壁76的下侧接触。要注意的重要特征是ARG13位于大的第二导管电极78和第一导管电极45之间。这确保了当在电极45和电极78之间施加电压时产生的电场会集中在含有ARG的组织中,这反过来导致RF能量向ARG高效输送。

[0222] 图26中示出了双极型2的第二实例。在该图中,具有导管远端组件77的第二导管经由导引导管79放置,使得其电极81、82、83、84和85与恰好在肾动脉59的窦口上方的主动脉壁80接触。该装置配置具有多个目标使用情况。

[0223] 情况1

[0224] 考虑连接到RF手术电刀157的第一端子的配对电极的几个选择,其中电极连接到RF手术电刀的第二端子158,其中电极ARG大致在各电极对之间。例如,如果目标位置位于电极45处,则以下配对将在ARG处产生高强度电场:(46,85)、(47,84)、(48,83)和(49,82)。为了避免主动脉壁80或肾动脉壁59处的高电流密度,可以分时间复用这些配对,以使得一个配对仅占总治疗时间的1/4。这具有在ARG组织中产生较高的平均电流浓度,同时在主动脉和肾动脉壁处获得较低的平均电流密度的优点。

[0225] 情况2

[0226] 或者,可以将82,83,84和85连接到RF电信号发生器的第二端子158,并且在46、47、48和49之间分时间复用与RF手术电刀157的第一端子的连接。

[0227] 相对于情况2,情况1中ARG处的平均电流与血管壁(主动脉或肾动脉壁)处的平均电流的比例更高。

[0228] 如图所示,双极型2配置的潜在缺点为需要2个导管。简化完成双极型2配置所必需的介入装置的数量的一种方式是在修饰导引导管,以使得其能够在柔性电路板上携带、布置和致动电极。考虑图27-b,其示出了通过在导引导管25的纵向长度上添加附加壁87而建立的附加通道90。在通道90中,柔性印刷电路板88位于腔的远端。柔性印刷电路板88具有电极81、82、83、84和85。电极与多用途电缆89内部的电线连接。多用途电缆89的第二个目的是充当致动器电缆,用于通过其附接点91布置和取出柔性印刷电路板。

[0229] 特征86是通过沿肾动脉59上方的主动脉壁80的总体方向引导高级印刷电路板88而在其展开状态下作为斜面或斜坡执行的部件。

[0230] 图28示出了这样的导管系统:其印刷电路板88布置完全并且其电极81、82、83、84和85与主动脉壁80完全电接触。注意,良好的电接触可以通过多种方法实现,其中之一是印刷电路板背面的弹簧片。另一种方法是将印刷电路板安装在聚合物基底上,当施加电压时聚合物基底可以改变其刚性(例如电活性聚合物)。

[0231] 方法2

[0232] 方法2包含用于将源电极与血液电隔离的方法。已知血液具有比大多数类型的身体组织更高的电导率(C.Gabriel等人,Physics in Medicine and Biology,54,2009:4863-4878)。因此,在没有将处理电极与血流电隔离的情况下,输送到患者体内的大部分RF能量绕过了含有ARG的组织体积,而是被血流直接从一个电极传导到相反电位的另一个电极。这已经通过实验显示出可影响能量渗透和方向性,可能降低治疗效果,同时增加非目标组织附带损伤的风险,并可能通过刺激不需要的感觉响应而引起手术并发症。

[0233] 图29a、29b和29c示出了导管的横截面,其能够通过展开液压气囊来将其电极与血液隔离。图29a示出了肾动脉59中处于未扩张状态的导管远端组件。在图29b中,机械构造100,例如网、篮式等,改变导管远端组件的径向外观,使电极42至57与肾动脉壁59接合。在图29c中,用气体或液体(如盐水)使气囊101充气,使得向外扩张在电极上施加周向压力,使得电极被压缩到肾动脉壁59中,而同时从导电路径中排出血液。这优化了电极42至57与血液的电隔离。由于当展开时气囊阻断了肾动脉中的血流,因此仅在治疗之前使其充气,例如,在探索完成后,然后在治疗后立即放气。气囊还可以采用辐射冷却机构(例如,循环的冷却盐水作为膨胀液)以在热治疗期间保护肾动脉壁。



[0234] 图30a、30b和30c示出了这样的设备:所述设备提供了与血液的电通路隔离,而同时允许中央肾动脉血流。

[0235] 图30a示出了动脉和插入肾动脉9中的导管远端组件的横截面视图。图30b示出了机械构造104(例如篮式构造、箍式构造等)扩张后的动脉和导管远端组件的横截面视图。请注意,该机械构造104的内部是开放的并且允许血液流动。图30c示出了动脉和导管远端组件的横截面视图,其中机械构造100扩张并且囊103充气。在图30c中,电极102被压缩到肾动脉壁59中。

[0236] 如前所述,血液从肾动脉壁被取代,从而使电极和电路隔离。

[0237] 构造气囊103的一种方法是采用多个纵向气囊部分。图30d、30e和30f示出了位于各电极102和机械结构104之间的纵向气囊。当充气时,气囊结合以填充机械构造104和肾动脉壁59之间的环形空间,将电极驱动到肾动脉壁59中,并空出紧邻电极102的血液。

[0238] 使用基于RF针的电极的治疗模式

[0239] 本说明书的图8a、图8b和更早的相关部分描述了使用与手术电刀的端子联接的针。本部分进一步详述了这种双极方法。

[0240] 在双极情况下,手术电刀的一个端子连接到电极针,而另一个端子连接到另一个非常接近的导电元件。

[0241] 实例实施方案是:1)考虑图31,其具有来自相同导管的第一电极针105和第二电极针106。在最佳情况下,针的导电尖端将被配置成使得ARG位于它们之间。找到最佳位置可以使用探索方案的组合来查找肾动脉中的目标位置,然后进行第二次搜索以确定ARG所在目标位置上方的距离。垂直探索方案将类似于沿着肾动脉轴所使用的探索方案,即,联合使用电刺激与参数响应测量或RSNA来确定目标位置。

[0242] 2)第二电极位于附近动脉中的第二导管或导引导管上,使得ARG位于所述电极和第一导管的针之间。

[0243] 3)另一种双极配置涉及单一的针,其包含两个分离的电极。针可以插入组织中,使得导电通路靠近ARG。

[0244] 也可以通过将针穿过皮肤直接插入目标位置,同时用成像系统(例如,荧光透视成像系统)监测放置情况,来经皮引入一个或两个这些电极针,而不穿过血管系统,以避免无意中接触动脉、静脉等。

[0245] 使用激光的治疗模式

[0246] 本节中提出的方法、设备和用法使用激光能量来产生ARG的热消融。激光诱导的热疗法(也称为激光消融)包括组织破坏,其通过吸收目标体积(即包含ARG的体积)中的激光能量透射所引起的局部温度升高而引起。

[0247] 正确选择波长非常重要。用于波长选择的优选标准是:

[0248] 在目标组织(即ARG)中具有高吸收光学横截面

[0249] 对于肾动脉壁组织具有较低吸收光学横截面

[0250] 对于导管和ARG之间的所有组织具有低散射光学横截面。光的散射不仅减少了到达目标的光量,而且还导致入射光束分散到不需要的区域。

[0251] 由于局部产生的温度升高和暴露时间的组合,发生了由激光能量辐照的组织不可逆坏死:在超过60°C的温度下数秒内发生细胞死亡,而在较低的温度下,所需的暴露时间

更长。

[0252] 与其他方法相比,使用激光进行热疗法的优点是能够在明确界定的区域内施加精确量的能量。这相当于说基于激光的消融系统能够限定给定形状和大小的光束。这种能力在很大程度上是由于激光发射的两个重要特性而实现的:(1)发射光的光谱窄,通常在1nm附近或更小;(2)激光发射的光的光学扩展量(étendue)(光学系统中的光的特性,其表征光在面积和角度上如何受限)低。

[0253] 大部分吸收的光被转换成热量,这导致组织的光学性质变化。凝固被定义为组织蛋白在55至95°C之间的间隔温度下的热损伤。其延伸区域主要取决于温度在该范围内保持的时间。

[0254] 使用激光器治疗ARG的方法

[0255] 方法1:

[0256] 在该方法中,激光源在身体外部。激光源与一个或多个光纤联接,并且这些光纤的路径是穿过细长导管主体到其远端并终止于导管远端组件。

[0257] 将激光器保持在外部有许多原因:(1)在一次性导管中设置一组激光器价格昂贵,(2)激光器效率不高,因此会产生很大的热负荷需要处理。

[0258] 使用激光器治疗ARG的装置

[0259] 图32示出了导管远端组件123元件与外部(患者身体外部)元件之间的连接。元件108至115是混合电极/光纤单元。如图33a(侧视图)和图33b(顶视图)所示,那些元件包含导电电极117和光纤终端/透镜系统119。导电电极117连接到电线118,电线118通过接线盒120并入双元件电缆121。并入该双元件电缆121的另一元件是光纤122,其承载源自激光源单元107的光。光纤122连接到光纤终端/透镜系统119。从光纤末端发射的光经由光学透镜单元116修整成所需的光束形状。如图32所示,电线在外部与接线盒93中的光纤分离/组合。激光源单元107能够将其激光联接到任意k光纤。图33b示出了元件108至115的俯视图。这些元件中的每一个均具有被导电电极117包围的光学透镜单元116。

[0260] 图32、33a、33b所示设备的使用模式。

[0261] 通过选择性地对适当的混合元件(108、109等)的电极元件施加刺激,以与本专利申请的探索部分中使用的方式完全相同的方式来执行探索程序以找到目标位置。一旦定位了目标位置,则激光源单元107被联接到适当的光纤,并且激光器被启动持续指定的治疗期。例如,假设混合元件111中的电极被确定为目标位置。然后,通过激光源单元107的输出端来选择附接到混合元件111的光纤。因为消融是光学的而不是电RF的,所以可能的是,可以在刺激期间测量参数响应并确定当达到期望的参数响应时何时终止施加激光功率。

[0262] 使用超声的治疗模式

[0263] 采用超声能量来进行组织修饰的主动脉肾神经节修饰导管可以利用束聚焦配置中的压电晶体源作为组织修饰元件,其联接到外部能量源。可以施加大规模的超声能量,例如10KHz至20MHz,来影响组织修饰。

[0264] 一个实施方案是调整导管以能够进行高强度聚焦超声(HIFU)治疗,其中超声波束聚焦在ARG周围的区域上,导致目标组织温度加热到65°-85°C的范围,从而修饰ARG。

[0265] 超声消融的潜在益处是同时使用相同的设备进行传感成像,从而为控制和安全提供组织凝血状态的实时反馈。

[0266] 聚焦和引导超声功率的方法

[0267] 方法1:

[0268] 方法1使用反射表面组件的几何形状来产生聚焦光束。然后可以操纵并移动该组件,使聚焦光束朝向ARG。

[0269] 方法2:

[0270] 方法2使用相控阵换能器来引导和聚焦超声辐射的能量。通过动态调整相控阵列各元件的电子信号的相位和幅度,可以将光束引导到不同的位置并聚焦。

[0271] 使用超声治疗ARG的装置

[0272] 图34、35a和35b所示的设备利用相控区域方法以将超声波束与准直压电元件一起聚焦,其中准直压电元件将输出端限制为圆锥形。图34示出了超声发生器133,其将相位延迟信号提供给混合电极/压电元件124至131。如图35a(侧视图)和图35b(顶视图)所示,那些元件包含导电电极140和压电超声源135和准直器136。导电电极140连接到电线134,电线134通过接线盒138并入双元件电缆139。并入该双元件电缆139的另一个元件是电线137,其携带来自超声波发生器133的电子相位延迟信号。

[0273] 图32、33a、33b所示设备的使用模式

[0274] 通过选择性地对适当的混合元件/压电元件(124、125等)的电极元件施加刺激,以与本专利申请的探索部分中所述的方式类似的方式来执行探索程序以找到目标位置。一旦定位了目标位置,超声波发生器就会产生适当的相位延迟信号,以聚焦并将超声功率束引导至目标位置上方2mm至10mm。

[0275] 在HIFU手术中监测消融进展并保持定向和功效控制可依赖于诊断技术,例如磁共振成像(MRI)、荧光透视成像和超声成像。

[0276] 使用微波的治疗模式

[0277] 本节中描述的方法、装置和用法使用微波能量来产生ARG的热消融。

[0278] 完成该步骤的一种方法是使用主动脉肾神经节修饰导管,它可以产生聚焦的微波能量束,并且还可以将该束引导到ARG位置。

[0279] 本文公开的装置还能够探索治疗的最佳位置的位置,并确认治疗是否成功。

[0280] 聚焦和引导微波辐射的方法

[0281] 方法1

[0282] 方法1使用物理构造,例如,抛物面反射器,其反射来自微波发射器元件的微波能量以产生聚焦光束。此外,还提供了一种机械装置,以将由抛物面反射器产生的光束引导至ARG位置。该方法的优点是它使用单条传输线(如果使用多个发射器,则与功率分配器组合)。

[0283] 方法2:

[0284] 方法2使用以线性阵列排列的多个微波传输发射器元件。每个微波传输发射器元件均连接到传输线,传输线又连接到微波发生器的端口。微波发生器源的每个端口以相同的频率提供微波,但具有可编程的相位延迟。通过改变相位延迟和振幅,可以改变光束的方向和焦点。这种方法的优点是可以在不移动零件的情况下引导光束。因为使用了多个源,它的优点还在于肾动脉壁上的微波功率强度较低。

[0285] 用于实施上述方法的装置和用法

[0286] 用于实施方法1的装置和用法

[0287] 图36a表示采用方法1的ARG修饰导管的径向横截面,图36b表示纵向截面。将元件222、223、224和1227连接以形成可沿轴228的长度自由地轴向旋转移动的组件。微波天线223将微波传导的电流转换成微波辐射。由天线223发射的微波被导向第一金属表面222,该第一金属表面222又将这些波反射到第二金属表面224。到达第二金属表面的波被引导成波束。考虑元件222、223、224和227是可以作为一个单元移动的子组件的一部分。通过将该(元件222、223、224和227的)子组件经由联接元件227联接到轴228来引导光束。前述子组件附接到控制电缆225,并且可以通过操纵控制电缆225而缩回或延伸和/或旋转。通过将传输电缆226附接到控制电缆225来实现传输电缆226的应力释放。当抛物面天线被定位或重新定位时,使用模式将控制输入微波功率。在可以施加大功率之前,监测反射功率并且必须符合安全标准。例如,高反射功率可能会导致可能危及患者的驻波。

[0288] 为了探索目标位置和确认治疗的有效性,仍然存在电极元件42至57。一旦探索到了目标位置,则通过操纵控制电缆225,通过改变子组件的轴向位置和/或其相对于轴228的轴线的角度,来将由上述子组件形成的光束引导至ARG。

[0289] 为了减少来自电极元件42至49的反射微波能量的量,电极的金属化可以是网纹网状的和/或其可以由微波吸收涂层背衬。

[0290] 电极的位置和微波源组件中心的位置由射线不透明标记实现。

[0291] 该实施方案在聚焦方面的优点是微波功率的强度将随着与焦点的距离的增加而减小。因此,超出ARG的组织将受到较弱强度的微波功率,导致较少的附带组织损伤。

[0292] 用于实施方法2的装置和用法

[0293] 图37表示采用方法2的ARG修饰导管的纵向截面。元件230至237是微波发射器,其中的每一个均连接到其自己的微波传输线上。元件229代表八个微波传输线,连续终止于元件230至237。每条微波传输线的另一端连接至微波发生器的端口。每个端口的幅度和相位延迟是可调的。这使得控制系统的微处理器能够调整相位和幅度来引导光束的焦点,而无需物理移动元件。另一种方法是在导管远端组件中使用单个微波传输线和一组独立的可编程的相位延迟元件。这具有减少微波传输电缆的量的优点,因此使得细长导管主体更加灵活。

[0294] 确认部分

[0295] 本节描述用于确定ARG和/或神经节后神经的治疗是否成功的方法和装置。成功的治疗被定义为修饰ARG和/或相关的ARG神经节后神经,使得神经信号不再由ARG传输和/或处理和/或由ARG神经节后神经传输。

[0296] 以下是可用于验证成功治疗的方法的实例:

[0297] 请注意,在下述方法中,有必要首先建立治疗前测量。

[0298] 在测量是针对刺激(例如电刺激)的参数响应(例如肾动脉血流)的情况下,有必要确定消融前响应。如果消融后响应与消融前响应相比显著降低,则治疗被确定为成功。

[0299] 在行为直接由参数表征的情况下,例如,测量肾交感神经活动,那么只需记录基线消融前参数行为。然后通过消融前和消融后参数行为之间的相对比较来确定治疗的成功。

[0300] 方法1

[0301] 测量针对ARG和/或ARG神经节后神经的电或机械刺激的治疗后参数响应(例如肾

动脉血流量、肾动脉血流速度、肾动脉直径等)的变化。

[0302] 以下是这类方法的具体实例:

[0303] 可以通过使用探针在肾动脉壁上施加机械压力来诱导肾动脉痉挛。肾动脉对血管内机械刺激的响应性降低是肾传入神经和/或ARG已经受损并且不能将受体信号传送至CNS的标志。

[0304] 通过对肾动脉周围的传入神经施加电刺激,研究人员(P.Gal等人,Journal of Hypertension 2014:1-4)已经报道了全身血压和/或心率的变化。全身血压和/或心率对沿着肾动脉的血管内电刺激的响应性降低是肾传入神经和/或ARG已经受损并且不能将受体信号传送至CNS的标志。

[0305] 根据刺激信号的性质(即脉冲形状,脉冲幅度,脉冲频率,脉冲占空比,单相与双相等),ARG和/或肾神经的血管内电刺激可以导致多种可测量的响应。这些响应包括肾动脉收缩;肾动脉血流量变化;肾动脉血流速度变化,肾脏搏动。

[0306] ARG或肾传入神经的血管内电刺激可导致多种可测量的响应,包括刺激部位处或附近的肾动脉收缩和/或肾动脉血流量变化、和/或肾动脉血流速度变化。如实验#3(如下)所示,其具有幅度为7.5伏的双相信号,对20Hz和50Hz频率的响应最强,在5Hz处响应很少或没有响应。这将表明,响应最初是通过在传入神经中诱发信号而触发的。如果ARG或其相关的传入神经束已经受损,则上述响应将减少或完全消失。

[0307] 消融部位的消融后刺激可能在某些情况下引起强烈响应,原因有很多;例如刺激范围的范围可能超过了治疗范围,治疗区域的局部化学物质已经被治疗过程改变等。避免这些问题的替代方法是向治疗部位远端地施加血管内电(或机械)刺激。例如,如果在距离窦口9mm处施加治疗,那么消融后血管内电刺激可以施加于距离窦口大于9mm(例如15mm)的部位。

[0308] 方法2

[0309] 测量受刺激的肾神经传送性能(例如传导速度,信号形状,信号幅度,信号频率)的变化。

[0310] 方法3

[0311] 在不施加刺激的情况下测量RSNA(肾交感神经活动)(例如信号形状,信号幅度,信号频率)的变化。

[0312] 用于实施上述确认方法的装置

[0313] 参考之前在探索部分中描述的装置来实施上述确认方法。

[0314] 装置使用情况的实例:

[0315] 情况1:实施方法1:通过刺激传入神经来确认治疗

[0316] 让我们假设使用电极元件44来进行消融程序。所述消融的确认可以通过在远离消融部位的不同电极元件处施加传入刺激信号来完成(如前所述,建议在远离原始消融部位的位置刺激以避免假阴性成功治疗)。这通过对交叉连接模块62进行编程来完成,以在刺激信号发生器63和期望的电极元件电线之间进行适当的连接。传入刺激信号应该大约在20Hz至50Hz的范围内。电极元件46,47,48,49,54,55,56和57可能是有效的。消融前,必须记录基线响应。可以测量各电极元件的消融后传入刺激响应。或者,电极元件可以通过轴向位置进行配对,例如,46与54,47与55,48与56以及49与57。这可能会缩短完成确认检测的时间。如

果对于所有电极元件或电极元件对,消融后响应显著低于消融前响应,则表明治疗成功。

[0317] 情况2:实施方法2:测量受刺激的肾神经传送特征(例如传导速度,信号形状,信号幅度,信号频率)的变化

[0318] 首先假设使用电极元件48来进行消融程序。消融的成功可以通过对远离消融部位的神经进行血管内刺激,并对消融部位处或邻近消融部位的受刺激的信号进行测量来确定。受刺激的信号可以是“传入刺激信号”或“传出刺激信号”,主要区别是脉冲频率。在该检测中,刺激信号发生器依次连接到上述轴向电极元件对,例如,从电极元件42和50开始,然后行进到电极元件43和51,然后行进到电极元件44和52,最后到电极元件45和53。在每种情况下,检测器/接收器单元64均连接到电极48和56。消融前刺激响应(信号形状,信号速度,信号幅度等)与消融后刺激响应的比较将决定治疗是否成功。

[0319] 情况2:实施方法3:在不施加刺激的情况下测量RSNA(肾交感神经活动)的变化

[0320] 假设该情况使用电极元件44来进行消融程序。肾复合物的正常操作需要在传出神经和传入神经上产生持续的信号,其神经支配肾动脉壁和周围组织。如果ARG或相关的神经节后神经已被改变,则该神经网络(traffic)的性质显著改变。这可以通过将电极元件依次连接到检测器/接收器64,并记录消融前和消融后RSNA来观察。消融后RSNA与消融前RSNA的变化幅度是可以用来确定消融是否成功的度量。

[0321] 如本公开的探索部分所述,RSNA是时间的函数。为了达到一个度量数以确定(消融前对消融后)RSNA的差异,有必要对接收到的信号进行处理。一种可能的方法是首先对来自检测器/接收器的RSNA信号进行带通,然后对曲线下的面积进行积分,其中x轴为时间,带通的RSNA信号作为固定时间段的y轴。这个数量被称为IFRSNA(集成过滤的RSNA)。

[0322] 网状导管部分

[0323] 根据本发明的一个方面,主动脉肾神经节修饰导管包括在近端和远端之间沿纵轴纵向延伸的细长导管主体和与导管远端组件连接的网状元件组件,所述网状元件组件包括附接到网状元件外表面上的射频电极元件。网状元件具有与导管远端组件连接的近端和远端。网状元件可在折叠配置和扩张配置之间活动。当网状元件靠近主动脉肾神经节时,网状元件扩张,使得组织与射频电极元件接触。神经节组织修饰如前所述用单极和双极电极元件导管实现。

## 具体实施方式

[0324]

[0325] 图41中示出了与图7的导管组件16类似的装置。篮式元件组件26被网状或穗状(braid)元件组件212替换。网状元件组件212包括交织的或缠结的线结构214。网状材料可以用各种可变形材料制造,包括金属线(例如,钢和镍钛诺)、绝缘金属线和半刚性塑料(例如,尼龙、含氟聚合物等)。组织修饰元件18可以直接附接到网状元件。网状元件组件212可在折叠配置与扩张配置之间移动,其中在扩张配置中交织结构横向向外移动。网状元件组件212可以通过各种方式扩张或折叠。一个实例涉及用记忆金属合金(例如镍钛诺)制造交织线,其具有预先形成的扩张形状,其被限制在导管内腔中,随后在从导管内腔退出时能够恢复到预先形成的形状。在使用中,包含网状元件组件212的主动脉肾神经节修饰导管16以折叠配置被插入至血管腔10内的目标治疗部位内。网状元件组件212扩张,并当在组件和内

血管腔表面之间出现显著阻力时,停止扩张。用网状主动脉肾神经节修饰导管进行组织修饰与用单极或双极主动脉肾神经节修饰导管所描述的相似。在组织修饰之前,使用图42中所示的气囊26来取代邻近修饰元件18的血液是有利的。

[0326] 组织修饰元件18和/或组织刺激元件31和/或生理测量元件32还可以被设计为柔性电路组件216。柔性电路,是用于将电子设备安装在柔性塑料基板上的技术,所述柔性塑料基板如携带导线迹线(conductor trace)的聚酰亚胺或透明导电聚酯薄膜。柔性电路组件216可以直接附接到主动脉肾神经节修饰导管16的远端组件(例如气囊元件组件26),或者可选地不直接附接到远端组件,而是附接到导管细长主体17的远端。在后一种配置中,当远端组件(例如,网状元件组件212)在肾动脉内扩张时,柔性电路组件将位于远端组件和肾动脉壁之间,并且通过远端组件的环形扩张及其与导管远端组件的连接保持在原位。

[0327] 实验3部分

[0328] 进行了慢性猪研究以证明主动脉肾神经节(ARG)经皮导管修饰后肾神经活动降低。

[0329] 实验3与实验1类似,不同之处在于通过在肾动脉内单一部位(即目标位置)处进行经皮导管RF消融而对ARG进行了血管内修饰。

[0330] 该研究涉及三只经处理的猪和两只天然猪。在研究的各阶段,治疗前/治疗后和肾组织收获前,进行尿液和血液面板分析,并且对经处理的猪和预处理和肾组织收获前的猪拍摄肾造影(nephrogram)。兽医根据这些数据管理评估整个研究中的动物健康,并确保适当的药理学和饮食。

[0331] 该程序涉及通过背斜卧位的麻醉的检测动物的股骨穿刺部位经皮进入肾动脉脉管系统。用荧光指导将导引导管插入第一肾动脉中。通过导引导管将改良的电生理学导管(7French Ablatr™ Ablation Catheter, Medtronic, Minneapolis, MN)和血流速度和压力感测线(Volcano CombwireXT Volcano Corp. San Diego, CA)放入肾动脉中。

[0332] 将电生理学导管附接至AD仪器ML 1001电子刺激器(AD Instruments Pty Ltd, New South Wales, Australia;由Nihon Kohden Corporation制造,Nishiochiai, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan),其中远端电极是激活电极。通过沿着血管壁的上表面以纵向步进运动放置远端电极同时递送电刺激(7.5伏,20Hz,7.5毫秒脉冲宽度,双相)来确定ARG的位置。使用连接至ComboMap分析仪(Volcano Corp., Rancho Cordova, CA, USA)的Volcano ComboWireXT来监测血流速度和肾动脉压力的降低,来确定导管尖端相对于主动脉肾神经节的接近程度。

[0333] 刺激后,将导管与刺激器断开,并连接至Radionics RFG3手术电刀。在70°C的电极温度下两次输送射频能量60秒以消融相邻组织。针对对侧肾动脉,重复电刺激和RF消融程序。

[0334] 8天后,将动物处死并除去肾皮质样品用于测量肾皮质去甲肾上腺素水平。将三只经处理的动物与两只天然对照动物进行比较。与对照组相比,试验猪的肾脏去甲肾上腺素减少74%。

[0335] 尽管已经就特定实施方案和应用对本发明进行了描述,但是本领域普通技术人员在不脱离所要求保护的发明的精神或在不超出所要求保护的发明的范围下,根据该教导可以形成另外的实施方案和修改。因此,应该理解,本文的附图和描述是通过举例的方式提供

的,以便于理解本发明,不应该被解释为限制其范围。



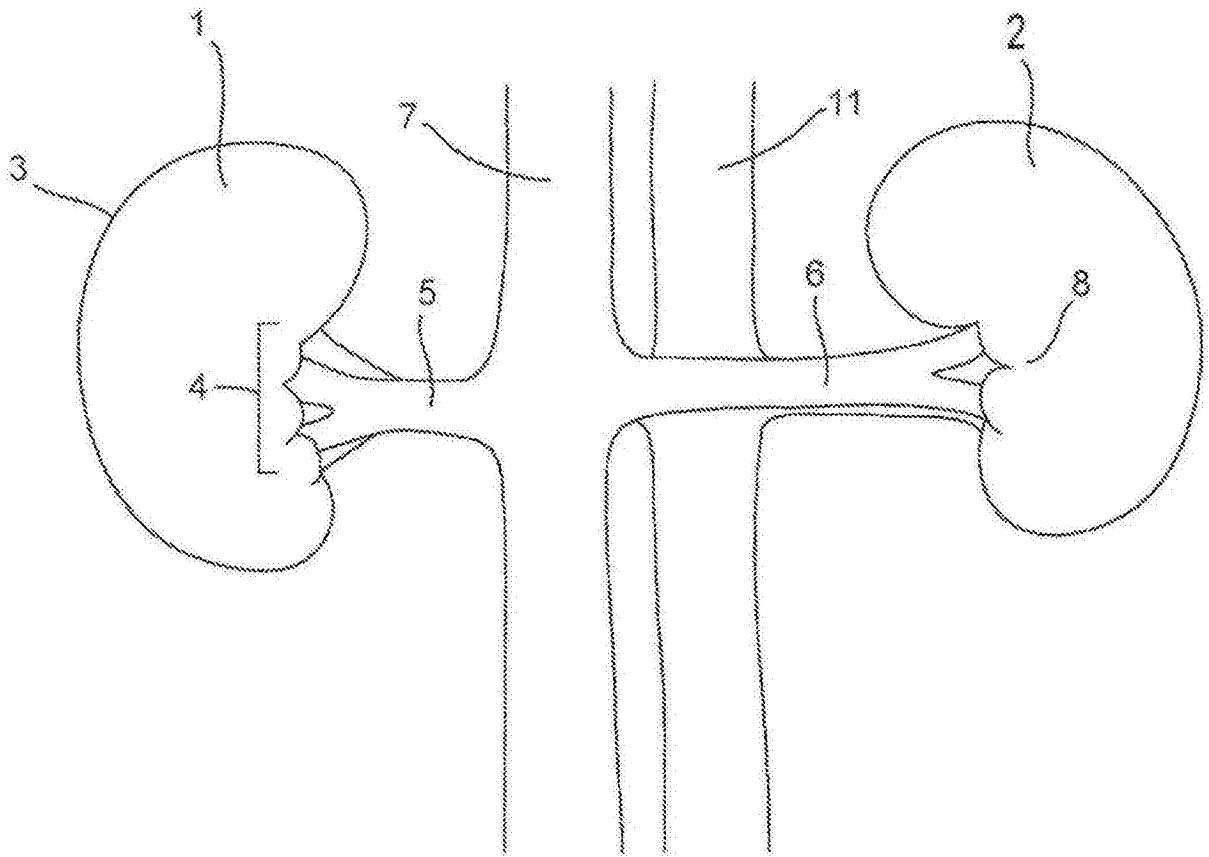


图1

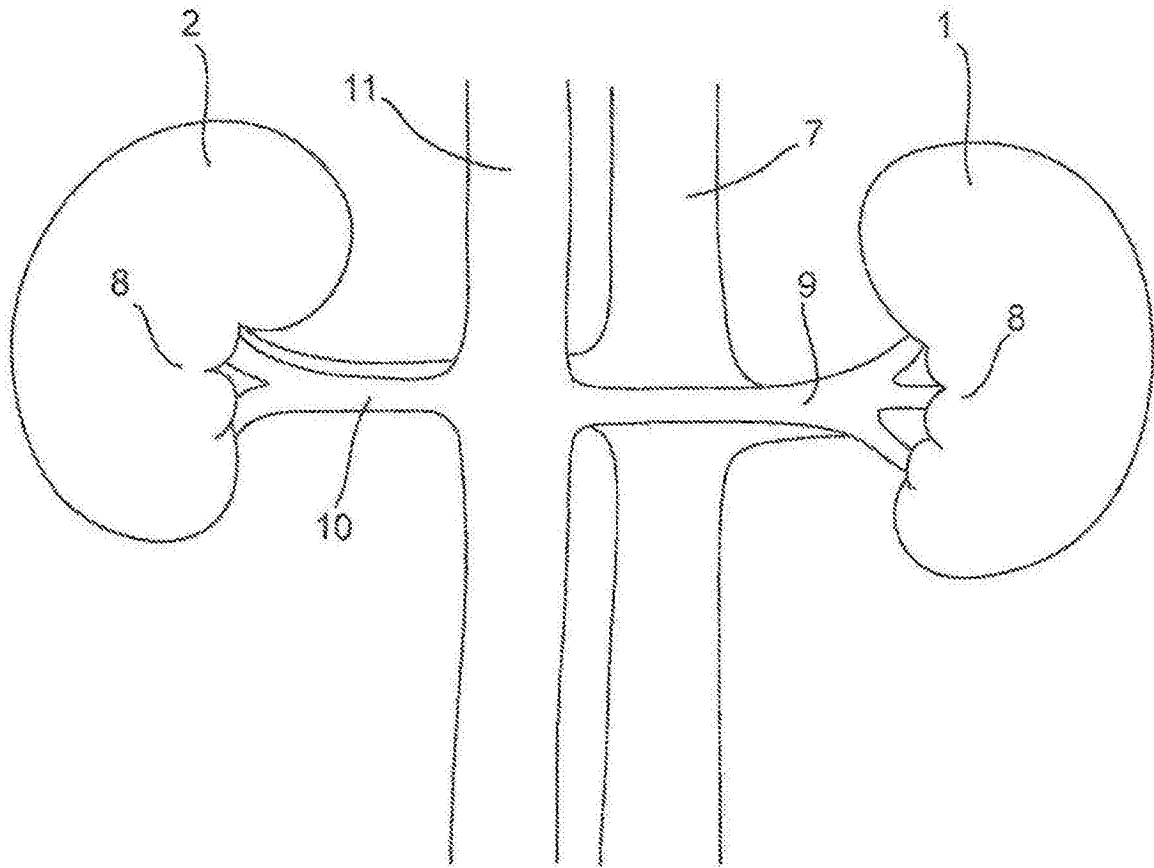


图2

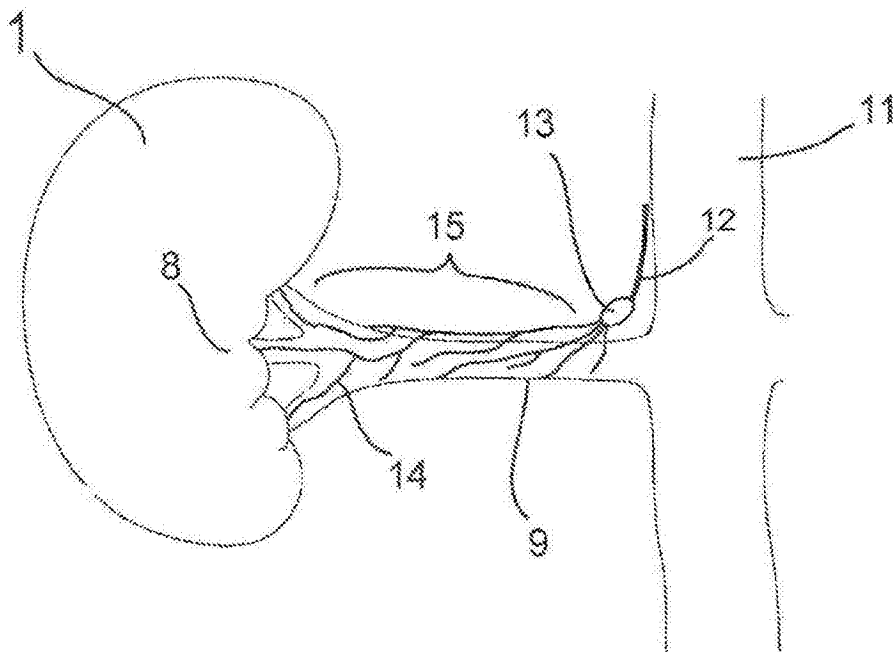


图3

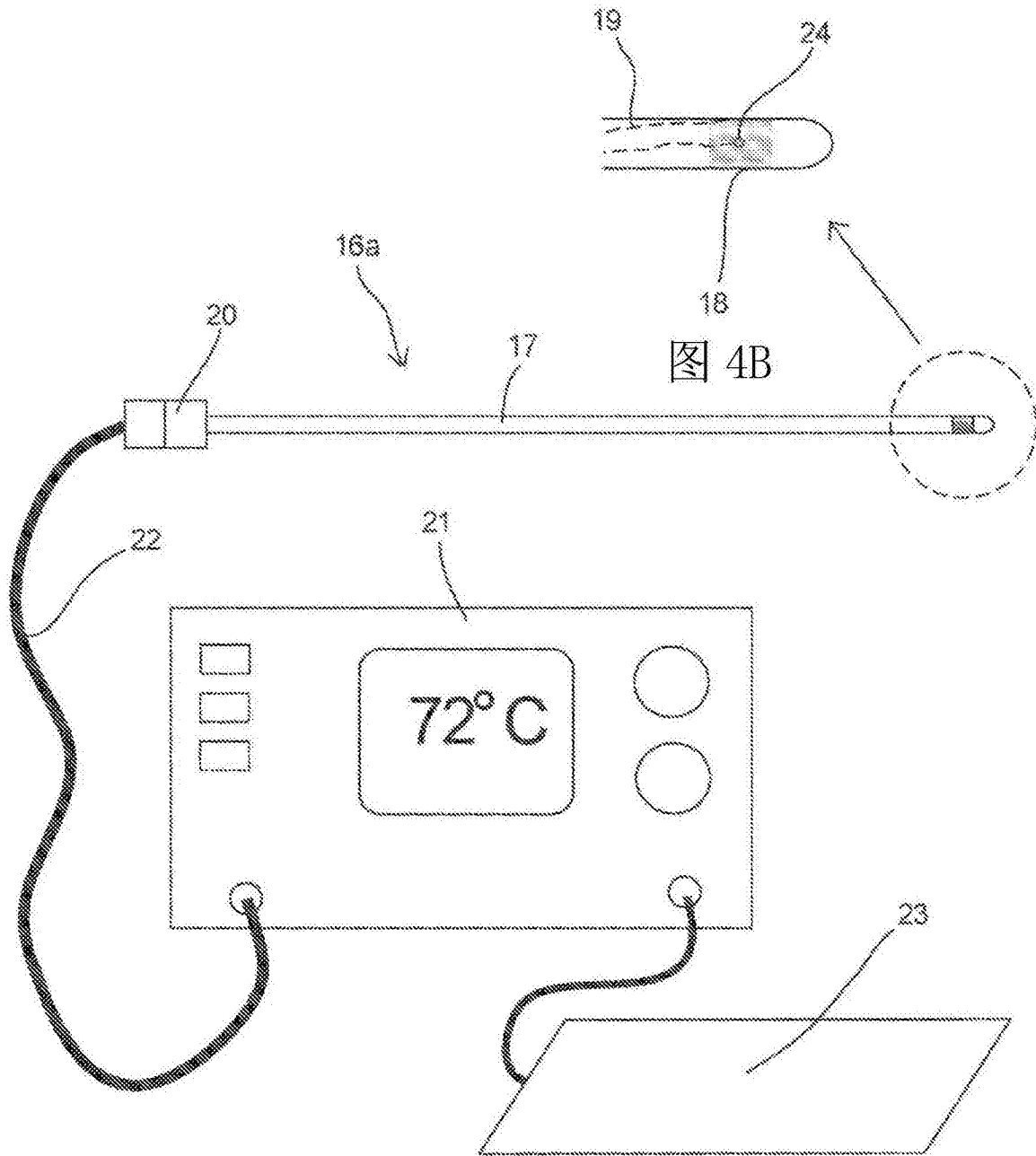


图 4A

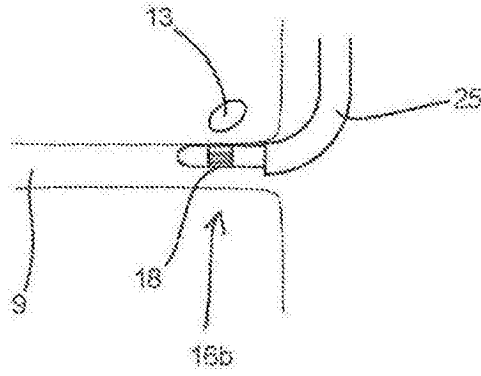


图5

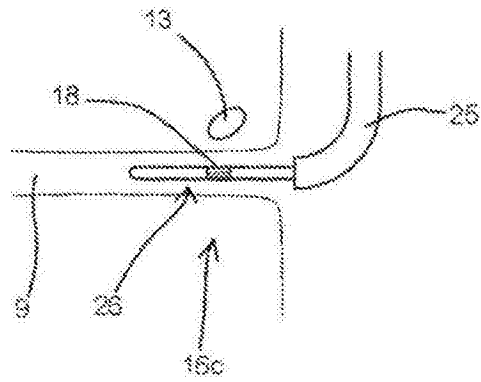


图6 (a)

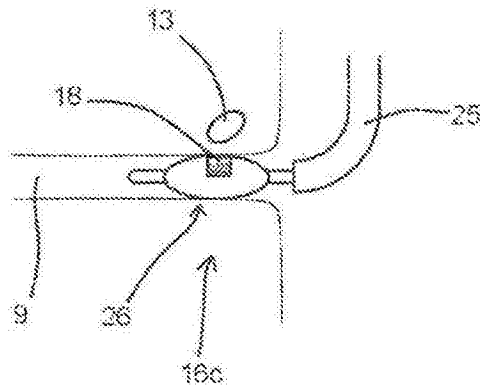


图6 (b)

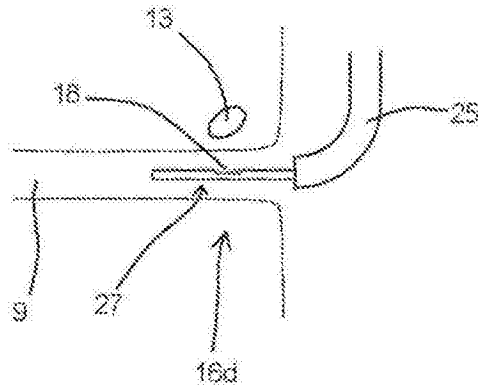


图7 (a)

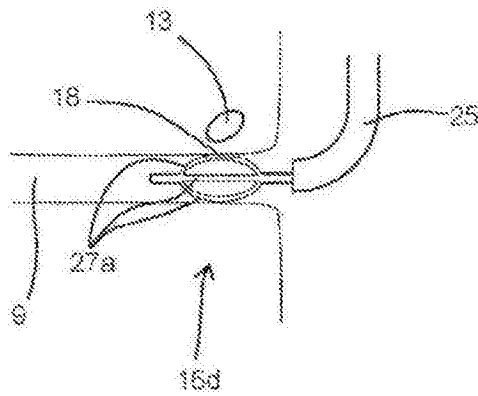


图7 (b)

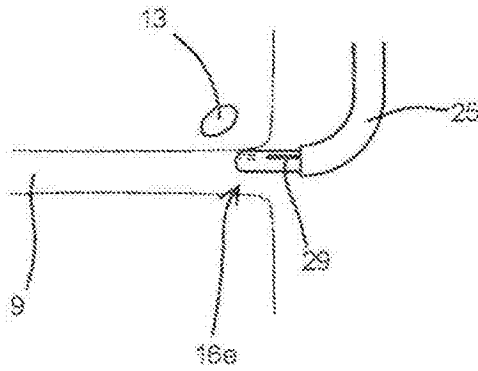


图8 (a)

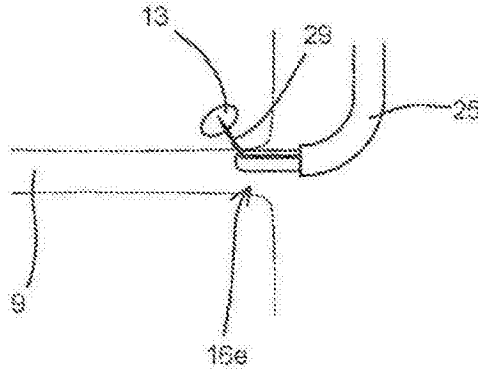


图8 (b)

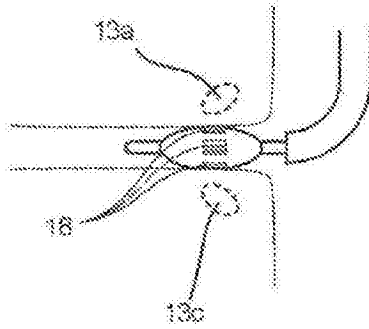


图6 (c)

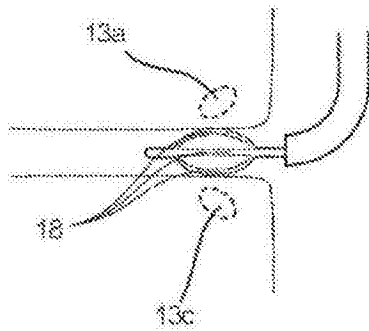


图7 (c)

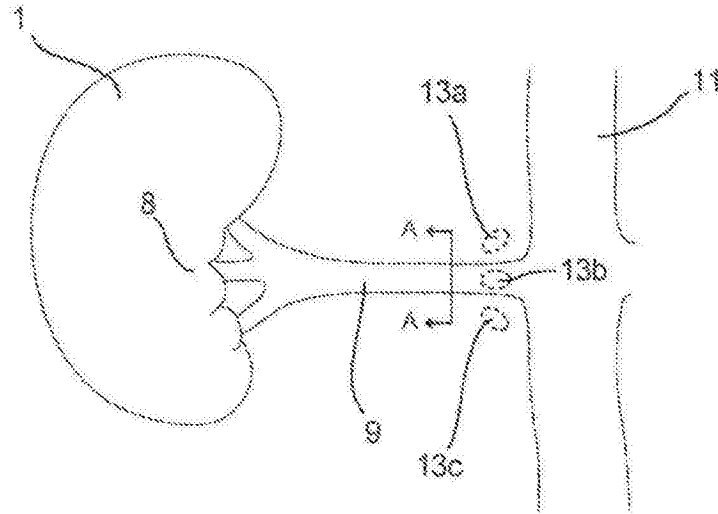


图9 (a)

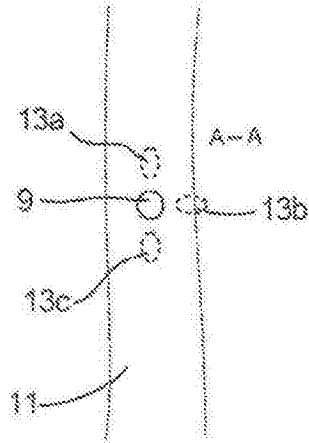


图9 (b)

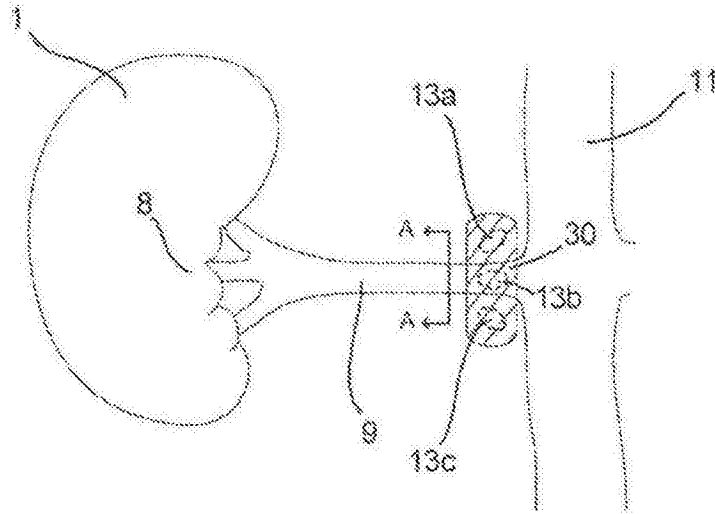


图10(a)

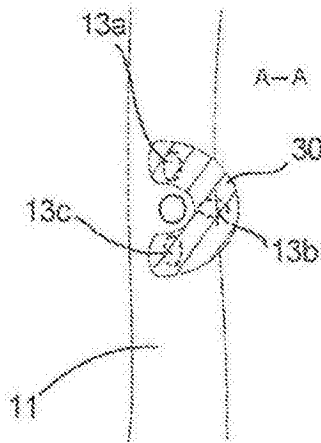


图10(b)

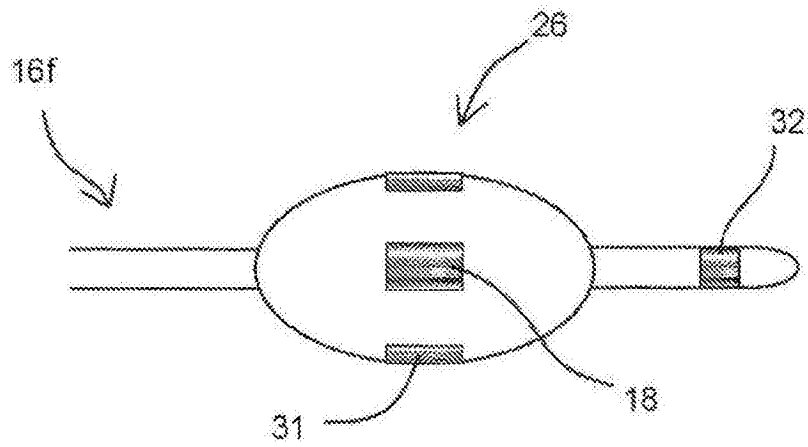


图11(a)



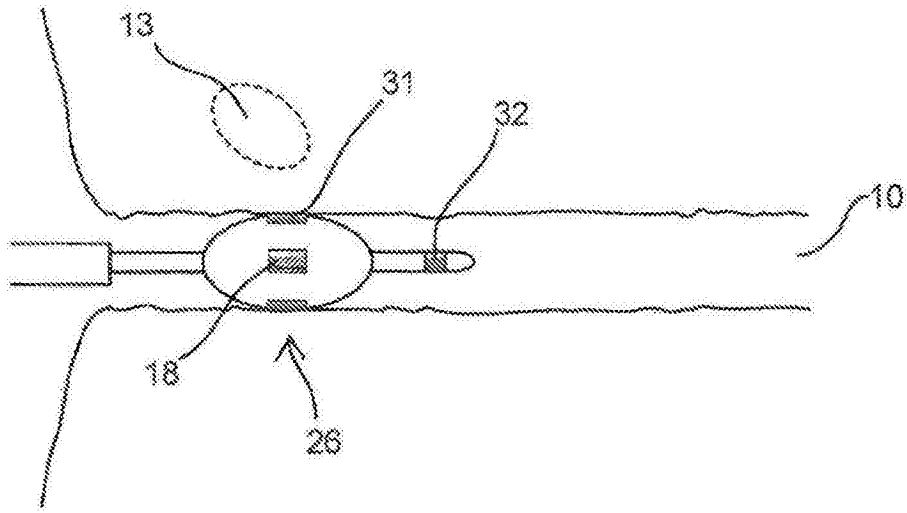


图11 (b)

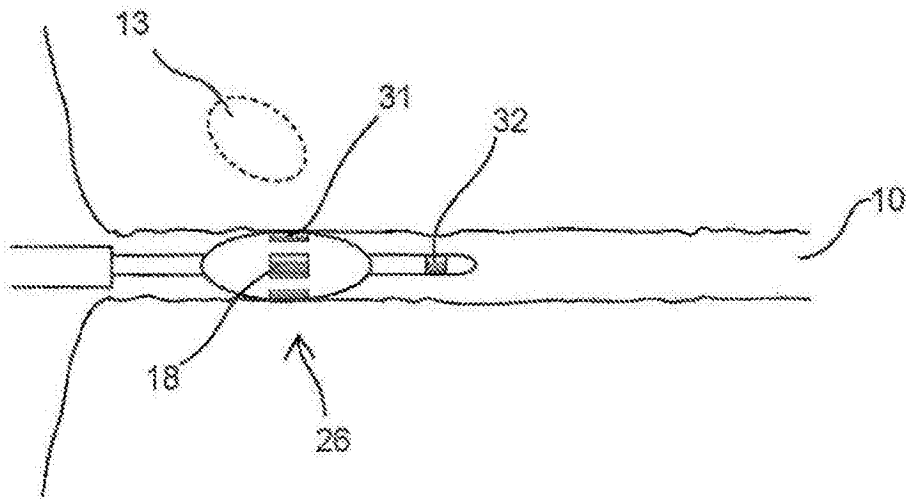


图11 (c)

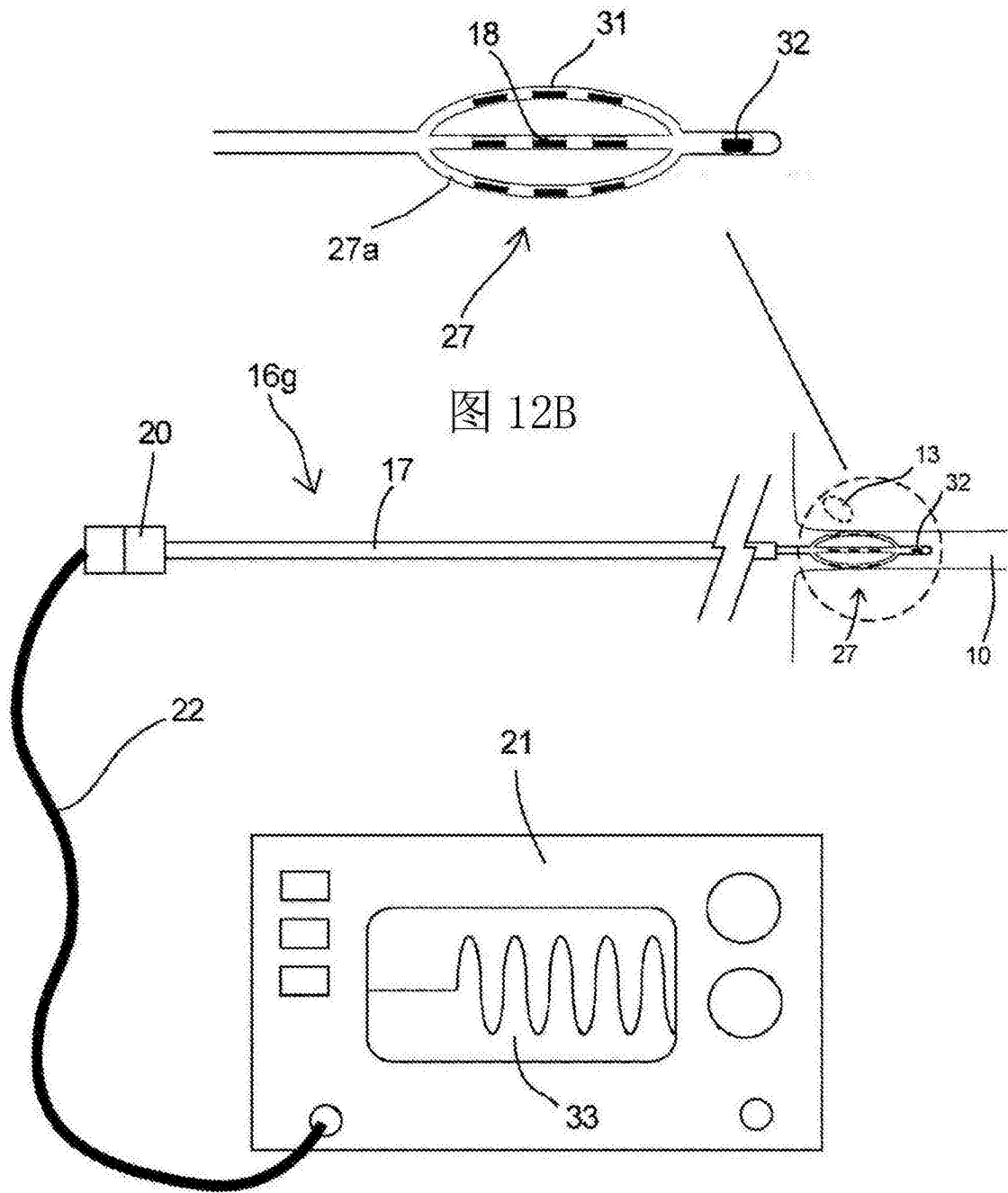


图 12A

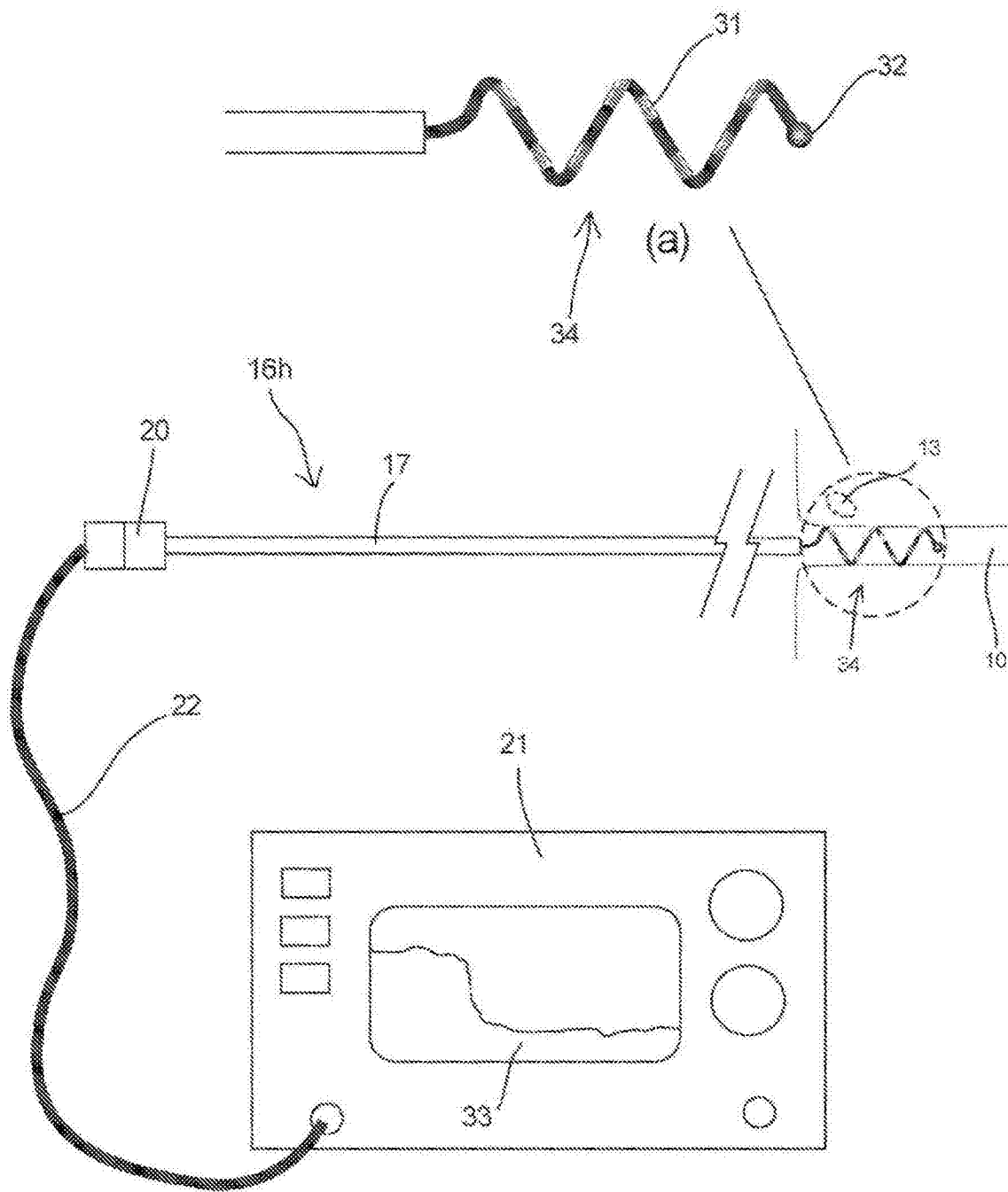


图13

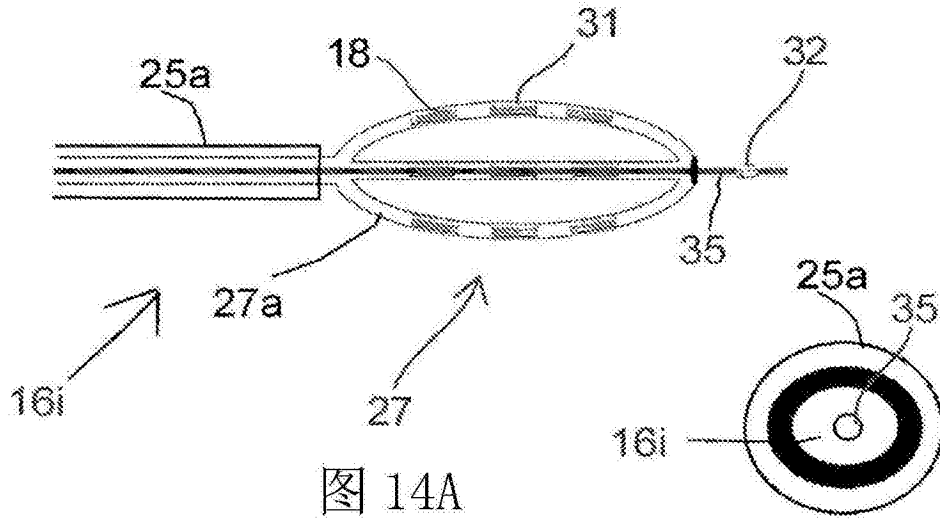


图 14A

图 14B

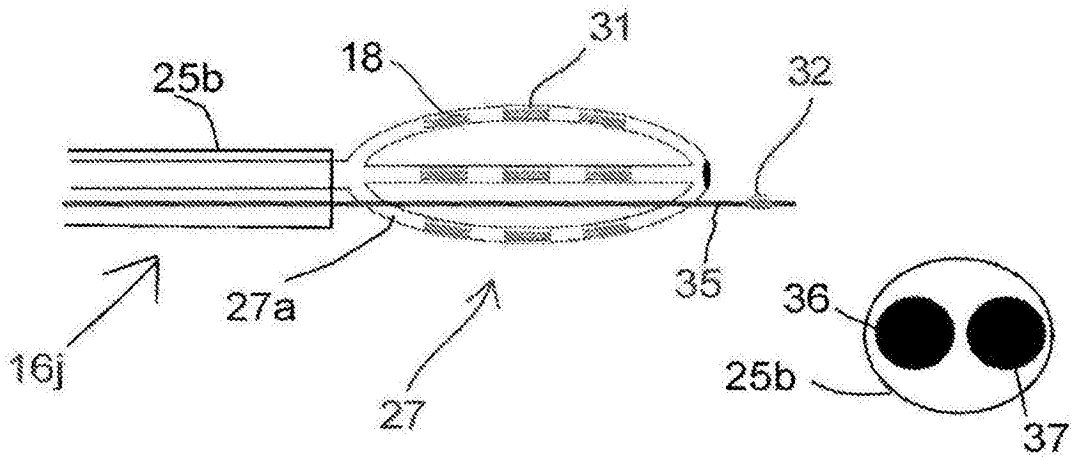


图 15A

图 15B

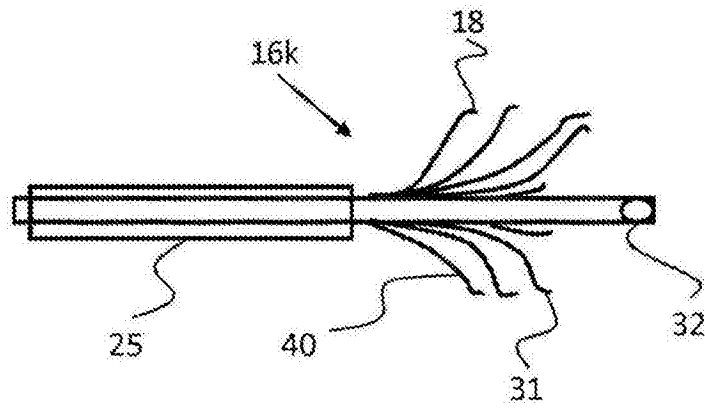


图16



图17

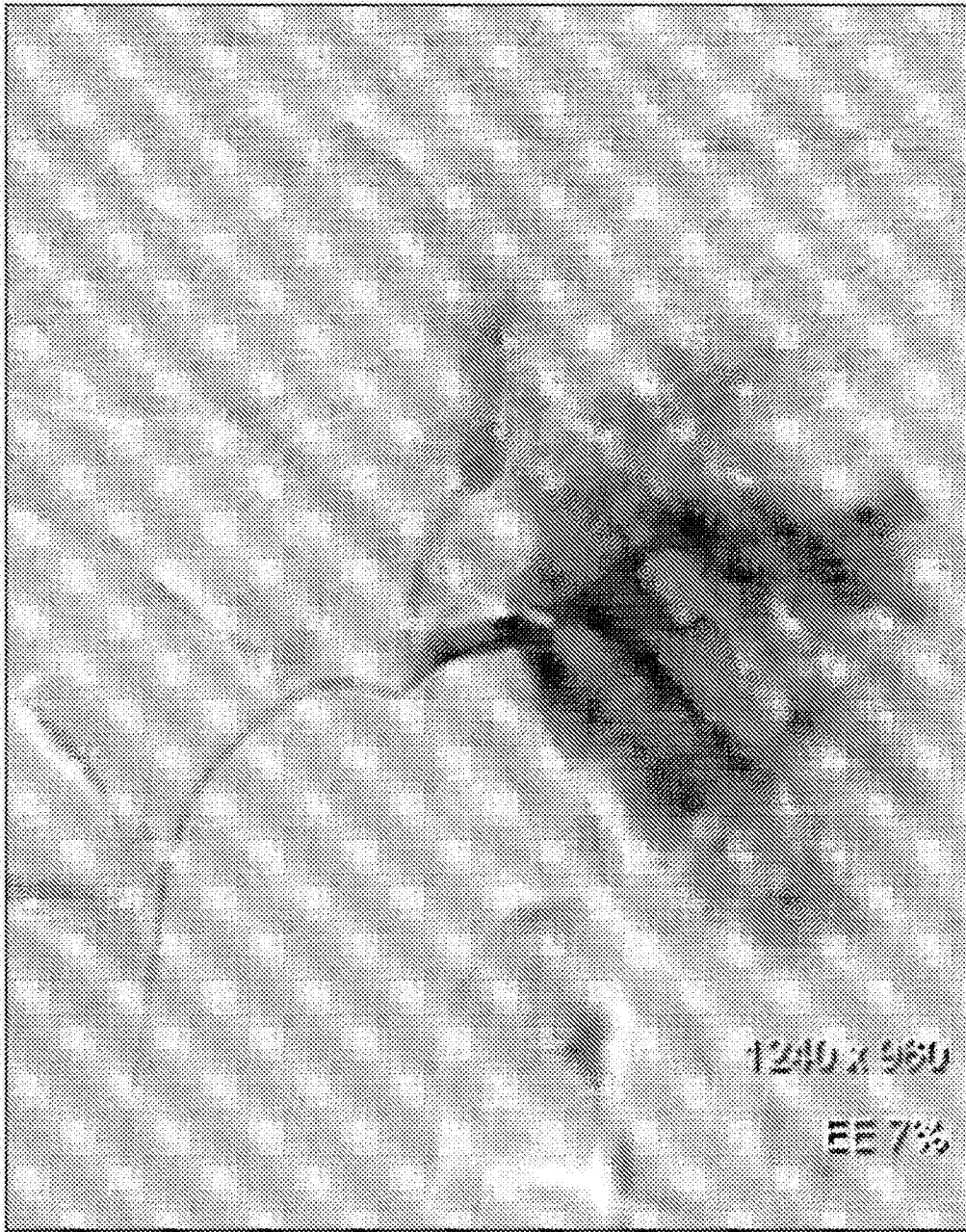


图18

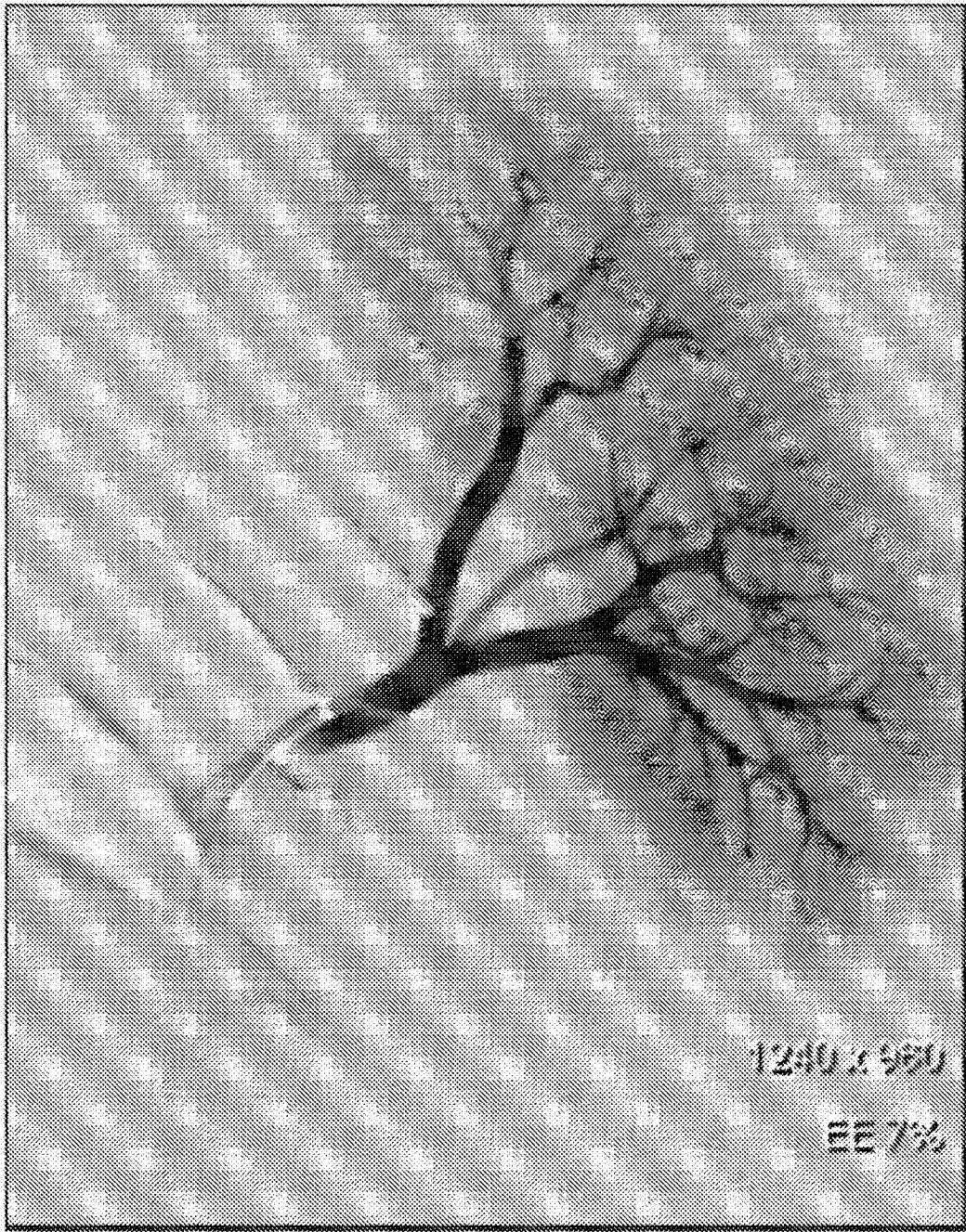


图19



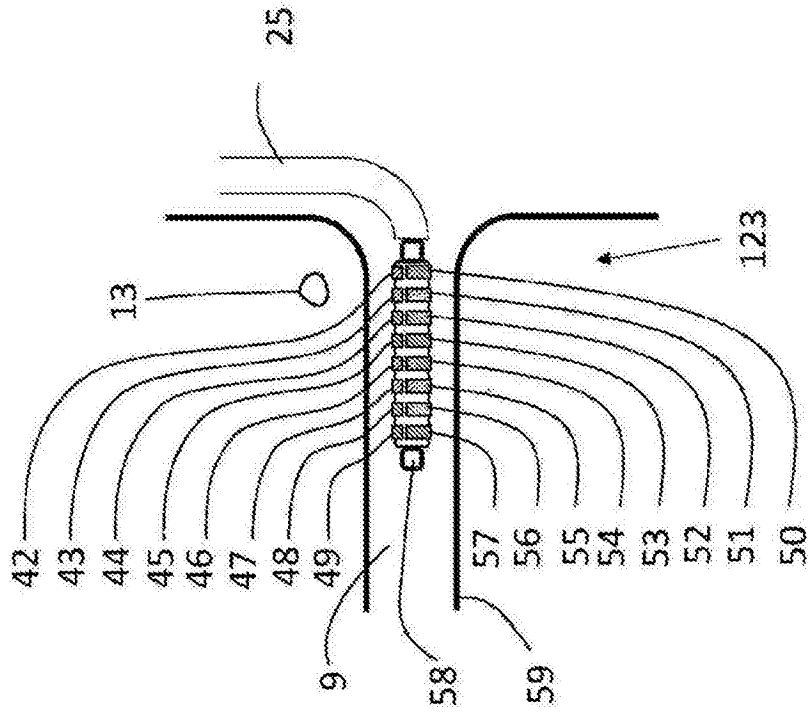


图20a

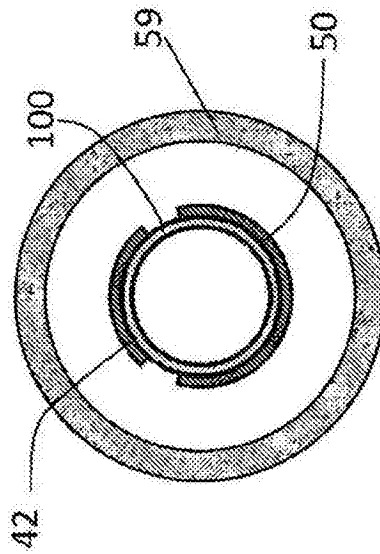


图20b

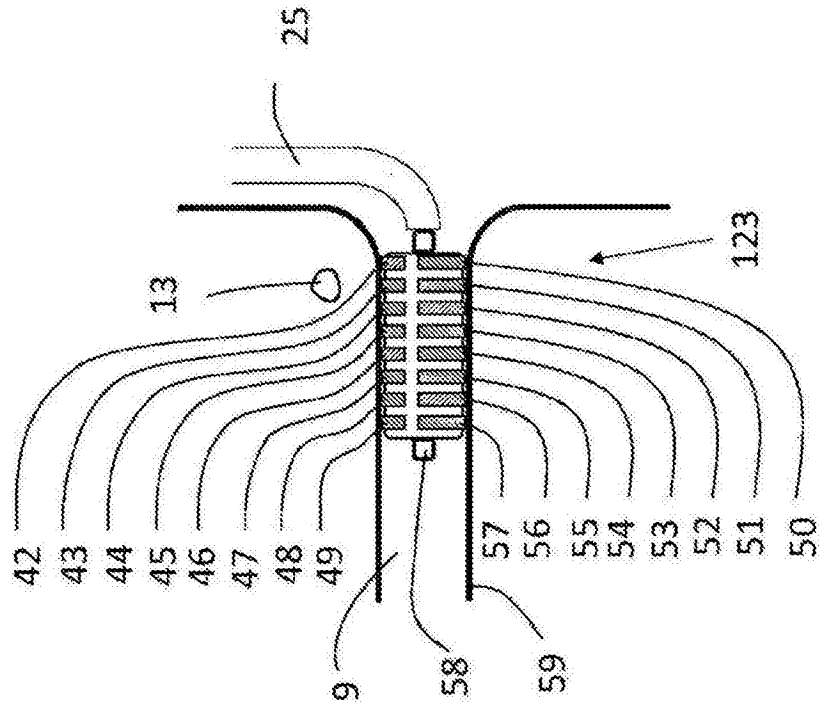


图21a

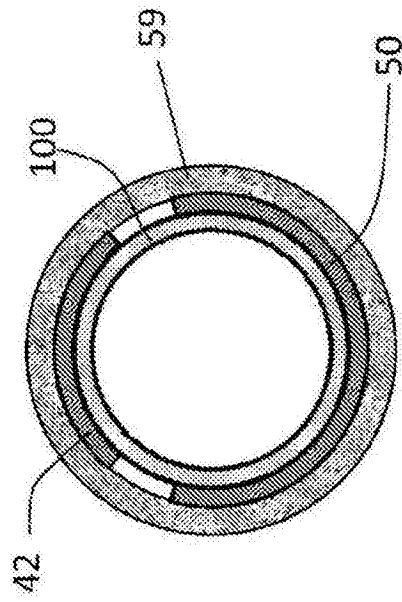


图21b

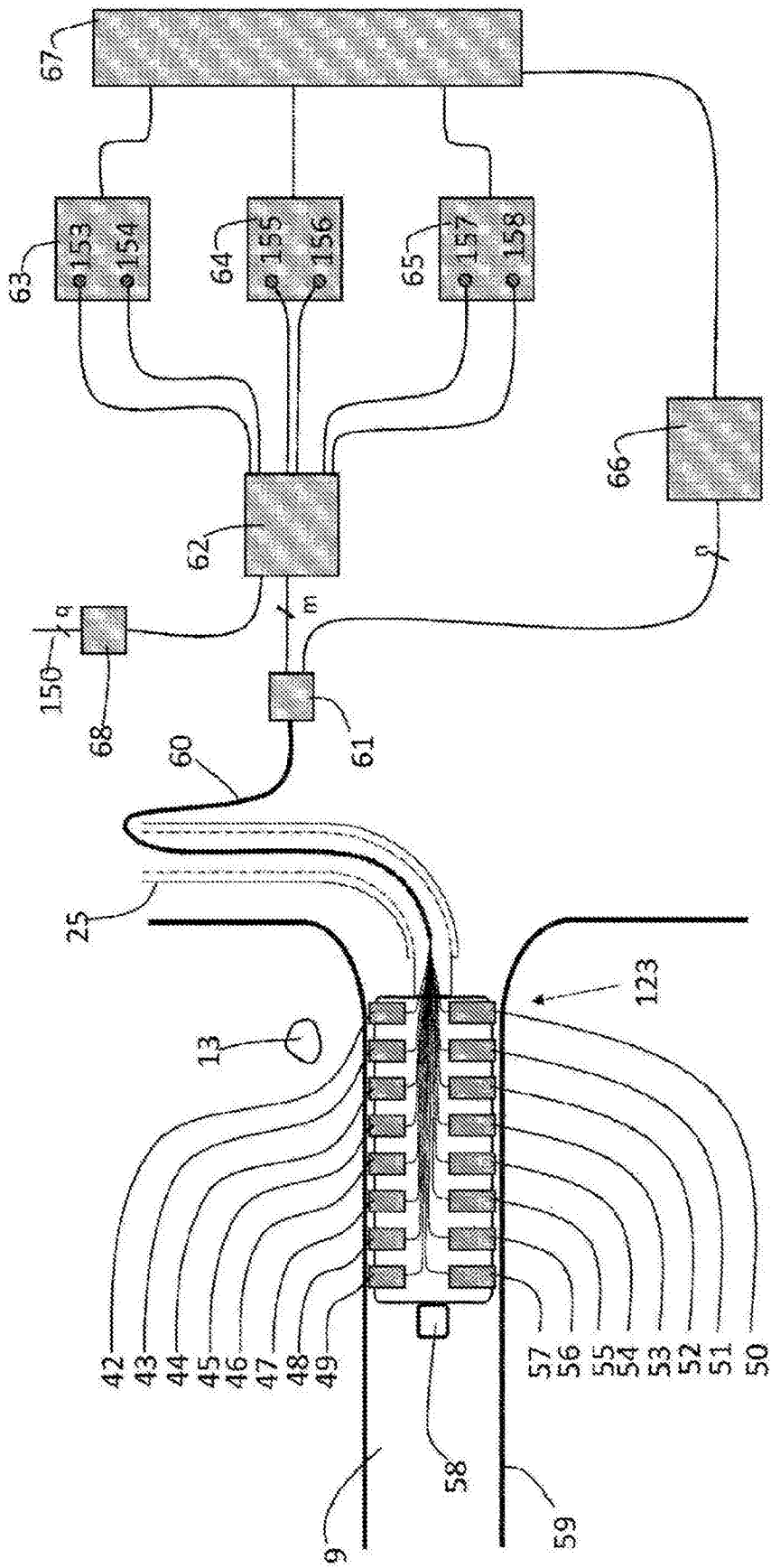


图22

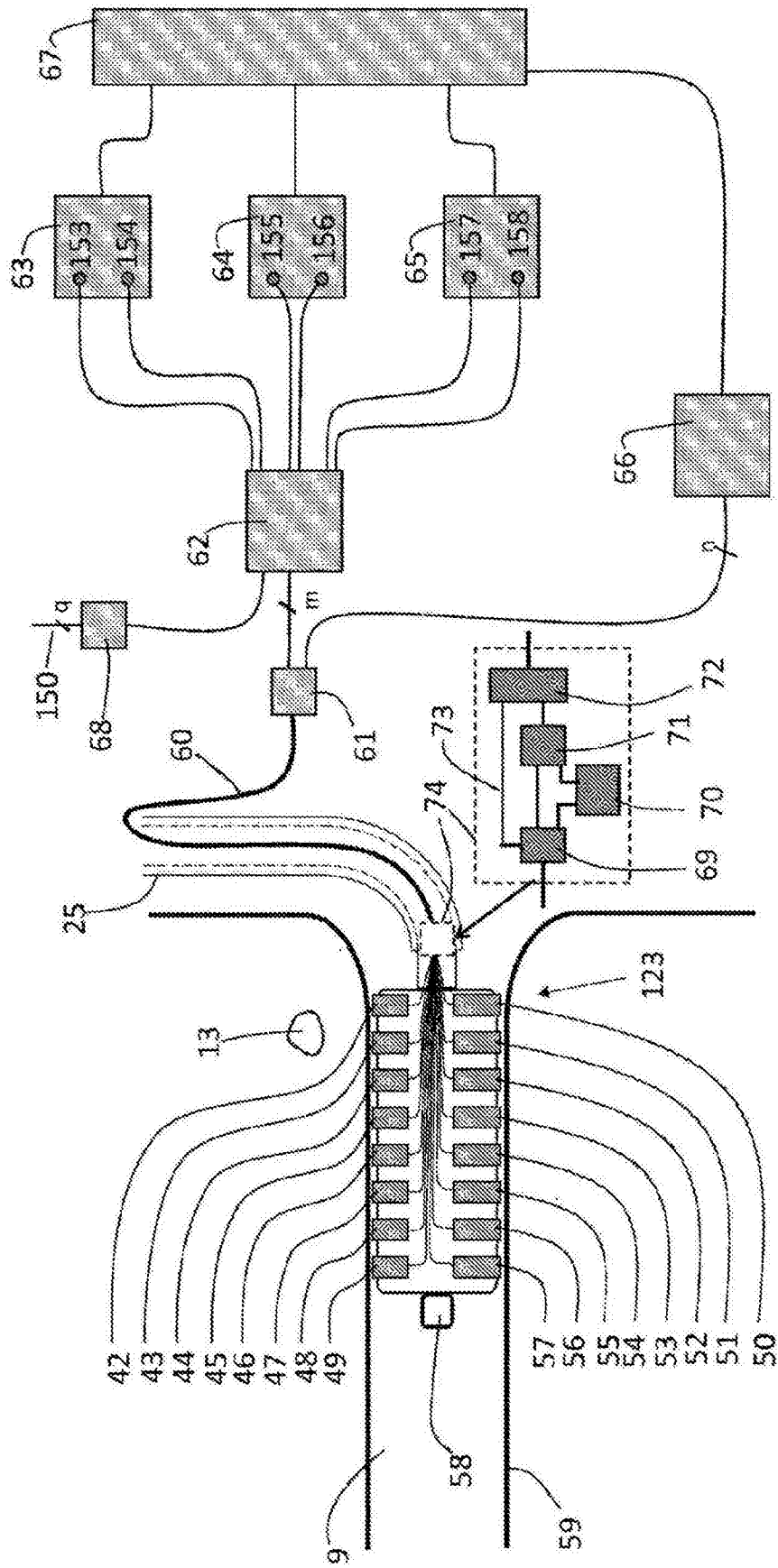


图23

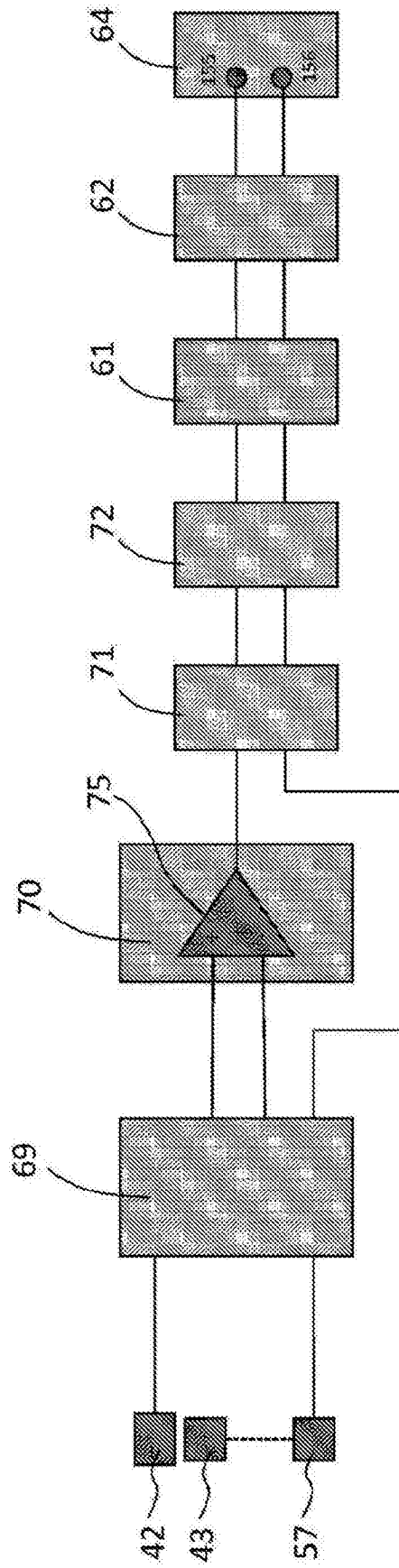


图24

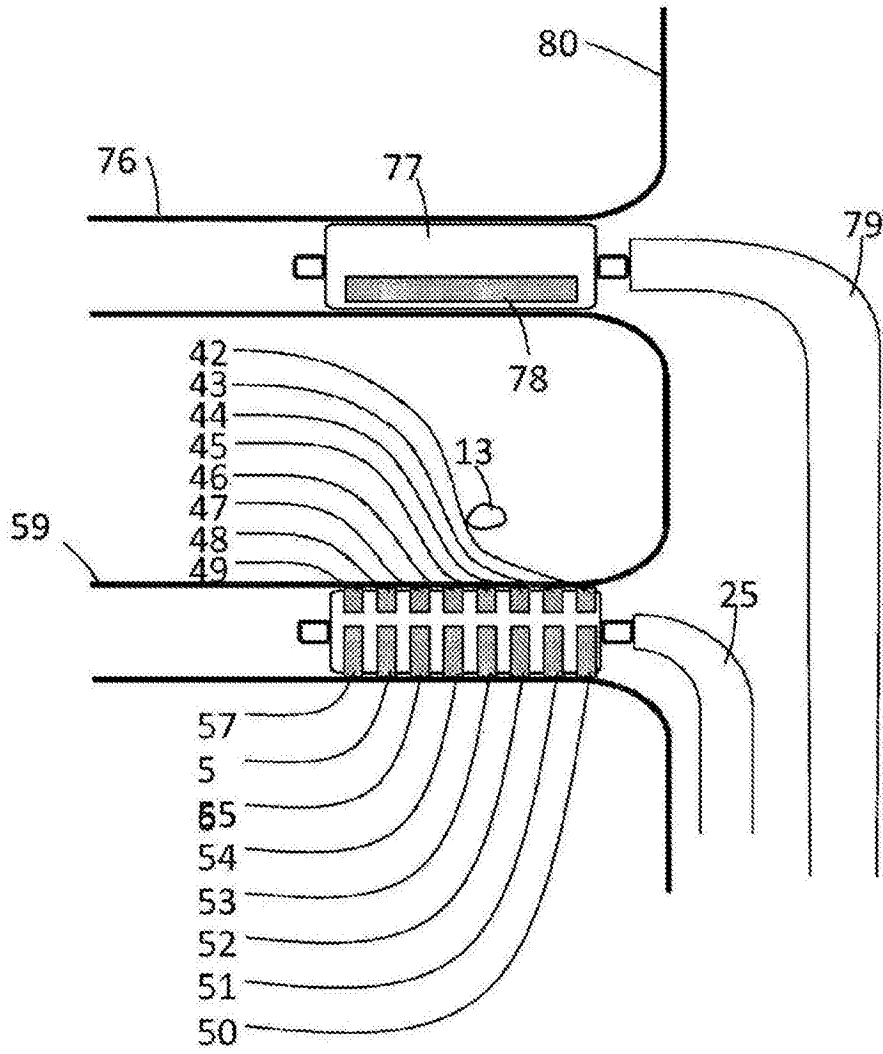


图25

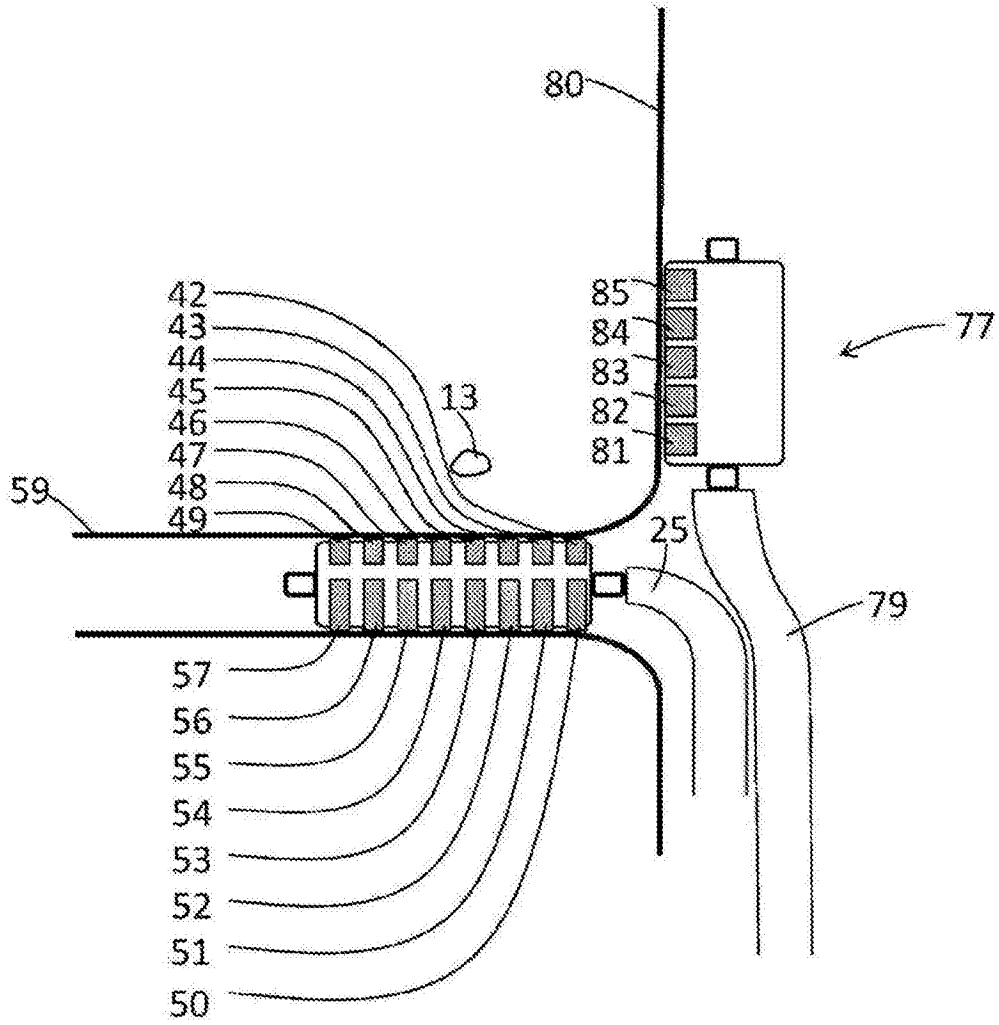


图26

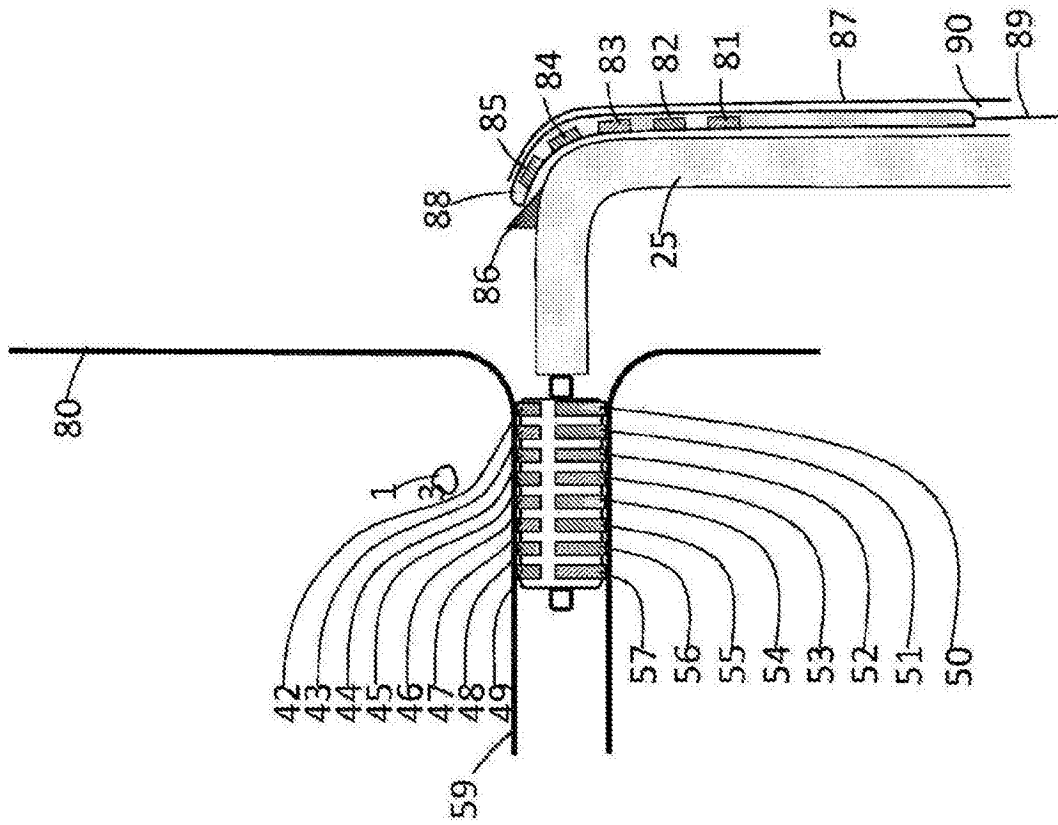


图27-a

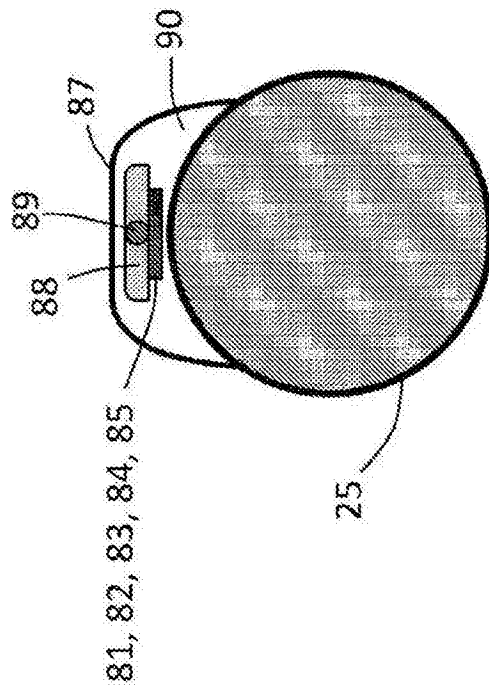


图27-b



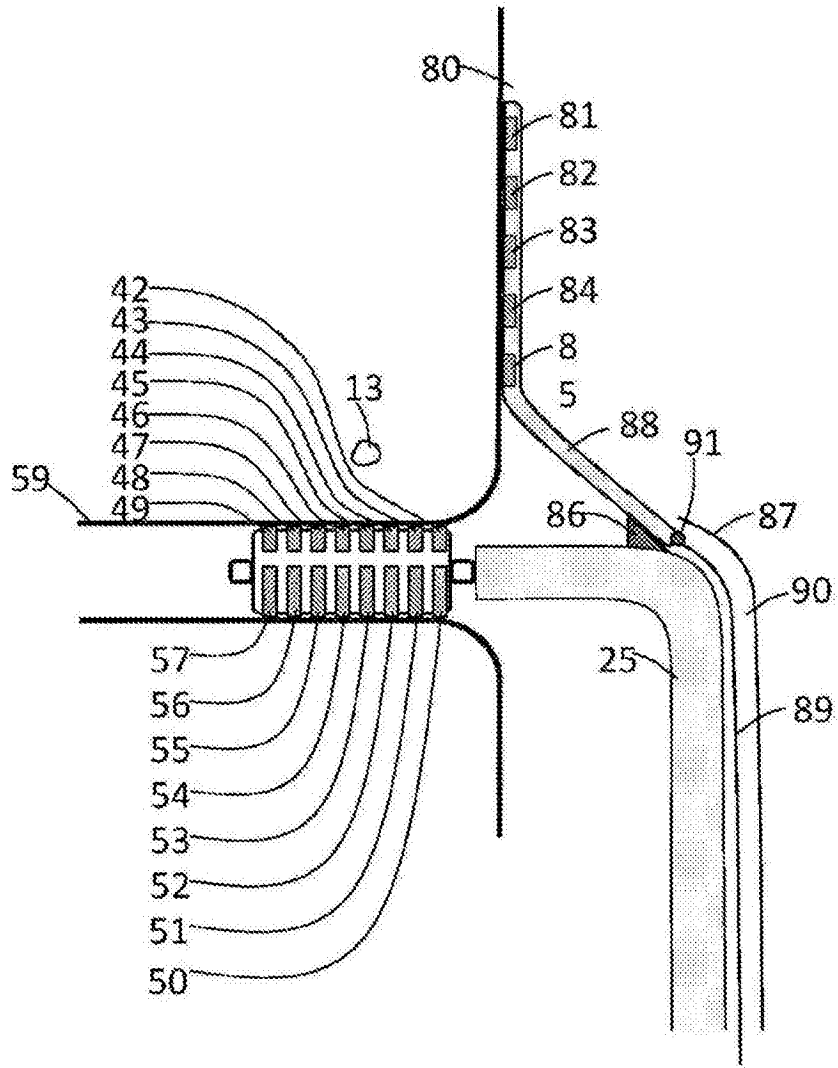


图28

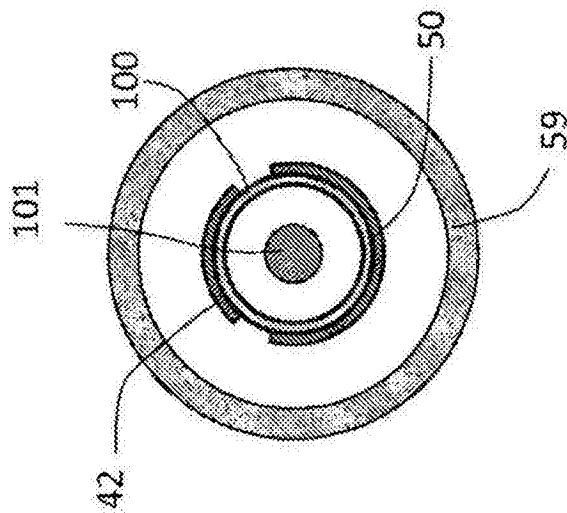


图29a

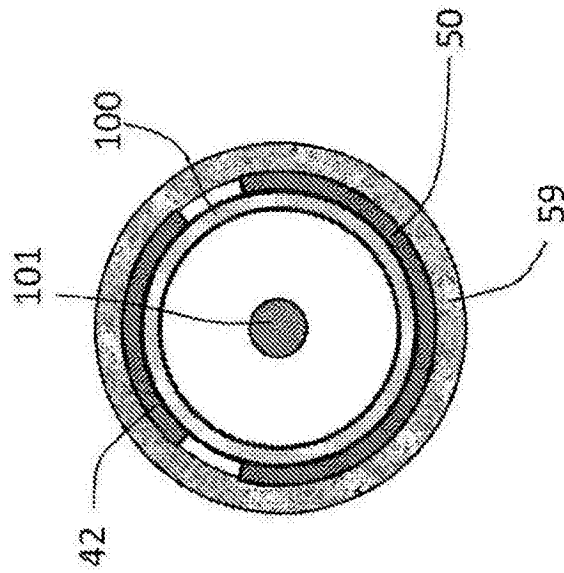


图29b

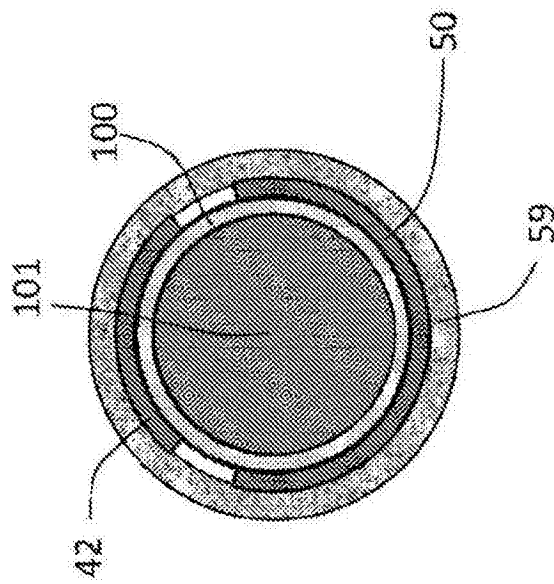


图29c

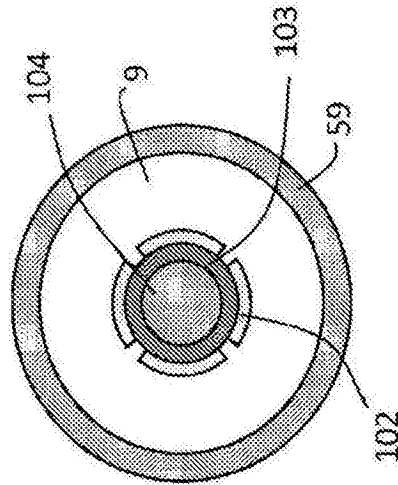


图30a

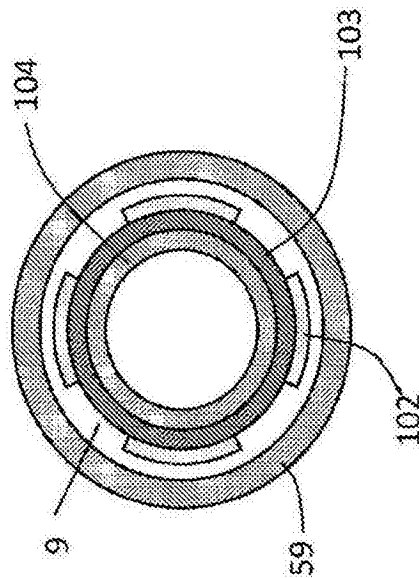


图30b

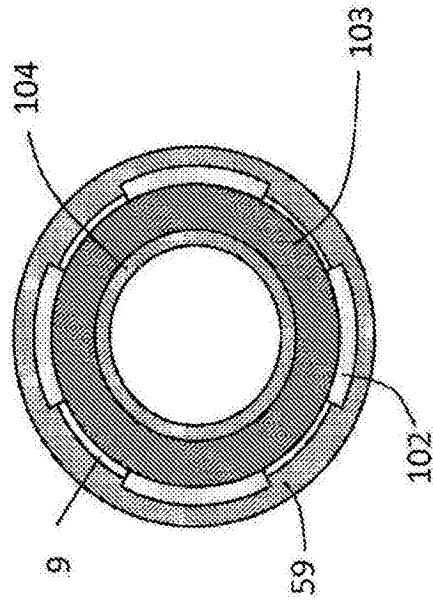


图30c

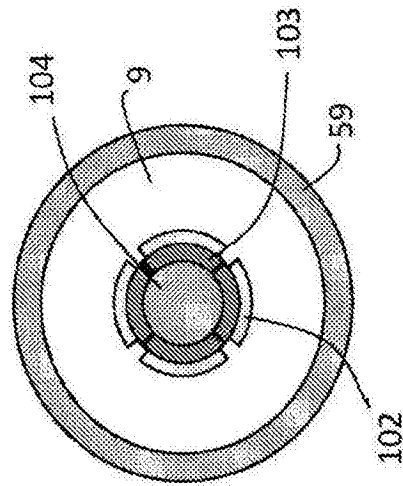


图30d

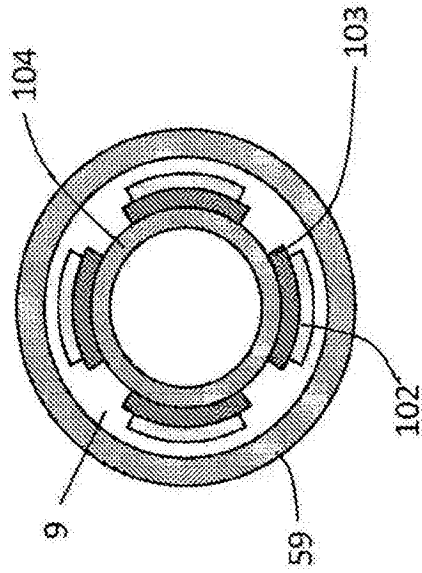


图30e

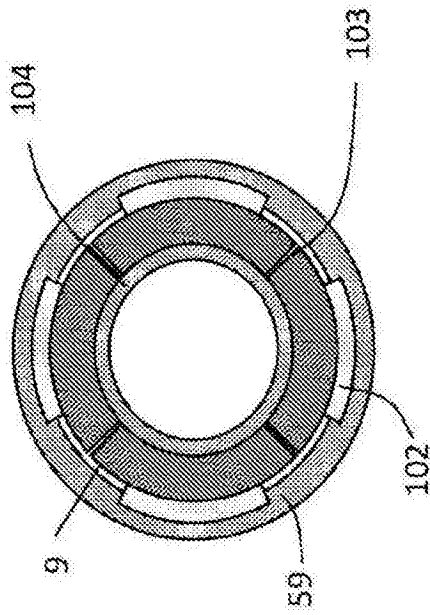


图30f

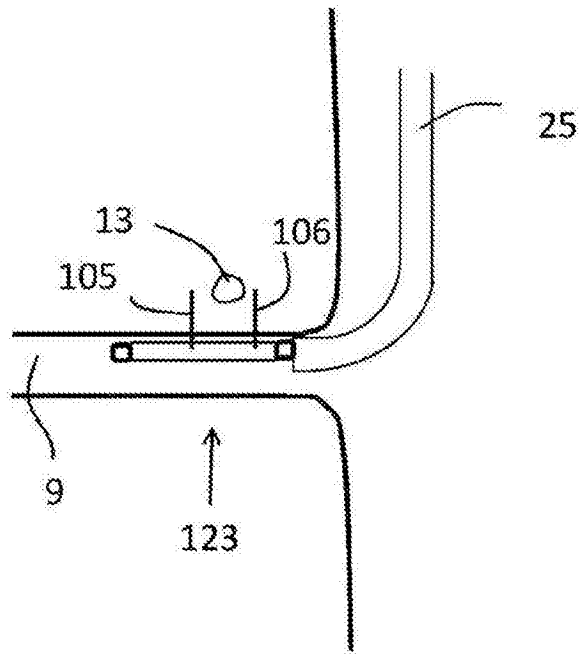


图31

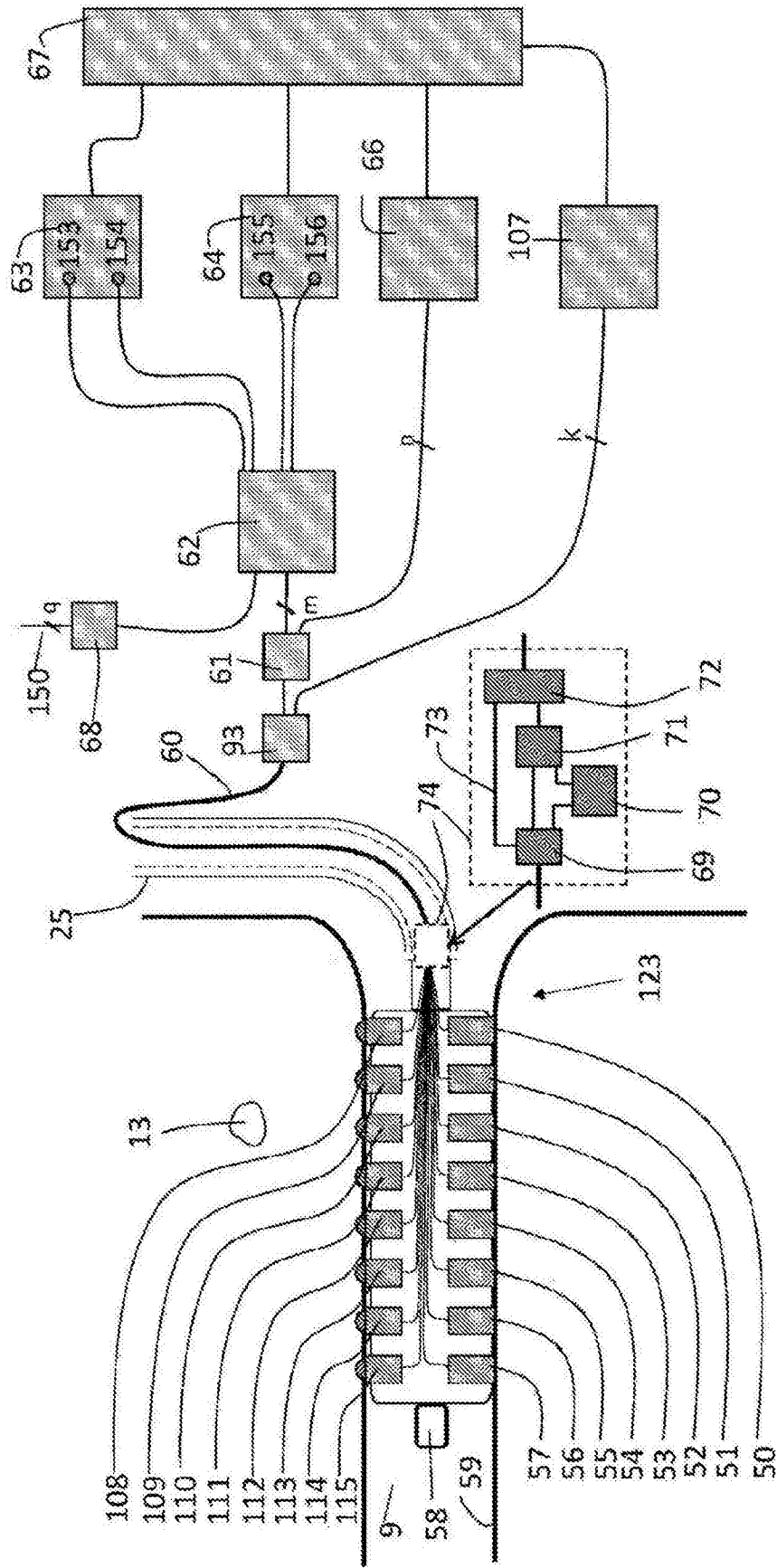


图32

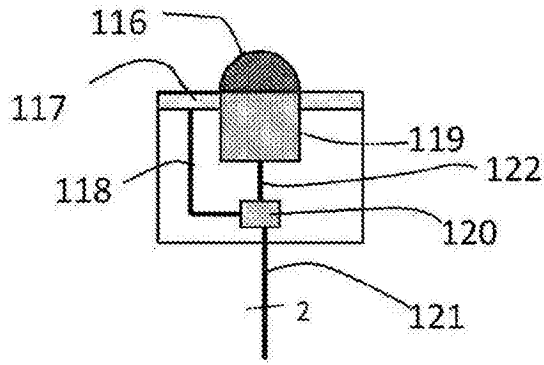


图33a

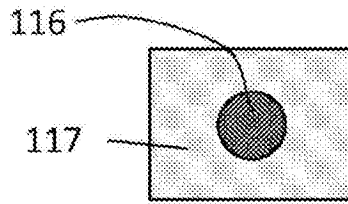


图33b



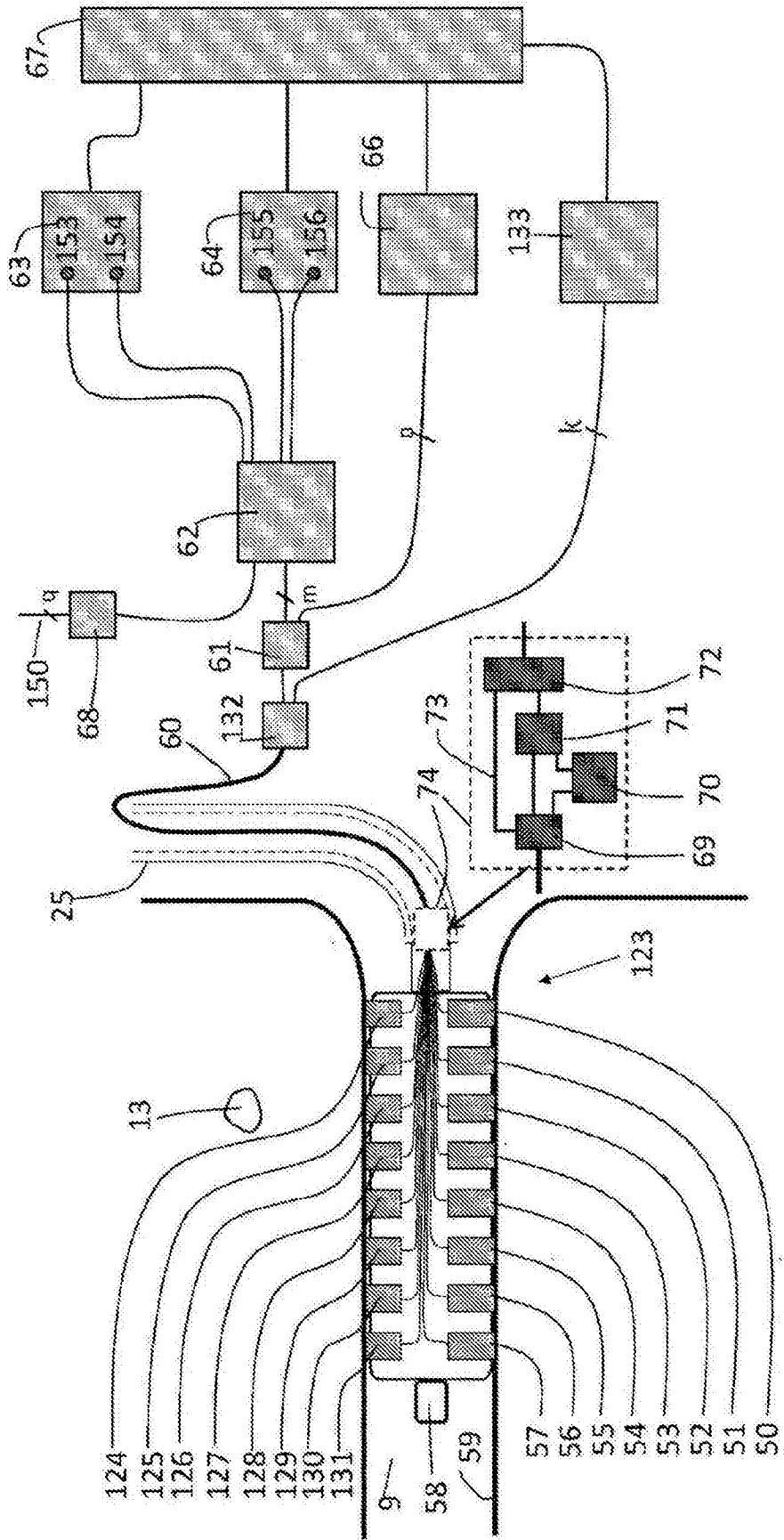


图34

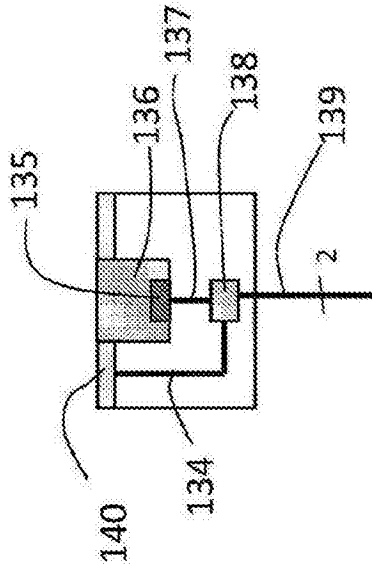


图35a

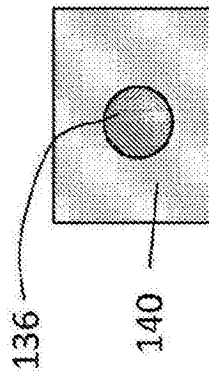


图35b

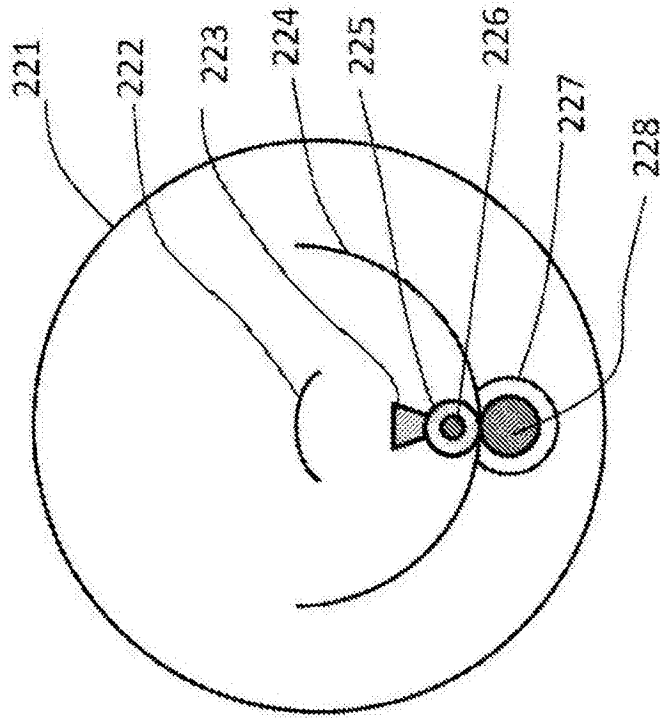


图36a

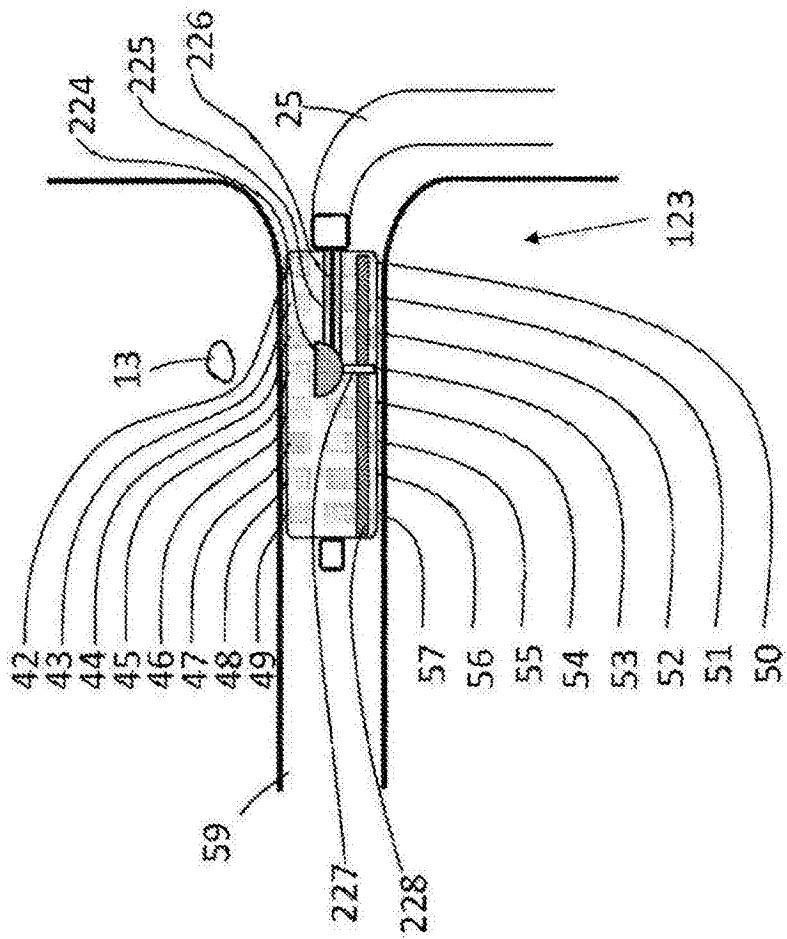


图36b

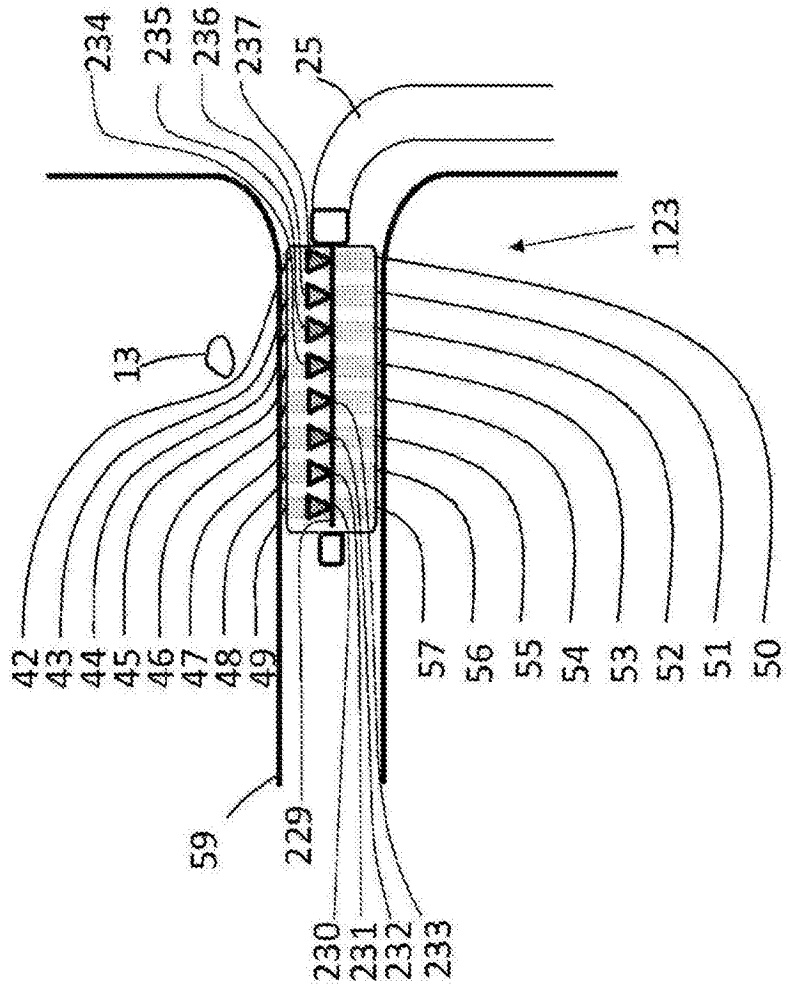


图37

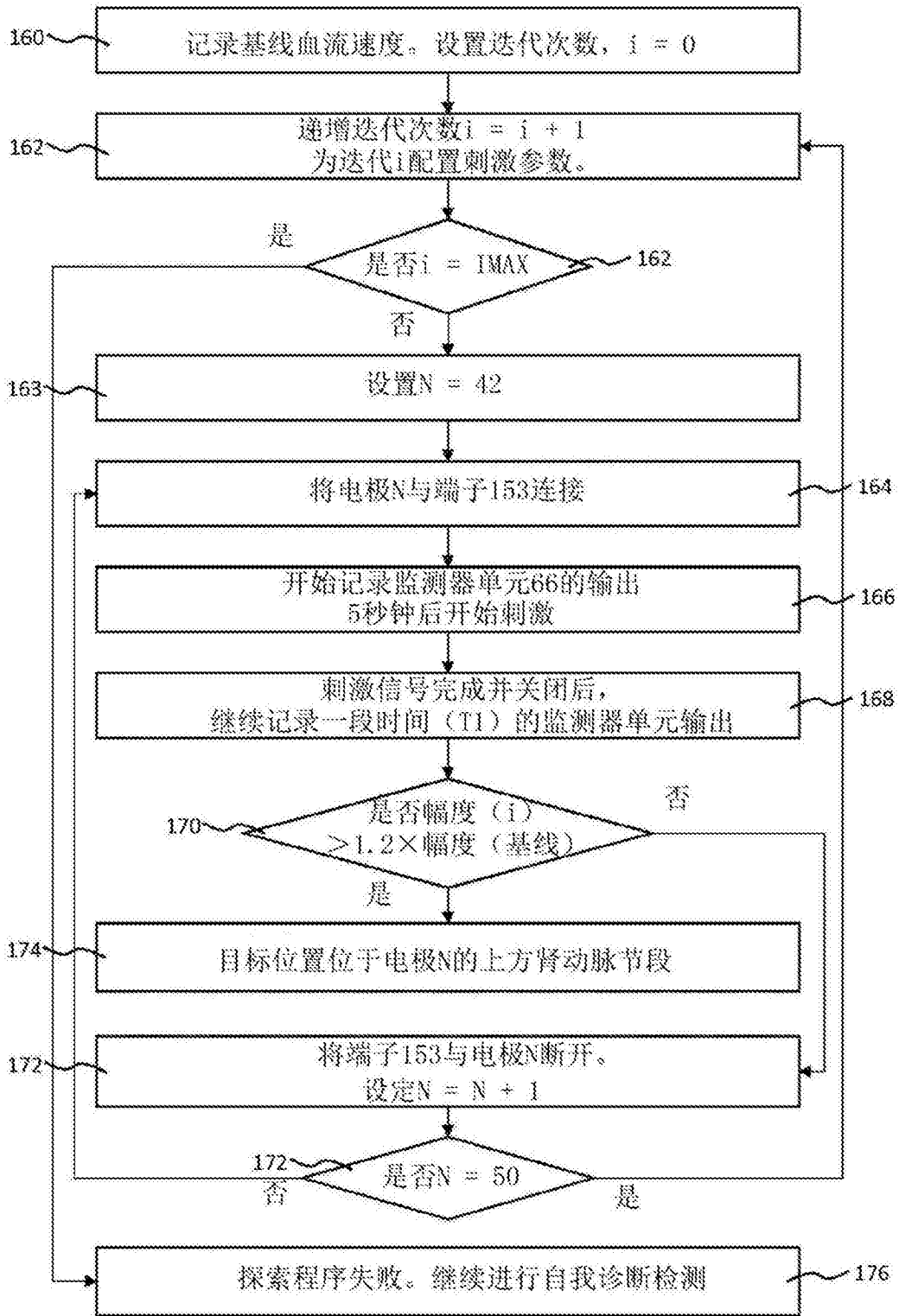


图38

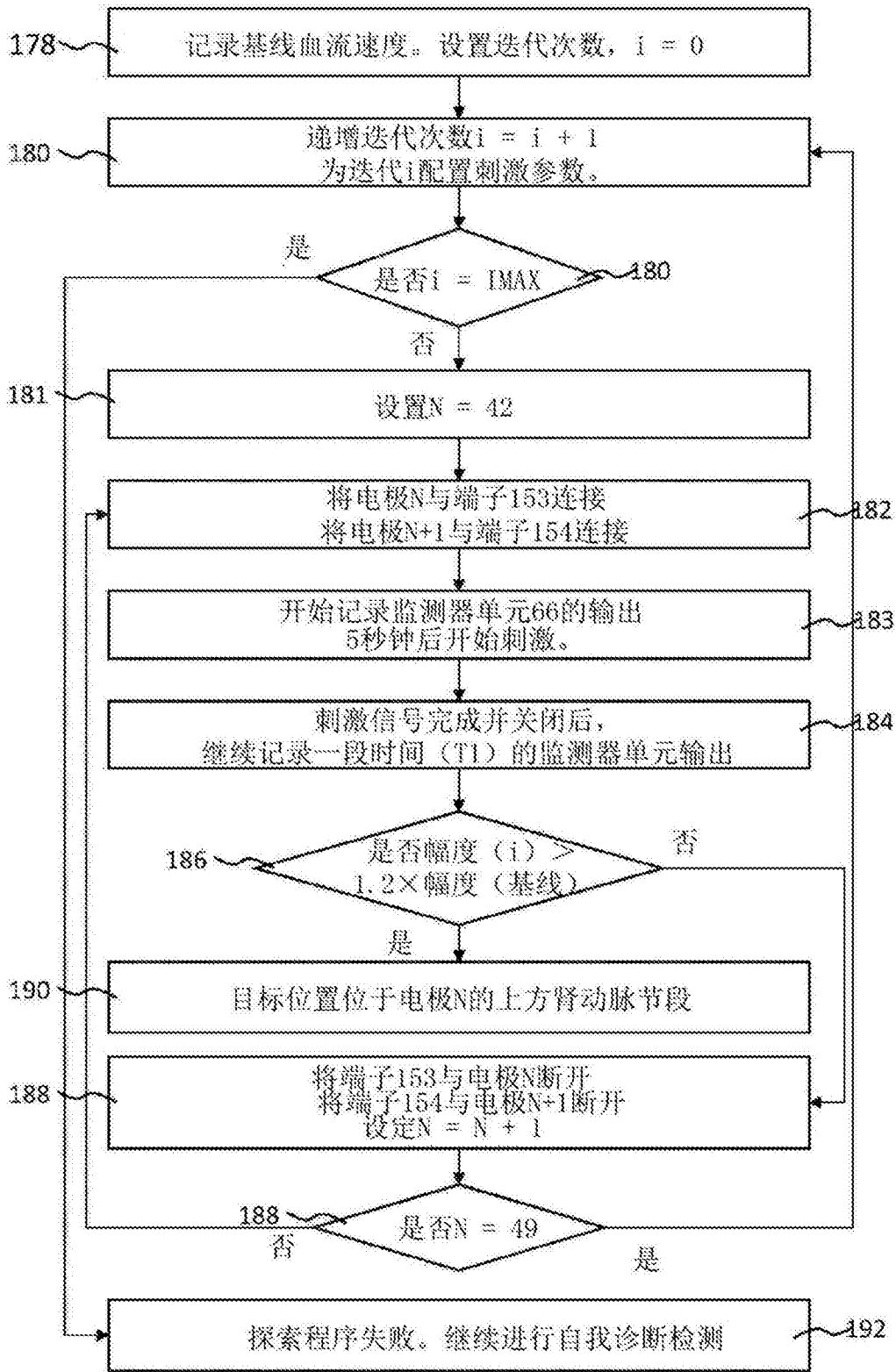


图39

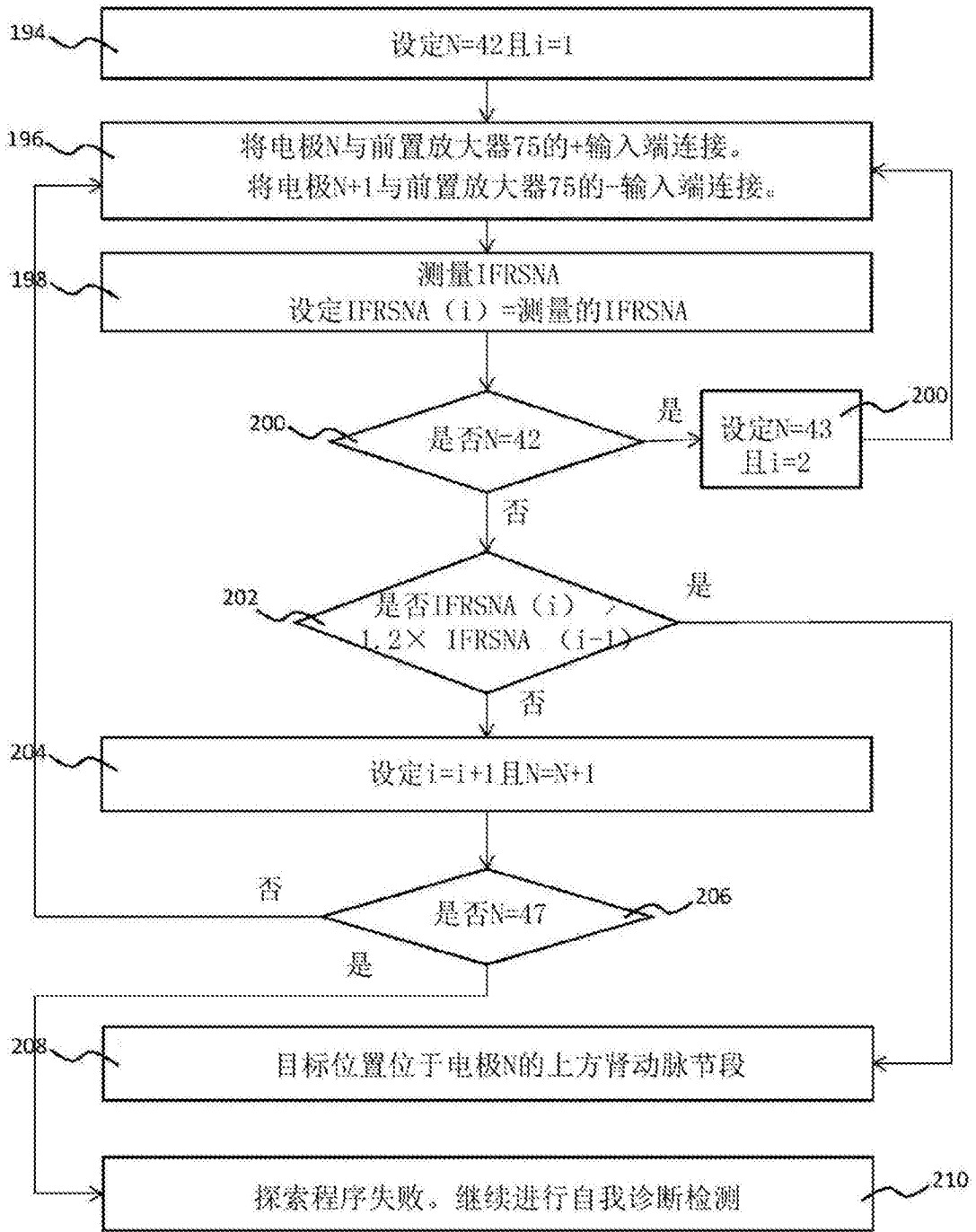


图40



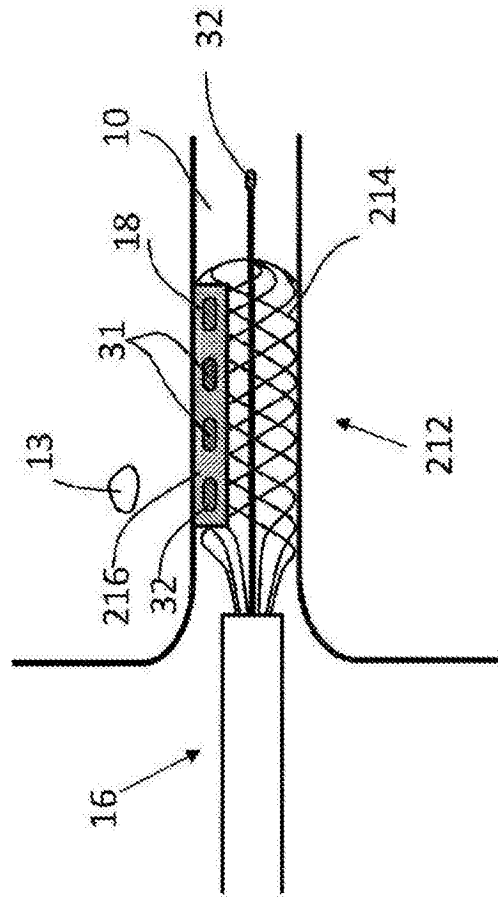


图41

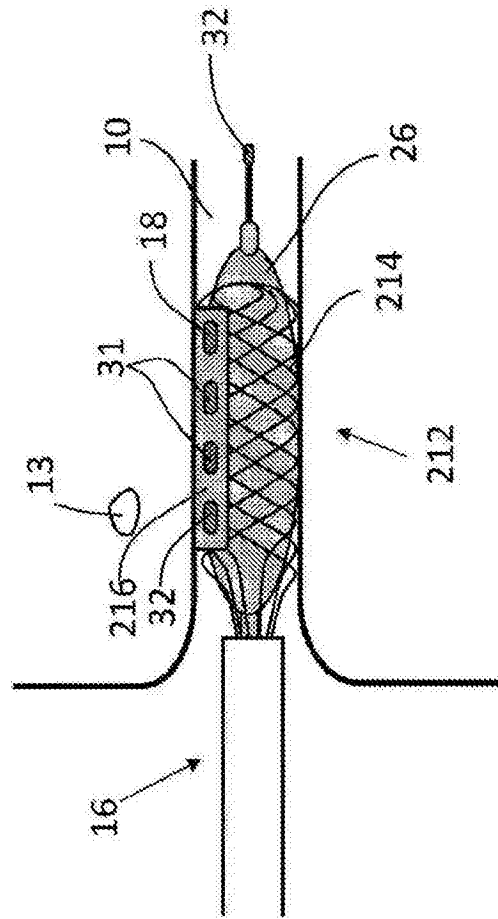


图42

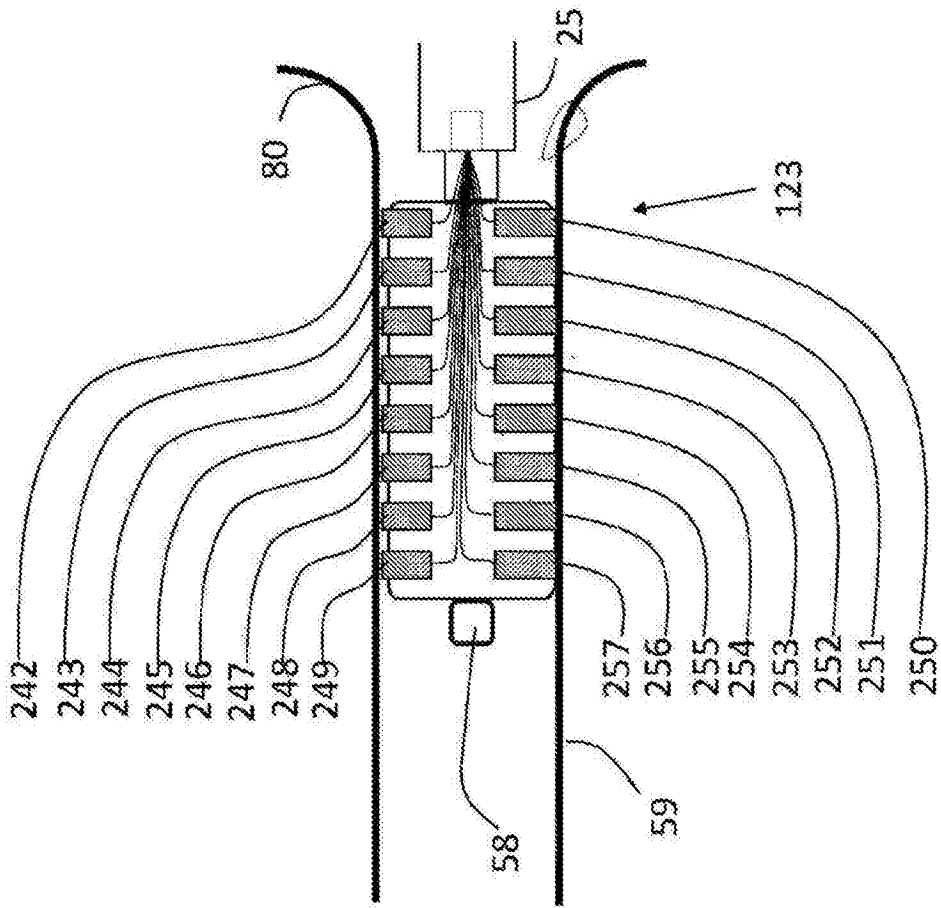


图43a

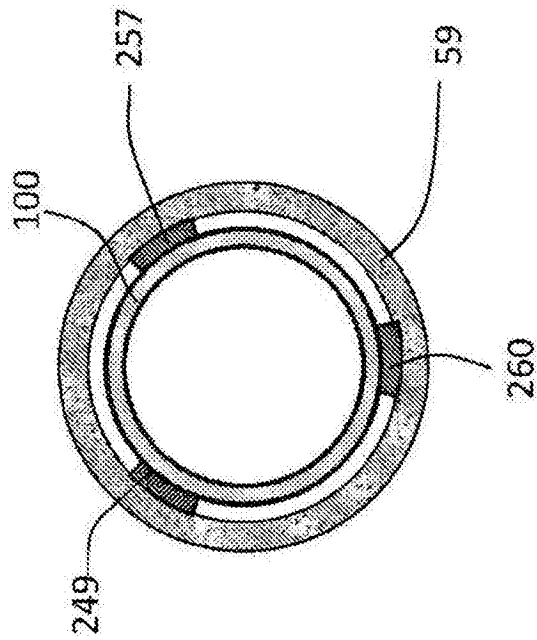


图43b