



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103718191 B

(45)授权公告日 2018.02.02

(21)申请号 201280030150.6

凯里·罗伯特·布里格斯

(22)申请日 2012.05.02

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103718191 A

代理人 高瑜 郑霞

(43)申请公布日 2014.04.09

(51)Int.Cl.

G06K 9/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/481,512 2011.05.02 US

(56)对比文件

CN 101035467 A, 2007.09.12,

CN 101292870 A, 2008.10.29,

US 2003/0236466 A1, 2003.12.25,

US 2010/0094274 A1, 2010.04.15,

Karthikeyan Umapathy et

al. Spatiotemporal Frequency Analysis of Ventricular Fibrillation in Implanted Human Hearts.《IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING》.2009,第56卷(第2期),第328-335页.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.12.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/036157 2012.05.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/151301 EN 2012.11.08

(73)专利权人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 托佩拉公司

审查员 刘明惠

(72)发明人 桑吉夫·纳拉扬

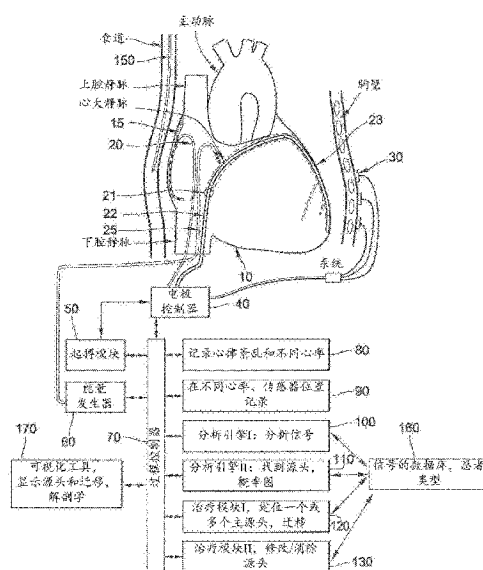
权利要求书2页 说明书45页 附图27页

(54)发明名称

使用成形消融术来靶向心律失常的系统和方法

(57)摘要

提供一种靶向生物节律紊乱,例如心律失常的系统和方法。该系统和方法包括:经一个计算设备处理心脏信号以确定由与该生物节律紊乱相关的一个源头界定的一个组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移;并且鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以使得能够对组织的该至少一个部分进行选择性修饰,从而终止或改变心律失常。



1. 一种处理与心律失常相关的心脏信号的系统,该系统包括:
至少一个计算设备,被配置成:
处理心脏信号以在多个时间周期上追踪与心律失常相关联的源头的迁移的路径;
确定由与该心律失常相关的一个源头界定的一个区域中的形状,其中该源头在多个时间周期上在空间上在该形状上或该形状内迁移;并且鉴定与该形状邻近的组织的至少一个部分,该至少一个部分与该源头的该迁移生物学上相关,如果该至少一部分被修饰,则从该心律失常的该源头影响异常激动。
2. 如权利要求1所述的系统,其中该源头引起该心律失常。
3. 如权利要求1所述的系统,其中所鉴定的一部分为以下各项中的至少一项:在该形状内和在在该形状上。
4. 如权利要求1所述的系统,其中所鉴定的一部分是在该形状外部。
5. 如权利要求1所述的系统,其中所鉴定的一个第一部分为以下各项中的至少一项:在该形状内和在在该形状上,并且所鉴定的一个第二部分是在该形状外部。
6. 如权利要求1所述的系统,其中在空间上迁移的该源头包括以下各项中的一项:
在该形状内或在在该形状上迁移的一个脉冲发生器;
在该形状内或在在该形状上产生多次激发波的一个固定脉冲发生器;以及
在形状内或在形状上产生多次激发波的至少一个折返性脉冲发生器。
7. 如权利要求1所述的系统,其中为确定该形状,该至少一个计算设备被配置成:
在一个时间点鉴定该区域相关的至少一个空间点,该至少一个空间点与该源头相关;
在与该心脏信号中的一个或多个心脏激动相关的多个时间点上追踪该至少一个空间点的迁移以界定多个空间点;
将该多个空间点连接以形成至少一条路径;并且
围绕该至少一条路径界定该形状。
8. 如权利要求1所述的系统,其中该至少一个计算设备进一步被配置成基于与该源头的该空间迁移相关的宽度、高度、深度以及组织类型中的一项或多项修正该形状。
9. 如权利要求1所述的系统,其中该心律失常包括以下各项中的一项或多项:心房纤维性颤动、心室纤维性颤动、房性心动过速、心房扑动、室性心动过速、心室扑动或心脏内的其他电干扰。
10. 如权利要求1所述的系统,其中该区域处于以下各项中的一项或多项中:该心脏、供应该心脏区域的神经、控制这些神经的脑部区域、供应该心脏区域的血管以及邻接于该心脏的组织。
11. 如权利要求1所述的系统,进一步包括被配置成修饰与由至少一个计算设备所鉴定的该至少一个部分相关的该区域的一个导管。
12. 如权利要求11所述的系统,进一步包括被配置成选择性地修饰与由至少一个计算设备所鉴定的多个部分中的一个或多个部分相关的该区域。
13. 如权利要求11所述的系统,其中该导管包括:
处于一个第一空间关系中的多个传感器;以及
一个回路,被配置成:
从该至少一个计算设备接收数据,该数据指示该形状和与该形状邻近的该至少一个部

分中的至少一项;并且

基于该数据,将该多个传感器的该第一空间关系调整成一个第二空间关系,以逼近该形状和与该形状邻近的该至少一个部分中的至少一项。

14.如权利要求1所述的系统,其中该至少一个计算设备包括计算机可读介质,该计算机可读介质包括指令,这些指令在由该至少一个计算设备执行时引起该至少一个计算设备处理心脏信号以确定该形状并且鉴定与该形状邻近的该至少一个部分。

15.一种处理与生物节律紊乱相关的信号的系统,该系统包括:

一个计算设备,被配置成:

经一个网络从一个第二计算设备接收信号;

处理这些信号以确定由与该生物节律紊乱相关的一个源头界定的一个区域相关的形状,其中该源头在多个时间周期上在空间上在该形状上或该形状内迁移;

鉴定与该形状邻近的至少一个部分,该至少一个部分在多个时间周期上与该源头的迁移生物学上相关;并且

经该网络将数据传输至该第二计算设备,该数据指示该形状和与该形状邻近的该至少一个部分中的至少一项。

使用成形消融术来靶向心律失常的系统和方法

[0001] 联邦补助金

[0002] 本申请中描述的一些研究由来自美国国立卫生研究院的补助金R01HL83359、HL83359-S1以及HL103800来提供资金。因此,美国政府在本发明中可以具有某些权利。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求于2011年5月2日提交的美国临时申请号61/481,512的权益,该临时申请的披露通过引用以其全文结合于此。

技术领域

[0005] 本发明总体上涉及医学领域并且更确切地涉及一种使用成形消融术来靶向生物节律的节律不规则性和其他节律紊乱的系统和方法。具体而言,本发明可以应用于检测、诊断以及治疗生物节律紊乱的最小侵入性技术或手术技术。一些实施例是针对心律失常,其他实施例是针对脑和神经系统的电紊乱,并且另其他实施例是针对胃肠道系统和生殖泌尿系统的平滑肌的电紊乱或收缩紊乱。

背景技术

[0006] 心律失常在美国十分常见,并且是发病、工作日损失以及死亡的重要原因。心律失常以许多形式存在,它们当中最复杂和难以治疗的是心房纤维性颤动(AF)、室性心动过速(VT)以及心室纤维性颤动(VF)。其他节律是治疗上更单纯的,但是也可以是临床上明显的,包括房性心动过速(AT)、室上性心动过速(SVT)、心房扑动(AFL)、房性期前收缩/房性过早搏动(SVE)以及室性期前收缩/室性过早搏动(PVC)。在某些情况下,正常窦房结的快速激动可以造成不适当窦性心动过速或窦房结折返的心律紊乱。

[0007] 心律失常、尤其是AF、VF以及VT的复杂节律紊乱的治疗可以是非常困难的。药物疗法特别对于AF(辛格(Singh),辛格(Singh)等人2005)和VT或VF(贝迪(Bardy),李(Lee)等人2005)是次优的,并且因此,在非药物疗法方面存在巨大兴趣。消融术是一种有前景和日益使用的疗法,这种疗法通过穿过血管或直接在手术时操纵一个传感器/探头抵达心脏,然后递送能量至心律失常的一个或多个病因以终止它,来消除心律失常。消融术起初是用于‘单纯性’紊乱如SVT、AFL、PVC、PAC,但是正日益用于治疗AF(卡帕托(Cappato),卡尔金斯(Calkins)等人,2005)、VT(雷迪(Reddy),雷诺兹(Reynolds)等人,2007),并且,在较小程度上,用于治疗VF(克内希特(Knecht),萨赫(Sacher)等人,2009)。

[0008] 消融疗法已经日益应用于治疗单纯性和复杂心律失常。然而,应用消融术的方式是从其中激动从搏动至搏动不发生变化的单纯性心律失常衍生和改造的,并不清楚地了解在治疗其中激动从搏动至搏动发生变化的复杂心律失常方面的关键差异。

[0009] 具体而言,几乎所有的消融疗法都是作为单点消融术(或‘损害’)或作为这些损害的组被递送至心脏组织,其中目标是将连续的折返回路对开以接合心脏的非传导区域(经常通过相邻成簇的这些‘点区域’)。这是基于如下观念:单纯性节律如房性心动过速、肺静脉心动过速、局灶性室性心动过速、房室结折返以及房室折返(需要辅助路径)涉及心脏

的小点区域上的特定异常。在鉴定这些位置后,消融术应用于这些点区域。其他单纯性节律(示例的是典型和非典型的心房扑动)涉及电激动通过称为“峡部”的特殊组织区域。然后通过经常被称为消融“线”的相邻的一系列点实现消融术,该消融线被设计成能中断或对开峡部,不过如果通过手术检查,这些消融线经常是不直的(考克斯(Cox),心律(Heart Rhythm) 2005)。

[0010] 然而,对于其中激动路径从搏动至搏动可能变化的复杂节律紊乱,如心房纤维性颤动、多态性室性心动过速或心室纤维性颤动,消融疗法远远更加困难。这在某种程度上是因为鉴定和定位心律紊乱病因的工具很差,阻碍了递送能量至正确区域以终止和消除这种紊乱的努力。在持续性AF(AF的一种高度流行形式)中,消融术具有仅50%-60%的一次程序成功率(琪玛(Cheema),瓦萨雷迪(Vasamreddy)等人,2006;卡尔金斯(Calkins),布鲁格达(Brugada)等人,2007),然而程序长达4-5个小时并且存在5%-10%的严重并发症率(埃利斯(Ellis),卡勒(Culler)等人,2009),包括死亡(卡帕托(Cappato),卡尔金斯(Calkins)等人,2009)。

[0011] 甚至对于‘单纯性’紊乱,例如房性心动过速,仍不存在准确地鉴定消融疗法的大小和形状的工具。这是特别重要的,因为电激动不会从心脏内一个点源同心扩展。正常结构如窦房结的纵向对比横向传导性的差异甚至在正常组织中很好地描述(费德洛夫(Fedorov),2009#5273;费德洛夫(Fedorov),2010#5738),并且在持续房性心动过速的异常组织中可能更严重(比嘉(Higa),2004#1686)。尽管如此,消融这些节律的方法仍涉及成簇的点或者消融‘线’。

[0012] 对消除复杂节律(例如心房纤维性颤动(AF)、多态性室性心动过速或进行性心室纤维性颤动)的消融疗法的大小和形状知道得更少。AF的消融术提供了一个赤裸裸的实例,其中许多患者中消融术典型地破坏了超过50%的心房表面(考克斯(Cox),心律(Heart Rhythm) 2005),而一年中单次程序治愈率为50%-60%(卡尔金斯(Calkins),心律(Heart Rhythm) 2012;维拉苏里亚(Weerasooriya),美国心脏病学会杂志(J Am Coll Cardiol.) 2011)。这个差距是由于AF源头极难以鉴定的事实。因此,用以治疗AF的消融术的准确大小和形状基本上未知。对无明显的证据证明与节律紊乱有牵连的心室组织的实质部分进行消融可以解释AF消融术不利作用的5%-10%风险(迪克西特(Dixit),心律(Heart Rhythm) 2007;埃利斯(Ellis),心律(Heart Rhythm) 2009),包括因心脏穿孔至食道而死、肺静脉变窄(狭窄)、膈神经伤害,并且在来自消融术的极度心房破坏中近来描述的僵硬的左心房综合征引起不可扩张的腔室,从而甚至在先前健康的AF患者中引起心力衰竭(吉卜森(Gibson),心律(Heart Rhythm) 2011)。

[0013] 用于消融疗法的绝大多数导管系统都时从管状/轴状导管末端的尖端递送呈点状的损害。通过移动导管尖端至相邻位置实现消融线,但在节律紊乱源头方面这仅凭经验。虽然新的系统已经被设计成能消融不同的形状,例如消融新领域公司(Ablation Frontiers)的PVAC、TVAC或MAC导管(沙佛(Scharf),2009),但是这些形状也是凭经验的(TVAC的直线形状或MAC的星形),或设计成能与解剖区域相符(例如PVAC的肺静脉口)。没有导管系统被设计成能将消融疗法与心脏组织内节律紊乱的实际源头的形状相符,因为这些源头形状目前未进行论述、研究或界定,特别是对于复杂心律紊乱。

[0014] 鉴定心律紊乱的准确源头以进行消融的困难取决于以下事实:最复杂的已知系统

显示执业者必须解读的数据,而不是直接鉴定和定位紊乱的病因以便使得执业者能够检测、诊断以及治疗它。这包括了当前使用的方法,这些方法由比提(Beatty)和合作者在美国专利5,662,108、专利5,662,108、专利6,978,168、专利7,289,843以及其他专利中、由豪克(Hauck)和舒尔茨(Schultz)在美国专利7,263,397中、由塔尔金(Tarjan)和合作者在美国专利7,043,292中、由本海姆(Ben-Haim)和合作者在美国专利6,892,091和其他专利中以及由薛(Xue)和合作者在美国专利6,920,350中描述。这些方法和仪器检测、分析以及显示电势,经常呈复杂的3维解剖图示,但是仍不能鉴定和定位心律紊乱病因,特别是对于复杂紊乱,例如AF。这种情况对于鲁迪(Rudy)和合作者的专利(在其他专利中,美国专利6,975,900和7,016,719)也是真的,这些专利使用来自身体表面的信号以在心脏上‘投射’电势。

[0015] 用于鉴定和定位心律紊乱病因的某些已知方法可以在单纯性节律紊乱中起作用,但是关于鉴定复杂紊乱(例如AF、VF或多态性VT)的病因,不存在已经成功的已知方法。此外,目前没有技术能够鉴定消除心律紊乱的消融疗法的大小和形状同时将对心脏的未涉及(正常)组织的伤害减到最小。激动标测法(追踪激动返回至最早部位)仅对于单纯性心律紊乱如心动过速是有用的,对AFL(没有清晰‘起始’的连续节律)效果很差,并且对于具有可变激动路径的AF完全不起作用。拖带标测法使用起搏来鉴定其中刺激电极位于节律病因处的部位,然而起搏因自动机制而不能应用于AF和甚至一些‘单纯性’节律,例如房性心动过速。已知常规位置是房室结折返、典型AFL以及早期(阵发性)AF患者的病因,但不是绝大多数的持续性AF(卡尔金斯(Calkins),布鲁格达(Brugada)等人,2007)、VF以及其他复杂紊乱患者的病因。因此,对于消融术,还没有方法准确地鉴定复杂心律紊乱(例如AF)源头的位置、大小以及形状(卡尔金斯(Calkins),布鲁格达(Brugada)等人,2007),同时将对周围未涉及节律紊乱的组织的伤害减到最小。

[0016] 用于从搏动至搏动具有一致性激动的‘单纯’节律的一种系统的一个实例由史云逊(Svenson)和金(King)的美国专利5,172,699给出。该系统基于找到舒张间期,该舒张间期可以在‘单纯节律’中定义但是不能在复杂节律(例如心房纤维性颤动(AF)或心室纤维性颤动(VF))中界定的(卡尔金斯(Calkins),布鲁格达(Brugada)等人,2007;瓦尔多(Waldo)以及费尔德(Feld)2008)。此外,该系统不鉴定或定位病因,因为它检查(激动之间的)舒张间期而非激动本身。此外,它关注室性心动过速而非AF或VF,因为它分析ECG(心电图)上QRS复杂波之间的时段。

[0017] 另一个实例是西亚西奥(Ciaccio)和维特(Wit)的美国专利6,236,883。该系统使用同心电极阵列来鉴定和定位折返回路。因此,这将找不到非折返病因,例如局灶性搏动。此外,使用特征和检测定位算法的这种方法将无法用于复杂节律,例如AF和VF,其中心脏内部的激动从搏动至搏动变化。它鉴定‘折返回路峡部内的缓慢传导’,这种缓慢传导是‘单纯性’心律失常(例如室性心动过速)的特征,但是对AF和VF而言没有界定。此外,没有界定峡部的大小和形状,使得消融术凭经验引导至一个点、无定形的成簇点(何时中止消融的终点不清楚)或一条‘线’。

[0018] 在美国专利6,847,839中,西亚西奥(Ciaccio)和合作者描述了一项鉴定和定位正常(窦性)节律中折返回路的发明。再次,这项发明将找不到一种心律失常的病因,这种心律失常不是折返的,而是局灶性的,从其中激动径向地散发。第二,这项专利基于窦性节律中存在用于折返的“峡部”,这对于搏动之间具有一致性激动的‘单纯性’节律(例如VT)是接受

的(参见(雷迪(Reddy),雷诺兹(Reynolds)等人,2007))。然而,这对于具有变化的激动路径的复杂节律(例如AF或VF)是不接受的。

[0019] 德赛(Desai)的美国专利6,522,905是使用找到激动的最早部位并且确定这个部位是心律失常病因的原理。这种方法将由于折返而无法用于单纯性心律失常,其中因为激动是一个连续‘环’,故折返中不存“最早”部位。这种方法也无法用于其中激动从搏动至搏动发生变化的复杂心律失常,例如AF或VF。

[0020] 然而,甚至在单纯性心律失常中,也经常难以应用已知的方法来鉴定病因。举例来说,房性心动过速(‘单纯性’紊乱)的消融疗法成功率可以低如70%。当外科医生进行心律失常程序时(考克斯(Cox)2004;阿布鲁·菲力欧(Abreu Filho),2005),对他们而言,理想的是得到心律失常专家(心脏电生理学家)辅助。因此,消融心律失常的病因可以是挑战性的,并且甚至经验丰富的执业者可能需要数小时来消融某些‘单纯性’节律紊乱(具有一致性搏动至搏动激动的模式),例如房性心动过速或非典型(左心房)AFL。对于其中激动顺序从搏动到搏动发生变化的复杂心律失常,例如AF和VF,形式仍更严峻。

[0021] 诊断和治疗心律失常经常涉及将具有传感器(或探头)的导管穿过血管引入心脏中。这些传感器检测心脏中传感器位置处的电活动。用于诊断节律紊乱的现有技术经常在传感器测量激动时间。然而,这种现有技术已经应用于在每个记录部位(或传感器位置)处,从搏动到搏动形状相当一致,并且经常是定时的信号。这些现有技术解决方案极难应用于复杂节律,例如AF或VF,其中在任何部位处,每次搏动的信号(‘循环’)可以在短时段内在一个、若干个和多个屈折之间转移。当信号(例如在AF中)包括5、7、11或更多个屈折时,对比由传感器感测的心脏中更远离的位点(‘远场’)处,难以(如果不是不可能)鉴定信号中哪些屈折位于或接近传感器(‘局部’),如分析AF率的研究中所指出那样(吴(Ng)和合作者,心律(Heart Rhythm)2006)。在另一个最近报道中,节律(例如AF)中的信号需要‘交互方法’以便从远场激动鉴定局部(埃尔万(Elvan)等人,循环:心律失常和电生理学(Circulation: Arrhythmias and Electrophysiology)2010)。

[0022] 在缺乏鉴定和定位人类AF病因的方法的情况下,医师经常求助于动物文献。在动物模型中,已经鉴定复杂和不规则AF的定位的病因(由人工手段诱导)并且以定位的‘电转子’或反复局灶性搏动的形式将其定位(斯科内斯(Skanes),曼达帕提(Mandapati)等人,1998;沃伦(Warren),古哈(Guha)等人,2003)。在动物中,转子由显示高光谱优势频率(DF)(快心率)和窄DF(指示规律性)的信号指示(卡里法(Kalifa),塔那卡(Tanaka)等人,2006)。光谱优势频率的此类用途在授予伯恩菲尔德(Berenfeld)和合作者的美国专利7,117,030中描述。

[0023] 不幸地是,这些动物数据没有转换成有效的人类疗法。AF和VF的动物模型可能与人类疾病不同。举例来说,动物AF罕有自发,并且它很少起源于肺静脉触发物(这在人类阵发性AF中常见)。典型地,在无多发共存病变的年幼动物中研究AF和VF这两者(威吉费尔斯(Wijffels),克希霍夫(Kirchhof)等人,1995;格斯普(Gaspo),博斯(Bosch)等人,1997;艾勒西(Allessie),奥斯玛(Ausma)等人,2002),这种多发共存病变在典型地经历这些病况的老年人中见到。

[0024] 在AF患者中,其中心率高的部位(或,高光谱优势频率(DF)的部位)已经不是消融术的有用靶。山德士(Sanders)和合作者的一项近来研究显示,在高DF部位采用消融术的情

况下,AF几乎不终止(山德士(Sanders),伯恩菲尔德(Berenfeld)等人,2005a)。其他研究显示高DF部位在心房中常见,并且在这些部位的消融疗法没有急性终止AF(如果高DF部位是病因,那么应如本来所预期那样)(卡尔金斯(Calkins),布鲁格达(Brugada)等人,2007)。某种程度上,这可能是因为在动物中有效的DF方法可能在人类AF中由于许多原因而不准确,如许多研究者所显示(吴(Ng),卡迪什(Kadish)等人,2006;纳拉扬(Narayan),克鲁门(Krummen)等人,2006d;吴(Ng),卡迪什(Kadish)等人,2007)。纳迪曼尼(Nademanee)和合作者已经提出,伴有高频组分的低振幅信号(复杂碎裂心房电描记图,CFAE)可以指示AF病因(纳迪曼尼(Nademanee),麦肯齐(McKenzie)等人,2004a)。这种诊断方法已经由强生公司和博斯公司并入商用系统。然而,这种方法也已经受到质疑。奥拉(Oral)和合作者显示,单独(奥拉(Oral),丘格(Chugh)等人,2007)或在添加至现存消融术时(奥拉(Oral),丘格(Chugh)等人,2009),CFAE的消融没有终止AF或防止AF复发。

[0025] 直至目前,现有技术中的若干发明才承认什么是感觉真实的——AF是一种“没有可检测解剖靶,即没有固定异常路径的心脏心律失常”,例如本海姆(Ben-Haim)和扎克曼(Zachman)的美国专利5,718,241。因此,这项专利没有鉴定和定位心律失常的病因。作为替代,它致力于通过递送消融线以“中断每一种可能的几何形状”来治疗心脏形态。这项专利产生了心脏的不同参数和形态的图,而不是心律失常的实际病因。

[0026] 许多发明使用心脏心律失常实际病因的代用物,而不是鉴定和定位病因。举例来说,斯坦纳(Steiner)和李希(Lesh)的美国专利5,868,680使用心脏内组织化的量值,这些量值通过比较一个激动事件(搏动)的激动顺序与随后搏动的激动顺序来构建,以便确定“任何时空次序变化是否已经出现”。然而,这项发明假设,组织化在AF的关键部位最大并且在其他部位更小。然而,这种假设可能不是正确的。在动物研究中,组织化指数随着距AF源头的距离下降,随后随着激动在更远部位再组织化而实际上增加(卡里法(Kalifa),塔那卡(Tanaka)等人,2006)。此外,美国专利5,868,680需要多于一个的搏动。因此,例如专利5,868,680中的多种方法鉴定许多部位,这些部位大部分不是AF的病因。鉴定和定位AF病因的这种缺乏可以解释为何基于组织化的方法仍未转换成急性终止AF的改良疗法。

[0027] 类似地,赖斯费尔德(Reisfeld)的美国专利6,301,496基于从局部激动时间和向量函数产生的映射生理特性的代用物。这项专利用来在心脏的物理图像上映射生理特性的传导速度或另一个梯度函数。然而,这项专利没有鉴定或定位心律失常的病因。举例来说,AF中的多条激动路径意指传导路径,并且因此传导速度在用于三角测量的各点之间是未知的。此外,在转子的情况下,围绕核心区域转动或从该核心区域对称散发的激动顺序可以实际上产生净速度零。

[0028] 出于这些原因,专家们已经声称,在AF中“仍未获得人类心房中电转子的直接证据”(瓦克罗(Vaquero),卡尔沃(Calvo)等人,2008)。因此,尽管将希望鉴定(并且然后定位)人类AF的定位的病因,然而这目前是不可能的。

[0029] 对于人类AF,特别是持续性AF,鉴定和定位的病因缺失意味着消融疗法是凭经验的并且经常涉及约30%-40%心房的伤害,如果鉴定并且定位了一个或多个病因进行最小侵入性消融和/或手术疗法,那么理论上就可以避免这种伤害(考克斯(Cox)2005)。

[0030] 人类VT或VF是药物治疗不好的重要死亡原因(迈尔伯格(Myerburg)和卡思特拉诺斯(Castellanos)2006)。治疗目前涉及在处于风险中的患者中安置植入型复律除颤器

(ICD),然而在使用消融疗法防止因VT/VF所致的反复ICD休克方面存在日益增加的兴趣(雷迪(Reddy),雷诺兹(Reynolds)等人,2007)。鉴定和定位VT的病因可能是困难的,并且消融术在专业化中心进行。在VF中,动物数据表明,VF的病因存在于希氏-浦肯野组织附近的固定区域(泰伯奥斯(Tabereaux),沃尔科特(Walcott)等人,2007),但是这在人类中仍理解得很差。鉴定和定位VF病因的目前仅有描述需要手术暴露(纳什(Nash),穆哈德(Mourad)等人,2006)或在心脏移植后从身体取出的心脏中进行(梅西(Masse),唐纳(Downar)等人,2007)。因此,用于VF的最小侵入性消融术致力于鉴定罕见病例中其触发物(克内希特(Knecht),萨赫(Sacher)等人,2009),但是仍不能在更广泛的群体中进行。

[0031] 现有感测工具对于鉴定和定位复杂紊乱(例如AF)病因也是次优的,包括存在单传感器或多传感器设计(例如特里德曼(Triedman)等人的美国专利5,848,972)。然而,此类工具典型地具有有限的视野,这种视野不足以鉴定可能在任一心房中的任何位置存在并且变化的AF病因(瓦尔多(Waldo)和费尔德(Feld)2008)。可替代地,它们可能需要如此众多的用于宽大区域采样的放大器,以至于它们对于人类使用是不实用的。宽大区域采样是有利的,并且在动物中,通过手术暴露心脏(柳(Ryu),史洛夫(Shroff)等人,2005)或将心脏从身体中取出(斯科内斯(Skanes),曼达帕提(Mandapati)等人,1998;沃伦(Warren),古哈(Guha)等人,2003)来实现。在人类中,甚至手术研究在任一时刻仅检查部分区域(例如(萨哈德万(Sahadevan),柳(Ryu)等人,2004)),并且因使心脏暴露于可能改变节律紊乱脱离临床出现形式的空气、麻醉药以及其他药物而引入问题。

[0032] 因此,现有系统和方法已经主要地致力于心脏解剖学映射以鉴定患者是否患有心律失常,而不是确定这种节律紊乱的病因或源头,并且定义心脏内其大小和形状。因此,迫切需要在单独患者中直接鉴定和定位心律失常的病因,以便能够进行治愈性疗法的方法和工具。对于AF和其他复杂节律紊乱,这是特别重要的,对此,理想地,一种系统和方法将检测、定位以及界定可以通过最小侵入性手术方法或其他方法递送的消融疗法的定位的病因的大小和形状。

发明内容

[0033] 本发明披露了使用成形消融术来诊断、鉴定、定位以及治疗生物节律紊乱(例如心律失常)的方法、系统以及设备。

[0034] 定位和鉴定节律紊乱的源头增强了引导、选择以及应用治愈性疗法如消融术的能力。确定节律紊乱源头的大小和形状能够使疗法适合于具体的源头,从而使对健康组织的伤害减到最小。具体而言,本发明提供了一种鉴定和定位电转子、局灶性搏动以及其他心律失常并且鉴定它们迁移的组织区域的大小和形状的方法,这些在以前从未测定过。这种迁移特性与未迁移的点源或折返回路明显分开和不同,并且界定了复杂节律紊乱(例如心房纤维性颤动(AF)或心室纤维性颤动(VF)或其他复杂生物节律紊乱)的特征。一旦确定形状,可以将治疗应用于该区域的至少一部分和/或在某些情况下邻近该区域应用,以令人希望地使用如在此进一步描述的最小侵入性技术,在附带伤害最小下来缓解和潜在地消除紊乱。

[0035] 本发明显著优于现有技术。举例来说,不同于美国专利5,718,241,本发明鉴定和定位AF和其他心律失常的病因(靶),该一种或多种病因(靶)可能在心脏边界清楚的区域内

迁移数小时(参见在一位47岁男性中的实例)。不同于美国专利6,847,839,本发明能够找到短暂地出现或消失或者随时间推移而迁移(因为它们是“功能性的”)的源头,这解释了AF的变化。不同于美国专利5,868,680,本发明直接鉴定和定位心律紊乱的病因,它仅仅使用一个激动事件(搏动),如我们的实例中所示。不同于美国专利6,301,496,本发明直接鉴定和定位其中激动围绕核心区域旋转的电转子或激动从核心区域径向辐射的局灶性搏动。

[0036] 本发明显示节律紊乱的源头在心脏内迁移并且迁移路径保持空间上受约束数小时、数月或甚至数年,从而可以确定心脏中组织的成形区域。所确定的区域可以通过消融疗法或其他疗法来治疗以消除该紊乱。

[0037] 在本发明的一个方面,提供了一种靶向心律紊乱的方法。该方法包括:处理心脏信号以确定由至少一个与该心律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该至少一个源头在空间上在该形状上或在该形状内迁移;并且鉴定与该形状邻近的组织的至少一个部分以能够对组织的该至少一个部分进行选择性的修饰,从而终止或改变该心律紊乱。

[0038] 类似地,在本发明的另一个方面,提供了靶向一个器官的生物节律紊乱的方法。该方法包括:处理心脏信号以确定由至少一个与该生物节律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该至少一个源头在空间上在该形状上或在该形状内迁移;并且鉴定与该形状邻近的组织的至少一个部分以能够对该至少一个部分进行选择性的修饰,从而终止或改变该生物节律紊乱。

[0039] 在本发明的又另一个方面,包括了靶向心律紊乱的系统。该系统包括至少一个计算设备。该至少一个计算设备被配置成处理心脏信号以确定由与该心律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移。该至少一个计算设备进一步被配置成鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以能够对该至少一个部分进行选择性的修饰,从而终止或改变该心律紊乱。

[0040] 在本发明的又另一个方面,包括了靶向一个器官的生物节律紊乱的系统。该系统包括至少一个计算设备。该至少一个计算设备被配置成处理生物信号以确定由与该生物节律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移。该至少一个计算设备进一步被配置成鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以能够对该至少一个部分进行选择性的修饰,从而终止或改变该生物节律紊乱。

[0041] 在本发明的另一个方面,提供了一种非暂时性计算机可读介质,该非暂时性计算机可读介质包括指令,这些指令在由一个计算设备执行时引起该计算设备:处理心脏信号以确定由与心律紊乱相关的源头界定的心脏组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移;并且鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以能够对该至少一个部分进行选择性的修饰,从而终止或改变该心脏节律紊乱。

[0042] 类似地,在本发明的另一个方面,提供了一种非暂时性计算机可读介质,该非暂时性计算机可读介质包括指令,这些指令在由一个计算设备执行时引起该计算设备:处理生物信号以确定器官中由与生物节律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移;并且鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以能够对该至少一个部分进行选择性的修饰,从而终止或改变该心脏节律紊乱。

[0043] 在本发明的又另一个方面,提供了一种靶向心律紊乱的方法。该方法包括在一个计算设备中经网络接收信号,这些信号与一个器官的生物节律紊乱相关。这些信号在该计

算设备中进行处理,以确定由与该生物节律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移。鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以对该至少一个部分进行选择性修饰。此后,来自该计算设备的数据经该网络被传输到一个第二计算设备。该数据指示该形状和与该形状邻近的该至少一个部分中的至少一项以能够对该至少一个部分进行选择性修饰,从而终止或改变该生物节律紊乱。

[0044] 在本发明的另一个方面,提供了一种靶向心律紊乱的系统。该系统包括一个计算设备。该计算设备被配置成经网络从一个第二计算设备接收信号,这些信号与一个器官的生物节律紊乱相关;处理这些信号以确定由与该生物节律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移;鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以对该至少一部分进行选择性修饰,并且经该网络将数据传输至该第二计算设备。该数据指示该形状和与该形状邻近的该至少一个部分中的至少一项以能够对该至少一个部分进行选择性修饰,从而终止或改变该生物节律紊乱。

[0045] 下文更详细地描述系统和方法。

附图说明

[0046] 本申请包括至少一个以颜色制作的附图。具有彩色附图的本申请的拷贝将由专利商标局按要求和支付必要费用后提供。

[0047] 附图构成本说明书的一部分并且包括本发明的示例实施例,这些实施例可以用不同的形式体现。应理解在一些情况下,本发明的不同的方面可以夸大或放大显示以促进对本发明的理解。

[0048] 图1是心脏图,它显示根据本发明,处理来自心脏的信号并且将它们排序的本发明传感器、消融导管以及电子处理组件的用途。

[0049] 图2显示本发明的传感器装置设计,该传感器装置设计以低分辨率检测心室宽大区域的生物信号,然后以更高分辨率检测更窄的区域。

[0050] 图3显示本发明的另一种传感器装置设计,该传感器装置设计以低分辨率检测心室宽大区域的生物信号,然后以更高分辨率检测更窄的区域。

[0051] 图4显示本发明的另一种传感器装置设计,该传感器装置设计以低分辨率检测心室宽大区域的生物信号,然后以更高分辨率检测更窄的区域。

[0052] 图5展示来自待由本发明分析的的心脏的一些信号类型,并且定义一些选择的术语,包括激动开始、激动结束以及舒张间期。

[0053] 图6是显示根据本发明,在多个位置分析信号以鉴定和定位生物节律紊乱病因的流程图。

[0054] 图7显示本发明的一个实施例,它描绘人类信号的心率-行为(重构)曲线的计算,在一些情况下插入生理模式。

[0055] 图8显示人类单相动作电位时程的心率-响应(重构)可以在测量时在起搏的节律与AF之间不同。

[0056] 图9显示直接相位分配。

[0057] 图10是一个实施例的流程图,它显示数据库中的感测信号和存储数据可以怎样用来产生概率图并使用它以便对鉴定和定位生物节律紊乱病因的清晰性进行改善。

[0058] 图11是本发明在一位47岁男性中使用的一个实例。显示了来自患者的左侧和右侧心房和冠状窦内的信号(电描记图)的选择,该患者患有表现出需要治疗的心房纤维性颤动。

[0059] 图12显示使用本发明方法和系统的结果,该方法和系统鉴定电转子并且将其定位至右心房。观察到激动迹线围绕核心区域转动。核心区域在来自这位患者的心房形态中还显示为右心房侧壁中的红点。

[0060] 图13显示,在图12中鉴定的核心区域处直接消融小于6分钟期间,AF减慢并且终止成正常节律(窦性节律),因此证明AF的病因实际上已经定位并且成功地治疗。

[0061] 图14显示,在AF已经终止后,不可能使AF重新起始,即便通过十分快速地起搏心房(循环时间230ms,等同于超过260次搏动/分钟)。现在阻断了更快的心率起搏(不刺激心房)。

[0062] 图15显示用本发明检测的人类AF的定位的病因的其他患者实例。在两位患者中,在左心房中显示电转子。据我们所知,这些电转子是人类AF中存在电转子的首次实际证明。

[0063] 图16显示在一位56岁患者中AF的定位的局灶性搏动病因的另一个实例。这幅图显示左心房中的局灶性搏动病因,其中激动迹线显示激动从中径向地散发。在这个位置的消融也急性终止AF。

[0064] 图1A-3A显示一种重建经多条通道从患者心脏接收的与复杂节律紊乱相关的心脏信号的方法。

[0065] 图3B显示一系列重建的动作电位和重建的动作电位未能遵从于检测到的激动开始。

[0066] 图4A显示从传感器获得的多个时变信号,这些传感器在复杂节律紊乱(心房纤维性颤动)期间接收来自患者心脏的心脏(电)活动。在许多信号中存在多个屈折,并且指出甚至在相同传感器位置处信号特征变化,并且使得每一个信号开始的测定是挑战性的。

[0067] 图5A仅显示在图4A中所示的窗内部的该部分电活动。

[0068] 图6A显示信号的一个扩大的图,对此,排除信号检测,因为它落在心率调整的激动电位时程(APD)范围内并且因此视为人为结果。

[0069] 图7A是在患者心房里提供网格的心脏传感器位置或电极的二维图示。

[0070] 图8A显示不同方法的实例,这些方法用于检测搏动、确定激动开始以及忽略图4A和6A中所示的时变心脏信号中的噪声。

[0071] 图9A显示来自低置信通道的信号。

[0072] 图10A显示来自复杂和低置信通道的信号,其中单独搏动信号的形状从搏动至搏动大幅度变化并且因此激动开始非常难以确定。

[0073] 图11A和12A分别为图5A和7A中显示的那些提供额外细节,以便使用向量定义一种确定B类搏动的激动开始的方法。

[0074] 图13A-15A显示根据在此描述的方法和系统,纤维性颤动中从选择的激动开始重建的波路径的显示。

[0075] 图16A显示传感器的矩阵的二维图示,它显示为叠加在心房表面上的点或电极位置。

[0076] 图17A显示从图16中显示的九(9)个心脏电极或传感器获得的时变心脏信号。

[0077] 图18A显示了使用本领域已知的常规方法,从图17A中显示的原始信号中获得的一个实例显示。

[0078] 图19A显示根据在此描述的系统和方法,标记在图17A中所示的每一个原始信号中搏动的激动开始的结果。

[0079] 图20A显示了衍生自图19A中激动开始标记的实例显示,其中经由色标图的不同颜色,在这些颜色之间,转子显示为红色区与蓝色区相遇处。

[0080] 图21A显示激动电位时程 (APD) 的重建,它始于图19A中确定的激动开始并且延续指定的时间或在其后衰减。

[0081] 图22A显示了一个显示,其中使用图19A中确定的标记的激动时间和图21A中确定的重建的APD来界定去极化线(它由绿色轮廓线指示)与复极化线(它由蓝色轮廓线指示)之间的相交。这个相交是转子的核心,其中可以递送疗法以治疗节律紊乱。

[0082] 图23A是根据披露的实施例的计算机系统的框图。

[0083] 图24A显示三位患者中心房纤维性颤动的影像,它展示呈电转子或局灶性搏动形式的定位的源头,这些源头在心脏定位的约束区域内迁移并且受随时间推移保持一致的形状限制。

[0084] 图25A显示了多幅影像,这些影像展示患者中的AF特征为左心房中的转子,它在心房的受限的成形区域内迁移持续时间。

[0085] 图26A显示了一幅影像,该影像展示患者中的AF特征为右心房(非典型地与AF相关的区域)中的电转子,它在一致的心房的受限的成形区域内迁移。

[0086] 图27A显示一幅影像,它展示具体患者中的AF特征为转子保存一段时间。

[0087] 图28A显示心律失常的各种源头,这些源头虽定位,但在空间上受约束的形状内迁移。

具体实施方式

[0088] 定义

[0089] 为了本发明的目的,以下定义应当适用:

[0090] 检测/诊断;术语检测和诊断节律紊乱在本申请中可交换地使用。

[0091] 激动时间;对于给定的心脏信号,这是激动开始的时间。

[0092] 激动时间时程;对于给定的心脏搏动信号,激动开始时间与结束时间之间的时段和信号波形。舒张间期是从先前搏动的激动结束至当前搏动的激动开始的时段(图3)。

[0093] 激动迹线;这是在传感器位置处的激动时间开始的排序以产生可辨别的签名模式,该签名模式例如包括而不局限于在指示转子的核心区域周围的旋转模式,指示局灶性搏动病因的从核心区域径向散发的模式,或需要进一步信号采样和重复以上分析步骤的分散模式。

[0094] 鉴定和定位;辨别心律失常的定位的或分散的病因的存在,然后相对于传感器位置或相对于心脏中已知的解剖位置定位所述病因的过程。

[0095] 心律失常;经常需要治疗的异常节律。这些包括而不局限于心脏顶部腔室(心房)的快速节律,例如正常窦房结的快速和异常激动(不适当窦性心动过速或窦房结折返)、房性心动过速(AT)、室上性心动过速(SVT)、心房扑动(AFL)、房性期前收缩/房性过早搏动

(PAC) 以及心房纤维性颤动 (AF) 的复杂节律以及某些形式的非典型性心房扑动。快速节律还可以出现在心脏底部腔室 (心室) 中, 包括例如室性心动过速 (VT)、心室纤维性颤动 (VF)、尖端扭转型室性心动过速以及室性期前收缩/室性过早搏动 (PVC)。心律紊乱还可以是缓慢的, 包括窦性心动过缓、异位性房性心动过缓、交界性心动过缓、房室传导阻滞以及心室自主节律。

[0096] 生物节律或心律紊乱病因; 该术语在本申请中与生物节律或心律紊乱 ‘源头’ 可交换地使用。它指而不局限于在指示转子的核心区域周围的激动顺序的旋转模式、指示局灶性搏动病因的从核心区域径向散发的模式、或分散模式。在本发明中, 当发现分散的病因时, 将信号采样延续至额外的多个位置并且重复本发明的检测和分析步骤。这些病因直接导致心律紊乱的永存。

[0097] 传感器; 该术语在本申请中与电极可交换地使用。它指一种用于检测和传输来自或抵达心脏的信号的装置或设备。

[0098] 电转子; 该术语用以提及心脏内部电激动的螺旋 (旋转) 波。这些转子可能是复杂节律紊乱如 AF 以及单纯性节律紊乱的源头。本发明首次描述了检测内部有这些转子的组织的形状的方法和系统, 以及提供成形消融术以消除这些源头从而治愈心律紊乱的系统。

[0099] 局灶性搏动; 该术语用以提及心脏内部电激动的点源。这些局灶性搏动如果在心脏内迁移 (移动), 那么它们可能是复杂节律紊乱如 AF 的源头。本发明首次描述了检测内有有这些局灶性搏动的组织的形状, 以及提供成形消融术以消除这些源头从而治愈心律紊乱的方法和系统。

[0100] 迁移; 该术语用以描述在复杂心律紊乱随时间推移的若干次搏动 (‘循环’) 期间转子核心或局灶性搏动的来源的移动。

[0101] 迁移轨迹; 心律紊乱的源头 (它是转子或局灶性搏动) 的移动界定了一条又称为迁移轨迹的路径。这条轨迹界定了一种形状, 它由周边 (或周界) 束缚, 具有一个面积中心和一个质量中心 (当考虑任何心脏组织的三维维度时)。如图 24A-28A 中所示, 对于给定的患者, 迁移轨迹在若干个月或更长的持续时间内可以是一致的。

[0102] 源头的大小和形状; 该术语用以描述复杂节律紊乱的源头 (转子或局灶性搏动) 的迁移轨迹的特征。

[0103] 成形消融术; 该术语用以描述消融疗法 (例如损害), 该消融疗法以定制的方式递送以消除复杂心律紊乱中迁移轨迹的一个或多个部分和/或与迁移轨迹邻近的一个或多个部分。这可以包括由源头的迁移轨迹界定的整个区域或区域部分的破坏。可替代地或另外, 这可能涉及与源头的迁移轨迹 (周界) 邻近定位 (或 ‘邻近’) 的组织的破坏。举例来说, 这种邻近疗法 (例如消融术) 可用于其中在周界上或周界内的至少一部分的治疗不可能或不是所希望的某些情况 (例如该部分伏在膈神经上面) 下。在这些情况下, 可能希望通过源头, 通过将疗法递送至在周界外部的组织的一部分来改变或中断心脏异常的激动。特殊化的导管、电极设计以及方法可以用于具有不同的组织厚度、结构以及功能特性的不同区域中的不同形状的源头。

[0104] 邻近; 该术语意指在与由心律紊乱的至少一个源头界定的周界有关的生物学上相关的区域内, 该至少一个源头在空间上在该周界上或该周界内迁移。生物学相关被定义为如果被修饰, 那么会从心律紊乱的源头影响到心脏的异常激动的区域。这将随不同的条件

而变。举例来说,在心房(例如直径4-6cm)中,该区域可以是从源头的周界起2cm或更小,希望是1cm或更小,或者可以被界定的更小区域中,如果在该区域中进行修饰,那么足够从源头改变心脏的异常激动。在更大的心室(例如最大直径约10cm的长椭圆)中,该区域可以是2-3cm或更小,希望是2cm或更小,并且更希望是1.5cm或更小。在一些实施例中,术语‘邻近’可以包括在周界内部的区域的一个或多个部分。在其他实施例中,术语‘邻近’可以包括在周界外部的区域的一部分。在一些其他实施例中,术语‘邻近’包括在周界内部的区域的一部分和在周界外部的区域的一部分。

[0105] 在发现本发明以前,未曾鉴定人类生物节律紊乱的病因和尤其心律紊乱的病因。本发明代表首个已知情况,其中已经描述了一种以准确和最小侵入性方式检测、诊断以及随后有效治疗一个或多个维持、永存或‘驱动’人类生物学紊乱的病因的方法。该方法使医师能够靶向这些源头,用于修饰或消除以根除该节律紊乱,其中对周围非关键组织最低程度地靶向或伤害。虽然一些实施例是用于心律紊乱的最小侵入性程序(例如心脏脉冲发生器),但是本发明也可以应用于外科疗法,并且用于器官(例如脑、中枢神经系统(其中它可以定位癫痫症或癫痫发作的病因)、周围神经系统(其中它可以检测肿瘤)、骨骼肌以及平滑肌(例如胃肠道、膀胱以及子宫)以及其他器官)中的电脉冲发生或传播紊乱。

[0106] 根据本发明的一个实施例,披露了一种对信号进行采样的装置,例如传感器设备(例如来自人类器官(例如人类心脏)内的多个位置的电极导管),具有变化的空间分辨率和视野,并且因此具有改变感测通道的数目的装置。

[0107] 根据本发明的一个实施例,披露了一种用来鉴定和定位在空间上迁移的心律紊乱(包括复杂节律,例如AF、VF以及多态性VT)的电转子、局灶性搏动以及其他定位的病因的方法。

[0108] 本发明的实施例可以使用过程和软件方法,例如将激动顺序排序以产生激动迹线、例如希尔伯特变换的过程、其他相位延迟方法、空间相干度分析以及其他方法。

[0109] 在本发明的一个实施例中,从传感器收集并已分析的数据存储为自动更新的数据库中的数据。这种数据库用来辅助医师诊断/检测定位的病因或用来划分节律紊乱病因的模式。这可以采取具有特定特征的患者中病因概率分布图的形式。

[0110] 根据本发明的另一个实施例,提供了一种以可以在治疗方面辅助医师的格式显示生物节律紊乱病因的装置。举例来说,视频显示屏可以连接至处理器以允许浏览激动迹线并且允许目视定位可以在空间上迁移的紊乱的转子核心、局灶性源头或其他病因。音频格式也可以单独或与视频格式组合使用。举例来说,除了视觉描绘源头,使得可以视觉上鉴定核心之外或将代替其,可以将源头和其核心的坐标通过关于紊乱位置和病因的音频指示提供给用户。视觉描绘是特别希望的,因为它为执业者提供了病因的清晰图示并且提供了用于鉴定病因核心的参考,这大大促进了治疗的选择。举例来说,实际转子或局灶性搏动以及由在空间上迁移的转子或局灶性搏动界定的区域(例如周界)的视觉图示允许执业者准确地确定将消融导管或其他治疗指引至何处。

[0111] 根据本发明的另一个实施例,一旦鉴定出紊乱的病因(包括在空间上迁移的病因),用于修饰或破坏与经鉴定和定位的源头相关的心脏组织区域的治疗设备或方法可以用来治疗或消除节律紊乱。治疗设备和方法的非限制性实例包括使用破坏性能量(消融术)(例如通过消融导管)、手术消融方法、手术摘除或在心脏内部使用设备(例如植入的导线或

其他物理设备)、刺激性能量(起搏)、直接递送药理学药剂、细胞疗法或其他介入技术。在一个实施例中,能够感测来自身体并且特别是来自心脏的信号 of 的导管还可以包括一种治疗手段,例如递送消融能量、刺激能量、药物治疗、细胞疗法(例如干细胞或基因疗法)或其他治疗手段的能力。因此,在紊乱的检测和其治疗中均可以使用这种导管。

[0112] 本发明特别适合检测、诊断以及治疗复杂心律紊乱(例如像VF、多态性VT、尖端扭转型室性心动过速以及AF),其中一旦准确地鉴定和指出定位的病因,那么可以实施定位的病因(包括迁移病因)的准确并且靶向的消融。如上讨论,病因的鉴定和物理定位以前是不可能的,并且因此甚至对于经验丰富的执业者来说也极难以成功治疗,更不用说实质上缓解或消除。

[0113] 除了找到或鉴定复杂心律紊乱的病因(包括迁移病因)并且随后治疗它之外,通过加速和简化执业者的分析,本发明还可以应用于帮助诊断和治疗从单个部位散发的‘单纯性’节律。对于心律紊乱,此类单纯性紊乱包括局灶性房性心动过速、多灶性房性心动过速(MAT)、窦房结折返或不适当窦性心动过速、室性心动过速(VT)、房性期前收缩(PAC)以及室性期前收缩(PVC)。

[0114] 包括在本发明中的是一种用于收集数据的过程和系统,包括感测设备和记录系统。收集的数据至少包括了传输一个或多个信号的每个传感器的位置和在每个激动信号或激动时间时程出现时的开始时间。处理器接收该信息并且依次将激动开始时间排序。这种计算的结果是产生一条激动迹线,这条激动迹线产生紊乱的签名模式并且指示紊乱病因的位置和类型这两者,即它为转子、局灶性源头还是分散模式(即未定位的源头),因此需要从心脏的不同区域或其他身体区域收集进一步的数据。以这种方式排序后的数据产生一条激动迹线(例如,节律紊乱的源头),这条激动迹线可以在视觉显示上视觉地描绘,在转子源头的情况下以显示转子的实际旋转模式,使得转子的核心是视觉上明显可见的并且可以容易地鉴定并因此治疗。这同样适用于描绘径向散发的源头,例如局灶性搏动。激动开始时间在每个传感器处的依次排序允许局灶性节律紊乱的定位,使得可以在视觉显示上容易地定位局灶性核心用于靶向和准确治疗。希望地,在一定时段期间显示节律紊乱的源头或病因以允许执业者充分地观察病因点或区域并且关于在病因位置的适当治疗作出舒适的评估。对于在空间上迁移的源头,可以确定并且视觉上描绘在这些源头周围的周界以鉴定迁移源头的范围。在一个实施例中,数据和/或处理的数据的视觉显示(即激动迹线的“影片”)阐明了节律紊乱病因的签名模式。此类存储的信息允许执业者咨询先前的模式,以有助于改善类似病因的鉴定、定位以及治疗。在一些情况下,此类存储的信息允许外推测量的实时数据以提供预测模型,或以使用类似的已知模式阐明某些测量的模式。

[0115] 本发明的另一个实施例提供一种用于治疗此类病因的过程和系统,经常通过修饰或破坏其中存在病因的组织。在一个实施例中,本发明可以呈‘离线’、非实时回顾模式使用,而不是在治疗患者的程序期间直接使用。在其他实施例中,本发明可以呈实时方式在程序期间手术进行时使用,以方便地找到并且治疗节律紊乱的病因。

[0116] 本发明的过程和系统可以用于生物节律紊乱。确切地说,使用脑电图或其他指标,本发明的过程和系统可以用来定位脑或中枢神经系统中异常电脉冲发生或传播的源头(即,找到病因的物理位置),来引导侵入性疗法(手术)或外部束辐照以鉴定和治疗癫痫发作或癫痫病灶或者局灶性肿瘤(恶性或非恶性)。本发明也可以用来鉴定横纹肌(例如骨骼

肌中的损伤)、胃肠系统(例如食道痉挛)、泌尿生殖系统以及呼吸系统中或其他人类器官或系统中异常脉冲传播的源头。本发明也可以用来检测任何身体系统中的肿瘤(恶性或非恶性)。本发明还具有医药之外的应用,例如用于定位地震事件的源头或协同例如雷达或声纳的方法用于定位能量源头。

[0117] 本发明具有其过程和用于进行该过程的系统的若干方面。通过举例和不限,在本发明的一个方面,从处于节律紊乱的器官中的多个位置检测信号,改变传感器之间的间距以优化所述感测的清晰度。一个特别希望的实施例还记录了节律紊乱期间来自心脏或其他身体部分的这些信号并且将它们存储在数据库中。将与具体信号相关的每个传感器的位置以及在每个传感器处的激动开始时间传输至一个处理器用于分析,该分析包括依次排序以形成激动迹线,该激动迹线鉴定紊乱的病因和其在身体内的确切位置。产生可以手动或自动更新的病因数据库,允许访问这个数据库以辅助紊乱病因的鉴定和定位。在当前患者中的数据收集具有有限的质量时,这种数据库用来将一位患者中的模式与该患者中先前记录的节律比较,以确定这种节律是相同还是不同,或用来将一位患者中的模式与来自另一位患者(例如具有类似临床特征的一位患者)中的模式进行比较。来自先前病例的以前存储的数据可以用来帮助鉴定、定位以及显示当前病例中节律紊乱的病因。

[0118] 视觉上显示节律紊乱的源头以及界定节律紊乱的迁移源头的区域是对从业者极其有用的,因为它充当病因存在和位置的视觉引导,并且允许随后靶向和准确治疗以缓解或消除节律紊乱。

[0119] 在本发明的其他方面,来自另一个病例的以前存储的数据可以用来帮助鉴定、定位以及显示当前病例中节律紊乱的病因。这然后可以用来在将来的程序中计划本发明的用途。

[0120] 有用组件、模块以及设备的说明

[0121] 图1显示了可以在本发明的过程和系统中使用的不同有用组件(模块)的示意图。这些模块可以是彼此分开的并且协调地对接以提供它们的功能,或它们中的一个或多个可以彼此集成地包含于处理器内,使得这个系统具有更少的分开的硬件单元。图1描绘一个实施例,它允许在最小侵入性经皮程序或其他程序(例如使用表面ECG、心磁图、超声心动图和/或来自超声波、电磁辐射、声波、微波或电阻抗变化的多普勒测量)期间定位紊乱的病因。

[0122] 图1中,心脏10中的电事件用感测电极记录。这些电极可以是置于心脏腔室或脉管系统内的一个或多个导管20,包括图2-4中例举的专门设计的记录导管。这些电极也可以是来自植入的起搏器或复律除颤器中的导线的延长部分、用来记录单相动作电位或其他信号的导管,它们典型地经过腔静脉20-21或冠状窦22抵达。因此,虽然在本发明中特别有用,但是本发明的过程和系统不需要使用图2-4的专用导管,因为可以使用在身体内部或外部使用的能够准确地传输激动时间和其出现位置的任何导管或感测设备。

[0123] 电极23可以从心脏的心外膜表面或心包表面进行记录,经冠状窦中的电极21、经心包腔中的电极23或其他途径进入。电极可以位于供给心脏15的神经附近,这些神经可以位于左心房和左心室中。电极可以是来自计算化标测系统的虚拟(计算)电极、常规或高分辨率ECG标测电极30、在皮肤下或在皮肤上植入或衍生自不直接接触心脏或身体的情况下非侵入性检测信号的方法中的电极。电极信息也可以衍生自数据库160中存储的电描记图。

[0124] 置于心脏附近的电极25可以用来修饰或破坏在节律紊乱的一个或多个病因附近或处的区域。如果这种电极是一种消融导管,那么它对接于能量发生器60。其他电极可以与控制器40和起搏模块50对接,并且均希望地与过程控制器70连通。消融或起搏可以针对供给心脏15的神经,这些神经位于心脏的许多位置。内部消融电极可以在手术期间用外部消融系统(例如外部探头)替换或如在外部聚焦照射或光子束(如用于癌症疗法)中那样替换。此外,可以通过递送适当的药物组合物、基因疗法、细胞疗法或通过排除组织(在手术时或通过使用专业化设备)实现源头的修饰,即紊乱病因的治疗。

[0125] 处理控制器70可以包括不同的组件或模块。在此类组件或模块上包括采样模块80,它能够在节律紊乱期间记录信号,以不属于节律紊乱的不同心率(由起搏所致)记录,和/或在(通过起搏或其他方法)模拟心律紊乱的心率期间记录。信号放大器(未显示)可以用来增强信号清晰度和强度,并且过程控制器也可以智能地分配最少数目的记录放大器以从数目足够多的位置感测以便鉴定和定位病因。举例来说,该系统可以使用仅50-60个物理放大器通道来从128个传感器(例如从两个可商购的多极导管)记录,通过在‘分时’基础上用时间分割法记录这128个传感器,或通过开启接近于节律病因的单独/多个传感器同时关闭其他传感器。这种‘开关’功能可以由连接传感设备与电子控制系统的、并且可以在一个或多个其他组件中体现的开关组件执行。开关可以是手动或自动的,例如由何处存在心律紊乱病因确定。模块90与起搏模块对接以便为感测生物信号提供额外的心率。这对于在此描述的非实时模式(模式6)特别有用,因为甚至不在诊断和治疗具体心律紊乱时,它也可以研究处于不同心率的心脏。

[0126] 本发明方法和系统使用分析方法处理收集的数据,这些分析方法可以由分析模块执行。举例来说,在图1中,模块100是“分析引擎”的部分I。分析引擎的这个部分确定生物信号在每个感测的位置处随时间推移的开始和结束。通过在节律期间随时间推移产生一系列激动时间(开始的计时)和恢复时间(结束的计时)实现这一点(图6中所示)。信号典型地表示为随时间推移的电压(即,表示为电压-时间系列)。激动时间可以按许多方式处理。最简单的方式包括在每个位置手动分配。自动化或计算化分配可以通过使用一阶导数零以界定最大值或最小值、使用二阶导数零以指示最大上升沿或下降沿,或使用类似方法来实现。也可以在电压时间系列横过某阈值时分配激动开始时间和结束时间。另一种分配激动时间的可能方法是使用模式匹配。举例来说,经选择以代表激动时程的模式可以随时间推移与多个时间点处的信号相关。所述相关性值高时的时间指示所述模板复现,并且因此被视为激动时间。用于这种分析的模板也可以从数据库中存储的数据获得,或从这个位置处节律的心率估计值计算。当信号质量可能是嘈杂的、质量低劣的或在不同时间显示多个组分时,从多个传感器同时记录可以有助于分析激动,特别是用于复杂节律,例如AF或VF。从同时记录结果中,选择参考信号,优选地在正在分析的通道附近的位置选择。参考通道上的信号用来选择正在分析的通道上的信号或信号组分。这可以通过使用随时间推移而保持类似计时的组分、使用模式匹配或相关性功能、向量分析或其他方法做到。如果需要许多方法,受心房的已知病理生理学限制,可以应用启发法、模式识别法以及所谓‘模糊逻辑’法。

[0127] 模块110是分析引擎的部分II,这个部分实际上计算和定位,即确定心律紊乱源头(病因)的存在和位置。

[0128] 本发明的一些实施例包括“疗法引擎”,它可以包含被设计成协调地执行该系统和

过程中不同功能的多个模块之一。举例来说,图1中的模块120可以负责确定心脏内节律紊乱源头的位置和迁移模式。这可以是这种疗法引擎的一个第一模块,并且用来计算出需要进行修饰以便治疗或消除节律紊乱的位置和空间区域。治疗可以通过递送消融能量或如在此讨论的其他手段进行,并且如果源头在消融期间迁移,那么不单纯是一个点或区域。模块130代表疗法引擎的另一个模块,并且希望地经过程序控制器70与能量发生器60直接对接以便在可能代表源头的部位消融(破坏)、修饰(消融或起搏)或刺激(起搏)组织。可替代地,模块130可以用来在没有破坏性能量的情况下修饰组织,例如通过递送药物,或基因或细胞疗法。

[0129] 图1中显示的系统的模块170代表了一种视觉上或以听觉方式显示病因(包括迁移病因)的鉴定或定位,以辅助医师治疗或消除节律紊乱的工具。举例来说,这个模块可以包括一个显示屏,该显示屏允许在屏幕上对将要由执业者清晰可见的紊乱的转子、局灶性或其他病因以及紊乱的迁移病因进行文本、图形和/或音频可视化。在一些实施例中,将在屏幕上呈现所找到的节律紊乱的“影片”剪辑。这种影片剪辑是紊乱的实际病因(包括迁移病因)和位置的实时呈现。举例来说,一旦根据本发明的过程,已经执行数据的分析,即,信号的位置和它们的激动开始时间已经依次地排序,那么可以在屏幕上以激动迹线的形式显示这种分析和计算的结果。如果激动迹线的模式预示一系列围绕中央核心转动的激动,那么已经找到转子并且它实际上是紊乱的病因。类似地,如果激动迹线的模式预示一系列从中央核心区域径向散发的激动,那么已经找到局灶性搏动并且它实际上是紊乱的病因。因此,本发明的过程允许直接找到紊乱的病因并且将紊乱的存在、类型以及位置为执业者便利地可视化。如果找到不可辨别模式,即,这条激动迹线未定位,那么通过移动传感器位置和/或打开已经安置的传感器进行额外的信号采样可能是适当的。额外的信号采样然后可以根据本发明处理并且显示在屏幕上。如果经数据的额外采样和处理找到病因,那么可以就适当的治疗作出决定。如果找到分散的激动迹线和模式,那么进一步的额外采样是可取的直至如执业者感觉足够的时间。在一些情况下,过程的结果将导致转子或径向散发中心的存在和位置找到。在其中分散模式甚至在反复采样和处理后继续存在的其他情况下,可以作出诊断,排除转子或局灶性搏动作为病因。因此,找到转子或局灶点(搏动)将基本上是同时检测和诊断,而缺少这种发现将是排除掉存在这些紊乱病因的任一种的诊断。

[0130] 模式1. 信号采样(图1,参考80)

[0131] 信号采样可以在消融或治疗节律紊乱的程序期间、计划程序之前或在回顾这种紊乱之后实时进行。如上文所述,用多种传感器类型从器官的一个或多个位置收集信号。接触传感器应当尽可能良好地维持与组织接触。在优选的模式下,电极应当在多个部位同时或几乎同时记录。最快的心律紊乱(例如AF)具有 $>100\text{ms}$ 的循环时间,使得将实质上小于这个时间的信号获取被视为‘几乎同时的’。一种替代性操作模式允许将传感器移动至后续部位。本发明可以与任何现有的传感器装置或设备一起使用。

[0132] 虽然多种可商购的电极设备可以用来获得信号采样,但是在图2-4中显示用于信号采样的特别有用的设备实施例。这些设备使用可以单独地开启或关闭的、或相对于彼此移动的多个传感器。这能够提供自适应空间分辨率,因为可以像希望得那样增加或减少传感器间距。宽间距的传感器提供了宽视野以‘调查’器官的大部分(例如心脏的左心房)的节律。一旦逼近源头位置,希望地改变配置以减少传感器间距以求窄视野上的更高的空间分

分辨率。间距紧凑的传感器配置优选用于将能量应用于聚焦区域以治疗节律紊乱的源头。

[0133] 自适应空间分辨率是本发明不同实施例的一个重要优点。可以通过物理移动传感器实现这一点。图2显示同心螺旋管(元件200),它们具有用于感测信号和在一些情况下递送能量或其他治疗疗法的多个感测元件(电极或探头)(元件205)。当导管的部件在轴(元件215)内部保持未部署(元件210)时,这些螺旋管200是宽间距的。旋转和推进该组合件将更多探头引入腔室中,并且减少它们的间距。图3是呈可调整风扇导管形式的本发明传感器导管的另一个实施例,这种导管具有多条经线(元件230),每条经线包含也用于感测和在一些情况下递送能量或其他治疗疗法的多个感测元件(电极或探头)(元件240)。通过沿轴心线扭曲或扭转运动的组合(元件245),如图3中所描绘,这些经线可以间距更宽(元件230)或间距更紧密(元件235),即是空间上调整的。

[0134] 图4显示呈可调整螺丝锥设计形式的本发明传感器导管的另一个实施例,这种导管具有少量螺旋状经线(元件260),它们止于钝性无创末端(元件270)。就图2和3的设计结构而言,图4的经线可以包括多个元件(电极或探头)(元件265)。可以通过操纵轴(元件280)将螺丝锥推进或退入鞘中,以增加或减少螺丝锥尺寸和/或探头间距。这些设计可以制作得更大或更小以配合更大或更小的器官(例如,变化尺寸的心房),或子结构,包括可能是节律(例如AF)源头的肺静脉或上腔静脉。物理移动可以由医师手动或通过使用机器自动地实现。鉴于发明人观察到的心律紊乱源头的观察特性,希望传感器从心脏的每一个或多个腔室的至少约25%表面积感测。这些设计仅是说明性的并且不意在限制本发明的实际物理设计或应用。

[0135] 可以由过程控制器70以不同方式监测每个传感器的最佳接触以求适当。举例来说,过程控制器70可以经所感测信号的振幅的稳定性验证接触。可替代地,过程控制器70可以调节起搏模块50以便通过电极20-30发射信号,并且使用激发的响应的振幅来验证接触。作为一种第三替代方案,处理模块70可以通过证实稳定的组织阻抗确定接触(例如在AF中,其中起搏是不可能的)。作为其他替代方案,可以使用被设计成检查轻度损伤模式,或被设计成直接测量接触力的导管。此外,导管操纵可以按半自动或自动化方式机械地控制,以及手动控制。

[0136] 也可以电子地实现自适应空间分辨率。这种可调整传感设备中的传感器连接至可以开启或关闭单独传感器的电子控制系统。这可以手动执行,例如医师仅希望聚焦于器官的一个区域时,或由图1中的过程控制器自动执行,以聚焦于确定其中存在心律源头的区域。一种电子开关装置控制传感器与电子控制系统之间连接的独立开关,以使最大化使用实际数目的放大器通道。这些电子组件可以由传统(有线)电极、光纤、蚀刻晶片电路设计、生物传感器、化学传感器、药物传感器、压电传感器、红外传感器、患者顺从的光成像法、光极、远程传感器以及其他设计的不同组合体现。

[0137] 电子开关也可以通过时间分割来实现。可能需要感测大量位置,但是感测通道的数目可能是有限的。信号时间分割可以从更少数目的可用或物理通道记录更大数目的感测通道。举例来说,经常每1ms(以1kHz)对信号采样,不过每10毫秒(ms)左右获得的数据经常足够用于AF或VF源头分析。因此,这个系统可以在位置1感测3ms、在位置2和3各自感测3ms,随后返回传感器1以按照10ms时间点重复循环。以这种方式,可以使用30条通道感测90个位置。可以使用任何适当的配置,取决于硬件或软件中的开关时间,和在通道之间进行开关时

允许的噪声系数。许多其他方法可以用来增加通道的有效数目,包括沿一条光纤或其他设备发送多路复用信号,或在随机存取存储器中存储信号,然后使用离线分析来放大和分析每一个反馈。

[0138] 也可以使用处于与不同心脏平面接触的传感器的组合增加所感测位置的数目。举例来说,心脏的心内膜(内)表面上的电极可以由心外膜(外)表面上的电极和可能由心脏肌肉本身中的那些电极(经植入的电极)补充,以增加总体空间分辨率。在壁薄并且其中心外膜和心内膜电极可以靶向类似区域的心房中,这特别具有价值。在心室中或在心房的厚壁区域中,不同的平面可以提供不同的信息。

[0139] 在某些优选的实施例中,可以使用例如在心律紊乱期间在器官内被依次移动的一个或多个传感器(探头)执行感测。当使用单个探头时,来自每个位置的信号相对于计时信号基准对齐。当节律在心脏内相对规则(例如局灶房性心动过速或心房扑动的‘单纯性’紊乱)时,这种方法易于应用。然而,如果节律在心脏内是不规则的,例如AF或VF的复杂节律,那么这种方法也可以用作近似引导。这具有需要更少传感器的优点,并且如果源头在空间上显示一些稳定性,那么它将发挥作用。举例来说,尽管AF是不规则的,但是激动在定位的源头,例如在某些位置,例如靠近肺静脉处可能是规则的。

[0140] 现在对具有两个传感器(例如临床四极导管的两个双极)的移动探头展示一个在多个位置使用依序感测的特别有用的实施例,不过如果可用,可以应用更多的传感器。在每个位置,将一个传感器视为参考,并且成功循环(搏动)的开始时间是基准。在第二传感器处激动时间的差异用来指示相对计时。现在移动探头,使得一个传感器覆盖先前感测过的位置。第二传感器现在感测一个新位置并且可以记录此处多个搏动的相对计时开始。对感兴趣的整个区域重复这个过程。因为这个过程在位置之间的相对计时方面引入稳定性,故可以使用在每个位置观察到的搏动至搏动计时变化随机地再引入变化性。

[0141] 一种替代方法是与来自这种节律(包括AF或VF)的数据库中的存储数据相比,使用腔室内的心率和/或组织化梯度。在感测依序位置后,将两个腔室中的激动率与存储的模式比较,这些存储的模式描述在不同源头(转子或局灶性搏动)和周围部位处的这种关系。一种误差最小化方法(例如最小平方误差法)可以用来估计源头位置。基于与存储模式子集类似性和使用算法、启发法、模糊逻辑或其他模式识别方案,可以自适应地修正估计值。这个过程可以迭代地重复。对于空间一致性源头,第二和随后迭代将向原始估计值增加精度,并且可以集中在最接近估计源头的位置。

[0142] 递送治疗疗法可以是传感设备的另一个特征,这个特征将稍后在此详细描述。

[0143] 模式2. 计算心律紊乱的病因

[0144] 分析中的第一步骤是使用如图5中参考数字400-460所示的查询表,确定信号类型。该步骤确定这个信号是否发自心脏(心)、脑、呼吸系统、胃肠道、泌尿生殖系统等。如果是心脏的,那么这个信号可以是表面ECG、心内的、超声心动的或其他的信号。如果是心内的,那么这个信号进一步划分为动作电位(单相动作电位,MAP)、双极电描记图、单极电描记图或其他。这些信号中的一些提供高质量信息(例如,心脏中的单相动作电位记录),而其他信号则不是这样。应当指出,在此使用MAP(大写字母)是指单相动作电位,它与小写字母术语“map”、“mapping”、“mapped”以及其变体形成对比,这些小写字母术语都是指心脏的不同方面的制图学或拓扑学。在这位患者中在允许源头定位的不同时间和其他计算步骤中,更

低质量的信号更可能需要预处理、过滤、平均化、与数据库中的存储信号比较。

[0145] 图6中,在步骤800-840之间剖析信号以鉴定其在查询表(来自图5)中的类型。这包括分配激动开始(参考数字810)和结束(参考数字805)、以及搏动之间的间隔(舒张间期),其中该间隔取决于图5中查询表中所示的信号类型。该查询表可以是一份全面的生物信号清单(参考数字815-825中鉴定的数据库),具有每一组分的不同生理作用的数据以达成计算目的。组分可以随心率变化并且可以从搏动至搏动波动。每一个信号组分都可能反映正常或异常生理学的一个不同方面,并且因此指示可能产生节律紊乱的可能性。实例不意在限制查询表的范围,这个查询表可以包括来自其他肌肉(例如骨骼肌、膀胱以及胃肠道)、脑以及神经系统的信号。

[0146] 分析中的下一个步骤是对每个感测的位置界定待分析的生理信号(参考数字830)。目标是生成的信号最好地代表心律紊乱时在每个位置出现的实际生理激动和恢复。当记录的信号是‘清晰的’(具有高信噪比)时,这将是生理信号。如果信号嘈杂,那么可能需要过滤、降噪以及其他方案以揭露生理信号。为了分析心房节律紊乱,生理信号最好在心室激动之间(R-R间隔中)记录,如果使用减缓心室心率的药物或通过用此类设备在患者中降低起搏器心率来降低心脏搏动(R-R间隔延长),那么可以促进这种记录。

[0147] 下一步是在所有感测的位置重复上述过程(参考数字840)以画出一条涵盖以时间增量的激动开始时间的线,从而画出一系列轮廓线。也就是说,第一轮廓可以是对于从0ms至9ms激动的所有点,第二是对于从10ms至19ms的点,等等。以此方式,激动轮廓(又称为‘等时线’)可以用于界定在心律紊乱期间激动完成旋转(即,折返回路,或‘转子’)所围绕或激动从其中散发(‘局灶性搏动’源头)的空间点(参见图8和其他图)。在心律紊乱(例如AF)期间等时线的其他实例显示于图13A、14A、15A中。参考数字830指示从这些数据确定源头。

[0148] 图7中,小图600-670显示一个特别有用的实施例,这个实施例用于使用补偿因嘈杂或低质量数据所致限制的计算方法构建生理信号。首先,确定对每一个信号类型的心率的响应(小图600、620、640中所示的单相动作电位,MAP)。通过在处于节律紊乱时或在不处于节律紊乱时以变化的心率感测信号来执行这一点(例如通过起搏,参见模式6)。信号时程对心率的响应(针对MAP展示)在小图610、630、650中显示,并且显示,MAP在递增的心率(即,当舒张间期缩短)下缩短。应当指出,当患者处于和不处于心律紊乱时,针对相同心率集合的响应可以变化。图8中,小图700至740显示这一点。一旦AF开始,小图700中借助递送单个额外搏动所致的起搏导致重构曲线图710。然而,在若干分钟后,这条重构曲线如小图720-740中所示那样变化。

[0149] 在本发明中体现的一种方法是通过在每一激动时间开始时插入生理模式产生‘杂交’信号(例如图7,小图660-670)。该生理模式可以通过平均化随时间推移记录的信号(以代数方式,从中位搏动平均法或其他方法),平均化相邻位置处、来自不同位置的单相动作电位中的信号(空间平均化)(小图660-670),通过过滤频率或时间-频域中存在的单极或双极信号,或通过使用来自数据库的存储模式(例如图1,160)而获得。当使用存储的信号时,可以使用心率-响应(重构)行为对于心率调整特性,包括这些生理模式的时程。存储的信号可以从这位患者、具有类似特征或另一种存储关系的另一位患者获得。这些过程可以应用于单独激动,或应用于整个信号。

[0150] 该方法产生在每个位置的活动随时间推移的生理图示,这种生理图示可能在最小

侵入性手术期间,在患者的搏动心脏中难以用其他方式获得。它具有在心律紊乱之外的应用。举例来说,所述生理模式可以是细胞离子功能的模型。这种模型使这些离子电流在每个传感器处的功能能够成为建模细胞,这些细胞对每个观察到的激动计时,用于研究这位患者正在搏动的的心脏内的钙流、钾电流或其他过程的动力学。通过另一个实例,该生理模式可以是药理学配体的模型,允许研究正在搏动的的心脏对特定药理药剂的行为。在胃肠道中,可以针对每个蠕动性‘搏动’研究细胞激素释放模型。在脑中,分散脑波的神经递质或内啡肽释放的已知动力学(非侵入性,经头皮脑电图,或侵入性,如手术)可以有助于理解 and 治疗不同病状。例如使用本发明治疗癫痫症病状是本发明的一个实施例。本发明还包括一种用于确定药理药剂或生物有效药剂对身体的影响的方法,它是通过使正在搏动的的心脏的行为或另一个身体部分的节律与该药剂在身体上的释放、结合能力或结合率、或其他作用相关。

[0151] 然后从多个位置处的生理信号中的激动顺序中确定激动迹线。这种分析的最简单形式是将每个位置处的激动按时间依次排序。在其他实施例中,分析可以使用频域方法、时域方法或空间-相位方法鉴定和定位节律紊乱的病因。频域方法包括希尔伯特变换法或小波变换法或相位延迟法。空间相位法包括分析在某个位置显示激动的部位之间的空间相互关系,以界定激动迹线。

[0152] 关于相位空间方法,一项熟知的技术在每个电极和在每个时间点将相位 Φ 分配给信号。在转子顶端的确切位置的相位是未界定的,并且加总相邻电极的相位导致 2π 的“相位跳跃”。因此,转子位置与相位奇点相对应。在数学上,可以通过将在封闭曲线上的线积分评价为 $\oint \vec{\nabla}\Phi \cdot d\vec{l} = \pm 2\pi$ 来找到这些相位奇点,其中线积分在围绕相位奇点的路径 l 上取得。由于来自电极的信号是单一可观察的,故确定相位需要特别小心。可以取决于电极信号的质量采用若干不同的方法。

[0153] 如果来自电极的信号嘈杂和/或具有小的振幅,将使用第一相位空间方法。在这种情况下,将确定每个电极的激动时间,随后进行波前动力学的新分析。作为第一步骤,可以使用双线性插值方案增加探头的空间分辨率和它们的激动时间,该双线性插值方案使用跨越表面所产生的细规则网格来插入激动。在含有激动、恢复以及舒张间期信息的高质量生理信号中,这为修正网格的每个点产生时间踪迹 $V(t)$ 。

[0154] 由于动作电位的形状可以在搏动之间稳定,因此该方法接下来界定从膜电位 V 至相位 Φ 的映射。这种映射将 Φ 的独特值分配给每个值 V ,使得相位变量的最大值和最小值相差 2π 。这种映射的详细形式是任意的,并且相位使用 $\phi = 2\pi (V - 0.5)$ 计算。相位变量的相应时间踪迹导致瞬时构建信号和其相位,如在图8(例如小图710-730)中那样。

[0155] 一旦构建相位图,对于每个时间,这种方法将计算由形成一个方块的网格间距分开的全部四个细规则网格点的相位总和(拓扑电荷法)。不等于零的结果表示存在相位奇点和转子。将进一步通过追踪波前辅助该分析。将使用规则细网格,通过确定 V 在何处并在何时横过具有正导数 dV/dt 的阈值,计算这些波前的位置。沿细规则网格的 x 方向和 y 方向执行该计算并且在网格点之间使用线性插值法,将产生一组位于波前上的点。

[0156] 然后通过连接这些点构建该波前。将对相位进行其中追踪等相线的类似分析。然后构建二维视觉图示,该图示使用灰阶或色阶、代表波前的线、代表类似相位的线(等相线)以及定位相位奇点的符号将膜电位值对于每个时间点作图。该视觉辅助将大大有益于执业

者解读本发明的过程和系统的结果。注意表示波前的线与等相线的相交表示相位奇点。相位奇点指示核心区域,并且因此可以用来定位转子。

[0157] 相位变换能够证明AF中的局灶性搏动—典型地作为从定位区域散发的离心源头。局灶性搏动的特征在于满足以下3个标准的位置:1) 它的激动时间早于周围位置的激动时间;2) 该区域先前在指定时段是不活动的(在舒张期);3) 激动的随后扩展从核心区域径向散发。识别这3个标准,本发明自动地找到这些源头。这种算法首先将确定先于它们的四个最近或四个次最近相邻位置表现激动时间的位置,并且将这些位置标注为潜在局灶性源头。接下来,它在潜在局灶性源头周围的位置确定激动时间。如果这些位置的激动时间早于它们周围的电极,那么潜在局灶性源头得到证实并且因此标注。使用如上所述的我们的作图技术,将这些部位作图,大大辅助执业者定位和解读这些源头。

[0158] 图9显示直接相位分配。小图710展示在心律紊乱期间心脏中一个空间点处两次连续心脏激动循环(搏动)。每一次搏动都具有开始(早期相或去极化)、中间以及结束(晚期相或复极化)。因此,早期相可以用于界定激动开始时间,并且晚期相界定激动结束时间(小图720)。小图730展示该方法怎样可以用于在小图730中对小图710中相同两次搏动作为相未的函数重新作图。这种过程然后可以在多个空间点重复。心脏中激动完成整个相循环(即, 0° - 360°) 所围绕着的这些点因此可以被鉴定为心律紊乱的折返回路或‘转子’源头的核心(奇点)。

[0159] 可替代地,可以使用频域方法。可以对心律紊乱期间的生理信号使用几种方法,这种生理信号可以是记录的信号或在过滤、降噪以及上述其他策略后衍生的信号。

[0160] 此类方法之一是希尔伯特变换法。希尔伯特变换法将信号的负频率相位移 $\pi/2$ 并且将正频率相位移 $-\pi/2$ 。在该方法中,通过针对电压的希尔伯特变换对电压作图,实现信号的相位 Φ 的确定。这个特别有用的实施例应用去趋势算法来设定在激动时间的电压(最大 dV/dt)至零。希尔伯特变换法用来构建去趋势信号的相平面。跨细规则网格插入全部位置处的希尔伯特变换,该细规则网格横跨生物学表面产生。然后从电压对其希尔伯特变换的状态-空间图计算相位。再次,相位的空间分布将用上述拓扑电荷技术分析,以定位与相位奇点(波前末尾)相关的相位奇点,例如在折返波尖部。使用如上所述的相同技术构建激动波前,同时还将追踪零相位的等值线。图12中显示本发明方法在人类心房中的一个实例,元件1030和1040显示左心房中使用频域方法计算的转子。

[0161] 另一种有用的方法使用延时嵌入技术来确定信号的相位。该技术由将 $V(t+\tau)-V^*$ 对 $V(t)-V^*$ 对固定的延时 τ 和结束 V^* 作图组成,生成相位 Φ 对于每个时间点和每个位置的值。在实践中,延时和结束将由执业者在使用 τ 和 V^* 的不同值就若干位置检查这些图后确定。最佳值导致不相交(这将导致这个相位的非独特值)并且环绕原点(确保最小相位与最大相位相差 2π)的轨线。跨细规则网格插入该信号和相位这两者,该细规则网格跨生物学表面产生。然后将对生成的相位图检查相位奇点,并且将如上所述追踪波前。

[0162] 用来确定信号相位的又另一种有用方法是小波变换法。这种小波的确切形式是可变的,并且一个实例包括哈尔小波。将对每个位置计算小波变换。小波允许我们以多个频率分辨率观察信号。这将使我们能够在特定频率(或频带)过滤不想要的噪声。在该方法中,通过针对电压的相移小波变换对电压作图实现相位变换。一旦已经计算出相位 Φ ,该方法将

如前文那样继续进行,包括通过双线性插值法修正网格、找到相位奇点以及追踪波前。

[0163] 其他信息,例如在节律紊乱期间快心率部位的器官内的位置、由更不规则部位包围的非常规则的部位的存在、如与变化信号配置相反的连续信号的稳定搏动至搏动配置(形状)的存在、邻近于已知与具体节律紊乱相关的解剖特征(例如AF中的肺静脉、VF中的希氏-浦肯野系统)或其组合也可以辅助鉴定和定位源头。

[0164] 可以生成若干类型的激动迹线,产生不同类型的节律紊乱病因的相应可辨别的签名模式。一种其中激动顺序在中央‘核心’区域周围转动的激动迹线称作转子。一种从核心区域径向散发的激动迹线称作局灶性搏动(或反复局灶性激动或搏动部位)。另一个激动迹线类型是其中没有清晰鉴定所定位源头的分散模式。在特别有用的实施例,在这类情况下,将信号感测在额外的位置或额外的时段重复。心律紊乱病因的定位基于核心区域和来自该区域的额外激动的定位。一些实施方案直接鉴定核心区域。举例来说,希尔伯特变换法和直接相位分配法(图9)将核心区域鉴定为具有分析横断面的真实部分和想象部分的部位。相反,本发明的直接顺序排序方法以视觉方式或分析方式指示核心区域。

[0165] 图10中,操作1400-1495描述了鉴定、定位以及选择一个或多个病因的过程,这些病因最有可能指示节律紊乱的主要病因。在一个特别希望的实施例,构建了节律紊乱源头的概率图1480。这指示每个感测的位置相对于其他感测的位置容纳节律紊乱病因的可能性。将更高的相对可能性分配给其中核心区域维持更长时段(或,更多旋转或搏动)、其中激动速率更快、其中激动率更有组织、以1:1方式激动周围组织(因此,存在电描记图连接)以及激动相位中更大的组织区域(并且因此具有大空间常数)的部位,当鉴定到更少同时存在的源头时,分配给位于具有高度节律紊乱可能性的已知区域(例如人类AF中的肺静脉)附近的源头,分配给随时间推移而迁移更小的源头,并且分配给与局灶性搏动类型源头对比的转子。在一个特别有用的实施例,与数据库中的存储实例比较后,分配概率;该比较可以采取逐步多变量比较的形式。在有限情况下,根据定义,作为单个电转子并且直接激动整个器官的空间固定源头是这种心律紊乱的主要病因。

[0166] 如以下图24A-28A中所述,复杂生物节律或心律紊乱(例如AF)的源头或病因可以定位,然而随着时间推移在空间上受约束的形状(例如激动迹线)内迁移。如图28A中进一步所示,心律紊乱的源头可以由在空间上受约束的形状内迁移的定位脉冲发生器(小图A)、在空间上受约束的形状内产生多次激发波的固定的定位脉冲发生器(小图B)以及在空间上受约束的形状内产生多次激发波的至少一个迁移折返性脉冲发生器(小图C)引起。

[0167] 也存在激动迹线的代用物。这些代用物是由本发明使用来自更少位置的数据、更不长或更不详细的记录、或使用来自其他资源(例如ECG而非来自心脏内)的信息所提供的逼近鉴定和定位的数据。因此,与直接测量激动迹线的分析相比,代用物能够使用减少数目的传感器位置逼近激动迹线。独立或组合使用的这些代用物包括在节律紊乱期间快心率部位、存在由更不规则部位包围的非常规则的部位、如与变化信号配置相反的连续信号的稳定搏动至搏动配置(形状)的存在、其中振幅特别低的信号、因为每个激动非常拖延而非常拖延的信号、邻近于已知与具体节律紊乱相关的解剖特征(例如AF中的肺静脉、VF中的希氏-浦肯野系统)或其组合也可以辅助鉴定和定位源头。

[0168] 代用物可以从ECG检测,并且因此用来在患者中计划程序或指导疗法。对规律性和高心率区域的ECG的向量分析,特别是如果这个区域被更低规律性和心率的区域包围时,指

示心脏内源头所处的位置。

[0169] 图10,操作1400-1495概述了鉴定和定位源头的方法。操作1400-1450确定是否存在足够的传感器分辨率以鉴定病因。足够的标准包括波前计算中不存在中断,以及在核心区域的位置内不存在跳跃,以及不应当超过约1cm的绝对传感器间距。这种基于以下计算:折返波的最小周长在人类心房中大于2cm并且在人类心室中更大。操作1460-1490然后使用感测数据和存储数据的组合来计算源头,这些源头然后受到治疗,操作1495。本发明包括广泛使用过滤或未过滤的临床数据、来自包括这位患者和其他患者的数据库中的数据、或表示待分析的信号连同分析结果的计算估计值。此外,现有患者获得的数据、信号处理方法、数值方法以及来自数据库的存储信号的混杂使用是本发明的过程和系统的主要优点,特别是因为在临床电生理研究中不进行开放性心脏手术的情况下,如果并非不可能的话,可能极难获得来自人类心房或心室的高分辨率生理数据。

[0170] 以上所有方法都可以应用于任何复杂节律,包括VF。当然,这些方法也可以应用于“单纯性”节律紊乱,例如在解剖障碍物周围的折返或在瘢痕组织处锚定的转子(例如心房扑动)。

[0171] 这些本发明过程可以在操作非常快速的软件中实施,并且适合使用小规模组件(例如在可植入设备、移动式急救机器、腕表大小的设备中找到的组件)以及在电生理学实验室中找到的更大规模计算机实时以及离线分析。

[0172] 模式3.在数据库中存储关于心律源头的数据库

[0173] 关于节律紊乱源头的数据库可以希望地存储在图1的数据库160中。这个数据库可以用于划分不同患者中的源头,帮助鉴定单一患者中的源头,或确定患者是否再具有相同或不同的源头。数据库160中的数据因此可以包括上述特征,包括共同存在的源头的数目、心率、心率随时间推移的变化性、时程、激动直接由源头引起的生物器官的大小(空间常数)、位置、该位置是否随时间推移而迁移、在检测到源头时在心脏的多个区域内部的心率(例如在AF期间的左和右心房心率)以及每个源头对消融术的响应。

[0174] 在一些实施例中,数据库中存储的额外信息包括来自以下组的一个或多个临床因素,该组包括:性别(男性/女性)、年龄、体重、高度、存在糖尿病、血压、心房大小、心室大小、心房或心室瘢痕的区域、左心室射血分数。

[0175] 在一个特别有用的实施例中,AF源头数据库(例如数据库160)将基于来自额外病例的新源头定位连续更新。将使用这个数据库来帮助研究新患者的执业者,借助一种将新患者与已经存储的模式匹配的软件专家系统进行源头定位。

[0176] 通过以上变量进行匹配,将分析待存储的源头数据与现存数据的一致性。将仅并入符合数据完整性的严格标准的原始数据,其他数据将被拒绝。在确保数据完整性后,数据将添加至数据库以改善对未来患者的定位。

[0177] 本发明和数据库界面可以包括一个比较当前数据与存储数据的专家系统。基于最近匹配或多个匹配,本发明内部的逻辑确定是否应当研究额外的心律源头或额外的特征,以及它们是否可以基于存储的信息存在。这使用了针对不同存储参数的“拟合优度”。包括这种功能性,因为在实践中,感测位置的数目受时间约束限制,在实践中,许多传感器位置可以提供次优数据,因此限制了实际的感测分辨率,并且因为发明人已经观察到许多患者显示类似的源头位置和特征。

[0178] 数据库更新内容将是执业者从包含以上信息的中央定位的、安全型数据库定期可获得的。将不包括关于患者姓名、地理位置、研究日期或健康信息可携带性法案(HIPAA)禁止的其他条目的信息。该数据库可以在远程位置维护,但是通过多种手段电子地可获得,这些手段包括有线和无线通讯、电子媒介(例如CD、DVD)以及固态存储设备。

[0179] 模式4.生物节律紊乱源头的显示

[0180] 本发明包括将生物节律紊乱源头的鉴定、定位以及以上特征通报给执业者的方法和装置。这包括视觉显示手段,典型地呈计算机监视器上的图形显示的形式,或关于心脏解剖学显示源头的打印显示,或存在源头的位置和/或传感器部位的基本文本行概述。

[0181] 也可以使用音频显示,这种音频显示将生物节律紊乱源头的鉴定、定位以及以上特征声音化给执业者。在一个实施例中,这种将包括分析的结论或概述而非分析结果本身。

[0182] 模式5.生物节律紊乱病因的疗法

[0183] 除了用来检测和诊断节律紊乱病因的本发明过程和系统之外,本发明还包括治疗生物节律紊乱源头以修饰、缓解或消除该节律紊乱的设备和方法。

[0184] 源头的治疗可以采用任何有用的技术,包括采用射频、冷冻能量、微波的消融术以及其他有用的技术。修饰也可以包括由心脏内部或外部设备递送的细胞疗法(例如用干细胞)、基因疗法、药物递送、离子化或非离子化辐射,或其他介入治疗。

[0185] 递送疗法以消除或修饰病因。在单纯性心律失常(例如房性心动过速或心房扑动)中,直接应用能量以消除病因。在复杂节律紊乱(例如AF)中,可以应用能量以消融(破坏)源头,通过破坏源头与有活力心脏腔室的剩余部分之间的组织分离该源头,或调节不同源头之间的相互作用。后面形式的治疗是非常新颖的并且已经由发明人在实验中显示是极为有效的。可以按随机方式进行调节。

[0186] 在一个特别希望的实施例中,疗法可以靶向所鉴定或定位的节律紊乱病因的核心区域,意在消除这个病因以治疗心律失常。可以依次应用这种疗法以鉴定、定位以及治疗所述紊乱的多于一个的病因。

[0187] 可替代地,疗法可以靶向与源头核心区域相邻的位置,意在将这个源头与周围的组织断开。

[0188] 可替代地,疗法可以靶向与源头核心区域相邻的位置,意在使源头向其中更容易完成决定性治疗的组织迁移。举例来说,如果源头位于其中因解剖学、组织厚度或其他因素而难以进行消融的位置,那么对源头的一侧消融可以使它向其中因更薄组织或解剖因素更容易进行消融的位置迁移。

[0189] 可替代地,疗法可以靶向与源头核心区域相邻的位置,意在防止源头移动和因此使其区室化。

[0190] 可替代地,疗法可以靶向与源头核心区域相邻的位置,意在减少可用于维持源头的组织物质并且因此使它终止。

[0191] 在病因在空间上受约束的形状内迁移的这些情况下,疗法可以靶向该形状的至少一部分,意在消除该病因以治疗心律失常。另外或可替代地,在不可能或不希望靶向形状本身一个或多个部分的情况下,疗法还可以邻近靶向该受约束的形状,意在将该源头与周围的组织断开。

[0192] 治疗可以采取消融的形式,消融由心脏中、心外膜表面上的导管(图1中的元件

25), 或在此包括的多电极导管设计 (例如参见图2-4) 之一上存在的电极递送。

[0193] 当观察到分散的激动迹线时, 首先靶向其中源头可能存在并难以鉴定的位置。在 AF 患者中, 此类部位包括肺静脉和其他胸部静脉以及心耳。因此, 首先进行肺静脉分离, 随后如果临床上怀疑, 那么在额外的部位进行疗法。然后重复信号感测以鉴定和定位病因。

[0194] 在优选的特别希望的实施例中, 多传感器导管 (图2-4) 包括可以递送呈消融术形式的疗法的组合件。在本实施例中, 开启在其中存在源头的位置的传感器以递送消融能量, 从而修饰或消除源头。

[0195] 这个系统可以按空间轨迹以及在固定的位置递送疗法。在本系统中, 贯穿疗法不断地分析源头核心区域的位置。疗法 (例如消融能量) 针对变化的位置和潜在地多个位置以约束源头的移动。类似方法是在移动的源头周围构建一个消融组织的 ‘篱笆’, 从而保持它在一个位置中。这可能需要在所述组合件的所述极中的多个传感器同时进行疗法递送 (例如消融)。该过程持续进行直至节律终止或远端源头变成主要的。

[0196] 本发明非常适合在手术室中在心脏的直接暴露下手术进行的靶向疗法。这可以是经最小侵入性方法或传统开胸心脏暴露法。记录电极、保护套、板或其他装备的选择由外科医生判断, 并且不改变治疗原理。

[0197] 可替代地, 可以通过刺激 (起搏) 组织来应用所述修饰。对于起搏, 过程控制器70调节起搏模块50, 以使用心脏中的电极20-25、身体表面上的电极30或其他地方的电极 (例如来自食道的电极150) 刺激心脏。电极控制器40在起搏之前、期间以及之后接收来自电极的信号。起搏用来增加心率和引入额外搏动。

[0198] 在替代性实施例中, 本发明可以消融或刺激心脏神经以修饰或消除源头。因此, 如果源头位于心脏神经节丛的位置, 那么对此类位置的消融或起搏可以用来修饰源头。

[0199] 如果异常节律在修饰或消除源头后终止, 那么可以尝试使节律紊乱重新起始。在心律紊乱的情况下, 这可以包括非常快速的起搏、给予异丙肾上腺素或其他介入治疗。然后重复本发明的完整应用。

[0200] 在异常节律可能不再发起的情况下, 医师可以作出判断以修饰可能是潜在源头的额外区域。这种信息可以是直接从数据库中的存储数据可获得的, 使具有类似分类的患者与当前患者匹配。

[0201] 模式6. 非实时回顾模式

[0202] 在一个重要的操作模式中, 本发明可以按照非实时、离线分析方式使用。这种回顾模式可以应用于在另一个时间 (例如先前的电生理研究) 来自相同个体 (患者) 的数据、来自不同设备 (例如植入型起搏器或除颤器) 的数据或甚至先前失败的消融术。这个模型可以用来回顾来自先前程序的结果, 回顾来自计划应用本发明之前的患者中的数据, 或评估该患者现在是否呈现相同或不同的节律紊乱源头。

[0203] 首先将信号从数据库160中的存储电描记图上载至处理器控制器70。该数据库可以是存储关于多个患者的数据的主数据库, 或患者特异性数据库。可以对任何信号类型实施数据存储和检索。存储的信号可以衍生自另一个源头、分类的源头、或是计算的或虚拟的信号, 例如来自圣犹达医疗公司的Ensite3000或NavX或者博斯微公司的Carto。信号也可以衍生自一位不同的个体, 这位个体向数据库查询具有类似人口统计学和心律紊乱的患者。

[0204] 在一个分开的非实时模式中, 患者没有心律紊乱时所获得的数据可以由本发明使

用来鉴定和定位的节律紊乱源头。举例来说,如果这种心律紊乱在程序时未观察到并且不能使用常规方法起始,那么这可能是有用的。这种模式使用腔室的生物学特性来预测当处于心律紊乱时可能存在源头/病因的位置。此类位置包括其中动作电位时程重构的最大斜率 >1 的部位,其中观察到复极化信号形状或时程中搏动至搏动振荡的部位,或其中传导速度重构宽到以临界心率指示减慢的传导的部位。

[0205] 在优选的实施例中,为测量重构,需要在每个位置感测大范围的心率的信号,如图1元件90中所指示。这可以使用起搏实现。在这种情况下,过程控制器(图1,元件70)调节起搏模块50,以使用心脏中的电极20-25、身体表面上的电极30、食道中的电极150或其他地方的电极刺激心脏。心率(特别是快心率)的范围越宽,用于重构分析的这个信号的数据范围越全面。当起搏不是选项时,本发明将催促使用者使用其他选项增加心率或使用来自数据库的存储信息。

[0206] 在该实施例中,对图5中所示的每一个信号组分以每个心率产生心率-响应(“重构”)曲线。举例来说,该步骤可以计算单相动作电位(MAP)时程(从相位0至相位3的时间)怎样随心率(APD心率重构)变化。在图5、6(条目600-720)中显示心房APD重构的实例。使用起搏增加采样心率的范围,提供了每一个生物信号的心率响应的全面评估。

[0207] 图7参考600、620、640显示一个有用的实施例,其中由发明人在左心房420中进行人类动作电位的记录,每条记录提供高质量信息,包括去极化(相位0)、复极化(相位1-3)、相位2振幅以及动作电位时程(从相位0至相位3的时间间隔)。相位4指示一个搏动与下一个搏动之间的间隔。本发明可以确定多组分的心率-响应(重构),集中于AP时程(从相位0至相位3的时间)的心率-响应和AP相位II振幅。

[0208] 参考400(图5)是ECG。这包括房内组分(P波和PR间隔)和包括去极化(QRS波群)和复极化(T波)的心室组分。对于心房,使用稍后在图7的600-650中显示的分析,本发明记录了P-波时程怎样随心率变化。对于心室,本发明记录了QT间隔怎样随心率变化,作为心室APD心率-行为(重构)的一个度量。使用若干列柱技术之一对齐单独QRS波群,这些列柱技术包括关于最大正斜率或负斜率点对齐多幅电描记图、它们的峰值或最小化它们的均方差或基于衍生信号的度量标准的方法。类似地鉴定和对齐T-波。认为心房活动存在于介入间隔中。

[0209] 如果信号是单极电描记图,还以类似方式分析它。对每个信号分析波形形状以及时程。图5小图430-440指示对应地来自人类左心房430和左心室440的单极电描记图,其中去极化和复极化共同地测量为激动-恢复间隔(单相动作电位时程的代用物)。本发明确定对于心率调整不同组分。

[0210] 信号也可以是双极电描记图(条目450、460),并且本发明确定每一个组分的心率-响应。

[0211] 在一个替代性实施例中,将ECG和电描记图数据从数据库160上载以便按照与描述的实时操作模式类似的方式分析。来自该数据库的数据可以来自相同或不同的患者,在任何时间和使用任何获取系统记录。

[0212] 在AF中,MAP重构可以不同于不在AF中时的MAP。图8中,小图700显示起搏后AF的发起。小图710以黑色显示起搏期间的MAP重构。紧接AF开始(红色点)后,APD追踪先前衍生的MAP重构。然而,这对于持续更长的AF,可能不是真实的。小图720、730以及740显示了患有持

续长久的AF的患者,在他们中APD重构不同于在AF之前起搏时所获得的APD重构。

[0213] 因此,对于信号处理和分析来说,使用下述APD重构可能是有利的,该APD重构从此时或在以前时间处于AF的患者中获得,或从这位患者或其他患者内的存储APD,或从过滤或计算的数据中获得。

[0214] 现在可以从这些分析预测其中源头可能在随后心律失常期间出现的位置。对于单相动作电位,其中MAPD心率-行为(重构)的最大斜率 >1 的部位可能紧邻于VF或AF的病因。心律失常发起的高可能性的其他指标包括传导的宽心率-响应(重构),原因是动态传导缓慢的此类部位可能指示其中存在心律病因的部位。

[0215] 能量发生器70可以被开启以经消融电极25应用破坏性能量(射频、冷冻消融或微波辐射)。该电极可以在心脏内由操作员手动移动(这是传统方法)或使用机器人或计算机辅助引导远程移动。

[0216] 在此描述的系统的实施可以主要基于数字信号处理技术。然而,应当理解,本领域普通技术人员可以容易地改造数字技术用于模拟信号处理。

[0217] 实例

[0218] 47岁男性中AF源头的鉴定和定位

[0219] 图11中,小图900-910显示一位代表性患者,一位患有持续性心房纤维性颤动(AF)超过5年的47岁男性。尽管进行用胺碘酮的不同疗法和其他适当疗法,并且尽管先前进行过AF消融术,然而这位患者持续患有征候性心跳过快,这需要他赴医院急诊室治疗。鉴于其症状的严重性,这位患者因此选择返回电生理学实验室以进一步评价和消融。

[0220] 小图900-910显示在开始电生理研究时,AF期间来自右和左心房的信号。可以见到,AF循环时间(连续激动开始时间之间的时间)相当短,在右心房中对于头两次循环显示为172ms和165ms(小图910),并且变化,如对AF是典型的。值得注意地,在形状方面,信号在左心房(‘后左心房’)和冠状窦(‘CSP’近侧冠状窦;‘CSD’远端冠状窦)中比在右心房(‘HRA’高位右心房;‘Lat RA’外侧右心房;‘后RA’右心房后壁)中更碎裂和无组织化,如常见那样。

[0221] 这些研究结果将正常地引导消融术指向左心房。在此情况下,一种典型程序将始于在肺静脉附近消融并且证实分离,随后在以下部位选择额外的消融,这些部位包括:(a)碎裂的电描记图的左心房部位,在室顶处线性消融术、在二尖瓣环处线性消融术、其他线性消融,随后(b)右心房消融,包括碎裂部位和三尖瓣峡部。这种提出的程序将耗时约2-3个小时,其中终止AF的几率 $<50\%$,这意味当手术完结时,将需要电复律以恢复正常节律(卡尔金斯(Calkins),布鲁格达(Brugada)等人,2007)。

[0222] 没有使用这种已知的方法,而是应用本发明方法和治疗的一个实施例。将含有64个传感器(电极)的导管组合件经股静脉插入右心房中,并且跨经中隔穿刺进入患者的左心房。这些传感器经线缆连接至AF期间用于在每个传感器处采集信号的记录系统。将这些信号转换成数字形式,并且输入计算机程序中。在每个传感器处对2秒AF记录激动开始时间。尽管对这位患者使用两秒钟,然而可以使用任何更大或更小的时段。希望地,可以使用一秒或更短时间。在一些实施例中,可以使用毫秒。在每个传感器位置的激动开始时间按时间依次排序。使用存储的动作电位追踪,通过在每个传感器的激动时间开始处插入该动作电位追踪,来产生电图(电压-时间系列)。最后,使用直接相位分配技术来鉴定核心区域。激动迹线由这些激动顺序与核心区域的关系直接指示——如果它们围绕一个核心转动,那么检测

到电转子并且考虑它是病因,但是如果它们从核心区域径向散发,那么检测到局灶性搏动并且考虑它是病因。将结果显示为计算机监视器上的动画以便医师回顾。

[0223] 激动迹线(图12中的小图1030)揭露一个电转子作为该男性的AF的病因。在图12小图1000中,可以见到激动开始时间围绕右心房中的一个核心区域按照以颜色编码的时间从10ms(蓝色)至200ms(红色)转动(小图1010)。在左心房中没有找到定位的病因(小图1020)。小图1040以不同形式将这个相同的转子显示为组织去极化(激动;红色)和复极化(未激动,蓝色)时的三幅快照。按时序观察(从左至右),这些快照也追踪围绕核心区域(转子)转动的激动顺序。这种核心区域具有作为病因的高可能性,因为它是控制几乎全部周围心房的电激动的唯一源头(大空间常数)。

[0224] 临床上,令人惊讶的是,这个电转子位于右心房中。右心房转子部位既不显示高光谱优势频率,也不显示低振幅碎裂信号,并且正常将不被鉴定或靶向用于消融。

[0225] 消融直接在右心房中的转子核心处(小图1050),在图12小图1060中的红点所指示的部位开始。值得注意地,AF在能量递送的30秒内减慢至227ms循环时间。在紧邻部位(由图10小图1050中的白点指示)处的随后消融进一步减慢AF直至它在消融后的6分钟内终止成窦性节律,如图13中所示。在图13小图1100至1120中,可以见到AF停止(小图1110),随后恢复正常窦性节律(小图1120)。在此时,AF不能使用典型的快速起搏技术重新起始,如图14中所示,其中小图1210显示用心房捕获的快速起搏,小图1220显示无AF诱导并且小图1230显示起搏结束后的窦性节律。

[0226] 与现有技术水平相比,这种结果是范式转换的,其中AF减慢典型地在广泛和凭经验应用(用于30%-40%的心房)的长消融术后出现,然而持续性AF终止仍是不常见的。相反,本发明通过对小于约2%-3%心房进行消融来急性减慢并急性终止AF。仅在先验地鉴定到持续性AF的一个部位进行消融,并且立即见到减慢,并且不知道先前进行过AF终止。

[0227] AF源头的鉴定和定位的其他实例

[0228] 给予一位77岁男性心房纤维性颤动(AF)消融术。尽管服用多种抗心律失常药物、左心房略微扩大(直径45mm)以及正常左心室射血分数(58%),然而他的病史仍因阵发性AF而引人注目。在侵入性电生理学研究中,将导管如所述插入心房中。本发明应用于多个传感器。图15中,小图900显示心律紊乱(例如AF)中激动的相图。这些小图(从左至右)指示了围绕空间点的激动的90°、180°、270°以及360°相,即,在左下肺静脉附近的该空间点的定位的源头(电转子)。从左至右的小图的检查(以时间递进)显示,更暖颜色(红色)的去极化(激动)组织围绕左下肺静脉内侧唇上的核心区域顺时针转动(参见如黑色时漏那样的外形)。在这个部位的消融急性终止AF。

[0229] 给予一位患有持续性AF的40岁男性患者消融术。这种AF耐受氟卡尼和其他抗心律失常药物,他的左心房直径是52mm并且左心室射血分数是69%。在侵入性电生理学研究中,将导管如上所述插入心房中。本发明应用于多个传感器。图15中,小图910显示左心房后壁中呈电转子形式的定位的源头。再次,从左至右观察小图显示,激动的(去极化的)组织围绕肺静脉之间左心房后壁上的核心区域逆时针转动。在这个部位消融后,患者保持没有AF。

[0230] 给予一位患有阵发性AF并伴有明显症状的56岁患者消融术。尽管服用若干种抗心律失常药物,AF仍持续。他的左心房轻度扩大。在侵入性电生理学研究中,将导管如上所述插入心房中。本发明应用于多个传感器。图16中,小图1610显示左心房中肺静脉之间定位的

源头的输出,虽然这个定位的源头不位于这些静脉中。源头是反复性的(小图1620)。在小图1630中,激动迹线显示激动从这个部位径向散发。在小图1640中,观察到左心房激动是颤动性的(无组织化)。将消融术应用于这个局灶性搏动病因,并且AF立即终止。在提交时,这位患者已经完全没有AF若干个月。这种结果是范式转换的,因为这位患者中环绕肺静脉的正常消融破坏作用已经遗漏了该源头。因此,如果使用治疗AF的现有已知技术,那么这位患者将可能已经是消融术后已经复发的患者。

[0231] 参考文献

[0232] 阿布鲁·菲力欧,C.A.C.,L.A.F.里斯本等人(2005),“使用端冷射频消融术的Maze程序在永久性心房纤维性颤动和风湿性二尖瓣病的患者中的有效性”循环112(9增刊):I-20-25(Abreu Filho,C.A.C.,L.A.F.Lisboa,et al.(2005).“Effectiveness of the Maze Procedure Using Cooled-Tip Radiofrequency Ablation in Patients with Permanent Atrial Fibrillation and Rheumatic Mitral Valve Disease.”Circulation112(9_suppl):I-20-25)。

[0233] 艾勒西,M.A.,J.奥斯玛等人(2002),“心房纤维性颤动期间的电重塑、收缩重塑以及结构重塑”心血管研究54(2):230-246(Allessie,M.A.,J.Ausma,et al.(2002).“Electrical,Contractile and Structural Remodeling during Atrial Fibrillation.”Cardiovasc Res54(2):230-246)。

[0234] 贝迪,G.H.,K.L.李等人(2005),“用于充血性心力衰竭的胺碘酮或植入型心脏复律-除颤器”新英格兰医学杂志352(3):225-237(Bardy,G.H.,K.L.Lee,et al.(2005).“Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure.”N Engl J Med352(3):225-237)。

[0235] 卡尔金斯,H.,J.布鲁格达等人(2007),“HRS/EHRA/ECAS专家关于心房纤维性颤动导管和外科消融术的共识声明:人员、政策、程序以及随访的推荐,心律协会(HRS)心房纤维性颤动导管和外科消融术工作组报告-欧洲心律学会(EHRA);欧洲心律失常学会(ECAS);美国心脏病学会(ACC);美国心脏协会(AHA);胸外科医师学会(STS)”心律4(6):816-61(Calkins,H.,J.Brugada,et al.(2007).“HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation:recommendations for personnel,policy,procedures and follow-up.A report of the Heart Rhythm Society(HRS)Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation.European Heart Rhythm Association(EHRA);European Cardiac Arrhythmia Society(ECAS);American College of Cardiology(ACC);American Heart Association(AHA);Society of Thoracic Surgeons(STS).“Heart Rhythm4(6):816-61)。

[0236] 卡帕托,R.,H.卡尔金斯等人(2005),“关于人类心房纤维性颤动导管消融术的方法、功效以及安全性的全世界调查”循环111(9):1100-1105(Cappato,R.,H.Calkins,et al.(2005).“Worldwide Survey on the Methods,Efficacy,and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation.”Circulation111(9):1100-1105)。

[0237] 卡帕托,R.,H.卡尔金斯等人(2009),“心房纤维性颤动导管消融术中致命后果的发生率和病因”美国心脏病学会杂志53(19):1798-803(Cappato,R.,H.Calkins,et al.(2009).“Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial

fibrillation.”J Am Coll Cardiol153(19):1798-803)。

[0238] 琪玛,A.,C.R.瓦萨雷迪等人(2006)“心房纤维性颤动导管消融术的长期单一手术功效”国际心脏电生理学杂志15(3):145-155(Cheema,A.,C.R.Vasamreddy,et al.(2006).”Long-term single procedure efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation”J Interv Card Electrophysiol15(3):145-155)。

[0239] 考克斯,J.L.(2004)“心率失常的心脏外科手术”心血管电生理学杂志15:250-262(Cox,J.L.(2004).”Cardiac Surgery for Arrhythmias.”J.Cardiovasc Electrophysiol.15:250-262)。

[0240] 考克斯,J.L.(2005)，“围绕心房纤维性颤动介入性外科治疗的核心争论”胸心血管外科杂志129(1):1-4(Cox,J.L.(2005).”The central controversy surrounding the interventional-surgical treatment of atrial fibrillation.”J.Thorac.Cardiovasc.Surg.129(1):1-4)。

[0241] 埃利斯,E.R.,S.D.卡勒等人(2009)，“保健医疗受益人中心房纤维性颤动导管消融术使用和并发症趋势”心律6(9):1267-73(Ellis,E.R.,S.D.Culler,et al.(2009).”Trends in utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in Medicare beneficiaries.”Heart Rhythm6(9):1267-73)。

[0242] 格斯普,R.,R.F.博斯等人(1997)，“慢性犬模型中作为心动过速诱导的持久心房纤维性颤动基础的功能性机制”循环96(11):4027-4035(Gaspo,R.,R.F.Bosch,et al.(1997).”Functional Mechanisms Underlying Tachycardia-Induced Sustained Atrial Fibrillation in a Chronic Dog Model.”Circulation96(11):4027-4035)。

[0243] 卡里法,J.,K.塔那卡等人(2006)，“心房纤维性颤动期间在分离的羊心脏的左心房后壁中在高频激发边界处的波碎裂机制”循环113(5):626-633(Kalifa,J.,K.Tanaka,et al.(2006).”Mechanisms of Wave Fractionation at Boundaries of High-Frequency Excitation in the Posterior Left Atrium of the Isolated Sheep Heart During Atrial Fibrillation.”Circulation113(5):626-633)。

[0244] 克内希特,S.,F.萨赫等人(2009)，“特发性心室纤维性颤动消融术的长期随访：一项多中心研究”美国心脏病学会杂志54(6):552-528(Knecht,S.,F.Sacher,et al.(2009).”Long Term Follow-Up of Idiopathic Ventricular Fibrillation Ablation:A Multicenter Study.”J Am Coll Cardiol54(6):552-528)。

[0245] 梅西,S.,E.唐纳等人(2007)，“患肌病的人类心脏中的心室纤维性颤动：来自体内全面心内膜和心外膜标测的机制性深刻理解”美国生理学杂志：心脏与循环生理学292(6):H2589-97(Masse,S.,E.Downar,et al.(2007).”Ventricular fibrillation in myopathic human hearts:mechanistic insights from in vivo global endocardial and epicardial mapping.”Am J Physiol Heart Circ Physiol292(6):H2589-97)。

[0246] 迈尔伯格,R.J.和A.卡思特拉诺斯(2006)，“心搏骤停的流行病学和人口统计学新发范式”心律3(2):235-239(Myerburg,R.J.and A.Castellanos (2006).”Emerging paradigms of the epidemiology and demographics of sudden cardiac arrest.”Heart Rhythm3(2):235-239)。

[0247] 纳迪曼尼,K.,J.麦肯齐等人(2004a)，“心房纤维性颤动导管消融术的新方法：电

生理基质的标测”美国心脏病学会杂志43(11):2044-2053(Nademanee,K.,J.McKenzie,et al.(2004a).“A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate.”J.Am.Coll.Cardiol.43(11):2044-2053)。

[0248] 纳拉扬,S.M.,D.E.克鲁门等人(2006d),“使用单相动作电位评价人类心房纤维性颤动循环时间的波动”起搏和临床电生理学29(11):1209-1218(Narayan,S.M.,D.E.Krummen,et al.(2006d).“Evaluating Fluctuations in Human Atrial Fibrillatory Cycle Length Using Monophasic Action Potentials.”Pacing Clin Electrophysiol29(11):1209-1218)。

[0249] 纳什,M.P.,A.穆哈德等人(2006),“人类心室纤维性颤动中多种机制的证据”循环114:536-542(Nash,M.P.,A.Mourad,et al.(2006).“Evidence for Multiple Mechanisms in Human Ventricular Fibrillation”Circulation114:536-542)。

[0250] 吴,J.,A.H.卡迪什等人(2006),“心房纤维性颤动中电描记图特征对优势频率与心房激动心率的的关系的影响”心律3(11):1295-1305(Ng,J.,A.H.Kadish,et al.(2006).“Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation.”Heart Rhythm3(11):1295-1305)。

[0251] 吴,J.,A.H.卡迪什等人(2007),“优势频率分析的技术考虑事项”心血管电生理学杂志18(7):757-64(Ng,J.,A.H.Kadish,et al.(2007).“Technical considerations for dominant frequency analysis.”J CardiovascElectrophysiol18(7):757-64)。

[0252] 奥拉,H.,A.丘格等人(2007),“电描记图指导的慢性心房纤维性颤动射频导管消融术”循环115(20):2606-12(Oral,H.,A.Chugh,et al.(2007).“Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms.”Circulation115(20):2606-12)。

[0253] 奥拉,H.,A.丘格等人(2009),“随机评估在分离窦肺静脉用于长久持续性心房纤维性颤动后复杂碎裂心房电描记图消融的递增作用”美国心脏病学会杂志53(9):782-9(Oral,H.,A.Chugh,et al.(2009).“A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation.”J Am Coll Cardiol53(9):782-9)。

[0254] 雷迪,V.Y.,M.R.雷诺兹等人(2007),“阻碍除颤器疗法的预防性导管消融术”新英格兰医学杂志357(26):2657-65(Reddy,V.Y.,M.R.Reynolds,et al.(2007).“Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy.”N Engl J Med357(26):2657-65)。

[0255] 柳,K.,S.C.史洛夫等人(2005),“患有快速心室起搏诱导的心力衰竭的犬中持久心房纤维性颤动期间心房激动的标测:驱动区域作用的证据”心血管电生理学杂志16(12):1348-1358(Ryu,K.,S.C.Shroff,et al.(2005).“Mapping of Atrial Activation During Sustained Atrial Fibrillation in Dogs with Rapid Ventricular Pacing Induced Heart Failure:Evidence for a Role of Driver Regions.”Journal of

Cardiovascular Electrophysiology16(12):1348-1358)。

[0256] Sahadevan,J.,K.柳等人(2004)，“患者中慢性心房纤维性颤动的心外膜标测：初步观察结果”循环110(21):3293-3299(Sahadevan,J.,K.Ryu,et al.(2004).“Epicardial Mapping of Chronic Atrial Fibrillation in Patients:Preliminary Observations.”Circulation110(21):3293-3299)。

[0257] 桑德斯,P.,O.伯恩菲尔德等人(2005a)，“频谱分析鉴定在人类中维持心房纤维性颤动的高频活动的部位”循环112(6):789-797(Sanders,P.,O.Berenfeld,et al.(2005a).“Spectral Analysis Identifies Sites of High-Frequency Activity Maintaining Atrial Fibrillation in Humans.”Circulation112(6):789-797)。

[0258] 辛格,B.N.,S.N.辛格等人(2005)，“用于心房纤维性颤动的胺碘酮与索他洛尔”新英格兰医学杂志352(18):1861-1872(Singh,B.N.,S.N.Singh,et al.(2005).“Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation.”N Engl J Med352(18):1861-1872)。

[0259] 斯科内斯,A.C.,R.曼达帕提等人(1998)“分离的羊心脏中心房纤维性颤动期间的时空周期性”循环98(12):1236-1248(Skanes,A.C.,R.Mandapati,et al.(1998).“Spatiotemporal Periodicity During Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart.”Circulation98(12):1236-1248)。

[0260] 泰伯奥斯,P.B.,G.P.沃尔科特等人(2007)，“浦肯野纤维在分离的犬心脏模型中长期心室纤维性颤动期间的激动模式”循环116(10):1113-9(Tabereaux,P.B.,G.P.Walcott,et al.(2007).“Activation patterns of Purkinje fibers during long-duration ventricular fibrillation in an isolated canine heart model.”Circulation116(10):1113-9)。

[0261] 瓦克罗,M.,D.卡尔沃等人(2008)，“心脏纤颤：从离子通道至人类心脏中的转子”心律(Vaquero,M.,D.Calvo,et al.(2008).“Cardiac fibrillation:From ion channels to rotors in the human heart.”Heart Rhythm)。

[0262] 沃尔多,A.L.和G.K.费尔德(2008)，“心房纤维性颤动和心房扑动机制的相互联系和临床意义”美国心脏病学会杂志51(8):779-86(Waldo,A.L.and G.K.Feld(2008).“Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications.”J Am Coll Cardiol51(8):779-86)。

[0263] 沃伦,M.,P.K.古哈等人(2003)，“阻断内向整流钾电流终止豚鼠心脏中的心室纤维性颤动”心血管电生理学杂志14(6):621-31(Warren,M.,P.K.Guha,et al.(2003).“Blockade of the inward rectifying potassium current terminates ventricular fibrillation in the guinea pig heart.”J Cardiovasc Electrophysiol14(6):621-31)。

[0264] 威吉费尔斯,M.C.,C.J.克希霍夫等人(1995)，“心房纤维性颤动引起心房纤维性颤动：一项在长期仪器监测的清醒山羊中的研究”循环92:1954-1968(Wijffels,M.C.,C.J.Kirchhof,et al.(1995).“Atrial fibrillation begets atrial fibrillation:a study in awake chronically instrumented goats.”Circulation92:1954-1968)。

[0265] 1A-3A展示一种重建在多条通道上从患者心脏接收的与复杂节律紊乱相关的心脏信号的方法。这些心脏信号可以是心电图(ECG)信号、来自心脏内部的信号(电描记图)、这

些信号的代表(包括心磁图信号)或机械活动的代表(超声心动描记术,具有或不具有多普勒效应)或总体上代表患者生物节律的任何信号。可以接收这些心脏信号并且记录在存储介质上。信号由来自患者心脏的多个传感器捕获并且经通道传输到至少一个计算设备。根据图1A-3A,该至少一个计算设备被配置成重建这些心脏信号。图1A-3A还展示了一种确定复杂节律紊乱中搏动的激动时间的构成方法。根据图1A-3A,该至少一个计算设备进一步被配置成确定搏动的激动时间。

[0266] 图1A展示一种示例方法的流程图,这种方法根据在通道上接收的信号中搏动的质量划分多条通道。这种方法始于操作100A,其中从多条通道中选择一条通道。检索经这条通道接收的信号(或其部分)。在操作105A,应用一个或多个过滤器以从该信号中除去基线漂移和噪声。可以进行信号的额外过滤,例如,频域过滤(例如,带通、高通、低通和/或其他频域过滤)和时域过滤(例如,中值过滤、用来产生相关性过滤的模板匹配和/或其他时域过滤)。在操作110A,将一部分接收的信号鉴定或选择为搏动的高置信水平代表(例如,模板搏动)。举例来说,可以用一个或多个属性选择(在算法上,来自数据库或经使用者互动)模板搏动,该一个或多个属性包括但不限于:可接受的振幅(信噪比 >1)、可接受的循环时间(大于预期的心率相关性动作电位时程)以及不存在可以扭曲其信号形状的可鉴定噪声。选择的模板搏动用来鉴定信号中的其他高置信搏动。在一个实施例中,可以根据与患者或信号相关的又一项标准,使用专家系统115A从搏动类型库中选择模板搏动。这些标准包括但不限于年龄、性别、AF类型(阵发性或持续性)、AF病史长度、AF循环时间、信号振幅、在心房内部的记录位置(例如,左心房、右心房、冠状窦)、左心室射血分数。

[0267] 在操作120A,在信号中鉴定连续搏动,例如通过使用选择的模板搏动执行模板匹配。也可以使用鉴定信号中搏动的替代方法,包括高于某个阈值的电压或超过某个阈值的电压变化最大速率(一阶导数, dV/dt)。在操作125A,就选择的信号是否具有可接受的信噪比(SNR)作出决定。SNR总体上大于一(1)(即,信号大于噪声本底),但是可以取决于传感器位置和噪声性质变化。举例来说,如果信号和噪声是周期性的,但是具有不同周期,那么可以通过它们不同的频谱特征将各自分开。如果在操作125A处确定信号的SNR不是可接受的,那么在操作130A将这条通道标记为不可解读或不可用的通道。可替代地,如果在操作125A处确定信号的SNR是可接受的,那么示例方法用135A-175A继续进行,以便根据与这条通道相关的信号中的搏动,将这条通道划分为高置信通道或低置信通道。

[0268] 在操作135A,从所选择通道的信号中的多个鉴定的搏动中选择一个鉴定的搏动。在操作140A,作出以下决定:选择的搏动是否包括可以代表激动开始(例如,屈折)的多个组分,可以选择这些组分之一作为所选择搏动的激动开始。如果在操作140A处确定,选择的搏动具有多个组分,那么在操作145A,将选择的搏动标记为“B类”搏动并且结合所选择搏动的组分,选择激动开始。B类搏动是这样一种搏动,其中与“A类”搏动相反,不能以高度置信确定激动开始,“A类”搏动典型地在低噪声的环境下是单相的(即,其中不讨论激动开始的非复杂搏动),并且因此将其视为具有高度置信的搏动。

[0269] 基于以下选择标准中的至少一项选择激动开始:所选择搏动的最大 dV/dt ;搏动对模板的模板匹配(自动选择或基于患者类型和在心脏内的位置从数据库选择,或由使用者交互地选择);所选择搏动的振幅;所选择搏动中的组分与相邻通道上相应搏动的组分的比较;和/或另外的一项或多项选择标准。此后,这种方法在下文所述的操作150A处继续。可替

代地,如果在操作140A处确定,选择的搏动没有可以代表激动开始的多种组分(例如,如上定义的A类搏动(典型地,是低噪声区域内的单相搏动)),那么选择一个激动开始,并且该方法还在如下所述的操作150A处继续。

[0270] 在操作150A,就基于选择的激动开始所选择的搏动的循环时间是否可接受作出决定。从选择的激动开始中延伸的可接受循环时间定义为从最小值(心率相关性动作电位时程,APD)至最大值(界定的循环时间,CL)的范围。举例来说,在图6A中,屈折608A不是可接受的,因为它们落在以这种激动开始(由606A描述)为始点的最小心率相关性APD范围内。最大CL是从选择的激动开始至下一个搏动的时间量值。从发明人的观察结果中,最小心率相关性APD可以在从90至400ms范围内。最大CL也可以在从约90ms至400ms范围内。如果在操作150A处确定,循环时间是可接受的,那么将选择的搏动在操作153处标记为“A类”搏动。

[0271] 然而,如果在操作150A确定循环时间不是可接受的,那么在操作156A、158A处,将所选择的搏动的组分(屈折)对预定的迭代数(例如,2次迭代)进行迭代,直至在操作150A确定从所选择的组分的激动开始延伸的循环时间是可接受的。典型地不修饰被视为“A类”(来自操作140A)的搏动,即,不通过这些操作改变它们的激动开始。此后,在操作160A,从选择的信号中选出下一个搏动,并且对选择的搏动重复操作135A-160A,直至没有搏动留在选择的信号上(或对于预定数目检查的搏动)。

[0272] 在操作165A,就“A类”搏动是否构成预定百分比的搏动总数或在所选择的通道的信号中检查的搏动数作出决定。可以选择预定的百分比是总搏动或检查的搏动的75%。应当指出可以使用其他预定的百分比。如果在操作165A处确定存在足够数目的A类搏动,那么在操作170A,将选择的通道划归为高置信通道。可替代地,如果在操作165A处确定不存在足够数目的A类搏动,那么在操作175A,将选择的通道划归为低置信通道。该方法在操作180A继续,其中从多条通道选择下一条通道,并且对这条选择的通道重复操作100A-175A,直至已经根据图1A中所示的示例方法划分多条通道。

[0273] 图2A显示一种示例方法的流程图,这种方法修改或更新在通道上接收的信号中具有某种质量的搏动的所选择的激动开始。确切地说,图2A的方法对多条通道的B类搏动进行迭代以潜在地修改或更新所选择的激动开始。因此,这种方法始于操作200A,其中选择一条通道并且在选择的通道中选择B类搏动。一旦在选择的通道上处理B类搏动,选择具有B类搏动的下一条通道,直至处理多条通道的B类搏动(排除在图1A的操作130A中标注为不可解读的通道)。

[0274] 在操作210A,就邻接于选择的通道的通道中是否存在与选择的B类搏动相对应的A类搏动(例如,在B类搏动的预定时间内)作出决定。如果在操作210A,确定在相邻通道的信号中存在相应的A类搏动,那么该方法用操作220A-240A继续进行。可替代地,如果在操作210A,确定在相邻通道的信号中不存在相应的A类搏动,那么这种方法在操作250A处继续,如下描述。

[0275] 在操作220A,使用相对应(附近)A类搏动的激动开始计算向量,以在选择的B类搏动上引导激动开始的选择。在操作230A,基于至少一个特性修正计算的向量。计算的向量由围绕感兴趣的通道的通道位置界定。如图5A中所示,对这些通道的每一条中所考虑的搏动界定激动开始。这些激动开始用来界定如图7A中所示的一组似然向量(已知每一条通道的空间位置)。基于这些周围通道位置的向量将允许对这个搏动的感兴趣的通道确定最佳激

动开始时间(例如,图7A、11A、13A-15A)。也可以基于所选择的搏动的形状或极性变化,或来自这个部位的激动呈旋转性(即,转子)还是放射状(即,局灶性搏动)(这两者均在选择的B类搏动给出零向量),和/或一种或多种其他特性修正该向量。显然,该向量可以从搏动至搏动(循环至循环)变化。

[0276] 在操作240A,对选择的B类搏动界定时间间隔(即,接受窗)。这个时间间隔指示所选择的B类搏动的最早可容许开始(相对于先前搏动)和所选择的B类搏动的最迟可容许开始(基于至少一个特性)。所考虑或使用的特性包括该向量、APD重构、传导速度(CV)重构、舒张间期(DI)、纤维角度、一个或多个解剖因素以及一个或多个额外特性。确切地说,发明人已经在不同的患者类型中以不同心率在不同心房区域记录传导速度量值;这些传导速度动力学可以用来确定提出的信号屈折是否出现得过早或过晚,从而不能沿计算的向量传导。类似地,基于多个心房位置处的纤维角度取向以及解剖因素(例如多个区域(例如界嵴)显示传导阻滞的已知倾向性),发明人已经记录动作电位时程心率动力学的量值。

[0277] 在一个实施例中,可以根据与患者(例如,这位患者具有高龄还是非常大的心房,两者均预测更慢的传导)或信号(例如,这种信号是相对单纯的还是更复杂)相关的又一项标准,经专家系统245A从特性库中提供这些特性。在专家系统245A中考虑的参数包括年龄、性别、AF是阵发性还是持续性、血压、心房体积、左心室射血分数、存在糖尿病以及一项或多项其他标准。以下更详细地描述DI界定接受窗的用途。

[0278] 在操作250A,通过针对处于接受窗内部的B类搏动信号的所选择组分(屈折)的激动开始进行比较,修改或更新所选择的B类搏动的先前选择的激动开始。在一个实施例中,可以选择一种组分,这种组分通过选择的B类搏动而最接近计算的向量。在另一个实施例中,可以使用专家系统255A来选择在接受窗内的所选择的B类搏动的组分,这种专家系统根据与患者或信号相关的又一项标准存储信号形状库。举例来说,年龄、性别以及一项或多项其他标准可以用来划分专家系统255A中的信号形状。因此,基于心率、位置、患者的人口统计学资料和/或一个或多个其他因素,可以对每个搏动界定接受窗。

[0279] 在操作260A,就选择的通道上是否存在至少两个A类搏动作出决定。如果在操作260A处确定,在选择的通道上存在至少两个A类搏动,那么该方法在操作265A处继续以确定这些A类搏动之间的循环时间的时间间隔(例如,通过减去A类搏动的激动开始时间)。在操作270A,沿所选择的通道的信号连续推进所确定的时间间隔,以确定信号的屈折是否在接受窗内的这个时间间隔处存在或接近于这个时间间隔存在。在一个实施例中,这个时间间隔可以基于在所选择的通道的信号中的连续A类搏动(如果可获得)进行平均化(或使用中位数)。然而,如果在操作260A处确定,在选择的通道上不存在A类搏动,那么这个方法在操作290A处继续。

[0280] 在操作280A,选择的B类搏动的修改或更新的激动开始与确定的时间间隔的第二激动开始协调并且分配协调的激动开始。在一个实施例中,可以选择(接受窗内)最接近于这些开始的平均数的屈折作为协调的激动开始。其他实施例可以使用最接近于这些激动时间之一的屈折(按重要性次序加权),或来自操作145A、250A或270A的其他输出。

[0281] 在操作290A,从所选择的通道的信号中选择下一个B类搏动,并且该方法通过操作200A-290A进行迭代用于下一个B类搏动。一旦在选择的通道上处理B类搏动,选择具有B类搏动的下一条通道,直至根据图2A处理多条通道的B类搏动,排除图1A中标注的不可解读通

道。

[0282] 图3A展示一种示例方法的流程图,该方法选择在多条通道上接收的信号中全部搏动的终末激动开始。确切地说,图3A的方法对多条通道(高置信通道和低置信通道,排除图1A中标注的不可解读通道)上的A类和B类搏动进行迭代以定下与搏动相关的激动开始。因此,该方法始于操作300,在操作300中选择一条通道。在操作310A,在选择的通道中选择搏动。

[0283] 在操作320A,通过选择的搏动计算向量,并且对选择的搏动界定接受窗,分别如图2A的操作220A和240A中所述。图3A的操作不同于先前的操作,在于现在可以从A类搏动和B类搏动计算向量(如图2A中修改)。目的是确保多个激动开始在全A类搏动和B类搏动之间是一致的。可以做出激动开始的终末调整以便最小化现在出现的不一致性。在一个实施例中,一个专家系统325A可以用来提供一个或多个特性以界定接受窗,例如APD和CV重构、DI和/或其他特性。在操作330A,基于至少一个特性修正计算的向量。举例来说,可以基于映射到心房上时的波前曲率、搏动信号形状、已知的解剖因素,例如在界嵴处的传导阻滞、假设的纤维角度和/或一个或多个其他特性,修正计算的向量。在一个实施例中,基于患者年龄、性别、AF为阵发性还是持续性、血压、心房体积、左心室射血分数、存在糖尿病以及一项或多项其他标准,在专家系统335A中定量和编码这些因素。在操作338A,对其中向量横过所选择的搏动的接受窗内的所选择搏动确定激动开始。

[0284] 在操作340A,就以下作出决定:所选择的搏动的先前激动开始(来自图2A)是否约等于(例如,在预定阈值内)所选择的搏动的当前确定的激动开始。如果在操作340A处确定,所选择的搏动的先前激动开始是大致相等的,那么这个方法在下文的操作370A处继续。可替代地,如果在操作340A处确定,所选择的搏动的先前激动开始不是大致相等的,那么这个方法在操作350A处继续。

[0285] 在操作350A,先前的激动开始与当前的激动开始协调以便获得协调的激动开始。在一个实施例中,可以选择(接受窗内)最接近这些激动开始的平均数的屈折作为协调的激动开始。专家系统355A可以用来提供循环时间估计值,这些估计值可以用来估计特定搏动后每个激动开始的位置,其中在此情况下假设信号在这条通道显示规律性。在操作360A,就是否需要协调激动开始作出决定。如果在操作360A处需要协调,那么在操作363A处,将所选择的搏动的标记更新成B类搏动。然而,如果在操作360A处不需要协调,那么在操作368A处,将所选择的搏动的标记更新成A类搏动。

[0286] 在操作363A和368A后,该方法在操作370A处继续,其中选择协调的激动开始、确定的激动开始(来自操作338A)或现有的激动开始(来自操作280A或如参考对A类搏动的操作140A和153A所述)作为所选择的搏动的终末激动开始。在操作380,在选择的通道上选择下一个搏动,并且将操作320A-370A对选择的搏动进行迭代直至处理所选择通道上的全部搏动。一旦在选择的通道上处理全部搏动,在操作390A处选择下一条通道,并且将操作310A-380A对所选择的通道进行迭代,直至根据图3A处理全部通道,排除图1A中标注的不可解读通道。

[0287] 舒张间期(DI)和动作电位时程(APD)关系可以用来鉴定信号的搏动中的激动开始。在复杂节律紊乱(例如,心脏纤维性颤动)中,当信号质量不足以准确地确定在通道上接收的信号中B类搏动的激动开始时,这种信号中A类搏动的激动开始可以连同对先前DI的

APD依赖性一起使用,以估计B类搏动的接受窗。更确切地说,可以基于先前的DI对每个激动循环界定APD,以便从信号中重建动作电位(AP)踪迹。

[0288] 当任何界定的APD小于预定义的最小值(例如,90ms)或超过在其中APD必须适合的可用循环时间(CL)时,AP重建尝试视为已经失败。图3B中所示的AP踪迹显示这种失败。

[0289] 举例来说,将红虚线视为选择的激动开始并且将蓝线视为AP重建中的APD,第五个APD没有降至下一个激动开始达到之前用于再激动的可接受水平。这被视为重建失败并且表明,与用来计算第一APD(DI种子)的初始DI配对的所用APD-DI关系不能有效代表真实APD。以下情况是可能的:APD-DI关系是不正确的,DI种子是不正确的,或两者。

[0290] 如果已知DI与随后APD之间的关系,那么患者特异性重构曲线可以用来检查一系列选择的激动开始,而不用通过DI-APD关系中多个常数的一系列值执行众多计算。根据患者特异性重构曲线,如果不存在生成正确重建的AP踪迹的DI种子,那么认为一系列激动开始是不正确的。当重建AP踪迹时,如果对于任何低置信激动开始(在头4个激动开始后),不成比例地高的次数的重建尝试(对于每个DI种子)失败,那么将该激动开始视为不正确的并且应当进行再评估。

[0291] 线性或对数函数(算法)可以用来联系DI和APD。举例来说,线性函数可以是 $APD = C1 * DI + C2$ 。对数函数可以是 $APD = C1 * \ln(DI) + C2$ 。如果DI与APD之间的关系中的常数是未知的,那么可以假设线性函数 $APD = C1 * DI + C2$ 。可以对似然DI种子和对似然恒定C1和C2进行AP重建。可以对标注的每个激动开始追踪AP重建失败的总数。AP重建的最大失败次数预期在最初很少几个激动开始中出现,因为不正确的DI种子和常数通常将不能拟合最初很少几个激动开始内的顺序。如果不成比例地大的数目的失败稍后在AP重建中出现,那么将该激动开始视为“难以置信的”并且标注用于回顾和/或进一步分析。

[0292] 如果做出假设:DI与APD之间的关系对于心脏中的全部位置是不变的,那么可以通过排除在具有高置信激动开始的信号中导致失败的踪迹重建的常数C1和C2,改善计算的准确度。以此方式,前述算法将排除不可能应用于正在分析的特定患者的全部数学DI-APD关系。

[0293] 图4A显示从传感器获得的多个时变信号404,这些传感器在复杂节律紊乱期间接收来自患者心脏的心脏(电)活动。可以在引入患者内部的心脏导管中包括这些传感器,或可以在患者外部布置这些传感器。这些信号的每一个由信号标识符代表,例如“A1A2”、“B3B4”以及“B5B6”。由图4A中阴影部分指示的实例快照或窗402A代表了在指定时段(例如,2ms)内十二(12)个心脏信号404A的每一个信号上的示例活动。心脏信号402A代表了复杂节律紊乱(例如心房纤维性颤动(AF))期间定位相对应的传感器的心房中不同位置的心脏电活动。应当指出,只通过视检图4中所示的心脏信号404A就检测到“最早”激动开始是不可能的,因为心脏信号404A中不存在使得能够从信号404A检测到最早激动开始的可辨别静息期。

[0294] 图5A只显示在4A图中所示的窗402A内的电活动的部分。垂直蓝线504A代表每个时变心脏信号的激动开始。如可以从图5A中显示的心脏信号中轻易地见到,至少由C5C6、C7C8以及D7D8鉴定的信号的激动开始504A不是很好地界定。箭头512A界定了连接相邻时变心脏信号中的相对对应点的向量。如可以见到,在图5A中显示的信号中不存在可辨别的最早激动开始。换句话说,不可能简单地将激动回溯至最早通道(即,在该实例中,通道C7C8)。这是因

为多个共存波可以在AF中存在(不像例如室上性心动过速那样的节律)。图7A显示这些电位波方向中的一些,它们指示多个电位波路径。对最大和最小电位传导速度以及上述其他生理特性的考虑将确定波路径,这些波路径更可能或更不可能解释在每个电极处观察到的连续的、变化的以及复杂的信号。

[0295] 图6A显示由C7C8鉴定的信号的扩大视图和相对应的心率调整型激动电位时程(APD)项606的指示,其中因多个屈折而不能确定该信号的激动开始。心率调整型APD606指示在这条具体通道C7C8上的信号不能出现,直至在心率调整型APD606A末尾附近。使用这个事实来消除信号C7C8的屈折,这些屈折在APD606A内出现,如箭头608A显示,并且用来避免将这些屈折视为激动开始。这是因为心脏组织不能物理地再激动APD606A的时程(“复极化”)。天然地,APD606A的实际位置取决于先前激动开始时间610A的计时。

[0296] 图7A是在患者心房里提供网格的心脏传感器或电极的位置的二维图示。网格上点的图示,例如“B78”、“C56”以及“D12”对应地与用来提供相对应时变心脏信号(例如“B7B8”、“C5C6”以及“D1D2”)的电极或传感器相对应,如图4A和图5A中显示。因此,传感器“B78”对应于时变心脏信号“B7B8”,并且传感器“C56”对应于心脏信号“C5C6”。连接图7A中指定传感器的箭头714A代表了在患者心房的相对应位置之间指向的向量。因此,仅使用心脏信号C5C6中的信息,可以使用来自传感器C78至C34的向量的非线性插值法确定与信号C5C6相关的激动开始,传感器C78至C34的激动均是已知的。替代向量,例如从传感器B34至C34的那些向量,是不可能的,因为它们需要太快的传导速度,以至心脏组织无法展现。典型地将心脏信号D7D8作为不可解读的通道或信号弃去。

[0297] 图8A显示不同方法的实例,这些方法用于检测搏动、确定激动开始以及忽略4A内显示的时变心脏信号上的噪声。来自高置信通道的时变心脏信号显示为信号802A。为了标注或标记信号802A中的激动开始,模板804A可以衍生自信号802A的给定时段中的更多个可辨别屈折(或搏动)之一。通过使用相关函数或其他方法,该模板804A然后可以用来检测信号802中的随后和先前搏动。使用基本上在上文参考图6A描述的心率适应型APD806A,显示另一种可以用来标记信号802A中的激动开始的方法。即,消除在APD806A的末尾808A之前在信号802中出现的任何屈折或将其划归为噪声,因为心脏组织不能在这段时间期间物理地再激动。因此,消除箭头810所指的屈折以免被视为激动开始。准确地确定激动开始的又一个方法是通过过滤掉在指定频率范围或带宽内的噪声,如图8A中箭头812A显示,然后也消除该噪声以免被视为激动开始。使用模板匹配、横过预定电压阈值以及最大 dV/dt 的组合确定激动开始时间,这种组合被定义为电压相对于时变心脏信号的时间或斜率的最大变化率。

[0298] 图9A显示来自低置信通道的信号902A。对于低置信通道,不同的模板可以用来检测信号组分或屈折的不同形状。因此,可以定义一个不同的模板并且将它用来检测与图9A中“A”、“B”以及“C”所鉴定的多个不同形状的每一种相关的激动开始。

[0299] 图10A显示来自复杂通道的信号1010A,其中单独搏动图示的形状从搏动至搏动大幅度变化。向量法和APD重构法在上述方法中,它们可以用来确定这种类型信号的激动开始。

[0300] 图11A和12A对应地为图5A和7A中显示的那些提供额外细节,以便定义一种使用向量确定B类搏动的激动开始的方法。如图5A中,图11A中显示的垂直蓝线1102A代表了相对于

时变心脏信号所确定的示例激动开始。在每条垂直线附近指出的数字1104A代表了相对于给定的起始时间,相对应的时变心脏信号的激动开始的时间。举例来说,心脏信号B3B4的激动开始时间(将其提供为“37”),出现在心脏信号B1B2的激动开始时间(将其提供为“42”)前。图12A显示由标志1106(例如“B34”、“B12”、“C12”以及“D12”)指代的传感器的矩阵或网格。同样地,向量在图12中显示为连接特定传感器1106A的箭头或线1108A。举例来说,假设将使用来自具有确定的激动开始的周围通道中的向量确定在心脏信号C5C6处的激动开始,这种心脏信号指代B通道。从图12中,通过心脏信号C5C6(具有未知的激动开始)的最可能的向量途径是从传感器C78至C34,因为替代性途径通过(例如通过传感器C56),将展现一种传导速度,该速度太快(例如从传感器B56至C56)或与从传感器C78至C34相比,更不可能(例如穿过传感器B78、B56、C78以及C56的锯齿形进程)。因此,分析结果指示,心脏信号C5C6的激动开始是使用多个激动开始之间的不一定是线性的向量衍生的,这些激动开始与传感器C78和C34相关,并且因此对应地与心脏信号C7C8和C3C4相关。

[0301] 图13A-15A显示纤维性颤动中重建的波路径的显示,这些重构的波路径是来自根据本申请中描述的方法和系统选择的激动开始。将这些激动开始提供为以二维阵列或网格安排的数字(以毫秒为单位)。在数字的图13A-15A的每幅图所示的网格对应于图5A、7A以及12A中显示的心脏传感器网格,并且因此代表了由相对应的心脏传感器在相同位置一个时段(例如心脏激动或心脏搏动)确定的激动开始时间。对于每条通道,所考虑的搏动配有代表其以毫秒为单位的激动开始时间的数字,并且因此生成的激动向量在这个二维空间上。应当指出,这些激动时间可以在来自图2A的初步分配后指示A类搏动,或还指示B类搏动。低置信通道由问号指示。将波路径重建为相同或类似激动开始的空间轮廓。举例来说,在图13A中,画出连接两个具有非常类似的激动开始(12ms和11ms)的传感器的红色轮廓线1302A以表示在约11ms至12ms的波前位置。类似地,画出黄色轮廓线1304A以连接与类似的激动开始时间(90ms、81ms以及81ms)相关的传感器,用来表示在约81ms至90ms的波前位置。每条轮廓线的颜色指示每条轮廓线相对于其余轮廓线的相对时间。因此,最早的轮廓线将用红色指示,并且最迟的轮廓线将用紫色1306A指示,它显示于彩色图示1308中。箭头1310A、1312A指示当波传播跨过这些轮廓线时向量的方向。因此,图13A显示两个分开的向量1310A、1312A的碰撞。这些轮廓线和向量用来界定在用问号标记的低置信信号处的激动开始。

[0302] 此外,使用APD重构和复极化时间以及纤维角度(解剖途径)确定激动开始。举例来说,如果纤维角度在所示碰撞处垂直于传播的向量,那么这增加了结果的置信。另外,可以需要另一种迭代,以确保激动开始时间不因B类通道中给出这种减慢外观的具体屈折而偏斜。通常,预期垂直于纤维角度的波传播慢于平行于纤维角度的传播。从实验和从已知角度以及心房中某些位置(例如左心房后壁和帕佩兹的肺间隔束)处的各向异性中提供纤维角度。

[0303] 将搏动形状变化或途径中断显示为蓝线。通常,认为搏动信号极性的反转指示波正在以相反方向通过双极记录电极。可以使用该信息作为额外的验证步骤来确定波轮廓是否确实在实质搏动极性变化时改变。

[0304] 类似地,图14A显示另一个示例显示,除了因此界定的波前是转子或旋转模式,如轮廓线1402A-1412A从红色进展至紫色,和箭头1414A所示之外。如上文已经指示,在一个时

段(例如一个心脏激动或心脏搏动)期间显示旋转模式(即,节律紊乱的源头)1414A。旋转模式1414A可以从一个时段至下一个时段在空间上在受约束的形状内迁移。根据本发明,旋转模式1414A可以追踪持续时间,该持续时间可以包括多个周期(例如2、3、4等),以确定由空间迁移的模式1414A界定的形状。

[0305] 类似地,图15A显示一个示例显示,它代表了从由红色轮廓线1502A界定的中央位置散发的局灶性搏动,这个局灶性搏动沿箭头1504A向外继续前往蓝色轮廓线1506A。在一个时段(例如一个心脏激动或心脏搏动)期间显示局灶性搏动(即,节律紊乱的源头)1502A。局灶性搏动1502可以从一个时段至下一个时段在空间上在受约束的形状内迁移。根据本发明,局灶性搏动1502可以追踪持续时间,该持续时间可以包括多个周期(例如2、3、4等),以确定由空间迁移的局灶性搏动1502界定的形状。

[0306] 图16A显示了传感器1602A的矩阵的二维图示,其显示为点或叠加在心房表面上的电极位置,由手绘形状指示。该形状指示穿过二尖瓣平面水平切开的左心房,其中两半上下折叠。因此,顶部分指示上二尖瓣并且底部分指示下二尖瓣。

[0307] 图17A显示从图16A中显示的九(9)个心脏电极或传感器1602A获得的时变心脏信号。这些心脏信号指代为原始信号1702A,因为它们是直接获得的,或在最少量的处理或过滤下,从心脏传感器获得的。

[0308] 图18A显示了使用本领域已知的常规方法,从图17A中显示的原始信号1702A中获得的示例显示。由于该显示直接从原始信号获得,结果是具有多个瞬时模式的杂乱图,这些瞬时模式不指示任何表示与复杂节律紊乱相关的根源或最早激动开始的模式(即,它不指示激动迹线)。图18的显示对应于图16A中显示的网格,其中在网格中的位置对应于传感器的位置,因为它们涉及心脏容积中的位置。根据该显示右侧上的色标图1802A,该显示中显示的颜色代表了相对于给定起始时间的激动开始。色标图1802A指示与激动开始(例如,按毫秒)相关的颜色。因此,举例来说,红色1804A中所示的显示的那些部分比黄色1806A中所示的那些部分具有更早的激动开始时间,其中黄色1806A中所示的这些部分早于蓝色1808A中所示的那些部分。

[0309] 图19A显示根据在此描述的系统和方法,标记在九个原始信号中的每一个中的搏动的激动开始的结果。将激动开始显示为红色点线1902A。图1A、2A以及3A中略述的过程用来产生每一个通道中每一个搏动的激动时间,其中每一个通道由图19A中的垂直线指示。

[0310] 图20A显示衍生自图19A中激动开始时间的标记的示例显示,其中经色标图不同的颜色,在这些颜色之间,将转子显示为红色区域与蓝色区域相遇处,如在一个核心周围的箭头2002所示。这个核心是激动绕其旋转以产生转子的支点。应当指出,图20A中的显示清晰地指示从18A图中所示的显示中不可检测的转子。还应当指出,转子核心的精确位置可以在空间随时间推移而移动(迁移),但是典型地保持在空间上一个小的位置内(“轨迹”)。

[0311] 图21A显示激动电位时程(APD)2102A的重建,它始于图19中确定的激动开始并且延伸指定的时间或在其后衰减。因此,APD2102A始于激动开始2104A并且延伸直至APD的末尾2106A。

[0312] 图22A显示一个显示,其中图19A中确定的标记的激动时间和图21A中确定的重建APD用以界定去极化线(它由绿色轮廓线2202A指示)与复极化线(它由蓝色轮廓线2204A指示)之间的相交。确切地说,使用每个重建的APD时间系列作为希尔伯特变换的输入。施用去

趋势算法来设定在激动时间的电压至零。希尔伯特变换法用来构建去趋势信号的相平面。然后,跨细规则网格插入全部电极处的希尔伯特变换。相位的空间分布用一种拓扑电荷技术分析以定位与波前末端相关的相位奇点,例如在折返波尖部。然后通过使用活动边缘技术追踪零相位等值线来构建激动波前。总之,对于及时快照,绿线指示跨组织去极化的前导边缘,并且蓝线指示复极化的尾随边缘。这些线的相交指示转子核心。已经通过临床实践显示,该转子核心是其中靶向的消融能量可以终止并且消除AF的位置。其他治疗,如递送去极化或复极化电流,和递送基因疗法或其他活性剂,也可以应用于存在转子的组织轨迹(空间区域)。

[0313] 应当指出,这些精确技术也可以揭露局灶性搏动,对此,激动时间轮廓和希尔伯特变换将揭露从局灶性搏动源头散发的激动,如果这种节律导致心房纤维性颤动或心室纤维性颤动(上文描述了它的治疗实例),随后无组织化。如上文已经指示,在一个时段(例如一个心脏激动或心脏搏动)期间揭露或确定转子核心或局灶性搏动。转子核心或局灶性搏动可以在从一个时段至下一个时段的持续时间期间在空间上在受约束的形状内迁移。根据本发明,转子核心或局灶性搏动可以追踪持续时间,该持续时间可以包括多个周期(例如2、3、4等),以确定由空间迁移的转子核心或局灶性搏动界定的形状。

[0314] 图23A是计算机系统2300A的框图。计算机系统2300A可以包括指令集,其中可以执行这个指令集以使计算机系统2300A执行任一种或多种在此关于图1-28A披露的方法或基于计算机的功能。计算机系统2300A或其任何部分可以作为独立设备操作或可以连接(例如,使用网络2324A)至在此关于图1-28A披露的其他计算机系统或设备。举例来说,计算机系统2300A可以包括在此关于图1-28A披露的导管、计算设备、服务器、生物传感器和/或任何其他设备或系统中的任一个或多个,或包括在它们内。在一些实例中,计算机系统2300A可以是服务器,它经网络2324A从其他计算机系统接收生物信号(例如心脏信号),执行本披露中描述的功能以确定心律紊乱源头迁移的形状(和鉴定与该形状邻近的组织部分),并且经网络向其他计算机系统提供形状和与该形状邻近的组织的至少一个部分中的至少一项,用于成形消融术,从而终止或改变心律紊乱。

[0315] 在网络化部署中,计算机系统2300A可以作为服务器-客户网络环境中的服务器或客户机或点对点(或分布式)网络环境中的对等机操作。计算机系统2300A也可以作为不同设备执行或并入不同设备中,例如个人计算机(PC)、平板PC、个人数字助理(PDA)、网络器具、通讯设备、移动设备、服务器、客户端或能够执行一种指令集(依次或按其他方式)的任何其他机器,这个指令集指定这台机器将要采取的动作。另外,尽管展示了单个计算机系统2300A,术语“系统”还应当理解为包括单独或联合执行一个指令集或多个指令集以执行一项或多项计算机功能的系统或子系统的任何集合。

[0316] 如图23A中所示,计算机系统2300A可以包括处理器2302A,例如,中央处理单元(CPU)、图形处理单元(GPU)或这两者。此外,计算机系统2300A可以包括可以经总线2326A彼此通讯的主存储器2304A和静态存储器2306A。如所示,计算机系统2300A可以进一步包括视频显示单元2310A,例如液晶显示器(LCD)、有机发光二极管(OLED)、平板显示器、固态显示器或阴极射线管(CRT)。额外地,计算机系统2300A可以包括输入设备2312A,例如键盘,和光标控制设备2314A,例如鼠标。计算机系统2300A也可以包括磁盘驱动单元2316A、信号发生设备2322A,例如扬声器或远程控制,以及网络界面设备2308A。

[0317] 在一个具体实施例中,如图23A中所描绘,磁盘驱动单元2316A可以包括机器或计算机可读介质2318A,其中可以嵌入一个或多个指令集2320A(例如,软件)。此外,指令2320A可以体现如在此参考图1-27A所述的一种或多种方法、功能或逻辑。在一个具体实施例中,指令2320A可以在计算机系统2300A执行期间,完全或至少部分地驻留在主存储器2304A、静态存储器2306A内和/或处理器2302A内。主存储器2304A和处理器2302A还可以包括计算机可读介质。

[0318] 在一个替代性实施例中,可以构建专用硬件实施,例如专用集成电路、可编程逻辑阵列以及其他硬件设备,以实施在此描述的一种或多种方法、功能或逻辑。可以包括不同实施例的装置和系统的应用可以广泛地包括多种电子系统和计算机系统。在此描述的一个或多个实施例可以使用两个或更多个特定互联硬件模块或设备实施功能,这些模块或设备带有可以在模块之间和通过模块通讯的相关控制信号和数据信号,或作为专用集成电路的部分。因此,本系统涵盖软件、固件以及硬件实施。

[0319] 根据不同实施例,在此描述的方法、功能或逻辑可以由处理器可读取介质中可触及地体现和可以由处理器执行的软件程序实施。此外,在一个实例、非限制实施例中,实施可以包括分布式处理、组件/对象分布式处理以及平行处理。可替代地,可以构建虚拟计算机系统处理以实施如在此描述的一种或多种方法、功能或逻辑。

[0320] 尽管显示计算机可读介质是单一介质,然而术语“计算机可读介质”包括单一介质或多重介质,例如中心式或分布式数据库,和/或存储一个或多个指令集的相关高速缓冲存储器和服务器。术语“计算机可读介质”还应当包括能够存储、编码或携带指令集的任何介质,这些指令集由处理器执行或使计算机系统执行在此披露的任一种或多种方法、功能、逻辑或操作。

[0321] 在一个具体的非限制性示例实施例中,计算机可读介质可以包括固体存储器,例如存储卡或容纳一个或多个非易失只读存储器的其他包装。另外,计算机可读介质可以是随机存取存储器或其他易失性可重写存储器。额外地,计算机可读介质可以包括磁光介质或光介质,例如磁盘或磁带或其他存储设备以捕获载波信号,例如经传输介质通讯的信号。可以将电子邮件或其他独立信息档案或档案集的数字文件附件视为与有形存储介质等同的分布式介质。因而,认为本披露包括任一种或多种计算机可读介质或分布式介质和其他等同物和后继介质,其中可以存储数据或指令。

[0322] 根据不同实施例,可以将在此描述的方法、功能或逻辑实施为在计算机处理器上运行的一个或多个软件程序。可以类似地构建专用硬件实施,包括但不限于:专用集成电路、可编程逻辑阵列以及其他硬件设备,以执行在此描述的方法。此外,也可以构建替代性软件实施,包括但不限于:分布式处理或组件/对象分布式处理、平行处理或虚拟机处理,以实施在此描述的方法、功能或逻辑。

[0323] 还应当指出,实施所披露的方法、功能或逻辑的软件可以任选地存储在有形存储介质上,例如:磁介质,例如磁盘或磁带;磁光或光介质,例如光盘;或固体介质,例如存储卡或容纳一个或多个只读(非易失)存储器的其他包装、随机存取存储器、或其他可重写(易失性)存储器。将电子邮件或其他独立信息档案或档案集的数字文件附件视为与有形存储介质等同的分布式介质。因而,认为本披露包括如在此列举的有形存储介质或分布式介质,和其他等同物和后继介质,其中可以存储在此的软件实施。

[0324] 图24A-28A是针对靶向生物节律紊乱(例如心律紊乱)的源头用于基于形状的疗法(例如消融术),这些源头虽定位,但在空间上受约束的形状内迁移。如以上披露中所述,可以基于激动开始时间分配(例如等时线)、相位分配、等电位(例如影片)、向量分析以及其组合对源头进行鉴定。可以实施这些方法中的一种或多种用来确定经多个激动在空间上受约束的形状内迁移的源头。应当指出,根据在此阐述的传授内容,可以精确地鉴定生物紊乱(例如心律紊乱)源头的其他方法可以用来确定虽定位,但在空间上受约束的形状内迁移的源头,用于基于形状的疗法(例如消融术)。

[0325] 如图24A中所述,复杂心律紊乱如AF的源头可以定位,然而随时间推移(例如多个心脏搏动)在空间上受约束的形状内迁移。在小图(a)中所示的一个实例中,等时线显示阵发性AF中的左心房(LA)转子,以及AF期间的电描记图(ECG导联I并且电极在冠状窦中;标定尺1秒)。200ms时段的激动时间(例如心脏激动或心脏搏动)按颜色编码,从约0ms的红色至约200ms的蓝色,其中黑色指示未激动的组织。如小图(b)中所示,左心房转子的迁移轨迹在多个时段期间(例如在约700ms,或约(3)-(4)个心脏激动期间)在空间上被约束于形状2402A内。如小图(c)中所示,随后90分钟取得的等时线指示LA转子随时间保存。约束左心房转子的形状2402A的周界可以确定。在小图(d)中所示的另一个实例中,等时线显示长达200ms时段的持续性AF患者中的右心房(RA)转子,从约0ms的红色至约200ms的蓝色。如小图(e)中所示,右心房转子的迁移轨迹在多个时段期间(例如在约800ms,或约(4)个心脏激动或心脏搏动期间)在空间上被约束于形状2404A内。如小图(f)中所示,1小时后显示右心房转子的等时线并且指示RA转子随时间保存。约束右心房转子的形状2402A的周界可以确定。如小图(g)中所示,LA反复局灶性搏动显示于阵发性AF患者中。如小图(h)中所示,局灶性搏动1小时后仍保存。在图24A所示的每一种情况下,在迁移轨迹的源头的消融在<5分钟内终止AF(标定尺1cm)。

[0326] 如图25A中所示,人类AF可以通过适合于左心房转子的迁移轨迹的成形消融术终止。如小图(a)中所示,使用等时线目视在阵发性AF期间的左心房转子。160ms时段的激动时间(例如心脏激动或心脏搏动)按颜色编码,从约0ms的红色至约160ms的蓝色,其中黑色指示未激动的组织。如小图(b)中所示,迁移轨迹是随时间推移按颜色编码并且在多个时段期间(例如在约900ms,或约(5)-(6)个心脏激动期间)在空间上被约束于形状2502A内。约束左心房转子的形状2502A的周界可以确定。如小图(c)中所示,左心房下部中迁移转子位置显示于患者特定形态中(例如,迁移转子的轨迹由箭头指示)。如小图(d)中所示,在AF期间产生电极记录,该AF在转子核心进行消融术后<1分钟终止成窦性节律,该转子核心是如该形状界定的迁移轨迹的源头(ECG导联aVF,并且电极在消融导管、冠状窦上)。如小图(e)中所示,显示窦性节律的等时图。在植入的心脏监测器上患者保持没有AF6个月(标定尺1cm)。

[0327] 图26A显示通过成形消融术终止的另一个实例,该成形消融术适合于右心房转子的迁移轨迹。再次,通过在右心房转子的迁移区域上进行成形消融术,迅速地终止AF(例如,6分钟内)。如小图(a)中所示,等时线显示持续性AF中的RA转子。160ms时段的激动时间(例如心脏激动或心脏搏动)按颜色编码,从约0ms的红色至约160ms的蓝色。值得注意地,这是一个典型地在常规AF消融术期间未靶向的区域。如小图(b)中所示,迁移轨迹是随时间推移按颜色编码并且在多个时段期间(例如在约1000ms,或约(6)个心脏激动期间)在空间上被约束于形状2602A内。约束右心房转子的形状2602A的周界可以确定。如小图(c)中所示,外

侧RA上迁移转子位置和消融术显示于患者特定形态中(例如,迁移转子的轨迹由箭头指示)。如小图(d)中所示,在转子轨迹进行定位的消融术(时程5.5分钟)下,AF终止成窦性节律(ECG导联I,心内电极在左和右心房以及冠状窦中)。如小图(e)中所示,显示窦性节律的等时线。消融术后,基于植入的心脏监测器的读数,患者保持没有AF12个月(标定尺1cm)。

[0328] 图27A显示左心房转子部位保存237天。如小图(a)中所示,左心房转子的等时图在常规消融术之前获得,该常规消融术在该源头外部通过并且未靶向它。在常规消融术期间心房纤维性颤动无法终止,并且该程序后复发。如小图(b)中所示,在237天后在重复电生理学研究中获得相同位置的左心房转子的等时图。根据在此传授内容的在该源头上的靶向消融术消除AF。患者保持没有AF6个月。

[0329] 图28A显示器官中生物节律紊乱(例如心脏的心律紊乱)的不同源头,这些源头虽定位,但随时间推移在空间上受约束的形状(例如周界)内迁移。如小图(a)中所示,生物节律紊乱的源头可以通过随时间推移在空间上受约束的形状内迁移的定位脉冲发生器产生。在小图(a)中,迁移的脉冲发生器从该形状产生多个异常出口(或激动源头),这些异常出口可能影响器官(例如心脏)的剩余组织,如记号1-5所指示。如小图(b)中所示,固定的定位脉冲发生器可以在空间上受约束的形状内产生多次激发波。在小图(b)中,多次激发波可以从该形状形成变化的异常出口(或激动源头),这些异常出口可能影响器官(例如心脏)的剩余组织,如标记1-5所指示。如小图(c)中所示,至少一个迁移(或多个)折返性脉冲发生器可以在空间上受约束的形状内产生多次激发波。在小图(c)中,多次激发波可以从该形状形成变化的异常出口(或激动源头),这些异常出口可能影响器官(例如心脏)的剩余组织,如标记1-5所指示。

[0330] 进一步参看图28A,在受约束的形状上或受约束的形状内的组织的至少一个部分可以选择性地靶向(或鉴定)用于修饰(例如消融)。举例来说,可以选择性地鉴定该形状的多个部分(例如以白色指示),而该形状的其他部分(例如以黑色指示)可以略过。在一些情况下,可以靶向(鉴定)整个形状(例如黑色和白色)用于修饰。在其他情况下,可能希望仅靶向形状中与该形状外部的一部分连接的一部分。如左下小图中指示,如由黑色曲线指示的在该形状外部定位的组织可以鉴定用于选择性修饰。举例来说,该鉴定可以用于其中对在该形状上或该形状内的至少一部分的修饰不可能或不是希望的某些情况下,如由以灰框显示的形状的一部分所指示。在这些情况下,可能希望改变或中断由源头形成的异常激动出口,如由从该形状中断出口1、2以及4的黑色曲线所指示。

[0331] 成形消融术可以用于靶向器官的复杂节律紊乱(例如心脏的心律紊乱)源头的迁移轨迹的至少一部分以消除或改变该复杂节律紊乱。根据治疗心律失常的一个示例方法,可以确定由该节律紊乱的迁移源头界定的组织区域的形状(例如由周边或周界指示)。此后,可以鉴定由该形状界定的组织区域的至少一个部分用于选择性修饰(例如消融)以终止或改变该节律紊乱。如上所述,在一些情况下,与在该形状中鉴定的区域的至少一个部分组合或替代其,可以鉴定在该形状外部的组织的一部分。在一些实施例中,该形状可以通过以下方式来确定:在一个时间点鉴定器官组织(例如心脏组织)中的至少一个空间点,在多个时间点上追踪该至少一个空间点的迁移以界定多个空间点,连接该多个空间点以形成至少一条路径,以及围绕该至少一条路径界定周界。

[0332] 所界定的形状可以基于与该节律紊乱源头相关的器官的三维形状、宽度、高度、深

度以及组织类型(例如心脏)进行修正。关于心脏,心律紊乱可以包括以下各项中的一项或多项:心房纤维性颤动、心室纤维性颤动、房性心动过速、心房扑动、室性心动过速、心室扑动或心脏内的其他电干扰。

[0333] 一种成形消融系统可以用于靶向复杂节律源头的迁移轨迹的至少一部分,以消除或改变该复杂节律紊乱。一种靶向心律紊乱的示例系统包括至少一个计算设备(例如图23A)。该计算设备处理心脏信号以确定由与心律紊乱相关的源头界定的组织区域的形状,该源头在空间上在该形状上或该形状内迁移。该计算设备进一步鉴定与该形状邻近的该组织的至少一个部分以能够对该至少一个部分进行选择性地修饰。导管可以修饰所鉴定的与该形状邻近的该组织的至少一个部分,以终止或改变心律紊乱。该计算设备可以基于与源头的空间迁移相关的宽度、高度、深度以及组织类型修正形状。

[0334] 导管可以破坏所鉴定的与该形状邻近的该组织的至少一个部分。一个示例导管可以包括多个传感器和一个回路。这些传感器可以布置(例如,使用回路)在相对于心脏的一个第一空间关系中,以促进由心律紊乱的迁移源头界定的组织区域的形状的确定。该回路可以从该计算设备接收指示该形状(和/或该至少一个部分)的数据,并且可以基于接收到的数据、该形状和/或与该形状邻近的组织的该至少一个部分进一步将传感器的该第一空间关系调整成这些传感器的一个第二空间关系。这些传感器可以随后递送能量至处于第二空间关系中的传感器,以终止或改变心律紊乱。

[0335] 因此,已经描述了用于靶向生物(复杂)节律紊乱的方法、系统以及装置。虽然已经描述了特定示例实施例,但是显而易见,可以对这些实施例作出不同修改和变化而不偏离在此描述(本发明)的发明主题的更宽范围。因此,以说明意义而非以限制性意义看待说明书和附图。形成其一部分的附图通过说明方式并且不以限制方式显示其中可以实施主题的特定实施例。将这些所说明的实施例以足够细节描述,以便使本领域的技术人员能够实施在此披露的传授内容。可以使用其他实施例并且从其中衍生,使得可以作出结构性和逻辑性替换和改变而不偏离本披露的范围。因此,不以限制性意义理解这一详细说明,并且不同实施例的范围仅由所附权利要求连同此类权利要求所授权的完整范围的等同物界定。

[0336] 本发明主题的此类实施例可以在此单独地和/或共同地由术语“发明”提到,该术语仅出于方便起见并且不意在自行地将本申请的范围限于任何单一发明或发明构思(如果实际上披露多于一个的话)。因此,虽然已经在此说明和描述了特定实施例,但是应当理解,可以用经计算以实现相同目的的任何安排替换所示的特定实施例。本披露意在覆盖不同实施例的任何和全部改编或变化。上述实施例的组合,和未在此确切地描述的其他实施例,将为本领域的技术人员在回顾以上描述时显而易见。

[0337] 在这些实施例的以上描述中,出于简化本披露的目的,将不同特征一起归集在单个实施例中。该披露方法不得解释为反映所要求的实施例具有比每项权利要求中明确所提到更多的特征。相反,如以下权利要求反映,本发明主题存在于所披露的单个实施例的少于全部特征中。因此,将以下权利要求由此结合于实施例的描述中,其中每项权利要求独立地作为分开的示例实施例。

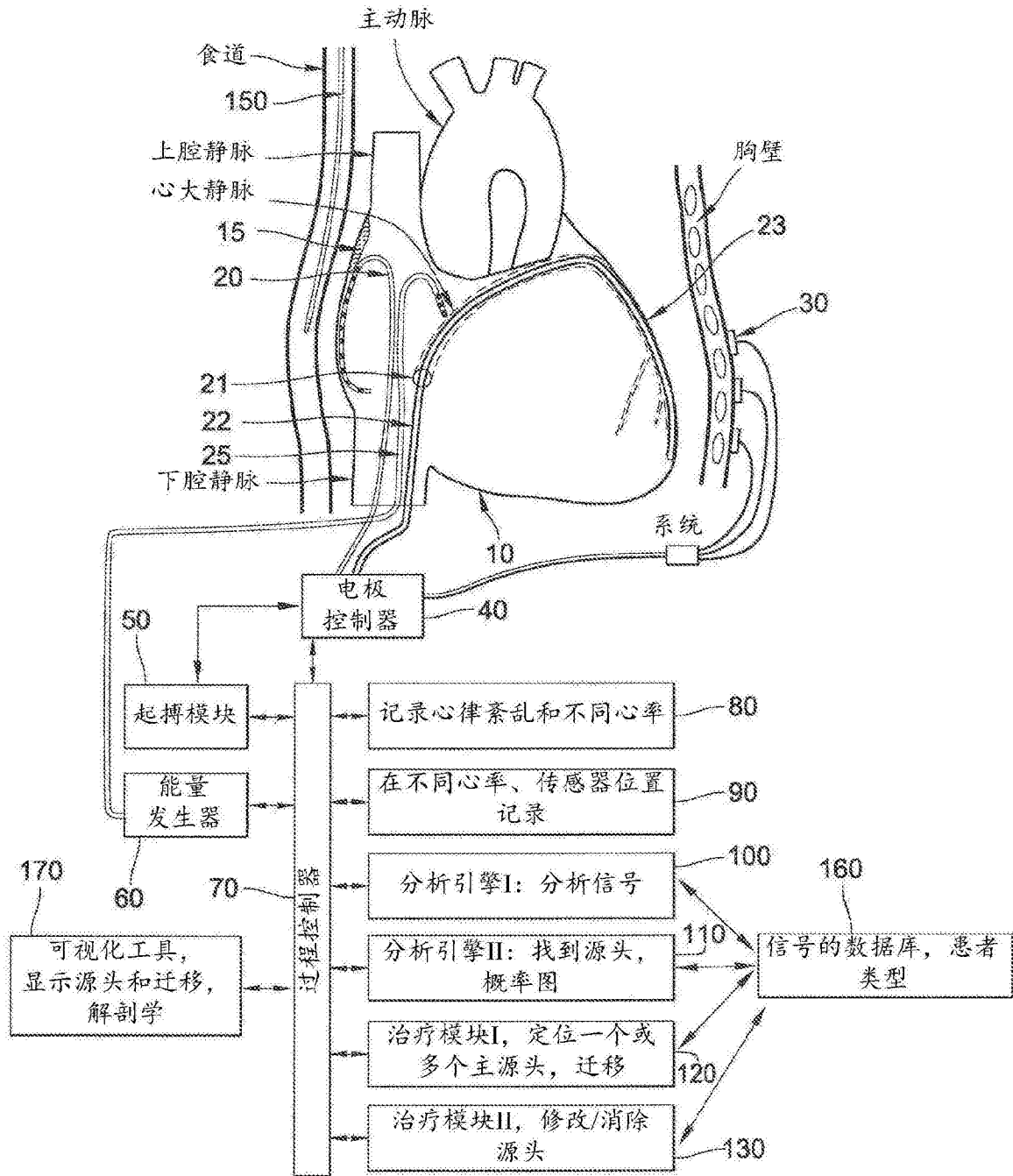


图1

多螺旋筛设计#1
扭转运动改变电极间距；
推进/抽回扩展/收缩导管

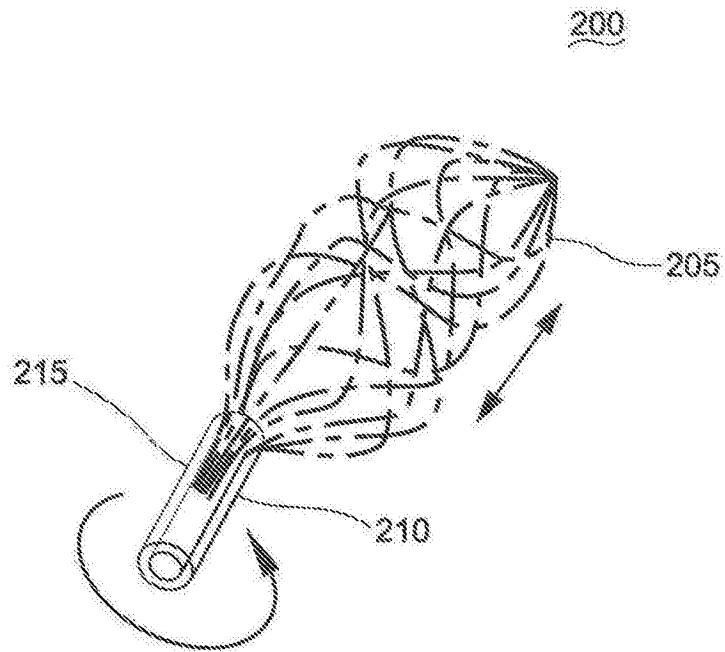


图2

设计#2. 可调整式风扇层导管
轴上的扭转运动增加或减少中位间距

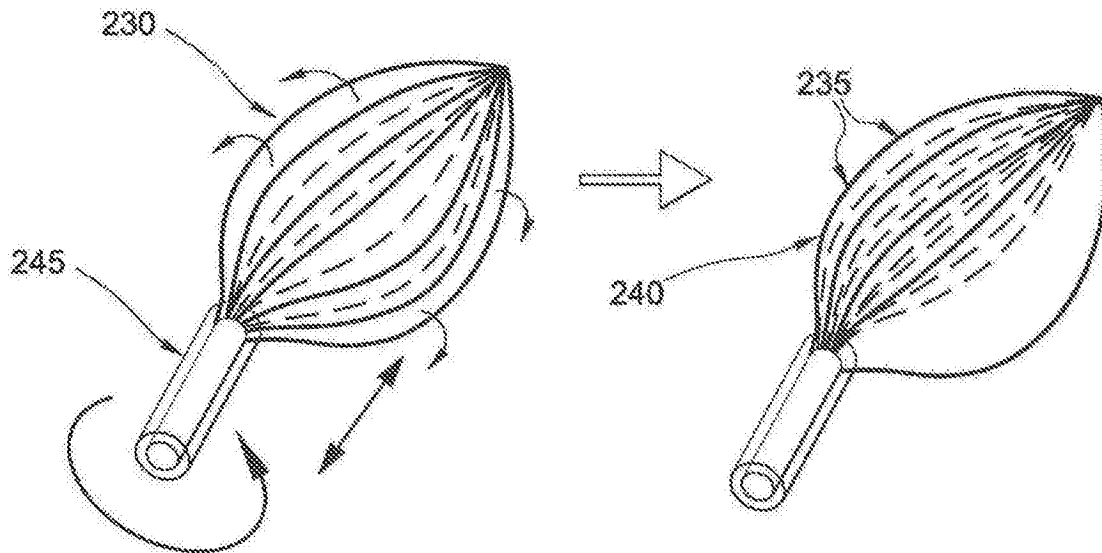


图3

设计#3. 可调整式螺丝锥。旋转运动将螺丝锥的多条或很少的螺线推入腔室中

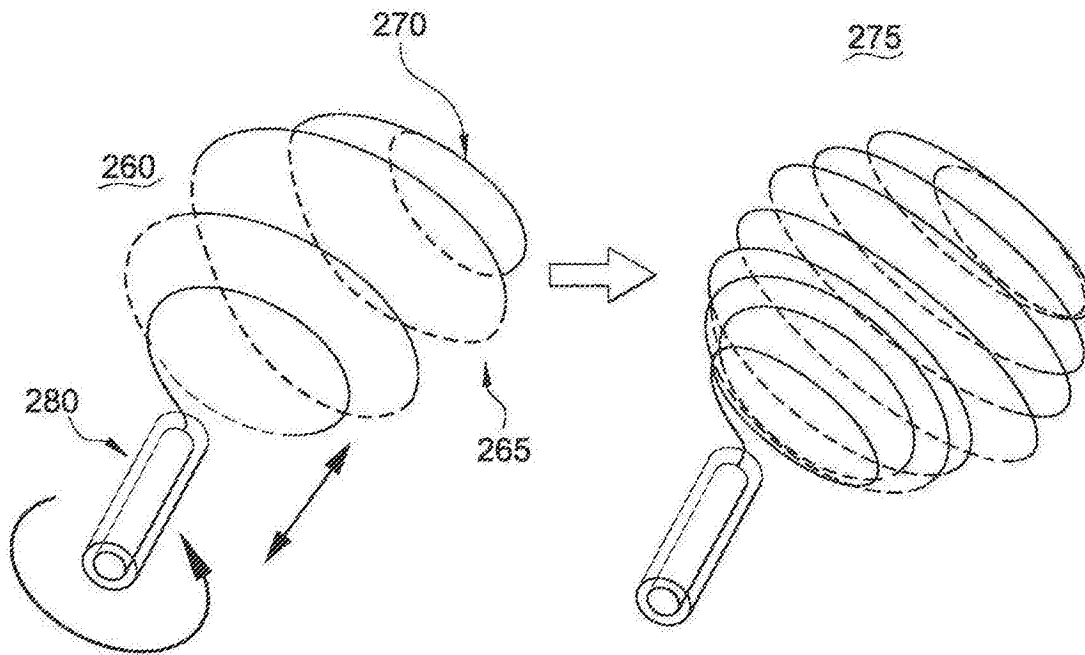


图4

信息类型-查询表

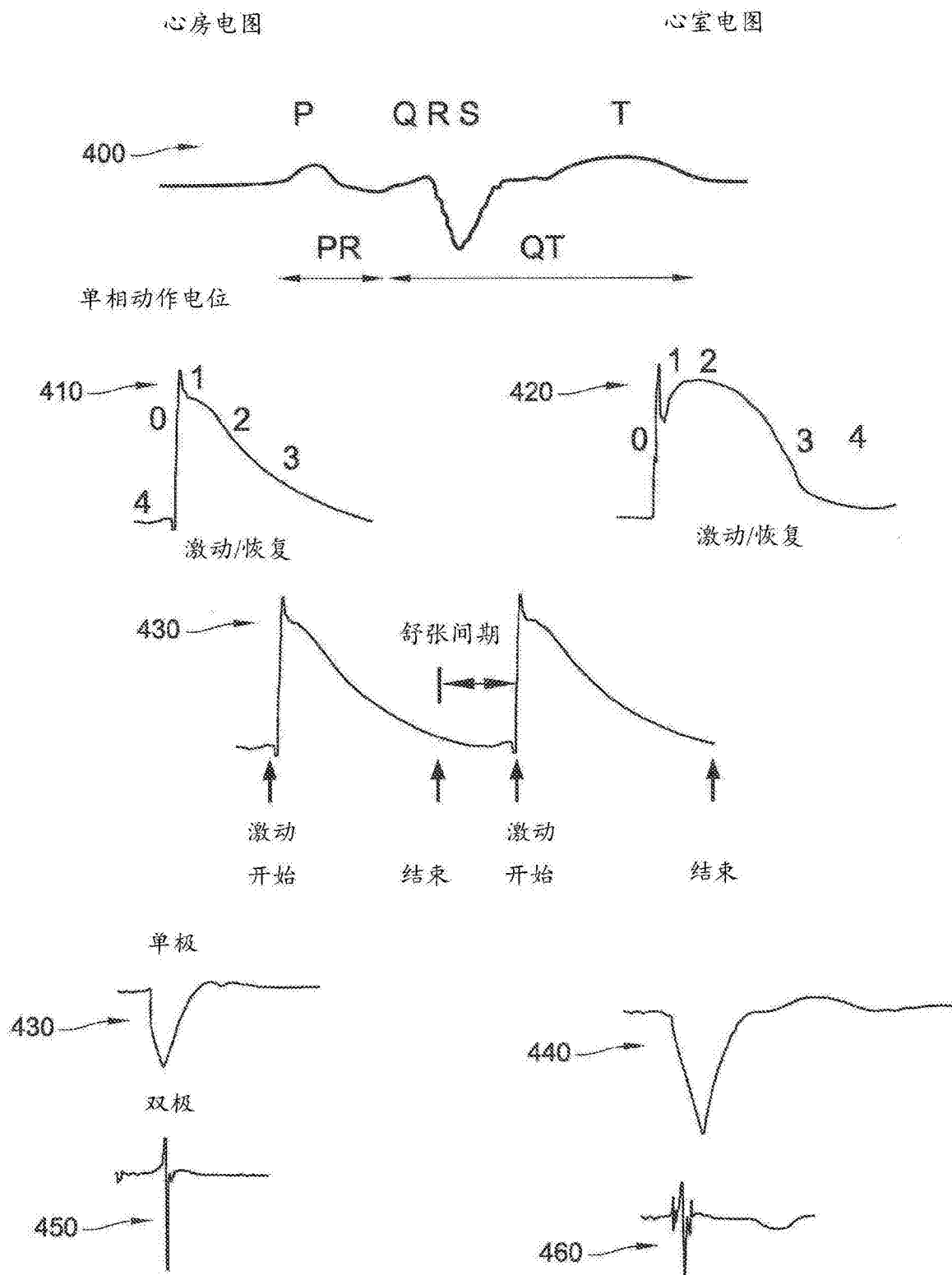


图5

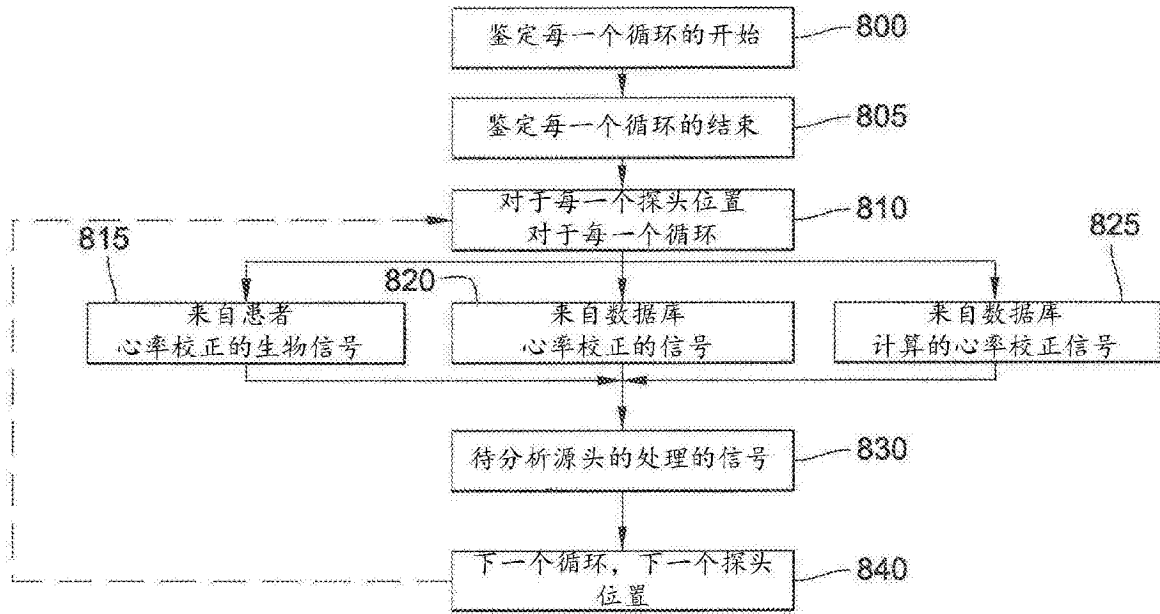


图6

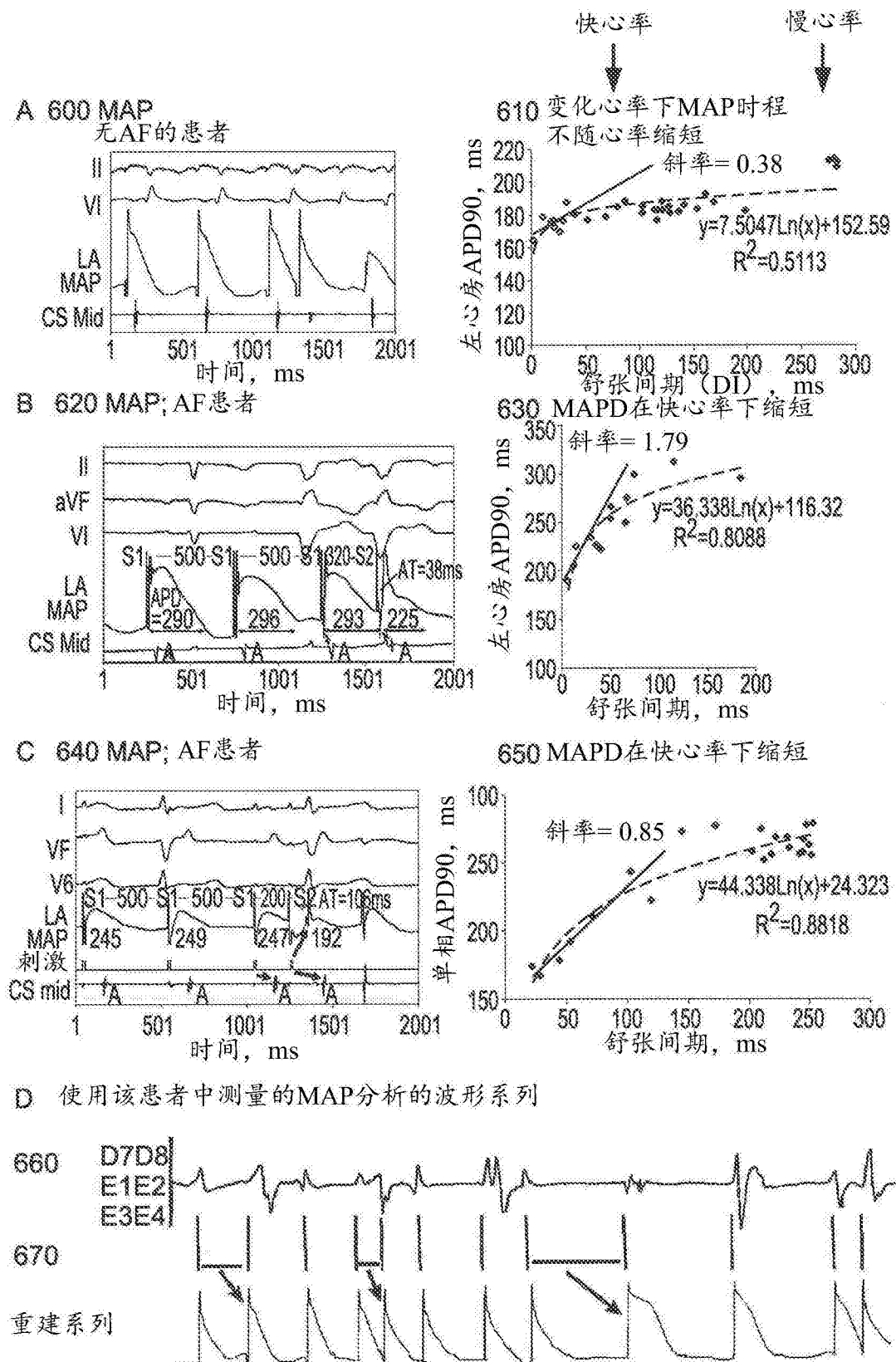
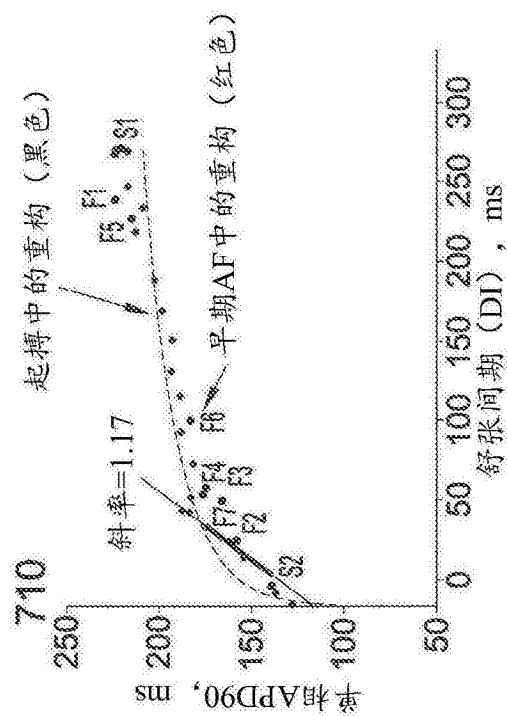
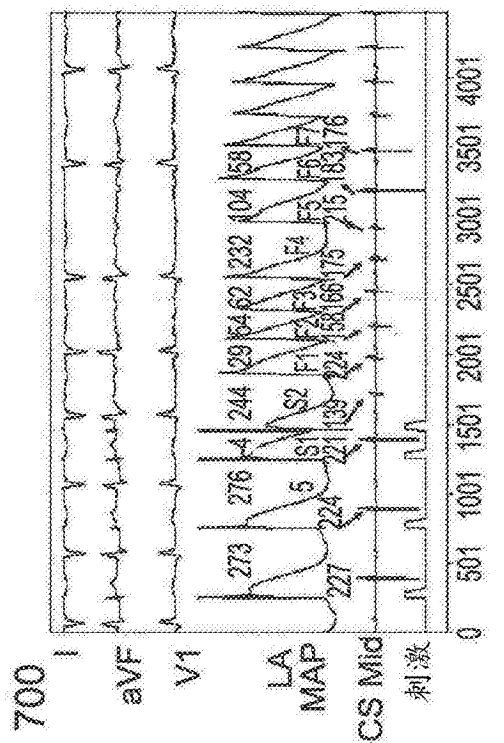


图7

A. 早期AF中维持的动作电位重构



B. 建立的AF中扁平化的动作电位重构

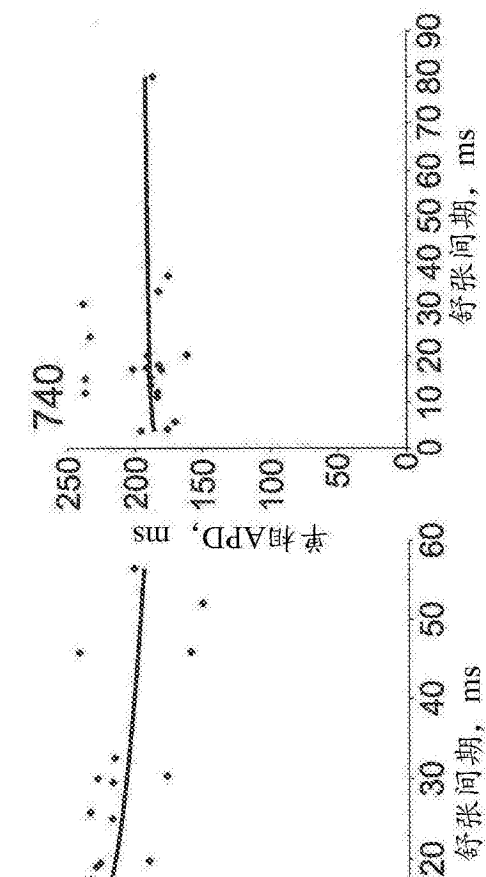
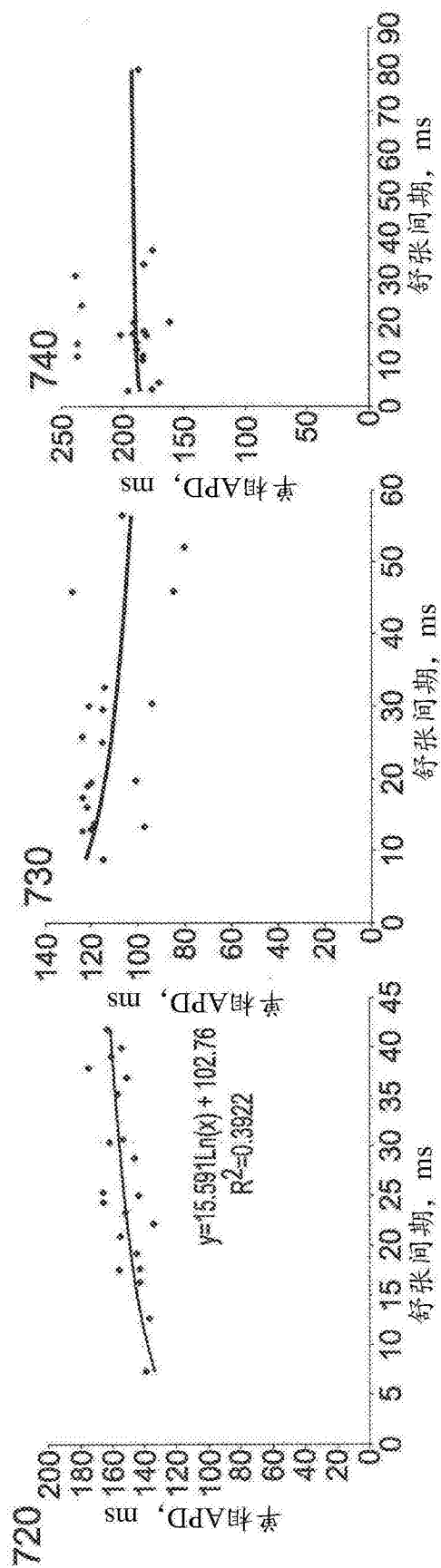


图8

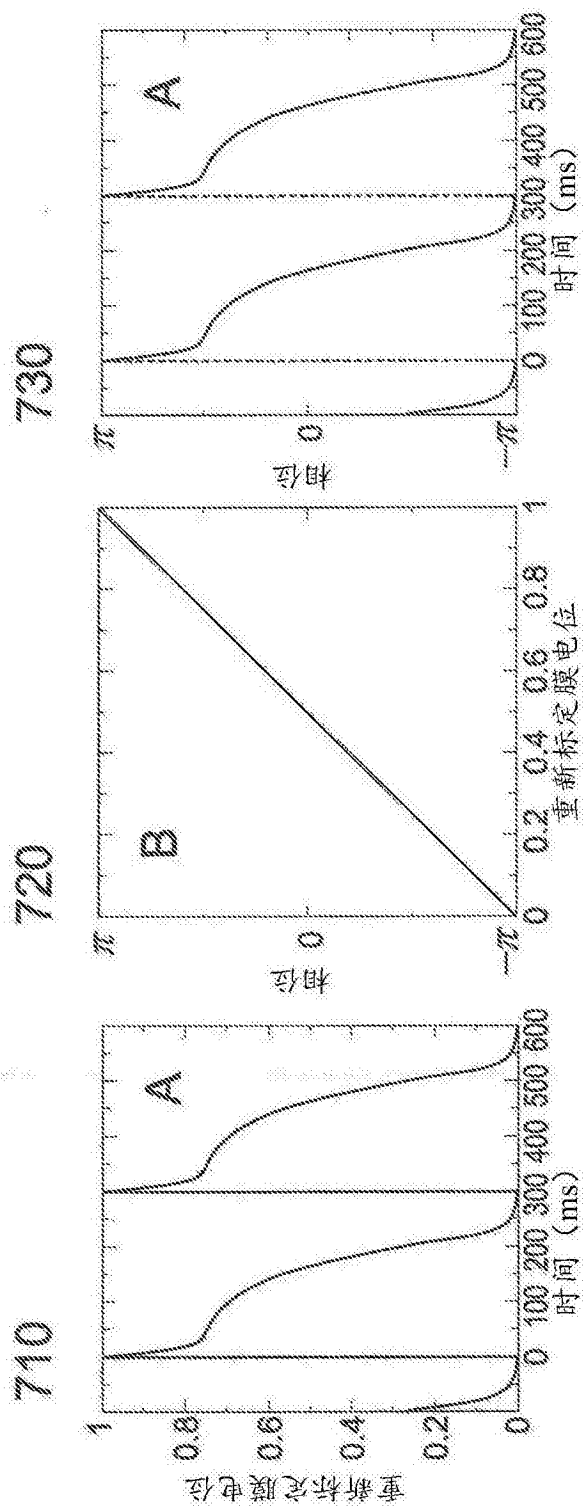


图9

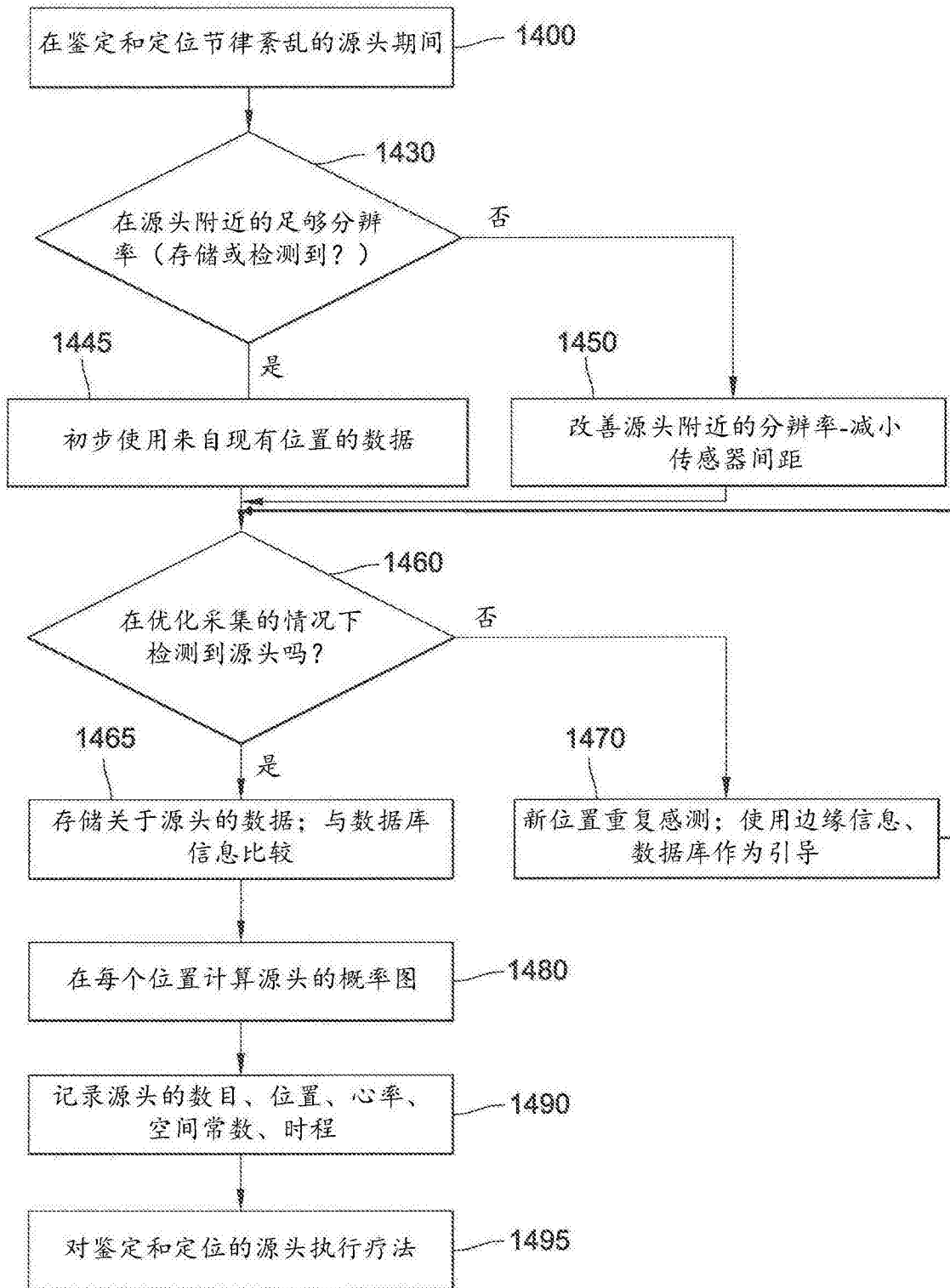


图10

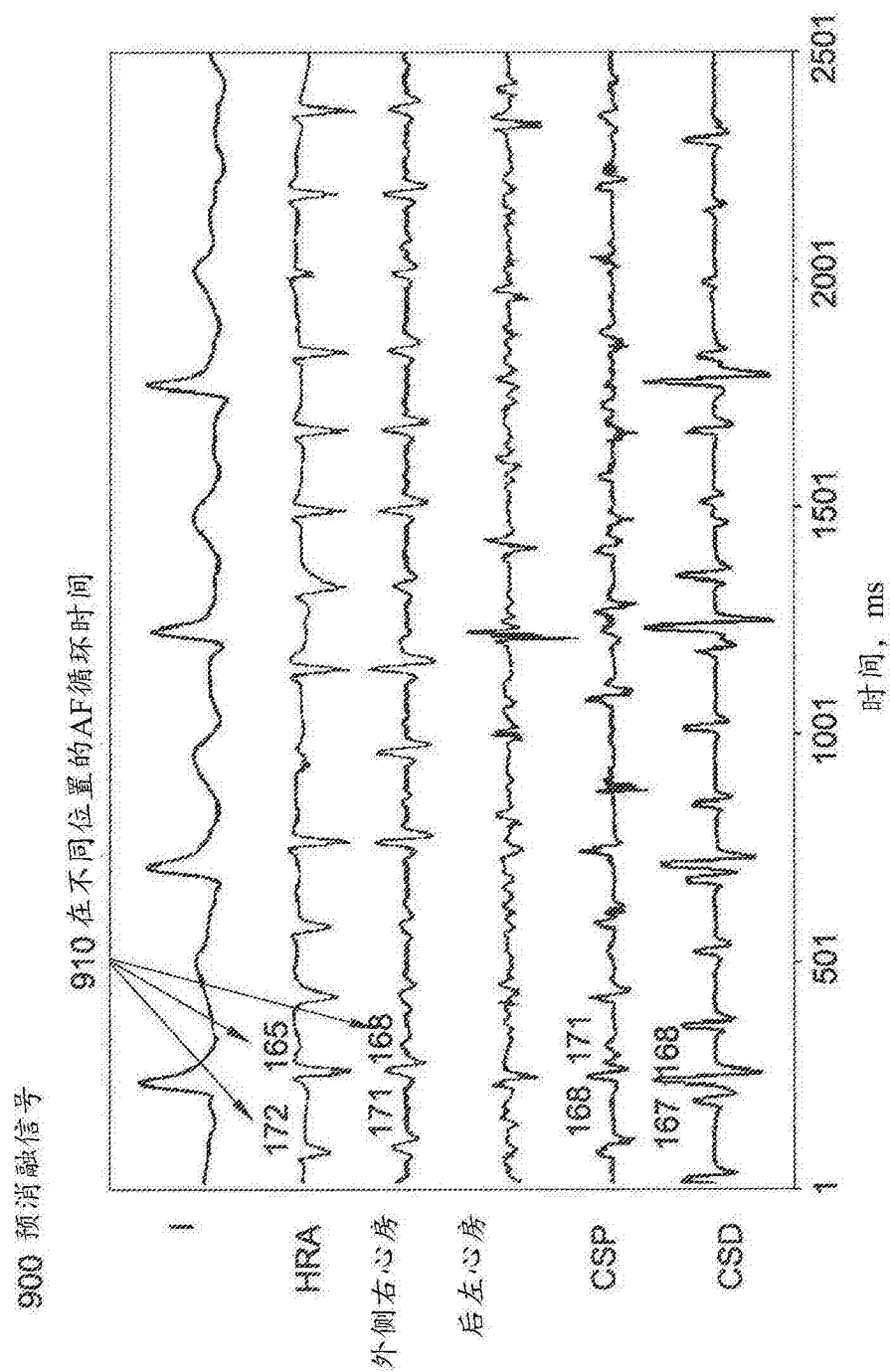


图11

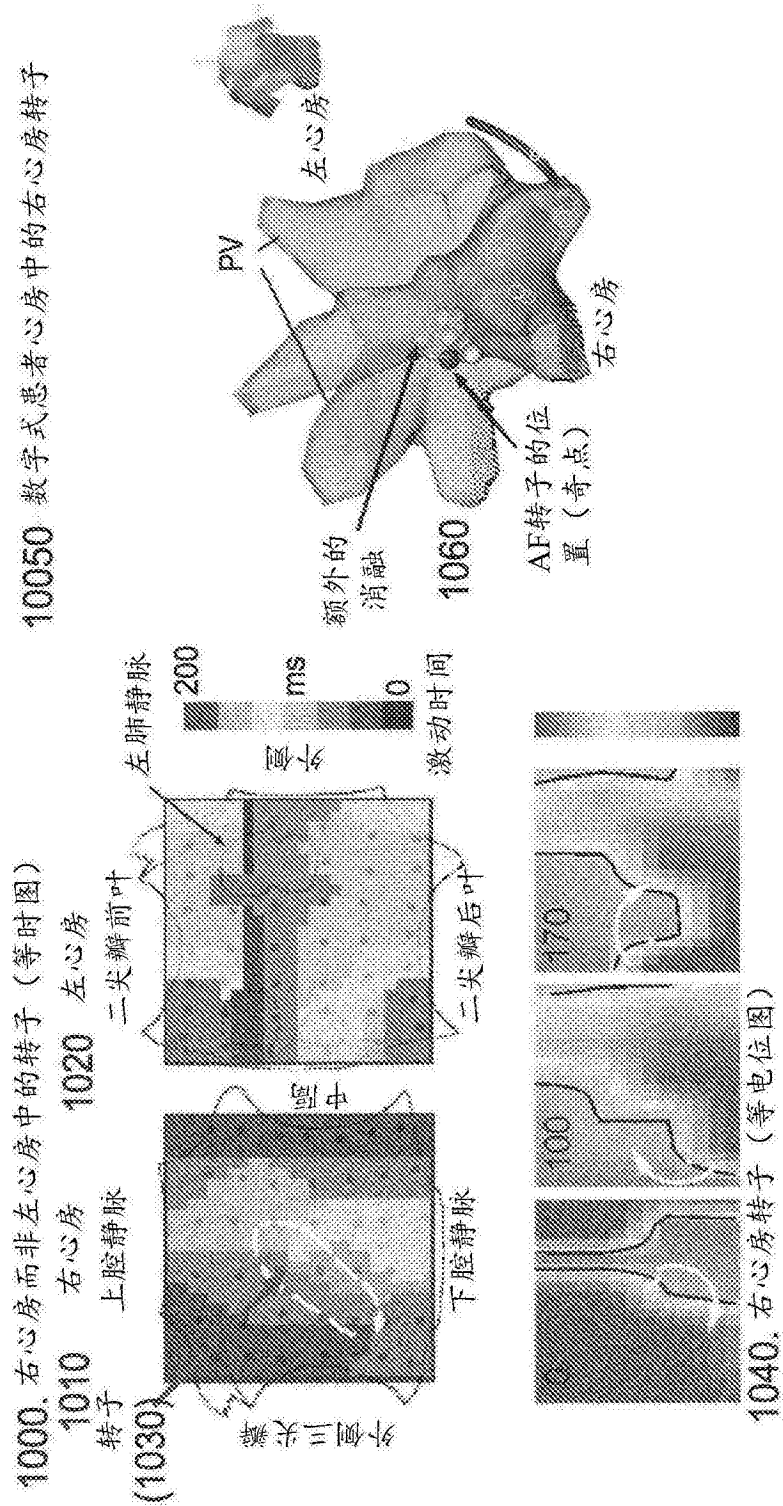


图12

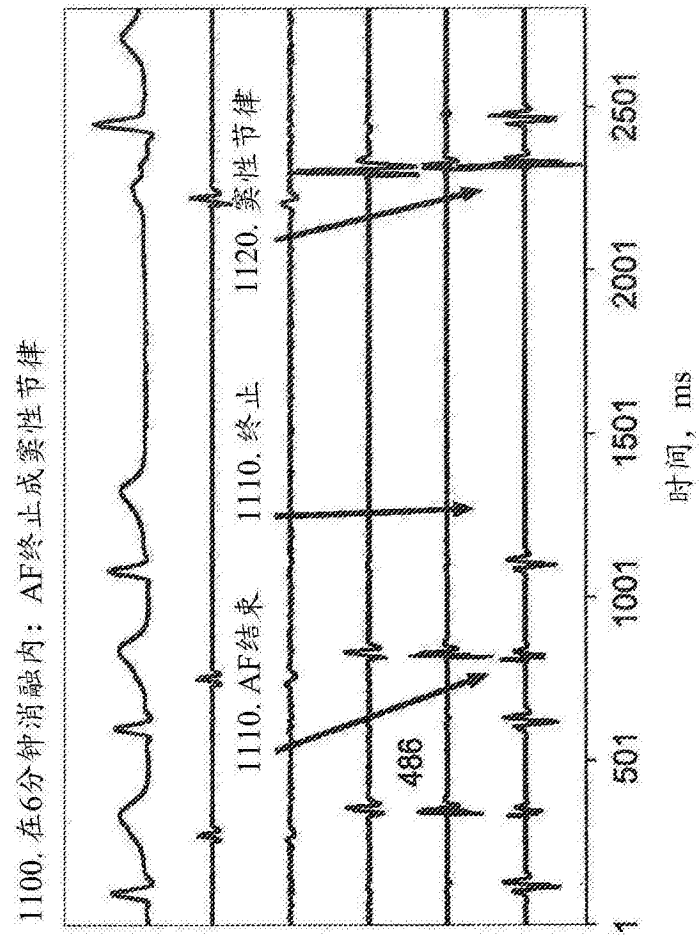


图13

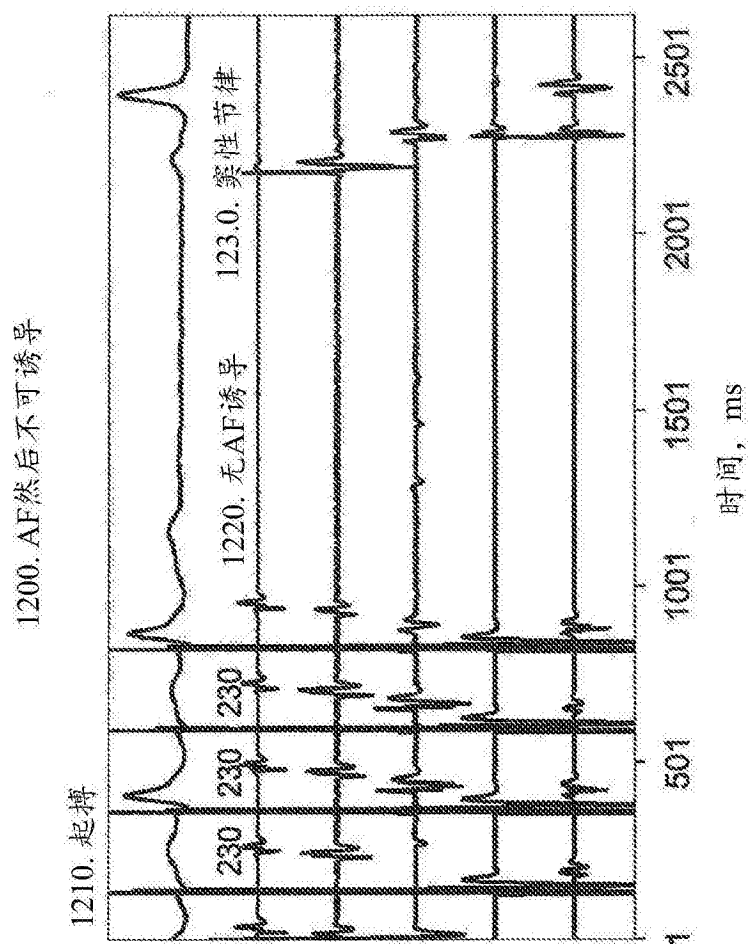
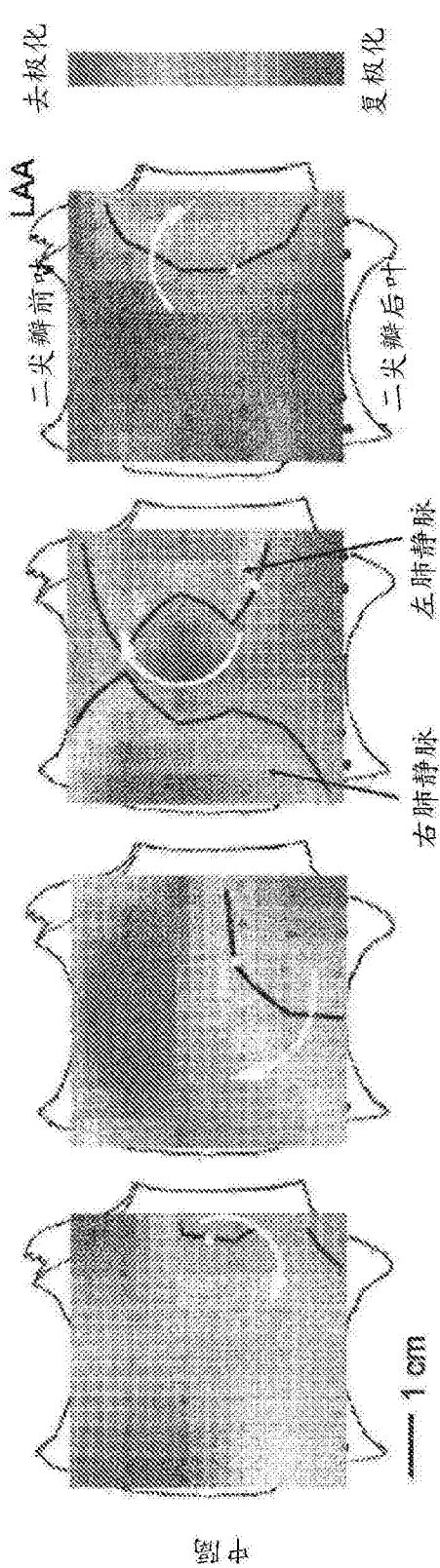


图14

900. 阵发性AF期间的折返转子, 使用相位分配计算

阵发性AF患者中的左下肺静脉转子 (CL 180 ms)



910. 持续性AF期间的折返转子, 使用相位分配计算

持续性AF患者中的后壁转子 (CL 140 ms)

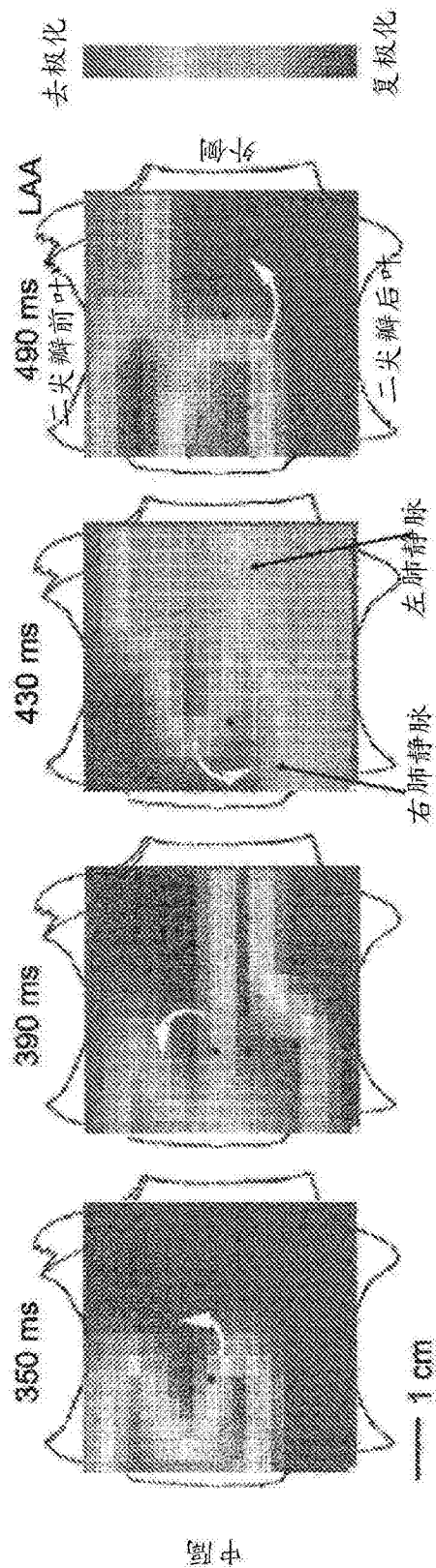


图15

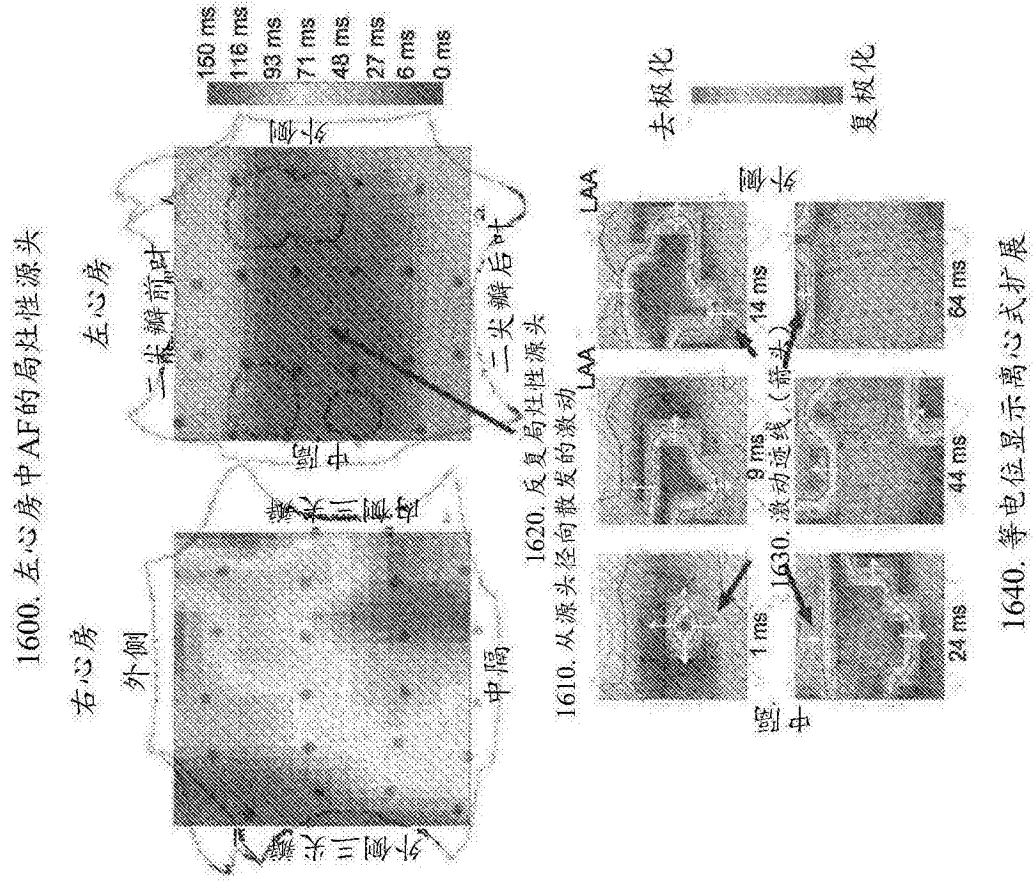


图16

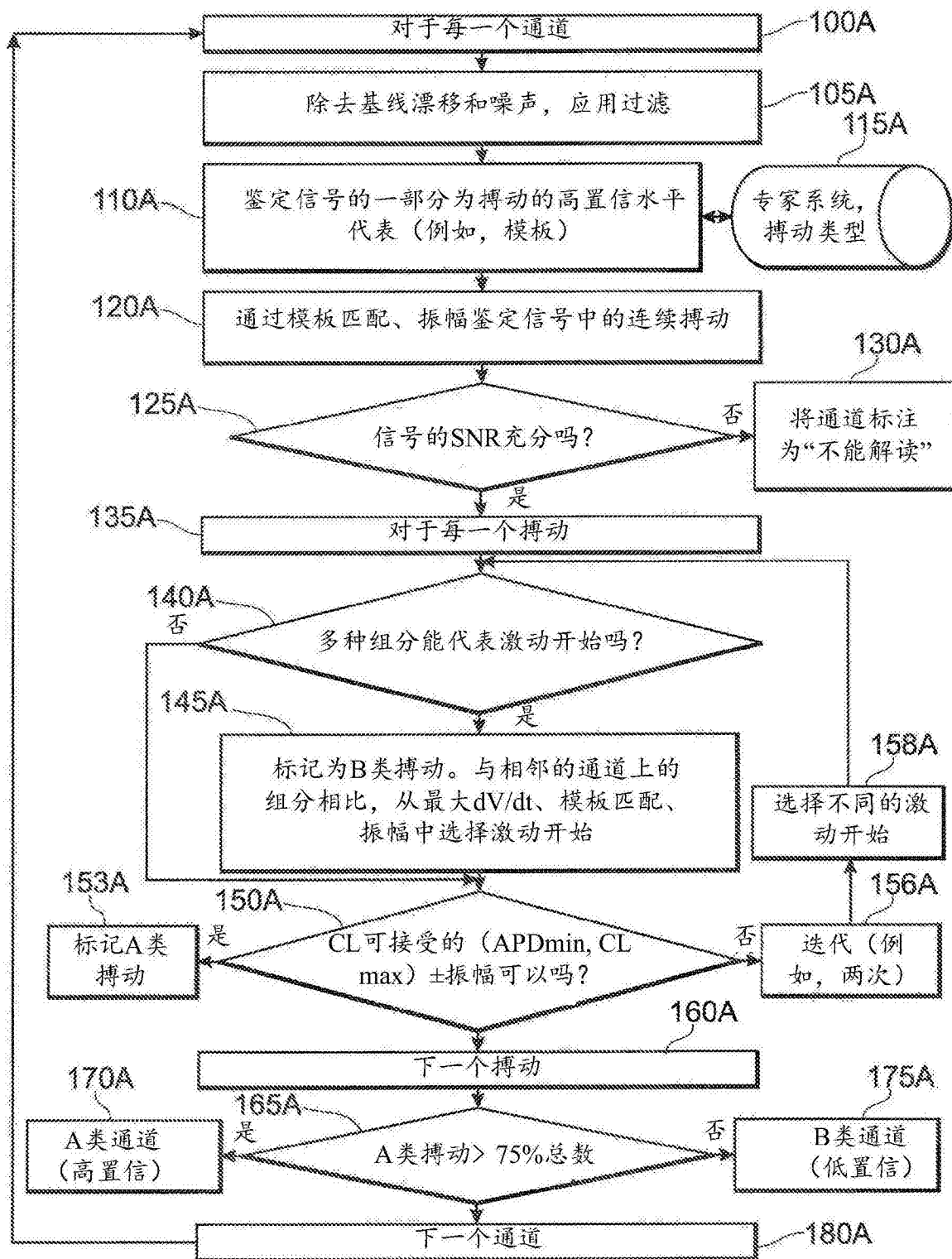


图1A
鉴定高置信激动开始

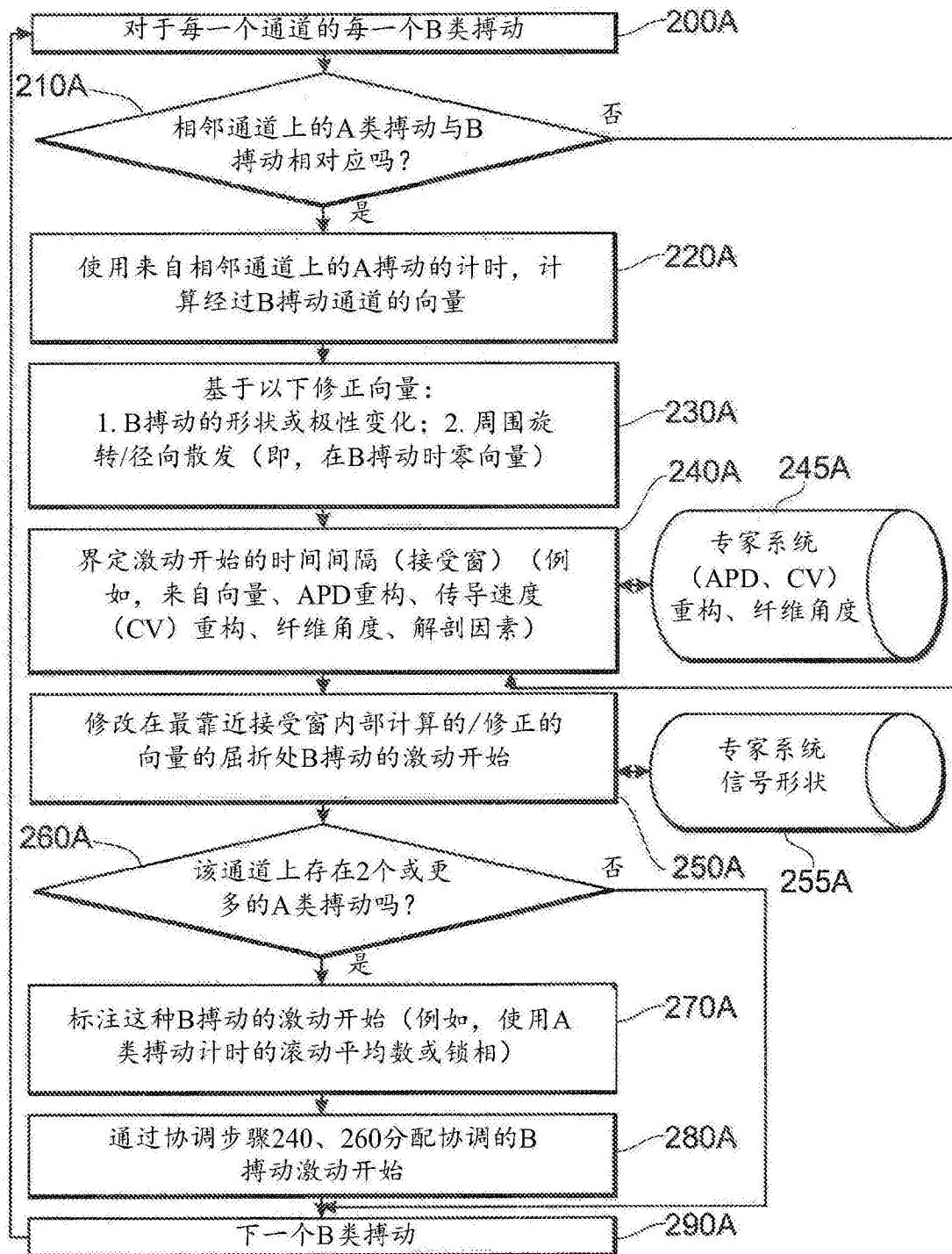


图2A

标记(B)低置信激活开始

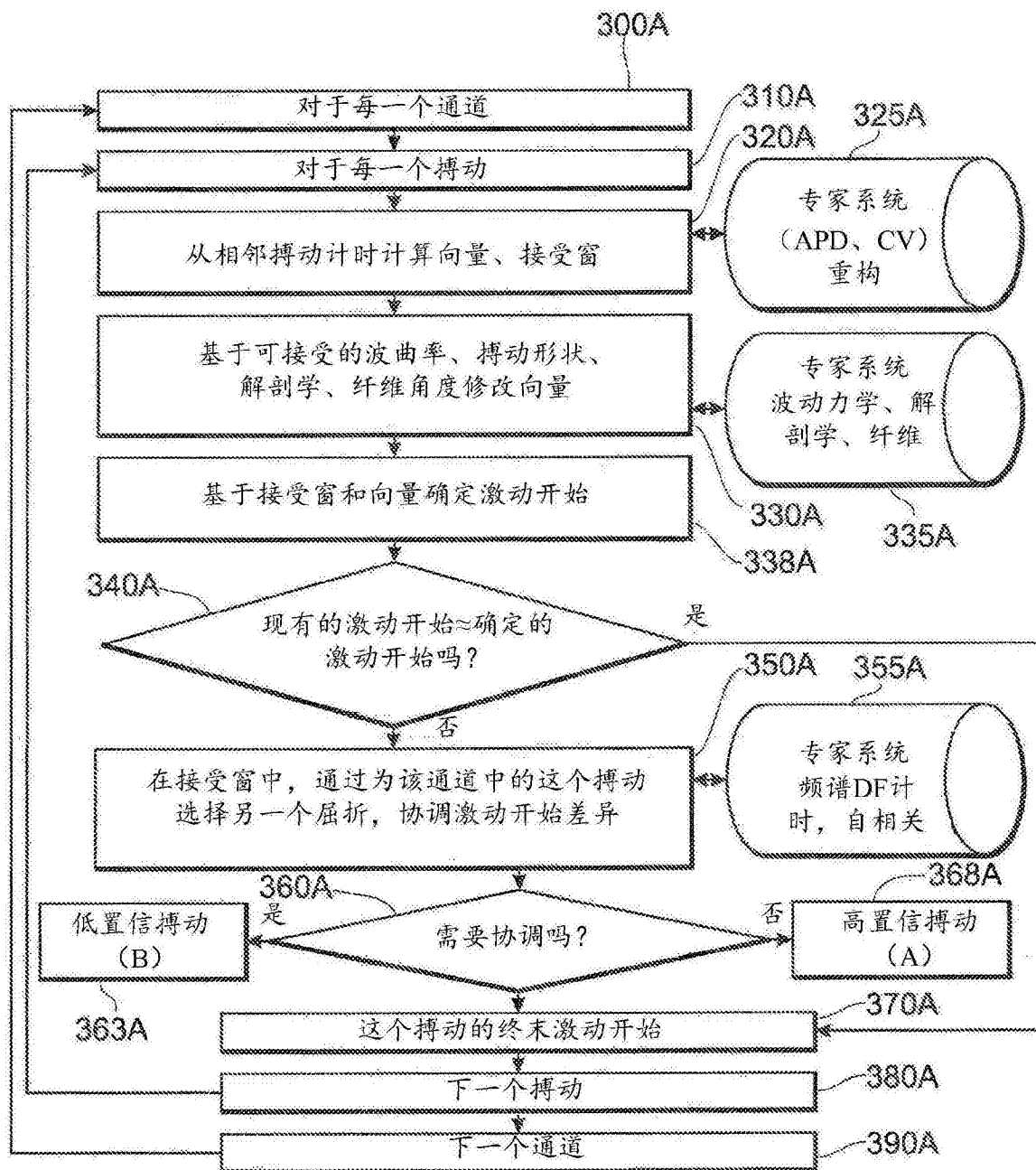


图3A

终末标记、误差检查、生理学协调

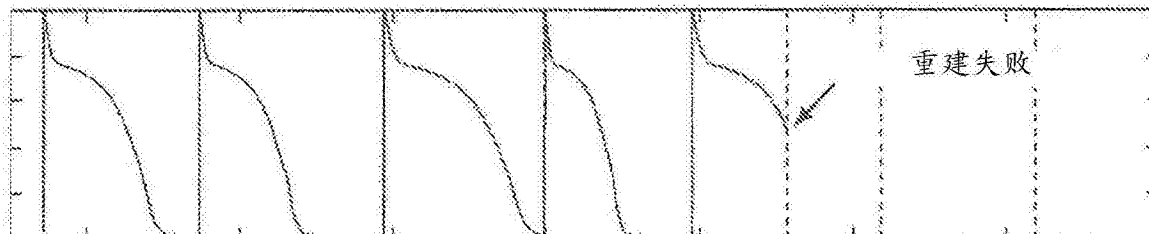
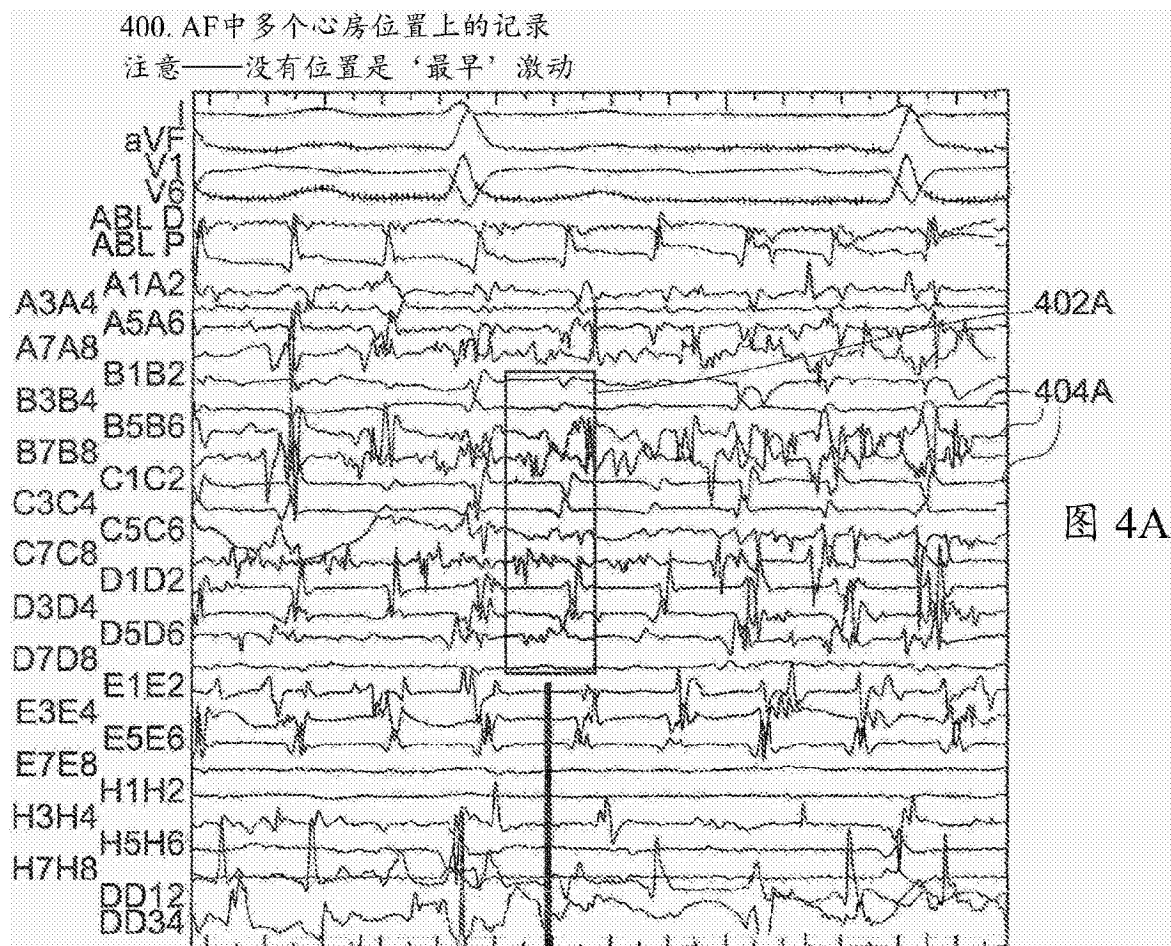


图3B



420. 排除循环 < APD

C78无法重新激动直至
接近心率调整的APD

末尾

606a

610a

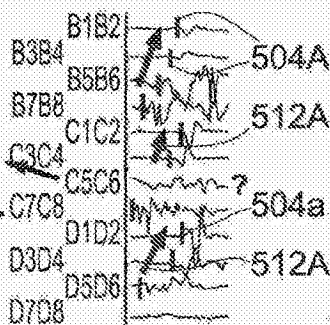
608A

复杂信号
(C7C8)

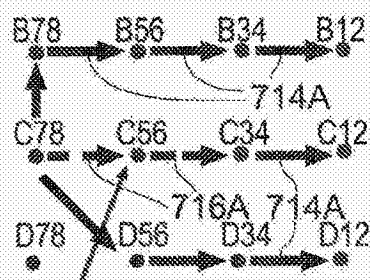
这些屈折在APD内并且
不视为激动开始。

图 6A

430. 细节



440. 心脏上呈网格的电极的布局



基于来自C78-C34（均已知）的向量的非线性插值法的C56激动开始。其他路径不太可能：B34至C34需要太快的传导速度。D7D8为不可解读的通道。

图 7A

检测搏动、激动开始，避开噪声

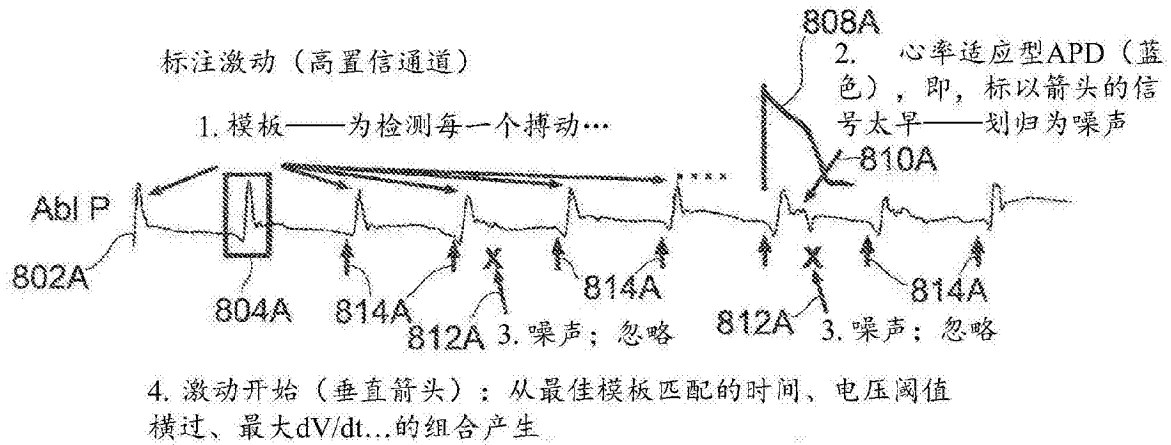


图8A

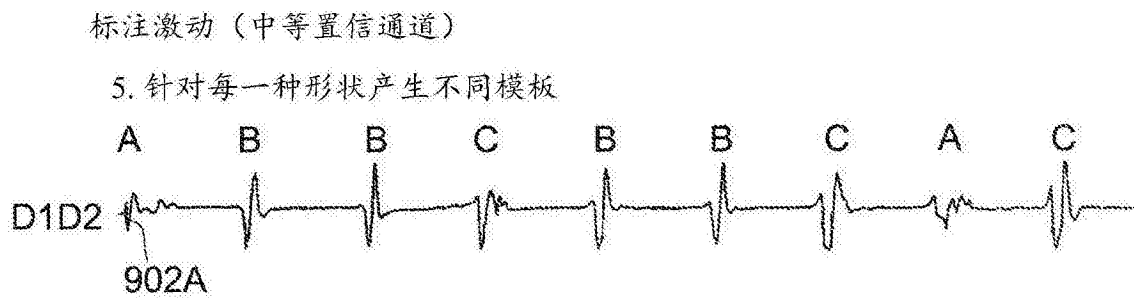


图9A

6. 复杂通道-非常不同/复杂的搏动。使用向量和其他方法



图10A

界定波路径向量以确定B类搏动上的激动开始——I

任务：(a) 找到C5C6（B搏动）上的激动，
(b) 使用来自周围通道的向量。

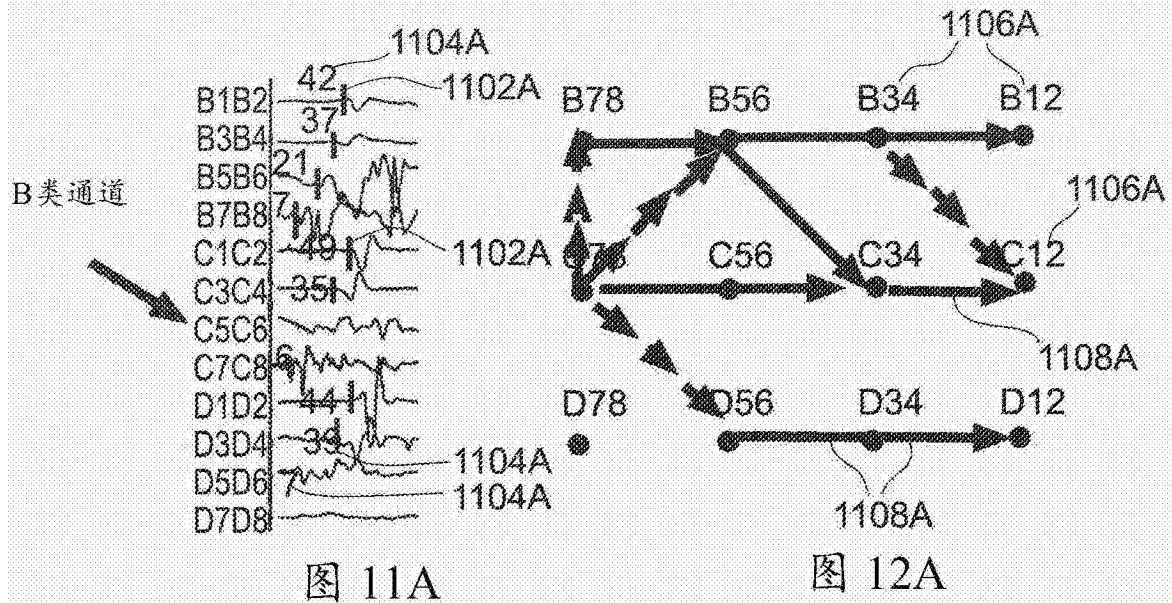


图 11A

图 12A

左：激动时间，ms（蓝色）。C5C6不清楚

右：穿过C5C6最可能的向量路径。其他通过C56的路径需要过快（例如B56至C56）或更不可能（例如锯齿形）的传导速度。

使用C78、C34上的时间之间的向量（不一定线性）衍生C5C8激动时间

从激动时间（开始时间，ms）重建纤维性颤动中的波路径——等时线

1. 碰撞波路径

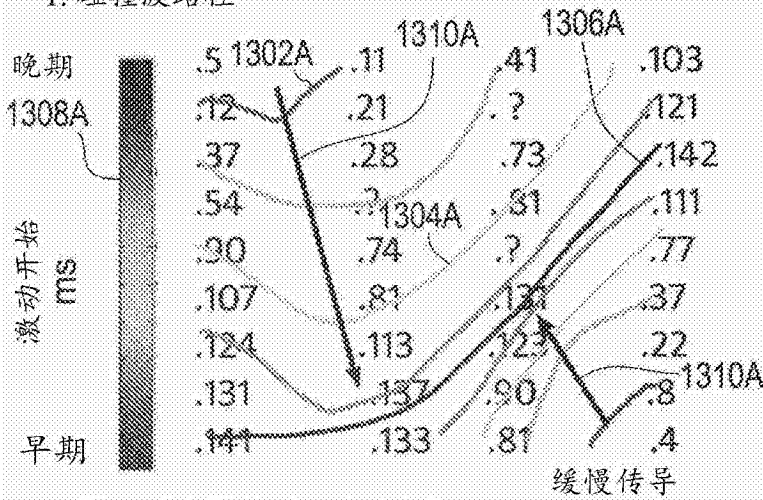


图 13A

数字指示在每一个通道的空间位置上的时间

I. 标注高置信通道

II. 标注低置信‘?’

III. 构建波路径为激动时间的空间等高线

IV. 使用波路径界定‘?’时间处的时间

V. 使用传导和复极化的心率依赖性（重构）引导激动时间

VI. 使用纤维角度（解剖路径）引导激动时间

VII. 使用搏动变化（路径中断——蓝线）

2. 转子（旋转模式，零向量）

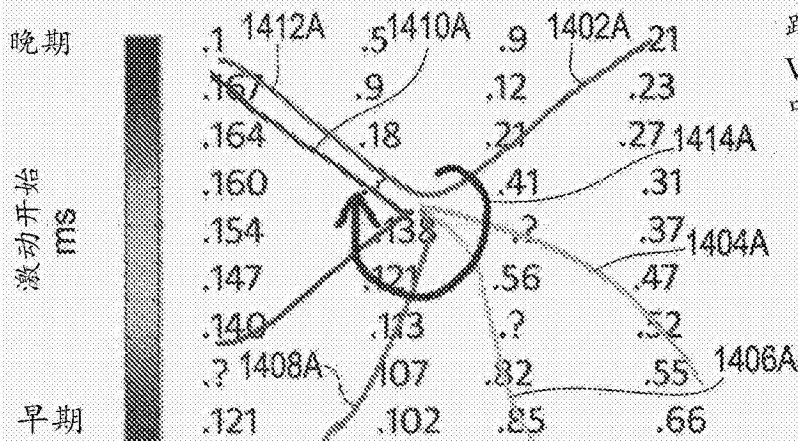


图 14A

3. 局灶性搏动（在纤维性颤动内径向/离心散发，零向量）

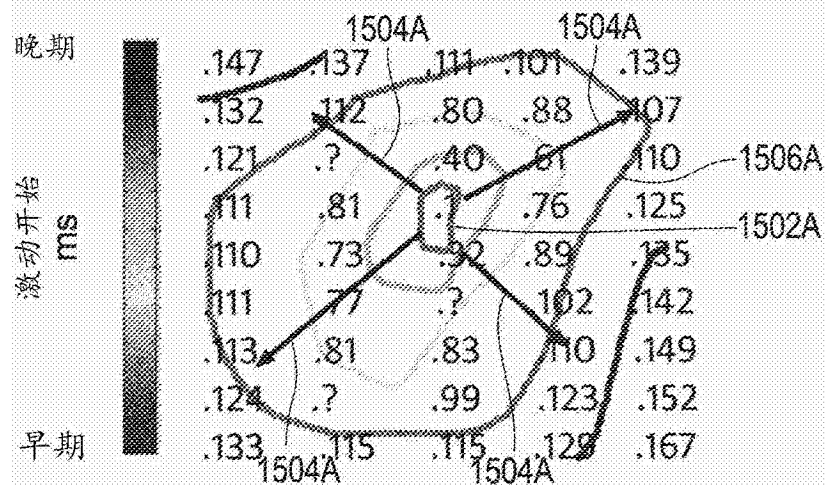
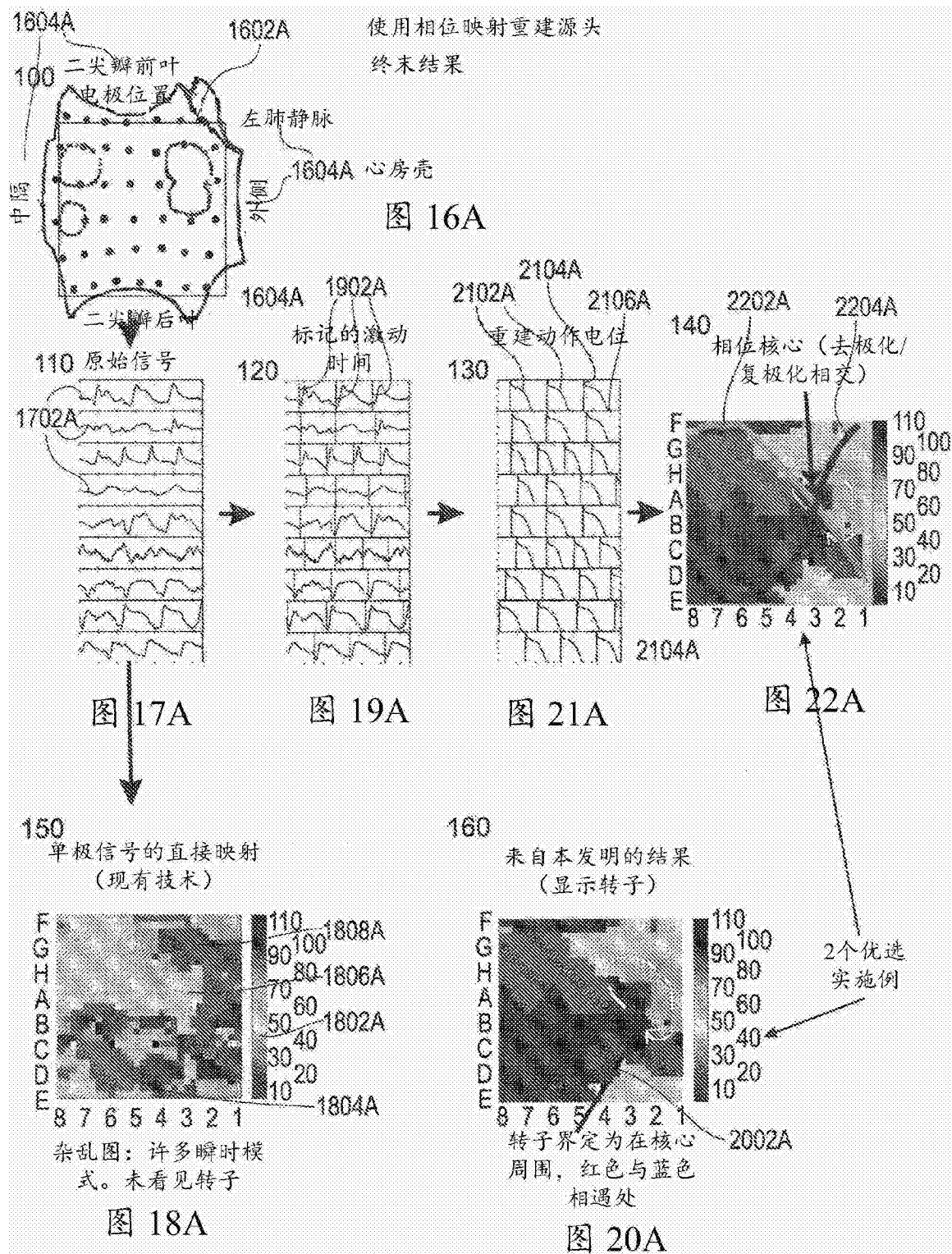


图15A



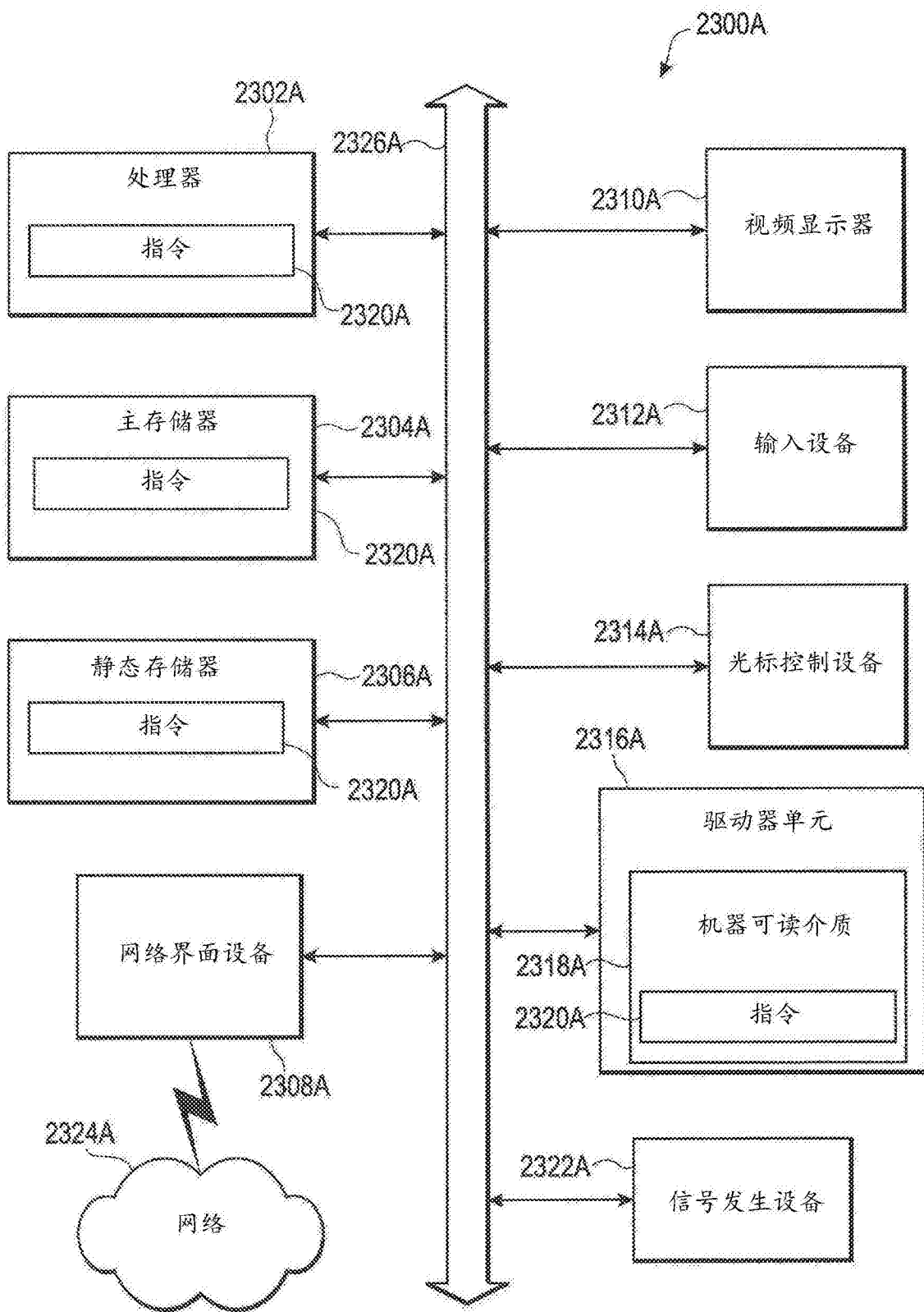


图23A

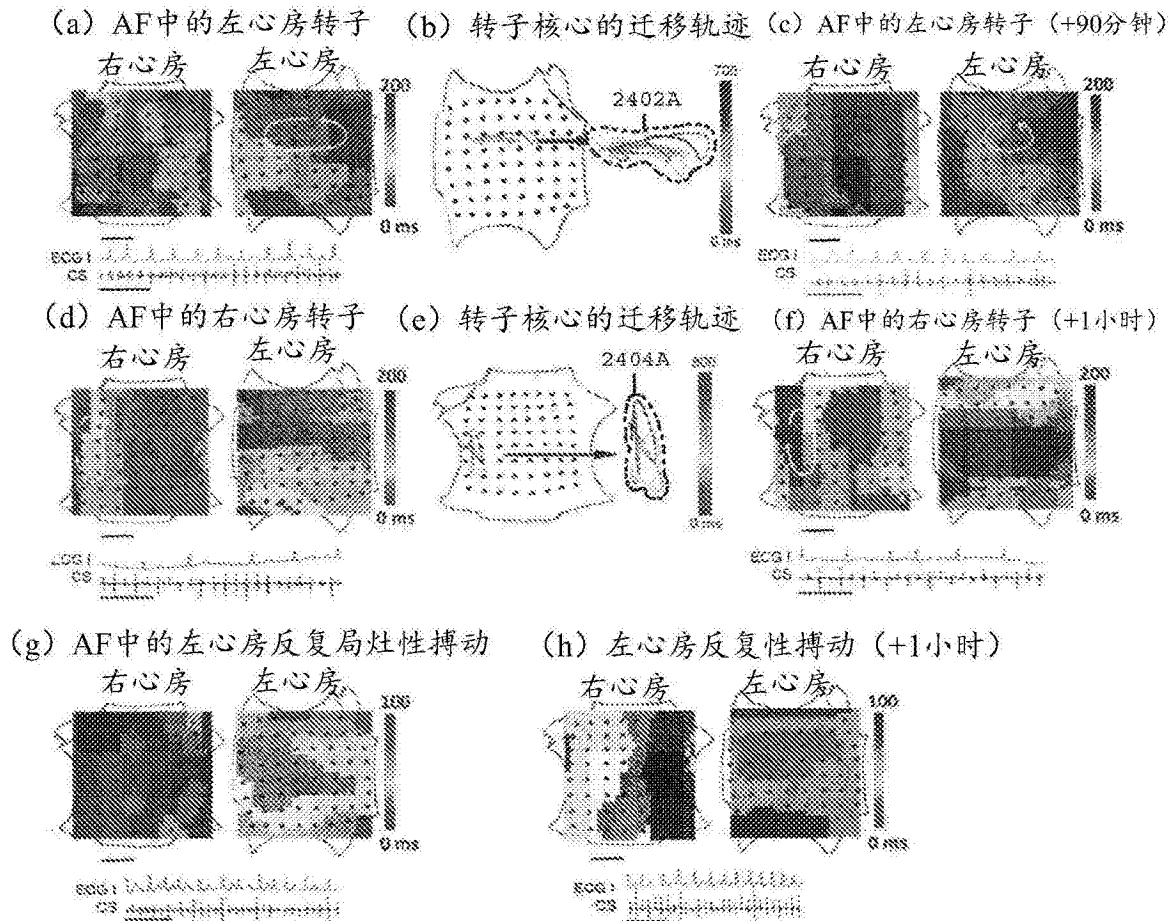


图24A

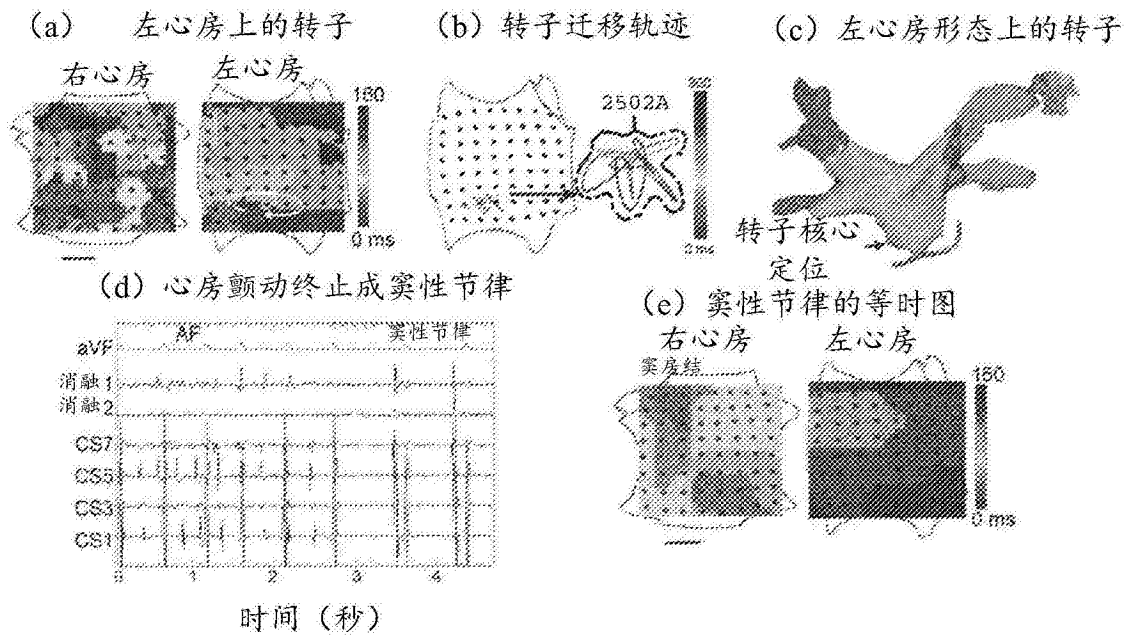


图25A

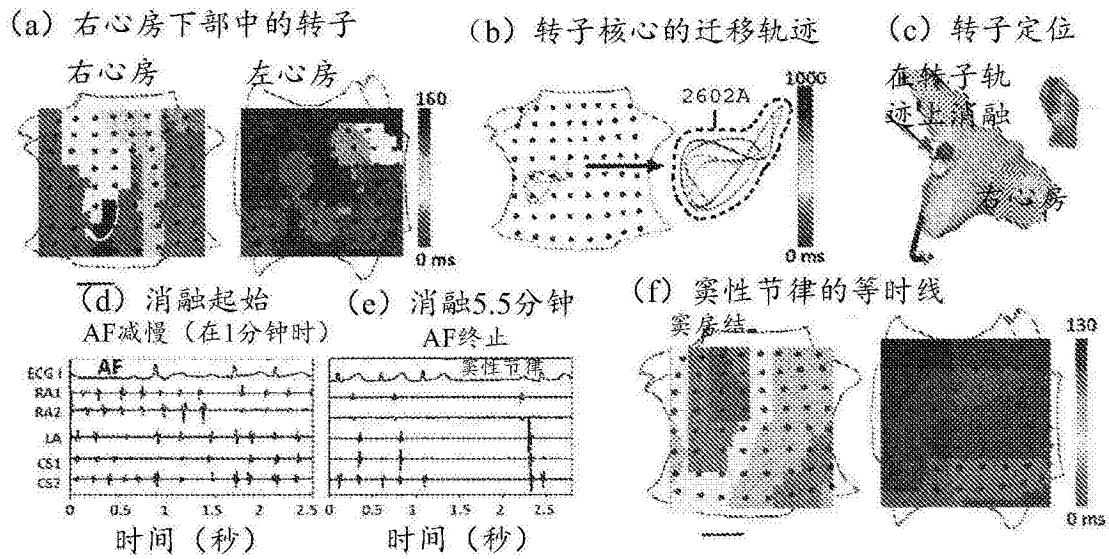


图26A

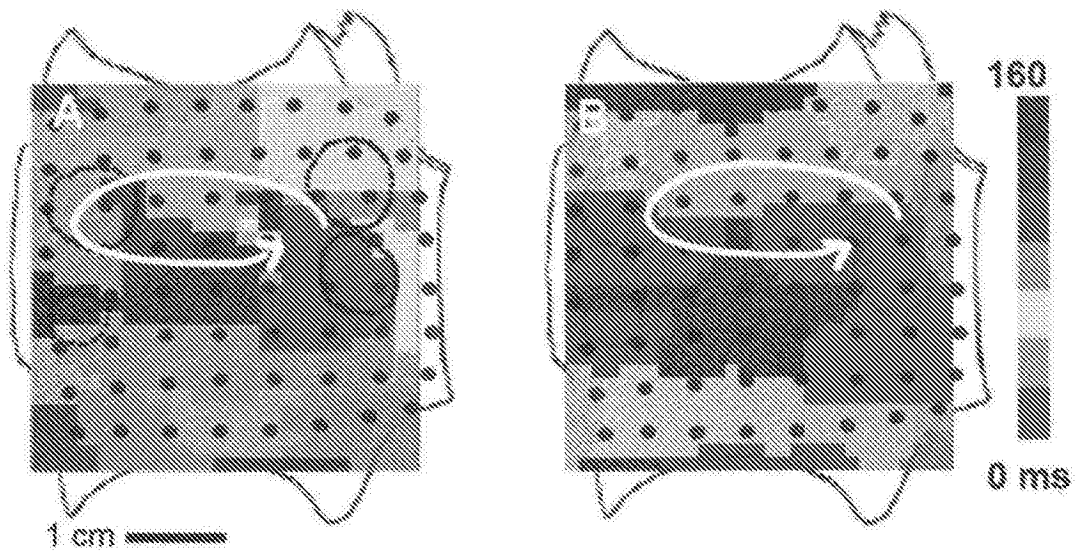


图27A

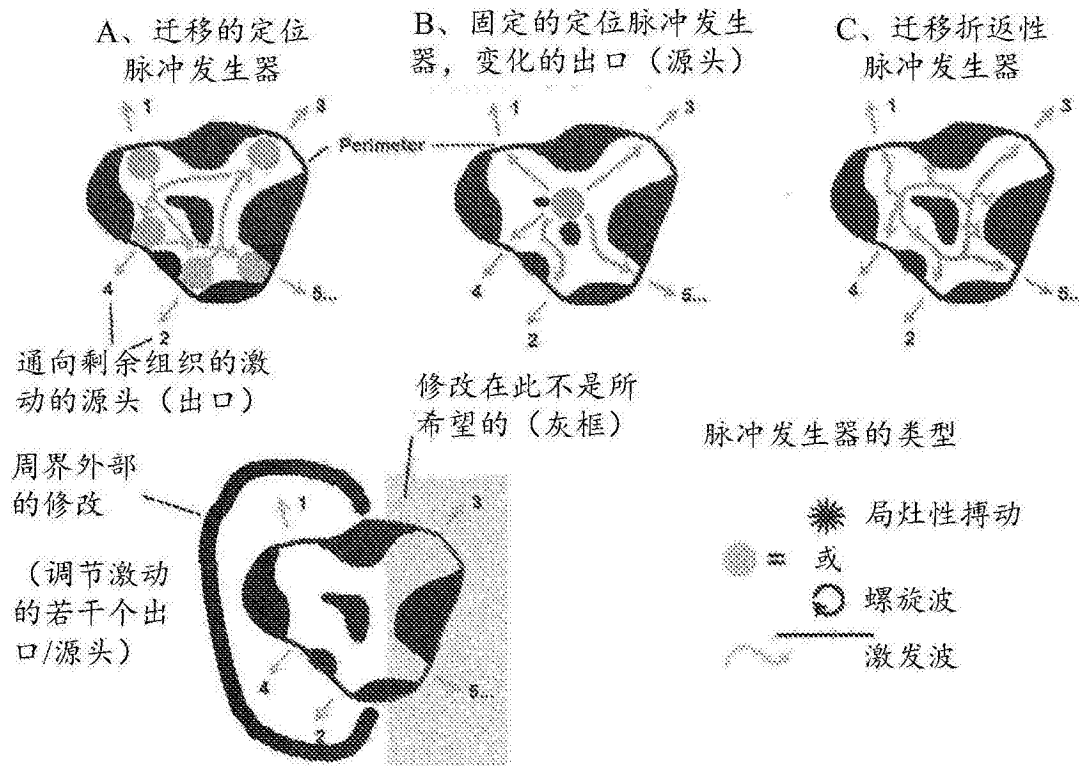


图28A