



(12) 实用新型专利

(10) 授权公告号 CN 203138452 U

(45) 授权公告日 2013.08.21

(21) 申请号 201320100739.0

(ESM) 同样的发明创造已同日申请发明专利

(22) 申请日 2013.03.06

(30) 优先权数据

PCT/IB2012/054303 2012.08.24 CH

PCT/IB2012/054310 2012.08.24 CH

(73) 专利权人 苏州信迈医疗器械有限公司

地址 215123 江苏省苏州市星湖街218号A1楼北座2楼B08单元

(72) 发明人 王捷

(74) 专利代理机构 南京知识律师事务所 32207

代理人 汪旭东

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006.01)

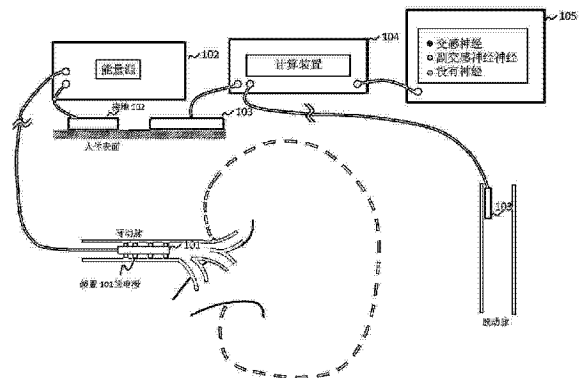
权利要求书1页 说明书15页 附图11页

(54) 实用新型名称

一种能够定位或识别位于血管壁内或外膜上的神经的仪器

(57) 摘要

本实用新型提供了一种能够定位或识别位于血管壁内或外膜上的神经的仪器,包括:(a)向血管壁施加能量的装置;(b)用于向(a)的装置提供向血管壁施加的能量的能量源,所述能量源通过电路连接(a)的装置;(c)用于探测或感知由机体产生的生理信号的传感器,所述传感器可探测或感知出(a)的装置向血管壁施加能量后而引起的生理信号;(d)用于分析生理信号的计算装置,所述计算装置通过电路连接(c)的传感器并分析传感器获得的信号;(e)用于显示分析结果的显示器,所述显示器通过电路连接(d)的计算装置并显示所述信号的分析结果。



1. 一种能够定位或识别位于血管壁内或外膜上的神经的仪器,其特征在于所述仪器包括:

(a) 向血管壁施加能量的装置;

(b) 用于向 (a) 的装置提供向血管壁施加的能量的能量源,所述能量源通过电路连接 (a) 的装置;

(c) 用于探测或感知由机体产生的生理信号的传感器,所述传感器可探测或感知出 (a) 的装置向血管壁施加能量后而引起的生理信号;

(d) 用于分析生理信号的计算装置,所述计算装置通过电路连接 (c) 的传感器并分析传感器获得的信号;

(e) 用于显示分析结果的指示器,所述指示器通过电路连接 (d) 的计算装置并显示所述信号的分析结果。

2. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:(a) 的装置包括消融导管。

3. 根据权利要求 2 所述的仪器,其特征在于:所述消融导管可进一步有标测功能。

4. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:(a) 的装置是施加射频能量或高强度聚焦超声的装置。

5. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:(a) 的装置是可以施加能量的装置,所述能量选自电能、射频能量、机械能、超声、辐射、光能和热能。

6. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:所述传感器是用于探测或感知由人体或其他动物的身体产生的生理信号的传感器。

7. 根据权利要求 6 所述的仪器,其特征在于:所述传感器是探测或感知血压、心率、心率变异性,心脏电活动、肌肉神经活动、骨骼神经活动、细胞动物电位、瞳孔反射、肌动电流图、血管收缩、肾上腺素水平、去甲肾上腺素水平、肾素-血管紧张素 II 水平或升压素水平的传感器。

8. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:所述计算装置是能够确定生理参数变化的正负方向的计算装置。

9. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:(b) 的能量源整合入(a) 的施加能量装置。

10. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:(a) 的装置是可调节施加能量强度的装置。

11. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:所述的计算装置是微控制器或计算机。

12. 根据权利要求 1 所述的仪器,其特征在于:所述指示器以数字、文字、符号、颜色、波形或以上任何组合方式显示分析结果。

一种能够定位或识别位于血管壁内或外膜上的神经的仪器

[0001] 本申请要求 2012 年 8 月 24 日提交的国际专利申请序号 PCT/IB2012/054303 的优先权,以及 2012 年 8 月 24 日提交的国际专利申请序号 PCT/IB2012/054310 的优先权。

技术领域

[0002] 本实用新型涉及一种通过施加能量而准确和精确定位和识别血管壁内或外膜上神经并清晰显示该信息的仪器。

背景技术

[0003] 在人体内的血管壁上(包括血管内和外膜上)内常有各种神经支配。这些血管壁内或外膜上的神经分布是无法以肉眼从一个活人体的完整血管管腔内直接观察到,更不可能直接分辨出血管壁内或外膜上的神经类别。可是在某些情况下,必须知道这些神经的分布和类别,例如,生理学家或临床医生要为血管壁内或外膜上的某类特定神经作精确定位以使用于随后的实验或治疗。由于血管壁内或外膜上的某些神经是能够引起人体全身生理反应的自主神经,理论上可通过向这些神经施加能量从而准确定位血管壁内或外膜上神经的位点。当能量施加到血管壁上的某位点时,监测与自主神经系统有关的生理学参数,如血压、心率和肌肉神经活动,这些参数数值的改变可反映这个位点周围是否有自主神经存在。自主神经系统中交感神经和副交感神经在人体内通常会产生相反的作用,如对血压和心率的作用。因此,在成功监测到与自主神经系统有关的生理学参数后,基于这些参数变化的正负方向更可细分血管壁内或外膜上的交感神经和副交感神经。针对上述生理原理和现象的考虑,本实用新型提供了一个准确定位和识别血管壁上神经位点的方法,更进一步提供了一个准确定位和识别血管壁上神经位点并清晰显示该信息的仪器和使用方法。

发明内容

[0004] 本实用新型提供了一个定位和识别血管壁内或外膜上的神经分布并显示该结果的仪器,包括一个或多个可施加能量到血管壁的装置;一个或多个提供向血管壁施加的能量的能量源,一个或多个可接收生理学参数信号的传感器;一个或多个可分析从传感器接收到的信号的计算装置;一个或多个可显示分析结果的指示器或面板,通过施加能量到人体血管壁内以识别血管壁内或外膜上是否存在有功能的交感神经和副交感神经。具体的包括:

[0005] (a) 向血管壁施加能量的装置;

[0006] (b) 用于向(a)的装置提供向血管壁施加的能量的能量源,所述能量源通过电路连接(a)的装置;

[0007] (c) 用于探测或感知由机体产生的生理信号的传感器,所述传感器可探测或感知出(a)的装置向血管壁施加能量后而引起的生理信号;

[0008] (d) 用于分析生理信号的计算装置,所述计算装置通过电路连接(c)的传感器并分析传感器获得的信号;

[0009] (e) 用于显示分析结果的指示器,所述指示器通过电路连接(d)的计算装置并显示所述信号的分析结果。

[0010] 上述仪器中(a)的装置可以包括消融导管,所述消融导管可进一步有标测功能。

[0011] 上述的仪器中(a)的装置是施加射频能量或高强度聚焦超声的装置。

[0012] 上述的仪器中(a)的装置是可以施加能量的装置,所述能量选自电能、射频能量、机械能、超声、辐射、光能和热能。

[0013] 上述仪器中的传感器是用于探测或感知由人体或其他动物的身体产生的生理信号的传感器,进一步的为探测或感知血压、心率、心率变异性,心脏电活动、肌肉神经活动、骨骼神经活动、细胞动物电位、瞳孔反射、肌动电流图、血管收缩、肾上腺素水平、去甲肾上腺素水平、肾素-血管紧张素II水平或升压素水平的传感器。

[0014] 上述仪器中的计算装置是能够确定生理参数变化的正负方向的计算装置。

[0015] 上述仪器中(b)的能量源可以整合入(a)的施加能量装置。

[0016] 上述仪器中(a)的装置是可调节施加能量强度的装置。

[0017] 上述仪器中的计算装置是微控制器或计算机。

[0018] 上述仪器中的指示器可以以数字、文字、符号、颜色、波形或以上任何组合方式显示分析结果。

[0019] 在一个实施例中,施加能量装置是可调节施加能量强度的装置。

[0020] 在另一个实施例中,施加的能量是电能、射频能量、机械能、超声、辐射、光能和热能中的一种或几种。

[0021] 在一些实施例中,所述的传感器可检测生理学参数,包括血压、心率、心率变异性、选自肾上腺素、去甲肾上腺素、肾素-血管紧张素II和升压素等生化指标、和心脏电活动、肌肉活动、骨骼神经活动、细胞动作电位、以及因上述变化而产生的其他可检测的反应,如瞳孔反射、肌电图和血管紧张等。

[0022] 在某些实施例中,可利用本领域现有的技术来检测这些生理学参数所对应的信号。

[0023] 在另一个实施例中,对生理学参数信号进行分析的装置是一个微控制器或计算机。

[0024] 在一个实施例中,能量源整合入可施加能量到血管壁的装置。

[0025] 在一个实施例中,分析结果以不同颜色的指示器显示。有交感神经存在的区域以绿色表示,有副交感神经存在的区域以红色表示。在另一个实施例中,被分析的数据显示在一个数字可视面板上。

[0026] 在一个实施例中,一套指示器或面板可装进系统内的装置中,如能量施加装置。在某些实施例中,一套指示器或面板可作为系统中的独立的单元而存在。

[0027] 本实用新型进一步提供了使用所述的仪器的方法。

[0028] 本实用新型提供了一种通过施加能量到人体血管壁内以识别血管壁内或外膜上是否存在有功能的交感神经和副交感神经的方法。本方法包含一个或多个步骤:在施加能量到血管壁前,记录一个或多个生理学参数的基线;施加能量到血管壁;检测施加能量后的生理学参数变化;根据一系列通过实验预设的数值对产生的生理学参数的变化进行分级;根据生理参数变化的等级确定施加能量的区域周围是否存在交感神经或副交感神经。

[0029] 在一个实施例中,所述血管是包括肾动脉的动脉。

[0030] 在某些实施例中,施加到动脉壁的能量可对神经产生刺激作用。

[0031] 在一个实施例中,生理学参数包括血压、心率、心率变异性、心脏电活动、肌肉活动、骨骼神经活动、细胞动作电位,和肾上腺素、去甲肾上腺素、肾素-血管紧张素II和升压素等生化指标,以及这些生理学改变导致的其他可检测的反应如瞳孔反射、肌电图和血管收缩等。

[0032] 在一些实施例中,刺激血管壁上的某些区域,可使血压和心率升高,说明有交感神经分布,相反,刺激血管壁区域时若血压和心率降低,或单独心率降低,则说明这个区域存在副交感神经。刺激血管壁区域时若血压和心率无变化,则说明这个区域不存在交感神经或副交感神经。

[0033] 在一个实施例中,若施加能量时生理学参数明显偏离基线,则说明所述能量已被准确施加到血管壁的目标神经。

[0034] 在一个实施例中,当通过以上方法已确认在施加能量之前血管上某区域有神经分布,而施加能量后,再刺激此位点时血压和心率等生理学参数不再发生改变,则认为此处不再存有能影响全身生理反应的神经。

附图说明

[0035] 图1示出本实用新型中可定位和识别血管壁内或外膜上具有功能的神经并显示该结果的仪器的一个实施例的示意图。本系统包括可施加能量到血管壁的装置101;可向装置101提供能量的能量源102;可检测生理学参数信号的传感器103;可分析从传感器103收到的数据的计算装置104;可显示从计算装置104得到的分析结果的指示器105。

[0036] 图2所示为通过施加能量到人体血管壁内以识别血管壁内或外膜上是否存在有功能的交感神经和副交感神经的方法一个实施例中的步骤。图中右边的图表所示为可能产生的生理学参数信号。

[0037] 图3A示出了在左肾动脉(LRA)内施加电能后所引起的动脉收缩压(ASP,以mmHg为单位)的最大和最小变化。基线测量对照值为施加电能前的动脉收缩压。

[0038] 图3B示出了在左肾动脉(LRA)内施加电能后所引起的动脉舒张压(ADP,以mmHg为单位)的最大和最小变化。基线测量对照值为施加电能前的动脉舒张压。

[0039] 图3C示出了在左肾动脉(LRA)内进行施加电能后所引起的平均动脉压(MAP,以mmHg为单位)的最大和最小变化。基线测量对照值为施加电能前的平均动脉压。

[0040] 图3D示出了在左肾动脉(LRA)内施加电能后所引起的心率(HR,每分钟心跳为单位)的最大和最小变化。基线测量对照值为施加电能前的心率。

[0041] 图4A示出了在右肾动脉(RRA)内施加电能后所引起的动脉收缩压(ASP,以mmHg为单位)的最大和最小变化。基线测量对照值为施加电能前的动脉收缩压。

[0042] 图4B示出了在右肾动脉(RRA)内施加电能后所引起的动脉舒张压(ADP)的最大和最小变化。基线测量对照值为施加电能前的动脉舒张压。

[0043] 图4C示出了在右肾动脉(RRA)内施加电能后所引起的平均动脉压(MAP)变化。基线测量对照值为施加电能前的动脉收缩压。

[0044] 图4D示出了在右肾动脉(RRA)内施加电能后所引起的心率(HR)的最大和最小变

化。基线测量对照值为施加电能前的心率。

[0045] 图 5 所示在肾动脉内某些位点施加电能时心率降低。

[0046] 图 6A 示出了在左肾动脉(LRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的动脉收缩压(ASP)的变化。

[0047] 图 6B 示出了在左肾动脉(LRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的动脉舒张压(ADP)的变化。

[0048] 图 6C 示出了在左肾动脉(LRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的平均动脉压(MAP)的变化。

[0049] 图 6D 示出了在左肾动脉(LRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的心率(HR)的变化。

[0050] 图 7A 示出了在右肾动脉(RRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的动脉收缩压(ASP)的变化。

[0051] 图 7B 示出了在右肾动脉(RRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的动脉舒张压(ADP)的变化。

[0052] 图 7C 示出了在右肾动脉(RRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的平均动脉压(MAP)的变化。

[0053] 图 7D 示出了在右肾动脉(RRA)管腔内分别四次施加电能时,每一次所引起的心率(HR)的变化。

具体实施方式

[0054] 本实用新型提供了一种能够定位或识别位于血管壁内或外膜上的神经的仪器,其特征在于所述仪器包括:(a)向血管壁施加能量的装置;(b)用于向(a)的装置提供向血管壁施加的能量的能量源,所述能量源通过电路连接(a)的装置;(c)用于探测或感知由机体产生的生理信号的传感器,所述传感器可探测或感知出(a)的装置向血管壁施加能量后而引起的生理信号;(d)用于分析生理信号的计算装置,所述计算装置通过电路连接(c)的传感器并分析传感器获得的信号;(e)用于显示分析结果的指示器,所述指示器通过电路连接(d)的计算装置并显示所述信号的分析结果。

[0055] 在一个实施例,所述(a)的装置包括消融导管,所述消融导管可进一步有标测功能。

[0056] 在另一个实施例,所述(a)的装置是施加射频能量或高强度聚焦超声的装置。

[0057] 在一些实施例,所述(a)的装置是可以施加能量的装置,所述能量选自电能、射频、机械能、超声、辐射、光能和热能。

[0058] 在一个实施例,所述传感器是用于探测或感知由人体或其他动物的身体产生的生理信号的传感器。

[0059] 在一个实施例,所述所述传感器是探测或感知血压、心率、心率变异性,心脏电活动、肌肉神经活动、骨骼神经活动、细胞动物电位、瞳孔反射、肌动电流图、血管收缩、肾上腺素水平、去甲肾上腺素水平、肾素-血管紧张素II水平或升压素水平的传感器。

[0060] 在一个实施例,所述计算装置是能够确定生理参数变化的正负方向的计算装置。

[0061] 在一个实施例中,能量源整合入可施加能量到血管壁的装置,为所述装置提供向

血管壁施加的能量。

[0062] 在一个实施例, (a) 的装置是可调节施加能量强度的装置。

[0063] 在一个实施例, 所述的计算装置是微控制器或计算机。

[0064] 在一个实施例, 所述指示器以数字、文字、符号、颜色、波形或以上任何组合方式显示分析结果。

[0065] 图 1 示意了本实用新型的一个实施例, 它使用血压和心率作为识别神经反应的生理学参数。此系统包括一个或多个可施加能量到动脉壁的装置 101, 它与能量源 102 通过电路连接。此系统还包括可检测生理学信号的传感器 103, 它与分析生理学信号的计算装置 104 通过电路相连接。可显示计算装置 104 分析结果的指示器 105, 它与装置 104 通过电路相连接。在这种实施例证中, 装置 101 是有标测和消融双重功能的导管, 并被放置于肾动脉腔内。装置 101 中的至少一个电极在肾动脉壁内一个明确位点与肾动脉壁相接触, 并可将来能量源 102 发出的能量施加到电极接触点。当装置 101 上的一个电极施加能量到动脉壁的电极接触位点时, 传感器 103 可检测血压和 / 或心率的变化。传感器 103 发出的信号被输送到计算装置 104, 从而以数字形式分析并确定此信号是由交感神经产生还是由副交感神经产生, 或者不存在有功能的神经。然后指示器 105 将会显示从计算装置 104 得到的分析结果。

[0066] 在本实用新型的一个实施例, 装置 101 是一个侵入性或介入性装置可产生损毁或是创伤的装置, 它可进入动脉, 并可对动脉内的神经施加能量。在一个不同的实施例证中, 装置 101 是一个单电极导管或多电极导管。

[0067] 在一个实施例, 装置 101 施加到血管壁内的能量是来自能量源 102。在另一个实施例证中, 在另一个实施例证中, 将能量源 102 整合入施加能量装置 101, 可通过人体施加能量到动脉壁。在另一些实施例证中, 能量源 102 是多通道能量源, 可分别单独的施加能量到动脉壁内明确位点。在另一种实施例证中, 能量源 102 是单通道能量源, 每次只可以施加一次能量。在另一种实施例证中, 通过能量源 102 施加能量的强度是可调节的, 可对目标神经的产生不同的作用, 如刺激或消融。在另一些实施例证中, 能量源 102 发射的能量是射频、电能、机械能、超声、辐射、光能和热能中的一种或几种。

[0068] 在一种实施例, 传感器 103 可检测生理学信号, 包括血压、心率、心率变异性、肾上腺素、去甲肾上腺素、肾素 - 血管紧张素 II 和升压素等生化指标, 和心脏电活动、肌肉活动、骨骼神经活动、细胞动作电位, 以及其他可检测的反应如瞳孔反射、心电图和血管收缩。在另一些实施例证中, 传感器 103 可与人体任何部位接触或不接触在外部检测以上信号。在另一种实施例证中, 传感器 103 可在人体内放置于某些血管腔内与其接触或在其附近, 以检测以上所述信号, 如肾动脉、股动脉或其他血管。在另一种实施例证中, 传感器 103 也可以是来自与本实用新型联合使用的另一个仪器的传感器。

[0069] 在一个实施例, 计算装置 104 是一个或多个可对传感器 103 直接或间接产生的信号进行数字分析的微控制器或计算机。

[0070] 在一个实施例, 指示器 105 是一个或多个用于显示装置 104 分析结果的数字面板。在另一个实施例, 从血管壁上多个位点得到的一个或多个分析结果可同时指示器 105 上显示。在另一些实施例, 指示器 105 也可显示从传感器 103 得到的一个或多个生理信号; 从能量源得到的与能量有关的信息, 如电流、频率、电压; 与组织 - 电极接触界面有关

的信息,如电阻抗;以及与装置 101 有关的信息,如温度。在某些实施例中,指示器 105 具有一系列不同颜色的灯,每种灯可清楚的表示交感神经、副交感神经或不存在有功能的神经。在另一种实施例中,指示器 105 可显示从计算装置 104 得到的以文字、颜色、声音或以上组合形式所表示的结果。

[0071] 在某些实施例中,计算装置 104 和指示器 105 可组合为一个单独的装置,在另一些实施例中,计算装置 104 和指示器 105 可与能量源 102 组合为一体。

[0072] 在另一种实施例中,传感器 103、计算装置 104 和指示器 105 相对于装置 101 和能量源 102 独立存在。因此传感器 103、计算装置 104 和指示器 105 也可其他体外施加能量或体内施加能量的方法配合使用,如高强度聚焦超声。

[0073] 本实用新型也提供了一种使用所述仪器所述的仪器来定位或识别位于血管壁内或外膜上有功能的神经的方法,其特征在于包括以下步骤:(a)用施加能量的装置施加能量到机体的血管壁上的一个或多个位点,使与血管内交感神经或副交感神经活性有关的一个或多个生理学参数发生改变;(b)每次施加能量后用传感器检测一个或多个生理学信号;(c)用计算装置分析传感器获得的一个或多个生理学信号,并对比神经未接受能量时的生理参数;(d)用指示器显示计算装置的分析结果。

[0074] 在一个实施例,所述机体是人体或其他动物的身体。

[0075] 在一个实施例,所述的血管是动脉,包括肾动脉。

[0076] 在一个实施例,所述的神经与压力反射有关。

[0077] 在一个实施例,所述的能量选自电能、射频能量、机械能、超声、辐射、光能和热能。

[0078] 在一个实施例,所述的生理学参数选自血压、心率、心率变异性、心脏电活动、肌肉神经活动、骨骼神经活动、细胞动物电位、瞳孔反射、肌动电流图、血管收缩、肾上腺素水平、去甲肾上腺素水平、肾素-血管紧张素 II 水平和升压素水平。

[0079] 在一个实施例,当计算装置分析显示生理学参数没有发生变化时,指示器会显示不存有有功能的神经的信息。

[0080] 在一个实施例,当计算装置分析显示生理学参数发生明显变化时,指示器会显示存有有功能的神经的信息。

[0081] 在一个实施例,指示器根据所述生理学参数明显变化的正负方向而进一步显示存在的是交感神经还是副交感神经的信息。

[0082] 本实用新型进一步提供了一种能够定位或识别血管壁内或外膜上有功能的神经的方法,其特征在于包括以下步骤:(a)将能量施加到机体的血管壁上一个或多个位点,使与血管内交感神经或副交感神经活性有关的一个或多个生理学参数发生改变;(b)每次施加能量后检测一个或多个生理学参数,并对比神经未接受能量时的生理参数;其中在步骤(b)中,若生理学参数没有发生变化则说明在施加能量位点不存在有功能的神经,若生理学参数发生明显变化则说明在施加能量位点存在有功能的神经,并且生理学参数变化的正负方向决定施加能量位点存在的是交感神经还是副交感神经。

[0083] 在一个实施例,所述的血管是动脉,包括肾动脉。

[0084] 在一个实施例,所述的神经与压力反射有关。

[0085] 在一个实施例,所述机体是人体或其他动物的身体。

[0086] 在一个实施例,所述生理学参数选自血压、心率、心率变异性、心脏电活动、肌肉神

经活动、骨骼神经活动、细胞动物电位、瞳孔反射、肌动电流图、血管收缩、肾上腺素水平、去甲肾上腺素水平、肾素 - 血管紧张素 II 水平和升压素水平。

[0087] 在一个实施例,所述的能量包括电能、射频能量、机械能、超声、辐射、光能和热能。

[0088] 图 2 流程图所示为确定动脉壁内指定区域是否存在功能性交感神经或副交感神经的方法的步骤。

[0089] 在步骤 1 中,以计算装置 104 连续记录从传感器 103 得到的生理学信号,从而取得一个可靠的基线,随时可判定该信号的任何改变。

[0090] 然后通过装置 101 施加能量到动脉壁上与其电极接触的区域(步骤 2)。传感器 103 可检测施加能量后引起任何生理学变化,此变化以信号形式被记录,然后被发送到计算装置 104(步骤 3)。

[0091] 在步骤 4 中,计算装置 104 可确定相对于步骤 1 中基线的生理学信号的偏离情况,在步骤 5 中可根据相对于基线的偏离情况,确定动脉壁中分布的神经的类型。

[0092] 在一种实施例中,传感器 103 检测到的生理学信号包括以下一种或几种:血压、心率、心率变异性、肾上腺素、去甲肾上腺素、肾素 - 血管紧张素 II 和升压素等生化指标,和心脏电活动、肌肉活动、骨骼神经活动、细胞动作电位以及其他以上所引起的可观察的人体反应,如瞳孔反射和血管紧张。

[0093] 在一种实施例中,在步骤 2 中所施加的能量强度是可调节的。

[0094] 在某种实施例中,可利用其他外部装置来检测生理学信号,并在施加能量之前被输入到装置 104 中,替换装置 104 之前形成的基线。

[0095] 在一种实施例中,在步骤 2 中,在施加能量过程中或之后检测生理学参数的变化。在另一种实施例中,生理学参数的变化以数值或波形的形式显示。在另一些实施例证中,通过从信号中相减步骤 1 的基线,来评估相对于步骤 1 中基线的偏离情况。

[0096] 在一种实施例中,可从一系列试验获得一系列根据实验预设的数值。在某些实施例中,当施加能量到动脉壁上某个区域时,若心率增加 10 次 / 分或以上和 / 或血压增高 6mmHg 或以上,则认为此区域有交感神经存在。在另一种实施例中,施加能量到动脉壁上某个区域时,心率减少至少 5 次 / 分和 / 或血压降低至少 2mmHg,则认为此区域有副交感神经存在。

[0097] 在另一些实施例中,步骤 5 的结果在指示器 105 上显示。

[0098] 在一种实施例中,本方法可通过对交感神经和副交感神经系统的作用调节或干涉压力反射,进而识别动脉壁上存在神经的位点。在另一种实施例证中,本方法可确定所施加的能量是否准确的施加到动脉壁内的目标神经上。

[0099] 在另一种实施例中,可通过在整个血管内重复应用此方法来确认血管内神经的分布。在另一些实施例证中,标记到的神经分布可与血管三维结构相联系,这个三维结构是通过从层析成像技术,如磁共振成像、电脑 X 线断层摄影术或超声,得到的预设的数据,从而可提供一个三维的神经分布的图像。在一个实施例,装置 101 在血管内的瞬时位置可通过实时的影像技术如 X 射线或超声来呈像。在另一种实施例证中,先进的成像处理技术使血管的三维图像可与定位装置 101 的瞬时位置相联系,可确定神经分布和血管三维结构之间的关系。

[0100] 本实用新型中尚未详述的部分,可参考 2012 年 8 月 24 日提交的国际专利申请序

号 PCT/IB2012/054303 以及 2012 年 8 月 24 日提交的国际专利申请序号 PCT/IB2012/054310 的专利文件中公开的内容进行理解。

[0101] 已对本实用新型进行了概述,通过参考以下实例可以更容易地理解本实用新型,以下的实例仅仅是为了进一步说明本实用新型的某些具体方面、细节和具体实验结果,而不对本实用新型作出限定。

[0102] 实例 1

[0103] 定位或识别肾动脉壁内有功能的神经

[0104] 本实例设计了一个根据向血管壁施加适当强度的能量后所产生的生理学参数变化从而定位和识别血管壁内或外膜上神经分布和类别的方法,并在急性猪试验中进行了验证。

[0105] 用戊巴比妥钠(15mg/kg,静脉注射)麻醉 3 只体重 50-52kg 的猪。监测动脉收缩压、舒张压、平均动脉压和心率。实验设计和方案如图 3 中所示。

[0106] 本实验所用的能量施加装置是目前在临床上用于心脏消融的导管(7F, B 型,间隔 2-5-2mm、CELSIUS® RMT 诊断/消融可调控导管、Biosense Webster、Diamond Bar, 加州 91765, 美国)和一种射频发生器(STOCKERT70RF Generator, Model Stockert GmbH EP-SHUTTLE ST-3205, STOCKERT GmbH, 弗莱堡, 德国)。

[0107] 在肾动脉内施加电能前,监测动脉收缩压、舒张压、平均动脉压和心率,获得基线测量对照值。然后对肾动脉内若干位点施加电能进行电刺激;在施加电能 5 秒后开始到 2 分钟的时间里检测收缩压、舒张压、平均动脉压和心率,以评价效果。通过观察在施加能量到肾动脉壁内的神经后所引致的血压和心率的变化情况,发现在每个动物动脉壁中神经的能引起血压和心率变化的位置均有所不同,可在每个动物中利用此方法在这些区域进行正确的定位,可确定肾动脉内神经分布。

[0108] 实例 2

[0109] 生理学参数与动脉壁内神经分布的关系

[0110] 为了证明在动脉壁不同位置上施放能量可对生理参数如血压和心率导致不同的影响,而这些特征更可利用以识别动脉壁潜在神经的类别,本实例以多个方法向猪的肾动脉壁有神经支配的区域施加电能。向 1 号猪、2 号猪和 3 号猪施加的电能的详细参数分别示于表 1、表 2 和表 3。根据经验,所述参数会刺激动脉壁内的神经。

[0111] 1 号猪(表 1),分别在左肾动脉内进行四次不同的刺激,右肾动脉内进行两次不同的刺激。在左肾动脉的靠腹主动脉侧分别施加两次不同的电刺激:一次作用于动脉前壁,另一次作用于动脉后壁。在左肾动脉的靠肾侧的前壁和后壁:分别施加一次不同的电刺激,一次作用于动脉前壁,另一次作用于动脉后壁。观察这些刺激对血压和心率的不同影响。在右肾动脉内,对肾动脉的靠腹主动脉侧和靠肾侧分别施加一次电刺激。对 2 号猪和 3 号猪采用同样的刺激方法。

[0112] 以上这些结果明确显示了对于每头测试用猪,对肾动脉内的不同位置施加电能刺激可引起收缩压、舒张压、平均动脉压和心率的不同变化。例如 1 号猪和 3 号猪中,对左肾动脉施加电能后引起收缩压的最大变化分别是 19.5mmHg 和 29mmHg;收缩压的最小变化分别是 2mmHg 和 1mmHg。但对于 2 号猪,对肾动脉的靠腹主动脉侧或靠肾侧后施加电能引起的收缩压的变化是一致的。此外,不同动物间同样参数的电刺激所能产生的最大和最小变化

的位置是不同的,这说明不同动物间的肾交感神经分布是不一致的。向左肾动脉施加电能时,可以观察到的动脉收缩压、舒张压、平均动脉压和心率的反应分别归纳在表 4A、4B、4C 和 4D。向对右肾动脉施加电能时,可以观察到的动脉收缩压、舒张压、平均动脉压和心率的反应分别归纳在表 5A、5B、5C 和 5D。

[0113] 以上的试验经过一个置于肾动脉腔内的装置向具有肾神经分布的位点施加电能刺激可引起血压升高或降低,或可引起心率升高或降低,从而提供了定位和识别血管壁内或外膜上交感和副交感神经分布的概念性验证。从表 4A-D 和表 5A-D 中计算得到的平均数据(平均值+标准差)以图表的形式在图 3 和图 4 中呈现,包括所有的子图。

[0114] 表 1. 用于标测神经分布的肾神经刺激

[0115]

猪 1#:			
肾动脉	刺激位点	刺激参数	
左侧	肾侧	前壁	15 伏; 0.4 毫秒; 400 欧姆; 17 毫安
		后壁	15 伏; 0.4 毫秒; 400 欧姆; 28 毫安
	腹动脉侧	前壁	15 伏; 0.2 毫秒; 400 欧姆; 28 毫安
		后壁	15 伏; 0.2 毫秒; 540 欧姆; 28 毫安
右侧	肾侧	15 伏; 0.2 毫秒; 600 欧姆; 25 毫安	
	腹主动脉侧	15 伏; 0.2 毫秒; 520 欧姆; 25 毫安	

[0116] 表 2. 用于定位肾神经的肾神经刺激

[0117]

猪 2#:		
肾动脉	刺激位点	刺激参数
左侧	肾侧	15 伏; 0.2 毫秒; 580 欧姆; 26 毫安
	腹主动脉侧	15 伏; 0.2 毫秒; 480 欧姆; 28 毫安
右侧	肾侧	15 伏; 0.2 毫秒; 520 欧姆; 28 毫安
	腹主动脉侧	15 伏; 0.2 毫秒; 500 欧姆; 28 毫安

[0118] 表 3 用于定位肾神经的肾神经刺激

[0119]

猪 3#:		
肾动脉	刺激位点	刺激参数
左侧	肾侧	15 伏; 9.9 毫秒; 800 欧姆; 28 毫安
	腹主动脉侧	15 伏; 9.9 毫秒; 800 欧姆; 28 毫安
右侧	肾侧	15 伏; 9.9 毫秒; 800 欧姆; 28 毫安
	腹主动脉侧	15 伏; 9.9 毫秒; 800 欧姆; 28 毫安

[0120] 表 4A. 电刺激左肾动脉期间动脉收缩压(SBP)的变化

[0121]

动脉收缩压	最大反应 (mmHg)				最小反应 (mmHg)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	131.5	151	19.5	腹主动脉侧	140	142	2	肾侧
2号猪	155	159	4	肾侧	155	159	4	腹主动脉侧
3号猪	173	202	29	肾侧	169	170	1	腹主动脉侧
平均值	153.2	170.7	17.5		154.7	157.0	2.3	
标准差	20.8	27.4	12.6		14.5	14.1	1.5	

[0122] 表 4B. 电刺激左肾动脉期间舒张压 (DBP) 的变化

[0123]

动脉舒张压	最大反应 (mmHg)				最小反应 (mmHg)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	99	108	9	腹主动脉侧	116	117	1	肾侧
2号猪	112	115	3	肾侧	114	116	2	腹主动脉侧
3号猪	119	139	20	肾侧	110	115	5	腹主动脉侧
平均值	110.0	120.7	10.7		113.3	116.0	2.7	
标准差	10.1	16.3	8.6		3.1	1.0	2.1	

[0124]

表 4C. 电刺激左肾动脉期间平均动脉压 (MAP) 的变化

[0125]

平均动脉压	最大反应 (mmHg)				最小反应 (mmHg)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	112.5	125	12.5	腹主动脉侧	123	128	5	肾侧
2号猪	130	133	3	肾侧	131	132	1	腹主动脉侧
3号猪	141	158	17	肾侧	136	138	2	腹主动脉侧
平均值	127.8	138.7	10.8		130.0	132.7	2.7	
标准差	14.4	17.2	7.1		6.6	5.0	2.1	

[0126] 表 4D. 电刺激左肾动脉期间心率 (HR/min) 的变化

[0127]

心率	最大反应 (次/分)				最小反应 (次/分)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	150	151	1	肾侧	140	130	-10	肾侧
2号猪	126	132	6	腹主动脉侧	132	120	-12	肾侧
3号猪	138	142	4	肾侧	159	150	-9	腹主动脉侧
平均值	138.0	141.7	3.7		143.7	133.3	-10.3	
标准差	12.0	9.5	2.5		13.9	15.3	1.5	

[0128] 表 5A. 电刺激右肾动脉期间收缩压(SBP)的变化

[0129]

动脉收缩压	最大反应(mmHg)				最小反应(mmHg)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	151.5	156	4.5	肾侧	155	158	3	腹主动脉侧
2号猪	153	166	13	肾侧	157	162	5	腹主动脉侧
3号猪	154	167	13	肾侧	157	162	5	腹主动脉侧
平均值	152.8	163.0	10.2		156.3	160.7	4.3	
标准差	1.3	6.1	4.9		1.2	2.3	1.2	

[0130] 表 5B. 电刺激右肾动脉期间舒张压(DBP)的变化

[0131]

动脉舒张压	最大反应 (mmHg)				最小反应 (mmHg)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	111.5	113	1.5	肾侧	113	113	0	腹主动脉侧
2号猪	113	119	6	肾侧	114	117	3	腹主动脉侧
3号猪	110	113	3	肾侧	112	110	-2	腹主动脉侧
平均值	111.5	115.0	3.5		113.0	113.3	0.3	
标准差	1.5	3.5	2.3		1.0	3.5	2.5	

[0132] 表 5C. 电刺激右肾动脉期间平均动脉压(MAP)的变化

[0133]

平均动脉压	最大反应(mmHg)				最小反应 (mmHg)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	130	130	0	腹主动脉侧	131	130	-1	肾侧
2号猪	130	141	11	肾侧	132	135	1	腹主动脉侧
3号猪	127	130	3	肾侧	130	131	1	腹主动脉侧
平均值	129.0	133.7	4.7		131.0	132.0	1.0	
标准差	1.7	6.4	5.7		1.0	2.6	2.0	

[0134] 表 5D. 电刺激右肾动脉期间心率(HR/min)的变化

[0135]

心率	最大反应 (次/分)				最小反应(次/分)			
	动物编号	基线	最大值	变化值 Δ	刺激位置	基线	最小值	变化值 Δ
1号猪	141	146	5	腹主动脉侧	144	135	-9	肾侧
2号猪	135	147	12	肾侧	120	117	-3	腹主动脉侧
3号猪	129	135	6	肾侧	126	123	-3	腹主动脉侧
平均值	135.0	142.7	7.7		130.0	125.0	-5.0	
标准差	6.0	6.7	3.8		12.5	9.2	3.5	

[0136] 表 6. 刺激肾神经的可能作用

[0137]

论文	动物模型	进行肾神经刺激时血压的变化	进行肾神经刺激时心率的变化
Ueda H, Uchida Y and Kamisaka K, “Mechanism of the Reflex Depressor Effect by Kidney in Dog”, Jpn. Heart J.,1967, 8 (6): 597-606	犬	降低	无
Beacham WS and Kunze DL, “Renal Receptors Evoking a Spinal Vasometer Reflex”, J. Physiol., 1969, 201 (1): 73-85	猫	降低	无
Aars H and Akre S “Reflex Changes in Sympathetic Activity and Arterial Blood Pressure Evoked by Afferent Stimulation of the Renal Nerve”, Acta Physiol. Scand., 1970, 78 (2): 184-188	兔	降低	无
Ma G and Ho SY, “Hemodynamic Effects of Renal Interoreceptor and Afferent Nerve Stimulation in Rabbit”, Acta Physiol. Sinica, 1990, 42 (3): 262-268	兔	降低	降低
Lu M, Wei SG and Chai XS, “Effect of Electrical Stimulation of Afferent Renal Nerve on Arterial Blood Pressure, Heart Rate and Vasopressin in Rabbits”, Acta Physiol. Sinica, 1995, 47 (5): 471-477	兔	降低	降低

[0138] 在前述的试验中,向肾动脉壁内的某些位点施加电能可在不改变血压的情况下使心率明显下降,或与心率下降的程度比较,血压变化极小(图5)。屡次可观察到血压,特别是舒张压,轻微下降。56个数据点中包括本实验中所检测的所有4个生理学参数,其中每个生理学参数至少有1个数据点,在施加能量后数值下降或没有变化或无明显变化;这在本试验中占有所有数据点的23%。这些在刺激时发生的明显生理学变化说明这些位点的神经具有副交感神经的特性,这与交感神经分布的位点在受到刺激时发生血压和心率升高的情况不同。表6总结了以往在包括犬、猫和兔动物模型的不同研究中,施加合适强度的能量到传入肾交感神经时产生的作用。与本实用新型一致,表6中的研究显示了在施加合适强度的能量到肾脏的神经时,产生了与副交感神经活动相似的作用的情况。这显示了在肾动脉神经中,存在可诱导副交感神经作用而不是交感神经作用的神经,因此有需要并能够识别该类神经。

[0139] 实例3

[0140] 确保准确施加能量到目标神经以损毁目标神经

[0141] 在定位和识别动脉壁内神经的研究之后,增加所施加的能量的强度并施加到同一头猪先前已定位的肾动脉壁神经位点上。分别在左、右肾动脉内进行四次试验,从肾侧按前壁、后壁、上壁、然后下壁的顺序移动到腹主动脉侧;每次施加能量的位置与前一个位置间隔 $\leq 5\text{mm}$,并且消融导管的电极头(导管头端)在每次施加能量后转动 90° 。向左肾动脉施加5瓦的能量水平,时长120秒;向右肾动脉施加8瓦的能量水平,时长120秒过程中检测动脉收缩压、舒张压、平均动脉压和心率。此数据明确显示在肾动脉中不同位点进行施加

能量可使血压和心率发生不同的变化,进而说明如血压和心率等的生理学改变可被作为评价是否准确施加能量到目标神经的指示器,并进一步提供了动脉壁中神经分布具有个体差异的证据。

[0142] 在左肾的肾动脉内四个不同位点施加能量时,动脉收缩压、动脉舒张压、平均动脉压和心率的改变分别如图 6A、6B、6C 和 6D 所示。在右肾的肾动脉内四个不同位点施加能量时,动脉收缩压、动脉舒张压、平均动脉压和心率的改变分别如图 7A、7B、7C 和 7D 所示。

[0143] 参考文献

[0144] Campese, V. M., Kogosov E., (April 1995), Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure, 25 (4Pt2):878-882.

[0145] Campese, V. M., and Krol E. (June 2002), Neurogenic factors in renal hypertension, Curr Hypertens Reports, 4 (3):256-260.

[0146] Converse, R. L. Jr., Jacobsen, T. N., Toto, R. D., Jost, C. M., Cosentino, F., Fouad-Tarazi, F., Victor, R. G., (December 1992) Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure, New England Journal of Medicine, 327 (27):1912-1918.

[0147] DiBona, Gerald F. and Ulla C. Kopp, (January 1997), Neural Control of Renal Function, Physiological Reviews, 77 (1):75-197.

[0148] DiBona, G. F. (2003), Neural control of the kidney: past, present and future, Hypertension, 41:621-624.

[0149] Esler, M., Jennings, G., Lambert, G., Meredith, I., Horne, M., Eisenhofer, G., (October 1990). Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions, Physiological Reviews, 70 (4):963-985.

[0150] Esler, M., Schlaich, M., Sobotka, P. et al., (2009) Catheter-based renal denervation reduces total body and renal noradrenaline spillover and blood pressure in resistant hypertension, Journal of Hypertension, 27 (suppl 4):s167.

[0151] Esler, M. et al., (December 4, 2010), Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled study, The Lancet, 376:1903-1909.

[0152] Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P. A., Sadowski, J., Krzyzstof, Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W. T., and Esler, M., (April 2009), Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study, The Lancet, 373 (9671):1275-1281.

[0153] Mahfoud, F., Schlaich, M., Kindermann, I., Ukena, C., Cremers, B., Brandt, M. C., Hoppe, U. C., Vonend, O., Rump, L. C., Sobotka, P. A., Krum, H., Esler, M., and Böhm, M., (May 10, 2011), Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study, Circulation 123 (18):1940-1946.

[0154] Schlaich, M. P., Sobotka, P. A., Krum, H., Lambert, E., and Esler, M. D., (August 27, 2009), New England Journal of Medicine, 36 (9):932-934.

- [0155] Schlaich, M. P., Krum, H., Whitbourn, R. et al., (2009), A novel catheter based approach to denervate the human kidney reduces blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in a patient with end stage renal disease and hypertension. *Journal of Hypertension*, 27(suppl4):s154.
- [0156] Smithwick, R. H., and Thompson, J. E., (August 15, 1953), Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Association*, 152(16):1501-1504.
- [0157] Talenfeld, A. D., Schwoppe, R. B., Alper, H. J., Cohen, E. I., and Lookstein, R. A., (June 2007), MDCT Angiography of the Renal Arteries in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Implications for Renal Artery Stenting with Distal Projection, *American Journal of Roentgenology*, 188:1652-1658.
- [0158] Valente, J. F., Dreyer, D. R., Breda, M. A., Bennett, W. M., (January 2001), Laparoscopic renal denervation for intractable ADPKD-related pain. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(1):160.
- [0159] Vigilance D. W., Mutrie C. J., Yi G. H., Yu K., Guo A., Gelfand M., Smith C. R., Oz M. C., Levin H., Wang J., (2005), A novel approach to increase total urine output in acute heart failure: unilateral renal nerve blockade. *Journal of the American College of Cardiology Supplement* 2005, 45(3):166A.
- [0160] Ye, S., Zhong, H., Yanamadala, V., Campese V. M., (August 2002), Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity, *American Journal of Hypertension*, 15(8):717-724.

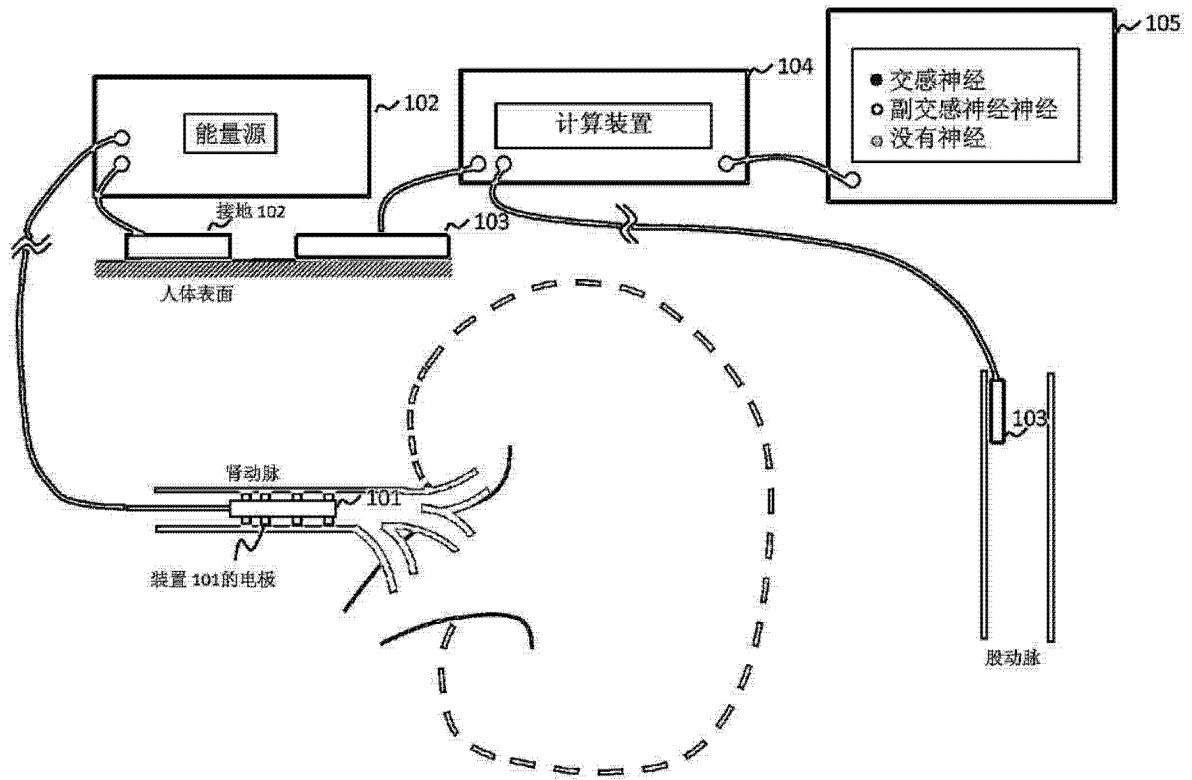


图 1

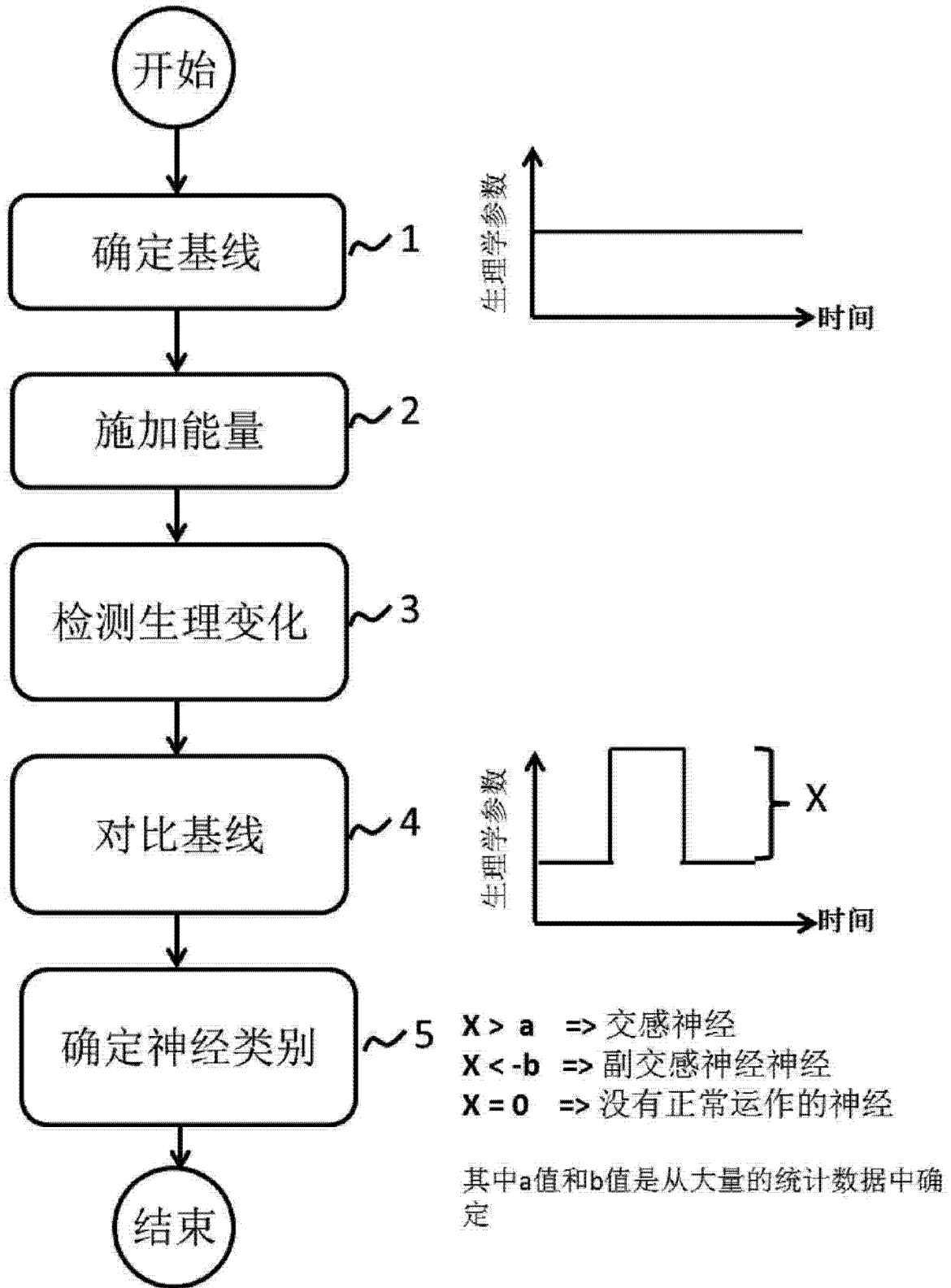


图 2

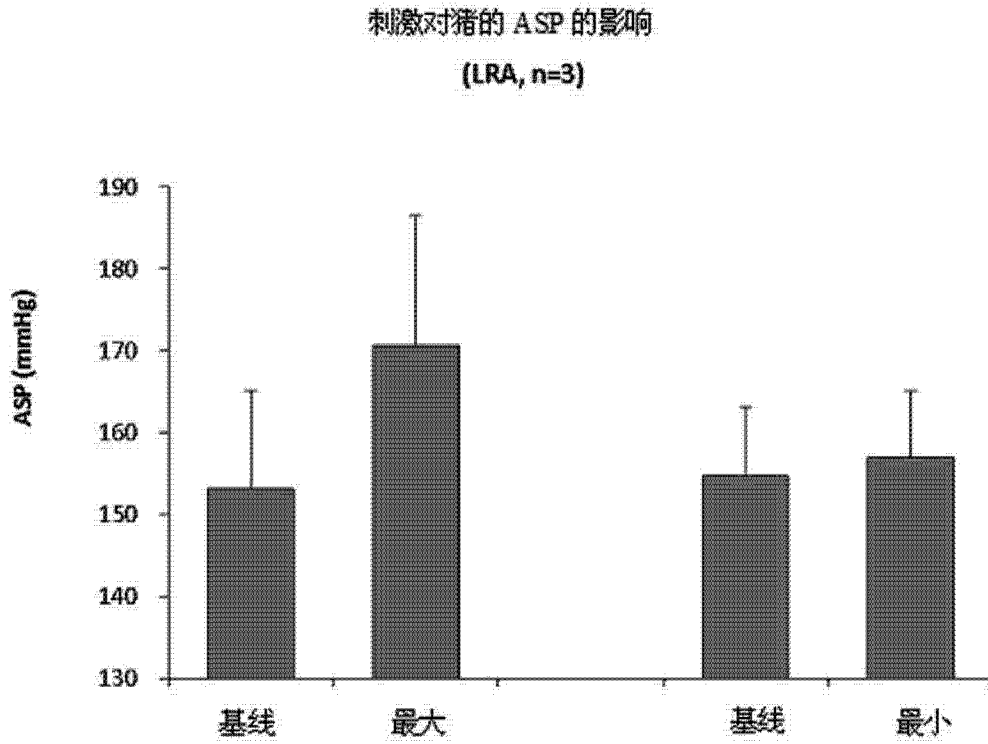


图 3A

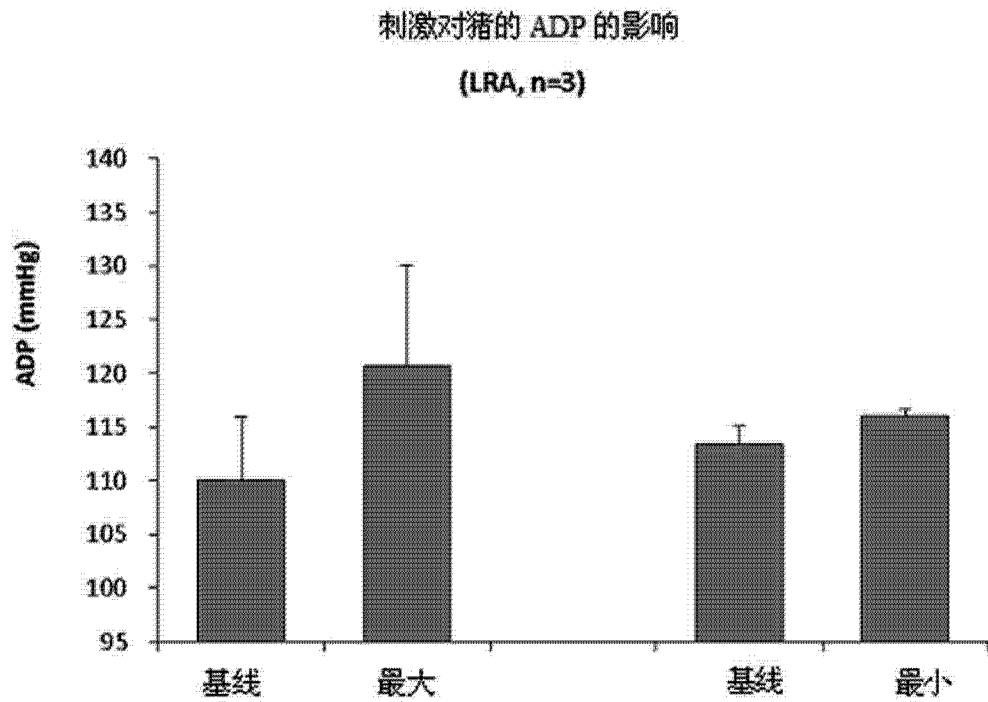


图 3B

刺激对猪的 MAP 的影响

(LRA, n=3)

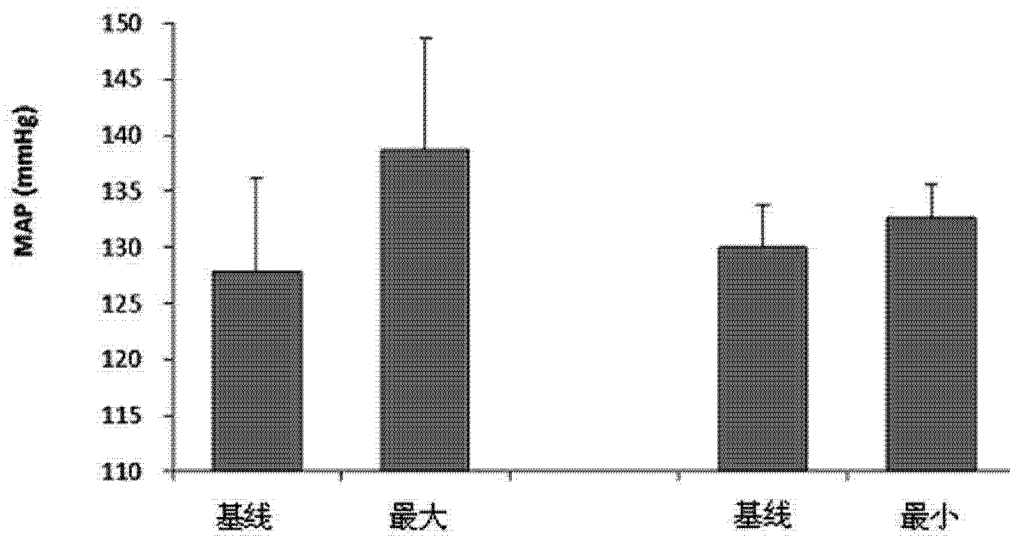


图 3C

刺激对猪的 HR 的影响

(n=3)

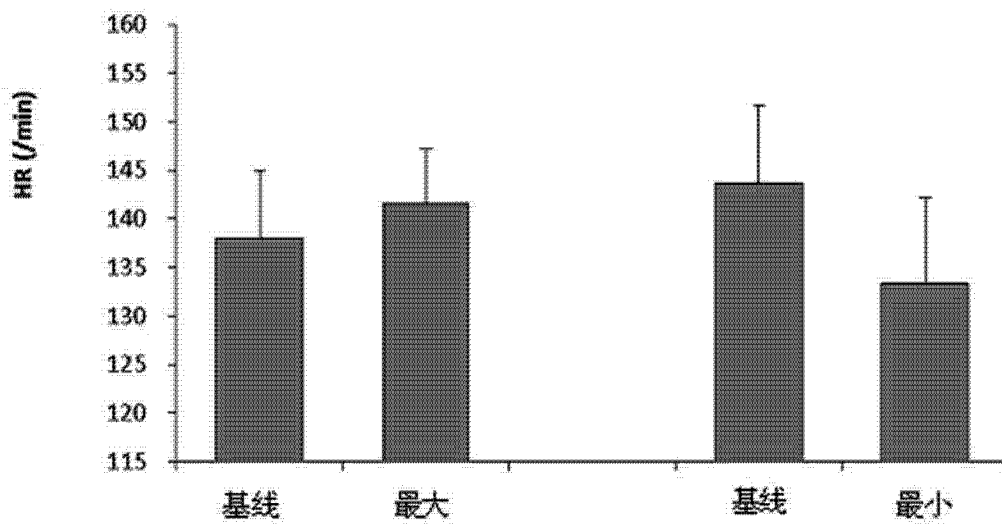


图 3D

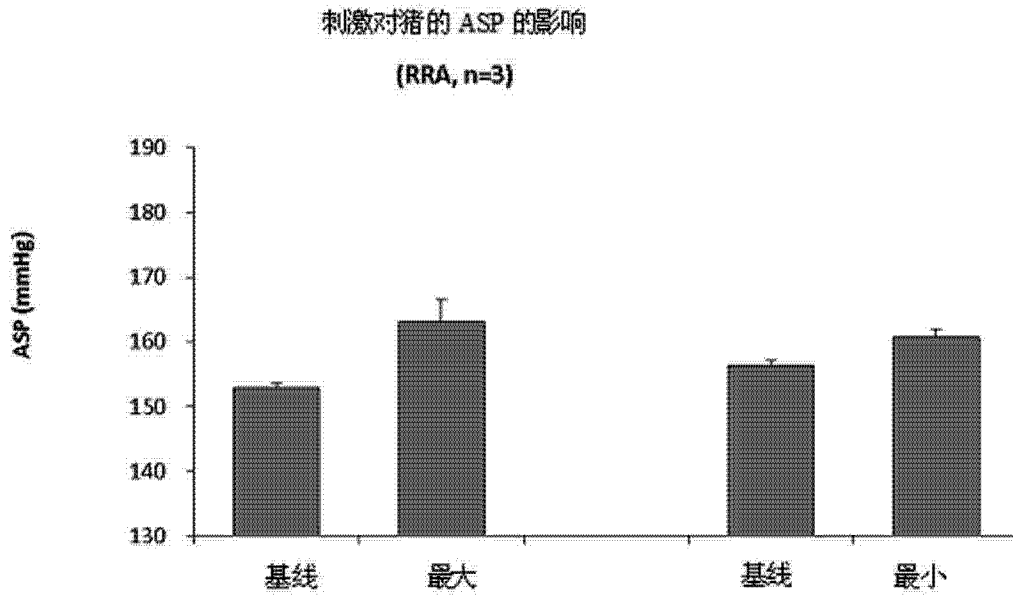


图 4A

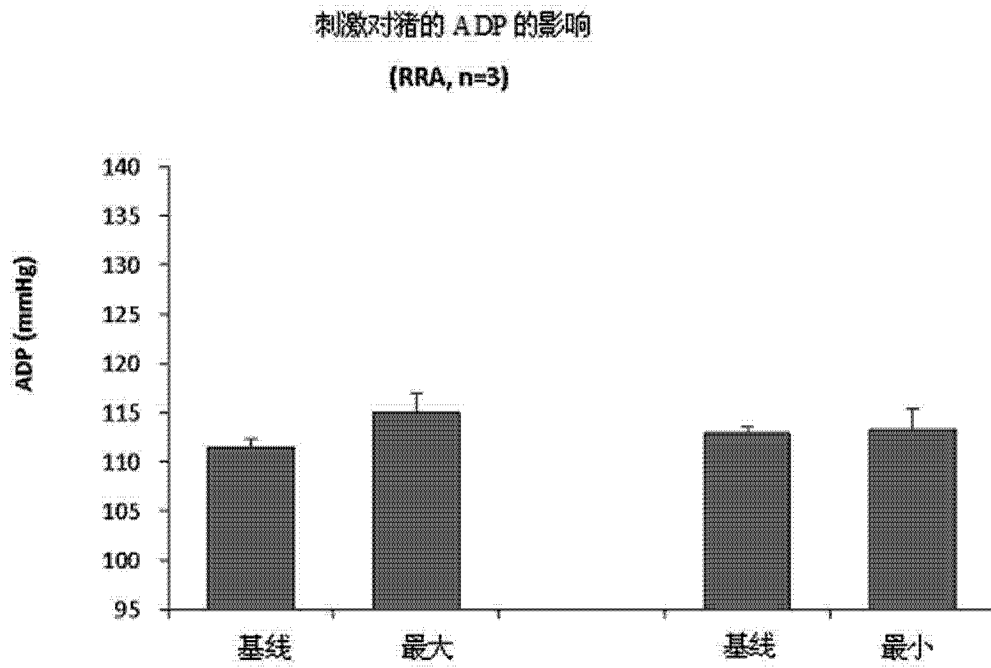


图 4B

刺激对猪的 MAP 的影响
(RRA, n=3)

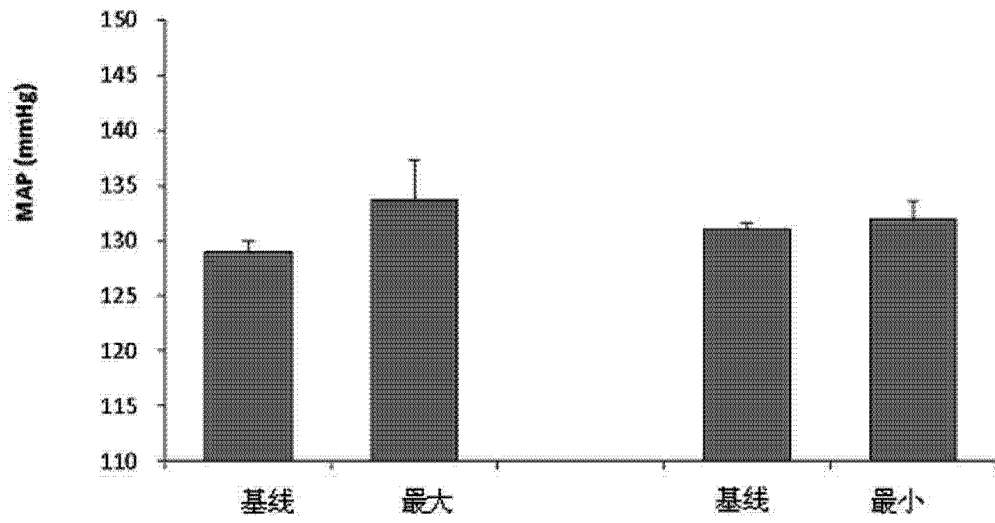


图 4C

刺激对猪的 HR 的影响
(RRA, n=3)

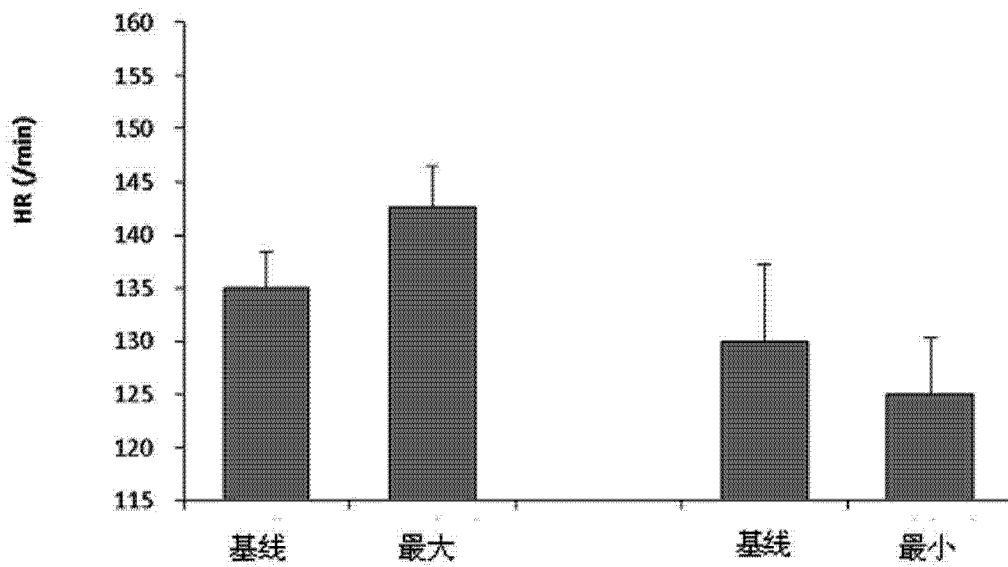


图 4D

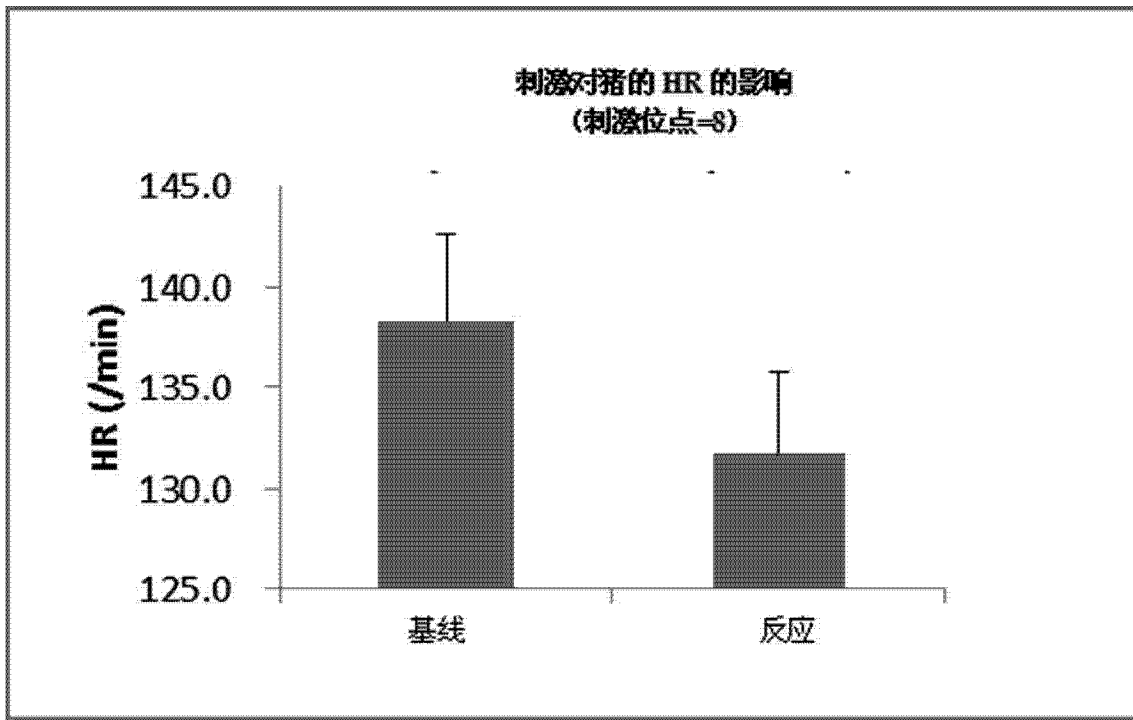


图 5

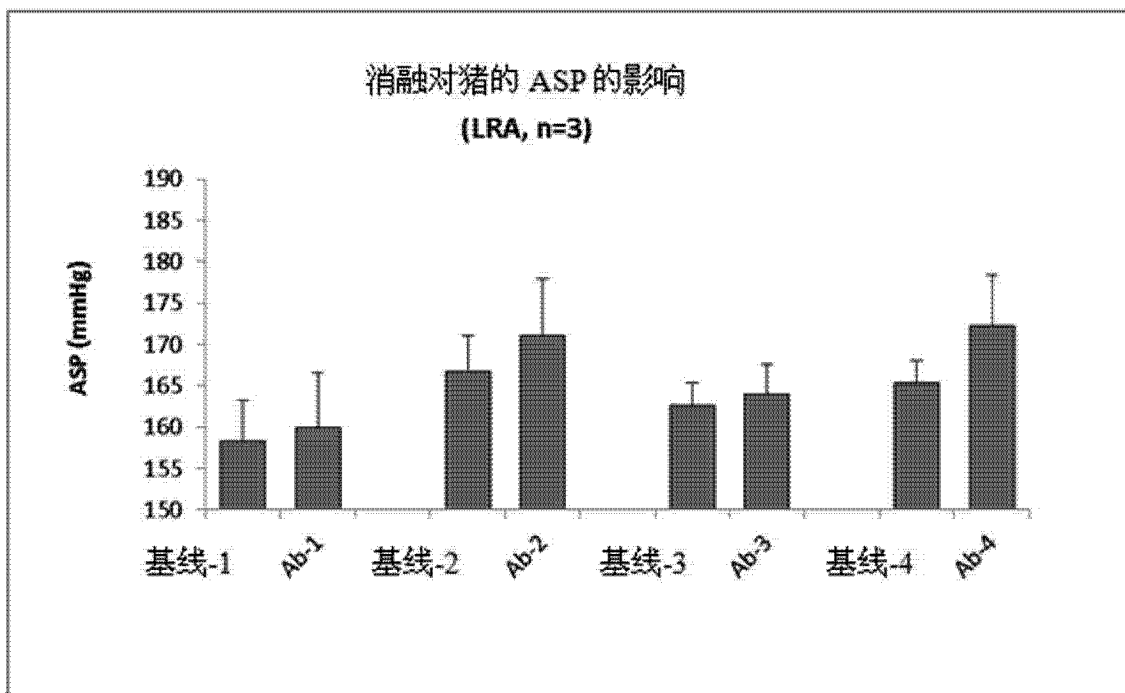


图 6A

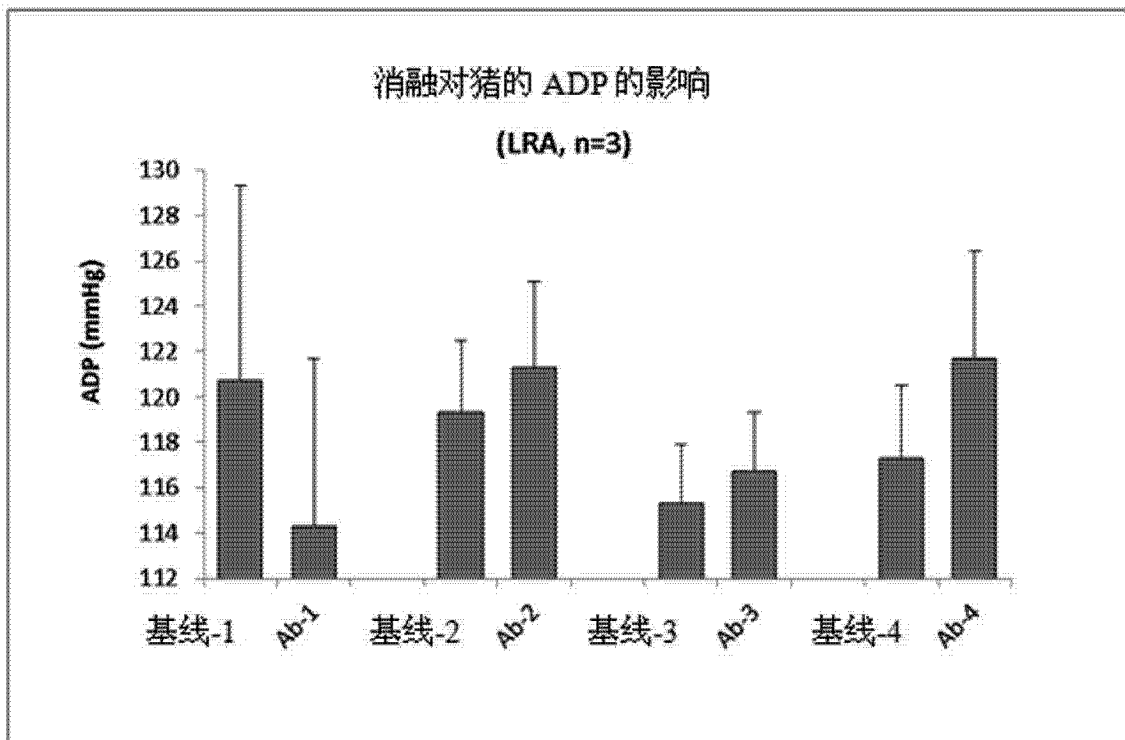


图 6B

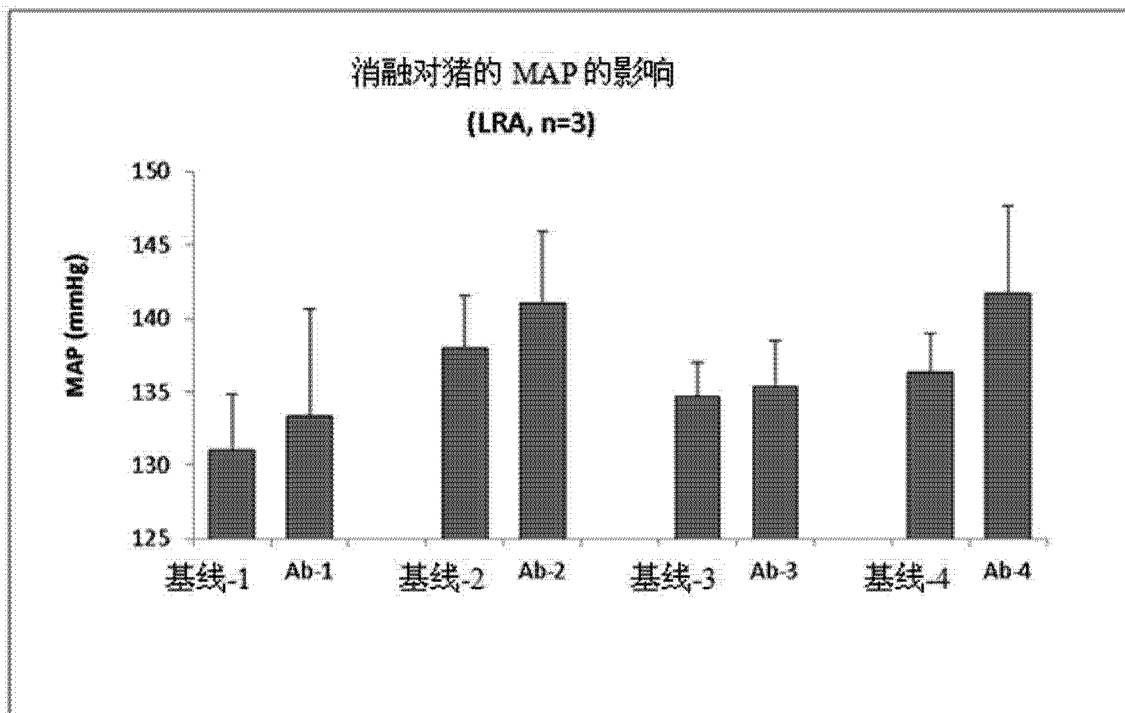


图 6C

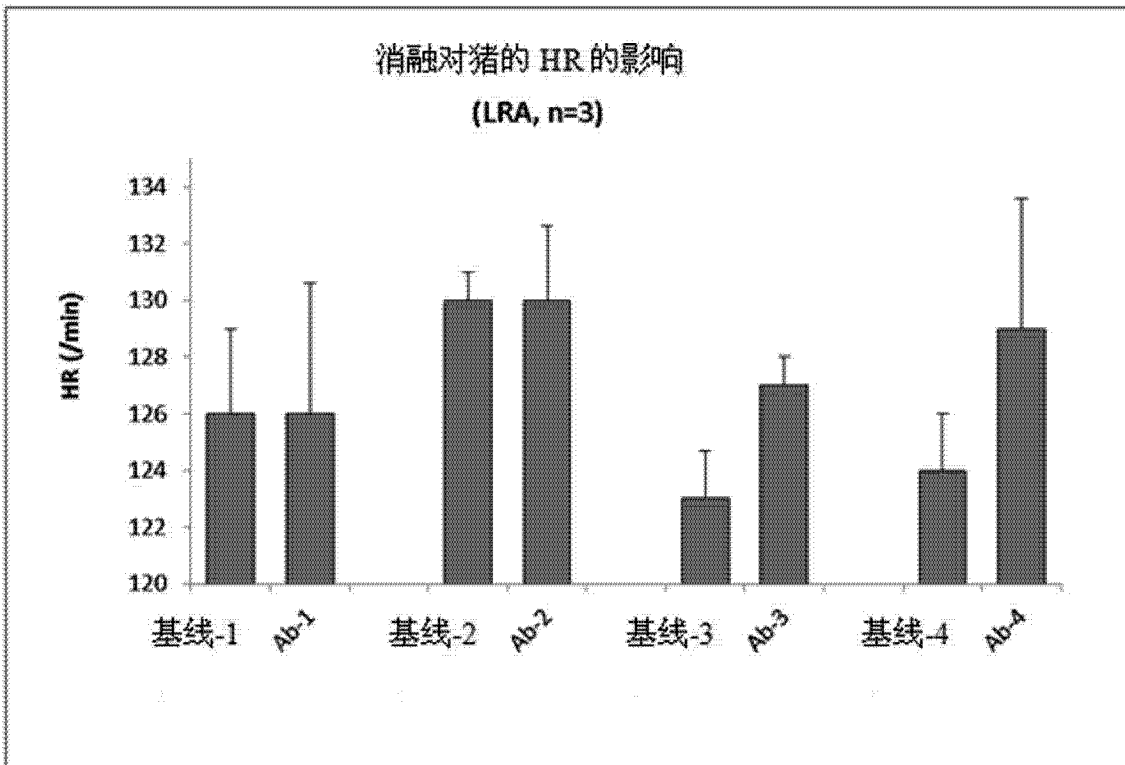


图 6D

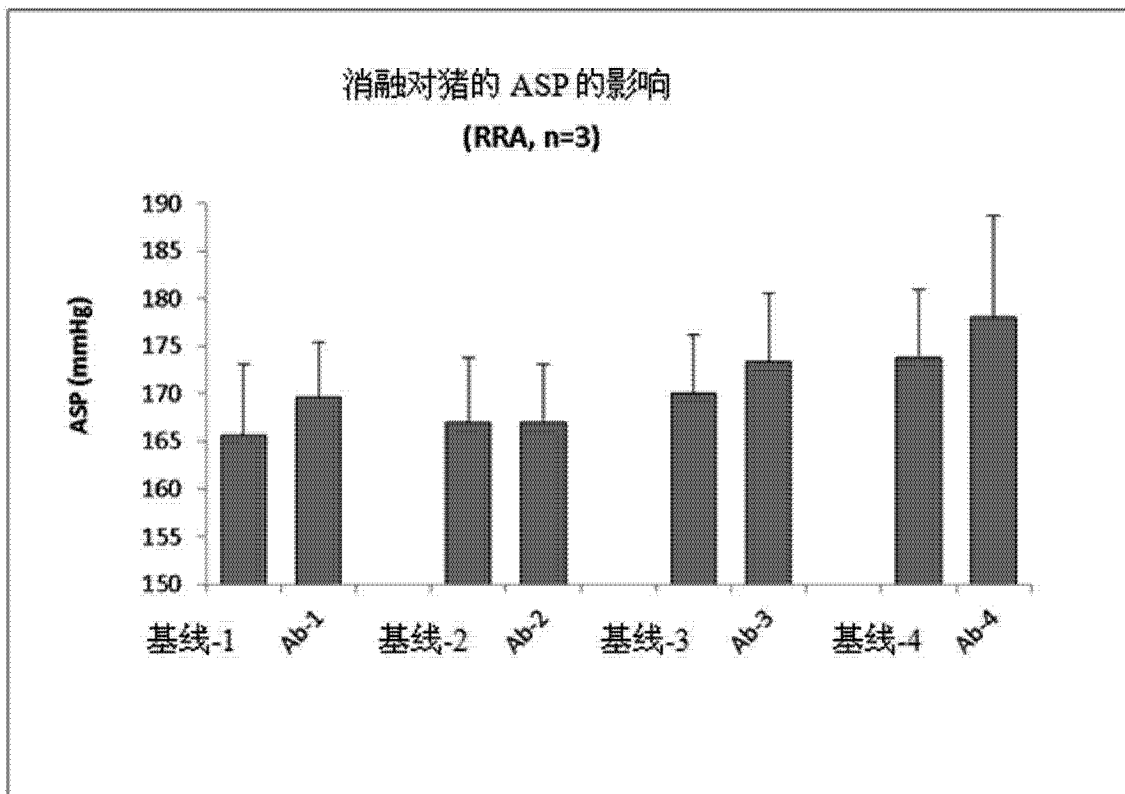


图 7A

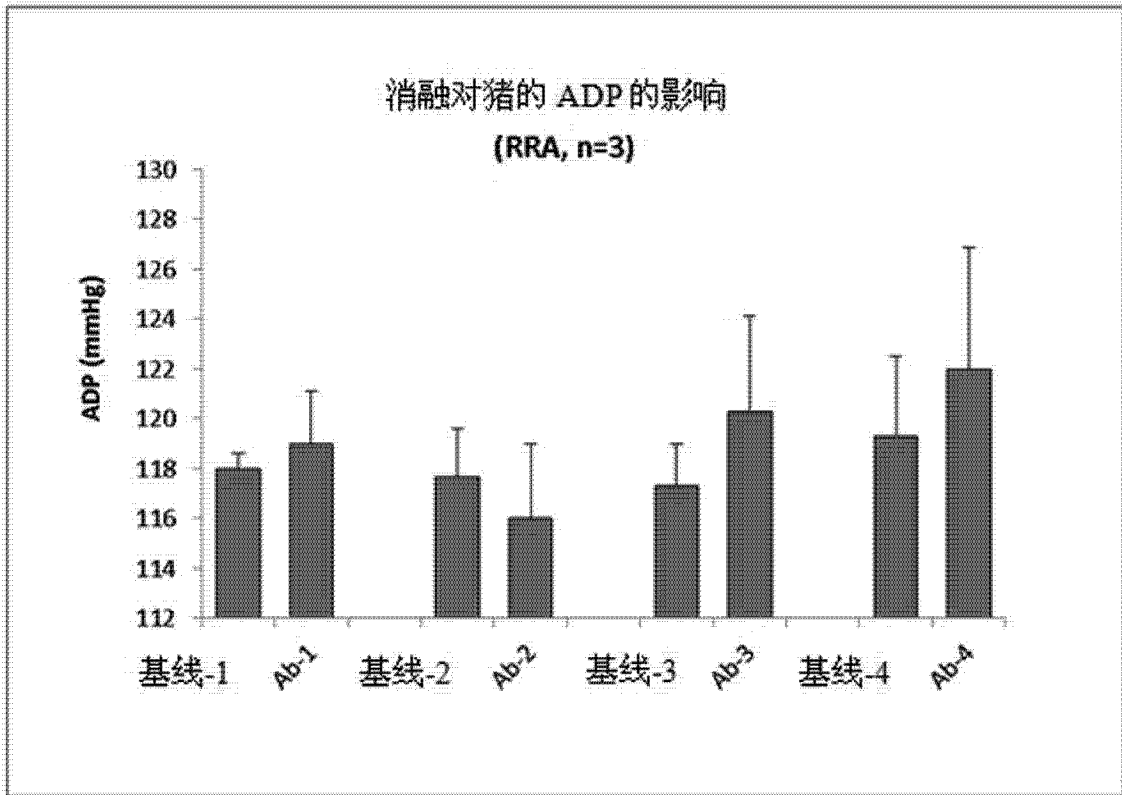


图 7B

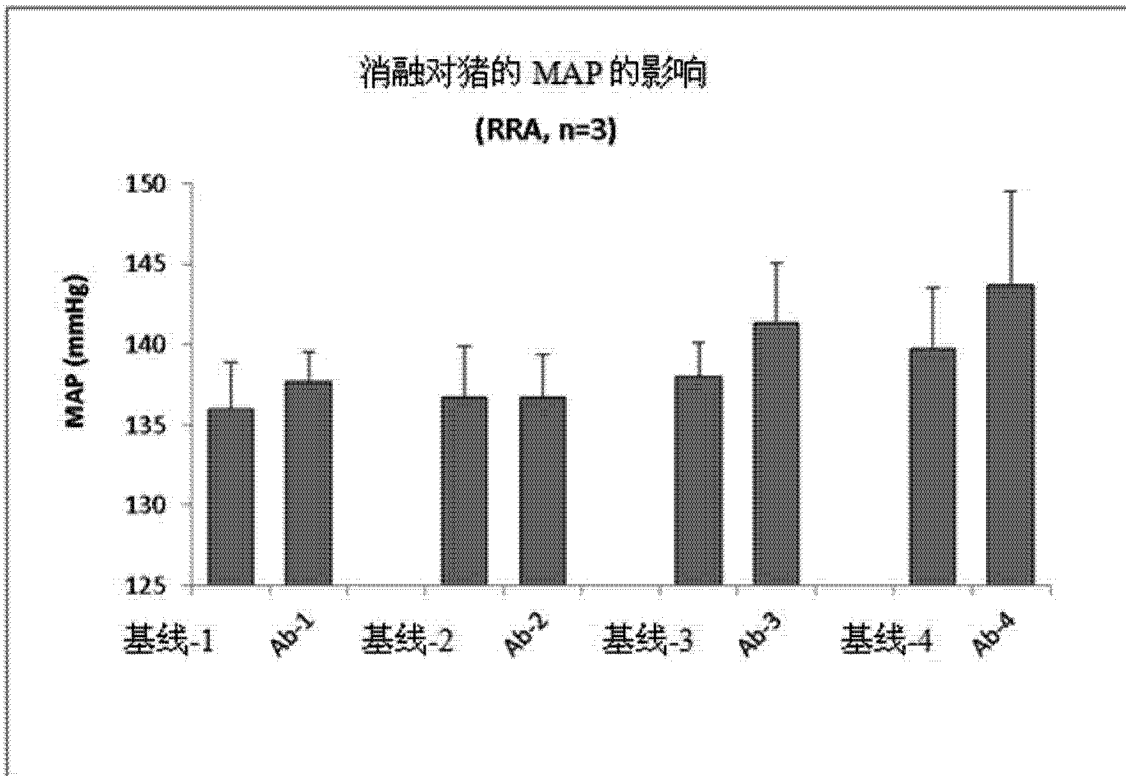


图 7C

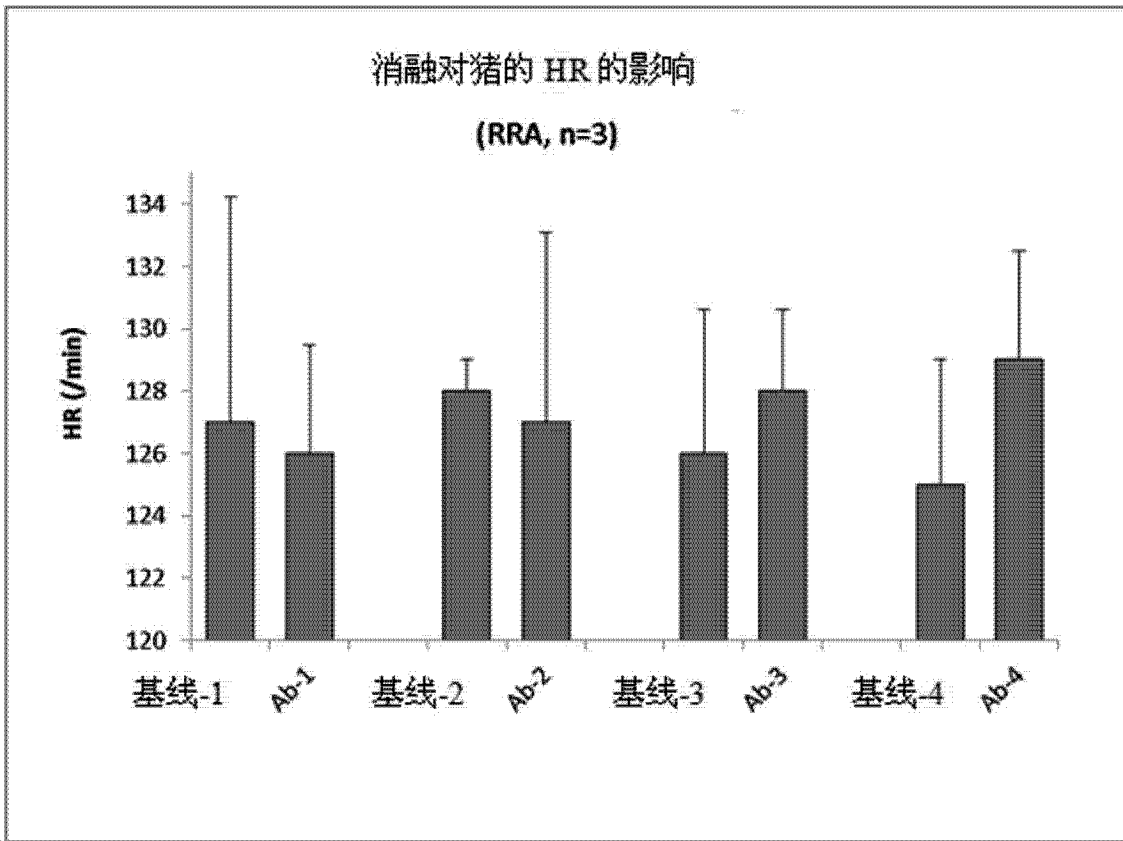


图 7D

专利名称(译)	一种能够定位或识别位于血管壁内或外膜上的神经的仪器		
公开(公告)号	CN203138452U	公开(公告)日	2013-08-21
申请号	CN201320100739.0	申请日	2013-03-06
[标]申请(专利权)人(译)	苏州信迈医疗器械有限公司		
申请(专利权)人(译)	苏州信迈医疗器械有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	苏州信迈医疗器械有限公司		
[标]发明人	王捷		
发明人	王捷		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61N1/36 A61N1/056 A61N7/02 A61B2018/00434 A61B2018/00875 A61B18/1492 A61B2018/00791 A61B2018/00839 A61N1/36017 A61B18/20 A61N1/05 A61B2018/00214 A61B2018/00404 A61B2018/00511 A61B2018/00577 A61N1/0551		
代理人(译)	汪旭东		
优先权	PCT/IB2012/054303 2012-08-24 WO PCT/IB2012/054310 2012-08-24 WO		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本实用新型提供了一种能够定位或识别位于血管壁内或外膜上的神经的仪器，包括：(a)向血管壁施加能量的装置；(b)用于向(a)的装置提供向血管壁施加的能量的能量源，所述能量源通过电路连接(a)的装置；(c)用于探测或感知由机体产生的生理信号的传感器，所述传感器可探测或感知出(a)的装置向血管壁施加能量后而引起的生理信号；(d)用于分析生理信号的计算装置，所述计算装置通过电路连接(c)的传感器并分析传感器获得的信号；(e)用于显示分析结果的显示器，所述显示器通过电路连接(d)的计算装置并显示所述信号的分析结果。

