



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월17일

(11) 등록번호 10-2067583

(24) 등록일자 2020년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61B 18/12 (2006.01) A61B 18/14 (2006.01)  
A61M 25/10 (2006.01) A61N 1/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7019043

(22) 출원일자(국제) 2012년12월07일

심사청구일자 2017년12월04일

(85) 번역문제출일자 2014년07월09일

(65) 공개번호 10-2014-0113674

(43) 공개일자 2014년09월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/068630

(87) 국제공개번호 WO 2013/086461

국제공개일자 2013년06월13일

(30) 우선권주장

61/568,843 2011년12월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20110264011 A1\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자

메타벤션, 인크.

미국, 55344 미네소타, 에텐 프레리, 스위트 150,  
에퀴터블 드라이브 7800

(72) 발명자

아자미안, 보박, 로버트

미국, 92657 캘리포니아, 뉴포트 코스트, 레세이  
77

코우, 조나단, 알렌

미국, 94025 캘리포니아, 멘로 파크, 로블  
애비뉴759, #3

바파이, 스콧, 브래들리

미국, 02114 메사추세츠, 보스턴, 롱펠로우 플레  
이스 4, 아파트먼트 1111

(74) 대리인

특허법인이지

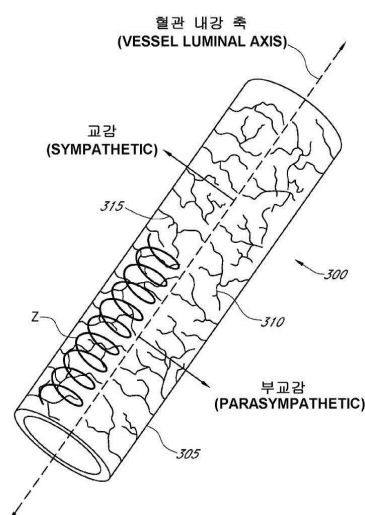
심사관 : 변정아

(54) 발명의 명칭 간 시스템의 치료적 신경조절

## (57) 요약

일부 실시예에 따르면, 당뇨병 또는 당뇨병과 연관된 증상을 갖는 대상을 치료하는 방법이 제공된다. 본 방법은 간을 자극하는 주위 신경(예를 들어 간신경총의 교감 신경)을 갖는 혈관(예를 들어 간동맥) 내로 신경조절 카테터를 제공하는 단계를 포함한다. 본 방법은 또한 기계적 압축, 에너지 전달, 또는 유체 전달에 의해 신경을 조절(예를 들어 방해, 제거(ablating), 활성화)하는 단계를 포함할 수 있다.

대 표 도 - 도3



(56) 선행기술조사문헌

KR1020110027667 A\*

US20110264086 A1

KR101330755 B1

KR100973307 B1

JP2015502820 A

JP2011519699 A

JP2008512197 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

피검자의 간동맥(hepatic artery) 내의 위치로 경피 삽입(percutaneous insertion) 및 혈관 내 전달을 위해 구성되고, 근위 단부(proximal end) 및 원위 단부(distal end)를 구비한 신경조절 카테터(neuromodulation catheter)를 포함하고,

상기 카테터는, 상기 간동맥 내의 위치까지 복잡한 혈관 구조(tortuous vasculature)를 네비게이션 하기에 충분히 유연하고,

상기 카테터는, 상기 카테터가 상기 간동맥 내에 위치하는 동안에, 상기 간동맥을 둘러싸고 있는 하나 이상의 신경의 신경 전달을 방해하기에 충분한 에너지를 전달하여, 상기 피검자의 포도당 레벨을 감소 시키도록 추가로 구성되고,

상기 카테터는, 복수의 무선 주파수 전극(radiofrequency electrode) 또는 하나 이상의 초음파 트랜스듀서(ultrasound transducer)를 포함하는 벌룬(balloon) 또는 다른 팽창 가능한 부재를 포함하고,

팽창 시, 상기 벌룬 또는 다른 팽창 가능한 부재는, 상기 간동맥 내벽과의 접촉을 유지하도록 구성되고,

상기 카테터는, 냉각을 용이하게 하기 위해, 에너지 전달 동안에 상기 벌룬 또는 다른 팽창 가능한 부재 내에서 냉각 유체를 순환 시키도록 구성되고,

상기 복수의 무선 주파수 전극 또는 하나 이상의 초음파 트랜스듀서는, 복수의 타겟 위치에 상기 간동맥을 둘러싸고 있는 상기 하나 이상의 신경의 신경 전달을 방해 시키기에 충분한 에너지 투여량을 전달하도록 구성되는, 혈관 내 간 신경조절 시스템(intravascular hepatic neuromodulation system).

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 복수의 무선 주파수 전극 또는 하나 이상의 초음파 트랜스듀서는, 방사상으로 또는 상기 벌룬 또는 다른 팽창 가능한 부재의 길이를 따라 이격되어 있으며,

상기 복수의 무선 주파수 전극 또는 하나 이상의 초음파 트랜스듀서는, 상기 하나 이상의 신경을 제거하기에 충분한 치료적으로 유효량의 에너지를 전달하도록 구성되고,

상기 에너지는, 50 kHz 내지 20 MHz의 주파수 범위 내에 있고,

상기 에너지는, 상기 하나 이상의 신경을 섭씨 90도까지의 온도로 가열하여 상기 신경을 제거하기에 충분하도록 조절되는 혈관 내 간 신경조절 시스템.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

무선 주파수 에너지 소스(energy source)를 더 포함하고,

상기 무선 주파수 에너지 소스는, 복수의 무선 주파수 전극을 통해 상기 하나 이상의 신경을 제거하기에 충분한 치료적으로 유효량의 무선 주파수 에너지를 전달하도록 구성된 발생기(generator)를 포함하고,

상기 하나 이상의 신경은, 간 신경총(hepatic plexus)의 교감 신경(sympathetic nerve)이고,

무선 주파수 에너지의 상기 치료적으로 유효량은, 100 kHz 내지 2.5 MHz의 주파수 범위 내에 있고, 상기 에너지는 상기 하나 이상의 교감 신경을 섭씨 90도까지의 온도에서 가열하여 상기 하나 이상의 교감 신경의 제거를 유

받하기에 충분하도록 조절되고,

상기 신경조절 카테터는, 상기 간동맥을 따라 이격된 복수의 위치에서 제거를 수행하도록 구성되는 혈관 내 간 신경조절 시스템.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 카테터는, 다중 요소 초음파 트랜스듀서 또는 다중 모노폴라(monopolar) 전극인 혈관 내 간 신경조절 시스템.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 하나 이상의 신경을 따라 신경 전달의 방해를 확인하는데 사용되는 하나 이상의 센서를 더 포함하는 혈관 내 간 신경조절 시스템.

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 본 출원은 본 명세서에 참조로서 병합된 미국 출원 제61/568,843호 (2011. 12. 9. 출원), 존 토마스코 외. 안전 헤드)에 대한 우선권을 주장한다. 본 명세서는 일반적으로 치료상 신경조절에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 장치, 진성 당뇨병과 같은 대사질환(metabolic diseases) 또는 상태를 치료하기 위해, 예를 들어 간 시스템의 목적하는 신경 섬유에 신경조절에 치료적으로 영향을 주는 시스템 및 방법의 일시에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0002] 만성 고혈당증은 당뇨병을 정의하는 특징 중의 하나이다. 고혈당증은 혈당치가 상승된 상태이다. 상승된 혈당치는 췌장에서의 인슐린 분비 손상으로 인해 생기기도 하고, 그렇지 않으면 인슐린에 정상적으로 반응하지 못하는 세포가 원인이 되기도 한다. 신장과 간으로부터의 과도한 포도당 분비는 고혈당증을 가속화시키는 중요한 요소이다. 간은 과도한 포도당 생성하는데 거의 90% 정도의 원인이 된다.
- [0003] 제 1형 당뇨병은 불충분한 인슐린 생성으로 이어지는 췌장 베타 세포의 자가면역 파괴가 원인이 된다. 제 2형 당뇨병은 더 복잡한데, 만성 대사 장애로써 불충분한 인슐린 생성과 인슐린 작용에 대한 세포 저항이 연합된 원인이 되어 발생한다. 인슐린은 다양한 조직으로의 포도당 흡수를 촉진하고, 뿐만 아니라 간과 신장에 의한 포도당 생성을 감소시키기 때문에 인슐린 저항은 말초부의 포도당 흡수를 감소시키고 내생의 포도당 생성을 증가시키기 되어 정상 농도보다 혈액내의 포도당 농도가 높아지게 된다.
- [0004] 현 추정에 따르면 대략적으로 미국에서는 2천6백 만 명(인구의 8% 이상)의 사람들이 여러 형태의 당뇨병을 가지고 있다. 약물요법, 다이어트, 운동, 혈당치 조절을 위한 주구와 같은 치료방법은 환자가 혈당치를 면밀히 모니터링 해야 한다. 게다가 제1형 당뇨병 환자들과 수많은 제2형 당뇨병 환자들은 매일 인슐린을 맞아야 한다. 인슐린은 정제가 없기 때문에 피부 아래에 주사를 반드시 맞아야 한다. 당뇨병은 환자 스스로 매일 자가 관리하는 방식의 치료이기 때문에, 치료에 대한 순응도와 유지에 어려움이 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

#### 과제의 해결 수단

- [0005] 여기서 설명되는 여러 실시예들은 일반적으로 다양한 의학적 상태, 장애, 질환을 치료하기 위해, 목적하는 신경 섬유에 신경 조절에 치료적으로 영향을 주는 장치, 시스템 및 방법에 관한 것이다. 일부 실시예에 있어, 목적하는 신경 섬유의 신경조절은 다양한 대사질환과 연관된 증상의 발생 위험을 치료 또는 감소를 위해 이용된다. 예를 들어, 목적하는 신경 섬유의 신경조절은 당뇨병(예를 들어 진성 당뇨병) 또는 당뇨병과 관련된 다른 질환과 연관된 증상의 발생 위험을 치료 또는 감소시킬 수 있다. 여기에 설명된 방법은 인슐린을 매일 주입하거나 혈당치를 지속적으로 모니터링할 필요 없이 당뇨병을 유리하게 치료할 수 있다. 여기에 설명되는 본 장치, 시스템 및 방법에 의해 제공되는 치료는 영구적이거나 적어도 반영구적이어서(예를 들어 몇 주동안 지속됨), 지속적이거나 주기적인 치료의 필요가 줄어들게 된다. 여기서 설명되는 장치의 실시예들은 임시적이거나 이식될 수 있다.
- [0006] 일부 실시예에 있어, 여기 설명된 바와 같이 목적하는 신경 섬유의 신경조절은 인슐린 저항, 유전적 대사 증후군, 심실빈박, 심방세동, 심방조동, 부정맥, 염증성질환, 고혈압, 비만, 고혈당, 과지질혈증, 섭식 장애 및/또는 내분비성질환의 치료를 위해 이용될 수 있다. 일부 실시예에 있어, 목적하는 신경 섬유의 신경조절은 당뇨병, 인슐린 저항 또는 다른 대사질환의 어떤 조합도 치료한다. 일부 실시예에 있어, 임시 또는 이식 가능한 신경조절물질(neuromodulator)이 포만감과 식욕을 조절하는데 이용될 수 있다. 여러 실시예들에 있어, 간 신경을(구심성으로(afferently) 또는 원심성으로(efferently)) 자극하는 신경 조직의 조절은 혈색소 침착증, 윌슨병, 비알콜성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간염(NAFLD), 및/또는 간 및/또는 간 신진대사에 영향을 미치는 다른 조건들을 치료하기 위해 이용된다.
- [0007] 일부 실시예들에 있어, 간에 연관된 교감 신경 섬유들은 간 포도당 생성의 감소, 및/또는 간 포도당 흡수의 증가를 위해 선택적으로 방해되어(예를 들어, 제거(ablate), 제거(denervate), 무력화(disable), 절단(sever), 봉쇄(block), 둔화(desensitize), 제거(remove)), 이에 따라 당뇨병 및/또는 관련 질환 또는 장애를 치료하거나 그 위험을 감소시키는데 조력한다. 일부 실시예들에 있어 간신경총 내 교감 신경 섬유는 선택적으로 방해된다. 일부 실시예들에 있어, 고유간동맥 근위의(proximal) 총간동맥을 둘러싸는 교감 신경 섬유, 고유간동맥을 둘러싸는 교감 신경 섬유, 복강동맥에 인접한 복강신경절 내 교감 신경 섬유, 간을 자극하거나 둘러싸는 다른 교감 신경 섬유, 췌장을 자극하는 교감 신경 섬유, 지방 조직(예를 들어 내장 지방)을 자극하는 교감 신경 섬유, 부신을 자극하는 교감 신경 섬유, 소장(예를 들어 십이지장)을 자극하는 교감 신경 섬유, 위를 자극하는 교감 신경 섬유, 갈색지방조직을 자극하는 교감 신경 섬유, 골격근을 자극하는 교감 신경 섬유, 및/또는 신장을 자극하는 교감 신경 섬유는, 당뇨병(예를 들어 진성 당뇨병)과 연관된 증상 또는 다른 대사질환 또는 장애의 치료 또는 감소를 가능하게 하도록 선택적으로 방해되거나 조절된다. 일부 실시예들에 있어 여기에 설명된 방법, 장치 및 시스템은 당뇨병과 관련된 기관 또는 조직과 연관된 자율신경을 치료적으로 조절하기 위해 이용된다.
- [0008] 여러 실시예들에 따르면, 자율 신경 섬유를 포함하는 신경은 복재신경, 대퇴신경, 요신경, 정중신경, 척골신경, 미주신경 및 요골신경을 조절하는 것을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 간동맥 외의 동맥 또는 정맥을 둘러싸는 신경은 상장간동맥, 하장간막동맥, 고동맥, 골반동맥, 간문맥, 폐동맥, 폐정맥, 복대동맥, 대정맥, 비동맥, 위동맥, 내경동맥, 내경정맥, 추골동맥, 신동맥, 신정맥을 둘러싸는 신경 등과 같이 조절될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0009] 여러 실시예들에 있어, 치료적 신경조절 시스템은 교감 신경 섬유들을 선택적으로 방해하는데 이용된다. 신경조절 시스템은 제거 카테터 시스템 및/또는 전달 카테터 시스템을 포함할 수 있다. 제거 카테터 시스템은 교감 정보 교환의 신경조절 또는 방해를 야기하기 위해 교감 신경 섬유들을 제거하도록 무선주파수(RF) 에너지를 이용할 수 있다. 일부 실시예들에 있어, 제거 카테터 시스템은 교감 신경 섬유들을 제거하기 위해 초음파 에너지를 이용한다. 일부 실시예들에 있어 제거 카테터 시스템은 교감 신경 섬유들을 선택적으로 제거하기 위해 초음파(예를 들어, 고강도 집속 초음파(high-intensity focused ultrasound) 또는 저강도 집속 초음파(low-intensity focused ultrasound)) 에너지를 이용한다. 다른 실시예들에 있어, 제거 카테터 시스템은 교감 신경 섬유들을 조절하기 위해 전기 천공법(electroporation)을 이용한다. 여기서 사용되는 제거 카테터는 제거(ablation)을 야기

하는 것뿐만 아니라 신경 조절((예를 들어, 부분적 또는 회복 가능한 제거, 제거 없는 봉쇄, 활성화)을 가능하게 하는 장치들을 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 전달 카테터 시스템은 신경 섬유들을 조절하기 위해 신경 섬유들에 약물 또는 화학 작용제(chemical agent)를 전달한다(예를 들어 화학적 제거(chemoablation)를 통해). 화학적 제거(또는 화학적으로 이루어지는 신경조절의 일부 다른 형태)와 함께 이용되는 화학 작용제는, 예를 들어, 페놀, 알코올 또는 신경 섬유들의 화학적 제거를 야기하는 다른 화학 작용제를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에 있어, 냉동 요법(cryotherapy)이 이용된다. 예를 들어, 교감 신경 섬유들을 선택적으로 조절(예를 들어 제거)하기 위해 냉동절제술(cryoablation)을 이용하는 제거 카테터 시스템이 제공된다. 다른 실시예들에 있어, 전달 카테터 시스템은 신경 섬유들을 조절하기 위해 근접치료(brachytherapy)와 함께 이용된다. 카테터 시스템은 무선주파수 에너지, 초음파 에너지, 집속 초음파(예를 들어 HIFU, LIFU) 에너지, (X선, 양성자 빔, 감마선, 전자 빔, 알파선과 같은) 이온화 에너지, 전기 천공법, 약물 전달, 화학적 제거, 냉동절제술, 근접치료, 또는 자율(교감 또는 부교감) 신경 섬유들의 방해 또는 조절(예를 들어 제거(ablation), 제거(denervation), 활성화)을 야기하는 다른 방식의 어떤 조합도 활용할 수 있다.

[0010] 일부 실시예에 있어, 최초 침습적 외과 기술은 치료적 신경조절 시스템의 제공을 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 교감 신경 섬유들의 방해 또는 신경조절을 위한 카테터 시스템은 동맥 내에서 제공될 수 있다. 일부 실시예에 있어, 제거 카테터 시스템은 간신경총 내 교감 신경 섬유들을 (완전히 또는 부분적으로) 제거하기 위해 고유 간동맥으로 전진된다. 일부 실시예들에 있어, 제거 카테터 시스템은 종간동맥을 둘러싸는 교감 신경 섬유들을 제거하기 위해 종간동맥으로 전진된다. 일부 실시예에 있어, 제거 카테터 시스템은 복강신경절 또는 복강신경총 내 교감 신경 섬유들을 제거하기 위해 복강동맥으로 전진된다. 제거 또는 전달 카테터 시스템은, 간 또는 적어도 일부는 임상적으로 당뇨병과 관련이 있는 다른 기관 또는 조직(췌장, 지방 조직(예를 들어 간의 내장 지방), 부신, 위, 소장, 담관, 갈색지방조직, 골격근 등)과 연관된 타겟 교감 신경 섬유들을 방해하기 위하여, 다른 동맥(예를 들어 좌측 간동맥, 우측 간동맥, 위십이지장동맥, 위동맥, 비동맥, 신동맥) 내에서 전진될 수 있다.

[0011] 일부 실시예들에 있어, 치료적 신경조절 또는 방해 시스템은 정맥 계통을 통해 혈관 내에서 전달된다. 예를 들어 치료적 신경조절 시스템은 간문맥 또는 하대정맥을 통해 전달될 수 있다. 일부 실시예들에 있어 신경조절 시스템은 교감 신경 섬유들을 조절하거나 방해하기 위해 피부를 통해 담도계(biliary tree)로 전달된다.

[0012] 다른 실시예들에 있어, 신경조절 시스템은 교감 신경 섬유들을 조절하거나 방해하기 위해 경관적으로(transluminally) 또는 복강경 수술로(laparoscopically) 전달된다. 예를 들어 신경조절 시스템은 위 또는 십이지장을 통해 경관적으로 전달될 수 있다.

[0013] 일부 실시예들에 있어, 신경조절 시스템의 최초 침습 외과적 전달은 영상 안내 기술(image guidance technique)과 함께 달성된다. 예를 들어, 광섬유 스코프와 같은 시각화 장치는 신경조절 시스템의 최초 침습 외과적 전달 중 영상 안내를 제공하기 위해 이용될 수 있다. 일부 실시예에 있어 형광투시(fluoroscopic), 컴퓨터단층촬영(CT), 방사선 촬영, 광간섭단층촬영(OCT), 혈관내 초음파(IVUS), 도플러, 체열촬영(thermography), 및/또는 자기공명(MR) 이미징이 신경조절 시스템의 최초 침습 외과적 전달과 함께 이용된다. 일부 실시예에 있어, 방사선 불투과성의 표시는 신경조절 시스템의 전달 및 정렬을 돕기 위해 신경조절 시스템의 원위 단부에 위치된다.

[0014] 일부 실시예들에 있어, 알려진 외과적 처지가, 조절되는 신경 섬유들에 접근하기 위해 이용된다. 일부 실시예들에 있어 무선주파수 에너지, 그 밖에 초음파 에너지, HIFU, 열 에너지, 광 에너지, 전기 에너지, 약물 전달, 화학적 제거, 냉동절제술, 스팀 또는 뜨거운 물, 이온화 에너지(X선, 양성자 빔, 감마선, 전자 빔 및 알파선 등) 또는 다른 방식을 포함하나 이에 제한되지 않는 여기 설명된 방식들은 교감 신경 섬유들의 조절 또는 방해를 위한 공개된 외과적 처지와 함께 이용된다. 일부 실시예들에 있어 신경 섬유들은 신경 신호의 전달을 방해하기 위해 외과적으로 절단(예를 들어 절개(transect))된다.

[0015] 일부 실시예들에 있어, 비침습적(예를 들어 경피성(transcutaneous)) 처치는 교감 신경 섬유들을 조절하거나 방해하기 위해 이용된다. 일부 실시예들에 있어, 무선주파수 에너지, 초음파 에너지, HIFU 에너지, 방사선 치료, 광 에너지, 적외선 에너지, 열 에너지, 스팀, 뜨거운 물, 자기장, 이온화 에너지, 전기적 또는 전자기적 에너지의 다른 형태, 또는 다른 방식을 포함하나 이에 제한되지 않는 여기 설명된 방식들은 교감 신경 섬유를 조절하거나 방해하기 위한 비침습적 처치와 함께 이용된다.

[0016] 일부 실시예들에 따르면, 신경조절 시스템은 하나 이상의 위치 또는 타겟 부위에서 교감 신경 섬유들을 조절하거나 방해하기 위해 이용된다. 예를 들어 제거 카테터 시스템은 원주 또는 방사상 형태로 제거(ablation)를 수행할 수 있다. 그리고/또는 카테터 시스템은 혈관 길이를 따라 선형적으로 이격된 복수의 포인트에서 제거를 수행할 수 있다. 다른 실시예들에 있어 제거 카테터 시스템은 교감 신경 섬유들의 정보 교환 경로 내에서 방해를



야기할 수 있는 다른 패턴(예를 들어 나선형 패턴, 지그재그 패턴, 다수의 선형 패턴 등)으로 하나 이상의 위치에서 제거를 수행한다. 이러한 패턴은 연속적이거나 불연속적(예를 들어 간헐적인)이다. 제거는 혈관 원주의 특정 포인트(예를 들어 원주의 절반 또는 그보다 작은 일부분)에 타겟될 수 있다.

- [0017] 여기 개시된 발명의 실시예들에 따르면, 다양한 의학적 장애 및 질환을 치료하기 위한 치료적 신경조절은 목적하는 신경 섬유들에 대한 신경 자극을 포함한다. 예를 들어 자율 신경 섬유들(예를 들어 교감 신경 섬유, 부교감 신경 섬유)은 당뇨병(예를 들어 진성 당뇨병) 또는 다른 조건, 질환 및 장애를 치료하거나 그 발생 위험을 줄이기 위해 자극을 받을 수 있다.
- [0018] 일부 실시예들에 있어, 간을 자극하는 부교감 신경 섬유들이 자극될 수 있다. 일부 실시예들에 있어 췌장, 지방 조직(예를 들어 간의 내장 지방), 부신, 위, 신장, 갈색지방조직, 골격근 및/또는 소장(예를 들어 십이지장)을 자극하는 부교감 신경 섬유들이 자극될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 간, 췌장, 지방 조직, 부신, 위, 신장, 갈색지방조직, 골격근, 및 소장을 자극하는 부교감 신경 섬유들의 조합은 당뇨병(예를 들어 진성 당뇨병) 또는 다른 조건, 질환 또는 장애와 연관된 증상의 발생 위험을 치료 또는 완화 또는 감소시키기 위해 자극된다. 일부 실시예들에 있어, 기관 또는 조직은 내적 또는 외적으로 직접 자극될 수 있다.
- [0019] 일부 실시예들에 있어, 신경자극기(neurostimulator)는 교감 신경 또는 부교감 신경 섬유들을 자극하기 위해 이용된다. 일부 실시예들에 있어 신경자극기는 이식 가능하다. 일부 실시예들에 따르면, 이식 가능한 신경자극기 부교감 신경 섬유들을 전기적으로 자극한다. 일부 실시예들에 있어 이식 가능한 신경자극기는 화학적으로 부교감 신경 섬유들을 자극한다. 다른 실시예들에 있어 이식 가능한 신경자극기는 전기적 신경자극기, 화학적 신경자극기 또는 부교감 신경 섬유들을 자극할 수 있는 다른 방법의 조합을 이용한다.
- [0020] 다른 실시예들에 있어, 비침습적 신경자극(neurostimulation)은 부교감 신경 섬유들의 자극에 영향을 주기 위해 이용된다. 예를 들어 경피성 전기 자극은 부교감 신경 섬유들을 자극하기 위해 이용될 수 있다. 또한 다른 에너지 방식들(예를 들어 광 에너지, 초음파 에너지)이 부교감 신경 섬유들의 비침습적 신경자극에 영향을 주기 위해 이용될 수 있다.
- [0021] 일부 실시예들에 있어, 목적하는 자율 신경 섬유들의 신경조절은 침투성 포도당을 감소시킴으로써 당뇨병(예를 들어 진성 당뇨병) 및 관련 상태들을 치료한다. 예를 들어, 목적하는 신경 섬유들의 치료적 신경조절은 간 포도당 생성을 감소시킴으로써 침투성 포도당을 감소시킬 수 있다. 일부 실시예들에 있어, 간 포도당 생성은 교감 신경 섬유들의 방해(예를 들어 제거)에 의해 감소된다. 다른 실시예들에 있어 간 포도당 생성은 부교감 신경 섬유들의 자극에 의해 감소된다.
- [0022] 일부 실시예들에 있어, 대상 신경 섬유들의 치료적 신경조절은 간 포도당 흡수를 증가시킴으로써 침투성 포도당을 감소시킨다. 일부 실시예들에 있어 간 포도당 흡수는 교감 신경 섬유들의 방해(예를 들어 제거)에 의해 증가된다. 일부 실시예들에 있어 간 포도당 흡수는 부교감 신경 섬유들의 자극에 의해 증가된다. 일부 실시예들에 있어 트리글리세리드(triglyceride) 또는 콜레스테롤 레벨은 치료적 신경조절에 의해 감소된다.
- [0023] 일부 실시예들에 있어, 간신경총의 교감 신경 섬유들에 대한 방해 또는 조절은 간을 둘러싼 부교감 신경 섬유들에 영향을 미치지 않는다. 일부 실시예들에 있어 간신경총의 교감 신경 섬유들의 방해 또는 조절(예를 들어 제거(ablation) 또는 제거(denervation))은 초저밀도 리포 단백질(low-density lipoprotein, VLDL)의 감소를 야기하여, 지질 프로파일(lipid profile)에 유익한 영향을 미친다. 여러 실시예들에 있어, 본 발명은 교감 신경 추진(sympathetic drive) 및/또는 고밀도 리포 단백질(high-density lipoprotein, HDL) 레벨, 저밀도 리포 단백질(LDL) 레벨, 및/또는 초저밀도 리포 단백질 레벨을 포함하는 트리글리세리드 또는 콜레스테롤 레벨에 영향을 미치는 신경조절 치료를 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 교감 신경의 제거(denervation 또는 ablation)는 트리글리세리드 레벨, 콜레스테롤 레벨 및/또는 중추 교감 신경 추진(central sympathetic drive)을 감소시킨다.
- [0024] 일 실시예에 있어, 목적하는 신경 섬유들의 치료적 신경조절(예를 들어 간 탈신경)은 인슐린 분비를 증가시킴으로써 침투성 포도당을 감소시킨다. 일부 실시예들에 있어 인슐린 분비는 교감 신경 섬유들(예를 들어 간동맥 가지)을 방해(예를 들어 제거)함으로써 증가된다. 다른 실시예들에 있어 인슐린 분비는 부교감 신경 섬유들의 자극(활성화)에 의해 증가된다. 일부 실시예들에 있어 췌장을 둘러싸는 교감 신경 섬유들은 글루카곤 레벨을 감소시키고 인슐린 레벨을 증가시키도록 조절될 수 있다. 일부 실시예들에 있어 부신을 둘러싸는 교감 신경 섬유들은 아드레날린 또는 노르아드레날린 레벨에 영향을 미치도록 조절된다. 간의 지방 조직(예를 들어 내장 지방)은 글리세롤 또는 유리지방산 레벨에 영향을 미치도록 타겟된다.

- [0025] 본 발명의 여러 실시예들에 따르면, 대상 내 혈당치를 감소시키는 방법이 제공된다. 본 방법은 고동맥에 접근하기 위해 대상의 서혜부 내에 절개를 형성하고, 절개 내에 신경조절 카테터를 삽입하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 본 방법은 고동맥으로부터 동맥계를 통해 고유간동맥으로 신경조절 카테터를 전진시키고, 무선주파수 에너지의 치료 유효량(therapeutically effective amount)을 제거 카테터에 의해 혈관을 통하여 고유간동맥의 내벽으로 전달함으로써, 무선주파수 에너지의 치료 유효량이 고유간동맥을 둘러싼 간신경총(hepatic plexus)의 교감 신경(sympathetic nerves) 내에서의 신경 정보 교환(neural communication)을 열적으로 억제하게 하여, 대상 내에서 혈당치(blood glucose level)를 감소시키는 것을 포함한다. 희망 또는 필요에 따라 다른 절개 또는 접근 포인트가 이용될 수 있다.
- [0026] 일부 실시예들에 있어, 신경조절 카테터는 하나 이상의 전극을 포함하는 무선주파수 제거 카테터이다. 일부 실시예들에 있어 신경조절 카테터는 고강도 집속 초음파 제거 카테터이다. 일부 실시예들에 있어 신경조절 카테터는 냉동절제술 카테터이다. 본 방법은 간 포도당 생성을 감소시키거나 포도당 흡수를 증가시키기 위해 간과 연관된 하나 이상의 부교간 신경을 자극하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0027] 여러 실시예들에 따르면, 당뇨병 또는 당뇨병과 연관된 증상을 갖는 대상을 치료하는 방법이 제공된다. 본 방법은 대상의 간신경총 부근으로 무선주파수 제거 카테터를 전달하고, 무선주파수 에너지가 무선주파수 제거 카테터의 하나 이상의 전극으로부터 방출되게 함으로써 간신경총의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에 있어, 무선주파수 제거 카테터는 혈관 내에서 고동맥을 통해 고유간동맥 내 위치로 전달된다. 일부 실시예들에 있어 무선주파수 에너지는 무선주파수 제거 카테터에 의해 혈관 외측으로 전달된다.
- [0028] 일부 실시예들에 있어, 신경 정보 교환을 방해하는 단계는 간신경총의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 간신경총의 교감 신경을 영구적으로 무력화하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 신경 정보 교환을 방해하는 단계는 간신경총의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 일시적으로 억제하거나 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 간신경총의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 단계는 간신경총의 복수의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 것을 포함한다.
- [0029] 본 방법은 대상의 복강신경총의 부근 내에 무선주파수 제거 카테터를 위치시키고, 무선주파수 에너지가 무선주파수 제거 카테터의 적어도 하나의 전극으로부터 방출되게 함에 의해 복강신경총의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 본 방법은 체장을 자극하는 교감 신경 섬유 부근 내에 상기 무선주파수 제거 카테터를 위치시키고, 무선주파수 에너지가 무선주파수 제거 카테터의 적어도 하나의 전극으로부터 방출되게 함에 의해 교감 신경 섬유를 따르는 신경 정보 교환을 방해하고, 위를 자극하는 교감 신경 섬유의 부근 내에 무선주파수 제거 카테터를 위치시키고, 무선주파수 에너지가 무선주파수 제거 카테터의 적어도 하나의 전극으로부터 방출되게 함에 의해 교감 신경 섬유를 따르는 신경 정보 교환을 방해하고, 십이지장을 자극하는 교감 신경 섬유의 부근 내에 무선주파수 제거 카테터를 위치시키고, 무선주파수 에너지가 무선주파수 제거 카테터의 적어도 하나의 전극으로부터 방출되게 함에 의해 교감 신경 섬유를 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에 있어 약물 또는 치료적 작용제가 간 또는 그 주위 기관 또는 조직에 전달될 수 있다.
- [0030] 여러 실시예들에 따르면, 대상 내 혈당치를 감소시키는 방법이 제공된다. 본 방법은 대상의 혈관 구조 내에 무선주파수 제거 카테터를 삽입하고, 무선주파수 제거 카테터를 간동맥(예를 들어 고유간동맥 또는 총간동맥)의 가지의 위치로 전진시키는 것을 포함한다. 일 실시예에 있어 본 방법은 무선주파수 에너지의 치료 유효량(therapeutically effective amount)을 제거 카테터에 의해 혈관을 통하여 고유간동맥의 내벽으로 전달함으로써, 무선주파수 에너지의 치료 유효량이 고유간동맥을 둘러싼 간신경총(hepatic plexus)의 교감 신경(sympathetic nerves) 내에서의 신경 정보 교환(neural communication)을 열적으로 억제하게 하여, 대상 내에서 혈당치(blood glucose level)를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0031] 일 실시예에 있어, 타겟 혈관의 내벽의 위치에서 또는 타겟 신경의 위치에서 무선주파수 에너지의 치료 유효량은 약100J 과 약1kJ 사이 범위(예를 들어, 약100J 과 약500J, 약250J 과 약750J, 약500J 과 약1kJ, 또는 이들의 중첩된 범위) 내에 있다. 일 실시예에 있어, 무선주파수 에너지의 치료 유효량은 약 0.1 W와 약 10 W 사이(예를 들어, 약 0.5W와 약 5W, 약 3W와 약 8W, 약 2W와 약 6W, 약 5W와 약 10W, 또는 이들의 중첩된 범위)의 출력 레벨을 갖는다.
- [0032] 일 실시예에 있어, 무선주파수 제거 카테터는 적어도 하나의 제거 전극을 포함한다. 무선주파수 제거 카테터는 적어도 하나의 제거 전극이 간동맥 가지의 내벽에 접촉되고, 무선주파수 에너지가 전달되는 동안 충분한 접촉

압력으로 상기 내벽에 대해 접촉을 유지하게 하도록 구성된다. 일 실시예에 있어, 무선주파수 제거 카테터는 간동맥 가지의 내벽에 대한 적어도 하나의 전극의 충분한 접촉 압력을 유지하도록 구성된 벌룬 카테터를 포함한다. 일 실시예에 있어, 무선주파수 제거 카테터는 간동맥 가지의 내벽에 대한 적어도 하나의 전극이 충분한 접촉 압력을 유지하도록 구성된 조종 가능한 원위 팁을 포함한다. 다양한 실시예에 있어, 충분한 접촉 압력은 약  $5 \text{ g/mm}^2$ 과 약  $100 \text{ g/mm}^2$  사이(예를 들어 약  $0.1 \text{ g/mm}^2$ 과 약  $10 \text{ g/mm}^2$ )사이일 수 있다. 일부 실시예들에 있어 무선주파수 제거 카테터는 간동맥 가지의 내벽에 대한 접촉을 유지하도록 구성된 적어도 하나의 앵커링 부재(anchoring member)를 포함한다.

[0033] 여러 실시예들에 따르면, 당뇨병 또는 당뇨병과 연관된 증상을 갖는 대상을 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시예에 있어, 무선주파수 제거 카테터를 간동맥 가지(고유간동맥, 중간동맥 또는 이들 둘 간 분기점에 인접한 또는 그 내부) 내 간신경총의 부근으로 전달하는 것을 포함한다. 일 실시예에 있어, 무선주파수 제거 카테터는 적어도 하나의 전극을 포함한다. 본 방법은 적어도 하나의 전극을 상기 간동맥 가지의 내벽에 접촉하도록 위치시키는 것을 포함한다. 일 실시예에 있어, 본 방법은 적어도 하나의 전극에 전기적 신호를 인가하여 간동맥 가지를 둘러싼 간신경총의 교감 신경의 신경 정보 교환을 방해함으로써, 열 에너지가 적어도 하나의 전극에 의해 전달되게 하여 간동맥 가지의 내벽을 가열하는 것을 포함한다. 비제거(non-ablative) 가열, 제거 가열 또는 이들의 조합이 여러 실시예들에서 사용된다.

[0034] 일 실시예에 있어, 신경 정보 교환을 방해하는 단계는 간신경총의 교감 신경의 신경 정보 교환을 영구적으로 무력화하는 것을 포함한다. 일 실시예에 있어 신경 정보 교환을 방해하는 단계는 간신경총의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 일시적으로 억제하거나 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 대상의 복강신경총의 부근 내에 무선주파수 제거 카테터를 위치시키는 단계와, 복강신경총의 교감 신경을 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 단계, 채널을 자극하는 교감 신경 섬유의 부근 내에 무선주파수 제거 카테터를 위치시키는 단계와, 상기 교감 신경 섬유를 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 단계, 위를 자극하는 교감 신경 섬유의 부근 내에 무선주파수 제거 카테터를 위치시키는 단계와, 상기 교감 신경 섬유를 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 단계, 및/또는 십이지장을 자극하는 교감 신경 섬유의 부근 내에 무선주파수 제거 카테터를 위치시키는 단계와, 무선주파수 에너지가 무선주파수 제거 카테터의 적어도 하나의 전극으로부터 방출되게 함에 의해 상기 교감 신경 섬유를 따르는 신경 정보 교환을 방해하는 단계를 포함한다. 여러 실시예들에 있어 피드백 메커니즘은 신경조절의 확인을 가능하게 하고, 실시간 치료 조절을 허락하도록 제공된다.

[0035] 여러 실시예들에 따르면, 당뇨병 또는 당뇨병과 연관된 증상을 갖는 대상을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일 실시예에 있어 본 방법은 간동맥 내의 신경조절 카테터를 대상의 간신경총의 부근으로 제공하고, 무선주파수 에너지가 무선주파수 제거 카테터의 하나 이상의 전극으로부터 방출되게 함에 의해 간신경총의 신경을 조절하는 것을 포함한다. 일 실시예에 있어, 간신경총의 신경을 조절하는 단계는 간신경총의 교감 신경을 제거(denervating)하는 단계 및/또는 간신경총의 부교감 신경을 활성화시키는 단계를 포함한다. 일 실시예에 있어 교감 신경의 탈신경과 부교감 신경의 활성화는 동시에 수행된다. 일 실시예에 있어 교감 신경의 탈신경과 부교감 신경의 활성화는 순차적으로 수행된다. 일 실시예에 있어 교감 신경은 동일한 혈관 또는 조직을 둘러싸는 부교감 신경을 조절함이 없이 조절된다.

[0036] 여러 실시예들에 따르면, 간 신경조절을 위해 구성된 장치가 제공된다. 일 실시예에 있어, 장치는 간동맥 가지 내에서 혈관 내 배치를 위해 구성되는 벌룬 카테터를 포함한다. 일 실시예에 있어 벌룬 카테터는 적어도 하나의 팽창 가능한 벌룬과 바이폴라 전극 쌍을 포함한다. 일 실시예에 있어 적어도 하나의 바이폴라 전극 쌍은 적어도 하나의 팽창 가능한 벌룬의 팽창에 따라 간동맥 가지의 내벽과 접촉하도록 팽창되게 위치된다. 일 실시예에 있어, 바이폴라 전극 쌍은 간 신경 제거를 달성하기 위한 에너지의 열적 투여를 제공하도록 구성된다. 적어도 하나의 팽창 가능한 벌룬은 바이폴라 전극 쌍의 적어도 하나의 전극과 간동맥 가지의 내벽 사이의 충분한 접촉 압력을 유지하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에 있어 벌룬 카테터는 바이폴라 전극 쌍 중 하나의 전극이 각각 배치된 2개의 팽창 가능한 벌룬을 포함한다. 일 실시예에 있어, 벌룬 카테터는 단일한 팽창 가능한 벌룬을 포함하고, 바이폴라 전극 쌍은 팽창 가능한 벌룬 상에 배치된다. 일 실시예에 있어 벌룬은 벌룬의 내부 공간에 냉각 유체를 포함한다.

[0037] 여러 실시예들에 따르면, 간 신경조절을 위한 장치가 제공된다. 일 실시예에 있어 본 장치는 내부 공간과 개방된 원위 단부를 포함하는 카테터, 및 카테터의 내부 공간 내에 슬라이딩 가능하게 수용되는 조종 가능한 샤프트를 포함한다. 일 실시예에 있어, 조종 가능한 샤프트의 적어도 원위부는, 조종 가능한 샤프트의 원위부가 카테터의 개방된 원위 단부 밖으로 전진함에 따라 조종 가능한 샤프트의 원위부가 혈관 벽에 접촉하도록 벤딩되게

하는 미리 형성된 형상을 갖는 형상 기억 재질을 포함한다. 일 실시예에 있어 조종 가능한 샤프트의 원위 단부는 간동맥 가지 또는 다른 대상 혈관의 신경 제거를 달성하는 에너지의 열적 투여를 제공하도록 활성화되는 적어도 하나의 전극을 포함한다. 일 실시예에 있어, 조종 가능한 샤프트의 형상 기억 재질은 간 신경 제거 과정 동안 적어도 하나의 전극과 간동맥 가지의 내벽 사이의 충분한 접촉 압력을 유지하도록 충분하게 탄성을 갖는다. 작은 내경을 갖는 혈관 내에서 삽입을 수용하도록, 카테터의 원위 단부에서의 외경은 카테터의 근위 단부에서의 외경보다 작을 수 있다. 다양한 실시예들에 있어 카테터의 원위 단부에서의 외경은 약 1 mm와 약 4 mm 사이이다. 일 실시예에 있어 적어도 하나의 전극은 하나 이상의 개구를 갖는 코팅을 포함한다.

[0038] 여러 실시예들에 따르면, 신경조절 키트가 제공된다. 일 실시예에 있어 키트는 간동맥을 둘러싸는 신경을 조절하기 위한 간 시스템의 혈관 내에 삽입되는 신경조절 카테터를 포함한다. 일 실시예에 있어 키트는 신경조절 카테터의 내부 공간 내에 삽입되는 복수의 에너지 전달 장치를 포함한다. 일 실시예에 있어 에너지 전달 장치 각각은 에너지 전달 장치의 원위 단부에 또는 원위 단부와 근접하게 위치한 적어도 하나의 조절 요소를 포함한다. 일 실시예에 있어 에너지 전달 장치 각각은 미리 형성된 상이한 형상 기억 구조를 포함한다. 적어도 하나의 조절 요소는 당뇨병과 연관된 증상을 치료하기 위해 간동맥을 둘러싼 신경의 적어도 일부를 조절하도록 활성화될 수 있다.

[0039] 여러 실시예들에 있어, 본 발명은 인슐린 조절, 포도당 흡수, 신진대사 등과 같이, 인슐린 및/또는 포도당에 영향을 미치는 장애를 치료하기 위한 신경계(nervous system)의 조절을 포함한다. 일부 실시예들에 있어, 신경계 입력 및/또는 출력은 임시적 또는 영구적으로 조절(예를 들어 감소)된다. 여러 실시예들은 다음 작용 중 어느 하나 또는 이들의 조합을 수행하도록 구성된다: 신경 조직의 제거(ablation), 신경 조직의 가열, 신경 조직의 냉각, 신경 조직의 탈신경(deactivating), 신경 조직의 절단, 세포 용해(cell lysis), 세포소멸(apoptosis), 및 괴사(necrosis). 일부 실시예들에 있어 국부적인 신경조절이 수행되어 주위 조직은 영향을 받지 않는다. 다른 실시예들에 있어 목적하는 신경을 둘러싸는 조직 또한 치료된다.

[0040] 여러 실시예들에 따르면, 간 탈신경(denervation) 방법은 신장 탈신경 처치 보다 보다 짧은 절차 및 에너지 적용 시간으로 수행된다. 여러 실시예들에 있어 간 탈신경은 치료 중 대상에 대한 고통을 유발하지 않고 수행되거나 고통을 완화시킨다. 여러 실시예들에 따르면, 신경조절(예를 들어 탈신경(denervation) 또는 제거(ablation))은 타겟 혈관(예를 들어 간동맥) 내에서 협착 또는 혈전증을 유발하지 않고 수행된다. 실시예들에 있어 열 치료를 수반함으로써, 기존에 있는 탈신경 시스템 및 방법에 비해 혈류에 대한 열 손실이 방지되거나 감소될 수 있어, 출력을 보다 낮추고 치료 시간을 보다 줄일 수 있다. 다양한 실시예들에 있어, 신경조절의 방법은 목적 혈관의 내피 손상이 약간 있거나 없도록 수행된다. 여러 실시예들에 있어 에너지 전달은 모든 방향을 따라 실질적으로 동일하게 이루어진다(예를 들어 전방향성(omnidirectional) 전달). 신경조절 시스템의 다양한 실시예들(예를 들어 여기 설명되는 카테터 기반의 에너지 전달 시스템)에 있어, 대상 혈관 벽과의 적절한 전극 접촉이 유지됨으로써, 출력 레벨, 전압 레벨 및 치료 시간을 감소시킬 수 있다.

[0041] 본 명세서를 요약하기 위해, 본 발명의 실시예들의 특정 측면, 이점 및 신규한 특징들이 여기 설명되었다. 그러한 모든 이점들이 여기 설명된 본 발명의 임의의 특정 실시예에 따라 필수적으로 달성되는 것이 아님을 이해하여야 한다. 따라서 여기 설명된 본 실시예들은 여기 시사 또는 제안되는 다른 이점들을 필수적으로 달성함이 없이 여기 시사 또는 제안된 바에 따라 어느 하나의 이점 또는 이점들을 달성하거나 최적화하는 방식으로 구체화 또는 수행될 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른, 간과 간혈액 공급을 포함한, 목표 치료 부위의 해부학적 구조를 도시한다.

도 2는 간에 혈액을 공급하는 다양한 동맥들과 그 주위 기관들과 조직들 그리고 간과 주위 기관들과 조직들을 자극하는 신경들을 도시한다.

도 3은 총간동맥과 간신경총의 신경들의 개략도를 도시한다.

도 4a-4c, 5a 및 5b, 6 및 7은 신경들의 조절을 용이하게 하기 위하여 구성된 압축 부재들의 실시예를 도시한다.

도 8 및 9는 신경조절 카테터들의 실시예들을 도시한다.

도 10 및 11은 전극 카테터들의 실시예들을 도시한다.



도 12a 및 12b 는 제거 코일(ablation coil)들의 실시예들을 도시한다.  
 도 13a-13c, 14a 및 14b 는 에너지 전달 카테터들의 실시예들을 도시한다.  
 도 15 는 카테터 원위 팁 전극과 가이드 와이어 형상들의 실시예들을 도시한다.  
 도 16a 및 16b 는 개구된(windowed) 제거 카테터의 실시예들을 도시한다.  
 도 17은 벌룬 기반의 볼륨 제거 카테터 시스템의 실시예들을 도시한다.  
 도 18은 마이크로파 기반의 제거 카테터 시스템의 실시예들을 도시한다.  
 도 19는 유도(induction) 기반의 제거 카테터 시스템의 실시예들을 도시한다.  
 도 20은 스팀 제거 카테터 시스템의 실시예들을 도시한다.  
 도 21은 뜨거운 물 벌룬 제거 카테터 시스템의 실시예들을 도시한다.  
 도 22a-22d는 기하학적 모델들을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] I. 도입 및 개요
- [0044] 여기 설명된 본 발명의 실시예들은 일반적으로 당뇨병(예를 들어 진성 당뇨병)을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 대사질환, 상태, 또는 장애를 치료하거나, 발생 또는 진행의 위험을 감소시키기 위한 목적 신경 섬유들의 치료적 신경조절에 대한 것이다. 본 명세서가 다양한 실시예들에서 구체적인 세부사항을 제시하고 있지만, 본 명세서는 단지 일례가 될 뿐 본 개시 사항을 제한하는 방식으로 해석되어서는 안될 것이다. 나아가 개시된 실시예들의 다양한 출원들과 당업자들이 생각할 수도 있는 수정 사항들은, 여기에 설명된 전반적인 개념들에 또한 포함된다.
- [0045] 자율 신경계는 교감 신경계와 부교감 신경계를 포함한다. 교감 신경계는 높은 스트레스 또는 격렬한 신체 운동의 시기를 준비하게 하는 신체의 도피반응(fight or flight reaction)을 담당하는 자율 신경계의 구성 요소이다. 교감 신경계의 기능 중에 하나는, 그러므로 흥분 또는 스트레스의 시기 동안 빠른 에너지 대사를 위한 포도당의 유효성을 증가시키고, 인슐린 분비를 감소시키는 것이다.
- [0046] 간은 정상 혈당 농도를 유지시키는데 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 간은 포도당의 큰 고분자인 당원을 형성하여 세포 안에 과도한 포도당을 저장할 수 있다. 그리고, 혈당 농도가 너무 심하게 감소하기 시작하면 포도당 분자들은 저장된 당원으로부터 분리될 수 있고 혈액으로 돌아가 다른 세포들에 의해 에너지로 사용될 수 있다. 간은 2개의 독립적인 혈액 공급원들(blood supplies), 즉 간문맥(간의 주요 혈액 공급원)과 간동맥(간의 이차적인 혈액 공급원)에 의해 공급받는 고도의 혈관 조직으로 이루어져있다.
- [0047] 당원을 포도당으로 분해하는 과정을 당원 분해 (glycogenolysis) 라고 하는데, 교감 신경이 전신성 포도당을 높일 수 있는 방법 중에 하나이다. 당원 분해 과정이 이루어지려면, 각각의 포도당 분자들을 당원 고분자의 가지들로부터 분리시키는 인산분해 과정을 가능하게 하는 가인산 분해 효소가 반드시 먼저 활성화 되어야 한다. 가인산 분해 효소를 활성화 시키는 방법 중에 하나로, 예를 들면 부신 수질의 교감적 신경 자극이다. 부신 수질을 자극하는 교감 신경을 통해 부신 호르몬인 에피네프린이 방출된다. 에피네프린은 환상 AMP의 형성을 촉진시키는데, 이는 결과적으로 가인산 분해 효소를 활성화 시키는 화학 반응을 개시한다. 가인산 분해 효소를 활성화 시키는 다른 방법으로 췌장의 교감 신경 자극이 있다. 예를 들어, 가인산 분해 효소는 췌장의 알파 세포에 의한 글루카곤 호르몬의 방출을 통해 활성화 될 수 있다. 에피네프린과 비슷하게, 글루카곤은 환상 AMP의 형성을 자극하는데, 이는 결과적으로 가인산 분해 효소를 활성화 시키는 화학 반응을 개시한다.
- [0048] 간이 정상 혈당 농도 유지를 위해 기능하는 다른 방법은 포도당신합성(gluconeogenesis)을 통해서이다. 혈당 농도가 정상치 아래로 감소하게 되면, 간은 정상 혈당 농도를 유지하기 위하여 다양한 아미노산들과 글리세롤로부터 포도당을 생성한다. 증가된 교감신경 활동은 포도당신합성을 증가시키는 효과가 있고, 그렇게 함으로써 혈당 농도가 증가된다.
- [0049] 부교감신경계는 자율신경계의 두 번째의 요소이고 신체의 휴식과 소화(rest and digest) 기능을 담당한다. 이런 휴식과 소화(rest and digest) 기능은 교감신경계의 도피반응을 보완한다. 부교감신경계의 자극은 감소된 혈당치와 관련이 있다. 예를 들어, 부교감신경계의 자극은 췌장의 베타 세포들로부터 분비되는 인슐린을 증가시키는

효과가 있다. 세포막들을 통한 포도당 운반 속도가 인슐린에 의해 크게 향상되기 때문에, 췌장으로부터 분비되는 인슐린의 양을 증가하면 혈당 농도를 감소시키는데 도움이 된다. 일부 예시들에서, 췌장을 자극하는 부교감 신경의 자극은 간을 자극하는 교감신경의 제거(denervation)와 결합되어 당뇨병 또는 당뇨병과 연관된 증상들(고혈당치, 고트리글리세리드 농도, 고콜레스테롤 농도, 저인슐린 분비 농도)을 치료한다. 다른 기관들이나 조직들을 둘러싸는 교감신경 그리고/또는 부교감신경의 자극 그리고/또는 제거도 결합되어 진행될 수 있다.

[0050] 도 1 은 간(101)을 도시하고 목표로 하는 간 치료 위치(100)의 혈관 구조이다. 혈관 구조는 총간동맥(105), 고유간동맥(110), 우간동맥(115), 좌간동맥(120), 우간정맥(125), 좌간정맥(130), 중간간정맥(135), 그리고 하대정맥(140)을 포함한다. 간 혈액 공급 시스템에서, 혈액은 총간동맥(105), 고유간동맥(110), 및 좌간동맥(120)이나 우간동맥(115)을 통하여 간으로 들어간다. 우간동맥(115) 그리고 좌간동맥(120) (간문맥을 포함하여, 보이지 않지만)은 간(101)에 혈액을 공급하고, 간(101)의 간 조직 내의 모세혈관계에 직접적으로 공급한다. 간(101)은 우간동맥(115)와 좌간동맥(120)에 의해 제공되는 산화된 혈류를 통하여 제공되는 산소를 이용한다. 간(101)으로부터 산소 제거된 혈액은 우간정맥(125), 좌간정맥(130), 그리고 중간간정맥(135)를 통해 간(101)을 떠나는데, 이들 모두는 하대정맥(140)으로 흐른다.

[0051] 도 2 는 간을 둘러싸는 다양한 동맥들과 간과 그 주위의 기관과 조직을 자극하는 다양한 신경 시스템들(200)을 도시한다. 동맥들은 복대동맥(205), 복강동맥(210), 총간동맥(215), 고유간동맥(220), 위십이지장동맥(222), 우간동맥(225), 좌간동맥(230), 그리고 비동맥(235)을 포함한다. 도시된 다양한 신경 시스템들(200)은 복강신경총(240)과 간신경총(245)를 포함한다. 간으로의 혈액 공급은 심장으로부터 펌핑되어 대동맥으로 이동되고, 그 다음에 복강동맥(205)을 통해 내려간 다음 복강동맥(210)으로 흘러간다. 복강동맥(210)으로부터, 혈액은 고유간동맥(215)을 통하여 이동하고, 고유간동맥(220)으로 이동하고, 그 다음에 우간동맥(225)와 좌간동맥(230)을 통해 간으로 이동한다. 고유간동맥(215)는 복강동맥에서 분기(branches off)한다. 고유간동맥(215)는 위동맥과 위십이지장동맥이 생기게 한다. 간을 자극하는 신경들은 복강신경총(240)과 간신경총(245)를 포함한다. 복강신경총(240)은 복강동맥(210)을 둘러싸고, 고유간동맥(220)과 총간동맥(215)을 둘러싸는 간신경총(245)으로 계속될 수 있고, 우간동맥(225)와 좌간동맥(230)으로 계속될 수도 있다. 일부의 해부학적 구조에서, 복강신경총(240)과 간신경총(245)은 간에 혈액을 공급하는 동맥의 벽(그리고 일부 신경들은 외막에 박혀있을 수 도 있다)에 단단히 부착하는데, 그렇게 함으로써 혈관 내외(intra-to-extra-vascular) 신경조절이 복강신경총(240) 및/또는 간신경총(245)의 신경들을 조절하는데 특히 이롭게 만든다. 각각의 실시예들에서, 혈관의 중막 두께(예를 들어, 간동맥)는 약 0.1cm에서 0.25cm 사이 범위에 있다. 일부 해부학적 구조에서, 최소한 간동맥 가지들의 신경 섬유 상당한 부분은 내강 벽으로부터 0.5mm에서 1mm 내로 국한되는데, 혈관내 접근을 이용한 조절(예를 들어, 신경 제거)이 감소된 힘이나 에너지 필요 선량에 유효하다는 것이다. 일부 예시들에서, 저출력이나 저에너지(예를 들어, 10W 아래의 출력 및/또는 표적 혈관이나 표적 신경의 내벽으로 전달되는 1 kJ 아래의 에너지) 혈관내 에너지 전달은 신경이 간에 혈액을 공급하는 동맥들(예를 들어, 간동맥 가지들)의 외벽에 단단히 부착되거나 안에 있기 때문에 사용될 수 있다.

[0052] 도 1 과 2에 계속 관련하여, 간신경총(245)는 복강신경총(240)으로 가장 크게 상쇄된다. 간신경총(245)는 주로 구심성과 원심성 교감 신경 섬유를 운반하는 것으로 보는데, 이것의 자극은 다수의 기전들에 의해 혈당치를 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 간신경총(245)에서 교감 신경 섬유의 자극은 간의 포도당 생성을 증가시킴으로써 혈당치를 증가시킬 수 있다. 간신경총(245)의 교감 신경 섬유의 자극은 간에서의 포도당 흡수를 감소시킴으로써 혈당치를 증가시킬 수도 있다. 그러므로, 간신경총(245)에서 교감 신경 신호를 방해함으로써, 혈당치가 줄어든거나 감소할 수 있다.

[0053] 여러 실시예들에서, 도 1과 2에서 확인된 어떤 부위(예를 들어, 신경)라도 여기에서 기술된 실시예들에 따라 조절될 수 있다. 대안으로, 하나의 실시예에서, 하나의 또는 이상의 이런 다른 부위들은 영향을 받지 않은 대로, 간신경총에 국한된 치료를 제공한다. 일부 실시예들에서, 도 1과 2에서 보여진 다수의 부위들(예를 들어, 기관, 동맥, 신경계에 관한)은 결합하여(동시에 또는 연속적으로) 조절될 수 있다.

[0054] 도 3 은 간신경총(300)의 신경 섬유의 개략도이다. 총간동맥(305)(또는, 대안으로, 고유간동맥)의 일부는 동맥을 둘러싸는 간신경총(300)으로 보여진다. 간신경총의 일부 신경 섬유는 총간동맥(305)(또는 고유간동맥)의 외막 안에 박혀 있을 수도 있고, 아니면 외부 혈관벽에 단단히 부착되어 있거나 안에 위치한다. 보여지는 바와 같이, 동맥 내강의 중앙을 따르는 혈관 내강 축이 있다. 간신경총(300)은 부교감 신경(310)과 교감 신경(315)으로 구성되어 있다. 일부 해부학적 구조에 있어 부교감 신경(310)은 어떤 동맥 둘레의 절반을 따라 흐르고, 교감 신경(315)은 그 동맥의 다른 절반을 따라 흐른다.

- [0055] 도 3에 나타난 바와 같이, 중간동맥(305)의 일부는 거의 실린더형인데, 그 실린더의 거의 180도 원호를 자극하는 부교감 신경과, 그리고 그 실린더의 반대쪽의 거의 180도 원호를 자극하는 간신경총의 교감 신경이 함께 있다. 일부 해부학적 구조에 있어, 간신경총의 부교감 신경(310)과 교감 신경(315) 사이에는 매우 적은 중첩(만약 있다면)이 있다. 이러한 이산(discretization)은 오직 간신경총의 교감 신경(315)과 부교감 신경(310)만이 조절되는 실시예들에서 이로울 수 있다. 일부 실시예들에서, 간신경총의 교감 신경(315)의 조절은 간신경총의 부교감 신경(310)의 조절이 바람직하지 않을 수 있는(또는 반대의 경우로) 반면에, 바람직할 수 있다.
- [0056] 일부 실시예들에서, 표적 혈관 구조의 외막층의 선택적인 영역들만이 조절된다. 일부 대상들에서, 부교감 신경과 교감 신경은 혈관의 외막층 위에 또는 안에 명백히 분포될 수 있다. 예를 들어, 혈관의 내강에 의해 형성된 축을 이용하여, 간신경총의 부교감 신경은 도 3에 나타난 바와 같이, 외막의 한 180도 원호에 있을 수 있고, 교감 신경은 외막의 다른 180도 원호에 있을 수 있다. 전반적으로, 부교감 신경 섬유는 간동맥의 후면을 향해 위치하는 반면에, 교감 신경 섬유는 간동맥의 앞면을 따라 위치한다. 이런 경우들에서는, 전방 부위나 후방 부위의 신경을 조절하여 교감 신경 또는 부교감 신경을 선택적으로 방해하는 것이 이로울 수 있다.
- [0057] 일부 대상들에서, 교감 신경 섬유는 간동맥의 상당히 긴 길이를 따라 존재할 수 있는 반면에, 부교감 신경은 섬유는 간동맥의 원위 부위를 향하여 연결되어 있을 수 있다. 연구 결과에 따르면 미주 신경은 간 실질 근처의 간문에 연결된다(예를 들어, 간 동맥 나무를 둘러싸는 신경보다 더 원위부에 위치). 미주 신경이 부교감 신경성이기 때문에, 간 동맥 근위를 둘러싸는 신경은 대부분 교감 신경성일 수 있다. 여러 실시예들에 따라, 근위 부위를 향한 고유 간동맥의(예를 들어, 복강동맥의 첫 번째 가지와 고유 간동맥의 첫 번째 가지 사이의 중간) 조절(예를 들어, 제거)는 간신경총의 교감 신경을 방해하고자 할 때 작동된다. 간동맥 근위 부위의 제거는 담관과 간문맥(간동맥을 접근함에 따라 간을 향해 먼 쪽으로 흐르는)과 같은 중요한 구조들을 피할 수 있는 수반되는 이득을 유리하게 제공할 수 있다.
- [0058] 일 실시예에서, 간동맥의 전방 영역만이 선택적으로 조절된다(예를 들어, 제거됨). 일 실시예에서, 대략적으로 전방 원주의 180도 정도가 제거된다. 일부 실시예들에서, 약 60도에서 약 240도, 약 80도에서 약 220도, 약 100도에서 약 200도, 약 120도에서 약 180도, 약 140도에서 약 160도, 또는 그것의 중첩된 범위 내에서 제거하는 것이 바람직하다. 일부 실시예들에서, 표적 혈관벽의 부분에 반대가 되는 표적이 되고 있는 얇은 혈관벽의 부분은 조절 절차 동안에 능동적으로 냉각된다. 이런 냉각 방법은 치료를 의도하지 않는 신경 섬유의 부차적인 손상을 감소시킬 수 있다. 많은 실시예들에서, 냉각은 사용되지 않는다.
- [0059] 혈관 벽의 단지 선택적 일부분이 치료되는 실시예에서, 지그재그, 중첩된 반원, 나선형, 울가미 또는 다른 패턴의 제거는 혈관 외막 내 신경 조직의 선택적인 영역들만을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시예에 따른, 나선형 제거 패턴 Z의 예시가 도 3에 도시된다. 일부 실시예에서, 본래 지그재그, 나선형 또는 다른 패턴을 가지는 하나 이상의 제거 전극이 사용된다. 일부 실시예에서, (전극 패턴에 상관없이) 단일 포인트 제거 전극은 지그재그, 나선형 또는 다른 패턴으로 제거하기 위하여 종방향으로 그리고 원주 둘레 방향으로 혈관 원주의 실질적으로 약 180도로 진행되며, 그로 인해 혈관 벽 및 그에 동반된 신경 조직의 거의 180 각도만을 선택적으로 제거한다. 일부 실시예에서, 전극 구조의 다른 패턴이 사용된다. 일부 실시예에서, (본래 구조에 상관없이) 제거 전극 이동의 다른 패턴이 사용된다.
- [0060] 일부 실시예에서, 단지 혈관 벽의 선택적 영역이 조절(예를 들어, 제거 또는 자극)되는 곳에서 고도의 카테터 컨트롤, 안정성 및/또는 정확성을 갖는 것은 도움이 될 수 있다. 고도의 정확성을 위해 필요한 제어를 달성하기 위해, 가이드 카테터는 제거 카테터를 배치하는 곳으로부터 일정한 기준점을 제공하도록 가까운 가지(예를 들면, 복강동맥을 벗어나는 중간동맥의 가지)의 막(osteum)을 결합하는데 이용될 수 있다. 대안으로, 카테터는 또한 제어를 보다 향상시키도록 다른 가지에 개별적으로 또는 동시에 고정될 수 있다. 동시 앵커링은 (예를 들어, 골 또는 특별한 혈관의 또 다른 부분에 매칭되도록 구성된 형상과 사이즈를 갖는) 순응성 팽창 가능 벌룬에 의하여 달성될 수 있으며, 그것은 실질적으로 혈관 내강(예를 들면, 막)을 차폐할 수 있으며, 그로 인해 카테터를 고정시키고 증가된 안정성을 제공한다. 그러한 접근법은 치료 유도가 환자 외부에서 측정된 가이드 카테터로부터 신경조절 카테터의 거리로, 기준 혈관 촬영도와 관련하여 수행될 수 있기 때문에, 수반되는 해로운 콘트라스트 작용제와 X선 노출을 포함하는, 치료의 코스를 매핑하기 위한 혈관조영(angiography)에 대한 필요를 제거할 수 있다. 일부 실시예에서, 팽창 가능 벌룬은 다중 소공(ostia)을 결합하고 다중 가지에 고정되도록 구성된 사이즈와 형상을 가질 수 있다.
- [0061] 복강신경총의 원위인 혈관 가지의 구조는 대상들 사이에 고도로 이질적이고 교감 및 부교감 신경의 코스 내 변화는 간동맥을 따라 먼 임의의 특정 거리와 연관된 것보다, 복강신경총의 원위인 가지와 브랜치와 대부분 연관

되는 경향이 있다. 일부 실시예에서, 신경조절 위치는 교감 신경 섬유를 타겟으로 하기 위해 간동맥을 따라 임의의 고정된 거리보다 가지 구조에 관련된 위치를 기반으로 선택된다; 예를 들면, 총간동맥 내 그리고 복강동맥의 분기로부터 약 1 cm-6 cm (예를 들면, 약 2 cm-3 cm, 또는 실질적으로 총간동맥의 중앙점).

[0062] 부교감 및 교감 신경 섬유는 반대되는 생리적 작용을 갖는 경향이 있다. 그러므로 일부 실시예에서, 단지 부교감 신경 섬유가 아니라 교감 신경 섬유는 내생적 포도당 생산을 감소시키고 간과 주변의 포도당 저장을 증가시키는 효과를 달성하기 위해 방해(예를 들면, 탈신경, 제거)된다. 일부 실시예에서, 단지 교감 신경 섬유가 아니라 부교감 신경 섬유는 내생적 포도당 생산을 감소시키고 간과 주변의 포도당 저장을 증가시키는 효과를 달성하기 위해 자극된다. 일부 실시예에서, 부교감 신경 섬유들이 내생적 포도당 생산을 감소시키고 간과 주변의 포도당 저장을 증가시키는 효과를 달성하기 위해 자극되는 동시에, 교감 신경 섬유는 탈신경된다. 일부 실시예에서, 교감 신경 섬유의 탈신경과 부교감 신경 신경 섬유의 자극은 연속적으로 수행된다.

[0063] 여러 실시예에 따르면, (진성 당뇨병과 같은) 장애를 방지하거나 치료하기 위한 치료적 신경조절의 방법은 신경 섬유(예를 들면, 간신경총의 교감 신경 섬유)의 조절을 포함한다. 일 실시예에서, 신경조절은 간 포도당 생산을 감소시키고 그리고/또는 간 포도당 흡수를 증가시키며, 그것은 혈당치의 감소를 초래할 수 있다. 신경 섬유의 방해는 제거(ablating), 탈신경, 절단, 파괴, 제거(removing), 둔화, 무력화, 감소, 분쇄 또는 압축, 또는 신경 활성 억제, 또는 그 밖에 신경 섬유 또는 주위 영역의 (영구적 또는 임시적으로) 조절에 의해 영향을 받을 수 있다. 일부 실시예에서, 방해는 하나 이상의 에너지 방식을 사용하여 실행된다. 에너지 방식은 마이크로파, 무선주파수(RF) 에너지, 열 에너지, 전기 에너지, 초음파 에너지, 고강도 또는 저강도 집속 초음파와 같은 집속 초음파, 레이저 에너지, 광선 요법(phototherapy) 또는 (예를 들어, 하나 이상의 활성제와 조합된) 광역학적(photodynamic) 치료, (X선, 양성자 빔, 감마선, 전자 빔 및 알파선과 같은) 이온화 에너지 전달, 냉동 제거, 및 화학 제거, 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시예에서, 교감 신경 섬유의 방해는 단독으로 또는 에너지 방식과 결합하여 화학 물질 또는 질병 치료제(therapeutic agent)에 의해(예를 들면, 약물 전달을 통해) 실행된다. 일부 실시예에서, 이온화 에너지는 신경의 재생장을 방지하기 위해 타겟 영역에 전달된다.

[0064] 여기에서 기술된 여러 실시예에 따르면, 본 발명은 당뇨병 또는 다른 대사 상태, 장애 또는 다른 질병을 치료하기 위한 간신경총 내 신경 섬유에 부가하여 또는 그에 대신하여 신경 섬유들을 조절하는 것을 포함한다. 예를 들면, 고유간동맥과 인접한 총간동맥을 둘러싸는 교감 신경 섬유, 복강동맥(예를 들면, 체장, 위, 소장을 포함하는 다중 기관에 신경 섬유를 공급하는 복강 신경절 또는 복강신경총)을 둘러싸는 교감 신경 섬유, 체장을 자극하는 교감 신경 섬유, 지방 조직(예를 들면, 내장 지방)을 자극하는 교감 신경 섬유, 부신(예를 들면, 신신경총 또는 부신 신경총)을 자극하는 교감 신경 섬유, 소화관, 위 또는 소장 (예를 들면, 십이지장)을 자극하는 교감 신경 섬유, 또는, 갈색 지방 조직을 자극하는 교감 신경 섬유, 골격근, 미주 신경, 횡경막 신경총(phrenic plexus), 횡경막 신경절, 위 신경총, 지라 신경총, 내장 신경, 고환 신경총, 상 장간막신경절, 요추 신경절, 상 또는 하 장간막동맥 신경총(superior or inferior mesenteric plexus), 배대동맥신경총 또는 이들 교감 신경 섬유의 임의의 조합을 자극하는 교감 신경 섬유는 여기 기술된 실시예에 따라 조절될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료되는 대신에, 이러한 다른 조직들은 간신경총의 국부화된 신경조절 동안 파괴으로부터 보호된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 교감 신경 섬유(예를 들면, 신경절)는 제거될 수 있다 (예를 들면, 체장 교감 신경 제거술). 위에서 기술된 다양한 기관을 둘러싸는 (교감 또는 부교감) 신경은 조합된 치료 절차에 따라 (동시에 또는 연속적으로) 조절될 수 있다.

[0065] 일부 실시예에서, 위를 자극하는 신경의 조절(예를 들면, 교감 탈신경)은 그렐린 분비물과 큰 포만감의 감소, 증가된 운동성을 이끄는 감소된 교감 신경 전달, 및/또는 빠른 음식 체류 시간을 초래하며, 그로 인해 "신경 위 바이패스(neural gastric bypass)"에 영향을 미친다. 일부 실시예에서, 유문을 자극하는 신경의 조절(예를 들면, 교감 탈신경)은 빠른 체류 시간을 이끌고 "신경 위 바이패스"에 영향을 미치는, 감소된 원심성 교감 신경 전달을 초래한다. 일부 실시예에서, 십이지장을 자극하는 신경의 조절(예를 들면, 교감 탈신경)은 다양한 리셉터와 호르몬(예를 들면, GLP-1, GIP, CCK, PYY, 5 HT)의 변조 신호를 이끄는 방해된 구심성 교감 신경 활성을 초래하여, 그로 인해 증가된 인슐린 분비와 인슐린 민감도 및/또는 감소된 원심성 교감 신경 전달을 초래하고, "신경 십이지장 바이패스"에 영향을 미친다.

[0066] 일부 실시예에서, 체장을 자극하는 신경의 조절(예를 들면, 교감 탈신경)은 감소된 원심성 교감 신경 전달을 초래하며, 그로 인해 상승된 베타 세포 인슐린 생산과 베타 세포 질량 및 감소된 알파 세포 글루카곤 생산을 초래한다. 일부 실시예에서, 간을 자극하는 구심성 교감 신경의 조절은 체장, GI 트랙트 및/또는 근육에 감소된 반사성 교감 신경 전달을 초래한다. 일부 실시예에서, 간을 자극하는 구심성 교감 신경의 조절은 전신성 효과를



가진 hepatokine(hepatokine) 호르몬(예를 들면, 간 인슐린 민감 물질)의 증가를 초래한다. 일부 실시예에서, 미주 신경의 종간동맥 가지의 자극은 유사한 효과를 초래할 수 있다.

## [0067] II. 신경 조절의 타입

### [0068] A. 기계적 신경조절

[0069] 신경 섬유의 선택적 조절 또는 방해는 절단, 찢음(ripping, tearing), 또는 분쇄와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 기계적 또는 물리적 방해를 통하여 수행될 수 있다. 본 발명의 여러 실시예들은 신경 조직의 세포막을 방해하는 것을 포함한다. 여러 실시예는 신경 조직과 섬유의 선택적 압축을 수반한다. 가공 압, 선택적 압축 또는 분쇄력과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 기계적인 압력이 가해지는 신경들은 국소 빈혈, 지연된 신경 전도 속도, 신경 괴사와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 효과를 경험할 수 있다. 그와 같은 효과는 감소된 혈류와 같은, 다수의 요인에 기인할 수 있다.

[0070] 여러 실시예에서, 선택적 압축 또는 기계적 분쇄력에 기인한 다수의 효과는 가역적이다. 선택적으로 그리고 가역적으로 신경 반응을 조절하기 위해 기계적인 압축을 사용하는 것을 넘어, 기계적인 압축은 수초(myelin sheaths)와 개별적 신경 다발들을 선택하기 위해 손상을 통하여 신경 반응을 영구히 조절하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 신경조절의 레벨은 신경에 적용된 기계적 압축력을 조절함으로써 조정된다. 예를 들어, 동일한 신경에 적용된 가벼운 압축력이 신경 반응을 단지 일부 감소시킬 수 있는 반면에, 신경에 적용된 큰 압축력은 신경 반응을 완전히 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 기계적 압축력 또는 분쇄력은 제거 가능한 분쇄 장치로 간신경총 내 교감 신경과 같은 신경에 적용될 수 있다. 일부 실시예에서, 제거 가능한 분쇄 장치는 대상의 개별적 필요(예를 들면, 요구된 신경 반응 레벨에 키입력되는 제거 가능한 분쇄 장치의 강도)에 의존하여 제거되고 강한 또는 약한 제거 가능한 분쇄 장치로 대체된다. 신경 반응을 선택적으로 조절하기 위해 미세 조정되는 그러한 제거 가능한 분쇄 장치의 능력은 많은 유형의 신경 제거의 바이너리(예를 들면, 전부 혹은 전부) 반응에서 유리하다.

[0071] 다양한 실시예에서, 신경을 압축하거나 분쇄하거나, 간동맥 또는 다른 혈관 내에 국소 빈혈을 초래하기 위해 필요한 압축 또는 분쇄력은 약 1에서 약  $100 \text{ g/mm}^2$ , 약  $1 \text{ g/mm}^2$ 에서 약  $10 \text{ g/mm}^2$ , 약  $3 \text{ g/mm}^2$ 에서 약  $5 \text{ g/mm}^2$  (예를 들면,  $8 \text{ g/mm}^2$ ), 약  $5 \text{ g/mm}^2$ 에서 약  $20 \text{ g/mm}^2$ , 약  $10 \text{ g/mm}^2$ 에서 약  $50 \text{ g/mm}^2$ , 약  $20 \text{ g/mm}^2$ 에서 약  $80 \text{ g/mm}^2$ , 약  $50 \text{ g/mm}^2$ 에서 약  $100 \text{ g/mm}^2$ , 또는 이들의 중첩된 범위일 수 있다. 이러한 압축력은 여기에서 기술된 기계적 신경조절 장치 또는 부재의 다양한 실시예에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0072] 도 4a-4c, 5a, 5b, 6과 7은 기계적 신경조절 장치 또는 부재의 다양한 실시예를 도시한다. 도 4a-4c는 형상 기억 압축 클립(400)의 실시예를 도시한다. 일부 실시예에서, 형상 기억 압축 클립(400)은 기계적으로 표적 신경을 압축하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 형상 기억 압축 클립(400)은 제거 가능하다. 도 4a는 형상 기억 압축 클립(400)의 레스팅(resting) 구조를 도시한다. 도 4b는 형상 기억 압축 클립(400)의, 도시된 실시예에서 대문자 "U"과 같이 보이는 스트레인드(strained) 구조를 도시한다. 형상 기억 압축 클립(400)은, 형상 기억 압축 클립(400)을 그것의 스트레인드 구조로 강제로 위치시키고, 표적 신경을 형상 기억 압축 클립(400)의 바닥 공간 내에 위치시키고, 그후에 형상 기억 압축 클립(400)을 그것의 레스팅 구조로 돌아가게 함으로써, 간신경총의 신경과 같은 신경에 적용될 수 있으며, 그로 인해 그것이 구겨지거나 꼭 집게됨으로써 원하는 압축력을 표적 신경에 적용할 수 있다. 도 4c는 바닥 공간이 레스팅 형상일 때 만곡되는 것 대신 예리한 굴곡을 형성하는 형상 기억 압축 클립(420)의 대체 실시예를 도시한다. 압축 클립(400, 420)은 (예를 들어, 형상 기억 재질의 초탄성적 특성을 이용하여) 스트레인드 구조에서 압축 클립을 편향시키는 외부 힘을 제거하거나 전이 온도 이상으로 압축 클립을 가열함을 통해 레스팅 구조로 되돌아갈 수 있으며, 그로 인해 압축 클립을 전이 온도 이상의 오스테나이트 상에서 본래 또는 레스팅 구조를 가정하도록 한다.

[0073] 일부 실시예에서, 기계적 압축력은 적용 후에는 실질적으로 일정한 레벨로 유지된다. 일부 실시예에서, 형상 기억 압축 클립(400)은 상이한 표적 신경의 구조에 맞게 조정될 수 있다. 일부 실시예에서, 형상 기억 압축 클립(400)은 해부학적 구조의 변화를 보완하기 위해 사이즈 또는 형상이 다양하다. 일부 실시예에서, 형상 기억 압축 클립의 사이즈 또는 형상을 가변하는 것은 해부학적 구조의 변화를 보완하는 것에 더하여 압축 능력의 가변 레벨을 표적 신경에 선택적으로 적용하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들면, 더 높은 힘을 위한 더 작은 클립 또는 더 강한 소재, 그리고 더 작은 힘을 위한 더 큰 클립 또는 더 약한 소재). 일 실시예에서, 형상 기억 재질은

니티놀이다. 다양한 실시예에서, 형상 기억 재질은 형상 기억 재질 특성을 가진 형상 기억 폴리머 또는 다른 어떤 적절한 소재이다. 일부 실시예에서, 압축 부재는 실질적으로 일정한 힘을 적용할 수 있는 단순 스프링 클립 또는 다른 어떤 장치를 포함한다. 일부 실시예에서, 압축 부재는 전체 동맥과 외막층 내 신경을 고정시키며, 그로 인해 표적 신경과 표적 신경이 이동하는 동맥 모두에 바람직한 압축력을 적용한다.

[0074] 여기 기술된 다수의 표적 신경이 간문맥과 마찬가지로 그 둘레를 따라 이동할 수 있는 간동맥들로부터 혈액을 공급받기 때문에, 압축력을 간동맥에 적용하는 것은 일부 실시예에서 유일하게 실현 가능하다. 적어도 하나의 간동맥이 (그것의 혈관 외막 내 신경에 압축력을 적용하기 위하여) 고정되면, 간은 그 동맥으로부터 혈액 공급을 잃게 되나, 간문맥에 의해 완전히 공급되어, 그로 인해 간을 생존 가능하고 건강한 상태로 유지하게 된다.

[0075] 일부 실시예에서, 기계적 압축력은 적용 이후의 시간을 가로질러 가변적이다. 일부 실시예에서, 기계적 압축력은 미리 설정된 듀티 사이클에 따라 변화되며, 그로 인해 신경조절의 효과를 적정한다. 하나 이상의 실시예는 실질적으로 체온과 다른 온도에 의해 유도되는 특정 온도에서 마텐자이트와 오스테나이트 상태 사이의 전이를 갖는 압축 부재(예를 들면, 니티놀 클립)에 결합된 회로에 대한 에너지의 경피성 전달을 포함할 수 있다. 여러 실시예에서, 온도 변화는 회로가 파워를 적용할 수 있는 압축 부재에 열적으로 결합된 열전대 (예를 들면, 펠티에 접합) 또는 회로가 저항성 파워를 적용할 수 있는 압축 부재에 열적으로 결합된 가열 요소를 통하여 제공되나, 이에 제한되지 않으며, 그로 인해 압축 부재의 물리적 구조를 변경하고 압축 부재에 의해 생성되는 압축력을 변화시킨다 (적용된 파워에 의존하여 증가하거나 감소됨). 일 실시예에서, 압축 부재 그 자체는 저항성 요소의 역할을 하고 회로는 저항성 파워를 압축 부재에 적용하기 위해 압축 부재에 직접적으로 결합되어, 그로 인해 압축 부재의 물리적 구조를 변경하고 압축 부재에 의해 생성된 압축력을 변화시킨다(적용된 파워에 의존하여 증가하거나 감소됨). 다른 실시예는 전력의 선택적 적용이 압축 부재에 의해 생성된 압축 응력을 변화시키게 하기 위해 압축 부재를 열전대와 결합한다.

[0076] 도 5a와 5b는 압축 장치의 또 다른 실시예를 도시한다. 도 5a는 개방 구조 내 혈관 벽 클램프(515)를 포함하는 카테터 기반 혈관 벽 압축 시스템(500)을 도시한다. 카테터 기반 혈관 벽 압축 시스템(500)은 분리 가능한 삽입 카테터(505), 흡입홀(510), 혈관 벽 클램프(515)의 결합부(engagement portion)(515A), 고정 메커니즘(520), 혈관 벽 클램프의 리시브부(receiving portion)(515B), 고정 메커니즘 수용부(accepting portion)(530)를 포함한다. 작동에 있어, 혈관 벽 클램프(515)는 분리 가능한 삽입 카테터(505)의 원위 단부 위의 표적 혈관에 삽입될 수 있다. 일 실시예에서, 혈관 벽 클램프(515)의 리시브부(515B)는 분리 가능한 삽입 카테터(505)의 원위 단부에 위치하는 반면에, 혈관 벽 클램프(515)의 결합부(515A)는 리시브부(515B)와 다소 인접하게 위치한다. 리시브부(515B)와 결합부(515A) 사이의 분리 가능한 삽입 카테터(505)의 표면은 다수의 흡입홀(510)을 포함할 수 있다.

[0077] 추가적인 작동에서, 일단 혈관 벽 클램프(515)는 바람직한 타겟 위치에 위치하면, 흡입홀(510)이, 일 실시예에서, 다수의 흡입홀(510)을 포함하는 분리 가능한 삽입 카테터부의 표면에 표적 혈관의 벽을 거의 직접적인 동일 위치로 가져오는 진공 또는 흡입을 생성한다. 그러므로 흡입을 유지하여, 분리 가능한 삽입 카테터(505)와 동일 위치에 있는 혈관 벽의 위치를 유지하는 동안, 결합부(515A)는 리시브부(515B)를 향하여(또는 그 역으로) 이동되며, 그로 인해 리시브부(515B)와 결합부(515A) 사이의 분리 가능한 삽입 카테터에 직접적인 동일 위치로 남아 있는 혈관 벽을 꼭 집게 된다.

[0078] 결합부(515A)에 부착되는 고정 메커니즘(520)은 리시브부(515B)의 고정 부재 수용부(530)을 결합하며, 그로 인해 결합부(515A)에 리시브부(515B)를 고정하고 리시브부(515B)와 결합부(515A) 사이의 분리 가능한 삽입 카테터(505)에 직접적인 동일 위치로 남아 있는 혈관 벽부를 고정시킨다. 일단 리시브부(515B)가 완전히 결합부(515A)와 결합되면, 분리 가능한 삽입 카테터(505)는 혈관 벽 클램프(515)로부터 분리되고 그것이 삽입된 동일 경로로 제거된다.

[0079] 도 5b는 폐쇄 구조 내 혈관 벽 클램프(515)를 도시한다. 도 5b에서, 혈관 벽 클램프(515)의 결합부(515A)에 부착되는 고정 메커니즘(520)은 혈관 벽 클램프(515)의 리시브부(515B)의 고정 부재 수용부(530)와 결합되며, 그로 인해 리시브부(515B)와 결합부(515A) 사이의 혈관 벽부를 고정시킨다. 도 5b는 분리 가능한 삽입 카테터(505)가 이미 제거된 것을 보여준다.

[0080] 일부 실시예에서, 혈관 벽 클램프(525)의 결합부(515A) 및 리시브부(515B)는 모두 중공 중심을 포함한다. 이러한 실시예에서, 분리 가능한 삽입 카테터(505)가 제거될 때, 혈관 벽 클램프(515)의 결합부(515A)의 중심에 있는 홀과 혈관 벽 클램프(525)의 리시브부(515B)의 중심에 있는 홀은 리시브부(515B)와 결합부(515A)사이에 명백한 내강을 만들며, 그로 인해 일측에서부터 타측까지 계속되는 혈류를 허용한다. 일부 실시예에서, 분리 가능한 삽

입 카테터(505)는 나사부에 의하여 결합부(515A) 또는 혈관 벽 클램프(515)의 리시브부(515B)에 부착되며, 그것은 리시브부(515B)와 결합부(515A)가 일단 결합되면 나사를 풀어 제거할 수 있고 분리 가능한 삽입 카테터(505)는 더 이상 요구되지 않는다.

[0081] 일부 실시예에서, 혈관 벽 클램프(515)는 오버-더-와이어 접근법(over-the-wire approach)을 사용하여 타겟 구조로 삽입된다. 일부 실시예에서, 분리 가능한 삽입 카테터(505)는 중공형이고, 분리 가능한 삽입 카테터(505)의 내부 중공형 내부 공간과 연통되는 흡입홀(510)을 가진다. 흡입홀(510)은 분리 가능한 삽입 카테터(505)와 실질적으로 직접 동격인 혈관 벽과 혈관 주위 조직을 가져오기 위하여 저압 영역이 혈관 벽 클램프(515)의 리시브부(515B)와 결합부(515A) 사이에 형성되게 하는 일련의 작은 개구부, 스크린 또는 다른 어떤 구조일 수 있다. 일부 실시예에서, 혈관 벽 클램프(515)는 분리 가능한 삽입 카테터(505) 상에서 근위로 당김에 의해 배치되며, 그로 인해 혈관 벽 클램프(515)의 원위 리시브부(515B)를 혈관 벽 클램프(515)의 근위 결합부(515A)와 결합되도록 이끌며, 그로 인해 그 가운데에 붙잡힌 동맥 및 신경 조직을 압축 및/또는 절단한다. 일부 실시예에서, 카테터(505)의 회전은 혈관 벽 클램프(515)로부터 카테터(505)를 떼어내는데 효과적이다. 일부 실시예에서, 혈관 벽 클램프(515)로부터 분리 가능한 삽입 카테터(505)의 제거는 혈류를 간에 허용하는 명백한 내장을 남긴다.

[0082] 일부 실시예에서, 결합 메커니즘(520)은 적어도 하나의 창형 클립을 포함하고 결합 수용부(530)는 적어도 하나의 창형 클립을 수용하고 그 둘을 접속하기 위해 정렬된 적어도 하나의 홀을 포함하고 적어도 하나의 창형 클립 결합 메커니즘(520)은 적어도 하나의 홀 결합 수용부(530)에 들어와, 그 곳에서 스냅(snap) 방식으로 잠겨진다. 일부 실시예에서, 결합 메커니즘(520)과 결합 수용부(530)는 간단하게 혈관 벽 클램프(515)의 리시브부(515B)와 혈관 벽 클램프(515)의 결합부(515A)를 함께 홀당하는 자석이다. 다른 실시예에서, 결합 메커니즘(520) 및 결합 수용부(530)는 결합부(515A)가 리시브부(515B)와 결합되고 그 결합 구조에 남아 있게 하는 임의의 구조이다. 일부 실시예에서, 혈관 벽 클램프(515)는 Teflon과 같은, 혈전 형성이 감소된 생물학적 이너트 재질을 포함한다.

[0083] 도 6은 혈관 내에 삽입된 혈관 외 압축 코일(600)의 실시예를 도시한다. 작동에 있어, 혈관 외 압축 코일(600)은 혈관 내부에서 외부로 혈관 외막으로 나선을 그리며 혈관 벽(610)의 홀을 통하여 전진될 수 있으며, 그로 인해 표적 혈관 주위에 혈관 외 압축 코일(600)을 위치시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 혈관 외 압축 코일(600)은 표적 혈관의 혈관 벽 내에 위치한 신경을 압축하는 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 차폐와 협착을 방지하기 위해, 혈관 내 스텐트는 표적 혈관의 내강 안에 놓여지며, 따라서 계속된 흐름을 위해 혈관을 개구시키고 표적 신경이 압축될 수 있는 탄성 표면을 제공한다.

[0084] 협착이 특별한 관심을 가지고 있는 실시예에서, 스텐트는 개방성을 유지하기 위해 치료 후 표적 혈관 내에 위치된다. 일부 실시예에서, 표적 혈관의 내강 내의 스텐트 배치는 혈관 벽을 고정도로 압축하는 추가 이점을 제공하며, 그로 인해 표적 신경을 더욱 방해할 수 있다. 일부 실시예에서, 스텐트는 간동맥 제거 치료로부터의 간문맥 협착의 위험에 기인하여 간문맥 내에 위치된다. 일부 실시예에서, 간문맥을 가능한 협착으로부터 보호하기 위해, 소화관 정맥 흐름이 문맥계로 이동하기 때문에 항문 냉각이 사용된다 (일부 실시예에서, 항문 냉각은 간문맥을 냉각시키고 간동맥의 치료에 기인한 협착증의 가능성을 감소시키는 직접적인 결과를 가진다).

[0085] 일부 실시예에서, 자석은 간문맥과 간동맥으로 분리되어 전달될 수 있다. 2개 자석의 배치에 따라, 2개 자석의 반대되는 극은 서로를 끌어당기고 다음에 매칭될 것이며, 그로 인해 2개 자석 사이에 배치된 신경의 실질적 압축을 초래한다. 요구되거나 요구된 것처럼, 2개 자석의 매칭에 의해 생성된 힘은 임의의 주어진 환자 형태를 위해 사용된 자석의 강도를 증가시키거나 감소시킴으로써 선택적으로 조절될 수 있다.

[0086] 도 7은 타겟 혈관 내에 삽입된 완전 차폐 벌룬(700)의 실시예를 도시한다. 작동에 있어, 완전 차폐 벌룬(710)은 표적 혈관에 삽입되고, 팽창되고, 그리고 주위 신경을 국소 빈혈 또는 물리적 방해의 또 하나의 포인트로 충분히 뺄리기 위해 혈관 내강을 확대하거나 늘이는데 사용된다. 완전 차폐 벌룬(710)은 물리적 방해 뒤에 또는 표적 신경이 허혈 때문에 파괴된 후에 제거될 수 있다. 대안으로, 이전에 논의된 것처럼, 간동맥을 적어도 다소 불필요하게 만들어 간이 간문맥으로부터의 혈액에 의해 공급되기 때문에 완전 차폐 벌룬(710)은 영구히 그 장소에 남아있을 수 있다. 일부 실시예에서, 벌룬 압축 레벨은 이동 방식으로 조절되며, 그로 인해 신경조절 효과의 적정을 허락한다.

[0087] 일부 실시예에서, 완전 차폐 벌룬(710)을 사용하는 것보다 오히려, 비차폐 벌룬 또는 부분적 차폐 벌룬이 표적 혈관에 삽입되고, 팽창되고, 그리고 주위 신경을 허혈 또는 물리적 방해의 포인트로 충분히 스트레칭시키기 위해 혈관 내강을 확대하거나 스트레칭시키는데 사용된다. 비차폐 또는 부분적 차폐 벌룬은 완전 차폐 벌룬(710)과 유사한 구조적 특징을 가질 수 있지만, 배치 후 계속되는 혈류를 고려하기 위한 적어도 하나의 중공형 내강 (예를 들면, 중심 내강)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 벌룬 압축 레벨은 이동 방식으로 조절되며, 그로

인해 신경조절 효과의 적정을 허락한다.

- [0088] 일부 실시예에서 위에서 기술된 차폐 기술과 유사하게, 벌룬 카테터는 표적 혈관에 삽입되고, 후에 특정 주파수로 주입되고 배출되는 유체로 채워지며 (예를 들어, 진동 방식으로 가압함), 그로 인해 표적 혈관 (예를 들면, 간동맥)을 둘러싸는 신경 섬유층의 기계적 방해물 초래할 수 있다. 일부 실시예에서, 벌룬 카테터를 충전하는데 사용된 유체는 동맥 구조의 시각화를 원조하기 위한 콘트라스트 작용제일 수 있다. (그리고 처치에서 사용된 콘트라스트 작용제의 양을 제한한다.)
- [0089] 일부 실시예에서, 유체는 표적 신경이 놓여있는 혈관 구조를 둘러싸는 사이 공간 내에 주입되어, 그로 인해 혈관(들)을 둘러싸는 신경 번들에 압축력을 적용한다. 일부 실시예에서, 유체는 공기이다. 일부 실시예에서, 유체는 헬륨, 네온, 아르곤, 크립톤 그리고 크세논을 포함하나 이에 제한되지 않는 비활성 기체(예를 들면, 해비 가스). 일부 실시예에서, 유체는 질소 가스이다. 일부 실시예에서, 유체는 바람직한 압축력을 적용하기 위해 주입될 수 있는 임의의 유체이다. 일부 실시예에서, 유체는 표적 위치(예를 들면, 신경 압축이 바람직한 위치)에 대해 실질적으로 아주 근접한 혈관을 경혈관적으로 관통하여 삽입된 카테터에 의해 주입된다. 일부 실시예에서, 유체는 표적 위치에 피부와 주위 조직을 경혈관적으로 관통하여 삽입된 니들 또는 투관침(trocar)에 의해 주입된다. 유체 주입의 임의의 방법도 간신경총의 신경과 같은, 표적 신경에 적용되는 압축력을 생성하기 위해 표적 위치에 필요한 유체량을 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0090] 일부 실시예에서, 표적 혈관은 완전히 가로로 절개되며, 그로 인해 외막 조직 내 혈관 벽과 주위 신경의 완전하고 전체적인 물리적 방해를 초래한다. 표적 혈관은 후에 다시 문합되며, 그로 인해 혈관을 통해 계속되는 관류를 허용할 수 있다. 신경 조직은 재연결되지 않거나 그렇게 하기 위해서는 상당한 시간이 걸린다. 그러므로, 절개된 혈관을 둘러싸는 모든 신경 정보 교환은 임시적으로 또는 영구적으로 방해될 수 있다. 일부 실시예에서, 절단 장치는 그것이 표적 혈관에 도달할 때까지 대상의 혈관 구조를 통해 카테터 내에서 전진된다. 절단 장치는 표적 혈관의 축을 따라 트위스트되어 표적 혈관을 안쪽에서 밖으로 절단할 수 있다. 일부 실시예에서, 벌룬 카테터와 같은 팽창 가능 요소는 혈관 벽을 압축하고 횡절개를 허용하기 위한 제어된 혈관 두께를 제공하기 위해 혈관에 삽입된다. 회전 커터는 혈관 외막 내에 배치된 혈관과 신경의 횡절개에 영향을 미치도록 팽창 가능 요소의 돌레를 따라 원주 방향으로 전진될 수 있다. 일 실시예에서, 표적 혈관은 개복술(open surgery) 중 가로로 절개된다.
- [0091] 혈관의 재문합은 레이저, RF, 마이크로파, 직접적인 열, 또는 초음파 혈관 실링을 포함한, 어떤 여러 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시예에서, 열 에너지는 팽창 가능 요소에 의해 제공된 기계적인 압력 하에 혈관의 문합에 영향을 미치기 위해 팽창 가능 요소를 통하여 전달될 수 있다. 압력, 시간, 및 온도의 조합(예를 들면, 일 실시예에서 섭씨 60도, 5초, 및 120 psi)는 간동맥과 같은 혈관을 실링하기 위한 효과적인 수단일 수 있다.
- [0092] B. 카테터 기반 신경조절
- [0093] 일부 실시예에 따르면, 신경조절(예를 들면, 교감 신경 섬유층의 방해)는 제거 카테터 시스템과 같은, 최소 침습 카테터 시스템을 사용하여 수행된다. 일부 실시예에서, 신경 섬유층을 제거하기 위한 제거 카테터 시스템은 혈관 내(예를 들어, 동맥 내) 접근법을 사용하여 도입한다. 일 실시예에서, 제거 카테터 시스템은 간신경총에서 교감 신경 섬유층을 제거하는데 사용된다. 상술한 바와 같이, 간신경총은 고유간동맥을 둘러싸며, 종간동맥으로부터 분기된다. 일부 실시예에서, 제거 카테터 시스템은 대퇴골의 동맥에 접근하기 위해 사타구니 내 절개부를 통해 도입한다. 제거 카테터 시스템은 대퇴골의 동맥으로부터 장골 동맥, 복부 대동맥, 복강 동맥과 종간동맥을 경유하여 고유간동맥까지 진출할 수 있다. 다른 실시예에서, 다른 어떤 적절한 경피적 혈관 내 절개 포인트 또는 접근법은 제거 카테터 시스템을 동맥계로 도입하는데 사용된다 (예를 들면, 요골 동맥을 경유하는 요골 접근 또는 상완 동맥을 경유하는 상완 접근).
- [0094] 일부 실시예에서, 카테터는 경피 주입을 통하여 실질적으로 표적 신경에 근접한 타겟 영역 내에 배치될 수 있다. 그러한 경피적 배치를 사용하는 것은 표적 신경의 덜 파괴적인, 덜 침습적인 선택적 파괴 또는 방해를 허용할 수 있다.
- [0095] 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 카테터의 원위 단부에 실질적으로 근접한 시각화 장치를 포함한다. 시각화 장치는 신경 시각화를 촉진할 수 있으며, 그로 인해 타겟된 신경 방해에서 높은 수준의 정확성을 가능한 허용할 수 있다. 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 시각화에서 도움이 되도록 구성된 광원을 포함한다. 일부 실시예에



서, 광원 및 시각화 장치(카메라 등)는 가시성을 촉진하기 위해 동시에 사용된다. 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 능동 요소(임의의 카메라, 광, 약물 전달 포트 및/또는 절단 장치, 기타 등)이 진출하는 원위 개구부를 포함한다. 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 능동 요소(임의의 카메라, 광, 약물 전달 포트 및/또는 절단 장치, 기타 등)이 진출할 수 있는 측면 개구부를 포함하며, 그로 인해 사용자가 길고 복잡한 커브를 갖는 혈관 내에서 혈관 벽에 접근하게 하고, 혈관과 평행하게 정렬된 카테터의 축으로 신경 파괴를 허용한다.

[0096] 동물 연구는 혈관 벽에 대한 전극 접촉의 힘이 일부 실시예에서 제거 성공을 달성하기 위한 임계 파라미터일 수 있다는 것을 보여주었다. 그러므로, 제거 카테터 장치는 타겟 혈관 구조에 접근하도록 충분히 작을 뿐만 아니라, 치료의 길이 동안 충분한 전극 접촉 압력을 가능하게 하기 위한 저프로파일 특징을 포함할 수 있다.

[0097] 일부 실시예에서, 카테터 시스템의 카테터는 약 2-8 Fr, 약 3-7 Fr, 약 4-6 Fr(약 5 Fr을 포함), 및 이들의 중첩된 범위의 직경을 갖는다. 카테터는 그 길이를 따라 변화되는 직경을 가져, 카테터의 원위 단부는 점점 작아지는 혈관 내에 들어맞도록 충분히 작아 카테터는 혈관 구조 내에 진출한다. 일 실시예에서, 카테터는 (약 1 mm 만큼 작은) 중간동맥 또는 고유간동맥 내에 들어맞는 외부 직경을 갖는다. 일부 실시예에서, 카테터는 적어도 약 150 cm, 적어도 약 140 cm, 적어도 약 120 cm, 적어도 약 110 cm, 적어도 약 100 cm, 또는 적어도 약 90 cm 길이를 갖는다. 일부 실시예에서, 카테터의 유연성은 약 10 mm, 약 9 mm, 약 8 mm, 약 7 mm, 약 6 mm, 약 5 mm, 약 4 mm, 약 3 mm, 약 2 mm, 약 1 mm 또는 약 0.5 mm의 굽힘 반지름을 갖는 길고 복잡한 간동맥 구조를 진행하기에 충분하다.

[0098] 여러 실시예에 따르면, 여기 기술된 카테터 기반 시스템의 카테터는 조종 가능한, 미리 만곡된, 편향 가능한, 또는 유연한 원위 단부 성분 또는 원위 세그먼트를 가진다. 편향성 또는 유연성은 치료의 효과적 및/또는 안전한 전달을 보장하고, 에너지 적용기(applicator)의 정밀 위치 조정을 허용하고, 혈관 벽에 대한 에너지 전달 요소의 접촉을 유지하고, 혈관 벽과 충분한 접촉 압력을 유지하고, 및/또는 타겟 구조에 카테터를 진행시키는 것을 돕기 위한, 동맥 벽에 대한 에너지 적용기를 유용성있게 편향배치할 수 있다. 일부 실시예에서, 카테터의 상당 부분이 가이드 카테터 내에 남아 있을 때, 조종 가능한, 만곡 가능한 또는 관절로 이어진 원위 단부를 갖는 카테터는 (제거 요소 또는 에너지 전달 요소를 포함할 수 있는) 원위 단부의 관절, 만곡, 또는 다른 전개를 일으키는 능력을 제공한다. 일부 실시예에서, 신경조절 카테터는 가이드와이어에 걸쳐 전달되는 능력을 제공한다. 가이드 카테터를 위치시키는 것은 진행에 있어 다루기 힘들고 시간이 걸릴 수 있다.

[0099] 다양한 실시예에서, 충분한 접촉 압력을 유지하기 위해 혈관 벽에 발휘된 접촉력은 약 1 g에서 약 500 g, 약 20 g에서 약 200 g, 약 10 g에서 약 100 g, 약 50 g에서 약 150 g, 약 100 g에서 약 300 g, 약 200 g에서 약 400 g, 약 300 g에서 약 500 g, 또는 이들의 중첩된 범위 사이에 있다. 일부 실시예에서, 동일한 범위가  $g/mm^2$ 으로 표현될 수 있다. 위에서 기술된 접촉 압력은 여기에서 기술된 어떤 신경조절(예를 들면, 제거) 장치와 시스템에 의해 이루어질 수 있다.

[0100] 도 8은 관절로 이어진 팁을 가지는 조종 가능한 신경 조절 카테터(800)의 실시예를 도시한다. 신경 조절 카테터(800)는 카테터 본체(805), 다중 세그먼트(810), 상응하는 다중 힌지(820) 및 상응하는 다중 관절 와이어(830)를 포함한다. 일부 실시예에서, 신경 조절 카테터(800)는 6개의 세그먼트, 힌지 및 /또는 관절 와이어 보다 작은 것을 포함한다 (예를 들면, 2, 3, 4, 또는 5). 일부 실시예에서, 신경 조절 카테터(800)은 6 이상의 세그먼트, 힌지 및/또는 관절 와이어를 포함한다 (예를 들면, 7, 8, 9, 10 내지 20, 또는 20 이상). 일 실시예에서, 세그먼트(810)과 힌지(820)은 중공형이다.

[0101] 각각의 세그먼트(810)은 힌지(820) 중 하나에 의해 인접한 세그먼트(들)에 결합된다. 각각의 관절 와이어는 세그먼트 중 하나에 부착되고, 그것이 부착된 세그먼트로부터 다른 세그먼트들을 통해 카테터 본체(805)를 향하여 지나간다. 작동에 있어, 관절 와이어는 바람직하게는 확장되거나 수축될 수 있으며, 그로 인해 카테터(800)의 관절 팁을 선회시킬 수 있다.

[0102] 일부 실시예에서, 관절 와이어(830) 모두는 함께 확장되고 수축된다. 다른 실시예에서, 각각의 관절 와이어(830)는 개별적으로 작용할 수 있다. 그와 같은 실시예에서, 각각 개별 세그먼트(810)는 각각 상응하는 관절 와이어(830)에 의해 개별적으로 작용할 수 있다. 예를 들면, 제3 세그먼트, 제4 세그먼트, 제5 세그먼트 및 제6 세그먼트가 가이드 카테터 내에 구속될 때, 제1 세그먼트와 제 2 세그먼트는 충분한 힘으로 각각 제1 관절 와이어 및/또는 제2 관절 와이어를 확장하거나 수축시킴으로써 관절 이동될 수 있다. 조종 가능한 카테터(800)는 조종 가능한 카테터(800)의 원위 단부와 표적 혈관의 혈관 벽 사이의 향상된 접촉 압력을 유리하게 허용하며, 그로 인해 치료 효력을 향상시킬 수 있다.

- [0103] 도 9는 편향 가능한 원위 단부를 가진 신경 조절 카테터(900)의 실시예를 도시한다. 신경 조절 카테터(900)는 조향성을 가능하게 하기 위해 구성된 가이드와이어를 포함한다. 신경 조절 카테터(900)는 제거 카테터 팁(905), 가이드와이어 하우징(910), 가이드와이어 채널(915) 및 가이드와이어(920)을 포함한다. 작동에 있어, 가이드와이어(920)는 그것을 혈관 구조를 통해 진행시키는 가이드로 이용되는 가이드 와이어 채널(915)를 통하여 밖으로 확장될 수 있다. 가이드와이어(920)가 가이드로 사용되는 것이 바람직하지 않을 때, 가이드 와이어(920)는 제거 카테터 팁(905)으로 들어가고, 후에 가이드 와이어 하우징(910)으로 확장되어, 필요하거나 요구될 때까지 저장될 수 있다.
- [0104] 일부 실시예에서, 가이드와이어(920)는 원위 단부에 영구적인 굴곡으로 소성 변형 가능하다. 그와 같은 실시예에서, 가이드와이어(920)는 신경 조절 카테터(900)의 본체에서 회전되어 소성 변형되고 가이드 와이어 하우징(910) 내부로 밀어넣어지거나, 180도 회전되고 그것의 만곡된 구조를 되찾아 가이드 와이어 채널(915)을 통하여 나갈 수 있다. 일부 실시예에서, 열전대 온도 센서는 가이드 와이어(920)에 통합될 수 있다. 일부 실시예에서, 가이드 와이어(920)는 제거 에너지(RF 에너지 등)를 적어도 하나의 전극에게 전달하는데 사용된다. 일 실시예에서, 제거 에너지의 전달은 가이드와이어와 적어도 하나의 제거 전극 사이에 전도성 겔을 배치함으로써 가능하게 된다.
- [0105] 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 혈관 밖에서 그리고 선택적으로 표적 신경을 방해하기 위해 형성된다. 일부 실시예에서, 카테터는 심혈관계를 통하여 상술한 바와 같이 표적 위치에 전진된다. 카테터는 혈관외 공간에 경혈관적으로 통과될 수 있거나, 도관 중막(vascular media)과 혈관 외막사이에 가상 공간을 만들 수 있다. 일부 실시예에서, 일단 바람직한 위치에 배치된 카테터는 표적 신경 또는 신경들을 선택적으로 조절하거나 방해하기 위해 활성화된다. 선택적 방해는 신경독 또는 신경 활성화에 해로운 다른 약물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는 어떤 종류의 신경 파괴 작용제를 공급하는 것과 같이, 화학적 방해(chemo-disruption)를 통해 실행될 수 있다. 일부 실시예에서, 선택적 방해는 열 또는 광 제거(예를 들면, 무선주파수 제거, 초음파 제거 또는 레이저 제거)와 같은, 에너지 유도 방해를 통해 실행된다. 일 실시예에서, 카메라 또는 다른 시각화 장치(예를 들면, 광섬유 스코프)는 신경이 타겟되고 조직을 둘러싸지 않는 것을 보장하기 위해 카테터의 원위 단부에 배치된다. 타겟 위치가 총간동맥과 고유간동맥 사이의 가지에 인접한 경우, 총간동맥과 고유간동맥의 분기점 사이의 각도에 기인하여 덜 예리한 카테터 굴곡이 요구될 수 있다. 일부 실시예에서, 카테터는 사이드 포트, 개구부 또는 윈도우를 포함하며, 그로 인해 타겟 혈관 부분과 평행 또는 실질적으로 평행하게 정렬된 카테터의 종축으로 신경을 자극하거나 제거하는 유체 또는 에너지의 전달을 허용한다. 일부 실시예에서, 카테터 또는 프로브는 피부를 통해서 삽입되고 에너지 또는 유체의 혈관 외 전달을 위한 타겟 위치로 전진한다.
- [0106] C. 에너지 기반 신경조절
- [0107] 1. 무선주파수
- [0108] 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 펄스 생성 장치에 결합된 제거 장치를 포함한다. 예를 들면, 제거 장치는 제거 카테터일 수 있다. 제거 카테터는 근위 단부와 원위 단부를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 제거 카테터의 원위 단부는 하나 이상의 전극을 포함한다. 하나 이상의 전극은 제거 카테터의 외부 표면에 배치되거나, 제거 카테터의 원위 단부 밖으로 연장될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극은 하나 이상의 바이폴라 전극 쌍을 포함한다. 일부 실시예에서, 전극은 하나 이상의 활성 전극(active electrode)과 전극 쌍을 형성하기 위해 협조하는 하나 이상의 리턴 전극(return electrode)을 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 전극은 모노폴라 전극이다. 일부 실시예에서, 제거 카테터의 원위 단부는 적어도 하나의 바이폴라 전극 쌍과 적어도 하나의 모노폴라 전극을 포함한다. 하나 이상의 전기 전도성 와이어는 제거 카테터의 원위 단부에 위치한 하나 이상의 전극을 펄스 생성 장치에 연결시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 다중 전극은 혈관(예를 들면, 간동맥) 내 다중 에너지 전달 위치 또는 포인트를 제공하기 위해 다중 와이어 상에서 제거 카테터로부터 연장될 수 있다.
- [0109] 일부 실시예에서, 펄스 생성 장치는 제거 카테터의 원위 단부에 또는 그 근방에 위치한 전극에 전기적(예를 들어 무선주파수(RF)) 신호 또는 펄스를 전달한다. 전극은 열 에너지에 기인한 제거를 야기하기 위해 간신경총 내 교감 신경 섬유의 방향을 따라 RF 에너지를 전달시키도록 배치될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극은 제거 카테터를 떠난 RF 에너지의 방향성을 용이하게 하기 위해 반사층 또는 코팅의 상부에 배치된다. 일부 실시예에서, 전극은 구부러지거나 평평하다. 전극은 건식 전극 또는 습식 전극일 수 있다. 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 하나 이상의 전극을 가진 하나 이상의 프로브를 포함한다. 예를 들면, 제1 프로브는 활성 전극을 포함할 수 있고 제2 프로브는 리턴 전극을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 프로브의 원위 단부 유연성을

갖는다. 제거 카테터는 유연한 원위 단부를 포함할 수 있다. 유연성 또는 강성의 가변 영역은 일부 실시예에서 제공된다.

[0110] 일 실시예에서, 한 쌍의 바이폴라 전극은 간동맥의 내부 내강에 실질적으로 접선인 위치에 배치되고, 각 개별 전극은 전극간10도 간격으로 20도 원호 길이를 갖는다. 2개의 전극의 에지는 전류 농도를 감소시키기에 충분한 반경을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 2개의 전극은 에너지가 용량 결합(capacitive coupling)을 통해 조직을 타겟팅하기 위해 전달되도록 전류 농도를 감소시키는 비도전성 재질의 박층으로 코팅된다. 바이폴라 전극의 원호 길이와 간격은 전극으로부터의 에너지 전달에 의해 생성되는 에너지 전달 영역 및 열 병변(thermal lesion)의 형상을 변경하도록 가변될 수 있다.

[0111] 일부 실시예에서, 주변 활성 또는 접지 전도체는 전기장을 성형하는데 사용된다. 일 실시예에서, 접지 니들은 혈관 주위 공간 내에서 제거 전류를 신경으로 향하게 하기 위해 혈관 주위로 배치된다. 동일한 효과를 이루기 위한 비침습적인 실시예에서, 이온 함량이 높은 물질이 간문맥으로 주입된다. 다른 실시예에서, 성형 전극은 목 정맥 경유 간내 문맥전신성(transjugular intrahepatic portosystemic, TIPS) 기술에 사용된 것과 같이 경피술(percutaneous technique)을 사용하여 문맥정맥 내에 배치된다. 일 실시예에서, 제2 성형 전극은 내시경으로 담도계에 위치된다.

[0112] 일부 실시예에서, 다수의 전극은 제거 카테터의 중심축에 대하여 종방향으로 이격된다(예를 들면, 제거 카테터의 길이를 따라). 일부 실시예에서, 다수의 전극은 제거 카테터의 원위 단부의 원주 둘레에 반경 방향으로 이격된다. 일부 실시예에서, 다수의 전극은 제거 카테터의 종축을 따라 종방향으로, 그리고 제거 카테터의 원주 둘레를 따라 반경 방향으로 서로 이격된다. 다양한 실시예에서, 전극은 다양한 다른 패턴(예를 들면, 나선 패턴, 체크 무늬 패턴, 지그 재그 패턴, 선형 패턴, 무작위 패턴)으로 위치된다.

[0113] 하나 이상의 전극은 방해 또는 조절되는 자율 신경에 인접한 하나 이상의 타겟 제거 위치에서 혈관(예를 들면, 종간동맥 또는 고유간동맥)의 내벽(예를 들면, 내막(intima))과 접촉되도록 배치되어, 그로 인해 혈관 내에 에너지 전달을 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 전극은 내부 혈관 벽과의 접촉이 가능하도록 팽창 가능하고 및 접을 수 있는 구조(예를 들면, 자가 팽창 또는 기계적 팽창 가능한 구조)에 결합된다. 팽창 가능한 구조는 코일, 스프링, 프롱(prong), 타인(tine), 스카폴드(scaffold), 와이어, 스텐트(stent), 벌룬 및/또는 기타 등을 포함할 수 있다. 팽창 가능 전극은 카테터의 원위 단부로부터 또는 카테터의 외부 원주면으로부터 배치될 수 있다. 카테터는 또한 전극에 인접한 절연층 또는 또는 활성 냉각 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 냉각 요소는 요구되지 않는다. 일부 실시예에서, 전극은 교감 신경 섬유(예를 들면, 간 신경총)를 방해하도록 혈관 밖으로 에너지를 전달시키기 위해 혈관(예를 들면, 간 동맥)의 벽을 관통하도록 구성된 니들 전극일 수 있다. 예를 들면, 카테터는 관통 요소를 갖는 팽창 가능한 니들 전극을 사용하여 혈관 내외 접근법(intra-to-extravascular approach)을 사용할 수 있다. 전극은 일회용이거나 재사용할 수 있다.

[0114] 일부 실시예에서, 제거 카테터는 약 2 내지 약 5 mm<sup>2</sup>, 약 5 내지 약 20 mm<sup>2</sup>, 약 7.5 내지 약 17.5 mm<sup>2</sup>, 약 10 내지 약 15 mm<sup>2</sup>, 이들의 중첩된 범위, 약 5 mm<sup>2</sup> 미만, 약 20 mm<sup>2</sup>, 4 mm<sup>2</sup> 또는 약 12.5 mm<sup>2</sup> 초과와 표면적을 갖는 전극을 포함한다. 일부 실시예에서, 제거 카테터는 단지 직접적인 혈액 냉각에만 의존한다. 일부 실시예에서, 전극의 표면적은 혈전 형성과 내피 벽 손상을 감소시키도록 이용 가능한 냉각의 기능이다. 일부 실시예에서, 하부 온도 냉각이 제공된다. 일부 실시예에서, 약 5 내지 약 120mm<sup>2</sup>, 약 40 내지 약 110 mm<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 100 mm<sup>2</sup>, 약 60 내지 90 mm<sup>2</sup>, 약 70 내지 80 mm<sup>2</sup>, 이들의 중첩된 범위, 5 mm<sup>2</sup>미만, 또는 120 mm<sup>2</sup>초과의 표면 영역을 포함하는, 보다 높은 표면 영역이 이용되어, 따라서 혈관 주위 공간에 전달되는 에너지의 양을 증가시킨다. 일부 실시예에서, 전극은 스테인레스 스틸 또는 구리, 백금, 금, 니켈, 니켈로 도금된 스틸, 마그네슘 또는 다른 어떤 적절한 전도성 물질을 포함한다. 일부 실시예에서, 전도성과 온도 사이의 반비례 및 높은 비선형적 관계를 가지는 정온도계수(positive temperature coefficient, PTC) 복합 폴리머가 사용된다. 일부 실시예에서, (여기에 참조로서 병합되는 미국 특허 제7,327,951호에서 기술된 PTC 전극과 같은) PTC 전극은 타겟 조직에 전달되는 RF 에너지의 온도를 제어하는데 사용된다. 예를 들면, PTC 전극은 섭씨 60도 이하 온도에서 높은 전도성과 섭씨 60도 이상 온도에서 실질적으로 낮은 전도성을 제공하며, 그로 인해 섭씨 60도 이상 조직에 대한 에너지 전달 작용을 제한할 수 있다.

[0115] 도 10은 자가-수리(self-repairing) 제거 카테터(1000)를 도시한다. 자가-수리 제거 카테터(1000)는 카테터 본체(1005)와 니들 전극(1010)과 혈관 벽 플러그(1015)를 포함한다. 일 실시예에서, 니들 전극(1010)은 카테터 본체(1005)의 원위 단부에 또는 그 근방에 위치되고 (신경 제거를 야기할 수 있는) 조직의 가열에 사용된다. 니들

전극(1010)이 혈관 벽으로 또는 그를 통해 밀어 넣어질 때 혈관 벽 플러그(1015) 또한 혈관 벽으로 또는 그를 통해 밀어 넣어지도록, 혈관 벽 플러그(1015)는 니들 전극(1010) 둘레에 배치될 수 있다. 자가-수리 제거 카테터(1000)를 집어넣으면, 니들 전극(1010)은 일부 실시예에서 혈관 벽 플러그(1015)를 뒤에 남기고, 니들 전극(1010)에 의해 남겨진 홀을 플러깅하거나 폐색하면서, 완전히 집어넣어진다.

[0116] 혈관 밖에서 조절(예를 들면, 제거)하는데 사용된 실시예에서, 혈관 벽 플러그(1015)는 니들 전극(1010)에 배치된 하이드로겔 자켓 또는 코팅을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 혈관 벽 플러그(1015)는 니들 전극(1010)에 접착 또는 다른 방법으로 고착되거나 그 원위 단부에 약한 방법으로 고정되고, 충분히 얇을 수 있어서 그것은 혈관 주위 공간으로 진행되는 것과 같이 니들 전극(1010)의 부드러운 통로를 방해하지 않는다. 일부 실시예에서, 일단 혈관 벽 플러그(1015)의 근위 단부가 유도 내강으로부터 지나가면, 그것은 인접하게 당겨질 수 없다. 그러므로, 제거 완성시, 혈관 주위 공간으로부터의 니들 전극(1010)의 제거는 혈관 벽에서 니들 전극(1010)에 의해 만들어진 홀 내에 하이드로겔 자켓을 압축되도록 배치하여, 그로 인해 혈관 누출 또는 파열의 가능성을 방지하거나 감소시키는 플러그를 형성한다. 일부 실시예에서, 혈관 벽 플러그(1015)는 폴리비닐 알콜과 같이 조직에 노출될 때 부풀어 오르는 하이드로겔, 또는 개입 방사선(interventional radiology) 처치 중 비표적 혈관을 감기 위해 사용되는 것과 같은 트롬보젠(thrombogenic) 재질로 만들어진다.

[0117] 도 11은 하이드로겔 코팅된 전극 카테터(1100)의 실시예를 도시한다. 하이드로겔 코팅된 전극 카테터(1100)는 카테터 본체(1105)와 제거 전극(1110)과 하이드로겔 코팅(1115)을 포함한다. 일 실시예에서, 제거 전극(1110)은 카테터 본체(1105)의 원위 단부에 부착되고 하이드로겔 코팅(1115)은 전극(1110)을 코팅한다.

[0118] 일부 실시예에서, 하이드로겔 코팅(1115)은 미리 건조된 하이드로겔이다. 타겟 구조로의 삽입에 있어, 제거 전극(1110) 상의 하이드로겔 코팅(1115)은 주위 조직과 혈액으로부터 물을 흡수할 수 있다. 혈액으로부터 추출된 (또는 하이드로겔 코팅(1115) 내에 예 선형적으로 포함되는) 이온은 하이드로겔 코팅(1115)에 전도 특성을 전하며, 그로 인해 조직에 대한 에너지 전달을 허용할 수 있다. 여러 실시예에 따르면, 하이드로겔 코팅이 건조에 저항함에 따라, 하이드로겔 코팅된 전극 카테터(1100)는 제거 중 더 적은 냉각을 요구한다. 구성 요구 사항 및 구성품의 수가 감소됨에 따라, 더 작은 카테터 사이즈가 또한 이용될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극 임피던스는 더 좋은 임피던스 매칭을 위하여 원시 조직 임피던스를 복제한다. 일부 실시예에서, 하이드로겔 코팅된 전극의 표면에서 온도 측정이 가능하다.

[0119] 일부 실시예에서, 벌룬 카테터는 카테터 본체와 원위 벌룬을 포함한다. 카테터 본체는 벌룬에 지속적으로 식염수(saline) 또는 다른 유체를 주입하기 위해 구성된 내부 공간을 포함한다. 원위 벌룬은 원위 벌룬의 원주 둘레를 따라 이격된 하나 이상의 하이드로겔 부분을 포함한다. 일 실시예에서, 식염수가 사용되면, 원위 벌룬의 표면으로부터 기화하는 임의의 물은 벌룬 내부 공간으로부터의 확산에 의해 보충되며, 그로 인해 free 식염수가 혈관 경계 안으로 이동하는 것을 방지하고 식염수 주입의 원하지 않은 영향을 감소시킨다.

[0120] 여러 실시예에 따르면, 중간동맥, 고유간동맥 및 위십이지장 동맥 사이의 분기점의 가지들은, 간과 췌장을 공급하는 교감 신경이 일반적으로 이러한 동맥들의 벽에 또는 그 내부에 단단히 고착되어 있기 때문에, 유용성있게 동시에 또는 연속적으로 (예를 들면, RF 에너지로) 타겟된다. 유사하게 다른 동맥 또는 혈관 사이의 분기점은 동시에 또는 연속적으로 (예를 들면, RF 에너지로), 타겟될 수 있다. 일부 실시예에서, 동맥 벽을 마주보는 감긴 전극이 사용된다.

[0121] 도 12a는 단일 제거 코일(1200) 장치의 실시예를 도시한다. 단일 제거 코일 장치(1400)는 타겟 혈관 구조에 삽입될 수 있고, 혈관 구조 내 또는 그를 둘러싸는 신경을 제거하기 위해 활성화될 수 있다. 혈관 분기점을 제거하기 위해, 분기점의 한 가지(예를 들면, 고유간동맥 가지) 안으로 단일 제거 코일(1200)을 삽입하고 가지를 제거하며, 그 뒤, 포크의 다른 가지(예를 들면, 위십이지장 동맥 가지) 안으로 단일 제거 코일(1200)을 삽입하고 그 브랜치를 제거할 필요가 있다.

[0122] 도 12b는 분기된 제거 코일 장치(1250)를 도시한다. 분기된 제거 코일 장치(1250)는 두 제거 코일, 즉 제1 제거 코일(1255) 및 제2 제거 코일(1260)을 포함한다. 여러 실시예에 따르면, 분기된 제거 코일 장치(1250)는 전체 혈관 분기점을 동시에 제거하게 한다. 작동에 있어, 분기된 제거 코일 장치(1250)는 제1 제거 코일(1255)과 제2 제거 코일(1260)을 중첩시킴으로써(효과적으로 단일 이중 나선 코일을 생성함) 타겟 혈관 구조로 삽입될 수 있다. 일단 타겟 분기점이 도달되면, 제1 제거 코일(1255)과 제2 제거 코일(1260)은 분리될 수 있고 제1 제거 코일(1255)이 타겟 분기점의 제 1 가지에 삽입되고 제2 제거 코일(1260)이 타겟 분기점의 제 2 가지에 삽입된다. 표적 혈관 분기점의 가지 (및 분기점 가지의 혈관 내에 또는 이를 둘러싸는 신경)은 이후 동시에 제거될 수 있다.



- [0123] 일부 실시예에서, 감긴 전극(예를 들면, 제거 코일 장치(1200) 또는 분기된 제거 코일 장치(1250))는 니티놀(nitinol) 또는 다른 어떤 형상 기억 재질과 같은 메모리 물질로부터 생성된다. 일부 실시예에서, 에너지는 (일시적이거나 영구적인) 신경 제거를 초래하지 않는 방식으로 하나 이상의 감긴 전극에 의해 전달될 수 있다. 일부 실시예에서, 전달된 열 투여는 제거를 초래하는 것 없이 신경을 조절할 수 있다. 제거 코일은 하나 이상의 카테터에 의해 전달될 수 있다. 제거 코일이 제거되거나 타겟 위치의 제거에 따라 재배치되도록 제거 코일은 카테터에 결합될 수 있다 별론 전극 또는 다른 제거 요소는 제거 코일 대신에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 복수 전극을 가진 단일 별론은 감긴 전극 대신에 사용될 수 있다. 전극을 가진 별론의 일부분은 각각의 가지에 위치될 수 있다. 다른 실시예에서, 각각의 가지는 차폐 부재에 의해서 폐색될 수 있고 유체는 제거를 위한 습식 전극 효과를 발생시키기 위해 주입될 수 있다.
- [0124] 일부 실시예에서, 에너지는 바이폴라 방식으로 혈관 분기점을 가로지르도록 배치된 2개의 어블레이션 요소 사이에 전달되어, 이에 따라, 신경 섬유질의 더 높은 밀도가 존재할 수 있는 분기점 영역 내에서 제거 요소들 간 에너지 전달과 탈신경을 집중시킨다.
- [0125] 도 13a-13c는 별론 제거 카테터의 실시예를 도시한다. 도 13a는 단일 별론 제거 카테터(1300)의 실시예를 도시하고, 도 13b는 분기된 이중 별론 제거 카테터(1325)의 실시예를 도시하고, 도 13c는 분기된 별론 제거 카테터(1375)의 실시예를 도시한다.
- [0126] 도 13a의 단일 별론 제거 카테터(1300)는 적어도 하나의 전극(1310)(예를 들면, 1개 전극, 2개 전극, 3개 전극, 4개 전극, 5 내지 10개 전극, 10 내지 20개 전극, 또는 20개 초과 전극)을 가지는 전극 별론(1305)을 포함한다. 도 13a-13c에 도시된 전극 패턴과 구조는 전극 패턴과 구조의 다양한 실시예를 도시한다; 그러나, 다른 패턴과 구조가 바람직하게는 사용되거나 요구될 수 있다. 일부 실시예에서, 고유전 상수 물질(high dielectric constant material)은 적어도 하나의 전극의 위치에 사용될 수 있다. 단일 별론 제거 카테터(1300)는 타겟 혈관 구조에 삽입되고 그후에 팽창되고 혈관 구조를 제거하는데 사용된다 (그리고 이에 따라 혈관 내 또는 이를 둘러싼 신경을 제거한다.). 혈관 분기점을 제거하기 위하여, 단일 별론 제거 카테터(1300)를 분기점의 한 가지에 삽입하고 그 가지를 제거하고, 그 후 그 가지로부터 단일 별론 제거 카테터(1300)를 빼내고 단일 별론 제거 카테터(1300)를 분기점의 다른 가지에 삽입하고 그 브랜치를 제거할 필요가 있다.
- [0127] 도 13b의 분기된 2개의 별론 제거 카테터(1325)는 제1 전극 별론(1330)과 제2 전극 별론(1335)을 포함한다. 제1 전극 별론(1330)은 적어도 제1 전극(1340)을 포함하고 제2 전극 별론(1335)은 적어도 제2 전극(1345)을 포함한다. 여러 실시예에서, 분기된 2개의 별론 제거 카테터(1325)는 전체 혈관 분기점(예를 들면, 모든 가지)를 동시에 제거하게 한다. 작동에 있어, 분기된 2개의 별론 제거 카테터(1325)는 혈관 구조에 삽입되고 타겟 분기점으 진입한다. 일단 타겟 분기점이 도달되면, 왼쪽 전극 별론(1330)과 오른쪽 전극 별론(1335)은 팽창될 수 있고 왼쪽 전극 별론(1330)이 타겟 분기점의 왼쪽 가지에 삽입되고 오른쪽 전극 별론(1335)이 타겟 분기점의 우측 가지에 삽입된다 (또는 반대로도 가능하다). 타겟 분기점은 그후에 동시에 제거될 수 있다. 상술한 바와 같이, 제1 별론과 제2 별론은 다수의 전극을 포함할 수 있다. 또는 일부 실시예에서, 적어도 하나의 전극은 고유전상수 물질로 대체된다. 하나 이상의 전극은 개별적으로 펄스 발생기에 연결될 수 있다. 선택적으로 및/또는 연속적으로 동시에 하나 이상의 전극쌍을 활성화함으로써, 주위 조직에 대한 에너지 전달은 독특하게 별론 위치에 대한 타겟 구조로 향할 수 있다. 예를 들면, 도 13c에 나타난 바와 같이, 에너지는 혈관 벽 내에, 또는 혈관 분기점에서 에너지 전달을 집중하는 전극(1390C, 1390D) 사이에 포커싱된 병변을 생성하기 위하여 전극(1390A)와 전극(1390B) 사이에 제공될 수 있다.
- [0128] 도 13c의 분기된 별론 제거 카테터(1375)는 적어도 하나의 별론 전극(1390)을 갖는 왼쪽 분기(1380)와 오른쪽 분기(1385)를 가지는 단일 별론을 포함한다. 일부 실시예에서 분기된 별론 제거 카테터(1375)는 각각 별론 포크를 위한 적어도 하나의 별론 전극을 포함한다. 전극은 타겟 포크의 각 가지 내에 적어도 하나의 별론 전극의 위치 설정을 용이하게 위하여 별론을 따라 이격되고 분포될 수 있다. 분기된 별론 제거 카테터(1375)는 분기된 이중 별론 제거 카테터(1325)와 같은 방식으로 작동한다; 그러나, 혈관 포크의 가랑이(crotch)의 보다 효과적인 제거를 유리하게 고려할 수 있다. 일부 실시예에서, 분기된 별론 제거 카테터(1375)의 별론은 실질적으로 타겟 포크의 형상이거나, 타겟 포크의 형상에 따르도록 구성된다. 일부 실시예에서, 분기된 별론 제거 카테터(1375)는 (충간동맥, 고유간동맥 및 위십이지장 동맥 사이의 포크와 같은) 3개 이상의 가지가 있는 분기점을 가지는 혈관 내에서 사용되도록 구성된다. 일부 실시예에서, 혈관 포크의 각각의 가지는 차폐 부재에 의해서 폐색될 수 있고 유체는 제거를 위한 습식 전극을 형성하기 위해 주입될 수 있다.
- [0129] 전극 별론은 타겟 혈관 구조를 제거(또는 다른 방법으로 조절)하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 별론이

실질적으로 모든 포크 혈관 내막 벽과 접촉하도록 전극 벌룬은 카테터를 통해 삽입되고 팽창된다. 일부 실시예에서, 전극 벌룬은 실질적으로 타원형이다. 2단계 접근법은 포크의 표면 전체를 제거하는데 사용될 수 있다: 우선, 벌룬은 포크의 한 가지(예를 들면, 고유간동맥 가지) 내 장소에 놓고 팽창된 후에 제거하는데 사용될 수 있다; 이어서, 벌룬은 수축되고 그후 다른 포크(예를 들면, 위십이지장 동맥 가지)로 진행되고 팽창된 후에 제거하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극 벌룬은 전극 벌룬에 접한 전체 혈관 내막 벽의 동시 제거가 가능한 충분한 밀도를 갖도록 외부 표면 상에 배치된 제거 전극을 포함한다. 일부 실시예에서, 전극 벌룬의 표면 위의 제거 전극은 미리 결정된 패턴으로 배열된다. 일부 실시예에서, 전극 벌룬의 표면 위의 제거 전극은 동시에 활성화된다. 일부 실시예에서, 전극 벌룬의 표면 위의 제거 전극은 개별적으로 접근 가능하며(예를 들면, 작용 가능하며), 그로 인해 선택적인 영역이 바람직하게 제거되게 한다. 일부 실시예에서, 전극 벌룬 위의 적어도 하나의 전극은 제거 전극이고 전극 벌룬 위의 적어도 하나의 전극은 (예를 들어 임피던스, 온도 등을 감지하는데 사용되는) 센싱 전극이다.

[0130] 일부 실시예에서, 전극 벌룬은 개별적으로 작용할 수 있고, 자극 모드, 제거 모드 및/또는 센싱 모드에서 사용되도록 구성된 근위 전극과 원위 전극을 포함한다. 근위 전극과 원위 전극은 두개의 다른 가지에 위치될 수 있다. (예를 들면, 고유간동맥 내에 근위 전극, 및 위십이지장 동맥 내에 원위 전극) 전극 벌룬은 총간동맥에 위치한 가이드 카테터로부터 배치될 수 있다. 일 실시예에서, 근위 전극은 자극되고 원위 전극은 감지되고 정확한 지역이 식별되면(예를 들면, 고유간동맥에 방사하는 그러나 위십이지장 동맥에 방사하지 않는 신경 섬유), 그후 근위 전극은 제거를 위해 활성화될 수 있다. 전극 벌룬은 다양한 혈관 부분을 매핑하고 선택적으로 제거하는데 사용될 수 있다.

[0131] 일부 실시예에서, 라운드 전극 벌룬은 선택 영역만을 선택적으로 제거하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 라운드 전극 벌룬은 전극 밀도를 포함하는, 상술한 바와 같이 거의 동일한 전극 특성, 및 적어도 하나의 제거 전극의 존재를 가진다. 일부 실시예에서, 라운드 전극 벌룬은 적어도 하나의 센서 전극을 포함한다.

[0132] 일부 실시예에서, 절연성 제거 벌룬이 사용된다. 절연성 제거 벌룬은 여기에서 기술된 다른 전극 벌룬 실시예와 동일한 형상 특징을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 절연성 제거 벌룬은 그것의 외측 표면 상에 높은 전도성 재질의 적어도 하나의 조각(piece)을 포함한다. 일부 실시예에서, 절연성 제거 벌룬의 사용은 여기 기술된 방법을 통하여 표적 혈관 내 위치로 절연성 제거 벌룬을 전진시키는 단계, 및 그 외측 표면이 표적 혈관의 내막 벽에 근접하도록 절연성 제거 벌룬을 팽창시키는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 그후 마이크로파가 열을 발생시키기 위해 높은 전도성 소재의 적어도 하나의 조각과 상호 작용하도록, 그리고 생성된 열이 적어도 하나의 고유전율 소재에 가까운 영역(예를 들면, 혈관 벽 표면)을 열적으로 제거하도록, 마이크로파 발생기는 대상의 신체 표면 근처에 위치되고, 마이크로파는 대상 내에서 마이크로파 발생기로부터 절연성 제거 벌룬을 향하게 된다. 일부 실시예에서, 절연성 제거 벌룬은 그것의 외측 표면에 다수의(예를 들면, 2, 3, 4 또는 4 이상) 조각 또는 고전도성 소재의 부분을 포함한다.

[0133] 일부 실시예에서, 보다 낮은 파워와 보다 긴 시간의 제거는 다른 동맥에서보다 간동맥 내에 차폐를 수반하는 제거 처치를 위해 사용될 수 있다. 그와 같은 치료는 (상술한 바와 같이) 간의 듀얼 소스 혈액 공급 때문에 유일하게 가능할 수 있다. 간동맥의 벌룬 제거는 이전에 가능하지 않거나 이전에 안전상의 이유(예를 들면, 국소 빈혈에 기인한 잠재적인 뇌졸중을 피하기 위함) 때문에 다른 위치에서 시도되지 않은 실질적인 기간을 위한 최대 차폐를 사용할 수 있다. 일부 실시예에서, 벌룬은 약 1 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 20 분, 약 20 분 내지 약 60 분, 약 15 분 내지 약 45 분, 약 10 분 내지 약 40 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 50 분, 약 55 분, 약 60 분의 범위에서 제거를 위해 팽창되고 사용될 수 있다. 보다 긴 제거 시간은 여러 실시예에 따른 여러 장점을 가질 수 있다. 첫째, 보다 긴 노출 시간은 조직과 신경 피사가 온도와 시간 모두의 함수이기 때문에 보다 낮은 치료 온도가 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 온도는 섭씨 약 30도 내지 약 80도, 섭씨 약 40도 내지 70도, 또는 섭씨 약 50도 내지 60도의 범위에서 사용된다. 일 실시예에서, 섭씨 45도보다 크고 60도보다 작은 온도가 사용된다.

[0134] 일부 실시예에서, 동맥 내강은, RF 에너지를 포커싱하고 (표적 신경이 위치하는) 혈관 외막 레벨에서 열적으로 가열하는 동안, 벌룬 캐비티를 통하여 낮은 온도의 냉각제를 주입함으로써(이에 따라 혈관 내막을 차갑게 유지함), 동시에 보호될 수 있다. 둘째, 벌룬 차폐는 벌룬 외측에 배치된 전극과 동맥 벽 사이의 접촉을 향상시키고 접촉 압력을 향상시키는 것을 가능하게 할 수 있다. 셋째, 벌룬 차폐는 동맥 벽의 조직을 압축하고 따라서 전극(들)로부터 표적 신경까지의 거리를 감소시킬 수 있으며, 이는 표적 신경에 대한 열적 에너지 전달의 효율을 향상시킨다. 넷째, 차폐 장치가 확실히 그리고 정확하게 배치(및 그 장소에서 위치가 유지)되고, 장치와 치료 위치의 신뢰성 있는 마커로서 역할을 하기 때문에, 벌룬 카테터의 사용으로 보다 적은 콘트라스트/이미징

(contrast/imaging) 작용제가 요구될 수 있다. 더불어, 벌룬이 혈관 벽에 결합될 때, (에너지가 직접적으로 피와 접촉하는 것 없이 전극(들)에서 혈관 벽으로 전달되기 때문에) 혈액의 가열이 전적으로 회피되며, 그로 인해 증기 거품 형성의 위험 또는 혈전증(예를 들면, 혈전 형성)의 위험이 감소된다.

[0135] 벌룬 제거 카테터 시스템은 간동맥 가지를 둘러싸는 신경을 제거하기 위해 유리할 수 있고 간동맥이 하나 이상의 벌룬에 의해 폐색될 수 있고 그후에 냉각제가 제거 영역 내에 (예를 들면, 벌룬의 내부 공간을 통하여) 순환될 수 있다는 점에서 유리할 수 있다. 다양한 실시예에서, 벌룬 제거 카테터는 (예를 들어 벌룬에 포함될 수 있는 큰 전극 크기에 의해 가능한)보다 큰 전극 표면적을 통한 보다 높은 파워 순에너지량과 (보다 긴 기간 동안 간동맥에 대한 흐름을 폐색하는 능력에 의해 허용될 수 있는) 증가된 증착 시간 모두를 유용성있게 가능하게 한다. 일부 실시예에서, 내피 벽에 대한 손상의 위험은 보다 높은 파워를 통한 에너지 밀도의 증가에도 불구하고 냉각제의 흐름에 의해 완화된다. 따라서, 간동맥의 내강으로부터 1 mm 이하에서 고열 온도보다 낮게 유지되는 것에 기인하여 간동맥의 내피 영역에 대한 손상의 위험 없이, 다른 혈관 또는 기관의 탈신경을 위해 사용되는 탈신경 시스템보다 높은 파워 에너지 전달(예를 들면, 약 40 내지 50% 높은 파워)이 사용될 수 있다.

[0136] 일부 실시예에서, 능동 냉각 벌룬 카테터는 타겟 혈관 구조를 제거하는데 사용된다. 고유량 냉각제를 냉각 요소에 전달하기에 충분한 펌프는 능동 냉각을 가능하게 하는데 사용될 수 있다. 여러 실시예에서, 적절한 온도를 유지하기 위해 4 내지 6 Fr 벌룬 카테터 안으로 냉각제의 적절한 유량(예를 들면, 약 100 내지 500 ml/분)을 전달시키기 위한 구동 압력의 범위는 약 25와 약 150 psi의 사이에 있다. 유량은 벌룬 안에서 실제 온도를 기초로 하여 조절될 수 있다. 일부 실시예에서, 벌룬 내 바람직한 냉매 온도는 섭씨 약 5도 내지 약 10도 사이에 있다. 일부 실시예에서, 열전대는 냉매 온도를 지속적으로 모니터링하기 위하여 벌룬 내에 포함된다. 펌프 출력은 냉각제의 바람직한 온도와 실제 온도 사이의 차이를 기반으로 증가되거나 감소된다.

[0137] 간동맥 구조는 다른 영역 내 다른 혈관의 구조보다 일반적으로 더 길고 복잡하고 가변적이다. 길고 복잡한 간동맥 구조 내에서 전극 또는 다른 에너지 전달 요소의 양호한 접촉을 유지하는 것은 어려울 수 있고, 신경 제거를 위한 기존의 카테터 장치와 상이한 카테터 장치의 사용을 요구할 수 있다. 도 14a와 14b는 복잡한 간 혈관 구조의 동맥 내벽과 전극 또는 다른 에너지 전달 요소의 접촉을 유리하게 가능하게 할 수 있는 저프로파일(low-profile) 제거 카테터(1400)의 실시예를 도시한다. 저프로파일 제거 카테터(1400)는 내부 전극 부재(1410)와 외부 피복(sheath)(1415)을 포함한다. 내부 전극 부재(1410)는 탄성있는(예를 들면, 형상 기억) 재질과 적어도 하나의 전극(1420)을 포함하는 가역적으로 편향 가능한(reversibly deflectable), 미리 형성된 원통형 샤프트를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 외부 피복(1415)은 내부 공간을 가지는 가이드 카테터를 포함한다. 내부 전극 부재(1410)가 외부 피복(1415)의 원위 단부로부터 진출하고 뒤쪽 안으로 집어넣어지도록 내부 전극 부재(1410)는 외부 피복(1415)의 내부 공간 내에서 전달되고 외부 피복(1415)에 대해 상대적으로 이동 가능하도록 구성될 수 있다. 일 실시예에서, 도 14b에 나타난 바와 같이, 외부 피복(1415)의 원위 단부로부터 진출할 때 내부 전극 부재(1410)는 일반적으로 편향된(예를 들면, 축에서 벗어난) 구조를 가정한다. 이와 같이 구속받지 않는 상태에서, 내부 전극 부재(1410)의 원위 단부는 전극의 근위부에 의해 정의된 종축으로부터 벗어난다. 내부 전극 부재(1410)가 외부 피복(1415) 내로 들어갈 때, 내부 전극 부재(1410)는 도 14a에 나타난 바와 같이, 외부 피복(1415)의 내부 공간의 실질적으로 직선인 형상에 의해 정의된 실질적으로 직선인 형상을 가정하기 위해 탄성적으로 변형된다. 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)가 외부 피복(1415)의 원위 단부로부터 진출할 때, 내부 전극 부재(1410)의 원위 단부는 혈관 벽(예를 들면, 동맥 벽)과 접촉하기 위해 편향된다. 구속받지 않는 상태에서 내부 전극 부재(1410)의 원위 단부의 형상은 혈관 벽과의 접촉을 보장하기 위해 기형성될 수 있다.

[0138] 일부 실시예에서, 외부 피복(1415)은 약 4 mm 미만, 약 3 mm 미만, 약 2 mm 미만, 또는 약 1 mm 미만의 직경을 갖는다. 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)는 니켈 티타늄 합금 재질과 같은 적어도 부분적으로 메모리 재질로 형성된 샤프트를 포함한다. 내부 전극 부재(1410)는 실질적으로 외부 피복(1415)의 외부 직경과 동일한 외부 횡단면 크기를 가질 수 있거나, 외부 피복(1415)의 외부 직경보다 작거나 큰 외부 횡단면 크기를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)가 그 원위 단부에 또는 그 근처에 기형성된 단차(1425)를 지나 외부 피복(1415)으로부터 슬라이딩될 때, 원위 단부의 또는 그 근처의 단차(1425)는 외부 피복(1415)의 본래 축으로부터 떨어진 내부 전극 부재(1410)의 원위 단부의 표면에 위치된다. 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)의 원위 단부 근처에 있는 단차(1425)는 외부 피복(1415)의 외부 표면과 거의 동일한 면과 외부 피복(1415)의 중심에서 외부 피복(1415)의 외부 표면까지의 직경의 약 두배 사이의 내부 전극 부재(1410)의 표면에 위치된다.

[0139] 일부 실시예에서, 원위 단부 근처의 단차(1425)에 생성된 축을 벗어난 편향의 크기는 가변되는 해부학적 요구(예를 들면, 더 큰 혈관을 위한 원위 단부 근처의 더 큰 단차와 더 작은 혈관을 위한 원위 단부 근처의 더 작은 단차)를 만족하기 위해 조정된다. 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)는 교환될 수 있고, 상이한 사이즈 파



라미터를 갖는 상이한 내부 전극 부재로 대체될 수 있다. 상이한 미리 형성된 형상을 갖는 상이한 사이즈의 내부 전극 부재 또는 전극 부재는 키트 내에 제공될 수 있고 적절한 내부 전극 부재는 (예를 들면, CT 또는 형광 투시법 또는 초음파 이미징 방법에 의해) 환자의 해부학적 구조를 평가한 후 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)은 카테터 본체 내에서 회전된다.

[0140] 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)의 적어도 하나의 전극(1420)은 하나 이상의 모노폴라, 바이폴라 또는 멀티폴라 전극을 포함한다. (추가적인 미리 형성된 전극의 추가는 바이폴라 및 멀티폴라 RF 에너지 전달을 가능하게 할 수 있다). 전극의 임의의 조합도 임의의 바람직한 특성을 가진 카테터를 생성하기 위한 내부 전극 부재(1410)의 설계에 통합될 수 있다.

[0141] 일부 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)의 샤프트는 열 전달을 방지하기 위한 절연 부재를 포함하거나, 내부 전극 부재(1410)의 일부분을 전기적으로 절연한다. 일부 실시예에서, 절연 부재는 폴리이미드, 폴리테트라플루오르에틸렌(polytetrafluoroethylene), 폴리에테르에테르케톤(polyetheretherketone), 폴리에틸렌 또는 다른 어떤 고절연성 물질로 구성된 튜빙(tubing), 코팅 또는 열 수축기(heat shrink)이다. 절연 부재는 내부 전극 부재(1410)의 원위 단부의 일부분을 노출시키기 위한 하나 이상의 개구부를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 절연 부재는 바람직한 구조로 절연 부재를 선택적으로 제거함에 의해 특정 전극 구조를 규정하는데 사용된다. 다른 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)는 그 내부에 배치된 하나 이상의 전극 리드를 갖는 형상 기억 폴리머 또는 형상 편향된(shape-biased) 폴리머를 포함한다. 일 실시예에서, 저프로파일 제거 카테터는 형상 기억 전극 척추(spine)와 함께 밀려나가는 카테터를 포함하며, 여기서 밀려나가는 카테터는 전기적 절연을 제공한다. 일 실시예에서, 적어도 하나의 전극(1420)은 구형 전극을 포함한다. 일 실시예에서, 내부 전극 샤프트의 원위 단부는 일련의 전극을 포함한다.

[0142] 일부 실시예에서, 저프로파일 제거 카테터(1400)는 제거 카테터의 원위 단부 근처의 측면부 내에 방사상 개구(window) 또는 슬롯을 포함한다. 일 실시예에서, 내부 전극 부재(1410)의 원위 단부는 방사상 개구 또는 슬롯으로부터 배치되도록 구성된다. 일 실시예에서, 제거 카테터(1400)의 내부 공간은 방사상 개구 또는 슬롯으로부터 내부 전극 부재의 원위 단부를 향하도록 방사상 개구 또는 슬롯을 유도하는 램프를 포함한다.

[0143] 여러 실시예에 따르면, 저프로파일 제거 카테터(1400)는 저프로파일(예를 들면, 작은 외부 횡단면 크기)을 포함하고, 전극 자체뿐 아니라 전극 편향을 작동시키는 동일한 메커니즘을 사용하는 장치를 제공하여, 그로 인해 분명한 구성품의 개수를 감소시킨다. 저프로파일 제거 카테터의 내부 전극(1410)은 혈관 가치를 "후킹(hooking)"하기 위한 다양한 팁 곡률 옵션을 제공하거나 카테터 삽입 중 복잡한 혈관의 길을 찾음으로써 네비게이션을 용이하게 하기 위해 적어도 부분적으로 유용성있게 배치될 수 있다. 여러 실시예에 따르면, 저프로파일 제거 카테터(1400)는 혈관 벽과의 견고하고 지속적인 접촉을 유용성있게 용이하게 하며, 그로 인해 실질적으로 정전압이 바람직한 전극 팁 온도를 유지하게 한다.

[0144] 도 15는 원위 팁 전극과 가이드 와이어 형상(1500)의 다양한 실시예를 도시한다. 원위 팁 전극과 가이드 와이어 형상(1500)은 "L" 형태의 팁(1505), "J" 형태의 팁(1510), "목양 지팡이(shepherds crook)"-형태의 팁(1515), "후크" 형태의 팁(1520), "라인" 형태의 팁(1525), "키" 형태의 팁(1530), "서클" 형태의 팁(1535), "사각 후크" 형태의 팁(1540) 또는 "계단" 형태 혹(1545)을 포함할 수 있다. 나선형 팁 (도 12a에 나타냄) 또한 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 올가미형 팁이 사용된다. 올가미형 팁은 "서클" 형태의 팁(1535)과 유사한 구조를 가질 수 있으며 "서클" 또는 "올가미" 형 팁 부분은 직선 부분에 실질적으로 직각으로 지향한다. 도 15에 설명된 다양한 형상은 유용성있게으로부터 선택되어, 전극 또는 다른 에너지 전달 요소와 복잡한 간 혈관 구조의 동맥 내벽의 접촉을 용이하게 하기 위한 저프로파일 제거 카테터(1400) 또는 다른 카테터 장치와 함께 사용될 수 있다 (예를 들면, 치료되는 대상의 특정 혈관 구조 또는 치료되는 특정 혈관을 기반으로). 도 15에 도시된 어떤 형상(1500)은 상이한 패턴으로 배열된 다수의 전극을 포함할 수 있다.

[0145] 일부 실시예에서, 원위 팁 전극 자체 또는 가이드 와이어는 네비게이션을 돕기 위해 삽입 카테터로부터 부분적으로 또는 완전히 확장되어, 그로 인해 카테터 삽입 동안 혈관 가치를 "후킹"하기 위한 다양한 팁 곡률 옵션을 위해 제공된다. 일부 실시예에서, 형상 기억 전극은 임상의 사용자에게 의해 교체될 수 있다. 예를 들면, 임상의는 단일 장치 구조 또는 구성에 구속되는 것보다는, 환자 특유의 구조를 위한 가장 적절한 형상 구조를 다양한 형태의 장치 키트로부터 선택할 수 있다. 다양한 형태의 팁은 타겟 혈관에서 및/또는 그를 둘러싸는 혈관 구조의 복잡성과 다양성에 기인하여 표적 혈관과 접촉하는 하나 이상의 전극 또는 에너지 전달 요소들을 위한 능력을 최적화하도록 유리하게 선택될 수 있다. 전극 어셈블리는 치료 동안 조직 온도와 에너지 전달의 측정을 허용하기 위한 열 센싱 요소(서미스터 또는 열전대)와 같은, 센싱 요소를 또한 포함할 수 있다. 센싱 요소는 탈신경

또는 또는 신경 전도 봉쇄의 확인에 관한 피드백을 제공할 수 있다.

- [0146] 여러 실시예에 따르면, 일단 특정 형상이 선택되면, 힘 (F)은 혈관 벽에 대하여 접촉력  $F'$  를 조절하도록 전극의 근위 단부에 적용될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극 원위부의 스트레인의 정도는 혈관 벽에 적용된 힘에 비례한다. 방사선 불투과성 마커는 내부 전극(1410)의 길이를 따라 위치될 수 있고  $F' = f(\Phi(F))$ 가 되도록 2개의 방사선 불투과성 마커 사이에 그려지는 선들 사이의 상대각  $\Phi$ 가 설계될 수 있다. 임상에서는 바람직한 접촉력을 달성하기 위해 전극의 근위 단부 상 힘을 조절할 수 있다.
- [0147] 일부 실시예에서, 표적 혈관의 내경에 실질적으로 매칭하는 외경을 갖는 카테터가 사용되며, 그로 인해 정확한 타겟팅을 위한 기계적 및 풋프린트(footprint) 요구사항을 최소화할 수 있다. 카테터는 표적 혈관의 측정된 내경을 기반으로 다양한 외부 직경 크기를 갖는 카테터의 키트로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 카테터의 외부 직경은 처치 키트에 제공된 스페이서를 사용하여 수정될 수 있다. 카테터는 환자의 혈관 구조(내경이 타겟 위치에 가까워짐에 따라 감소됨)를 통해 전진될 수 있다. 일단 카테터가 표적 혈관 위치로 전진하면, 그것의 원주에 대하여 실질적으로 균일한 접촉 압력을 갖도록 혈관 벽에 유리하게 결합될 수 있다. 일부 실시예에서, 혈관의 전체 원주에 대한 에너지의 적용이 (협착증의 위험에 기인하여) 바람직하지 않기 때문에 선택적 전극 배치 또는 전극 "윈도우"를 사용하는 여기에서 기술된 어떤 디자인이 사용되며, 그로 인해 혈관 벽에 대한 개별 위치에서 에너지 전달이 허용된다.
- [0148] 도 16a와 16b는 개구된(windowed) 제거 카테터(1600)의 실시예를 도시한다. 개구된 제거 카테터(1600)는 카테터 본체(1605), 제1 윈도우(1620)와 적어도 하나의 제거 전극(1630)을 가지는 내부 슬리브(1610) 및 제2 윈도우(1625)를 가지는 외부 슬리브(1615)를 포함한다. 도 16a는 개구된 제거 카테터(1600)의 원위 단부를 보여주고 도 16b는 개구된 제거 카테터(1600)의 원위 단부의 상세한 단면도를 보여준다.
- [0149] 일부 실시예에서, 제거 전극(1630)은 내부 슬리브(1610)의 내강 내에 배치된다. 외부 슬리브(1615)가 내부 슬리브(1610)에 대하여 회전 가능하도록 내부 슬리브(1610)는 외부 슬리브(1615) 내에 회전 가능하게 수용된다. 에너지는 외부 슬리브(1615)에 대해 내부 슬리브(1610)을 회전시켜(또는 그 역으로 회전) 외부 슬리브(1615)의 제2 윈도우(1625)를 내부 슬리브(1610)의 제1 윈도우(1620)와 정렬함으로써 카테터에 의해 전달될 수 있다. 일 실시예에서, 내부 슬리브(1610)는 절연을 제공하기 위한 유전성 커버링을 포함한다.
- [0150] 일부 실시예에서, 내부 슬리브(1610)의 제1 윈도우(1620)와 외부 슬리브(1615)의 제2 윈도우(1625)가 오버랩될 때, 제거 전극(1630)은 (표적 혈관의 벽에 대하여 위치될 수 있는) 외부 슬리브(1615)의 외부로 노출된다. 일 실시예에서, 에너지는 단지 제1 윈도우(1620)와 제2 윈도우(1625)가 오버랩되거나, 적어도 부분적으로 정렬될 때 표적 혈관의 벽에 도달한다. 오버랩의 정도는 외부 슬리브(1615)에 대한 내부 슬리브(1610)의 회전 또는 이동에 의해 제어될 수 있다. 일 실시예에서, 카테터는 사용자에게 의해 삽입되고, 내부 슬리브(1610)는 사용자 제어를 기반으로 조절되고, 외부 슬리브(1615)는 사용자 제어를 기반으로 조절되며, 그로 인해 표적 혈관의 실질적으로 임의의 부분에 적어도 하나의 제거 전극에 의해 생성된 에너지의 선택적 적용을 허용한다.
- [0151] 일부 실시예에서, 내부 슬리브(1610)는 상이한 위치에서 내부 슬리브(1610)의 길이를 따라 이격된 다중 개구부를 포함한다. 예를 들면, 내부 슬리브(1610)는 내부 슬리브(1610)의 축을 따라 선형으로 이격된 개구부와 내부 슬리브(1610)의 축에 대하여 회전된 개구부를 가질 수 있다. 일 실시예에서, 내부 슬리브(1610)의 개구부는 나선 패턴을 정의한다. 도 16b에 나타난 바와 같이, 내부 슬리브(1610)에 대한 외부 슬리브(1615)의 회전에 의해 내부 슬리브(1610)가 외부 슬리브(1615)에 대하여 이동되도록 내부 슬리브(1610)의 외부 표면과 외부 슬리브(1615)의 내부 표면에는 나사산이 형성될 수 있다. 일부 실시예에서, 내부 슬리브(1610)에 대한 외부 슬리브(1615)의 상대 회전은 외부 슬리브(1615)의 윈도우(1625)를 이동 및 회전시키며, 연속적으로 내부 슬리브(1610)의 각각의 개구부를 통하여 혈관 조직을 제거 전극(1635)에 노출시킨다. 여러 실시예에 따르면, 여기 기술되는 개구된 제거 카테터는 혈관 벽의 길이를 따라 나선형 병변의 생성을 용이하게 할 수 있다. 선택적으로 내부 슬리브(1610) 내 개구부를 생성하고, 내부 슬리브(1610)에 대하여 외부 슬리브(1615)를 회전시킴으로써, 나선형 경로를 따르는 임의의 제거 패턴이 실질적으로 생성될 수 있다.
- [0152] 제거 카테터 혈관 벽 접촉을 향상시켜 치료 효율을 향상시키기 위해, 일부 실시예는 제거 카테터의 원위 단부 상에 윈도우를 포함하고, 또는 흡입(또는 진공 압력)을 제공하는 하나 이상의 전극 윈도우를 포함한다. 내강 벽에 제공되는 흡입은 동맥을 장치와 직접 접촉하도록 위치시켜, 보다 높은 효율성 및 보다 작은 손상 제거를 달성할 수 있다.
- [0153] 도 17은 벌룬 기반 볼륨 제거 시스템(1700)의 실시예이며, 그것은 복강, 종간, 및 고유간 동맥에서 예를 들어

사용될 수 있다. 도시된 실시예에서, 벌룬 기반 볼륨 제거 시스템(1700)은 다수의 차폐 벌룬(1725), 다수의 벌룬 가이드 와이어(1730), 카테터(1750), 및 전극(1740)을 포함한다. 도 17은 또한 타겟 치료 위치의 예로서 복부 대동맥(1705), 복강 동맥(1706), 중간동맥(1707), 비장동맥(1708), 고유 간동맥(1709), 우간 동맥(1710)과 좌간 동맥(1711)을 도시한다. 작동에 있어, 벌룬 기반 볼륨 제거 시스템(1700)은 복부 대동맥(1705)를 통하여 그리고 복강 동맥(1706) 안으로 타겟 치료 위치로 삽입될 수 있다. 개별 차폐 벌룬(1725)은 후에 비장동맥(1708), 우간 동맥(1710) 및 좌간 동맥(1711)과 같은, 후속 혈관으로 진행될 수 있다. 그들이 제거할 혈관 구조의 바람직한 부피를 정의하도록 적절한 차폐 벌룬(1725)이 위치되면, 차폐 벌룬(1725)은 팽창되며, 그로 인해 그들이 위치된 혈관을 폐색할 수 있다. 일 실시예에서, 타겟 체적은 후에 식염수로 채워지고 전극(1740)은 동시에 전체 타겟 체적을 가열시키기 위해 전기 에너지를 전달하도록 활성화된다. 전극(1740)은 타겟 치료 위치 안에 있는 혈관의 신경 모두 또는 적어도 일부분을 제거하기 위하여 타겟 체적에 충분한 에너지를 전달하도록 구성될 수 있다. 완료되면, 차폐 벌룬(1725)은 수축될 수 있고 전체 벌룬 기반 볼륨 제거 시스템(1700)은 수축될 수 있다.

[0154] 일부 실시예에서, 복강 동맥으로부터 유발되는 모든 동맥(원위 동맥, 비장동맥, 우위동맥, 위십이지장 동맥 및 간 동맥 등)의 부분 또는 서브세트를 자극하는 신경 영역을 동시에 제거하는 것이 유리할 수 있다. 일부 실시예에서, 제거는 내에서 벌룬 카테터 또는 제거되지 않는 혈관 부분을 봉쇄하거나 차폐하도록 복강동맥 또는 복대동맥 내에서 가이드 카테터로부터 전개되는 다른 차폐 부재를 이용하고(타겟 볼륨은 벌룬을 팽창시키거나 바람직한 체적의 상류 및 하류에 차폐 부재를 위치시켜 개별 체적을 생성함에 의해 조절됨), 가이드 카테터를 통해 식염수를 타겟 체적에 채우고, 그리고 냉각된 식염수의 순환을 통해 혈관 내피 표면의 직접적인 냉각을 제공하는 동안 RF 또는 다른 에너지를 식염수에 적용하여 유압으로 혈관 개방성을 유지하는 방식으로 타겟 체적을 둘러싼 조직을 제거함으로써, 달성된다. 일부 실시예에서, 기술된 "식염수 전극" 시스템은 식염수로 표적 동맥에 압력을 가하는데 사용된다. 동맥 벽에 대한 식염수 전극의 접촉 압력은 혈관조영 상 동맥 직경의 측정과 동맥 직경과 유압 사이의 미리 정의된 관계를 이용하거나, 일 실시예에서 식염수 전극 시스템의 구성품으로 포함되는 이상의 압력 센서를 사용하여 평가될 수 있다. 식염수 전극 시스템은 에너지의 전방향성 전달을 유리하게 가능하게 할 수 있다.

[0155] 일부 실시예에서, 고장성(hypertonic)(예를 들어, 고삼투압성(hyperosmolar))인 식염수는 타겟 체적의 제거에 사용된다. 고장성 식염수를 사용하는 것은 이온을 갖는 내피 세포의 "로딩(loading)" 초래하여, 효과적으로 그들의 전도성을 증가시킬 수 있다. 이온을 가진 내피 세포의 로딩은 하나 이상의 다음과 같은 효과를 가질 수 있다: 내피 내층(및 중막(media) 내 그것들과 같이, 삼투 경사도에 따라 영향을 받는 다른 세포)에서 이온 마찰 감소; 내피 세포 위치에 증착된 열 감소; 내피 세포에 대한 극심한 열 손상 방지; 및 표적 신경이 위치할 수 있는 혈관 벽 내 깊은 가열의 효율을 유리하게 증가시킬 수 있는 전극 근처 영역 내 증가된 전도성의 결과로서 전류 밀도 증가.

[0156] 다양한 실시예에서, 용량성 결합(capacitive coupling) 또는 저항성(resistive) 가열 카테터 장치는 열 에너지를 전달시키는데 사용된다. 일 실시예에서, 용량성 결합 카테터 장치는 2개의 전극 사이에 절연층을 갖는 용량성 커플링 구조 내에 배열된 바이폴라 전극 쌍을 포함하는 벌룬을 포함한다. 일 실시예에서, 절연층은 2개의 전극을 코팅한다. 일 실시예에서, 벌룬은 실질적으로 비전도성인 벌룬 멤브레인(예를 들어, 폴리에틸렌)에 의해 형성된 절연층을 통하여 타겟 조직에 용량성 결합되는 식염수로 채워진 비전도성 벌룬을 포함한다. 용량성 결합 카테터 장치는 타겟 조직과의 직접적 전극 접촉을 유용성있게 요구하지 않으며, 그로 인해 기타 장치에 의해 요구된 전류 밀도 레벨과 에너지 효과를 감소시킨다. 여기에 참조로서 병합되는 미국 특허 제 5,295,038 호에 기술된 용량성 커플링 장치 또는 그것들과 유사한 방법이 사용될 수 있다. 리턴 전극 경로가 또한 제공될 수 있다.

[0157] 일 실시예에서, 저항성 가열 에너지 전달 카테터는 그 위에 배치된 저항성 가열 요소를 가지는 벌룬 카테터를 포함한다. 예를 들면, 벌룬 카테터는 벌룬 주위를 감싸는 나선형 저항성 히터를 포함할 수 있다. 혈관 조직 내에 RF 전류를 유도하는 대신, DC 또는 AC/RF 전류는 벌룬 카테터 자체 내에 열을 생성하는데 사용될 수 있고 열은 전도에 의해 주위의 혈관 조직(예를 들면, 간동맥 조직)으로 전달될 수 있다.

[0158] 일부 실시예에서, RF 에너지 전달 시스템은 가변 기간의 RF 에너지파를 전달한다. 일부 실시예에서, RF 에너지 전달 시스템은 RF 에너지의 진폭을 변화시킨다. 다른 실시예에서, RF 에너지 전달 시스템은 다수의 RF파 펄스를 전달시킨다. 예를 들면, RF 에너지 전달 시스템은 일련의 RF 펄스를 전달시킬 수 있다. 일부 실시예에서, RF 에너지 전달 시스템은 RF 에너지의 주파수를 가변한다. 다른 실시예에서, RF 에너지 전달 시스템은 기간, 진폭, 주파수 및 펄스 또는 펄스폭의 전체수를 포함하나 이에 한정되지는 않는 RF 에너지의 임의의 하나 이상의 파라미터를 가변한다. 예를 들면, RF 에너지 전달 시스템은 간신경총 내 교감 신경 섬유를 가장 효과적으로 조절(예

를 들어 제거 또는 다른 방해)하기 위해 선택된 RF 에너지를 전달시킬 수 있다. 일부 실시예에서, RF 에너지의 주파수는 일정한 또는 실질적으로 일정한 레벨로 유지된다.

[0159] 일부 실시예에서, RF 에너지의 주파수는 약 50 kHz와 약 20 MHz 사이, 약 100 kHz와 약 2.5 MHz 사이, 약 400 kHz와 약 1 MHz 사이, 약 50 kHz와 약 5 MHz 사이, 약 100 kHz와 약 10 MHz 사이, 약 500 kHz와 약 15 MHz 사이, 약 50 kHz 미만, 약 20 MHz 초과, 약 3 kHz와 약 300 GHz 사이 또는 이들의 중첩된 범위 사이에 있다. 비 RF 주파수 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 주파수는 약 100 Hz에서 약 3 kHz까지 이를 수 있다. 일부 실시예에서, 적용된 전압의 진폭은 약 1 볼트와 1000 볼트 사이, 약 5 볼트와 약 500 볼트 사이, 약 10 볼트와 약 200 볼트 사이, 약 20 볼트와 약 100 볼트 사이, 약 1 볼트와 약 10 볼트 사이, 약 5 볼트와 약 20 볼트 사이, 약 1 볼트와 약 50 볼트 사이, 약 15 볼트와 25 볼트 사이, 약 20 볼트와 약 75 볼트 사이, 약 50 볼트와 약 100 볼트 사이, 약 100 볼트와 약 500 볼트 사이, 약 200 볼트와 약 750 볼트 사이, 약 500 볼트와 약 1000 볼트 사이, 약 1 볼트 미만, 약 1000 볼트 초과, 또는 이들의 중첩된 범위에 있다.

[0160] 일부 실시예에서, RF 에너지의 전류는 약 0.5 mA 에서 약 500 mA, 약 1 mA 에서 약 100 mA, 약 10 mA 에서 약 50 mA, 약 50 mA 에서 약 150 mA, 약 100 mA 에서 약 300 mA, 약 250 mA 에서 약 400 mA, 약 300 mA 에서 약 500 mA, 또는 이들의 중첩된 범위에 있다. 적용된 RF 에너지의 전류 밀도는 약  $0.01 \text{ mA/cm}^2$  과 약  $100 \text{ mA/cm}^2$  사이,  $0.1 \text{ mA/cm}^2$ 와 약  $50 \text{ mA/cm}^2$  사이, 약  $0.2 \text{ mA/cm}^2$ 와 약  $10 \text{ mA/cm}^2$  사이, 약  $0.3 \text{ mA/cm}^2$ 와 약  $5 \text{ mA/cm}^2$  사이, 약  $0.01 \text{ mA/cm}^2$  미만, 약  $100 \text{ mA/cm}^2$  초과, 또는 이들의 중첩된 범위 사이에 있다. 일부 실시예에서, RF 발생기의 파워 출력은 약 0.1 mW와 약 100 W사이, 약 1 mW와 100 mW 사이, 약 1 W와 10 W 사이, 약 10 W와 50 W 사이, 약 25 W와 약 75 W 사이, 약 50 W와 약 90 W 사이, 약 75 W와 약 100 W, 또는 이들의 중첩된 범위 사이에 있다. 일부 실시예에서, 타겟 위치(예를 들면, 내부 혈관 벽, 혈관 중막, 혈관 외막, 또는 혈관 벽 내에 또는 그에 고착된 표적 신경)에 전달된 전체 RF 에너지 투여량은 약 100 J와 약 2000 J 사이, 약 150 J와 약 500 J 사이, 약 300 J와 약 800 J 사이, 약 500 J와 약 1000 J 사이, 약 800 J와 약 1200 J 사이, 약 1000 J와 약 1500 J 사이, 또는 이들의 중첩된 범위에 있다. 일부 실시예에서, 임피던스는 약 10 옴 에게 약 600 옴, 약 100 옴 에게 약 300 옴, 약 50 옴 에게 약 200 옴, 약 200 옴 에게 약 500 옴, 약 300 옴 에게 약 600 옴, 및 이들의 중첩된 범위에 있다.

[0161] RF 에너지는 펄스형 또는 연속적일 수 있다. 전압, 전류 밀도, 주파수, 치료 기간, 파워 및/또는 다른 치료 파라미터는 연속적 또는 펄스형 신호가 사용되는지에 의존하여 변화될 수 있다. 예를 들면, 전압 또는 전류 진폭은 펄스형 RF 에너지를 위해 현저하게 증가될 수 있다. 펄스형 신호를 위한 듀티 사이클은 약 0.0001%에서 약 100%, 약 0.001%에서 약 100%, 약 0.01%에서 약 100%, 약 0.1%에서 약 100%, 약 1%에서 약 10%, 약 5%에서 약 15%, 약 10%에서 약 50%, 약 20%에서 약 60%, 약 25%에서 약 75%, 약 50%에서 약 80%, 약 75%에서 약 100%, 또는 이들의 중첩된 범위에 있다. 펄스 기간 또는 펄스의 폭은 변화될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시예에서, 펄스 기간은 약 10 마이크로초에서 약 1 밀리초의 범위에 있을 수 있으나, 10 마이크로초보다 작거나 1 밀리초보다 큰 펄스 기간이 바람직하고/또는 요구된 것으로 사용될 수 있다. 일부 실시예에 따르면, 펄스형 에너지의 사용은 상승 온도 또는 가열로 인한 내피 손상의 위험 없이 감소된 온도, 감소된 치료 시간, 감소된 냉각 요건 및/또는 상승된 파워 레벨을 가능하게 할 수 있다.

[0162] 처리 지속 시간(treatment time duration)은 1 초 내지 1 시간, 5초 내지 30분, 10초 내지 10분, 30초 내지 30분, 1분 내지 20분, 1분 내지 3분, 2 내지 4분, 5분 내지 10분, 10분 내지 40분, 30초 내지 90초, 5초 내지 50초, 60초 내지 120초, 또는 이들의 중첩된 범위, 1초 미만, 1시간 초과, 약 120초, 또는 이들의 중첩된 범위일 수 있다. 상기 시간은 다양한 치료 파라미터(예를 들면, 진폭, 전류 밀도, 근접성, 연속 또는 펄스형, 신경의 타입, 신경의 사이즈)에 따라 변화될 수 있다. 일부 실시예에서, 에너지의 전달이 섭씨 약 50에서 약 90도 범위(예를 들면, 60 내지 75도, 50에서 80도, 70에서 90도 또는 이들의 중첩된 범위)에서 표적 신경 또는 주위 조직을 가열하도록 RF 또는 다른 전기적 에너지가 제어된다. 일부 실시예에서, 온도는 섭씨 50도보다 작거나 90도보다 클 수 있다. 전극 팁 에너지는 섭씨 37도에서 100도에 이를 수 있다. 일부 실시예에서, RF 제거 열 병변 사이즈는 약 0 에서 약 3 cm(예를 들면, 1과 5 mm, 2와 4 mm 사이, 5와 10 mm, 15와 20 mm 사이, 20과 30 mm, 이들의 중첩된 범위, 약 2 mm, 약 3 mm) 또는 혈관 내강(예를 들면, 리서치는 중간동맥과 간동맥의 다른 가지들을 둘러싸는 신경이 일반적으로 아래 범위 내에 포함된다는 것을 보여줌)로부터의 1내지 10(예를 들면, 1 내지 3, 2내지 4, 3내지 5, 4내지 8, 5내지 10) 중막 두께 차이 내 범위에 있다. 여러 실시예에서, 혈관(예를 들면, 간동맥)의 중막 두께는 약 0.1 cm 내지 약 0.25 cm에 이른다. 일부 구조에서, 간동맥 가지의 신경 섬유는 적어도 상당 부분은 내강 벽으로부터 0.5 mm 내지 1 mm 내에 위치되어, 혈관 내 접근법을 이용한 조절(예를 들면, 탈신



경)은 감소된 파워 또는 에너지 투여 요구량을 갖도록 효과적이다.

- [0163] 일부 실시예에서, RF 제거 카테터는 하나 이상의 위치에서 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거를 수행하는데 사용된다. 예를 들면, RF 제거 카테터는 하나 이상의 위치(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 6 내지 8, 4 내지 8, 10 이상 위치)에서 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거하기 위해 원주형 또는 방사형 패턴으로 제거를 수행할 수 있다. 다른 실시예에서, 간신경총 내 교감 신경 섬유는 혈관 길이를 따라 선형적으로 이격되는 다수의 포인트에서 RF 제거를 수행함으로써 하나 이상의 포인트에서 제거된다. 예를 들면, RF 제거는 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거하기 위해 고유간동맥의 길이를 따라 선형적으로 이격된 하나 이상의 포인트에서 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, RF 제거는 바람직하고/또는 요구된 것과 같이 간신경총 내 교감 신경 섬유의 제거를 초래하기 위해 임의의 패턴(예를 들면, 교차되거나 그렇지 않을 수 있는 나선 패턴 또는 일련의 선형 패턴)으로 하나 이상의 위치에서 수행된다. 제거 패턴은 연속적 패턴 또는 간헐적인 패턴을 포함할 수 있다. 다양한 실시예에 따르면, 벽에 있는 열이 혈액의 흐름에 의해, 신체 외부에 제공되는 냉각에 의해, 또는 인접한 기관과 조직 구조물(예를 들면, 간문맥 냉각 및/또는 주입)에 의해 제공된 상승된 냉각에 의해 분산되기 때문에, RF 제거는 혈관 벽에 대한 임의의 지속적인 손상을 초래하지 않으며, 그로 인해 혈관 내막 및 중막층을 가로질러 신경이 이동하는 혈관 외막까지 상승 온도 구배를 생성한다. 혈관 외막은 동맥 벽의 외부층이고, 중막은 중간층이고 혈관 내막은 내층이다. 혈관 내막은 연결 조직(connective tissue)의 층에 의해 지지되는 내피 세포의 층을 포함한다. 중막은 3개의 혈관층 중 가장 두꺼우며, 민무늬 근육과 탄성 조직을 포함한다. 혈관 외막은 섬유성 연결 조직을 포함한다.
- [0164] 일부 실시예에서, RF 에너지원으로부터의 에너지 출력은 일정 온도 모드를 사용하여 조절될 수 있다. 일정 온도 모드는, 하위 온도 역치(threshold)가 도달될 때 에너지원을 켜고, 상위 온도 역치가 도달될 때 에너지원을 끄게 된다 (온도조절 장치와 유사함). 일부 실시예에서, 일정 온도 모드를 사용하는 제거 카테터 시스템은 피드백을 요구하며, 그것은 일 실시예에서 온도 센서에 의해 제공된다. 일부 실시예에서, 제거 카테터 시스템은 에너지원(예를 들면, RF 발생기)과 통신하는 온도 센서를 포함한다. 이러한 실시예의 일부에서, 에너지원은 온도 센서가 온도가 일정한 하위 역치 레벨 아래로 떨어지는 것을 인식할 때 에너지를 전달하기(예를 들면, turn on) 시작하고 에너지원은 온도 센서가 온도가 미리 결정된 상위 역치 레벨을 초과하는 것을 인식할 때 에너지 전달을 종결한다 (예를 들면, turns off)
- [0165] 일부 실시예에서, 에너지 전달 시스템으로부터의 에너지 출력은 조직 임피던스와 같은, 온도와는 다른 파라미터를 사용하여 조절될 수 있다. 조직 온도가 증가하는 것처럼 조직 임피던스는 증가할 수 있다. 임피던스 모드는 하위 임피던스 역치가 도달될 때 에너지원을 켜고 상위 임피던스 역치가 도달될 때 에너지원을 끄도록 구성될 수 있다 (온도의 증가 및 감소에 응답하는 일정 온도 모드와 같은 방식으로). 일정 임피던스 모드를 사용하는 에너지 전달 시스템은 피드백 메커니즘의 일부 형태를 포함할 수 있으며, 그것은 일 실시예에서 임피던스 센서에 의해 제공된다. 일부 실시예에서, 임피던스는 전압과 전류를 측정하고 전류에 의해 전압을 나눔으로써 계산된다.
- [0166] 일부 실시예에서, 카테터 기반 에너지 전달 시스템은 제1 전극을 가진 제1 카테터와 제2 전극을 가진 제2 카테터를 포함한다. 제1 카테터는 표적 혈관(예를 들면, 중간동맥) 내에 삽입되고 표적 혈관 내 신경을 조절하기 위해 에너지를 전달시키는데 사용된다. 제2 카테터는 인접 혈관 내에 삽입될 수 있고 임피던스는 2개의 전극 사이에서 측정될 수 있다. 예를 들면, 제1 카테터가 간동맥 내에 삽입되면, 제2 카테터는 담관 또는 간문맥 내에 삽입될 수 있다. 일부 실시예에서, 제2 전극은 대상의 피부에 위치하고 임피던스는 제2 전극과 카테터 기반 에너지 전달 시스템의 전극 사이에서 측정된다. 일부 실시예에서, 제2 전극은 타겟 조직 임피던스의 실질적으로 정확한 측정을 제공하기 위해 구성된 다른 위치에 위치될 수 있다.
- [0167] 일부 실시예에서, 임피던스 측정은 에너지원(예를 들면, 펄스발생기)과 통신된다. 일부 실시예에서, 에너지원은 임피던스가 특정 하위 역치 레벨 아래로 떨어질 때 펄스를 생성하기 시작하고(즉 켜지고) 에너지원은 임피던스가 소정의 상위 역치 레벨을 초과할 때 펄스를 종결시킨다 (즉 꺼진다).
- [0168] 일부 실시예에서, 에너지 전달 시스템의 에너지 출력은 시간에 의해 조절된다. 그와 같은 실시예에서, 에너지 전달 시스템의 에너지원은 미리 결정된 시간 동안 에너지를 전달하고, 후에 미리 결정된 시간 동안 에너지 전달을 종결시킨다. 사이클은 치료의 바람직한 전체 기간을 위해 반복할 수 있다. 일부 실시예에서, 에너지가 전달되는 소정의 시간과 에너지 전달이 종결되는 소정의 시간은 경험적으로 최적화된 시간의 길이이다. 여러 실시예에 따르면, 임피던스에 따라 에너지 전달을 제어하는 것과 임피던스가 한계치에 접근할 때 에너지 전달을 감소시키는 것(또는 대안으로, 임피던스 레벨에 상관없이 시간 내에 에너지를 조절하는 것)은 혈관 내강 주변의 위



치에 포커싱된 열 에너지를 위해 유리하게 제공한다.

[0169] 예를 들면, 에너지 펄스가 종결될 때, 혈관 내강은 혈액에 대한 대류 열 손실에 기인하여 빠르게 냉각되며, 그로 인해 내피 세포를 열 손상으로부터 보호할 수 있다. 일부 실시예에서, (예를 들면, 타겟된 신경이 위치하는) 주변 조직 내 열은 열전도를 통해 느리게 분산된다. 일부 실시예에서, 연속적인 펄스는 주변(예를 들면, 신경) 조직의 우선적 가열을 야기하는 경향이 있다. 여러 실시예에 따르면, 조직의 임피던스가 기화로 인해 올라갈 때, 전기 전도성은 가파르게 떨어지며, 그로 인해 타겟 조직에 대한 에너지의 추가적인 전달을 효과적으로 방지한다. 일부 실시예에서, 조직 임피던스가 이러한 레벨로 상승하기 전에(예를 들면, 임피던스 모니터링 또는 시간 조절에 의해) 에너지 펄스를 종결시킴으로써 이러한 부정적인 효과는 회피될 수 있다. 여러 실시예에 따르면, 차(char) 형성은 임피던스와 전기적 아킹(electrical arcing)과 혈전 형성에서 급속한 증가로부터 유래하는 조직 기화와 탄화의 결과이다. 임피던스 상승을 방지함으로써, 조직의 차 형성은 회피될 수 있다.

[0170] 일부 실시예에서, 총에너지 전달은 치료의 과정을 추적하기 위해 (제거 특성과 사전에 서로 관련될 수 있는) 파워 출력의 시간 적분을 계산함으로써 모니터링된다. 일부 실시예에서, 온도, 시간, 전기장 사이의 관계는 아레니우스 관계를 이용하여 제거 전극을 둘러싸는 조직 내 온도 필드의 추정치를 얻기 위해 모니터링된다. 일부 실시예에서, 알려진 열 입력은 주위 조직 반응을 평가하는 알려진 초기 조건을 제공하기 위해 요구에 따라 제거 전극에 제공된다. 일부 실시예에서, 제거 영역의 부분은 일시적으로 냉각되고 결과 온도는 감소된다. 예를 들면, 일정 기간 진행되고 있는 혈관 내 제거를 위해, 조직 내에 일부 상승된 온도 분포가 있다는 것이 예상될 수 있다. 임상의가 주어진 시간(예를 들면,  $t_0$ )에 치료의 과정을 평가하기를 원하면, 에너지 전달은 중단될 수 있고 냉각된 식염수 또는 가스는 단기간(예를 들면, 약 1초) 내에 소정의 전극 온도를 달성하기 위해 전극을 통하여 빠르게 순환될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극 표면에서 측정된 결과적 온도 상승(예를 들면, 약 5초 이상) 주위 조직의 총에너지를 대변한다. 이러한 프로세스는 과정을 추적하도록 처치를 통하여 반복될 수 있다.

[0171] 일부 실시예에서, 온도, 적외선 방사 또는 마이크로파 방사나 같은 파라미터는 조직에 전달된 에너지의 크기를 평가하고, 이에 따라 유도된 신경 조절의 정도를 추정하기 위해 모니터링될 수 있다. 열 복사(온도), 적외선 방사, 및/또는 마이크로파 복사의 크기는 신체 조직 내에 포함된 에너지의 양을 나타낼 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 크기는 조직이 체온을 향하여 거꾸로 냉각되는 것처럼 제거의 완료에 따라 감소될 것으로 예상되고, 특정 포인트(예를 들면, 혈관 내강 표면)에서 측정되는 이러한 감소의 비율은 제거의 사이즈를 평가하는데 사용될 수 있다 (예를 들면, 느린 감소는 큰 제거 사이즈에 대응될 수 있음). 여기에서 기술된 어떤 실시예들은 조직 병변 영역의 실제 크기를 나타내기 위해 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0172] 다양한 실시예에서, 다양한 치료 파라미터 (예를 들면, 임피던스, 전극 온도, 조직 온도, 파워, 전류, 전압, 시간, 및/또는 에너지)의 비율 변화는 실시간으로 실질적으로 모니터링되고, 사용자 인터페이스 상에 디스플레이된다. 치료 파라미터는 데이터는 추후 리포팅 및/또는 분석을 위한 데이터 저장소에 저장될 수 있다. 일부 실시예에서, 에너지 전달 시스템은 치료 과정의 상태를 나타내는 혈당치 또는 노르에피네프린 레벨 또는 다른 생리학 파라미터와 같은 생리적 신호로부터 변환된 입력을 수신한다.

[0173] 조직 제거 영역과 주위 구조를 관찰하는 다른 방법은 혈관내 초음파, 광학적 간섭 단층 촬영, 공초점 현미경, 적외 분광법, 자외선 분광법, 라만 분광법, 마이크로파 측온계를 포함하나 이에 제한되지는 않는 방식들에 의해 혈관 내에서 이전, 동시 또는 이후 이미징을 포함한다. 모든 이와 같은 이미징 방식은 저유량에 대한 그것의 특유한 허용한계 때문에 간동맥에 유리하게 적합할 수 있다. 일부 실시예에서, 초음파 탄성영상은 유용성있게 이미징을 위해 사용된다. 초음파 탄성영상은 열 제거 동안(제거된 영역은 본래 조직과 비교하여 강성화되는 경향이 있다) 콜라겐 단백질의 변성으로부터 유래하는 국소화된 조직 강성의 영역을 보여줄 수 있다. 예를 들면, 경직 영역은 제거된 영역에 해당될 수 있다. 예를 들면, 혈관내 초음파는 제거 병변의 존재와 깊이를 탐지하거나 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 병변이 내강 벽으로부터 2내지 6 mm의 범위이면, 임상의는 표적 신경이 열 응고의 결과로서 파괴되는 것을 확실할 수 있다. 혈관외 초음파 이미징 또한 사용될 수 있다.

## [0174] 2. 초음파

[0175] 일부 실시예에서, 에너지 전달 시스템은 간신경총 내 교감 신경 섬유를 조절(예를 들면, 제거, 자극)하기 위해 초음파 에너지를 전달시킨다. 예를 들면, 에너지 전달 시스템은 교감 신경 섬유를 제거하기 위해 고강도 집속 초음파(HIFU) 에너지 또는 저강도 집속 초음파(LIFU) 에너지와 같은 집속 초음파 에너지를 사용할 수 있다. 일부 실시예에서, 에너지 전달 시스템은 하나 이상의 초음파 트랜스듀서에 연결된 제거 카테터를 포함한다. 예를

들면, 초음파 트랜스듀서는 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거하기 위해 초음파 에너지를 하나 이상의 제거 위치에 전달할 수 있다. 초음파 에너지는 투약 또는 펄싱(pulsing) 또는 주파수 선택에 의해 제어될 수 있다. 일부 실시예에서, HIFU 에너지는 혈관(예를 들면, 내막과 중막 층)의 조직 또는 주위 조직의 잠재적인 외란을 감소시키기 위해 원거리 포인트에 유용성있게 집중될 수 있다. HIFU 에너지는 제거 카테터의 위치설정에 요구되는 정밀성을 유용성있게 감소시킬 수 있다. 하나 이상의 초음파 트랜스듀서는 치료 위치의 갯수를 증가시키고 치료의 깊이를 조절하기 위해 치료 동안 재집속될 수 있다. 일부 실시예에서, HIFU 에너지의 사용은 보다 짧은 시간을 위해 열의 집중도를 상승시킬 수 있고, 다중 초점 위치에 동시에 에너지를 집중시키며, 그로 인해 신경 조절 처리를 시행하는데 요구되는 전체 시간을 줄일 수 있다.

[0176] 일부 실시예에서, 에너지 전달 시스템은 집속 초음파(예를 들면, HIFU) 제거 카테터와 음향 주파수 발생기를 포함한다. 제거 카테터는 원격 메커니즘을 사용하여 대상의 외부로부터 조종 가능할 수 있다. 제거 카테터의 원위 단부는 간 또는 다른 동맥 내에 배치하는 것을 용이하게 하기 위해 카테터 샤프트의 축에 대하여 편향 또는 회전 자유를 허용하도록 유연할 수 있다. 예를 들면, 단일 소자 또는 다중 소자 변환기일 수 있는 하나 이상의 초음파 트랜스듀서는 동맥의 내막에 대하거나 내막 층으로부터 일정 거리 이격된다. 일부 실시예에서, 제거 카테터는 초음파 에너지의 전달을 용이하게 하기 위해 포커싱(예를 들면, 포물선) 미러 또는 다른 반사체, 가스 충전 또는 액체 충전 벌룬 및/또는 다른 구조적 집속 요소를 포함한다. 하나 이상의 트랜스듀서는 원통형, 직사각형, 타원형, 또는 다른 어떤 형상일 수 있다. 제거 카테터는 온도를 모니터링하고 과열을 방지하고 하나 이상의 초음파 트랜스듀서, 혈관 벽 및/또는 초음파 트랜스듀서를 가로지르는 혈류에 대응되는 다른 데이터를 획득하는 센서와 제어 회로를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 센서는 초음파 에너지의 전달을 제어하기 위한 피드백을 제공한다. 일부 실시예에서, 초음파 에너지의 전달이 섭씨 약 40도 내지 90도 범위(예를 들어, 섭씨 40도 내지 60도, 60도 내지 75도, 65도 내지 80도, 60도 내지 90도, 또는 이들의 중첩된 범위)로 동맥 조직을 가열하도록 초음파 에너지가 제어된다. 일부 실시예에서, 온도는 섭씨 40도보다 작거나 90도보다 클 수 있다.

[0177] 교감 신경을 제거하는데 사용된 주파수는 예상된 감쇄, 둘다 축방향 및 축방향의 면으로 빔의 억제, 치료 깊이, 신경 타입 및/또는 다른 파라미터들을 기반으로 변화될 수 있다. 일부 실시예에서, 사용되는 주파수는 약 20 kHz 내지 약 20 MHz, 약 500 kHz에서부터 약 10 MHz, 약 1 MHz에서 약 5 MHz, 약 2 MHz에서 약 6 MHz, 약 3 MHz에서 8 MHz, 20 kHz 이하, 20 MHz 이상 또는 이들의 중첩된 범위에 있다. 그러나, 다른 주파수도 본 개시사항의 범위를 제한함이 없이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, HIFU 카테터는 또한 이미징 목적을 위해 또는 성공적 제거 또는 탈신경 목적의 확인을 위해 사용될 수 있는 주파수를 전송할 수 있다. 일부 실시예에서, HIFU 카테터는 캐비테이션이 발생하지 않는 파라미터들을 갖는 에너지를 전달한다. 간신경총, 복강신경총 내 교감 신경 섬유 또는 다른 교감 신경 섬유의 제거를 위한 평균 초음파 강도는 (초음파 에너지의 강도 및/또는 다른 파라미터에 따라서) 약  $1 \text{ W/cm}^2$  내지 약  $10 \text{ kW/cm}^2$ , 약  $500 \text{ W/cm}^2$  내지 약  $5 \text{ kW/cm}^2$ , 약  $2 \text{ W/cm}^2$  내지 약  $8 \text{ kW/cm}^2$ , 약  $1 \text{ kW/cm}^2$  내지 약  $10 \text{ kW/cm}^2$ , 약  $25 \text{ W/cm}^2$  내지 약  $200 \text{ W/cm}^2$ , 약  $200 \text{ W/cm}^2$  내지 약  $1 \text{ MW/cm}^2$ ,  $1 \text{ W/cm}^2$  이하,  $10 \text{ kW/cm}^2$  이상, 또는 이들의 중첩된 범위에 있다. 초음파 에너지는 연속적이거나 펄스형일 수 있다. 펄스형 초음파 에너지를 위해 사용된 파워 레벨 또는 에너지 밀도 레벨은 연속적인 초음파 에너지를 위해 사용된 파워 레벨보다 높을 수 있다.

[0178] 각 타겟 제거 위치를 위한 치료 시간은 약 5 초 내지 약 120 초, 약 10 초 내지 약 60 초, 약 20 초 내지 약 80 초, 약 30 초 내지 약 90 초, 10 초 이하, 120 초 이상, 1 분 내지 15 분, 10 분 내지 1시간, 또는 이들의 중첩된 범위에 있다. 여러 실시예에 따르면, 사용된 파라미터는 동맥 벽 또는 주위 조직 또는 기관의 최소 손상을 생성하는 동안 적어도 여러 달 동안 간신경총의 교감 신경의 전도를 무력화, 봉쇄, 중단 또는 다른 방해하도록 선택된다.

[0179] 3. 레이저

[0180] 여러 실시예에서, 레이저는 간신경총의 교감 신경 활성화 또는 간을 자극하는 다른 신경을 조절(예를 들면, 제거)하는데 사용될 수 있다. 레이저가 일반적으로 다른 동맥 내 동맥 신경 제거를 위해 사용되지 않을지라도, 간 동맥의 벽 두께는 실질적으로 다른 동맥 구조의 두께 이하이며, 그로 인해 레이저 에너지 전달을 가능하게 한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 레이저는 간동맥의 내막 표면의 약 2 mm 내에, 내막 표면의 약 1.5 mm 내에, 내막 표면의 약 1 mm 내에, 또는 내막 표면의 약 0.5 mm 내에 위치한 신경을 제거하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 교감 섬유의 발색단 착색(chromophore staining)은 레이저 에너지의 교감 신경 흡수를 선택적으로 개

선하기 위해 수행된다. 일부 실시예에서, 벌룬은 간동맥을 스트레칭시키는데 이용되며, 그로 인해 동맥의 벽을 얇게 하고 내막 표면에서부터 교감 신경 섬유까지의 깊이를 감소시키고, 따라서 레이저 에너지의 전달을 향상시킬 수 있다.

[0181] 광학 또는 광 에너지의 다른 형태 또한 사용될 수 있다. 광원은 LED 광원, 전자발광식(electroluminescent) 광원, 백열등 광원, 형광 광원, 가스 레이저, 화학 레이저, 색소 레이저, 금속 증기 레이저, 고체 상태 레이저, 반도체 레이저, 수직 공진 표면 방출 레이저(vertical cavity surface emitting laser) 또는 다른 광원을 포함할 수 있다. 광학 또는 레이저 에너지의 파장은 약 300 nm 내지 약 2000 nm, 약 500 nm 내지 약 1100 nm, 약 600 nm 내지 약 1000 nm, 약 800 nm 내지 약 1200 nm, 약 1000 nm 내지 약 1600 nm, 또는 이들의 중첩된 범위일 수 있다.

[0182] 4. 외부적 개시(Externally-Initiated)

[0183] 다양한 실시예에 따르면, 에너지 전달은 대상 외부의 소스에서 개시된다 (예를 들면, 체외 활성화). 도 18은 마이크로파 기반 에너지 전달 시스템(1800)의 실시예를 도시한다. 마이크로파 기반 에너지 전달 시스템(1800)은 제거 카테터(1805)와 마이크로파 발생 장치(1820)를 포함한다. 일부 실시예에서, 다른 에너지원 또한 외부로부터 전달될 수 있다.

[0184] 일부 실시예에서, 제거 카테터(1805)는 그것의 원위 단부에 배치된 고전도성 프로브(1810)를 포함한다. 작동에 있어, 제거 카테터(1805)는 표적 혈관에 삽입될 수 있고, 고전도성 프로브(1810)가 제거를 위해 타겟된 위치에 근접하도록 배치된다. 마이크로파 발생 장치(1820)는 대상의 신체 외부에 위치되고, 집속된 마이크로파(1825)가 표적 혈관과 고전도성 프로브(1810)를 향하여 전달되도록 배치된다. 여러 실시예에서, 전달된 집속 마이크로파(1825)가 고전도성 프로브(1810)와 접촉할 때, 그들은 고전도성 프로브(1810) 내에 와상 전류(eddy current)를 유도하며, 그로 인해 고전도성 프로브(1810)를 가열시킨다. 고전도성 프로브의 가열로부터 발생된 열 에너지(1815)는 전도성 열 전달을 통하여 타겟 조직을 가열시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 생성된 열 에너지(1815)는 타겟 조직(예를 들면, 혈관 벽) 내 또는 그에 배치된 신경을 제거하기에 충분하다. 다양한 실시예에서, 고전도성 프로브(1810)는  $10^3$  지멘스/미터보다 더 큰 전도성을 가진다.

[0185] 도 19는 유도 기반 에너지 전달 카테터 시스템(1900)의 실시예를 도시한다. 도시된 실시예에서, 유도 기반 에너지 전달 시스템(1900)은 카테터(1905), 유도 코일(1910), 외부 인덕터 전원 회로(1950), 인덕터(1960), 레지스터(1970), 및 커패시터(1980)를 포함한다. 일 실시예에서, 유도 코일(1910)은 카테터(1905)의 원위 단부에 배치된다. 작동에 있어, 유도 코일(1910)은 외부 인덕터 전원 회로(1950)로부터 에너지를 수신하는 인덕터의 역할을 할 수 있다. 일부 실시예에서, 인덕터(1960)가 충분한 유도 범위 내에서 유도 코일(1910)에 인접하도록 외부 유도 전원 회로(1950)가 배치된다. 일부 실시예에서, 전류는 외부 유도 전원 회로(1950)를 통하여 전달되어, 전류를 유도 코일(1910) 내 흐르게 하고, 주위 조직에 후속 제거 에너지를 전달한다. 일 실시예에서, 유도 코일은 여기에서 기술된 (도 16a와 16b와 관련하여 기술된 개구된 카테터 장치와 같은) 어떤 윈도우 카테터 장치와 함께 사용된다. 예를 들면, 유도 코일은 타겟 조직에 에너지의 선택적인 전달을 허용하도록 형성된 하나 이상의 윈도우를 가지는 카테터 또는 슬리브의 내강 안에 위치될 수 있다.

[0186] 일부 실시예에서, 하나 이상의 합성 색전물(synthetic emboli)은 표적 혈관 내에 삽입되고 (적어도 일시적으로) 그 안에 주입되거나 수용될 수 있다. 합성 색전물은 표적 혈관의 구조에 매칭되는 사이즈를 갖는다. (예를 들면, 타겟 위치와 혈관 직경의 혈관조영을 기반으로). 합성 색전물은 표적 혈관의 측정된 또는 예상되는 크기를 기반으로 선택될 수 있다. 일 실시예에서, 에너지 전달 카테터는 에너지를 전달시키기 위해 표적 혈관 내에 삽입된 하나 이상의 합성 색전물에 결합된다. 일부 실시예에서, 에너지는 도 21과 관련하여 기술된 바와 같이 유도성 결합을 사용하여 피부를 통해 합성 색전물에 전달되며, 그로 인해 에너지 전달 카테터의 필요성을 제거한다. 합성 색전물은 고유전 물질로 구성된 절연 지지 구조에 내장된 유도 코일과 다수의 전극을 포함할 수 있다. 적절한 에너지가 표적 혈관과 관련된 신경을 조절하기 위해 전달된 후, 하나 이상의 색전물이 제거될 수 있다.

[0187] 본 발명의 여러 실시예에서, 에너지 기반 전달 시스템은 타겟 영역을 둘러싸는 영역에 대한 열 손상을 예를 들어, 감소시키는데 사용되는 냉각 시스템을 포함한다. 예를 들면, 냉각은 특정 역치 온도(예를 들면, 섭씨 40에서 50도) 아래로 조직의 온도를 낮추며(또는 유지하며), 그로 인해 세포 괴사를 방지하거나 감소시킨다. 냉각 벌룬 또는 다른 팽창 가능한 냉각 부재는 일부 실시예에서 사용된다. 일 실시예에서, 제거 전극은 벌룬에 배치

되며, 그것은 냉각 유체를 사용하여 팽창된다. 일부 실시예에서, 냉각 유체는 전달 시스템 (예를 들면, 카테터 시스템)을 통하여 순환한다. 일부 실시예에서, 냉각 유체(미리 냉각된 식염수 등)는 치료 영역에서 카테터 장치로부터 전달될 수 있다. 추가적인 실시예에서, 냉각 유체는 충분한 혈류 부재시 내피 벽을 냉각시키기 위하여 카테터 장치 내에서 내부적으로 지속적으로 또는 간헐적으로 순환된다.

[0188] D. 스팀/뜨거운 물 신경조절

[0189] 도 20은 스팀 제거 카테터(2000)의 실시예를 도시한다. 도시된 실시예에서, 스팀 제거 카테터(2000)는 물 채널(2005), 스팀 발생 헤드(2010) 및 스팀 출구(2015)를 포함한다. 작동에 있어, 물은 물 채널(2005)을 통해 들어가고 스팀 발생 헤드(2010)로 들어가도록 유도될 수 있다. 일 실시예에서, 스팀 발생 헤드(2010)는 물을 스팀으로 변환시키며, 이는 스팀 출구(2015)를 통하여 스팀 제거 카테터(2000)로부터 방출된다.

[0190] 일부 실시예에서, 스팀은 타겟 구조(예를 들면, 그와 연관된 간동맥과 신경)를 제거하거나 탈신경하는데 사용된다. 여러 실시예에 따르면, 물은 제거 카테터(2000)를 통해 들어가고 (물을 스팀으로 변환시키는) 스팀 발생 헤드(2010)를 통하여 배출되고 스팀은 제거 대상으로 유도된다. 스팀 제거 카테터(2000)는 카테터 본체의 길이를 따라 하나 이상의 개구(window)를 포함할 수 있다.

[0191] 도 21은 뜨거운 유체 벌룬 제거 카테터(2100)의 실시예를 도시한다. 도시된 실시예에서, 뜨거운 유체 벌룬 제거 카테터(2100)는 팽창식 벌룬(inflatable balloon)(2105)을 포함한다. 일부 실시예에서, 팽창식 벌룬(2105)은 온도 가변 유체(2110)로 채워진다. 여러 실시예에 따르면, 뜨거운 물은 팽창식 벌룬(2105)을 충전하는데 사용된 온도 가변 유체(2110)이다. 팽창식 벌룬 내에 뜨거운 유체에서 발생된 열은 타겟 구조(예를 들면, 그와 연관된 간동맥과 신경)를 제거하거나 탈신경하기에 충분하다. 일부 실시예에서, 팽창식 벌룬(2105)은 제거 위치로 삽입되고 뜨거운 또는 끓인 유체(예를 들면, 물)로 팽창되어, 조직을 제거 또는 탈신경하기에 충분한 팽창식 벌룬(2105)을 둘러싸는 조직을 가열한다. 일부 실시예에서, 벌룬(2105) 내 뜨거운 유체는 화씨 약 180도 내지 약 212도, 화씨 약 140도 내지 약 212도, 화씨 약 160도 내지 212도, 화씨 약 180도 내지 약 212도, 화씨 약 200도 내지 212도, 또는 이들의 중첩된 범위의 온도 내에 있다. 일부 실시예에서, 벌룬 제거 카테터(2100)는 온도 센서를 포함하고 상이한 온도의 유체(예를 들면, 물)는 치료 지시로서 삽입되고 방출될 수 있다. 일부 실시예에서, 팽창식 벌룬(2105)은 폴리우레탄 또는 다른 어떤 열-저항 팽창 물질로 이루어진다.

[0192] E. 화학적 신경조절

[0193] 일부 실시예에서, 약물은 신경조절을 야기하기 위해 단독으로 또는 다른 방식과 조합되어 사용된다. 약물은 무스카린 수용체 작용 물질(muscarinic receptor agonist), 항콜린에스터라제 약물(anticholinesterase agent), 니코틴 수용체 작용 물질과 니코틴 수용체 길항제(nicotine receptor antagonist)를 포함하나 여기에 한정되지는 않는다. 신경전달 합성(synthesis) 또는 저하(degradation) 또는 재흡수(reuptake)에 직접적으로 영향을 미치는 약물이 일부 실시예에서 사용된다.

[0194] 일부 실시예에서, (단독으로 또는 에너지 방식과 조합되는) 약물은 신경조절을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 전달 카테터는 하나 이상의 내부 공간(internal lumen)을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 내부 공간은 전달 카테터의 근위 개구부 및 원위 개구부와 유체적으로 연통된다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 원위 개구부는 전달 카테터의 원위 단부에 위치한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 근위 개구부는 전달 카테터의 근위 단부에 위치한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 근위 개구부는 적어도 하나의 리저버와 유체적으로 연통된다.

[0195] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 리저버는 간신경총 내 교감 신경 섬유를 조절할 수 있는 약물 또는 질병 치료제(therapeutic agent)를 수용하는 약물 리저버이다. 일부 실시예에서, 별도의 약물 리저버는 전달 카테터 시스템과 함께 사용되는 각 약물을 위해 제공된다. 다른 실시예에서, 적어도 하나의 약물 리저버는 다수의 약물 또는 질병 치료제의 조합을 수용할 수 있다. 신경 신호를 조절할 수 있는 임의의 약물이 여기 개시된 실시예에 따라 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 신경독(neurotoxins)(예를 들면, 보툴리눔 독(botulinum toxins))은 간 또는 횡장 또는 그와 연관된 다른 주위 기관 또는 신경에 전달된다. 일부 실시예에서, 신경독(예를 들면, 보툴리눔 독)은 간 또는 횡장 또는 그와 연관된 다른 주위 기관 또는 신경에 전달되지 않는다.

[0196] 일부 실시예에서, 전달 카테터 시스템은 하나 이상의 약물을 하나 이상의 표적 위치에 전달하는 전달 장치를 포



함한다. 예를 들면, 전달 장치는 펌프일 수 있다. 카테터를 통하여 약물을 제공하는 임의의 펌프 밸브 또는 카테터를 통해 약물 전달이 가능한 다른 흐름 조절 부제가 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 펌프는 적어도 하나의 약물 리저버로부터 카테터 전달 시스템의 적어도 하나의 내부 공간을 통해 하나 이상의 표적 위치으로 적어도 하나의 약물을 전달한다.

[0197] 일부 실시예에서, 펌프는 리저버로부터 표적 위치(들)까지 전달되는 약물 투여량을 선택한다. 예를 들면, 펌프는 신경조절을 위한 필요에 따라 전달된 하나 이상의 약물의 전체량을 선택적으로 가변할 수 있다. 일부 실시예에서, 다수의 약물은 표적 위치에 실질적으로 동시에 전달된다. 다른 실시예에서, 다수의 약물은 연속적으로 전달된다. 다른 실시예에서, 다수의 약물은 실질적으로 동시에 전달되고 적어도 하나의 다른 약물은 다수의 약물이 표적 위치(들)에 전달되기 이전 또는 이후에 전달된다. 약물 또는 다른 작용제는 일부 실시예에서 전달 카테터 없이 사용될 수 있다. 여러 실시예에 따르면, 약물은 억제 또는 촉진의 효과를 가질 수 있다.

[0198] 일부 실시예에서, 제거 카테터 시스템은 신경 섬유(예를 들면, 간신경총 내 교감 신경 섬유)를 제거하기 위해 화학 제거를 사용한다. 예를 들면, 제거 카테터는 하나 이상의 내부 공간을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 내부 공간은 근위 개구부 및 원위 개구부와 유체적으로 연통된다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 원위 개구부는 제거 카테터의 원위 단부에 위치한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 근위 개구부는 제거 카테터의 근위 단부에 위치한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 근위 개구부는 적어도 하나의 리저버와 유체적으로 연통된다.

[0199] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 리저버는 신경 섬유(예를 들면, 간신경총 내 교감 신경 섬유)를 방해(예를 들어 제거, 탈감작(desensitizing), 파괴)할 수 있는 하나 이상의 화학 물질을 수용 및/또는 저장한다. 일부 실시예에서, 별도의 리저버는 제거 카테터 시스템과 함께 사용된 각각의 화학 물질을 위해 제공된다. 다른 실시예에서, 적어도 하나의 리저버는 화학 물질의 임의의 조합도 수용할 수 있다. 신경 신호를 방해할 수 있는 임의의 화학 물질도 여기 기술된 실시예에 따라 사용될 수 있다. 예를 들면, 사용된 하나 이상의 화학 물질 또는 건조제는 페놀 또는 알콜, 과네티딘(guanethidine), 황산아연, 나노 입자, 방사선치료를 위한 방사원(radiation source), 신경 흥분제 (예를 들어, 메탐페타민) 및/또는 산소 라디칼(예를 들면, 과산화물)을 포함할 수 있다. 그러나, 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거할 수 있는 어떤 화학 물질도 여기에서 기술된 실시예에 따라 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학 제거는 피부를 통해서, 복내시경적으로(laparoscopically) 또는 혈관 내 접근법을 통해 전달된 유체 전달 니들(needle)을 사용하여 수행된다.

## [0200] F. 냉동조절(Cryomodulation)

[0201] 일부 실시예에서, 본 발명은 냉동요법(cryotherapy) 또는 냉동조절을 포함한다. 일 실시예에서, 제거 카테터 시스템은 신경조절을 위한 냉동 제거(cryoablation) 기술을 이용한다. 일 실시예에서, 냉동 제거는 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거하는데 사용된다. 예를 들면, 제거 카테터는 하나 이상의 내부 공간(lumen)을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 내부 공간은 근위 개구부(opening)와 유체로 연통된다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 근위 개구부는 제거 카테터의 근위 단부에 위치한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 근위 개구부는 적어도 하나의 리저버(예를 들면, 냉동챔버)와 유체적으로 연통된다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 리저버는 액체 질소를 포함하나 이것에 한정되지 않는 하나 이상의 냉각제를 수용한다. 제거 카테터는 냉각제를 제거 카테터의 원위 팁에 전달하기 위한 공급 라인과 소비된 냉각제를 적어도 하나의 리저버로 리턴하기 위한 리턴 라인을 포함할 수 있다. 냉각제는 간신경총 내 교감 신경 섬유를 결빙시키고 제거하도록 충분히 낮은 온도에 도달할 수 있다. 일부 실시예에서, 냉각제는 섭씨 영하 75도 미만, 섭씨 영하 80도 미만, 섭씨 영하 90도 미만, 또는 섭씨 영하 100도 미만의 온도에 도달할 수 있다.

[0202] 일부 실시예에서, 제거 카테터 시스템은 표적 위치에 하나 이상의 내부 공간을 통하여 하나 이상의 냉각제의 전달을 제어하는 전달 장치를 포함한다. 예를 들면, 전달 장치는 펌프일 수 있다. 카테터를 통하여 냉각제를 전달하는 것이 가능한 임의의 펌프, 밸브 또는 다른 흐름 조절 부제가 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 펌프는 카테터 본체의 적어도 하나의 근위 개구부를 통하여, 카테터 본체의 적어도 하나의 내부 공간을 통하여, 그리고 제거 카테터의 원위 단부에(예를 들면, 공급 라인 또는 냉각제 라인을 통해) 적어도 하나의 리저버로부터 적어도 하나의 냉각제를 전달한다.

[0203] 일부 실시예에서, 표적 신경은 이식 가능한 펠티어 냉각 장치를 사용하여 비가역적으로 냉각될 수 있다. 일부 실시예에서, 이식 가능 냉각 장치는 이식 가능한 장치 내에 리저버 내부 압력으로 주입되고 표적 신경의 부근에

서 선택적으로 방출되어 단열적 방식으로 그들을 냉각시키는 이너트 가스로 재충전되도록 구성되어, 이에 따라 신경 전도를 늦추거나 (일시적으로 또는 영구적으로) 종결시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 염화암모늄의 국소적 주입 또는 투입은 신경 전도를 변경하거나 저지하기에 충분한 냉각 반응을 유도하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 제거 전극 또는 금속으로 싸인 원통형 팁을 포함할 수 있는 제거 카테터의 원위 단부에 대한 냉각제의 전달은 간신경총 내 교감 신경 섬유에 탈신경을 초래한다. 예를 들면, 제거 카테터가 고요간동맥 또는 종간동맥 내 또는 근처에 배치될 때, 냉각제의 온도는 주위 온도가 충분히 감소되도록 하여 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거하게 할 수 있다. 일부 실시예에서, 냉동 절제는 냉각 카테터를 사용하여 수행된다. 냉동 절제는 하나 이상의 프로브를 단독으로 또는 냉각 카테터와 함께 사용하여 대체적으로 수행될 수 있다.

[0204] 각 타겟 절제 위치를 위한 치료 시간은 약 5 초에서 약 100초, 약 5 분에서 약 30 분, 약 10 분에서 20 분, 약 5분에서 약 15분, 약 10분에서 약 30분, 5초 미만, 30분 초과, 또는 이들의 중첩된 범위가 될 수 있다. 여러 실시예에 따르면, 사용된 파라미터들은 예를 들어 간신경총의 교감 신경 전도를 무력화, 봉쇄, 중단 또는 그렇지 않으면 방해하기 위해 선택된다. 신경 전도의 효과는 영구적이거나 일시적일 수 있다. 1, 2, 3 또는 더 많은 냉각 사이클이 사용될 수 있다.

[0205] 일부 실시예에서, 약물 전달, 화학적 제거 및/또는 냉동 절제의 임의의 조합도 신경조절을 위해 사용되고, 에너지 방식과 함께 사용될 수 있다. 여러 실시예에서, 냉각 시스템은 예를 들어 신경 섬유에 인접한 조직을 보호하기 위한 에너지 전달과 함께 제공된다.

[0206] III. 이미지 유도, 매핑 및 선택적 위치 설정

[0207] 이미지 유도 기술은 여기 기술된 여러 실시예들에 따라 사용될 수 있다. 예를 들면, 시각화 요소(예를 들면, 광 섬유 스코프(fiber optic scope))는 신경조절 카테터의 전달 및 정렬을 원조하기 위하여 카테터 기반 에너지 또는 유체 전달 시스템과 결합하여 제공될 수 있다. 다른 실시예에서, 형광투시, 초음파, 도플러 또는 다른 영상화는 신경조절 카테터의 전달 및 정렬을 돕는데 사용된다. 일부 실시예에서, 방사선 불투과성 마커는 신경조절 카테터의 원위 단부에 또는 신경조절 카테터의 길이를 따라 하나 이상의 위치에 위치한다. 예를 들면, 전극을 갖는 카테터를 위해, 적어도 하나의 전극은 방사선 불투과성 재료를 포함할 수 있다. 대조 작용제(contrast agent) 또는 분자 이미징 작용제(molecular imaging agent)를 갖거나 갖지 않는, 컴퓨터 단층 촬영(CT), 형광, 방사선, 서모그래피(thermography), 도플러, 광간섭 단층 촬영(OCT), 혈관내 초음파(IVUS) 및/또는 자기 공명(MR) 영상 시스템은 또한 신경조절 카테터 시스템의 이미지 유도를 제공하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 신경조절 카테터는 이미징, 시각화, 광 전달, 흡인(aspiration) 또는 기타 장치의 삽입을 위한 하나 이상의 내부 공간(lumen)을 포함한다.

[0208] 일부 실시예에 따르면, 영상 또는 시각화 기술과 시스템은 목적하는 신경 섬유의 방해(예를 들면, 제거, 파괴, 분리, 탈신경)의 확인을 제공하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 신경조절 카테터는 목적이 되는 신경 섬유의 정보 교환의 방해(예를 들면, 제거, 파괴, 분리, 탈신경)의 확인을 제공하는데 사용되는 하나 이상의 센서(예를 들면, 센서 전극)를 포함한다.

[0209] 일부 실시예에서, 교감 및 부교감 신경은 조절 이전에 매핑된다. 일부 실시예에서, 센서 카테터는 타겟 조절 영역 근처의 혈관 내강에 삽입된다. 센서 카테터는 카테터 본체의 길이를 따라 분배된 하나의 센서 부재 또는 다수의 센서를 포함할 수 있다. 센서 카테터가 배치된 후, 교감 신경 또는 부교감 신경은 자극될 수 있다. 일부 실시예에서, 센서 카테터는 전기적 활량(electrical activity)을 탐지하기 위해 구성된다. 일부 실시예에서, 교감 신경이 인위적으로 자극되고 부교감 신경이 활동이 없는 상태로(static) 남겨질 때, 센서 카테터는 상승된 전기적 활량을 탐지하고 센서 카테터로부터 획득된 데이터는 교감 신경의 기하학적 구조를 매핑하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 부교감 신경이 인위적으로 자극되고 교감 신경이 활동이 없는 상태로 남겨질 때, 센서 카테터는 상승된 전기적 활량을 탐지하고 센서 카테터로부터 획득된 데이터는 부교감 신경의 기하학적 구조를 매핑하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 선택적으로 다른 것들을 제거하고 방해하는 동안 선택 신경을 생존 가능하게 남기면서, 신경 자극과 센서 카테터를 사용하여 신경의 기하학적 구조를 매핑하는 것은 조절을 위한 타겟 영역의 개선된 또는 보다 알려진 선택을 용이하게 한다. 일 실시예의 예로서, 선택적으로 교감 신경을 제거하기 위해, 이미 삽입된 센서 카테터가 상승된 전기적 활성의 영역을 탐지하고 매핑하는 동안 교감 신경은 인위적으로 자극될 수 있다. 교감 신경을 방해하기 위해, 단지 상승된 전기적 활성을 나타내는 영역은 제거가 필요할 수 있다.

- [0210] 일 실시예에서, 교감 신경 섬유를 타겟팅하는 방법은 전기 생리학 매핑 툴의 사용을 포함한다. (예를 들면, 노르아드레날린 또는 전기적인 자극을 투여함에 의해) 교감 활동도를 증가시키도록 의도된 중심 또는 주변 신경 신호를 적용하는 동안, 감지 카테터는 타겟 혈관(예를 들면, 간동맥)의 기하학적 구조와 상승된 전기적 활성의 하이라이트 영역을 매핑하는데 사용될 수 있다. 상승된 전기적 활성의 영역이 교감 신경 섬유에 의해 대부분 자극되기 쉬운 것처럼, 제거 카테터는 상승된 전기적 활성의 매핑된 영역을 제거하기 위해 도입되고 활성화될 수 있다. 일부 실시예에서, 신경 손상 모니터링(NIM) 방법과 장치는 혈관 주위에 위치한 교감 신경에 대한 장치 인접성에 관한 피드백을 제공하는데 사용된다. 일 실시예에서, NIM 전극은 교감 신경절에 복내시경적으로(laparoscopically) 또는 흉내시경적으로(thoroscopically) 연결된다.
- [0211] 일부 실시예에서, 선택적으로 교감 신경을 타겟팅하기 위해, 국소 전도성은 간동맥의 주위를 따라 모니터링될 수 있다. 최대 임피던스에 대응되는 위치는, 그들이 담관과 간문맥으로부터 멀리 떨어져 있는 것처럼, 교감 신경 섬유의 위치에 해당될 수 있으며, 그것은 간동맥에 뒤이어 진행되고, 문맥삼분기(portal triad)를 둘러싸는 다른 조직과 비교하여 고전도성을 갖는다. 일부 방법에서, 선택적으로 교감 신경을 방해하기 위해, 상승된 임피던스를 갖는 위치가 선택적으로 조절된다(예를 들면, 제거된다). 일부 실시예들에서, 하나 이상의 복귀 전극은 교감 신경 조직에서 관찰된 임피던스 효과를 개선하기 위해 간문맥 및/또는 담관에 위치된다. 일부 실시예에서, 복귀 전극은 큰 정맥으로 관류되고 감소된 지방 및/또는 비혈관 조직(목 또는 팔목 등)을 갖는 피부의 영역에 위치된다. 간문맥과 다른 정맥 사이의 저항은 다른 조직과 관련한 혈액의 상승된 전기 전도성 때문에 매우 낮을 수 있다. 그러므로, 간동맥과 간문맥 상의 다양한 위치 간 저항의 비교적 작은 변화가 전체적인 저항에 상대적으로 큰 충격을 나타낼 수 있기 때문에 임피던스 효과는 개선될 수 있다.
- [0212] 일부 실시예에서, 교감 신경은 위치적으로 타겟팅된다. 부교감 신경 섬유가 고유간동맥의 원위 범위를 향하여 연결되는 경향이 있는 반면에 교감 신경 섬유는 고유간동맥의 주요 길이를 따라 연장되는 경향이 있음이 일부 대상들에서 관찰될 수 있다. 일부 실시예에서, 교감 신경은 그것의 근위 범위(예를 들면, 복강 동맥의 제 1 가지와 총간동맥의 제1 가지 사이의 일반적으로 중간, 또는 고유간동맥 가지를 넘어 약 1센티미터, 약 2센티미터, 약 3센티미터, 약 4센티미터 또는 5센티미터)를 향하여 고유간동맥을 제거함에 의해 타겟팅된다. 위치적 타겟팅은 그것이 담관과 간문맥과 같은 중요 구조에 대한 손상을 피할 수 있기 때문에 유리할 수 있으며, 그것은 간을 향하여 말단으로 진행되는 것처럼 일반적으로 간동맥에 접근한다.
- [0213] 일부 실시예에서, 신경조절 위치는 혈관 구조의 알려진 분기 구조에 대한 관계에 의해 (예를 들면, 가지가 주어진 이후에 직접적으로) 선택된다. 일부 실시예에서, 신경조절 위치는 측정에 의해 선택된다(예를 들면, 타겟 혈관으로 일정 센티미터의 삽입). 관련 있는 신경 및 혈관 구조가 인간에 있어 크게 가변적이기 때문에, 간동맥을 따르는 거리를 기반으로 하기보다, 분기 구조와 관련한 위치를 기반으로 신경조절 위치를 선택하는 것이 일부 사례에서 더 효과적일 수 있다. 일부 대상에 있어, 신경 섬유 밀도는 분기 위치에서 질적으로 증가된다.
- [0214] 일부 실시예에서, 교감 신경 섬유를 타겟팅하는 방법은 혈관조영술을 사용하여 복강 동맥의 원위인 동맥 구조의 기하학적 구조를 평가하는 것을 포함한다. 일 실시예에서, 본 방법은 기하학적 구조를 많은 공통 변이로 특징지우고, 그리고 나서 주어진 동맥 변이를 위한 부교감 신경 섬유의 예상되는 경로를 기반으로 신경조절(예를 들면, 제거) 위치를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 동맥 길이 측정이 대상마다 변화될 수 있기 때문에, 교감 신경 섬유를 타겟팅하는 방법은 동맥 길이 측정으로부터 독립하여 수행된다. 본 방법은 예를 들어 위십이지장 및 고유간동맥 내에서 총간동맥의 분기점과 인접한 영역을 탈신경하거나 제거하는 것이 바람직할 때 사용될 수 있다.
- [0215] 직접적인 관측에 의한 신경 식별이 이루어지지 않는 경우, 신경은 그들의 생리학적 기능을 기반으로 식별될 수 있다. 일부 실시예에서, 매핑과 후속 조절은 포도당과 노르에피네프린(NE) 레벨을 사용하여 수행된다. 일부 실시예에서, 포도당과 NE 레벨은 단시정수(fast time constant)로 응답한다. 따라서, 임상상의 타겟 동맥 또는 다른 혈관에서 (예를 들면, 상이한 방향들 또는 원주형 클럭 위치(circumferential clock position) 또는 길이 방향 위치의) 특정 영역을 자극하고, 생리학적 반응을 모니터링하고, 그 뒤, 단지 바람직하지 않은 생리학적 반응을 나타내는 위치에서 조절(예를 들어 제거)할 수 있다. 교감 신경은 간동맥의 전방 부분을 향해 이동하는 경향이 있는 반면에, 부교감 신경은 간동맥의 후방 부분을 향해 이동하는 경향이 있다. 따라서 전방뿐만 아니라 (상술한 포도당과 NE 레벨 측정을 사용하여) 자극(예를 들면, 교감 신경 자극에 기인한 포도당 레벨의 증가)에 대한 강한 생리학적 반응을 입증하는 전방 영역 내 특정 위치도 선택할 수 있다. 일부 실시예들에 있어, 0.1 s-on, 4.9 s-off, 14 Hz, 0.3 ms, 4 mA 펄스 RF 에너지를 갖는 자극은 교감 활성화제이고 2 s-ON, 3 s-off, 40 Hz, 0.3 ms, 4 mA 펄스 RF 에너지를 갖는 자극은 부교감 활성화제이다. 그러나, RF 에너지 또는 다른 에너지 유형의

다른 파라미터들이 사용될 수 있다.

- [0216] 일부 실시예에서, 전기적 및/또는 위치적 선택성을 사용하여, 임상의는 자극 펄스 또는 신호를 적용하고 생리학적 응답을 모니터링할 수 있다. 치료의 효력을 나타낼 수 있는 일부 생리학적 응답들은 다음을 포함하지만 여기에 한정되지는 않는다: 혈당치, 혈액 및/또는 조직 NE 레벨, 혈관 근육 톤(vascular muscle tone), 혈액 인슐린 레벨, 혈액 글루카곤 레벨, 혈액 C 펩티드 레벨, 혈압(심장수축, 심장 확장, 평균), 및 심장 박동수. 일부 경우에 있어, 혈액 포도당과 조직 NE 레벨은 가장 정확하고 즉시 측정된 파라미터들일 수 있다. 생리학적 응답은 동맥 또는 정맥 혈액 채혈, 신경 전도 연구, 경구 또는 직장 온도 읽기, 또는 경피적 또는 외과적 생체검사에 의해 모니터링되거나 평가될 수 있다. 일부 실시예에서, 목정맥 경유 간 생체검사는 조직 NE 레벨의 결과적 감소를 측정하기 위해 각각 점진적 제거 후에 수행되고 치료는 측정 레벨을 기반으로 적정하거나 조절될 수 있다. 예를 들어, 간 내 조직 NE 레벨을 측정하기 위해, 생체검사 카테터는 TIPS 접근법 또는 다른 경정맥 접근에 의해 삽입되어 간실질의 샘플을 획득할 수 있다. 일부 실시예에서, 정맥이 간실질에 둘러싸임으로써, 간문맥의 정맥벽은 생체검사 수행을 위해 안전하게 침입될 수 있고, 그로 인해 혈액 손실을 방지할 수 있다.
- [0217] 일부 실시예에서, 제거는 형광투시 이미징을 사용하여 보여질 때 적절한 위치를 나타내는 것이 가능한 방사선 불투과성 표시기와 함께 제거 카테터를 사용하여 수행된다. 형광투시 이미징의 2차원적 특성에 기인하여, 장치 위치는 타겟 혈관 구조의 직사각형 단면도를 제공하면서, 단지 단일 평면에 따라 결정될 수 있다. 형광투시 이미징 시스템을 배치하지 않고 혈관 외주를 따라 장치 위치를 결정하는 것의 어려움을 극복하기 위하여, 형광투시 이미징을 사용하여 가시화할 수 있는 회전 위치 표시기는 혈관 구조와 관련한 제거 부품(예를 들면, 전극)의 원주상 위치를 나타내기 위하여 혈관 내 제거 장치에 유용하게 포함될 수 있다.
- [0218] 일 실시예에서, 제거 전극을 갖는 제거 카테터는 제거 카테터의 종축을 따라 배치된 세 방사선 불투과성 표시기를 포함한다. 일 실시예에서, 제1 방사선 불투과성 표시기는 장치 축 상의 전극에 실질적으로 인접하게 배치된다; 제2 방사선 불투과성 표시기는 장치 축 상의 전극에 인접하여 배치된다; 그리고 제3 방사선 불투과성 표시기는 장치 축에서 이격되어 배치된다. 일 실시예에서, 제3 방사선 불투과성 표시기는 제1 및 제2 방사선 불투과성 표시기 사이에 배치된다. 3개의 방사선 불투과성 표시기를 갖는 실시예에서, 제거 전극은 카테터의 중심축으로부터 굴절을 통해 혈관 벽과 접촉하도록 구성된다. 일 실시예에서, 제1 및 제2 방사선 불투과성 표시기의 정렬은 제거 전극이 이미징 평면(예를 들어, 이전 또는 이후에 관상의(coronal) 이미징 평면을 가정함)으로부터 이격된 위치에, 직접적으로 수직하게 위치되는 것을 의미한다. 일 실시예에서, 제3 방사선 불투과성 표시기의 위치는 전-후방 방향을 나타낸다. 예를 들면, 제1과 제2 방사선 불투과성 표시기 사이에 형성된 라인 위에서, 라인에서, 또는 라인 아래에서 제3 방사선 불투과성 표시기의 위치는 사용자가 제거 카테터의 위치를 추론하게 하도록 필요한 남아있는 정보를 제공할 수 있다.
- [0219] IV. 대체 카테터 전달 방법
- [0220] 동맥을 통하여 혈관 내로 전달되는 것에 부가하여, 여기 설명된 신경조절 시스템(예를 들면, 제거 카테터 시스템)은 정맥 계통을 통하여 혈관 내로 전달될 수 있다. 예를 들면, 제거 카테터 시스템은 간문맥을 통하여 전달될 수 있다. 다른 실시예에서, 제거 카테터 시스템은 하대 정맥을 통하여 혈관 내로 전달된다. 다른 어떤 혈관 내 전달 방법 또는 접근법은 예를 들면, 간신경총 내 교감 신경 섬유를 조절을 위한, 신경조절 시스템을 전달시키는데 사용될 수 있다.
- [0221] 일부 실시예에서, 신경조절 시스템(예를 들면, 카테터 시스템)은 신경 섬유를 조절하기 위해 경혈관적으로(transluminally) 전달된다. 예를 들면, 카테터 시스템은 위를 통하여 경혈관적으로 전달될 수 있다. 다른 실시예에서, 카테터 시스템은 내시경 역행 담도췌관 조영술(ERCP)을 통해, 십이지장을 통하여 경혈관적으로 또는 담도계를 통하여 경혈관적으로 전달된다. 다른 어떤 경혈관적 또는 복강경적(laparoscopic) 전달 방법은 여기에서 기술된 실시예에 따라 카테터 시스템을 전달시키는데 사용될 수 있다.
- [0222] 일부 실시예에서, 카테터 시스템은 간신경총 내 교감 신경 섬유를 제거하기 위해 담도계에 피부를 통해서 전달된다. 다른 어떤 최소 침습성 전달 방법은 바람직 및/또는 요구되는 바와 같이, 간신경총 내 교감 신경 섬유의 조절 또는 방해를 위한 신경조절 시스템을 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0223] 일부 실시예에서, 개방 수술 처치는 간신경총 내 교감 신경 섬유를 조절하는데 사용된다. 임의의 개방 수술 처치는 간신경총에 접근하는데 사용될 수 있다. 개방 수술 처치와 관련하여, 신경조절을 위해 여기에서 기술된 어떠한 방식도 사용될 수 있다. 예를 들면, RF 제거, 초음파 제거, HIFU 제거, 약물 전달을 통한 제거, 화학적 제



거, 냉동 절제, 이온화 에너지 전달(X선, 양성자 빔, 감마선, 전자 빔 및 알파선 등) 또는 이들의 어떠한 조합도 개방 수술 처치와 함께 사용될 수 있다. 일 실시예에서, (예를 들면, 간신경총 내 또는 주위의) 신경 섬유는 예를 들면, 간신경총 내, 교감 신호를 방해하기 위한 개방 수술 처치와 함께 외과적으로 절단된다.

[0224] 일부 실시예에서, 비침습 처치 또는 접근법은 간신경총 및/또는 다른 신경 섬유에서 교감 신경 섬유를 제거하는데 사용된다. 일부 실시예에서, 초음파 에너지, HIFU 에너지, 전기 에너지, 자기 에너지, 광/방사 에너지 또는 신경 섬유의 비침습적인 제거에 영향을 미칠 수 있는 다른 어떤 양식을 포함하나 이에 제한되지 않는 여기에 기술된 어떠한 방식도 간신경총 및/또는 다른 신경 섬유 내 교감 신경 섬유를 제거하기 위해 비침습적인(예를 들어, 경피적인) 처치와 함께 사용된다.

## [0225] V. 자극(STIMULATION)

[0226] 일부 실시예들에 따르면, 신경조절은 신경의 자극 및/또는 신경전달의 증가에 의해 수행된다. 일 실시예에서, 자극은 신경 봉쇄(nerve blocking)를 초래할 수 있다. 다른 실시예에서, 자극은 신경 활동(예를 들어 신호의 전달)를 증가시킨다.

[0227] 일부 실시예들에 따르면, 신경 섬유의 치료적 조절은 자율(예를 들어 교감 또는 부교감) 신경 섬유의 신경 자극에 의해 실행된다. 신경 자극은 상술한 장치 또는 시스템(예를 들어 제거 카테터 또는 전달 카테터 시스템)에 의해 그리고 상술한 접근법(예를 들어, 혈관 내적, 복강경 수술, 경피적, 비침습적, 개방 수술)을 이용하여 제공될 수 있다. 일부 실시예들에서, 신경 자극은 일시적 카테터 또는 프로브를 사용하여 제공된다. 다른 실시예들에서, 신경 자극은 이식 가능한 장치를 사용하여 제공된다. 예를 들어, 전기 신경 자극기는 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 자극하기 위해 이식될 수 있으며, 그것은 교감 신경의 영향을 방해함으로써 유용하게 혈당치의 감소를 가져올 수 있다.

[0228] 일부 실시예들에서, 이식 가능한 신경 자극기는 이식 가능한 펄스 발생기를 포함한다. 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 내부 전원(power source)을 포함한다. 예를 들면, 내부 전원은 하나 이상의 배터리를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 내부 전원은 (예를 들어, 배터리 교체를 위한 용이한 접근을 위해) 이식 가능한 펄스 발생기로부터 분리된 피하에 위치된다. 다른 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 외부 전원을 포함한다. 예를 들면, 이식 가능한 펄스 발생기는 무선주파수 링크를 통해 전력이 공급될 수 있다. 다른 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 직접적 전기 링크를 통해 전력이 공급된다. 다른 어떤 내부 또는 외부 전원이 여기 설명된 실시예들에 따른 이식 가능한 펄스 발생기에 전력을 공급하는데 사용될 수 있다.

[0229] 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 하나 이상의 와이어 또는 리드에 전기적으로 연결된다. 하나 이상의 와이어 또는 리드는 하나 이상의 전극에 전기적으로 연결될 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 전극은 바이폴라이다. 다른 실시예들에서, 하나 이상의 전극은 모노폴라이다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 바이폴라 전극 쌍과 적어도 하나의 모노폴라 전극이 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 전극은 신경 커프(cuff) 전극이다. 다른 실시예들에서, 하나 이상의 전극은 전도성 앵커이다.

[0230] 일부 실시예들에서, 하나 이상의 전극은 간을 자극하는 부교감 신경 섬유 상에 또는 근접하게 위치된다. 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 전기적 신호를 하나 이상의 전극에 전달한다. 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 자극하기 위해 충분한 전기장을 생성하는 하나 이상의 전극에 전기적 신호를 전달한다. 예를 들어, 생성된 전기장은 활동 전위를 생성하기 위해 그 신경 섬유의 막 전위를 변경함으로써 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 자극할 수 있다.

[0231] 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 전극에 전달된 전기적 신호를 가변함으로써 간을 자극하는 부교감 신경 섬유의 증가된 수를 보충한다. 예를 들면, 이식 가능한 펄스 발생기는 가변 기간의 펄스를 전달할 수 있다. 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 펄스의 진폭을 가변한다. 다른 실시예에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 다수의 펄스를 전달한다. 예를 들면, 이식 가능한 펄스 발생기는 일련의 펄스를 전달할 수 있다. 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 펄스의 주파수를 가변한다. 다른 실시예들에서, 이식 가능한 펄스 발생기는 지속 기간(duration), 진폭, 주파수 및 펄스의 전체수를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 펄스의 하나 이상의 파라미터를 가변한다.

[0232] 일부 실시예들에서, 이식 가능한 신경 자극기는 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 화학적으로 자극한다. 예를 들면, 화학적 신경 자극기는 이식 가능한 펌프일 수 있다. 일부 실시예들에서, 이식 가능한 펌프는 이식된 리저버(reservoir)로부터 화학 물질을 전달한다. 예를 들면, 이식 가능한 펌프는 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를

자극하기 위해 화학 물질 또는 약물 또는 질병 치료제를 전달할 수 있다.

- [0233] 일부 실시예들에서, 이식 가능한 신경 자극기는 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 자극하기 위해 전기적인 자극, 화학적 자극 또는 다른 임의의 방법의 조합을 사용한다.

[0234] 일부 실시예들에서, 비침습적인 신경 자극은 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 자극하는데 사용된다. 예를 들면, 경피성 전기적 자극은 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 자극하는데 사용될 수 있다. 다른 실시예에서, 비침습적인 신경 자극의 어떠한 방법도 간을 자극하는 부교감 신경 섬유를 자극하는데 사용된다.

[0235] 여기 개시된 실시예에 따르면, 간을 자극하는 것들과는 다른 부교감 신경 섬유는 신진대사 조건과 관련된 당뇨병 및/또는 다른 상태, 질병, 장애 또는 증상을 처리하기 위해 자극된다. 예를 들면, 췌장을 자극하는 부교감 신경 섬유, 부신을 자극하는 부교감 신경 섬유, 소장을 자극하는 부교감 신경 섬유, 위를 자극하는 부교감 신경 섬유, 신장(예를 들면, 신신경총), 그들의 부교감 신경 섬유의 어떠한 조합도 여기 개시된 실시예들에 따라 자극될 수 있다. 어떠한 자율 신경 섬유도 여기 기술된 어떤 상태, 질병, 장애 또는 증상(예를 들면, 당뇨병 또는 당뇨병 관련 상태)을 치료하기 위해 여기 기술된 장치, 시스템 및 방법을 사용하여 치료적으로 조절될 수 있다. 일부 실시예에서, 간 또는 다른 주위 기관의 내장 지방 조직이 자극된다. 일부 실시예에서, 간 내 자극 또는 간 표면에 대한 자극이 제공된다. 일부 실시예에서, 자극(예를 들면, 전기적인 자극)은 간의 표면 또는 내부에(예를 들면, 간실질에) 제공되지 않고, 미주신경에 제공되지 않고, 간문맥에 제공되지 않고, 및/또는 담관에 제공되지 않는다.

[0236] 자극은 혈관 내적으로 또는 혈관 외적으로 수행될 수 있다. 일 실시예에서, 자극 리드(stimulation lead)는 부교감 신경에 인접한 간동맥 트리(hepatic arterial tree) 내에서 혈관 내로 위치된다. 부교감 신경의 주요 간 가지(hepatic branch)는 좌우 간동맥 가지와 하부 분할을 따르는 고유간동맥 또는 다중 간 가지에 근접하여 위치를 타겟팅함으로써 자극될 수 있다. 일 실시예에서, 미주신경 가지가 간식도(hepatoesophageal) 동맥을 따라 이동하는 것처럼, 자극 리드는 간식도 동맥의 부분 내에 배치되고, 간식도 동맥을 둘러싸는 부교감 신경을 자극하기 위해 활성화된다.

[0237] 일 실시예에서, 자극 리드는 간문맥에 위치되고, 간문맥을 둘러싸는 신경 섬유를 자극하기 위해 활성화되며, 그것은 구심 부교감(afferent parasympathetic) 특성을 가질 수 있다. 일 실시예에서, 자극 리드는 중심 정맥 접근법으로부터(예를 들면, TIPS 유사형 처리를 통해) 간실질을 가로질러 배치되거나 간동맥을 통하여 그리고 나서 간문맥 내부로 동맥 접근에 의해 배치된다. 일 실시예에서, 간문맥은 경피 접근을 통하여 혈관 밖으로 접근된다. 자극 리드는 간문맥 내에 종방향으로 위치하거나 커프와 같이 간문맥 둘레를 감쌀 수 있다. 간문맥의 혈관 외적 자극은 외부 혈관 벽에 또는 내에 고착된 부교감 신경 섬유에 직접적으로 자극 리드를 위치시킴으로써 수행될 수 있다. 다양한 실시예에서, 간문맥의 벽을 통한 TIPS 유사형 접근법을 사용하여, 동맥의 벽을 가로지르거나 담도계에 접근함으로써, 자극 리드는 형광투시법 유도 하에 피부를 통하여 위치된다.

[0238] 일부 실시예들에서, 자극 리드는 쉬고 있는 간장 포도당 생산과 포도당 흡수에 영향을 미치기 위해 지속적으로 또는 만성적으로 자극된다. 다양한 실시예에서, 대상의 포도당 편위(excursion) 프로파일에 의존하여, 대상이 단식(fasting) 또는 공급된 상태에 있을 때 자극은 수행된다. 일부 실시예에서, 자극은 상이한 시간에 자동적으로 일어나도록 프로그래밍될 수 있다 (예를 들면, 정기적으로 또는 피드백을 기반으로). 예를 들면, 센서 리드는 검출 하에 식품 섭취와 트리거 자극(trigger stimulation)을 탐지하기 위해 위 또는 다른 위치에 위치될 수 있다. 일부 실시예에서, 자극은 대상에 의해 또는 원격으로 네트워크 상에서 임상의에 의해 제어되거나 프로그래밍된다.

[0239] 일부 실시예에서, 0.1 s-on, 4.9 s-off, 14 Hz, 0.3 ms, 4 mA 펄스 무선주파수 에너지가 교감 신경 자극을 위해 사용되고, 2 s-on, 3 s-off, 40 Hz, 0.3 ms, 4 mA 펄스 무선주파수 에너지를 가진 자극은 부교감 신경 활성화를 위해 사용된다. 그러나, RF 에너지 또는 다른 에너지 타입의 다른 파라미터도 사용될 수 있다.

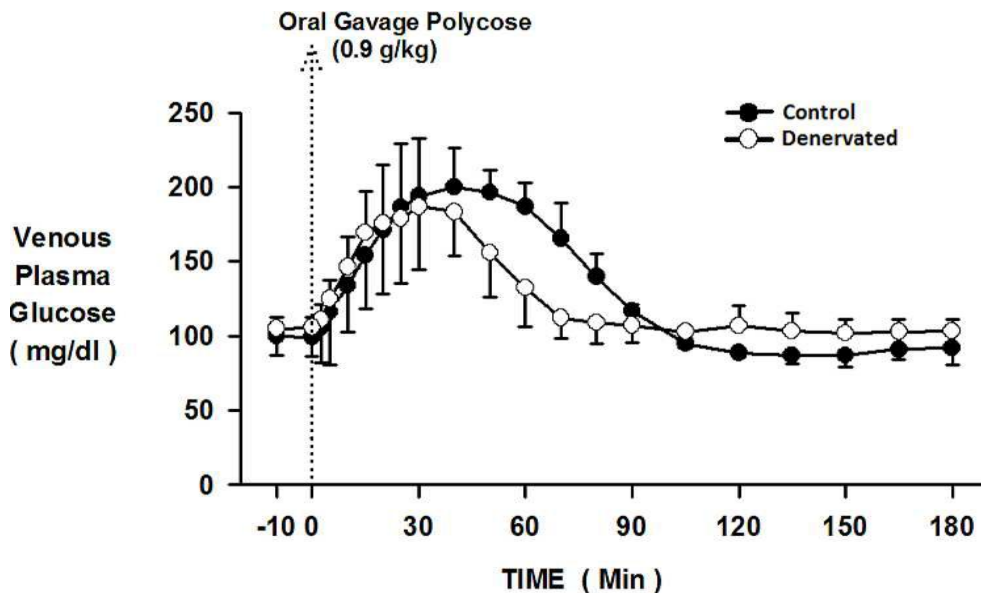
[0240] 부교감 자극은 간 포도당 생산과 섭취에 변화를 초래하는 간에 대한 원심 효과(efferent effect)에 부가하여, 또한 미주 신경을 따라 구심 효과(afferent effect)를 야기할 수 있다. 구심 효과는 다음 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않는 대사 상태 내 다른 원심 신경 매개 변화(efferent neurally mediated change)를 초래할 수 있다: 췌장 내 베타 세포 기능의 향상, 근육 포도당 흡수 증가, 위 또는 십이지장 운동성의 변화, 분비물 또는 중요한 위 및 십이지장 호르몬의 변화(예를 들어, 포만의 신호를 보내기 위한 위 내 그렐린(ghrelin)의 증가, 인슐린 감도를 증가시키기 위한 십이지장으로부터의 글루카곤 유사 펩티드-1 (GLP-1)의 증가).

[0241] VI. 예시

[0242] 아래 제공되는 예시들은 본 발명의 제한 없는 실시예들로 의도된다.

[0243] A. 예시 1

[0244] 3마리 개들은 4주 동안 고지방, 고과당 식단에 놓여지며, 이에 따라 이 개들은 인슐린 저항성을 갖게 된다. 제어로서, 0.9 g/kg 경구 섭식(oral gavage) 폴리코스(polycose) 투여는 포도당 레벨을 추적하기 위해 고지방, 고과당 식단의 시작 이후 4주 시점에 이루어졌고, 다양한 시간 간격으로 글루코스 경구부하시험(oral glucose tolerance test)이 수행되었다. 그리고 나서 3마리 개들의 중간동맥은 외과적으로 탈신경되었다. 또 다른 0.9 g/kg 경구 섭식 폴리코스 투여는 간 탈신경에 이어서 약 2 내지 3 주 후에 이루어졌다. 글루코스 경구부하시험은 폴리코스의 투여 이후에 다양한 시간 간격으로 수행된다. 아래 테이블 1은 2가지 글루코스 경구부하시험(OGTTs)에 의해 보고된 3마리 개들에 대한 시간에 대한 평균 정맥 혈장 포도당의 그래프를 나타낸다. 흑색원에 의해 표현된 데이터 포인트를 가진 커브는 고지방, 고과당 식단의 4 주간 후, 간 탈신경 이전에 3마리 개들의 OGTT 시험으로부터 포도당 측정의 평균을 나타낸다. 경구 섭식 폴리코스 투여는 표 1에 도시된 영 시점에 이루어졌다. 흰색원으로 표현된 데이터 포인트를 가진 커브는 간 탈신경 후 2내지 3주간 뒤에 동일한 3마리 개들의 OGTT 시험으로부터 포도당 측정의 평균을 나타낸다. 표 1에 나타난 바와 같이, 간 탈신경 후 포도당 수치가 보다 낮은 농도에서 정점을 이루었고, 간 탈신경 이전의 포도당 수치 보다 빠르게 떨어졌다. 여러 실시예들에 따르면, 연구의 결과는 혈당치를 제어하기 위한 간 탈신경의 효력에 대한 강한 증거를 제공한다.

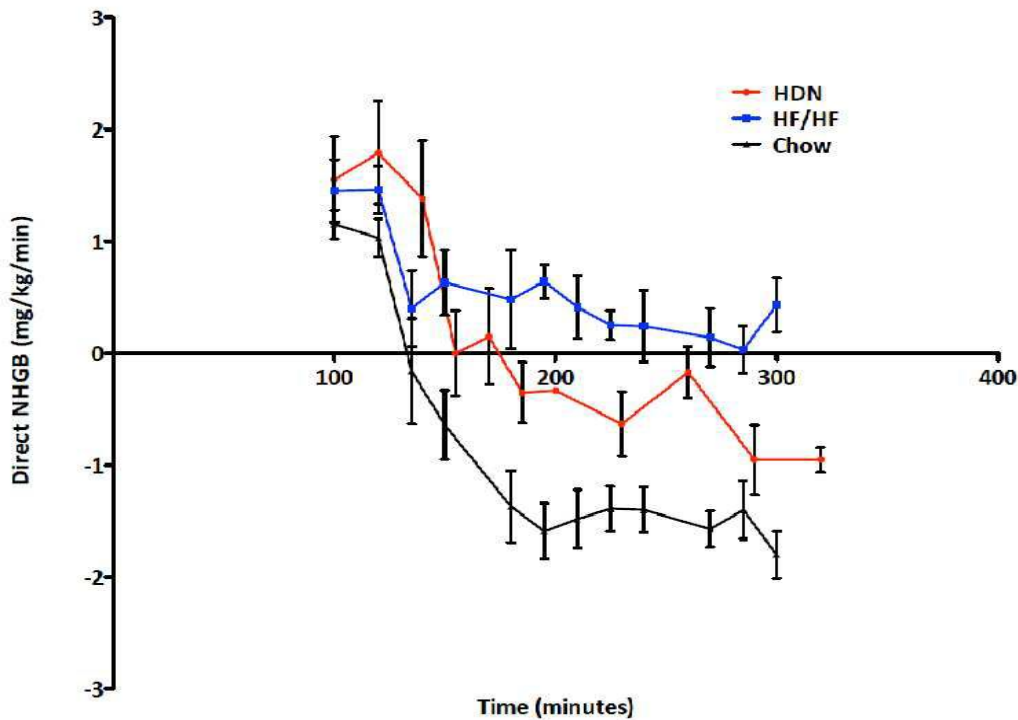


[0245]

[0246] 테이블 1

[0247] B. 예시 2

[0248] 테이블 2는 과혈당-과인슐린 클램프 연구 중 획득되는 것으로 균형화된 간장 순포도당을 도시한다. 원표시(HD N)로 나타낸 데이터는 탈신경 후 4주 뒤에 예시 1과 동일한 3마리 개들의 평균 간장 순포도당 레벨을 나타낸다. 사각표시(HF/HF)로 나타낸 데이터는 고지방, 고과당 식단이 공급된 5마리 개들의 평균 간장 순포도당 레벨을 나타낸다. 삼각표시(Chow)로 나타낸 데이터는 일반 식단이 공급된 5마리 개들의 평균 간장 순포도당 레벨을 표현한다. 본 데이터는 커브의 단부를 향하여 간 탈신경이 간장 순포도당 밸런스를 베이스라인으로 약 60% 복구함을 보여준다. 그것은 HF/HF 개 모델의 간 내 인슐린 저항성이 주로 간 탈신경에 의해 보정된다는 것을 제안하고, 간 탈신경이 간 포도당 흡수 및/또는 간 포도당 생성에 영향을 미친다는 것을 나타낸다.



[0249]

[0250]

테이블 2

[0251]

C. 예시 3

[0252]

간동맥은 돼지 간으로부터 총간동맥에 훨씬 근위이고 좌간동맥과 우간동맥의 분기점에 훨씬 원위에서 획득되었다. 동맥 신경총(arterial plexus)은 간실질(liver parenchyma)("베드"와 "루프")의 두 구간 사이에 끼어있고 복귀 전극의 역할을 하는 스테인리스 스틸 트레이 내에 위치되었다. 3개의 동맥 전부는 대략 1/16" 내지 3/32" 길이의 노광면을 갖는 NiTi/딜레이터 시스(dilator sheath)를 이용한 RADIONICS RFG-3C 무선주파수 발생기를 사용하여 제거되었다. 무선주파수 에너지는 발생기 출력이 4(일반적으로 2-3W를 55-270Ω으로 전달함)로 설정된 상태로, 각각의 경우에 117초 동안 적용되었다. 2개의 제1 샘플 동맥을 위해, K 타입 열전대는 혈관 외부의 온도를 모니터링하는데 사용되었으며, 그것은 섭씨 50-63도에 도달했다. 제1 제거는 좌간동맥에서 수행되었고, 제2 제거는 우간동맥에서 수행되었으며, 제3 제거는 고유간동맥에서 수행되었다. 1.15 mm의 내강 직경을 갖는 좌간동맥에서 제1 제거를 위해, 2개의 제거 영역(ablation zone) 측정이 획득되었다(0.57 mm과 0.14 mm). 대략 3 mm 응고 영역(coagulation zone)이 측정되었다. 전극 노출 거리는 3/32" 이었다. 우간동맥에서 제2 제거를 위해, 1/16"의 전극 노출 거리가 사용되었다. 발생기는 고전류밀도에 기인하여 방해하였고 어떠한 제거 병변(ablation lesion)도 관찰되지 않았다. 2 mm의 내강 직경을 갖는 고유간동맥의 제3 제거를 위해 전극 노출 거리는 3/32" 이었다. 0.52 mm, 0.38 mm 및 0.43 mm의 3개의 제거 영역 폭이 측정되었다. 측정된 제거 영역 폭은 고유간동맥을 둘러싸는(엄격하게 동맥 벽에 또는 동맥 벽 내에서 고착될 수 있는) 신경이 혈관내 접근법을 사용하여 제거될 수 있다는 사실을 지지한다. 돼지 간동맥 세그먼트의 조직학적 측정은 간동맥 신경이 내강 표면으로부터 1-10(대략 1-3 mm) 중앙 두께(medial thicknesses) 내에 있다는 것을 나타내며, 그로 인해 저출력 무선주파수 에너지(예를 들면, 10 W 이하 및/또는 1 kJ 이하) 또는 다른 에너지 방식을 사용하여 혈관 내적으로 간동맥 가지를 자극하는 신경의 조절(예를 들면, 탈신경, 제거, 전도 봉쇄, 또는 방해)을 위한 지지를 제공한다. 신동맥을 자극하는 신경은 일반적으로 신동맥의 내강으로부터 4-6 mm 범위 내에 있다.

[0253]

D. 예시 4

[0254]

민감한 동물 실험은 돼지 모델의 총간동맥과 고유간동맥 상에서 실행되었다. 총간동맥은 7번 제거되었고, 고유간동맥은 3번 제거되었다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 온도 제어 알고리즘(예를 들어, 원하는 온도를 달성



하기 위해 수동으로 출력을 조절함)은 섭씨 50도에서 80도의 온도에서, 그리고 2에서 4 분에 이르는 전체 제거 시간 동안 구현되었다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 모든 제거를 위한 전극 노출 거리는 3/32" 이었다. 모든 제거에 걸쳐 제거 파라미터는 본 발명의 다양한 실시예에 따라 일반적으로 다음과 같은 범위를 갖는다: 약 0.1 옴에서 약 869 옴(일반적으로 약 100 옴에서 약 300 옴) 범위의 저항, 약 0.1 W에서 약 100 W(일반적으로 약 1 W에서 약 10 W) 범위의 전력 출력(power output), 일반적으로 약 0.1 V에서 약 50 V 범위의 발생기 전압, 일반적으로 약 0.01 A에서 약 0.5 A 범위의 전류, 일반적으로 섭씨 약 37도에서 99도(일반적으로 각 제거의 타겟 온도로부터 섭씨 +/- 5도) 범위의 전극 팁 온도. 에너지는 많은 제거에서 온도와 시간을 기초로 대략 1 kJ 또는 그 이상까지 적정하였다. 노칭(notching)은 완료된 제거에 대응되는 위치에서 형광투시법(fluoroscopy)으로 관찰되었으며, 그것은 동맥 경련을 야기하는 열 손상으로서, 제거 성공에 대한 긍정적 표시일 수 있다.

[0255] 1 cm만큼 절제 영역의 분리를 시도함에도 제거 카테터가 절제 처치 동안 말초적으로 스키핑되는 것이 관찰되었고, 그것은 절제 처치 동안 다이어프램(diaphragm)의 이동에 기인하여 발생하는 것으로 판단되며, 그로 인해 해부학적 구조와 간을 둘러싸는 간동맥 혈관 구조의 이동을 초래하게 된다. (그것은 간 구조에 대한 특유한 과제일 수 있다)

[0256] 혈관 내의 제거를 위한 이전 타겟(예를 들면, 일반적으로 신장을 향해 곧장 진행되는 신동맥)과는 달리, 간동맥 혈관 구조는 고도로 가변적이고 복잡하다. 단일하 연결된 형상을 갖는 카테터는 제거 성공을 달성하기 위한 적절하고 지속적인 전극 접촉력을 제공할 수 없을 가능성이 있음이 연구 중 관찰되었다. 예를 들면, 수동으로 실행되는 항온 알고리즘에 따라 전달된 에너지로, 기존의 상업적으로 이용 가능한 무선주파수 제거 카테터를 사용하는 여러 제거 시도의 경우, 출력 레벨은 타겟 온도를 유지하도록 요구된 전압 출력에서 낮은 가변성을 가지면서 상대적으로 높게 나타났다. 전극이 혈액으로부터 보다 높은 수준의 냉각에 노출되는 것과 같이(따라서 특별한 타겟 온도를 유지하도록 보다 높은 전원 출력을 요구한다), 이 데이터는 일반적으로 부족한 혈관 벽 접촉을 나타낸다. 더불어, 조직 저항성은 온도의 함수이다. 혈관 벽 내 조직이 공간적으로 고정될지라도, 생리적 온도에서 전극과 접촉하는 "새롭게 된(refreshed)" 혈액 조직의 일정한 질량 플럭스가 있다. 따라서, 일 실시예에서, 전극이 생리적 온도에서 "새롭게 된" 혈액과 실질적으로 접촉할 때, 전극은 실질적으로 일정한 임피던스를 "본다". 임피던스와 전압 사이의 상관 관계(예를 들면,  $P=V^2/R$ )에 기인하여, 실질적으로 일정한 임피던스는 타겟 전극 팁 온도를 유지하도록 요구되는 실질적으로 일정한(덜 가변적인) 전압 입력으로 반영된다. 그러므로, (예를 들어 도 14와 15에 묘사된 것들과 같은) 특별한 실시예들은 임상적으로 접할 수 있는 간동맥 비틀림의 임의의 각도에서 적절한 전극 접촉을 가능하게 한다.

[0257] E. 예시 5

[0258] 간동맥과 주위 구조를 나타내는 수치 모델은 해부학, 열 및 전기적 조직 특성을 사용하는 COMSOL Multiphysics 4.3.에서 구성되었다. 열 및 전기적 특성은 온도의 함수이다. 전기 전도성(시그마 또는  $\sigma$ )은 일반적으로 식  $\sigma = \sigma_0 e^{0.015(T-T_0)}$ 에 따라 변화되며, 여기서  $\sigma_0$ 는 생리적 온도( $T_0$ )에서 측정된 전기 전도성이고 T는 온도이다.

도 22a-22d와 관련하여, 모델 기하학 구조는 간동맥 내경, 담관(2205), 및 간문맥(2210)을 나타내는 평가되고 포함된 영역이다. 담관(2205)과 간문맥(2210)은 그라운드 구조(grounded structure)로써 모델링되었다. 간동맥과 간문맥(2210)으로부터 간혈류량 및 이와 관련된 기여를 계산함으로써, 우리는 간동맥에서 유량이 다른 동맥(예를 들면, 신동맥) 내 유량보다 현저하게 작음을 결정했다. 일 실시예에서, 측정되는 간동맥의 유량은 139.5 mL/min이었다. 위에서 설명한 모델을 사용할 때, 독립적인 솔루션은 모노폴라 및 바이폴라 전극 구조를 위해 우선 획득되었다. 총간동맥에 대응되는 기하학적 모델이 생성되었고 시간 종속적인 솔루션은 생체열 방정식,

$$\rho_b c_{pb} \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \rho_b u c_{pb} (T_B - T) + q_m \quad (8)$$
을 사용하여 COMSOL에서 계산되었다. 이는, 일 실시예에서, 조직, 혈액 관류, 관심 영역에 들어가는 혈액 온도, 및 무선주파수 에너지 증착의 함수로서 발생 열( $q_m$ ) 내 온도 구배의 함수로서의 모델에서 임의의 포인트의 온도와 연관된다.

[0259] 도 22a와 22b는 그라운드되고(도 22a) 설명된(도 22b) 담관(2205)과 간문맥(2210)의 전도성과 함께, 단일 전극을 사용하는 총간동맥 내의 무선주파수 에너지 증착의 기하학적 모델을 도시한다. 도 22b에 나타난 바와 같이, 담관 및 간문맥의 전도성은 단일 전극(2215)이 사용될 때 절개 에너지가 이동하는지 곳에 영향을 미칠 수 있다. 도 22c와 22d는 그라운드되고(도 22c) 설명된(도 22d) 담관(2205)과 간문맥(2210)의 전도성과 함께, 바이폴라 전극 구조(2215)에 대한 총간동맥 내 무선주파수 에너지 증착의 기하학적 모델을 도시한다.

[0260] 전기장과 결과적인 열적 제거(2220)의 형상은 현저하게 담관 및 간문맥 전도성에 기인하여 모노폴라 제거 모델에서 극심하게 영향을 받았다 (도 22a와 도 22b에 도시됨). 담관 및 간문맥 전도성(예를 들면, 셰이핑 효과(shaping effect))에 기인한 최소 효과는 바이폴라 제거 모델(도 22c와 22d에 도시됨)에 대한 전기장과 결과적인 열적 제거(2220)의 형태로 관찰되었다. 도 22a와 22b는, 각각 개별적 전극이 20도의 원호 길이를 갖고 10도의 전극간 간격을 가지면서 동맥의 내부 내강과 실질적으로 접하는 위치에 배치된 것과 같이, 바이폴라 전극의 쌍이 일 실시예에 따라 모델링될 때 획득되었다. 일 실시예에서, 전극의 에지는 전류 농도 ( $0.001^{\circ}$  보다 작음)를 감소시키기에 충분한 반경을 갖는다. 여러 실시예에서, 바이폴라 구조는 담관과 간문맥의 총간동맥에 대한 인접성에 기인한 담관 및 간문맥 전도성의 영향에도 불구하고, 제거 영역의 셰이핑에 큰 영향을 미치지 않고 효과적인 제거(예를 들어, 간동맥의 열적 제거)를 유리하게 제공한다.

[0261] F. 예시 6

[0262] 독립적 모델링 솔루션은 대류 냉각을 갖는 제거를 위해(예를 들면, 단지 혈류에 의해 제공되는 경우), 그리고 예시 5에서 설명된 동일한 바이폴라 구조 모델을 이용한 능동 냉각(예를 들면, 섭씨 7도의 냉각제)을 포함하는 제거를 위해 획득되었다. 본 모델은 내강(내피) 경계에 대응되는 위치에서 현저하게 감소된 온도를 보여주었다. 보다 높은 전원(45% 더 큰 전원)은 능동 냉각 모델에 전달되었다. 보다 높은 전원(45% 더 큰 전원)이 능동 냉각 모델에 전달됨에도, 총간동맥의 내피 영역은 차갑게 남아 있다(예를 들어 내강으로부터 1mm까지의 고열 온도(hyperthermic temperature)보다 작음). 열 제거 영역의 효과적 셰이핑은 또한 능동 냉각 모델에서 반경 방향으로 배향된 보다 직선인 형상으로 배향되었다. 여러 실시예에 따르면, 냉각 파워가 증가되고 무선주파수 전력이 증가된 것처럼, 선형 셰이핑 효과가 확대되는 것으로 관찰되었고, 이에 따라 제거 영역을 (예를 들어 대상 위치를 더욱 향하도록) 배향시키거나 "프로그램화"하는 것이 가능하게 된다.

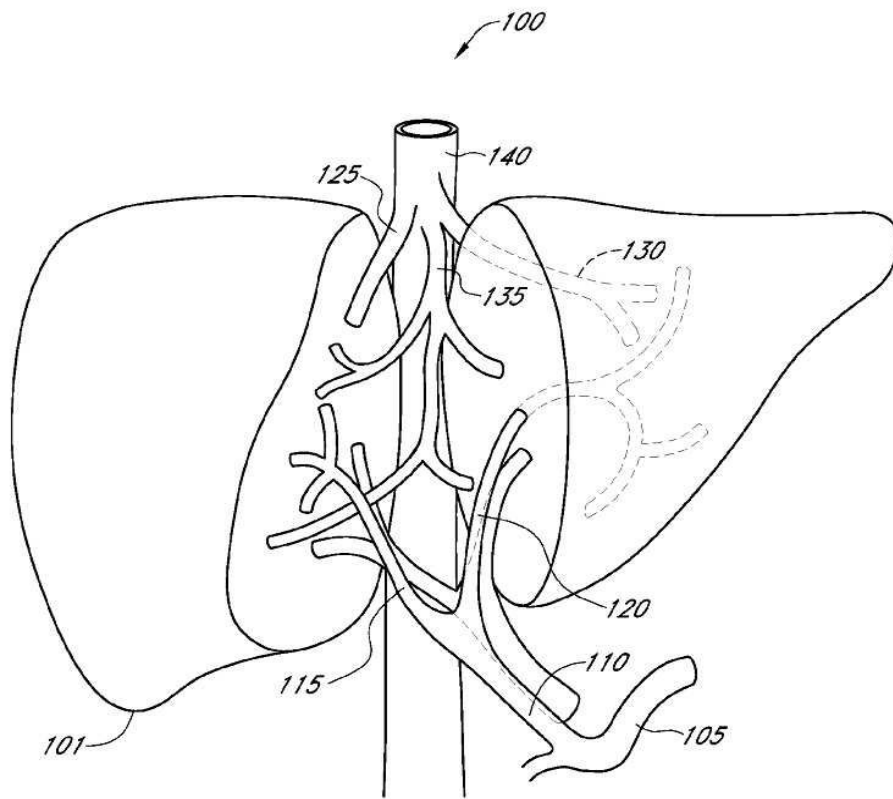
[0263] 일부 실시예들에 있어, 여기 설명된 신경조절 카테터(예를 들면, 제거 카테터) 디자인(예를 들면, 도 13a-13c의 별론 카테터)는 원한다면 내피 손상을 야기하지 않고, 또는 적어도 내피 손상을 최소화하면서, 간동맥 가치를 자극하는 신경의 효과적인 조절을 유용성있게 제공한다. 예를 들면, 여기 설명된 카테터는 간동맥을 (예를 들어, 별론을 사용하여) 폐색할 수 있고, 그리고 나서 (예를 들어 별론의 내강 내) 제거 영역에 냉각제를 순환시킬 수 있다. 일부 실시예들에서, 카테터는 보다 높은 출력의 순에너지를 큰 전극 표면적(별론 상에 제작될 수 있는 보다 큰 전극 크기에 의해 가능해질 수 있음)을 통해 제공하고, 증착 시간을 증가(긴 시간 동안 간동맥에 대한 흐름을 폐색하는 능력에 의해 허용될 가능성이 있음)시키는 특유의 이점을 제공한다. 여러 실시예에 따르면, 보다 높은 출력을 통한 에너지 밀도의 증가는 별론 내에 냉각제의 흐름에 의해 내피 벽에 대한 손상의 위험을 완화시킨다.

[0264] 여기에서 기술된 장치, 시스템 및 방법은 주로 당뇨병(예를 들면, 진성 당뇨병), 다른 상태, 질병, 장애 또는 증후군의 치료에 접근한다. 심실빈박과 심방세동 또는 심방조동, 염증질환, 내분비병, 간염, 췌장염, 위궤양, 위 운동성 장애, 과민 대장 증후군, 자가 면역 장애 (Crohn 질환과 같은 것), 비만, 테이삭스병, Wilson질환, NASH, NAFLD, 백색질형성장애, 다낭성난소 증후군, 임신성 당뇨, 요붕증, 갑상선 질병과 다른 대사 장애 또는 질병 또는 상태를 포함하나 이것에 한정되지는 않게, 여기에서 기술된 장치, 시스템 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다.

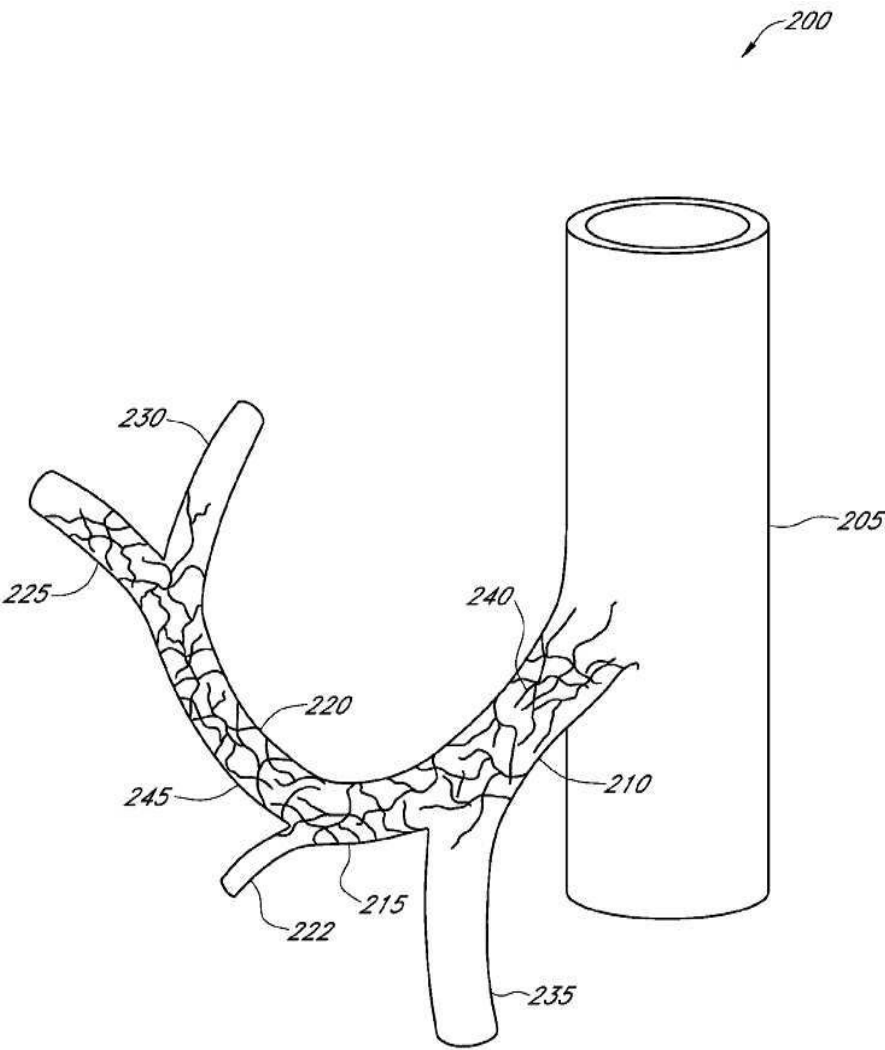
[0265] 여러 실시예들과 예시들이 여기 설명됨에도, 본 출원은 구체적으로 기술된 실시예를 넘어 다른 실시예 및/또는 발명 및 수정물 및 균등물의 사용으로 확장된다. 상세한 특징의 다양한 콤비네이션 또는 서브콤비네이션과 실시예의 측면들이 만들어지고 발명의 범위 내에 여전히 해당될 수 있음이 고려된다. 따라서, 여러 가지 특징과 기술된 실시예의 측면들이 공개된 발명의 가변적인 모드를 형성하기 위해 서로 결합되고 대체될 수 있음이 이해되어야 한다. 그러므로, 여기 기술된 본 발명의 범위는 위에서 기술된 구체적인 실시예들에 의해 제한되어서는 안 된다는 것이 의도된다.

도면

도면1

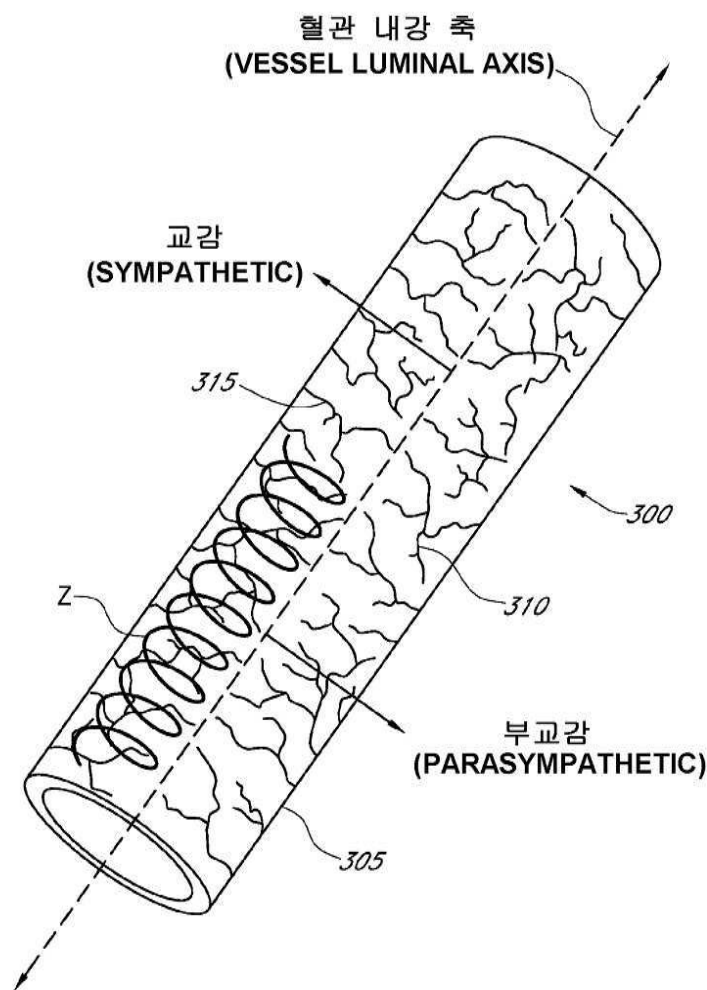


도면2

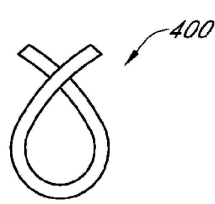




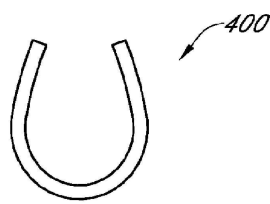
도면3



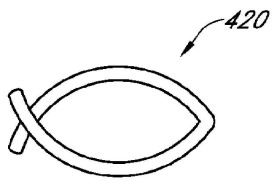
도면4a



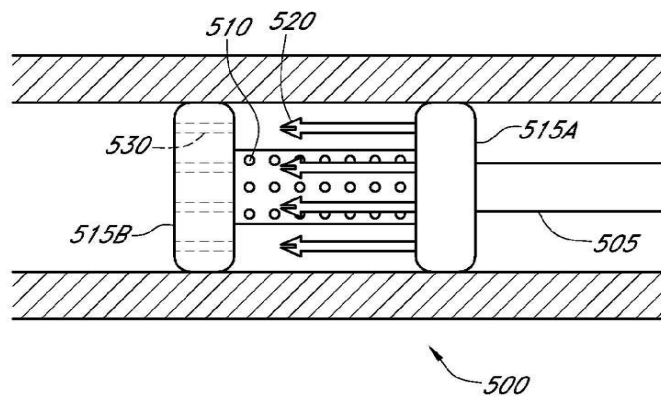
도면4b



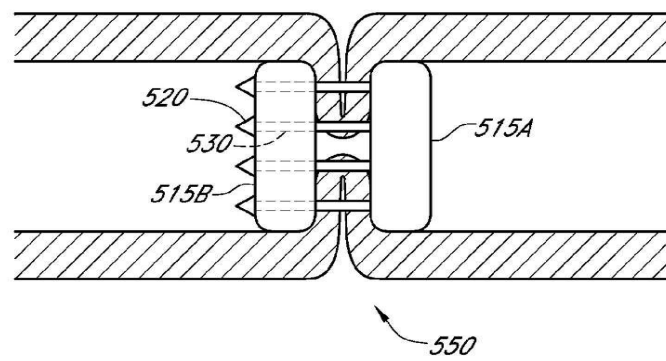
도면4c



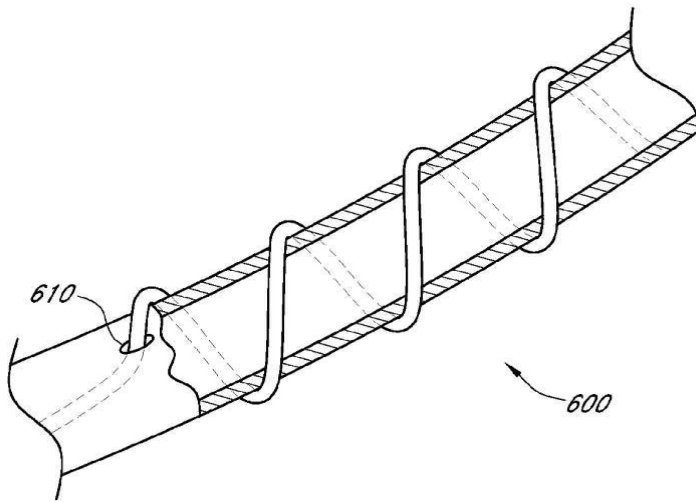
도면5a



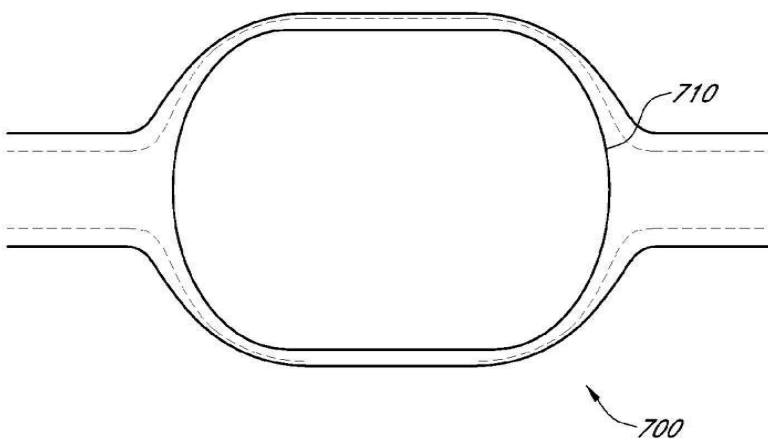
도면5b



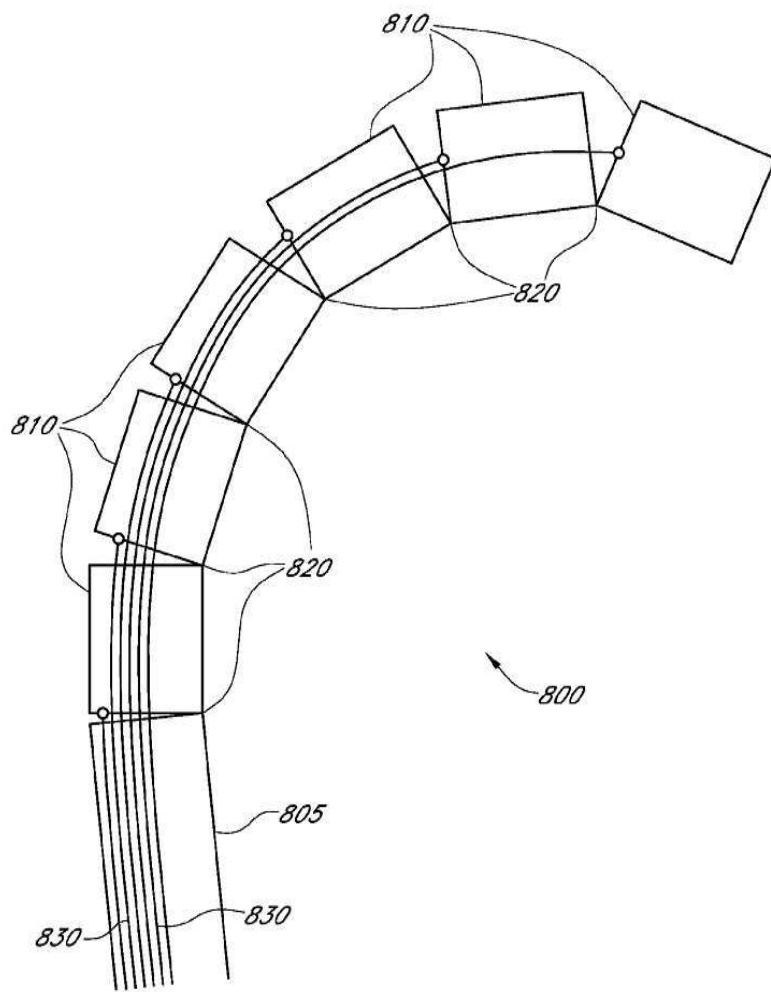
도면6



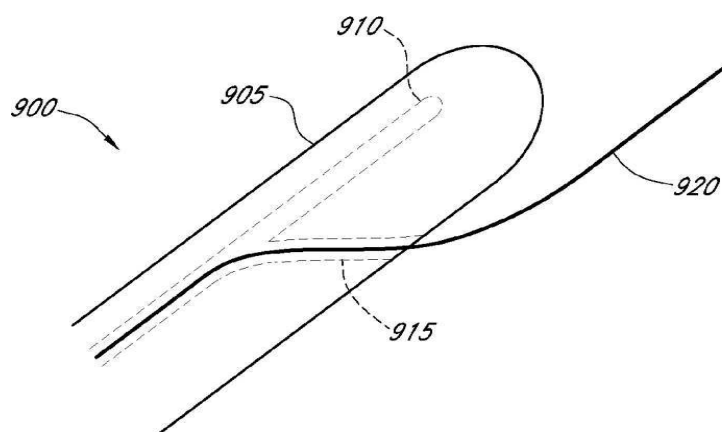
도면7



도면8

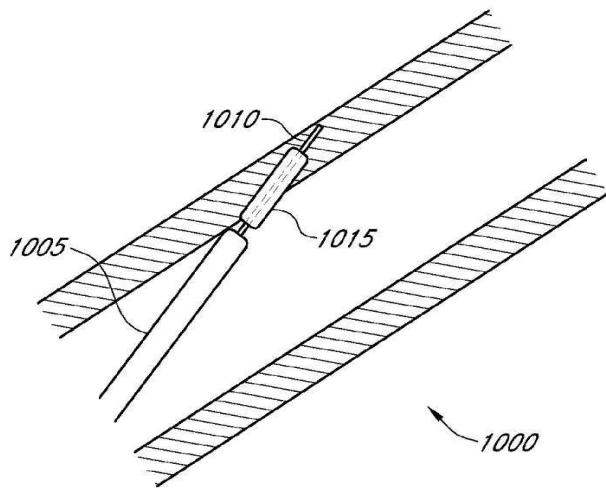


도면9

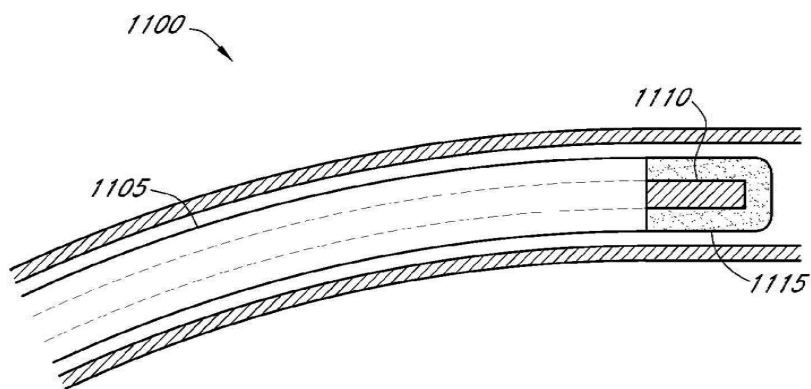




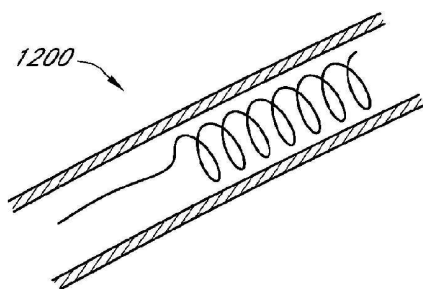
도면10



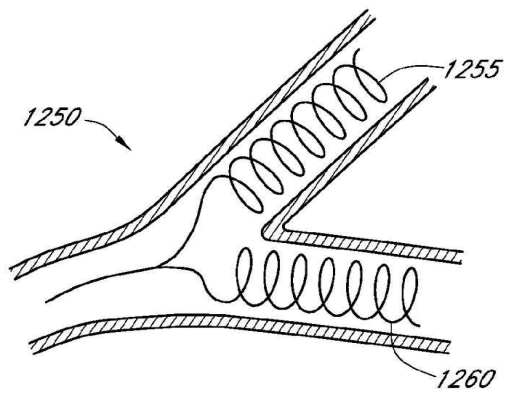
도면11



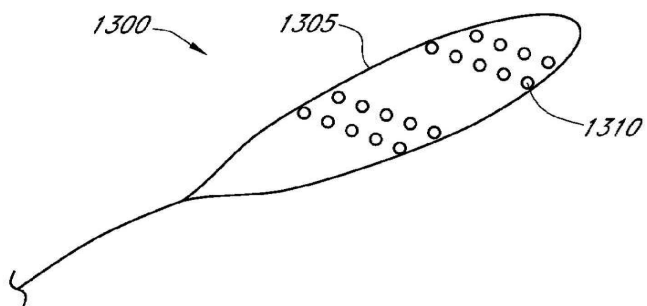
도면12a



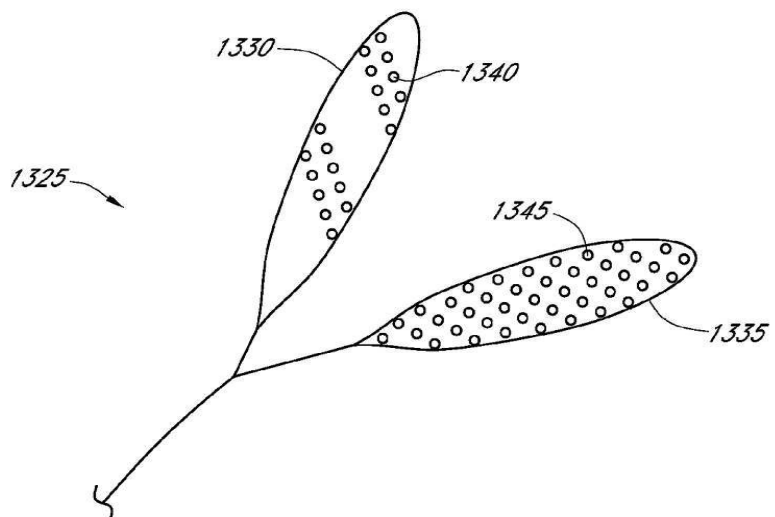
도면12b



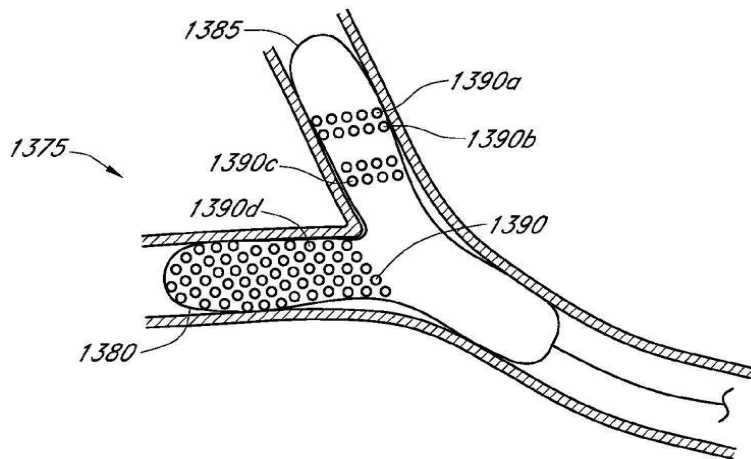
도면13a



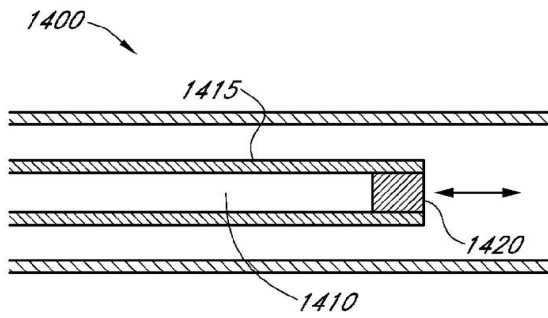
도면13b



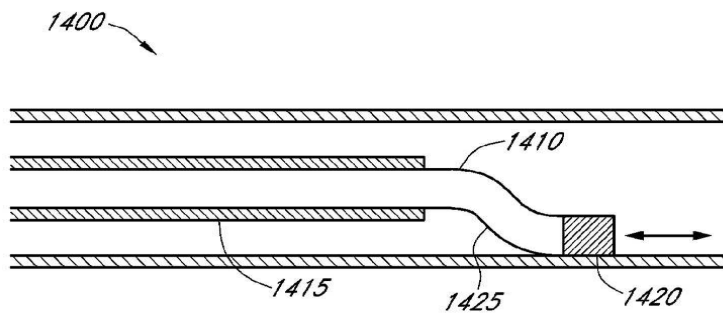
도면13c



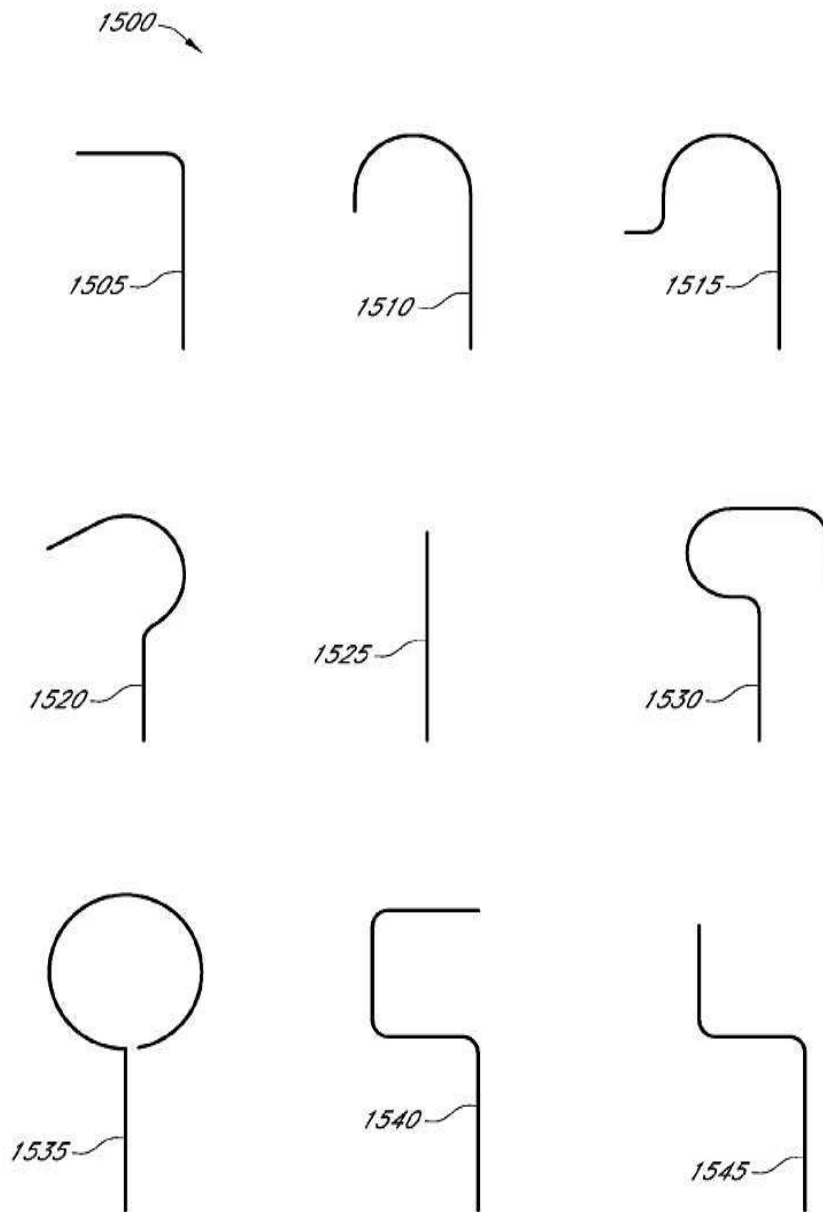
도면14a



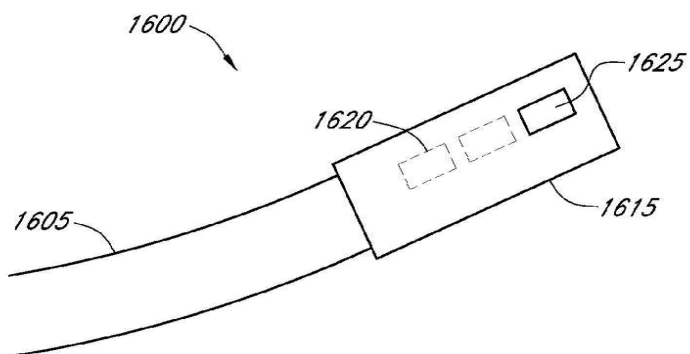
도면14b



도면15

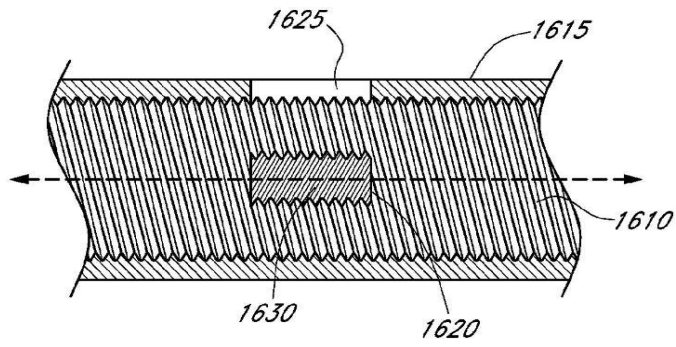


도면16a

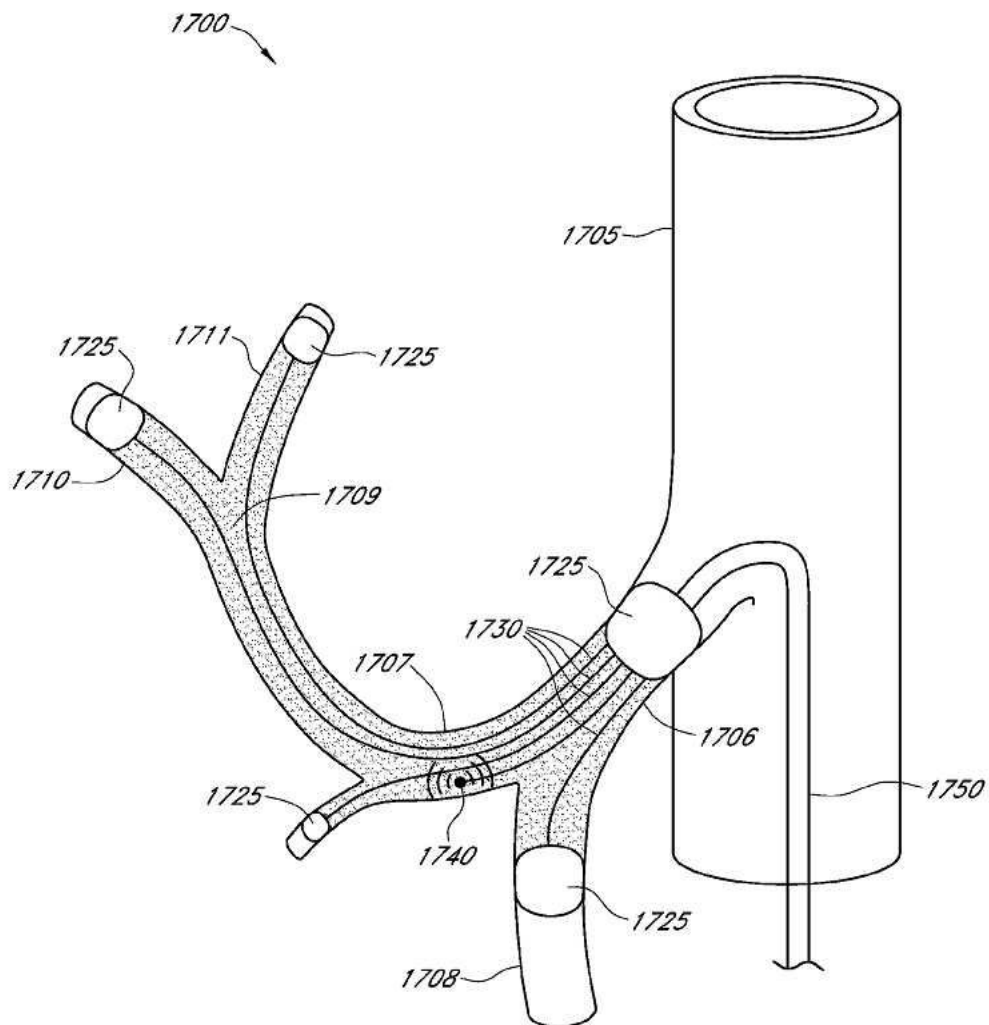




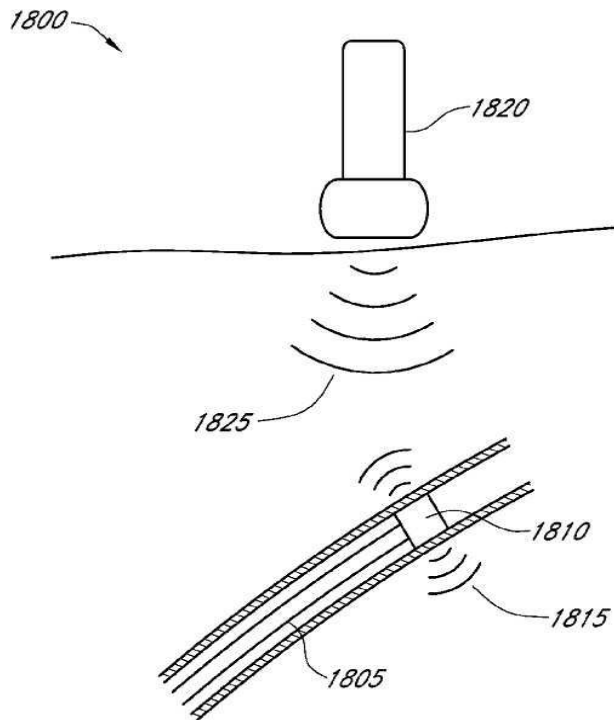
도면16b



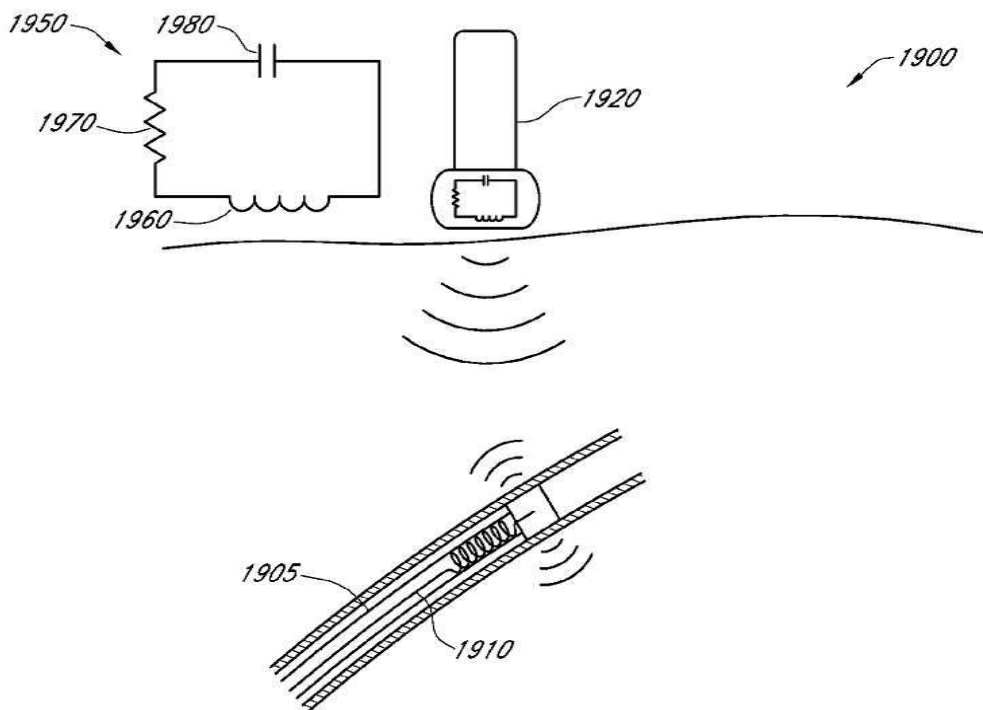
도면17



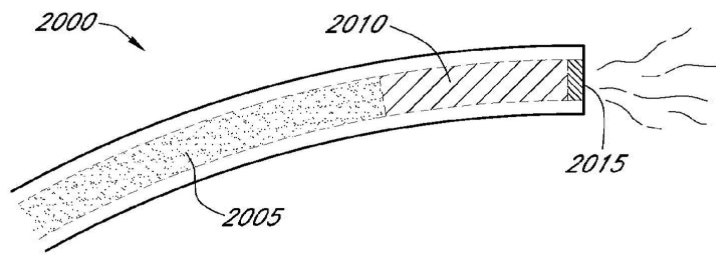
도면18



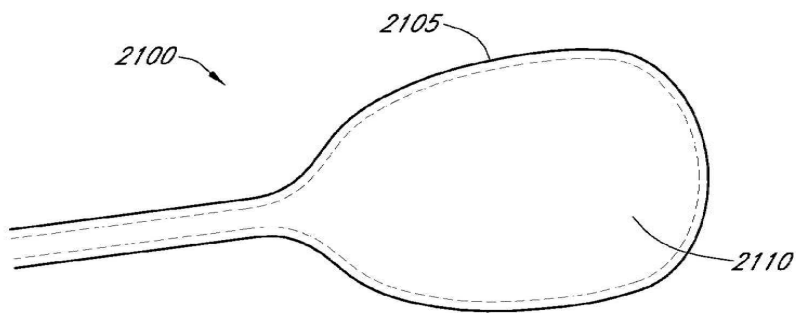
도면19



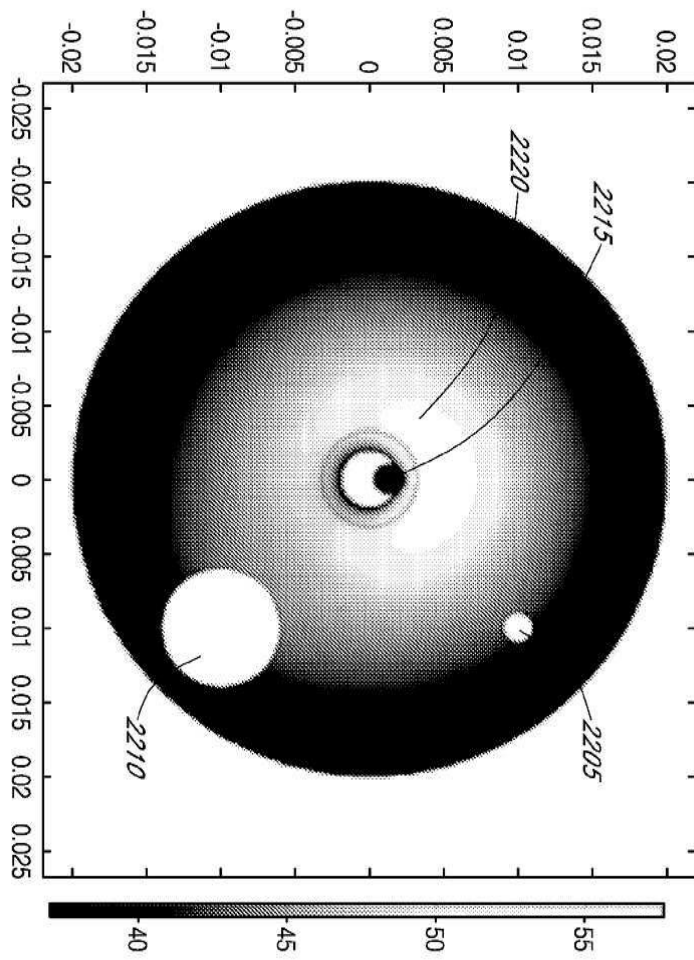
도면20



도면21

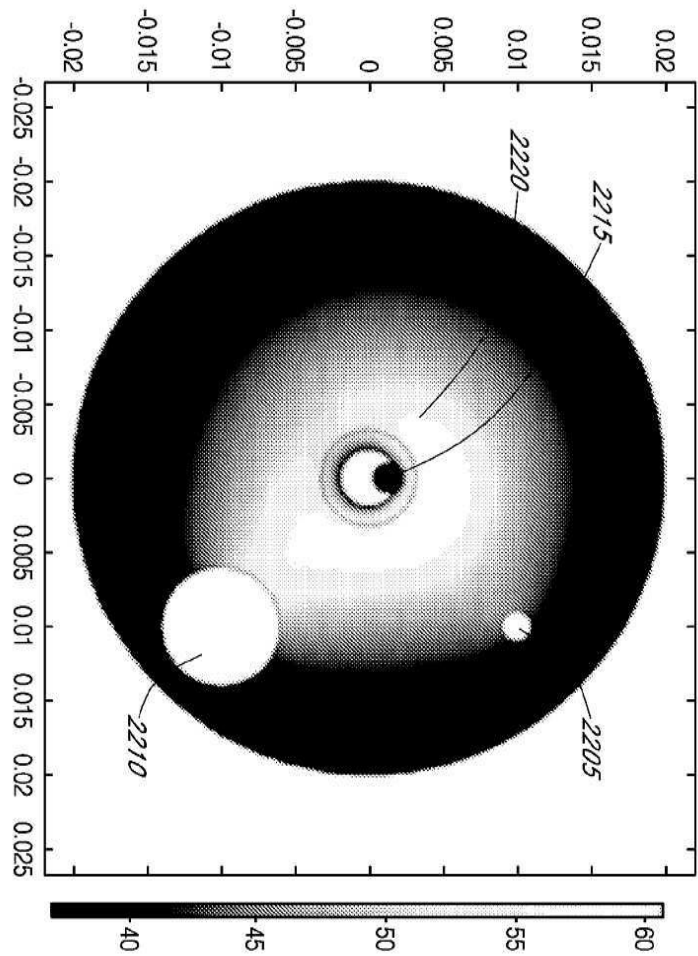


도면22a

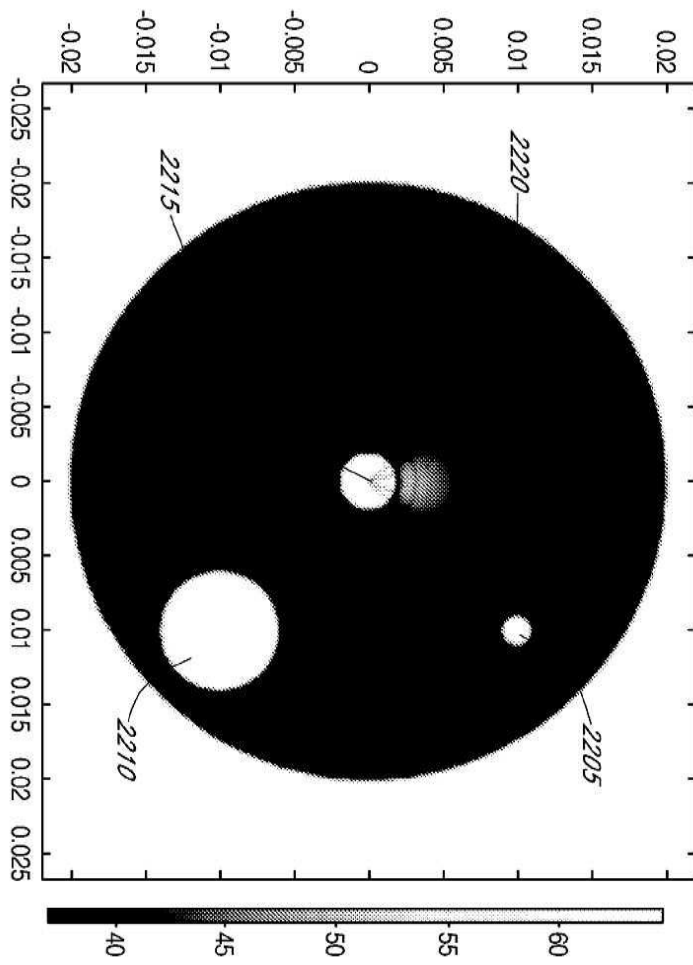




도면22b



도면22c



도면22d

