



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105392519 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 09

(21) 申请号 201480038303. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 05. 02

A61M 25/095(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/818, 749 2013. 05. 02 US

61/905, 770 2013. 11. 18 US

61/926, 888 2014. 01. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 01. 04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/036694 2014. 05. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/179768 EN 2014. 11. 06

(71) 申请人 道格拉斯·C·哈灵顿

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 道格拉斯·C·哈灵顿

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 薛琦 钟华

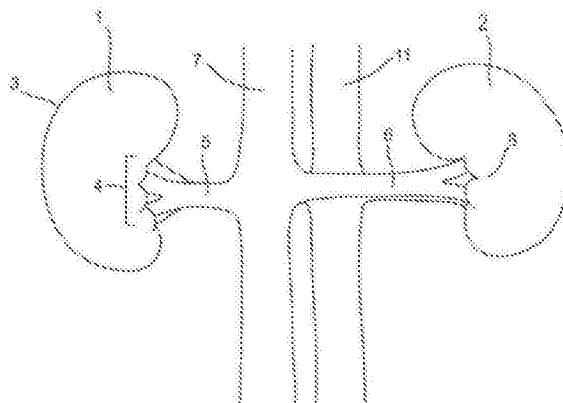
权利要求书2页 说明书15页 附图14页

(54) 发明名称

用于检测和治疗主动脉肾神经节的设备以及方法

(57) 摘要

通过检测和修饰主动脉肾神经节调节肾脏的神经支配的设备和方法。经由血管经皮检测和治疗主动脉肾神经节以修饰肾交感神经活性的设备。



1. 一种用于治疗高血压的方法,包括:  
在一患者体内放入一治疗导管系统;  
用所述治疗导管系统刺激所述患者;  
确定所述治疗导管系统的一远端已达到用于治疗一肾脏的一目标位置;  
在所述目标位置用所述治疗导管系统修饰组织。
2. 如权利要求 1 所述方法,在所述目标位置修饰所述组织后用所述治疗导管系统对所述患者进行一第二刺激并确定所述修饰所述组织中断了到达所述肾脏的神经信号。
3. 如权利要求 1 所述方法,其中在所述修饰所述组织的整个过程中,也持续地进行所述刺激所述患者的操作。
4. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述治疗导管系统包括一第一刺激和感应导管和一第二组织修饰导管。
5. 如权利要求 1 所述方法,其中所述治疗导管系统的所述远端还包括一可膨胀球、一可膨胀笼、多个臂和一可延伸针中的一种。
6. 如权利要求 1 所述方法,其中通过在所述导管系统的所述远端传送电流进行所述刺激所述患者的操作。
7. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述电流为 0.1-100 赫兹、0.1-30 伏,且以脉冲持续时间 0.1-10 毫秒脉冲。
8. 如权利要求 1 所述方法,其中所述在所述目标位置修饰所述组织还包括利用所述治疗导管系统的所述远端施加射频能量。
9. 如权利要求 1 所述方法,其中所述确定所述治疗导管系统的所述远端已达到所述目标位置以治疗一肾脏还包括用从以下种类中选择的一传感器进行感应:一肌电传感器、一热电偶、一压力转换器、一超声换能器和一光学相干断层扫描传感器。
10. 如权利要求 1 所述方法,其中所述确定所述治疗导管系统的所述远端已达到所述目标位置以治疗一肾脏还包括确定所述治疗导管系统的所述远端位于一主动脉肾神经节的治疗范围内。
11. 如权利要求 1 所述方法,其中所述确定所述治疗导管系统的所述远端已达到所述目标位置以治疗一肾脏通过连接于所述导管治疗系统的一控制箱执行。
12. 一种中断到达肾脏的神经信号的方法,包括:  
在一患者体内放入一治疗导管;  
用所述治疗导管刺激所述患者;  
确定所述治疗导管的一远端在一主动脉肾神经节的治疗范围内;  
在所述目标位置用所述治疗导管修饰组织;及  
确定到达所述肾脏的神经信号被中断。
13. 如权利要求 12 所述方法,其中所述确定到达所述肾脏的神经信号被中断包括监测肾血管收缩。
14. 如权利要求 12 所述方法,其特征在于,所述监测肾血管收缩用一肌电传感器、一热电偶、一压力转换器、一超声换能器和一光学相干断层传感器进行。
15. 一种治疗系统,包括:  
一细长主体,所述细长主体具有一远端和一近端;

- 一刺激元件,所述刺激元件位于所述细长主体的所述远端;
- 一传感元件,所述传感元件位于所述细长主体的所述远端;和
- 一组织修饰元件,所述组织修饰元件位于所述细长主体的所述远端。

16. 如权利要求 15 所述的治疗系统,其中所述远端从以下种类中选择:一可膨胀气球、一螺旋构件、一可膨胀笼、多个臂和一可延伸针。

17. 如权利要求 15 所述的治疗系统,还包括与所述细长主体连通的一控制箱;所述控制箱被配置为监测所述感应元件并确定肾血管收缩。

## 用于检测和治疗主动脉肾神经节的设备以及方法

[0001] 相关申请

[0002] 本发明针对 2013 年 5 月 2 日提交的、序列号为 61/818,749、名称为用于主动脉肾神经节的治疗的设备以及方法的美国临时专利申请,2013 年 11 月 18 日提交的、序列号为 61/905,770、名称为用于检测和治疗主动脉肾神经节的设备以及方法的美国临时专利申请,和 2014 年 1 月 13 日提交的、序列号为 61/926,888、名称为用于检测和治疗主动脉肾神经节的设备以及方法的美国临时专利申请提出优先权要求,在先申请的全部内容通过引用而结合在本文中。

### 背景技术

[0003] 高血压或异常高的血压是公众所日益关注的问题,对其成功的治疗仍然难以实现。六千七百万美国人 - 大约 1/3 的成年人口 - 患有高血压,且随着人口老龄化和肥胖的加速,这些数字在不断增加。

[0004] 高血压在男性中比在女性中更常见,且其折磨着年龄在 65 岁以上的人口中的约 50%。高血压是严重的,因为患有高血压的人比血压正常的人患有心脏病或其他医疗问题的风险更大。如果不进行治疗,高血压可能导致动脉硬化、心脏病发作、中风、心肌扩大和肾脏损害。

[0005] 当心脏收缩以推动血液进入动脉时血压最高。当心脏舒张以再次填充血液时,血压处于最低点。心脏收缩时的血压被称为收缩压。心脏处于静息状态时的血压被称为舒张压。当测量血压时,先说明收缩压,舒张压排后。血压用毫米汞柱 (mm Hg) 衡量。例如,如果一个人的收缩压是 120、舒张压是 80,写作 120/80mm Hg。低于 120/80mm Hg 的血压被视为正常。

[0006] 尽管以最高耐受剂量采用多种药物治疗方法,相当大比例的患有不可控高血压的患者没有达到治疗目标,这种现象称为顽固性高血压。这表明有潜在的病理生理机制对当前的药物治疗方法具有抗性。创新型的治疗方法对这些患者尤其重要,因为他们的状况使得他们处于主要心血管事件的高危险状态。

[0007] 肾脏的交感神经支配通过影响肾素的分泌、提高的导致水钠潴留的血浆肾素活性、降低肾的(肾脏)血流量与高血压的发病机理关联。因此,一系列治疗方法着眼于交感神经系统以调节高血压并获得了不同程度的成功。

[0008] 肾脏的交感神经支配通过支配肾脏的节后轴突(神经或神经纤维)的密集网络实现。该神经纤维的网络经常被称为肾丛,且其沿肾动脉分布并进入肾门。此后,它们沿着血管分成较小的神经束并穿透皮层和近髓质区域。

[0009] 节前神经元细胞体位于脊髓的中间外侧细胞柱。节前的轴突穿过椎旁的神经节(不形成突触)成为胸内脏小神经和胸内脏最小神经并且到达主动脉肾神经节,主动脉肾神经节位于肾动脉从腹主动脉分出的起点。节后的轴突然后进入肾丛,在肾丛处它们通过作用于肾素释放在血压调节中起到重要的作用。肾丛只包含交感神经组件。不存在(或至少非常少存在)副交感神经支配。

[0010] 由于肾交感神经与系统性高血压的病理生理学有关,一系列治疗方法着眼于交感神经系统以调节高血压并获得了不同程度的成功。

[0011] 外科交感神经切除术,即交感神经的外科切除手术,在 40 多年前在患有恶性高血压的患者上进行了尝试。恶性高血压是一种毁灭性的疾病,其五年的死亡率几乎为 100%,考虑到当时缺少有效的药物治疗,因此尝试介入疗法对其进行治疗。交感神经切除术主要用于患有严重或恶性高血压的患者,以及尽管采用其他方式降压相对较好但心血管疾病恶化的患者。

[0012] 交感神经切除术,也称为内脏神经切除术,分一个或两个阶段进行,需要长期住院(2-4 周)和一个长的恢复期(1-2 个月),且重要的是必须由技术高超的外科医生进行手术。因此,仅在美国和欧洲的几个精选的中心进行这种手术。

[0013] 交感神经切除术被证明在术后便能够立即有效降低血压,且在大多数患者中,这种结果能够长期保持。也证明经历手术过程的患者存活率高。内脏神经切除术的两个主要的局限性为需要外科手术的专业技能和手术过程伴随的不良事件频发。不良事件是常见的且其包括直立性低血压(当起立时血压很低),直立性心动过速,心悸、呼吸困难、缺汗(缺少出汗)、手冷、肠道紊乱,性功能障碍,胸导管损伤和肺不张(肺萎陷)。

[0014] 抗高血压药物引入后,由于其较差的患者耐受性和手术有难度,交感神经切除术为对抗高血压药物治疗没反应或对之不能忍受的患者保留。

[0015] 最近的研究已经集中在采用通过经皮途径传递的热能以实现肾神经去神经支配。采用这种方式进行肾神经去神经支配的目的是采用热能传递沿着动脉的长度方向破坏肾神经纤维束以阻断肾神经活动,这样中和在高血压的发展过程中涉及到的肾交感神经系统的影响。基于经皮途径的热装置的肾神经去神经支配可能会实现这些目标,但是仅限于合适的肾血管解剖结构。例如,用肾动脉造影诊断的患者如果肾动脉的直径小于 4mm 或肾动脉的长度小于 20mm 被排除使用简易肾去神经支配系统(Simplicity™ Renal Denervation System)(美敦力公司,明尼阿波利斯,明尼苏达州)治疗。患有副动脉的患者,大约 20%至 30%的患者,也被排除使用这种治疗。

[0016] 肾神经去神经支配也增加了由于大量的热内皮损伤产生的并发症的顾虑,大量的热内皮损伤是沿着肾动脉的长度方向形成完整的肾神经阻隔所需要的。热肾神经去神经支配后肾动脉变窄的案例已经在文献中报道。

[0017] 如上所述,主动脉肾神经节在包括血压调节的肾功能中扮演者重要的角色。马耶(Maillet)(Innervation sympathique du rein:son role trophique.Acta Neuroveg., Part II, 20:337-371, 1960)描述了在动物模型中,主动脉肾神经节受到化学破坏后肾实质(肾功能组织,包括肾元)的多种损伤。石炭酸(5%)被刷在左侧的主动脉肾神经节和左侧的肾丛。这两种技术之间的肾实质的变化被证明是相同的。

[0018] 杜勒泽(Dolezel)(Monoaminergic innervation of the kidney.Aorticorenal ganglion - a sympathetic, monoaminergic ganglion supplying the renal vessels. Experientia, 23:109-111, 1967)从 8 条犬中摘除主动脉肾神经节。6 至 8 天后收割左肾脏并检测。在整个肾脏中,在动脉介质的表面上、在直小血管,在静脉、在肾脏纤维骨架和在盆腔壁的肌肉部分终止的单胺能神经完全退化。

[0019] 诺威尔(Norvell)(Aorticorenal ganglion and its role in renal

innervation. *J. Comp. Neurol.*, 133:101-111, 1968) 描述了从 14 只成年猫科动物的一侧移除主动脉肾神经节。两周后, 收割肾脏并检测。诺威尔观察到正常存在于对照组肾脏周围结缔组织中的大束神经纤维在实验组肾脏中被发现的频繁降低。在对照组肾脏中, 至少一束, 有时多束神经纤维与显微镜下观察到的任何大血管相关联。在实验组肾脏中不是这样。在血管的周围区域即使找到小束神经纤维都是困难的。进入肾小管中的细神经纤维甚至更加难定位。从移除主动脉肾神经节后的猫中看到的神经节的减少中, 诺威尔得出神经节对肾小管和血管的神经支配都重要的结论。

[0020] 各种动物研究已经表明, 电刺激肾神经影响在肾脏血液动力学中的变化, 如肾血流量 (RBF) 和肾小球滤过率 (GFR)。从这些动物研究中, 出现了肾交感神经刺激频率分级增加的肾神经效应器分级反应这一概念。在较低的频率范围 (约 0.5Hz), 有肾素分泌率 (RSR) 刺激, 对尿钠排泄 ( $U_{Na}V$ )、RBF 或 GFR 无影响。在稍较高的频率 (约 1.0Hz), 有 RSR 刺激和  $U_{Na}V$  的减少, 对 RBF 和 GFR 无影响。在更高的频率 (约 2.0Hz), 随着 RBF 的减少, 有 RSR 刺激、 $U_{Na}V$  的减少和肾血管收缩 (Gerald F. DiBona, *Neural Control of the Kidney Past, Present and Future, Hypertension* 2003 ;41[part 2]:621-624)。

[0021] 需要一种可以调节肾脏的神经支配以控制包括高血压的与肾功能相关的疾病的方法和设备, 而不仅限于针对肾神经纤维使用热能。

## 发明内容

[0022] 本发明涉及用于治疗高血压和其相关病症的装置和方法。该方法包括主动脉肾神经节和 / 或节后肾神经的经皮的修饰, 其导致高血压发展过程中涉及到的肾脏神经活动减少或停止。该方法可以包括但不限于使用热、低温、电、化学、辐射、药理学和机械技术通过导管来修饰或中和该神经节。

[0023] 本发明的实施例针对包括大致位于所述导管的远端的一个或多个组织修饰元件的导管组件。一种方法涉及将导管经皮置于肾动脉中邻近主动脉肾神经节, 随后激活组织修饰元件。激活修饰 (例如, 当使用射频能量时融化) 神经节, 使得到达所述肾脏的神经信号中断。其他方法涉及将所述导管经皮设置于接近所述主动脉肾神经节的任何其他体腔内, 包括但不限于腹主动脉、腔静脉、肾静脉和肾门。

[0024] 根据本发明的一个方面, 一主动脉肾神经节修饰导管包括一细长导管主体和一个或多个组织修饰元件, 该细长导管主体沿一纵向轴在一近端和一远端之间纵向延伸, 该一个或多个组织修饰元件附接于导管主体, 该元件通过激活被利用, 该激活导致神经节组织修饰。本发明的一个实施例针对包括位于该导管的远端的单个单极射频电极元件的一导管组件。在本实施例中, 该导管的近端连接于一电外科发生器, 该电外科发生器反过来连接于附接在患者皮肤上的一分散电极垫, 当电极元件在与组织接触时, 形成一闭合电路。当被激活时, 射频能量穿过与电极邻近的组织并加热组织导致该主动脉肾神经节的组织消融和修饰。

[0025] 本发明的另一实施例针对包括位于该导管的远端的一多电极双极性射频电极元件的一导管组件。使用类似于单极导管但是不需要使用分散电极垫。本发明的另一实施例针对在该导管的远端具有一冷却部件的射频电极元件。在激活期间, 冷却该 RF 电极元件具有一些优点, 包括限制对血管壁的内皮组织损伤并且如果需要形成深层组织修饰 (例如,

深层损伤)。冷却 RF 电极元件通过阻止高阻抗电外科发生器关闭允许更高的温度从而允许深层损伤,其电外科发生器关闭当血液凝结聚集在该较高温度电极元件上时发生。冷却机制可以包括一珀尔帖效应装置、在导管远端尖端循环的冷却的流体或气体。冷却该电极元件的一个例子涉及在射频能量激活期间,冲盐水使其穿过导管主体和流出制造在该电极元件内的通孔进入血流,从而,通过热转换利用较冷的流体冷却较热的电极元件。

[0026] 根据本发明的一方面,一主动脉肾神经节修饰导管包括沿一纵向轴在一远端和一近端之间纵向延伸的一细长导管主体和连接于该导管主体的一球状元件组件,其包括附接于球状元件外表面的射频电极元件。球状元件具有一连接于导管主体的一近端和一远端。球状元件可在一塌缩构造和一膨胀构造之间转换。当球状元件接近主动脉肾神经节时,球状元件是膨胀的,允许组织和射频电极元件接触。神经节组织修饰如先前描述的利用单极和双极电极元件导管实现。

[0027] 根据本发明的一方面,一主动脉肾神经节修饰导管包括沿一纵向轴在一远端和一近端之间纵向延伸的一细长导管主体和连接于该导管主体的一篮状元件组件,其包括附接于篮状元件外表面的射频电极元件。篮状元件具有一连接于导管主体的一近端和一远端。篮状元件可以在一折叠构造和一展开构造之间转换。当篮状元件接近主动脉肾神经节时,篮状元件是展开的,允许组织和射频电极元件接触。神经节组织修饰如先前描述的利用单极和双极电极元件导管实现。

[0028] 根据本发明的一方面,一主动脉肾神经节修饰导管包括沿一纵向轴在一远端和一近端之间纵向延伸的一细长导管主体和连接于该导管主体的一线圈状元件组件,其包括附接于线圈状元件外表面的射频电极元件。线圈状元件具有一连接于导管主体的一近端和一远端。线圈状元件可以在一折叠构造和一展开构造之间转换。当线圈状元件接近主动脉肾神经节时,线圈状元件是展开的,允许组织和射频电极元件接触。神经节组织修饰如先前描述的利用单极和双极电极元件导管实现。

[0029] 根据本发明的一方面,一主动脉肾神经节修饰导管包括沿一纵向轴在一远端和一近端之间纵向延伸的一细长导管主体和包含在该主体导管内的一射频针状电极元件。射频电极元件可包括一单极或双极设计,且其能够在退回布置和滑动前进布置之间转换。一种方法涉及该导管在接近该主动脉肾神经节位置的经皮布置,该射频针状电极元件进入血管壁毗邻神经节或在神经节内,随后激活该组织修饰针状电极。神经节组织修饰如先前描述的利用单极和双极电极元件导管实现。

[0030] 解剖学上,该主动脉肾神经节可能刚好位于该肾动脉的上部、前部或下部。一种治疗方法涉及在与该主动脉肾神经节的位置相关联的解剖区域形成组织修饰(例如,当采用射频能量时组织消融)。这一损伤的形状通常类似于一半圆环形或半环形或马蹄形组织修饰区域。损伤形状可以是连续的或者包含离散的通常看起来类似于一半圆环的片段。

[0031] 半圆形损伤可以利用先前公开的本发明的实施例或先前公开的实施例的各种设计变型生成。一种方法涉及用沿着血管的分散片段中的该单极射频主动脉肾神经节修饰导管经皮布置和治疗。例如,射频电极元件可以被重新定位用于组织接触且在相邻于该肾门的该肾动脉的上部、前部和下部位置处被激活。组织修饰(例如,损伤)的形状通常看起来类似于一半圆环。

[0032] 先前公开的包括一球状元件、篮状元件或线圈状元件的主动脉肾神经节修饰导管

也可被修饰以通过偏置该射频电极元件的位置形成一半圆环形的损伤。例如,电极元件可被定位于球、篮或线圈的上部、前部和下部表面。一种方法涉及将经过修饰的球、篮或线圈状导管置于肾动脉中,以便当球、篮或线圈是展开的时候与电极元件接触的组织位于肾动脉的上部、前部和下部,随后如先前描述激活该组织修饰电极。

[0033] 先前公开的包括一射频针状电极元件的主动脉肾神经节修饰导管还可以被修饰以通过一个以上的针状电极元件的偏置定位生成一半圆环形状的损伤。例如,两个以上的针状电极元件可被附接于该上部、前部和下部导管主体。一种方法涉及将经过修饰的多针元件导管置于肾动脉内,以便进入血管壁的射频针状电极元件位于肾动脉的上部、前部和下部,随后如先前描述激活该组织修饰针状电极。

[0034] 在动物模型中,该主动脉肾神经节已被定位于该肾动脉和肾静脉之间。一种治疗方法涉及将主动脉肾神经节修饰导管经皮置入该肾静脉内用于该主动脉肾神经节的修饰。

[0035] 本发明还涉及通过刺激该主动脉肾神经节并测量产生的生理应答以检测该主动脉肾神经节的设备和方法。可在大约 2-20Hz 的刺激检测的电刺激生理应答的例子包括肾血管收缩、降低的 RBF、降低的 GFR 以及肾脏和肾血管脉动。电刺激也可以在约 50Hz 施加以刺激感觉(传入)神经导致患者感觉并反馈给医务人员。利用电刺激的检测方法包括将具有远端尖端电极的组织刺激射频导管经皮置于该主动脉肾神经节相邻的该肾血管内,随后将电能(例如,15 伏特,5Hz,脉冲持续时间 0.5 毫秒)通过该尖端传递进入血管壁。神经节的刺激会产生一可检测的生理应答例如肾血管收缩、降低的 RBF、降低的 GFR 以及肾脏和肾血管脉动。

[0036] 由于神经节的电刺激造成的肾血管收缩可通过用诊断技术,例如磁共振血管造影(MRA)、血管造影术、超声扫描术(超声波)、血管内超声(IVUS)(例如,鹰眼铂导管(Eagle Eye<sup>®</sup> Platinum Catheter),火山公司(Volcano Corporation),圣地亚哥,加利福尼亚州),和光学相干断层扫描(OCT)(例如,蜻蜓二重 OCT 影像导管(Dragonfly<sup>™</sup> Duo OCT Imaging Catheter),圣裘德医疗(St. Jude Medical),圣保罗,明尼苏达州(, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota)) 测量肾动脉直径的变化进行评估。血管收缩也可以用包含球、篮、线圈状或相似元件的组织刺激导管通过测量在刺激期间该元件的径向尺寸变化来评估。例如,在神经节或神经刺激期间,具有附接于一兼容的球表面的辐射不透标记的并被置于肾血管内的球状元件将会径向收敛,如在荧光镜下观察到的。元件也可以传送压缩数据(以具有压力传感器实施例的球状元件压力增加的形式)至一外部源用于血管收缩评估。

[0037] 由该神经节的电刺激造成的肾脏血流量的变化可以用诊断技术,例如外部多普勒超声和测量血流速度的血管内多普勒超声(例如,弗洛外耳多普勒引导线(Flo Wire<sup>®</sup> Doppler Guide Wire),火山公司,圣地亚哥,加利福尼亚州)和测量血流量的热稀释导管(例如,气囊漂浮导管(Swan-Ganz catheter),爱德华生命科学公司(Edwards Life Science),尔湾,加利福尼亚州)直接和/或间接评估。

[0038] 由该神经节的电刺激引起的肾脏和肾动脉脉动可以用诊断技术,如磁共振血管造影(MRA)、血管造影术、超声和多普勒超声进行观察和评估。

[0039] 由该神经节的电刺激引起的肾脏和肾动脉脉动,其在该肾动脉形成血压脉冲,可

以用诊断技术,例如,测量血压的血管内的压力导线(例如,维拉塔压力引导线((Verrata™ Pressure Guide Wire),火山公司,圣地亚哥,加利福尼亚州)评估。

[0040] 组织刺激装置和/或生理测量装置(诊断技术)可作为元件被并入肾主动脉神经节修饰导管。例如当金属电极被用于电刺激和射频消融时,组织刺激元件也可用作组织修饰元件。组织刺激元件可以包含一个或多个远端尖端电极且可被设计为一篮状电极、线圈状电极、球状电极或相似的电极以及如先前在该主动脉肾神经节修饰导管的实施例中公开的电极。

[0041] 用于主动脉神经节的或其他靶向神经组织的检测、修饰和治疗确认的操作步骤可以如下:步骤1,通过施加刺激并分析一生理应答来定位主动脉肾神经节;步骤2,主动脉肾神经节的修饰(例如,用RF能量消融);步骤3(可选的),通过再次施加刺激并分析该生理应答确认主动脉肾神经节的适当修饰。

[0042] 本发明的实施例针对一导管组件,该导管组件包括一组织刺激元件和大致位于该导管的远端的一组织修饰元件。刺激元件和组织修饰元件可以是整体的或独立的部件。一种该主动脉肾神经节的检测和修饰方法涉及将该导管经皮置于肾动脉中并且刺激元件和修饰元件邻近血管壁,随后用刺激元件电刺激相邻的组织。神经节位置利用一可测量的或可观察的生理应答(例如,在荧光透视时检测到的肾血管收缩)被确定。该神经节的修饰然后通过激活与被刺激的组织相邻的组织修饰元件进行(例如,当施加射频能量时的消融),导致通往该肾脏的神经信号中断。充分的神经节治疗可以通过再次给修饰的组织施加电刺激并辨别再次治疗的生理应答的不同被确认。用该导管检测和治疗方法还可在包括该肾静脉、腔静脉或主动脉的其他血管中进行操作。

[0043] 本发明的实施例还针对一导管组件,该导管组件包括一组织修饰元件和大致位于该导管的远端的一生理测量元件。一种该主动脉肾神经节修饰的方法涉及将该导管经皮置于该肾动脉中,随后用生理测量元件进行基线生理测量。该神经节的修饰然后通过激活该组织修饰元件进行,导致通往该肾脏的神经信号中断。可接受的神经信号中断可通过用该导管比较组织修饰前的生理应答和组织修饰后生理应答的不同被确认。该神经节的修饰和生理应答的测量可以分开或同时进行,一旦通过生理应答的测量的可接受的神经中断实现,后者允许组织修饰停止。

[0044] 本发明的另一实施例针对一导管组件,该导管组件包括一组织刺激元件、生理测量元件和大致位于该导管的远端的组织修饰元件。组织刺激元件、生理测量元件和组织修饰元件可以是该导管的整体的或独立的部件。一种主动脉肾神经节检测和修饰方法涉及将导管经皮置于肾动脉中,刺激元件和组织修饰元件邻近血管壁且生理测量元件最接近上述元件。用组织刺激元件给相邻的组织施加电刺激,随后用生理测量元件测量对该刺激的应答。当靶向神经节的预建立的生理应答测量完成时,神经节检测得以确认。该神经节的修饰然后通过激活与被刺激的组织相邻的组织修饰元件进行(例如,当施加射频能量时消融),导致通往该肾脏的神经信号中断。适当的神经节治疗可通过给修饰的组织再次施加电刺激并与治疗前的生理应答比较区别被确认。用该导管进行神经节和神经组织的检测和修饰的方法也可以在其他血管内进行,其他血管包括该肾静脉、腔静脉或主动脉。本发明也可以针对和治疗可替代神经节、内脏神经和肾丛。

[0045] 本发明的实施例也可以针对双导管布置,该布置包含一组织刺激元件、组织修饰

元件和生理测量元件。一种布置包括在远端具有一组织刺激元件和组织修饰元件的一第一导管和在远端具有一生理测量元件的一第二导管。一可替代的布置包括在远端具有一组织刺激元件和生理测量元件的一第一导管和在远端具有一组织修饰元件的一第二导管。一可替代的布置包括在远端具有一组织修饰元件和生理测量元件的一第一导管和在远端具有一组织刺激元件的一第二导管。一种用该双导管布置进行主动脉肾神经节的检测和修饰的方法涉及将具有组织刺激元件和组织修饰元件的第一导管经皮置于肾静脉中,并将具有生理测量元件的第二导管经皮置于肾动脉中。如先前所描述,利用该第一导管施加邻近组织的电刺激被并利用第二导管确定生理应答以定位该神经节。该神经节的修饰然后通过激活在该第一导管上的组织修饰元件进行,随后通过用该第一导管给修饰的组织再次施加刺激并用该第二导管分析生理应答确认治疗。用双导管布置的治疗方法也可以以将装置置于肾静脉、肾动脉、腔静脉和主动脉中的多种组合执行。例如,将具有组织刺激元件和组织修饰元件的第一导管置于腔静脉中并将具有生理测量元件的第二导管置于肾动脉中。

[0046] 本发明的实施例也可以针对一双导管布置,该双导管布置包含一组织刺激元件和组织修饰元件。该布置的一种包括在远端具有一组织刺激元件的一第一导管和在远端具有一组织修饰元件的第二导管。一种用该双导管布置检测和修饰主动脉肾神经节的方法涉及将第一导管与刺激元件经皮置于肾静脉中并将具有组织修饰元件的第二导管经皮置于前述肾静脉中。第一导管传送电刺激至邻近组织,随后测量生理应答(例如,在透视期间检测到的肾血管收缩)以定位神经节。该神经节的修饰然后用第二导管通过激活与该组织修饰元件相邻的组织进行(例如,当采用高强度聚焦超声时的消融),导致通往肾脏的神经信号中断。充分的神经节治疗可通过给修饰的组织再次施加电刺激并分析与治疗前生理应答的区别被确认。用该双导管布置的神经检测和组织修饰的方法也可在该肾静脉、动脉、腔静脉和主动脉内以多种组合方式进行。

[0047] 本发明中的实施例也可针对三导管布置。该布置的一种包括在远端具有一组织刺激元件的一第一导管、在远端具有一生理测量元件的一第二导管和在远端具有一组织修饰元件的一第三导管。用三导管布置检测和修饰神经节的方法类似于先前描述的该导管在该肾静脉、动脉、腔静脉和主动脉中的经皮布置的步骤。例如,一种方法涉及具有组织刺激元件的第一导管经皮置于主动脉中,具有生理测量元件的第二导管经皮置于肾动脉中和具有组织修饰元件的第三导管经皮置于肾静脉中。利用第一导管对主动脉上的邻近组织施加电刺激,刺激内脏神经,随后利用第二导管测量该肾动脉上的生理应答。当生理应答(例如,肾动脉直径收缩)用该第二导管被检测到,被刺激神经的肾神经支配得以确认。神经组织的修饰然后通过用该第三导管激活该组织修饰元件进行。神经治疗的核实可通过用该第一导管再次施加电刺激并用该第二导管分析生理应答变化得以确认。

[0048] 该导管组件的经皮布置可利用任意当前可用的用于腹主动脉和肾动脉介入的技术和附属设备实现,这些设备和技术包括导鞘、可操纵的末梢尖端组件和用于诊断治疗设备的 over the wire 构造。也可能有其它的方法修饰主动脉肾神经节,其未在本发明的实施例中具体描述,但是应理解,本说明书并不意味着一种限制,进一步的改进对本领域技术人员可能是容易想到的或是明显的。

[0049] 在此公开的本发明可被用来治疗被肾神经活动影响的其它临床病症,包括肾脏疾病、充血性心脏衰竭、阻塞性睡眠呼吸暂停、糖尿病和其它临床病症。在此公开的本发明可

被用于其它组织的修饰,包括内脏神经、肾神经和除了主动脉肾神经节之外的神经节。

## 附图说明

[0050] 本发明的实施例所能实现的这些及其他方面、特点以及优点通过本发明的实施例的以下描述变得明显并得以阐明,参照附图,其中:

[0051] 图 1 为人体肾脏和支撑脉管系统的前视图;

[0052] 图 2 为人体肾脏和支撑脉管系统的后视图;

[0053] 图 3 为右侧肾脏神经支配的前视图;

[0054] 图 4a 和 4b 为射频能量主动脉肾神经节修饰系统的示意图;

[0055] 图 5 为位于肾动脉的单极主动脉肾神经节修饰导管的特写图;

[0056] 图 6a-6c 为位于肾动脉的球状主动脉肾神经节修饰导管的特写图;

[0057] 图 7a-7c 为位于肾动脉的篮状主动脉肾神经节修饰导管的特写图;

[0058] 图 8a 和 8b 为位于肾动脉的针状电极主动脉肾神经节修饰导管的特写图;

[0059] 图 9a 和 9b 为右主动脉肾神经节的前视图和矢状图;

[0060] 图 10a 和 10b 为包含在一组织修饰区的右主动脉肾神经节的前视图和矢状图;

[0061] 图 11a-11c 为球状主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图;

[0062] 图 12a 和 12b 为篮状主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图;

[0063] 图 13 为线圈状主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图;

[0064] 图 14A 和 14B 为主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图;

[0065] 图 15A 和 15B 为主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图;

[0066] 图 16 为主动脉肾神经节检测和修饰系统的示意图;

[0067] 图 17 为基线肾图的帧捕获;

[0068] 图 18 为组织修饰之前利用刺激操作获得的肾图的帧捕获;

[0069] 图 19 为组织修饰之后利用刺激操作获得的肾图的帧捕获。

## 具体实施方式

[0070] 下面通过具体实施方式的方式,结合附图进一步说明本发明。然而本发明的实施方式有多种,并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中;相反地,提供这些实施例是为了使本发明公开充分和完全,并向本领域技术人员充分传达本发明的范围。附图中所示的用于详细描述实施例的术语并不旨在对本发明进行限制。在附图中,相同的数字代表相同的元件。

[0071] 图 1 为肾脏、支持肾脏的主动脉和静脉的前视图。右肾脏 1 和左肾脏 2 为豆状器官,每一个的大小近似为一握紧的拳头。他们位于腹膜后的后腹壁和脊柱的任一侧而每一肾脏的上极被胸腔保护。一纤维结缔组织肾小囊 3 围绕每一肾脏,且围绕该囊的是脂肪组织的致密沉积物、肾脂肪垫(未示出),其保护肾脏和支撑脉管系统。每一肾脏的内侧是一称为肾门 4 的相对较小的区域,在此,肾动脉和神经输入并且肾静脉和输尿管(未示出)输出。右肾静脉 5 和左肾静脉 6 从下腔静脉 7 分出并进入每一肾脏的肾窦 8。肾静脉是将去氧血液运出肾脏至下腔静脉 7 的血管。图 2 为肾脏、主动脉和支撑肾脏的静脉的后视图注释。右肾动脉 9 和左肾动脉 10 从腹主动脉 11 分出并进入各肾脏的肾窦 8。肾动脉携带总

血流量的大部分流向肾脏。相当于总心输出量的三分之一可以穿过主动脉以被肾脏过滤。

[0072] 图 3 为移除了肾静脉和下腔静脉的右肾脏 1 和右肾动脉 9 的前视图注释。胸内脏小神经和最小神经 12 起源于脊髓并从腹主动脉 11 延伸到主动脉肾神经节 13, 主动脉肾神经节 13 位于肾动脉 9 的起点。然后节后轴突 14 形成肾丛 15, 神经纤维的密集网络常被称作肾丛, 其沿着肾动脉运行并进入肾脏 1 的肾门 4。此后, 它们沿着血管分成较小的神经束并穿透皮层和近髓质区域。

[0073] 神经节通常被认为是由神经节细胞形成的一团组织。神经节可以在体内的不同神经结构之间, 例如外周和中枢神经系统之间提供中继点和中间连接。每一肾丛 (每人 2 个) 通常有一个主动脉肾神经节 13, 且它可以位于肾动脉的上部、前部和下部。它的尺寸可以从直径约 1mm 的小肿胀变化至约 10mm 长和 5mm 宽的不规则形状。

[0074] 经皮的主动脉肾神经节修饰可以通过使用外部能量源传送能量至位于导管远端的组织修饰元件实现。传送能量至组织修饰元件可以通过不同的手段实现, 包括通过位于一导管主体内的一能量传递导管传送, 该能量传递导管主体的长度延伸至所述导管主体的近端。导管主体的近端可以通过连接器和 / 或电缆与外部能源耦合。例如, 图 4A 为利用射频能量的主动脉肾神经节修饰系统的示意图。主动脉肾神经节修饰导管 16a 包括沿纵轴在近端和远端之间纵向延伸的一细长主体 17 并且该细长主体 17 包含作为组织修饰元件 18 的电极, 该组织修饰元件 18 大致位于导管的远端。利用电流进行操作的组织修饰元件 18 可由任意导电材料制成, 如不锈钢、铜、埃尔吉洛伊非磁性合金 (Elgiloy™)、MP35N、铂、钛、镍钛诺和各种不同的其它材料和合金。

[0075] 参考图 4B, 导管的远端的特写图显示了导线 19 附接于其上的电极 18。导线位于导管主体 17 内、长度延伸至该导管主体的近端且其附接于电连接器 20。外部能量源 (如控制箱 21) 通过控制线 22 耦合于该电连接器且其还耦合于在一单极系统中的分散电极垫 23。图 4a 还示出了位于导管远端的一组织传感器元件 24。组织传感器元件可用于通过公知的技术, 如阻抗组织测量和温度测量, 直接检测靶向的组织。例如元件可以被设计为测量神经节和神经的电活动的一肌电图 (EMG) 元件。组织传感器元件也可以为一热电偶或热敏电阻并被用于通过测量电极或目标组织在激活期间的温度监测和 / 或控制 RF 能量的传递。在使用时, 电极垫 23 附接于患者的皮肤, 电极 18 与靶向的组织 (主动脉肾神经节) 相邻形成一闭合电路。当被激活时, 射频能量穿过靶向的组织导致组织消融和主动脉肾神经节的修饰。主动脉肾神经节修饰导管 16a 也可以通过布置一个以上的孤立的 (未串联) 电极 18 大致位于导管的远端而被设计为一 RF 两极装置。当组织接触时 (不需要电极垫), 一封闭电路发生在电外科发生器 21 和电极 18 之间。

[0076] 组织修饰的射频参数包括 100-800kHz 的频率, 优选的范围为 450-500kHz, 和 0.1-100W 的功率, 优选的范围为 2-10W。施加的功率控制可以通过以下手段实现: 调节施加到 RF 组织修饰元件的电压 (功率控制), 或调节取决于组织阻抗的功率, 该组织阻抗由组织修饰元件测量 (阻抗控制), 或调节功率使包含热电偶或热敏电阻的组织修饰元件保持在限定的目标值的 (温度控制)。温度控制可以在 40-100°C 的范围内持续 5 秒至 5 分钟。优选地, 温度范围为 60-80°C 持续时间为 60 秒至 90 秒。温度控制机制也可利用一控制反馈机制如比例 - 积分 - 微分 (PID) 控制器或它们的组合 (例如 PI、PD 控制器) 以在功率输送过程中保持目标温度。采用超声波能量用于组织修饰的主动脉肾神经节修饰导管可以利用

一压电晶体作为组织修饰元件并且耦合于如前所述的外部能量源。10kHz 至 4MHz 范围的超声波能量可被用于影响组织修饰。主动脉肾神经节修饰导管也可利用微波能量,其采用微波谱 (300MHz 至 300GHz) 中的电磁波用于组织修饰。

[0077] 主动脉肾神经节修饰导管靠近主动脉肾神经节的经皮放置可以使用任何当前可用的技术和用于血管介入的辅助设备实现,血管介入的辅助设备包括导鞘、可操作的远端尖端组件与 over the wire 结构。图 5 为单极射频主动脉肾神经节修饰导管 16b 的特写图,该单极射频主动脉肾神经节修饰导管 16b 设置于导鞘 25 中并定位于肾动脉 9 中从而组织修饰元件 18 与主动脉肾神经节 13 相邻。

[0078] 图 6 为一主动脉肾神经节修饰导管组件 16c 的远端的注释,该主动脉肾神经节修饰导管组件 16c 包括球状元件组件 26 和附接于球状元件组件外表面并位于肾动脉 9 内的组织修饰元件 18。球状元件组件 26 在设计上与被制造用于冠状动脉血管成形术导管的球相似。球状元件可以用具有相对薄壁的相容性或不相容性的塑料制成。用于制造球状元件的材料例子包括聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、尼龙和硅酮弹性体。球状元件组件 26 附接于一膨胀管 (未示出),其在导管主体 17 的近端和远端之间纵向延伸。如图 6b 所示,球状元件组件 26 可以在一塌缩构造和一膨胀构造之间转换。球状原件组件 26 可被充气 and 放气,这同用于血管形成术的技术类似,例如通过使用附接于充气管近端的一充气-放气仪。在使用时,球状元件组件 26 被放置在血管腔内的靶向的治疗部位且被充气直到电极元件 18 接触邻近主动脉肾神经节 13 的血管壁。利用球状主动脉肾神经节修饰导管的组织修饰与已描述的单极主动脉肾神经节修饰导管操作类似。

[0079] 图 7a-c 示意了与图 6 中的导管组件 16c 相似的一设备 16d。球状元件组件 26 被替换为一篮状或玛莱考特 (malecot) 元件组件 27。篮状元件组件包括固体可变形材料的薄肋构件 27a 和附接于带状物 (ribbon) 的外表面的组织修饰元件 18。篮状元件组件 27 可以在一塌缩构造 (图 7a) 和一展开构造 (图 7b) 之间转换,并且相对于图 7a 的塌缩构造,展开构造的带状物 28 的中间片段相对于带状物 28 的远端和近端横向向外移动。篮状元件组件 27 可以通过不同的方式塌缩或展开。一个例子涉及用一记忆金属合金 (例如镍钛诺) 制造带状物,该带状物具有被束缚在一导管内腔中的预成型的展开形状,并且之后在离开导管内腔后被允许恢复至预成型形状。另一个例子涉及采用拉线的机械扩张。拉线 (未示出) 是在一远端和一近端之间纵向延伸并且可滑动地束缚于导管主体的一细长主体。拉线的远端附接于带状物 28 远端且带状物近端固定于导管主体。当拉线沿着相对于导管主体的近侧和纵向方向被移动导致带状物近端和带状物远端收敛从而导致带状物 28 的中间部分径向向外展开时,篮状元件组件 27 的展开发生。

[0080] 在使用中,处于塌缩构造时 (图 7a),包含篮状元件组件 27 的主动脉肾神经节修饰导管 16d 被插入位于血管腔 9 内的靶向治疗部位。篮状元件组件 27 膨胀,且一旦中间带状物片段 28 和内血管腔表面之间出现显著的阻力时停止膨胀 (图 7b)。利用篮状主动脉肾神经节修饰导管的组织修饰与已描述的单极主动脉肾神经节修饰导管操作类似。

[0081] 图 8a 和 8b 为一主动脉肾神经节修饰导管组件 16e 的远端的注释,该主动脉肾神经节修饰导管组件 16e 包含一位于肾动脉 9 内形式为一针状电极 29 的一组织修饰原件。针状电极元件 29 典型地是可滑动约束于导管主体内的一刚性或半圆纵向圆柱形结构,其可滑动地包括在导管主体内,该导管主体包含一削尖的远端以便于插入血管壁和一近端,该

近端电耦合于电连接器并且机械连接于针推进装置（未示出）。针状电极元件 29 可由操作者通过多种装置进行前进和收缩，该多种装置包括电线、手持装置和具有激活装置的手柄。

[0082] 在使用时，在针状电极元件收缩在导管主体内的情况下，包含针状电极元件 29 的主动脉肾神经节修饰导管 16 被插入血管腔 9 内的靶向治疗部位（图 8a）。针状电极元件 29 从导管的远端被推进、穿投并被插入接近于主动脉肾神经节 13 的血管壁（图 8b）。具有针状电极的主动脉肾神经节修饰导管的组织修饰与已描述的单极主动脉肾神经节修饰导管操作类似。可能期望的是控制针的插入深度以准确靶向肾神经且阻止任何对深层组织不需要的损坏。可以采用多种技术和装置来控制针插入血管壁的深度，如给针状电极元件 29 增加机械止动件。针状元件也可以被设计为一皮下注射针头，以便药理学、化学、硬化性、辐射透不过的标记物、麻醉剂和流体可被输送至靠近主动脉肾神经节 13 的组织。针状电极元件也可以包含组织传感器元件 24 以帮助监测和控制能量的输送以及直接检测主动脉肾神经节 13（例如阻抗组织测量）。

[0083] 典型地，如图 9a 的前视图和图 9b 中的矢状图所示，与每个肾脏 1 相关联的一个主动脉肾神经节 13，其位于肾动脉 9 的上部 13a，前部 13b 或下部 13c。一种治疗方法包括在包含主动脉肾神经节 13 的解剖区域形成组织修饰（例如，当采用射频能量时组织消融）。图 10a 和 10b 示出了半圆环形或半环形的一组织修饰区域 30。损伤形状可以是连续的或者包含通常看起来类似于一半圆环的离散片段。

[0084] 半圆环形状的损伤也可用先前公开的本发明的实施例形成。一种方法包含在沿着血管的离散片段中经皮放置和利用单极射频主动脉肾神经节修饰导管进行治疗。例如，射频电极元件能够复位以接触组织并且在上部、前部和下部位置激活并且肾动脉邻近主动脉肾神经节。组织修饰的形状（例如，损伤）将大致看起来像半圆环。

[0085] 半环形损伤也可以利用前面公开的实施例的各种变型例生成。图 6c 和图 7c 分别示出了球状和篮状主动脉肾神经节修饰导管 16，和多个电极元件 18。电极元件定位于一上部、前部和下部结构以生成半圆环形损伤，当被激活时该半圆环形损伤捕获主动脉肾神经节。

[0086] 众所周知的射频技术可被用来定位主动脉肾神经节进行治疗，包括血管内和外部超声，磁共振成像（MRI），肌电图（EMG），神经传导速度测试（NCV），体感诱发电位（SSEP）和 x 射线计算机断层扫描（CT 扫描），并可被整合到主动脉肾神经节修饰导管 16 中。

[0087] 主动脉肾神经节和/或肾神经（例如，位于神经节 13 和肾脏 1 之间的节后神经 14）可通过用一组织刺激元件刺激和用一生理测量元件测量生理应答得到检测。组织刺激元件和/或生理测量元件可以是独立的导管或作为元件被整合进入主动脉肾神经节修饰导管。大致位于导管的远端的生理测量元件（传感器）可通过将传感器采集到的数据传输至一外部系统中进行分析而起作用。数据的传输可以通过多种方式完成，包括通过位于导管主体内的一信号传输导管从传感器传输信号，导管主体的长度延伸至导管主体的近端。导管主体的近端通过连接器和/或缆线耦合于系统、包含用于分析的系统的软件。例如一压力传感器，诸如一压力转换器（pressure transducer），位于导管的远端，通过导管主体从传感器传输电子信号至系统进行分析。

[0088] 生理数据可以通过以多种方式确定神经节位置和核实治疗的软件进行分析。确定神经节位置的一种方法涉及用预设的用于确定神经节检测的阳性和阴性结果的限制条件

来比较未受刺激的组织生理数据和受刺激的组织生理数据。例如,当血管内的多普勒超声被用于生理应答时,与非神经节组织刺激相比,当神经节由于肾血管收缩受到刺激时,以每秒厘米级衡量的血流速度明显减少。

[0089] 图 11(a) 为一能够刺激、感应和修饰组织的主动脉肾神经节修饰导管 16f 远端的特写图。导管包括一球状元件组件 26、一感应或生理测量元件 32 和一组织修饰元件 18,该球状元件组件 26 具有一组织刺激元件 31。

[0090] 利用电流进行操作的组织刺激元件 31 可由任意导电材料制成,如不锈钢、铜、埃尔吉洛伊非磁性合金、MP35N、铂、钛、镍钛诺和各种其它材料和合金。类似的材料也可被用作组织修饰元件 18。生理测量元件 32 包括一个或多个传感器,例如压力转换器、超声换能器、光学相干断层成像传感器、温度传感器等。组织修饰元件、组织刺激元件和生理测量元件也可包含一纳米电子、柔性电子、柔性传感器、微传感器、可拉伸电子等。图 11(b) 为应用电刺激之前,位于肾动脉 10 内的前述导管的远端的注释。优选地,如在本说明书中其它地方的详述,导管 16f 连接于控制箱 21 并经由控制箱 21 操作。

[0091] 图 11(c) 为在组织刺激元件 31 刺激期间,肾血管收缩的生理应答的注释。血管的内腔直径的减少由传感器 32 检测(例如用超声换能器测量直径的变化,或者血压测量)和/或通过观察径向收敛的辐射透不过的组织刺激元件 31 在荧光透视下被检测。

[0092] 图 12a 和图 12b 为能够刺激、感应和修饰组织的一主动脉肾神经节修饰导管 16g 的示意图。具体地,导管 16g 包括一远端的篮状元件组件 27,该篮状元件组件 27 包括组织修饰元件 18、组织刺激元件 31 和传感器 32。该篮状元件组件 27 由多个肋构件 27a(例如,3 至 10 个肋构件 27a) 形成且可被配置为通过一手动膨胀装置(例如,一控制电线)或通过自我膨胀(例如,超弹性的形状记忆材料)从一压缩结构径向膨胀。

[0093] 篮 27 的每个肋 27a 可以包括至少一个刺激元件 31 和一个修饰元件 18,更优选地,在每个肋上包括多个各类原件每个肋对应几个元件。优选地,传感器 32 位于远端且与元件 18 和 31 间隔开,然而,在一替代实施例中,一个或多个传感器 32 也可以位于篮 27 的肋上。也应当理解为,尽管一篮 27 被描述,可以使用任何数量的形状和材料,如螺旋形或线圈形,管形或球形。

[0094] 尽管所有的刺激元件 31 可以一齐被激活以及所有的修饰元件 18 可以一齐被激活是可以预期的,但是,少于每一组所有的元件也可以被激活以允许更好地靶向主动脉肾神经节的位置(例如,径向和轴向)。例如,控制箱 21(手动或自动)可以最初同一时间仅激活在篮 27a 的一个或两个肋上的刺激元件 31,使用户或控制箱 21 中的软件能够确定最靠近主动脉肾神经节 13 的篮 27a。在另一实施例中,控制箱 21 中的软件可以以预先确定的模式激活和关闭刺激元件 31,如连续的、相邻的肋。在另一实施例中,用户或控制箱 21 中的软件可以激活每一组的中间传感器的所有的近端、远端,使用户或控制箱 21 能够确定主动脉肾神经节是否位于篮 27 的近端、远端或直接与篮 27 相邻。在又一实施例中,可以使用以上描述的元件激活的任意组合(例如,仅篮的单个肋 27a 上的远端刺激元件 31 可以被激活)。

[0095] 控制箱 21 优选地包括控制装置和一可视显示器 33 以向用户提供信息,例如一测量的生理应答(例如,来自传感器 32 的血压数据)或者任何元件的状态(例如,组织修饰元件 18 是否是打开的)。在一个实施例中,可视显示器 33 是一触摸屏。此外,控制箱 21 包括软件,软件被配置为可操作在导管 16g 上的组件、显示简单的数据点或流通实时数据并

在操作过程中提供视觉和听觉指令。控制箱软件还可以控制导管以阻止操作的某个不被期望的操作模式,并控制在适当的操作中中断的情况下导管的操作。尽管控制箱 21 被描述为一独立的、单独的单元,但是,将其结合到手柄或本说明书中描述的任何导管的远端是可预期的。

[0096] 在操作中,导管 16g 的远端位于肾动脉 10 内(或可选择地在肾静脉内)且导管 16g 的近端通过控制线 22 连接于控制箱 21。接下来,用户与控制箱 21 接合以开始刺激和感应程序。如前所讨论,这一程序可能包括当所有的刺激元件 31 被激活或只有选择的部分被激活时(例如,元件 31 只在单个肋 27a 上和/或在近端、中间或远端部分中),用感应元件 32 感应。

[0097] 一旦感应原件 32 和控制箱 21 检测并显示生理数据(例如血压脉冲)的适当的变化,修饰原件 18(或其一部分)被激活。这种激活可通过用户在控制箱 21 上手动开启或基于来自感应原件 32 的数据通过控制箱 21 内软件自动进行。

[0098] 最后,刺激元件 31 和感应元件 32 再次被激活(或可选地在整个过程不断地激活)以允许确认主动脉肾神经节(或者可能其它的肾神经位置)已经被治疗地到足以限制或阻止神经信号到达肾脏。再次,该确认可以由用户通过观看可视显示器 33 上的数据手动进行或通过控制箱 21 内的软件自动进行(其可能进一步通过一可听和/或可视的信号显示确认)。尽管使用的过程被描述为与导管 16g 关联,应当理解为,本说明书中描述的任何其他实施例可以以类似的方式使用(例如,对于具有刺激、感应和修饰元件的导管单独使用,或者几个不同的导管且每一导管包含一个或多个这些元件)。

[0099] 图 13 为包括一远端线圈元件组件 34 的主动脉肾神经节修饰导管 16h 的示意图,该远端线圈元件组件 34 包括组织刺激 31 和传感器 32。导管 16h 的远端位于肾动脉 10 内且导管的近端连接于包括可视显示器 33 的控制箱 21。在使用时,可视显示器向操作者示出检测到的应答,例如,在使用刺激元件 31 刺激主动脉肾神经节的过程中,血流速度可用包括多普勒超声换能器的传感器 32 检测并在控制箱可视显示器 33 上显示。

[0100] 主动脉肾修饰导管还可以包括位于导管主体内的一内腔,其从导管主体的远端延伸至近端。导管内腔允许一引导线可滑动的设置,该引导线用于辅助肾血管中的放置,如通常利用引导线的经皮的手术所操作的那样。。导管内腔可被设计为利用固定引导线通过多种方式快速交换多个导管,例如,通过包含从内腔至导管主体的外表面的径向裂口,其纵向延伸大约导管长度的一半。内腔还可以被用于放置组织刺激元件和生理测量元件(例如,弗洛外耳多普勒引导线(FloWire<sup>®</sup> Doppler Guide Wire)和维拉塔压力引导线(Verrata<sup>™</sup> Pressure Guide Wire)。

[0101] 刺激元件和组织修饰元件可分别或同时被激活,在后一种情况下允许一旦生理应答测量到可接受的神经中断实现时组织修饰即停止。利用射频能量的刺激元件可以为一单极或双极布置,其连接于外部电刺激仪或电外科发生器,该外部电刺激仪或电外科发生器能够传送适当的用于神经节或神经刺激的电参数。神经刺激可以以如下参数实现: 0.1-100Hz 的频率,优选范围为 2-50Hz ;0.1-30V 的电压,优选范围为 5-15V ;以及 0.1-10 毫秒的脉冲持续时间,优选范围为 0.2-5 毫秒。一套刺激能量参数或参数变化可被用于组织刺激。例如,较低频率(例如 2Hz)可被用于检测传出神经生理应答,以及较高频率(例如 5Hz)可被用于检测传入神经生理应答。调频可以以串联、平行、同时的方式,以一斜率函数

或阶梯函数或其任意组合的方式发生。电压、电流和脉冲持续时间在刺激的过程中也可以变化以实现期望的神经节和神经组织的生理响应。单个的控制箱可被用于组织刺激、生理应答分析和组织修饰。

[0102] 尽管在本说明书中的任何实施例中刺激元件 31 和组织修饰元件 18 可能是独立的、专用的电极（即，只用于一个目的），仍可以预期每一电极可作为任一类型的电极运行。例如，电极可以连接至控制箱 21 中的电流产生源，其能够产生主动脉肾神经节刺激电流和组织修饰电流（如本说明书中别处所描述的）。

[0103] 转到图 14A 和 14B，注释了位于单腔导鞘 25a 中的一主动脉肾神经节修饰导管组件 16i。导管 16i 也包括一在篮 27 的远端和导管 16i 的近端打开的内腔，使具有感应元件 32 的一单独的传感器导管 35 能够相对于篮 27a 部分单独移动。在另一个实施例中，图 15A 和 15B 注释了位于一导鞘 25b 的一第一内腔 36 中的一主动脉肾神经节修饰导管组件 16J 和位于一第二内腔 37 内的一单独的传感器导管 35。

[0104] 图 16 注释了一主动脉肾神经节修饰导管组件 16k 的另一实施例，该主动脉肾神经节修饰导管组件 16k 大致类似于先前描述的实施例，但是，其包括具有一个或多个刺激元件 31 或组织修饰元件 18 的多个平板 (paddle) 或臂 40。优选地，臂 40 由超弹性材料（例如，镍钛诺）制成，并被配置为或被偏压为从主体径向向外自我膨胀。在一个例子中，整个臂 40 包括导电材料，允许整个臂 40 充当刺激元件 31 或组织修饰元件 18。在另一个例子中，臂 40 可能各自都包括连接于在其尖端的刺激元件 31 或组织修饰元件 18 的电线或相似的导电路径。

[0105] 还有不采用电流刺激神经节或神经组织的其他方法，如刺激靶向的组织的化学药品或药物。例如，肾上腺素能药通过模仿神经递质去甲肾上腺素的动作或刺激其释放而刺激交感神经。肾上腺素能药的例子包括肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺、苯丙醇胺、异他林、沙丁胺醇、特布他林、麻黄素和赛拉嗪。药物可以通过多种方式递送，包括使用先前描述的皮下注射针状电极元件 29。

[0106] 实验 1

[0107] 进行了慢性猪的研究以证明主动脉肾神经节修饰后肾神经活动减少。家猪模型是肾脏系统的一成熟的模型，因为猪肾脏解剖结构包括循环系统和中枢神经系统与人类的类似。

[0108] 该手术涉及将麻醉实验动物放置为背躺状态，接下来是 10cm 的中线腹部切口，以便于进入肾解剖结构。除去腹膜以暴露左侧和右侧肾动脉、静脉、主动脉和腔静脉。从肾动脉和静脉剥去外膜以暴露肾神经丛和主动脉肾神经节。使用格拉斯仪器 SD9 方波脉冲刺激器 (Grass Instruments SD9 Square Pulse Stimulator) (格拉斯技术 (Grass Technologies), 沃里克, 罗德岛州) 以 15 伏、5Hz、0.5 毫秒脉冲持续时间对神经节进行直接电刺激。在刺激过程中，主动脉肾神经节的正确识别是通过在刺激期间观察肾动脉收缩和肾脏变白（肾血管收缩）确认。主动脉肾神经节经外科手术双侧切除并获取以用于组织病理学，并且在外壳除术手术切结束时腹部被缝合两层。

[0109] 在大约 7 天后，将动物处死并取走肾皮质样品用于测量肾脏皮质去甲肾上腺素的水平。去甲肾上腺素是分泌在神经末端的神经递质并被测量以确定神经活性，并且其是在动物中测量肾去神经支配成功的替代物。组织学上确认移除主动脉神经节的 2 个实验动物

与 2 个天然的 (naïve) 对照动物进行比较。与对照动物相比, 实验动物中的肾去甲肾上腺素减少了 72%。

#### [0110] 实验 2

[0111] 进行了一急性的猪的研究以评估对检测主动脉肾神经节和肾神经组织的经皮刺激的应急生理应答的可行性。该手术涉及通过一处于背躺状态的麻醉的实验动物的颈静脉和股骨穿刺点形成经皮进入肾静脉和动脉血管路径。用于不透射线对比度传送的导鞘利用荧光导向被放置在左肾静脉和左肾动脉以形成一基线肾图。图 17 为基线肾图的帧捕获, 其表明正常肾内血管排空和肾灌注。

[0112] 附接于格拉斯仪器 SD9 方波脉冲激励器 (格拉斯技术, 沃里克, 罗得岛州) 的一改进的电生理学导管 (5 法国马瑞消融导管 (5French Marinr™ Ablation Catheter), 美敦力公司, 明尼阿波里斯市, 明尼苏达州) 经皮设置于左肾静脉。以 15 伏、5Hz 和 0.5 毫秒脉冲持续时间在多个地点对肾静脉壁进行直接刺激, 同时对比度传送至左肾动脉以观察生理应答。图 18 为一进行刺激的肾图的帧捕获, 其表明传出肾交感神经的激活导致肾血管收缩和肾血流量减少。

[0113] 刺激后, 导管从刺激器断开并连接至一电外科发生器 (电子管射频发生器 3 (Radionics RFG3), 伯灵顿, 马萨诸塞州)。射频能量以 70°C 的电极温度被持续传送 90 秒以消融邻近组织。随着 RF 能量传递, 导管重新连接至刺激器并重复进行的刺激。图 19 为重复刺激过程中肾图的帧捕获, 其示出与基线相比较类似的肾内血管排空和肾灌注, 从而表明肾神经通路的中断。这些结果表明肾的生理响应可用经皮的刺激检测且神经节或神经组织创伤的确认也可通过重新应用刺激和分析生理响应的结果来确定。

[0114] 除了本发明实施例中具体描述的方法外, 可能还有其他的方法用于修饰主动脉肾神经节, 但是, 应当理解并非以所描述的为限, 因为进一步的修改对于本领域技术人员是容易想到的或是明显的。

[0115] 尽管本说明书已经主要描述了一主动脉肾神经节的检测和治疗, 但是应当理解为相同的设备和方法可类似地用于检测和治疗主动脉肾神经节和肾脏之间的肾神经的任意部分。

[0116] 虽然就本发明的具体实施方式和应用进行了描述, 本领域技术人员根据这一教导在不偏离所要求保护的本发明的精神或不超越所要求保护的本发明的范围的情况下可以生成更多的实施例和改进。相应地, 应理解此处提供的附图和描述旨在以举例的方式促进对本发明的理解而不应被解释为限制其范围。

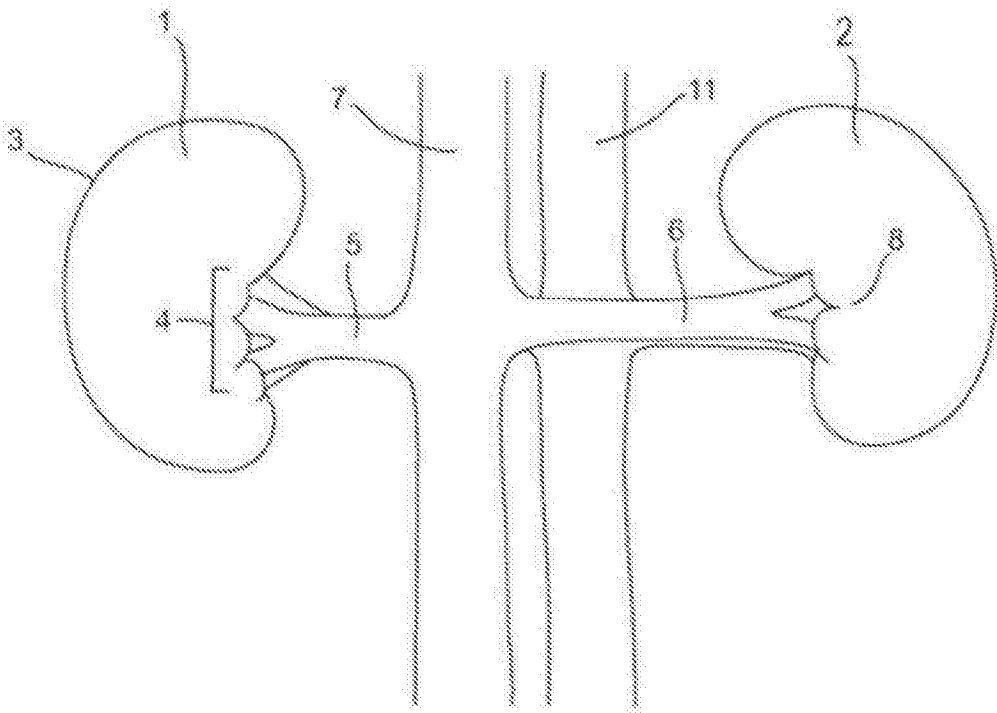


图 1

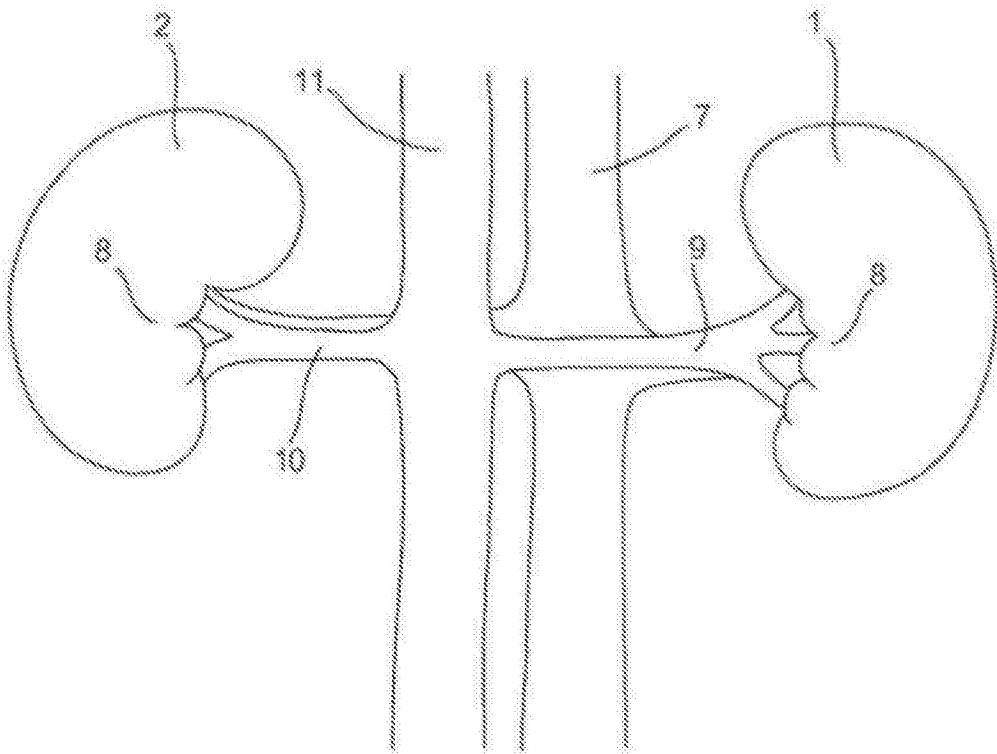


图 2

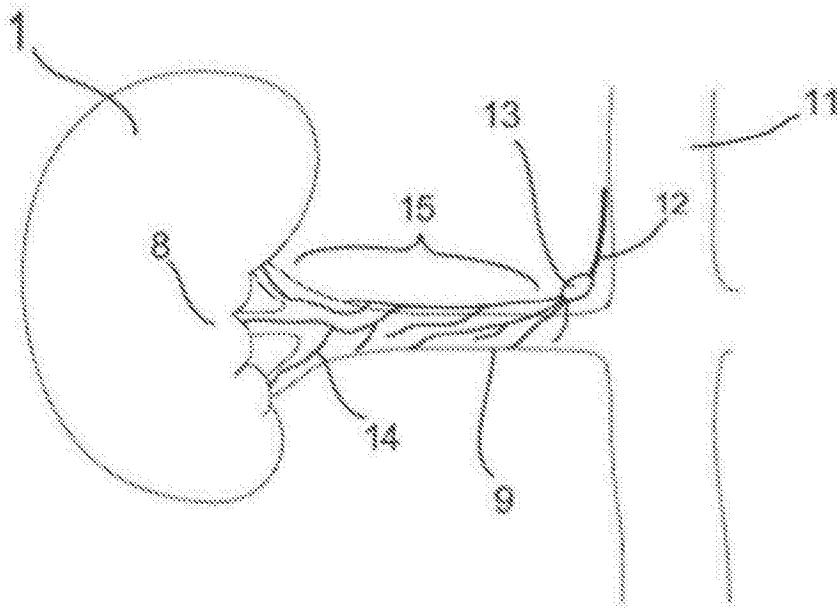


图 3

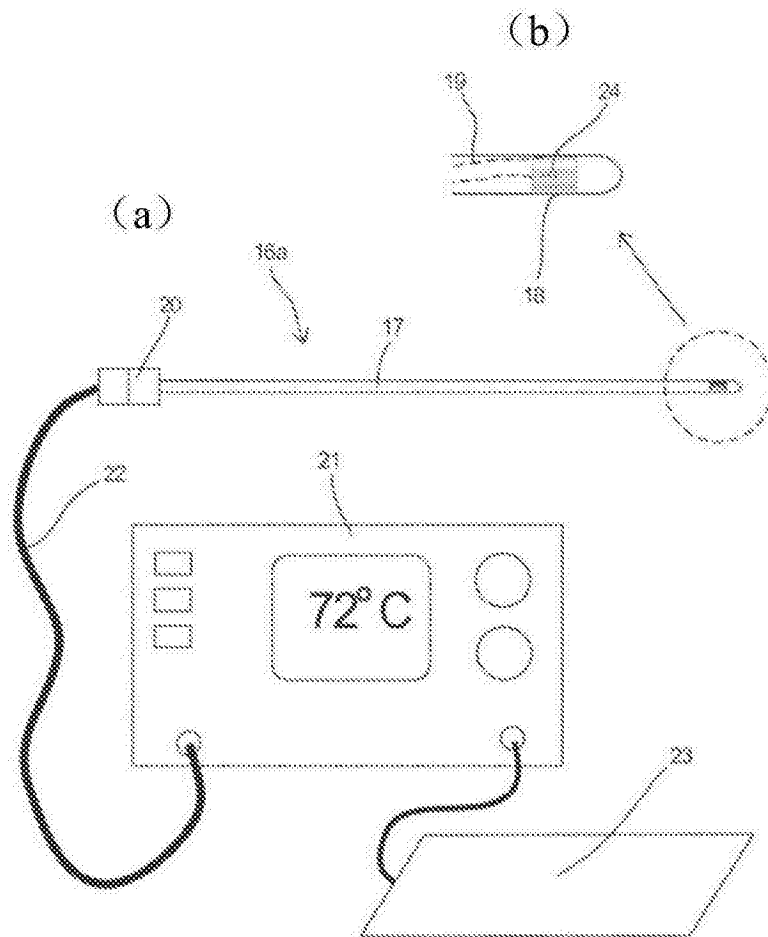


图 4

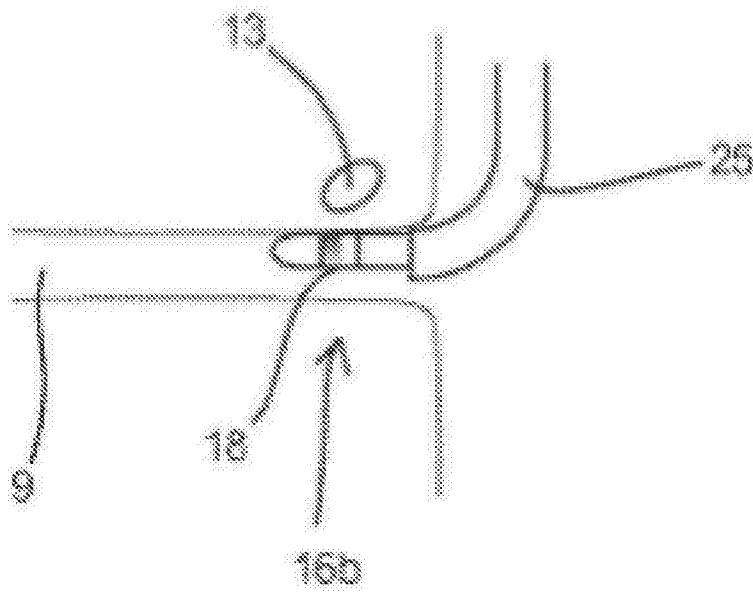


图 5

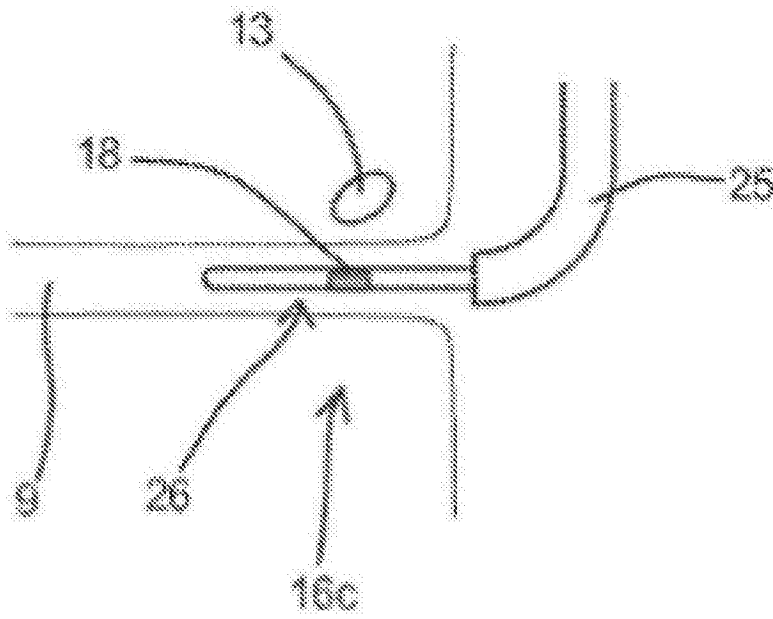


图 6a

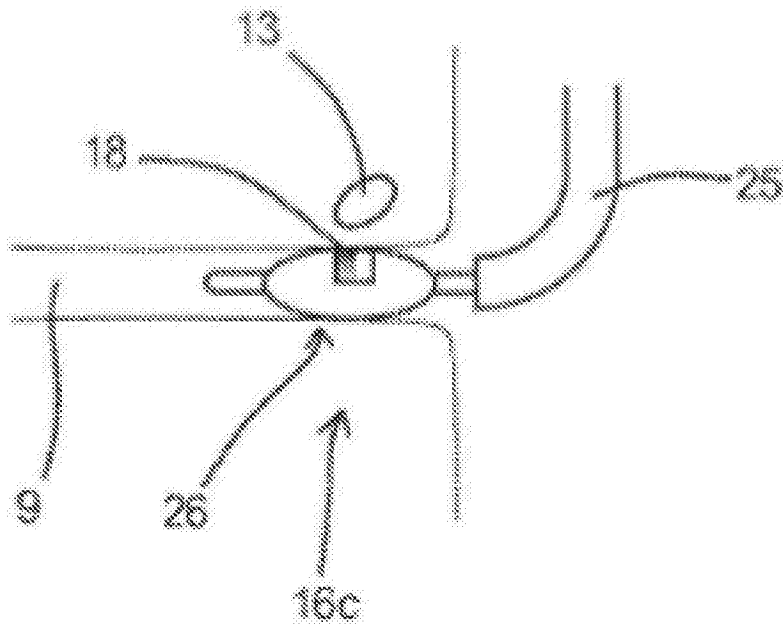


图 6b

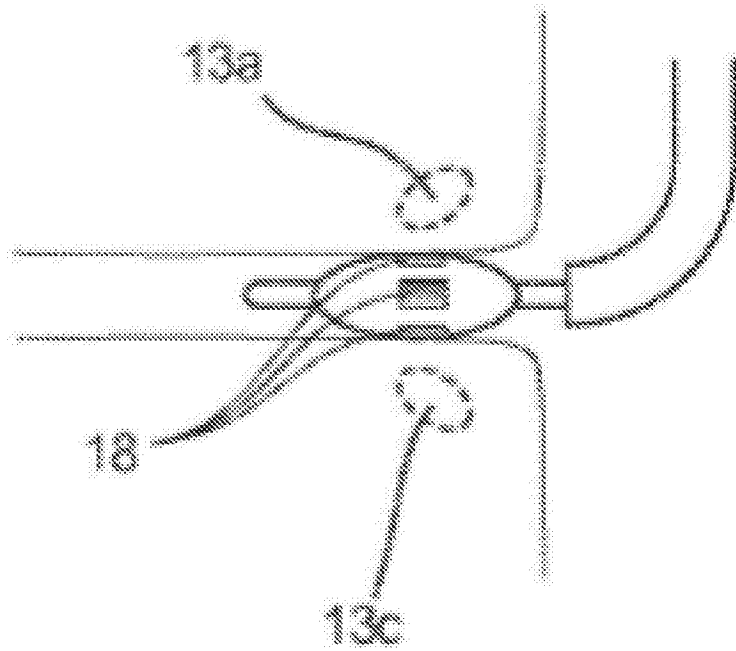


图 6c

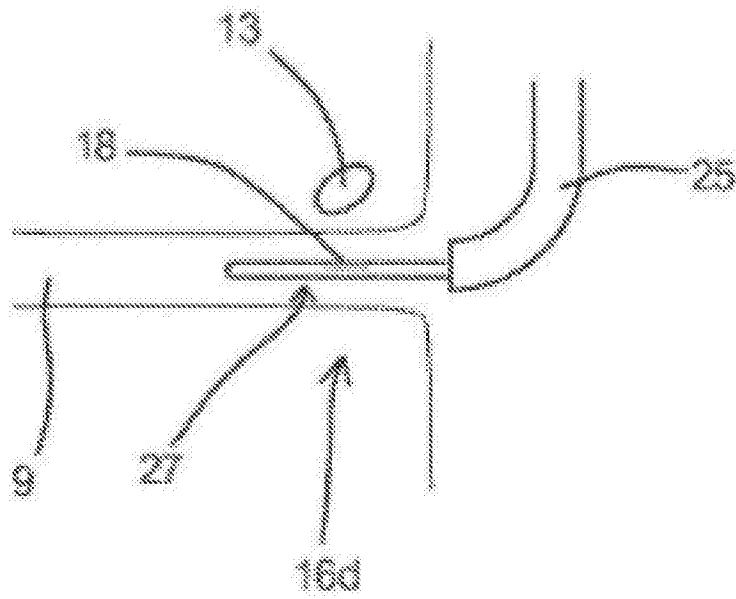


图 7a

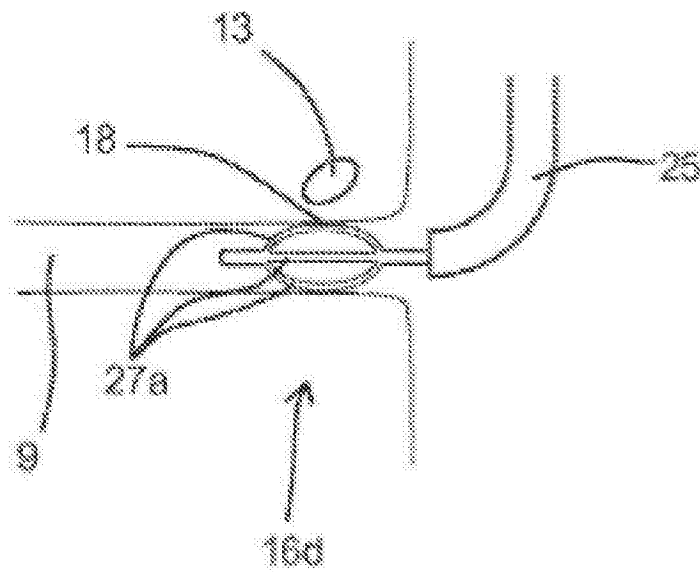


图 7b

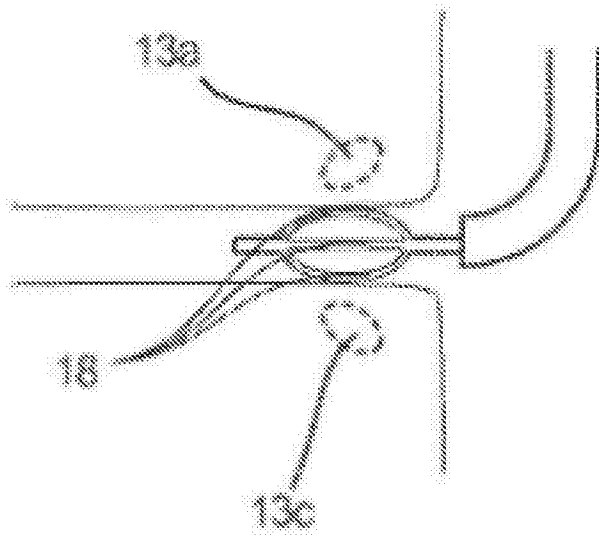


图 7c

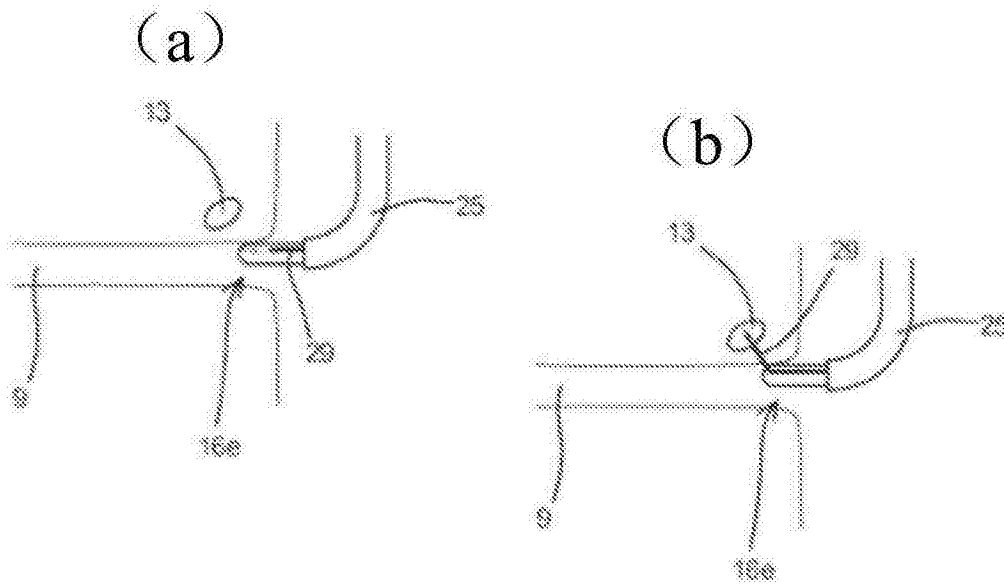


图 8

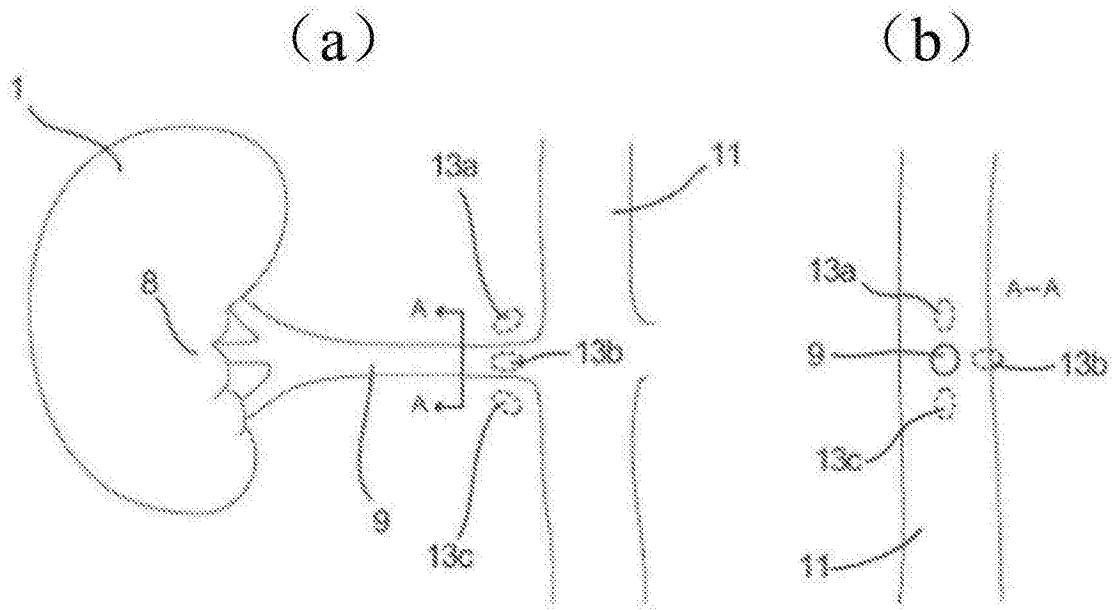


图 9

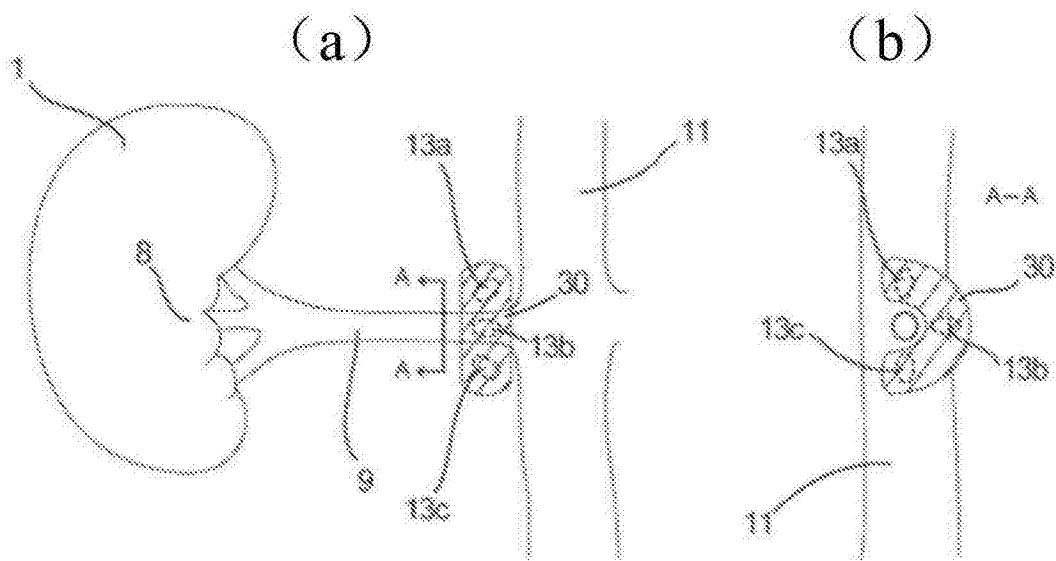


图 10

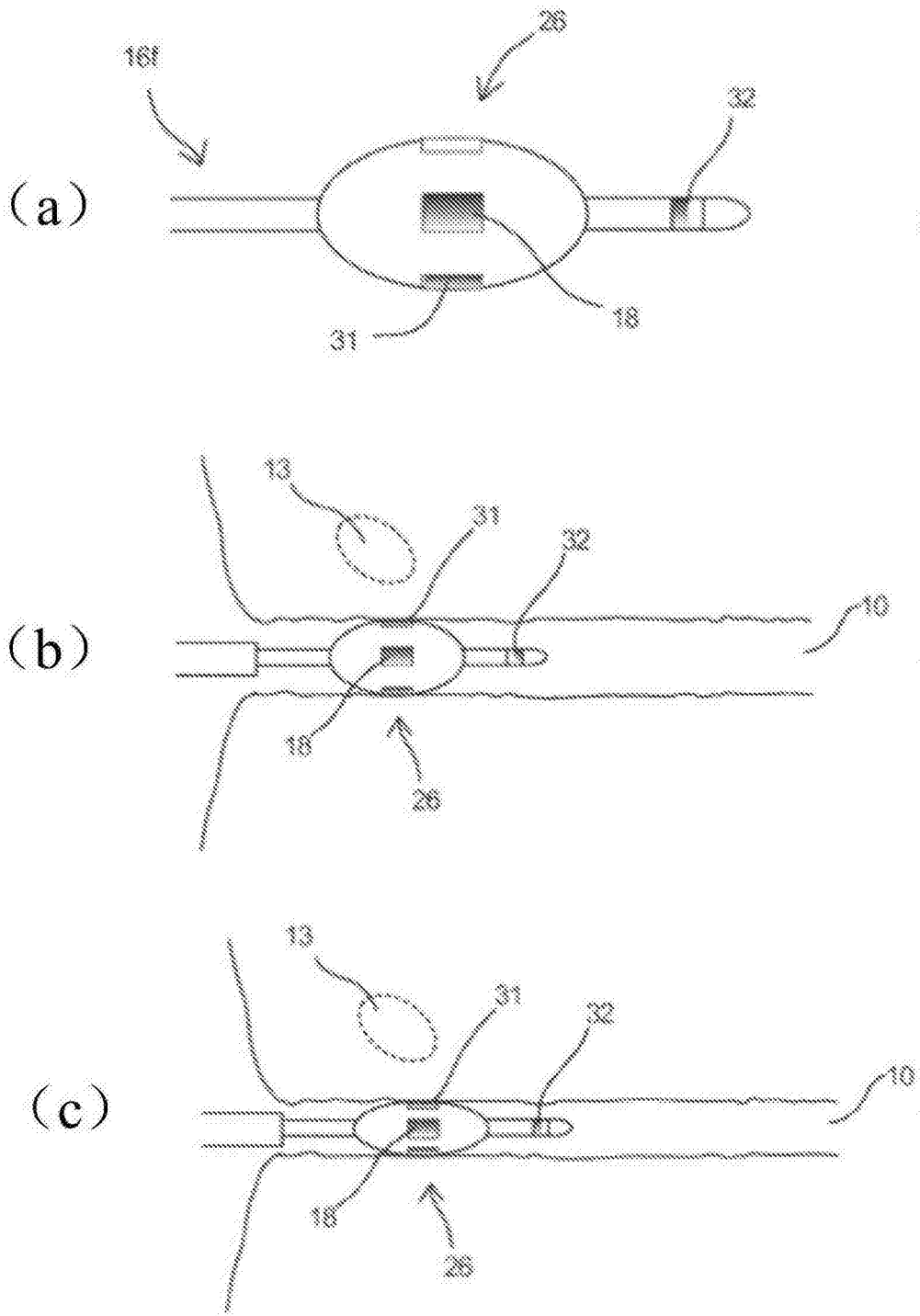


图 11

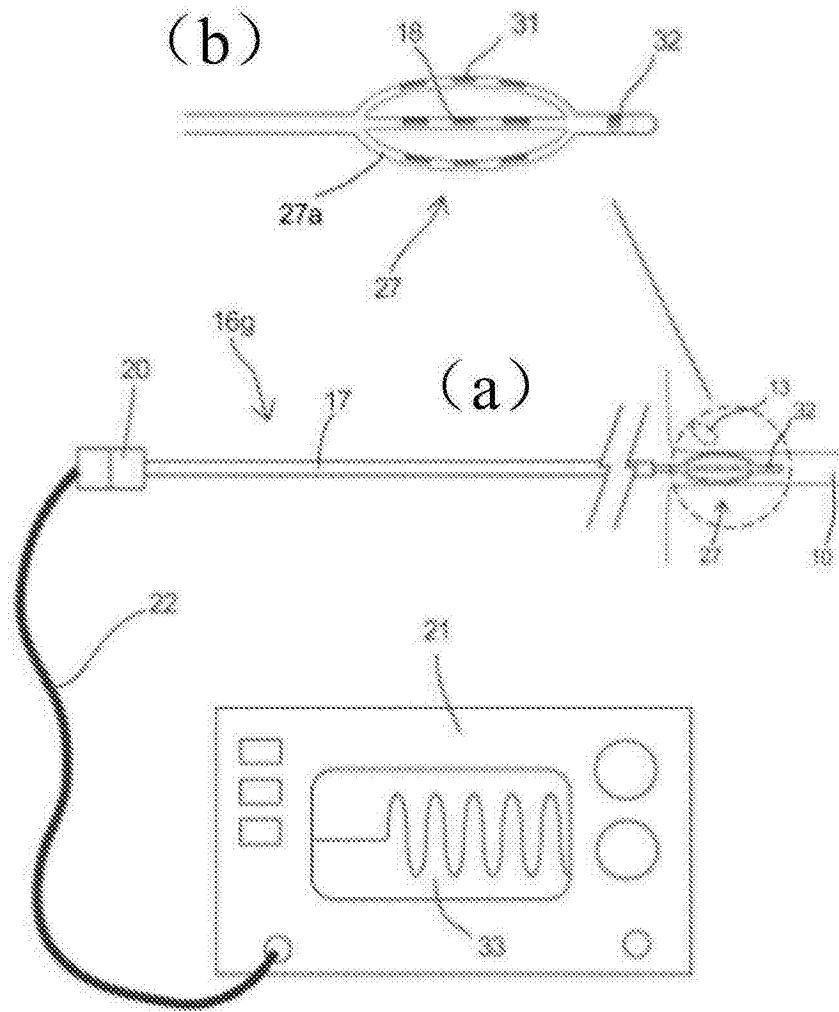


图 12

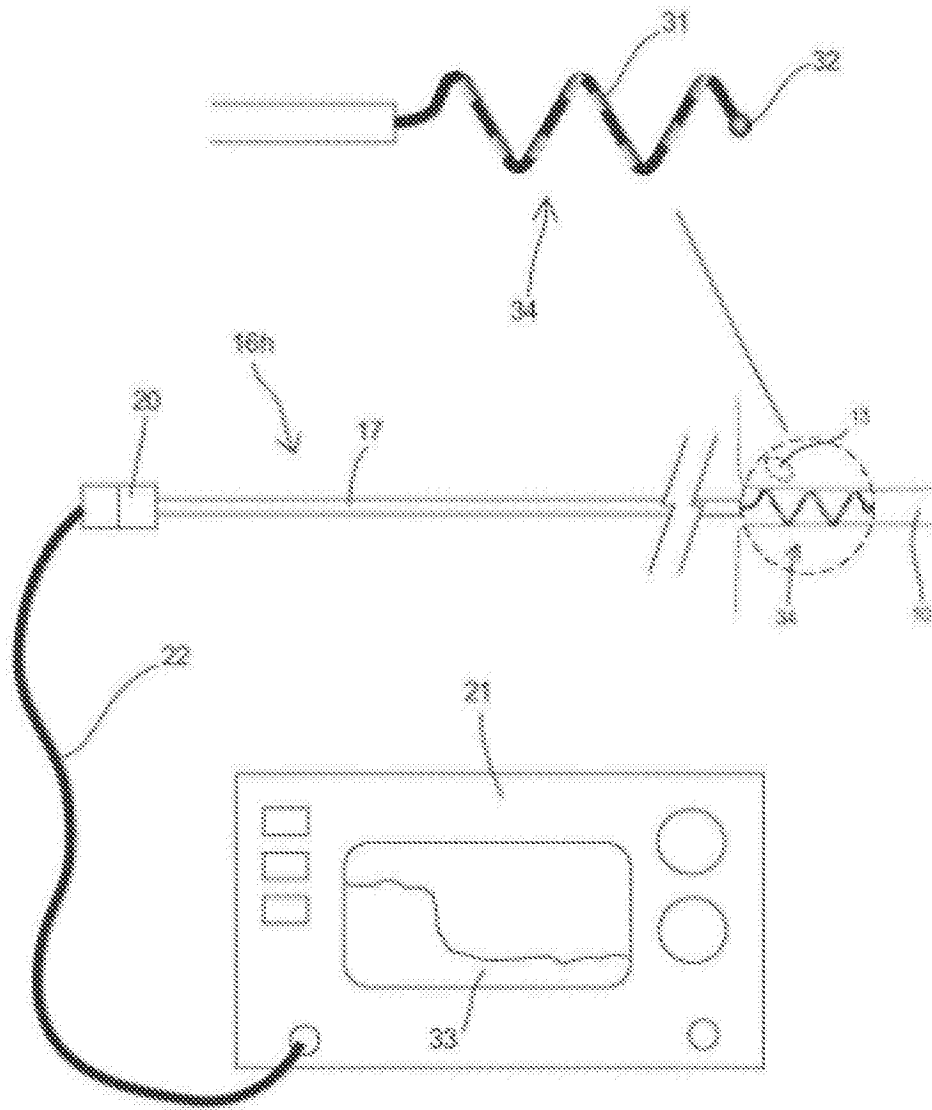


图 13

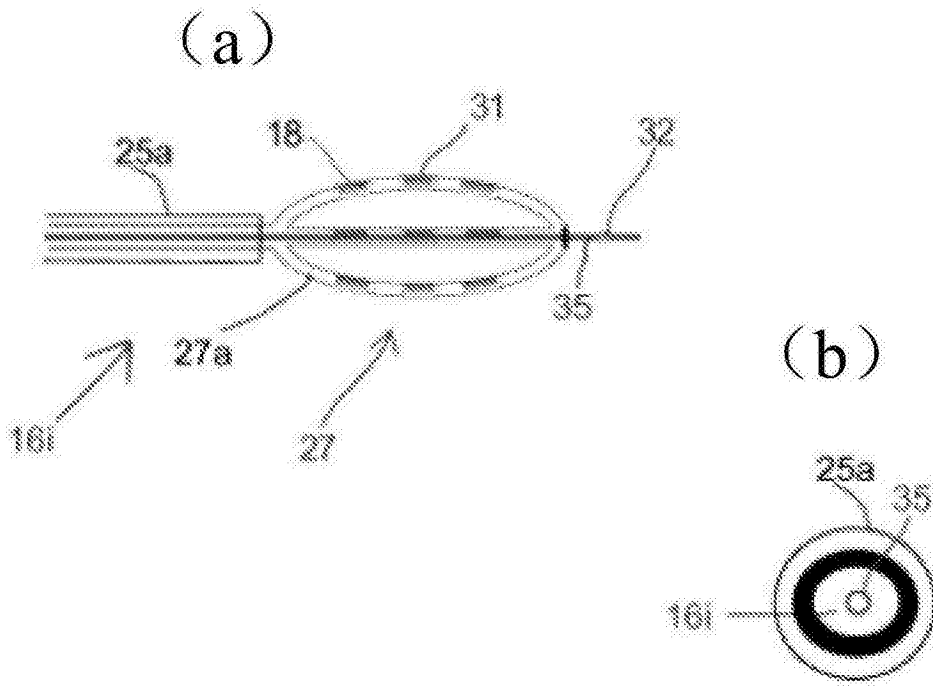


图 14

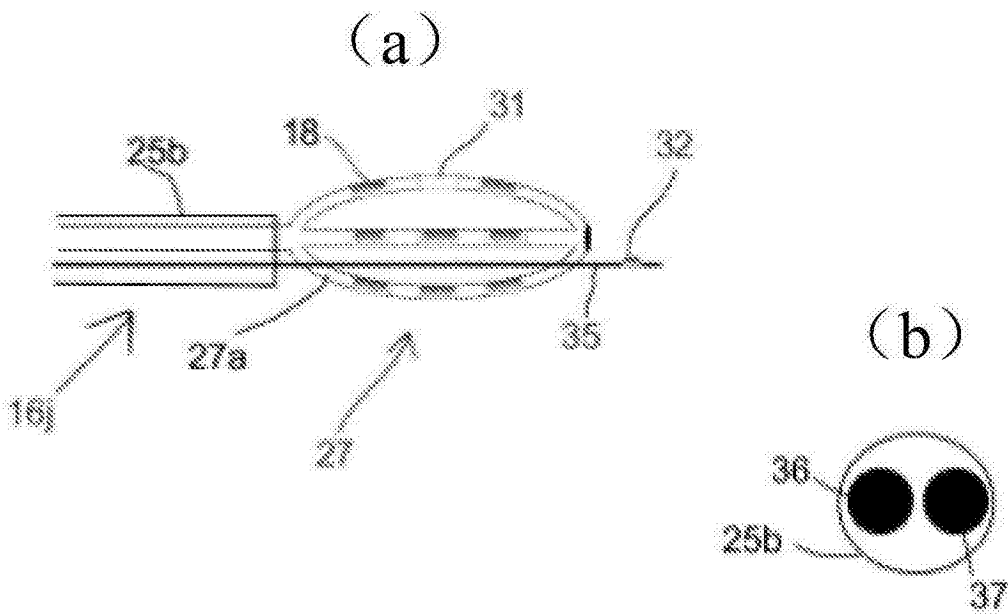


图 15

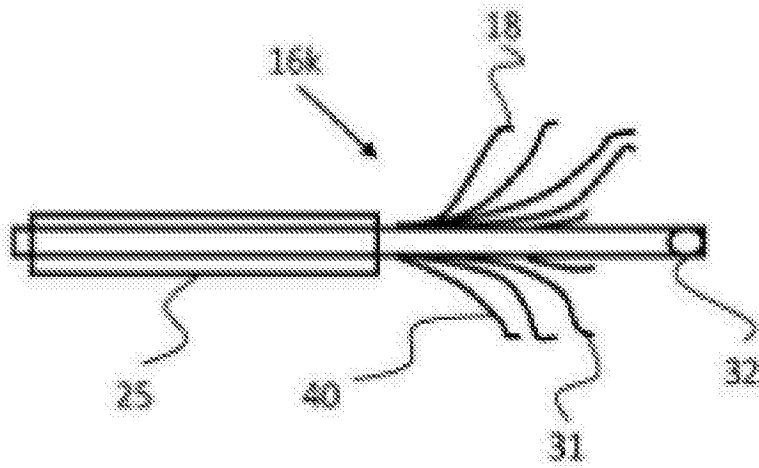


图 16

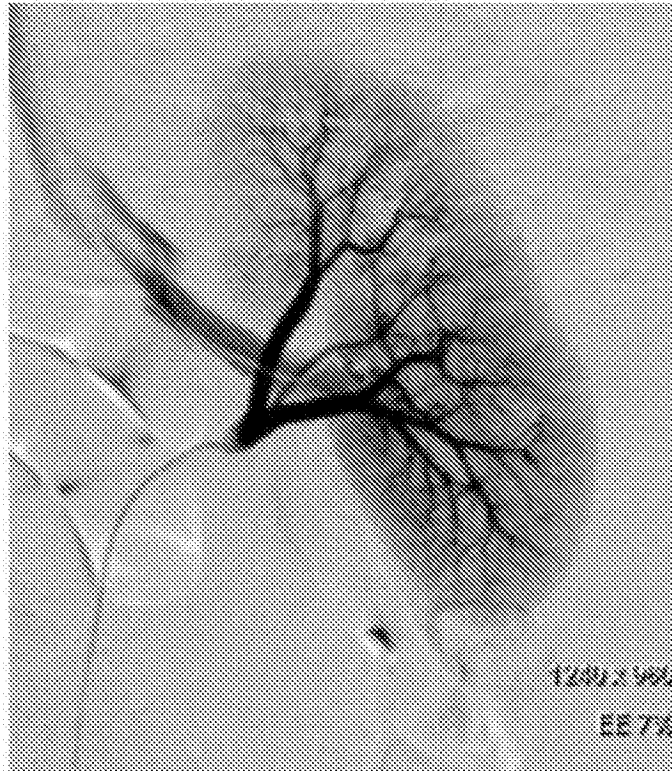


图 17

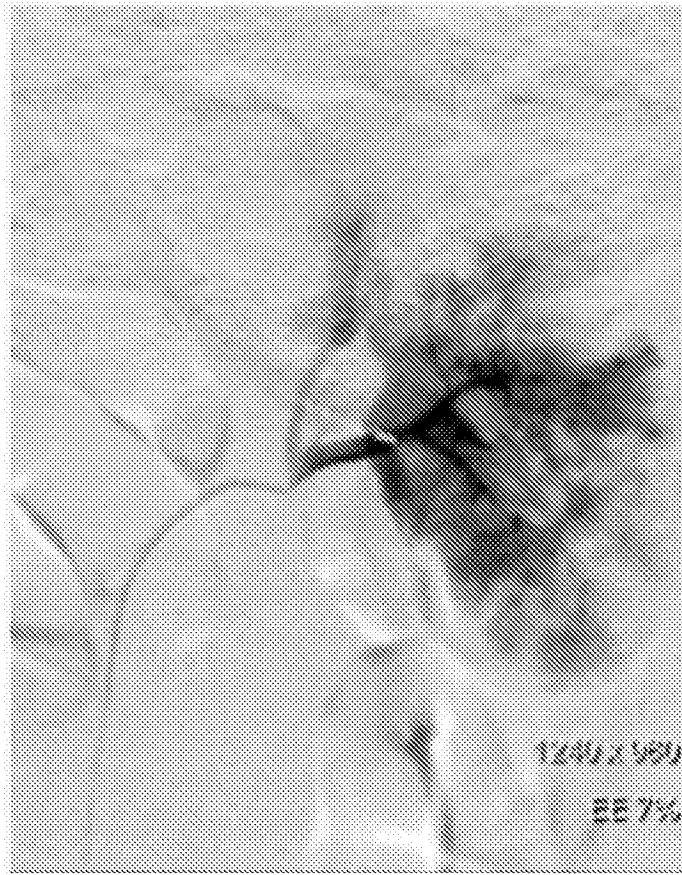


图 18

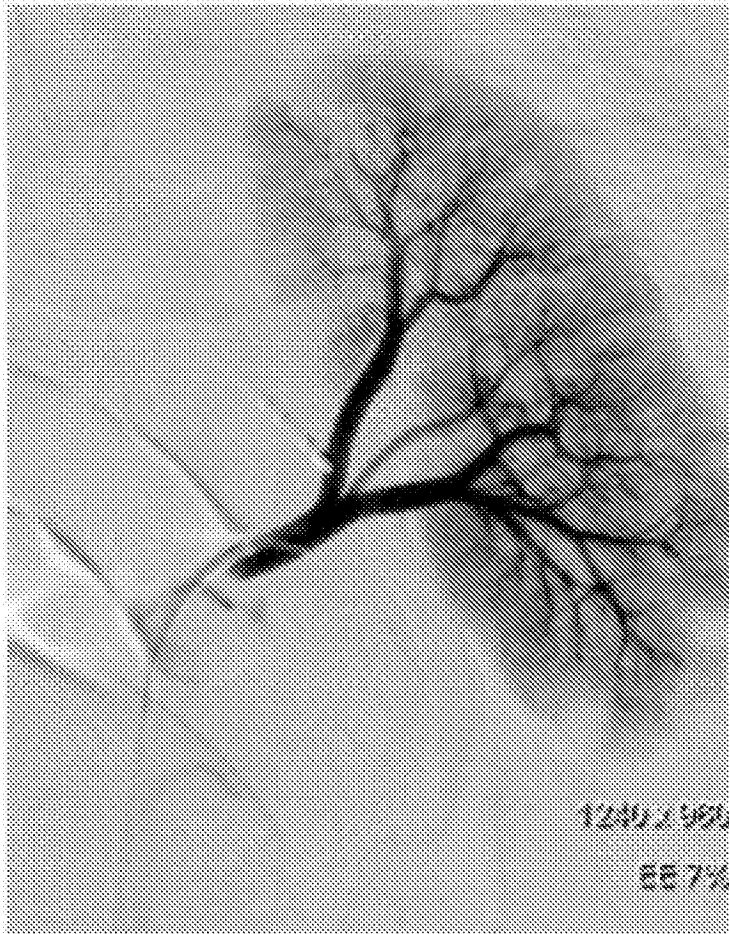


图 19