



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101426551 B

(45) 授权公告日 2016.01.20

(21) 申请号 200680050078.8

(22) 申请日 2006.12.21

(30) 优先权数据

60/813,589 2005.12.29 US

11/363,867 2006.02.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008.06.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2006/048822 2006.12.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/078997 EN 2007.07.12

(73) 专利权人 美敦力 AF 卢森堡公司

地址 卢森堡卢森堡

(72) 发明人 丹尼斯·德马瑞斯

本杰明·J·克拉克

尼古拉斯·扎德诺 埃里克·泰

汉森·吉福特·III

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 王新华

(51) Int. Cl.

A61N 1/32(2006.01)

(56) 对比文件

US 2003216792 A1, 2003.11.20, 摘要, 图
3-6, 13-15、第 9, 51, 62, 64, 65, 89, 90-92, 95-97,
117, 119 段.

US 6328699 B1, 2001.12.11, 全文.

US 6522926 B1, 2003.02.18, 全文.

审查员 冯婷霆

权利要求书1页 说明书14页 附图17页

(54) 发明名称

通过血管内到外用于脉冲电场神经调控的方法和装置

(57) 摘要

方法和装置提供用于通过血管内到外方法用于脉冲电场调控, 例如以完成不可逆电穿孔或电融合、坏疽与 / 或引起细胞凋亡、基因表达的改变、细胞因子上调的变化和目标神经纤维的其它状况。在一些实施例中, 该 ITEV PEF 系统包括血管内导管, 一个或多个电极配置用于血管内到外放置, 穿过患者的血管与目标神经纤维接近。在 PEF 传送前, 通过电极从血管内位置经过到血管外位置, 相对于一个或多个电极仅位于血管内的血管内 PEF 系统, 可以减小经由电极传送、实现期望神经调控所需的施加电压或能量的幅度。本发明的方法和装置例如可用于调控有助于肾功能的一个或多个目标神经纤维。

1. 一种用于电场神经调控的装置,所述装置包括:
电场发生器;
伸长元件,配置以在患者的血管结构内运动;
多个电极,每个电极具有:配置以穿过血管结构壁的血管外部分以及与伸长元件相关的血管内部分,其中:每个电极被电联接到电场发生器;和
联接至所述多个电极的可扩张元件,其中:所述可扩张元件被配置以从其中每个电极的血管外部分在血管结构内的第一位置和其中每个电极的血管外部分位于血管外位置的
第二位置之间移动所述多个电极,用于电场的血管外传送,以调控有助于肾功能的一个以上目标神经纤维。
2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中:所述多个电极包括具有第一和第二电极的至少一个双极电极对,所述双极电极对被联接到电场发生器。
3. 根据权利要求 2 所述的装置,其中:第一电极和第二电极彼此纵向间隔开。
4. 根据权利要求 1 所述的装置,还包括外部接地垫,该外部接地垫沿患者的外部附于患者的皮肤并被联接到电场发生器作为回路电极,其中:每个电极的血管外部分被配置用于电场的单极血管外传送。
5. 根据权利要求 1 所述的装置,其中:每个电极的血管外部分包括穿孔元件,其被配置以在电极的血管外部分从第一位置到第二位置的运动期间,穿透血管结构的壁。
6. 根据权利要求 1 所述的装置,还包括输注药物,其中:所述装置被配置用于输注药物的血管外输注。
7. 根据权利要求 6 所述的装置,其中:所述输注药物包括神经调控改进输注药物或保护性输注药物。
8. 根据权利要求 1 所述的装置,其中:所述可扩张元件选自可膨胀气球、自扩展篮、机械扩张篮、或者自扩张笼中的一种或多种。
9. 根据权利要求 1 所述的装置,其中:每个电极配置成经由目标神经纤维的坏疽引起神经调控。
10. 根据权利要求 1 所述的装置,其中:第一电极和第二电极相对于患者的血管结构的圆周彼此角度对准。

通过血管内到外用于脉冲电场神经调控的方法和装置

通过参考合并

[0001] 在这个说明书中提及的所有发布和专利申请通过参照并入这里,如同每个单个发布或专利申请通过参照被具体和单独指示加入。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于神经调控的方法和装置。更具体地说,本发明涉及通过血管内到外方法用于取得脉冲电场神经调控的方法和装置。

背景技术

[0003] 充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 是一种心脏损伤并减小到身体器官的血流时出现的情况。如果血流充分减小,肾功能会损伤,导致体液留置、异常激素分泌和血管收缩加剧。这些结果增加了心脏的工作负荷,并且进一步减小了心脏经过肾和循环系统泵取血流的能力。

[0004] 逐渐减小的肾灌注被认为是维持 CHF 的向下螺旋的主要非心源性原因。此外,由这些生理变化引起的体液过载和相关临床症状导致另外的入院、差的生活质量和医疗系统的另外成本。

[0005] 除了它们在 CHF 发展中的作用,肾在慢性肾功能衰竭 (" CRF ")、终末期肾病 (" ESRD ")、高血压 (病理高血压) 和其它心脏 - 肾病的发展中起到重要作用。肾的功能能够分成三大类:过滤血液和排泄由身体新陈代谢产生的废物;调节盐、水、电解质和酸碱平衡;和分泌激素以保持重要器官血流。没有适合机能的肾,病人将遭受水置留、减小的尿流和血液和身体中废毒素的累积。这些情况由肾功能减弱或肾衰竭 (肾衰竭) 引起,并且被认为增加心脏工作负载。在 CHF 病人中,随着由于功能肾差,体液留置和血液毒素累积,肾衰竭将导致心脏进一步恶化。

[0006] 在动物模型中,心力衰竭情况导致肾异常高交感兴奋已成立。肾交感神经活动的增加导致为肾供血的血管收缩、肾血液流动减小、水和钠从身体排泄减小和肾素分泌物增加。例如通过去神经支配,减小交感肾神经活动可倒转这些过程。

[0007] 申请人先前已描述了通过将脉冲电场应用于有助于肾功能的神经纤维,治疗肾紊乱的方法和装置。例如参见 2005 年 5 月 13 日申请的共同未决美国专利申请序号第 11/129,765 号,和 2005 年 6 月 25 日申请的序号第 11/189,563 号,两者均通过参考整体并入这里。通过不可逆电穿孔或通过电融合,脉冲电场 (" PEF ") 可促使肾神经调控,例如去除神经支配。PEF 可从位于血管内、血管外、血管内到血管外或其组合的装置传送。如在这里使用的,电融合包括通过暴露于电场引起的相邻细胞的融合。为了电融合的目的,可采用多种方式取得目标相邻细胞之间的接触,例如包括通过介电电泳。在组织中,目标细胞可能已接触,从而有利于电融合。

[0008] 如在这里使用的,电穿孔和电通透是操纵细胞膜或细胞内装置的方法。例如,例如通过短、高压脉冲,通过引起经过细胞膜的足够电压,可增加细胞膜的多孔性。细胞膜的多

孔性范围（例如孔的尺寸和数目）和效应周期（例如暂时或永久）是多种变量的函数，诸如场强、脉冲宽度、任务循环、电场方位、细胞类型或尺寸和其它参数。

[0009] 当终止相对较低强度的电场或相对较短脉冲宽度（这里定义为“可逆电穿孔”）时，细胞膜孔将通常自发关闭。然而，每个细胞或细胞类型具有临界阈值，超过它，孔不会关闭，使得：孔形成不再可逆；这种结果被定义为“不可逆电穿透”、“不可逆击穿”或“不可逆损伤”。关于这一点，出现由高多孔性导致的细胞膜破裂与/或不可逆化学失衡。这种高多孔性能够是单个大孔与/或多个较小孔的结果。

[0010] 在一些患者中，当足以促使不可逆电穿孔的 PEF 应用于有助于肾神经功能的肾神经与/或其它神经纤维时，申请人相信：由 PEF 引起的去神经支配将导致尿输出增加、血浆肾素水平减小、组织（例如肾）与/或尿儿茶酚胺（例如降肾上腺素）减小、尿钠排泄增加与/或血压得到控制，这会防止或治疗 CHF、高血压、肾系统疾病和其它肾或心脏-肾异常。PEF 系统能够用于调控输出或输入神经信号，以及输出和输入神经信号的组合。

[0011] 使用血管内 PEF 系统用于治疗肾紊乱的潜在挑战是不影响其它细胞地有选择地电穿孔目标细胞。例如，可能期望不可逆地电穿孔沿肾血管或接近肾血管传播的肾神经细胞，但可能不期望损坏组成血管的平滑肌肉细胞。因此，PEF 治疗的过度侵蚀过程可能持久地损坏肾血管，但 PEF 治疗的过度保守过程可能不会取得期望的肾神经调控。

[0012] 申请人先前已描述了用于监控组织电阻或传导性以确定脉冲电场治疗的效果的方法和装置，例如以确定电穿孔的范围与/或不可逆性的程度。例如参见申请人 2005 年 9 月 23 日申请的共同未决美国专利申请序号第 11/233,814 号，其通过参考整体并入这里。组织的脉冲电场穿孔导致组织电阻减小和组织传导性增加。如果引起的电穿孔是不可逆的，在脉冲电场停止时，组织电阻和传导性应近似基线水平。然而，如果电穿孔是可逆的，在终止脉冲电场时，电阻和传导性变化应不变。因此，监控目标与/非目标组织的电阻或传导率可用于确定电穿孔的发作和确定电穿孔的类型或程度。此外，监控数据可用于一个或多个手动或自动反馈环以控制电穿孔。

[0013] 不管是否使用监控技术，为调控目标神经纤维，在目标神经纤维附近建立充分幅度的电场所需的从血管内 PEF 系统施加的能量或电压可能是对诸如血管壁的平滑肌细胞的非目标组织引导持续损伤的幅度。因此，在特定患者中，利用不伴随引起对非目标组织损伤的一些血管内 PEF 系统，可以无法实现例如肾去神经支配的期望治疗结果。因此，可能期望提供用于减小在目标组织中实现期望神经调控与/或对目标组织附近的充分幅度引起的电场提高定位所需施加能量或电压的方法和装置。

发明内容

[0014] 本发明提供了经血管内到外（“ITEV”）方法用于脉冲电场（“PEF”）调控的方法和装置，例如以完成不可逆电穿孔或电融合、坏疽与/或引起细胞凋亡、基因表达的改变、细胞因子上调的变化和目标神经纤维的其它状况。在一些实施例中，该 ITEV PEF 系统包括血管内导管，具有构造用于经过患者的血管内到外放置接近目标神经纤维的一个或多个电极。在 PEF 传送前，通过电极从血管内位置经过到血管外位置，相对于一个或多个电极仅位于血管内的血管内 PEF 系统，可以减小经由电极传送、实现期望神经调控所需的施加电压或能量的幅度。本发明的方法和装置例如可用于调控有助于肾功能的一个或多个神经

纤维。

[0015] 根据期望,脉冲电场参数可改变并按任何组合进行组合。这种参数可包括但不限于电压、场强、脉冲宽度、脉冲周期、脉冲形状、脉冲数目与 / 或脉冲之间的间隔(例如,任务循环)等。例如,适合的场强能够高达约 10,000V/cm,并且适合的脉冲宽度能够长达 1 秒。脉冲波的适合形状例如包括 AC 波型、正弦波、余弦波、正弦和余弦波的组合、DC 波型、DC- 移动 AC 波型、RF 波型、方波、梯形波、指数衰减波或组合。该场包括至少一个脉冲,并且在许多应用中,场包括多个脉冲。适合的脉冲间隔例如包括小于约 10 秒的间隔。这些参数被作为适合的实例提供,绝不能认为是限制性的。

附图说明

[0016] 结合附图进行的下述详细描述,本发明的几个实施例将变得明显,其中:类似标号指类似部件,并且其中:

[0017] 图 1 是显示人肾解剖的示意图。

[0018] 图 2 是显示关于肾动脉的肾神经的位置的示意细节视图。

[0019] 图 3A 和 3B 是分别显示用于选择性的影响肾神经的电场的方位的示意侧和端视图。

[0020] 图 4A-4D 是显示经血管内到外方法用于脉冲电场神经调控的方法和装置的部分采用断面的示意侧视图,具有至少一个电极定位在血管外部的一对电极。

[0021] 图 5 是显示经血管内到外方法用于单极脉冲电场神经调节的方法和装置的部分采用断面的示意图。

[0022] 图 6A-6C 是显示图 5 的方法和装置的可选实施例的部分采用断面的示意侧视图,这些方法和装置包括具有位于血管外的第一电极和位于血管内的第二电极的双极电极对。

[0023] 图 7A 和 7B 是显示通过双极电极对用于脉冲电场神经调节的另外的方法和装置的部分采用断面的示意图,双极电极对包括位于血管外的至少一个第一电极和位于血管内的至少一个第二电极。

[0024] 图 8A-8C 是示意侧面视图和部分采用断面的示意侧视图,显示经血管内到外方法用于脉冲电场神经调控的方法和装置,具有每个电极对的两个电极定位在血管外部的至少一个双极电极对。

[0025] 图 9 是图 8 的方法和装置的可选实施例的部分采用断面的示意侧视图。

[0026] 图 10A-10F 是包括多对双极电极的图 9 的方法和装置的可选实施例的部分采用断面的示意侧视图。

[0027] 图 11A-11C 是图 10 的方法和装置的可选实施例的部分采用断面的示意侧视图,包括在血管外放置前,用于电极血管内传送的安全部件。

[0028] 图 12 是经血管内到外方法,通过位于血管外的至少一个角度对准、纵向间隔的双极电极对用于脉冲电场神经调节的方法和装置的部分采用断面的示意图。

[0029] 图 13A-13D 是沿图 12 的剖面线 A-A 的示意横截面视图,显示了通过多对角度对准、纵向间隔 ITEV 双极电极对用于目标神经纤维的圆周脉冲电场调控的方法和装置,每对位于不同的圆周位置。

[0030] 图 14A-14D 是示意侧面视图和部分采用断面的示意侧视图,显示了经血管内到

外方法通过位于血管外的电极用于脉冲电场神经调控的可选方法和装置。

[0031] 图 15A-15C 是经血管内到外方法通过位于血管外的电极用于脉冲电场神经调控的其它可选方法和装置的部分采用断面的示意侧视图,以及沿图 15A 的剖面线的横断面视图。

[0032] 图 16A 和 16B 是图 15 的方法和装置的可选实施例的示意侧视图。

[0033] 图 17A-17E 是经血管内到外方法通过位于血管外的电极的用于脉冲电场神经调节的其它方法和装置的部分采用断面的示意图。

[0034] 图 18A-18D 是图 17 的方法和装置的可选实施例的部分采用断面的示意侧视图。

[0035] 图 19A 和 19B 是用于脉冲电场神经调节的方法和装置的部分采用断面的示意图,包括具有构造用于血管内到外放置的电极的支架。

具体实施方式

A. 总述

[0036] 本发明涉及一种用于神经调控的方法和装置,例如去除神经支配。更具体地说,本发明涉及利用血管内到血管外方法用于实现脉冲电场神经调控的方法和装置。在一些实施例中,该 ITEV PEF 系统包括血管内导管,具有配置用于穿过患者的血管的血管内到外放置接近目标神经纤维的一个或多个电极。相对于具有仅定位在血管外的一个或多个电极的血管外 PEF 系统,通过在传送 PEF 前,电极从血管内位置经过到血管外位置,经电极传送并且取得期望神经调控所需的施加电压或能量的幅度减小。本发明的方法和装置例如可用于调控有助于肾功能的一个或多个目标神经纤维。

[0037] 本发明的方法和装置可用于调控有助于肾功能的神经纤维,并可以开发任何适合的电信号或场参数,例如将取得期望的神经调控(例如,电穿孔效应)的任何电场。为了更好地理解本发明的设备的结构和使用这种用于肾神经调控和监控设备的方法,研究人体中肾解剖学是有益的。

B. 神经调控方法的选定实施例

[0038] 现在参照图 1,人肾解剖包括肾 K,其由利用腹主动脉 AA 连接到心脏的肾动脉 RA 供应含氧血液。经由肾静脉 RV 和下腔静脉 IVC,脱氧血液从肾流到心脏。图 2 更详细地说明了肾解剖的一部分。更具体地说,该肾解剖还包括肾神经 RN,通常在动脉的动脉外膜内沿肾动脉 RA 的长度尺寸 L 纵向延伸。该肾动脉 RA 具有包围动脉周围并螺旋围绕动脉的角轴的平滑肌细胞 SMC。该肾动脉的平滑肌细胞相应地具有长度或更长尺寸,延伸横过(即非平行)肾动脉的长度尺寸。该肾神经和平滑肌细胞的长度尺寸的未对准被定义为“细胞未对准”。

[0039] 参照图 3,该肾神经和平滑肌细胞的细胞不一致可被开发以有选择地影响肾神经细胞,对平滑肌具有减小影响。更具体地说,因为更大细胞要求更低电场强度以超过用于不可逆电穿孔的细胞膜不可逆性阈值电压或能量,本发明的电极的实施例可被构造以使电极产生的至少一部分电场与将影响的细胞的更长尺寸一致或接近它。在具体实施例中,该设备具有电极,其被构造以产生与肾动脉 RA 的长度尺寸 L 一致或接近的电场,以影响肾神经

RN。通过对准电场,使得:场优选地与细胞的长度方向一致,而不是细胞的直径或径向方向,更低的场强可用于影响目标神经细胞,例如以坏死或融合目标细胞,以引起细胞凋亡、以改变基因表达、改变细胞因子上调与 / 或引起其它适合的过程。这被期望减小传送给系统的总能量,并减轻在电场中对非目标细胞的影响。

[0040] 类似地,目标神经上方或下方的组织的长度或更长尺寸是对角的,或者否则关于神经细胞的更长尺寸偏轴(例如,横穿)。因此,除了将 PEF 与目标细胞的长度或较长尺寸一致,PEF 可沿非目标细胞的侧向或较短尺寸传播(即,使得 PEF 传播至少部分地与非目标平滑肌细胞 SMC 未对准)。因此,如图 3 所示,以通常与肾动脉 RA 的纵向尺寸 L 对准的传播线 Li 施加 PEF 期望优选地导致在目标肾神经的细胞中电穿孔、电融合、去除神经支配或其它神经调控,不会不适当地影响非目标动脉平滑肌细胞 SMC。该脉冲电场可沿肾动脉的纵向轴的单个平面传播,或可沿经过 0° - 360° 范围的任何角度段 θ 沿纵向的方向传播。

[0041] 例如通过血管内到外("ITEV")方法,放置在肾动脉的壁内与 / 或至少部分穿过肾动脉的壁的 PEF 系统可传播电场,具有与血管壁的肾神经 RN 和平滑肌细胞 SMC 的区域中的动脉的纵向尺寸对准运行的纵向部,使得:动脉的壁保持至少基本完整无缺,同时外部神经细胞被损坏、融合或否则影响。监控元件可用于估计在肾神经中与 / 或平滑肌细胞中引起的例如电穿孔的程度,以及调节 PEF 参数以取得期望的效果。

C. 神经调控用的系统和另外方法的典型实施例

[0042] 参照图 4,描述本发明的内到外部血管("ITEV")PEF 系统和方法的实施例。本发明的 ITEV PEF 系统被构造用于暂时血管内放置和用于一个或多个电极穿过血管,用于血管外放置。此外,系统被构造以将脉冲电场传送给用于神经调控的神经纤维。在一个特定实例中,系统被构造以将脉冲电场传送给有助于肾功能的神经纤维,以取得肾神经调控。为了本发明的目的,血管外应指血管的内膜和介质层外部的任何位置。血管外例如可以包括血管的外膜内或周围的脂肪组织内的位置。

[0043] 在图 4A-D, ITEV PEF 系统 100 包括:具有内腔 103 的血管内导管 102;成型套管 104,被构造用于在内腔 103 内的低轮廓传送和用于从内腔 103 前进,以穿透患者的血管壁;和第一导线电极 106,被构造用于前进穿过套管 104 的内腔 105。该套管 104 例如可由形状记忆材料(例如镍钛诺)或柔韧、预先形成的弹性材料(例如薄壁不锈钢)制造。

[0044] 在图 4A 和 4B 的实施例中,系统 100 还包括构造用于内血管定位的第二导线电极 108(图 4B)。形成双极电极对的导线电极 106 和 108 可选地可在所有区域绝缘,除了其远端。该电极被电连接到位于患者外部的脉冲电场发生器 50(图 4B)。该发生器可以与本发明的任何实施例一起使用,以传送具有期望场参数的 PEF。应该理解:在下面描述的 PEF 传送电极的几个实例可被电连接到发生器,虽然发生器未对于每个实施例明确显示或描述。

[0045] 如图 4A 所示,在使用中,导管 102 可被传送到肾动脉,或它可被传送经过引导导管或其它设备到目标神经组织附近的肾静脉或到任何其它血管(例如,有助于肾功能的目标神经组织)。该导管优选地利用经由皮肤的技术传送,诸如利用经由皮肤的股动脉通路。一旦成型套管 104 位于患者的血管内,它可前进穿过导管 102 的内腔 103 的出口,使得:套管 104 呈现弯曲或否则角度轮廓。随着套管 104 进一步前进,它穿透患者的血管壁以定位在血管外部(即至少在外膜内)。然后,第一导线电极 106 前进穿过套管内腔 105,使得:通过血

管内到外方法,第一电极 106 的非绝缘远端区域 109a 被定位在血管外部。该套管 104 可被缩回,并且导管 102 以及套管 104 可从患者或治疗位置去除。第二导线电极 108 具有位于血管内的不绝缘远端区 109b(在第一电极 106 的血管外放置之前、期间或以后),以与第一电极 106 形成双极电极对(图 4B)。

[0046] 第一电极 106 优选地包括有源电极,并且第二电极 108 优选地包括回路电极。然而,应该理解:电极极性可选择地颠倒。电极 106 和 108 的非绝缘远端区域 109a-b 可选地可以沿经过肾动脉 RA 的横断面平面基本对准。可选地,远端区域 109a-b 可以纵向间隔开。如关于图 3 在前面描述的,远端区域 109a-b 的这种纵向间距例如可以更好地将经电极传送的脉冲电场与肾动脉的纵向尺寸对准,以有利于对非目标平滑肌细胞或其它细胞具有有限影响地调控肾神经。

[0047] 通过根据期望定位第一和第二电极 106 和 108,由 PEF 发生器 50 产生的脉冲电场被传送经过电极 106 和 108,并被传送经过电极的非绝缘远端区域 109a-b。该 PEF 治疗沿肾神经纤维调控直接或间接有助于肾功能的的活动(例如去神经支配关于肾功能的神经纤维)。这可以例如通过在神经细胞中的不可逆电穿孔、电融合、坏死与/或引起细胞凋亡、改变基因表示、改变细胞因子上调与/或其它适合的过程实现。在传送 PEF 治疗后,ITEV PEF 系统 100 可脱离患者,以结束过程。

[0048] 可以期望:使用 ITEV PEF 系统 100 的 PEF 治疗将减轻 CHF1 高血压、肾病与/或其它心脏-肾病的临床症状几个月的时期,可能长达 6 个月或更多。这种时间周期可能足以使身体治愈;例如,这种周期可减小在急性心肌梗死后的 CHF 发作的危险。可选地,随着症状的重复出现,或以规律的预定间隔,患者可回来找医生重复治疗。

[0049] 为了去除神经支配或其它方式调控目标神经纤维,ITEV PEF 系统 100 应产生经过纤维的充分强度或幅度的电场,以引起这种去除神经支配或调控。当使用血管内 PEF 系统时,根据 PEF 电极的布置和定位,以及患者的生理状态,在目标神经纤维处实现充分幅度的场强所需施加的电压还可能具有充分幅度,以在诸如平滑肌细胞与/或血管壁的非目标组织中引起不期望的持久损伤。可以期望:与当使用具有类似间隔和尺寸的电极的单独血管外装置相比,经血管内到外方法的电极 106 的血管外定位将减小通过 PEF 治疗用于去除神经支配或调控所需应用电压(例如肾去除神经支配或调控)。具体地说,电极 106 在更接近目标神经纤维的血管外放置预期增加了峰值感应电场在目标神经纤维附近的定位性。

[0050] 如图 4C 所示,导管 102 可选地可包括将导管 102 稳定在患者血管内的可扩张元件 101(例如,可膨胀气球)。该可扩张元件 101 还有利于利用套管 104 对血管的穿透,以将第一电极 106 定位在血管外的位置。如图 4D 所示,第一电极 106 可包括间隔的双极电极对 107a 和 107b,以避免对血管内第二电极 108 的需要。该 PEF 治疗可以通过经过血管外的双极电极对 107a-b 传送。

[0051] 该血管外第二电极 106 可选地可由虚电极代替。例如,传导盐可以经套管 104 注射进入血管外空间。该传导盐可提供围绕血管周围全部或部分的虚电极,并可以采用双极形式与血管外电极 108 一起使用。

[0052] 通过用连接到 PEF 发生器 50 和附于患者外部的接地垫代替血管外第二电极 108,图 4A-D 的 ITEV PEF 系统的实例可选地可采用单极方式使用。图 5 显示了的可选单极 ITEV PEF 系统 110,包括具有可扩张元件 114 的导管 112,一个或多个类似针的 ITEV 电极 116 被

连接到可扩张元件。当提供多个针电极 116 时,它们可围绕 / 沿可扩张元件 114 圆周与 / 或纵向间隔。该系统 110 还包括接地垫 120,其沿患者的外部附于患者的皮肤 S(例如,到患者的腰窝、背部或大腿)并被联接到作为回路电极的 PEF 发生器 50。该接地垫 120 可选地直接位于 ITEV 电极 116 侧面,以沿患者的血管(例如沿肾动脉 RA)控制 PEF 治疗。

[0053] 该可扩张元件 114 包括构造用于采用低轮廓结构血管内传送到(和收回)目标位置并用于在目标位置扩大为扩张配置的部件或结构。该可扩张元件 114 例如可包括可膨胀气球、可扩张篮或笼或其它可扩张结构。如在图 5 中看到,扩张元件 114 的扩张导致 ITEV 电极 116 穿透肾动脉 RA 的壁,并从血管内位置运动到血管外位置。利用位于血管外并联接到 PEF 发生器 50 的 ITEV 电极 116,在单极 PEF 治疗中,ITEV 电极可作为有源电极加电,外部接地垫 120 用作回路电极。

[0054] 现在参照图 6A-C,描述了 ITEV PEF 系统 110 的可选实施例,包括位于血管外的第一电极和位于血管内的第二电极。在图 6A-C 中,ITEV PEF 系统 110 还包括具有可扩张元件 114 的导管 112,一个或多个 ITEV 电极 116 被连接到可扩张元件并构造用于血管内到外传送。系统 110 还包括位于血管内的血管内第二电极 118。在图 6A 中,第二电极 118 包括位于导管 112 的内腔内的导线电极。该导线电极 118 被联接到 PEF 发生器 50 并在位于导管 112 的远端的远端区域以外的区域绝缘。在图 6B 中,第二电极 118 被联接到可扩张元件 114 远端的导管 112 的轴上。在图 6C 中,第二电极 118 被联接到可扩张元件 114 近端的导管 112 的轴上。在使用中,ITEV 电极 116 可包括有源电极;并且第二电极 118 可包括回路电极或反之亦然。该第二电极 118 可选地可相对于 ITEV 电极 116 纵向间隔,以使 PEF 治疗与患者的血管的纵向轴对准,如参照图 2 和 3 在先前描述的。第二电极 118 例如可由金属丝缠绕线圈制成。当使用相对较长的电极时,缠绕线圈允许导管 112 保持期望的柔韧性。

[0055] 现在参照图 7A 和 7B,描述了通过具有位于血管外的第一电极和位于血管内的第二电极的双极电极对,用于脉冲电场调控的另外的方法和装置。图 7A 和 7B 更具体地显示了 ITEV PET 系统 150,包括导管 152 和可包括可膨胀气球或可扩张金属笼的可扩张元件 154。该系统 150 还包括联接到导管 152 的一个或多个 ITEV 针电极 156,显示在可扩张元件 154 的近端;和回路电极 157,显示联接到可扩张元件 154 的远端的导管 152 的轴。另外,该系统包括保护鞘 158,具有导管 152 可被定位用于经由皮肤前进与 / 或缩回地定位其中的内腔 159。

[0056] 在图 7A 和 7B 中,ITEV 电极 156 的远端区域侧向延伸经过但未被连接到至少一部分可扩张元件 154。这与具有直接连接到可扩张元件的 ITEV 电极的图 4-6 的先前描述的 ITEV PEF 系统形成对比。通过将 ITEV 电极 156 从可扩张元件 154 分离,图 7A 和 7B 的系统 150 可简化制造与 / 或提高扩张可靠性。

[0057] 如图 7A 所示,该导管 152 和保护鞘 158 可前进到患者的血管内的位置(例如在导线 G 上方的肾动脉 RA 内)。一旦就位,该鞘 158 可相对于导管 152 缩回与 / 或导管 152 可相对于鞘 158 前进,使得:该可扩展元件 154、ITEV 电极 156 和回路电极 157 被定位在保护鞘 158 的远端。如图 7B 所示,可扩张元件 154 然后扩张,使得:ITEV 针电极 156 穿透血管壁,并通过 ITEV 方法定位在血管外部。一旦电极 156 被定位在血管外部,PEF 治疗可在 ITEV 电极 156 和回路电极 157 之间进行。例如,PEF 治疗能够调控与 / 或去除神经支配有助于肾功能的神经纤维。在完成 PEF 治疗时,可扩展元件 154 可塌陷,并且鞘 158 可相对于导管

152 前进,使得 :ITEV 电极 156 从血管壁去除。该系统 150 然后从患者取出以完成过程。

[0058] 现在参照图 8A-C,描述了用于脉冲电场神经调控用的方法和装置,其利用血管内到外方法,使用每对的两个电极定位在血管外部的一个或多个双极电极对。这种 ITEV PEF 系统 170 的一个实例包括导管或鞘 172,具有被构造用于前进到鞘内的血管内位置的成型 ITEV 双极针电极 174a 和 174b。该电极 174a-b 可具有形状记忆属性(例如可由诸如镍钛诺的形状记忆合金制造)并可在其远端区域以外的位置处绝缘。如图 8B 所示,在电极 174a-b 前进到鞘 172 的远端位置(例如,通过鞘的缩回)时,电极 174a-b 呈现其预选形成的形状,并穿透患者的血管壁,显示为肾动脉 RA,使得 :通过 ITEV 方法,电极 174a-b 的远端区域被定位在血管外部。如将很明显,电极 174a 和 174b 可相对于彼此纵向间隔,以更好地将 PEF 治疗与患者的血管的纵向尺寸对准。此外,虽然电极显示径向间隔开约 180 度,应该理解 :电极可选地可以任何期望的径向分隔间隔(或没有)。

[0059] 图 8C 显示了 ITEV PEF 系统 170 的另一实例,包括纵向间隔的多对 ITEV 电极。该系统 170 例如能够包括第一双极电极对 174a 和 174b 和第二双极电极对 174a' 和 174b'。根据期望,在不同圆周位置处或具有不同纵向间距的另外的双极电极对可用在其它实例中。

[0060] 一旦适合地定位,PEF 治疗可被传送经过电极 174 以实现期望的神经调控。在完成 PEF 治疗时,该针电极 174 可相对于鞘 172 缩回,与 / 或鞘 172 可相对于电极 174 前进,使得 :电极被从患者的血管壁去除,并且同轴返回进入鞘内的限制缩回结构中。该 ITEV PEF 系统 170 然后远离患者以完成过程。

[0061] 参照图 9, ITEV PEF 系统 170 的可选实施例被描述包括具有可扩张元件 177 的导管 176。该可扩张元件 177 用作引导器,当扩大时,其指向或强制电极 174 经过血管壁。更具体地说,在它已被扩张后,通过沿可扩张元件 177 使电极 174 前进,该可扩张元件 177 能够指向电极 174 穿过血管壁。可选地,当可扩张元件 177 采用减小轮廓结构时,通过使电极 174 前进经过可扩张元件 177,并且然后可扩张元件 177 扩张以强制电极 174 经过血管壁,该可扩张元件 177 能够使电极 174 经过血管壁。

[0062] 图 10A-F 显示了包括多对双极电极的 ITEV PEF 系统 170 的另一可选实施例。在图 10A 和 10B 中,该 ITEV 电极 174 已由 ITEV 电极载体 178 代替。每个 ITEV 电极载体 178 包括多个电极 179。例如,每个电极载体 178 可包括一对电绝缘双极电极 179。可选地,每个载体 178 可包括公共极性的多个电极 179。该电极 179 包括变尖点、针或其它升高件,用于穿透患者血管的壁。如图 10A 所示,电极 179 采用低轮廓结构可被传送到刺激位置,例如穿过或在鞘 172 内。如在图 10B 中,通过扩张可扩张元件 177,电极 179 然后可通过 ITEV 方法定位在血管外。

[0063] 如图 10C 和 10D 所示,电极载体 178 可选地可被联接到在轴环 175 处的可扩张元件 177 远端的导管 176。该轴环 175 可被滑动地附于导管 176 与 / 或可纵向受限。通过 ITEV 方法,将载体附于导管的期望优点是很好地控制电极的血管外定位。

[0064] 如图 10E 所示,电极载体 178 可选地可螺旋围绕可扩张元件 177。载体 178 可选择性包括位于多个圆周位置处的几个电极 179 以有利于更多的圆周 PEF 治疗。电极载体 178 优选地彼此电绝缘。例如,载体 178 可在所有区域绝缘,除了在电极 179 处。

[0065] 如图 10F 所示,该系统 170 可选地可包括螺旋围绕可扩张元件 177 的单个电极载体 178。沿单一载体的多个电极可能具有公共极性,与 / 或可彼此电隔离,和具有不同极性

以形成双极电极对。根据期望,电极 179 可被定位在多个圆周位置。

[0066] 图 11A-C 显示了 ITEV PEF 系统 170 的其它实例,包括在将电极放置在血管外前,有利于电极 179 在血管内传送的安全件。在图 11A-C 的实施例中,采用有利于电极 179 相对于各自载体 178 的旋转的方式,电极 179 被联接到电极载体 178。例如,电极 179 可在枢轴 180 处联接到载体 178,其可包括旋转承载表面。此外,电极 179 包括与可扩展元件 177 共同作用的延长部 182,以在减小传送和缩回轮廓与适合用于电极的 ITEV 传送的扩展轮廓之间选择性地旋转电极 179。电极 179 可选地偏向减小的轮廓,例如通过弹簧机构。在电极 ITEV 放置在治疗位置处前的安全特性,该减小的轮廓用作减小血管组织的无意穿孔的危险。

[0067] 如图 11A 所示,在传送到血管内治疗位置(例如或在鞘 172 内)期间,电极 179 平坦地放置接近或靠着电极载体 178。在传送期间,电极 179 被定位在可扩展元件 177 的近端。一旦定位在血管内,电极 179 被扩张,使得:通过相对于电极载体 178 缩回可扩展元件 177,其尖部径向外指向。如图 11B 所示,可扩展元件 177 的缩回导致它结合电极 179 的延长部 182,使得:电极 179 围绕枢轴 180 旋转到适合电极 179 的 ITEV 传送的扩张结构。如图 11C 所示,可扩展元件 177 然后扩张,使得:通过 ITEV 方法,电极 179 强制穿过血管壁。ITEV PEF 治疗然后可根据期望进行。在完成治疗时,可扩展元件 177 和电极 179 被返回到减小的轮廓结构,用于从患者取回。

[0068] 现在参照图 12,描述了通过内到外血管方法,通过将至少一个角度对准、纵向间隔双极电极对定位在血管外部的用于脉冲电场神经调控的方法和装置。图 12 更具体地显示了 ITEV PEF 系统 200 的实例,包括具有可扩展元件 204 的导管 202,至少一对纵向间隔双极针电极 206a 和 206b。该针电极 206a-b 沿可扩展件被定位在基本相同的角位置(在图 12 中,该系统显示包括在不同圆周位置处定位的两对纵向间隔、角度对准双极电极 206a-b)。如先前描述,纵向间隔双极电极 206a-b 的角度对准可将 PEF 治疗与目标神经纤维的纵向轴对准。针电极 206 的双极对可包括任何期望的纵向间隔,例如电极可包括范围约 0.5-10mm 的间距。

[0069] 使用已知的经由皮肤的技术,该 ITEV PEF 系统 200 可被传送到血管内治疗位置,诸如肾动脉 RA 内的位置。例如,该系统 200 可被前进经过利用导管 202 的内腔 203 定位的导线 G,其可被前进穿过/在引导导管或鞘 210 中。一旦位于治疗位置,扩张件 204 被扩张以使双极针电极 206 强制穿过血管壁,使得:利用 ITEV 方法,电极 206 的端部被定位在血管外部。通过 (a) 使气球膨胀,(b) 在将元件 204 定位在鞘 210 的远端后,自扩张篮或笼,与/或 (c) 通过多种推/拉与/或张力/压缩技术机械扩张篮或笼,例如可扩展扩张元件 204。

[0070] 使用 ITEV 技术定位电极 206 将电极放置在更接近有助于肾功能的目标神经纤维。如前讨论,肾神经可定位在肾动脉的外膜与/或在直接包围肾动脉的组织中。与包含定位在血管内的电极的 PEF 系统相比,电极的这种 ITEV 定位以及双极电极对的选定角度对准可减小取得期望神经调控所需的能量要求。

[0071] 电极 206 优选地具有足够小的口径,以安全经过肾动脉 RA 的壁,没有明显的出血危险、血管壁损伤等。例如,电极可采用小于约 23 标准的口径。此外,电极可以是实心的,或可以包括一个或多个内腔。当利用内腔,针电极可被构造用于药剂的灌输,或者提高期望的神经效果(例如在 PEF 治疗期间盐水注射可用于局部提高传导率)或提供保护效果(例

如,冷却剂可被注射以保护非目标组织)。

[0072] 针电极 206 还可沿其整个长度导电,或可沿其长度的至少一部分绝缘。例如,针电极 206 能够在其远端以外的位置绝缘。沿电极 206 的部分长度的绝缘可减小脉冲电场治疗不期望地传送到非目标组织,例如内膜或到患者的血管的介质。在电极的 ITEV 定位期间,这种绝缘电极优选地包括足以将电极的非绝缘部放置在血管外部的至少在血管外膜内的位置处。

[0073] 现在参照图 13A-D,描述了通过多对角度对准、纵向间隔 ITEV 双极电极对,用于目标神经纤维的圆周脉冲电场调控的方法和装置,其中:每个电极对定位在不同的圆周位置处。图 13A-D 显示了沿图 12 的剖面线 A-A 的 ITEV PEF 系统 200 的几个实例。在图 13A 中,ITEVPEF 系统 200 包括如在图 12 中圆周定位离开约 180 度的两对角度对准、纵向间隔双极电极 206。在图 13B 中,该系统 200 包括三对间隔开约 120 度的三对这种双极电极。在图 13C 中,该系统 200 包括约间隔开 90 度的四个对,并在图 13D 中,该系统 200 包括间隔开约 45 度的 8 对。如将明显,可提供任何期望数目的电极对。此外,虽然在图 13A-D 中显示的电极对已被相同的圆周间隔,它们可选地可以以任何其它期望的间隔圆周间隔,包括任何其它的期望不相同圆周间隔。

[0074] 如在图 13A-D 中的电力线 L 所示,由 PEF 治疗影响的组织区传送经过每个双极电极对,例如经历期望神经调控的组织区域,被限制到治疗位置的窄圆周段。提供多对双极 ITEV 电极对 206 可提供一种更圆周的治疗。如图 13D 所示,增加额外对的 ITEV 双极电极 206 最终导致圆周影响段重叠,从而提供完整的圆周治疗。在一些情况中,可以期望提供完整的圆周治疗,同时在其它情况中,可期望提供小于整个圆周的治疗。该医疗专业人员可提供任何期望水平的圆周治疗与/或可以使用任何期望数目的圆周间隔的双极电极对。对于患者血管的另一圆周纵向段的治疗,通过塌陷扩张元件 204、围绕其纵向轴旋转导管 202 期望的量并且然后重新扩张扩张元件 204 以将电极对 206 重新定位在血管外,可以取得沿患者的血管的纵向段的圆周 PEF 治疗。根据期望,这个过程可以在单个纵向位置处重复。

[0075] 图 14A 和 14B 显示了包括另外的 ITEV PEF 系统 300,包括具有外鞘 304、导线管 306 和无创伤的鼻锥 308 的导管 302。该导线管 302 被联接到并延伸经过或与无创伤的鼻锥 308 的内腔 309 连通。该系统 300 还包括:联接到其远端区域处的鼻锥 308 的多个近端定向 ITEV 针电极 310;和围绕导线管 306 同轴定位的推动管 312。该推动管 312 可选地具有可能相对硬与/或辐射透不过的向外展开的尖部 314。利用形成有或在导线管 306 内的电接点,电极 310 可联接到 PEF 发生器 50(例如,利用在导线管的外径上或接近导线管的外径的金属编织、线圈或线)。电极 310 可物理接触这些电接点以有利于 PEF 治疗的传送。在一些实施例中,如在图 14B 中,向外展开的尖部 314 通过接触电极完成电路。

[0076] 图 14A 显示了采用减小传送和缩回结构的系统 300,电极 310 位于鞘 304 内。当血管内放置在治疗位置时,鞘 304 缩回与/或导线管 306 前进,使得:电极 310 脱离鞘 304。电极 310 优选地由抑制变形并在变形时施加恢复力的弹性材料制造。此外,采用偏置电极 310 到图 14A 中显示的减小轮廓的方式,电极 310 优选地被联接到鼻锥 308。

[0077] 如图 14B 所示,当导管 302 被定位在治疗位置(例如,在肾动脉 RA 内)处时,推动管 312 相对于导线管 306 前进,使得:扩张尖端 314 结合并使电极 310 径向向外弹性变形。利用 ITEV 方法,该电极 310 穿透血管以将电极的尖部定位在血管外部。在电极 310 的变形

后,该导管 302 可选地可缩回以将电极与患者的血管结合并将电极放置在血管外部。PEF 治疗然后前进以取得期望的神经调控。在完成治疗时,推动管 312 相对于导线管 306 和电极 310 缩回。该导线管 306 轻微前进以从血管壁释放电极 310。由电极 310 提供的恢复力将电极 310 返回到减小的静止轮廓。该鞘 304 然后可相对于导线管 306 前进,使得:如图 16A 所示,针电极 310 被再次定位在鞘 304 内,用于缩回和脱离患者。

[0078] 在图 14A 和 14B 的装置的另外或可选实施例中,针电极 310 可由针电极可前进经过的针外壳代替。该针外壳被扩大以接触血管壁,并且针电极然后被前进经过血管壁。这种前进可通过多种机构装置实现。例如,推动管相对于导线管、鼻锥与 / 或针外壳经过特定位置的前进可释放使针前进的弹簧负载部件。

[0079] 图 14C 和 14D 显示了包括一个或多个纵向间隔对双极电极的 ITEV PEF 系统 300 的可选实施例。在图 14C 和 14D 中,针电极 310a 被联接到鼻锥 308 ;并且针电极 310b 被联接到第一推动管 312a 的第一向外展开尖部 314a 的近端区域。该系统 300 还包括具有第二向外展开尖部 314b 的第二推动管 312b。该第二推动管 312b 同轴地放置在第一推动管 312a 周围。

[0080] 电极 310a 和 310b 形成一个或多个纵向间隔对的双极电极。例如,电极 310a 可包括有源电极 ;并且电极 310b 包括回路电极,或反之亦然。如图 14C 看出,电极可在鞘 304 内传送。如图 14D 所示,一旦被定位在治疗位置,该鞘 304 可缩回,并且利用 ITEV 方法,电极 310 可定位在血管外部。具体地说,第一推动管 312a 可相对于导线管 306 前进,使得:第一张开尖部 314a 撞击在上面并且使针电极 310a 变形。这使电极 310a 推动穿过血管壁。类似地,第二推动管 312b 可相对于第一推动管 312a 前进,使得:第二张开尖部 314b 撞击在上面并且使针电极 310b 变形。这种机构推动电极 310b 穿过血管壁。在图 14C 和 14D 的实施例中,向外展开尖部 314 包括提供逐渐转换用于使电极 310 变形的远端轮廓。

[0081] 图 15A-C 显示了包括导管 322 的 ITEV PEF 系统 320 的实例,具有:(a) 在近端侧端口 325 处终止的多个近端电极内腔 324 ;(a) 在远端侧端口 327 处终止的多个远端电极内腔 326 ;和 (c) 导线内腔 323。该导管 322 优选地包括相同数目的近和远端电极内腔。该系统 320 还包括:可前进穿过近端电极内腔 324 的近端针电极 328 ;和可前进穿过远端电极内腔 326 的针电极 329。

[0082] 如图 15A 所示,经内腔 323,该导管 322 可前进经过导线 321 到患者的血管内的治疗位置(例如,到患者的肾动脉 RA 内的治疗位置)。在血管内传送期间,电极 328 和 329 被定位,使得:其非绝缘和变尖远端区域分别位于内腔 324 和 326 内。一旦定位在治疗位置处,医疗人员可以使电极前进经过位于患者外的其近端区域。如图 15B 所示,这种前进导致电极 326 和 329 的远端区域分别从侧端口 325 和 327 出来,并穿透患者的血管壁,使得:通过 ITEV 方法,电极被定位在血管外部。

[0083] 由于有源电极和远端电极 329 能够用作回路电极,该近端电极 328 能够被连接到 PEF 发生器 50。采用这种方式,近端和远端电极形成将 PEF 治疗与患者的血管的纵向轴或方向对准的双极电极对。如将很明显,远端电极 329 可选地可包括有源电极,并且该近端电极 328 可包括回路电极。此外,该近端与 / 或远端电极可同时包括有源和回路电极。根据期望,可以使用有源和远端电极的任何组合。

[0084] 当电极 328 和 329 被定位在血管外部时,PEF 治疗可前进以实现期望的神经调控。

在完成 PEF 治疗后,电极可缩回在内腔 324 和 326 内。该导管 322 以及导线 321 然后可脱离患者以完成过程。另外或可选地,该导管可被重新定位以在其它治疗位置提供 PEF 治疗。

[0085] 图 16A 和 16B 显示 ITEV PEF 系统 320 的可选实施例。在图 16A 中,该系统 300 的导管 322 还包括可扩张中心元件 330,其包括可膨胀气球或可扩张篮或笼。在使用中,中心元件 330 可在布置针电极 328 和 329 前扩张,以使导管 322 位于患者的血管内(例如,在肾动脉 RA)的中心。将导管 322 置于中心预期有利于将所有针电极传送到患者的血管内/外的期望深度(例如,以将所有针电极传送到相同深度)。

[0086] 在图 16A 中,所示中心元件 330 被定位在近端侧端口 325 和远侧端口 327 之间,即近端和远端电极的传送位置之间。然而,应该理解:中心元件 330 另外或可选地可定位在沿导管 322 的长度的不同位置或多个位置处(例如,在侧端口 325 近端的位置与/或在侧端口 327 远端的位置)。在图 16B 中,该系统 320 显示包括:位于近端侧端口 325 的近端的第一中心元件 330a;和位置远端侧端口 327 的远端的第二中心元件 330b。

[0087] 现在,参照图 17A-E,描述了使用一个或多个海波管的 ITEV PEF 系统 350。在图 17A 和 17B 的实施例中,ITEV PEF 系统 350 包括:具有外部鞘 354 的导管 352;外轴 356:具有多个远端延长部 359 的海波管 358;和具有导块 362 的内轴 360。该内轴 360 在防止损伤的尖部 364 处终止;并且导线内腔优选地延伸经过内轴和防止损伤的尖部。该海波管 358 近端被连接到外部轴 356;并且外部轴 356 同轴地定位在内轴 360 上方。

[0088] 该海波管 358 能够具有可通过切除海波管的部分制造的延长部 359。该海波管 358 可由诸如金属合金或铂的传导材料制成,或海波管可包括相对非传导的材料。该延长部 359 可选择性绝缘与/或非绝缘;并且它们可以电联接到 PEF 发生器 50,以提供一个或多个延长电极。该延长电极可例如被蚀刻在海波管和其它延长部上,例如通过金属沉积过程。用于能量传送的电接点可暴露于绝缘延长部 359 的尖部处;可选地,非绝缘接点可延伸经过延长部的全部或部分长度。此外,当海波管由传导材料制成时,该整个海波管 358 可包括电极。

[0089] 该延长电极 359 可具有共同极性或可具有不同极性。当具有不同极性时,PEF 治疗可采用双极方式以传送经过电极。当具有公共极性时,电极可采用单极方式,例如具有外部接地垫。可选地,导管 352 可选地可包括沿其长度的相反极性的一个或多个另外的电极,其可采用双极方式与海波管 358 的延长电极 359 一起使用。在一个实施例中,外部轴 356 包括沿其长度的第二海波管,具有用作相反极性的另外电极的延长电极,并可用于形成间隔双极电极对,用于 PEF 治疗的传送。

[0090] 如图 17A 所示,使用已知的经由皮肤的技术(例如,通过引导导管),该导管 352 可前进到患者的血管内的治疗位置,诸如肾动脉 RA 内的治疗地点。一旦适合定位,外部鞘 354 可缩回以暴露海波管 358;并且然后外部轴 356 可相对于内轴 360 前进以抑制引导块 362。如图 17B 所示,随着外轴 354 相对于内轴 360 前进,该导块 362 采用弹性或塑性方式提供使延长部 359 逐渐变形的渐缩变换。这种变形将延长部 359 径向向外指向以 detone 延长电极。外轴的连续前进导致延长电极以穿透血管壁并通过 ITEV 方法定位在血管外部。利用定位在血管外部的延长电极 359,PEF 治疗可继续。

[0091] 在完成 PEF 治疗时,可扩展元件 359 可靠着外轴 346 再次塌陷,用于系统 350 从患者收回。如果延长部 359 的变形包括弹性变形,外部轴 356 可相对于肾动脉 RA 的壁缩回以

使延长部从壁收回。该延长部 359 然后将返回到图 17A 的静止结构。如果变形是塑性的，通过使外部鞘 354 或引导导管在外轴 356 上前进，然后延长部 359 例如可倒塌，使得：鞘 354 邻接延长部 359 的底部。然后，该外轴 356 可被缩回，同时鞘 354 保持相对于外轴静止或前进，以在鞘 354 内使延长部 359 倒塌，用于从患者收回系统 350。

[0092] 如图 17C 和 17D 所示，ITEV PEF 系统 350 可选地可包括一个或多个纵向间隔对 ITEV 电极。在图 17C 和 17D 中，海波管 358 包括远端延长部 359a 和近端延长部 359b。该远端延长部 359a 可采用先前描述的方式被布置在血管外部。对于近端延长部 359a 的 ITEV 布置，该系统 350 还包括近端推动管 355，具有用于使近端延长部 359b 变形的远端定向导块 362'。该推动管 355 同轴地布置在外轴 356 上方，但在外鞘 354 内。如图 17D 所示，该推动管 355 可相对于外轴 356 前进，以使近端延长部 359b 变形，并且通过 ITEV 方法将延长电极定位在血管外部。海波管 358 的近端和远端延长电极形成一个或多个纵向间隔双极电极对。

[0093] 在图 17E 中，ITEV PEF 系统 350 还包括远端延长部 359a 和近端延长部 359b。然而，在图 17E 的实施例中，近端和远端延长部都被远端定向，远端延长部 359a 具有比近端延长部 359b 更大的长度。在延长部布置在血管外部期间，远端延长部 359a 的另外长度导致远端延长部比近端延长部 359b 更远地穿透患者的血管的壁。采用这种方式，当布置在血管外部时，近端和远端延长 359a-b 彼此纵向间隔开。在完成血管外 PEF 治疗后，近端和远端延长部 359a-b 的远端方位有利于延长部倒塌并缩回。该外轴 356 可被缩回，同时鞘 354 保持相对于外轴静止或前进，以在鞘 354 内使延长部 359 倒塌，用于从患者收回系统 350。

[0094] 虽然图 17A-E 中所示的 ITEV 系统 350 的几个实例显示了经由导块 362 布置 ITEV 延长部电极 359，应该理解：电极可通过多种可选技术布置。例如，诸如拉线的推 / 拉机构可用于使海波延长部变形。可选地，可以使用压力或真空槽。海波管与 / 或海波管延长电极的排列可选地可利用单个布置机构布置。

[0095] 参照图 18A-D，描述了 ITEV PEF 系统 350 的可选实施例。在图 18A-D 中，导块 362 已由可选的布置机构代替，包括至少一个可扩张部件，诸如可膨胀气球 366。此外，海波管 358 已由具有延长部 359 的类似支架的元件 370 代替。如将很明显，气球 366 可选地可与海波管 358 组合使用，与 / 或类似支架的元件 370 可选地可与导块 362 组合使用。

[0096] 对于海波管 358，该支架类似元件 370 可完全导电，并可用作单一电极。可选地，支架类似元件 370 可由相对绝缘材料制造，具有蚀刻或沉积在元件上与 / 或其延长部的电极接点。可以提供多种电极结构。此外，可以提供多重元件 370（或海波管 358 和元件 370 的组合）。此外或作为图 18 所示的布置机构的选择方案，延长部 359 可通过其它布置机构布置，诸如推 / 拉机构（例如接线）或压力 / 真空槽。

[0097] 如在图 18A 和 18B 的实施例所示，该系统 350 可定位在治疗位置，并且联接到内轴 360 的气球 366 可膨胀与血管壁接触。如图 18A 所示，该膨胀气球 366 使系统 350 在血管内处于中心，并且在延长电极的 ITEV 放置期间，提供平滑过渡的渐缩引导通路，用于类似支架元件 370 的延长部 359 的变形。如图 18B 所示，该外轴 356 可相对于内轴 360 前进，使得：延长部 359 开始在气球附近变形，并被径向向外定向。这种变形可选地可利用诸如拉线的另外布置机构辅助，以开始延长部 359 的变形。外轴 356 相对于内轴的连续前进导致延长部 359 穿透血管壁使得：利用 ITEV 方法，延长电极 359 的端部被定位在血管外部。

[0098] 如图 18C 所示,类似支架元件 370 可包括纵向间隔延长部 359a 和 359b 以提供纵向间隔双极电极对。在图 18C 中,内轴 360 包括远端和近端可扩张元件,显示为远端气球 366a 和近端气球 366b。该支架类似元件 370 位于近端和远端气球之间,延伸部 359a 和 359b 分别重叠远端和近端气球 366a-b。这种重叠消除了对图 18A 和 18B 中所不的外轴 356 的需要。利用可膨胀气球 366 取得了延长电极 359a-b 的 ITEV 放置。

[0099] 如图 18D 所示,具有近端与 / 或远端延长部 359 的支架类似元件 370 被定位在可扩张元件上方,诸如可膨胀气球 366。该可扩张元件 370 近端与 / 或远端可被联接到轴 360 (例如,在远端轴环 368a 和近端轴环 368b)。在气球 366 扩张期间,至少一个轴环 368a 或 368b 滑动地联接到轴 360 以有利于可扩张元件 370 的扩张。对于图 18C 的实施例,可扩张元件 370 相对于气球 366 的定位消除了对外轴的需要。而且,通过膨胀气球 366 取得了延长电极的 ITEV 放置。

[0100] 现在参照图 19A 和 19B,描述包括可扩张支架的可选 ITEVPEF 400 系统。该 ITEVPEF 系统 400 包括支架 402,具有被框架以在支架扩张时穿透患者的血管壁的延长部 404。该延长部 404 可以是形成纵向间隔双极电极对的近端和远端延长部。另外,延长部 404 能够被电联接到 PEF 发生器 50,并用作用于 PEF 治疗传送的血管外电极。

[0101] 如图 19A 所示,采用减小的轮廓结构,支架 402 可被传送到血管内治疗位置,诸如肾动脉 RA 内的地点。在前进和布置在治疗位置期间,该支架 402 例如可定位在传送和布置导管上,诸如气球导管 410。该导管 410 可(暂时)将支架电联接到 PEF 发生器。如图 19B 所示,当支架 402 被适合地定位在治疗位置时,它可被布置以接触血管壁(例如通过布置导管),使得:延长部 404 穿透血管壁。通过 ITEV 方法,这相应地将延长电极定位在血管外部。PEF 治疗然后可继续下去,并且完成时,导管 410 可倒塌并从患者去除。

[0102] 该系统 400 有利于在随后的时刻重复 PEF 治疗。例如,通过暂时电重新联接导管 410 或一些其它电联接元件到支架 402,该系统 400 能够根据期望重复 PEF 治疗。当用于实现肾去除神经支配时,当肾的神经分布明显时,这种反复治疗例如可重复。

[0103] 虽然上面描述了本发明的优选说明性变形,在不背离本发明的情况下,本领域的技术人员可对本发明进行多种变动和修改。例如,虽然变型主要结合脉冲电场使用描述,应该理解:根据期望可以传送任何其它电场。在附带权利要求中,期望覆盖落入本发明的真实精神和范围内的所有这种变化和修改。

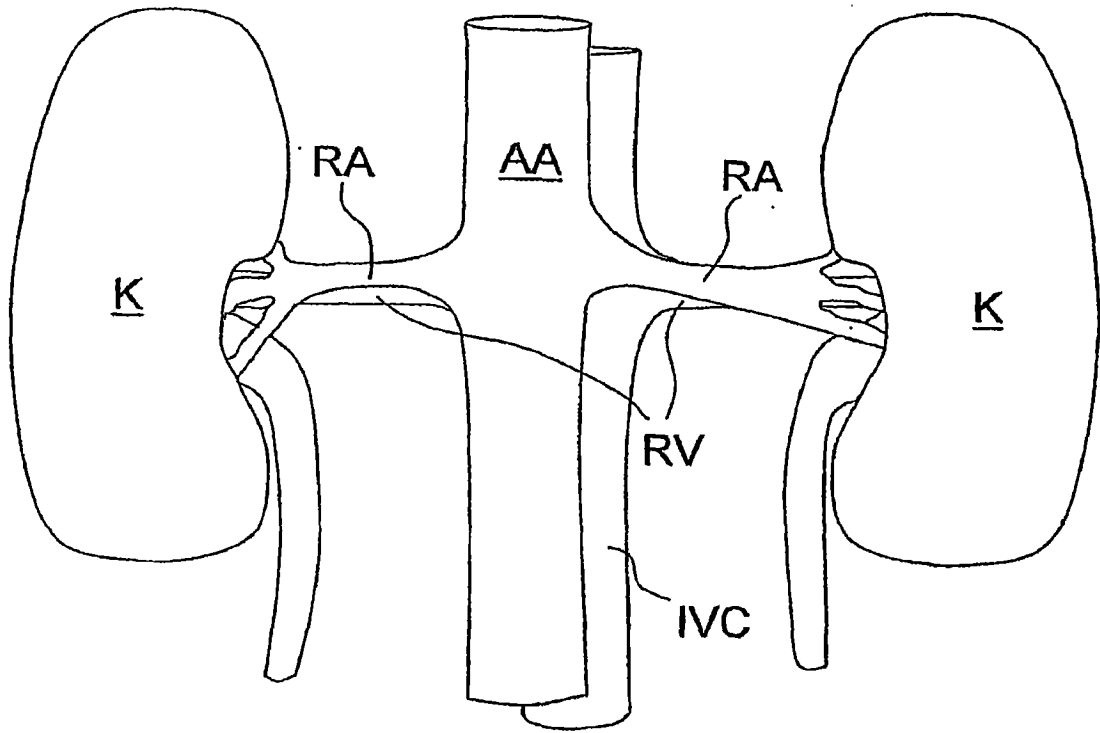


图 1

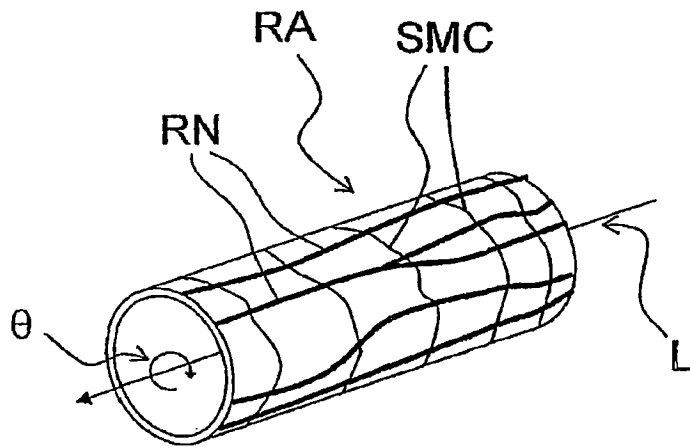


图 2

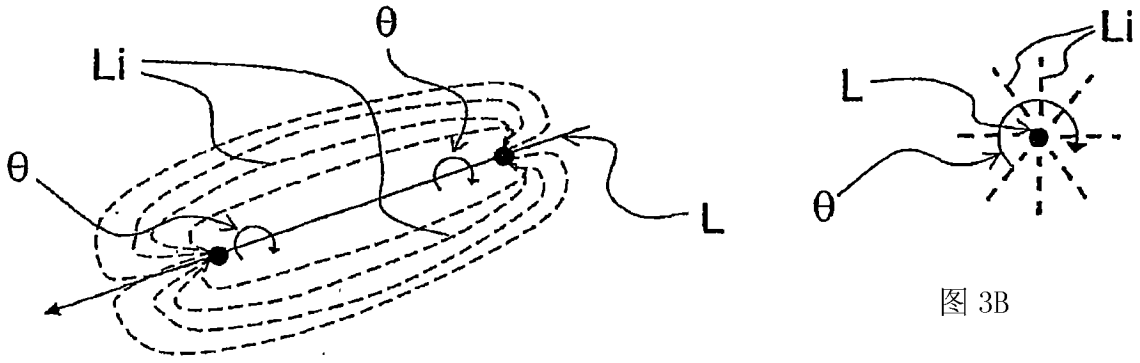


图 3A

图 3B

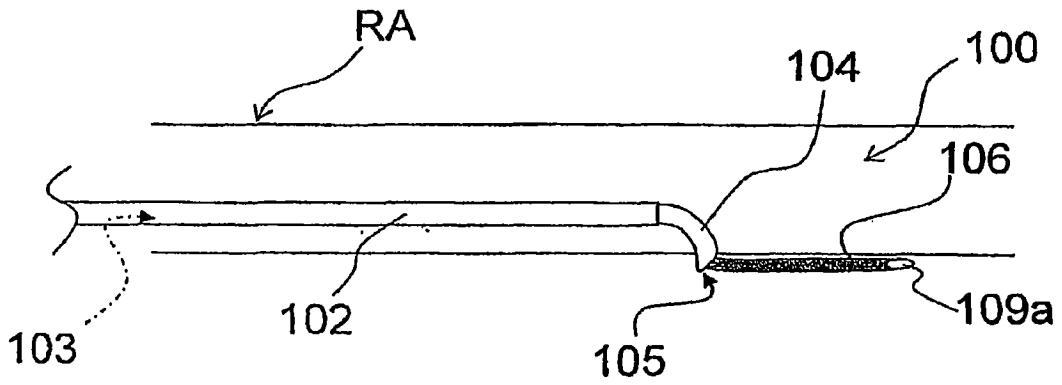


图 4A

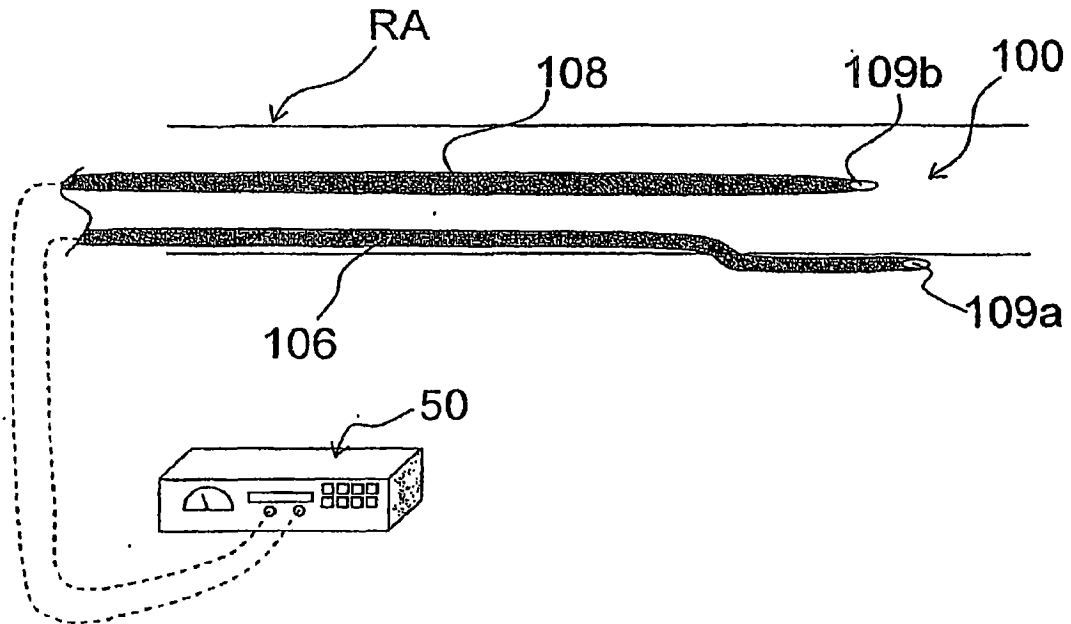


图 4B

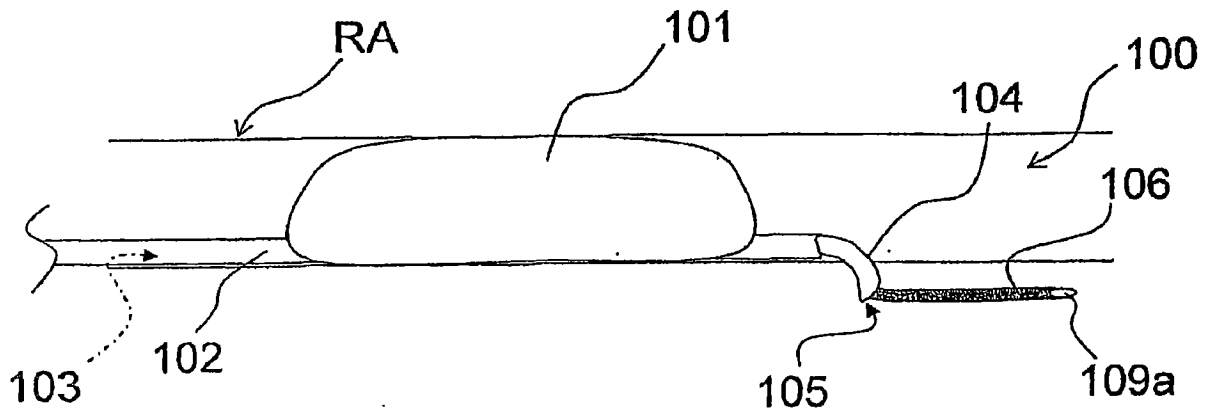


图 4C

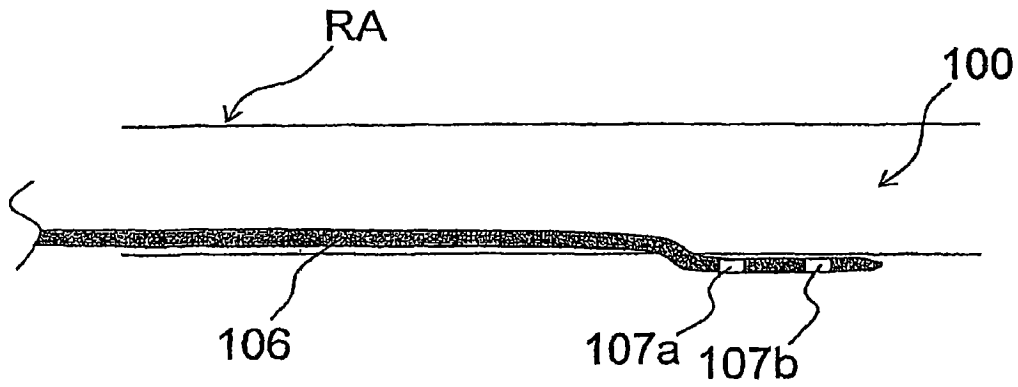


图 4D

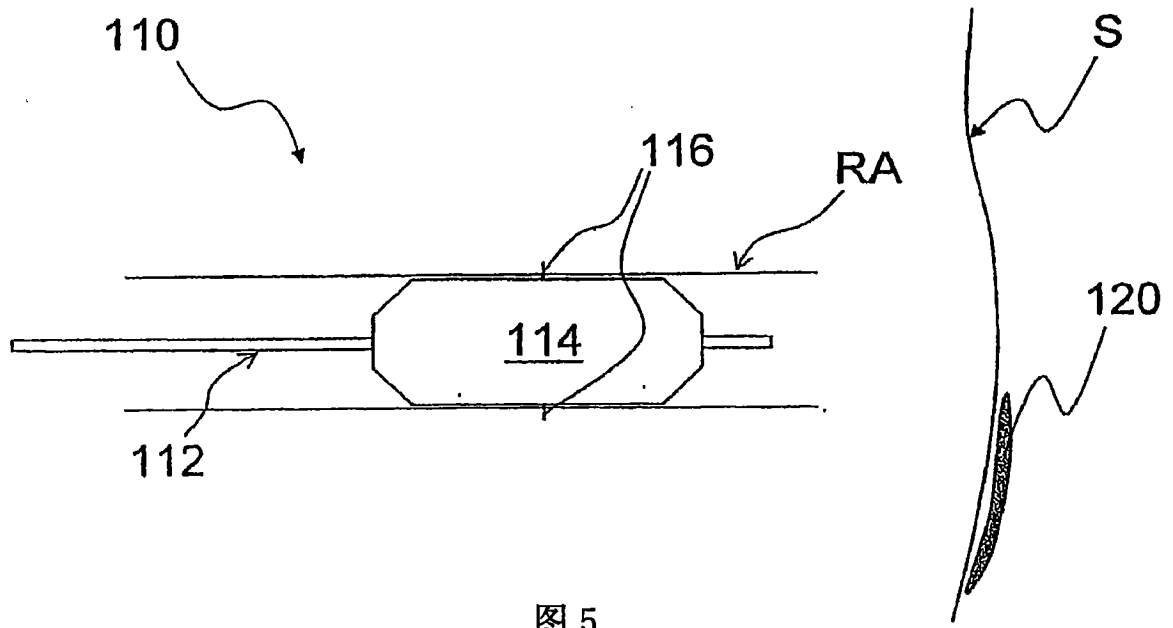


图 5

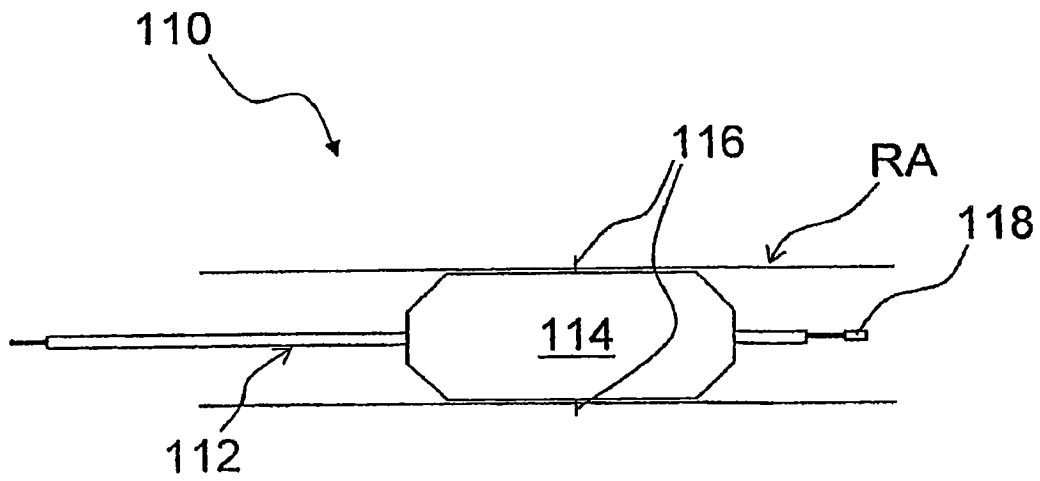


图 6A

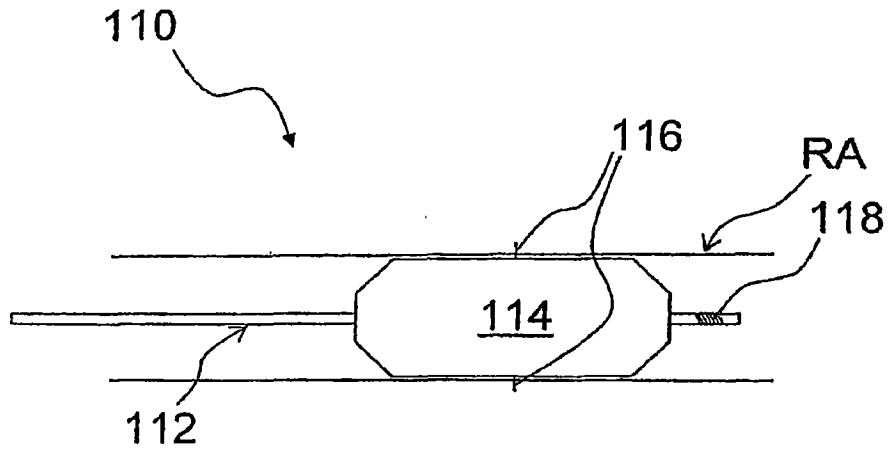


图 6B

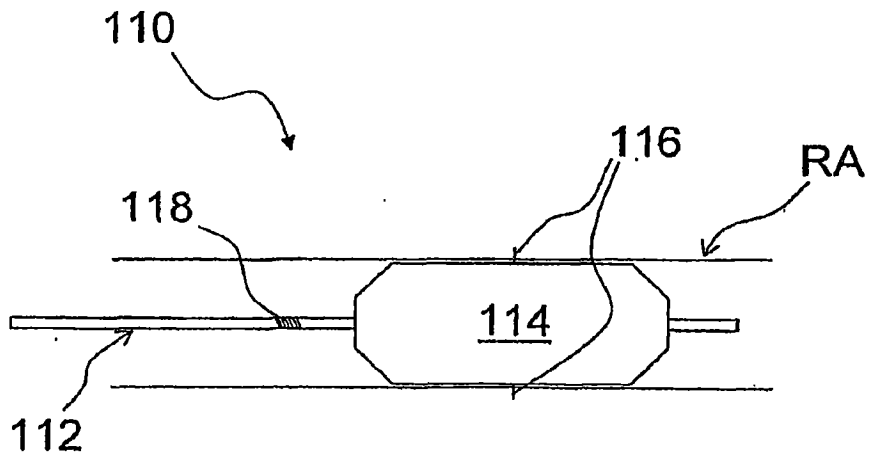


图 6C

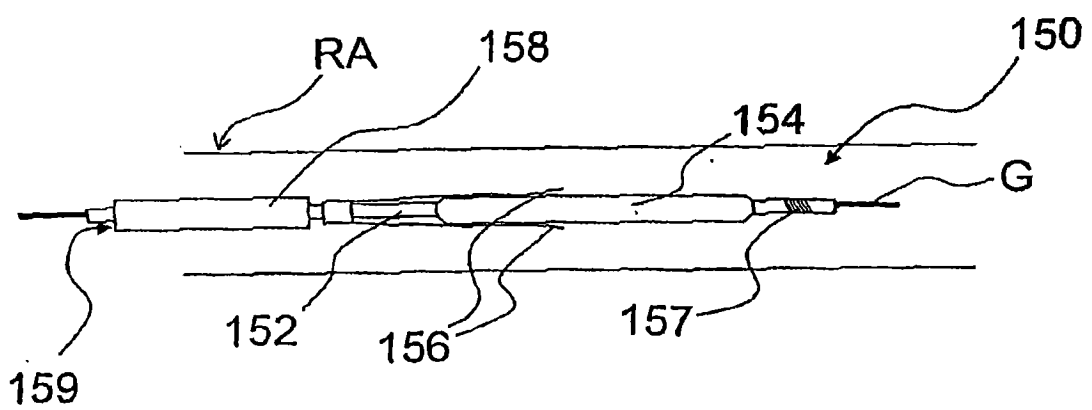


图 7A

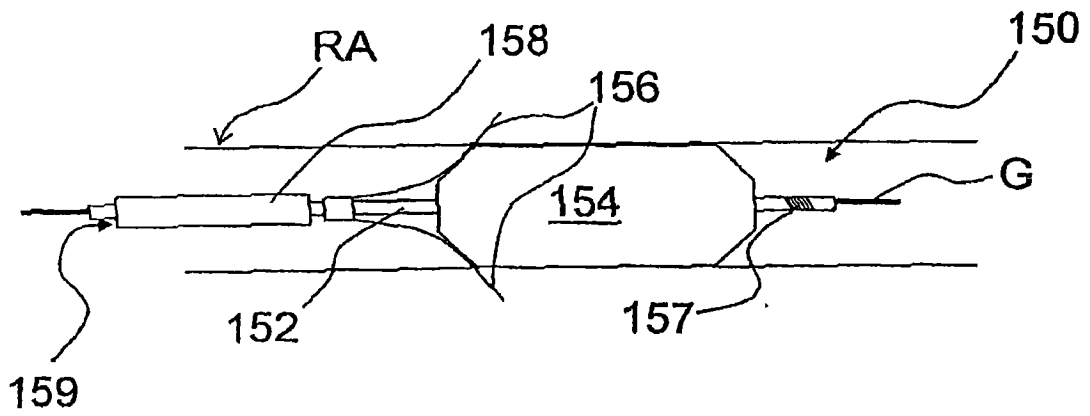


图 7B

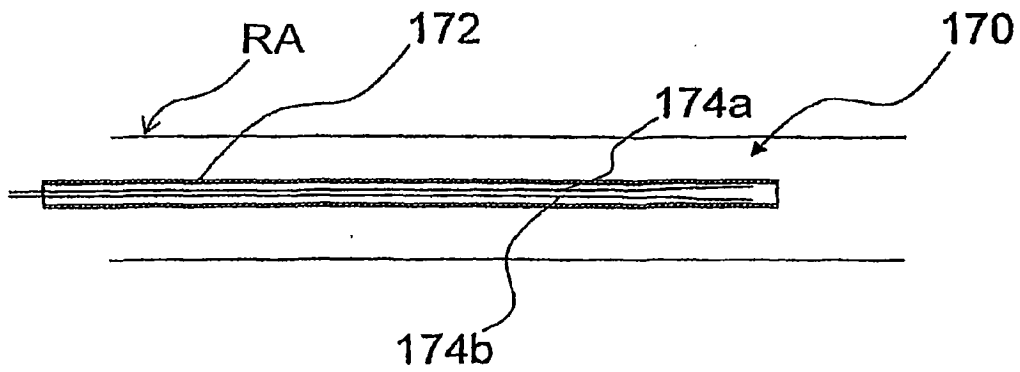


图 8A

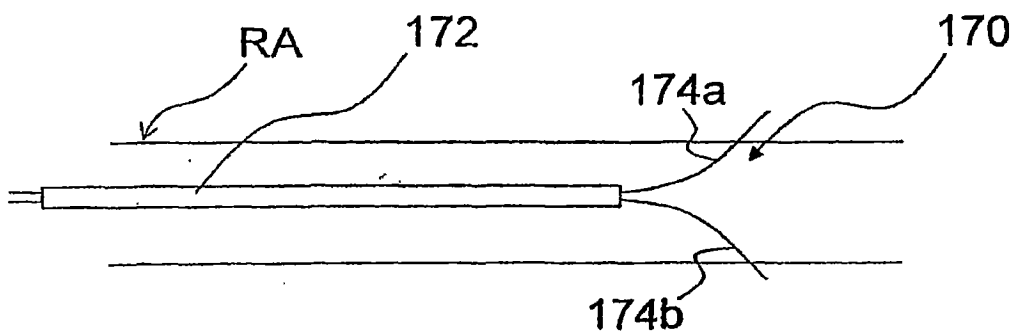


图 8B

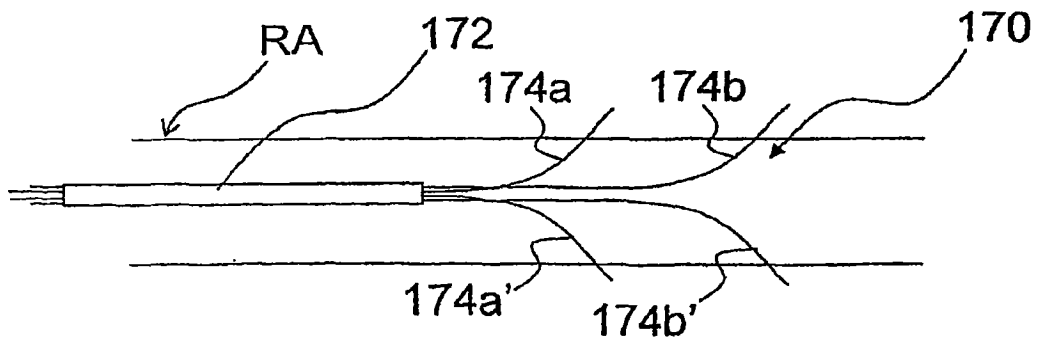


图 8C

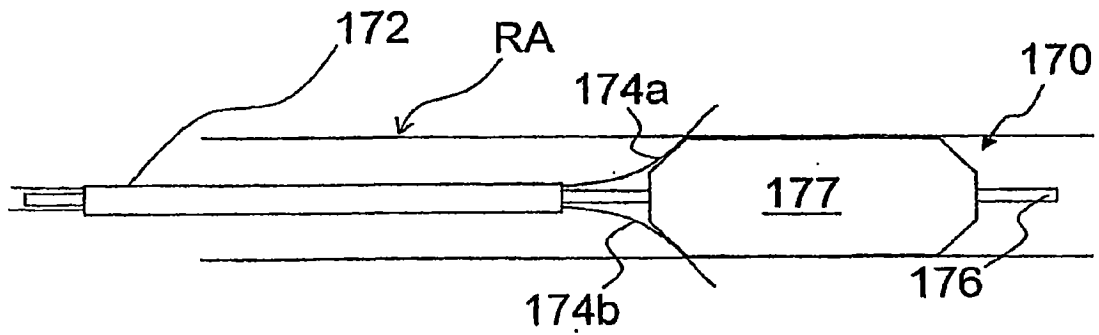


图 9

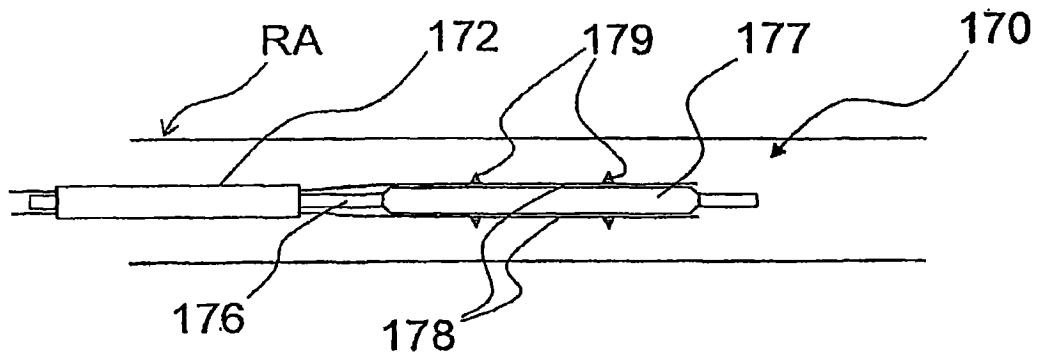


图 10A

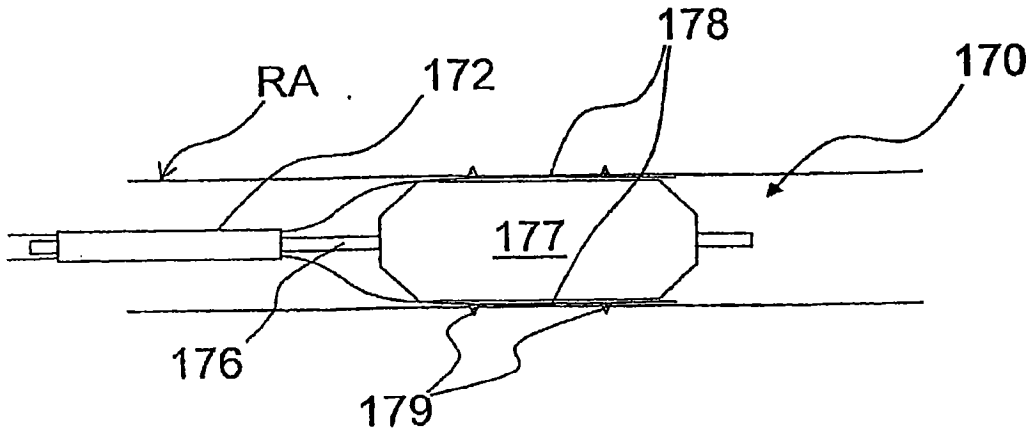


图 10B

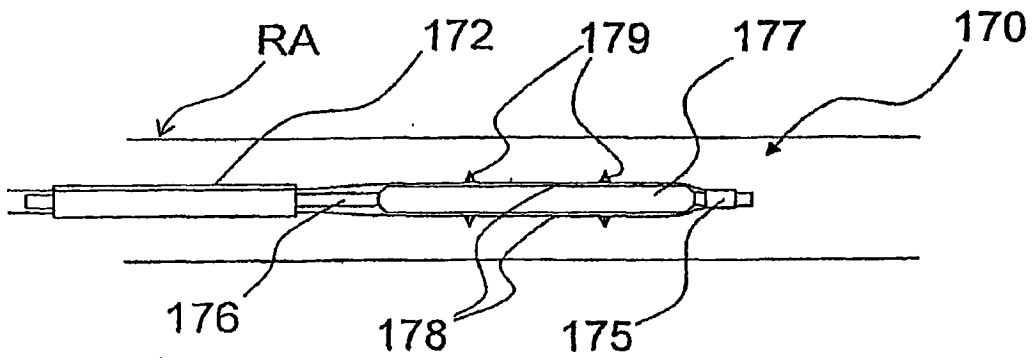


图 10C

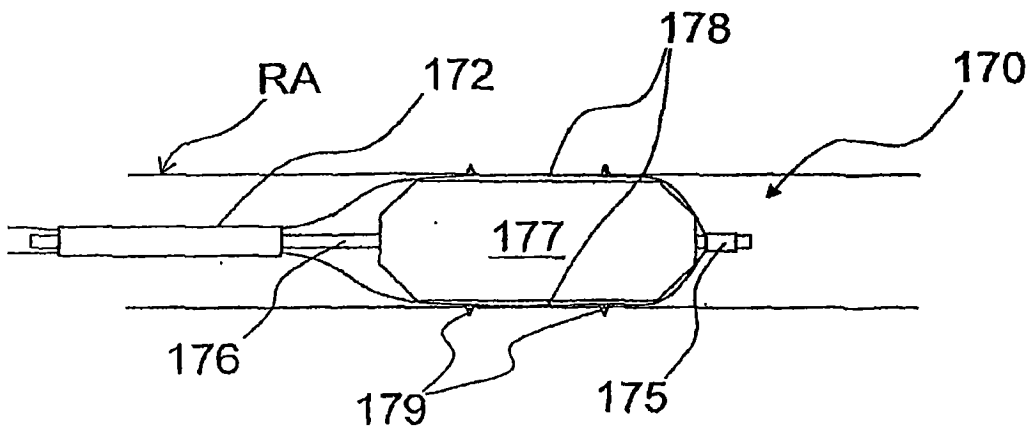


图 10D

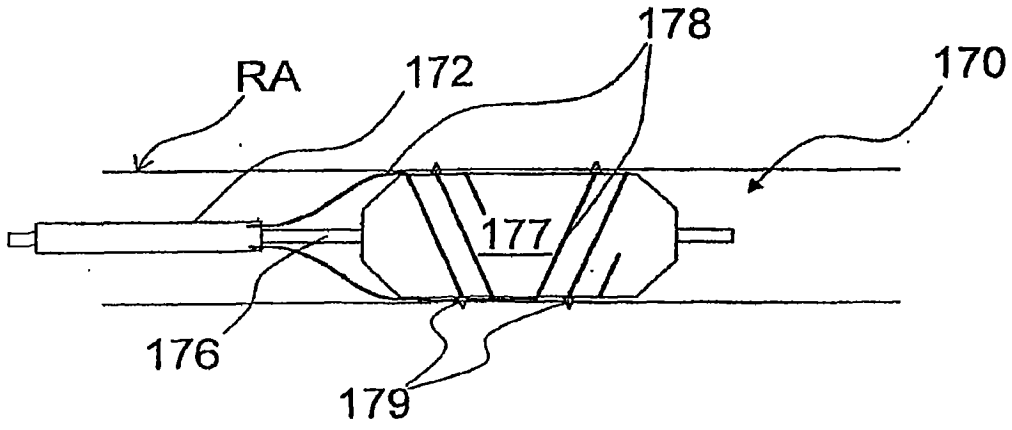


图 10E

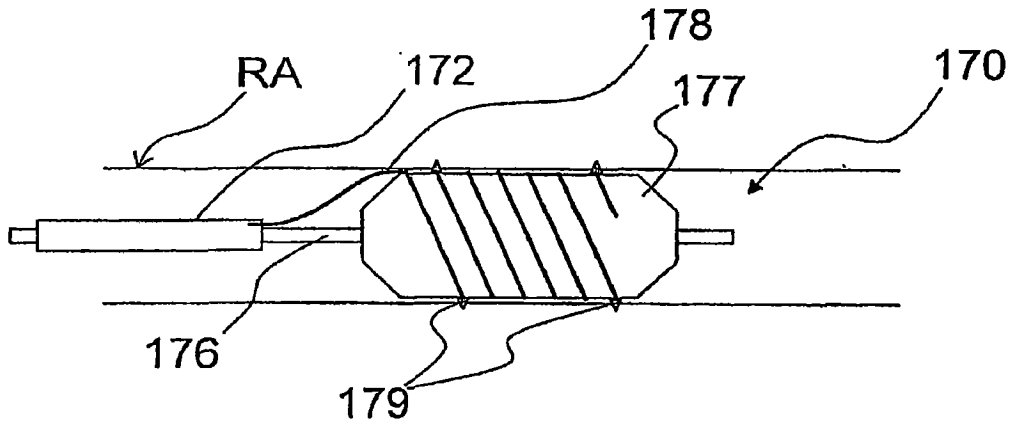


图 10F

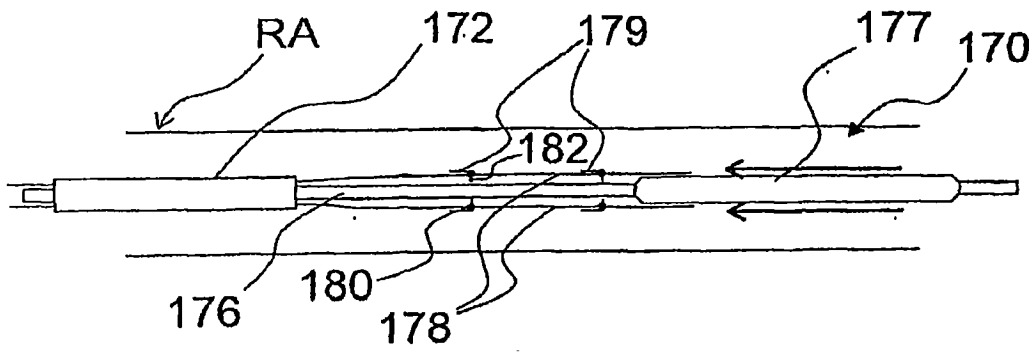


图 11A

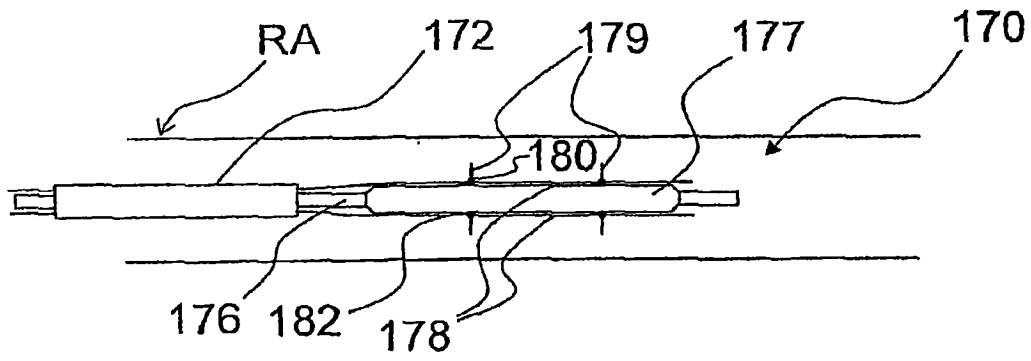


图 11B

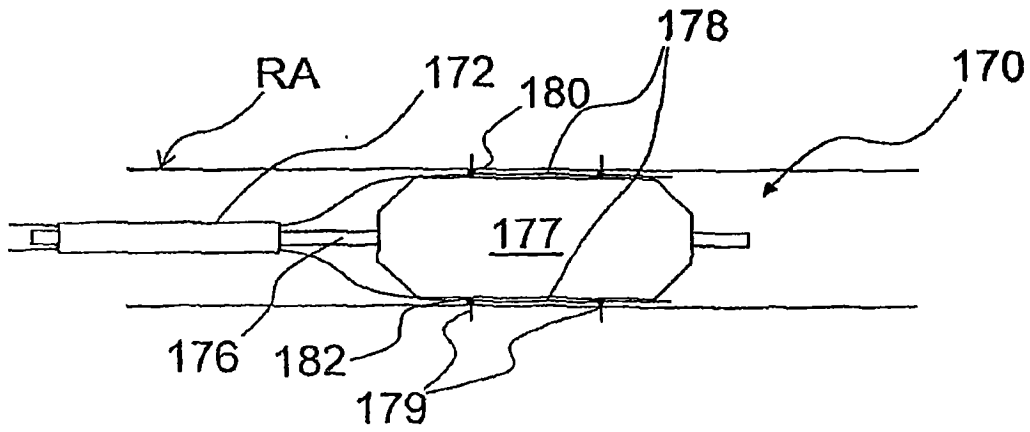


图 11C

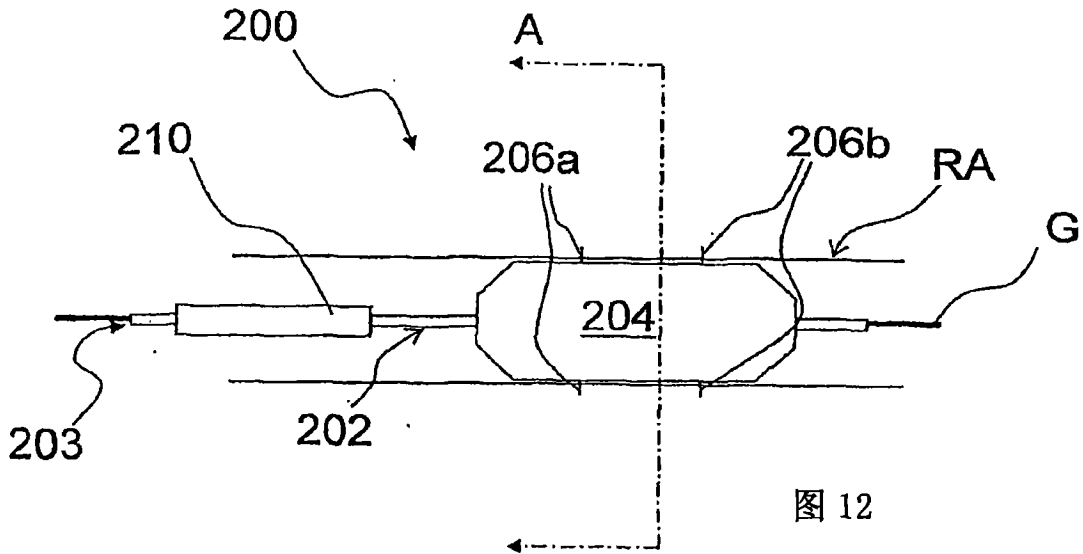


图 12

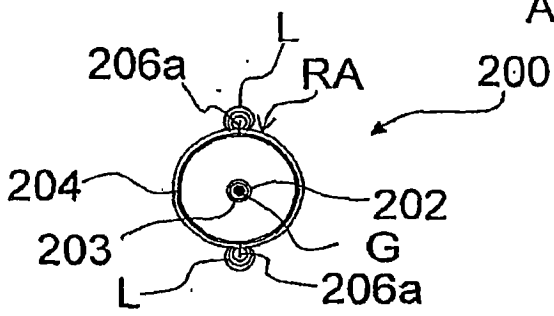


图 13A

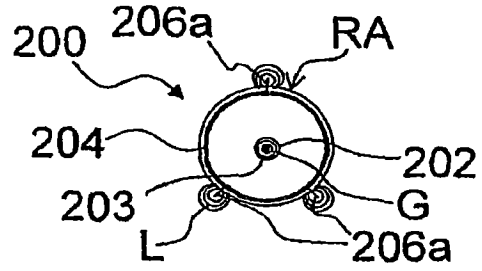


图 13B

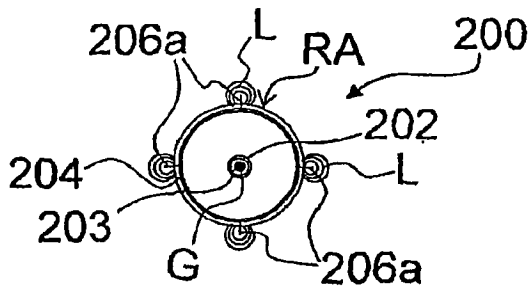


图 13C

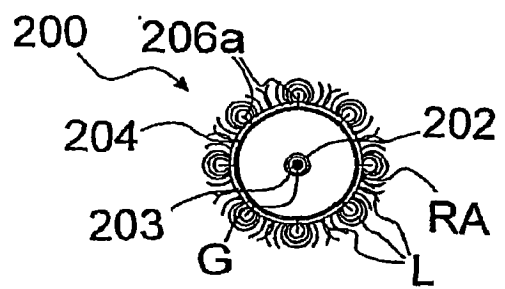


图 13D

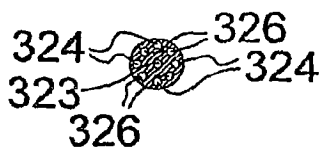
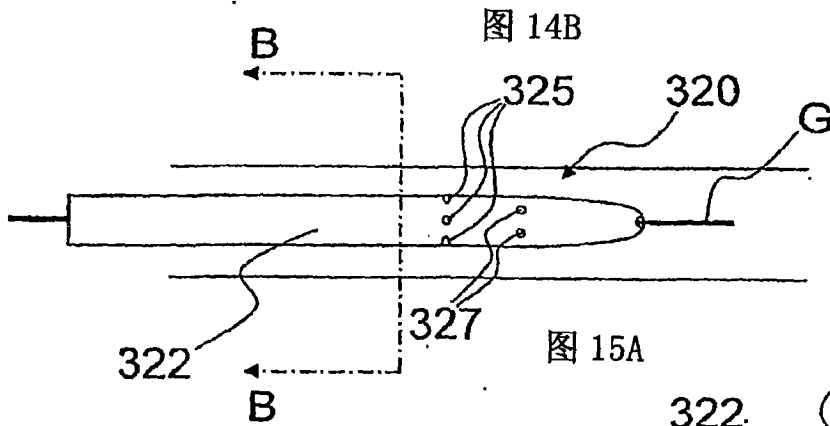
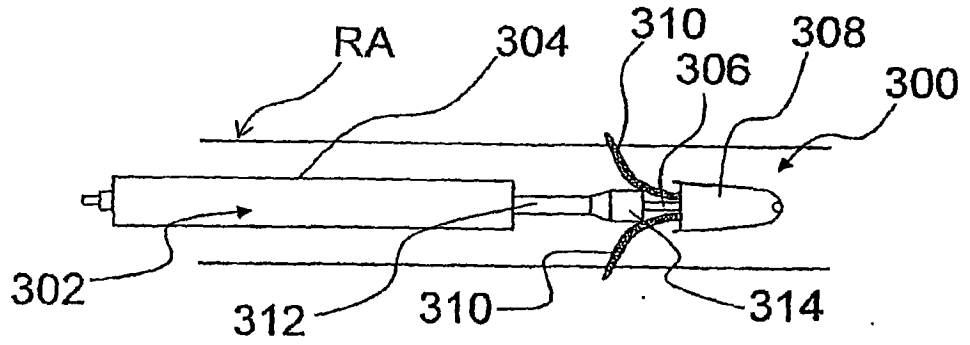
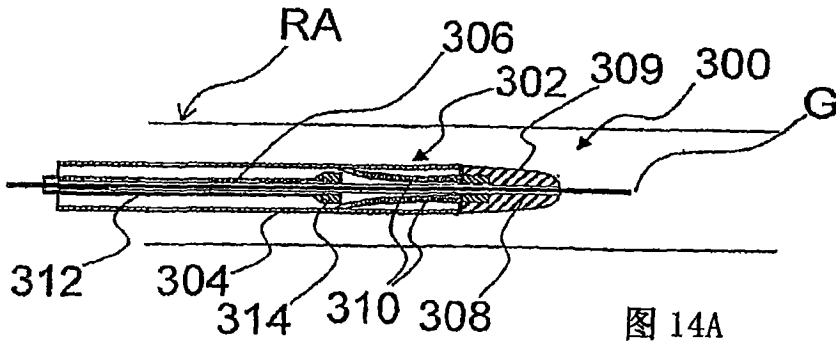
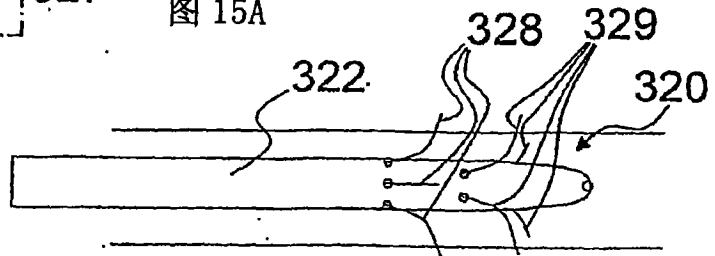


图 15C



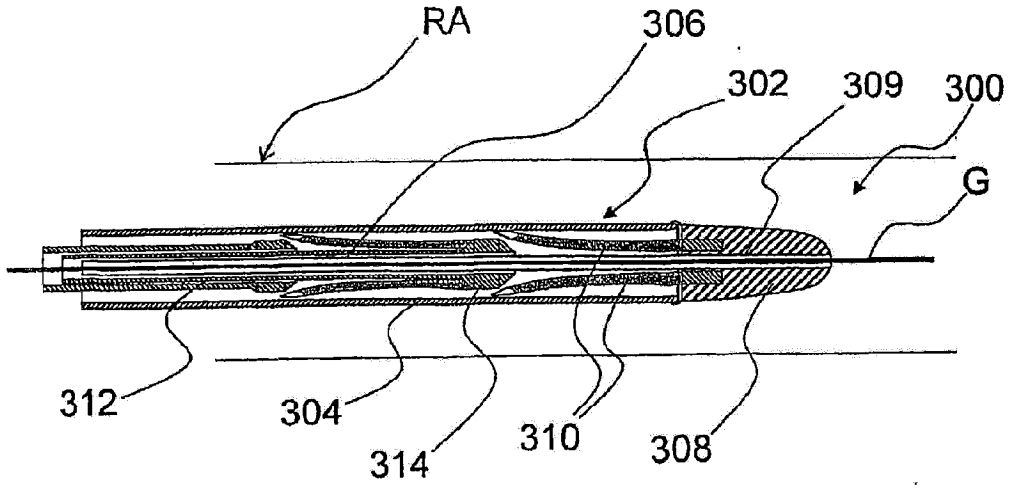


图 14C

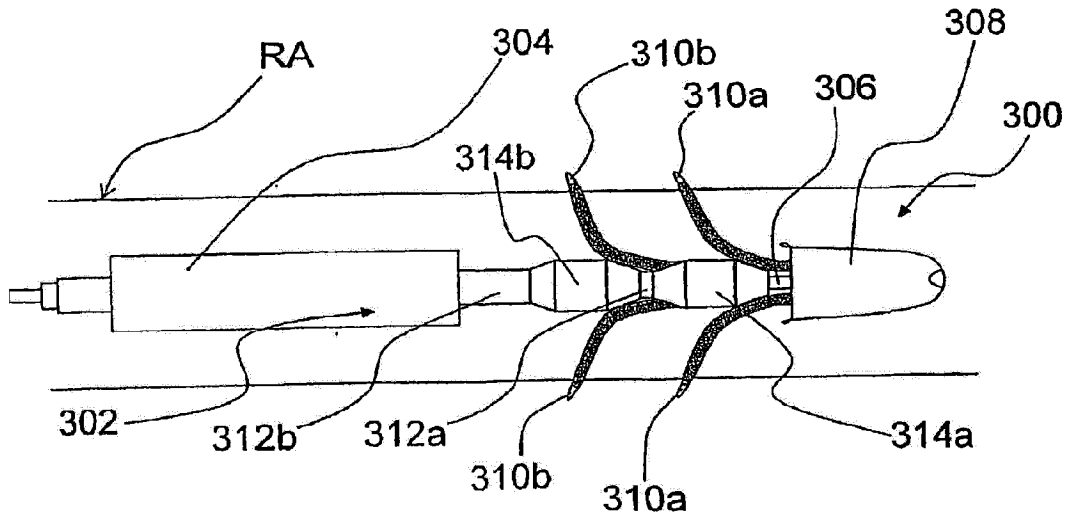


图 14D

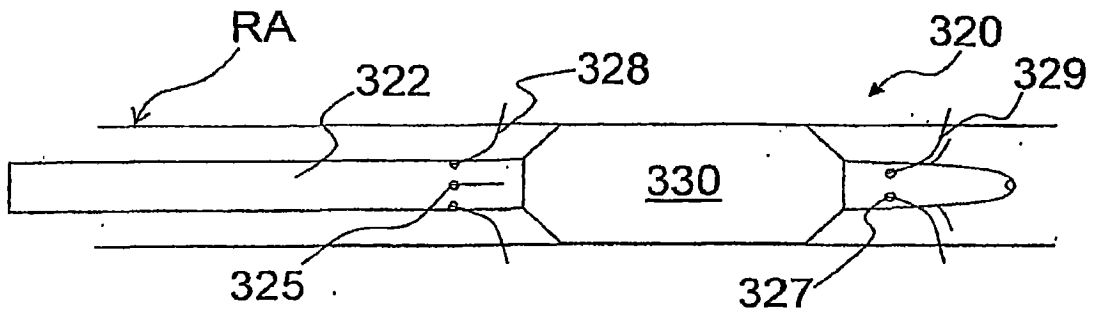


图 16A

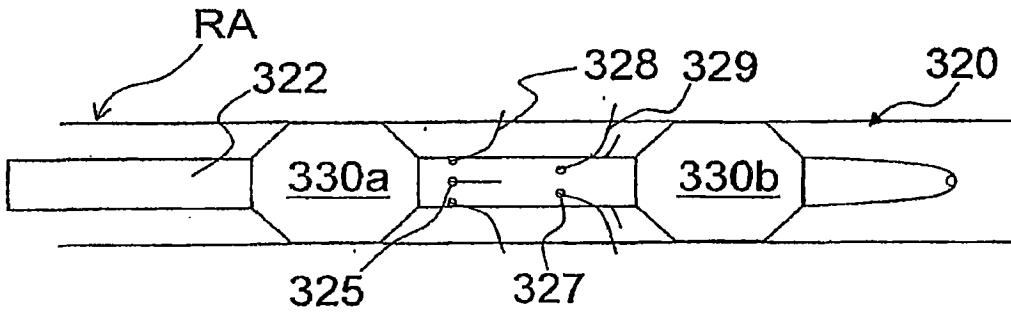


图 16B

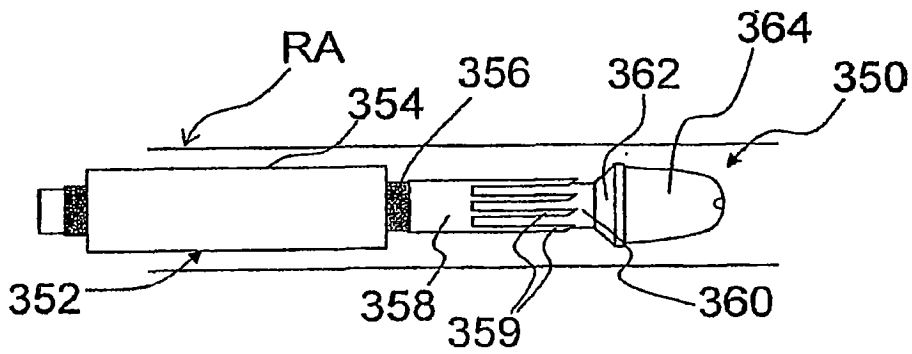


图 17A

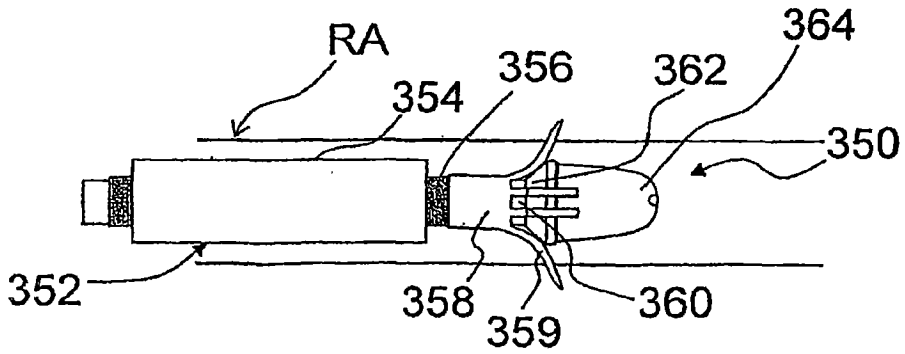


图 17B

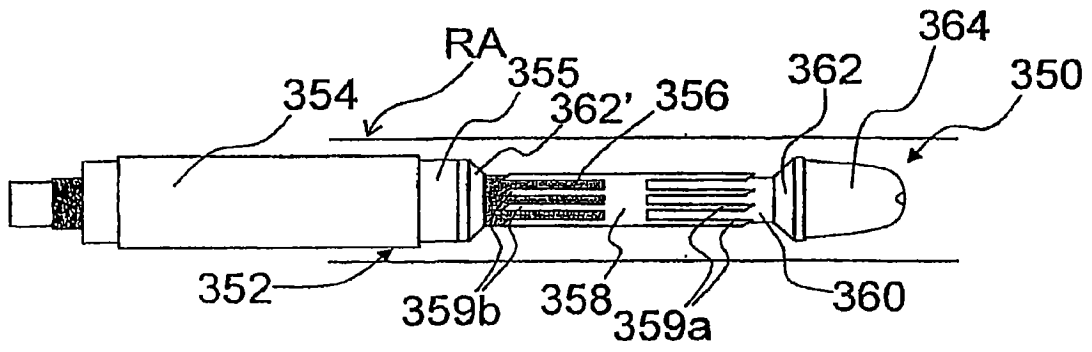


图 17C

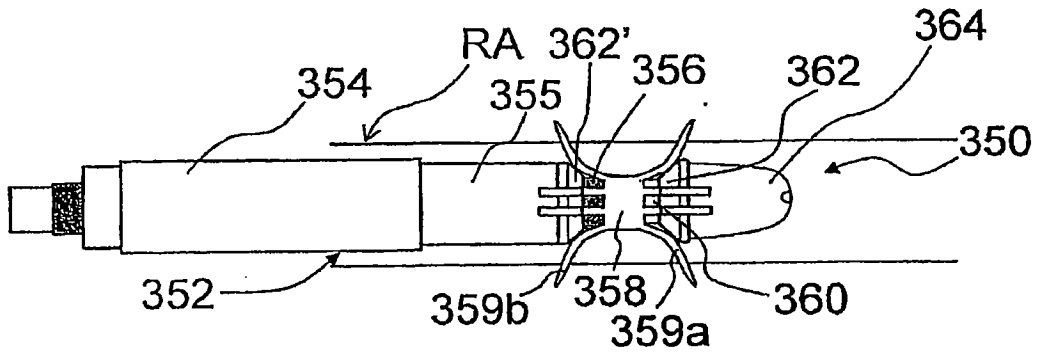


图 17D

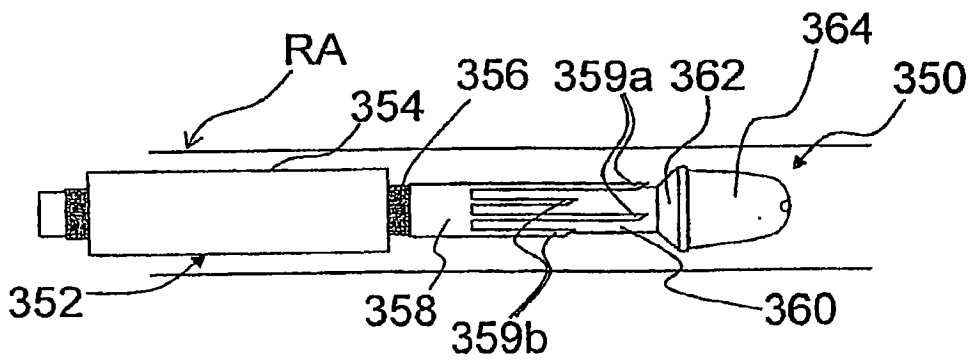


图 17E

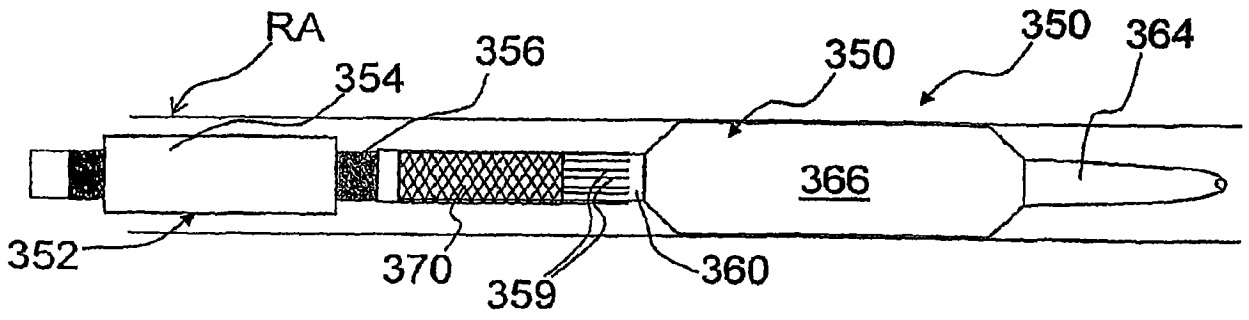


图 18A

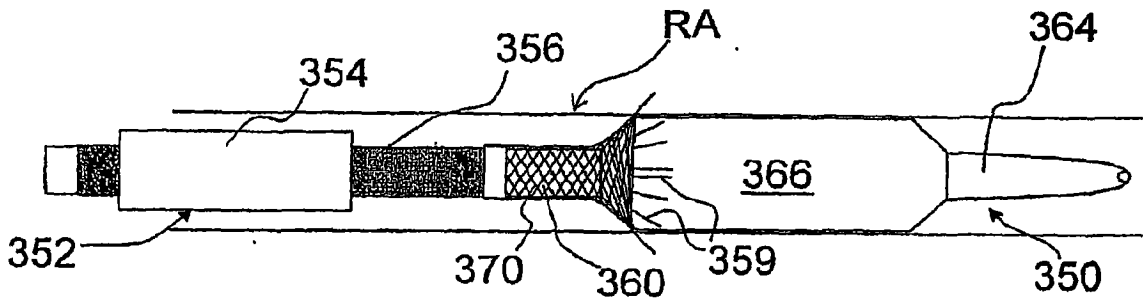


图 18B

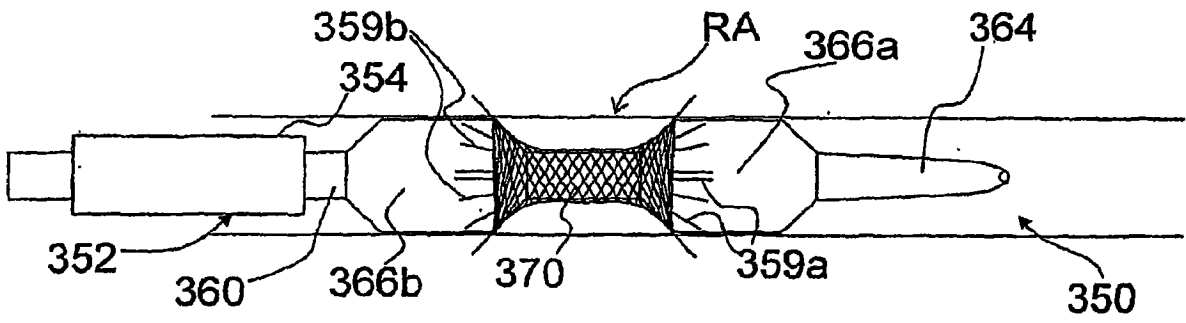


图 18C

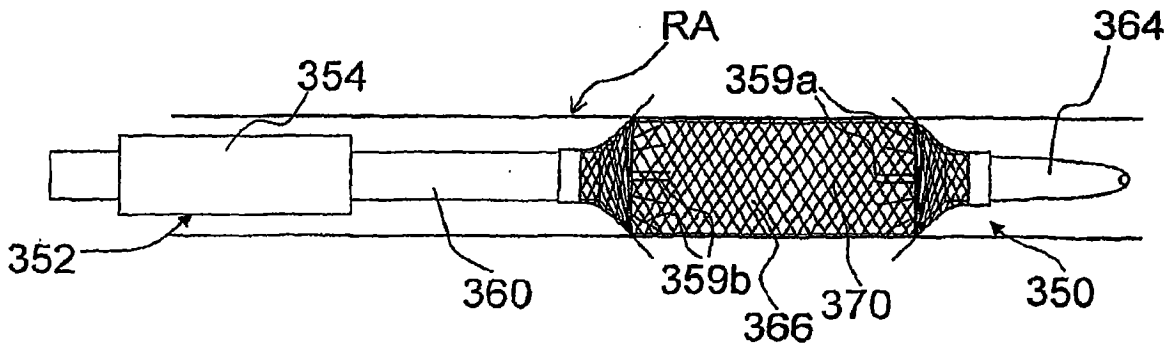


图 18D

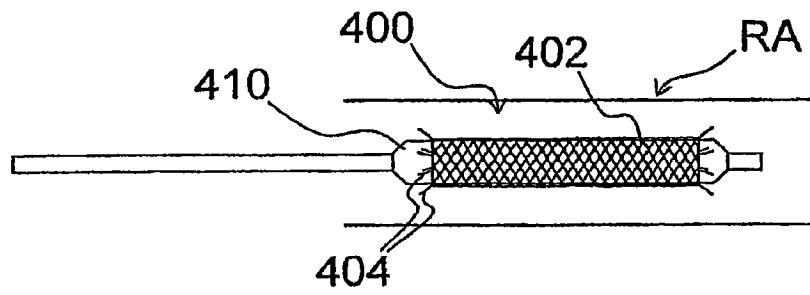


图 19A

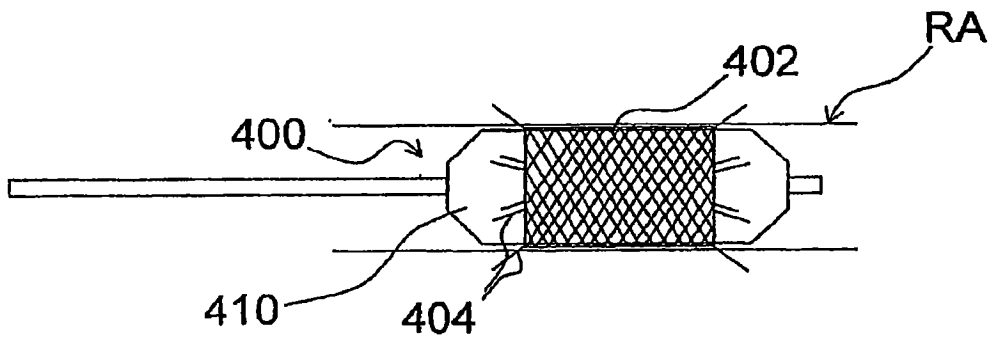


图 19B