



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108601534 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号 201780009142.6

(22)申请日 2017.01.31

(30)优先权数据

62/289,739 2016.02.01 US

62/346,710 2016.06.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.08.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/015887 2017.01.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/136362 EN 2017.08.10

(71)申请人 美敦力阿迪安卢森堡有限公司

地址 卢森堡卢森堡

(72)发明人 J·特鲁德尔 D·赫特里克

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李东晖

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/0215(2006.01)

A61B 5/026(2006.01)

A61B 5/053(2006.01)

A61B 5/01(2006.01)

A61B 5/20(2006.01)

A61N 1/36(2006.01)

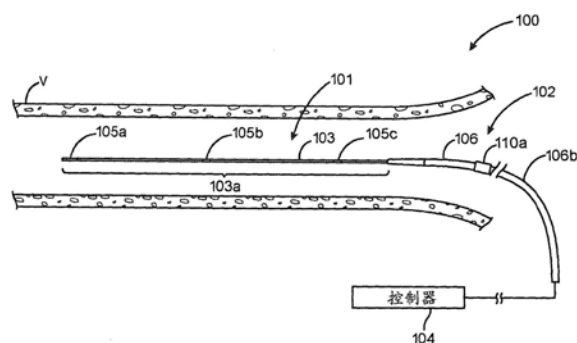
权利要求书4页 说明书23页 附图14页

(54)发明名称

用于监测和评估神经调节疗法的系统和方
法

(57)摘要

本文公开了用于通知和评估神经调节疗法的系统和方法。根据本技术的实施例配置的系统可以包括例如导丝,所述导丝具有近侧部分、配置成定位在人类患者的血管中的目标部位处的远侧部分、以及沿着远侧部分定位的感测元件。感测元件可以是压力感测元件、流量感测元件、阻抗感测元件、和/或温度感测元件。所述系统还可以包括控制器,所述控制器配置成经由感测元件获得与患者的生理参数相关的一个或多个测量值。基于测量值,所述控制器可以确定生理参数并且将参数与预定阈值进行比较。基于所述比较,所述控制器和/或操作者可以评估患者受益于神经调节疗法的可能性。



1. 一种神经调节/评估系统,包括:

神经调节导管,所述神经调节导管包括细长轴,所述细长轴限定通过其中的管腔、近侧部分和远侧部分,其中所述远侧部分配置成在人类患者的肾血管中的目标部位处输送治疗性神经调节;

导丝,所述导丝配置成可滑动地定位在所述细长轴的管腔内,所述导丝具有远侧部分和沿着所述远侧部分定位的感测元件,其中所述感测元件配置成检测目标部位处的生理测量值;以及

控制器,所述控制器配置成通信地联接到所述感测元件,其中所述控制器还配置成:

经由所述感测元件获得生理测量值;

基于生理测量值确定生理参数;

将生理参数与预定阈值进行比较;以及

基于所述比较,向操作者提供关于患者是否具有表示对目标部位处的肾神经调节疗法的治疗反应的生理特性的指示。

2. 根据权利要求1所述的神经调节/评估系统,其中所述感测元件包括压力感测元件、流量感测元件、阻抗感测元件、和/或温度感测元件。

3. 根据权利要求1或2所述的神经调节/评估系统,其中所述感测元件配置成检测指示肾动脉波速度的生理测量值,并且其中所述控制器配置成基于生理测量值确定肾动脉波速度。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的神经调节/评估系统,其中:

所述感测元件配置成检测肾动脉的第一分支处的生理测量值和肾动脉的第二分支处的生理测量值;并且

所述控制器配置成:

基于从所述第一分支获取的生理测量值确定第一生理参数,

基于从所述第二分支获取的生理测量值确定第二生理参数,

将第一生理参数与第二生理参数进行比较,以及

基于所述比较,确定更容易接受肾神经调节疗法的是所述第一分支还是所述第二分支。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的神经调节/评估系统,其中:

所述感测元件配置成检测肾动脉的分支血管处的生理测量值和肾动脉处的生理测量值;并且

所述控制器配置成:

基于从所述分支血管获取的生理测量值确定第一生理参数,

基于从所述肾动脉获取的生理测量值确定第二生理参数,

将第一生理参数与第二生理参数进行比较,以及

基于所述比较,确定更容易接受肾神经调节疗法的是所述分支血管还是所述肾动脉。

6. 一种系统,包括:

导丝,所述导丝具有近侧部分、配置成定位在人类患者的肾血管中的目标部位处的远侧部分、以及沿着所述远侧部分定位的感测元件,其中所述感测元件是压力感测元件、流量感测元件、阻抗感测元件、和/或温度感测元件;

控制器,所述控制器配置成通信地联接到所述感测元件,其中所述控制器还配置成:
经由所述感测元件获得与患者的生理参数相关的一个或多个测量值;
基于测量值确定生理参数;
将生理参数与预定阈值进行比较;以及
基于所述比较,向操作者提供关于患者将对目标部位处的肾神经调节疗法具有治疗反应的可能性的指示。

7. 根据权利要求6所述的系统,其中所述感测元件是沿着所述导丝的远侧部分定位的多个感测元件中的一个。

8. 根据权利要求6或权利要求7所述的系统,其中生理参数是肾波速度,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定肾波速度的测量值。

9. 根据权利要求6或权利要求7所述的系统,其中生理参数是肾阻力,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定肾阻力的测量值。

10. 根据权利要求6或权利要求7所述的系统,其中生理参数是平均血压,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定平均血压的测量值。

11. 根据权利要求6或权利要求7所述的系统,其中生理参数是平均血流速度,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定平均血流速度的测量值。

12. 根据权利要求6-11中任一项所述的系统,其中所述感测元件配置成从肾动脉主血管、肾动脉的主分叉、和/或处于肾动脉的主分叉的远侧的一个或多个肾分支获取测量值。

13. 根据权利要求6-12中任一项所述的系统,其中所述控制器还配置成基于生理参数指示血管的哪些部分对神经调节疗法更敏感。

14. 根据权利要求6-13中任一项所述的系统,其中所述控制器还配置成基于生理参数指示血管的哪些部分对神经调节疗法不太敏感。

15. 根据权利要求6-14中任一项所述的系统,还包括神经调节导管,并且其中所述神经调节导管包括:

细长轴,所述细长轴限定通过其中的管腔,所述细长轴具有近侧部分和远侧部分,其中所述远侧部分配置成定位在目标部位处;以及

沿着所述细长轴的远侧部分间隔开的多个电极。

16. 根据权利要求15所述的系统,其中:

所述导丝配置成可滑动地定位在所述细长轴的管腔内;并且

所述控制器配置成通信地联接到所述多个电极,其中所述控制器还配置成:

在血管内的目标部位处和/或在血管内的目标部位附近施加第一刺激;

经由所述多个电极中的至少一个电极检测由所述第一刺激得到的血管阻抗以确定基线阻抗;

经由所述细长轴的远侧部分将神经调节能量输送到人类患者的血管内的目标部位;

在输送神经调节能量之后在血管内的目标部位处和/或在血管内的目标部位附近施加第二刺激;

经由所述多个电极中的至少一个电极检测由所述第二刺激得到的血管阻抗以确定神经调节后的阻抗;以及

至少部分地基于所述基线阻抗和所述神经调节后的阻抗的比较来评估神经调节的功

效。

17. 根据权利要求15所述的系统,其中所述管腔是第一管腔,并且其中所述神经调节导管还包括第二管腔,所述第二管腔沿着所述细长轴延伸并且配置成在目标部位处和/或在目标部位附近输送药剂以提供所述第一刺激和所述第二刺激。

18. 根据权利要求15所述的系统,其中所述细长轴的远侧部分配置成转换成螺旋形状,以使得所述多个电极中的至少一个电极配置成接触血管的内壁,并且其中所述多个电极中的至少一个电极配置成输送神经调节能量。

19. 一种用于评估患者进行神经调节疗法的方法,所述方法包括:

将导丝的远侧部分输送到人类患者的肾血管内的目标部位,其中所述导丝的远侧部分包括感测元件;

经由所述感测元件获得与患者的生理参数相关的基线测量值;

基于基线测量值确定生理参数;

将生理参数与预定阈值进行比较;以及

基于所述比较,指示患者是否将对肾神经调节疗法具有治疗反应。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中确定生理参数包括确定肾波速度和/或肾阻力。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中确定生理参数包括确定平均血压和/或平均血流速度。

22. 根据权利要求19-21中任一项所述的方法,其中:

获得基线测量值包括:

从肾血管的分支血管获得生理测量值,

从肾血管获得生理测量值;

确定生理参数包括:

基于从分支血管获取的生理测量值确定第一生理参数,以及

基于从肾血管获取的生理测量值确定第二生理参数;

比较生理参数包括:

将第一生理参数与第二生理参数进行比较;以及

指示包括:

确定更容易接受肾神经调节疗法的是分支血管还是肾血管。

23. 根据权利要求19-21中任一项所述的方法,其中:

获得基线测量值包括:

从肾血管的第一分支血管获得生理测量值,

从肾血管的第二分支血管获得生理测量值;

确定生理参数包括:

基于从第一分支血管获取的生理测量值确定第一生理参数,以及

基于从第二分支血管获取的生理测量值确定第二生理参数;

比较生理参数包括:

将第一生理参数与第二生理参数进行比较;以及

指示包括:

确定更容易接受肾神经调节疗法的是第一分支血管还是第二分支血管。

24. 根据权利要求19所述的方法, 其中:

获得基线测量值包括测量肾血管内的压力和速度; 并且
确定生理参数包括使用以下公式确定肾波速度:

$$c = \frac{1}{\rho} \sqrt{\frac{\sum dP^2}{\sum dU^2}}$$

其中P是压力, U是速度, 并且 ρ 是血液的密度。

25. 根据权利要求19-24中任一项所述的方法, 还包括:
在所述导丝上将神经调节导管推进至目标部位; 以及
利用所述神经调节导管施加肾神经调节疗法。

用于监测和评估神经调节疗法的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年2月1日提交的申请号为62/289,739的美国临时专利申请以及2016年6月7日提交的申请号为62/346,710的美国临时专利申请的权益,上述两件申请均通过全文引用而并入本文。

技术领域

[0003] 本技术涉及神经调节。特别地,本技术的各种实施例涉及用于识别神经调节疗法的响应者和/或评估神经调节疗法的功效的系统和方法。

背景技术

[0004] 交感神经系统(SNS)是通常与应激反应相关联的主要为非自主的身体控制系统。SNS的纤维延伸穿过人体的几乎每个器官系统中的组织并且可以影响诸如瞳孔直径、肠道运动和尿输出这样的特性。这样的调节可以在维持体内平衡或者使身体准备好对环境因素进行快速反应方面具有自适应性效用。然而,SNS的慢性过度激活是一种常见的适应不良反应,其可以驱动许多疾病状态的进展。特别地,已经对于人类通过实验将肾的SNS的过度激活识别为可能导致心律失常、高血压、容量超负荷状态(例如,心力衰竭)、以及进展性肾病的复杂病理生理学因素。

[0005] 肾的交感神经终止于肾血管、肾小球旁器和肾小管等结构中。肾交感神经的刺激可以导致例如肾素释放增加、钠的重吸收增加和肾血流减少。肾功能的各种神经调节部件在以交感神经紧张度升高为特征的疾病状态中受到相当大的刺激。例如,由于肾交感神经传出刺激导致的肾血流和肾小球滤过率的减小可能是心肾综合症中的肾功能丧失的主要原因(即,肾功能障碍成为慢性心力衰竭的进展性并发症)。阻止肾交感神经刺激的后果的药理学策略包括中枢作用的交感神经阻滞药物、 β 受体阻滞剂(例如用以减少肾素释放)、血管紧张素转换酶抑制剂和受体阻滞剂(例如用以阻断因肾素释放引起的血管紧张素II和醛固酮激活的作用)、以及利尿剂(例如用以抵抗肾交感神经介导的钠和水潴留)。然而,这些药理学策略具有显著的局限性,包括功效有限、依从性问题、副作用等。

附图说明

[0006] 参考以下附图可以更好地理解本技术的许多方面。附图中的部件不一定是按比例绘制。相反地,重点在于清楚地图解本技术的原理。为了便于参考,在本公开中,相同的附图标记可以始终用于标识相同的、或者至少大致相似或类似的部件或特征。

[0007] 图1A是根据本技术的实施例的神经调节/评估系统的部分示意性侧视图,其中导丝的远侧部分定位在人类患者的血管内。

[0008] 图1B和1C是根据本技术的实施例的图1A所示的神经调节/评估系统的部分示意性侧视图,其中分别处于第一状态和第二状态的神经调节导管的远侧部分处于人类患者的血管内。

[0009] 图2是示出根据本技术的实施例的用于预测患者对神经调节疗法的响应性的方法的框图。

[0010] 图3是根据本技术的实施例的神经调节/评估系统的另一实施例的部分示意性侧视图,其中导丝的远侧部分和神经调节导管定位在人类患者的血管内。

[0011] 图4是示出根据本技术的实施例的评估神经调节疗法的方法的框图。

[0012] 图5是示出根据本技术的另一实施例的评估神经调节疗法的方法的框图。

[0013] 图6是根据本技术的另一实施例配置的神经调节系统的部分示意图。

[0014] 图7示出了用根据本技术的实施例的图6的系统来调节肾神经和/或评估神经调节疗法。

[0015] 图8是交感神经系统(SNS)以及脑如何经由SNS与身体通信的概念图。

[0016] 图9是支配左肾以形成围绕左肾动脉的肾丛的神经的放大解剖图。

[0017] 图10和11分别是描绘脑和肾之间的神经传出和传入通信的人体的解剖图和概念图。

[0018] 图12和13分别是人的动脉脉管系统和静脉脉管系统的解剖图。

具体实施方式

[0019] 根据本技术的实施例的系统和方法可以配置成在神经调节疗法之前、期间和/或之后检测生理参数。该信息可以用于(1)预测特定患者从神经调节疗法获得治疗益处的可能性(“响应性”),和/或(2)评估指定神经调节疗法的功效。本文参考图1A-13描述本技术的若干实施例的具体细节。尽管针对用于血管内肾神经调节的装置、系统和方法描述了许多实施例,但是除了本文描述的那些内容之外的其他应用和其他实施例也落在本技术的范围内。例如,本技术的至少一些实施例可以有效用于腔内神经调节、血管外神经调节、非肾神经调节、和/或除神经调节之外的疗法。应当注意,除了本文公开的那些内容之外的其他实施例也落在本技术的范围内。此外,本技术的实施例可以具有与本文图示或描述的那些内容不同的配置、部件和/或程序。而且,本领域普通技术人员应理解,本技术的实施例可以具有除了本文图示或描述的那些内容以外的配置、部件和/或程序,且各种实施例可以不具有本文图示或描述的若干配置、部件和/或程序而并不背离本技术。

[0020] 正如本文所使用的那样,术语“远侧”和“近侧”限定相对于临床医生或临床医生的控制装置(例如,神经调节导管的手柄)的位置或方向。术语“远侧的”和“远侧地”是指沿着装置的长度远离临床医生或临床医生的控制装置的位置或者在远离临床医生或临床医生的控制装置的方向上的位置。术语“近侧的”和“近侧地”是指沿着装置的长度靠近临床医生或临床医生的控制装置的位置或者在朝着临床医生或临床医生的控制装置的方向上的位置。本文提供的标题仅为了方便,并且不应当被解释为限制所公开的主题。

[0021] I. 用于通知和/或评估神经调节疗法和相关方法的导管和系统的选定实施例

[0022] 图1A-1C是根据本技术的实施例配置并且当定位在人类患者的血管V(例如,肾动脉)内的目标部位处时以不同布置示出的神经调节/评估系统100(“系统100”)的部分示意性侧视图。系统100包括导丝101(仅在图1A中可见)和神经调节导管102,所述神经调节导管配置成在目标部位处执行神经调节以消融血管壁附近的神经。系统100还包括经由有线或无线通信链路通信地联接到导丝101和/或神经调节导管102的一个或多个控制器104。正如

下面更详细讨论的那样,导丝101和/或神经调节导管102配置成在神经调节疗法之前、期间和/或之后感测一个或多个生理参数以便:(1)预测特定患者的响应神经调节疗法的可能性,和/或(2)评估指定神经调节疗法的功效。

[0023] 参考图1A,导丝101包括细长构件103,所述细长构件具有配置成定位在血管V内的目标部位处的远侧部分103a以及在患者的体外延伸到允许操作者操纵远侧部分103a的手柄(未示出)或其他特征部的近侧部分(不可见)。导丝101和/或细长构件103能够将尺寸确定成可滑动地定位在神经调节导管102的管腔内。例如,在一些实施例中,细长构件103可以具有小于或等于0.014英寸的外径。细长构件103的一个或多个部分可以包括实心丝和/或丝圈。例如,在一些实施例中,细长构件103的近侧部分103b包括实心丝且远侧部分103a包括丝圈。在另一些实施例中,细长构件103仅包括实心丝或仅包括丝圈,并且在另一些实施例中,细长构件103包括其他合适的部件和/或配置。另外,细长构件103可以沿其长度具有均匀的刚度,或者可以具有沿其长度变化的刚度。

[0024] 导丝101还包括一个或多个感测元件105(示意性地示出并且单独地标识为105a-105c),感测元件沿着远侧部分103a定位并且配置成获得与患者的一个或多个生理参数(例如血液动力学参数)相关的一个或多个测量值。代表性的感测元件105包括以下的一个或多个:心电图(“ECG”)单元、压力传感器、温度传感器、流量传感器(例如多普勒速度传感器或超声流量计)、阻抗传感器、流率传感器、化学传感器、生物感测元件、电化学传感器、血液动力学传感器、光学传感器、和/或其他合适的感测装置。由感测元件105获得的测量值和/或根据由感测元件105获得的一个或多个测量值导出的生理参数包括例如:心率、温度、血压(例如收缩压、舒张压、平均血压)、血流率、血流速度、血管直径、血管区段容积、血管横截面积、血管扩张性、肾脉搏波速度、动脉(例如肾动脉)输入阻抗(频域)、总肾动脉阻力、肾动脉电容、反射压力波振幅、增强指数、血流储备、阻力储备、阻力指数、电容储备、血细胞比容、和/或前述测量值和参数的任何相关值和/或衍生值(例如原始数据值,包括电压和/或其他直接测量值)。应当领会,前述列表仅作为示例被提供,并且在其他实施例中,感测元件105可以适于获得另外/不同的参数。在所示的实施例中,导丝101包括三个感测元件105。然而,在其他实施例中,导丝101可以包括一个、两个、或三个以上的感测元件105。另外,在特定实施例中,导丝101可以是**FloWire®**多普勒导丝(Volcano Corporation, San Diego, CA)或**ComboWire®**XT导丝(Volcano Corporation, San Diego, CA)。

[0025] 如图1B中清楚示出的那样,神经调节导管102包括配置成在导丝101上可滑动地输送的细长轴106。细长轴106具有配置成在血管内定位在血管V内的目标部位处的远侧部分106a以及在患者的体外延伸到允许操作者操纵轴106的远侧部分106a的手柄(未示出)或其他特征部的近侧部分106b。如图1B和1C所示,神经调节导管102能够在第一状态或布置(图1B)和第二状态或布置(图1C)之间转换,在所述第一状态或布置中神经调节导管102的远侧部分至少大体上是直的,在所述第二状态或布置中神经调节导管102的远侧部分转换或以其他方式扩张成盘旋/螺旋形状。

[0026] 一并参考图1B和1C,神经调节导管102包括多个能量输送元件,例如沿着轴106的远侧部分106a间隔开的电极110(分别单独地标识为第一至第四电极110a-110d)。在所示的实施例中,神经调节导管102包括四个电极110。然而,在其他实施例中,神经调节导管102可以包括一个、两个、三个或四个以上的电极110,和/或可以包括不同的能量输送元件。电极

110配置成将神经调节能量输送到目标部位以调节或消融目标部位附近的神经(例如,肾神经)。正如下面参考图5更详细地描述的那样,在轴106的远侧部分106a处的电极110和/或其他特征部还可以配置成在神经调节之前和/或之后在目标部位处和/或在目标部位附近施加刺激,并且检测由刺激导致的反应(例如,血液动力学反应)。

[0027] 在其他实施例中,神经调节导管102可以包括电极、换能器或其他元件以使用其他合适的神经调节模态来输送能量以调节神经,例如脉冲电能、微波能量、光能、超声能量(例如血管内输送超声、体外超声、和/或高强度聚焦超声(HIFU))、直接热能、辐射(例如红外辐射、可见辐射和/或伽玛辐射)、和/或其他合适类型的能量。在某些实施例中,神经调节导管102可以配置用于冷冻治疗,并且可以用制冷剂(例如,经由循环制冷剂的球囊导管)对血管V施加低温冷却。在另外的其他实施例中,神经调节导管102配置用于基于化学的治疗(例如,药物输注),并且神经调节导管102可以将一种或多种化学品施加到治疗部位以实现神经调节。这样的化学品可以包括神经毒素、拮抗剂(例如瓜氨酸)、和/或组织坏死诱导剂(例如乙醇)。在这样的实施例中,神经调节的模式(例如,RF、超声、化学消融、冷冻消融)可以与刺激的模式(例如,电刺激或化学刺激)不同。

[0028] 轴106的盘旋/螺旋部分的尺寸(例如,外径和长度)可以选择成适应神经调节导管102的远侧部分106a设计成要在其中进行输送的血管或其他体腔。例如,轴106的盘旋/螺旋部分的轴向长度可以选择成不长于患者的肾动脉(例如,典型地小于7cm),并且具有适应典型肾动脉的内径的直径(例如,约2-10mm)。在其他实施例中,取决于将轴配置成部署在其中的体腔,轴106的盘旋/螺旋部分可以具有其他尺寸。在另外的实施例中,轴106的远侧部分106a可以具有其他合适的形状(例如,半圆形、弯曲的、直的等),和/或神经调节导管102可以包括配置成承载一个或多个电极110的多个支撑构件。轴106的远侧部分106a也可以设计成当扩张到盘旋/螺旋部署状态(在图1C中示出)时将期望的向外径向力施加到血管以将一个或多个电极110安置成与血管壁接触。

[0029] 如图1B和1C所示,神经调节导管102的远侧部分106a可以可选地包括配置成提供药剂的急性注入的出口112,所述药剂适于刺激血管V或相邻神经以导致血液动力学或充血反应(例如,血管舒张)。在所示的实施例中,例如,出口112定位在电极110附近,以使得药剂可以在注入后朝着电极110向远侧流动通过血管,但是在其他实施例中,出口112可以沿着神经调节导管102定位在其他位置(例如,定位在电极110之间或电极的远侧)。出口112可以与管腔(不可见)流体连通,所述管腔延伸通过神经调节导管102并且连接到药剂的容器(未示出)。合适的药剂可以包括:血管扩张剂例如腺苷、缓激肽、双嘧达莫、罂粟碱,和/或交感神经激动剂例如肾上腺素、去甲肾上腺素、血管紧张素II等。在交感神经激动剂的情况下,患者缺乏立即的血液动力学反应可以指示有效的消融。作为直接药理学刺激的附加或替代,交感神经系统(“SNS”)可以通过外部非药理学方法进行刺激,例如冷加压刺激(例如,将患者的手浸入冰水中)、患者挤压橡胶球、对患者施予神经心理应激(例如,Stroop颜色测试)等。如上所述,出口112是在一些实施例中可以不包括的可选部件。

[0030] 神经调节导管102也可以包括配置成在能量输送之前、期间和/或之后检测患者的一个或多个生理参数的至少一个感测元件114(示意性地示出)和/或其他装置。感测元件114可以类似于上面描述的用于与导丝101一起使用的任何感测元件105。类似地,由感测元件114获得的测量值和/或根据由感测元件114获得的一个或多个测量值导出的生理参数可

以与上面关于导丝101和感测元件105描述的任何测量值和/或生理参数相同或相似。

[0031] 尽管图1A-1C所示的神经调节导管102的实施例具有盘旋/螺旋形构造,但是在其他实施例中,神经调节导管可以具有其他合适的形状、尺寸和/或构造。其他合适的装置和技术例如在以下文献中描述:2010年10月22日提交的美国专利申请第12/910,631号;2011年10月21日提交的美国专利申请第13/279,205号;2011年10月23日提交的美国专利申请第13/279,330号;2011年10月25日提交的美国专利申请第13/281,360号;2011年10月25日提交的美国专利申请第13/281,361号;2011年10月25日提交的PCT申请第PCT/US11/57754号;2012年5月5日提交的美国临时专利申请第61/646,218号;2013年3月11日提交的美国专利申请第13/793,647号;2013年10月24日提交的美国临时专利申请第61/961,874号;以及2012年11月6日提交的美国专利申请第13/670,452号。所有上述申请通过引用整体并入本文。装置和系统的非限制性示例包括Simplicity Flex™导管、Simplicity Spyral™多电极RF消融导管、以及Arctic Front Advance™心脏冷冻消融系统。

[0032] 在一些实施例中,系统100包括控制台(未示出),并且控制器104与控制台集成。在这样的实施例中,控制台可以配置成经由无线和/或有线通信链路与导丝101的传感器105和神经调节导管102这两者通信。例如,在一些实施例中,控制台可以包括独立的进入端口,用于接收到导丝101和神经调节导管102的有线连接。在其他实施例中,控制台可以包括单个进入端口,其可以同时与导丝101和神经调节导管102这两者一起使用或者一次与其中的一者一起使用。在其他实施例中,系统100可以包括两个控制台;配置成与导丝101通信的第一控制台以及配置成与神经调节导管102通信的第二控制台。

[0033] A. 预测患者对神经调节疗法的响应性的选定方法

[0034] 在输送神经调节能量之前,执业医师基于一个或多个基线测量值确定患者的一个或多个生理参数可能是有利的。这样的基线参数不仅有益于评估神经调节疗法的功效,而且有益于识别特定患者是否将在治疗上受益于神经调节疗法。例如,与血液动力学相关的某些生理参数可以特别提供关于患者受益于在特定解剖位置处施加的神经调节疗法的可能性的信息。例如,据信肾动脉波速度可以是用于选择肾动脉神经调节的响应者的预测标记。特别地,最近的研究发现,较高的基线肾动脉波速度与收缩血压降低6个月相关。因此,本技术的系统100配置成检测和分析患者的一个或多个生理参数以通知执业医师对继续进行神经调节疗法做出决定。

[0035] 图2是示出根据本技术的用于预测患者对神经调节疗法的响应性的方法200的框图。可以使用上面参考图1A-1C描述的系统100和/或用于识别神经调节疗法的患者响应者的其他合适系统实现方法200。如图2所示,方法200包括将导丝101(图1A)推进到人类患者的血管V(例如,肾动脉)内的目标部位,并且将导丝101的远侧部分103a以大致直的构造沿着血管V的一部分定位在目标部位处(框202)(参见图1A)。当导丝101定位在目标部位处时,方法200包括经由感测元件105获得与患者的一个或多个生理参数相关的一个或多个测量值(框204),并且在一些实施例中,将获得的测量值传输到控制器104和/或系统100的另一特征部。然后可以使用获得的测量值确定指示患者对神经调节疗法的响应性的生理参数,例如目标部位处的波速度(框206)。波速度 c 可以通过一个或多个建立的公式来计算,例如,“平方和”方程:

$$[0036] \quad c = \frac{1}{\rho} \sqrt{\frac{\sum dP^2}{\sum dU^2}}$$

[0037] 其中P=压力;U=速度, ρ =血液的密度。波速度c也可以单独根据压力波形形态进行估算(不考虑速度)。应当领会,用于确定波速度的其他方法也在本公开的范围之内。

[0038] 方法200还包括将生理参数与预定阈值进行比较(框208)以确定患者是否可能在治疗上受益于神经调节疗法(即,患者是“响应者”还是“无响应者”)。正如本文所使用的那样,术语“阈值”用于指代标准化或患者特定度量,其可以是单个值或值的范围。

[0039] 在各种实施例中,将确定的生理参数与预定阈值进行比较可以由控制器104和/或系统100的另一特征部自动执行。基于该比较,控制器104可以向操作者提供患者是响应者还是无响应者的指示。例如,在控制器104计算肾波速度的实施例中,如果肾波速度高于预定阈值或在预定阈值之外,则控制器104可以指示患者可能是无响应者(框212)或具有受益于神经调节疗法的低可能性。另外,在一些实施例中,控制器104还可以建议不继续进行神经调节疗法。然而,如果肾波速度低于预定阈值或在预定阈值内,则控制器104可以指示患者可能是响应者(框210),并且在一些实施例中可以建议继续进行神经调节疗法。在特定实施例中,例如,控制器104可以具有视觉地指示患者是否是响应者的显示器,例如文本显示器、指示灯、和/或其他合适的指示器。

[0040] 在基线测量值指示患者可能是响应者并且操作者选择继续进行神经调节疗法的那些程序中,操作者然后将神经调节导管102在导丝101上推进到目标部位,如图1B所示。然后操作者可以将导丝101撤回到神经调节导管102的远侧部分106a近侧的位置以部署神经调节导管102(如图1C所示)并且开始在目标部位处输送神经调节能量。

[0041] 在一些实施例中,可能有利的是在部署神经调节导管102时使导丝101的一部分留在神经调节导管102的远端的远侧,使得一个或多个感测元件105保持定位在血管腔中并且能够感测一个或多个生理参数。例如,图3示出了根据本技术配置的系统300的一个实施例,其使出为处于部署配置,其包括导丝301(仅远侧部分是可见的),所述导丝具有沿其远侧部分的挠性区域,所述挠性区域允许神经调节导管102的远侧部分106a呈现其部署配置,同时导丝301保持定位在远侧部分106a处的细长轴106的管腔中。为了部署神经调节导管102,操作者可以在导丝301上推进神经调节导管102,直到神经调节导管102的远侧部分106a与挠性区域对准并且允许其呈现其预设形状。如图3所示,即使在神经调节导管102处于其部署配置时,导丝301的远侧区域309仍保持在神经调节导管102的远侧,沿着暴露的远侧区域309定位的感测元件305同样如此。因此,当神经调节导管102执行神经调节疗法时,至少暴露的感测元件305可以继续检测一个或多个生理参数。

[0042] 在一些情况下,执业医师识别血管中的更适合用于有效消融的一个或多个位置(即,增加了肾神经损伤并且具有较少的病变)可能是有利的。为了识别这样的位置,执业医师可以利用与血液动力学相关的一个或多个生理测量值和/或参数。例如,表现出异常血液动力学(例如湍流和二次流动)的血管区域可能不是特别适合于神经调节疗法,并且执业医师可以使用这样的信息来避免在那些区域中施用神经调节疗法。而且,血管的两个或更多个区域之间的血液动力学生理测量值和/或参数的比较可以通知执业医师是否要治疗血管的特定部分和/或治疗血管的哪个特定部分。例如,在一些情况下分支与主血管流速的低比

率可以指示分支治疗是不太(或更为)理想的。

[0043] 在某些实施例中,可以在血管的分支(例如,在肾动脉分叉之后延伸的两个分支血管)和/或在主血管(例如,肾动脉)处确定生理测量值或参数,并且可以将测量值或参数相互比较以选择施加神经调节疗法的位置。例如,可以在血管的两个或更多个不同区域(例如,分支血管和主血管,第一分支血管和第二分支血管等)处在稳定状态下或者响应于刺激而瞬时地获取血液动力学性质(例如,脉搏波速度、扩张性等)(在下面进一步详细描述)。这两种性质可以相互比较,并且如果这两个值是异构的,则执业医师可以选择将治疗性神经调节施加到较少响应的血管或血管区域。因此,即使主血管、分支血管或血管区域单独满足疗法的血液动力学标准,治疗相对较少响应的血管或分支血管也可能不那么有益。

[0044] 在某些实施例中,神经调节导管102的感测元件114也可以用于自动检测患者的一个或多个生理参数,并且将测量值传输到控制器104以进行处理。

[0045] 应当领会,尽管上述导丝101/301和神经调节导管102配置用于神经调节导管102的“丝上”输送,但是其他配置也在本公开的范围之内。例如,在一些实施例中,神经调节导管102和导丝101/301可以配置为“快速交换”系统。在其他实施例中,神经调节导管102和导丝101/301可以配置用于平行输送。在进一步的实施例中,神经调节导管102和导丝101/301可以顺序地输送。另外,在一些实施例中,系统100可以包括输送鞘(未示出),其配置成在输送期间容纳神经调节导管102和/或导丝101/301。

[0046] B. 评估神经调节疗法功效的方法

[0047] 预期成功或有效的神经调节疗法(即,当神经被消融至期望程度时)会导致血液动力学反应,其可以通过血液动力学生理参数(例如血流、血压和血管直径)的局部和/或全局变化来反映。如下所述,本技术的系统100配置成在神经调节疗法之前、期间和/或之后检测和评估血液动力学参数的这样的变化。

[0048] 图4是示出根据本技术的实施例的用于评估神经调节疗法的功效的方法400的框图。可以使用上面参考图1A-1C、图3描述的系统100和/或用于评估神经调节疗法功效的其他合适系统来实现方法400。例如,导丝101、神经调节导管102和/或控制器104可以用于执行方法400的各种步骤。如图4所示,方法400包括在输送神经调节能量之前沿着人类患者的血管V的一部分将导丝101定位在目标部位处(参考图1A),并且经由沿着导丝101定位(或以其他方式结合)的感测元件105获得基线测量值(框402)。方法400还包括将获得的测量值传送到控制器104,并且基于获得的测量值确定一个或多个基线生理参数(框404)。在一些实施例中,获得的基线测量值和/或确定的基线生理参数可以存储在控制器的存储器和/或系统100的另一特征部中。在获得基线测量值之后,方法400可选地包括利用基线测量值来确定一个或多个生理参数并且将确定的生理参数与预定阈值进行比较以预测患者是响应者还是无响应者,如上面参考图2详述。

[0049] 如果操作者选择继续进行神经调节疗法,则方法400包括将神经调节导管102在导丝101上推进到目标部位(参见图1B),然后通过神经调节导管的管腔将导丝101至少撤回至邻近细长轴106的远侧部分106a的管腔内的位置。在导丝101撤回的情况下,远侧部分106a转换到其部署配置,使得电极110接触血管壁(参见图1C)。如框406所示,神经调节导管102然后可以在目标部位处执行神经调节以消融邻近血管壁的神经。例如,方法400可以包括施加RF能量(例如,经由电极)、脉冲电能、微波能量、光能、超声能量(例如,血管内输送超声,

体外超声,和/或HIFU)、直接热能、辐射、低温冷却、基于化学的处理、和/或其他合适类型的神经调节能量。

[0050] 在执行神经调节疗法之后,导丝101可以在细长轴106的管腔内朝远侧推进,由此将远侧部分106a转换成大体直的低轮廓配置(参见图1B)。然后可以从目标部位撤回神经调节导管102以暴露导丝101的远侧部分103a(参见图1A)。方法400还包括经由暴露的感测元件105获得与神经调节疗法之后的一个或多个生理参数相关的测量值(框408),并且将获得的测量值传送到控制器104。如框410所示,然后可以使用获得的测量值确定一个或多个生理参数。在一些实施例中,获得的神经调节后的测量值和/或确定的神经调节后的生理参数可以由控制器的存储器和/或系统100的另一特征部存储。

[0051] 然后可以比较神经调节后和神经调节前的生理参数(例如,血管阻抗,血管直径等)以检测作为神经调节疗法的结果的相应参数的变化(如果有的话)(框412)。在各种实施例中,该比较可以由控制器104和/或系统100的另一特征部自动执行。在某些实施例中,可以将神经调节后的参数和神经调节前的参数之间的差值与阈值进行比较(框414)。例如,阈值可以等于一个或多个参数(例如,阻抗或血管直径等)中的百分比减小(例如,减小15%、减小20%、减小50%、减小100%等)、与有效神经调节相关的预定阻抗或直径值、和/或基于与成功神经调节相关的其他因素的值。如果差值大于或等于预定阈值,则操作者可以选择停止神经调节疗法(框416)。如果差值小于阈值,则操作者可以选择使用相同的能量水平或更高的能量水平将一轮或多轮额外的神经调节能量施加到治疗部位,并且随后检测血液动力学反应(例如,血管阻抗或直径的变化),如上所述。替代地或另外地,操作者可以沿着血管V重新定位轴106的远侧部分106a以将神经调节能量施加到不同的治疗部位并且测量新治疗部位处的血液动力学反应(例如,血管阻抗或直径)。

[0052] 尽管可以在不施加刺激的情况下检测许多血液动力学参数,但在某些程序中,可能有益的是在神经调节疗法之前和之后附加地或替代地刺激神经调节部位处或神经调节部位附近的神经,并且检测每次刺激导致的血液动力学反应的变化。如下面参考图5详述,系统100可以配置成向血管施加或输送电和/或药物刺激以刺激目标部位处或附近的神经。正如本文所使用的那样,刺激是指足以引起血管V附近的神经(例如,肾神经)中的神经反应、但不是太大以至于它们永久性地影响神经功能的刺激。刺激可以施加在神经调节部位的近侧、神经调节部位的远侧、和/或神经调节部位的任一侧。例如,在某些实施例中,刺激施加在血管口(例如,肾动脉口)处。然而,在其他实施例中,刺激可以施加在其他合适的位置处。

[0053] 当神经起作用(即,传导信号)时,传入神经将响应刺激并导致血液动力学反应。可以通过检测血管尺寸(例如,直径、横截面积和区段容积)、血管内的压力、通过血管的血流、心率和/或指示血液动力学反应的其他参数的变化来测量该血液动力学反应。预期在神经被有效消融到所需程度之后,对刺激的血液动力学反应将被消除或至少被减轻,原因是传入神经已被消融或调节。因此,设想在神经调节之前和之后比较对刺激的血流动力学反应以指示神经调节疗法是否成功。

[0054] 图5是示出根据本技术的实施例的用于评估神经调节疗法的功效的方法500的框图。方法500可以使用上面参考图1A-1C、图3描述的系统100和/或用于评估神经调节疗法功效的其他合适系统来实现。例如,导丝101、神经调节导管102和/或控制器104可以用于执行

方法500的各种步骤。如图5所示,方法500包括在输送神经调节能量之前将导丝101沿着人类患者的血管V的一部分定位在目标部位处(参见图1A),并且经由沿着导丝101定位(或以其他方式结合)的感测元件105获得基线测量值(框502)。替代地或另外地,方法500可以包括将神经调节导管102在导丝101上推进到目标部位,并且将神经调节导管102沿着血管V的一部分定位成大致直的配置(图1B)。在输送神经调节能量之前,神经调节导管102的感测元件114可以用于获得基线测量值。

[0055] 在获得基线测量之后但在经由电极施加神经调节能量之前,并且当神经调节导管102以大致直的配置定位在目标部位处时(图1B),电极110可以在目标部位处施加电刺激和/或神经调节导管102可以经由出口112在治疗部位处释放药理学刺激(框504)。在一些实施例中,刺激可以附加地或替代地由布置在导丝101的远侧部分处的一个或多个电极、与独立导管关联的一个或多个电极(例如,定位在目标部位处或附近)、外部声波刺激装置、以及其他合适的刺激装置和方法施加。电极110、感测元件114和/或与导丝101结合的一个或多个感测元件105然后可以获得与刺激后的生理参数相关的测量值(框506)。如框508所示,方法500还包括确定基线度量(ΔP_b),其是刺激前和刺激后获得的对应测量值之间的差值。

[0056] 在施加神经调节能量之前的任何时间,方法500可选地包括利用基线测量值来确定一个或多个生理参数并且将确定的生理参数与预定阈值进行比较以预测患者是响应者还是无响应者,正如上面参考图2详述的那样。

[0057] 如果操作者选择继续进行神经调节疗法,则方法500包括将导丝101通过神经调节导管102的管腔至少撤回到邻近细长轴106的远侧部分106a的管腔内的位置。在导丝101撤回的情况下,远侧部分106a转换到其部署配置,使得电极110接触血管壁(参见图1C)。如框510所示,神经调节导管102然后可以在目标部位处执行神经调节以消融邻近血管壁的神经。例如,方法500可以包括施加RF能量(例如,经由电极)、脉冲电能、微波能量、光能,超声能量(例如,血管内输送超声,体外超声和/或HIFU)、直接热能、辐射、低温冷却、基于化学的处理、和/或其他合适类型的神经调节能量。

[0058] 在执行神经调节之后,导丝101可以在细长轴106的管腔内朝远侧推进,由此将远侧部分106a转换成大致直的低轮廓配置(参见图1B)。方法500还包括经由导丝101的感测元件105、感测元件114和/或电极110获得与神经调节疗法之后的一个或多个生理参数相关的测量值(框512)。(导丝101的一部分可以暴露于神经调节导管102的远侧和/或神经调节导管102可以沿着导丝101至少部分地从目标部位撤回以暴露一个或多个感测元件105)。

[0059] 在获得神经调节后的测量值之后,并且当神经调节导管102以大致直的配置定位在目标部位处时(图1B),电极110可以在目标部位处施加电刺激和/或神经调节导管102可以经由出口112在治疗部位处释放药理学刺激(框514)。在一些实施例中,刺激可以附加地或替代地由布置在导丝101的远侧部分处的一个或多个电极、与独立导管关联的一个或多个电极(例如,定位在目标部位处或附近)、外部声波刺激装置、以及其他合适的刺激装置和方法施加。电极110、感测元件114和/或与导丝101结合的一个或多个感测元件105然后可以获得与神经调节后、刺激后的生理参数相关的测量值(框516)。如框518所示,方法500还包括确定神经调节后的度量(ΔP_p),其是神经调节后、刺激前以及神经调节后、刺激后获得的对应测量值之间的差值。

[0060] 然后可以比较基线度量(ΔP_b)和神经调节后度量(ΔP_p)之间的差值(ΔP)以检测

作为神经调节疗法的结果的相应度量(生理参数的代表)的变化(框520)。在各种实施例中,该比较可以由控制器104和/或系统100的另一特征部自动执行。在某些实施例中,可以将神经调节后的参数和神经调节前的参数之间的差值与阈值进行比较(框520)。例如,阈值可以等于一个或多个参数(例如,阻抗或血管直径等)中的百分比减小(例如,减小15%、减小20%、减小50%、减小100%等),与有效神经调节相关的预定阻抗或直径值、和/或基于与成功神经调节相关的其他因素的值。如果差值大于或等于预定阈值,则操作者可以选择停止神经调节疗法(框522)。如果差值小于阈值,则操作者可以选择使用相同的能量水平或更高的能量水平将一轮或多轮额外的神经调节能量施加到治疗部位,并且随后检测血液动力学反应(例如,血管阻抗或直径的变化),如上所述。替代地或另外地,操作者可以沿着血管V重新定位轴106的远侧部分106a以将神经调节能量施加到不同的治疗部位并且测量新治疗部位处的血液动力学反应(例如,血管阻抗或直径)。

[0061] 在2015年10月1日提交的PCT申请第PCT/US15/53499号和2012年11月6日提交的美国专利申请第13/670,452号中描述了用于评估适用于本技术的系统100和/或导丝101的神经调节疗法的功效的其他装置、系统和方法,上述两个申请通过引用整体并入本文。

[0062] 因此,设想由系统100向临床医生提供神经损伤的实时指示以确定是否已经发生成功的神经调节疗法。因此,临床医生不需要等到程序后才能确定治疗是否有效。当神经调节导管102仍然在血管V内时,可以执行实现神经调节所需的任何额外的能量施加。因此,系统100可以便于实施高效和有效的神经调节疗法。

[0063] 图6是根据本技术的又一实施例配置的治疗系统600(“系统600”)的部分示意图。系统600可以包括与上面关于图1A-1C和3描述的系统100和300类似的各种特征,并且可以用于实现上述各种方法200和400。如图6所示,系统600包括神经调节导管602、控制台604、以及在它们之间延伸的电缆606。神经调节导管602可以包括细长轴608,所述细长轴具有近侧部分608b、远侧部分608a、在近侧部分608b处可操作地连接到轴608的手柄610、以及在远侧部分608a处可操作地连接到轴608的神经调节组件620。轴608和神经调节组件620可以是2、3、4、5、6或7French或另一合适的尺寸。如图6所示,神经调节组件620可以包括承载两个或更多个电极624的阵列的支撑结构622。电极624可以配置成将电刺激(例如,RF能量)施加到患者体内或其附近的目标部位、暂时使神经昏迷、向目标部位输送神经调节能量、和/或检测血管阻抗。在各种实施例中,某些电极624可以专用于施加刺激和/或检测阻抗,并且神经调节组件620可以包括使用各种模态(例如冷冻治疗冷却,超声能量等)提供神经调节疗法的其他类型的治疗元件。

[0064] 轴608的远侧部分608a配置成在人类患者的管腔内移动,并且将神经调节组件620定位在管腔内或以其他方式接近管腔的目标部位。例如,轴608可以配置成将神经调节组件620定位在人体内的血管、管道、气道或另一个天然存在的管腔内。在某些实施例中,神经调节组件620的血管内输送包括将导丝(未示出)经皮插入患者的体腔中并沿着导丝移动轴608和/或神经调节组件620,直到神经调节组件620到达目标部位(例如,肾动脉)。例如,神经调节组件620的远端可以限定通道,用于接合导丝以便使用丝上(OTW)或快速交换(RX)技术输送神经调节组件620。在其他实施例中,神经调节导管602可以是可操纵的或不可操纵的装置,其配置成在没有导丝的情况下使用。在另外的其他实施例中,神经调节导管602可以配置成用于经由引导导管或鞘(未示出)输送。

[0065] 一旦处于目标部位,神经调节组件620可以配置成施加刺激、检测所得的血液动力学反应、并且在目标部位处提供神经调节治疗或便于进行神经调节疗法(例如,使用电极624和/或其他能量输送元件)。例如,神经调节组件620可以经由电极624检测血管阻抗、经由流量感测元件(例如,多普勒速度感测元件)检测血流、经由压力换能器或其他压力感测元件检测血管内的局部血压、和/或检测其他血液动力学参数。检测到的血液动力学反应可以传输到控制台604和/或患者外部的另一装置。控制台604可以配置成接收和存储记录的血液动力学反应以供临床医生或操作者进一步使用。例如,临床医生可以使用由控制台604接收的血液动力学反应来确定神经调节能量的施加是否有效地将神经调节到期望的程度。

[0066] 控制台604可以配置成控制、监测、供应和/或以其他方式支持神经调节导管602的操作。控制台604还可以配置成生成选定形式和/或大小的能量以便经由神经调节组件620在目标部位处输送到组织,并且因此控制台604可以根据神经调节导管602的治疗模式而具有不同的配置。例如,当神经调节导管602配置用于进行基于电极的、基于加热元件的或基于换能器的治疗时,控制台604可以包括能量发生器(未示出),其配置成生成RF能量(例如,单极和/或双极RF能量)、脉冲电能、微波能量、光能、超声能量(例如,血管内输送超声,体外超声和/或HIFU)、直接热能、辐射(例如,红外,可见和/或伽玛辐射)、和/或其他合适类型的能量。当神经调节导管602配置用于冷冻治疗时,控制台604可以包括制冷剂容器(未示出),并且可以配置成向神经调节导管602供应制冷剂。类似地,当神经调节导管602配置用于基于化学的治疗(例如,药物输注)时,控制台604可以包括化学容器(未示出)并且可以配置成向神经调节导管602供应一种或多种化学品。

[0067] 在选定的实施例中,系统600可以配置成经由一个或多个电极624传递单极电场。在这样的实施例中,中性或分散电极630可以电连接到控制台604并且附接到患者的体外。在包括多个电极624的实施例中,电极624可以同时、选择性地或顺序地独立地输送电力(即,能够以单极方式使用),和/或可以在电极624的任何期望组合之间输送电力(即,能够以双极方式使用)。另外,可以可选地允许操作者选择将哪些电极624用于电力输送以便根据需要在肾动脉内形成高度定制的(一个或多个)损伤。一个或多个感测元件(未示出)例如一个或多个温度感测元件(例如,热电偶,热敏电阻等)、压力感测元件、光学感测元件、流量感测元件、化学感测元件和/或其他感测元件可以位于电极624附近、内部、或与其成一体。(一个或多个)感测元件和电极624可以连接到一个或多个供应线(未示出),其从(一个或多个)感测元件传输信号和/或将能量传送到电极624。

[0068] 在各种实施例中,系统600还可以包括通信地联接到神经调节导管602的控制器614。控制器614可以配置成直接和/或经由控制台604启动、终止和/或调节神经调节导管602的一个或多个部件(例如,电极624)的操作。在其他实施例中,控制器614可以被省略或具有其他合适的位置(例如,在手柄610内、沿着电缆606等)。控制器614可以配置成执行自动控制算法和/或从操作者接收控制指令。此外,控制台604可以配置成经由评估/反馈算法616在治疗程序之前、期间和/或之后向操作者提供反馈。

[0069] 图7(另外参考图6)示出了根据系统600的实施例调节肾神经。神经调节导管602提供通过血管内路径P到肾丛RP的通路,例如股动脉(未示出)、肱动脉、桡动脉或腋动脉中的经皮进入部位到相应的肾动脉RA内的目标治疗部位。通过从血管内路径P外部操纵轴608的近侧部分608b,临床医生可以使轴608推进通过有时曲折的血管内路径P并远程操纵轴608

的远侧部分608a(图6)。在图7所示的实施例中,在OTW技术中使用导丝636将神经调节组件620血管内输送到治疗部位。如前所述,神经调节组件620的远端可以限定通道,用于接收导丝636以便使用OTW或RX技术输送神经调节导管602。在治疗部位,导丝636可以至少部分地撤回或移除,并且神经调节组件620可以转换或以其他方式移动到部署布置以便记录神经活动和/或在治疗部位处输送能量。在其他实施例中,可以在使用或不使用导丝636的情况下将神经调节组件620输送到引导鞘(未示出)内的治疗部位。当神经调节组件620位于目标部位时,引导鞘可以至少部分地撤回或缩回并且神经调节组件620可以转换成部署布置。在另外的其他实施例中,轴608本身可以是可操纵的,使得神经调节组件620可以在没有导丝636和/或引导鞘的帮助下输送到治疗部位。

[0070] 图像引导例如计算机断层摄影(CT)、荧光透视、血管内超声(IVUS)、光学相干断层摄影(OCT)、心腔内超声心动图(ICE)、或另一合适的引导模态、或其组合可以用于辅助临床医生定位和操纵神经调节组件620。例如,可以旋转荧光透视系统(例如,包括平板检测器、x射线或c形臂)以精确地可视化和识别目标治疗部位。在其他实施例中,可以在输送神经调节组件620之前使用能够将目标治疗部位与可识别的解剖结构(例如,脊柱特征)和/或不透射线的尺子(例如,定位在患者之下或之上)相关联的IVUS、OCT和/或其他合适的图像映射模态来确定治疗部位。此外,在一些实施例中,图像引导部件(例如,IVUS,OCT)可以与神经调节导管602集成和/或与神经调节导管602平行延伸以在神经调节组件620的定位期间提供图像引导。例如,图像引导部件(例如,IVUS或OCT)可以联接到神经调节组件620以提供邻近目标部位的脉管系统的三维图像,以便于将多电极组件定位或部署在目标肾血管内。

[0071] 然后将来自电极624(图6)和/或其他能量输送元件的能量施加到目标组织以在肾动脉RA的局部区域上和紧密地位于肾动脉RA的外膜内、靠近肾动脉RA的外膜或紧邻肾动脉RA的外膜的肾丛RP的相邻区域上诱导一种或多种期望的神经调节作用。有目的地施加能量可以沿着肾丛RP的全部或至少一部分实现神经调节。神经调节作用大体上至少部分地取决于功率、时间、能量输送元件和血管壁之间的接触、以及通过血管的血流。神经调节作用可以包括去神经支配、热消融、和/或非消融热改变或损伤(例如,通过持续加热和/或电阻加热)。期望的热加热效应可以包括将目标神经纤维的温度升高到期望阈值以上以实现非消融热改变,或者高于更高温度以实现非消融热改变。例如,对于非消融热改变,目标温度可以高于体温(例如,约37℃)但低于约45℃,或者对于消融热改变,目标温度可以为约45℃或更高。期望的非热神经调节作用可以包括改变神经中传输的电信号。

[0072] 低温效应也可以提供神经调节。例如,冷冻治疗施用器可以用于冷却目标部位处的组织以提供治疗有效的直接细胞损伤(例如,坏死)、血管损伤(例如,通过破坏供应血管使细胞免于营养)、以及具有随后的细胞凋亡的亚致死性亚低温。暴露于冷冻治疗冷却可以导致急性细胞死亡(例如,暴露后立即死亡)和/或延迟细胞死亡(例如,在组织解冻和随后的过度灌注期间)。本技术的实施例可以包括冷却肾动脉壁的内表面处或附近的结构,使得邻近(例如,相邻)的组织被有效地冷却到交感神经肾神经所在的深度。例如,冷却结构被冷却到引起治疗有效的低温肾神经调节的程度。充分冷却交感神经肾神经的至少一部分预期会减慢或潜在地阻断神经信号的传导以产生肾交感神经活动的延长或永久性降低。

[0073] 电极624和/或神经调节组件620的其他特征部可以在血管内对肾动脉RA施加刺激并且在对肾动脉RA施加神经调节能量之前和/或之后检测对刺激的血液动力学反应。然后

该信息可以用于确定神经调节疗法的功效。例如,控制器614(图6)可以在神经调节之前和神经调节之后处理检测到的血液动力学反应,并且将血液动力学反应的变化与预定阈值进行比较以评估神经调节疗法在治疗部位或特定消融部位是否有效。

[0074] II. 肾神经调节

[0075] 肾神经调节是肾的神经(例如,终止于肾或与肾密切相关的结构中的神经)的部分或完全失能或其他有效破坏。特别地,肾神经调节可以包括抑制、减少和/或阻断肾的神经纤维(例如,传出和/或传入神经纤维)的神经通信。这种失能可以是长期的(例如,永久的或几个月、几年或几十年的时间段)或短期的(例如,几分钟、几小时、几天或几周的时间段)。预期肾神经调节有助于交感神经张力或驱动的全身性减少和/或有益于由交感神经支配的至少一些特定器官和/或其他身体结构。因此,预期肾神经调节可以有效用于治疗与全身交感神经过度活动或活动过度相关的临床状况,特别是与中枢交感神经过度刺激相关的状况。例如,预期肾神经调节可有效治疗高血压、心力衰竭、急性心肌梗塞、代谢综合症、胰岛素抵抗、糖尿病、左心室肥大、慢性和终末期肾病、心力衰竭中不适当的液体滞留、心肾综合症、多囊肾病、多囊卵巢综合症、骨质疏松症、勃起功能障碍和猝死等状况。

[0076] 在治疗程序期间,肾神经调节可以在一个或多个合适的目标部位处以电诱导、热诱导、化学诱导或以其他方式或方式的组合进行诱导。目标部位可以位于肾腔内或以其他方式邻近肾腔(例如,肾动脉、输尿管、肾盂、主要肾萼、小肾萼或另一合适的结构),并且治疗的组织可以包括至少邻近肾腔壁的组织。例如,关于肾动脉,治疗程序可以包括调节肾丛中的神经,其紧密地位于肾动脉的外膜内或肾动脉的外膜附近。

[0077] 肾神经调节可以包括单独的冷冻治疗模态或与另一种治疗模态组合。冷冻治疗可以包括以调节神经功能的方式冷却目标部位处的组织。例如,充分冷却交感神经肾神经的至少一部分可以减慢或潜在地阻断神经信号的传导以产生肾交感神经活动的延长或永久性降低。该效应可以由于冷冻治疗组织损伤而发生,其可以包括例如直接细胞损伤(例如,坏死)、血管或管腔损伤(例如,通过破坏供应血管使细胞免于营养)、和/或具有随后的细胞凋亡的亚致死性亚低温。暴露于冷冻治疗冷却可以导致急性细胞死亡(例如,暴露后立即死亡)和/或延迟细胞死亡(例如,在组织解冻和随后的过度灌注期间)。使用根据本技术的实施例的冷冻治疗的神经调节可以包括冷却邻近体腔壁的内表面的结构,使得组织被有效地冷却到交感神经肾神经所在的深度。例如,在一些实施例中,可以将冷冻治疗装置的冷却组件冷却至其引起治疗有效的低温肾神经调节的程度。在其他实施例中,冷冻治疗模态可以包括未配置成导致神经调节的冷却。例如,冷却可以处于或高于低温,并且可以用于经由另一种治疗模态控制神经调节(例如,保护组织免受神经调节能量)。

[0078] 肾神经调节可以包括单独的基于电极或基于换能器的治疗模态或与另一种治疗模态组合。基于电极或基于换能器的治疗可以包括在治疗位置向组织输送电和/或其他形式的能量从而以调节神经功能的方式刺激和/或加热组织。例如,充分刺激和/或加热交感神经肾神经的至少一部分可以减慢或潜在地阻断神经信号的传导以产生肾交感神经活动的延长或永久性降低。可以使用各种合适类型的能量来刺激和/或加热治疗部位处的组织。例如,根据本技术的实施例的神经调节可以单独或组合包括输送RF能量、脉冲电能、微波能量、光能、聚焦超声能量(例如,高强度聚焦超声能量)或另一合适类型的能量。用于传递该能量的电极或换能器可以单独使用或与多电极或多换能器阵列中的其他电极或换能器一

起使用。此外,能量可以从体内(例如,在基于导管的方法中的脉管系统或其他体腔内)和/或从体外(例如,经由位于体外的施用器)施加。此外,当与非目标组织相邻的目标组织经受神经调节冷却时,能量可以用于减少对非目标组织的损伤。

[0079] 使用聚焦超声能量(例如,高强度聚焦超声能量)的神经调节相对于使用其他治疗模态的神经调节可以是有益的。聚焦超声是可以从身体外部输送的基于换能器的治疗模态的一个示例。聚焦超声治疗可以与成像(例如,磁共振、计算机断层摄影、荧光透视、超声(例如,血管内或管腔内)、光学相干断层摄影或其他合适的成像模态)密切相关地执行。例如,成像可以用于识别治疗位置的解剖位置(例如,相对于参考点的一组坐标)。然后可以将坐标输入聚焦超声装置中,所述聚焦超声装置配置成改变功率、角度、相位或其他合适的参数以在对应于坐标的位置处生成超声聚焦区域。聚焦区域可以足够小以在治疗位置定位治疗有效的加热,同时部分或完全避免对附近结构的潜在有害破坏。为了产生聚焦区域,超声装置可以配置成使超声能量通过透镜,和/或超声能量可以由弯曲换能器或由相控阵列(弯曲的或直的)的多个换能器产生。

[0080] 基于电极或基于换能器的治疗的加热效应可以包括消融和/或非消融的改变或损坏(例如,通过持续加热和/或电阻加热)。例如,治疗程序可以包括将目标神经纤维的温度升高到高于第一阈值的目标温度以实现非消融改变,或高于第二更高阈值以实现消融。对于非消融改变,目标温度可以高于约体温(例如,约37°C)但低于约45°C,并且对于消融,目标温度可以高于约45°C。例如,通过适度加热目标神经纤维或灌注目标神经纤维的血管或管腔结构,将组织加热至约体温和约45°C之间的温度可以导致非消融性改变。在血管结构受到影响的情况下,可以拒绝进行目标神经纤维的灌注,导致神经组织坏死。例如,通过大量加热目标神经纤维或灌注目标纤维的血管或管腔结构,将组织加热至高于约45°C(例如,高于约60°C)的目标温度可以导致消融。在一些患者中,可能需要将组织加热到足以消融目标神经纤维或血管或管腔结构,但是小于约90°C(例如,小于约85°C、小于约80°C、或小于约75°C)的温度。

[0081] 肾神经调节可以包括单独的基于化学的治疗模态或与另一治疗模态组合。使用基于化学的治疗的神经调节可以包括以调节神经功能的方式将一种或多种化学品(例如,药物或其他试剂)输送至治疗位置处的组织。例如,可以选择化学品以一般地影响治疗位置或选择性地影响治疗位置上的一些结构而不是其他结构。例如,化学品可以是胍乙啶、乙醇、苯酚、神经毒素或选择用于改变、破坏或破坏神经的另一合适的试剂。可以使用各种合适的技术将化学品输送到治疗部位处的组织。例如,化学品可以经由来自身体外部或在脉管系统或其他体腔内的一个或多个针头输送。在血管内示例中,导管可以用于血管内定位包括多个针头(例如,微针)的治疗元件,所述多个针头可以在部署之前缩回或以其他方式阻塞。在其他实施例中,可以经由通过体腔壁的简单扩散、电泳或其他合适的机制将化学品引入治疗位置处的组织中。类似的技术可以用于引入未配置成导致神经调节、而是通过另一治疗模态来促进神经调节的化学品。

[0082] III. 相关的解剖学和生理学

[0083] 如前所述,交感神经系统(SNS)是自主神经系统的分支以及肠神经系统和副交感神经系统。它在基础水平(称为交感神经张力)始终是活跃的,并且在压力期间变得更活跃。与神经系统的其他部分一样,交感神经系统通过一系列相互连接的神经元工作。交感神经

元通常被认为是外周神经系统 (PNS) 的一部分,但是许多位于中枢神经系统 (CNS) 内。脊髓的交感神经元 (其是CNS的一部分) 经由一系列交感神经节与外周交感神经元通信。在神经节内,脊髓交感神经元通过突触与外周交感神经元联结。因此脊髓交感神经元被称为突触前 (或神经节前) 神经元,而外周交感神经元被称为突触后 (或神经节后) 神经元。

[0084] 在交感神经节内的突触处,神经节前交感神经元释放乙酰胆碱,乙酰胆碱是结合并激活神经节后神经元上的烟碱乙酰胆碱受体的化学信使。响应该刺激,神经节后神经元主要释放去甲肾上腺素 (降肾上腺素)。长时间的激活可能引起肾上腺素从肾上腺髓质的释放。

[0085] 一旦释放,去甲肾上腺素和肾上腺素结合外周组织上的肾上腺素能受体。与肾上腺素能受体结合会引起神经元和激素反应。生理表现包括瞳孔扩张、心率加快、偶尔呕吐和血压升高。由于汗腺的胆碱能受体的结合,也观察到出汗增加。

[0086] 交感神经系统负责上调和下调或生物体中的许多稳态机制。来自SNS的纤维在几乎每个器官系统中支配组织,为诸如瞳孔直径、肠道运动和尿输出这样的生理特征提供至少一些调节功能。该反应也被称为身体的交感神经-肾上腺反应,原因是结束于肾上腺髓质中的神经节前交感神经纤维 (以及所有其他交感神经纤维) 分泌乙酰胆碱,乙酰胆碱激活肾上腺素 (肾上腺激素) 的分泌,并在较小程度上激活去甲肾上腺素 (降肾上腺素) 的分泌。因此,主要作用于心血管系统的该反应直接通过交感神经系统传递的脉冲介导,间接通过肾上腺髓质分泌的儿茶酚胺介导。

[0087] 科学上通常将SNS视为自动调节系统,即,在没有通过有意识的思考进行干预的情况下工作的系统。一些进化理论家认为,交感神经系统在早期生物体中起作用以维持生存,原因是交感神经系统负责引发身体行动。该引发的一个示例是在醒来之前的瞬间,其中交感神经流出在准备行动时自发地增加。

[0088] A. 交感神经链

[0089] 如图8所示,SNS提供允许脑与身体通信的神经网络。交感神经起源于脊柱内部,朝向中间外侧细胞柱 (或侧角) 中的脊髓中部,从脊髓的第一胸段开始并且被认为延伸至第二或第三腰椎段。由于其细胞始于脊髓的胸部和腰部区域,因此SNS据说具有胸腰段流出。这些神经的轴突使脊髓通过前小根/根。它们通过脊柱 (感觉) 神经节附近,在该处它们进入脊髓神经的前支。然而,与躯体神经支配不同,它们通过白支连接器迅速分离出来,白支连接器连接到在脊柱旁边延伸的椎旁 (其位于脊柱附近) 或椎前 (其位于主动脉分叉附近) 神经节。

[0090] 为了到达目标器官和腺体,轴突应当在体内长距离行进,并且为了实现这一点,许多轴突通过突触传输将它们的信息传递给第二细胞。轴突的末端跨越空间连接 (即突触) 到第二细胞的树突。第一细胞 (突触前细胞) 跨越突触间隙发送神经递质,其中它激活第二细胞 (突触后细胞)。然后将消息传送到最终目的地。

[0091] 在SNS和周围神经系统的其他组件中,这些突触在称为神经节的位点处进行,如上所述。发送其纤维的细胞称为神经节前细胞,而其纤维离开神经节的细胞称为神经节后细胞。如前所述,SNS的神经节前细胞位于脊髓的第一胸段 (T1) 和第三腰段 (L3) 之间。神经节后细胞在神经节中具有其细胞体并将它们的轴突发送到靶器官或腺体。

[0092] 神经节不仅包括交感神经干,还包括颈神经节 (上、中和下),其将交感神经纤维发

送到头部和胸部器官,以及腹腔和肠系膜神经节(将交感神经纤维发送到肠道)。

[0093] 1. 肾的神经支配

[0094] 如图9所示,肾由肾丛(RP)支配,肾丛与肾动脉密切相关。肾丛(RP)是围绕肾动脉并且嵌入肾动脉的外膜中的自主神经丛。肾丛(RP)沿着肾动脉延伸,直到它到达肾的物质。导致肾丛(RP)的纤维起源于腹腔神经节、肠系膜上神经节、主动脉神经节和主动脉丛。肾丛(RP)也称为肾神经,主要由交感神经组件组成。肾没有(或至少只有非常小的)副交感神经支配。

[0095] 神经节前神经元细胞体位于脊髓的中间外侧细胞柱中。神经节前神经轴突通过椎旁神经节(它们不突触)以成为小内脏神经、最小内脏神经、第一腰椎内脏神经、第二腰椎内脏神经,并行进到腹腔神经节、肠系膜上神经节和主动脉肾神经节。神经节后神经元细胞体离开腹腔神经节、肠系膜上神经节和主动脉肾神经节进入肾丛(RP)并分布到肾脉管系统。

[0096] 2. 肾交感神经活动

[0097] 消息以双向流传输通过SNS。传出消息可以同时触发身体不同部分的变化。例如,交感神经系统可能会加速心率;扩张支气管通道;减少大肠的运动(移动);收缩血管;增加食道蠕动;引起瞳孔扩张,毛发直立(鸡皮疙瘩)和流汗(出汗);以及血压升高。传入信息将来自身体各种器官和感觉受体的信号传递给其他器官,特别是脑。

[0098] 高血压、心力衰竭和慢性肾病是由SNS(特别是肾交感神经系统)的慢性激活引起的许多疾病状态中的一些。SNS的慢性激活是驱动这些疾病状态的进展的适应性不良反应。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的药物管理一直是减少SNS过度活动的长期使用但有些低效的方法。

[0099] 如上所述,肾交感神经系统已经被鉴定为高血压的复杂病理生理学、容量超负荷状态(例如心力衰竭)和进展性肾病的主要因素,无论是在实验上还是在人类中。采用放射性示踪剂稀释法测量从肾到血浆的去甲肾上腺素溢出的研究显示,原发性高血压患者的肾去甲肾上腺素(NE)溢出率增加,尤其是年轻高血压患者,其与心脏的NE溢出增加相一致,符合通常见于早期高血压的血流动力学分布并且特征在于心率、心输出量和肾血管阻力增加。现在已知原发性高血压通常是神经原性的,通常伴有明显的交感神经系统过度活动。

[0100] 心肾交感神经活动的激活在心力衰竭中甚至更明显,正如在该患者组中从心脏和肾到血浆的NE溢出的夸大增加所证明的。根据该观点,最近证实了肾交感神经激活对充血性心力衰竭患者的全因死亡率和心脏移植的强烈负面预测价值,其与整体交感神经活动、肾小球滤过率和左心室射血分数无关。这些发现支持旨在减少肾交感神经刺激的治疗方案有可能提高心力衰竭患者的生存率的观点。

[0101] 慢性和终末期肾病的特征在于交感神经激活增强。对于患有终末期肾病的患者,已经证明高于中位数的血浆去甲肾上腺素水平可预测全因死亡和心血管疾病死亡。对于患有糖尿病或造影剂肾病的患者也是如此。已有令人信服的证据表明,来自患病肾的感觉传入信号是该患者组中引发和维持升高的中枢交感神经流出的主要原因;这促进了慢性交感神经活动的众所周知的不良后果的发生,例如高血压、左心室肥大、室性心律失常、心源性猝死、胰岛素抵抗、糖尿病和代谢综合症。

[0102] (i) 肾交感神经传出活动

[0103] 肾的交感神经终止于血管、肾小球旁器和肾小管中。肾交感神经的刺激导致肾素

释放增加,钠(Na⁺)重吸收增加和肾血流减少。肾功能神经调节的这些组件在以交感神经张力升高为特征的疾病状态中受到相当大的刺激,并且明显促进高血压患者的血压升高。肾交感神经传出刺激引起的肾血流量减少和肾小球滤过率可能是心肾综合症中肾功能丧失的基石,其是作为慢性心力衰竭的进展性并发症的肾功能不全,具有通常会随着患者的临床状况和治疗而波动的临床过程。阻止肾传出交感神经刺激后果的药理学策略包括中枢作用的交感神经阻滞药、 β 受体阻滞剂(旨在减少肾素释放)、血管紧张素转换酶抑制剂和受体阻滞剂(旨在阻断肾素释放后血管紧张素II和醛固酮激活的作用)和利尿剂(旨在抵抗肾交感神经介导的钠和水潴留)。然而,目前的药理学策略具有显著的局限性,包括有限的功效、依从性问题、副作用等。

[0104] (ii) 肾感觉传入神经活动

[0105] 肾通过肾感觉传入神经与中枢神经系统中的整体结构通信。几种形式的“肾损伤”可以诱导感觉传入信号的激活。例如,肾缺血、每搏输出量或肾血流减少、或腺苷酶丰度可能引发传入神经通信的激活。如图10和11所示,该传入通信可能是从肾到脑,或者可能是从一个肾到另一个肾(经由中枢神经系统)。这些传入信号是集中整合的,并且可能导致交感神经流出增加。该交感神经驱动针对肾,由此激活RAAS并诱导增加的肾素分泌、钠保留、容量保持和血管收缩。中枢交感神经活动还影响由交感神经支配的其他器官和身体结构(例如心脏和外周脉管系统),导致所述的交感神经激活的不利影响,其中的几个方面也有助于血压升高。

[0106] 因此生理学表明(i)用传出交感神经调节组织将减少不适当的肾素释放、盐保留和肾血流减少,并且(ii)用传入感觉神经调节组织将减少通过其对下丘脑后部和对侧肾的直接作用而对与中枢交感神经张力增加相关的高血压和其他疾病状态的系统性贡献。除了传入肾去神经支配的中枢性降压作用之外,预期会理想地减少中枢交感神经流出到各种其他交感神经支配的器官(例如心脏和脉管系统)的情况。

[0107] B. 肾去神经支配的其他临床益处

[0108] 如上所述,肾去神经支配在治疗特征在于总体和特别是肾交感神经活动增加的几种临床病症中可能是有价值的,例如高血压、代谢综合症、胰岛素抵抗、糖尿病、左心室肥大、慢性终末期肾病、心力衰竭中不适当的液体潴留、心肾综合症和猝死。由于传入神经信号的减少有助于交感神经张力/驱动的全身性减少,因此肾去神经支配也可以用于治疗与全身性交感神经活动过度相关的其他病症。因此,肾去神经支配还可以有益于由交感神经支配的其他器官和身体结构,包括图8中所示的那些。例如,如前所述,中枢交感神经驱动的减少可以降低折磨代谢综合症和II型糖尿病患者的胰岛素抵抗。另外,患有骨质疏松症的患者也被交感神经激活,并且也可能受益于伴随肾去神经支配的交感神经驱动的下调。

[0109] C. 实现到肾动脉的血管内通路

[0110] 根据本技术,可以通过血管内通路实现与左肾动脉和/或右肾动脉紧密相关的左肾丛和/或右肾丛(RP)的神经调节。如图12所示,通过心脏收缩而移动的血液通过主动脉从心脏的左心室输送。主动脉通过胸腔下降并分支到左和右肾动脉。在肾动脉下方,主动脉在左和右髂动脉处分叉。左和右髂动脉分别通过左腿和右腿下行并连接左和右股动脉。

[0111] 如图13所示,血液收集在静脉中并返回心脏,通过股静脉进入髂静脉并进入下腔静脉。下腔静脉分支进入左肾静脉和右肾静脉。在肾静脉上方,下腔静脉上升以将血液输送

到心脏的右心房。从右心房,血液通过右心室泵入肺部,在那里它被氧化。从肺部,氧合血液被输送到左心房。从左心房,氧合血液由左心室输送回主动脉。

[0112] 如稍后将更详细描述的那样,可以在恰好位于腹股沟韧带的中点下方的股三角形的基部处接近并导管插入股动脉。导管可以通过该进入部位经皮插入股动脉,通过髂动脉和主动脉,并置于左或右肾动脉中。这包括血管内路径,其提供到相应肾动脉和/或其他肾血管的微创通路。

[0113] 腕部、上臂和肩部区域提供用于将导管引入动脉系统的其他位置。例如,在选定的情况下,可以使用桡动脉、肱动脉或腋动脉的导管插入术。利用标准血管造影技术,通过这些进入点引入的导管可以通过左侧的锁骨下动脉(或通过右侧的锁骨下动脉和头臂动脉)、通过主动脉弓、沿着降主动脉向下并进入肾动脉。

[0114] D. 肾脉管系统的性质和特性

[0115] 由于可以根据本技术通过血管内通路实现左和/或右肾丛(RP)的神经调节,因此肾脉管系统的性质和特性可以对用于实现这样的肾神经调节的装置,系统和方法的设计施加约束和/或进行通知。这些性质和特性中的一些可能在患者群体和/或特定患者中随时间、以及响应于疾病状态(例如高血压,慢性肾病,血管疾病,终末期肾病,胰岛素抵抗,糖尿病,代谢综合症等)而变化。如本文所解释的,这些性质和特性可能与程序的功效和血管内装置的特定设计有关。感兴趣的性质可以包括例如材料/机械、空间、流体动力学/血液动力学和/或热力学性质。

[0116] 如前所述,导管可以经由微创血管内路径经皮进入左或右肾动脉。然而,微创肾动脉通路可能具有挑战性,例如,原因是与使用导管常规接近的一些其他动脉相比,肾动脉通常极其曲折,可能具有相对小的直径,和/或可能具有相对短的长度。此外,肾动脉粥样硬化在许多患者中是常见的,特别是那些患有心血管疾病的患者。肾动脉解剖结构也可能在患者之间显著不同,这进一步使微创通路复杂化。例如在相对弯曲度、直径、长度和/或动脉粥样硬化斑块负荷,以及肾动脉从主动脉分支的偏离角中可以看到显著的患者间变化。当微创进入肾动脉时用于经由血管内通路实现肾神经调节的装置,系统和方法应当考虑肾动脉解剖结构的这些和其他方面以及其在患者群体中的变化。

[0117] 除了使肾动脉通路复杂化之外,肾解剖结构的细节还使神经调节装置与肾动脉的腔表面或壁之间的稳定接触的建立复杂化。例如,导管可能受到肾动脉内狭窄空间以及动脉弯曲的阻碍。此外,建立一致的接触由于患者的移动、呼吸和/或心动周期而变得复杂,原因是这些因素可能导致肾动脉相对于主动脉的显著移动,并且心动周期可能短暂地扩张肾动脉(即导致动脉的壁脉动)。

[0118] 即使在进入肾动脉并促进神经调节装置与动脉腔表面之间的稳定接触之后,也应当通过神经调节装置安全地调节动脉外膜中和周围的神经。鉴于与这样的治疗相关的潜在临床并发症,从肾动脉内有效地施加热治疗是非常重要的。例如,肾动脉的内膜和中膜非常容易受到热损伤。正如下面更详细讨论的那样,将血管腔与其外膜分离的内中膜厚度意味着目标肾神经可以距离动脉的腔表面多个毫米。应当将足够的能量输送到目标肾神经或从目标肾神经热移除以调节目标肾神经而不过度冷却或加热血管壁以至壁被冷冻、干燥或以其他方式潜在地受到不希望的程度影响的程度。与过度加热相关的潜在临床并发症是凝血流动通过动脉引起的血栓形成。鉴于该血栓可能导致肾梗塞,由此对肾造成不可逆的损伤,

应谨慎施加肾动脉内的热治疗。因此,在治疗期间存在于肾动脉中的复杂流体力学和热力学条件,特别是可能影响治疗部位处的传热动力学的那些,在施加能量(例如,加热热能)和/或从来自肾动脉内的组织移除热(例如,冷却热条件)时可能是重要的。

[0119] 神经调节装置也应当配置成允许能量输送元件在肾动脉内的可调节定位和重新定位,原因是治疗的位置也可能影响临床功效。例如,考虑到肾神经可以围绕肾动脉周向地间隔,从肾动脉内施加全周向治疗可能是诱人的。在一些情况下,可能由连续周向治疗引起的全圆损伤可能与肾动脉狭窄有关。所以,沿着肾动脉的纵向尺寸形成更复杂的损伤和/或将神经调节装置重新定位到多个治疗位置可能是期望的。然而,应当注意的是,产生周向消融的益处可能超过肾动脉狭窄的可能性,或者可以通过某些实施例或在某些患者中减轻风险并且产生周向消融可能是目标。另外,神经调节装置的可变定位和重新定位可以证明在肾动脉特别曲折或存在离开肾动脉主血管的近侧分支血管的情况下是有用的,使得在某些位置的治疗具有挑战性。操纵肾动脉中的装置也应当考虑该装置对肾动脉施加的机械损伤。例如通过插入、操纵、配合弯曲等引起的装置在动脉中的运动可能造成切开、穿孔、剥脱内膜或破坏内部弹性膜。

[0120] 通过肾动脉的血流可以短时间暂时闭塞,并且使并发症最少或没有并发症。然而,应避免长时间的闭塞,原因在于要防止肾损伤例如缺血。一并避免闭塞可能是有益的,或者如果闭塞对于实施例是有益的,则将闭塞的持续时间限制为例如2-5分钟。

[0121] 基于(1)肾动脉介入、(2)治疗元件一致且稳定地抵靠血管壁安置、(3)有效地在血管壁上施加治疗、(4)定位和可能重新定位治疗装置以允许多个治疗位置、以及(5)避免或限制血流闭塞的持续时间的上述挑战,可能感兴趣的肾脉管系统的各种独立和依赖性质包括例如:(a)血管直径、血管长度、内中膜厚度、摩擦系数和曲折度;(b)血管壁的扩张性、刚度和弹性模量;(c)峰值收缩期、舒张末期血流速度、以及平均收缩-舒张峰值血流速度、以及平均/最大容量血流率;(d)血液和/或血管壁的比热容、血液和/或血管壁的导热率、和/或血流通过血管壁治疗部位的热对流和/或辐射热传递;(e)由呼吸、患者移动和/或血流搏动引起的相对于主动脉的肾动脉运动;以及(f)肾动脉相对于主动脉的偏离角。关于肾动脉将更详细地讨论这些性质。然而,取决于用于实现肾神经调节的装置、系统和方法,肾动脉的这样的性质也可以引导和/或约束设计特性。

[0122] 如上所述,位于肾动脉内的装置应当符合动脉的几何形状。肾动脉血管直径DRA典型地在约2-10mm的范围内,大多数患者群体具有约4mm至约8mm的DRA和约6mm的平均值。在主动脉/肾动脉接合处的口与其远侧分支之间的肾动脉血管长度LRA大体上在约5-70mm的范围内,并且患者群体的大部分在约20-50mm的范围内。由于目标肾丛嵌入肾动脉的外膜内,因此复合内中膜厚度IMT(即从动脉腔表面到含有目标神经结构的外膜的径向向外距离)也是显著的,并且大体上在约0.5-2.5mm的范围内,平均约为1.5mm。尽管一定深度的治疗对于到达目标神经纤维是重要的,但治疗不应太深(例如,距肾动脉的内壁>5mm),以避免非目标组织和解剖结构例如肾静脉。

[0123] 可能感兴趣的肾动脉的附加性质是由呼吸和/或血流脉动引起的相对于主动脉的肾运动的程度。位于肾动脉的远端处的患者的肾可以在呼吸偏移的情况下向头部移动4”。这可能对连接主动脉和肾的肾动脉施加显著的运动,由此从神经调节装置需要刚性和挠性的独特平衡以在呼吸循环期间保持能量输送元件和血管壁之间的接触。此外,肾动脉和主

动脉之间的偏离角可能在患者之间显著变化,并且也可能例如由于肾运动在患者内动态变化。偏离角大体上可以在约 30° - 135° 的范围内。

[0124] IV.附加示例

[0125] 1、一种神经调节/评估系统,包括:

[0126] 神经调节导管,所述神经调节导管包括细长轴,所述细长轴限定通过其中的管腔、近侧部分和远侧部分,其中所述远侧部分配置成在人类患者的肾血管中的目标部位处输送治疗性神经调节;

[0127] 导丝,所述导丝配置成可滑动地定位在所述细长轴的管腔内,所述导丝具有远侧部分和沿着所述远侧部分定位的感测元件,其中所述感测元件配置成检测目标部位处的生理测量值;以及

[0128] 控制器,所述控制器配置成通信地联接到所述感测元件,其中所述控制器还配置成:

[0129] 经由所述感测元件获得生理测量值;

[0130] 基于生理测量值确定生理参数;

[0131] 将生理参数与预定阈值进行比较;以及

[0132] 基于所述比较,向操作者提供关于患者是否具有表示对目标部位处的肾神经调节疗法的治疗反应的生理特性的指示。

[0133] 2、根据示例1所述的神经调节/评估系统,其中所述感测元件包括压力感测元件、流量感测元件、阻抗感测元件、和/或温度感测元件。

[0134] 3、根据示例1或2所述的神经调节/评估系统,其中所述感测元件配置成检测指示肾动脉波速度的生理测量值,并且其中所述控制器配置成基于生理测量值确定肾动脉波速度。

[0135] 4、根据示例1-3中任一项所述的神经调节/评估系统,其中:

[0136] 所述感测元件配置成检测肾动脉的第一分支处和肾动脉的第二分支处的生理测量值;并且

[0137] 所述控制器配置成:

[0138] 基于从所述第一分支获取的生理测量值确定第一生理参数,

[0139] 基于从所述第二分支获取的生理测量值确定第二生理参数,

[0140] 将第一生理参数与第二生理参数进行比较,以及

[0141] 基于所述比较,确定更容易接受肾神经调节疗法的是所述第一分支还是所述第二分支。

[0142] 5、根据示例1-3中任一项所述的神经调节/评估系统,其中:

[0143] 所述感测元件配置成检测肾动脉的分支血管处和肾动脉处的生理测量值;并且

[0144] 所述控制器配置成:

[0145] 基于从所述分支血管获取的生理测量值确定第一生理参数,

[0146] 基于从所述肾动脉获取的生理测量值确定第二生理参数,

[0147] 将第一生理参数与第二生理参数进行比较,以及

[0148] 基于所述比较,确定更容易接受肾神经调节疗法的是所述分支血管还是所述肾动脉。

[0149] 6、一种系统,包括:

[0150] 导丝,所述导丝具有近侧部分、配置成定位在人类患者的肾血管中的目标部位处的远侧部分、以及沿着所述远侧部分定位的感测元件,其中所述感测元件是压力感测元件、流量感测元件、阻抗感测元件、和/或温度感测元件;

[0151] 控制器,所述控制器配置成通信地联接到所述感测元件,其中所述控制器还配置成:

[0152] 经由感测元件获得与患者的生理参数相关的一个或多个测量值;

[0153] 基于测量值确定生理参数;

[0154] 将生理参数与预定阈值进行比较;以及

[0155] 基于所述比较,向操作者提供关于患者将对目标部位处的肾神经调节疗法具有治疗反应的可能性的指示。

[0156] 7、根据示例6所述的系统,其中所述感测元件是沿着所述导丝的远侧部分定位的多个感测元件中的一个。

[0157] 8、根据示例6或示例7所述的系统,其中生理参数是肾波速度,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定肾波速度的测量值。

[0158] 9、根据示例6或示例7所述的系统,其中生理参数是肾阻力,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定肾阻力的测量值。

[0159] 10、根据示例6或示例7所述的系统,其中生理参数是平均血压,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定平均血压的测量值。

[0160] 11、根据示例6或示例7所述的系统,其中生理参数是平均血流速度,并且其中所述感测元件配置成获取用于确定平均血流速度的测量值。

[0161] 12、根据示例6-11中任一项所述的系统,其中所述感测元件配置成从肾动脉主血管、肾动脉的主分叉、和/或处于肾动脉的主分叉的远侧的一个或多个肾分支获取测量值。

[0162] 13、根据示例6-12中任一项所述的系统,其中所述控制器还配置成基于生理参数指示血管的哪些部分对神经调节疗法更敏感。

[0163] 14、根据示例6-13中任一项所述的系统,其中所述控制器还配置成基于生理参数指示血管的哪些部分对神经调节疗法不太敏感。

[0164] 15、根据示例6-14中任一项所述的系统,其还包括神经调节导管,并且其中所述神经调节导管包括:

[0165] 细长轴,所述细长轴限定通过其中的管腔,所述细长轴具有近侧部分和远侧部分,其中所述远侧部分配置成定位在目标部位处;以及

[0166] 沿着所述细长轴的远侧部分间隔开的多个电极。

[0167] 16、根据示例15所述的系统,其中:

[0168] 所述导丝配置成可滑动地定位在所述细长轴的管腔内;并且

[0169] 所述控制器配置成通信地联接到所述多个电极,其中所述控制器还配置成:

[0170] 在血管内的目标部位处和/或在血管内的目标部位附近施加第一刺激;

[0171] 经由所述多个电极中的至少一个电极检测由所述第一刺激得到的血管阻抗以确定基线阻抗;

[0172] 经由所述细长轴的远侧部分将神经调节能量输送到人类患者的血管内的目标部

位；

[0173] 在输送神经调节能量之后在血管内的目标部位处和/或在血管内的目标部位附近施加第二刺激；

[0174] 经由所述多个电极中的至少一个电极检测由所述第二刺激得到的血管阻抗以确定神经调节后的阻抗；以及

[0175] 至少部分地基于所述基线阻抗和所述神经调节后的阻抗的比较来评估神经调节的功效。

[0176] 17、根据示例15所述的系统，其中所述管腔是第一管腔，并且其中所述神经调节导管还包括第二管腔，所述第二管腔沿着所述细长轴延伸并且配置成在目标部位处和/或在目标部位附近输送药剂以提供所述第一刺激和所述第二刺激。

[0177] 18、根据示例15所述的系统，其中所述细长轴的远侧部分配置成转换成螺旋形状，以使得所述多个电极中的至少一个电极配置成接触血管的内壁，并且其中所述多个电极中的至少一个电极配置成输送神经调节能量。

[0178] 19、一种用于评估患者进行神经调节疗法的方法，所述方法包括：

[0179] 将导丝的远侧部分输送到人类患者的肾血管内的目标部位，其中所述导丝的远侧部分包括感测元件；

[0180] 经由所述感测元件获得与患者的生理参数相关的基线测量值；

[0181] 基于基线测量值确定生理参数；

[0182] 将生理参数与预定阈值进行比较；以及

[0183] 基于所述比较，指示患者是否将对肾神经调节疗法具有治疗反应。

[0184] 20、根据示例19所述的方法，其中确定生理参数包括确定肾波速度和/或肾阻力。

[0185] 21、根据示例19所述的方法，其中确定生理参数包括确定平均血压和/或平均血流速度。

[0186] 22、根据示例19-21中任一项所述的方法，其中：

[0187] 获得基线测量值包括：

[0188] 从肾血管的分支血管获得生理测量值，

[0189] 从肾血管获得生理测量值；

[0190] 确定生理参数包括：

[0191] 基于从所述分支血管获取的生理测量值确定第一生理参数，以及

[0192] 基于从所述肾血管获取的生理测量值确定第二生理参数；

[0193] 比较生理参数包括：

[0194] 将第一生理参数与第二生理参数进行比较；并且

[0195] 指示包括：

[0196] 确定更容易接受肾神经调节疗法的是分支血管还是肾血管。

[0197] 23、根据示例19-21中任一项所述的方法，其中：

[0198] 获得基线测量值包括：

[0199] 从肾血管的第一分支血管获得生理测量值，

[0200] 从肾血管的第二分支血管获得生理测量值；

[0201] 确定生理参数包括：

- [0202] 基于从所述第一分支血管获取的生理测量值确定第一生理参数,以及
- [0203] 基于从所述第二分支血管获取的生理测量值确定第二生理参数;
- [0204] 比较生理参数包括:
- [0205] 将第一生理参数与第二生理参数进行比较;并且
- [0206] 指示包括:
- [0207] 确定更容易接受肾神经调节疗法的是所述第一分支血管还是所述第二分支血管。
- [0208] 24、根据示例19所述的方法,其中:
- [0209] 获得基线测量值包括测量肾血管内的压力和速度;并且
- [0210] 确定生理参数包括使用以下公式确定肾波速度:

[0211]
$$c = \frac{1}{\rho} \sqrt{\frac{\sum dP^2}{\sum dU^2}}$$

- [0212] 其中P是压力,U是速度,并且ρ是血液的密度。
- [0213] 25、根据示例19-24中任一项所述的方法,还包括:
- [0214] 在所述导丝上将神经调节导管推进至目标部位;以及
- [0215] 利用所述神经调节导管施加肾神经调节疗法。
- [0216] V. 结论

[0217] 本公开并非旨在穷举或将本技术限制为本文公开的精确形式。尽管出于示例性目的在本文中公开了特定实施例,但是在不脱离本技术的情况下可以进行各种等同的变型,正如相关领域的普通技术人员将认识到的那样。在一些情况下,未详细示出和/或描述已知的结构和功能以避免不必要地模糊本技术的实施例的描述。尽管可以在本文中以特定顺序呈现方法的步骤,但是在替代实施例中,这些步骤可以具有另外的合适顺序。类似地,在特定实施例的上下文中公开的本技术的某些方面可以在其他实施例中进行组合或予以消除。此外,尽管可以在某些实施例的上下文中公开与那些实施例相关的优点,但是其他实施例也可以表现出这样的优点,并且并非所有实施例都必须表现出本文公开的各种优点才能落入本技术的范围内。因此,本公开和相关技术可以涵盖未在本文中明确示出和/或描述的其他实施例。

[0218] 在本公开中,单数术语“一”、“一个”和“所述”始终包括多个指代物,除非上下文另外明确指示。类似地,除非词语“或”明确地被限制到仅表示关于两个或更多个项目的列表中的除了其他项目以外的单个项目,否则在这样的列表中使用“或”将被解释为包括(a)列表中的任何单个项目,(b)列表中的所有项目,或者(c)列表中的项目的任意组合。另外,在本公开中使用术语“包括”或类似用语始终用于表示至少包括所述(一个或多个)特征,从而不排除任何更多数量的(一个或多个)相同特征和/或一个或多个附加类型的特征。本文可以使用诸如“上”、“下”、“前”、“后”、“竖直”和“水平”这样的方向术语来表达和阐明各种元件之间的关系。应当理解这样的术语不表示绝对取向。本文对“一个实施例”、“一实施例”或类似表达的引用意味着结合该实施例描述的特定特征、结构、操作或特性可以被包括在本技术的至少一个实施例中。因此,本文中这样的短语或表达的出现不一定都指相同的实施例。此外,各种特定特征、结构、操作或特性可以在一个或多个实施例中以任何合适的方式进行组合。

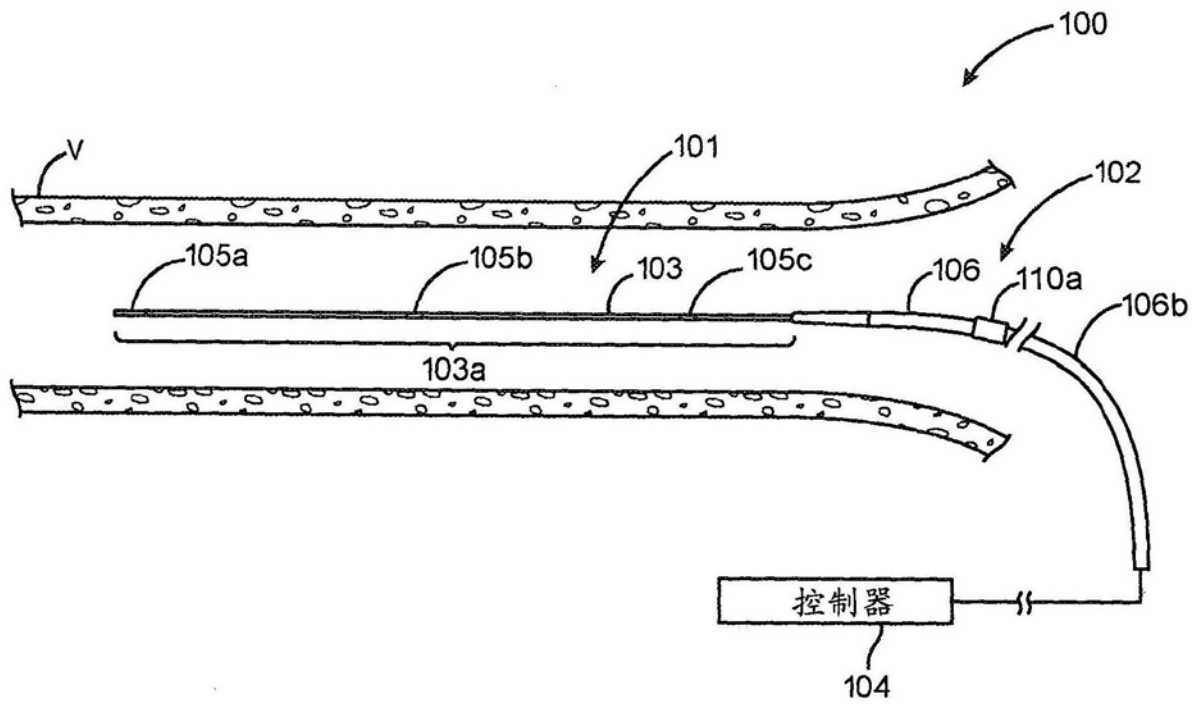


图1A

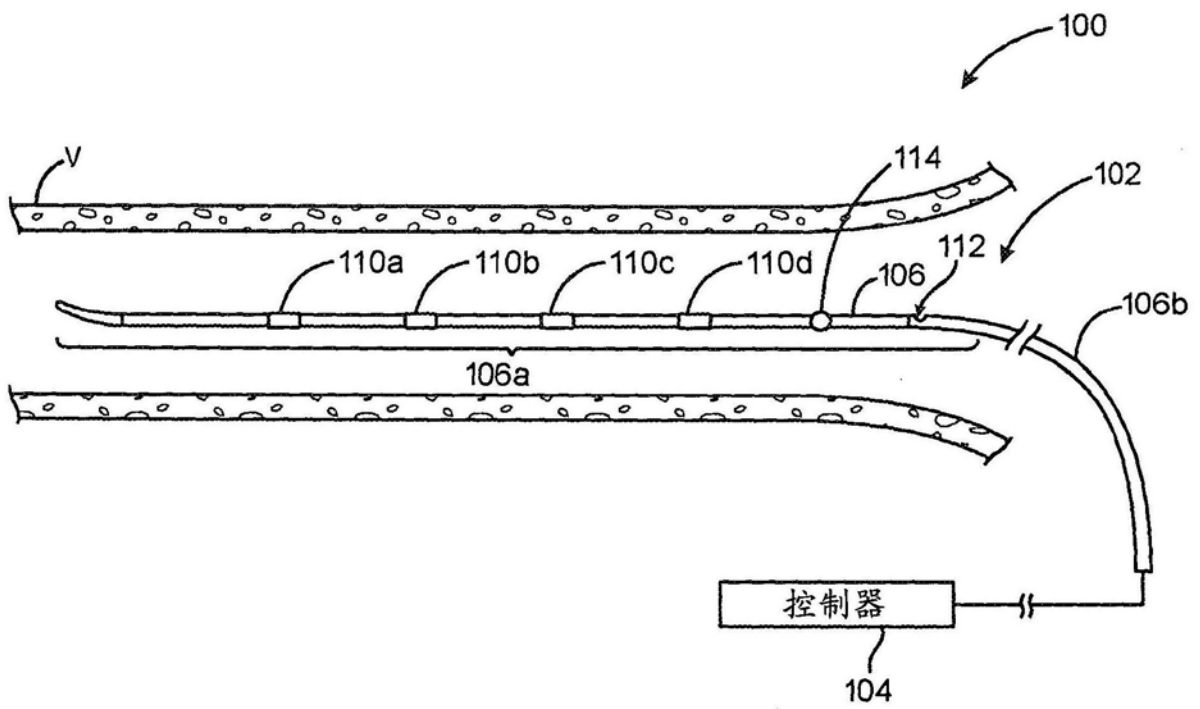


图1B

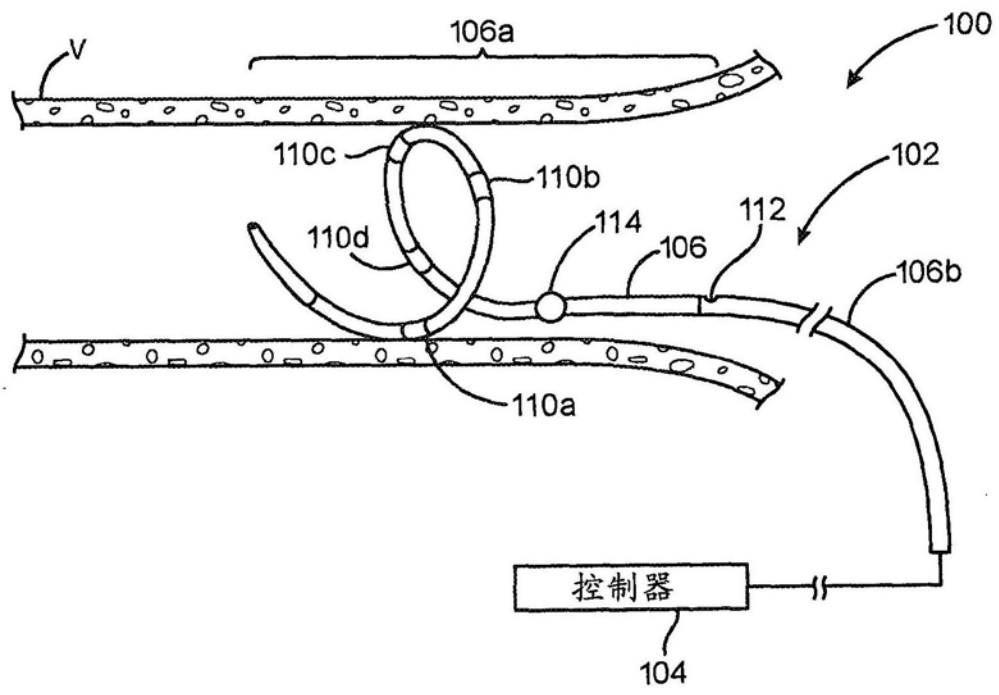


图1C

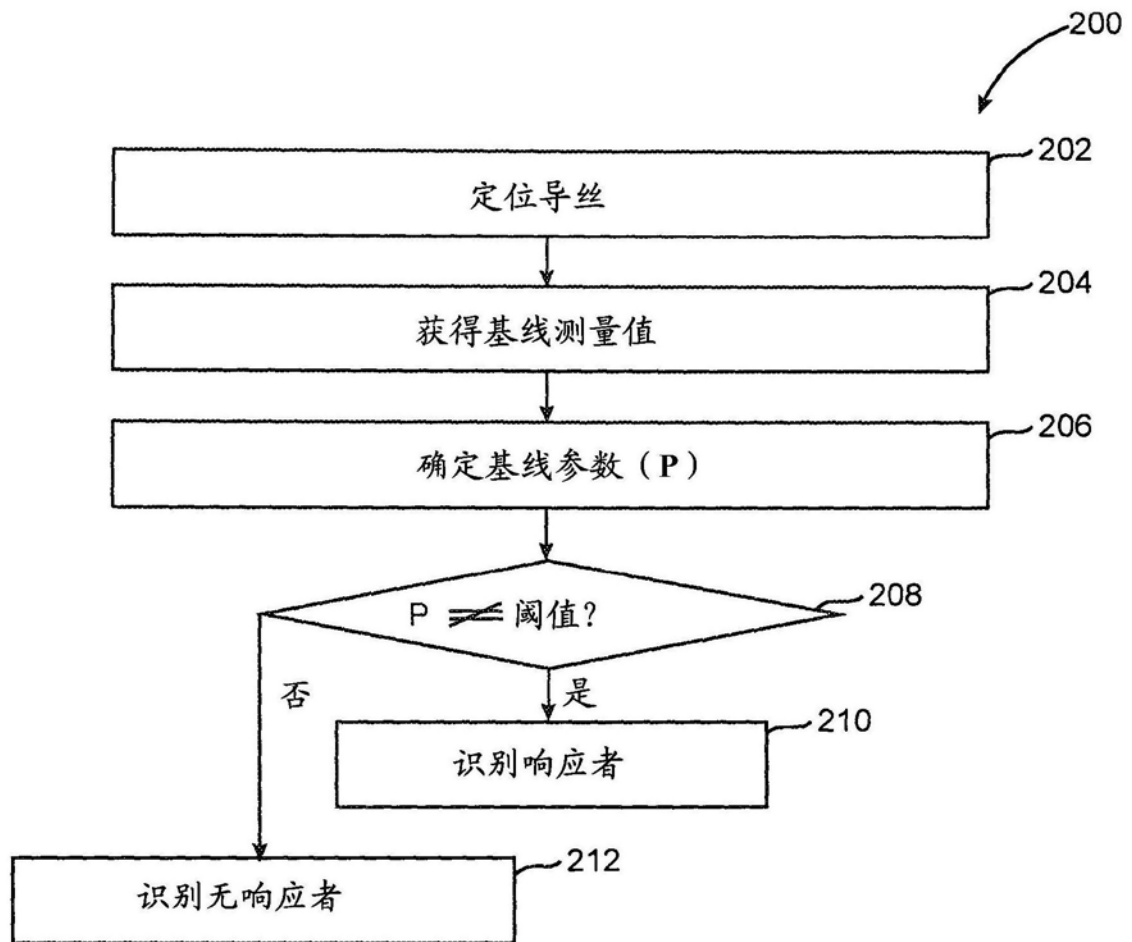


图2

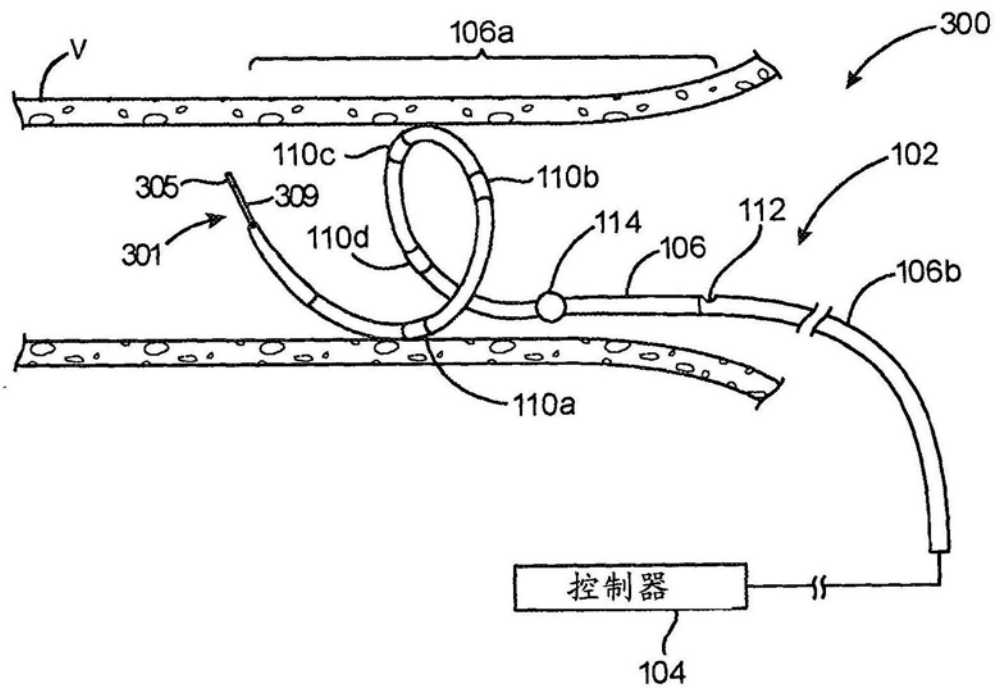


图3

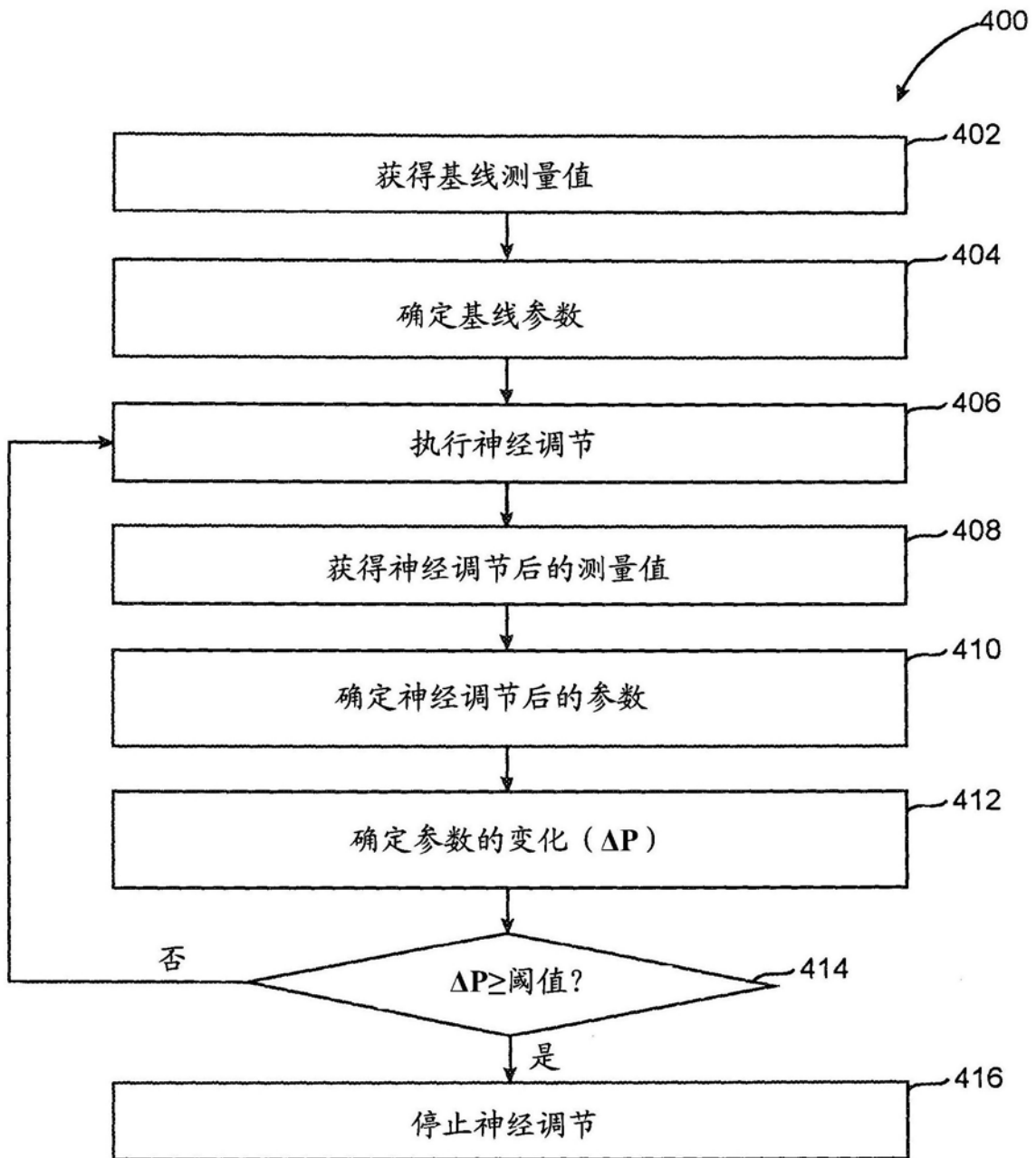


图4

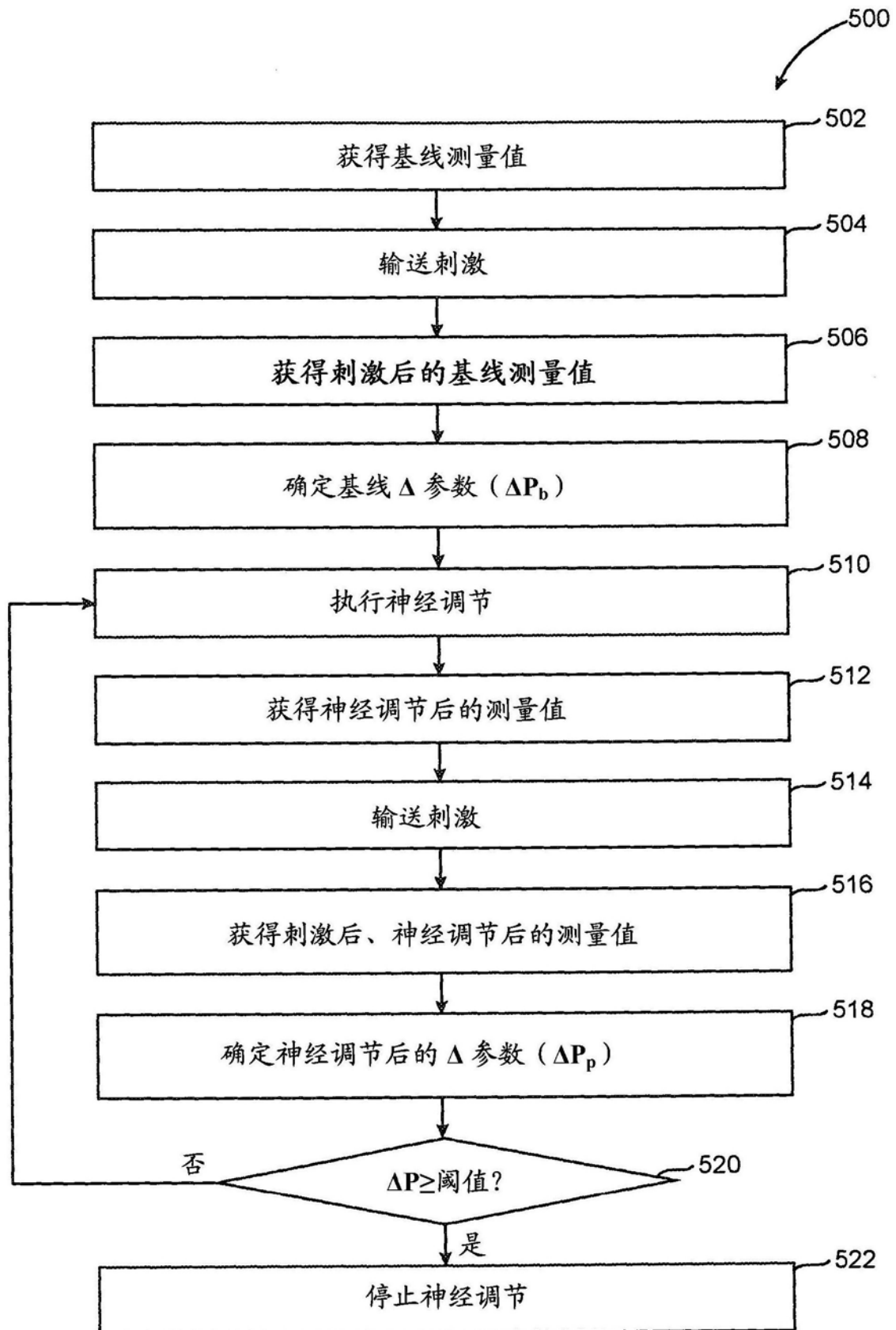


图5

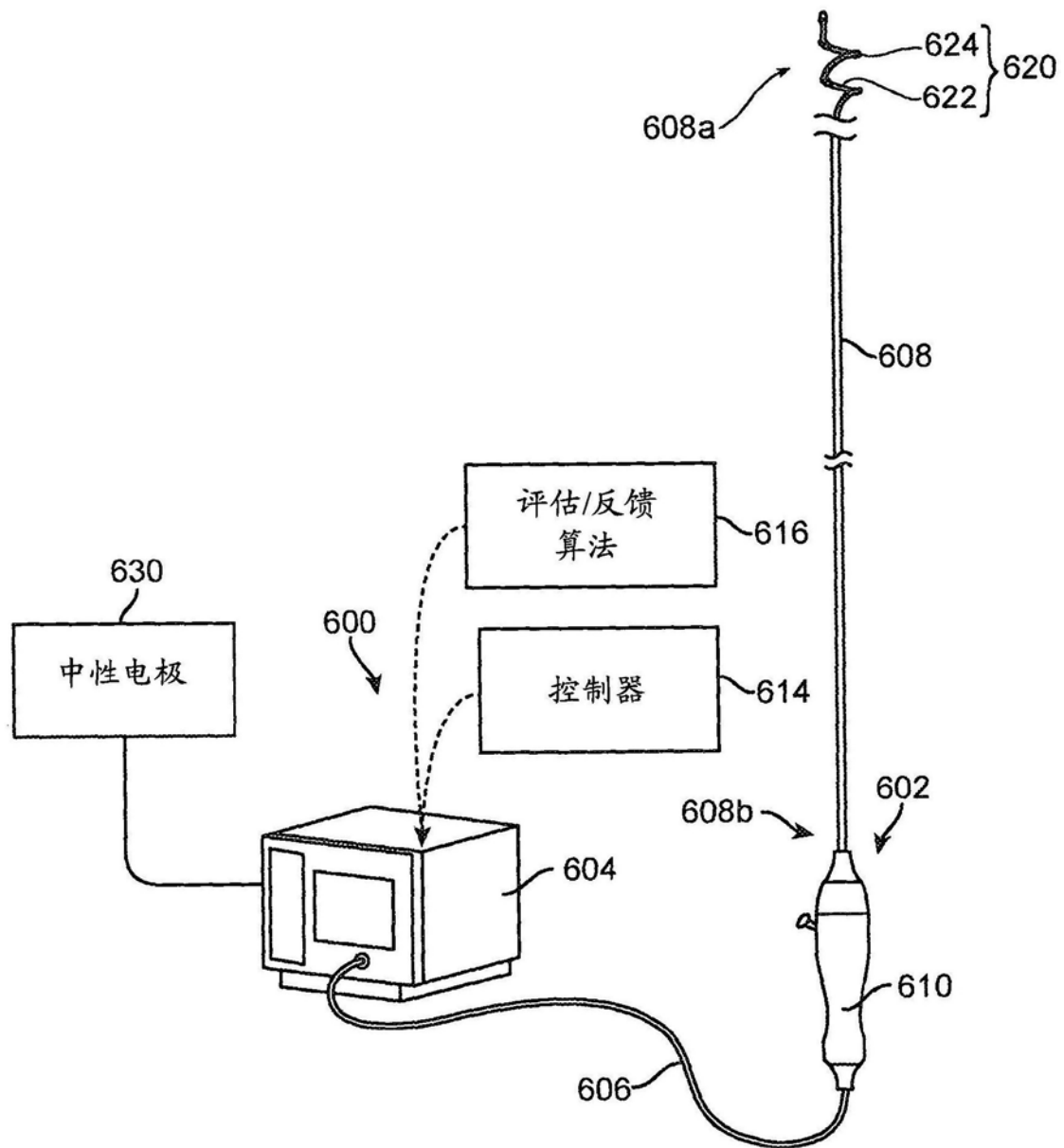


图6

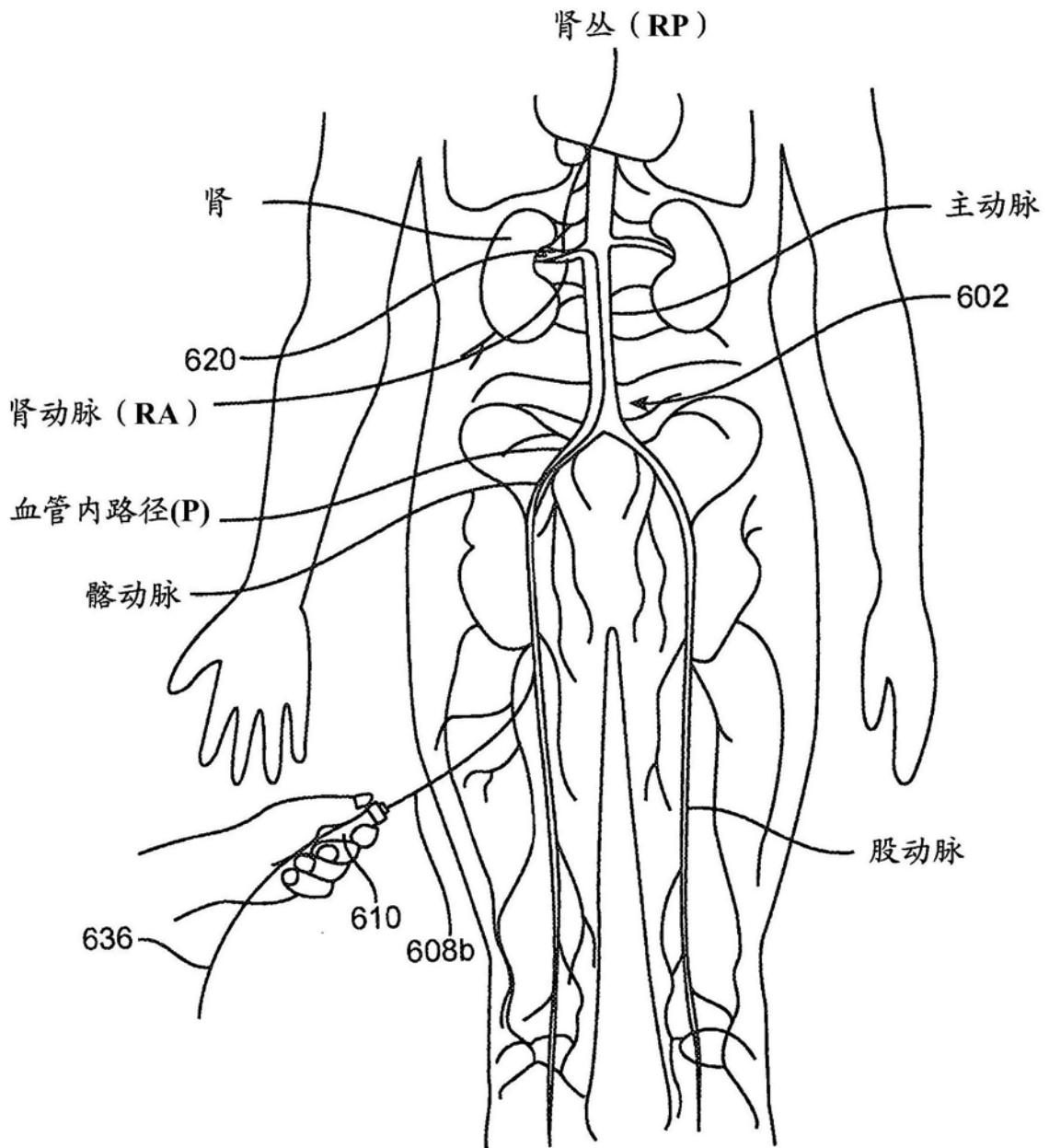


图7

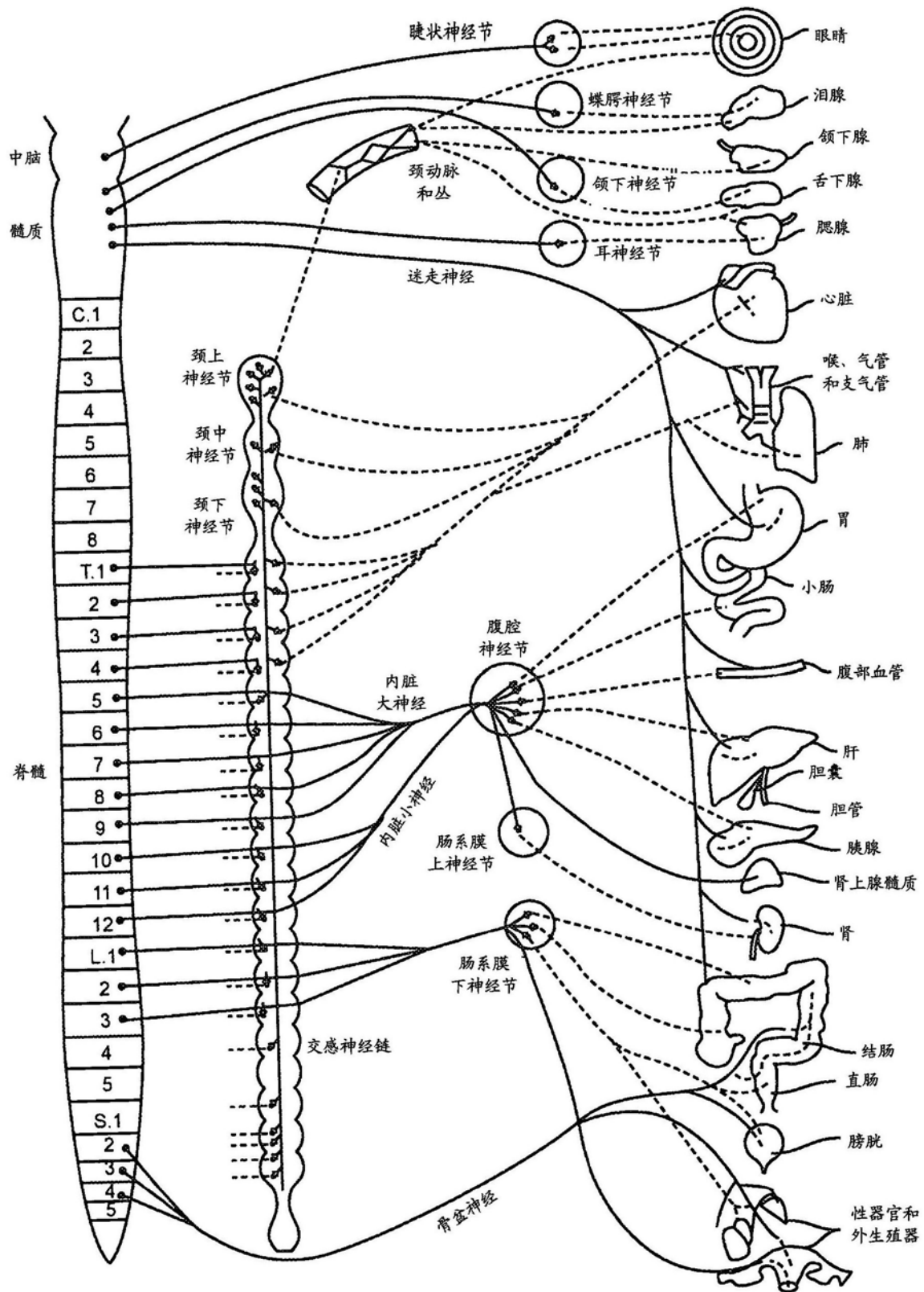


图8

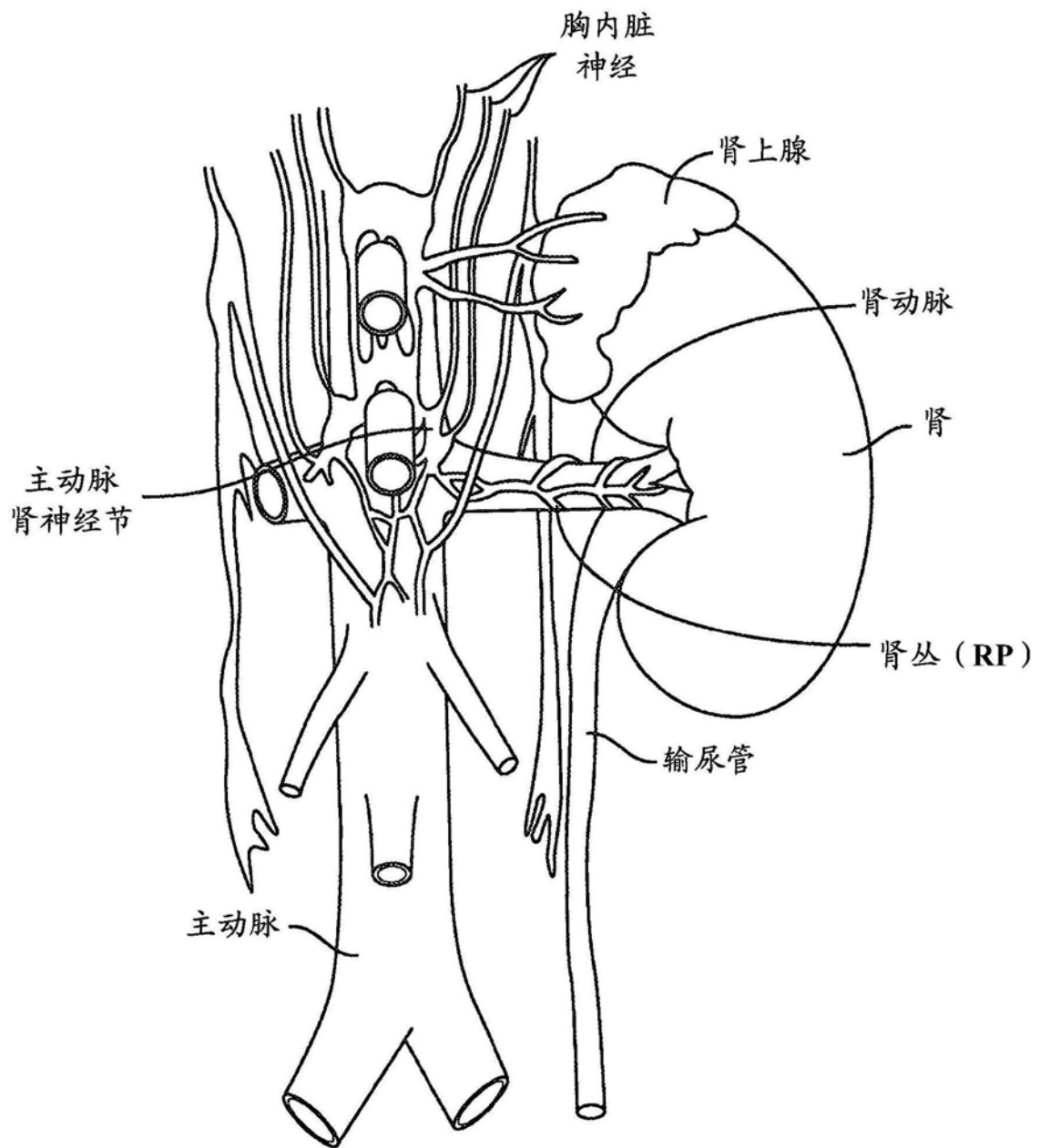


图9

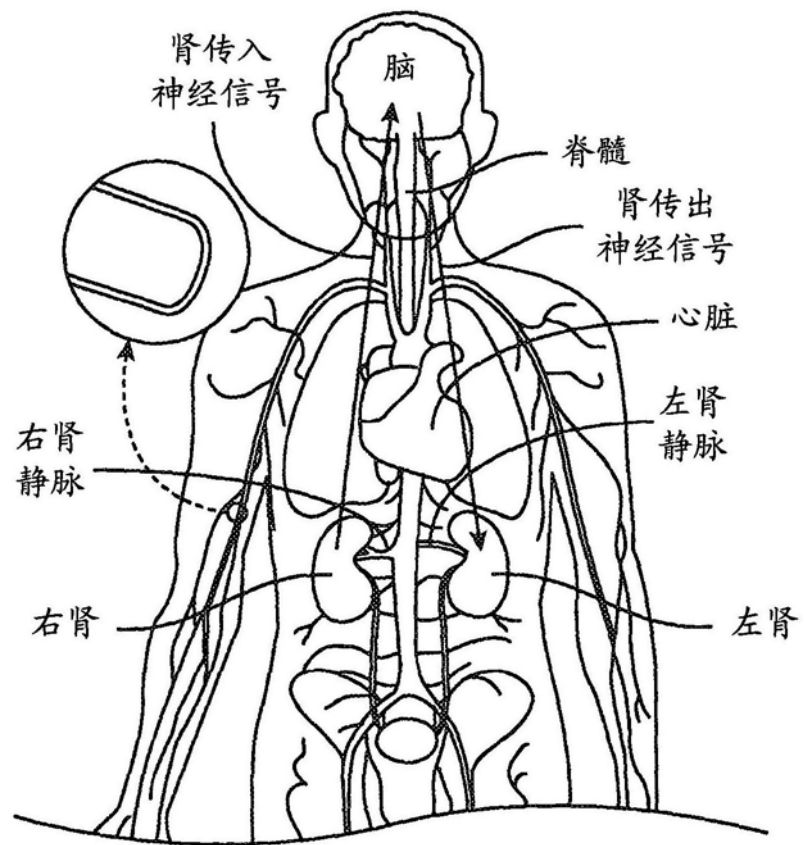


图10

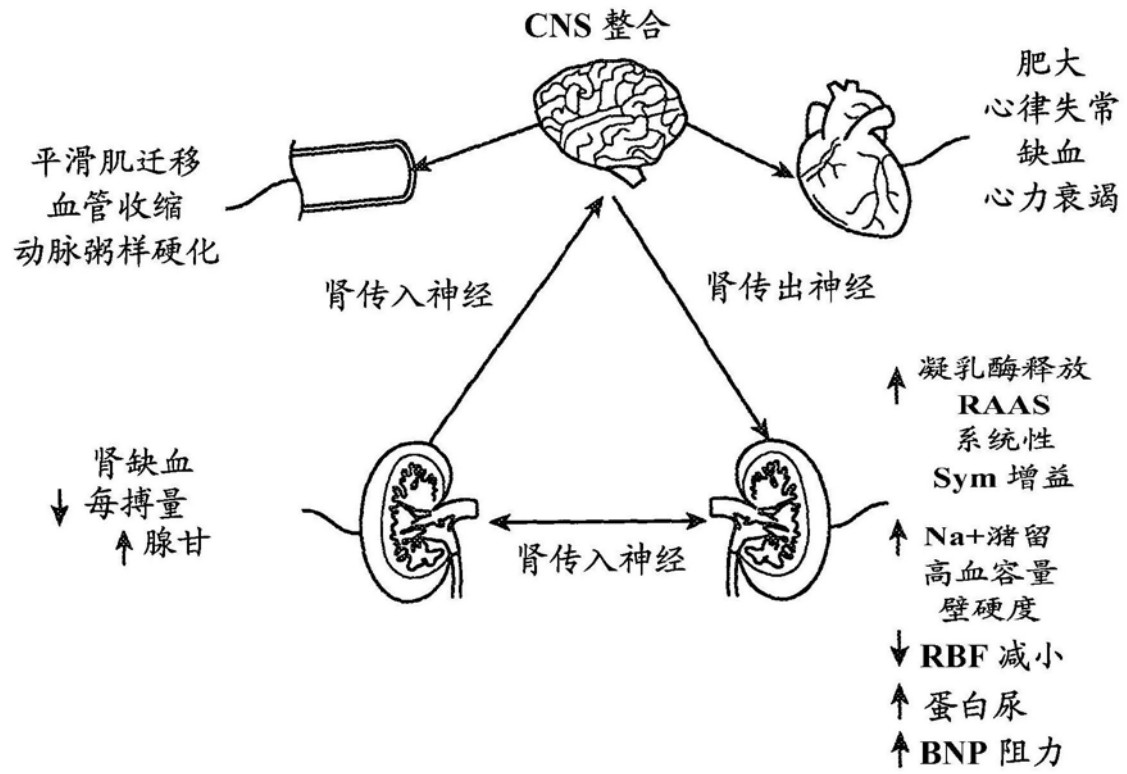


图11

动脉脉管系统

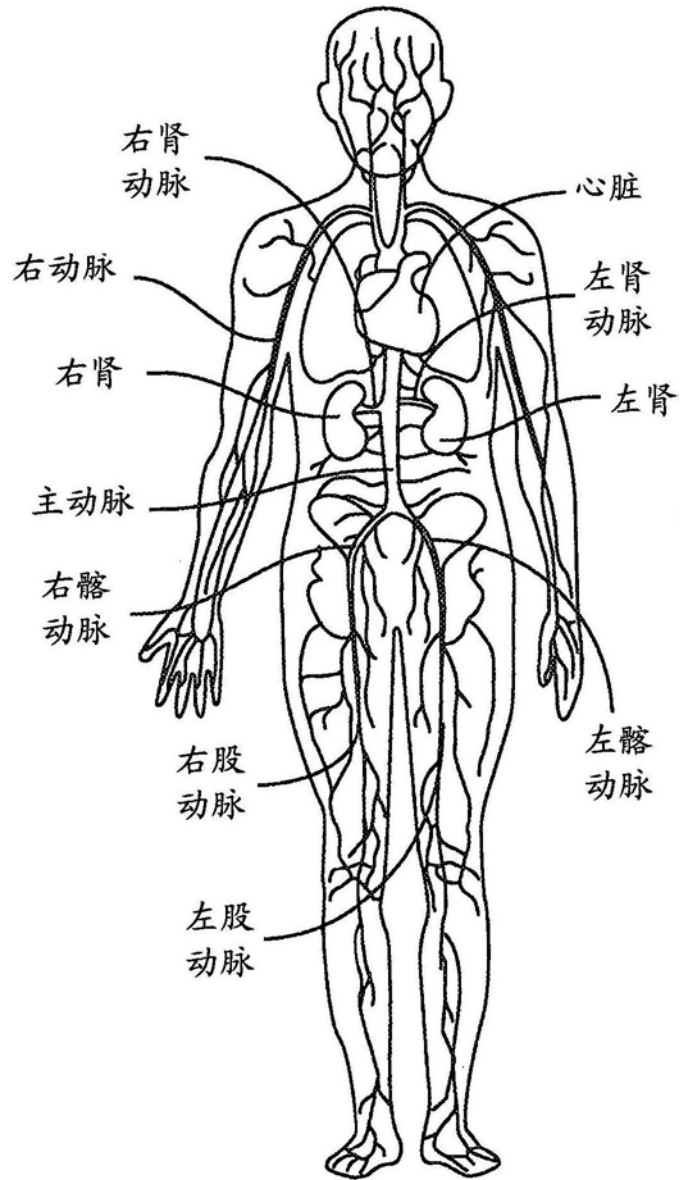


图12

静脉脉管系统

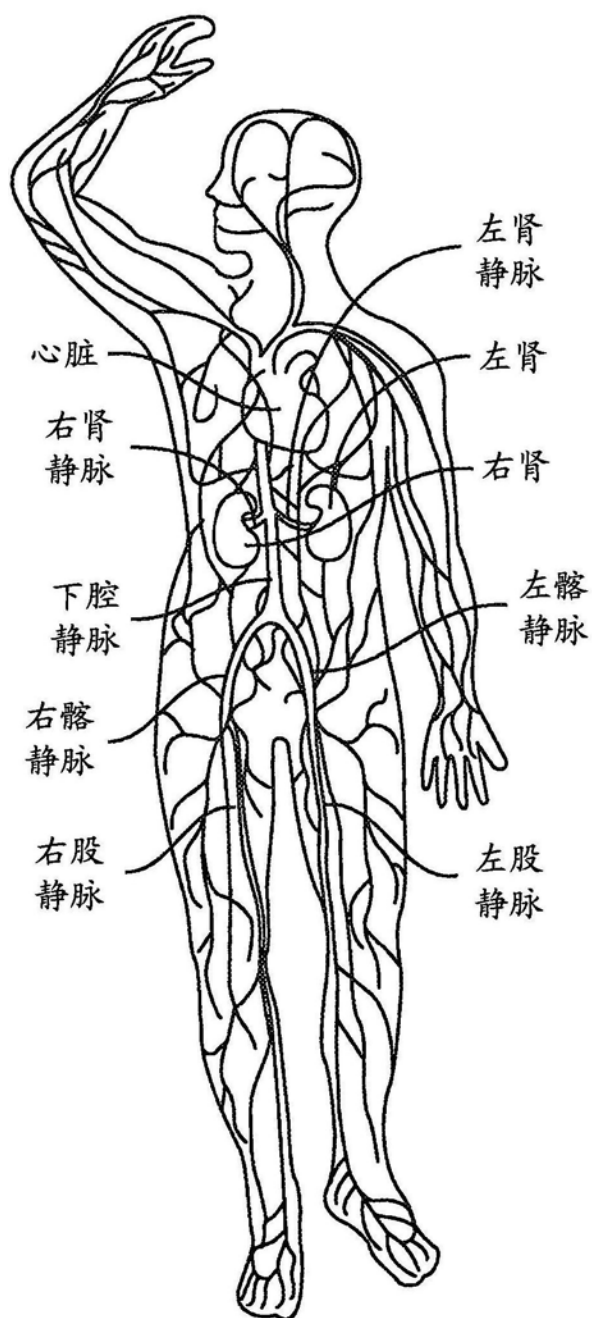


图13

专利名称(译)	用于监测和评估神经调节疗法的系统和方法		
公开(公告)号	CN108601534A	公开(公告)日	2018-09-28
申请号	CN201780009142.6	申请日	2017-01-31
[标]申请(专利权)人(译)	美敦力阿迪安卢森堡有限公司		
申请(专利权)人(译)	美敦力阿迪安卢森堡有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	美敦力阿迪安卢森堡有限公司		
[标]发明人	J·特鲁德尔 D·赫特里克		
发明人	J·特鲁德尔 D·赫特里克		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0215 A61B5/026 A61B5/053 A61B5/01 A61B5/20 A61N1/36		
CPC分类号	A61B5/0084 A61B5/01 A61B5/0215 A61B5/026 A61B5/053 A61B5/201 A61B5/4833 A61N1/3606 A61N1/36114 A61N1/36 G16H20/30 G16H20/40 G16H40/63 G16H50/20 A61B5/021 A61B5/0285 A61B5/0538 A61B5/4848 A61B5/6851 A61B5/7232 A61B18/1492 A61B2018/00577 A61M25/0026 A61N5/045 A61N5/0622 A61N7/02 A61N2007/0026		
代理人(译)	李东晖		
优先权	62/289739 2016-02-01 US 62/346710 2016-06-07 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文公开了用于通知和评估神经调节疗法的系统和方法。根据本技术的实施例配置的系统可以包括例如导丝，所述导丝具有近侧部分、配置成定位在人类患者的血管中的目标部位处的远侧部分、以及沿着远侧部分定位的感测元件。感测元件可以是压力感测元件、流量感测元件、阻抗感测元件、和/或温度感测元件。所述系统还可以包括控制器，所述控制器配置成经由感测元件获得与患者的生理参数相关的一个或多个测量值。基于测量值，所述控制器可以确定生理参数并且将参数与预定阈值进行比较。基于所述比较，所述控制器和/或操作者可以评估患者受益于神经调节疗法的可能性。

