



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111683613 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 28

(21) 申请号 201880088682.2

(22) 申请日 2018.12.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111683613 A

(43) 申请公布日 2020.09.18

(30) 优先权数据
62/610,430 2017.12.26 US
62/693,622 2018.07.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/067504 2018.12.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/133608 EN 2019.07.04

(73) 专利权人 盖能适治疗股份有限公司
地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 J·R·沃尔德斯特雷切尔
W·S·克里姆斯基 K·J·泰勒
R·图尔罗夫斯基
R·E·尼尔二世

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 周阳君

(51) Int.Cl.
A61B 18/12 (2006.01)
A61B 18/14 (2006.01)
A61B 18/00 (2006.01)

(56) 对比文件
EP 2661236 A1, 2013.11.13
EP 2736432 A1, 2014.06.04
CN 103252016 A, 2013.08.21
CN 107194119 A, 2017.09.22
US 2005096647 A1, 2005.05.05
US 2007129720 A1, 2007.06.07
US 5906609 A, 1999.05.25
US 6107699 A, 2000.08.22
CN 103796603 A, 2014.05.14
CN 1867299 A, 2006.11.22
CN 107205772 A, 2017.09.26
CN 101426551 A, 2009.05.06 (续)

审查员 何珊

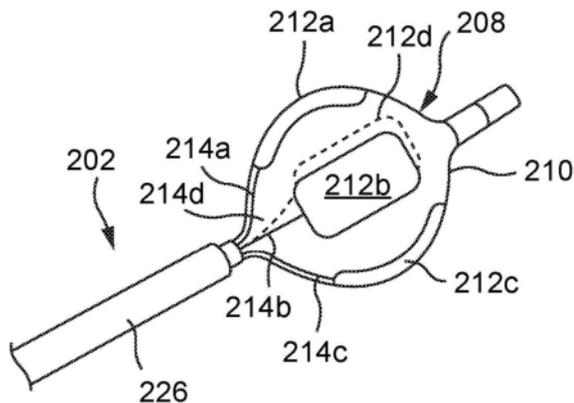
权利要求书2页 说明书31页 附图31页

(54) 发明名称

用于各种应用的能量输送的优化

(57) 摘要

提供了以脉动电场 (PEF) 的形式并且以提供聚焦治疗的方式将能量传输到体腔或通道的方法、系统和设备。在一些实施例中, PEF通常以单极方式通过能量输送体的独立电活性电极输送。这样的输送将电能集中在较小的表面积上, 与通过围绕内腔或通道周向延伸的电极的输送相比, 产生更强的效果。它还迫使电能以分阶段的区域方法进行输送, 从而减轻通过周围组织的优先电流通路的影响。PEF的聚焦输送能够通过采用到电极的能量输送的精确定时和顺序来提高组织致死率。



CN 111683613 B

[接上页]

(56) 对比文件

王晶,马薇,王祖禄.应用盐水灌注消融电极

导管治疗快速性心律失常进展.中国心脏起搏与心电生理杂志.2005,(第03期),全文.

1. 一种用于治疗体内通道的系统,包括:

导管,该导管包括部署在其远端附近的第一电极和至少一个附加电极,其中该导管的远端被构造为定位在通道内,使得所述第一电极和所述至少一个附加电极能够将脉动电场能量传输到所述通道的内圆周;以及

生成器,与所述第一电极和所述至少一个附加电极电连通,其中所述生成器包括至少一个能量输送算法,该算法:

a) 向所述第一电极提供所述脉动电场能量的电信号,从而优先考虑通过所述第一电极的能量输送以便创建第一治疗区域;以及

b) 开关以将所述脉动电场能量的电信号分别提供给所述至少一个附加电极中的每一个附加电极,从而优先考虑通过在被提供电信号时的所述至少一个附加电极中的每一个附加电极的能量输送以便创建与所述至少一个附加电极中的每一个附加电极对应的附加治疗区域,

其中所述第一治疗区域和所述附加治疗区域沿着所述通道的所述内圆周延伸,以便创建跨越所述内圆周的功能上连续的治疗区域,并且

其中所述脉动电场能量是双相的。

2. 如权利要求1所述的系统,其中所述通道被部署在心脏内并且所述导管的所述远端被构造为定位在心脏内,并且其中所述至少一个能量输送算法包括使功能上连续的治疗区域包括肺静脉和左心房之间的电断开以治疗心律不齐的信号参数。

3. 如权利要求2所述的系统,其中所述通道包括肺静脉并且所述导管的所述远端被构造为定位在肺静脉内。

4. 如权利要求3所述的系统,其中所述信号参数使所述功能上连续的治疗区域包括透壁病变。

5. 如权利要求1所述的系统,其中所述通道包括在肺内的气道并且所述导管的所述远端被构造为定位在气道内,并且其中所述至少一个能量输送算法包括使所述功能上连续的治疗区域在维持气道的软骨层的同时包括细胞类型的空位的信号参数。

6. 如权利要求5所述的系统,其中所述细胞类型包括上皮细胞、杯状细胞和/或粘膜下腺细胞。

7. 如权利要求5所述的系统,其中所述功能上连续的治疗区域具有至多且不超过2.5cm的深度。

8. 如权利要求1所述的系统,其中所述至少一个能量输送算法将脉动电场能量提供给所述第一电极和/或所述至少一个附加电极中的每一个附加电极小于或等于10000us以创建所述第一治疗区域和/或所述至少一个附加治疗区域中的每一个附加治疗区域。

9. 如权利要求8所述的系统,其中所述至少一个能量输送算法向所述第一电极和/或所述至少一个附加电极中的每一个附加电极提供脉动电场能量小于或等于500us,以创建所述第一治疗区域和/或所述至少一个附加治疗区域中的每一个附加治疗区域。

10. 如权利要求9所述的系统,其中所述至少一个能量输送算法向所述第一电极和/或所述至少一个附加电极中的每一个附加电极提供脉动电场能量5us-50us,以创建所述第一治疗区域和/或所述至少一个附加治疗区域中的每一个附加治疗区域。

11. 如权利要求1所述的系统,其中所述脉动电场能量由小于或等于1000个封包组成。

12. 如权利要求11所述的系统,其中所述脉动电场能量由40-500个封包组成。
13. 如权利要求11所述的系统,其中所述脉动电场能量由小于或等于10个封包组成。
14. 如权利要求1所述的系统,其中所述脉动电场能量以单极布置被输送。
15. 如权利要求1所述的系统,其中所述至少一个附加电极包括二至七个附加电极。
16. 如权利要求1所述的系统,其中所述至少一个能量输送算法将所述脉动电场能量的所述电信号依次提供给所述第一电极和所述至少一个附加电极中的每一个。
17. 如权利要求1所述的系统,其中所述第一治疗区域和所述至少一个附加治疗区域重叠。
18. 如权利要求1所述的系统,其中所述至少一个能量输送算法被配置为以多个相位向所述第一电极提供所述脉动电场能量的所述电信号。
19. 如权利要求18所述的系统,其中所述至少一个能量输送算法被配置为以多个不同的相位向所述至少一个附加电极提供所述脉动电场能量的所述电信号,其中所述多个相位和所述多个不同的相位不重合。
20. 如权利要求19所述的系统,其中所述多个相位和所述多个不同相位形成重复图案。
21. 如权利要求19所述的系统,其中所述至少一个能量输送算法在所述相位之间向所述第一电极和/或所述至少一个附加电极提供维持脉动电场能量,其中所述维持脉动电场能量具有比所述脉动电场能量更低的电压。
22. 如权利要求21所述的系统,其中所述维持脉动电场能量的电压小于所述脉动电场能量的电压的一半。
23. 如权利要求1所述的系统,其中所述第一电极和所述至少一个附加电极被安装在可膨胀构件上或嵌入在可膨胀构件中。
24. 如权利要求1所述的系统,其中所述第一电极和所述至少一个附加电极包括形成具有可膨胀的篮状的电极输送体的多条线或带,其中所述篮状的一部分是绝缘的。

用于各种应用的能量输送的优化

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年12月26日提交的标题为“Methods, Apparatuses, and Systems for the Treatment of Pulmonary Disorders”的美国临时申请号62/610,430和于2018年7月3日提交的标题为“Optimization of Energy Delivery for Various Applications”的美国临时申请号62/693,622的优先权,每个申请的全部内容都通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 已经开发出各种设备和方法以将治疗能量输送给身体以用于治疗疾病和折磨。在一些情况下,这种输送是到达体腔、通道或类似解剖结构内的组织,以便治疗沿着通道壁或在通道壁内的患病组织,或影响与通道相关联或可通过通道到达的疾病。这样的设备通常包括柔性的细长轴,以便穿过弯曲的管腔解剖结构,以及安装在其上的能量输送元件,以将这种能量输送到较远的或封闭的位置,诸如体腔。已经开发出这样的设备来治疗例如肺或脉管系统的血管的通道。不同的环境(诸如气道相对于充满血液的环境)以及不同的疾病(诸如影响表面组织的疾病相对于影响深层或组织的疾病)导致这些设备的目标改变。本公开的实施例将满足这些目标中的至少一些。

发明内容

[0004] 在第一方面,提供了一种处理体内通道的方法,其中通道具有内圆周,该方法包括:将多个电极定位在通道内,使得多个电极跨通道的内圆周;通过向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量来沿着通道的内圆周的第一部分创建第一治疗区域,从而优先考虑通过多个电极中的至少一个向第一治疗区域的能量输送;以及通过向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量来沿着通道的内圆周的至少一个附加部分创建至少一个附加治疗区域,从而优先考虑通过多个电极中的至少一个向该至少一个附加治疗区域的能量输送,其中第一部分和至少一个附加部分沿着内圆周延伸,以形成跨越内圆周的功能上连续的治疗区域。

[0005] 在一些实施例中,通道部署在心脏内,并且功能上连续的治疗区域包括肺静脉和左心房之间的电断开,以治疗心律不齐。可选地,通道包括肺静脉。在一些实施例中,功能上连续的治疗区域包括透壁病变。在其它实施例中,通道包括肺内的气道,并且功能上连续的治疗区域在维持气道的软骨层的同时创建细胞类型的空位。在一些实施例中,细胞类型包括上皮细胞、杯状细胞和/或粘膜下腺细胞。在一些实施例中,功能上连续的治疗区域具有至多且不超过2.5cm的深度。

[0006] 在一些实施例中,脉动电场能量是双相的。

[0007] 在一些实施例中,通过向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量小于或等于10000us来实现沿着通道的内圆周的第一部分形成第一治疗区域。可选地,通过向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量小于或等于500us来实现沿着通道的内圆周的第一部分形

成第一治疗区域。更进一步,在一些实施例中,通过向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量5us-50us来实现沿着通道的内圆周的第一部分形成第一治疗区域。

[0008] 在一些实施例中,脉动电场能量由小于或等于1000个封包、40-500个封包或至多10个封包组成。在一些实施例中,脉动电场能量以单极布置被输送。

[0009] 在一些实施例中,至少一个附加部分包括二至七个附加部分。

[0010] 在一些实施例中,以一种方式将脉动电场能量提供给多个电极,使得串联地创建第一治疗区域和至少一个附加治疗区域。在一些实施例中,第一治疗区域和至少一个附加治疗区域重叠。

[0011] 在一些实施例中,创建第一治疗区域包括以多个阶段向第一治疗区域提供脉动电场能量。可选地,创建至少一个附加治疗区域包括以多个不同的相位向至少一个附加治疗区域提供脉动电场能量,其中所述多个相位和所述多个不同相位不重合。在一些实施例中,创建至少一个附加治疗区域包括以多个不同的相位向至少一个附加治疗区域提供脉动电场能量,其中所述多个相位和所述多个不同的相位形成重复图案。在一些实施例中,该方法还包括在相位之间向第一治疗区域和/或至少一个附加治疗区域提供维持脉动电场能量,其中维持脉动电场能量具有比脉动电场能量低的电压。可选地,维持脉动电场能量的电压小于脉动电场能量的电压的一半。

[0012] 在一些实施例中,多个电极包括安装在可膨胀构件上或嵌入在可膨胀构件中的多个电极,其中定位多个电极包括使可膨胀构件膨胀。在一些实施例中,多个电极包括形成具有可膨胀的篮状的电极输送体的多条线或带,其中篮状的一部分是绝缘的,其中定位多个电极包括使电极输送体膨胀。

[0013] 在第二方面,提供了一种用于治疗体内通道的方法,其中通道具有内圆周,该方法包括:将电极定位在通道内,使得电极跨越通道的内圆周的一部分;通过向电极提供脉动电场能量,沿着通道的内圆周的第一部分创建第一治疗区域;在通道内将电极重新定位一次或多次,以便每次重新定位电极时,电极都跨越内圆周的附加部分;以及通过在每次重新定位电极时向重新定位的电极提供脉动电场能量,沿着通道的内圆周的每个附加部分创建附加治疗区域,其中第一部分和每个附加部分沿着内圆周延伸,从而以创建跨越内圆周的功能上连续的治疗区域。

[0014] 在第三方面,提供了一种用于治疗体内通道的系统,该系统包括:导管,该导管包括第一电极和至少一个部署在其远端附近的附加电极,其中该导管的远端被构造为定位在通道内,使得第一电极和至少一个附加电极能够将脉动电场能量传输到通道的内圆周;以及与第一电极和至少一个附加电极电连通的生成器,其中生成器包括至少一个能量输送算法,该算法a)向第一电极提供脉动电场能量的电信号,从而优先考虑通过第一电极的能量输送以便创建第一治疗区域,并且b)开关以将脉动电场能量的电信号分别提供给至少一个附加电极中的每一个,从而在被提供电信号时优先考虑通过至少一个附加电极中的每一个的能量输送以便创建与至少一个附加电极中的每一个对应的附加治疗区域,其中第一治疗区域和附加治疗区域沿着通道的内圆周延伸,以便创建跨越内圆周的功能上连续的治疗区域。

[0015] 在一些实施例中,通道被部署在心脏内并且导管的远端被构造为定位在心脏内,并且其中至少一个能量输送算法包括使功能上连续的治疗区域包括肺静脉和左心房之间

的电断开以治疗心律不齐的信号参数。可选地,通道包括肺静脉并且导管的远端被构造为定位在肺静脉内。在一些实施例中,信号参数使功能上连续的治疗区域包括透壁病变。

[0016] 在一些实施例中,通道包括在肺部内的气道并且导管的远端被构造为定位在气道内,并且其中至少一个能量输送算法包括使功能上连续的治疗区域在维持气道的软骨层的同时包括细胞类型的空位的信号参数。在一些实施例中,细胞类型包括上皮细胞、杯状细胞和/或粘膜下腺细胞。在一些实施例中,功能上连续的治疗区域具有至多且不超过2.5cm的深度。

[0017] 在一些实施例中,脉动电场能量是双相的。在一些实施例中,至少一个能量输送算法向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量小于或等于10000us,以创建第一治疗区域和/或至少一个附加治疗区域中的每一个。在一些实施例中,至少一个能量输送算法向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量小于或等于500us,以创建第一治疗区域和/或至少一个附加治疗区域中的每一个。在一些实施例中,至少一个能量输送算法向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量5us-50us,以创建第一治疗区域和/或至少一个附加治疗区域中的每一个。

[0018] 在一些实施例中,脉动电场能量由小于或等于1000个封包、40-500个封包或小于或等于10个封包组成。

[0019] 在一些实施例中,脉动电场能量以单极布置被输送。

[0020] 在一些实施例中,至少一个附加电极包括二至七个附加电极。在一些实施例中,至少一个能量输送算法将脉动电场能量的电信号依次提供给第一电极和至少一个附加电极中的每一个。在一些实施例中,第一治疗区域和至少一个附加治疗区域重叠。

[0021] 在一些实施例中,至少一个能量输送算法被配置为以多个相位向第一电极提供脉动电场能量的电信号。在一些实施例中,至少一个能量输送算法被配置为以多个不同的相位向至少一个附加电极提供脉动电场能量的电信号,其中所述多个相位和所述多个不同的相位不重合。在一些实施例中,所述多个相位和所述多个不同相位形成重复图案。在一些实施例中,至少一个能量输送算法在相位之间向第一电极和/或至少一个附加电极提供维持脉动电场能量,其中维持脉动电场能量具有比脉动电场能量更低的电压。在一些实施例中,维持脉动电场能量的电压小于脉动电场能量的电压的一半。

[0022] 在一些实施例中,至少第一电极和至少一个附加电极被安装在可膨胀构件上或嵌入在可膨胀构件中。在一些实施例中,至少第一电极和至少一个附加电极包括形成具有可膨胀的篮状的电极输送体的多条线或带,其中篮状的一部分是绝缘的。

[0023] 在第四方面,提供了一种用于治疗体内通道的系统,该系统包括:导管,该导管包括部署在其远端附近的至少一个电极,其中该导管的远端被构造为定位在通道内,从而至少一个电极能够将脉动电场能量传输到通道的内表面;以及与至少一个电极电连通的生成器,其中生成器包括至少一个能量输送算法,该算法将电信号提供给至少一个电极,从而将脉动电场能量输送到通道的内表面上的细胞,其中电信号包括多个封包并且其中每个封包包括多个双相周期,并且其中每个封包在时间上间隔开0.0001至10秒。

[0024] 在一些实施例中,多个封包生成脉动电场能量小于或等于10000us、小于或等于500us或小于或等于5us-50us。在一些实施例中,脉动电场能量由小于或等于1000个封包、40-500个封包或小于或等于10个封包组成。在一些实施例中,脉动电场能量以单极布置被

输送。

[0025] 在一些实施例中,至少一个电极包括至少一个第一电极和至少一个附加电极,这些电极被布置为将脉动电场能量输送到通道的内表面的圆周上。在一些实施例中,在向至少一个附加电极中的每一个提供另一多个封包之前,至少一个能量输送算法向第一电极提供多个封包。在一些实施例中,至少一个能量输送算法在完成将多个封包输送到第一电极之前将另一多个封包提供给至少一个附加电极中的每一个。在一些实施例中,至少一个能量输送算法在封包之间向第一电极和/或至少一个附加电极提供维持脉动电场能量,其中维持脉动电场能量的电压低于脉动电场能量的电压。在一些实施例中,维持脉动电场能量的电压小于脉动电场能量的电压的一半。

[0026] 在一些实施例中,该系统还包括被配置为获取患者的心脏信号的心脏监测器,并且其中生成器与心脏信号同步地提供维持脉动电场能量。

[0027] 在一些实施例中,至少第一电极和至少一个附加电极安装在可膨胀构件上或嵌入在可膨胀构件中。在一些实施例中,至少第一电极和至少一个附加电极包括形成具有可膨胀的篮状的电极输送体的多条线或带,其中篮状的一部分是绝缘的。在一些实施例中,脉动电场能量以在至多且不超过2.5cm的深度破坏细胞的稳态的方式被输送到通道的内表面上的细胞。在一些实施例中,该系统还包括被配置为获取患者的心脏信号的心脏监测器,并且其中生成器与心脏信号同步地提供电信号。

[0028] 在第五方面,提供了一种治疗体内通道的方法,其中通道具有内圆周,该方法包括:将多个电极定位在通道内,使得多个电极跨越通道的内圆周的至少一部分;通过向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量来沿着通道的内圆周的第一部分创建第一治疗区域,从而优先考虑通过多个电极中的至少一个向第一治疗区域的能量输送;以及通过向多个电极中的至少一个提供脉动电场能量来沿着通道的内圆周的至少一个附加部分创建至少一个附加治疗区域,从而优先考虑通过多个电极中的至少一个向至少一个附加治疗区域的能量输送,其中第一部分和至少一个附加部分沿着内圆周延伸,以创建平衡的治疗区域。

[0029] 在第六方面,提供了一种用于治疗体内通道的系统,该系统包括:导管,该导管包括第一电极和至少一个部署在其远端附近的附加电极,其中该导管的远端被构造为定位在通道内,使得第一电极和至少一个附加电极能够将脉动电场能量传输到通道的内圆周;以及与第一电极和至少一个附加电极电连通的生成器,其中生成器包括至少一个能量输送算法,该算法a)向第一电极提供脉动电场能量的电信号,从而优先考虑通过第一电极的能量输送以便创建第一治疗区域,并且b)开关以将脉动电场能量的电信号分别提供给至少一个附加电极中的每一个,从而在被提供电信号时优先考虑通过至少一个附加电极中的每一个的能量输送以便创建与至少一个附加电极中的每一个对应的附加治疗区域,其中第一治疗区域和附加治疗区域沿着通道的内圆周延伸,以创建平衡的治疗区域。

[0030] 在与附图相关的以下描述中,将更详细地描述这些和其它实施例。

[0031] 通过引用并入

[0032] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同每个个别的出版物、专利或专利申请都被具体和个别地指示为通过引用并入本文一样。

附图说明

[0033] 参考下面的详细描述,阐述本公开的示例特征和优点,以下详细描述阐述其中利用了本公开的原理的说明性实施例以及附图,其中:

[0034] 图1图示了适用于治疗患者的现有已知肺组织修改系统的实施例。

[0035] 图2提供了图1的治疗能量输送导管的近视图。

[0036] 图3A图示了由能量输送算法提供的信号的波形的实施例。

[0037] 图3B图示了在其间具有开关时间的双相脉冲(包括正峰和负峰)的各种示例。

[0038] 图3C图示了有效电场阈值与开关时间之间的关系。

[0039] 图3D图示了另一个能量输送算法的示例波形。

[0040] 图3E-3F图示了具有不相等电压的波形的其它示例。

[0041] 图3G图示了另一个能量输送算法的示例波形。

[0042] 图3H图示了具有单相脉冲的波形的另外的示例。

[0043] 图3I图示了具有相位不平衡的波形的示例,该波形通过在反向转换成不等数量的相反极性的脉冲之前输送一个极性的多于一个脉冲来实现。

[0044] 图3J图示了另一个能量输送算法的示例波形。

[0045] 图4图示了治疗能量输送导管的实施例,其包括细长轴,该细长轴在其远端附近具有至少一个能量输送体。

[0046] 图4A-4D图示了使用治疗能量输送导管的实施例通过一系列步骤将能量沿着体腔输送到周向环的方法。

[0047] 图5A-5D图示了与图4A-4D的方法对应的治疗结果。

[0048] 图6图示了具有四个电极的电极体的实施例,这四个电极被配置为在不使导管旋转的情况下促进向体腔的周向能量输送。

[0049] 图7是当以单极构造使用时图6的电极体的示例图示。

[0050] 图8A图示了当能量沿着周向输送时(诸如利用图2的能量输送体)通过气道壁的各个组织层的示例性电场分布。

[0051] 图8B图示了在焦点输送下通过气道壁的各个组织层的示例性电场分布,其中诸如图6的第一电极之类的电极自身被激励。

[0052] 图9图示了示例体腔的横截面图,其中能量输送体的实施例位于其中。

[0053] 图10是示出响应于脉动电场(PEF)能量输送而随时间推移的孔或缺陷形成的示例图。

[0054] 图11是示出当PEF能量以未针对致死性优化的典型间隔进行输送时的孔或缺陷形成的示例图。

[0055] 图12是示出当PEF能量封包以一定间隔输送时的孔或缺陷形成的示例图,其中每个封包之间的休息时段使得后续PEF的输送足够接近地被输送以维持破裂的膜,但相距足够远以增加细胞内含物泄漏的累积量。

[0056] 图13图示了具有壁的示例体腔的横截面图,其中能量输送体位于其中。

[0057] 图14是示出以串行方式将多个PEF封包(五个封包)输送到每个电极的效果的示例图。

[0058] 图15是示出按序列输送多个PEF封包的影响的示例图,该序列涉及以重叠的模式

而不是串行的模式将间隔开的封包输送到电极。

[0059] 图16是示出PEF的示例序列的图,该序列包括其间的主要PEF和维持PEF。

[0060] 图17是示出图16的输送序列对靶膜中的孔计数的示例影响的图。

[0061] 图18A-18D图示了在心动周期的各个部分期间使用维持PEF的单极能量输送序列的实施例。

[0062] 图19A-19B图示了将维持PEF与主要PEF同时输送到各个电极的潜在影响。

[0063] 图20A-20D图示了以双极方式输送维持PEF的示例,其中主要PEF以单极方式输送。

[0064] 图21A-21B图示了通过其可以通过将能量输送到多于一个电极来实现聚焦输送效果的实施例。

[0065] 图22图示了示例绝缘材料,其覆盖能量输送体的一部分并且留下另一部分暴露,其中暴露的部分被视为电极。

[0066] 图23图示了示例绝缘材料,其覆盖能量输送体的一部分并且留下两个部分暴露,从而形成第一电极和第二电极。

[0067] 图24图示了包括环的示例性电极,其中通过环输送的能量被可膨胀构件聚焦并限制在环的区域内,该可膨胀构件穿过并围绕该环膨胀。

[0068] 图25图示了包括盘的示例性电极,该盘被构造为使得通过该盘输送的能量被部署在盘两侧的可膨胀构件聚焦和限制。

具体实施方式

[0069] 可以将治疗能量施加到肺通道,以治疗各种肺部疾病和病症,诸如慢性阻塞性肺疾病(COPD)(例如,慢性支气管炎、肺气肿)、哮喘、间质性肺纤维化有关、囊性纤维化、支气管扩张、原发性睫状运动障碍(PCD)、急性支气管炎和/或其它肺部疾病或病症,或与其相关联。可通过肺通道到达的示例肺组织包括但不限于上皮(杯状细胞、纤毛伪分层柱状上皮细胞和基板细胞)、固有层、黏膜下层、黏膜下腺、基板膜、平滑肌、软骨、神经、驻留在组织附近或组织内的病原体,或上述任何或全部的组合。

[0070] 在一些情况下,治疗能量一般以高压脉冲为特征,该高压脉冲允许去除靶组织而几乎不破坏细胞外基质中的组织水平建筑蛋白。这防止危险的附带影响,诸如血管狭窄或食道瘘管,还可以在手术后几天内恢复健康的新靶组织。提供这种类型的治疗的系统的示例包括在共同转让的专利申请中描述的肺组织修改系统(例如,能量输送导管系统),该专利申请包括标题为“GENERATOR AND A CATHETER WITH AN ELECTRODE AND A METHOD FOR TREATING A LUNG PASSAGEWAY”的国际专利申请号PCT/US2017/039527,其要求美国临时申请号62/355,164和62/489,753的优先权,出于所有目的,将这些申请中的每一个都引入本文作为参考。虽然这样的疗法已经成功,但是可以期望改进。例如,可以期望在气道腔的整个圆周上增加治疗效果的规律性。

[0071] 治疗能量还可以施加到血管以治疗多种病症,包括动脉粥样硬化(特别是在预防血管成形术后的再狭窄方面)和心房颤动。心房颤动是最常见的持续性心律不齐,特别是由于造成中风而严重增加了患病患者的死亡风险。在这种情况下,由于产生错误的电脉冲,心脏会脱离正常的窦性心律。由于在肺静脉(PV)的心肌组织内的细胞中存在自动性,因此认为心房颤动是在PV的心肌套中开始的。这些细胞的起搏器活性被认为导致异位搏动的形

成,从而引发心房颤动。PV也被认为在维持心房颤动中很重要,因为这些血管的混沌结构和电生理特性提供了可以使心房颤动持续的环境。因此,破坏或去除PV心肌套中的这些异常起搏器细胞已成为目标,并且心房颤动常常通过向肺静脉输送治疗能量来治疗。但是,由于PV狭窄的报道,该方法已按常规方式修改为针对PV瓣膜的方法,以实现PV与左心房之间的传导阻滞。除肺静脉外,PV瓣膜还涵盖左房顶和后壁,如果是右肺静脉瓣膜,那么还包括房间隔的一部分。在一些情况下,与肺静脉口隔离相比,这种技术具有较高的成功率和较低的并发症发生率。

[0072] 热消融疗法,尤其是射频消融疗法,目前是通过局部组织坏死治疗有症状的心房颤动的“金标准”。虽然使用可用方法在恢复窦性心律方面有所改进,但成功率和安全性均受到这些手术的热性的限制。因此,在临床实践中保持该技术的同时,已经使用了更安全、更通用的去除异常组织的方法,包括不可逆电穿孔(IRE),这是一种基于短时高压能量脉冲引起的细胞膜不可恢复通透性的疗法。已经发现IRE是特定于组织的,其触发凋亡而不是坏死,并且对于心肌附近的结构更安全。但是,到目前为止,这些IRE方法的成功之处还不尽相同。

[0073] 在一些情况下,IRE能量的输送导致异常电节律的不完全阻滞。这可能是由于在肺静脉周围沿着周向的治疗不规则和/或缺乏能量的透壁输送。在这两种情况下,心房颤动均未得到充分治疗,或者心房颤动在以后再次发生。因此,期望心房颤动治疗的改进。

[0074] 将认识到的是,可以将治疗能量施加到各种体腔以治疗多种特定的疾病和状况。在一些情况下,疾病的环境或特征使得期望改进从当前设备的能量输送和/或改进的设备和方法。如所提及的,在一些情况下,期望改进的能量输送深度,并且在其它情况下,期望改进的向内腔壁的周向输送,或两者的某种组合。同样,在其它情况下,期望改进的输送控制,诸如减少由于各种异质性或其它环境因素引起的能量输送的空间或累积畸变或输送方向的意外变化。通常期望这样的改进,同时维持或减少所输送的总能量以及维持或减少手术时间。例如,这可以帮助管理成本和副作用。通过本公开的实施例可以实现至少一些前述目的。

[0075] 现在将参考附图描述所公开的设备、输送系统和方法的具体实施例。该具体实施方式中的任何内容都不旨在暗示任何特定部件、特征或步骤对于任何实施例的实现是必不可少的。

[0076] I. 概述

[0077] 提供了用于以改进各种状况下的结果的方式将治疗能量最佳地输送到身体的各个部分(特别是体腔)的方法、设备和系统。特别地,提供了专门的导管设计和/或不同的能量输送算法,以用于组织修改系统。此类组织修改系统的示例包括标题为“GENERATOR AND A CATHETER WITH AN ELECTRODE AND A METHOD FOR TREATING A LUNG PASSAGEWAY”的共同受让的国际专利申请PCT/US2017/039527中描述的肺组织修改系统,该申请要求美国临时申请号62/355,164和62/489,753,以及标题为“METHODS, APPARATUSES, AND SYSTEMS FOR THE TREATMENT OF DISEASE STATES AND DISORDERS”的共同受让的国际专利申请PCT/_____的优先权,其要求美国临时申请号62/610,430的优先权,为了所有目的将所有这些都通过引用并入本文。这些导管设计和能量输送算法提供到肺通道的能量输送,在某些状况下具有改进的结果。同样,这些导管设计和能量输送算法允许将肺组织修改系统

的各方面用于治疗其它体腔(诸如血管),特别是用于治疗房颤。

[0078] 图1-2图示了用于治疗患者P体内的体腔或通道的肺组织修改系统100的实施例。在这个实施例中,系统100包括可连接到生成器104的治疗能量输送导管102。在这个实施例中,导管102具有细长轴106,其具有靠近其远端的至少一个能量输送体108和其近端处的手柄110。除了其它特征之外,导管102与生成器104的连接为能量输送体108提供电能。导管102可通过各种方法插入到患者P的支气管通道中,诸如通过支气管镜112中的内腔,如图1所示。

[0079] 图2提供了图1的治疗能量输送导管102的实施例的近视图。在这个实施例中,能量输送体108包括单个单极输送电极。能量输送体108包括由近端约束122和远端约束124约束的多条线或带120,并形成用作电极的螺旋形篮。在替代实施例中,导线或条带是直的而不是形成螺旋形(即,被配置为形成直形篮)。在又一个实施例中,能量输送体108是从管中被激光切割的。在一些实施例中,能量输送体108是可自膨胀的并且以塌缩构型输送到目标区域。例如,通过将护套126放置在能量输送体108上可以实现这种塌缩构型。在图2中,导管轴106(在护套126内)终止于近端约束件122,留下远端约束件124基本上不受约束并且相对于导管102的轴106自由移动。在能量输送体108上推进护套126允许远端约束件124向前移动,从而使能量输送体108延长/塌缩和受到约束。

[0080] 如这个示例中所示,导管102在其近端包括手柄110。在一些实施例中,手柄110是可去除的,诸如通过按压手柄去除按钮130。在该实施例中,手柄110包括能量输送体操纵旋钮132,其中旋钮132的移动引起篮形电极的膨胀或缩回/塌缩。在该示例中,手柄110还包括用于与支气管镜112连接的支气管镜工作端口按扣134和用于与生成器104连接的线缆插入端口136。

[0081] 再次参考图1,在这个实施例中,治疗能量输送导管102可与生成器104连接,并且离散(返回)电极140在外部施加到患者P的皮肤。因此,在该实施例中,通过在设置在导管102的远端附近的能量输送体108和返回电极140之间供应能量来实现单极能量输送。但是,将认识到的是,可以替代地使用双极能量输送和其它布置。当使用双极能量输送时,治疗能量输送导管102可以在整体设计上不同,诸如包括多个能量输送体108,或者可以在整体设计上看起来类似,诸如包括被构造为以双极方式起作用的单个能量输送体108。在一些情况下,与单极能量输送相比,双极能量输送允许使用较低的电压来达到治疗效果。在双极构造中,正极和负极足够靠近在一起以在电极极处以及在电极极之间提供治疗效果。与单极相比,这可以将治疗效果散布在更大的表面积上,因此要求较低的电压才能达到治疗效果。同样,这个较低的电压可以被用于减小穿透深度。此外,如果输送的电压足够低以避免刺激心肌细胞,那么较低的电压要求可以避免使用心脏同步。

[0082] 图1的生成器104包括用户界面150、一个或多个能量输送算法152、处理器154、数据存储/检索单元156(诸如存储器和/或数据库),以及生成并存储要输送的能量的能量存储子系统158。在一些实施例中,一个或多个电容器用于能量存储/输送,但是可以使用任何其它合适的能量存储元件。此外,包括一个或多个通信端口。

[0083] 在一些实施例中,生成器104包括三个子系统;1) 高能量存储系统,2) 高电压、中频开关放大器,以及3) 系统控制器、固件和用户界面。系统控制器包括心脏同步触发监测器,其允许将脉冲能量输出与患者的心律同步。生成器接入交流(AC)主电源以向多个直流(DC)

电源供电。在启动能量输送之前,生成器的控制器可以使DC电源为高能电容器存储库充电。在治疗能量输送启动时,生成器的控制器、高能存储库和双相脉冲放大器可以同时操作以产生高电压、中频输出。

[0084] 将认识到的是,可以采用多种生成器电气体系架构来执行能量输送算法。特别地,在一些实施例中,使用高级开关系统,其能够将脉动电场电路引导至与相同的能量存储和高压输送系统分开的能量输送电极。另外,在采用快速变化的脉冲参数(例如,电压、频率等)或多个能量输送电极的高级能量输送算法中采用的生成器可以利用模块化的能量存储和/或高压系统,从而促进高度可定制的波形和地理脉冲输送范式。应当进一步认识到的是,本文上面描述的电气体系架构仅仅是示例,并且输送脉动电场的系统可以包括或不包括附加的开关放大器部件。

[0085] 用户界面150可以包括触摸屏和/或更传统的按钮,以允许操作者输入患者数据、选择治疗算法(例如,能量输送算法152)、启动能量输送、查看存储在存储/检索单元156上的记录,和/或以其它方式与生成器104通信。

[0086] 在一些实施例中,用户界面150被配置为接收操作者定义的输入。操作者定义的输入可以包括能量输送的持续时间、能量输送脉冲的一个或多个其它定时方面、功率、和/或操作的模式或其组合。操作的示例模式可以包括(但不限于):系统启动和自检、操作者输入、算法选择、治疗前系统状态和反馈、能量输送、能量输送后显示或反馈、治疗数据审查和/或下载、软件更新或其任意组合或子组合。

[0087] 在一些实施例中,系统100还包括用于获取心电图(ECG)的机制,诸如外部心脏监测器170。示例心脏监测器可从AccuSync Medical Research Corporation获得。在一些实施例中,外部心脏监测器170可操作地连接到生成器104。心脏监测器170可以被用于连续地获取ECG信号。外部电极172可以应用于患者P并且获取ECG。生成器104分析一个或多个心动周期并识别能够安全地向患者P施加能量的时间段的开始,从而提供使能量输送与心动周期同步的能力。在一些实施例中,该时间段在(ECG QRS复合体的)R波的毫秒内,以避免诱发心律失常,如果能量脉冲在T波上输送则可能发生心律失常。将认识到的是,这种心脏同步通常在使用单极能量输送时使用,但是也可以作为其它能量输送方法的一部分被使用。

[0088] 在一些实施例中,除了其它活动之外,处理器154在能量输送算法之间修改和/或切换、监测能量输送和任何传感器数据,并且经由反馈回路对监测数据作出反应。在一些实施例中,处理器154被配置为基于一个或多个测得的系统参数(例如,电流)、一个或多个测得的组织参数(例如,阻抗)和/或其组合执行用于运行反馈控制回路的一个或多个算法。

[0089] 数据存储/检索单元156存储与所输送的治疗有关的数据,并且该数据可以可选地通过将设备(例如,膝上型或拇指驱动器)连接到通信端口来下载。在一些实施例中,该设备具有用于引导信息下载的本地软件,诸如,例如,存储在数据存储/检索单元156上并且可由处理器154执行的指令。在一些实施例中,用户界面150允许操作者选择将数据下载到设备和/或系统,诸如但不限于计算机设备、平板电脑、移动设备、服务器、工作站、云计算设备/系统等。可以允许有线和/或无线连接的通信端口可以允许数据下载,如刚刚所描述的,但也可以用于数据上传(诸如上传自定义算法)或提供软件更新。

[0090] 如本文所述,各种能量输送算法152是可编程的,或者可以被预编程到生成器104中,诸如存储在存储器或数据存储/检索单元156中。替代地,可以将能量输送算法添加到数

据存储/检索单元中以由处理器154执行。这些算法152中的每一个都可以由处理器154执行。在一些实施例中,导管102包括一个或多个传感器160,其可以用于确定温度、阻抗、电阻、电容、电导率、介电常数和/或电导,这仅仅是举几个示例。传感器数据可以用于计划疗法、监测疗法和/或经由处理器154提供直接反馈,然后处理器154可以更改能量输送算法152。例如,阻抗测量不仅可以用于确定要应用的初始剂量而且也可以用于确定是否需要进一步治疗。

[0091] 将认识到的是,系统100可以包括自动治疗输送算法,该自动治疗输送算法可以响应于诸如温度、各种电压或AC频率下的阻抗、治疗持续时间或能量输送脉冲、治疗功率和/或系统状态的其它定时方面的输入而动态地响应和调整和/或终止治疗。

[0092] 在一些实施例中,通过使用商业上可获得的系统来实现成像,诸如与单独的成像屏幕180连接的支气管镜112,如图1所示。将认识到的是,成像模态可以被并入到导管102中或与导管102并排或结合使用。成像模态可以使用任何合适的机制机械地、可操作地和/或通信地耦合到导管102。

[0093] II. 能源输送算法

[0094] 如前面所提到的,一个或多个能量输送算法152是可编程的,或可以被预编程到生成器104中以输送到患者P。一个或多个能量输送算法152指定提供输送到气道壁W的非热的能量的电信号(例如,低于热消融的阈值;低于引起凝结性热损伤的阈值),从而减少或避免炎症,并防止基质蛋白变性。一般而言,算法152被定制为响应于输送的能量而影响组织到预定深度和/或靶向特定类型的细胞。可以认识到的是,深度和/或靶向可能受到由一个或多个能量输送算法152规定的能量信号参数、导管102(特别是一个或多个能量输送体108)的设计和/或单极或双极能量输送的选择的影响。通常,直至0.01mm、直至0.02mm、0.01-0.02mm、直至0.03mm、0.03-0.05mm、直至0.05mm、直至0.08mm、直至0.09mm、直至0.1mm、直至0.2mm、直至0.5mm、直至0.7mm、直至1.0mm、直至1.5mm、直至2.0mm或直至2.3mm或小于2.3mm的深度可以被靶向,特别是在治疗气道或肺通道的衬壁时。在一些情况下,靶向预定深度为0.5mm,诸如当靶向气道上皮和粘膜下腺时,在2.3mm的深度处具有显著的安全裕度,以防止任何与发病率相关联的软骨效应。在其它情况下,靶向效应深度更能自信地将所有气道上皮细胞和粘膜下腺治疗至多达0.36mm的深度,同时仍能防止对2.3mm深度处软骨的安全性相关影响。在其它实施例中,例如当将这种治疗应用于另一个临床应用(诸如心脏应用)时,算法152被定制以影响组织至更深的预定深度,诸如直至0.1cm、直至0.2cm、直至0.3cm、直至0.5cm、直至0.8cm、直至0.9cm、直至1cm或0.5cm到1cm。在还有其它实施例中,诸如当将这种治疗应用于涉及甚至更深的目标的临床应用时,算法152被定制以影响组织以达到甚至更深的预定深度,诸如直至2cm或直至2.5cm。

[0095] 在一些情况下,与单极能量输送相比,双极能量输送允许使用较低的电压来实现治疗效果。在双极配置中,正极和负极彼此足够接近,以在电极极处和电极极之间提供处理效果。与单极相比,这可以将治疗效果集中在特定的组织区域上,因此涉及较低的电压以实现治疗效果。同样,使用较低电压的这种聚焦能力可以被用于降低穿透的深度,诸如影响上皮细胞而不是粘膜下细胞。在其它情况下,这种减小的作用穿透深度可以被用于聚焦能量(诸如聚焦到目标上皮和粘膜下层),同时保留较深的软骨组织。此外,如果输送的电压足够低以避免刺激心肌细胞,那么较低的电压要求可以使得不必使用心脏同步。

[0096] 可以认识到的是,可以使用各个能量输送算法152。在一些实施例中,算法152规定具有包括一系列能量封包的波形的信号,其中每个能量封包包括一系列高电压脉冲。在这样的实施例中,算法152指定信号参数,诸如能量振幅(例如,电压)和所施加的能量的持续时间,其包括封包的数量、封包内脉冲的数量以及脉冲序列的基本频率,仅举几例。附加参数可以包括双相脉冲的极性之间的开关时间、双相周期之间的死区时间以及封包之间的休息时段,这将在后面的部分中更详细地描述。封包之间可以有固定的休息时段,或者封包可以进入心动周期,因此随患者的心率而变化。封包之间可以存在故意的、变化的休息时段算法,或者也可以不应用休息时段。可以包括基于传感器信息和自动关闭规范等的反馈回路。

[0097] 图3A图示了由能量输送算法152规定的信号的波形400的实施例。在此,示出了两个封包,第一封包402和第二封包404,其中封包402、404由休息时段406分开。在该实施例中,每个封包402、404包括第一双相周期(包括第一正脉冲峰408和第一负脉冲峰410)和第二双相周期(包括第二正脉冲峰408'和第二负脉冲峰410')。第一和第二双相脉冲由每个脉冲之间的死区时间412(即,暂停)分开。在该实施例中,双相脉冲是对称的,使得设定电压416对于正峰和负峰是相同的。在此,双相、对称波也是方波,使得正电压波的幅度和时间近似等于负电压波的幅度和时间。当使用双极配置时,气道壁W细胞的面对负电压波的部分在这些区域中发生细胞去极化,在这些区域中,带正电的细胞膜区域会短暂变为正。相反,气道壁W细胞的面对正电压波的部分经历超极化,其中细胞膜区域的电位变得非常负。可以认识到,在双相脉冲的每个正相或负相中,气道壁W细胞的部分将经历相反的作用。例如,面对负电压的细胞膜部分将经历去极化,而与这个部分成180°的部分将经历超极化。在一些实施例中,超极化部分面对分散电极或返回电极140。

[0098] A. 电压

[0099] 所使用和考虑的电压可以是方波形的顶部、可以是正弦或锯齿波形的峰,或者可以是正弦或锯齿波形的RMS电压。在一些实施例中,能量以单极方式输送,并且每个高电压脉冲或设定的电压416在约500V至10000V之间,特别是在约500V至5000V、约500V至4000V、约1000V至4000V、约2500V至4000V、约2000至3500、约2000V至2500V、约2500V至3500V之间、包括之间的所有值和子范围,包括约500V、1000V、1500V、2000V、2500V、3000V、3500V、4000V。在一些实施例中,每个高电压脉冲在大约1000V至2500V的范围内,它们可以以特定的参数组合穿透气道壁W,从而治疗或影响较浅的特定细胞,诸如上皮细胞。在一些实施例中,每个高电压脉冲在大约2500V至4000V的范围内,其可以以特定的参数组合穿透气道W,以便治疗或影响定位较深的特定细胞,诸如粘膜下细胞或平滑的肌肉细胞。

[0100] 可以认识到的是,设定电压416可以取决于能量是以单极还是双极方式输送而变化。在双极输送中,由于较小、较多的定向电场,因此可以使用较低的电压。在一些实施例中,能量以双极方式输送,并且每个脉冲在大约100V至1900V的范围内,特别是在100V至999V,更特别是在大约500V至800V,诸如500V、550V、600V、650V、700V、750V、800V。在其它实施例中,能量以双极方式输送,并且每个脉冲在大约50到5000伏之间,包括250到1500伏。

[0101] 被选择用于疗法的双极电压取决于电极的间隔距离,而使用远距离分散垫电极的单极电极配置可以在不太考虑导管电极和分散电极在身体上的确切放置的情况下被输送。在单极电极实施例中,由于通过身体到达分散电极的能量的分散行为,通常使用较大的电

压,有效分离距离约为10cm至100cm。相反,在双极电极配置中,电极的相对紧密活动区域约为0.5mm至10cm(包括1mm至1cm)对电能浓度和从分离距离输送到组织的有效剂量的影响更大。例如,如果靶向电压与距离之比为3000V/cm以在适当的组织深度(1.3mm)处引起期望的临床效果,那么如果将分离距离从1mm改为1.2mm,那么将导致必需将治疗电压从300V增加到约360V,改变20%。

[0102] B. 频率

[0103] 每秒时间的双相循环数是频率。在一些实施例中,利用双相脉冲来减少不期望的肌肉刺激,特别是心肌刺激。在其它实施例中,脉冲波形是单相的,并且没有明确的固有频率,而是可以通过将单相脉冲长度加倍以得出频率来考虑基频。在一些实施例中,该信号具有在100kHz-1MHz范围内的频率,更特别地在100kHz-1000kHz范围内。在一些实施例中,该信号具有大约100-600kHz范围内的频率,该频率通常穿透气道W,以便治疗或影响定位较深的特定细胞,诸如粘膜下细胞或平滑肌细胞。在一些实施例中,该信号具有大约600kHz-100kHz或600kHz-1MHz范围内的频率,该频率通常穿透气道壁W,以便治疗或影响稍浅的特定细胞,诸如上皮细胞。可以认识到的是,在一些电压下,等于或低于300kHz的频率会引起不希望的肌肉刺激。因此,在一些实施例中,信号具有在400-800kHz或500-800kHz范围内的频率,诸如500kHz、550kHz、600kHz、650kHz、700kHz、750kHz、800kHz。特别地,在一些实施例中,信号具有600kHz的频率。此外,心脏同步通常被用于在敏感的节律时段期间减少或避免不期望的心肌刺激。可以认识到的是,甚至更高的频率可以与使信号伪像最小化的部件一起使用。

[0104] C. 电压-频率平衡

[0105] 所输送的波形的频率可以相对于治疗电压同步地变化,以保持足够的治疗效果。这种协同改变将包括频率的降低(这引起更强的效果)与电压的降低(这引起更弱的效果)组合。例如,在一些情况下,可以使用3000V以单极方式以800kHz的波形频率输送治疗,而在其它情况下,可以使用2000V以400kHz的波形频率输送治疗。

[0106] 当在相反方向上使用,可以以使其过于有效的方式来操纵治疗参数,这会增加肌肉收缩的可能性或对不期望组织(诸如针对气道治疗的软骨)的风险影响。例如,如果频率增加而电压减小,诸如在800kHz处使用2000V,那么治疗可能没有足够的临床治疗益处。相反,如果将电压增加到3000V并将频率降低到400kHz,那么对于软骨组织或其它侧支敏感组织的治疗效果可能不理想。在一些情况下,对这些不期望组织的过度治疗会导致患者的发病率或安全性问题。

[0107] D. 封包

[0108] 如所提到的,算法152规定具有包括一系列能量封包的波形的信号,其中每个能量封包包括一系列高电压脉冲。周期计数420是每个双相封包内的脉冲数的一半。参考图13,第一封包402具有二(即,四个双相脉冲)的周期计数420。在一些实施例中,周期计数420被设置在每个封包1至100之间,包括其间的所有值和子范围。在一些实施例中,周期计数420是多达5个脉冲、多达10个脉冲、多达25个脉冲、多达40个脉冲、多达60个脉冲、多达80个脉冲、多达100个脉冲、多达1000个脉冲或多达2000个脉冲,包括介于两者之间的所有值和子范围。

[0109] 封包持续时间由周期计数确定。周期计数越高,封包持续时间越长并且输送的能

量越大。在一些实施例中,封包持续时间在大约50至100微秒的范围内,诸如50 μ s、60 μ s、70 μ s、80 μ s、90 μ s或100 μ s。在其它实施例中,封包持续时间在大约100至1000微秒的范围内,诸如150 μ s、200 μ s、250 μ s、500 μ s或1000 μ s。

[0110] 在治疗期间输送的封包的数量或封包计数可以包括1个封包、2个封包、3个封包、4个封包、5个封包、10个封包、15个封包、20个封包、50个封包、100个封包、1000个封包、多达5个封包、多达10个封包、多达15个封包、多达20个封包、多达100个封包或多达1000个封包,包括其间的所有值和子范围。在一些实施例中,输送5个封包,其中每个封包具有100微秒的封包持续时间和2500V的设定电压。在一些实施例中,输送5至10个封包,其中每个封包具有100微秒的封包持续时间和2500V的设定电压,这导致具有提高强度和均匀性的治疗效果。在一些实施例中,输送少于20个封包,其中每个封包具有100微秒的封包持续时间和2500V的设定电压,以避免影响软骨层CL。在一些实施例中,在2500V的设定电压下,在0.5至100毫秒之间的总能量输送持续时间对于治疗效果可以是最优的。

[0111] E. 休息时段

[0112] 在一些实施例中,封包之间的时间,称为休息时段406,被设置在大约0.1秒和大约5秒之间,包括其间的所有值和子范围。在其它实施例中,休息时段406的范围从约0.001秒到约10秒,包括其间的所有值和子范围。在一些实施例中,休息时段406为大约1秒。特别地,在一些实施例中,信号与心律同步,使得每个封包在相对于心跳的指定时段内被同步地输送,因此其余时段与心跳一致。在其中利用心脏同步的其它实施例中,休息时段406可以变化,因为封包之间的休息时段可以受到心脏同步的影响,这将在后面的部分中进行描述。

[0113] F. 开关时间和死区时间

[0114] 开关时间是在双相脉冲的正峰和负峰之间输送的无能量的延迟或时段,如图3B-3C中所示。图3B图示了在其间具有开关时间403的双相脉冲(包括正峰408和负峰410)的各种示例(但是,当开关时间403为零时,它不出现)。在一些实施例中,开关时间在约0至约1微秒之间的范围内,包括其间的所有值和子范围。在其它实施例中,开关时间在1至20微秒之间的范围内,包括其间的所有值和子范围。图3C图示了有效电场阈值与开关时间之间的关系。

[0115] 延迟也可以插入在双相脉冲的每个周期之间,称为“死区时间”。死区时间发生在封包内,但在双相脉冲之间。这与封包之间出现的休息时段相反。在一些实施例中,死区时间412被设置在约0至约500纳秒之间,包括0至20微秒,包括其间的所有值和子范围。在其它实施例中,死区时间412在大约0至10微秒或约0至约100微秒或约0至约100毫秒的范围内,包括其间的所有值和子范围。在一些实施例中,死区时间412在0.2至0.3微秒的范围内。死区时间也可以被用于定义封包内分离的单相脉冲之间的时段。

[0116] 将诸如开关时间和死区时间之类的延迟引入封包,以减少波形内的双相抵消的影响。双相抵消或双极抵消是用于指响应于双相波形相对于单相波形而减少的细胞调制诱导的术语,特别是在开关时间和死区时间较小时,诸如低于10 μ s。这里提供了对这种现象的一种解释,但是可以认识到的是,可能存在导致双相波形的调制降低的其它生物学、物理或电学特点或更改。当细胞暴露于由于电场存在而引起的电动势时,细胞内和细胞外流体中离子和溶质就会发生电动移动。这些电荷积聚在介电边界,诸如细胞膜和细胞器膜上,从而更改静息跨膜电位(TMP)。当电场被去除时,也消除了生成受操纵的TMP的驱动力,并且以浓度

梯度操作的正常生物转运和离子动力学开始恢复溶质的标准分布。这引起了被操纵的TMP在膜上的对数衰减。但是,如果不是消除电场,而是保留电场极性但极性相反,那么存在新的电动势,该电动势会主动消除已感应出的现有TMP,然后以相反极性蓄积TMP。最初被操纵的TMP的这种主动耗竭极大地限制了细胞可能发生的下游效应级联,从而削弱了初始电场暴露下的治疗效果。另外,随后的极性相反的电场必须首先“撤消”生成的原始TMP操纵,然后开始累积其自身的相反极性的TMP;假设周期的每个阶段的持续时间完全相同,那么电场的第二阶段达到的最终TMP不如原始TMP强。这降低了从波形的每个相位生成的治疗效果,从而导致其治疗效果低于周期中任一脉冲单独实现所生成的治疗效果。这种现象被称为双相抵消。对于具有许多周期的封包,在整个周期集合中重复这个模式并且在该封包的周期内相位改变。这极大地限制了治疗的效果。当通过除纯跨膜电位操纵以外的机制作为脉动电场的结果而调制细胞行为时,可以认识到的是,双相抵消的影响不太明显,因此开关时间和死区时间对治疗结果的影响减小。

[0117] 因此,在一些实施例中,通过引入开关时间延迟和死区时间来减小双相抵消的影响。在一些情况下,开关时间和死区时间会同时增加以增强效果。在其它情况下,仅增加开关时间或仅增加死区时间以引起这种效果。

[0118] 可以认识到的是,通常适当的定时是用于TMP的松弛以在5倍的充电时间常数 τ 之后完成。对于大多数细胞,时间常数可以近似为 $1\mu\text{s}$ 。因此,在一些实施例中,开关时间和死区时间都被设置为至少 $5\mu\text{s}$ 以消除双相抵消。在其它实施例中,双相抵消的减少可能不要求在反转极性之前完全细胞松弛,因此开关时间和死区时间都设置为 $0.5\mu\text{s}$ 至 $2\mu\text{s}$ 。在其它实施例中,将开关时间和死区时间设置为与各个脉冲长度相同的长度,因为这些延迟的进一步增加可能仅就增加的治疗效果和肌肉收缩的侧支增加而言提供递减的回报。以这种方式,较长的脉冲持续时间($>500\text{ns}$)和堆叠的脉冲周期以及大量的开关时间和死区时间延迟相结合,有可能使用双相波形,而不会由于双相抵消而显著降低治疗效果。在一些情况下,可以执行这些参数的调整以唤起更强的治疗效果,而不会相应比例地增加肌肉收缩。例如,在开关时间=死区时间= $1.66\mu\text{s}$ (脉冲持续时间的2倍)下使用 600kHz 波形可以被用于保持肌肉收缩相对于单相脉冲波形的减少,但保留了更强的治疗效果。

[0119] 在一些实施例中,调整开关时间持续时间,使得针对疗法的目标优化治疗效果相对于远处细胞效果的程度。在一些实施例中,将开关时间持续时间最小化以减少远处肌肉细胞收缩,具有更小的局部疗法效果。在其它实施例中,开关时间持续时间被延长以增加局部治疗效果,具有潜在的附加的远处肌肉细胞收缩。在一些实施例中,开关时间或死区时间持续时间被延长以增加局部治疗效果,并且使用神经肌肉麻痹剂来控制所导致的肌肉收缩的增加。在一些实施例中,开关时间持续时间为 10ns 至 $2\mu\text{s}$,而在其它实施例中,开关时间持续时间为 $2\mu\text{s}$ 至 $20\mu\text{s}$ 。在一些情况下,当以跨膜电位操纵不是引起靶向治疗效果所需的主要机制的方式靶向细胞调制时,将开关时间和死区时间延迟最小化至小于 $0.1\mu\text{s}$ 或 $0\mu\text{s}$ 。这种延迟的消除最小化了周围的非目标治疗效果,诸如骨骼肌收缩或心肌动作电位和收缩,但不会更改靶向部位的治疗效果强度。

[0120] 利用开关时间和死区时间延迟来增加双相波形的治疗效果的另一个好处是减少了生成器需求,由此引入停顿将能够实现更强的治疗效果,而无需非对称/不平衡的脉冲波形。在这种情况下,不平衡波形被描述为单相或在一个极性中相对于另一个极性具有不平

衡的持续时间或电压或组合的波形。在一些情况下,不平衡意味着波形的正部分的积分不等于波形的负部分的积分。能够输送不平衡波形的生成器具有要解决的单独设计考虑因素集合,因此增加了潜在的生成器复杂性。

[0121] G. 波形

[0122] 图3A图示了具有对称脉冲的波形400的实施例,使得一个方向(即,正或负)上的脉冲的电压和持续时间等于另一个方向上的脉冲的电压和持续时间。图3D图示了由另一个能量输送算法152规定的示例波形400,其中波形400具有电压不平衡。在此,示出了两个封包,第一封包402和第二封包404,其中封包402、404被休息时段406隔开。在这个实施例中,每个封包402、404包括第一双相周期(包括具有第一电压V1的第一正脉冲峰408和具有第二电压V2的第一负脉冲峰410)和第二双相周期(包括具有第一电压V1的第二正脉冲峰408'和具有第二电压V2的第二负脉冲峰410')。在此,第一电压V1大于第二电压V2。第一和第二双相周期由每个脉冲之间的死区时间412分开。因此,一个方向(即,正或负)上的电压大于另一个方向上的电压,以使曲线的正部分下方的面积不等于曲线的负部分下方的面积。这种不平衡波形会导致更明显的治疗效果,因为主导的正或负振幅导致相同电荷细胞膜电荷电位的更长持续时间。在这个实施例中,第一正峰408具有大于第一负峰410的设定电压416'(V2)的设定电压416(V1)。图3E图示了具有不相等电压的波形的另外的示例。在此,为了简明起见,在单个图中示出了四种不同类型的封包。第一封包402包括具有不相等电压但是相等脉冲宽度的脉冲,并且没有开关时间和死区时间。因此,第一封包402包括四个双相脉冲,每个双相脉冲包括具有第一电压V1的正峰408和具有第二电压V2的负峰410。在此,第一电压V1大于第二电压V2。第二封包404包括具有不相等电压但是对称的脉冲宽度的脉冲(如在第一脉冲402中那样),其中开关时间等于死区时间。第三封包405包括具有不相等电压但是对称的脉冲宽度的脉冲(如在第一脉冲402中那样),并且开关时间比死区时间短。第四封包407包括具有不相等电压但是对称的脉冲宽度的脉冲(如在第一脉冲402中那样),并且开关时间大于死区时间。可以认识到的是,在一些实施例中,双相波形的正相位与负相位并不完全相同,但是平衡的,其中一个方向上(即,正或负)的电压大于另一方向上的电压,但是计算脉冲的长度,以使正相位的曲线下方的面积等于负相位的曲线下方的面积。

[0123] 在一些实施例中,不平衡包括具有不相等持续时间的脉冲宽度的脉冲。在一些实施例中,双相波形是不平衡的,使得一个方向上的电压等于另一方向上的电压,但是一个方向上(即,正或负)的持续时间大于另一方向上的持续时间,因此波形的正部分的曲线下方的面积不等于波形的负部分下方的面积。

[0124] 图3F图示了具有不相等脉冲宽度的波形的另外的示例。在此,为了简明起见,在单个图中示出了四种不同类型的封包。第一封包402包括具有相等电压但具有不相等脉冲宽度的脉冲,并且没有开关时间和死区时间。因此,第一封包402包括四个双相脉冲,每个双相脉冲包括具有第一脉冲宽度PW1的正峰408和具有第二脉冲宽度PW2的负峰410。在此,第一脉冲宽度PW1大于第二脉冲宽度PW2。第二封包404包括具有相等电压但是具有不相等脉冲宽度的脉冲(如在第一脉冲402中那样),并且开关时间等于死区时间。第三封包405包括具有相等电压但是具有不相等脉冲宽度的脉冲(如在第一脉冲402中那样),并且开关时间比死区时间短。第四封包407包括具有相等电压但是具有不相等脉冲宽度的脉冲(如在第一脉冲402中那样),并且开关时间大于死区时间。

[0125] 图3G图示了由另一个能量输送算法152规定的示例波形400,其中波形是单相的,这是不平衡的特殊情况,由此仅存在波形的正或负部分。在此,示出了两个封包,第一封包402和第二封包404,其中封包402、404被休息时段406隔开。在这个实施例中,每个封包402、404包括第一单相脉冲430和第二单相脉冲432。第一和第二单相脉冲430、432由每个脉冲之间的死区时间412分开。这种单相波形可以导致更理想的治疗效果,因为相同的电荷细胞膜电位维持更长的持续时间。但是,与双相波形相比,单相波形将更加刺激相邻的肌肉群。

[0126] 图3H图示了具有单相脉冲的波形的另外的示例。在此,为了简明起见,在单个图中示出了四种不同类型的封包。第一封包402包括具有完全相同电压和脉冲宽度的脉冲,没有开关时间(因为脉冲是单相的)并且死区时间等于活动时间。在一些情况下,死区时间的持续时间可以少于给定脉冲的活动时间。因此,第一封包402包括三个单相脉冲430,每个单相脉冲包括正峰。在死区时间等于活动时间的情况下,可以认为波形不平衡,基频表示活动时间2倍的周期,没有死区时间。第二封包404包括具有相等电压和脉冲宽度的单相脉冲430(如在第一封包402中那样),具有更长的死区时间。第三封包405包括具有相等电压和脉冲宽度的单相脉冲430(如在第一封包402中那样)以及更大的死区时间。第四封包407包括具有相等电压和脉冲宽度的单相脉冲430(如在第一封包402中那样),但是死区时间更大。

[0127] 在一些实施例中,通过在反转为相反极性的不相等数量的脉冲之前输送一个极性的多于一个脉冲来获得不平衡波形。图3I图示了具有这种相位不平衡的波形的其它示例。在此,为了简明起见,在单个图中示出了四种不同类型的封包。第一封包402包括具有相等电压和脉冲宽度的四个周期,但是,相反极性的脉冲与单相脉冲混合。因此,第一周期包括正峰408和负峰410。第二周期是单相的,包括单个正脉冲,没有后续的负脉冲430。然后重复此过程。第二封包404包括混合的双相和单相周期(如在第一封包402中那样),但是脉冲具有不相等的电压。第三封包405包括混合的双相和单相周期(如在第一封包402中那样),但是脉冲具有不相等的脉冲宽度。第四封包407包括混合的双相和单相脉冲(如在第一封包402中那样),但是脉冲具有不相等的电压和不相等的脉冲宽度。因此,多种组合和置换是可能的。

[0128] 应当注意的是,在双相循环的每个正相或负相中,气道壁W细胞面向能量的相反侧的部分将经历相反的作用。在一些实施例中,超极化部分面对分散电极或返回电极140。还可以认识到的是,细胞具有天然的负静息跨膜电位(TMP)。因此,促进负TMP的细胞一侧天然TMP的变化将具有夸大的绝对TMP。相反,诱导阳性TMP的细胞侧将具有较低的所达到的绝对TMP。在任一种情况下,均可以通过干扰天然细胞TMP、更改细胞行为来获得期望的治疗结果,而与最终的绝对TMP无关。另外,当考虑在细胞内细胞器上诱导的TMP时,这个差异可以变化。

[0129] 关于不相等波形的效用,实现的不平衡TMP操纵减少了双相抵消的影响。在完全不平衡的情况下接近单极性波形的不平衡程度与TMP操纵的强度之间存在相关关系。这将导致治疗效果的程度与肌肉收缩程度之间的比例关系。因此,与从纯平衡双相波形产生的波形相比,对于双相波形在相同电压和频率下(如果适用的话),接近更多不平衡波形将能够实现更强的治疗效果。例如,由封包内的830ns-415ns-830ns等脉冲长度序列引起的治疗效果将使构成循环后半部分的脉冲为原始阶段持续时间的一半。这将限制周期的第二阶段对TMP操纵的诱导,但也会产生较少的反向TMP,从而使处于原始长度的后续周期中的原始极

性产生更强的效果。在另一个示例中,波形的“正”部分可以是2500V,而“负”部分是1500V (2500-1250-2500-等V),这将对TMP极化产生与上面针对脉冲持续时间不平衡所描述的可比较的效果。在这两种情况下,相反极性强度的操纵都将导致周期中正脉冲的累积更强的TMP操纵。因此,这将减少双相抵消的影响,并且将产生比830-830-830ns或2500-2500-2500V的方案更强的治疗效果,尽管更少的总能量沉积被输送到组织。以这种方式,当TMP操纵是作用的治疗机制不可或缺的一部分时,有可能向组织输送更少的总能量,但会产生期望的治疗效果。

[0130] 进一步延伸,完全不平衡的波形将不包括任何相反的极性分量,但仍可以包括仅在正相中输送的脉冲的简短部分。其示例是封包,其包含830ns的正极性、没有输送能量的830ns的暂停,然后是另一个830ns的正极性,依此类推。无论考虑脉冲长度不平衡还是电压不平衡,相同的方法都是正确的,因为不存在负脉冲等同于将“负”部分的这些参数中的任何一个设置为零。

[0131] 但是,适当的治疗输送考虑到双相波形所提供的优点,即,由于双相抵消而导致的肌肉收缩的减少将同样被减小。因此,适当的治疗效果程度与可接受的肌肉收缩程度是平衡的。例如,理想的电压不平衡可以是2500-1000-2500-...V或2500-2000-2500-...V;或830-100-830-...ns,或830-500-830-...ns。

[0132] H. 波形形状

[0133] 图3J图示了由另一个能量输送算法152规定的示例波形400,其中脉冲的形状为正弦波形,而不是正方形。再次,示出了两个封包,第一封包402和第二封包404,其中封包402、404由休息时段406分开。在该实施例中,每个封包402、404包括三个双相脉冲440、442、444。并且,这些脉冲440、442、444不是方波,而是正弦形状。正弦形状的一个好处是它是平衡的或对称的,因此每个相位的形状都相等。平衡可以帮助减少非期望的肌肉刺激。

[0134] 能量输送可以通过各种机制致动,诸如通过使用导管102上的按钮164或可操作地连接到生成器104的脚踏开关168。这种致动通常提供单个能量剂量。能量剂量由输送的封包数量和封包的电压限定。输送到气道壁W的每个能量剂量将壁W处或壁W中的温度维持在热消融(特别是基膜BM的热消融)的阈值以下,其包括使基板膜中的基质蛋白或更深的粘膜下细胞外蛋白基质变性。此外,可以随时间滴定或缓和剂量,以便进一步减少或消除治疗过程期间的热积聚。能量剂量不是诱导热损伤(定义为蛋白质凝结),提供诱导生物机制和细胞效应,最终导致健康组织再生的水平的能量。

[0135] III. 脉管应用

[0136] 在一些实施例中,图1-2的组织修改系统适于用于治疗血管和其它心脏组织,特别是用于治疗心房颤动。在一些实施例中,组织修改系统利用专门配置用于心脏应用,更具体地用于以成功治疗心房颤动的方式影响组织的能量输送算法。用于治疗潜在心脏目标包括与生成或传导异常电信号相关的区域。这些信号会诱导心肌细胞的不协调激活,尤其是在房室结上游的心房区域中。心房操作不良会降低其功能,并可能增加患者心绞痛、中风或其它心脏事件的风险。在一些实施例中,由于在肺静脉(PV)的心肌组织内的细胞中存在自动性,因此PV内的区域,特别是PV的心肌套,被靶向。在一些实施例中,图2的治疗能量输送导管102被用于治疗PV。在其它实施例中,图2的治疗能量输送导管102的修改形式被用于治疗PV。例如,在一些实施例中,对导管102进行修改,使得其远端弯曲,以近似用于接近PV的

导引护套角度的角度。在一些实施例中,诸如通过减小电极体108的长度,将导管102修改为具有较短的接触长度。同样,在一些实施例中,导管102被修改用于股骨进入。通常,股骨进入PV包括进入股静脉并经由下腔静脉将导管102的能量体108推进到右心房,然后通过经中隔穿刺而进入左心房。通过对图2的导管102进行修改来适应这个更长的通路,该修改包括细长轴206的长度的增加,诸如100cm或150cm,以确保通过隔中隔导引管护套的配合。附加修改包括诸如利用内部膨胀构件(例如,球囊)来辅助展开能量输送体108,以改进膨胀特点和在PV内实现周向治疗接触的可能性。通常通过使用超声和血管造影术来引导能量输送体108的物理放置来实现这种输送。

[0137] 此外,在一些实施例中,与其它管腔目标不同,定制导管102和能量输送算法以特别地治疗心脏组织。例如,在一些实施例中,这样的定制特别针对治疗心房颤动,并且包括杀死造成异常节律的浅表心肌细胞,或生成跨壁纤维化组织重构以提供足够的电传导阻滞。当生成透壁效应时,能量输送体108的电极具有足够低且集中的接触面积,以便适当地集中能量以获得非常集中的治疗效果,该效果足以穿透目标部位的整个厚度,无论是在肺静脉中、它们的口还是心房。可替代地,相对于其它更表面的管腔目标,所输送的电压增加,从而通常在保持原始电极接触面积的同时增加所输送能量的强度。此外,在一些实施例中,进一步修改次级脉冲参数以减小目标细胞层的致死电场阈值(诸如通过减小双相脉冲场频率,从而增加个别脉冲长度),从而增加给定封包内脉冲周期的数量(这增加总风暴持续时间),或增加已输送的封包的数量。此外,在一些实施例中,虽然不对称或单相脉冲的程度被平衡以确保保留在可接受的范围内患者的肌肉收缩程度,但是采用非对称(长度或电压)波形或单相波形来显著增强治疗效果。如有必要,也有可能采用麻痹性肌肉进一步减轻肌肉收缩,从而实现更强的脉冲协议或不对称的双相或单相波形。

[0138] 如所提及的,在一些实施例中,能量输送体108包括单个单极输送电极,其中能量输送体108由形成用作电极的螺旋形篮的多条线或带120组成。能量输送体108定位在PV内,并且脉动电场经由能量输送体108被输送到PV,以引起该区域中心肌细胞和其它标称细胞类型的细胞死亡,作为组织愈合过程的一部分,其被纤维组织沉积所代替。这种纤维组织的导电性差,因此这种组织的周向透壁感应通常用作适当的电传导阻滞,从而防止PV窦腔中产生的异常电流通过心房传播。通过停止异常电流,心房心肌细胞能够更好地协调其激活,从而消除心律不齐。

[0139] 将认识到的是,心脏应用涉及充满血液的领域。脉管中的数值模拟表明,血液是传导介质,并且在某种程度上充当虚拟电极,沿着血管纵向耗散电能,并减小电极接触点处的聚焦电场强度。与填充有非传导性空气的肺通道相比,这可以减小心脏目标的治疗效果深度。在一些实施例中,导管102适于使电极体108的部分电绝缘,以减少电流泄漏到血液中。在一些实施例中,这涉及使电极体108的与流过血管的血液接触最多的近端和远端部分绝缘。在一些实施例中,这显著减少了泄漏到血液的电流。同样,在一些实施例中,本公开的能量输送算法被配置为在这样的条件下(即,在存在传导介质的情况下)提供改进的能量输送。在一些实施例中,这样的算法采用甚至更大的脉冲强度,其类似地实现以实现更深的透壁厚度效果,诸如增加电压、减小频率、增加每个封包的循环的数量或增加每个激活部位输送的封包的总数。但是,克服电流泄漏影响的另一种方法是将周向电极体108的接触区域电隔离,以防止传导到血液中,这将显著增加到目标组织本身的能量输送的浓度,从而产生更

强的治疗效果。

[0140] 在理想条件下,通过能量输送体108输送到体腔壁的能量在整个管腔的圆周上是完全平衡的。但是,在一些情况下,组织和/或环境的电特点会在单极输送期间引起优先电流流经特定区域。因此,朝向这些特定区域的电场常常会自然变形。这造成这些区域的治疗效果的增加,而非优选区域的治疗效果降低。这种不规则性在一些情况下可能无关紧要,但是在其它情况下,这种不规则性会影响治疗结果。因此,增加规律性将提供更可预测的治疗,并可以改进患者预后,同时减少手术时间和精力消耗。本公开的专用导管设计、不同的能量输送算法和使用方法的实施例提供了这种增加的规律性。这种改进可以对治疗各种体腔有用,包括但不限于脉管应用。当治疗诸如血管和胃肠道管腔之类的体腔时,这种改进可能特别有用,并且在治疗肺部通道时也可能有用。

[0141] 当治疗血管时,环境条件、血管壁的天然组织结构以及治疗方案的细节会产生不同的情况,在这些情况下可以实现足够的能量输送。除了整个管腔圆周上的治疗效果的规律性之外,还可以期望增加穿透深度。例如,当治疗气道时,相对较浅的深度穿透可能足以在疾病状态的治疗中提供足够的能量。但是,当治疗血管时,可能期望更深的深度穿透以提供足够的能量输送和组织效果,特别是在治疗诸如心房颤动之类的疾病时。

[0142] 在心房颤动的治疗中,一些已知的导管和手术消融方法将PV与左心房(LA)壁电隔离。PV与左心房的完全电断开是负责实现心律失常控制的电生理终点。虽然常常在常规手术结束时实现断电,但是导管消融的长期疗效仍然不高。大多数患者将需要1-2次手术才能达到合理的疗效。重复手术的主要原因是恢复的PV至LA的传导。

[0143] 一些已知的研究已经示出了PV传导恢复的时间依赖性必然性及其与未来心房颤动复发的关系。在最初隔离PV之后的长达60分钟的手术内等待时间期间,多达50%-64%的PV重新连接。在第二或后续手术中对患有AF复发的患者进行的研究表明,导管消融后AF复发通常与PV-LA传导的恢复相关联。

[0144] 恢复PV-LA传导的推定原因是消融线内的间隙和/或不能产生透壁病变。线之间的间隙允许PV至LA的电活动恢复,从而允许PV触发物重新引发心房颤动,并且还可能触发其它大型折返性房性心律失常。同样,可逆的心房损伤可能源于不完整的病变形成,其导致暂时的电性解耦联,但不会导致细胞死亡。跨越线性病变的永久性传导阻滞需要和/或使用涉及细胞死亡的透壁病变。如前面所提到的,本公开的专用导管设计、不同的能量输送算法和使用方法提供了增加的消融周向规则性。这减小了消融线内的传导间隙。此外,本公开的专用导管设计、不同的能量输送算法和使用方法可以增加形成透壁病变的能力。这样的改进在治疗心房颤动方面可以是有益的,并且在治疗各种其它状况和/或其它体腔中可能是有用的,包括体内的肺通道、胃肠道以及其它自然和人工通道。

[0145] IV. 聚焦疗法

[0146] 上述算法以脉动电场(PEF)的形式向体腔或通道提供能量。已经开发出特定的导管设计和方法来以提供聚焦疗法的方式来输送PEF。在一些实施例中,PEF通常以单极方式通过能量输送体的独立电活性电极输送。这样的输送将电能集中在较小的表面积上,与通过围绕内腔或通道周向延伸的电极的输送相比,产生更强的效果。它还迫使电能以分阶段的区域方法进行输送,从而减轻了通过周围组织的优先电流通路的影响。这些优先电流路径是具有电特点的区域,其引起局部增加的电流流经其中而不是通过相邻区域。这样的通

路通常导致围绕目标管腔的圆周的电流分布不规则,从而使电场失真,并导致一些区域的治疗效果不规则增加,而其它区域的治疗效果更低。这可以通过使用聚焦疗法来减轻或避免,所述聚焦疗法稳定目标区域周围的治疗效果。因此,通过将PEF一次“分解”到某些区域,可以在圆周的不同区域上“强制”电能,从而确保改进的治疗圆周规则性。

[0147] 图4图示了被配置为提供聚焦疗法的本公开的治疗能量输送导管202的实施例。在这个实施例中,导管202具有细长轴206,细长轴206在其远端附近具有至少一个能量输送体208。导管202在其近端包括手柄211(未示出),诸如类似于图2中的手柄110之类的手柄。导管202可连接到生成器,诸如图1的生成器104,该生成器除其它特征外尤其向电能输送体208提供电能。在这个实施例中,能量输送体208包括可膨胀构件210,诸如可膨胀气囊,其具有安装在其上或结合到其中的电极212。能量输送体208以塌缩构造被输送到靶向区域。例如,可以通过将护套226放置在能量输送体208上来实现该塌缩构造,该护套维持塌缩构造以允许平稳输送。当期望展开时,护套226缩回或导管202前进以允许能量输送体208膨胀。

[0148] 在这个实施例中,电极212具有垫的形式,其具有相对宽的表面积和薄的横截面。垫形状提供比其它形状(诸如导线形状)更宽的表面积。电极212与导线214连接,导线214将电极212与生成器电连接。在这个实施例中,电极体208具有单个电极212,但是将认识到的是,能量输送体208可以替代地包括多个电极212,诸如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个,如将在后面的部分中详细描述。电极212可以由柔性电路焊盘或附接到可膨胀构件210或形成为可膨胀构件210的其它材料组成。电极212可以围绕可膨胀构件210的圆周径向分布和/或它们可以沿着可膨胀构件210的长度纵向分布。这样的设计可以促进改进的部署和缩回质量,简化用户操作并与标准导引管腔兼容。

[0149] 在使用中,导管202沿着管腔L的长度前进到身体通道或管腔L中,诸如在导丝上,以到达目标段。目标段具有一定长度,并且通常沿着周向围绕体腔L的壁W的内表面延伸,从而形成环。在一些实施例中,期望以一系列步骤将能量输送到周向环,诸如图4A-4D中所示的,以及图5A-5D中所示的对应的治疗区域结果。图4A图示了第一步,其中能量输送体208在体腔L的目标段内膨胀,使得电极212被定位成与管腔L的壁W的第一部分相邻、抵靠或压在其上。然后,从电连接的生成器向壁W的第一部分输送能量,从而创建第一治疗区域A1。图5A提供了在目标段处的体腔L的横截面图示,示出了沿着周向腔壁的上四分之一的第一治疗区域A1。然后能量输送体208至少部分地收缩或缩回,并且导管202旋转,例如在顺时针方向90度,如图4B中所示。然后使能量输送体208膨胀,并且将电极212定位成与管腔L的壁W的第二部分相邻、抵靠或压在其上。从电连接的生成器向壁的第二部分输送能量,从而创建第二治疗区域A2。图5B提供了在目标段处的体腔L的横截面图示,示出了沿着圆周腔壁W的右侧四分之一的第二治疗区域A2。然后再次旋转导管202,例如在顺时针方向附加的90度,如图4C中所示。电极212被定位成与管腔L的壁W的第三部分相邻、抵靠或压在其上。能量从电连接的生成器输送到壁的第三部分,从而创建第三治疗区域A3。图5C提供了在目标段处的体腔L的横截面图示,示出了沿着圆周管腔壁W的底部四分之一的第三治疗区域A3。然后,导管202再次旋转,例如在顺时针方向附加的90度,如图4D中所示。电极212被定位成与内腔L的壁W的第四部分相邻、抵靠或压在其上。能量从电连接的生成器输送到壁的第四部分,从而创建第四治疗区域A4。图5D提供了在目标段处的体腔L的横截面图示,示出了沿着以圆周管腔壁W的左侧四分之一的第四治疗区域A4。以这种方式,治疗区域A1、A2、A3、A4围绕体腔L的壁W的

内表面共同地覆盖圆周环,从而形成没有间隙的连续治疗区域。

[0150] 将认识到的是,在一些实施例中,导管202沿着其轴206包括一个或多个标记,诸如围绕轴206的圆周的一个或多个标记,以帮助用户在整个旋转过程中使导管202定向。在一些实施例中,一个或多个标记包括以均匀的距离间隔开的多个标记,每个标记指示旋转的度数。例如,每个标记可以指示15度的旋转距离。在一些实施例中,特定标记指示已知的旋转距离,诸如较大的标记指示90度旋转,而较小的标记指示45度旋转。在一些实施例中,特定标记指示已知的朝向,诸如“顶部”,和/或特定标记指示与电极212的对准。将认识到的是,在一些实施例中,标记沿着手柄211和/或护套226部署。因此,用户能够或者旋转输送设备(诸如支气管镜或导管)和导管202两者,或者仅独立地旋转导管202。

[0151] 替代的电极体208设计允许在不旋转导管202的情况下将周向能量输送到体腔L。这种电极体208的实施例在图6中示出。在此,电极体208包括四个电极:第一电极212a、第二电极212b、第三电极212c和第四电极212d。在此,电极212a、212b、212c、212d围绕可膨胀构件210部署,彼此等间隔。电极212a、212b、212c、212d中的每一个具有从生成器104提供能量的对应导线214a、214b、214c、214d。在这个实施例中,电极212a、212b、212c、212d经由它们的导线214a、214b、214c、214d独立地通电。当以单极构造使用时,如图7中所示,每个电极212a、212b、212c、212d形成通向分散(返回)电极140的电通路。如图7中所示,第一电极212a形成第一电通路216a,第二电极212b形成第二电通路216b,第三电极212c形成第三电通路216c,第四电极212d形成第四电通路216d。例如,当第一电极212a被通电而其它电极212b、212c、212d未被通电时,所有能量都沿着第一电通路216a流向分散电极140。这提供了可预测的通路,其中通过电流通过电通路216a的感应电流克服了电流中任何自然发生的偏好。这增加了第一电通路216a流过的管腔壁的组织区域中的治疗效果。

[0152] 治疗效果的这种增加包括规则性和穿透深度的增加。图8A-8B图示了这种增加的穿透深度。图8A图示了当能量沿着周向输送时穿过气道壁的各个组织层的示例性电场分布,诸如利用在单极构造中具有篮式电极的能量输送体108(参见例如图2)。如图8A中所示,组织层沿着电极接收变化水平的电场。相反,图8B图示了在焦点输送下穿过气道壁的各个组织层的示例电场分布,其中诸如第一电极212a之类的电极垫自身被通电。如在图8B中可以观察到的,组织层沿着电极的长度接收更加一致的能量水平,并且电场强度的下降发生在更深的水平。这允许更好的透壁效果,而不会增加输送的总电压或电流。此外,这减少了附带影响的可能性,诸如肌肉收缩、疼痛或对该区域的热损伤。

[0153] 将认识到的是,例如当第二电极212b通电而其它电极212a、212c、212d未被通电时,所有能量都沿着第二电通路216b流向分散电极140。类似地,对于其中所有能量沿着第三电通路216c流动的第三电极212c和其中所有能量沿着第四电通路216d流动的第四电极212d,可以重复上述步骤。如图9中所示,这可以容易地实现而无需旋转导管202。图9图示了具有壁W的体腔的横截面图,其中能量输送体208定位在其中。能量输送体208的可膨胀构件210膨胀,使得第一电极212a、第二电极212b、第三电极212c和第四电极212d抵靠体腔壁W驻留。然后,按顺序分别给电极212a、212b、212c、212d通电。给第一电极212a通电创建第一治疗区域A1,给第二电极212b通电创建第二治疗区域A2,给第三电极212c通电创建第三治疗区域A3,以及给第四电极212d通电创建第四治疗区域A4。使用这种电极构造,可以消融壁组织的整个环而不会留下间隙,并且比旋转导管212时更精确且更省时。

[0154] 能量的聚焦输送,诸如图8中所示的,可以以各种方式被利用,以改进和/或最大化对组织的影响。特别地,如以下将进一步描述的,可以利用向电极(例如,212a、212b、212c、212d)的能量输送的精确定时和顺序来确保接收能量的组织内的细胞死亡。这在心房颤动的治疗中可以特别有用。如前面所提到的,跨线性病变的永久性传导阻滞使用和/或要求涉及细胞死亡而非暂时可逆作用的透壁病变。在一些实施例中,PEF波形是采用双极抵消的波形,其频率反映了纳秒至微秒的脉冲持续时间,以将全身肌肉收缩的程度减轻至可接受的低水平,无论是否发生麻痹,同时保持其使细胞和细胞器膜两者不稳定的能力。这在细胞上引起多峰效应,这使其具有独特的诱因,使其具有比纳秒脉动电场(nsPEFs)或传统的毫秒不可逆电穿孔(IRE)方法更高的治疗效果。因此,输送的能量可以在靶向组织中诱导足够大和有效的治疗区域,这对nsPEF来说是个挑战,同时维持有利的安全性和肌肉收缩简档,这对于传统的毫秒IRE(特别是对于使用外部分散垫的单极脉冲输送布置)是个挑战。

[0155] 当为给定的治疗适应症选择电极的类型时,重要的是考虑采用单极电脉冲输送(例如,电极电路具有完成具有远侧次级电极的电路的电极的有源部分)相对于双极性或多极电脉冲输送(例如,电脉冲能量的输送和返回都限制在电极设备本身内)的电极构造的优缺点。当以单极电路构造输送电脉冲时,整个系统阻抗相对一致,并且发生电弧的可能性小。这允许用于输送脉动电场的非常稳定和受控的环境,以及使用相对更简单的电极设计。但是,当在电路中采用远距离的返回电极时,电能在患者的整个身体中更加分散,这在期望非常大的病变时会一定程度上限制对患处的控制。另外,这会导致附加的肌肉激活,这可以通过谨慎选择脉动电场参数选择来适当地补偿,以保持治疗效果而不会出现肌肉收缩,或者通过采用麻痹疗法,因此这也将要求用于手术的全身麻醉。

[0156] 相反,双极和多极电极设计在治疗性脉动电场输送的实际采用中面临其自身的优点和挑战。电路中所有活动部分的包含都使得能够实现非常聚焦的电能输送,从而允许控制电场分布的其它方面,并减少肌肉收缩的可能性。但是,因为电流受到限制,所以系统阻抗常常可以非常低,并且对于给定的脉冲协议,可以存在非常高的电弧放电风险,这降低了最大可用脉动电场输出电压。这些因素共同严重限制了治疗效果的渗透深度,特别是在管腔应用中。另外,因为治疗效果对双极和多极电极构造中的电极分离距离高度敏感,所以接触区域分离距离的细微波动或变化将降低不同目标部位的治疗结果的可预测性,特别是在管腔应用中将电极应用于几何形状不同的目标位置,这要求电极的部署范围有所不同,这可以更改电极的接触分隔距离。克服这些方面会导致治疗设备设计的进一步复杂化。因此,虽然本文所述的实施例可以适用于单极和双极/多极电极电路系统,但是应当认识到的是,取决于应用,适当调谐的单极治疗系统可以提供更大的作用深度、改进的治疗圆周规则性、改进的治疗区域可预测性,和/或对操作者而言相对更简单的治疗输送手术。

[0157] 当以适当的振幅、波形、频率、重复和重复率输送时,PEF促进细胞和细胞器膜的不稳定。这导致细胞维持其期望的细胞内和细胞外环境以及维持适当功能的能力降低,这最终会导致细胞从组织中其位置被破坏和/或去除。在体内,这引发了组织重组的复杂级联反应,该级联是特定于组织的,并且可以涉及用新细胞再生受影响的区域和/或产生纤维化疤痕。细胞和组织规模对脉冲电场的响应可以部分地与细胞被杀死的性质以及细胞本身的再生能力有关。例如,已知在部分手术切除后肝脏再生的情况下,同样显示肝脏在由于脉动电场而死亡后会再生。但是,窦房区域和心房中的心肌细胞和组织的再生倾向不同,因此,在

细胞死亡后,成纤维细胞浸润的可能性更大,可能沉积纤维蛋白和其它结缔组织成分,从而取代了受影响的区域疤痕组织的非导电性斑块作为组织愈合过程的自然组成部分。通过使用脉冲电场发起这个过程,应当注意结缔组织沉积是自然愈合过程的一部分,而热依赖性消融技术将引起凝集性坏死并固有地改变蛋白质的结构,从而导致不同的愈合过程和疤痕类型的形成,可能导致患者发生坏死或对邻近组织(如食道或神经)发生不可接受的附带损害的风险增加。

[0158] 当用于治疗心房颤动时,PEF提供了几种机会作为有效的治疗手段。因为PEF效果不取决于热机应,所以血液灌注散热片效应可以被认为是无关紧要的,甚至是有益的,例如,减轻基于热损伤的不良事件的风险。此外,对敏感结构和组织的改进的安全性使得PEF治疗可以在不适合热消融的区域中进行。

[0159] V. 分阶段的能量输送

[0160] 如上所述,PEF的聚焦输送可以通过采用精确的定时和到电极(例如,212a、212b、212c、212d)的能量输送的顺序来提供增加的组织致死性。为此,本公开的实施例提供了至少一种根据高级间隔理论设计的能量输送算法252。这样的算法252可以被组织修改系统(诸如图1中所示的肺组织修改系统100,或者被用于治疗其它身体组织和/或体腔的类似系统)利用。在任何情况下,至少一个算法252都控制能量从生成器到导管202和能量输送体208的输送。

[0161] 在一些实施例中,算法252使PEF能量以单个或有限的量被输送到每个电极,然后将其重复多次以完成治疗输送。例如,如图9中所示,能量可以以顺时针布置顺序地提供给电极212a、212b、212c、212d。这种旋转可以重复一次或多次。但是,将认识到的是,可以使用其它序列,包括以任何顺序分别给电极通电。将认识到的是,整个序列可以被重复或者该序列的子集可以被重复。同样,可以将不同的序列用于后续循环。

[0162] 本公开的高级输送算法252利用膜动力学的性质,包括缺陷和孔的生成和解决,这是PEF输送所特有的能力,特别是在单极治疗系统中。膜中的缺陷生成迅速发生,对于细胞器而言约为纳秒,对于细胞膜而言约为数百纳秒至微秒。但是,缺陷的解决和恢复到正常的膜结构需要几秒钟到几十秒钟的数量级。这个时间差可以用于操纵集体伤害时间。因此,高级输送算法252以时间序列输送能量,该时间序列随着时间的过去增加集体伤害的速率并减少用于在管腔周长的跨度上周向引起细胞死亡的必需的电压或总封包数。这与仅调节输送的PEF的数量以调节治疗强度的方法形成对比。PEF数量的增加不仅会延长治疗时间,而且还会涉及使用更强的生成器,尤其是在整个过程中同时向所有电极同时输送能量时。因此,先进的输送算法252减少PEF暴露于特定区域的次数,集中了对产生膜纳米级缺陷而不是累积损伤的影响,其中被治疗的细胞最终被杀死而不是允许其逆转。当细胞器或细胞膜被物理破坏时,膜会失去其作为细胞器或细胞的环境屏障的能力。为了维持活力,细胞应通过保持细胞内功能和活力的基本成分来保持体内平衡,同时防止或阻止不希望的数量或物质从外部环境流入细胞。因此,当细胞膜破裂时,扩散梯度驱使材料脱离细胞而进入细胞,从而违反细胞的需要。当由这种动态平衡丧失引起的损伤超过细胞的能力,并且其剩余的细胞内三磷酸腺苷(ATP)存储区从这种作用中恢复并恢复适当的浓度时,细胞将死亡。这个原理也可以应用于由PEF引起的细胞器内容物泄漏,特别是某些细胞器中钙和胱天蛋白酶3的泄漏,两者均促进细胞凋亡。当细胞器长时间处于破裂状态时,这些内容物的泄漏会继

续,并且变得更难以逆转。

[0163] 缺陷在细胞中维持的时间越长,影响细胞稳态的细胞器和细胞目标都将增加其致死率。当这些缺陷迅速生成,并且它们以数秒的对数衰减分解时,可以得出结论,PEF仅需要每隔几十到数十秒输送一次即可,以维持对细胞的持续伤害。图10是示出响应于PEF能量输送随时间的孔或缺陷形成的示例的图。可以认识到的是,孔、缺陷和开口可互换使用以描述细胞或细胞器壁中的不一致,诸如潜在地导致稳态丧失。如图所示,孔计数以微秒为单位上升。孔计数随时间逐渐减少。在这个示例中,使用4秒的孔计数半衰期,大约25%的孔仍然开放,甚至在施加PEF后8秒仍继续破坏细胞稳态。

[0164] 图11图示了当PEF能量以未针对致死性优化的间隔来输送时的孔或缺陷形成。特别地,图11是示出五个封包的输送(每个封包之间具有休息时段)对孔计数的影响的图。五个能量封包中的每一个都包括一系列的双相高压脉冲。因此,在图11中示出了五个峰350a、350b、350c、350d、350e,每个峰达到孔计数的最大值。在这个示例中,在输送了五个封包之后,孔计数随着时间的流逝而减少,使得大约25%的孔仍然开放,在13秒时损坏了细胞稳态(由曲线上的位置352指示)。图12是示出五个封包的输送的另一个示例的图,其中每个能量封包包括一系列双相高压脉冲。因此,示出了五个峰350a、350b、350c、350d、350e,每个达到孔计数的最大值。但是,在这个示例中,每个封包之间的休息时段使得后续的PEF被输送得足够近以维持破裂的膜,但是相距足够远以增加细胞内容物泄漏的累积量。因此,细胞损伤在更长的时间段内发生。在这个示例中,孔随着时间而减少,使得大约25%的孔在25秒时仍然开放,从而破坏了细胞的稳态(由沿着曲线的位置354指示)。因此,不仅PEF的数量而且所输送的PEF输送的节奏将影响PEF方案的致死性。这种延长破坏的另一方面,特别是在为缺陷提供解决时间时,是细胞将不断消耗能量(ATP)以恢复适当的细胞内和细胞外以及细胞器物质平衡,以维持功能。随着缺陷的反复生成或持续较长时间段的维持,细胞将继续使用能量来恢复体内平衡,从而耗尽对其持续生存能力至关重要的其它功能的能量存储,从而在更长的受影响时期内增加坏死性或凋亡性细胞死亡的可能性。

[0165] 根据本公开的一些实施例,这种延长的破坏通过一个或多个算法来实现,算法导致将PEF按顺序输送到一个或多个电极。PEF的序列在使用单极输送的同时分别施加到电极(例如,212a、212b、212c、212d)(即,每个电极与外部分散电极140依次电连通)。如所提及的,一个或多个算法通常由生成器控制和自动化,并且消除了对导管202的旋转或操纵的需要。

[0166] 图13图示了具有壁W的体腔的横截面图,其中能量输送体208被定位在其中。在此,能量输送体208包括具有第一电极212a、第二电极212b和第三电极212c的可膨胀构件210,第一电极212a、第二电极212b和第三电极212c沿着可膨胀体210的尺寸和方向设置为可沿着体腔的壁W的内表面定位并消融连续的环。因此,每个电极将能量输送到周向内腔壁的大约三分之一。电极212a、212b、212c按顺序分别通电。使第一电极212a通电创建第一治疗区域A1,使第二电极212b通电创建第二治疗区域A2,使第三电极212c通电创建第三治疗区域A3。不仅每个治疗区域都接收电能,而且较小的电极尺寸由于电极的边界效应而增加了组织接收能量的量。电流集中在电极的尖锐边缘和边界。因此,电场在电极边缘处比在其中心处强。因此,利用多个较小的电极,更多的组织正在接受边界效应的深度,而不是在电极中心发生的电场深度下降。这改进了管腔覆盖度,其中壁组织的整个环被消融而没有间隙。

[0167] 图14-15是示出图11-12的概念的图,因为它们涉及到向多个电极(212a、212b、212c)而不是向单个电极的输送。图14是示出以串行方式向每个电极212a、212b、212c输送多个PEF(五个封包)的效果的图。将认识到的是,每个能量封包包括一系列双相高压脉冲。首先,五个封包被输送到第一电极212a,而没有能量被提供到第二电极212b和第三电极212c。然后,五个封包被输送到第二电极212b,而没有能量被提供到第一电极212a和第三电极212c。然后,五个封包被输送到第三电极212c,而没有能量被提供到第一电极212a和第二电极212b。图14图示了每个治疗区域(A1、A2、A3)随时间的孔计数。如图所示,每条迹线随时间减少,因此在将第一个封包输送到对应电极后的13秒内,仍有约25%的孔开放,从而破坏了细胞的稳态。因此,图14图示了针对每个治疗区域重复的图11的概念。因此,虽然有效地创建了连续的损伤,但是PEF能量输送并未针对细胞的致死性进行优化。

[0168] 将认识到的是,可以通过以串行方式向每个电极212a、212b、212c输送多个PEF(例如,五个数据封包)来实现致死性的优化,其中每个数据封包之间的休息时段为增加和/或最大化细胞死亡的累积因素。但是,这样的序列会延长治疗时间。为了减少这种情况,提供了减少和/或最小化处理时间、同时维持期望的量和/或优化致死性的替代序列。在一个实施例中,该序列包括以重叠的模式而不是串行模式将间隔开的封包输送到电极212a、212b、212c。其效果在图15中示出。例如,第一封包被输送到电极212a,然后第一封包被输送到电极212b并且第一封包被输送到电极212c。这样就完成了序列模式的一轮或旋转。然后,第二封包被输送到电极212a,第二封包被输送到电极212b,然后第二封包被输送到电极212c。重复这种模式,直到五个封包被输送到每个电极212a、212b、212c。封包具有休息时段地输送到每个电极,休息时段会导致细胞损坏在更长的时间内发生。回想一下,孔计数随时间减少,因此大约25%的孔仍然开放,在21秒时破坏了细胞的稳态。因此,在21秒后不久,就形成了围绕人体管腔周围的连续病变,致死率和透壁渗透率增加。这与等待三倍的时间以通过以串行方式将能量输送到电极来获取相似的结果形成对比(在这个示例中,因为有三个横跨圆周的电极)。同样,通过覆盖循环,而不是在进行下一个PEF之前将所有PEF完全输送到每个接触区域,靶向区域的整个圆周在所输送的相同PEF总数下会经历较长时间的细胞器和细胞膜缺陷。

[0169] 使用以单极方式操作的多电极能量输送体208的益处包括:

[0170] a. 致死性增加,

[0171] b. 减轻优先电流通路的影响,从而降低个体PEF能源需求,这允许较低的生成器功率需求,

[0172] c. 由于电压较低,对区域组织的附带损害风险降低,

[0173] d. PEF总数减少,

[0174] e. 减少(如果有的话)热效应,

[0175] f. 减少(如果有的话)肌肉收缩,以及

[0176] g. 降低了诱发的心律失常的风险(特别是对于本发明的非心脏应用而言)。

[0177] 利用高级间隔理论的益处的另一种方法包括使用维持PEF。通过用维持PEF替换输送序列中的一些PEF,可以进一步降低能量需求。与常规或主要PEF相比,维持PEF的强度降低。膜缺陷的初始生成涉及在暴露于PEF电场的细胞中产生的相对强的跨膜电位。但是,在生成影响之后,由于改进了通过(而不是围绕)细胞的电流通路,局部区域阻抗降低了。另

外,一般在允许跨过和穿过细胞的电解质移动性的细胞缺陷、电场强度以及缺陷生成的尺寸、计数和分布之间创建平衡。因此,在超过初始能垒阈值以诱发缺陷之后,跨膜电位及其介电电容也显著降低。这意味着可以通过随后以比生成缺陷所需的强度低的强度暴露于电场或PEF中而允许将缺陷维持更长的时间。因此,除了增加主要PEF之外,还可以将维持PEF输送到目标区域,而不是使用附加PEF来提高PEF治疗的有效性,这可以在不显著增加能量需求的情况下提高有效性。

[0178] 图16是示出在其间包括主要PEF和维持PEF的一系列PEF的图。将认识到的是,PEF可以被认为脉冲或封包。参考图16,示出了第一主要PEF 400,其后是三个维持PEF 402。然后是第二主要PEF 404,其后是三个维持PEF 402,然后是第三主要PEF 406,其后是三个维持PEF 402,等等。将认识到的是,可以使用任何数量的维持脉冲,并且可以形成规则模式(如图16中所示)或不规则模式(诸如在主要脉冲之间具有不同数量的维持脉冲)。同样,将认识到的是,在整个输送序列中,维持脉冲可以具有相同或不同的强度。

[0179] 图17是示出了如图16中的输送序列对靶膜中的孔计数的影响的图。如图所示,孔计数在接收到第一主要PEF 400后达到最大水平。孔计数然后下降,直到接收到维持PEF 402,该维持PEF 402然后将孔计数恢复到最大水平。对每个维持PEF 402重复这个操作,然后对以后的主要PEF重复此操作,然后继续维持PEF。将认识到的是,在一些情况下,维持PEF足以恢复孔计数(例如,“平舱(topping off)”),使得以后的主要PEF不需要那么频繁或完全不需要。

[0180] 将认识到的是,可以以与仅包括主要PEF的序列相同的方式将包括维持PEF 402的序列输送到多个电极。例如,关于图13,可以将第一封包输送到电极212a,然后将第一封包输送到电极212b,并且将第一封包输送到电极212c。这样就完成了序列模式的一轮或旋转。然后,将第一维持封包输送到电极212a,将第一维持封包输送到电极212b,然后将第一维持封包输送到电极212c。重复这个模式,直到四个维持封包被输送到每个电极212a、212b、212c。这将涉及以重叠的方式向每个电极212a、212b、212c输送五个总包(一个主要封包,然后是四个维持封包)。在一些情况下,这将与五个主要封包的输送具有相同的效果,同时又节省了重叠周期的附加时间。

[0181] 通常,后续PEF在主要PEF输送之后立即输送(例如,在主要PEF完成之后1-100ms),使得所有PEF在心律的安全时段内输送。如所提及的,在一些实施例中,能量信号与患者的心动周期同步,以防止诱发心律不齐。因此,通常使用心电图(ECG)监视患者的心动周期。典型的ECG迹线包括表示心房去极化的P波、表示心室去极化和心房复极化的QRS波和表示心室复极化的T波的重复周期。为了安全地在心脏附近安全地输送能量,通常采用能量输送和患者心动周期之间的同步来降低心律不齐的风险。随着输送的能量增加心肌细胞膜通透性,允许离子传输,高压能量会触发心肌内的过早动作电位,这会引发心律不齐,尤其是心室颤动。为了避免心律不齐,电能以在心肌“脆弱期”之外的方式输送到气道。在一个心动周期(心跳)内,整个T波在ECG上表示心室肌的脆弱期。通常,对于心室心肌,脆弱期与T波的中期和末期重合。但是,当高能脉冲在靠近心室的位置传递时,脆弱期可以在心跳之前几毫秒发生。因此,整个T波可被认为是在心室的脆弱期之内。

[0182] 心脏周期的其余部分是P波和QRS复合波,两者都包括心房或心室肌对高压能量刺激无效的时段。如果在肌肉的不应期输送高压能量脉冲,那么可以使心律失常的可能性降

至最低。第一个心动周期的ST段(心室去极化和复极化之间的间隔)和TQ间隔(包括第一个心动周期结束和第二个心动周期中点的间隔)是可以输送高压能量的时段,由于心肌处于去极化状态(不应期)而不会引起心律不齐。

[0183] 但是,因为维持PEF的电比主要PEF更低(更高的频率、更低的电压、更少的周期等),所以在一些情况下,可以在主要PEF之间周期性地输送维持PEF(诸如在“脆弱期”期间),而不会诱发患者异常的心律。后一个方面特别适用于非心脏应用,诸如气道中的输送,因为它们离心脏的物理距离更远,因此固有地降低了引起心律不齐的手术风险。当以这种方式输送时,有可能在主要PEF之间提供任意数量的维持PEF。图18A-18D图示了在心动周期的各个部分期间使用维持PEF的单极焦点能量输送序列的实施例。图18A-18D提供了具有三个电极212a、212b、212c的能量输送体208的实施例的横截面图示,该三个电极212a、212b、212c围绕可充气构件210的圆周间隔开。当能量输送到电极之一时,形成到外部分散电极140的电通路。特别地,图18A图示了输送到第一电极212a的第一主要PEF 400。这发生在心脏节律的安全时段期间。图18B图示了在安全时段之外输送到电极212a、212b、212c中的每一个的维持PEF 402。这样的输送可以是同时的或交错的。图18C图示了在心律的安全时段期间输送到第二电极212b的第二主要PEF 404。图18D图示了在安全时段之外输送到电极212a、212b、212c中的每一个的维持PEF 402。这个模式可以重复多次。

[0184] 将认识到的是,在一些实施例中,在将PEF(主要或维持)输送到能量输送体208上的不同电极的同时,将维持PEF 402输送到电极。当与主要PEF同步输送时,一些聚焦输送PEF的益处会有所减少,因为能量不是以纯聚焦方式分配的。这还将利用能够维持目标治疗性PEF参数特征以及将差分电压同时传递到不同电极区域的生成器。这个概念在图19A-19B中示出。图19A图示了输送到四电极能量输送体208的第一电极212a的主要PEF,而没有能量输送到第二电极212b、第三电极212c和第四电极212d。虚线所示的作用区域指示能量输送的有效区域。图19B图示了输送到第一电极212a的主要PEF,而维持PEF被输送到第二电极212b、第三电极212c和第四电极212d。如图所示,如虚线所指示的,作用区域更广泛地延伸并围绕电极212a的宽表面延伸,并且不那么深地进入相邻组织(远离电极),因为能量焦点由于维持PEF在可膨胀构件140的圆周周围被稀释了。在进一步的示例中,其中能量输送体208包括在其周围沿着圆周分布的三个电极,主要PEF可以以3000V输送到第一电极212a,而其它两个电极212b、212c各自接收相同极性的500V PEF。再次,由于在接受维持PEF的组织处的电导率略有增加,这会导致使用局部输送的益处被某种程度的稀释。这可以实现一些优先的电流路径效应,以及增加的生成器电气需求以生成多电压信号进行传输。但是,在一些实施例中,将维持PEF与主要PEF同时输送到一些电极将允许所有PEF在安全心律窗口内输送,而不是延迟用于输送仅维持PEF集合的时间段。

[0185] 将认识到的是,以上示例是说明性的,并且不被认为是对范围的限制。可以以任何组合或模式将主要PEF和维持PEF提供给各个电极。例如,在具有三个电极212a、212b、212c的一些实施例中,主要PEF被提供给第一电极212a,随后是维持脉冲同时施加到所有三个电极212a、212b、212c。然后,将主要PEF施加到第二电极212b,随后将维持脉冲同时施加到所有三个电极212a、212b、212c。然后,将主要PEF施加到第三电极212c,随后将维持脉冲同时施加到所有三个电极212a、212b、212c。这个模式可以重复任何次数。同样,在一些实施例中,将主要PEF施加到第一电极212a,然后施加到第二电极212b,然后施加到第三电极212c。

随后是维持脉冲施加到所有三个电极212a、212b、212c。这个模式可以重复多次。在一些实施例中,将主要PEF施加到第一电极212a,并且将维持PEF施加到第二电极212b和第三电极212c。然后,将主要PEF施加到第二电极212b,并且将维持PEF施加到第一电极212a和第三电极212c。然后,将主要PEF施加到第三电极212c,并且将维持脉冲施加到第一电极212a和第二电极212b。这样的示例说明了各种组合的小样本。

[0186] 在一些实施例中,维持PEF被用于通过测量指示治疗特点的特定变量(诸如阻抗)来确定治疗特点。由于维持性PEF的能量低于主要PEF,因此由PEF引起的对组织的影响将较小(因此对治疗环境的影响较小),从而提供更有用的数据。因此,引起较少的组织水平主要作用的较低强度的PEF提供更干净的数据以指示诸如治疗作用的累积/进展、组织温度、细胞密度和组成、区域细胞生存力以及其它组织方面之类的方面。由于具有双极和多极电极输送方案的电路系统的局部性质,这个概念的应用特别适合于这种电极设备的设计。

[0187] 将认识到的是,本文提供的许多概念可以应用于双极输送。例如,维持PEF可以双极方式输送,即使当主要PEF是单极输送时也是如此。图20A-20D图示了这种输送序列。图20A-20D提供了能量输送体208的实施例的横截面图示,该能量输送体208具有围绕可充气构件210的圆周间隔开的四个电极212a、212b、212c、212d。当第一主要PEF 400以单极构造被输送到第一电极212a时,形成了到外部分散电极140的电通路,如图20A中所示。这发生在心脏节律的安全时段期间。图20B图示了维持PEF 402在安全时段之外以双极方式输送到电极212a、212b、212c、212d中的每一个。当在心律上达到另一个安全时段时,第二主要PEF 404以单极方式被输送到第二电极212b,如图20C中所示。再次,形成到外部分散电极140的电通路。图20D图示了维持PEF 402在安全时段之外以双极方式输送到电极212a、212b、212c、212d中的每一个。这个模式可以重复多次。

[0188] 除了维持孔开放更长时间,维持脉冲还可以用于在目标区域的条件下搜集系统级(单极)或局部级(双极)数据。这可以包括具有较低参数设置的基本脉冲指标(Z' 、 i' 等),也可以使用更高级的感应和推论技术,诸如评估光谱数据或多频数据点,这些数据可以指示组织特点,诸如组织组成、效应深度/大小/功效、温度、大分子吸收等。

[0189] 虽然本文已经描述了将主要PEF一次施加到单个电极以获得焦点输送效果,但是将认识到的是,在特定情况下,也可以通过将能量输送到多于一个电极来实现焦点输送效果。例如,图21A图示了能量输送体208的实施例,该能量输送体208具有围绕可充气或可膨胀构件210的圆周部署的八个电极212a、212b、212c、212d、212e、212f、212g、212h。在这个实施例中,电极成对起作用。例如,电极212a、212b彼此相邻地部署,并且因此当能量同时输送到电极212a、212b时可以模仿单个电极的作用。同样,电极212c、212d可以成对并充当单个电极,如212e/212f和212g/212h。具有成对的电极而不是单个电极允许使用较小的电极,这可能有利于可膨胀构件210的膨胀和收缩和/或其它设计特征。将认识到的是,可以使用任何数量的电极,其中电极以组而不是成对的方式起作用。例如,图21B图示了能量输送体208的实施例,其具有围绕可充气构件210的圆周部署的九个电极212a、212b、212c、212d、212e、212f、212g、212h、212i。在这个实施例中,电极以三个为一组:212a/212b/212c、212d/212e/212f和212g/212h/212i。因此,电极212a、212b、212c彼此相邻地部署,并且因此当能量同时输送到电极212a、212b、212c时可以模仿单个电极的作用。因此,电极可以以任何尺寸的组起作用,包括两个、三个、四个、五个、六个或更多个。同样,分组可以在整个序列中变化以最

大化治疗效果。例如,在序列的一部分期间,诸如212a/212b/212c、212d/212e/212f和212g/212h/212i之类的分组可以改为212b/212c/212d、212e/212f/212g和212h/212i/212a。

[0190] 同样,将认识到的是,可以将不同水平的能量输送到相邻电极。例如,一对电极中的第一电极可以接收主要PEF,而一对电极中的第二电极可以接收维持PEF,而不是一对电极接收能量以充当单个电极。在这种情况下,接收维持PEF的第二电极通过向其边界添加一些“自上而下的能量”来有效地扩展第一电极的覆盖范围。这将改进第一电极的径向覆盖率。

[0191] 在一些实施例中,药物或治疗剂与PEF组合输送。药剂的这种输送可以在PEF输送之前、重叠PEF输送或在PEF输送之后。在一些实施例中,这样的组合治疗对于给定的PEF输送算法生成更强的作用。在一些情况下,这比输送更多PEF来提高效果更为可取。将认识到的是,在一些情况下,组合治疗的更强效果可能不如添加附加PEF那么大,这取决于治疗剂的选择和所需的结果可能是有益的。在一些实施例中,增加延迟可以使至少较大的孔至少保持足够长的开放时间,以仍然接收治疗剂。在一些实施例中,利用维持PEF,其是单相的、较弱的(非常低的电压)并且可选地较长(1 μ s至10ms),以鼓励电动驱动的辅助药物摄取。在这种情况下,细胞仍会保持一定的开孔度,但是现在PEF的设计更加完善,可以将治疗剂四处移动并将其“推入”细胞中。

[0192] 可以使用多种治疗剂,诸如化疗剂、靶向特定组织类型的基因治疗和免疫疗法(诸如CAR-T,其附加的优点是减少了全身毒性(脑水肿)),仅举几例。当治疗心脏组织时,治疗剂可以包括抗心律失常药物,诸如胺碘酮,以“降低”异位灶的发生。当治疗肺组织时,治疗剂可以包括类固醇和其它抗炎药。当治疗胃肠道组织时,治疗剂可以包括用于炎性肠病的类固醇和抗TNF剂。这样的示例是说明性的,而不是限制性的。

[0193] 因此,将认识到的是,各种组合的专用导管设计(包括尺寸变化的电极、多个电极、治疗剂输送机构等)和独特的能量输送算法(包括间歇输送、维持PEF、单极/双极配位等)可以对有效接触区域产生多种期望的影响,包括焦点和深度。这是在给定的生成器容量和PEF设置下调谐治疗能量输送导管202的周向性和作用深度的有力方法。也可以在不延长治疗时间、增加肌肉收缩风险、增加附带损害或增加手术过程中诱发心律不齐的风险的情况下实现这一目标。在许多情况下,这些技术的期望组合使得能够缩短治疗时间、减少肌肉收缩、减少附带损害和/或减少引起心律不齐的风险。

[0194] 将认识到的是,本文中阐述的导管设计是示例,并且无意于限制本公开的范围。提供附加设计以进一步说明示例实施例。例如,在一些实施例中,治疗能量输送导管202的能量输送体208被设计用于单极输送,其中电极212由受近端约束222和远端约束约束224的多条线或带220组成,从而形成如图22中所示的螺旋形篮。由于能量输送体208被配置用于单极能量输送,因此篮充当单个电极。能量输送体208的部分被绝缘,以便减小用于焦点输送的电极212的尺寸和轮廓。图22图示了绝缘材料300,其覆盖能量输送体208的一部分(以阴影表示),而留下另一个部分暴露,这被认为是电极212。这种绝缘可以通过多种方法来实现。例如,可以通过用诸如硅树脂之类的绝缘材料300涂覆螺旋形篮并且在期望的区域中或者去除绝缘材料300以暴露电极212的形状的导线220或者在涂覆绝缘材料300之前先掩蔽导线220的期望区域、然后去除掩蔽以暴露呈电极212形状的导线220来实现绝缘。可以通过多种方法来实现涂覆,诸如浸渍、喷涂或气相沉积,仅举几例。可替代地,当主体208膨胀时,

可以通过掩蔽能量输送体208的部分(诸如螺旋形篮)来实现绝缘。这可以通过将能量输送体208定位在气囊或其它顺应性掩蔽材料内来实现,其中该材料具有被去除的一个或多个部分,诸如产生一个或多个窗口。能量输送体208的膨胀将主体208压在材料上,并且可选地使材料膨胀。通过一个或多个窗口暴露的能量输送体208的部分将能够输送能量,而被覆盖的部分将被绝缘。这将避免依赖于各条编织线之间的距离的金属丝或编织线上的涂层可移动。

[0195] 在其它实施例中,导线220或导线220的一部分在编织到螺旋形篮之前被绝缘。然后可以在编织之后去除绝缘材料300的部分以创建电极212。在一些实施例中,在能量输送体208具有一些或全部可独立激活的导线220的情况下,可以通过类似的方法在能量输送体208周围或沿着能量输送体208创建多个电极。这是通过策略性地去除或掩蔽绝缘材料300以暴露可独立激活的导线220来实现的。例如,图23图示了覆盖能量输送体208的一部分的绝缘材料300(用阴影指示),留下两个部分暴露,从而创建第一电极212a和第二电极212b。由于导线220的结构和朝向,这些电极212a、212b是可独立激活的。

[0196] 将认识到的是,将脉动电场输送到包含或邻近于诸如血液之类的传导介质的目标腔或组织具有意义。如果没有适当地隔离电极以迫使脉冲传送到组织壁中,并且导电介质因此暴露在脉冲中,那么一些电流将流过导电介质而不是目标组织壁。虽然由于脉动电场治疗中输送的累积能量低,这可能不会带来不利事件的风险,但它会稀释或削弱电场分布,从而降低电场强度穿透进入组织的深度。这与上述电场强度对电极接触表面积的依赖性具有相似的效果,从而血液用作半导体虚拟电极。因此,电极设计和能量输送协议的一些实施例被设计为克服这种效应,诸如通过适当地调谐脉冲参数或设计能够限制脉冲暴露于传导介质的量的电极设备来克服。将认识到的是,虽然在呼吸道和其它类似的潜在管腔目标上衬有一层薄薄的导电粘液,但可以用于稀释电场强度的体积常常较小,因此在这些目标适应症中减少了克服这种效应的需求。但是,这种效果在脉管目标中更为显著,并且是获得透壁周向病变的另一个挑战。将认识到的是,在一些实施例中,能量输送体208本身是机械可膨胀的,而在其它实施例中,能量输送体208可通过使用可膨胀构件210而膨胀。当利用可膨胀构件210时,可膨胀构件210本身可充当绝缘体。例如,在图24中,电极212包括环310。如图所示,通过可膨胀构件210将通过环310输送的能量聚焦并限制在环310的区域内,该可膨胀构件通过和围绕环310膨胀。在这个实施例中,可膨胀构件210的直径在环310的区域中由环310限制。但是,可膨胀构件210的延伸超过环310的边缘的部分能够进一步膨胀,从而略微压缩体腔L的周围组织。这创建了完全或基本上完全的能量块,从而限制输送到环310的区域的能量。将认识到的是,这种设计在具有导电介质(例如,血液)的环境中特别有用,其中能量被引导到组织中而不输送到血液中。还可以认识到的是,诸如图22-23中所示的之类的具有篮形的能量输送体内的可膨胀构件的膨胀也可以阻止能量向血管内腔中的血液输送。

[0197] 图25提供了类似的实施例,其中可膨胀构件210充当绝缘体。在这个实施例中,能量输送体208包括形成盘形式的螺旋形篮的多条线或带220。在这个实施例中,能量输送体208是自膨胀的。可膨胀构件210部署在能量输送体208的两侧。在抵靠体腔L膨胀时,可膨胀构件210创建完整的能量块,从而将能量输送限制到能量输送体208的区域。将认识到的是,在一些实施例中,能量输送体208可通过内部膨胀构件而不是自膨胀来膨胀。可选地,这种内部膨胀构件可以诸如通过互连的充气管腔与能量输送体208的两侧上的可膨胀构件210

一致地膨胀。

[0198] 将认识到的是,具有隔热区域的各种导管设计可以附加地提供减少的通过体腔的流。当用于血管中时,这会减少血液流动,这在一些手术中可以是有益的。

[0199] 将认识到的是,本文所述的许多导管设计和算法可以用于多种类型的能量的输送,而不仅限于双相PEF输送。能量和基于能量的治疗的此类附加种类包括但不限于电化学疗法、纳秒脉动电场、不可逆电穿孔、电化学治疗和电基因疗法。

[0200] 虽然在本文已经示出和描述了本公开的实施例,但是对于本领域技术人员将显而易见的是,这样的实施例仅通过示例的方式提供。在不脱离本公开的范围的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应当理解的是,当实现本公开的系统和方法时,可以采用本文所述实施例的各种替代方案。

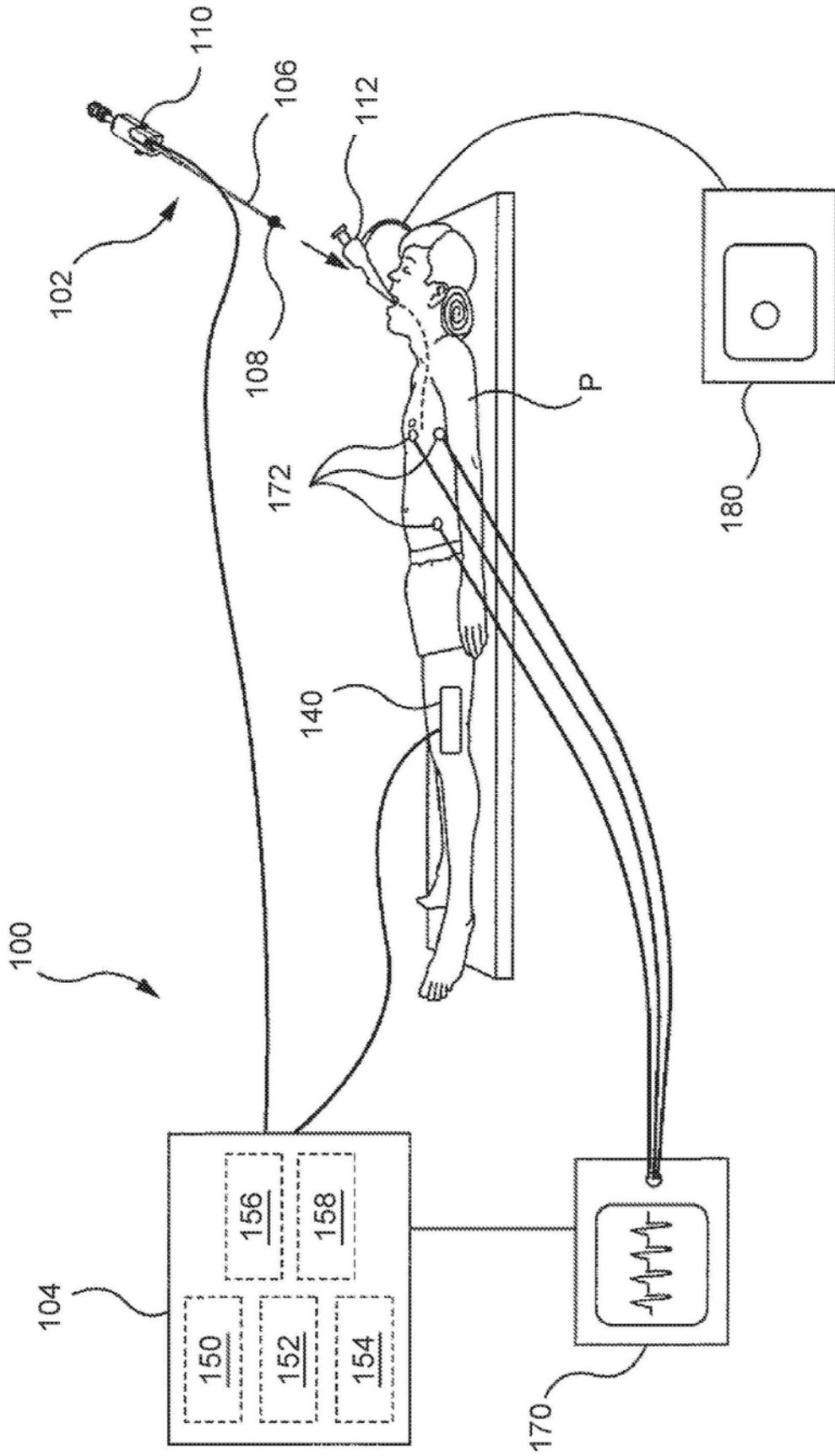


图1 (现有技术)

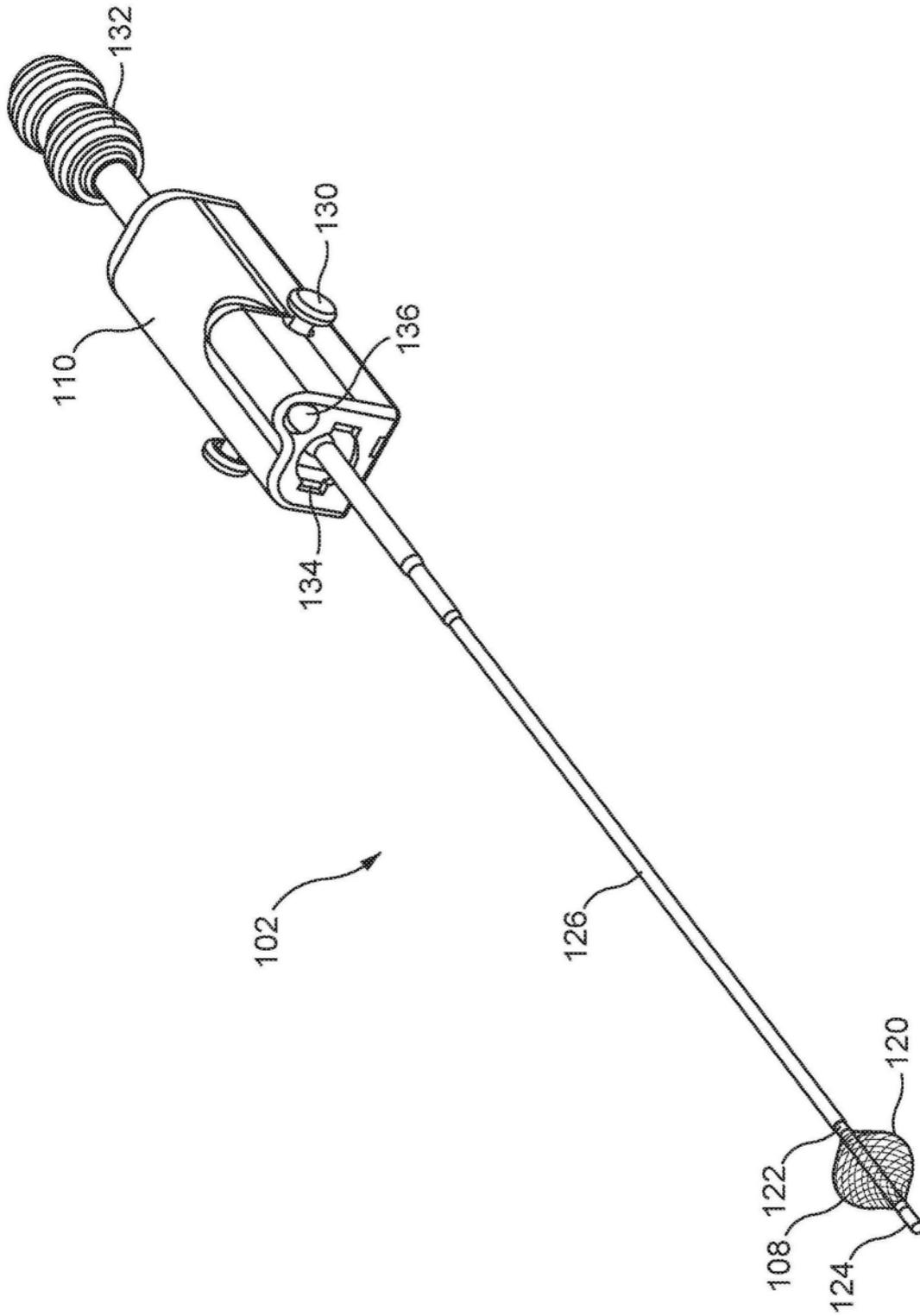


图2 (现有技术)

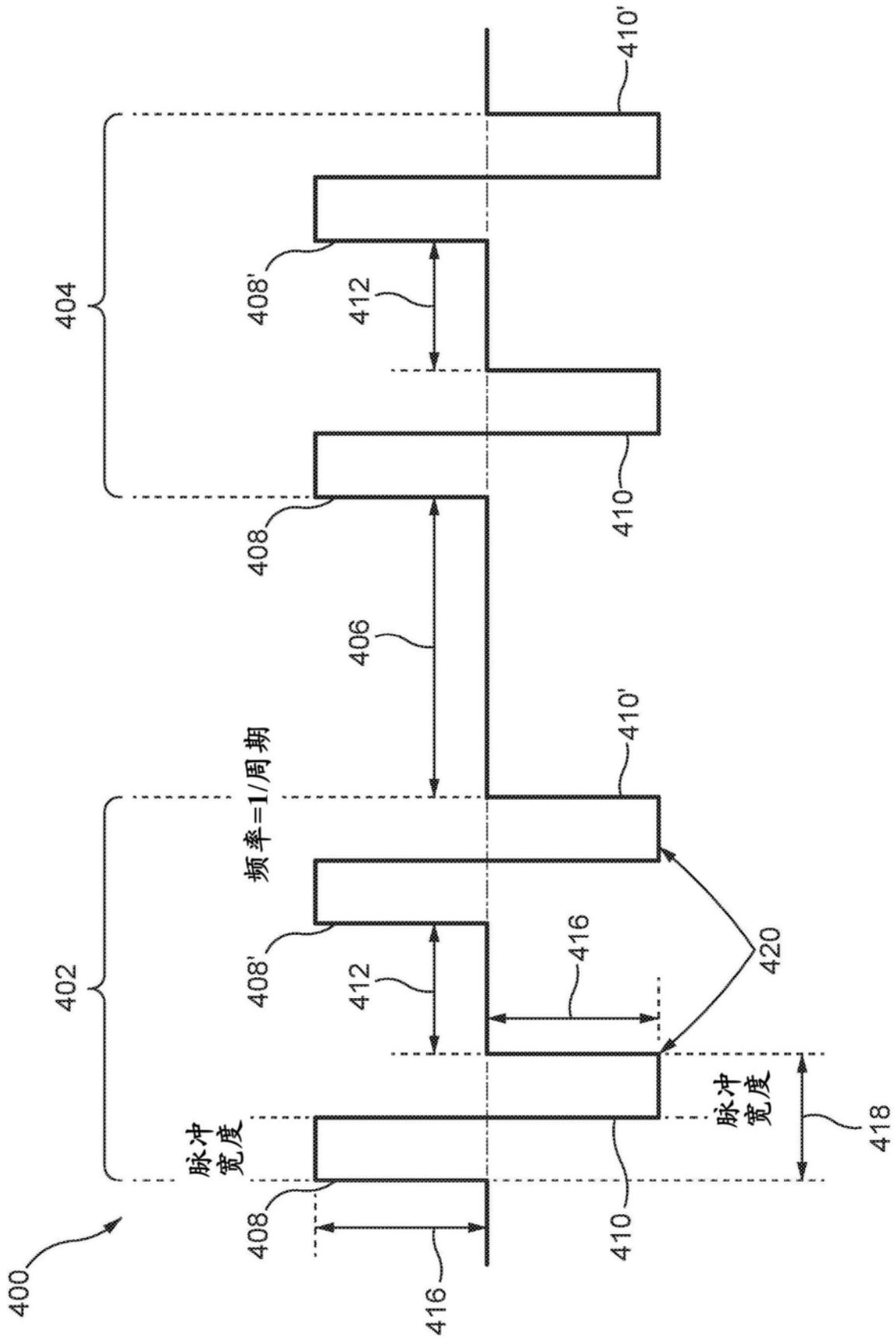


图3A

开关时间&影响 (示出了对称电平)

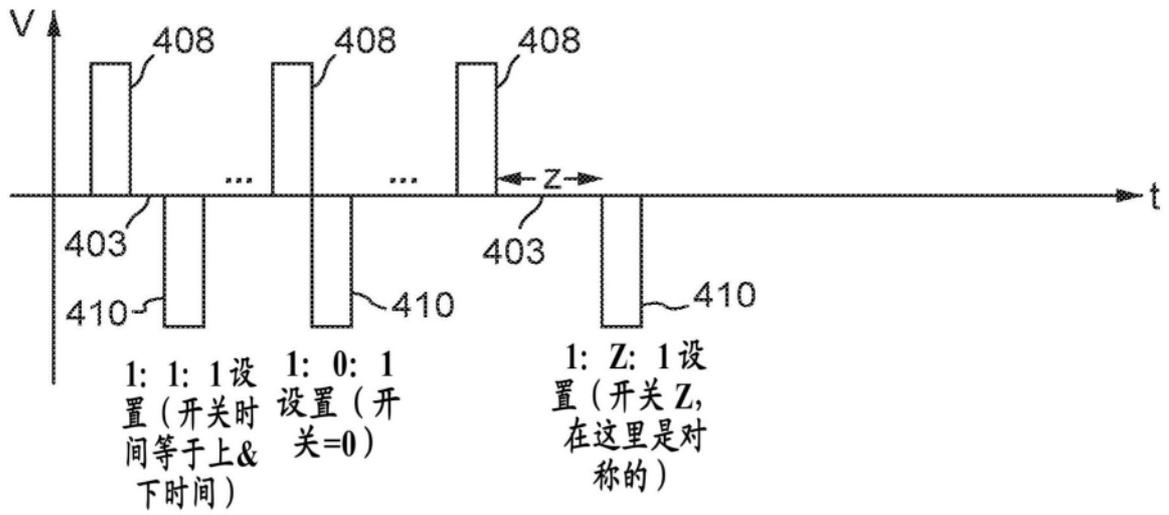


图3B

Z 的病变影响

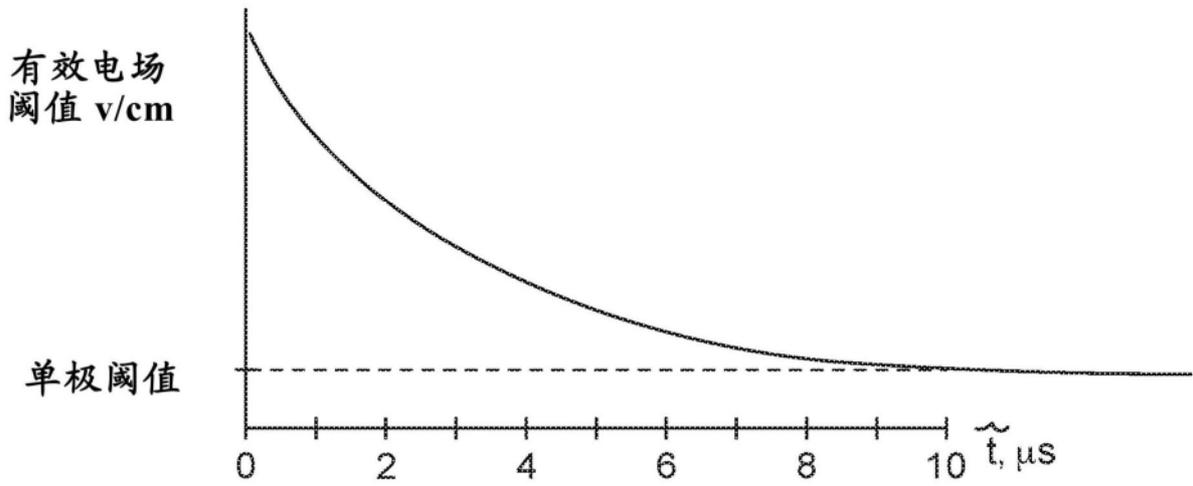


图3C

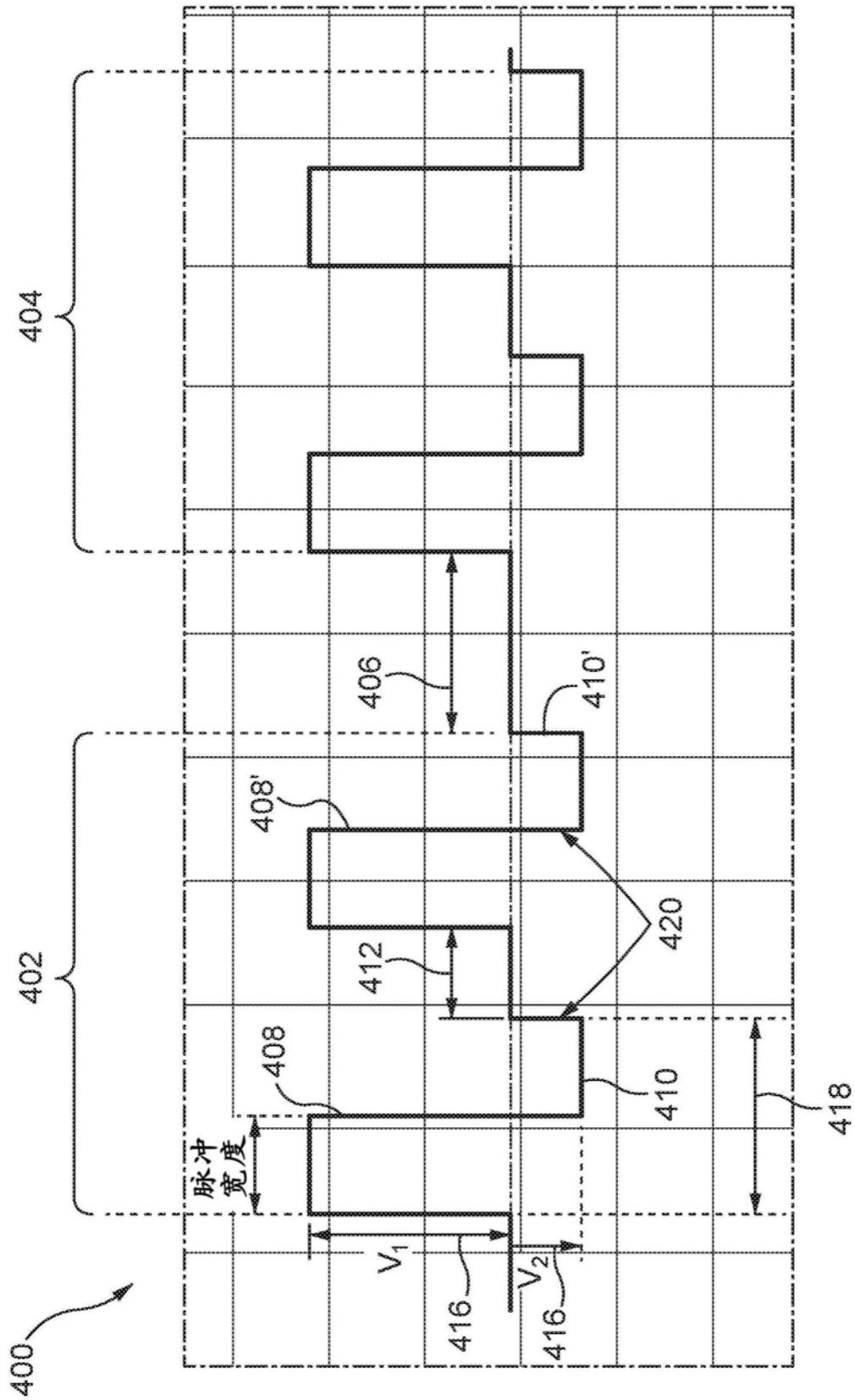


图3D

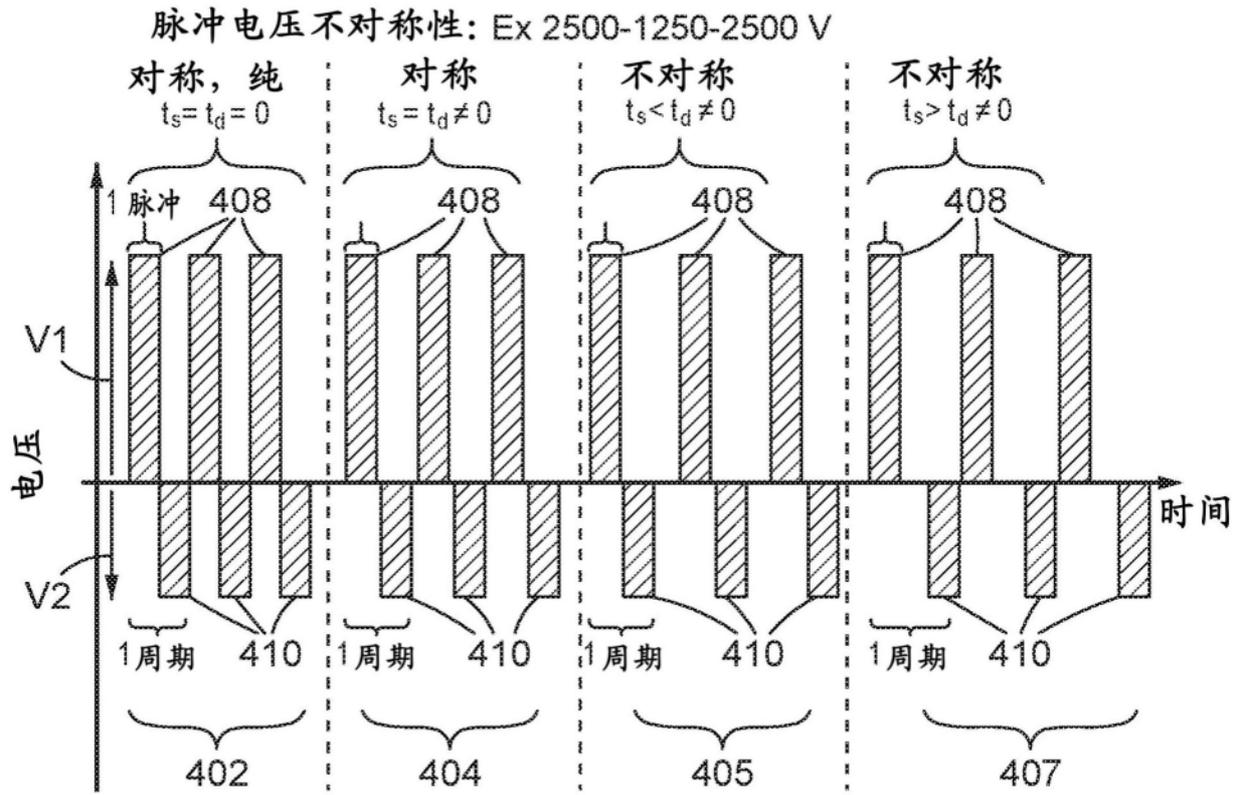


图3E

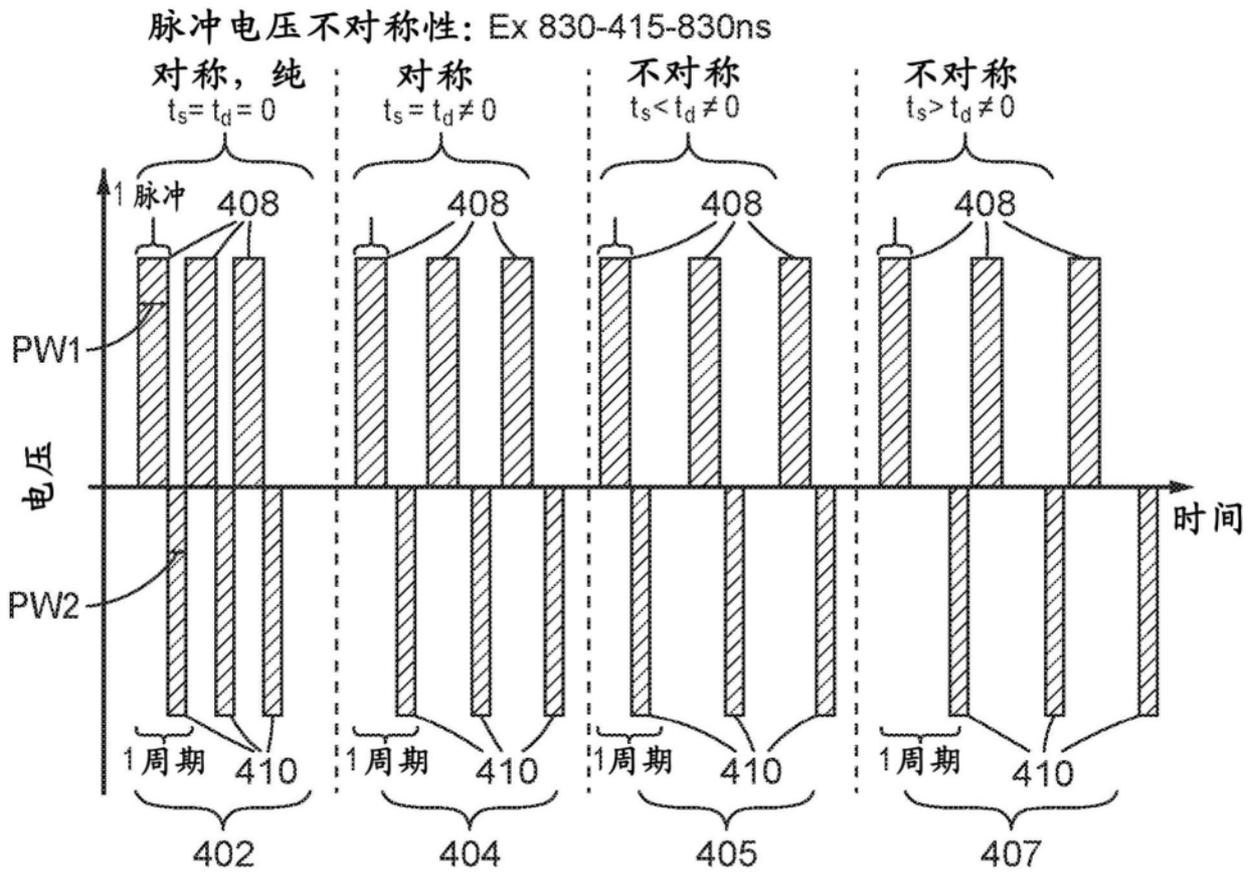


图3F

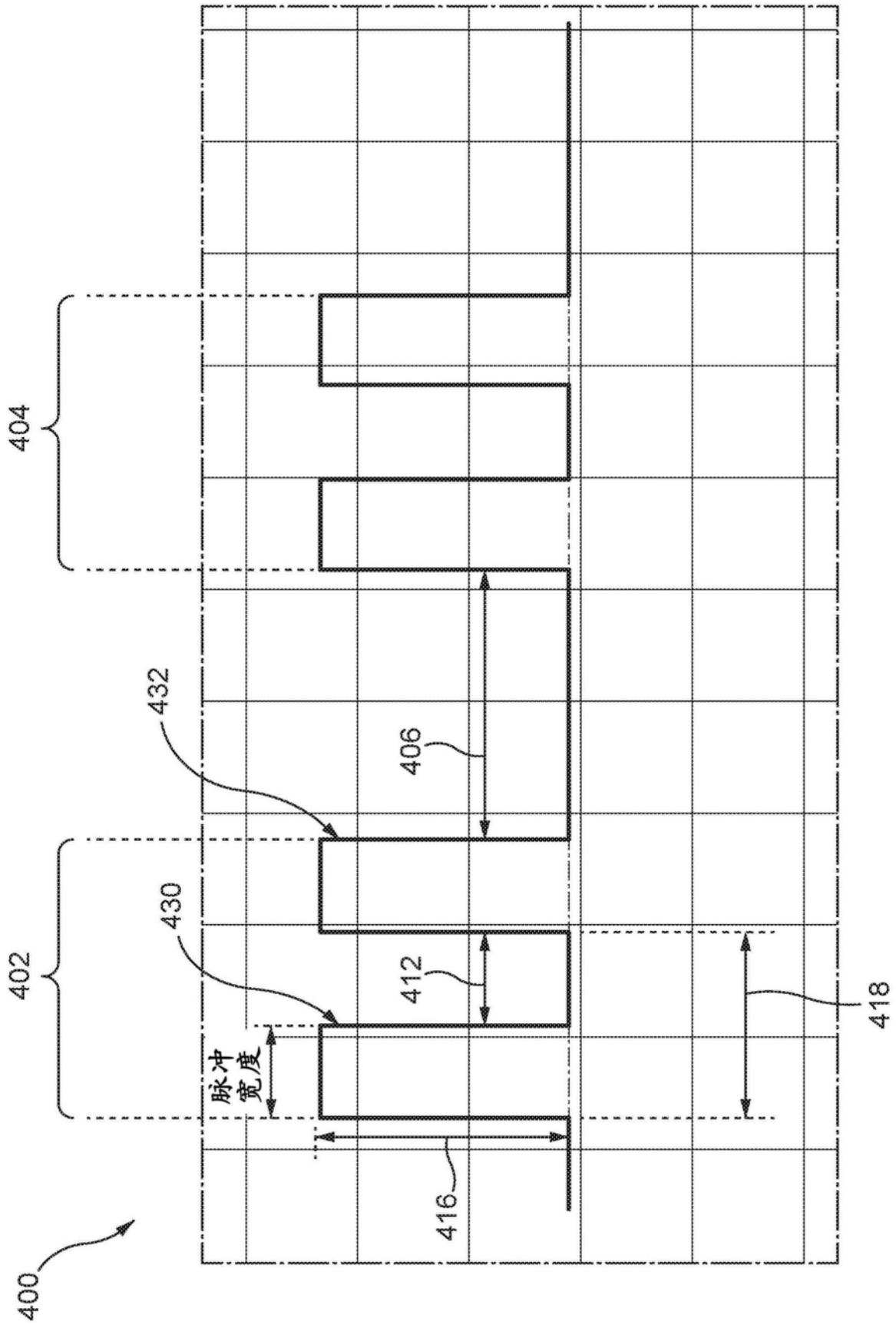


图3G

脉冲不对称性（脉冲长度和/或脉冲电压）：Ex 2500V@830ns-0-2500V@830ns

注意：因为没有相对的极性，所以当考虑 t_s v. t_d 时没有明显的差异

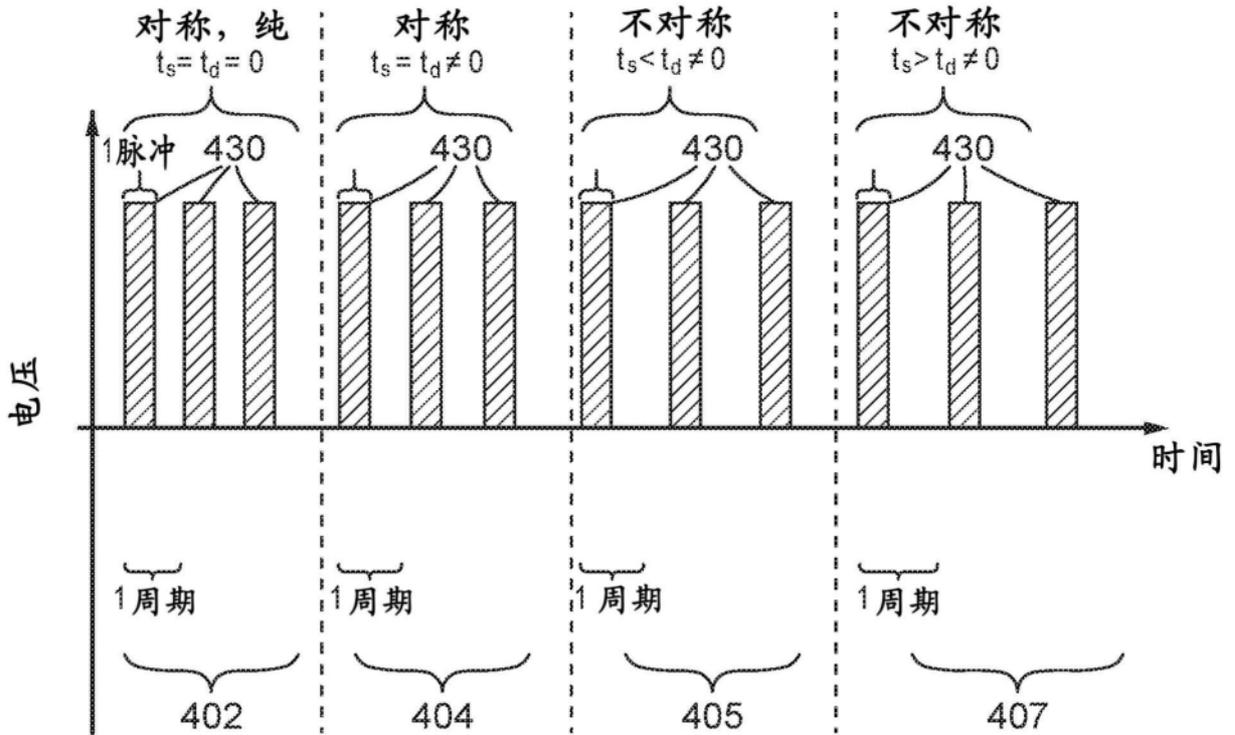


图3H

脉冲电压和定时变量不对称性：多个组合和置换是可能的

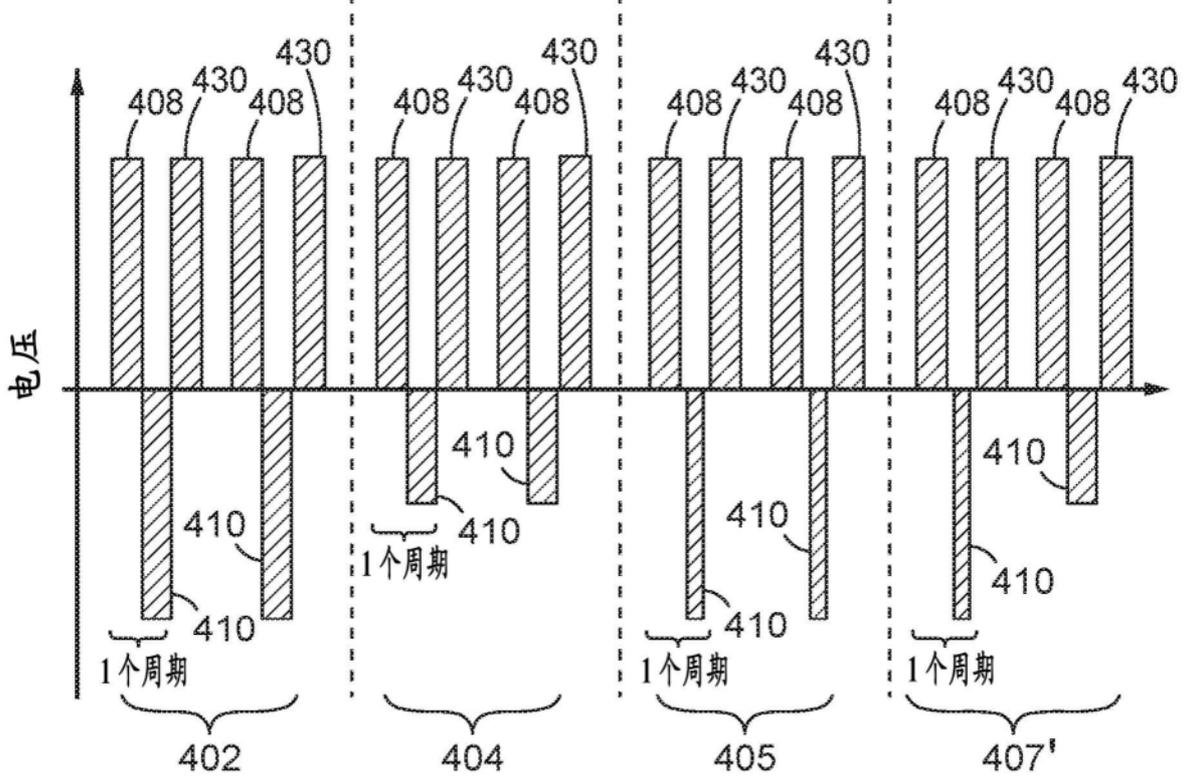


图3I

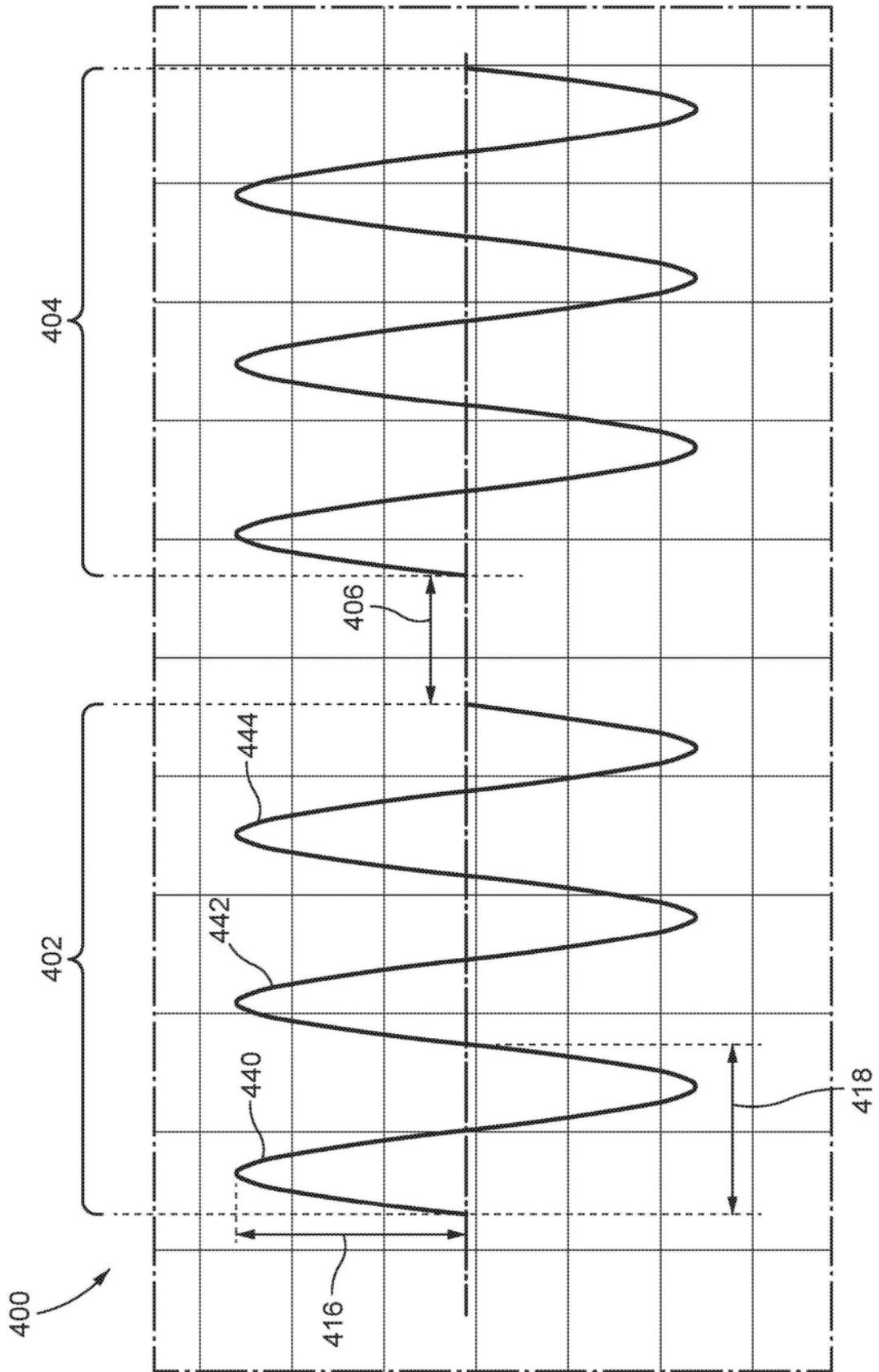


图3J

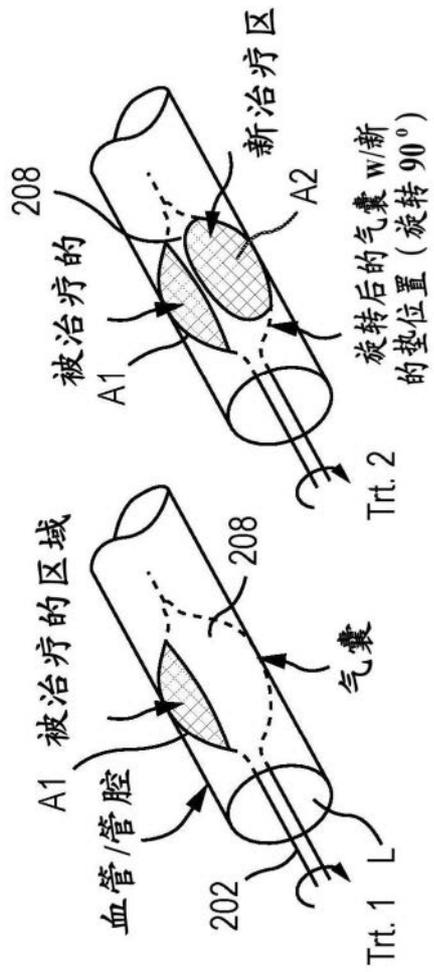


图4A

图4B

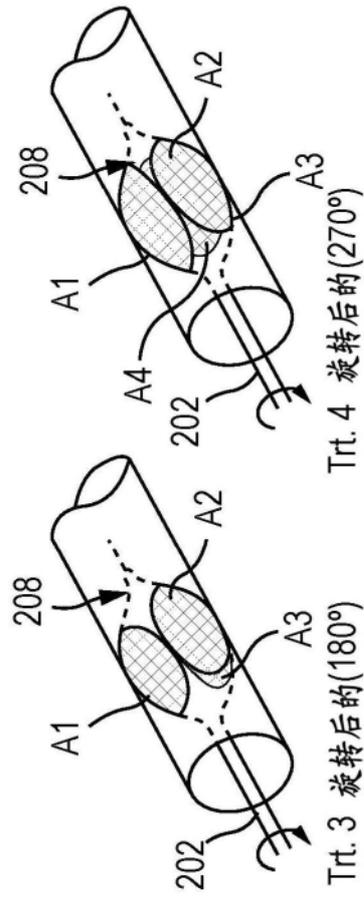


图4D

图4C

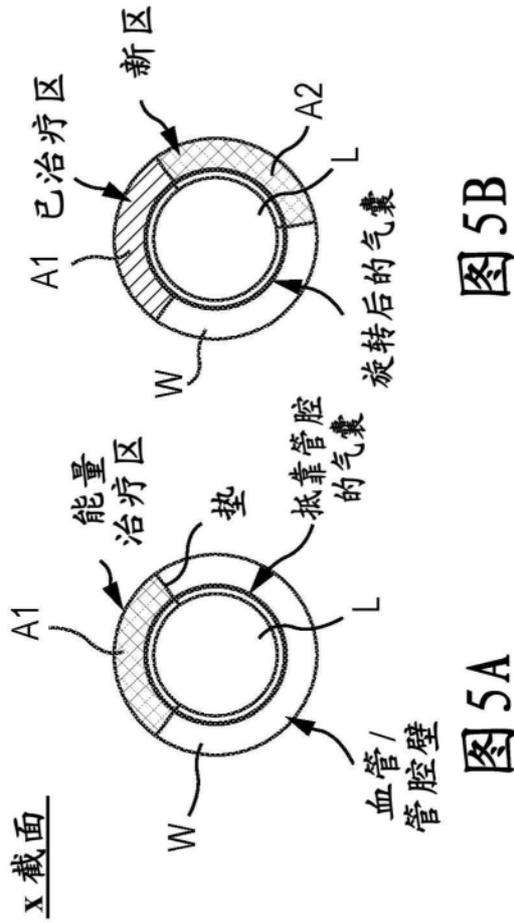


图5B

图5A

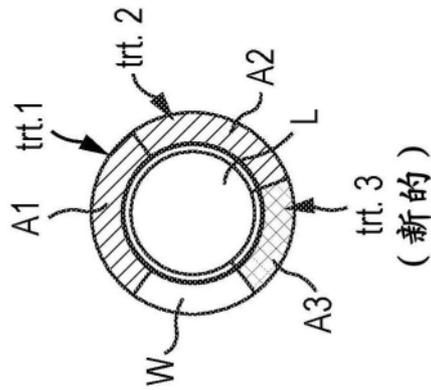


图5C

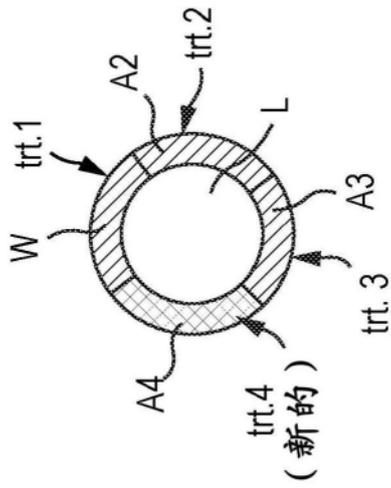


图5D

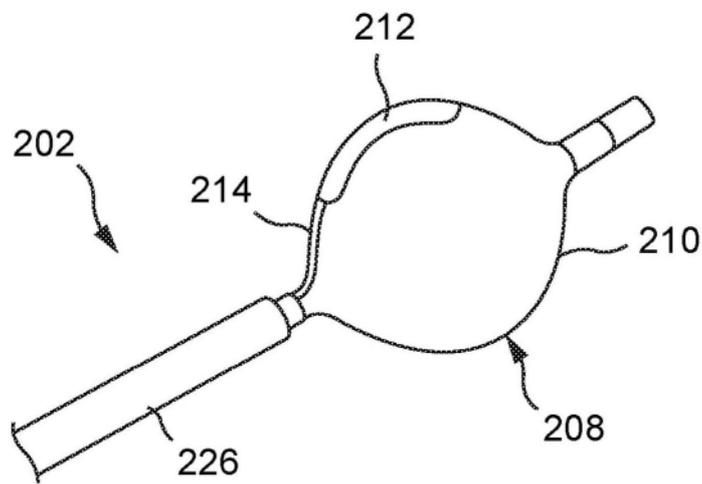


图4

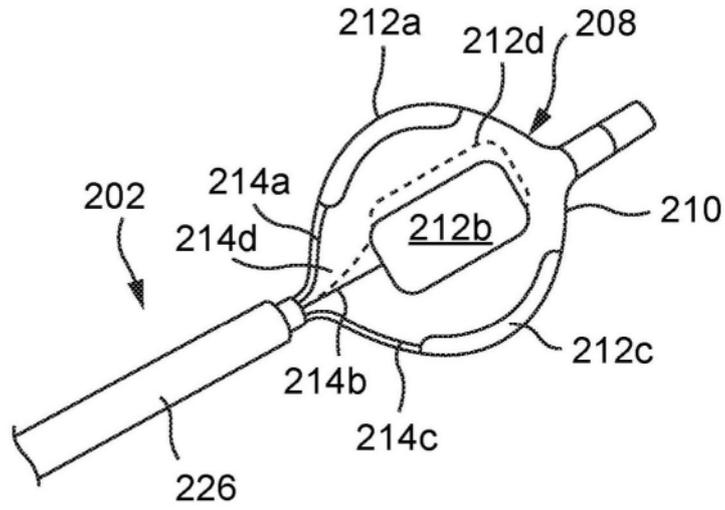


图6

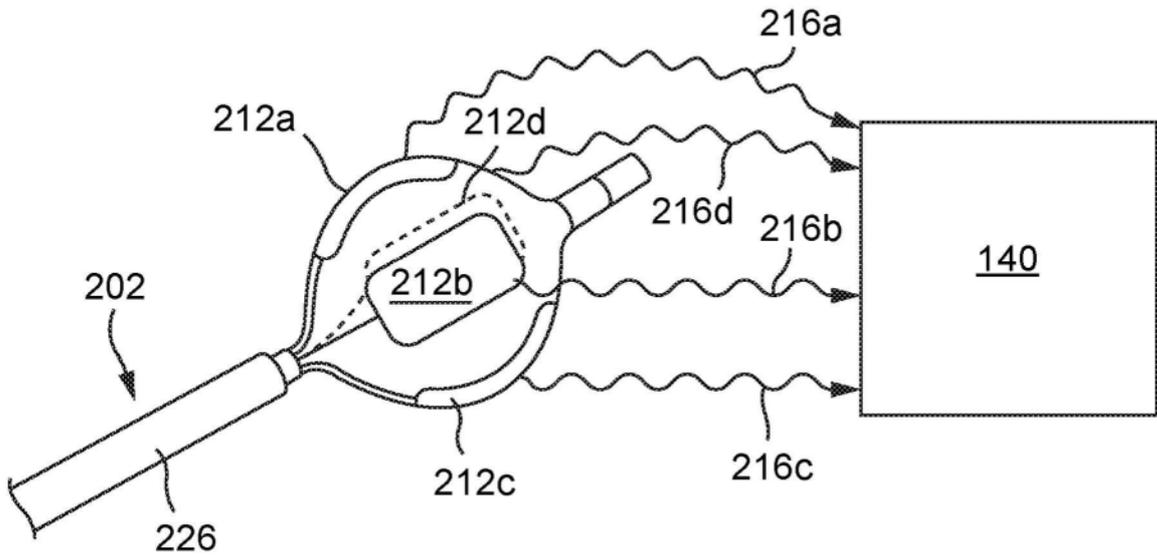


图7

结果:

电场分布

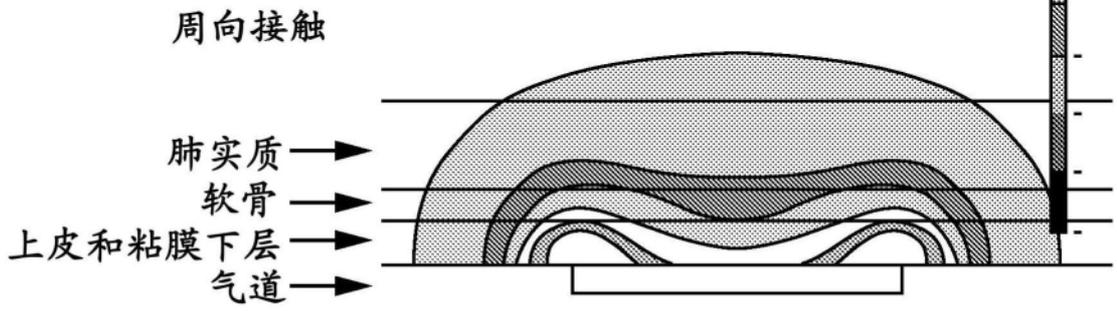


图8A

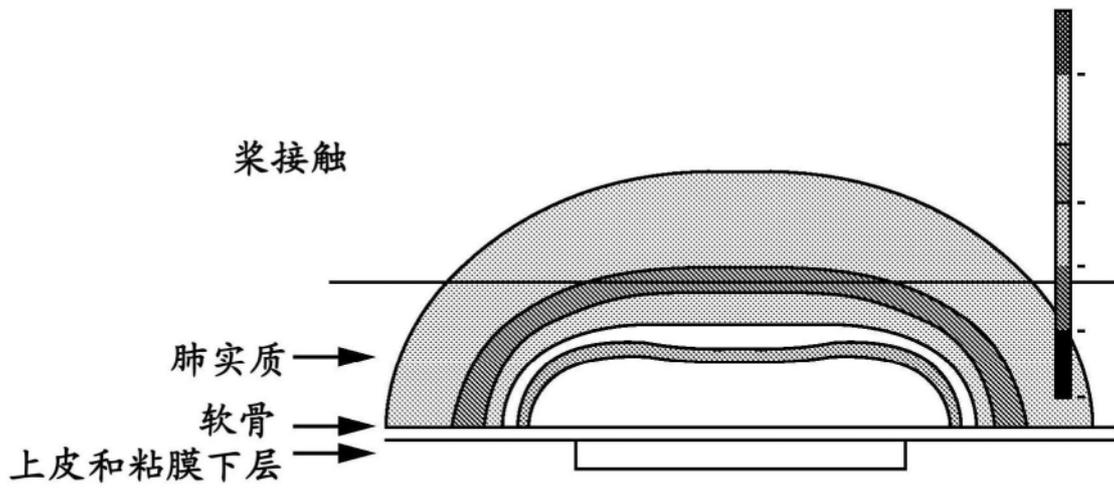


图8B

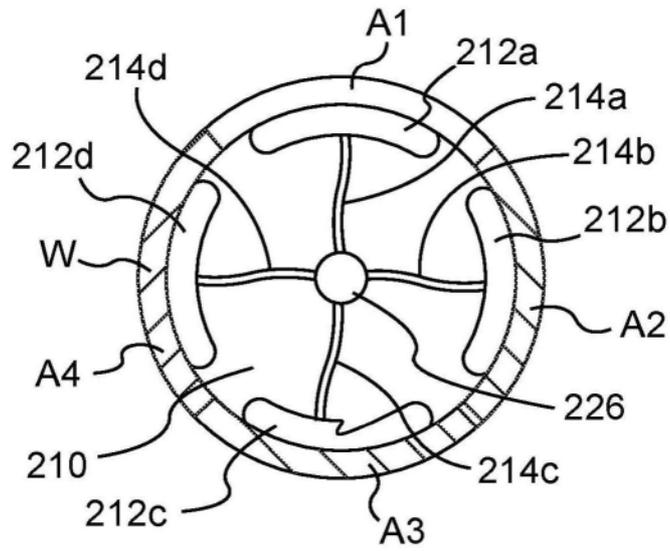


图9

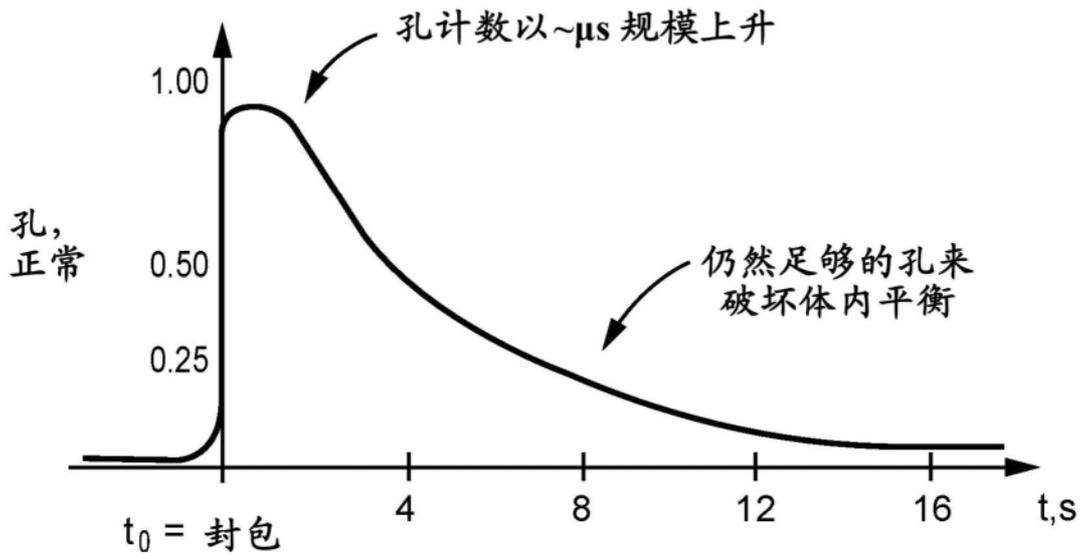


图10

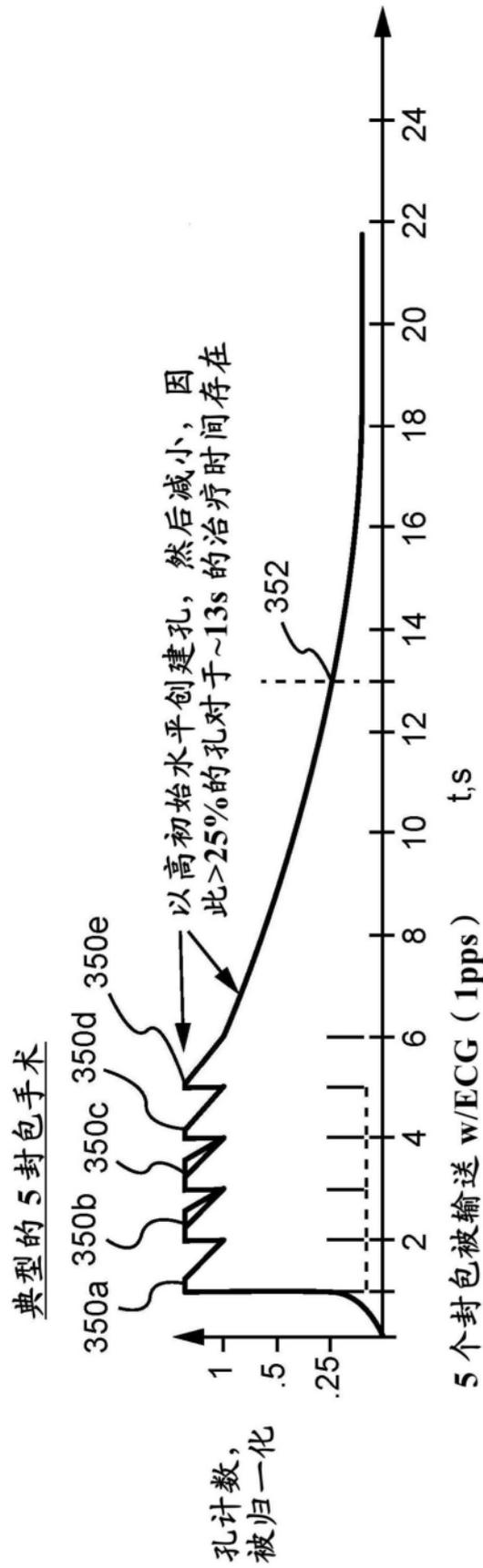


图11

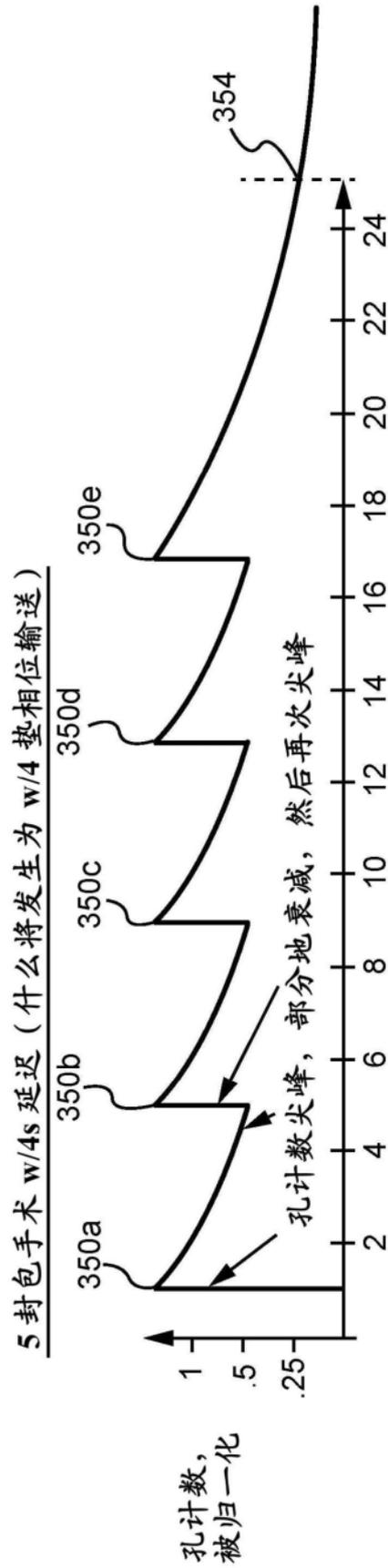


图12

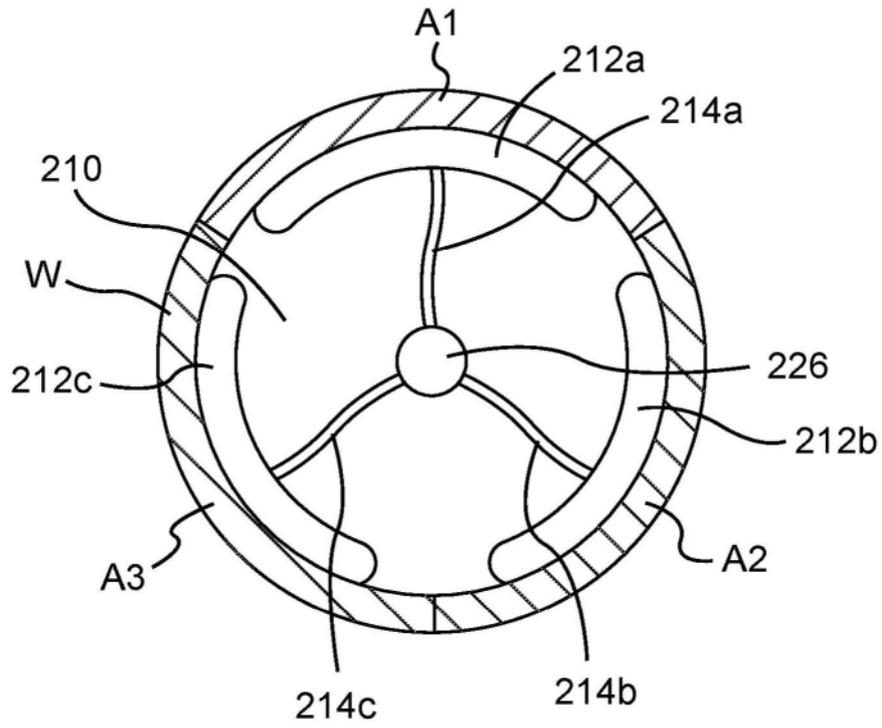


图13

随时间的 3 垫孔计数-顺序 (正常, 无增强): 在此, 每个区域 (A', B', C') 对于 13s 具有 >25% 的孔

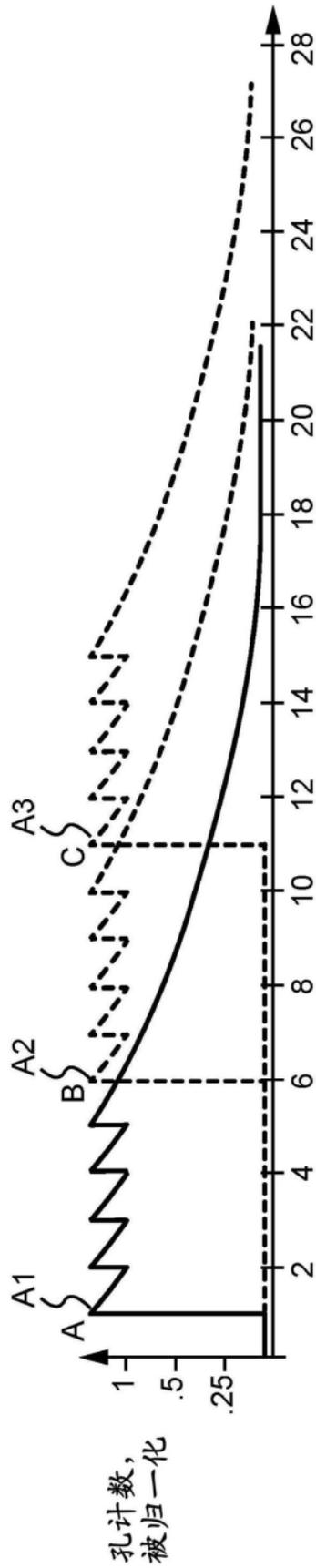


图14

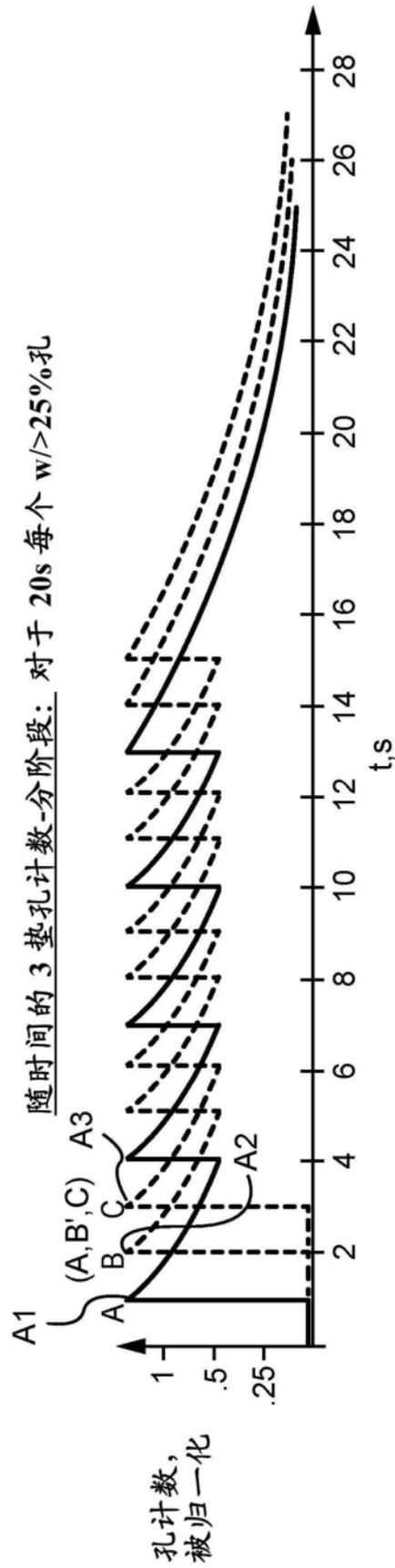


图15

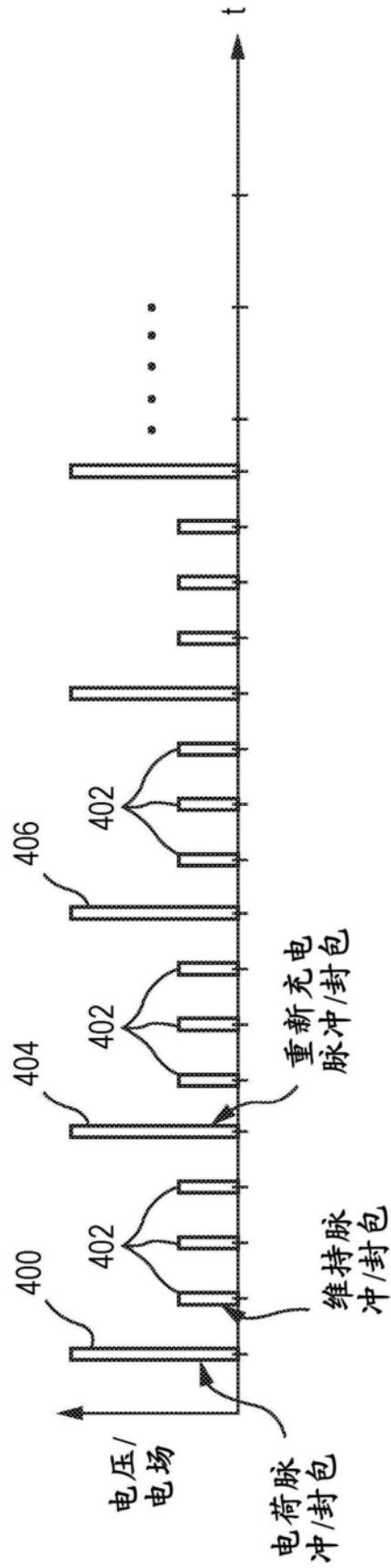


图16

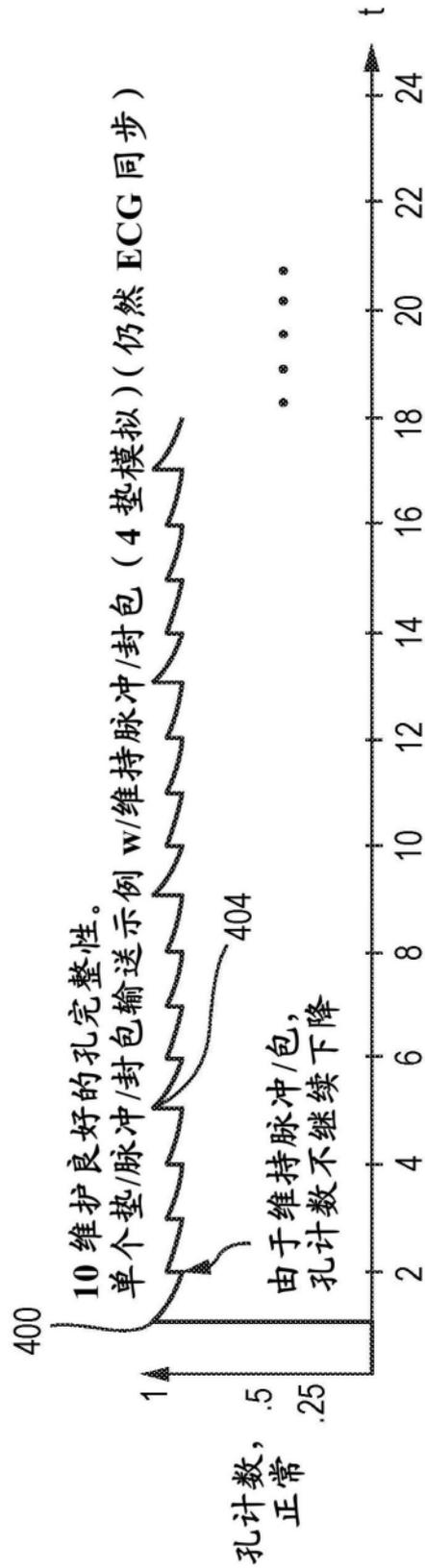
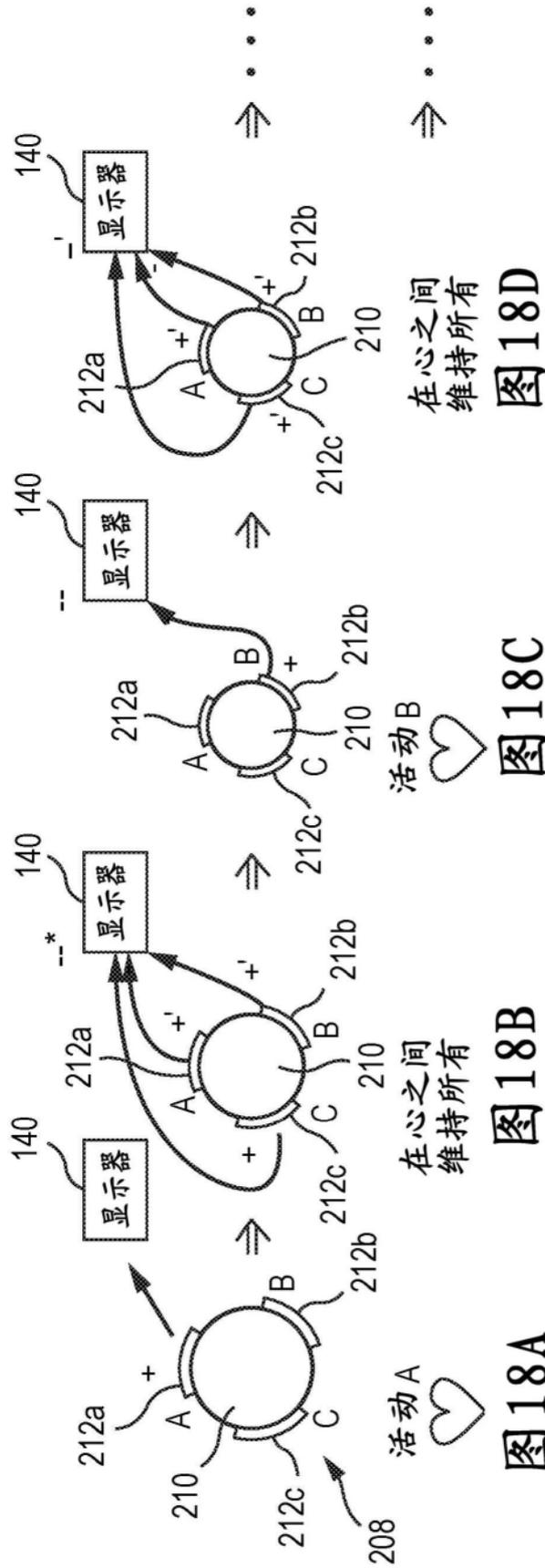


图17



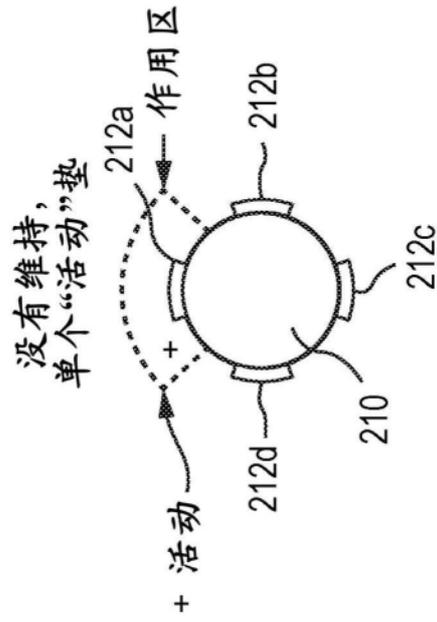


图19A

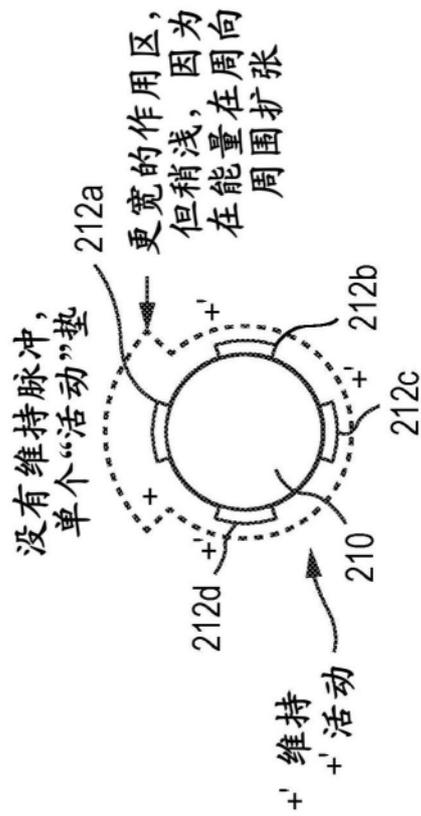


图19B

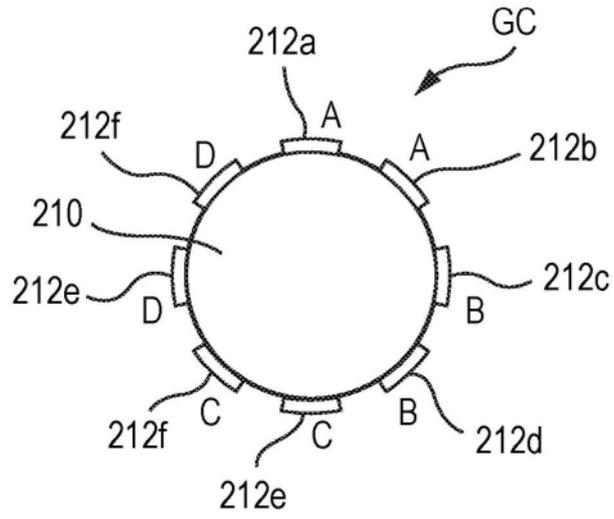


图21A

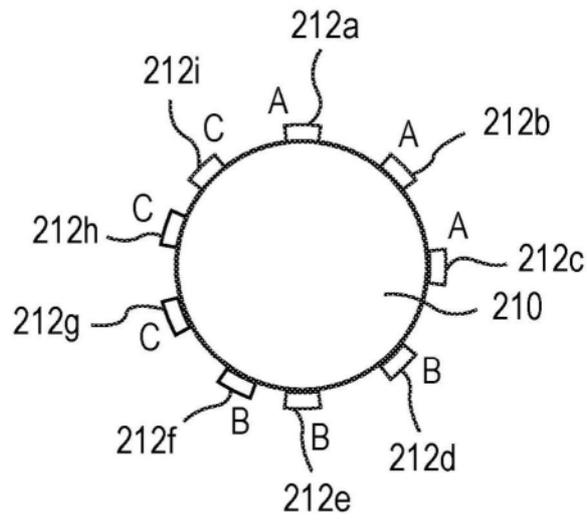


图21B

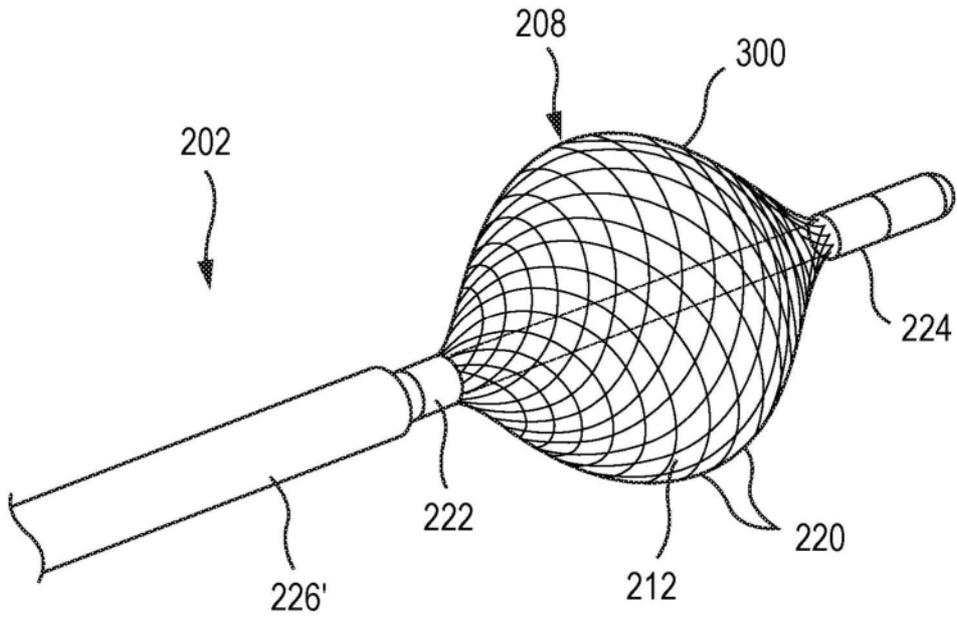


图22

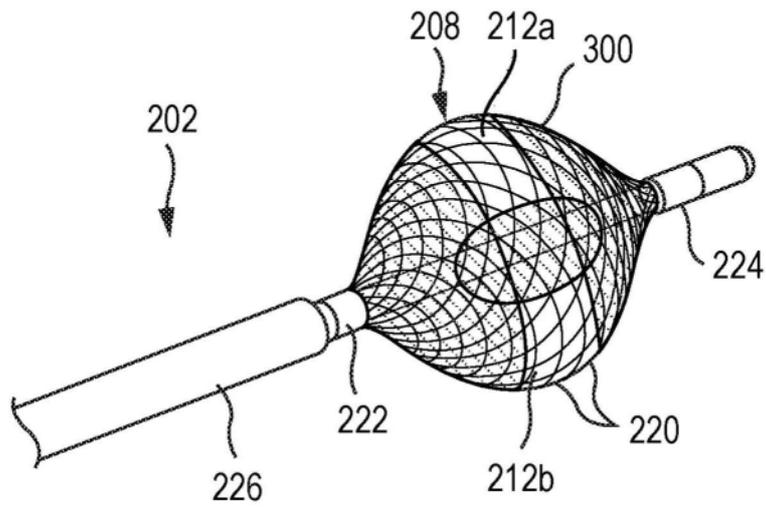


图23

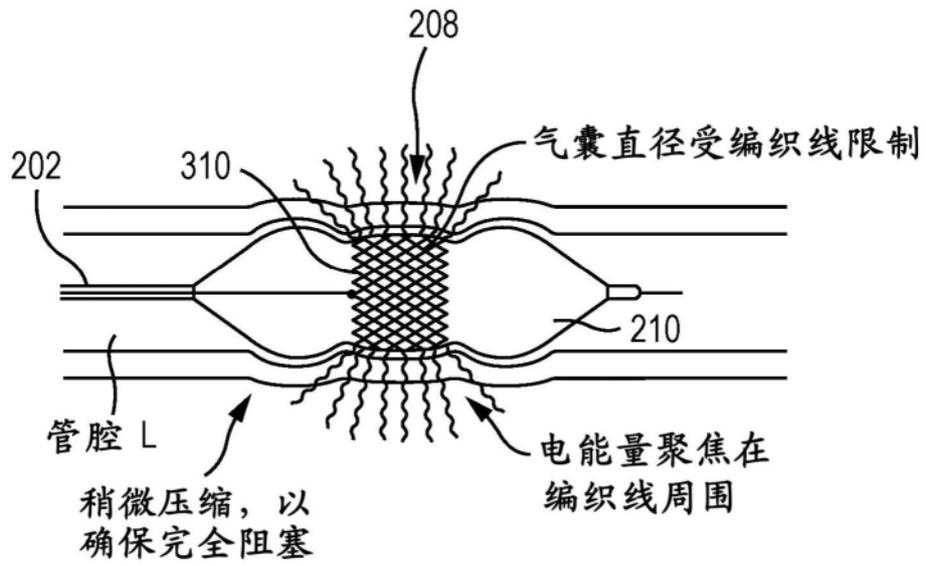


图24

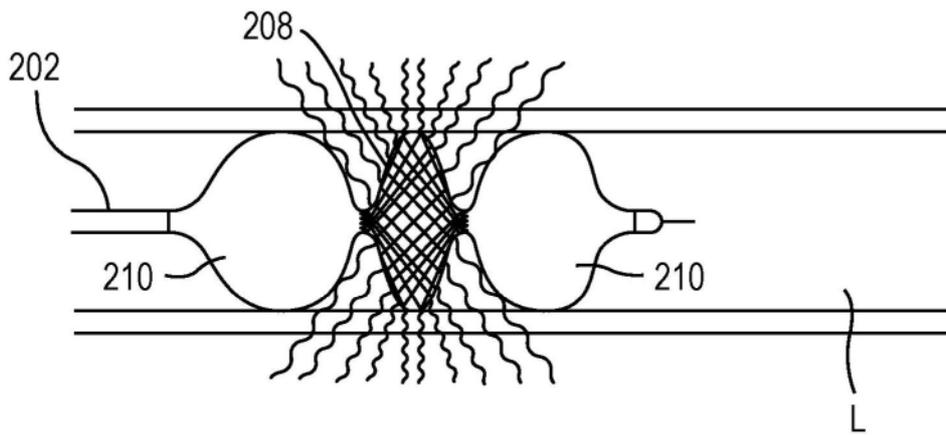


图25