

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

80506

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 30a, 4/01

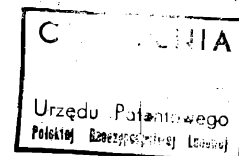
Zgłoszono: 29.05.1970 (P. 140948)

Pierwszeństwo: _____

MKP A61b 5/00

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 25.11.1975



Twórcy wynalazku: Andrzej Drewczyński, Tomasz Michałak, Włodzimierz Oliskiewicz,
Władysław Traczyk

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna w Łodzi, Łódź (Polska)

Sposób oznaczania stopnia oddziaływania leków na mózgowie zwierząt laboratoryjnych

Przedmiotem wynalazku jest sposób oznaczania stopnia oddziaływania leków na mózgowie zwierząt laboratoryjnych, na przykład królika.

Oznaczanie stopnia oddziaływania leków na ośrodkowy układ nerwowy natrafia na duże trudności z powodu braku odpowiednich, w pełni obiektywnych metod. W związku z tym nie ma opracowanych i powszechnie stosowanych jednostek farmakologicznych, za pomocą których można porównywać wpływ różnych leków na mózgowie, w więc stopień ich oddziaływania, czas w jakim osiągają maksymalny efekt i czas w jakim ustępuje ich działanie. Zasadnicze trudności spowodowane są między innymi tym, że mózgowie zwierząt laboratoryjnych wykazuje stałe wahania pobudliwości, występuje zjawisko habituacji — czyli mózgowie przyzwyczaja się i przestaje reagować na powtarzany bodziec oraz występują stałe wahania oporności elektrycznej pomiędzy elektrodami chronicznie implantowanymi do mózgowia.

Ze wszystkich dotychczas znanych metod najlepiej, w sposób ilościowy, pozwala ocenić działanie leków na mózgowie metoda rejestracji wywoływanych bioelektrycznych potencjałów. Metoda ta polega na tym, że działając bodźcem o znanych z góry ustalonych parametrach na receptory lub jakąś okolicę mózgowia, na przykład światłem lampy stroboskopowej na siatkówkę, rejestruje bioelektryczny potencjał wywołany w korze mózgowej. Uśredniony potencjał wywołany ma szereg załamek o wychyleniu dodatnim i ujemnym od linii izoelektrycznej. Pod wpływem leków amplituda poszczególnych załamek ulega zarówno zwiększeniu jak i zmniejszeniu. Z uwagi na nieregularny charakter wywoływanych bioelektrycznych potencjałów i wielokierunkowe ich zmiany, pomiar ich nie może służyć do klasyfikowania leków w jednostkach farmakologicznych.

Celem wynalazku jest wyeliminowanie powyższej niedogodności poprzez opracowanie metody, za pomocą której można by w pełni obiektywnie, opierając się na pomiarze wyrażonym w jednostkach fizyczny, porównywać stopień i czas działania różnych leków na mózgowie. Cel ten został osiągnięty dzięki temu, że elektroda drażniąca umiejscowiona w jednej okolicy mózgowia zasilana jest ciągami impulsów elektrycznych wytwarzanych przez źródło zewnętrzne, a elektroda zbierająca znajdująca się w innej okolicy mózgowia zebrane spontaniczne potencjały bioelektryczne podaje na modulator amplitudy impulsów drażniących, który moduluje ciągi impulsów elektrycznych tak, aby zbierane spontaniczne potencjały bioelektryczne miały charakter stały i regularny wy-

rażający się posiadaniem stałej częstotliwości. Miarą stopnia oddziaływania leku po wprowadzeniu go do organizmu jest zmiana średniej energii impulsów drażniących mózgowie pomiędzy biegunami elektrody drażniącej. Zmiany w czasie oporności elektrycznej pomiędzy biegunami elektrody drażniącej wpływające na energię uwzględnia się mierząc tę oporność bezpośrednio po ciągu impulsów drażniących. Wzrost lub obniżenie średniej energii impulsów pod wpływem leków służy do ilościowej, wyrażonej w watosekundach, oceny ich działania na mózgowie.

W metodzie według wynalazku nie występuje, charakterystyczne dla metody wywoływanych potencjałów, szkodliwe zjawisko habituacji gdyż zmiany energii w następujących po sobie poszczególnych impulsach ciągów drażniących eliminują całkowicie jednorodność bodźców będącą źródłem habituacji.

Sposób według wynalazku zostanie bliżej objaśniony na podstawie przedstawionego na rysunku, przykładowego układu elektrycznego umożliwiającego stosowanie sposobu. Dwubiegunowa koncentryczna igłowa elektroda 8 o biegunach platynowych implantowana do grzbietowego hipokampa (hippocampus dorsalis) połączona jest z układem modulującym 3 poprzez wzmacniacz 1 czynności bioelektrycznej mózgu, na przykład elektroencefalograf i układ filtrów 2 wydzielających dowolne pasmo częstotliwości w zakresie 4–15 Hz. Układ modulujący 3 w postaci na przykład fotoopornika sterowany z generatora 4 ciągami impulsów elektrycznych i zmieniający amplitudę tych impulsów w zależności od amplitudy wzmacnionych i przefiltrowanych prądów bioelektrycznych, połączony jest z dwubiegunową koncentryczną igłową elektrodą 9 implantowaną do tworu siatkowatego śródmózgowia (formatio reticularis mesencephali). Do układu modulującego 3 przyłączony jest ponadto układ 5 umożliwiający pomiar średniego napięcia impulsów modulowanych, których amplituda zmienia się wewnątrz ciągu. Pomiedzy wyjście układu modulującego 3 i elektrodę 9 włączony jest zespół składający się z generatora stałoprądowego 6 i układu 7 umożliwiającego pomiar średniego napięcia impulsów stałoprądowych lub inny dowolny człon umożliwiający pomiar średniej oporności elektrycznej pomiędzy biegunami elektrody 9.

Działanie układu jest następujące: ciągi impulsów elektrycznych wytwarzane przez generator 4 za pośrednictwem modulatora 3 i elektrody 9 drażnią twór siatkowaty śródmózgowia. W czasie drażnienia tworu siatkowatego, hipokamp do którego implantowana jest elektroda 8, wytwarza regularne potencjały bioelektryczne o określonej częstotliwości zwane rytmem theta. Potencjały te odebrane za pośrednictwem elektrody 8 wzmacnione przez wzmacniacz 1 przepuszczane są przez układ filtrów 2 i przekazywane do modulatora 3. Amplituda impulsów drażniących twór siatkowaty obniża się w czasie występowania regularnej czynności bioelektrycznej hipokampa, a podwyższa się kiedy czynność ta staje się nieregularna, w ten sposób dzięki opisanemu sprzężeniu zwrotnemu, utrzymuje się stałą i regularną, spontaniczną czynność bioelektryczną hipokampa wyrażającą się, między innymi, utrzymaniem stałej częstotliwości impulsów zbieranych.

W czasie drażnienia tworu siatkowatego, mierzy się średnie napięcie U_{1sr} ciągów impulsów modulowanych, przy czym pomiar może trwać od kilku sekund do kilkudziesięciu minut.

Średnią energię E_{sr} ciągu impulsów modulowanych oblicza się ze wzoru.

$$E_{sr} = U_{1sr} \cdot i_{sr} \cdot t \cdot f \cdot T$$

gdzie: U_{1sr} — średnie napięcie impulsów modulowanych
 i_{sr} — średnie natężenie prądu impulsów modulowanych
 t — czas trwania pojedynczego impulsu elektrycznego
 f — częstotliwość impulsów w Hz
 T — czas trwania ciągu impulsów w sekundach

Średnie natężenie prądu modulowanych impulsów i_{sr} oblicza się na podstawie wzoru:

$$i_{sr} = \frac{U_{1sr}}{R_{sr}}$$

R_{sr} — średnia oporność elektryczna pomiędzy biegunami elektrody drażniącej implantowanej do śródmózgowia obliczana jest z poniżej podanego wzoru

$$R_{sr} = \frac{U_{2sr}}{i_{const.}}$$

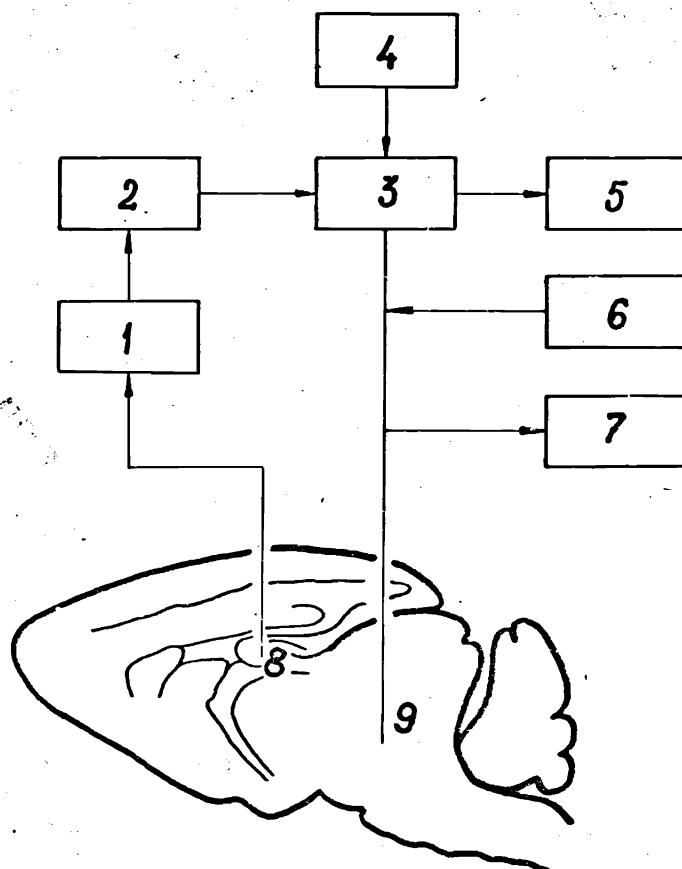
U_{2sr} — średnie napięcie pojedynczych impulsów wytwarzanych przez generator stałoprądowy 6 mierzone w układzie 7 po każdym ciągu.

Zmiany oporności pomiędzy biegunami elektrody drażniącej uwzględnia się mierząc wartość oporności bezpośrednio po ciągu impulsów.

Porównując średnią energię ciągu impulsów elektrycznych utrzymujących regularną czynność bioelektryczną hipokampa w czasie kilku minut przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu leku, można w jednostkach fizycznych (watosekundach) określić zmiany wywołane przez lek.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób oznaczania stopnia oddziaływania leków na mózgowie zwierząt laboratoryjnych z zastosowaniem implantowanych elektrod — drażniącej oraz zbierającej reakcję mózgowia na podrażnienie, znamienny tym, że elektroda drażniąca (9) umiejscowiona w jednej okolicy mózgowia zasilana jest ciągami impulsów elektrycznych wytwarzanych przez źródło zewnętrzne (4), a elektroda zbierająca (8) znajdująca się w innej okolicy mózgowia zebrane spontaniczne potencjały bioelektryczne podaje na modulator (3) amplitudy impulsów drażniących, który moduluje ciągi impulsów elektrycznych tak, aby zbierane spontaniczne potencjały bioelektryczne posiadały charakter stały i regularny, wyrażający się posiadaniem stałej częstotliwości, przy czym miarą stopnia oddziaływania leku po wprowadzeniu go do organizmu jest zmiana średniej energii impulsów drażniących mózgowie pomiędzy biegunami elektrody drażniącej (9), przy czym zmiany w czasie oporności elektrycznej pomiędzy biegunami tej elektrody wpływające na energię uwzględnia się mierząc tę oporność bezpośrednio po ciągu impulsów drażniących.



CZĘSTOTLIWOŚĆ
Urząd Patentowy
w Warszawie