

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-533890

(P2004-533890A)

(43) 公表日 平成16年11月11日(2004.11.11)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 29/02	A 6 1 M 29/02	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/00	A 6 1 B 17/00 3 2 0	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 81 頁)

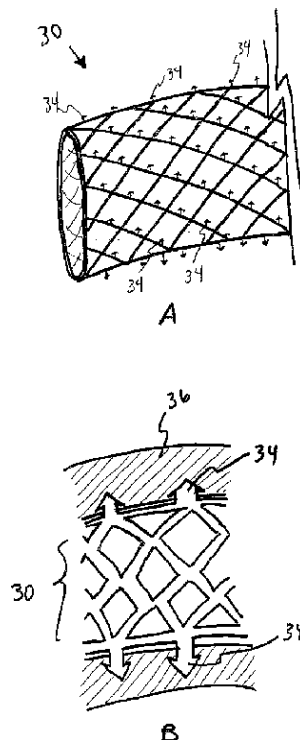
(21) 出願番号	特願2003-509964 (P2003-509964)	(71) 出願人	598034960 トリカーディア, エル. エル. シー, アメリカ合衆国ミネソタ州, エクセルシア ー, ベイビュー プレース 6420
(86) (22) 出願日	平成14年7月8日 (2002.7.8)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月6日 (2004.1.6)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/021774	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02003/003948	(72) 発明者	シュワルツ, ロバート エス. アメリカ合衆国 ミネソタ 55331, エクセルシアー, ベイビュー プレイ ス 6420
(87) 国際公開日	平成15年1月16日 (2003.1.16)		
(31) 優先権主張番号	60/303, 573		
(32) 優先日	平成13年7月6日 (2001.7.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗不整脈デバイスおよびその使用方法

(57) 【要約】

不整脈を処置、予防および終結するための装置および使用方法が開示される。特に、この装置は種々の組織および構造の中またはそれらの上に移植可能であり、そしてこの装置は異常なインパルスを伝播することを防ぐかまたは遮断するために使用される。本発明の種々の方法は、インパルスを短絡すること、線維増多を誘導すること、組織除去することまたは炎症を誘導することによって不整脈に取り組むために使用され得る。さらに、このデバイスおよび方法はまた、動脈瘤を処置するために使用され得る。このデバイスはまた、高血圧を処置しそして血圧レギュレーターとして機能する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

不整脈を処置する方法であって、該方法は、以下：

標的部位に処置デバイスを送達する工程；

該デバイスの形状を該標的部位の形状に適合するように該デバイス进行操作する工程；

該標的部位における組織構成を改変する工程；

該組織構成の改変が進行することを可能にしてその結果、該組織を電氣的に分断することを生じる応答を誘導する工程；および

該処置デバイスを該標的部位に移植しておく工程；

を包含する、方法。

10

## 【請求項 2】

前記標的部位に処置デバイスを送達する工程が該デバイスを体腔に送達する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記標的部位に処置デバイスを送達する工程が該デバイスを肺静脈に送達する工程を含む、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記標的部位に処置デバイスを送達する工程がステントを前記肺静脈に送達する工程を含む、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記標的部位に処置デバイスを送達する工程が該デバイスを肺静脈口に送達する工程を含む、請求項 2 に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

前記標的部位に処置デバイスを送達する工程がステントを前記肺静脈口に送達する工程を含む、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記デバイス进行操作する工程が、さらに前記標的部位を該デバイスの形状に適合させて、前記口を該デバイスの腔へと導く、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

標的部位に処置デバイスを送達する工程が該デバイスを左心房に送達する工程を含む、請求項 2 に記載の方法。

30

## 【請求項 9】

前記処置デバイスを標的部位に送達する工程がステントを前記左心房に送達することをを含む、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記組織構成を改変する工程が該組織を引き伸ばすことによって実施される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記組織を引き伸ばすことが組織裂傷を生じない、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記組織を引き伸ばすことが組織裂傷を生じる、請求項 10 に記載の方法。

40

## 【請求項 13】

前記組織を引き伸ばすことが器官虚血を生じる、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記組織を引き伸ばすことが線維増多を生じる、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記組織構成を改変する工程が前記組織の少なくとも一部分を機械的に損なうことを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記組織を機械的に損なうことが前記処置デバイス上で固定された尖端構造を用いて該組

50

織を貫通することを含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記組織を構成を改変する工程が前記組織の少なくとも一部分を機械的に変化させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記組織の少なくとも一部分を機械的に変化させることが、口部の形状を歪ませその結果、口部位における心房細胞を前記デバイスの腔内で再配置することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記組織構成を分断する工程が生物活性因子を該標的部位に導入することを含む、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 20】

前記生物活性因子が金属コーティングを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

1 より多くの処置デバイスが1つより多くの標的部位に送達される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の方法であって、ここで、前記標的部位が右肺静脈口、左肺静脈口、右肺動脈口、左肺動脈口、右肺静脈、左肺静脈、右肺動脈、左肺動脈、冠状静脈洞、動脈組織およびこれらの任意の組合せからなる群より選択される、方法。 20

【請求項 23】

前記標的部位における組織構成を改変する工程が炎症を誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記標的部位における組織構成を改変する工程が線維増多を誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

前記標的部位における組織構成を改変する工程がエラスチン合成によって引き起こされるエラストスを誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 26】

前記標的部位における組織構成を改変する工程が前記組織のカルシウム沈着を誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 27】

前記標的部位における組織構成を改変する工程が細胞増殖を誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

前記標的部位における組織構成を改変する工程がコラーゲン形成を誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

前記標的部位における組織構成を改変する工程が細胞外変化を誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 30】

前記標的部位における組織構成を改変する工程が治療薬物を誘導することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

組織における、伝導特性、電気的接続特性および伝播特性を改変するためのデバイスであって、該デバイスは、以下：

生体適合性材料からなる構造プラットフォームを備え、

該プラットフォームが標的組織部位の形状に対して適合可能であり；

該プラットフォームが該標的組織における線維性応答を誘導するような大きさおよび形状である処置コンポーネントを有し、そして、  
該処置コンポーネントが該不整脈を十分に取り除くための十分に線維性の応答を生じるように配置されている、  
デバイス。

【請求項 3 2】

前記プラットフォームが前記標的組織に圧力をかけて多くても最小のギャップにしておく、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 3 3】

前記構造プラットフォームが移植可能な肺静脈支持構造である、請求項 3 1 に記載のデバイス。 10

【請求項 3 4】

前記処置コンポーネントが前記肺静脈支持構造の外表面に固定された先端構造を備える、請求項 3 3 に記載のデバイス。

【請求項 3 5】

前記構造プラットフォームが肺静脈ステントである、請求項 3 3 に記載のデバイス。

【請求項 3 6】

前記構造プラットフォームが冠状静脈洞ステントである、請求項 3 3 に記載のデバイス。

【請求項 3 7】

前記構造プラットフォームが心静脈ステントである、請求項 3 3 に記載のデバイス。 20

【請求項 3 8】

前記構造プラットフォームが動脈組織ステントである、請求項 3 3 に記載のデバイス。

【請求項 3 9】

前記構造プラットフォームが肺動脈ステントである、請求項 3 3 に記載のデバイス。

【請求項 4 0】

前記構造プラットフォームが移植可能な冠状静脈洞支持構造である、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 4 1】

前記構造プラットフォームが移植可能な心静脈支持構造である、請求項 3 1 に記載のデバイス。 30

【請求項 4 2】

前記構造プラットフォームが移植可能な動脈支持構造である、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 4 3】

前記構造プラットフォームが移植可能な肺動脈支持構造である、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 4 4】

前記構造プラットフォームが肺静脈の実質的な内部形状に適応可能である、請求項 3 1 に記載のデバイス。

【請求項 4 5】

前記処置コンポーネントが治療物質を含む、請求項 3 1 に記載のデバイス。 40

【請求項 4 6】

前記処置コンポーネントが複数の先端構造を含む、請求項 4 5 に記載のデバイス。

【請求項 4 7】

器官の標的組織部位における組織を改変するデバイスであって、該デバイスは、以下：  
少なくとも 1 つの展開プラットフォームを備え、  
該展開プラットフォームが該標的組織部位における材料組織応答を誘導するように配置された処置コンポーネントを備え、そして  
該処置コンポーネントが該器官に関する所望の治療目的を達成するために該器官の局所的な生理学的特性を改変するのに十分な材料組織応答を誘導するように配置されている、 50

デバイス。

【請求項 4 8】

前記器官が心臓および関連する心肺血管を含む、請求項 4 7 に記載のデバイス。

【請求項 4 9】

前記組織部位が肺静脈に関連する組織を含む、請求項 4 8 に記載のデバイス。

【請求項 5 0】

前記組織が肺口部を含む組織を含む、請求項 4 9 に記載のデバイス。

【請求項 5 1】

前記治療目的が前記標的組織の電気的分離である、請求項 4 8 に記載のデバイス。

【請求項 5 2】

前記器官が腹大動脈を含む、請求項 4 7 に記載のデバイス。

【請求項 5 3】

前記治療目的が、動脈瘤部位における前記基幹の構造整合性の増大を含む、請求項 5 2 に記載のデバイス。

【請求項 5 4】

前記材料組織応答が線維性応答である、請求項 5 3 に記載のデバイス。

【請求項 5 5】

前記治療目的が、前記標的組織部位における前記組織の弾性を増大する、請求項 5 2 に記載のデバイス。

【請求項 5 6】

前記展開プラットフォームが体腔支持構造である、請求項 4 7 に記載のデバイス。

【請求項 5 7】

前記体腔支持構造がステント様構造である、請求項 5 6 に記載のデバイス。

【請求項 5 8】

前記体腔支持構造が肺静脈への配置のための大きさおよび形状である、請求項 4 8 に記載のデバイス。

【請求項 5 9】

前記体腔支持構造が腹大動脈への配置のための大きさおよび形状である、請求項 4 7 に記載のデバイス。

【請求項 6 0】

前記展開プラットフォームが身体器官の外表面における配置のための大きさおよび形状である、請求項 4 7 に記載のデバイス。

【請求項 6 1】

前記展開プラットフォームが肺静脈の外表面における配置のための大きさおよび形状である、請求項 6 0 に記載のデバイス。

【請求項 6 2】

前記処置コンポーネントが機械的バンプを備える、請求項 5 7 に記載のデバイス。

【請求項 6 3】

前記処置コンポーネントが前記ステント様構造における化学コーティングを備える、請求項 5 7 に記載のデバイス。

【請求項 6 4】

標的部位における材料組織応答を誘導する方法であって、該方法は、以下：

該標的部位に処置デバイスを送達する工程；

該組織と該処置デバイスの処置コンポーネントの接触を確保する工程；

該標的部位における組織と該処置コンポーネントの接触を確保した結果として、該標的部位における該材料組織応答を誘導する工程；

少なくとも治療目的が十分に達成されるまで該材料組織応答が該標的部位において継続させることを可能にする工程；

を包含する、方法。

【請求項 6 5】

10

20

30

40

50

前記組織の電氣的分離の治療目的が達成される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

不整脈の除去を生じる電氣的分離が達成される、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

処置デバイスを標的部位に送達する工程が肺口部を少なくとも含む領域への送達を含む、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記処置デバイスを送達する工程が肺静脈をさらに含む領域への送達を含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記材料組織応答を誘導する工程が線維増多を誘導することを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記材料組織応答を誘導する工程がエラストランスを誘導することを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記組織の構造整合性を増大する工程の治療目的が達成される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 2】

構造整合性を増大させる工程が、動脈瘤の領域において腹大動脈の組織を増強することを含む、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記組織と処置コンポーネントの接触を確保する工程が該組織との薬物の接触を確保することを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 4】

処置コンポーネントの接触を確保する工程が該処置デバイスの機械的バンプを該組織に対して押し込むことを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の対する相互参照)

本出願は、米国仮特許出願番号 60 / 303 , 573 (2001年7月6日出願) (これらの内容は、本明細書中で参考として完全に援用される) の優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

不整脈は、世界中で何百万もの人々を襲っておりそしてこの不整脈は心臓律動の変化に關与して一様でない心拍または心拍速度を生じ、非常に遅い心拍または非常に速い心拍の原因となる異常または誤った拍動として広義に定義される。一般的な型の不整脈(さらに詳細を以下に説明する)としては、徐脈型不整脈および頻拍型不整脈が挙げられ、これらの両方とも代表的にはもともとは心室性または上室性である。

【0003】

徐脈型不整脈は、さらなる詳細に説明されるように、罹患したかまたは損なわれた、洞房(SA)結節、房室(AV)結節、HIS-Purkinjeまたは束の岐(bundle branch)系から生じ得る遅い心拍(鼓動)(例えば、1分間あたり60拍動数未満)である。心室不整脈は、心臓の下心室において始まる不整脈である。対照的に、上室性不整脈は、心臓の寝室の上(例えば、上部の房(すなわち、心房)または中部の領域(例えば、AV結節、またはHIS-Purkinje系の始まり))において始まる不整脈である。心室不整脈または上室性不整脈は、正常な心拍拍動と考えられるもの(例えば、1分間あたり60~100回の鼓動)よりも加速された速度(例えば、1分間あたり

10

20

30

40

50

1000回より多い)によって一般的に特徴づけられる。

#### 【0004】

最も一般的な上室性不整脈は、心房性細動であり、米国単独で1年間あたり20万を超える症例の発生数および2.0/1000米国(US)患者・年という有病率を伴う。心房性細動の機構および特徴をより理解するために、心臓の機械的活動および電氣的活動の一般的な知見が助けとなる。この目的のために、図1に注意を向けることとする。

#### 【0005】

図1は、正常で、健康な心臓10の断面図を示す。この心臓10は、4つの室からなり、電気刺激に供されたときに収縮する筋組織からなる二相性のポンプである。心拍を生じる電気刺激は、SA結節12(これは、右心房16との上大静脈14の接合部に位置付けられる)より開始され、そして、心房を全体に放射状に拡散して心臓の上部の室の筋肉を収縮させてそして血液を心室に送り出す。次いで、この心房から、電気信号が、AV結節18(これは心房間中隔の右後部分に位置付けられる)で収束する。このAV結節18からのインパルスは、次いで、HISの束(bundle of HIS)20(これは、心室間中隔の頂部22で分岐する)へと移動し、そして、中隔の側面のいずれかの下へと心内膜下に作動し、束の枝(bundle branch)24を通して移動する。次いで、この信号は、Purkinje系26へ進み、そして、最終的には心室の筋肉へと進み、そして、心臓の下部の室を収縮させて血液を肺および身体の他の部分へと押し出す。下部分の室の収縮の後に、この洞結節は次の拍動すなわち心拍を開始し、そして、この周期全体が繰り返される。一般的に、心臓10が拍動する速度を決定付けるのは、SA結節12(これはまた、正常な心臓ペースメーカーとして言及される)からの放電の速度である。

10

20

#### 【0006】

心房と心室との間の収縮の同期性(同調性)によって、正常な心拍が生じる。その広義において、心房性細動(AF)は、効果的に拍動または収縮する代わりに、同期性の喪失、それによって、心房の振動(1分間あたり約600回の心拍という速度で拍動する)を表す。心房収縮および心房から心室への電気信号の伝播の喪失によって、しばしば血液が心房および特に心耳において貯留しそして凝固する。この凝固物が心房から無理に移動されるようになると、これは、血流を介して移動し、そして脳へ血液を供給する血管において閉塞を引き起こし得、脳卒中を引き起こす。全ての脳卒中のうちの15%(これは、米国単独において1年間で約90,000の脳卒中であると解釈される)がAFを有する人において生じると推定される。

30

#### 【0007】

AFに対する従来の治療または処置の選択肢としては、投薬、AF抑制および外科手術が挙げられる。投薬すなわち薬物療法は、概して、心臓の上部の室および下部の室が拍動する速度を制御するために使用される第1の処置選択肢である。AFを処置するために使用される従来投薬方法としては、遮断薬(ブロッカー)(例えば、メトプロロールまたはプロパノロール)ならびにカルシウムチャンネル遮断薬(カルシウムブロッカー)(例えば、ベラパミールまたはジルチアゼム)が挙げられ、これらは、AV結節において伝導を抑制しそして無反応性を長期化する。他の投薬(例えば、アミオダロン、イブチライド(ibutilide)、ドフェチライド(dofetilide)、プロパフェノン、フレカイニド、プロカインアミド、キニジン、およびソタロール)を使用して、心臓の電気生理学的状態に作用し正常な静脈洞の律動を維持し、そして、それによってAFを停止し、ある場合にはAFを予防する。抗凝固剤または血液希釈剤(例えば、ワルファリンまたはアスピリン)は、AFを処置するように設計されていないが、これらの医薬品は、しばしば、凝血形成および脳卒中(これは、先ほど議論したように、しばしば、AFに罹患する患者において生じる)の危険性を低減するために使用される。

40

#### 【0008】

AF抑制(しばしば、AFを有する患者に対する第2の処置選択肢である)は、いずれの誤った律動をも前もって阻止するように心臓を刺激するための移植されたペースメーカー

50

を使用して達成され得る。一般に、このペースメーカーは、その正常な固有の速度よりも若干速い速度で心臓を刺激またはオーバードライブさせる。心臓をオーバードライブさせることによって、このデバイスが心臓の速度を制御して、それによって、A Fの潜在的なエピソードを抑制する。

【0009】

A Fについての別の代替的な処置は、外科手術である。一般的に、電気生理学的研究が最初に実施されて不整脈事象を特徴付ける。この研究は、通常、電氣的インパルスの正確な位置および心臓の室に沿った伝導経路を従来のマッピング技術を使用してマッピングする工程を包含する。不整脈を生じている心臓組織を位置づけた後に、この組織を、外科的に改変するかまたは取り除いて、この心臓の異常な電氣的インパルスの伝導を防ぐ。不整脈を処置するために使用される外科的手順の1つの例は、M a z e手順である。

10

【0010】

このM a z e手順は、不整脈の原因となる電氣的パターンまたは伝導経路を遮断するように設計した、心臓切開外科手術または経皮外科手術である。もともとは、J a m e s L . C o x 博士によって開発された、このM a z e手順は、両方の心房において外科的切開部の「メイズ(m a z e)」(これから、この手順の名称が由来する)を注意深く形成して誤った電氣的インパルスの形成および伝導を防ぎ、その一方で心房の機能は依然として維持している工程を包含する。この切開部は、電氣的インパルスを心臓に沿って流すかまたは方向付けて、心臓の心房と心室との間の収縮の同期を維持して、それによって、正常な鼓動(拍動)を生じる。さらに、この切開によって生じた癒痕組織はまた、A Fを引き

20

【0011】

外科的介入(例えば、M a z e手順)は、A Fの処置においては成功を収めたが、これらの手順は、非常に侵襲性であり、多くの手術後の合併症を生じ、長期に及ぶ患者の回復時間を必要として、そして、非常に費用がかかる。結果として、最小の侵襲性の切除技術がより普及しており、かつA Fに罹患している患者にとって外科的介入に対する代替的処置として提供されている。

【0012】

心臓切除技術としては、代表的に、異常な心拍を生じる心臓組織および電氣的経路の除去または破壊が挙げられる。概して、心臓切除はより費用がかからず、殆ど副作用もなく、そして侵襲性の手順と比較して患者にとってより短い回復時間しか必要としていない。心臓切除手順が実施され得る種々の方法が既存である。これらの方法およびエネルギーモダリティとしては、冷凍切除法、高周波(R F)切除法、レーザー切除、マイクロ波、気化、バルーン切除、薬物溶離、および光ダイナミック療法(光力学療法)が挙げられる。

30

【0013】

切除手順の間、電気生理学的研究が最初に実施され、不整脈事象を特徴付けかつ不整脈を生じる正確な位置をマッピングする。一旦、これらの部位が同定されると、切除カテーテルをこれらの各部位に導きそして十分な量のエネルギーをその組織を切除するために送達する。結果として、このエネルギーによって、標的化された組織が破壊され、次いで、その組織が不整脈を生じるかまたは伝導すること不可能にするが、その一方で、隣接した健康な組織はインタクトかつ機能的に保たれる。

40

【0014】

特定の不整脈性組織部位を切除することに加えて、代替的な切除手順(例えば、心臓分割(c a r d i a c s e g m e n t a t i o n)手順)が開発され、心臓における誤った電氣的信号を機械的に隔離しかつ再度方向付けている。これらの手順は、代表的には、上述したM a z e手順と類似して、心臓の壁組織において1以上の線形または曲線形の損傷を形成して心臓の室を分割(セグメント化)する工程を包含する。これらの分割された損傷部は、概して、心臓の心房組織において形成されるが、付随する経路(例えば、冠状静脈洞に沿った隣接領域の壁を介する経路)がまた、生じる。

50



## 【0015】

不整脈（特に、AF）をマッピングし特徴付けることにおける進歩は、AFの機構に対する多くの洞察を提供している。連続的な電気信号活動の比較的大きな、円形波（circular wave）（すなわち、マクロ再入回路（macro reentrant circuits））がAFに罹患している患者において生じている心臓の左心房および右心房における少なくとも6つの異なった位置が存在することが研究によって示されている。近年、これらの再入回路または再入ウェーブレットが、肺静脈の周辺の限定された領域に対して実際に制限され得ることが決定された。換言すると、いくつかの形態のAFは自発的な発動の単一の集中によって誘発され得る。結果として、いくつかの手順が開発され、それによって、1以上の切除セグメントまたは損傷が組織において形成されて肺静脈を隔離してそれによってAFを生じる電氣的インパルスをブロックする。

10

## 【0016】

カテーテルに基づく切除手順は、従来 of 外科的 手順よりも低い侵襲性であるが、生じる可能性がある種々の合併症が存在する。可能性のある合併症の例としては、切除による損傷、出血、血腫、心内膜液浸出、および心臓タンポナーデ、この手順の不全、瘢痕形成、および狭窄が挙げられる。さらに、心臓切除後の損傷成熟および瘢痕形成の時間経過は、電氣的絶縁による遅延した発生および手術後の心房性細動の高い発生率を生じる。

## 【0017】

上記の観点において、不整脈を処置するための低い侵襲性デバイスおよびより効果的で効率的な方法に対する必要性が存在する。特に、この方法は、不整脈を処置することにおける非常に高い成功率を有し、そして、副作用または関連する合併症が全く無いように最小であり、そして、従来法によりも迅速に完了され得ることが所望される。さらに、この処置方法はまた、患者の回復時間および医療費を低減するべきである。全体として、本処置方法はまた、患者にとっての快生度を改善する。

20

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0018】

## （発明の要旨）

一般的に、本発明は、組織における伝導特性、電氣的接続特性および伝播特性を改変し、そして/または不整脈を処置するための、移植可能デバイスおよび方法を企図する。このデバイスは、生体適合性材料からなる構造プラットフォームを備え、ここで、このプラットフォームは、標的組織部位の形状に対して適合可能であり得る。さらに、このプラットフォームはまた、その標的組織における線維性応答（fibrotic response）を誘導するような大きさおよび形状になる処置コンポーネントを備え得る。この処置コンポーネントはまた、不整脈を実質的に取り除くのに十分な線維性応答を引き起こすように配置され得る。

30

## 【0019】

本発明はまた、不整脈を処置する方法を企図する。一般に、この方法は、標的部位に処置デバイスを送達する工程およびこのデバイスの形状を標的部位の形状に適合するようにこのデバイスを操作する工程を包含する。この方法は、また、標的部位における組織構成を改変する工程、その組織構成の改変が進行することを可能にしてその結果、その組織を電氣的に分断することを生じる応答を誘導する工程を包含し得る。本発明は処置デバイスを標的部位に移植しておく工程をさらに包含し得る。

40

## 【0020】

さらに、本発明は、器官の標的組織部位における組織を改変するためのデバイスを企図して、ここで、このデバイスは、少なくとも1つの展開プラットフォームを備える。この展開プラットフォームは、この標的組織部位において材料組織応答を誘導するように配置された処置コンポーネントを備え得る。さらに、この処置コンポーネントはまた、この器官についての所望の治療効果を達成するための器官の局所的な生理学的特性を改変するのに十分な材料組織応答を誘導するように配置され得る。

50

## 【0021】

本発明はまた、標的部位における材料組織応答を誘導する方法を企図し、ここで、この方法は、処置デバイスをその標的部位に送達する工程およびその標的部位の組織とその処置デバイスの処置コンポーネントの接触を確保する工程を包含する。この方法はまた、その組織と処置コンポーネントの接触を確保したことの結果としてその標的部位での材料組織応答を誘導する工程、および少なくとも治療目的が実質的に達成されるまでその材料組織応答を継続することを可能にする工程を包含する。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0022】

本発明のその他の特徴および利点は、詳細な実施形態の以下の記載が添付の図面と組み合わせて進行するにつれて理解される。 10

## 【0023】

(発明の詳細な説明)

本発明の1つの好適な実施形態では、ステント形状のデバイス30を用いて不整脈を処置、予防および/または終結させ得る。ここで、用語「ステント」の使用は、限定する意味ではなく、むしろ、読者の便宜および簡潔さのために用いられていることに注意すべきである。一般に、このデバイス30は、精緻な網製品材料(例えば、Nitinol(登録商標)、パネ性質のステンレス鋼、織物繊維など)から製作された「逆ソック(inverse sock)」に似ている。この網製品材料は、自己拡張性であり得、デバイス30を、それが配置される構造に緊密に一致させる。1つの実施形態では、高い空間的頻度の精緻な材料(すなわち、精緻な繊維、細長い要素(以下でさらに詳細に論議される)またはストランド)が、デバイス30を製作するために用いられる。このデザインは、デバイス30に、付加された軸方向一致性および軸方向を横切る方向の能力を提供し、改善された組織接着および適合を生じる。 20

## 【0024】

本発明のデバイスまたは展開プラットフォーム30はまた、長軸方向および軸方向を横切る方向に屈曲するためのその能力により特徴付けられ得る。この能力は、デバイス30を、制限されずに、動脈、静脈、心室またはその他の生物学的標的構造の壁を含む、任意の所望の生物学的形状に一致させる。さらに、デバイス30はまた、半径方向に拡張し、そして変化し得る形状に一致し続けるその能力により特徴付けられ得る。1つの実施形態では、デバイス30は、最大サイズを有し得、これを超えてはこのデバイス30は拡張しない。この形態は、デバイス30が、その中に配置される組織構造36を、所定のサイズを超えて大きくすることまたは拡張することから防ぐ。 30

## 【0025】

図2Aに示されるように、1つ以上の中空突出部34(以下にさらに詳細に論議される)が、デバイス30の外表面上にある。自己拡張、バルーン拡張、またはその他の手段によるデバイス30の半径方向拡張に際し、この突出部34は、図2Bに示されるように、管腔の組織36標的部位中に貫通または包埋される。この突出部は、(図2Bおよび2Cに示されるように)部分的または完全に血管壁を貫通し得、上記構造中またはその上の任意の位置にある任意の細胞へのアクセスを得る。この突出部はまた、薬物送達が企図されないことが所望され得るとき、中空よりむしろ中実であり得る。このデバイス30を係留することに加えて、これら突出部はまた、以下により詳細に記載されるように、種々のその他の機能を供する。 40

## 【0026】

1つの実施形態では、薬物送達バルーン(図示せず)からの注入は、この中空突出部34に、管腔または血管の外膜表面に薬物を導く。次いで、この薬物は、細胞死、線維増多または炎症を引き起こし得、これらすべては、用いられる薬物の型および所望の組織応答に依存して不整脈と戦うために用いられ得る。

## 【0027】

以下により詳細に開示されるように、本発明のデバイス30およびその使用の方法は、制 50

限されずに、不整脈の予防、処置および/または除去を含む種々の治療目的を達成するために設計される。研究により、A Fのいくつかの形態は、肺静脈44または冠状静脈洞中に発生することが示された。より詳細には、A Fの供給源は、心房組織中に生じ、それは、表面上であるか、またはそれが左心房に侵入するとき(すなわち、心房中への血管入口の心門またはその近傍)血管中に内生することが決定された。さらなる参照は、肺静脈44に特定してなされるが、その他の血管(例えば、冠状静脈洞、大動脈、腹大動脈、肺動脈、心房、脳血管など)もまた、本発明の範囲内に含まれることが理解される。

**【0028】**

標的部に配置されるとき、好ましくは、デバイス30は拡張された状態にあり、肺静脈上の心房細胞の電氣的活性および伝導度をなくするかまたは中和し、その結果、A F刺激が、(心房細胞を切除することにより)妨げられるか、またはインパルスが心房中に伝播することを妨げる。原則的に、それは、心門のような解剖学的構造の、管腔または管腔外デバイス30による変形であり、これは、硬化症、細胞死、瘢痕形成、機械的損傷、破傷またはこれら結果の任意の組合せが、インパルス刺激および伝導を攻撃することを可能にする。以下は、心房切除方法のほんの2~3の例である。本明細書では詳細に記載されていないけれども、その他の組織改変および切除方法もまた、請求項に記載の発明の範囲内に含まれることが理解される。

10

**【0029】**

1つの実施形態では、デバイス30(以下により詳細に論議されるように、握持部材ありまたはなし)は、例えば、自己拡張および/またはバルーン拡張により、肺静脈44の管腔内または管腔外側(例えば、外膜上)で外側半径方向に拡張する。あるいは、デバイス30は、心臓の心内膜40または心外膜42表面上で拡張され得る。肺静脈44の正常直径を十分に超えてデバイス30を拡張することは、この血管をひどく伸張させ、これは、組織36の生物学的挙動を変える細胞変化を誘導する。

20

**【0030】**

特に、多くの血管の外表面上に位置し、そして血管壁自身に血液を供給する「脈管の脈管(vasa vasorum)」と呼ばれる血管の精緻なネットワークは、次いで、この過剰伸張により圧縮され、線維増多を生じる。この血管過剰伸張はさらに、これもまた線維増多を誘導し得る、組織/血管虚血およびその他の張力効果を生成し得る。この線維増多は、制限されないで、成長因子(低酸素症誘導性因子-1(HIF-1)、血管内皮成長因子(VEGF)など)およびサイトカイン類を含む多くの機構により誘導され得る。

30

**【0031】**

過剰伸張により誘導された線維増多と組み合わせられた、心房細胞への血液の欠如は、心房細胞を不活性にする。しかし、過剰伸張領域から上流の影響されない細胞はなお、刺激ポテンシャルを生成し得る。これらの細胞はなお、刺激を生成し得るが、それは、影響された細胞と電氣的に脱係合した線維増多に起因して、静脈中および/またはその上の線維増多領域を通じて伝播することはできない。

**【0032】**

血管過剰伸張、またはその他の機械的組織変化は、最初に、デバイス30の展開により達成される。しかし、継続的または慢性的過剰伸張は、血管内に特大のデバイス30を単に維持することにより達成され得る。従って、過剰伸張その自身もまた、伸張プロセスに単に起因する外膜および/または中膜線維増多を誘導するために十分であり得る。

40

**【0033】**

デバイス30により誘導される線維増多の目的は、数倍であり得る。1つの実施形態では、この線維増多は、器官または総本体拡張を機械的に防ぐために供され得る。例えば、デバイス30の構成部材は、特定の程度までのみ拡張するように仕立てられ得る。組織36中に形成される線維増多は、この組織にデバイス30をきつく付着または「接着」するように機能する。さらに、この線維増多は、目的の組織を、支持構造/デバイス30に係留するため、そしてさらに、この組織中にこのデバイスを完全に一体化さえするために供さ

50

れる。従って、生物学的構造のさらなる拡張は、このデバイス30の機械的性質に起因し、かつ線維増多自身に起因して（これは、発生かつ増殖して、機械的拡張をさらに阻害するコラーゲンを含む）妨げられる。

【0034】

あるいは、この拡張可能なデバイス30からの線維性応答は、組織36が、その全体の構造的強度をなお増加しながら、正常組織（または身体器官）機能を維持するに十分な柔軟性を保持することを可能にし得る。例えば、線維増多は、心室の壁を強化するため、デバイス30がこのチャンバ/構造の内側に配置されるとき、この心室がなお収縮し、動きかつその正常機能を果たしながら、誘導され得る。しかし、この線維増多はまた、特定の所定のサイズを超える心室拡張を防ぐ。一般に、このタイプの柔軟な線維増多組織の材料構造は、コラーゲンよりエラスチンおよびその他の柔軟な材料を含む。

10

【0035】

あるいは、この線維性増多応答は、ネガティブな改造または縮小を引き起こす重篤な程度まで刺激され得る。この応答は、当業者に周知であり、創傷縮小または収縮を促進する天然の癒痕形成を生じる。線維性増多縮小の量は、デバイス材料、構造およびその他の成分により制御可能であり、そして改造なしから小/中/大量のネガティブ改造（縮小を生じる）の範囲であり得る。これは、腹大動脈または脳血管におけるような、動脈瘤の拡張を防ぐことにおいて特に有用であり得る。改造の程度は、予め選択された適用および所望の応答に基づく。

【0036】

デバイス拡張に加えて、デバイス材料および構造はまた、最終的な組織応答および/または治療目的の細胞特徴および生物学的特徴を生物学的に案内するために用いられ得る。例えば、このデバイス30は、極めて可撓性かつ粘-弾性である、組織中のエラスチン性（*elastance*）またはエラスチンのリッチな線維性増多（例えば、エラスチン合成および細胞増殖を刺激する）を誘導するために構成され得る。あるいは、このデバイスは、このような生体吸収性組織36の必要性を模倣し得る密にパックされたコラーゲンの成長を刺激するために構成され得る。コラーゲンの場合、この誘導された組織36は、極めて非弾性であり、そして、それ故、組織およびデバイス拡張を防ぐ。従って、エラスチンおよびコラーゲンの同時組み合わせを誘導することは、組織36およびデバイス30の両方に、任意の範囲の機械的性質を刺激し得る。

20

30

【0037】

代替の実施形態では、このデバイス30は、線維性増多およびその細胞充実度の生物学的特徴を制御するために構成され得る。例えば、デバイス構造および/または材料に起因して、高度に細胞性の癒痕が形成され得るか、またはより少ない細胞の組織が生成され得る。本発明の別の実施形態において、このデバイス30は、より少ないコラーゲンまたはエラスチン成長であって、かつ増加したグルコース（*glycose*）-アミノ-グリカンおよびその他の細胞外マトリックス生成成分を刺激する材料でコートされ得る。

【0038】

線維性増多を誘導するための多くのさらなる方法があり、それによって、組織36を通る異常インパルス伝導を防ぐ。過剰伸張損傷に加え、以下にさらに論議されるように、炎症および毒性もまた、用いられ得る。

40

【0039】

炎症で誘導された線維性増多は、血管中に部分的にか、または完全に貫通するブロングまたは組織グラブ（*grabber*）34を有するデバイス30の実施形態を用いて達成され得る。このブロング34の表面上に位置する化学的刺激物は所望の炎症を引き起こし、そして、それによって、心房組織36中に線維性増多を誘導する。一般に、この線維性増多は、三次元構造中およびその周りに生じ、そしてそれ故、最終的な線維性増多形態を案内/決定するのは、デバイス30の構造的形態である。以下により詳細に論議するように、このデバイス30は、いかなる随意の形状、サイズおよび密度でも構成することができ、そして1つ以上の種々の化学薬品/薬剤/物質を含み得る。あるいは、このデバイス3

50

0 は、内表面に対してのみ配置することができ、そして組織切除がなお、生物学的構造の外表面上で生じ得る。

【0040】

代替の実施形態では、プロング34の先端部のみが化学的刺激物でコートされ、各プロング34の茎の残りはコートされず、そしてそれ故、不活性である。さらに、プロング34の内部は、静脈の外側領域中に溶出し、それによって不整脈の開始または進行を防ぐ線維性応答を徐々に誘導する、さらなる化学的刺激物を収容し得る。このような化学的刺激物の例は、制限されずに、金属の銅、亜鉛、タルク、ポリマー、薬物溶出ポリマー、テトラサイクリンまたその他の線維性増多誘導性物質を含む。

【0041】

本発明の別の実施形態では、毒性物質がまた、線維性増多を誘導するために用いられ得る。この物質は、送達デバイスおよび/または任意の先に開示の方法により、デバイス30によって組織36中に放出され、そして心房細胞を殺傷するか、またはそれらの脱極性化および/または伝導を防ぐ。従って、生じる線維性増多または瘢痕は、細胞刺激および/またはインパルス伝播を阻害し、そして、それによって不整脈を防ぐか、または終結する。毒性物質の例は、制限されずに、金属の銅、亜鉛、ポリマー、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、テトラサイクリン、タルク、または線維性増多を誘導し得る任意のその他の化学的物質/薬剤/物質を含む。

【0042】

肺静脈44の心房入口、または任意のその他の血管の入口近傍における従来のステント形状デバイス30の使用は、一般に、半径(すなわち、外向きに軸を横断する)方向に、心門-心房入口解剖学的構造をゆがめる。先に論議されたように、この形態は不整脈を攻撃することで有効であり得る。なぜなら、細胞/組織の死または線維性増多は、AFの伝導/刺激を首尾よく中断し得るからである。いくつかの例では、線維性増多プロセスから逃れ得る心門壁から上および下に伸長する細胞が存在し得る。このような事例では、すそ広がりデバイスが用いられ得る。

【0043】

図3Aおよび3Bを参照して、本発明のデバイス30の別の実施形態は、1つ以上の外側に広がる部分46を含む。患者内に配置されるとき、このすそ広がり端部46は、心門または静脈-動脈界面に、またはその近傍に位置する。デバイス30を係留することに加えて、このデバイス形態はまた、組織を心門中に引き寄せ、そして、そうすることで、細胞が、死滅または線維性増多いずれかにより、伝導することを停止する。必然的に、心門のゆがみは、インパルスの心房組織36中への伝播または伝導を防ぎ、そして、それによって、不整脈を終結する。

【0044】

この組織および/または心門の幾何学的形状の機械的ゆがみは、事実上、心門をデバイス30の管腔中にもたらず。換言すれば、心門部位で先には心房内にあった細胞は、デバイス30の機械的支持により作成された新たな管腔内に再位置決めされる。

【0045】

図3Cに示される別の実施形態では、デバイス30のすそ広がり端部46は、心房50中に伸長するリップまたはリング48をさらに備え得る。従って、このリング48は、心門を超えるインパルスの伝導および/または発生を防ぐために機能し、そうすることで、AFを終結させるか、またはその心房組織中への伝導を防ぐ。

【0046】

一般に、本発明のデバイス30は、静脈のみならず、心門を伸張するために機能する。この伸張は、血管壁内の張力、および毛細血管形態または脈管の脈管のいずれかにおける血液供給の圧縮を生じる。この生じる圧縮は、組織虚血およびその他の張力影響をさらに生成し得、そして電氣的インパルス生成および伝導を中断するための線維増多および/またはコラーゲン/マトリックス形成を誘導する。以下にさらに詳細に開示されるように、毒性または炎症性薬剤がまた、本発明のデバイス内に含まれ得、不整脈を防ぎ、処置し、お

10

20

30

40

50

よび / または 終結する。

【0047】

圧縮力単独で炎症応答を誘導し得るが、自由な心房壁と連絡するデバイスにつながれた静脈の解剖学的構造、およびこの2つの構造間の相対的運動はまた、刺激能力および炎症を誘導し得る。あるいは、このデバイス30はまた、この相対運動を防ぐか、または変化させ得る。しかし、これらの事例においてさえ、インパルス誘導および伝導はなお、中断されるか、またはなくされ得る。

【0048】

組織圧縮、組織損傷または化学薬品 / 薬剤を經由して線維増多を誘導することに加え、本発明のデバイス30はまた、静脈または動脈の外膜または外側領域中の細胞の増殖を刺激するために用いられ得、ここで、電氣的に活性な細胞が居住するか、および / または伝導が生じる。動脈 / 静脈の種々の組織層の概略が図4に示される。一般に、血管52は、3つの層または「膜 ( t u n i c ) 」を含む。内膜54は、内側内皮細胞層56 ( すなわち内皮 )、内皮下連結組織58、および弾性組織60 ( 内部弾性線維 ( e l a s t i c a i n t e r n a ) ) を含む。対照的に、中膜62は平滑筋を含み、そして外膜64は、連結組織を含む。

10

【0049】

本発明のデバイス30および / または方法により刺激された細胞増殖は、線維性組織、線維芽細胞、筋線維芽細胞、および不整脈を生じる電氣的活性細胞を隔離するために供されるその他の細胞外マトリックス要素からなる。従って、切除技法によるように、細胞は必ずしも殺傷または損傷される必要はない。さらに、( 線維芽細胞、線維細胞、コラーゲンおよび細胞外マトリックス形成を含む ) 線維増多の増殖および刺激は、内膜54内を含む、血管壁中いたるところに生じる ( すなわち、経壁効果 ) 。

20

【0050】

細胞増殖およびその他の経壁効果は、動脈または静脈の壁内に誘導された伸張および張力から生じる。壁が比較的薄いと仮定して、血管壁内の張力は、L a P l a c e の法則 :  $T = P \times R$  ( ここで :  $T$  = 壁張力、 $P$  = 構造内の圧力、および  $R$  = 構造の半径 ) によって支配される。

【0051】

先に開示されるように、張力は、動脈または静脈の、脈管の脈管の崩壊を生じ得、それによって、血管を虚血にする。また、この張力が高過ぎる場合、血管に対する損傷または破傷 ( 付与される張力に依存して小 ~ 大 ) が生じ得る。しかし、このような張力はまた、線維性組織の増殖を実際に刺激し得ることが示されている。従って、張力または損傷 ( 組織破傷ありまたはなし ) の量を制御することにより、線維増多および増殖の程度がまた制御され得る。さらに、組織増殖は、代表的には、作成される張力および損傷に比例する。

30

【0052】

広く広がる細胞死を促進し、そして血管狭窄が生じる点まで内膜54の厚化を生じさせる ( 切除手順の付加的合併症 )、従前の切除技法のようにではなく、本発明のデバイス30は、損傷を注意深く制御し、そしてそれ故、このような狭窄を刺激しない。例えば、デバイス30の経壁効果および関連する方法は、線維増多をもつ外膜に影響し得る ; しかし、内側管腔は、相対的に影響されないままである。さらに、インプラント30により提供される機械的および / または構造的支持は、管腔を制限する線維増多 ( これはまた一般に狭窄を誘導する ) の問題をさらに制限またはなくする。

40

【0053】

( 参照番号66により示されるような ) 鋭利点における高せん断が、例えば、図4Aに示されるように、デバイス30を用いて組織36上の種々の点において配置され得、それ故、内膜54から外膜64に経壁的に伸びる局在化された線維増多を作製する。これらの病巣領域は、次いで、線維性組織およびマトリックスの非不整脈 / 非伝導性質に起因する伝導隔離 / ブロックを作成するために用いられ得る。従って、不整脈インパルスの伝導または生成を防ぐのはこの線維増多組織である。

50

## 【0054】

あるいは、このデバイス30はまた、炎症誘導により線維増多を誘導するために用いられ得る。この炎症の次の治癒は線維増多の長期間の原因であることが決定された。この炎症は、純粋に機械的（例えば、ストレス；張力）または化学的（例えば、銅および/または亜鉛コーティング；炎症性薬剤コーティング）であり得る。以下により詳細に記載されるように、化学的薬剤がまた、デバイス送達の前または後に、（局所薬物送達バルーンのような）局所送達機構によって標的部位に送達され得る。炎症に対する身体の応答は、炎症を攻撃することであり、それによって不規則信号の伝導または生成を防ぐ、過剰の間質性線維性組織を生成する。

## 【0055】

線維増多を誘導することに加え、本発明はまた、肺静脈44のような血管内の外膜領域の石灰化を誘導するために用いられ得る。この石灰化プロセスは、軟組織を硬化するために機能し、これは、心房インパルスの電氣的伝導を中断し、そしてそれ故、AFインパルスが心房に広がることを防ぐ。さらに、冠状静脈洞が不整脈回路に関与する場合、冠状静脈洞の石灰化もまた実施され得る。一般に、石灰化は、不整脈を示す任意の組織領域において誘導され得る。

10

## 【0056】

石灰化を誘導する1つの方法は、患者から直接血液を採り、そしてそれを血管壁中に注入することである。あるいは、この血液は、例えば、遠心分離または重力による沈降の方法により濃縮され得る。赤血球は、石灰化の明らかな誘導剤であるので、血液は最初、これらの赤血球を分離するために濃縮される。次に、十分な量の赤血球が血管の壁中に次いで直接注入される。その結果、組織36は、相対的に硬化されるか、または石灰化に起因して非柔軟性になり、それによって、不規則脈伝導を抑制または終結する。

20

## 【0057】

上記で論議された注入は、（Boston-Scientific Corp.により製造された）注入器（Infiltrator）のような、局所薬物送達カテーテルを用いて達成され得る。この注入器は、ニードルを通じ、そして血管の壁中に、注入物を送達し得る小ニードルを有する。しかし、注入プロセスの間にニードルが血管壁を解剖しないように注意すべきである。従って、小解剖がより有益であり得、そしてより大きな解剖に比較してより高い石灰化容積を誘導する。

30

## 【0058】

本発明の代替実施形態では、デバイス30はまた、動脈瘤の生長/拡張を防ぐか、または遅延するために用いられ得る。一般に、デバイス30は、線維増多およびコラーゲン沈着を作成し、そして動脈瘤の細胞充実度を促進して血液動力学的にそれを安定化し、それによって成長および破裂を防ぐ。これは、線維増多の層で治癒する一時的な炎症反応をまず生成することにより達成される。得られる線維増多は、デバイス30を動脈壁に付着し、そして生物学的-技術的ハイブリッド組合せの長期間安定化を提供する線維増多を持続する特徴である、細胞充実度を含む。

## 【0059】

このデバイス30の実施形態は、自己拡張機構（先に記載のものと類似であり、そして以下にさらに詳細に記載される）によるか、またはバルーン拡張機構を経由してのいずれかにより拡張する皮下インプラントを含む。このデバイス30は、優れた長軸方向および軸方向を横切る方向の可撓性をさらに示し得、それを血管壁に最適に一致させることを可能にする。従って、デバイス30は、動脈瘤の壁に対してデバイス30を効率的に押し付ける支持構造を提供し、動脈瘤の拡張および破壊の両方を防ぐ。線維増多は、デバイスを血管壁に不可逆的に付着するために役に立つ。

40

## 【0060】

一般に、種々のデバイス形態を用いて、動脈瘤を処置、予防および終結させ得る。例えば、デバイス30は、炎症応答を誘導する（先に記載のものと類似であり、そして以下にさらに詳細に記載される）化学薬品でコートされ得る。さらに、このデバイス30はまた、

50

精緻な網製品またはメッシュと組み合わせた大きな構造成分を含み得る。この形態は、動脈瘤の内表面の改良された被覆を提供し得る。従って、炎症性材料が、血管の内膜に対して押されるか、または接触するとき、これは、引き続く炎症応答を誘導する。さらに、この材料は、特定の点にのみ広がるようにされ得、そして次に極めて強く／剛直になり、それによってデバイス30および／または動脈瘤のさらなる拡張を制限する。

**【0061】**

代替の実施形態では、デバイス30単独の材料構造または形態が、厚化応答（例えば、細胞充実度）を刺激するか、外膜を虚血にする張力を生成するに十分であり得る。これらの機構は、ステントが血管中に線維増多および新生内膜厚化を誘導する機構に類似であり得る。従って、いくつかの事例では、デバイス30は、所望の線維増多症応答を誘導するために血管壁に対して押されるだけでよい。あるいは、所望の外膜炎症応答を生成するものは、デバイス30のメッシュ／炎症性コーティングの内膜配置であり得る。

10

**【0062】**

上記に記載のデバイス30（および以下にさらに記載されるさらなる実施形態）を用いて、腹大動脈動脈瘤、脳動脈瘤および動脈または静脈構造のすべての末梢動脈瘤のような、種々の動脈瘤を処置し得る。例えば、デバイス30は、小～中サイズの動脈瘤を有する患者の腹大動脈中に配置され得る。このデバイス30はまた、ストラットの機械的特徴により、そしてまた誘導された組織応答の線維増多構造によっての両方で、半径方向拡張を防ぐように構成され得る。結果として、デバイス30は、大動脈壁を線維増多にし、それを細胞の性質にし、壁を厚化し、動脈瘤部位において器官／腹大動脈の構造的一体性を増加し、壁に付着し、および／または拡張を防ぐ。従って、動脈瘤は、サイズが「凍結され」、そして成長を継続することができない（すなわち、制限されたデバイス拡張がまた、動脈瘤拡張を制限する）。この結果は、将来の外科的修復の必要性をなくし、そして、さらに動脈瘤成長の予防となる。

20

**【0063】**

上記に記載の腹大動脈の動脈瘤に類似して、脳動脈瘤もまた、本発明のデバイス30を用いて処置され得る。デバイス30は、一般に、サイズはより小さく、動脈瘤部位における器官の構造的一体性を強化し、そしてそれ故、得られる厚化壁構造（すなわち、細胞充実度）に起因して、拡張および破壊の両方を防ぐ。

**【0064】**

本発明のデバイス30は、種々のさらなる適用において使用され得る。1つの実施形態において、デバイス30は、退化し始めている静脈移植片内（例えば、伏在静脈の移植片）に配置され得る。デバイス30は、デバイス材料および／または組織の層36で、静脈移植片を「再裏打ち」するよう機能する。一般に、材料の密度は、産生される細胞充実性および新内膜（neointima）の量を決定する。

30

**【0065】**

代替の実施形態において、デバイス30は、静脈内に配置されて、静脈の大きさを「収縮」させ、これによって、静脈弁の開存性を回復させ得る。なお別の実施形態において、デバイス30は、心房全体を円形にするように配置され、これによって、線維性組織が発達するにつれて完全な内部支持を提供し、そして正常な心房収縮を回復／維持する。別の実施形態において、デバイス30は、1つ以上の心房リングとして、心臓の内部に配置され得る。デバイス30によって誘導される線維性組織の増殖は、所望でない心房拡張を防止し得るのみでなく、AFをもまた終結させ得る。代替の実施形態において、内部に移植されるデバイス30は、心臓内を囲むリングの形成を促進し、これは、心室の梗塞、およびいくつかの例においては、心室の再造形を予防する。

40

**【0066】**

別の実施形態において、本発明のデバイス30は、弾性バンドの、能動的な（すなわち、エネルギーを必要としない）、そして経皮的に移植可能なデバイス30であり得、これは、標的組織として移植される場合に、心房の衝撃吸収材として機能する。例えば、心室または他の構造体内に配置される場合、デバイス30は、その構造体の弾性（すなわち、直

50



線的または他の任意の単純な数学的関数であり得る固定された様式の、その構造体の圧力 - 体積関係)を改変する。

【0067】

デバイス30のこの実施形態の機械的特徴および機能的特徴をよりよく理解するために、血流および血圧ならびにこれらの血管/器官に対する影響を一般的に再検討することが、役に立つ。

【0068】

一般に、拍動性の流れが、抵抗型であるのみの構造体において開始される場合には、血液の圧力および流れは同相である(すなわち、これらの間の位相角が0である)。しかし、ヒトの脈管構造内での血流は、湾曲、分岐および脈管のコンプライアンスによって、さらに複雑にされる。従って、正常なヒトの動脈および大容量の血管は、抵抗型であるのみの構造体ではない。これらの器官における圧力 - 流れ関係は、部分的に容量型である。なぜなら、これらの器官の壁は、血液のポンピングと共に拡張および収縮するからである。その結果、圧力および流れの位相が異なり、そして特に、流れは、代表的に、拍動性の波形(例えば、各心臓周期と共に心臓によって大動脈に排出される血液のポースによって引き起こされる波形)のための圧力を導く。

10

【0069】

ヒト脈管が加齢するにつれて、この脈管は、かなり硬くなり、より抵抗型であるのみの(コンプライアンスの低い)構造体になる。このことは、動脈の剛性のみ起因して、血圧が上昇することを意味する。心臓は、各鼓動においてより大きな動きに拡張して、血液を体全体にわたってより高い圧力でポンピングしなければならない。動脈の剛性は、高血圧の主要な原因であり、そして長期間にわたって、高血圧症が処置されない場合、心不全の原因である。文字通り数百万もの人々が、高血圧症および心不全の処置中である(代表的に、医薬を用いる)。

20

【0070】

本発明のデバイス30は、弾性であり、そして大動脈または大きい血管内に配置される場合、剛性に、硬くなり、そして高血圧症を引き起こす加齢心臓血管系に、弾性を回復させる(先に議論され、そして以下にさらに詳細に議論されるように)。移植可能なデバイス30の適用圧力 - 体積関係が近似的に非線形である場合、このデバイスは、「血圧調節機(血圧レギュレータ)」になる。従って、デバイス30は、予め規定された制限までの任意の血圧を可能にするが、排出される血液の体積を蓄積するために拡張することによって、制限する血圧より高い血圧を防止し、そして圧力上昇を防止する。向心性の循環に容量型のベクトルを回復させることによって、デバイス30は、実際に、薬理学なしに血圧を低下させる。

30

【0071】

一般に、デバイス30は、圧力に比例して体積を吸収し、そして迅速な周波数応答を有する、受動的な水カシステムとして機能する。1つの実施形態において、デバイス30は、動脈の内部に成長してこの脈管の一部となる、足場(例えば、ステント様の構造を有する)として構築される。実際に、デバイス30は、移植後に「動脈衝撃吸収材」として機能する。以下は、高血圧症を処置するために使用されるデバイス30の種々の実施形態のいくつかの例である。

40

【0072】

1つの実施形態において、図5Aに示されるように、ステント様デバイス30は、2つの同心状の管状形状部材68、70を備え、これらは、血流/血圧に対する衝撃吸収材として機能する。例えば、血液のポースが心臓から標的部位(ここに、デバイス30が配置される)へとポンピングされる場合、デバイス30の内側部材68は、外側部材70を圧縮し、これによって、排出される血液の体積を、部分的にかまたは全体的に吸収して、系内の正常な圧力を維持する。一般に、圧縮の量は、圧力に比例する;しかし非線形の圧縮 - 圧力関係がまた、独特の特性(例えば、血圧調節)を生じるために、(上記のように)望ましくあり得る。いくつかの例において、吸収される流体/血液の体積は、一回拍出量

50

の20%以上までであり得る。

【0073】

代替の実施形態において、デバイス30は、エラスチン増殖を刺激する周囲の支持構造体上の、線維束であり得る。図8C~8Eに示されるように、デバイス30は、エラスチンまたはエラスチンエピトープで部分的にかまたは完全に覆われ得る。この構成において、デバイス30は、本質的に、脈管/器官36の向心ベクトルを回復するよう機能する。例えば、心臓が、例えば、大動脈に血液のポータルを排出するにつれて、エラスチンは拡張してこの体積を受容し、これによって、血管が剛性である場合(すなわち、デバイス30なし)と同程度まで血圧が高く上昇することを防止する。一般に、拡張の量は、圧力に比例する。

10

【0074】

以下にさらに詳細に議論されるように、デバイス30は、種々の材料から作製され得、そして種々の設計に構成され得る。1つの実施形態において、デバイス30は、材料特徴および/または構造特徴に起因して、完全に弾性であり得る。あるいは、デバイス30は、弾性であり得、そして増殖の際に細胞性を増強する細孔を含み得、その結果、デバイス30は、身体内の生存構造体になる。

【0075】

弾性の圧力-体積の容量型関係を回復させることによって、デバイス30は、心不全を処置するための、受動的な(例えば、電力供給されない)、非薬理学的方法として有用である。このことは、血圧が低下されるからのみでなく、心不全のエネルギーがデバイス30のコンプライアントな性質によって動脈系により効率的に結合されるから、真実である。従って、デバイス30が最小のエネルギー損失で機能する場合、このエネルギーは、より効率的に結合される。

20

【0076】

例えば、図5Bに図示される本発明の1つの実施形態において、1つ以上のばね72(例えば、Nitinol(登録商標)ばね)が、デバイス30の2つの部材68と70との間に配置される。これらのばねは、デバイス30が最小のエネルギー損失で機能することを可能にし、その結果、得られるシステムは、実際にエネルギーを節約する。このことは、心不全の場合に重要な特徴/寄与である。

【0077】

代替の実施形態(図示せず)において、生体適合性のデバイス30は、炎症誘導特徴(例えば、構造的、化学的など)を、デバイス30全体にか、またはデバイス30の一部に備える。この炎症は、さらに、線維増多を誘導し得、この線維増多は、デバイス30を動脈または他の器官の内側に「接着する」ように機能する。

30

【0078】

なお別の実施形態において、デバイス30はまた、ブラダー様のシステムとして機能するよう構成され得る。このシステムは、圧縮可能な特徴を備え得、これは、血圧の増加とともに体積を減少させる。

【0079】

一般的に受動性であるが、デバイス30は、外部からプログラム可能な特定の特徴または機構を備え得る。このような特徴/機構の例としては、可変のコンプライアンス、可変の圧縮性、および可変の拡張性が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、図5Bを参照すると、デバイス30の1つ以上のNitinol(登録商標)ばねは、ばね定数を変化させるために、外部から加熱され得る。ばね定数を変化させることは、デバイスの圧縮性の量を、高血圧により比例する量まで増加(または変化の型に依存して、減少)させ得る。経皮的にNitinol(登録商標)を加熱する能力は、他のプログラム可能な特徴を与え得る。これらの特徴は、本明細書中には開示されないが、当業者に公知であり、そしてまた、特許請求される本発明の範囲に含まれる。

40

【0080】

本発明の別の実施形態において、デバイス30は、フィードバック能力を備え得る。例え

50

ば、本発明のデバイス30は、圧力を測定し得、そして別の移植可能デバイス（例えば、両心室性ペーシングシステム）に、圧力の読み取りを伝達し得る。この構成は、文字通りのリアルタイムフィードバックを可能にして、このシステムにおけるエネルギー伝達および心拍を最適にする。

#### 【0081】

先に記載されたように、デバイス30は、一般に、受動的な、電力供給されないデバイスである。しかし、デバイス30のこれらの通信特徴または感知特徴は、適切に機能するために、電源を必要とし得る。1つの実施形態において、これは、デバイス30の圧縮/拡張能力を介して達成され得る。血圧がデバイス30の圧縮/拡張を引き起こすので、このエネルギーが次に、捕捉されて、電気エネルギーを発生させ得、これが次いで、システムに伝達されて、エネルギー付与し得る。代替のエネルギー発生システムおよび手段（本明細書中には開示されないが当業者に公知である）がまた使用され得、そしてまた、特許請求される本発明の範囲に含まれる。

10

#### 【0082】

図6A、6Bおよび7を参照すると、本発明による移植可能なデバイス30の代替の実施形態は、少なくとも1つの細長要素32、および1つ以上の突出部または把持部材34（これは、組織36内に延びるか、または組織を通して延びる）を備える。一般に、デバイス30は、滅菌の生体適合性材料を含み、そして心臓の心臓内または心外膜の表面のいずれかに、皮下移植または外科移植され得る。代替の実施形態において、デバイス30は、心臓の管腔内に移植され得る。デバイス30の大きさおよび構成（このデバイスが作製される材料を含む）は、組織の要件および所望のデバイスに誘導される結果に適切に合うように、あつらえられる。本明細書中に開示される本発明は、一般に、心臓に言及するが、他の身体器官および空洞（例えば、肺静脈、冠状動脈、冠状静脈、腎動脈、腎静脈、大動脈、大脳の血管、冠状静脈洞、または他の類似の空洞/器官）もまた、本発明の範囲内に含まれる。

20

#### 【0083】

図8Aに示されるように、本発明のデバイス30の代替の実施形態は、メッシュ形デバイス30を形成するよう構成された、複数の細長要素32を備え得る。このデバイス30の構成は、組織36と接触するデバイス30の表面積を増加させるのみでなく、デバイス30の構造的な一体性、可撓性および組織接着特徴をもまた増強させ得る。

30

#### 【0084】

図8Bに示される代替の実施形態において、細長要素32は、線維の型を形成するように、ロッド形状であり得る。繊維型の要素32は、単独でか、または他のデバイスと組み合わせて使用され得る。例えば、図8Cを参照すると、繊維型の要素32は、布地またはネット38と組み合わせられ得、これによって、得られるデバイス30の構造的構成要素として機能する。使用の間、デバイス30は、図8Dに示されるように適切な組織接触を通して、そして/または図8Eに示されるように組織36内に統合されることによって、所望の線維性応答を生じる。デバイスの構造および組織の応答に関するさらなる詳細は、以下にさらに詳細に記載される。

#### 【0085】

細長要素32の1つ以上、または単に細長要素32の一部はまた、増加した厚さ/直径に構成され得、これは、デバイス30全体に、強度および構造的な一体性を提供し得る。さらなるデバイス30の構成（リボン型、球状、立方体、管状、ロッド形状、ネット形状、環形状、シート形状、および織布（これらの組み合わせを含む）が挙げられるが、これらに限定されない）もまた、特許請求される本発明の範囲内である。

40

#### 【0086】

本発明の把持部材34は、一般に、以下にさらに詳細に記載されるように、組織36（例えば、筋肉）内に押し込まれ、そしてその組織に取り付けられるよう設計される。これらの把持部材34は、デバイス30を組織36に係留し、従って、デバイス30が患者内で滑るか/外れるか/または塞栓形成を引き起こすことを防止する。従って、把持部材34

50

は、矢、スタッド、鉤（バープ）、ピン、尖端構造体、キャップ付きロッドならびに組織 36 へのしっかりした取り付けおよび/または組織 36 内での永続的な配置のための他の設計として、構成され得る。

【0087】

種々の方法を使用して、把持部材 34 を組織 36 内に押し付け得る。このような方法の例としては、半径方向に拡張するバルーン、自己拡張デバイス 30（デバイス 30 の材料特徴または構造特徴（例えば、内部支柱）に起因する）、拡張道具、または外科医による機械的な力が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

図 6A ~ 8E に図示されるデバイス 30 は、組織 36 を部分的にかまたは完全に通過するよう設計された、少なくとも 1 つの把持部材 34 を備えるが、デバイス 30 はまた、把持部材 34 を含まないように構成され得る。組織の接着または取り付けは、デバイス 30 の構造特徴または化学的特徴を介して達成され得る。例えば、デバイス 30 は、体腔の内部または外部の領域に一致するように、従って、この体腔の内部または外部の領域に接着するように、構成され得る。あるいは、デバイス 30 は、組織接着および引き続く生物学的係留を促進する、多孔性材料から製造され得る。永続的な細胞内方増殖は、デバイス 30 を、生存構造体内にさらに転換し得る。従って、デバイス 30 の生存性質は、このデバイスが身体と統合されること、従って、身体内で長期間にわたって持続することを可能にする。

10

【0089】

本発明のデバイス 30 において使用される多孔性材料の例としては、セラミック、アルミナ、ケイ素、Nitinol（登録商標）、ステンレス鋼、チタン、多孔性ポリマー（例えば、ポリプロピレン、ePTFE、シリコーンゴム、ポリウレタン、ポリエチレン、アセタール、ナイロン、ポリエステル）ならびにこのような材料の任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。これらの材料（および具体的には記載されないが、特許請求される本発明の範囲に含まれる他のもの）は、固有に多孔性ではないかもしれず、種々の製造技術および加工技術を使用して、これらの材料に所望の孔隙率特徴を与え得る。

20

【0090】

本発明の 1 つの実施形態において、デバイス 30 は、伝導性材料（例えば、ステンレス鋼）から作製される。代替の生体適合性材料（金属、セラミック、プラスチック、生体吸収性材料、生体再吸収性材料、生体安定性材料、吸収性材料、非吸収材料または生体材料が挙げられるが、これらに限定されない）もまた、単独でかまたは種々の組み合わせでかのいずれかで、使用され得る。

30

【0091】

一般に、本発明のデバイス 30 は、不整脈を処置、予防および/または終結するために使用される。本発明の 1 つの実施形態において、デバイス 30 は、伝導性材料（例えば、金属）から作製され、そして不整脈を短絡するための電圧クランプとして機能する。使用の間、デバイス 30 の把持部材 34 は、標的の心臓組織 36 内に押し込まれる。単一のデバイス 30 または複数のデバイス 30 が、不整脈の型および位置に依存して、心臓チャンバの一部または周囲（例えば、心房または心室）にわたって配置され得る。例えば、複数のデバイス 30 の場合、これらのデバイス 30 は、平行に（すなわち、図 9A および 9B に示される複数の赤道方向バンド）、または赤道方向および極の環（それぞれ図 10A および 10B に示される）と組み合わせで、配置され得る。

40

【0092】

把持部材 34 が組織 36 に挿入された後に、デバイス 30 の金属特性（特に、同様に金属で作製された把持部材 34）は、デバイス 30 に、デバイス 30 全体にわたって等しい等電位で、心筋内組織 36 を保持させる。さらに、デバイス 30 の把持部材 34 が心臓組織 36 を通って延びる場合、この等電位もまた、経壁筋肉全体を通して延びる。従って、デバイスに接触する全ての筋肉が等電位でなければならないので、デバイス 30 は、不整脈

50

を短絡する。デバイス30によって短絡され得る不整脈の例としては、心房性細動、リエントリー上室性頻拍症(SVT)、心室性頻拍症(VT)および接合部性頻拍症が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0093】

代替の実施形態において、本発明のデバイス30はまた、不整脈の局在化した原因を隔離するために使用され得る。発明の背景において先に議論されたように、いくつかの不整脈は、自動的な発射の単一の病巣によって、誘発または維持され得る。異常なシグナルが心筋全体にわたって伝播することを防止するために、細長部材32は、図11に示されるような、ほぼ環形状のデバイス30に構成される。しかし、特定の組織部位において特定の不整脈を隔離するよう最適化された、他のデバイス構成もまた使用され得、そして特許請求される本発明の範囲に含まれることが、理解される。

10

#### 【0094】

次いで、デバイス30は、組織36と接触し、そして不整脈が派生する筋肉の部分を囲むように、配置される。例えば、デバイス30は、図12A、12B、12Cおよび12Dに示される、心房、心室、または脈管(例えば、肺静脈)の内皮表面40または上皮表面42のいずれかの位置に、配置され得る。あるいは、図12E、12F、および12Gに示されるように、デバイス30は、心臓の心膜内表面40または心膜外表面42のいずれかの、1つ以上の肺静脈44を囲むように配置され得る。別の実施例において、デバイス30は、肺静脈44の内部表面または外部表面に配置され得る。デバイス30の金属性質は、その組織接触特徴と共に、ブロックを作製し、これによって、デバイス30の制限を越えての衝動の伝達を防止し、そして最終的に、不整脈を短絡させる。

20

#### 【0095】

本発明の別の実施形態において、1つ以上の生物学物質、薬物または他の化学物質/薬剤もまた、デバイス30に含まれ得る。この化学物質は、例えば、デバイス30の細長部材32および/または把持部材34の表面および/または内側の少なくとも一部に結合し得る。例えば、把持部材32は、把持部材34の中空領域から組織36内へと化学物質を溶出することを可能にするように、中空であり得る。あるいは、デバイス30が多孔性材料(上で議論されたような)から製造される場合、化学物質は、これらの細孔内に含まれ得、そしてこれらの細孔から組織36内へと放出され得る。

30

#### 【0096】

使用の間、化学物質/薬剤は、デバイス30と接触する場合に、心筋組織36内に放出されるか、または組織36と単に境界を接する。代替の実施形態において、生体吸収性(または生体安定性)であるコーティングであり得る化学物質が、時間と共に溶解または腐食し、そして消失する。なお別の実施形態において、化学物質は、内皮裏打ち、および最終的に、新内膜層の形成を促進し、これによって、組織内にデバイスをケーシングする。あるいは、化学物質は、移植されたデバイス30からの血餅形成および/または塞栓形成を予防するよう機能する、抗血栓性材料であり得る。

#### 【0097】

その結果、化学物質は、異常な衝撃の伝達を抑制または防止し得、心臓の電気生理学に影響を与えて正常な洞調律を維持し得、治療剤として働き得、不整脈を終結させ得、または他の所望の組織および系の応答を誘導し得る。これらの化学物質/薬剤の例としては、血液、銅、亜鉛、ニッケル、ポリ酢酸、ポリグリコール酸、ヘパリン、血小板糖タンパク質IIb/IIa阻害因子、テトラサイクリン、リドカイン、デンプン、パクリタキセル、アドリアマイシン、アルコール、線維増多誘導因子、炎症誘導因子、抗凝固剤、ポリマー、薬物溶出ポリマー、マクロファージ走化性タンパク質、走化性因子、治療薬物および他の薬剤/化学物質が挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0098】

不整脈を処置する有効手段を提供することに加えて、本発明のデバイス30および本発明の使用方法は、疼痛、感染および術後の入院を効果的に減少させる。さらに、種々の処置方法もまた、患者の生活の質を改善する。

50

## 【 0 0 9 9 】

本発明は、特定の実施形態および装置の観点で記載されたが、当業者は、本教示を考慮して、本発明の精神から逸脱することも、本発明の範囲を超えることもなく、さらなる実施形態および改変を作製し得る。従って、図面および本明細書中の説明は、本発明の理解を容易にするための例として提供され、そして本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 1 0 0 】

【 図 1 】 図 1 は、正常な健全な心臓の断面図である。

【 図 2 A 】 図 2 A は、本発明によるデバイスの別の実施形態を示す。

10

【 図 2 B 】 図 2 B は、本発明による移植されたデバイスの他の実施形態の断面図である。

【 図 2 C 】 図 2 C は、本発明による移植されたデバイスの他の実施形態の断面図である。

【 図 3 A 】 図 3 A は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 3 B 】 図 3 B は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 3 C 】 図 3 C は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 4 A 】 図 4 A は、血管の種々の層を示す図である。

【 図 4 B 】 図 4 B は、本発明による種々の組織の点における高せん断の領域を示す図である。

【 図 5 A 】 図 5 A は、本発明によるデバイスのその他の実施形態を示す図である。

【 図 5 B 】 図 5 B は、本発明によるデバイスのその他の実施形態を示す図である。

20

【 図 6 A 】 図 6 A は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 6 B 】 図 6 B は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 7 】 図 7 は、本発明によるデバイスの実施形態の斜視図である。

【 図 8 A 】 図 8 A は、本発明によるデバイスの別の実施形態の他の実施形態の斜視図である。

【 図 8 B 】 図 8 B は、本発明によるデバイスの別の実施形態の他の実施形態の斜視図である。

【 図 8 C 】 図 8 C は、本発明によるデバイスの別の実施形態の他の実施形態の斜視図である。

【 図 8 D 】 図 8 D は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

30

【 図 8 E 】 図 8 E は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 9 A 】 図 9 A は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の斜視図である。

【 図 9 B 】 図 9 B は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の斜視図である。

【 図 1 0 A 】 図 1 0 A は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の斜視図である。

【 図 1 0 B 】 図 1 0 B は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の斜視図である。

【 図 1 1 】 図 1 1 は、本発明によるデバイスのリング形状の実施形態の斜視図である。

【 図 1 2 A 】 図 1 2 A は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 1 2 B 】 図 1 2 B は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 1 2 C 】 図 1 2 C は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 1 2 D 】 図 1 2 D は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の斜視図である。

40

【 図 1 2 E 】 図 1 2 E は、本発明による血管の内表面上に移植されたデバイスの実施形態の断面図である。

【 図 1 2 F 】 図 1 2 F は、本発明による血管の外表面上に移植されたデバイスの実施形態の斜視図である。

【 図 1 2 G 】 図 1 2 G は、本発明による移植されたデバイスの実施形態の斜視図である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
16 January 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/003948 A1

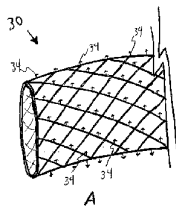
- (51) International Patent Classification<sup>2</sup>: A61F 2/06 55331 (US), VAN TASSEL, Robert, A. [US/US]; 6420 Bayview Place, Excelsior, MN 55331 (US). HOLMES, David, R. [US/US]; 6420 Bayview Place, Excelsior, MN 55331 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/21774
- (22) International Filing Date: 8 July 2002 (08.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/303,573 6 July 2001 (06.07.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): TRICARDIA, L.L.C. [US/US]; 6420 Bayview Place, Excelsior, MN 55331 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SCHWARTZ, Robert, S. [US/US]; 6420 Bayview Place, Excelsior, MN
- (74) Agents: INSKEEP, James, W. et al.; Oppenheimer Wolff & Donnelly LLP, Suite 700, 840 Newport Center Drive, Newport Beach, CA 92660-7007 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, P1, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).

[Continued on next page]

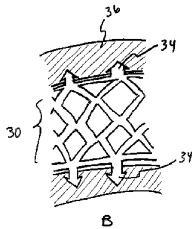
(54) Title: ANTI-ARRHYTHMIA DEVICES AND METHODS OF USE



WO 03/003948 A1



(57) Abstract: An apparatus and method of use are disclosed for treating, preventing and terminating arrhythmias. In particular, the apparatus is implantable within or on various tissues and structures and is used to prevent or block conduction of aberrant impulses. A variety of methods of the present invention may be used to attack arrhythmias by short-circuiting impulses, inducing fibrosis, ablating tissue or inducing inflammation. In addition, the device and methods may also be used to treat aneurysms. The device may also be used to treat hypertension, and to function as a blood pressure regulator.



---

**WO 03/003948 A1** 

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, AU, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments*

**Published:**  
*with international search report*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance  
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning  
of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/003948

PCT/US02/21774

## ANTI-ARRHYTHMIA DEVICES AND METHODS OF USE

## CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

The present application claims priority to U.S. Provisional Patent Application No. 60/303,573, filed July 6, 2001, whose contents are fully incorporated herein by reference.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Cardiac arrhythmia affects millions of people worldwide and is broadly defined as an abnormal or irregular heartbeat that may involve changes in heart rhythm, producing an uneven heartbeat, or heart rates, causing a very slow or very fast heartbeat. Common types of arrhythmias, explained in further detail below, include bradyarrhythmias and tachyarrhythmias, both being typically ventricular or  
10 supraventricular in origin.

Bradyarrhythmias are slow heart rhythms (e.g., less than 60 beats per minute) that may result from a diseased or failing sinoatrial (SA) node, atrioventricular (AV) node, HIS-Purkinje, or bundle branch system, as explained in further detail below. Ventricular arrhythmias are arrhythmias that begin in the lower chambers of the heart.  
15 In contrast, supraventricular arrhythmias are arrhythmias that originate above the ventricles of the heart, such as the upper chambers (i.e., atria) or the middle region (e.g., AV node or the beginning of the HIS-Purkinje system). Ventricular and supraventricular arrhythmias are generally characterized by accelerated rates (e.g., more than 100 beats per minute) that exceed what is considered normal heartbeat  
20 rhythms (e.g., between 60 and 100 beats per minute).

The most common type of supraventricular arrhythmia is atrial fibrillation, with incidence of more than a quarter-million cases each year in the U.S. alone, and a prevalence of nearly 2.0 per 1000 US patient-years. To better understand the mechanism and characteristics of atrial fibrillation, a general understanding of the  
25 mechanical and electrical activity of the heart is helpful. For this purpose, attention is directed to Figure 1.

Figure 1 depicts a cross-sectional diagram of a normal, healthy heart 10. The heart 10 is a four-chamber, double-sided pump made of muscle tissue that contracts when subjected to electrical stimulation. The electrical stimulation that produces a

WO 03/003948

PCT/US02/21774

heartbeat originates in the SA node 12, located at the junction of the superior vena cava 14 with the right atrium 16, and spreads radially through the atria causing the muscle of the heart's upper chambers to contract and pump blood to the ventricles. From the atria, the electrical signal then converges on the AV node 18, located in the  
5 right posterior portion of the interatrial septum. The impulse from the AV node 18 then passes to the bundle of HIS 20, which branches at the top of the interventricular septum 22 and runs subendocardially down either side of the septum, and travels through the bundle branches 24. The signal then passes to the Purkinje system 26 and finally to the ventricular muscle causing the lower chambers of the heart to  
10 contract and pump blood to the lungs and the rest of the body. After contraction of the lower chambers, the sinus node initiates the next rhythm or heart beat and the entire cycle is repeated. In general, it is rate of discharge from the SA node 12 (also referred to as the normal cardiac pacemaker) that determines the rate at which the heart 10 beats.

15 This synchrony of contraction between the atria and ventricles produces a normal heartbeat. In its broadest sense, atrial fibrillation (AF) represents a loss of synchrony whereby the atria quiver (beating at a rate of about 600 beats per minute) instead of beating or contracting effectively. The loss of atrial contraction and conduction of electrical signals from the atria to the ventricles often cause blood to  
20 pool and clot in the atria, and especially in the atrial appendages. If the clot becomes dislodged from the atrium, it can travel through the bloodstream and create a blockage in a vessel that supplies blood to the brain, resulting in stroke. It is estimated that fifteen percent of all strokes occur in people with AF, which translates to about 90,000 strokes each year in the United States alone.

25 Conventional therapy or treatment options for AF include medication, AF suppression and surgery. Medication or drug therapy is generally the first treatment option employed to control the rate at which the upper and lower chambers of the heart beat. Conventional medications used to treat AF include beta-blockers, such as metoprolol or propranolol, and calcium-channel blockers, such as verapamil or  
30 diltiazem, which depress conduction and prolong refractoriness in the AV node. Other medications such as amiodarone, ibutilide, dofetilide, propafenone, flecainide, procainamide, quinidine and sotalol are used to affect the electrophysiology of the heart to maintain normal sinus rhythm and can thereby terminate or, in some cases, prevent AF. Although anticoagulants or blood-thinners such as warfarin or aspirin are

WO 03/003948

PCT/US02/21774

not designed to treat AF, these medications are often used to reduce the risk of clot formation and stroke which, as previously discussed, often occur in patient's suffering from AF.

5 AF suppression, frequently a second treatment option for patients with AF, may be accomplished using an implanted pacemaker to stimulate the heart in a way that preempts any irregular rhythms. In general, the pacemaker stimulates or overdrives the heart at a rate slightly higher than its normal, intrinsic rate. Overdriving the heart enables the device to control the heart rate and, thereby, suppress potential episodes of AF.

10 Another alternative treatment for AF is surgery. In general, an electrophysiology study is first performed to characterize the arrhythmic event. This study usually includes mapping the exact locations of the electrical impulses and conduction pathways along the cardiac chambers using conventional mapping techniques. After locating the cardiac tissue that is causing the arrhythmia, the tissue  
15 is then surgically altered or removed to prevent conduction of aberrant electrical impulses in the heart. One example of a surgical procedure used to treat cardiac arrhythmias is the Maze procedure.

The Maze procedure is an open-heart or percutaneous surgical procedure designed to interrupt the electrical patterns or conduction pathways responsible for  
20 cardiac arrhythmia. Originally developed by Dr. James L. Cox, the Maze procedure involves carefully forming a "maze" of surgical incisions (from which the procedure's name is derived) in both atria to prevent the formation and conduction of errant electrical impulses, while still preserving the function of the atria. The incisions channel or direct the electrical impulses along the heart to maintain synchrony of  
25 contraction between the atria and ventricles of the heart, thereby producing a normal heartbeat. In addition, resulting scar tissue generated by the incisions also prevents formation and conduction of aberrant electrical signals that cause AF, thereby eradicating the arrhythmia altogether.

Although surgical intervention, such as the Maze procedure, has proven  
30 successful in treating AF, these procedures are highly invasive, generate many post-operative complications, require lengthy patient recovery times and are quite costly. As a result, minimally invasive ablation techniques have become more popular and have been offered as an alternative treatment to surgical intervention for patients suffering from AF.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

Cardiac ablation techniques typically involve the removal or destruction of cardiac tissue and the electrical pathways that cause the abnormal heart rhythm. In general, cardiac ablation is less costly, has fewer side effects and requires less recovery time for the patient compared to more invasive procedures. There are various methods by which a cardiac ablation procedure may be performed. These methods and energy modalities include cryoablation, radiofrequency (RF) ablation, laser ablation, microwave, vaporization, balloon ablation, drug elution and photodynamic therapy.

During an ablation procedure, an electrophysiology study is first performed to characterize the arrhythmic event and map the precise locations that exhibit the arrhythmia. Once these sites are identified, an ablation catheter is maneuvered to each of these sites and a sufficient amount of energy is delivered to ablate the tissue. As a result, the energy destroys the targeted tissue and, thus, makes it incapable of producing or conducting arrhythmia, while leaving the adjacent healthy tissue intact and functional.

In addition to ablating the specific arrhythmic tissue sites, alternative ablation procedures, such as cardiac segmentation procedures, have been developed to mechanically isolate or re-direct errant electrical signals in the heart. These procedures typically involve forming one or more linear or curvilinear lesions in the wall tissue of the heart to segment the cardiac chambers, similar to the above-described Maze procedure. These segmented lesions are generally formed in the atrial tissue of the heart, although accessory pathways, such as those through the wall of an adjacent region along the coronary sinus, have also been produced.

Advances in mapping and characterizing cardiac arrhythmias, particularly AF, have provided much insight into the mechanism of AF. Research has shown that there are at least six different locations in the left and right atria of the heart where relatively large, circular waves of continuous electrical activity (i.e., macro reentrant circuits) occur in patients suffering from AF. Recently, it has been determined that these reentrant circuits or wavelets may actually be confined to a limited area near the pulmonary veins. In other words, some forms of AF may even be triggered or maintained by a single focus of automatic firing. As a result, several procedures have been developed whereby one or more ablation segments or lesions are formed in tissue to isolate the pulmonary veins and thereby block the electrical impulses that cause AF.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

Although catheter based ablation procedures are less invasive than conventional surgical procedures, there are various complications that may occur. Examples of possible complications include ablation injuries, bleeding, hematoma, pericardial effusion and cardiac tamponade, failure of the procedure, scar formation and stenosis. In addition, the time course of lesion maturation and scar formation following cardiac ablation procedures often result in delayed onset of electrical isolation and high incidence of post-operative atrial fibrillation.

In view of the above, there is a need for a minimally invasive device and more effective and efficient methods to treat cardiac arrhythmias. In particular, it is desirable that the methods have a high success rate at treating arrhythmias, have minimal to no side-effects or related complications, and can be completed more rapidly than conventional methods. In addition, the treatment methods should also reduce patient recovery times and hospital costs. Overall, the method of treatment should also improve the quality of life for patients.

#### BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In general, the present invention contemplates an implantable device and method for modifying conduction, electrical connection and propagation properties in a tissue and/or treating cardiac arrhythmias. The device comprises a structural platform made of a biocompatible material, wherein the platform may be conformable to a shape of a target tissue site. In addition, the platform may also include a treatment component sized and shaped to induce a fibrotic response in the target tissue. The treatment component may also be configured to cause sufficient fibrotic response so as to substantially eliminate cardiac arrhythmias.

The present invention also contemplates a method of treating cardiac arrhythmias. In general, the method comprises delivering a treatment device to a target site and manipulating the device to conform a shape of the device to a shape of the target site. The method may also include modifying a tissue makeup at the target site and allowing the modification of tissue makeup to proceed so as to induce a response that results in electrically decoupling the tissue. The method may further include leaving the treatment device implanted at the target site.

Additionally, the present invention contemplates a device for modifying tissue at a target tissue site of an organ, wherein the device comprises at least one deployment platform. The deployment platform may include a treatment component configured to

WO 03/003948

PCT/US02/21774

induce a material tissue response at the target tissue site. In addition, the treatment component may also be configured to induce a material tissue response sufficient to modify local physiologic properties of the organ so as to achieve a desired therapeutic goal for the organ.

5 The present invention also contemplates a method of inducing a material tissue response at a target site, wherein the method includes delivering a treatment device to the target site and ensuring contact of a treatment component of the treatment device with tissue at the target site. The method may also include inducing the material tissue response at the target site as a result of ensuring contact of the treatment  
10 component with the tissue and allowing the material tissue response to continue at the target site at least until a therapeutic goal is substantially achieved.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Other features and advantages of the present invention will be seen as the following description of particular embodiments progresses in conjunction with the  
15 drawings, in which:

Figure 1 is a cross-sectional diagram of a normal, healthy heart;

Figure 2A illustrates another embodiment of the device in accordance with the present invention;

20 Figures 2B and 2C are sectional views of other embodiments of an implanted device in accordance with the present invention;

Figures 3A-3C illustrate sectional views of various embodiments of an implanted device in accordance with the present invention;

Figure 4A illustrates the various layers of a vessel;

25 Figure 4B illustrates areas of high shear at various tissue points in accordance with the present invention;

Figures 5A and 5B illustrate other embodiments of the device in accordance with the present invention;

Figures 6A and 6B are sectional views of various embodiments of an implanted device in accordance with the present invention;

30 Figure 7 is a perspective view of an embodiment of the device in accordance with the present invention;

Figures 8A-8C illustrate perspective views of other embodiments of the device in accordance with the present invention;

WO 03/003948

PCT/US02/21774

Figures 8D and 8E illustrate sectional views of various embodiments of an implanted device in accordance with the present invention;

Figures 9A and 9B illustrate perspective views of various embodiments of an implanted device in accordance with the present invention;

5 Figures 10A and 10B illustrate perspective views of various embodiments of an implanted device in accordance with the present invention;

Figure 11 illustrates a perspective view of a ring-shaped embodiment of the device in accordance with the present invention;

10 Figures 12A-12C illustrate sectional views of various embodiments of an implanted device in accordance with the present invention;

Figure 12D illustrates a perspective view of an embodiment of an implanted device in accordance with the present invention;

Figure 12E illustrates a section view of an embodiment of a device implanted on an internal surface of a vessel in accordance with the present invention;

15 Figure 12F illustrates a perspective view of an embodiment of a device implanted on an external surface of a vessel in accordance with the present invention; and

Figure 12G illustrates a perspective view of an embodiment of an implanted device in accordance with the present invention.

## 20 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one preferred embodiment of the invention, a stent-shaped device 30 may be used to treat, prevent and/or terminate arrhythmias. It should be noted that use of the term "stent" is not meant to be limiting but, rather, is used for reader convenience and brevity. In general, the device 30 resembles an "inverse sock" fabricated from a fine netting material (e.g., Nitinol<sup>®</sup>, spring-tempered stainless steel, cloth fiber, etc.). The netting material may be self-expandable, causing the device 30 to tightly conform to the structure into which it is placed. In one embodiment, a high spatial frequency of fine material (i.e., fine fibers, elongate elements (discussed in further detail below) or strands) is used to fabricate the device 30. This design provides the device 30 with added axial conformability and trans-axial capabilities, resulting in improved tissue adhesion and fit.

30 The device or deployment platform 30 of the present invention may also be characterized by its ability to bend longitudinally and trans-axially. This capability

WO 03/003948

PCT/US02/21774

enables the device 30 to conform to any desired biologic shape, including, but not limited to, the wall of an artery, vein, cardiac chamber or other biologic target structure. In addition, the device 30 may also be characterized by its ability to expand in a radial direction, and continue to conform to a shape that may change. In one embodiment, the device 30 may have a maximum size, beyond which the device 30 does not expand. This configuration prevents the tissue structure 36, into which the device 30 is placed, from growing or expanding above a predetermined size.

As shown in Figure 2A, one or more hollow protrusions 34 (discussed in further detail below) lie on an external surface of the device 30. Upon radial expansion of the device 30, via self-expansion, balloon expansion, or other means, the protrusions 34 pierce or embed into the tissue 36 target site of the lumen, as illustrated in Figure 2B. The protrusions may penetrate the vessel wall either partially or completely (as shown in Figures 2B and 2C), gaining access to any cells at any location in or on the structure. The protrusions may also be solid rather than hollow, as may be desirable if drug delivery is not contemplated. In addition to anchoring the device 30, the protrusions also serve various other functions as described in further detail below.

In one embodiment, injection from a drug delivery balloon (not shown) causes the hollow protrusions 34 to conduct the drug to the adventitial surface of the lumen or vessel. The drug may then cause cell death, fibrosis or inflammation, all of which may be used to combat arrhythmia depending on the type of drug used and desired tissue response.

As disclosed in further detail below, the device 30 of the present invention and its methods of use are designed to achieve a variety of therapeutic goals including, but not limited to, prevention, treatment and/or elimination of arrhythmias. Studies have shown that some forms of AF originate in the pulmonary veins 44 or coronary sinus. More specifically, it has been determined that sources of AF originate in atrial tissue that is on the surface or ingrown into the vessel as it enters the left atrium (i.e., at or near the ostium of the vessel entrance into the atrium). Although further references will be made specific to the pulmonary veins 44, it is understood that other vessels (e.g., coronary sinus, aorta, abdominal aorta, pulmonary artery, atrium, cerebral vessels, etc.) are also included within the scope of the present invention.

When positioned at this target site, the device 30, preferably in an expanded state, eliminates or neutralizes the electrical activity and conductivity of the atrial cells on the pulmonary vein so that AF stimulation is either prevented (by ablating the atrial



WO 03/003948

PCT/US02/21774

cells) or the impulses are prevented from propagating into the atrium. In principle, it is distortion of the anatomy, such as the ostium, by a luminal or extra-luminal device 30 that permits sclerosis, cell death, scar formation, mechanical injury, laceration or any combination of these results to attack impulse stimulation and conduction. The following are but a few examples of atrial tissue ablation methods. It is understood that other tissue modification and ablation methods though not specifically disclosed herein are also included within the scope of the claimed invention.

In one embodiment, the device 30 (with or without grasping members, as discussed in further detail below) is radially expanded, for example via self-expansion and/or balloon expansion, in the lumen or outside the lumen (e.g., on the adventitia) of the pulmonary vein 44. Alternatively, the device 30 may be expanded on an endocardial 40 or epicardial 42 surface of the heart. Expanding the device 30 sufficiently beyond the normal diameter of the pulmonary vein 44 causes the vessel to severely stretch, which induces cellular changes that alter the biologic behavior of the tissue 36.

In particular, the fine network of blood vessels called the "vasa vasorum," which are located on the outer surface of many blood vessels and supply the vessel wall itself with blood, are subsequently compressed by this over-stretching, resulting in fibrosis. This vessel over-stretch may further produce tissue/vessel ischemia and other tension effects that may also induce fibrosis. The fibrosis may be induced by many mechanisms including, but not limited to, growth factors (Hypoxia Inducible Factor-1 alpha (HIF-1alpha), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), etc.) and cytokines.

Lack of blood to the atrial cells combined together with the fibrosis induced by the over-stretching renders the atrial cells inactive. However, any unaffected cells upstream from the over-stretched area can still produce the stimulatory potentials. While these cells may still produce a stimulus, it cannot be propagated through the fibrotic area in and/or on the vein due to the fibrosis electrically decoupling the affected cells.

Vessel over-stretch, or other mechanical tissue change, is accomplished initially by deployment of the device 30. However, continued or chronic over-stretch may be achieved by simply maintaining the oversized device 30 within the vessel. As such, the over-stretch itself may also be enough to induce adventitial and/or medial fibrosis simply due to the stretch process.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

The purpose of the fibrosis induced by the device 30 may be several-fold. In one embodiment, the fibrosis may serve to mechanically prevent organ or gross body expansion. For example, the structural component of the device 30 may be tailored to expand only to a certain degree. Fibrosis formed in the tissue 36 functions to tightly attach or "glue" the device 30 to the tissue. Moreover, the fibrosis serves to anchor the tissue of interest to the supporting structure/device 30, and even integrate the device completely into the tissue. As such, further expansion of the biological structure is prevented due to the mechanical properties of the device 30 and due to the fibrosis itself (which may develop and grow to contain collagen that will further inhibit mechanical expansion).

Alternatively, the fibrotic response from the expandable device 30 may enable the tissue 36 to retain sufficient pliability to maintain normal tissue (or body organ) function, yet increase its overall structural strength. For example, fibrosis may be induced to strengthen the wall of a cardiac ventricle when the device 30 is placed on the inside of the chamber/structure, while still allowing the ventricle to contract, move and fulfill its normal function. However, the fibrosis also prevents ventricular expansion beyond a certain predetermined size. In general, the material make-up of this type of pliable fibrous tissue comprises more elastin and other pliable materials than collagen.

Alternatively, the fibrotic response may be stimulated to a severe degree causing a process of negative remodeling or contraction. This response, well known by those skilled in the art, results in natural scar formation that promotes wound contraction or shrinkage. The amount of fibrosis contraction may be controllable, via device materials, structure and other components, and may range from no remodeling to a small/medium/large amount of negative remodeling (resulting in contraction). This would be of particular use in preventing expansion of an aneurysm, as in the abdominal aorta or the cerebral vessels. The degree of remodeling is based upon the pre-selected application and desired response.

In addition to device expansion, device materials and structure may also be used to biologically guide the cellular and biologic features of the eventual tissue response and/or therapeutic goal. For example, the device 30 may be configured to induce elastance in the tissue or an elastin-rich fibrosis (e.g., stimulate elastin synthesis and cellular growth) that is quite flexible and visco-elastic. Alternatively, the device may be configured to stimulate growth of densely packed collagen that may

WO 03/003948

PCT/US02/21774

mimic the need for such bioabsorbable tissue 36. In the case of collagen, the induced tissue 36 is quite inelastic and, thus, prevents tissue and device expansion. As such, inducing a simultaneous combination of elastin and collagen may simulate any range of mechanical properties for both tissue 36 and device 30.

5 In an alternate embodiment, the device 30 may be configured to control the biologic features of the fibrosis and its cellularity. For example, a highly cellular scar may be formed or, alternatively, less cellular tissue may be produced due to device structure and/or materials. In another embodiment of the invention, the device 30 may be coated with a material to stimulate less collagen or elastin growth and increased  
10 glycose-amino-glycan and other components of extra cellular matrix production.

There are numerous additional methods by which to induce fibrosis, thereby preventing aberrant impulse conduction through tissue 36. In addition to over-stretch injury, inflammation and toxicity may also be used, as discussed further below.

Inflammation induced fibrosis may be accomplished using an embodiment of  
15 the device 30 having prongs or tissue grabbers 34 that penetrate partially into or completely through the vessel. A chemical irritant located on the surface of the prongs 34 causes the desired inflammation and, thereby, induces fibrosis in the atrial tissue 36. In general, the fibrosis occurs in and around the three-dimensional structure and, thus, it is the structural configuration of the device 30 that guides/determines the  
20 eventual fibrosis configuration. As discussed in further detail below, the device 30 may be configured in any arbitrary shape, size and density and may include one or more of a variety of chemicals/agents/substances. Alternatively, the device 30 may be placed only against the interior surface and tissue ablation may still occur on the outer surface of the biologic structure.

In an alternate embodiment, only the tips of the prongs 34 are coated with a chemical irritant, the remainder of the stalk of each prong 34 being uncoated and, thus, inactive. Further, the interior of the prongs 34 may house additional chemical irritant that elutes out into the outer regions of the vein, thereby gradually inducing a fibrotic response that prevents initiation or propagation of the arrhythmia. Examples of  
30 such chemical irritants include, but are not limited to, metallic copper, zinc, talc, polymers, drug-eluting polymers, tetracycline or other fibrosis-inducing substances.

In another embodiment of the invention, a toxic substance may also be used to induce fibrosis. The substance is released into the tissue 36 by the device 30, via a delivery device and/or any of the previously disclosed methods, and either kills atrial

WO 03/003948

PCT/US02/21774

cells or prevents their depolarization and/or conduction. Thus, the resulting fibrosis or scarring inhibits cell stimulation and/or impulse propagation and, thereby, prevents or terminates the arrhythmia. Examples of toxic substances include, but are not limited to, metallic copper, zinc, polymers, poly-lactic acid, poly-glycolic acid, tetracycline, talc  
5 or any other chemicals/agents/substances capable of fibrosis induction.

Use of a conventional stent-shaped device 30 near the atrial entrance of the pulmonary vein 44, or entrance of any other vessel, generally distorts the ostium-atrial entrance geometry in a radial (i.e., outward, trans-axial) direction. As previously discussed, this configuration may be effective in attacking arrhythmias since cell/tissue  
10 death or fibrosis may successfully interrupt the conduction/stimulation of AF. In some instances, there may be cells extending up and down the ostial wall that may escape the fibrotic process. In such an instance, a flared device may be used.

Referring to Figures 3A and 3B, an alternate embodiment of the device 30 of the present invention includes one or more outwardly flared portions 46. When  
15 positioned within a patient, the flared end 46 is located at or near the ostium or vein-atrial interface. In addition to anchoring the device 30, this device configuration also draws tissue into the ostium and, in so doing, causes the cells to cease conduction, either by death or fibrosis. Inevitably, distortion of the ostium prevents propagation or conduction of impulses into the atrial tissue 36 and, thereby, terminates arrhythmias.

20 This mechanical distortion of the tissue and/or ostium geometry, in effect, brings the ostium into the lumen of the device 30. In other words, cells that were previously within the atrium at the ostial site are relocated within the new lumen created by the mechanical support of the device 30.

In another embodiment, illustrated in Figure 3C, the flared end 46 of the device  
25 30 may further include a lip or ring 48 that extends out into the atrium 50. As such, the ring 48 functions to prevent conduction and/or generation of impulses beyond the ostium and, in so doing, terminates AF or prevents its conduction into the atrial tissue.

In general, the device 30 of the present invention functions to stretch not only  
30 the vein, but also the ostium. This stretch causes tension in the vessel wall and compression of blood supply in either capillary form or vasa vasorum. The resulting compression may further produce tissue ischemia and other tension effects and induce fibrosis and/or collagen/matrix formation to interrupt electrical impulse generation and conduction. As disclosed in further detail below, toxic or inflammatory

WO 03/003948

PCT/US02/21774

agents may also be included with the device of the present invention to prevent, treat and/or terminate arrhythmias.

Although compression forces alone may induce an inflammatory response, the anatomy of a device-tethered vein in communication with a free atrial wall and the relative motion between the two structures may also induce irritability and inflammation. Alternatively, the device 30 may also prevent or change this relative motion. However, even in these instances, impulse induction and conduction may still be interrupted or eliminated.

In addition to inducing fibrosis via tissue compression, tissue injury or chemical/agent inducement, the device 30 of the present invention may also be used to stimulate proliferation of cells in the adventitial or outside region of a vein or artery, where electrically active cells reside and/or conduction occurs. An illustration of the various tissue layers of an artery/vein is shown in Figure 4. In general, the vessel 52 includes three layers or "tunics." The tunica intima 54 comprises an inner endothelial cell layer 56 (i.e., the endothelium), a subendothelial connective tissue 58 and a layer of elastic tissue 60 (i.e., the elastica interna). In contrast, the tunica media 62 comprises smooth muscle and the tunica adventitia 64 comprises connective tissue.

Cell proliferation, stimulated by the device 30 and/or methods of the present invention, consists of fibrous tissue, fibroblasts, myofibroblasts and other extra-cellular matrix elements that serve to isolate the electrically active cells that cause the arrhythmia. As such, cells are not necessarily killed or injured, as with ablation techniques. Moreover, the proliferation and stimulation of fibrosis (including fibroblasts, fibrocytes, collagen and extra cellular matrix formation) occurs throughout the vessel wall (i.e., a transmural effect), including within the intima 54.

Cell proliferation and other transmural effects occur from stretch and tension induced in the wall of the artery or vein. The tension within the vessel wall, assuming the wall is relatively thin, is governed by LaPlace's Law:  $T = P \times R$  (wherein: T = wall tension, P = pressure within the structure, and R = radius of the structure).

As previously disclosed, tension can cause collapse of arterial or venous vasa vasorum, thereby making the vessel ischemic. Also, if the tension is too high, injury or laceration (small to large, depending on the tension applied) to the vessel may occur. However, it has been shown that such tension may also actually stimulate proliferation of fibrous tissue. Therefore, by controlling the amount of tension or injury (with or without tissue laceration), the degree of fibrosis and proliferation can also be

WO 03/003948

PCT/US02/21774

controlled. Moreover, the tissue proliferation is typically proportional to the tension and injury created.

Unlike conventional ablation technologies which promote widespread cell death and cause the intima 54 to thicken to the point where vascular stenosis occurs (an additional complication of ablation procedures), the device 30 of the present invention carefully controls the injury and, thus, does not stimulate such stenosis. For example, the transmural effects of the device 30 and associated methods may affect the adventitia with fibrosis; however, the inner lumen remains relatively unaffected. Moreover, the mechanical and/or structural support offered by the implant 30 further limits or eliminates the problem of fibrosis restricting the lumen (which generally also induces stenosis).

For example, high shear at sharp points (such as those shown by reference numeral 66) can be placed at various points on the tissue 36 using the device 30, as shown in Figure 4A, thus creating localized fibrosis that extends transmurally from intima 54 to adventitia 64. These focal areas can then be used to create conduction isolation/blocks, due to the non-arrhythmic/non-conductive nature of the fibrous tissue and matrix. Thus, it is the fibrotic tissue that prevents conduction or generation of arrhythmic impulses.

Alternatively, the device 30 can also be used to induce fibrosis by inflammation induction. It has been determined that subsequent healing of the inflammation is a long-term cause of fibrosis. This inflammation can be purely mechanical (e.g., stress; tension) or chemical (e.g., copper and/or zinc coating; inflammatory agent coating). As disclosed in further detail below, a chemical agent could also be delivered to the target site by a local delivery mechanism (such as a local drug delivery balloon) prior to or following device delivery. The body's response to the inflammation is to attack the inflammation, thereby producing excess interstitial fibrous tissue which prevents conduction or generation of irregular signals.

In addition to inducing fibrosis, the present invention may also be used to induce calcification of the adventitial region within a vessel, such as the pulmonary vein 44. The calcification process functions to harden soft tissue which interrupts electrical conduction of atrial impulses and, thus, prevents AF impulses from spreading to the atrium. Further, calcification of the coronary sinus can also be performed, in the event that the coronary sinus is involved in the arrhythmic circuit. In

WO 03/003948

PCT/US02/21774

general, calcification may be induced in practically any tissue region exhibiting arrhythmia.

One method of inducing calcification is to take blood directly from a patient and inject it into the vascular wall. Alternatively, the blood may be concentrated, for example, by methods of centrifugation or sedimentation by gravity. Since the red blood cells are the apparent inducers of calcification, the blood is first concentrated to separate out these red blood cells. Next, a sufficient amount of red blood cells are then injected directly into the wall of the vessel. Consequently, the tissue becomes relatively hardened or inflexible due to calcification, thereby suppressing or terminating irregular rhythm conduction.

The above-discussed injection may be accomplished using a local drug delivery catheter such as the Infiltrator (manufactured by Boston-Scientific Corp.). The Infiltrator has small needles capable of delivering injectate through the needles and into the wall of the vessel. However, care should be taken so that the needle does not dissect the vessel wall during the injection process. As such, small dissections may be more beneficial and induce a higher calcific volume compared to larger dissections.

In an alternate embodiment of the invention, the device 30 may also be used to prevent or slow growth/expansion of aneurysms. In general, the device 30 creates fibrosis and collagen deposition and promotes cellularity of the aneurysms to hemodynamically stabilize them, thereby preventing growth and rupture. This is accomplished by initially generating a temporary inflammatory reaction that heals with a fibrotic layer. The resulting fibrosis contains cellularity, a feature that sustains the fibrosis, attaches the device 30 to the artery wall, and provides for long-term stabilization of the biologic-technologic hybrid combination.

This embodiment of the device 30 comprises a percutaneous implant that expands, either through a self-expanding mechanism (similar to those described previously and in further detail below) or via a balloon-expanding mechanism. The device 30 may further exhibit excellent longitudinal and trans-axial flexibility, enabling it to optimally conform to the vessel wall. As such, the device 30 provides a supporting structure that effectively presses the device 30 against the wall of the aneurysm, preventing both expansion and rupture of the aneurysm. The fibrosis serves to irreversibly attach the device to the vessel wall.

In general, a variety of device configurations may be used to treat, prevent and terminate aneurysms. For example, the device 30 may be coated with a chemical

WO 03/003948

PCT/US02/21774

(similar to those described previously and in further detail below) that induces an inflammatory response. In addition, the device 30 may also include a large structural component combined with a fine netting or mesh. This configuration may provide improved coverage of the internal surface of the aneurysm. As such, when the inflammatory material is pressed against or contacts the intima of the vessel, this induces a subsequent inflammatory response. Additionally, the material may be made to expand only to a certain point, and then become quite stiff/rigid, thereby limiting further expansion of the device 30 and/or aneurysm.

In an alternate embodiment, the material structure or configuration of the device 30 alone may be sufficient to stimulate a thickened response (e.g., cellularity) or create tension that makes the adventitia ischemic. These mechanisms may be similar to those by which a stent induces fibrosis and neointimal thickening in a vessel. Thus, in some instances, the device 30 simply needs to be pressed against the wall of the vessel to induce the desired fibrotic response. Alternatively, it may be the intimal placement of the mesh/inflammatory coating of the device 30 that generates the desired adventitial inflammatory response.

The above-described device 30 (and additional embodiments further disclosed below) may be used to treat a variety of aneurysms, such as abdominal aortic aneurysms, cerebral aneurysms and all peripheral aneurysms of arterial or venous structures. For example, the device 30 may be positioned in the abdominal aorta of a patient with a small to moderate sized aneurysm. This device 30 may also be configured to prevent radial expansion both by mechanical features of the strut and also by the fibrous structure of the induced tissue response. As a result, the device 30 fibroses the aortic wall, gives it a cellular nature, thickens the wall, increases the structural integrity of the organ/abdominal aorta at the aneurysm site, attaches to the wall and/or prevents expansion. The aneurysm is thus "frozen" in size and cannot continue to grow (i.e., limited device expansion also limits aneurysm expansion). This result eliminates the need for future surgical repair and, further, is prophylactic for aneurysm growth.

Similar to the above-described abdominal aneurysm, cerebral aneurysms may also be treated using the device 30 of the present invention. The device 30, generally smaller in size, strengthens the structural integrity of the organ at the aneurysm site and, thus, prevents both expansion and rupture due to the resulting thickened wall structure (i.e., cellularity).



WO 03/003948

PCT/US02/21774

The device 30 of the present invention may be used in a variety of additional applications. In one embodiment, the device 30 may be placed in a vein graft (e.g., saphenous vein graft) that is beginning to degenerate. The device 30 functions to "reline" the vein graft with a layer of device material and/or tissue 36. In general, the  
5 density of material determines the amount of cellularity and neointima produced.

In an alternate embodiment, the device 30 may be placed in a vein to "shrink" the venous size, thereby restoring venous valve patency. In yet another embodiment, the device 30 is positioned to encircle the entire atrium, thus providing full internal support as the fibrous tissue develops and restoring/maintaining normal atrial  
10 contraction. In another embodiment, the device 30 may be positioned internally of the heart as one or more atrial rings. Fibrous tissue growth induced by the device 30 may not only prevent undesired atrial expansion but, further, may terminate AF. In an alternate embodiment, the internally implanted device 30 promotes formation of an endocardial encircling ring that prevents ventricular infarct expansion and, in some  
15 instances, ventricular remodeling.

In another embodiment, the device 30 of the present invention may be an elastic band, passive (i.e., requires no energy) and percutaneously implantable device 30 that functions as an arterial shock absorber when implanted at a target site. For example, when placed in an artery or other structure, the device 30 modifies the  
20 elasticity of that structure (i.e., the pressure-volume relationship of the structure in a fixed manner that may be linear, or any other simple mathematical function).

To better understand the mechanisms and functional characteristics of this embodiment of the device 30, a general review of blood flow and blood pressure and their affects on vessels/organs is helpful.

In general, blood pressure and flow are in phase (i.e., the phase angle between them is zero) when pulsatile flow is instituted in a purely resistive structure. However, blood flow within the human vasculature is further complicated by curves, bifurcations and vessel compliance. As such, the normal human aorta and large capacitance vessels are not purely resistive structures. The pressure-flow relationship in these  
25 organs is partially capacitive, since the walls of these organs expand and contract with the pumping of blood. As a result, pressure and flow differ in phase and, in particular, flow typically leads pressure for pulsatile waveforms, such as those induced by a bolus of blood ejected by the heart into the aorta with each cardiac cycle.  
30

WO 03/003948

PCT/US02/21774

As the human vessel ages it becomes significantly stiffer, resulting in a more purely resistive (less compliant) structure. This means that the blood pressure rises simply because of the arterial stiffness. The heart must expend more work on each heartbeat to pump the blood throughout the body at the higher pressure. Arterial stiffness is a major cause of high blood pressure and, in the long term, heart failure if the hypertension is not treated. Literally millions of people are under treatment (typically with medication) for hypertension and heart failure.

The device 30 of the present invention, when elastic and placed in the aorta or great vessels, restores elasticity (as previously described and discussed in further detail below) to aging cardiovascular systems that have become stiff, rigid, and cause hypertension. If the applied pressure-volume relationship of the implantable device 30 is appropriately nonlinear, the device becomes a "blood pressure regulator." As such, the device 30 allows any blood pressure up to a pre-defined limit, but prevents higher blood pressures than that limit by expanding to accommodate the volume of ejected blood and prevent pressure rises. By restoring a capacitive vector to the central circulation, the device 30 actually lowers blood pressure without pharmacology.

In general, the device 30 functions as a passive, hydraulic system that absorbs volume in proportion to pressure and has a rapid frequency response. In one embodiment, the device 30 is configured as a scaffold (with, for example, a stent-like configuration) that grows into the artery and becomes part of the vessel. In effect, the device 30 functions as an "arterial shock absorber" after implant. The following are several examples of various embodiments of the device 30 used to treat hypertension.

In one embodiment, shown in Figure 5A, the stent-like device 30 includes two concentric, tubular-shaped members 68, 70 that function as a shock-absorber to blood flow/pressure. For example, as a bolus of blood is pumped out of the heart and into the target site where the device 30 is positioned, the inner member 68 of the device 30 compresses against the outer member 70, thereby absorbing, partially or totally, the volume of ejected blood to maintain normal pressure within the system. Generally, the amount of compression is proportional to the pressure; however, nonlinear compression-pressure relationships may also be desirable (as described above) to generate unique properties, such as blood pressure regulation. In some instances, the volume of fluid/blood absorbed may be up to 20% or more of the stroke volume.

In an alternate embodiment, the device 30 may be a fiber band on a circumferential support structure that stimulates elastin growth. As shown in Figures

WO 03/003948

PCT/US02/21774

8C-8E, the device 30 may be partially or completely covered with elastin or an elastin epitope. In this configuration, the device 30, in essence, functions to restore the capacitive vector to the vessel/organ 36. For example, as the heart ejects a bolus of blood into, for example, the aorta, the elastin expands to partially accept the volume, thereby preventing the blood pressure from rising as high as would be the case were the vessel rigid (i.e. without the device 30). In general, the amount of expansion is proportional to the pressure.

As discussed in further detail below, the device 30 may be fabricated from a variety of materials and configured into various designs. In one embodiment, the device 30 may be completely elastic, due to its material and/or structural characteristics. Alternatively, the device 30 may be elastic and include pores that promote cellular in growth so that the device 30 becomes a living structure within the body.

By restoring the elastic pressure-volume capacitive relationships, the device 30 is useful as a passive (e.g. non-powered), non-pharmacologic method for treating heart failure. This is true not only because blood pressure is lowered, but also because the energy of the failing heart is more efficiently coupled to the arterial system via the compliant nature of the device 30. Thus, if the device 30 functions with minimal energy loss, then the energy is more efficiently coupled.

For example, in one embodiment of the invention, illustrated in Figure 5B, one or more springs 72 (e.g., Nitinol® springs) are located between the two membranes 68, 70 of the device 30. The springs enable the device 30 to function with minimal energy loss such that the resulting system actually conserves energy, an important feature/attribute for cases with failing hearts.

In an alternate embodiment (not shown), the biocompatible device 30 includes inflammation inducing features (e.g., structural, chemical, etc.) either on the entire device 30 or on a portion of the device 30. The inflammation may further induce fibrosis which functions to "glue" the device 30 to the inside of an artery or other organ.

In yet another embodiment, the device 30 may also be configured to function as a bladder-like system. This system may include compressibility features that decrease volume with increasing blood pressure.

Although generally passive, the device 30 may include certain features or mechanisms that are externally programmable. Examples of such

WO 03/003948

PCT/US02/21774

features/mechanisms include, but are not limited to, variable compliance, variable compressibility, and variable expandability. For example, referring to Figure 5B, one or more Nitinol® springs of the device 30 may be heated externally in order to change the spring constant. Changing the spring constant may increase (or decrease, depending on the type of change) the amount of device compressibility to that which is more proportional to the hypertension. The ability to transcutaneously heat Nitinol® may yield other programmable features, not disclosed herein but known to those skilled in the art, which are also included within the scope of the claimed invention.

In another embodiment of the invention, the device 30 may include feedback capabilities. For example, the device 30 of the present invention may measure and transmit pressure readings to another implantable device, such as a biventricular pacing system. This configuration permits literal and real-time feedback to optimize energy transfer and heartbeat within the system.

As previously described, the device 30 is generally a passive, non-powered device. However, these communication or sensing features of the device 30 may require a source of power in order to properly function. In one embodiment, this can be accomplished via the compression/expansion capabilities of the device 30. As the blood pressure causes the device 30 to compress/expand, this energy, in turn, can be captured to generate electrical energy which can then be transferred to power the system. Alternate energy generating systems and means, not disclosed herein but known to those skilled in the art, may also be used and are also included within the scope of the claimed invention.

Referring to Figures 6A, 6B and 7, an alternate embodiment of the implantable device 30 in accordance with the present invention includes at least one elongate element 32 and one or more protrusions or grasping members 34 that extend into or through tissue 36. In general, the device 30 comprises a sterile biocompatible material and may be percutaneously or surgically implanted on either an endocardial or epicardial surface of the heart. In an alternate embodiment, the device 30 may be implanted within a lumen of the heart. The size and configuration of the device 30, including the materials from which it is made, are tailored to properly conform to tissue requirements and desired device-induced results. Although the invention as disclosed herein generally refers to the heart, other body organs and cavities, such as pulmonary veins, coronary artery, coronary vein, renal artery, renal vein, aorta,

WO 03/003948

PCT/US02/21774

cerebral vessels, coronary sinus or other similar cavities/organs, are also included within the scope of the present invention.

As shown in Figure 8A, an alternate embodiment of the device 30 of the present invention may include a plurality of elongate elements 32 configured to form a mesh-shaped device 30. This device 30 configuration not only increases the surface area of the device 30 that contacts tissue 36, but may also enhance the structural integrity, flexibility and tissue adhesion characteristics of the device 30.

In an alternate embodiment, shown in Figure 8B, the elongate elements 32 may be rod-shaped to form a type of fiber. The fiber-shaped element 32 may be used alone or in combination with other devices. For example, referring to Figure 8C, the fiber-shaped element 32 may be combined with a fabric or net 38, thereby functioning as a structural component of the resulting device 30. During use, the device 30 produces the desired fibrotic response through proper tissue contact, shown in Figure 8D, and/or by becoming integrated within the tissue 36, as shown in Figure 8E. Additional details concerning device structure and tissue response are described in further detail below.

One or more of the elongate elements 32 or simply portions of the elongate elements 32 may also be configured to an increased thickness/diameter, which may provide increased strength and structural integrity to the overall device 30. Additional device 30 configurations including, but not limited to, ribbon-shaped, spherical, cubical, tubular, rod-shaped, net-shaped, ring-shaped, sheet-shaped and woven, including combinations thereof, are also within the scope of the claimed invention.

The grasping members 34 of the present invention are generally designed to be pushed into and attached to tissue 36, such as muscle, as described in further detail below. These grasping members 34 anchor the device 30 to the tissue 36 and, thus, prevent the device 30 from slipping/dislodging or causing embolization within the patient. As such, the grasping members 34 may be configured as darts, studs, barbs, prongs, pointed structures, capped rods and other designs for secure attachment to and/or permanent placement within tissue 36.

A variety of methods may be used to urge the grasping members 34 into the tissue 36. Examples of such methods include, but are not limited to, a radially expanding balloon, a self-expanding device 30 (due to material characteristics of the device 30 or structural characteristics, such as internal struts), an expanding tool, or mechanical force by a physician.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

Although the device 30 illustrated in Figures 6A-8E includes at least one grasping member 34 designed to penetrate partially or completely through tissue 36, the device 30 may also be configured to include no grasping members 34. Tissue adhesion or attachment may be accomplished via structural or chemical characteristics of the device 30. For example, the device 30 may be configured to conform and, thereby, adhere to an internal or external area of a body cavity. Alternatively, the device 30 may be fabricated from porous materials that promote tissue adhesion and subsequent biological anchoring. Permanent cellular in-growth may further transform the device 30 into a living structure. As such, the living nature of the device 30 permits it to become integrated and thereby last for long periods of time within the body.

Examples of porous materials used with the device 30 of the present invention include, but are not limited to, ceramics, alumina, silicon, Nitinol®, stainless steel, titanium, porous polymers, such as polypropylene, ePTFE, silicone rubber, polyurethane, polyethylene, acetal, nylon, polyester, and any combination of such materials. Although these materials (and others not specifically described, but included in the scope of the claimed invention) may not be inherently porous, various manufacturing and processing techniques may be used to give the materials the desired porosity characteristics.

In one embodiment of the invention, the device 30 is made of a conductive material, such as stainless steel. Alternative biocompatible materials including, but not limited to, metals, ceramics, plastics, bioabsorbable materials, bioresorbable materials, biostable materials, absorbable materials, non-absorbable materials or biomaterials, either alone or in various combinations, may also be used.

In general, the device 30 of the present invention is used to treat, prevent and/or terminate arrhythmias. In one embodiment of the invention, the device 30 is made of a conductive material, such as a metal, and functions as a voltage clamp to short circuit an arrhythmia. During use, the grasping members 34 of the device 30 are pushed into the target cardiac tissue 36. A single device 30 or multiple devices 30 may be placed over a portion or circumferentially around a cardiac chamber, such as the atrium or ventricle, depending on the type and location of the arrhythmia. For example, in the case of multiple devices 30, the devices 30 may be placed in parallel (i.e., multiple equatorial bands, shown in Figures 9A and 9B) or combined to form equatorial and polar rings, shown in Figures 10A and 10B, respectively.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

After the grasping members 34 are inserted into tissue 36, the metallic properties of the device 30, particularly the grasping members 34 which are also made of metal, cause the device 30 to hold the intramyocardial tissue 36 at the same isoelectric potential across the entire device 30. Additionally, when the grasping members 34 of the device 30 extend through the cardiac tissue 36, the isoelectric potential also extends through the entire transmural muscle. As such, since all device-contacted muscle must be isoelectric, the device 30 short-circuits the arrhythmia. Examples of arrhythmias that may be short-circuited by the device 30 include, but are not limited to, atrial fibrillation, reentrant supraventricular tachycardia (SVT), ventricular tachycardia (VT) and Junctional Tachycardia.

In an alternate embodiment, the device 30 of the present invention may also be used to isolate localized sources of arrhythmias. As previously discussed in the Background of the Invention, some arrhythmias may be triggered or maintained by a single focus of automatic firing. To prevent the aberrant signal from propagating throughout the cardiac muscle, the elongate member 32 is configured into a generally ring-shaped device 30, as illustrated in Figure 11. However, it is understood that other device configurations optimized to isolate the particular arrhythmia at a specific tissue site may also be used and are hereby included within the scope of the claimed invention.

The device 30 is then positioned to contact the tissue 36 and surround that portion of muscle from which the arrhythmia originates. For example, the device 30 may be located on a portion of either an endocardial 40 or epicardial 42 surface of an atrium, ventricle or vessel (such as a pulmonary vein), shown in Figures 12A, 12B, 12C and 12D. Alternatively, as illustrated in Figures 12E, 12F and 12G, the device 30 may be positioned to surround one or more of the pulmonary veins 44 on either an endocardial 40 or epicardial 42 surface of the heart. As another example, the device 30 may be placed on an internal surface or an external surface of a pulmonary vein 44. The metallic nature of the device 30 together with its tissue-contacting characteristics create a block thereby preventing conduction of the impulse beyond the confines of the device 30 and, ultimately, short-circuiting the arrhythmia.

In another embodiment of the invention, one or more biologics, drugs or other chemicals/agents may also be included with the device 30. The chemical may be bound, for example, to at least a portion of the surface and/or interior of the elongate members 32 and/or grasping members 34 of the device 30. For example, the

WO 03/003948

PCT/US02/21774

grasping members 32 may be hollow allowing the chemical to elute from the hollow area of the grasping members 34 and into the tissue 36. Alternatively, if the device 30 is fabricated from porous materials (as discussed above), the chemical may be contained within and released from the pores and into the tissue 36.

5 During use, the chemical/agent is released into the myocardial tissue 36 or simply interfaces with the tissue 36 as it contacts the device 30. In an alternate embodiment, the chemical, which may be a coating that is bioabsorbable (or biostable), dissolves or erodes and disappears over time. In yet another embodiment, the chemical promotes formation of an endothelial lining and, eventually, a neointimal  
10 layer, thereby encasing the device within the tissue. Alternatively, the chemical may be an anti-thrombotic material that functions to prevent clot formation and/or embolization from the implanted device 30.

As a result, the chemical may depress or prevent conduction of aberrant impulses, affect the electrophysiology of the heart to maintain normal sinus rhythm,  
15 act as a therapeutic agent, terminate arrhythmias or induce other desired tissue and system responses. Examples of these chemicals/agents include, but are not limited to, blood, copper, zinc, nickel, polylactic acid, polyglycolic acid, heparin, platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibiting agent, tetracycline, lidocaine, starch, paclitaxel, adriamycin, alcohol, fibrosis inducing agents, inflammatory inducing agents,  
20 anticoagulants, polymers, drug-eluting polymers, macrophage chemoattractant protein, chemoattractants, therapeutic drugs and other agents/chemicals.

In addition to providing an effective means of treating arrhythmias, the device 30 and methods of use of the present invention effectively reduce pain, infections and postoperative hospital stays. Further, the various treatment methods also improve the  
25 quality of life for patients.

Although the invention has been described in terms of particular embodiments and applications, one of ordinary skill in the art, in light of this teaching, can generate additional embodiments and modifications without departing from the spirit of or exceeding the scope of the claimed invention. Accordingly, it is to be understood that  
30 the drawings and descriptions herein are proffered by way of example to facilitate comprehension of the invention and should not be construed to limit the scope thereof.



WO 03/003948

PCT/US02/21774

What is claimed is:

1. A method of treating cardiac arrhythmias comprising:  
delivering a treatment device to a target site;  
manipulating said device to conform a shape of said device to a shape of said target site;  
modifying a tissue makeup at the target site;  
allowing said modification of tissue makeup to proceed so as to induce a response that results in electrically decoupling said tissue; and  
leaving said treatment device implanted at said target site.
2. A method as set forth in claim 1, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivering said device to a body cavity.
3. A method as set forth in claim 2, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivering said device to a pulmonary vein.
4. A method as set forth in claim 3, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivering a stent to said pulmonary vein.
5. A method as set forth in claim 2, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivering said device to an ostium of a pulmonary vein.
6. A method as set forth in claim 5, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivering a stent to said ostium of said pulmonary vein.
7. A method as set forth in claim 6, wherein manipulating said device further conforms said target site to said shape of said device, bringing said ostium into a lumen of said device.
8. A method as set forth in claim 2, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivering said device to a left atrium.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

9. A method as set forth in claim 8, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivering a stent to said left atrium.
10. A method as set forth in claim 1, wherein modifying the tissue makeup is performed by stretching said tissue.
11. A method as set forth in claim 10, wherein stretching said tissue does not produce tissue laceration.
12. A method as set forth in claim 10, wherein stretching said tissue induces tissue laceration.
13. A method as set forth in claim 10, wherein stretching said tissue induces organ ischemia.
14. A method as set forth in claim 10 wherein stretching said tissue induces fibrosis.
15. A method as set forth in claim 1, wherein modifying the tissue makeup includes mechanically impairing at least a portion of said tissue.
16. A method as set forth in claim 15, wherein mechanically impairing said tissue includes penetrating said tissue with pointed structures fixed on said treatment device.
17. A method as set forth in claim 1, wherein modifying the tissue makeup includes mechanically changing at least a portion of said tissue.
18. A method as set forth in claim 17, wherein mechanically changing at least a portion of said tissue includes distorting a geometry of an ostium such that atrial cells at an ostial site are repositioned within a lumen of said device.
19. A method as set forth in claim 1, wherein disrupting the tissue make-up includes introducing a bioactive agent to said target site.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

20. A method as set forth in claim 19, wherein said bioactive agent comprises a metallic coating.
21. A method as set forth in claim 1, wherein more than one treatment device is delivered to more than one target site.
22. A method as set forth in claim 21, wherein said target site is selected from the group consisting of right pulmonary venous ostium, left pulmonary venous ostium, right pulmonary arterial ostium, left pulmonary arterial ostium, right pulmonary vein, left pulmonary vein, right pulmonary artery, left pulmonary artery, coronary sinus, atrial tissue and any combination thereof.
23. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes inducing inflammation.
24. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes inducing fibrosis.
25. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes inducing elastance caused by elastin synthesis.
26. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes inducing calcification of said tissue.
27. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes inducing cell proliferation.
28. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes inducing collagen formation.
29. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes inducing extra-cellular changes.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

30. A method as set forth in claim 1, wherein modifying said tissue makeup at the target site includes introducing a therapeutic drug.
31. A device for modifying conduction, electrical connection and propagation properties in a tissue comprising:  
a structural platform made of a biocompatible material;  
said platform conformable to a shape of a target tissue site;  
said platform having a treatment component sized and shaped to induce a fibrotic response in said target tissue; and,  
said treatment component being configured to cause sufficient fibrotic response so as to substantially eliminate said cardiac arrhythmias.
32. A device according to claim 31, wherein said platform presses against said target tissue to leave at most a minimal gap.
33. A device according to claim 31, wherein said structural platform is an implantable pulmonary vein support structure.
34. A device according to claim 33, wherein said treatment component includes pointed structures fixed on an external surface of said pulmonary vein support structure.
35. A device according to claim 33, wherein said structural platform is a pulmonary vein stent.
36. A device according to claim 33, wherein said structural platform is a coronary sinus stent.
37. A device according to claim 33, wherein said structural platform is a cardiac vein stent.
38. A device according to claim 33, wherein said structural platform is an arterial tissue stent.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

39. A device according to claim 33, wherein said structural platform is a pulmonary artery stent.
40. A device according to claim 31, wherein said structural platform is an implantable coronary sinus support structure.
41. A device according to claim 31, wherein said structural platform is an implantable cardiac vein support structure.
42. A device according to claim 31, wherein said structural platform is an implantable arterial tissue support structure.
43. A device according to claim 31, wherein said structural platform is an implantable pulmonary artery support structure.
44. A device according to claim 31, wherein said structural platform is conformable to substantially an internal shape of a pulmonary vein.
45. A device according to claim 31, wherein said treatment component includes a therapeutic substance.
46. A device according to claim 45, wherein said treatment component includes a plurality of pointed structures.
47. A device for modifying tissue at a target tissue site of an organ comprising:  
at least one deployment platform;  
said deployment platform including a treatment component configured to induce a material tissue response at said target tissue site; and  
said treatment component configured to induce a material tissue response sufficient to modify local physiologic properties of said organ so as to achieve a desired therapeutic goal for said organ.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

48. A device according to claim 47, wherein said organ includes a heart and associated cardiopulmonary vessels.
49. A device according to claim 48, wherein said tissue site includes tissue associated with a pulmonary vein.
50. A device according to claim 49, wherein said tissue includes tissue comprising a pulmonary ostium.
51. A device according to claim 48, wherein said therapeutic goal is the electrical decoupling of said target tissue.
52. A device according to claim 47, wherein said organ includes an abdominal aorta.
53. A device according to claim 52, wherein said therapeutic goal comprises an increase in structural integrity of said organ at an aneurysm site.
54. A device according to claim 53, wherein said material tissue response is a fibrotic response.
55. A device according to claim 52, wherein said therapeutic goal is to increase elasticity of said tissue at said target tissue site.
56. A device according to claim 47, wherein said deployment platform is a body lumen support structure.
57. A device according to claim 56, wherein said body lumen support structure is a stent like structure.
58. A device according to claim 48, wherein said body lumen support structure is sized and shaped for placement into a pulmonary vein.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

59. A device according to claim 47, wherein said body lumen support structure is sized and shaped for placement in an abdominal aorta.
60. A device according to claim 47, wherein said deployment platform is sized and shaped for placement on an external surface of a body organ.
61. A device according to claim 60, wherein said deployment platform is sized and shaped for placement on an external surface of a pulmonary vein.
62. A device according to claim 57, wherein said treatment component includes mechanical barbs.
63. A device according to claim 57, wherein said treatment component includes a chemical coating on said stent-like structure.
64. A method of inducing a material tissue response at a target site comprising:  
delivering a treatment device to said target site;  
ensuring contact of a treatment component of said treatment device with tissue at said target site;  
inducing said material tissue response at said target site as a result of ensuring contact of said treatment component with said tissue;  
allowing said material tissue response to continue at said target site at least until a therapeutic goal is substantially achieved.
65. A method according to claim 64, wherein a therapeutic goal of electrical decoupling of said tissue is achieved.
66. A method according to claim 65, wherein an electrical decoupling resulting in the elimination of cardiac arrhythmias is achieved.
67. A method according to claim 66, wherein delivering a treatment device to a target site includes delivery to a region that at least includes a pulmonary ostium.

WO 03/003948

PCT/US02/21774

68. A method according to claim 67, wherein delivering said treatment device includes delivery to a region that further includes a pulmonary vein.
69. A method according to claim 64, wherein inducing the material tissue response includes inducing fibrosis.
70. A method according to claim 64, wherein inducing the material tissue response includes inducing elastance.
71. A method according to claim 64, wherein a therapeutic goal of increasing structural integrity of said tissue is achieved.
72. A method according to claim 71, wherein increasing structural integrity includes reinforcing tissue of an abdominal aorta in a region of an aneurysm.
73. A method according to claim 64, wherein ensuring contact of a treatment component with said tissue includes ensuring contact of a drug with said tissue.
74. A method according to claim 64, wherein ensuring contact of a treatment component includes urging mechanical barbs of said treatment device into said tissue.



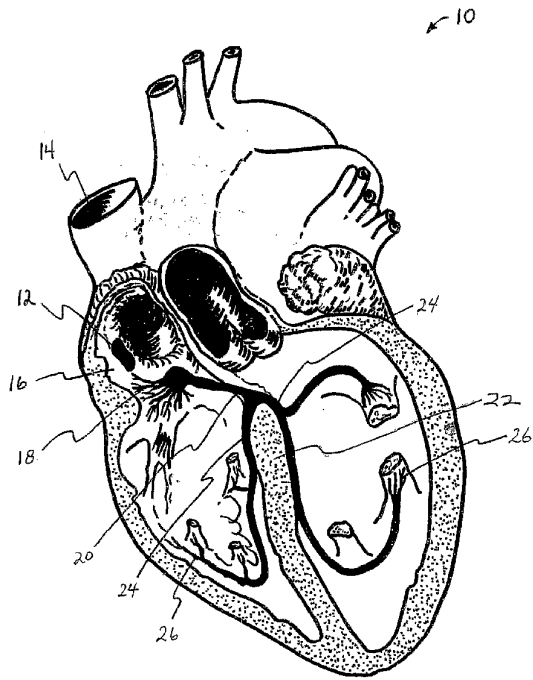


FIGURE 1

WO 03/003948

PCT/US02/21774

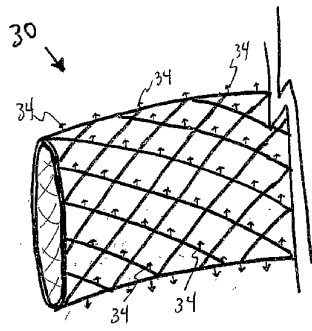


FIGURE 2A

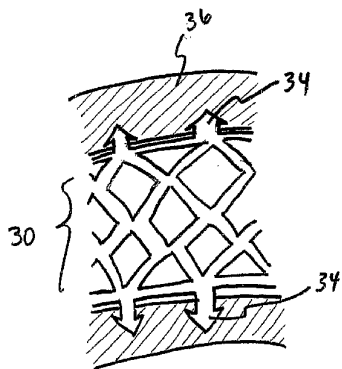


FIGURE 2B

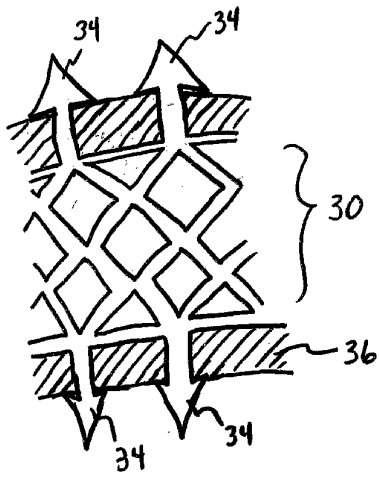


FIGURE 2C

WO 03/003948

PCT/US02/21774

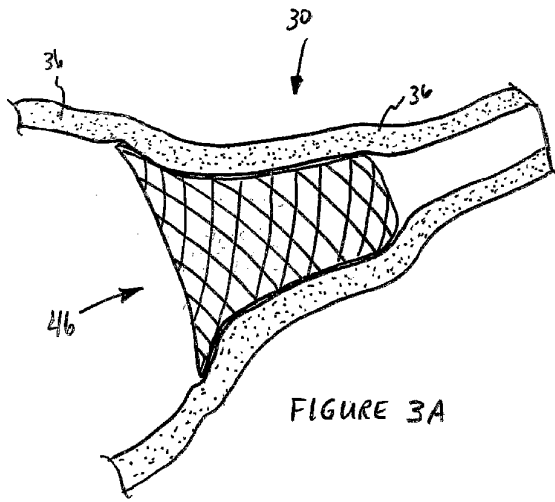


FIGURE 3A

WO 03/003948

PCT/US02/21774

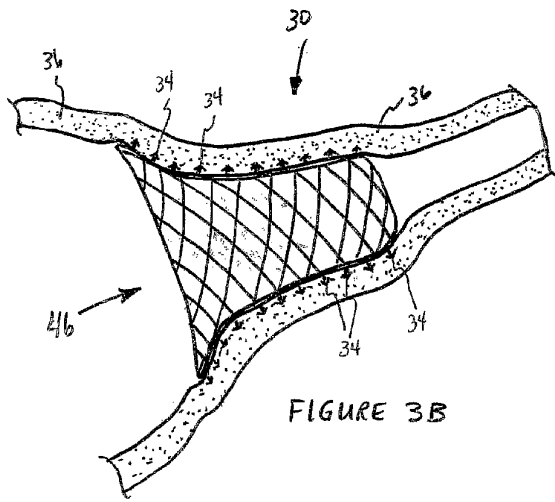


FIGURE 3B

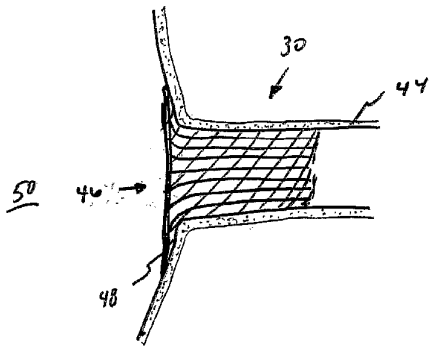


FIGURE 3C

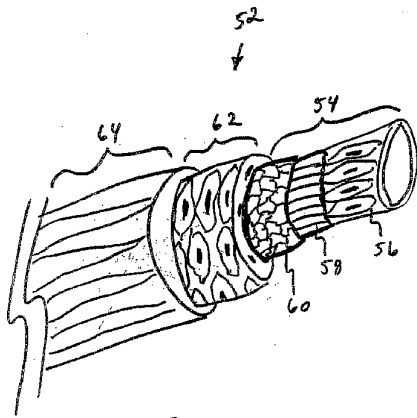


FIGURE 4A

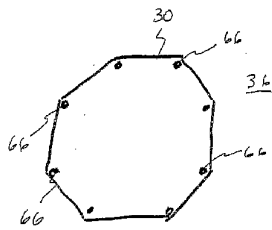


FIGURE 4B

WO 03/003948

PCT/US02/21774

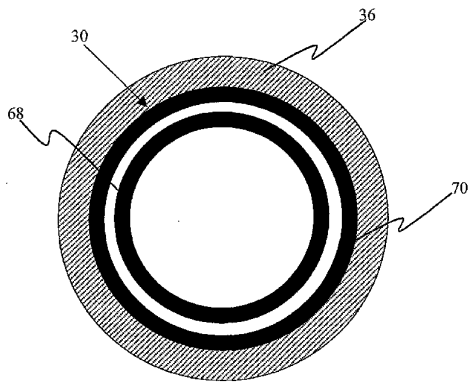


FIGURE 5A



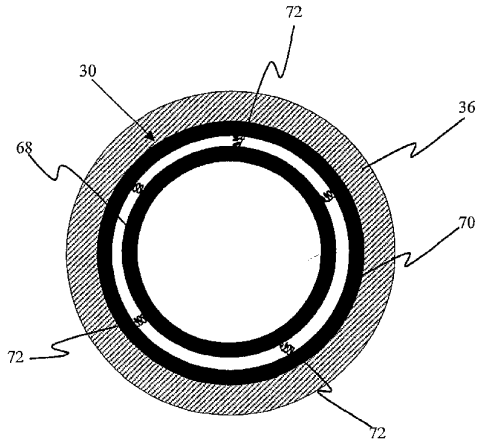


FIGURE 5B

WO 03/003948

PCT/US02/21774

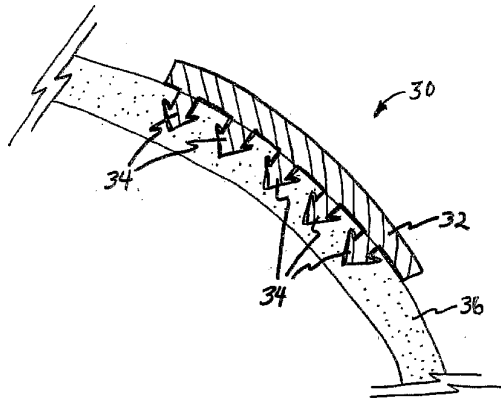


FIGURE 6A

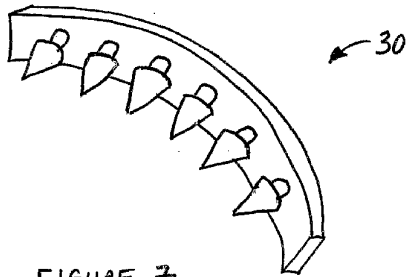


FIGURE 7

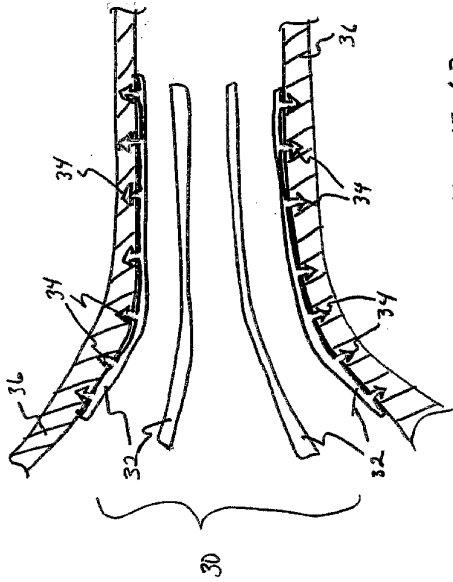


FIGURE 6B

WO 03/003948

PCT/US02/21774

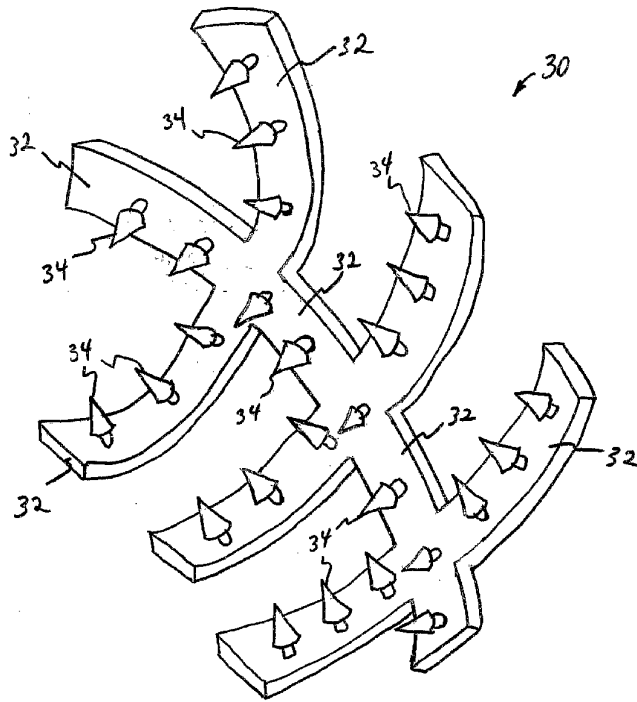


FIGURE 8A

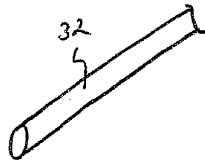


FIGURE 8B

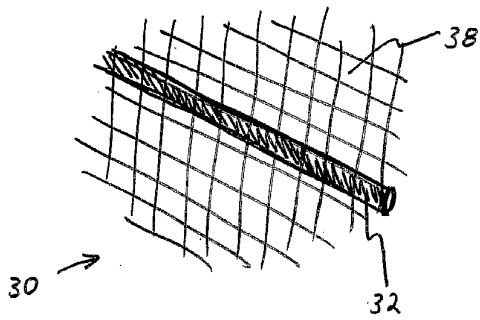


FIGURE 8C

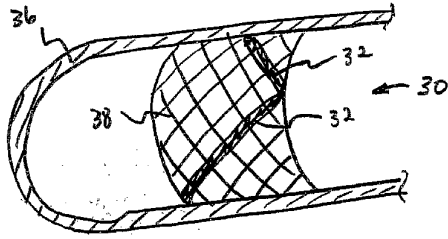


FIGURE 8D

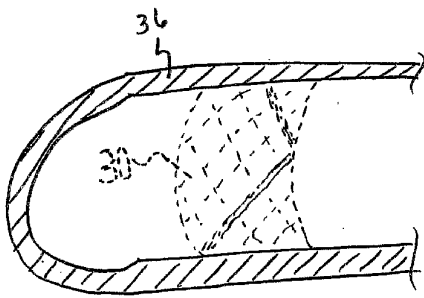


FIGURE 8E

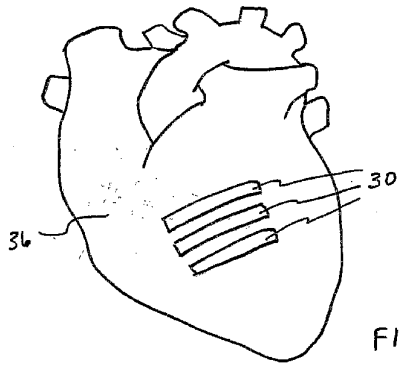


FIGURE 9A

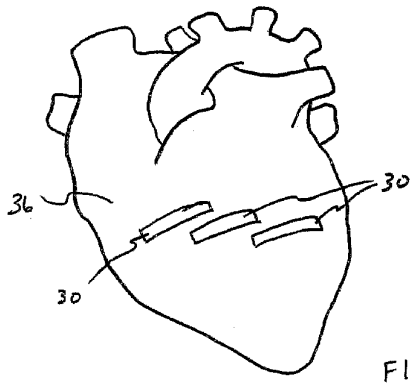
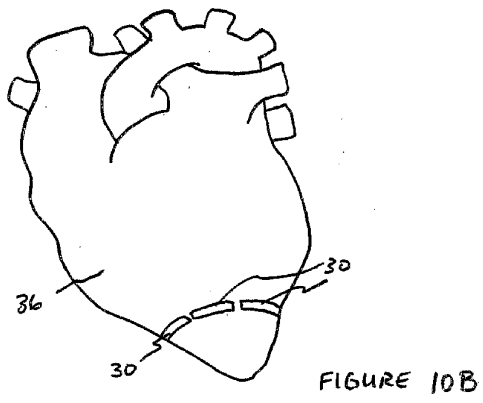
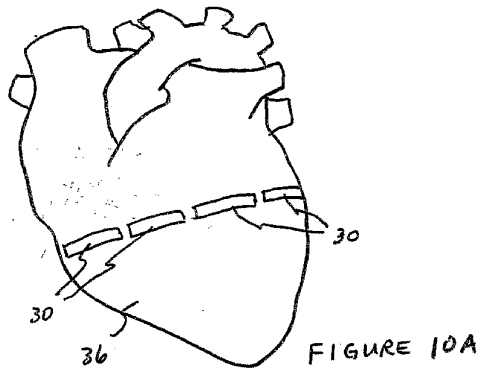


FIGURE 9B





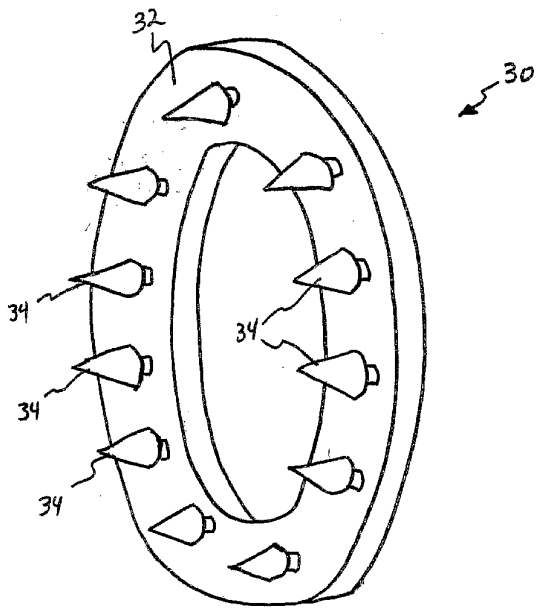


FIGURE 11

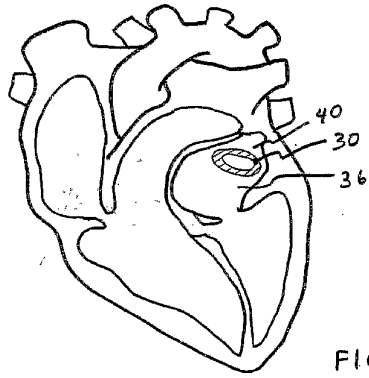


FIGURE 12A

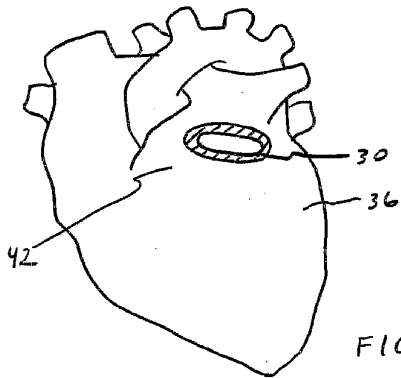


FIGURE 12D

WO 03/003948

PCT/US02/21774

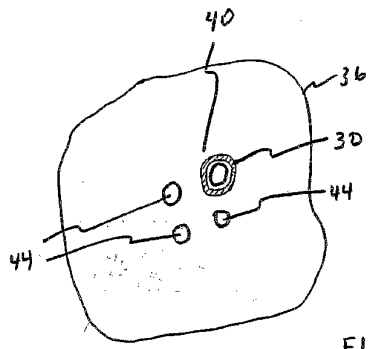


FIGURE 12C

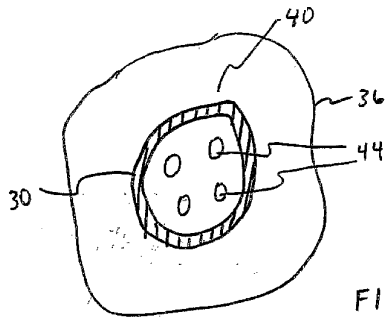


FIGURE 12B

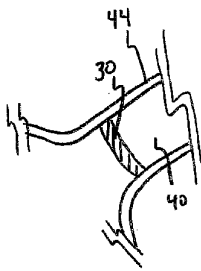


FIGURE 12E

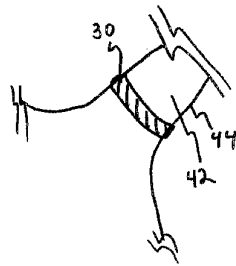


FIGURE 12F

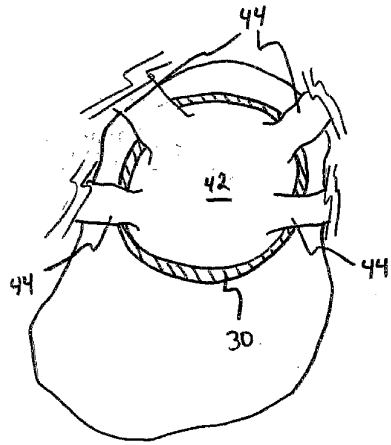


FIGURE 12G

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/21774
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61F2/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 676 850 A (WEISS LEE E ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14) column 4, line 52 -column 5, line 23	31-63
X	WO 00 36997 A (ANGIOTRAX INC) 29 June 2000 (2000-06-29) page 9, line 14 -page 11, line 29 page 13, line 29 -page 19, line 10 page 21, line 3 -page 23, line 34	31-63
X	US 5 843 169 A (TAHERI SYDE A) 1 December 1998 (1998-12-01) column 3, line 17 -column 5, line 33	31-63
X	US 5 423 851 A (SAMUELS SHAUN L W) 13 June 1995 (1995-06-13) figures 3,4 column 2, line 55 - line 64	31-63
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention. *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 October 2002		Date of mailing of the international search report 07/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Palvelaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mary, C

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/US 02/21774
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 1-30, 64-74 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by claims Nos.:
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
 Information on patent family members

International Application No.  
 PCT/US 02/21774

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5676850	A	14-10-1997	US 5569272 A	29-10-1996
			US 5312456 A	17-05-1994
			AT 169090 T	15-08-1998
			DE 69226384 D1	03-09-1998
			DE 69226384 T2	17-12-1998
			EP 0497620 A2	05-08-1992
			JP 6323310 A	25-11-1994
WO 0036997	A	29-06-2000	US 2001014813 A1	16-08-2001
			AU 2367800 A	12-07-2000
			WO 0036997 A1	29-06-2000
US 5843169	A	01-12-1998	NONE	
US 5423851	A	13-06-1995	NONE	



## フロントページの続き

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

(72)発明者 ヴァン タッセル, ロバート エイ.

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 3 3 1, エクセルシアー, ベイビュー プレイス 6 4 2 0

(72)発明者 ホームズ, デイビッド アール.

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 3 3 1, エクセルシアー, ベイビュー プレイス 6 4 2 0

Fターム(参考) 4C060 MM25

4C167 AA44 AA50 AA53 AA54 AA55 AA56 BB06 BB11 BB12 BB38

CC08 CC19 DD10 EE03 EE08 GG16 GG21