



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105473089 A

(43) 申请公布日 2016.04.06

(21) 申请号 201480044419.5

(22) 申请日 2014.06.04

(30) 优先权数据

61/831,507 2013.06.05 US

61/906,830 2013.11.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016.02.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/040949 2014.06.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/197625 EN 2014.12.11

(71) 申请人 麦特文申公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 B·R·阿扎米安 J·A·库

J·G·汉森 K·R·海克思

K·J·麦瑞斯特 R·莫塔

M·D·佩里 E·R·罗兰德

S·R·史密斯 V·K·孙

M·W·I·韦伯斯特 S·B·瓦费

A·C·威伯

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 王永伟

(51) Int. Cl.

A61B 18/12(2006.01)

A61B 18/14(2006.01)

A61M 25/01(2006.01)

A61M 25/10(2013.01)

A61N 1/05(2006.01)

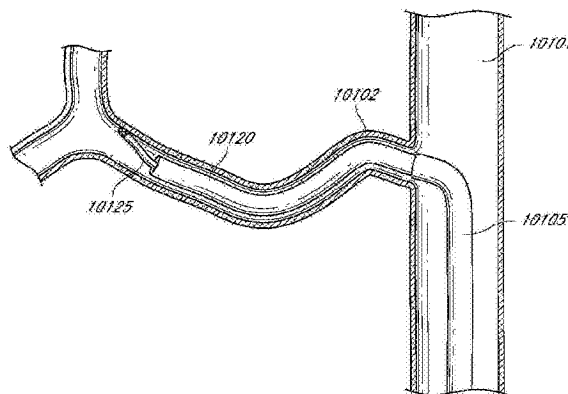
权利要求书5页 说明书94页 附图104页

(54) 发明名称

靶标神经纤维的调节

(57) 摘要

根据不同实施方式,提供调节靶标神经纤维(例如,肝脏神经调节)的系统、装置和方法。所述系统可被配置以访问肝脏血管系统的或其邻近的曲折解剖结构。所述系统可被配置以靶向诸如肝总动脉的动脉或其它血管的壁内(例如,围绕其腔的外膜内)的神经。



1. 用于肝脏神经调节的设备,包括:

导管主体,具有近端和远端;

其中所述导管主体被配置用以经皮、血管内布置在肝动脉分支内;和

可致动部分,处于所述导管主体的远端;

至少一个电极,被布置在所述可致动部分上;

其中所述可致动部分被配置以提供所述导管在所述肝动脉分支内的稳定,和促进所述至少一个电极与所述肝动脉分支的动脉内壁接触,

其中所述至少一个电极被配置以被激活来递送足以实现至少部分所述肝动脉分支的去神经支配的热能,并且

其中所述可致动部分包括一个或多个挠性弯段,所述挠性弯段被配置以被一个或多个牵拉丝致动,以形成共形于所述肝动脉分支内的解剖结构弯处的一个或多个弯曲形状或促进所述肝动脉分支的访问,

其中第一挠性弯段被配置以在致动后共形于第一动脉弯处,并且其中第二挠性弯段被配置以在致动后共形于第二动脉弯处,

其中,在致动后,所述第一挠性弯段和所述第二挠性弯段形成S形。

2. 根据权利要求1所述的设备,进一步包括阻挡元件,所述阻挡元件被配置以被定位邻近所述至少一个电极,以增加经过所述电极的动脉流,从而促进所述至少一个电极的冷却。

3. 根据权利要求1所述的设备,其中所述至少一个电极包括被配置以同时或顺序递送热能至所述肝动脉分支内的多个位置的多个电极。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的设备,其中通过第一牵拉丝控制所述第一挠性弯段的铰接,并且其中通过第二牵拉丝控制所述第二挠性弯段的铰接。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的设备,进一步包括外鞘,并且其中所述导管主体被配置以在所述外鞘的腔内递送,并且是相对于所述外鞘可平移的。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的设备,其中所述第一挠性弯段位于或形成于导管主体长度的远侧20%中,并且所述第二挠性弯段位于或形成于所述导管主体长度的远侧5%中。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的设备,其中所述导管主体包括被配置以在所述设备递送至所述肝动脉分支内的位置的过程中导向导丝的腔。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的设备,进一步包括第三弯处。

9. 根据权利要求1-3中任一项所述的设备,其中所述导管主体进一步包括力传感器。

10. 根据权利要求1所述的设备,

其中通过第一牵拉丝控制第一挠性弯段的铰接,

其中通过第二牵拉丝控制第二挠性弯段的铰接,

其中所述导管主体被配置以在外鞘腔内递送,并且是相对于所述外鞘可平移的,并且

其中所述导管主体包括被配置以在所述设备递送至所述肝动脉分支内的位置的过程中导向导丝的腔。

11. 用于肝脏神经调节的设备,包括:

导管主体,具有近端和远端;

其中所述导管主体被配置用以经皮、血管内布置在肝动脉分支内;和

可致动部分,处于所述导管主体的远端;

至少一个电极,被布置在所述可致动部分上;

其中所述可致动部分被配置以提供所述导管在所述肝动脉分支内的稳定,和促进所述至少一个电极与所述肝动脉分支的动脉内壁接触,

其中所述至少一个电极被配置以被激活来递送足以实现至少部分所述肝动脉分支去神经支配的热能,并且

其中所述可致动部分包括一个或多个挠性带状线或线缆,所述线或线缆被配置以向外扩张以在靶标位置处接触所述肝动脉分支的动脉内壁,并且其中所述至少一个电极被布置在所述一个或多个挠性带状线或线缆中的至少一个上。

12. 根据权利要求11所述的设备,进一步包括外鞘,并且其中所述导管主体被配置以在所述外鞘腔内递送,并且是相对于所述外鞘可平移的。

13. 根据权利要求11所述的设备,进一步包括阻挡元件,所述阻挡元件被配置以被定位邻近所述至少一个电极,以增加经过所述电极的动脉流,从而促进所述至少一个电极的冷却。

14. 根据权利要求11-13中任一项所述的设备,其中所述至少一个电极包括被配置以同时或顺序递送热能至所述肝动脉分支内多个位置的多个电极。

15. 根据权利要求11-13中任一项所述的设备,其中所述一个或多个挠性带状线或线缆被配置以抵靠弯曲机构施加反作用力。

16. 适于神经调节血管腔周围神经的设备,包括:

管状轴杆,包括第一端、第二端和从所述第一端延伸至所述第二端的腔;

球囊,定位在所述轴杆的远端,所述球囊被配置以通过引入流体穿过所述轴杆的所述腔从收缩构型转变成膨胀构型,

其中,在所述膨胀构型下,所述球囊被布置围绕所述轴杆的环周的85%和95%之间;

电极,定位在所述轴杆中未被所述球囊覆盖的位置处,

其中,在所述膨胀构型下,所述球囊堵塞血管的部分横截面,从而增加所述电极周围的血流速度。

17. 根据权利要求16所述的设备,其中所述电极被配置以递送足以导致血管周围一个或多个交感神经去神经支配的能量。

18. 根据权利要求16或17所述的设备,进一步包括沿所述轴杆未被所述球囊覆盖的长度定位的多个电极。

19. 用于肝脏神经调节的设备,包括:

轴杆,包括近端、远端和腔;

电极,定位在所述轴杆的所述远端的远侧末端处,

其中所述轴杆包括第一区域、第二区域和第三区域,

其中所述第一区域包括所述电极近侧的弹性可变形区,

其中所述第二区域包括所述弹性可变形区近侧的可铰接区,

其中所述第三区域包括所述可铰接区近侧的扭转刚性区,并且

其中所述第一区域、所述第二区域和所述第三区域中的至少一个被配置以导航肝动脉的曲折;

从所述可铰接区的远端延伸至所述轴杆的所述近端的牵拉丝,所述牵拉丝被配置以将所述远侧末端处的所述电极朝向所述肝动脉的内壁铰接,和使所述电极抵靠所述内壁的接触力保持一致,

其中所述电极被配置以被激活来递送足以实现至少部分所述肝动脉去神经支配的能量。

20.根据权利要求19所述的设备,其中所述电极的直径等于所述电极的长度。

21.根据权利要求19所述的设备,其中所述扭转刚性区是挠性的,并且其中所述扭转刚性区是在至少一个方向上扭转刚性的。

22.根据权利要求19所述的设备,其中所述可铰接区被配置以提供悬臂支撑,以促进保持一致的电极接触力。

23.根据权利要求19至22中任一项所述的设备,其中所述可铰接区的长度在0.5和2cm之间。

24.根据权利要求19至22中任一项所述的设备,其中所述轴杆包括海波管,并且其中所述扭转刚性区包括沿所述扭转刚性区的长度变化的间断螺旋切割样式。

25.根据权利要求19至22中任一项所述的设备,其中所述可铰接区包括脊柱切割样式。

26.根据权利要求19至22中任一项所述的设备,其中所述可铰接区被配置以提供180度铰接。

27.根据权利要求19所述的设备,

其中所述扭转刚性区是挠性的,并且其中所述扭转刚性区在至少一个方向上是扭转刚性的,

其中所述可铰接区被配置以提供悬臂支撑,以促进保持一致的电极接触力,

其中所述轴杆包括海波管,并且其中所述扭转刚性区包括沿所述扭转刚性区的长度变化的间断螺旋切割样式,并且

其中所述可铰接区包括脊柱切割样式。

28.用于神经调节动脉内壁周围神经的方法,包括:

将射频(RF)消融导管插入对象的血管系统,

其中所述RF消融导管被配置以形成第一弯处以共形于第一动脉部分的第一解剖结构弯处,并且被配置以形成第二弯处以共形于第二动脉部分的第二解剖结构弯处,

其中所述第一弯处和所述第二弯处一起形成S形;

使所述RF消融导管形成所述第一弯处和所述第二弯处,以定位所述RF消融导管的至少一个电极,接触动脉内壁;和

使所述RF消融导管在血管内递送治疗有效量的RF能至所述动脉内壁,以消融所述动脉内壁周围的一个或多个交感神经,

其中所述RF消融导管被配置以在递送所述RF能时保持所述至少一个电极抵靠所述动脉内壁的接触。

29.根据权利要求28所述的方法,其中所述RF消融导管包括可致动的远侧部分,所述可致动的远侧部分被配置以在推进所述RF消融导管至肝动脉近处或内部的位置的过程中共形于所述第一解剖结构弯处和所述第二解剖结构弯处。

30.根据权利要求29所述的方法,其中所述可致动的远侧部分包括被配置以形成所述

第一弯处和所述第二弯处的形状记忆材料。

31. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述可致动的远侧部分被配置以通过一个或多个牵拉丝机械扩张, 形成所述第一弯处和所述第二弯处。

32. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 其中所述RF能的治疗有效量在约300J和约1kJ之间的范围内。

33. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 其中所述RF能的治疗有效量具有约0.1W和约10W之间的功率水平。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述RF能具有约3W和约8W之间的功率水平。

35. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 进一步包括对所述肝总动脉中未被所述RF能靶向的部分提供冷却。

36. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 进一步包括对所述至少一个电极提供冷却。

37. 根据权利要求35或36所述的方法, 其中所述冷却包括在所述导管内或在所述至少一个电极邻近的血流内灌注盐水。

38. 根据权利要求35或36所述的方法, 其中所述冷却包括阻挡所述至少一个电极上游的流, 以增加经过所述至少一个电极的动脉流速, 从而提供血流增加造成的对流冷却。

39. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 其中第一弯处位于或形成于所述导管长度的远侧20%中, 并且第二弯处位于或形成于所述所述导管长度的远侧5%中。

40. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 进一步包括接收关于所述至少一个电极是否接触内壁的反馈。

41. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 进一步包括, 通过测量沿所述一个或多个交感神经的长度的传导, 实时确认所述一个或多个交感神经的消融。

42. 根据权利要求1-27中任一项所述的设备调节神经支配肝脏的神经的用途。

43. 根据权利要求1-27中任一项所述的设备调节肝动脉周围神经的用途。

44. 根据权利要求1-27中任一项所述的设备治疗糖尿病相关症状的用途。

45. 用于神经调节的设备, 包括:

细长主体, 具有近端和远端;

其中所述细长主体被配置用以经皮、血管内放置在曲折的动脉内; 和

可致动部分, 处于所述细长主体的远端;

至少一个电极, 被布置在所述可致动部分上;

其中所述可致动部分被配置以在所述曲折的动脉内提供稳定, 并且被配置以促进所述至少一个电极与所述曲折的动脉的内壁接触,

其中所述至少一个电极被配置以被激活来递送足以实现至少部分所述曲折的动脉去神经支配的热能, 和

其中所述可致动部分包括一个或多个挠性弯段, 所述挠性弯段被配置以被一个或多个牵拉丝致动, 以形成共形于所述动脉内的解剖结构弯处的一个或多个弯曲形状, 或促进对所述曲折的动脉的访问,

其中第一挠性弯段被配置以在致动后共形于第一动脉弯处, 并且其中第二挠性弯段被配置以在致动后共形于第二动脉弯处。

46. 根据权利要求45所述的设备,其中通过第一牵拉丝控制所述第一挠性弯段的铰接,并且其中通过第二牵拉丝控制所述第二挠性弯段的铰接。

47. 根据权利要求45所述的设备,进一步包括外鞘,并且其中所述细长主体被配置以在所述外鞘的腔内递送,并且是相对于所述外鞘可平移的。

48. 根据权利要求45-47中任一项所述的设备,其中所述细长主体包括被配置以导向导丝的腔。

49. 根据权利要求45-47中任一项所述的设备,其中所述细长主体进一步包括预成型的弯曲形状。

靶标神经纤维的调节

[0001] 本申请要求2013年6月5日提交的美国临时申请号61/831,507和2013年11月20日提交的美国临时申请号61/906,830的优先权,在此其每一个的全部内容均通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本公开总体上涉及治疗性神经调节,更具体而言,涉及治疗性实施例如肝脏系统的靶标神经纤维的神经调节以治疗代谢疾病或状况诸如糖尿病的设备、系统和方法的实施方式。

[0003] 发明背景

[0004] 慢性高血糖是糖尿病的确切特征之一。高血糖是血糖浓度升高的状况。血糖浓度升高可源于胰岛素从胰腺分泌受损,和或源于细胞不能正常响应胰岛素。过量葡萄糖从肝脏释放是高血糖的显著贡献者。肝脏负责约90%的葡萄糖产生和33%的葡萄糖摄入,两者在2型糖尿病中的紊乱增进了禁食和餐后状态的高血糖。

[0005] 1型糖尿病源于胰腺β细胞的自身免疫破坏导致胰岛素产生不足。2型糖尿病是更复杂的慢性代谢障碍,其因胰岛素产生不足以及细胞抵抗胰岛素作用的组合而产生。胰岛素促进葡萄糖摄入多种组织,而且减少肝脏和肾脏产生葡萄糖;胰岛素抵抗造成周围葡萄糖摄入减少和内源葡萄糖输出增加,两者促使血糖浓度高于正常水平。

[0006] 当前估测美国约2.6千万人(超过人口的8%)患有某种形式的糖尿病。诸如药物、饮食和锻炼的治疗力求控制血糖水平,需要患者紧密监测他或她的血糖水平。另外,1型糖尿病患者和很多2型糖尿病患者需要每天服用胰岛素。胰岛素不可以丸剂形式利用,而却必须皮下注射。由于糖尿病治疗由患者在每日基础上自我管理,治疗的服从性或依从性可能存在问题。

发明内容

[0007] 本文描述的几种实施方式总体上涉及治疗性实施靶标神经纤维的神经调节以治疗各种医学状况、病症和疾病的设备、系统和方法。在一些实施方式中,靶标神经纤维的神经调节用于治疗多种代谢疾病,或降低与其相关症状的发生风险。例如,靶标神经纤维的神经调节可治疗糖尿病(diabetes)(例如,糖尿病(diabetes mellitus))或其它糖尿病相关疾病,或降低其相关症状的发生风险。本文描述的方法可有利地治疗糖尿病,无需每日胰岛素注射或持续监测血糖水平。通过本文所述装置、系统和方法提供的治疗可以是永久的或至少半永久的(例如,持续数周、数月或数年),从而减少持续性或周期性治疗的需求。本文所述装置的实施方式可以是临时的或可植入的。

[0008] 在一些实施方式中,本文描述的靶标神经纤维的神经调节可用于治疗胰岛素抵抗、遗传代谢综合征、室性心动过速、心房颤动或扑动、心律失常、炎症性疾病、高血压、肥胖、高血糖、高脂血、进食障碍、和/或内分泌疾病。在一些实施方式中,靶标神经纤维的神经调节治疗糖尿病、胰岛素抵抗、或其它代谢疾病的任何组合。在一些实施方式中,临时的或可

植入的神经调节剂可用于调控饱满感和食欲。在数个实施方式中,(传入地或传出地)神经支配肝脏的神经组织的调节用于治疗血色病、威尔逊氏症、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、和/或影响肝脏和/或肝脏代谢的其它状况。在一些实施方式中,(传入地或传出地)神经支配肝脏的神经组织的调节(例如,肝脏去神经支配)有效减少全身交感紧张和带来的状况如高血压、充血性心脏衰竭、心房颤动、阻塞性睡眠呼吸暂停、和/或肾衰竭等。

[0009] 在一些实施方式中,与肝脏相关的交感神经纤维被选择性中断(例如,消融、去神经支配、致残、切断、阻断、损伤、脱敏、去除),以减少肝葡萄糖产生和/或增加肝葡萄糖摄入,从而协助治疗糖尿病和/或相关疾病或障碍或降低其风险。中断可以是永久的或暂时的(例如,大约数天、数周或数月)。在一些实施方式中,肝丛中的交感神经纤维被选择性中断。在一些实施方式中,肝固有动脉的最近肝总动脉周围的交感神经纤维、肝固有动脉周围的交感神经纤维、腹腔动脉邻近腹腔神经节中的交感神经纤维、神经支配或围绕肝脏的其它交感神经纤维、神经支配胰腺的交感神经纤维、神经支配脂肪组织(例如,内脏脂肪)的交感神经纤维、神经支配肾上腺的交感神经纤维、神经支配小肠(例如,十二指肠)的交感神经纤维、神经支配胃的交感神经纤维、神经支配棕色脂肪组织的交感神经纤维、神经支配骨骼肌的交感神经纤维、和/或神经支配肾脏的交感神经纤维被选择性中断或调节(同时或顺序),以促进治疗高血压、糖尿病(例如,糖尿病)、或其它代谢疾病或障碍或减少其相关症状。在一些实施方式中,本文描述的方法、装置和系统用于治疗性调节与任何糖尿病相关器官或组织相关的自主神经。例如,关于胰腺和十二指肠,神经支配一者或两者结构的神经可连同或代替神经支配肝脏的神经被神经调节(例如,消融),其中所述神经调节影响一种或多种与糖尿病或其它代谢疾病或障碍相关的症状/特征。这种症状/特征包括但不限于增加的血糖、胆固醇、脂质、甘油三酯、胰岛素调节等。本文关于肝脏调节公开的装置和方法可用于神经调节胰腺、十二指肠、或其它器官和结构。

[0010] 根据多个实施方式,任何包含自主纤维的神经被调节,包括但不限于,隐神经、股神经、腰神经、正中神经、尺神经、迷走神经和桡神经。肝动脉之外的动脉或静脉周围的神经可被调节,如但不限于,围绕肠系膜上动脉、肠系膜下动脉、股动脉、骨盆动脉、门静脉、肺动脉、肺静脉、腹主动脉、腔静脉、脾动脉、胃动脉、颈内动脉、颈内静脉、椎动脉、肾动脉和肾静脉的神经。

[0011] 根据多个实施方式,利用治疗性神经调节系统选择性地中断交感神经纤维。神经调节系统可包括消融导管系统和/或递送导管系统(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置)。消融导管系统可利用射频(RF)能量消融交感神经纤维,导致交感通信的神经调节或中断。在一些实施方式中,消融导管系统利用超声能消融交感神经纤维。在一些实施方式中,消融导管系统利用超声(例如,高强度聚焦超声或低强度聚焦超声)能量选择性地消融交感神经纤维。在其它实施方式中,消融导管系统利用电穿孔调节交感神经纤维。消融导管,如本文所用,将不限于导致消融,而且包括促进神经调节(例如,部分或可逆消融、无消融阻断、刺激)的装置。在一些实施方式中,递送导管系统递送药物或化学剂至神经纤维,以调节神经纤维(例如,通过化学消融)。用于化学消融(或其它某种形式的化学介导的神经调节)的化学剂可例如包括酚、醇、或任何其它导致神经纤维化学消融的化学剂。在一些实施方式中,应用冷冻疗法。例如,提供利用冷冻消融

选择性地调节(例如,消融)交感神经纤维的消融导管系统。在其它实施方式中,递送导管系统利用近距离放射疗法,调节神经纤维。导管系统可进一步利用RF能、超声能、聚焦超声(例如,HIFU、LIFU)能量、电离能(如X射线、质子束、 γ 射线、电子束、和 α 射线)、电穿孔、药物递送、化学消融、冷冻消融、近距离放射疗法、或任何其它导致自主(例如,交感或副交感)神经纤维被中断或神经调节(例如,消融、去神经支配、刺激)的方式的任何组合。

[0012] 在一些实施方式中,微创外科技术被用于递送治疗性神经调节系统。例如,用于中断或神经调节交感神经纤维的导管系统(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置)可动脉内递送(例如,通过股动脉、肱动脉、桡动脉)。在一些实施方式中,消融导管系统被推进至肝固有动脉,以(完全或部分)消融肝丛中的交感神经纤维。在其它实施方式中,消融导管系统被推进至肝总动脉,以消融肝总动脉周围的交感神经纤维。在一些实施方式中,消融导管系统被推进至腹腔动脉或腹腔干,以消融腹腔神经节或腹腔丛中的交感神经纤维。消融或递送导管系统可在其它动脉(例如,左肝动脉、右肝动脉、胃十二指肠动脉、胃动脉、脾动脉、肾动脉等)中被推进,以中断与肝脏或其它器官或组织(如胰腺、脂肪组织(例如,肝脏的内脏脂肪)、肾上腺、胃、小肠、胆囊、胆管、棕色脂肪组织、骨骼肌)相关——其中至少一些可与糖尿病临床相关——的靶标交感神经纤维。在数个实施方式中,腹腔神经节的神经调节(例如,去神经支配、剥除、刺激)或腹腔神经节活性的调节促进高血压治疗。

[0013] 在一些实施方式中,治疗性神经调节或中断系统通过静脉系统被血管内递送。例如,治疗性神经调节系统可通过门静脉或通过下腔静脉来递送。在一些实施方式中,神经调节系统被经皮递送至胆管树(biliary tree),以调节或中断交感神经纤维。

[0014] 在其它实施方式中,神经调节系统被经腔或以腹腔镜递送,以调节或中断交感神经纤维。例如,神经调节系统可通过胃或通过十二指肠被经腔递送。

[0015] 在一些实施方式中,神经调节系统的微创外科递送通过联合影像引导技术来实现。例如,可利用可视化装置如纤维光学镜在微创外科递送神经调节系统的过程中提供影像引导。在一些实施方式中,荧光透视、计算机断层扫描(CT)、放射照相、光学相干断层扫描(OCT)、血管内超声(IVUS)、多普勒、温度记录、和/或磁共振(MR)成像与神经调节系统的微创外科递送联合应用。在一些实施方式中,射线不透标识位于神经调节系统的远端,协助神经调节系统的递送和对准。

[0016] 在一些实施方式中,利用开放外科程序访问待调节的神经纤维。在一些实施方式中,本文描述的方式——包括但不限于,RF能、超声能、HIFU、热能、光能、RF能之外的电能、药物递送、化学消融、冷冻消融、蒸汽或热水、电离能(如X射线、质子束、 γ 射线、电子束、和 α 射线)或任何其它方式——中的任一种与开放外科程序联合应用,以调节或中断交感神经纤维。在其它实施方式中,神经纤维被外科切断(例如,横断)以中断神经信号的传导或以其它方式造成神经损伤。

[0017] 在一些实施方式中,利用无创(例如,经皮)程序调节或中断交感神经纤维。在一些实施方式中,本文描述的方式——包括但不限于RF能、超声能、HIFU能量、放射治疗、光能、红外能、热能、蒸汽、热水、磁场、电离能、其它形式的电能或电磁能或任何其它方式——中的任一种与无创程序联合应用,以调节或中断交感神经纤维。

[0018] 根据一些实施方式,在一个或多个位置或靶标位点处利用神经调节系统调节或中

断交感神经纤维。例如,消融导管系统可以环周或放射样式实施消融,和/或消融导管系统可在沿血管长度线性间隔开的多个点处实施消融。在其它实施方式中,消融导管系统以能够导致交感神经纤维通信路径中断的任何其它样式(例如,螺旋样式、之字形样式、多元线性样式等)在一个或多个位置处实施消融。该样式可以是连续的或不连续的(例如,断续的)。消融可靶向血管环周的特定部分(例如,半个环周或小于半个环周的部分)。在一些实施方式中,血管调节是非环周的。

[0019] 根据本文公开的本发明的实施方式,治疗各种医学障碍和疾病的治疗性神经调节包括靶标神经纤维的神经刺激。例如,可刺激自主神经纤维(例如,交感神经纤维,副交感神经纤维)以治疗糖尿病(例如,糖尿病)或其它状况、疾病和障碍或降低其发生风险。

[0020] 在一些实施方式中,刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。在一些实施方式中,刺激神经支配胰腺、脂肪组织(例如,肝脏的内脏脂肪)、肾上腺、胃、肾脏、棕色脂肪组织、骨骼肌、和/或小肠(例如,十二指肠)的副交感神经纤维。根据一些实施方式,刺激神经支配肝脏、胰腺、脂肪组织、肾上腺、胃、肾脏、棕色脂肪组织、骨骼肌、和小肠的副交感神经纤维的任何组合,以治疗糖尿病(diabetes)(例如,糖尿病(diabetes mellitus))或其它状况、疾病或障碍,或缓解或降低与其相关症状的发生风险。在一些实施方式中,从内或从外直接刺激器官或组织。

[0021] 在一些实施方式中,利用神经刺激器刺激交感或副交感神经纤维。在一些实施方式中,神经刺激器是可植入的。根据一些实施方式,可植入式神经刺激器电刺激副交感神经纤维。在一些实施方式中,可植入式神经刺激器化学刺激副交感神经纤维。在再其它实施方式中,可植入式神经刺激器应用电刺激、化学刺激、或能够刺激副交感神经纤维的任何其它方法的任何组合。

[0022] 在其它实施方式中,利用无创神经刺激实施副交感神经纤维刺激。例如,可利用经皮电刺激来刺激副交感神经纤维。也可利用其它能量形式影响副交感神经纤维的无创神经刺激(例如,光能、超声能)。

[0023] 在一些实施方式中,靶标自主神经纤维的神经调节通过减少全身性葡萄糖来治疗糖尿病(diabetes)(例如,糖尿病(diabetes mellitus))和相关状况。例如,靶标神经纤维的治疗性神经调节可通过减少肝葡萄糖产生来减少全身性葡萄糖。在一些实施方式中,通过中断(例如,消融)交感神经纤维来减少肝葡萄糖产生。在其它实施方式中,通过刺激副交感神经纤维来减少肝葡萄糖产生。

[0024] 在一些实施方式中,靶标神经纤维的治疗性神经调节通过增加肝葡萄糖摄入来减少全身性葡萄糖。在一些实施方式中,通过中断(例如,消融)交感神经纤维来增加肝葡萄糖摄入。在其它实施方式中,通过刺激副交感神经纤维来增加肝葡萄糖摄入。在一些实施方式中,通过治疗性神经调节来降低甘油三酯或胆固醇水平。

[0025] 在一些实施方式中,肝丛交感神经纤维的中断或调节对肝脏周围的副交感神经纤维无影响。在一些实施方式中,肝丛交感神经纤维的中断或调节(例如,消融或去神经支配)导致极低密度脂蛋白(VLDL)水平降低,从而造成对脂质情况(lipid profile)有益效果。在数个实施方式中,本发明包括影响交感神经驱动和/或甘油三酯或胆固醇水平——包括高密度脂蛋白(HDL)水平、低密度脂蛋白(LDL)水平、和/或极低密度脂蛋白(VLDL)水平——的神经调节治疗。在一些实施方式中,交感神经的去神经支配或消融降低甘油三酯水平、胆固

醇水平和/或中枢交感神经传动。

[0026] 在其它实施方式中,靶标神经纤维的治疗性神经调节(例如,肝脏去神经支配)通过增加胰岛素分泌来减少全身性葡萄糖。在一些实施方式中,通过中断(例如,消融)交感神经纤维(例如,肝动脉分支周围的交感神经纤维)来增加胰岛素分泌。在其它实施方式中,通过刺激副交感神经纤维来增加胰岛素分泌。在一些实施方式中,可调节胰腺周围的交感神经纤维,以减少高血糖素水平和增加胰岛素水平。在一些实施方式中,调节肾上腺周围的交感神经纤维,以影响肾上腺素或去甲肾上腺素水平。可靶向肝脏的脂肪组织(例如,内脏脂肪),以影响甘油或游离脂肪酸水平。在一些实施方式中,胰岛素水平保持相同,或增加或减少小于 $\pm 5\%$ 、小于 $\pm 10\%$ 、小于 $\pm 2.5\%$ 、或其重叠范围。在一些实施方式中,在部分胰腺——单独或与肝总动脉或其它肝动脉分支组合——被消融时,胰岛素水平保持恒定或基本上恒定。在不同实施方式中,发现神经支配肝脏的神经(例如,肝总动脉周围的交感神经)的去神经支配对于对象的低血糖事件响应能力无影响。

[0027] 根据本发明的多个实施方式,提供减少对象血糖水平的方法。方法包括在对象腹股沟中形成访问股动脉的切口,和将神经调节装置(例如,导管)插入切口。在一些实施方式中,方法包括将神经调节装置从股动脉通过动脉系统推进至肝总动脉或固有动脉,和使热抑制沿肝总动脉或固有动脉周围肝丛中的交感神经的神经通信的治疗有效量的能量通过消融导管在血管内递送至肝固有动脉的内壁,从而减少对象的血糖水平。根据期望或需要,可采用其它切口或访问点。

[0028] 在一些实施方式中,神经调节装置导管(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置)是包括一个或多个电极的射频(RF)消融导管。在一些实施方式中,神经调节导管是高强度聚焦超声消融导管。在一些实施方式中,神经调节导管是冷冻消融导管。方法可进一步包括刺激与肝脏相关的一个或多个副交感神经,以减少肝葡萄糖产生或增加葡萄糖摄入。

[0029] 根据多个实施方式,提供治疗患有糖尿病或糖尿病相关症状的对象的方法。方法可包括递送RF消融导管(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置)至对象的肝丛附近,和通过使RF能从RF消融导管的一个或多个电极发射来中断沿肝丛交感神经的神经通信。在一些实施方式中,RF消融导管通过股动脉被血管内递送至肝固有动脉或总动脉分支中的位置。在一些实施方式中,RF能通过RF消融导管被血管外递送。

[0030] 在一些实施方式中,中断神经通信包括永久致残沿肝丛交感神经的神经通信。在一些实施方式中,中断神经通信包括暂时抑制或减少沿肝丛交感神经的神经通信。在一些实施方式中,中断沿肝丛交感神经的神经通信包括中断沿肝丛多个交感神经的神经通信。

[0031] 方法可进一步包括将RF消融导管定位在对象的腹腔丛附近,和通过致使RF能从RF消融导管的一个或多个电极发射来中断沿腹腔丛交感神经的神经通信。在一些实施方式中,方法包括将RF消融导管定位在神经支配胰腺的交感神经纤维的附近,和通过致使RF能从RF消融导管的一个或多个电极发射来中断沿该交感神经纤维的神经通信;将RF消融导管定位在神经支配胃的交感神经纤维附近,和通过致使RF能从RF消融导管的一个或多个电极发射来中断沿该交感神经纤维的神经通信;和/或将RF消融导管定位在神经支配十二指肠的交感神经纤维附近,和通过致使RF能从RF消融导管的一个或多个电极发射来中断沿该交

感神经纤维的神经通信。在一些实施方式中,药物或治疗剂可被递送至肝脏或周围器官或组织。

[0032] 根据多个实施方式,提供减少对象血糖水平的方法。方法包括将RF消融导管(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置)插入对象的血管系统,和推进RF消融导管至肝动脉(例如,肝固有动脉或肝总动脉)的分支位置。在一个实施方式中,方法包括使热抑制肝总动脉或固有动脉周围的肝丛的交感神经内的神经通信的治疗有效量的RF能通过消融导管在血管内递送至肝固有动脉的内壁,从而减少对象的血糖水平。在一些实施方式中,治疗有效量的RF能至肝总动脉或固有动脉的递送还包括递送足以调节(例如,消融、去神经支配)胰腺和/或十二指肠的神经的能量,其可提供协同效果。在不同实施方式中,血糖水平从基线水平减少30-60%(例如,40-50%、30-50%、35-55%、45-60%或其重叠范围)。

[0033] 在一个实施方式中,靶标血管的血管内壁位置处或靶标神经位置处的治疗有效量的RF能在如下范围内:约100J至约1kJ之间(例如,约100J至约500J之间、约250J至约750J之间、约300J至约1kJ之间、约500J至1kJ之间、或其重叠范围)。在一个实施方式中,治疗有效量的RF能的功率在约0.1W至约14W之间(例如,约0.1W至约10W之间、约0.5W至约5W之间、约3W至约8W之间、约2W至约6W之间、约5W至约10W之间、约8W至约12W之间、约10W至约14W之间、或其重叠范围)。本文提供的范围可根据电极,根据能量递送位置、或根据总能量递送。RF能可沿靶标血管的一个位置或多个位置或在多个不同血管内递送。在一些实施方式中,递送足以导致神经周围组织纤维化的RF能,从而造成神经失控。

[0034] 在一个实施方式中,RF消融导管(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置)包括至少一个消融电极。RF消融导管可被配置以在递送RF能时致使至少一个消融电极接触肝动脉分支内壁,并保持以充足接触压力接触内壁。在一个实施方式中,RF消融导管包括球囊导管,其被配置以保持至少一个电极对肝动脉分支内壁充足而连续的接触压力。在一个实施方式中,RF消融导管包括可致动的(例如,可操纵的、可铰接的、可扩张的)远侧末端,其被配置以保持至少一个电极对肝动脉分支内壁的充足接触压力。在不同实施方式中,充足的接触压力可以是约0.1g/mm²至约100g/mm²的范围(例如,约0.1g/mm²至约10g/mm²之间)。在一些实施方式中,RF消融导管包括至少一个锚定元件,其被配置以保持至少一个电极与肝动脉分支内壁充分而连续的接触。可致动的远侧末端和/或锚定元件可包括一个或多个挠性(可弯曲的,flexible)部分、一个或多个可扩张元件(例如,球囊、条带、线、支柱)、一个或多个可操纵的或可铰接的元件、一个或多个预先弯曲的形状记忆部分、或其组合。可扩张元件可以是可自扩张的、可机械扩张的、可气动扩张的、可膨胀的、或其它形式可扩张的。

[0035] 根据多个实施方式,提供治疗有糖尿病或糖尿病相关症状的对象的方法。在一个实施方式中,方法包括将RF消融导管递送至肝动脉分支(例如,肝固有动脉、肝总动脉或者两者之间分叉部邻近或内部)内的肝丛附近。在一个实施方式中,RF消融导管包括至少一个电极。方法可包括将至少一个电极定位于接触肝动脉分支内壁。在一个实施方式中,方法包括通过施加电信号至至少一个电极,中断肝动脉分支周围肝丛的交感神经的神经通信,从而通过至少一个电极递送热能,以加热肝动脉分支的内壁。在数个实施方式中采用非消融性加热、消融性加热、或其组合。

[0036] 在一个实施方式中,中断神经通信包括永久致残肝丛交感神经的神经通信。在一个实施方式中,中断神经通信包括暂时抑制或减少沿肝丛交感神经的神经通信。在一些实施方式中,方法包括将RF消融导管定位在对象的腹腔丛附近,和中断沿腹腔丛交感神经的神经通信;将RF消融导管定位在神经支配胰腺的交感神经纤维附近,和中断沿该交感神经纤维的神经通信;将RF消融导管定位在神经支配胃的交感神经纤维附近,和中断沿该交感神经纤维的神经通信;和/或将RF消融导管定位在神经支配十二指肠的交感神经纤维附近,和中断沿该交感神经纤维的神经通信,所述中断通过从RF消融导管的至少一个电极发射RF能进行。在数个实施方式中,提供反馈机构,以促进确认神经调节和允许实时调节治疗。在一个实施方式中,利用超声弹性成像(ultrasound elastography)、超声声像图检查、回声去相关(echo decorrelation)、多普勒超声、磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography)、和/或计算机断层扫描跟踪神经调节(例如,消融)程序或方法(如本文所述方法)的进程或状态。

[0037] 根据多个实施方式,提供治疗有糖尿病或糖尿病相关症状(例如,高血糖或甘油三酯水平)的对象的方法。在一个实施方式中,方法包括将神经调节导管在肝动脉中递送至对象的肝丛附近,和通过使RF能从神经调节导管的一个或多个电极发射,调节肝丛神经。在一个实施方式中,调节肝丛神经的步骤包括使肝丛的交感神经去神经支配,和/或刺激肝丛的副交感神经。在一个实施方式中,交感神经去神经支配和副交感神经刺激同时进行。在一个实施方式中,交感神经去神经支配和副交感神经刺激顺序进行。在一个实施方式中,调节交感神经,而不调节相同血管或组织周围的副交感神经。

[0038] 根据多个实施方式,提供被配置用于肝脏神经调节的设备。在一个实施方式中,设备包括球囊导管,其被配置用于在一个或多个肝动脉分支或邻近动脉分支中进行血管内布置(放置,placement)。在一个实施方式中,球囊导管包括至少一个可扩张的球囊和双极电极对。在一个实施方式中,双极电极对中的至少一个电极被配置以定位于这样的位置:在至少一个可扩张的球囊的扩张后,扩张接触肝动脉分支的内壁。在一个实施方式中,双极电极对被配置以递送热剂量的能量,该能量被配置以实现肝脏去神经支配。至少一个可扩张的球囊可被配置以在双极电极对的至少一个电极和肝动脉分支的内壁之间维持充足的接触压力(例如,连续的接触压力)。在一些实施方式中,球囊导管包括两个可扩张的球囊,每个球囊上都布置双极电极对中的一个电极。在一个实施方式中,球囊导管包括一个可扩张的球囊,并且双极电极对被布置在可扩张的球囊上。在一个实施方式中,球囊包括球囊腔内的冷却流体。

[0039] 根据多个实施方式,提供被配置用于肝脏神经调节的设备。在一个实施方式中,设备包括导管,该导管包括腔和开放远端;和可操纵的轴杆,该轴杆被配置以被可滑动地收入导管腔内。在一个实施方式中,可操纵轴杆至少远侧部分包括形状记忆材料,其具有预成型的形状,被配置以使可操纵轴杆的远侧部分以线性形状发生改变(例如,弯曲),从而在可操纵轴杆远侧部分被驱逐出导管开放远端后接触血管壁。在一个实施方式中,可操纵轴杆的远端包括至少一个电极,其被配置以激活,从而递送被配置以实现肝动脉分支或其它靶标血管去神经支配的热剂量的能量。在一个实施方式中,可操纵轴杆的形状记忆材料具有充足弹性,以在肝脏去神经支配程序过程中在至少一个电极和肝动脉分支内壁之间维持充足而连续的接触压力。导管远端外径可小于导管近端外径,以适应插入小内径血管。在不同实

施方式中,导管远端外径在约1mm和约4mm之间(例如,1mm-3mm、1mm、2mm、3mm、4mm、小于或等于3mm)。在一个实施方式中,至少一个电极包括涂层,该涂层具有一个或多个窗。关于用于肝动脉的实施方式,可致动导管的可操纵轴杆,以具有多个弯处(例如,2、3、或更多个弯处),其被配置以共形于肝动脉分支或相邻动脉的两个或更多个弯处。在一些实施方式中,导管的一个或多个部分被预先弯曲成具有特定弯曲形状。在一些实施方式中,多个弯处其中一个被预成型,并且多个弯处其中一个在递送过程中被致动。在一些实施方式中,能量递送装置(例如,导管)包括由形状记忆材料构成的远侧部分和被配置以接收导丝的腔。形状记忆材料可以是热定型或形状定型的,从而使能量递送装置(其可包括能量递送元件如电极)的远端接触靶标血管的内壁。导丝可使能量递送装置的远侧部分保持直线或基本上直线对准,直到远侧部分在靶标血管内定位于理想位置。当导丝从能量递送装置的腔收回时,形状记忆远侧部分变形至热定型或形状定型构型,从而导致能量递送装置的远端接触靶标血管的内壁。

[0040] 根据多个实施方式,提供神经调节试剂盒。在一个实施方式中,试剂盒包括神经调节导管,其被配置以插入肝脏系统血管,用于调节肝动脉周围的神经。在一个实施方式中,试剂盒包括多个能量递送装置,其被配置以插入神经调节导管的腔。在一个实施方式中,各能量递送装置包括处于能量递送装置远端或其附近的至少一个调节元件。在一个实施方式中,各能量递送装置包括远侧部分,其包括不同预成型形状记忆构型。至少一个调节元件可被配置以被激活来调节肝动脉周围的至少部分神经,以治疗糖尿病相关症状。

[0041] 在数个实施方式中,本发明包括调节神经系统,以治疗影响胰岛素和/或葡萄糖的障碍,如胰岛素调节、葡萄糖摄入、代谢等。在一些实施方式中,神经系统输入和/或输出被暂时或永久调节(例如,减少)。多个实施方式被配置以产生下列效果中的一个或组合:消融神经组织、加热神经组织、冷却神经组织、去活神经组织、切断神经组织、细胞溶解、凋亡、和坏死。在一些实施方式中,进行局部化神经调节,使周围组织不受影响。在其它实施方式中,还治疗靶标神经(一个或多个)周围的组织。

[0042] 根据多个实施方式,进行肝脏去神经支配的方法的程序和能量施加时间少于肾去神经支配程序。在数个实施方式中,肝脏去神经支配的进行在治疗过程中不引起对象疼痛或减轻疼痛。根据多个实施方式,神经调节(例如,去神经支配或消融)的进行不在靶标血管(例如,肝动脉)内引起狭窄或血栓形成。在涉及热处理的实施方式中,与现有去神经系统和方法相比,可防止或减少热流失到血流,致使功率降低和治疗时间缩短。在不同实施方式中,神经调节方法的进行对靶标血管具有很少或不具有内皮损伤。在数个实施方式中,所有方向的能量递送基本上同等递送(例如,全方向的递送)。在神经调节系统的各种实施方式中(例如,本文描述的导管类能量递送系统),电极与靶标血管壁的充足接触被保持,从而减少功率水平、电压水平、血管壁或组织热损伤、和治疗时间。

[0043] 根据多个实施方式,提供热诱导肝脏神经调节的方法。方法包括将神经调节导管(例如,RF消融导管)插入对象的血管系统。在一个实施方式中,神经调节导管被配置以形成第一弯处,以共形于或定位相应于第一肝动脉部分或第一动脉分支进入或离开肝动脉的第一解剖结构弯处,并且被配置以形成第二弯处,以共形于第二肝动脉部分或第二动脉分支进入或离开肝动脉的第二解剖结构弯处。第一弯处和/或第二弯处可通过机械致动、磁致动、物料致动(material actuation)、气动致动、液压致动、膨胀、自扩张、或类似方式形成。

在一个实施方式中,神经调节导管、第一弯处和/或第二弯处被预先弯曲或预先曲折。虽然本文公开了几种设计(例如,形状、尺寸、挠性等)用于肝动脉的导管和其它访问/递送装置,但这种导管和其它访问/递送装置也可用于其它动脉和血管,和具体地其它曲折的动脉和血管。

[0044] 在一些实施方式中,神经调节导管被推进至血管系统肝动脉内的位置或肝动脉上游位置(例如,主动脉或腹腔干或腹腔轴内)。第一弯处可由第一解剖结构弯处(例如,主动脉或腹腔干和肝总动脉之间的急弯、或肝总动脉内的第一弯处)形成和/或与其对准。第二弯处可由第二解剖结构弯处(例如,肝总动脉和肝固有动脉或胃十二指肠动脉之间的急弯、或肝总动脉内的第二弯处)形成和/或与其对准。在一些实施方式中,激活神经调节导管或以其它方式使其血管内递送治疗有效量的能量(例如,RF能、热能、超声能)至肝动脉内壁,以调节(例如,去神经支配、消融、损伤、刺激)肝丛的一个或多个交感神经。

[0045] 在一个实施方式中,神经调节导管包括具有至少一个电极的RF消融导管。RF消融导管可有利地被配置以在递送RF能时保持至少一个电极抵靠肝动脉的动脉内壁的充足接触压力。在一个实施方式中,RF消融导管包括球囊导管,其被配置以保持至少一个电极抵靠肝动脉的动脉内壁的充足接触压力。在一个实施方式中,RF消融导管包括可致动的远侧部分,其被配置以在所述推进RF消融导管至肝动脉内位置的过程中共形于第一解剖结构弯处和第二解剖结构弯处。在一个实施方式中,可致动的远侧部分包括形状记忆材料,其被配置以形成第一弯处和第二弯处。在一个实施方式中,可致动的远侧部分被配置以通过一个或多个牵拉丝机械扩张,从而形成第一弯处和第二弯处。在一个实施方式中,第一弯处和第二弯处一起形成S形。

[0046] 在一个实施方式中,充足的接触压力在约 0.1g/mm^2 和约 100g/mm^2 之间(例如,约 0.1g/mm^2 和约 10g/mm^2 之间、约 5g/mm^2 和约 20g/mm^2 之间、约 1g/mm^2 和约 50g/mm^2 之间、或其重叠范围)。在一个实施方式中,每个靶标位置或所有靶标位置总和的RF能治疗有效量在约300J至约1.5kJ之间的范围内(例如,约300J至约1kJ)。每个靶标位置的RF能治疗有效量可具有约0.1W至约14W之间的功率水平(例如,约0.1W至约10W之间、约3W至约8W之间、约3W至约10W之间)。

[0047] 在一些实施方式中,方法包括向肝总动脉中被RF能靶标或不被RF能靶标的部分或向至少一个电极提供冷却。在一个实施方式中,冷却包括在导管内或在至少一个电极相邻的血流内灌注盐水。在一个实施方式中,冷却包括阻挡至少一个电极上游的流(flow),以增加经过至少一个电极的动脉流速,从而提供因血流增加带来的对流冷却。在一些实施方式中,流被转向或导向至少一个电极(例如,从血管中心向血管壁)。

[0048] 根据多个实施方式,提供用于热诱导肝脏神经调节的装置。装置包括导管主体,其具有近端和远端和从近端延伸至远端的腔。在一个实施方式中,导管主体被配置为经皮、血管内布置在肝动脉分支内。装置可包括在导管主体远端的可致动部分和布置于可致动部分上的至少一个电极。在一些实施方式中,可致动部分被配置以提供导管在肝动脉分支中的稳定和促进至少一个电极与肝动脉分支的动脉内壁的接触。至少一个电极可被配置以被激活来递送足以实现至少部分肝动脉分支(例如,具有30mm或更少、24mm或更少、20mm或更少、或20mm至30mm之间长度的肝总动脉节段)的调节(例如,去神经支配、消融、刺激)的热能。至少一个电极可在沿肝动脉分支的长度和/或围绕其环周的多个位置被重新定位和激活。至

少一个电极可包括一个或多个单极电极或者一个或多个双极电极对。在涉及多个电极的实施方式中,不同位置(location或position)的调节可同时进行。

[0049] 在一个实施方式中,可致动部分包括可膨胀的球囊。在一个实施方式中,可致动部分包括可偏转弯段,该可偏转弯段具有预成型的弯曲形状,使得导管主体的远端相对于导管主体近侧部分的纵轴离轴弯曲。在一个实施方式中,可致动部分包括具有一种或多种预成型弯曲形状的形状记忆材料。在一个实施方式中,可致动部分包括一个或多个挠性弯段,该挠性弯段被配置以被一个或多个牵拉丝致动,以形成一种或多种弯曲形状,从而共形于肝动脉分支内的解剖结构弯处或促进肝动脉分支的访问。在一个实施方式中,可致动部分包括一个或多个挠性带状线或线缆,其被配置以向外扩张,以使肝动脉分支的动脉内壁在靶标位置处与布置在所述一个或多个挠性带状线或线缆中的至少一个上的至少一个电极接触。可致动部分可包括多个可独立致动的元件。在不同实施方式中,可致动部分(一个或多个)包括下列一种或多种:形状记忆材料、挠性弯段、带状线或线缆、可扩张元件、和可膨胀的元件。在一个实施方式中,装置包括外鞘,并且导管主体(例如,探针或轴杆)被配置以在外鞘腔内递送并且相对于外鞘是可平移的。在一个实施方式中,外鞘是可偏转的。在一个实施方式中,第一弯段的铰接由第一牵拉丝控制,并且第二弯段的铰接由第二牵拉丝控制。在一个实施方式中,第一挠性弯段被配置以在致动后共形于第一动脉弯处,并且第二挠性弯段被配置以共形于第二动脉弯处。第一弯段和第二弯段可在致动后一起形成S形。在一个实施方式中,装置包括阻挡元件,其被配置以位于至少一个电极邻近,以增加经过电极的动脉流,从而促进至少一个电极的冷却。至少一个电极可包括多个电极,其被配置以同时或顺序递送热能至肝动脉分支内的多个位置。靶标位置可顺沿肝动脉的靶标节段的长分隔(例如,小于30mm长度、20mm至30mm长度、小于24mm长度等的节段)。在一些实施方式中,神经调节设备包括细长主体,该细长主体具有近端和被配置用于经皮、在曲折的动脉内经血管内布置的远端。设备还可包括在细长主体远端的可致动部分。设备可包括至少一个电极,其被布置在可致动部分上,该致动部分被配置以在曲折动脉中提供稳定和被配置以促进至少一个电极与曲折动脉内壁的接触。在一个实施方式中,至少一个电极被配置以被激活来递送足以实现至少部分曲折动脉去神经支配的热能。可致动部分可包括一个或多个挠性弯段,其被配置以通过一个或多个牵拉丝致动,从而形成一种或多种弯曲形状,以共形于动脉内的解剖结构弯处或促进曲折动脉的访问,其中第一挠性弯段被配置以在致动后共形于第一动脉弯处,并且其中第二挠性弯段被配置以在致动后共形于第二动脉弯处。在一些实施方式中,第一挠性弯段的铰接由第一牵拉丝控制,并且第二挠性弯段的铰接由第二牵拉丝控制。设备可进一步包括外鞘,其中细长主体被配置以在外鞘腔内递送,并且是相对于外鞘可平移的。细长主体可包括腔,其被配置以导向(track)导丝,以促进访问。在一个实施方式中,细长主体包括第三和/或第四弯处。在一个实施方式中,细长主体进一步包括预成型的弯曲形状。

[0050] 根据多个实施方式,提供热诱导肝脏神经调节以减少对象的血糖和/或甘油三酯水平的方法。在一个实施方式中,方法包括鉴定对象患有代谢障碍,和将RF消融导管插入对象血管系统。在一个实施方式中,方法包括推进RF消融导管至血管系统肝总动脉内的位置。该位置可在肝总动脉内的腹腔动脉分支和肝总动脉分支之间。在一个实施方式中,利用RF消融导管血管内递送治疗有效量的RF能至肝总动脉内壁,以消融肝丛的一个或多个交感

神经,从而减少对象的血糖和/或甘油三酯水平。在一个实施方式中,RF消融导管包括两个电极。RF消融导管可有利地被配置以在递送RF能时保持两个电极中至少一个抵靠肝总动脉内壁的充足接触压力(例如,有源电极)。在一个实施方式中,消融导管包括球囊导管,其被配置以保持至少一个电极抵靠肝总动脉内壁的充足接触压力。在一个实施方式中,消融导管包括可操纵的远侧末端,该远端被配置以保持至少一个电极抵靠肝总动脉内壁的充足接触压力。充足的接触压力可在约 $5\text{g}/\text{mm}^2$ 至约 $100\text{g}/\text{mm}^2$ 之间或约 $0.1\text{g}/\text{mm}^2$ 至约 $10\text{g}/\text{mm}^2$ 之间。在一个实施方式中,使RF能被递送至肝总动脉内壁的前 180° 弧,从而消融交感神经,而不消融副交感神经。在一些实施方式中,消融导管包括力传感器或换能器,用于测量至少一个电极抵靠肝总动脉内壁的接触力。

[0051] 在一个实施方式中,提供热诱导肝脏神经调节以降低对象体内血糖和/或甘油三酯水平的方法。方法包括递送包括两个电极的RF消融导管至肝动脉分支的肝丛附近,定位两个电极中的至少一个使之接触肝动脉分支的内壁,和通过施加电信号至至少一个电极,中断肝动脉分支周围肝丛的交感神经的神经通信,从而使热能被至少一个电极递送,以加热肝动脉分支的内壁。肝动脉分支可以是肝固有动脉或肝总动脉。在不同实施方式中,中断神经通信包括永久致残肝丛交感神经的神经通信或暂时抑制或减少肝丛交感神经的神经通信。在一个实施方式中,方法包括将RF消融导管定位在对象腹腔丛附近,和通过使RF能从RF消融导管的至少一个电极发射,中断腹腔丛交感神经的神经通信。

[0052] 在一个实施方式中,热诱导肝脏神经调节以降低对象体内血糖和/或甘油三酯水平的方法包括在肝动脉内递送神经调节导管至对象的肝丛附近;和通过利用所述导管递送足以调节肝丛内一个或多个神经的能量至肝丛,来调节肝丛神经,从而降低所述对象体内血糖水平或甘油三酯水平中的至少一种。在一个实施方式中,调节肝丛神经包括去神经支配(denervating)肝丛的交感神经,而不去神经支配肝丛的副交感神经。在一个实施方式中,调节肝丛神经包括去神经支配肝丛的交感神经,和刺激肝丛的副交感神经。

[0053] 根据多个实施方式,提供肝脏神经调节装置。在一个实施方式中,装置包括导管主体,其具有近端和远端的和从近端延伸至远端的腔,并且导管主体被配置以经皮、血管内布置在肝动脉分支内。在一个实施方式中,装置包括在导管主体远端可铰接部分,和从主体近端延伸并且偶联至可铰接部分的至少一个铰接元件(例如,线)。至少一个铰接丝可被配置以使可铰接部分在导管主体远端弯曲。在一个实施方式中,可铰接部分和/或可铰接部分远侧区包括一个或多个RF电极,其中RF电极中的至少一个被配置以被激活来递送足以实现肝动脉分支去神经支配的RF能,从而降低对象体内的血糖和/或甘油三酯水平。在一个实施方式中,导管主体的远侧部分包括可偏转弯段,其具有预成型的弯曲形状,使得导管主体的远端相对于导管主体近侧部分的纵轴离轴弯曲,使得铰接部分和可偏转弯段促进在肝动脉的可变的和曲折的解剖结构内的治疗。在一个实施方式中,可铰接部分被配置以施加和保持至少一个有源RF电极和肝动脉分支动脉内壁之间的接触压力,从而促进在肝动脉分支响应膈运动而运动时的连续接触。在一个实施方式中,接触压力在约 $5\text{g}/\text{mm}^2$ 和约 $100\text{g}/\text{mm}^2$ 之间,并且被配置以递送来实现肝动脉分支去神经支配的RF能在约100J和约1kJ之间。

[0054] 在一个实施方式中,导管主体的长度足以从桡动脉或股动脉延伸至肝动脉分支,并且导管主体远端的外径尺寸适合于肝动脉分支内。在一些实施方式中,导管主体的长度足以从股动脉或桡动脉延伸至供给胰腺、十二指肠、胃、肝脏、或其它胃肠器官的动脉分支。

在一个实施方式中,装置包括外鞘,并且导管主体被配置以在外鞘腔内递送,并且是相对于外鞘可平移的。在一个实施方式中,导管主体的可偏转弯段被配置以在外鞘收回后或在导管主体远端被推出外鞘后转变成预成型的弯曲形状。在一个实施方式中,外鞘是可偏转的。在一个实施方式中,装置包括沿导管主体远端定位的两个射线不透标识,其被配置以用于调节接触压力。在一个实施方式中,可铰接部分包括多个可独立控制的弯段。在一个实施方式中,可偏转弯段的预成型弯曲形状被配置以对应于腹腔动脉或主动脉和肝总动脉之间的弯处。RF消融导管的各种实施方式和使用方法在提供消融神经的热的同时提供减少的消融时间和减少的腔损伤。

[0055] 根据多个实施方式,提供肝脏神经调节装置。在一个实施方式中,装置包括具有近端和远端的导管主体和从近端延伸至远端的腔,并且导管主体被配置以经皮、血管内布置在肝动脉分支内。在一个实施方式中,装置包括在导管主体远端的可铰接部分,其包括两个可独立控制的弯段,该弯段被配置以通过从导管主体近端延伸至这两个可独立控制的弯段的两个铰接元件(例如,线)单独铰接。在一个实施方式中,这两个可独立控制的弯段共包括两个或更多个电极,其中至少一个RF电极被配置以被激活来递送足以实现肝动脉分支去神经支配的RF能,从而降低对象体内的血糖和/或甘油三酯水平。在一个实施方式中,这两个可独立控制的弯段中第一弯段的铰接被第一铰接丝控制,并且其中这两个可独立控制的弯段中第二弯段的铰接被第二铰接丝控制。第一弯段可被配置铰接以共形于第一动脉弯处,并且其中第二弯段被配置以共形于第二动脉弯处。

[0056] 根据多个实施方式,提供热诱导肝脏神经调节的装置。在一个实施方式中,装置包括具有近端和远端的导管主体和从近端延伸至远端的腔,并且导管主体被配置以经皮、血管内布置在肝动脉分支内。在一个实施方式中,导管主体的长度足以从股动脉延伸至肝动脉分支,并且导管主体远端的外径尺寸适合于肝动脉分支内。导管主体的远端可包括可偏转弯段,其具有预成型的弯曲形状,使得导管主体的远端相对于导管主体近侧部分的纵轴离轴弯曲。可偏转弯段和/或该弯段的远侧区可包括一个或多个电极,其中至少一个RF电极被配置以被激活来递送足以实现肝动脉分支去神经支配的RF能。在一个实施方式中,可偏转弯段被配置以施加和保持至少一个有源RF电极和肝动脉分支动脉内壁之间的接触压力,从而促进在肝动脉分支响应膈运动而运动时的连续接触,从而促进在肝动脉的可变的和曲折的解剖结构内的治疗。在一个实施方式中,装置包括外鞘,并且导管主体被配置以在外鞘腔内递送,并且是相对于外鞘可平移的。可偏转弯段可被配置以在外鞘收回后或在导管主体远端被推出外鞘后转变成预成型的弯曲形状。

[0057] 根据多个实施方式,提供肝脏神经调节设备,其包括轴杆,该轴杆包括近端、远端和腔;和电极,该电极定位在轴杆远端的远侧末端处。在一个实施方式中,轴杆包括第一区域、第二区域和第三区域。第一区域可包括在电极近侧的弹性可变形区,第二区域可包括在弹性可变形区近侧的可铰接区,并且第三区域可包括在可铰接区近侧的扭转刚性区。在一些实施方式中,第一区域、第二区域和第三区域中至少一个被配置以通过肝动脉的曲折。设备可包括从可铰接区远端延伸至轴杆近端的牵拉丝,牵拉丝被配置以朝向肝动脉内壁铰接远侧末端处的电极和保持电极抵靠内壁的接触力一致,其中电极被配置以被激活来递送足以实现至少部分肝动脉去神经支配的能量。在一个实施方式中,电极直径等于电极长度。在一个实施方式中,扭转刚性区是挠性的,并且扭转刚性区在至少一个方向是扭转刚性的。可

铰接区可被配置以提供悬臂支撑,以促进保持一致的电极接触力。可铰接区的长度可在0.5至2cm之间。在一个实施方式中,轴杆包括海波管(hypotube),并且扭转刚性区包括沿扭转刚性区的长度的间断螺旋切割样式(interrupted spiral cut pattern)。在一个实施方式中,可铰接区包括螺旋切割样式,和/或被配置以提供180度铰接。

[0058] 根据多个实施方式,提供神经调节导管。导管包括第一端、第二端和从第一端延伸至第二端的腔。在一个实施方式中,导管包括球囊,其布置在远端。球囊可被布置在导管的基本上整个环周周围(例如,80%至90%之间、75%至85%之间、85%至95%之间、或其重叠范围)。在一个实施方式中,导管包括电极,其布置在不被球囊覆盖的导管区。球囊的膨胀可有效堵塞其中布置导管的动脉或其它血管的部分横截面,从而增加电极周围的血流速度。在一个实施方式中,电极被配置以递送足以导致动脉或其它血管周围一个或多个交感神经被去神经支配的能量。在一些实施方式中,适于血管腔周围神经的神经调节的设备包括管状轴杆,其包括第一端、第二端和从第一端延伸至第二端的腔。设备可包括定位在轴杆远端的球囊,该球囊被配置以通过流体经轴杆腔的引入从收缩构型转变成膨胀构型。当处于膨胀构型时,球囊可被布置围绕轴杆环周的85%至95%之间。设备可包括电极,其被定位在不被球囊覆盖的轴杆位置。在膨胀构型下,球囊可堵塞血管的部分横截面,从而增加电极周围的血流速度。在一个实施方式中,电极被配置以递送足以导致血管周围一个或多个交感神经被去神经支配的能量。在一些实施方式中,设备包括沿不被球囊覆盖的轴杆长度定位的多个电极。

[0059] 以概述本公开为目的,本文描述了本发明实施方式的某些方面、优点和新颖特征。要理解,根据本文公开的发明的任何具体实施方式不一定可实现全部这些优点。因此,本文公开的实施方式可以实现或优化本文教导或暗示的一个优点或一组优点的方式实施或执行,不一定实现本文可能教导或暗示的其它优点。上文概述以及下文进一步详细提出的方法描述了从业者采取的某些行动;然而,应理解,其还可包括另一方对那些行动的指示。因此,诸如“在肝动脉内递送神经调节导管”的行动包括“指示在肝动脉内递送神经调节导管”。关于附图,一个图中的元件可与其它图中的元件组合。

[0060] 附图简述

[0061] 图1示例根据本发明实施方式所述的包括肝脏和肝脏血液供给的靶标治疗位置的解剖结构。

[0062] 图2示例供给血液至肝脏的不同动脉及其周围器官和组织 and 神经支配肝脏及其周围器官和组织的神经。

[0063] 图3示例肝总动脉和肝丛神经的示意图。

[0064] 图4A-4C、5A和5B、6和7示例被配置以促进神经调节的挤压元件的实施方式。

[0065] 图8和9示例神经调节导管的实施方式。

[0066] 图10和11示例电极导管的实施方式。

[0067] 图12A和12B示例消融线圈的实施方式。

[0068] 图13A-13C、14A和14B示例能量递送导管的实施方式。

[0069] 图14C-14K示例被配置以促进能量递送元件(例如,电极)抵靠血管壁(例如,肝总动脉壁)的持续接触(即使因呼吸或血流而运动)的能量递送装置的不同实施方式。

[0070] 图15示例导管远侧末端电极和导丝形状的多个实施方式。

- [0071] 图16A和16B示例带窗消融导管的实施方式。
- [0072] 图17示例球囊类体积消融导管系统的实施方式。
- [0073] 图18示例微波类消融导管系统的实施方式。
- [0074] 图19示例感应类消融导管系统的实施方式。
- [0075] 图20示例蒸汽消融导管的实施方式。
- [0076] 图21示例热水球囊消融导管的实施方式。
- [0077] 图22A-22D示例几何模型。
- [0078] 图23-25示例神经调节导管的实施方式。
- [0079] 图26示例不良壁-电极接触的实例和良好壁-电极接触的实例。
- [0080] 图27A、27B、28A、28B、29、30A、30B、31和32示例被配置以在曲折的血管系统内或在在呼吸过程中经历移动的血管系统内提供导管稳定的神经调节导管的实施方式。
- [0081] 图33示例RF加热vs距电极距离的图。
- [0082] 图34A-34C、35A-35C、36、37、38A、38B和39示例被配置以增强电极导管的冷却的装置和方法。
- [0083] 图40-42、43A、43B、44、45、46、47A、47B、48A、48B、49A、49B、50、51A、51B、52A、52B、53A、53B和54A-54C示例增强电极导管的导管和/或电极在靶标血管内的稳定的装置和方法的实施方式。
- [0084] 图55示例根据本发明实施方式所述证实脉冲治疗应用的图。
- [0085] 图56示例显示肝总动脉周围神经位置的图像。
- [0086] 图57示例微波辐射测量传感器指示的电极导管末梢运动的图。
- [0087] 图58和59示例由肝总动脉内的血管内消融模型获得图像。
- [0088] 图60A和60B示例具有冷却电极和距冷却电极一定距离提供温度反馈的热电偶的导管的示意性实施方式。
- [0089] 图61示例在对流血流增加时的电极末梢温度和损伤深度的图。
- [0090] 图62A和62B示例基于血流测量的能量递送算法的实施方式。
- [0091] 图63示例人肝脏周围的部分解剖结构。
- [0092] 图64A-1、64A-2、64B和65示例根据本发明实施方式所述的肝脏去神经支配研究数据的图。
- [0093] 图66示例动物研究过程中肝脏去神经支配程序后对肝脏去甲肾上腺素水平的影响。
- [0094] 图67示例根据本发明实施方式所述的损伤深度的示意性二维表示。
- [0095] 图68是示例根据本发明实施方式所述的最大功率周围动脉流速的函数的图。
- [0096] 图69是根据本发明实施方式所述的最大功率和动脉流速之间关系的最小二乘曲线拟合图。
- [0097] 图70是示例根据本发明实施方式所述随着电极尺寸变化的损伤温度变化的图。
- [0098] 图71是示例根据本发明实施方式所述的不同功率水平的RF能的温度随时间变化的图。
- [0099] 图72-74是示例根据本发明实施方式所述的多种不同治疗参数之间的关系的图。
- [0100] 图75示例包括阻抗反馈控制的功率控制过程的实施方式。

- [0101] 图76示例相移(phase shifts)如何可导致电流和/或电压的不准确测量。
- [0102] 图77示例血管内消融程序实施方式至的阻抗构件。
- [0103] 图78示例根据本发明实施方式所述通过扣除背景阻抗信号对阻抗测量的影响。
- [0104] 图79示例具有热质量流量传感器的导管的实施方式。
- [0105] 图80是示例图79的热质量流量传感器的操作原理的图。
- [0106] 图81示例消融控制法实施方式的流程图。
- [0107] 图82A-95示例被配置以提供导管稳定和/或电极冷却的导管系统和相关方法的实施方式。
- [0108] 图96A和96B和图97A和97B示例球囊导管实施方式的不同视图。
- [0109] 图98A-98C示例被配置用于肝脏去神经支配的射频能量递送导管的实施方式。
- [0110] 图99是本文所述方法、装置和系统可靶向的动脉分支的示意图。
- [0111] 图100示例被配置以促进在血管系统内180° 铰接的导管的实施方式。
- [0112] 图101示例促进低轮廓(low-profile)神经调节导管递送至肝动脉分支的“伸缩式”系统的实施方式。
- [0113] 图102示例图101的系统访问肝动脉内靶标神经调节位置的应用的实施方式。
- [0114] 图103A和103B示例可用于将引导导管或引导延伸导管固定在适当位置的楔型扩张锚的实施方式。
- [0115] 图104示例包括以通信方式偶联(通过有线或无线连接)至能量递送装置、位于对象体外的控制器(例如,发生器)的系统的实施方式。
- [0116] 图105A和105B示例被具体设计以促进访问曲折的肝脏血管系统的装置(和这种装置的使用方法)的实施方式。
- [0117] 图106和107A-107C示例球囊导管的实施方式。
- [0118] 图108A-108D示例被配置以使高速血流由血管中心朝向接触血管壁的电极再定向或转向的装置的实施方式。
- [0119] 图109A-109C示例RF电极消融导管的实施方式。
- [0120] 图110A和110B和111-114示例被配置以控制损伤形成的系统和方法的实施方式。
- [0121] 图115A和115B示意性示例被配置以防止在消融治疗过程中血管环周度(circumferentiality)的血管内消融导管的实施方式。
- [0122] 发明详述
- [0123] I. 引言和总述
- [0124] 本文描述的本发明实施方式总体上涉及靶标神经纤维的治疗性神经调节,从而治疗包括但不限于糖尿病(diabetes)(例如,糖尿病(diabetes mellitus))的各种代谢疾病、状况、或障碍、或降低其发生风险或进展。虽然描述展示了各种实施方式中的具体细节,但要理解,描述仅是示例性的,不应以任何方式被解释为限制本公开。此外,本公开实施方式的各种应用以及本领域技术人员可想到的对其的改进也被包括在本文描述的总体思路内。
- [0125] 自主神经系统包括交感和副交感神经系统。交感神经系统是自主神经系统的构件,负责身体的“战斗或逃跑”响应——可使身体为高压或剧烈体力消耗做好准备的响应。因此,交感神经系统的其中一个功能是增加葡萄糖在兴奋或压力期间用于快速能量代谢的利用度,和减少胰岛素分泌。

[0126] 肝脏可在保持正常血糖浓度方面具有重要作用。例如,肝脏可通过形成糖原(葡萄糖大聚合物)在其细胞内储存过量葡萄糖。然后,如果血糖浓度开始过度严重减少,葡萄糖分子可从储存的糖原分离并返回血液,从而作为能量被其它细胞使用。肝脏是富含血管的器官,其由两个独立的血液供给(supplies)供给,一个是门静脉(作为肝脏的一级血液供给),另一个是肝动脉(作为肝脏的二级血液供给)。

[0127] 糖原分解成葡萄糖的过程被称为糖原分解,并且是交感神经系统可增加全身性葡萄糖的一个途径。为使糖原分解发生,必须先激活磷酸化酶,以造成磷酸化,磷酸化使单独的葡萄糖分子从糖原聚合物支链分离。激活磷酸化酶的一种方法例如是通过肾上腺髓质的交感神经刺激。通过刺激神经支配肾上腺髓质的交感神经,释放肾上腺素。然后,肾上腺素促进环AMP形成,进而引起激活磷酸化酶的化学反应。激活磷酸化酶的可选方法是通过胰腺的交感神经刺激。例如,磷酸化酶可通过激素高血糖素被胰腺的 α 细胞释放而被激活。与肾上腺素相似,高血糖素刺激环AMP形成,进而引起化学反应,以激活磷酸化酶。

[0128] 肝脏发挥保持正常血糖浓度作用的另一途径是通过糖原异生过程。当血糖浓度降到正常以下时,肝脏将从各种氨基酸和甘油合成葡萄糖,从而保持正常血糖浓度。已显示增加的交感神经活性使糖原异生增加,从而导致血糖浓度增加。

[0129] 副交感神经系统是自主神经系统的第二构件,负责身体的“休息和消化”功能。这些“休息和消化”功能补充了交感神经系统的“战斗或逃跑”响应。副交感神经系统的刺激与血糖水平降低相关。例如,副交感神经系统的刺激已显示增加胰腺 β -细胞的胰岛素分泌。由于跨细胞膜葡萄糖运输的速率被胰岛素大幅增加,增加胰腺的胰岛素分泌量可有助于降低血糖浓度。在一些实施方式中,将神经支配胰腺的副交感神经的刺激与神经支配肝脏的交感神经的去神经支配结合,以治疗糖尿病或糖尿病相关症状(例如,高血糖水平、高甘油三酯水平、高胆固醇水平、低胰岛素分泌水平)。其它器官或组织周围的交感和/或副交感神经的刺激和/或去神经支配也可组合进行。

[0130] 图1示例肝脏101和靶标肝脏治疗位置的血管系统100。该血管系统包括肝总动脉105、肝固有动脉110、右肝动脉115、左肝动脉120、右肝静脉125、左肝静脉130、中肝静脉135、和下腔静脉140。在肝脏血液供给系统中,血液通过肝总动脉105、肝固有动脉110、然后左肝动脉120或右肝动脉115中任一个奔流,从而进入肝脏。右肝动脉115和左肝动脉120(以及门静脉,未显示)向肝脏101提供血液供给,并直接供养肝脏101的肝脏组织内的毛细血管床。肝脏101利用右肝动脉115和左肝动脉120提供的含氧血流所提供的氧。肝脏101的脱氧血液通过右肝静脉125、左肝静脉130、和中肝静脉135离开肝脏101,其全部流入下腔静脉140。

[0131] 图2示例肝脏周围的各种动脉和神经支配肝脏及其周围器官和组织的各种神经系统200。动脉包括腹主动脉205、腹腔动脉210、肝总动脉215、肝固有动脉220、胃十二指肠动脉222、右肝动脉225、左肝动脉230、和脾动脉235。示例的各种神经系统200包括腹腔丛240和肝丛245。肝脏的血液供给从心脏被泵送到主动脉中,然后向下通过腹主动脉205,并进入腹腔动脉210中。血液从腹腔动脉210行进通过肝总动脉215进入肝固有动脉220,然后通过右肝动脉225和左肝动脉230进入肝脏。肝总动脉215从腹腔干或动脉210分支。肝总动脉215引出胃和胃十二指肠动脉。神经支配肝脏的神经包括腹腔丛240和肝丛245。腹腔丛240围绕腹腔动脉210并延续到肝丛245中,肝丛245围绕肝固有动脉220、肝总动脉215,并可延续到

右肝动脉225和左肝动脉230。在一些解剖结构中,腹腔丛240和肝丛245紧密附着于供给肝脏血液的动脉的壁(并且其中一些神经可嵌入外膜),从而实现血管内至血管外的神经调节,尤其有利于调节腹腔丛240和/或肝丛245的神经。在数个实施方式中,血管(例如,肝动脉)的中层厚度范围为约0.1cm至约0.25cm。在一些解剖结构中,肝动脉分支的至少显著部分神经纤维局限于距腔壁0.5mm至1mm内,使得采用血管内途径的调节(例如,去神经支配)在功率或能量剂量需求减少的情况下有效。在一些实施方式中,可采用低功率或低能量(例如,小于10W的功率输出和/或小于1kJ的能量递送至靶标血管内壁或靶标神经)血管内能量递送,因为神经紧紧附着于向肝脏供给血液的动脉(例如,肝动脉分支)的外壁或处于该外壁内。

[0132] 继续参考图1和2,肝丛245是腹腔丛240的最大分支。肝丛245被认为承载大部分传入和传出交感神经纤维,其刺激可通过多种机制增加血糖水平。例如,肝丛245中的交感神经纤维的刺激可通过增加肝脏的葡萄糖产生来增加血糖水平。肝丛245的交感神经纤维的刺激也可通过减少肝脏的葡萄糖摄入来增加血糖水平。因此,通过中断肝丛245中的交感神经信号传导,可减少或降低血糖、甘油三酯、去甲肾上腺素、脂质(例如,脂蛋白)、和/或胆固醇水平。在一些实施方式中,血糖水平自基线减少40-50%。

[0133] 在数个实施方式中,根据本文描述的实施方式可调节图1和2所示区域(例如,神经)中的任一个。可选地,在一个实施方式中,对肝丛提供局部化治疗,而使其它这些区域中的一个或多个不受影响。在一些实施方式中,可组合(同时或顺序)调节图1和2所示的多个区域(例如,器官、动脉、神经系统),这可提供一种或多种协同效果。例如,在一些实施方式中,代谢神经调节治疗的方法包括在肝总动脉以及腹腔、脾和/或固有肝动脉中形成消融损伤,以除肝脏之外还促进补充性代谢器官和结构(例如,胰腺、十二指肠)的去神经支配——即使在肝总动脉缩短和/或分支血管解剖结构异常的情况下。在一些实施方式中,如果对象具有短肝总动脉(例如,小于30mm),则可期望和/或需要其它血管的消融来实现有效治疗。在其它实施方式中,通过在腹腔、脾和/或固有肝动脉中递送能量而进行的补充性代谢器官和结构的治疗可有利地提供一种或多种协同效果。虽然本文描述了被配置用于(例如,形状、尺寸、挠性等)肝动脉的几种访问/递送装置,但这种访问/递送装置也可用于其它动脉和血管,和具体地,其它曲折的血管系统。

[0134] 图3是肝丛300的神经纤维示意图。显示部分肝总动脉305(或可选地,肝固有动脉)具有围绕该动脉的肝丛300。肝丛的部分神经纤维可嵌入肝总动脉305(或肝固有动脉)的外膜,或至少紧密附着于血管外壁或处于血管外壁内。如示,有遵循动脉腔中心的血管腔轴线。肝丛300由副交感神经310和交感神经315组成。在一些解剖结构中,副交感神经310趋于向下经过动脉的一半环周,而交感神经315趋于向下经过动脉另一半。

[0135] 如图3所示,部分肝总动脉305大体上是圆柱形的,其中副交感神经310神经支配该圆柱体的约180°弧,并且肝丛315的交感神经支配该圆柱体的对面约180°弧。在一些解剖结构中,肝丛的副交感神经310和交感神经315之间有极少重叠(若有)。这种离散化在肝丛中仅交感神经315或副交感神经310要被调节的实施方式中可以有利的。在一些实施方式中,肝丛的交感神经315的调节可能是期望的,同时肝丛的副交感神经310的调节可能不是期望的(或反之亦然)。

[0136] 在一些实施方式中,靶标血管系统的外膜层中仅选择性区域被调节。在一些对象

中,副交感和交感神经可明显分布在血管外膜层之上或之内。例如,利用通过血管腔创建的轴线,肝丛的副交感神经可位于外膜的一个180度弧,而交感神经可位于外膜的另一180度弧,如图3显示。总体而言,交感神经纤维趋于沿肝动脉前表面延伸行进,而副交感神经纤维局限于肝动脉后表面。在这些情况下,通过调节前部区域或后部区域的神经来选择性地中断交感神经或副交感神经,可以是有利的。

[0137] 在一些对象中,交感神经纤维可沿肝动脉的显著长度延伸,而副交感神经纤维可向肝动脉的远侧区接合。研究显示,迷走神经接合肝主质附近的肝门(例如,在比肝动脉树周围的神经更远的位置)。由于迷走神经是副交感神经,肝动脉近侧周围神经可主要是交感神经。根据多个实施方式,在期望中断肝丛的交感神经时,进行对肝固有动脉其近侧区(例如,腹腔动脉第一分支和肝总动脉第一分支之间中途)的调节(例如,消融)。肝动脉近侧区的消融可有利地提供如下伴随效益:避开诸如胆管、胰腺和门静脉(其接近肝动脉,因为其远侧伸向肝脏)的关键结构。

[0138] 在一个实施方式中,肝动脉仅前部区域被选择性调节(例如,消融)。在一个实施方式中,动脉环周(其可包括相应外膜层)约180度被消融。在一些实施方式中,可期望消融约60°至约240°、约80°至约220°、约100°至约200°、约120°至约180°、约140°至约160°的范围、或其重叠范围。在一些实施方式中,血管壁靶向部分对面的血管壁非靶向部分在调节程序期间被积极冷却(例如,如例如结合图110A和110B所述)。这种冷却可减少对无治疗意图的神经纤维的旁向损伤。在多个实施方式中,不采用冷却。

[0139] 在血管壁仅选择性部分要被治疗的实施方式中,可采用之字形、重叠半圆、螺旋、套索(lasso)、或其它消融样式来仅治疗外膜神经组织的选择性区域。根据一个实施方式,螺旋消融样式Z的实例显示在图3中。在一些实施方式中,使用具有固有的之字形、螺旋或其它样式的一个或多个消融电极。在一些实施方式中,单个点消融电极(与电极样式无关)被纵向并且围绕血管环周大约基本上180度圆周推进,以之字形、螺旋或其它样式消融,从而仅选择性地消融约180度血管壁和伴随的神经组织。在一些实施方式中,采用电极配置的其它样式。在一些实施方式中,采用消融电极移动的其它样式(与固有的构造无关)。在一些实施方式中,产生不彼此重叠的损伤区域。在不同实施方式中,损伤区域轴向和/或径向分隔。

[0140] 在血管壁仅选择性区域将被调节(例如,消融或刺激)的一些实施方式中,具有高装置(例如,导管)控制度、稳定性和/或精确度可以是有帮助的。为实现高精度度所需的控制,可利用引导导管啮合附近分支(例如,离开腹腔动脉、或腹腔干的肝总动脉分支)的门口(ostium),以提供恒定的定位能量递送(例如,消融)导管的参考点。可选地,导管(例如,探针)还可单独或同时被锚定在其它分支中,以进一步提高控制和/或稳定。同时锚定可通过一致的可膨胀的球囊(例如,具有被配置以匹配具体血管的门口或另一部分的形状和尺寸)实现,该球囊可基本上堵塞血管腔(例如,门口),从而锚定导管和增加稳定性。这种方法可消除对绘制治疗进程的血管造影术(包括伴随的有害造影剂和x射线暴露)的需求,因为治疗指导可关于参考血管造影照片来进行,其中在患者体外测量神经调节导管距引导导管的距离。在一些实施方式中,可膨胀球囊可具有被配置以啮合多个门口或锚定在多个分支中(同时或顺序)的尺寸和形状。在一些实施方式中,血管的堵塞导致靶标位置处的动脉血流增加,从而提供更有效的对流冷却。在一个实施方式中,球囊导管被配置以在动脉壁的限定区域内递送受控量的能量,而不考虑动脉(例如,肝动脉)内的低流量和/或可变流量。

[0141] 对象与对象之间腹腔丛远侧的血管分支的解剖结构可以高度不同,并且交感和副交感神经方面的变化趋于主要与腹腔丛远侧的分支相关,而非与沿肝动脉远侧的任何具体距离相关。在一些实施方式中,神经调节位置的选择基于相对于分支解剖结构的位置,而非基于沿肝动脉的任何固定距离,从而靶向交感神经纤维;例如,在肝总动脉和距腹腔轴分支约1cm-6cm内(例如,约2cm-3cm、或基本上在肝总动脉中点)。

[0142] 副交感和交感神经纤维趋于具有相反的生理效应,因此,在一些实施方式中,仅交感神经纤维被中断,而副交感神经纤维不被中断(例如,去神经支配、消融),从而实现减少内源葡萄糖产生和增加肝脏和周围葡萄糖储存的效果。在一些实施方式中,仅副交感神经纤维被刺激,而交感神经纤维不被刺激,以实现减少内源葡萄糖产生和增加肝脏和周围葡萄糖储存的效果。在一些实施方式中,使交感神经纤维去神经支配,同时刺激副交感神经纤维,以实现减少内源葡萄糖产生和增加肝脏和周围葡萄糖储存的效果。在一些实施方式中,交感神经纤维的去神经支配和副交感神经纤维的刺激顺序进行。

[0143] 根据多个实施方式,用于预防或治疗障碍(如糖尿病)的治疗性神经调节方法包括神经纤维(例如,肝丛的交感神经纤维)的调节。在一个实施方式中,神经调节减少肝葡萄糖产生和/或增加肝葡萄糖摄入,进而可导致血糖水平、甘油三酯水平、脂质水平、去甲肾上腺素水平、和/或胆固醇水平降低。神经纤维的中断可通过阻断或以其它方式调节(永久地或暂时地)神经纤维或周围区域来消融、去神经支配、切断、破坏、去除、脱敏、致残、降低、挤压或挤压、或抑制神经活性而实现。在一些实施方式中,中断利用一种或多种能量形式进行。能量形式包括但不限于,微波、射频(RF)能量、热能、电能、超声能、聚焦超声如高强度或低强度聚焦超声、激光能量、光治疗或光动力治疗(例如,与一种或多种激活剂组合)、电离能递送(如X射线、质子束、 γ 射线、电子束、和 α 射线)、冷冻消融、和化学消融、或其任意组合。在一些实施方式中,交感神经纤维的中断通过单独或与能量形式组合的化学剂或治疗剂(例如,通过药物递送)进行。在一些实施方式中,电离能被递送至靶标区域,以防止神经再生长。在不同实施方式中,不同能量形式可组合应用(同时或顺序)。

[0144] 根据本文公开的多个实施方式,本发明包括代替或附加于肝丛神经纤维的神经纤维调节,从而治疗糖尿病或其它代谢状况、障碍、或其它疾病。例如,肝固有动脉近侧的肝总动脉周围(例如,其内膜、中层和/或外膜层内)的交感神经纤维、腹腔动脉周围的交感神经纤维(例如,腹腔神经节或腹腔丛,其可将神经纤维供给包括胰腺、胃和小肠在内的多个器官)、神经支配胰腺的交感神经纤维、神经支配脂肪组织(例如,内脏脂肪)的交感神经纤维、神经支配肾上腺的交感神经纤维(例如,肾丛或肾上腺丛)、神经支配肠、胃或小肠(例如,十二指肠)的交感神经纤维、神经支配棕色脂肪组织的交感神经纤维、神经支配骨骼肌的交感神经纤维、迷走神经、膈丛或膈神经节、胃丛、脾丛、内脏神经、精索丛、肠系膜上神经节、腰神经节、肠系膜上或肠系膜下丛、主动脉丛、或其交感神经纤维的任意组合可根据本文公开的实施方式被调节。在一些实施方式中,其它这些组织在肝丛的局部化神经调节过程中不被治疗,而是受到保护,免于破坏(例如,消融或去神经支配)。在一些实施方式中,可去除一个或多个交感神经纤维(例如,神经节)(例如,胰腺交感神经切除术)。上述各种器官周围的神经(交感神经或副交感神经)可在可提供一种或多种协同效果的联合治疗程序(同时或顺序)中被调节。

[0145] 在一些实施方式中,神经支配胃的神经的调节(例如,交感神经去神经支配)导致

葛瑞林(ghrelin)分泌减少和饱满感更高、交感紧张(tone)减少——造成运动性增加和/或食物转运时间更快,从而产生“神经胃旁路”。在一些实施方式中,神经支配幽门的神经的调节(例如,交感神经去神经支配)导致传出交感紧张减少——造成转运时间更快——和产生“神经胃旁路”。在一些实施方式中,神经支配十二指肠的神经的调节(例如,交感神经去神经支配)导致传入交感活性中断——造成各种受体和激素(例如,肠激素、GLP-1、胃抑制肽(GIP)、胆囊收缩素(CCK)、肽YY(PYY)、5-羟色胺(5-HT))的信号传导改变,从而致使胰岛素分泌和胰岛素敏感性增加,和/或传出交感紧张减少——造成转运时间更快,从而产生“神经十二指肠旁路”。

[0146] 在一些实施方式中,神经支配胰腺的神经的调节(例如,交感神经去神经支配)导致传出交感紧张减少,从而致使 β 细胞胰岛素产生和 β 细胞团增加,和 α 细胞高血糖素产生减少。在一些实施方式中,神经支配肝脏的传入交感神经的调节导致胰腺、胃肠道、和/或肌肉的交感紧张自反性减少。在一些实施方式中,神经支配肝脏的传入交感神经的调节导致肝因子(hepatokine)激素增加并具有全身效应(例如,肝脏胰岛素致敏物质)。在一些实施方式中,迷走神经的总肝脏分支的刺激可导致类似的效应。

[0147] II. 神经调节的类型

[0148] A. 机械神经调节

[0149] 神经纤维的选择性调节或中断可通过机械或物理中断进行,如,但不限于,切割(cutting)、切断(severing)、撕扯(ripping)、撕裂(tearing)、横断(transecting)、或压挤(crushing)。本发明的多个实施方式包括中断(破坏,disrupting)神经组织的细胞膜。多个实施方式涉及选择性挤压神经组织和纤维。经受机械压力(如,但不限于,选择性挤压或压挤力)的神经可经历这样的效应:如,但不限于,缺血、神经传导速度受阻、和神经坏死。这种效应可由于多个因素,如血流减少。

[0150] 在数个实施方式中,因选择性挤压或机械压挤力造成的效应其中多种是可逆的。除利用机械挤压来选择性和可逆性调节神经响应外,机械还挤压可用于通过损伤来永久调节神经响应,从而选择髓鞘和单独神经束。在一些实施方式中,通过调节施加于神经的机械挤压力来调整神经调节水平。例如,重挤压力施加于神经可完全抑制神经响应,而轻挤压力施加于相同神经仅可略微减少神经响应。在一些实施方式中,机械挤压力或压挤力可通过可移除的压挤装置施加于神经,如肝丛交感神经。在一些实施方式中,移除可移除的压挤装置,并根据对象的个别需要换成更强或更弱的可移除的压挤装置(例如,可移除压挤装置的强度是所需神经响应水平的关键)。这种可移除压挤装置的经微调以选择性地调节神经响应的能力相对于很多神经消融类型的二元响应(例如,全有或全无)具有优势。

[0151] 在不同实施方式中,挤压或压挤神经或导致肝动脉或其它血管内缺血所需的挤压力或压挤力可在如下范围内:约1至约100g/mm²、约1g/mm²至约10g/mm²、约3g/mm²至约5g/mm²(例如,8g/mm²)、约5g/mm²至约20g/mm²、约10g/mm²至约50g/mm²、约20g/mm²至约80g/mm²、约50g/mm²至约100g/mm²、或其重叠范围。这些挤压力可通过本文描述的机械型神经调节装置或元件的多种实施方式产生。

[0152] 图4A-4C、5A、5B、6和7示例了机械型神经调节装置或元件的多种实施方式。图4A-4C示例形状记忆挤压夹400的实施方式。在一些实施方式中,形状记忆挤压夹400用于机械挤压靶标神经。在一些实施方式中,形状记忆挤压夹400是可移除的。图4A示例了形状记忆

挤压夹400的闲置形态。图4B示例了形状记忆挤压夹400的紧张形态,其在所示实施方式中看似大写的“U”。形状记忆挤压夹400可通过如下被施用于神经,如肝丛神经:将形状记忆挤压夹400强行置于其紧张形态,将靶标神经布置于形状记忆挤压夹400的井底,然后允许形状记忆挤压夹400恢复其闲置形态,从而将期望的挤压力施加于靶标神经——通过使其被压挤或夹紧。图4C示例了形状记忆挤压夹420的可选实施方式,其中在处于闲置形状时井底形成急弯,而非弯曲状。可通过如下使挤压夹400、420恢复闲置构型:去除偏置挤压夹成紧张构型的外力(例如,利用形状记忆材料的超弹性)或加热挤压夹到转变温度之上,从而使挤压夹呈现转变温度以上的奥氏体相的自然或闲置形态。

[0153] 在一些实施方式中,机械挤压力在施加后被保持在基本上恒定水平。在一些实施方式中,形状记忆挤压夹400可经调整适于不同靶标神经的解剖结构。在一些实施方式中,形状记忆挤压夹400的尺寸或形状不同,以补偿解剖结构的差异。在一些实施方式中,可使用不同尺寸或形状的形状记忆挤压夹,除了补偿解剖结构差异外,以选择性地施加不同水平的挤压应力至靶标神经(例如,较高的力用较小的夹子或较坚固的材料,较小的力用较大的夹子或较脆弱的材料)。在一个实施方式中,形状记忆材料是镍钛诺(nitinol)。在不同实施方式中,形状记忆材料是形状记忆聚合物或具有形状记忆材料性质的任何其它适当材料。在一些实施方式中,挤压元件包括简单的弹簧夹或能够施加基本上恒定力的任何其它装置。在一些实施方式中,挤压元件被配置以夹住整个动脉和外膜层神经,从而施加期望的挤压力至靶标神经和靶标神经所围绕的动脉。

[0154] 在一些实施方式中,向肝动脉施加挤压力、阻挡力或压缩力是唯一可行的,因为肝脏由肝动脉(很多本文所述靶标神经可在其周围行进)以及门静脉被供给血液。如果肝动脉之中至少一个被夹住(为了施加挤压力至其外膜中的神经),则肝脏将损失来自该动脉的血液供给,但将被门静脉充分供给,从而保持肝脏存活和健康。

[0155] 在一些实施方式中,机械挤压力在施加后可随时间变化。在一些实施方式中,机械挤压力依照预设工作周期变化,从而滴定神经调节的效果。一个或多个实施方式可包括经皮递送能量至偶联于挤压元件(例如,镍钛诺夹子)的电路,该挤压元件具有在具体温度下由与体温显著不同的温度诱导的马氏体和奥氏体状态之间的转变。在数个实施方式中,通过如下(但不限于如下)提供温度变化:热偶联于挤压元件的热电偶(例如,珀尔帖接头),其可被电路施加功率;或热偶联于挤压元件的加热元件,其可被电路施加电阻功率,从而改变挤压元件的物理形态和改变(增加或减少,取决于施加的功率)挤压元件生成的挤压力。在一个实施方式中,挤压元件本身充当电阻元件,并且电路直接偶联于挤压元件以向挤压元件施加电阻功率,从而改变挤压元件的物理形态和改变(增加或减少,取决于所施加的功率)挤压元件生成的挤压力。其它实施方式将挤压元件与热电偶或其它温度测量装置组合,从而允许选择性施加电功率以改变挤压元件生成的挤压应力。

[0156] 图5A和5B示例了挤压装置的另一实施方式。图5A示例了导管类血管壁挤压系统500,其包括开放形态的血管壁夹515。导管类血管壁挤压系统500包括可拆卸式插入导管505、吸孔510、血管壁夹515的啮合部分515A、锚定机构520、血管壁夹的接收部分515B、和锚定机构接受部分530。在操作中,血管壁夹515可在可拆卸式插入导管505的远端上被插入靶标血管。在一个实施方式中,血管壁夹515的接收部分515B位于可拆卸式插入导管505的远端,而血管壁夹515的啮合部分515A位于接收部分515B的略近侧。接收部分515B和啮合部分

515A之间的可拆卸式插入导管505的表面可包括多个吸孔510。

[0157] 在进一步操作中,在血管壁夹515被布置在期望的靶标位置后,在一个实施方式中,吸孔510创造真空或抽吸,这使靶标血管的壁基本上直接对合于包括多个吸孔510的可拆卸式插入导管部分的表面。在保持抽吸从而血管壁位置对合于可拆卸式插入导管505的同时,使啮合部分515A向接收部分515B移动(或反之亦然),从而在接收部分515B和啮合部分515A之间夹紧保持直接对合于可拆卸式插入导管的血管壁。

[0158] 附接于啮合部分515A的锚定机构520啮合接收部分515B的锚定元件接受部分530,从而将接收部分515B固定至啮合部分515A并在接收部分515B和啮合部分515A之间夹住保持直接对合于可拆卸式插入导管505的血管壁部分。在接收部分515B与啮合部分515A完全啮合后,可将可拆卸式插入导管505与血管壁夹515脱离,并将其通过其插入的相同途径移除。

[0159] 图5B示例闭合形态的血管壁夹515。在图5B中,附接于血管壁夹515的啮合部分515A的锚定机构520与血管壁夹515的接收部分515B的锚定元件接受部分530啮合,从而在接收部分515B和啮合部分515A之间夹住部分血管壁。图5B显示可拆卸式插入导管505已被移除。

[0160] 在一些实施方式中,血管壁夹525的啮合部分515A和接收部分515B均包括中空的中心。在这些实施方式中,当可拆卸式插入导管505被移除时,血管壁夹515的啮合部分515A中心处的孔和血管壁夹525的接收部分515B中心处的孔在接收部分515B和啮合部分515A之间创建开放腔,从而允许从一侧至另一侧的持续血流。在一些实施方式中,可拆卸式插入导管505通过螺纹部分附接于血管壁夹515的啮合部分515A或接收部分515B,该螺纹部分在接收部分515B和啮合部分515A啮合后可以是无螺纹的,并且不再需要可拆卸式插入导管505。

[0161] 在一些实施方式中,利用经线方式(over-the-wire approach)将血管壁夹515插入至靶标解剖结构。在一些实施方式中,可拆卸式插入导管505是中空的,并且具有与可拆卸式插入导管505的内部中空腔连通的吸孔510。吸孔510可以是一系列小开孔、筛、或允许在血管壁夹515的接收部分515B和啮合部分515A之间创建较低压力面积以使血管壁和血管周围组织与可拆卸式插入导管505基本上直接对合的任何其它结构。在一些实施方式中,通过如下部署血管壁夹515:在近侧拉动可拆卸式插入导管505,从而使血管壁夹525的远侧接收部分515B啮合血管壁夹515的近侧啮合部分515A,从而挤压和/或切断其中捕获的动脉和神经组织。在一些实施方式中,导管505的旋转有效使导管505与血管壁夹515脱啮合。在一些实施方式中,从血管壁夹515移除可拆卸式插入导管505,留下开放腔,允许血液流至肝脏。

[0162] 在一些实施方式中,啮合机构520包括至少一个矛尖形夹子,并且啮合接受部分530包括至少一个对准的孔,以接受至少一个矛尖形夹子和在至少一个矛尖形夹子型啮合机构520进入至少一个孔型啮合接受部分530和卡入到位时与其啮合。在一些实施方式中,啮合机构520和啮合接受部分530仅仅是使血管壁夹515的接收部分515B和血管壁夹515的啮合部分515A固定在一起的磁体。在再其它实施方式中,啮合机构520和啮合接受部分530是任何允许啮合部分515A啮合接收部分515B和保持该啮合形态的结构。在一些实施方式中,血管壁夹515包括血栓形成性降低的生物学惰性材料,如Teflon®。

[0163] 图6示例了插入血管的血管外挤压线圈600的实施方式。在操作中,血管外挤压线

圈600可通过血管壁610的孔以血管内至血管外螺旋的方式被推进到血管外膜中,从而将血管外挤压线圈600布置在靶标血管周围。在一些实施方式中,血管外挤压线圈600具有挤压位于靶标血管的血管壁内的神经的效果。在一些实施方式中,为防止堵塞和狭窄,随后将血管内支架布置在靶标血管的腔内,从而使血管保持打开进行持续流动和提供可挤压靶标神经抵靠的弹性表面。

[0164] 在特别关注狭窄的实施方式中,在治疗后将支架置于靶标血管中,以保持开放。在一些实施方式中,支架在靶标血管腔的布置提供额外的益处:更高程度地挤压血管壁,从而更加中断靶标神经。在一些实施方式中,因肝动脉消融程序的门静脉狭窄危险,支架被置于门静脉中。在一些实施方式中,为保护门静脉免遭可能的狭窄,采用肛门冷却,因为肠静脉流动经过门(portal)系统(在一些实施方式中,肛门冷却的直接结果是冷却门静脉和降低肝动脉治疗致狭窄的可能性)。

[0165] 在一些实施方式中,磁体可被单独递送到门静脉和肝动脉中。在布置两个磁体后,两磁体的相反两极将相互吸引,然后配合(mate),从而导致布置在两磁体之间神经被显著挤压。两磁体配合所产生的力可按照期望或要求,通过增加或减少用于任何给定患者形态的磁体的强度,被选择性地调节。

[0166] 图7示例了插入靶标血管的完全堵塞型球囊700的实施方式。在操作中,将完全堵塞型球囊710插入靶标血管,膨胀,并用于扩张或拉伸血管腔,从而使周围神经充分地拉伸至缺血或物理中断点。完全堵塞型球囊710可在物理中断后或在靶标神经已经因缺血而毁坏后被移除。可选地,完全堵塞型球囊710可被永久留在适当的位置,因为如前所述,肝脏还由门静脉被供给血液,致使肝动脉至少在某种程度上冗余。在一些实施方式中,以动态方式调节球囊挤压水平,从而允许神经调节效果的滴定。

[0167] 在一些实施方式中,不利用完全堵塞型球囊710,而是将非堵塞型球囊或部分堵塞型球囊插入靶标血管,膨胀,和用于扩张或拉伸血管腔,从而充分拉伸周围神经至缺血或物理中断点。非堵塞型或部分堵塞型球囊可具有与完全堵塞型球囊710相似的结构特征,但可包括至少一个中空的腔(例如,中心腔),从而在布置后允许持续血流。在一些实施方式中,可以动态方式调节球囊挤压水平,从而允许神经调节效果的滴定。

[0168] 在一些实施方式中,类似于上述堵塞技术,可将球囊导管插入靶标血管,然后用以特定频率灌注和吸出(例如,以振荡方式加压)的流体填充,从而致使靶标血管(例如,肝动脉)周围(例如其壁内,如其内膜、中层或外膜内)的神经纤维机械中断。在一些实施方式中,用于填充球囊导管的流体可以是协助动脉结构可视化的对比剂(从而限制程序中的对比剂用量)。

[0169] 在一些实施方式中,流体被注入靶标神经围绕的血管系统周围的间隙空间,从而施加挤压力至围绕血管(一个或多个)的神经束。在一些实施方式中,流体是空气。在一些实施方式中,流体是任何惰性气体(例如,重气),包括但不限于:氦气、氖气、氩气、氪气、和氙气。在一些实施方式中,流体是氮气。在一些实施方式中,流体是能够被注入以施加期望的挤压力的任何流体。在一些实施方式中,通过导管注入流体,该导管通过血管被经腔插入靶标位点的基本上紧邻处(例如,需要神经挤压的位置)。在一些实施方式中,通过针或套针注入流体,该针或套针被经皮插入,穿过皮肤和周围组织,到达靶标位点。任何流体注射方法可用于递送所需量的流体至靶标位点,从而产生施加至靶标神经如肝丛神经的挤压力。

[0170] 在一些实施方式中,靶标血管被完全横断,从而血管壁和外膜组织中周围神经被充分和完全物理中断。然后可重新吻合靶标血管,从而允许通过血管的持续灌流。神经组织不重新连接,或耗费大量时间重新连接。因此,横断血管周围的所有神经通信可被暂时或永久中断。在一些实施方式中,将切割装置在导管中推进,穿过对象的血管系统,直到其到达靶标血管。然后可将切割装置沿靶标血管的轴线扭转,从而从内到外切穿靶标血管。在一些实施方式中,将可扩张元件,如球囊导管,插入血管,以挤压血管壁和提供受控的血管厚度,从而允许横断。然后可将旋转切割器沿可扩张元件环周推进,造成血管和位于血管外膜内的神经被横断。在一个实施方式中,在开放性手术过程中横断靶标血管。

[0171] 血管的重新吻合可利用多种方法中的任一种实现,包括激光、RF、微波、直热(direct thermal)、或超声血管密封。在一些实施方式中,可通过可扩张元件递送热能,在可扩张元件提供的机械压力下造成血管吻合。压力、时间、和温度(例如,在一个实施方式中,60°C、5秒、和120psi)的组合可以是密封血管如肝动脉的有效手段。

[0172] B. 装置类神经调节

[0173] 根据一些实施方式,神经调节(例如,交感神经纤维的中断)利用微创系统如消融导管系统进行。在一些实施方式中,利用血管内(例如,动脉内)途径引入用于消融神经纤维的消融导管系统。在一个实施方式中,利用消融导管系统消融肝丛中的交感神经纤维和/或神经支配肝脏的神经。如上所述,肝丛围绕肝总动脉或从肝总动脉分叉处的肝固有动脉。在一些实施方式中,通过腹股沟切口引入消融导管系统,以访问股动脉。可通过髂动脉、腹主动脉、腹腔动脉、和肝总动脉将消融导管系统从股动脉推进至肝固有动脉。在其它实施方式中,利用任何其它适当的经皮血管内切点或途径来将消融导管系统引入动脉系统(例如,通过桡动脉的桡途径、或通过肱动脉的肱途径)。

[0174] 在一些实施方式中,可通过经皮注射将导管(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置)置于基本上接近于靶标神经的靶标区域中。采用这种经皮布置可允许破坏性较小、侵入性较小的靶标神经选择性破坏或中断。

[0175] 在一些实施方式中,导管系统包括基本上接近于导管远端的可视化装置或其它诊断装置。可视化装置可促进神经可视化,从而可能允许靶向性神经中断的较高精确度水平。在一些实施方式中,导管系统包括光源,其被配置以协助可视化。在一些实施方式中,光源和可视化装置(如摄像机)串联使用,以促进可视性。诊断装置可包括温度测量装置(例如,热敏电阻、热电偶、辐射计)或一个或多个超声换能器。在一些实施方式中,导管系统包括远端开口,有源元件(如任何摄像机、灯、药物递送端口、和/或切割装置等)由此伸出。在一些实施方式中,导管系统包括侧开口,有源元件(如任何摄像机、灯、药物递送端口、和/或切割装置等)可由此伸出,从而允许使用者访问曲折曲线型血管的血管壁,并且从而允许在导管轴线平行于血管对准的情况下进行神经破坏。

[0176] 动物研究已显示,在一些实施方式中,电极抵靠血管壁的接触力可以是实现成功消融的关键参数。因此,消融导管装置可,有利地,不仅小到足以访问靶标血管系统,而且包括低轮廓特征,以促进治疗过程中充足的电极接触力或压力。

[0177] 在一些实施方式中,神经调节导管系统的导管的直径在如下范围内:约2-8Fr、约3-7Fr、约4-6Fr(包括约5Fr)、和其重叠范围。导管(例如,管、探针或轴杆)可沿其长度具有不同直径,使得导管的远侧部分小到足以在血管系统内推进导管时适合逐渐变小的血管。

在一个实施方式中,导管的外径尺寸被设定以适合于肝总动脉(其腔直径可小到约1mm)或肝固有动脉内。在一些实施方式中,导管为至少约150cm长、至少约140cm长、至少约130cm长、至少约120cm长、至少约110cm长、至少约100cm长、至少约75cm长、或至少约90cm长。在一些实施方式中,导管的挠性足以通过具有约10mm、约9mm、约8mm、约7mm、约6mm、约5mm、约4mm、约3mm、约2mm、约1mm、或约0.5mm弯曲半径的曲折肝动脉解剖结构。

[0178] 根据多个实施方式,本文描述的导管类系统的装置具有可致动的、可扩张的、可操纵的、预先弯曲的、可偏转的和/或挠性的远侧末端构件或远侧段。偏转性或挠性可有利地偏置能量施加器抵靠动脉壁,以确保治疗的有效和/或安全递送,允许能量施加器的准确定位,保持能量递送元件抵靠血管壁的接触,保持与血管壁充足的接触力或压力,和/或有助于将导管导航至靶标解剖结构。在一些实施方式中,具有可操纵的、挠性的或可铰接的远侧部分的装置(例如,导管)提供造成远侧末端(可包含消融元件或能量递送元件)铰接、弯曲、或其它部署的能力——甚至在大部分导管留在引导导管或引导延伸导管内时。在一些实施方式中,神经调节导管提供经导丝递送的能力,因为布置引导导管可能不便和导航费时。在一些实施方式中,神经调节导管通过导向鞘或引导延伸导管被插入血管系统内。在一些实施方式中,不使用导丝。

[0179] 根据多个实施方式,导管类系统除神经调节导管外还可包括引导导管、引导延伸导管或支撑导管(例如,Guidezilla™导管或GuideLiner™导管)、微导管、和/或导丝。图101示例促进递送低轮廓神经调节导管至肝动脉分支的“伸缩式”系统10100的实施方式。“伸缩式”系统10100包括引导导管10105。在一个实施方式中,引导导管10105是7F引导导管,其被配置以与腹腔动脉内壁啮合,从而提供稳定的锚定和/或参考点。系统10100进一步包括导丝10110(例如,0.014”导丝),其可被配置以通过引导导管10105的腔被递送,并且被推进至肝动脉或其它血管或器官内越过靶标神经调节位置的位置。系统10100还包括微导管10115(例如,4Fr或更小)和引导延伸导管10120(例如,6French引导延伸导管)。引导延伸导管10120可被配置以适合于引导导管10105的腔内并且可在其中移动,从而以比引导导管10105更低的轮廓(例如,外径)提供支撑。微导管10115可被配置以适合于引导延伸导管10120的腔并在其中可移动,并且延伸越过引导延伸导管10120的远端。微导管10115可促进经导丝10110导向(tracking)和推进引导延伸导管10120。在一些实施方式中,微导管10115包括快速交换微导管。导丝10110可提供“轨道”以在推进神经调节装置时协助导管导向和降低血管损伤风险。

[0180] 在一些实施方式中,引导导管10105和/或引导延伸导管10120包括可扩张部分,其被配置以被推进至期望的位置,然后在推进神经调节装置穿过引导延伸导管10120或引导导管10105之前或期间扩张。可扩张部分可能够实现短暂或暂时的血管内径扩张。在一个实施方式中,可扩张部分可由相互错开(slide over)的多个层形成。在一个实施方式中,可扩张部分可由具有间断的纵向切口并且被弹性层封装的柱形成,该弹性层保持切口被挤压在未扩张状态。可扩张部分可提供稳定或锚定。稳定机构(在可扩张部分之外或代替可扩张部分)可被提供在沿引导导管10105和/或引导延伸导管10120长度的不同位置(例如,球囊、条带、线)。在一些实施方式中,引导导管10105或引导延伸导管10120的部分可在引入神经调节装置后被硬化,从而在神经调节程序过程中提供定位的稳定性和保持性。在一些实施方式中,“伸缩式”系统10100不包括导丝,因为引导延伸导管10120可免除导丝的需求。

[0181] 在一些实施方式中,系统10100可包括挠性导引器,其在导丝10110和引导导管10105或引导延伸导管10120之间提供锥形过渡,从而促进访问曲折的肝动脉血管系统。挠性导引器可替代微导管10115和/或引导延伸导管10120。在一些实施方式中,挠性导引器包括弹性或形状记忆材料如镍钛诺或低硬度PEBAX。挠性导引器可具有线圈切割样式或变矩(torque converter)或弯曲切割样式(例如,类似于图98A-98C示例的切割样式)或金属线圈可被封装在挠性导引器内。引导导管10105、引导延伸导管10120和/或微导管10115的部分可以是可偏转的和/或可操纵的。偏转和/或转向机构可包括本文描述的任何偏转或转向机构(例如,张力丝、液压装置、磁力装置、和/或类似机构)。在一些实施方式中,引导导管10105、引导延伸导管10120和/或微导管10115的部分是可塑性变形的和/或形状设定的,以提供在血管系统内的变形能力,从而充当被配置以适合于独特且患者特异性的解剖结构的访问装置。

[0182] 图102示例图101的系统在肝动脉内访问靶标神经调节位置的应用的实施方式。引导导管10105被推进至腹主动脉10101内的位置或腹腔动脉10102离开腹主动脉10101的起点位置。在一些实施方式中,然后导丝10110和微导管10115被推进至靶标神经调节位置的位置或其邻近位置,并且引导延伸导管10120经微导管10115被推进至靶标神经调节位置。可仅经导丝10110或经微导管10115(其进而经导丝10110推进)来推进引导延伸导管10120。图102示例导丝10110和/或微导管10115被移除后的系统10100。图102还示例神经调节装置10125通过引导延伸导管10120在肝动脉内被推进至靶标神经调节位置的实施方式。在一些实施方式中,可不使用导丝10110或微导管10115,并且可推进引导延伸导管10120越过靶标神经调节位置,并将神经调节装置10125推进至靶标神经调节位置,然后撤回引导延伸导管10120,以使神经调节装置10125脱鞘。根据多个实施方式,引导延伸导管10120可促进神经调节装置10125扭转,从而允许神经调节装置10125转动至肝动脉或其它靶标血管的多个或全部象限。在一些实施方式中,在神经调节装置10125被初步“展开”后,移除引导延伸导管10120。在神经调节(例如消融)过程中可通过引导导管10105或引导延伸导管10120灌注流体(例如,冷却流体)。

[0183] 在一些实施方式中,引导延伸导管10120、或其中推进神经调节装置10125的其它访问装置被配置以在引导延伸导管10120或其它访问装置的内径与神经调节装置10125的外径之间保持严密间隙。例如,内径可具有低摩擦表面或涂层和/或结构(例如,诸如硅酮的材料一致的凸起肋结构),其减少抵靠神经调节装置外表面的接触点数量并沿引导延伸导管10120或其它访问装置的长度提供内向径向力,全部涂有低摩擦涂层,如亲水涂层。沿神经调节装置的挠性长度(flexible length)的支撑增强可允许神经调节装置更准确地弯曲,并且可为增加的转矩效率提供支持。

[0184] 引导导管10105或引导延伸导管10120的活动可干扰神经调节装置的位置。例如,引导导管10105或引导延伸导管10120的活动可导致通过引导导管10105或引导延伸导管10120的腔递送的、RF能递送装置的电极因装置之间的摩擦而活动。因此,在一些实施方式中,锚定导管10105或引导延伸导管10120可有利地最小化或减少人为活动(movement artifacts)。图103A和103B示例了可用于将引导导管10105或引导延伸导管10120固定在适当位置的楔型扩张锚10300的实施方式。锚10300可被置于引导导管远端,以防止或降低引导导管或引导延伸导管的活动可能性(例如,在治疗过程中或在对比剂注射过程中)。锚

10300包括在斜面处切割并且通过牵拉丝10302连接的两个部分10301A、10301B,该牵拉丝10302固定于定位在部分10301B上的接头。在这两个部分10301被拉在一起时(例如,通过牵拉牵拉丝10302和推动部分10301A,这两个部分10301侧向移动,并扩张到血管壁中,从而提供引导导管、引导延伸导管或导向鞘的锚。

[0185] 在一个实施方式中,提供神经调节导管(例如,中空的、实心的、部分中空的导管、探针、轴杆或其它具有或不具有腔的递送装置),其包括一个或多个可定制的弯曲或偏转区域。在一个实施方式中,神经调节导管促进多个铰接或弯曲区域的调节(共同地或独立地)。在一个实施方式中,使用神经调节导管的方法包括进行计算机断层扫描(CT),数字化CT扫描以建立靶标解剖结构区域的三维(3D)模型,确定主要动脉或其它血管或解剖结构弯处的位置(一个或多个)和弯曲半径,和调节导管的一个或多个铰接部分,以对应于(例如,匹配或对准)主要动脉弯处或其它血管或解剖结构弯处的位置(一个或多个)。在一些实施方式中,神经调节导管被配置以具有对应于第一解剖结构弯处(例如,肝动脉第一部分的第一弯处或肝动脉的分支处)的第一弯处、和对应于第二解剖结构弯处(例如,肝动脉第二部分的第二弯处或肝动脉的分支处)的第二弯处。在一些实施方式中,神经调节导管被配置以具有对应于第三和/或第四解剖结构弯处的三个或四个弯处。该弯处可大约是直角弯或5度至90度范围的锐角弯(例如,5-10度、10-20度、20-40度、40-60度、60-90度、和其重叠范围)急弯。其中一个或多个弯处可预成型和/或其中一个或多个弯处可在递送期间通过活动而形成(例如,通过扩张、膨胀、铰接、致动、脱鞘)。

[0186] 在一些实施方式中,第一弯处位于或形成于导管长度的远侧10-40%(例如,20%),并且第二弯处位于或形成于导管长度的远侧1-20%(例如,5%)。弯处可部分或全部预成型。在数个实施方式中,该弯处共形于血管壁的弯处,使得导管的外侧部分任选地接触血管壁内侧。在一个实施方式中,导管弯处共形于血管壁,但不接触血管壁(例如,基本上平行于血管壁,但相距0.1mm-10mm或更远的距离)。在一些实施方式中,第一弯处在第一平面为约90°(例如,70-110°),围绕约0.5cm(例如,0.3至0.7cm)的半径,对应于主动脉的腹腔轴分接处(takeoff)。在一些实施方式中,第二弯处在第二平面为约90°(例如,70-110°),围绕约0.4cm(例如,0.2至0.5cm)的半径——第二平面基本上正交于第一平面,并且对应于肝总动脉和脾动脉的分叉部。在一些实施方式中,第三弯处在第三平面为约90°(例如,70-110°),围绕约0.3cm(0.2至0.4cm)的半径——第三平面基本上正交于第一和第二平面,对应于肝总动脉的弯处。所述弯处可通过本文描述的任何手段实现,包括但不限于,液压、气动、牵拉丝、弹性变形、磁性、和电磁性手段。在再一实施方式中,多个弯处被配置以偏置电极抵靠动脉壁,从而生成电极接触力,并且还进一步提供限定的反作用力来平衡电极接触力,如例如图95所示。在一个实施方式中,导管包括一个或多个弹簧状或线圈状元件,来促进电极接触力。

[0187] 在不同实施方式中,施加于血管壁以保持充足接触压力的接触力在如下之间:约1g至约500g、约20g至约200g、约10g至约100g、约50g至约150g、约100g至约300g、约200g至约400g、约300g至约500g、或其重叠范围。在一些实施方式中,可采用相同的范围,但以g/mm²压力数表示。上述接触力/压力可通过本文描述的任何神经调节(例如,消融)装置和系统实现。

[0188] 根据多个实施方式,RF电极抵靠肝动脉壁的接触力是决定消融成功的关键变量。

在不同实施方式中,提供通过具有约0.5cm(例如,0.2cm-0.8cm)弯曲半径的弯曲区域提供切向电极接触的装置。在其它实施方式中,提供具有对于电极接触力施加可控反作用力的器件的装置。在一些实施方式中,提供抽吸来确保电极(一个或多个)和肝动脉壁之间的可靠接触。

[0189] 在一些实施方式中,提供反馈和/或评价测量,以评估壁接触的质量和/或量级。例如,可利用荧光透视成像(例如,血管造影)评估电极抵靠动脉壁接触造成的腔凹陷的量级。凹陷尺寸可与接触力直接相关。另外,由于血液与动脉电阻之间存在显著差异,电极阻抗可用作接触力的指示器,其中增加的阻抗大体上与增强的接触相关。在开始消融前,可施加测试电流以测量直接围绕电极的组织的阻抗。

[0190] 在一些实施方式中,压力、力量或接触传感器被直接合并到导管末端上或导管末端邻近,如FlexiForce®力量传感器(Tekscan Inc., South Boston, MA)。在一些实施方式中,接触力可显示在神经调节系统(例如,能量递送系统)的显示器上。在一些实施方式中,当接触力达到阈值范围以上或以下时,可提供听觉或视觉警报或警告。可基于从传感器接收的反馈(例如,测量结果),调节(手动地或自动地)能量递送元件(例如,电极)的接触。例如,图104示例了系统10400的实施方式,其包括以通信方式偶联(通过有线或无线连接)至能量递送装置10410、位于对象体外的控制器10405(例如,发生器)。能量递送装置10410包括处于能量递送装置10410远侧末端的能量递送元件10415(例如,电极)、和处于能量递送元件10415邻近的力传感器10420,以测量能量递送元件10415施加于血管壁的力。在示例的实施方式中,能量递送装置10410的远端部分是通过偏转或致动丝10425可偏转的。可基于从传感器10420接收的反馈调节线10425的张力,以保持优选的接触力(甚至在呼吸和/或血流循环过程中)。线10425的张力调节可通过控制器10405的一个或多个计算或处理装置自动进行,或被操作人员手动进行。保持的接触力可有利地促进一致的损伤产生,用于消融能量递送实施。力传感器还可提供组织硬性带来的热变化造成的损伤产生的实时反馈。控制器10405可包括显示器来显示接触力或温度,或可使接触力或温度测量结果显示在单独的显示器装置上。

[0191] 在一些实施方式中,RF能量递送装置的部分电极由可变形膜和通过此区域灌流的流体组成。在一个实施方式中,流体是在导管内循环或被递送至动脉腔以冷却电极的冷却剂流体。外部控制器可被配置以保持冷却剂的恒定流速,并且这样做所需的产生的驱动压力可与沿电极可变形区的接触压力直接相关。

[0192] 现参考图93,示例导管远侧末端设计的实施方式,其具有布置在导管远侧腔内并且附接于一端的电极的射线不透型标识、和锚定在导管近侧区的可延伸弹簧。区域A——挠性区——的导管被配置成基本上射线不透型,而区域B的导管被配置成非射线不透型。在电极抵靠动脉壁接触造成区域A的导管偏转后,射线不透型标识被促使在远侧进入射线不透型区域A,从而减少射线不透型标识的可视长度d,从而提供在血管造影或其它成像形式期间可视的电极接触力的可视指示器。在一些实施方式中,可视长度d可与电极接触力相关。

[0193] 图8示例了具有可铰接的末端的可操纵的神经调节导管800的实施方式。神经调节导管800包括导管主体805、多个节段810,多个相应的铰接处820,和多个相应的铰接元件(例如,线)830。在一些实施方式中,神经调节导管800包括少于6个节段、铰接处、和/或铰接丝(例如,2、3、4、或5个)。在一些实施方式中,神经调节导管800包括多于6个节段、铰接处、

和/或铰接丝(例如,7、8、9、10、11至12个、或多于20个)。在一个实施方式中,节段810和铰接处820是中空的。

[0194] 每个节段810通过一个铰接处820偶联至相邻节段(一个或多个)。每个铰接丝附接于至少一个节段,并从其附接的节段开始穿过其它节段到达导管主体805。在操作中,铰接元件(例如,线)可被按需延伸或收回,从而旋转导管800的可铰接末端。在一个实施方式中,可操纵的神经调节导管包括“尺蠖(inchworm)”端。

[0195] 在一些实施方式中,所有铰接丝830组合延伸和收回。在其它实施方式中,每个铰接丝830是可个体致动的。在这种实施方式中,每个个体节段810可以通过每个相应的铰接丝830可个体致动的。例如,甚至在第三节段、第四节段、第五节段和第六节段被束缚在引导导管内时,可通过以充足的力分别延伸或收回第一铰接丝和/或第二铰接丝来铰接第一节段和第二节段。可操纵的导管800可有利地允许可操纵导管800的远侧末端与靶标血管的血管壁之间的接触压力提高,从而提高治疗效力。在不同实施方式中,节段810的第一部分被致动以具有第一弯曲形状,其被配置以共形于第一解剖结构弯处(例如,肝动脉分支或部分的第一弯处),并且节段810的第二部分被致动以具有第二弯曲形状,其被配置以共形于第二解剖结构弯处(例如,肝动脉分支或部分的第二弯处)。可通过一个或多个铰接丝830(若多个,共同地或独立地)的活动来致动节段810的第一部分和节段810的第二部分。在一个实施方式中,可操纵导管800基本上锁定在成形构型,配合肝动脉或其它动脉或血管形状,提供提高的稳定性。

[0196] 图9示例了具有可偏转远侧末端的神经调节导管900的实施方式。神经调节导管900包括导丝,其被配置以促进转向能力。神经调节导管900包括消融导管末端905、导丝盒910、导丝通道915、和导丝920。在操作中,因导向能力被使用的导丝920可通过导丝通道915延伸出去,以导航通过血管系统。当不期望使用导丝920的导向能力时,可将导丝920收回到消融导管末端905中,然后延伸到导丝盒910中,其可被储存在此,直到被需要或期望。在一个实施方式中,可操纵的神经调节导管包括“尺蠖”端。

[0197] 在一些实施方式中,导丝920是塑性可变形的,远侧末端具有永久性弯处。在这种实施方式中,导丝920可在神经调节导管900体内被旋转以塑性变形,并被推到导丝盒910中,或可被旋转180度以恢复其弯曲构型,穿过导丝通道915离开。在一些实施方式中,热电偶(例如,T型热电偶)温度传感器可被并入导丝920。与通过血液对流离开的热损失相比,可利用热电偶评估递送至靶标组织的热损失。在一些实施方式中,利用导丝920递送消融能量(如RF能)至至少一个电极。在一个实施方式中,通过在导丝920和至少一个消融电极之间布置导电胶,促进消融能量的递送。在不同实施方式中,可偏转远侧末端包括两个可偏转的、可操纵的和/或可致动部分,其中第一部分被配置以具有第一弯曲形状以共形于第一解剖结构弯处(例如,肝动脉分支的第一弯处)和第二部分被配置以具有第二弯曲形状以共形于第二解剖结构弯处(例如,肝动脉分支的第二弯处)。在一个实施方式中,神经调节导管900包括一种或多种弯曲前或预先弯曲的部分。预先弯曲的(pre-bent 或pre-curved)部分可共形于具体解剖结构弯曲形状(例如,在肝动脉内或肝动脉上游或下游的相邻分支内)。

[0198] 如图26、27A和28A所示,肝总动脉和腹腔干可以是非常曲折的(例如可具有多个弯处)。在一些实施方式中,访问这种解剖结构利用柱强度足够强的高挠性导管进行。在一些实施方式中,本文描述的具有单个电极的消融导管被配置以接触围绕靶标血管环周的多个

点,并且具有优越的、通过导管轴杆的扭矩传递。在一些实施方式中,导管的挠性足以无扭结地导航曲折的解剖结构,或降低扭结可能性。扭结可发生是因为轴杆的横截面在其弯曲时变成椭圆形。例如,在达到临界弯曲半径后,该椭圆形可折叠并且可产生扭结。根据多个实施方式,本文描述的导管防止或降低“椭圆化”可能性,同时能够实现内弧和外弧上的材料分别压缩和拉伸。

[0199] 在消融装置上具有单个电极或有限数量电极的情况下,可需要电极旋转和多次消融来产生血管周围神经的环周消融。在肝总动脉(CHA)去神经支配的情况下,独特的血管曲折(多个急转)可致使扭矩传递更加困难。当扭矩施加在导管轴杆近端时,扭矩可先被转换成远侧旋转位移,直到轴杆接触血管壁的长度。在轴杆得到支撑后,在近端施加的扭矩则可导致轴杆远端旋转,但可“翻转”或以其它方式导致远侧电极不受控的旋转。

[0200] 现参考图82A和82B,被配置以在血管腔内支撑导管轴杆从而减少轴杆在血管壁中的平移的导管系统的实施方式。示例的实施方式可通过减少沿动脉腔长度的损失有利地提高扭矩效率,并允许在近侧施加的扭矩造成导管轴杆远端的远侧电极的受控旋转。如图82A所示,腔仅比消融装置8206外径稍大的引导导管8205能够通过支撑结构8208抵靠一段血管壁来支撑自己。在一个实施方式中,支撑结构8208由被推出沿引导导管长布置的多个腔并暴露于引导导管远端附近(例如,1cm内、2cm内、3cm内)的动脉或其它血管腔的多个线或条带组成。布置在腔内并且在引导导管8205近端受控的线或条带向外扩张扩张,直到其接触血管壁。在一些实施方式中,线或条带在多个点抵靠血管壁施力,从而提供反作用力以在消融装置8206在引导导管8205内旋转时限制引导导管的横向运动。引导导管8205的腔和消融装置8206(例如,电极/导管)的外表面可由具有低摩擦系数的材料或涂层(例如,PTFE或亲水涂层)组成,从而进一步降低两装置之间的旋转摩擦。

[0201] 在一个实施方式中,可利用多个支撑结构来布置引导导管8205接触血管壁。一些实例包括可允许灌流的加压支撑球囊(如图82B显示)、自扩张支架结构、和可被径向挤压和扩张或以其它方式展开的引导导管聚合物管的篮架部分(basket sections)。

[0202] 在图83示例的一个实施方式中,内部支撑元件8304(例如,导丝)被配置以固定消融装置。例如,环8301和8302可被焊接或以其它方式固定或偶联至内部支撑元件,以固定消融装置。消融装置然后可穿过环,并在环之间螺旋缠绕内部支撑元件。当施加扭矩(以一个方向)至消融装置时,消融装置可利用内部支撑元件之间的松弛,然后将扭矩传递至远端,以一个旋转方向“缠绕”消融装置远端。如果以相反方向施加扭矩,则消融装置要“解开缠绕(unwind)”。在一个实施方式中,这种扭矩增强机构有利地允许一个方向的扭矩效率提高。在一个实施方式中,拉力可单独或与扭矩组合施加至消融装置近端。

[0203] 在图84示例的一个实施方式中,引导导管包括可扩张球囊8320,其具有内部导管接收腔8322和外部动脉接触表面8324,以及内部腔8322和外部表面8324之间延伸的外腔。内部腔8322和外腔通过沿引导导管的可膨胀导向区的部分长度或基本上全长度的多个支柱8326连接。在靶标解剖结构(例如,腹腔轴)插入后,使通过支柱限定的球囊室膨胀,以维持引导导管的位置和提高插入引导导管内部腔8322的消融导管的导航和扭矩响应。

[0204] 现参考图94,提供被配置以通过直接控制导管远端来提供导管远端电极的精确控制的控制机构的实施方式。如图94所示,直接控制可通过如下实现:施加扭矩/旋转来控制布置在导管轴杆内并锚定至导管远侧位置如电极区域附近的线。根据多个实施方式,与扭

转布置在曲折的解剖结构中导管相关的挑战可被完全避免或减少。

[0205] 图23示例结合线圈2305(例如,防止扭结)和实心杆2310(提高给定直径限制的扭矩传递)的益处的导管远侧部分的一个实施方式。导管包括软管,其具有线圈状和肋状聚合物内层和围绕内层布置的编织外层。内层防止或降低“椭圆化”可能性,而外层提供提高的柱强度和扭矩传递性。在一个实施方式中,内层包括线圈(无肋状聚合物),外层包括编织物。

[0206] 图24A和24B示例具有有利地提供弯曲灵活性、柱强度、和扭矩能力的切割样式的海波管的实施方式。管环周周围的材料可被移除,因此仅材料“半岛”使一圈或一部分材料与另一圈或一部分材料连接,从而允许材料圈相向弯曲和移入空余空间。以90度或约90度轮换圈位置可实现圈部分向多个方向弯曲。这种切割样式可通过激光或机械切割手段形成。

[0207] 扭矩能力可在肝动脉或周围动脉分支(其中动脉腔的小尺寸可能不允许许多末端电极导管通过)中特别有利。根据多个实施方式,电极旋转的精细控制(例如,在随后的消融或其它程序动作中调节电极位置以覆盖传出神经附近区域)特别有益。提高使用者对电极定位的控制的导管的一个实施方式示意性显示在图25中。如示,导管的小直径轴杆可连接至较大直径的圆柱形轴杆,从而为医生或其它临床医生提供较大的控制面来进行调节。在一个实施方式中,控制面可构成行星齿轮系统的齿圈,导管轴杆形成太阳齿轮,并且控制面旋转与导管旋转的比例由行星齿轮确定。在一个实施方式中,该比例 $<1:1$ (例如,1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2)。

[0208] 现参考图26,肝动脉和周围动脉的曲折解剖结构可对访问和导管接触(在接触动脉壁促进神经调节如利用一个或多个电极进行的RF导管消融的实施方式中)提供挑战。例如,图26示例曲折动脉内的电极导管。如图26A所示,在电极和导管远侧铰接点之间形成的直线可指示差的动脉壁接触,而电极和远侧铰接点之间的曲线(如图26B所示)可指示电极被悬臂式抵靠动脉壁(这可指示充足的动脉壁接触)。

[0209] 图105A和105B示例被具体设计以促进访问曲折肝脏血管系统的装置(和这种装置的使用方法)的实施方式。在某些情况下,临床医生可能难以用导丝定位动脉。根据一些实施方式,可利用球囊导管10505暂时阻断动脉远侧部分。具有非常松散的挠性远侧部分的电极导管或导丝10510可被定位在期望访问的分支血管起点附近。电极导管或导丝的远侧部分可包括可膨胀的或以其它方式可扩张的帆状或降落伞状附件10515,其被设计以截获血流和使血流转流入靶标分支血管,从而促进靶标分支血管的访问。图105A示例从主要血管10520的下游位置推进球囊导管10505和电极导管或导丝10510,图105B示例从主要血管10520的上游位置推进球囊导管10505和电极导管或导丝10510。在一些实施方式中,血流可促进电极接触的稳定和保持和/或将电极导向血管壁。

[0210] 根据本文描述的多个实施方式,电极导管有利地促进导管和/或电极在靶标血管内的稳定提高,这可导致更可预测的结果和更有效的程序。例如,稳定提高可防止或降低组织或血液的多余部分的加热、燃烧或烧焦可能性(这可防止或降低血栓形成可能性)。本文描述的导管实施方式还可促进肝总动脉起点的访问。

[0211] 图27A和27B示例了被配置以在曲折的血管系统(例如,肝总动脉的曲折血管系统)内提供提高的壁接触和导管稳定的导管系统的实施方式。导管系统包括引导导管2705和可

扩张元件导管2710(例如,球囊导管)。在示例的实施方式中,可扩张元件导管2710包括球囊导管,该球囊导管具有定位在球囊导管远端的球囊。球囊导管可在收缩状态下被插入肝总动脉内(如图27A所示),然后膨胀至扩张状态(如图27B所示)。在一些实施方式中,可扩张元件2715的扩张(例如,球囊的膨胀)拉直曲折的血管(例如,肝动脉部分),以促进布置在可扩张元件之内或之上的一个或多个电极或其它治疗元件(例如,换能器)的壁接触。如果使用了多个电极或其它治疗元件,则多个元件可沿可扩张元件长和/或环周在不同位置间隔,从而促进多个位置(同时或分别)的处理。扩张状态还可导致导管的稳定提高,从而提高治疗程序的效率和减少治疗时间。

[0212] 可扩张元件可以是可自扩张的、可机械扩张的、或可气动扩张的(例如,可膨胀的)。在一个实施方式中,可扩张元件包括形状记忆材料(例如,可自扩张的支架状元件)。在一个实施方式中,导管系统包括无源分段导管(例如,一个或多个嵌套链接的形状锁定(shapelock)组合件),其将挠性状态的导管导向进入和穿过曲折血管,然后转变成刚性形状锁定状态。在一个实施方式中,导管以弯曲状态进入曲折的血管,然后拉直血管,以使血管形成基本上直的柱形。

[0213] 呼吸可造成神经调节靶向的血管的活动。例如,呼吸可造成在肝总动脉区域内高达2-5cm的活动,这可导致其上布置的神经调节导管或治疗元件(例如,电极或换能器)的不期望的运动。呼吸造成的运动可能不利地影响治疗元件(例如,电极或换能器)抵靠血管壁的连续而充足的壁接触,在本文描述的数个实施方式中,这种不利影响被减少或消除。

[0214] 肝动脉因半膈的潮式呼吸运动和膈的运动而活动。肝动脉的垂直运动大体上配合右半膈或左半膈的垂直运动。在一个实施方式中,平均水平运动可上至1.90mm。在猪肝动脉消融研究中,观察到消融后导管末端的位置始终距离最初靶标位置上至1cm,增加产生损伤的可变性,和相应地,实现肝动脉去神经支配的一致性。在不同实施方式中,提供以减少程序期间导管末端和/或电极运动为目的的方法和系统,因为实现肝脏去神经支配或其它神经调节所需程序(例如,消融)期间呼吸暂停不可能是可行的。

[0215] 在不同实施方式中,可通过显著减少神经调节导管和神经调节导管插入的引导导管之间的摩擦来减少神经调节导管(例如,消融导管)的不期望的运动。摩擦减少可例如通过疏水(例如,氟类)润滑剂或涂层实现。在一些实施方式中,可减少自导管近端(例如,接触导引器鞘)和导管远端(例如,电极)的力和/或位移平移来解决导管的运动。在一些实施方式中,可增加导管远端(例如,电极)和靶标组织附近的摩擦来解决导管的运动。

[0216] 图28A和28B示例了被配置以解决呼吸运动对肝动脉的影响的导管的实施方式。图28A示例吸气期间的导管,图28B示例呼气期间的导管。导管包括断开或挠性和/或无源节段。在一些实施方式中,挠性和/或无源节段定位在肝总动脉起点(如图28A和图28B所示)。

[0217] 图29示例被配置以通过减少自导管近端和导管远端的力和/或位移平移来解决靶标血管的运动的导管系统的实施方式。在图29的导管的使用方法中,可在导管系统中的访问部位和导管远端(例如,电极)之间布置松弛部分。在一个实施方式中,松弛形成通过如下实现:固定导管远端,然后将挠性导管向前推动几厘米,因此额外的材料位于导管远端和访问部位之间。在一个实施方式中,远端相对于访问部位的任何活动会拉直导管中的松弛部分,而非施加平移力至远端和/或访问部位。

[0218] 在一些实施方式中,导管还可被设计以选择性地创造或允许导管远端和近端之间

的松弛。具有远侧段和近侧段的导管的一个实施方式显示在图30A和30B中。在一个实施方式中,张力丝或张力绳3005从远侧段延伸至近侧段。当处于张力下时,该丝或绳3005可将远侧段拉向近侧段。机械界面3010(例如,近侧部分的锥形端和远侧部分的钟形端)可对准这两个节段和防止远侧段错开近侧段。在导管访问和导航过程中,张力丝或张力绳3005可处于张力下;然而,在治疗过程中(例如,消融给予),可释放张力,并且丝或绳3005可充当连接这两个节段的绳。机械界面3010可通过任何相应的机械结构(例如,槽口/凸起,闭锁)或附着结构形成。

[0219] 根据一些实施方式,导管的挠性允许在系统中增加松弛,但也降低推动效率和降低导管访问肝动脉的能力。在一些实施方式中,有利地提供用于在挠性和硬性构型之间切换的机构。这种切换机构的一个实施方式涉及将硬性元件3105轴向移入或移出名义上挠性的导管轴杆3110,从而限定可选择地硬性的区域,如图31所示。例如,硬性元件可包括可移除的导丝。

[0220] 在一个实施方式中,切换机构涉及组合具有挠性区和单个弯曲平面的两个共轴元件,例如,在单个方向具有挠性的可旋转元件,如图32所示。当两个可旋转元件的可弯曲方向对准时,导管部分是挠性的,并且当可旋转元件基本上沿其纵轴相对于彼此旋转而使其挠性方向不对准时,导管部分是硬性或基本上刚性的。

[0221] 通过肝总动脉解剖结构的各种研究,看起来在沿肝总动脉长远侧进行运动时存在更大运动变化,这在生理学上是有道理的,因为较远的位点更靠近引起这种变化的膈。在一些实施方式中,导管硬性可沿其长变化以补偿呼吸运动造成的靶标血管(例如,肝总动脉)的预期运动的变化。被配置以置于可能因呼吸而经历较大幅运动的血管部分的导管长度的一个或多个部分可被构建成具有较高轴向柔性(axial compliance),从而允许部分导管随血管移动和拉伸。在一个实施方式中,导管可具有沿导管长度的轴向硬性梯度——通过利用以不同金属的相对组成允许硬度变化的合金。在一个实施方式中,使用相同材料(例如,金属),但导管壁厚度沿其长度逐渐减小。在一个实施方式中,沿导管长度的离散位置或“接点”的材料组成或数量可变。在一些实施方式中,在被配置以位于肝总动脉内的导管部分处,被配置以访问和靶向肝总动脉的导管的硬度沿导管长从近侧至远侧减少。在一个实施方式中,导管包括多个电极,其定位在沿导管长度的不同点,因此定位在导管硬度不同点。较远电极可比较近电极跟随更大幅度的呼吸运动。保持电极位置静止可实现消融之间更一致的间隔,可能允许患者以较短血管实现较多消融。

[0222] 在一些实施方式中,由于呼吸循环期间能量递送元件的不对称运动,可利用温度或阻抗测量基于呼吸选通能量递送。能量递送元件可在呼吸循环的大约三分之二(呼气)保持相对静止,并且在此期间被治疗的组织可温度升高。当能量递送元件在呼吸循环的另外三分之一(吸气)处于运动时,组织可冷却下来。温度变化可被监测和用于选通能量递送,使得能量仅在能量递送元件静止时(例如,呼气期间)被递送,或功率可在静止期间增加,以保持期望的平均功率水平(例如,10瓦特)。由于组织阻抗随温度而变,阻抗测量(代替温度或组合温度)可被监控,并用于启动和停止能量递送。在检测不到温度和/或阻抗测量结果变化时,可以恒定速率递送功率。

[0223] 在功率输出与呼吸同步的这种实施方式中,可调节能量源的斜坡(ramp)来实现功率的几乎瞬间攀升。调节可通过修改能量源的斜坡算法进行。在一些实施方式中,能量源可

被编程以在短于半秒内从1W以下的功率输出斜升至的峰值功率输出。根据多个实施方式,功率输出与呼吸的同步利用血管(例如,肝总动脉)中的血流处于最大值时的时间框,从而为能量递送元件和血管壁提供增强的冷却,这可减少烧焦、成槽和血管痉挛。

[0224] 在一些实施方式中,导管系统被配置以在血管外并且选择性地中断靶标神经。在一些实施方式中,导管如上所述被推进穿过心血管系统到达靶标位点。导管可被经腔送至血管外空间,或可在血管中层和血管外膜之间创造虚拟空间。在一些实施方式中,导管在定位在期望的位置后被激活,以选择性地调节或中断靶标神经或神经。选择性中断可通过化学中断来实现或进行,如供给任何类型的神经破坏剂,包括但不限于,神经毒素或对神经活力有害的其它药物。在一些实施方式中,选择性中断通过能量引起的中断来进行,如热或光消融(例如,射频消融、超声消融、或激光消融)。在一个实施方式中,摄像机或其它可视化装置(例如,纤维光学镜)被布置在导管远端上,以确保神经被靶向,而非周围组织。如果靶标位置邻近于肝总动脉和肝固有动脉之间的分支点,则由于肝总动脉和肝固有动脉分叉部之间成角可需要不太急的导管弯。在一些实施方式中,导管包括侧端口、开口或窗,从而允许在导管纵轴平行于或基本上平行于靶标血管部分对准的情况下递送使神经去神经支配或消融的流体或能量。在一些实施方式中,导管或探针被经皮插入,并被推进至靶标位置,用于能量或流体的血管外递送。

[0225] C. 能量类神经调节

[0226] 1. 射频

[0227] 在一些实施方式中,导管系统包括偶联至脉冲发生装置的消融装置。例如,消融装置可以是消融导管。消融导管可具有近端和远端。在一些实施方式中,消融导管的远端包括一个或多个电极。该一个或多个电极可定位在消融导管的外表面上,或可延伸到消融导管远端之外。在一些实施方式中,电极包括一个或多个双极电极对。在一些实施方式中,电极包括一个或多个有源电极和一个或多个返回电极,其协作形成电极对。在一些实施方式中,一个或多个电极是单极电极。在一些实施方式中,消融导管的远端包括至少一个双极电极对和至少一个单极电极。一个或多个电导线可将位于消融导管远端的一个或多个电极连接至脉冲发生装置。在一些实施方式中,多个电极可自消融导管在多个线上延伸,以在血管(例如,肝动脉)内提供多个能量递送位置或位点。

[0228] 在一些实施方式中,脉冲发生装置递送电(例如,射频(RF))信号或脉冲至位于或接近消融导管远端的电极。电极可被定位以沿肝丛的交感神经纤维方向递送RF能,使得热能导致消融。在一些实施方式中,电极被定位在反射层或涂层上,以促进从消融导管发出的RF能的指向性。在一些实施方式中,电极是弯曲的或平的。电极可以是干电极或湿电极。在一些实施方式中,导管系统包括具有一个或多个电极的一个或多个探针。例如,第一探针可包括有源电极,第二探针可包括返回电极。在一些实施方式中,一个或多个探针的远端是挠性的。消融导管可包括挠性远端。在一些实施方式中提供挠性或硬性可变的区域。在不同实施方式中,第一挠性部分被致动以具有第一弯曲形状,该第一弯曲形状被配置以共形于第一解剖结构弯处(例如,肝动脉分支的第一弯处),并且第二挠性部分被致动以具有第二弯曲形状,该第二弯曲形状被配置以共形于第二解剖结构弯处(例如,肝动脉分支的第二弯处)。

[0229] 在一个实施方式中,双极电极对被布置在与肝动脉腔基本上相切的位置,每个单

独的电极具有20度弧长,并且电极间距为10度。在一个实施方式中,弧长和电极间距被配置以递送热能至肝动脉腔1-3mm内的区域。两个电极的边缘的半径可足以降低电流浓度。在一些实施方式中,两个电极涂有非传导性材料的薄层,以降低电流浓度,使得能量通过电容耦合被递送至靶标组织。双极电极的弧长和间距可变化,以改变能量递送区域的形状和电极能量递送所产生的热损伤。

[0230] 在一些实施方式中,利用周围有源导体或接地导体来塑形电场。在一个实施方式中,接地针被定位在血管周,以将消融电流导向血管周围空间内的神经。在实现相同效果的无创实施方式中,高离子含量材料被灌注到门静脉中。在另一实施方式中,塑形电极利用经皮技术如经颈静脉肝内门体(TIPS)技术所用的经皮技术被定位在门静脉内。在一个实施方式中,第二塑形电极通过内窥镜被定位在胆管树中。

[0231] 在一些实施方式中,多个电极关于消融导管的中心轴线(例如,沿消融导管长)纵向间隔。在一些实施方式中,多个电极绕消融导管远端环周径向间隔。在一些实施方式中,多个电极纵向沿消融导管纵轴并且径向绕消融导管环周彼此间隔。在不同实施方式中,电极以各种其它样式(例如,螺旋样式、方格样式、之字形样式、线性样式、随机样式)定位。

[0232] 一个或多个电极可被定位以在待中断或调节的自主神经邻近的一个或多个靶标消融位点接触血管(例如,肝总动脉或肝固有动脉)的内壁(例如,内膜),从而提供血管内能量递送。在一些实施方式中,电极被偶联至可扩张的和可收缩的结构(例如,可自扩张的或可机械扩张的),以促进接触血管内壁。可扩张结构可包括线圈、弹簧、叉子(prongs)、尖齿(tines)、支架(scaffolds)、线、支架、球囊、和/或类似物。可扩张的电极可从导管远端或从导管环周表面展开。导管还可包括邻近电极的绝缘层或有源冷却元件。在一些实施方式中,不需冷却元件。在一些实施方式中,电极可以是针电极,其被配置以穿透血管(例如,肝动脉)壁以血管外递送能量,从而中断交感神经纤维(例如,肝丛)。例如,导管可采用血管内-至-血管外途径,利用具有压电元件的可扩张针电极。电极可以是一次性的或可重复使用的。

[0233] 在一些实施方式中,消融导管包括表面积为约2至约5mm²、5至约20mm²、约7.5至约17.5mm²、约10至约15mm²、其重叠范围、小于约5mm²、大于约20mm²、4mm²、或约12.5mm²的电极。在一些实施方式中,消融导管仅依靠直接血液冷却。在一些实施方式中,电极的表面积是减少血栓形成和内皮壁损伤的可用冷却的函数。在一些实施方式中,提供较低温度冷却。在一些实施方式中,采用较高表面积,从而增加向血管周围空间的能量递送量,包括约5至约120mm²、约40至约110mm²、约50至约100mm²、约60至约90mm²、约70至约80mm²、其重叠范围、小于5mm²、或大于120mm²的表面积。在一些实施方式中,电极包括不锈钢、铜、铂、金、镍、镍镀钢、镁、或任何其它恰当导电性材料。在一些实施方式中,使用传导率和温度之间具有倒数和高度非线性关系的正温度系数(PTC)复合聚合物。在一些实施方式中,利用PTC电极(如PTC电极,被描述于美国专利号7,327,951,其在此被引入本文作为参考)控制递送至靶标组织的RF能的温度。例如,PTC电极可在60°C以下的温度提供高导电性,和在60°C以上的温度提供显著较低的传导率,从而限制60°C以上能量递送对组织的影响。

[0234] 图10示例了自我修复型消融导管1000。自我修复型消融导管1000包括导管主体1005、针电极1010、和血管壁塞1015。在一个实施方式中,针电极1010被布置位于或接近导管主体1005的远端,并且用于加热组织(这可导致神经消融)。血管壁塞1015可被布置在针

电极1010周围,从而在针电极1010被推动进入或穿过血管壁时,血管壁塞1015也被推动进入或穿过血管壁。在收回自我修复型消融导管1000后,针电极1010在一些实施方式中完全收回,留下血管壁塞1015,从而塞住或堵塞针电极1010留下的孔。

[0235] 在用于血管外调节(例如,消融)的实施方式中,血管壁塞1015可包括布置在针电极1010上的水凝胶外套或涂层。在一些实施方式中,血管壁塞1015其远端以脆弱方式被胶合或以其它方式附着或固定至针电极1010,而且可足够细,因而其不阻碍针电极1010在被推入血管周围空间时的顺利通过。在一些实施方式中,在血管壁塞1015的近端穿出引导腔后,其无法被近侧牵拉。因此,在消融完成后,针电极1010从血管周围空间的移除使挤压状态的水凝胶外套留在针电极1010在血管壁中制造的孔中,从而形成塞,防止或降低血管泄露或破裂可能性。在一些实施方式中,血管壁塞1015由在暴露于组织时溶胀的水凝胶制成,如聚乙烯醇、或血栓形成材料,如在介入放射程序期间用于盘绕去除(coil off)非靶标血管的那些材料。

[0236] 图11示例了水凝胶涂覆型电极导管1100的实施方式。水凝胶涂覆型电极导管1100包括导管主体1105、消融电极1110、和水凝胶涂层1115。在一个实施方式中,消融电极1110附接于导管主体1105的远端,并且水凝胶涂层1115涂覆电极1110。

[0237] 在一些实施方式中,水凝胶涂层1115是先前干燥的水凝胶。在插入靶标解剖结构后,消融电极1110上的水凝胶涂层1115可从周围组织和血液吸水。从血液吸入的(或水凝胶涂层1115先验包括的)离子可赋予水凝胶涂层1115传导性,从而允许能量递送至组织。根据多个实施方式,水凝胶涂覆型电极导管1100在消融过程中需要较少冷却,因为水凝胶涂层耐受干燥。也可采用较小的导管尺寸,因为构造要求和构件数量可减少。在一些实施方式中,为了更好的阻抗匹配,电极阻抗复制天然组织阻抗。在一些实施方式中,可以进行水凝胶涂覆型电极表面的温度测量。

[0238] 在一些实施方式中,球囊导管包括导管主体和远侧球囊。导管主体包括腔,其被配置以连续地灌注盐水或其它流体到球囊中。远侧球囊包括绕远侧球囊环周间隔的一个或多个水凝胶部分。在一个实施方式中,如果使用盐水,任何从远侧球囊表面蒸发的水通过自球囊腔的扩散而得到补充,从而防止游离盐水进入血管界面和减少盐水灌注的任何不期望的效应。

[0239] 根据多个实施方式,肝总动脉、肝固有动脉和胃十二指肠动脉之间的分叉分支有利地被同时或顺序靶向(例如,利用RF能),因为供给肝脏和胰腺的交感神经大体上紧紧附着于这些动脉的壁或在这些动脉的壁内。其它动脉或血管之间的分叉可类似地被同时或顺序靶向(例如,利用RF能)。在一些实施方式中,使用与动脉壁对立的线圈状电极。

[0240] 图12A示例了单个消融线圈1200装置的的实施方式。单个消融线圈装置1200可被插入靶标血管系统和激活,以消融血管系统之内或周围的神经。为消融血管分叉,可能需要将单个消融线圈1200插入分叉的一条分支(例如,肝固有动脉分支)并消融该分支,然后将单个消融线圈1200插入分叉的另一条分支(例如,胃十二指肠动脉分支或者左或右肝动脉分支)并消融该分支。

[0241] 图12B示例分叉型消融线圈装置1250。分叉型消融线圈装置1250包括两个消融线圈,第一消融线圈1255和第二消融线圈1260。根据多个实施方式,分叉型消融线圈装置1250允许同时消融整个血管分叉。在操作中,可通过搭接第一消融线圈1255和第二消融线圈

1260(有效产生单个双螺旋线圈),将分叉型消融线圈装置1250插入至靶标血管系统。在达到靶标分叉后,可分离第一消融线圈1255和第二消融线圈1260,并将第一消融线圈1255插入靶标分叉的第一分支,和将第二消融线圈1260插入靶标分叉的第二分支。然后可同时消融靶标血管分叉(和分叉分支血管之内或周围的神经)的分支。

[0242] 在一些实施方式中,线圈状电极(例如,消融线圈装置1200或分叉型消融线圈装置1250)由记忆材料制成,如镍钛诺或任何其它形状记忆材料。在一些实施方式中,可通过一个或多个线圈状电极以不引起神经消融(暂时的或永久的)的方式递送能量。在一些实施方式中,递送的热剂量可在不引起消融的情况下调节神经。消融线圈可通过一个或多个导管递送。消融线圈可被偶联至导管,使得消融线圈可在靶标位置消融后被移除或被重新定位。可使用球囊电极或其它消融元件代替消融线圈。在一些实施方式中,可使用具有多个电极的单个球囊代替线圈状电极。带电球囊的部分可被定位在各分支中。在其它实施方式中,可用堵塞元件堵塞各分支,并且可灌注流体以产生湿电极效应,用于消融。

[0243] 在一些实施方式中,在以双极形式被定位跨越血管分叉部的两个消融元件之间递送能量,从而在可存在较高密度神经纤维的分叉部区域集中消融元件之间的能量递送和去神经支配。

[0244] 图13A-13C示例了球囊消融导管的实施方式。图13A示例了单球囊消融导管1300的实施方式,图13B示例了分叉型双球囊消融导管1325的实施方式,和图13C示例了分叉型球囊消融导管1375的实施方式。在不同实施方式中,球囊消融导管包括双极球囊导管。

[0245] 图13A的单球囊消融导管1300包括具有至少一个电极1310(例如,1个电极、2个电极、3个电极、4个电极、5至10个电极、10至20个电极、或多于20个电极)的电极球囊1305。图13A-13C显示的电极样式和构型示例了电极样式和构型的多种实施方式;然而,可按期望或需要使用其它样式和构型。在一些实施方式中,可使用高介电常数材料代替至少一个电极。单球囊消融导管1300可被插入靶标血管系统,然后膨胀和用于消融血管系统(从而消融血管之内或周围的神经)。为消融血管分叉,可能需要将单球囊消融导管1300插入分叉一条分支并消融该分支,然后从该分支收回单球囊消融导管1300,以及将单球囊消融导管1300插入分叉的另一条分支并消融该分支。

[0246] 图13B的分叉型双球囊消融导管1325包括第一电极球囊1330和第二电极球囊1335。第一电极球囊1330包括至少第一电极1340,第二电极球囊1335包括至少一个第二电极1345。在数个实施方式中,分叉型双球囊消融导管1325允许同时消融整个血管分叉(例如,所有分支)。在操作中,将分叉型双球囊消融导管1325插入血管系统,并推进至靶标分叉。在到达靶标分叉后,可使左电极球囊1330和右电极球囊1335膨胀,并将左电极球囊1330插入靶标分叉的左分支,右电极球囊1335插入靶标分叉的右分支(或反之亦然)。然后可同时消融靶标分叉。如上所述,第一球囊和第二球囊可包括多个电极,或在一些实施方式中,电极中的至少一个被高介电常数材料代替。一个或多个电极可分别连接至脉冲发生器。通过选择性地和/或顺序地同时激活一个或多个电极对,对周围组织的能量递送可相对于球囊位置唯一地指向靶标解剖结构。例如,现参考图13C,能量可指向电极1390A和电极1390B之间以在血管壁内产生集中损伤,或指向电极1390C和1390D之间以将能量递送集中于血管分叉部。

[0247] 图13C的分叉型球囊消融导管1375包括单个球囊,该球囊具有带有至少一个球囊

电极1390的左分叉1380和右分叉1385。在一些实施方式中,分叉型球囊消融导管1375每个球囊分叉包括至少一个球囊电极。电极可沿球囊间隔和分布以促进至少一个球囊电极在靶标分叉各分支中的定位。分叉型球囊消融导管1375以与分叉型双球囊消融导管1325相同的方式操作;然而,其可有利地允许血管分叉的分叉处更有效的消融。在一些实施方式中,分叉型球囊消融导管1375的球囊基本上是靶标分叉的形状,或被配置以共形于靶标分叉的形状。在一些实施方式中,分叉型球囊消融导管1375被配置用于具有3或4分支式分叉的血管(如肝总动脉、肝固有动脉和胃十二指肠动脉之间的分叉)。在一些实施方式中,可用堵塞元件堵塞血管分叉的各分支,并且可灌注流体以形成湿电极,用于消融。在不同实施方式中,利用本文描述的分叉部装置调节肝总动脉和胃十二指肠动脉的分叉部处或肝固有动脉进入右和左肝动脉的分叉部处的神经。

[0248] 电极球囊可用于消融(或以其它方式调节)靶标血管系统。在一些实施方式中,将电极球囊通过导管插入和膨胀,使得球囊接触基本上全部分叉内膜壁。在一些实施方式中,电极球囊是基本上椭圆形的。可采用两步法消融分叉的整个表面:第一,可将球囊置于分叉的一条分支(例如,肝固有动脉分支)的适当位置,膨胀,然后用于消融;第二,可将球囊收回,然后推进到另一分叉(例如,胃十二指肠动脉分支或者右或左肝动脉分支)中,膨胀,然后用于消融。在一些实施方式中,电极球囊包括外表面上充足密度的消融电极,该充足密度能够使接触电极球囊的整个内膜壁同时消融。在一些实施方式中,电极球囊表面上的消融电极以预定样式排列。在一些实施方式中,电极球囊表面上的消融电极被同时激活。在一些实施方式中,电极球囊表面上的消融电极是可单独管理的(例如,可致动的),从而允许按需消融选择性区域。在一些实施方式中,电极球囊上的至少一个电极是消融电极,并且电极球囊上的至少一个电极是感应电极(用于例如感应阻抗、温度等)。

[0249] 在一些实施方式中,电极球囊包括近侧电极和远侧电极,其被配置为可单独致动并且被配置以刺激模式、消融模式、和/或感应模式使用。近侧电极和远侧电极可被定位在两条不同的分支中(例如,近侧电极在肝固有动脉中,而远侧电极在胃十二指肠动脉中)。电极球囊可从定位在肝总动脉中的引导导管展开。在一个实施方式中,近侧电极被刺激,并且远侧电极被感应,并且如果识别了正确的领域(例如,散发至肝固有动脉而非胃十二指肠动脉的神经纤维),则近侧电极可被激活以消融。电极球囊可用于绘制和选择性地消融或以其它方式处理不同血管部分。

[0250] 在一些实施方式中,可利用圆电极球囊仅选择性地消融选定区域。在一些实施方式中,圆电极球囊具有与上述大约相同的电极性质,包括电极密度和存在至少一个消融电极。在一些实施方式中,圆电极球囊包括至少一个传感器电极或温度测量装置(例如,热电偶)。

[0251] 在一些实施方式中,使用电介质消融球囊。电介质消融球囊可与本文描述的其它电极球囊实施方式具有相同的形状特征。在一些实施方式中,电介质消融球囊其外表面包括至少一段高导性材料。在一些实施方式中,电介质消融球囊的使用包括通过本文描述的方法将电介质消融球囊推进到靶标血管中的位置,和膨胀电介质消融球囊,以使其外表面接近靶标血管的内膜壁。在一些实施方式中,然后将微波发生器置于对象身体表面近处,并将微波从微波发生器导向对象体内的电介质消融球囊,使得微波与相互作用至少一段高导性材料以生热,并且使得产生的热使接近至少一段高电容率材料的区域(例如,血管壁表

面)热消融。在一些实施方式中,电介质消融球囊其外表面包括多(例如,2、3、4或多于4)段或部分的高导电性材料。

[0252] 在一些实施方式中,涉及肝动脉内堵塞的消融程序可比非其它动脉应用更低功率和更长持续时间的消融。由于肝脏的双源血液供给(如上所述),这种治疗可以是唯一可能的。肝动脉的球囊消融可采用长时间完全堵塞,这出于安全原因(例如,为避免可能的缺血致中风)其它位置在以前是不可能的或在以前从未尝试过的。在一些实施方式中,可将球囊膨胀并用于约1至约10分钟、约10分钟至约20分钟、约20分钟至约60分钟、约15分钟至约45分钟、约10分钟至约40分钟、约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约35分钟、约40分钟、约45分钟、约50分钟、约55分钟、约60分钟范围内的消融。根据多个实施方式,较长的消融时间可具有几个优点。第一,较长的暴露时间意味着可采用较低治疗温度,因为组织和神经死亡是温度和时间的函数。在一些实施方式中,采用约30℃至约80℃、约40℃至约70℃、或约50℃至约60℃范围内的温度。在一个实施方式中,采用大于45℃和小于60℃的温度。

[0253] 在一些实施方式中,在集中(靶标神经所在)外膜水平的RF能和加热时,通过经球囊腔(从而保持内膜冷却)灌注低温冷却剂,可同时保护动脉腔。第二,球囊堵塞可有助于提高布置在球囊外侧上的电极和动脉壁之间的接触和接触压力。第三,球囊堵塞可挤压动脉壁组织,从而减少电极(一个或多个)与靶标神经的距离,这提高了对靶标神经热能递送的效率。第四,通过使用球囊导管,可需要较少对比剂/成像剂,因为堵塞装置被牢固且精确地定位(并且一旦就位就保持该位置),并充当装置和治疗布置的可靠标识。另外,当球囊啮合血管壁时,完全避免加热血液(因为能量从电极(一个或多个)被直接传递至血管壁,而不直接接触血液),从而降低蒸气气泡形成或血栓形成(例如,凝块形成)的风险。

[0254] 图90A和90B示例球囊导管的实施方式。球囊导管可有利地被配置以提供冷却一个或多个电极的流,电极(一个或多个)不接触或不需要接触血液。在一些实施方式中,球囊是C形球囊,如图90A和90B所示,具有围绕大部分球囊环周的可膨胀区域9002和占球囊总圆周的小于1/18(或可选地,小于1/10、小于1/12、小于1/14、小于1/16、小于1/20、小于1/22、小于1/24、小于1/25)的小不可膨胀区域9004(例如,“腹区(webbed region)”),从而使球囊在膨胀后保持基本上圆形。多个电极可沿球囊纵轴布置在不可膨胀腹区上,被配置以递送RF能至肝动脉或其它靶标血管或组织。图90所示设计的C形球囊限定膨胀后可允许血液流动穿过的腔。在一个实施方式中,腹区的薄膜提供电隔离,以确保施加的RF能被基本上递送至靶标组织(因此递送至肝动脉或其它靶标血管或组织周围的神经),而不流失至血液。在一个实施方式中,图90A和90B示例的球囊设计有利地提供依靠腹区薄膜提供的有限热绝缘的血液冷却电极的能力,从而增加可递送至靶标组织的有效功率。

[0255] 图91示例图90A和90B的C形球囊电极设计可如何附接于介入导管。在一个实施方式中,C形球囊的可膨胀区域9002与膨胀歧管9003流体连通,膨胀歧管9003可被布置在介入导管的轴杆近侧。膨胀歧管9003可限定腔9004,腔9004截止于被配置附接于导管的凸缘9006。可利用适当的附着手段(例如,UV固化粘合剂、RF焊接、粘合剂、热封)使膨胀歧管9003的凸缘9006附着于沿导管一部分或基本上全长布置的侧出口(side-exiting)腔,从而允许导管腔和C形球囊9001的可膨胀区域之间流体连通。为使C形球囊9001在结构上附接于导管,可提供多个支柱。在一个实施方式中,支柱由弹性材料如镍钛诺形成,并向趋于使球囊扩张成圆柱形的位置偏置。可利用任何适当的手段使支柱接合至导管和C形球囊。在一个实

施方式中,支柱被二次成型到导管中,并被胶合至球囊9001。

[0256] 图92A-92C显示了制造C形球囊和电极的示例性方法。球囊可用两片扁平或基本上扁平的原料(例如,厚度约0.003”的聚氨酯片材)制造。可将这两层利用适当的技术(例如,RF焊接、粘合剂、热封等)在示例区域中粘合,然后滚压并密封到圆柱体中,形成不可膨胀的腹区。在一个实施方式中,利用挠性电子制造技术(例如,“Flextronics”)形成腹区9004,在此电极被层压在两电介质层如聚酰亚胺之间。然后可将Flextronics带附着于薄膜球囊结构各边缘,形成圆柱形的C形球囊。

[0257] 图97A和97B示例图90A和90B的球囊导管的另一种安排。在一个实施方式中,能量递送导管9700包括灌流球囊9705,其能够堵塞血管腔和重新导向血流穿过灌流腔9710。灌流腔9710提供引导血流经过灌流腔9710内暴露的电极表面的恒定直径流路,从而允许更可预料的冷却效果。本文描述的导管实施方式可与经线法、快速交换法或可操纵导管法联合使用。

[0258] 在导管9700的远端,无创挠性末端9720被包括在灌流腔9710的远侧开口9725上或邻近。在一个实施方式中,远侧末端9720的近侧是球囊附接区域9730,在此灌流球囊9705附接于灌流腔9710。球囊附接区域9730可有利地被优化以提供平滑的挠性过渡。在不同实施方式中,通过粘合剂或热接合或结合方法和材料附接灌流球囊9705。球囊附接区域9730可包括灌流腔9710和/或导丝腔的全部或部分环周。球囊材料可以是柔性型或非柔性型。球囊9705可由单一材料制成,或包括多层不同材料或多级相同材料。类似地,球囊9705可由聚合物掺合物形成。

[0259] 球囊9705的形状可以是锥形的或不同心的。横截面形状的范围可以是圆形至新月形。根据多个实施方式,球囊9705形成和附接于灌流腔9710,使得其堵塞天然血管腔,并保持电极接触血管壁。扩张状态的球囊直径可在约2mm至约10mm范围内(例如,2mm至8mm、3mm至6mm、4mm至10mm、和其重叠范围)。

[0260] 在一些实施方式中,至少一个电极9715位于灌流腔9710的身长内。电极9715可被布置或被定位,使得电极9715的外侧能够接触血管壁,并且内侧(例如,暴露在灌流腔9710内的一侧)是齐平的(flush)或在灌流腔9710的内径形成的腔内。一个或多个电极9715通过导线连接至外部能量源,如RF发生器。电极9715可被分别控制或联合控制以独立或同时递送相同或不同水平的能量。

[0261] 电极位置近侧是第二球囊附接点或区域9735。材料和接合方法可被有利地选择以优化挠性过渡。附接点或区域9735的横截面包含球囊9705、灌流腔9710、膨胀腔、导丝腔、和/或导线。第二球囊附接点或区域9735近侧是灌流腔出口或开口(未显示)。灌流腔9710的长度可在约5mm至约80mm范围内(例如,5mm至40mm、10mm至50mm、20mm至60mm、30mm至80mm、5mm至20mm、或其重叠范围)。球囊长度可大体上短于灌流腔9710的长度。灌流腔9710可通过绝缘层与电极9715绝缘,以避免电极9715与血液直接接触,如结合图90A和90B描述。

[0262] 在灌流腔近侧开口近侧或相应于灌流腔近侧开口,可优化导管构造的挠性、扭矩和推力能力,同时保持用于球囊膨胀、导丝容纳、和/或导线路径的一个或多个腔。

[0263] 在一些实施方式中,手轴杆或歧管(未显示)在近侧位于轴杆上,该轴杆能使导线连接至能量源(例如,RF发生器)、附接至球囊膨胀装置,和/或访问导丝腔和/或偏转远侧可操纵节段的机构。

[0264] 在快速交换实施方式中,导丝端口可位于远侧末端近侧10至20cm。在一个实施方式中,导丝端口被构建以保持抗扭结的挠性过渡(flexibility transition),同时有效传递推力至远侧组合件。在导丝端口近侧,轴杆可由包裹在聚合物中并且包括膨胀腔的海波管构成,并且保护导线。

[0265] 在一些实施方式中,近侧灌流腔开口近侧的轴杆包括膨胀腔,包含隔离导线的腔、导丝腔、牵拉丝和/或包封或包裹上述腔聚合物。聚合物套或鞘可以是挤出型或沉积成型型管或经回流以缩小轮廓的热塑性材料。在一些实施方式中,导管是可操纵的,并且包含可偏转远侧组合件的牵拉丝组合件,如本公开其它部分描述。

[0266] 球囊消融导管系统可有利于使肝动脉分支周围(例如,其壁内,如其内膜、中层或外膜内)的神经去神经支配,其有利之处可在于肝动脉可被一个或多个球囊堵塞,然后可使冷却剂在消融区域中循环(例如,通过球囊腔)。在不同实施方式中,球囊消融导管有利地促进较高功率净能通过较大电极表面积(例如,通过球囊上可包括的大电极尺寸实现)和增加沉积时间(这可通过较长时间堵塞通向肝动脉的流的能力实现)。在一些实施方式中,甚至在通过较高功率增加能量密度的情况下,通过冷却剂流降低了内皮壁损伤风险。因此,由于在肝动脉腔上至1mm处保持低于超热温度,采用的功率能量递送(例如,约40至50%较高功率)可高于其它血管或器官去神经支配的去神经支配系统,而无肝动脉内皮区域损伤风险。

[0267] 在一些实施方式中,利用积极冷却型球囊导管消融靶标血管系统。可利用足以递送高流量冷却剂至冷却元件的泵来促进积极冷却。在数个实施方式中,将适当冷却剂流速(例如,约100和500mL/min之间)递送到4-6Fr球囊导管中以保持适当温度的驱动压力范围在约25和约150psi之间。可在球囊内部实际温度的基础上调节流速。在一些实施方式中,球囊中的期望冷却剂温度在约5℃和约10℃之间。在一些实施方式中,球囊中包括温度测量装置(例如,热电偶),以始终监测冷却剂温度。可基于冷却剂期望温度和实际温度之间的差异增加或减少泵输出。

[0268] 图106示例积极冷却型球囊导管10600的实施方式。球囊导管包括具有腔的主轴杆10602、偶联至主轴杆10602远端并与腔流体连通的球囊10605、围绕球囊10605环周布置的多个电极10610、偶联至电极10610并延伸至主轴杆10602近端的电极引线10612、和出口管10615。非传导性冷却剂溶液可通过泵(未显示)被泵送到球囊10605的进口中,并且非传导性冷却剂溶液可通过出口管10615离开球囊10605。主轴杆10602可包括绝缘鞘或罩10620以防止热传递。非传导性冷却剂溶液可有利地为球囊10605上的电极10610提供冷却,同时还使邻近组织隔离RF能。

[0269] 图107A-107C示例被配置以为球囊导管10700的电极10710提供冷却的球囊导管10700的另一实施方式的远端部分。在示例的实施方式中,球囊导管10700是包括球囊10712的管,球囊10712在冷却剂灌注时扩张,拉紧内隔膜10715,内隔膜10715将冷却剂流10714(箭头示例)从至少一个进口引导至至少一个出口。电极10710中心的圆形表面可包括导热表面10720,而导管1700的其余部分可包括绝热材料,其被配置以防止冷却剂10714在经过靶标消融区域时升温。当用冷却剂灌注冷却球囊10712时,球囊10712扩张,从而将电极10710和冷却球囊10712抵靠血管壁挤压。在一个实施方式中,冷却剂冷却靶标消融区域的血管壁,从而防止或降低血管壁过度损伤可能性。

[0270] 根据多个实施方式,在血管消融过程中小心监测和控制电极和血管壁温度。在数

个实施方式中,限制或降低动脉壁的温度以避免血管痉挛、血栓形成、和狭窄。在不同实施方式中,影响电极和接触组织的对流冷却的能力可特别有利。电极温度可影响损伤深度。在一些实施方式中,影响电极冷却的主要机制是源自经过电极和接触的血管壁的血流的对流冷却。肾动脉消融的流速为550mL/min。通过肝总动脉的流为~100-200mL/min(例如,150mL/min),明显慢于消融在最低限度或无电极冷却的情况下进行时肾动脉的一般流速(~550mL/min)。由于肝动脉内流速低和/或可变,本文提供以增加电极冷却为目的的方法和系统。图33示例肝总动脉中流速降低时血管内消融的挑战的实例。图33示例RF加热随着与电极表面的距离增加而减少的作图。在一些实施方式中,电极表面的加热减少需要降低总功率,其可导致治疗靶标(例如,肝脏神经或其它周围神经)的加热减少。

[0271] 在一个实施方式中,增加治疗靶标处电极和接触组织周围的质量流速,如例如图34A-34C所示。例如,通过缩小电极周围的横截面(例如,通过用塞或其它阻挡或堵塞装置部分地堵塞血管),平均流速增加和峰速流线靠近电极和接触组织移动,如图34B和图34C的横向剖面所示。图34A和34B的阴影示例流体速度——阴影越重,流速越高。如示,通过至少部分地堵塞流动,经由未阻挡或未堵塞的流动增加电极邻近的血流。图34C示例血管(例如,肝动脉)内阻挡或堵塞元件3405的纵向剖面。阻挡或堵塞元件3405可具有至少基本上对准电极3415的开口或槽口或凹陷3410。具有对准的开口3410的阻挡或堵塞元件3405可使电极3415下游的流线密度比电极3415上游更密。增加的血流可导致电极3415的冷却增加。

[0272] 在一个实施方式中,阻挡元件(例如,球囊)有效施加尽可能接近电极的反作用力(在一个实施方式中,沿电极和组织表面接触所限定的表面的垂直方向)。在一个实施方式中,球囊被布置与电极正相对。为限制球囊由于人为膈运动在动脉内的运动,球囊可由球囊和动脉组分之间具有较高摩擦系数的材料如内皮组织组成。在一个实施方式中,球囊由硅酮组成。

[0273] 在不同实施方式中,球囊被配置以堵塞至少50%动脉横截面。适当的范围可包括50-60%、50-70%、50-80%、60-80%、和70-90%堵塞、或其重叠范围。

[0274] 图96A和96B示例被配置以递送RF能的球囊导管9600的实施方式。在一个实施方式中,导管由聚合物轴杆9605组成,聚合物轴杆9605具有沿部分或基本上全长布置、近端部分与压力源连通(例如,能够在导管远端的球囊内产生0-600mmHg之间)的腔9610。在一个实施方式中,腔9610穿过轴杆9605的横向表面存在于轴杆9605远侧末端附近。如示,球囊9615围绕腔出口和部分轴杆布置。在不同实施方式中,球囊9615围绕轴杆9605的大部分(例如,大于30%、大于40%、大于50%、大于60%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、或约90%)环周布置。

[0275] 在一个实施方式中,球囊9615围绕轴杆9605未被电极或其它能量递送元件覆盖的整个环周布置。在一个实施方式中,球囊9615可沿轴杆9605的远侧部分扩张至1mm-8mm的直径(例如,1mm至5mm、1mm至4mm、2mm至5mm、3mm至8mm、1mm至6mm、4mm至8mm、或其重叠范围),并且被布置围绕5mm至30mm的长度(例如,5mm至20mm、5mm至15mm、10mm至20mm、10mm至30mm、5mm至25mm、15mm至25mm、20mm至30mm、或其重叠范围)。在一个实施方式中,在与球囊9615基本上相对处,将电极(例如,半圆柱形电极)或其它能量递送元件9620结合或以其它方式固定至轴杆,并与穿过腔或沿导管9600外表面铺设的线(例如,热电偶丝)电连通,该线连接至RF发生器和热电偶(例如,T型热电偶)读取电路,以允许递送RF能和评估电极或组织

温度。在一个实施方式中,电极9620被定位在导管9600远侧末端1cm内。在一个实施方式中,电极9620有利地与导管表面平齐或基本上平齐。

[0276] 在一些实施方式中,当血管腔被基本上堵塞时,达到靶标电极温度所需的功率与不堵塞构型相比较,增加了能量递送效率。

[0277] 现参考图35A-35C,堵塞或阻挡元件的一个实施方式是结合至导管轴杆3510远端和总导管(例如,包括电极或其它激活元件)的远侧点的柔性球囊3505(例如,由硅酮,聚氨酯、或其它适当的柔性材料制成)。在一个实施方式中,部分球囊环周弧3515受跨越球囊轴向长度显著距离的、柔性较小的材料(例如,PEBAX、尼龙、PE、镍钛诺、不锈钢、或其它适当地柔性较小的材料)约束。在一些实施方式中,导管的约束部分(section或portion)是导管轴杆的延伸,并且可被构建以使其可弯曲。在示例的实施方式中,约束部分包括物理设计元件,如槽口或弯曲状区域3520,从而允许弯曲。

[0278] 如图35B所示,在球囊3505膨胀过程中,球囊材料将均匀扩张,直到其除约束部分附近外处处碰到血管壁。在一些实施方式中,虽然约束部分会径向移出,但约束部分将仍限制柔性球囊3505,从而在约束部分弧3515的任一侧上产生血管(例如,动脉)壁和球囊3505之间的间隙。这种间隙的尺寸可取决于压力(因为其与柔性球囊的扩张相关)。在一些实施方式中,通过在半柔性管内扩张柔性球囊(具有约束弧)并且目视测量或作为流体阻力的函数测量横截面的实验,将间隙尺寸表征为球囊压力的函数。

[0279] 在不同实施方式中,间隙的横截面有利地小于天然血管横截面,从而增加该横截面的流体速度。在一些实施方式中,横截面中点(例如,最高速流线区域)将靠近约束弧3515移动。

[0280] 在一些实施方式中,在球囊3505膨胀时,其均匀扩张——除导管材料带周围外,在此其不得不弯曲(需要更大压力来拉伸该区域的材料)。通过一定范围的压力,球囊3505可扩张以压向对面的血管壁,同时在电极周围留下间隙。在不同实施方式中,该压力范围可通过实验限定。

[0281] 在一个实施方式中,通过导管近端的注射器膨胀球囊3505。医生或其它临床医生可利用他/她的触觉(和可能地,注射器中的压力计)自行膨胀球囊,和调节施加的压力。在一个实施方式中,压力通过释放阀或在膨胀球囊前置于注射器的设定体积来限制。在一个实施方式中,球囊成为施加电极力的机构,并且该机构具有触觉反馈(例如,注射器)。球囊可用冷流体填充,以提高总体冷却效果。

[0282] 在不同实施方式中,将电极(一个或多个)结合(例如,利用二次成型(overmold)的物理结合、利用粘合剂的化学结合、或其它适当的结合方法)到约束部分上。电极(一个或多个)的线(一个或多个)可在约束部分外部、约束部分内或约束部分内部延伸。在一个实施方式中,约束部分由电路封围材料内嵌入线(一个或多个)和电极(一个或多个)的细挠性电路制成。

[0283] 根据多个实施方式,可增加电极或电极的热近处(thermal proximity)区域的表面积。温度增加可增加电极长度或直径来实现,因为根据牛顿定律,对流冷却与表面积成比例。在一个实施方式中,增加电极表面积通过增加翅片3605或热连接电极至导管3610的另一部分(如图36所示)来实现。在不同实施方式中,导管3610的翅片区域可与电极直接电连通,或通过电介质薄层与电极电隔离。根据多个实施方式,电绝缘(例如0.001"聚酰亚胺薄

层)不显著减少翅片区域和电极之间的热连通,因为通过薄层材料的热传导速率大于通过较厚材料的热传导速率。

[0284] 在不同实施方式中,代替翅片,电极表面也可具有微结构,例如喷丸式(bead-blasted)、微裂纹式(microfractured)、或蚀刻式。在一些实施方式中,将小焊料凸点焊接或铆接到电极表面上。在一个实施方式中,金或其它射线不透型材料焊料凸点特别有利于增加电极的射线不透性。

[0285] 在一个实施方式中,通过如下增加电极冷却:有效增加血管腔表面积(相对于增加电极表面积),从而增加组织至血液的热传递速率。在图37显示的实施方式中,增加组织至血液的热传递速率通过如下实现:布置热导垫3705接触电极3710周围的组织。例如,可在给予消融能量前展开支架或圈。可展开的支架或圈可使导热结构(例如,“垫”)布置在消融位点周围。在一个实施方式中,垫3705是由明胶、水凝胶、或其它高导热性材料组成的预成型结构。为防止组织的非靶向消融,可需要使垫3705与电极电绝缘。电绝缘可通过如下实现:通过精确布置电极3710或布置引导机构如漏斗,在电极3710和导垫3705之间留有空间(从而防止垫3705和电极3710之间接触)。电绝缘还可通过如下实现在垫3705的暴露于电极3710的表面上布置电绝缘体薄层。也可将电绝缘层附于电极3710和垫3705之间的导管。

[0286] 根据不同实施方式,垫具有大表面积会是有利的。翅片,如图36显示和描述,是增加表面积和增加散热的一种方式。

[0287] 在一些实施方式中,利用冷灌注技术(例如,直接注入血管的冰盐水)或利用冷球囊预冷消融区域。在一些实施方式中,也可在预冷期间限制血流,以增加停留时间和实现期望的热传递。消融区域的预冷可有利地降低消融初始温度,和允许局部递送更高功率,从而实现更大幅的温度梯度和更深入更严密的损伤。预冷还可导致冷却区域的传导率降低,使功率进一步集中于局部加热的区域。在一个实施方式中,将具有一个或多个电极的球囊插至血管或器官(例如,肝总动脉内)内的靶标消融位点。在开始通过一个或多个电极消融前,可通过球囊使冷却剂循环一段时间(例如,20-60秒、30-50秒、20-40秒、30秒)。在一些实施方式中,靶标消融位点的预冷可有利地允许递送比不预冷靶标消融位点更高功率水平的消融能,从而允许更深更窄的损伤形成。

[0288] 在一个实施方式中,通过降低血液温度来增强电极和/或组织冷却,从而通过增加血液与电极和周围组织之间的 Δ 温度来增加热传导。在数个实施方式中,电极和/或组织冷却将热电器件布置在导管上和电极近侧来实现。应用珀尔帖效应,可利用通过两个不同导体的接合而驱动电流从接合点除热(冷却)。由于导管以顺行方式插入肝动脉,血液沿导管流向电极(或消融位点)。在一个实施方式中,电极近侧的导管区在消融(其它)位点上游,并且在血液到达消融位点前沿导管冷却血液。在一个实施方式中,多个热电冷却装置(例如,MD03系列或MDL06系列)被布置在导管中、电极近侧,并用于冷却血液。由于增加了热电位点的热传导会提高热电元件的效率,可布置热电元件以最大化表面积(例如,翅片),最小化壁厚,和/或最大化最高速流线附近位置。在一些实施方式中,利用消融位点上游的冷流体注射代替热电元件,来实现降低消融位点血液温度的相同目标。

[0289] 在一些实施方式中,利用盐水超生理流动导管增加靶标动脉(例如,肝总动脉)内的流体流动。图38A和38B示例盐水超生理流动导管的示意性实施方式。图38A示例被配置以提高电极-血管接触位置的顺行流动控制(例如,约500mL/min)的盐水超生理流动导管的

实施方式。图38B示例被配置以提高经过电极-血管接触位置的逆行或逆向流动的盐水超生理流动导管的实施方式。在一个实施方式中,血管流可在电极近侧或远侧被部分或全部阻止,和/或可采用较低功率。盐水流可导致血管内的流动增加2、3、4、5、6倍或更多倍。在一个实施方式中,流动传感器被布置于导管远侧末端,以提供对流冷却速率的反馈,从而可实现期望的温度。

[0290] 根据多个实施方式,高速血流从血管较高流量区域(例如,中心)重新导向至血管壁(或与血管壁接触的电极)增强了消融过程中生成的热的去除。图108A-108D示例了被配置以将高速血流从血管中心重新导向或转向与血管壁接触的电极的装置的实施方式。图108A示例可膨胀锥形体10805的实施方式,其可被布置在电极10810上方,以将流(flow)重新导向电极10810。在一个实施方式中,可膨胀锥形体10805可通过单独导管被引入和递送至该位置。锥形体10805可被膨胀以在锥形体10805周围提供血流空间,并且可被定位在血管中心,从而导致沿血管壁高速层流,从而冷却电极10810和血管腔。图108B-108D示例被配置以使流转向导管10825(例如,探针或轴杆)远端的电极10810的漏斗10820的实施方式。图108D是图108C的横截面视图。漏斗10820可通过电极10810附近位置的接头或铰链被固定或偶联至导管10825(但可按期望和/或需要使用其它偶联技术)。漏斗10820可被配置以收集血管中心的较高速血流,并将该流转向以直接越过电极10810。在一些实施方式中,漏斗10820包括挠性材料。血流增加所提供的冷却可在不导致烧焦或痉挛的情况下促进更深损伤形成,可降低过度浅表损伤的可能性,并且可在消融过程中提供更多控制。在一个实施方式中,瓣片(flaps)可将流捕获并转向经过电极以增强冷却,和定向电极朝向血管(例如,动脉)的上游位置。瓣片可使电极被流定向抵靠血管壁,从而增强或实现壁接触。在一个实施方式中,近侧导管轴杆可极具挠性,以实现横向极端曲折。流定向的壁接触可在期望在急弯处进行神经调节(例如,消融)的情况下实现电极的接触。在一个实施方式中,可制造“杯”用于血液捕获,从而实现流定向的导向和流定向的壁接触。

[0291] 根据多个实施方式,将通向靶标血管(例如,肝总动脉)的那些分支之外的主血管分支部分或全部堵塞,以增加靶标血管的血流。例如,可在肝总动脉治疗过程中暂时堵塞左胃动脉和脾动脉(其是离开肝总动脉起点上游的腹主动脉的分支),以增加通过肝总动脉的血流,从而增强电极冷却和降低痉挛、成槽和烧焦可能性。在一些实施方式中,分支血管的部分或全部堵塞可通过引导导管提供。引导导管可被改动,增加可延伸和可调节板,该可延伸和可调节板可在引导导管插入和移除过程中被收回和在引导导管被推进至靶标血管邻近的适当位置(例如,肝总动脉起点邻近的腹主动脉内)后被展开。在引导导管到位后,该板可被展开和定位以堵塞靶标动脉上游的分支动脉的部分或全部入口,从而增加进入靶标动脉的流量,进而增强电极和动脉壁的冷却。

[0292] 根据一些实施方式,利用掩藏和/或隔离式电极设计来防止冷却。图39示例掩藏电极以使电极基本上隔绝动脉内血流的冷却的实例,从而增加电孔径(electrical aperture)。在一些实施方式中,电极可被推向动脉壁或推入动脉壁中层,以在内膜和中层之间产生“假腔”,从而将电极与血流隔离。在一个实施方式中,可采用这样的扁平或基本上扁平的电极:其被布置使得电极平行于或基本上平行于血管壁,从而将电极与血流导致的冷却隔离。在一个实施方式中,电极包括指样电极,其中半球被绝缘物覆盖以防止血液冷却。

[0293] 肝动脉解剖结构大体上比其它区域的其它血管的解剖结构更加曲折和多变。在曲折肝动脉解剖结构中保持电极或其它能量递送元件的良好接触可能很难,并且可能需要使用不同于现有导管装置的导管装置进行神经消融。图14A和14B示例了可有利地促进电极或其它能量递送元件与曲折肝脏血管解剖结构的动脉内壁接触的低轮廓消融导管1400的实施方式。低轮廓消融导管1400包括内部电极元件1410和外鞘1415。内部电极元件1410可包括可以可逆偏转的、预成形的、包括弹性(例如,形状记忆)材料的圆柱形轴杆,和至少一个电极1420。在一个实施方式中,外鞘1415包括具有腔的引导导管。内部电极元件1410可被配置为在外鞘1415的腔内递送,并且相对于外鞘1415是可平移的,使得内部电极元件1410可被驱逐出外鞘1415远端和收回其内。在一个实施方式中,内部电极元件1410在被推进外鞘1415的远端外时呈现大体上偏转的(例如,离轴的)构型,如图14B所示。在这种无约束状态下,内部电极元件1410的远端偏离电极近侧部分限定纵轴的。当内部电极元件1410被收回到外鞘1415内时,内部电极元件1410弹性变形,呈现外鞘1415的腔的基本上直线形所限定的基本上直线形,如图14A所示。在一些实施方式中,当内部电极元件1410被驱逐出外鞘1415远端时,内部电极元件1410的远端部分偏转以接触血管壁(例如,动脉壁)。无约束状态下的内部电极元件1410的远端的形状可预成型以确保与血管壁的接触。

[0294] 在一些实施方式中,外鞘1415的直径小于约4mm、小于约3mm、小于约2mm、或小于约1mm。在一些实施方式中,内部电极元件1410包括轴杆,该轴杆至少部分由记忆材料如镍钛合金材料形成。内部电极元件1410可具有基本上等于外鞘1415的外径的外横截面尺寸,或可具有小于或大于外鞘1415的外径的外横截面尺寸。在一些实施方式中,当内部电极元件1410滑到外鞘1415外,经过处于或接近其远端预成型台阶1425时,处于或接近远端的台阶1425将内部电极元件1410的远端表面布置远离外鞘1415的天然轴线。在一些实施方式中,内部电极元件1410远端附近的台阶1425将内部电极元件1410的表面布置在与外鞘1415外表面大约相同的平面和外鞘1415中心至外鞘1415外表面的直径的大约二倍之间。在一些实施方式中,外鞘1415是可偏转的。

[0295] 在一些实施方式中,调节远端附近的台阶1425产生的离轴偏转的量级,以满足不同解剖结构的需要(例如,远端附近较大台阶用于较大血管,和远端附近较小台阶用于较小血管)。在一些实施方式中,内部电极元件1410是可交换的,并且可用不同尺寸参数的不同内部电极元件代替。可在试剂盒中提供不同尺寸的内部电极元件或不同预成型形状的电极元件,并且可在评价患者解剖结构(例如,通过CT法、荧光检查法、或超声成像法)后选择适当的内部电极元件。在一些实施方式中,在导管主体内转动内部电极元件1410。

[0296] 在一些实施方式中,内部电极元件1410的至少一个电极1420包括一个或多个单极的、双极的或多极的电极(额外预成型电极的添加可实现双极和多极RF能递送)。电极的任意组合可被引入内部电极元件1410的设计,以制造任何期望性质的导管。

[0297] 在一些实施方式中,内部电极元件1410的轴杆包括绝缘元件以防止热从内部电极元件1410的部分传走或电绝缘内部电极元件1410的部分。在一些实施方式中,绝缘元件是由聚酰胺、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚乙烯、或任何其它高电介质材料组成的管路、涂层或热收缩结构。绝缘元件可包括一个或多个开口,以暴露内部电极元件1410的远端部分的部分。在一些实施方式中,无论期望哪种几何形状,都通过选择性移除绝缘元件,利用绝缘元件来限定具体电极几何形状。在其它实施方式中,内部电极元件1410包括形状记忆聚合物或形

状偏置聚合物,其中布置一个或多个电极引线。在一个实施方式中,低轮廓消融导管包括与形状记忆电极脊共挤出的导管,其中挤出的导管提供电绝缘。在一个实施方式中,至少一个电极1420包括球形电极。在一个实施方式中,内部电极轴杆的远端包括一系列电极。

[0298] 在一些实施方式中,低轮廓消融导管1400包括消融导管远端附近侧部的径向窗或槽。在一个实施方式中,内部电极元件1410的远端被配置以径向展开到窗或槽外。在一个实施方式中,消融导管1400的腔包括上通至径向窗或槽以将内部电极元件远端导向径向窗或槽外的斜面。

[0299] 根据多个实施方式,低轮廓消融导管1400有利地提供这样的装置:包括低轮廓(例如,小外横截面尺寸)和利用相同的机构致动电极偏转以及电极本身,从而减少专用构件的数量。低轮廓消融导管的内部电极1410还可有利地被至少部分地部署,以通过提供用于在导管插入过程中“钩挂”血管分支或导航曲折血管的多种末端弯曲选择来促进导航。根据多个实施方式,低轮廓消融导管1400有利地促进与血管壁牢固而连续的接触,从而实现基本上恒定电压,以保持期望的电极末梢温度。

[0300] 图14C-14K示例能量递送装置的不同实施方式,其被配置以促进能量递送元件(例如,电极)抵靠血管壁(例如,肝总动脉壁)的接触保持——不论是否因呼吸或血流而运动。

[0301] 图14C-1和14C-2示例消融导管系统1400C的实施方式,其包括轴杆1401,轴杆1401具有一个或多个可扩张的血管内结构1402,可扩张的血管内结构1402被配置以在扩张后扩张到接触血管壁。消融导管系统1400C可有利地用于提供包括电极末端导管的实施方式的血管定中心(centering)。在一些实施方式中,可扩张结构1402允许血流受到最小限制,同时支持电极1404用于受控垂直呈递至期望治疗位点。可扩张的血管内结构1402可包括由多个主叶或尖齿形成的支架、框架或篮架,该主叶或尖齿由挠性、耐久性和/或弯曲弹性材料(如镍钛诺、因康镍合金或其它形状记忆材料)构成。在一个实施方式中,结构1402从未扩张状态至扩张状态的扩张涉及通过收回牵拉丝进行挤压、或按透视法缩短。如在示例的实施方式中所示,轴杆1401可包括两个可扩张的血管内结构1402。电极末端导管可包括具有电极末端1404的圆柱形探针或管,该电极末端1404被推进穿过轴杆1401的腔并穿出轴杆1401的端口或侧开口1403。在一个实施方式中,电极末端1404被推进穿过轴杆1401的腔,直到其到达定位在可扩张血管内结构1402之间(例如,其之间的中点)的偏转斜面,该偏转斜面迫使电极末端1404穿出相对于轴杆1401的纵轴90度角的轴杆1401的端口或侧开口1403直到电极末端1404接触血管壁。

[0302] 图14D示例消融导管系统1400D的实施方式,其包括双腔导管1411。双腔导管1411的远端包括可扩张结构1412和电极1416。在示例的实施方式中,可扩张结构1412通过从其中一个腔的近端延伸至远端的可扩张结构1412的牵拉丝1414被机械地扩张。可扩张结构1412可有利地包括支架或篮架,该支架或篮架具有开放样式,促进血液在支架或篮架处于扩张状态时自由、无限制的流动。可扩张结构1412可具有这样的构型:结构1412能够在具有不同直径的多个靶标血管内展开和固定任何(例如,目的是制造损伤)而不受呼吸或血流导致的运动(例如,活塞样轴向运动)影响,从而在能量递送过程中提供一致而集中的电极壁接触。作为使用方法的实例实施方式,操作人员可将双腔导管1411被置于靶标血管中,在靶标血管内将其推进至靶标位点,和利用机械牵拉丝1414展开可扩张结构1412。可通过电极1416递送能量。在能量循环完成后,可收回可扩张结构1412,并可将导管1411撤回或移至

不同靶标位点。在一些消融实施方式中,提高的损伤制造精确度和轴向损伤延伸最小化降低了损伤重叠的可能性,和提高了血管安全性能。

[0303] 图14E示例射频能量递送导管1400E的实施方式,其被配置以控制通过血管的血流能,以促进电极抵靠血管壁的接触保持。导管1400E包括可偏转轴杆段1421、牵拉丝1424、远侧末端电极1426、弹性膜1427和被配置以扩张弹性膜1427的推丝1428。在在拉动牵拉丝1424后发生可偏转轴杆段1421致动时,相同的作用力推动推丝1428,从而扩张弹性膜1427。弹性膜1427围绕可偏转轴杆段1421的部分(例如,180度轴杆环周)延伸并形成“帆”,该“帆”利用血流提供的力提供增加电极接触力和稳定性。导管1400E的设计可通过消除致动结构使轴杆轮廓最小化。在一些实施方式中,推丝1428和牵拉丝1424被独立致动。

[0304] 根据多个实施方式,能量递送装置(例如,导管)包括由形状记忆材料构成的远侧部分和被配置以接收导丝的腔。形状记忆材料可以是热定型或形状定型的,从而致使电极定位在能量递送装置远侧部分上,接触靶标血管的内壁。导丝可使能量递送装置的远侧部分保持直线或基本上直线对准,直到远侧部分被定位在靶标血管内期望的位置。当从能量递送装置腔撤回导丝时,形状记忆远侧部分变形至热定型或形状定型构型,从而致使能量递送装置的电极接触靶标血管的内壁。在一些实施方式中,能量递送装置(例如,导管)可具有被配置以在被驱逐出鞘或导引器导管后转变成预成型构型的一个或多个预成型构型部分,和被配置以在移除或撤回导丝后转变成预成型构型的一个或多个预成型构型部分。

[0305] 图14F示例RF能递送系统1400F的实施方式,其包括具有末端电极1436和导丝1438的装置(例如,导管)1431。导管1431的远侧部分在生产过程中被形状定型以具有预成型的猪尾(例如,螺旋或瓶塞钻)形状。导管1431的远侧部分在其经导丝被推进至靶标位置所保持直线或基本上直线的形状。在收回导丝后,导管1431的远侧部分呈现预成型的猪尾形状,从而导致导管1431的远侧部分在沿血管壁长和环周的多个位置处接触,包括在电极末端1436处。导丝的重新插入使导管1431的远侧部分拉直,并且促进移除导管1431。

[0306] 根据多个实施方式,电极(一个或多个)可有利地被定位在低轮廓导管(例如,探针或轴杆)的侧面,从而提供比末端电极更长的电极与血管壁接触节段。侧面布置可允许同等能量递送的导管尺寸减小。

[0307] 图14G示例能量递送导管(例如,轴杆或探针)1400G的实施方式,其包括远端部分1441,该远端部分1441具有预成型弯曲形状并且包括侧面电极1446。能量递送导管1400G可包括(1)芯线1444,其具有预成型的弯曲形状,被配置以在被驱逐出鞘或导管后转变成预成型弯曲形状;或(2)中空鞘,其具有预成型的弯曲形状,被配置以经导丝推进,然后在收回导丝后“展开”。在一些实施方式中,导管1400G包括芯线1444和电极1446之间的绝缘层和/或保护层和电极引线(一个或多个)1448。

[0308] 图14H-1和14H-2示例能量递送导管(例如,轴杆、探针、或线)1400H的实施方式,其包括远端部分1451,该远端部分1451具有预成型的弯曲形状并且包括侧面电极1456。图14H-1示例能量递送导管的节段1457被展平。侧面电极1456被定位在展平节段1457的位置处,距远端部分1451的远端有一定距离。图14H-2示例在生产过程中热定型或形状定型的远端部分1451的预成型弯曲形状。该预成型弯曲形状促进侧面电极1456在被驱逐出外鞘(例如,引导延伸导管或引导导管)后与血管壁的接触。

[0309] 图14I-1至14I-4示例能量递送系统1400I的实施方式,其包括具有预成型弯曲形

状或构型的远端部分1462和侧面电极1466的导管1461和导丝1463(例如,0.014"线)。远端部分1462在经导丝1463被推进时保持基本上直线构型,并且在导丝1463收回后转变成“眼镜蛇头”构型,从而致使侧面电极1466接触血管壁。侧面电极1466在图14I-1和14I-2中位于在远端处或附近,并且在图14I-3和14I-4中位于与远端相隔的位置。导丝1463可被再推进以拉直远端部分1462,从而促进移除导管1461。

[0310] 图14J-1和14J-2示例能量递送系统1400J的实施方式,其包括低轮廓导管1471和导丝1473。导管1471包括主轴杆1472、远侧轴杆末端1474和电极1476。电极1476的近端偶联至主轴杆1472的远侧部分,并且电极1476的远端偶联至轴杆远端1474的近侧部分。导管1471经导丝1473被推进至靶标血管内的靶标治疗位点。然后可收回导丝1473,使电极1476转变成电极1476接触血管壁的构型。能量递送系统1400J的实施方式有利地在电极位置处提供较低轮廓。

[0311] 图14K示例能量递送导管1400K的实施方式的横截面视图。导管1400K可经导丝1483递送,使得至少导管1400K的具有形状记忆构型的部分保持基本上直线构型。导管1400K可包括中心腔1484,其被配置以接收导丝1483、沿全部或部分导管长延伸的由形状记忆材料(例如,镍钛诺)形成的编织壁1485、和嵌入导管1400K的外层1488的电极1486和温度测量装置1487(例如,热敏电阻,热电偶)。

[0312] 图15示例远侧末端电极和导丝形状1500的不同实施方式。远侧末端电极和导丝形状1500可包括“L”形末端1505、“J”形末端1510、“牧羊人曲柄杖”形末端1515、“钩”形末端1520、“线”形末端1525、“钥匙”形末端1530、“环”形末端1535、“方钩”形末端1540、或“台阶”形钩1545。也可采用螺旋形末端(如图12A所示)。在一个实施方式中,采用套索形末端。套索形末端可具有与“环”形末端1535类似的构型,但其中“环”形或“套索”形末端部分基本上垂直于直线部分定向。图15示例的各种形状可有利地根据曲折肝脏血管解剖结构的动脉内壁进行选择并结合低轮廓消融导管1400或其它导管装置使用,以促进电极或其它能量递送元件与曲折肝脏血管解剖结构的动脉内壁的接触(例如,基于待治疗对象或待治疗具体血管的具体血管解剖结构)。图15所示形状1500中的任一种可包括以不同样式排列的多个电极。各种远侧末端形状或设计可被提供于试剂盒中,并且可提高治疗对象之间各种肝动脉解剖结构或其它靶标解剖结构的能力。

[0313] 在一些实施方式中,远侧末端电极本身或导丝可从插入导管部分或充分延伸,以协助导航,从而在导管插入过程中提供多种末端弯曲选择以“钩挂”血管分支。在一些实施方式中,形状记忆电极可以是可被临床医生-使用者交换的。例如,临床医生可从具有不同形状的装置的试剂盒中选择最适宜患者独特解剖结构的形状构造,而非束缚于单个装置构造或构型。在一个实施方式中,基于靶标治疗区域的血管造影或其它成像方式选择具体形状。不同形状的末端可被有利地选择以基于处于和/或围绕靶标血管的血管解剖结构的曲折和可变性优化一个或多个电极或能量递送元件接触靶标血管的能力。电极组合件还可包括感应元件,如热感应元件(例如,热敏电阻或热电偶)以允许在治疗过程中测量组织温度和能量递送。感应元件可关于神经传导的去神经支配或阻断的确认和/或关于施加于血管壁的接触力和接触力是否足以实现有效神经调节提供反馈。

[0314] 根据多个实施方式,在选择具体形状后,力(F)可被施加于电极近端以调节抵靠血管壁的接触力F'。在一些实施方式中,电极远侧部分的应变程度与施加于血管壁的力成比

例。可沿内部电极1410的长布置射线不透标识,并且可设计在其中两个射线不透标识之间绘制的直线之间的相对角 Φ ,使得 $F' = f(\Phi(F))$ 。然后临床医生可调节电极近端上的力以实现期望的接触力。

[0315] 在一些实施方式中,通过使用布置在神经调节导管(例如,消融导管)内的电磁元件,提供电极接触力和/或电极铰接。如图85A和85B所示,消融导管装置实施方式至少由电极8515、挠性轴杆8510、和能够承载电流并且非常接近电极以导致电极响应施加的磁场而运动的节段组成。在一些实施方式中,消融导管装置定位血管中,并且施加穿过血管的磁场(例如,在患者体外施加)。当打开电流时,电磁力根据洛伦兹力定律施加于电流承载段: $F = I \times B$ 。可移动磁场位置,从而可调节力的方向(并且因此,血管内施加力的位置)。可调节电流或磁场的量级,以调节力的量级。可利用电流和磁场的方向调节力的量级,因为交叉乘积的量级取决于交叉矢量的方向。在不同实施方式中,可应用一个或多个电流承载段、一个或多个电极和/或一个或多个挠性导管段。

[0316] 在图86A和86B显示的一个实施方式中,神经调节装置(例如,消融导管)至少由电极8615、挠性轴杆8610和能够承载磁场(例如,铁磁材料)并且非常接近电极以导致电极响应一个或多个施加磁场而运动的节段或元件8618组成。可将消融导管装置定位在血管中具体位置,然后可结合磁性节段的磁场施加来施加穿过血管的磁场,从而致使磁场的相反两极吸引。可移动磁场的位置和/或方向,以调节力的方向。可调节磁场的量级以调节力的量级。在不同实施方式中,磁场承载段的数量可改变(例如,1、2、3、4或更多),和/或电极和挠性导管段的数量可改变(例如,1、2、3、4或更多)。在一些实施方式中,磁性节段8618包括铁磁体和/或电磁体。

[0317] 参考图87A和87B,在一些实施方式中,神经调节装置(例如,消融导管)至少由电极8715、挠性轴杆8710、和能够承载磁场并且非常接近电极以导致电极响应一个或多个施加磁场而运动的两个节段或元件8718组成。在一些实施方式中,这两个磁性节段被配置以生成具有相反两极的磁场。装置可定位在血管中具体靶标位置处。可施加穿过磁性节段的磁场,致使两磁性节段的磁场的相反两极吸引(例如,磁场对准),从而造成挠性轴杆的至少一个弯矩。如图87B所示,可在导管的远侧部分中产生多个弯处。可移动磁场的位置和/或方向以调节力和/或弯矩(一个或多个)的方向。可调节磁场的量级以调节力和/或弯矩(一个或多个)的量级。在不同实施方式中,磁场承载段的数量可改变(例如,1、2、3、4或更多),和/或电极和挠性导管段的数量可改变(例如,1、2、3、4或更多)。在一些实施方式中,磁性节段中的一个或多个包括铁磁体和/或电磁体。

[0318] 结合图85-87示例和描述的实施方式可有利地使力直接施加于消融导管装置中非常接近电极(一个或多个)的节段,从而在消融导管装置被置于曲折解剖结构或其它难以导航的解剖结构时提高电极(一个或多个)的控制和电极-血管力的控制。

[0319] 在一些实施方式中,使用外径基本上配合靶标血管内径的导管,从而最小化精确靶标的机械和占地需求。可基于靶标血管的测量内径从具有不同外径尺寸的导管的试剂盒中选择导管。在一些实施方式中,可利用程序试剂盒中提供的隔板改变导管外径。可推进导管穿过患者的血管系统(其内径可随着靶标位置接近而减小)。在导管被推进至靶标血管位置后,然后可有利地使其以基本上均匀的接触压力绕其环周啮合血管壁。在一些实施方式中,由于可不期望向血管整个环周施加能量(因狭窄风险),应用本文公开的采用选择性电

极布置或电极“窗”的设计中的任一种,从而允许在围绕血管壁的离散位置递送能量。

[0320] 转至图109A-109C,示例RF电极消融导管(例如,探针)10900的实施方式。RF消融导管10900可包括末端电极10902,末端电极10902被配置以接触血管壁,向靶标消融位点提供更集中的、更离散的能量递送,从而减少外部组织和周围血液的环周加热。图109A的RF消融导管10900包括平板电极,图109B的RF消融导管10900包括半球电极。参考图109C,RF消融导管10900的最远侧部分10901可被致动以使末端电极的接触表面的定位与血管壁平齐或基本上平齐(例如,使得最远侧部分10901的纵轴垂直于或基本上垂直于血管壁)——通过悬离(cantilevering off)对面血管壁(例如,通过一个或多个牵拉丝和RF消融导管10900的主轴杆10902的一个或多个挠性的、可操纵的和/或形状记忆可变形的部分)。

[0321] 图40-42、43A、43B、44A、44B、45、46、47A、47B、48A、48B、49A、49B、50、51A、51B、52A、52B、53A、53B、和54A-54C示例电极导管或导管修饰的实施方式,其被配置以增强治疗靶标位置处(例如,肝动脉内)的导管稳定和/或电极与血管壁的接触。图40示例电极导管的一个实施方式,其具有可收回增稳节段4005,可收回增稳节段4005被配置以沿电极4010的相反方向锚定至血管(例如,动脉)内壁。为提供摩擦,增稳节段4005可包括防滑表面。在一个实施方式中,增稳节段4005仅在到位后被伸出或展开,使得摩擦不显著影响插入导管的能力。在一个实施方式中,防滑表面通过如下实现:修饰硅酮外层,使其不再光滑但具有纵向和横向小尺寸凹痕阵列。可延伸的增稳节段4005压入动脉壁,而不在其中刺孔——因为其末端平行于动脉壁延伸,从而将应力分布在较大表面上。在一个实施方式中,具有增稳节段的导管因增稳力造成至少微小的血管(例如,动脉)变形。

[0322] 由于肝动脉或其它血管系统具有曲折的解剖结构,可能难以在沿动脉长度的不同位置施加可复验的力至RF电极导管的电极。悬臂弯曲导管(Cantilever flex catheters)是通过用牵拉丝挤压内弧沿导管远侧部分施加弯矩的导管。弯矩使导管末端移向血管壁。为使弯矩通过导管末端施力并施力于血管壁,必须在导管的另一部分施加反作用力。这种反作用力可能在导管和导管远侧末端对面的血管壁之间和穿过远侧末端近侧的导管段。在曲折解剖结构和急弯情况下,这种“反作用力”可能不是可复验的。本文描述的装置、系统和方法的多个实施方式被配置以提供可复验的和/或连续的接触力。在本文描述的导管和使用方法的数个实施方式中,有利地提供脉冲式接触。

[0323] 在一个实施方式中,代替在远侧末端施加力矩和依靠血管和导管近侧段之间的反作用力,可利用线或条带靠近弯矩和悬臂末端施加反作用力。目的是在尽可能接近电极接触处产生反作用力(或多个反作用力),从而相对于血管壁锚定导管远侧区,以抵靠弯曲机构(例如,悬臂弯曲导管)提供反作用力矩,该弯曲机构通过弯矩将电极施加于血管壁。现参考图41,在悬臂弯曲导管4105中,在弯矩施加位置(例如,牵拉丝附接于导管轴杆的位置)相对处制造两个开口,并且将条带4110穿入这些开口,使得条带4110在这两个开口之间的导管4105外。可将条带4110固定至导管4105中最远侧开口的远侧点,并且能够在导管近端对其推动。当推动条带4110时,其移出近侧开口,并且生成环。该环扩大,直到其压靠弯矩相对的血管壁。可添加以减少系统松弛(由于条带被推动,其想要填充导管的所有空白空间)的任选的额外特征是沿导管4105的长延伸的并且横截面中点附近截止的分隔器4120,如图42所示。由于在一些实施方式中分隔器处于横截面中点,分隔器不会显著影响导管朝向和远离条带4110的挠性;因此,分隔器4120可延伸穿过远侧弯曲部分4108,而不影响弯矩。

[0324] 在不同实施方式中,可进行对结合图41所述类型的导管的改动和改进。例如,在一个实施方式中,代替使用牵拉丝在导管末端4107制造弯矩,沿导管4105的外弧推动的条带4110可使弯曲区域是外弧紧张和制造弯矩。这种实施方式将通过减少多余的牵拉丝而简化设计。

[0325] 在一些实施方式中,可如图43A和43B所示使用多个条带4310。这些实施方式增加接触点的数量并增加导管稳定性。在一个实施方式中,可单独或与一个或多个条带组合使用球囊。

[0326] 在一个实施方式中,代替在环周沿线提供多个接触点,可制造在沿血管长和/或环周的不同位置接触血管的接触点(还显示在图43A和43B中)。制造相隔一段距离的多个点可使这些点能够抵抗扭矩(因为对其施加的力相隔一段距离)。

[0327] “条带”不限于具体材料或几何构型。例如,可使用金属、聚合物、或形状记忆材料。在一些实施方式中,扁平线(条带)可用线或任何其它几何形状代替(例如,圆柱形、三角形、矩形、菱形)。

[0328] 根据多个实施方式,与标准悬臂弯曲导管相比,应用靠近弯矩和悬臂末端的“反作用力”使施加电极力所需的长度减少,这可有利地提高施加的“电极力”在曲折血管中的复验能力。反作用力或接触点移向电极也可增加电极附近的稳定性和减少使用过程中的电极移动。增加施加于血管的法向力还可增加导管电极在靶标解剖结构中的稳定性。

[0329] 在一些实施方式中,代替在导管远侧末端施加力矩和依靠血管和导管近侧段之间的反作用力,可施加垂直于电极力(也可互换地被称为导管末端力)的反作用力。现参考图44,包括通过元件连接的四个铰接点的状似正方形或平行四边形的结构可被布置在导管远端。假设连接这些点的元件具有恒定长度,如果两个相对的铰接点被相向拉动(例如,pt1和pt3),则另一对相对点将相背移动(例如,pt2和pt4)。在一个实施方式中,这种相对运动可通过将pt1抵靠导管远端固定和向pt1拉动pt3来实现。电极可被布置在其它铰接点中的一个(pt2或pt3),并且这两个铰接点均可向血管壁施力,如图45所示。

[0330] 在一个实施方式中,如图46所示,铰接点包括弯曲部(例如,连接较大节段的细挠性节段),或元件和相对铰接点(pt2和pt4)可被替换成一端挠性的、连续的线或条带,形成“实质上的”或“使用中的(living)”铰接处。使用挠性条带4610可消除明确铰接点(pt2和pt4)的需求,并且其还会消除pt1和pt3的明确铰接处的需求。取而代之,pt1可以是导管开口,并且pt3可以是条带连接点。在此实施方式中,电极可被固定在条带中的至少一个上,在基本上与血管壁接触的位置。

[0331] 根据多个实施方式,“反作用力”矢量与“电极力”相反(180度),并且“反作用力”与“电极力”施加于血管的相同节段,从而与悬臂弯曲导管相比减少施加电极力所需的长度,并且从而提高被施加的“电极力”在曲折血管中的复验能力。反作用力或接触点移向电极也可增加电极附近的稳定性和减少使用过程中的电极移动。

[0332] 在图48A和48B示例的另一优选实施方式中,多个条带可通过穿过管壁的切口4805形成,该管由挠性电子器件或安装在挠性塑料基底如聚酰亚胺上的电子装置构成。例如,可将两层聚酰亚胺——具有嵌入这两层之间的多个铜或阴引线(优选至少一个)——滚压成管结构,限定圆柱形结构。可在包括圆柱体外表面的聚酰亚胺层中切割多个开口(优选至少一个)以限定可连接至发生器(包括但不限于单极或双极或多极形式的电外科(RF)发生器)

的各个电极4815。为限定前述条带,可基本上沿管纵轴切割切口4805。管结构可被安装在导管上,如图48A和48B所示,其中标识带4810(例如,射线不透型标识带)限定管结构的近区和远区。在一个实施方式中,条带或线或类似装置(如镍钛诺细条带)外覆聚酰亚胺以提供基底来安装挠性电子器件。镍钛诺或其它较高模量材料可为可扩张结构在其处于扩张和非扩张状态时提供完整性。在一个实施方式中,导丝盒被布置在导管远端,与延伸穿过导管基本上全长的腔连通。在一个实施方式中,使导管装置经过锁定导丝4820或经锁定导丝4820引入,该锁定导丝4820包含被设计与导丝盒接合的制动件,使得相反方向移动导丝和导管会对管结构产生挤压力,致使条带扩张。制动可被设计,使得在超过最大制动力时,锁定导丝4820被收回到导丝盒中。以这种方式,可通过改变通过制动件的外部尺寸和导丝盒的内部尺寸限定的尺寸干涉来控制这种施加于组织的最大接触力可受到限制;例如,制动力(和因此,施加于组织的力)。

[0333] 上述挠性电路设计的实施方式的一个具体优点是使能量递送与血流隔离同时仍实现血液带来的对流冷却有益效果的能力。由于挠性电路材料如聚酰亚胺、聚醚醚酮(PEEK)或聚酯的高电介质性质,可仅需要薄层材料就将多个电极中的任一个与动脉血流电隔离,有效限制“流失”到血液的能量,和为动脉周围靶标组织提供更加可复验和可测量的电能和热能滴定。在一些实施方式中,电隔离层的薄层构造允许增强从电极穿过隔离层并到达动脉血液的热传递,以限制电极的温度,从而例如有利地允许更高功率的能量递送、更深度的消融,和减少治疗时间。

[0334] 现参考图49A和49B,还可通过导管手轴杆中的扭矩限制器4905来限制施加于血管壁的力,从而展开可扩张结构4910的一个或多个条带。例如,牵拉丝4907可缠绕在具有预定扭矩滑动值的扭矩扳旋机构的纹盘上。

[0335] 在再其它实施方式中,提供图46-49所述类型的导管的改动和改进。例如,在一个实施方式中,代替使用两个条带(一个施加电极力,另一个施加反作用力),利用多个条带施加反作用力(例如,3、4、5、6或更多个抵靠血管壁的接触点)。“条带”不限于具体材料或几何构型。在不同实施方式中,可使用金属、聚合物、或形状记忆材料。在一些实施方式中,可用线或任何其它几何形状(例如,圆柱形、三角形、矩形、菱形)代替扁平线(条带)。

[0336] 在不同实施方式中,可利用浮台支撑电极,如图47A和47B所示。浮台可用挠性条带连接至pt1(导管端),并且其可如pt3(另一条带的远侧连接点)一样起作用。在一个实施方式中,浮台可用挠性条带连接至pt1(导管端)和单独的pt3(另一条带的远侧连接点)。

[0337] 在一个实施方式中,代替在可操纵导管800远侧末端施加力矩和依靠血管和可操纵导管800节段之间的反作用力,可迫使导管在具体位置弯曲(例如,产生S曲线)和/或在多个位置施加更大反作用力。现参考图50,可提供迫使导管进入血管并且通过电极向血管壁施力的多个弯矩。电极(一个或多个)可有利地被布置在与血管壁接触的位置。图51A和51B示例具有S曲线(例如,具有两个弯处)的导管的一个实施方式。海波管支撑导管可被激光切割(如图51A所示)以产生接近远侧末端和电极的两个高挠性部分。在一个实施方式中,这两个部分相隔一段距离,并且偏移180度或约180度,使得这两个部分在相同平面内彼此相反弯曲。例如,这两个部分可促进导管的180度铰接。在一个实施方式中,使两个牵拉丝5107A、5107B垂直于弯曲平面沿导管长延伸(参见图51B),直到其均到达其相应的挠性部分。通过牵拉丝的弯曲部分,牵拉丝在弯曲平面内并沿弯曲切割的弯曲导管壁延伸。然后牵拉丝可

连接至导管轴杆(例如,紧邻其弯曲切割远侧)。以这种方式定向牵拉丝可有利地防止各牵拉丝反向力抵抗多节段、多方向弯曲。

[0338] 在不同实施方式中,可进行图46-49所述类型的装置(例如,导管)的改动和改进。例如,一些实施方式可包括下列一个或多个:

[0339] 1.代替使用两个牵拉丝,可使用一个牵拉丝来造成两个弯矩(例如,各弯处内弧长度的挤压)。利用单个牵拉丝造成弯矩可例如通过如下进行:沿导管内部以螺旋样式布置牵拉丝,和随着弯曲切割定向牵拉丝;或可选地,一个牵拉丝可在导管内松散地延伸,直到弯曲切割位置,在此牵拉丝穿入连接至各弯曲切割部分的环。

[0340] 2.代替使用单个牵拉丝来挤压各弯处的内弧长,一个牵拉丝可通过孔经过导管外部,在导管腔外沿部分导管长延伸,然后再通过第二个孔进入导管腔(参见,例如,图52A和52B)。在一个实施方式中,牵拉丝被固定在两孔远侧,并且可被两孔近侧的机构拉动。导管可具有至少从孔向近侧和向远侧延伸的挠性区。在拉动牵拉丝后,这两个孔可相向移动,从而致使导管由孔以弧线弯曲。

[0341] 3.可利用多个弯曲部分(>1、>2、>3、>4)提高稳定性和以更强复验能力通过电极施加力。

[0342] 4.代替在一个平面内弯曲(因为弯曲切割相隔180度定向),导管可在多个(例如,2、3、4或更多)平面内弯曲。在一个实施方式中,导管弯成螺旋形状(例如,猪尾或瓶塞钻形)。

[0343] 5.在一个实施方式中,导管可被切割或被配置使得拉动牵拉丝的远侧点会导致导管至弹性收缩成线圈或螺旋形状。在牵拉丝的张力释放后,导管可弹性地伸直。

[0344] 图98A-98C示例导管9800的实施方式,其具有纵轴和围绕大部分纵轴布置的腔。在示例的实施方式中,电极9805被布置在导管9800的远侧末端或朝向导管9800的远端,并且弹性可变形区9810被布置在电极9805近侧,可偏转或可铰接区9815被布置在弹性可变形区9810近侧,和扭转刚性但可弯曲区域9820(在至少一个旋转方向是扭转刚性的)被布置在可偏转的区域9815近侧。导管9800的剩余长度(近侧实心管部分9825)可以是基本上扭转刚性和弯曲刚性的。导管9800可包括具有脊柱切割样式的弹性可变形区9810和可偏转区域9815和螺旋切割样式(中断的或连续的)的扭转刚性但可弯曲区域9820的海波管。

[0345] 可调整各导管区的尺寸特征以适于神经调节靶向的具体解剖结构。例如,可利用导管9800访问图99示例的动脉的任何部分。在一个实施方式中,导管9800被配置以访问和调节肝总动脉周围(例如,其壁内,如其内膜、中层或外膜内)的神经。肝总动脉的治疗由于该区域血管系统的曲折和路径变动可尤其困难。在一个实施方式中,电极9805的直径为2mm(6Fr)且长度为2mm,但电极直径(例如,0.5-1mm、1-1.25mm、1-1.5mm、1.5-2mm、2-2.5mm、2.5-3mm)和长度(例如,0.5-1mm、1-1.25mm、1-1.5mm、1.5-2mm、2-2.5mm、2.5-3mm)的其它组合可以是期望的。为提供和保持有效接触力(如本文描述的接触力和压力)和悬臂支撑,在一个实施方式中,弹性可变形区9810的长段覆有回流聚合物(例如,40D PEBAX of 35D hytrel, 0.042" OD x 0.038" ID, 长度在0.250"和0.350"之间(或可选地,长度为30mm ± 1mm))。在一个实施方式中,导管9800被配置以可复验地施加有效接触力或压力(例如,0.1-100g/mm², 0.1-10g/mm², 5-20g/mm²)至肝总动脉内壁。弹性可变形区9810可被设计以提供悬臂支撑,从而提供一致和有效接触力或压力。导管9800可用于递送8-14瓦特的功率(例如,

8W、10W、12W)以1至4分钟(例如,1分钟、90秒、2分钟、150秒、3分钟),从而在各消融或加热位置递送480J至2520J之间的能量(例如,约1kJ、约1500J、约2000J)。

[0346] 为促进肝总动脉或其它动脉分支的曲折解剖结构的接触,与相对直线血管床如肾动脉相比,在一些实施方式中,可需要增加偏转范围,其中90度(根据限定)是使路线偏离其纵轴、朝向正垂直于纵轴的点偏转所需的最低要求的偏转。在血管曲率或曲折增加的区域(如肝总动脉近处或肝总动脉内的血管系统)中,所需偏转角可以是90度加上与血管曲率半径成比例的量。例如,在一个实施方式中,可偏转或可铰接区9815能够180度偏转,如图100所示。180度偏转可有利地提高电极对组织接触表面的反作用力(限定电极对组织的接触力/压力)和可偏转区域节段对组织接触表面的反作用力之间的耦合。反作用力的耦合可用以防止远侧导管区在膈运动期间在肝动脉内运动。在一些实施方式中,为确保可偏转区9815可以牢固地全部留在肝总动脉的长度内从而提供适当的接触力或压力,可偏转区9815加弹性可变形区9810的长度小于2cm或平均肝总动脉长度的其它对应长度(根据研究其被确定为 $27\text{mm} \pm 8.5\text{mm}$)减去一个标准偏差,从而确保肝总动脉结构的大部分是导管9800可访问的。在一些实施方式中,该组合长度在0.5和2cm之间。在一些实施方式中,可偏转区9815的长度在约0.4英寸和0.5英寸之间。在一个实施方式中,牵拉丝可偶联至可偏转或可铰接区9815的远端,以引起偏转、铰接、或操纵能力。

[0347] 扭转刚性但可弯曲或柔软的部分9820的一个实施方式显示在图98C中。该部分9820可有利地在海波管(例如,不锈钢海波管)中包括中断的螺旋切割,以允许曲折弯曲以进入曲折的腹腔轴和肝总动脉解剖结构。在一些实施方式中,区域9820的长度为至少 $5 \pm 3\text{cm}$,从而允许导管访问大范围的、人对象中存在的可变的腹腔和普遍肝脏结构。图98C示例的实施方式,由于其螺旋切割海波管设计,有利地在至少一个方向(或在优选方向)是扭转刚性的,因为螺旋在沿逆时针方向旋转时缠绕并且从扭转角度来看可测地更具硬性。其它管路切割设计是可以的,包括连续的螺旋切割和如下那些切割:具有a)相反的双间断螺旋切割(两方向都是扭转刚性的)、b)沿管纵轴偏移一定角度(例如,180度)穿过管横向轴线而钻的孔样式、和其它样式。在一个实施方式中,切割样式是具有 $0.012''$ 和 $0.015''$ 之间(例如, $0.012''$ 、 $0.013''$ 、 $0.014''$ 、 $0.015''$)节距或脊宽的螺旋切割。在一个实施方式中,切割样式沿全长是均匀的。在一个实施方式中,切割样式沿其长而变,如图98A所示。在一个实施方式中,切割样式包括沿第一远侧部分(例如,8.5cm)的高挠性的间断螺旋切割样式、和沿第二近侧部分(11.5cm)的向较小挠性、较宽节距的间断螺旋切割样式的转变(突变或渐变)。例如,第一远侧部分的节距可以我 $0.015''$,然后渐变至 $0.220''$ 英寸节距。在一些实施方式中,扭转刚性但可弯曲区9820和实心管路近侧区9825之间的转变由热定型热收缩材料(例如,PET热收缩管路)支撑,以降低导管在此区域中扭结的机会。在一个实施方式中,这种切割的宽度为 $0.002''$;然而,该宽度可在如下范围内:约 $0.001''$ 至约 $0.005''$ 、约 $0.0015''$ 至约 $0.0025''$ 、约 $0.002''$ 至约 $0.004''$ 、或其重叠范围。

[0348] 导管9800可有利地被配置以具有足以推动远侧末端和电极通过约0.5cm半径的至少两个急弯的推动效率。在不同实施方式中,本文描述的任何导管(包括导管9800)的导管长度可在50cm至150cm范围内(例如,50cm至100cm、80cm至120cm、90cm至130cm、100cm、110cm、120cm)。在一个实施方式中,导管9800的长度为110cm。在一个实施方式中,导管9800包括光滑的低摩擦材料如聚四氟乙烯(PTFE)。导管9800的扭结半径可小于0.5cm。电极9805

的长度可小于0.25英寸。在不同实施方式中,导管9800的外径小于8Fr、小于7Fr、6Fr或更少、或小于5Fr。在一个实施方式中,电极9805有利地与导管表面平齐或基本上平齐。在一些实施方式中,电极9805具有通过导管9800提供的充足的扭矩效率,从而被配置以在导航穿过两个或更多个急弯(约0.5cm)后在围绕血管环周的4个点处接触血管内壁(或按照期望或需要少于或多于4个点)(例如,相隔90度的4个点)。在不同实施方式中,导管9800被配置以在多个位置递送能量,而不必重新定位导管。导管9800可通过血管访问系统被引入血管系统内,该血管访问系统包括引导鞘或引导导管和(任选地)引导延伸装置。在一些实施方式中,温度测量装置(例如,热电偶)通过软焊、点焊和/或粘合剂连接至电极9805。

[0349] 根据多个实施方式,迫使导管抵抗电极力(二级S弯)会减少施加电极力所需的长度和提高在曲折血管中施加的“电极力”的复验能力。反作用力或接触点移向电极也可增加电极附近的稳定性和减少使用过程中的电极运动。增加施加于血管的法向力也可增加导管电极在靶标解剖结构中的稳定性和增加能量递送至肝动脉(例如,肝总动脉或固有动脉或其它动脉、静脉或其它血管或器官)周围(例如,其壁内,如其内膜、中层或外膜内)的靶标神经。根据多个实施方式,本文描述的定向牵拉丝的路径提供了关于给定旋转导管定向的可预期的弯曲方向。

[0350] 在一个实施方式中,代替在导管远侧末端施加力矩和依靠血管和导管节段之间的反作用力,可施加垂直于电极力(之前被称为导管末端力)的反作用力;并且,代替在一个点或多个离散点施力,可围绕血管环周施力。例如,可利用球囊或支架样元件向血管环周施加反作用力和电极力。可选地,可使用“逆向”Tuohy Borst型机构。Tuohy Borst是密封机构的实例,其中形状类似于粗中空圆柱体的可压缩聚合物被布置在圆柱形套筒内,并且从套筒任一端被挤压。挤压可导致可压缩中空圆柱体本身收缩和缩小其内径。反之,可将可压缩中空圆柱体布置在杆上并将其挤压,从而使其外径扩张。在一个实施方式中,在材料中制造纵向切割使此机构扩大。

[0351] 现参考图53A和53B,柔软和挠性材料(例如,低杨氏模量材料如硅酮或聚氨酯)的圆柱体5302被布置在导管轴杆5305和远侧塞5310之间,并且牵拉杆或牵拉丝5307穿过材料中心延伸。在一些实施方式中,一个或多个电极被布置接近或处于圆柱体纵向长度中点,使得电极(一个或多个)越过圆柱体外表面暴露并且随后在圆柱体扩张后接触血管壁。电极(一个或多个)可利用二次成型法被固定至圆柱体,或利用粘合剂连接至圆柱体。在不同实施方式中,连接至电极(一个或多个)的线(一个或多个)沿圆柱体外表面、穿过圆柱体材料(在线上二次成型)、或在圆柱体内延伸。在一个实施方式中,用挠性印制电路代替线(一个或多个)。相对于导管轴杆5305拉动远侧塞5310致使圆柱体材料向外变形,并且使电极接触血管壁。在一些实施方式中,在材料中制造纵向切割使此机构扩大。

[0352] 在与电极力相同的平面内围绕环周施加反作用力可减少施加电极力所需的长度,和提高曲折血管中被施加的“电极力”的复验能力。反作用力或接触点移向电极也可增加电极附近的稳定性和减少使用过程中的电极运动。增加施加于血管的法向力可增加导管电极在靶标解剖结构中的稳定性。与球囊或支架、切口相比,“逆向Tuohy Borst”可使设计人员能够引导血流至具体区域和控制通过那些区域的质量流速,如图54A-54C所示。

[0353] 在肝总动脉去神经支配的情况下,独有的血管曲折(例如,多急转或急弯)可致使装置近端至远端的力或扭矩传递非常困难。例如,扭矩最初可因导管轴杆平移而损失,直到

其接触曲折的血管壁,并且锁定在导管轴杆一个平面内的牵拉丝可通过该平面的弯处致使轴杆伸直或弯曲,造成在意图铰接的远侧段弯曲前沿着那些弯处的力损失。本文描述的多个实施方式有利地采用在其经过曲折弯处时不损失的能量形式。

[0354] 在一些实施方式中,可利用牵拉丝以外的机构致动结构如悬臂弯曲导管,如本文描述。例如,可利用液压或气动装置造成弯曲导管的弯曲,如例如图88A和88B所示。在一些实施方式中,神经调节装置(例如,消融导管)至少由组成电极8815、挠性轴杆、和电极相邻(例如,位于装置远端部分)并且暴露于轴杆周围介质和/或轴杆内流体的节段8818。在一个实施方式中,节段8818包括由低弹性模量材料(例如,硅酮或聚氨酯)制成的柔性球囊8820或由柔性较小的材料(例如,尼龙、PET、硅酮等)制成并经处理具有环周肋条或折叠(例如,类似于可弯吸管(bendable straw))的球囊。当内部压力大于外部压力时,球囊可轴向扩张。如果一侧受限,则扩张可导致球囊和受限节段向受限节段或血管壁弯曲。

[0355] 现参考图89A和89B,在一个实施方式中,神经调节装置(例如,消融导管)至少由电极8915、挠性轴杆、与柱塞8917连通的铰接(例如,可扩张)部分、和被密封件或柱塞隔离的两个压力室组成。在一个实施方式中,至少一个室用可压缩流体填充或用不可压缩流体填充,并且还与另一室如注射器连通。在一个实施方式中,通过改变柱塞8917任一侧的压力驱动柱塞8917,从而将能量传递到与柱塞8917连通的铰接部分。图89A和89B示例的铰接部分的结构和/或操作可类似于结合图48A、48B和49A示例和描述的扩张结构的结构和/或操作。

[0356] 图16A和16B示例带窗消融导管1600的实施方式。带窗消融导管1600包括导管主体1605、具有第一窗1620和至少一个消融电极1630的内套筒1610、和具有第二窗1625的外套筒1615。图16A显示了带窗消融导管1600的远端的视图,并且图16B显示了带窗消融导管1600的远端的详细剖视图。

[0357] 在一些实施方式中,消融电极1630被布置在内套筒1610的腔中。内套筒1610被可旋转地接收在外套筒1615内,使得外套筒1615是可绕内套筒1610旋转的。可通过如下由导管递送能量:通过相对于外套筒1615旋转内套筒1610,或反之亦然,对准外套筒1615的第二窗1625与内套筒1610的第一窗1620。在一个实施方式中,内套筒1610包括电介质覆层,以提供绝缘。

[0358] 在一些实施方式中,当内套筒1610的第一窗1620和外套筒1615的第二窗1625重叠时,消融电极1630暴露于外套筒1615(可抵靠靶标血管的管壁布置)外侧。在一个实施方式中,在第一窗1620和第二窗1625重叠或至少部分对准时能量仅到达靶标血管的管壁。可通过相对于外套筒1615旋转或平移内套筒1610来控制重叠程度。在一个实施方式中,使用者将导管插入,基于使用者的控制旋转内套筒1610,并基于使用者的控制旋转外套筒1615,从而允许将至少一个消融电极生成的能量选择性施加至靶标血管的基本上任何部分。

[0359] 在一些实施方式中,内套筒1610包括沿内套筒1610的长相隔的、处于不同位置多个开口。例如,内套筒1610可具有沿内套筒1610的轴线线性相隔的开口、和围绕内套筒1610的轴线旋转的开口。在一个实施方式中,内套筒1610的开口限定螺旋样式。如图16B所示,内套筒1610的外表面和外套筒1615的内表面可具有螺纹,从而通过外套筒1615相对于内套筒1610的旋转,内套筒1610相对于外套筒1615平移。在一些实施方式中,外套筒1615相对于内套筒1610的相对旋转用以平移和旋转外套筒1615的窗1625,从而使血管组织通过内套筒1610的各开口暴露于消融电极1635。根据多个实施方式,本文描述的带窗消融导管可有助

于沿血管壁长产生螺旋损伤。通过在内套筒1610中选择性地制造开口和相对于内套筒1610旋转外套筒1615,基本上可产生沿螺旋路径消融的任何样式。

[0360] 为提高消融导管-血管壁接触和从而提高治疗效力,一些实施方式包括消融导管远侧末端的窗、或合并到电极窗中一个或多个的窗,以提供抽吸(或真空压力)。对腔壁提供的抽吸致使动脉直接接触装置,从而实现更有效和破坏性更小的消融。

[0361] 图17是球囊类体积消融系统1700的实施方式,其可用于例如腹腔动脉、肝总动脉、和固有肝动脉。在示例的实施方式中,球囊类体积消融系统1700包括多个阻挡球囊1725,多个球囊导丝1730、导管1750、和电极1740。图17还示例了腹主动脉1705、腹腔动脉1706、肝总动脉1707、脾动脉1708、肝固有动脉1709、右肝动脉1710、和左肝动脉1711,作为靶标治疗位点的实例。在操作中,可将球囊类体积消融系统1700通过腹主动脉1705插至靶标治疗位点并插入腹腔动脉1706。然后可将单独阻挡球囊1725推进到后续血管如脾动脉1708、右肝动脉1710和左肝动脉1711中。当适当的阻挡球囊1725已被布置使得其限定期望消融的血管系统体积时,可使阻挡球囊1725膨胀,从而堵塞其所在的血管。在一个实施方式中,然后用盐水填充靶标体积,并激活电极1740以递送电能,从而同时加热整个靶标体积。电极1740可被配置以递送充足的能量至靶标体积,以消融靶标治疗位点内的血管的全部或至少部分神经。完成后,可收缩阻挡球囊1725,并可将整个球囊类体积消融系统1700收回。

[0362] 在一些实施方式中,同时消融神经支配源自腹腔动脉的所有动脉(如左胃动脉、脾动脉、右胃动脉、胃十二指肠动脉、和肝动脉)的部分或子组的神经区域可以是有利的。在一些实施方式中,消融通过如下实现:利用在腹腔动脉或腹主动脉内从引导导管展开的球囊导管或其它堵塞元件来阻断或堵塞非待消融的血管部分(可通过如下调节靶标体积:在期望体积的上游和下游膨胀球囊或布置堵塞元件,从而建立分立式体积);通过引导导管用盐水溶液填充靶标体积;和施加RF或其它能量至盐水,从而以利用液压压力保持血管通畅同时还通过冷盐水循环提供血管内皮表面的直接冷却的方式消融靶标体积周围的组织。在一些实施方式中,利用所述“盐水电极”系统用盐水加压靶标动脉。盐水电极系统抵靠动脉壁的接触压力可通过如下评估:基于血管造影测量动脉直径和利用动脉直径与流体压力之间的预定关系,或利用一个或多个压力传感器,压力传感器在一个实施方式中被包括作为盐水电极系统的构件。盐水电极系统可有利地促进能量全方向的递送。

[0363] 在一些实施方式中,高渗(例如,高渗透性)盐水被用于靶标体积的消融。利用高渗盐水可导致内皮细胞“加载”离子,有效增加其传导率。内皮细胞加载离子可具有下列一个或多个效果:减少内皮细胞衬里(和沿渗透梯度受影响的其它细胞,如中层的那些细胞)中的离子摩擦;减少沉积在内皮细胞位置的热;防止对内皮细胞显著热损伤;和因电极附近区域的传导率增加而增加电流密度,这可有利地增加靶标神经可坐落的血管壁较深处的加热效率。在一个实施方式中,血管“加载”减少了胆管和/或门静脉结构对消融轮廓形状的影响。

[0364] 盐水段塞电极(Saline slug electrodes),如图17描述的实施方式,可被配置以通过恒定灌注循环冷流体,从而在腔表面保持恒定温度。在一些实施方式中,可测量进口和出口冷却剂流的之间的差异,以计量递送的能量。由于盐水段塞根据限定共形于任何形状或尺寸的腔,不需要使用多柔性球囊(可导致安装在各个球囊上的电极层离)来适应不同血管的腔尺寸变化。根据多个实施方式,本文描述的盐水电极,独立于装置设计、功能、或操作

人员变化性,有利地提供改良的电极接触。在数个实施方式中,盐水段塞电极采用介入心脏病专家在日常实践中熟悉使用的导管设计(例如,球囊),然而只有电生理学家可能适宜和被培训使用“点电极”消融导管。

[0365] 在数个实施方式中,通过精确控制盐水段塞电极(或金属电极)配置中的对流热传递系数(h)(例如,通过精确控制段塞区内的流速),可中断能量递送,并且通过测量段塞内某点的热衰减(时间常数),可评估消融深度,其中较长的时间常数大体上对应于较大的消融深度。

[0366] 在不同实施方式中,利用电容耦合式或电阻式加热导管装置递送热能。在一个实施方式中,电容耦合式导管装置包括球囊,该球囊包括排列在电容耦合配置中的双极电极对,并且两个电极之间具有绝缘层。在一个实施方式中,绝缘层包覆两个电极。在一个实施方式中,球囊包括用盐水填充的非传导性球囊,其通过由基本上非传导性的球囊膜形成电介质层电容性地偶联至靶标组织。电容耦合式导管装置可有利地无需直接电极接触靶标组织,从而减少其它装置所需的电流密度水平和边缘效应。可采用类似于美国专利号5,295,038所述那些的电容耦合装置或方法,该专利被引入本文作为参考。也可提供返回电极路径。

[0367] 在一个实施方式中,电阻式加热能量递送导管包括球囊导管,该球囊导管上布置有电阻式加热元件。例如,球囊导管可包括缠绕球囊的螺旋电阻式加热器。代替在血管组织中引起RF电流,可利用DC或AC/RF电流在球囊导管自身中生热,并且可通过传导将热传递至周围的血管组织(例如,肝动脉组织)。

[0368] 在一些实施方式中,RF能递送系统递送不同持续时间的RF能波。在一些实施方式中,RF能递送系统改变RF能的幅度。在其它实施方式中,RF能递送系统递送多个RF波脉冲。例如,RF能递送系统可递送一系列RF脉冲。在一些实施方式中,RF能递送系统改变RF 能的频率。在其它实施方式中,RF能递送系统改变RF能的任意一个或多个参数,包括但不限于,脉冲持续时间、幅度、频率和总数或脉冲宽度。例如,RF能递送系统可递送经选择最有效调节(例如,消融或以其它方式中断)肝丛交感神经纤维的RF能。在一些实施方式中,RF能的频率保持在恒定或基本上恒定的水平。

[0369] 在一些实施方式中,RF能的频率在约50kHz和约20MHz之间、约100kHz和约2.5MHz之间、约400kHz和约1MHz之间、约50kHz和约5MHz之间、约100kHz和约10MHz之间、约500kHz和约15MHz之间、小于50kHz、大于20MHz、约3kHz和约300GHz之间、或其重叠范围。也可采用非RF频率。例如,频率可在约100Hz至约3kHz范围内。在一些实施方式中,施加的电压幅度在约1伏特和1000伏特之间、约5伏特和约500伏特之间、约10伏特和约200伏特之间、约20伏特和约100伏特之间、约1伏特和约10伏特之间、约5伏特和约20伏特之间、约1伏特和约50伏特之间、约15伏特和25伏特之间、约20伏特和约75伏特之间、约50伏特和约100伏特之间、约100伏特和约500伏特之间、约200伏特和约750伏特之间、约500伏特和约1000伏特之间、小于1伏特、大于1000伏特、或其重叠范围。

[0370] 在一些实施方式中,RF能的电流在如下范围内:约0.5mA至约500mA、约1mA至约100mA、约10mA至约50mA、约50mA至约150mA、约100mA至约300mA、约250mA至约400mA、约300至约500mA、或其重叠范围。施加RF能的电流密度可具有如下电流密度:约0.01mA/cm²和约100mA/cm²之间、约0.1mA/cm²和约50mA/cm²之间、约0.2mA/cm²和约10mA/cm²之间、约0.3mA/

cm^2 和约 $5\text{mA}/\text{cm}^2$ 之间、小于约 $0.01\text{mA}/\text{cm}^2$,大于约 $100\text{mA}/\text{cm}^2$ 、或其重叠范围。在一些实施方式中,RF发生器的功率输出在如下范围内:约 0.1mW 和约 100W 之间、约 1mW 和 100mW 之间、约 1W 和 10W 之间、约 1W 和 15W 之间、 5W 和 20W 之间、约 10W 和 50W 之间、约 25W 和约 75W 之间、约 50W 和约 90W 之间、约 75W 和约 100W 之间、或其重叠范围。在一些实施方式中,递送至靶标位置(例如,血管内壁、血管中层、血管外膜、或血管壁内或附着于血管壁的靶标神经)的RF能总剂量在约 100J 和约 2000J 之间、约 150J 和约 500J 之间、约 300J 和约 800J 之间(包括 500J)、约 500J 和约 1000J 之间、约 800J 和约 1200J 之间、约 1000J 和约 1500J 之间、和其重叠范围。在一些实施方式中,阻抗在如下范围内:约 10Ω 至约 600Ω 、约 100Ω 至约 300Ω 、约 50Ω 至约 200Ω 、约 200Ω 至约 500Ω 、约 300Ω 至约 600Ω 、和其重叠范围。在一些实施方式中,在 30秒 和 3分钟 之间(例如, 1分钟 、 90秒 、 2分钟 、 150秒)提供 8W 和 14W 之间(例如, 10W 、 12W)的功率,以提供 240J 和 2520J 之间的总递送能量(例如, $1200\text{J}-10\text{W}$, 2分钟 ; $1500\text{J}-12\text{W}$, 2分钟)。电极(一个或多个)可偶联(例如,通过有线或无线连接)至能量源(例如,发生器),尽管各实施方式未明确显示或描述发生器。本文列出的不同的治疗参数(例如,功率、持续时间、能量、接触力/压力、电极尺寸、脉冲调制、电阻等)可用于本文描述的装置(例如,导管)或系统的任何实施方式。

[0371] 在不同实施方式中,发生器包括储存的计算机可读指令,该计算机可读指令在执行时提供具体治疗(例如,自定义能量算法)以治疗操作人员选择的具体血管。因此,发生器促进利用单个RF能递送装置递送具有不同治疗参数的RF能,该RF能递送装置被配置以跨越不同患者解剖结构提供类似或一致的性能(例如,一个尺寸适合所有(one-size-fits-all))。发生器可包括安全控制,其经调整适于环境:血管尺寸、流量、电阻、和/或其它结构。储存的计算机可读指令(例如,软件、算法)可被定制以递送优化的损伤深度,和/或可包括预编程的与操作人员无关的治疗算法。在一些实施方式中,提供预编程的疗程,其可包括一个或多个参数(如功率、治疗持续时间、靶标位置数量、靶标位置间距、能量、脉冲或非脉冲式等)。预编程的疗程可基于血管尺寸(例如,直径、节段长度、壁厚、患者年龄、患者体重等)。在一个实施方式中,可进行预设或预定的神经调节(例如,消融)过程(例如,自动地或手动地)以调节(例如,消融)一个或多个神经。预定疗程或概况可包括治疗的全部或部分途径或治疗点。途径可围绕血管的部分环周(例如, 270° 、 220° 、 180° 、 90° s、或 60° s)或围绕完整环周延伸。

[0372] 例如,在一些患者中靶标调节(例如,消融)位置(如肝总动脉)可不长到足以允许完全调节(例如,消融)靶标神经。在一些实施方式中,利用单个能量递送装置治疗邻近或作为肝动脉血管系统部分(例如,腹腔动脉、脾动脉、肝总动脉、固有肝动脉)的多个血管可以是可期望的。在一些实施方式中,操作人员可选择待治疗血管,并且发生器可基于选择的血管自动调节能量递送参数(例如,选择预先确定的能量算法)。例如,不同血管可具有不同的流动特征和不同直径。因此,不同能量特征(例如,不同功率和/或时间)可与不同血管相关,以实现期望的总能量输出。在消融实施方式中,不同的能量特征为各种不同的血管提供相同的损伤体积和/或环周弧。根据控制器、处理器或在发生器内其它计算装置(例如,基于存储器存储指令的执行)确定的预设能量特征,能量递送可被手动或自动控制。例如,如果公称血管直径(例如,肝总动脉)大于相邻血管直径,则功率水平和时间可被调低,因为血管壁和电极表面之间接触面积较大。在一些实施方式中,可允许的靶标温度或限制可被调高以

弥补血流从电极除热的能力较低。如果相邻动脉较大,则可增加功率以在单个循环中调节(例如,消融)较大面积。在一些实施方式中,可采用相邻血管越大调节(例如,消融)位点越多的趋势。

[0373] RF能可以是脉冲的或连续的。电压、电流密度、频率、治疗持续时间、功率、和/或其它治疗参数可不同,取决于采用连续信号还是脉冲信号。例如,脉冲RF能的电压或电流幅度可显著增加。脉冲信号的工作周期可在如下范围内:约0.0001%至约100%、约0.001%至约100%、约0.01%至约100%、约0.1%至约100%、约1%至约10%、约5%至约15%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约80%、约75%至约100%、或其重叠范围。脉冲持续时间或脉冲宽度可不同。例如,在一些实施方式中,脉冲持续时间可在约10微秒至约1毫秒范围内;然而,可按照期望和/或需要采用小于10微秒或大于1毫秒的脉冲持续时间。根据一些实施方式,脉冲能的应用可促进温度降低、治疗时间减少,冷却需求减少、和/或功率水平增加、无增加温度或因加热造成内皮损伤的风险。在涉及使用具有球囊的导管的一些实施方式中,球囊可被选择性地收缩和膨胀,以增加腔壁冷却和增强脉冲能提供的冷却作用。

[0374] 在一些实施方式中,至少部分基于感应的组织阻抗或温度来脉冲RF能,如例如图55所示。例如,可递送RF功率直到第二温度达到大于第一温度的预定值,此时可暂时中断RF功率。由于动脉腔附近的组织比靶标组织(例如,距动脉腔约3、3.5、4、4.5、5mm)更快冷却,在一些实施方式中,暂时中断趋于在靶标组织位置聚集热,如图55所示。在数个实施方式中,类似的结果可通过至少部分基于组织阻抗来脉冲RF能获得。在一个实施方式中,每个在后冷却期(A,B,C然后D)都长于在前冷却期(可出乎预料地在流速低于其它血管内位点的肝动脉中特别重要)。这种方法的实施方式被描述于美国公开号2010/0125268——其被引入本文作为参考,并且可与本文描述的实施方式联合应用。在一些实施方式中,利用脉冲能使热选择性地递送至肝动脉或其它靶标血管的外膜中的神经。

[0375] 在数个实施方式中,本发明特别有益,因为其出乎预料地可用于在周围神经区域聚集热(并且特别有益于治疗肝动脉的周围神经)。在数个实施方式中,治疗的靶标组织基本上全部是健康组织。

[0376] 治疗持续时间可在如下范围内:1秒至1小时、5秒至30分钟、10秒至10分钟、30秒至30分钟、1分钟至20分钟、1分钟至3分钟、2至4分钟、5分钟至10分钟、10分钟至40分钟、30秒至90秒、5秒至50秒、60秒至120秒、其重叠范围、小于1秒、大于1小时、约120秒、或其重叠范围。持续时间可不同,取决于不同的治疗参数(例如,幅度、电流密度、近度、连续式还是脉冲式、神经类型、神经尺寸)。在一些实施方式中,控制RF或其它电能,使得能量的递送使靶标神经或周围组织在约50至约90摄氏度范围内(例如,60至75度、50至80度、70至90度、60至90度或其重叠范围)加热。在一些实施方式中,温度可小于50或大于90摄氏度。电极末端能量可在37至100摄氏度范围内。在一些实施方式中,RF消融热损伤尺寸在约0至约3cm范围内(例如,1和5mm之间、2和4mm之间、5和10mm之间、15和20mm之间、20和30mm之间、其重叠范围、约2mm、约3mm),或与血管腔相差1至10(例如,1至3、2至4、3至5、4至8、5至10)个中层厚度内(例如,研究显示,肝总动脉和肝动脉其它分支周围的神经大体上在此范围内)。在数个实施方式中,血管(例如,肝动脉)中层厚度在约0.1cm至约0.25cm范围内。在一些解剖结构中,肝动脉分支的神经纤维至少大部分局限于距腔壁0.5mm至1mm内,使得采用血管内途径的调节

(例如,去神经支配)在功率或能量剂量需求降低的情况下有效。

[0377] 在一些实施方式中,利用RF消融导管在一个或多个位置进行肝丛交感神经纤维的RF消融。例如,RF消融导管可以环周或径向样式实施消融,以在一个或多个位置处(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、6至8、4至8、多于10个位置)消融肝丛的交感神经纤维。现参考图56,尸体研究显示,肝脏神经大体上集中于肝总动脉起点与胃十二指肠动脉起点之间中点限定的区域,因为神经趋于沿动脉的非分支区接近动脉腔,并在分支区中从动脉腔叉开。尸体研究还显示,肝脏神经主要居于在动脉腔限定的环和距动脉腔约4mm 的同心环内。在一些实施方式中,神经数量和神经与动脉腔的距离随着靠近肝总动脉中点而增加。在一些实施方式中,有利地调节(例如,消融)肝总动脉起点与胃十二指肠动脉起点之间中点处的交感神经纤维。在一些实施方式中,调节(例如,消融)距肝动脉腔上至4-6mm、3-5mm、3-6mm、2-7mm深度的交感神经纤维。在其它实施方式中,通过在沿血管长线性相隔的多个点进行RF消融,在一个或多个点消融肝丛的交感神经纤维。例如,可在沿肝固有动脉的长线性相隔的一个或多个点进行RF消融,以消融肝丛的交感神经纤维。在一些实施方式中,以任何样式在一个或多个位置进行RF消融,以造成肝丛交感神经纤维按照期望和/或需要消融(例如,螺旋样式或一系列可交叉或可不交叉的线性样式)。消融样式可包括连续样式或断续样式。根据不同实施方式,RF消融不对血管壁造成任何持久损伤,因为壁热通过流动的血液,通过体外提供的冷却、或通过相邻器官和组织结构提供的增加冷却(例如,门静脉冷却和/或灌注)而消散,从而产生温度从内膜和中层至神经延伸的外膜增加的梯度。外膜是动脉壁外层,中层是中间层,内膜是内层。内膜包括由结缔组织层支撑的内皮细胞层。中层是三个血管层中最厚的,并且包括平滑肌和弹性组织。外膜包括纤维结缔组织。

[0378] 在一些实施方式中,可采用恒定温度模式调节RF能量源的能量输出。恒定温度模式在达到温度下限时打开能量源,并且在达到温度上限时关闭能量源(类似于恒温器)。在一些实施方式中,采用恒定温度模式的消融导管系统需要反馈,反馈在一个实施方式中由温度传感器提供。在一些实施方式中,消融导管系统包括与能量源(例如,RF发生器)连通的温度传感器。在这些实施方式的一些中,在温度传感器指示温度降至某个下限水平以下时,能量源开始递送能量(例如,打开);并且在温度传感器指示温度已超过预定上限水平时,能量源终止能量递送(例如,关闭)。

[0379] 在一些实施方式中,可利用温度以外的参数,如组织阻抗,来调节能量递送系统的能量输出。组织阻抗可随组织温度增加而增加。阻抗模式可被配置以在达到阻抗下限时打开能量源和在达到阻抗上限时关闭能量源(与恒定温度模式相同的方式响应温度升高和降低)。采用恒定阻抗模式的能量递送系统可包括一些形式的反馈机制,该反馈机制在一个实施方式中由阻抗传感器提供。在一些实施方式中,通过测量电压和电流和电压除以电流来计算阻抗。

[0380] 在一些实施方式中,导管类能量递送系统包括具有第一电极的第一导管和具有第二电极的第二导管。第一导管插入靶标血管(例如,肝总动脉),并用于递送能量,以调节靶标血管内的神经。第二导管可插入相邻血管,并且可测量两个电极之间的阻抗。例如,如果第一导管插入肝动脉,则第二导管可插入胆管或门静脉。在一些实施方式中,第二电极被置于对象皮肤上,并且测量第二电极和导管类能量递送系统电极之间的阻抗。在一些实施方式中,第二电极可定位在被配置以提供靶标组织阻抗的基本上准确测量的其它位置。

[0381] 在一些实施方式中,将阻抗测量结果通讯至能量源(例如,脉冲发生器)。在一些实施方式中,在阻抗指示阻抗已降至某个下限水平以下时,能量源开始生成脉冲(即,打开);并且在阻抗指示阻抗已超过预定上限水平时,能量源终止脉冲(即,关闭)。

[0382] 在一些实施方式中,通过时间调节能量递送系统的能量输出。在这种实施方式中,能量递送系统的能量源递送能量以预定时间量,然后终止预定时间量的能量递送。该循环可反复达到期望的总治疗持续时间。在一些实施方式中,能量递送的预定时间量和能量递送终止的预定时间量是实验优化的时间长度。根据多个实施方式,根据阻抗控制能量递送和在阻抗接近阈值水平时减少能量递送(或可选地,无关阻抗水平,在时间方面调节能量)有利地提供集中在血管腔环周位置的热能。例如,当能量脉冲终止时,血管腔可因对流热流失至血液而快速冷却,从而保护内皮细胞免遭热损伤。在一些实施方式中,周围组织(例如,靶标神经所在)中的热通过热传导消散较慢。在一些实施方式中,相继的脉冲趋于导致优先加热周围(例如,神经)组织。根据多个实施方式,当组织的阻抗因气化而升高时,电传导率急剧下降,从而有效防止进一步递送能量至靶标组织。在一些实施方式中,通过在组织阻抗升至此水平前终止能量脉冲(例如,通过阻抗监测或时间调节),可避免这种不利效应。根据多个实施方式,焦炭形成是组织气化和碳化导致阻抗迅速增加、电弧产生、和血栓形成的结果。通过防止阻抗升高,可避免组织烧焦。

[0383] 在一些实施方式中,通过计算功率输出(其可之前与消融特征相关)的时间积分来监测能量递送总量,从而追踪治疗进展。在一些实施方式中,监测温度、时间、和电场之间的关系以利用Arrhenius关系获得消融电极周围组织内的温度场的估测结果。在一些实施方式中,按需向消融电极提供已知的热输入,从而提供已知的初始状况,以评估周围组织响应。在一些实施方式中,暂时冷却部分消融区域,并降低结果温度。例如,关于已进展一段时间的血管内消融,可预期组织内的温度分布有一定升高。如果临床医生想要评估给定时间(例如, t_0)的治疗进展,可中断能量递送,并可使冷却盐水或气体快速循环通过电极,以在短时间(例如,约1秒)内实现预定电极温度。在一些实施方式中,在电极表面测量的温度升高结果(例如,经约5秒)就是周围组织总能量的表现。次过程可在程序中反复,以跟踪进程。

[0384] 在一些实施方式中,可监测诸如温度、红外辐射、或微波辐射的参数,以评估递送至组织的能量量级,因此估测导致的神经调节程度。热辐射(温度)、红外辐射、和/或微波辐射的量级均可指示身体组织内包含的能量量。在一些实施方式中,预期该量级在消融完成后随着组织冷却回到体温而下降,并且在具体点(例如,在血管腔表面)测量的这种下降的速率可用于评估消融尺寸(例如,较慢的下降可对应于较大的消融尺寸)。可单独或组合应用本文描述的任何实施方式,以指示组织损伤区的实际尺寸。

[0385] 电极末端温度控制通常用作消融程序的控制变量和治疗进展指示器,特别是血管内和/或心脏消融程序。这种方法的一个潜在问题是,虽然目的是治疗组织内一定深度的组织,但温度感应元件(热电偶或热敏电阻)通常仅能够测量心脏或血管组织的表面温度。此外,由于电极自身内的温度梯度,温度感应元件趋于测量电极的整体温度,而非精确测量表面温度,而表面温度通常被电极周围的对流血流温度(一般约37°C)严重影响。

[0386] 在一个实施方式中,利用微波辐射测量术来测量深度组织温度,来代替电极表面,如美国公开号2007/0299488所述(其全部内容被明确引入本文作为参考)。除提供提高的反馈消融进展和效力外,根据多个实施方式,微波辐射测量术还可用于估测治疗电极在靶标

内的稳定性。图57示例了应用微波辐射测量术的效果的实例。图57示例了常规电极末端温度测量的基本情况。由于电极末端温度传感器测量的是电极周围小组织区域的温度,该组织的热质量有限。在移动电极时,与电极接触的新组织被快速加热,并且电极移动导致的电极末端温度变化不显著,致使该参数可能不能可靠的作为电极和/或导管移动的指示器。根据多个实施方式,由于微波辐射测量术测量的是组织区域的整体热能,温度测量相应于具有明显较大热质量的组织区域。因此,根据多个实施方式,利用微波辐射测量术的温度测量结果会随着电极和/或导管运动较显著地下降,如图57所示。可利用这个事实控制能量递送(例如,在温度下降到某个阈值以下时可产生警报,表示导管移动过度)。

[0387] 在数个实施方式中,通过利用微波辐射测量术损伤评估来准确测量深度组织温度,可更可靠地估测治疗效力和进展。也可检测过度电极和/或导管移动,从而警告医生或其它临床医生以通过血管造影在进行治疗前确认良好或充足的电极接触。

[0388] 在消融程序中增加损伤深度的一些策略致力于积极冷却电极表面(例如,利用灌注盐水、内部循环和/或冷却的流体)。在一些实施方式中,电极冷却允许更深度的损伤形成,而不气化电极邻近的组织。在一些应用中,在冷却时难以获得关于组织达到的峰值温度的反馈,因为将热电偶布置在电极内的一般实践将测量本身因冷却而有偏差的温度,因此不可表示较远组织达到的峰值温度。

[0389] 在肝动脉血管内消融中测量外膜峰值组织温度的一个实施方式如下。可将热电偶、热敏电阻或其它温度测量装置布置在肝动脉内的位置,并且用于测量距电极(1mm和2mm之间直径的电极尺寸)表面约5mm距离(为最短路程)的壁温。研究显示,在这种距离测量壁度是外膜内达到的峰值温度的合理近似。

[0390] 随着电极冷却,电极内的热电偶测量本身被冷却驱动的温度,其可远低于较远侧组织达到的温度。因此,对于温度控制的消融,这种测量可能不可用于指示神经所在的外膜达到的温度。因此,在一个实施方式中,如果提供的热不足以在一定时间段内导致消融,则可能不能消融神经;或者如果热过量,则可存在旁向损伤。根据多个实施方式,温度控制的神经调节(例如,消融)是可期望的,因为如果控制了电输出(例如,电压、电流、或功率),则传递至组织的热就取决于有限数量的变量,如接触力和阻抗,从而降低治疗效果的可变性。布置远程探针(布置在靶标组织内离散位置)以解决冷却电极策略的任何缺点,在数个实施方式中可能是不期望的,因为其需要经血管布置,从而增加程序风险。

[0391] 申请人已利用肝动脉消融的数字模型证实,在动脉腔、在距电极表面5毫米的最短路程距离测量温度提供了与中层-外膜界面处达到的峰值温度合理接近的温度。为进了这个分析,数字模型基于下列假设,反映肝动脉系统的综合生理知识:

[0392] 1. 动脉直径为4毫米

[0393] 2. 中层厚度为2毫米

[0394] 3. 无外部血液冷却(该假设是适当的,因为电极冷却支配的是电极附近的热响应)

[0395] 4. 电极直径在1和2毫米之间

[0396] 5. 电极被冷却,并且其表面保持在37℃左右。

[0397] 图58和59是在25V下3分钟消融后的等温周线。该图分别是1和2毫米直径电极的情况。在图58中,电极接触动脉右侧,而在图59中,电极接触动脉底部。动脉内的点处于距电极表面约5毫米的距离。外膜内的圆点表示外膜本身内达到的最高温度。在这两种情况下,圆

点对(pairs of dots)属于相同的等温表面,因此通过良好的近似处于相同的温度。在一些实施方式中,随着电极缩小,温度梯度增加,并且对于直径显著小于1毫米的尺寸和对于显著大于2毫米的尺寸,5毫米距离将可能改变。

[0398] 在数个实施方式中,在电极6015的同侧或在对侧(分别如图60A和60B所示),利用从导管6010分出的温度感应装置6005(例如,热电偶)测量距电极距离d(例如,5毫米)处的温度。电极6015和温度测量装置6005之间的距离d可以不是5毫米(例如,2mm、2.5mm、3mm、3.5mm、4mm、4.5mm、5.5mm、6mm、6.5mm、7mm、7.5mm、8mm、8.5mm、9mm、9.5mm、10mm或2mm和10mm之间、5mm和15mm之间、10mm和20mm之间或其重叠范围的任何距离)。

[0399] 在不同实施方式中,各种治疗参数(例如,阻抗、电极温度、组织温度、功率、电流、电压、时间、和/或能量)的变化率被基本上实时监测并显示在用户界面上。治疗参数数据可存储在数据储存器上,用于后续报告和/或分析。在一些实施方式中,能量递送系统接收由生理信号如血糖水平、去甲肾上腺素水平、或指示治疗进展状态的其它生理参数转换的输入。

[0400] 观察组织消融区和周围解剖结构的其它方法可包括血管内在前、伴随、或在后成像,其通过包括但不限于下列的方式进行:血管内超声、回声去相关、光学相干断层扫描、共聚焦显微术、红外光谱、紫外光谱、拉曼光谱、和微波测温法。这些成像形式,由于其独有的低流量耐受,全部都可为有利地适于肝动脉。在一些实施方式中,超声弹性成像有利地用于成像。超声弹性成像可显示热消融过程中胶原蛋白变性造成的局部化组织硬性区域(消融区域与天然组织相比趋于硬化);例如,硬性区域可对应于消融区域。可利用血管内超声以例如检测或监测消融损伤的存在和深度。例如,如果损伤在距腔壁2至6mm范围内,则临床医生可确信靶标神经因热凝固被破坏。也可应用血管外超声成像。

[0401] 关于恒定电极末端温度消融(例如,控制RF发生器输出功率以保持恒定电极末端温度),在生理情况下,对流冷却程度有效干扰电极温度测量——而对于零对流冷却或有限对流冷却而言,可利用温度和时间“设定”损伤尺寸。在一些实施方式中,当存在显著对流冷却时,RF发生器可最终输出过多功率以保持末端温度,导致达到最高温度的组织内一定深度(距电极表面>0mm)发生脱水和气化,从而限制消融尺寸。电极末端温度与损伤尺寸相关,如图61所示,但总是存在最大值,具体地随对流冷却增加而向低温变化的最大值。为评估适于给定生理边界条件(例如,血流速度)的曲线,可将流量传感器添加至导管以测量对流冷却程度。对于给定对流冷却速率,可利用体内和离体技术建立电极末端温度和损伤深度之间的关系,以提供指定和评估损伤尺寸的有效查询表。

[0402] 在一个实施方式中,可利用电极末端温度预防或限制因递送功率增加造成的边缘效应开始发生的血栓形成。作为一个实例,在达到阈值温度(例如,75°C、80°C、90°C等)时,可终止RF功率或其它能量递送(如超声、光、微波等)。

[0403] 评估血流速率的一种方法包括将电极定位在血流内,优选在血管(例如,动脉或其它腔)的中心。可递送设定功率(例如,2-10W,5W)以设定时段,(例如,1-10秒、3秒)。在此时段中测量的电极末端温度的相应升高可与靶标血管的血流速率(对于肝动脉,预期其范围为100至200mL/min)成反比。

[0404] 测量流量的一个实施方式显示在图79中,其显示被配置以测量血流的导管组合件。根据本文描述的多个实施方式,导管组合件测量流量,并且不阻碍、或最小限度地堵塞

肝动脉的小腔的血流,从而利用血液的潜在有益的冷却作用。图79显示的实施方式利用的是如下事实:RF加热源(例如,有源电极)被布置在血流中,RF加热源还可在电极末端包括热电偶或其它温度测量装置。如示,可再增加两个热电偶或其它温度测量装置到导管,一个在电极上游并且一个在电极下游,从而允许测量通过流动传递的热。在一个实施方式中,通过流动传递的热的测量利用液体热质量流量综合技术进行,如 LIQUI-FLOW® 控制器(Bronkhorst High-Tech, Amsterdam, Netherlands)。如图79所示,这两个热电偶可在离散位置被添加到导管组合件,例如一个在电极下游一段(例如,3毫米),并且一个在电极上游一段距离(例如,3毫米)。可采用其它距离。在一些实施方式中,热电偶可被布置在弯段末尾,从而实现热电偶在电极附近稳定而精确的定位。

[0405] 图80示例热流量传感器的原理。在一些实施方式中,电极通过施加RF能加热周围组织(例如,血液和动脉壁)。当动脉流量为零时,两个热电偶感应到相同的温度,因为组织中生成的热从电极沿近侧和远侧方向对称传导。当血流大于零时,取而代之的是,由于热被流动的血液搬运,等温线由于对流热传递而沿流动方向偏移(在图80中向右),从而导致这两个热电偶检测的温度之差 ΔT 。在一些实施方式中, ΔT 大体上与成流速量级比例。通过将热电偶输出关联于A/D转换器和微处理器,可根据之前在已知的受控条件下确定的关联 ΔT 与流速值的校准(其可近似为线性关系)确定精确流量。

[0406] 现参考图81,提供消融控制方法的实施方式以实现肝总动脉的成功血管内消融。在定位导管后,可开始利用本文前述为此配置的各种实施方式中的任一种实时监测流量、阻抗和电极温度。根据本文前述的数值,血流速率值决定靶标功率(参见,例如,表1)。如果流速值在安全和成功消融所需的最小值(例如,至少0.01m/s)以下,则立即终止消融程序。

[0407] 在施加RF能的过程中,阻抗随组织温度增加的变化应贴近(例如,在30%容许范围内)阻抗-温度曲线(参见,例如,图74),其中组织温度增加应相应于阻抗微小下降。如果阻抗下降过多(例如,与图74中描述的曲线相差>30%),则电极可不与动脉壁接触,而可与具有明显较低电阻的血液基本上直接连通。在这种情况下,重新定位导管以确保与动脉壁接触良好。

[0408] 如果阻抗保持高于预期(例如,根据图74),可能需要增加RF功率水平进一步加热组织。可选地,如果阻抗远高于预期(例如,高于约200-300 Ω),这可能表示血栓形成。在这种情况下,立即中止消融,因为组织血栓导致消融不可预测和不安全。

[0409] 总体而言,图81的根据消融控制方法,线性增加功率(例如,以0.5瓦特/秒的速率),直到达到目标功率水平。在功率增加后,如果流速变化不超过20%,则使功率水平保持稳定。如果流速变化超过20%,则将功率调节至新流速,只要该流速在0.01m/s或某个其它阈值以上。

[0410] 在消融过程中的任何时间,监测流量、阻抗和电极温度作为实时反馈信号,并且根据其值调节(或停止)功率。4分钟或其它适当的时段(例如,根据表1列出的功率和时间组合)后,终止RF能递送,并完成消融。

[0411] 在图81描述的消融控制方法中,可利用功率控制的消融算法代替温度控制的算法,因为电极温度不一定是组织内达到的最高温度的良好指示器。由于电极与血液接触,预期其温度不会升高到明显超过37°C,并且可显著低于组织内温度。电极温度可用于检测肝动脉的RF消融治疗过程中的并发症。例如,如果电极温度升高过多(例如,80°C以上),这可

能是不期望的事情已经发生的标志(例如,动脉壁中已形成孔,并且电极直接插入组织,或可选地,血栓形成)。在数个实施方式中,电极温度监测提供再多一层控制,以确保程序安全,但其不可用作主要反馈变量来控制RF能。

[0412] 图62A示例基于血流测量的能量递送算法的实施方式。能量递送算法利用血流速度或速率(或可选地,一般控制变量“X”,如阻抗)作为控制变量。在一些实施方式中,发生器在施加RF能前进行校验和,以评估控制变量例如血流速率的初始值。至少部分基于控制变量测量值,可调节比例-积分-导数(PID)控制器增益值以确保能量施加程序整个持续过程中稳定的控制反馈循环。然后RF能递送可以如下方式被递送第一时段:调节输出功率以保持恒定的电极末端温度(或其它控制变量,例如阻抗)一阶导数,直到达到设定阈值(例如,75°C)。然后RF能可以如下方式被递送第二时段:保持恒定的电极末端温度(或其它控制变量)。时段1和2期间发生器的输出功率或电流输出(如图62B绘制的电流(i)所示)也以示例为目的显示在图62A和62B中。

[0413] 根据多个实施方式,肝总动脉是利用RF电极导管消融的目标。对于一些对象,肝总动脉的长度可限制可能的消融位点的数量。在一些实施方式中,最小化沿肝总动脉的纵向长度制造的损伤的尺寸使血管内可获得的消融位点数量增加。为缩小平行于血管纵轴的损伤宽度同时保持充足的损伤深度和最大化暴露于血流或冷却流体以进行冷却的电极表面,可将RF电极导管的电极(一个或多个)构造成具有大于或等于其长度的直径。例如,如果电极的直径大体上为6French(0.080英寸),则电极长度可以为0.080英寸或更小。

[0414] 根据多个实施方式,期望损伤尺寸一致,而与血管尺寸变化无关,不同对象的相同靶标血管的血管尺寸可不同。例如,肝总动脉的内径可从3mm至7mm变化。另外,可不期望损伤形成有重叠。如果靶标治疗长度足够短(例如,基于患者解剖结构)并且需要沿血管长形成多个相隔损伤,损伤形成的重叠可能难以避免或防止。

[0415] 对于由于患者特别的解剖结构限制可以限定间距进行的消融的数量存在固有限制的情况下,可在消融时拉伸靶标血管。在一个实施方式中,可在消融期间通过在血管中布置弹簧来拉伸靶标血管,从而将血管拉伸至期望的长度,然后可在消融完成后将其被移除。在一个实施方式中,将球囊插入血管并扩张,以伸直并因此拉伸血管。球囊可以是球囊消融导管的球囊。在一些实施方式中,可通过球囊增加血管的长度和面积,不导致血管电阻增加。根据多个实施方式,血管拉伸能够造成更多损伤以给定间隔沿靶标血管长或部分靶标血管形成,从而导致可能更高的治疗效率。在一些实施方式中,由于细胞通过血管拉伸而被拉伸,同时组织传导性保持恒定,能量柱或锥靶向血管壁内较少细胞,但仍到达血管壁之内或周围(例如,外膜内)相同密度的神经纤维。

[0416] 转至图110A和110B,示例代谢神经调节系统11000,其被配置以无关于血管直径在利用单个能量方案的同时提供损伤尺寸一致性。在一个实施方式中,代谢神经调节系统11000有利地允许建立单个消融方案用于全部血管直径,确保期望的环周度(例如,血管环周的60-80%),同时降低相隔损伤之间损伤尾部重叠的风险(例如,降低重叠损伤区造成的全环周性风险)。在一些实施方式中,代谢神经调节系统11000可允许确保多个不同平面的全环周治疗所需的损伤数量减少。代谢神经调节系统11000包括单个一次性导管11005,该一次性导管11005具有可机械展开支架11010,该可机械展开支架11010具有两个相对的接触点11012A和11012B。支架11010可通过机械牵拉丝(未显示)被机械扩张和收回。在一个实

施方式中,支架11010包括漏斗状篮架。电极可被定位在第二接触点11012B以递送用于消融的能量,并且冷却末端可被定位在与第二接触点11012B 180度相对的第一接触点11012A,以促进创建冷却组织区,从而防止损伤环周。根据多个实施方式,冷却组织区的尺寸基于血管直径而不同,但足以防止损伤全环周性。在一个实施方式中,可通过经导管11005的腔连续灌注冷却液促进冷却末端。冷却末端可指向电极接触区域邻近的血管壁。以这种方式,可在电极充能或激活之前、期间和/或之后冷却电极接触点的邻近组织。在采用非RF方式的实施方式中,也可应用冷却末端。在采用冷冻治疗(如冷冻消融)的实施方式中,可引入加温元件/流体取而代之。

[0417] 在一些实施方式中,导管11005的冷却末端有利地在能量递送过程中制造与消融位点相对180度的冷却区,以确保C形损伤的“尾部”不接触或重叠——不论血管直径大小。冷却区的环周度可以是可变的,只要其冷却到足以防止跨越整个血管环周的损伤形成——不论血管尺寸大小。在一些实施方式中,冷却区防止至少10%的血管环周消融——不论血管尺寸大小。在一些实施方式中,冷却区防止至少20%的血管环周消融——不论血管尺寸大小。图110B示意性示例具有3mm、5mm和7mm直径血管的治疗区11025和冷却区11030。

[0418] 图111示意性示例代谢神经调节系统,其被配置以提供受控的损伤环周度,从而允许在相同平面产生两个相对的损伤,同时防止或降低两损伤环周或重叠可能性。该神经调节系统可包括单个一次性导管,其具有被隔离材料或隔离结构11104包围的能量源11102(例如,电极),该隔离材料或隔离结构11104被配置以造成定向能量递送,产生不对称损伤。神经调节系统可包括存储在非临时性计算机可读介质上的指令,该指令在被处理器或其它计算装置执行后致使在代表性血管内径(例如,3mm-7mm)范围之内允许在相同平面产生两个相对损伤同时确保损伤边界不接触或重叠的能量方案被递送。图111示意性示例了具有3mm(图111D)、5mm(图111B)和7mm(图111C)内径的血管形成的损伤的实例。

[0419] 图110和111示例的实施方式可又允许(1)增加损伤-与-长度的比,而不增加风险,(2)建立用于所有范围的血管直径的、确保最佳(例如,50-80%)环周度、同时消除或降低风险损伤尾部重叠可能性的单个消融方案,(3)提高损伤环周性的预测能力——不论血管尺寸大小,和(4)血管(例如,肝总动脉)长度较小的患者成为治疗候选者。其它装置也可被配置以对各种患者解剖结构提供相似的性能。

[0420] 图112示例血管内RF消融导管11200的实施方式,其被配置以防止或降低因围绕血管壁在单个横截切面内形成多个损伤导致的环周可能性。在一个实施方式中,RF消融导管11200可保证能量以不涉及血管任何横截切面内大于75%的外膜被加热或消融的方式递送。RF消融导管11200包括可扩张的框架或支架11205,其被配置以在围绕血管环周的相隔位置处接触血管壁。可扩张的框架或支架11205包括具有沿元件定位在血管接触点的电极11215的彼此间隔180度的两个治疗元件或环11210、和彼此间隔180度并且与具有电极11215的两治疗元件或环11210间隔90度的两个冷却元件或环11220。可扩张框架或支架11205的元件或环的总数可改变(例如,2、4、8),并且治疗元件或环11210的数量和冷却元件或环11220的数量可改变。例如,可扩张框架或支架11205可包括三个治疗元件或环11210和一个冷却元件或环11220。该元件或环可包括挠性花键、尖齿、臂、或类似物。可扩张框架或支架可形成篮状支架。该元件或环可以均匀形式或不均匀形式间隔。治疗元件和冷却元件可连续交替,或可不连续交替。在一些实施方式中,导管11200包括一个或多个可扩张元件。

可扩张元件可由以篮架形式扩张的元件构成。在扩张形态下,元件可接触血管壁。篮架的单独元件可包括被配置以冷却血管壁的至少一个冷却通道、和具有通过接触将RF能传递到血管壁中的一个或多个RF电极的至少一个元件。多个冷却元件或电极元件可被配置以产生期望的消融结果。在一个实施方式中,可扩张元件包括利用冷却流体扩张的球囊和安装在球囊表面上的电极,或可扩张篮架,该可扩张篮架包括安装在其上的RF电极。在不同实施方式中,冷却流体可被包含在冷却元件内或从冷却元件释放至血管壁。

[0421] 根据多个实施方式,损伤可被协调和定位,以提供连续的倾斜的环周损伤,而不在任意一个位置或横截切面产生环周损伤。在一些实施方式中,控制损伤的位置和程度。可沿血管长相隔180度并且轴向易地布置损伤。在一些实施方式中,控制损伤的环周和轴向程度,使得损伤边缘在能量递送元件(例如,电极)位置任一侧的刚好90度位置相交。在一些实施方式中,参考电极可被定位在损伤之间以测量温度或阻抗,从而检测损伤交叉点。在一些实施方式中,损伤间隔1-50mm之间(例如,1、5、10、12、15、20、25、50mm、和其重叠范围)。损伤可重叠或不重叠。在一个实施方式中,制造可重叠或可不重叠的多个焦点或消融位点,以生成热损伤线。焦点或位点可间隔0.2mm至20mm(例如,0.2mm至2mm、5mm至15mm、10mm至20mm、1mm至12mm、或其重叠范围)。在一些实施方式中,损伤是非环周的。在一些实施方式中,损伤是环周的,包括偏移环周(off-set circumferential)、部分环周、和全环周。在不同实施方式中,损伤可间隔1至15倍之间的电极直径。例如,关于具有1或2mm直径的电极,电极可间隔1mm至30mm(例如,1至12mm、5至15mm、10至20mm、和其重叠范围)。可基于血管直径调节损伤间距。消融数量也可基于血管直径改变。

[0422] 由于单独的导管末端温度和阻抗可能不良的组织温度或损伤尺寸指示器,消融过程中可测量末端温度和阻抗两者,以监测损伤产生和/或确认损伤形成,从而提供靶标神经去神经支配的鉴证。

[0423] 最初,末端温度增加,阻抗减少。组织传导率随温度上升至某个阈值(例如,约80摄氏度)而增加。在此阈值温度以上,组织可开始至紧缩和脱水,并且阻抗可开始增加而非减少。温度和阻抗的解耦可用作损伤形成从而确认去神经支配的指示。如果阻抗开始增加而末端温度无相应减少,则这可用作终点或损伤形成的确认。温度和阻抗的解耦时间也可用作反馈以触发能量递送方案的其它变化,如降低功率或增加冷却。

[0424] 转至图113,RF消融导管的轴杆或框架可被配置以确保电极11310的纵轴11305与血管纵轴11315不在相同平面内。关于这种构型,电极制造的损伤的最长维度可不平行于血管纵轴11315,如图113示意性示例。在一个实施方式中,为偏离血管纵轴11315定向具有单个远侧电极的导管的电极11310,导管的轴杆可被配置以在远端形成螺旋,这可使电极11310偏离血管纵向平面倾斜。可选地,可采用预成形的轴杆,其在插入或去除心轴或导丝时从相对直线转变成非直线定向。关于多个电极导管法,包括布置在篮架或支架周围的多个电极的篮架或支架可在被致动时被配置以保持电极偏离轴线。

[0425] 在一些实施方式中,可通过使消融位点以90度间隔而非180度间隔径向相隔来防止血管的全环周消融。图114示意性示例了以180度间隔和以90度间隔进行的消融。如示,即使沿血管长轴向相隔180度间隔,消融损伤的“尾部”仍可能在血管两侧重叠(假设每个消融形成绕血管环周180度延伸的损伤),从而形成全环周损伤。当采用90度间隔时,相邻损伤之间可能重叠,但由多个损伤组成的总损伤的血管全环周风险降低。单点或多点RF消融导管

可促进消融位点约90度径向间距和至少一个电极长度的纵向间距。在一些实施方式中,消融位点的90度径向间距造成血管的小于全环周的消融(例如,75%-95%、70%-90%、65%-80%、75%-90%、或其重叠范围)。

[0426] 2. 超声

[0427] 在一些实施方式中,能量递送系统递送超声能以调节(例如,消融、刺激)肝丛的交感神经纤维。例如,能量递送系统可利用聚焦超声能如高强度聚焦超声(HIFU)能或低强度聚焦超声(LIFU)能来消融交感神经纤维。在一些实施方式中,能量递送系统包括连接至一个或多个超声换能器的神经调节装置(例如,消融导管)。例如,超声换能器(一个或多个)可递送超声能至一个或多个靶标位点,以调节(例如,消融)肝丛的交感神经纤维或本文描述的其它神经(例如,腹腔丛或神经支配、围绕或接近肝脏、胰腺或十二指肠的神经)。可定量(dosing)、脉冲、或频率选择来控制超声能。在一些实施方式中,HIFU能量可有利地聚焦在远点,以减少可能的血管组织(例如,内膜和中层)或周围组织的干扰。HIFU能量可有利地降低神经调节装置定位所需的精确度。一个或多个超声换能器可在治疗过程中被重新聚焦,以增加治疗位点的数量或调节治疗深度。在一些实施方式中,HIFU能量的应用可导致较短持续时间的热浓度增加并且同时可在多个焦点聚焦能量,从而减少给予神经调节程序所需的总体时间。

[0428] 在一些实施方式中,能量递送系统包括聚焦超声(例如,HIFU)消融导管和声频发生器。消融导管可以是可从对象体外利用远程机构操纵的。消融导管的远端可以是挠性的,以允许围绕导管轴杆轴线的偏转或旋转自由,从而促进在肝动脉或其它动脉内定位。例如,一个或多个超声换能器——可以是单元件或多元件换能器——抵靠动脉内膜或与内膜层相隔一段距离。在一些实施方式中,消融导管包括聚焦镜(例如,抛物面镜)或其它反射器,气充式或液充式球囊,和/或其它聚焦结构元件,以促进递送超声能。一个或多个换能器可以是圆柱形、矩形、椭圆形、或任何其它形状。消融导管可包括传感器和控制电路,以监测温度和防止过度加热或获取对应于一个或多个超声换能器、血管壁和/或流过超声换能器的血液的其它数据。在一些实施方式中,传感器提供反馈以控制超声能递送。在一些实施方式中,控制超声能,使得超声能的递送在约40至约90℃范围内(例如,40℃至60℃,60℃至75℃,65℃至80℃,60℃至90℃、或其重叠范围)加热动脉组织。在一些实施方式中,温度可小于40℃或大于90℃。

[0429] 用于消融交感神经的频率可基于下列改变:预期衰减、侧向和轴向的束包含、治疗深度、神经类型、和/或其它参数。在一些实施方式中,所用频率在如下范围内:约20kHz至约20MHz、约500kHz至约10MHz、约1MHz至约5MHz、约2MHz至约6MHz、约3MHz至约8MHz、小于20kHz,大于20MHz或其重叠范围。然而,可采用其它频率,而不限本公开的范围。在一些实施方式中,HIFU导管也可传输可用于成像目的或确认成功消融或去神经支配目的的频率。在一些实施方式中,HIFU导管递送具有不导致空穴现象发生的参数的能量。用于消融肝丛、腹腔丛交感神经纤维或其它交感神经纤维的平均超声强度可在如下范围内:约1W/cm²至约10kW/cm²、约500W/cm²至约5kW/cm²、约2W/cm²至约8kW/cm²、约1kW/cm²至约10kW/cm²、约25W/cm²至约200W/cm²、约200W/cm²至约1MW/cm²、小于1W/cm²,大于10kW/cm²、或其重叠范围。功率水平可在约25W/cm²至约1MW/cm²范围内(取决于超声能强度和/或其它参数)。超声能可以是连续的或脉冲的。用于脉冲超声能的功率水平或能量密度水平可高于用于连续超声能的功

率水平。在一些实施方式中,超声能递送装置或系统可从体外(例如,身体外或经皮)、在体内但血管外、或在血管内递送能量。

[0430] 各靶标位点(例如,消融位点)的治疗时间可在如下范围内:约5秒至约120秒、约10秒至约60秒、约20秒至约80秒、约30秒至约90秒、小于10秒、大于120秒、1分钟至15分钟、10分钟至1小时、或其重叠范围。根据多个实施方式,选择所用参数以在制造动脉壁或周围组织或器官的最小损伤的同时致残、阻断,停止或以其它方式中断交感神经(例如,肝丛的交感神经)的传导至少数月。

[0431] 超声能递送装置也可用于降低形成围绕靶标血管的全环周损伤的可能性。图115A和115B示意性示例了被配置以在消融治疗过程中防止血管环周的血管内消融导管的构件的实施方式。图115A示意性示例了血管内消融导管可包括换能器11505,换能器11505被配置以在消融导管远侧末端附近径向发射超声能。该消融导管的构造可使得换能器11505始终保持偏离血管中心,类似于结合图113描述的RF消融导管方法。在一些实施方式中,径向发射主要牵涉换能器11505最接近的血管壁11510和外膜11515(其可被认为是血管壁11510的外层)的弧。可进行能量水平的优化,使得换能器11505所在处相对的壁不被消融弧牵涉。在一些实施方式中,血管内消融导管包括球囊,该球囊定位换能器11505,使其偏离球囊和血管的中心轴线。其它实施方式包括小于血管直径的同心球囊,或包括保持换能器离轴的可偏转轴杆的导管。在一个实施方式中,导管包括预成形的远侧轴杆,该远侧轴杆离轴定向换能器。例如,轴杆可通过导丝或心轴保持直线,一旦导丝或心轴被移除,该轴杆可离轴偏转。作为另一实例,可应用可移除的预成形的心轴。

[0432] 图115B示意性示例血管内消融导管的实施方式,其包括一个或多个平面换能器11505,该平面换能器11505被配置以在导管远侧末端附近发射超声能。换能器11505可沿导管轴杆径向和/或纵向布置,确保所有换能器形成的消融样式在任何血管横截面不牵涉大于75%的血管环周。图115B示意性示例通过从两个换能器11505发射超声能而形成的能量锥11520。在不同实施方式中,可利用倾斜式超声换能器制造窄斜的环周损伤,以防止负性重构在任意一个环周平面内发生。超声能可以是光束形的或强度调节型的,以维持损伤深度。

[0433] 3. 激光

[0434] 在数个实施方式中,可利用激光调节(例如,消融)肝丛交感神经活性或神经支配肝脏的其它神经。虽然激光不常用于其它动脉的动脉神经消融,但肝动脉的壁厚显著小于其它动脉结构的厚度,从而致使激光能量递送可行。在一些实施方式中,利用一个或多个激光消融位于肝动脉的内膜表面约2mm内、内膜表面约1.5mm内、内膜表面约1mm内、或内膜表面约0.5mm内的神经。在一些实施方式中,进行交感纤维的发色团染色,以选择性地增强交感神经对激光能量的吸收。在一些实施方式中,利用球囊拉伸肝动脉,从而减薄动脉壁和减少内膜表面至交感神经纤维的深度,从而改善激光能量的递送。

[0435] 也可采用其它形式的光能(optical or light energy)。光源可包LED光源,电致发光光源、白炽光源、荧光光源、气体激光、化学激光、染料激光、金属蒸气激光、固态激光、半导体激光、垂直腔表面发射激光、或其它光源。光能或激光能的波长可在如下范围内:约300nm至约2000nm、约500nm至约1100nm、约600nm至约1000nm、约800nm至约1200nm、约1000nm至约1600nm、或其重叠范围。

[0436] 4. 外部引发

[0437] 根据不同实施方式,从对象体外的来源引发能量递送(例如,体外激活)。图18示例微波类能量递送系统1800的实施方式。微波类能量递送系统1800包括消融导管1805和微波发生装置1820。在一些实施方式中,也可外部递送其它能量源。

[0438] 在一些实施方式中,消融导管1805包括布置在其远端末梢处的高导性探针1810。在操作中,消融导管1805可被插入靶标血管,并且被定位使得高导性探针1810接近消融靶标位点。微波发生装置1820位于对象的体外,并且被定位使得聚焦微波1825被递送至靶标血管和高导性探针1810。在数个实施方式中,当递送的聚焦微波1825接触高导性探针1810时,其在高导性探针1810内引起涡电流,从而加热高导性探针1810。通过高导性探针加热生成的热能1815可通过传导性热传递加热靶标组织。在一些实施方式中,生成的热能1815足以消融靶标组织(例如,血管壁)之内或之上的神经。在不同实施方式中,高导性探针1810的传导率大于 10^3 西门子/米。

[0439] 图19示例感应类能量递送导管系统1900的实施方式。在示例的实施方式中,感应类能量递送系统1900包括导管1905、感应线圈1910、外部感应器供电电路1950、感应器1960、电阻器1970、和电容器1980。在一个实施方式中,感应线圈1910被布置在导管1905的远端。在操作中,感应线圈1910可充当感应器来接收来自外部感应供电电路1950的能量。在一些实施方式中,外部感应供电电路1950被定位使得感应器1960在足够的感应范围内邻近感应线圈1910。在一些实施方式中,通过外部感应供电电路1950递送电流,从而导致电流在感应线圈1910中流动和递送后续消融能量至周围组织。在一个实施方式中,感应线圈与本文描述的任何带窗导管装置(如结合图16A和16B描述的带窗导管装置)联合使用。例如,感应线圈可被布置在具有一个或多个窗的导管或套筒的腔内,该窗配置以允许选择性递送能量至靶标组织。

[0440] 在一些实施方式中,一个或多个合成栓子可被插入靶标血管并植入或埋入其中(至少暂时地)。合成栓子可有利地被设定尺寸以配合靶标血管的解剖结构(例如,基于靶标位置血管造影和血管直径)。可基于靶标血管的测量或估测尺寸选择合成栓子。在一个实施方式中,将能量递送导管偶联至插入靶标血管的一个或多个合成栓子以递送能量。在一些实施方式中,利用结合图21描述的感应耦合,将能量经皮递送至合成栓子,从而消除能量递送导管的需要。合成栓子可包括感应线圈和嵌入由高电介质材料组成的绝缘支撑结构的多个电极。在递送适宜能量以调节与靶标血管相关的神经后,可移除一个或多个栓子。

[0441] 在本发明的数个实施方式中,能量类递送系统包括冷却系统,该冷却系统用于例如减少对靶标区域周围区域的热损伤。例如,冷却可使组织温度降低(或保持)至具体阈值温度以下(例如,40至50摄氏度或其之间),从而防止或减少细胞坏死。在一些实施方式中使用冷却球囊或其它可扩张的冷却元件。在一个实施方式中,消融电极被定位在利用冷却流体扩张的球囊上。在一些实施方式中,冷却流体循环通过递送系统(例如,导管系统)。在一些实施方式中,冷却流体(如预冷盐水)可从治疗区域中的导管装置递送(例如,喷射)。在进一步实施方式,冷却流体在导管装置内内部连续或断续地循环,从而在无充足血流的情况下冷却内皮壁。

[0442] 体外神经调节可包括递送超声能(例如,高强度聚焦超声能或低强度超声能)或微波以外的其它辐射能形式(例如,X射线或 γ 辐射)。在一些实施方式中,超声系统被配置以

递送约200kHz和约20MHz之间(例如,200kHz和2MHz之间、400kHz和4MHz之间、1MHz和10MHz之间、5MHz和20MHz之间、或其重叠范围)频率的超声。超声能的参数可包括本文其它部分描述的任何参数和参数范围。在不同实施方式中,可通过可被布置与患者皮肤接触或不接触的单个换能器或多个换能器将超声能指向靶标组织。一个或多个换能器被配置以将能量聚焦在期望的位置。在一些实施方式中,期望或靶标的位置通过外部成像手段限定。焦点或其它靶标位置可通过本文描述的任何图像引导技术来确定。在一些实施方式中,可提供定位在焦点或其它靶标位处或附近的内部导管或其它装置(例如,传感器、信标或发射器)以协助靶向或限定靶标位置。靶向导管可直接感应传输的能量。在其它实施方式中,靶向导管可通过反射或再传输能量至外部换能器来响应传输的能量。外部换能器可以是传输换能器或第二换能器。

[0443] 超声系统的一个或多个焦点可集中在神经支配肝脏、胰腺、十二指肠或其它器官(例如,肝丛、腹腔丛、腹腔神经节的神经)的一个或多个神经上。可根据通过控制器、处理器或其它计算装置确定的预设治疗参数手动或自动控制能量递送(例如,基于存储器中存储的指令的执行)。

[0444] 除外部治疗外,本文公开的多个实施方式(内部和外部治疗)还可用于成像(例如,本文其它部分描述)。在本发明的一些实施方式中,通过外部超声成像提供影像引导。外部成像可靶向装置(例如,导管)和周围组织的提供直接展示。外部成像还可用于测量组织温度。可基于组织温度调节或控制能量递送。在一些实施方式中,靶向导管可被配置以改善可视化。在一些实施方式中,提供材料、涂层或表面处理以增加超声波的漫反射。在其它实施方式中,提供换能器以检测和/或再传输超声能至外部换能器。在一些实施方式中,靶向装置(例如,导管)上的换能器传输或检测传输至参考换能器或从参考换能器传输的超声波。参考可以是内部参考或外部参考。靶向装置的位置可被重构并且与参考图像或绘图比较。在其它实施方式中,导管可通过谐振和再传输能量来增加外部传输能量的强度,或导管可直接传输能量以增加或改变外部能量递送的强度。在不同实施方式中,可通过置于胃、食管、结肠或肠中内窥镜或其它体内插入式成像装置提供成像。在一些实施方式中,靶向装置包括促进散射的聚合物涂层或表面纹理。换能器或转发器可在激励波的不同频率下谐振。

[0445] 在一些实施方式中,通过外部磁共振(MR)成像或X射线成像提供影像引导。外部成像可提供靶向装置(例如,导管)和周围组织的直接展示。外部成像还可测量组织温度。可基于组织温度来调节或控制能量递送。在一些实施方式中,靶向装置可被配置以改善可视化。在一些实施方式中,以在MR或X射线图像中可视的方式提供材料、涂层或表面处理以改变邻近组织的松弛度。在一些实施方式中,提供天线或线圈以检测或改变局部发射的能量(例如,RF能),用于重构图像。在一些实施方式中,利用通过靶向装置(例如,导管)上的线圈或天线检测到的局部发射(如RF)计算装置的位置。在一些实施方式中,T1剂促进极化氢核的松弛,这可在T1图像中明亮显示,并且T2剂提供可促进T2松弛(相移)的磁性不均匀性,这可在图像中显示为暗区。可通过可视化靶向装置(例如,导管)的构件的涂层或固有性质(例如,材料,如金属)促进成像效果。

[0446] D. 蒸汽/热水神经调节

[0447] 图20示例蒸汽消融导管2000的实施方式。在示例的实施方式中,蒸汽消融导管2000包括水通道2005、蒸汽发生头2010,和蒸汽出口2015。在操作中,可迫使水通过水通道

2005并进入蒸汽发生头2010。在一个实施方式中,蒸汽发生头2010将水转化成蒸汽,蒸汽通过蒸汽出口2015离开蒸汽消融导管2000。

[0448] 在一些实施方式中,利用蒸汽对靶标解剖结构(例如,肝动脉和其相关神经)进行消融或去神经支配。根据多个实施方式,迫使水通过消融导管2000,并通过蒸汽发生头2010(其将水转化成蒸汽)离开,并且将蒸汽指向消融靶标。蒸汽消融导管2000可包括沿导管主体长度的一个或多个窗。

[0449] 图21示例热流体球囊消融导管2100的实施方式。在示例的实施方式中,热流体球囊消融导管2100包括可膨胀球囊2105。在一些实施方式中,可膨胀球囊2105用温度可变的流体2110填充。根据多个实施方式,热水是用于填充可膨胀球囊2105的温度可变的流体2110。由可膨胀球囊内的热流体生成的热可足以对靶标解剖结构(例如,肝动脉和其相关神经)进行消融或去神经支配。在一些实施方式中,将可膨胀球囊2105插入至消融位点,并利用滚烫或沸腾的流体(例如,水)膨胀,从而加热可膨胀球囊2105周围的组织到足以将组织消融或去神经支配。在一些实施方式中,球囊2105内的热流体在如下温度范围内:约120°F至约212°F、约140°F至约212°F、约160°F至约212°F、约180°F至约212°F、约200°F至约212°F、或其重叠范围。在一些实施方式中,球囊消融导管2100包括温度传感器,并且不同温度的流体(例如,水)可按照治疗指示被接入和撤回。在一些实施方式中,可膨胀球囊2105由聚氨酯或任何其它耐热性可膨胀材料制成。

[0450] E. 化学神经调节

[0451] 在一些实施方式中,药物单独或与造成本文描述的任何神经的神经调节的另一方式组合应用。药物包括但不限于,毒蕈碱受体激动剂,抗胆碱酯酶剂,烟碱受体激动剂,和烟碱受体拮抗剂。在一些实施方式中使用直接影响神经传递合成、退化、或再摄取的药物。

[0452] 在一些实施方式中,药物(单独或与能量形式组合)可用于神经调节。例如,递送装置(例如,导管)可具有一个或多个腔。在一些实施方式中,一个或多个腔与递送导管的近侧开口和远侧开口流体连通。在一些实施方式中,至少一个远侧开口位于递送导管的远端。在一些实施方式中,至少一个近侧开口位于递送导管的近端。在一些实施方式中,至少一个近侧开口与至少一个储器流体连通。

[0453] 在一些实施方式中,至少一个储器是容纳能够调节肝丛交感神经纤维的药物或治疗剂的药物储器。在一些实施方式中,为用于递送导管系统的每种药物提供单独的药物储器。在其它实施方式中,至少一个药物储器可容纳多种药物或治疗剂的组合。根据本文公开的实施方式,可采用任何能够调节神经信号的药物。在一些实施方式中,神经毒素(例如,肉毒杆菌毒素)被递送至肝脏、胰腺、或与其相关的其它周围器官或神经。在一些实施方式中,神经毒素(例如,肉毒杆菌毒素)不被递送至肝脏、胰腺、或与其相关的其它周围器官或神经。

[0454] 在一些实施方式中,递送导管系统包括递送装置,其递送一种或多种药物至一个或多个靶标位点。例如,递送装置可以是泵。可采用能够通过导管递送药物的任何泵、阀、或其它流动调控元件。在一些实施方式中,泵将至少一种药物从至少一个药物储器通过导管递送系统的至少一个腔递送至一个或多个靶标位点。

[0455] 在一些实施方式中,泵选择从储器递送至靶标位点(一个或多个)的药物剂量。例如,泵可根据神经调节的需要,选择性地改变一种或多种药物的递送总量。在一些实施方式

中,多种药物被基本上同时递送至靶标位点。在其它实施方式中,多种药物被顺序递送。在其它实施方式中,多种药物被基本上同时递送,并且至少一种其它药物在该多种药物被递送至靶标位点(一个或多个)之前或之后被递送。在一些实施方式中可在无递送导管的情况下施用药物或其它用剂。根据多个实施方式,药物可具有抑制或刺激效应。

[0456] 在一些实施方式中,消融导管系统利用化学消融来消融神经纤维(例如,肝丛的交感神经纤维)。例如,消融导管可具有一个或多个腔。在一些实施方式中,一个或多个腔与近侧开口和远侧开口流体连通。在一些实施方式中,至少一个远侧开口位于消融导管的远端。在一些实施方式中,至少一个近侧开口位于消融导管的近端。在一些实施方式中,至少一个近侧开口与至少一个储器流体连通。

[0457] 在一些实施方式中,至少一个储器容纳和/或储存能够中断(例如,消融、脱敏、破坏)神经纤维(例如,肝丛的交感神经纤维)的一种或多种化学剂。在一些实施方式中,为用于消融导管系统的每种化学剂提供单独的储器。在其它实施方式中,至少一个储器可容纳任意化学剂组合。可根据本文公开的实施方式施用任何能够中断神经信号的化学剂。例如,所用的一种或多种化学剂或干燥剂可包括酚或醇、胍乙啶、硫酸锌、纳米颗粒、近距离放射疗法辐射源、神经刺激剂(例如,甲基苯丙胺)、和/或氧自由基(例如,过氧化物)。然而,可根据本文公开的实施方式施用任何能够消融肝丛交感神经纤维的化学剂。在一些实施方式中,利用经皮、通过腹腔镜、或经由血管内途径递送的流体递送针,进行化学消融。

[0458] F. 冷冻调节

[0459] 在一些实施方式中,本发明包括冷冻治疗或冷冻调节。在一个实施方式中,消融导管系统利用冷冻消融技术进行神经调节。在一个实施方式中,利用冷冻消融来消融肝丛的交感神经纤维。例如,消融导管可具有一个或多个腔。在一些实施方式中,一个或多个腔与近侧开口流体连通。在一些实施方式中,至少一个近侧开口位于消融导管的近端。在一些实施方式中,至少一个近侧开口与至少一个储器(例如,冷冻室)流体连通。在一些实施方式中,至少一个储器容纳一种或多种冷却剂,包括但不限于液氮。消融导管可包括供给管线,用于递送冷却剂至消融导管的远侧末端;和返回管线,用于使用过的冷却剂返回至少一个储器。冷却剂可达到低至足以冷冻和消融肝丛交感神经纤维的温度。在一些实施方式中,冷却剂可达到低于零下75摄氏度、低于零下80摄氏度、低于零下90摄氏度、或低于零下100摄氏度的温度。

[0460] 在一些实施方式中,消融导管系统包括控制一种或多种冷却剂通过一个或多个腔递送至靶标位点(一个或多个)的递送装置。例如,递送装置可以是泵。可使用任何泵、阀或能够通过导管递送冷却剂的其它流动调控元件。在一些实施方式中,泵将至少一种冷却剂从至少一个储器,通过导管主体的至少一个近侧开口,通过导管主体的至少一个腔,递送至消融导管的远端(例如,通过供给管线或冷却剂管线)。

[0461] 在一些实施方式中,靶标神经可利用可植入的珀尔帖冷却装置被不可逆地冷却。在一些实施方式中,可植入冷却装置被配置以用惰性气体再填充,该惰性气体在压力下被注入可植入装置内的储器,然后在靶标神经附近被选择性地释放,以在绝热方式将其冷却,从而减缓或终止神经传导(暂时地或永久的地)。在一些实施方式中,利用氯化铵局部注射或灌注引起足以改变或抑制神经传导的冷却反应。在一些实施方式中,冷却剂至消融导管的远端(其可包括一个或多个消融电极或金属缠绕式圆柱形末端)的递送导致肝丛交感神

经纤维去神经支配。例如,当消融导管被定位在肝固有动脉或肝总动脉中或其附近时,冷却剂的温度可导致周围区域的温度充分下降,以使肝丛的交感神经纤维去神经支配。在一些实施方式中,利用冷冻导管进行冷冻消融。冷冻消融可以可选地利用单独一个或多个探针或利用一个或多个探针与冷冻导管的组合而进行。

[0462] 每个靶标消融位点的治疗时间可在如下范围内:约5秒至约100秒、5分钟至约30分钟、约10分钟至约20分钟、约5分钟至约15分钟、约10分钟至约30分钟、小于5秒、大于30分钟、或其重叠范围。根据多个实施方式,选择所用参数以致残、阻断、停止或以其它方式中断传导,例如,肝丛交感神经的传导。对神经传导的影响可以是永久的或暂时的。可采用1、2、3或更多个冷却循环。

[0463] 在一些实施方式中,药物递送、化学消融和/或冷冻消融的任意组合用于本文描述的任何神经的神经调节,并且可与能量形式组合应用。在数个实施方式中,联合能量递送提供冷却系统,以例如保护神经纤维邻近的组织。

[0464] III. 影像引导、绘图和选择性定位

[0465] 根据本文公开的实施方式中的几个,可应用影像引导技术。例如,可提供可视化元件(例如,纤维光学镜),与导管类能量或流体递送系统组合,协助神经调节导管的递送和对准。在其它实施方式中,利用荧光透视、超声、Doppler或其它成像协助神经调节导管的递送和对准。在一些实施方式中,射线不透标识位于神经调节导管的远端或沿神经调节导管长度的一个或多个位置。例如,对于具有电极的导管,电极中的至少一个可包括射线不透型材料。计算机断层扫描(CT)、荧光、放射照相、温度记录、Doppler、光学相干断层扫描(OCT)、血管内超声(IVUS)、和/或磁共振(MR)成像系统,在有或无对比剂或分子成像剂的情况下,也可用于提供神经调节导管系统的影像引导。在一些实施方式中,神经调节导管包括一个或多个腔,用于插入成像装置、可视化装置、光递送装置,吸气装置或其它装置。

[0466] 根据一些实施方式,利用图像或可视化技术和系统提供靶标神经纤维的中断(例如,消融、破坏、切断、去神经支配)确认。在一些实施方式中,神经调节导管包括一个或多个传感器(例如,传感器电极),用于提供靶标神经纤维通信的中断(例如,消融、破坏、切断、去神经支配)确认。

[0467] 在一些实施方式中,在调节前将交感和副交感神经绘图。在一些实施方式中,将传感器导管插入靶标调节区域附近的血管腔内。传感器导管可包括一个传感器元件或沿导管主体长分布的多个传感器。在传感器导管就位后,可刺激交感神经或副交感神经。在一些实施方式中,传感器导管被配置以检测电活性。在一些实施方式中,当交感神经被人工刺激而副交感神经保持不变时,传感器导管检测到电活性增加,并且由传感器导管获得的数据被用于绘制交感神经的几何。在一些实施方式中,当副交感神经被人工刺激而交感神经保持不变时,传感器导管检测到电活性增加,并且由传感器导管获得的数据被用于绘制副交感神经的几何。在一些实施方式中,利用神经刺激和传感器导管绘制神经几何有利地促进更好或更明智到选择靶标区域以进行调节,在选择性地消融和中断其它神经的同时存留选择的神经。作为一个实施方式的实例,为选择性地消融交感神经,可人工刺激交感神经,同时已插入的传感器导管检测增加的电活性并绘制电活性增加的区域。为中断交感神经,可仅需要消融指示电活性增加的区域。

[0468] 在一个实施方式中,靶向交感神经纤维的方法涉及电生理学绘图工具的使用。在

施加意图增加交感活性的中枢或周围神经信号(例如,通过给予去甲肾上腺素或电刺激)时,可利用感应导管绘制靶标血管(例如,肝动脉)的几何和电活性增加的高光区域。人可将消融导管引入和激活,以消融电活性增加的绘图区域,因为电活性增加的区域可能主要被交感神经纤维神经支配。在一些实施方式中,利用神经损伤监测(NIM)方法和装置提供关于装置与血管周围交感神经的近度的反馈。在一个实施方式中,通过腹腔镜或通过胸腔镜将NIM电极连接至交感神经节。

[0469] 在一些实施方式中,为选择性地靶向交感神经,可监测肝动脉周围的局部传导率。最大阻抗的对应位置可能对应于交感神经纤维位置,因为其离位于肝动脉后并且与门脉三征周围的其它组织相比具有高度传导性的胆管和门静脉最远。在一些方法中,为选择性地中断交感神经,选择性地调节(例如,消融)阻抗增加的位置。在一些实施方式中,一个或多个返回电极被布置在门静脉和/或胆管中,以增强在交感神经组织中观察到的阻抗效果。在一些实施方式中,返回电极被布置在贯穿有大静脉并且具有减少的脂肪和/或非血管组织的皮肤区域(如颈或腕等)上。门静脉和其它静脉之间的电阻可以很低,因为血液导电率相对于其它组织增加。因此,阻抗效果可增强,因为肝动脉和门静脉上的不同位置之间的电阻的相对小的变化可能对指示的总电阻具有相对大的影响。

[0470] 在一些实施方式中,可利用位于相邻损伤之间中点附近的参考换能器测量阻抗和/或温度,以助于形成重叠最小的连续损伤。在一些实施方式中,参考接地电极或局部双极参考电极来测量阻抗。阻抗随损伤接近参考电极而改变。作为一个实例,如果两个损伤轴向和/或沿血管周向相距5-10mm,则可将参考换能器沿消融导管的轴杆定位在对应于期望损伤长度(例如,约2.5mm-5mm)的位置。参考换能器可被配置以布置于接触血管壁。在一些实施方式中,在与消融频率不同的频率下测量阻抗。可过滤参考换能器以选择性地测量参考信号。在一些实施方式中,参考换能器具有高输入阻抗以避免扭曲消融场。在其它实施方式中,参考换能器被选通,使得阻抗测量与消融信号交错进行。

[0471] 在一些实施方式中,交感神经被定位靶向。在一些对象中可观察到交感神经纤维趋于沿肝固有动脉的显著长度延伸,而副交感神经纤维趋于接合肝固有动脉的远侧长度。在一些实施方式中,通过接近其近侧长度(例如,大体上在腹腔动脉第一分支和肝总动脉第一分支之间的中途或越过肝固有动脉分支约1厘米、约2厘米、约3厘米、约4厘米、或约5厘米)消融肝固有动脉,来靶向交感神经。定位靶向可以是有利的,因为其可避免对关键结构如胆管和门静脉的损伤,胆管和门静脉大体上接近肝动脉,因为其远侧向肝脏延伸。

[0472] 图63示例肝脏邻近器官(例如,胆囊、胰腺、胃)的示意性展示。根据本发明的多个实施方式,本文描述的导管和程序可防止或降低在肝动脉之内或周围神经的神经调节(例如,RF电极消融)过程中对肝脏周围器官或组织(例如,胆管、门静脉、胰腺、胃)旁向损伤的可能性。在不同实施方式中,本文描述的导管和使用方法可防止或降低胆管狭窄、门静脉血栓形成、或胰腺炎的可能性。在一些实施方式中,利用双极能量递送装置和方法,定向能量远离胆管、门静脉、胰腺和/或其它器官或组织。在一些实施方式中,双极装置和方法限制邻近结构(例如,胆管和门静脉)对消融区域的影响,并防止能量导向相邻结构。

[0473] 在一个实施方式中,将胆管保护剂(例如,无传导性的绝缘物质)经皮或通过内窥镜逆行胆管胰造影术(ERCP)注入胆囊。在一个实施方式中,通过相同方式将冷却溶液注入胆管树。在一个实施方式中,在动脉周围注入绝缘“圈”,类似于水分离法,但用的是非传导

性的生物相容性物质(例如,聚乙二醇(PEG)水凝胶)。

[0474] 降低对胆囊或肝动脉附近其它器官的旁向损伤可能性的一种方法是在神经调节程序前向患者系统全身性给予胆汁酸抑制剂药物,或要求患者在程序前不食用脂肪餐,以最小化胆汁分泌。其它预防性步骤可包括诱导呕吐以排出胆汁,或在程序前向患者给予乙醇,以导致“脂肪”现场保护和/或传导率更小。在一个实施方式中,可通过如下促进胃保护以免遭可能的旁向损伤:使患者吞咽气体或胃膨胀,以提供胃传导的气体屏障。关于胆囊保护,可将动脉内导管(例如,具有一个或多个磁性部分)插入肝动脉或邻近动脉内,以将肝动脉“拉”离胆囊。也可利用外部磁体“拉动”肝动脉远离胆囊。

[0475] 在一些实施方式中,通过与血管系统的已知分支结构(例如,紧接在在给定分支后)相关,来选择神经调节位置。在一些实施方式中,通过测量(例如,插入靶标血管特定厘米数)来选择神经调节位置。由于人的相关神经和血管解剖结构高度是可变的,在一些情况下基于相对于分支解剖结构位置,而非基于沿肝动脉的距离来选择神经调节位置,可以更有效。在一些对象中,神经纤维密度在分支位置定量增加。

[0476] 在一些实施方式中,靶向交感神经纤维的方法包括利用血管造影评估腹腔轴远侧动脉结构的几何。在一个实施方式中,方法包括将几何形状表征成任何数量的常见变型,然后基于给定动脉变型的副交感神经纤维的预期历程来选择神经调节(例如,消融)位置。由于对象与对象的动脉长度测量可不同,在一些实施方式中,独立于动脉长度测量实施靶向交感神经纤维的这种方法。例如当期望对肝总动脉至胃十二指肠和固有肝动脉的分叉部邻近和近侧区域进行去神经支配或消融时,可采用该方法。

[0477] 在不在直接观察下进行神经鉴定的情况下,神经可基于其生理功能被鉴定。在一些实施方式中,利用葡萄糖和去甲肾上腺素(“NE”)水平进行绘图和随后的调节。在一些实施方式中,葡萄糖和NE水平响应禁食时间常数(fast time constants)。因此,临床医生可刺激靶标动脉或其它血管中的具体区域(例如,在不同方向或环周时钟位置或纵向位置),监测生理响应,然后仅调节(例如,消融)呈现不期望的生理响应的位置。交感神经趋于接近肝动脉前部延伸,而副交感神经趋于接近肝动脉后部延伸。因此,可不仅选择前部位置,而且(利用上述葡萄糖和NE水平测量)选择后部区域中显示最强生理响应刺激(例如,交感刺激导致的葡萄糖水平增加)的具体位置。在一些实施方式中,0.1s-开、4.9s-关、14Hz、0.3ms、4mA脉冲RF能的刺激是交感神经激活器,并且2s-开、3s-关、40Hz、0.3ms、4mA脉冲RF能的刺激是副交感神经激活器。然而,可采用其它参数的RF能或其它能量类型。

[0478] 在一些实施方式中,利用电和/或定位选择性,临床医生可施加刺激脉冲或信号,并监测生理响应。可指示治疗效力的一些生理响应包括但不限于下列:血糖水平、血液和/或组织NE水平、血管肌张力、血液胰岛素水平、血液高血糖素水平、血液C肽水平、血压(收缩压力、舒张压力、平均压力)、和心率。在一些情况下,血糖和组织NE水平可以是最准确并且容易测量的参数。生理响应可通过如下监测或评估:动脉或静脉抽血,神经传导研究,口或直肠温度读数、或经皮或外科活检。在一些实施方式中,在每个增加的消融后进行经颈静脉肝脏活检,以测量组织NE水平的下降结果,并且可基于测量的水平滴定或调节治疗。例如,为测量肝脏的组织NE水平,可通过TIPS途径或其它颈静脉访问来插入活检导管,以捕获肝主质样本。在一些实施方式中,可安全地侵入门静脉的静脉壁,以获得活检,因为静脉被肝主质包围,从而防止血液流失。

[0479] 在一些实施方式中,消融利用具有射线不透型指示器的消融导管进行,该射线不透型指示器能够在利用荧光透视成像观察时指示固有位置。由于荧光透视成像的二维性,只可沿单个平面确定装置位置,提供靶标血管系统的矩形横截面视图。为克服在不重新定位荧光透视成像系统的情况下沿血管环周确定装置位置的困难,利用荧光透视成像可视的旋转定位指示器可被有利地加入血管内消融装置,以指示消融构件(例如,电极)相对于血管解剖结构的环周位置。

[0480] 在一个实施方式中,具有消融电极的消融导管包括沿消融导管纵轴定位的三个射线不透型指示器。在一个实施方式中,第一射线不透型指示器的定位基本上邻近装置轴上的电极;第二射线不透型指示器的定位在装置轴上电极近侧;而第三射线不透型指示器的定位离开装置轴。在一个实施方式中,第三射线不透型指示器被定位在第一和第二射线不透型指示器之间。在具有三个射线不透型指示器的实施方式中,消融电极被配置以通过从导管中心轴偏转而接触血管壁。在一个实施方式中,第一和第二射线不透型指示器对准则意为消融电极位于与成像平面相隔并且恰好垂直的位置(例如,从前侧或后侧呈现冠状成像平面)。在一个实施方式中,第三射线不透型指示器的位置指示前-后定向。例如,第三射线不透型指示器在第一和第二射线不透型指示器之间形成的直线上方、上面或下方的位置可提供允许使用者推断消融导管位置所需的其余信息。

[0481] 根据多个实施方式,提供具体神经化学靶向以标记和破坏的方法。肝动脉之内或周围的神经可相比肾动脉而言更靠近动脉腔。在一些情况下,神经朝向动脉腔在肝总动脉节段中点处聚集,然后发散。神经支配肝总动脉的神经可主要是交感传出神经。如图56所示,神经支配肝总动脉的神经可大部分嵌入脂肪组织。

[0482] 在一些实施方式中,靶向神经的方法包括注入传出纤维的特异性药物(例如,TH抑制剂,其忽略传入神经而破坏传出神经)。在一些实施方式中,利用化学溶液(例如,氢氧化钾)溶解神经,而保持脂肪完好。在一个实施方式中,注入脂肪特异性溶解药物以白骨化神经、从而使神经更接近动脉腔或血管壁。

[0483] 在一些实施方式中,机械靶向神经来代替化学靶向(例如,通过利用神经vs如软脂肪的不同硬度性质)。可应用振动能(例如,声波、超声),例如靶向神经。在一个实施方式中,将荧光标识注入肝脏的具体主叶,以确定其在肝动脉周围神经支配的位置。在一个实施方式中,利用中点针对性消融样式来消融肝总动脉。

[0484] 根据多个实施方式,在消融过程中监测损伤生长可提供产生一致损伤的方法。另外,在消融过程中知道损伤尺寸和严重程度可避免过度治疗。在一些实施方式中,可利用超声图像的回声去相关来绘制消融过程中的组织变化。回声去相关通过测量框架与框架之间的局部超声信号变化来进行。记录信号退化以生成累积去相关绘图。这些得到的图像可使损伤严重程度造成的组织变化可视。在一些实施方式中,血管内超声探针被定位在消融位点。在其它实施方式中,血管内超声探针被定位在平行静脉或动脉或其它结构中。回声去相关可实时进行以监测血管壁(例如,内膜、中层和/或外膜)中形成的一个或多个消融损伤的生长。在一些实施方式中,回声去相关利用由体外组织消融实验数据限定的阈值来可视化一个或多个生长损伤。监测可有利地用于在损伤已达到足够尺寸时或若损伤严重程度接近不安全水平时阻止消融能递送(例如,电极或超声换能器)。

[0485] 本文提供了不同系统和方法,以提供检测(准确地和/或长期)神经是否已被消融

或去神经支配和神经是否连接至由此中断的靶器官(例如,肝脏,胰腺,十二指肠,等)的能力。根据多个实施方式,可期望实时检测实际递送的能量。由于神经承载电信号,并且去神经支配或消融的神经可不再承载这些信号,可以测量沿神经纤维的长度的传导。在一些实施方式中,可确定与神经中断程度相关的双重信号(例如,开/关)或定量信号。在一些实施方式中,可在去神经支配或神经消融程序后立即监测靶标神经(例如,肝动脉周围的神经)刺激的预期生理响应(例如,葡萄糖变化、胰岛素或高血糖素变化、GI运动性等),以确定预期生理响应是否发生,从而导致实时程序内诊断的可能性。在一些实施方式中,消融程序过程中的实时反馈可有利于仅递送成功去神经支配所需的足够能量(或仅形成足够损伤),从而使更宽的群体向由于可限制可能的消融数量的解剖结构约束(例如血管长度、曲折度等)的程序开放和/或降低由于过量能量递送的任何安全影响(例如血管或相邻结构损伤)的可能性。

[0486] 根据多个实施方式,用于能量递送(例如,消融)的导管包括消融位点近侧和/或远侧的感应电极。感应电极可被配置以被布置与血管壁接触,从而检测靶标神经纤维(例如,围绕肝总动脉的外膜中的神经纤维)中的传导。可应用本文描述的用于促进电极与血管壁接触的任何结构和特征。例如,球囊消融导管可包括球囊中间的消融电极和相同球囊上消融电极近侧和远侧的感应电极。在一些实施方式中,相同电极被配置以提供消融和感应功能。在一些实施方式中,球囊消融导管可包括多个球囊,其中感应球囊(例如,具有感应电极的球囊)在消融球囊(或具有消融电极的球囊)的任一侧。

[0487] 类似的技术可用于独立于消融导管的导管,并且诊断程序可利用独立的感应导管在消融后立即或一定时间内(例如,5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟、60分钟)或在未来一定的其它诊断或治疗期中进行。在一些实施方式中,使用非导管类诊断系统和方法。例如,近侧和远侧感应电极可被定位在套箍、针、贴片、和/或类似物上。入口可经皮,布置在体外皮肤上,布置在邻近结构(例如,门静脉、胆管、下腔静脉)中、或布置在器官组织(例如,肝脏组织)本身中。根据多个实施方式,方法有利地包括监测靶向的生理(例如,神经电传导),这提供可想到的最直接的测量。

[0488] 在不同实施方式中,通过由消融或去神经支配位点两侧的感应电极或其它诊断元件组成的电路检测的信号或响应可以是(1)阻抗(例如,所建电路的动态电阻或导率变化)和/或(2)动作电位(例如,电路可用简短电压脉冲探测,然后监测电响应,因为神经纤维利用这种动作电位生理地传导)。在一些实施方式中,监测生理响应,导致集中可能性——取决于在测器官和生理。生理响应的实例包括下列:(1)肝脏/葡萄糖:由于肝脏交感神经刺激使肝葡萄糖净产量和因而全身性葡萄糖水平增加,在去神经支配或消融后可观察到血糖水平的增加较少;(2)胰腺/胰岛素-胰高血糖素:由于胰腺交感神经刺激可使胰岛素分泌增加和高血糖素分泌减少,可在去神经支配之前和之后测量这两种激素水平;和(3)十二指肠-胃/运动鞋:由于GI交感神经刺激可导致运动性减少,运动性直接观察或多种运动性测试可在去神经支配或消融之前和之后测量。上述系统和方法可普遍适用于血管内去神经支配,而与靶器官无关(例如,可应用于动脉周围神经所神经支配的任何器官)。测量(电或生理或其它类型)可在消融程序过程中顺序进行或长期进行(例如,在程序后一定时段),以评估去神经支配成功与否。

[0489] 在涉及肝脏或肝去神经支配的实施方式中,可通过组织去甲肾上腺素水平评估去

神经支配的确认。例如,组织去甲肾上腺素水平可下降超过90%。在涉及通过消融肝总动脉或其它离你近血管进行肝脏去神经支配的一些实施方式中,胰腺和十二指肠中可存在相应的“剂量响应”。换句话说,在一些实施方式中,通过如本文描述消融肝总动脉和/或周围血管,除肝脏去神经支配外,还可使胰腺和/或十二指肠充分去神经支配(例如,>90%)。因此,表明去神经支配影响的胰腺或十二指肠生理评估(例如,已建立的临床测试或测量)可用于确认肝脏去神经支配成功与否。在一些实施方式中,可持续消融直到检测到目标或预期临床变化。

[0490] 用于测量去神经支配引起的胰腺响应的临床测量可包括口服葡萄糖挑战和随后的胰岛素响应。胰腺去神经支配理论上应导致胰岛素分泌较多,并且其证据已在犬研究中被观察到。因此,可给予多次口服葡萄糖挑战,并测量血液胰岛素水平,如果胰岛素水平增加,可推断则去神经支配成功。测量胰腺响应的临床测量还可包括无葡萄糖挑战的当场胰岛素测量。在一些实施方式中,可进行高血糖素测量(胰腺分泌的可受去神经支配影响的激素)以确认肝脏的去神经支配。

[0491] 测量十二指肠响应的临床测量可包括GI运动性测试,因为在十二指肠交感神经去神经支配的情况下,可存在十二指肠运动性增加和转运时间减少。存在几种临床验证的测试来测量运动性变化,包括观察摄入的反射性食物的运送的核医学测试、和C-乙酸呼气测试。在一些实施方式中,可实施内窥镜检查术,并直接可视化十二指肠,以观察运动性变化的标志。

[0492] 在一些实施方式中,可测量系统范围的响应(由于通过消融肝总动脉可中断的传入神经连接的可能性),以促进肝脏去神经支配在肝总动脉消融后的确认。至其它器官的交感传出可经由自肝脏至脑至其它器官反射路径而减少。可被影响和测量的参数包括但不限于,血压、心率和肌肉交感神经活性(MSNA)。

[0493] 如上所述,诊断探针可被插入肝总动脉邻近的用作监测位点的结构内,以检测消融损伤的形成或其它消融穿透。例如,可利用在程序过程中布置的探针通过内窥镜方式访问胃和十二指肠。诊断装置可通过经皮途径从腹部外直接插入门静脉,或通过从腔静脉穿过肝脏组织的静脉访问来插入门静脉。诊断装置可被插入胆管,胆管可例如从腹部外经皮访问。诊断装置可通过标准静脉途径插入下腔静脉。在一些实施方式中,诊断元件被布置在患者体外腹部皮肤上。不同诊断装置(例如,探针)可利用热电偶、热敏电阻、微波检测、容积热映射、或组织机械变化(例如,利用超声或光学相干断层扫描(OCT)探针)来测量温度。根据多个实施方式,插入邻近结构的诊断装置(例如,探针)可有利地使操作人员确信能量被实际递送至目标位点(因此表明效力),并确保不意被消融(如胆管)的邻近敏感结构不受影响(因此确保安全性)。

[0494] IV. 可选的导管递送方法

[0495] 除通过动脉血管内递送外,本文描述的神经调节系统(例如,消融导管系统和其它访问/递送系统)还可通过静脉系统被血管内递送。例如,可通过门静脉来递送消融导管系统。在其它实施方式中,通过下腔静脉血管内递送消融导管系统。任何其它血管内递送方法或途径可用于递送神经调节系统,例如,以调节肝丛的交感神经纤维。

[0496] 在一些实施方式中,经腔递送神经调节系统(例如,导管和其它访问/递送系统),以调节神经纤维。例如,可通过胃经腔递送导管系统。在其它实施方式中,通过十二指肠经

腔递送导管系统,或经由内窥镜逆行胆管胰造影术(ERCP)通过胆管树经腔递送导管系统。任何其它经腔或腹腔镜递送方法可根据本文描述的实施方式用于递送导管系统。

[0497] 在一些实施方式中,将导管系统经皮递送至胆管树,以消融肝丛的交感神经纤维。任何其它微创递送方法可按照期望和/或需要用于递送神经调节系统,以调节或中断肝丛的交感神经纤维。

[0498] 在一些实施方式中,利用开放外科程序调节肝丛的交感神经纤维。任何开放外科程序可用于访问肝丛。联合开放外科程序,可应用本文描述的任何神经调节方式。例如,RF消融、超声消融、HIFU消融、通过药物递送消融、化学消融、冷冻消融、电离能递送(如X射线、质子束、 γ 射线、电子束、和 α 射线)或其任意组合可用于开放外科程序。在一个实施方式中,结合开放外科程序对神经纤维(例如,肝丛内或周围)进行外科切割,从而中断交感信号传导,例如,肝丛的交感信号传导。

[0499] 在一些实施方式中,利用无创程序或途径消融肝丛交感神经纤维和/或其它神经纤维。在一些实施方式中,本文描述的任何方式——包括但不限于超声能、HIFU能、电能、磁能、光/辐射能或可引起神经纤维无创消融的任何其它方式——结合无创(例如,经皮)程序应用,以消融肝丛交感神经纤维和/或其它神经纤维。

[0500] V. 刺激

[0501] 根据一些实施方式,通过刺激神经和/或增加神经传递来完成神经调节。在一个实施方式中,刺激可导致神经阻断。在其它实施方式中,刺激增强神经活性(例如,信号传导)。

[0502] 根据一些实施方式,神经纤维的治疗性调节通过自主(例如,交感或副交感)神经纤维的神经刺激而实施。可通过上述任何装置或系统(例如,消融导管或递送导管系统)和利用上述任何途径(例如,血管内、腹腔镜、经皮、无创、开放外科)提供神经刺激。在一些实施方式中,利用临时导管或探针提供神经刺激。在其它实施方式中,利用可植入装置提供神经刺激。例如,可以植入电神经刺激装置,以刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维,这可通过抵消交感神经的效应有利地导致血糖水平下降。

[0503] 在一些实施方式中,可植入式神经刺激装置包括可植入式脉冲发生器。在一些实施方式中,可植入式脉冲发生器包括内部动力源。例如,内部动力源可包括一个或多个电池。在一个实施方式中,内部动力源被布置在与可植入式脉冲发生器分开的皮下位置处(例如,为了容易访问,进行电池更换)。在其它实施方式中,可植入式脉冲发生器包括外部动力源。例如,可植入式脉冲发生器可RF连接被提供动力。在其它实施方式中,可植入式脉冲发生器通过直接电连接被提供动力。任何其它内部或外部动力源可根据本文公开的实施方式用于对可植入式脉冲发生器提供动力。

[0504] 在一些实施方式中,可植入式脉冲发生器电连接至一个或多个线或引线。一个或多个线或引线可电连接至一个或多个电极。在一些实施方式中,一个或多个电极是双极的。在其它实施方式中,一个或多个电极是单极的。在一些实施方式中,有至少一个双极电极对和至少一个单极电极。在一些实施方式中,一个或多个电极是神经套箍电极。在其它实施方式中,一个或多个电极是传导锚。

[0505] 在一些实施方式中,一个或多个电极被布置在神经支配肝脏的副交感神经纤维上或附近。在一些实施方式中,可植入式脉冲发生器递送电信号至一个或多个电极。在一些实施方式中,可植入式脉冲发生器递送电信号至一个或多个电极,该电极生成充足的电场,以

刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。例如,生成的电场可通过改变那些神经纤维的膜电位从而生成动作电位来刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。

[0506] 在一些实施方式中,可植入式脉冲发生器通过改变递送至电极的电信号来召集数量增加的神经支配肝脏的副交感神经纤维。例如,可植入式脉冲发生器可递送不同持续时间的脉冲。在一些实施方式中,可植入式脉冲发生器改变脉冲幅度。在其它实施方式中,可植入式脉冲发生器递送多个脉冲。例如,可植入式脉冲发生器可递送一系列脉冲。在一些实施方式中,可植入式脉冲发生器改变脉冲频率。在其它实施方式中,可植入式脉冲发生器改变脉冲的任意一个或多个参数,包括但不限于,脉冲持续时间、幅度、频率、和总数。

[0507] 在一些实施方式中,可植入式神经刺激装置化学刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。例如,化学神经刺激装置可以是可植入泵。在一些实施方式中,可植入泵从植入的储器递送化学剂。例如,可植入泵可递送化学剂、药物、或治疗剂以刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。

[0508] 在一些实施方式中,可植入式神经刺激装置利用电刺激、化学刺激、或任何其它方法的任意组合以刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。

[0509] 在一些实施方式中,利用无创神经刺激来刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。例如,经皮电刺激可用于刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。在其它实施方式中,利用任何无创神经刺激的方法刺激神经支配肝脏的副交感神经纤维。

[0510] 根据本文公开的实施方式,刺激神经支配肝脏的那些副交感神经纤维之外的副交感神经纤维,以治疗糖尿病、高血压和/或代谢状况相关的其它状况、疾病、障碍、或症状。例如,根据本文公开的实施方式,可刺激神经支配胰腺的副交感神经纤维、神经支配肾上腺的副交感神经纤维、神经支配小肠的副交感神经纤维、神经支配胃的副交感神经、神经支配肾脏的副交感神经纤维(例如,肾丛)或其副交感神经纤维的任意组合。可利用本文描述的装置、系统、和方法治疗性调节(例如,中断或刺激)任何自主神经纤维,以治疗本文描述的任何状况、疾病、障碍、或症状(例如,糖尿病或糖尿病相关状况)。在一些实施方式中,刺激肝脏或其它周围器官的内脏脂肪组织。在一些实施方式中,提供肝内刺激或肝外表面刺激。在一些实施方式中,刺激(例如,电刺激)不对肝外表面提供,或不在肝内(例如,对肝主质)提供,不对迷走(vagal或vagus)神经提供,不对肝门静脉提供,和/或不对胆管提供。

[0511] 刺激可在血管内或血管外进行。在一个实施方式中,刺激引线被血管内定位在副交感神经邻近的肝动脉树中。可通过靶向肝固有动脉或导向左和右肝动脉分支和子分支的多个肝脏分支近处的位置,刺激副交感神经的主要肝脏分支。在一个实施方式中,刺激引线被定位在部分肝食管动脉内,并被激活以刺激肝食管动脉周围的副交感神经,因为两迷走分支均沿肝食管动脉延伸。

[0512] 在一个实施方式中,刺激引线被定位在门静脉中,并被激活以刺激门静脉周围的可具有传入副交感神经性质的神经纤维。在一个实施方式中,刺激引线被定位从中央静脉途径越过肝主质(例如,通过TIPS样程序),或通过动脉访问被定位穿过肝动脉,然后进入门静脉。在一个实施方式中,门静脉通过经皮途径在血管外被访问。刺激引线可被纵向布置在门静脉中,或如同套箍缠绕于门静脉。可通过将刺激引线直接布置在附着于血管外壁或在血管外壁内的副交感纤维上,进行门静脉的血管外刺激。在不同实施方式中,通过穿越动脉壁、或通过访问胆管树,利用穿过门静脉壁的TIPS样途径,在荧光检查法引导下经皮布置刺

激引线。

[0513] 在一些实施方式中,连续地或长期地刺激刺激引线,以影响静息的肝葡萄糖产物和葡萄糖摄入。在不同实施方式中,在对象处于禁食或进食状态时进行刺激——取决于对象的葡萄糖波动轮廓。在一些实施方式中,刺激可被编程以在不同时间自动发生(例如,周期性或基于反馈)。例如,感应引线可被定位在胃中或其它位置以检测食物摄取和在检测后触发刺激。在一些实施方式中,刺激被对象控制或编程,或被临床医生通过网络远程控制或编程。

[0514] 在一些实施方式中,0.1s-开、4.9s-关、14Hz、0.3ms、4mA脉冲RF能的刺激用于交感神经刺激,并且2s-开、3s-关、40Hz、0.3ms、4mA脉冲RF能的刺激用于副交感激活。然而,可应用其它参数的RF能或其它能量类型。

[0515] 除传至肝脏的传出效应,导致肝葡萄糖产生和摄入变化外,副交感神经刺激还可沿迷走神经引起传入效应。传入效应可引起其它传出神经介导的代谢状态变化,包括但不限于下列一种或多种:胰腺β细胞功能提高、肌肉葡萄糖摄入增加、胃或十二指肠运动性变化、重要胃和十二指肠激素分泌变化(例如,胃葛瑞林增加以传导饱满感信号、和/或十二指肠胰高血糖素样肽-1(GLP-1)增加以增加胰岛素敏感性)。

[0516] VI. 实施例

[0517] 下文提供的实施例意图是本发明的非限制性实施方式。

[0518] A. 实施例1

[0519] 给予9只狗高脂肪高果糖饮食4周,从而使狗具有胰岛素抗性。作为对照,在开始该饮食前和开始该饮食后4周在过夜禁食后给予0.9g/kg口服强饲多糖剂量,并且以不同时间间隔进行口服葡萄糖耐受性测试,以跟踪葡萄糖水平。然后6只狗的肝总动脉进行手术去神经支配,并且3只狗进行假手术。在肝脏去神经支配后约2至3周在过夜禁食后再给予0.9g/kg口服给予多糖剂量。在给予多糖后以不同时间间隔进行口服葡萄糖耐受性测试。图64A-1示例通过3次口服葡萄糖耐受性测试(OGTT)报告的6只去神经支配后的狗的静脉血浆葡萄糖平均值相对于时间的图。空心圆表示的数据点的曲线表示6只狗在高脂肪高果糖饮食喂养前的OGTT测试的葡萄糖测量平均值,并且灰色圈表示的数据点的曲线表示6只狗在4周高脂肪高果糖饮食后、肝脏去神经支配前的OGTT测试的葡萄糖测量平均值。在时间零(如图64A-2所示)时给予口服强饲多糖剂量。黑色圈表示的数据点的曲线表示这6只狗在肝脏去神经支配后17天的OGTT测试的葡萄糖测量平均值。如图64A可见,肝脏去神经支配后的葡萄糖值在葡萄糖浓度较低时达到峰值,并且比肝脏去神经支配前的葡萄糖值明显更快下降,而且OGTT的曲线下方面积朝着正常狗饲料(chow fed)水平提高约50%。值得注意的是,OGTT期间的胰岛素水平实际上在去神经支配后增加,表明对β细胞功能的有益效果。图64B示例相同时间点的3只假手术后的狗的图,显示葡萄糖曲线下方面积随时间增加。假手术后的狗的胰岛素水平也不增加。根据多个实施方式,研究结果提供了肝脏去神经支配对于控制血糖水平的效力的有力证据。在一些实施方式中,胰岛素水平可保持恒定或不增加或减少不超过5%。

[0520] B. 实施例2

[0521] 图65示例高血糖-高胰岛素钳夹研究期间获得的净肝葡萄糖平衡。菱形图标(HDN)表示的数据表示实施例1的这6只狗在去神经支配后4周的平均净肝葡萄糖水平。三角形图

标(HF/HF)表示的数据表示高脂肪高果糖饮食喂养的5只狗的平均净肝葡萄糖水平。正方形指示器(对照)表示的数据表示正常饮食喂养5只狗的平均净肝葡萄糖水平。数据显示,接近曲线末端时,肝脏去神经支配可使净肝葡萄糖平衡朝着基线恢复至约50%,这表明HF/HF狗模型的肝脏胰岛素抵抗通过肝脏去神经支配被大幅纠正,并且表示根据本发明实施方式,肝脏去神经支配对肝葡萄糖摄入和/或肝葡萄糖产生具有效果。

[0522] C. 实施例3

[0523] 从猪肝近到肝总动脉和远到左肝动脉和右肝动脉分叉部获得肝动脉。动脉丛被夹在两部分肝主质(“床”和“顶”)之间,并且被置于充当返回电极的不锈钢托盘中。利用RADIONICS RFG-3C RF发生器消融共3条动脉——利用NiTi/扩张器鞘,暴露面为约1/16”至3/32”长。每种情况施加RF能117秒,其中发生器功率设定在4(大体上递送2-3W到55-270 Ω 中)。对于前2个样本动脉,利用K型热电偶监测血管外温度,其达到50-63 $^{\circ}\text{C}$ 。第一消融在左肝动脉中进行,第二消融在右肝动脉中进行,并且第三消融在肝固有动脉中进行。关于具有1.15mm腔直径的左肝动脉的第一消融,获得两次消融区测量结果(0.57mm和0.14mm)。测量大约3mm凝结区。电极暴露距离为3/32”。关于右肝动脉的第二消融,采用1/16”的电极暴露距离。发生器由于高电流密度停止,未观察到消融损伤。关于具有2mm腔直径的肝固有动脉的第三消融,采用电极暴露距离为3/32”,测量3个消融区宽度:0.52mm、0.38mm和0.43mm。测量的消融区宽度支持如下事实:肝固有动脉周围的神经(其可紧密附着于动脉壁或在动脉壁内)可利用血管内途径进行去神经支配。猪肝动脉节段的组织学测量表明,肝动脉神经在距腔表面1-10个中层厚度(约1-3mm)内,从而支持利用低功率RF能(例如,小于10W和/或小于1kJ)或其它能量形式血管内调节(例如,去神经支配、消融、传导阻断、或中断)神经支配肝动脉分支的神经。神经支配肾动脉的神经大体上在距肾动脉腔4-6mm范围内。

[0524] D. 实施例4

[0525] 对猪模型的肝总动脉和肝固有动脉进行急性动物实验(acute animal lab)。将肝总动脉消融7次,并将肝固有动脉消融3次。根据本发明的一个实施方式,温度控制算法(例如,手动调节功率以实现期望的温度)在50 $^{\circ}\text{C}$ 至80 $^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度和2至4分钟范围的总消融时间下实施。根据本发明的一个实施方式,所有消融的电极暴露距离为3/32”。根据本发明的不同实施方式,所有消融的消融参数大体上在如下范围内:电阻范围为约0.1欧姆至约869欧姆(大体上约100欧姆至约300欧姆),功率输出范围为约0.1W至约100W(大体上约1瓦特至约10瓦特),发生器电压大体上范围为约0.1V至约50V,电流大体上范围为约0.01A至约0.5A,和电极末端温度大体上范围为约37 $^{\circ}\text{C}$ 至约99 $^{\circ}\text{C}$ (距每次消融的靶标温度大体上+/-5 $^{\circ}\text{C}$)。在多次消融中在温度和时间的基础上滴定能量上至约1kJ或更多。在荧光检查法下在完成消融的对应位置处观察到成槽,这可以是消融成功的阳性指示,因为热损伤导致动脉痉挛。

[0526] 观察到,虽然尝试消融区域相隔1cm(根据一个实施方式),但消融导管远侧在消融程序过程中跳过,这被认为是因如下发生:膈在消融程序过程中运动,从而导致肝脏周围的解剖结构和肝动脉血管系统运动(这可能是肝脏解剖结构的独有挑战)。

[0527] 不同于之前的血管内消融靶标(例如,肾动脉,其朝向肾脏大体上直地延伸),肝动脉血管系统是高度可变和曲折的。在研究过程中观察到,具有单个铰接形状的导管可能不能提供足够的和一致的电极接触力以实现消融成功。例如,在使用现有的市售RF消融导管

的几个消融尝试中,在根据手动实施的恒定温度算法递送能量的情况下,功率水平相对高,并且保持靶标温度所需的电压输出的可变性低。该数据大体上指示血管壁接触不良,因为电极暴露于较高水平的血液冷却(从而需要较高功率输出来保持具体靶标温度)。另外,组织电阻是温度的函数。虽然血管壁内的组织在空间上固定,但有恒定质量流量的生理温度的“补给性”血液组织接触电极。因此,在一个实施方式中,当电极基本上接触处于生理温度的“补给性”血液时,电极“看起来”具有基本上恒定的阻抗。由于阻抗和电压(例如, $P=V^2/R$)之间的相关性,保持靶标电极末端温度所需的电压输入基本上恒定(较小可变性)反映出阻抗基本上恒定。因此,具体实施方式(如例如图14和15所述那些)有利地在可临床上遇到的任何肝动脉曲折度下实现充分的电极接触。

[0528] 在后续肝动脉去神经支配程序中证实了通过利用单极导管进行消融来降低肝脏去甲肾上腺素水平的能力,其结果显示在图66中。与过去在手术肝动脉去神经支配后观察到的狗的肝脏去甲肾上腺素下降相比,血管内消融去神经支配程序在破坏肝脏交感通信方面被估测为72-95%有效。

[0529] E. 实施例5

[0530] 利用解剖结构性质、热性质和电组织性质,在COMSOL Multiphysics 4.3中,构建代表肝动脉和周围结构的数字模型。热性质和电性质是温度的函数。电导率(西格玛或 σ)大体上根据方程 $\sigma = \sigma_0 e^{0.015(T-T_0)}$ 而变化,其中 σ_0 是在生理温度(T_0)下测量的电导率,并且 T 是温度。参考图22A-22D,评估模型几何,并且其包括代表肝动脉腔、胆管2205、和门静脉2210的区域。胆管2205和门静脉2210被建模型成接地结构,突出这些结构对电流的影响。通过计算肝脏血流和肝动脉和门静脉2210的相对贡献,确定肝动脉中的流速明显低于其它动脉(例如,肾动脉)的流速。在一个实施方式中,肝动脉的估测流速为139.5mL/min。利用上述模型,首先获得单极和双极电极配置的独立方案。创建肝总动脉的对应几何模型,并利用下列生物热方程在COMSOL中计算时间依赖性方案: $\rho_b c_{pb} \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + \rho_b u c_{pb} (T_B - T) + q_m$,其

在一个实施方式中,关联模型中的任何位点的温度作为组织温度梯度、血液灌流、进入目标几何区域的血液温度、和作为RF能沉积的函数的生成的热(q_m)的函数。

[0531] 图22A和22B示例利用单个电极时肝总动脉中RF能沉积的几何模型,其中胆管2205和门静脉2210传导率接地(图22A)并被考虑(图22B)。如图22B所示,胆静脉和门静脉传导率可影响在施用单个电极2215时消融能量经过的位置。图22C和22D示例在肝总动脉中双极电极配置2215的RF能沉积的几何模型,其中胆管2205和门静脉2210的传导率接地(图22C)和被考虑(图22D)。

[0532] 根据本发明实施方式,电场和造成的消融2220的形状在单极消融模型中因胆静脉和门静脉传导率受显著影响(如图22A和22B所示)。关于双极消融模型,在电场和造成的热消融2220的形状方面,观察到胆静脉和门静脉传导率(例如,塑形效果)造成的影响最小(在图22C和22D显示)。在根据实施方式建模双极电极对时获得图22A和22B,双极电极对被布置在与动脉腔基本上正切的位置,并且每个个体电极的弧长为20度并且电极间距为10度。在一个实施方式中,电极边缘具有足以减少电流浓度的半径(小于0.001")。在数个实施方式中,双极配置有利地提供有效消融(例如,肝动脉的热消融),而不显著影响消融区的塑形,尽管胆管和门静脉与肝总动脉的接近程度对胆静脉和门静脉传导率具有影响。

[0533] F. 实施例6

[0534] 针对下列获得独立建模方案:伴有对流冷却(例如,仅通过血流提供)的消融、和包括积极冷却(例如,7°C冷却剂)的消融——利用上述实施例5的相同双极配置模型。模型显示腔(血栓)界面的对应位置的温度显著降低。将较高功率(高45%的功率)递送至积极冷却的模型。即使递送较高功率(例如,高45%的功率)至积极冷却的模型,肝总动脉的内皮区域保持冷却(例如,距腔上至1mm处低于超热温度)。热消融区的有效塑形也指向更加线性的形状,其径向指向积极冷却的模型。观察到,根据多个实施方式,随着冷却功率增加和RF功率增加,线性塑形效果增大,从而致使消融区能够被引导或“编程”(例如,朝向更靶向的位置)。

[0535] G. 实施例7

[0536] 利用与之前结合图22A和22B描述的模型相似的COMSOL模型,观察到血流的冷却效果对于消融程序的成功具有重要作用,因为冷却效果允许消融程序实现较大深度,而不气化任何组织。文献报告肝总动脉中流速变化相当大。此外,程序中可发生动脉的突然束紧,这可显著改变消融结果。在下文实施例中,实时获知肝动脉血流速率的重要性被定量显示。为此,根据本发明实施方式,显示将消融参数(例如,组织内达到的最高温度和距腔6毫米处的温度)与肝总动脉流速关联的结果。实时测量流速允许在消融过程中调节功率。

[0537] 根据多个实施方式,定义成功(“有效”)消融的一个标准是在能量施加至组织的过程中的任何时间组织中的任何位置达到的最大温度都低于98°C。这个温度阈值可有利地避免组织气化,气化可导致旁向损伤,以及增加组织阻抗,从而潜在地致使损伤尺寸无法预料。此外,为成功消融,根据多个实施方式,必须实现距腔6毫米距离处并且至少2分钟时间的至少50°C的温度。这些参数可使肝动脉周围(例如,距动脉腔约4mm距离)的大部分神经位置处细胞死亡的确信度增加。

[0538] 根据多个实施方式,肝神经的成功消融被定义为6mm深度的消融,尽管神经主要位于距腔4mm处,因为损伤(在一些实施方式中)具有圆锥或截头圆锥形状。如果采用正好4mm的最大值,该深度的损伤的直径可能很小。通过考虑6mm处的最高温度,可确保在4mm处相对宽的面积达到该温度(如图67所示)。

[0539] 模拟数据允许估测在给定流速值下功率应当是多少以得到深度4mm的期望损伤尺寸。根据多个实施方式,有两个主要策略实现损伤:1)最大功率-最小时间,和2)最小功率-最大时间。第一策略使温度接近组织在不气化的情况下可达到的最大值,从而最小化总消融时间。关于第二策略,使损伤边缘温度保持相对低,但消融耗费长时间得到热造成组织死亡的累积效果(根据Arrhenius方程)。由于肝总动脉消融过程中的其中一个问题是呼吸造成的运动,采用第一策略(最大功率和最小时间)可以是有利的,因为有理由想要最小化电极移动风险。另外,临床医生通常优选较短程序时间,以减少患者危险。

[0540] 在一些实施方式中,由于呼吸循环过程中电极的不对称运动,可利用温度或阻抗测量结果基于呼吸来选通能量或功率递送。电极可在呼吸循环的约三分之二(呼气)保持相对静止,在此期间与电极接触的组织温度升高。当电极呼吸循环的另外三分之一(吸气)期间运动时,组织可冷却下来。温度变化可被监测并用于选通RF能至电极的递送,使得能量仅在电极静止时(例如,呼气期间)被递送,或功率在此期间增加,以保持期望的平均功率水平(例如,10瓦特)。由于组织阻抗随温度变化,阻抗测量可被监测(可选地或结合温度)并用于

启动和停止能量递送。在未检测到温度和/或阻抗测量变化的情况下,可以恒定速率递送功率。

[0541] 在功率输出与呼吸同步的实施方式中,RF发生器的斜坡(ramp)可经调节实现功率几乎是瞬间攀升。调节可通过修改发生器的斜坡算法进行。在一些实施方式中,发生器可被编程以在不到半秒内从1W以下的功率输出斜坡上升至峰值功率输出。根据多个实施方式,功率输出与呼吸的同步利用血管(例如,肝总动脉)中的血流处于最大值时的时间框,从而对电极和血管壁提供增强的冷却,这可减少烧焦、成槽和血管痉挛。

[0542] 图68显示作为动脉流速的函数可被施加而不导致气化的最大功率。通过2毫米直径电极,基于4至5分钟消融的假设,生成曲线。在数个实施方式中,为避免气化,温度保持在约97°C以下,并且损伤温度保持47°C的最低温度至少2分钟。在某些情况下,组织死亡也可被几秒的约60°C温度引起。根据多个实施方式,在不导致组织气化的情况下,损伤处处都不能达到明显高于50°C的温度。

[0543] 如图68所示,随着流速增加,流速水平很低时最大功率快速增加,并且流速为约0.6m/s时最大功率进入平稳状态。平稳状态至少部分基于如下事实:血液的冷却能力达到饱和点。因此,即使流速水平较高,也无法增加功率。肝动脉中的一般流速大体上不高于0.5m/s。消融过程中流速值可容易不可预料地降低(例如,如果导管阻挡部分血流)。

[0544] 这意味着事实上肝动脉消融是基于图68的曲线左部表示的状况进行的。在曲线这部分中,最大功率随着流速的微小变化可观地改变。在数个实施方式中,监测流量对于避免过大或不足功率而言是至关重要的,过大或不足功率均可导致消融不成功。

[0545] 关联最大功率与流速的曲线可通过具有下列公式的非线性最小二乘曲线拟合被近似(例如,如图69所示):

[0546] $\text{功率} = K_1 - K_2 e^{(-K_3 * \text{流速})}$, 其中 $K_1 = 11.27$, $K_2 = 10.28$ 和 $K_3 = 151.59$

[0547] 下表显示在峰值温度处(一般距电极表面约1mm)和在距动脉腔约6毫米处、针对一些实施方式、针对不同的RF功率施加持续时间的温度变化。在一些实施方式中,120和300秒之间的温度变化最小,然而,由于损伤边缘的温度相对低(略低于50°C),根据多个实施方式,可采用持续至少240秒的消融以导致组织死亡。

[0548]

时间[s]	峰值温度[℃]	距腔6mm处的温度[℃]
流速=0 (自由对流); 功率=0.99009		
120	93.888	39.61
180	96.021	40.35
240	97.065	40.77
300	97.612	40.94
流速=0.1 m/s; 功率=11.08679 W		
120	96.111	47.29
180	96.963	48.67
240	97.279	49.01
300	97.428	49.49
流速=0.3 m/s; 功率=11.32912 W		
120	95.831	47.14
180	96.718	47.98
240	97.09	49.28
300	97.291	49.66
流速=0.5 m/s; 功率=11.40233 W		
120	95.858	47.33
180	96.711	48.74
240	97.052	49.2
300	97.23	49.67
流速=0.7 m/s; 功率=11.45126 W		
120	95.955	47.2
180	96.838	48.63
240	97.2	49.35
300	97.386	49.6

[0549] 表1:不同肝动脉血流程度的可接受的功率和时间组合

[0550] 基于上述非限制性模拟,允许4mm深损伤(例如,采用无气化和距血管腔6mm位置处约50℃的最低温度的标准)并且避免气化的最小流速为约0.01m/s。因此,在程序前测量肝动脉的流量从而在开始治疗前确保流量足够,可以是有利的。在这种流速下,可需要增加其它冷却形式,如内部电极冷却或动脉灌注。

[0551] H. 实施例8

[0552] 成年人的肝动脉的平均估测直径为4mm。在血管内消融中,该直径限制了可使用的电极(一个或多个)的尺寸。进行研究以考察在肝动脉外膜内实现约4mm深损伤的电极最佳尺寸。

[0553] 根据本发明实施方式,模型假设消融在单极设定下进行,分别利用1、2、和3毫米直径的有源球形电极。在一个实施方式中,模型还假设电极通过0.1m/s速度的血流被外部冷却,中层的厚度为2毫米,并且25V以最小接触力被施加3分钟。图70显示温度随电极尺寸变

化的倾向。

[0554] 在数个实施方式中,有两个因素在电极尺寸变化时影响损伤尺寸。第一元素是电场线,其趋于在电极邻近区域密集,可导致较小电极附近温度较高并且随着与电极的距离较快减少。如果这个效应占据主导,则随着电极尺寸增加,给定功率水平的温度会下降减少。

[0555] 第二元素是血流的冷却作用。在一些实施方式中,电极直径在尺寸方面与动脉直径相当,因此较大电极阻断或堵塞一些血流,从而导致温度随着电极尺寸增加而升高。

[0556] 在肝总动脉的情况下,第二因素可对第一因素略有支配:随着电极尺寸增加,温度可略有升高。

[0557] 研究限制于3毫米直径的电极。该直径基于肝动脉直径而选择,从而避免完全堵塞。在不同实施方式中,选择电极直径,从而防止被电极本身完全堵塞和/或降低峰值温度,从而防止达到气化点。

[0558] 根据多个实施方式,本文描述的系统和方法控制影响损伤几何的宽范围的解剖结构和生理条件(例如,动脉腔直径、血流速度、组织构成等)的神经调节(例如,神经破坏)。根据多个实施方式,对于肝动脉去神经支配,确定对初始和边界条件(例如,血流速度、动脉腔直径、呼吸运动)不敏感(例如,稳健)的能量递送策略尤其有利。对于肝脏去神经支配而言尤其这样,其中与肾动脉相比解剖结构和生理在患者-与-患者之间以及术中都可更显著变化的。例如,肝动脉可在每个透气呼吸循环期间移动上至5cm,导致电极位置和动脉血流变化。观察到仅约60-75%的患者呈现正常的肝动脉解剖结构,和人尸体的病理研究表明,对象与对象之间组织构成(特别是肝动脉区域的内脏脂肪程度)可明显不同。

[0559] 在数个实施方式中,提供评估血管内消融程序的进展的方法。利用电极末端温度控制来控制的消融可基于治疗区域的对流冷却量而变——对于高冷却环境,更多能量可被递送至靶标组织,造成较大损伤;而对于低冷却环境,较少能量可被递送至靶标组织,造成较小损伤。在不同实施方式中,可期望利用开环能量控制作为主要控制方法,包括适当的安全性监测要素和温度、阻抗、或其它反馈控制设计作为次要控制方法。开环控制算法,由于是在过去体外和体内研究(例如,利用数据开采技术)的基础上建立的,可确保可在反馈信号的基础上被调节的治疗起始点安全和有效。

[0560] 在一个实施方式中,描述了安全、快速并且可靠地实现肝脏去神经支配的具体的功率和温度控制算法。基于体外和/或体内测试,表征靶标组织对已知水平的恒定RF功率施加温度响应。然后可先将能量以最大初始功率递送第一设定时段,然后在功率缩减设定量的情况下递送第二设定时段,依此类推,直到在给定稳态功率实现稳态组织温度。利用阻抗和温度之间的已知关系,组织阻抗的任何显著增加可用于降低施加功率或终止能量递送,从而防止不可预料的高度非线性的结果。在数个实施方式中,可施加功率,使得阻抗的限定下降实现和贯穿程序始终保持。

[0561] 在一些实施方式中,电极末端温度测量结果用作电源关断限和/或用于提供血流速度估测结果,因此调节靶标功率和阻抗水平。

[0562] 在给定位置点对一定范围的RF功率水平(1W-5W)的理想化组织响应显示在图71中。对于一定时段, $t < t_{ss}$, 温度作为时间的函数线性升高,其中递送功率限定 dT/dt 。在生物学组织中,热因传导至周围组织、血流而损失,并且随着时间过去灌流导致组织温度大体上

接近稳定值。理想地,仅增加功率来更快实现较高稳态温度。然而,由于生物学组织具有温度依赖性——在接近气化温度的温度下(例如, $\sim 100^{\circ}\text{C}$)高度非线性,温度进展和造成的损伤尺寸高度可变并且不可预料(参见,例如,图74)。

[0563] 根据多个实施方式,提供递减功率递送算法(显示在例如图75中)以最大化稳态温度和增加其实现速度。在循环0($n=0$)中,最大功率 $P_{\max}$ 被施加时段 t_1 ,其中 $P_{\max}$ 是可在可控时段中递送而不引起组织气化的最大功率; t_1 是可递送 $P_{\max}$ 而不引起气化的最大时间。在循环1($n=1$)中——对应于 $t=t_1$,施加功率缩减至 $P_{\max}-\Delta P$,并且被施加 t_2 时段——对应于可递送 $P_{\max}-\Delta P$ 而不引起气化的最大时间。这种递减算法可继续 n 个循环,其中每个循环 n 的递送功率是 $P_{\max}-n\Delta P$,并且功率施加时间 t_n 对应于可递送 $P_{\max}-n\Delta P$ 而不引起气化的最大时间。

[0564] $P_{\max}$ 、 ΔP 和 t_1 、 $\dots$ 、 t_n 可实验确定——利用适当的体外和体内模型和文献报告的数据,其中利用统计学方法选择大体上确保组织气化被避免的这些参数的水平(例如,对于 $P_{\max}$ 、 ΔP 和 t_1 、 $\dots$ 、 t_n 而言,99%可靠度,95%置信下限值,以避免气化。)

[0565] ΔP 可在后续循环中变化,在此为简便起见被描述为单个变量(其可以是2、3、4或更多个变量)。在一些实施方式中, ΔP 在每个后续循环减少(并且 t_n 增加),因为稳态功率被逐渐接近。图75描述的算法在一个实施方式中具有递送最大可持续加热功率至组织而不造成气化或引起不可预料的非线性组织响应的效果。

[0566] 虽然在一些实施方式中开环方法基于过去获得的数据提供了良好的实证方法,但其不可考虑临床遭遇的解剖结构和生理变化。可期望一定程度的反馈控制来调节上述核心或主要能量递送算法以适于每个独特的临床情况。例如,在高冷却环境下,较少能量可被递送至靶标组织(因为其中较多能量通过对流被带走);可选地,在低冷却环境下,较多能量可被递送至靶标组织。由于组织构成的不同,一些组织可比其它组织更快达到气化或干燥,导致非线性效应。

[0567] 由于阻抗大体上与温度相关(如例如图74所示),阻抗可用作电极周围组织的整体温度的代表。加热初期的阻抗表征性下降 Δz_1 (显示在图73中)可指示有效加热,而此初期后的阻抗增加 Δz_n 可指示非线性效应和气化。在一些实施方式中,非线性效应和气化被避免。

[0568] 叠加阻抗型反馈控制与开环功率控制算法的算法的实施方式被示例在图74中。在一些实施方式中,此算法的效果大体上是使 $P_{\max}$ (图72显示的曲线)上移,从而实现第一循环中期望的阻抗下降。在后续循环中,可在达到通过开放环算法限定的规定时段(t_n)后或直到检测到阈值阻抗升(Δz_n)后缩减功率,然后可进一步缩减功率以避免气化。在一些实施方式中,在检测到阈值阻抗升后中断或以其它方式终止RF功率递送。

[0569] Δz_1 可被可变地限定为靶标阻抗相对于参考阻抗值(例如,靶标阻抗为 $150\ \Omega$ 和初始阻抗为 $210\ \Omega$,则 $\Delta z_1=60\ \Omega$),或可选地可被严格限定为相对于在开始将能量递送至组织时测量的阻抗(例如,与治疗或程序开始时的阻抗测量值相差固定值 $\Delta z_1=50\ \Omega$)。类似地, Δz_n 可被限定为绝对值,或可相对于靶标阻抗值进行度量(例如,与靶标阻抗值相差10%)。

[0570] 为在一些实施方式中提高阻抗测量结果的保真度,可期望实施过滤或平均计算(例如,窗口平均或其它过滤),从而避免阻抗测量噪声触发假阳性控制信号。

[0571] RF发生器设计通常通过测量电压和电流($P=VI$, 和 $V/I=R$)计算功率和阻抗。由于系统电抗,这种测量可能有错,导致肝动脉或其它靶标动脉、血管或组织周围的神经的治疗(例如,消融)不当。

[0572] RF电路的电容和电感造成的电抗可导致相移(如图76所示),其中靶标组织的电压和/或电流偏离通过RF发生器测量的电压和/或电流。当测量电压和电流与实际电压和电流不同时,治疗进展是未知的,并且可导致不可预料的结果,因为功率和阻抗被用作多种能量控制算法的控制变量。测量功率和阻抗通常可与实际值相差多达10%。

[0573] 电感是通常是电极引线曲折造成的,并且对于消融程序而言通常被忽略。在生物学组织中,电容可以是电极轴杆(可选地,“电极引线”)和越过绝缘电介质(通常围绕电极轴杆或电极引线的非治疗部分布置)的组织之间的电容耦合。组织中的离子响应电极极性变化而移动,但电容导致离子流相对于RF发生器的驱动电压的离散延迟,显示为相移。在组织水平上,电容可由于组织构成可变而产生——例如,脂质、脂肪和布置在围绕肝动脉的门鞘中的其它非传导性组织可导致局部电容引起通过组织的离子流离散延迟,这也可推动相移。在一个实施方式中,可利用双线性变换导致相移——如美国公开号2012/0095461(例如,第[0050]-[0089]段)描述的双线性变换,该公开被引入本文作为参考。通过在负载处精确引起相位和量级变化,可更精确地测量功率和阻抗,造成肝动脉周围神经被更有效治疗,例如,消融。现再参考图75,未显示贯穿治疗始终监测末端温度的能力。末端温度测量结果也可用作反馈信号,例如,在达到阈值温度后终止RF功率递送。在一些实施方式中,利用在给定功率水平下末端温度是血流速度的函数的事实, $P_{\max}$ 可被类似地上调或下调以在可用对流冷却功率的基础上增加(例如,最大化)有效能量递送,这有效地将电极转换成热丝流速计流量传感器。

[0574] 监测单极配置的阻抗变化的能力在以前是未知的,并且对于血管内消融,通常认为阻抗控制算法仅可用于双极电极配置。由于在双极配置下加热的组织区域限制在相对有限的区域,系统阻抗通常被认为是受热区域的阻抗。然而,对于单极配置,受热区域的阻抗也可被确定。虽然穿过生物学组织的电阻路径通常被认为是整体性质,但对于单极配置而言,其可被分解成3个部分,每个部分的代表值在图77中被突出显示:

[0575] 1)血液电阻($R_{\text{血液}}$)

[0576] 2)整体组织的“背景”或“远程”电阻($R_{\text{远程}}$)

[0577] 3)单极电极(靶标组织)附近组织的电阻, $R_{\text{组织}}$ 。

[0578] 在一些实施方式中,通过扣除背景组织和血液贡献的阻抗部分,可获得被治疗组织区域的更灵敏的阻抗测量结果,从而提高单极配置的阻抗控制准确度和适用性。通过扣除施加于非靶标组织的功率,可获得递送至靶标组织的能量的更可靠估测。

[0579] 如图78所示,通过扣除电阻的大部分“DC”部分和集中于通过局部组织响应驱动的可变部分,证实了肝动脉消融期间的阻抗可测变化。

[0580] 根据多个实施方式,上述治疗控制方法不可预料地提供了电极末端温度测量与血流变化的有效“解耦”。利用电极末端温度控制算法,可调节输出功率以保持大体上恒定的电极末端温度。于是功率可以成为血流导致的对流冷却的实际测量,但是是延迟指示,因为其是受控输出。通过实施上述功率控制算法,电极末端温度传感器可被“解放”以执行其它功能,如1)提供安全信号以在达到过高温度的情况下关断电源功率,从而避免血栓或焦痂

形成或2)给定功率施加下达到的稳态温度可用作血流的主要指示,其也可用于大体上增加或减少递送至组织的功率总水平(例如,增加或减少 $P_{\max}$)。

[0581] 在一些实施方式中,本文描述的神经调节导管(例如,消融导管)设计(例如,图13A-13C的球囊导管)有利地提供神经支配肝动脉分支的神经的有效调节而如需不引起或至少最小化内皮损伤。例如,本文描述的导管可堵塞肝动脉(例如,利用球囊),然后在消融区域中(例如,在球囊腔内)循环冷却剂。在一些实施方式中,导管提供独有的优势:通过较大电极表面积(可通过可在球囊上制成的较大电极尺寸来实现)提供较高功率的净能;并且增加沉积时间(可通过较长时段堵塞朝向肝动脉的流动的能力来实现)。根据多个实施方式,通过较高功率增加能量密度通过球囊内冷却剂流动降低了内皮壁损伤风险。

[0582] 虽然本文描述的装置、系统和方法主要解决的是糖尿病(diabetes)(例如,糖尿病(diabetes mellitus))的治疗,但利用本文描述的装置、系统和方法可治疗其它状况、疾病、障碍、或综合征,包括但不限于室性心动过速、心房颤动或心房扑动、炎症性疾病、内分泌疾病、肝炎、胰腺炎、胃溃疡、胃运动障碍、肠易激综合症、自身免疫障碍(如克罗恩病)、肥胖、Tay-Sachs病、威尔逊氏症、NASH、NAFLD、脑白质病变、多囊性卵巢综合征、妊娠期糖尿病、尿崩症(diabetes insipidus)、甲状腺疾病、和其它代谢障碍、疾病、或状况。

[0583] 结合本文公开的实施方式(例如,发生器)描述的不同示例性逻辑阻断块、模块、和电路可利用被设计以执行本文所述功能的通用处理器、数字信号处理器(DSP)、专用整合电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)或其它可编程逻辑装置、分立门或晶体管逻辑、分立硬件构件、或其任意组合实施或进行。通用处理器可以是微处理器,但可选地,处理器可以是任何常规处理器、控制器、微控制器、或状态机。处理器也可实施为计算装置的组合,例如,DSP和微处理器、多个微处理器、一个或多个联合DSP核的微处理器、或任何其它这种配置的组合。

[0584] 与本文公开的实施方式描述的方法和算法相关的块可直接在硬件中、在通过处理器执行的软件模块中、或两者组合中实施。软件模块可位于RAM存储器,快闪存储器,ROM存储器,EPRAM存储器,EEPROM存储器,记录器、硬盘、可移动盘、CD-ROM、或本领域已知的任何其它形式的计算机可读存储介质。示例性存储介质偶联至处理器,使得处理器可从存储介质读取信息,和向存储介质写入信息。可选地,存储介质可与处理器一体。处理器和存储介质可位于ASIC中。ASIC可位于用户终端中。可选地,处理器和存储介质可作为分立的构件位于用户终端中。

[0585] 例如,执行根据本发明实施方式的选定任务的硬件可实施为作为芯片或电路。作为软件,根据本发明实施方式的选定任务可实施为被运用任何适当操作系统的计算机执行的多个软件指令。在一个实施方式中,本文所述方法和/或系统的实施方式的一个或多个任务通过数据处理器(如执行多个指令的计算平台)进行。任选地,数据处理器包括存储指令和/或数据的易失性存储器记忆、和/或存储指令和/或数据的非易失性存储器,例如,磁性硬盘和/或可移动介质。在一个实施方式中,提供网络(有线或无线)连接。可任选地提供显示器和/或用户输入装置(如键盘、鼠标、触摸屏、用户可致动的输入、触摸板)。

[0586] 虽然本文描述了特定实施方式和实施例,但本公开显示和描述的方法和装置的方方面面可不同地组合和/或修改,形成再进一步的实施方式。另外,本文描述的方法可利用适于执行所述步骤的任何装置实施。一些实施方式已结合附图得到描述。然而应理解,附图

不是按比例绘制的。距离、角度等只是示例性的,不一定与被示例的实际尺寸和装置布局具有精确关系。可添加、移除和/或重排构件。进一步,本文对于不同实施方式相关的任何具体特征、方面、方法、性质、特性、品质、属性、元件、或类似物的公开(包括附图)可在本文提出的所有其它实施方式中应用。

[0587] 以公开为目的,本文描述了本发明的某些方面、优点、和新颖性特征。根据本文教导,实施方式以可实现一个优点或一组优点的方式实施或进行,而不一定实现其它优点。本文使用的标题仅被提供以增强易读性,而非意图将具体章节中公开的实施方式的范围限制于该章节公开的特征或要素。本公开一个实施方式的特征或要素可被本公开的其它实施方式应用。例如,在一张图中描述的特征可与其它图示例的实施方式结合应用。

[0588] 虽然本发明容易进行各种改动,并且其可选形式、具体实施例已显示在附图中和在本文中被详细描述,但应理解,本发明不限于公开的具体形式或方法,相反,本发明覆盖落入所述各种实施方式和所附权利要求的精神和范围内的所有改动、等同形式和替代选择。本文公开的任何方法无需按照所述顺序进行。本文公开的方法包括医生采取的某些行动;然而,其也可明确或隐含地包括那些行动的任何第三方指令。例如,如“在肝动脉内递送神经调节导管”的行动包括“指示神经调节导管在肝动脉内的递送”。

[0589] 本发明的不同实施方式已以范围形式被展示。应理解,范围形式的描述仅为方便和简便起见,不应被解释为本发明范围的硬性限制。本文公开的范围包括其任何和全部重叠、子范围、和组合,以及该范围内的单独数值。例如,诸如约5至约30分钟的范围的描述应被认为已经具体公开了子范围如5至10分钟、10至20分钟、5至25分钟、15至30分钟等,以及该范围内的单独数值,例如,5、10、15、20、25、12、15.5,和其之间的任何整体和部分增量。诸如“上至”、“至少”、“大于”、“小于”、“之间”和类似语言包括所记载的数值。诸如“约”或“大约”的术语之后的数值包括所记载的数值(例如,“约3mm”包括“3mm”)。本文所用的术语“大约”、“约”和“基本上”表示接近所述量的、仍执行期望的功能或实现期望的结果的量。

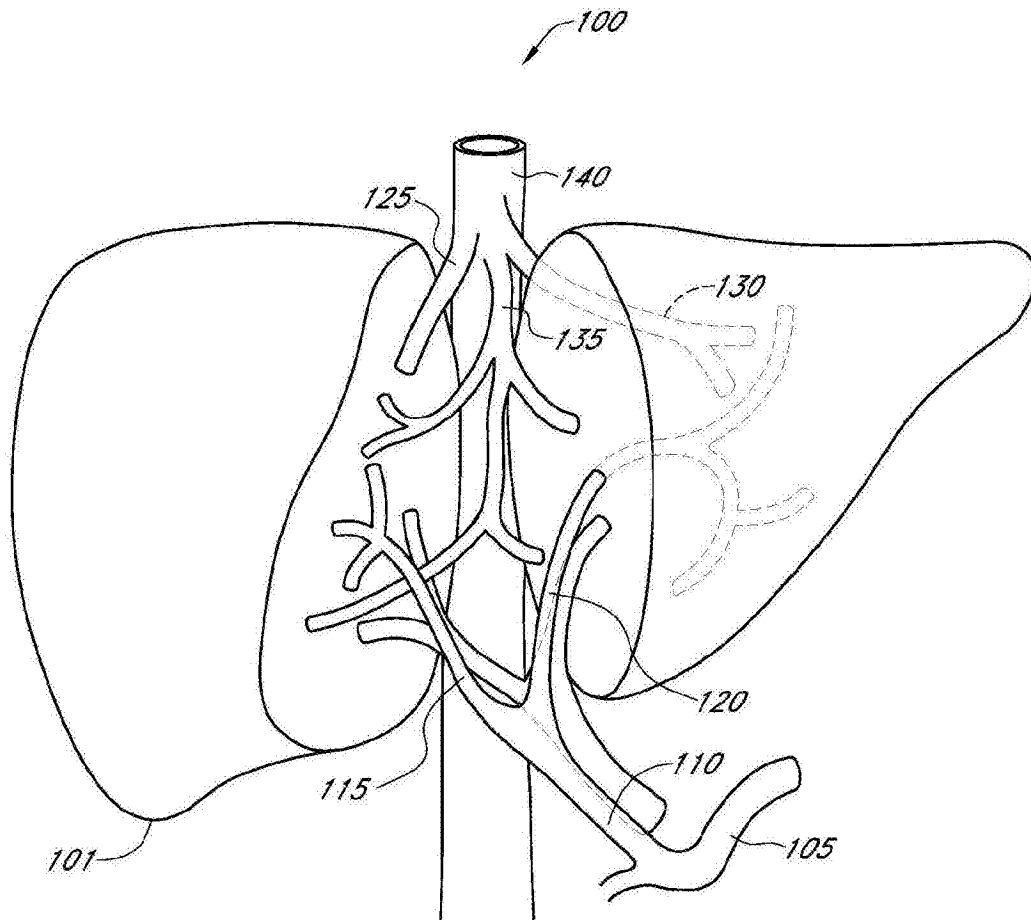


图1

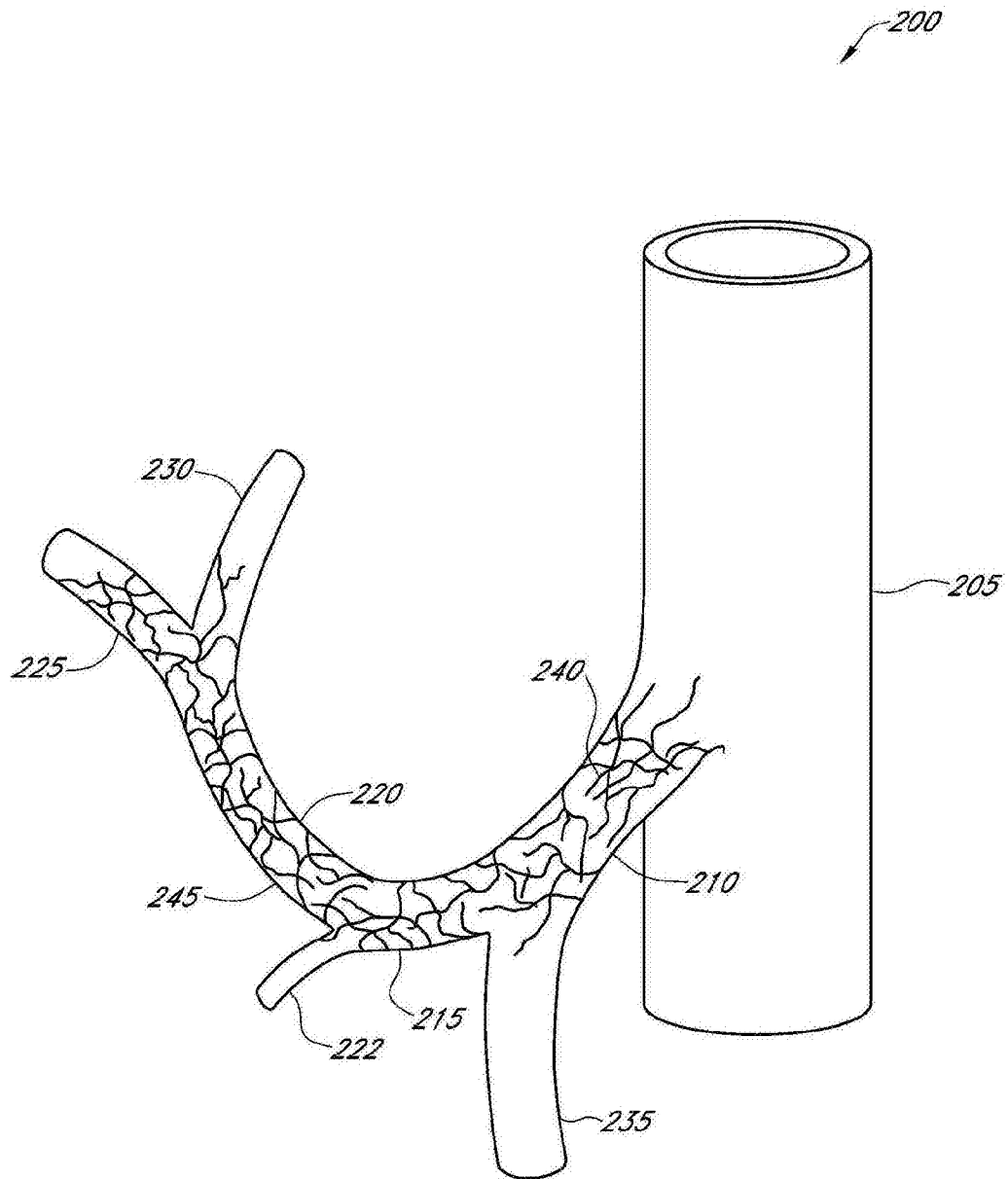


图2

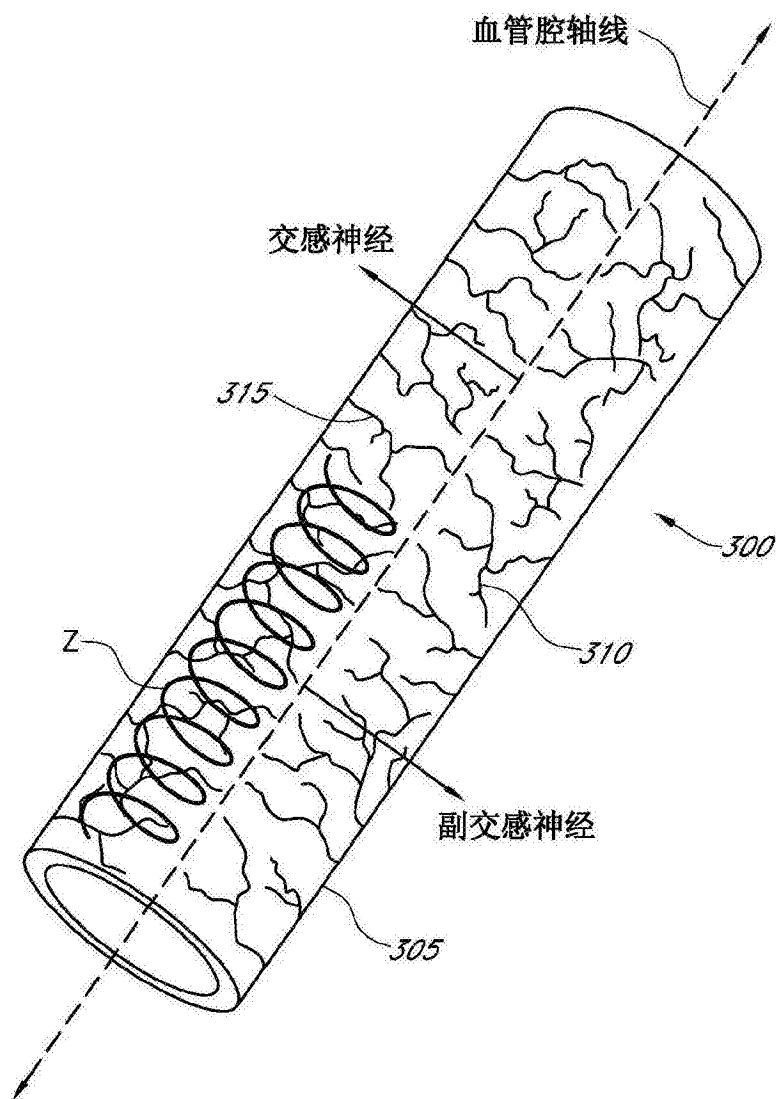


图3

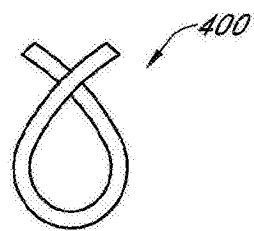


图4A

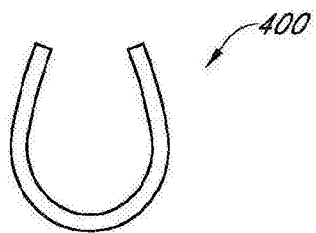


图4B

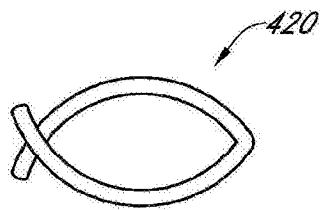


图4C

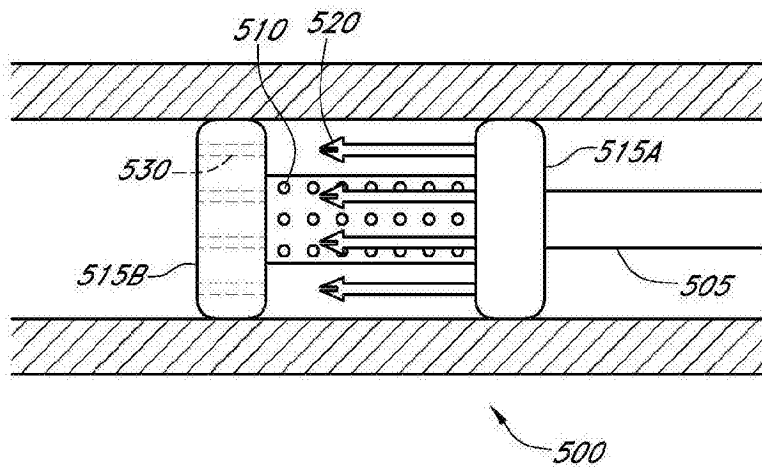


图5A

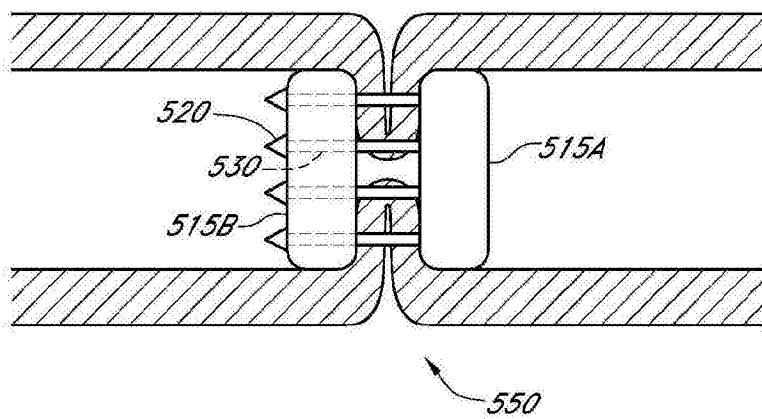


图5B

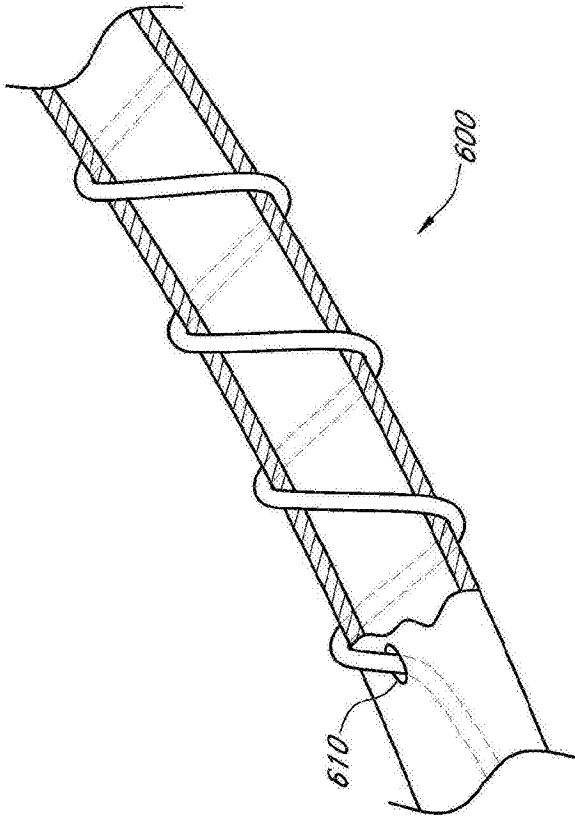


图6

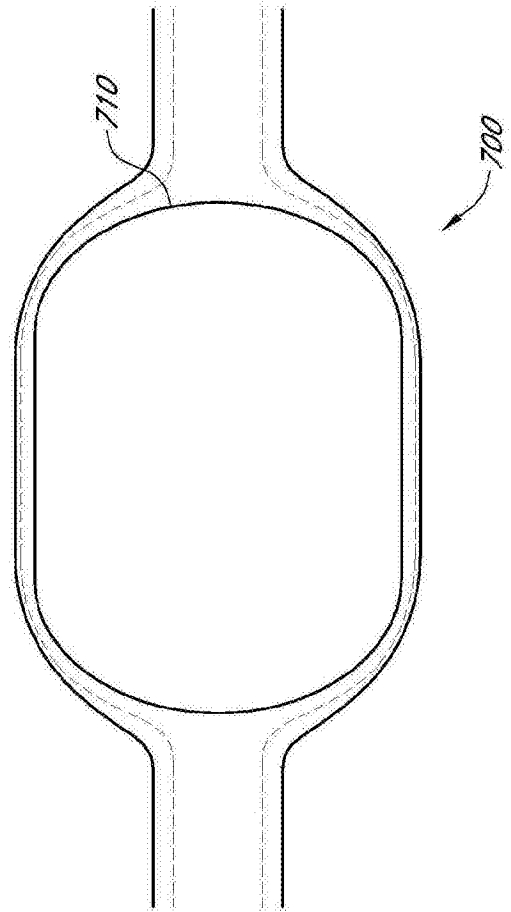


图7

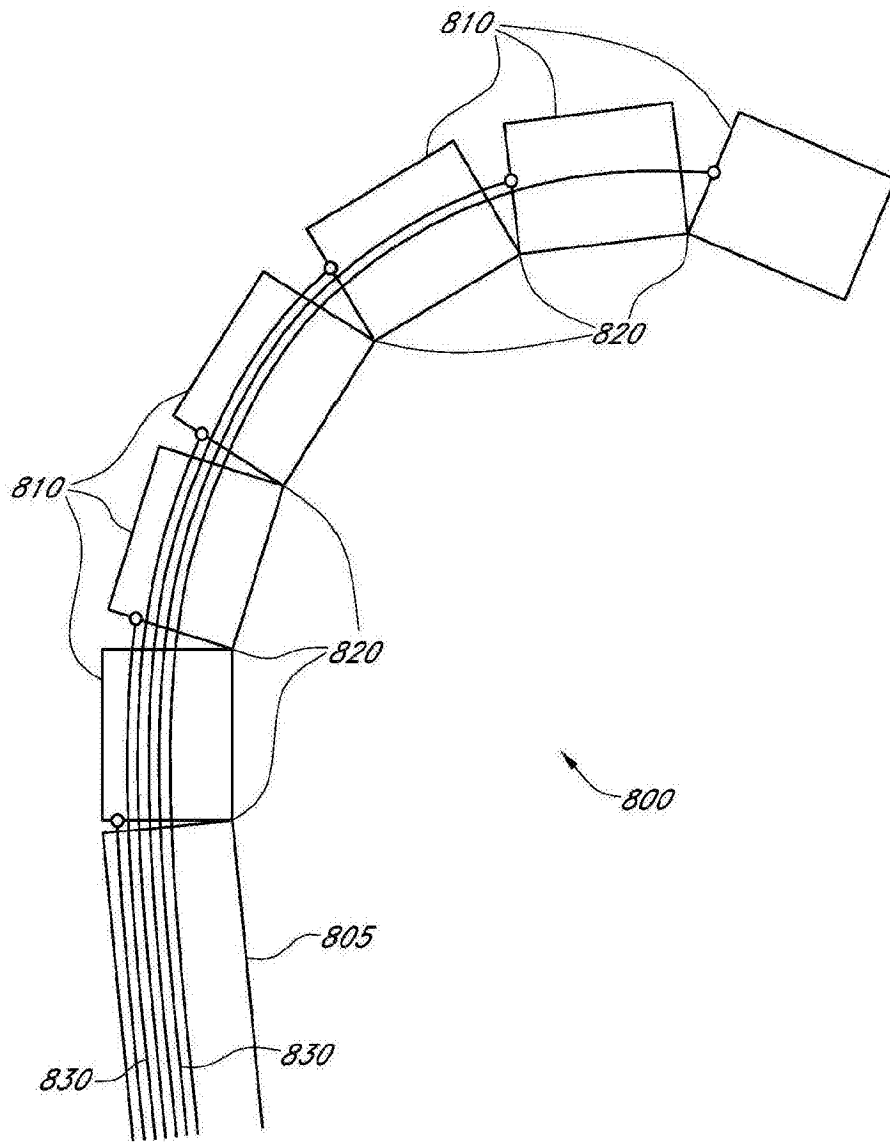


图8

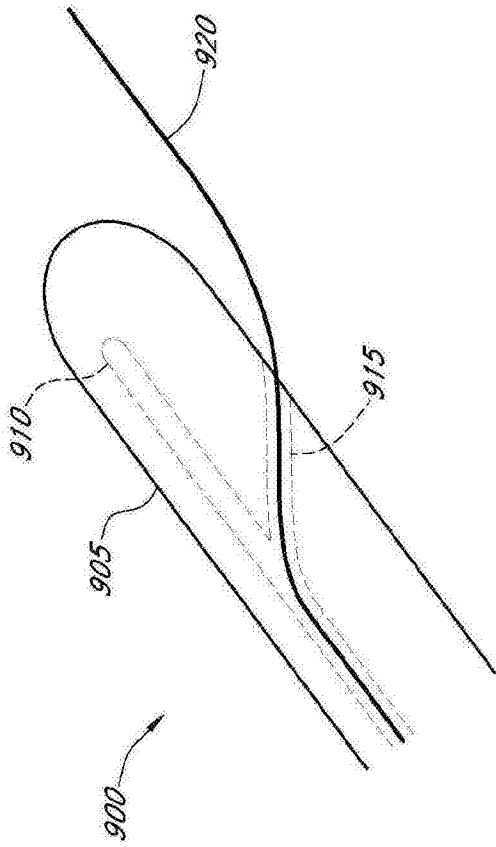


图9

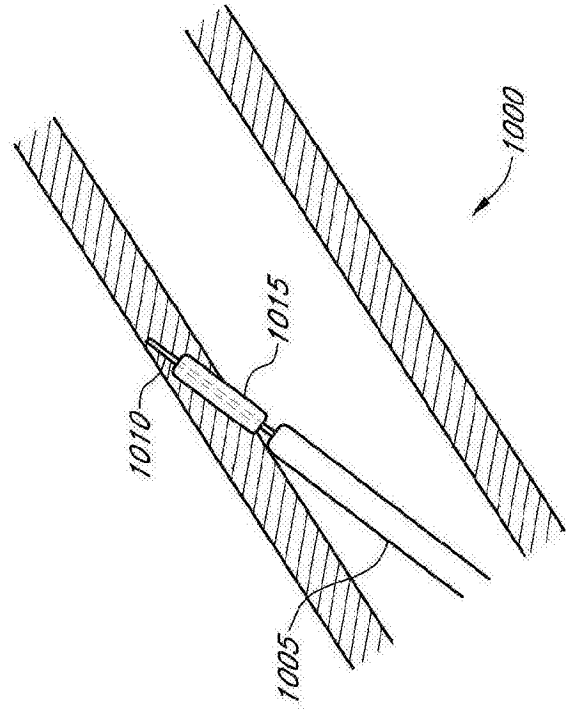


图10

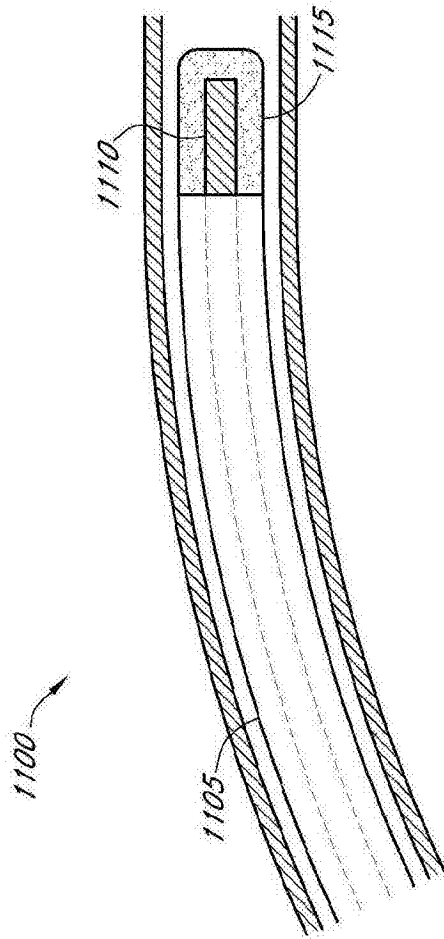


图11

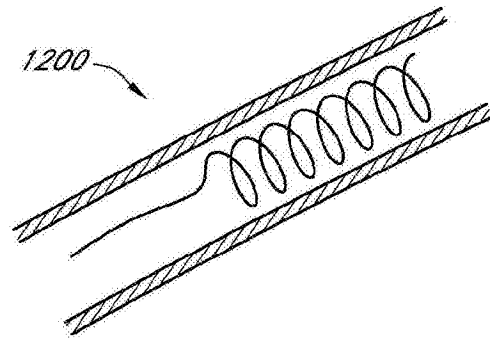


图12A

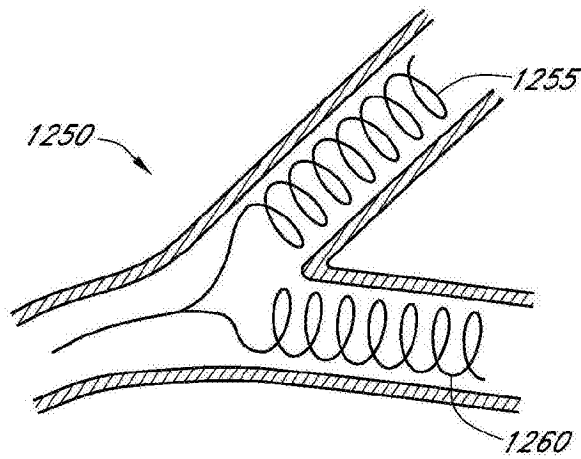


图12B

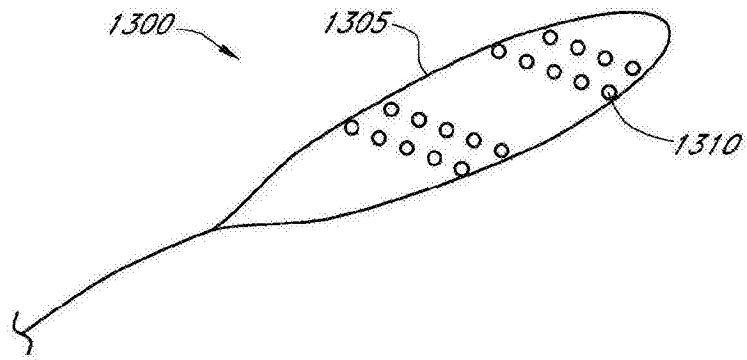


图13A

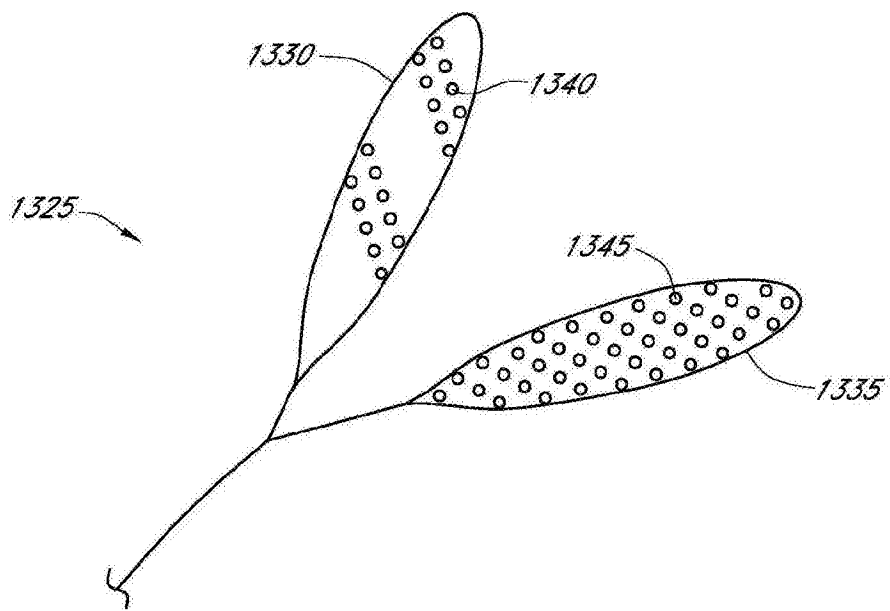


图13B

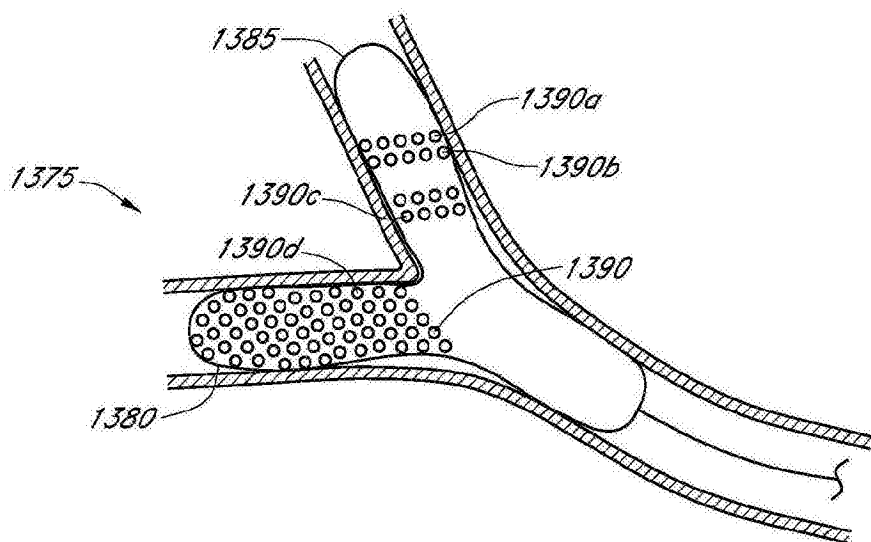


图13C

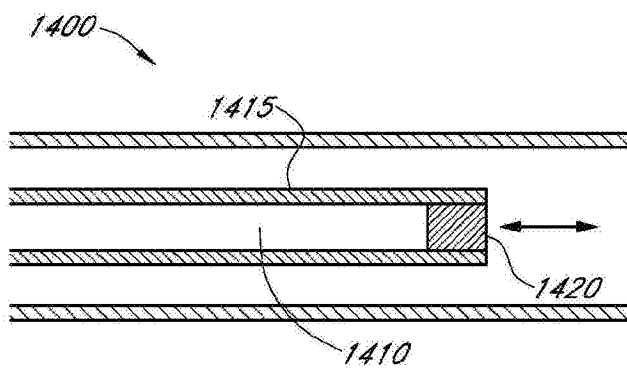


图14A

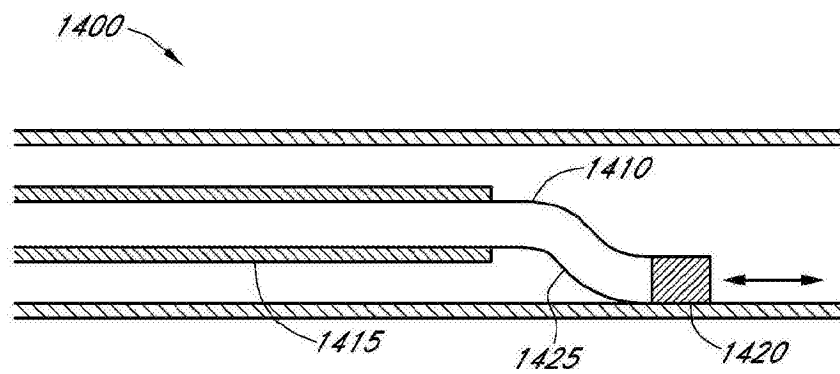


图14B

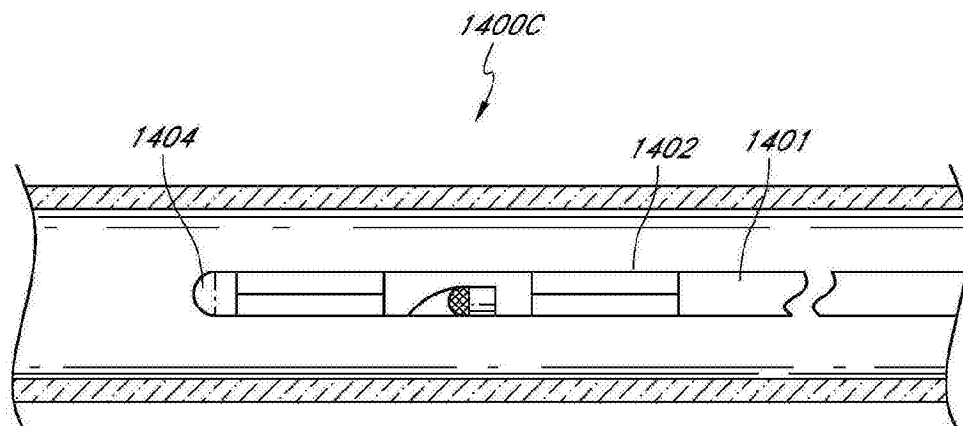


图14C-1

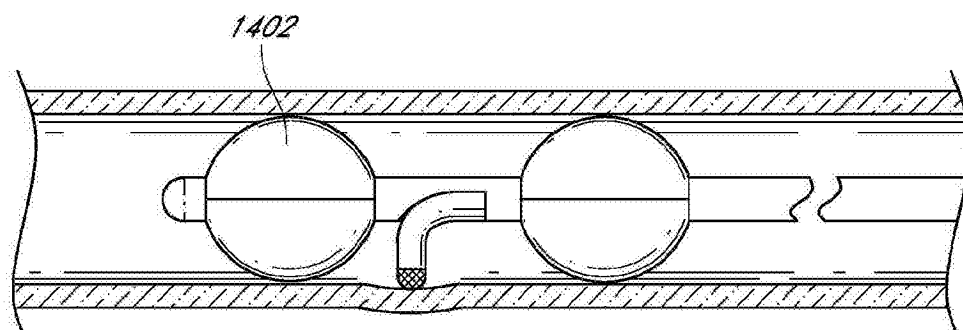


图14C-2

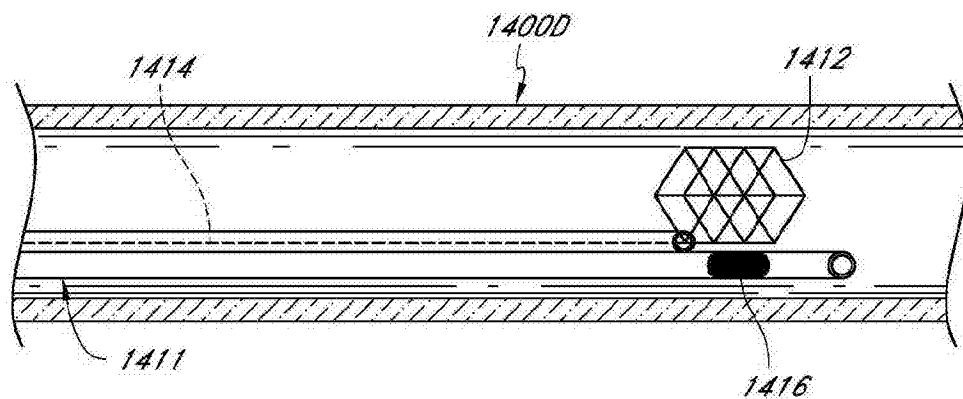


图14D

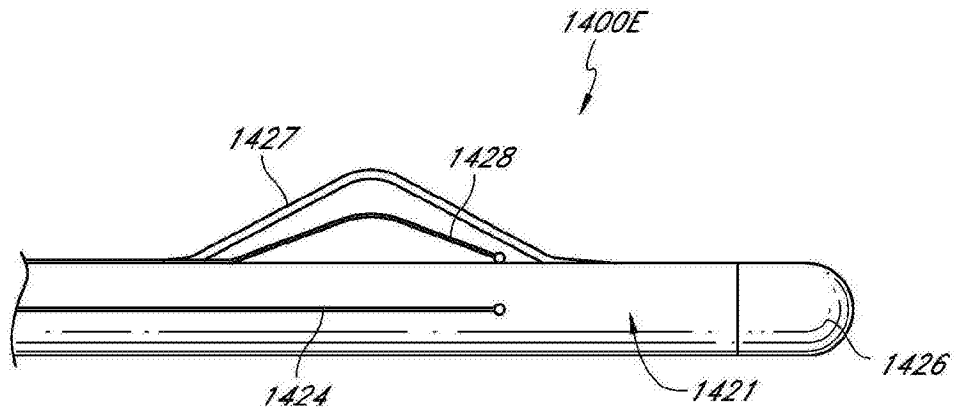


图14E

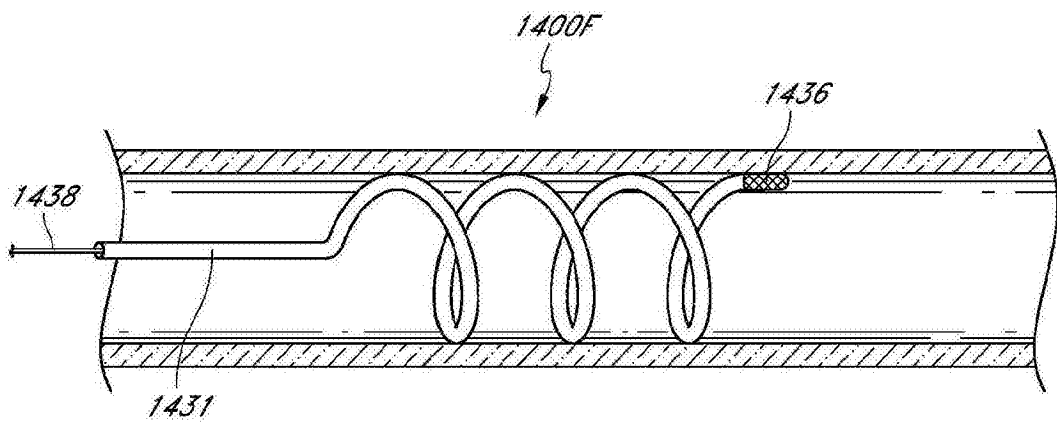


图14F

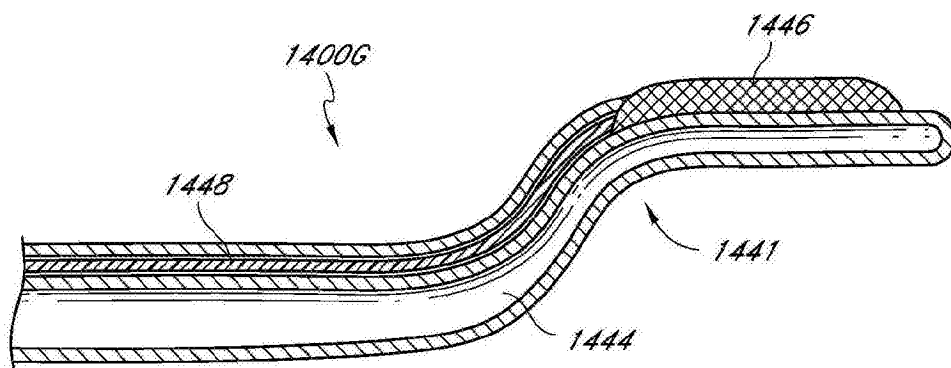


图14G

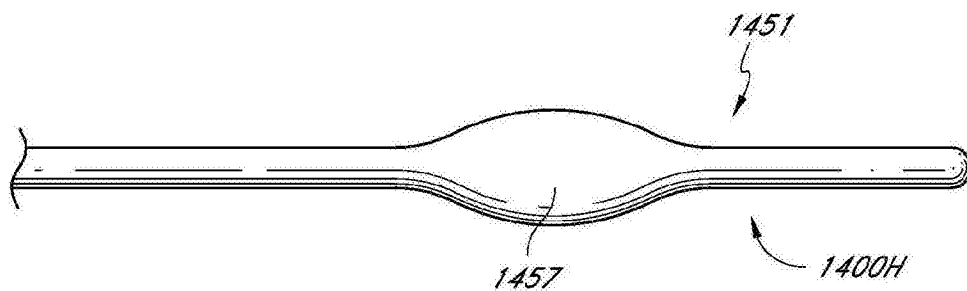


图14H-1

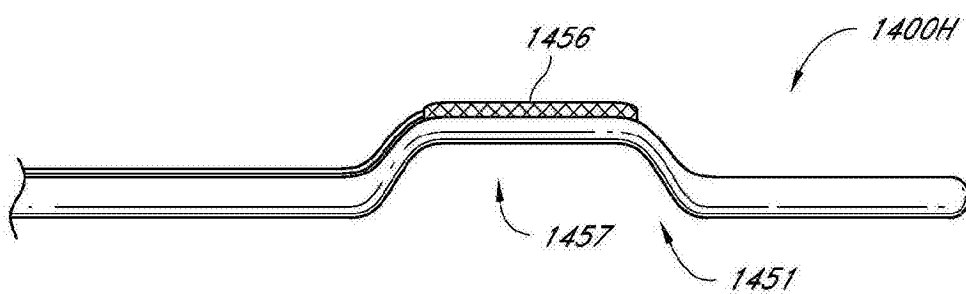


图14H-2

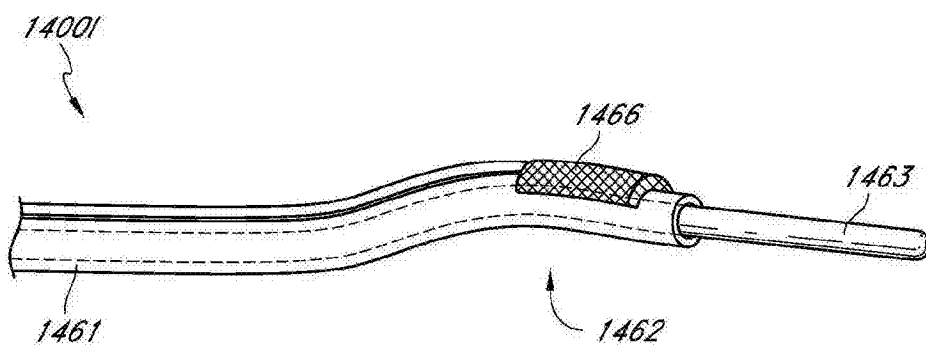


图14I-1

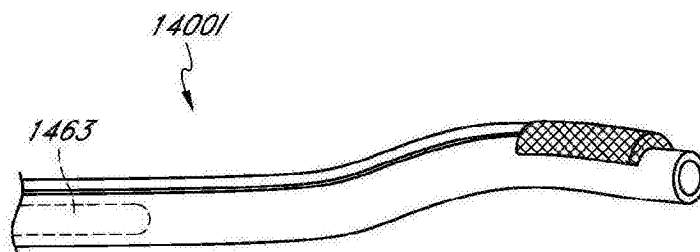


图14I-2

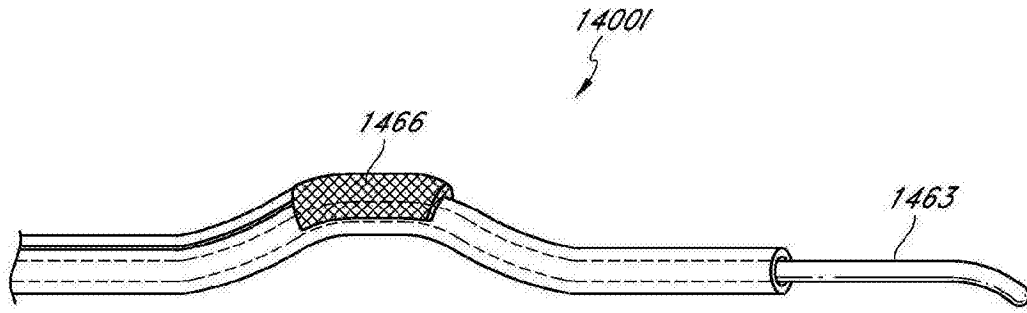


图14I-3

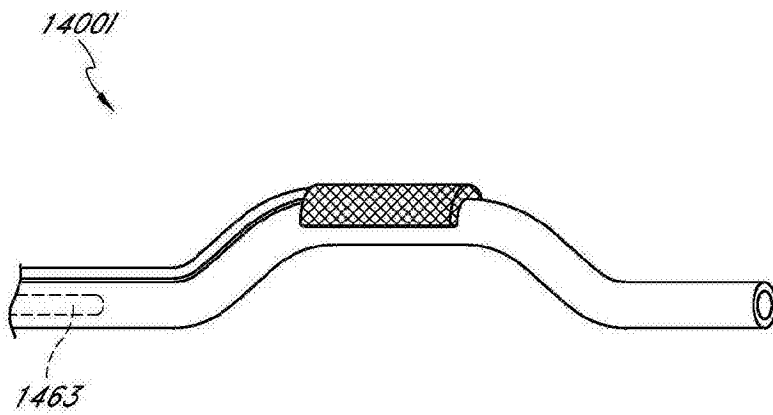


图14I-4

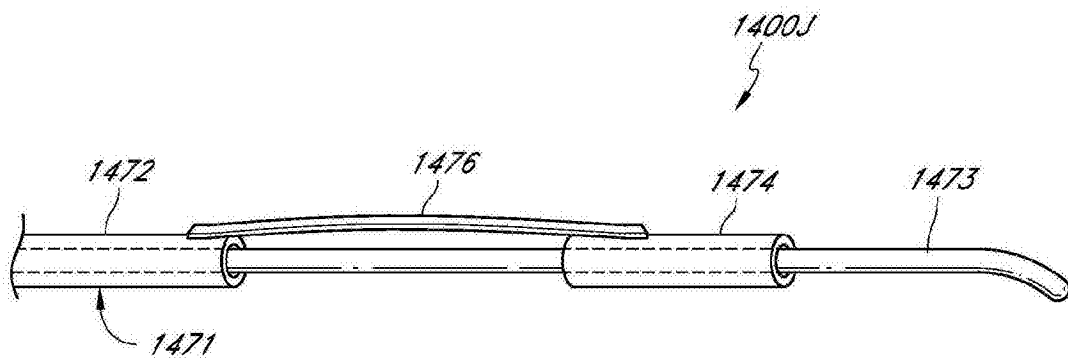


图14J-1

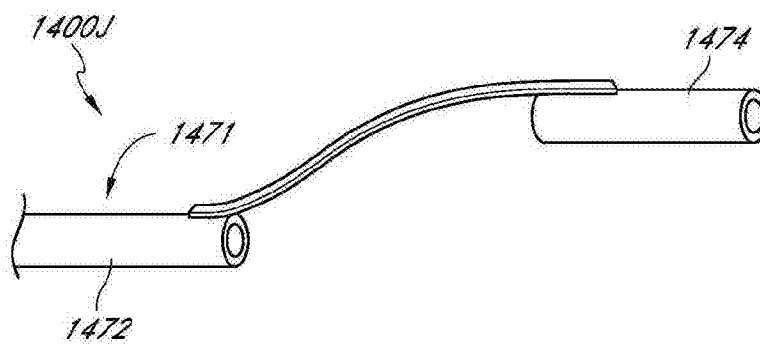


图14J-2

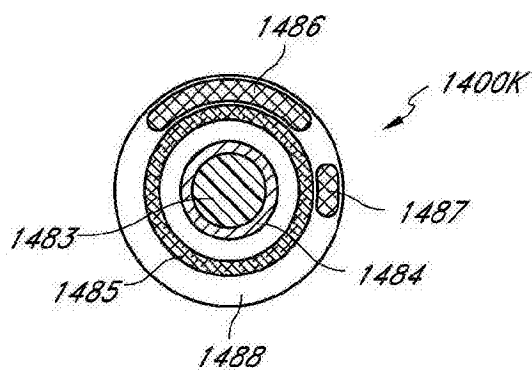


图14K

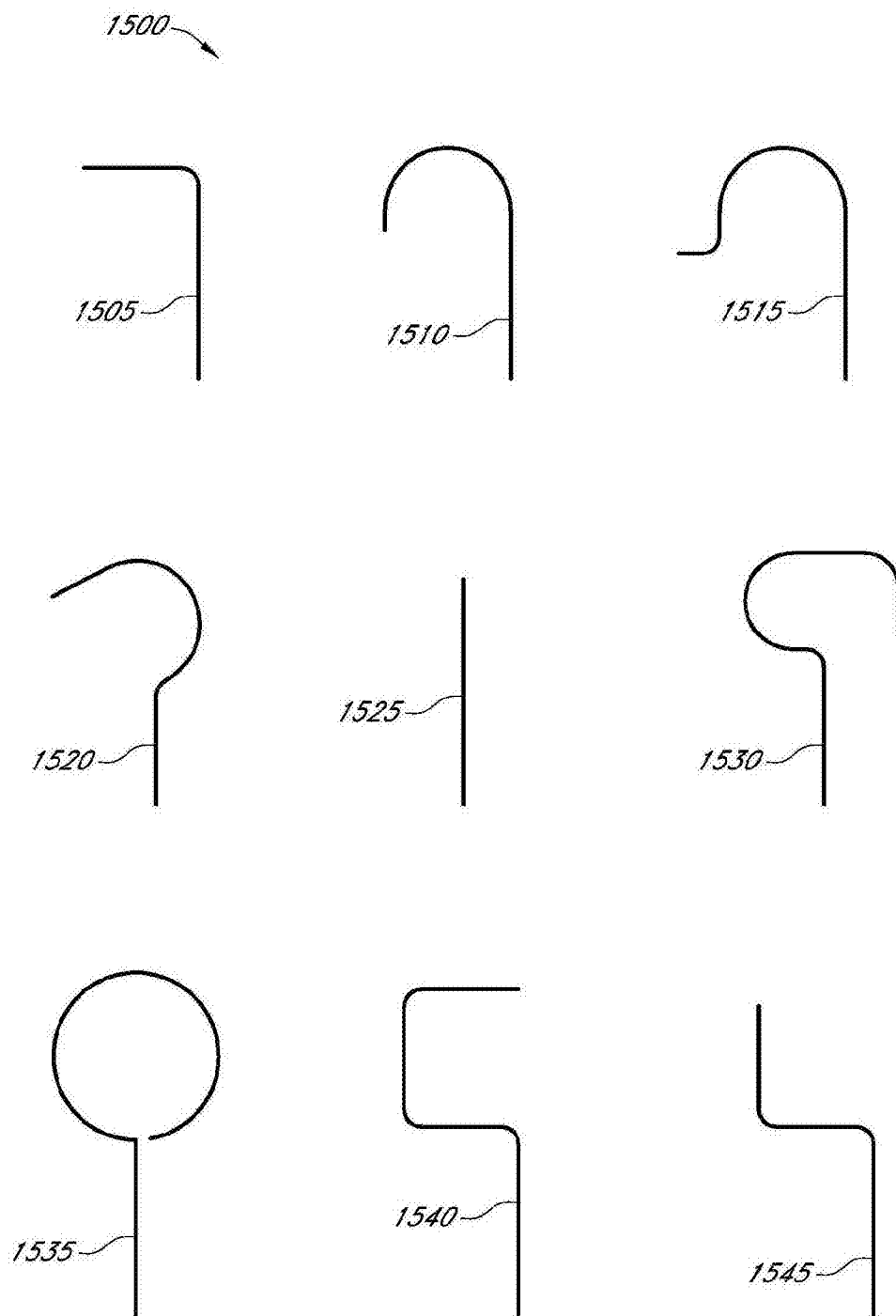


图15

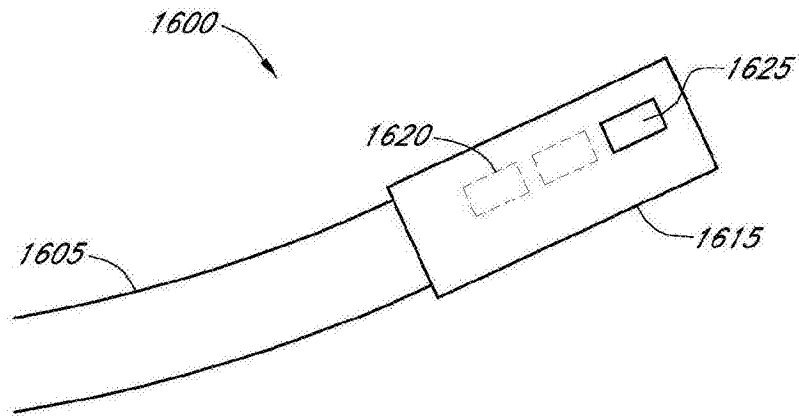


图16A

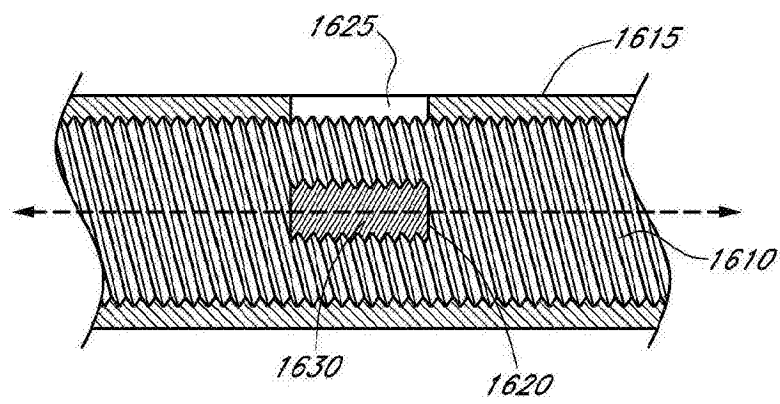


图16B

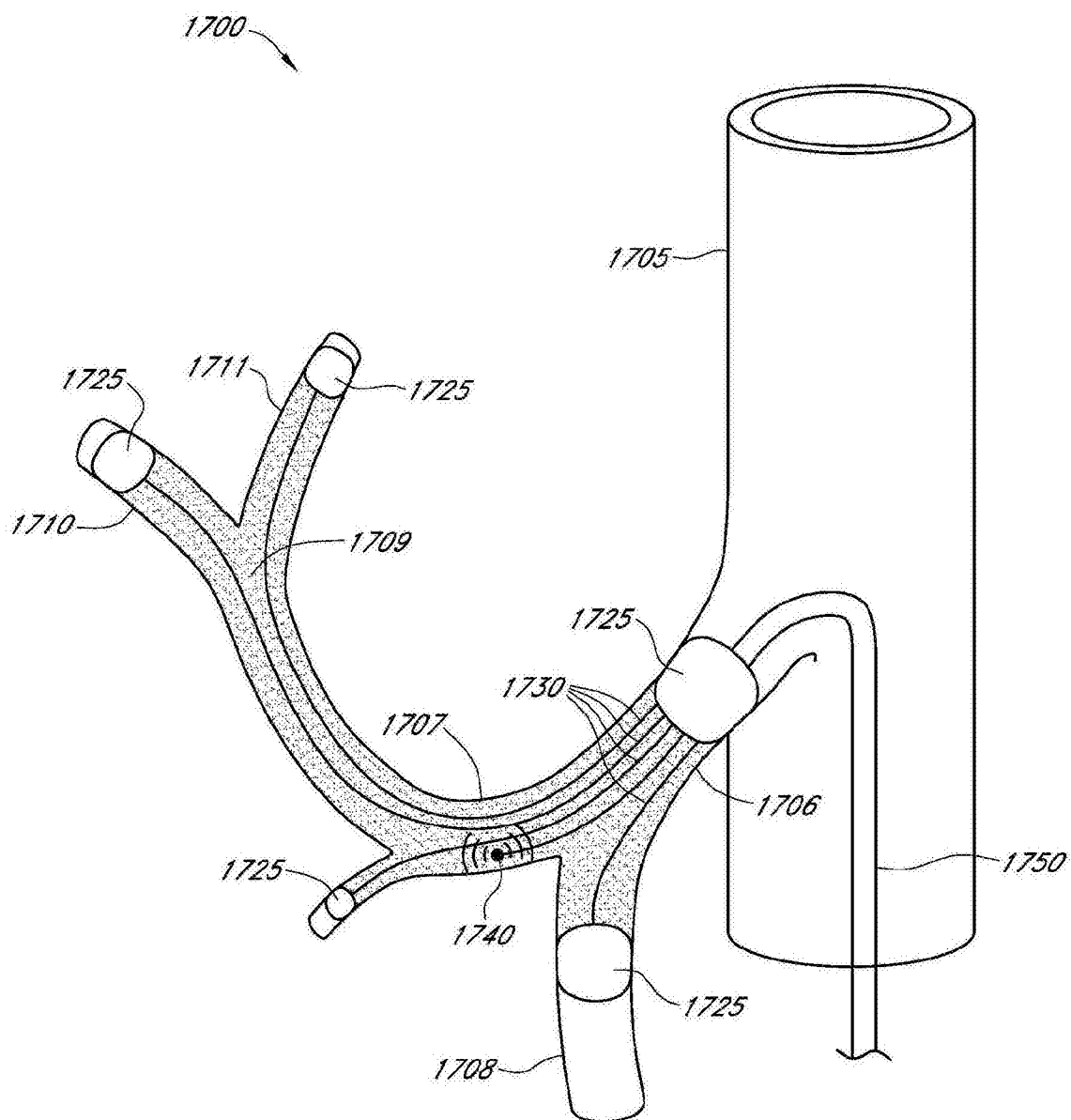


图17

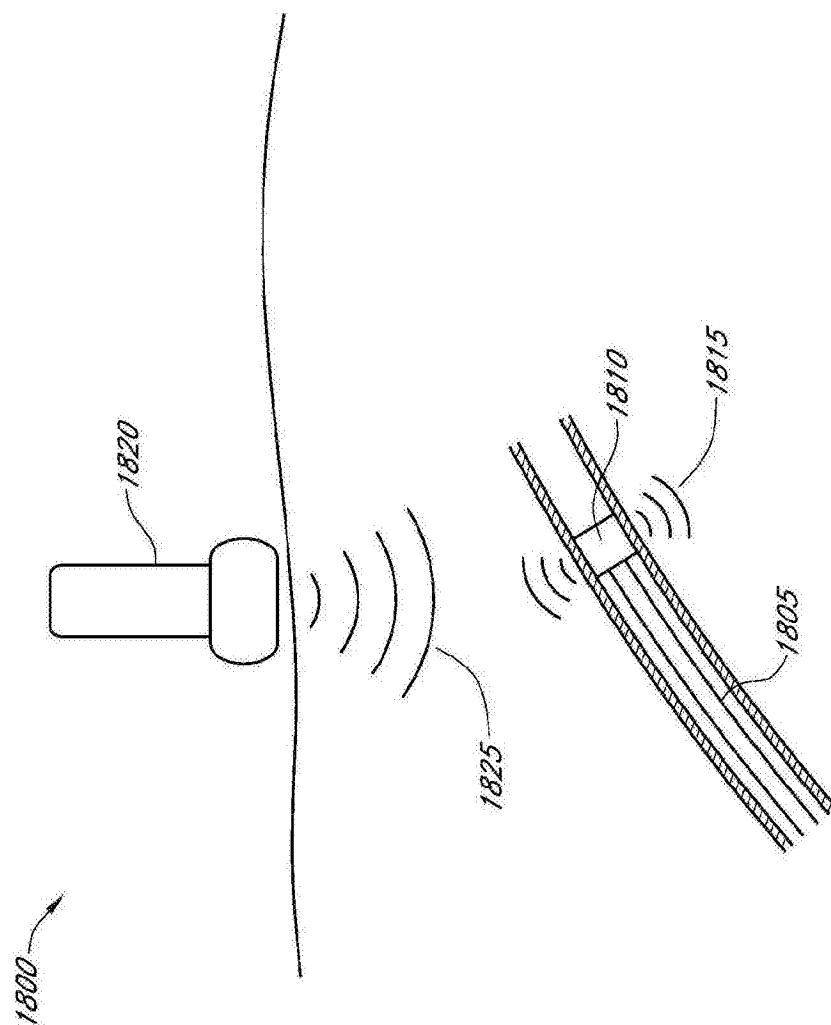


图18

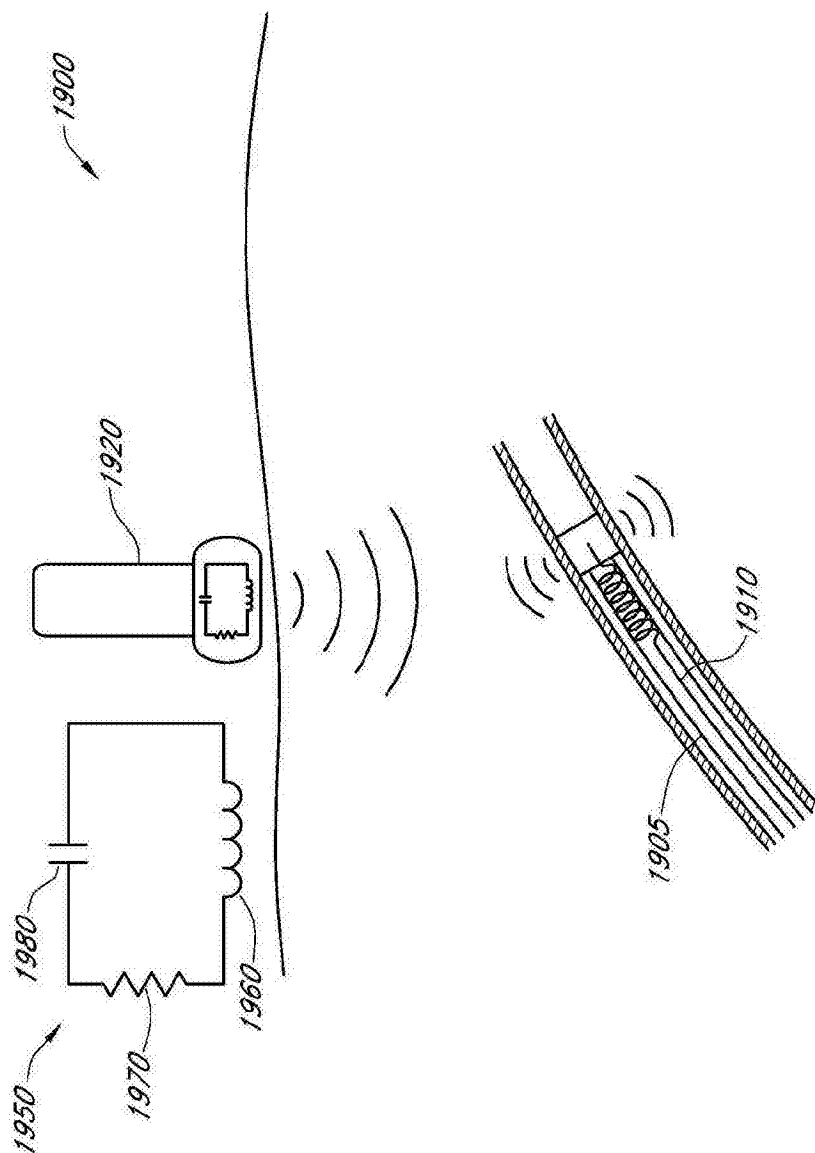


图19

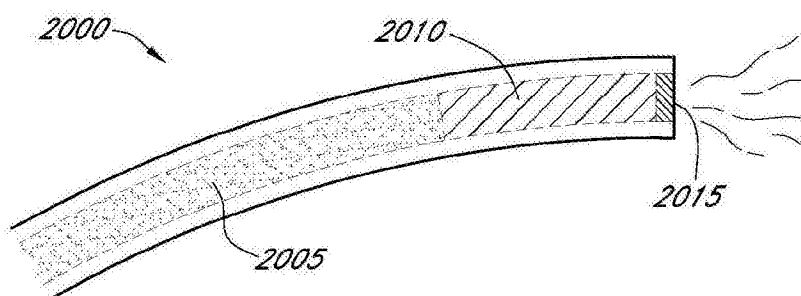


图20

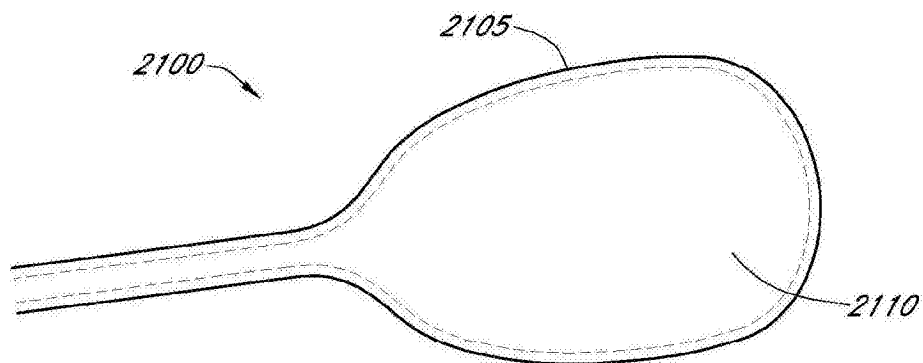


图21

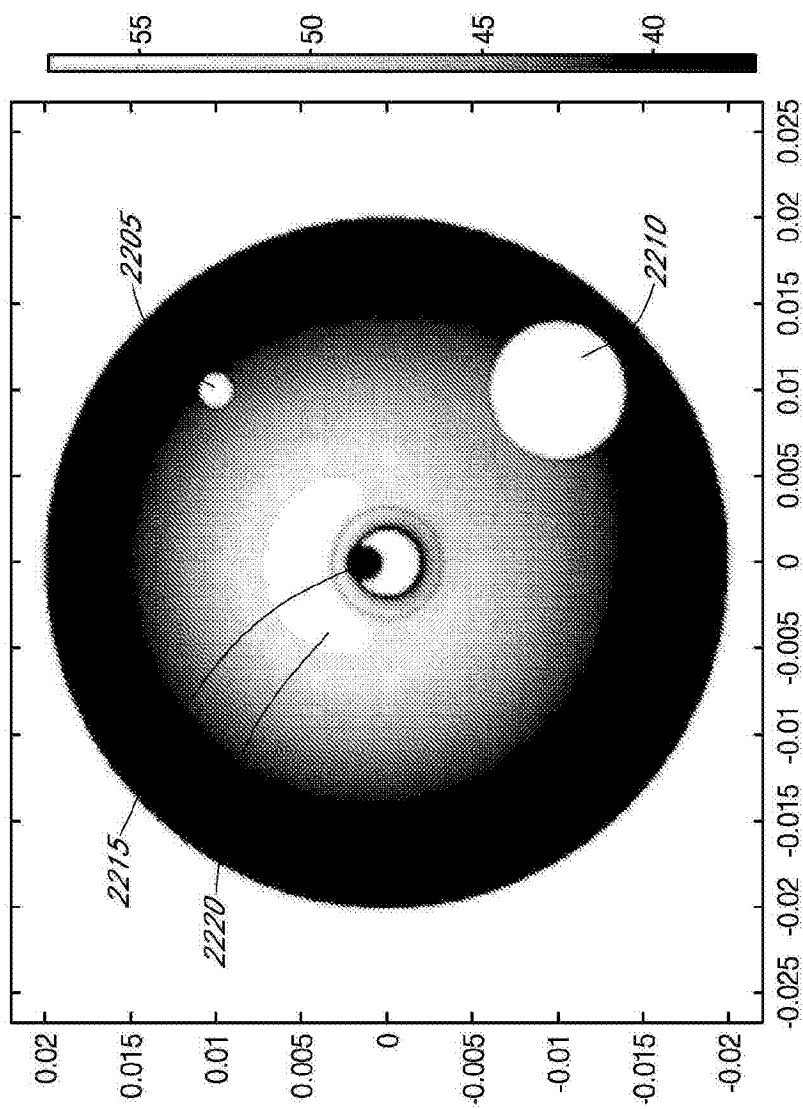


图22A

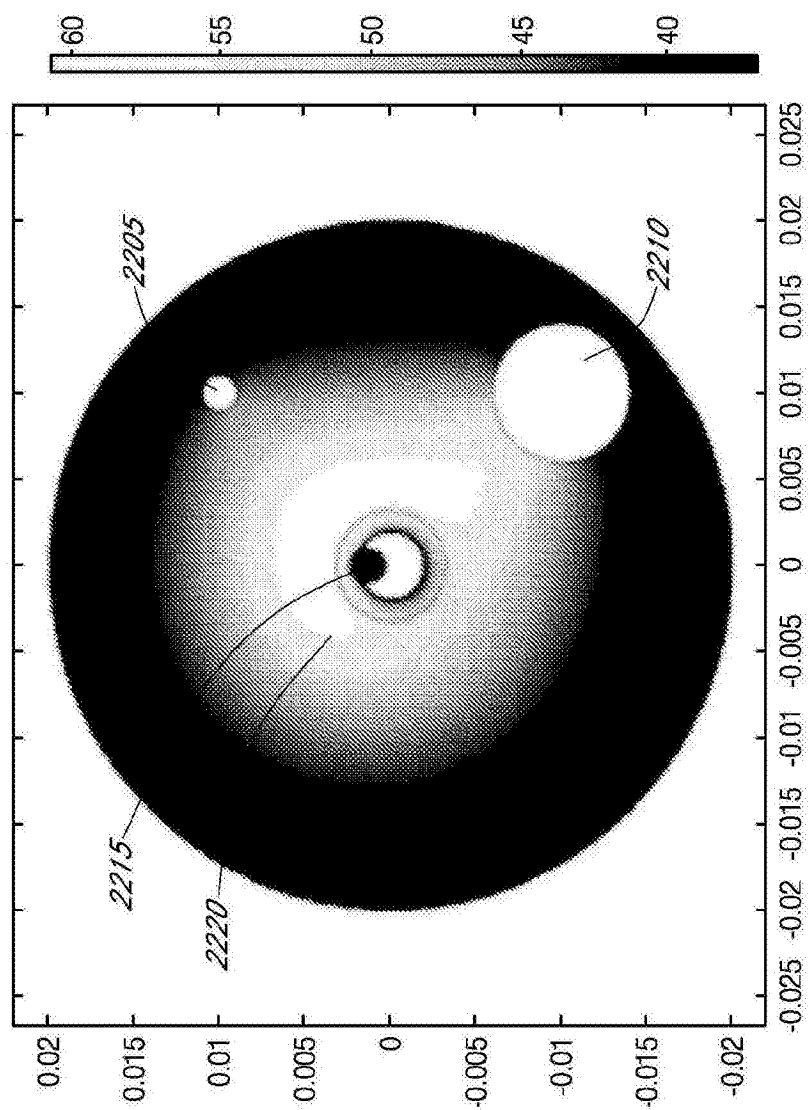


图22B

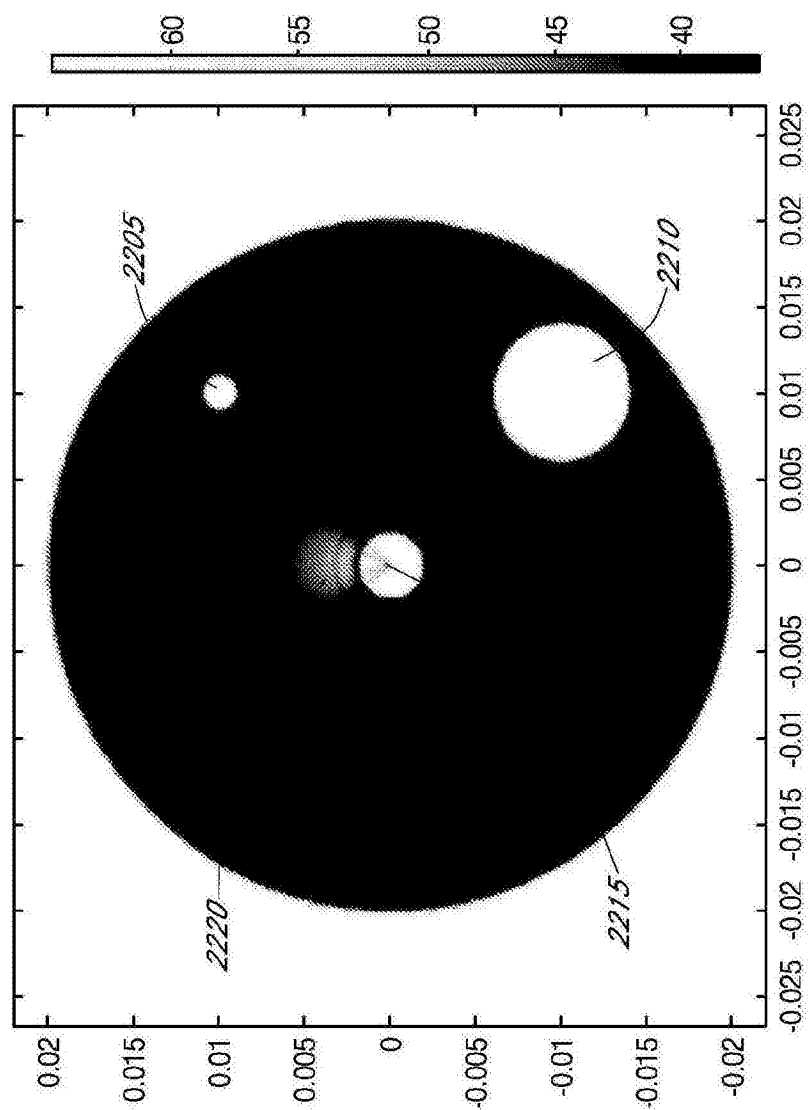


图22C

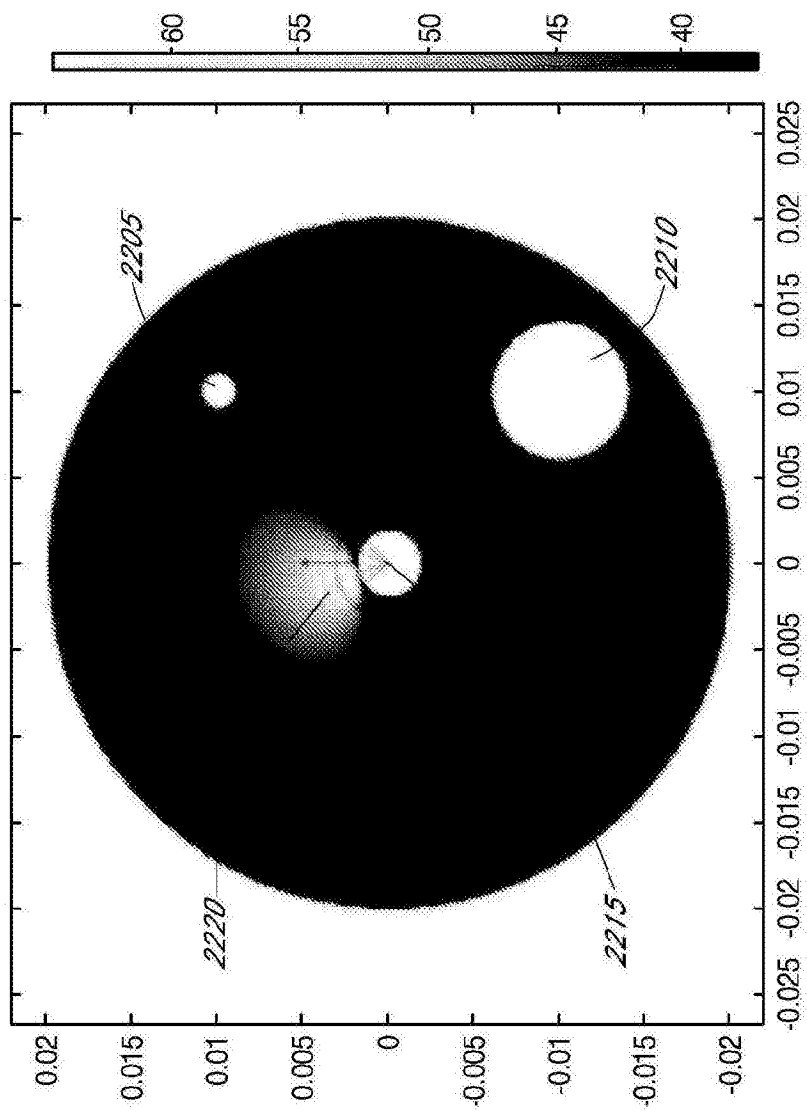


图22D

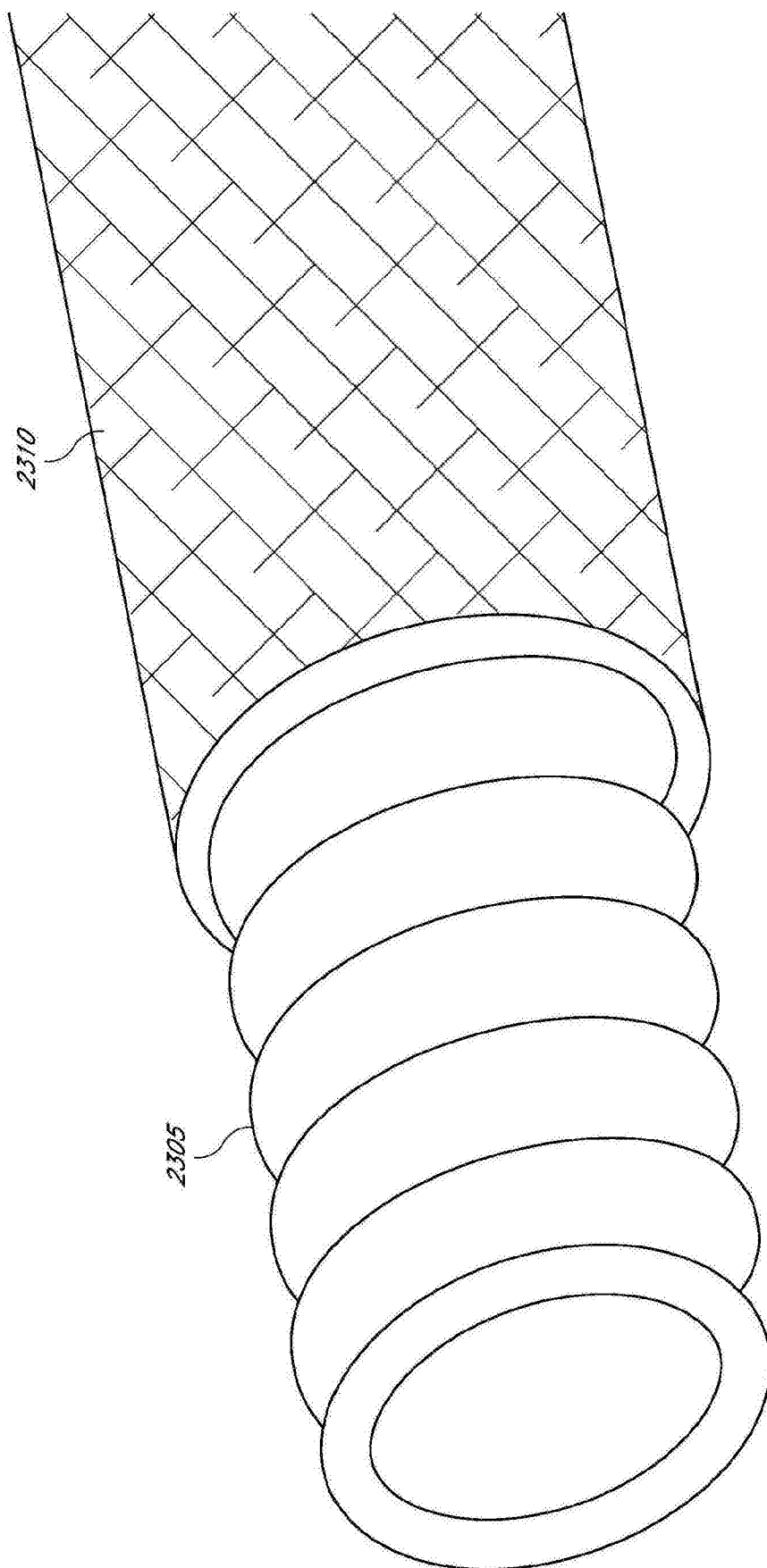


图23

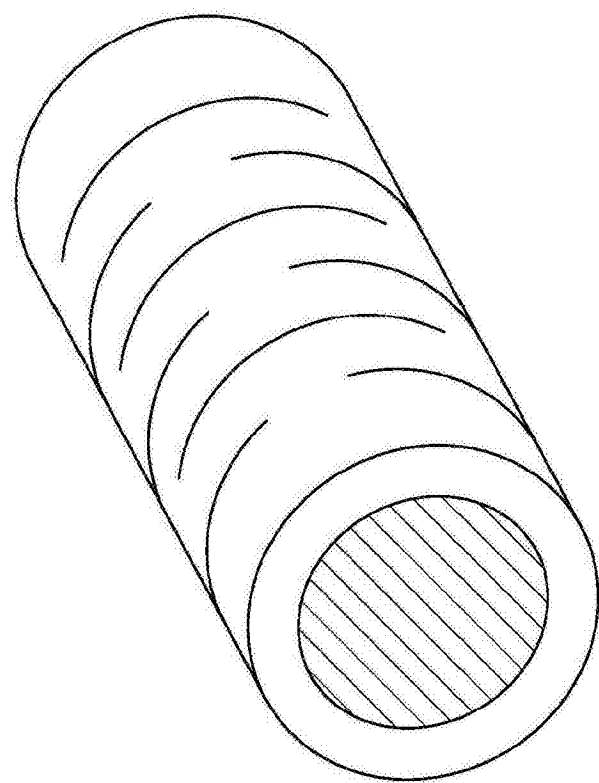


图24A

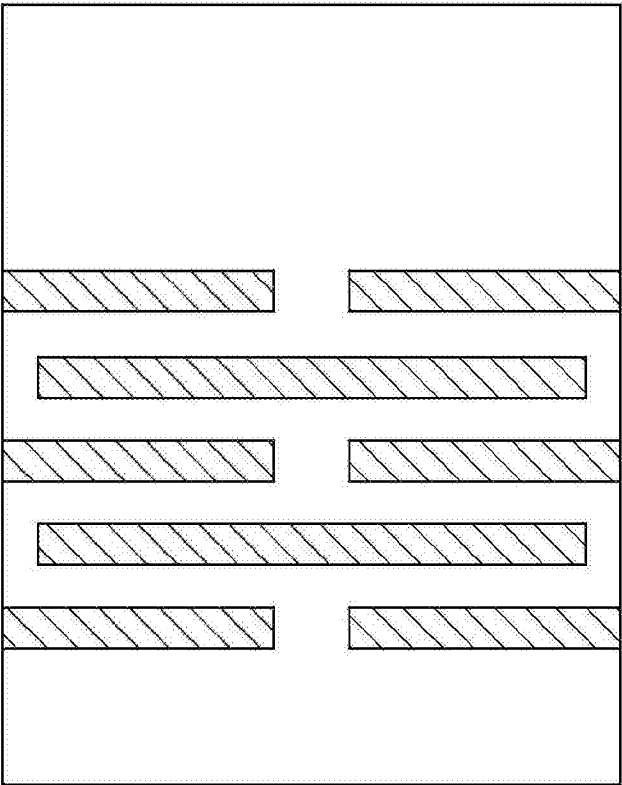


图24B

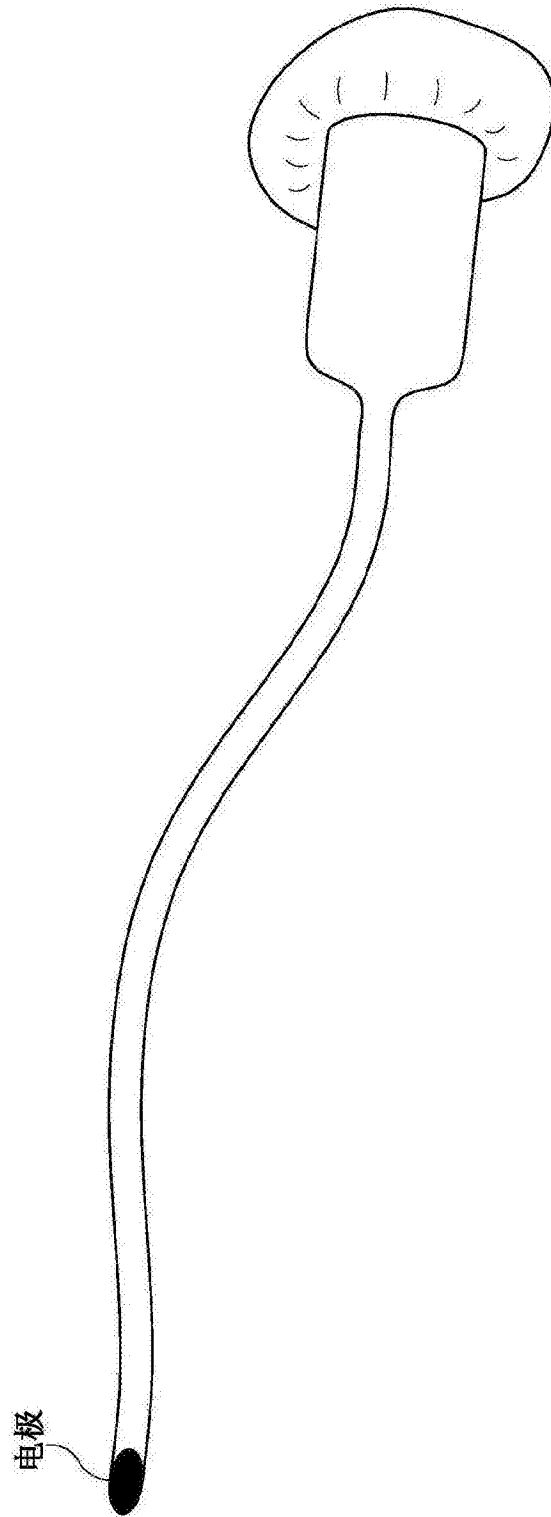


图25

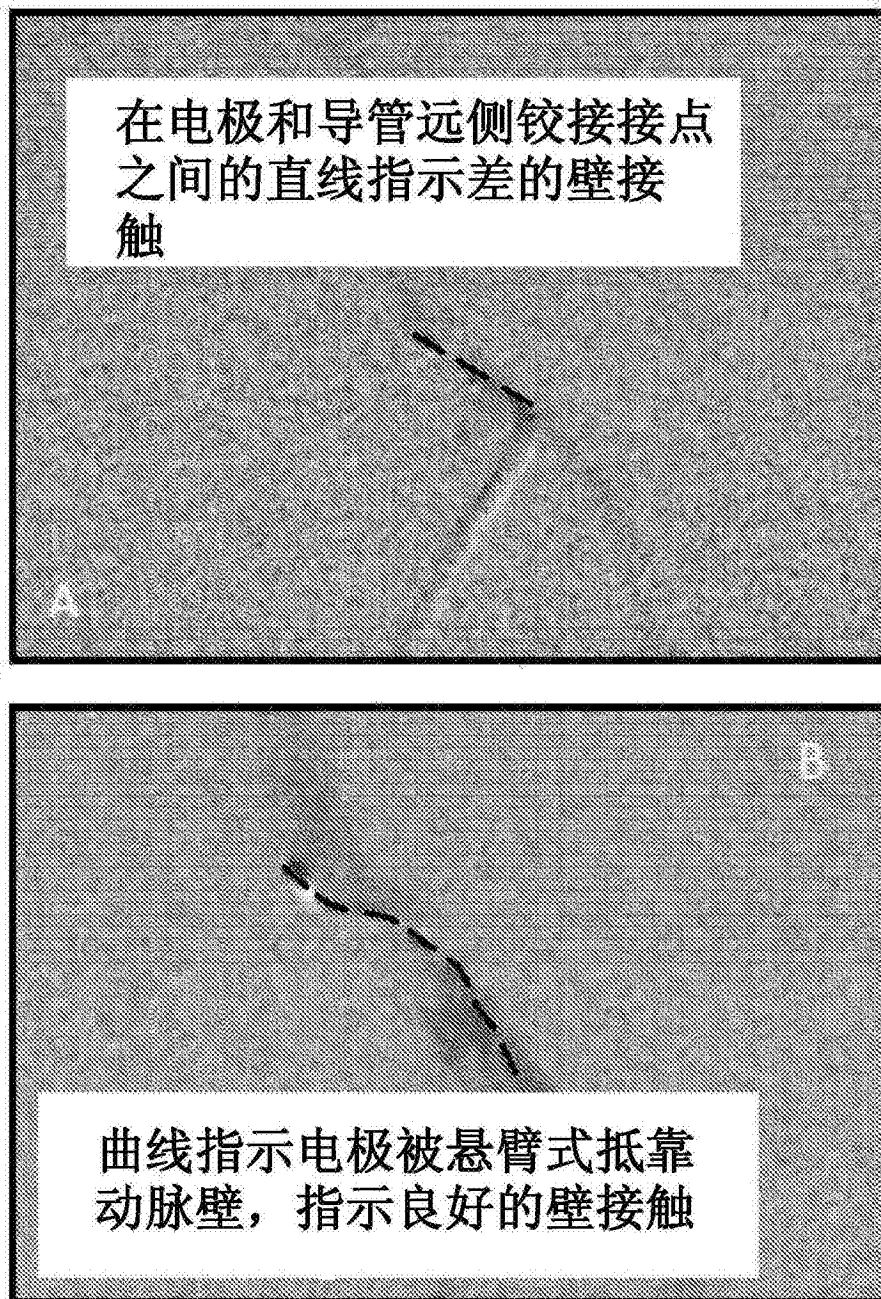


图26

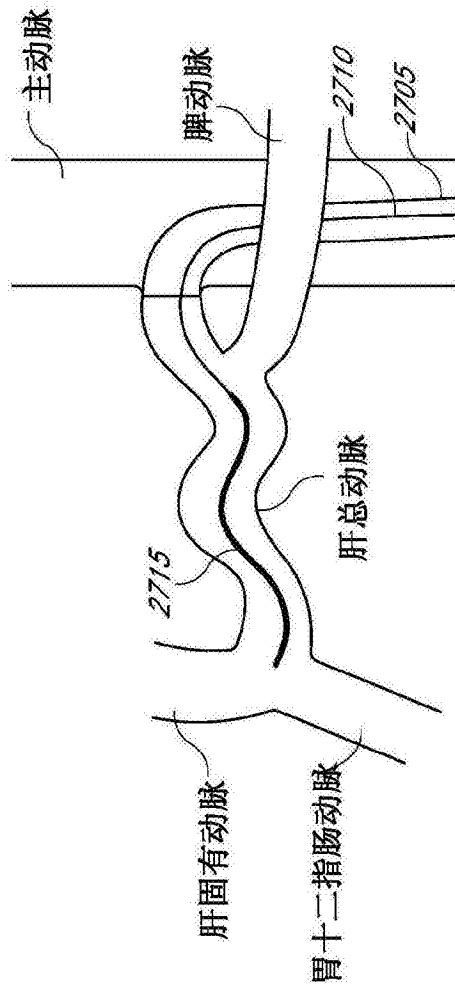


图27A

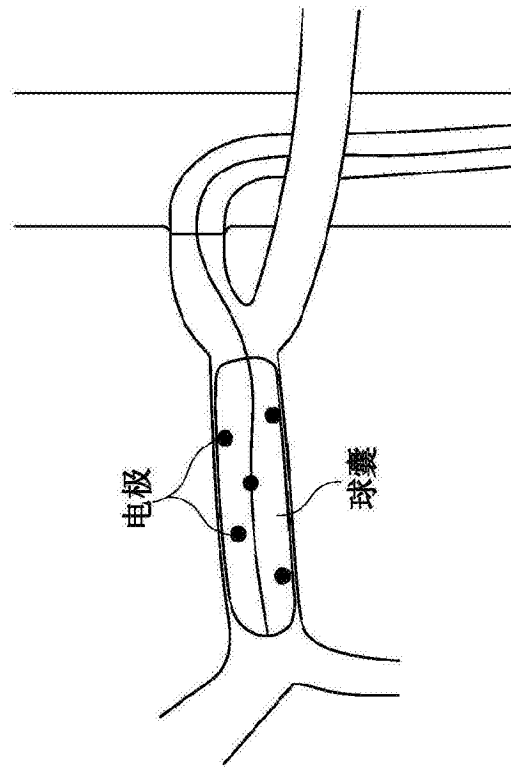


图27B

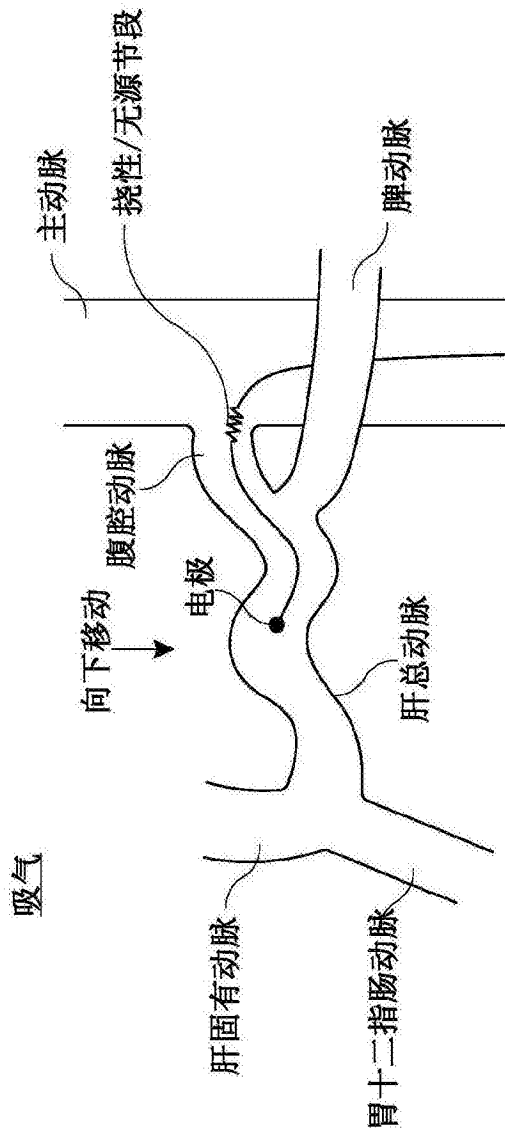


图28A

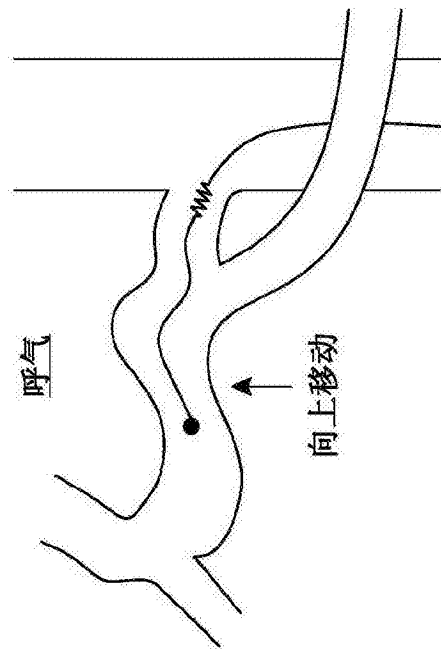


图28B

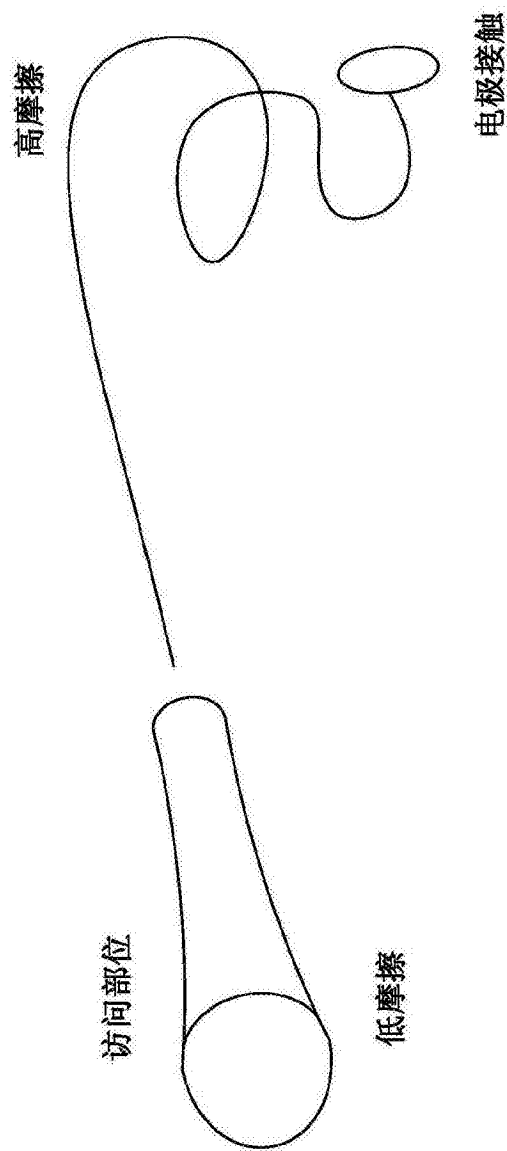


图29

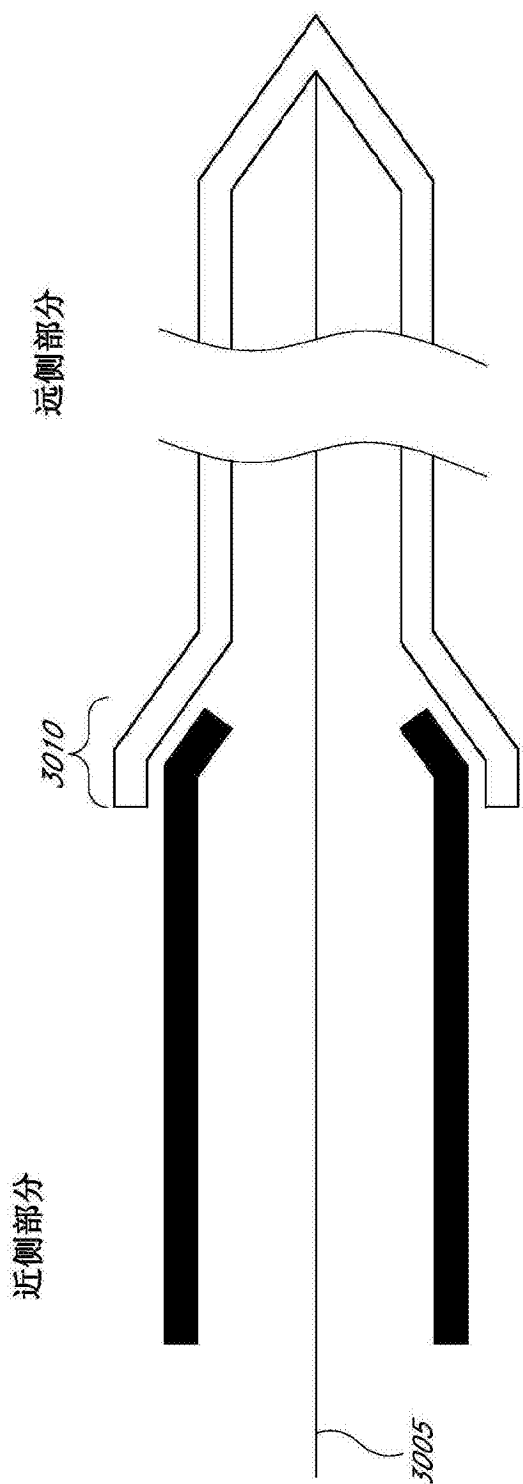


图30A

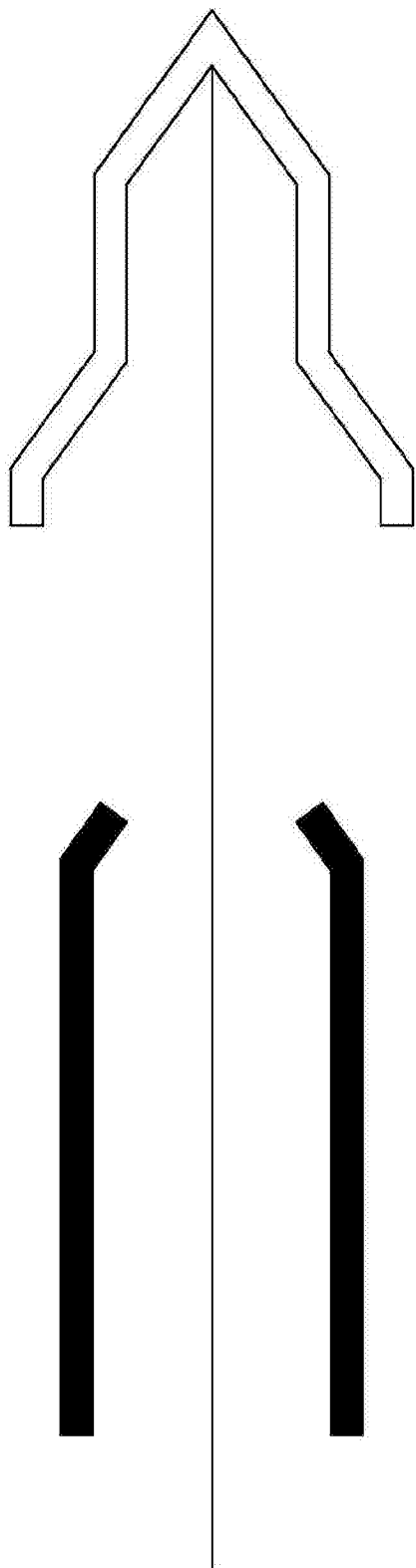


图30B

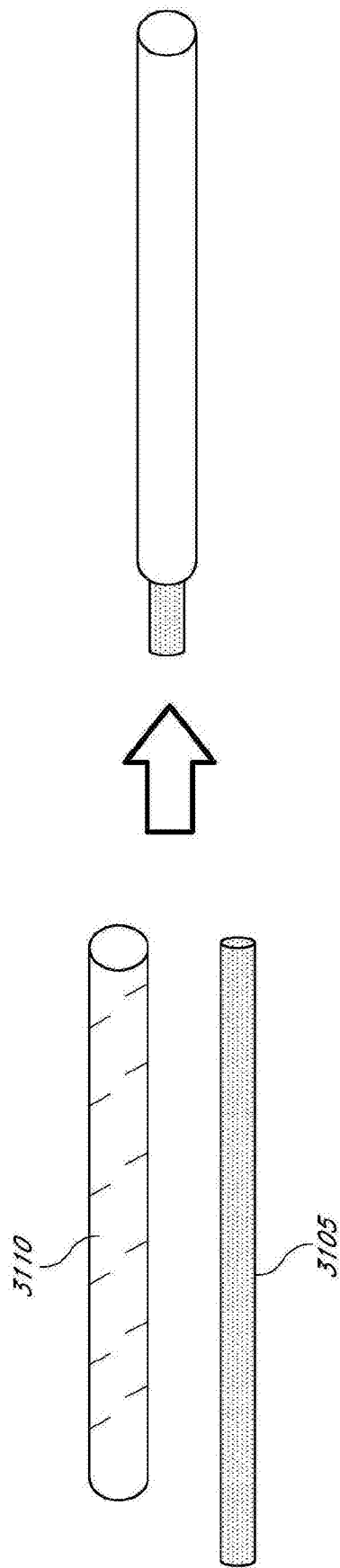


图31

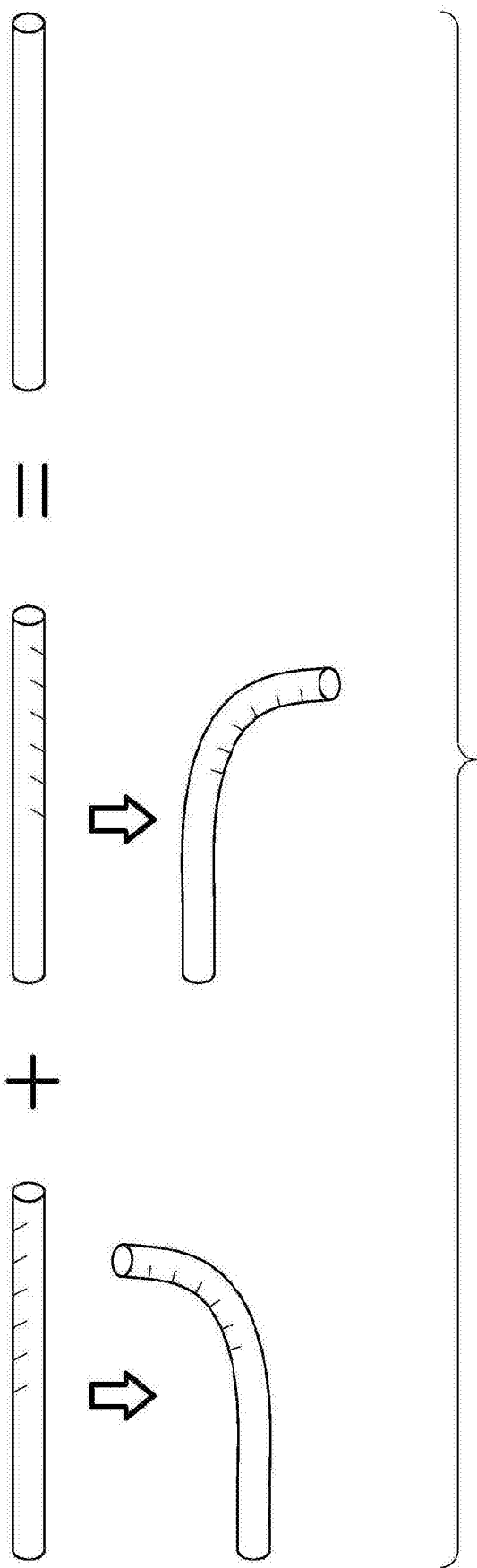


图32

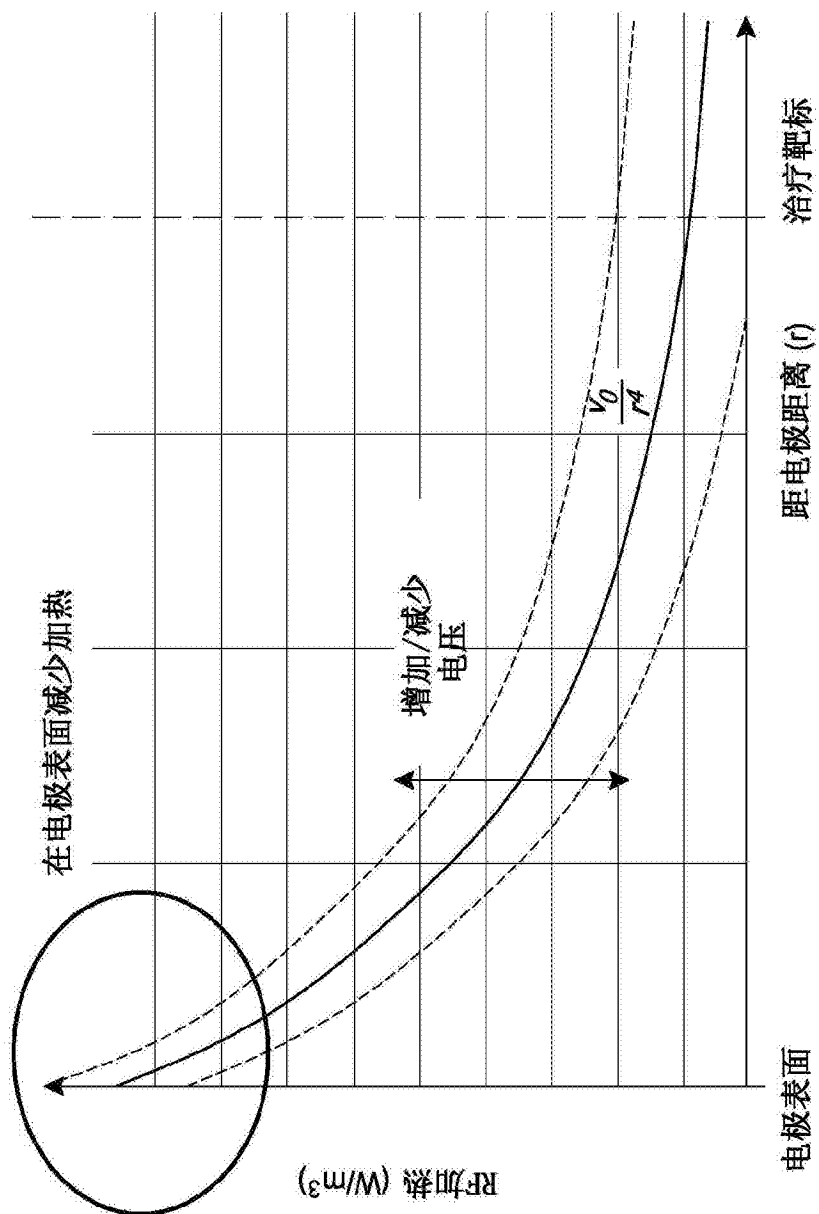


图33

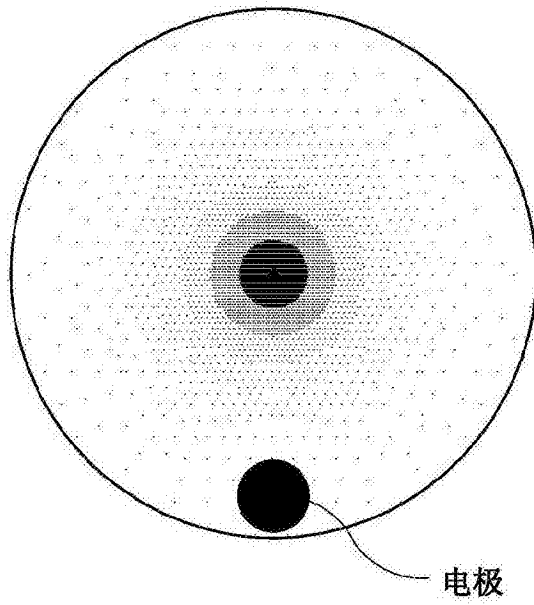


图34A

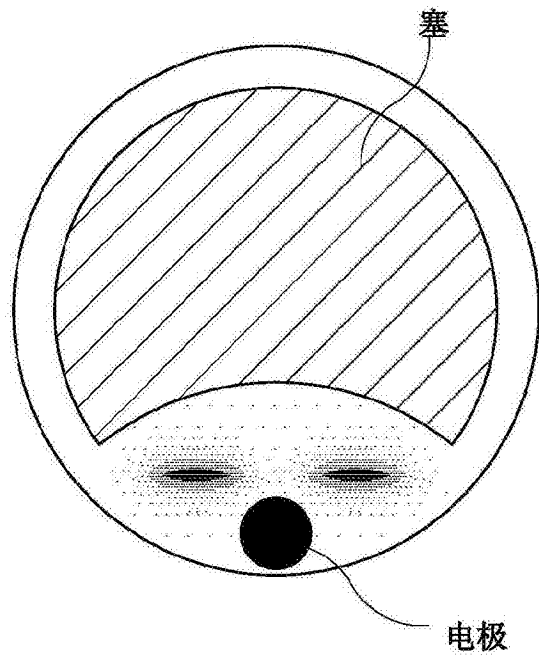


图34B

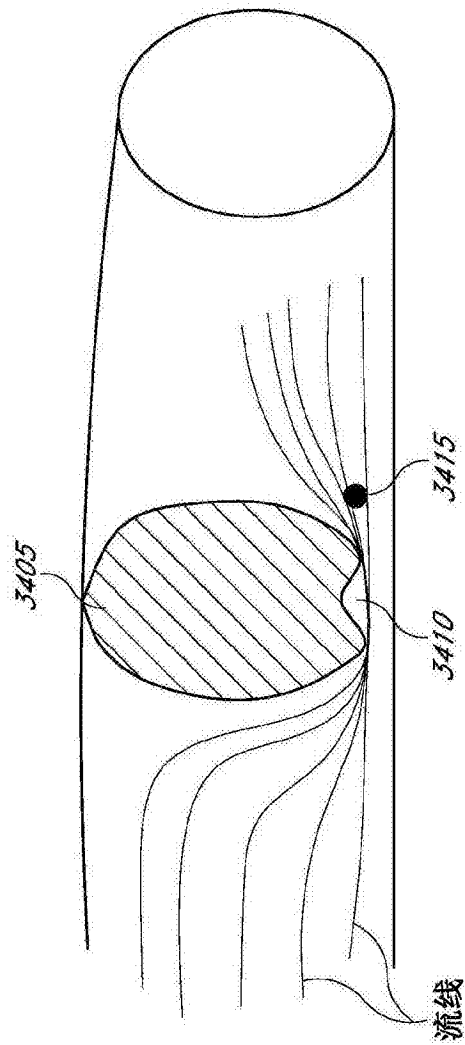
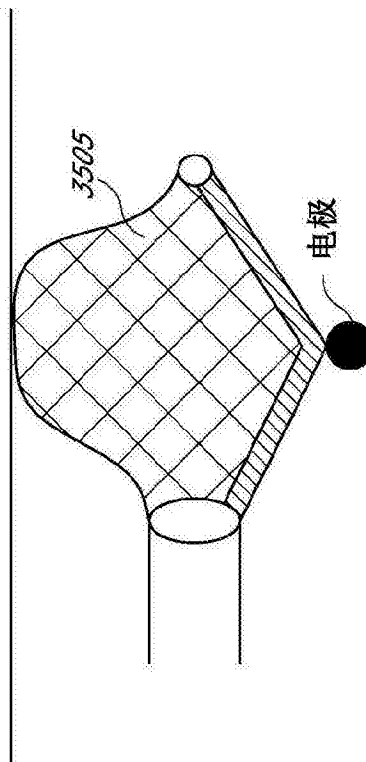
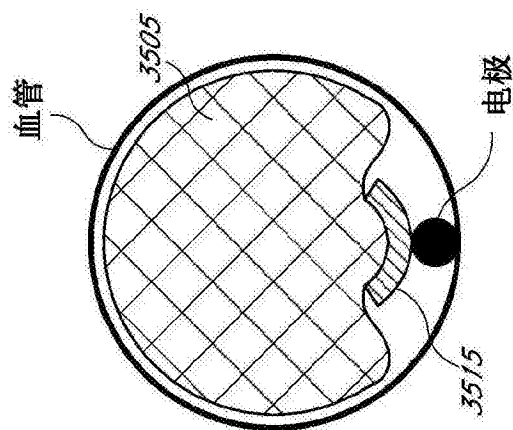
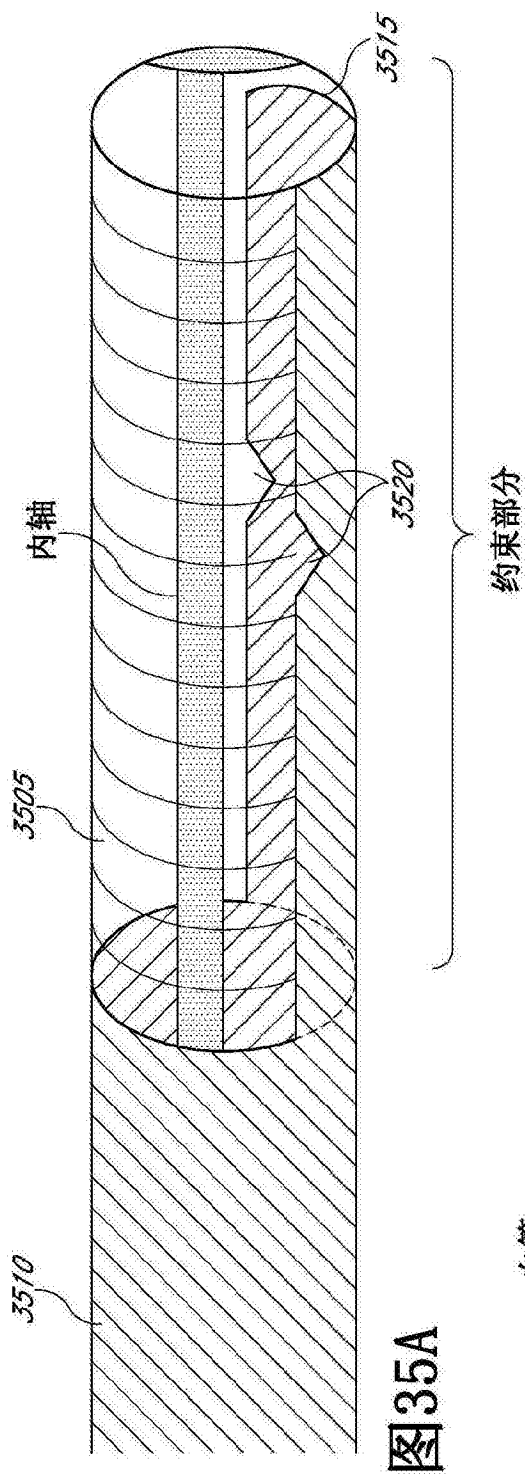


图34C



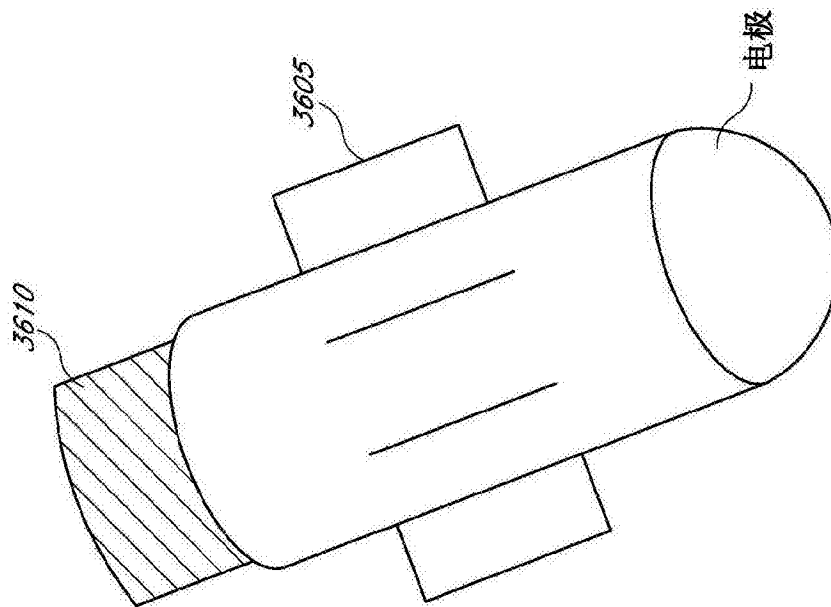


图36

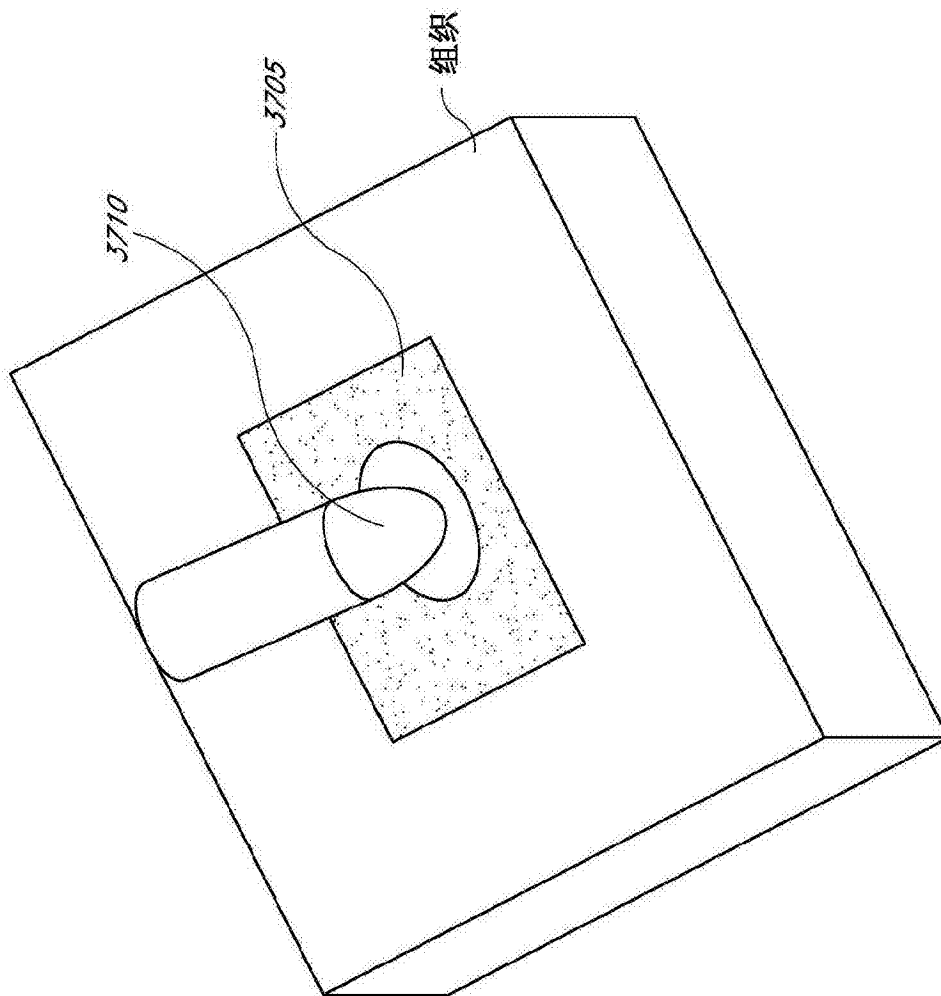


图37

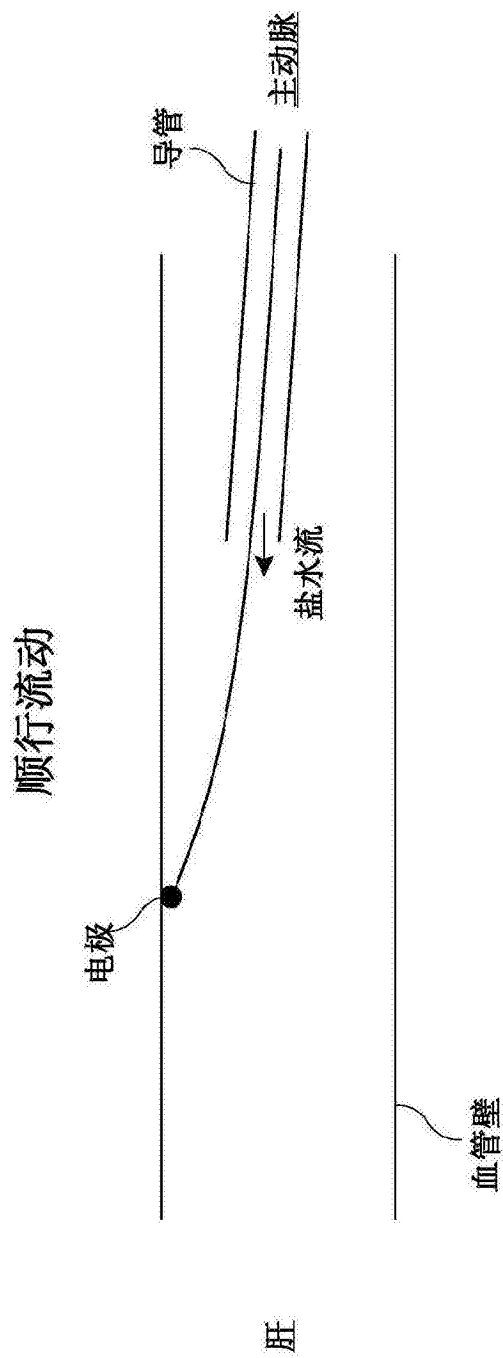


图38A

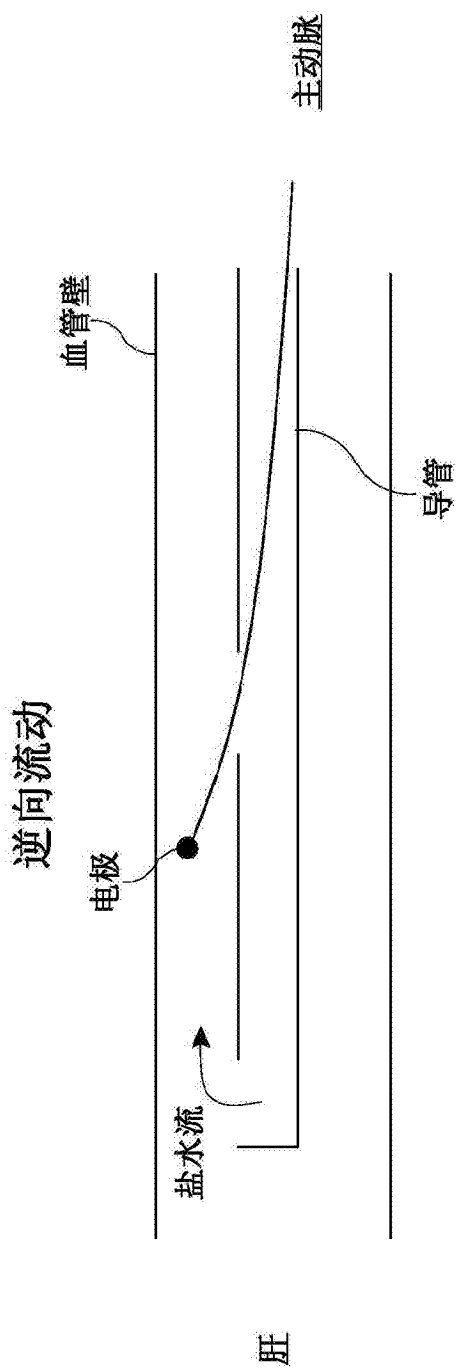


图38B

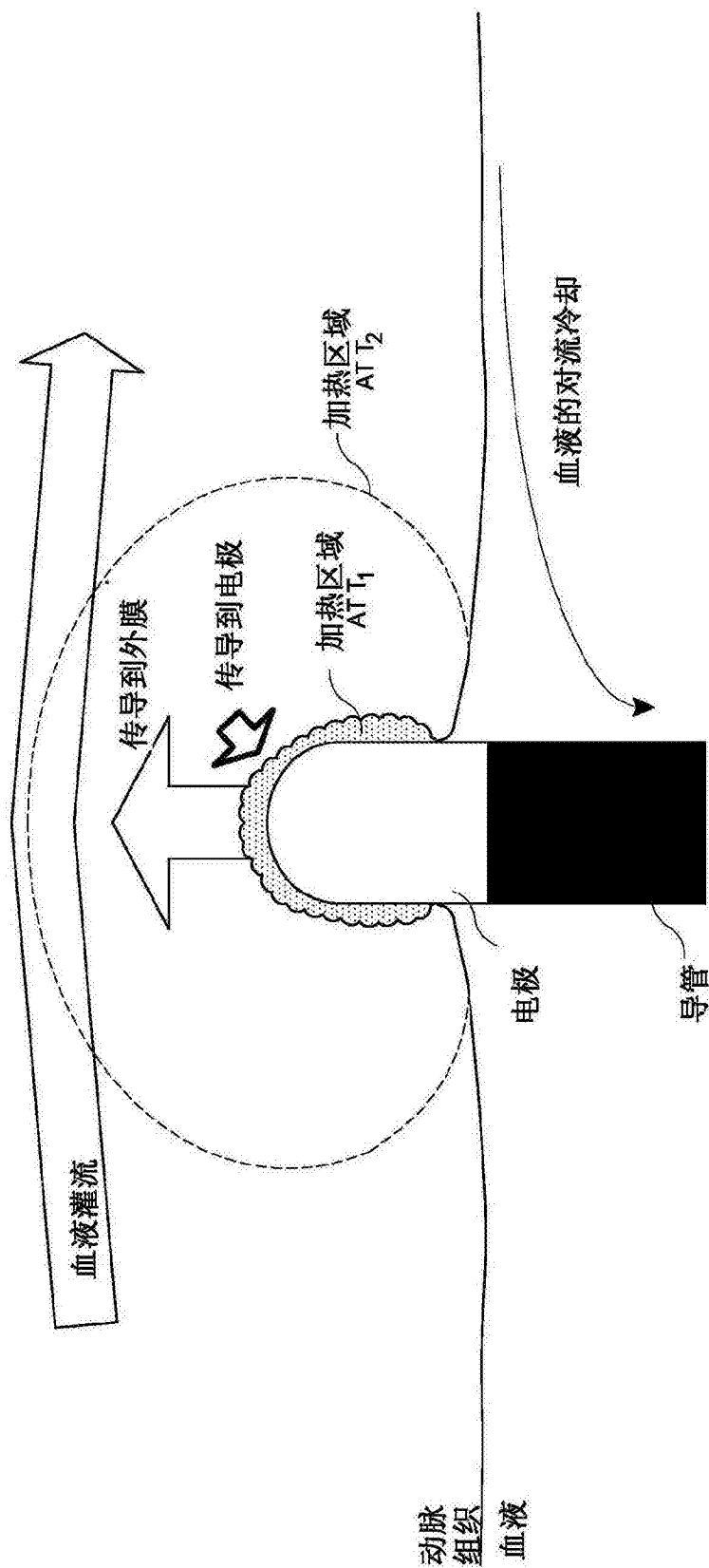


图39

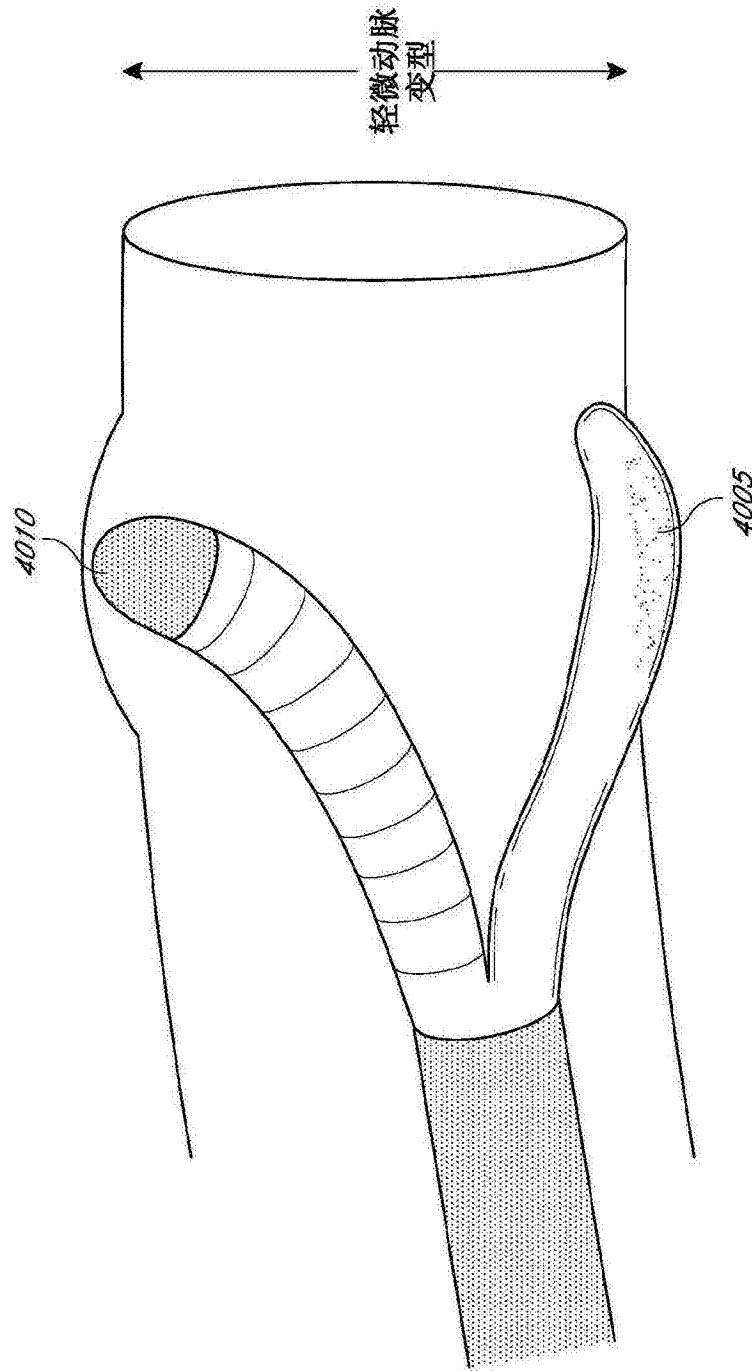


图40

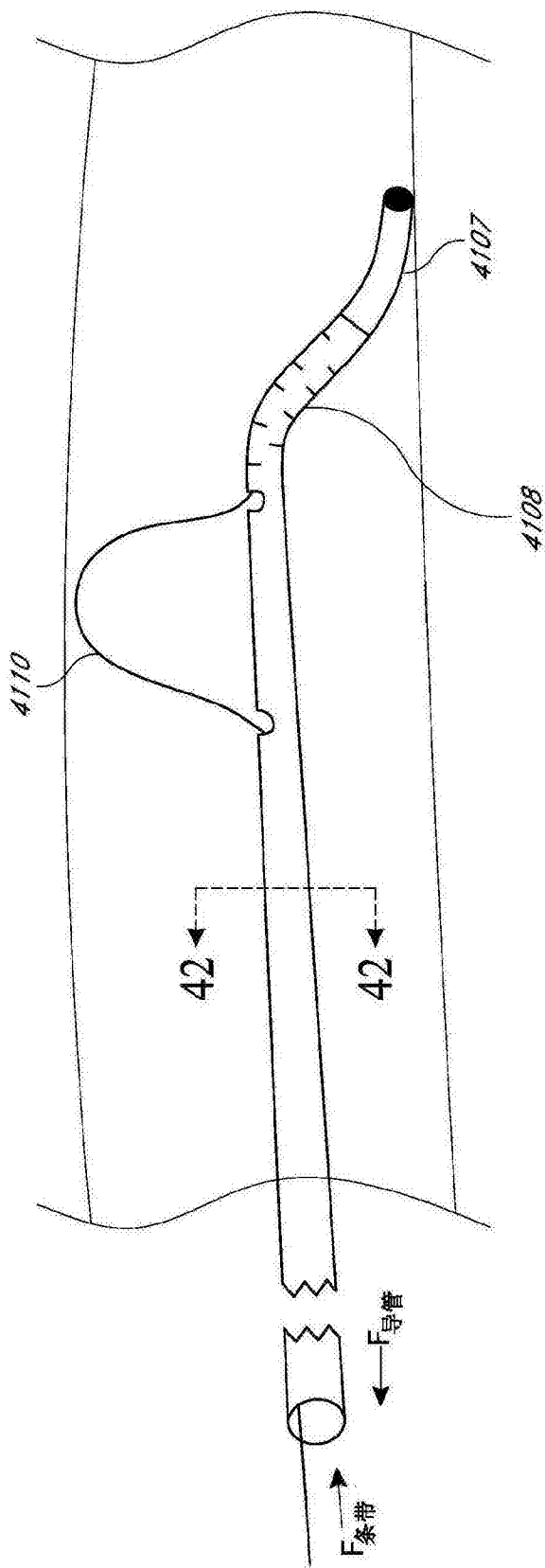


图41

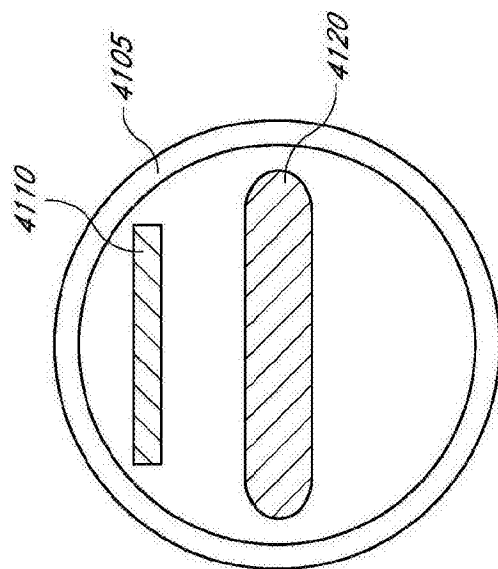


图42

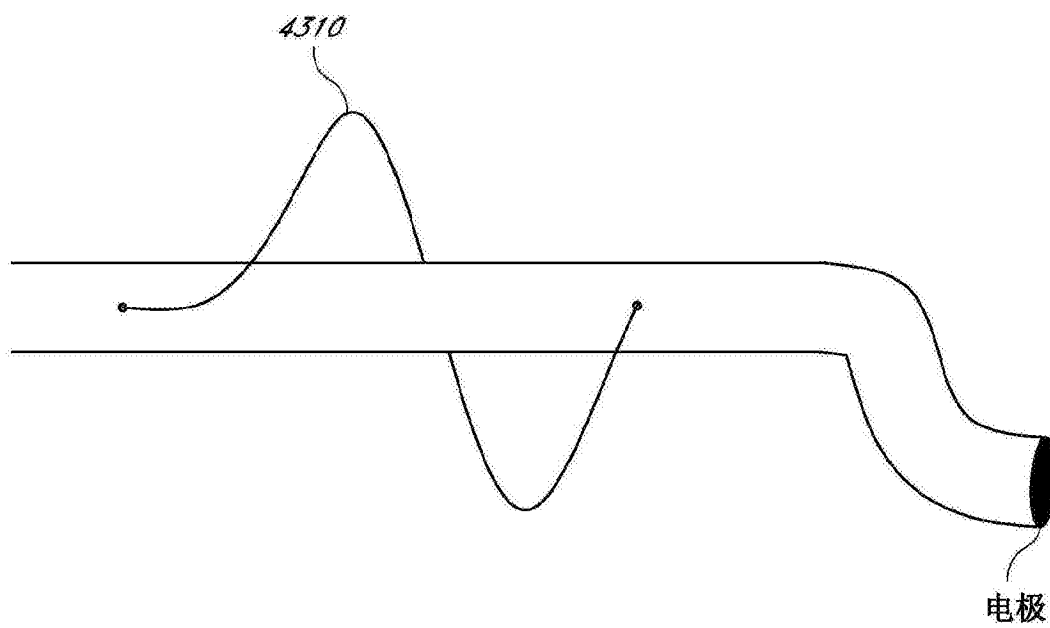


图43A

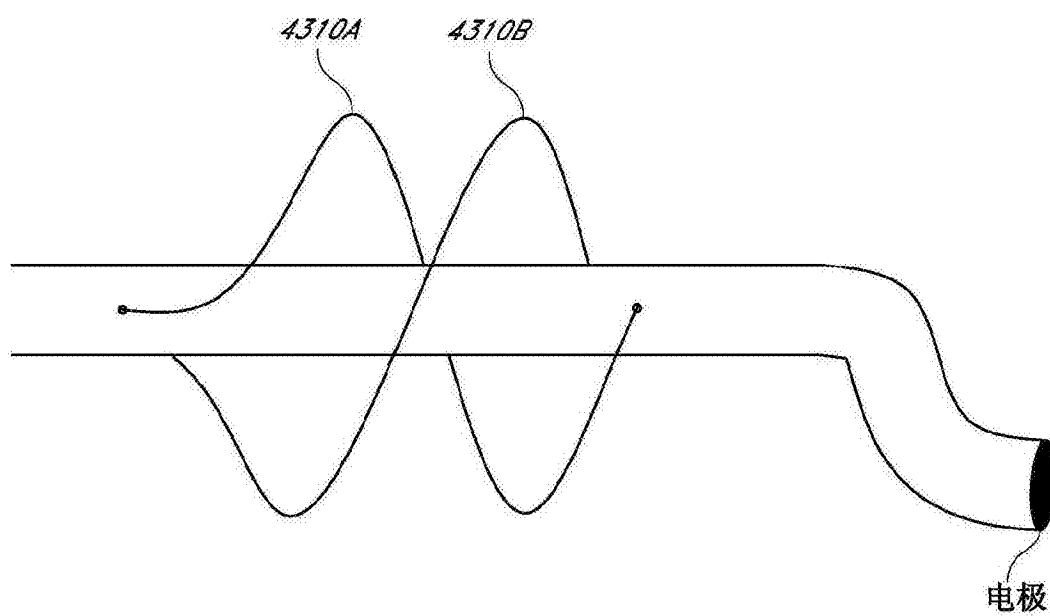


图43B

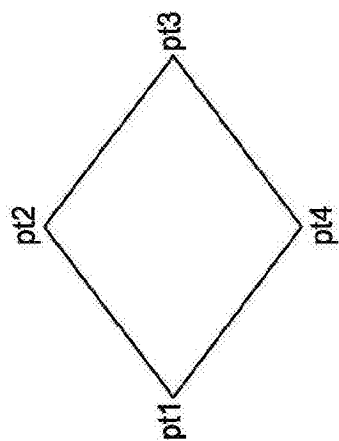


图44

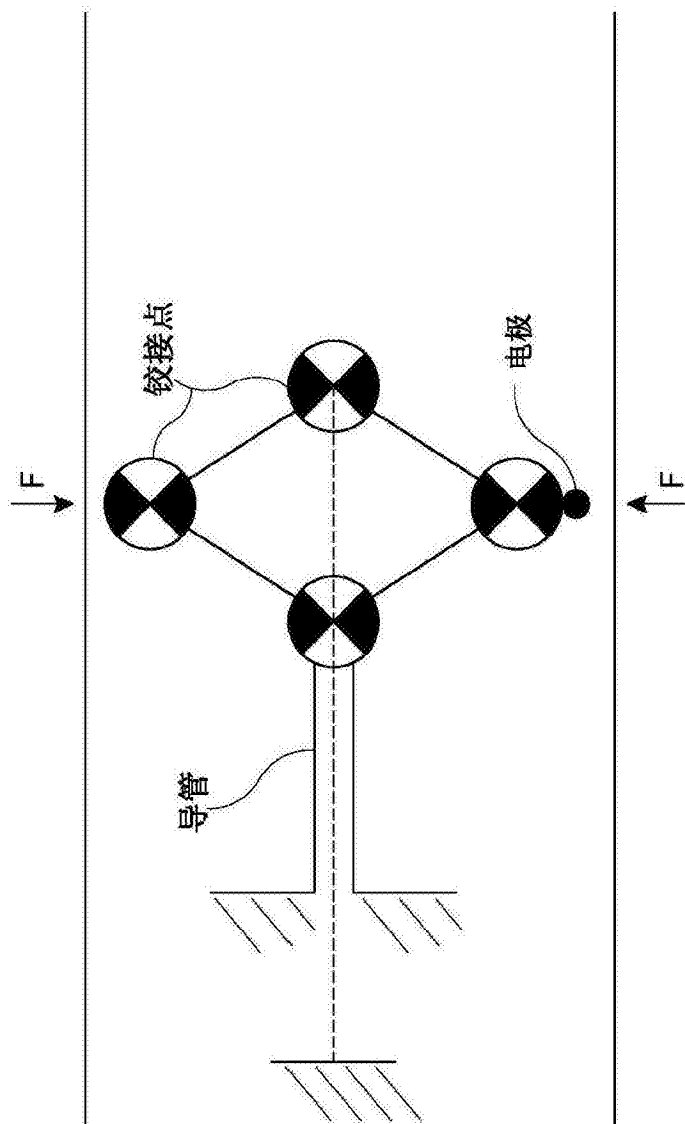


图45

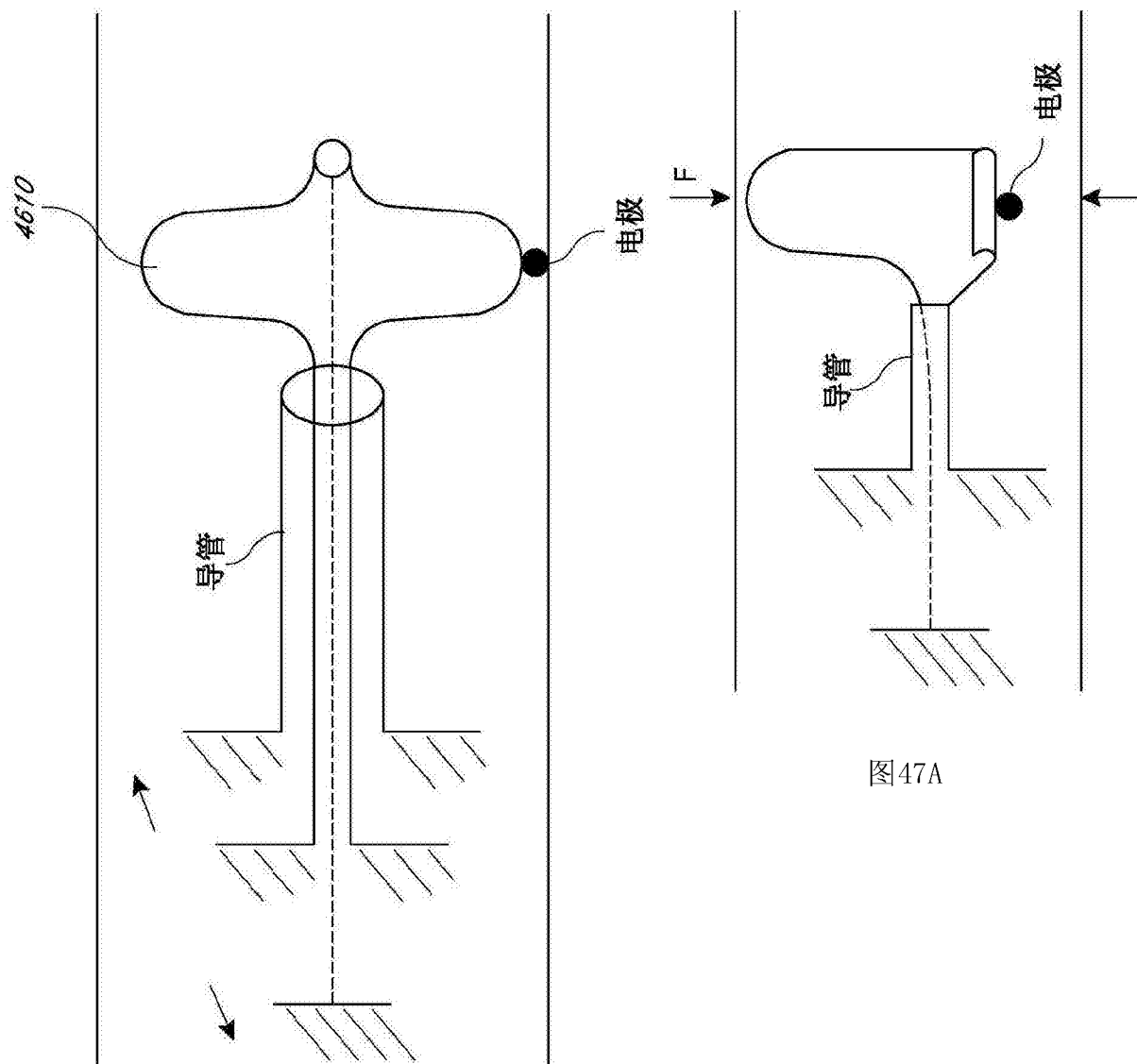


图47A

图46

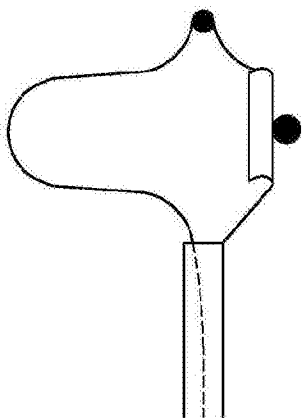


图47B

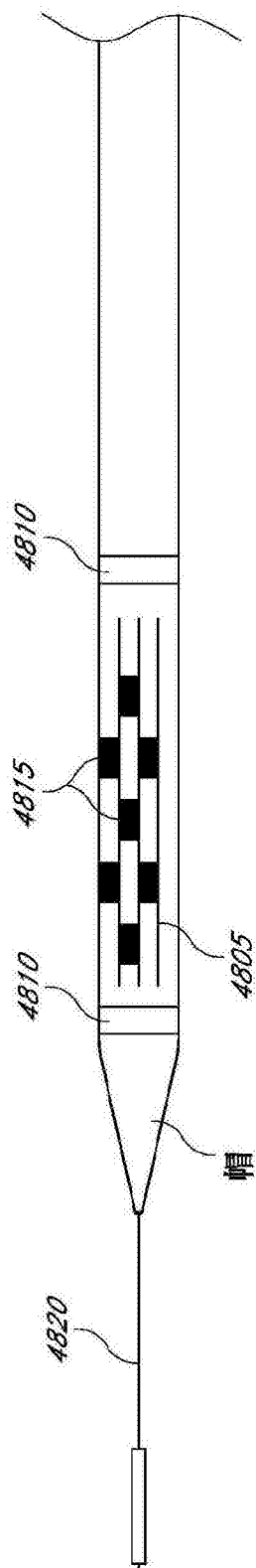


图48A

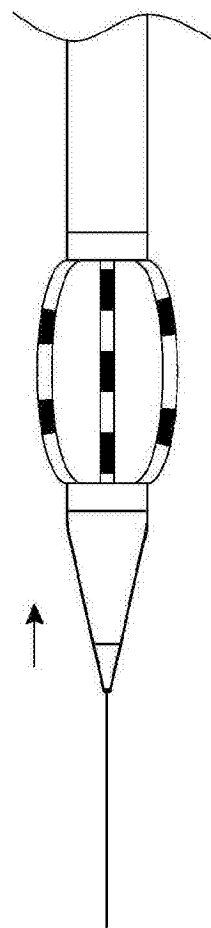


图48B

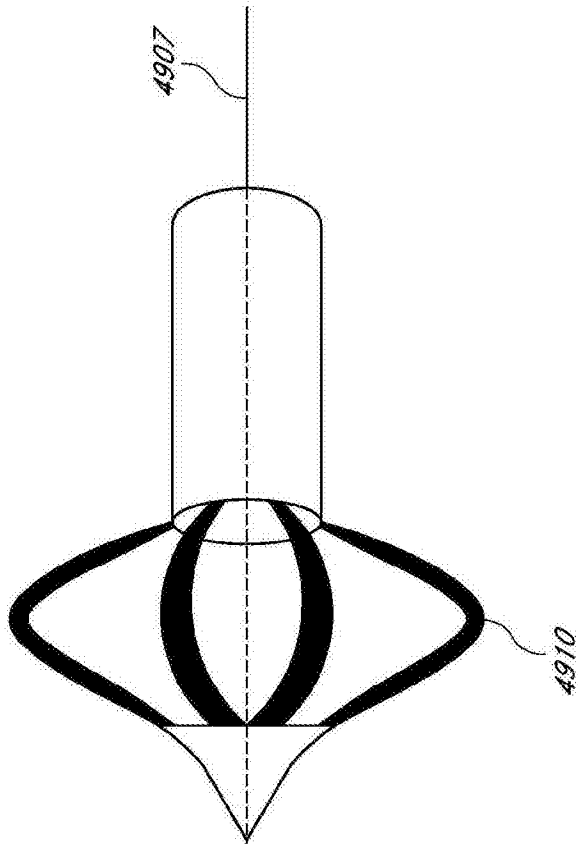


图49A

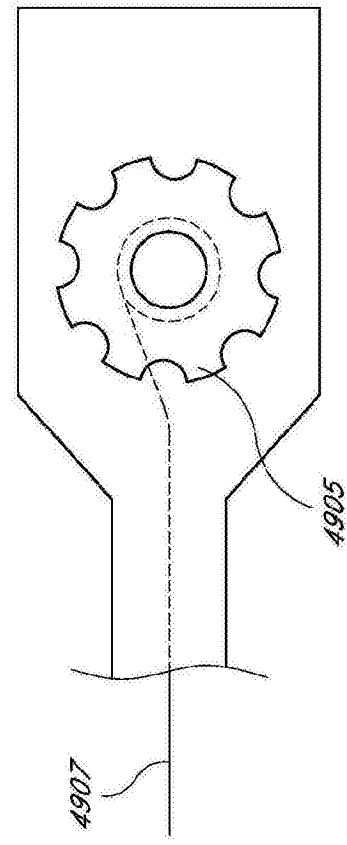


图49B

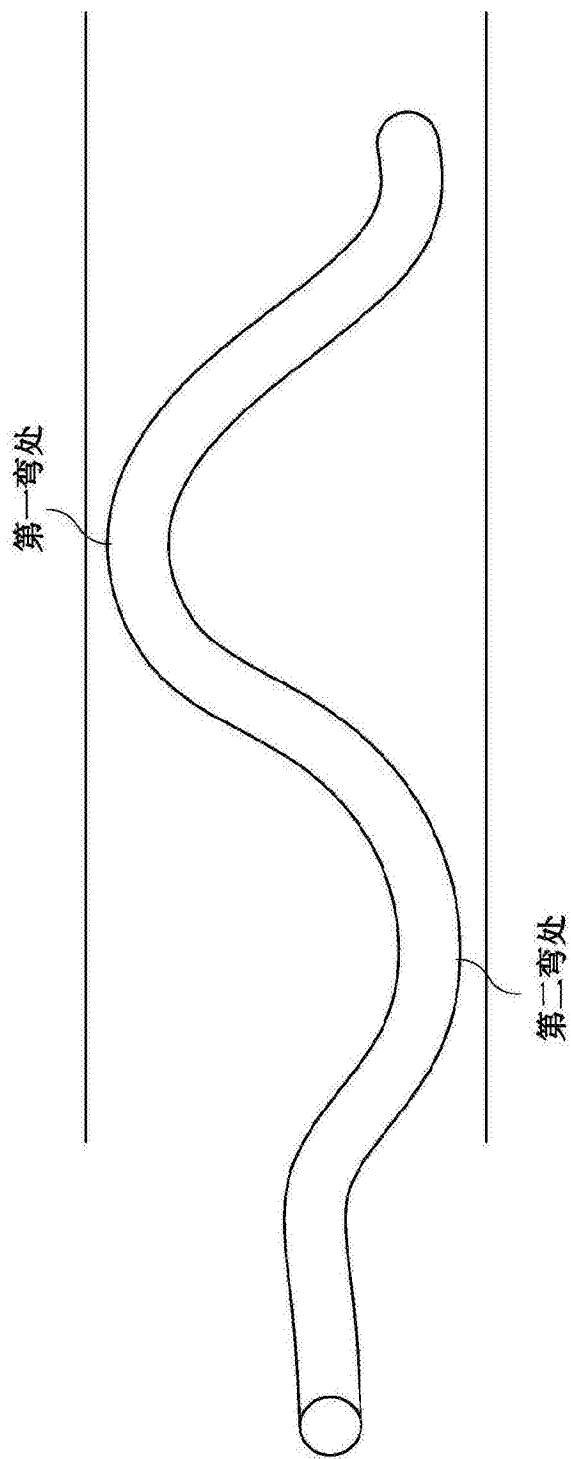


图50

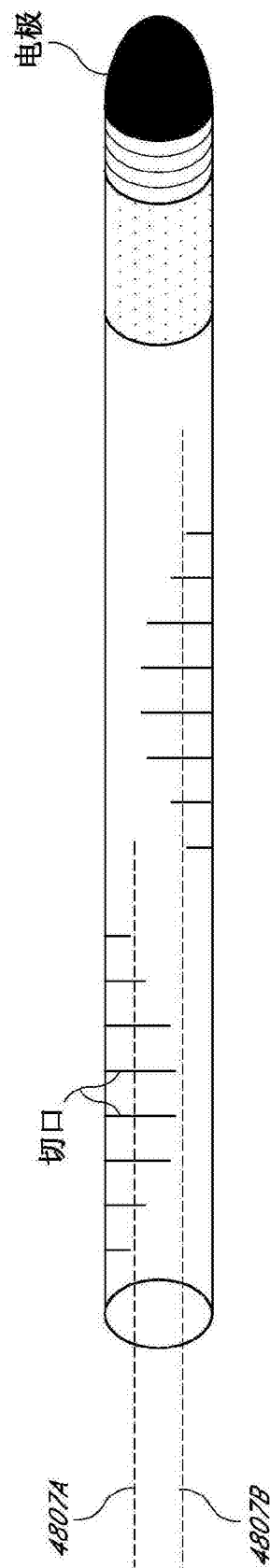


图51A

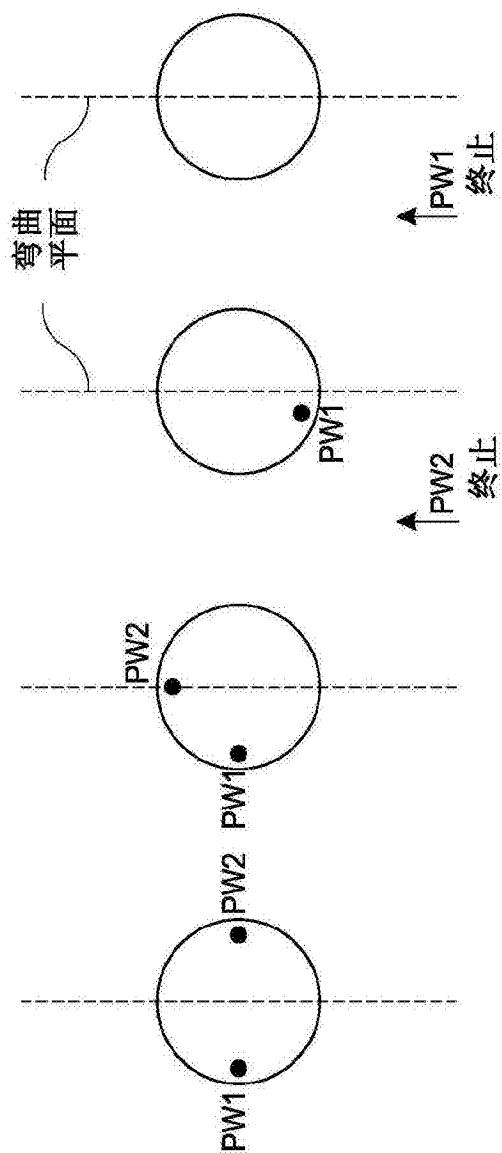


图51B

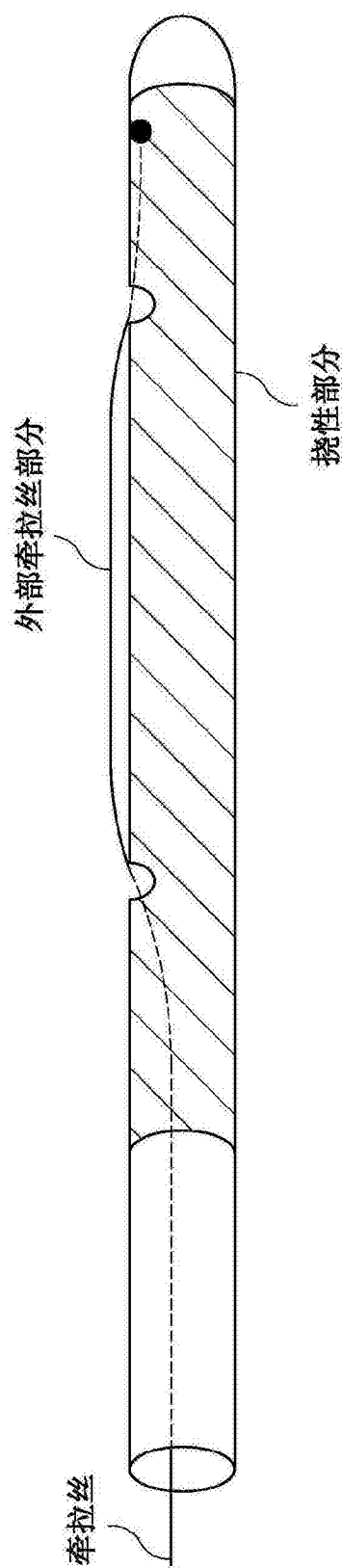


图52A

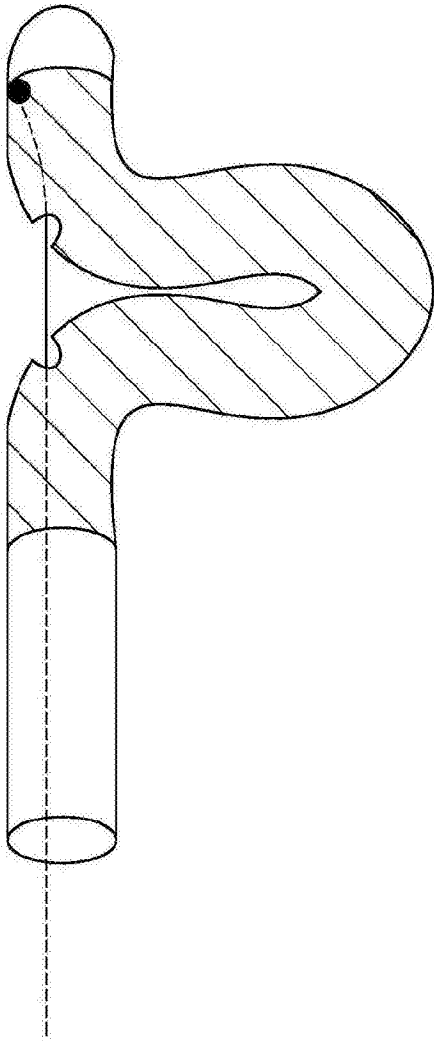


图52B

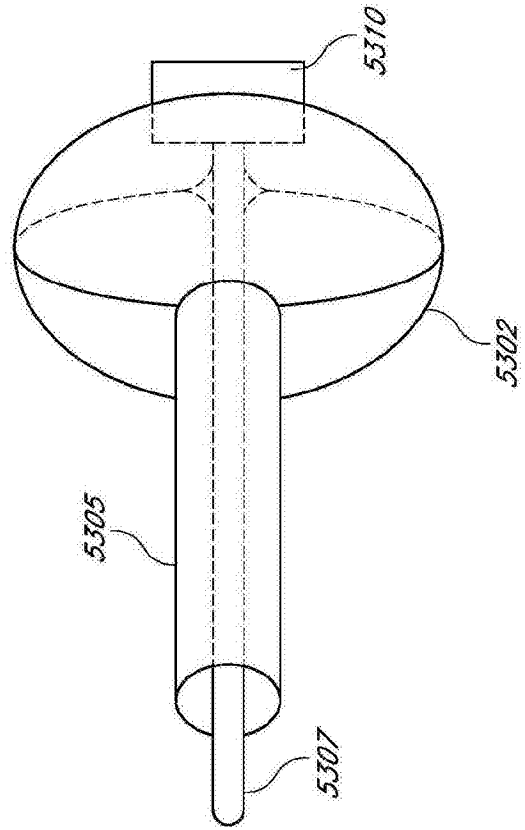


图53A

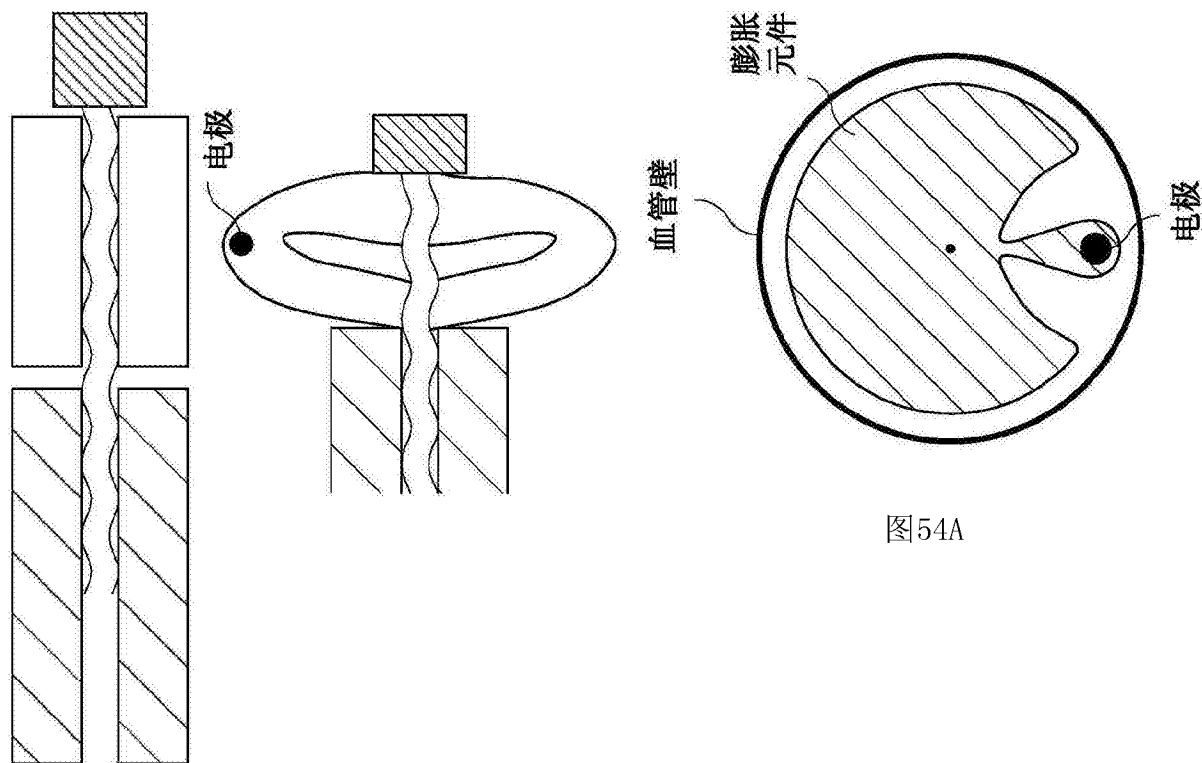


图54A

图53B

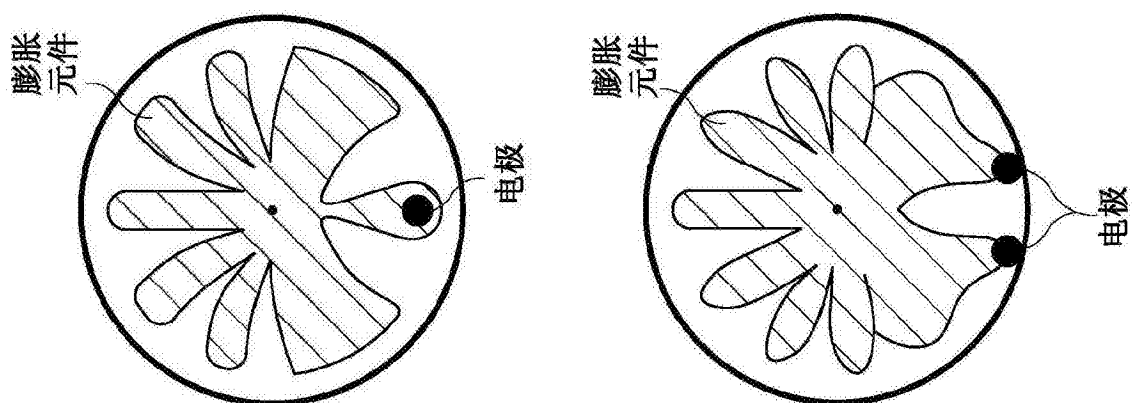


图54B

图54C

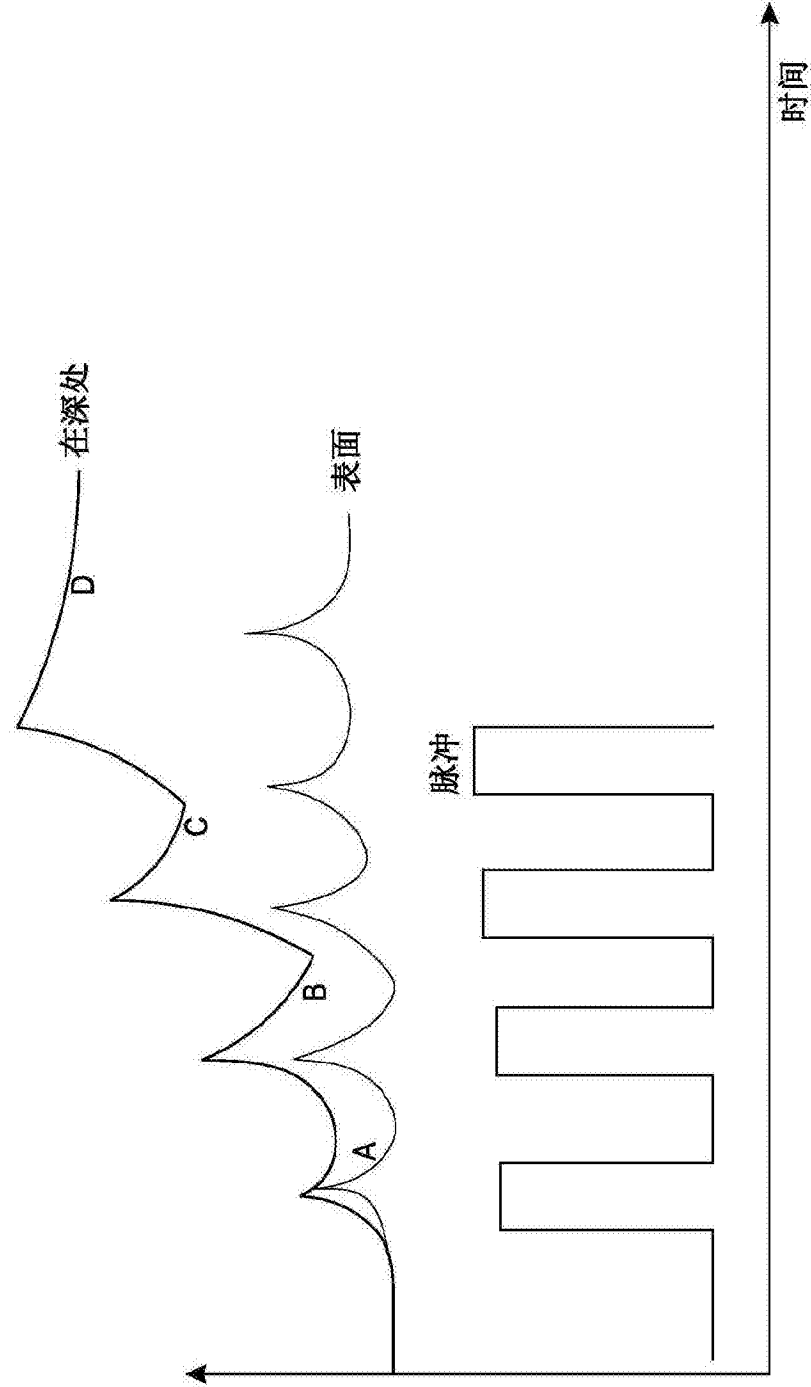


图55

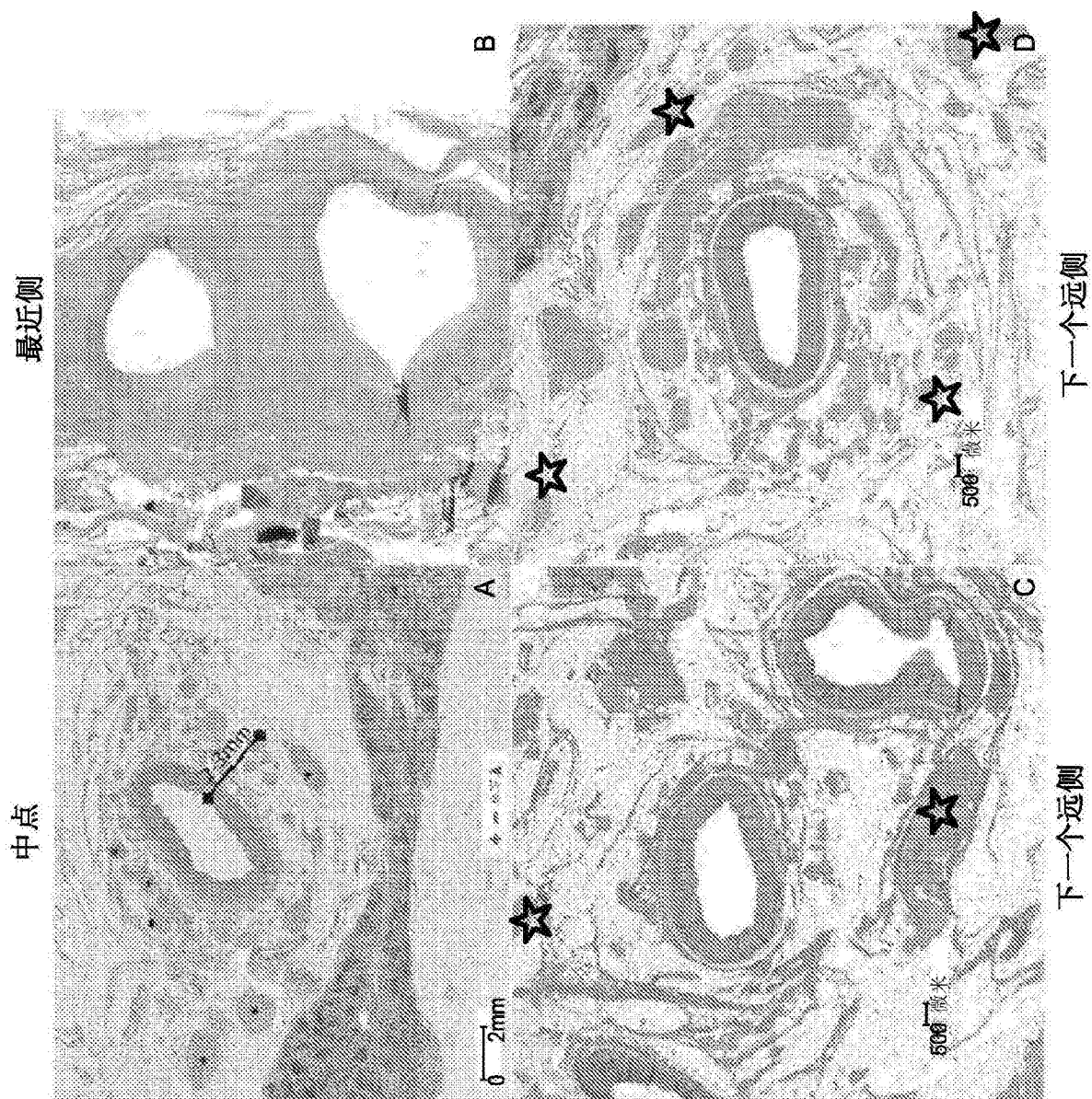


图56

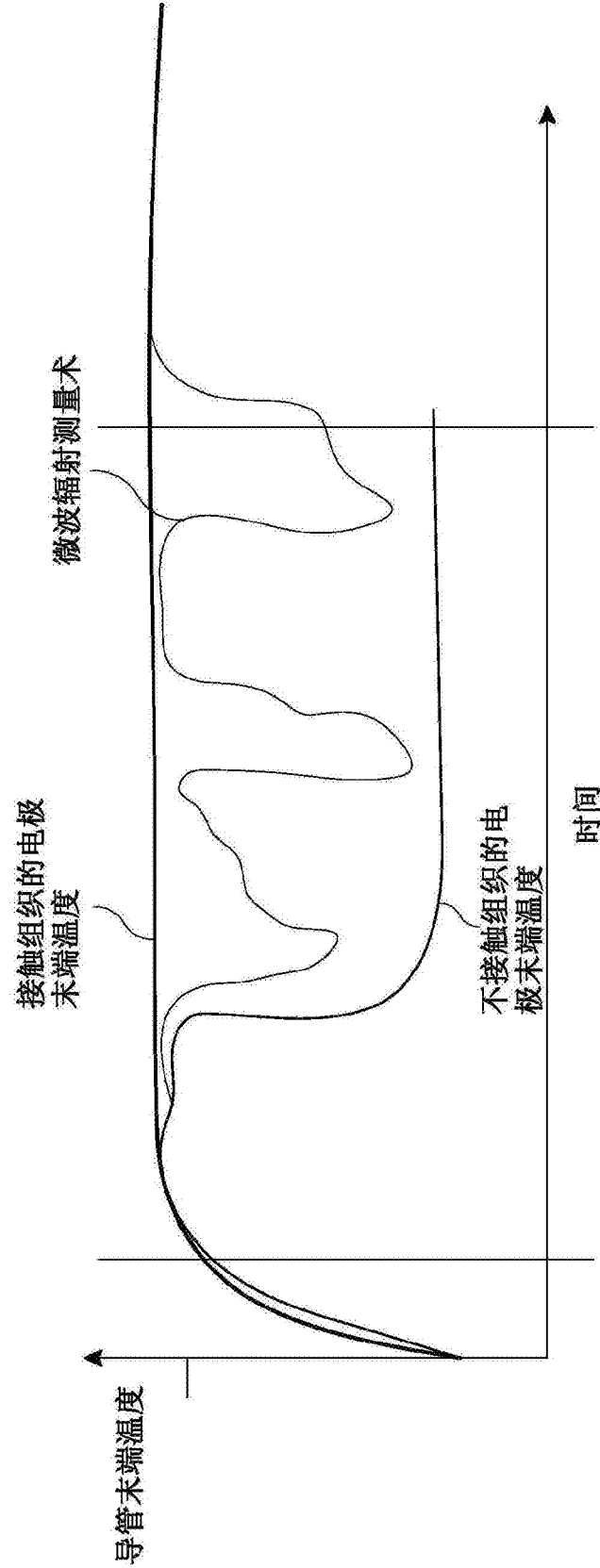


图57

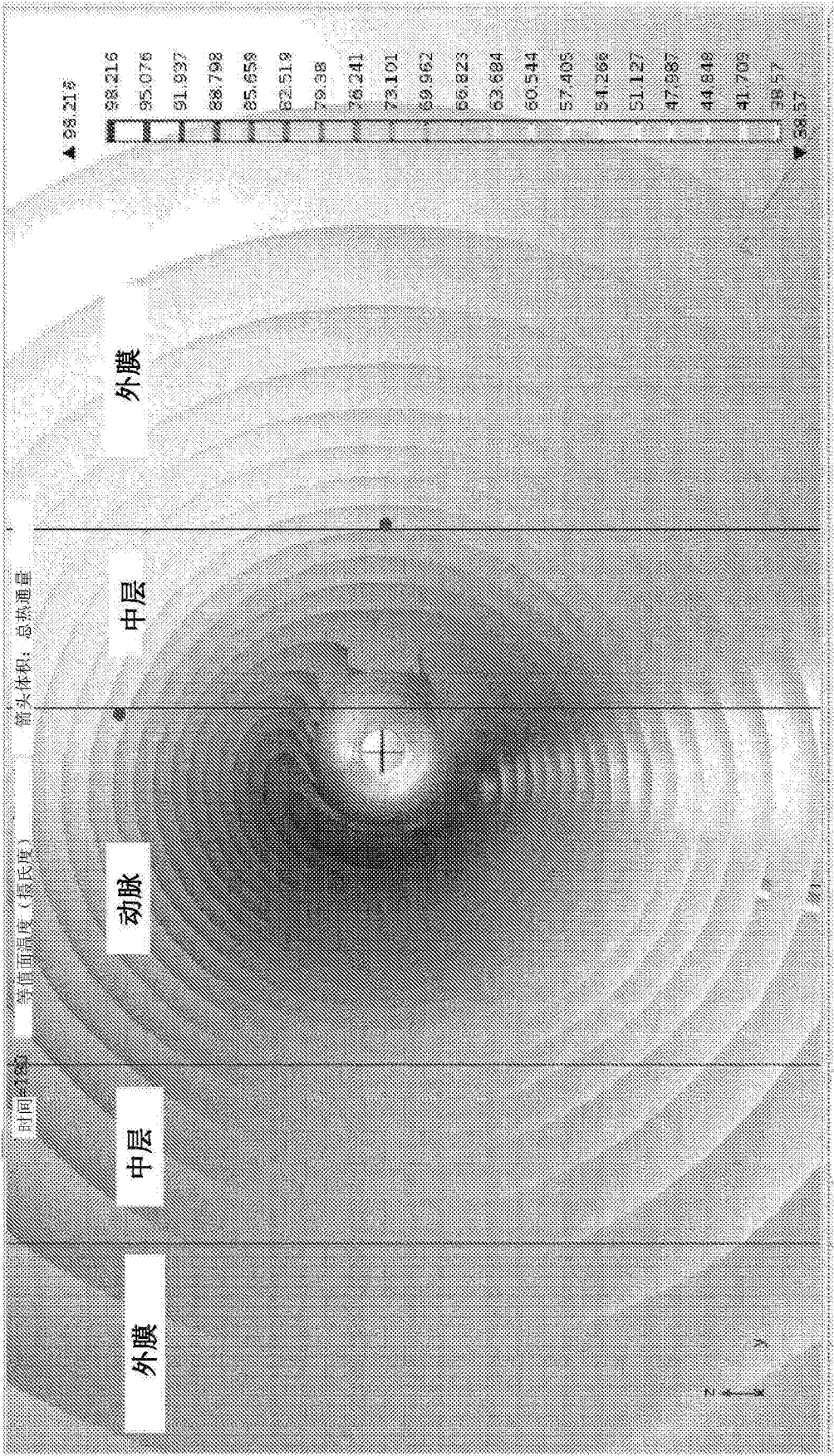


图58

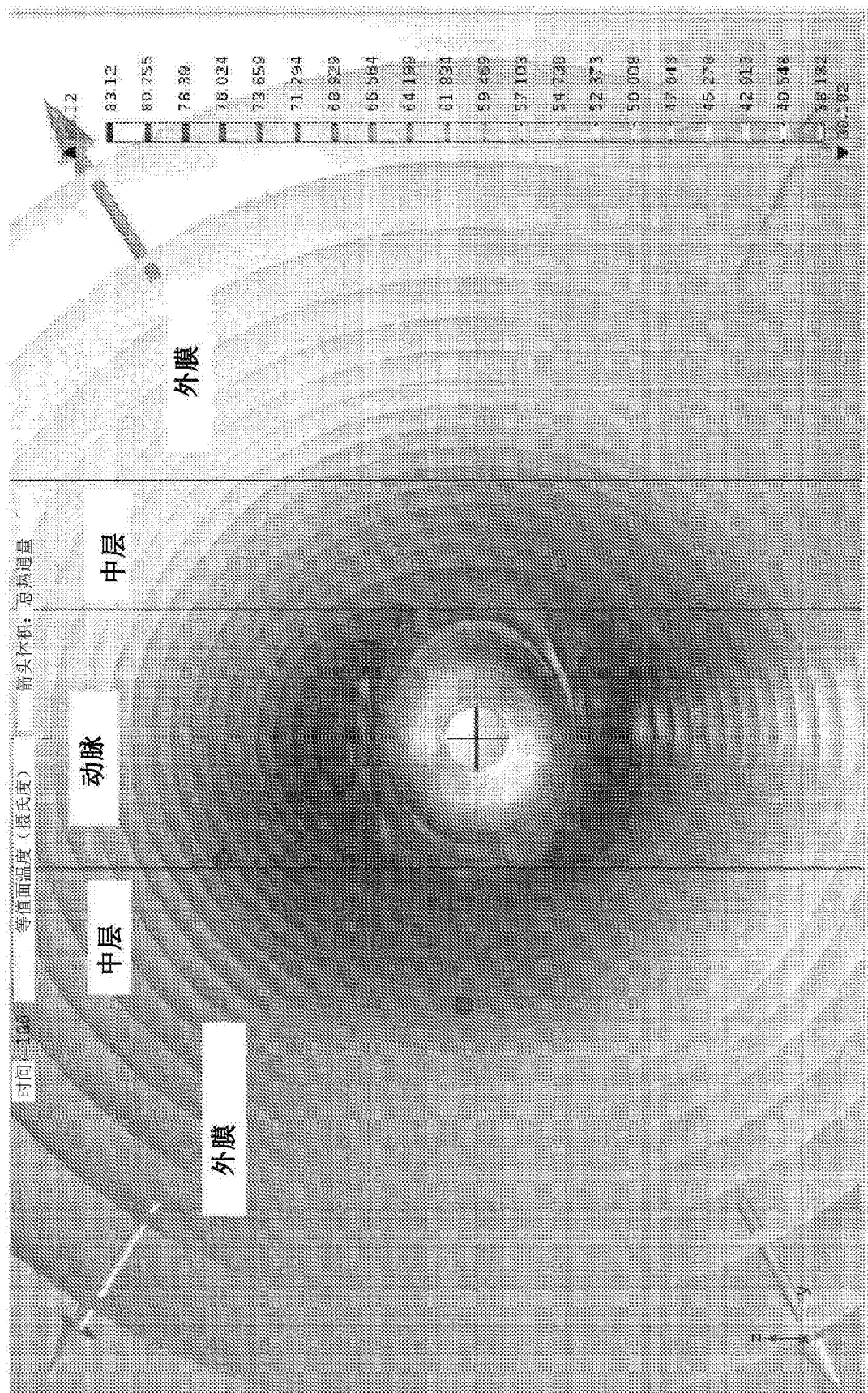


图59

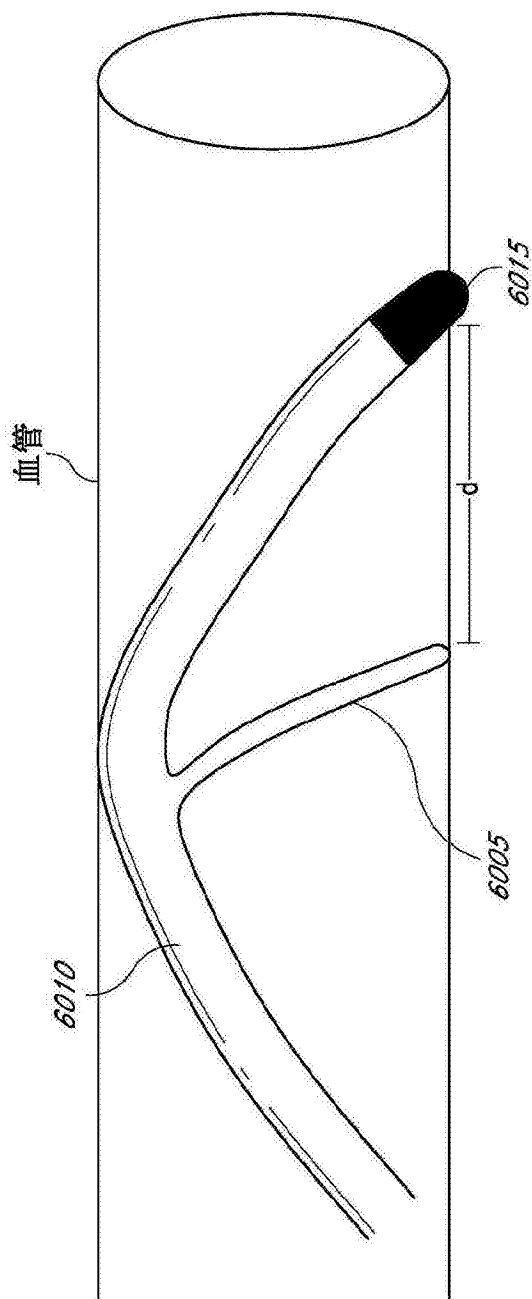


图60A

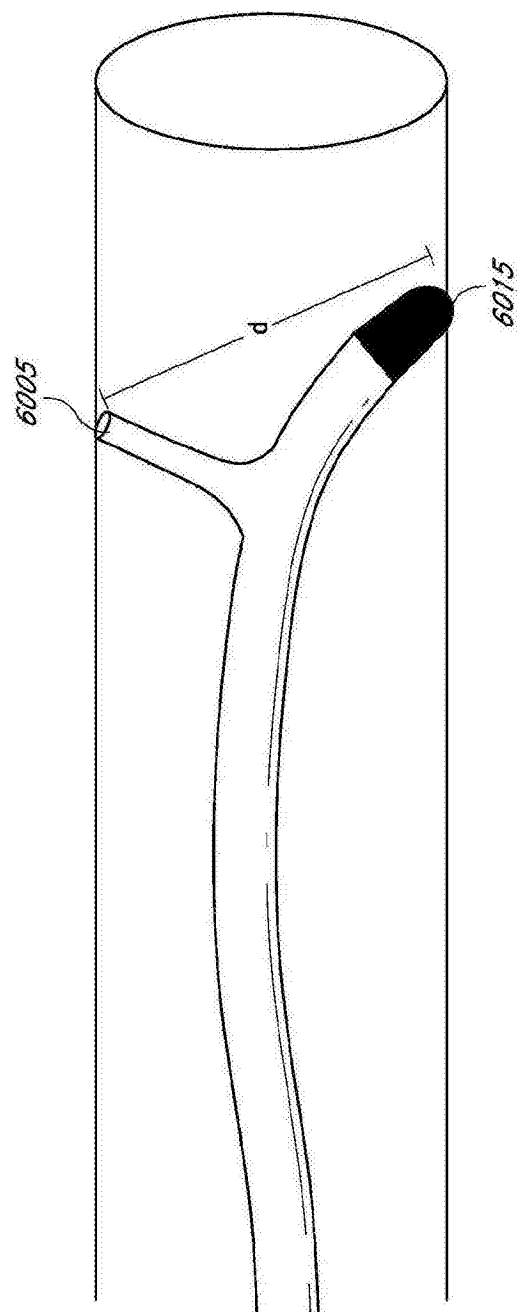


图60B

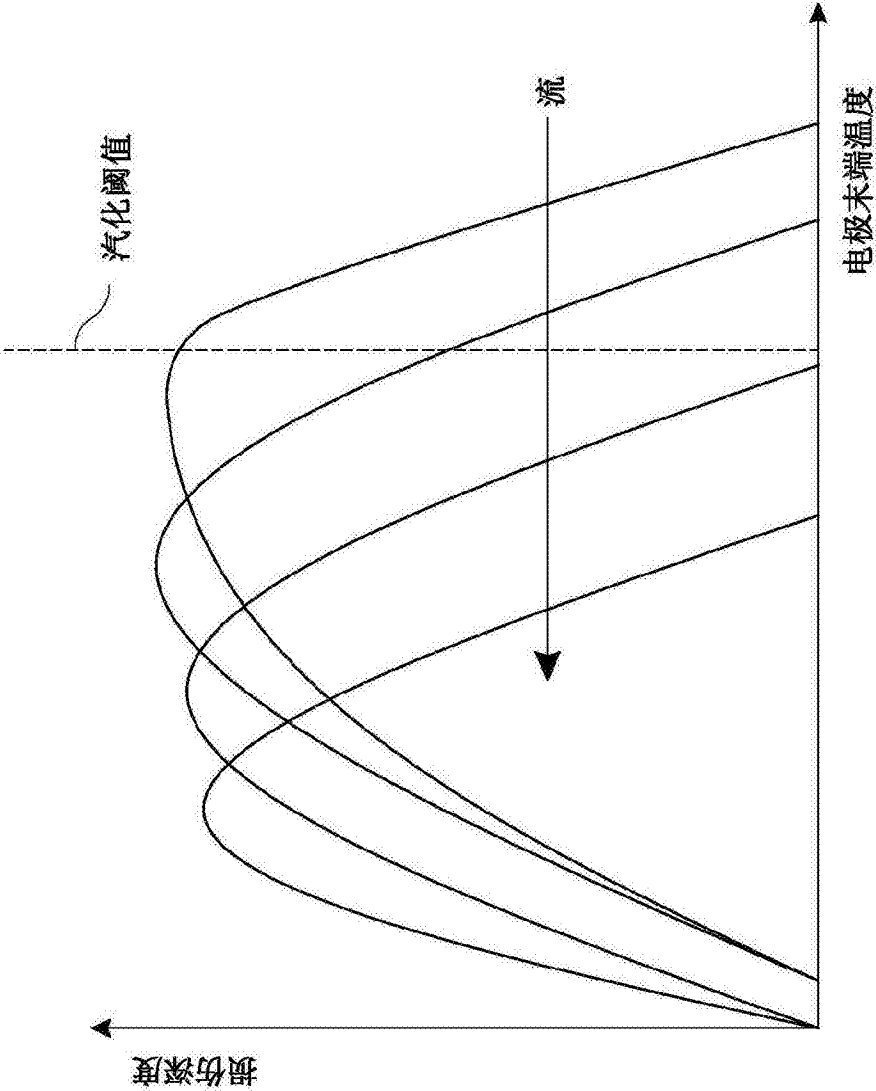


图61

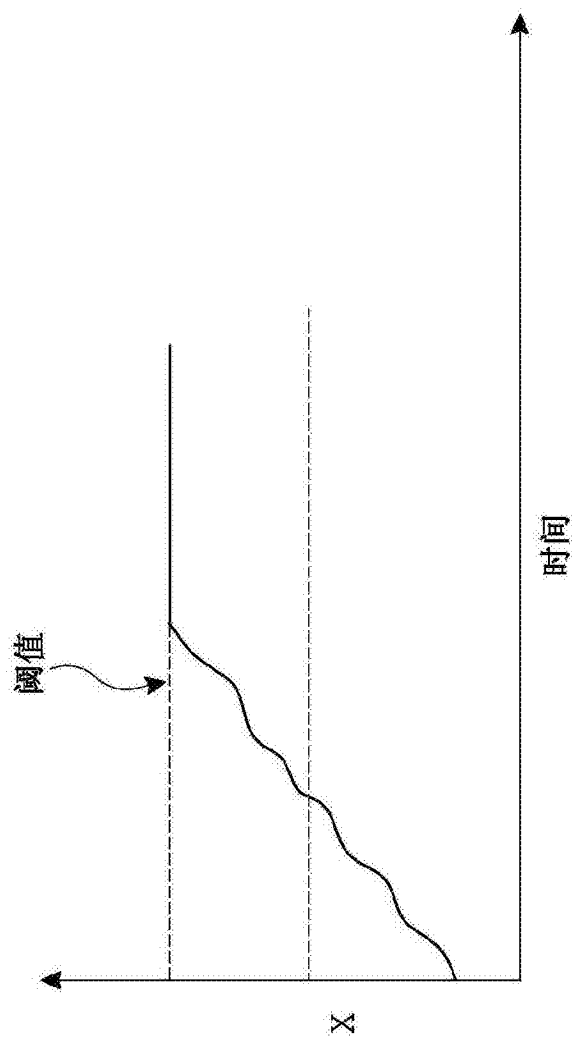


图62A

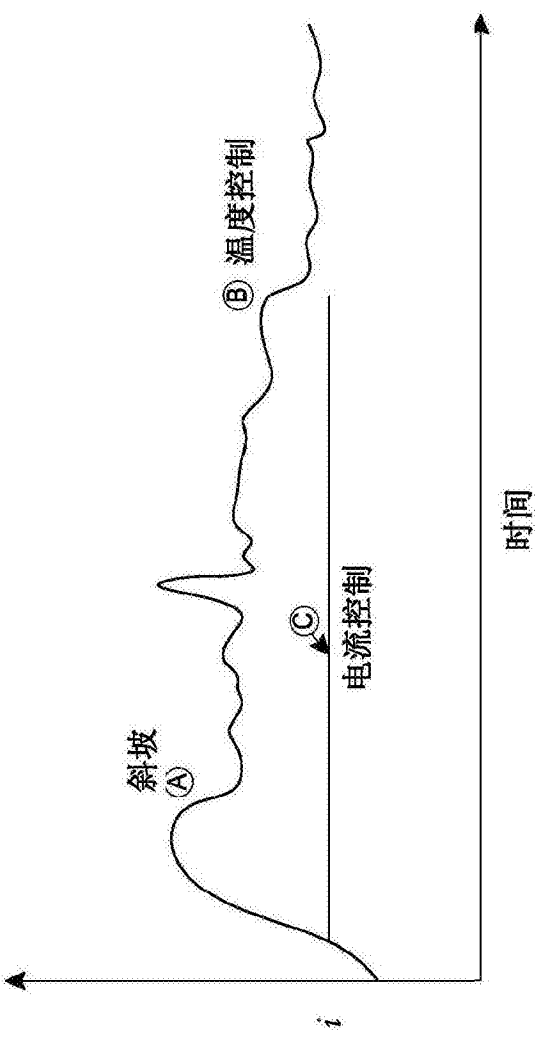


图62B

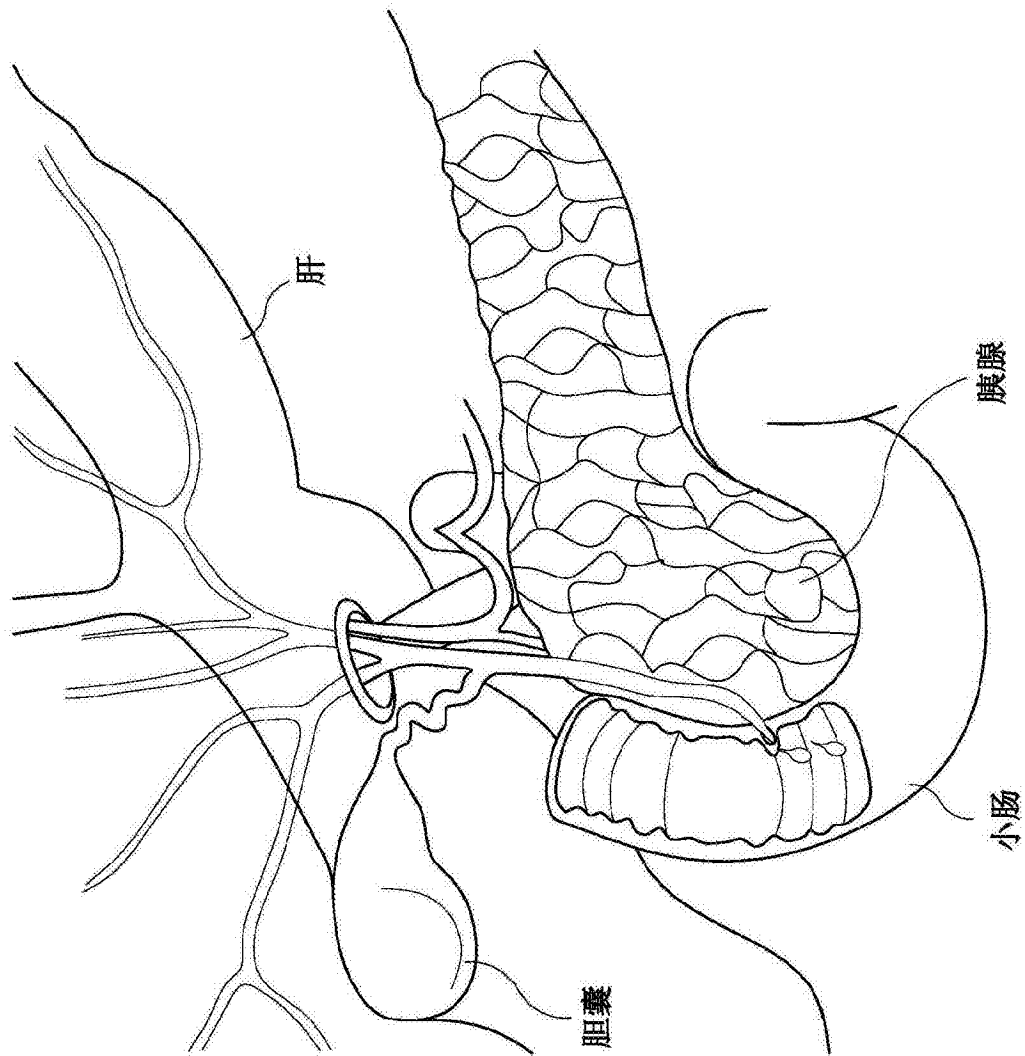


图63

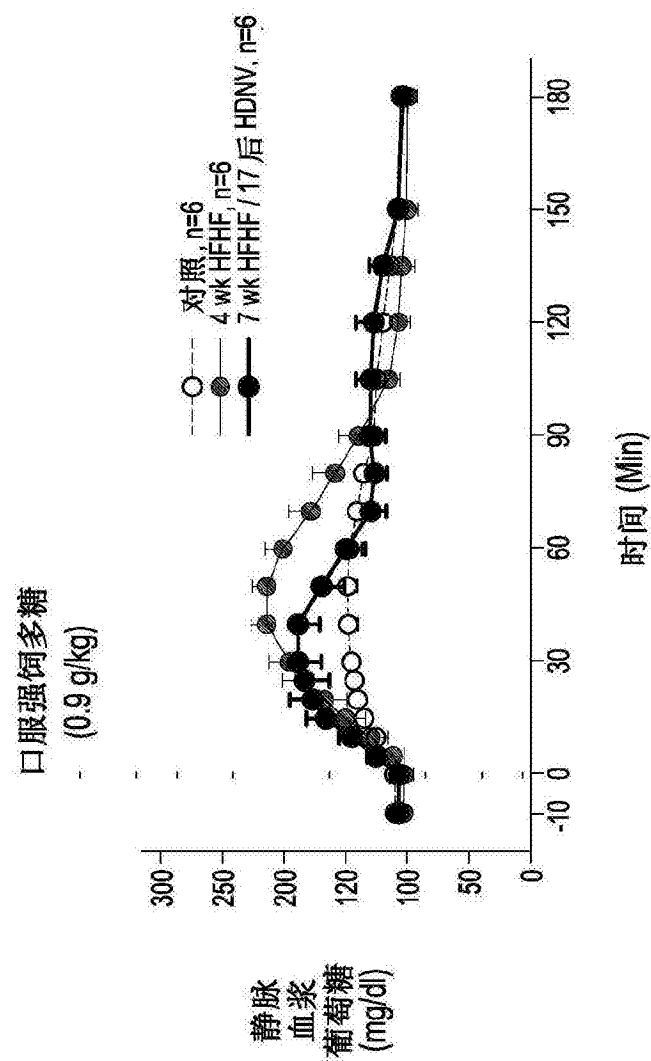


图64A-1

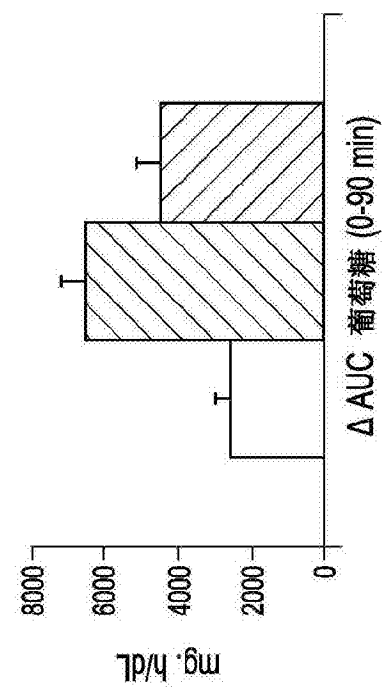


图64A-2

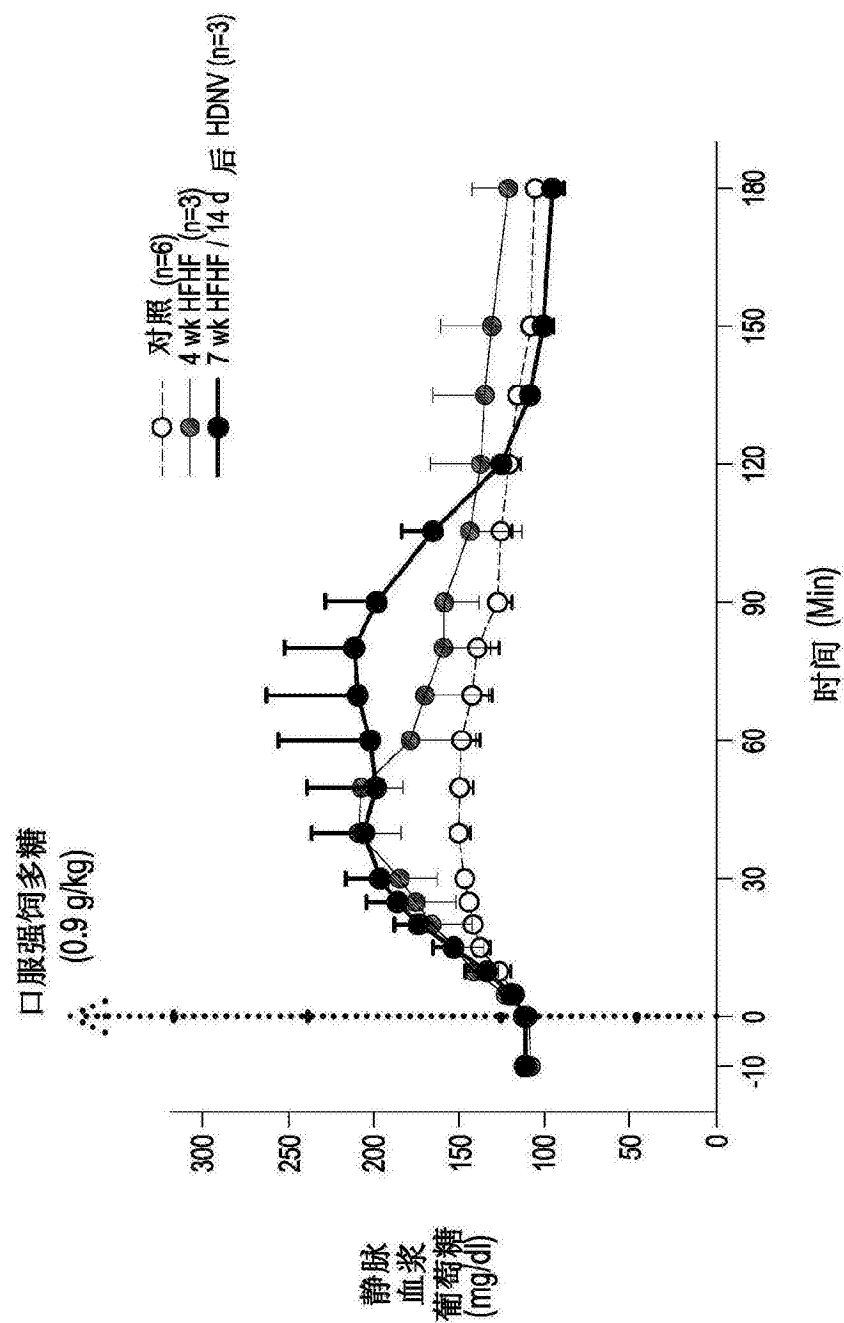


图64B

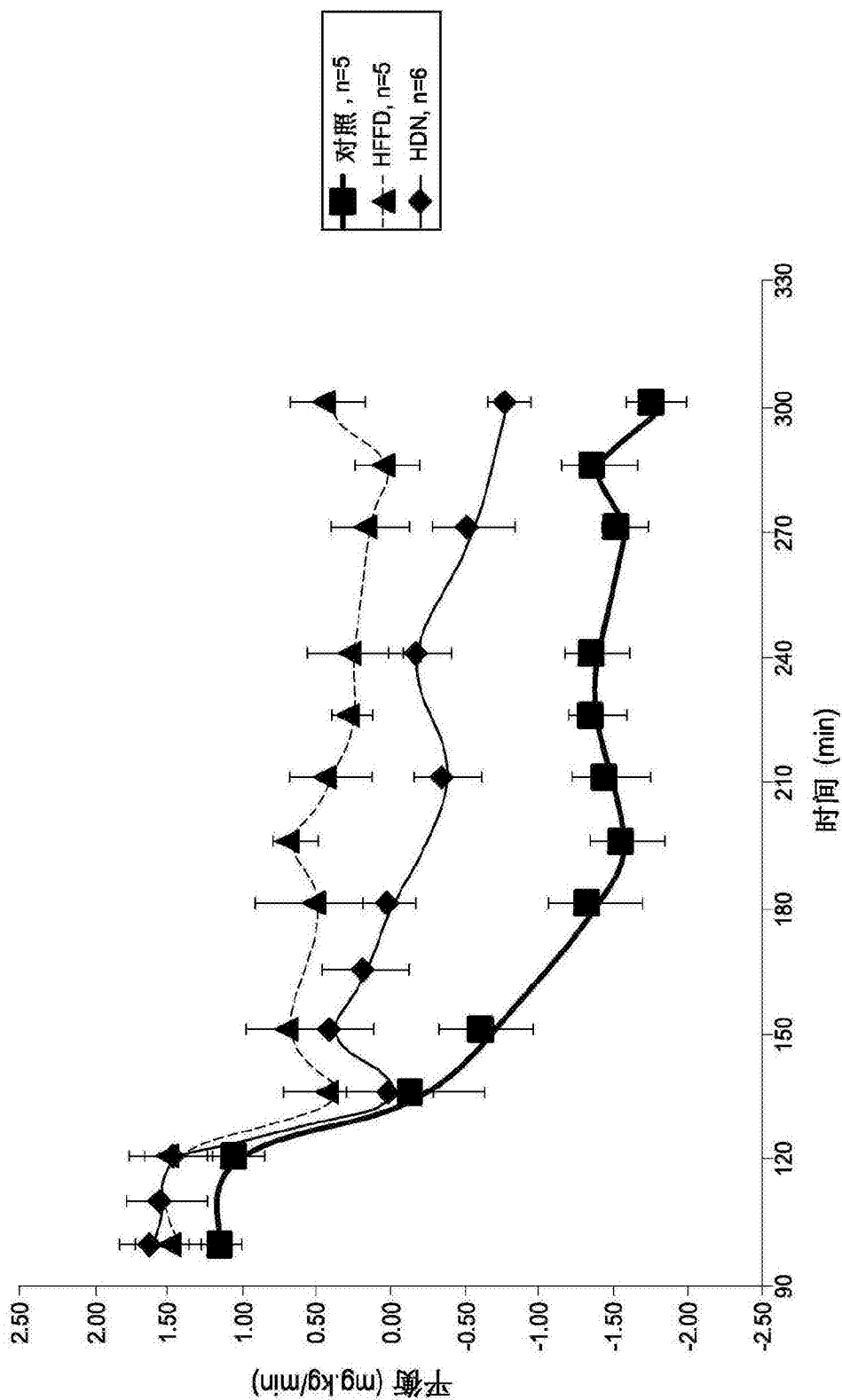


图65

肝去甲肾上腺素水平

		正常的含量	(ng/g) 组织	去神经支配的 含量
主叶				
狗	尾	248 ± 41		0.9 ± 0.4
	左中	299 ± 93		0.8 ± 0.4
	左外	376 ± 151		0.4 ± 0.2
	左后	349 ± 110		0.4 ± 0.1
	长骨	307 ± 104		28.1 ± 12.8
	右外	394 ± 195		7.0 ± 4.0
	右中	342 ± 135		0.4 ± 0.3
猪	左中	相对于狗（范德比尔特） 对照，估计72-95%的有 效去神经支配		1.2
	右外			2.1
	左外			173.6
	右尾			269.7
	右中			9.5

图66

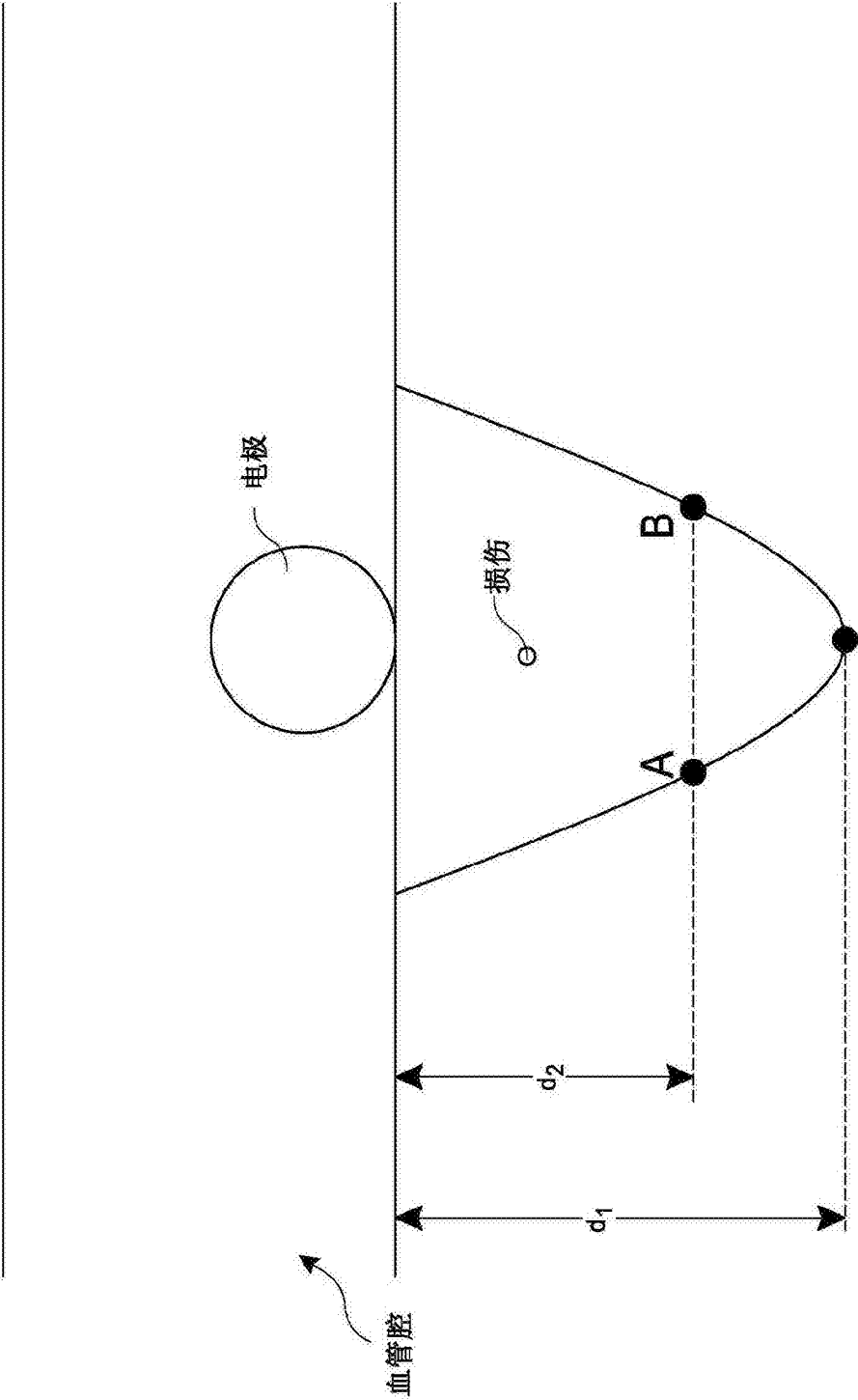


图67

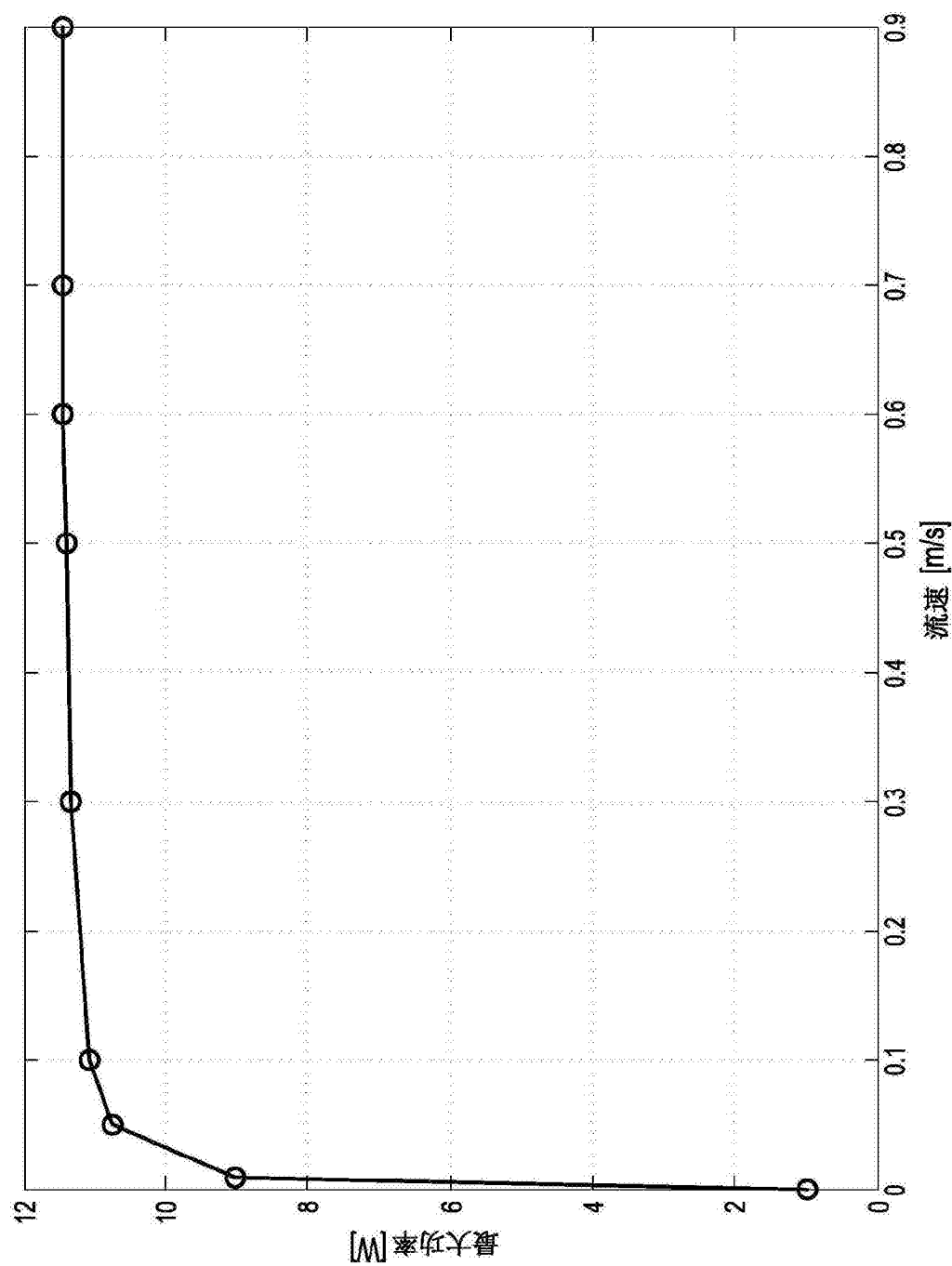


图68

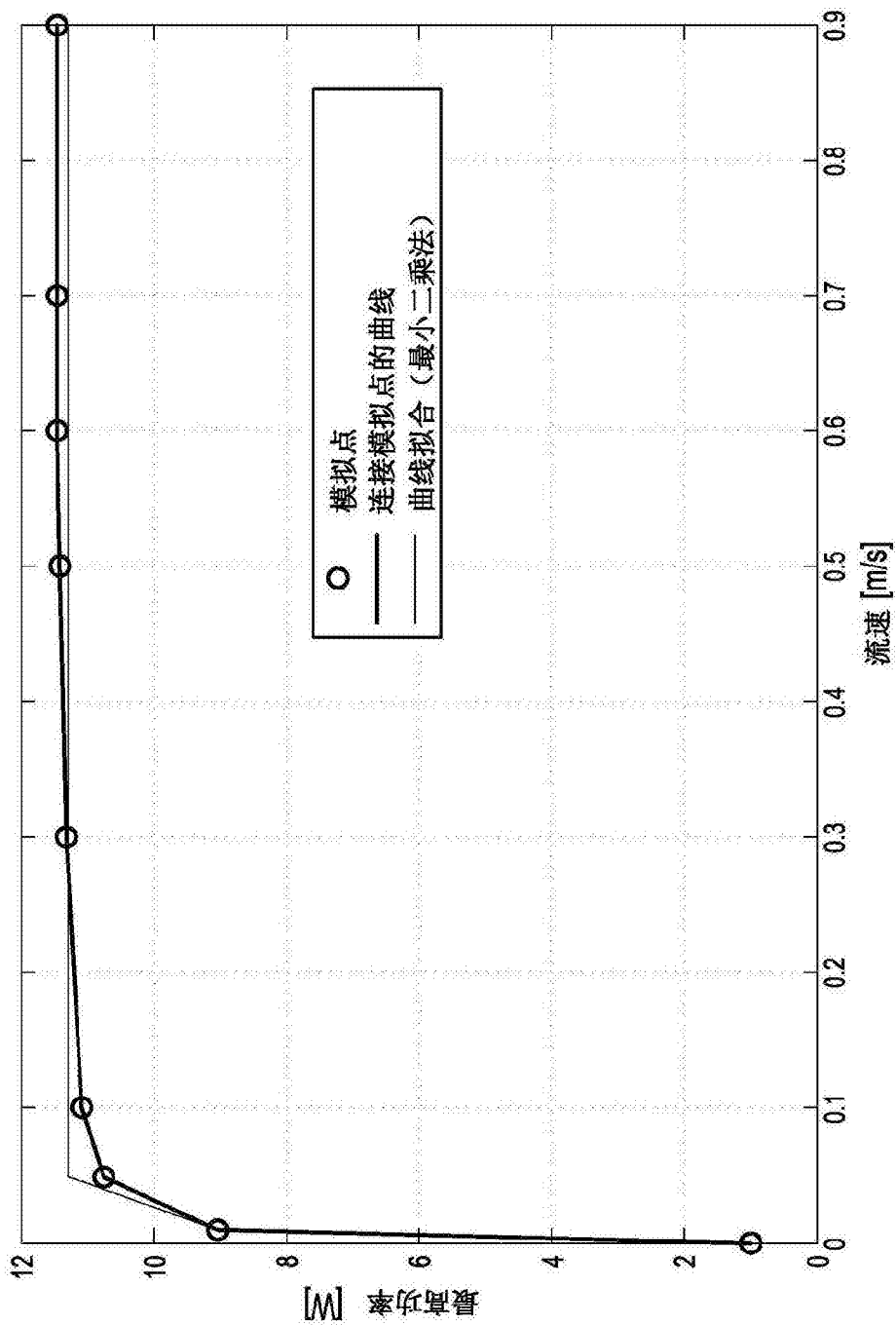


图69

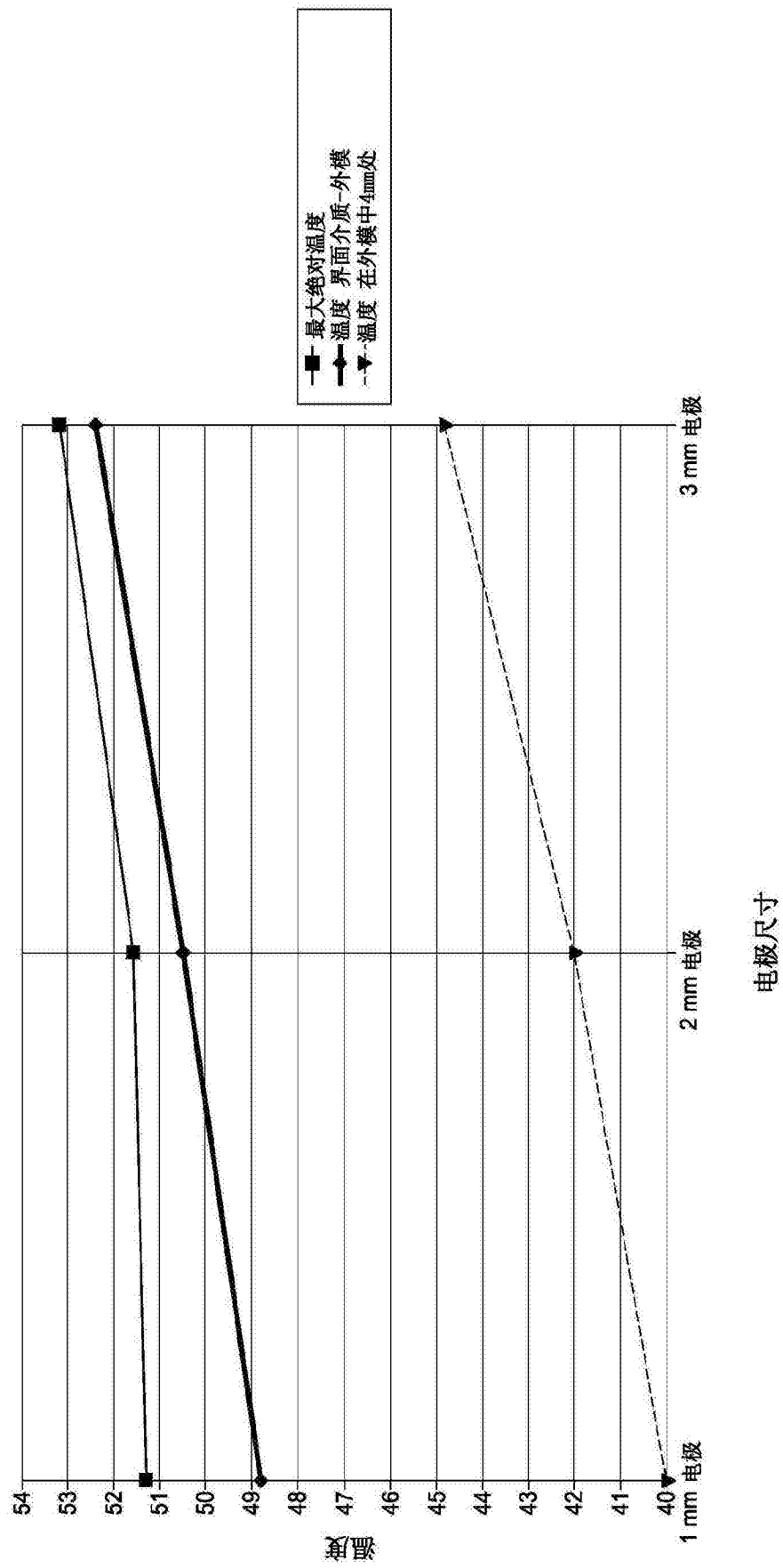


图70

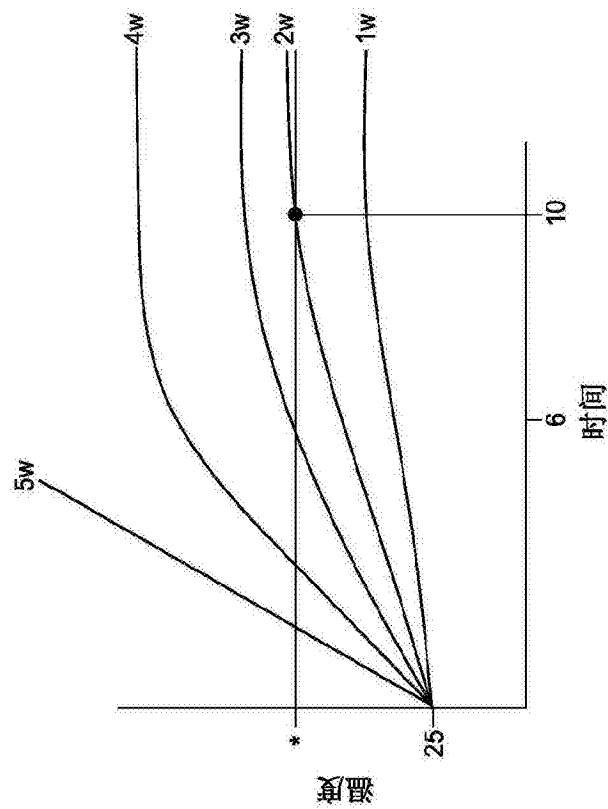


图71

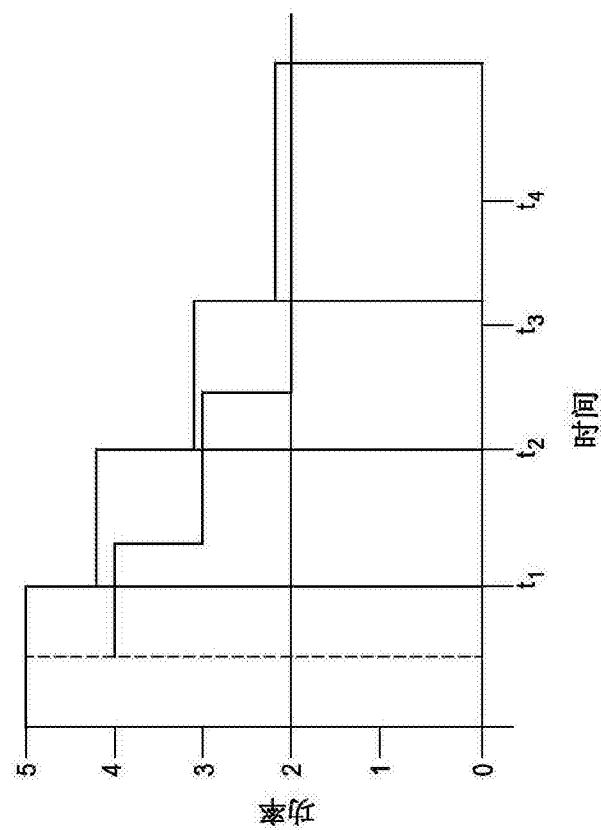


图72

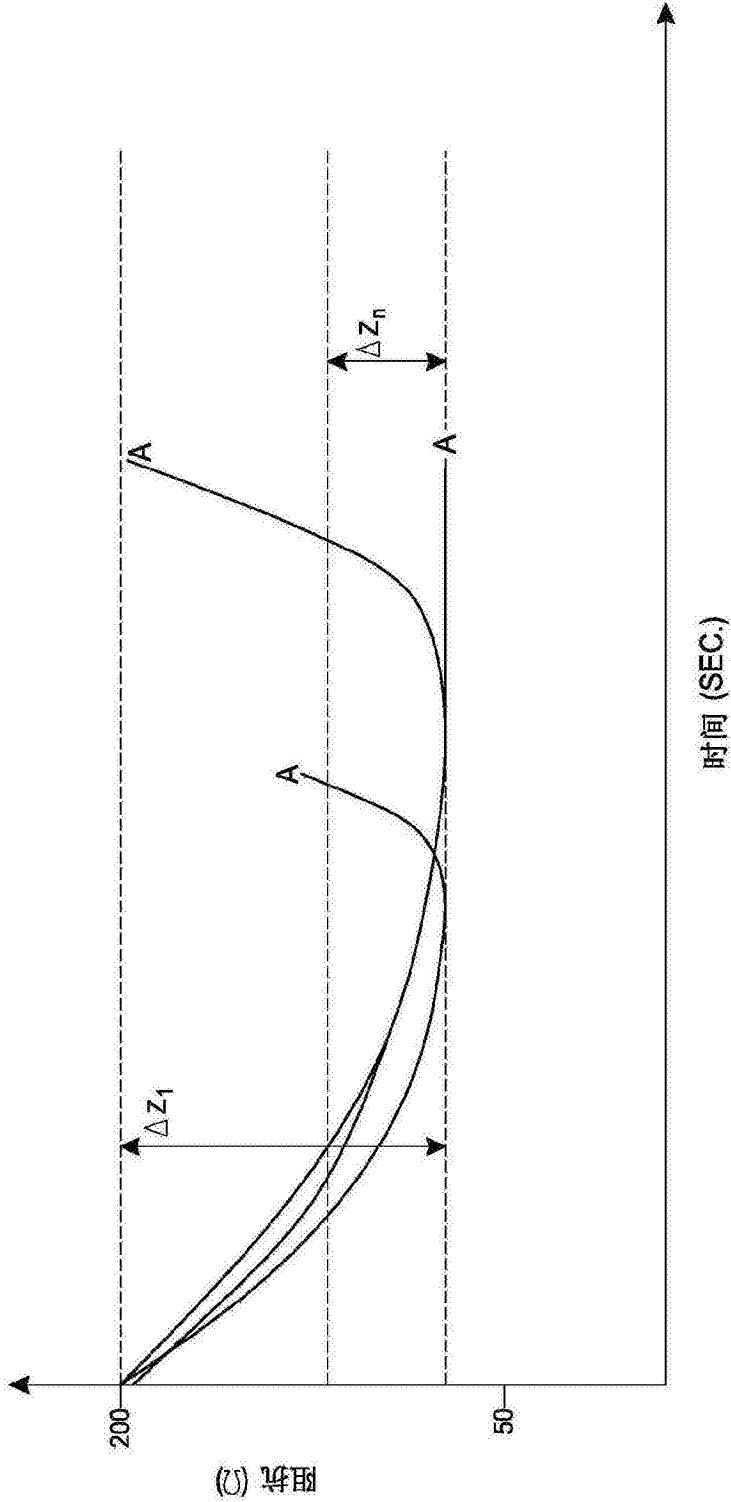


图73

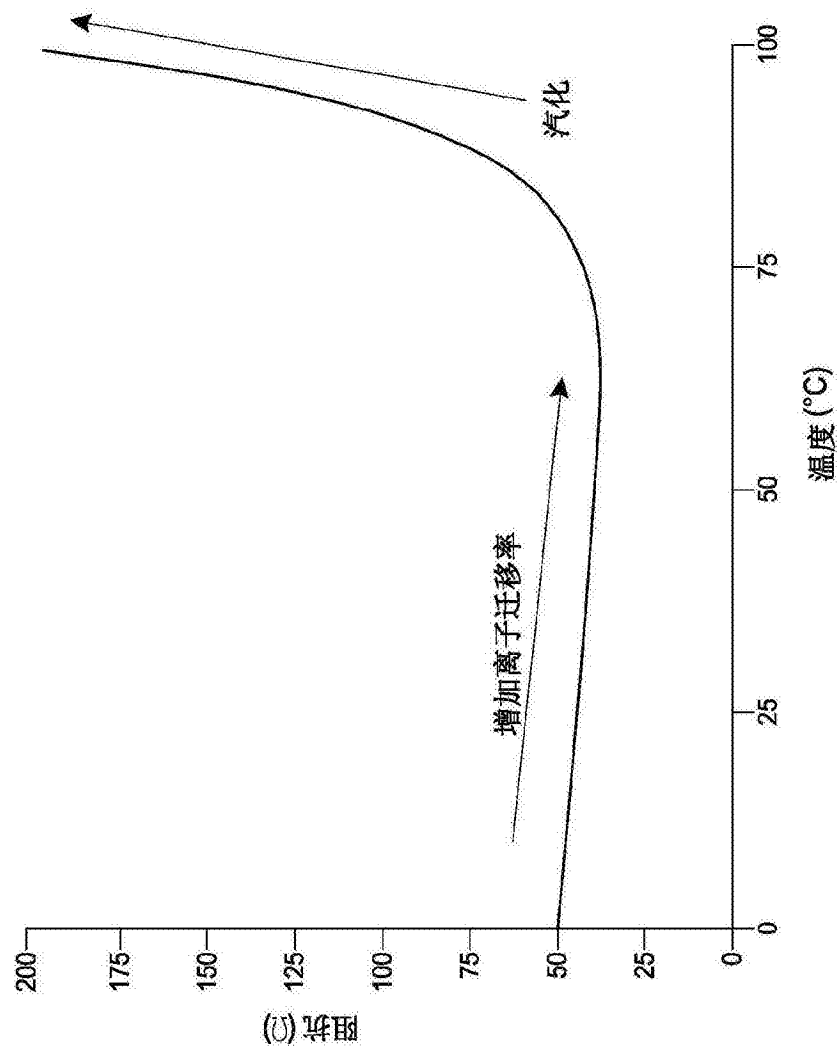


图74

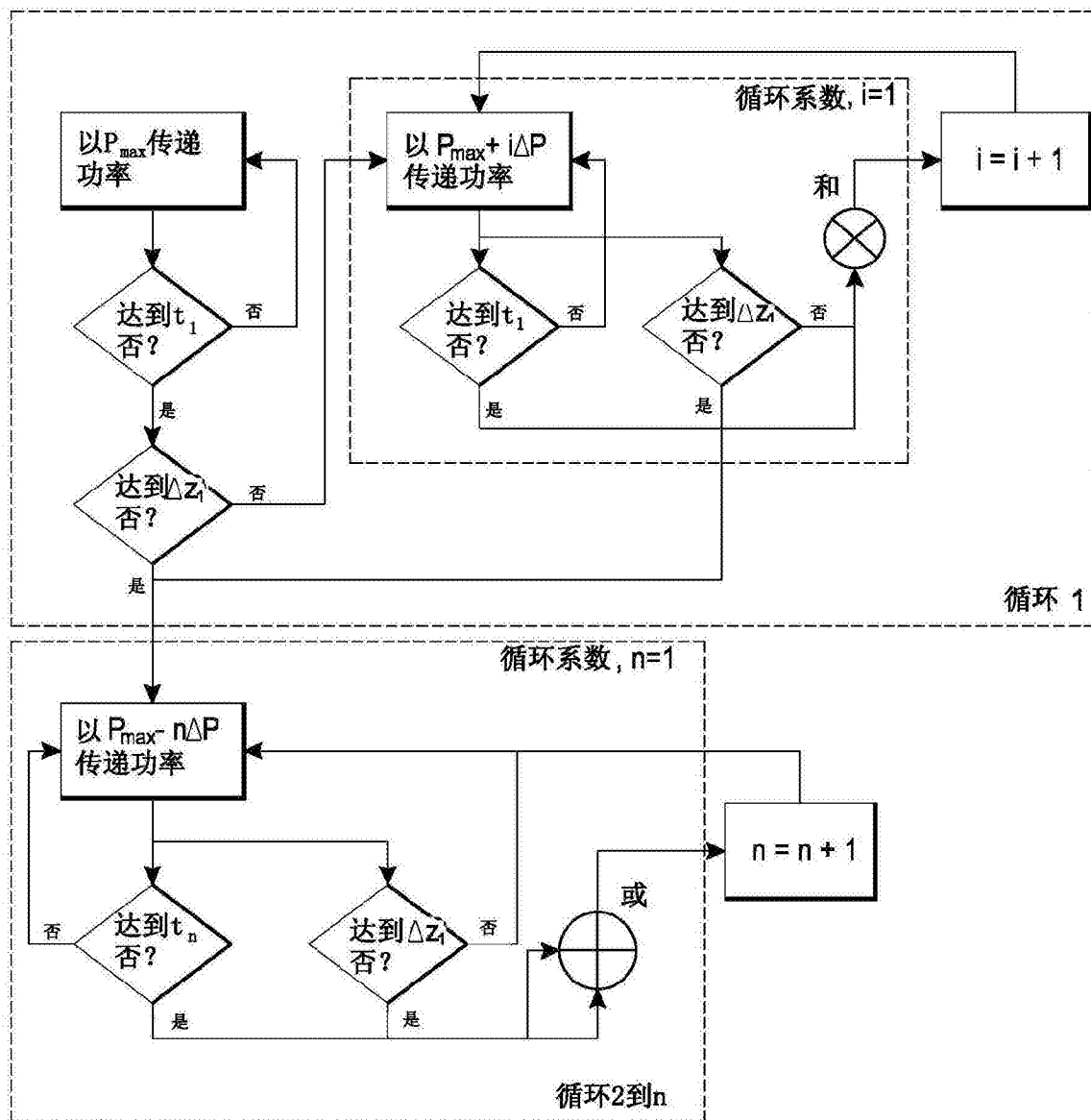


图75

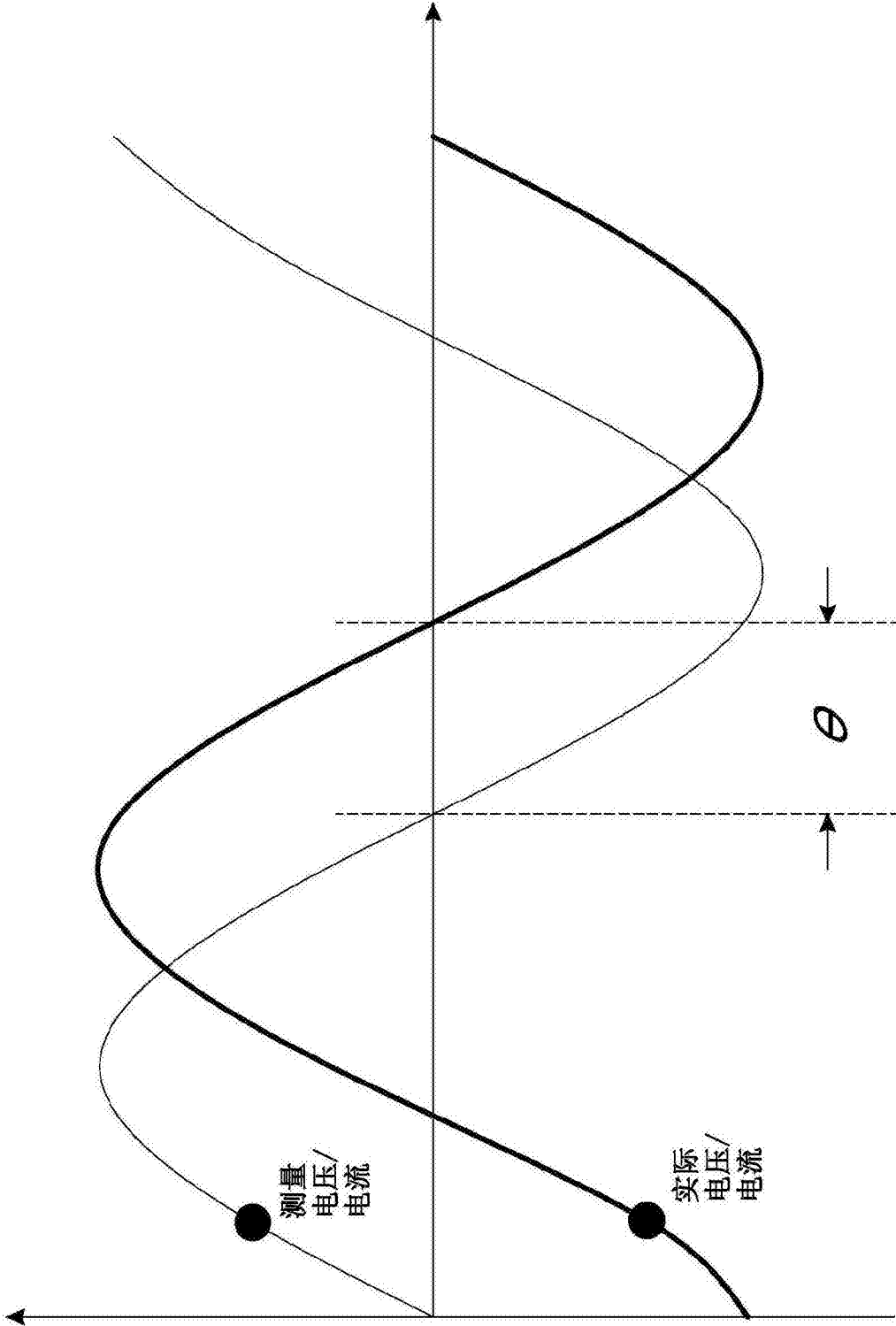
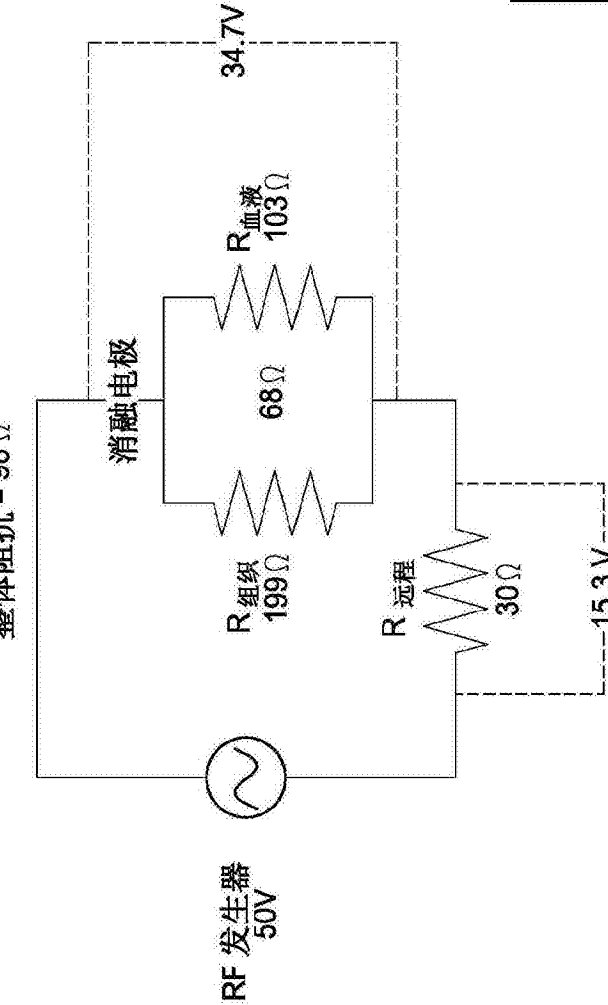


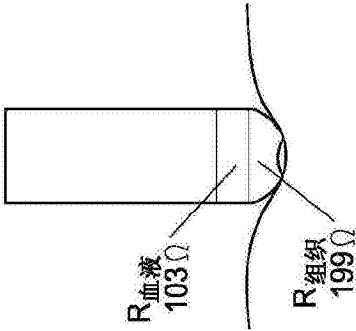
图76

2mm 电极：垂直定向

整体阻抗 = 98 Ω



消融电极阻抗 = 68 Ω



$$\frac{1}{R_{\text{消融电极}}} = \frac{1}{R_{\text{组织}}} + \frac{1}{R_{\text{血液}}}$$
$$\frac{1}{68\Omega} = \frac{1}{199\Omega} + \frac{1}{103\Omega}$$

组织电压：50V x $\frac{68\Omega}{98\Omega}$ = 34.7V

组织功率： $\frac{(34.7V)^2}{199\Omega}$ = 6.1W

图77

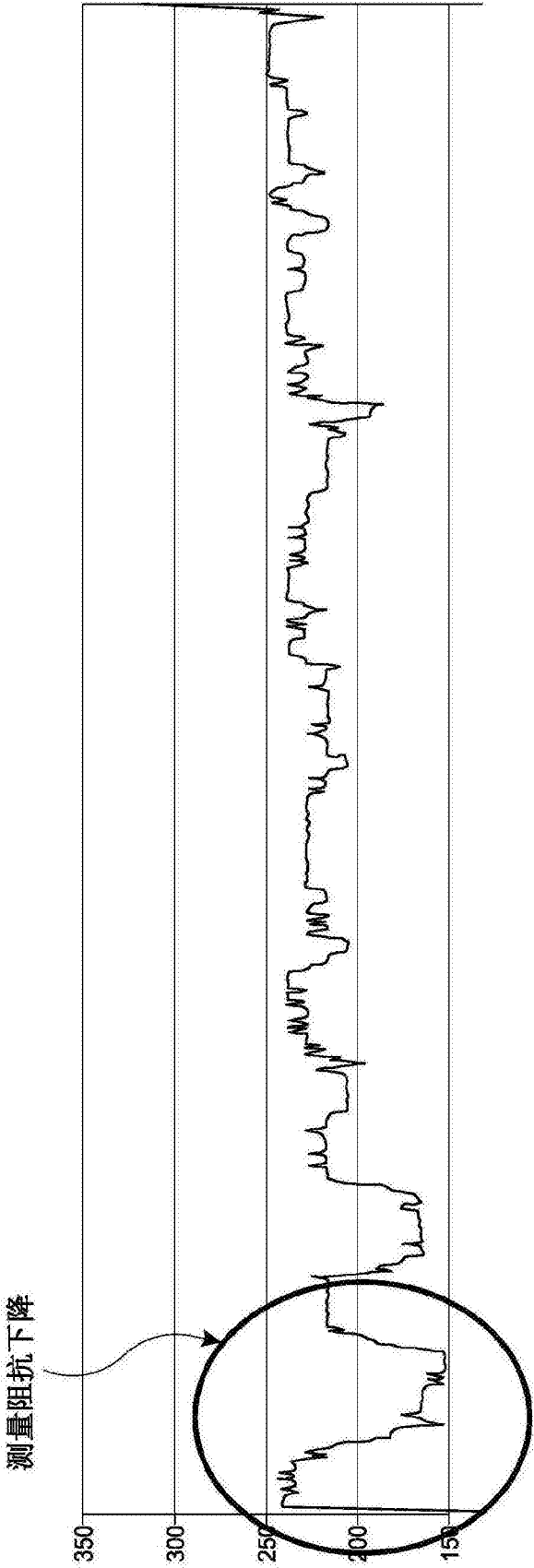


图78

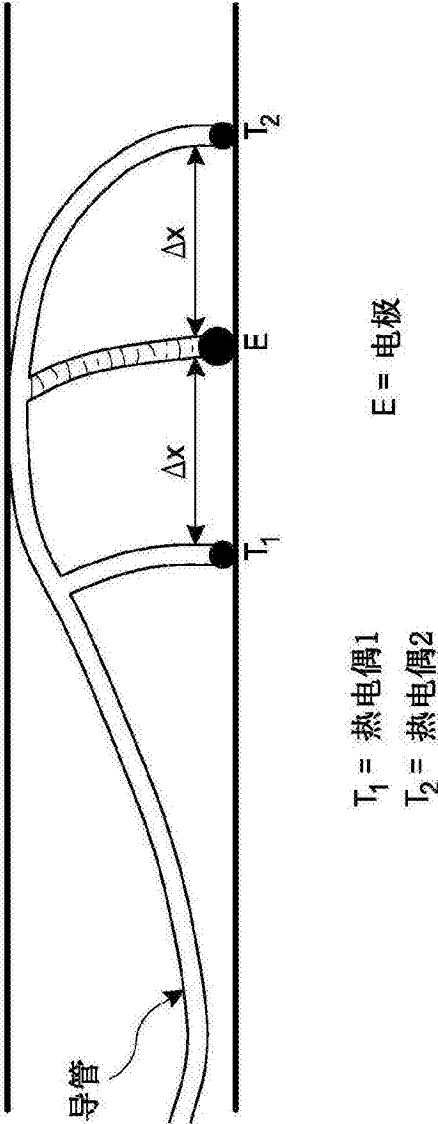


图79

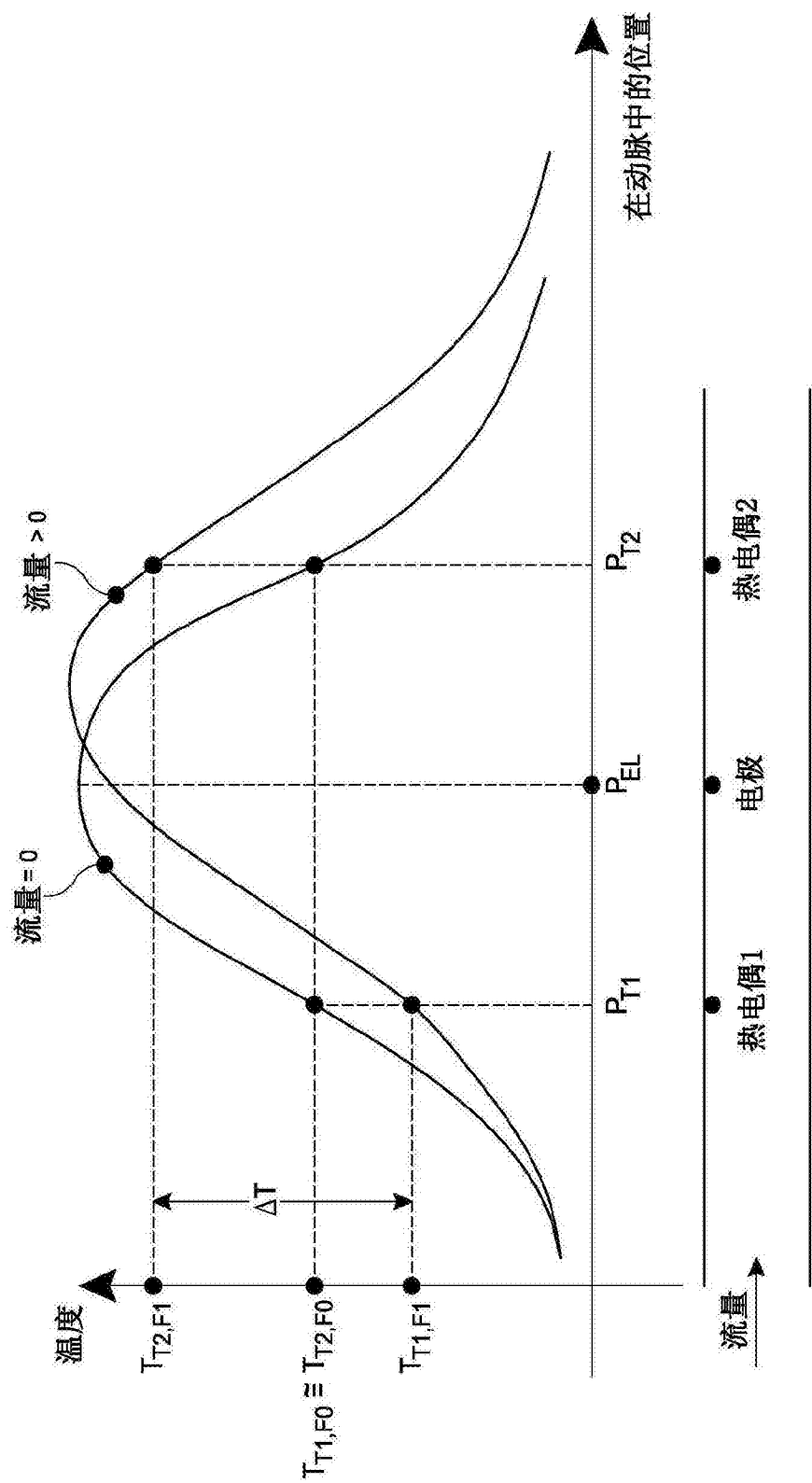


图80

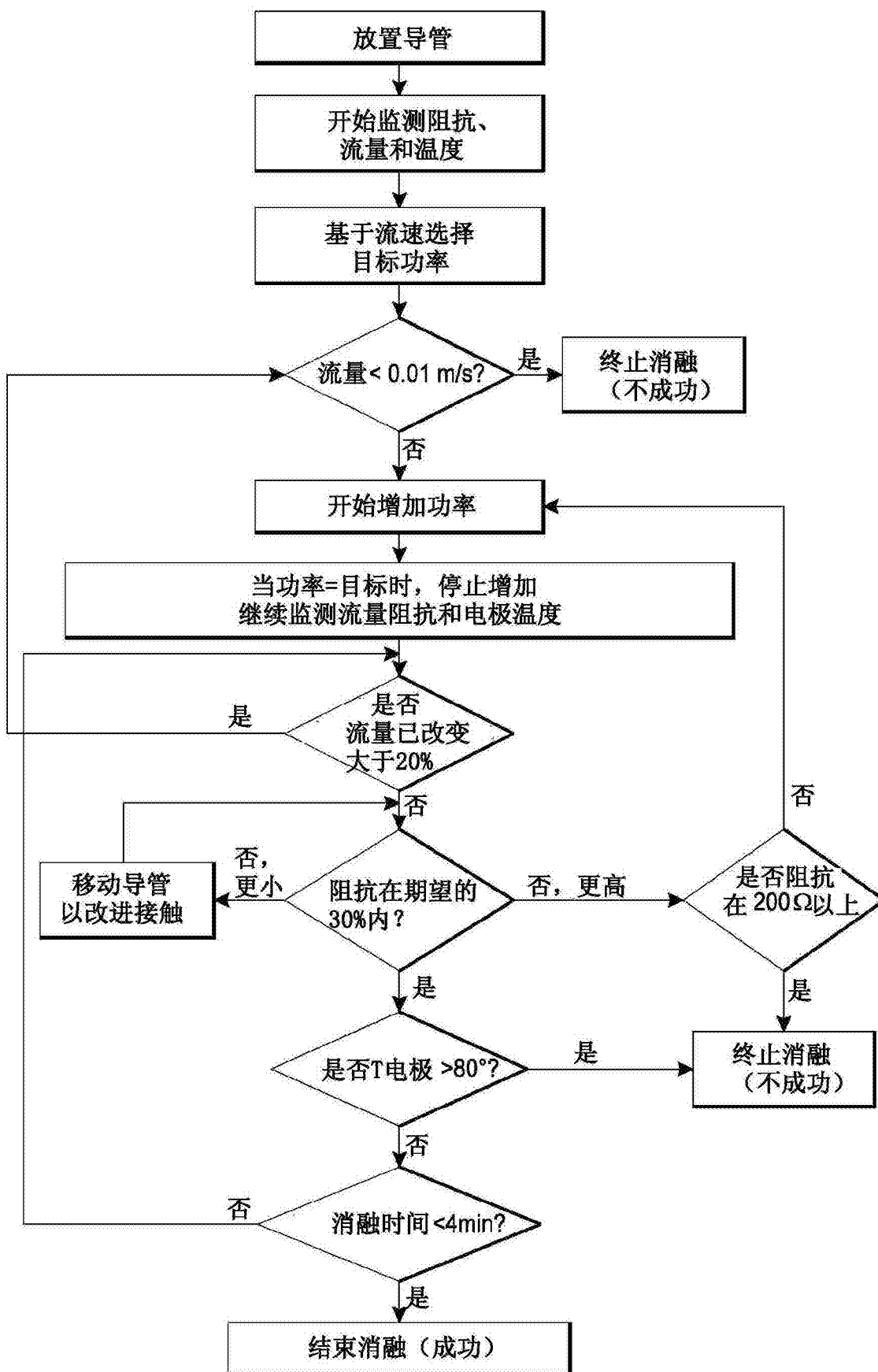


图81

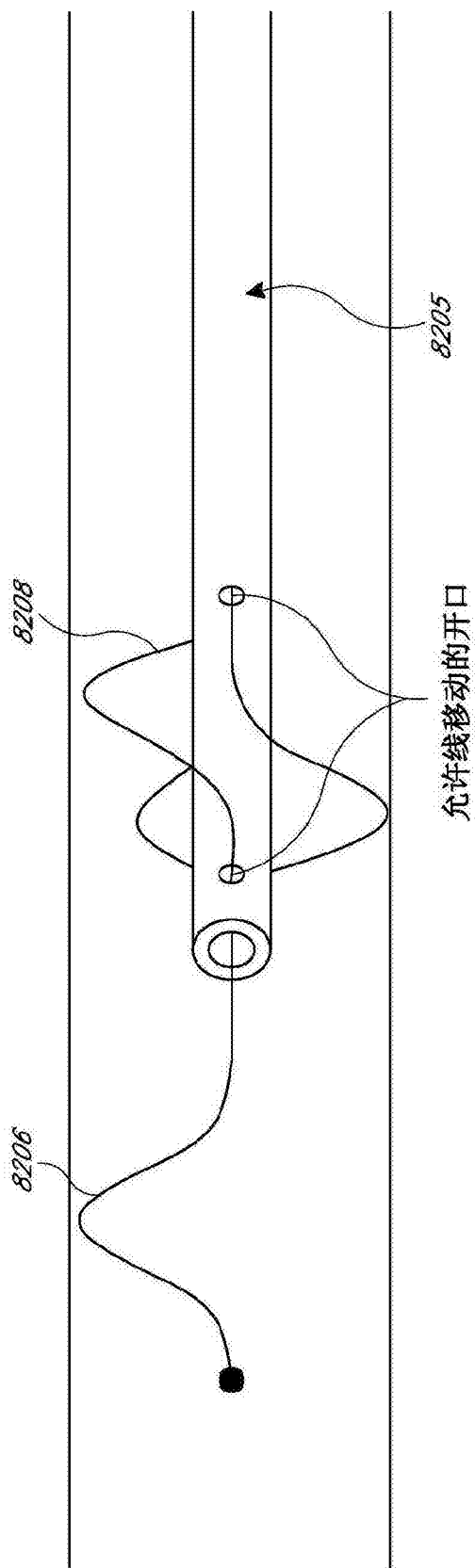


图82A

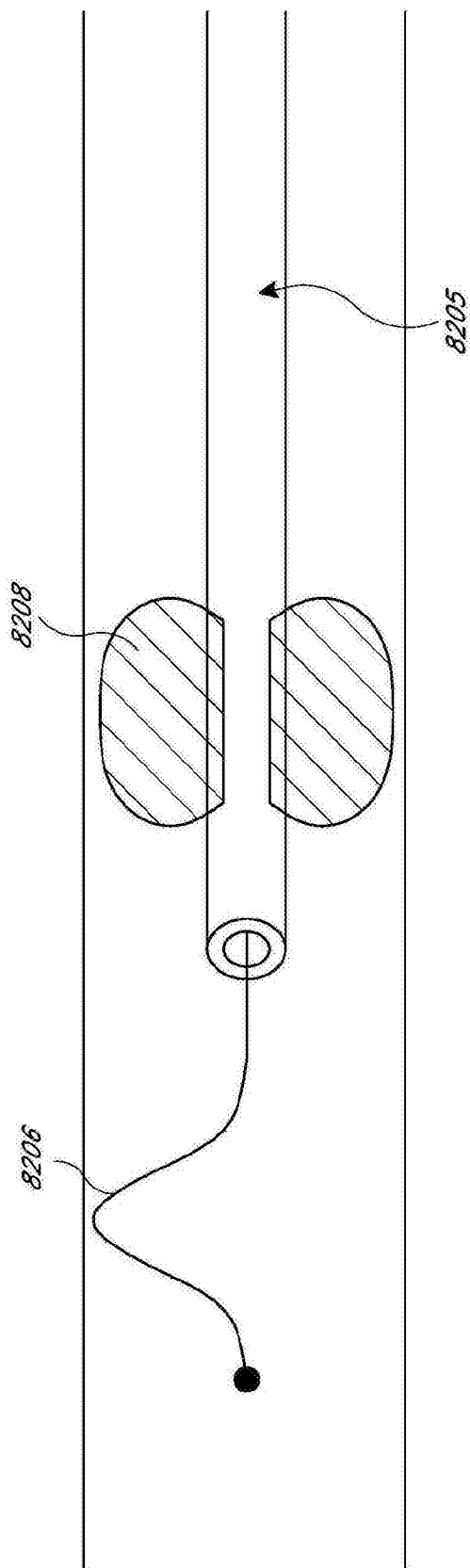


图82B

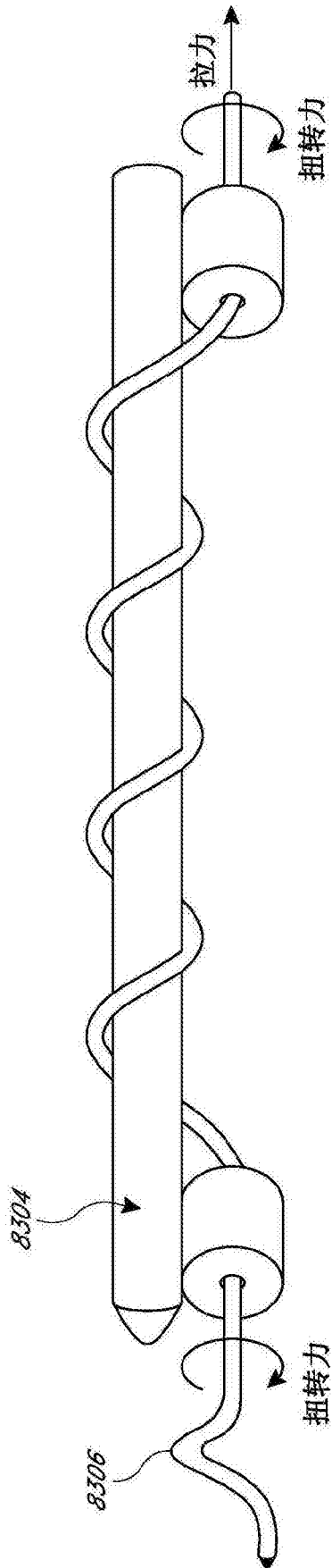


图83

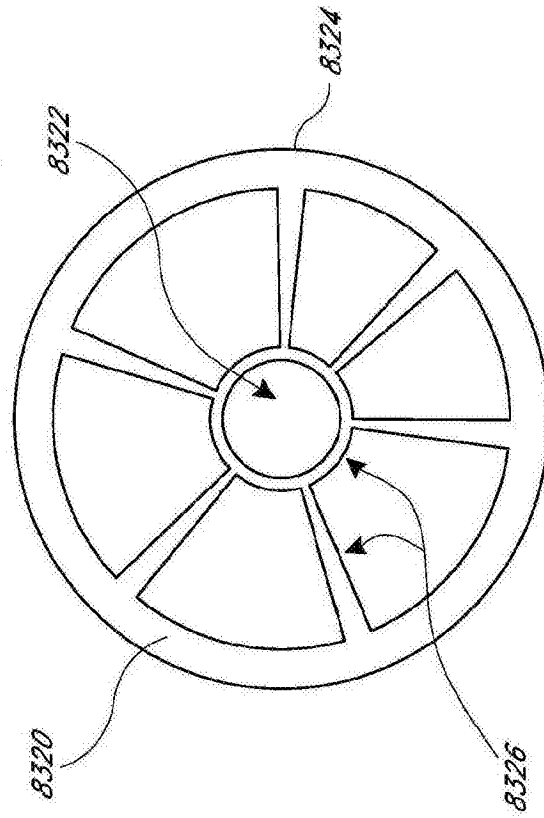


图84

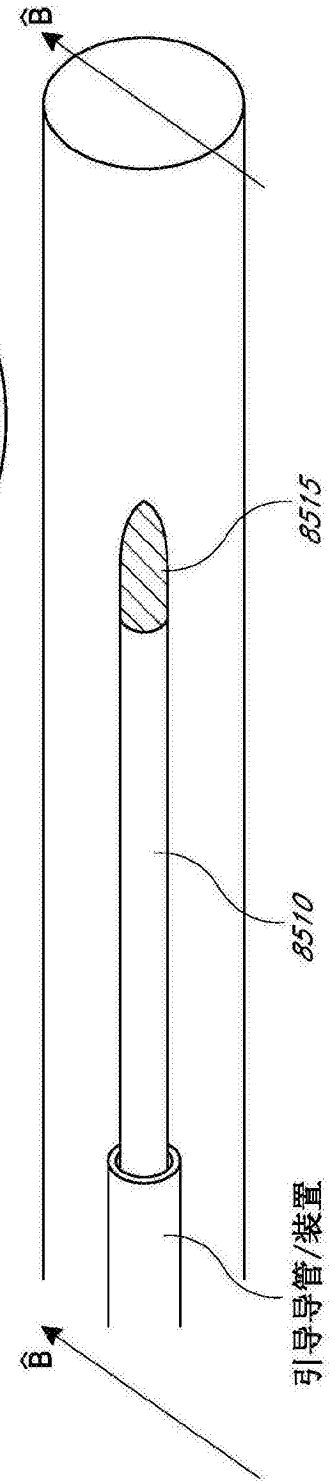


图85A

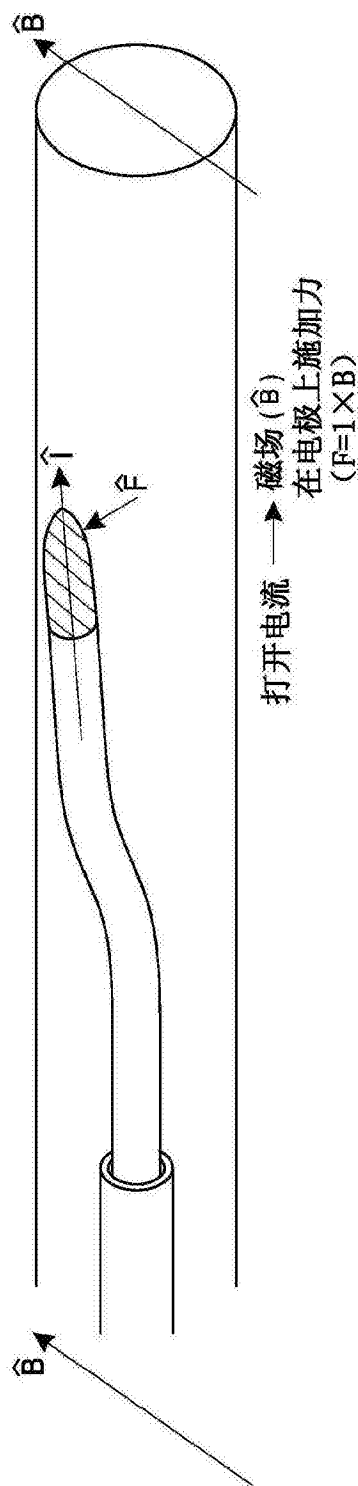


图85B

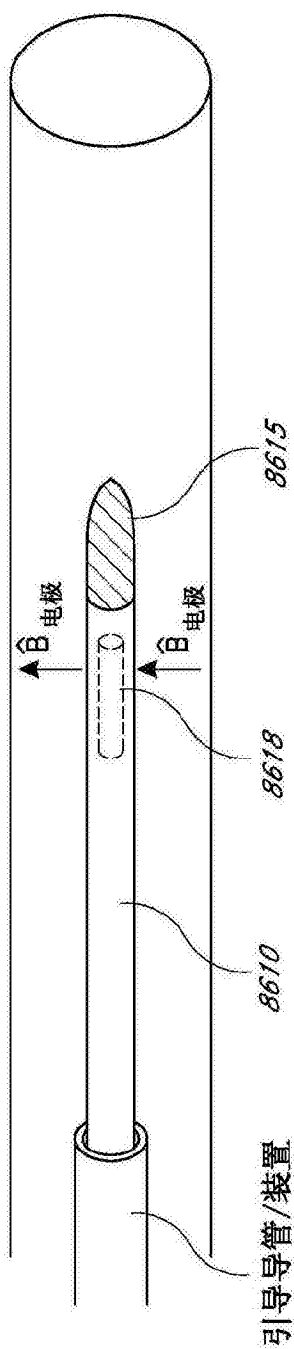


图86A

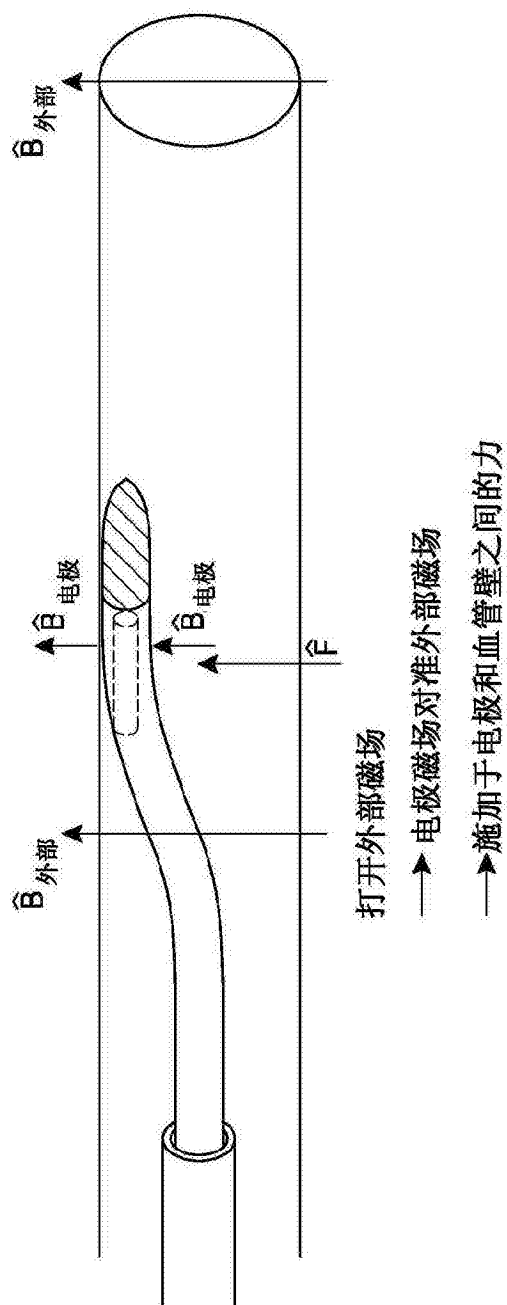


图86B

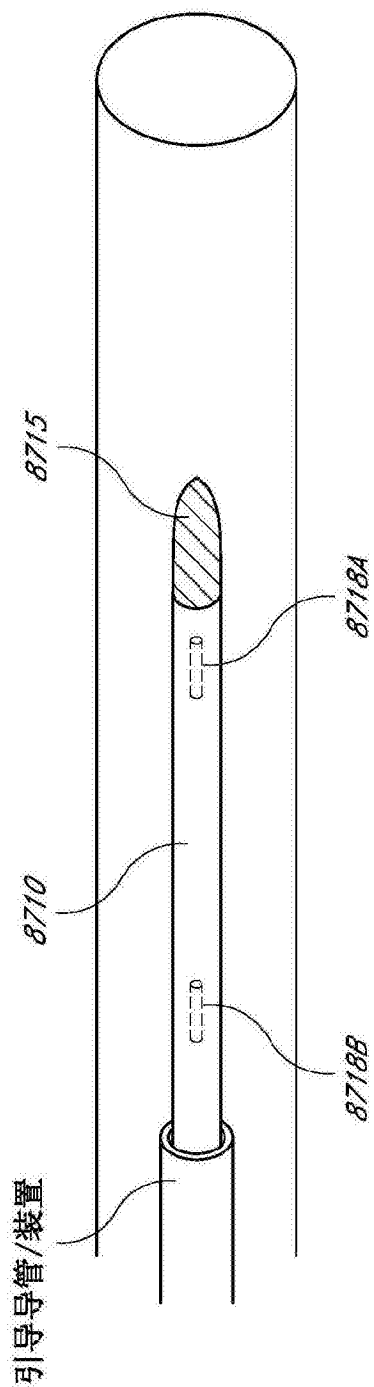


图87A

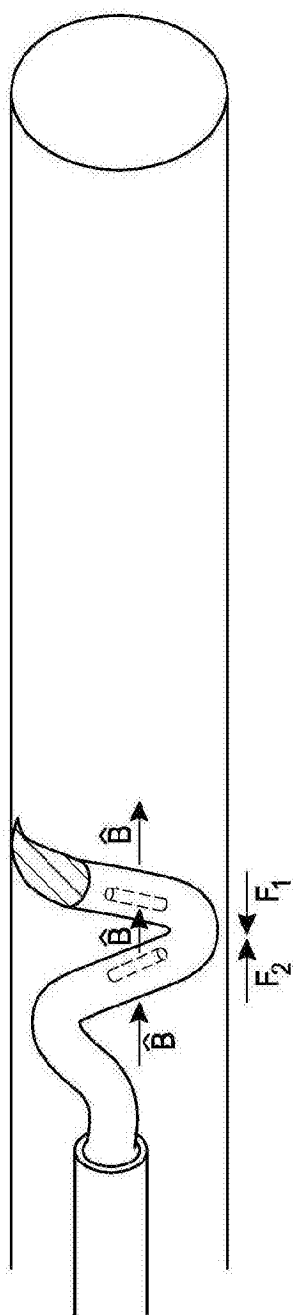


图87B

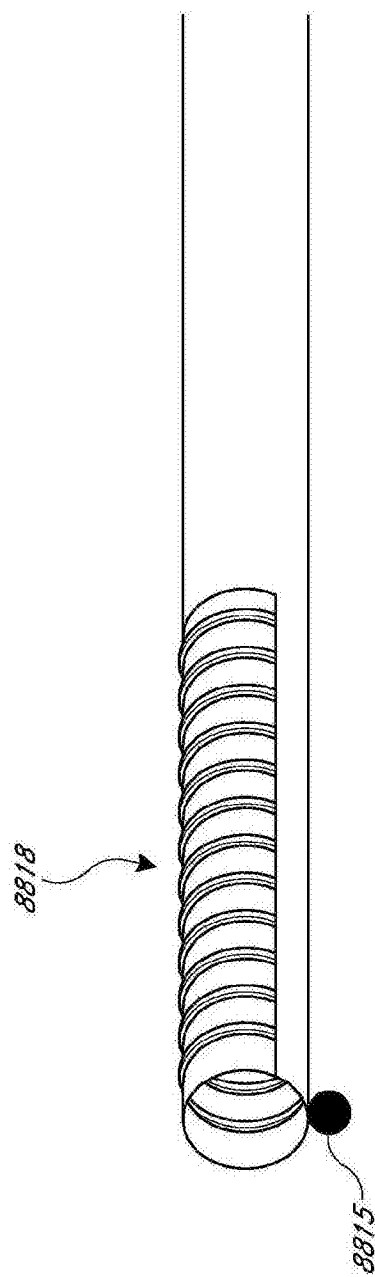


图88A

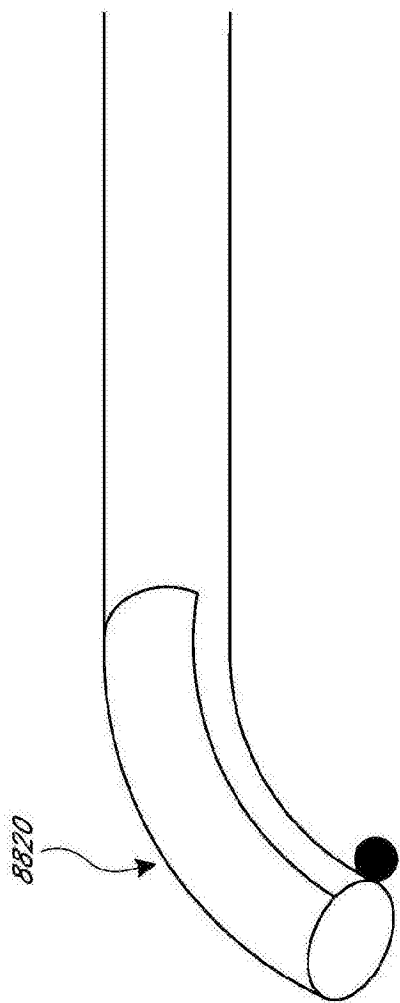


图88B

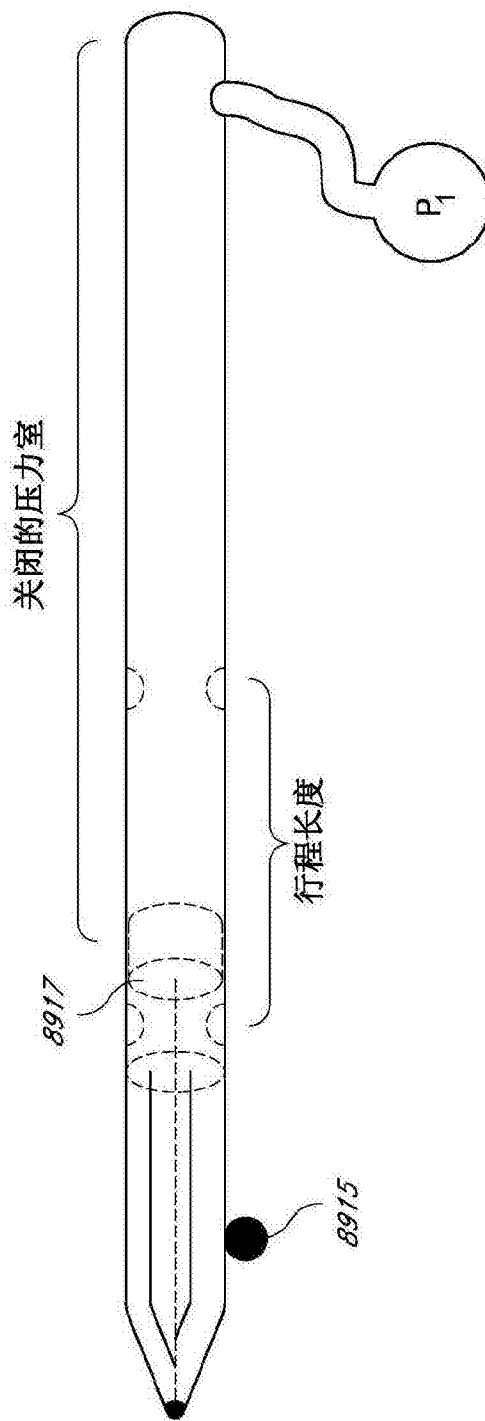


图89A

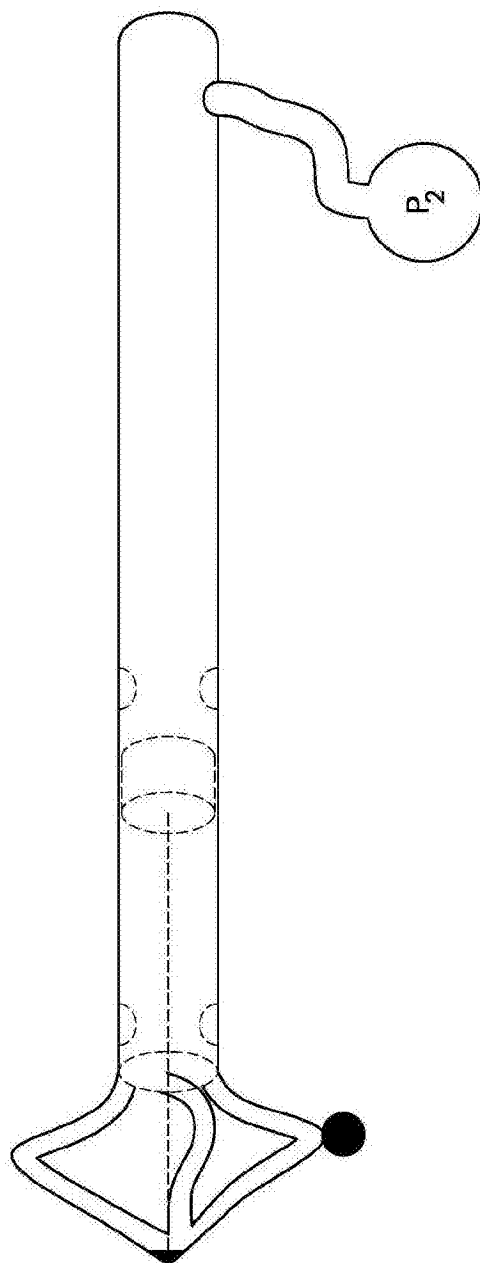


图89B

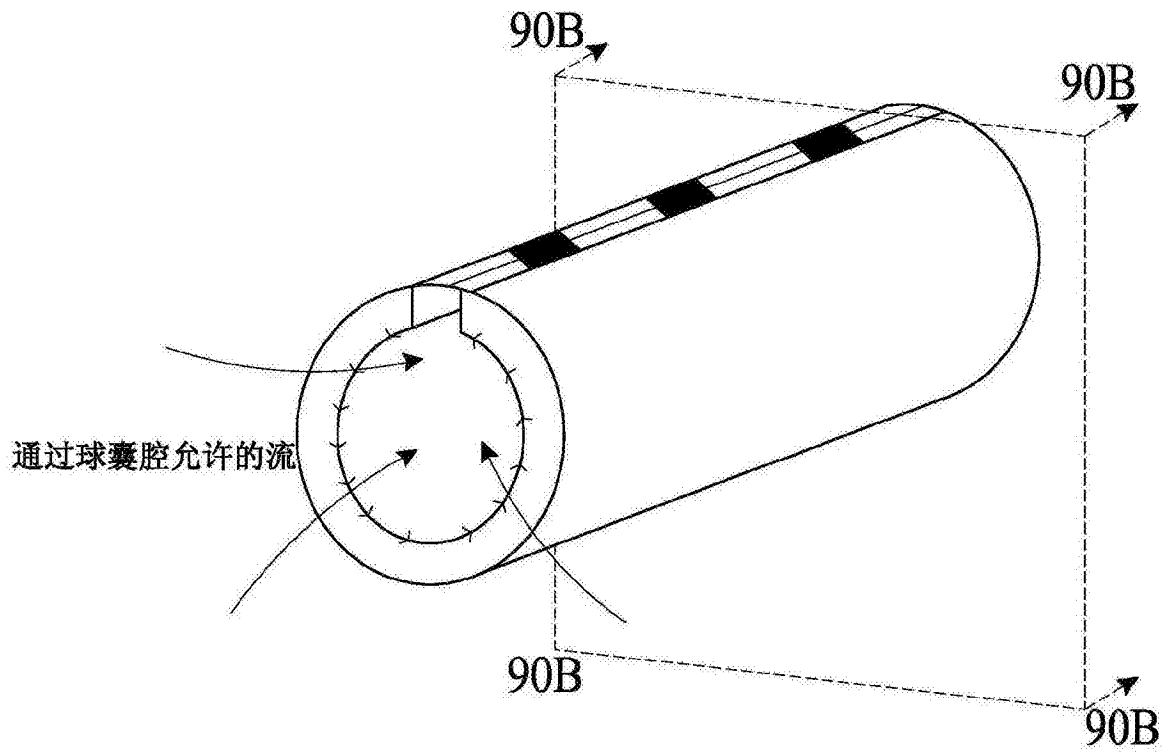


图90A

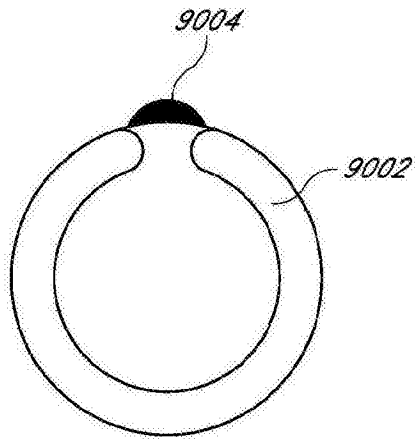


图90B

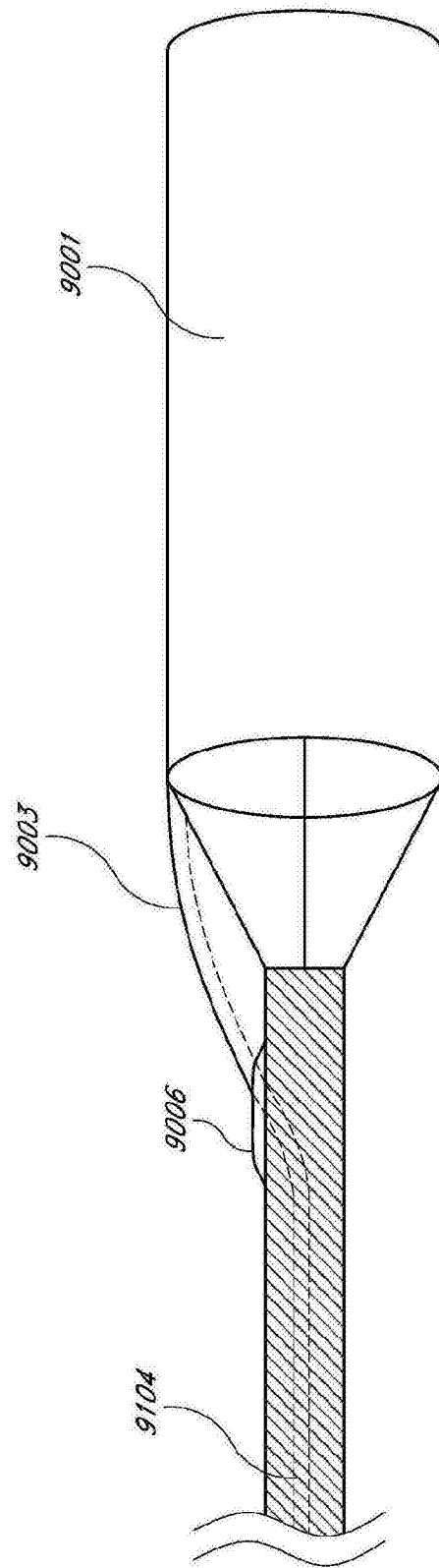


图91

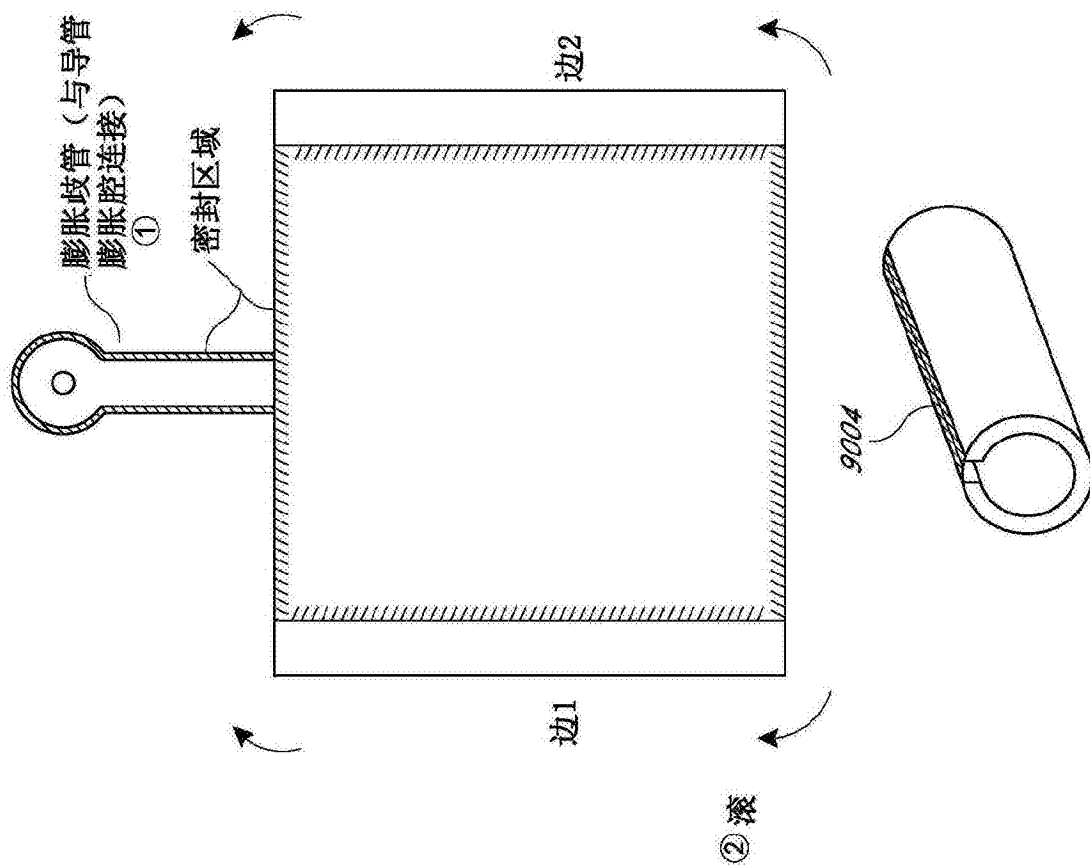


图92A

Flextronics (挠性电极) 带

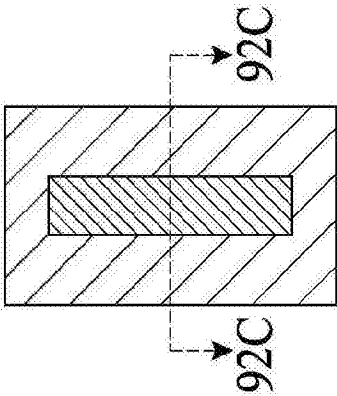


图92B

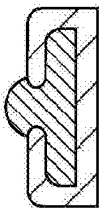


图92C

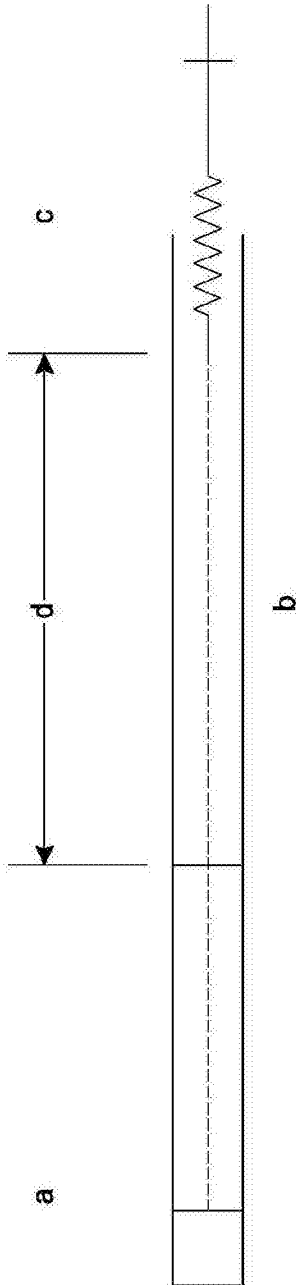


图93

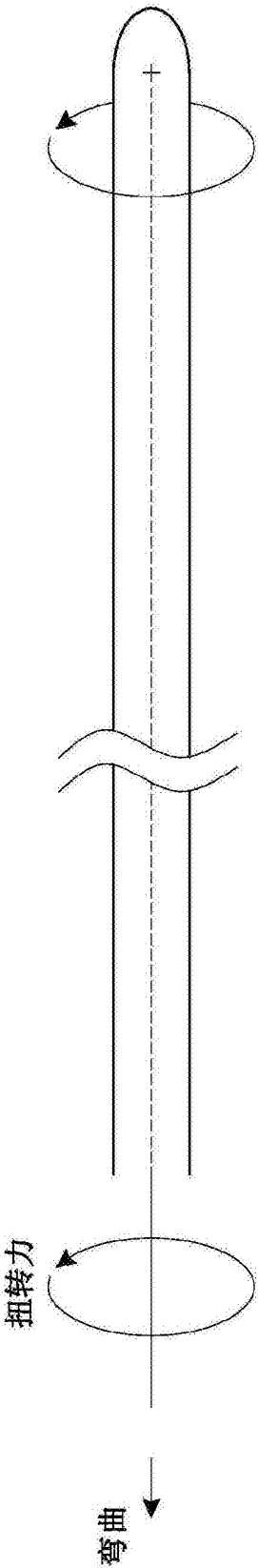


图94

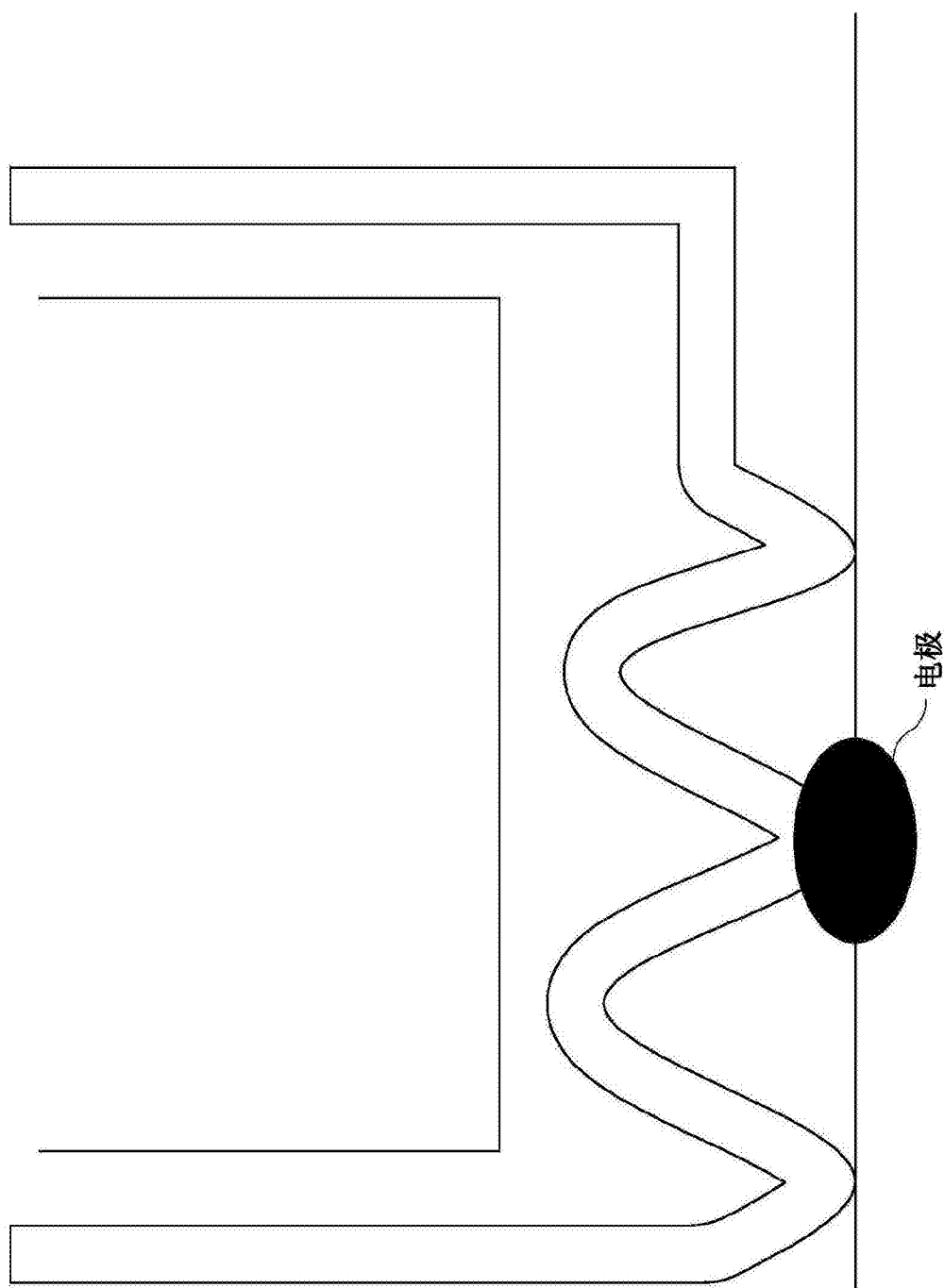


图95

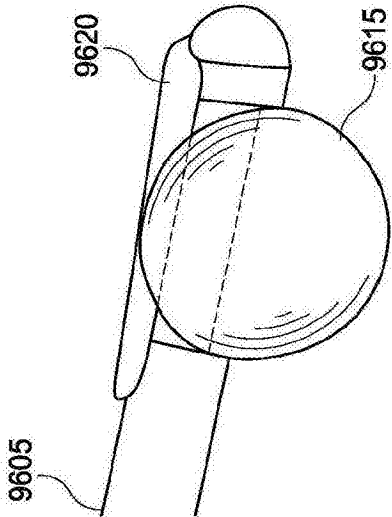


图96A

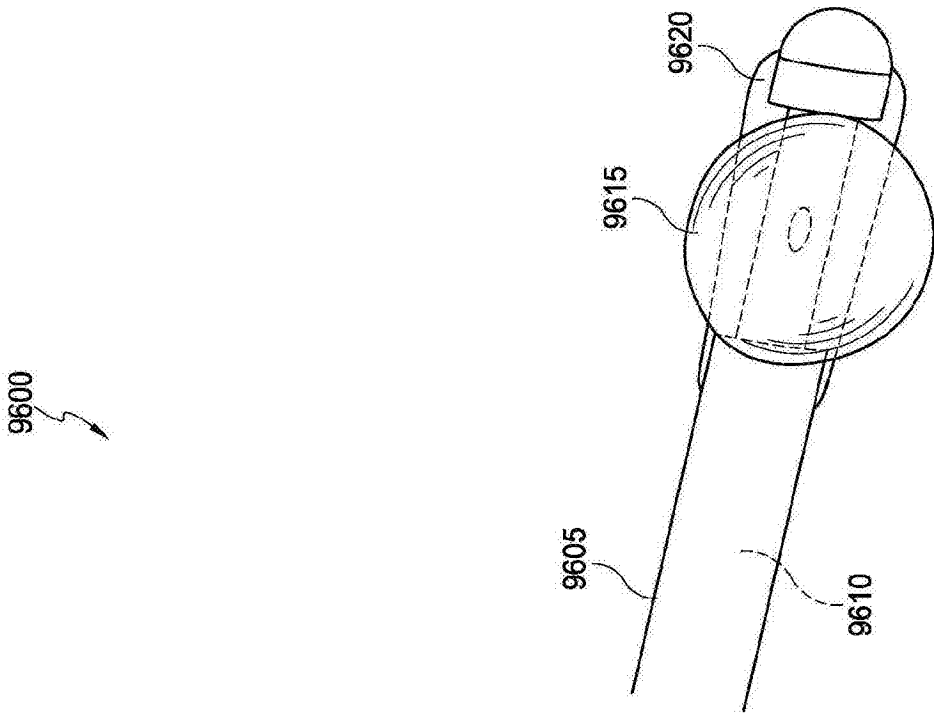


图96B

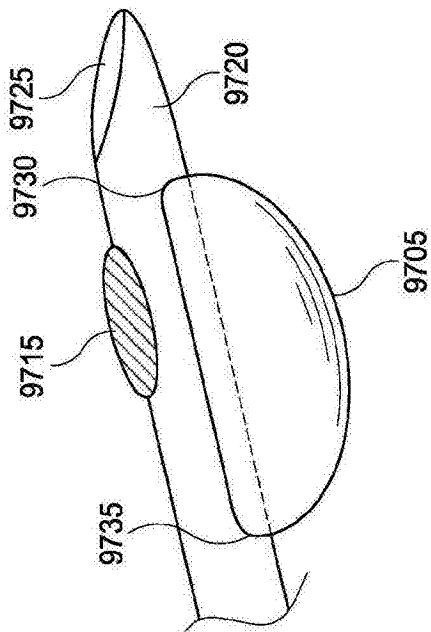


图97A

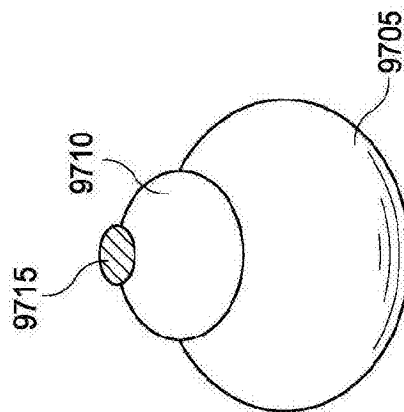


图97B

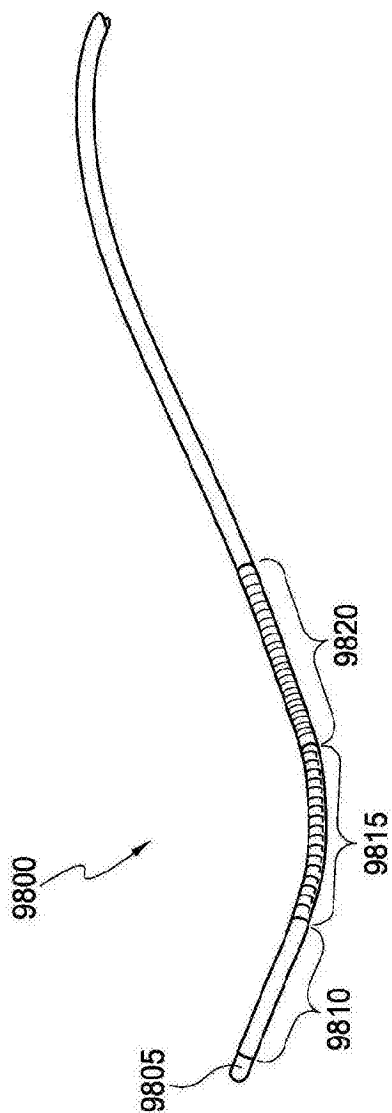


图98A

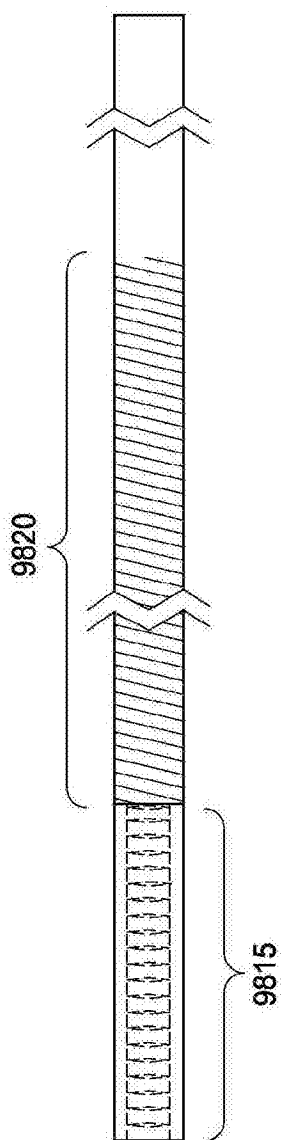


图98B

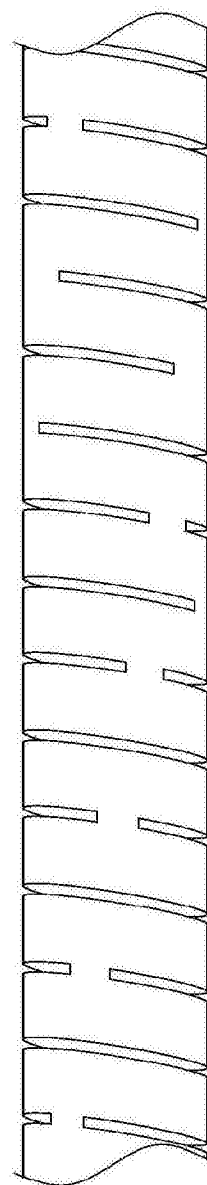


图98C

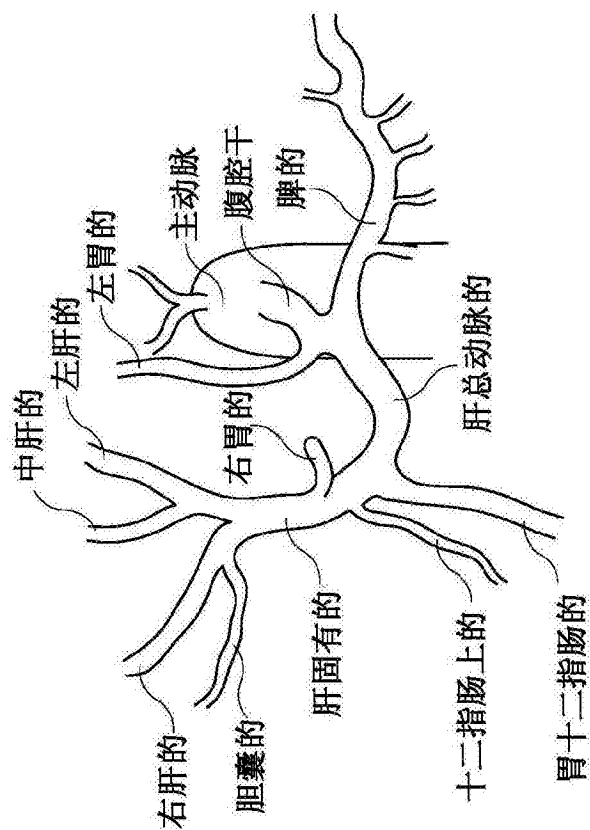


图99

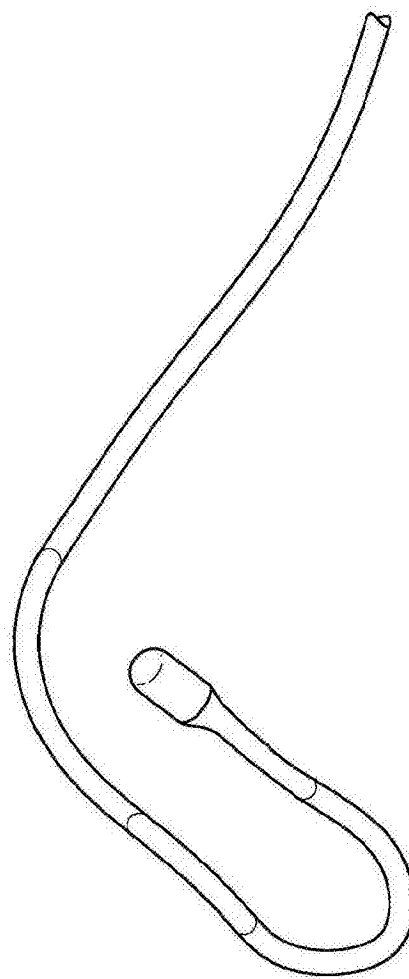


图100

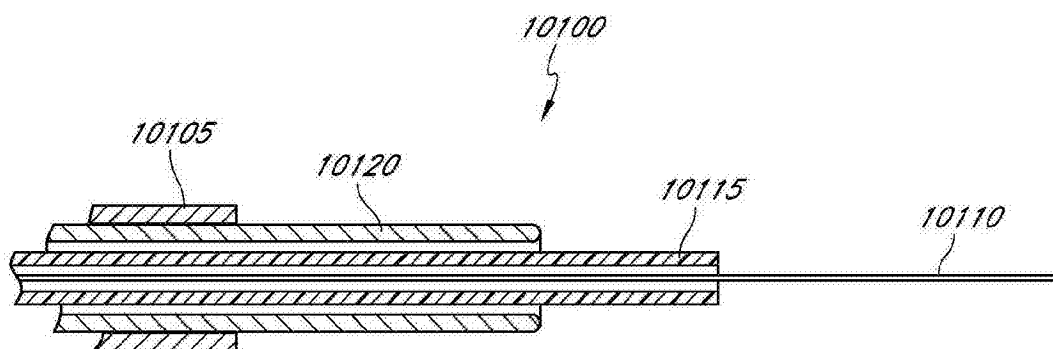


图101

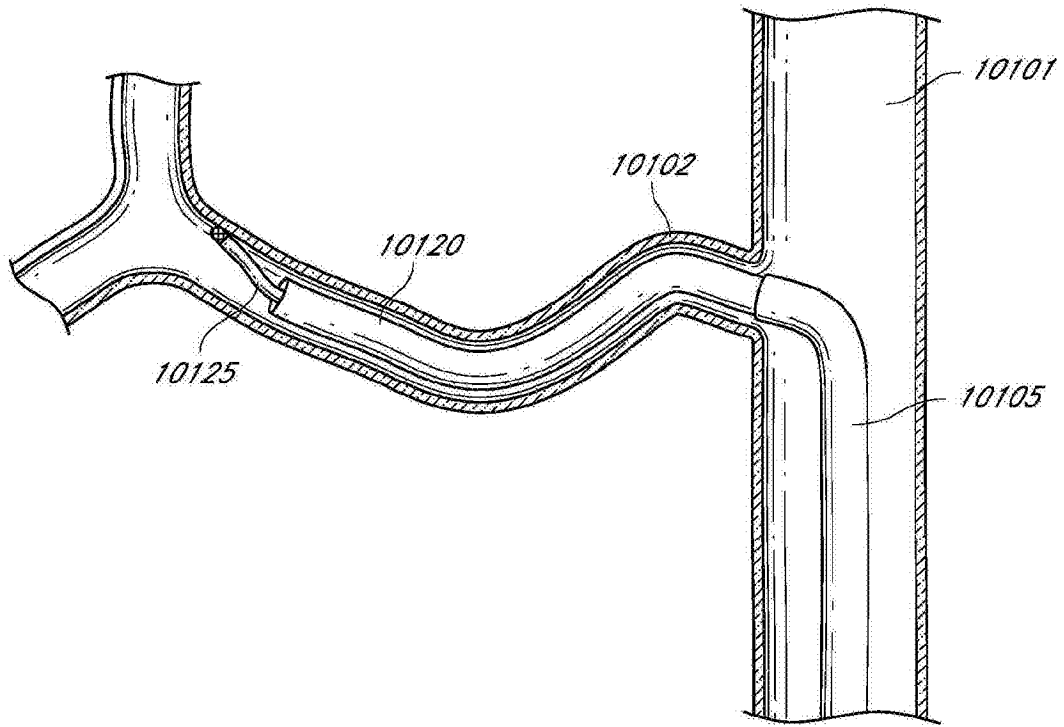


图102

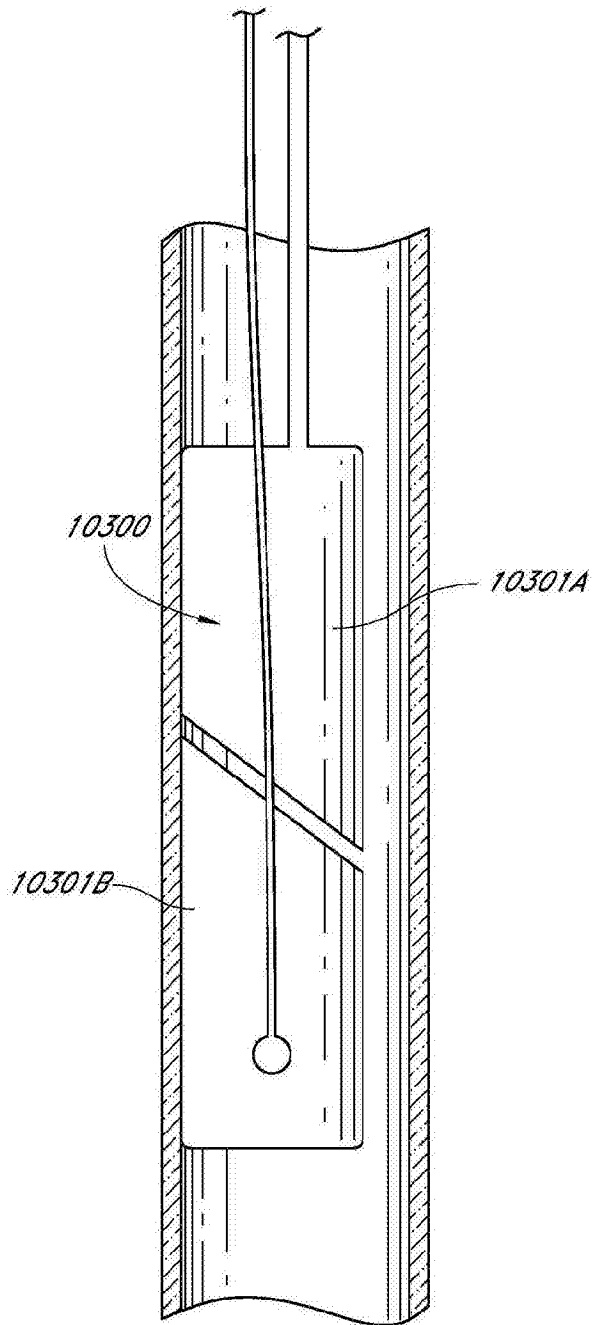


图103A

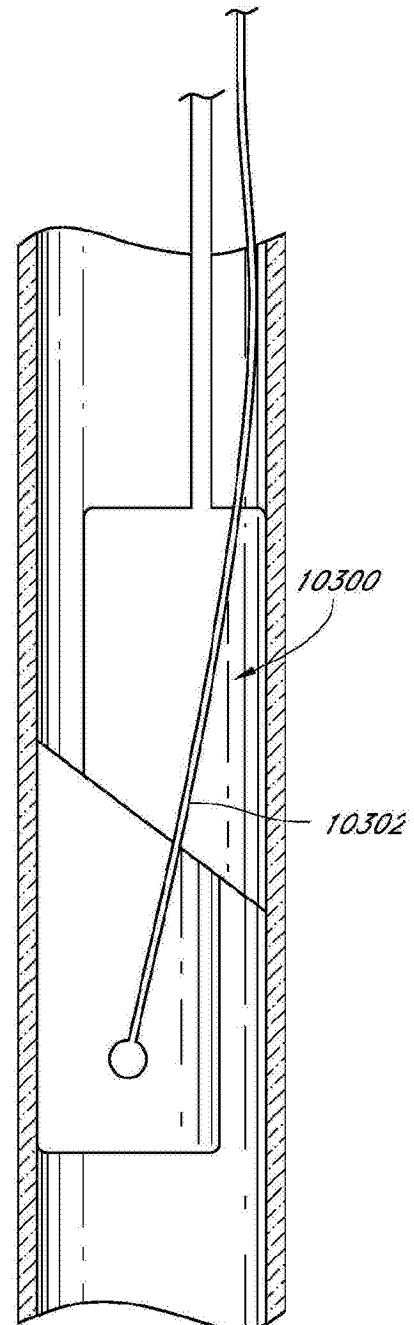


图103B

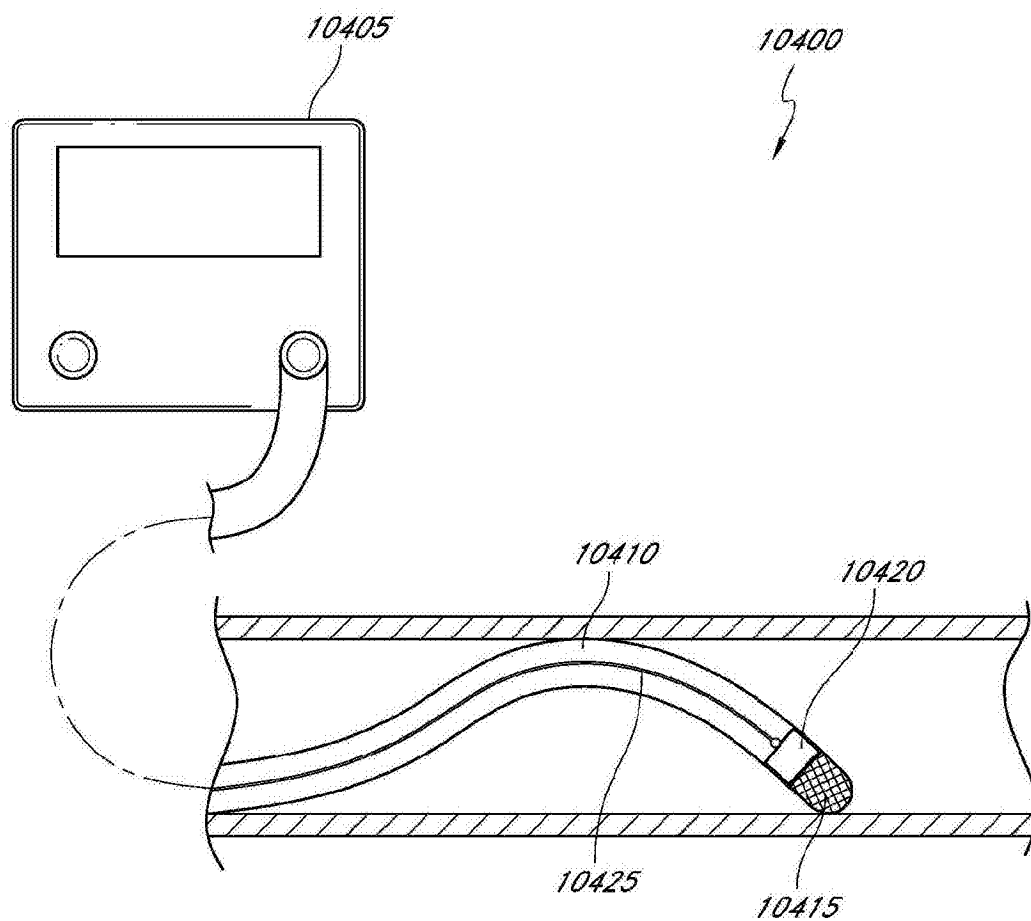


图104

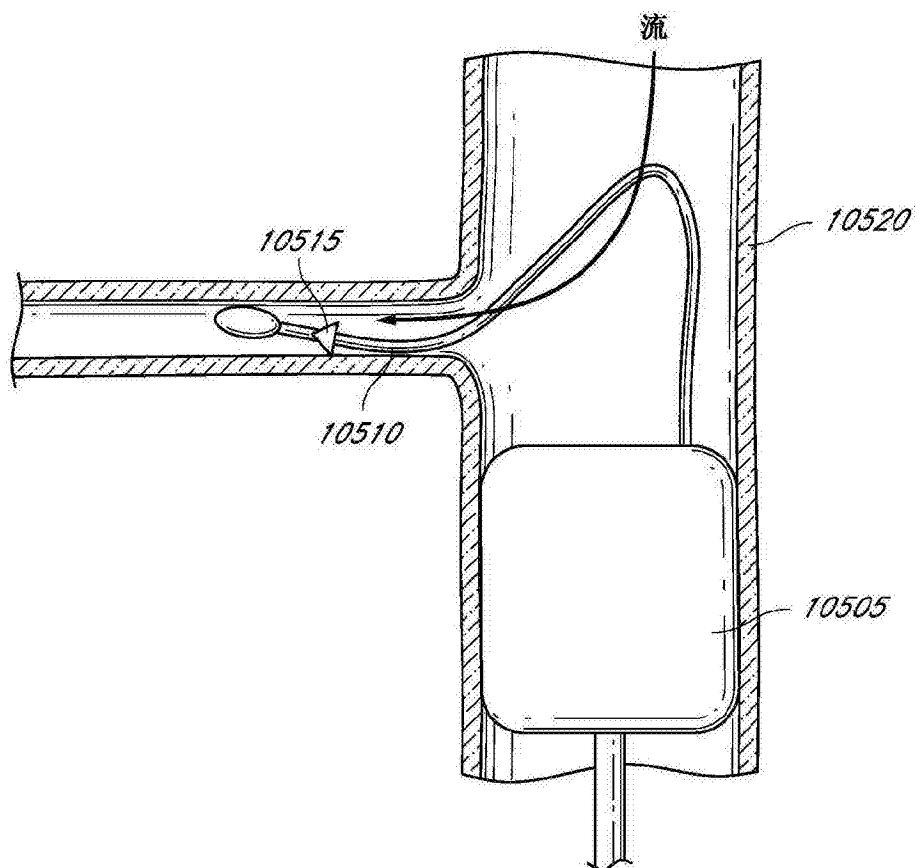


图105A

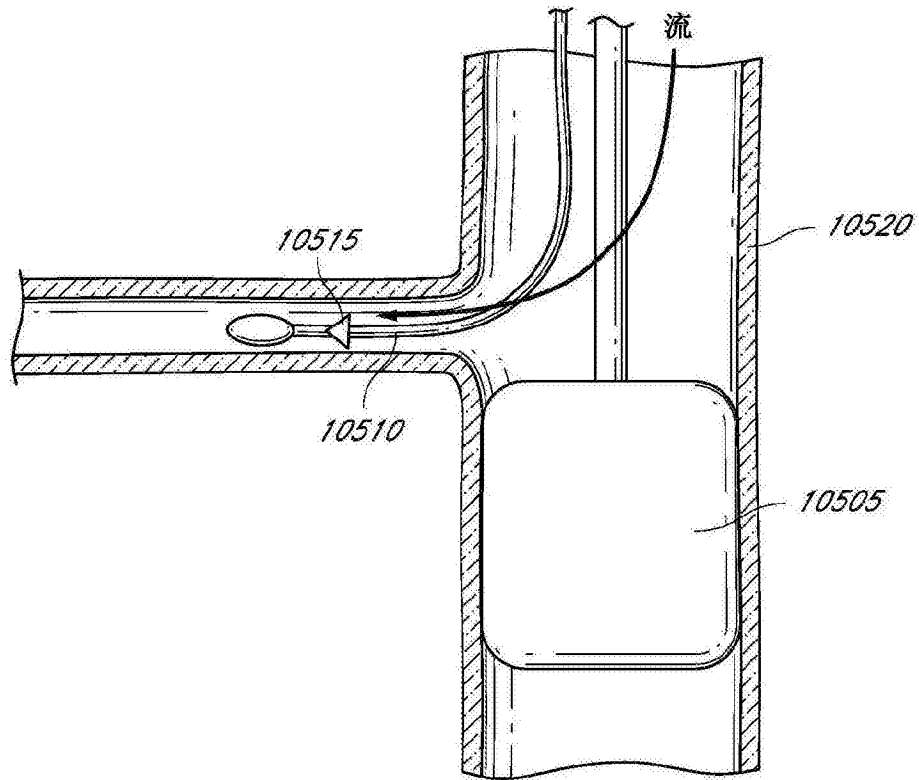


图105B

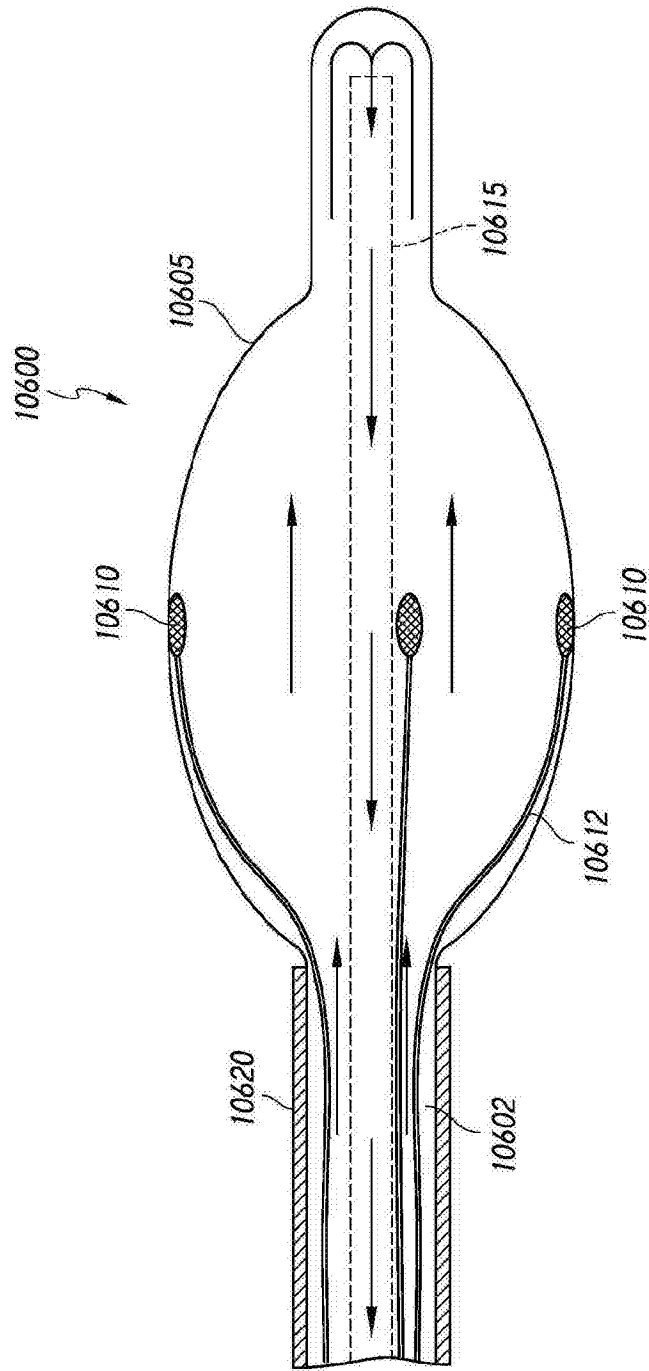


图106

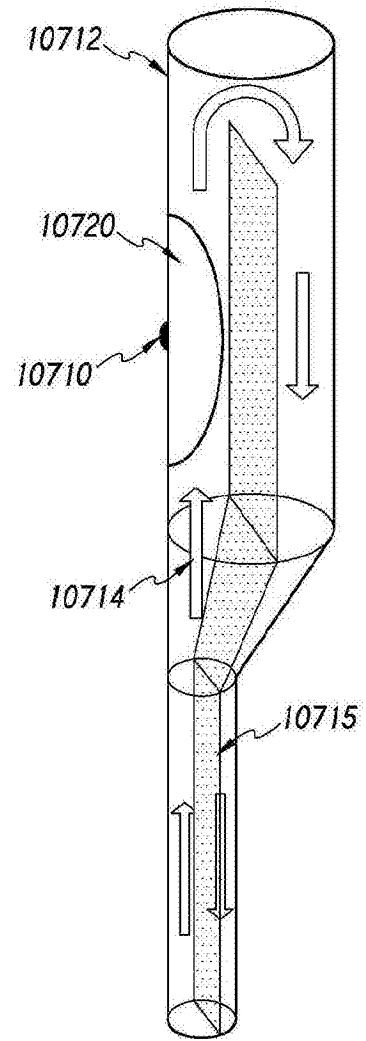


图107A

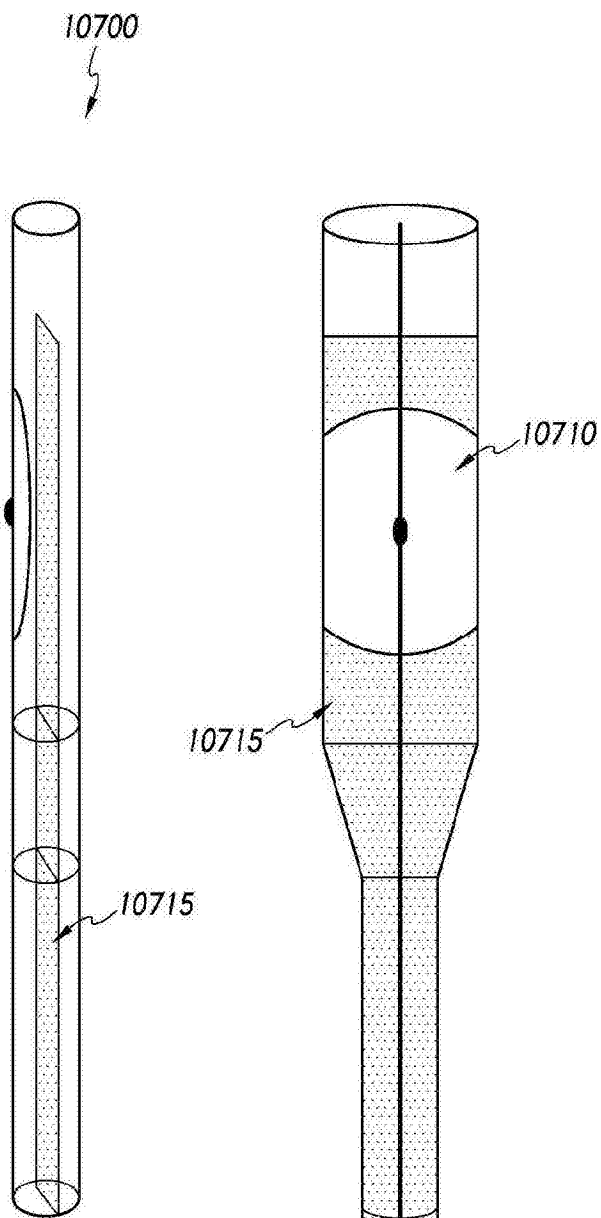


图107B

图107C

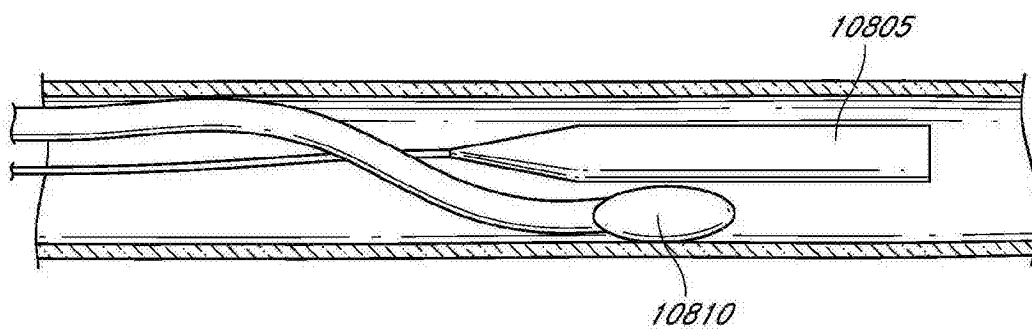


图108A

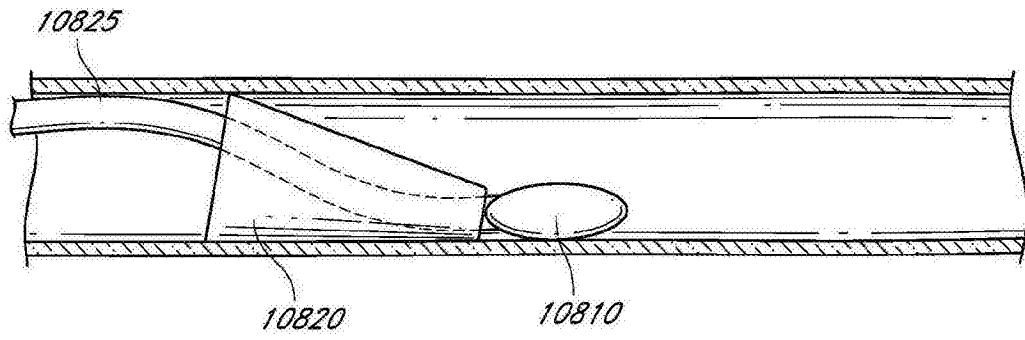


图108B

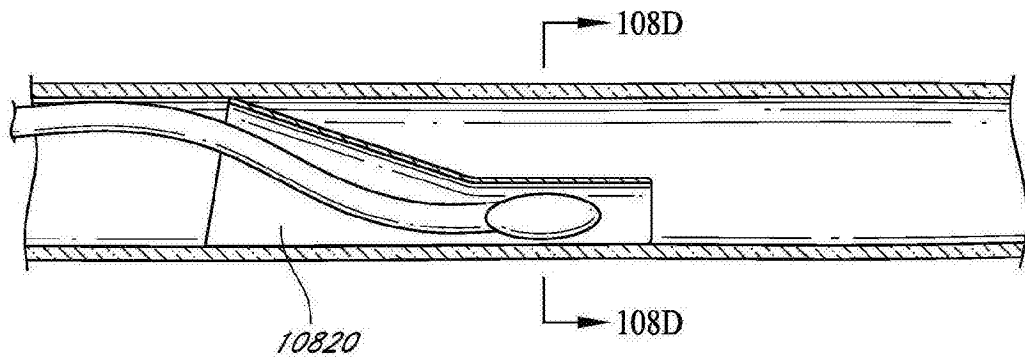


图108C

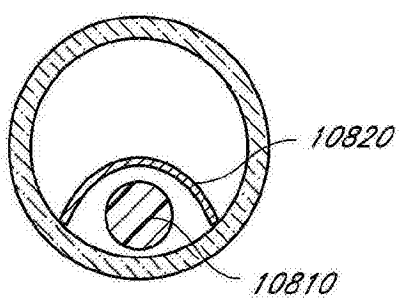


图108D

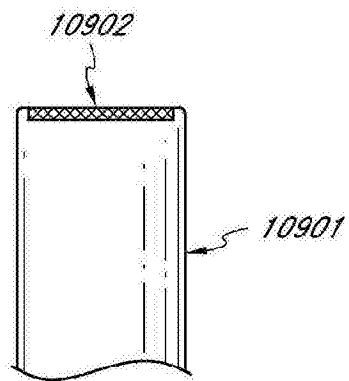


图109A

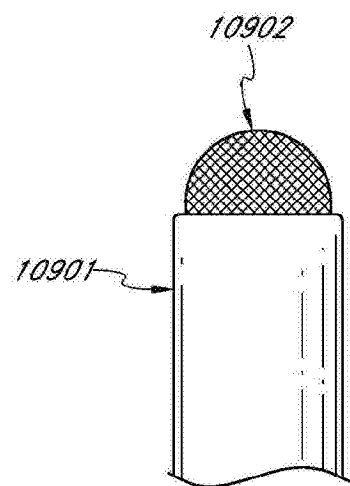


图109B

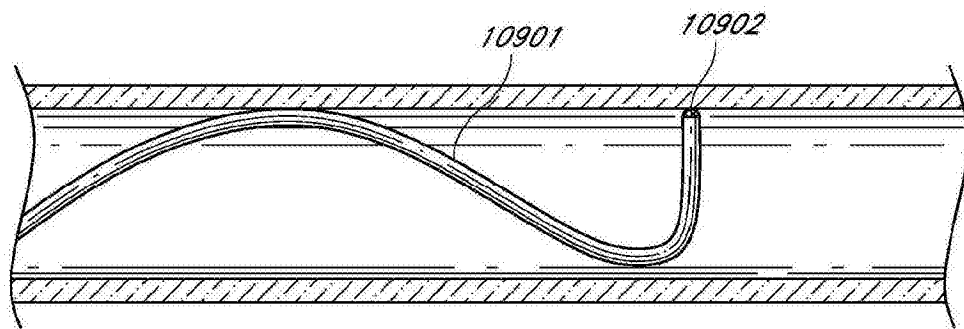


图109C

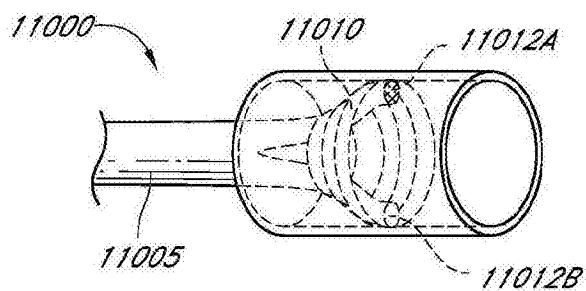


图110A

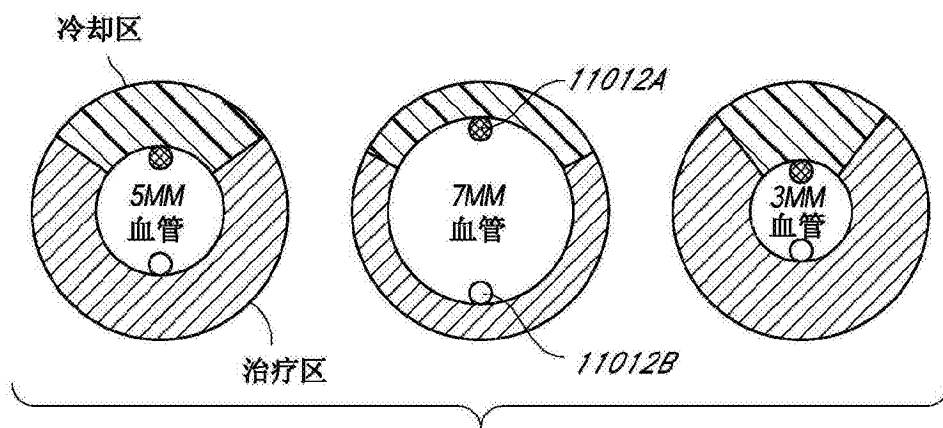


图110B

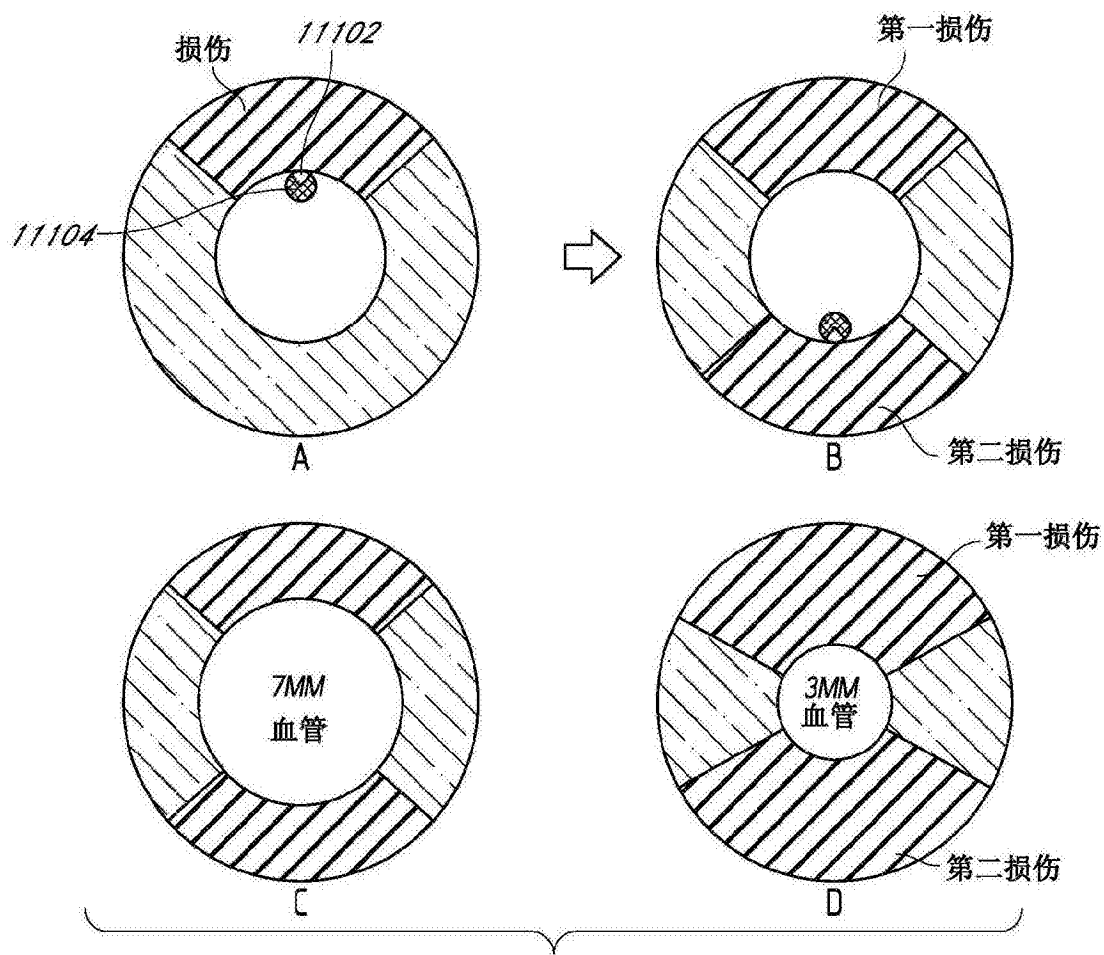


图111

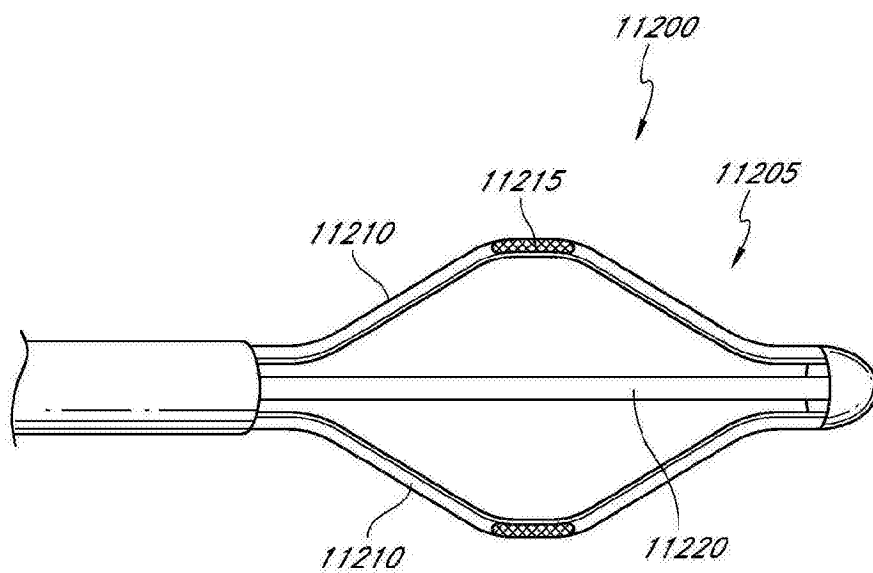


图112

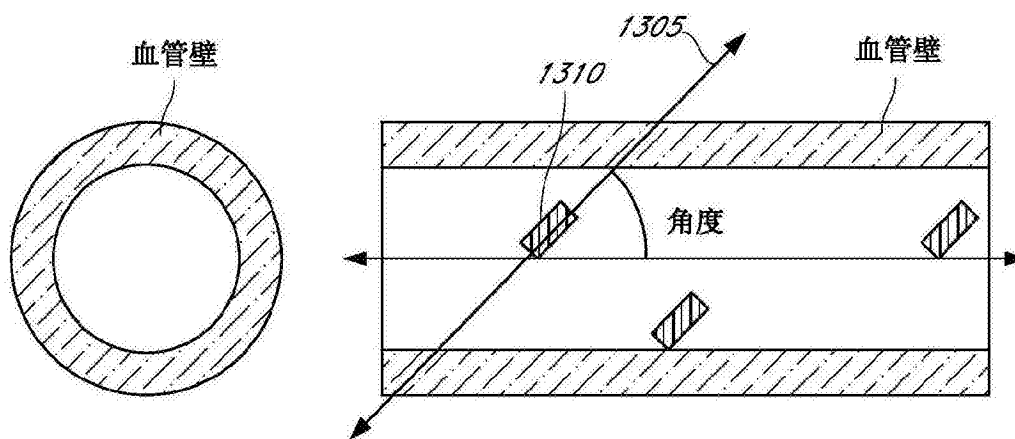


图113

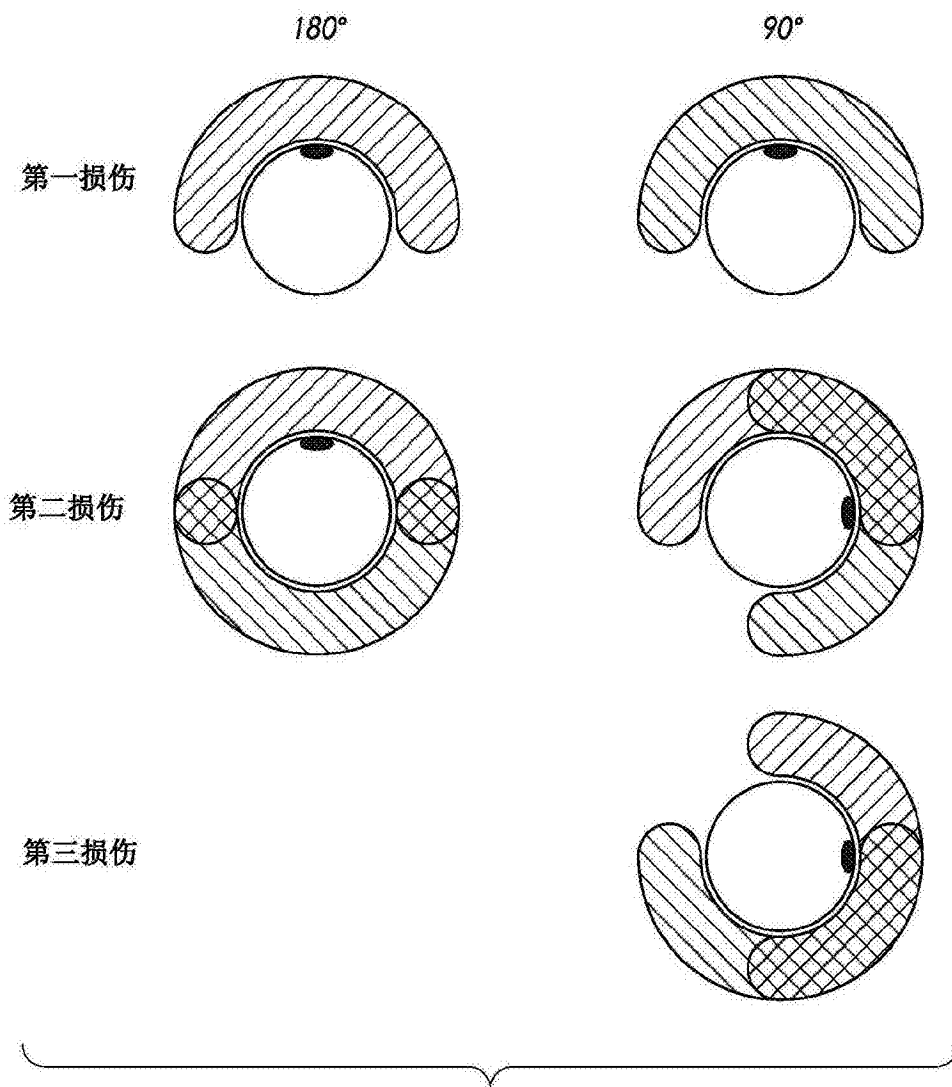


图114

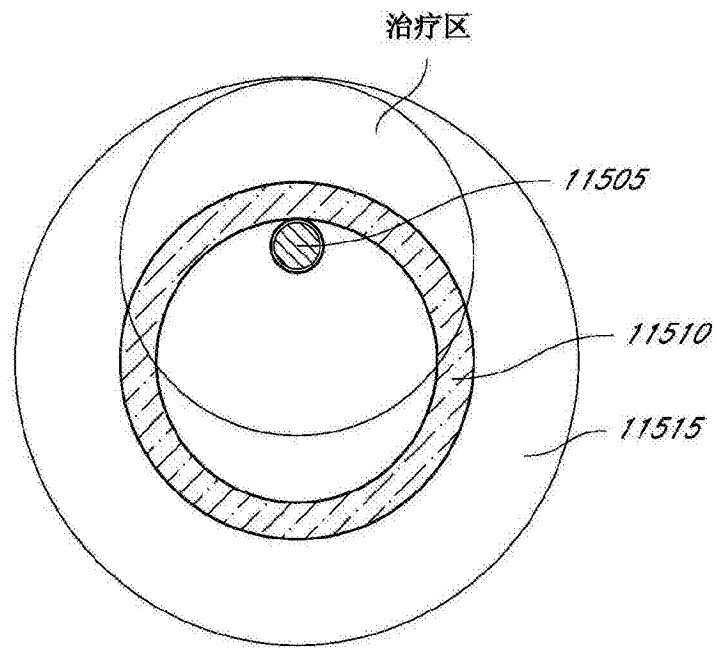


图115A

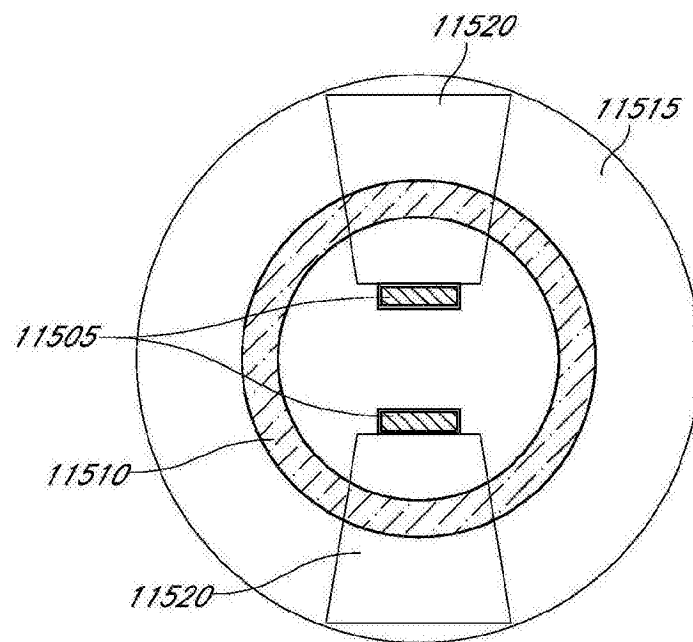


图115B