

Патент на изобретение RU 2316368 C2

СТИМУЛЯЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ С ПОМОЩЬЮ МАГНИТОАКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Заявка 2005114342/14, 12.05.2005.

Дата начала отсчета срока действия патента: 12.05.2005.

Авторы:

Васильев Андрей Гervasиевич (RU)

Копейкин Владимир Васильевич (RU)

Патентообладатели:

Васильев Андрей Гervasиевич (RU)

Копейкин Владимир Васильевич (RU)

Щекутьев Георгий Александрович (RU)

Маргулис Милья Аркадьевич (RU)

Реферат:

Изобретение относится к медицине, к средствам стимулирующего воздействия на биологическую ткань. Стимуляция осуществляется воздействием ультразвуковых и магнитных колебаний на частотах, в общем случае разных, на определенный участок биологической ткани, для создания в нем электрического тока. Устройство, осуществляющее способ, содержит источник внешнего магнитного поля, а также источник и устройство фокусировки ультразвуковых волн. Использование изобретения позволяет проводить электрическую стимуляцию биологических тканей безоперационным путем.

Область техники

Изобретение относится к способу магнитоакустического воздействия на участки биологических тканей, например – структур нервной системы, или тканей других органов животных и человека, а также устройству, его реализующему, без использования вживляемых электродов. Это позволяет добиться неинвазивности воздействия.

Предшествующий уровень техники

В медицине известен способ лечебного и исследовательского воздействия на определенные участки нервной системы электрическими импульсами, подводимыми по имплантируемым в организм электродам. Важно отметить, что электростимуляция является наиболее адекватной, поскольку большинство мозговых функций реализуются через генерацию и распространение электрических потенциалов.

Основной недостаток этого способа – травмирование организма пациента. Кроме того, нейрохирург далеко не всегда точно знает, куда данному пациенту необходимо имплантировать электроды и нужно ли вообще это делать. Понятно, что это чревато неэффективностью операции, что осложняется наличием довольно больших материальных расходов на лечение, вследствие высокой стоимости имплантируемых электростимуляторов и их электродов.

В нервной системе находится большое количество нейронов и их аксонов, которые с физической точки зрения являются проводниками и на которые направлено воздействие электрического тока при способе вживляемых электродов.

Нейроны и аксоны можно рассматривать как биологические проводники, в которых циркулируют токи в виде нервных импульсов, определяющих нервную деятельность организма. В способе вживляемых электродов осуществляют электрический контакт такого биологического проводника с электродом, при подаче внешнего напряжения на который в биологических проводниках начинает течь ток от внешнего источника. Этот ток и оказывает нужный эффект

либо стимулирования, либо блокирования прохождения нервных импульсов.

Ведущей в мире фирмой по изготовлению имплантируемых стимуляторов является Medtronic (США) (www.medtronic.com).

Основными недостатками метода имплантируемых стимуляторов являются следующие:

Необходимость в хирургическом вмешательстве, соответственно травматичность и, как следствие, риск осложнений;

Наличие анатомо-функциональной вариабельности в структурах мозга человека иногда требует нескольких диагностических погружений электродов, что увеличивает травматичность операции;

Нередко возникающая необходимость замены электродов вследствие воспалительных реакций биологической ткани или окутывания электродов соединительной тканью, что снижает эффект стимуляции.

На сегодня при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии единственным применяемым хирургическим способом является один – имплантация стимуляторов и электродов. Суть этого способа изложена в приведенных ниже публикациях [2,3].

В качестве прототипов настоящего изобретения могут рассматриваться два патента.

Первый, US 7008370, относится к методике транскраниальной магнитостимуляции. Суть его состоит в том, что при подаче мощного электромагнитного импульса (с величиной индукции 1-2 Тл) посредством индуктивной катушки через кожные покровы головы, его электрическая составляющая вызывает возбуждение нервной ткани. Методика неинвазивна и безболезненна, но обладает двумя существенными недостатками. Первый – это небольшая глубина воздействия (2-3 см) от стимулирующей катушки и тем самым невозможность стимуляции глубинных структур мозга. Второй – плохая сфокусированность поля, поскольку диаметр катушки составляет 8-10 см.

Второй патент, US 6591138, который может рассматриваться в качестве прототипа как заявленного способа так и заявленного устройства, описывает имплантируемый электростимулятор, позволяющий обеспечить локальную стимуляцию любых отделов мозга.

Однако такая методика требует хирургического вмешательства для имплантации электродов и повторных операций по замене источника питания, а также в случаях поломок стимулятора или электродов.

Предлагаемая в настоящем изобретении методика магнитоакустической стимуляции сочетает в себе достоинства вышеупомянутых прототипов – фокусированность воздействия, возможность стимуляции глубинных структур, неинвазивность применения, и не имеет их недостатков.

Сущность изобретения

Основной идеей предложенного способа является та, что вместо подключения биологического проводника к источнику внешнего тока через вживляемый электрод, этот ток генерируется непосредственно в выбранном участке биологического проводника (например, в нейроне или аксоне).

Как известно, на основе закона электромагнитной индукции, в движущемся в магнитном поле проводнике возникает электродвижущая сила (ЭДС) индукции.

Суть предлагаемого способа заключается в помещении биологической ткани (например, ткани головного мозга) во внешнее магнитное поле и локальном возбуждении колебательного движения участков проводников (нейронов, аксонов) с помощью фокусированных ультразвуковых волн. При этом механические колебания тел нервных клеток (нейронов) и их отростков – аксонов – (или других биологических проводников) вызываются ультразвуком.

Магнитоакустическое воздействие опосредованно приводит к возникновению в биологических проводниках электрического тока, который и оказывает непосредственное воздействие. Поэтому данный способ относится к электростимуляции.

Преимуществами этого способа электростимуляции являются: неинвазивность, возможность фокусирования электрического поля и создания физиологически адекватной плотности тока в любом необходимом объеме ткани любой локализации, простота регулировок параметров стимуляции, безболезненность процедуры стимуляции

(в отличие от транскраниальной электростимуляции, которая, кроме того, является крайне несфокусированной). Важно и то, магнитотолу акустическая стимуляция может являться эффективным инструментом в определении показаний и места для имплантации электродов в каждом отдельном случае.

Предлагаемым способом можно стимулировать также ткань спинного мозга и периферические нервы. Кроме того, способ может быть применен для решения проблем в области кардиологии, которые также могут решаться предлагаемой электростимуляцией.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 – представляет структурную схему установки (вид сверху).

Фиг. 2 – представляет структурную схему установки (вид сбоку).

Фиг. 3 – представляет принципиальную схему экспериментальной установки согласно настоящему изобретению.

Изобретение описано ниже на примере дистанционной электростимуляции глубоких структур головного мозга предлагаемым способом. Однако очевидно, что вместо нервной ткани головного мозга можно воздействовать также на другие ткани организма человека или животного.

Закон электромагнитной индукции описывается формулой:

$$E = V \cdot B \cdot l \quad (1)$$

Здесь E – ЭДС, наводимая в проводнике длиной l , движущемся со скоростью V перпендикулярно магнитному полю величины B . В рассматриваемом частном случае проводником является нейрон или аксон. Формулой (1) можно воспользоваться для описания механизма возникновения электрического тока в биологическом проводнике.

В соответствии с (1) ЭДС индукции, наводимая в проводнике, зависит от величины магнитного поля и механической скорости про-

водника. Если магнитное поле и/или скорость перемещения проводника являются переменными, то и наводимая ЭДС также будет переменной.

Для воздействия акустическими волнами на отдельный участок проводника некоторой длины необходимо сфокусировать эти волны на выбранном участке.

При этом для обеспечения условий фокусировки акустических волн необходима достаточно высокая частота ультразвука, так как «пятно» фокусировки зависит от длины ультразвуковой волны. Величина такого пятна примерно равна нескольким длинам волн. Для обеспечения локальности (точечности) воздействия нужна малая длина волны, т.е. высокая частота. Например, для обеспечения пятна фокусировки размером (диаметром) в 1.5 мм, частота ультразвука должна быть порядка $f = 1$ МГц (вторая частота).

В постоянном магнитном поле частота индуцированного тока также будет равна 1 МГц. Однако ток такой частоты не оказывает возбуждающего электрического воздействия на нейроны и аксоны.

Для создания тока малой частоты F , которая может в частном случае принимать нулевое значение (при этом ток станет фактически постоянным током), магнитное поле должно меняться с первой частотой

$f + F$ или $f - F$. Монохроматические волны и колебания описываются, как известно, гармоническими функциями. Если принять, что в формуле (1) $V = V_0 \cos(2\pi ft)$, $B = B_0 \cos(2\pi ft + 2\pi Ft)$, то с точностью до коэффициента K пропорциональности соответствующей размерности, в соответствии с (1) и тригонометрическим тождеством

$$\cos \alpha \cdot \cos \beta = \frac{1}{2} [\cos(\alpha - \beta) + \cos(\alpha + \beta)]$$

Получаем:

$$E = K \cos(2\pi ft) \cos(2\pi ft + 2\pi Ft) = \frac{K}{2} \cos(2\pi Ft) + \frac{K}{2} \cos(4\pi ft + 2\pi Ft) \quad (2)$$

(2π – коэффициент пропорциональности между циклической и круговой частотами.)

Таким образом, в спектре индуцированного в биологическом проводнике тока появится низкая разностная частота F (первый член правой части (2)). Здесь t – время.

В приведенных уравнениях V – это механическая колебательная скорость биологического проводника, который не перемещается со звуковой волной, а остается на месте, совершая только колебания. Изменяющееся магнитное поле указанной частоты также имеет колебательный (квазистатический) характер.

При этом учитывается следующее. Акустические волны на низкой частоте не могут быть сфокусированы в размерах головы пациента, поэтому высокая частота f должна присутствовать как в акустическом, так и магнитном поле, но одно из них должно отличаться от другого на небольшую разностную частоту F для того, чтобы получить низкочастотную составляющую в соответствии с (2).

При фокусировке акустических волн (ультразвуковой частоты) на выбранном участке ткани создается механическое колебательное движение в ответ на воздействие акустическими волнами, формируя, таким образом, в выбранном участке ткани ток низкой частоты в соответствии с (2). Этот возникающий ток низкой частоты и оказывает стимулирующее действие.

При этом колебания акустических волн синхронизированы с колебаниями внешнего магнитного поля.

Описание установки

Структурная схема установки иллюстрируется фиг. 1 и 2.

Голова пациента 1 частично погружена в контейнер 5, заполненный физиологическим раствором, водой или гелем, который обладает близкими к тканям человека акустическими свойствами. Согласование акустических свойств раствора и тканей человека необходимо для того, чтобы ультразвук из раствора мог перейти в эти ткани без заметного затухания.

В растворе располагается фокусирующий источник ультразвука 3 в виде вогнутой пьезокерамической пластины. Вогнутость пласти-

ны обеспечивает фокусировку. Вокруг головы располагаются витки (один или несколько) электрического провода, представляющую собой обмотку электромагнита 4 для создания необходимого магнитного поля. Рабочий диапазон частот УЗ – от 0.3 до 5 МГц. При этом частота магнитного поля отличается лишь на малую частоту $F = 0-1000$ Гц. Возможно формирование УЗ колебаний как в импульсном, так и в непрерывном режиме.

Хотя в предложенном варианте используется вогнутая пьезокерамическая пластина, в общем случае сфокусировать ультразвуковую волну можно несколькими способами:

1. Отражающими зеркалами.
2. Излучающей пластиной, имеющей вогнутую геометрию. В этом случае передача импульса на структуры мозга может быть осуществлена через упругую прокладку, например, в виде наполненной гелем подушки, что не требует помещения головы человека в «контейнер».
3. Фазовой решеткой, излучатели которой можно накладывать непосредственно на голову, что наиболее оптимально для фокусировки и исследований, но требует больших затрат на расчеты и изготовление.

Синхронизация акустических и магнитных колебаний может осуществляться одним из следующих способов. Например, при разностной частоте $F = 0$ пьезоизлучатель акустических волн и катушка для формирования магнитного поля запитываются от одного генератора, что автоматически обеспечивает синхронизацию. При импульсном режиме начальные фазы ультразвукового и магнитного импульса должны совпадать, например, при включении установки от одного тумблера или посредством специального генератора импульсов. В непрерывном режиме работы, когда частота F не равна нулю, синхронизация не требуется.

Схема работы устройства

Устройство для стимуляции участков биологической ткани организма посредством магнитоакустического воздействия согласно фиг. 2 содержит: источник 4 внешнего магнитного поля, которое меняется с первой частотой, источник акустических (ультразвуковых) волн, излучающихся со второй частотой, устройство фокусировки акустических волн на выбранном участке ткани организма. Функции устройства фокусировки может выполнять, например, отражающее зеркало, фокусирующее излучение источника ультразвуковых волн, или сам источник ультразвука, выполненный в виде вогнутой пьезокерамической пластины.

Установка работает следующим образом. Выбирается участок головного мозга 2, который должен быть подвергнут электростимулирующему воздействию. На этот участок нацеливается фокус пьезокерамического источника ультразвука 3 путем перемещения пьезоакустической системы внутри контейнера 5. Включается ультразвуковой излучатель 3 и синхронизированный с ним по частоте электромагнит 4, что приведет к механическому колебанию нейронов в точке фокусировки под воздействием ультразвука и возникновению ЭДС электромагнитной индукции, в соответствии с формулой (1), т.е. стимулирующего импульса. Сформированные стимулирующие импульсы могут использоваться для возбуждения или торможения (в зависимости от частоты следования) в соответствующих структурах мишенях нервной системы.

Описание эксперимента по обнаружению нервного импульса при совместном действии акустического и магнитного полей приводится ниже.

Принципиальная схема экспериментальной установки показана на фиг. 3.

В качестве объекта, на котором изучалось воздействие, использовался препарат седалищного нерва лягушки травяной. Жидкость, в которую погружался препарат, представлял собой 1 л водного раствора NaCl.

Технические параметры установки:

Резонансная частота акустических колебаний – 563 КГц, фокусное расстояние 11 см, излучаемая акустическая мощность регулируется в диапазон от 0 до 58 Вт (соответствен максимальная интенсивность в фокальном пятне 450 Вт/см², максимальное значение колебательной скорости в фокальном пятне – 3 м/с). Значение излучаемой акустической мощности и моменты включения и выключения акустического сигнала задавались блоком управления и коммутации.

Калибровка излучателя магнитного поля проводилась путем помещения витка в поле магнитного излучателя и измерения наведенной на него ЭДС. Установка позволяла получать напряженности магнитного поля в пределах от 0 до 4 Тл на частоте 563 КГц, время включения и выключения регулировалось в пределах от 10 до 20 мс.

Система позиционирования (штатив), позволяла размещать объект воздействия в области фокального пятна с точностью 0.5 мм.

Регистрация эффекта. Эффект регистрировался визуально, а также с помощью цифровой видеокамеры по конвульсивным движениям лапки лягушки.

Результаты измерений

1. Воздействие только акустическим полем. Лапка лягушки размещалась в жидкости таким образом, чтобы нерв оказался в фокальной плоскости акустического излучателя.

а) Воздействие импульсным акустическим полем.

На нерв подавались акустические импульсы длительностью 0.5 и 5 мс, мощность акустических импульсов менялась от 0 до 58 Вт.

Реакция нерва отсутствует во всем диапазоне мощностей.

б) Воздействие акустическим полем большой длительности. Время воздействия 30 сек.

Результаты: нервный импульс появляется при акустической мощности $W = 35$ Вт и значении его плотности в фокальном пятне 250 Вт/см². Наблюдается своеобразный гистерезис – при уменьшении мощности до 3-5 Вт лапка продолжает двигаться. Было показано, что воздействие акустическим полем с максимальной мощностью в течение 2 минут не разрушает нервную ткань.

2. Воздействие только магнитным полем.

Лапка лягушки размещалась в непосредственной близости от катушки излучателя, нерв располагался вдоль оси катушки. Изменение напряженности поля до 4 Тл не приводило к появлению нервного импульса.

3. Совместное воздействие акустического и электромагнитного полей.

Лапка лягушки размещалась в фокальном пятне вдоль оси катушки излучателя. Ось катушки излучателя располагалась перпендикулярно к направлению распространения акустических волн.

Результаты. Нервный импульс возникает только при одновременном воздействии магнитного и акустического полей, близким к максимальным значениям (значение магнитной индукции 3.8 Тл, акустическая мощность 53 Вт соответственно) при длительности воздействия не менее 2 мс. Нервный импульс пропадает, если катушка излучателя располагается не перпендикулярно, а параллельно оси акустического излучателя.

Таким образом, полученные экспериментальные результаты доказывают предложенную модель возникновения нервного импульса при совместном воздействии акустического и магнитного полей на нервную ткань.

Источники информации

1. Васин Н.Я., Майорчик В.Е., Сафронов В.А. Эффекты электро-стимуляции и деструкции срединного центра зрительного бугра у больных с кинетико-ригидной формой паркинсонизма. / Журн. невропат. психиатр. 1979; 79(9): 1341-1346.
2. Грачев К.В. О применении множественных электродов для вживления в подкорковые структуры головного мозга человека. / Физиол. журн. СССР. 1963; 49(8): 1122-1125.
3. Смирнов В.М. Стереотаксическая неврология. Л.: Медицина. Ленинградск. отд., 1976. 264 с.
4. Шабалов В.А. Хирургическое лечение экстрапирамидальных расстройств. // Экстрапирамидальные расстройства / Под

ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ. 2002: 552-566.

5. Barcia-Salono J., Roldan P., Talamantes F. et al. Electrical inhibition of basal ganglia nuclei in Parkinson's disease. / *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 72: 202-207.
6. Benabid A., Benazzouz A., Hoffmann D., et al. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. / *Mov Disord.* 1998; 13 (Suppl. 3): 119-125.
7. Benabid A.L., Koudsie A., Dtnazzouz A. et al. Deep brain stimulation of the corpus luyi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. / *J Neurol.* 2001; 248(3): 11137-47.
8. Benabid A.L., Chabarder S et al. Riow are we ingibiting functional targets with high frequency stimulation? // In: *Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders.* / Ed. By Kultas-Ilin-ski K. and Ilin-ski I. Kluver Academic/Plenum Publishers. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow. 2000. 309-315.
9. Benazzouz A., Hallet M. Mechanisms of action or deep brain stimulation. / *Neurology.* 2000; 55: S13-S16.
10. Dostrovsky J., Lozano A. Mechanisms of Deep Brain Stimulation. / *Mov Disord.* 2002; 17: S63-S68.
11. Krack P., Fraix V., Mendes A., et al. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parxinson's disease. / *Mov. Disord.* 2002; 17: S188-S197.
12. Lee K., Roberts D., Kim U. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on subthalamic neurons: An intracellular study. / *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003; 80: 32-36.
13. Oh M., Hodaie M., Kim S., et al. Deep Brain stimulator electrodes user for lesioning: Proof of principle. / *Neurosurg.* 2001; 49: 363-369.
14. Okun M., Stove N., Subtramanian T. et al. Comolications of Gamma Knife sugery for Parkinson's disease. / *Arch Neurol.* 2001; 58: 1995-2002.

15. Pollak P., Krack P., Friax V. et al. Intraoperative micro- and macro-stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's Disease. / *Mov Disord.* 2002; 17: S155-S161.
16. Rodriguez-Oroz M., Rodriguez M., Guridi J et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. / *Brain*, 2001; 124: 1777 -1790.
17. Vitek J. Commentary. Mechanisms of Deep Brain Stimulation: Excitation or Inhibition. / *Mov Disord.* 2002; 17: S69-S72.
18. Volkmann J., Herzog J., Kopper F., Deuschl G. Introduction of the Programming of Deep Brain Stimulators. / *Mov Disord.* 2002; 17(3): S181-S187.
19. Yokoyama N., Sugiyama r., Nishisava S. et al. Neural activity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease patients. / *Acta Neurochir.* 1998; 140: 1287-1291.
20. Young R., Shumway- Cook A., Vermeulen S. et al. Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery. / *Neurosurg Focus.* 1997; 2, N3.

Формула изобретения

1. Способ стимуляции участков биологических тканей организма посредством воздействия на них ультразвуковыми волнами и магнитными колебаниями путем создания внешнего магнитного поля, изменяющегося с первой частотой и сфокусированными ультразвуковыми волнами, имеющими вторую частоту, для создания в них электрического тока вследствие механического колебательного движения.

2. Способ по п. 1, в котором разность первой и второй частот представляют собой низкую частоту.

3. Способ по п. 1, в котором фокусировку ультразвуковых волн от источника ультразвука выполняют отражающими зеркалами.

4. Способ по п. 1, в котором фокусировку ультразвуковых волн обеспечивают пьезокерамической излучающей пластиной, имеющей вогнутую форму.

5. Способ по п. 2, в котором значение первой частоты находится в диапазоне 0.3-5 МГц, а значение разности между первой и второй частотами составляет от 0 до 1000 Гц.

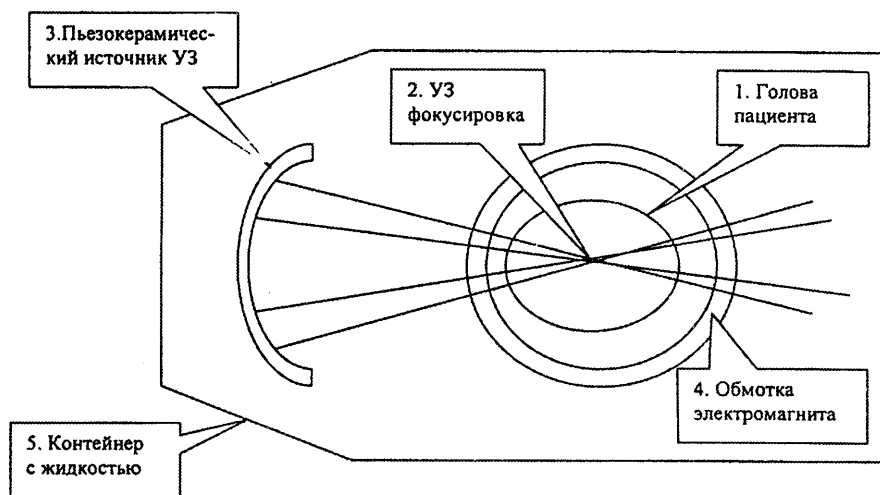
6. Устройство для стимуляции участков биологических тканей организма посредством воздействия на них ультразвуковыми волнами и магнитными колебаниями, содержащее источник внешнего магнитного поля, меняющегося с первой частотой, источник ультразвуковых волн, изменяющихся со второй частотой, устройство фокусировки ультразвуковых волн на участкеткани организма для создания в нем электрического тока вследствие механического колебательного движения этого участка под действием ультразвуковых волн.

7. Устройство по п. 6, в котором устройство фокусировки ультразвуковых волн образовано отражающими зеркалами.

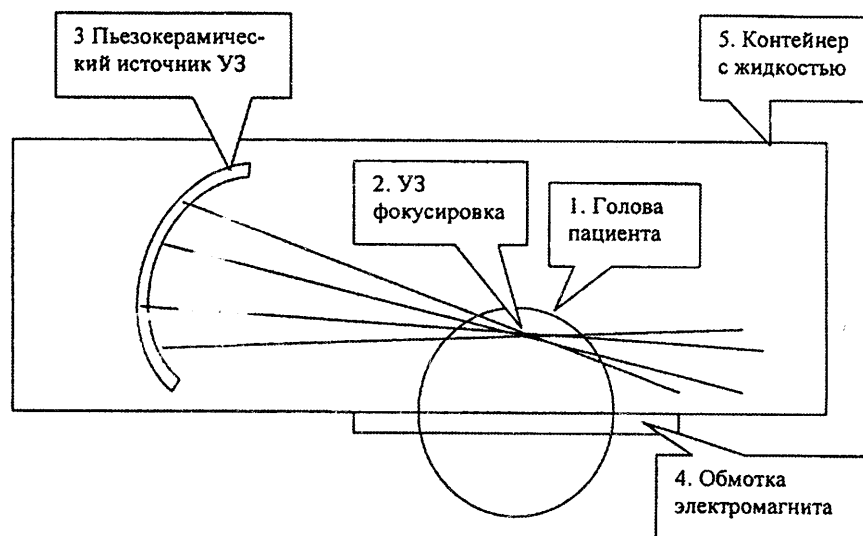
8. Устройство по п. 6, в котором устройством фокусировкиультразвуковых волн является пьезокерамическая пластина, имеющая вогнутую форму.

9. Устройство по п. 6, в котором разность частот представляет собой низкую частоту.

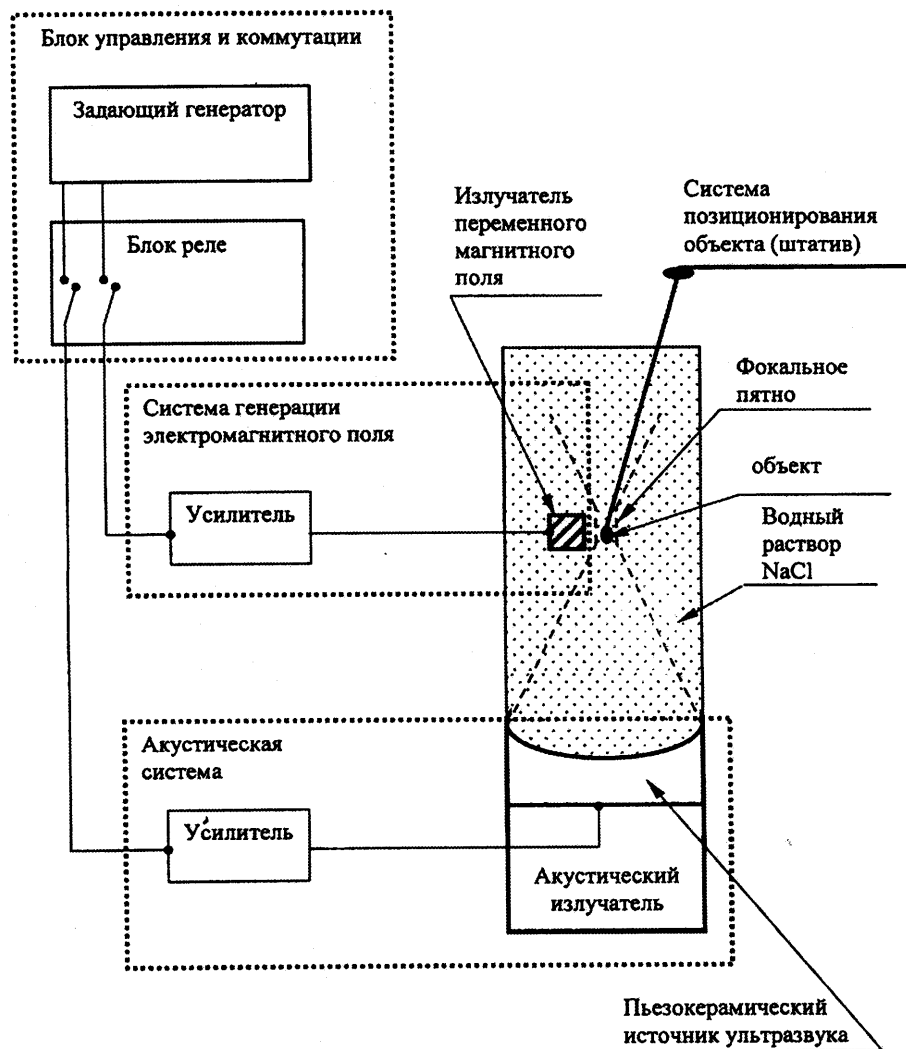
10. Устройство по п. 9, в котором значение первой частоты находится в диапазоне 0.3 – 5 МГц, азначекние разности первой и второй частот находится в диапазоне от 0 до 1000 Гц.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Оглавление

Введение	3
Как это происходит.....	7
О самом древнем георадаре – лозе	10
Использование приземного электрического поля для обнаружения подземных неоднородностей	17
Почему вращается рамка?	29
Нервы	35
Магнитоакустическое воздействие.....	44
Исследования атмосферного электричества	51
Измерение электростатического поля.....	58
Что и как «видит» георадар	66
Заключение	74
Приложение 1	77
Приложение 2	83

В. Копейкин
Эта дьявольская затея
ЛОЗОХОДЧЕСТВО

Подписано в печать 6.06.2012 г.
Формат 60х84/16. Печ. л. 6.25
Тираж 200 экз. Заказ 6995.

Издательство «Трoвaнт»
ЛР 071961 от 01.09.1999 г.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства «Трoвaнт».
142191, г. Троицк Московской обл., м-н «В», д. 52.
Тел. (495) 775-43-35, (4967) 50-21-81
E-mail: trovant@trtk.ru, <http://www.trovant.ru/>