

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 18/14 (2006.01)

A61F 9/007 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680053545.2

[43] 公开日 2009年3月18日

[11] 公开号 CN 101389280A

[22] 申请日 2006.12.11

[21] 申请号 200680053545.2

[30] 优先权

[32] 2006.1.3 [33] US [31] 60/755,839

[86] 国际申请 PCT/US2006/047185 2006.12.11

[87] 国际公布 WO2007/081474 英 2007.7.19

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.28

[71] 申请人 爱尔康公司

地址 瑞士洪恩伯格

[72] 发明人 S·W·科瓦尔奇克

J·C·胡卡拉克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 高青

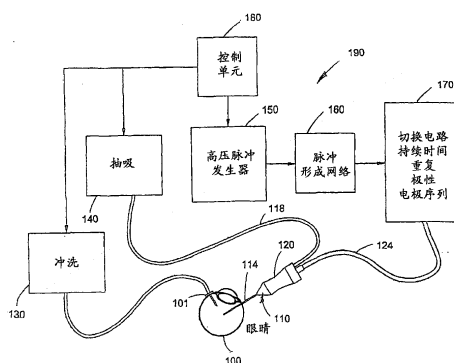
权利要求书4页 说明书24页 附图18页

[54] 发明名称

用于离解和去除蛋白质组织的系统

[57] 摘要

公开了利用脉冲迅速可变方向能量场流分级法来离解软蛋白质组织的装置和方法。通过利用围绕要去除的软蛋白质组织的探针，来建立脉冲迅速破坏能量场。一旦组织成分之间的粘合机构已被损坏，则使用射流技术来去除被离解的组织。



1. 一种用于打破将软组织的各部分保持在一起的键的系统，所述系统包含：

围绕软组织的探针，所述探针包含多个电极；

在多对所述多个电极之间建立脉冲迅速破坏电场的系统；

与所述探针相关联的抽吸系统；

从而，所述脉冲迅速破坏电场将部分液化蛋白质复合体，并引起软组织的连贯部分之间的粘合机构的暂时离解，以及所述抽吸系统将去除所述被离解的组织。

2. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述脉冲迅速破坏电场基本上与要被离解的软组织正交。

3. 根据权利要求1所述的系统，其中，通过电极极性的连续反向和有效电极的依次改变，来建立多对所述电极之间的所述脉冲迅速破坏电场。

4. 根据权利要求1所述的系统，其中，通过电极极性的反向、通过切换有效电极、或通过两者的组合，来建立多对所述电极之间的所述脉冲迅速破坏电场。

5. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述抽吸系统在离解的时刻去除被离解的软组织。

6. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述多个电极浸在导电介质中。

7. 根据权利要求1所述的系统，其中，提供冲洗流体以便保持电极之间的稳定阻抗。

8. 根据权利要求1所述的系统，其中，针对要被离解的组织，来调整脉冲形状、脉冲重复率、和脉冲列长度。

9. 一种离解宏观体积蛋白质组织的方法，所述方法包含如下步骤：

通过在蛋白质组织的细胞外基质内建立电场力的有限、定域、非

热破坏性区域，来建立蛋白质液体复合体。

10. 根据权利要求9所述的方法，其中，蛋白质组织的细胞外基质内的电场力的有限、定域、非热破坏性区域的所述建立造成蛋白质复合体的暂时离解和宏观体积蛋白质组织的局部液化。

11. 根据权利要求10所述的方法，进一步包括当建立了电场力的有限、定域、非热破坏性区域时进行抽吸的步骤。

12. 根据权利要求10所述的方法，包括进行冲洗以稀释和保持稳定阻抗的步骤。

13. 根据权利要求11所述的方法，其中，在蛋白质复合体的暂时离解和局部液化终止之前，抽吸足以去除被离解的宏观体积组织。

14. 根据权利要求9所述的方法，其中，电场力的有限、定域、非热破坏性区域的所述建立削弱了蛋白质组织中的疏水和流体静力学键。

15. 根据权利要求13所述的方法，其中，蛋白质组织中的疏水和流体静力学键的削弱增加了微粒蛋白质和蛋白质结构的流动性。

16. 根据权利要求9所述的方法，其中，电场力的有限、定域、非热破坏性区域的建立是通过利用可变方向高强度脉冲电场建立的。

17. 根据权利要求16所述的方法，其中，所述脉冲电场包括纳秒持续时间的电能的方形脉冲。

18. 根据权利要求16所述的方法，其中，所述脉冲电场包括具有<5纳秒的上升时间和下降时间的脉冲。

19. 根据权利要求16所述的方法，其中，所述电场的强度>1 kV/cm。

20. 根据权利要求9所述的方法，其中，电场力的有限、定域、非热破坏性区域的建立是通过使用微波能量来直接或间接建立的。

21. 根据权利要求9所述的方法，其中，电场力的有限、定域、非热破坏性区域的建立是通过使用激光来直接或间接建立的。

22. 根据权利要求21所述的方法，其中，激光通过飞秒范围内的脉冲持续时间和基本上水的峰值吸收频率进行操作。

23. 根据权利要求9所述的方法，其中，电场力的有限、定域、非热破坏性区域的建立是通过使用超声波直接或间接建立的。

24. 一种进行包括组织离解的玻璃体视网膜手术的方法，所述方法包括如下步骤：

利用睫状体平坦部进路将空心探针插入眼睛的后区内；

用所述空心探针围绕组织体积；

利用位于所述空心探针内的电极来建立高强度超短脉冲电场，以便在涉及将玻璃体复合体保持在一起的非共价键的电子中建立无序；

在可以发生非共价蛋白质关系的重组之前，去除所述组织体积。

25. 根据权利要求24所述的方法，其中，所述高强度超短脉冲电场包括场方向的逐步连续变化。

26. 根据权利要求24所述的方法，其中，所述高强度超短脉冲电场包括场极性的逐步连续变化。

27. 根据权利要求24所述的方法，其中，所述高强度超短脉冲电场基本上与要被离解的所述组织体积正交。

28. 根据权利要求24所述的方法，其中，通过抽吸来去除所述组织体积。

29. 根据权利要求24所述的方法，其中，使用导电介质来维持所述高强度超短脉冲电场的稳定电环境。

30. 根据权利要求24所述的方法，其中，所述高强度超短脉冲电场中的脉冲用于组织的被离解蛋白质成分。

31. 一种在围绕组织体积的空心手术探针的尖端的电极之间建立高强度、超短脉冲电场的系统，所述系统包含：

脉冲功率发生器；

与所述脉冲功率发生器连接的脉冲形成网络；

与所述脉冲形成网络连接切换电路，所述切换电路控制电极之间的电脉冲的持续时间和频率；

从而，所述高强度、超短脉冲电场足以建立使所述组织体积暂时离解的蛋白质液体复合体。

32. 根据权利要求 31 所述的系统, 其中, 所述切换电路改变所述电极的激活序列。

33. 根据权利要求 31 所述的系统, 其中, 所述切换电路改变所述电极的极性。

34. 根据权利要求 31 所述的系统, 其中, 所述切换电路改变所述电极之间的场方向。

35. 根据权利要求 31 所述的系统, 进一步包括电极之间的导电介质。

36. 根据权利要求 31 所述的系统, 进一步包括保持稳定电环境的电极之间的流体。

37. 根据权利要求 31 所述的系统, 进一步包括在所述离解时刻去除所述被离解的组织的抽吸系统。

38. 根据权利要求 31 所述的系统, 其中, 所述切换电路每个脉冲突发周期改变电压幅度。

39. 根据权利要求 31 所述的系统, 其中, 所述切换电路每个脉冲突发周期改变所述频率。

40. 根据权利要求 31 所述的系统, 其中, 所述切换电路每个脉冲突发周期改变占空比。

41. 根据权利要求 31 所述的系统, 其中, 所述切换电路每个脉冲突发周期改变脉冲图案。

42. 根据权利要求 31 所述的系统, 进一步包含 pH 特性有助于蛋白质组织的电场感应离解的冲洗流体。

43. 根据权利要求 31 所述的系统, 进一步包含成分有助于蛋白质组织的电场感应离解的冲洗流体。

用于离解和去除蛋白质组织的系统

相关申请

本申请要求 2006 年 1 月 3 日提出的临时专利申请第 60/755,839 号的优先权。

技术领域

本发明涉及高含水量宏观体积蛋白质组织的离解和去除,更具体地说,本发明涉及利用迅速可变方向能量场流细分来离解和去除高含水量宏观体积蛋白质组织。

背景技术

本发明针对玻璃体视网膜手术来描述;但是,本领域的普通技术人员应该明白,本发明可应用于人体或动物体内的其它区域中的治疗过程。

几十年来,玻璃体视网膜后手术的现有治疗过程依靠:1)借助于剪切探针(利用往复或旋转刀具)的组织去除;2)利用剪刀、刀片、或玻璃体刀具的膜横切;3)借助于镊子和鹤嘴锄的膜剥离;和4)借助于镊子和粘性流体的膜分离的机械或牵引方法。虽然在机械装置、材料、质量、可制造性、系统支持、和功效方面都得到了改善,但后眼内手术结果的显著提升主要归功于主刀眼科医生的知识、韧性、技能、和技巧。

在玻璃体视网膜手术期间,借助于当前供应的机械医学仪器无牵引地去除眼内组织几乎是不可能的。通过技能、精确移动、经验、和知识的应用,主刀医生能够在组织去除期间使得使用机械医学仪器的牵引降到最低程度,但不能消除它。机械或牵引手术方法利用剪切动作来切断组织键。这种剪切动作内在地将压力施加到要去除的组织

上，然后那个压力又被传递给视网膜。由于使用了机械或牵引手术方法，使得机械医学设备的切割部件运动用于切断组织键的力被叠加在视网膜上。尽管眼科医生的技能和细心，但这种与牵引手术方法有关的力在视网膜上的叠加有可能损害视网膜。

用于引起蛋白质成分构象变化的潜在无牵引外科手术方法牵涉到高强度脉冲电场的应用；但是，高强度脉冲电场不适用于像玻璃体视网膜外科手术那样的精密外科手术过程。

高强度脉冲电场在医学领域、食品工业、和微型机械设备的加工方面有许多应用。医学领域的例子包括将化疗药物输送到肿瘤细胞、基因治疗、透皮药物输送、以及水和流体食品的除菌。在食品工业中，高强度超短脉冲电场可商用在消毒和除污中。最后，用于微机械系统(MEMS)芯片的加工和表面修整技术也应用高强度超短脉冲电场。

诸如大分子、细胞膜、胞内细胞器、和胞外实体的生物结构的操纵已经成为生物物理和生物化学工程组的最新研究焦点。在电动力学的一般题目下，生物组织对电场的响应已经用在研究、诊断、和治疗应用中。

非外科手术电动研究和发展的

最好通过领会现在正用于生物化学分子研究、治疗药物开发、消毒技术、商业聚合、等离子体研究、和 MEMS (芯片实验) 推进的一些现有非外科手术技术，获得对本文所述的发明的基本了解。下面描述这些现有技术的关键方面，以便展示蛋白质材料被高强度脉冲电场的输送操纵和损坏的其它系统。

电流变

电流变(ER)是包括生物流在内的流体的流变性由于电场(通常是低DC场)的强加而被修改的现象。强加在流体上的电场在流体中引起体相变，其中电场的强度是最重要的参数，而电场的频率一般是最不重要的参数。大多数胶态ER流展示出粘弹性效应随场幅度增大而增大。令人感兴趣的是，流体的粘弹性减小出现在最高场强上，但缺乏对场强对流体粘弹性的影响的确切研究，以及ER的机理仍然

是未知的。

电泳

电泳（或介电泳）涉及粒子在电场中朝一个或其它电极（阳极或阴极）的运动。电泳过程用于分离和纯化生物分子（例如，DNA 和 RNA 分离）。对于纳米到微米数量级的材料，电泳过程非常适用于材料的高度明确隔离和材料特性的确定。在电泳期间，受限悬液中的电场感应相变是局部均匀 AC 电场的对象。这种电场感应相变跟随公知的悬液中柱状结构的场感应形成。当经受外部电场时，电场内的粒子沿着场方向对准，形成链和列。然后，粒子的链和列被电场和流体流动的作用伸长。分离和隔离粒子的时间是几分钟到几小时的数量级，常常涉及多个次要过程的应用。离子型表面活性剂（例如，十二烷基硫酸钠 SDS）和样品稀释常常用于增强大分子分离。离子型表面活性剂具有形成疏水环境和亲水环境之间的化学桥的能力，因此破坏或减小保持天然蛋白质结构所需的疏水连接力。

场流分级法

场流分级法（FFF）是在许多方面与液相色谱法相当的实验室溶液分离方法。一般说来，在 FFF 系统中分离的材料和材料的尺寸范围与利用电泳和液相色谱法分析的那些是互补的。在 FFF 系统中，分离参加者（电场）在与分离方向垂直的方向上施加，并造成样品成分在 FFF 通道的输出处部分和暂时分离。FFF 通道中的分离基于样品成分的滞留（时间）的差异。而 FFF 系统中的滞留又是样品的生理化学特性的差异、施加的攻击的强度和模式、以及分离通道中的流体速度分布的函数。FFF 的使用将电泳时间从几小时缩短到几分钟。

电场流分级法

电场流分级法（EFFF）起因于在加工微机械系统（MEMS）中完成的工作。EFFF 是通过在轴向或横向上施加电场来体外分离在微通道中夹带的纳米粒子、蛋白质、和大分子的过程。这种技术当前与 MEMS 微电泳设备一起正在研究之中。该方法基于分析物在电位（单向横向电场）作用下的轴向流动。微粒样品在流动通道中的分离

性能和滞留时间依赖于样品与垂直于通道中的流场施加的电场的相互作用。借助于 EFFF 已经实现了蛋白质复合体的离解、蛋白质连接的破坏、以及随后的分级。通过在 EFFF 中施加周期性（振荡）电场，还看到了导致好得多的分离的滞留增加。

另外，施加极性交变的脉冲电位已经被表明增加了电场的有效性。由于蛋白质组织在任何电场梯度下的局部变形都是纯拉长，已经假定剪切在链切断中起重要作用。通过应变率以及伸长和压缩的轴线的量化，阵列几何和流场强度的细心操纵可以导致大多数大分子的显著伸长。人们已经设计出只要输入电压改变，就可以生成旋转、外延、和剪切电场图案的微芯片。1.25 cm 芯片上的分离时间已经缩短到大约 5 秒。

电穿孔

电穿孔是已经用于可逆和瞬时地提高细胞膜的渗透率的另一种非外科手术现在技术。大约在 1994 年引入的在体外增强药物和基因穿过细胞膜的输送的电穿孔（EP）在最近十年中已经成为分子生物实验室中的标准过程。电穿孔是具有微妙到毫秒范围的持续时间、以千伏每厘米测量的电能脉冲使细胞膜的半透性暂时丧失的技术。这种细胞膜的半透性暂时丧失导致离子泄漏、代谢物的逃逸、以及药物、分子探针、和 DNA 的细胞摄取增加。电穿孔的一些现有应用包括将质粒或外来 DNA 引入活细胞中用于转染、融合细胞以准备杂交瘤、以及将蛋白质插入细胞膜中。传统上，取决于细胞类型和悬浮介质，利用 1.0 到 10 毫秒数量级的脉冲持续时间和 kV/cm 的电场强度。电穿孔的机理（即，细胞通道的打开和关闭）还没有完全被人们理解。

电穿孔技术的修改形式已经用于药物输送。美国专利 5,869,326 和已公布美国专利申请 2004/0176716 两者描述了经皮药物输送的仪器。已公布美国专利申请 2004/021966 描述了治疗药物的血管内输送和利用电极阵列布置的体外药物输送的导管仪器。美国专利 6,653,114 描述了电极切换的器件。美国专利 6,773,736 和美国专利 6,746,613 使电穿孔技术适用于通过使细胞失活和死亡而对产品和流体除污。美国

专利 6,795,728 将电穿孔引起细胞死亡用作体外减少皮下脂肪沉淀的装置和方法的基础。

纳秒脉冲电场

纳秒脉冲电场 (nsPEF) 技术是包括体内应用的上述电穿孔技术的延伸, 其中利用由非常短的持续时间 (1 - 300 纳秒) 以及相当高的电场 (高达 300 kV/cm) 形成的方形或梯形脉冲。nsPEF 从脉冲功率技术方面的进步演变而来。这种脉冲功率技术的使用导致将场强比用在电穿孔中的电能脉冲高几百倍的纳秒脉冲电场 (nsPEF) 应用于细胞和组织, 而不会引起受测试样品的生物学显著温度增加。当使用非常少的电能脉冲时, nsPEF 的效应是基本上非热的。与传统电穿孔技术相比, 人们最近只探索了 nsPEF 对哺乳动物细胞的影响。应用适当幅度和持续时间的 nsPEF 引起瞬时细胞渗透率增加、细胞或亚细胞损害、或甚至细胞凋亡。在体内纳秒电穿孔中, 其目的是获得有效电场在窄时窗内的均衡分布。

当前的研究已经表明, 将纳秒脉冲 (kV/cm) 应用于组织可以激励电子而不加热离子或中性粒子。已经发现, 超短脉冲能量场 (电磁 EM、激光、或高强度聚焦超声波 HIFU) 可以用于暂时和可逆地增加细胞膜的渗透率, 或甚至损坏细胞内成分而不影响细胞膜。还已经发现, 更高的能量将激发离子, 并可以引起短寿命自由基 (OH 和 O_2^+) 的形成。这种发现已经导致杀死细胞的消毒和除污过程的发展。使用还要高的能量可能引起攻击分子水平上的细胞键的超级带电等离子电弧的形成。

电渗

电渗 (EO) 是用于运输或混合流体以使用在微观设备中的技术。关键概念是在电极/电解液界面处利用不同充电机制和双层的极化强度, 以便在流体上产生单向麦克斯韦力, 该力产生通流泵浦。在“感应电荷电渗 (ICEO)”中, 产生在流体内生成微涡以增强微流设备中的混合的效应。在层流状态下通过使流体经受混沌流运动学, 可以极大地增强混合。通过改变极性和施加的电压, 可以控制放射状电渗流

的强度和方向。

其它动电现象

动电现象不局限于如上所述的。在 MEMS 研究与极大电压和独特电场有关的最新变型展示了随可变施加电场发生的令人感兴趣的和违反直观的效应，包括发现胶质的电泳迁移率对电荷分布是敏感的，而不是简单地对总净电荷敏感。

组织去除

如上所述的所有过程可应用于大分子的操纵，但不可应用于通过组织离解来提取或去除宏观体积的蛋白质组织。随着将脉冲能量用于组织的其它系统应用更高水平的能量，已经发现，通过使用更长脉冲持续时间、脉冲列、重复率、和曝光时间输送的更高能量将引起热效应或超级带电等离子体的形成。这些热效应或超级带电等离子体的形成已经有效地用在几种设备中，以开发用于组织切割的外科手术仪器。在这些仪器中，围绕仪器形成微小尺寸（厚度或凸出）的等离子体区。在超级带电等离子体内的是作无规则运动的带电电子、离子和分子，当与组织或细胞接触时，它们攻击分子水平上的键，从而通过升华来消融或毁灭目标组织或组织表面。超级带电等离子体的形成取决于电子雪崩过程——电子从价带高速隧穿到连续区以形成电子等离子体雪崩电离。这种超级带电等离子体的密度通过附加隧穿以及自由电子与分子之间的场驱动碰撞而迅速增大。借助于超级带电等离子体处理组织的主要目的是无损手术；也就是说，对无疾病组织损害最小地有控制、高精度地去除有疾病部分。通过探针设计、尺度、和介质来控制有效等离子体的尺寸和形状。已经应用了气体和液体介质。在液体内，可以形成易爆蒸汽。

脉冲电子雪崩刀

公开在已公布美国专利申请 2004/0236321 中的脉冲电子雪崩刀 (PEAK) 被描述成无牵引冷切割设备。将大电场 (nsPEF 1 到 8 kV, 150 到 670 μ J) 施加在暴露的微电极与局部绝缘的电极之间。这种大电场的施加导致以微米长度等离子流注形式显现的等离子体形成。暴

露电极的尺寸控制着等离子流的尺度。等离子流注又在微米量级上造成水的爆炸蒸发。脉冲能量是关键。人们已经展示了精确、安全、和成本划算的组织切割技术。即使利用尺寸缩小到微米级的电极，等离子体放电也必须被限制到探针尖，因为液体介质的电离和爆炸蒸发可以破坏相邻组织和导致空泡形成。由于迅速的泡蒸气冷却，在等离子体形成期间达到的高压、蒸汽泡的快速膨胀 (>100 m/s)、以及可以延伸相互作用区的腔的随后崩溃是主要机制。在眼外科手术中，使用 PEAK 引起的效果的挥发性和侵蚀性对视网膜完整性是有害的。

低温消融

低温消融或“冷消融”使用双极模式的射频 RF 以及诸如盐水的导电溶液来生成等离子体，当等离子体与目标组织接触时，使目标组织的表面层升华。加速带电粒子的范围是窄的，并限于围绕探针的等离子体边界层和组织接触的表面。冷消融激励盐水导电溶液中的离子以形成小等离子场。等离子体具有足以打破组织的分子键，建立消融路径的能量。已经报告这个过程的热效应达到大约 $45 - 85^{\circ}\text{C}$ 。传统上，RF 电外科手术设备使用热量来修改组织结构。但是，射频感应等离子体的生成被看作是“冷”过程，因为等离子体的影响受等离子体本身约束，以及保持的等离子层是显微意义上的薄。等离子体由能量足以实现分子键的分子离解的高度电离粒子组成。打破碳-碳和碳-氮键所需的能量是 3-4 eV 数量级。据估计，低温消融技术供应大约 8 eV。由于电极的双极配置和组织与盐溶液之间的阻抗差，大多数电流通过位于电极之间的导电介质，导致穿过进入组织的电流最小和对组织的热伤害最小。如果未达到建立等离子体所需的能量的阈值，则电流流过导电介质和组织。组织和导电介质两者吸收的能量以热的形式耗散。当达到建立等离子体所需的能量的阈值时，对 RF 电流的阻抗从几乎纯电阻型阻抗改变成更具电容型阻抗。与用于眼外科手术的 PEAK 的缺点类似，使用低温消融技术对于视网膜附近的外科手术应用可能太具侵蚀性。

等离子体针

等离子体针是允许去除或重新安排特定细胞而不影响周围组织的又一种设备。等离子体针的使用是利用附在手动工具上以形成小等离子体放电的微型针的非常精密技术。在针尖与附近电极之间，利用在其间流动的惰性气体（氦气）来建立电场。小等离子体放电包含电子、离子、和自由基—离子和自由基可通过将诸如气体的污染物引入惰性气体中来控制。已经假定，小尺寸的等离子体源（等离子体针）在改变细胞功能或细胞附着力的微小水平上产生 ROS（活性氧核素）和 UV 光发射而不损害细胞本身。但是，惰性气体中 ROS（即，空气）的增加以及辐射时间的增加可以导致细胞死亡。虽然已经表明对整个薄液体层产生影响，但如常常在眼外科手术中发现的，使用等离子体针在整个液体环境下并不是最佳的。

电火花腐蚀

电火花腐蚀是上面讨论过的等离子体技术的同类。电火花腐蚀设备利用 250 kHz、10 ms 持续时间、以及高达 1.2 kV 的脉冲能量场产生蒸气。当发生蒸气的电击穿时，形成小的电火花（<1 mm）。通过高达 1.7 mm 的远场效应，来自电火花腐蚀的切割性能类似于电外科技术，但是，与等离子体一样，只有等离子体与组织接触。

激光

激光代表用于破坏组织大分子的另一种无牵引技术。自大约 1960 年以来激光就已经用在眼外科手术中。激光使用的最大成功是在诸如糖尿病性视网膜病、中央静脉闭塞、和老年斑变性或局部缺血视网膜脉管炎中的脉络膜新血管形成的疾病中的非侵入视网膜凝固的领域中。在前眼应用中，激光也已经广泛用于像角膜开刀和青光眼那样的应用。在后眼外科手术中利用激光的尝试已经取得各种各样的结果。由于这些介入组织的吸收特性，非侵入（经角膜/晶状体或经巩膜）技术不是切实可行的。在视网膜和玻璃体的眼内外科手术中需要的超常精度要求将越来越精细的侵入技术用于组织操纵和去除。组织/激光相互作用状态包括 1) 热—将电磁能转换成热能；2) 光化学—通过吸收激光光子激发的内部（内生）或注入（外生）光敏化学品（生色团）；

3) 光消融—吸收光子直接光离解分子内键; 以及 4) 机电—自由电子的热电子发射或多光子形成导致电介质击穿和等离子体形成。已经发现, 激光的成本是昂贵的, 并且要求在独特设计激光探针上使用屏障和挡板, 以保护精细眼内组织免受偏离激光能和远场热效应。但是, 飞秒脉冲激光的最新发展在精细外科手术应用方面开辟了新的可能性。

其它的组织去除方法

当前用于破坏眼内组织的方法包括作为机械剪切玻璃体切除设备的任务的切碎(碎化); 如通过热(蛋白质变性)或酶反应完成的液化; 和通过激光或等离子体处理的升华。通过激光或等离子体处理的升华实际上损坏分子水平上的键, 而切碎和液化影响较弱强度的结合机构(非共价键)。

于是, 尽管在玻璃体视网膜外科手术方面已经取得许多进步, 但仍然需要在玻璃体视网膜外科手术期间, 离解和去除诸如玻璃体和眼内组织的高含水量宏观体积蛋白质组织的有效装置和方法。

发明内容

本发明描述了在玻璃体视网膜外科手术期间, 离解和去除诸如玻璃体和眼内组织的高含水量宏观体积蛋白质组织的装置和方法。

虽然已公开的发明是针对从眼睛的后区无牵引地去除玻璃体和眼内组织而不损害相邻或附着视网膜的超精细结构和功能的仪器和方法描述的, 但本领域的普通技术人员应该明白, 已公开的发明可应用于人体和动物上的其它治疗过程。

已公开的发明是针对与接合、离解、和去除玻璃体和眼内组织的传统机械器件相反, 利用高强度短方向变化电场来进行玻璃体视网膜手术的新器件描述的。具体地说, 如下的公开影响由施加高强度短方向变化电场引起的组织条件的瞬时变化适宜于去除宏观体积蛋白质组织的发现。机械和液化器件的技术成功支持不需要在分子水平上毁灭或破坏玻璃体材料来去除它—而是状态的无害宏观变化是去除组

织所需的全部的论点。于是，通过已公开的发明去除眼内组织完全是无牵引的。

本文公开的装置和方法利用迅速变化电场来局部暂时离解眼内蛋白质组织的成分的粘连和结构关系。这种眼内蛋白质组织的成分之间的粘连和结构关系的局部暂时离解使得眼内组织成分与视网膜之间的无牵引脱离成为可能。在组织离解过程中利用射流技术（冲洗和抽吸）来增强高强度超短脉冲电场的形成以及在离解的瞬间去除被破坏的组织。意图是只攻击和去除施加的高强度超短脉冲电场内的材料。因此，因为只有受施加的超短脉冲攻击的材料接收到高强度超短脉冲电场，所以在组织提取过程期间没有远场效应。

用于建立与射流技术的使用相关联的脉冲电场的探针的设计夹带要离解的目标宏观体积组织。因此，同时，使夹带的目标宏观体积眼内组织经受高强度超短脉冲电场攻击。这种高强度超短脉冲电场攻击导致夹带的目标宏观体积眼内蛋白质组织的离解，然后抽吸去除离解的夹带宏观体积组织。

按照已公开的发明，将带有两个或更多个电极的探针插入目标含水组织，即玻璃体或眼内组织内。在探针的远端使电极的末端暴露出来。沿着至少一个电极发送电脉冲，而其它的一个或多个脉冲起返回导体的作用。在起阳极作用的输送电极与起阴极作用的返回电极之间建立非等离子电场。通过每个电脉冲，通过反转极性，通过电极切换，或通过两者的组合来改变所建立电场的方向。可以将脉冲分组成以不同频率和不同振幅重新出现的脉冲串。可以将这样的脉冲组引向异质组织。电脉冲的振幅、持续时间、占空比和重复率以及场方向的连续变化建立了跨越抽吸腔的开口建立的破坏电场。通过射流技术（抽吸）将组织吸入抽吸腔的开口。然后，利用冲洗流体混合或稀释组织，并随着组织横过高强度超短脉冲方向变化电场而离解组织。在任何给定时刻，通过改变探针尖上的一个或多个电极之间的电场的方向，在电场中建立无序。探针末端上的电极终端之间的受影响介质由目标组织（例如，玻璃体）和补充流体（冲洗流体）的混合物组成。通过补充

流体（冲洗流体）的受控输送来保持在其中建立电场的这个目标介质的电阻抗。在优选实施例中，提供电阻抗的补充流体是导电盐水。可以由探针外部的冲洗源通过探针内的一个或多个腔或两者的组合，来提供补充流体。当局限于探针内部提供补充流体时，补充流体可以具有可以有助于蛋白质离解的特性（例如，pH）和成分（例如，表面活性剂）。

对已公开发明的操作来说，关键是在目标介质内生成的电能场的特性。这里，使用了电能的高强度超短脉冲（亚微秒）。在目标介质中通过补充流体冲洗来保持组织阻抗、导电性和稀释。针对眼内组织的特性来调整脉冲形状、脉冲重复率、和脉冲列长度。可以应用多种脉冲图案来解决眼内组织的异质性。另外，探针尖处的电极的空间终端和激活序列以及生成的场分布在组织离解中起重要作用。使流体抽吸率与组织离解率匹配。目标介质中的脉冲迅速破坏电场效应具有这样的高强度但是这样的短持续时间（即，低能），使得目标组织与周围组织的实际离解是非热和没有爆炸气蚀的瞬时效应（微秒到毫秒）。

通过超短持续时间、高强度电脉冲输送的能量不会引起等离子体形成；因此，不存在侵蚀性远场效应。超短持续时间、高强度电脉冲用于不是通过电子雪崩，而是通过场方向的连续变化，在组织内建立非接触性破坏电场力。具体地说，在要离解的蛋白质组织中建立无序的非等离子体、非接触性激励区。进入电场中的任何带电材料都受那个电场影响，并且将改变眼内组织（例如，蛋白质）。通过在蛋白质组织周围建立破坏电场而不建立电子雪崩，组织成分之间的相连机构经受瞬时损坏。这种瞬时损坏导致组织成分的离解—免受远场干扰。组织复合体之间的组织相连机构的这种瞬时损坏导致蛋白质复合体的展开和螺旋的解开，从而使胶原片段和粘合键遭受破坏（交错原纤维的碎化）。

导致本文所述的公开发明的发现的工作的预定用途是从眼睛的后眼内区域无牵引地提取玻璃体和眼内膜状组织。公开的装置和方法接合和破坏含水蛋白质凝胶基质，引起组织成分之间的粘合机构的瞬

时损坏或离解。在组织成分之间的粘合机构的这种瞬时损坏或离解期间，应用射流技术来稀释和抽吸从周围组织离解的组织复合体。

此外，本文公开的系统的用途还改变玻璃体蛋白质组织的状态，以便安全地去除。玻璃体蛋白质组织的状态的这种改变带来蛋白质组织成分相互作用的破坏，促进了蛋白质组织成分与相邻结构的分离和脱离，并且在蛋白质组织成分分离和脱离的时候，去除它们。

于是，本公开的目的是呈现新的外科手术设备形态并解决现代玻璃体视网膜外科医生需要的设备，即，在保护视网膜完整性的同时，改进和更精确地提取玻璃体和眼内膜的设备。尽管这里公开的系统把注意力集中在改变身体上玻璃体和相关眼内膜的状态和去除它们的新设备，但对于本领域的普通技术人员来说，显而易见，本文呈现的信息可应用于除了眼科之外的其它外科领域。

附图说明

通过参照附图对本发明的示范性实施例进行详细描述，可以更好地理解离解和去除蛋白质组织的公开系统，在附图中：

图 1 是用于使用已公开发明的系统的眼内后外科手术的探针的透视图；

图 2 是如图 1 所示的探针的尖端的放大透视图；

图 3 是已公开系统的优选实施例的示意图；

图 4A、4B、4C、4D、和 4E 是探针尖端上的电极的可替代布置的前视图；

表 5A、5B、5C、5D、和 5E 是分别与如图 4A、4B、4C、4D、和 4E 所示的探针阵列相关联的激活方案；

图 6 是用于应用已公开发明的系统的眼内后外科手术的探针的三电极实施例的透视图；

图 7 是包括透明盖以揭示内部特征件的如图 6 所示的探针的尖端的放大透视图；

图 8 是如图 7 所示的探针的端视图；

图 9 是与如图 7 所示的那个类似的探针的扩大透视图；

图 10 是补充冲洗器件包括在探针中的已公开系统的可替代实施例的示意图；

图 11A 是示出像如图 7、8、和 9 所示的实施例中那样的三个电极的布置的探针尖端的端视图；

图 11B 是含有四个电极的探针尖端的端视图；

图 12A 是与如图 11A 所示的电极阵列相关联的激活方案；

图 12B 是与如图 11B 所示的电极阵列相关联的激活方案；

图 13A 是使电荷位于显示在图 11A 中的一个或多个电极上引起的示范性电场线的例示；

图 13B 是使电荷位于显示在图 11B 中的一个或多个电极上引起的示范性电场线的例示；

图 14 是与三电极探针一起使用的示范性三通道脉冲发生器的示意图；

图 15 是在如图 14 所示的发生器产生脉冲的单个周期内通道状态的示意图；

图 16 是包括透明盖以揭示内部特征件的如图 6 所示的探针的尖端的另一个实施例的放大透视图；

图 17 是包括覆盖内部特征件的外壳的如图 16 所示的探针的放大透视图；

图 18 是如图 16 所示的探针的端视图；

图 19 是如图 17 所示的探针的端视图；

图 20 是包括透明盖以揭示内部特征件的如图 6 所示的探针的尖端的另一个实施例的放大透视图；

图 21 是包括覆盖内部特征件的外壳的如图 16 所示的探针的放大透视图；

图 22 是如图 20 所示的探针的端视图；以及

图 23 是如图 21 所示的探针的端视图。

具体实施方式

作为老化的自然后果，在眼睛的玻璃体部分中表现为液化（玻璃体液化）。当一个人活到 70 到 90 岁时，大约 50% 的玻璃体凝胶结构经历状态的变化或变为液化。玻璃体液化的结果在后玻璃体中实现为玻璃体基质的不稳定、HA 胶原耦合的分解、胶原螺旋体的伸直、分子重新排列、液化空间的体积增大、缠结系链的松开、玻璃体与视网膜的分开增大、胶原纤维碎化和聚集、以及蛋白聚糖、非共价结合大分子和粘合胶原（IX 型）的丧失。在细胞水平上，可以通过本发明来模仿导致眼睛的玻璃体部分中的液化的许多行为。

已公开发明的装置和方法以针对眼内细胞外基质（ECM）的成分的特性调整的脉冲持续时间、重复率、脉冲图案和脉冲列长度，来输送方向可变、高强度脉冲和超短持续时间的破坏电场（低能量），以造成短时期的组织离解。超短脉冲破坏电场应用的推荐形态取决于低能量的高功率的输送。

如图 1 所示，实现本发明的公开装置包括探针组件 110，探针组件 110 以这样的方式输送、引导、和分配施加于软组织的能量，那就是在细胞外基质 ECM（例如，玻璃体和眼内薄膜）的宏观体积内建立电场力的有限、定域、非热动态区域，导致蛋白质复合体的暂时离解和夹带的宏观体积组织的局部液化。将空心探针 114 的尖端 112 放置成包围夹带的宏观体积蛋白质组织。射流技术（冲洗）首先用于在空心探针 114 的尖端 112 上的电极 116 之间提供稳定阻抗和稀释的区域，然后在可以发生非共价蛋白质关系的重组之前，吸入和去除（抽吸）受影响的宏观体积蛋白质组织。与探针组件 110 一起使用的射流技术可以包括盐水冲洗和污水抽吸。

在空心探针 114 的尖端 112 上建立的方向变化电场基本上与承载流体运动（即，水溶液中的蛋白质材料）的方向垂直或正交。电场的方向随每个脉冲或几乎随每个脉冲而变。相对于蛋白质复合体的介电弛豫时间（ ~ 1 ms），脉冲持续时间（纳秒）是短暂的。在介电弛豫时间间隔内可能发生多次脉冲方向变化。脉冲持续时间、脉冲重复率、

脉冲图案、和脉冲列长度被选择成避免热效应的发展（“冷”过程）。已公开系统生成和输送具有快速（<5 纳秒）上升时间和下降时间的方向可变的方形脉冲。脉冲的上升时间和下降时间越短，脉冲的付里叶谱中的频率分量就越高，因此，可以受脉冲影响的结构就越小。在本文公开的离解和去除蛋白质组织的系统中，脉冲持续时间在纳米范围内，以及电场强度将大于 1 kV/cm，最好在数百（100s）kV/cm 的范围内。

实现已公开发明的系统的装置和方法利用超短混沌高强度脉冲电场流分级法（CHIP EFFF），来接合、离解、和去除玻璃体和眼内膜状材料。将通过使极性反向、切换有效电极或两者的组合引起的电场方向的逐步连续变化（使用电极 116 的阵列）被引入空心探针 114 的尖端 112，以便对卷入将玻璃体复合体（蛋白质群）结合在一起的非共价键中的电荷产生破坏性影响。通过形成宏观体积的眼内电不稳定组织，可以进一步削弱捕获的蛋白质组织、膜、和多种成分酶内的疏水和流体静力学键，从而增大组织的流动性或液化。导致的对蛋白质组织的疏水和流体静力学键的攻击足以瞬时损坏玻璃体和相关眼内组织的粘合大分子之间的结合机构，从而暂时将大块玻璃体材料的一小部分缩减成可自由管理的蛋白质液体复合体。

对已公开发明的功效来说，首要的是选择能量。对将蛋白质组织结合在一起的键进行攻击的目的是，使与非共价键相关联的大分子的外壳中的电子变得无序。能量的优选形式是电—通过直接建立电场来激励电子。诸如微波和超声波的利用光子和声子来激励电子的其它能源也可以用于建立破坏场。本文认识到，激光，尤其脉冲持续时间在飞秒范围内以及频率基本上在水的峰值吸收频率的那些激光，也可以用作可替代能源。

在本文公开的装置和方法的优选实施例中，迅速可变方向电场流分级法用于接合、离解、和去除玻璃体和眼内膜状材料。具体地说，已公开的系统利用与射流技术关联的特征是场方向的连续变化的高强度超短脉冲破坏电场，高强度超短脉冲破坏电场和射流技术均是

为了便于电场的建立，然后去除蛋白质离解组织。高强度超短脉冲破坏电场是利用 kV/cm 数量级的场强以及纳秒数量级的脉宽生成的。高强度超短脉冲破坏电场基本上与抽吸承载流体流动的方向保持正交。采用高强度超短脉冲破坏电场的方向的逐步连续变化（通过使极性反向或在电极阵列之间切换建立），使卷入将组织复合体（蛋白质群）保持在一起的非共价键中的电子变得无序。使用相对于热效应所需的时间来说短暂的脉冲持续时间和脉冲列时，对组织结合机构的攻击基本上是“冷”过程，足以引起暂时组织基质离解。对组织结合机构的攻击将损坏玻璃体和相关眼内组织的粘合大分子的结合机构，从而暂时将大块玻璃体材料的一小部分减小为可管理蛋白质液体复合体。引起离解的电场的强度服从反平方律。这样，场强在电极之间的区域中是最高的。在优选实施例中，这种距离小于 0.5 毫米。受影响的蛋白质液体复合体被定域在探针电极之间的施加脉冲方向可迅速变化电场的区域内，并且在对组织结合机构的攻击的瞬时效果失效（削弱）之前，利用射流技术（抽吸）来去除受影响的蛋白质液体复合体。一旦该蛋白质组织的体积处在提取通道中（即，在射流抽吸流内），已改变蛋白质复合体的状态可能返回到准攻击前状态。

本文所述的系统的已公开示范性应用用于处理病态视网膜状况，如图 1 所示，由外科医生使用手柄 120，通过如图 3 所示的睫状体平坦部进路 101，将如本文所述的探针 114 插入眼睛 100 的后区内。使用标准造影过程，通过空心探针 114 的尖端 112 接合玻璃体和/或眼内膜和组织，激活冲洗 130 和抽吸 140 机制，以及通过脉冲形成网络 160、切换电路 170、和电缆 124 来输送来自高压脉冲发生器 150 的超短高强度脉冲电场力，在夹带的组织体积内建立破坏性高强度超短脉冲电场。经由通过与空心探针 114 中的抽吸腔 122 连接的抽吸线 118 的抽吸而吸向探针尖端 112 的组织的夹带组分的粘合机构将被离解，以及所应用的射流技术将去除被破坏的组织。接合可以沿着空心探针 114 的尖端 112 的轴向或横向。提取的组织将通过盐水抽吸载体，经由抽吸腔 122 移动到位于远处的收集模块。

所有后玻璃体组织都将被去除,或者可以实现玻璃体组织与视网膜或其它眼内组织或膜的明确分开。

玻璃体组织、玻璃体视网膜、和纤维血管膜的接合破坏和从眼睛的后腔和视网膜的表面的去除是玻璃体视网膜专家追究的关键过程,以使用外科手术处理诸如糖尿病性视网膜病、视网膜脱离、增生性玻璃体视网膜病、感觉体的牵引、穿透性创伤、表皮斑疹膜、和其它视网膜病变的威胁视力状况。

尽管打算用于涉及玻璃体和视网膜的后眼内手术,但可以体会到,本文所述的设备和形态也可应用于前眼治疗,包括牵引复位术(局部玻璃体切除术);微团粘连复位术;小梁网络破坏、操纵、重新组织和/或刺激;治疗慢性青光眼的小梁成形术;施莱姆管操纵;残余晶状体上皮的去除;和组织尾部的去除。将公开的装置和方法应用于其它医学治疗对于本领域的普通技术人员来说是显而易见的。

系统部件:

控制单元(180)

脉冲功率发生器(150)

脉冲形成网络(160)

切换电路(170)

传输线(124)

多电极手术探针组件(110)

射流系统(130, 140)

已公开发明的装置和方法以针对眼内细胞外基质(ECM)的成分的特性调整的脉冲持续时间、重复率、脉冲图案、和脉冲列长度,输送脉冲高强度和超短持续时间电场(低能)。用于系统190的脉冲功率发生器150针对玻璃体和冲洗溶液的低阻抗来输送脉冲DC或选通AC。包括在系统190中的是储能、脉冲成形、传输、和负载匹配部件。利用空心外科手术探针114的远端112上的电极116,高压脉冲发生器150的峰值输出电压足以输送高达300 kV/cm的场强。相对于蛋白质复合体的介电弛豫时间,脉冲持续时间是短暂的。此外,脉

冲持续时间、脉冲重复率、和脉冲列长度（即，占空比）被选择成避免热效应的发展（“冷”过程）。系统 190 生成和输送具有快速（<5 纳秒）上升时间和下降时间的方形脉冲。在本文公开的装置和方法中，脉冲持续时间在纳米范围内，以及电压大于一（1）kV，最好在数十（10s）kV 的范围内。

切换电路 170 被插入其中，以控制脉冲持续时间、重复率，并且通过在空心探针 114 的尖端 112 上的电极阵列中，在电极之间进行切换、反向电极之间的极性或两者的组合，来产生电场方向的逐步连续变化，因此建立电场的无序，而不会引起电极之间的承载流体的介电击穿或热效应。

对已公开发明的有效性来说，首要的是能量的选择。目的是在与将蛋白质复合体结合在一起的非共价键相关联的大分子的外壳中的电子间建立无序。能量的优选形式是电——通过直接建立电场来激励电子。诸如微波、激光和超声波的利用光子和声子来激励电子的能量源也可以用于在大分子的外壳中的电子间建立所希望的无序。

已公开的装置包括传输线 124 和空心外科手术探针 114，空心外科手术探针 114 以这样的方式输送、引导、和分配施加的能量，那就是在细胞外基质 ECM（例如，玻璃体和眼内膜）的宏观体积内建立电场力的有限、定域区域。电场表现为基本上与承载流体运动（即，水溶液中的蛋白质材料）的方向垂直或正交。图 4A、4B、4C、4D、和 4E 例示了外科手术探针 114 的远端 112 上的几种可能的电极阵列实施例。

例如，在图 4A、4B、4C、4D、和 4E 中，标号 1 用于指带有一个或多个通腔的聚合物压出品。标号 2 指定用于抽吸的流体流的腔。标号 3、4、5、6、7、8、9、和 10 指嵌入压出品 1 中的电极导线。在图 4A、4C、和 4D 中，使用位于中心的电极导线 11。在图 4E 中，使用位于中心的管状电极 12。此外，在图 4E 中，位于中心的腔 13 用于光纤器材或一些其它形式的仪器。本领域的普通技术人员应该明白，许多其它配置也可以形成所希望的脉冲迅变强电场图案。尽管以

几乎平面的方式示出，但每个电极 116 的远端面可以轴向参错不齐或对齐，并可以从空心探针 114 的远端 112 插入或从空心探针 114 的远端 112 伸出，或两者的组合。尽管显示成终止在与探针杆的轴向垂直的平面中，但电极 116 可以轴向终止在横向窗（未示出）周围。

在优选实施例中，压出品 1 的外径小于 0.040 英寸。可以想像，玻璃体或眼内组织材料将被吸向并进入抽吸通道中，并且随着材料接近与电极 116 正交的区域，电极将被激活，在电极 116 之间建立超短、高强度破坏电场。

方向不断变化的可变场喷射将源自于电极阵列的布局和依次激活。表 5A、5B、5C、5D、和 5E 分别例示了如图 4A、4B、4C、4D、和 4E 所示的实施例的电极激活方案。在表 5A 中，存在例示用在如图 4A 所示的探针 114 的末端的实施例上的脉冲序列的 12 个脉冲。第一脉冲将给定标号 11 的电极 116 用作阳极，以及阴极是 3、4、和 5。第二脉冲正好相反。其余脉冲例示了建立方向可变电场的脉冲安排。

在表 5B 中，存在例示用在如图 4B 所示的探针 114 的实施例上的脉冲序列的 11 个脉冲。

在表 5C 中，与图 15A 一样示出了 12-脉冲序列，用在如图 4C 所示的探针上。

在表 5D 和 5E 中，分别为如图 4D 和 4E 所示的探针示出了 10-脉冲序列。根据电极激活的实施例和顺序，可以想像出许多其它场图案。激活电极的目的是利用水和蛋白质的极性属性，通过迅速变化的高强度电场方向建立无序，并因此诱发水和蛋白质两者的共形变化，导致暂时组织离解。然后，在瞬时攻击效果失效（削弱）之前，利用同时发生的射流技术来去除定域在施加电压的区域内的被离解的组织复合体。

在实施例 4E 的情况下，中心电极 12 可以是具有中心区域 13 的管状导电电极。中心区域 13 可以是用作冲洗或抽吸通道的通腔，或中心区域可以是用于输送光的光纤设备。

如前所述，阵列中电极的位置和电极的数量可被配置成呈现最有

效的破坏电场。电极也可以轴向放置，使得一个或多个电极不终止在相同长度或相同的轴位置上。电极的终端可以做成这样的形状，那就是使得电极之间的空间场强最佳。电极终端的形状可以包括选择成计划和优化电极之间的电场强度分布的直边、角形、尖形、弯曲（不变和可变）或它们的组合。

包括射流技术（抽吸）是为了在可能发生非共价蛋白质关系重组之前吸入并去除被离解的组织体积。用在优选实施例中的射流技术包括盐水冲洗和污水抽吸两者。在优选实施例中，射流技术包括唯一地匹配使得眼内的体积和压强保持在生理极限内的冲洗和抽吸特征件。后玻璃体包含超过 97% 的水，以及射流系统的主要功能是保证接合的材料稀释、水化和稳定阻抗。在优选实施例中，将抽吸通道引入空心外科手术探针 114 中，使得眼内组织在经受上述破坏电场的同时，被吸入抽吸腔 122 或通道中。在破坏电场的影响下，使抽吸污水的体积流率与含水蛋白质材料的离解率匹配。可以预期，将利用两者都可从 Alcon Laboratories 公司获得的 BSS[®] 冲洗溶液或 BSS PLUS[®] 冲洗溶液进行冲洗。可以使冲洗流体包含无害特性和成分以增强离解。可以将冲洗通路/通道引入外科手术探针中，如图 4E 所示，冲洗通路/通道可以配备在独立套管中，或可以通过两种手段的组合来配备。

图 6 是包括三个电极的探针组件 210 的可替代实施例的透视图。与优选实施例 110 一样，探针组件 210 包括空心探针 214 和手柄 220。组织将通过空心探针 214 的尖端 212 接合。通过参照图 6、7、和 8，可以更好地理解探针组件 210。三个电极 216 处在围绕探针 214 内的中心脊骨 217 几乎等角间隔的位置上。在电极 216 之间的是冲洗通道 215。处在中心脊骨 217 中心的是抽吸内腔 222。覆盖中心脊骨 217、冲洗通道 215、和电极的是终止在无创尖端 221 的外壳 219。将探针组件 210 布置成使得要去除的组织正好位于无创尖端 221 的内部。

除了包括探针尖端冲洗系统 235 之外，如图 10 所示的探针组件 210 的支持系统 290 与如图 3 所示的优选实施例相似。包括在其中的是全局冲洗系统 230、与抽吸线 218 连接的抽吸系统 240、控制单元

280、一个或多个高压脉冲发生器 250、与传输线 224 连接的切换电路 270、和与探针尖端冲洗管 237 连接的探针尖端稀释冲洗系统 235。

与显示探针尖端上的电极的图 4A、4B、4C、4D、和 4E 一样，图 11A 和 11B 例示了探针组件 210 中的电极 1、2、3、和 4 的可替代排列。图 12A 和图 12B 对应于图 11A 和 11B，示出了围绕蛋白质组织建立非等离子、非接触激励破坏区的电极激活的示范性序列。图 13A 和 13B 分别例示了电极极性不反向的例示在图 12A 和 12B 中的脉冲序列的电场线。

图 14 是控制各自脉冲的持续时间、各自脉冲的重复率、和脉冲列的脉冲长度的三通道脉冲发生器 250 的示意图。

图 15 是例示如图 14 所示的三通道脉冲发生器产生脉冲的示范性单个周期的通道状态的表格。

通过了解分别如图 6、7、8、和 9 所示，探针组件 210 包括用于补充冲洗的多个通腔 215，可以更好地理解如图 10 所示的系统 290。冲洗的流速小于通过中心腔 222 的抽吸速率，使得补充冲洗流体的逃逸速度小于被稀释的含水眼内组织的进入速度。附加冲洗流体由探针外部的探针尖端稀释冲洗机构 235 给出（图 10）。冲洗流体用于稀释眼内组织并在电极 216 之间保持稳定或几乎不变的阻抗，从而避免实现的能量输送和场强的显著变化。可以选择诸如 pH 值的冲洗流体的特性以及成分，以便增强玻璃体的离解。

用于冲洗的第三导管 237 将探针组件 210 与补充冲洗源 235 连接。此外，请注意，在图 10 中，将脉冲形成网络并入高压脉冲发生器 250 中。

参照图 11A 和 12A 可以看出，代替在脉冲之间使电极 216 的极性反向，可以在电极之间切换有效阳极和阴极。建立的电场线显示在例示每个脉冲的电场例子的图 13A 中。对于如图 11A 所示的三个电极 1、2、和 3 的配置，单个周期包括从不同方向发出的三个脉冲。在图 12A 的表格中，针对涉及电极切换但没有实际极性（反向）的情况示出了排序例子。图 12B 的表格和如图 13B 所示的电场线例示了电极

成对地起阳极和阴极作用的如图 11B 所示的可能四电极实施例 1、2、3、和 4。

示意图例示在图 14 中的三通道脉冲发生器示出了一个通道的触发将一个脉冲发送到一个电极，然后触发第二通道，第二通道又将一个脉冲发送到不同电极，然后再触发第三通道，第三通道又将一个脉冲发送到不同电极，以及触发第一通道以便再一次启动序列。当一个通道引发一个脉冲时，其它两个通道提供零电阻，并且起引发脉冲的返回电路的作用。通道的排序可以是有序的，也可以是随机的。

图 15 例示了在脉冲引发期间每个通道的极性状况。与任何单个通道上的实际极性切换相反，每个通道的极性状况源自于电极切换。

探针组件 210 的进一步实施例图示在图 16-23 中。图 16-19 描绘了电极 216 变平并沿轴向延长的实施例。将这些电极 216 弄平，大的平坦部分相对于抽吸通道 222 径向对齐。电极 216 的尖角致使在抽吸通道 222 上产生更集中聚焦的电场。这些电极 216 终止在外壳 219 的开口上。

图 20-23 描绘了电极 216 含有锐利尖端的实施例。将这些电极 216 弄平，大的平坦部分相对于抽吸通道 222 径向对齐。这些电极 216 终止在顶点径向向内指向抽吸通道 222 的折起锐利尖端。电极 216 的尖角致使在抽吸通道 222 上产生更集中聚焦的电场。

在描绘在图 16-23 的两个实施例中，三个电极 216 处在围绕探针 214 内的中心脊骨 217 几乎等角间隔的位置上。在电极 216 之间的是冲洗通道 215。处在中心脊骨 217 中心的是抽吸腔 222。覆盖中心脊骨 217、冲洗通道 215、和电极的是终止在无创尖端 221 的外壳 219。将探针组件 210 布置成这样是为了使要去除的组织正好位于无创尖端 221 的内部。在图 17、19、21、和 23 中，外壳 219 与抽吸通道 222 之间的开口 227 允许冲洗流体在电极 216 附近以瀑布效应通过。

图 16-23 的探针组件的操作与描绘在图 11A、12A、和 13A 中的操作相似。如前所述的其它操作模式也适用于图 16-23 的组件。

已公开的系统提供了如下优点：

a) 无牵引地从眼睛的后段去除眼内组织;

b) 没有远场效应地组织小体积的可管理离解;

具体地说,不存在电场的远场迁移、泄漏、或散射。与影响包括视网膜的眼睛整个后部的酶解过程不同,所公开 CHIP EFFF 的效应是定域的。

c) 局部玻璃体切除或不是整个玻璃体切除的牵引释放;

大多数玻璃体视网膜外科手术应用需要提取眼睛后部中的所有玻璃体。利用所公开的系统可以将蛋白质组织和胶原与视网膜分开而不去除所有玻璃体。于是,在外科手术后不需要人造玻璃体。

d) 不会形成活性氧核素;

与诸如激光、等离子体、和生热形态的消融技术相反,所公开的系统只影响玻璃体和眼内膜的非共价粘合方面;因此,不会诱发或释放有毒化学物质或 ROS。输送不足以引起热事件的能量。

e) 安全性;

能量输送的中断导致蛋白质组织的重组。因此,所公开的方法可以在任何时候几乎瞬时地中断,而不会永久性损害目标组织。

f) 多形态(提取、凝固、切割、刺激);

由于探针具有多个电极,所以可以改变功率设置以取得不同的功能结果。在 CHIP EFFF 模式下,探针用于提取玻璃体和眼内膜。在凝固模式下,应用 RF 能量以便阻止血管出血。在切割模式下,应用适当功率和频率的 RF 能量,以便实际产生实现组织切割的等离子体或电火花腐蚀。在刺激模式下,为了治疗用,可以输送低功率的电脉冲。

g) 减少仪器交换;

在后眼外科技术中,需要大量定制和专用仪器来接合、拨弄、分离、和去除玻璃体和眼内膜材料。外科手术期间的仪器交换是术后并发症的主要因素。使用这里公开的发明使许多现有仪器废弃,并且将仪器交换减到最少程度。

h) 没有运动部分;

实现了制造探针的成本的降低和劳动力的减少。机械玻璃体切除探针的制造是劳动力密集型的。本文设想的可随意使用的空心探针由附有多腔混合压出品的小手柄或导线在腔或裂缝中的组件组成。组件中的技巧与当前机械组件相比降低了。

i) 后部和前部应用;

虽然是为无牵引去除玻璃体和眼内组织设计的,但公开的装置可以用于某些前段外部手术,譬如,小梁网络刺激、残余晶状体上皮的去除、组织尾部的去除、前部玻璃体切除等。

j) 适合混合使用;

所公开探针组件的设计简单性使它可用作单机或诸如机械玻璃体切除仪、可从 Alcon Laboratories 公司获得的 AquaLase[®]外科手术仪器、和化学玻璃体切除仪(酶解作用)的其它组织破坏和提取器件的附件。

虽然已经针对本发明的优选和可替代实施例对所公开的发明作了描述,但本领域的普通技术人员应该认识到,通过前面的公开仍然可以实现其它实施例。

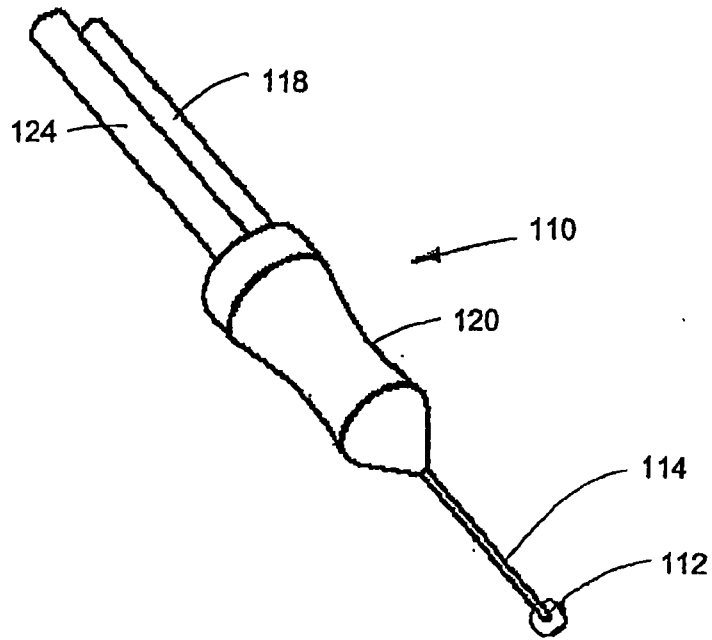


图1

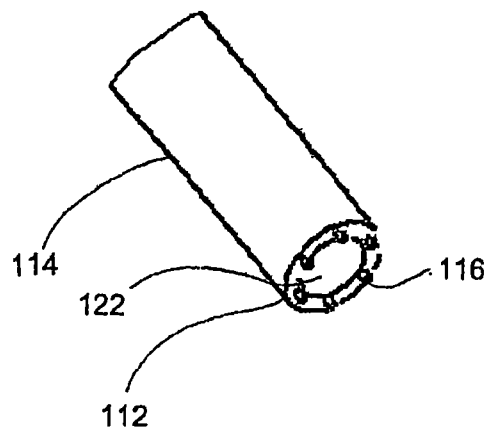


图2

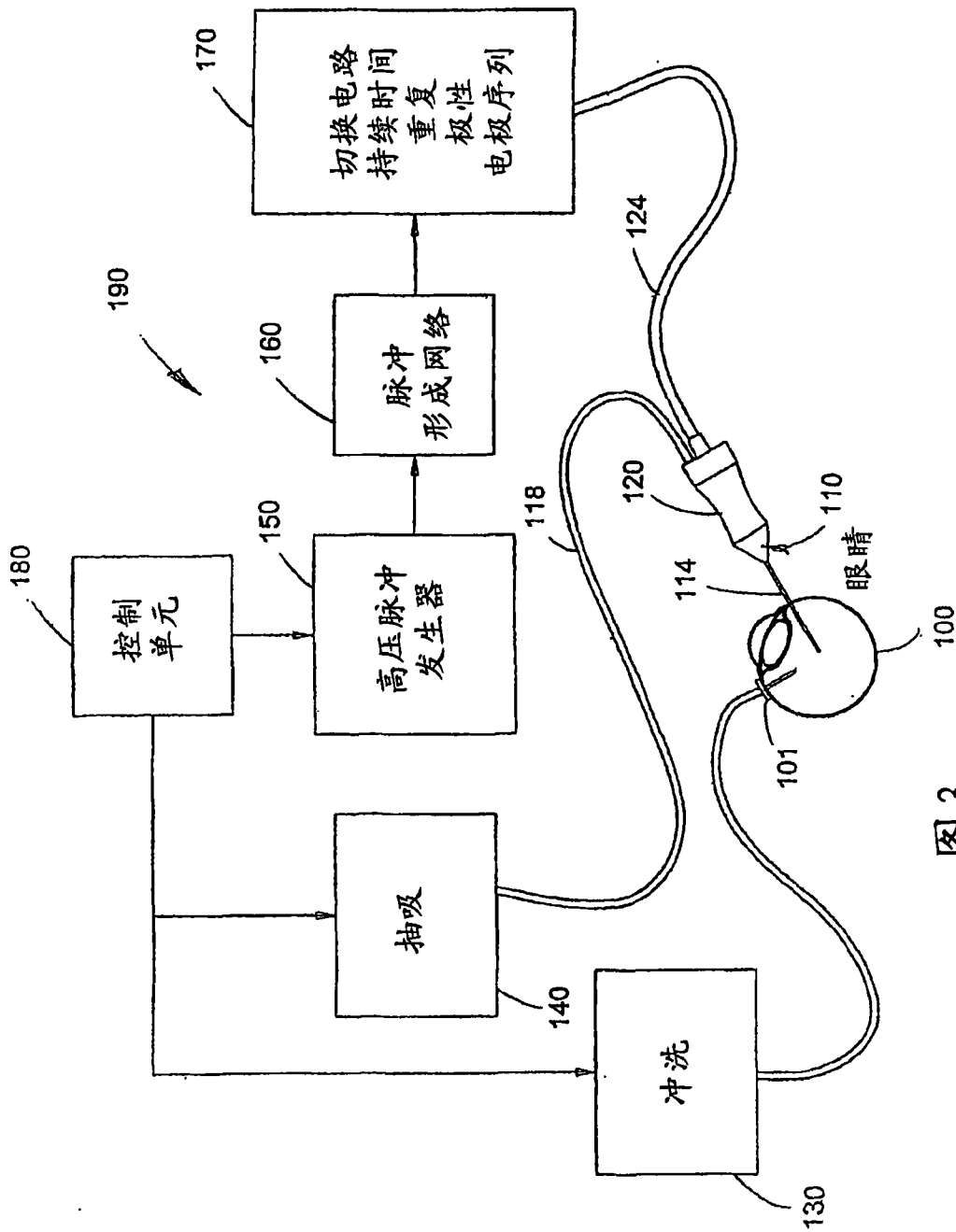


图3

表5A
图4A中实施例的激活方案

脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)	脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)
1	11	3, 4, 5	9	3, 4, 5	7, 8, 9
2	3, 4, 5	11	10	7, 8, 9	3, 4, 5
3	11	7, 8, 9	11	5, 6, 7	9, 10, 3
4	7, 8, 9	11	12	3, 10, 9	5, 6, 7
5	11	9, 10, 3			
6	9, 10, 3	11			
7	11	5, 6, 7			
8	5, 6, 7	11			

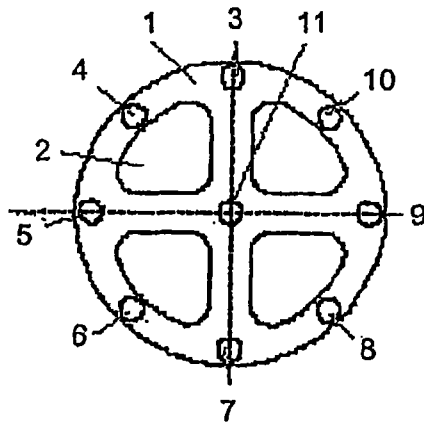


图4A

表 5B
图 4B 中实施例的激活方案

脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)	脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)
1	3, 4, 5	7, 8, 9	9	6, 8	4, 10
2	7, 8, 9	3, 4, 5	10	4, 6	8, 10
3	5, 6, 7	9, 10, 3	11	8, 10	4, 6
4	3, 5	7, 9			
5	7, 9	3, 5			
6	9, 3	5, 7			
7	5, 7	9, 3			
8	4, 10	6, 8			

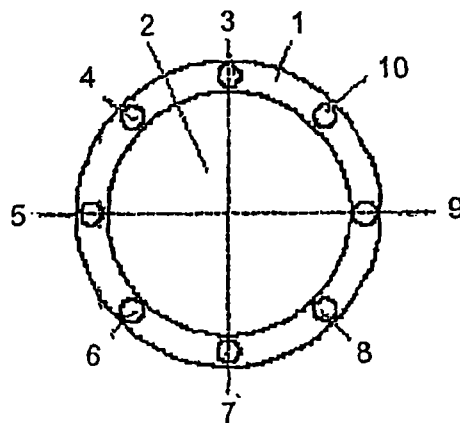


图 4B

表 5C
图 4C 中实施例的激活方案

脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)	脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)
1	3, 4	11	9	3, 4	7, 8
2	11	3, 4	10	7, 8	3, 4
3	7, 8	11	11	5, 6	9, 10
4	11	7, 8	12	9, 10	5, 6
5	5, 6	11			
6	11	5, 6			
7	9, 10	11			
8	11	9, 10			

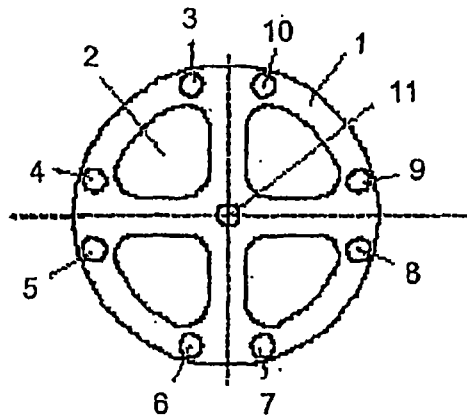


图 4C

表 5D
图 4D 中实施例的激活方案

脉冲	阳极(-)	阴极(+)	脉冲	阳极(-)	阴极(+)
1	3, 4	11	9	6, 8	4
2	11	3, 4	10	4	6, 8
3	5, 6	11			
4	11	5, 6			
5	7, 8	11			
6	11	7, 8			
7	5, 7	3			
8	3	5, 7			

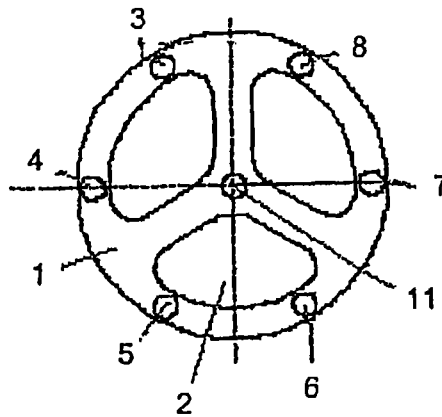


图 4D

表 5E
图 4E 中实施例的激活方案

脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)	脉冲	阳极 (-)	阴极 (+)
1	3, 4	12	9	6, 8	4
2	12	3, 4	10	4	6, 8
3	5, 6	12			
4	12	5, 6			
5	7, 8	12			
6	12	7, 8			
7	5, 7	3			
8	3	5, 7			

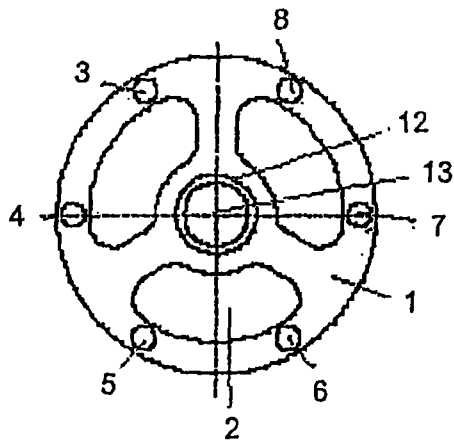


图 4E

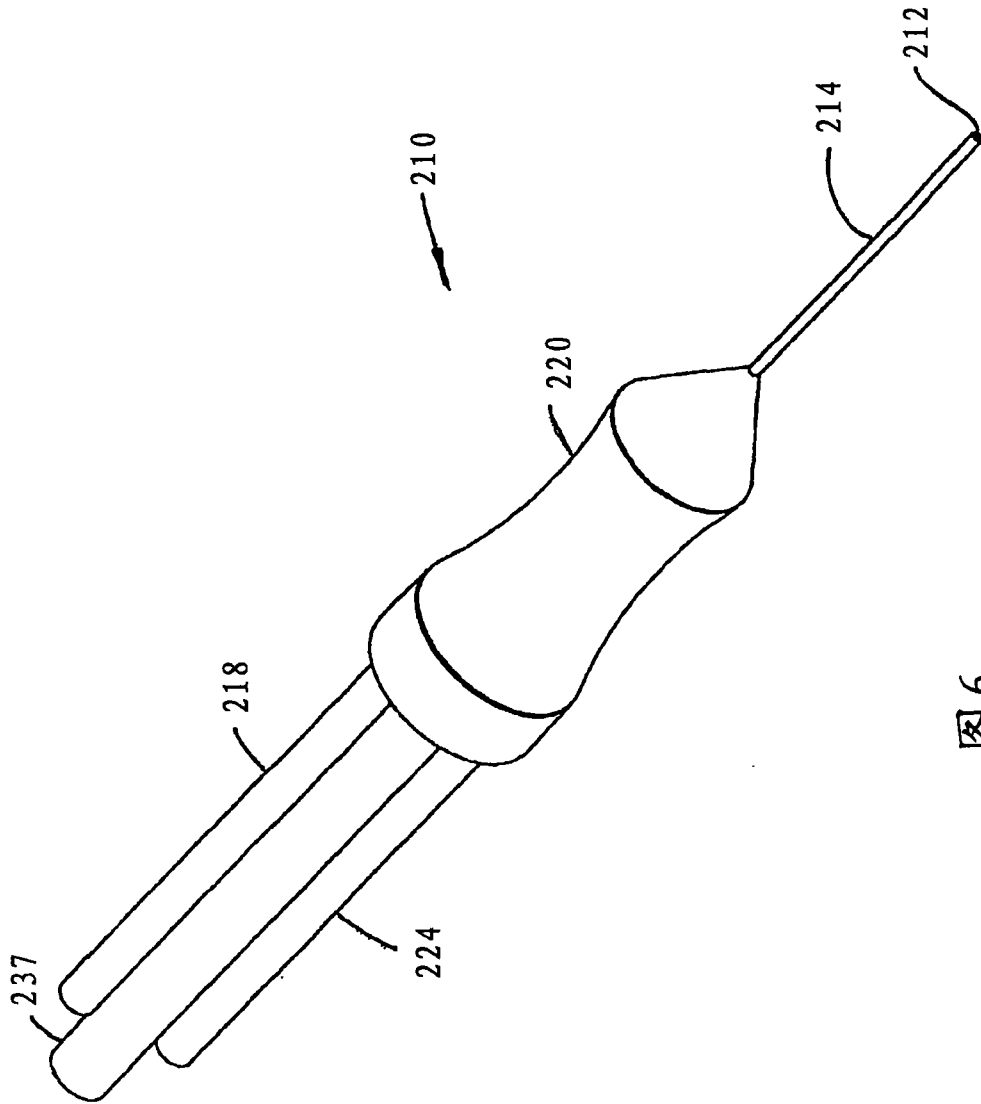


图6

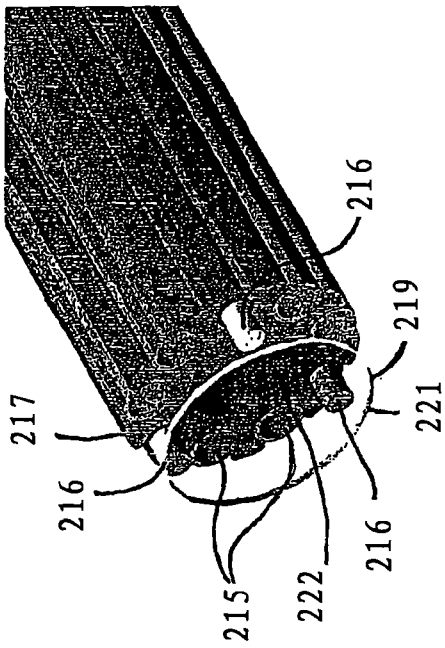


图7

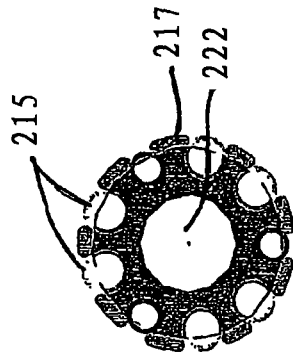


图8



图9

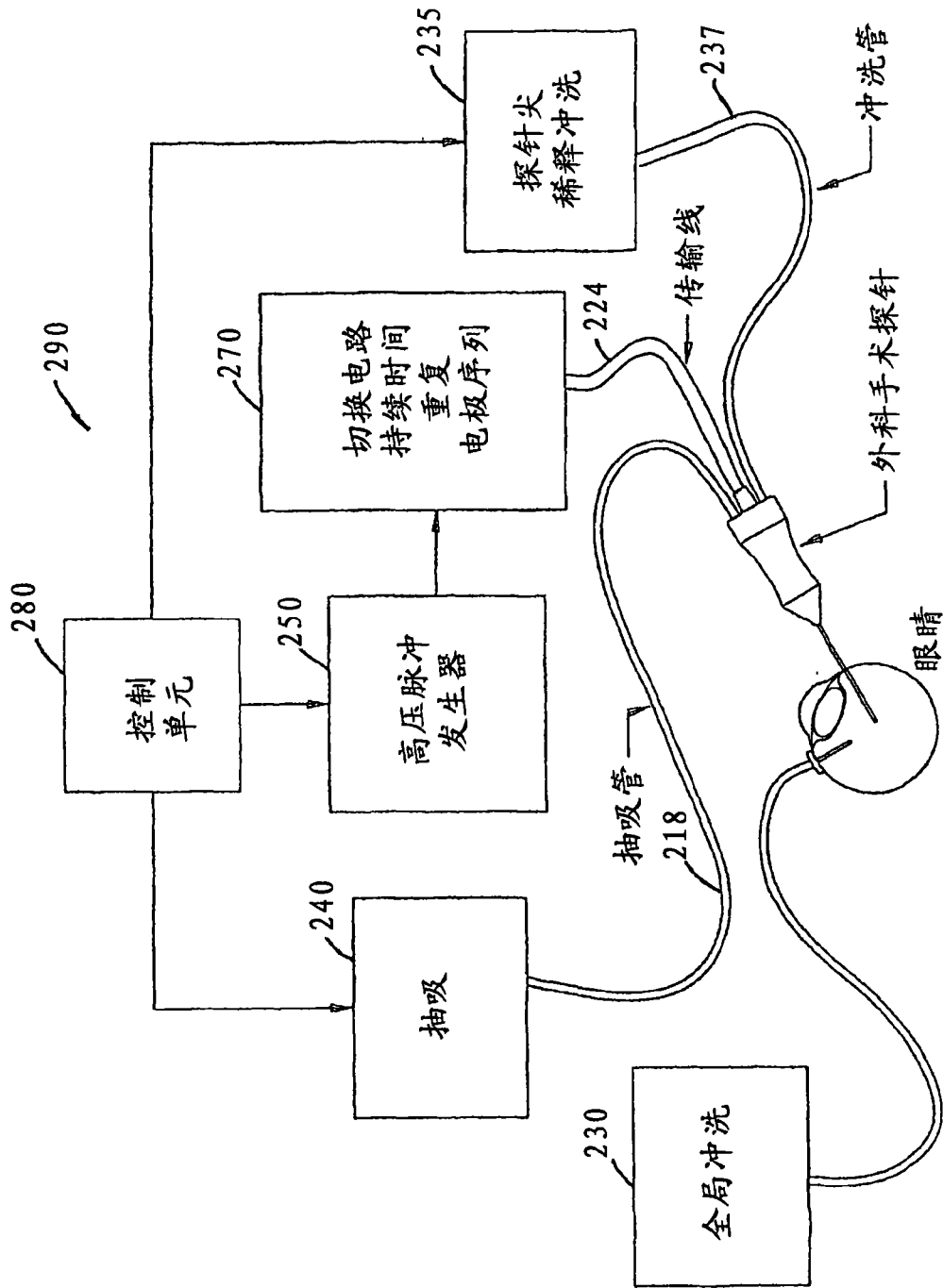


图10

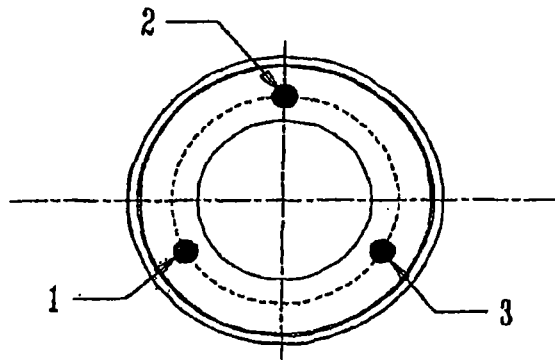
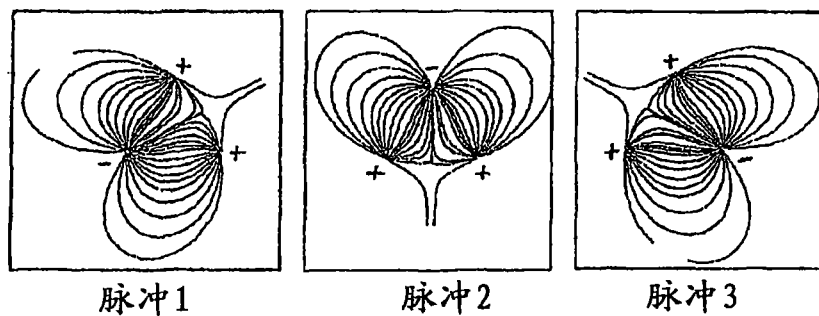


图11A

图11A实施例的激活方案

脉冲	带有反向极性的切换		不带反向极性的切换		
	阳(-) 电极	阴(+) 电极	脉冲	阳(-) 电极	阴(+) 电极
1	1	2,3	1	1	2,3
2	2,3	1	2	2	1,3
3	2	3,1	3	3	1,2
4	3,1	2			
5	3	1,2			
6	1,2	3			

图12A



脉冲1

脉冲2

脉冲3

表12A中没有反向极性的序列的电场线

图13A

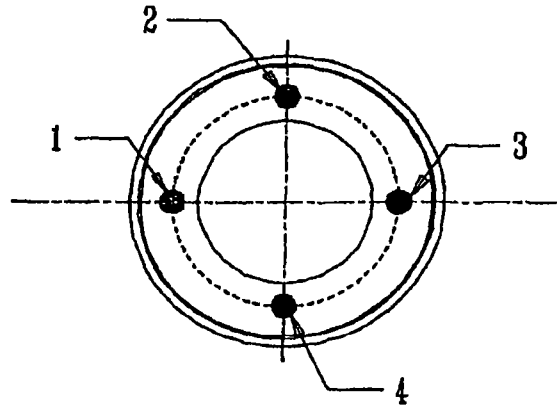


图 11B

脉冲	带有反向极性的切换		不带反向极性的切换		
	阳 (-)	阴 (+)	脉冲	阳 (-)	阴 (+)
	电极	电极		电极	电极
1	1 and 2	3 and 4	1	1 and 2	3 and 4
2	3 and 4	1 and 2	2	2 and 3	4 and 1
3	2 and 3	4 and 1	3	3 and 4	1 and 2
4	4 and 1	2 and 3	4	4 and 1	2 and 3

图 12B

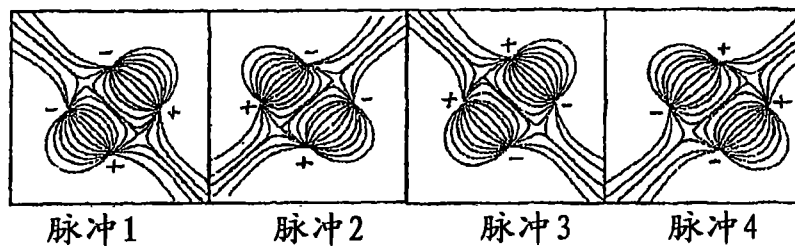


表12B中没有反向极性的序列的电场线

图 13B

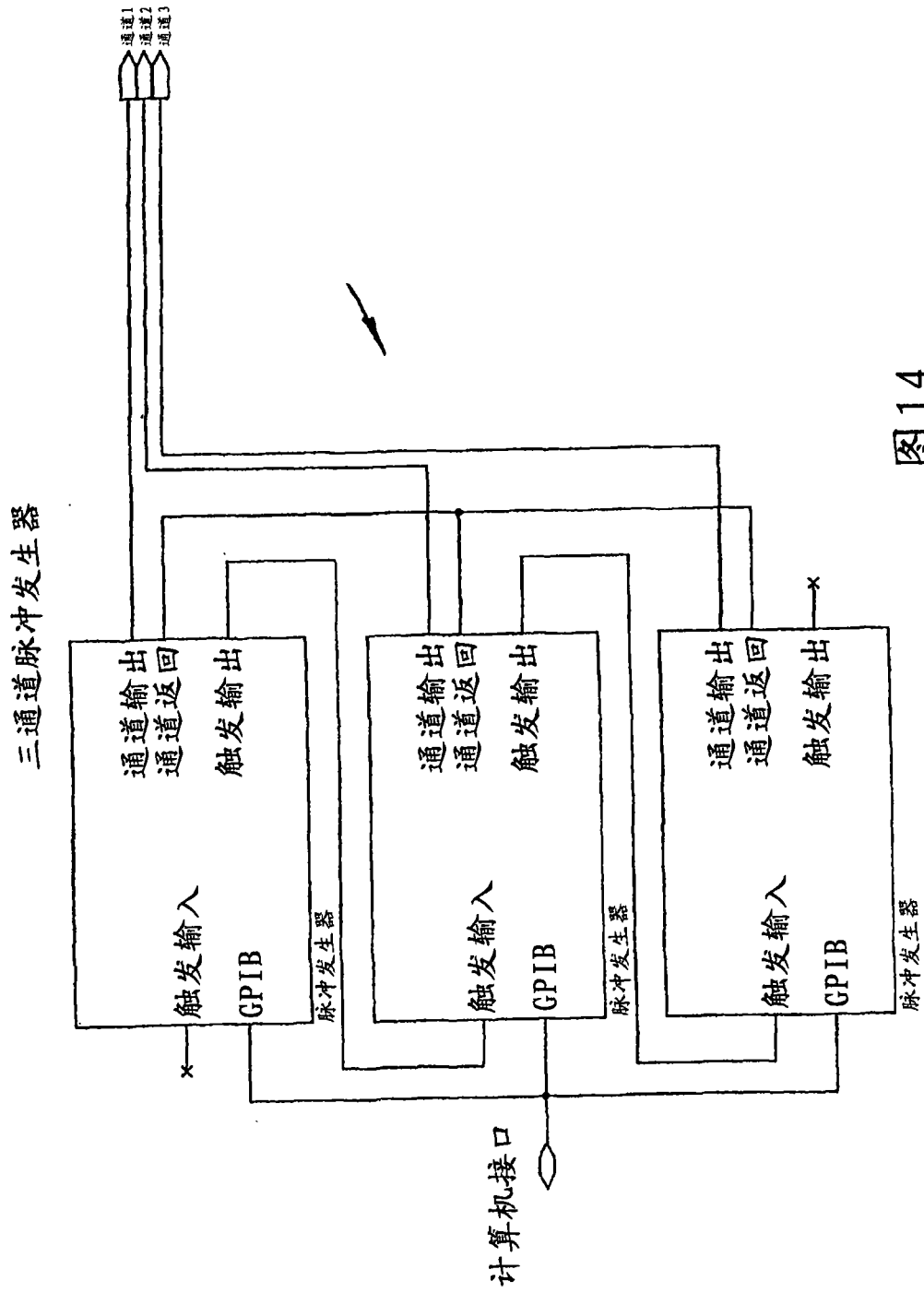


图14

三通道脉冲发生器

相位	极性终端 1	极性终端 2	极性终端 3
相位 1	正	负	负
相位 2	负	正	负
相位 3	负	负	正

图15

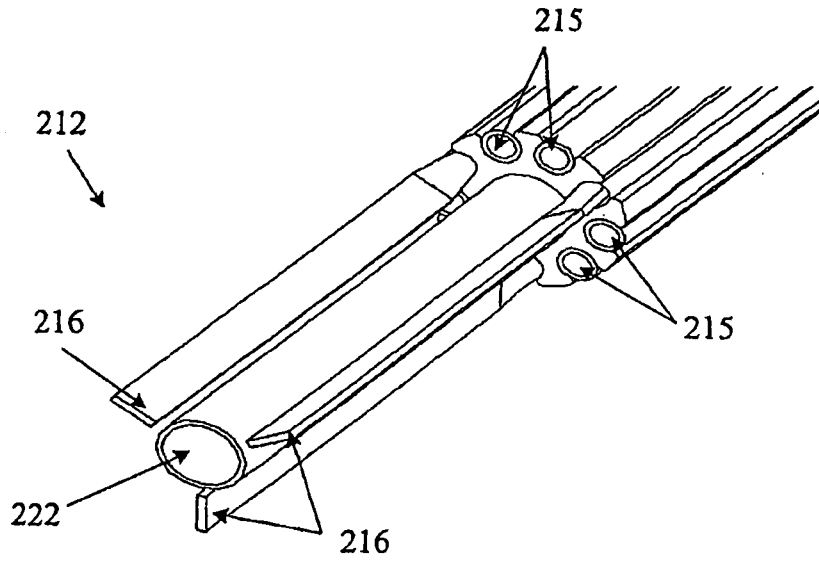


图 16

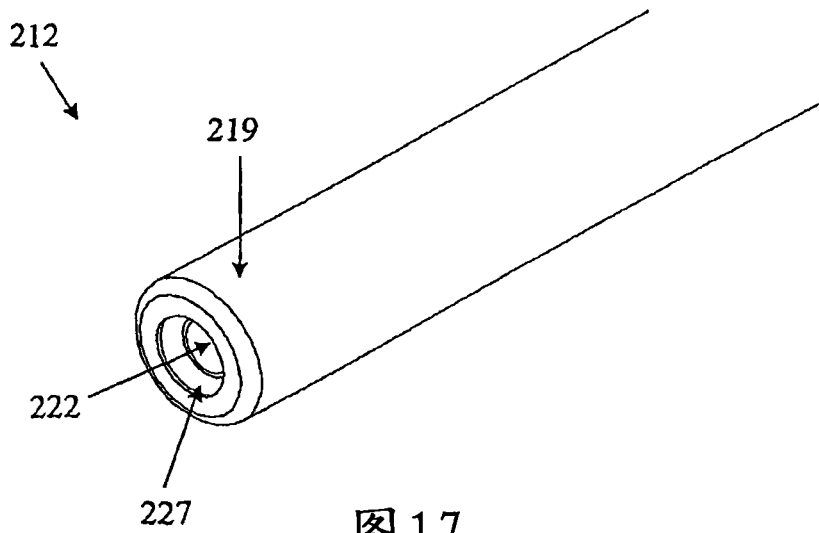


图 17

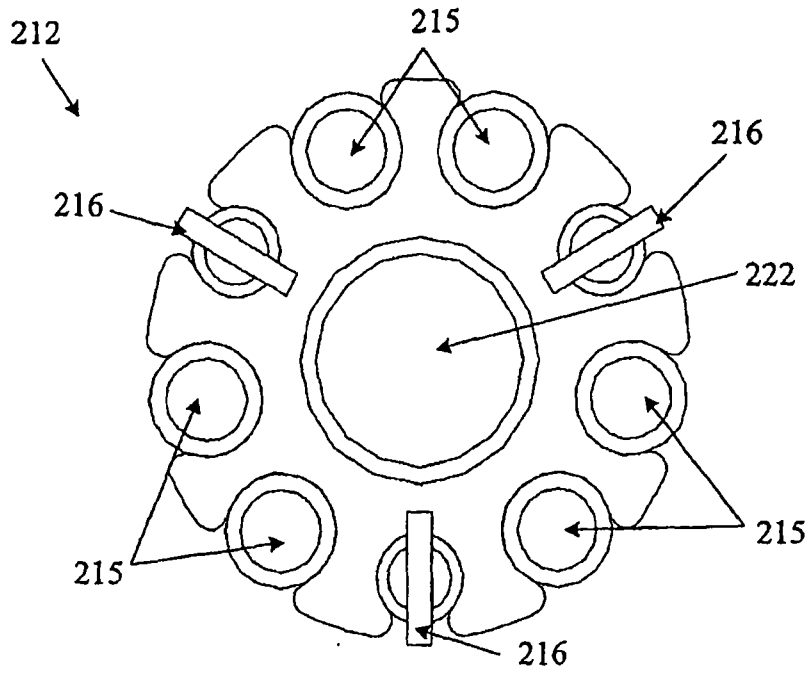


图 18

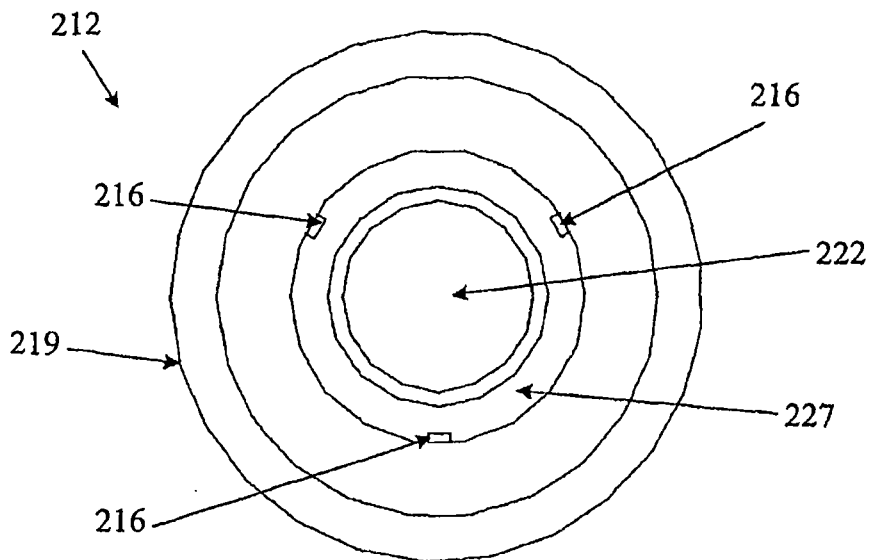


图 19

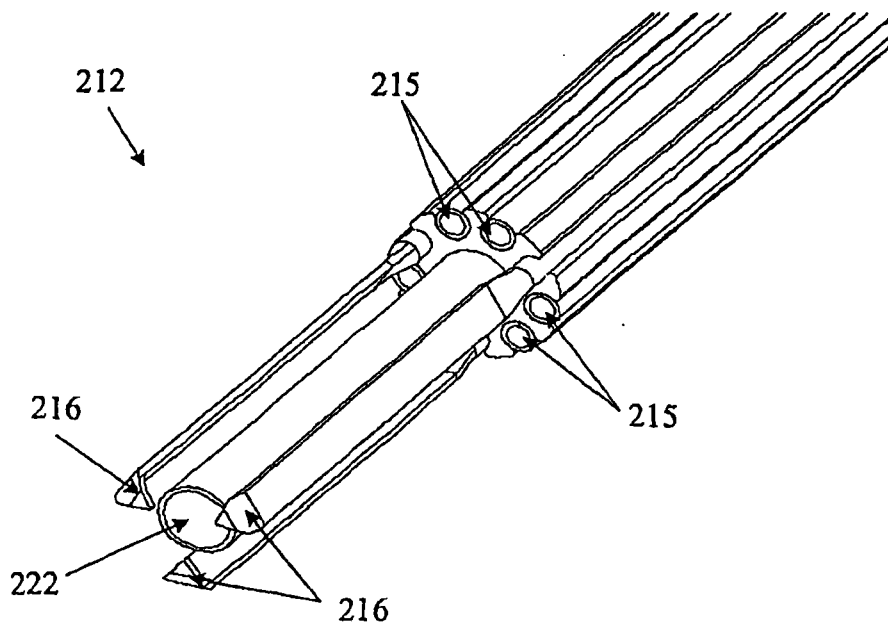


图 20

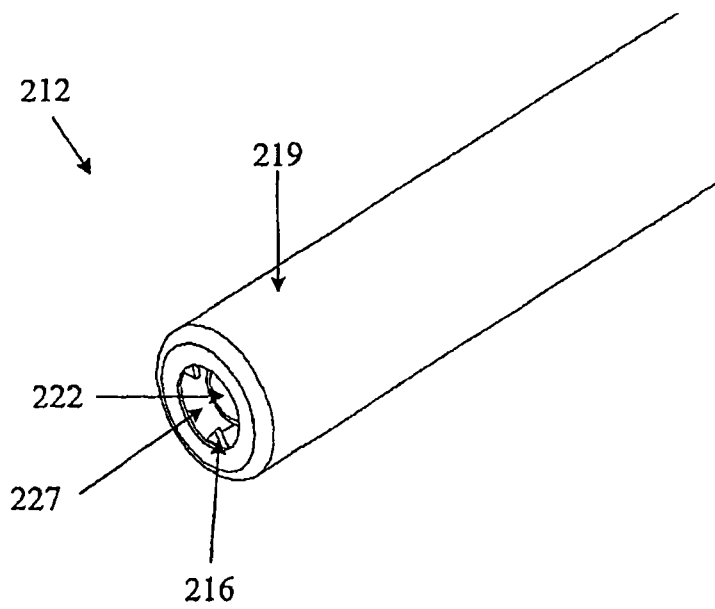


图 21

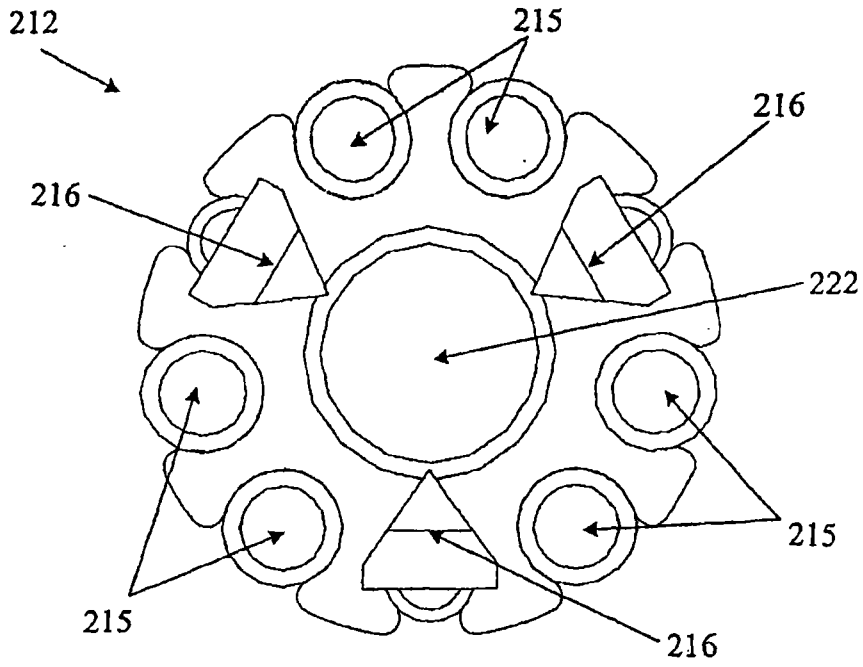


图 22

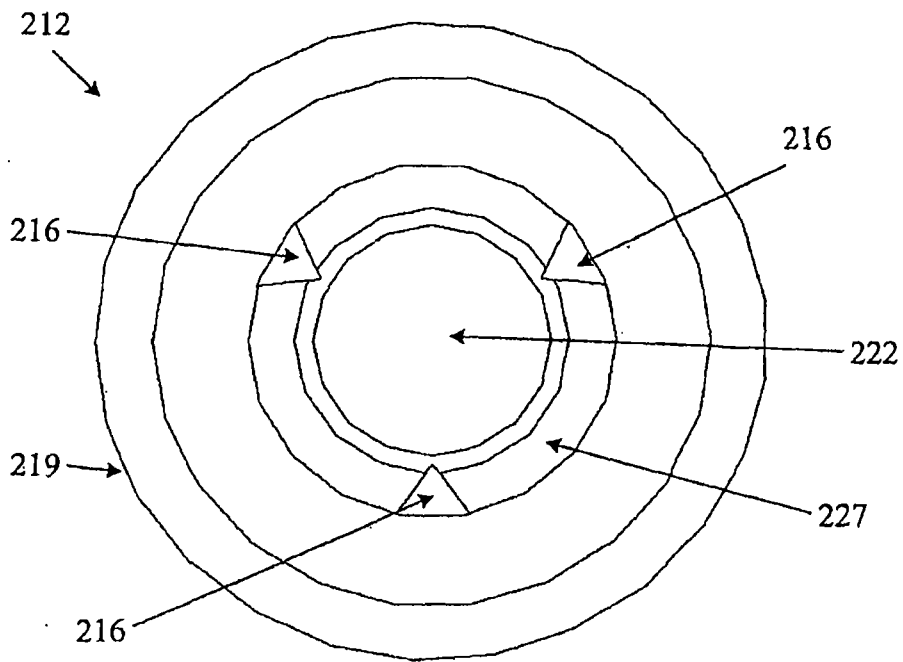


图 23