



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101600471 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 07

(21) 申请号 200580041666. 0

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

(22) 申请日 2005. 10. 04

公司 11021

(30) 优先权数据

代理人 王旭

60/616, 254 2004. 10. 05 US

(51) Int. Cl.

60/624, 793 2004. 11. 02 US

A61N 1/18 (2006. 01)

11/129, 765 2005. 05. 13 US

审查员 聂鹏

11/189, 563 2005. 07. 25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 06. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/035693 2005. 10. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02006/041847 EN 2006. 04. 20

(73) 专利权人 阿迪安公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 马克·迪姆 马克·盖尔芬德

丹尼斯·德马雷 汉森III·吉福德

霍华德·R·莱文 道格拉斯·萨顿

本杰明·J·克拉克

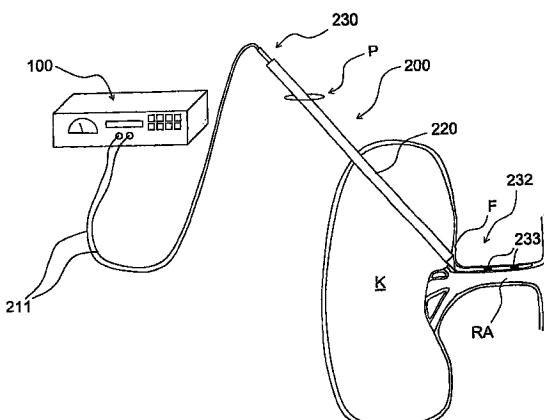
权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 19 页

(54) 发明名称

肾神经调节的方法和装置

(57) 摘要

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



1. 用于肾神经调节的装置,所述装置包括:
电场发生器;和
设置成血管外放置在患者肾神经邻近的电极,
其中所述电极与所述电场发生器电偶联,并且其中所述电极设置成当所述电极位于所述肾神经的邻近时,其输送电场以减少所述肾神经中的神经信号传导。
2. 权利要求 1 的装置,其中所述电极设置成放置在所述患者的肾血管系统附近。
3. 权利要求 1 的装置,其中所述电极设置成经皮放置在所述患者的肾血管系统附近。
4. 权利要求 2 的装置,其中所述电极设置成按照下列各项进行安排:(a) 减小的输送构型,用于放置在所述患者的肾血管系统附近,和 (b) 扩张的治疗构型,用于将电场输送到肾神经。
5. 权利要求 4 的装置,其中所述电极在扩张的治疗构型中设置成至少部分环绕肾血管系统。
6. 权利要求 1 的装置,其中所述电极设置成至少部分环绕所述患者的肾动脉。
7. 权利要求 2 的装置,其中所述电极设置成置于肾筋膜和所述肾血管系统之间的环形空间中。
8. 权利要求 2 的装置,其中所述装置设置成将电场的纵向部分沿着肾神经和肾血管系统中的至少一种的纵向维度取向。
9. 权利要求 1 的装置,其中所述电极包括两极电极对。
10. 权利要求 1 的装置,其中所述电极包括作用电极,并且其中所述装置还包括位于肾神经远端的接地电极,使得作用电极设置成将电场以单极形式输送到肾神经。
11. 权利要求 10 的装置,其中所述接地电极设置成外部附着于患者。
12. 权利要求 1 的装置,其中所述电场发生器设置成产生在肾神经中导致不可逆电穿孔作用的脉冲电场。
13. 权利要求 1 的装置,其中所述电场发生器设置成产生在肾神经中导致电融合作用的脉冲电场。
14. 权利要求 1 的装置,其中所述电极和电场发生器还设置成将热电场输送到肾神经。
15. 权利要求 1 的装置,其中所述装置包括用于监测对肾神经治疗的至少一种生理参数的反应的元件。
16. 权利要求 15 的装置,其中所述元件选自由超声传感器、电极、热电偶、温度传感器、压力传感器、成像手段、电阻抗传感器以及它们的组合组成的组。
17. 权利要求 1 的装置,其中所述电极选自由下列各项组成的组:篮形电极、杯形电极、盘旋电极、螺旋电极、环形电极、套形电极、扇形电极、空间占据电极、波浪形电极、正弦曲线电极、线圈电极、电线电极、弓形电极、凹入电极、弯曲电极、带状电极、织物电极、合成物电极、可扩张电极以及它们的组合。
18. 权利要求 1 的装置,其中所述装置还包括设置成产生便利于电极放置的工作空间的灌注元件。
19. 权利要求 1 的装置,其还包括通过隧道方式穿过的导线与所述电极电偶联的植入皮下元件。
20. 权利要求 19 的装置,其中所述植入皮下元件包括皮下电触点,所述装置还包括透

皮探针,其与电场发生器电偶联,并且设置成穿过患者皮肤可逆地放置,用于将透皮探针电偶联到皮下电触点。

21. 权利要求 19 的装置,其中所述植入皮下元件包括透皮能量转移接收元件,所述装置还包括透皮能量转移发射元件,其与电场发生器电偶联,并且设置成将能量非侵入性地透皮传送到接收元件。

22. 权利要求 19 的装置,其中所述植入皮下元件包括电场发生器。

23. 权利要求 22 的装置,其中所述植入皮下元件还包括与电场发生器电偶联的能量存储装置。

24. 权利要求 23 的装置,其中所述能量存储装置设置成可充电式的。

25. 权利要求 24 的装置,其还包括设置成透皮而为所述能量存储装置再充电的外部充电器。

26. 权利要求 23 的装置,其中所述植入皮下元件还包括控制器。

27. 权利要求 26 的装置,其中所述控制器还包括可编程的控制器。

28. 权利要求 27 的装置,其还包括设置成透皮而对控制器编程的外部编程器。

29. 权利要求 1 的装置,其还包括设置成在引导下经皮插入到肾神经邻近的探针。

30. 权利要求 29 的装置,其中所述引导包括选自由下列各项组成的组的引导:视觉、计算机断层扫描、射线照相术、超声、血管造影术、腹腔镜以及它们的组合。

31. 权利要求 29 的装置,其中所述探针与电场发生器电偶联,并且其中所述电极附着到所述探针上。

32. 权利要求 29 的装置,其中所述电极设置成通过邻近肾神经的探针血管外放置。

33. 权利要求 29 的装置,其中所述探针选自由针、套管针以及它们的组合组成的组。

34. 权利要求 29 的装置,其还包括设置成通过所述探针推进的导管,其中所述电极附着到所述导管上。

35. 权利要求 1 的装置,其中所述电极和电场发生器还设置成将热 RF 电场输送到肾神经,以引起至少部分的肾去除神经作用。

36. 权利要求 1 的装置,其中所述电极和电场发生器还被设置成输送在肾神经中导致坏死的电场。

肾神经调节的方法和装置

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请是于 2005 年 5 月 13 日提交的同时待审的美国专利申请序列号 11/129,765 的部分继续申请,其要求于 2004 年 10 月 5 日提交的美国临时专利申请序列号 60/616,254, 和于 2004 年 11 月 2 日提交的序列号 60/624,793 的提出日的利益;二者通过参考完全结合于此。此外,本申请是于 2004 年 7 月 28 日提交的同时待审的美国专利申请序列号 10/900,199 和于 2003 年 4 月 8 号提交的序列号 10/408,665 的部分继续申请,所述申请在 2003 年 11 月 20 日公布为美国专利公开 2003/0216792;二者要求于 2002 年 4 月 8 日提交的美国临时专利申请序列号 60/370,190,于 2002 年 10 月 3 日提交的序列号 60/415,575, 和于 2003 年 1 月 29 日提交的序列号 60/442,970 的提出日的利益;所有这些临时申请通过参考完全结合于此。

[0003] 参考文献的结合

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

技术领域

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

[0006] 背景

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

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

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

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

(“AMI”)后的几个小时或几天内发生,所述急性心肌梗塞是对于心肌的突发的、不可复原的损伤,通常叫作心脏病发作。

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

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

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

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

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

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

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

[0018] 系统地, CHF 与异常升高的外周血管阻力相关, 并且受到由于交感神经系统功能的强烈干扰引起的循环改变的控制。增加的交感神经系统活性促进这样的下行恶性循环, 即, 增加的动脉血管收缩 (增加的血管对血流的阻力), 然后进一步减少心脏输出, 这引起更多减少的流向重要器官的血液。

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

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

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

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

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

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

[0025] 关于人肾脏植入的经验提供了关于神经系统在肾脏功能中的作用的早期证据。注意到, 植入后, 当所有的肾脏神经完全起作用时, 肾脏增加水和钠的排泄。当肾神经被切断或者化学破坏时, 这一现象也在动物中观察到。由于去神经对肾脏的作用类似于利尿药物, 所以, 所述现象叫作“去神经利尿”。后来, 发现“去神经利尿”与导致通过肾脏的增加的血

流的肾动脉系统的血管舒张相关。这一观察得到在动物中下述观察的证实：减少的供应肾脏的血压逆转了“去神经利尿”。

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

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

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

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

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

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

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

[0033] 尽管先前临幊上就已经知道,但是直到 20 世纪 80 年代才确定了高血压、蛋白尿、肾单位丢失和 CRF 之间的生理学联系。在 20 世纪 90 年代,阐明了交感神经系统活性的作用。由于机械感受器和化学感受器的激活而产生于损伤肾脏的传入信号刺激大脑负责血压控制的区域。响应中,大脑增加关于系统水平的交感刺激,主要通过血管的血管收缩引起增加的血压。当升高的交感神经刺激通过传入交感神经纤维到达肾脏时,它产生两种形式的主要恶化作用。肾脏受到来自肾脏中交感神经递质(诸如去甲肾上腺素)不依赖高血压的释放的直接肾脏毒性的损害。此外,激活血管紧张素 II 的肾素的分泌增加,其增加系统性血管收缩并且加剧高血压。

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

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

[0036] 概述

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

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

[0039] 一些实施方案针对血管外系统,用于提供长期持续的去神经作用以将急性心肌梗塞(“AMI”)扩展减到最少,并且用于帮助预防与充血性心力衰竭相关的形态变化的发作。例如,本发明的一个实施方案包括治疗患有梗塞的患者,例如,通过冠状血管成形术和 / 或支架(stenting)进行治疗,以及例如在计算机断层摄影术(“CT”)引导下实行血管外脉冲

电场肾去神经作用流程。例如，在AMI稳定后不久，可以在独立的时间输送PEF治疗。肾神经调节作用还可以用作肾手术方法的辅助治疗。在这些实施方案中，预计由肾PEF治疗提供的尿输出的预计增加，肾素水平的下降，尿钠排泄的增加和/或血压的控制将减轻心脏负荷，从而抑制梗塞的扩展并且预防CHF。

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

[0041] 除了有效地治疗AMI，本文所述的系统的一些实施方案还希望治疗CHF、高血压、肾衰竭、以及受增加的肾交感神经活性影响的其它肾脏或心-肾疾病。例如，所述系统可以随时用于治疗CHF，例如，其在CT-引导下，将PEF系统血管外推进到治疗位点。一旦正确定位，可以将PEF治疗输送到所述治疗位点。例如，这可以改进流体清除的水平。

[0042] 应用PEF治疗用于治疗CHF、高血压、晚期肾病以及其他心-肾疾病在下文一些不同血管外系统实施方案中详细描述。所述系统可以在如CT、超声、血管造影术或腹腔镜的引导下而引入到肾神经组织区域，或者所述系统可以应用这些或其它技术的组合进行手术植入。所述系统的各个元件可以在单次操作时间放置，或者在两次或多次阶段性时间放置。例如，可以在CT或CT/血管造影术引导下进行经皮治疗。对于部分或完全可植入的系统，导线(leads)和神经接触元件的CT、血管造影术或腹腔镜植入的组合可以与皮下接触元件或控制单元的手术植入配对使用。所述系统可以按照目的临床作用的需要单方面或双方面的应用。所述系统可以用来调节传出或传入神经信号，以及传出和传入信号的组合。

[0043] 在一种变体中，PEF治疗被输送到治疗位点，以产生非热神经阻滞(non-thermal nerve block)，减少神经信号传导，或者另外调节神经活性。备选地或另外地，冷却的、低温的、脉冲RF、热RF、热或非热微波、聚焦的或非聚焦的超声、热或非热DC以及它们的任何组合可以用来减少或者另外控制神经信号传导。

[0044] PEF系统的一些实施方案可以完全阻滞或者去除靶点神经结构的神经，或者PEF系统可以另外调节肾神经活性。由于与完全的神经阻滞如去除神经作用相反，其它神经调节作用在肾脏和其余机体之间的肾神经活性水平上产生小于完全的变化。因此，改变脉冲电场参数将对神经活性产生不同的作用。

[0045] 本文所述的本发明的任何实施方案任选地可以设置成在能量应用之前、之中或之后将试剂灌注到治疗区域。灌注的试剂可以产生引入PEF系统元件诸如电极的工作空间。另外或备选地，可以选择灌注试剂，以增强或改变能量应用的神经调节作用。所述试剂还可以保护或者临时转移非靶点细胞，和/或促进显现。

[0046] 本发明的一些实施方案可以包括促进确定治疗位置和/或检测或证实治疗成功性的检测器或其它元件。例如，临时神经-阻滞剂，诸如利多卡因、布比卡因等，可以通过经皮针头注射或者通过灌注端口进行灌注，所述灌注端口建立在部分或完全植入的系统中，以确保在输送PEF治疗之前神经接触元件的正确位置。备选地或另外地，所述系统可以设置成还输送刺激波形，并且监测已知应答肾神经刺激的生理参数。基于所监测的参数的结

果,所述系统可以确定肾神经的位置和 / 或去除神经作用是否发生。监测这样的生理反应的检测器包括,例如,多普勒元件、热电偶、压力传感器、和成像手段(例如,荧光镜透视、血管内部超声等)。备选地,例如,可以直接使用电阻抗断层摄影术(“EIT”)或者其它电阻抗检测法或传感器来监测电穿孔作用。其它的监测技术和元件是显而易见的。这样的检测器可以与 PEF 系统结合,或者它们可以是独立的元件。

[0047] 在一些实施方案中,神经丛的刺激可以用来确定是否需要重复的治疗。例如,刺激可以用来激发来自肾神经的疼痛反应。如果患者感受到这种刺激,那么明显地神经传导已经恢复,并且重复治疗是允许的。这种方法任选地可以建立到下文所述的任何系统中—经皮的、部分植入的或完全植入的系统。

[0048] 其它具体的实施方案包括设置成将电场沿着靶点细胞的较长维度(dimension)排列的电极。例如,神经细胞倾向于延长结构,长度极大地超过它们的横向尺寸(例如,直径)。通过排列电场,以致场传播的方向性优先地影响细胞的纵向方面,而不是细胞的横向方面,预计可以应用更低的场强来杀死或者使得靶点细胞失去能力。这希望保持植入装置的电池寿命,减少对邻近结构的附属作用,并且另外增强调节靶点细胞神经活性的能力。

[0049] 本发明的其它实施方案针对这样的应用,即,其中在神经之上或之下的组织中的细胞的纵向维度关于神经细胞的纵向方向是横向的(例如,垂直或者另外以某种角度)。这些实施方案的另一个方面是排列 PEF 的方向,以致所述电场沿着靶点细胞的较长的维度和非靶点细胞的较短的维度排列。更具体地,动脉平滑肌细胞是典型的延长细胞,其通常是以盘旋的方向围绕动脉圆周,以致它们的较长维度是圆周性的而不是沿着动脉纵向运行的。另一方面,肾丛的神经通常以动脉的纵向方向沿着动脉外部排列的。因此,预计应用一般沿着动脉的纵向方向排列的 PEF 优先在靶点神经细胞中引起电穿孔,而没有在相同程度上影响至少一些非靶点动脉平滑肌细胞。这可以使得在血管外膜或动脉周围区域中的神经细胞(靶点细胞)优先去除神经,而没有在不希望的程度上影响血管的平滑肌细胞。

[0050] 应该理解,本申请所述的 PEF 系统不必需要与要治疗的组织或神经纤维进行物理接触。电能,诸如热 RF 能量和非热脉冲 RF,可以从距离组织本身的短距离传导到要治疗的组织。因此,可以理解,“神经接触”包括系统元件与神经的物理接触,以及没有物理接触的单独的电接触,或者两者的组合。

[0051] 在血管外脉冲电场系统的一个实施方案中,应用腹腔镜或经皮系统。例如,可以在如 CT 或射线照相术的引导下,将经皮探针插入到沿着肾动脉或静脉和 / 或 Gerota 筋膜内的肾神经供应的轨道的邻近。一旦正确定位,脉冲电场治疗可以通过所述探针应用到靶点神经纤维,之后探针可以从患者移除以终止所述流程。

[0052] 预计这样的治疗将持续几个月(例如,可能高达 6 个月或更多)减少或减轻 CHF、高血压、肾病和 / 或其它心 - 肾疾病的临床症状。这一时间阶段可以足以允许机体治愈,例如,这一阶段可以减少急性心肌梗塞之后 CHF 发作的危险,因而减少对于后续重新治疗的需求。备选地,当症状复发时,或者在预定的时间间隔,患者可以回访医生或者自己实行重复的治疗。作为另一种备选方案,重复的治疗可以是完全自动的。

[0053] 对于重复治疗的需求任选地可以通过监测生理学参数而预测,例如,通过监测作为增加的交感神经活性指征的特异的神经激素(血浆肾素水平,等)而进行预测。备选地,可以进行已知增加交感神经活性的刺激性手段,诸如头在水外沉浸测试(head-out water

immersion testing), 以确定对重复治疗的需求。

[0054] 除了或者作为腹腔镜或经皮 PEF 系统的备选方案, 可以应用部分植入的 PEF 系统。例如, 外部控制盒可以通过或穿过患者皮肤与皮下元件连接。导线可以从皮下元件穿过, 到达邻近 Gerota 筋膜、肾动脉、静脉和 / 或肾门的神经套或神经接触元件。PEF 治疗可以从穿过或通过皮肤的外部控制盒到皮下元件并且到神经套或神经接触元件进行, 以调整起肾功能的神经纤维。

[0055] PEF 可以通过直接方法诸如针或套管针, 或者通过间接方法诸如透皮能量转移 (“TET”) 系统而穿过或通过皮肤传送。TET 系统临幊上用来为可再充电的植入刺激或起搏装置 (pacing device)、左心室辅助装置等中的电池充电。在本发明的一个 TET 实施方案中, 皮下系统可以具有收集传送的能量的接收线圈, 收集电荷的电容器或临时存储装置, 产生波形的控制电子设备, 以及将能量波形输送到肾神经的导线和神经电极。

[0056] 在另一个 TET 实施方案中, PEF 信号本身可以通过皮肤遥感地传送到皮下接收元件。连接皮下接收元件和神经电极的被动导线可以将信号传导到治疗的神经, 因而消除在 PEF 系统植入部分对接收电池或电容器、以及信号处理电路的需求。

[0057] 在另一个部分植入的实施方案中, 植入的皮下元件可以是完全被动的。所述皮下元件可以包括通过简单的针容易接触的可植入的电连接器, 通向神经电极的导线, 以及神经电极本身。植入的系统还可以结合灌注内腔, 以允许药物从皮下端口引入到治疗区域。控制盒、导线和透皮针头或套管针电连接器可以位于患者外部。

[0058] 除了或者作为非植入 PEF 系统、或部分植入 PEF 系统的备选方案, 可以应用完全植入的 PEF 系统。包含信号发生电路和能量供应电路的可植入控制室可以附着到连接肾神经套或肾神经接触电极的导线上。能量可以由可植入室包括的电池提供。所述电池, 例如, 在几个月或几年的时间阶段后可能需要手术更换, 或者可以通过 TET 系统重新充电。当需要治疗时, 使用接触电极, 将 PEF 信号应用到神经, 控制室作为返回电极。

[0059] 对于重复治疗的需求可以通过可植入系统检测。例如, 可以通过所述系统将低频刺激信号周期性地应用到神经上。当神经恢复到基线功能时, 检测信号将由患者感受到, 并且然后将指示所述系统应用另一 PEF 治疗过程。这种重复的治疗任选地可以是患者或医生起始的。如果患者感觉到检测信号, 患者或医生可以通过电遥感器、磁性开关或其它方式操纵可植入系统, 以应用需要的治疗性 PEF。

[0060] 备选地, 所述系统可以是以开环方式程序化的, 以周期性地应用另一种 PEF 治疗, 例如, 每 6 个月一次。在另一个实施方案中, 评估患者临床状态的参数或症状的监测方法可以用来确定对重复治疗的需要。

[0061] 任何经皮、部分可植入的或完全可植入的系统的神经接触元件可以包括各种实施方案。例如, 植入元件可以是套、篮、杯形接触、扇形接触、空间填充接触、盘旋接触等形式。可植入的神经接触元件可以结合促进锚定和 / 或组织向内生长的元件。例如, 织物或可植入的材料诸如达可纶或 ePTFE 可以结合到接触元件的设计中, 以促进向内生长到所述装置的区域, 所述装置的该区域将帮助把所述系统锚定在原地, 同时抵制不希望区域诸如电接触区域的组织的向内生长。类似地, 当需要时, 涂层、材料处理、药物包被或药物洗脱可以单独地应用或组合应用, 以辅助或阻止组织向植入系统的各部分内的生长。

[0062] 附图简述

[0063] 当结合附图考虑下述详细描述时,本发明的一些实施方案将是显而易见的,在附图中,相似的参考符号始终是指相似的部件,并且附图中:

[0064] 图1是图示人肾脏解剖的示意图。

[0065] 图2是显示肾神经相对于肾动脉的位置的示意性详图。

[0066] 图3A和3B分别是图示选择性影响肾神经的电流流动方向的示意性侧面图和端面图。

[0067] 图4是图示用于肾神经调节的经皮或腹腔镜方法和装置的示意图。

[0068] 图5是图示用于肾神经调节的另一种经皮或腹腔镜方法和装置的示意图,所述装置包括至少部分环绕肾血管系统的伸展电极(spreadingelectrode)。

[0069] 图6是图示用于肾神经调节的经皮或腹腔镜方法和装置的示意图,所述装置包括设置成环绕肾血管系统的盘旋电极。

[0070] 图7是图示用于肾神经调节的经皮或腹腔镜方法和装置的示意图,所述装置包括设置成至少部分环绕肾血管系统的环形电极。

[0071] 图8是图示用于肾神经调节的另一种经皮或腹腔镜方法和装置的示意图,所述装置包括设置成位于肾门附近的伸展电极。

[0072] 图9是图示用于肾神经调节的经皮或腹腔镜方法和装置的示意图,所述装置包括设置成位于肾门附近的空间占据电极(space-occupyingelectrode)。

[0073] 图10是图示用于评估Gerota筋膜的经皮或腹腔镜方法和装置的示意图。

[0074] 图11A和11B是图示将输送系统或电极机械锚定在Gerota筋膜内的方法和装置的示意图。

[0075] 图12是图示将电极沿着动脉和Gerota筋膜之间的环形空间内的患者肾动脉放置以获得肾神经调节的方法和装置。

[0076] 图13A-13C是图12的电极的各种实施方案的示意详图。

[0077] 图14A-14C是图示沿着患者肾动脉放置电极的另一种方法和装置的示意图和详图。

[0078] 图15A和15B是图示放置电极的另一种方法和装置的示意图和详图。

[0079] 图16是图示沿着患者肾动脉放置电极的另一种方法和装置的示意图。

[0080] 图17A和17B是图示沿着患者肾动脉放置电极的另一种方法和专职的示意图。

[0081] 图18是图示沿着患者肾动脉放置可植入的电极的方法和装置的示意图。

[0082] 图19A和19B是图示通过部分可植入系统进行肾神经调节的方法和装置的示意图。

[0083] 图20是图示通过完全可植入系统进行肾神经调节的方法和装置的示意图。

[0084] 图21A和21B是图示按照本发明的另一个实施方案相对于肾神经结构放置电极的方法和装置的示意图。

[0085] 图22A和22B是图示按照本发明的另一个实施方案相对于患者的肾神经结构放置电极的方法和装置的示意图。

[0086] 图23是图示按照本发明的另一个实施方案相对于患者的肾神经结构放置电极的方法和装置的示意图。

[0087] 详述

[0088] A. 概述

[0089] 本发明涉及肾神经调节和 / 或其它神经调节的方法和装置。更具体地，本发明涉及使用脉冲电场完成电穿孔或电融合而进行肾神经调节的方法和装置。当用于本文时，电穿孔和电渗透作用是操作细胞膜或细胞内装置的方法。例如，短的高能脉冲导致细胞膜上的开孔。细胞膜上有孔的程度（例如，孔的大小和数目）和孔的持续时间（例如，暂时的或永久的）是场强、脉冲宽度、占空比、场方向、细胞类型和其它参数的函数。一般地，当更低强度的场或更短的脉冲宽度终止时，孔通常自动关闭（这里定义为“可逆电穿孔”）。每一细胞类型具有临界阈值，高于所述阈值，孔不会关闭，以致孔的形成不再是可逆的；这一结果定义为“不可逆电穿孔”、“不可逆击穿”或“不可逆损伤”。在这一点上，发生由高有孔性引起的细胞膜破裂和 / 或不可逆的化学不平衡。这样的高有孔性可能是单个大孔和 / 或多个更小的孔的结果。同样适于用于肾神经调节的某些类型的电穿孔能量参数是具有亚微妙范围持续时间的高电压脉冲（纳秒脉冲电场，或 nsPEF），其可以使得细胞膜完好无损，但是以引起细胞死亡或破裂的方式改变细胞内装置或细胞的功能。已经表明 nsPEF 的某些应用通过诱导细胞凋亡 (apoptosis) 或程序性细胞死亡 (programmed cell death) 而不是急性细胞死亡而引起细胞死亡。并且，术语“包括”贯穿全文用来意指包括至少引用的特征，以便任何更大量的相同特征和 / 或其它类型特征不被排除在外。

[0090] 本发明的一些实施方案提供诱导肾神经调节的血管外装置，所述肾神经调节诸如靶点神经中随着时间消散的临时性变化，对神经功能的持续控制，和 / 或去除神经作用。本文所述的装置和方法可以使用获得理想的的神经调节（例如，电穿孔作用）的任何适宜的电信号或场参数，例如，任何电场。为了更好地理解血管外装置的结构和使用这些装置进行神经调节的方法，理解人体肾脏解剖结构是有用的。

[0091] B. 神经调节方法的选择实施方案

[0092] 现在参考图 1，人肾脏解剖结构包括通过肾动脉 RA 供应有氧血的肾脏 K，肾动脉 RA 通过腹部大动脉 AA 与头部相连。去氧血液通过肾静脉 RV 和下腔静脉 IVC 从肾脏流到心脏。图 2 更详细地图示肾脏解剖结构的部分。更具体地，肾脏解剖结构还包括沿着通常在动脉外膜内的肾动脉 RA 的纵向维度而纵向延伸的肾神经 RN。肾动脉 RA 具有平滑肌细胞 SMC，其环绕动脉圆周并且围绕动脉的角轴 θ 而盘旋。因此，肾动脉的平滑肌细胞具有横断肾动脉的纵向维度（即不平行）延伸的纵向或较长维度。肾神经和平滑肌细胞的纵向维度的不重合 (misalignment) 定义为“细胞不重合”。

[0093] 参考图 3，肾神经和平滑肌细胞的细胞不重合可以用来选择性地影响肾神经细胞，而对平滑肌细胞具有减小的作用。更具体地，由于更大的细胞需要更少的能量超过电穿孔的不可逆阈值，所以，本发明的一些电极的实施方案设置成将由所述电极产生的至少部分电场沿着或者靠近要影响的细胞的较长维度排列。在具体的实施方案中，血管外装置具有这样的电极，即，所述电极被设置成产生沿着或者靠近肾动脉 RA 的纵向维度 L 排列的电场，以影响肾神经 RN。通过排列电场，以便所述场优先影响细胞的纵向方面，而不是细胞的直径或径向方面，可以使用更低的场强来使细胞坏死。如上文所提及的那样，预计这可以减少能量消耗，并且减轻对电场中非靶点细胞的作用。

[0094] 类似地，关于神经细胞的较长维度，在靶点神经之上或之下的组织的纵向或较长的维度是垂直的或另外偏离轴线的 (off-axis)（例如，横截的）。因此，除了沿着靶点细胞

的纵向或较长维度排列 PEF 之外,PEF 可以沿着非靶点细胞的横向或较短维度传播(即,以致 PEF 至少部分沿着非靶点平滑肌细胞 SMC 排列之外传播)。因此,如在图 3 中所示,使用具有通常沿着肾动脉 RA 的纵向维度 L 排列的传播线 Li 的 PEF,预计优先在靶点肾神经 RN 细胞中引起电穿孔、电融合、去除神经作用或其它神经调节,而不会不适当当地影响非靶点动脉平滑肌细胞 SMC。脉冲电场可以以沿着肾动脉纵轴的单个平面传播,或者可以以沿着从 0° -360° 的任何角面 (angular segment) θ 的纵向方向传播。

[0095] 图 3 所示方法的实施方案可以具有关于本发明血管外方法和装置的具体应用。例如,置于肾动脉外的 PEF 系统可以传播具有纵向部分的电场,所述电场在肾神经 RN 和管壁的平滑肌细胞 SMC 区域沿着动脉的纵向维度排列运行,以致动脉壁保持至少基本上是完好的,而外部的神经细胞被破坏。

[0096] C. 神经调节的系统和其它方法的实施方案

[0097] 图 4 显示按照本发明的血管外脉冲电场装置 200 的一个实施方案,所述装置包括一个或多个设置成将脉冲电场输送到肾神经纤维以获得肾神经调节作用的电极。装置 200 包括具有探针 210 的腹腔镜或经皮 PEF 系统,例如在 CT 或射线成像的引导下,设置所述探针 210 插入到沿着肾动脉或静脉或肾门和 / 或 Gerota 筋膜内的肾神经供应的轨道的邻近。探针 210 的近端部件通常具有将所述探针偶联到脉冲发生器 100 上的电连接器,并且远端部件具有至少一个电极 212。

[0098] 脉冲电场发生器 100 位于患者外部,并且电极 212 通过探针 210 和电线 211 与发生器电偶联。发生器 100,以及本文所述的电极实施方案中的任何一个可以与下文所述的本发明的实施方案一起用来输送具有理想的场参数的 PEF。应该理解,即使发生器没有由每一实施方案明确显示或者描述,下文所述的实施方案的电极也可以与发生器电连接。

[0099] 电极 212 可以是单个电极,共同但是分节的电极,或者共同而连续的电极。例如,共同但是分节的电极可以通过提供适合电极的开槽导管而形成,或者通过电连接一系列的单个电极而形成。单个电极或电极 212 组可以设置成提供两极信号。电极 212 可以动态指定成促进任何电极之间和 / 或任何电极与外部接地垫板 (ground pad) 214 之间的单极和 / 或两极能量输送。接地垫板 214 可以,例如,在外部附着到患者皮肤上,例如,患者的腿或肋腹上。

[0100] 如图 4 所示,电极 212 可以包括与分离的患者接地垫板 214 联合使用的单个电极,所述接地垫板 214 位于患者外部,并且偶联到发生器 100 上,用于单极应用。探针 210 任选地可以包括导电材料,所述导电材料在除了其远端末端之外的区域是绝缘的,因而形成远端末端电极 212。备选地,电极 212 可以,例如,通过探针 210 的内腔输送。探针 210 和电极 212 可以是临幊上用于脉冲 RF 神经阻滯的标准针头或套管针型,诸如由 Colorado, Boulder 的 Valleylab (Tyco Healthcare Group LP 的部门) 出售的那些。备选地,装置 200 可以包括柔软灵活的和 / 或定制的探针,以用于本文所述的肾应用。

[0101] 在图 4 中,经皮探针 210 已经通过经皮通路位点 P 推进到肾动脉 RA 内的邻近。一旦准确地定位,脉冲电场治疗可以穿过电极 212 和接地垫板 214 而应用到靶点神经纤维。治疗后,装置 200 可以从患者移除以终止程序。

[0102] 预计这样的治疗将在持续几个月的时间内减轻 CHF、高血压、肾病和 / 或其它心 - 肾疾病的临床症状,可能高达 6 个月或更久。这一时间阶段可以足以允许机体治愈,例

如,这一阶段可以减少急性心肌梗塞之后 CHF 发作的危险,因而减少对于后续重新治疗的需求。备选地,当症状复发时,或者在规律预定的时间间隔,患者可以回访医生实行重复的治疗。

[0103] 对于重复治疗的需求任选地可以通过监测生理学参数而预测,例如,通过监测作为增加的交感神经活性指征的特异的神经激素(血浆肾素水平,等)而进行预测。备选地,可以进行已知增加交感神经活性的刺激性手段,诸如头在水外沉浸测试,以确定对重复治疗的需求。

[0104] 在一些实施方案中,装置 200 可以包括具有导入器的探针,其可扩张的远端部件具有一个或多个电极。在插入到靶点神经纤维的邻近后,远端部件可以开放或者扩张成膨胀的构型。在一个实施方案中,这种膨胀的构型使用 PEF 治疗的单次应用沿着肾动脉和/或静脉的轮廓治疗许多神经纤维。例如,在膨胀的构型中,远端部件可以部分或完全环绕肾动脉和/或静脉。在另一个实施方案中,膨胀的构型可以促进机械解剖,例如,扩张 Gerota 筋膜并且产生放置电极和/或用于输送 PEF 治疗的工作空间。远端部件任选地可以不依赖于探针或导入器而移动(translated)。

[0105] 当用作电极时,远端部件可以,例如,从置于治疗区域附近的导入器延伸出来。传导的远端部件可以从鞘推出,直到接触需要数量的肾神经组织,然后可以通过远端部件电极输送 PEF 治疗。备选地,传导的远端部件可以允许重新形成或者扩张成为一个或多个环的盘旋、随机的空间占据形状、或者另外适宜的构型。网、带或者导电凝胶或液体可以以相似的方式应用。

[0106] 图 5 图示装置 200 的另一个实施方案,所述装置包括可扩张的远端部件。在图 5 中,装置 200 包括导入探针 220 和具有可扩张的远端部件 232 的电极元件 230。探针 220 可以,例如,包括标准针头或套管针。电极元件 230 与发生器 100 邻近偶联,并且设置成通过探针 220 推进。电极元件的远端部件 232 可以在探针 220 内部以封闭的或收缩的构型输送治疗位点,然后在治疗位点或其附近打开或扩张成治疗构型。例如,远端部件 232 可以通过将部件 232 推出探针 220 而扩张,和/或相对于远端部件缩回探针而扩张。图 5 所示的远端部件 232 的实施方案包括篮或杯形元件,其以散开的构型 234 用于输送治疗。远端部件 232 优选地自主扩张成治疗构型。装置 200 还可以包括与远端部件 232 偶联的一个或多个电极 233。

[0107] 如图 5 所示,远端部件 232 以散开的构型 234 部分或完全地环绕或围绕肾动脉 RA。通过电极元件 230 到电极 233 以两极或单极方式输送的 PEF 治疗可以获得比从只沿着动脉的一侧的电极或者在沿着动脉的单点的电极输送的 PEF 治疗更彻底或更完全的肾神经调节作用。电极元件 230 任选地可以从探针 220 电分离,以致所述探针和电极 233 形成两极系统的两个部件,其中电极 220 是返回电极。

[0108] 参考图 6,远端部件 232 备选地可以在治疗构型中包括盘旋元件 236。远端部件可以,例如,预先形成盘旋构型。盘旋可以通过许多不同机制伸直(例如,放置在探针 220 内,激活部件 232 使之在直的和盘旋之间的牵引线,开关记忆材料,等),以插入到邻近,例如,肾血管系统。一旦接近靶点血管,盘旋可以被操纵成或者被允许重新形成,以更充分地环绕血管,因而促进使用 PEF 治疗的单一应用治疗更多的神经纤维。

[0109] 远端部件 232 的盘旋(spiral)或螺旋(helical)元件 236 设置成与血管壁并列,

并且使得电极 233 很接近肾神经结构。螺旋的节距可以变化,以提供更长的治疗区域,或者将相邻治疗区域的圆周重叠减到最小,例如,以减少形成狭窄的危险。例如,这种节距变化可以通过下列各项而实现:(a)热调整,(b)将多个不同节距的部件组合形成部件 232,(c)通过应用内部牵引线调整部件 232 的节距,(d)调节插入到部件内的轴,(e)定型置于导管上的鞘,或者(f)通过任何其它适当的方式在原位或者在引入到机体之前而改变所述节距。

[0110] 如同先前的实施方案,沿着远端部件 232 的长边的电极 233 可以是单个电极、共同但是分节的电极、或者共同而连续的电极。例如,共同连续电极可以包括在远端部件 232 的螺旋部分内部形成或者置于其上的导电线圈。单个电极或电极 233 的组可以设置成提供两极信号,或者电极的任何构型可以一起在公共电势处使用,与独立的外部患者接地组合,用于单极应用。电极 233 可以动态地指定成促进任何电极之间和 / 或任何电极和外部接地之间的单极和 / 或两极能量输送。远端部件 232 任选地可以在远离肾动脉朝向的侧面是绝缘的,以致设置成朝向肾动脉的所述部件侧面的至少部分暴露形成电极 233。

[0111] 电极元件 230 的远端部件 232 可以在探针 220 内部以薄断面输送构型输送到肾动脉 RA 的邻近。一旦放置到所述动脉的邻近,远端部件 232 可以自主扩张或者可以主动扩张,例如,通过牵引线或者气球,扩张成围绕动脉壁的盘旋构型 236。远端部件可以,例如,环绕血管导向,例如,通过操作和钝器解剖进行,并且激活以呈现盘旋构型 236 的紧密 - 节距线圈。备选地或另外地,远端部件可以相对于探针 220 推进,并且通过其柔软性(predisposition)迂回环绕动脉,以呈现盘旋构型。将远端部件置于 Gerota 筋膜内可以促使将远端部件 232 环绕动脉放置。

[0112] 一旦正确地定位,那么脉冲电场可以由 PEF 发生器 100 产生,通过电极元件 230 传递到电极 233,并且通过电极输送到位于动脉周围的肾神经。在许多应用中,电极这样排列,以致脉冲电场沿着动脉的纵向维度排列,以调节沿着肾神经的神经活性(例如,去除神经作用)。例如,这可以通过神经细胞中不可逆的电穿孔作用、电融合和 / 或诱导细胞凋亡而实现。

[0113] 参考图 7,描述了用于肾神经调节的另一种经皮或腹腔镜方法和装置。在图 7 中,装置 200 的电极元件 230 的远端部件 232 包括具有环形或套形(cuff)构型 238 的电极 233。环形电极可以部分地环绕肾动脉 RA,如图所示。电极 233 任选地可以包括可伸缩的插头 239,用于关闭所述环,以便当所述电极围绕动脉放置时,更充分地或完全地环绕所述动脉。PEF 治疗可以通过电极输送以实现肾神经调节。作为腹腔镜放置的备选方案,环形电极 238 任选地可以手术放入。

[0114] 图 8 图示用于肾神经调节的另一种经皮或腹腔镜的方法和装置,所述装置包括设置成放置在肾门附近的分散电极。如图 8 所示,电极元件 230 的远端部件 232 可以包括具有多个指状物的扇形部分 240,在经皮引入到治疗位点和 / 或从治疗位点缩回过程中,扇形部分 240 可以折叠或约束在探针 220 内。一个或多个电极 233 可以沿着远端部件的指状物放置。一旦处于肾血管系统区域和 / 或肾门 H 区域,扇形可以展开,或者探针 220 可以缩回,以展开远端部件 232。例如,指状物伸展出来以覆盖沿着血管系统和肾门的更大的治疗区域,这促进更多的靶点神经纤维的治疗,和 / 或产生后续引入电极 233 的工作空间。

[0115] 在图 8 中,探针 220 的远端区域置于肾门 H 的邻近,并且扇形远端部件 232 已经扩

张成展开的构型。然后，PEF 治疗可以通过电极 233 输送到所述区域的神经纤维以进行肾神经调节。

[0116] 参考图 9，远端部件 232 备选地可以包括具有一股或多股电极 233 的簇状元件 242。远端部件 232 可以在探针 220 内部置于肾门 H 的邻近，然后簇状元件 242 可以张开形成空间占据构型。然后，电极 233 可以将 PEF 治疗输送到肾神经。

[0117] 参考图 10，探针 220 任选地可以穿透环绕肾脏 K 和 / 或肾动脉 RA 的筋膜 F(例如，Gerota 筋膜)。远端部件 232 可以通过探针 220 推进到筋膜和肾结构之间，诸如肾门 H 和动脉 RA 之间。这可以将电极 233 置于具有靶点肾神经结构的邻近。例如，当远端部件 232 包括图 8 的扇形部分 240 或图 9 的簇状元件 242 时，远端部件在筋膜 F 内的扩张可以将电极 233 置于具有多个靶点肾神经结构的邻近，和 / 或可以产生用于输送一个或多个电极 233 或输送传导凝胶或液体等的工作空间。

[0118] 参考图 11A 和 11B，描述了在筋膜 F 内部机械锚定探针 220、电极元件 230 的远端部件 232、和 / 或电极 233 的方法和装置。图 11A 和 11B 图示与电极元件 230 的远端部件 232 组合的机械锚定元件 250，但是由于装置 200 不必包括所述锚定元件 250，所以这决不应该解释为限制。在具有锚定元件的实施方案中，远端部件 232 可以是可扩张的或不可扩张的。

[0119] 在图 11A 的实施方案中，远端部件 232 包括具有远端部件周围的轴环 (collar) 252 的锚定元件 250。锚定元件的自主扩张的电线环 254 从轴环扩展。当远端部件位于探针 220 内时，自主扩张的电线环 254 可以针对远端部件 232 的轴折叠 (如图 11A 中点线图像所示)。探针 220 可以穿透治疗位点附件的筋膜，因而将探针的末端置于筋膜内。然后，探针可以相对于电极元件 230 缩回 (和 / 或电极元件可以相对于探针推进)，以将远端部件 232 置于探针的远端。环 254 以某种放置自主扩张，其将远端部件 232 机械性地锚定在筋膜内。备选地，锚定元件 250 可以主动扩张，例如，以机械方式。

[0120] 环 254 任选地可以由一种弹性聚合物诸如硅氧烷、CFlex、氨基甲酸乙酯等覆盖，以致锚定元件 250 至少部分地将进入筋膜 F 的入口密封。这可以促进流体通过探针 220 或电极元件 230 的直接灌注，没有渗漏或者具有减少的渗漏。另外地或备选地，当电极元件 230 设置成更长期的植入时，锚定元件 250 可以以多孔材料诸如聚酯织物或网覆盖，其允许或促进组织向内生长。组织向内生长可以增强由元件 250 提供的锚定，以保持远端部件 232 和 / 或电极 233 的位置。组织向内生长还可以增强在筋膜进口的密封。

[0121] 在图 11B 的实施方案中，远端部件 232 沿纵向方向切断，以产生环绕导管的一系列瓣片 256，其形成备选的锚定元件 250。牵引线 258 可以，例如，沿着电极元件 230 的外部延伸，或者可以置于电极元件的内腔内部，并且偶联到瓣片 256 远端的远端部件 232。一旦远端部件 232 置于筋膜 F 内，牵引线 258 就移动到邻近，以延伸瓣片 256，并且将远端部件锚定在筋膜内。备选地，结合电线、篮、网、织物等的其它可扩张的部分可以机械性地扩张以提供锚定。

[0122] 当锚定元件 250 扩张时，灌输剂任选地可以通过裂缝 256 灌输。此外，如图 11A 的实施方案，图 11B 的锚定元件 250 任选地可以由弹性聚合物遮盖物覆盖，以产生密封进入筋膜的进口的衬垫。在这样的构型中，灌输孔可以在锚定元件的远端提供。备选地，锚定元件 250 的裂缝部分的近端部分可以由弹性聚合物覆盖，而远端部分保持不被覆盖，例如，以促进通过裂缝 256 进行灌注。在另一个实施方案中，图 11B 的锚定元件可以把扩孔材料，以

促进组织向内生长,如先前所述那样。关于弹性聚合物,所述多孔材料任选地可以只覆盖锚定元件的一部分,例如以促进组织向内生长和灌注。

[0123] 图 12 显示用于肾神经调节的方法和装置,其中电极在血管系统和环绕的筋膜之间的环形空间内沿着患者肾血管系统放置。通过使用如计算机断层摄影术 (“CT”) 引导将针导入筋膜 F 内,电极可以位于肾动脉和 / 或肾静脉的邻近。针可以包括导入探针 220,或者在将针置于筋膜内部后,探针可以推出并且更换针头。

[0124] 当探针 220 位于 Gerota 筋膜内部时,电极元件 230 通过所述探针输送到肾血管系统 (例如,肾动脉 RA) 的邻近。电极元件任选地可以沿着通向患者大动脉的动脉长度推进,以在当推进电极元件时,钝端解剖出用于电极元件的空间。电极元件 230 可以包括导管,并且偶联到电极元件 230 上的电极 233 可以将 PEF 治疗或其它类型的治疗输送到沿着肾动脉定位的肾神经结构。当需要时,可以提供两极或单极电极。

[0125] 参考图 13A-C,描述了电极元件 230 的电极 233 和远端部件 232 的许多其它的实施方案。在图 13A 中,电极 233 包括围绕远端部件 232 放置的一对两极电极线圈。在图 13B 中,电极 233 包括具有与轮廓相合的金属盘的一对两极电极,其位于朝向肾动脉 RA 的远端部件 232 的侧面,以朝向靶点肾神经结构。预计这优先引导在电极 233 之间输送的 PEF 治疗通向肾动脉。如图 13C 所示,远端部件 232 和 / 或电极 233 可以包括内弧形面,以致更多的电极表面积与肾动脉壁并列。当通过电极 233 输送的脉冲电场足够强,适当地引导和 / 或在靶点神经结构的足够进的近端时,预计没有完全环绕肾动脉,电极就可以实现理想水平的肾神经调节。

[0126] 图 14A-C 显示将电极沿着患者肾动脉放置的另一种方法和装置。除了探针 220 和电极元件 230 外,图 14A-C 的装置 200 包括导管 300。电极元件 230 置于导管 300 内部,并且任选地可以包括导管的防止创伤的末端。如在图 14A 中所示,导管 300 可以通过探针 220 在筋膜 F 和如 RA 所示的肾血管系统之间的环形空间内推进。导管和 / 或探针任选地可以通过导线推进。各种试剂可以导管灌注,以产生推进导管的工作空间,和 / 或促进电极 233 的放置。

[0127] 一旦按照需要置于治疗位点,导管可以相对于电极元件缩回,以暴露沿着电极元件的远端部分 232 的电极 233,如图 14B。图 14A-C 中电极 233 可以包括一对两极可扩张的电极,其可以折叠在导管 300 内部输送。电极可以,例如,由自主扩张的材料诸如弹簧钢或镍钛诺制备。尽管电极 233 示例性地在共同电极元件 230 上,但是应该理解,每个具有一个或多个电极 233 的多电极元件 230 可以通过导管 300 输送,并且按照需要沿着肾血管系统放置。

[0128] 在图 14B 的扩张构型中,电极 233 至少部分地围绕或环绕肾动脉 RA。预计在 PEF 治疗过程中至少部分环绕肾动脉将增强肾神经调节作用或去除神经作用的效果。电极可以用来输送 PEF 治疗和 / 或刺激生理反应,以监测或者刺激神经调节作用的程度,以及用来应用能量破坏、调节或阻滞神经功能。各种试剂可以在能量输送之前、之中或之后灌注到电极 233 的近端,例如,以辅助传导 (例如,盐水和高渗盐水),提高电穿孔作用 (例如,加热的溶液),或者提供对非靶点细胞的保护 (例如,冷却的溶液或 Poloxamer-188)。

[0129] 电极 233 可以,例如,包括线圈、电线、带、聚合物、织物或合成物。聚合物可以与传导性材料组合应用,以引导脉冲电场进入和 / 或沿着靶点组织,同时绝缘周围组织。参考图

14C, 电极元件 230 的远端部件 232 可以包括绝缘物 I, 其沿着电极 233 的内表面局部移除或省略, 其中所示电极朝向或者接触肾血管系统。

[0130] 现在参考图 15A-B, 描述了图 14A-C 的装置和方法的另一种实施方案。如在图 15A 中所示, 电极 233 可以包括沿着肾血管系统延伸的波浪形或正弦曲线形构型。电极 233 的正弦曲线构型可以比图 14A-C 的电极 233 提供更大的沿着血管壁的接触面积, 同时仍然促使将电极元件 230 覆盖在导管 300 之内, 用于输送和 / 或收回。电极 233 可以包括设置成单极能量输送的一元电极, 或者电极元件 230 的远端部件 232 可以包括绝缘物, 其局部移除或省略以暴露电极 233。备选地, 如图 15B 所示, 电极可以包括附着到波浪形远端部件 232 上的不连续的线圈或者其它传导性部件。电极 233 可以以任何组合给予电压, 以形成两极电极对。

[0131] 图 16 是图示图 14A-C 的方法和装置的另一种实施方案。在图 16 中, 导管 300 包括多个内腔 304, 通过所述内腔电极元件 230 可以推进, 并且电极 233 可以折叠用于输送。当位于治疗位点时, 电极元件 230 可以相对于导管 300 推进, 和 / 或导管 300 可以相对于电极元件收回, 以致电极 233 扩张成图 16 的构型, 至少部分环绕肾血管系统。在图 16 中, 装置 200 示例性地包括两个电极元件 230, 每个具有可扩张的电极 233。在 PEF 治疗过程中, 两个电极 233 可以用作两极电极对。当需要时, 电极元件 230 可以独立地平移, 以致电极 233 之间的分离距离可以动态改变。

[0132] 图 17A-B 显示图 14A-C 的方法和装置的另一种实施方案。在图 17A 中, 电极 233 包括可以卷成卷轴用于在导管 300 内部薄断面输送的面板。如图 17B 所示, 导管可以相对于电极收回, 和 / 或电极可以相对于导管推进, 以致所示面板展开或打开, 优选地以自主扩张的形式, 以部分地或完全地环绕肾动脉 RA。PEF 治疗可以通过电极 233 以单极形式输送, 或者所述电极可以分节, 以促进两极应用。备选地, 可以将第二电极输送到电极 233 的近端, 用于两极 PEF 治疗。

[0133] 图 5-17B 的电极实施方案 212 或 233 中的任一种可以设置成用于单一 PEF 治疗时间, 或者可以设置成用于应用 PEF 治疗时间之后的植入。在植入实施方案中, 导线可以, 例如, 从电极 212 或 233 延伸通过皮肤可控的皮下元件或者延伸到植入控制器。

[0134] 参考图 18, 当电极 233 设置成用于植入时, 电极元件 230 的远端部件 232 可以, 例如, 在治疗位点分离, 以致电极 233 植入到肾动脉 RA 和筋膜 F 之间的环形空间中, 同时将电极元件 230 的近端部分从患者移除。如图 18 所示, 电极元件 230 可以包括导线 260, 用于通到皮下元件或者通到植入控制器。电极元件还包括恰好置于远端部件 232 近端的分离机械装置 270, 用于在治疗位点分离远端部件。远端部件 232 任选地可以包括设置成在电极 233 的附近促进组织向内生长的元件。

[0135] 参考图 19A-20, 描述了部分和完全植入的 PEF 系统。图 19A-B 图示部分植入系统, 其具有通过或者穿过患者皮肤直接或间接地与皮下元件 400 连接的脉冲电场发生器 100。例如, 皮下元件 400 可以置于背部, 例如, 在患者的下背部。在图 19A-B 中, 皮下元件 400 附着到导线 260 上, 并且导线 260 电偶联到位于肾动脉、肾静脉、肾门、Gerota 筋膜或其它适宜结构的近端的植入电极 233 上。电极 233 可以位于两侧, 即, 在右侧和左侧肾血管系统的近端, 但是备选地可以位于单侧。此外, 多个电极可以位于两肾之一或两者的近端, 用于两极 PEF 治疗, 或者可以提供单极电极, 并与返回电极组合应用, 如外部接地垫板 214 或与皮

下元件 400 结合的返回电极。

[0136] 如图 19A 所示, 皮下元件 400 可以包括具有电触点 403 的皮下端口 402, 电触点 403 包括一个或多个连接或对接电, 用于将电触点偶联到发生器 100 上。在将 PEF 传递通过患者皮肤的直接方法中, 将透皮针、套管针、探针或与发生器 100 电偶联的其它元件 410 穿过患者皮肤, 并且易松开地偶联到接头 403 上。透皮元件 410 将 PEF 治疗从发生器 100 穿过或通过患者皮肤传导到皮下接头 403 和电极 233, 以调节对肾功能起作用的神经纤维。植入系统还可以结合灌输内腔, 以允许药物从皮下端口 402 引入到治疗区域。

[0137] 除了将 PEF 信号穿过患者皮肤输送的直接方法以外, 诸如通过透皮元件 410 进行输送的直接方法, 可以备选地应用间接方法, 诸如透皮能量转移 (“TET”) 系统。

[0138] TET 系统临幊上用来为可再充电的植入刺激或起搏装置、左心室辅助装置等中的电池充电。在图 19B 的 TET 实施方案中, 皮下元件 400 包括皮下接收元件 404, 并且外部 TET 发射元件 420 与发生器 100 偶联。PEF 信号可以通过皮肤从外部发射元件 420 遥感性地传递到皮下接收元件 404。被动导线 260 连接皮下接收元件和神经电极 233, 并且可以将信号传导到神经进行治疗。

[0139] 参考图 20, 描述了完全植入的 PEF 系统。在图 20 中, 皮下接收元件 404 偶联到电容器或其它能量存储元件 430 诸如电池上, 其又偶联到植入控制器 440 上, 植入控制器 440 通过导线 260 与电极 233 连接。外部发射元件 420 与外部充电器和编程器 450 偶联, 用于将能量传递到植入系统, 和 / 或对植入系统编程。充电器和编程器 450 不必以 PEF 形式提供能量, 用于穿过患者皮肤从外部元件 420 传递到接收元件 404。相反, 控制器 440 可以从存储在存储元件 430 内部的能量产生 PEF 波形。控制器任选地可以作为返回电极, 用于单极类型的 PEF 治疗。

[0140] 图 20 的实施方案示例性地是可充电的和 / 或可重新编程的。然而, 应该理解, 完全植入的 PEF 系统备选地可以既不是可充电的也不是可编程的。相反, 所示系统可以通过存储元件 430 供电, 如果有必要, 其可以设置成在几个月或几年的时间后手术更换, 在所述时间后存储在存储元件中的能量已经耗尽。

[0141] 当使用经皮或植入 PEF 系统时, 对于重复治疗的需要, 起始治疗的位置和 / 或治疗效果, 任选地可以由所示系统确定。例如, 植入系统周期性地可以对肾神经应用更低频率的刺激信号; 当所示神经恢复基线功能时, 检测信号将由患者感觉到, 并且所示系统镜应用另一 PEF 治疗过程。这种重复的治疗任选地可以是由患者起始的: 当患者感觉到检测信号时, 患者将通过电遥感器、磁性开关和其它方法操作植入系统, 以应用需要的治疗性 PEF。

[0142] 作为备选方案或者除了刺激疼痛反应外, 可以监测已知受肾神经刺激影响的生理参数的反应。这样的参数包括, 例如, 肾素水平、钠水平、肾血流和血压。当使用刺激来刺激去除神经作用和监测治疗效果时, 针对刺激的已知生理反应应该不再应答这样的刺激而发生。

[0143] 传出神经刺激波形可以, 例如, 包括大约 1-10Hz 的频率, 而传入神经刺激波形可以, 例如, 包括高达大约 50Hz 的频率。波形振幅可以, 例如, 在大约 50V 范围, 而脉冲持续时间可以, 例如, 在高达大约 20 毫秒的范围。尽管已经描述了刺激波形的示例性参数, 但是应该理解, 当需要时可以应用任何备选的参数。

[0144] 在先前所示的本发明的任何变体中用于输送 PEFs 的电极还可以用来将刺激波形

输送到肾血管系统。备选地，变体可以包括设置用于刺激的独立的电极。作为另一种备选方案，可以提供分离的刺激装置。

[0145] 如提及的那样，应用刺激确定肾神经的一种方法是刺激所述神经，以便如果肾神经没有被去除神经或调节，那么肾血流受到影响—或者将受到影响。由于刺激作用减少肾血流，这一反应可以由去除神经作用而被减弱或消除。因此，在神经调节之前的刺激预计将减少血流，而当使用如神经调节之前相似的刺激参数和位置时，神经调节之后的刺激预计将不会将血液流动减少到相同的程度。这一现象可以用来定量肾神经调节的程度。

[0146] 本发明的实施方案可以包括监测肾血液流动的元件，或者监测已知受肾刺激影响的任何其它肾生理参数的元件。肾血流任选地可以通过皮肤显现（例如，使用超声传感器）。电穿孔作用的程度另外或者备选地可以应用电阻抗断层摄影术（“EIT”）或其它电阻抗检测法诸如电阻抗指数直接监测。

[0147] 除了或者作为刺激的备选方案，检验患者临床状态的检测的其它监测方法可以用来确定对于重复治疗的需要。这些监测方法可以是完全或部分植入的，或者它们可以是用植入元件遥感通信的外部检测。例如，本领域植入的这种类型的植入压力传感器（由 Atlanta, GA 的 CardioMEMS 开发的传感器）可以检测右侧动脉压力。增加的右侧动脉压力是流体超负荷和不当 CHF 处理的指征。如果右侧动脉压力的增加由传感器检测到，那么信号可以发送到控制器 440，并且将输送另一次 PEF 治疗。类似地，在其它疾病病症中，诸如高血压的治疗中，动脉压力可以被监测和 / 或用作控制信号。备选地，可以应用心脏输出量的侵入性的或非侵入性的检测。非侵入性的检测包括，例如，胸部电生物阻抗。

[0148] 在另一个实施方案中，重量波动与体脂肪百分数相关，用来确定对重复治疗的需要。已知增加的患者重量，特别是不存在体脂肪百分数增加时，是增加体积的超负荷的指征。因此，可以监测患者重量和体脂肪百分数，例如，通过特别设计的比较重量增加和体脂肪百分数的衡量法进行。如果确定体重增加是由于流体超负荷，那么衡量法或其它监测元件可以将信号传导到控制器 440，例如，通过遥感传导，以应用另一次 PEF 治疗。

[0149] 当使用部分或完全植入的 PEF 系统时，热电偶、其它温度或阻抗监测元件、或其它传感器，可以结合到皮下元件 400 上。PEF 系统的外部元件可以设计连接和 / 或接收来自传感器元件的信息。例如，在一个实施方案中，透皮元件 410 连接端口 402 的皮下电触点 403，并且可以将刺激信号输送到询问 (interrogate) 靶点神经信号，以确定对治疗的需要或参数，以及确定神经和神经电极的阻抗。另外，与传感器导线紧密配合的分离的连接器可以通过或者沿着透皮元件 410 延伸，以接触相应的皮下传感器导线。

[0150] 备选地，皮下电触点 403 可以具有彼此相邻放置但是彼此电分离的多个靶点区域。从外部控制器如外部发生器 100 伸出的导线将分裂成一些独立的透皮针头，或者偶联在更大的探针内的独立针头点，其插入皮肤，独立地接触它们各自的皮下靶点区域。例如，能量输送、阻抗检测、询问 (interrogative) 刺激和温度每一种可以具有在皮下系统中排列的它们各自的靶点区域。在外部控制器内的诊断电极任选地可以设计成保证正确的针头与每个相应的皮下靶点区域接触。

[0151] 可以将元件结合在 PEF 系统的植入元件内，以促进锚定和 / 或组织向内生长。例如，织物或植入材料，诸如达可纶或 ePTFE，可以结合到皮下元件 400 的设计中，以促进向内生长到所述装置的区域，所述织物或植入材料将帮助所述元件锚定在适当位置，同时任选

地抵制组织向不希望区域诸如沿着电极 233 的向内生长。类似地,当需要时,涂层、材料处理、药物包被或药物洗脱可以单独地应用或组合应用,以辅助或阻止组织向植入 PEF 系统的各元件内的生长。

[0152] 本文所示的本发明任何实施方案任选地可以设置成在能量应用之前、之中或之后将试剂灌注到治疗区域,例如,以产生促使电极放置的工作空间,增强或改进应用能量的神经破坏或神经调节作用,保护或临时转移非靶点细胞,和 / 或促进显现。灌输试剂的其它应用是显而易见的。如果需要,细胞对灌输细胞的吸收可以通过在灌输试剂的存在下起始细胞中的可逆电穿孔作用而增强。灌输剂 (infusate) 可以包括,例如,流体 (例如,加热的或冷却的流体)、空气、CO₂、盐水、肝素化的盐水、高渗盐水、造影剂、凝胶、导电材料、空间占据物质 (气体、固体或液体)、保护剂诸如 Poloxamer-188、抗增殖剂、或其它药物和 / 或药物输送成分。本发明的变体另外或者备选地可以设置成抽吸式的。

[0153] 图 21A 和 21B 图示按照本发明的装置 200 的另一种实施方案。参考图 21A,装置 200 包括探针 220 和接收在探针 220 内部的导管 300。导管 300 包括锚定机制 251,其具有第一环管 280,相对于第一环管 280 位于远端的第二环管 282,以及与第一和第二环管 280 和 282 连接的可扩张部分 284。可扩张部分 284 可以是织物、网、纺织品或其它装置,当第一和第二环管 280 和 282 之间的距离减小时,其扩张。可扩张部分 284 可以包括聚酯、镍钛诺、埃尔吉洛伊非磁性合金、不锈钢、合成物和 / 或其它适宜的材料。环管 280 和 282、和 / 或可扩张部分 284,可以至少部分地覆盖在可扩张的聚合物中,以与患者形成密封。装置 200 还可以包括多个电极 230,其位于可扩张部分 284 和 / 或第一或第二环管 280 或 282。

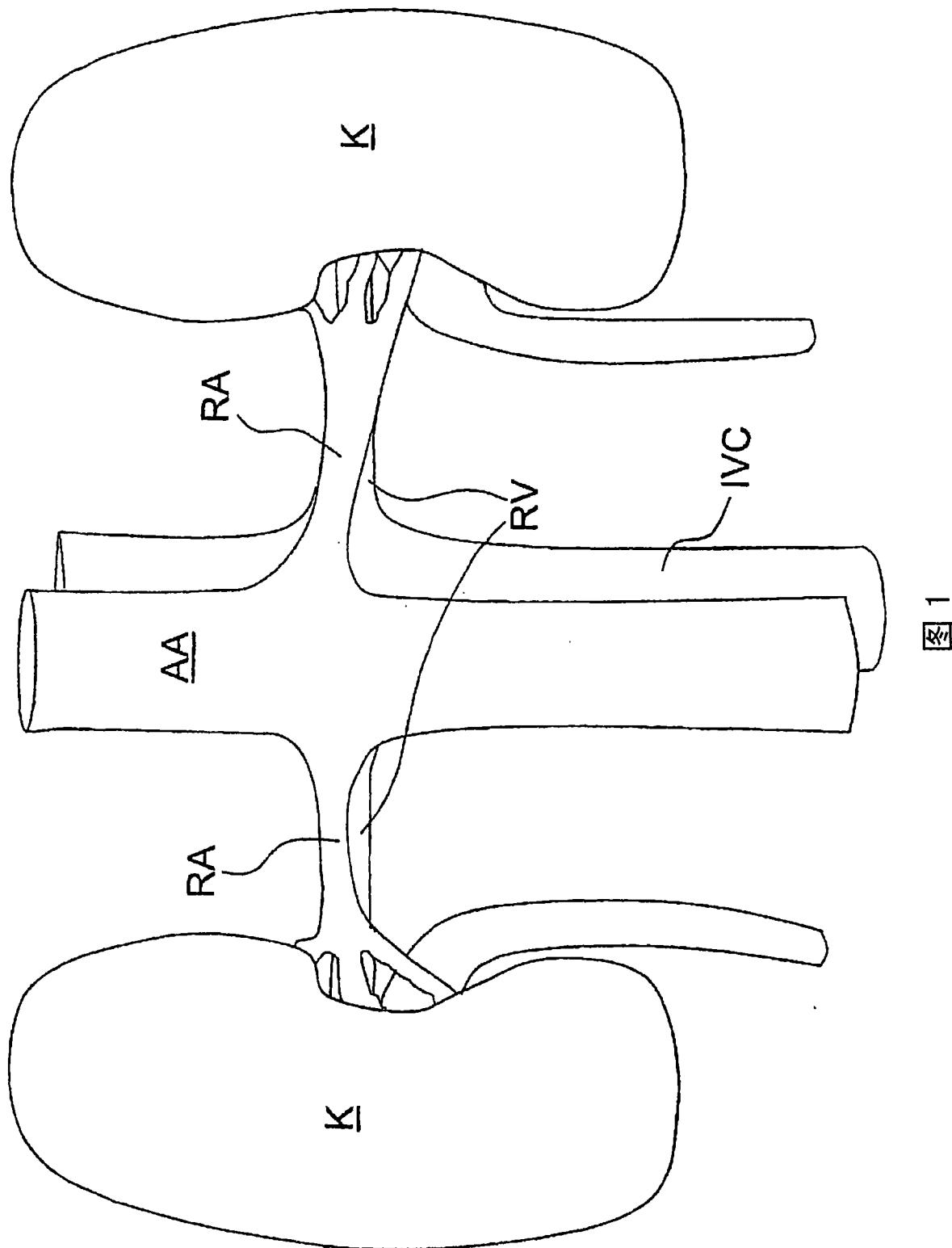
[0154] 锚定机制 250 通过将环管 280 和 282 的至少一个环管向另一个移动减少环管之间的距离而进行操纵。例如,第一环管 280 可以沿着导管 300 移动,并且第二环管 282 可以固定在导管 300 上。参考图 21B,可扩张部分 284 可以通过在导管 300 上回拉而使得近端环管 280 与探针 220 的远端接合而扩张。由于导管 300 相对于探针 220 邻近收回至近端,所以探针 220 的远端推动第一环管 280 向第二环管 282 移动,以将图 21A 所示的折叠放置的锚定机制 251 移动到图 21B 所示的扩张构型。备选地,装置 200 可以包括致动器 (actuator),其可以远端推进以推动第一环管 280 向第二环管 282 移动。例如,所示致动器可以是环绕导管 300 的同轴套管,其可以从探针 220 的近端操纵。

[0155] 图 22A 和 22B 图示按照本发明的装置 200 的另一个实施方案。在这一实施方案中,装置 200 包括探针 220 和导管 300,导管 300 如上文参考图 11A-B 所述那样通过探针 220 移动。这一实施方案的装置 200 还包括锚定机制 253,其具有第一环管 281,沿着导管 300 相对于第一环管 281 位于远端的第二环管 283,以及与第一和第二环管 281 和 283 附着的可扩张部分 285。在一个实施方案中,第一环管 281 沿着导管 300 滑行移动,并且第二环管 283 固定在导管 300 上。备选地,第一环管 281 可以固定在导管 300 上,并且第二环管 283 可以沿着导管 300 移动。可扩张部分 285 是自主收缩性部分,其主动伸缩成折叠构型以包含在探针 220 内部,用于输送到患者的理想的治疗位点。图 22A 图示可扩张部分 285 伸展成拉长状态,以约束在探针 220 内部。参考图 22B,通过将探针 220 相对于导管 300 向近端移动和 / 或将导管 300 相对于探针 220 向远端移动直到可扩张部分 285 在探针 220 之外,而使装置 200 展开。一旦可扩张部分 285 在探针 220 之外,可扩张部分 285 将可移动环管拉向固定环管,以允许可扩张部分 285 相对于导管轴 300 的半径向外扩张。

[0156] 可扩张部分 285 可以是由聚酯、不锈钢、合成物或具有足够的弹性以本能地移动成图 22B 所示的扩张构型的其它适宜材料形成的弹簧。备选地，可扩张部分可以由定型记忆金属诸如镍钛诺或埃尔吉洛伊非磁性合金制成，其在给定的温度从图 22A 所示的折叠构型移动成图 22B 所示的扩张构型。在另一个实施方案中，装置 200 还可以包括沿着可扩张部分放置的电极（未显示），用于将脉冲电场输送到肾神经或与肾脏 / 心脏活性相关的其它结构。

[0157] 图 23 图示将电极相对于肾结构放置以输送 PEF 进行神经调节的方法和装置的另一个实施方案。在这一实施方案中，所示装置包括第一经皮部分 510，第二经皮部分 520，电极组件 530，和回收器 (retriever) 540。第一经皮部分 510 可以是第一套管针，通过其电极组件 530 被输送到肾动脉 RA 或其它肾结构，并且第二经皮部分 520 可以是第二套管针，通过其回收器 540 被输送到电极组件 530 的一般区域。在图 23 所示的实施方案中，电极组件 530 包括电极 532，并且回收器 540 是一个圈套器 (snare)，其设置成捕获电极组件。在操作时，将第一经皮部分 510 插入到患者中，并且将电极组件 530 通过第一经皮部分 510，直到电极 532 处于或者在相对于肾结构的理想位置的附近。第二经皮部分 520 也被插入到患者中，以致回收器 540 可以接合电极组件 530。在向患者输送 PEF 和 / 或在输送 PEF 后移除电极组件 530 的过程中，回收器 540 可以用来将电极 532 固定在理想的位置。

[0158] 尽管上文描述了本发明的优选的示例性变体，但是对于本领域的技术人员显而易见地可以进行各种改变和改进，而不背离本发明。例如，尽管主要描述了变体与脉冲电场组合使用，但是应该理解，当需要时可以输送任何其它电场。在附上的权利要求中意欲覆盖落入本发明真正的精神和范围内的所有这样的改变和改进。



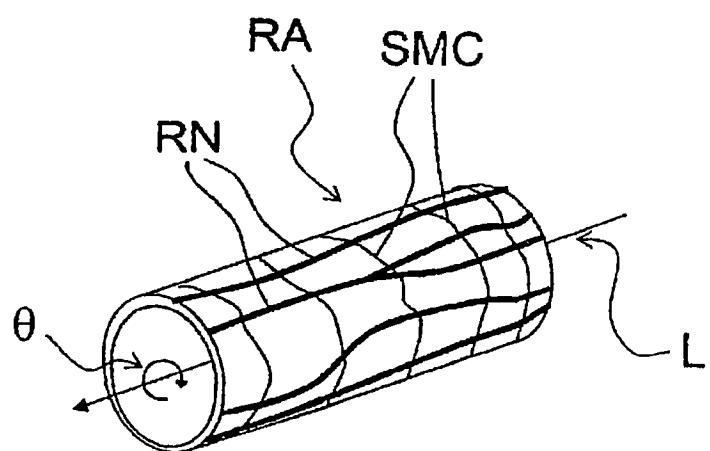


图 2

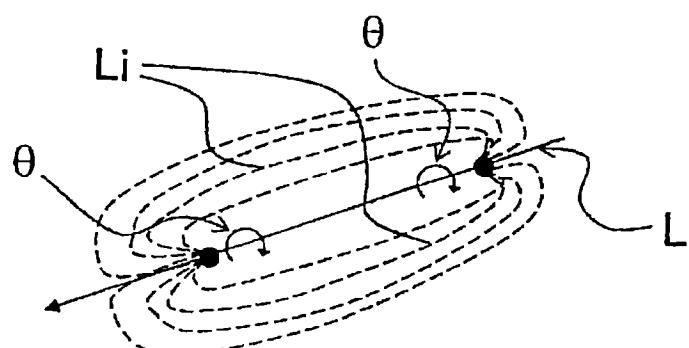


图 3A

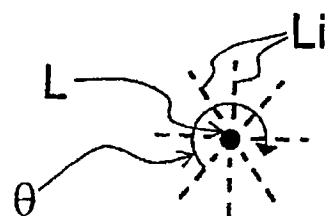


图 3B

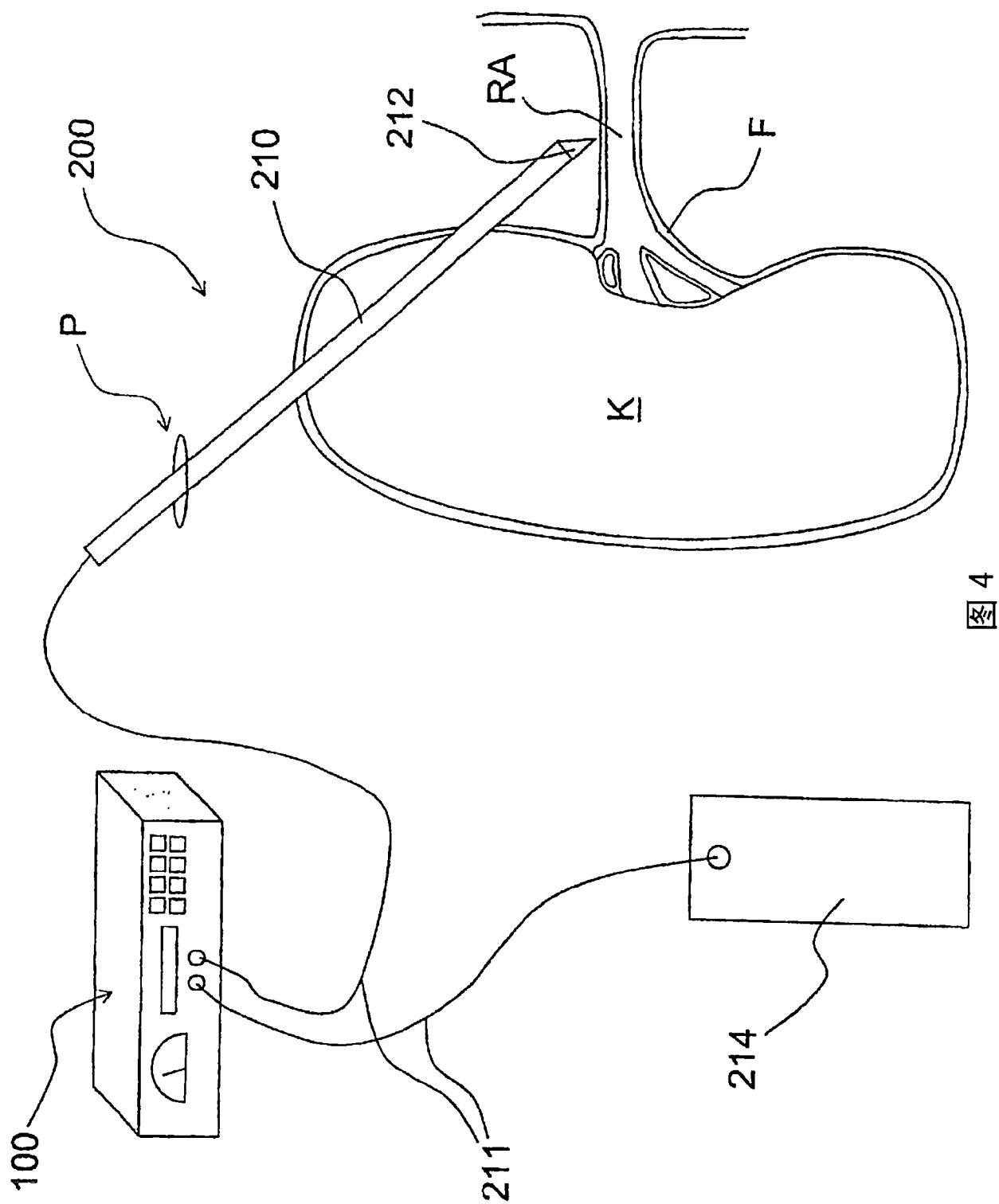


图 4

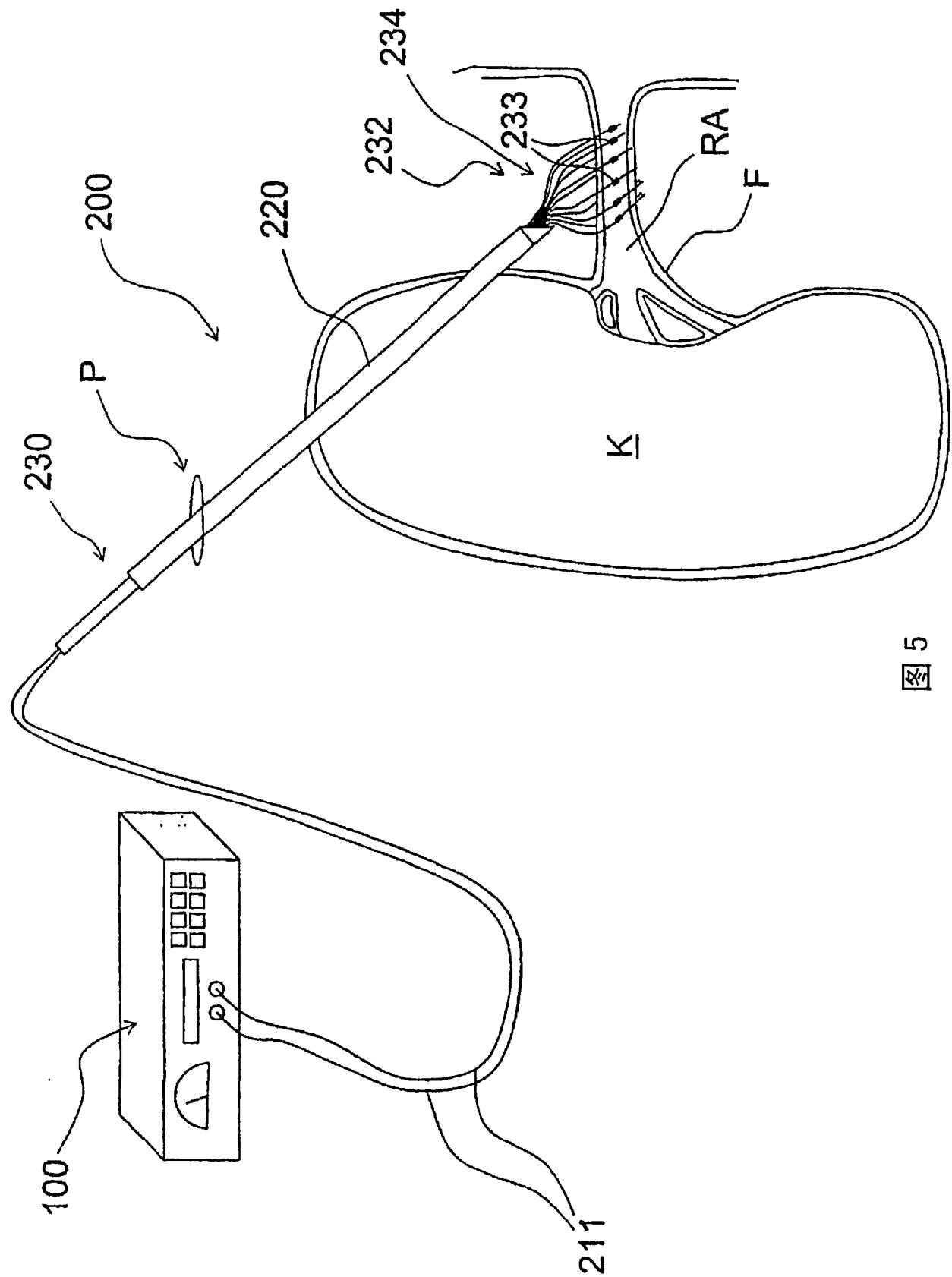


图 5

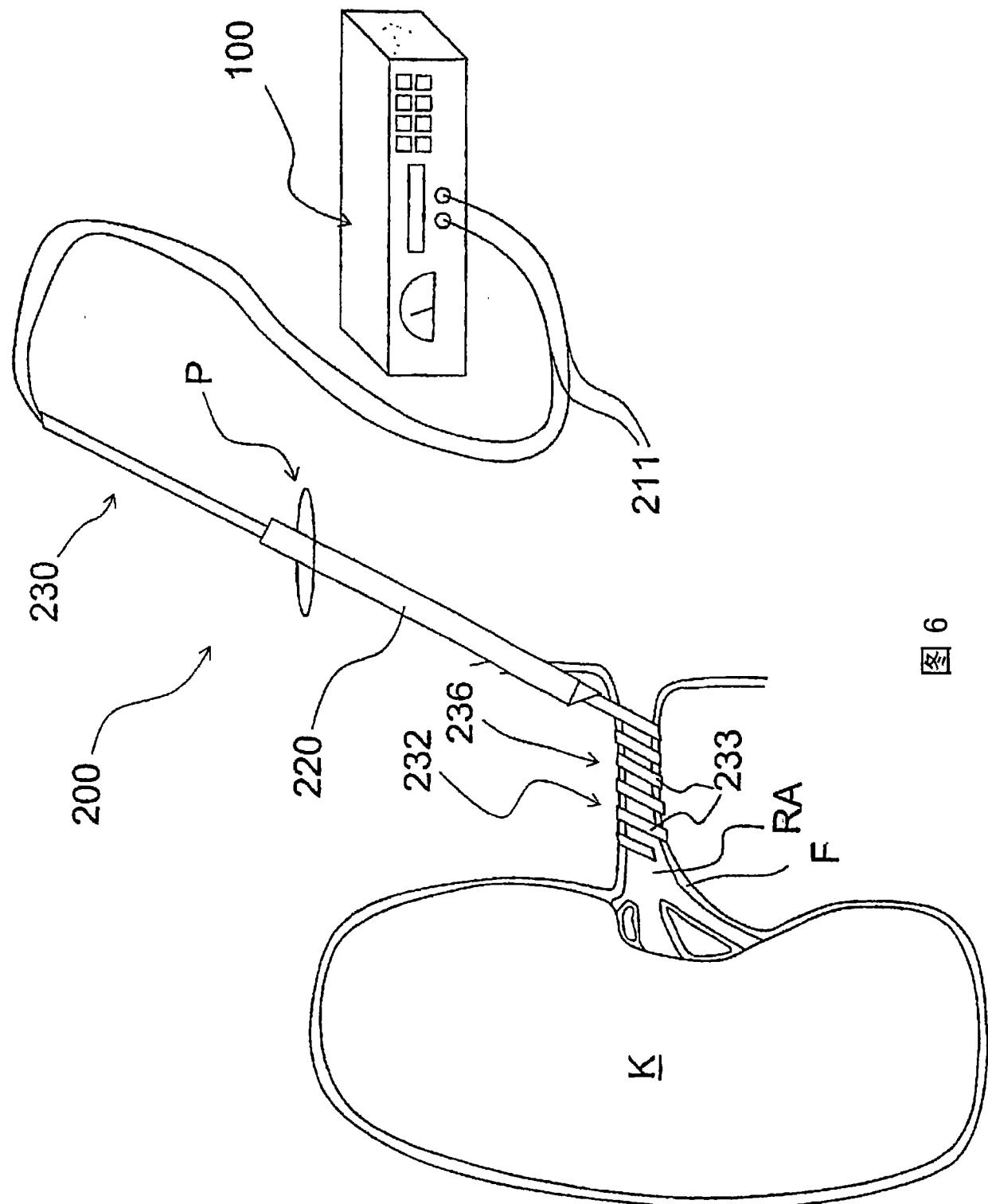


图 6

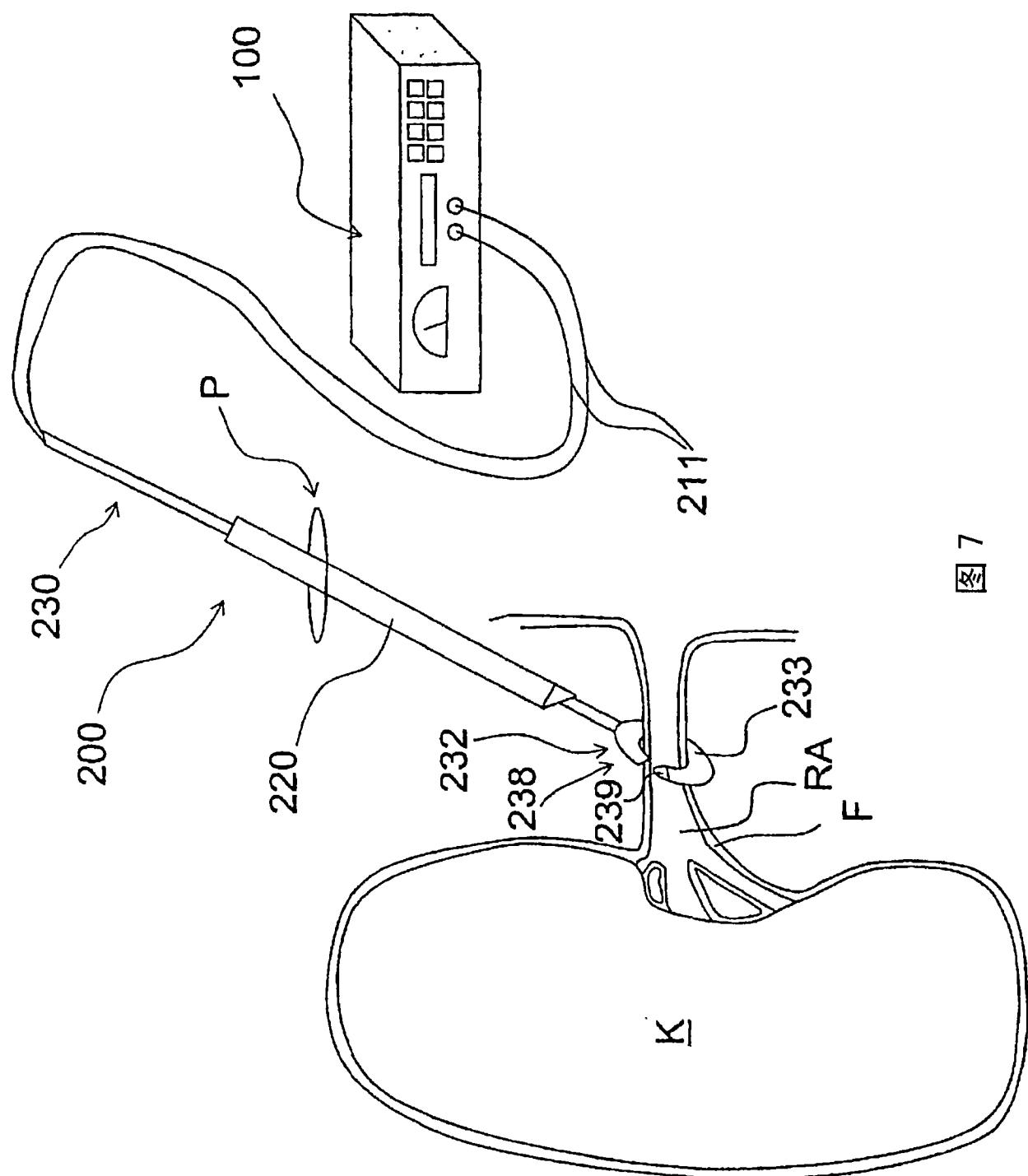
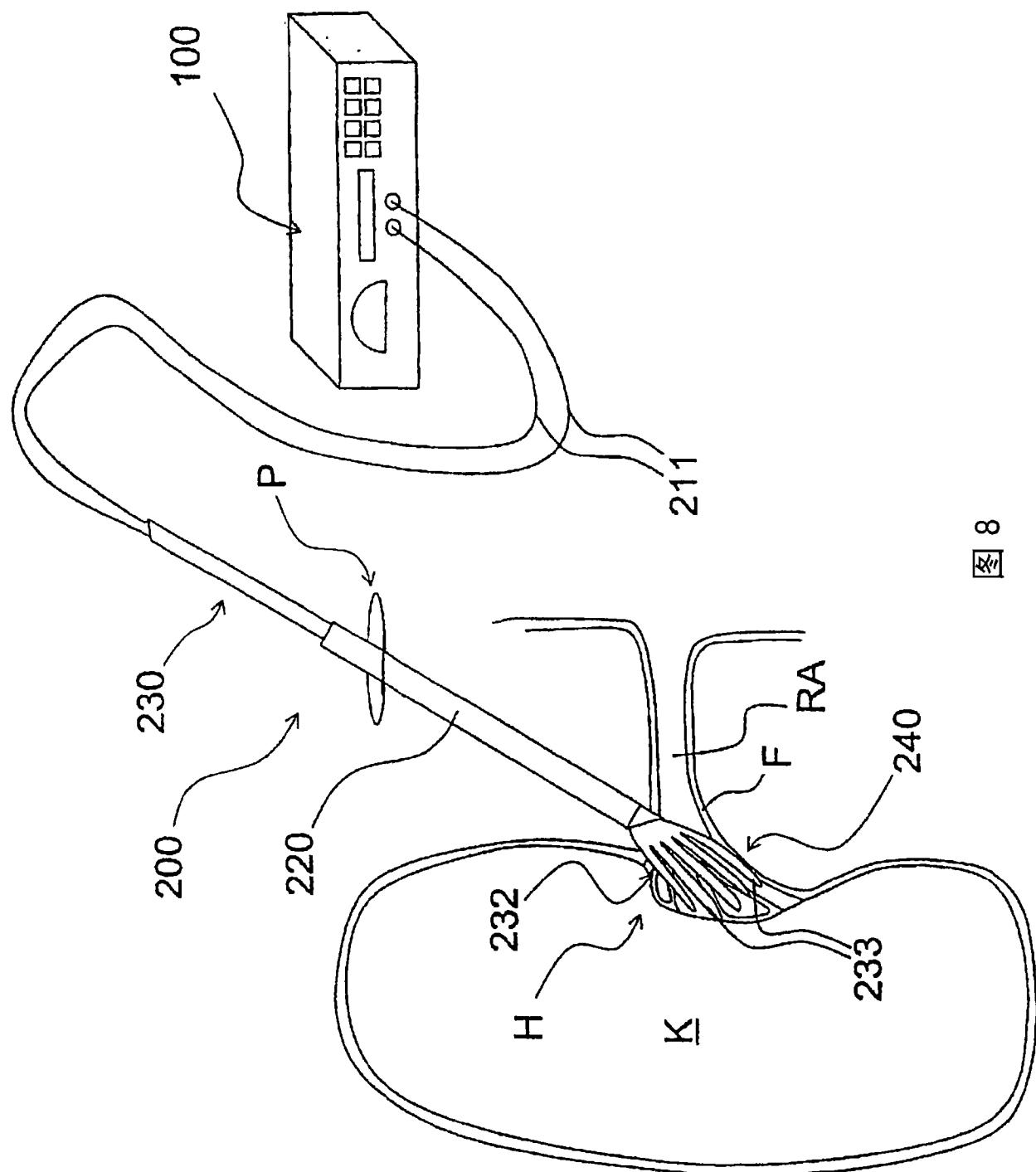


图 7



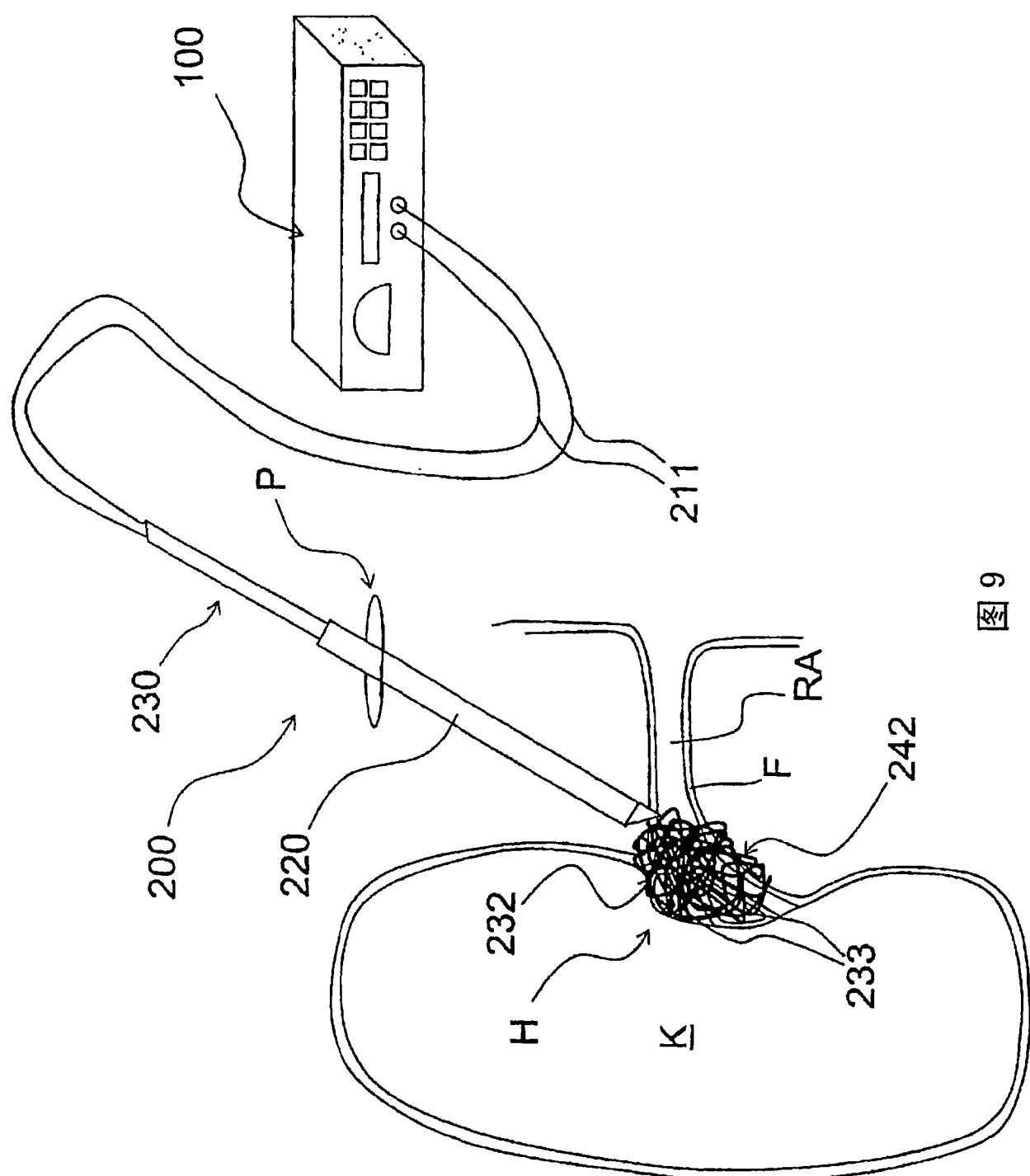
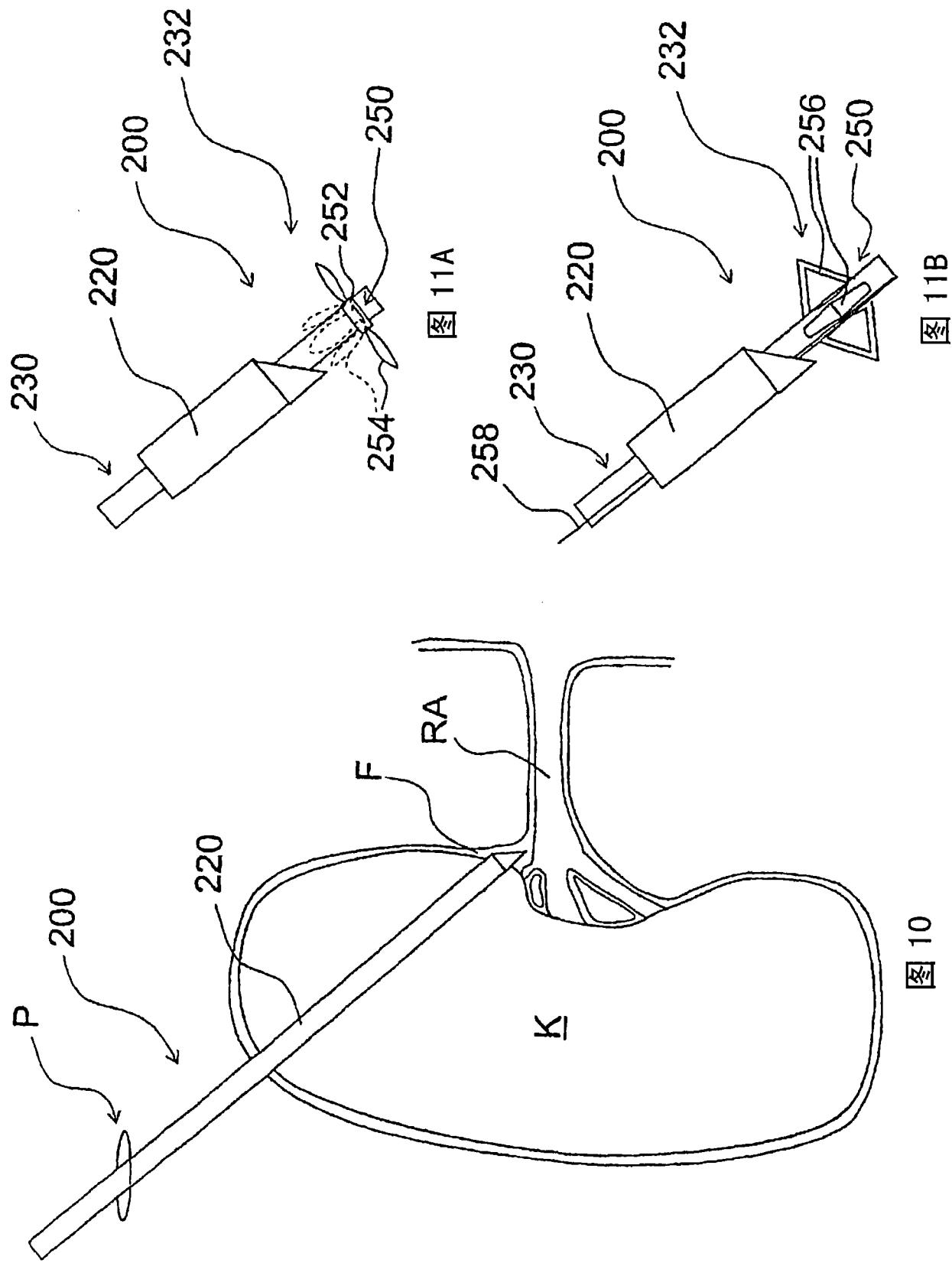


图 9



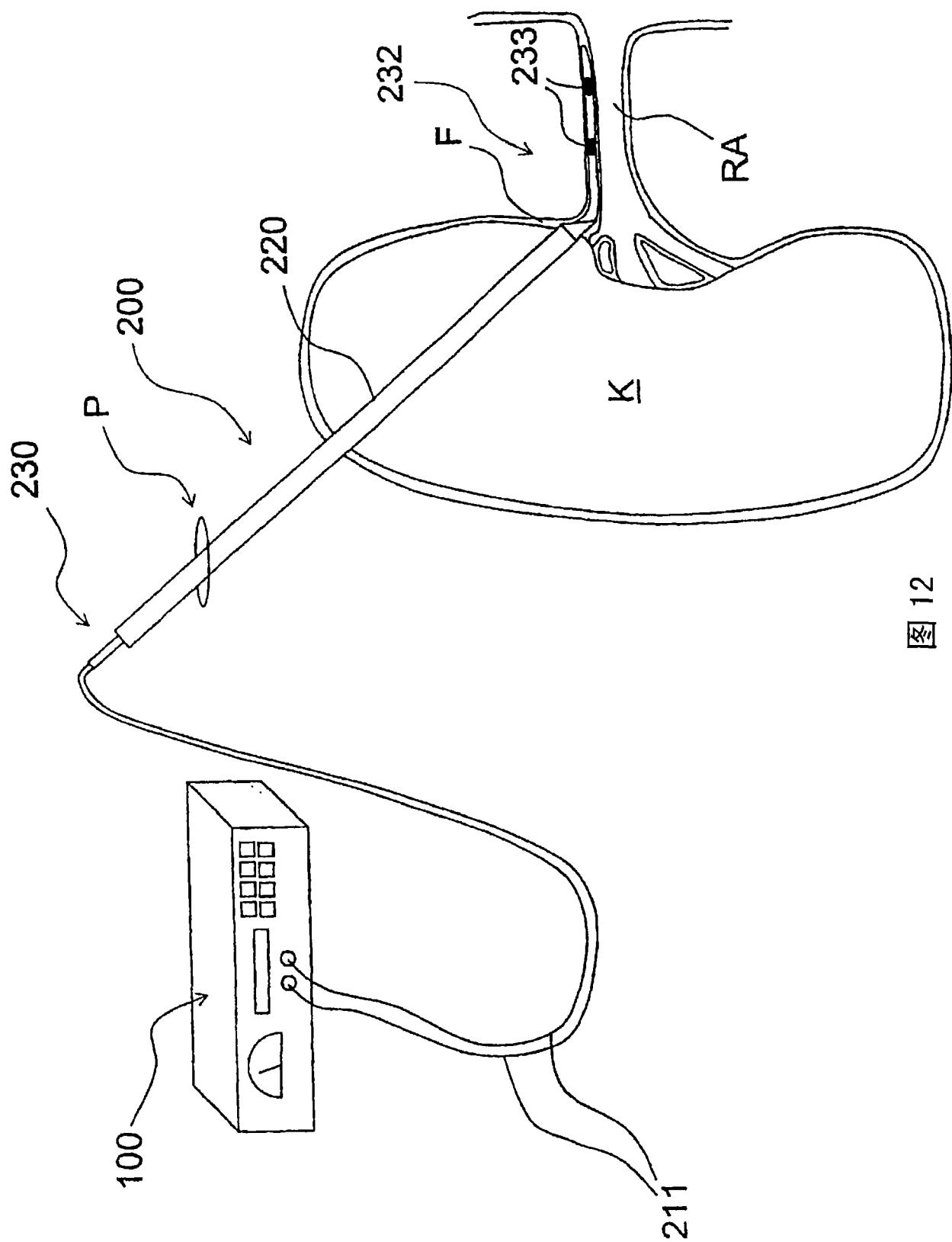


图 12

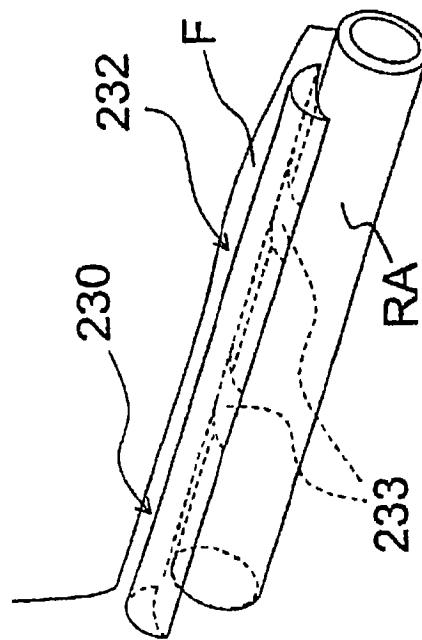


图 13C

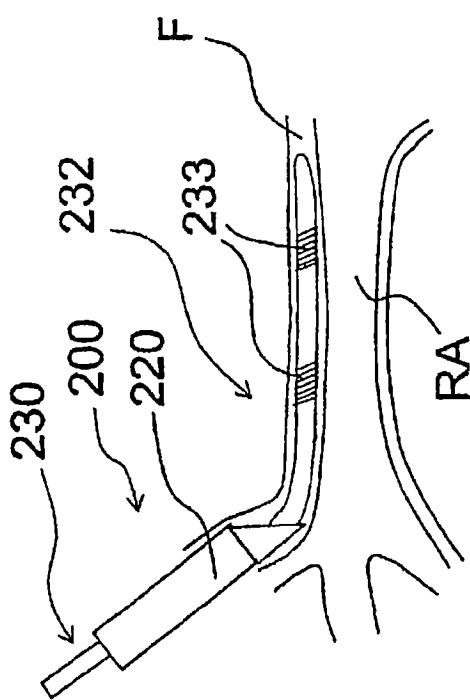


图 13A

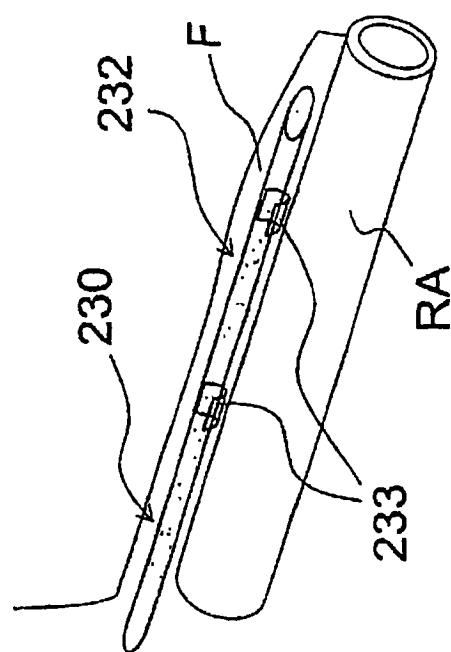


图 13B

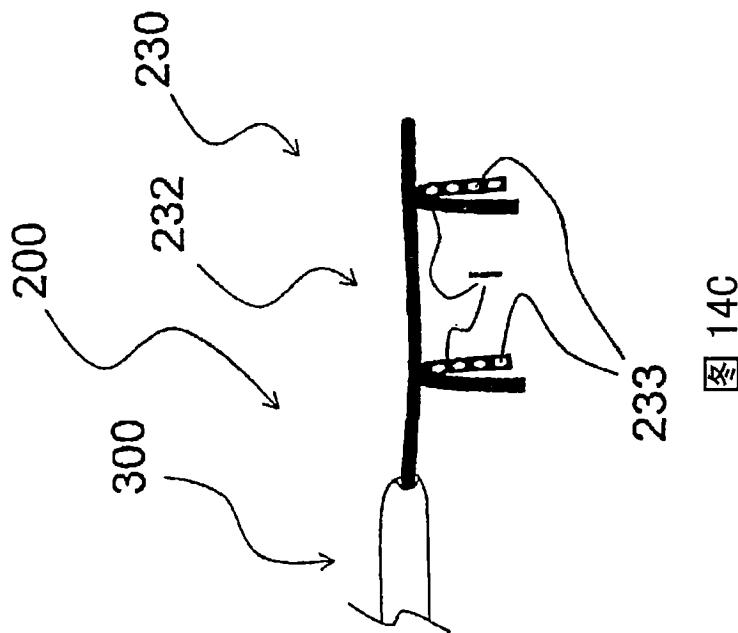


图 14C

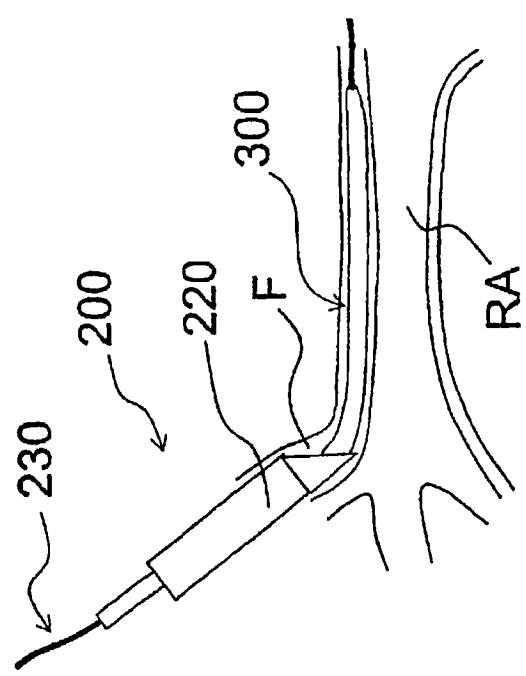


图 14A

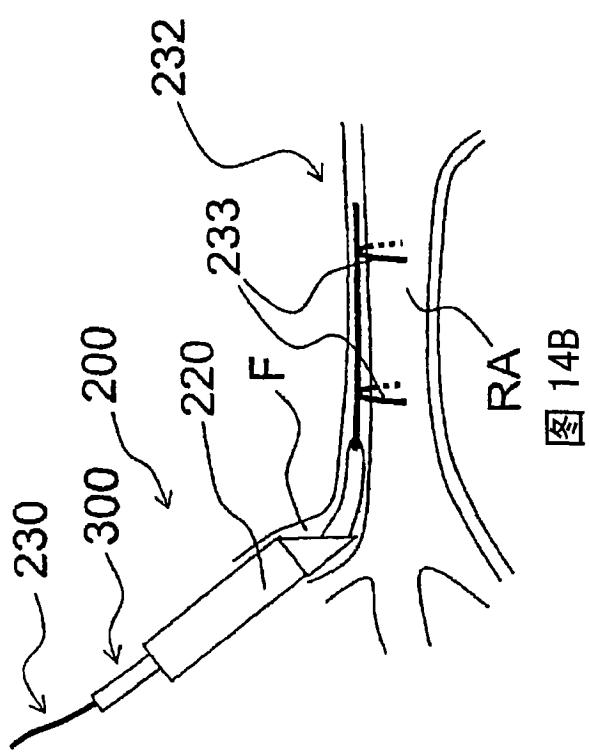
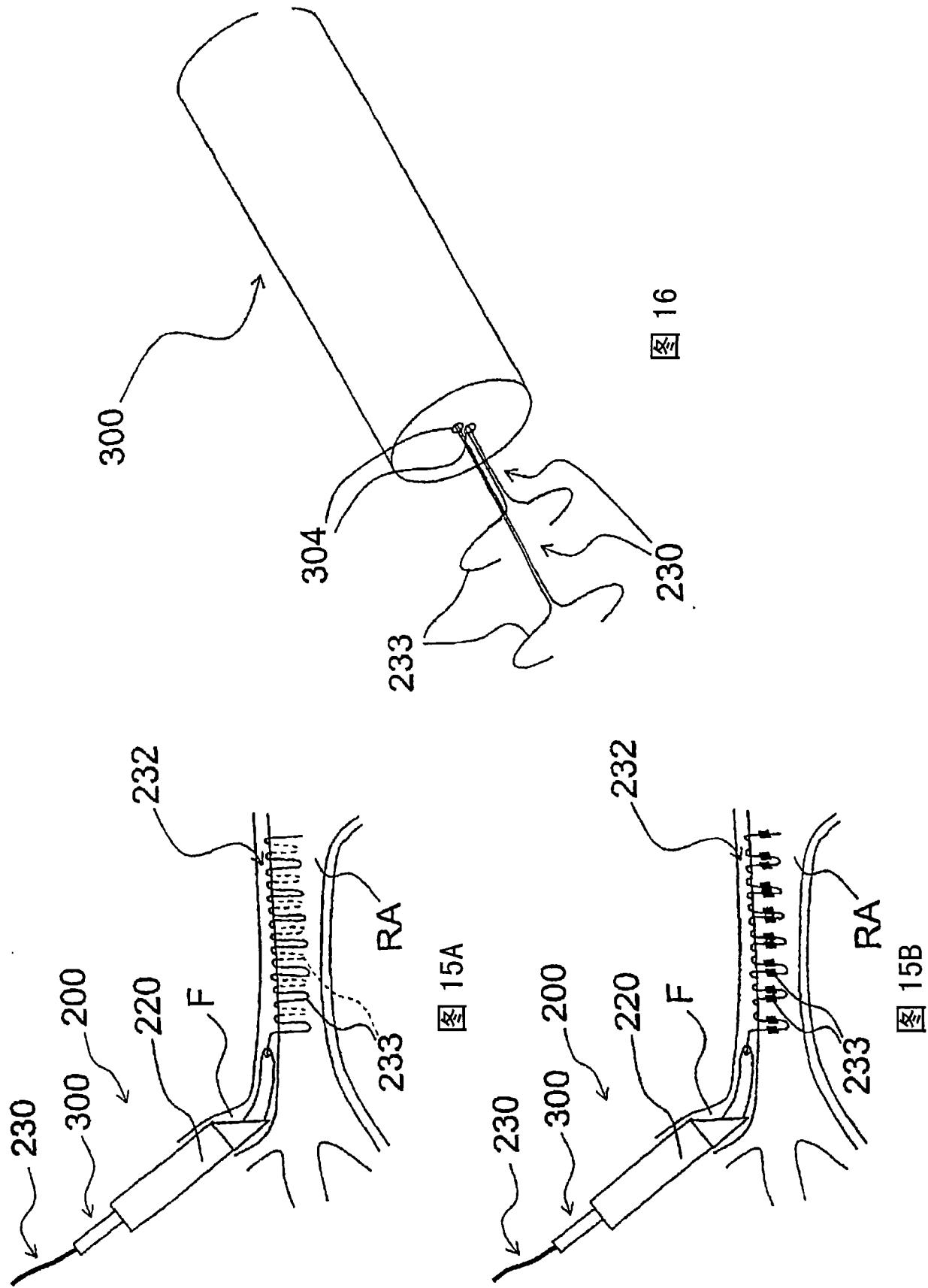
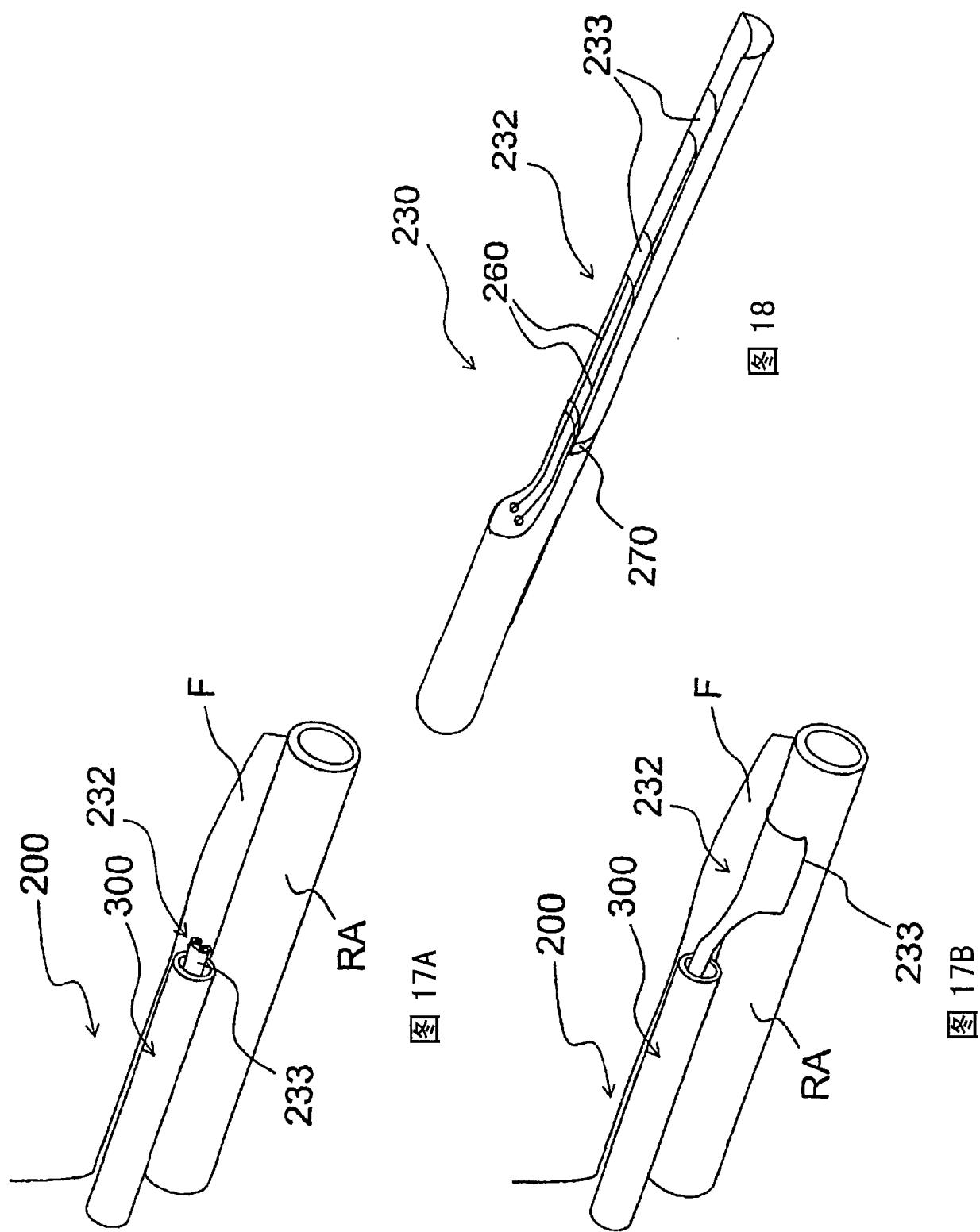


图 14B





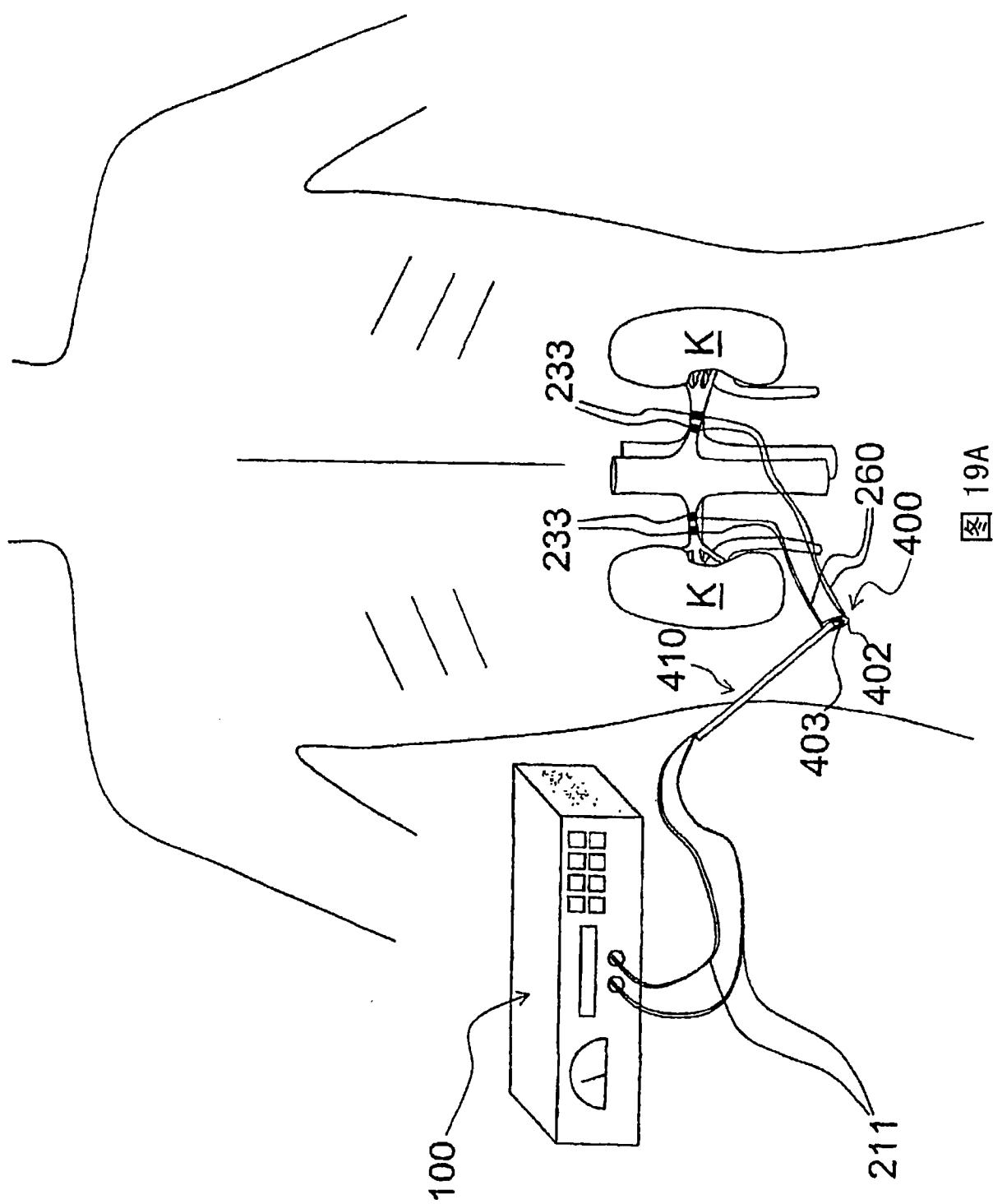


图 19A

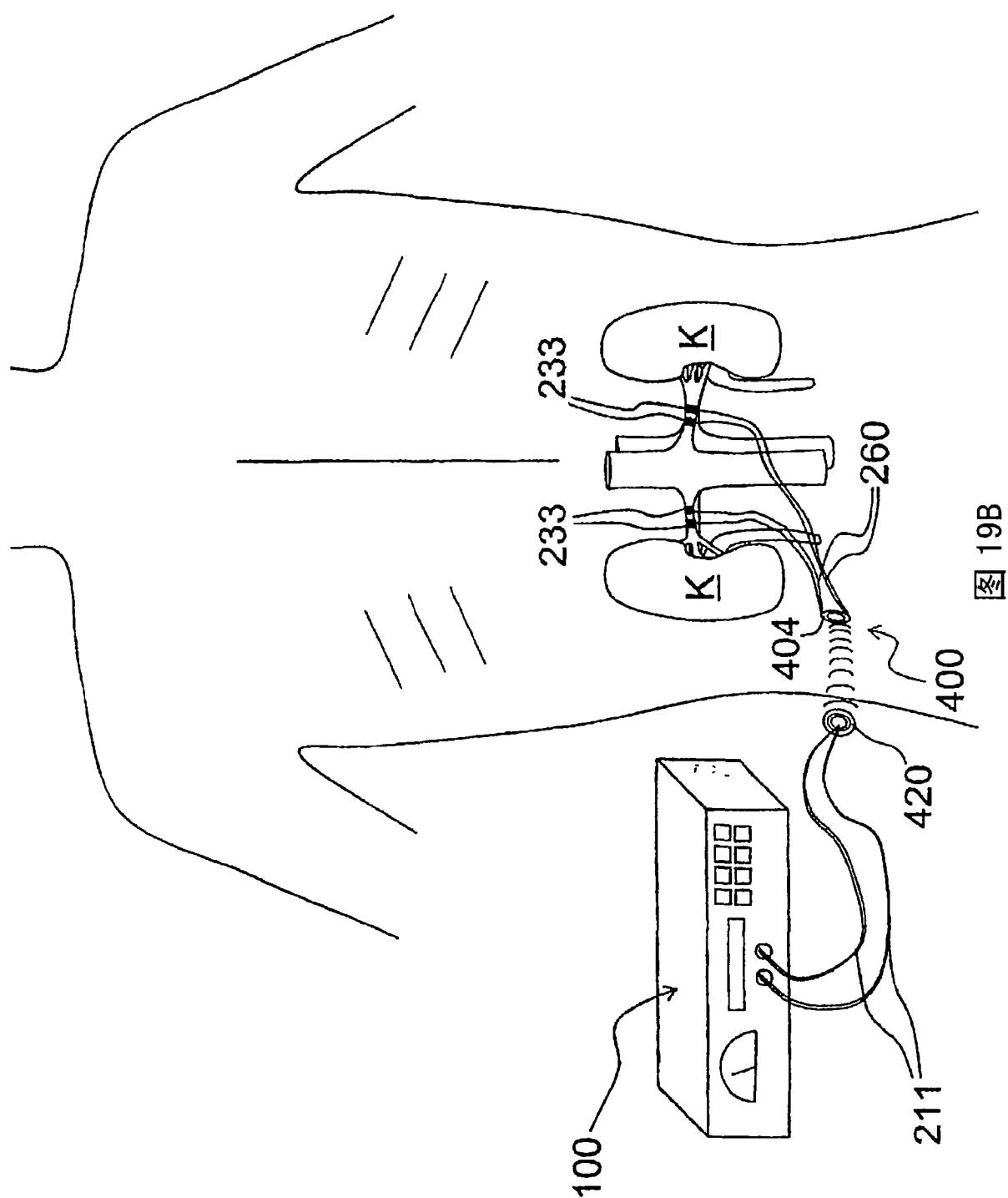


图 19B

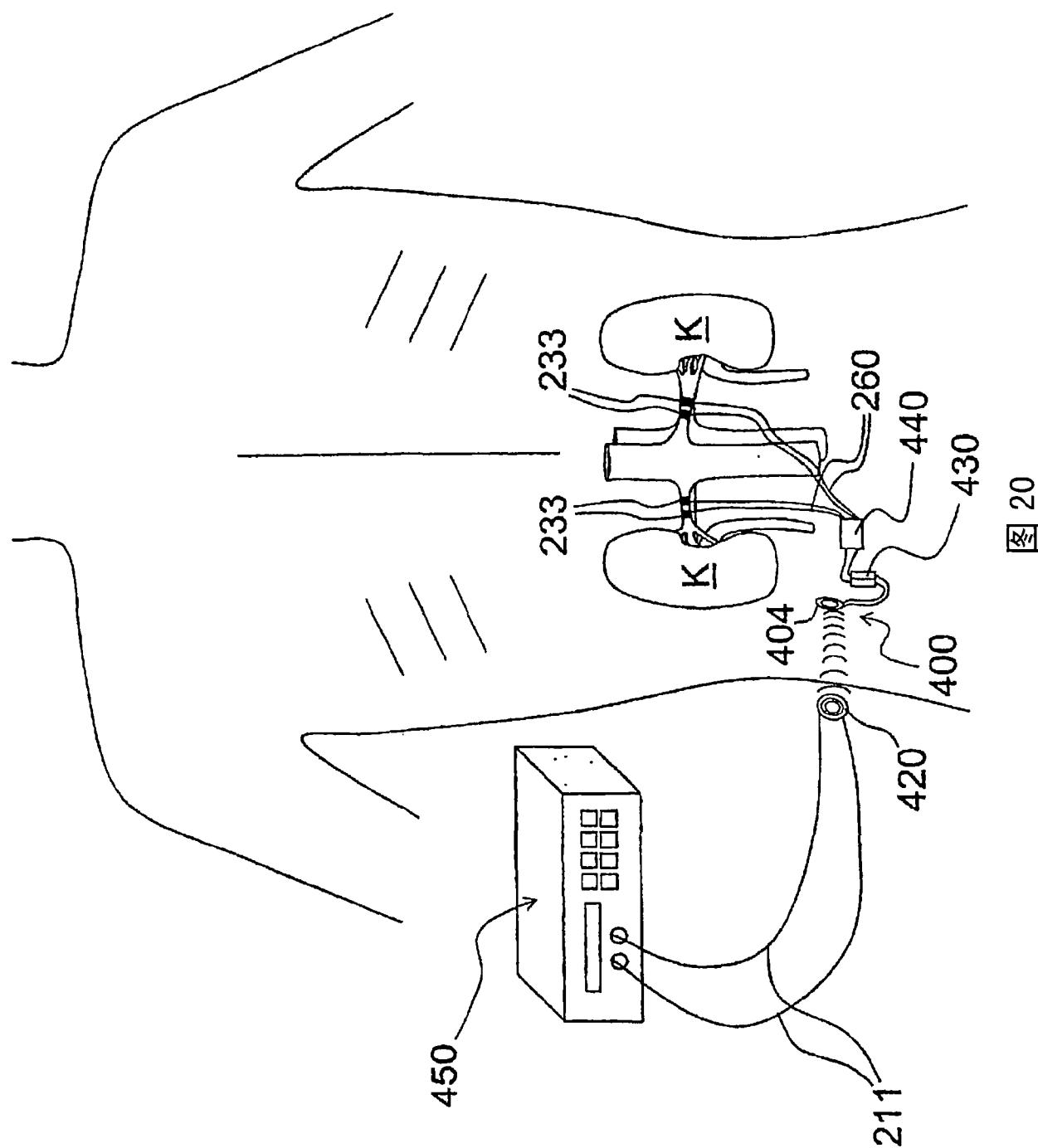


图 20

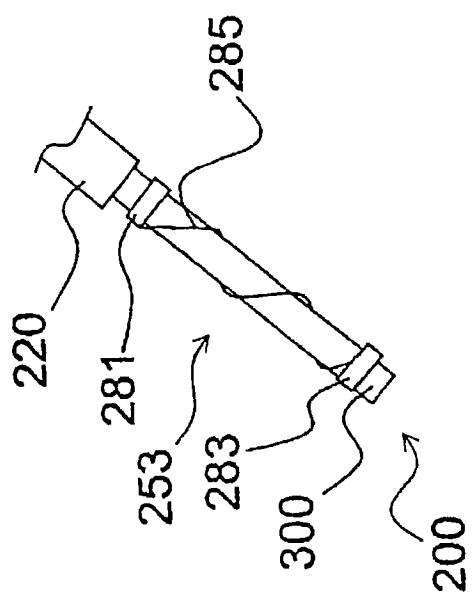


图 22A

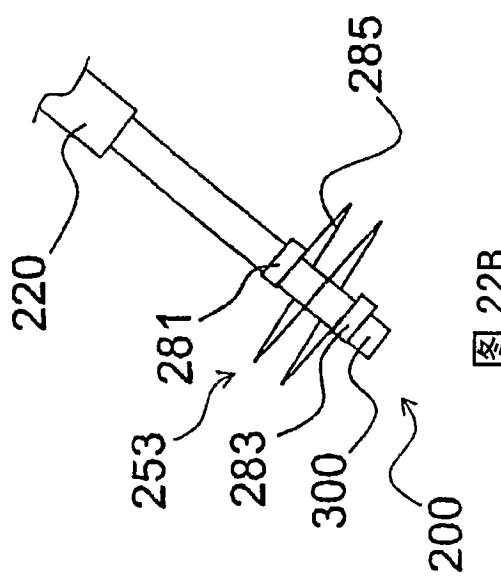


图 22B

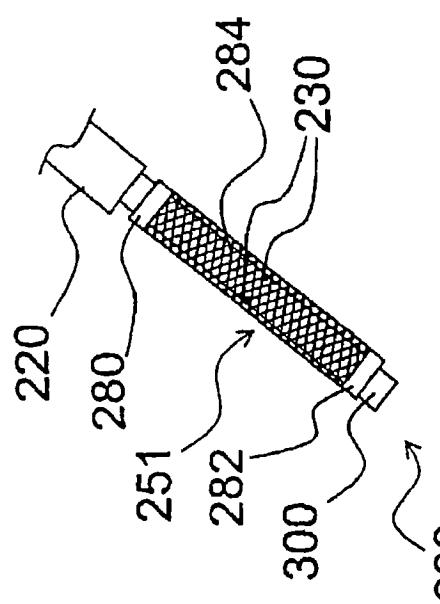


图 21A

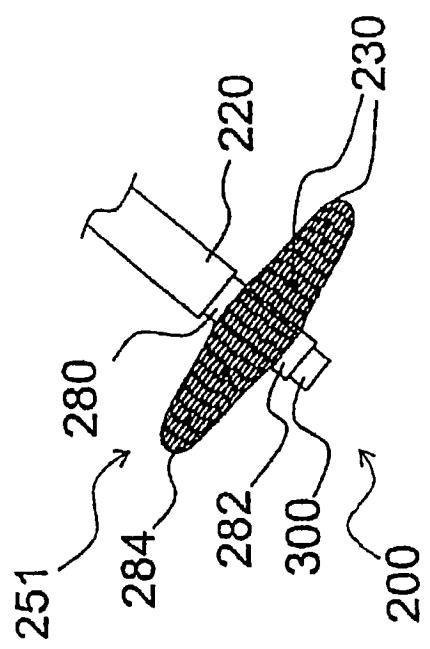


图 21B

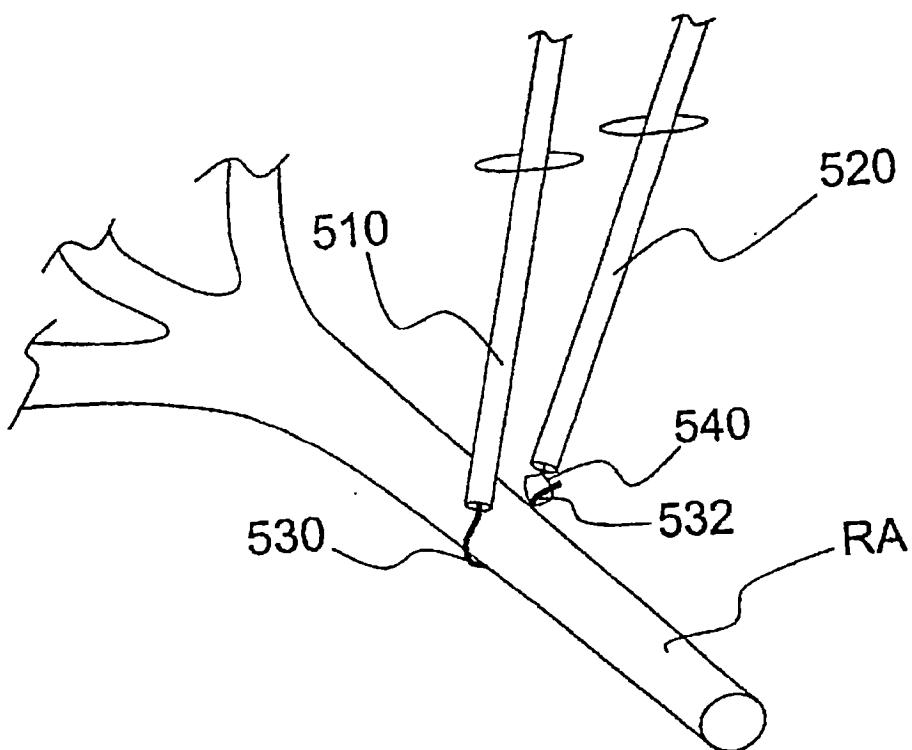


图 23