



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110494076 A

(43)申请公布日 2019. 11. 22

(21)申请号 201880022607.6

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

(22)申请日 2018.01.31

代理人 聂慧荃 闫华

(30)优先权数据

62/453,025 2017.02.01 US

(51)Int.Cl.

A61B 1/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.27

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/042(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/016314 2018.01.31

A61B 5/05(2006.01)

A61B 18/14(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/144648 EN 2018.08.09

A61M 25/00(2006.01)

(71)申请人 犹他大学研究基金会

地址 美国犹他州

(72)发明人 F·B·萨克瑟 R·W·希契科克

N·F·马洛施 N·J·奈顿 黄超

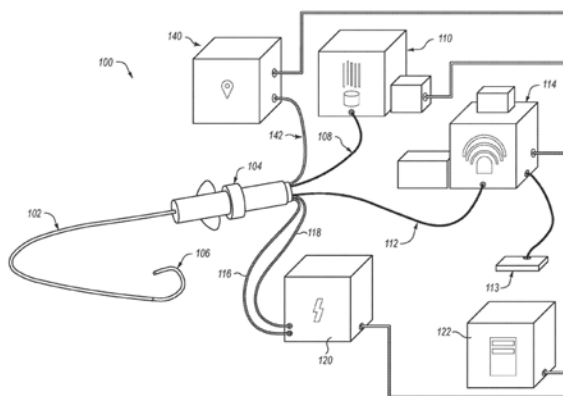
权利要求书3页 说明书11页 附图15页

(54)发明名称

用于标测心脏组织的装置和方法

(57)摘要

本公开涉及用于生成三维组织标测图的系统和方法,尤其是心脏组织的纤维化标测图。血管内装置包括细长构件和远侧末端。成像组件与细长构件被集成,以能够对远侧末端附近的组织的微结构进行成像。一个或多个导引电极被定位在远侧末端处或附近。电标测和/或消融组件也可以与上述装置集成。可以根据纤维化水平并且使用图像的相应确定位置表征图像,可以生成显示差分纤维化区域的三维标测图。电标测数据还可以与纤维化标测图集成以生成合成纤维化和电压标测图。



1. 一种血管内装置,其被配置用于在微结构水平上对患者体内的组织进行原位成像,所述装置包括:

细长构件,具有近端和远端;

远侧末端,被设置在所述细长构件的远端处或附近,并且被配置成用于递送到患者体内的目标组织;

成像组件,被配置为提供目标组织的微结构成像,所述成像组件包括光学壳体,所述光学壳体被设置在所述远侧末端处并且被配置为容纳一个或多个成像组件以能够在所述远侧末端处或附近成像组织;以及

定位组件,被配置为在三维解剖工作空间内提供所述远侧末端的位置信息,所述定位组件包括被设置在所述远侧末端处或附近的一个或多个定位部件。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述定位组件包括被设置在所述远侧末端处的一个或多个定位电极,所述一个或多个定位电极被配置成提供相对于参考电极的位置数据。

3. 根据权利要求1所述的装置,还包括:治疗组件,所述治疗组件具有被设置在所述远侧末端处用于治疗目标组织的一个或多个治疗部件。

4. 根据权利要求3所述的装置,其中,所述治疗组件包括能量传输构件,所述能量传输构件延伸穿过所述细长构件并且操作性地联接到所述远侧末端,所述能量传输构件能够将能量传输到所述远侧末端以能够在所述远侧末端处或附近消融目标组织。

5. 根据权利要求4所述的装置,其中,所述能量传输构件被配置成将RF能量传输到所述远侧末端,并且其中,所述远侧末端的至少一部分被配置为传导RF能量的消融电极,以使得所述RF能量能够穿过所述远侧末端并朝向目标组织。

6. 根据权利要求4所述的装置,还包括:温度传感器,所述温度传感器操作性地连接到所述远侧末端,以能够在所述远侧末端处进行温度测量。

7. 根据权利要求3所述的装置,其中,所述治疗组件被配置用于递送治疗化学品、冷冻治疗剂或药物中的一种或多种。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述成像组件被配置成在约至少5 μm 的深度处提供所述目标组织的成像。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述成像组件被配置成以亚细胞和/或亚微米分辨率提供图像。

10. 根据权利要求1所述的装置,还包括:电组件,所述电组件被配置用于测量目标组织处的一个或多个电信号,所述电组件包括被设置在所述远侧末端处的一个或多个电传感器。

11. 根据权利要求10所述的装置,其中,所述远侧末端的至少一部分被配置为操作性地联接到导电构件的电极,以使所述远侧末端能够测量电信号,所述导电构件延伸穿过所述细长构件到达所述远侧末端。

12. 根据权利要求1所述的装置,还包括:

治疗组件,操作性地联接到所述远侧末端的第一部分;以及

电组件,操作性地联接到所述远侧末端的第二部分,

其中,所述远侧末端的第一部分被配置为能够将能量传导到目标组织的消融电极,以及

其中,所述远侧末端的第二部分被配置为能够测量目标组织处的电压的电极。

13. 一种构造用于生成组织微结构的三维标测图的系统,所述系统包括:

血管内装置,具有细长构件、远侧末端、以及被设置在所述远侧末端处或附近的一个或多个定位部件,所述血管内装置被配置成-

提供被设置在所述远侧末端处或附近的目标组织的微结构成像,和

使用所述一个或多个定位部件确定所述远侧末端在三维解剖工作空间内的位置;以及

计算机系统,具有一个或多个处理器和一个或多个硬件存储装置,所述硬件存储装置上存储有计算机可执行指令,所述计算机可执行指令能够由所述一个或多个处理器来执行,以使所述计算机系统-

接收由所述血管内装置获得的多个组织微结构图像;

确定每个所述组织微结构图像在三维解剖工作空间内的位置,以获得多个图像位置;

根据组织微结构属性的展示水平表征每个组织微结构图像;以及

基于所表征的图像,并基于相应的所述图像位置,生成所述解剖工作空间的三维组织微结构属性标测图。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中,通过确定亮区域的图像空间规律性、平均像素强度和面积分数中的一个或多个,根据组织微结构属性的展示水平来表征每个组织微结构图像,其中亮区域根据亮度阈值来确定。

15. 根据权利要求13所述的系统,其中,所述计算机系统还包括用户界面装置,并且其中,所述计算机可执行指令还被配置为使所述计算机系统在所述用户界面装置上呈现所述三维属性标测图。

16. 根据权利要求13所述的系统,其中,所述血管内装置还包括电组件,所述电组件能够使所述远侧末端测量目标组织处的电读数,并且其中,所述计算机可执行指令还被配置为使所述计算机系统:

接收由所述血管内装置获得的多个组织电读数;

确定三维解剖工作空间内对应于每个所述组织电读数的位置,以获得多个电读取位置;以及

基于所述电读数及其对应位置,生成所述解剖工作空间的三维电标测图,所述三维电标测图将多个所述组织电读数与所述解剖工作空间内的对应位置相关联。

17. 根据权利要求16所述的系统,其中,所述计算机可执行指令还被配置为使所述计算机系统将所述组织微结构属性标测图和所述电标测图结合到合成标测图中。

18. 根据权利要求17所述的系统,其中,所述计算机系统还包括用户界面装置,并且其中,所述计算机可执行指令还被配置为使所述计算机系统在所述用户界面装置上渲染所述合成标测图。

19. 一种用于生成心脏或其部分的三维纤维化标测图的方法,所述方法包括:

提供血管内装置,其具有细长构件、远侧末端、以及被设置在所述远侧末端处的一个或多个定位部件,所述血管内装置被配置成-

提供被设置在所述远侧末端处或附近的目标组织的微结构成像,和

使用所述一个或多个定位部件确定所述远侧末端在三维解剖工作空间内的位置;

将所述血管内装置的远侧末端引导到所述心脏内的多个位置;

在每个位置,操作所述血管内装置以获得一个或多个组织微结构图像;

在每个位置,操作所述血管内装置以确定所述远侧末端在所述三维解剖工作空间内的位置;

将每个组织微结构图像与其在所述解剖工作空间内的相应确定位置相关联;

根据所展现的纤维化水平表征每个组织微结构图像;以及

基于所表征的图像及其相应的位置,生成所述解剖工作空间的三维纤维化标测图。

20.根据权利要求19所述的方法,其中,所述心脏是原位充满血液的、跳动的、心脏。

21.根据权利要求19所述的方法,其中,所述血管内装置还包括被设置在所述远侧末端处的一个或多个电传感器,所述方法还包括:

在每个位置,操作所述血管内装置以获得一个或多个电读数;

将每个电读数与其在所述解剖工作空间内的相应确定位置相关联;

基于所获得的电读数及其对应的位置,生成所述解剖工作空间的三维电子标测图;以

及

结合所述电子标测图和所述纤维化标测图生成合成标测图。

用于标测心脏组织的装置和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有于2017年2月1日提交的题为“用于心脏组织的导管显微成像和电子标测的方法 (Methods for Catheterized Microscopic Imaging and Electrical Mapping of Cardiac Tissue)”的美国临时专利申请序列第62/453,025号的权益和优先权,其全部内容通过该引用并入本文。

背景技术

[0003] 心房颤动 (“AF”) 是最常见类型的持续性心律失常并且在我们的社会中引起显著的疾病负担。典型的AF治疗包括使用药物 (如 β 受体阻滞剂) 进行速率控制,以及抗凝血以防止血栓栓塞。然而,对于仍然有症状的患者,通常选择的治疗方案是带有抗心律失常药物和/或经导管消融的节律控制。导管消融涉及选择性地破坏组织区域,手术通常通过施加射频 (“RF”) 能量加热组织来实施。一些试验表明导管消融可以导致AF患者长期窦性节律。然而,消融后AF的复发率高达50%。另外,20%-40%的AF患者将经受多次消融手术。

[0004] 部分地,这些并发症通过消融手术的复杂性来解释,消融手术通常远程地执行并且不直接观察经治疗的组织。促进降低手术复杂性和评估手术结果的一项进步是基于心内膜电压标测 (mapping)。虽然电压标测有助于评估厘米级组织中电传导的急剧变化,但它无法提供关于特定消融是否产生可承受的伤痕并持续阻断电传导的可靠信息。尽管有着先前的技术进步,但是消融后AF患者的窦性节律的长期维持仍然是难以捉摸的。

[0005] 增加的AF风险与纤维化形式的心房组织的重塑相关,这是作为对新陈代谢、血液动力学和缺血性应激的适应不良反应发生的。纤维化被定义为特别地包括细胞外基质、纤维母细胞和肌成纤维细胞的结缔组织的过度形成。在AF发作期间,包括胶原蛋白-1 (collagen-1) 和纤连蛋白-1在内的细胞外基质蛋白会过度产生并释放到心房组织中。纤维化显著改变心脏组织的机械性能。一种效果是纤维化降低了例如通过心房劳损 (strain) 量化的心房机械功能。

[0006] 可以使用磁共振成像 (MRI) (例如,晚期钆增强MRI) 来观察心房纤维化的宏观区域。然而,并非所有护理中心都可以使用必需且相对昂贵的MRI设备,并且这种手术与高成本相关。此外,虽然MRI成像可以在宏观尺度上检测纤维化,但它不能提供对纤维化的微观分布和组成的见解。

[0007] 用于评估心室组织微结构 (microstructure, 微观结构) 和纤维化的已建立的临床工具是心内膜心肌活检,其需要用于组织提取的侵入性手术。此外,由于其并发症率高,该手术很少在心房中进行。

[0008] 因此,长期以来一直需要能够以微结构尺度对心脏组织进行成像的装置和方法。还需要用于提供目标心脏组织的消融和评估消融手术期间消融效果的装置和方法。这些进步将有益地改善结果并减轻疾病负担。

发明内容

[0009] 本公开涉及用于在微结构水平上对患者体内组织进行原位成像的装置、系统和方法。在一个实施例中，血管内装置包括细长构件，该细长构件具有近端和远端。远侧末端设置在远端处或远端附近。血管内装置被配置成使得远侧末端可以被递送到患者体内的目标组织（例如，心脏组织）。血管内装置包括成像组件。成像组件包括设置在远侧末端处的光学壳体，该光学壳体被配置成容纳一个或多个成像部件，以使得能够在远侧末端处或附近成像组织。血管内装置还包括定位组件。该定位组件包括设置在远侧末端处或附近的一个或多个定位部件，并且该定位组件被配置成提供远侧末端在三维解剖工作空间内的位置信息。

[0010] 在一些实施例中，定位组件包括设置在远侧末端处的一个或多个定位电极。一个或多个定位电极可以通信式地联接到参考电极，以使得能够相对于参考电极产生定位数据。

[0011] 在一些实施例中，血管内装置还包括治疗组件，该治疗组件具有设置在远侧末端处的一个或多个治疗部件，用于治疗目标组织。治疗组件可包括例如一个或多个能量传输部件，其能够将能量传输到远侧末端。传输到远侧末端的能量可用于消融远侧末端处或附近的目标组织。一些实施例包括能量传输构件，该能量传输构件延伸穿过细长构件并操作性地联接到远侧末端。能量传输构件可以被配置为例如将RF能量传输到远侧末端。其他治疗组件可以附加性地或替代性地被配置用于递送一种或多种治疗化学品（例如，酒精）、冷冻治疗剂或药物。

[0012] 在优选实施例中，成像组件被配置为以亚细胞和/或亚微米分辨率提供目标组织的成像。在一些实施例中，成像组件被布置为光纤共聚焦显微镜 (FCM) 系统（例如，能够在至少约5 μm 的深度处提供目标组织的成像）。

[0013] 在某些实施例中，血管内装置还包括电组件，该电组件被配置用于测量目标组织处的一个或多个电读数（例如，电压）。电组件可包括设置在远侧末端处的一个或多个电传感器。例如，远侧末端的至少一部分可以被配置为电极，并且电极可以操作性地联接到导电构件，该导电构件延伸穿过细长构件到达远侧末端。

[0014] 在一些实施例中，远侧末端包括彼此电绝缘的分开部分。例如，第一部分操作性地联接到治疗组件并且被配置成作为能够将能量传输到目标组织的消融电极操作，第二部分操作性地联接到电组件并且被配置为作为能够测量目标组织处电压的电极。

[0015] 本文描述的血管内装置还可以被包括作为被配置用于生成一个或多个组织微结构属性的三维标测图 (three-dimensional map) 的系统的一部分。在一个实施例中，这种系统包括如本文所述的血管内装置和计算机系统，其被配置成：接收由血管内装置获得的多个组织微结构图像；确定每个组织微结构图像在三维解剖工作空间内的位置，以获得多个图像位置；根据组织微结构属性的展示水平表征每个组织微结构图像；以及基于所表征的图像，并基于相应的图像位置，生成解剖工作空间的三维组织微结构属性标测图。

[0016] 通过确定亮区域的图像空间规律性、平均像素强度和面积分数中的一个或多个，根据组织微结构属性（例如，纤维化）的展示水平来表征每个组织微结构图像，其中亮区域根据亮度阈值确定。

[0017] 在一些实施例中，计算机系统还被配置为：接收由血管内装置获得的多个组织电

读数;确定每个组织电读数的三维解剖工作空间内的位置,以获得多个电读取位置;以及基于电读数及其对应位置,生成解剖工作空间的三维电标测图,其将多个组织电读数与解剖工作空间内的对应位置相关联。组织微结构属性标测图和电标测图可以组合成合成标测图。

[0018] 在一些实施例中,该系统还包括用户界面装置,并且该计算机系统被配置为在用户界面装置上渲染三维属性标测图和/或合成标测图。

[0019] 在一个实施例中,一种生成三维组织属性标测图的方法包括以下步骤:提供如本文所述的血管内装置;将血管内装置的远侧末端引导到多个组织位置(例如,心脏内的多个位置);在每个位置,操作血管内装置以获得一个或多个组织微结构图像;在每个位置,操作血管内装置以确定远侧末端在三维解剖工作空间内的位置;将每个组织微结构图像与其在解剖工作空间内的相应确定位置相关联;根据所展现的属性(例如,纤维化)水平表征每个组织微结构图像;以及基于所表征的图像及其相应的位置,生成解剖工作空间的三维标测图(例如,纤维化标测图)。在某些实施方式中,该方法可以在原位充满血液的、跳动的的心脏中进行。

[0020] 该方法还可以包括以下步骤:在每个位置,操作血管内装置以获得一个或多个电读数;将每个电读数与其在解剖工作空间内的相应确定位置相关联;基于所获得的电读数及其对应的位置,生成解剖工作空间的三维电子标测图;以及结合电子标测图和微结构属性标测图(例如,纤维化标测图)以生成合成标测图。

附图说明

[0021] 为了描述可以获得本发明的上述和其他优点和特征的方式,将通过参考附图中所示的具体实施例来给出上面简要描述的本发明的更具体的描述。应理解,这些附图仅描绘了本发明的典型实施例,因此不应认为是对其范围的限制,本发明将通过使用附图用附加的特征和细节来描述和解释,在附图中:

[0022] 图1示出了用于获得组织微结构图像和对应位置以及用于生成成像解剖结构(imaged anatomy)的三维标测图的示例性系统的概况;

[0023] 图2示出了图1中所示的细长构件的远端部分的详细视图;

[0024] 图3示出了示例性透镜装置,其可以作为成像组件的一部分被包括在装置的远端部分中;

[0025] 图4至图9示出了各种远侧末端构造;

[0026] 图10示出了用于将装置的远侧末端递送到目标心脏区域的示例性经导管途径(approach);

[0027] 图11A至图11C示出了装置的远侧末端抵靠目标接触点的锚定,以有利地实现在充满血液的、跳动的心脏中的操作,而不必依赖于基于心搏周期的成像或读数的触发;

[0028] 图12示出了用于生成三维组织标测图的示例性方法;

[0029] 图13A和图13B示出了三维纤维化标测图的示例性渲染;

[0030] 图14A和图14B示出了用于从点标测图渲染生成“热标测图”样式渲染的插值过程;

[0031] 图15A至图16C示出了组合纤维化标测图和电压标测图的各种合成标测图;以及

[0032] 图17A至图17C示出了使用集成成像/消融导管的来自具有焦点RF消融的示例性实

时FCM过程的图像和相关数据。

具体实施方式

[0033] 引言

[0034] 本公开涉及用于在微结构水平处可视化心脏组织的装置和方法。某些实施例被配置用于提供目标心脏组织微结构的实时成像。本文描述的实施例包括被配置用于提供成像和定位数据的血管内装置(例如,导管)。例如,这种血管内装置可包括成像组件和定位组件。成像组件包括使得装置能够获得心脏组织微结构的图像的特征,定位组件包括用于确定在目标解剖结构内的对应位置的特征。

[0035] 在使用中,可以组合所收集的图像和位置数据以生成目标心脏腔室的三维纤维化标测图。例如,装置的远侧末端可以被按路线发送到目标心脏腔室,其中在多个位置(使用定位组件确定)处获得多个图像(使用成像组件)。可以根据所示的纤维化程度来表征每个图像。然后可以基于所表征的图像及其对应的图像位置生成心脏腔室的三维纤维化标测图。纤维化标测图可以极大地帮助执业医师诊断纤维化、将纤维化作为目标进行治疗、提供治疗选择以及监测治疗。

[0036] 本文描述的某些实施例被配置用于在微结构水平处可视化目标组织。如在本公开中所使用的,该成像水平包括在细胞和组织微结构水平上的目标组织的可视化,例如在能够显示组织和细胞水平细节(例如,亚微米分辨率)的亚细胞分辨率下。例如,本文描述的某些装置能够可视化微结构畸形和/或细胞水平治疗响应。尽管优选实施例被配置用于这种高水平分辨率,但是其他实施例不一定需要提供这种细节的分辨率。例如,一些实施例可以限于亚毫米分辨率和/或大于典型MRI过程但小于优选的亚细胞分辨率的分辨率。

[0037] 在整个本公开内容中,在成像、治疗和/或标测左心房内的心脏组织的背景下提供特定示例,应当理解,所描述的部件和特征也可以用于其他目标心脏腔室或甚至在心脏外的其他解剖位置。例如,可以被定为目标的使用本文描述的实施例的其他内部组织包括肺、胃肠、泌尿、内分泌、神经和血管组织。目标组织所位于的解剖区域在本文中称为“解剖工作空间”。尽管某些实施例能够有利地在充满血液的、跳动的心脏中提供成像、治疗和/或标测,但并非所有实施例都有必要受限于心脏处于这种状态的实施方式。例如,本文描述的特征和实施例可以用于心脏处于旁路或以其他方式阻滞的情况。

[0038] 当描述与成像有关的特征时,以下许多示例使用共聚焦显微镜。然而,应该理解,可以附加性地或替代性地使用其他成像方法。例如,一些实施例被配置用于补充或替代共聚焦显微镜、荧光显微镜、多光子成像、光学相干断层扫描、超光谱成像、其他亚细胞分辨率光学成像系统及其组合。因此,可以根据需要替换或调节成像组件部件,以实现期望的成像形态。

[0039] 此外,本文描述的某些实施例包括构造用于治疗目标心脏组织的治疗组件。在许多示例中,治疗组件被示出并描述为消融组件。通常,消融组件利用RF能量产生足以杀死靶细胞和组织的热量。然而,应该理解,可以附加性地或替代性地使用其他治疗方法。例如,在一些实施例中,治疗组件可以被配置成施加直接热量或其他形式的能量、化疗剂、酒精、其他细胞杀伤剂或其组合。一些实施例可以附加性地或替代性地被配置成递送一种或多种有益的治疗剂/药物,例如细胞毒素、抗纤维化药物、抗炎药物、离子通道阻滞剂和活化剂、细

胞因子、其他药物或其组合。

[0040] 本文使用的术语“大约”、“约”和“基本上”表示接近所述量或条件的量或条件，其仍然执行期望的功能或实现期望的结果。例如，术语“大约”、“约”和“基本上”可以指与所述量或条件偏离小于10%、或小于5%、或小于1%、或小于0.1%、或小于0.01%的量或条件。

[0041] 此外，术语“在(at)”在与位置相关的语境下使用时表示直接重合的关系或两个或更多个组件彼此“接近”的关系。例如，除非另有说明，其中部件被描述为“在”远侧末端处，应当理解，该部件不需要与末端的最远端完全重合，而是可以在远侧末端附近(例如，在约1cm至3cm内或以其他方式足够接近以提供其预期功能)。

[0042] 系统综述

[0043] 图1示出了示例性血管内系统100，其被配置用于根据可视化心脏组织微结构标测心脏腔室。血管内系统100的某些实施例还可以被配置成治疗目标心脏组织和/或确定和标测组织电活动(例如，电压水平)。所示实施例包括细长构件102(例如，导管)，其近端联接到控制手柄104和远侧末端106。细长构件102可包括可操纵护套，可操纵护套通过调节一个或多个控制线中的张力或通过使用本领域已知的其他可操纵导管部件来操作。

[0044] 图示的系统100包括成像组件，该成像组件包括成像模块110、被设置在远侧末端106处的一个或多个成像部件(下面更详细地描述)、以及延伸到远侧末端106并且操作性地联接到一个或多个成像组件的光传输构件108。成像模块110可包括一个或多个光源部件和一个或多个光检测器部件。例如，成像模块110可以被配置用于选择性地产生期望波长的光，以通过光传输构件108朝向远侧末端106传输。光传输构件108延伸穿过细长构件102到达远侧末端106。在一些实施例中，光传输构件108是光纤束，其能够将光从成像模块110朝向远侧末端106传输和/或将光从远侧末端106传输到成像模块110。在一些实施例中，成像组件被配置为光纤共聚焦显微镜(FCM)系统。

[0045] 所示系统100还包括治疗组件。在该特定实施例中，治疗组件包括消融治疗模块114、被设置在远侧末端106处的一个或多个治疗部件、以及延伸到远侧末端106并操作性地联接到一个或多个治疗部件的能量传输构件112。在所示实施例中，消融治疗模块114能够产生RF能量并将RF能量传输到能量传输构件112。能量传输构件112通信式地联接到细长构件以允许RF能量传输到远侧末端106。在使用中，远侧末端106可以被定位在目标组织处或目标组织附近，并且所传输的RF能量充分加热目标组织以引起细胞死亡。可以包括致动器113(例如，脚踏控制器)以实现消融治疗模块114的选择性激活。

[0046] 如上所述，其他实施例可以附加性地或替代性地包括其他治疗方式。例如，一些实施例可包括一种或多种治疗组件，其被配置成提供冷冻疗法、化疗(例如，酒精)、药物递送或其组合。治疗组件可以包括延伸穿过细长构件的内腔(lumen)，以允许一种或多种药剂被递送到远侧末端106。可以递送的药剂包括例如细胞毒素、抗纤维化药物、抗炎药、离子通道阻滞剂和激活剂、以及细胞因子。

[0047] 所示系统100还包括电组件，该电组件包括电模块120、被设置在远侧末端106处的一个或多个电传感器、以及延伸到远侧末端106并操作性地联接到一个或多个电传感器的导电构件116。在该特定实施例中，位于远侧末端106处的一个或多个电极使得目标组织的电读数能够取得，如下面更详细描述的。电组件被配置成记录来自目标组织的电信号。心脏组织中的电信号可以与传导通路和/或细胞功能障碍区域相关。电信号测量值可以包括电

势(即电压)、阻抗、电导、电阻等。在所示实施例中,电读数可以通过导电构件116来传输。可以附加性地或替代性地使用其他无线通信装置,例如一个或多个信号发送器(例如,天线和/或其他传输装置)和相应的接收器。

[0048] 还示出了传感器构件118朝向远侧末端106穿过细长构件102延伸。传感器构件118在此被示出为联接到电模块120,但是其他传感器构件可以附加性地或替代性地联接到系统100的其他模块。传感器构件可以提供与远侧末端106的环境有关的读数,例如温度、压力、氧气水平、pH或其他期望的读数。在一些实施例中,传感器构件是热敏电阻、热电偶或本领域已知的其他合适的温度传感器。

[0049] 系统100还包括定位组件,定位组件包括定位模块140、定位连接构件142、以及被设置在远侧末端106处的一个或多个定位部件。在该实施例中,定位部件是定位电极(下面将更详细地描述)。定位组件被配置成确定远侧末端106在三维工作空间内的位置。在一些实施例中,定位模块140包括参考电极,该参考电极旨在保持在固定的参考位置,而同时位于远侧末端106处的定位电极移动。定位模块140处的参考电极与远侧末端106处的一个或多个定位电极之间的位置关系由此允许确定远侧末端106的三维位置。其他定位组件实施例可以附加性地或替换性地包括:电极定位部件、磁性部件、光纤部件和/或能够提供远侧末端106的定位的其他部件。

[0050] 尽管光传输构件108、能量传输构件112、导电构件116、传感器构件118和定位连接构件142被示出为穿过手柄104并且通过细长构件102到达远侧末端106,但是应当理解,它们不需要被配置为一个整体件,并且前述构件中的一个或多个可以包括多个部分。例如,一个部分可以连接到手柄104处的销、插头、或处在其他连接器处和/或系统100内的其他位置处的另一部分。此外,所示实施例示出了各个模块110之间的“有线”连接,然而,在其他实施例中,模块110、114、120、122和140中的一个或多个可以例如通过天线或其他无线通信组件,使用远程或“无线”连接而操作性地联接到远侧末端106。例如,在一些实施例中,成像组件可以包括位于远侧末端106处的相机,并且相机可以通过有线和/或无线连接通信式地联接到成像模块110。在另一个示例中,电压或其他电信号可以经由一个或多个天线从远侧末端中继(relay)到位于患者身体外部的接收器。

[0051] 所示系统100还包括通信式地联接到成像模块110、治疗模块114、电模块120和定位模块140中的一个或多个的计算机系统122。尽管这里示出的模块是物理上分开的单元,但是应当理解,所示模块中的一个或多个可以彼此组合和/或集成和/或与计算机系统122集成。此外,一些实施例可以省略一个或多个所示模块,并且并非所有实施例都必须包括系统100的所有所示模块。例如,一些实施例可以省略治疗组件和/或电组件。

[0052] 远侧末端实施例

[0053] 图2示出了图1的细长构件102的远侧部分的详细视图。外护套124以局部剖视图示出,由此可以看到内部的光传输构件108。在该特定实施例中,光传输构件108被配置为光纤束。在所述实施例中使用的典型光纤束由10,000至100,000个光纤构成,总光纤束直径为大约1.2mm至2.4mm,尽管替代实施例可以基于特定应用需求或偏好使用不同的光纤构造。例如,一些实施例可具有约0.2mm至5mm的总直径。

[0054] 所示装置包括一个或多个定位电极126,其被配置成在三维工作空间内提供相对位置信息。在目前优选的实施例中,定位电极126被配置为围绕细长构件102被周向地定位

的环形电极。其他实施例可以附加性地或替代性地包括不同的电极形状，例如线性（非圆形）形状的电极。

[0055] 光学壳体128也被定位在远侧末端106附近。光学壳体128可包括一个或多个成像组件，其能够或增强成像组件的操作。例如，如图3所示，所示的光学壳体128包括一个或多个透镜130。光学壳体128可以附加性地或替代性地包括其他成像部件，例如光圈、图像传感器、光检测器、其他透镜装置等。一些实施例可以包括光学壳体128内的整个相机系统（例如，可以省略光传输构件108）。这种相机系统可以被配置为经由天线和/或最近地延伸的线传送捕获的图像数据。然而，目前优选的实施例使用光传输构件108。

[0056] 图示的透镜130允许通过光传输构件108传输的光聚焦到目标组织内的期望区域或深度。例如，透镜130和成像组件的其他部件可以被配置为提供至少约 $5\mu\text{m}$ 的焦深，共同的焦深在目标组织的表面下方约 $25\mu\text{m}$ 至 $200\mu\text{m}$ 的范围内（例如，用于典型的荧光共聚焦成像）。诸如多光子或高光谱成像的其他成像模式可以允许在更深的深度成像。在心脏内的实施方式中，成像组件可以被配置成使心内膜下心肌可视化。如图所示，透镜130可以被定向成具有平行于光学壳体128的纵向轴线的共同纵向轴线。

[0057] 远侧末端106、光学壳体128和一个或多个定位电极126在本文中可被统称为“末端结构”。替代实施例可将这些组件定位成与图2中所示的不同。例如，一些实施例可以将光学壳体128定位在一个或多个定位电极126的近侧，而不是一个或多个定位电极126的远侧。一些实施例可以省略光学壳体128。例如，取决于所使用的特定成像形态，一些实施例可以不需要透镜130，因此可以省略光学壳体128。

[0058] 图4示出了远侧末端106的详细视图，其示出了孔136，光可以通过该孔136以允许附近组织的成像。远侧末端106可以由任何合适的医疗级材料形成。然而，在被配置为提供消融和/或电信号读取的实施例中，远侧末端106包括金属或其他合适的导电材料（例如，金、铂、不锈钢、银-氯化银、其组合等）。如图所示，能量传输构件112或导电构件116可以操作性地联接到远侧末端106，以分别提供消融功能或电信号功能。在远侧末端106成为一个整体件的情况下，其通常不可能同时用作消融电极和电信号测量电极，而不用介电地隔离每个电极。下面参考图5至图9描述的其他远侧末端实施例包括允许成像和定位与治疗（例如，消融）和电标测相结合的特征。以下远侧末端实施例中的任何一个可以与图1至图3中所示的其他系统组件一起使用。

[0059] 图5示出了具有第一部分232和第二部分234的远侧末端206的详细视图。第一部分232和第二部分234可以适当地彼此绝缘，由不同材料形成，和/或以其他方式构造为允许单独的功能。例如，第一部分232可以被配置用于消融，而第二部分234被配置用于读取电信号，反之亦然。如图所示，第二部分234被周向地定位在第一部分232内。孔236允许光通过末端206穿过以实现成像。

[0060] 图6示出了远侧末端306的详细视图，该远侧末端具有第一部分332和多个第二部分334，上述多个第二部分被周向地布置在第一部分332的周边内。与图5中所示的实施例一样，第一部分332可以用作第一类电极，而第二部分334用作另一种类型。例如，第一部分332可以被配置用于消融，而第二部分334被配置用于读取电信号，反之亦然。孔336允许光通过末端306穿过以实现成像。

[0061] 图7示出了远侧末端406的详细视图，该远侧末端406具有第一部分432和被布置在

第一部分432的周边外侧的多个第二部分434。与图5和图6的实施例一样,第一部分432和第二部分434可以被配置为提供单独的功能。例如,第一部分432可以被配置用于消融,而第二部分434被配置用于读取电信号,反之亦然。孔436允许光通过末端406穿过以实现成像。

[0062] 图8示出了远侧末端506的详细视图,该远侧末端506具有由基本上沿着纵向轴线延伸的边界533分开的第一部分532和第二部分534。在一些实施例中,边界533由电绝缘材料形成,以使第一部分532与第二部分534绝缘。如图5至图7的实施例,第一部分532和第二部分534可具有不同的功能。例如,一个可以被配置用于消融,而另一个被配置用于读取电信号。孔536允许光穿过以实现成像。

[0063] 图9示出了类似于图8的实施例的远侧末端606的实施例的前视图。不同于两个部分,所示实施例包括由边界633分开的第一部分632、第二部分634和第三部分638。这三个部分中的每一个可以被配置为提供不同的功能。例如,一个可以被配置用于消融,另一个用于读取电信号,又一个用于提供定位。与其他实施例一样,孔636允许光穿过以实现成像。其他实施例可包括多于三种不同类型的远侧末端部分,以根据需要或根据特定应用需求提供其他远侧末端功能。

[0064] 经导管途径

[0065] 图10示出了用于将远侧末端106递送到目标心脏组织的示例性经导管途径,这是用于在目标内部组织是心脏组织的实施方式中将细长构件的远侧末端递送到目标内部组织的一种示例性方法。所示示例示出了用于到达心脏20的左心房50的经股、经中隔途径。其他实施方式可以利用其他合适的经导管途径和/或可以以心脏的其他区域为目标。例如,细长构件102可以通过经心尖、经桡动脉或经颈静脉的途径被插入,和/或远侧末端106可以被引导至任何其他心脏腔室或附近的心脏组织。

[0066] 在所示的途径中,远侧末端106通过下腔静脉按路径被发送到右心房40。然后远侧末端106穿过隔膜30并进入左心房50,在那里远侧末端可以被定位在目标组织10处或附近。装置100可以有利地用于在原位的充满血液的、跳动的心脏。

[0067] 一旦远侧末端106被定位在目标组织10处或目标组织附近,就可操作该装置以获得心肌图像,以测量与解剖环境相关的电信号和其他读数(例如,温度、pH等),以确定远侧末端106的三维位置,和/或治疗(例如,消融)目标组织10。然后将远侧末端106移动到心脏内的另一个位置以进行成像、治疗、测量电信号和其他环境读数,和/或确定位置。这可以重复,直到装置已经在所需数量的位置处操作。随着测量位置的数量增加,得到的纤维化和/或电标测图将具有更高的分辨率和/或程度。在大约50到100个不同位置范围内取得的测量值/图像通常将是足够的,尽管根据特定应用需要可以使用更少或更多个位置。

[0068] 图11A-图11C示出了细长构件102的有益特征,其提供与目标组织的有效接触。图11A示出了细长构件102的远侧末端106抵靠左心房50中的接触点70定位。心脏20处于心室舒张期,其中心房40、50收缩并且心室60扩张。图11B和图11C示出了心室收缩期的心脏20,其中心房40、50扩张并且心室60收缩。当跳动的心脏在心室舒张期和心室收缩期之间移动时,可能变得难以将远侧末端106保持在相对于预期接触点70的适当位置。例如,在图11A中远侧末端106被示出为与接触点70接触,但是当心脏20过渡到心室收缩时,在图11B中,接触点70被示出为远离远侧末端106扩张。

[0069] 有利地,发现当细长构件102的远侧部分(即,从远端延伸至少2cm的部分)被配置有适当的柔性轮廓时,而且当柔和的远侧定向的轴向力和/或手动偏转(例如,使用控制手柄104)被施加到细长构件102时,远侧末端106能够在整个心搏周期中保持与接触点70的接触。因此,不是如图11B所示在组织运动期间失去与接触点70的接触,而是如图11C所示远侧末端106能够保持与接触点70的接触。对于典型实施例,其中细长构件的远端部分具有约1.2mm至1.4mm的直径(不包括护套),并且刚度为约2N/m至6N/m(或更优选地约2.5N/m至5N/m或约3.0N/m至4.5N/m),提供该益处所需的轴向力大于约0.13克力,但不要大到对接触的组织造成任何创伤。

[0070] 生成组织标测图的方法

[0071] 图12示出了用于生成组织标测图的示例性方法700。在图12所示的特定示例中,组织标测图是目标心脏腔室的三维标测图。以上关于图1至图11C描述的任何系统/装置实施例或其组合可用于执行方法700。

[0072] 方法700包括将导管末端定位在心脏腔室内的步骤702。一旦导管末端已经被定位在第一组织位置处,该装置可用于在第一位置处获得组织微结构的一个或多个图像(步骤704),并确定远侧末端在三维工作空间中的位置(步骤706)。

[0073] 所示方法700还包括将所确定的位置(来自步骤706)与在第一组织位置处获得的一个或多个图像相关联的步骤,从而提供确定的图像位置(步骤708)。定位导管末端(步骤702)和获得组织微结构的一个或多个图像(步骤704)、确定末端在三维空间中的位置(706)、以及将所确定的位置与所获得的一个或多个图像相关联(步骤708)的这些步骤随后可以被重复,以在不同的确定的组织位置处获得附加图像。

[0074] 方法700还包括根据纤维化水平表征所获得的组织微结构图像的步骤(步骤710)。该步骤可以在整个成像过程中被间歇地执行(例如,在获得每个图像之后和/或在确定每个图像位置之后)或被批量执行(例如,在获得几个或甚至所有图像之后)。其他实施例可以附加性地或替代性地根据一个或多个其他组织微结构属性来表征所获得的图像。例如,图像可以根据细胞大小、细胞规律性、组织规律性、染料摄取率(例如,如由表现出的荧光/亮度所示)、其他组织微结构属性及其组合来表征。

[0075] 可以使用一种或多种计算机实施的图像处理技术来完成纤维化表征。在一些实施例中,通过测量预定区域或视野的平均像素强度来确定图像所示的纤维化水平。在FCM中,相对于正常健康的心脏组织,纤维化心脏组织将显得更亮。因此,图像中亮区域的较高面积分数对应于较高水平的纤维化。附加性或替代性地,可以通过测量图像的空间规律性来确定图像中的纤维化水平。健康的心肌表现出肌肉细胞和毛细血管的规则条纹排列,而纤维化、受伤或消融的心肌将具有较少的条纹和规律性。这被认为是因为在成像过程中使用的荧光染料更容易扩散到纤维化组织和受损细胞中,这更均匀地分布荧光信号。在下面的示例部分中更详细地解释了该过程。

[0076] 方法700还可选地包括以下并行的步骤:在每个选定的组织位置处,确定一个或多个电信号(步骤714),并将所确定的末端位置与一个或多个电信号相关联以确定相应的电信号位置(步骤716)。这可以包括,例如,沿着心脏腔室中的多个组织位置标测电压。

[0077] 方法700还包括基于所表征的图像和对应的图像位置和/或基于所确定的电信号和对应的电信号位置来生成心脏腔室的三维标测图的步骤(步骤712)。可以使用各种渲染

方案来渲染三维标测图。方法700还可以包括基于生成的标测图诊断和/或治疗心脏腔室内的目标组织的步骤(步骤718)。例如,可以基于所获得的图像和/或电信号数据来原位和实时地消融或以其他方式治疗候选组织。在一些实施例中,可以在治疗后对组织进行成像和/或电测量以评估治疗的效果。

[0078] 组织标测图渲染

[0079] 图13A和图13B示出了三维纤维化标测图的示例。如图13A所示,成像位置被渲染为三维空间内的不同点。如图13B所示,所获得的对应于确定位置的组织微结构图像根据纤维化水平表征。在该特定示例中,图像被离散地表征为“正常组织”(示出为白点)、“纤维组织”(示出为黑点)或中间/中间物组织(示出为阴影线点)。相应地在三维标测图上渲染成像位置,使得每个点代表正常组织、纤维化组织或中间组织的点。

[0080] 当然,通过使用大于三个类别的粒度来表征,或者通过以非离散的方式表征,例如通过沿着频谱为每个图像分配纤维化“得分”来表征,替代实施例可以使用简单的二进制表征方案来表征成像的位置。差分渲染可以基于颜色差异、纹理差异、阴影差异、亮度差异、字形或其他合适的差分渲染技术。

[0081] 图14A和图14B示出了替代的渲染方案,其中通过在成像位置之间插值来渲染成像位置之间的区域。可以使用合适的插值算法将图14A中所示的离散点渲染转换为图14B中所示的“热标测图”样式渲染。也可以利用本领域中已知的其他合适的的数据渲染方案来渲染三维标测图。

[0082] 图15A至图15C示出了通过将标测的电压测量点(图15A中所示)与纤维化标测图(图15B中所示)组合来创建示例性合成标测图(图15C中所示)。在该示例中,纤维化标测图被渲染为热标测图,而电压测量值被覆盖为标测图上的点,其中点颜色差异反映不同的电压测量值。图16A至图16C类似地示出了通过将纤维化测量点(图16A中所示)与电压标测图(图16B中所示)组合来创建合成标测图(图16C中所示)。在该示例中,电压标测图被渲染为热标测图,而纤维化测量值被覆盖为标测图上的点。其他合成标测图可以利用本领域中已知的不同覆盖和/或渲染方案,例如通过对于每种不同数据类型使用不同的透明度级别、不同的颜色方案和/或不同的突出显示效果。

[0083] 示例

[0084] 我们使用集成的成像/消融导管在焦点RF消融期间执行实时FCM。将集成的导管定位在犬的跳动心脏的左心房内的各个区域的心内膜表面上。在静脉内注射荧光素钠后,由于RF能量以30W的最大功率施加8秒以产生60°C-80°C的组织温度,我们获得了心内膜下心肌的连续图像序列。

[0085] 使用集成导管在消融期间获得的左心房心内膜心肌的代表性结果在图17A中示出。在消融之前,工作心肌的规则条纹排列在图像内是明显的(0秒,面板A)。此外,图像区域中的肌细胞缩短是可见的。相反,在消融期间,特征性条纹和细胞缩短逐渐减少(分别在3秒和6秒处的面板B和C)。

[0086] 通过荧光染料从间隙空间扩散到细胞内部(这是由于热诱导的细胞膜穿孔),我们解释了条纹减少。膜损伤的结果是细胞死亡。我们的数据表明,我们可以将细胞死亡识别为荧光信号从条纹转变为更均匀的分布。

[0087] 图像处理技术用于定量表征来自这些图像序列的细胞和组织损伤。图17B示出了

来自图17A中的图像的傅里叶分析的强度分布与定向角的比例关系。与消融期间获得的那些图像相比,在消融之前获得的图像(0s,图17A的面板A)在其强度分布中表现出更明显的峰值(分别在3s和6s处的图17A的面板B和C),表明分布更均匀。我们将峰值量化为序列的所有图像的条纹的空间规律性的度量(图17C,水平“脱落”条表示消融窗口)。我们观察到与消融相关的空间规律性中的衰减。

[0088] 如图所示,至少约40%或至少约50%的空间规律性通常与健康组织相关,而低于约30%或低于约20%的空间规律性与死亡/受损组织相关。在给定不同的特定组织特征和/或应用要求的情况下,可以适当地使用其他阈值水平(例如,其他直方图衍生的阈值)。

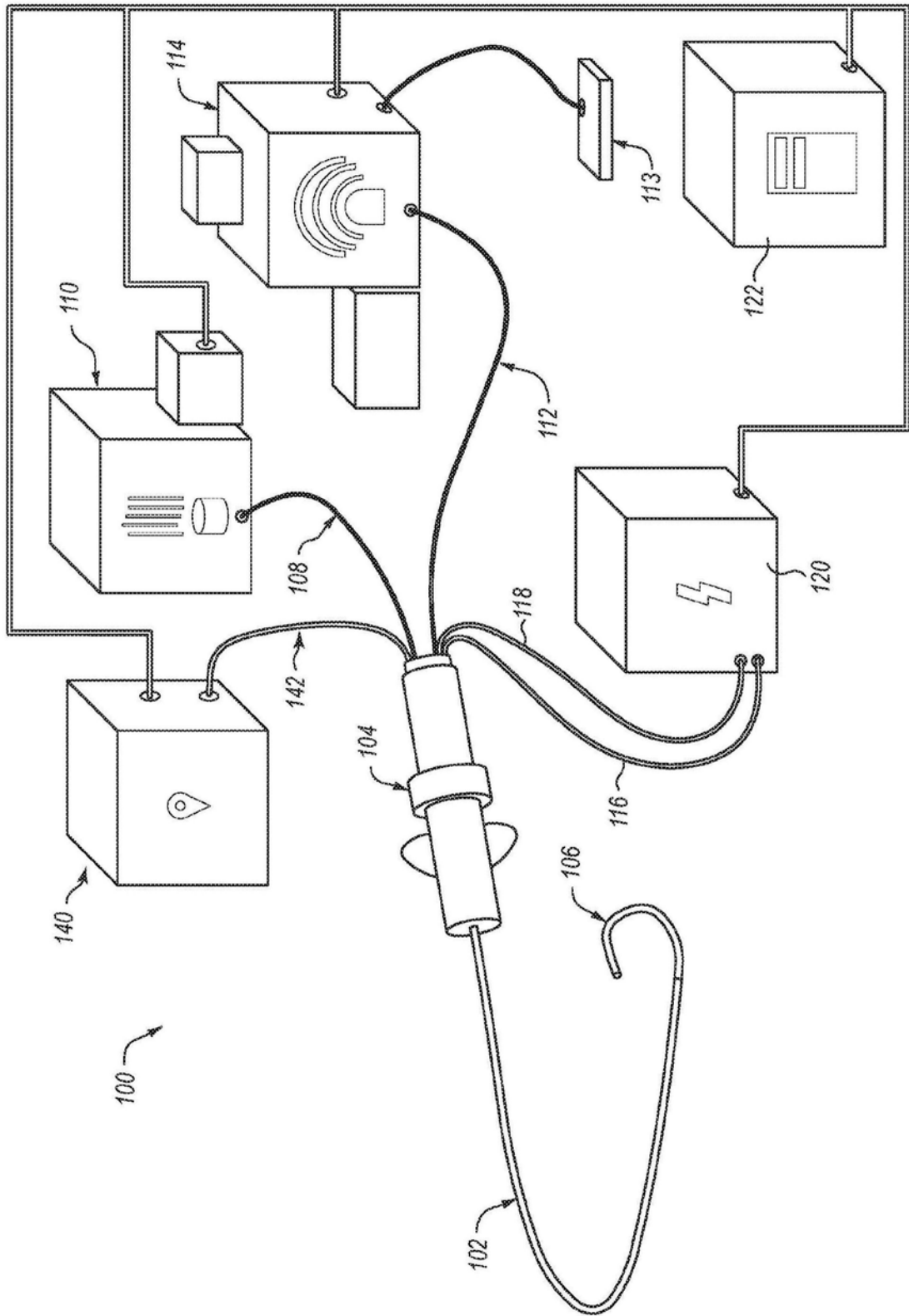


图1

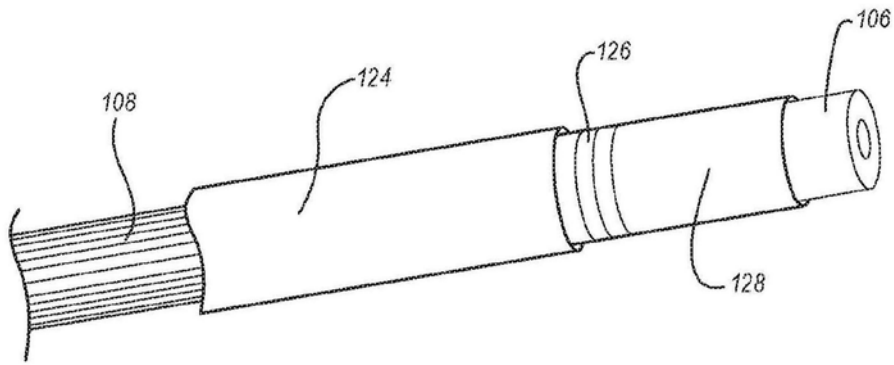


图2

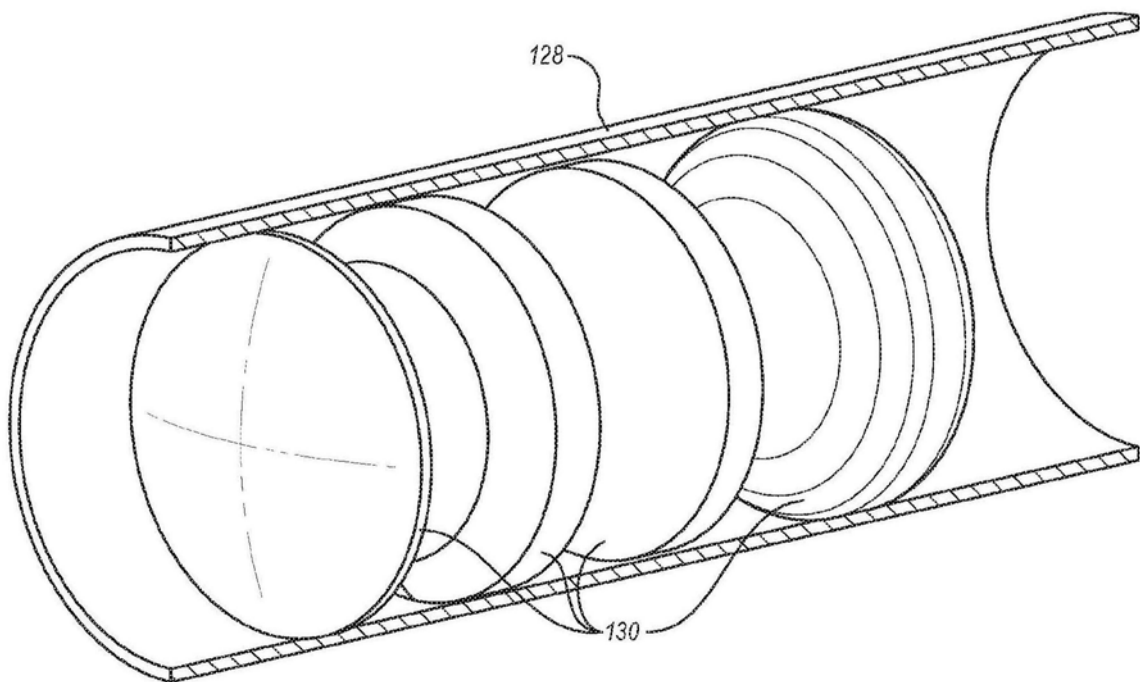


图3

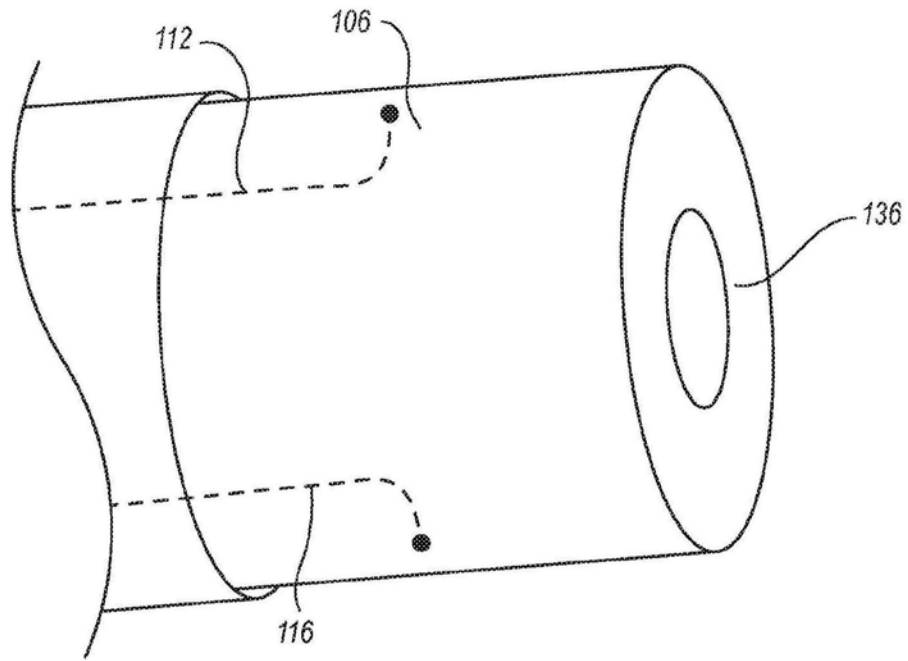


图4

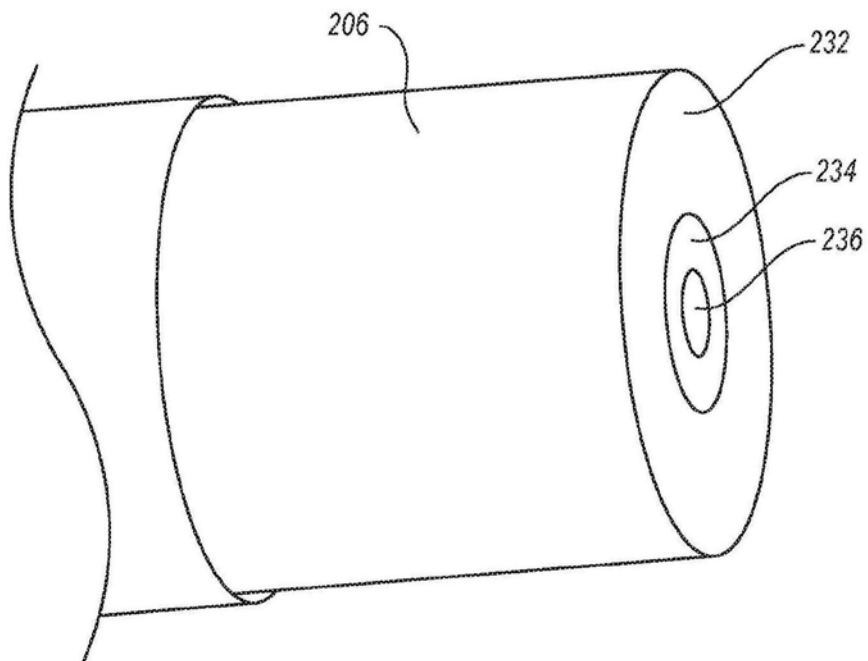


图5

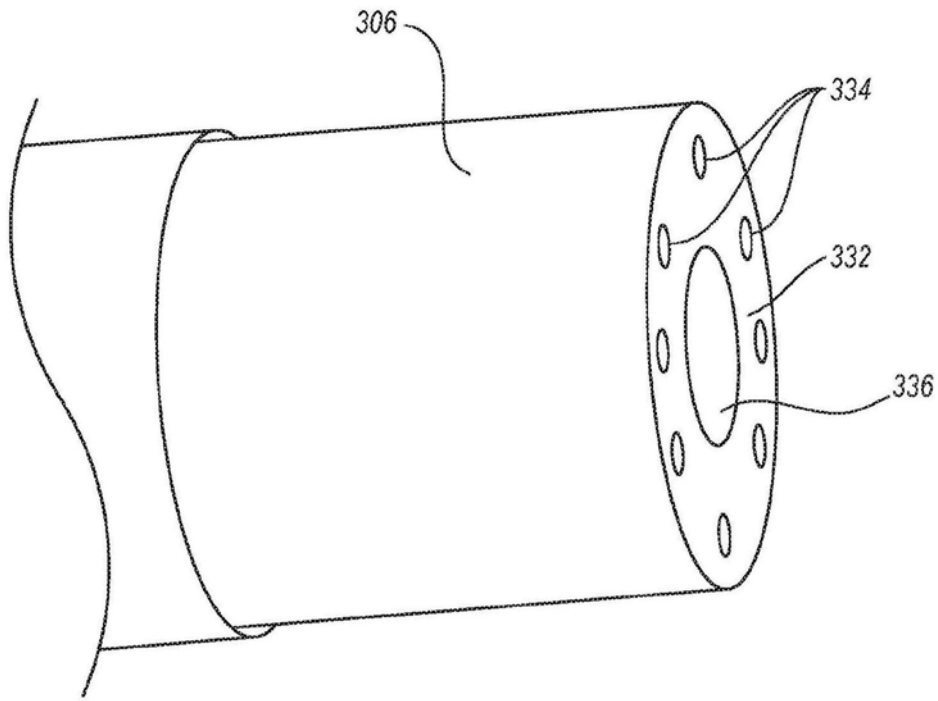


图6

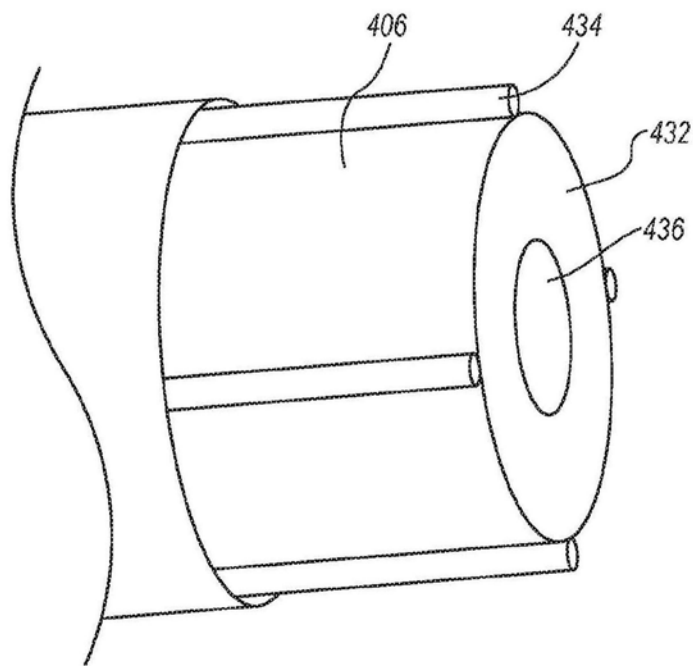


图7

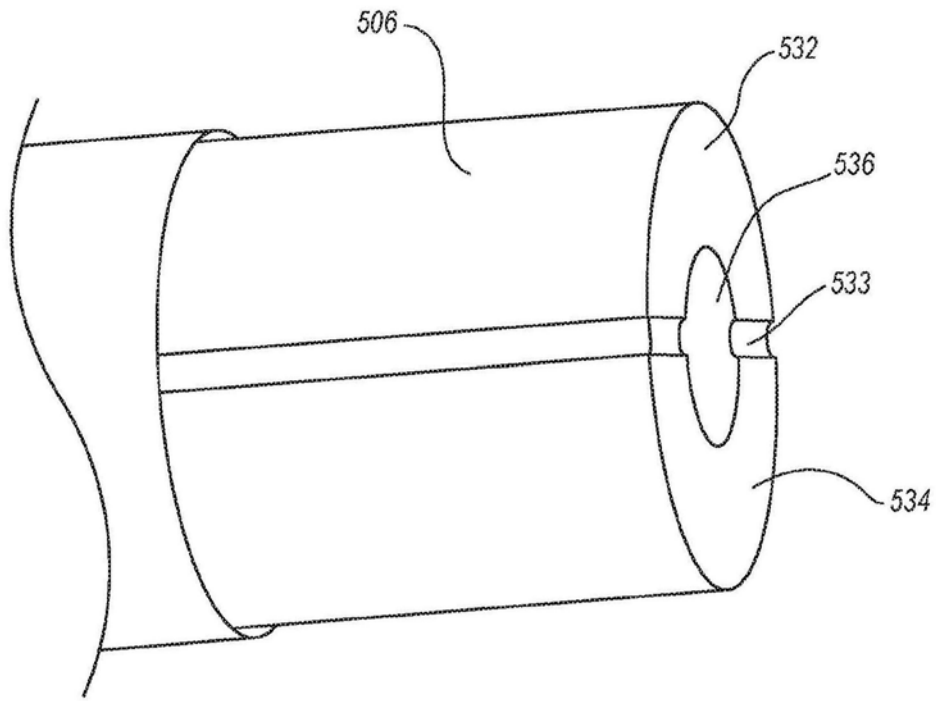


图8

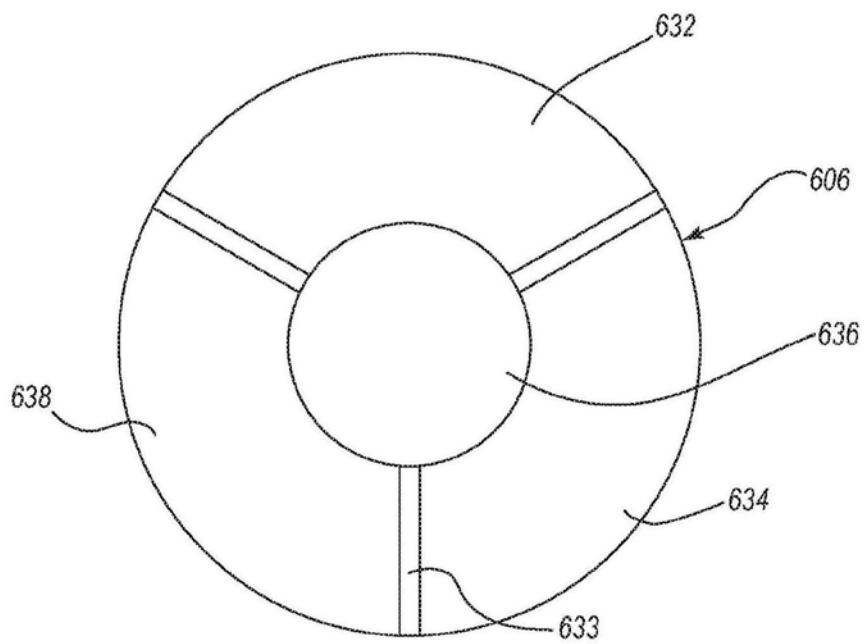


图9

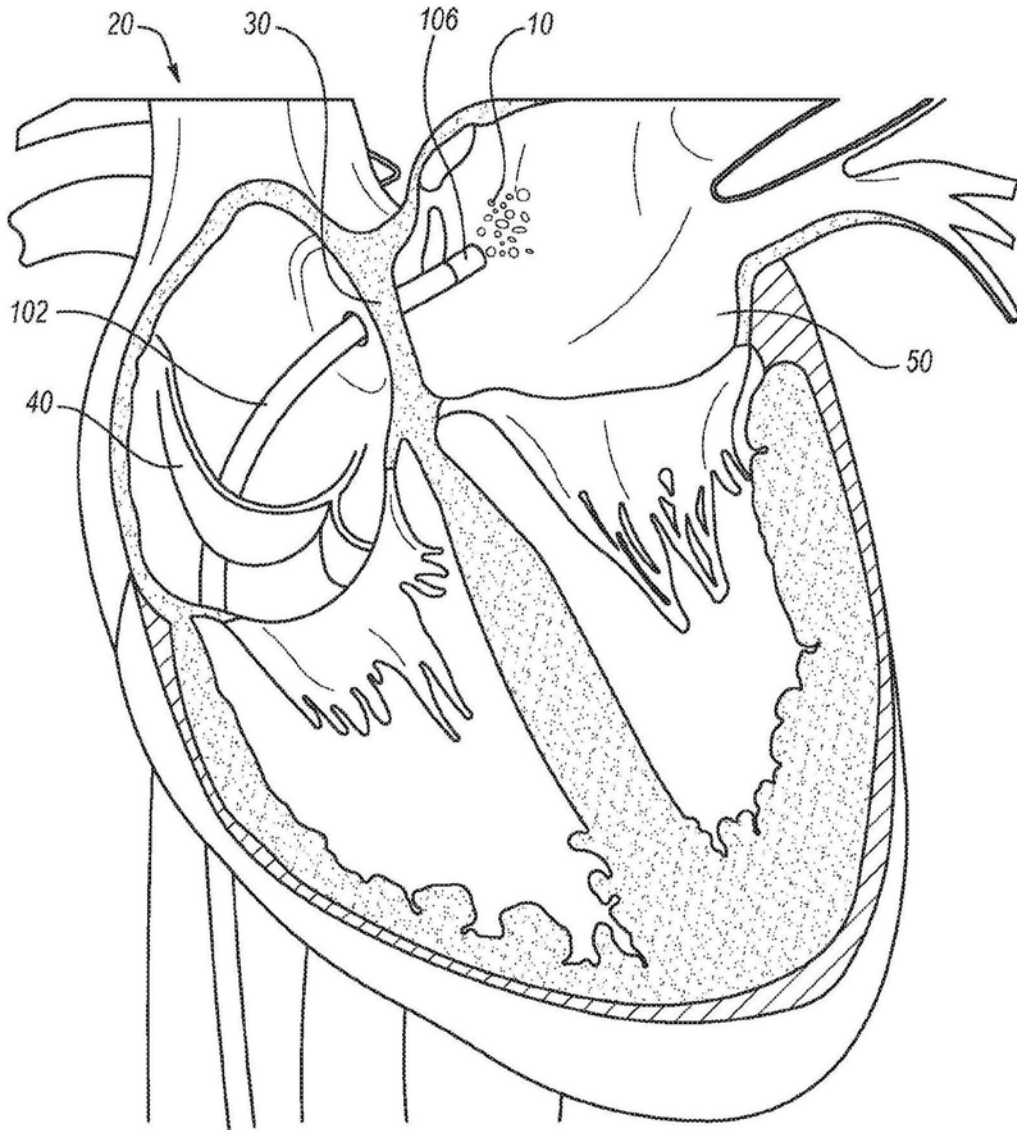


图10

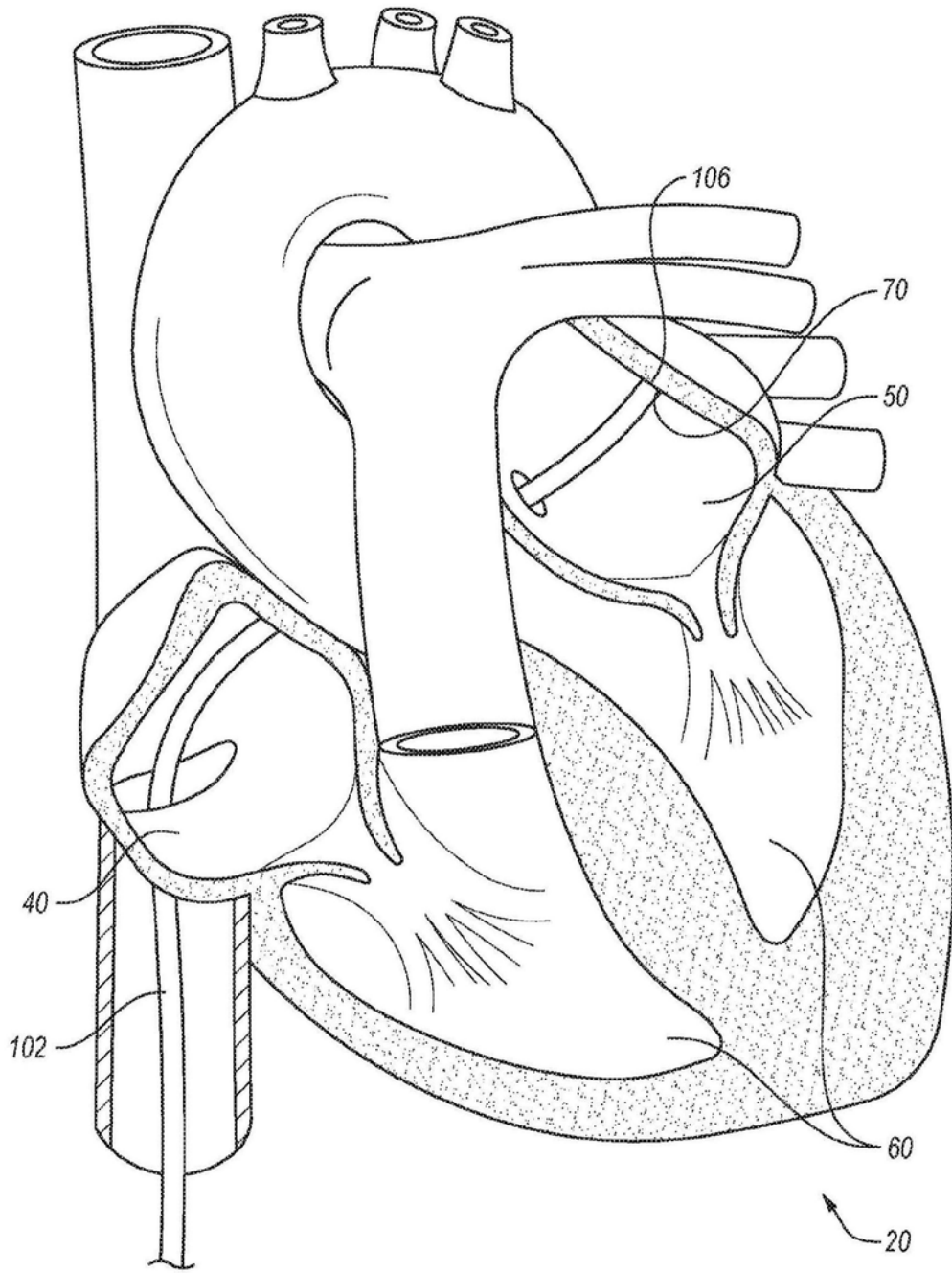


图11A

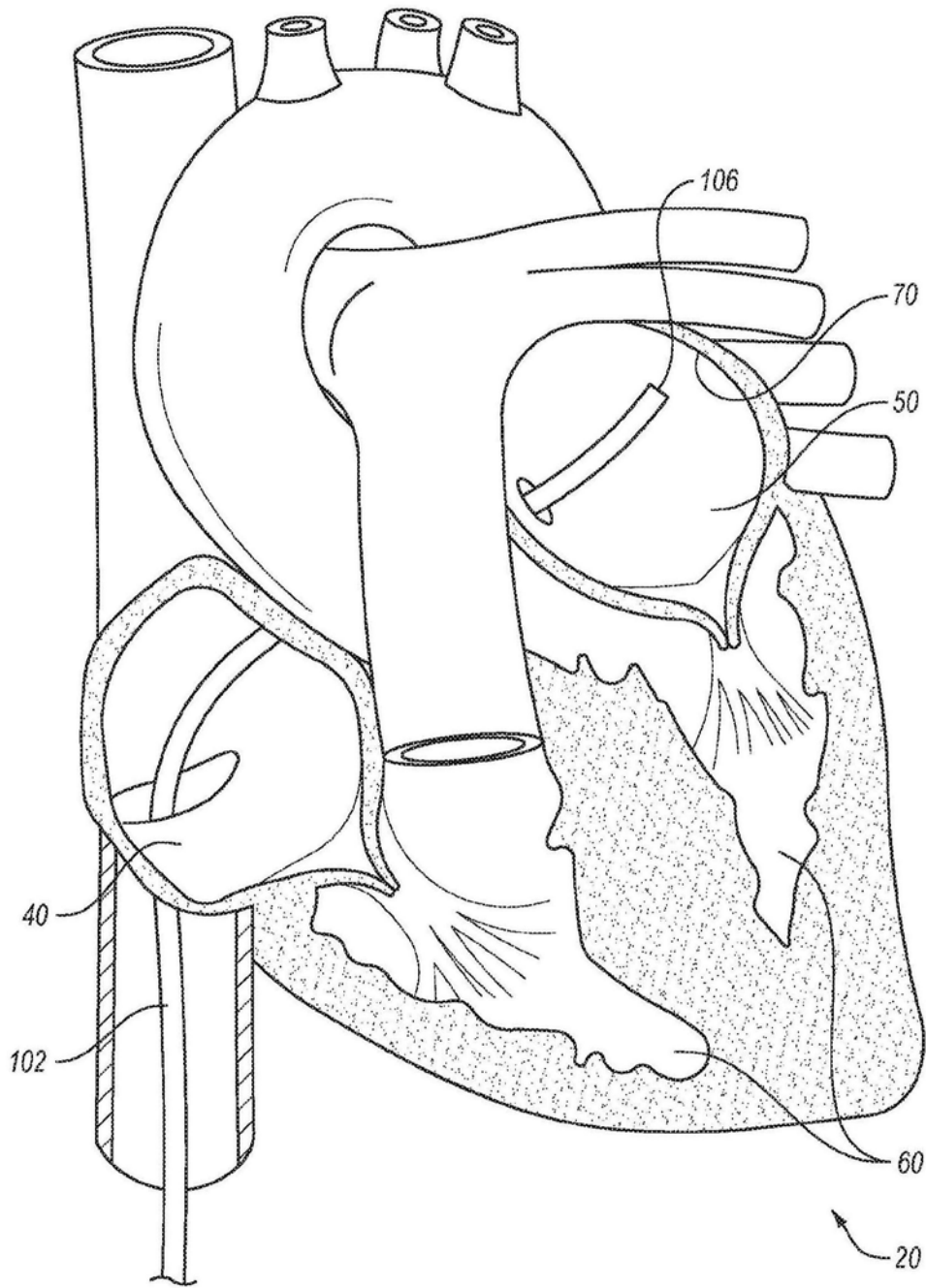


图11B

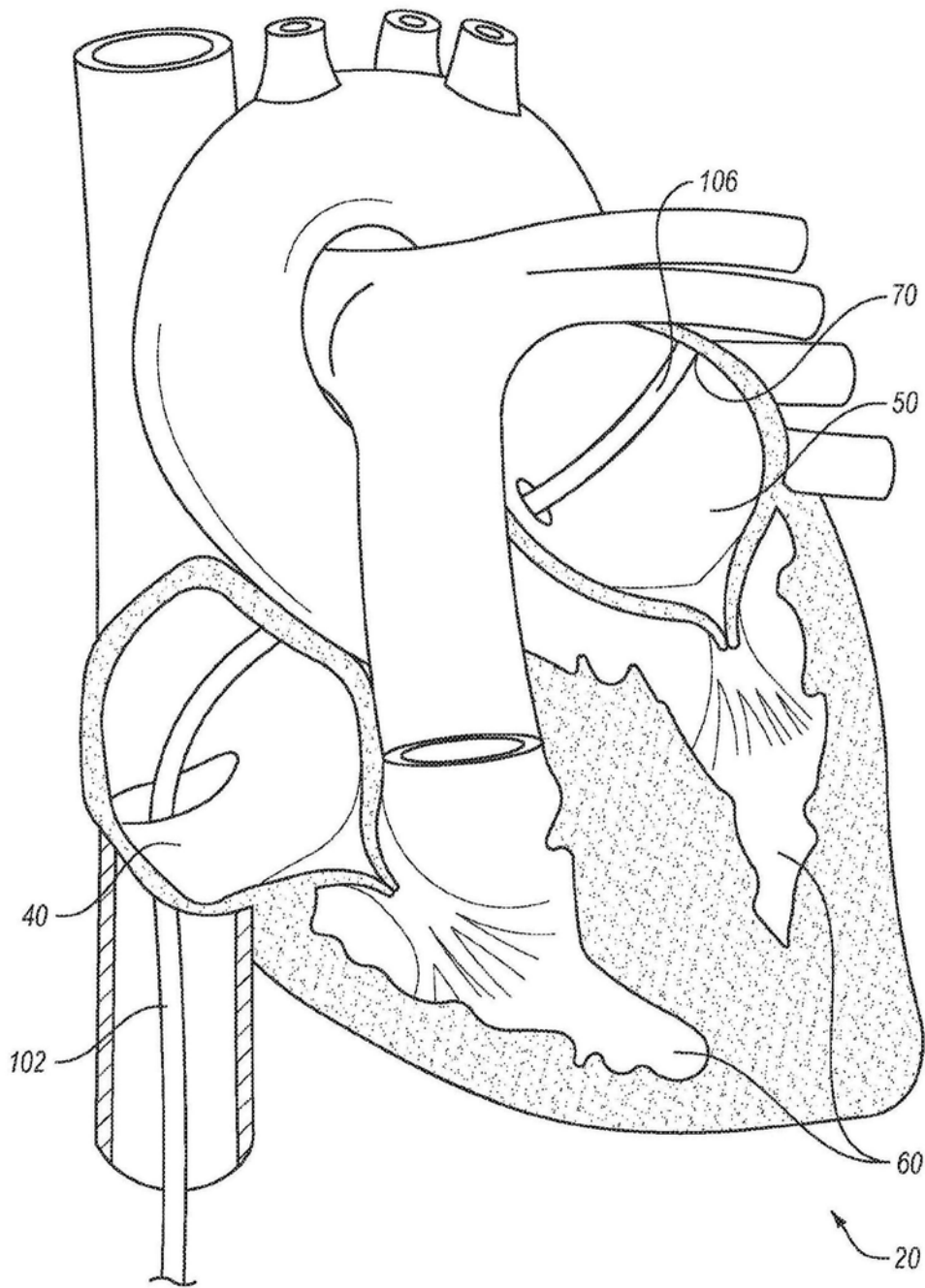


图11C

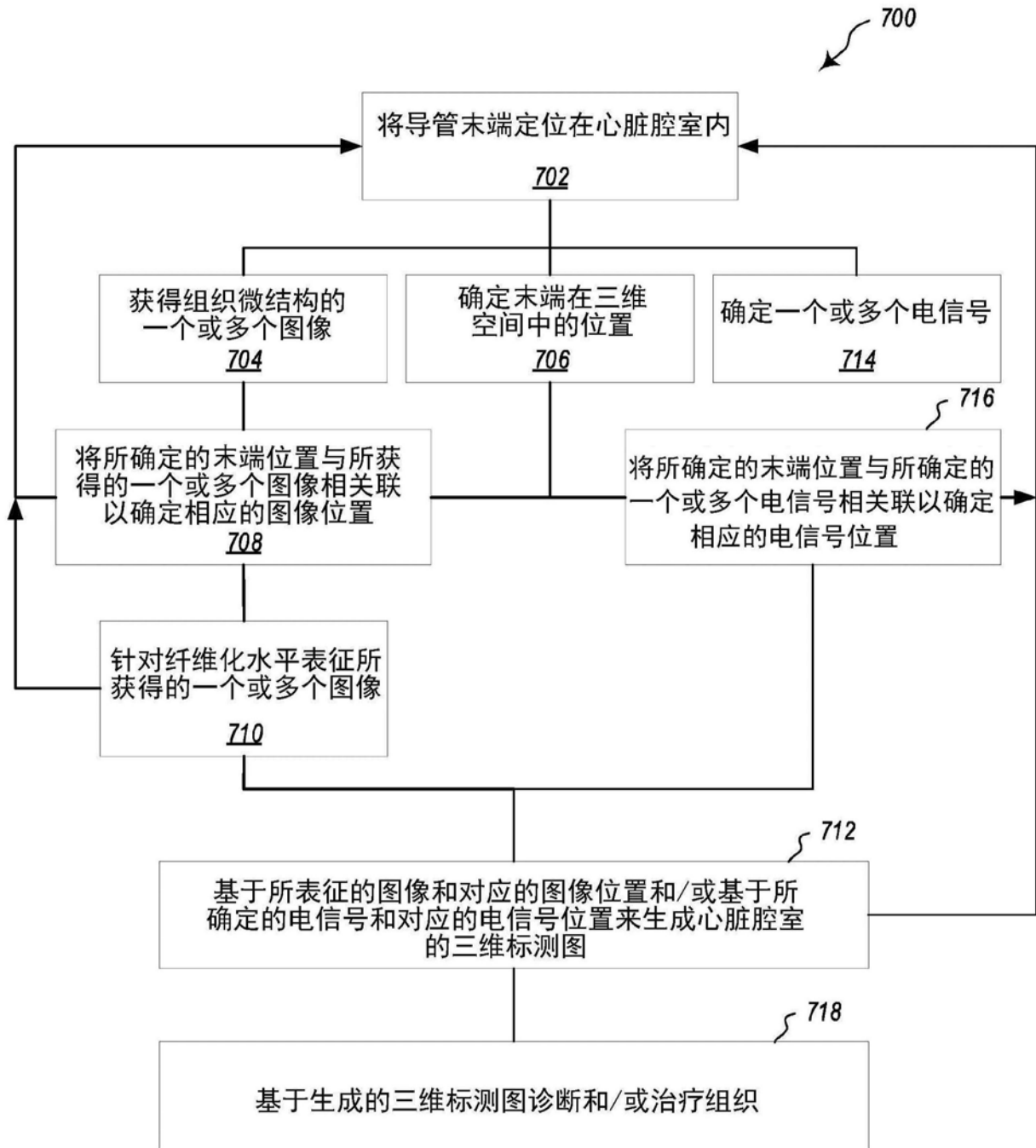
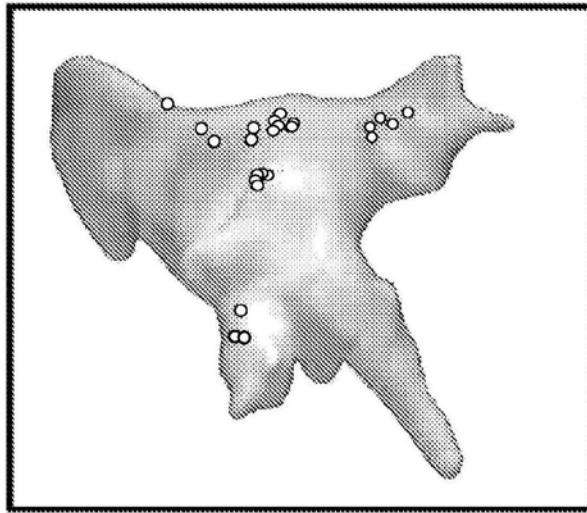
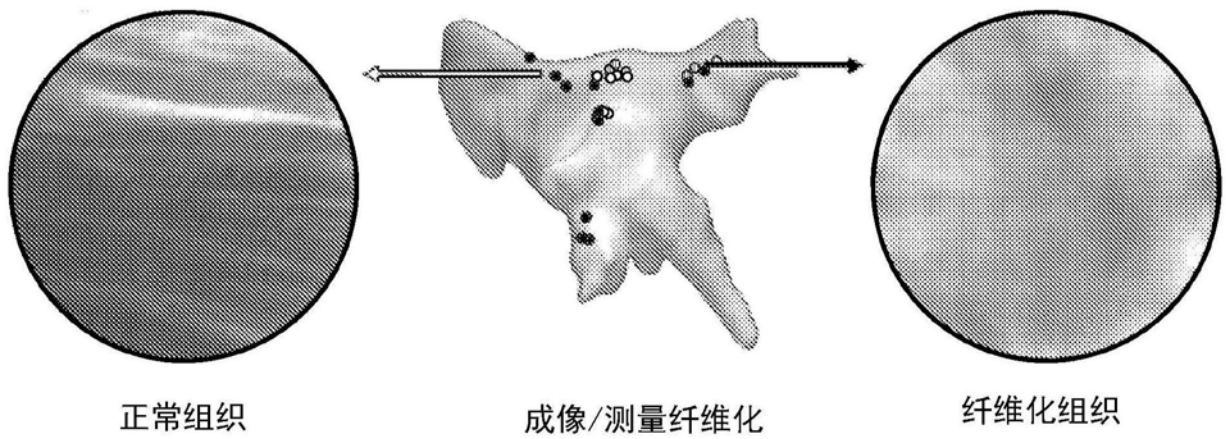


图12



定位组织区域

图13A



正常组织

成像/测量纤维化

纤维化组织

图13B

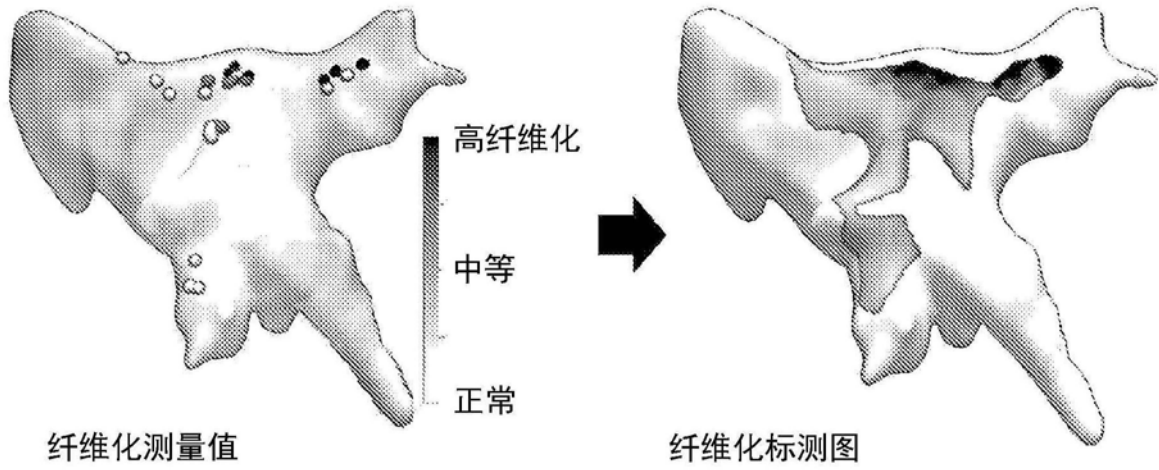


图14A

图14B

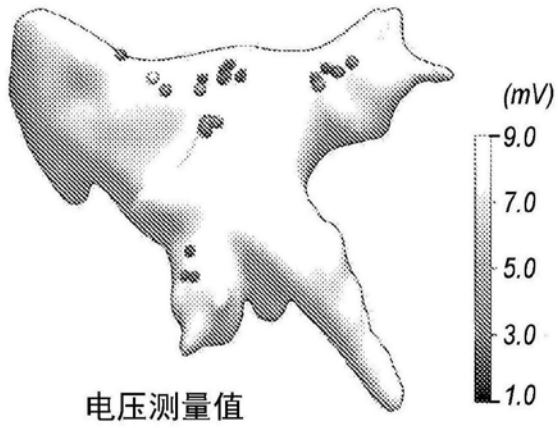


图15A

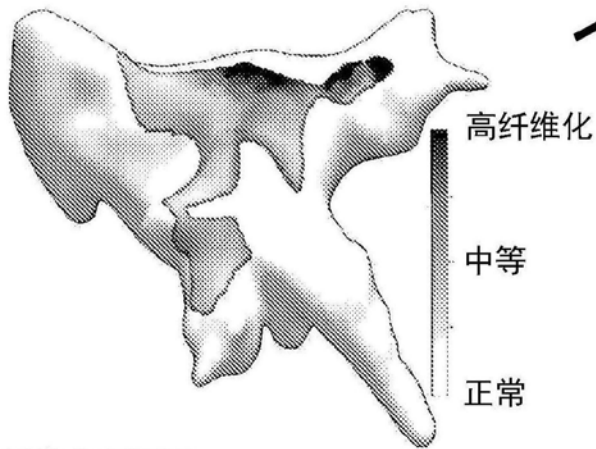


图15B

合成

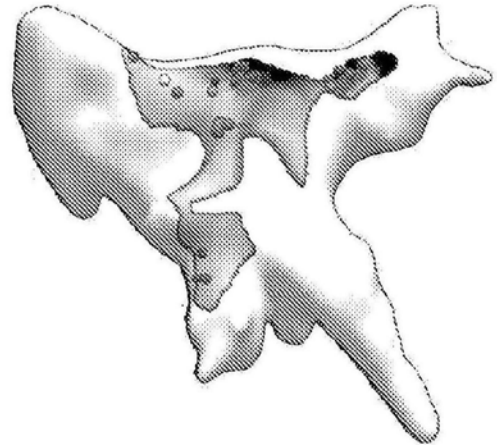


图15C

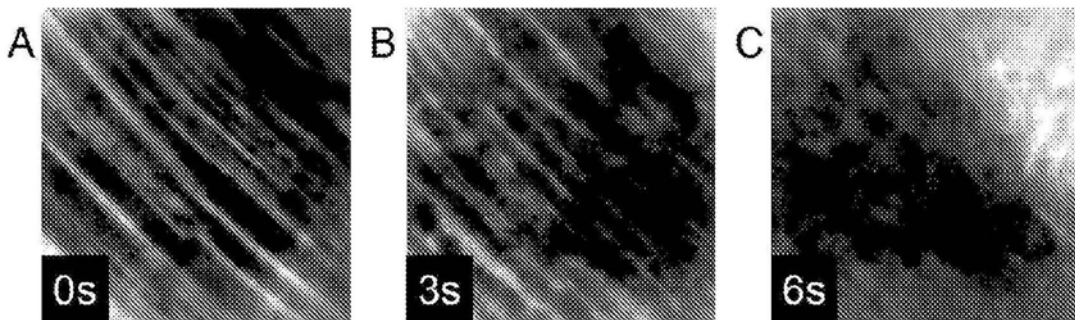
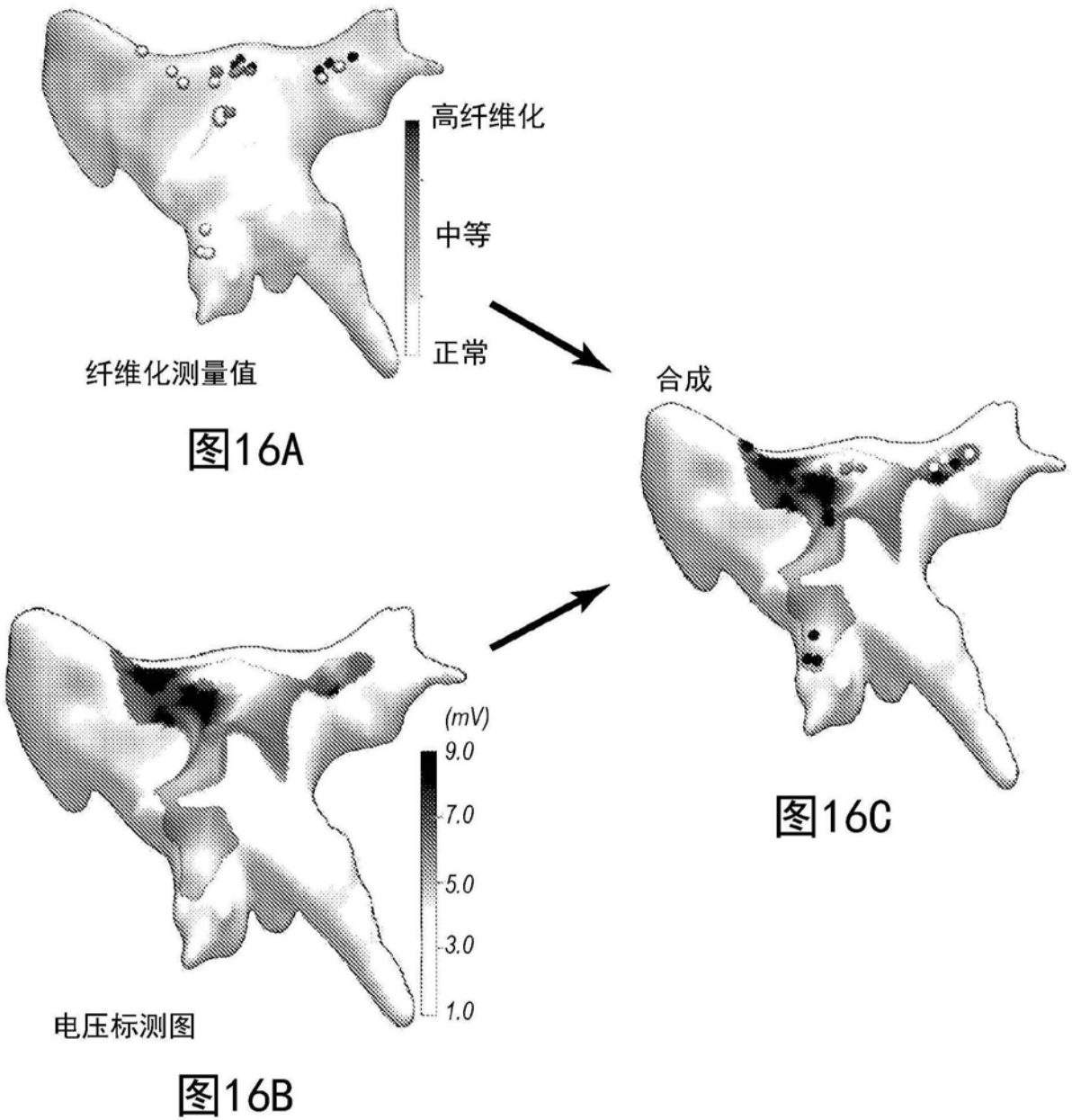


图17A

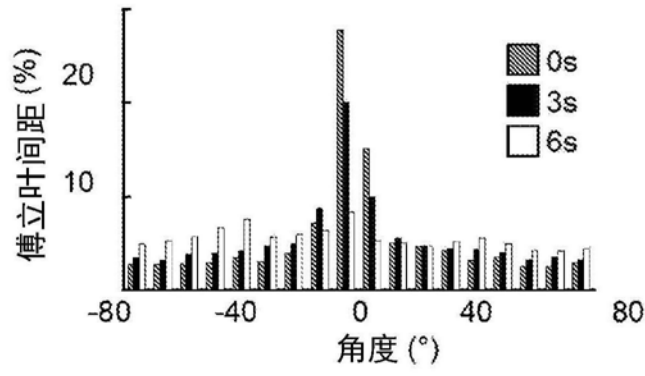


图17B

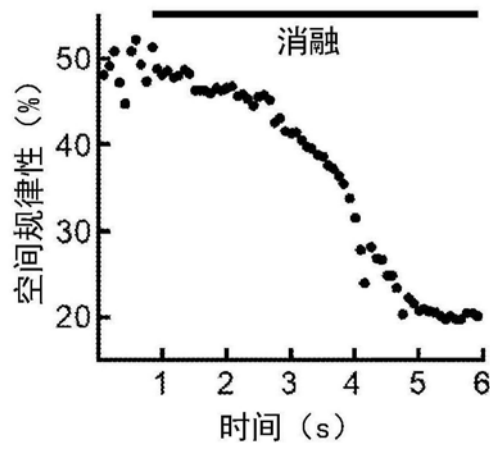


图17C

专利名称(译)	用于标测心脏组织的装置和方法		
公开(公告)号	CN110494076A	公开(公告)日	2019-11-22
申请号	CN201880022607.6	申请日	2018-01-31
[标]申请(专利权)人(译)	犹他大学研究基金会		
申请(专利权)人(译)	犹他大学研究基金会		
当前申请(专利权)人(译)	犹他大学研究基金会		
[标]发明人	黄超		
发明人	F·B·萨克瑟 R·W·希契科克 N·F·马洛施 N·J·奈顿 黄超		
IPC分类号	A61B1/04 A61B5/00 A61B5/042 A61B5/05 A61B18/14 A61M25/00		
CPC分类号	A61B1/3137 A61B5/01 A61B5/0538 A61B5/14539 A61B5/14542 A61B5/6852 A61B18/1492 A61B2018/00357 A61B2018/00577 A61B2018/00815 A61B2018/00821 A61B2018/00839 A61B2018/0212 A61B2090/064 A61B1/00009 A61B1/05 A61B5/02055 A61B5/0422 A61B5/068 A61B5/4839 A61B18/06 G16H30/40 G16H40/63		
代理人(译)	闫华		
优先权	62/453025 2017-02-01 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本公开涉及用于生成三维组织标测图的系统和方法，尤其是心脏组织的纤维化标测图。血管内装置包括细长构件和远侧末端。成像组件与细长构件被集成，以能够对远侧末端附近的组织的微结构进行成像。一个或多个导引电极被定位在远侧末端处或附近。电标测和/或消融组件也可以与上述装置集成。可以根据纤维化水平并且使用图像的相应确定位置表征图像，可以生成显示差分纤维化区域的三维标测图。电标测数据还可以与纤维化标测图集成以生成合成纤维化和电压标测图。

