



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108882884 A

(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201680068094.3

(22)申请日 2016.10.20

(30)优先权数据

62/244,322 2015.10.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/057875 2016.10.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/070322 EN 2017.04.27

(71)申请人 奥托诺米克斯医药有限公司

地址 美国明尼苏达

(72)发明人 R·S·施瓦茨

(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 谭玮

(51)Int.Cl.

A61B 5/04(2006.01)

A61B 5/0408(2006.01)

A61B 5/1473(2006.01)

A61B 18/14(2006.01)

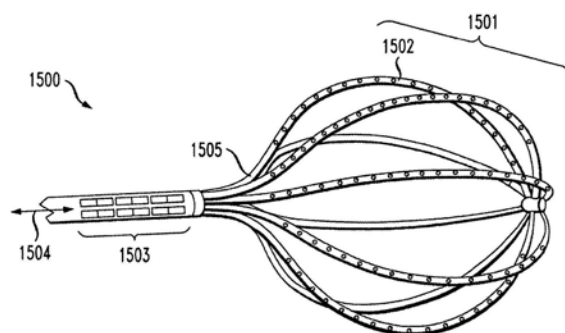
权利要求书9页 说明书51页 附图23页

(54)发明名称

心脏组织的受控和精确治疗

(57)摘要

公开了用于执行组织的精确治疗、作图和/或测试的系统、装置和方法。公开了用于将试剂施用于组织块中的一个或多个精确区域的系统、装置和方法。公开了用于治疗组织块内的靶向区域的系统、装置和方法。公开了用于识别、定位、监测组织团块内靶向区域附近的神经运输、定量团块内靶向区域附近的神经运输并对组织块内的靶向区域附近的神经运输作图的系统、装置和方法。



1. 一种方法,包括:
将组合物递送至一定体积的组织内的组织部位;和
监测所述组合物对所述体积的组织中区域的电生理学状态的影响和在递送至所述部位之后监测所述组合物在所述区域内的迁移中的至少一个。
2. 根据权利要求1的方法,包括在所述区域中形成所述组合物的图案。
3. 根据权利要求2的方法,其中所述图案围绕所述区域的周边形成为环形,以便将所述区域与周围体积的组织分离。
4. 根据权利要求2的方法,其中所述图案通过在所述体积的组织内的三维路径上的点处沉积多个团块而形成。
5. 根据权利要求3的方法,其中所述区域包括肿瘤并且所述图案在所述肿瘤的边缘上形成。
6. 根据权利要求2的方法,其中所述组合物是消融组合物。
7. 一种方法,包括:
识别仅向与动脉树连接的器官的区域提供血流的动脉树的分支;和
将组合物团块递送进入所述分支。
8. 根据权利要求7的方法,其中所述识别步骤包括在所述动脉树的一个或多个分支中完成一个或多个对比血管造影片。
9. 根据权利要求7或8的方法,还包括监测所述组合物对所述分支的电生理学状态的影响。
10. 根据权利要求7-9任一项的方法,还包括监测所述组合物向所述器官和与其连接的血管树中的至少一种的迁移。
11. 根据权利要求7-10任一项的方法,其中所述器官是肾脏,并且所述动脉树与副动脉连接。
12. 根据权利要求7-11任一项的方法,还包括对所述器官的所述区域进行应激测试,所述应激测试包括将血管舒张剂、血管收缩剂、神经阻滞剂、神经兴奋剂、利尿剂、胰岛素、葡萄糖、 β -肾上腺素受体拮抗剂、血管紧张素-II转化酶抑制剂、钙通道阻断剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、地高辛、抗凝血剂、利尿剂、 β 阻滞剂、ACE抑制剂、类固醇或其组合注射至所述分支和器官的至少一种,并监测受试者对应激测试的生理应答。
13. 根据权利要求7-12任一项的方法,其中所述递送被引导进入所述分支的管腔、所述分支周围的外膜以及与其连接的器官中的至少一种。
14. 根据权利要求7-13任一项的方法,其中所述递送步骤由递送系统提供。
15. 根据权利要求14的方法,包括通过供应所述树的主动脉将所述递送系统的至少一部分定位在所述动脉树中。
16. 根据权利要求7的方法,其中所述组合物是消融组合物。
17. 一种用于在受试者的心脏组织内发现异常神经病学部位的方法,包括:
测定心脏组织内的一个或多个部位处的一种或多种电生理信号;和
定量运输。
18. 根据权利要求17的方法,其中所述信号的一种或多种与心肌动作电位、心电描记器电位、局部场电位、胞外动作电位、肌肉交感神经活动、平滑肌肉动作电位、诱发电位、肌电

图电位、机械肌动描记信号、神经运输、血管壁僵硬或其组合中的一种或多种相关。

19. 根据权利要求17或18的方法, 包括在测量期间向心脏或心脏的区域施加应激物, 其中定量所述运输包括定量对应激物的运输应答。

20. 根据权利要求17-19任一项的方法, 其中所述部位的一个或多个位于下述的一个或多个之上、沿下述的一个或多个定位或位于下述的一个或多个之内: 心肌、心房壁、心室壁、丛、冠状血管、动脉、主动脉、肺动脉、静脉、腔静脉、肺静脉、沿室壁、沿室边缘、瓣膜、瓣膜环、瓣膜乳头肌、隔膜壁、结节或其组合。

21. 根据权利要求17-20任一项的方法, 包括监测一种或多种参比信号, 并且在所述定量中应用所述参比信号。

22. 根据权利要求21的方法, 其中监测一种或多种参比包括监测下述心电描记器的一个或多个: 在冠状静脉、冠状窦、心大静脉、马歇尔斜行静脉、后静脉、心小静脉或其组合中的心电描记器。

23. 根据权利要求21或22的方法, 其中监测的一种或多种参比包括血压、心房血压、心室血压、血管运动、部位运动、基于电流的位置三角测量、运动伪迹等。

24. 根据权利要求17-23任一项的方法, 包括确定所述部位相对于一个或多个解剖标志物的位置。

25. 根据权利要求24的方法, 其中所述解剖标志物是肌肉壁内的位置、心脏内的位置、沿血管的位置、在血管壁内的位置、接近脂肪组织、穿透进入或接触心外膜、血管边缘、接近神经节、接近结节或其组合。

26. 根据权利要求24或25的方法, 包括使用接近信息来指导治疗过程、在治疗过程期间舍弃所述解剖标志物和/或在治疗过程期间靶向所述解剖标志物。

27. 根据权利要求17-26任一项的方法, 包括测量水浓度、组织张力、血氧饱和度、pH、温度、血压、血管舒张、血管壁僵硬、肌肉交感神经活动、中枢交感神传动、中枢副交感神经传动、血流量、血液灌注、瞳孔散大、电解质水平、血液分析物浓度或其组合的一种或多种, 与定量步骤一起考虑。

28. 根据权利要求17-27任一项的方法, 包括对所述受试者进行应激测试, 所述测量发生在所述应激测试之前、期间和/或之后。

29. 根据权利要求28的方法, 其中所述应激测试包括将化学品、药物、药剂、激素、酶、利尿剂、溶液、电解质、肽、类固醇、盐水、低渗溶液、高渗溶液或其组合施用于受试者。

30. 根据权利要求29的方法, 其中所述施用为局部、全身、静脉内、动脉内、实质内、皮下递送、透皮递送、直肠、经阴道栓剂、经尿道栓剂、经鼻栓剂、通过直肠栓剂、吸入或其组合。

31. 根据权利要求28-30任一项的方法, 其中所述应激测试包括向所述受试者的神经结构递送能量、向所述受试者递送聚焦超声剂量、刺激、电刺激、呈现音频场、施加热应激、呈现光场、呈现图像、向其所述受试者询问或播放音乐。

32. 根据权利要求28-31任一项的方法, 其中所述应激测试包括对所述受试者的一个或多个部位提供触觉输入。

33. 根据权利要求28-32任一项的方法, 其中所述应激测试包括刺激、阻断、消融和/或治疗受试者的心脏结构、神经结构、受体、神经、神经节、肾神经、肾受体、颈动脉窦、颈动脉体、压力感受器、迷走神经受体、皮肤表面和/或性敏感区中的一种或多种。

34. 根据权利要求28-33任一项的方法, 包括起搏心脏的两个或更多个腔室, 并且改变起搏以便在测量期间影响心功能。

35. 根据权利要求28-34任一项的方法, 其中所述应激测试包括将电磁场施加于受试者、将电流注射进入受试者、向受试者施加压力、向受试者施加冲击或在受试者中一个或多个气压感受器周围施加气压改变。

36. 根据权利要求28-35任一项的方法, 其中所述应激测试包括使所述受试者入睡、哭泣、讲话、大笑、躺下、跳跃、行走、跑步、改变姿势、锻炼、进行屏气练习或爬楼梯。

37. 根据权利要求17-36任一项的方法, 包括使用所述定量来识别所述部位附近的神经结构, 包括结节、受体、神经节或其组合。

38. 根据权利要求17-37任一项的方法, 包括基于每单位时间的动作电位的数量和/或所述测量中的独特动作电位特征的数量来定量局部神经运输的集合活动度量。

39. 根据权利要求的方法38, 包括在10mHz-15kHz的带宽范围, 包括1Hz-5kHz、100Hz-3kHz、1-500Hz或其组合等内对所测量的信号进行分选和/或评估作为定量的组成部分。

40. 根据权利要求38或39的方法, 包括在所述测量期间评估数量和/或独特振幅动作电位的数量以估计在所述部位处的神经密度。

41. 根据权利要求38-40任一项的方法, 包括使用所述定量来识别活动过强的区域、异常定时的电位和/或异常高的神经密度。

42. 根据权利要求38-40任一项的方法, 包括使用所述定量来识别去神经支配的区域和/或异常低的神经密度。

43. 根据权利要求17-42任一项的方法, 包括确定相关的治疗递送针是否在靶向组织内、在血管壁内、仍然在血管腔内、超出周围的外膜、在心外膜附近或其组合。

44. 根据权利要求17-43任一项的方法, 包括通过带宽、通过特征、通过动作电位特征、通过定量神经密度、通过定量应激物应答或其组合来对测量的信号进行分段, 以便辅助定量。

45. 根据权利要求17-44任一项的方法, 包括使用定量来识别和/或显示超敏感、低敏感、活动过强、激活不足、去神经支配位点或其组合的一个或多个区域和/或其边缘。

46. 根据权利要求17-45任一项的方法, 包括生成神经运输图。

47. 根据权利要求46的方法, 包括建立静息状态期间、应激状态期间的图、比较图、图预防治疗、治疗后或其组合。

48. 根据权利要求17-47任一项的方法, 包括进行消融、切除、切割、烧灼、射频消融、超声消融、冷冻消融、磨损、活组织检查、物质的递送或其组合, 如通过监测所促进的。

49. 根据权利要求17-48任一项的方法, 其中一个或多个步骤用导管和/或信号分析系统完成。

50. 根据权利要求17-49任一项的方法, 其中所述定量被用于在所述部位进行以下中的一个或多个: 生成神经运输图、确定神经运输是否异常、确定是否应当进行治疗以影响神经运输、确定待进行治疗的类型、指导治疗、识别治疗的效果、确认治疗的完成、识别神经阻滞的空间彻底性、识别心脏波前的位置和定时、确定运输的传播矢量、确定神经密度或其组合。

51. 一种用于治疗受试者的充血性心力衰竭的方法, 包括:

沿血管定位部位;和

改变所述部位附近或沿连接所述部位与中枢神经系统和/或一个或多个传入神经节的神经通路的神经运输。

52. 根据权利要求51的方法,其中所述部位或神经通路用导管接近。

53. 根据权利要求51或52的方法,其中所述改变包括消融与所述部位连接的交感神经。

54. 根据权利要求53的方法,其中所述消融步骤包括通过与所述部位连接的血管壁注射治疗物质。

55. 一种用于在受试者的心脏系统中进行局部 β 阻滞的方法,包括:

沿交感神经通路沿血管或丛形成一系列分离消融。

56. 根据权利要求55的方法,包括沿交感神经通路沿在心脏入口附近的主动脉和/或沿与目标区域传入沟通的冠状动脉形成一系列分离消融。

57. 根据权利要求55或56的方法,包括确认所述分离消融的布置、有效性和/或连续性。

58. 根据权利要求55-57任一项的方法,包括监测与所述阻滞相关的所述受试者中的神经运输。

59. 根据权利要求55-58任一项的方法,包括进行暂时阻滞,并且如果所述监测或确认是积极的,则继续持续阻滞。

60. 根据权利要求55-59任一项的方法,其中所述 β 阻滞通过局部递送包括神经选择性消融剂的组合物的团块来实现。

61. 根据权利要求60的方法,其中所述神经选择性消融剂选自盐、基于神经肽的病毒、基于肽的神经选择性消融剂、神经选择性抗体药物缀合物或其组合。

62. 根据权利要求55-60任一项的方法,其中所述步骤中的一个或多个使用导管进行或确认。

63. 一种用于分离受试者心脏的左心房的方法,包括:

沿左心房边缘,包括在一条或多条冠状静脉附近的左心房的边缘、主动脉的基部和左/右心房边界形成一系列分离消融。

64. 根据权利要求63的方法,包括确认分离消融的布置、有效性和/或连续性。

65. 根据权利要求63或64的方法,包括确认异常神经运输,然后形成,确认所述分离消融的一个或多个的布置、有效性和/或连续性。

66. 根据权利要求63-65任一项的方法,其中通过注射组合物的团块来实现一个或多个分离消融的形成。

67. 根据权利要求63-66任一项的方法,包括识别沿左心房边缘具有异常神经节神经运输的一个或多个靶向部位。

68. 根据权利要求67的方法,包括在所述靶向部位附近形成一个或多个分离消融。

69. 根据权利要求63-68任一项的方法,其中用导管进行或确认一个或多个步骤。

70. 根据权利要求69的方法,包括将所述导管的至少一部分插入一个或多个冠状静脉、主动脉和/或右心房。

71. 根据权利要求69或70的方法,其中形成所述分离消融的步骤在所述一个或多个冠状静脉、主动脉和/或右心房内进行。

72. 一种用于从受试者的心脏左心房分离一条或多条肺静脉的方法,包括:

在沿一条或多条肺静脉的基部和根部管腔的一个或多个靶向部位处形成一系列分离消融,在所述部位它们与左心房相交。

73.根据权利要求72的方法,包括在形成分离消融之前确认靶向部位处的异常神经运输。

74.根据权利要求72或73的方法,包括确认所述分离消融的一个或多个或由其形成的区域的布置、有效性和/或连续性。

75.根据权利要求72-74任一项的方法,包括沿心房壁、肺静脉的基部或根部、沿肺静脉的部位或其组合对神经运输作图。

76.根据权利要求72-75任一项的方法,包括在所述监测期间对肺系统和/或心脏系统进行应激测试。

77.根据权利要求72-76任一项的方法,包括监测沿左心房的内表面、肺静脉和/或肺静脉与左心房的交叉处的一个或多个部位处的神经运输以便确定放置分离消融的适合部位。

78.根据权利要求72-77任一项的方法,其中通过将根据本申请公开内容的组合物的团块注射进入所述靶向部位来实现一个或多个分离消融的形成。

79.根据权利要求72-78任一项的方法,包括识别具有异常神经节神经运输的一个或多个靶向部位。

80.根据权利要求79的方法,包括在具有异常神经节神经运输的靶向部位附近形成一个或多个分离消融。

81.根据权利要求72-80任一项的方法,其中所述步骤的一个或多个使用导管、导丝和/或系统进行或确认。

82.根据权利要求81的方法,包括将所述导管的至少一部分插入左心房和/或一条或多条肺静脉中。

83.一种用于治疗体内神经部位的系统,包括:

治疗物质;

包括与针连接的管腔的导管;

针头展开机械装置,其被配置为在展开时将针从导管向外伸出到神经部位中;

强力注射器,其被配置为在使用期间与导管的管腔连接,所述注射器被配置为在使用期间将物质通过管腔和针递送。

84.根据权利要求83的系统,所述针包括沿其长度安排的多个开口,所述开口与所述管腔连接。

85.根据权利要求84的系统,所述开口的大小使得在递送期间通过每个开口递送基本等量的物质。

86.根据权利要求83-85任一项的系统,包括具有可调节距离设置的可调针止动装置,所述可调针止动装置被配置为防止针的尖端伸出大于超过所述针止动装置的可调节距离。

87.根据权利要求86的系统,其中所述针止动装置被配置为在展开期间抵靠血管壁,使得所述针在展开期间基本上在垂直于所述血管壁的方向上定向。

88.根据权利要求83-87任一项的系统,包括传感元件,所述传感元件被配置为在展开期间传感所述神经部位附近的神经运输。

89.根据权利要求88的系统,其中所述传感元件被集成到所述针中。

90. 根据权利要求83-89任一项的系统,其中所述注射器被配置为根据注射期间所述团块的压力和流动特性来调整注射团块体积。

91. 根据权利要求83-90任一项的系统,其中所述注射器被配置为在注射期间补偿所述管腔的体积和/或所述团块的压力依赖性压缩,以便将所述预期团块体积递送至所述神经部位。

92. 根据权利要求83-91任一项的系统,其中所述管腔在所述针附近逐渐变细,以便在将所述物质注射进入所述神经部位期间减少所述注射器与所述针之间的压力损失。

93. 根据权利要求83-92任一项的系统,其中所述管腔在所述导管的最靠近所述注射器的区域中具有第一直径,并且在所述针附近的区域中具有第二直径,所述第一直径大于所述第二直径。

94. 根据权利要求83-93任一项的系统,包括多种治疗物质,所述系统任选地配置为取决于治疗意图递送所述物质之一的特定类型和团块体积。

95. 根据权利要求83-94任一项的系统,包括团块分阶段加载器,所述团块分阶段加载器被配置为在将所述物质递送到所述部位之前将一定顺序的物质/团块大小组合分阶段加入到所述管腔中。

96. 根据权利要求94或95的系统,且还从属于12或13,其进一步从属于权利要求88,其中基于所传感的神经运输来确定治疗物质的类型、顺序和/或团块大小。

97. 根据权利要求83-96任一项的系统,所述导管包括与所述针连接的多个管腔,所述系统被配置为将物质从所述管腔的一个或多个穿过所述针选择性地递送。

98. 根据权利要求97的系统,所述导管包括歧管以将所述管腔连接至所述针,从而基本上使位于所述歧管与所述开口之间的物质的体积最小化。

99. 一种导丝,包括:

尺寸设计为用于插入体内的管腔中的细长本体;和

以电和机械方式连接至所述细长本体的传感头,所述细长本体被配置为与所述管腔壁对接,所述传感头被配置为传送与在所述管腔附近关注的解剖部位附近的电生理活动相关的一种或多种电生理信号;

其中所述导丝被配置为监测所述电生理学活动。

100. 根据权利要求99的导丝,其中所述传感头包括一个或多个电极,所述一个或多个电极的尺寸被设计为和所述一个或多个电极被配置为在由此布置时与所关注的解剖部位对接。

101. 根据权利要求99或100的导丝,其中所述传感头包括传感器,所述传感器被配置为测量与水浓度、紧张度、诱发电位、神经活动的远程刺激、肌电信号、机械肌动描记信号、局部场电位、电声事件、血管舒张、血管壁僵硬、肌肉交感神经活动、中枢交感神经传动、组织张力、神经运输、平滑肌动作电位、胞外动作电位或其组合中的一种或多种相关的一种或多种电生理信号。

102. 根据权利要求99-101任一项的导丝,其中所述传感头的尺寸被设计为和所述传感头被配置为用于布置到心脏血管的管腔中。

103. 根据权利要求99-102任一项的导丝,其中所述传感头被配置为使得所述传感器和包括在其中的一个或多个电极中的至少一种在所述传感头在所述管腔内展开时基本上与

管腔内的流体分离。

104. 根据权利要求99-103任一项的导丝, 其中所述传感头被配置为使得所述传感器和包括在其中的一个或多个电极中的至少一种在所述传感头在管腔内展开的操作过程中维持与管腔壁接触。

105. 根据权利要求99-104任一项的导丝, 其中所述传感器和所述一个或多个电极中的至少一种在所述传感头在管腔内展开后维持与管腔壁接触, 同时所述传感头沿其内部被拖动。

106. 根据权利要求99-105任一项的导丝, 其中穿感尖端被配置为在所述传感器和所述一个或多个电极中的至少一种在所述传感头在管腔内展开时被嵌入管腔壁。

107. 根据权利要求99-106任一项的导丝, 包括与所述传感头耦合的高保真放大器, 所述高保真放大器位于所述传感头的小于1000mm、小于500mm、小于250mm、小于100mm或小于50mm的范围内。

108. 根据权利要求107的导丝, 所述放大器包括在10mHz-15kHz、10mHz-10kHz、1Hz-5kHz、10Hz-3kHz、10Hz-500Hz或其组合范围内的信号通过带宽。

109. 根据权利要求107或108的导丝, 所述放大器包括可调节增益和可调节噪声基底以及可调节带宽, 从而补偿所述电生理信号的特征。

110. 根据权利要求109的导丝, 所述放大器可调节地配置为降低带宽上噪声基底, 其低于10 μ Vppk、低于5 μ Vppk、低于2 μ Vppk、低于1 μ Vppk或低于0.5 μ Vppk。

111. 根据权利要求109或110的导丝, 所述放大器可调整地配置为在10-2,000,000、10-100,000或100-10,000范围内改变所述增益。

112. 根据权利要求99-111任一项的导丝, 包括耦合到所述传感头和/或所述放大器的微电路, 所述微电路被配置为将一个或多个传感的生理信号传送到所述导丝的近端。

113. 根据权利要求99-112任一项的导丝, 其中所述传感头与微电路电耦合, 所述微电路被配置为调节所述信号。

114. 根据权利要求113的导丝, 其中所述微电路被配置为执行所述信号的数字转换。

115. 根据权利要求112-114任一项的导丝, 其中所述放大器包括在所述微电路中。

116. 根据权利要求112-115任一项的导丝, 所述微电路包括多个放大器, 所述导丝包括与所述放大器耦合的多个传感头。

117. 根据权利要求99-117任一项的导丝, 包括一个或多个第二传感器, 其选自压力传感器和加速度传感器、pH传感器、光学传感器、应变传感器、界面载荷传感器或其组合。

118. 根据权利要求117的导丝, 包括一个或多个第二放大器, 其各自与相应第二传感器或与之耦合的转换网络耦合, 所述第二放大器被配置为在使用期间放大和/或调节一种或多种第二传感器信号。

119. 根据权利要求99-118任一项的导丝, 包括微电路, 所述微电路包括一个或多个高保真度放大器和一个或多个第二放大器, 其各自与一个或多个相应的传感头或第二传感器耦合。

120. 根据权利要求109-119任一项的导丝, 包括模拟-数字转换器和数字通信模块, 以便在使用期间沿所述导丝传递数字形式的一种或多种信号。

121. 根据权利要求112-120任一项的导丝, 其中所述微电路被配置为将来自所述导丝

内包括的所述传感器和电极中的至少一种的信号多路传输到所述放大器和/或所述模拟-数字转换器中的一个或多个中。

122. 根据权利要求99-121任一项的导丝, 包括参比电极, 所述生理信号中的一种或多种相对于参比电极电位可放大。

123. 根据权利要求99-122任一项的导丝, 包括治疗递送模块, 所述治疗递送模块被配置为递送RF能量、热能、超声能量和/或将物质递送至解剖部位或附近的靶向部位。

124. 根据权利要求99-123任一项的导丝, 包括模拟电极, 所述刺激电极被配置为在使用期间与所述解剖部位附近的组织或附近的靶向部位对接。

125. 根据权利要求112-124任一项的导丝, 其中所述微电路被配置为执行所述信号的数字转换。

126. 根据权利要求99-125任一项的导丝, 其中所述导丝包括一个或多个电极, 所述一个或多个电极与所述细长本体以电和机械方式耦合, 所述电极被配置为在由此布置时向所关注的解剖部位递送能量。

127. 根据权利要求99-126任一项的导丝, 其中所述导丝包括一个或多个与所述细长本体以滑动方式连接的显微操作针, 所述显微操作针被配置为在由此布置时展开超过所述细长本体而进入所关注的解剖部位。

128. 根据权利要求127的导丝, 其中所述一个或多个显微操作针中的至少一个包括管腔, 在所述显微操作针在其中展开时, 通过所述管腔可将物质递送到所关注的解剖部位。

129. 根据权利要求128的导丝, 其中所述物质是神经毒素、癌症治疗剂、神经阻断剂、神经刺激剂、神经抑制剂、血管舒张剂、血管收缩剂、葡萄糖、胰岛素、其组合或所述物质与递送媒介物的制剂。

130. 根据权利要求128或129的导丝, 其中所述一个或多个显微操作针中的至少一个包括一个或多个电极, 其用于在所述显微操作针在其中展开时传感、刺激和消融所关注的解剖部位的至少一种。

131. 根据权利要求99-130任一项的导丝, 包括在其最扩张区域具有顶点的可扩张笼形物, 所述可扩张笼形物包括多个微丝, 各自与环境及彼此隔离, 所述微丝暴露在所述笼形物的顶点附近, 以便在展开时形成传感头和与管腔壁对接。

132. 根据权利要求131的导丝, 其中所述笼形物与所述细长本体以滑动方式连接, 使得所述细长本体可以在所述笼形物展开的同时移动而基本上不影响所述电极与所述管腔壁的连接。

133. 根据权利要求131或132的导丝, 包括位于所述细长本体上的一个或多个止动装置, 所述止动装置基本上位于所述笼形物内, 使得在所述细长本体过度移动时, 所述止动装置将与所述笼形物衔接, 从而进一步移动将使所述笼形物与所述细长本体一起移动。

134. 根据权利要求131-133任一项的导丝, 其中所述微丝包括在顶点附近的碰撞区域, 以便在展开时将形成的传感头嵌入管腔壁。

135. 根据权利要求131-134任一项的导丝, 其中所述微丝形成为螺旋形状, 以便在展开时增加所述笼形物的机械弹性。

136. 根据权利要求131-135任一项的导丝, 其中形成的传感元件通过柔性互连物连接至所述细长本体。

137. 根据权利要求99-136任一项的导丝, 其中一个或多个传感头被安装在柔性互连物上, 所述传感头被定位使得它们在其中展开时朝向管腔壁偏压。

138. 根据权利要求137的导丝, 其还从属于根据权利要求131-136的任一项, 其中所述柔性互连物定位在所述笼形物上, 使得所述传感头在展开时夹在所述微丝与所述管腔壁之间。

139. 根据权利要求83-98任一项的组合物和系统的至少一种在治疗心脏病、心律失常、在分离心肌中的组织部位、在器官中治疗患病部位或其组合中的用途。

140. 根据权利要求83-98任一项的组合物和系统的至少一种在局部识别和/或治疗心律失常(室上性或室性)、心力衰竭、包括收缩期和舒张期功能障碍的心力衰竭、进行冠状动脉室分离或其组合中的用途。

141. 根据权利要求83-98任一项的组合物和系统的至少一种在局部增强心功能、影响心脏神经可塑性重塑、终止神经可塑性重塑、中断一个或多个神经节间连接或其组合中的用途。

142. 根据权利要求83-98任一项的组合物和系统的至少一种在局部减少或消除来自心脏组织区域的传入运输、减少对心脏组织区域的交感神经支配、改变至与受试者的心脏组织耦合的神经网络的一种或多种受体输入中的用途。

143. 根据权利要求83-98任一项的组合物和系统的至少一种在桥接心脏组织的去神经支配区域、有利于将心脏信号从心脏中的第一部位传递至第二部位中的用途。

144. 根据权利要求83-98任一项的组合物和系统的至少一种对在心肌区域上神经运输作图、对两个或更个神经节之间的生理互连作图、定位在心脏神经网络中的异常神经运输来源和/或基于所述图或定位治疗心脏中的用途。

145. 根据权利要求83-98任一项的组合物和系统的至少一种在改变到达受试者心脏上的一个或多个部位或与其连接的血管结构的自主神经运输中的用途。

心脏组织的受控和精确治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求2015年10月21日提交的且Landy Toth等人的标题为“Controlled and Precise Treatment of Cardiac Tissues”美国临时申请序列号62/244,322的权益和优先权的国际申请,出于所有目的,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

技术领域

[0004] 本申请公开内容涉及自主和心脏电生理信号和功能的介入监测、检测、作图(mapping)和诊断/治疗反馈。本申请公开内容涉及用于执行反馈传动的神经调节,去神经支配(denervation)和/或组织消融(ablation)的系统、装置和方法。

背景技术

[0005] 存在几种疾病状态,其中期望组织中的消融、神经调节或功能改变。这些疾病状态包括控制疼痛、心律失常治疗,神经内分泌紊乱、自身免疫疾病、下泌尿道症状(LUTS),中枢神经系统障碍和癌症。

[0006] 与心脏病有关,自主神经系统在调节和维持正常心搏中起主要作用。然而,它在病理性疾病状态中也经常起主要作用。

[0007] 大多数心脏病由交感神经 β -受体阻滞来治疗。这包括缺血(急性和慢性)、心绞痛(缺血性胸痛)、心律失常(室上或心室)、心力衰竭包括收缩期和舒张期功能障碍、冠状动脉痉挛及其疼痛。

[0008] 心脏参数也控制血压和高血压,这是外周血管阻力/阻抗(impedance)、心肌收缩力、心搏量和心室射血时间之间的相互作用的影响。

[0009] 通过药理学试剂的 β 受体阻滞包括特异性、非特异性和ISA试剂,其通过它们的全身给药无差别地和同时影响所有细胞和心脏结构(心肌、传导组织和束、起搏细胞、心脏间质(cardiac stroma))。

[0010] 全身性 β 阻滞的无差别的和全面的影响导致临床问题,由此一种功能的疗法引起另一种的功能障碍。例如,心力衰竭(心室肌细胞)的 β 阻滞导致严重的缓慢性心律失常。

[0011] 全身性 β 阻滞还影响身体的所有细胞和器官,通常导致不希望的和不可耐受的副作用(例如抑郁,阳痿,倦怠,疲劳等)。

[0012] 对几乎没有并发症的治疗这类疾病状态存在需求。

发明内容

[0013] 根据本申请公开内容的一个示例性的、非限制性的目的在于提供用于介入治疗心肌和冠状血管的方法。根据本申请公开内容的另一示例性的、非限制性目的在于提供用于监测、评估体内管腔(lumen)附近的电生理活动的功能、对电生理活动作图和/或调节的工具。另一个示例性的、非限制性的目的在于提供用于评估神经调节操作(procedure)(例如,

神经调节消融和/或刺激)的程度的系统和方法。另一个目的在于提供用于改变体内淋巴结构及其功能或完整性的系统和方法。

[0014] 第一个方面提供了一种用于监测管腔附近的电生理活动的显微手术工具,所述显微手术工具包括:根据本申请公开内容的微型指状器(microfinger),其具有基本上细长的结构,所述结构被配置为在管腔内展开(deployment)时抵靠管腔壁偏压(bias)其区域;和根据本申请公开内容的以电和机械方式与区域附近的微型指状器耦合(coupled)的传感头(sensing tip),其被配置为与管腔壁对接(interface),所述传感头被配置为传送与所述活动相关的一种或多种电生理信号。

[0015] 在多个方面中,一种或多种电生理信号可以与水浓度、紧张度、诱发电位、神经活动的远程刺激、肌电图信号[EMG]、机械肌动描记信号[MMG]、局部场电位、电声事件(electroacoustic event)、血管舒张、血管壁僵硬(stiffness)、肌交感神经活动(MSNA)、中枢交感神经传动(central sympathetic drive)(例如,每分钟爆发、每次心搏爆发等)、组织张力、神经运输(nerve traffic)(例如,腓神经、腹腔神经节、肠系膜上神经节、主动脉肾神经节、肾神经节和/或相关神经系统结构中的后神经节神经运输、它们的组合等。

[0016] 在多个方面中,传感头的一个或多个可以包括一个或多个电极、针电极、力传感器、肌电图(MMG)传感元件、应变传感器(strain sensor)、顺应性传感器、温度传感器、它们的组合等(各自根据本申请公开内容)。在多个方面中,一个或多个传感头可以与微电路电耦合,所述微电路被配置为调节信号。

[0017] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统/手术操作工具可用于接近(access)、监测和/或治疗一种或多种感觉感受器(sensory receptor):Ampullae of Lorenzini(响应于电场、盐度、温度等)、压力感受器、化学感受器、水感受器(hydropore)、机械感受器、伤害感受器、渗透压感受器(渗透压传感(sensing))、光感受器、本体感受器、热感受器、它们的组合等。

[0018] 根据多个方面,提供了一种细长医疗装置,其包括一个或多个传感头(各自根据本申请公开内容)。所述细长的医疗装置可以被配置用于在血管内布置(placement),用于递送到血管延伸到其中的器官的实质(parenchyma)或其内。

[0019] 在多个方面中,所述细长医疗装置可以是配置用于神经监测、电生理监测、刺激和/或消融操作的导丝(guidewire)。

[0020] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以被配置为提供第二手术工具可以被递送到血管的路径,所述导丝传感头被配置为监测与操控(operation)相关的一种或多种生理功能和/或评估手术工具执行的操作。

[0021] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝和/或传感头的尺寸被设计为和根据本申请公开内容的导丝和/或传感头被配置为用于布置到器官的实质、肾的肾皮质、肾上腺、与肾上腺相连的血管、肾上腺髓质和/或肾脏的肾盂中。

[0022] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括沿其长度安排(arrange)的多个区域,每个区域被配置用于传感局部电生理活动,刺激局部神经解剖学(anatomy)和/或神经调节局部神经解剖学(例如,消融、去神经(denervating)等)。在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括位于其远侧尖端(distal tip)处的传感区域,位于沿导丝长度接近远侧尖端的消融/刺激区域,以及位于沿导丝长度接近消融/刺激区域的第二传感区

域。在多个方面中,在操作期间在每个区域内执行的功能可由根据本申请公开内容的控制器进行协调,目的在于诊断,从而确定操作的程度、进行神经调节操作、对神经结构去神经、其组合等。

[0023] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以被制成具有小于1mm、小于0.75mm、小于0.5mm、小于0.25mm等的直径的大小。在多个方面中,所述导丝可以被配置为具有形状设定区域,所述形状设定区域被配置为将所述导丝的一个或多个区域偏压抵靠其已经被放置其中的管腔壁。在多个方面中,所述导丝可以包括金属丝筐、螺旋区域、气囊等,以便提供这种抵靠相邻管腔壁的偏压。在多个方面中,所述形状设定区域可以可缩回地折叠到递送护套(即,在大小和尺寸被设计为将其递送到所关注的解剖部位的导丝上提供的护套)。在多个方面中,所述形状设定区域可以被展开以通过传动操作、递送护套的缩回、导丝远侧尖端的伸出超出递送护套的远侧尖端等偏压抵靠其被放置其中的管腔壁。

[0024] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括位于其远侧尖端附近的球形特征,所述球形特征被配置为在管腔内将导丝降至最低点(bottom out)(例如,当管腔直径接近球形特征直径、在进食腔与治疗腔之间的步骤之间等时)。这样的特征可能有利于将导丝的远侧尖端安置在治疗腔内(例如血管,动脉,静脉,小管等)内,以向治疗腔提供止血等。

[0025] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括嵌入在其远侧尖端内或耦合到其远侧尖端并且耦合到耦合到其近侧尖端(proximal end)的互连物(interconnect)和/或控制器的微电子电路(microelectronic circuit),其被配置为控制到达导丝的一个或多个区域的信号流/来自导丝的一个或多个区域的信号流,目的在于执行根据本申请公开内容的程序。

[0026] 根据多个方面,提供了一种用于治疗体内的解剖部位的方法,包括对解剖部位进行成像(例如,利用计算机体层摄影术、高分辨率计算体层成像(HRCT)、磁共振成像(MRI)、功能性磁共振成像(fMRI)、正电子发射断层摄影术、超声、光学相干断层扫描(OCT),其组合等)来产生一个或多个图像(例如2D图像、3D图像等),将根据本申请公开内容的系统的导丝、装置和/或各个方面引导至解剖部位附近(任选地与图像结合),并且进行操作,和/或治疗解剖部位(例如,通过消融、化学品递送、能量递送等)。在多个方面中,所述操作可以包括传感解剖部位的一个或多个生理学方面和/或与之相关的体内过程、刺激解剖部位等。

[0027] 在多个方面中,根据本申请公开内容的方法可以包括前进根据本申请公开内容的导丝,直到其抵靠包括和/或连接到(coupled)解剖部位的管腔壁“降至最低点”为止。

[0028] 在多个方面中,根据本申请公开内容的方法可以包括将根据本申请公开内容的化学物质通过管腔壁释放到与解剖部位相连的管腔周围的外膜和/或释放进入与解剖部位相连的管腔周围的外膜和/或相关器官。

[0029] 在多个方面中,根据本申请公开内容的方法可以包括在释放化学物质之前、期间和/或之后,利用根据本申请公开内容的导丝的远侧尖端监测一种或多种生理过程。所述方法可以包括评估操作的功效(例如消融、化学释放、化学消融、RF消融、超声消融、低温消融、放射外科消融等)。在多个方面中,所述方法可以包括诱导暂时神经阻滞、监测暂时神经阻滞的效果和/或取决于监测建立基本上长期的神经阻滞。

[0030] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括一个或多个电极,每个电极被配置为传感、刺激和/或消融体内的局部解剖部位。在多个方面中,所述导丝可以包括多

个消融电极,所述多个消融电极被配置为与放置有所述导丝的管腔壁对接,以便提供用于将射频和/或微波频率能量递送到管腔壁中和/或围绕管腔的组织的耦合,作为根据本申请公开内容操作的组成部分。在多个方面中,所述导丝可以被配置为结合能量递送过程(例如,在其之前、期间、之后等)监测一种或多种生理方面。

[0031] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以包括递送导管,其包括一个或多个电极;以及包括一个或多个电极的导丝,所述系统被配置为在导管电极与导丝电极之间传递能量作为操作的组成部分。在多个方面中,所述系统可以被配置为监测导丝电极与导管电极之间的电生理活动作为操作的组成部分。

[0032] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括药物洗脱区域(例如,在电极上,在远侧尖端等处),其被配置为在操作期间将药物洗脱到所述区域附近(例如,以便使凝固最小化、将对相邻结构的损伤最小化等)。

[0033] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括耦合至其远侧尖端的血栓网。血栓网可以被配置为桥接在操作期间导丝放置于其中的管腔的横截面。在根据本申请公开内容的操作期间,血栓网可被配置为捕获沿系统、导丝、相关导管等的位置处产生的碎片。血栓网可以被配置为在从身体取出期间将任何捕获的碎片与导丝一起取出。

[0034] 在多个方面中,提供了一种用于监测体内管腔附近关注的解剖部位附近的电生理活动的导丝,所述导丝包括尺寸设计为用于插入所述管腔中的细长本体以及以电和机械方式耦合到细长本体的传感头,所述传感头被配置为与管腔壁对接,所述传感头被配置为传送与活动相关的一种或多种电生理信号。

[0035] 在多个方面中,所述传感头可以包括各自根据本申请公开内容的一个或多个传感器和/或电极。所述传感器和/或电极的尺寸被设计为和所述传感器和/或电极被配置为在由此布置时与所关注的解剖部位对接。

[0036] 在多个方面中,所述传感头可以包括一个或多个传感器,其被配置为测量与水浓度、紧张度、诱发电位、胞外电位、神经活动的远程刺激、肌电信号[EMG]、机械肌动描记信号[MMG]、局部场电位、电声事件、血管舒张、血管壁硬化、肌交感神经活动(MSNA)、肌肉活动、心肌电位、平滑肌动作电位、中枢交感神经传动、组织张力、神经运输、它们的组合等中的一个或多个相关的一种或多种电生理信号。

[0037] 在多个方面中,根据本申请公开内容的传感头的尺寸可以被设计为用于布置到与管腔连接的器官的实质中(例如布置进入肝脏,前列腺,胰腺,脾脏,膀胱,前列腺,神经节,腺体;进入肾的肾皮质,肾上腺,肾上腺髓质,肾上腺皮质和/或肾的肾盂及其组合等)。

[0038] 在多个方面中,所述传感头可以被配置为使得其中包括的传感器和/或电极可以在传感头在管腔内展开时与管腔内的流体基本上分离,维持在将传感头展开在管腔内之后的操作期间与管腔壁接触,在传感头在管腔内展开之后基本上维持接触腔壁,同时将传感头沿其内部拖动,和/或当传感头在管腔内展开时可以嵌入管腔壁。

[0039] 在多个方面中,所述导丝可以连接至第二手术装置,所述第二手术装置被配置为在体内执行消融、压迫/或刺激操作。

[0040] 在多个方面中,所述第二手术装置可以包括与包括在所述导丝内的传感器和/或电极的一个或多个电耦合的参比电极。

[0041] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括耦合到传感头的微电路,其

被配置为将一个或多个传感的生理信号传送到导丝的远端,以调节信号、执行数字信号转换、多路复用(multiplex)来自导丝内的多个传感器和/或电极的信号。

[0042] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括一个或多个电极,所述一个或多个电极与细长本体以电和机械方式耦合,其被配置为在由此布置时将能量递送到所关注的解剖部位。

[0043] 在多个方面中,所述导丝可以包括一个或多个与细长本体以滑动方式连接的显微操作针,所述微针被配置为在由此布置时在细长本体之外展开入所关注的解剖部位。这类显微操作针可以包括管腔,通过所述管腔可以在显微操作针在进入其中展开时将物质递送至所关注的解剖部位。物质的一些非限制性实例包括神经毒素、癌症治疗剂、神经阻断剂、神经刺激剂、神经抑制剂、血管舒张剂、血管收缩剂、葡萄糖、胰岛素、其组合、所述物质与递送载体的制剂等。

[0044] 在多个方面中,所述显微操作针的一个或多个可以包括一个或多个电极,其用于显微操作针进入其中展开时传感、刺激和/或消融所关注的解剖部位。

[0045] 多个方面提供了根据本申请公开内容的导丝在监测血管、动脉、静脉、肾动脉、肝动脉等附近的电生理活动中的用途。

[0046] 多个方面提供了根据本申请公开内容的导丝在监测器官、肾、肾皮质、腺体、肾上腺、肝脏、胰腺、脾脏、前列腺或肾盂、小动脉、小静脉或与之连接的囊泡等的实质中的电生理学活性中的用途。

[0047] 多个方面提供了根据本申请公开内容的导丝在进行和/或监测神经调节操作中的用途。

[0048] 多个方面提供了根据本申请公开内容的导丝在评估交感神经和/或副交感神经活动水平的用途,其与下述相关:体内的器官、与所述器官相关的过程或其区域。

[0049] 多个方面提供了一种用于神经调节管腔附近或沿腔室壁的解剖部位的系统,所述系统包括:被配置为在解剖部位上执行手术操作的子系统;根据本申请公开内容的导丝,其被配置为监测与管腔连接的器官的实质内的电生理活动并且从其生成一个或多个信号;以及控制单元,其被配置为接受来自导丝的信号并取决于信号调整手术操作、展示信号(例如,向操作者、受试者、患者等)、取决于信号评估手术操作、取决于信号规划手术路径和/或取决于信号确定操作的程度等。

[0050] 在多个方面中,手术操作可以是消融、切除、切割、烧灼、射频消融、放射手术、超声消融、冷冻消融、磨损、活组织检查、物质递送、其组合等。

[0051] 在多个方面中,所述系统可以包括刺激和/或消融电极,其被配置为从控制单元向解剖部位传送脉动和/或射频信号;导丝,其被配置为传送一个或多个反馈信号,其涉及返回到控制单元的脉动和/或射频信号。这类反馈信号可能与电极阻抗、生物阻抗、局部电场或对脉动和/或射频信号的电生理应答等有关。在多个方面中,刺激和/或消融电极可以被包括在导丝和/或其传感头内。

[0052] 在多个方面中,所述子系统可以与导丝同轴地位于管腔内。

[0053] 在多个方面中,所述系统可以包括传感器,以测量与包括管腔的本体相关的一个或多个生理信号,并将所述生理信号传送到控制单元用于操作。所述传感器可以被配置为测量下述中的一个或多个:水浓度、紧张度、局部组织的血氧饱和度、诱发电位、神经活动的

刺激/传感、肌电图、温度、血压、血管舒张、血管壁僵硬、肌肉交感神经活动 (MSNA)、中枢交感神经传动、组织张力、血流量、血流差分信号 (blood flow differential signal)、血液灌注、瞳孔散大、生物流体中的电解质水平、血液分析物水平、神经运输、它们的组合等。

[0054] 多个方面提供了一种用于评估受试者的交感紧张 (sympathetic tone) 的方法, 所述方法包括记录来自管腔和/或来自受试者器官内的一个或多个部位的电生理信号, 并且从记录的信号生成与交感紧张相关的度量。

[0055] 在多个方面中, 至少部分地通过根据本申请公开内容的导丝来有利于记录。

[0056] 所述方法可以包括在记录期间向受试者施加应激测试。应激测试可以包括使所述受试者进行堵鼻鼓气法 (Valsalva maneuver), 倾斜台试验, 升降一条或多条腿, 短暂休息到站立训练, 执行姿势的变化, 从俯卧位转换至坐位或站立位, 呼吸保持技术或其组合。在多个方面中, 应激测试可以包括将血管舒张剂、血管收缩剂、神经阻滞剂、神经兴奋剂、利尿剂、胰岛素、葡萄糖、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、血管紧张素-II转化酶抑制剂、钙通道阻断剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、地高辛、抗凝剂、利尿剂、 β 阻滞剂、ACE抑制剂、类固醇、其组合等注射进入受试者。在多个方面中, 可以将这类注射剂注射进入管腔和/或器官。在多个方面中, 注射可以至少部分通过根据本申请公开内容的导丝进行。

[0057] 在多个方面中, 所述度量可以根据在受试者觉醒或入睡时取得的记录, 在清醒时相对于麻醉下的评估, 在电刺激之前、过程中和/或之后对受试者的一个或多个部位的评估、其组合等来生成。

[0058] 在多个方面中, 在应激测试可以包括使受试者执行体力活动, 改变受试者的血量, 改变所述对象的心跳, 将一定量的盐水注射进入受试者, 或它们的组合。

[0059] 在多个方面中, 所述方法可以包括评价活动如何响应应激测试, 比较对受试者进行的在先应激测试的应答, 比较响应于对所述应激测试的群体平均应答, 比较单一应激测试内的各个方面, 比较操作之前和之后的活动, 比较静息状态与活动状态之间的活动, 比较唤醒状态与睡眠状态之间的活动, 或其组合。

[0060] 在多个方面中, 所述方法可以包括对受试者内的一个或多个解剖部位进行神经调节。

[0061] 所述方法可以包括将球囊导管插入连接到器官的管腔并暂时阻塞管腔, 向器官和/或管腔壁中的一个或多个部位施加极化电位, 从所述管腔远端监测另一个生理参数以产生校正信号并且使用所述校正信号从电生理信号中去除运动伪迹 (movement artifact), 在记录期间刺激受试者中的一个或多个解剖部位, 和/或至少部分基于所述度量诊断医学病症。

[0062] 多个方面提供了一种用于确定一个或多个监测部位附近的一个或多个神经学特征的特性的方法, 包括在监测部位的一个或多个处监测下述一个或多个: 水浓度、紧张度、局部组织的血氧饱和度、诱发电位、神经活动的刺激/传感、肌电图、温度、血压、血管舒张、血管壁僵硬、肌肉交感神经活动 (MSNA)、中枢交感神经传动、组织张力、血流 (例如通过动脉, 通过肾动脉)、血流差别信号、血流灌注、瞳孔散大、生物流体中的电解质水平、血液分析物水平、神经运输或其组合, 以产生一个或多个生理信号, 对受试者施加应激测试, 并且评估从每个监测部位获得的生理信号以便从其中确定其解剖图, 对应激测试的生理应答等。

[0063] 所述方法可以包括使用解剖图或生理应答来选择性地消融一个或多个部位。

[0064] 所述方法可以包括确定监测部位是否包括实质上更多的交感神经或副交感神经的神经学特征,和/或在管腔附近施加能量以诱导其附近的神经阻滞。在多个方面中,所述方法可以包括将在神经阻滞之前获得的生理信号与在神经阻滞期间获得的那些生理信号进行比较以确定神经阻滞所带来的影响,并且任选地确定神经阻滞在治疗体内潜在疾病方面是否有利。在多个方面中,所述方法可以包括在管腔附近施加能量,以便在所选择的监测部位附近诱导基本上持久性的神经阻滞。

[0065] 多个方面提供了根据本申请公开内容的方法在评估体内神经调节操作中的有效性中的用途。

[0066] 多个方面提供了一种消融和/或评估与动脉树连接的器官区域的方法,包括识别基本上专门向所述区域提供血流的动脉树的分支,并且递送消融剂的团块,向沿所述分支的部位提供能量等。

[0067] 在多个方面中,可以通过在动脉树的一个或多个分支中完成一个或多个对比血管造影片、将方法与3D(三维)断层摄影图像、CT图像、MRI图像相关可能有利于识别步骤等。

[0068] 在多个方面中,所述方法可以包括监测组合物对所述分支的电生理学状态的影响(例如,以便确定神经杀死的状态、神经阻滞、消融操作的完成、对应激测试的电生理学应答等)。

[0069] 在多个方面中,所述方法可以包括监测组合物向器官和/或与其连接的血管树的迁移。

[0070] 在多个方面中,所述器官可以是心脏内的部位、肾内的部位,且所述动脉树可连接至副动脉。

[0071] 在多个方面中,所述方法可以包括对器官的区域进行应激测试,所述应激测试包括将药物或应激剂例如血管舒张剂、血管收缩剂、神经阻滞剂、神经兴奋剂、利尿剂、胰岛素、葡萄糖、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、血管紧张素-II转化酶抑制剂、钙通道阻断剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、地高辛、抗凝血剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACE抑制剂、类固醇、其组合等注射进入分支和/或器官并监测受试者对应激测试的生理应答。这样的测试对于评估所述区域的功能可能是有利的,以用于诊断目的,以便选择一个或多个区域来消融、比较区域的性能、评估受试者对于治疗操作的适合性等。

[0072] 在多个方面中,可以将团块的递送导入分支的管腔即围绕分支的外膜、导入围绕管腔的壁和/或与其连接的器官。

[0073] 在多个方面中,递送步骤可以由根据本申请公开内容的递送系统来进行。在多个方面中,所述方法可以包括经由供应(serving)树的主动脉将递送系统的至少一部分定位到动脉树中。在多个方面中,根据本申请公开内容递送系统的一个或多个部分可体现在根据本申请公开内容的导管和/或导丝内。

[0074] 在多个方面中,所述导管或导丝可以配备有物质洗脱元件,所述物质洗脱元件被配置为将组合物、物质、药物、去神经物质、其组合等递送到目标器官中,进入围绕管腔壁的血管周部位,进入到管腔外膜,进入到肿瘤的微环境中,进入管腔,进入围绕管腔壁的组织中,在管腔壁内的区域,其组合等。

[0075] 在多个方面中,所述方法可以包括治疗和/或消融连接到所述区域的一条或多条神经,同时基本上限制对所述区域或神经周围组织的损伤,基本上限制对连接到所述区域

的器官的损伤,实质上限制局部炎症等。

[0076] 在多个方面中,诱导性坏死典型地会导致相应的细胞表现出快速溶胀,失去膜完整性,停止代谢并将其内容物释放到环境中。在体外经历快速坏死的细胞通常不具有足够的时间或能量来激活凋亡机器,且由此通常不会表达凋亡标志物。而诱导性细胞凋亡典型地导致相应的细胞表现出细胞学和分子事件,例如细胞的折射率改变、胞质皱缩、核缩合和DNA(脱氧核糖核酸)裂解成规则大小的片段。

[0077] 在多个方面中,可以选择组合物以诱导一种或多种神经组织(即,轴突,树突,细胞体,髓鞘,突触等)的细胞凋亡。

[0078] 多个方面提供了各自根据本申请公开内容的一种或多种系统、方法和装置在体内介入性地改变一种或多种体内稳态或神经内分泌过程中的用途。

[0079] 体内稳态的一些非限制性实例包括肾素、胰岛素、胆固醇、胆汁盐、睾酮、孕酮、朊病毒、血清素、内啡肽、多巴胺、单胺神经递质、组胺、去甲肾上腺素、葡萄糖等的产生/释放;调节血压、抗炎活性、睾酮、雌激素、“子宫出血”、饥饿、排便、肠内营养摄取、骨密度、骨重塑速率、成骨细胞形成等。

[0080] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以包括物质递送方面,其被配置用于将物质洗脱到靶标附近。

附图说明

[0081] 参照以下附图可以更好地理解根据本申请公开内容的几个方面。在附图中,贯穿几个视图,相同的参考数字表示相应的部分。

[0082] 图1a-b显示导管接近人体心脏的各种冠状血管的路径。

[0083] 图2a-b示例覆盖在冠状血管上的自主神经通路和人体心脏的主要解剖特征。

[0084] 图3a-b示例各种自主神经节相对于各种冠状血管和人体心脏主要解剖特征的大致位置。

[0085] 图4示例通过神经支配人体心脏的自主神经丛覆盖的头部、颈部和心脏的主动脉之间的大致位置关系。

[0086] 图5a-c示例进入心脏的自主神经支配以及与人体心脏连接的主要血管周围的神经支配。

[0087] 图6示例肺静脉和靶向治疗区域的区域。

[0088] 图7a-f示例实践中遇到的人体左心房和常见解剖变异。

[0089] 图8a-b显示在收缩期和扩张期过程中的冠状血管。

[0090] 图9示例人体心脏的内部结构以及根据本申请公开内容用于接近和治疗其区域的系统和方法。

[0091] 图10a-c示例根据本申请公开内容的递送装置的各方面。

[0092] 图11a-i示例根据本申请公开内容的传感装置的各方面。

[0093] 图12a-b示例根据本申请公开内容的传感装置的各方面。

[0094] 图13示例根据本申请公开内容用于传感神经运输和治疗组织的方法。

[0095] 图14a-b示例并比较根据本申请公开内容的现有技术的系统和作图系统。

[0096] 图15a-e示例根据本申请公开内容的腔室作图导管的各个方面。

[0097] 图16显示了各自根据本申请公开内容的组合物、递送系统和递送尖端在治疗颈动脉体中的应用。

[0098] 图17a-b显示根据本申请公开内容用于沿血管治疗组织的递送系统的各个方面。

[0099] 图18a-n显示用于治疗薄壁结构中的组织的递送系统和方法的各个方面。

[0100] 发明详述

[0101] 下面参照附图描述根据本申请公开内容的具体实施方案；然而，所公开的实施方案仅仅是根据本申请公开内容的实施例，并且可以以各种形式来具体实施。因此，在本文公开的具体结构和功能细节不应被解释为限制性的，而仅作为权利要求的示例性基础，并且作为用于教导本领域技术人员以不同方式应用实际上在任何适当的详细结构中的本申请公开内容的代表性基础。在贯穿于附图的描述中，相同的参考数字可指代相似或相同的要素。

[0102] 本说明书中引用的所有出版物和专利均以引用的方式并入本文，如同每个单独的出版物或专利被具体且单独地指示为通过引用并入并且通过参考以公开和描述与所引用的出版物相关的方法和/或材料被并入本文。任何出版物的引用是为了在提交日期之前公开，并且不应当被解释为承认本发明由于先前的发明而无权先于这种出版物。此外，所提供的出版日期可以与可能需要独立确认的实际出版日期不同。

[0103] 贯穿本申请公开内容上下文中描述了用于心脏组织治疗以及心脏去神经支配的方法和技术。在多个方面中，神经靶向部位与冠状动脉和静脉之间的解剖关系可被认为是以最小的对邻近组织的附带损伤接近靶标。自主神经纤维和由此的心脏神经支配在离开心脏神经节后在解剖学上与冠状动脉和静脉共同就位(co-locates)。这类解剖关系类似于其它器官，例如肾脏，由此血液供应和神经运输共同就位(colocation)有助于解剖学上的进化效率和简单性(即进化简化，使得不需要实现不同的营养和调节功能的单独的束)。

[0104] 在多个方面中，用于靶向疗法的特定局部部位是冠状动脉和冠状静脉外膜；冠状动脉和静脉位于心肌上和内部，并且在位置和分布方面非常可预测。

[0105] 因此，根据本申请公开内容，可以通过灌注特定心脏区域的冠状动脉或从特定区域接收血液的冠状静脉来选择性地进行心脏和/或神经疗法、心脏去神经支配等。在多个方面中，根据本申请公开内容的传感元件、传感导管等可以传感冠状血管、心腔等的内部管腔处的心脏自主神经活动。可以用根据本申请公开内容的装置和/或方法靶向的区域的一些非限制性实例包括但不限于心房(个体壁)、心室(例如室间隔、侧壁、下壁、后壁、前壁)、传导组织(SA节、AV节、His束、R/L束)、其组合等。

[0106] 在多个方面中，自主神经传感可以通过在管腔血管表面处天线展开(即，包括各自根据本申请公开内容的多个传感元件和/或电极的阵列)来实现。在多个方面中，疗法、消融操作等可以按照管腔自主信号的指导进行。

[0107] 在多个方面中，心脏去神经支配也可以在异常的组织上进行，例如梗塞的、部分梗塞的、局部缺血的心肌，其中的任何一种作为心律失常或异常功能的来源都可能是有害的。在多个方面中，当根据本申请公开内容按操作进行时的去神经支配可以使用根据本申请公开内容的装置或方法进行高度控制并且是部位选择性的。在一个非限制性实例中，如果识别出心律失常的发生位置，则负责心律失常发生的心肌可用根据本申请公开内容的装置或方法选择性去神经支配。

[0108] 在多个方面中,为了对这类心脏组织进行局部化、高度选择性疗法,去神经支配的关键要素可能牵涉根据本申请公开内容的高度局部化传感,即一种在操作进行时引导消融技术并且当期望的消融已经达到其目标时还可以确定的技术。本申请公开内容由此在同一装置中识别传感和消融。

[0109] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组织的去神经支配不必是二元的,即无或者完全的任一种。它可以选择性地和按比例地应用(例如,通过一个给定的百分比,小于95%、小于75%、小于50%、小于比25%等,不完全、完全、神经选择性、受控以便改变神经运输或局部神经密度)。在一个非限制性实例中,不完全去神经支配可用于例如部分消融(ablating)心脏起搏细胞组的神经传动,保留一定程度的自然调节但降低其影响。另一个非限制性实例可以发现于自主神经机能异常,例如POTS综合征(体位性直立性心动过速),其中自主反射过度反应。在冠状血管痉挛中可以发现另一个非限制性实例,其中局部神经萌发(sprouting)和异常运输可能导致痉挛而不是扩张。在这样的应用中,就改善的效能而言,受控的、成比例的去神经支配可能是有利的。

[0110] 根据本申请公开内容的多个方面可针对心脏神经节消融以及用于基于感觉辅助导管的消融前传感的相应方法。在多个方面中,在消融之前传感神经节组织将具有显著的临床益处。根据本申请公开内容的高保真度传感元件可适用于测量神经节组织神经活动,一般在100Hz-2kHz的频率范围内,包括200Hz-1kHz,并且在1 μ V-1mV的电压范围内,包括1 μ V-50 μ V。例如,到达心脏的心脏神经节(brought to)、在其内或在其附近的神经消融探针(无论消融模式如何)将允许部分或完整的神经节破坏。传感到的自主神经信息可用于定位神经节,诊断神经节神经运输,定量神经节神经运输,监测运输等(在操作期间、操作后)。此外,神经传感可适用于将在相关消融操作之前、期间和/或之后的神经节周围的空间神经运输模式(pattern)的改变作图。这样的作图对于如下情形是有利的:定位其它神经靶标;监测神经节附近、到达/来自神经节的神经运输模式;局部暂时性神经阻滞期间的神经模式的变化;多个局部空间分布的神经阻滞之前、期间或之后的运输等。

[0111] 一般而言,目前的方法不能传感神经或肌肉活动,因此消融是以“盲”的方式进行的。本文公开的传感电极或电极阵列可用于传感与旨在要被消融的结构一致的神经学或肌肉活动。在多个方面中,通过根据本申请公开内容的一个或多个传感元件和相关的微电子组分可以监测心脏电生理活动、局部场电位和胞外动作电位的组合。可以对记录的信号执行信号进行信号分析以识别运输类型,将第一类型的运输信号与第二类型的运输相关等。

[0112] 在多个方面中,传感技术可以与消融技术分离或整合。本申请公开内容利用神经学或肌源性传感技术的反馈与消融技术结合以允许直接了解对适当的患者正在计划何种手术操作,这种手术操作是否正确进行,以及何时终止这种手术操作。

[0113] 在另一个非限制性实例中,各自根据本申请公开内容的系统、装置、导管、方法或其组合可以被配置为对心脏的一个或多个部位处沿心脏的心房、心室、靠近与心脏连接的血管的口、沿冠状血管(例如动脉或静脉)、通过基于操作的高度局灶性心脏去神经支配进行自主消融。这样的操作可能适合于治疗各种障碍。此类障碍的一些非限制性实例包括抑制异常心肌活动,治疗心肌梗塞、心律失常、充血性心力衰竭,增强心功能,改变血压,其组合等。

[0114] 在多个方面中,本文公开的局部冠状动脉治疗和诊断功能可用于抑制冠状动脉斑

块形成。多个组织病理学研究清楚地显示局部炎症为冠状动脉斑块形成的主要原因。这包括易损斑块(负责斑块大小/生长,心肌梗塞,不稳定型心绞痛等),稳定斑块和介入操作后的再狭窄。慢性斑块信息的来源知之甚少。活跃(active)交感神经自主传动增强或引发恶性肿瘤局灶性炎症。心脏的交感神经去神经支配通过减少局部炎症可以限制冠状动脉斑块形成并因此限制冠状动脉疾病及其多种后果。与现有的治疗方法相比,这类方法对于治疗具有同患共病(comorbidities)较少、副作用较少、心脏事件较少和患者存活时间较长的患者可能是有利的。

[0115] 在多个方面中,局部冠状动脉治疗可以用于限制或消除胸痛。心绞痛可能会使许多心脏病患者虚弱和无法控制。顽固性心绞痛代表了一个重大的临床问题,它使人虚弱,并且对负面生活方式和生活质量极差产生巨大影响,因为即使是轻微的活动也常伴有剧烈的疼痛。另外,静息心绞痛常常会阻止这类患者继续任何正常生活的表象。传送疼痛应答的传入神经活动部分行进通过冠状动脉。这些神经的治疗和/或消融可能导致受试者的心绞痛的实质性、显著性或完全消除。

[0116] 在多个方面中,局部冠状动脉治疗可以用于预防冠状动脉血管痉挛。冠状动脉痉挛是一种潜在的致命疾病,因此神经介导的冠状动脉牵拉引起血流通过冠状动脉明显减少乃至停止。冠状动脉缺血可引起剧烈疼痛,局部缺血,肌肉中瘢痕形成,致命性心律失常和死亡。患有复发性冠状动脉痉挛的受侵害个体发生严重发病率和死亡率的风险非常高。即使在正常个体中,冠状动脉痉挛也可以在心脏病发作,缺血,心肌梗塞和相关症状(包括胸痛心律失常和死亡)的发生中起作用。冠脉血管的自主神经支配导致收缩,扩张和痉挛。这类痉挛尤其与自主神经支配中的神经可塑性变化(即与由创伤,局部缺血,斑块形成,受体密度变化等引起的损伤相关的局部神经萌发)相关。因此,相关神经运输的局部监测和/或冠状动脉自主神经的治疗可以对血管痉挛、相关疼痛和心脏病发作具有实质性影响,因此积极地影响患者寿命、生活质量等。

[0117] 在多个方面中,局部冠状动脉神经(coronary nerve)治疗可用于治疗心肌梗塞和不稳定心绞痛。心肌梗塞及其与冠状动脉引发相关的机制知之甚少。众所周知,这是一种反复无常的疾病,随时可能发生,由此冠状动脉上的斑块与血流相互作用而产生阻塞血管的凝块。可以想象的是,冠状动脉痉挛通过使斑块已经变窄的管腔变得完全或几乎完全阻塞而诱导或促成凝块的形成。此外,局部和全身性交感神经张力增强是血小板聚集增加的来源,这是增加冠状动脉血栓形成的有效来源。局部识别异常神经运输和/或治疗自主冠状动脉神经可因此对心肌梗塞具有实质性影响,从而积极地影响患者的寿命、生活质量等。

[0118] 在多个方面中,各自根据本申请公开内容的装置、系统和方法可以用于治疗一种或多种心律失常。交感神经 β 阻滞是一种众所周知的降低或消除心律失常的药理学策略。这些包括房性心律失常(例如心房颤动,室上异位,室上性心动过速)和室性心律失常(例如心室异位,室性心动过速,心室颤动)。用于治疗这类心律失常的基于局部反馈传感的消融可以允许治疗而不需要长期全身用药,减少副作用、患者同患共病等。

[0119] 在多个方面中,各自根据本申请公开内容的一种或多种装置、系统和方法可用于治疗充血性心力衰竭。充血性心力衰竭的主要疗法牵涉 β 受体阻滞。对心室肌和心力衰竭的慢性交感神经刺激导致心肌减弱,并且非常明显地降低了患者的存活率。根据本申请公开内容的心脏去神经支配可以提供基于操作的消除交感神经刺激,这将更准确、永久和有效

地消除或明显减少具有即将发生或进展的心力衰竭患者心脏中的交感神经活动。

[0120] 在多个方面中,各自根据本申请公开内容的一种或多种装置、系统和方法可用于治疗高血压或改变血压波形。高血压是外周血管阻力、心搏量和射血期之间的有害失配。这些中的每一个在很大程度上由交感和副交感神经传动的平衡控制。早期证据还启示肾神经与心脏交感神经之间的反馈/串扰。心脏结构的选择性去神经支配因此可以实质上影响血压。这类方法可以与其它疗法结合以提供降血压的补充方法,从而有效降血压等。

[0121] 因此,在根据策略定位的部位(例如可以用根据本申请公开内容高保真度传感反馈系统、装置、导管、传感头、传感元件等来识别)来选择性地传感和消融心脏自主神经系统可能对疾病限制或消除具有实质性影响。心血管疾病治疗的基石利用交感神经和副交感神经抑制形式的自主神经抑制。通过药理学 β 受体阻滞抑制交感神经系统,这是现代心脏病学疗法的基石。 β 阻滞是用于治疗胸痛(心绞痛)、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、高血压和多种其它交感神经介导的疾病的策略。

[0122] 在多个方面中,动脉壁内的神经消融可能需要针对某些血管床的特殊设计。许多血管床对管腔内损伤有应答,并伴有多量的新生内膜增厚,这是一种在经皮介入和支架置入术损伤后引起再狭窄的过程。新内膜形成的原因是对介质的血管损伤,并且在生理学上表示为内部弹性薄层的损伤。其内涵意义重大的方面在于,例如,冠状动脉床的尝试神经消融,例如可能容易损伤动脉并导致血管损伤和狭窄的不良影响。这将随加热、RF能量、冷冻疗法、微波、激光等以及加热内侧壁的某种超声消融一起发生。

[0123] 本申请公开内容描述了系统、装置、递送系统、组织接近系统、方法和组合物,以便治疗这类具有有限的血管损伤风险的冠状动脉组织。一般而言,有效的消融技术应当仅杀伤外膜中的细胞。根据本申请公开内容的传感系统被配置为监测神经消融过程,由此允许基本上最低限度地有效杀伤,从而进行消融操作而不会对周围组织、介质、心内膜等造成实质性的附带损伤。

[0124] 在多个方面中,这样的递送系统可以包括具有远侧大致等于内侧厚度的固定止动装置(stop)的针,以允许针展开,由此远侧针穿透到外膜内或外膜附近。在这样的布置中,近侧针没有孔,因此消融流体沉积模式主要进入外膜区,其中最少的流体被递送进入血管壁的内侧层。

[0125] 在多个方面中,针中的孔的图案和尺寸可以被安排为使得当3个或更多个针被插入到血管壁的介质中时,穿过所述消融组合物的递送可以形成基本上完整的周向线性损伤并且从穿过所述线性损伤基本上消融神经活动。在多个方面中,可以在血管壁中形成高度精确和空间分布的消融模式,以便治疗其一部分,例如小于90%、小于75%、小于50%、小于25%等。在多个方面中,在递送治疗性物质的团块期间施加的可变压力量级可用于通常以更大的压力改变所得线性损伤的大小/宽度,通常导致更宽的损伤。

[0126] 或者,沿血管长度的纵向损伤可以通过在沿血管轴线的针中而不是垂直于血管轴线形成出口孔而产生。

[0127] 这种形成损伤的方法适用于在供应体内器官的各种动脉中形成损伤。

[0128] 消融应用的一些非限制性实例包括但不限于如本文列举的基于心脏的应用,基于胰腺的应用(用于治疗癌症的胰腺血液供应(腹腔/SMA)的增加,以限制或消除疼痛,有利地影响转移和/或肿瘤进展等),基于肺的应用(例如,治疗肺动脉,去神经支配以有利地影响

血管阻力(减轻),减轻肺动脉高血压等),治疗支气管(以便减轻支气管痉挛,哮喘发作/症状等),治疗肾(降低高血压,改变肾小球滤过率等),治疗膀胱(治疗神经源性膀胱,LUTs障碍,减轻过度活动膀胱痉挛、疼痛、欲望性尿失禁症状等),治疗颈动脉体(降低血压,限制活动,降低对血压变化的敏感性等),治疗肾上腺(减少皮质类固醇敏感性/分泌等),治疗脂肪组织(改变代谢功能,炎症功能等),治疗脾脏(影响炎症功能等),治疗四肢(减少溃疡形成,治疗反射性交感神经营养障碍等),治疗胃(减少胃泌素/胃酸分泌等),治疗胃肠系统、十二指肠、结肠、小肠(例如影响受体密度分布,破坏胃肠道信号传导,治疗炎性肠病、自身免疫性肠病、自身免疫性溃疡、过敏性结肠等),其组合等。

[0129] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统、装置、手术工具、介入工具、导管或导丝可用于接近、监测和/或治疗体内的一种或多种神经学通路、神经节和/或感觉感受器: Ampullae of Lorenzini(响应于电场,盐度,温度等),压力感受器,化学感受器,水感受器,机械感受器,伤害感受器,渗透压感受器(渗透性传感),光感受器,本体感受器,温度感受器,其组合等。这类感受器可以与体内的一种或多种器官和/或生理过程(即调节过程、反馈系统、疼痛感受器等)相关。

[0130] 在多个方面中,根据本申请公开内容的传感装置可以用于与一种或多种神经结构对接,执行诊断操作等。本文包括这类装置的几个描述,以及在下文通过引用并入的申请中。这类装置的一个实例是被配置用于监测管腔附近的电生理活动的介入工具(例如显微外科工具),所述显微外科工具包括:一个或多个不同的传感和/或启动元件,例如微型指状器形式,其具有基本上细长的结构,所述基本上细长的结构被配置为当其在管腔内展开时抵靠管腔壁偏压其区域;以及传感头,所述传感头在区域附近电和机械地连接至微型指状器,其被配置为与所述管腔壁对接,所述传感头被配置为传送与所述活动相关的一个或多个电生理信号。这类装置进一步描述在PCT申请序列号作为W0 2014/160832公布且并标题为“Neurological Traffic and Receptor Evaluation and Modification:Systems and Methods”的PCT/US2014/031962中,其公开内容通过引用并入本文。传感功能适用于执行本文中的一种或多种操作的其它这样的装置包括但不限于在如下文献中描述的那些装置: PCT申请顺序号PCT/US2013/023157,作为W0 2013/112844公布且标题为“Controlled Sympathectomy and Micro-Ablation Systems and Methods”;PCT申请顺序号PCT/US2013/042847,作为W0 2013/181137公布且标题为“Endoscopic Sympathectomy Systems and Methods”;PCT申请顺序号PCT/US2013/045605,作为W0 2013/188640公布且标题为“Devices,Systems,and Methods for Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder”;PCT申请顺序号PCT/US2013/067726,作为W0 2014/070999公布且标题为“Systems,Methods,and Devices for Monitoring and Treatment of Tissues Within and/or Through a Lumen Wall”;和PCT申请顺序号PCT/US2013/073844,作为W0 2014/089553公布且标题为“Systems and Methods for Regulating Organ and/or Tumor Growth Rates,Function,and/or Development”,这些文献的公开内容通过引用并入本文。

[0131] 在多个方面中,根据本申请公开内容的一个或多个系统可以与一个或多个成像模态相耦合,所述一个或多个成像模态包括在手术操作之前、期间和/或之后的计算机辅助成像计算机断层摄影(CT),磁共振成像(MRI),正电子发射断层摄影(PET),脑磁图描记术(MEG),功能性MRI,立体定向手术等。这类成像模态可用于提供靶向组织的可视化,系统的

一个或多个方面朝向靶向组织的前进的可视化,相对于靶向组织或手术部位的一个或多个方面的布置的确认等。这样的成像模态的应用可以在手术之前/之后和/或术中中进行。

[0132] 在多个方面中,根据本申请公开内容的一个或多个探针可以包括耦合到光源和/或激光器(例如光纤引导的辐射到靶向组织)的光纤(fiber optic),冷冻疗法单元,热循环单元(即用于加热线热疗的单元),用于治疗 and/或监测靶向组织的超声波发生器等。为了讨论的目的,本文讨论的大多数非限制性实例涉及与组织的电接口(interfacing)和这类疗法的电化学递送方面。

[0133] 根据本申请公开内容的系统和/或工具可以包括具有近侧尖端和远侧尖端的细长构件,所述细长构件的至少一部分可以被配置用于在身体的管腔内布置,所述细长构件包括一个或多个导管,每个导管提供用于将细长构件的更远侧方面连接到其更近侧方面的通道。所述细长构件可以包括一个或多个探针和/或与一个或多个探针对接,所述探针的一个或多个的至少一个区域可滑动地连接到细长构件,以便从细长构件以朝向相关的管腔壁的方向(例如,径向,周向,轴向,它们的组合等)前进。至少一个探针可以包括电极、针、流体递送方面、其组合等。

[0134] 在多个方面中,可以安排一个或多个探针以穿过导管的一个或多个。在多个方面中,所述探针和/或导管中的一个或多个可以在其近端连接至流体源,并且被配置为将流体通过其到达其远侧尖端,到达远侧尖端附近的一个或多个部位等。

[0135] 在多个方面中,探针和/或细长构件可以包括用于监测局部电生理活动的一个或多个微电极,所述微电极的一个或多个可以具有小于 1mm^2 、小于 0.1mm^2 、小于 $100\mu\text{m}^2$ 等的面积。在多个方面中,探针和/或细长构件可以包括用于刺激和/或消融电极,用于刺激和/或治疗其附近的局部组织部位。在多个方面中,所述刺激和/或消融电极的一个或多个可以具有大于 0.25mm^2 、大于 1mm^2 、大于 2.5mm^2 、大于 50mm^2 等的面积。

[0136] 在多个方面中,探针的一个或多个可以包括多个各自根据本申请公开内容的电极(例如,微电极,刺激电极和/或消融电极)。这类传感元件和电极可以与一个或多个递送元件耦合,递送元件被配置为递送一种或多种物质至受试者体内的所关注的组织部位。

[0137] 在多个方面中,所述组织消融剂可以包括醇、乙醇、异丙醇、苯甲醇、苯酚、乙醇胺、乙醇胺油酸酯(athanolamine oleate)、十四烷硫酸钠、化疗剂、其组合等。在多个方面中,所述组织消融剂可以执行媒介物功能的至少一部分以便将组合物递送至组织部位。

[0138] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以包括毒素、神经毒素、紫杉醇等。紫杉醇可以干扰注射部位附近的轴突功能和神经再生长,由此有助于疗法的持久性。在多个方面中,所述组合物可以并入乙醇(或另一种消融剂)与紫杉醇的组合。

[0139] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以包括胺碘酮、胍屈嗪、哌可昔林、用于抗癌的药物、顺铂、多西他赛、紫杉醇、苏拉明、长春新碱、其组合等中的一种或多种。

[0140] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以包括氯喹、异烟肼(INH)、甲硝唑(Flagyl)、咪喃妥因、沙利度胺、其组合等。

[0141] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以包括依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、其组合等。

[0142] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以包括镇痛药以便在递送过程期

间影响局部神经运输。

[0143] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以包括氨苯砜、抗惊厥药(苯妥英)、抗酒精药(双硫仑)、其组合等的一种或多种。

[0144] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以包括去羟肌苷(**Videx[®]**)、司他夫定(**Zerit[®]**)、扎西他滨(**Hivid[®]**)、砷、秋水仙碱、金、其组合等的一种或多种。

[0145] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以包括根据本申请公开内容的感觉子系统。在多个方面中,所述感觉子系统可以包括安装到导管上的一个或多个微电极,其靠近其远侧尖端(即,在递送过程期间靠近组织部位)。微电极可以被配置为捕捉来自递送部位的电生理信号、神经运输信号、化学迁移边缘信息(chemical migration margin information)等。

[0146] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以包括处理器,所述处理器耦合到传感子系统或者耦合到由其生成的信号,所述处理器被配置为调节和/或显示与递送过程相关的一种或多种信号(例如,递送的团块边缘,随时间推移的组合物的迁移等),生理变化(例如,pH、盐度、含水量的变化、用于操作的系统测量的替代标志物的变化、血压、葡萄糖水平、肾素水平、去甲肾上腺素溢出等),电生理变化(例如神经运输的变化,神经功能的变化,一种或多种神经信号的变化,附近动作电位的特征的变化,动作电位阶段性特征的变化,这类动作电位中双相至单相的转变等)。

[0147] 在多个方面中,所述处理器可以包括用于确定从与I组、II组、III组和/或IV组神经类型相关的神经测量的信号的比例的功能。在多个方面中,所述处理器可以被配置为将能量和/或物质递送至组织,直到根据来自感觉信号的一个或多个的功能确定IV组运输的显著下降。

[0148] 在多个方面中,根据本申请公开内容的方法可以包括确定从与I组、II组、III组和/或IV组神经类型相关的神经测量的信号的比例,取决于所述比例消融和/或去功能化。在多个方面中,可以修改消融和/或去功能化的步骤,以基于IV组运输的显著下降而停止(例如通过停止递送物质,递送中和物质,递送解毒剂,通过取出递送元件等)。在多个方面中,组运输的确定可以包括分析作为在根据本申请公开内容多个电极中测量的动作电位的形状和/或传播特性。

[0149] 在多个方面中,所述方法可以包括监测组合物或消融方法对如接近或连接至组织部位所测定的I组、II组或III组运输具有作用的程度。在多个方面中,所述方法可以包括停止递送所述组合物,条件是运输改变对于指定疗法而言并非期望的(即条件是I组或II组运输的改变足够高于可接受的)。

[0150] 在多个方面中,所述方法可以包括消融和/或去功能化与III组或IV组相关的一条或多条神经,同时基本上保留与I组或II组相关的一条或多条神经。这类消融和/或去功能化可以通过选择根据本申请公开内容组合物中的活性物质以及精确递送和任选监测组合物对体内组织部位的作用来实现。

[0151] 多个方面提供了根据本申请公开内容各自的系统、组合物和方法,其用于治疗体内部位处的神经、肌肉和/或受体的一种或多种类别以改变神经内分泌、神经或心脏功能。所述方法包括选择根据本申请公开内容的组合物,所述组合物对靶向神经、肌肉或受体具

有选择性,将组合物递送至体内的部位,并且任选地监测神经运输、与神经运输相关的生理替代物参数等的一种或多种来确定治疗的程度。可以递送所述组合物,并且任选地使用根据本申请公开内容的系统监测效果。

[0152] 多个方面提供了用于测定体内部位处的治疗程度的方法,所述方法包括将根据本申请公开内容的组合物施用于所述部位,并且监测所述部位附近神经运输中的变化、神经运输随治疗程度的变化,并分析神经运输的变化以确定治疗是否基本完成。在多个方面中,所述分析可以包括分析神经运输中的一个或多个动作电位以确定受治疗影响的神经类型,分析动作电位以确定由治疗影响的其光谱(spectral)组成的变化,分析一个或多个动作电位的传播速度以确定由治疗引起的其中的变化的程度。

[0153] 分析动作电位的步骤可以包括分析动作电位的上升时间的变化,动作电位的脉冲宽度的变化,动作电位的光谱内容的变化,类似动作电位的周期性变化(如在治疗部位周围的一个或多个监测点测量的),每单位时间类似动作电位的数量的变化,动作电位的极性的变化(例如,正极性动作电位的数量或百分比的变化,负极性动作电位的数量或百分比的变化,总(aggregate)运输测量的极性的变化等)。

[0154] 在多个方面中,根据本申请公开内容的递送系统可以包括针,通过所述针可以将组合物递送至组织表面或体积,所述针形成并且被配置为使组合物成形(例如,为球形、线、环、沿通道、围栏、钟形,椭圆形等)。在多个方面中,所述针可以包括一个或多个端口,通过所述端口可以递送组合物。

[0155] 多个方面提供了一种用于将根据本申请公开内容的组合物递送至体内的一个或多个组织部位的注射装置,所述注射装置包括针,所述针包括一个或多个用于递送所述组合物的管腔。所述针可以配置有封闭尖端或开放尖端,可以包括沿其壁的一个或多个端口,可以被成形为将组合物沿组织表面图案化成成形图案,或者图案化成三维体积的成形为可调整注射速率、尺寸、形状、剂量或图案分布等。

[0156] 这样的配置可以用于控制注射模式:球形,线形,椭圆形或其它二维/三维形状,这对于治疗组织、组织区域、沿壁的组织图案是有利的,以便药物沿器官壁、通过血管递送至特定部位,沿肌肉区域进入血管外的组织区域,以分离肌肉区域、治疗神经肌肉界面等。

[0157] 在多个方面中,根据本申请公开内容的递送系统/注射装置可以包括一个或多个传感组件,所述传感组件被配置为监测下述一个或多个:神经活动,自主神经系统活动,传入神经运输,传出神经运输,交感神经运输,副交感神经运输,肌电活动,平滑肌活动,心肌电生理活动,心内活动(肌电位,His-Purkinje通路)、不同类型组织之间的转变(例如通过阻抗测量,局部僵硬测量,光散射测量等)、其组合等。在多个方面中,所述传感组件可以包括一个或多个电极,每个电极被配置为在注射装置的尖端附近局部采样活动,靠近注射部位以确定注射作用的边缘,在远端部位以确定递送的组合物的效果等。传感组件的一个或多个可以沿针施加,多个传感组件可以沿针并围绕针等被图案化。在多个方面中,多个传感组件可以沿针的长度应用,所述传感组件与微电子学器件(microelectronics)耦合,以测量其间的阻抗、内伦斯特电位,生物电位等。这类微电子器件可以被配置为确定何时一个或多个传感部件已经进入管腔壁,与流体(例如血液)接触,已经从第一组织类型传送入第二组织类型等。这样的信息可以用于帮助引导针朝向靶向部位,以确定针尖是否已经离开管腔,通过所述管腔其已被引导至靶向部位,针尖是否已被引导至靶向神经结构等。

[0158] 在多个方面中,各自根据本申请公开内容的一个或多个导丝、手术系统、方法等可以用于影响和/或治疗与神经周围侵袭(perineural invasion)癌症有关的癌症进展,所述癌症例如前列腺、胰腺、乳房、子宫颈、卵巢、膀胱的癌症或其组合。这种治疗可以用于治疗与癌症相关的疼痛以减缓、逆转和/或预防癌性肿瘤周围神经侵袭周围的神经微环境以中断、减少、影响癌性肿瘤状态下组织的微环境和/或炎症和/或停止去往/来自癌性肿瘤和/或肿瘤周围的微环境到达体内远端部位的神经沟通(communication)。

[0159] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统/手术工具可以用于接近、监测和/或治疗身体内的一种或多种神经学途径、神经节和/或感觉感受器:Ampullae of Lorenzini(响应于电场、盐度、温度等)、压力感受器、化学感受器、水感受器、机械感受器、伤害感受器、渗透压感受器(渗透性传感)、光感受器、本体感受器、温度感受器、其组合等。这类受体可以与体内的一种或多种器官和/或生理过程相关(例如,调节过程等)。

[0160] 在多个方面中,根据本申请公开内容的手术工具可以采取导丝的形式。导丝的尺寸被设计为和导丝被配置为用于布置在手术部位和/或所关注的解剖部位处和/或之外的身体管腔内,以便监测其尖端附近的一种或多种生理信号。在多个方面中,所述导丝可以提供用于将第二手术装置递送至手术部位的路径。

[0161] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括一个或多个能量递送装置,其用于将能量递送至导丝尖端已经布置在其中的管腔壁内和/或外的解剖部位。

[0162] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括在其尖端附近的一个或多个传感器(例如,如位于微型工具尖端,夹具,钩,线元件,矩阵中的电极等)。一个或多个传感器可以包括压力传感器、音调传感器、温度传感器、电极(例如,与局部组织部位相互作用,向其提供刺激,从其中测量电位,监测去往/来自组织的电流,测量生物阻抗,测量诱发电位、肌电信号[EMG]、心电信号[ECG]、胞外电位电极、机械肌动描记信号[MMG]等)、听觉传感器、氧饱和度传感器等。

[0163] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括一个或多个分析物传感器,其被配置为在体内操作之前、期间和/或之后测量一种或多种分析物浓度或浓度趋势。这类分析物传感器可以以电化学形式、荧光形式、电-光学形式、溶胀应答性凝胶等来提供。

[0164] 根据本申请公开内容的传感导丝可以有利于接近体内的极小的解剖部位,沿到达靶向器官的血液供应来接近附属动脉和/或小动脉路径,接近连接到器官的多个血管,接近器官的实质,与组织部位进行高度局部化的相互作用,接近另外具有挑战性的管腔(例如,具有基本上小直径的管腔,具有基本上弯曲的形状等)。在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以提供用于将一个或多个附加工具引导到体内的手术部位的装置。在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可被配置为传感来自这类微型管腔的生理参数和/或治疗这类微型管腔内的组织作为操作的一部分(例如手术操作,诊断操作,消融操作等)。

[0165] 在多个方面中,包括在导丝上的传感器的一个或多个以及与其相关的电子器件可以被配置为在操作期间阐明关键生理学方面的范围。以下描述概述了这方面的一些非限制性方法。

[0166] 位于手术工具(和任选的远程电极)上的一个或多个电极之间的生物阻抗可用于确定电极的一个或多个与相邻解剖部位之间的接触程度,接近于电极的一个或多个的组织状态,电极的一个或多个附近的组织的含水量,和/或可能估计电极与解剖部位之间的偏压

力。另外地、可替代地或组合地,一个或多个电极之间的生物阻抗测量可以用于确定何时已经与传感器已经偏压的管腔壁充分接触以及在手术操作(例如,消融,RF消融等)期间可以将多少电流施加到解剖部位。另外地、可替代地或组合地,可以使用一个或多个电极之间的生物阻抗来确定定位其间的组织的状态。在多个方面中,沿手术工具或协调工具之间安排的两个或更多个电极之间的生物阻抗光谱可用于对局部组织阻抗作图。这类信息可能有助于阐明这类组织在哪里已经完全消融,在哪里组织尚待消融等。

[0167] 在多个方面中,可以将生物阻抗测量值与在先前手术期间、操作的展开期间和/或在特定测试程序期间获得的神经损伤数据相关,使得局部生物阻抗数据的变化可以在手术操作过程中使用以确定消融操作的程度。这样的配置在手术操作自身压倒局部电生理活动的情况下的可能是有利的,所述局部电生理活动被压倒至神经学监测可能在操作完成后长时间期限受阻的程度。

[0168] 在根据相关应变测量值、尖端振荡和/或接触力测量值中的细微变化(例如,通过在尖端与局部解剖学之间的直接力测量,和/或通过由附接在其上的相关的微应变计测量的手术工具尖端的变形的变化)所确定的操作期间,可以从根据本申请公开内容一个或多个传感头获得机械肌动描记信息。机械肌动描记信息可以与天然存在的或响应于刺激(例如,任选地由一个或多个感觉尖端(sensory tip)局部地、远程地、在局部RF脉冲期间和/或经由局部RF脉冲等施加的)的局部神经活动相关。根据本申请公开内容的手术装置的尖端可以配备有压阻应变计(piezoresistive strain gauge)、压电微传感器、界面压力传感膜等以检测机械肌动描记信号。在多个方面中,所述手术工具尖端可以涂覆有压阻和/或压电材料(例如压电聚合物、驻极体、纳米颗粒填充弹性体等)的微米或纳米涂层。在多个方面中,机械肌动描记尖端可以被配置为测量局部组织的组织依从性的一个或多个方面(例如,以便识别钙化的物质、癌性组织等)。

[0169] 在多个方面中,集成到手术工具中的一个或多个电极处或之间的电生理监测可用于监测/或沿局部解剖壁(例如,血管壁,血管壁外部,相关小管内,输尿管,动脉,静脉,小动脉,小静脉,器官实质内等)的神经应答、肌电图应答(EMG)、诱发电位、单个或多单元神经运输等作图。这样的信息对于选择在其上进行手术操作(例如,消融操作、活组织检查、药物递送操作、选择性消融操作等)的组织来沿手术部位(例如,沿动脉、静脉、小管等的壁)的长度进行下述是有利的:跟随和/或对神经作图,监测手术操作之前、期间和/或之后的电生理功能等。在多个方面中,局部电场电位(EFP)可以在手术操作之前、期间和/或之后作为监测局部神经活动的方式进行监测。EFP信号因此可以用作监测去神经支配操作的程度的反馈。

[0170] 在多个方面中,一个或多个电极可被配置为在消融操作期间监测局部电场,以便更好地确定通过相邻解剖体的电流路径,其连接到警报系统以便向操作者指示何时消融场不足以实现预期的目标等。这样的配置可能有利于避免在不启动消融一段时间期间对组织造成不必要的损害等。

[0171] 在多个方面中,相邻组织的张力(例如,机械性质,壁僵硬,弹性光谱应答,机械阻抗,生理性质等)可以通过集成到手术工具中的传感器的组合应变和/或力测量来确定,而向一个或多个传感器尖端施加运动(任选地,周期性或振荡运动),同时偏压抵靠邻近的组织。这样的手术工具可以包括用于将局部兴奋(例如,例如通过局部压电转换器,电容转换器,电化学转换器等)施加到传感器的一个或多个或全部(globally)(例如通过横向振荡,

轴向振荡,手术工具尖端的一般振荡,夹具,钩,环等)。

[0172] 在多个些方面中,一个或多个手术工具尖端可以锐角与相关的组织对接。所谓锐角是指手术操作工具尖端以不与其垂直的角度接近相关组织表面。可以以相对较小的幅度施加局部兴奋,以便在兴奋期间在组织与尖端之间不产生显著的相对运动(例如,使得横向接触力保持低于尖端与组织之间的滑动状态,使得它们在兴奋期间一起移动)。所谓相对小是指在振幅方面足够小的兴奋,使得传感头不会沿组织表面明显滑动。在多个方面中,传感器尖端或与之连接的结构中包括的振动激发器可以被配置为产生兴奋。

[0173] 这类张力监测可以与界面接触传感和/或传感器尖端应变测量结合,以便在手术操作期间生成丰富的局部组织信息。在多个方面中,局部组织在消融操作期间可能变硬。通过监测局部组织张力,可以使用僵硬水平来表征适当的消融程度何时被应用,从而不可逆地损伤组织。显著地从手术部位移除在监测部位监测的局部组织张力,使得手术操作不直接影响监测部位附近的组织(例如,不直接切割,加热,消融,磨损组织等)对于确定手术操作对与监测部位相邻的组织的一种或多种生理参数(例如血管壁僵硬,神经活动的变化,局部血液灌注的变化等)的影响也是有利的。

[0174] 这类张力测量可以用于确定与手术工具尖端阵列接触的组织的局部僵硬(和/或相邻血管、器官等的总体壁僵硬)(例如,以便确定邻近一个或多个尖端的组织类型,定位一种组织类型与另一种组织类型之间的转变,定位过度壁厚的区域,定位癌性肿瘤等)。张力测量可以进一步用于表征尖端与之对接的组织类型(例如,肌肉,神经组织,斑块,癌组织等)。可能结合生物阻抗数据的这类信息可用于确定在RF消融操作期间局部应用多少RF能量。

[0175] 在涉及用于RF消融组织的方法的多个方面中,局部组织张力可以在各个RF脉冲之前、期间、之间和/或在一系列RF脉冲之后测量。由于在施加RF脉冲期间局部组织张力改变,所以可以使用张力改变来确定疗法的程度。当RF消融过程被应用于邻近组织(经由一个或多个传感头、消融电极等)时,可以监测张力测量(如通过一个或多个传感头所确定的,经由可以施加RF信号通过的相同尖端等),因为张力测量可能不会受到局部RF电流的显著影响。

[0176] 来自沿手术工具安排的一个或多个电极的电生理刺激和/或传感可用于监测和/或刺激局部解剖学(例如血管壁,沿神经、器官壁、导管等)内的神经和/或生理功能。这样的信息可用于寻找靶向组织(例如神经),选择用于手术操作的组织,确定手术操作的进展程度(例如手术期间的消融程度或神经调节程度等)。在多个方面中,可以使用定向刺激和传感来选择性地仅治疗被配置为以优选方向发送信号(例如,以选择性地主要靶向传出神经束、传入神经束等)的神经。

[0177] 在多个方面中,电极中的一个或多个可以被配置为向/从周围组织施加/接收RF或微波电流。电流可以在两个或更多个电极之间或者在一个或多个电极与放置在身体其它部位的宏电极(macroelectrode)之间(例如,在手术部位上的大皮肤贴片上,放置在另一器官上的电极上,如选自放置在身体上的多个贴片、相关的导管电极中等)局部地提供。在电流被限制为施加在电极之间的非限制性实例中,用于电流的路径可以被很好地控制,但是可以是高度局部化的。或者,在其中电流在一个或多个电极与一个或多个位于远端的宏电极之间通过的实例中,电流对于控制可能更具挑战性,但可用于接近离手术工具更远的组织(例如,更远地进入相邻的组织等)。

[0178] 在多个方面中,可在施加RF消融电流之前和/或期间监测一个或多个电极与一个或多个宏电极(例如,如附着于患者身体)之间的网络阻抗测量值。每个手术工具电极和/或宏电极可以包括阻抗控制电路,所述阻抗控制电路可以是可调整的,使得通过由所有元件形成的网络的总电流在那里被控制通过。这样的配置对于更好地控制局部消融过程可能是有利的,从而以比较少控制的方法更准确和可靠地靶向局部组织。

[0179] 在多个方面中,多个电极可在消融过程期间与电流衔接。在这样的非限制性实例中,可以监测和/或控制每个通路(即,通过手术工具和每个相关的电极)的局部阻抗,以便更好地优化向其递送的电流。此外、可替代地或组合地,可以监测流经每个电极的局部电流,以确定电流的路径,以确保没有检测到泄漏电流等。这样的信息可以用于更好地控制在消融/刺激操作期间消融和/或刺激电流递送至局部解剖学。

[0180] 任选地,在将消融或刺激电流施加到周围组织之前、期间和/或之后,安排在手术工具上的一个或多个传感器可以监测生理参数(例如,水浓度,张力,局部组织的血氧饱和度,诱发电位,神经活动的刺激/传感,EMG,温度,分析物水平等)以确定完成预期手术操作的程度。

[0181] 在多个方面中,所述手术工具的尖端可以配备光学微传感器(例如,微组装,包括光源和/或互补金属-氧化物半导体(CMOS)光感受器)。在手术操作期间,所述光学微传感器抵靠或接近局部组织定位以便在消融操作之前、过程中和/或之后进行分析。

[0182] 在多个方面中,光学配置的传感器(或尖端组)可以被配置为局部评估与其相邻的组织中的血液灌注、肾素浓度、组织比色特性和/或血液氧合。所述系统可以被配置为基于这种信号中的变化(或其缺乏)来自动调整和/或停止手术操作。可替代地、另外地或组合地,所述系统可以在手术操作之前、期间和/或之后警告用户(例如外科医生,护理人员等)所述信号的改变。这样的配置对于在手术操作之前、期间和/或之后评估局部组织健康可能是有用的。

[0183] 在多个方面中,一个或多个光学配置的传感器可以被配置为监测例如在消融操作期间与其相邻的组织比色性质的变化。这类比色特性变化可以指示由所述操作引起的组织状态变化(例如,局部组织损伤,去神经支配等)。

[0184] 在多个些方面中,一个或多个光学传感器可以被配置为朝向手术部位附近或从其远侧偏压血管组织。光学传感器可以包括一个或多个光源(例如,发光二极管,光纤尖端等),其被配置为将窄带、多带和/或宽带光递送至相邻组织。光学传感器可以包括用于接收和/或分析从邻近组织反射的光的一个或多个光检测器(例如,光检测器,光电晶体管,OCT光纤束,光纤尖端等)。所接收的光可以与由一个或多个光源发射的光相关,或者可以从位于血管外部或者受试者身体外部的环境光源接收。

[0185] 在多个方面中,一个或多个源可以被配置为以预定波长发光,从而在手术操作过程中可以取决于波长观察到相邻组织的不同吸收特性。光检测器可以被配置为接收所述光的至少一部分,以便评估使用所述系统的吸收特性(例如,经由根据本申请公开内容的预放大系统,在附接的电子单元中等)。光检测信号可用于确定血氧定量值或与其有关的信号。

[0186] 在多个方面中,所述光学传感器可在手术操作之前、期间和/或之后朝向管腔壁上的部位偏压。可替代地或组合地,所述光学传感器可以相对于管腔壁保持在预定取向(例如通过附接到已知尺寸的套环(collar)上,连接到已知宽度的结构上,作为扩张至已知半径

的结构的一部分,到钩元件的内表面上等)。传感器和壁之间的偏压可以由根据本申请公开内容的传感器和启动器来控制。在手术操作之前、期间和/或之后由光检测器检测到的光学信号(由于改变偏压力)的变化(由于改变偏压力)可能与传感器保持抵靠血管壁的偏压力的变化有关。这样的配置对于确定手术操作之前、期间和/或之后的交感神经张力和/或血管舒张的改变可能是有利的。

[0187] 在多个方面中,一个或多个光学传感器可以与一个或多个应变和/或界面力测量方法结合,以得到传感头与相邻组织之间的偏压力的更精确的读数。

[0188] 在多个方面中,可以选择光源,使得可以控制光进入相邻组织的穿透。在多个方面中,可以将蓝色波长和红色波长发射到组织中。蓝色波长可以提供与组织表面附近的变形和吸收有关的信息,而红色波长可以更深地穿透到相邻组织中,提供响应于远离在传感器和组织之间接触部位的组织变形而变化的信号。光检测器或等效的光学检测路径可以包括滤波器、偏振窗口等,以便在分析期间分别评估不同的光谱。可以使用蓝光谱中的光检测信号与从红光谱获得的光信号之间的比较来确定光学传感器附近的血管组织的张力和/或弹性模量。这样的配置对于在手术操作之前、期间和/或之后评估交感神经张力和/或血管舒张、血管壁僵硬和/或局部组织僵硬可能是有利的。这些特性的变化可能指示手术操作完成的程度。

[0189] 在多个方面中,外部放置(例如,在受试者的身体上)能源(例如,红外线,近红外线,可见光,微波,辐射等)可以引导进入体内朝向手术部位。能源可以任选地被调节以便在受试者体内提供更容易检测的信号。安排在手术工具上的一个或多个光学传感器可以被配置为传感从能源发射的光。接收到的光的作图可以用于定位例如靠近光学传感器的一个或多个的神经的解剖学特征。

[0190] 一个或多个外部放置的光源可以用于在操作过程中帮助定位所关注的解剖部位。外部光源可以包括窄带光源、宽带光源、彼此间隔开的光源和/或其组合。所述光源可以被调节,以便更容易被位于所关注的解剖学中或附近的传感器检测到。在一个非限制性实例中,多个光源的目标可以在于不同有利位置的手术部位,其来自体内(即,如经由内窥镜手术操作等接近的)或在体外对准身体(即,如定位于身体上的位置)。

[0191] 在多个方面中,可以在操作期间将内窥镜照相机放置在解剖体附近以观察解剖学并且将手术工具布置在解剖学附近。在一个非限制性实例中,内窥镜照相机和/或光源可以提供用于在手术操作期间进行的RF消融过程的适合的宏电极。

[0192] 在多个方面中,一个或多个光学传感器可以配备有相应的微光源(例如,有机发光二极管(oLED),发光二极管(LED)等)。微光源可以用于将光引导到邻近的组织中。一个或多个光学传感器可以被配置为检测由微光源发射的光,如由相邻组织反向散射的。这类信息可用于检测相邻组织中的解剖特征(例如,神经,肿瘤等)。

[0193] 这类光学配置对于在手术操作之前、过程中和/或之后对局部组织作图可能是有利的。它们对于实现进入神经检测系统(例如作为对神经搜索算法(nerve hunting algorithm)的输入等)也可能是有利的。

[0194] 在多个方面中,手术工具可以包括与传感器的一个或多个互连的一个或多个微电路。这样的微电路可以包括信号处理电路、局部控制电路、多路复用器(multiplexor)、通信硬件、电源处理器、其组合等。为了显著减少在手术操作中必须布线到(routed)手术部位的

信号线的数量,安排在手术工具内的网络化电极阵列可与局部放置的控制电路(例如,应用专用集成电路,分布式/互连电路元件,柔性半导体电路元件的集合等)一起多路复用。所述控制电路可以将这类信号与体外系统(例如,计算机,控制系统,RF消融控制器,数据采集系统等)进行沟通。所述控制电路可以通过模拟和/或数字方法与体外系统沟通。在一个非限制性实例中,所述沟通可以主要是数字方式,使得控制电路可以交换涉及阵列中的任何传感头的的数据以及切换数据、控制数据、RF脉冲路由选择(routing)等。

[0195] 在多个方面中,网络化电极阵列可以与分布式电子元件和柔性电互连物(例如,如施加到由结构线、微型指状器、金属丝网元件等提供的夹持表面、钩、环等)互联。

[0196] 根据本申请公开内容的手术工具(例如导丝,导管等)可以包括一个或多个安排的微型指状器,使得微型指状器可以基本上独立于工具中的其它微型指状器移动或与局部解剖学相互作用。因此,如果微型指状器的阵列抵靠粗糙或其它不受控制的表面放置,则每个微型指状器能够在使用期间接触并且基本上保持与表面接触(即使在手术操作过程中微型指状器阵列沿表面被拖动)。这类独立可调节的微型指状器可能是有利的,以便维持已知的界面压力,特别是在用微型指状器监测、刺激和/或消融组织时。

[0197] 所谓微型指状器指的是可能弯曲的手指状元件(即任选地具有多轴曲率)。这类微型指状器通常可以具有特征宽度(尽管可以具有任意横截面形状)。所述微型指状器通常可具有大约1mm、0.5mm、0.1mm、0.05mm、0.01mm等的特征宽度。在多个方面中,一个或多个微型指状器可以包括具有大约50 μ m的特征宽度的镍钛诺(nitinol)结构(例如,线,带等)。

[0198] 在多个方面中,可以用分离层(例如,氧化物层,电解质涂层,聚合物层,润滑层等)选择性地涂覆微型指状器的一个或多个。可以将这类分离选择性地施加到微型指状器的区域(即,以便产生分离区域及其敏感区域)。

[0199] 所述微型指状器可以被配置为在手术操作中偏压抵靠相邻组织,并且可以用于扫描局部解剖学,在手术操作过程中传感和消融。所述微型指状器的尺寸和结构可以被设计为在宽运动和尺寸变化范围内对邻近组织提供基本均匀和可预测的偏压力。

[0200] 在多个方面,一个或多个微型指状器可以包括弹簧-样金属丝元件(例如镍钛诺、弹簧钢等)或可以包括复合结构,其包括弹簧-样元件,以便提高偏压力,从而使微型指状器的尖端推向血管、器官和/或所关注的组织部位壁。

[0201] 在一些方面中,微型指状器可以包括镍钛诺结构,其任选地被配置用于电流进/出周围组织的通路。镍钛诺结构可以被配置为使得当通过朝向周围组织施加RF脉冲时,在预定量的能量已经通过之后,镍钛诺结构可以从组织中退出(retreat)。因此,镍钛诺结构可以提供用于向周围组织施加RF能量团块的固有控制方法。这种配置可以适用于同时、附加地、替代地和/或与根据本申请公开内容中描述的其它方面组合应用。

[0202] 在多个方面中,所述微型指状器的一个或多个可以略微离开轴线形成,使得覆盖的护套的相对轴向移动可以用于将微型指状器退回到护套中或向外展开微型指状器以便与解剖部位对接。

[0203] 这样的配置对于在操作期间同时对解剖部位作图和选择性消融可能是有利的。

[0204] 在多个方面中,可以为一个或多个微型指状器配备高度小型化和柔性结构,以便更容易地接近体内隐藏的解剖部位和/或难以接近的解剖部位。

[0205] 在多个方面中,所述微型指状器的一个或多个可以包括根据本申请公开内容的用

于从相邻解剖部位捕获信息的传感器。

[0206] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以包括冷却剂递送系统(例如,盐水递送系统),以便在消融操作期间和/或之后冷却微型指状器和/或周围组织。这类冷却剂递送对于最小化与消融操作相关的烧焦和过度损伤可能是有利的。在多个方面中,可以提供这类冷却剂以便将微型指状器的一个或多个维持在第一状态(即,递送状态)。当终止冷却剂流过时,相关的微型指状器可以转变到第二状态(即展开状态)。根据本发明,这样的配置可以有利于将根据本申请公开内容的导丝末端深部递送溶于靶向管腔中,然后展开所述导丝的一个或多个区域,以便与管腔壁对接作为所述操作的组成部分。

[0207] 在多个方面中,所述微型指状器的一个或多个可以包括暴露的电极区域,所述暴露的电极区域被安排成在展开时主要与邻近的解剖学的壁对接。这样的配置可以有利于最小化流入相邻组织的电流并更好地控制电极附近的RF电流等。

[0208] 所述微型指状器可以包括一个或多个活性材料元件。递送至活性材料元件的控制信号可以帮助将所述微型指状器朝向预期的手术部位偏压,主动地控制指尖与手术部位之间的接触力等。可以适合于应用于一个或多个微型指状器的活性材料的一些非限制性实例包括形状记忆特性材料(例如形状记忆合金,聚合物,其组合)、电活性聚合物(例如共轭聚合物、介电弹性体、压电聚合物、驻极体、液晶、接枝弹性体(graft elastomer)等)、压电陶瓷(piezoceramics)、(例如无定形压电陶瓷、单晶、复合材料等)。此外,所述活性材料可以用作振动激发器和/或机械探针,用于监测相邻组织的张力(参见上文),或者、另外或组合地引起振动/超声波消融和/或对组织局部加热。在多个方面中,这类活性材料元件可以被配置用于将相关的导丝的一个或多个方面简化地朝向在手术期间插入其中的管腔壁布置。

[0209] 在多个方面中,一个或多个电极可以包括共轭聚合物,其与相邻组织对接。适合的共轭聚合物的一些非限制性实例包括聚苯胺、聚吡咯、聚乙炔、聚(3,4-亚乙二氧基噻吩)等。

[0210] 在多个方面中,所述微型指状器的一个或多个可以包括电屏蔽罩(electrical shield),使得相关的微型指状器尖端在操作期间有效地与流过相关手术工具(例如导管)、身体等的其它电流屏蔽。

[0211] 在多个方面中,手术工具可以包括或与双向开关网络、微电路放大器阵列等对接,以便尽可能接近解剖界面放大传感信号,以及切换感官、刺激和/或消融功能之间的微型指状器尖端的功能等。

[0212] 双向开关网络(switching network)可以用于确保在一个或多个微型指状器、工具尖端等中的多功能刺激/感觉能力。所述开关网络可以包括在局部放大器阵列中,包括在一个或多个微型指状器上的柔性电路中,沿手术工具连接,作为沿手指等的电路由选择的组成部分,或者作为包括在根据本申请公开内容的手术系统中的体外元件。

[0213] 微放大器阵列可以用于预先放大从微型指状器的一个或多个感觉方面获得的信号,以便改善使用期间的噪声特征(signature)等。

[0214] 在多个方面中,可以提供微型指状器的一个或多个,使得它们足够柔韧以便在向后行进期间弯曲或改变取向(例如,被配置和尺寸被设计为以脱垂(prolapse)),以防止穿刺局部解剖学。如本实例中所概述的配置对于提供与局部解剖学的接触可能是有利的,而没有显著损害与僵硬、更传统的结构相关的相邻解剖学的显著风险(例如穿刺血管壁等)。

[0215] 在多个方面中,手术微型指状器的一个或多个可以是足够高弹性的(例如,由记忆合金材料、超弹性材料等形成),以便从极小的展开管中有效地展开并且向外膨胀至更大的超过所监测的组织面积。这类配置迄今为止可能是有利的,因为小数量的单元大小可以适合于治疗广泛的解剖学结构。此外,基本上可以选择微型指状器的设计曲率和形式以便进一步确保宽泛的可展开移动范围。

[0216] 在多个方面中,可以使用包括根据本申请公开内容的多个微型指状器的手术工具,以便比单个阵列内可用的更远于预期的手术部位测定生理应答。任何上述概念都可以通过扩张阵列内微型指状器之间的相互作用沿相同的路线应用于阵列间相互作用。

[0217] 根据本申请公开内容的系统可以用于在施加手术操作之前、期间和/或之后监测与手术部位相关的生理活动。在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以被配置为提供手术操作,任选地结合监测。手术操作的一些适合的实例包括RF消融,氩等离子凝固术,激光消融,喷水消融,超声消融,冷冻消融,微波消融,磨损,活组织检查,物质(例如化学品,药物物质,酸,化疗药物等)递送等。可以用一个或多个传感器和/或相关的刺激器监测局部生理活动(例如,神经活动,血液灌注,张力变化,肌肉交感神经活动,局部场电位等)。另外、可替代或组合地,可以采用用于评估相关手术部位的特性的技术。这类技术可以包括评估生物阻抗、血压、组织氧合、组织二氧化碳水平、局部温度及其变化等的值和/或趋势。

[0218] 在多个方面中,所述系统可以被配置为将例如治疗剂这样的物质(例如,神经阻断剂、乙醇、肉毒杆菌毒素等)递送至所关注的解剖部位或治疗部位。

[0219] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以包括其上可以耦合有一个或多个传感器的基板。这类基板可以由夹持面、钩接口、网状物、交织带状阵列、布、卷绕膜等形成。所述基板可以包括弹性和/或柔性电子材料。

[0220] 在多个方面中,根据本申请公开内容的手术操作可用于治疗沿器官壁(例如,膀胱,尿道,输尿管,前列腺,睾丸,心脏,肝脏,胃,肠,胆道,胰腺,肾,动脉,静脉,血管,淋巴结,骨,骨膜间隙,肺,支气管道,腺体,神经节,边缘脑区域,卵巢,子宫,心肌,心脏神经节等)的一个或多个部位。在多个方面中,组合物可以包括根据本申请公开内容的造影剂,使得操作者可以可视化所述组合物已经沿器官壁递送到哪里,它已经迁移到哪里等。

[0221] 在多个方面中,根据本申请公开内容的感觉组件可以用于使用根据本申请公开内容递送系统或注射装置的尖端上的一个或多个传感器来测定局部缺血性心肌的局部缺血边界区/峡部。一旦检测到边界区域,所述递送系统或注射装置可以递送根据本申请公开内容的组合物中的一个或多个团块以治疗所述边界。任选地,感觉组件可以被配置为监测组合物对沿边界的电生理活动的影响,以确定治疗何时完成。

[0222] 在多个方面中,组合物可以被配置为对其附近的组织(即,通过递送过冷组合物,用于提供局部吸热反应的组合物等)执行冷冻消融手术操作。在多个方面中,这样的冷冻消融组合物可以包括一种或多种金属复合物、与盐溶液组合的金属复合物等。在多个方面中,所述组合物可以被配置为两部分溶液,将这两部分在递送至组织部位之前、期间和/或在之后混合。

[0223] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物、递送系统或方法可以用于治疗体内的若干组织或疾病状态,例如胃肠系统,心脏系统,神经内分泌系统,肾系统,ANS(自主神经系统),CNS(中枢神经系统),外周神经,神经肌肉接点,癌性肿瘤,美容操作(即,组合的肉

毒杆菌毒素(botox)和膨胀应用等)等。

[0224] 用于胃肠系统的治疗的一些非限制性实例包括肠内电爆发治疗,自身免疫病症治疗,LUTS治疗,膀胱过度活动症(例如膀胱肌肉中的受体、膀胱与局部神经节之间的神经通路中的受体、沿尿道的肌肉壁等的治疗),失禁(例如尿或大便失禁,调节括约肌紧张性等),溃疡的治疗(例如通过注射生长因子,其局部应用等)等。

[0225] 心脏应用的一些非限制性实例是用于治疗房性心律失常(AFib,SVT,APC,AVNRT,WPW/附件道,AVN消融),以特定模式(例如“点”或球形图案,线性图案,二维或三维形状,与造影剂组合以在荧光透视、X射线、MR或基于超声的成像技术等下可视化注射的图案)。在MR应用中,组合物可以包括一种或多种磁性铁成分(例如,铁或氧化铁复合物,钆复合物等),其被配置为帮助布置到组织部位中的组合物可视化等。

[0226] 这类应用可以进一步使用根据本申请公开内容的传感组件组合改善,以便评估/避开食道区域(例如,诱导吞咽和心脏壁内的感觉食道EMG,然后注射,以确保足够的边缘等)。

[0227] 一些另外的心脏应用包括治疗室性心律失常(VT,VF,PVC),例如可以通过传感减慢传导的区域并且用根据本申请公开内容的组合物选择性消融来完成,在所述区域之后进一步传感以消融整个受影响的区域。这样的治疗可以通过根据本申请公开内容的组合物与根据本申请公开内容的感觉组件(例如可以是单极,双极,多极等,其被配置为确定治疗期间的心外膜活动,以确定组合物治疗的程度,帮助确定下一个治疗部位等)组合得到增强。

[0228] 一些另外的心脏应用包括治疗心脏附近或与之连接的一个或多个自主神经丛。与aFib和和其它自主神经依赖性的致心律失常性病灶有关的这类结构包括神经节、迷走神经(过度迷走神经过敏(hypervagotonia)等)和自主神经机能异常、POTS等。可沿/靠近Marshall静脉、沿心外膜、沿心包囊等靶向这类结构。

[0229] 与神经内分泌再调节有关的一些非限制性应用包括肾神经治疗,肾动脉治疗,肾辅助血管治疗,肾上腺动脉、颈动脉窦、颈动脉体、自主神经节的治疗(例如乳糜性,颈动脉等)等。

[0230] 一些另外的非限制性应用包括治疗如下的神经内分泌方面疾病的一种或多种:充血性心力衰竭,高血压,代谢综合征(MSx),性腺机能减退症,炎性疾病,浸润性疾病,感染,慢性伤口,斯耶格伦综合征,戈谢病,帕金森病,癫痫,抑郁症,肿瘤,中风,糖尿病,癌症,胰腺炎,胰岛细胞瘤,肾病综合征,肾结石,下尿路疾病,尿失禁,尿道感染,神经源性膀胱疾病,男性或女性生育能力,阳痿,早泄,前列腺癌,卵巢癌,子宫癌,胃肠溃疡,酸返流障碍,乳糜泻,肠易激综合征,胃肠癌,肺结核,囊性纤维化,肺动脉高压,慢性阻塞性肺病,肺癌,冠状动脉疾病,心律失常,和慢性肾衰竭。治疗激素分泌异常,例如儿茶酚胺、肾素和血管紧张素II水平升高,由于外周血管收缩和/或水钠潴留引起的血压升高,肾小球滤过和肾单位受损导致的肾衰竭,由于左心室肥大和心肌细胞丢失导致的心功能障碍和心力衰竭,中风和糖尿病。另外的治疗可以包括功能的增强或与血管,动脉,静脉,小管,肾动脉,小动脉,小静脉,导管,腔室,袋,小管,肠,尿道,器官,其组合等相关的疾病状态。

[0231] 在多个方面中,应用包括治疗或改变一种或多种器官的功能,其一些非限制性实例是肾脏,前列腺,睾丸,胰腺,肝脏,肺,肠壁,胃壁,腺体,神经体,颈动脉体,胆囊,小肠,大肠,脾脏,胰腺,膀胱,肾上腺,子宫,淋巴结,神经节,其组合等。治疗一种或多种症状,对良

性前列腺增生症 (BPH) 继发性下泌尿道症状 (LUTS)、慢性前列腺炎 (CP)、性腺机能减退 (HG)、夜尿、前列腺癌 (PrCa) 和勃起功能障碍 (ED)、排尿、失禁、尿频 (frequency)、疼痛、膀胱容量的神经学和/或神经内分泌贡献和/或配置为调节膀胱壁的至少一部分中的神经活动等。

[0232] 根据本申请公开内容的这类组合物、递送系统和/或方法可以用于治疗,以影响生长速度,激素分泌速率或器官发育(例如前列腺,睾丸等)或肿瘤(例如,前列腺癌肿瘤,神经周围侵袭癌肿瘤,淋巴侵袭肿瘤等),淋巴管,淋巴结等;以改变功能,包括感觉(例如饥饿感觉,强烈排尿欲望,疼痛等),震颤;改变化学物质(例如酸,激素,毒素,胆汁,酶,表面活性剂,脂质,肾素等,其来自分泌细胞)的释放/分泌;改变平滑肌张力等。这样的组合物、系统或方法可以用于治疗胆囊疾病,肾脏系统,代谢功能,胃肠功能,增强饥饿感,降低紧张度,其组合等。

[0233] 在多个方面中,可以根据本申请公开内容治疗的医学病症的一些非限制性实例包括遗传,骨骼,免疫学,血管或血液学,肌肉或结缔组织,神经学,眼科,听觉或前庭,皮肤病学,内分泌学,嗅觉,心血管,泌尿生殖器,心理,胃肠道,呼吸/肺部,肿瘤或炎症性医学病症。此外,所述医学病症可以是任何病因的结果,包括血管,缺血,血栓形成,栓塞,感染(包括细菌,病毒,寄生虫,真菌,脓肿),肿瘤,药物诱导,代谢,免疫,胶原,创伤,手术,特发性,内分泌,过敏性,退行性,先天性或异常畸形原因。

[0234] 本系统和方法还包括增强其它疗法的治疗效果,例如与药剂或其它疗法一起起作用以增强、强化、改善或促进其它疗法(辅助疗法)和减少/最小化和抵消牵涉治疗上述医学病症的任何疗法的副作用、并发症和不良反应的方法和系统。

[0235] 在多个方面中,可通过治疗增强和/或根据本申请公开内容监测的肝功能包括葡萄糖储存/释放,代谢传感(和与其相关的大脑的相关信号运输),葡萄糖调节功能,到达大脑的传入迷走神经活动,化学感受器功能(或与之相关的相关信号运输),脂质传感/合成,肝脏胰岛素致敏物质的调节,与葡萄糖传感器相关的传入运输增强(即主要在门静脉区域中等),蛋白质传感,GLP-1,瘦蛋白,CCK,FFA,PPAR α 和 γ ,糖原分解,糖原异生,VLDL分泌,生酮作用,低血糖传感等。

[0236] 在多个方面中,根据本申请公开内容的一种或多种组合物、递送系统和/或方法可用于治疗前列腺癌,胰腺癌,乳腺癌,子宫颈癌,卵巢癌,膀胱癌,骨癌,其组合,与之相关的疼痛等。这类应用可以包括递送组合物以减慢、逆转和/或防止癌性肿瘤进入周围的神经和/或淋巴微环境的神经周围和/或淋巴管侵袭,以中断、减少和/或停止去往/来自癌肿瘤和/或肿瘤周围的微环境到体内的远端部位等。

[0237] 在多个方面中,根据本申请公开内容的一种或多种系统、方法或组合物可用于治疗中枢神经系统、肠神经系统、边缘脑等的一种或多种病症。一些非限制性实例包括治疗癫痫发作灶、活动过强的神经区、神经内分泌/GI结构、DM的胰腺/ β 胰岛细胞、ghrelin和其它GI激素的产生、其组合等。

[0238] 在多个方面中,肿瘤学中的一种或多种非限制性应用包括传感和消融具有慢性释放的CNS肿瘤(例如,没有指示肿瘤区域的电信号的CNS肿瘤等)。在多个方面中,肿瘤边缘可以通过监测与附近细胞的电生理活性相关的电信号来确定,所述活动经过肿瘤边缘变化。在多个方面中,肿瘤边缘可能促进相当大的神经萌发,根据本申请公开内容的装置测量的

电信号可能在神经萌发区域附近相当大地改变(即,与正常组织电生理活动相比)。

[0239] 在多个方面中,根据本申请公开内容的递送系统或注射装置可采取导丝或导管的形式。所述导丝的尺寸可以设计为和配置为用于布置在手术部位和/或所关注的解剖部位处和/或之外的身体管腔内,以便监测其尖端附近的一个或多个生理信号。在多个方面中,所述导丝可以提供用于将第二手术装置递送到手术部位的路径。

[0240] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括一个或多个能量递送装置,其用于将能量递送至导丝尖端已经放置在其中的管腔壁内和/或之外的解剖部位。

[0241] 在多个方面中,根据本申请公开内容的导丝可以包括在其尖端附近的一个或多个传感器(例如,位于微型工具尖端、夹具、钩、线元件、矩阵(matrix)中的电极上等)。一个或多个传感器可以包括压力传感器,张力传感器,温度传感器,电极(例如,尺寸、定向并且被配置为与局部组织部位相互作用,向其提供刺激,从其测量电位,监测去向/来自组织的电流、取决于配置和设计测量生物阻抗,测量诱发电位,肌电图信号[EMG],心电图信号[ECG],来自附近神经结构的细胞外电位,局部场电位,胞外动作电位,机械肌动描记信号[MMG],局部神经运输,局部交感神经运输,局部副交感神经运输,传入神经运输,传出神经运输等),听学传感器,氧饱和度传感器等。

[0242] 在多个方面中,所述导管或导丝可以配备有物质洗脱元件,所述物质洗脱元件被配置为将根据本申请公开内容的能量或组合物、物质、药物、去神经物质等递送至靶向器官中,进入管腔壁周围的组织等。

[0243] 在多个方面中,递送能量和/或物质/组合物以中断和/或增加沿连接至靶向器官的一条或多条神经的神经运输。在多个方面中,提供能量和/或物质以便阻断去往和/或来自沿已经插入远侧尖端的管腔的器官的神经运输。

[0244] 在多个方面中,所述物质可以包括神经激动剂或神经拮抗剂。所述物质可以被递送到一个位置,由此活性剂(激动剂/拮抗剂)可以被释放到靶向神经结构中,从而在延长的时间期限内增强神经功能。这样的方法可能有利于选择性治疗神经结构而不将大量的激动剂/拮抗剂释放到受试者的一般血流中(即,从而以最大功效治疗靶向部位,同时使激动剂/拮抗剂的全身水平最小化)。

[0245] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可用于治疗疼痛,与癌性肿瘤的神经周围侵袭相关的疼痛等。这样的系统对于持久地且以最小的副作用治疗这类疼痛可能是有利的。此外,这类系统可以用于治疗肿瘤附近的神经而不影响神经节或CNS结构,从而减少副作用、并发症等的机会。

[0246] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统、装置和/或方法可用于治疗和/或减缓癌性肿瘤的进展。可以治疗的这类癌症的一些非限制性实例包括前列腺癌,胰腺癌,乳腺癌,结肠癌,皮肤癌,肝癌,食管癌,子宫颈癌,骨癌,泌尿生殖道癌,肺癌等。在多个方面中,可通过阻断神经和/或淋巴途径来减缓进展,否则可能提供转移肿瘤细胞的导管。

[0247] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统、装置和/或方法可用于减缓、阻止和/或防止癌性肿瘤的神经周围或淋巴周围侵袭进入周围神经或淋巴结构。

[0248] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统、装置和/或方法可用于中断、减少和/或终止与癌性肿瘤和/或所述肿瘤周围的微环境的神经沟通(即中断去往/来自癌性肿瘤或组织的神经运输由此到达身体的其余部分)。

[0249] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统、装置和/或方法可用于减少因器官和/或肿瘤附近的神经与一个或多个神经回路、神经节等沟通的疼痛信号。

[0250] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统、装置和/或方法可用于阻断、消除和/破坏肿瘤和/或周围组织附近的神经。

[0251] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统、装置和/或方法可用于减缓乃至阻止癌组织的肿瘤发生。

[0252] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物和/或递送方法可以被配置为形成沿体内神经结构和/或淋巴结构的物理屏障(即损害,胶原蛋白块等)。

[0253] 在多个方面中,组合物可以包括抗体药物缀合物(ADC)、化疗剂、毒素、神经毒素等。在多个方面中,ADC可以被配置为影响器官附近或者与其附近的其它组织交替区域或组织类型的功能。在多个方面中,所述组合物可以包括连接至治疗剂的糖以掩蔽治疗剂,使得其被组织区域吸收(即,表现为糖、友好蛋白质等)。这样的配置提供了将高效药剂直接递送至所关注的组织(即直接递送进入肿瘤)以提高其生物利用度,并且达到在组织区域内其显著治疗浓度所需的全身剂量最小化的方法。

[0254] 在多个方面中,可以以小于1mg/sec、1mg/min、1mg/hr、0.01mg/hr、小于1μg/hr等的速率递送组合物。这样的配置可能是重要的,以便最小化由将组合物导入所关注的组织的微环境而引起的局部应激和损伤。

[0255] 在多个方面中,可以配制组合物以使消融剂以小于500mg/sec,小于50mg/sec,小于500mg/min,小于100μg/hr等的速率从递送的团块(例如,25μg团块,100μg团块,600μg团块,1mg团块等)释放到周围组织中。在多个方面中,可以使用缓释制剂,以使体内组织部位功能性地失去能力,不致引起局部细胞死亡。这样的配置对于身体中的组织进行基本上持久且可逆的治疗可能是有利的。在多个方面中,活性剂可以包括苯酚,醇等,并且组合物可以包括活性剂可以结合到其上的代谢可裂解的键(例如,糖,纤维素链等)。这类键的这种缓慢的代谢裂解可能允许活性剂异常缓慢地释放到周围组织中。这样的配置可能有利于在数秒、数分钟、数小时、数天、数周或甚至更长的时间内控制体内靶向组织部位附近的时间和空间中的乙醇洗脱。

[0256] 在多个方面中,根据本申请公开内容的递送系统可以包括导管和/或导丝,所述导丝和/或导丝被配置用于经由皮肤通道接近体内的动脉、静脉或管腔,以通过身体的一条或多条动脉到达靶向器官的附近来递送。

[0257] 在多个方面中,一个或多个能量递送元件、传感元件、导管的直径、导丝等可被设定大小并安排为使得其可被放置在靠近目标器官的区域中的动脉、静脉内、在靶向器官的实质内、进入骨的骨膜空间中的血管和/或通过骨的孔。在多个方面中,所述递送元件和/或传感元件、导管、导丝等可以被设定大小和尺寸,使得其特征直径小于2mm、小于1mm、小于0.75mm、小于0.5mm、小于0.3mm等。

[0258] 在多个方面中,根据本申请公开内容的方法可用于治疗前列腺癌,胰腺癌,乳腺癌,结肠癌,宫颈癌,卵巢癌,膀胱癌,骨癌等。

[0259] 在多个方面中,根据本申请公开内容的系统可以包括物质递送方面,其被配置用于将物质洗脱到靶标附近。

[0260] 在多个方面中,微型工具尖端可以包括用于向神经的一条或多条提供药物物质以

进行消融的物质递送针。

[0261] 在多个方面中,微型工具尖端可包括用于提供消融电流、超声能量、高强度聚焦超声(HIFU)、MR引导的HIFU、热能、微波能、低温变化等至神经的一条或多条的能量递送装置。

[0262] 在多个方面中,递送系统可以包括用于识别神经的一条或多条的存在和/或表征它们的信号调节电路和处理器,以便从其中生成反馈信号,并且基于所述反馈信号协调能量或物质递送。

[0263] 在多个方面中,微型工具尖端可具有小于2mm、小于1mm、小于0.5mm、小于0.25mm等的特征直径以有利于布置到血管中。

[0264] 在多个方面中,微型工具尖端可以包括根据本申请公开内容的一个或多个电极。电极的一个或多个可以被设定大小和尺寸以测量信号;和/或电极的一个或多个可以被设定大小和尺寸以刺激和/或消融神经的一条或多条。

[0265] 在多个方面中,微型工具尖端可包括多个电极,每个电极被配置用于传感在其附近的根据本申请公开内容的电生理信号,电极彼此电分离,使得收集局部采集的信号可用于确定血管附近组织区域上的活动。

[0266] 图1a-b显示进入人体心脏1的各种冠状血管的导管接近通路。冠状血管与自主神经支配一起在心脏周围安排,从而允许根据本申请公开内容的方法和装置接近神经支配。因此,冠状血管可提供通路以到达心脏周围神经支配的病变部位,从而提供使用相关介入装置的治疗。图1a显示心脏1,其具有连接到四条肺静脉8a-d的左心房2,与上腔静脉4和下腔静脉5连接的右心房3。冠状窦6a可通过右心房3接近并与包括心小静脉6f、中心静脉6d、左后心室静脉6b、大心静脉6c、左心房2的斜脉6e和左边缘静脉6g的其它冠状静脉连接(如图1b所示)。还显示了右冠状动脉7a的旋支,右冠状动脉7i的后室间支,左冠状动脉7c的后左后室支,左冠状动脉7b的旋支和左冠状动脉7d的后室间支。显示了根据本申请公开内容的装置100(例如,传感导管,递送导管,其组合等),其中效应器105放置在冠状窦6a内并且与外部控制器110连通。根据本申请公开内容各自的效应器105可以包括一个或多个传感元件、一个或多个递送针、一个或多个辅助传感器等。效应器105可以包括一个或多个不透射线的标志物以帮助相对于心脏1上的其它特征定位效应器105。

[0267] 在多个方面中,效应器105可以包括根据本申请公开内容的递送元件,所述递送元件被配置为可穿过其中放置效应器105的冠状静脉壁展开,以递送物质、能量等至周围的组织、静脉壁、静脉周围的外膜、组织的区域、肌肉、左心房2上的组织区域、患病区域、损害等。

[0268] 在多个方面中,效应器105可以包括根据本申请公开内容的一个或多个传感元件,每个传感元件被配置为测量局部电生理信号以辅助治疗靶标的定位,定位交感神经、副交感神经或躯体感觉神经,评估局部神经运输,评估局部平滑肌功能,评估局部心脏功能,对功能性作图,对神经互连性作图,评估神经运输的互连,寻找局部神经节,应用信号、物质,形成阻塞等,用于一种或多种诊断测试,支持疗法并确认疗法的递送等。在多个方面中,感觉导管可以与根据本申请公开内容的治疗模态整合以提供全反馈集成装置。

[0269] 这样的系统对于提供局部神经结构的超高空间和光谱保真度作图以及与心脏神经的功能性接口以用于诊断和治疗目的可能是有利的。

[0270] 在多个方面中,冠状静脉通路对于沿心脏的外表面接近一条或多条感觉神经、一条或多条副交感神经等是有利的。可以用根据本申请公开内容的装置来治疗这样的神经,

以减少心脏疼痛,增强局部冠状静脉血管收缩/血管舒张,评估局部神经功能,对局部冠状静脉应用一个或多个压力测试等。

[0271] 图1b示例与升主动脉9连接的心脏1,与其连接的左冠状动脉7b和右冠状动脉7f。所示的左冠状动脉7b与前室间支7e和左边缘支7c冠状动脉连接。右冠状动脉7f显示为与右侧边缘支7h和后侧室间支7a连接。还显示了包括心小静脉6f和心大静脉6c的冠状静脉。如图所示的,左冠状动脉7b从主动脉9出现并且穿过右心房2与肺动脉干10之间。或者,右冠状动脉7f在分支之前沿着右心房3穿过,并向下朝向心室。利用根据本申请公开内容的一个或多个装置可以通过这些血管壁向接近一个或多个神经结构,例如自主神经节。

[0272] 还显示了根据本申请公开内容的装置120,其穿过主动脉9并进入左冠状动脉7b并向下进入其心室内前支(anterior intraventricular branch)7e。根据本申请公开内容,装置120在近侧与操作器130耦合,并且包括效应器125,效应器125包括一个或多个传感元件、传感头、递送元件、电极、传感器、其组合等。

[0273] 在多个方面中,效应器125可以包括根据本申请公开内容的递送元件,所述递送元件被配置为可展开穿过其中放置有效应器125的冠状静脉的壁,以向附近的组织、动脉壁、动脉周围的外膜空间、附近的脂肪组织、心脏的功能组织、肌肉、附近的交感神经,躯体感觉神经、受体的区域、患病的组织区域等递送物质、能量等。

[0274] 在多个方面中,效应器125可以包括根据本申请公开内容的一种或多种传感元件,每个传感元件被配置为测量局部电生理信号以辅助治疗靶标的定位,定位交感神经、副交感神经或躯体感觉神经,评估局部神经运输、评估局部平滑肌功能,评估局部心脏功能,对功能性作图,对神经互连性作图,评估神经运输的互连,寻找局部神经节,应用信号、物质,形成阻塞等,用于一个或多个诊断测试、支持疗法并确认疗法的递送等。在多个方面中,感觉导管可以与根据本申请公开内容的治疗模态整合以提供全反馈集成装置。

[0275] 这样的系统对于提供局部神经结构的超高空间和光谱保真度作图以及与心脏神经的功能接口以用于诊断和治疗目的可能是有利的。

[0276] 图2a-b示例覆盖在冠状血管上的自主神经通路和人体心脏1的主要解剖特征。图2a示例通过右心室3的各种自主神经丛11a以及沿冠状动脉和静脉通过的其它自主神经丛11b-d的途径。神经丛11b-d通常与冠状血管一起在心室和spider上持续向外神经支配血管壁、脂肪组织和肌肉。在多个方面中,可以通过相应的冠状血管接近心脏的自主神经支配的各个区域12a、b。自主神经网络还行进通过左心房2的各个区域13a-f和去往/来自肺静脉8a-d。

[0277] 在多个方面中,用于分离左心房2的方法可以包括治疗在左心房2与心脏1的心室之间行进的冠状动脉和静脉附近的区域14中的组织。在多个方面中,分离其它心室可通过利用根据本申请公开内容的装置经由沿一条或多条冠状动脉或静脉提供的接近来治疗组织而实现。这样的方法可能有利于建立持久的左心房2分离,而不会对心脏组织造成过度的损伤或瘢痕形成,或者需要解剖心脏的区域以接近靶向组织等。另外,沿右/左心房隔膜、沿下腔静脉、上腔静脉和/或升主动脉靶向的一个或多个区域可作为这类疗法的组成部分。

[0278] 图2a中所示的装置100被安排在冠状窦6a中,而效应器105被定位成与左心房2的组织、冠状窦6a壁等对接。在多个方面中,效应器105可以包括递送元件,所述递送元件被配置为被定向,使得治疗物质(例如,组合物、消融剂等)可以根据本申请公开内容局部递送至

左心房2的壁中。这类方法对于治疗左心房2的组织可能是有利的,同时最小化对周围组织的损害的风险等。效应器105可以包括一个或多个传感元件以识别待治疗的区域,监测治疗过程,评估组织的应激应答,以及评估治疗的连续性(例如,块中的间隙,已经治疗的部位与下一个治疗部位之间的距离等),其组合等。

[0279] 图2b示例心脏1的前视图,其显示例了各种神经从11e-h如何沿冠状动脉和静脉周围的主动脉9通过以及跟随血管向下进入心脏1的心室。如所示的,根据本申请公开内容的装置120可以经由相应的冠状动脉引导朝向神经的一个或多个靶区域12c、d,以便由此进行根据本申请公开内容的一种或多种治疗。从图2a-b中显而易见,根据本申请公开内容的装置可以使用一系列血管来查找心脏1的患病区域,评估心脏1的区域,并且以确切空间定位的方式治疗心脏1的各个区域。

[0280] 在多个方面中,装置120的效应器125可以包括根据本申请公开内容的一个或多个传感元件,所述传感元件被配置为监测心脏1的附近区域处的一个或多个电生理信号。在多个方面中,所述传感元件可以与高保真度放大器(即,安排在设备120的本体附近)局部耦合,以便提取一个或多个宽带神经信号、所关注的区域,进行附近组织的超低噪声记录等。这类方法可能有利于测量可能被更大的心肌动作电位、运动噪声等掩盖的小神经信号、不均匀分布的神经信号等。

[0281] 在多个方面中,传感器或附近的放大器可以与一个或多个运动伪迹耦合,或者间隔开以帮助消除大的心肌信号,使得放大器增益可以大大增加。此外,放大器可以配备有模拟-数字转换器(ADC),其任选地具有过采样功能,ADC被配置为对信号进行过采样以进一步降低其噪底。在多个方面中,这类技术对于降低大于1dB、大于3dB、大于6dB、大于9dB、大于12dB等的噪声基底可以是有利的,以提高捕获信号的质量(即,在其中信号足够小以保证这种重采样的情况下)。这类方法对于同时去除不需要的信号特性可能是有利的,同时进一步降低噪声基底以增强从其中捕获的信号。在多个方面中,ADC可以被配置为具有大于或等于8比特精度、大于或等于10比特、大于或等于12比特、大于或等于16比特等。ADC可以配置有过采样功能,以便有效地将精度提高1比特、大于1比特、大于2比特、大于3比特等。这样的方法可能有利于减小ADC的大小,同时在传感元件的一个或多个附近提供足够高的神经信号的信号捕获。

[0282] 在多个方面中,根据本申请公开内容,放大器可以被配置为放大传感元件附近的宽带信号。放大器可以配置有一个或多个级,并且具有大于1mHz至40kHz的通带(pass band),包括100mHz-3kHz,特别是100mHz-1kHz等。放大器可以包括功能,以便在增益(gain)和/或带宽方面可配置。因此,在测量期间,可以首先将放大器配置为宽带模式,以尽可能多地捕获信号。在分析捕获的信号时,可以调整放大器以便磨合信号中的关键信息(例如,其高频内容、运动伪迹、低带宽信号,以优化特定的神经元动作电位串的捕获,以最佳地捕获低频电位,去除信号的一个或多个成分等)。

[0283] 图3a-b示例各种自主神经节相对于各种冠状血管和人体心脏主要解剖特征的大致位置。图3a显示了心脏1的俯视图,而图3b显示出了后视图,它们各自示例了围绕心脏1的大血管4、5、8a-d、9、10安排的神经节16a-i的范围。正如在视图中可见的,神经节16a-i通常位于大血管4、5、8a-d、9、10与心脏1连接并沿冠状动脉17a-g和冠状静脉18a-f的区域周围。神经节16a-i的这种安排和定位对于受试者与受试者之间而言是高度可变的,并且因此根

据本申请公开内容的传感工具可以被配置为在操作期间定位这样的神经节,评估神经节间连接性等。另外,治疗工具或诊断工具可以单独用于治疗神经节,破坏异常信号路径等或与根据本申请公开内容的一个或多个传感元件相关联,以提供程序性反馈等。

[0284] 图3b还示例了位于右冠状动脉17c附近的房室结(AV节)19的位置。为了清楚起见,未显示的窦房结(SA节)通常也由右冠状动脉17c供血,但也可以通过左冠状动脉的旋支供给(大约55%右冠状动脉(RCA),43%左冠状动脉(LCA))。AV节19通常由右冠状动脉(大约75%RCA,25%LCA)供给。一般地,尚未有报道称这些节同时由两条冠状动脉供给。

[0285] 可能有助于复杂分级心房电描记图(CFAE)的一些神经节可以安排在心房壁周围并且包括心脏神经节丛(GP),例如上左心房GP,后外侧左心房GP,后内侧左心房GP,前降支GP,右后心房GP,右上心房GP等。高保真度传感对于在心脏组织中定位这样的GP可能是有利的,以便利用各自根据本申请公开内容的方法、传感导管、作图导管或等指导诊断测试、消融操作、疗法、作图操作、其组合等。

[0286] 图4示例神经支配人体心脏的自主神经丛覆盖的头部、颈部和心脏的主动脉之间的大致位置关系。所述图显示了与头臂干21a、左颈总动脉21b和锁骨下动脉21c连接的升主动脉9和降主动脉9,而头臂干21a、左颈总动脉21b和锁骨下动脉21c又与右锁骨下动脉21d、右颈总动脉21e、颈动脉21f,甲状腺动脉21g、椎动脉21h、颈内动脉21i、颈外动脉21j等连接。覆盖在动脉上的是示例从神经节22a-1和中枢神经系统到心脏的神经支配的节段。所示为主要包括副交感神经纤维(实线)的丛、主要包括交感神经纤维的丛(虚线)和混合丛(点-破折号线)的丛。正如可以看出的,随着丛沿动脉行进到心脏,丛越来越多地混合,从而当丛行进到心脏,主要沿主要大血管(包括升主动脉和降主动脉)进入时,它们通常具有混合的种类。

[0287] 通常,传入和传出纤维在丛中并置(collocated)。根据本申请公开内容的传感系统可用于沿所示动脉的一条或多条定位丛,为了分析目的等,与一条或多条神经或神经节衔接。根据本申请公开内容,一种或多种治疗系统、递送系统、消融系统等可以被配置为与一条或多条神经、丛、神经节等沿头部和颈部中的一条或多条动脉衔接,以便局部治疗神经,进行阻滞,持久阻滞等。

[0288] 如图4所示,许多这些神经安排在连接主动脉弓区域与脊柱的动脉周围。这样的途径提供对治疗靶标的自然接近,例如颈动脉体的一个或多个丛等。

[0289] 还显示了沿升主动脉9进入的神经丛。因此,各自根据本申请公开内容的多个传感导管可以被配置为沿动脉壁的位置作图,所述位置相当于在靠近心脏的主动脉9内和主动脉9周围测量的异常运输。这些神经还沿肺动脉、肺静脉等通过。

[0290] 图5a-c示例心脏中的自主神经支配以及人体心脏连接的大血管周围的神经支配。图5a示例了基本的CNS心脏控制中心以及这些中心与心脏1之间的互连。图5a示例了主要从延髓23a经由迷走神经24a向心脏1延伸的各种副交感神经丛。神经节前交感神经丛24d、e将脊髓23b中的神经连接至交感神经节24b、c,一般为颈神经节和上胸神经节(T1-T4)。交感神经节后神经丛24f并且通常与心脏神经一起(沿24d,通过24b和24f)向心脏1行进。所示为上腔静脉4、肺动脉干10和主动脉9,沿着它们许多丛在其与心脏1相连时行进。

[0291] 图5b显示在心脏1的基部沿升主动脉9、肺动脉干10和右心房3的各种丛的放大示例。可以看到丛25a-e在大血管周围和其中行进,沿右冠状动脉7f向下等。根据本申请公开

内容的一种或多种方法或装置可以被配置为在这些位置处直接和局部地接近这类神经,用于作图、治疗、消融等目的。在神经丛之中显示了神经节25c。

[0292] 图5c显示升主动脉9、左心房2和肺动脉干10的放大视图,其示例了在大血管中行进并且进入左冠状动脉7b中的丛25f-j和大静脉6f。这样的血管可能是治疗心脏1上这些位置附近的靶向神经的理想接近点。根据本申请公开内容,可以进行对这类神经的治疗以便治疗一系列节律紊乱,重新路由(re-route)神经通路,断开一个或多个局部神经节,分离神经节,限制神经可塑性生长,进行局部交感神经阻滞等。

[0293] 图6示例肺静脉和靶向治疗区域的区域。图6显示了肺静脉26a-d和支气管树27。覆盖在肺静脉26a-d上的是靶向治疗区28a-g的一些非限制性实例。根据本申请公开内容,治疗区域28a-g可以是神经消融操作、神经阻滞、副交感神经阻滞、干细胞疗法、神经生长因子疗法等的靶标。这类操作可用于再生受损组织,修复受损组织,分离患病组织,重塑患病组织,进行肺静脉分离操作,其组合等。根据本申请公开内容的传感系统可以适用于对靶向部位的一个或多个(或一个或多个可选部位)进行接近、定位、功能评估、测试、协调治疗、确认治疗、确认治疗程度、确认治疗效能等。肺静脉8a-d、26a-d可以经由心脏(左心房)、经由外部方法等接近。

[0294] 在多个方面中,一个或多个治疗区域可以位于肺静脉口28e-g外,其中患病组织部位、异常神经丛或正神经反馈回路位于其中。此外,存在用于导致连续消融以进行肺静脉分离而没有过度组织损伤、灼伤、坏死组织等的疗法,因此允许没有很多不良反应等的治疗。治疗区28a-d显示了形成在肺静脉26a-d、左心房2对接的基部周围的连续消融。在多个方面中,根据本申请公开内容的高保真度传感系统可以用于检测需要治疗28a-g的区域。在多个方面中,根据本申请公开内容的超精密化学消融系统可以用于治疗需要治疗28a-g的区域。在多个方面中,根据本申请公开内容的高保真度传感系统可以用于测定消融的程度,确定是否完成,识别其它靶标,并且在消融/神经阻滞、其组合等后监测神经运输流动和神经反馈中的改变。

[0295] 图7a-f示例实践中遇到的人体左心房和常见解剖变异。治疗可以引导进入沿左心房壁29a-f、沿左心房周边、沿心房与一条或多条血管之间的对接、在部位外进入血管口等的一个或多个部位。图7a示例了最常见的人体解剖变体,而图7b-f示例了根据本申请公开内容在治疗、作图或诊断过程中可能遇到的其它常见解剖变体。

[0296] 在多个方面中,可以使用一个或多个电极来在监测期间、在消融之后刺激组织以测试暂时阻滞等。

[0297] 图8a-b显示在收缩和扩张期间的冠状血管。图8a显示响应来自位于壁及其周围外膜中的纤维32a、b的神经运输而收缩31的冠状血管30。这样的神经32a、b可以直接神经支配血管30的平滑肌,可以与外膜中的一个或多个部位(即,周围脂肪组织)对接,可以涉及例如所述部位附近的敏感性、受体质量等的神经可塑性改变等。图8b显示响应于来自纤维神经支配血管30的维32a、b的神经运输的冠状血管30扩张33。在健康状态中,这种神经支配对冠状血管的健康品质、收缩、扩张、受体功能、敏感性、长期品质等有贡献。在疾病状态下,这种神经回路可能受损,导致血管异常活动(例如痉挛、斑块生长等)。监测和/或治疗这种运输可以允许高度局部治疗,而没有药理学治疗选择的全身副作用。

[0298] 这类收缩和扩张至少部分受自主神经支配和神经运输影响。此外,神经运输与血

管应答之间的功能关系并发循环激素水平、循环肽、循环神经递质和局部组织受体密度的神经可塑性变化、所述区域的神经向内生长的变化、响应于损伤的神经萌发、缺血引起的去神经支配、局部缺血后的神经向内生长等之间的功能内(inter-functional)关系。因此,根据本申请公开内容的传感系统可适用于测试区域中的局部功能关系,并确定功能的状态,是否需要治疗,何种类型的疗法将是最有效的等。在多个方面中,根据本申请公开内容的递送系统可以用于对冠状血管附近的组织、冠状血管的壁内的组织、沿冠状血管的组织施加疗法以传动神经再生长至血管壁,调节血管区域附近的受体密度,终止神经芽发过程,改变局部神经生长因子水平,使局部组织去神经,防止血管再狭窄等。

[0299] 图9示例人体心脏的内部结构和根据本申请公开内容用于接近和治疗其区域的系统和方法。图9示例受试者的心脏43以及根据本申请公开内容的递送工具900a-e的布置和与心脏的心脏组织的相互作用。显示了根据本申请公开内容的递送工具900a,其通过主动脉接近心脏43的左心房44,递送工具900a连接至左心房44的壁,根据本申请公开内容的针状递送尖端905a与壁对接,根据本申请公开内容组合物的多个团块910a通过递送工具900a递送917并且围绕期望的治疗区915a沉积到左心房44的壁中。在多个方面中,递送工具900a可以包括组织捕获装置,以便将治疗区915a恰好限制在左心房44的壁上(以限制对附近器官的附带损伤,防止食道穿孔等)。

[0300] 显示了递送工具900b与心脏43的左心室45的壁连接,递送工具900b包括穿透到左心室45的壁中的递送尖端905b,根据本申请公开内容的组合物的团块920通过递送工具900b递送925并进入左心室45的壁(例如根据本申请公开内容形成图案)。在左心室中显示了多个在先注射的递送部位927a、b,其展示了团块的图案化以便治疗根据本申请公开内容组织的区域。在多个方面中,递送尖端905b可以被前进进入心脏43的心包囊,以便治疗所述区域中的神经结构、心肌等(即从心脏内部通过壁并且进入外部组织部位)。

[0301] 显示根据本申请公开内容的递送工具900c与心脏43的右心房46对接,递送工具900c通过下腔静脉或上腔静脉前进(通过贵要静脉、股静脉等进入身体),递送尖端905c抵靠右心房46的壁偏压,根据本申请公开内容的组合物的团块930已经递送933到壁上,组合物抵靠在壁上居留以便治疗沿壁的治疗区935内的其部位。

[0302] 显示了根据本申请公开内容的递送工具900d与心脏43的右心室47对接,递送工具900d通过下腔静脉或上腔静脉前进(通过贵要静脉、股静脉等进入身体),其尖端抵靠壁偏压并且递送尖端905d前进到壁中,使得尖端靠近心脏的心包囊放置,以便与自主神经、心包囊部位等相互作用。根据本申请公开内容,一个或多个传感元件940(传感器、电极等)可以被并入递送工具900d或递送尖端905d中,以引导尖端用于递送943团块945,以监测在递送团块945之前、期间和/或之后的电生理活动,评估在治疗区950附近的团块945的边缘等。

[0303] 根据本申请公开内容的递送工具900e可被递送至心脏43的心包囊或空间(例如,通过内窥镜,经皮,手术期间等)。递送工具900e可以与治疗部位对齐,并且根据本申请公开内容的组合物的团块955可以被将960递送到其上以治疗心脏的心包囊上或附近的一个或多个组织部位。

[0304] 在多个方面中,根据本申请公开内容的递送工具900a-e可用于沿下述、进入下述或下述附近的一个或多个治疗部位接近:Marshall静脉、隔膜48、颈动脉窦49、颈动脉体、左后心房、心大静脉、冠状窦、左上主静脉、斜脉、Vieussens静脉瓣等。

[0305] 递送工具900a-e可以包括根据本申请公开内容的传感器、电极等以评估治疗效果,以帮助将递送工具900a-e引导到神经靶标(例如,通过测量局部神经运输,通过局部组织的刺激等),辅助评估团块的边界(例如,通过评估传感器周围的阻抗变化,评估传感器周围的神经和/或心外膜运输等)。

[0306] 在多个方面中,根据本申请公开内容的递送工具可以包括多个尖端、一个或多个可展开尖端或尖端阵列等,以便治疗宽的组织区域(swath),以便在组织中快速形成治疗图案等。

[0307] 在多个方面中,根据本申请公开内容的装置可以被放置在心脏43中的一个或多个部位处以产生起搏信号(在心脏43中的一个或多个部位处的一个或多个起搏信号),以改变总体心脏功能,作为压力测试,评估心脏的一个或多个区域的方法,评估局部室间阻滞等。在多个方面中,用于降血压的简单起搏算法可以包括在极低P-R间隔(例如,约50毫秒左右等)下的直接A-V刺激。这样的方法也可以适用于涵盖早期室性期前收缩等。

[0308] 这样的方法对于改变局部交感神经,外周交感神经,MSNA,活动等可能是有利的。这种起搏对于测试交感神经系统对心脏应激的应答等可能是有利的。在多个方面中,第一起搏电极可以放置在右心房中,而第二起搏电极可以放置在左心室中。在起搏时,可以建立心脏的改变的操作特征,从而改变血压,收缩压,压力波形等。这类改变可能对传入和因此传出的交感神经流出具有强烈的影响,可用于确定交感神经网络的一个或多个区域的功能活动,确定治疗心脏中局部部位所需的理想消融程度等。

[0309] 在多个方面中,可以将参比电极放置在冠状窦中以用于传感和心电图作图应用。本领域技术人员在阅读根据本申请公开内容后也可以使用其它位置用于参比并且是显而易见的。

[0310] 根据本申请公开内容,可适用于进行压力测试、改变心脏功能等的多层起搏的其它这类方法包括但不限于描述在如下文献中的那些方法、手段和装置:美国专利US 8,428,729,标题为“Cardiac Stimulation Apparatus and Method for the Control of Hypertension”;美国专利申请公开号US 2005/0222640,标题为“Heart Muscle Stimulator and Pacing Method for Treating Hypertension”;和美国专利US 8,086,315,标题为“Cardiac Stimulation Apparatus and Method for the Control of Hypertension”,其公开内容通过参考并入本文。

[0311] 图10a-c示例根据本申请公开内容的递送装置的各方面。图10a示例放置在管腔35内的根据本发明的导丝1050的各方面。导丝1050的大小可以具有足够小的尖端直径,以便到达基本上小的冠状血管,所述血管直径小于2mm,小于1.5mm,小于1mm,小于0.75mm,小于0.5mm,小于0.35mm等。根据本申请公开内容,导丝1050可以包括一个或多个区域1054、1052。导丝1050包括沿其长度定位的传感区1054,其用于与治疗部位的近侧管腔壁对接。导丝1050包括位于其远侧尖端处的传感头1052,其用于与治疗部位的远侧管腔对接。导丝1050包括一个或多个显微操作针1056,显微操作针1056可以从导丝1050的本体前进到其作为操作的一部分放置在其中的管腔35的壁中。这种针前进或缩回1058可以由操作器、控制器1062等协调。在多个方面中,显微操作针1056可以提供用于将化学药剂1060递送到管腔35周围的组织中的装置。在多个方面中,显微操作针1056可以包括一个或多个电极1057以便在其中展开时监测和/或对接(例如,刺激、消融等)局部组织。在多个方面中,导丝1050可

以被配置为将显微操作针1056递送到管腔35的外膜中,或者任选地直接递送到待治疗器官的实质中。作为根据本申请公开内容治疗方法的组成部分,这类配置对于向靶向组织中提供物质、组合物、神经毒素、癌症治疗剂、神经阻断剂、神经刺激剂等可能是有利的。

[0312] 在多个方面中,导丝1050可以是能够扭转的1059,以便将显微操作针1056相对于血管35的壁内的靶向部位或附近的靶向组织部位定向。一旦定向在期望的方向上,则显微操作针1056可以被展开到靶向组织中。这样的安排对于治疗来自相邻血管(例如冠状动脉或静脉)内腔室(例如左心房)壁中的组织是有利的,同时最小化其对组织的损伤并限制对接近血管与靶向部位之间的组织的损伤。

[0313] 在多个方面中,导丝1050可以包括沿其长度安排的多个显微操作针1056,显微操作针1056被安排在一侧,使得在展开时,可以同时治疗沿管腔35的长度的线性区域。这样的安排对于形成具有基本上连续的治疗区而不会对周围组织造成过度损伤(例如用于从冠状血管接近点进行心房分离)的受控壁也是有利的。

[0314] 在多个方面中,一个或多个显微操作针1056可包括止动装置,使得针尖端刺入周围组织的深度可易于控制。

[0315] 图10b显示具有与导丝1050类似结构的导丝1050b。导丝1050b包括多个显微操作针1061a、b,其被安排成使得物质1063a、b的多个团块可基本上同时被递送至管腔附近(即,以圆周图案)。在多个方面中,所述显微操作针可以被展开地1065推动穿过管腔壁以进入一个或多个靶向部位,以便在管腔35周围形成薄的治疗环等。在多个方面中,所述显微操作针1061a、b可以被制成具有根据本申请公开内容的一个或多个传感头1067a、b。

[0316] 图10c显示根据本申请公开内容用于监测管腔37的壁38中的电生理信号的系统的方面(例如,在冠状血管壁内,通过大血管壁等)。在多个方面中,根据本申请公开内容的一个或多个探针1072可以被嵌入护套插管器中。护套插管器可以包括套管1070,沿所述套管可以安排布电线1078和/或探针1072的一个或多个。套管1070可以包括一个或多个通道1076以容纳探针1072、布电线等中的一个或多个。套管1070可以包括一个或多个电极带1074b、d和/或微电极1074c,其被配置用于在管腔37的壁38内测量,和/或用作参比电极。护套插管器可以包括用于与电极1074a-d中的一个或多个、探针1072等对接的嵌入式电路和/或连接器。

[0317] 在多个方面中,根据本申请公开内容,探针1072的一个或多个可以包括一个或多个电极1074a。

[0318] 在多个方面中,一个或多个探针1072可以被插入到受试者的管腔37中,探针1072的一个或多个可以被插入到管腔壁38中。在多个方面中,可以将一个或多个探针1072锚定到管壁38,和/或可以从位于探针1072上和/或护套插管器的套管1070上的电极1074a形成一个或多个读数,以帮助布置,从管腔壁38读取电生理学活动(即,读取管腔壁的介质的平滑肌内的活动)等。

[0319] 作为手术操作的一部分,护套插管器可以通过受试者的皮肤39被放置到血管的管腔37中。护套插管器可以提供用于另外的手术工具的路径,所述手术工具被引入到管腔37中并且在那里沿着靶向部位(任选地从远离入口点远离的位置进入管腔)前进41。在多个方面中,可以将一个或多个工具(导丝、导管、球囊导管、消融导管等)通过护套插管器导入血管的管腔37。

[0320] 在多个方面中,护套插管器可以包括用于抵靠受试者的皮肤39布置的容纳室1082。容纳室1082可以包括连接到护套插管器的套管1070内的通道1080的阀联接件 (valve coupling) 1084,在手术操作期间,通过阀联接件1084一个或多个工具可以被前进、移除或交换。在多个方面中,容纳室1082可以包括一个或多个连接器,用于与布电线1088、电极1074a-d、探针1072等中的一个或多个以电和/或机械方式对接。在多个方面中,连接器可以包括启动结构(例如,滑动结构、旋转结构等),其运动可用于将探针1072从通道1076内展开至管腔壁38中。

[0321] 这样的配置对于在手术操作期间使用以监测来自血管的电生理活动、用于在手术操作之前、过程中和/或之后监测平滑肌活动等是有利的。这样的配置对于方便地监测这类活动、同时为操作期间导入的一个或多个手术工具提供接近口是有利的。

[0322] 图11a-i示例根据本申请公开内容的传感装置的各个方面。图11a-i显示了根据本申请公开内容的传感头和/或与传感导丝相关的区域的各个方面。一般而言,所述附图显示了传感导丝的非限制性实例,它们各自包括位于其远端尖端处的一个或多个传感器或电极。在多个方面中,如果导丝被导入足够深入管腔以便降至最低点(即,随着管腔直径向远侧收缩进入到器官内),则电极可以围绕尖端的圆周安排成图案以接触管腔壁。根据本申请公开内容,电极可以连接到控制器、前置放大器(任选地被嵌入在电极附近的导丝中)、微电路(任选地被嵌入在电极附近的导丝中)、连接器等。这种互连可以由沿导丝长度安排的一根或多根导线提供。在多个方面中,一根或多根导线可以被集成到导丝的壁或护套中。在这样的配置中,导线可以螺旋地集成和/或编织到壁或套中,或等效地螺纹化,共挤出,电镀,收缩包裹或拉挤在导丝壁内(即,或等效地穿过一个或多个导丝管壁内的微管)。

[0323] 根据本申请公开内容可以形成电极。在多个方面中,电极可以由一根或多根导线的尖端直接形成。导线的尖端可以形成为微电极元件,其具有预定的暴露区域和尖端轮廓,适合于监测所关注部位的电生理活动。在多个方面中,可以将预定曝光区域设计为趋于单个单位记录(例如,电极面积小于 $250\mu\text{m}^2$ 、小于 $150\mu\text{m}^2$ 、小于 $100\mu\text{m}^2$)、多单位记录(例如大于 $500\mu\text{m}^2$ 、大于 $1000\mu\text{m}^2$ 、大于 $2000\mu\text{m}^2$ 的电极面积)和大面积或参比场记录(例如,大于 $10,000\mu\text{m}^2$ 的电极面积等)。在多个方面中,电极可以在使用期间被处理以改变其阻抗。在多个方面中,电极可以被处理以便增加其容量,例如通过转换到电能储存(EES)材料、嵌入材料,用它们电镀或用它们强化、表面积增加工艺、电镀工艺、其组合等。在多个方面中,每个电极可以被配置为具有适于接近所关注解剖学(例如,针状结构,具脐状突起的结构,须状结构,树枝状结构等)的轮廓。

[0324] 图11a显示根据本申请公开内容的导丝1126的传感头的各个方面。导丝1126包括微型篮样(microbasket)电极阵列1128,其包括微型指状器1129的阵列,它们各自以弯曲的形状安排以从装置所放置的管腔的轴线延伸出来。在详细视图A中显示了单一微型指状器1129的各个方面。微型指状器1129包括各自根据本申请公开内容的一个或多个传感器或电极1129a。在图11a所示的实例中,电极1129a以图案化被显示以便从传感头展开的管腔的中心径向向外面对(以便在展开时将电极1129a嵌入并且任选地与血液分离)。电极1129a可以根据本申请公开内容形成。微型指状器1129的一个或多个区域可以用隔离层(例如,钝化层,电介质层,聚合物,PTFE,聚对二甲苯(parylene)等)与周围环境分离。在多个方面中,微型指状器1129可以被配置为在预定操作(例如启动,护套收缩,芯延伸,约束(restraint)的

生物降解等)期间展开以达到图11a中所示的形状。在多个方面中,根据本申请公开内容,微型篮样阵列1128可以在使用期间被展开以便与管腔壁对接。一个或多个微型指状器1129和/或传感器或电极1129a可以与各自根据本申请公开内容的连接器或控制器1127、前置放大器、微电路、电路、连接器等耦合。

[0325] 图11b显示根据本申请公开内容的柔性多电极导丝尖端1121、1101的各个方面。图11b显示了包括一个或多个尖齿1103的单片导丝尖端1101,每个尖齿包括一个或多个本发明各自的传感器和/或微电极1105,所述一个或多个传感器和/或微电极1105被配置用于与体内所关注的解剖部位对接。导丝尖端1101可以至少部分地形成或连接至根据本申请公开内容的柔性基板,所述柔性基板被配置和定尺寸以便与尖齿1103对接并且提供放置在其上或集成到基板中的组件的电互连。

[0326] 在多个方面中,所述基板可以包括柔性电子器件领域中已知的可变多聚体、聚酰亚胺、PET、PEN、弹性材料、硅酮、弹性体、电活性聚合物等。

[0327] 在多个方面中,导丝尖端1101可包括根据本申请公开内容的一个或多个微电路。微电路可以被配置为执行一种或多种功能,例如信号路由,多路复用,解复用,前置放大,信号放大,滤波过程,与参比电极的差别耦合,信号调节功能,模拟-数字转换,通信,电源处置,其组合等。所述基板可以包括一个或多个传导迹线,以便将传感器和/或电极与微电路互连。在多个方面中,微电路可具有小于2mm、小于1.5mm、小于1.1mm、小于1mm、小于0.75mm、小于0.5mm、小于0.36mm等的宽度。在多个方面中,多个微电路可以被嵌入导丝尖端1101以便与大量电极1105等对接。

[0328] 在多个方面中,所述基板可以包括传导迹线(traces)的一个或多个,所述传导迹线可以包括金属、迂曲运动金属迹线(即以便改善其柔韧性或拉伸能力)、有机导体、印刷结构、物理沉积的结构等。

[0329] 在多个方面中,一个或多个微电极1105可以形成在尖齿1103的最尖端。这种形成可以通过将一个或多个迹线布线(routing)到尖端并切断尖端以便仅暴露迹线最远端部分以形成用于微电极1105的互连物而实现。这种互连物可以镀有例如金属、铂、复合物、共轭聚合物等这样的对接材料以便形成微电极1105,并且增强微电极1105与周围所关注的解剖部位之间的耦合。

[0330] 所述基板可以包括用于与电源和信号导线耦合的互连。微电路可以被配置为与通信模块、控制器等(未明确示出)外部沟通。在多个方面中,沟通可以采用例如I²C、1-线、SPI、串行等的总线方案的形式。在多个方面中,可以将导线配置并互连到配置的电源处置硬件以便提供电源和沿相同的导联(leads)的信号沟通。这种配置可能有利于最小化导丝内的导线数量。

[0331] 在组件连接(例如,传感器,微电路,导线等)之后,可以滚动基板以形成完整的导丝尖端。一个非限制性实例包括导丝尖端,其具有与所述尖端耦合的整合护套(jacket),以加强基板、导线和/或微电路的电互连。在多个方面中,所述护套还可以提供微电路、迹线、导线互连与周围环境之间的增加的电分离。

[0332] 图11b示例具有可展开尖齿1103的导丝尖端1121的非限制性实例。可以通过护套1123的回缩1127、尖齿1103的前进1125或其组合,从护套1123内展开尖齿1103。这类行为将导致尖齿1103的展开1115以便监测根据本申请公开内容的操作期间的生理参数。

[0333] 展开配置的两个非限制性实例在图11b中示出,在配置中,尖齿1103的尖端是自由的并且尖齿1103的设定形状在从护套1123展开时导致花状形式。在多个方面中,基板1107上的互连物1131可以被定尺寸和/或封装以抵靠护套1123形成软密封。这样的配置可以有利于在操作期间将流体进入导丝减少到最低限度。

[0334] 在多个方面中,根据本申请公开内容,导线1131可以与控制器1130连接。

[0335] 展开配置的另一个实例如图11b中所示,在所述配置中,尖齿1103的尖端与限制尖端1135保持在一起,以便在展开1125时形成篮样形状。所述篮样物可以在展开1125前保持在装置的护套1139中。在多个方面中,限制尖端1135可以包括附加拉线1132,所述附加拉线1132被配置,使得拉线的相对运动可以提供展开1125尖齿1103必不可少的力(即,从折叠形状到篮状形状转换尖齿1103)。

[0336] 在多个方面中,根据本申请公开内容,一个或多个尖齿1103可以与微电路1137耦合。微电路1137可以基本上靠近尖齿1103被嵌入装置中,在其400mm内、其100mm内、在其20mm内、在其5mm内等。

[0337] 图11c显示根据本申请公开内容的导丝1140。导丝1140包括用于与血管中的靶向组织对接的尖端,所述尖端包括笼形物1143,所述笼形物包括多个电极1144,所述多个电极1144经由基板1145耦合到根据本申请公开内容的嵌入式微电路1147。所述导丝1140包括与微电路1147耦合的桥1148和控制器1150,以便在使用期间提供微电路1147与控制器1150的外部硬件之间的近端沟通。导丝1140还包括任选的薄柔性调节护套1149,其被配置为调节桥1148的僵硬(例如,以便调节尖端的推力,允许在使用期间在桥1148上展开基于螺旋的消融导管等)。导丝1140还包括引导尖端1141,所述引导尖端1141经由引导环1142与笼形物1143连接,引导环1142任选地连接或滑动连接至引导尖端1141,以允许在使用期间调整笼形物1143的直径。这样的安排对于将导丝的电极1144与小血管壁衔接、使笼形物1143穿过曲折的血管等可能是有利的。在多个方面中,根据本申请公开内容,这样的导管可适于接近受试者中的冠状血管、冠状动脉、冠状静脉、动脉、静脉等。展开的笼形物1143的直径通常可以在0.5-8mm的范围内,特别是在0.5-2mm的范围内,包括0.5-1.5mm等。

[0338] 图11d-f示例根据本申请公开内容的导丝1160的非限制性实例,其示例了浮动笼形物(floating cage)1163的实施方案。浮动笼形物1163包括根据本申请公开内容的一个或多个传感元件、传感器、电极等。浮动笼形物1163与引导环1162和电子器件容纳室1165连接,它们两者均被构造成与引导尖端1161滑动衔接。引导尖端1161被紧固到一个或多个止动装置1166a、b,所述止动装置1166a、b限定范围1173、1174,在其内浮动笼形物1163可以在拉回1172或前推1175操作桥1169期间行进。在所述非限制性实例中,导丝1160包括耦合件1171,所述耦合件1171被安排为以物理和电方式使桥1169通过柔性互连物1168连接至嵌入的微电路1167。所述安排可以有利于使沿相关的血管壁运动期间抵靠展开的浮动笼形物1163的壁应力最小化。这样的安排适合于确保在这种运动期间笼形物1163始终处于自我缩小的安排中(即,以便在使用期间在笼形物的前进1175或退出1172过程中限制壁应力)。图11e显示了在回拉1172期间的导丝1160,并且图11f显示了沿管腔轴线在前进1175期间的导丝1160。

[0339] 图11g-i示例根据本申请公开内容的导丝1180的非限制性实例,其示例了浮动笼形物1183的实施方案。浮动笼形物1183包括根据本申请公开内容的一个或多个传感元件,

传感器、电极等。浮动笼形物1183与两个引导环1182和1191连接,它们两者都被配置为与引导尖端1181滑动衔接。环之一被安排成经由柔性互连物1188与具有相关电子器件容纳室1185的笼形物1183中的一个或多个传感元件电耦合,所述电子器件容纳室1185与引导尖端1181和相关桥1189耦合,以与位于外部的控制器沟通。所述安排允许在回拉1192期间或前推1195操作的桥1189期间笼形物1183沿引导尖端1181浮动。在这样的运动期间,笼形物1183运动的限制通常由电子器件容纳室1185的大小和定位决定。在所述非限制性实例中,电子器件容纳室1185被安排成将桥1189以物理和电方式连接至嵌入其中的嵌入式微电子电路1187。所述安排可能有利于在沿相关的血管壁运动期间使抵靠展开的浮动笼形物1183的壁应力最小化。这样的安排适合于确保在这种运动期间笼形物1183始终处于自行减小的安排中(即,以便在使用期间在笼形物的前进1195或退出1192期间限制壁应力)。图11h显示了回拉1192期间的导丝1180,在操作期间笼形物1183的运动限制1193,并且图11i示出了在前进1195期间的导丝1180,在操作期间沿管腔轴,笼形物1183的运动限制1194。

[0340] 在一些实施方案中,图11a-i中所示的结构可以用于血管中并且通过容器传感用于化学品递送等。例如,图11a-i所示的结构可以用于沿动脉、冠状动脉、静脉、冠状静脉等的神经传感中。

[0341] 图12a-b示例根据本申请公开内容的传感装置的各个方面。图12a显示了基于踏板的具有展开的踏板1202的传感装置1201的视图(例如抵靠大血管壁,抵靠心室壁等)。每个踏板1202被配制为当从导管1201的本体1203展开时轻柔且可靠地抵靠靶向区域的壁偏压。踏板1202可以被安排成在展开1214期间偏压一个或多个传感元件、电极1207等抵靠管腔壁。如所示的,每个踏板1202包括框架带1205(在所述非限制性实例中由柔性导线元件形成)和围绕框架带1205网状的基板1208以形成其上安排有多个传感器1207的表面。在多个方面中,基板1208可以由柔性材料、聚合物、液晶聚合物、无纺布、网状物、编织线安排等形成。在多个方面中,基板1208由无纺布形成,电极1207经由嵌入在基板1208中的微导线(为了清楚而未明确显示)与近侧嵌入的根据本申请公开内容的微电路连接。在多个方面中,每个踏板1202可以包括与相应的基板1208耦合的微电路。因此,导管1201可以包括多个微电路以处置大量的传感元件、电极1207等。在所述非限制性实例中,每个踏板配备有17个电极1207,因此5个踏板1202包括85个电极1207以生成由展开的踏板1202的边界1210限定的超高密度空间分布的传感区域。在多个方面中,边界1210的直径可以通过改变踏板1202的展开深度1212、改变踏板1202的长度等来调整。在多个方面中,每个踏板中的电极的数量可以显著高于图中所示的。在多个方面中,每个踏板中的一个或多个电极可以被配置为参比电极。

[0342] 通过将微电路局部嵌入记录部位,可以将表面上数量无限的电极并入导管尖端。在一个非限制性实例中,每个踏板等效电极支持结构可以包括数十至数百个电极(即,大于10个电极,大于15个电极,大于63个电极,大于127个电极等),以便在作图、传感记录、转子表征、神经或心脏消融靶标的表征、在消融事件期间的电活动变化的作图等期间获得精致的空间敏感度。

[0343] 图12b示例踏板1202在展开1212期间如何柔性地偏压1214抵靠腔壁。因此,电极1207可在使用期间可控制地保持抵靠管腔壁,从而改善由其导出的记录质量,从而减少运动噪声伪迹等。图12b还显示了标志物带1211,其可用于辅助将导管定位在受试者中。在多

个方面中,标志物带1211可以兼作用于耦合到导管的一个或多个电极的参比电极。

[0344] 在一些实施方案中,图12a-b中所示的踏板1202可以用于与下述壁或其它终止(end-up)表面对接:例如腔室内心脏的心室或心房或在心脏外的上面。

[0345] 图13a-c显示根据本申请公开内容的方法的各个方面。图13a-c显示了使用根据本申请公开内容的递送系统的方法的各个方面。图13a的方法包括接近解剖部位、开始记录信号、施加压力并评估应答。图13b的方法包括接近递送部位、确认定位、递送团块、监测边界以及移动递送系统或完成所述方法。图13c的方法包括接近靶向组织、记录生理数据(PD)、递送团块、记录PD中的变化以及确定治疗是否成功。尽管图13a-c的方法包括用于评估应答、监测边界、确认治疗等的多个方面,但是它们可以在没有实质反馈步骤的情况下应用于治疗方案。

[0346] 图13b的方法包括接近体内的递送部位,例如器官的实质,沿着或穿过血管壁的部位等。所谓接近递送部位是指将根据本申请公开内容的递送工具的尖端或区域与体内的一个或多个解剖部位连接,以便提供储存器与期望治疗的解剖部位之间的流体连通。这种通路可以包括将工具尖端递送至期望的治疗部位,朝向期望的治疗部位展开一个或多个递送针,穿透管腔壁以接近治疗部位等。

[0347] 图13b的方法可以任选地包括例如通过记录来自其附近组织的生理活动(例如,利用根据本申请公开内容的传感器或电极,导丝,递送工具等)来确认在解剖部位附近的布置,并且监测生理信号的趋势(例如,在刺激事件期间,在压力测试期间等),基于记录的信号进行诊断或预后(例如,诊断为与组织中的局部生理活性相关的疾病状态,形成和与其相关的组织或组织中的活动相关的疾病状态的结果有关的预后等),通过用根据本申请公开内容的成像系统对组织直接成像等。图13b的方法可以包括将根据本申请公开内容的组合物的团块递送至组织(以图案的形式等)。图13b的方法可以包括任选地监测递送部位附近的组织目标的边缘,和/或监测组合物或其组分在递送至组织时的迁移。图13b的方法可以包括移动递送工具,缩回递送针,或以其它方式通过将递送工具与治疗部位分离来完成治疗。

[0348] 在多个方面中,所述方法可以包括根据本申请公开内容的一个或多个附加步骤。在多个方面中,所述方法可以包括将包括一个或多个传感器和/或电极的附加工具放置在身体中的远程位置(相对于器官),并且刺激于远端位置处或位于器官实质内的局部解剖学并分别监测靶向组织内或远端位置处的诱发应答。这样的配置对于阐明关于两个部位之间的连接性的信息(即,与确定其间应用的神经调节操作是否成功等有关)是有利的。

[0349] 图13c示例包括接近靶向组织(或者所关注的解剖部位,血管,动脉,静脉,小动脉,小静脉等)的另外的方法,并且对所关注的解剖部位附近的电生理学活动记录和/或作图。可以通过根据本申请公开内容在所关注的解剖部位上扫过感觉尖端、插入且然后撤回感觉尖端、展开感觉尖端且然后沿着/围绕管腔壁拖动和/或旋转展开的尖端、其组合等来提供作图。在多个方面中,所述方法可以包括显示用户的作图的生理信息、由此构建解剖模型、引导手术机器人从其中进行治疗、将所述图与在先确定的图比较(例如,作为用于监测操作结果、追踪疗法等的方式)、其组合等。在多个方面中,所述方法可以包括向外科医生和/或手术机器人提供一种或多种指导以接近作图的解剖学的一个或多个区域、用在先生成的图覆盖当前的图(以便评估功能、活动等的改变)、其组合等。

[0350] 图13c的方法可以包括将根据本申请公开内容的组合物的团块递送至靶向组织,并且任选地评估靶向组织附近或与其连接的关注的解剖部位,刺激体内的一个或多个生理系统,和/或监测所关注的解剖部位的诱发应答,以确定团块对靶向组织的影响。图13c的方法可以包括记录PD中的变化。图13c的方法可以包括评估所关注解剖部位、刺激部位(即,如果刺激是局部类型的)、靶向组织或其之间的解剖部位的功能性。图13c的方法可以包括评估治疗是否成功,例如通过记录受影响组织的神经运输的显著变化、神经对压力测试的应答比例的变化等。

[0351] 在多个方面中,所述方法可以包括消融体内的一个或多个解剖部位。

[0352] 在多个方面中,根据本申请公开内容的一种或多种方法可以至少部分地利用根据本申请公开内容的递送工具来完成。

[0353] 另外的方法靶标包括:神经节位点;测量/评估沿PV和靶向部位的EP和神经支配,例如心房复杂碎裂电图(complex fractionated atrial electrogram) (CFAE);每种操作的方法;神经节接近;神经节定位记录;每种疗法的方法;心房作图、心室作图等;内部和外部方法;动脉中的平滑肌神经支配;传感其定向治疗,例如依赖于记录的消融或生长因子;评估瓣膜和瓣膜的神经支配;双心室刺激方法作为压力测试;通过极端电极计数和腔室填充电极阵列的组合进行单次搏动室作图(single beat chamber mapping)等。

[0354] 图14a-b示例并比较现有技术系统和根据本申请公开内容的图系统。图14a示例了显示介入套件1401和床1402中的受试者1400的现有技术作图系统(Rhythmia monitoring system™),手术套件包括成像系统1403和一个或多个显示器1404。受试者1400连接到作图导管1405和12导联表面ECG导联组1406,作图导管1405与控制手柄1407连接,控制手柄1407和导联组1406耦合到连接器阵列1408和信号流控制器1409。如所示的,控制器手柄1407是其上带有刻度盘的棒形。还显示了控制踏板1407a,其可以用于与控制手柄1407分开的功能。例如,控制踏板1407a可以用于开始/停止记录,开始/停止用配合导管刺激消融等。还显示了刺激导管1410。如所示的,刺激导管1407位于受试者1400内部。信号流控制器1409连接控制台1411和显示器1404。

[0355] 图14b示例根据本申请公开内容的作图和刺激系统。受试者1420显示在床1422和成像系统1423上的介入套件1421中。受试者1420连接到无线12导联表面ECG导联阵列1424,导联阵列1424无线连接1431到控制台1425(经由与天线1426无线通信)。导联阵列1424包括任选的无线硬件1424a以便于无线通信1431。还显示了根据本申请公开内容的作图导管1427,其通过引导护套连接到1420受试者,作图导管1427与无线电池操作控制手柄1428连接,控制手柄1428(经由与天线1426的无线通信)与控制台1425无线连接1432。控制台1425可以与显示器1429、控制台显示器1430等连接。在将信号和/或相关度量一起发送到控制台1425之前,无线的电池供电的控制手柄1428可以包括一个或多个信号调节电路、数学处理单元等以调节来自作图导管1427的信号。还显示了控制踏板1428a,其可以用于从控制手柄1428中分离功能。例如,控制踏板1428a可以用于启动/停止记录,开始/停止使用配合导管刺激的消融等。控制踏板1428a可以无线地连接到控制手柄1428或图14b中所示的其它元件。如所示的,显示器1429和控制台1425还可以被配置用于无线通信1433。

[0356] 控制手柄1428(在本文中也称为智能扭矩器)可以是小尺寸的,例如大约食指的大小。因此,图14b中所示的控制手柄1428的大小并非按比例绘制-控制手柄1428可以比相对

于受试者1420的大小描绘的小得多。图14b和其它图不一定为例证清晰按比例绘制。

[0357] 在多个方面中,作图导管1427可以包括一个或多个集成电路、微电子电路等以放大测量的神经和/或心脏信号和/或将测量的神经和/或心脏信号转换为可用形式。从表面ECG1424获得的信号可以用于定时测量的信号等。在多个方面中,作图导管1427可以包括一个或多个刺激线或电极(其被配置为刺激靶向组织中的一个或多个部位)、有目的地安排在电极阵列中的刺激电极或者从一个或多个传感电极阵列选择。如所示的,作图导管1427通过作图导管1427的尖端处的导管入口部位1427a进入受试者1420。

[0358] 在多个方面中,这样的安排可能有利于在受试者1420内的多个位置处采集数十个到数百个到数千个同时的记录,同时维持足够小且易操作的导管本体、导管本体内的低导线计数(low wire count)等。在多个方面中,集成电路可以与相关的传感阵列中的数十至数千个传感器耦合,并且与电源以及位于导管本体内的一个或多个数字通信和信号处置线耦合。在多个方面中,导管本体包括4-20根导线、3-12根导线、1-8根导线等,以便将来自集成电路的信号传送到控制手柄。这样的配置可以有利于极大地简化制造,改善信号调节,允许超小型电极,显著增加与作图过程相关的电极计数等。

[0359] 这样的系统可能有利于在电生理作图操作、消融操作、诊断测试、治疗操作等期间进行心腔、血管等的单次搏动作图。

[0360] 图14b中所示的系统可以提供相对于图14a中所示的系统的多个优点。例如,由于导管1427与控制台1425之间的通信是无线和数字的,所以图14b中所示的系统可以是无线的并且是电池操作的。相反,图14a中所示的系统利用了如连接器阵列1408中所示的宏电极块和放大器机架。通过使电池工作并且是无线的,图14b系统可以显著减少导管1427的电极的电磁干扰(EMI),从而提高性能。另外,从受试者1420脱落到连接器块和放大器机架的敷设电缆可以最小化或完全消除。这在现实环境中具有实际重要性,因为图14b的系统可以限制桥接程序场地(procedural arena)的无菌区域的设备的数量。这不仅提供了安全优点,而且降低了减少所需的繁琐和昂贵设备的数量的成本,例如图14a的系统中所示的连接器阵列1408。

[0361] 图15a-e示例根据本申请公开内容的腔室作图导管的各个方面。图15a显示了包括各自根据本申请公开内容的传感元件1502的阵列1501的篮式导管1500的各个方面。传感元件1502可以包括电极、不透射线的标志物等。篮式导管1500可以包括数十个传感元件、数百个传感元件、数千个传感元件等。传感元件1502与放置在阵列附近的根据本申请公开内容的一个或多个嵌入式微电路1503电耦合。微电路1503与近侧连接器、近侧硬件等耦合。微电路1503还可以包括任选的无源元件(passive),例如匹配元件、旁路帽等或与其耦合。导管1500的本体可以包括一个或多个导线、柔性电路(即,与电极阵列相同的柔性电路等),以便在嵌入式微电路1503的一个或多个与外部控制手柄等之间进行沟通1504。沟通1504可以包括电源和数字通信。沟通1504可能仅需要几条导线将电描记图数据传送到外部记录器。由于支持非常大的电极计数所需的非常小的导线计数,所以导线体的直径可能极小。

[0362] 在多个方面中,多个微电路1503被耦合在一起以形成数字网络拓扑、星形网络拓扑、环形网络拓扑,双向网络拓扑等以便在微电路1503和/或外部硬件之间进行通信。在多个方面中,每个微电路1503可以耦合到传感元件1502的子集,以协调其附近的电生理和/或生理信号的信号采集。

[0363] 这样的配置对于阵列1501中的每个传感元件1502附近的心脏和/或神经活动的非接触室间和/或管腔作图可能是有利的。如果适当地成形,则这样的配置可以适当地在心、体腔、膀胱、心房等中展开,以随时间在受试者内的多个部位处对神经活动、心肌活动和/或局部场电位作图。这样的作图可以适用于确定消融靶标,识别来自局部神经节的异常运输,评估区块的质量或连续性,以及评估由疗法、暂时刺激、暂时神经阻滞等导致的电活动的变化。

[0364] 笼形物阵列的一个或多个支柱1505可以包括加强件、硬化元件等,以便在展开期间帮助维持形状、在展开期间维持壁接触等。在多个方面中,嵌入式电路、近端连接器、控制手柄和/或一个或多个传感元件1502之间的所有电互连物可以通过整体互连、柔性互连等来形成。在诊断、治疗等期间,这样的配置对于心脏组织的电活动的完整或接近完整的单次搏动室间作图可能是有利的。

[0365] 类似于上面讨论的图14b,图15a不一定按比例绘制。例如,在本文中也称为尖齿的每个支柱1505可以具有在0.1mm或小于人类头发的宽度的范围内的宽度。在应用中,每个支柱1505的宽度可以是均匀的或在长度上是可变的,并且可以在0.025-2mm的范围内,包括0.05-0.25mm,并且尤其包括0.075-0.125mm等。传感元件1502或形成在支柱1505上的电极甚至可以更小,使得它们按比例绘制时,它们在图15b中通常不可见。例如,图15d-15e显示了其中例如传感元件1502这样的传感元件不可见的结构。传感元件1502或电极定位在支柱1505上,以便在展开时偏压抵靠在靶向组织的壁上用于记录,并因此与周围腔室分离。这提供了相对于传统技术的显著优点。

[0366] 在传感元件1502的几英寸内具有记录前端(例如微电路1503)允许使用大量电极或传感元件1502,所述电极或传感元件放置在具有根据需要的大小和材料组合的支柱1505上。这种安排还提供了相对于传统技术的显著优点,因为可以记录的源的空间密度、带宽和可接受的输入阻抗被扩张,这归因于能够选择电极或传感元件1502的大小、编号、间隔、材料等。例如,数百或数千个电极实际上可以在用于分析心脏和其它部位的神经信号的临床环境中实践中实施。这可以带来许多优点,例如在对具有高清晰度的转子作图时,同时分析邻近组织中的神经和心脏运输,精确确定缺血组织的边缘,定位心律失常的来源,分析治疗剂对邻近组织的作用,监测刺激、消融等对邻近组织的影响以及本文所述的其它益处。此外,所述方法允许实现非常柔软和柔顺的支柱1505,使得在使用期间可以实现电极和相邻组织之间的宽广和紧密的接触,实际上,所述装置可以被构造为足够柔软以符合在身体中的靶向组织,而不是设备足够硬,使得设备迫使组织符合设备轮廓。这样的方法可能是有利的,因为它将允许监测处于其自然状态的组织,而不会向组织提供明显的偏压力或拉伸,这可以改变其电生理学和兴奋性。

[0367] 通过将局部微电极或传感元件1502和导联与通过嵌入式微电路1503的局部放大和转换组合,提供了许多益处。例如,常规方法可能需要电极、导线/导联和连接器之间按照1:1:1关系。然而,图15a中所示的篮式导管1500可以使用微型微电路1503,例如定制ASIC电路,每个微电路1503具有包括微凸起互连的 $1 \times 2 \times 0.1\text{mm}$ 模头大小(die size),以维持芯片水平附接,每个处理在前端上的16个电极通道。每个微电路1503允许将来自16个电极的数据以数字方式传送到后端上的3或4导线网络(例如,穿过导管本体的导线)。这种芯片可以菊花链式连接以规模放大电极或传感元件1502的数量,而不必增加后端上的导线数量。因

此,可以同时监测数百或数千个电极或传感元件1502,而仅有传送来自篮式导管1500的数据的相对较少数量的导线。例如,在一些实施方案中,3-4线总线可以用于支持128个电极。

[0368] 此外,可以实现的电极或传感元件1502定位的空间密度不受传统技术所需要的具有连接到每个电极的1.5m或更长的导线或导联限制。大量电极或传感元件1502可以被图案化到单个柔性板上,芯片或微电路1503连接至所述单个柔性板上,并且在微电路1503与电极1502之间便利地完成数百或数千个导联,而无需组装者手动通过导管本体将电极环连接到近端连接器或螺纹线组件。这种方法还允许极高的密度作图,优选将电极或传感元件1502布置在支柱1505上的任何期望的位置处,从而在展开篮式导管1500时实现与组织的紧密接触。虽然显示为支柱1505,但所述方法还允许支持结构优先成形,这允许将电极放置到任何成形结构上,以便在使用期间将这些电极最佳地配合到靶向组织上。

[0369] 使用关于篮式导管1500描述的微电路1503来缩放电极或传感元件1502的数量的优点还可以使用关于其它附图所描述的其它电极和传感元件来实现,包括作为实例图15b-15e中所示的结构。

[0370] 图15b示例网状柔性结构/支架导管1510,其可以在受试者的管腔或腔室内展开时适形地扩张。柔性结构/支架1511可以是充分多孔的和/或与结构元件1512稀疏地安排,以便在展开时允许基本不受限制的血液流动。支架1511可以连接到各自根据本申请公开内容的一个或多个传感元件1513。传感元件1513可以沿曲折的柔性基板1514安排,以便允许在管腔/腔室内基本不受限制地展开支架1511。柔性基板1514包括一个或多个互连物,以将每个传感元件1513耦合到相关嵌入式微电路1515的一个或多个输入/输出端。在多个方面中,导管1510可以包括一个或多个嵌入微电路1514,其耦合到靠近支架1511的柔性基板1514,使得在使用期间导联阻抗变化、与运动相关的导联噪声等最小化。还显示了数字和电源通信1516,其可以类似于上述的通信1504。此外,图15b显示了柔性基板1514的特写视图1517,其示例了连接至作为传感元件1513之一的实例的电极1518的曲折迹线的实例。

[0371] 在多个方面中,作图导管1510可以包括各自根据本申请公开内容的一个或多个嵌入式微电路1515,每个嵌入式微电路1515耦合到阵列中的一个或多个传感元件1513。

[0372] 软扩张支架1511对于填充例如心腔这样的空间可能是有利的,以便进行基本上整个腔室单次搏动心脏作图等。因此,支架1511可以提供可展开的支持结构,所支持结构呈现其所展开进入的腔室的形状。

[0373] 在多个方面中,软的可扩张支架1511可由无纺布、成形稀松布、编织线篮式组件等形成。在多个方面中,支架1511可以由编织的聚合物纤维阵列形成,以便形成足够柔软但具有弹性的壳体,曲折互连物或基板1514可以安排在所述外壳上。可以在支架1511的表面上重复这样的柔软且弹性的外壳,使得支架1511是超柔性的并且可以在监测期间与管腔室壁一起移动。在多个方面中,互连物1514可以由弹性导电材料等形成,以便形成将传感元件1513与微电路1515互连的足够弹性和柔性的结构等。这样的开放网络可能有利于在使用期间允许基本不受限制的血液流过支架1511等。

[0374] 图15c示例放置在血管1521(上腔静脉)的管腔中的篮状传感元件阵列1520的各个方面。显示了两种任选的展开方法,第一种方法通过包括固定在篮状物1520的远端尖端1523上的可轴向延伸的元件1522来实现,其可以被缩回或推动以影响篮状物1520的径向展开1524,并且是通过包括可伸缩护套1525而实现的可替代方法,护套1525具有足够大的直

径,使得篮状物1520可以在递送之前折叠到护套1525中,护套1525被撤回以便将篮状物1520在一个靶向部位周围展开1526,例如体内的血管。如所示的,篮式支柱1527具有足够的柔性,从而在展开时适度地偏压抵靠管腔壁(在展开直径大于血管直径的情况下)。在多个方面中,支柱1527被制成足够柔性的,使得在展开时,过大的支柱将以小于30mmHg、小于20mmHg、小于10mmHg等的局部压力偏压抵靠在血管壁上。这种低压展开可能有利于基本上防止监测期间在从血管壁附近组织的压缩阻塞。还显示了嵌入式微电子或微电路1528。

[0375] 图15d显示包括各自根据本申请公开内容的多个(例如,10s、100s、1000s等)传感元件1531的可展开的袜状篮状物1530的各个方面。袜状篮状物1530已被展开以便与心脏的右心房的一个或多个区域对接。袜状篮状物1530与一个或多个嵌入式微电子元件1532连接,所述嵌入式微电子元件1532安排在附近,以允许短互连长度,沿导管本体的少量导线或互连物等。如所示的,篮状物1430通过作图导管1533的通道1534被展开,被配置用于与外部控制器(未显示)进行数字通信1535。

[0376] 图15d还显示了右心房的剖视图,其示例了展开的袜状篮状物1530与套索形状的消融/刺激导管1540,其通过作图导管1533中的管腔1536展开以便接近腔室内的一个或多个部位而不中断来自篮1530中的传感元件1531的监测。这样的安排对于进行来自沿心房壁的一定范围部位的电生理学数据的基本上整个腔室的逐次搏动(beat by beat)作图可能是有利的。

[0377] 在多个方面中,可以将传感元件1531的密度和/或安排策略性地设置在篮状物1530、笼形物等上方,以便将读数集中在沿腔室表面的关键区域附近,例如靠近有问题神经节等,如图1-4中所示。

[0378] 图15e显示根据本申请公开内容的双成分作图导管1550的各个方面,第一作图导管包括足够大的腔室填充篮状物1551,所述篮状物1551包括多个传感元件,为足够柔软的和弹簧状的以便在展开过程中与左心房的一个或多个壁贴合,篮状物1551的结构充分打开以便在使用期间最小限度地影响通过其中的血流。腔室填充篮状物1551包括远端的开口,显示了通过所述开口的第二作图导管1560,其包括管腔大小的篮状物1561,第二作图导管1561已经穿过第一作图导管1550的管腔1552被展开。第二作图导管1560可以包括导线1562。每个导管1550、1560可以包括一个或多个微电子元件1553、1563,它们被嵌入在传感部位附近,以便将噪声、导管大小、布线复杂性等最小化。可以在使用期间自动地得到来自两个导管1550/1560中的传感元件1551、1561的信号,以便在使用期间基本上进行神经和/或心脏信号运输的整个腔室的单次搏动定位。导管1550、1560被配置,用于与外部控制器的数字通讯1554、1564。可以在记录器或外部控制器处通过数字通讯1554、1564同步读取来自导管1550、1560的全部局部读数。微电子元件1553、1563可以提供高保真度传感、刺激、消融等。因为进行局部传感,所以传感元件1551、1561的电极大小可以被小型化,从而可以监测来自心脏组织和局部自主运输的电描记图。可以使用导管1550、1560放置和评估大量传感元件1551、1561(例如数以千计),同时仅需要少量数字线来提供身体外部数据与外部控制器的数字通信1554、1564。

[0379] 这种方法对于定位用于消融的靶向部位、验证治疗、验证暂时阻滞等可能是有利的。

[0380] 图16显示各自根据本申请公开内容的组合物、递送系统和递送工具1600a、b的应

用,其分别用于治疗颈动脉体71(即,靠近接近管腔的靶向部位,例如神经节、肿瘤、感觉体、结节、淋巴结等)。递送工具1600a、b包括根据本申请公开内容的一个或多个针状递送尖端1605a、b,每个递送尖端1605a、b可以在尖端部分别装填各自根据本申请公开内容的传感器和/或电极1610a、b。递送尖端1605a、b可以包括管腔以便将递送工具1600a、160b流体连接至其远侧端附近。根据本申请公开内容,管腔可以与一个或多个端口连接,以便将组合物递送至颈动脉体71或与其连接的部位。递送尖端1605a、b可以被前进1620a、b进入颈动脉分叉周围的组织中,以便将传感器和/或电极1600a、b中的一个或多个与颈动脉体71或其附近的一个或多个部位连接,从而形成一个或多个靶向组织,监测颈动脉体71内或其周围的部位或治疗部位73a-d。递送工具1600a、b可以包括护套以改变递送工具1600a、b的一个或多个节段的僵硬,以保护递送尖端1605a、b,传感器1610a、b之一等。在多个方面中,递送工具1600a、b可以包括一个或多个稳定元件、锚、钩、球囊等,其被配置为使得递送工具1600a、b的一个或多个区域稳定和/或定向在预期治疗部位附近。一旦稳定,则尖端1605a、b可朝向颈动脉体71或相关治疗部位73a-d前进1620a、b。在多个方面中,递送工具1600a、b或相关递送尖端1605a、b可以包括一个或多个不透射线标志物,或者可以用一种或多种不透射线材料构造,以帮助外科医生在操作过程中可视化手术部位。在多个方面中,稳定元件可以被配置为限制递送尖端1605a、b(例如,针、电极1610a、b等)与颈动脉体71、血管壁75、77、79、相关的治疗/监测部位73a-d(对其进行的一种或多种操作过程中)等之间的相对运动。

[0381] 在多个方面中,递送工具1600a、b可用于监测颈动脉体71内和周围的一个或多个部位73a-d,以帮助仅选择性地消融颈动脉体的一个区域(例如,外层,表面,化学感受器,压力感受器等)。在多个方面中,递送工具1600a、b可用于传感和选择性地消融和/或递送组合物到颈动脉体71的区域或其周围的部位73a-d。在这样的操作过程中,传感可以在使用或不使用刺激/压力下进行,以确定颈动脉体71内的理想位置以便进行神经调节、化学去神经支配、消融、递送神经激动剂、神经拮抗剂等。在确定理想位置时,可以将RF电流、神经毒素的微团块等注射进入监测/治疗部位73a-d中的关键部位。这样的操作对于颈动脉体71的神经调节、同时限制对周围结构的损伤或对在操作中要舍弃(spared)的颈动脉体71的区域的损伤可能是有利的。

[0382] 如图16中所示,神经体71(例如,在所述非限制性实例中,为颈动脉体)可以位于主颈动脉75、颈内动脉77或颈外动脉79的附近。递送工具1600a、b可以被配置为放置在神经体71附近的管腔75、77、79(即,在这种情况下是颈动脉体)、与其连接的神经元(在区域73a-d附近)和/或受体(即,在这种情况下,为颈内动脉77的压力感受器内层壁内)中。在多个方面中,递送工具1600a、b的一个或多个元件可以被配置为可启动前进1620a、b进入管腔75、77、79的壁中或与其接触,以便朝向靶向组织73a-d(例如神经本体71的一个或多个区域,与神经本体73c、d相邻的区域,与神经本体71连接的神经和/或神经丛73a、b,和/或包括神经体71附近的受体和/或相邻管腔75、77、79的壁等)前进。

[0383] 在多个方面中,电极1610a、b中的一个或多个可被配置为刺激和/或治疗颈动脉体71的一个或多个区域和/或一个或多个靶向组织73a-d作为手术操作的组成部分。另外、可替代地或组合地,递送系统可以被配置为将应激剂(例如,激素、神经递质、一氧化氮、氧气、二氧化碳等)直接递送进入颈动脉体71以评估在身体71中或在一个或多个靶向组织73a-d附近评估的神经运输的改变,评估对刺激的应答的变化(例如,心率、呼吸、心率变异性、血

压、sP02、交感神经流出、mSNA变化等的变化)。治疗区域以及治疗程度可以通过与递送尖端1605a、b的一个或多个上的一个或多个电极耦合的电路来监测和/或控制。

[0384] 在多个方面中,一个或多个电极1610a、b和/或递送尖端1605a、b可被配置为监测、刺激和/或改变(例如消除或阻断神经运输、消融神经等)、从神经体71中延伸的一个或多个神经束中的神经活动。作为响应于刺激等的手术操作后的神经运输的改变可以用于辅助可控地治疗神经体71中或其附近的靶向组织73c-d的一个或多个区域或其附近的其它靶向组织73a-b。

[0385] 在多个方面中,可以通过电极1610a、b的一个或多个施加RF电流,以便治疗颈动脉体71或靶向部位73a-d。电流可以通过电极1610a、b的一个或多个与远端定位的电极(未明确显示)或电极2610a、b的两个或更多个之间。这类方法对于选择性地控制电流到达需要治疗的颈动脉体71的区域可能是有利的。在多个方面中,远端定位的电极可以是放置在身体皮肤上的凝胶电极(未明确显示)、针状电极、在静脉内附近放置的电极等。

[0386] 在多个方面中,根据本申请公开内容的组合物可以注射进入颈动脉体71。可以配制所述组合物,使得颈动脉体71周围的消融区域小于颈动脉体边缘外部5mm、小于3mm、小于2mm、小于1mm。这类调整可以通过改变组合物中的一种或多种赋形剂的百分比、向组合物中加入稀释剂(例如盐水、水等)来进行。通常,所述组合物可以包括根据本申请公开内容的造影剂,以便在注射进入颈动脉体71或与之连接的一个或多个治疗部位73a-d后使组合物的迁移可视化。

[0387] 在多个方面中,用于治疗这类组织的方法可以包括将第一种组合物的第一种团块注射进入颈动脉体71或其附近,所述第一种组合物具有治疗颈动脉体71的至少一部分的消融和/或迁移特征。所述方法包括注射第二种组合物的一个或多个另外的团块,所述第二种组合物具有适合于治疗颈动脉体71的另一个区域、从颈动脉体71向外部迁移等的消融和/或迁移特征。

[0388] 在多个方面中,用于治疗颈动脉体71的方法可以包括评估颈动脉体的小动脉脉管系统和将根据本申请公开内容的组合物注射进入所述脉管系统,以便给颈动脉图71填充所述组合物。在注射后,所述组合物短暂地封闭颈动脉体71内的血流,同时其消融成分扩散进入器官的组织并完成其消融(例如以便消融器官内的全部受体,消融器官内的特定受体类型,消融化学感受器,消融压力感受器等)。这类方法对于以对周围组织最小的附带损伤安全地治疗颈动脉体可能是有利的。当所述组合物可以快速地中断通常的一般血流时,对于受试者的风险可以最小化,其中消融被极为可控地仅递送至颈动脉体71中的组织,它们被其脉管系统紧密服务。递送工具1600a、b可以分别与一个或多个控制器1615a、b连接,以处置针展开/缩回1620a、b,使递送尖端1605a、b或一个或多个传感器1610a、b与外部电子器件、多导记录仪等联合。

[0389] 图17a-b显示根据本申请公开内容的用于沿血管治疗组织的递送系统的各个方面。图17a显示了用于根据本申请公开内容的递送系统中的递送工具1700的各个方面。递送工具1700包括包括多个端口1710的护套1705,根据本申请公开内容的多个递送尖端1715a、b可以穿过其中以与所关注的局部解剖部位相连接以稳定递送尖端等。递送尖端1715a、b可包括位于其尖端的一个或多个电极1720和/或传感器,以便与所关注的局部解剖部位对接(例如,测量局部电生理活动,以确定所述尖端的布置,以确定所述尖端是否已经离开管腔

等)。在多个方面中,递送尖端1715a、b可以包括隔离层1725,隔离层1725被配置为将递送尖端1715b的一个或多个方面与环境分离。在多个方面中,隔离层1725可以包括可变的厚度,任选地安排成沿递送尖端1715b的长度形成一个或多个阶跃转变(step transition)。这类步骤对于限制递送尖端1715b透入局部组织的深度可能是有利的。

[0390] 在多个方面中,递送尖端1715a、b可以包括管腔,通过所述管腔将组合物1735、化学物质、药物等递送1730到所关注的部位。根据本申请公开内容,递送尖端1715a、b可以包括一个或多个端口、成形元件等以治疗组织区域,以特定模式与相邻体积的组织发生相互作用等。在多个方面中,递送尖端1715a、b可以从递送工具1700展开1740以与相邻体积的组织发生相互作用。

[0391] 在多个方面中,递送尖端1715a、b和/或锚可以与护套1705滑动地连接,使得它们可以作为展开操作的一部分被前进1740。在多个方面中,递送尖端1715a、b和/或稳定元件可以与通常位于递送工具1700的近端处的连接器、启动器和/或控制器1745连接。

[0392] 图17b示例放置在管腔74内的根据本申请公开内容的递送工具1750的各个方面。递送工具1750可以包括根据本申请公开内容的一个或多个区域1755a、b。递送工具1750包括沿其长度定位的第一传感区1755a,其用于在治疗部位的近侧与管腔74壁对接。递送工具1750包括位于其远端处的第二传感区1755b,其用于与治疗部位远侧的管腔74对接。递送工具1750包括一个或多个显微操作针递送尖端1760,它们可以从递送工具1750的本体前进并进入其作为操作的一部分放置在其中的管腔74的壁中。这类针前进或缩回17765可以由操作器、控制器1770等来协调。在多个方面中,显微操作针递送尖端1760可以提供将组合物、化学试剂1775递送进入管腔74周围的组织的方式。在多个方面中,显微操作针递送尖端1760可以包括一个或多个电极1780以便在其中展开时监测局部组织和/或与其对接(例如刺激、消融等),以便监测(例如通过阻抗改变、通过局部电生理信号改变等)递送至组织的团块迁移或治疗的边缘。在多个方面中,递送工具1750可以被配置,以便将显微操作针尖端1760递送进入管腔74的外膜或任选地直接递送进入待治疗器官的实质。这类配置对于提供根据本申请公开内容的组合物、神经毒素、癌症治疗剂、神经阻滞剂、神经刺激剂等进入靶向组织作为根据本申请公开内容的治疗操作的组成部分可能是有利的。

[0393] 图18a-n显示用于治疗薄壁结构中的组织的递送系统和方法的各个方面。图18a显示了薄壁部分81(例如,心房壁,肠壁,膀胱壁,食管壁,膜,阴道壁,心包囊等)和不要治疗的相邻的结构82(例如,心房壁旁的食道,膀胱旁的前列腺,十二指肠旁的胆囊等)。期望的治疗区域1801基本上显示在薄壁部分81内。

[0394] 图18b示例根据本申请公开内容的递送工具1805的各个方面,递送工具1805偏压1810抵靠薄壁部分81,以便密封管腔1815抵靠在壁和递送工具1805的尖端上。

[0395] 图18c示例将真空或抽吸1820施加到递送工具1805的管腔1815以便将组织1825的一部分抽入管腔1815中。这类方法可能有利于可靠地捕获和保留组织节段用于其随后的治疗。在多个方面中,递送工具1805的尖端可以包括多个电极(未明确显示),用于使RF电流通过组织1825的区段,从而安全地治疗它而不影响相邻的结构82。

[0396] 图18d示例递送工具1805,其已经将一段组织1825拉入其管腔1815中,递送工具1805递送、衔接或以其它方式穿过1827根据本申请公开内容的显微操作针递送尖端1826而进入组织1825的部分,以便与其衔接。

[0397] 图18e示例根据本申请公开内容的组合物的团块1831的递送1829到组织1825的部分中,所述组合物保留在用于其治疗的组织1825的部分中。

[0398] 在多个方面中,递送工具1805的尖端可以包括根据本申请公开内容的一个或多个电极以评估组织的电生理学特性、评估团块对组织的影响等。

[0399] 图18f示例在移除递送工具1805之后的薄壁部分81、包埋在其中的团块1831,扩散到组织中以形成治疗区域1833的团块1831的一种或多种活性成分。相邻结构82基本未经治疗、未穿透等。这类方法对于在不影响相邻结构82等的情况下精确治疗薄壁而不穿透它们是有利的。

[0400] 图18g显示根据本申请公开内容的递送工具1835,其包括两个递送尖端1837a、b,它们已经被前进1836到薄壁部分83中而没有穿过那里或进入相邻结构84。递送尖端1837a、b包括多个端口1838,用于将组合物经它们递送到薄壁部分83中。期望的处理区域1839基本上显示在薄壁部分83内。

[0401] 图18h显示在工具从薄壁部分83回缩之后通过图18g的递送工具1835注射之后的多个团块1841。组合物的一种或多种活性成分已扩散到邻近组织以在薄壁部分83内形成局部治疗区域1843,但基本不影响相邻结构84。在多个方面中,局部治疗区域1843是初始团块1841在注射到局部组织后将迁移到其中的区域。局部治疗区1843的范围由递送的组合物的性质、局部组织性质等决定。

[0402] 图18i示例抵靠薄壁部分85偏压的1852的递送工具1850,递送工具1850包括安排在其上的多个端口1853,使得端口1853在装置所抵靠偏压1852时与薄壁部分85紧密接触。薄壁部分85靠近不期望治疗的相邻结构86(在治疗区域1846中通常期望治疗)。

[0403] 图18j显示在将根据本申请公开内容的组合物的团块1855递送到端口1853与薄壁部分85之间的界面之后的递送工具1850。工具1850可以保持抵靠组织一段时间,使得所述组合物可以治疗组织,使得所述组合物的一种或多种成分可以扩散到组织中等。

[0404] 图18k显示薄壁部分85和基本上在期望的治疗区域1846中的治疗区域1857,其中已经治疗了薄壁部分85而基本不影响相邻结构86。

[0405] 图18l示例递送工具1860,其具有可展开固定装置1862、可展开固定装置1862形状像可翻转伞、吸杯等,在身体管腔内展开1863后所显示的可展开固定装置1862,可展开固定装置偏压抵靠所述薄壁部分87。薄壁部分87包括基本上位于薄壁部分87内和相邻结构88的边缘外侧的期望的治疗区域1865。显示了递送工具1860具有根据本申请公开内容的组合物的团块1868,其抵靠偏压薄壁结构87以形成与期望的治疗区域1865基本对齐的治疗区域1867。

[0406] 图18m显示具有可展开固定装置1872的递送工具1870,所述可展开固定装置1872展开并偏压1874抵靠薄壁部分89。递送工具1870包括管腔,其中形成真空1877,以便将薄壁结构89的一部分抽入根据本申请公开内容的一个或多个递送尖端1879上。在将递送尖端1879与薄壁结构89对接之后,根据本申请公开内容的组合物的一个或多个团块1881可以被注射进入用于其治疗的部分中。在多个方面中,递送尖端1879或可展开固定装置1872可以包括一个或多个传感器、电极等1883以记录电生理活动,检测与壁的接触,监测团块1881进入薄壁部分89中的递送,监测产生的治疗过程,监测邻近组织的电生理活动的变化等。

[0407] 图18n显示具有组合物的嵌入团块1881的薄壁部分89和相邻结构90,组合物基本

上在薄壁部分89内形成治疗区域1885。

[0408] 适合于进行压力测试的活性剂(即应激剂)的一些非限制性实例包括血管舒张剂,血管收缩剂,神经阻滞剂,神经兴奋剂,神经拮抗剂,神经激动剂,反向激动剂,利尿剂,胰岛素,葡萄糖, β -肾上腺素受体拮抗剂,血管紧张素-II转化酶抑制剂,钙通道阻断剂,HMG-CoA还原酶抑制剂,地高辛,抗凝剂,利尿剂, β 受体阻滞剂,ACE抑制剂,类固醇,其组合等。

[0409] 感觉纤维倾向于与SNS一起运行,但也可以与PNS(副交感神经)丛一起运行,不过,许多PNS传入用于调整心脏功能,并且不可能直接发送疼痛信号(即,传入运输可能传达的不仅仅是简单局部基于拉伸的疼痛应答)。

[0410] 如果在操作过程中没有充分注意限制内侧(medial)损伤,则在操作后对冠状动脉介质的过度损伤可能导致新内膜增厚和狭窄。在多个方面中,例如RF消融这样的消融模式可能在操作期间对介质造成严重创伤,且由此可能会在操作后加速血管再狭窄。根据本申请公开内容提供的方法可以使内侧损伤最小化且由此提供用于影响神经运输而不加速血管再狭窄的方式(means)。

[0411] 一般而言,这样的操作的目标是:(1)找到适合的靶向部位,用传感装置指导和确认疗法;(2)增强神经运输而不损伤介质;和(3)建立炎症体积最小的加强的神经运输。

[0412] 可以理解,额外的优点和变型对于本领域技术人员而言将显而易见。因此,本文呈现的公开内容及其更广泛的方面不限于本文所示和所述的具体细节和代表性实施方案。因此,在不脱离由待批权利要求及其等同方案限定的总体发明构思的精神或范围的情况下,可以包括许多变型、等效方案和改进。

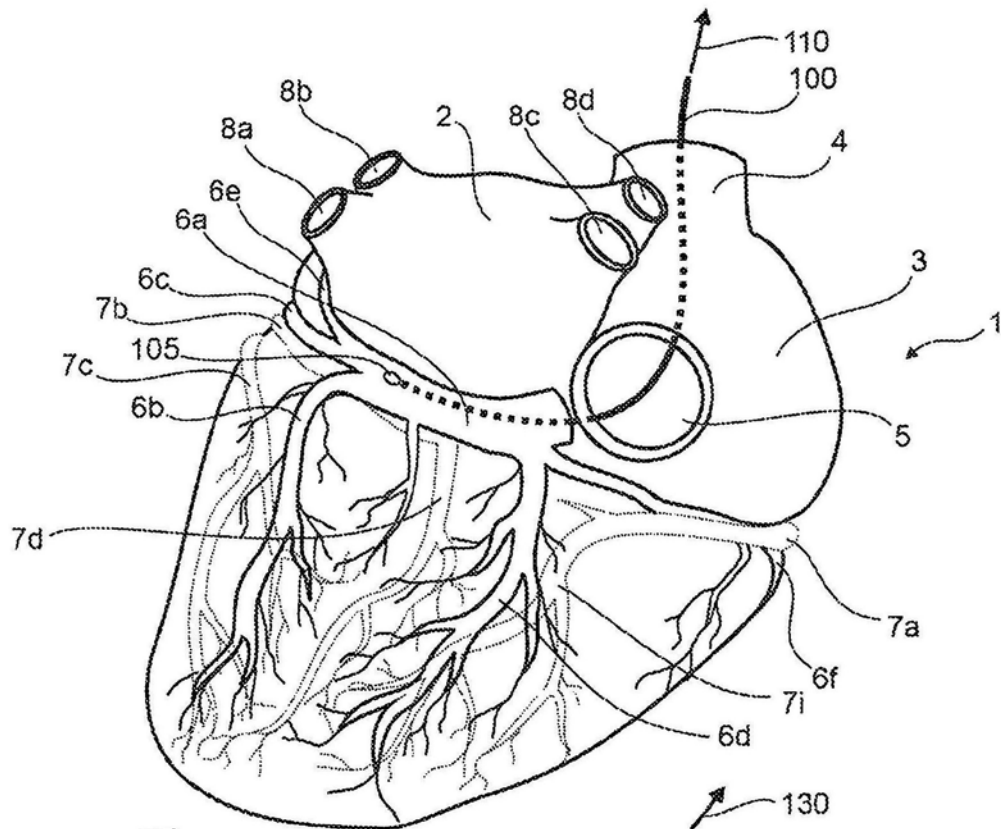


图 1a

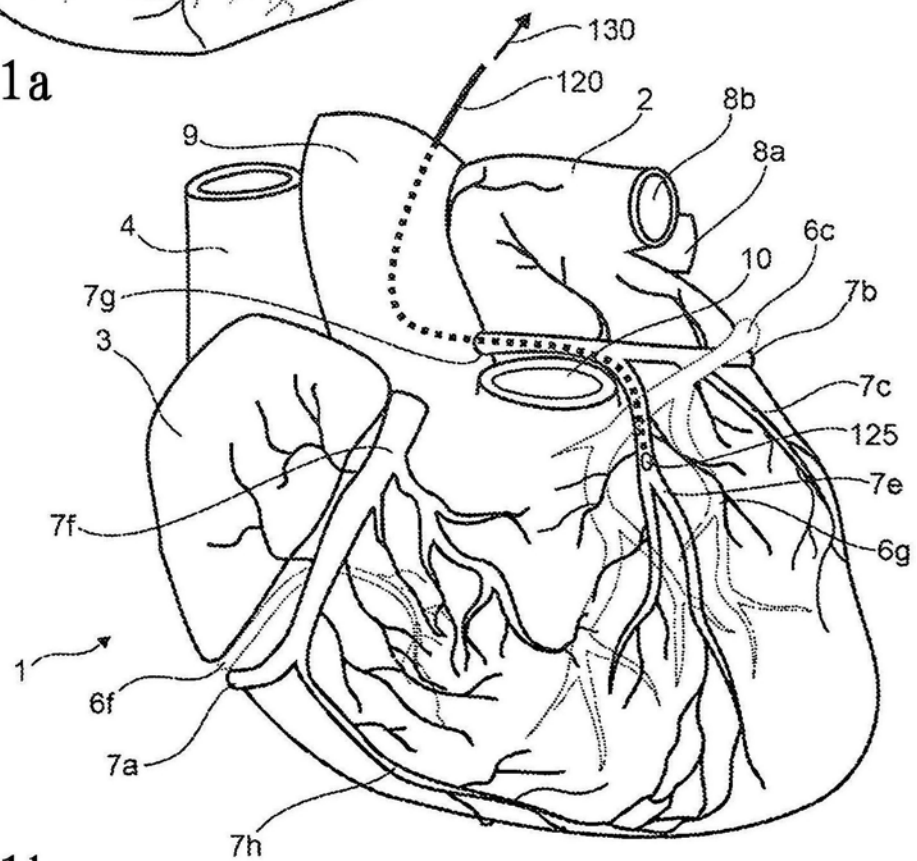


图 1b

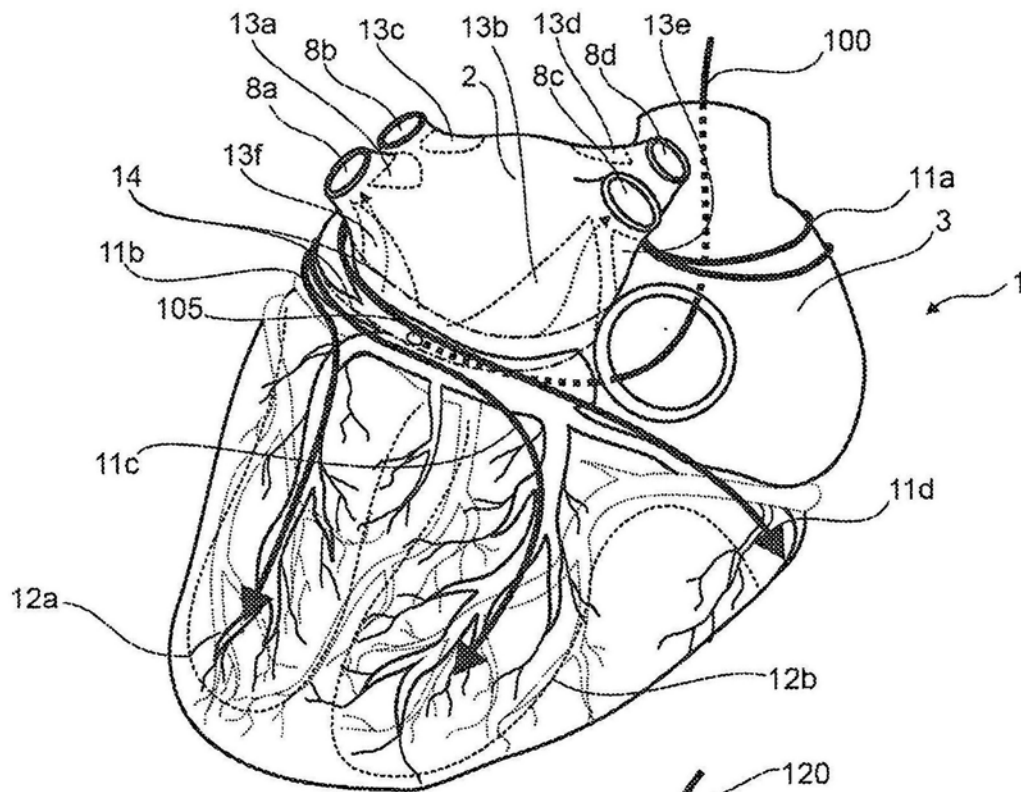


图 2a

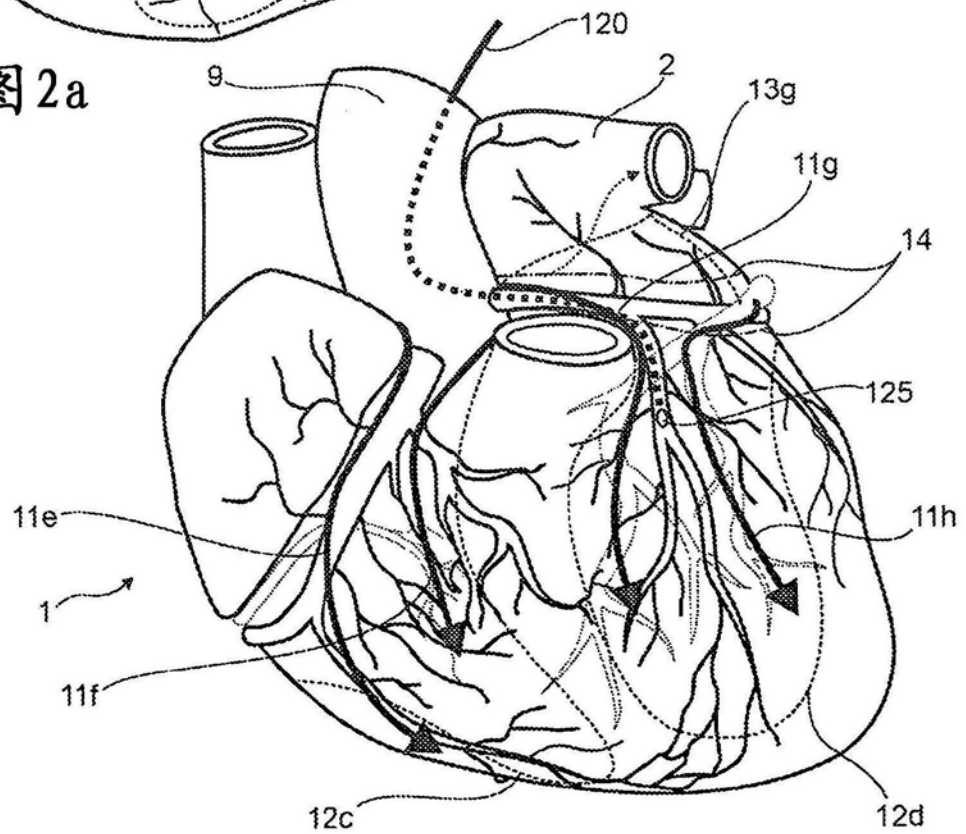


图 2b

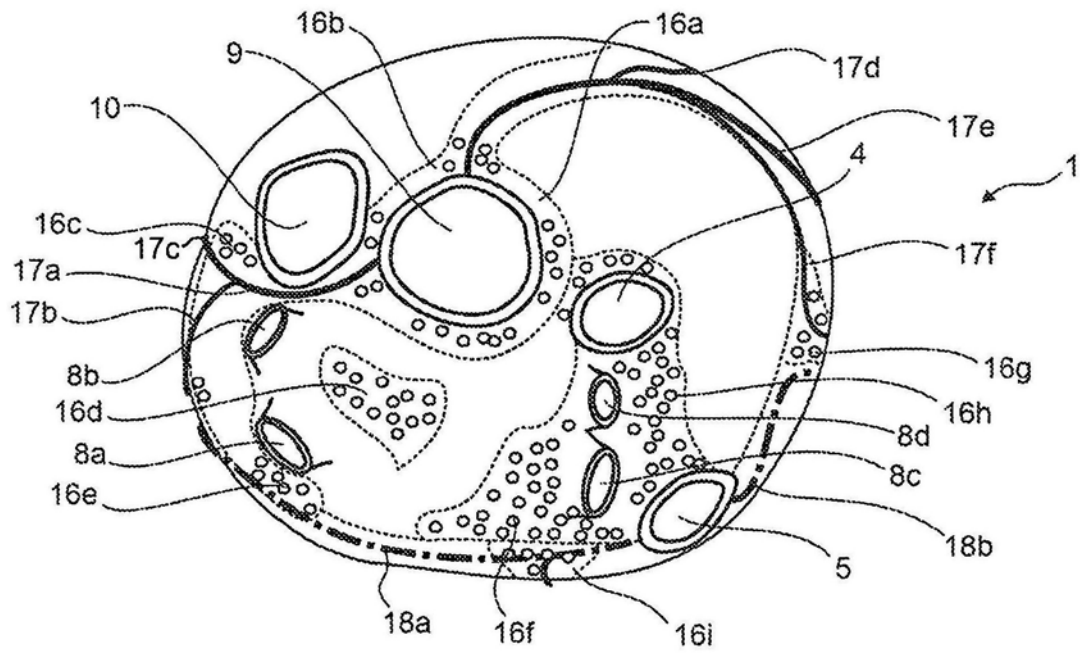


图3a

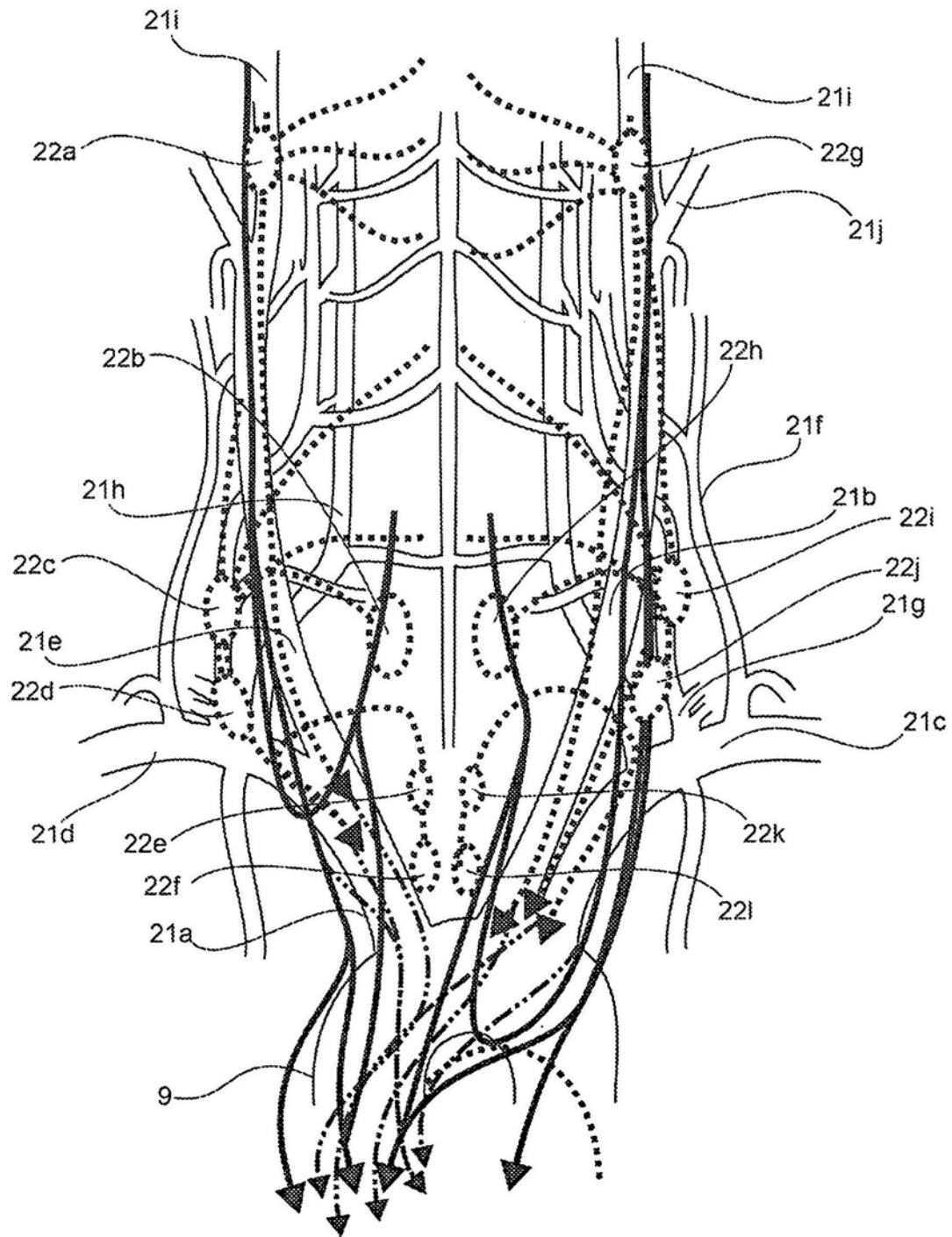


图4

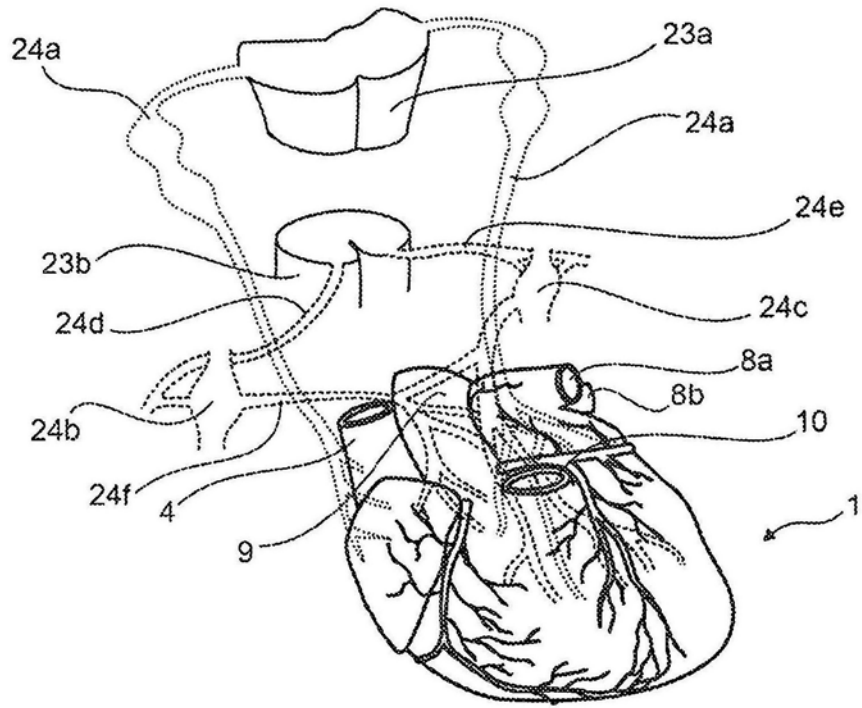


图5a

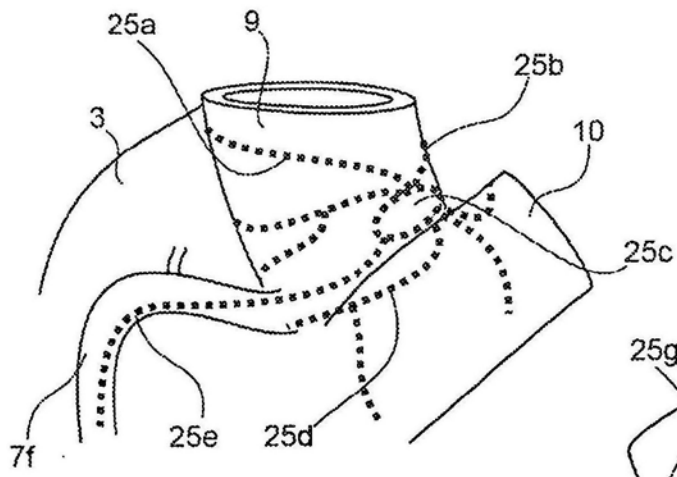


图 5b

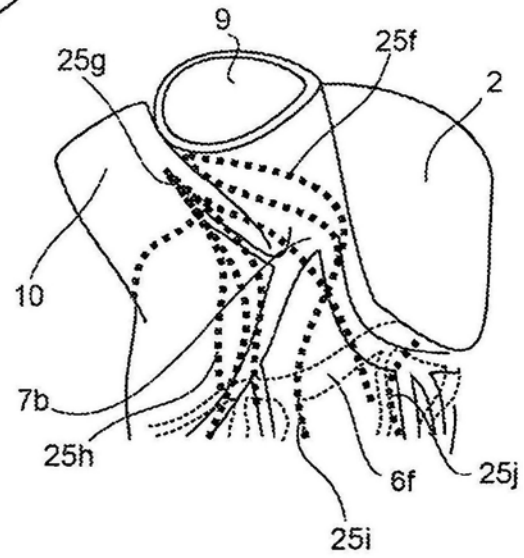


图 5c

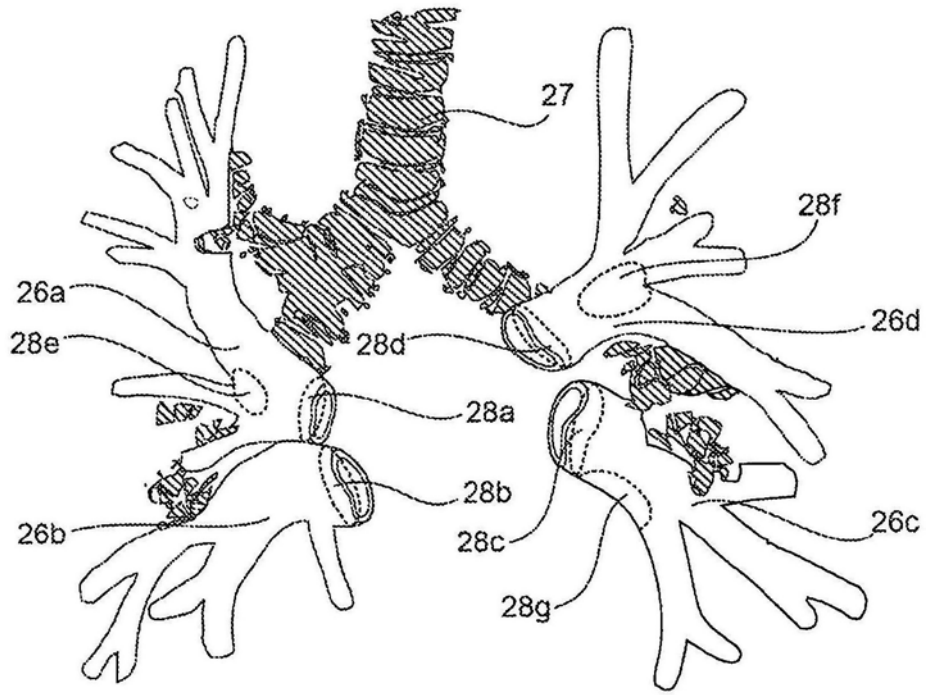


图6

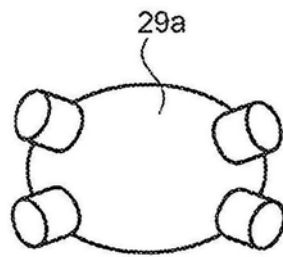


图7a

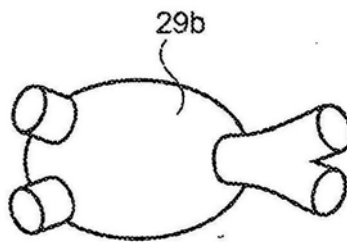


图7b

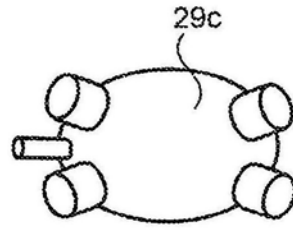


图7c

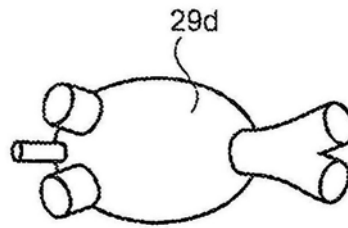


图7d

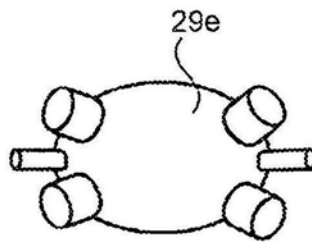


图7e

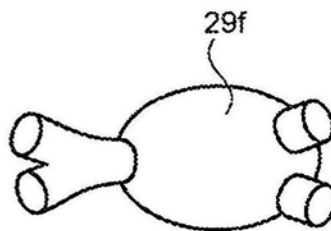


图7f

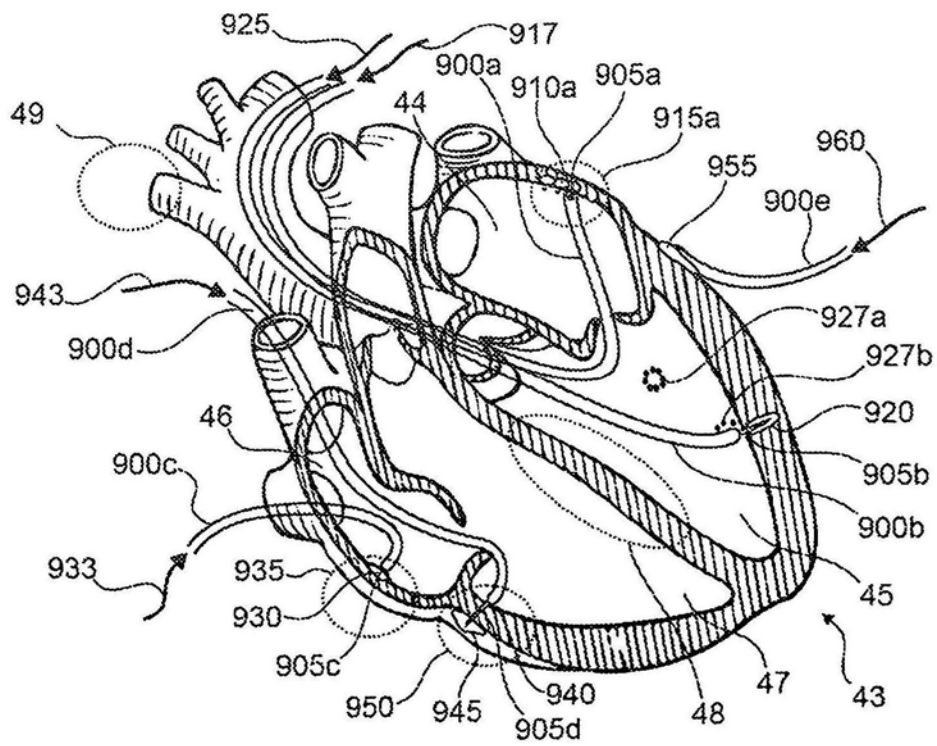
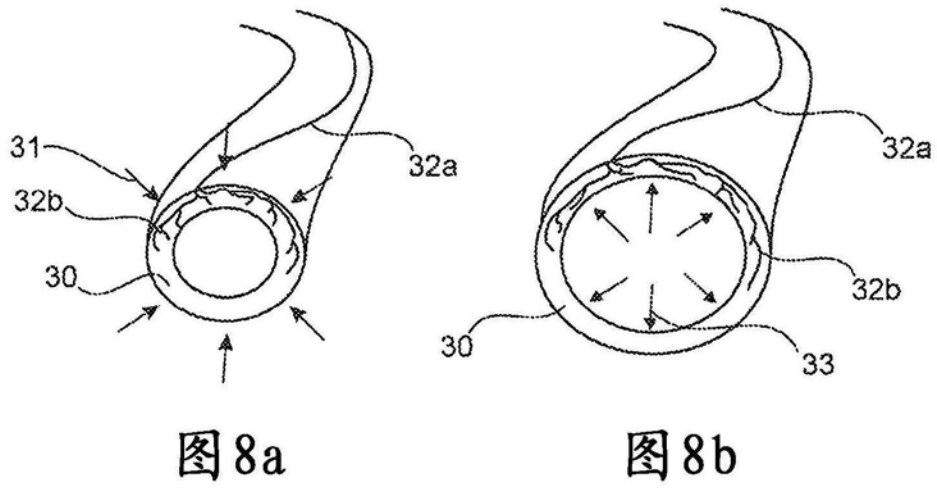
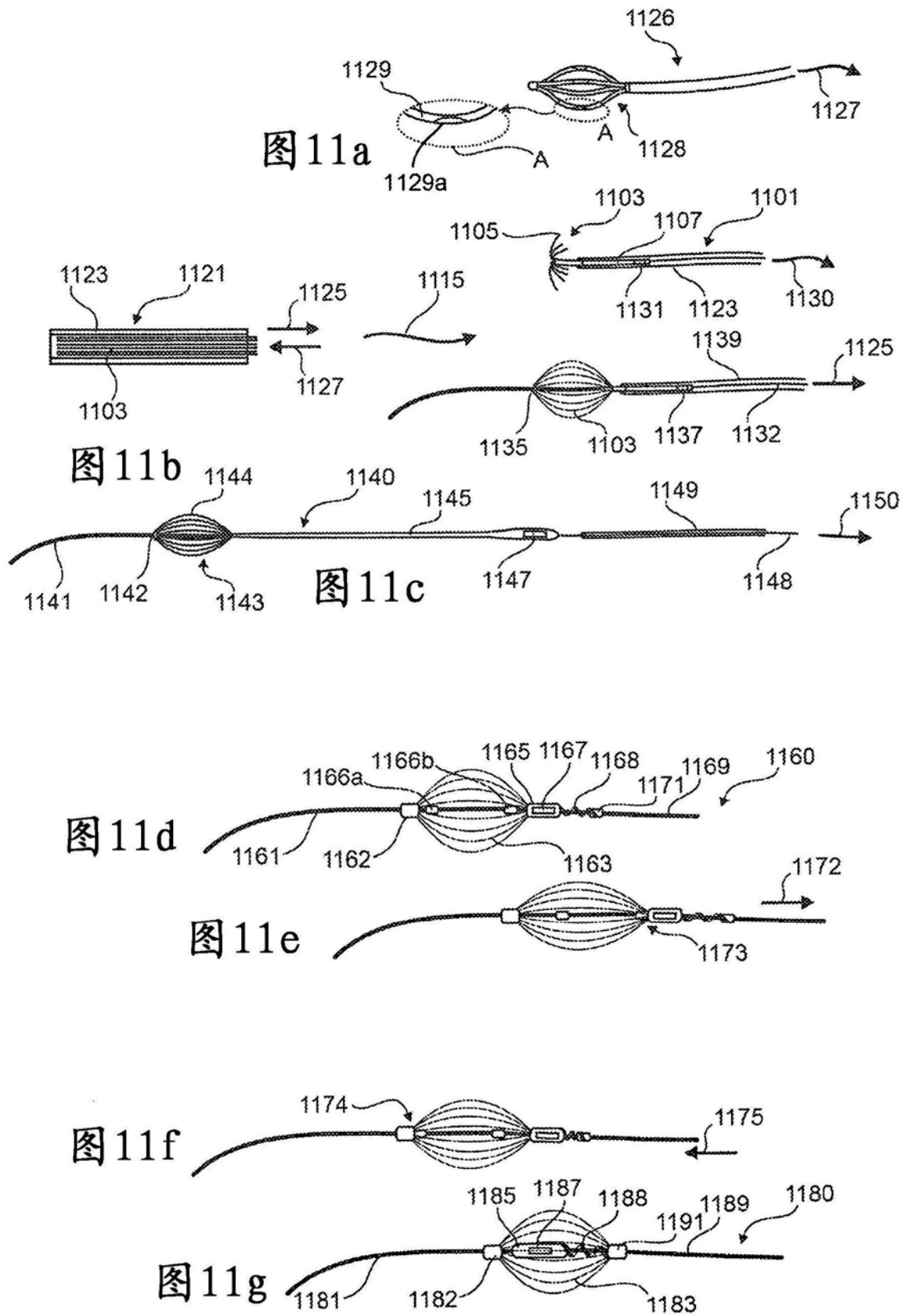


图9



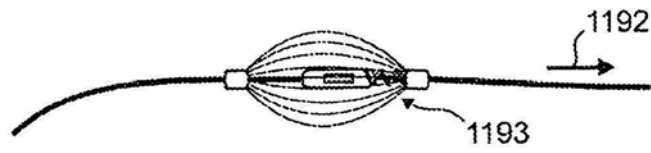


图11h

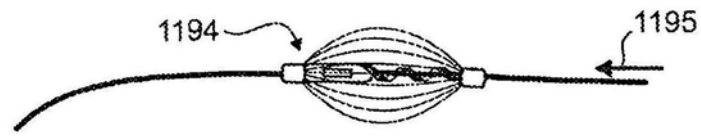


图11i

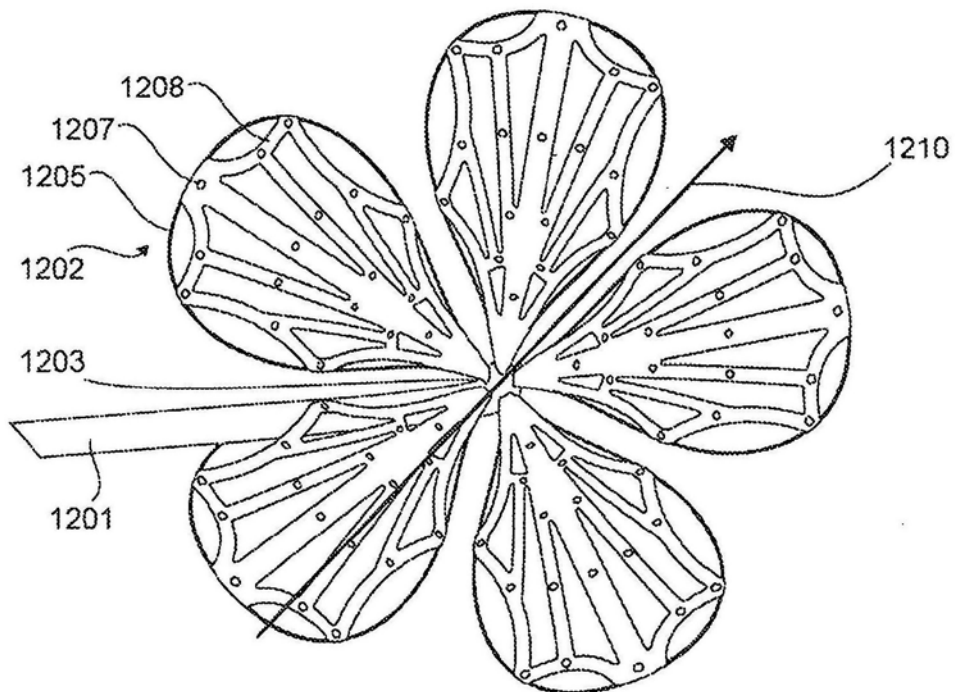


图12a

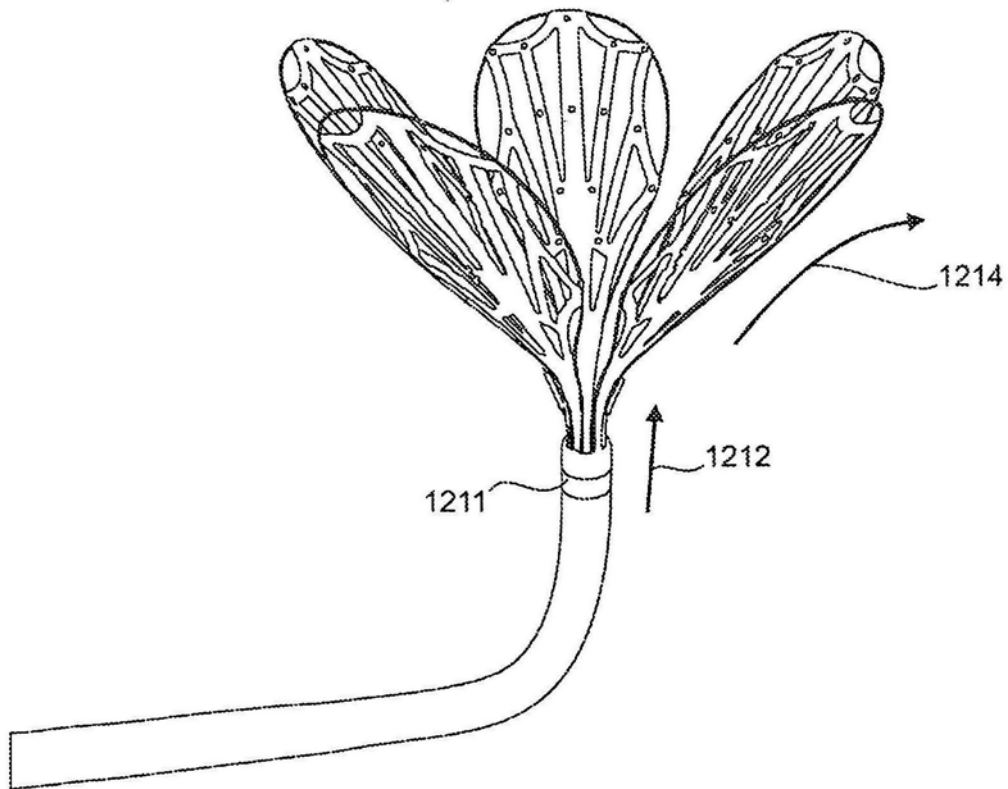


图12b

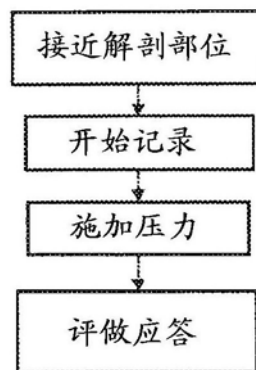


图13a

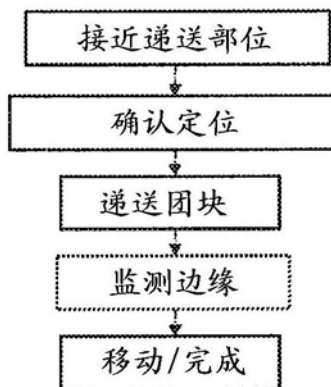


图13b

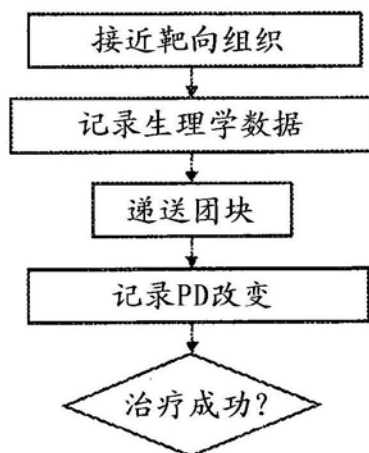


图13c

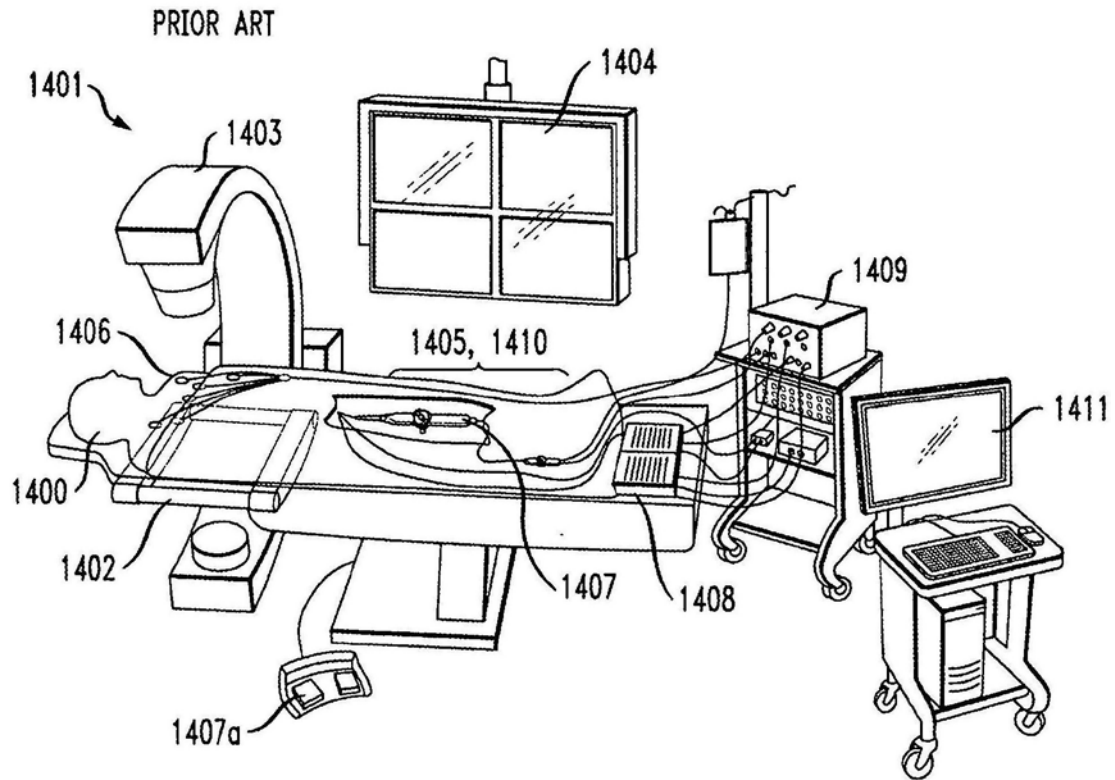


图14a

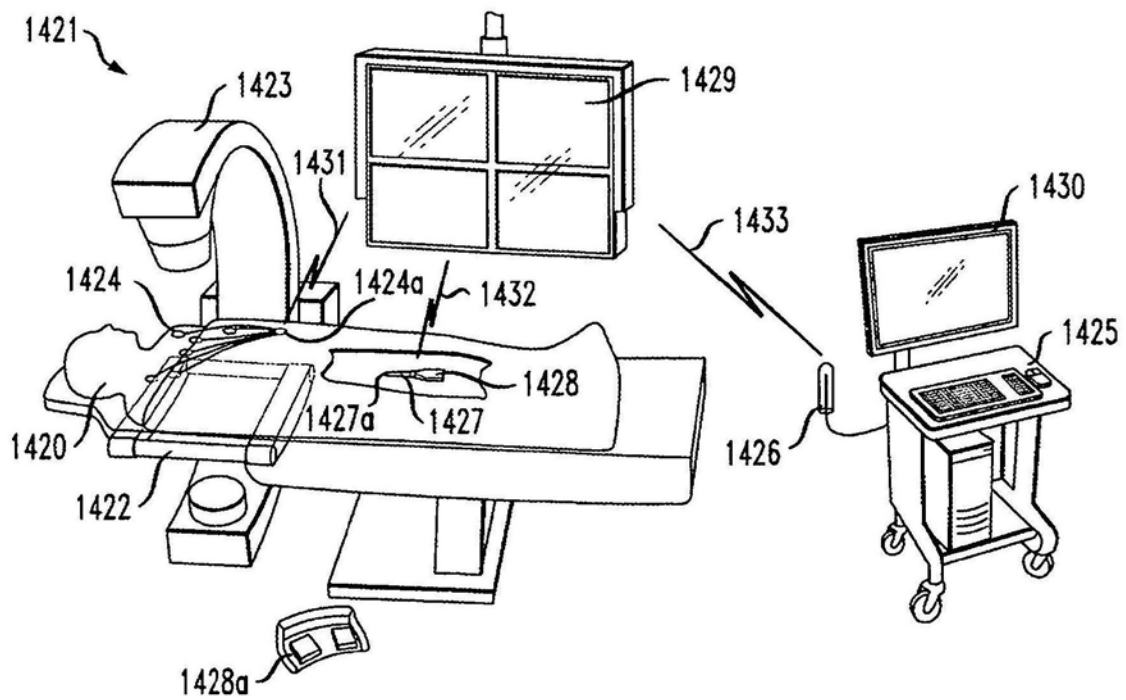


图14b

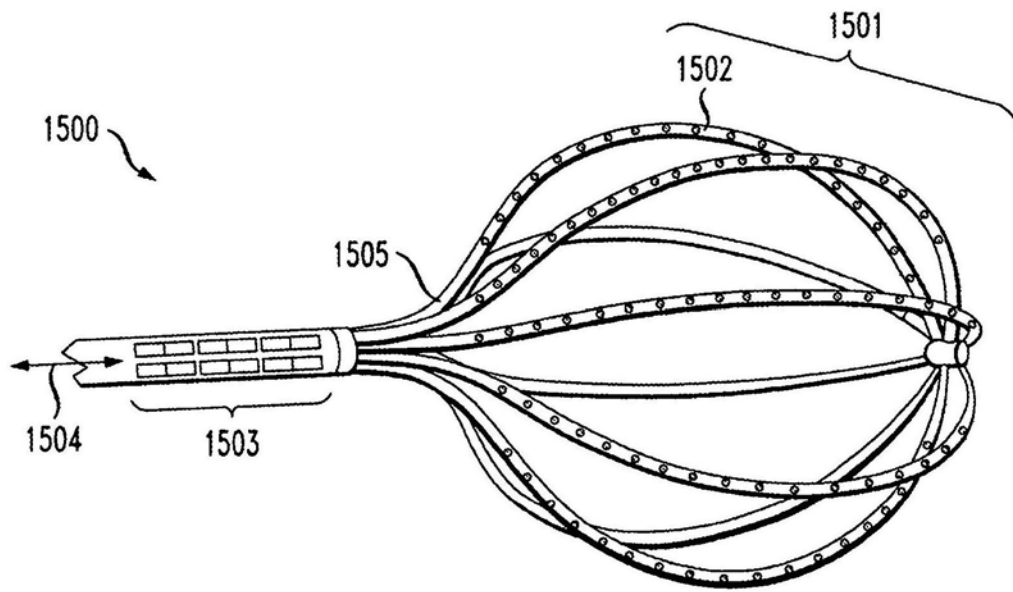


图15a

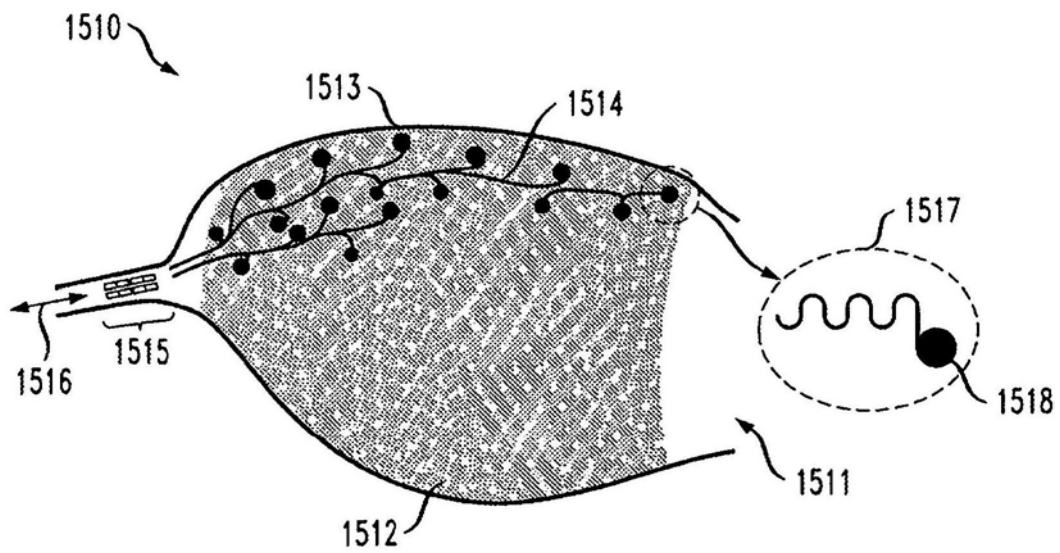


图15b

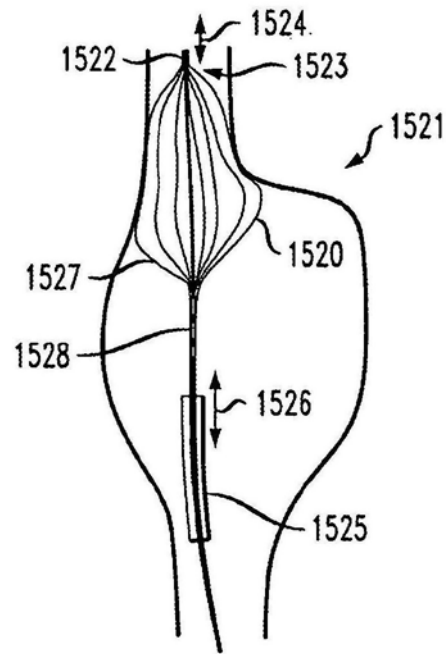


图15c

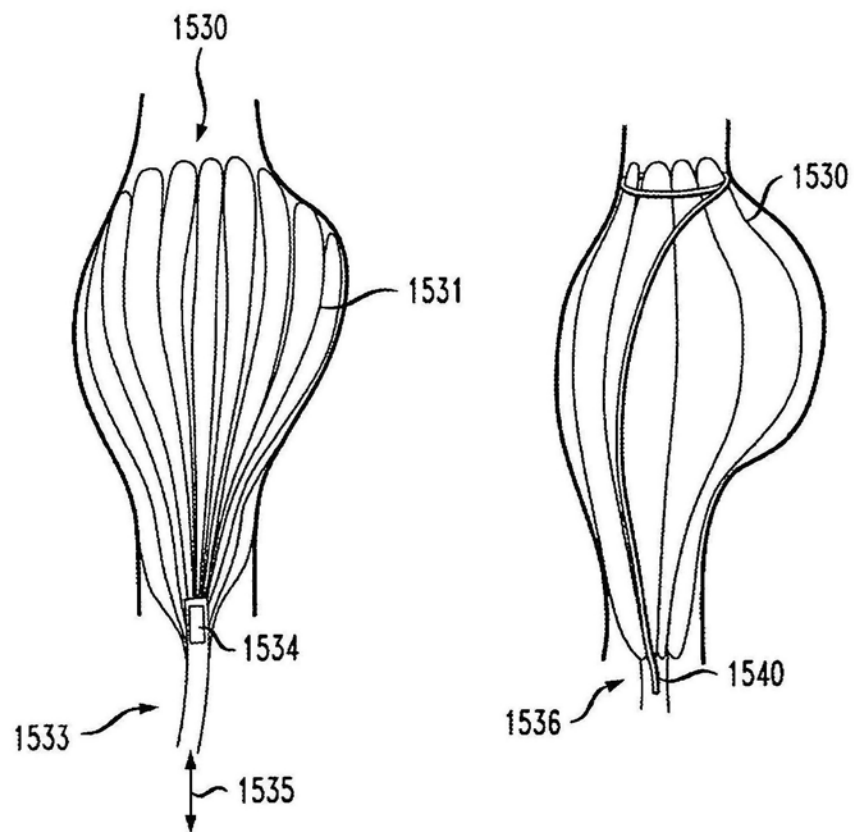


图15d

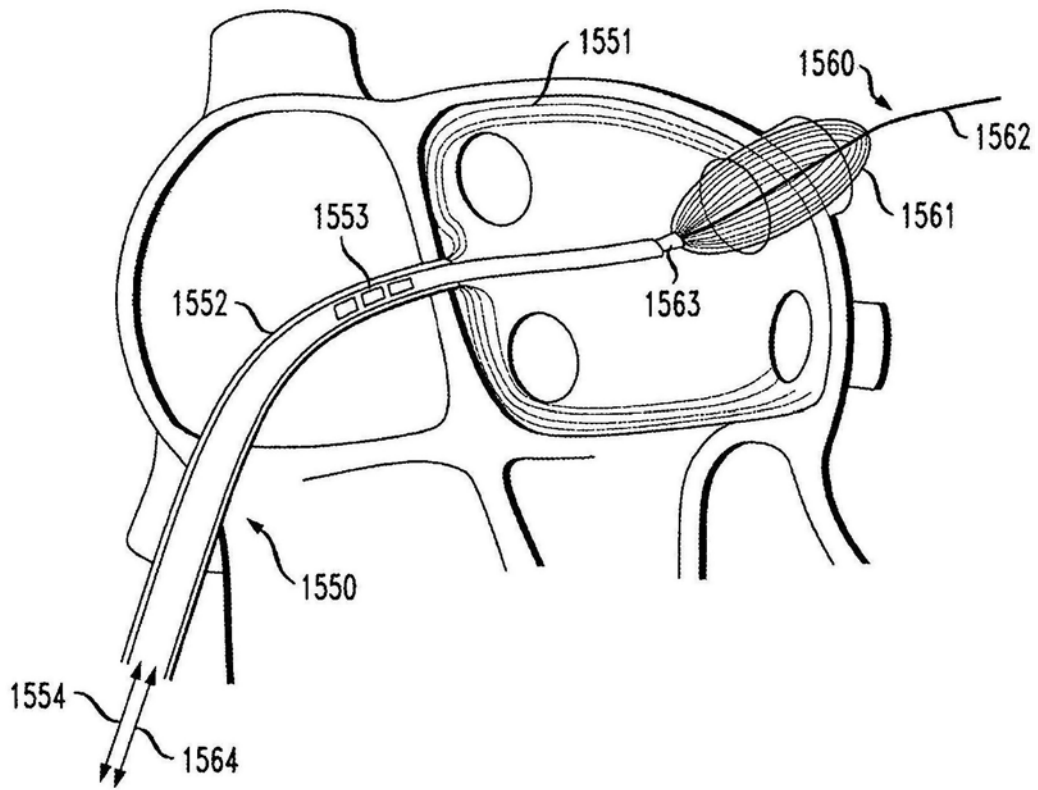


图15e

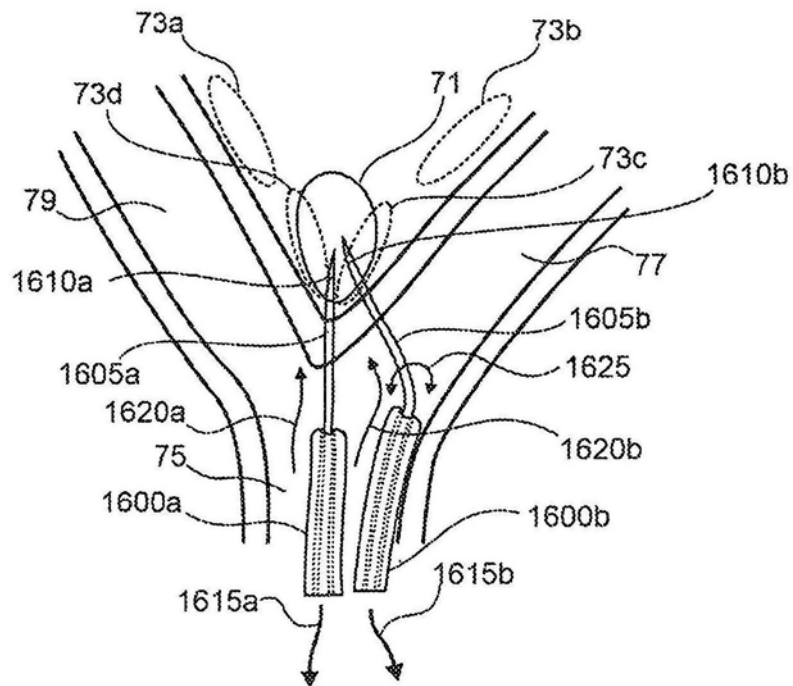


图16

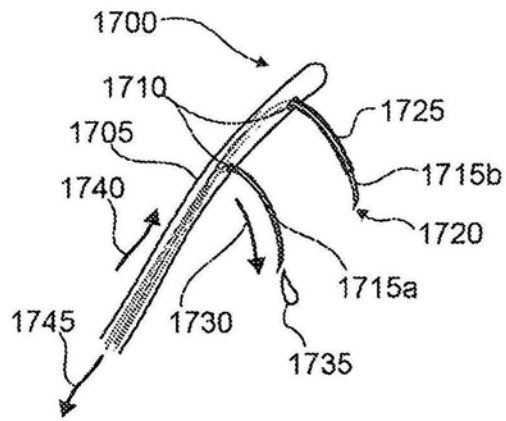


图17a

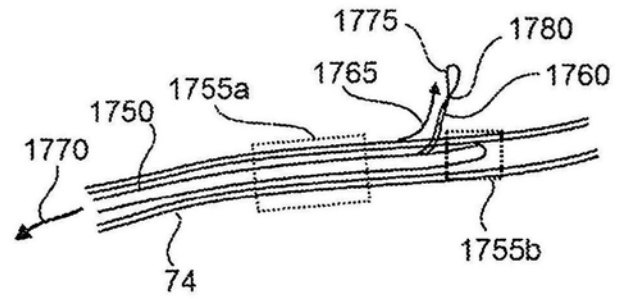


图17b

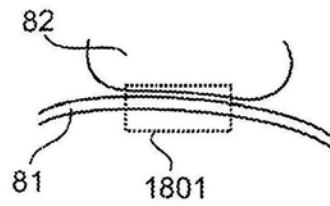


图18a

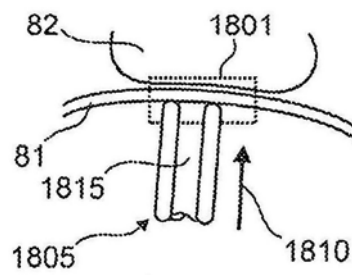


图18b

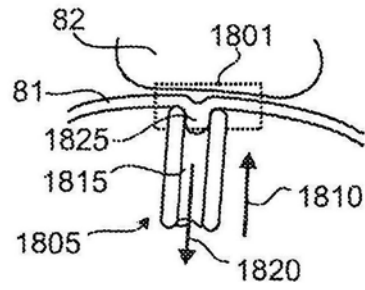


图18c

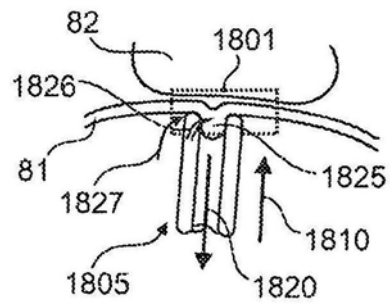


图18d

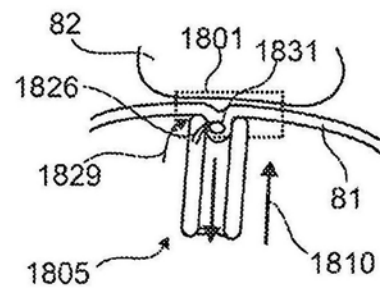


图18e

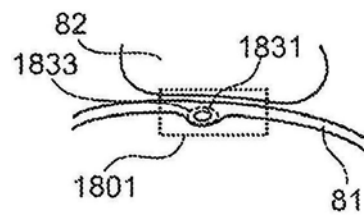


图18f

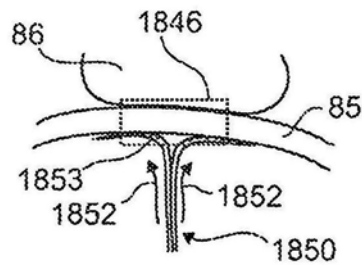
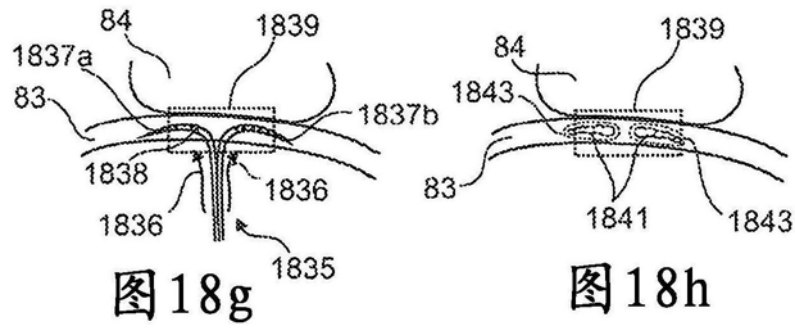


图18i

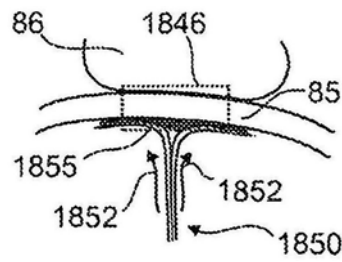


图18j

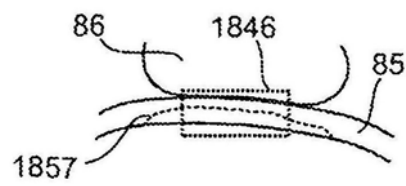


图18k

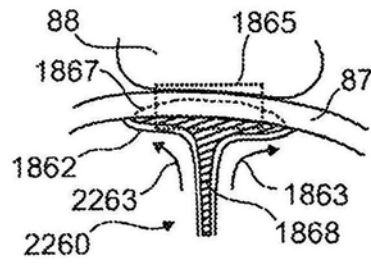


图18l

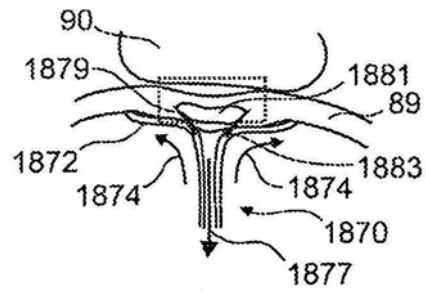


图18m

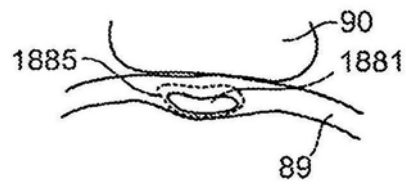


图18n

专利名称(译)	心脏组织的受控和精确治疗		
公开(公告)号	CN108882884A	公开(公告)日	2018-11-23
申请号	CN201680068094.3	申请日	2016-10-20
发明人	R·S·施瓦茨		
IPC分类号	A61B5/04 A61B5/0408 A61B5/1473 A61B18/14		
CPC分类号	A61B5/0059 A61B5/02028 A61B5/0205 A61B5/0215 A61B5/04012 A61B5/04085 A61B5/0422 A61B5/0456 A61B5/08 A61B5/1473 A61B5/201 A61B5/4848 A61B5/6858 A61B5/6869 A61B18/1492 A61B2018/00351 A61B2018/00577 A61B2018/00702 A61B2018/00839 A61B2505/05 A61B2562/0247 A61B2562/0261 A61B2576/023 G16H30/40 A61B5/4839 A61N1/36135		
代理人(译)	谭玮		
优先权	62/244322 2015-10-21 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了用于执行组织的精确治疗、作图和/或测试的系统、装置和方法。公开了用于将试剂施用于组织块中的一个或多个精确区域的系统、装置和方法。公开了用于治疗组织块内的靶向区域的系统、装置和方法。公开了用于识别，定位、监测组织团块内靶向区域附近的神经运输、定量团块内靶向区域附近的神经运输并对组织块内的靶向区域附近的神经运输作图的系统、装置和方法。

