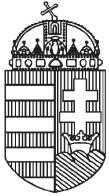




H U 0 0 0 2 2 3 4 9 0 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 02 00473  
(22) A bejelentés napja: 2002. 02. 08.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P0100664 2001. 02. 09. HU

(40) A közzététel napja: 2003. 08. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2004. 07. 28.

(11) Lajstromszám:

223 490 B1

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A 61 N 1/04  
A 61 B 5/04  
A 61 N 1/36  
C 12 M 3/00

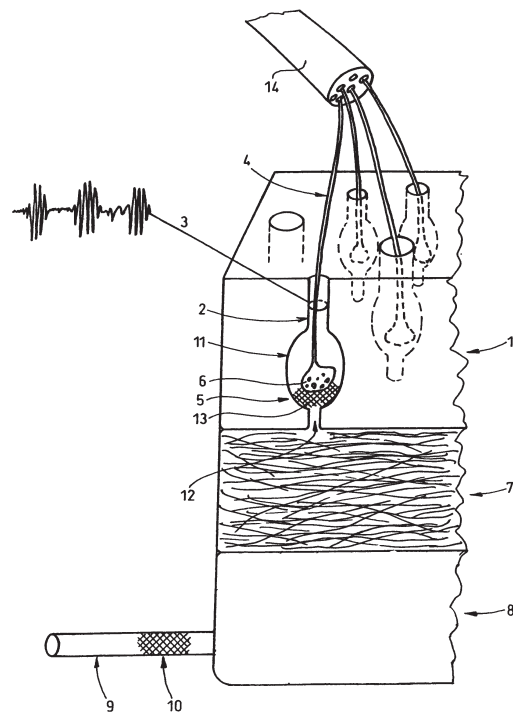
(72) (73) Feltaláló és szabadalmas:  
Páli Jenő, Gödöllő (HU)

(74) Képviselő:  
Erdély Péter, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Berendezés idegrostok egy időben történő egyedi ingerlésére és/vagy  
aktivitásának egy időben történő egyedi mérésére**

## KIVONAT

A találmány szerinti berendezésnek olyan növesztőteste (1) van, amelyben növesztőkamrák (11) vannak kialakítva, amelyekhez elektródák (3) vannak bevezetve és alsó részükben olyan extracelluláris mátrixanyag (13) van elhelyezve, amely az érzősejtek vagy izomrostok felszínén és az érzősejtek vagy izomrostok és a hozzájuk kapcsolódó idegrostok közötti térben lévő molekulákat tartalmaz, továbbá a növesztőtest (1) és a növesztőkamrák (11) felszíne a benövő ép vagy regenerálódó idegrostok (4) letapadását és vándorlását elősegítő anyagokkal van beborítva. A növesztőkamráknak (11) a növesztőtest (1) felszínéből nyíló vékonyabb, csőszerű nyakrészük (2) van. Az elektródok (3) gyűrű alakban veszik körül egy-egy növesztőkamra (11) nyakrészét (2). A növesztőkamrák (11) alsó része (5) a degradálódó extracelluláris mátrixanyagot (13) pótló és az idegrostok hosszú távú túléléséhez és fiziológias működéséhez szükséges vegyületeket tartalmazó tápanyagtartályhoz (8) van csatlakoztatva. A tápanyagtartály (8) tápanyag-bevezető csővel (9) van ellátva, amiben egy baktériumszűrő (10) helyezkedik el.



1. ábra

HU 223 490 B1

A jelen találmány tárgya berendezés idegrostok egyedi ingerlésére és/vagy aktivitásának egyedi mérésére, különösen a perifériás idegrendszerben nagyszámú motoros idegrost aktivitásának egy időben történő, de egyedi mérésére, illetve nagyszámú érző idegrost egy időben történő, de egyedi ingerlésére.

Az 1930-as, 40-es évek óta folynak kísérletek, hogy az idegsejtek elektromos tulajdonságait és az ezeket létrehozó sejtmembrán-, illetve biokémiai folyamatokat megismerjük. Az első kísérleteket még a tintahal óriásaxonjain végezték el, de a technika fejlődésével egyre kisebb idegsejtek mérése vált lehetővé egyre finomabb módszerekkel. A perifériás idegrostok aktivitásának mérésére, illetve az idegrostok ingerlésére alapvetően háromféle megoldást dolgoztak ki.

Állatok (általában majmok) esetében sebészeti beavatkozással tárják fel a vizsgálandó ideget, majd az egyedi idegrost azonosítása után kezdődik el az adott idegrost (idegsejt) tulajdonságainak feltérképezése (Phillips et al. (1988) Spatial pattern representation and transformation in monkey somatosensory cortex, Proc. Natl. Acad. Sci 85: 1317–1321).

Ember esetében az idegek sebészeti úton való feltárása nem járható út. Ezért a bőrön keresztül volfrámból készült mikroelektrodá(ka)t (tüelektroda) szúrnak be az idegbe folyamatos kontroll mellett egészen addig, amíg az elektróda hegye elér egy idegrostot [Phillips et al. (1990) Representation of braille characters in human nerve fibres, Exp Brain Res 81: 589–592].

A harmadik megközelítésben gerincvelősérült (végtagbénult) emberek (és természetesen kísérleti állatok) ép, de nem működő motorosideg-vázizom rendszerének mesterséges működtetésére hoztak/hoznak létre beültethető protéziseket, melyeket a gerinccsatornában vagy a gerincoszlop környékén elhelyezve egy-egy motoros ideg rostjait nem szelektíven egyidejűleg aktiválva egy adott izomban vagy izomcsoportban hoznak létre általános kontrakciót és így elemi mozgásokat („elmozdulásokat”). Az egyes idegek ingerlésének optimális időbeli szekvenciájával kezdetleges mozgássorozatokot is létre lehet hozni (például néhány lépés megtétele, testhelyzet megváltoztatása), lásd például de Castro and Cliquet (2000) Artificial sensorimotor integration in spinal cord injured subjects through neuromuscular and electrocutaneous stimulation, Artif Organs 24: 710–717.

Az, hogy az egy idegben levő összes idegrost aktivitását egy időben, de egyedileg tudjuk mérni és/vagy az összes idegrostot egy időben, de egyedileg tudjuk ingerelni – ma még elképzelhetetlen.

Nem megoldott az a probléma sem, hogy végtagvesztett emberek (baleset, amputáció) mesterséges végtagjait (művégtagok) az agyból eredő impulzusokkal „élethűen” mozgassuk, illetve a mesterséges végtaggal történő tapintás vagy mesterséges szemmel (műretina), illetve füllel történő érzékelés eredményét az agyunkkal érezzük. A jelen találmánnyal ezért olyan berendezést kívánunk kialakítani, melynek alkalmazásával lehetővé válik például végtagamputáció után a megmaradó idegcsontban levő nagyszámú motoneuron (mozgató idegsejt) aktivitásának egy időben történő, folyamatos és egyedi re-

gisztrálása és/vagy akcióspotenciál-sorozatok (idegimpulzusok) generálása nagyszámú egyedi érző idegroston amputáció, belfül-sérülés, retina- és/vagy zemsérülés után.

5 A találmány szerinti berendezés ennek megfelelően idegrostok egy időben történő egyedi ingerlésére és/vagy aktivitásának egy időben történő egyedi mérésére szolgál, és olyan növesztőteste van, amelyben növesztőkamrák vannak kialakítva, amelyekhez elektródák vannak bevezetve, és alsó részükben olyan extracelluláris mátrixanyag van elhelyezve, amely az érzősejtek vagy izomrostok felszínén és az érzősejtek vagy izomrostok és a hozzájuk kapcsolódó idegrostok közötti térben lévő molekulákat tartalmaz, továbbá a növesztőtest és a növesztőkamrák felszíne a benövő ép vagy regenerálódó idegrostok letapadását és vándorlását elősegítő anyagokkal van beborítva.

Egy célszerű kiviteli alaknál a növesztőkamráknak a növesztőtest felszínéből nyíló vékonyabb, csőszerű nyakrészük van, és az elektródok gyűrű alakban körül veszik egy-egy növesztőkamra nyakrészét.

Egy másik célszerű kiviteli alak szerint a berendezés tápanyag-bevezető csővel van ellátva és/vagy a növesztőkamrák alsó része az érzősejtek vagy izomrostok felszínén és az érzősejtek vagy izomrostok és a hozzájuk kapcsolódó idegrostok közötti térben lévő molekulákat pótló és az idegrostok hosszú távú túléléséhez és fiziológias működéséhez szükséges vegyületeket tartalmazó tápanyagtartályhoz van csatlakoztatva, ahol a növesztőkamrák és a tápanyagtartály vagy a tápanyag-bevezető cső között csatornák vannak kialakítva.

Egy másik célszerű kiviteli alak szerint a tápanyagtartály és a növesztőtest között porózus réteg van, amely a tápfolyadék továbbítására szolgál és egyidejűleg baktériumszűrőként van kialakítva oly módon, hogy egymástól a baktériumszűrők pórusátmérőjének nagyságrendjébe eső távolságra elhelyezkedő szálakból vagy ilyen átmérőjű és egymástól ilyen távolságra lévő csövekből épül fel.

40 Adott esetben a tápanyag-bevezető csőben is baktériumszűrő helyezkedik el.

A találmány szerinti berendezés viszonylag egyszerűen előállítható, és lehetővé teszi a perifériás idegrendszerben idegrostok egy időben történő, egyedi ingerlését és/vagy aktivitásuk egy időben történő, egyedi mérését. Ez a gyakorlatban azt jelentheti, hogy a találmány szerinti mérő- és ingerlőberendezés egyfajta „mesterséges szinapszis”-ként működik, és segítségével lehetővé válik a művégtaggal való tapintás és mozgás. Emellett visszaadható számos vak, illetve halláskárosult embernek a látása és a hallása is, ha egy mesterséges retinából vagy hangdetektorból a kimenőjeleket a mesterséges szinapszisban az agy számára is feldolgozható idegi impulzussorozattá alakítjuk át.

55 Az alábbiakban a találmány további részleteit kiviteli példa alapján, rajzra hivatkozva ismertetjük. A rajzon az

1. ábra a találmány szerinti berendezés egy lehetséges kiviteli alakjának metszetét mutatja be, a  
2. ábrán egy másik kiviteli alak egy részlete látható.

Az 1. ábrán látható kiviteli alaknak megfelelő berendezés egy első rétegét képező 1 növesztőtestében apró 11 növesztőkamrák vannak, melyek vékony 2 nyakrészen gyűrű alakú 3 elektród helyezkedik el. Az 1 növesztőtest felszíne, valamint a 11 növesztőkamrák belseje egy 14 idegből kilépő, regenerálódó 4 idegrostok (axonok) növekedési kúpjainak letapadását elősegítő, valamint a növekedés irányát meghatározó kémiai anyagokkal van borítva (például kollagén, laminin, fibronectin, poly-L-Lysine és kemoattraktánsok). A 11 növesztőkamrák 5 alsó részét az érzősejtek vagy izomrostok felszínén, valamint az érzősejtek vagy izomrostok és a hozzájuk kapcsolódó idegrostok közötti térben található molekulák keverékéből álló 13 extracelluláris mátrixanyag alkotja, ahol a 4 idegrostok növekedési kúpjai a posztzinaptikus partner hiányában „álszinapsziszokat” képezhetnek.

Az érző vagy mozgató 4 idegrostok benövesztése úgy történik, hogy a 14 idegcsonkot a disztális végén levő hegsvetethez közel újra átvágjuk, vagy az amputáció, illetve balesetben bekövetkező végtagvesztés után a regenerálódó 4 idegrostokat közvetlenül a berendezés 11 növesztőkamráiba vezetjük, biztosítva a rostok megfelelő letapadását és táplálását. A regenerálódó 4 idegrostokat nem veszi körül vastag mielinshüvely, így a 4 idegrostok és a 3 elektródok között nincs „szigetelés”, hanem közvetlenül lehet mérni a 4 idegrost sejtmembránjának közvetlen környezetében az ionáramokat és az általuk létrehozott potenciálváltozásokat (→ juxtacelluláris elvezetés). Mivel egy 11 növesztőkamrába csak egy 4 idegrost tud benőni, így minden 11 növesztőkamrában egyetlen motoros idegrost aktivitásának mérése, illetve egyetlen szenzoros idegrost szelektív ingerlése válik lehetővé. Mivel a berendezésnek sok 11 növesztőkamrája van, és mindegyik rendelkezik saját 3 elektróddal, így az összes motoros idegrost aktivitása egy időben mérhető, illetve a szenzoros idegrostok tetszőleges kombinációban (akár az összes egyszerre) ingerelhetők.

Az 1 növesztőtesthez hozzáfekszik egy 7 porózus réteg és 11 növesztőkamráinak alsó része egy-egy 12 csatorna által összeköttetésben van azzal. A 7 porózus réteget tetszőleges térbeli elrendezésű és lefutású szálak vagy vékony csövek építik fel.

A berendezés harmadik eleme egy 8 tápanyagtartály. Ebbe belenyúlik a 7 porózus réteg, amely egyrészt lehetővé teszi a tápfolyadék és a benne oldott anyagok (pl.: ionok, szénhidrátok, aminosavak, növekedési és letapadási faktorok, kemoattraktánsok, extracelluláris mátrixkomponensek) eljutását a 6 idegrostvégződésekre, másrészt a vékony első 1 növesztőtestet hordozza, megadva ezzel a készülék mechanikai stabilitását. Amennyiben a réteget felépítő szálak távolsága, illetve a csőhálózat csatornáinak átmérője a baktériumszűrők pórusméretének nagyságrendjébe esik, egyben az 1 növesztőtestbe benőtt 6 idegrostvégződés befertőződését is meggátolja. A tápfolyadék folyamatos utánpótlását 9 tápanyagbevezető csövön keresztül lehet biztosítani, melyben továbbá 10 baktériumszűrő is helyet foglalhat.

Egy másik lehetséges kiviteli alak szerint – amelynek egy részlete a 2. ábrán látható – az 1 növesztőtest a

berendezés egyetlen rétegét alkotja. A tápfolyadékot ebben az esetben a rajzon nem látható tartályból közvetlenül, porózus réteg közbeiktatása nélkül, egy 9 tápanyagbevezető csövön keresztül vezetjük a 11 növesztőkamrák 5 alsó részébe. A 9 tápanyagbevezető csőben célszerűen 10 baktériumszűrő van elhelyezve, hogy a bőr alá beültetett, de a mesterséges tápfolyadékot kívülről kapó berendezést (és ezen keresztül a szervezetet) a baktériumok ne tudják megfertőzni.

Speciális esetekben, például amikor a szembe mesterséges retinát ültettünk be, és az ebből érkező jeleket szintén a szembe beültetett érző idegsejtekhez vezetjük, a berendezésben nem kell tápanyagtartályt alkalmazni, mivel a beültetett érző idegsejtek tápanyag-ellátását a sugártest által kiválasztott csarnokvíz biztosítja.

A berendezés 1 növesztőtestét néhány 10 µm vastagságú, előnyösen az ép, illetve regenerálódó érző és motoros idegrostok benövését, megtapadását, és fiziológiai működését segítő szövetbarát, az immunrendszert nem aktiváló anyagból (például metil-metakrilátból) alakítjuk ki.

Az elektródák anyagát célszerű úgy megválasztani, hogy ellenálljon az élő szövetekből eredő „korróziós nyomás”-nak és ne váltson ki immunválaszt. Erre a célra a legalkalmasabbak az aranyelektródák.

Mivel a motoros idegrostok izomszövetrel, az érző idegrostok általában valamilyen tapintósejt(ek)el állnak kapcsolatban, ezért a berendezés növesztőkamráiban levő, a regenerálódó idegrostok letapadását elősegítő extracelluláris mátrixmolekulák, valamint a kétféle idegrost fiziológiai működéséhez szükséges faktorokat és a degradálódó mátrixanyagot pótló molekulákat is tartalmazó tápfolyadékok is szükségesek eltérnek egymástól. A kétféle tápfolyadékot és extracelluláris mátrixanyagot a legkönnyebben úgy tudjuk biztosítani, ha az érző és mozgató idegrostokat egymástól elkülönítve két berendezésbe, vagy egy berendezés egymástól függetlenül működtethető (térben akár átfedő) részeibe vezetjük be és két, különböző tápfolyadékot tartalmazó tápanyagtartályt alkalmazunk. Ezért adott esetben egyszerre két berendezést kell beépíteni a bőr alá idegcsonkként. A két berendezésbe eltérő letapadási faktorok és kemoattraktánsok segítségével tudjuk bevezetni külön-külön az érző, illetve mozgatórostokat.

A találmány szerinti berendezés egyik lehetséges alkalmazása lehetővé teszi végtagvesztett emberek (baleset, amputáció) mesterséges végtagjainak (művégtagok) „élethű” mozgatását az agyból eredő, de a sérült idegcsonknál elakadó mozgásprogram idegcsonkból való pontos kiolvasásával (nagyszámú, több ezer motoros idegrost aktivitásának egyidejű, de egyedi mérése), illetve a művégtagot borító „mesterséges bőr”-ből származó tapintási információk átadását a sérült idegcsonkban levő érző idegrostoknak (nagyszámú, több ezer érző idegrost egyidejű, de egyedi ingerlése), melyek közvetítik a tapintási információt (több átkapcsolódás útján) az agykéregnek, ahol a mintázat- és formafelismerés, illetve ezek élményszerű megélése történik.

A találmány szerinti berendezés egy további lehetséges alkalmazása lehetővé teszi, hogy egy mesterséges

retinából érkező képi jeleket, vagy egy hangdetektorból származó hangjeleket továbbítsunk az agyba vak vagy halláskárosult emberek esetén. Ez esetben a berendezést elegendő csak egyféle módban üzemeltetni, hiszen mind a látóideg, mind a hallóideg tisztán érző idegrostokból áll, és nem tartalmaz mozgató idegrostokat.

Vak, illetve halláskárosult emberek esetén tehát elegendő a fentebb leírt berendezésből csak egyet beültetni a szem üregébe (az üvegtest helyébe), illetve a belső fülbe, hogy továbbítsuk a mesterséges retinából érkező képi jeleket, illetve egy hangdetektorból származó hangjeleket az érző idegrostokon keresztül az agyba.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Berendezés idegrostok egy időben történő egyedi ingerlésére és/vagy aktivitásának egy időben történő egyedi mérésére, *azzal jellemezve*, hogy olyan növesztőteste (1) van, amelyben növesztőkamrák (11) vannak kialakítva, amelyekhez elektródák (3) vannak bevezetve, és alsó részükben (5) olyan extracelluláris mátrixanyag (13) van elhelyezve, amely az érzősejtek vagy izomrostok felszínén és az érzősejtek vagy izomrostok és a hozzájuk kapcsolódó idegrostok közötti térben lévő molekulákat tartalmaz, továbbá a növesztőtest (1) és a növesztőkamrák (11) felszíne a benövő ép vagy regenerálódó idegrostok (4) letapadását és vándorlását elősegítő anyagokkal van beborítva.

2. Az 1. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a növesztőkamráknak (11) a növesztőtest (1) felszínéből nyíló vékonyabb, csőszerű nyakrészük (2) van.

3. A 2. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy az elektródok (3) gyűrű alakban körül vesznek egy-egy növesztőkamra (11) nyakrészét (2).

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a növesztőkamrák (11) alsó része (5) az érzősejtek vagy izomrostok felszínén és az érzősejtek vagy izomrostok és a hozzájuk kapcsolódó

15 lódó idegrostok közötti térben lévő molekulákat pótló és az idegrostok hosszú távú túléléséhez és fiziológiás működéséhez szükséges vegyületeket tartalmazó tápanyagtartályhoz (8) van csatlakoztatva.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy tápanyag-bevezető csővel (9) van ellátva.

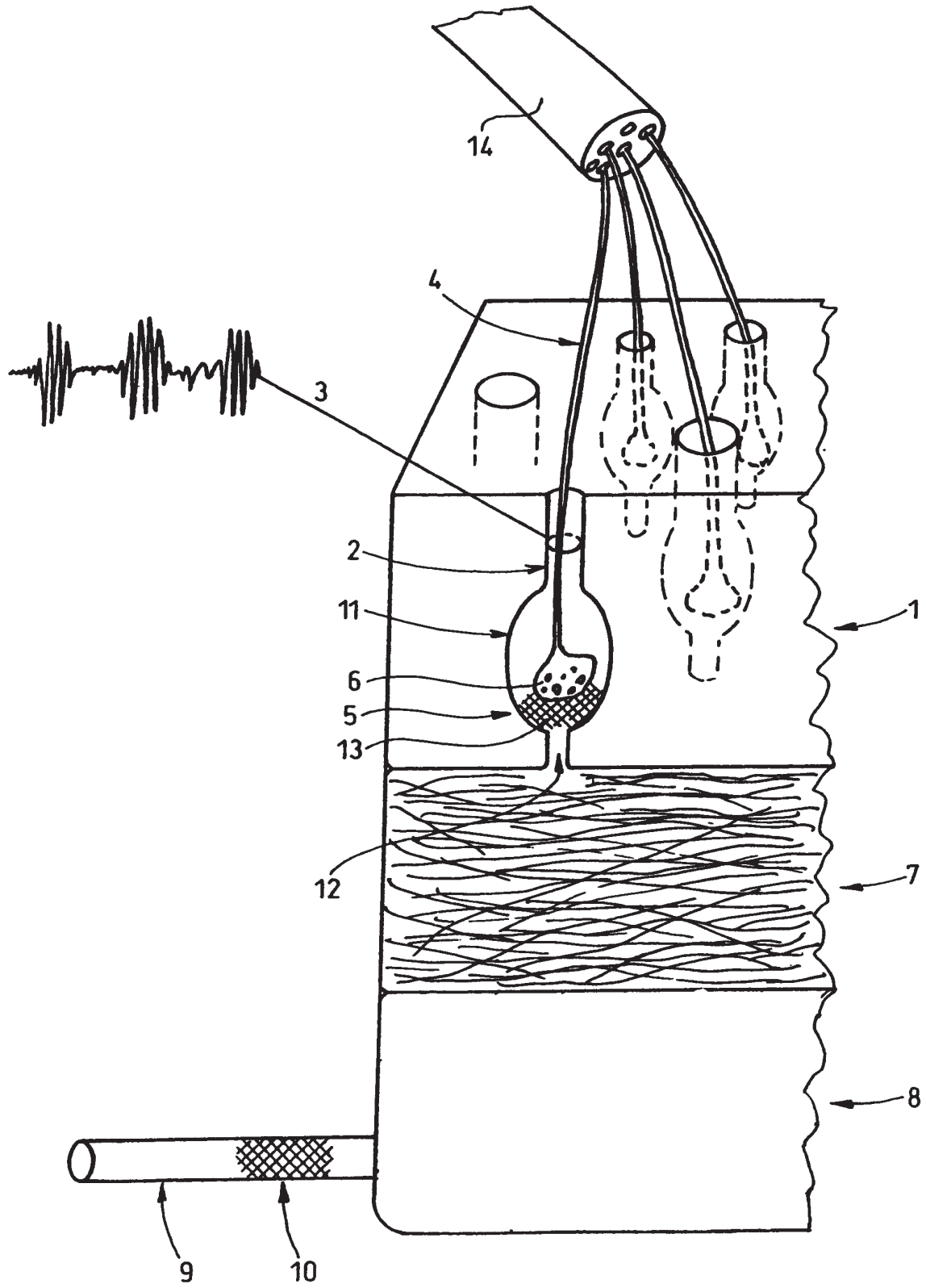
6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a növesztőkamrák (11) és a tápanyagtartály (8) vagy a tápanyag-bevezető cső (9) között csatornák (12) vannak kialakítva.

7. A 4. vagy 5. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a tápanyagtartály (8) és a növesztőtest (1) között porózus réteg (7) van.

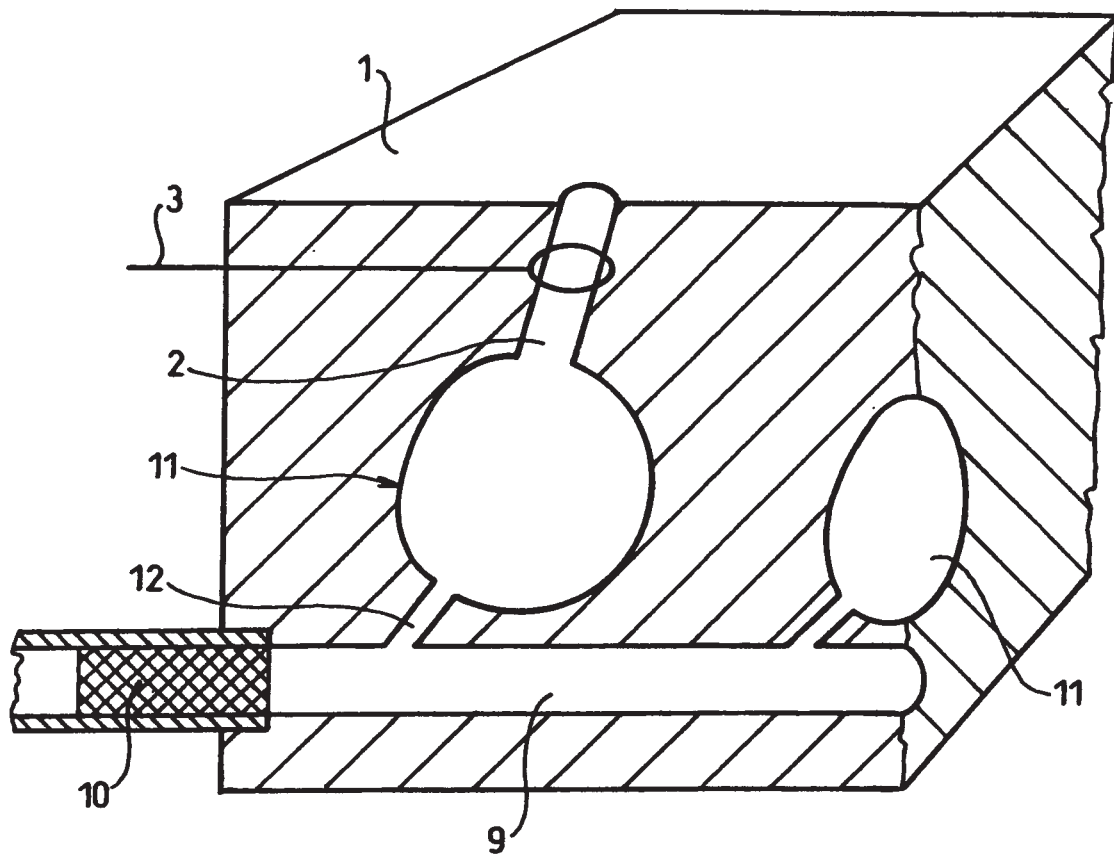
8. A 7. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a porózus réteg (7) baktériumszűrőként van kialakítva.

9. A 8. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a porózus réteg (7) egymástól a baktériumszűrők pórusátmérőjének nagyságrendjébe eső távolságra elhelyezkedő szálakból vagy ilyen átmérőjű és egymástól ilyen távolságra lévő csövekből épül fel.

10. Az 5. igénypont szerinti berendezés, *azzal jellemezve*, hogy a tápanyag-bevezető csőben (9) baktériumszűrő (10) helyezkedik el.



1. ábra



2. ábra