

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 18/14 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780026412.0

[43] 公开日 2009 年 7 月 29 日

[11] 公开号 CN 101495056A

[22] 申请日 2007.6.12

[21] 申请号 200780026412.0

[30] 优先权

[32] 2006.6.12 [33] DK [31] PA200600788

[32] 2006.6.12 [33] US [31] 60/812,601

[86] 国际申请 PCT/DK2007/050069 2007.6.12

[87] 国际公布 WO2007/144004 英 2007.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.12

[71] 申请人 京畿州海莱乌医院

地址 丹麦海莱乌

[72] 发明人 卡伦·朱莉·格尔

卡斯滕·维泽贝克

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

代理人 张敬强

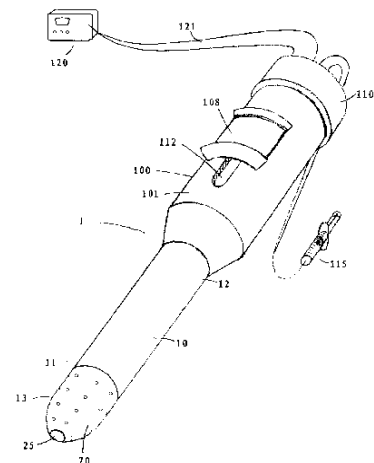
权利要求书 5 页 说明书 21 页 附图 11 页

[54] 发明名称

电极引入器装置

[57] 摘要

一种电穿孔装置(1)，包括手柄部分(100)；连接到所述手柄部分(100)的细长引入器轴(10)，所述引入器轴(10)具有远顶端(13)；和一组电极(60)，具有各自的远端(61)，每个电极(60)从缩回位置到露出位置可滑动地布置在所述引入器轴(10)内，其中，在缩回位置，所述远端(61)封闭在所述引入器轴(10)内，在露出位置，所述远端(61)从所述远顶端(13)延伸；其中，所述电极远端(61)在展开/延伸/延伸位置时可偏离所述轴(10)的纵轴(L)，以使与所述电极(60)的一对远端(61)之间的距离(D1)的纵轴(L)相垂直的平面中的至少一个平面投影大于所述引入器轴(10)的横截面的最大宽度(D2)，所述横截面在所述引入器轴(10)的远端(11)处沿垂直于所述纵轴(L)的平面截取。



1. 一种电穿孔装置(1), 包括:

手柄部分(100);

细长引入器轴(10), 其连接到所述手柄部分(100), 所述引入器轴(10)具有远顶端(13); 和

一组电极(60), 具有各自的远端(61), 每个电极(60)从缩回位置到露出位置可滑动地布置在所述引入器轴(10)和所述顶端(13)内, 其中, 在缩回位置, 所述远端(61)封闭在所述引入器轴(10)内, 在露出位置, 所述远端(61)从所述远顶端(13)延伸出;

其中, 所述电极远端(61)在展开/延伸到其延伸位置时可偏离所述轴(10)的纵轴(L), 以使与所述电极(60)的一对远端(61)之间的距离(D1)的所述纵轴(L)相垂直的平面中的至少一个平面投影大于所述引入器轴(10)的横截面的最大宽度(D2), 所述横截面在所述引入器轴(10)的远端(11)处沿垂直于所述纵轴(L)的平面截取。

2. 根据权利要求1所述的电穿孔装置(1), 其中, 当在其延伸位置中时, 所述电极(60)的所述远端(61)的偏离通过设置在所述远顶端(13)中的分布通道(70)的弯曲来提供。

3. 根据权利要求1或2所述的电穿孔装置(1), 其中, 当在其延伸位置中时, 所述电极(60)的所述远端(61)的偏离通过所述电极(60)的至少一部分的偏置提供。

4. 根据权利要求1-3中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)以包括形状记忆合金的材料形成。

5. 根据权利要求1-4中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述远顶端(13)以基本上光滑的圆形非切割形状形成, 具有到所述引入器轴(10)的基本上光滑的非切割过渡。

6. 根据权利要求1-5中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述远顶端(13)从所述引入器轴(10)可拆卸。

7. 根据权利要求1-6中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)

的每一个可单独或以组前进到其延伸位置。

8. 根据权利要求 1-7 中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)可延伸, 以使其远端(61)形成围绕目标组织的体积的空间分布。

9. 根据权利要求 8 所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)可延伸, 以使其远端(61)形成基本上球形分布模式。

10. 根据权利要求 8 所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)的子组可延伸, 以使其远端(61)在延伸时在平行于所述纵轴(L)的平面中形成椭球形模式(E)。

11. 根据权利要求 1-10 中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)可滑动地布置在电绝缘的引导通道(50)中。

12. 根据权利要求 1-10 中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)设置有电绝缘涂层, 所述电极(60)远端(61)的最远部分未绝缘, 以形成点电极。

13. 根据权利要求 1-12 中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述引入器轴(10)还包括传送通道(20), 通过所述传送通道(20), 可管理一剂治疗分子, 所述传送通道(20)贯穿所述轴(10)的长度延伸, 并且贯穿所述远顶端(13)终止。

14. 根据权利要求 13 所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述传送通道(20)可连接到外部治疗分子传送系统(115), 所述外部治疗分子传送系统(115)包括治疗分子存储器和用于通过所述传送通道(20)管理所述治疗分子的泵送装置。

15. 根据权利要求 13 所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述手柄部分(100)包括治疗分子传送系统, 所述治疗分子传送系统包括治疗分子存储器和用于通过所述传送通道(20)管理所述治疗分子的致动装置。

16. 根据权利要求 14-15 中任一所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述装置(1)还适用于通过所述传送通道(20)引入手术工具或超声波探针。

17. 根据前述任一权利要求所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述引入器轴(10)具有 15mm 或更小, 优选 10mm 或更小, 更优选 5mm 或更小外径(D2)的圆形横截面。

18. 根据前述任一权利要求所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述引入器轴(10)包括外管道(15)和容纳在所述外管道(15)中的内部电极组件引导装置(16), 并且其中, 所述电极(60)可滑动地布置在形成在所述内部电极组件引导装置(16)中的电极引导通道(50)中。

19. 根据权利要求18所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极引导通道(50)形成在一组圆柱状引导套管(30)中, 所述一组圆柱状引导套管(30)容纳在沿所述内部电极组件引导装置(16)的外周径向分布的纵向半开放通道(17)中。

20. 根据前述任一权利要求所述的电穿孔装置(1), 包括32个电极(60)。

21. 根据权利要求20所述的电穿孔装置(1), 其中, 所述电极(60)可滑动地布置在每一组八个圆柱状引导套管(30)的以四组分布的引导通道(50)中。

22. 根据前述任一权利要求所述的电穿孔装置(1), 其中, 电刺激发生器结合到所述装置(1)的手柄部分(100)。

23. 根据权利要求1-21中任一所述的电穿孔装置(1), 具有用于将装置(1)的电极(60)连接到外部电刺激发生器的装置。

24. 根据权利要求22或23所述的电穿孔装置(1), 其中, 每一个电极(60)单独设置, 以使电刺激的发出可从各电极(60)提供。

25. 一种电穿孔方法, 包括以下步骤:

提供一种电穿孔装置(1), 包括:

具有远顶端(13)的细长引入器轴(10); 和

一组电极(60), 具有各自的远端(61), 每个电极(60)从缩回位置到延伸位置可滑动地布置在所述引入器轴(10)内, 其中, 在缩回位置, 所述远端(61)封闭在所述引入器轴(10)内, 在延伸位置, 所述远端(61)从所述远顶端(13)延伸;

将所述引入器轴(10)穿过身体的组织插入, 并且将所述远顶端(13)带入待治疗的目标区域附近, 同时所述电极(60)处于其缩回位置中;

将所述电极(60)延伸到所述延伸位置, 以使所述电极远端(61)从所述轴(10)的纵轴(L)以这样的方式偏离: 与所述电极(60)的一对远端(61)

之间的距离的所述纵轴(L)相垂直的平面中的至少一个平面投影大于所述引入器轴(10)的横截面的最大宽度,所述横截面在所述引入器轴(10)的远端(11)处沿垂直于所述纵轴(L)的平面截取;和

通过所述电极(60)将一个或多个电脉冲施加到目标区域组织,从而在所述目标区域中形成组织细胞膜的透化。

26. 根据权利要求 25 所述的电穿孔方法,其中,每个所述电极(60)延伸,从而使其远端(61)形成至少部分围绕目标组织体积的空间分布。

27. 根据权利要求 25 或 26 所述的电穿孔方法,其中,所述电极(60)单独或以组延伸到其延伸位置,延伸到至少部分围绕目标组织的远端(61)的空间结构。

28. 根据权利要求 25-27 中任一所述的电穿孔方法,其中,所述电极(60)延伸,从而使其远端(61)形成基本上球形的分布模式。

29. 根据权利要求 25-27 中任一所述的电穿孔装置(1),其中,所述电极(60)的子组可延伸,从而使其远端(61)在延伸时在平行于轴(10)的纵轴(L)的平面中形成椭球形模式(E)。

30. 根据权利要求 25-29 中任一所述的电穿孔方法,包括在通过所述电极(60)施加一个或多个电脉冲从而在所述目标区域中形成组织的细胞膜暂时透化之前、同时或之后管理到所述身体的一剂治疗分子的步骤。

31. 根据权利要求 25-30 中任一所述的电穿孔方法,其中,对所述一剂治疗分子进行系统管理。

32. 根据权利要求 25-30 中任一所述的电穿孔方法,其中,对所述药剂在所述目标区域的附近中进行局部管理。

33. 根据权利要求 32 所述的电穿孔方法,其中,在所述电极(60)延伸穿过传送通道(20)之前、过程中或之后传送所述药剂,其中,所述传送通道(20)贯穿所述轴(10)的长度而延伸并且贯穿所述远顶端(13)而终止。

34. 一种在患者目标区域中产生电场的方法,包括以下步骤:

将一组电极(60)插入所述目标区域的附近中,所述一组电极(60)具有封闭在具有远顶端(13)的单个细长引入器轴(10)中的各自的远端(61);

至少一对所述电极(60)延伸到延伸位置,以使所述电极远端(61)从所

述轴(10)的纵轴(L)以这样的方式偏离:与所述电极(60)的一对远端(61)之间的距离的所述纵轴(L)相垂直的平面中的至少一个平面投影大于所述引入器轴(10)的横截面的最大宽度,所述横截面在所述引入器轴(10)的远端(11)处沿垂直于所述纵轴(L)的平面截取;和

通过所述电极(60)将一个或多个电脉冲施加到所述目标组织。

35. 一种在患者目标组织中产生电场的方法,包括以下步骤:

将一组点电极(60)插入目标组织的附近中,所述点电极(60)具有各自的电传导远端(61),并且将所述电极远端(61)以围绕或封闭至少部分所述目标组织的空间形式设置;

通过所述点电极(60)将一个或多个电脉冲施加到所述目标组织。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述点电极设置成当一序列电脉冲通过所述电极施加时,在组织中产生椭球形或空间椭球形电场。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中,所述椭球形或空间椭球形场通过将所述点电极设置在至少部分围绕或封闭所述目标组织的椭球形或空间椭球形结构中而产生。

38. 根据权利要求36或37所述的方法,其中,所述点电极远端(61)设置在基本上圆形的平行层内,并且其中,所述点电极在垂直于所述圆形层的部分中的位置限定椭球形结构。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中,所述电场在组织中通过在每一层包括至少四个点电极(61)的至少四个基本平行、连续的层a, b, c, d中的至少十六个点电极(61)之间施加一序列电脉冲而产生,并且其中,所述序列包括产生至少一些脉冲步骤,所述至少一些脉冲从点电极的第一正层a移动到关于第一层a中的电极等距离设置的点电极c的第一负层,而其它脉冲同时从第二正层b移动到点电极d的第二负层。

电极引入器装置

技术领域

本发明涉及用于电穿孔的装置和方法，通常并且更具体地，本发明涉及用于通过在患者身体的目标区域中产生电穿孔和/或电泳效应的电脉冲来增强对例如药品、同位素或基因材料等治疗分子的管理的装置和方法。

背景技术

在例如脑癌的脑中疾病和身体的其他解剖结构区域中的疾病的治疗中，到疾病组织区域的身体入口可能是个挑战。如果疾病区域位于患者体内深处则尤其是个问题。而且，例如药品或基因化合物等治疗分子到解剖结构的目标组织的有效传送和后序吸收通常是个问题。

电穿孔是用于将药品和基因材料传送到各生理组织的已知方法，其中这些物质到组织细胞中的吸收通过特定振幅的电脉冲的应用来增强。通过电穿孔的药品传送还已知为电化学疗法（ECT），基因传送已知为电基因传递（EGT）。在 ECT 和 EGT 应用中，为了增强化疗剂吸收以及基因材料的吸收和直达，电穿孔用于在目标组织区域中形成细胞膜的暂时透化作用。

除了治疗分子的传送，电穿孔具有已知为不可逆电穿孔（IRE）的单独应用。在 IRE 中，为了通过细胞渗漏促进细胞死亡，电脉冲的振幅增加超过 ECT 和 EGT 中使用的水平，这在目标组织区域中形成细胞膜的永久透化。

为了提供有效的电穿孔，已经将两个或多个电极放入待治疗区域（目标区域）中或靠近待治疗区域的附近中。用于电穿孔的装置的示例可从 US 5 674 267 和 US 6 278 895 获知。这些装置包括布置成通过一些外部片状部件插入的单独电极的针式电极阵列，所述片状部件提供各个针之间和各个针相对位置之间的固定距离。如果目标区域位于身体的远区域中，例如脑的较深的区域，则电极的放置可能自身对电极需要穿过其来放置在期望区域中的中间组织有害。而且，必须获得大的进入区域，并且对于脑中的应用，这将必需在患者头骨中形成大的孔。因此，显然，所提到的现有技术装置仅很好地适于紧密靠近身体

外表面的目标区域中的治疗,因为治疗位于较深区域的尝试将造成中间组织的过大的创伤。

发明目的

因而需要克服目前已知装置和方法的缺点的电穿孔装置和电穿孔方法。本发明的目的是提供这样的装置和方法。本发明的又一个目的是提供一种电穿孔装置,其可设法进入身体的较深位置区域或进入到其他很难进入的区域,并且这样做时对组织具有最小量的伤害。例如对于脑中的应用,目的是提供一种需要尽可能最小的入口孔同时提供尽可能最大的电场的装置。本发明的又一个目的是提供一种能够传送改进的灵活的并且更有效的电场的电穿孔装置,以增强穿过目标组织/区域的细胞膜的例如药品、同位素、基因材料或其他治疗分子的传送。通过提供改进的更有效并且更易于控制的电场,可减少通过电极施加到组织的能量。由此,可减少对组织,特别是中间围绕电极的组织的非计划损害。还存在对构成已知装置的可替代选择的装置的需要。

发明内容

本发明的这些和其他目的通过电穿孔装置实现,所述电穿孔装置包括:手柄部分;细长引入器轴,其连接到所述手柄部分,所述引入器轴具有远顶端;和一组电极,具有各自的远端,每个电极从其中所述远端封闭在所述引入器轴内的缩回位置到其中所述远端从所述远顶端延伸出的露出位置可滑动地布置在所述引入器轴和所述顶端内;其中,所述电极远端在展开/延伸到其延伸位置时可偏离所述轴的纵轴,以使与所述电极的一对远端之间距离的所述纵轴相垂直的平面内的至少一个平面投影大于所述引入器轴的横截面的最大宽度,所述横截面在所述引入器轴的远端处沿垂直于所述纵轴L的平面截取。

当前描述的装置的显著优点在于,其允许多个电极插入患者身体的皮下组织区域或目标区域,同时造成对中间组织的最小组织移动和损伤。这个有利的事实由于本发明装置沿横向于插入方向的入侵部分即轴或至少其远部分的小的外部宽度/直径或外形而实现。

根据本发明的装置允许皮下产生类似于平面或空间椭圆形或椭球形或其他任何规则或不规则空间几何形状的电极终端(远端)模式,所述模式将提供适用于改变真正的患者中发现的目标区中的解剖结构/几何形状的有效可控

形状的电场。而且，这可在通过现有技术装置不可能的皮下情况下（深位置/难进入区域）通过多个电极的皮下展开实现，所述多个电极远离所述引入器轴倾斜，并且包括优选以等距离关系设置的各自的未绝缘端点，所述等距离关系可在目标区域中限制这样的椭球形或其他几何形状的外周。

在电穿孔装置的实施例中，当处于其延伸位置中时，所述电极的所述远端的偏离通过使设置在所述远端中的分布通道弯曲来提供。可选地，或另外，当处于其延伸位置中时，所述电极的所述远端的偏离通过所述电极的至少一部分（沿细长方向）的拉伸特性，即通过所述电极或电极部分的偏置来提供。可选地，或另外，所述电极在包括形状记忆合金的材料中形成。

在一个实施例中，所述远顶端可以可选地或另外以基本上光滑的圆形非切割形状形成，具有到所述引入器轴杆的基本上光滑的非切割过渡。因而，所述装置不具有锐边，并且可最小化对组织的损害。

在实施例中，所述远顶端可连接到所述引入器轴。可选地，所述顶端与所述轴一体形成。

在另一个实施例中，每一个所述电极远端可单独前进到其延伸位置。由此，所述电极的延伸分布，并且因而电场的形状可适于各目标组织。可选地，电极可从顶端以电极子组或一组电极的形式前进或延伸，例如使各电极的长度适于所述目标组织的形状。

在另一个实施例中，电极可延伸，以使所述远端可延伸来形成围绕目标组织/目标区域的体积的空间分布。在其一个实施例中，远端可延伸来形成基本上球形的分布模式。可选地，至少所述远端的子组可延伸来在平行于所述引入器轴的所述纵轴的平面中形成椭球形模式。

在任一上述实施例中，所述电极可滑动地布置在形成在所述轴和顶端中的电绝缘引导通道中。可选地或另外，所述电极可设置有电绝缘涂层，所述电极远端的最远部分未绝缘来形成点电极。

具有类似于椭圆形或其他三维形状几何形状的皮下电场的产生将提供更同质的组织覆盖。随后短和强电脉冲到两个或多个这些优选等距电极的施加将在正和负电极之间产生电势差，并且合成的电场将在这些两个或多个电极之间产生。

根据本发明的有利实施例,所述引入器轴还包括传送通道,通过所述传送通道,可管理一剂治疗分子,所述传送通道贯穿所述轴的长度延伸,并且贯穿所述远顶端终止。所述传送通道沿其细长轴线贯穿所述轴而提供,以当所述装置插入目标组织的区域中时,容纳到所述轴顶端附近中的区域的一剂治疗分子的传送。因而,可增强治疗分子到目标区域的局部管理。但是,可理解,所述装置还可与治疗分子的系统管理结合使用,其中,电穿孔将增强在电极区域/附近中的组织细胞中治疗分子的局部吸收。

在一个实施例中,所述传送通道可连接到外部治疗分子传送系统,所述系统包括治疗分子存储器和用于通过所述传送通道管理所述治疗分子的泵送装置。可选地,所述手柄部分包括治疗分子传送系统,所述治疗分子传送系统包括治疗分子存储器和用于通过所述传送通道管理所述治疗分子的泵送装置。在包括传送通道的所述装置的每一个实施例中,所述装置可还适用于通过所述传送通道引入例如手术工具或超声波探针。该变体可包括所述装置和所述手术工具之间的适当尺寸的传送通道和/或适当的连接装置。在可替代实施例中,单独的通道可设置在轴中,用于插入手术工具或超声波探针。

在一个实施例中,所述引入器轴具有 15mm 或更小,优选 10mm 或更小,更优选 5mm 或更小外径的圆形横截面。但是,也可设置其他横截面,例如卵形,在该例子中,上述尺寸可横跨横截面应用到最大宽度。

在又一个实施例中,引入器轴可包括外管道和容纳在所述外管道中的内部电极组件引导装置,并且其中,所述电极可滑动地布置在形成在所述内部电极组件引导装置的电极引导通道中。在一个实施例中,所述电极引导通道以一组圆柱状引导套管形成,所述引导套管容纳在沿所述内部电极组件引导装置的外周沿纵向分布的半开放通道中。在另一个实施例中,引入器轴可通过多个电极引导通道管道提供,每一个构造用于容纳一个或多个电极。

引入器轴在一个实施例中可以是刚性的。但是,在其他实施例中,引入器轴可以是柔性和/或可操纵的,后面的实施例特别适用于通过体腔/静脉应用插入。

这样的柔性和/或可操纵应用可以是身体中自然通道或内腔中的内窥镜或基于导管的应用,其中柔性/可操纵轴 10 是期望的。装置可通过自然的解剖结

构孔或通过适当的入口位置,例如股动脉引入。可选地或另外,穿过腹腔中的孔或解剖结构的其他区域的腹腔镜应用是可想像的,其中,轴可通过例如具有工作通道或类似引入套管的引入器引入。这样的引入器可例如具有切割边缘或具有套针端的可去除套针,所述套针在引入器插入后去除以利于插入。

在一个实施例中,所述轴基本上笔直。但是,在其他实施例中,所述轴可弯曲,以提供用于特定解剖结构区域中(例如头和颈的肿瘤)或围绕例如易碎组织区域的可能性。

优选所述装置包括10个或更多的电极。因而,在延伸位置中的电极可空间分布来促进空间电场的形成。在又一个实施例中,所述装置包括12,16或更多的电极。

在又一个实施例中,所述装置包括32个电极。在一个特定实施例中,所述电极可滑动地布置在以每一组八个圆柱状引导套管的四组分布的引导通道内。

关于所有前述实施例,电刺激发生器可结合到所述装置的手柄部分。可选地,所述装置包括用于将所述装置电极连接/固定到外部电刺激发生器的装置。

在一个实施例中,每一个电极或电极组可单独设置来通过电流,以使电刺激的发射可由单独的电极或电极组提供。因而,可提供感应电场的增强的控制。单独电极或电极组的控制或设置可通过适当的电子控制装置来提供,所述电子控制装置以外部电子刺激发生器设置在所述装置的手柄部分中或作为单独的装置设置。

引入器轴的顶端可以是圆的、光滑的无损伤端部,适用于伸展组织,因而对其移动穿过的组织造成最小损伤。这特别对静脉内应用或例如脑中的应用有利。但是,在其他实施例中,顶端可设置有尖锐的或切割顶端或尖端,其例如适用于经皮应用。

本发明的目的进一步通过电穿孔方法实现,所述电穿孔方法包括提供一种电穿孔装置,所述装置包括具有远顶端的细长引入器轴;和一组电极,具有各自的远端,每一个电极从其中所述远端封闭在所述引入器轴内的缩回位置到其中所述远端从所述远顶端延伸出的露出位置可滑动地布置在所述引入器轴和所述顶端内;所述方法还包括以下步骤:将所述引入器轴穿过身体的组织插入,

并且将所述远顶端带入待治疗的目标区域附近,同时所述电极处于其缩回位置中;将所述电极延伸到所述延伸位置,以使所述电极远端从所述轴的纵向轴以这样的方式偏离:与所述电极的一对远端之间距离的所述纵轴相垂直的平面中的至少一个平面投影大于所述引入器轴的横截面的最大宽度,所述横截面在所述引入器轴的远端处沿垂直于所述纵轴的平面截取;管理到所述身体的一剂治疗分子;和通过所述电极将一个或多个电脉冲例如以特定次序施加到目标区域组织来在所述目标区域中形成组织细胞膜的暂时透化。

在根据本发明的电穿孔方法的一个实施例中,对所述一剂治疗分子进行系统管理。在根据本发明的电穿孔方法的另一个实施例中,对所述药剂在目标区域附近进行局部管理。这样的局部管理可有利地在将所述电极通过贯穿所述轴的长度延伸并且贯穿所述远顶端终止的传送通道延伸之前、在过程中或之后传送。可选地,所述药剂可通过适当的附加注射/注入装置局部传送。

本发明的目的还通过在患者目标区域中产生电场的方法的一方面实现,所述方法包括以下步骤:将一组电极插入所述目标区域的附近中,所述一组电极具有封闭在具有远顶端的单个细长引入器轴中的各自的远端;至少一对所述电极延伸到从其所所述轴内位置延伸的位置,以使所述电极远端从所述轴的纵轴以这样的方式偏离:与所述电极的一对远端之间距离的所述纵轴相垂直的平面中的至少一个平面投影大于所述引入器轴的横截面的最大宽度,所述横截面在所述引入器轴的远端处沿垂直于所述纵轴的平面截取;和通过所述电极将一个或多个电脉冲施加到所述目标组织。

在患者目标组织中产生电场的方法的该方面的实施例中,所述电极为点电极,其设置成当一序列电脉冲通过所述电极的一些或全部施加时,椭球形或空间椭球形场产生在设置在所述组织中的一些或所有点之间。在其他实施例中,所述椭球形或空间椭球形场通过将所述点电极以至少部分围绕或封闭所述目标组织的椭球形或空间椭球形结构设置来产生。在又一个实施例中,所述点电极远端设置在基本上圆形的平行层中,其中,所述点电极在垂直于所述圆形层的部分中的位置限定椭球形结构。在又一个实施例中,电场在所述组织中通过在每一层中包括至少四个点电极的至少四个基本平行的连续层中的至少十六个点电极之间施加一序列电脉冲,并且使所述序列包括以下步骤来产生:分别

产生至少一些脉冲,所述至少一些脉冲从点电极的第一正层中的至少一个电极移动到关于第一层中的电极等距离设置的点电极的第一负层中的至少一个电极,而其他脉冲同时从第二正层中的至少一个电极移动到点电极的第二层中的至少一个电极。

本发明的目的还通过在患者的目标组织中产生电场的方法的另一方面实现,所述方法包括以下步骤:将一组点电极插入目标组织的附近中,所述点电极具有各自的电传导远端,并且将所述电极远端以围绕或封闭至少部分所述目标组织的空间形式设置;通过所述点电极将一序列电脉冲施加到所述目标组织。

在患者目标组织中产生电场的方法的该其他方面的实施例中,所述点电极设置成当一序列电脉冲通过所述电极施加时,在所述组织中产生椭圆形或空间椭圆形电场。在其他实施例中,所述椭圆形或空间椭圆形电场通过将所述点电极以至少部分围绕或封闭所述目标组织的椭圆形或空间椭圆形结构设置。在又一个实施例中,所述点电极远端以基本上圆形平行层设置,并且其中,所述点电极在垂直于所述圆形层的部分中的位置限定椭圆形结构。在其他实施例中,在所述组织中通过在每一层中包括至少四个点电极的至少四个基本平行连续层中的至少十六个点电极之间施加一序列电脉冲,并且使所述序列包括以下步骤来产生电场,所述步骤为:分别产生至少一些脉冲,所述至少一些脉冲从点电极的第一正层中的至少一个电极移动到关于第一层中的电极等距离设置的点电极的第一负层的至少一个电极,而其他脉冲同时从第二正层中至少一个电极移动到点电极的第二负层中的至少一个电极。

本发明特别有利地用于脑癌和其他脑部疾病治疗的电化疗、电遗传治疗。本公开从该角度描述了本发明,但是可理解,根据本发明的装置也可适用于例如肝、肺、肾或其他软或硬组织的疾病治疗中的应用。本发明还可用于不可逆电穿孔领域。

所述装置和方法可用于人类以及动物的治疗。

在本文件中,术语轴应理解为细长结构,其可以是刚性或柔性/可弯曲/可操纵,并且基本上笔直或至少在所述轴的长度的一部分上方形成相同的弯曲。

附图说明

下面将参照附图进一步详细描述本发明。附图显示了本发明的实现方式，并且不应解释为限制落入所附权利要求组的范围内的其他可能的实施例。

图 1 显示了根据本发明实施例的引入电穿孔装置的电极的立体视图；

图 2 以立体视图显示了根据本发明的引入器装置的实施例的远端；

图 3 显示了穿过图 2 中所示引入器装置远端的横截面，电极处于缩回位置；

图 4 显示了穿过图 2 中所示引入器装置远端的横截面，电极处于前进位置；

图 5 显示了图 2 中所示的引入器装置远端的立体视图，显示了前进的电极的范围；

图 6 显示了根据本发明另一个实施例的电极引入器装置的部分切除的剖视图；

图 7 以分解的剖视图显示了图 6 中所示引入器装置的引入器轴远端；

图 8 以分解视图显示了图 6 中所示的引入器装置的细部；

图 9 以前视图显示了根据本发明一个实施例的装置的远端，两层延伸的电极远端可见；

图 10 显示了从图 9 中所示装置的远端延伸的一些电极，显示了这些电极之间的脉冲发出模式；和

图 11 显示了通过图 10 中显示的脉冲发出模式在目标组织中引起的电场的合成模式。

具体实施方式

图 1 中显示了根据本发明实施例的引入电穿孔装置 1 的电极。装置 1 包括手柄部分 100 和优选具有适用于进入更深位置组织区域的长度的细长引入器轴 10。轴 10 的长度可适用于预期使用。轴 10 连接到手柄部分 100，并且具有远端 11 和与手柄部分 100 相邻的近端 12。轴可在一个实施例中固定连接到手柄部分。在其他实施例中，轴可拆卸地安装到手柄部分 100，并且可包括用于建立暂时连接，例如用于传导电脉冲的适当装置。远顶端 13 布置在所述轴 10 的远端 11 处，远顶端 13 优选形状制成允许形成穿过组织中间层的通道，同时对所述组织造成最小损伤。远顶端 13 具有圆形非切割形状。在其他实施例中（未显示），远顶端可设置有切割边缘或尖端，即尖锐的顶端。这些后面的实施例例如很好地适用于经皮应用。在每一种情况下，远顶端 13 可与引入器轴

10 一体形成, 或其可作为结合到引入器轴 10 的远端 11 的单独部件。由于可去除/可拆卸的顶端 13, 和/或可拆卸的轴 10, 装置的长度并且由此可及范围可通过轴的适当选择来适合。而且, 这允许一次性使用仅插入患者中的部件。由此可消除待插入患者中的部件消毒的需要。

引入器轴 10 包括中心设置的传送通道 20 (参见图 3), 所述传送通道 20 从近端 12 到远端 11 沿所述轴 10 的纵轴 L 贯穿轴 10 设置, 并且贯穿所述远顶端 13 终止, 所述通道 20 具有近端 22 和远端 21。在通道 20 的远端 21, 一个或多个出口 25 设置在远顶端 13 中, 以管理与远顶端 13 相邻的一定量流体/药化合物。在图中所示的实施例中, 设置有一个出口 25, 但是, 通道 20 可在远端 21 处分为多个微小通道, 每一个在远顶端 13 处具有出口。通道 20 的近端 22 贯穿轴 10 延伸到手柄部分 100, 并且适用于连接到药品/基因材料传送装置 (115), 所述药品/基因材料传送装置 (115) 包括药品/药剂存储装置和/或用于通过所述通道 20 使所述药剂从所述存储装置到达目标组织的装置 (例如泵或活塞等)。传送装置可以简单的形式由注射器 115 设置, 通过手柄部分 100, 例如通过管道连接到传送通道 20。

在可替代实施例 (未显示) 中, 通道 20 可构造用于容纳例如管道形式的细长传送系统, 其可从存储装置到达待处理区域中。这样的传送系统可包括连接到所述管道的注射器, 以这样的方式, 通道适于容纳例如所述管道的远部分。

在另一个可替代实施例 (未显示) 中, 装置 1 可设置一体的治疗分子传送系统, 包括传送装置, 所述传送装置具有一体结合在手柄部分 100 中的前进/泵送装置和/或用于药剂/药品、同位素或基因材料溶液的存储装置。

电穿孔装置 1 和传送通道 20 也可通过例如适当的连接装置构造, 和/或造成尺寸容纳和引导例如用于最小化组织侵入操作的超声探针、手术工具或其他工具。因而, 装置 1 可以灵活方式使用, 其中例如, 如果在电穿孔之前、过程中或之后, 操作员/外科医生遇到未期望的障碍/困难, 则不需要去除装置 1 并且使用其他的特殊手术工具代替它。

轴 10 还包括多个引导通道 50 (参见图 3 和 4), 围绕中心通道 20 分布, 并且从所述轴 10 的近端 12 延伸到远端 11, 并且贯穿远顶端 13。每一个引导通道 50 适用于引导一个或多个细长电极 60, 所述一个或多个细长电极 60 相

对于轴 10 可在如图 3 中所示的第一缩回位置和如图 4 中所示的第二延伸位置之间可移动。

在可替代实施例（未显示）中，每一个引导通道 50 可由单个管道至少沿轴 10 的一部分设置，轴 10 在所述部分中由单个管道组形成。

每一个电极 60 具有远端 61、延伸到手柄部分 100 的近端 62、和电连接每一个电极 60 的近端 62 和远端 61 的中间区域 63。

电极 60 的近端 62 构造成用作连接器，因而提供将电极 60 连接到电刺激发生器 120 的装置，所述电刺激发生器 120 根据用于药品和基因传送的电穿孔协议提供单个的电脉冲或电脉冲序列。电脉冲用于产生电场，所述电场用于在引入装置 1 放置在目标组织区域中或靠近目标组织区域放置并且电极 60 向前到延伸位置时，在所述电极 60 的远端 61 附近中形成细胞膜的暂时透化和/或电穿孔效应，进一步参见下面关于所述装置的使用。

电极 60 可通过图 1 中所示的手柄部分 120 处的电子连接器（缆线）121 连接到外部电刺激发生器 120。在可替代实施例中，电刺激发生器 120 可与引入器装置一体形成，优选形成在手柄部分 100 中。

电极 60 的近端 62 的结构还允许电极 60 在下面将进一步描述的展开次序中在第一缩回位置和第二延伸位置之间移动。

电极 60 的中间区域 63 可移动地容纳在从近端 12 到远端 11 的远顶端 13 处贯穿引入器轴而延伸的所述电极引导通道 50 中。优选地，每一个电极 60 具有其自己的通道 50，用于支撑和保护所述电极，并且将其与其他电极 60 绝缘，如图 2-4 中所示，但是多个通道 50 可在电极组件中捆扎在一起，例如图 6 中所示。所述电极引导通道 50 允许电极 60 在第一缩回位置和第二延伸位置之间纵向移动。

电极 60 远端 61 处的电极终端可移动地容纳在形成在远顶端 13 中并且延伸到所述远顶端 13 的外表面的分布通道 70 中。每一个分布通道 70 还与轴杆 10 中的相应引导通道 50 连通。因而，允许电极 60 沿纵向（关于轴 10 的纵轴）在其中电极 60 的远距离布置的终端 61 隐藏在远顶端 13 中的第一缩回位置和其中电极 60 的终端 63 从远顶端 13 延伸的第二延伸位置之间移动。

在可替代实施例（未显示）中，装置可仅具有形成在远顶端 13 中的分布

通道 70, 电极 60 容纳在中空轴 10 中, 省略了单独的通道 50。

当设置在第一缩回位置中时, 即装置 1 的默认模式时, 在电极 60 远端 61 处的终端保持存储在远顶端 13 中分布通道 70 中, 因而允许装置 1 的最小入侵插入, 即对周围的组织的最小损伤。

分布通道 70 形状制成确保电极 60 的远端 61 以预定模式展开, 其中在横向于引入器轴纵轴的平面中在一对相对布置的电极终端 61 之间的最大距离 D1 (参见图 5) 大于引入器轴 10/远顶端 13 在垂直于引入器轴 10 的纵轴的平面中的直径或最大伸长 D2。因而, 可能使用单个引入器轴 10 通过单个通道进入例如脑内较深位置的组织, 在插入过程中展开中间组织, 并且当顶端 13 到达目标组织时, 电极可延伸穿过目标组织和/或在目标组织周围延伸。这允许操作者(外科医生)治疗具有横截面尺寸/长度大于引入器轴 10 的横截面直径的目标组织区域或体积, 其中, 横截面在垂直于引入器轴 10 纵轴的平面中截取。为了提供上述电极 60 的远端 61 的分布, 分布通道 70 以至少一些通道 70 向外弯曲, 即远离引入器轴 10 的纵向中心轴 L 形成(如从其到轴 10 中的相应引导通道 50 的远端 11 并且朝向其中分布通道 70 终止的远顶端 13 外表面的连接看)。分布通道 70 或分布通道 70 的组的每一个可设置有不同的各自形状/偏离/弯曲, 以确保使用过程中延伸电极 60 的特定模式或分布。

可选地, 从所述纵轴 L 的偏离可通过例如所述电极 60 的预拉伸或偏置来提供。这样的拉伸可通过材料的适当选择, 例如, 如镍等形状记忆合金或通过例如以弯曲形状形成(可弯曲)的电极提供, 以当其布置在轴 10 的笔直引导通道 50 中时, 其保持拉伸。各电极 60 或电极组可具有单独的偏置, 以当电极从其在轴 10/顶端 13 的缩回位置延伸时, 电极可围绕目标组织形成期望的空间模式。

而且, 电极从顶端 13 延伸的部分的期望空间分布可通过顶端分布通道 70 的形状和电极 60 的偏置组合提供。

使用中, 在电极 60 的近端 62 处的电连接装置(未显示)连接到适当的电刺激发生器 120。引入装置 1 的轴 10 于是例如通过患者头颅中的孔洞或患者皮肤中的切口插入, 并且引入患者身体的目标区域。目标区域的精确位置并且由此用于孔/切口的精确位置可通过超声、CT、MR 或其他适当的装置确定,

并且引入器轴 10 的顶端 13 的正确位置(杆插入)在电极布置之前、过程中或之后可通过类似的装置证明。当引入器轴 10 的顶端 13 的正确位置已经相对于目标组织获得时, 操作者可以流体或液体形式通过传送通道 20 传送适当的化疗剂或一剂基因材料或其他物质, 并且传送到待治疗区域中。

在药剂或基因材料通过传送通道传送之前、过程中或之后, 操作者可以期望模式展开一些或全部细长电极 60。展开通过在手柄部分 100 处或在轴 10 的近端 12 处致动适当的展开机构, 并且导致沿引入器轴 10 的轴线从如图 3 中所示的第一缩回位置到如图 4 中所示的第二前进位置的所有或一些电极 60 的纵向运动来进行。远顶端 13 中的分布通道 70 的形状制成在从顶端 13 前进时给每一个单独的电极 60 提供通过组织的独特通道, 这能够形成这样的电极模式: 其中在横向于引入器轴 10 的纵轴的平面中相对布置的电极终端 61 之间的距离 $D1$ 大于相同横向平面中的引入器轴 10 的直径 $D2$ (或如果轴不是圆形横截面, 轴 10 在垂直于轴 10 的纵轴的部分中的最大宽度)。

当一些或全部电极展开到其延伸位置时, 操作者可致动电刺激发生器 120 来将一个或多个脉冲, 例如一序列短且强的脉冲传送到待治疗组织(目标组织)。为了确保脉冲的适当分布, 并且由此在目标组织中引起电场, 脉冲可设置来以序列模式使特定的电极 60 交替, 其可修改到适当的待治疗身体各区域的解剖结构和/或特定恶性目标组织的几何形状。这样的设置可例如通过电刺激发生器的适当控制获得, 所述电刺激发生器的适当控制例如通过可编程电子控制装置进行。

当脉冲传送时, 操作者可通过操纵手柄部分 100 中的展开机构将细长电极 60 缩回到其缩回位置, 并且所述装置可从患者身体去除。可选地, 操作者可在已经将细长电极 60 缩回之后重新设置装置 1, 可能允许比单个装置插入覆盖较大面积的多个脉冲应用。

图 2-5 中所示的电极引入器装置 1 图示为具有八个引导通道 50、分布通道 70 和电极 60。但是, 根据本发明的装置可设置有任何数量的电极 60。在图 2-5 中所示的引入器轴 10 的横截面上的引导通道 50 的分布为使电极都在平行于引入器轴 10 的纵向轴线的平面中延伸。但是, 电极 60 及其引导(和分布)通道 50 (70) 可围绕轴 10 中的通道 20 的整个圆周设置, 也可以其他模式围绕所述

传送通道 20。

每一个电极以导电材料形成。电极的部分可使用电绝缘涂层或套管形成，以使仅电极 60 的最远端 61（终端）不绝缘。因而，电脉冲将形成横跨从终端到终端（远端 61 到远端 61）的距离的电场，并且形成易于控制的发射模式，因而可因此通过电极的适当选择和设置产生更可控制并且精确的电场。为了完整，应可理解，假设引导通道 50 和分布通道 70 以电绝缘材料形成，电极的整个长度或整个长度的部分也可以是电非绝缘的。

如图 5 中所示，所述装置可构造成使电极 60 的远端 61 可形成椭球电场 E，椭球电场 E 是该电极 60 模式的结果。目标组织可想象为位于图中所示的椭球区域 E 中。一些电极 60 因而当引导到其延伸位置时前进穿过目标组织。在本发明的其他实施例中，可想象到，电极模式可这样形成：使目标区域可由以例如球形或球状椭圆或椭球形模式等各种三维模式的电极终端（远端）61 围绕。

如可从图 5 意识到的，根据本发明的装置可修改为具有电极组 60，其可从远顶端 13 沿轴 10 的纵轴延伸到不同的距离，以使每一组的远端 61 设置在垂直于轴 10 的纵轴的公共平面中。在图 5 中，四组两个电极从远顶端 13 延伸到不同的距离，因而形成上述椭球形 E。

而且，一些电极 60 可以这样的方式形成：其采用弯曲路径穿过组织，以当向前朝向其延伸位置前进时，其将开始偏离轴 10 的中心纵轴 L，并且然后将折回，以当进一步前进时使远顶端在轴 10 的中心纵轴上闭合。因而，当完全延伸时，这样的电极 60 将描绘为通常 U 形或基本上通常为 Ω 状曲线。这可通过以弹性材料或例如镍等形状记忆合金提供电极来实现，或通过提供具有不同偏斜（预拉伸）的电极部分（长度方向）来实现。

而且，引导通道可形状制成在电极上施加一些穿过组织的路径。例如，在电极上施加穿过组织的线性路径是有利的，因为电极将于是能够抵抗更高的载荷而不变形，与给定弯曲路径的电极相反。

用于电极 60 的展开机构可手动驱动或机动（例如电控制）。展开机构可适于将所有电极作为电极 60 的一组同时前进或单独或成组（子组）前进。当电极同时前进时，可通过适当长度、形状（通过拉伸、可替代横截面预布置用于一定方向移动的导线或通过引导通道的适当成形）和材料的电极预定组成来获

得不同的电极模式。根据本发明的装置 1 可还通过电子控制装置（未显示）来控制，所述电子控制装置或者结合在装置 1 中，或者可通过缆线或无线连接来连接到装置 1。在无线结构中，适当的电源供给优选设置在装置内部。电子控制装置可预编程，以使期望的电极模式可在手术过程之前编程。

在可替代实施例（未显示）中，并且如上所述，提出上述实施例的一次性装置的变体，具有一次性引入器轴 10 和非一次性（可再使用）手柄部分 100，所述非一次性（可再使用）手柄部分 100 包括展开机构，具有到形成在一次性引入器轴 10 中的接口和可定制到各电刺激发生器 120 的电子连接。轴可在所有实施例中以塑料或例如钛、不锈钢等金属材料或注射成型聚合物材料形成。轴的外径优选为五（5）毫米或更小，优选在标准尺寸 17 到 14 英寸之间。轴的壁厚优选在 0.05mm 和 0.25mm 之间。引导通道 50、70 可以适当的材料形成，例如以热塑性弹性体或类似的电绝缘材料形成。电极 60 可以例如钛、不锈钢等电传导材料形成。在下面，将参照图 6-8 进一步描述本发明的一方面，特别适用于脑中的应用，例如在脑癌或遗传缺陷的治疗中的应用。关于前面附图中所示的本发明的方面，相同的附图标记将用于相似的部件。电极引入器装置 1 包括引入器轴 10 和手柄部分 100。引入器轴 10 用于插入患者体内，并且固定连接到手柄部分 100。

在可替代实施例中，提出部分一次性装置，具有一次性引入器轴 10 和非一次性（可再使用）手柄部分 100，所述非一次性（可再使用）手柄部分 100 包括展开机构，具有到形成在一次性引入器轴 10 中的接口和可定制到各电刺激发生器 120 的电子连接。

引入器轴 10 包括下述部分：

—外管道 15，具有近端 11 和远端 12，其优选以塑料或例如钛、不锈钢等金属或注射成型聚合体材料形成。该管道的外径 D2 优选为五（5）毫米或更小。所述外管道的壁厚优选在 0.05mm 和 0.25mm 之间，并且管道的长度优选根据特定应用在 50mm 和 500mm 之间。

—内部电极组件引导装置 16，其优选以热塑性弹性体或类似的电绝缘材料形成。内部电极组件引导装置 16 放置在外管道 15 的内腔中。电极组件引导装置 16 具有平直的近端和平直的远端，包括垂直于纵轴设置的面。该电极组

件引导装置 16 包括八个笔直的半开放通道 17, 以圆形模式围绕电极组件引导装置 16 的外周分布, 部分陷入电极组件引导装置 16 的外周中, 并且以平行的轨道从近端 12 延伸到远端 11 前。另外, 电极组件引导装置 16 具有中心孔/传送通道 20, 提供流体通道和/或用于手术器械的工作通道。电极引导组件 16 的外周装配到外管道的内腔中。

—八个电极组件, 每一个电极组件包括圆柱状引导套管 30。引导套管 30 优选以热塑性弹性体或类似的电绝缘材料形成, 并且容纳在电极组件引导装置 16 中的笔直半开放通道 17 中, 并且牢固地固定其中。圆柱状引导套管 30 具有平直的近端 32 和远端 31。每一个电极组件引导套管 30 的内部包括四个相互电绝缘的电极通道 50, 电极通道 50 从近端 32 平行延伸到远端 31, 并且以类似于电极通道 50 放置在拐角中的矩形的模式分布。每一个电极通道 50 的近端包括电极支撑区, 具有第一约 20mm 的稍微增加的直径, 用于容纳安装在每一个电极 60 的近端 62 上的相应的支撑套管。而且, 电极组件包括总共三十二个细长的优选为圆柱状的电极 60, 电极 60 以例如钛、不锈钢等电传导材料形成, 每一个电极具有近端 62、远端 61 和中间区 63。距离每一个电极 60 的近端 62 约 20mm 可提供 20mm 长的支撑套管 (未显示), 所述套管围绕电极 60 的中间区 63 的一部分。该支撑套管意味着给单独的电极提供支撑来防止在展开次序过程中变形或弯曲, 并且构造用于当电极在展开过程中从其缩回位置到其前进位置时滑动到电极支撑区中 (在引导套管 30 上的电极通道 50)。每一个电极 60 除了远顶端外优选使用电绝缘层覆盖, 而所述远顶端保持未绝缘。而且, 电极 60 分成 4 个一组, 每组电极插入圆柱状引导套管 30 中, 一个电极在每一个电极通道 50 中。进行插入来使电极 60 的近端 62 从引导套管 30 的近端伸出约 30mm, 而电极 60 的远端 61 从引导套管 30 的远端伸出约 40mm。

—八个阵列的轴衬 80, 每一个构造用于容纳并且引导四个电极 60, 每一个具有近端 82 和远端 81 以及四个阵列的通道 83。阵列的轴衬 80 设置在八个电极组件 (引导套管 30) 的每一个的延伸部分中, 构造用于与所述组件和引导套管 30 接合, 并且用于容纳四个细长的电极 60, 其中电极 60 从所述组件/引导套管 30 的远端 31 以在展开次序过程中防止电极变形或弯曲的方式伸出。为了实现这点, 每一个阵列的轴衬 80 的近端 82 构造用于将四个阵列的通道

83 与电极组件/引导套管 30 的四个电极通道 50 对准。每一个阵列的轴衬 80 的阵列通道 83 的路径构造用于, 将细长电极的模式从当从电极组件/引导套管 30 伸出时的矩形模式结构改变为当其从阵列的轴衬 80 伸出时的线性模式。由于八个电极组件/引导套管 30 以圆形模式分布, 并且八个阵列的轴衬 80 设置在组件的延长部中, 因此可通过适当地将阵列的轴衬 80 定向来形成径向模式。

—远顶端 13, 其为电极组件引导装置 16 的中间延伸部分, 并且与电极组件引导装置 16 对准。远顶端 13 包括八个细长的大体上三角形的隔板装置 40, 其每一个具有近端 42 和逐渐变尖的圆形远端 41、圆形外表面 43 和具有两个面 44a, 44b 的内部分。一个面 44b 是光滑的, 一个面 44a 包括四个分布的凹槽 70, 其从近端 42 朝向远端 41 延伸, 同时朝向隔板装置 40 的外圆形表面 43 每一个以预定的独特曲率弯曲。面 44a, 44b 以 45 度角相交来形成楔。圆形挖切部 45 从楔的尖端去除。隔板装置 40 的近端 42 具有减小的高度, 并且插入外管道 15 的远端 11 中, 并且与外管道 15 紧固定在一起, 同时隔板装置 40 的远端 41 相交来形成鱼雷状顶端 13。当所有八个楔形隔板装置 40 通过外管道 15 固定在一起时, 圆形挖切部 45 形成与电极组件引导装置 16 的传送通道 20 对准的中心孔 46。隔板装置 40 定向成使一个隔板装置 40 的光滑面 44b 紧靠包括相邻的隔板装置 40 的四个分布凹槽 70 的面 44a 设置, 因而每个隔板装置 40 形成四个分布通道 70, 共 32 个通道。每一个分布通道 70 构造用于容纳特定的细长电极 60, 其中, 电极 60 从其各自阵列的轴衬 80 伸出, 并且允许其在第一缩回位置和第二前进位置之间移动(以如分别在图 3 和 4 中所示的相同方式)。在其第一缩回位置中, 所有电极 60 与其远端 61 一起完全放置在分布通道 70 中。当电极作为展开次序的一部分前进时, 电极 60 的远端 61 移出分布通道 70 来从远顶端 13 伸出。当凹槽以及因而通道 70 通向每一个隔板装置 40 的圆形外表面 43 (并且因而从引入器轴 10 的纵轴偏离) 并且每一个处于其自己的角度时, 每一个电极给定其自己的路径, 并且在前进时从远顶端 13 沿其自己的方向伸出。因而, 通过提供 32 个电极, 所述电极可在第一缩回和第二前进位置之间移动, 每一个电极具有远离远顶端 13 延伸并且以独特终端终止的独特路径, 就可能如前面所述产生电极终端 60 的三维模式。

—圆形转接板 90, 其牢固地固定到细长电极 60 的近端 62, 并且靠近电极

组件引导装置 16 的近端放置。转接板 90 在第一缩回和第二前进位置之间可纵向移动。细长电极的近端 62 以类似于当电极 60 从引导套管 30 伸出时电极 60 的模式插入转接板 90 的孔 92 中,并且每一个电极的支撑套管牢固固定到转接板 90。转接板 90 还包括与电极组件引导装置 16 的传送通道 20 对准的中心孔 93 和彼此相对放置在转接板 90 外周上并且从转接板 90 的外周伸出的两个导向销 91。

手柄部分 100 包括下述部分:

—通常圆柱状的壳体 101,其优选以塑料或其他适当材料形成。壳体包括两个半体部分,每一个具有内和外表面、近端、远端和中间区。

—展开滑块 102,其优选由塑料或类似非导电材料形成,并且在所述壳体 101 中并且相对于所述壳体 101 可在第一缩回和第二前进位置之间移动。展开滑块 102 具有近端 104 和远端 104,并且通过两个连接夹 105 与转接板可操作连接。所述连接夹 105 构造用于与转接板 90 的导向销 91 接合,并且可滑动地固定在壳体 101 的凹槽 109 中。展开滑块的远端包括 32 个接头 106,接头 106 构造用于当电极从转接板 90 伸出时容纳电极 60 的近端 62。所述接头 106 电连接到柔性引线(未显示)的远端,柔性引线将电脉冲从电刺激发生器 120 传导到电极 60。所述引线的近端连接到连接插头,连接接头构成电刺激发生器 120 的接口。展开滑块 102 还包括与转接板 90 中的中心孔 93 对准的中心孔 107,以及远离壳体 101 的外表面径向伸出的两个或多个手指柄 108,穿孔在手指柄 108 中。所述手指柄 108 允许操作者在第一缩回位置和第二前进位置之间移动展开滑块 102,以使电极 60 前进。壳体 101 的远半端牢固固定到引入器轴 10,以使轴 10 的近部分以及转接板 90 和展开滑块 102 都位于壳体 101 中。凹槽 109 朝向壳体 101 的每一个半部分的内表面的远部分,凹槽 109 构造用于容纳展开滑块 102 的两个连接夹 105。在所述凹槽 109 的近延长部分设置有移动控制槽 112(参见图 1),其延伸到每一个半部分的近端。移动控制槽 112 构造用于容纳展开滑块 102 的两个手指柄 108,并且允许滑块 102 在第一缩回和第二前进位置之间的纵向移动。壳体 101 的近端通过螺纹来接纳端盖 110,端盖 110 用于闭合手柄部分 101 和将壳体 101 的两个半体部分的近端固定在一起两个作用。而且,一个半体部分包括构造用于当引线 121,122 从展

开滑块 102 伸出时容纳引线 121, 122 的出口。

一端盖 110, 其包括: 外壳体, 外壳体具有在其内表面上的螺纹; 和内部支撑圆柱体, 内部支撑圆柱体具有与壳体内表面的圆周相对应的圆周。端盖还包括中心孔 111, 其与展开滑块 102 中的中心孔对准, 并且构造用于容纳药品分配器的管道。

使用中, 所述装置的连接器插头连接到适当的电刺激发生器 102。装置 1 于是穿过患者头颅中的孔插入, 并且引入到患者身体/大脑的目标区域。精确的位置可通过超声、CT、MR 或其他适当方式确定, 并且引入器轴 10 在展开之前的正确位置可通过类似方式证明。如上所述, 在其他实施例中, 刺激发生器可结合在手柄部分中。

当获得引入器轴 10 的正确位置时, 操作员可通过中心通道 111, 107, 93, 20 传送适当的化疗药剂或一剂基因材料, 并且传送到待治疗的组织区域中。传送通过将注射器 115 的细长的长度可调节并且适当钝化的针插入端盖的中心孔中并且使其前进直到不可能进一步移动来进行。操作者可于是通过按压注射器柱塞来排空注射器管 115, 而注射器中的液体排出到待治疗的组织中。

在传送之前、过程中或传送时, 操作者可将细长电极 62 以预定方式展开。展开通过将展开滑块 102 从其第一缩回位置朝向其第二前进位置移动直到由移动控制槽 112 的端部阻止进一步移动来进行。所述移动导致电极 60 从第一缩回到第二前进位置的移动。远顶端 13 中的分布通道 70 形状制成给每一个单独的电极 60 提供独特的, 优选为穿过组织的基本上线性路径和独特的终端, 并且目标是能够形成可具有比引入器轴 10 更大直径(或在垂直于轴 10 的纵轴的平面中的最大宽度)并且可确保短和强脉冲最优分布并且由此在待治疗组织中获得电场的电极模式。在一个特定优选实施例中, 未绝缘电极顶端(远端 61)具有位置性, 并且设置成其终端至少以这样的方式部分围绕或封闭组织的目标区域: 远端 61 描绘或形成球形/空间椭圆的外周。在所述优选实施例中, 32 个电极以四层布置, 每一层具有不同的直径, 并且包括八个电极 60, 电极 60 的终端(远端 61)在垂直于轴 10 的轴线的平面中描绘为圆模式。

在展开时, 操作者可致动电刺激发生器 120 来将一系列优选短且强的电脉冲, 例如方波脉冲传送到待治疗的组织。为了确保待治疗组织(目标组织)中

脉冲和因此电场的适当分布，脉冲可设置来改变特定电极 60 的模式，所述模式可修改来适合待治疗身体的各区域和/或特定癌目标组织的解剖。在一个实施例中，至少一些电极 60 的终端 61 关于其他电极终端 61 等距离设置，并且至少一些脉冲设置为等距离的成对电极。因而，可在目标组织中形成同质或异质可控三维电场。

在又一个实施例中，未绝缘电极 60 顶端可以这样的模式设置：其终端 61 在平行于轴 10 的纵轴截取的平面中形成对应于图 5 中以附图标记 E 示出的椭球形或椭圆形的外周轮廓。在该实施例中，并且如图 9 中进一步所示，32 个电极 60 以基本平行的编号为 a-d（a 为最顶（关于远顶端 13）/最远（关于使用者/外科医生）层）的四层（在垂直于轴 10 的纵轴的平面中）布置，每一层中包括标号为 1-8 的八个电极，所述电极的终端描绘为垂直于引入器轴的轴线的椭圆形或圆形模式。图 9 中，出于清楚目的，电极 60 的顶层 a 和底层 d 已经删除，以显示 b（b1-b8）和 c（c1-c8）层。

电穿孔的效率可通过改变控制脉冲发出次序因而形成控制电场来提高。在一个建议的脉冲次序中，至少一些脉冲设置为从层 a 中的电极移动到关于 a 层中的电极等距离设置的 c 层中的电极，而其他脉冲通常在 b 层和 d 层中的成对电极的等距离之间移动。在一个特定发射次序中，脉冲从正电极 a1 和 a2 到负电极 c6 和 c5 移动，并且同时脉冲从正电极 b1 和 b2 到负电极 d6 和 d5 移动，如图 10 中所示，其中仅显示了提到的电极远端 61，其他的 24 为了清楚而去除。脉冲将移动尽可能最短的距离（假设目标组织中均匀的电阻），为此，电场可通过设置电极而成形并且控制，以使不同层中的电极的发射可在等距离的正和负对电极端部（61）（终端电极）之间进行。因而，产生如图 11 中所示的细长的三维电场 F。电场的位置可通过以适当模式改变脉冲到其他等距离正和负电极的设置来改变，以覆盖尽可能最大的组织体积。

当脉冲传送时，操作者可通过从第二前进位置到第一缩回位置移动展开滑块 102 将细长电极 60 缩回到其第一缩回位置，由此电极缩回到其在远顶端 13 中的默认位置，并且装置 1 可从患者身体去除。可选地，操作者可在已经将细长电极 60 缩回之后重新设置所述装置，可能允许比单个装置插入覆盖较大面积的多个脉冲应用。

在上述实施例的每一个中，单独的通道（未显示）或传送通道 20 的一部分可用于传送生理盐水通过提高组织导电性来增强电穿孔过程。生理盐水也可通过传送通道 20 正确引入。在每一种情况下，用于将通道 20 连接到生理盐水表面的适当的装置可优选设置在手柄部分 100 处。

如上所述，电极的横截面形状优选基本为圆形。但是，在其他实施例中，可采用其他横截面形状。分布通道的直径和横截面形状在任何情况下优选尺寸制成用于期望电极直径和横截面形状，以提供用于电极的尽可能最好的支撑，而无需限制其从其缩回位置移动至其延伸位置（和后部）的能力。

在上述每一个实施例中，电极直径优选为 0.4mm 或更小，例如包括电绝缘涂层 0.3mm，0.25mm。电极 60 的直径通常与电极的硬度相关，以使电极越厚，电极更硬。对于一些应用，可能需要硬电极，例如，如果组织坚韧。在软组织中，可使用硬度较小的电极。

电极的顶端还可根据应用构造成其可切割穿过组织或其可以是光滑的，以更轻地展开组织。

而且，电极可以这样的方式偏置（例如预拉伸）：其延伸状态中的几何结构改变为其已经延伸超出轴 10 的远顶端 13 的程度。这可通过给电极 60 提供沿电极长度方向的不同拉伸特性来使用。因而，可获得非常柔软的电穿孔装置。

在上述描述中和附图中，传送通道 20 已经示出为同中心设置在轴 10 中。但是传送通道 20 可关于其横截面位置不对称地设置在轴中。在其他实施例（未显示）中，单个的传送通道 20 可由多个较小的传送通道代替，每一个较小的传送通道在顶端 13 具有出口。由此可实现注射的治疗分子溶液的更均匀的分布。

如上所述，手术工具等可通过传送通道 20 插入。本发明还涉及具有根据上述任何实施例的传送通道和治疗分子溶液注射装置的电穿孔装置的组合。治疗分子溶液注射装置包括适用于传送通道 20 的细长中空部分和可操纵的出口端。细长中空部分长度适于使可操纵的出口端可延伸超出电穿孔装置的顶端 13。可操纵的出口端可用于在目标组织中的精确位置中管理一剂治疗分子溶液。

可选地，或除了与治疗分子溶液注射装置结合，电穿孔装置可具有可操纵

顶端 13。这可通过具有延伸穿过轴 10 到顶端 13 的控制杆或绳来提供，所述顶端例如枢转安装在轴 10 的远端处，可围绕平行于轴的伸长轴线或垂直于（或以其他角度）轴的轴线枢转。顶端 13 可操作的程度当然取决于电极的硬度和轴中的通道 50 和顶端 13 中的通道 70 之间的灵活对准。通过提供可操纵顶端 13，可提供电穿孔装置的灵活性和可及范围，还由于较大的目标组织体积，因此由轴 10 穿过周围（健康）组织形成的单个的入口孔/通道是必须的。因而，电极的可及范围可通过顶端 13 的旋转或轴的旋转和顶端 13 的旋转组合扩大（当电极处于轴中的缩回位置中）。由此可按次序重新设置施加的电场，直到可覆盖全部目标组织。而且，传送通道的出口方向可改变来提供治疗分子溶液的更精确的传送。可操纵顶端 13 可与上述治疗分子溶液注射装置结合来进一步提高药品传送的可及范围和灵活性。但是，可操纵顶端 13 也可在没有传送通道的实施例中使用，即适用于不可逆电穿孔的药品对称引入的实施例。

电极也可由在电场中可溶解的药品或 DNA 分子化合物制备/覆盖/注入药品或 DNA 分子化合物。由此，当电场通过电极施加到目标组织时，药品等可从电极释放。由此可省略传送通道 20。但是，注入药品的电极也可与具有传送通道 20 的实施例一起使用，以释放多种药品或节约用于例如如上所述的电场增强生理盐水的传送通道。

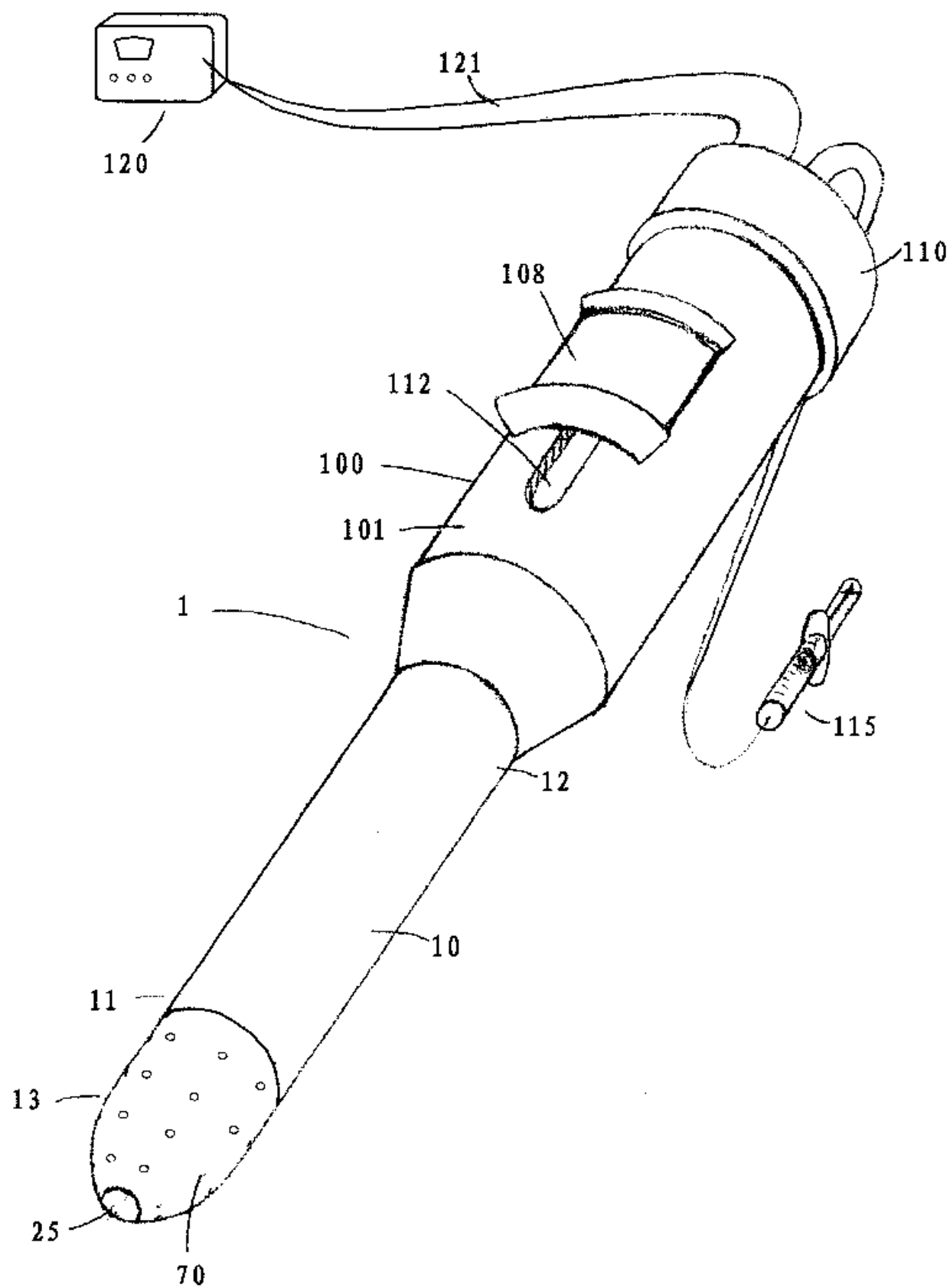


图 1

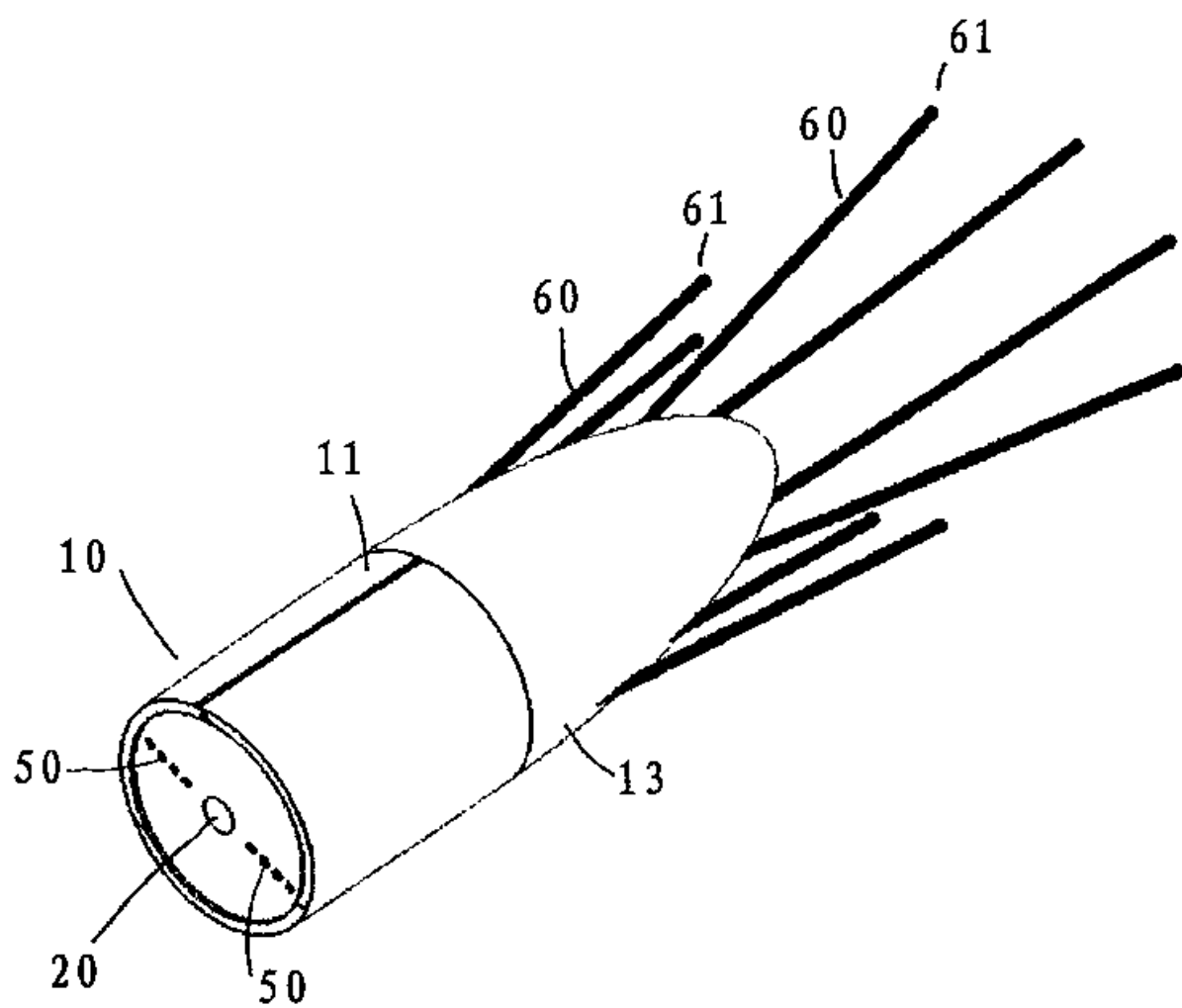


图 2

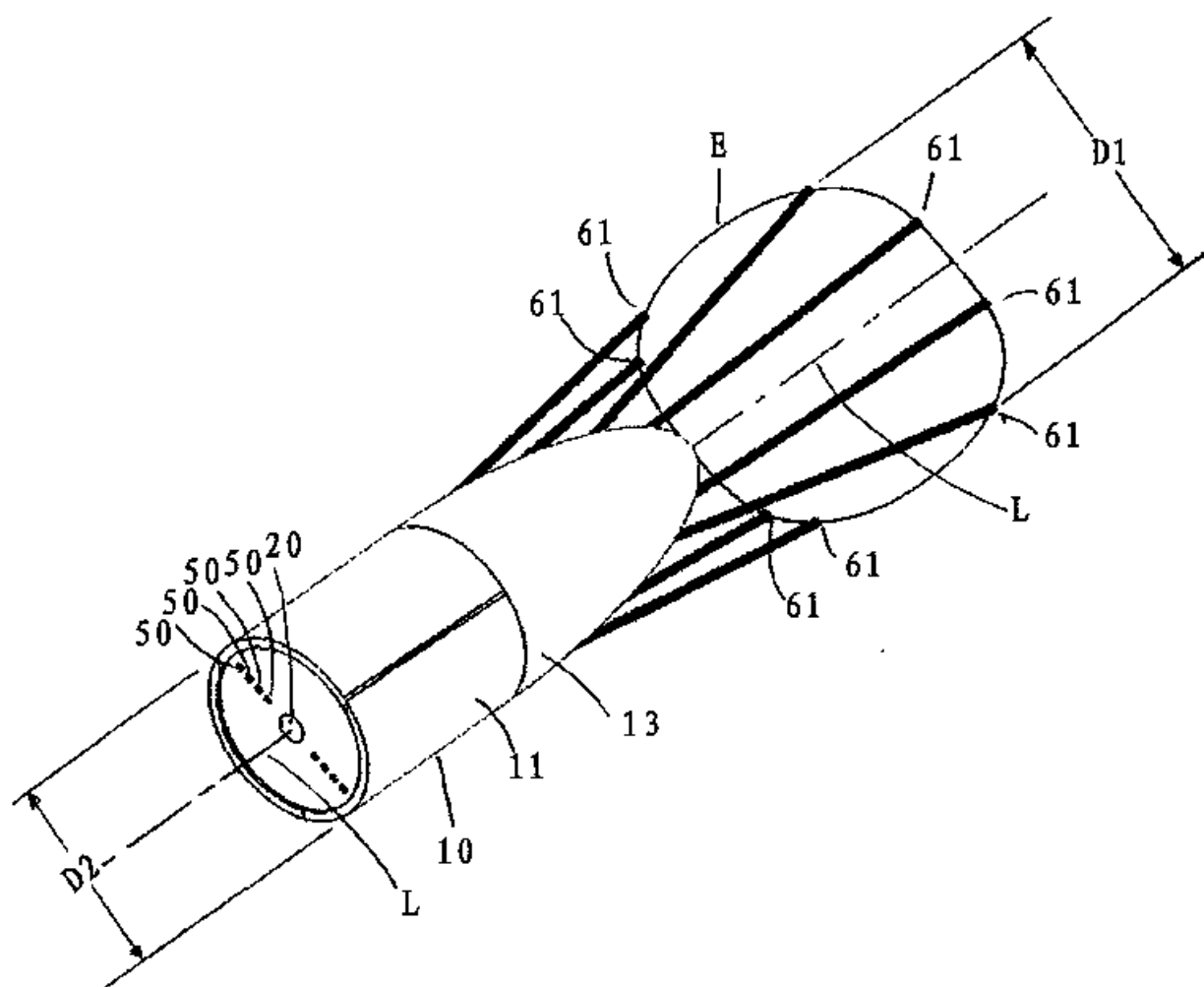


图 5

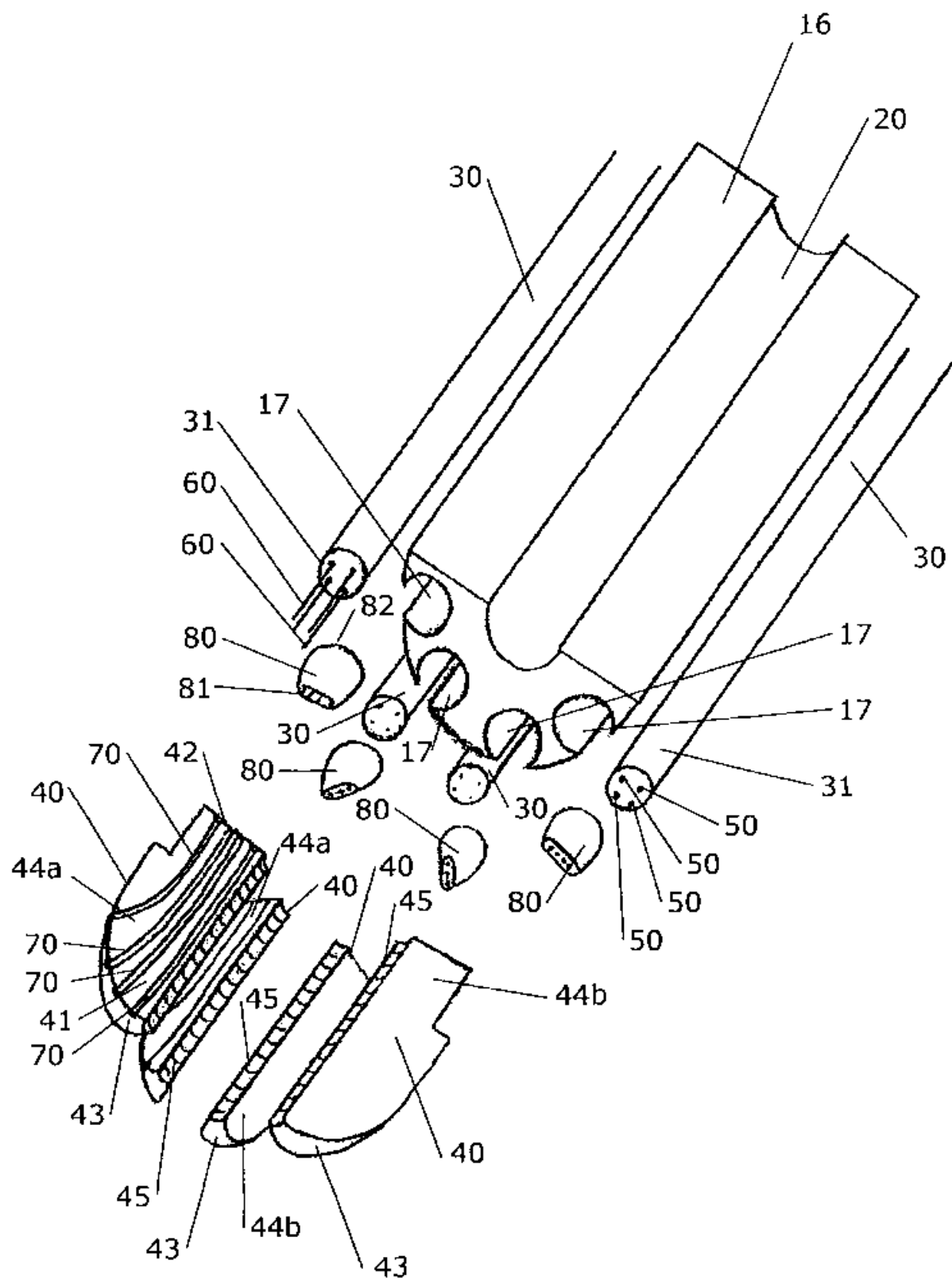


图 7

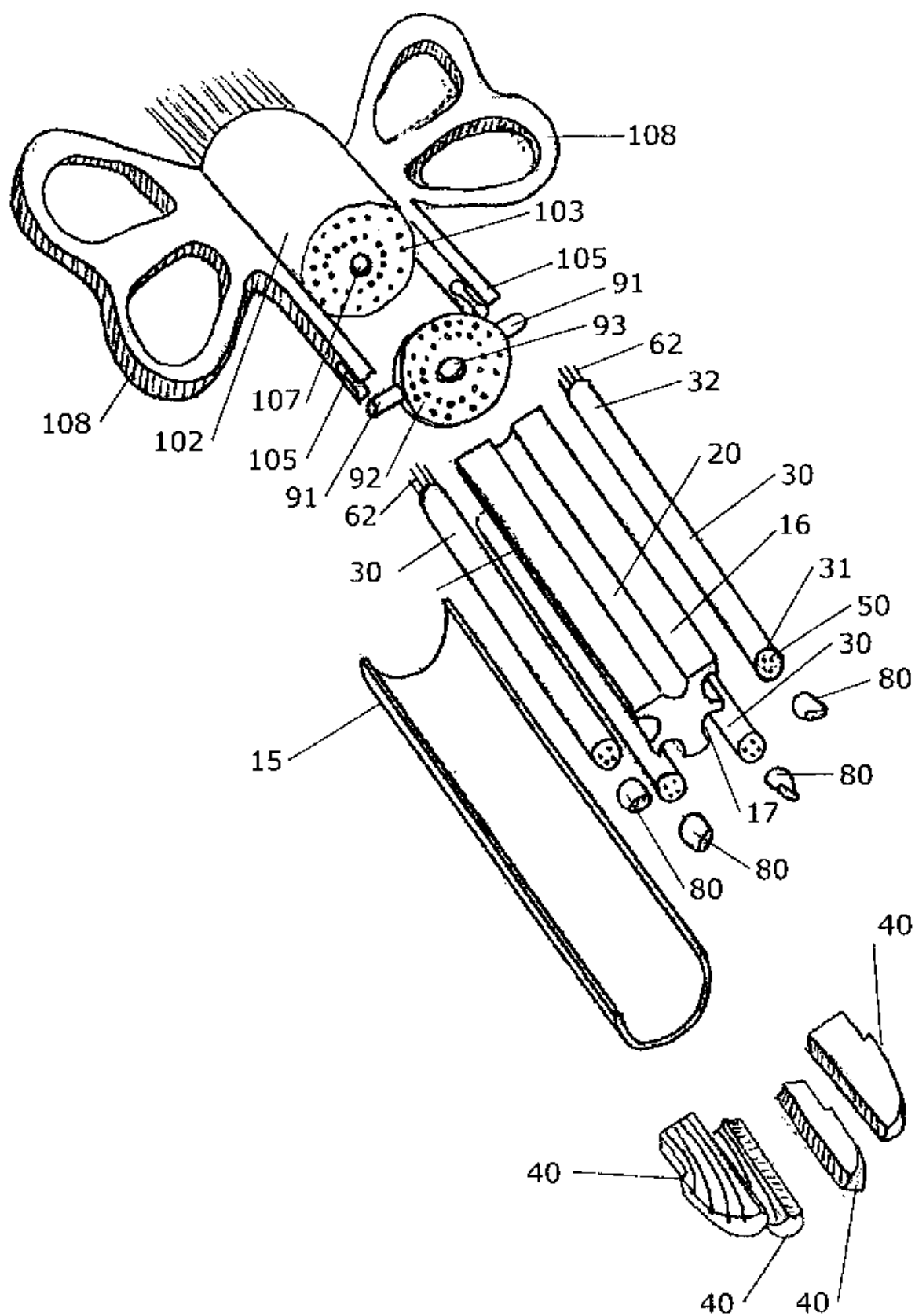


图 8

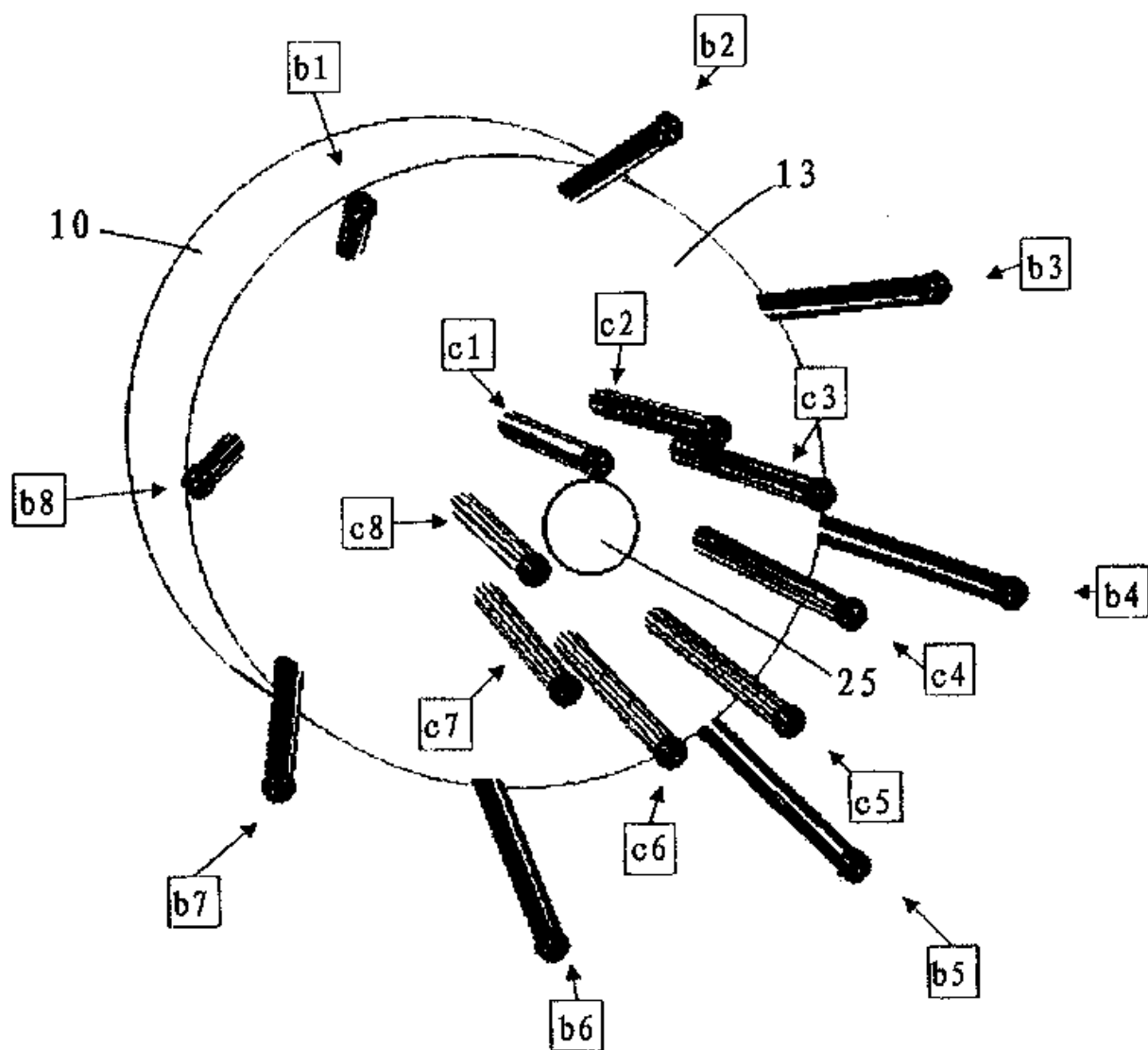


图 9

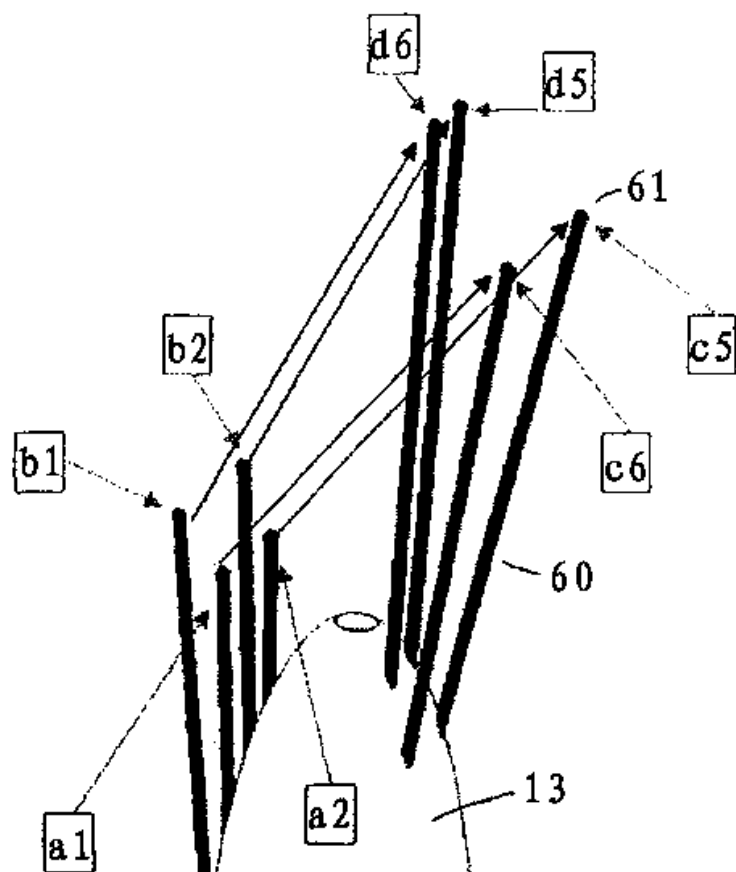


图 10

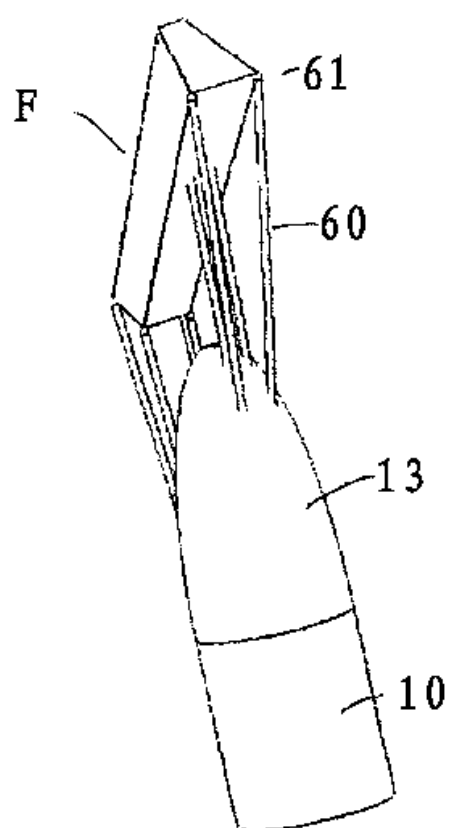


图 11

专利名称(译)	电极引入器装置		
公开(公告)号	CN101495056A	公开(公告)日	2009-07-29
申请号	CN200780026412.0	申请日	2007-06-12
[标]发明人	卡伦朱莉格尔 卡斯滕维泽贝克		
发明人	卡伦·朱莉·格尔 卡斯滕·维泽贝克		
IPC分类号	A61B18/14		
代理人(译)	张敬强		
优先权	200600788 2006-06-12 DK 60/812601 2006-06-12 US		
其他公开文献	CN101495056B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种电穿孔装置(1)，包括手柄部分(100)；连接到所述手柄部分(100)的细长引入器轴(10)，所述引入器轴(10)具有远顶端(13)；和一组电极(60)，具有各自的远端(61)，每个电极(60)从缩回位置到露出位置可滑动地布置在所述引入器轴(10)内，其中，在缩回位置，所述远端(61)封闭在所述引入器轴(10)内，在露出位置，所述远端(61)从所述远顶端(13)延伸；其中，所述电极远端(61)在展开/延伸到其延伸位置时可偏离所述轴(10)的纵轴(L)，以使与所述电极(60)的一对远端(61)之间的距离(D1)的纵轴(L)相垂直的平面中的至少一个平面投影大于所述引入器轴(10)的横截面的最大宽度(D2)，所述横截面在所述引入器轴(10)的远端(11)处沿垂直于所述纵轴(L)的平面截取。

