



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113813045 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 18

(21) 申请号 202111142293.3

(22) 申请日 2016.10.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113813045 A

(43) 申请公布日 2021.12.21

(30) 优先权数据
62/274,926 2016.01.05 US

(62) 分案原申请数据
201680077941.2 2016.10.19

(73) 专利权人 波士顿科学医学有限公司
地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 R·维斯瓦纳萨安 G·朗

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

专利代理师 谭营营 胡彬

(51) Int.Cl.
A61B 18/14 (2006.01)
A61N 1/362 (2006.01)
A61N 1/05 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2015171921 A2, 2015.11.12
US 2014052126 A1, 2014.02.20

审查员 薛然婷

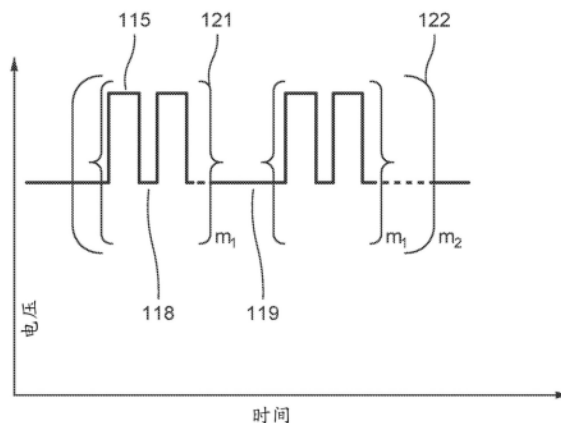
权利要求书2页 说明书12页 附图8页

(54) 发明名称

用于将消融能量递送至组织的系统、设备和方法

(57) 摘要

本公开涉及用于将消融能量递送至组织的系统、设备和方法。一种系统包括脉冲波形发生器和耦合到所述脉冲波形发生器的消融装置。所述消融装置包括至少一个电极,所述至少一个电极被配置用于在使用期间将消融脉冲递送到组织。所述脉冲波形发生器被配置来以脉冲波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲。所述脉冲波形的层级的第一级包括第一脉冲组,每个脉冲具有脉冲持续时间,其中第一时间间隔分隔连续的脉冲。所述脉冲波形的所述层级的第二级包括作为第二脉冲组的多个第一脉冲组,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组,所述第二时间间隔是所述第一时间间隔的所述持续时间的至少三倍。



1. 一种系统,其包括:

脉冲波形发生器;以及

消融装置,所述消融装置耦合到所述脉冲波形发生器,所述消融装置包括至少一个电极,所述至少一个电极被配置用于在使用期间将消融脉冲递送到组织;

其中所述脉冲波形发生器被配置来以脉冲波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲,其中:

(a) 所述脉冲波形的层级的第一级包括第一脉冲组,所述第一脉冲组中的脉冲为双相脉冲,每个脉冲具有从500伏特至7000伏特的范围内的电压幅度和从0.5纳秒至20微妙的范围内的脉冲持续时间,第一时间间隔分隔连续的脉冲;

(b) 所述脉冲波形的所述层级的第二级包括作为第二脉冲组的多个第一脉冲组,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组,所述第二时间间隔是所述脉冲持续时间的至少十倍;并且

(c) 所述脉冲波形的所述层级的第三级包括作为第三脉冲组的多个第二脉冲组,第三时间间隔分隔连续的第二脉冲组,所述第三时间间隔是所述第二时间间隔的所述持续时间的至少二十倍,

其中所述脉冲波形发生器被配置来将多个第三脉冲组施加到所述消融装置的预定数量的电极组,其中连续的第三脉冲组之间具有时间延迟,

其中所述脉冲波形发生器进一步被配置来产生所述脉冲波形,使得所述第一脉冲组中的每一个和所述第二脉冲组中的每一个、所述预定数量的电极组、所述时间延迟、所述脉冲持续时间、所述第一时间间隔、所述第二时间间隔以及所述第三时间间隔由丢番图不等式共同约束。

2. 如权利要求1所述的系统,其中每个第二脉冲组包括至少2个第一脉冲组且少于40个第一脉冲组。

3. 如权利要求1所述的系统,其中每个第三脉冲组包括至少2个第二脉冲组且少于30个第二脉冲组。

4. 如权利要求1所述的系统,每个第一脉冲组中的脉冲具有至少800伏特的电压幅度。

5. 如权利要求1所述的系统,其中所述消融装置包括被配置用于心外膜放置的消融导管。

6. 如权利要求1所述的系统,其中所述消融装置包括被配置用于心内膜放置的消融导管。

7. 如权利要求1所述的系统,所述脉冲波形发生器被配置来将多个所述第三脉冲组施加到所述消融装置,其中连续第三脉冲组之间具有至多5毫秒的时间延迟。

8. 如权利要求1所述的系统,还包括耦合到所述脉冲波形发生器的心脏刺激器,所述心脏刺激器被配置用于在使用期间产生用于心脏刺激的起搏信号,

其中所述脉冲波形发生器被配置来以脉冲波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲,所述脉冲波形与所述起搏信号同步。

9. 如权利要求8所述的系统,所述脉冲波形发生器进一步被配置来以一定时间偏移递送与所述起搏信号间隔开的所述脉冲波形,所述时间偏移小于25毫秒。

10. 如权利要求9所述的系统,所述第三时间间隔对应于与所述起搏信号相关联的起搏

周期。

11. 如权利要求1所述的系统,所述丢番图不等式约束的特征还在于不应期时间窗。

12. 如权利要求11所述的系统,其中所述第一脉冲组的数量和所述第二脉冲组的数量是预定的。

用于将消融能量递送至组织的系统、设备和方法

[0001] 本申请是申请日为2016年10月19日,申请号为201680077941.2,发明名称为“用于将消融能量递送至组织的系统、设备和方法”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2016年1月5日提交的标题为“SYSTEMS, APPARATUSES AND DEVICES FOR DELIVERY OF PULSED ELECTRIC FIELD ABLATIVE ENERGY TO ENDOCARDIAL TISSUE”的美国临时申请号62/274,926的优先权,所述申请的全部公开内容以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0004] 在过去的二十年中,用于组织治疗的脉冲电场的产生已经从实验室转移到临床应用,而过去四十年或更长时间内已经研究了高电压和大电场的短暂脉冲对组织的影响。短暂高DC电压对组织的施加可产生通常在几百伏特/厘米的范围内的局部高电场,这可能会通过在细胞膜上产生气孔来破坏细胞膜。虽然这种电驱动气孔产生或电穿孔的确切机制尚不清楚,但认为施加相对较大的电场会在细胞膜中的脂质双分子层中产生不稳定性,从而致使在膜中发生局部间隙或气孔的分布。如果在膜处施加的电场大于阈值,则电穿孔可能是不可逆的,并且气孔保持开放,从而允许生物分子材料穿过膜交换并导致坏死和/或凋亡(细胞死亡)。随后周围组织在自然过程中愈合。

[0005] 因此,药物和递送方法中的已知电穿孔应用不能解决高电压施加、组织选择性和安全能量递送,尤其是在用于利用导管装置的心律失常的消融治疗的背景下。此外,对于薄而柔性的无损伤装置存在未满足的需求,所述装置可同时有效地将高DC电压电穿孔消融治疗选择性地递送至感兴趣区域中的组织,同时使对健康组织的损伤最小化,并且对于涉及最少或不需要装置重新定位、允许有效、安全且快速的临床过程的装置设计和给药波形存在需求。

发明内容

[0006] 一种系统包括脉冲波形发生器和耦合到所述脉冲波形发生器的消融装置。所述消融装置包括至少一个电极,所述至少一个电极被配置用于在使用期间将消融脉冲递送到组织。所述脉冲波形发生器被配置来以脉冲波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲。所述脉冲波形的层级的第一级包括第一脉冲组,每个脉冲具有脉冲持续时间,其中第一时间间隔分隔连续的脉冲。所述脉冲波形的所述层级的第二级包括作为第二脉冲组的多个第一脉冲组,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组,所述第二时间间隔是所述第一时间间隔的所述持续时间的至少三倍。

附图说明

[0007] 图1是根据实施方案的具有多个电极的导管的示意图,所述多个电极沿其远侧轴设置、心外膜设置,使得它紧贴地包绕心脏解剖结构的肺静脉。

[0008] 图2是示出根据实施方案的具有为每个脉冲定义的脉冲宽度的电压脉冲序列的示例性波形。

[0009] 图3示意性地示出根据实施方案的示出脉冲宽度、脉冲之间的间隔以及脉冲的分组脉冲层级。

[0010] 图4提供根据实施方案的显示不同级的嵌套层级的单相脉冲的嵌套层级的示意图。

[0011] 图5是根据实施方案的显示不同级的嵌套层级的双相脉冲的嵌套层级的示意图。

[0012] 图6示意性地示出根据实施方案的编号的导管电极的圆圈,其中电极组可被顺序地选择用于施加对应序列的电压脉冲波形。

[0013] 图7示意性地示出根据实施方案的心电图和心脏起搏信号以及心房和心室不应期时期的时间序列并指示用于不可逆电穿孔消融的时间窗。

[0014] 图8示意性地示出根据实施方案的作为对应系列的连续心跳内的一系列波形分组递送的电极组激活的时间序列。

[0015] 图9是根据实施方案的不可逆电穿孔系统的示意图,所述电穿孔系统包括系统控制台,所述系统控制台进而包括电压/信号发生器、被配置来向选定的电极子组施加电压并且可通信地连接到计算机或处理器连同用户界面的控制器以及被配置来将其他设备与可从电压发生器递送到消融导管的电压脉冲电隔离的切换单元。

[0016] 图10是根据实施方案的处于初始配置的用户界面的示意图。

[0017] 图11是根据实施方案的示出初始化功能的接合的用户界面的示意图。

[0018] 图12是根据实施方案的示出在初始化之后的所需步骤的用户界面的示意图。

[0019] 图13是示出在完成先前步骤之后系统已准备好用于递送消融能量的配置的用户界面的示意图。在所述配置中,根据实施方案,用户界面包括用于消融的按钮。

具体实施方式

[0020] 本文中参考数字指示结合使用的术语“约”、“大约”意指参考数字指示加上或减去所述参考数字指示的多至10%。例如,语言“约50”单位或“大约50”单位意指从45个单位至55个单位。

[0021] 在一些实施方案中,系统包括脉冲波形发生器和耦合到所述脉冲波形发生器的消融装置。所述消融装置包括至少一个电极,所述至少一个电极被配置用于在使用期间将消融脉冲递送到组织。所述脉冲波形发生器被配置来以脉冲波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲。所述脉冲波形的层级的第一级包括第一脉冲组,每个脉冲具有脉冲持续时间,第一时间间隔分隔连续的脉冲。所述脉冲波形的所述层级的第二级包括作为第二脉冲组的多个第一脉冲组,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组,所述第二时间间隔是所述第一时间间隔的所述持续时间的至少三倍。所述脉冲波形的所述层级的第三级包括作为第三脉冲组的多个第二脉冲组,第三时间间隔分隔连续的第二脉冲组,所述第三时间间隔是所述第二时间间隔的所述持续时间的至少30倍。

[0022] 在一些实施方案中,每个第一脉冲组中的所述脉冲包括具有至少800伏特的电压幅度的单相脉冲。在一些实施方案中,每个单相脉冲的脉冲持续时间在约1微秒至约300微秒的范围内。

[0023] 在一些实施方案中,每个第一脉冲组中的所述脉冲包括各自具有至少800伏特的电压幅度的双相脉冲。在一些实施方案中,每个双相脉冲的脉冲持续时间在约0.5纳秒至约20微秒的范围内。

[0024] 在一些实施方案中,每个第二脉冲组包括至少2个第一脉冲组和少于40个第一脉冲组。在一些实施方案中,每个第三脉冲组包括至少2个第二脉冲组和少于30个第二脉冲组。在一些实施方案中,所述第二时间间隔是所述脉冲持续时间的至少十倍。

[0025] 在一些实施方案中,所述消融装置包括被配置用于心外膜放置的消融导管。在一些实施方案中,所述消融装置包括被配置用于心内膜放置的消融导管。

[0026] 在一些实施方案中,系统包括脉冲波形发生器和耦合到所述脉冲波形发生器的消融装置,所述消融装置包括至少一个电极,所述至少一个电极被配置用于在使用期间将消融脉冲递送到组织。所述脉冲波形发生器被配置来以脉冲波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲。所述脉冲波形的层级的第一级包括第一脉冲组,每个脉冲具有脉冲持续时间,第一时间间隔分隔连续的脉冲。所述脉冲波形的所述层级的第二级包括作为第二脉冲组的多个第一脉冲组,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组。在一些实施方案中,所述第二时间间隔是所述第一时间间隔的所述持续时间的至少三倍。所述脉冲波形的所述层级的第三级包括作为第三脉冲组的多个第二脉冲组,第三时间间隔分隔连续的第二脉冲组。在一些实施方案中,所述第三时间间隔是所述第二时间间隔的所述持续时间的至少三十倍。所述脉冲波形发生器被配置来将多个所述第三脉冲组施加到所述消融装置,其中施加在不同电极组上的连续第三脉冲组之间具有至多约5毫秒的时间延迟。

[0027] 在一些实施方案中,所述消融装置包括被配置用于心外膜放置的消融导管。在一些实施方案中,所述消融导管包括至少四个电极。

[0028] 在一些实施方案中,每个第二脉冲组包括至少2个第一脉冲组和少于40个第一脉冲组。在一些实施方案中,每个第三脉冲组包括至少2个第二脉冲组和少于30个第二脉冲组。在一些实施方案中,每个第一脉冲组中的所述脉冲具有至少800伏特的电压幅度。

[0029] 在一些实施方案中,系统包括脉冲波形发生器和耦合到所述脉冲波形发生器的消融装置,所述消融装置包括至少一个电极,所述至少一个电极被配置用于在使用期间将消融脉冲递送到组织。所述系统还包括耦合到所述脉冲波形发生器的心脏刺激器,所述心脏刺激器被配置用于在使用期间产生用于心脏刺激的起搏信号。所述脉冲波形发生器被配置来以脉冲波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲,所述脉冲波形与所述起搏信号同步。所述脉冲波形的层级的第一级包括第一脉冲组,每个脉冲具有脉冲持续时间,第一时间间隔分隔连续的脉冲。所述脉冲波形的所述层级的第二级包括作为第二脉冲组的多个第一脉冲组,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组。所述脉冲波形的所述层级的第三级包括作为第三脉冲组的多个第二脉冲组,第三时间间隔分隔连续的第二脉冲组。所述脉冲波形发生器被配置来产生所述脉冲波形,使得所述第一脉冲组中的每一个和所述第二脉冲组中的每一个、所述多个第二脉冲组、所述预定数量的电极组、所述时间延迟、所述脉冲持续时间、所述第一时间间隔、所述第二时间间隔以及所述第三时间间隔由丢番图不等式共同约束。

[0030] 在一些实施方案中,所述丢番图不等式约束的特征还在于不应期时间窗。在一些实施方案中,所述第一脉冲组的数量和所述第二脉冲组的数量是预定的。

[0031] 在一些实施方案中,所述脉冲波形发生器进一步被配置来以一定时间偏移递送与

所述起搏信号间隔开的所述脉冲波形,所述时间偏移小于约25毫秒。在一些实施方案中,所述第三时间间隔对应于与所述起搏信号相关联的起搏周期。在一些实施方案中,所述第二时间间隔是所述第一时间间隔的所述持续时间的至少三倍。在一些实施方案中,所述第三时间间隔是所述第二时间间隔的所述持续时间的至少三十倍。在一些实施方案中,所述第二级时间间隔是所述脉冲持续时间的所述持续时间的至少十倍。

[0032] 在一些实施方案中,所述消融装置包括被配置用于心外膜放置的消融导管。在一些实施方案中,所述消融装置包括被配置用于心内膜放置的消融导管。

[0033] 在一些实施方案中,系统包括脉冲波形发生器和耦合到所述脉冲波形发生器的消融装置,所述脉冲波形发生器包括用户界面,所述消融装置包括被配置用于在使用期间向患者组织递送消融脉冲的多个电极。所述系统还包括耦合到所述脉冲波形发生器的心脏刺激器,所述心脏刺激器被配置用于在使用期间产生用于所述患者的心脏刺激的起搏信号。所述脉冲波形发生器被配置来以具有至少三级层级的脉冲电压波形的形式向所述消融装置递送电压脉冲。所述脉冲波形发生器进一步被配置来与所述起搏信号同步地递送所述脉冲电压波形,并且在接收到用户确认指示时递送所述脉冲电压波形。

[0034] 在一些实施方案中,所述脉冲波形的层级的第一级包括第一脉冲组,每个脉冲具有脉冲持续时间,第一时间间隔分隔连续的脉冲。在一些实施方案中,所述脉冲波形的所述层级的第二级包括作为第二脉冲组的多个第一脉冲组,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组。在一些实施方案中,所述脉冲波形的所述层级的第三级包括作为第三脉冲组的多个第二脉冲组,第三时间间隔分隔连续的第二脉冲组。在一些实施方案中,所述脉冲波形发生器进一步被配置来将多个第三脉冲组施加到所述消融装置的预定数量的电极组,其中连续的第三脉冲组之间具有时间延迟。在一些实施方案中,所述第一脉冲组中的每一个和所述第二脉冲组中的每一个、所述预定数量的电极组、所述时间延迟、所述脉冲持续时间、所述第一时间间隔、所述第二时间间隔以及所述第三时间间隔由丢番图不等式共同约束。

[0035] 在一些实施方案中,所述脉冲波形发生器被配置来仅在所述用户确认指示之后的预定时间间隔之后递送所述脉冲波形。在一些实施方案中,所述用户界面包括控制输入装置,并且所述脉冲波形发生器被配置来在所述控制输入装置的用户接合时递送所述脉冲波形。

[0036] 在一些实施方案中,一种方法包括产生脉冲波形。所述脉冲波形包括所述脉冲波形的层级的包括第一脉冲组的第一级,每个脉冲具有脉冲持续时间,第一时间间隔分隔连续的脉冲。所述脉冲波形还包括所述脉冲波形的所述层级的包括多个第一脉冲组作为第二脉冲组的第二级,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组,所述第二时间间隔是所述第一时间间隔的所述持续时间的至少三倍。所述脉冲波形还包括所述脉冲波形的所述层级的包括多个第二脉冲组作为第三脉冲组的第三级,第三时间间隔分隔连续的第二脉冲组,所述第三时间间隔是所述第二级时间间隔的所述持续时间的至少三十倍。所述方法还包括将所述脉冲波形递送到消融装置。

[0037] 在一些实施方案中,一种方法包括产生脉冲波形。所述脉冲波形包括所述脉冲波形的层级的包括第一脉冲组的第一级,每个脉冲具有脉冲持续时间,第一时间间隔分隔连续的脉冲。所述脉冲波形还包括所述脉冲波形的所述层级的包括多个第一脉冲组作为第二脉冲组的第二级,第二时间间隔分隔连续的第一脉冲组,所述第二时间间隔是所述第一时

间间隔的所述持续时间的至少三倍。所述脉冲波形还包括所述脉冲波形的所述层级的包括多个第二脉冲组作为第三脉冲组的第三级,第三时间间隔分隔连续的第二脉冲组,所述第三时间间隔是所述第二级时间间隔的所述持续时间的至少三十倍。所述方法还包括利用心脏刺激器产生起搏信号。所述方法还包括与所述起搏信号同步地将所述脉冲波形递送到消融装置。

[0038] 本文公开了用于选择性且快速施加脉冲电场/波形以实现具有不可逆电穿孔的组织消融的方法、系统和设备。一些实施方案涉及脉冲高压波形连同用于通过电极组将能量递送到组织的顺序递送方案。在一些实施方案中,所述电极是基于导管的电极或沿细长医疗装置的长度设置的多个电极。在一些实施方案中,可用于不可逆电穿孔的系统包括电压/信号发生器和能够被配置来将脉冲电压波形施加到消融装置的选定的多个电极或电极子组的控制器。在一些实施方案中,所述控制器被配置来控制输入,由此可基于预定序列顺序地触发电极的选定对的阳极-阴极子组,并且在一个实施方案中,可从心脏刺激器或起搏系统/装置触发所述顺序递送。在一些实施方案中,在心动周期的不应期中施加所述消融脉冲波形以避免心脏的节律规律性中断。强制执行此方法的一个示例性方法是利用心脏刺激器对所述心脏进行电起搏并确保起搏夺获以建立所述心脏周期的周期性和可预测性,并且然后在此周期性周期的所述不应期内定义好时间窗,所述消融波形在所述周期性周期内被递送。

[0039] 在一些实施方案中,本文公开的所述脉冲电压波形是组织上分层的并且具有嵌套结构。在一些实施方案中,所述脉冲波形包括具有多种相关联时间标度的脉冲的分层分组。此外,可选择相关联的时间标度和脉冲宽度以及脉冲和分层分组的数量,以便满足涉及心脏起搏频率的一组丢番图不等式中的一个或多个。

[0040] 如本文所公开的用于电穿孔能量递送的脉冲波形可通过降低与不可逆电穿孔相关联的电场阈值来增强能量递送的安全性、效率和有效性,从而在减少总能量递送的情况下得到更有效的消融损伤。这进而可拓宽电穿孔的临床应用领域,包括多种心律失常的治疗性处理。

[0041] 本公开总体上利用多个装置解决了对用于快速、选择性且安全地递送不可逆电穿孔疗法的装置和方法的需求,使得在一些实施方案中,在峰值电场值可被减小和/或最小化的同时在需要组织消融的区域中可保持足够大的电场量值。这还降低了组织过度损伤或产生电弧的可能性,并且局部高温增加。

[0042] 图1是具有沿其轴设置的多个电极的导管15的示意图。导管在图1中相对于心脏7示出并且导管15被心外膜包绕在左心房的由附图标号10、11、12和13(分别为图1中的左上、左下、右上和右下)表示的肺静脉周围,并且具有由围绕左心房的肺静脉10、11、12、13的轮廓包绕和/或环绕的暗带指示的电极(诸如由图1中的附图标号17表示的那些)。在一些实施方案中,导管端部8和9被紧紧地拉在一起并且被保持在系紧工具(未示出)内,以便确保导管电极紧贴地包绕肺静脉10、11、12、13。一种使用剑突下心包进入位置和基于导线的递送方法来完成在肺静脉周围放置多电极消融导管的方法和设备在标题为“Catheters, Catheter Systems and Methods for Puncturing Through a Tissue Structure and Ablating a Tissue Region”的PCT专利申请公开号W02014/025394中进行描述,所述申请的全部公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0043] 在一些实施方案中,导管电极17可以金属带或环的形式构造。在一些实施方案中,每个电极17可构造为柔性的。例如,电极17可呈包绕导管15的轴的金属螺旋弹簧或螺旋形绕组的形式。如另一个实例,电极17可呈沿轴设置并且电连接在一起的一系列金属带或环的形式,其中电极之间的导管轴的柔性部分向整个电极提供柔性。在一些实施方案中,电极17的至少一部分可包含生物相容性金属,诸如但不限于钛、钽、银、铂和/或铂合金。在一些实施方案中,电极17的至少一部分包含铂和/或铂合金。在一些实施方案中,导管轴可由柔性聚合物材料制成,诸如(仅出于非限制性实例的目的)聚四氟乙烯、聚酰胺,诸如尼龙或聚醚嵌段酰胺。电极17可连接到通向导管15的近侧柄部部分(未示出)的绝缘电引线(未示出),其中引线中的每一根上的绝缘体能够在不被电介质击穿的情况下跨其厚度维持至少700V的电势差。尽管导管15如图1所示心外膜放置,即在心包下方,但在替代实施方案中,消融导管可另外地或可替代地用于心内膜放置。

[0044] 图2示出呈矩形双脉冲序列形式的脉冲电压波形,其中每个脉冲(诸如脉冲101)与脉冲宽度或持续时间相关联。脉冲宽度/持续时间可以是约0.5微秒、约1微秒、约5微秒、约10微秒、约25微秒、约50微秒、约100微秒、约125微秒、约140微秒、约150微秒,包括其间的所有值和子范围。图2的脉冲波形示出一组单相脉冲,其中所有脉冲的极性相同(在图2中全部为正,如从零基线测量的)。在一些实施方案中,诸如对于不可逆电穿孔应用,每个脉冲101的高度或脉冲101的电压幅度可以是约400伏特、约1000伏特、约5000伏特、约10,000伏特、约15,000伏特,包括其间的所有值和子范围。如图2所示,脉冲101与相邻脉冲分开时间间隔102,有时也称为第一时间间隔。为了产生不可逆的电穿孔,第一时间间隔可以是约10微秒、约50微秒、约100微秒、约200微秒、约500微秒、约800微秒、约1毫秒,包括其间的所有值和子范围。

[0045] 图3介绍了具有嵌套脉冲的层级结构的脉冲波形。图3示出一系列单相脉冲,诸如具有脉宽/脉冲持续时间 w 、的脉冲115,脉冲115由时间间隔(有时也称为第一时间间隔)隔开,诸如连续脉冲之间的持续时间 t_1 的118,数量 m_1 个脉冲被布置以形成脉冲群121(有时也称为第一脉冲组)。此外,波形具有数量 m_2 个此类脉冲群(有时也称为第二脉冲组),所述脉冲群由连续群之间的持续时间 t_2 的时间间隔119(有时也称为第二时间间隔)分开。在图3中由122标记的 m_2 个此类脉冲群的收集构成层级的下一级,其可称为分组和/或第三脉冲组。脉冲之间的脉冲宽度和时间间隔 t_1 可在几微秒至几百微秒的范围内,包括其间的所有值和子范围。在一些实施方案中,时间间隔 t_2 可比时间间隔 t_1 大至少三倍。在一些实施方案中,比率 t_2/t_1 可在约3与约300之间的范围内,包括其间的所有值和子范围。

[0046] 图4进一步阐述了嵌套脉冲层级波形的结构。在此图中,一系列 m_1 个脉冲(单独脉冲未示出)形成脉冲群130(例如,第一脉冲组)。由一群与下一群之间的持续时间 t_2 的群间时间间隔142(例如,第二时间间隔)分开的一系列 m_2 个此类群形成分组132(例如,第二脉冲组)。由一个分组与下一个分组之间的持续时间 t_3 的时间间隔142(例如,第三时间间隔)分开的一系列 m_3 个此类分组形成层级中的下一级,在图中标记为134的超级分组(例如,第三脉冲组)。在一些实施方案中,时间间隔 t_3 可比时间间隔 t_2 大至少约三十倍。在一些实施方案中,时间间隔 t_3 可比时间间隔 t_2 大至少五十倍。在一些实施方案中,比率 t_3/t_2 可在约30与约800之间的范围内,包括其间的所有值和子范围。脉冲层级中的单独电压脉冲的幅度可在500伏特至7,000伏特或更高的范围内的任何值,包括其间的所有值和子范围。

[0047] 图5提供具有分层结构的双相波形序列的实例。在图中所示的实例中,诸如151的双相脉冲具有正电压部分以及负电压部分以完成脉冲的一个周期。持续时间 t_1 的相邻周期之间存在时间延迟152(例如,第一时间间隔),并且 n_1 个此类周期形成脉冲群153(例如,第一脉冲组)。由一群与下一群之间的持续时间 t_2 群组间时间间隔156(例如,第二时间间隔)分开的一系列 n_2 个此类群形成分组158(例如,第二脉冲组)。所述图还示出第二分组162,所述分组之间具有持续时间 t_3 的时间延迟160(例如,第三时间间隔)。就像单相脉冲一样,也可形成分层结构的更高级。每个脉冲的幅度或双相脉冲的电压幅度可在500伏特至7,000伏特或更高的范围内的任何值,包括其间的所有值和子范围。脉冲宽度/脉冲持续时间可在纳秒或甚至亚纳秒至几十微秒的范围内,而延迟 t_1 可在零至几微秒的范围内。群间时间间隔 t_2 可比脉冲宽度大至少十倍。在一些实施方案中,时间间隔 t_3 可比时间间隔 t_2 大至少约二十倍。在一些实施方案中,时间间隔 t_3 可比时间间隔 t_2 大至少五十倍。

[0048] 本文公开的实施方案包括被构造为分层波形的波形,所述分层波形包括层级的不同级处的波形元素/脉冲。单独脉冲诸如图3的115包括层级的第一级,并且具有相关联的脉冲持续时间和连续脉冲之间的第一时间间隔。脉冲组或第一级结构的元素形成层级的第二级,诸如图3的脉冲群/第二脉冲组121。在其他参数中,与波形相关联的是诸如描述第二级结构/第二脉冲组的第二脉冲组的总持续时间(未示出)、第一级元素/第一脉冲组的总数以及连续第一级元素之间的第二时间间隔等参数。在一些实施方案中,第二脉冲组的总持续时间可在约20微秒与约10毫秒之间,包括其间的所有值和子范围。一组群、第二脉冲组或第二级结构的元素形成层级的第三级,诸如图3的群分组/第三脉冲组122。在其他参数中,连续的第二级元素之间存在描述第三级结构/第三脉冲组的第三脉冲组的总持续时间(未示出)、第二级元素/第二脉冲组的总数以及第三时间间隔。在一些实施方案中,第三脉冲组的总持续时间可在约60微秒与约200毫秒之间,包括其间的所有值和子范围。波形的一般迭代或嵌套结构可继续到更高的多个级别,诸如十级结构或更多。

[0049] 在一些实施方案中,如本文所述的具有嵌套结构和时间间隔层级的分层波形对于不可逆电穿孔消融能量递送是有用的,从而为不同组织类型中的施加提供良好程度的控制和选择性。可利用合适的脉冲发生器产生多种分层波形。应理解,虽然为了清楚起见本文的实例识别了单独的单相波形和双相波形,但是应指出,也可产生/实现组合波形,其中波形层级的一些部分是单相的,而其他部分是双相的。

[0050] 在涉及心脏消融的治疗的实施方案中,可利用选自导管,诸如消融导管上的一组电极的电极双极施加上述脉冲波形。可选择导管的电极的子组作为阳极,而消融导管的电极的另一子组可选择为阴极,其中电压波形施加在阳极与阴极之间。作为非限制性实例,在消融导管是心外膜放置的消融导管的情况下,导管可包绕在肺静脉周围,并且一个电极可被选择为阳极且另一个电极可被选择为阴极。图6示出示例性圆形导管构造,其中大致直径上相对的电极对(例如,电极603和609、电极604和610、电极605和611以及电极606和612)可作为阳极-阴极组激活。所公开的任何脉冲波形可逐渐地或顺序地施加在此类电极组的序列上。作为非限制性实例,图6描述电极子组激活的序列。作为第一步骤,分别选择电极603和609作为阳极和阴极,并且跨这些电极施加具有如本文所述的分层结构的电压波形。在较小时间延迟(例如,小于约5毫秒)的情况下,作为下一步骤,分别选择电极604和610作为阳极和阴极,并且再次跨所述组电极施加波形。在较小时间延迟后,作为下一步骤,分别选择

电极605和611作为阳极和阴极以用于电压波形的下一次施加。在下一步骤中,在较小时间延迟后,分别选择电极606和612作为阳极和阴极以用于电压波形施加。在一些实施方案中,在心动周期的不应期期间施加跨电极对施加的一个或多个波形,如本文更详细描述。

[0051] 在一些实施方案中,在心动周期的不应期期间施加本文所述的消融脉冲波形,以避免心脏的窦性心律中断。在一些实施方案中,治疗方法包括利用心脏刺激器电起搏心脏以确保起搏夺获以建立心脏周期的周期性和可预测性,并且然后定义心脏周期的不应期内的时间窗,在所述时间窗内可递送一个或多个脉冲消融波形。图7示出施加心房和心室起搏(例如,在起搏导线或导管分别位于右心房和右心室中的情况下)的实例。在以横轴表示时间的情况下,图7示出一系列心室起搏信号(诸如64和65)以及一系列心房起搏信号(诸如62和63)以及由起搏信号驱动的一系列ECG波形60和61。如由图7中的粗箭头所指示的,存在分别遵循心房起搏信号62和心室起搏信号64的心房不应期时间窗68和心室不应期时间窗69。如图7所示,持续时间 T_r 的常见不应期时间窗66可定义为介于心房不应期时间窗68与心室不应期时间窗69两者内。在一些实施方案中,可在此常见的不应期时间窗66中施加电穿孔消融波形。此不应期时间窗68的起点从起搏信号64偏移时间偏移59,如图7所示。在一些实施方案中,时间偏移59可小于约25毫秒。在下次心跳,类似定义的常见不应期时间窗67是可用于消融波形的施加的下一个时间窗。以此方式,消融波形可在一系列心跳上、在保持在常见不应期时间窗内的每次心跳时施加。在一个实施方案中,如以上在脉搏波形层级中所定义的脉冲的每个分组可被施加在心跳上,使得对于给定的电极组,一系列分组被施加在一系列心跳上。

[0052] 图8示出根据实施方案的在一系列电极组上的电极激活的时序。使用需要将分层消融波形施加到j个电极组(每个电极组通常包括至少一个阳极和至少一个阴极)的示例性情境,在一些实施方案中,如上所述利用心脏起搏,并且首先将脉冲分组(诸如包括一个或多个脉冲群或一个或多个脉冲组)首先施加到电极组1,并且仅较小时间延迟 t_d (约100 μ s或更小的数量级)之后将脉冲分组施加到电极组2。随后,在另一个时间延迟的情况下,将脉冲分组施加到电极组3等等到电极组j。脉冲分组向全部j个电极组的这个施加顺序632在单个心跳的不应期时间窗(诸如常见不应期时间窗66或67)期间被递送,并且对电极组的每次施加构成用于所述电极组的一个分组。现在考虑单相分层波形的情况。参考图3所示的单相波形实例,波形具有各自具有脉冲宽度w的一系列单相脉冲,所述脉冲由连续脉冲之间的持续时间 t_1 的时间间隔分开,数量 m_1 个脉冲被布置以形成脉冲群。此外,波形具有由连续群之间的持续时间 t_2 的时间间隔分开的数量 m_2 个此类脉冲群,从而定义分组。如果这个波形是如本文所述在j个电极组上依次施加的,我们可写出不等式

$$[0053] \quad j[m_2(m_1w+t_1(m_1-t)) + t_2(m_2-1)] + t_d(j-1) < T_r \quad (1)$$

[0054] 脉搏波形参数 m_1 和 m_2 必须满足电极组的给定数量j,以使整个消融脉冲递送发生在不应期时间窗内。 T_r 在一些实施方案中,不应期时间窗 T_r 可以是约140毫秒或更少。不应期窗的起点相对于起搏信号的时间偏移可小于约10毫秒。而时间间隔w、 t_1 、 t_2 和 t_d 可以是任意的,当利用诸如(例如)计算机处理器的有限状态机实现时,它们是以一些合适单位(例如像,微秒、纳秒或基本处理器时钟周期的倍数)测量的整数。给出电极组的数量j,等式(1)表示相互约束脉冲波形参数(脉冲宽度、时间间隔以及脉冲和组的数量)的丢番图不等式,使得j个电极组上的波形施加的总持续时间小于给定的常见不应期。在一些实施方案中,可基

于对脉冲波形参数的部分约束来找到用于丢番图不等式的解集。例如,发生器可要求输入一些脉冲波形参数和/或相关参数,例如脉冲宽度 w 和时间延迟, t_d 之后,系统控制台确定其余的脉冲波形参数。在这种情况下,电极组的数量 j 也是系统的约束解确定的输入。在一个实施方案中,系统控制台可显示波形参数的多于一个此类可能的解集用于用户选择,而在替代实施方案中,系统自动选择或确定波形参数。在一些实施方案中,解可被计算并且以预定形式直接实现,例如像在脉冲发生器系统控制台上。例如,所有的脉冲波形参数都被预定为满足类似于等式(1)的丢番图不等式,并且所述波形在系统上被预先编程;可能预定的解可取决于电极组的数量 j ,或者可替代地可假定电极组的最大数量来预定解。在一些实施方案中,可预定多于一个解并使其可用于系统控制台上的用户选择。

[0055] 虽然丢番图不等式(1)适用于在单个不应期时间窗内递送单个波形分组,但是全波形有时可涉及多个分组。分组的数量可预定,并且在一个实施方案中可在1个到28个分组的范围内,包括其间的所有值和子范围。在一个实施方案中, T_r 适当的不应期时间窗可预定和/或预定义,或者在替代实施方案中,其可由用户从某个预定的范围内选择。尽管不等式(1)明确地针对单相分层波形书写,但是可针对双相波形或针对结合单相和双相元素的波形书写类似的不等式。

[0056] 图8提供在波形层级的顶级处具有一系列分组的多个电极组 j 上的消融波形递送的示意图。第一波形分组632在整个电极序列内通过连续的一系列 j 个电极组递送;这个序列的波形参数满足丢番图不等式,诸如等式(1)。这整个电压波形序列在单个起搏心跳的所定义的不应期时间窗内递送。在等于一个起搏周期的分组延迟 t_3 后,下一个波形分组633在具有相同波形参数的整个电极序列内通过连续的 j 个电极组被递送。波形递送在预定数量的分组上继续,直到最后的波形分组636在连续的 j 个电极组上被递送。因此,消融递送在与分组一样多的起搏心跳上发生。如对于临床应用合适且方便的,波形的电压幅度可在大约700V与大约10,000V之间的范围内,并且更优选地在大约1,000V与大约8,000V之间的范围内,包括其间的所有值和子范围。

[0057] 在一些实施方案中,电极组的完整序列可细分为电极组/电极子组的更小的子序列。例如,完整序列的 j 个电极组可细分为在第一子序列/第一子组中具有 j_1 个电极组、在第二子序列/第二子组中具有 j_2 个电极组的等等、在第 N 个子序列中具有 j_N 个电极组的 N 个子序列。波形分组首先在第一个子序列的 j_1 个电极组上,然后在第二个子序列的 j_2 个电极组上施加等等,其中心脏起搏在整个过程中采用并且所有波形分组在适当的不应期时间窗内应用。

[0058] 图9是被配置用于递送脉冲电压波形的消融系统200的系统架构的示意图。系统200包括系统控制台215,系统控制台215进而包括脉冲波形发生器和控制器202、用户界面203和开关205,开关205用于将连接盒210(可连接多个导管)与由发生器递送的电压脉冲隔离。在一些实施方案中,发生器/控制器202可包括处理器,所述处理器可以是被配置来运行和/或执行一组指令或代码的任何合适的处理装置。处理器可以是例如通用处理器、现场可编程门阵列(FPGA)、专用集成电路(ASIC)、数字信号处理器(DSP)等。处理器可被配置来运行和/或执行与系统和/或与之相关联的网络(未示出)相关联的应用程序进程和/或其他模块、进程和/或功能。

[0059] 在一些实施方案中,系统200还可包括被配置用于例如存储起搏数据、波形信息等

的存储器和/或数据库(未示出)。存储器和/或数据库可独立地为例如随机存取存储器(RAM)、存储器缓冲器、硬盘驱动器、数据库、可擦除可编程只读存储器(EPROM)、电可擦除只读存储器存储器(EEPROM)、只读存储器(ROM)、闪存等等。存储器和/或数据库可存储指令以使得发生器/控制器202执行与系统200相关联的模块、进程和/或功能,诸如脉冲波形产生和/或心脏起搏。

[0060] 系统200可通过例如一个或多个网络与其他装置(未示出)通信,每个网络可以是实现为有线网络和/或无线网络的任何类型的网络,例如像局域网(LAN)、广域网(WAN)、虚拟网络,电信网络和/或因特网。如本领域所知,任何或所有通信都可被保护(例如,加密)或不受保护。系统200可包括和/或包含个人计算机、服务器、工作站、平板电脑、移动装置、云计算环境、运行在这些平台中的任何平台上的应用程序或模块等等。

[0061] 系统控制台215将消融脉冲递送到消融导管209,消融导管209适当地定位在患者解剖结构中,例如像患者心脏的心包空间中围绕患者肺静脉的环路中。心内ECG记录和起搏导管212通过连接盒210耦合到ECG记录系统208。ECG记录系统208连接到心脏刺激器或起搏单元207。心脏刺激器207可将起搏输出发送到记录和起搏导管212;通常,心房和心室起搏信号都可作为来自心脏刺激器207的输出而产生,并且在一些实施方案中,可存在单独的心内心房和心室起搏导管(未示出)或导线,其中的每一个然后可设置和/或定位在适当的心腔内。相同的起搏输出信号也被发送到消融系统控制台215。起搏信号由消融系统控制台接收,并且基于起搏信号,消融波形可由发生器/控制器202在常见的不应期窗内产生,如本文所述。在一些实施方案中,常见的不应期窗可在心室起搏信号之后(或者非常小的延迟之后)基本上立即开始,并且此后持续大约130ms或更短的持续时间。在这种情况下,如前所述,整个消融波形分组在此持续时间内递送。

[0062] 与消融系统控制台215相关联的用户界面203可以方便用于所述应用的多种形式来实现。当心外膜消融导管如图1所示通过剑突下途径被递送并围绕肺静脉心外膜放置时,可通过使端部穿过系紧工具使其在端部8和9处系紧在适当位置中。根据特定左心房解剖结构的大小,电极的子组可用环绕的方式设置在肺静脉周围,而电极的其余部分可被牵拉到系紧工具(图1中未示出)内,并且因此未暴露。在此类实施方案中,环绕/暴露的电极可选择性地用于递送消融能量。图10示意性地描绘适用于与消融导管一起使用的用户界面的实施方案。在图10中,用户选择分别如窗口653和654所指示的系紧工具内的近侧电极的数量和系紧工具内的远侧电极的数量,其中用户分别针对电极的相应数量进行选择650和651。不在系紧工具内的导管上的互补电极/电极子组(取自整个导管电极组)是将在用于电穿孔消融的脉冲电场的递送中使用的暴露的电极。将递送的波形的幅度由输入机构来控制,例如像滑块658,滑块658可在图10中的657所示的预定电压范围内移动。一旦选择了电压幅度,接合用户界面上提供的初始化(initialization或Initialize)按钮655以准备用于能量递送的消融系统。在一个实例中,这可采取用于给电容器组充电的触发器的形式以存储用于随后递送到导管的能量。

[0063] 如图11所示,初始化按钮660还可用作指示初始化过程正在进行的状态指示符。状态可由文本指示(如图11中所示的“正在初始化...”和/或颜色诸如黄色,以便指示初始化尚未开始或仍在进行中)。一旦初始化过程完成(例如,电容器组完全或令人满意地充电),如图12所示,同一按钮663现指示过程完成(“已初始化”),并且在一些实施方案中,如图所

示,其可改变颜色(例如从黄色变为绿色)和/或形状以进一步指示初始化的完成。同时,消融系统等待接收来自心脏刺激器或起搏单元的起搏信号。一旦起搏信号与初始化过程的完成一起被检测到和/或确认,第二按钮665现在变得可供用户接合,以确认起搏夺获。如果消融系统控制台未检测到起搏信号,则第二按钮665未被启用。用户可监测ECG显示器(未示出)以结合心内ECG记录观察心脏刺激器起搏输出以确认起搏夺获(这确认心房和心室收缩确实由起搏信号驱动,以便建立一个可预测的常见不应期窗)。一旦用户在视觉上确认来自ECG数据的起搏夺获,则他可接合“确认起搏夺获”按钮665以确认消融系统上的起搏夺获。

[0064] 如图13所示,一旦在消融系统上确认起搏捕获,系统现在可用于消融或脉冲电场递送。起搏夺获确认按钮现在改变外观670(外观可改变颜色、形状等)并由670指示准备进行消融递送。此外,消融递送按钮675现在变得对用户可用。用户可接合消融传递按钮675以与起搏心律同步地递送消融。在一些实施方案中,使用者接合按钮675,持续消融递送的持续时间,在消融结束时,按钮改变形状或颜色以指示消融递送的完成。在一些实施方案中,如果用户在消融递送完成之前与按钮675脱离接合,则消融递送在仅不多于例如20ms的较小时滞的情况下立即停止。在一些实施方案中,如果用户在显示为可用之后还未接合消融按钮675,则其作为安全机制在其被禁用之前保持可用于接合,仅持续有限的持续时间。在一些实施方案中,消融按钮675可以是用户界面显示器上的软件或图形按钮,而在另一个实施方案中,其可以是机械按钮,所述机械按钮根据由系统确定的其激活状态或可用性响应,或者在另一个实施方案中,按钮675可没有限制地呈任何多种控制输入装置的形式,诸如杠杆、操纵杆、计算机鼠标等。在一个实施方案中,消融系统可具有单独的紧急停止按钮以用于额外的安全性,例如如果期望立即停用系统。在一个实施方案中,消融控制台可安装在滚动台车或轮式推车上,并且用户可使用处于无菌区域中的触摸屏界面来控制系统。触摸屏可以是例如可安装到标准医疗导轨或支柱的塑料外壳中的LCD触摸屏,并且触摸屏可至少具有上述功能。例如,界面可利用清洁的无菌塑料盖布覆盖。

[0065] 本文详述的波形参数可通过信号发生器的设计来确定,并且在一些实施方案中参数可预定。在一些实施方案中,可通过用户控制来确定至少波形参数的子组,如对于给定的临床应用可能是方便的。本文的具体实例和描述本质上是示例性的,并且基于本文教导的材料,本领域技术人员可开发出各种变化而不偏离本文公开的实施方案的范围。

[0066] 本文所述的一个或多个实施方案涉及计算机存储产品,所述计算机存储产品具有其上具有用于执行各种计算机实现的操作的指令或计算机代码的非暂时性计算机可读介质(也可称为非暂时性处理器可读介质)。计算机可读介质(或处理器可读介质)在其本身不包括暂时传播信号(例如,在诸如空间或电缆的传输介质上承载信息的传播电磁波)的意义上是非暂时性的。介质和计算机代码(也可称为代码或算法)可以是为特定目的而设计和构造的那些代码或算法。非暂时性计算机可读存储介质的实例包括但不限于:磁性介质,诸如硬盘、软盘和磁带;光学介质,诸如压缩盘/数字视频盘(CD/DVD)、压缩盘只读存储器(CD-ROM)和全息装置;磁光存储介质,诸如光盘;载波信号处理模块;以及专门被配置用于存储和执行程序代码的硬件装置,诸如专用集成电路(ASIC)、可编程逻辑装置(PLD)、只读存储器(ROM)以及随机存取存储器(RAM)装置。本文所述的其他实施方案涉及计算机程序产品,所述计算机程序产品可包括例如本文所公开的指令和/或计算机代码。

[0067] 本文所述的一个或多个实施方案和/或方法可由软件(在硬件上执行)、硬件或其

组合来执行。硬件模块可包括例如通用处理器(或微处理器或微控制器)、现场可编程门阵列(FPGA)和/或专用集成电路(ASIC)。软件模块(在硬件上执行)可用多种软件语言(例如计算机代码)表达,包括C、C++、**Java®**、Ruby、**Visual Basic®**和/或其他面向对象、过程或其他编程语言和开发工具。计算机代码的实例包括但不限于微代码或微指令、诸如由编译器产生的机器指令、用于产生网页服务的代码以及包含由使用解释器的计算机执行的更高级指令的文件。计算机代码的其他实例包括但不限于控制信号、加密的代码和压缩的代码。

[0068] 虽然上文已经描述各种实施方案,但应了解,所述实施方案仅以举例的方式而不是以限制性的方式来呈现。虽然如上所述的方法指示某些事件以一定顺序发生,但是某些事件的排序可变化。另外,某些事件在可能的情况下可在并行过程中同时执行,以及如上所述依序执行。

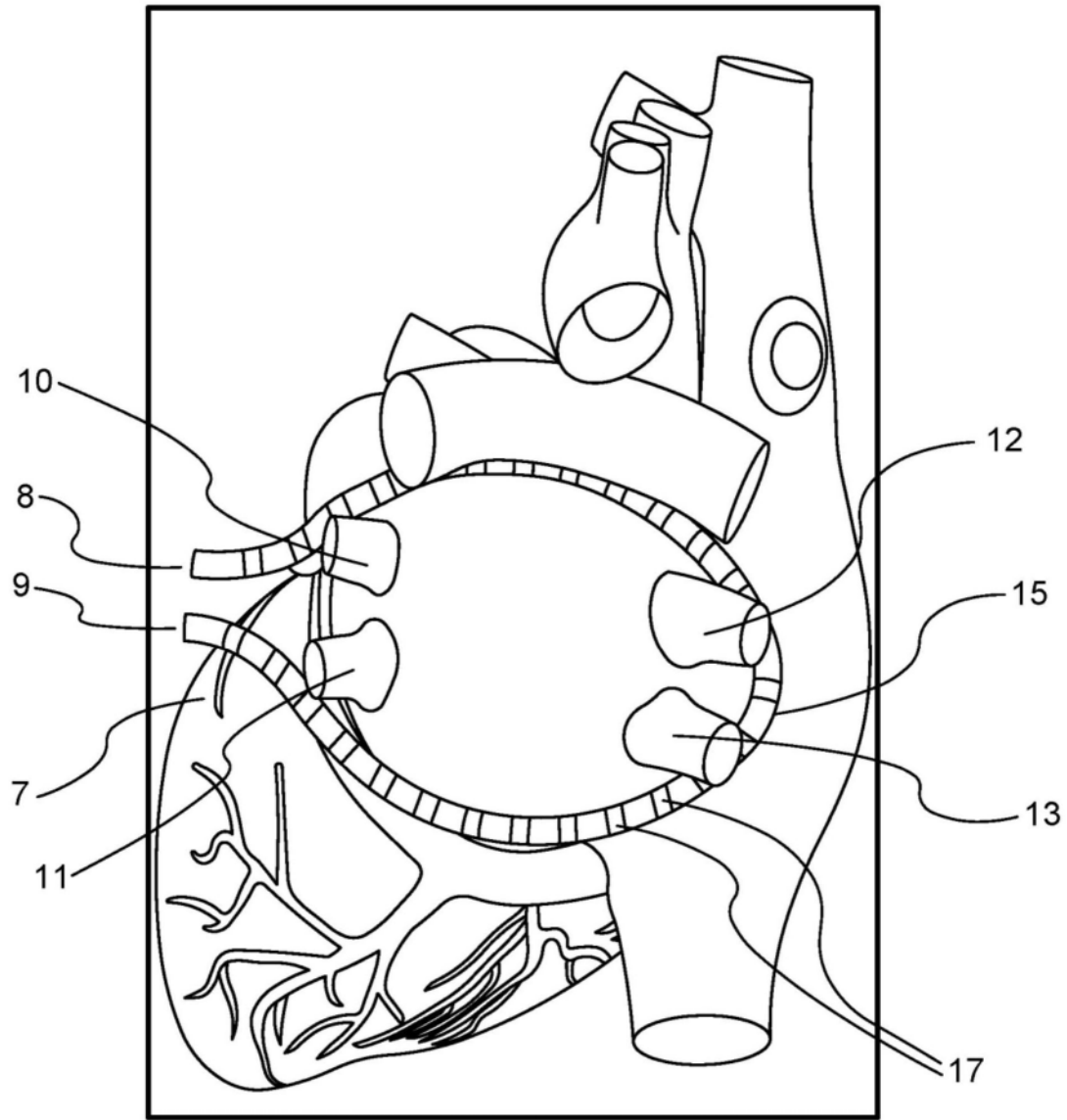


图1 (现有技术)

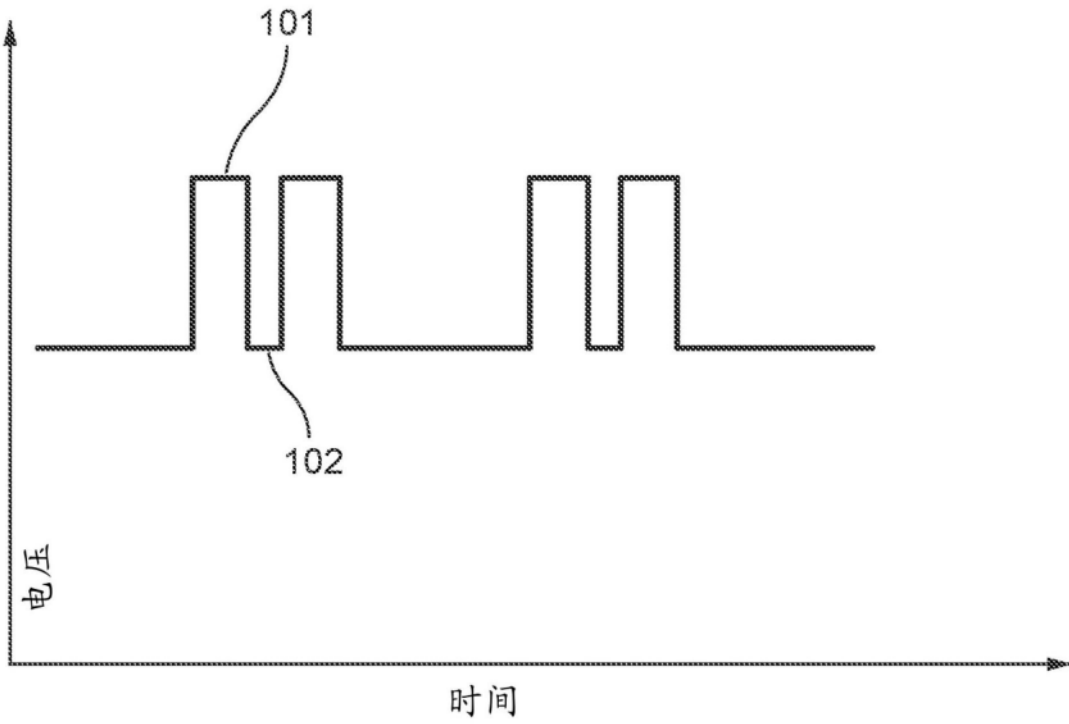


图2

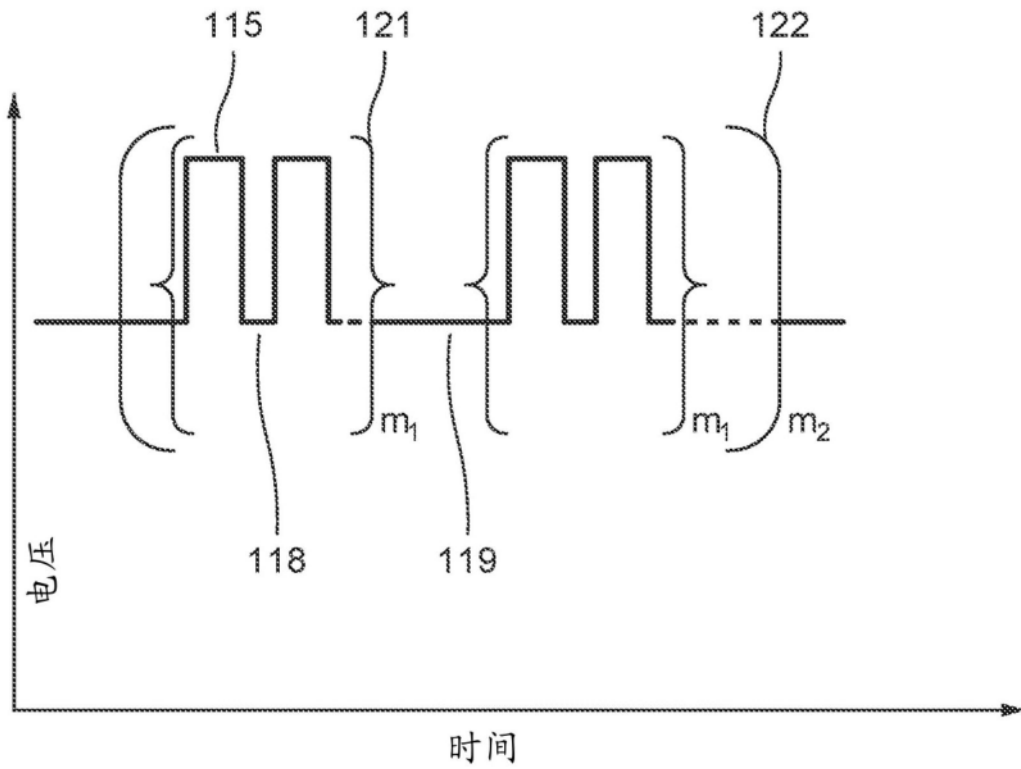


图3

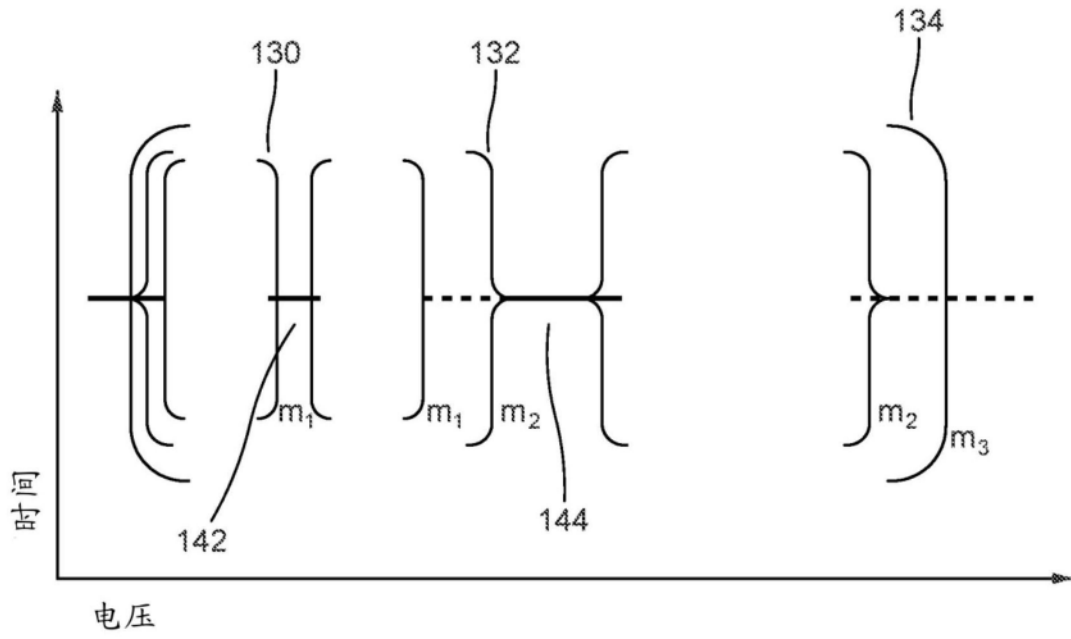


图4

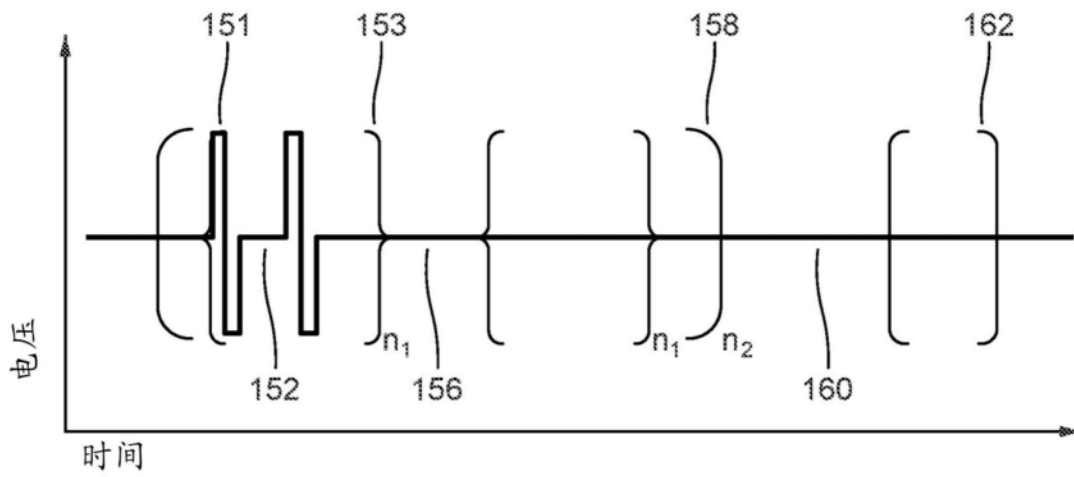


图5

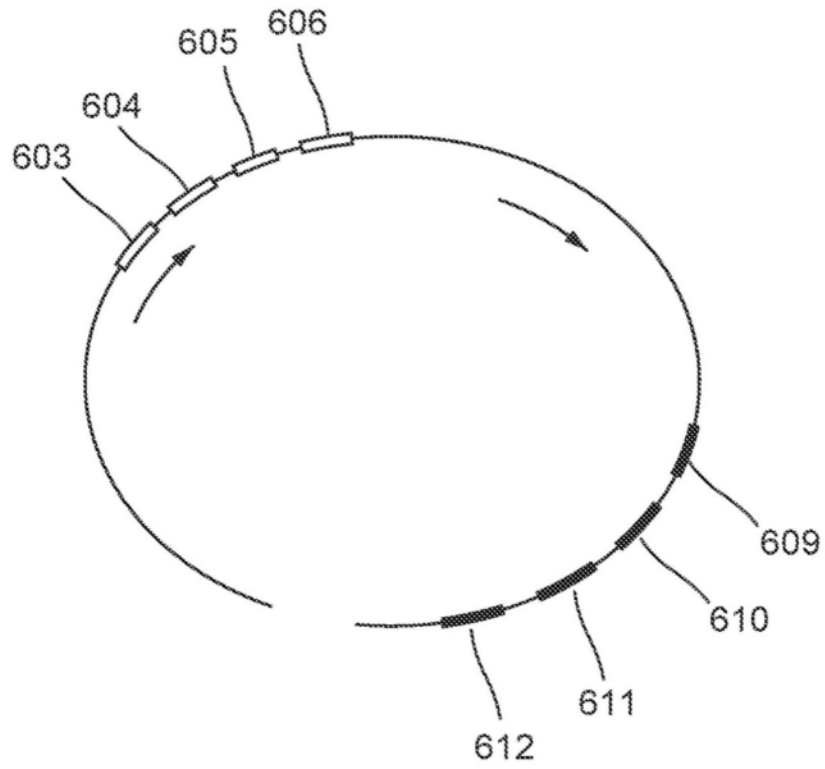


图6

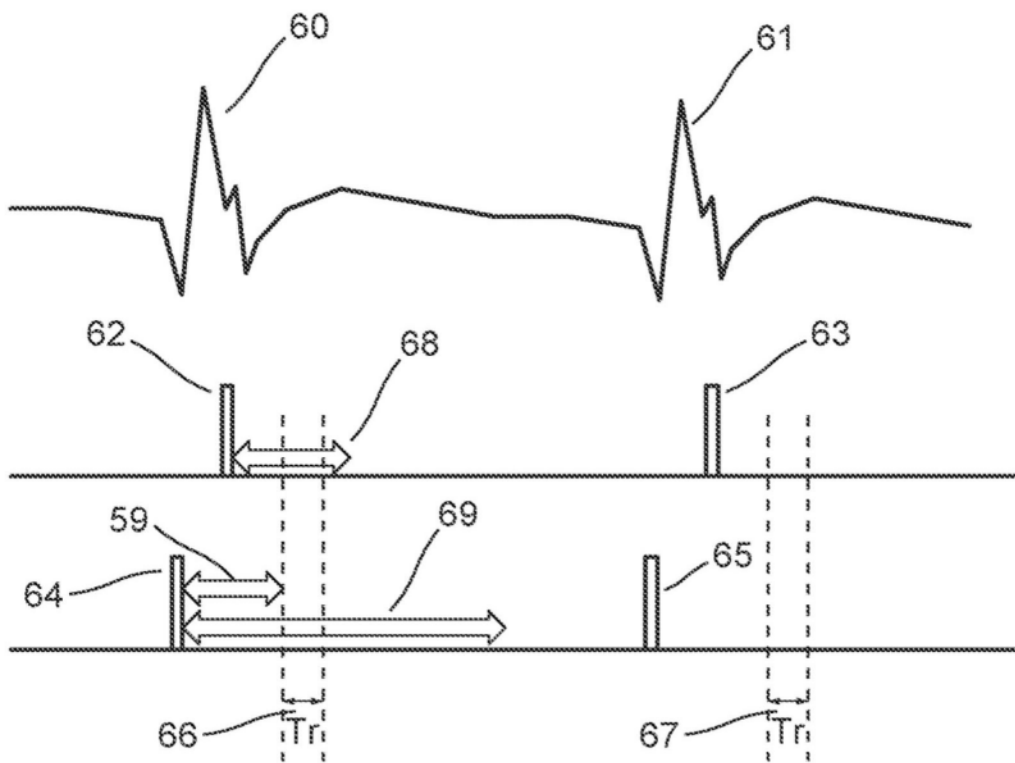


图7

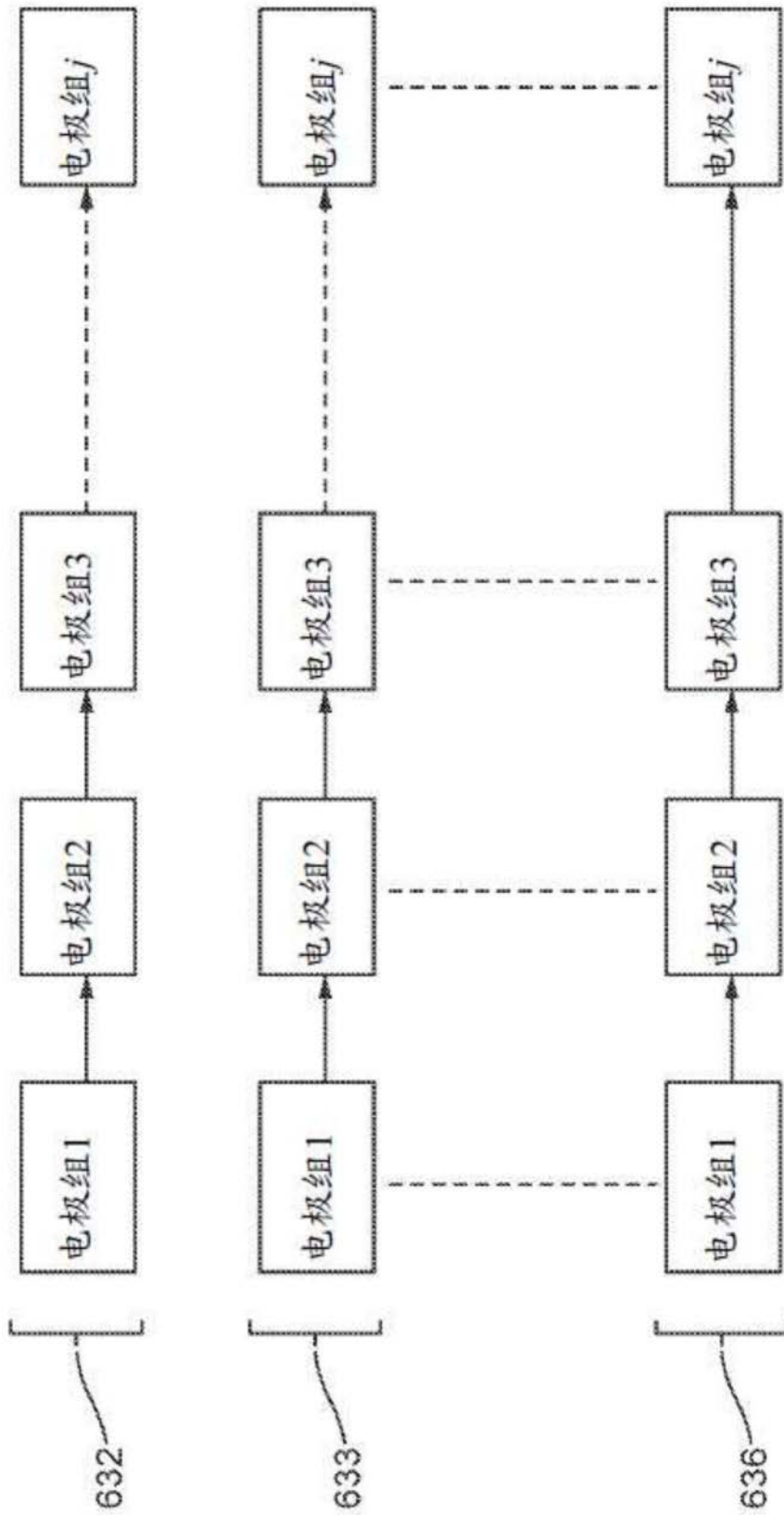


图8

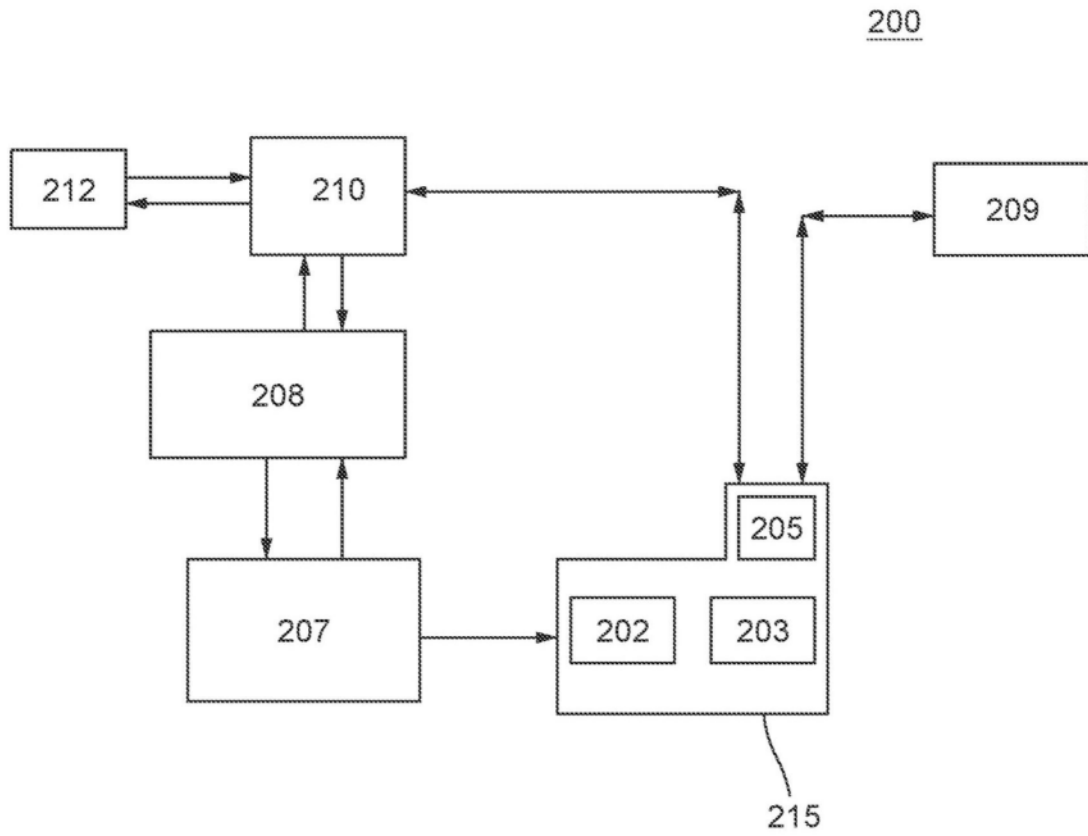


图9

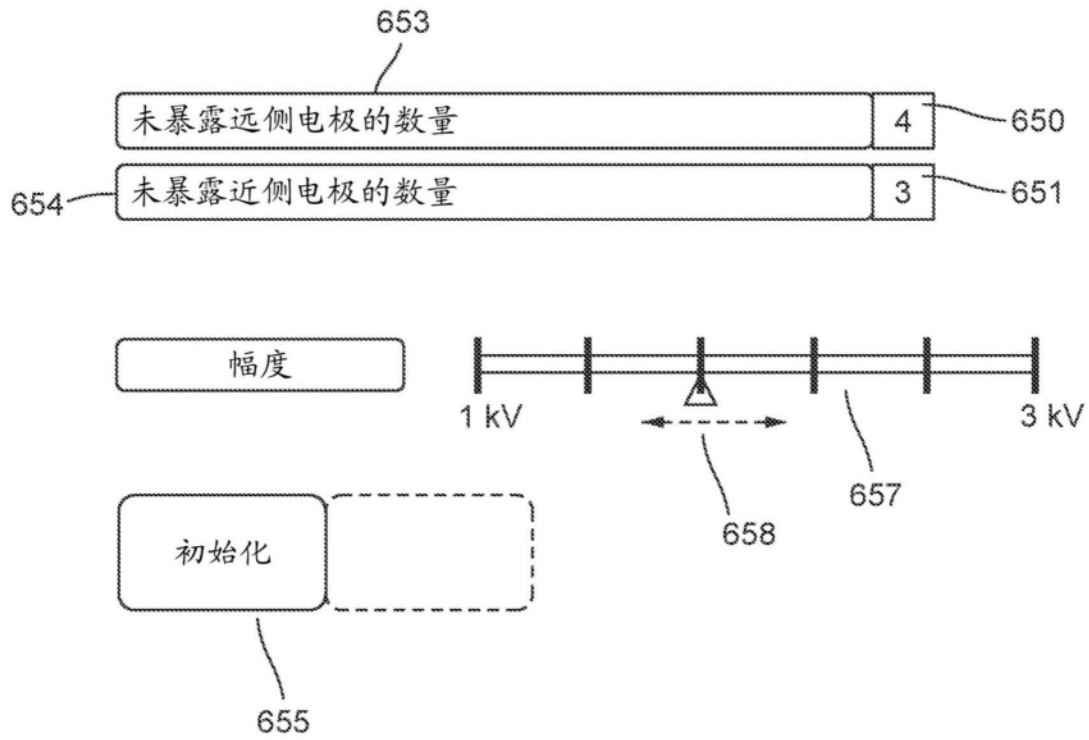


图10

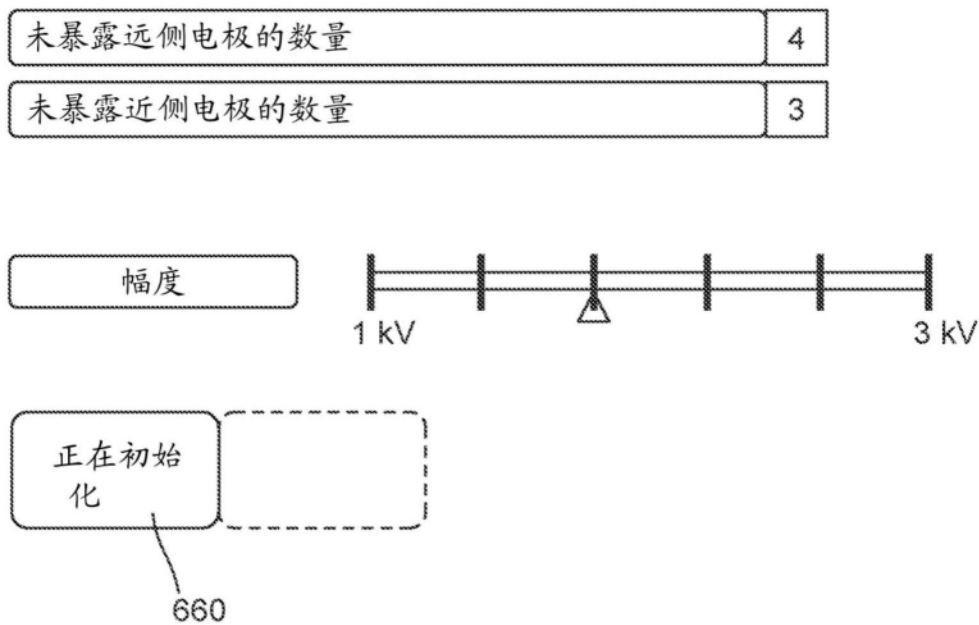


图11

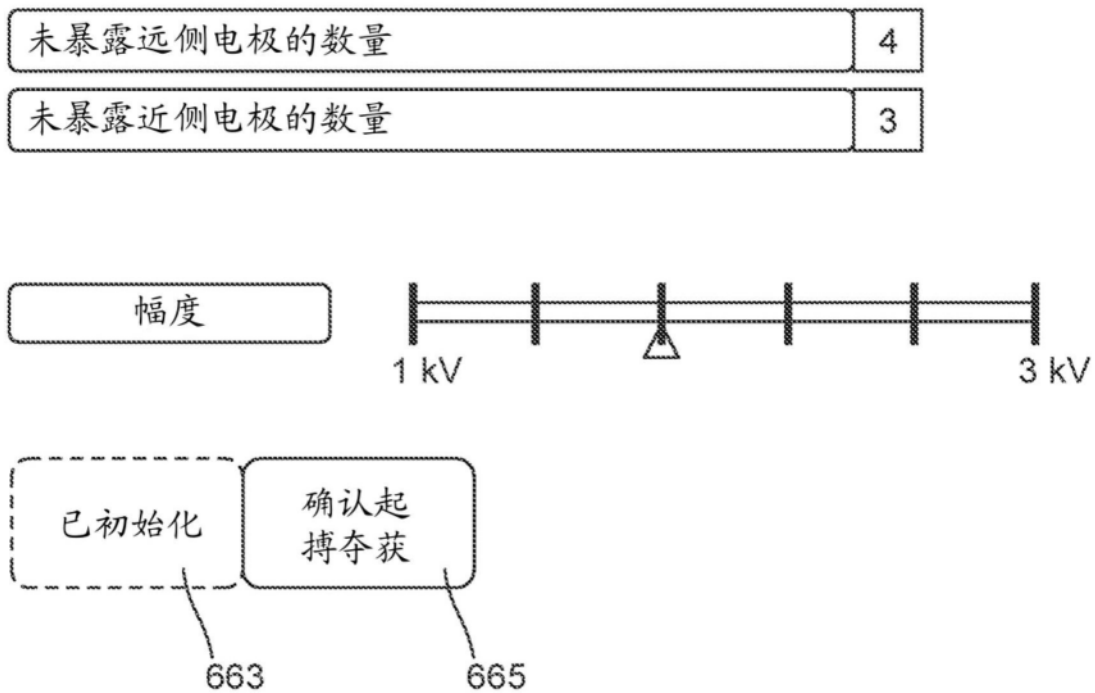


图12

未暴露远侧电极的数量	4
未暴露近侧电极的数量	3

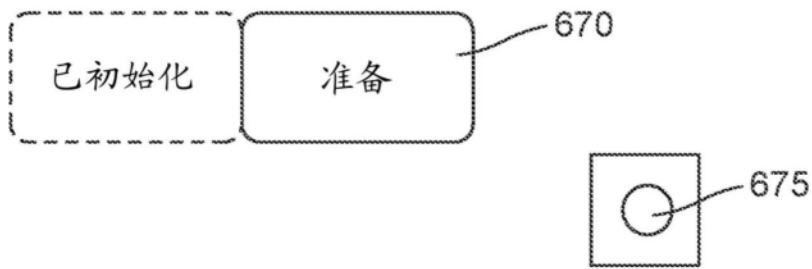
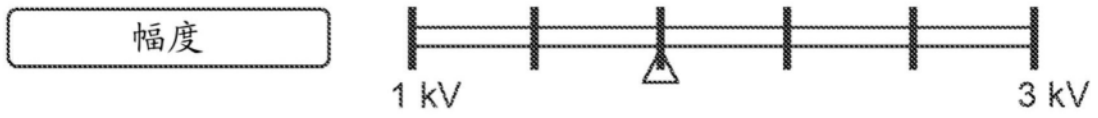


图13