

ÖZET

ELEKTRO İYONİK MODÜLASYON YÖNTEMİ

- 5 Bu buluş, sinir hücresine elektrik akımı vererek ve aynı anda (simultaneously) sinir hücresinin iyon konsantrasyonunun değiştirilmesini sağlayarak sinir hücresinin membran potansiyelinin (V_m) kontrol edilmesini sağlayan elektro-iyonik modülasyon (EIM) yöntemi ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Sinir hücresine elektrik akımı vererek ve aynı anda (simultaneously) sinir hücresinin iyon konsantrasyonunun değiştirilmesini sağlayarak sinir hücresinin membran potansiyelinin (V_m) kontrol edilmesini sağlayan elektro-iyonik modülasyon (EIM) yöntemi olup özelliği;
 - iletken özellikte en az bir elektrot (2) alınarak söz konusu elektrotun (2) üzerinin tamamen veya kısmen bir ara yüz (3) ile kaplanması,
 - ara yüzün (3) iyon seçici zar olması ve elektrik akımı ile aktif hale gelerek sinir hücresinde bulunan iyonları çekebilmesi veya itebilmesi,
 - elektrotun (2) bir akım kaynağına (4) bağlanması ve kontrollü olarak elektrik akımı ile beslenebilmesi,
 - elektrot (2) ve üzerinde bulunan ara yüzün (3) doğrudan sinir hücresine temas edecek şekilde veya sinir hücresini sararak temas edecek şekilde, sinir hücresine bağlanması,
 - akım kaynağından (4) elektroda (2) elektrik verilmesi, elektrot (2) ve ara yüz (3) üzerinde bir akım oluşması,
 - elektrik akımının doğrudan elektrot (2) üzerinden ve/veya ara yüz (3) üzerinden sinir hücresine iletilmesi,
 - elektrik akımı ile iyon seçici ara yüzün (3) kimyasal özelliklerinin aktif hale gelmesi, ara yüzün (3) iyonları çekerek veya iterek sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) değiştirmesi,
 - ara yüzün (3) iyonları çekerek veya iterek sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) değiştirirken sinir hücresi eşik değerini düşürmesi ve daha düşük elektrik akımı ile uyarılabilir hale getirmesi,
 - elektrot (2) üzerinden sinir hücresine iletilen elektrik akımı ile sinir hücresinde bulunan büyük ve küçük aksonların uyarılması veya bloklanması,
 - akson, akson uçları ve sinir hücresine bağlı kasların uyarılarak hareket ettirilmesi veya bloklama durumunda kaslara uyarı gitmesinin engellenmesi adımlarını içermesidir.

2. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; sinir hücresi çalışmayan hastalarda, sinir hücresine elektrik akımı verilerek, sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) iyon konsantrasyonu dengesinin değiştirilerek aksonların eşik değerinin düşürülmesini ve aynı zamanda sinir hücresine sinyal olarak elektrik akımı verilerek eşik değeri düşürülen aksonlar üzerinden sinyallerin kaslara iletilmesinin sağlanmasıdır.
3. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; elektrot (2), elektrot üzerinde bulunan ara yüz (3), elektrota bağlı akım kaynağı (4) ve kontrol ünitesi (5) kullanılarak canlı sinir hücresine elektrik akımı verilerek ve sinir hücresi iyon konsantrasyonu canlı ortamda aynı anda değiştirilerek membran potansiyeli (V_m) değiştirilebilmesidir.
4. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; hasarlı sinirin esnek elektrot (2) ile tamamen veya kısmen çevrelenerek sinire elektrik akımı verilmesidir.
5. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; elektrotun (2) tamamı veya bir kısmı üzerinde bulunan iyon seçici ara yüz (3) ile ve elektrota (2) verilen elektrik akımının aynı anda ara yüz (3) üzerinden sinir hücresine iletilmesi ile iyon konsantrasyonu dengesinin değiştirilmesi ile sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) kontrol edilmesidir.
6. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; ara yüzün (3) üzerine elektrik akımı verildiğinde sinir hücresinde bulunan kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum ve eş değeri iyonların yoğunluğunun değiştirilmesidir.
7. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; ara yüzün (3) üzerine elektrik akımı verildiğinde sinir hücresinde bulunan asetilkolin, dopamin, serotonin ve eş değeri nörotransmitterlerin yoğunluğunun değiştirilmesidir.

8. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; ara yüzün (3) iyon seçici zar, film, nanoparçacık, peptid, polimer ve eş değeri malzemeler içermesidir.
- 5
9. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; üzeri ara yüz (3) ile kaplı olan elektrot (2) sinir hücresine yerleştirilmesi, elektrot (2) üzerine uygulanan akımın artı kutuptan eksi kutupa doğru ilerlemesi, aynı anda ara yüz (3) üzerinden de akım geçtiği için ara yüzün (3) sinir hücresi
- 10 içerisindeki artı iyonları kendi üzerine çekmesidir.
10. İstem 1' daki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; ara yüzün (3) (-) ile kaplı elektrot üzerindeyse (+) yüklü iyonu çekebilmesi, ara yüzün (3) (+) yüklü elektrot üzerinde ise de (+) yüklü iyonu itebilmesi ve söz
- 15 konusu iyon çekme, itme işleminin ara yüz (3) özellikleri, elektrotların polaritesi ayarlanarak yapılmasıdır.
11. İstem 1' daki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; istenilen iyon veya iyonların ara yüz (3) özelliğine ve elektrot polaritesine
- 20 bağlı olarak çekilerek ya da itilerek *in-vivo* ortamda hem sinirden iyon çekilebilmesinin hem de sinire iyon itilebilmesinin sağlanmasıdır.
12. İstem 1' daki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; elektrik akımının şiddeti arttırıldıkça, elektrot (2) üzerinden ara yüze (3) ve
- 25 sinir hücrelerine uygulanan elektrik akımının artması ve ara yüz (3) malzeme yapısından, kimyasal özelliklerinden, iyon seçici zarın özelliklerinden dolayı iyon seçebilmesidir.
13. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; ara
- 30 yüzün (3) kimyasal özelliklerinden dolayı elektrik akımına maruz kaldığında manyetik alan oluşturarak iyonları üzerlerine çekmesi veya itmesidir.

14. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; ara yüzün (3) elektrik akımına maruz kaldığında sadece iyon değil aynı anda birçok iyonun (birden fazla iyon) seçilmesi sağlanarak sinir hücresinden birçok iyon aynı anda çekilebilmesi veya itebilmesidir.
- 5
15. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; sinir hücresinde bulunan iyonların ara yüz (3) üzerinde toplanmaya başlaması ile sinir hücrelerinin uyarılması için gereken elektrik akımı oranı azalması ve sinir hücrelerinin eşik değerinin azalarak sinir hücresi kontrolü için uygulanması gereken elektrik akımı azalması, elektrik akımı ile sinir hücrelerine zarar vermeden daha geniş aralıkta kontrol sağlanabilmedir.
- 10
16. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; elektrot (2) üzerine akım uygulandığında, elektrot (2) üzerinde bulunan ara yüz (3) kimyasal özelliğinden dolayı aktif hale gelerek sinir hücresinde bulunan iyonları çekmeye veya itmeye başlayarak sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) sinir hücresindeki iyon dengesini değiştirerek değiştirmeye başlaması ve aynı zamanda (simultaneously) sinir hücresine elektrot (2) ile elektrik akımı uygulandığı için sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) elektrik uygulayarak da değiştirmesidir.
- 15
- 20
17. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; sinir hücresine elektrot (2) ve ara yüz (3) üzerinden elektrik akımı uygulanarak, sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) aynı anda hem elektrik uygulayarak hem de sinir hücresi iyon dengesini değiştirerek, kontrol edip sinir hücresi üzerine bileşke bir kuvvet uygulanmasını sağlamasıdır.
- 25
18. İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; arayüz (3) ile canlı ortamdaki sinirdeki iyon konsantrasyonun gerçek-zamanlı değişimini ve sinire harici elektrik akım uygulamasının aynı anda sağlanabilmesi ile canlı ortamdaki iyon konsantrasyon değişimi gerçek-zamanlı değiştiği için membran ortamındaki uyarılabilirliğin artırılması,
- 30

membran ortamına aynı anda external akım vererek daha düşük akımda siniri uyarabilmesi ve böylece daha kesin bir kuvvet kontrolü ve daha iyi seçicilik elde edilmesidir.

- 5 **19.** İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; büyük küçük aksonların seçici biçimde uyarabilmesidir.
- 10 **20.** İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; ara yüz (3) ile canlı ortamdaki sinirdeki iyon konsantrasyonun gerçek-zamanlı değişimini ve sinire harici elektrik akım uygulaması aynı anda sağlanabilmesi, canlı ortamdaki iyon konsantrasyon değişimi gerçek-zamanlı değiştiği için membran ortamındaki bloklanabilirliğin artmasıdır.
- 15 **21.** İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; membran ortamına aynı anda external akım vererek bu sayede daha düşük akımda sinirin, büyük küçük aksonları seçici biçimde bloklanabilmesi ve böylece daha kesin bir kuvvet kontrolü ve daha iyi seçicilik elde edilmesidir.
- 20 **22.** İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; büyük küçük aksonların seçici biçimde bloklayabilmesidir.
- 23.** İstem 1' deki gibi bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; siniri uyarıp bloklayabilmesidir.

25

TARİFNAME

ELEKTRO İYONİK MODÜLASYON YÖNTEMİ

5 **Teknik Alan**

Bu buluş, sinir hücresine elektrik akımı vererek ve aynı anda (simultaneously) sinir hücresinin iyon konsantrasyonunun değiştirilmesini sağlayarak sinir hücresinin membran potansiyelinin (V_m) kontrol edilmesini sağlayan elektro-
10 iyonik modülasyon (EIM) yöntemi ile ilgilidir.

Önceki Teknik

İnsan vücudunun hemen hemen tamamı kaslarla kaplıdır. Yürüme, koşma, hareket
15 etme, gülme, ağlama, göz kırpma, idrar yapma, merdiven çıkma gibi insanların fiziki olarak yaptıkları bütün faaliyetlerin kasların hareket etmesi, kasılıp gevşemesi ile olmaktadır. Kasların hareketi ise sinirler ile kontrol edilmektedir. Kasların sinirler ile kontrolü beyin tarafından sağlanmaktadır. Herhangi bir kasımızı hareket ettirmek istediğimizde, örneğin yürümek istediğimizde, yürüme
20 emri beyinden başlayarak sinirlerimizle kaslara ulaşmakta ve kasların hareket etmesi ile yürüme işlemi yapılmaktadır. Vücudumuzdaki her türlü hareket, örneğin göz açıp kapama, gülme, konuşma, yürüme, bir objeyi tutma, barsak hareketleri, kalp kasılması gibi her türlü hareket kaslarımız ile sağlanmaktadır. Kaslarımızın kontrol edilmesini sağlayan sinirlerin çalışmasında bir sorun
25 yaşadığımızda kaslarımızın çalışmasında aksama veya bozulma olmaktadır.

Kaslarımızı oluşturan birimler, ancak mikroskopta görülebilen, kas hücreleridir. Beyinden çıkan komutlar, vücudumuzu ağ gibi saran sinirler tarafından, her bir sinir bir kas hücresine ulaşacak şekilde taşınmaktadır. Kas hücresi, sinirler
30 aracılığı ile gelen komutları aldıktan sonra iç mekanizmalarını çalıştırarak kasılır ve çok sayıda kas hücresinin kasılması ile hareket oluşmaktadır. Söz konusu

kasılma süreci kasların hareketini ve yapılmak istenen (komut alınan) işlemin yapılmasını sağladığı için çok önemlidir. Kasılma sırasında bu hücreler kendi enerjilerini kendileri oluşturmakta ve kullanmaktadırlar. Kas hücreleri kasılacak elemanlarını çok ince bir ayarlamaya tabi tutarlar ve bu kasılıp gevşeme sırasında patlamasını diye hücre zarlarını koruma altında tutarlar. Söz konusu işlevlerin herhangi birisindeki bozulma kasılma sürecini engellemekte, kas veya sinir hastalığına neden olmaktadır. Kas ve sinir hastalıkları günlük yaşamı en çok kısıtlayan hastalıkların başında gelmektedir.

10 Kaslarımızı hareket ettirmemizi sağlayan sinirlerimiz, kaslarımız ile iç içedir ve kasların hareketi sinirler ile kontrol edilmektedir. Kas dokusu içerisinde ağaç benzeri sinirler (nöronlar) bulunmaktadır ve bu yapıya sinir-kas bağlantısı (nöromasküler) olarak isimlendirilmektedir. Sinir hücresinin içinde aksonlar bulunmaktadır, aksonlar kasın farklı noktalarına bağlanarak sinir-kas bağlantısını oluşturmaktadır. Her bir kasın, her bir kas hücresinin hareketi sinir hücresinin (nöronun) aksonları ile sağlanmaktadır. Her bir aksonun sonunda akson uçları bulunmaktadır ve akson uçları kaslara bağlanmaktadır, aksonlar aktif hale getirildiğinde (uyarıldığında) akson uçlarına bağlı olan kaslar kasılarak hareket ettirilmektedir. Nöronun akson ismi verilen uç kısmı, bağlandığı bir kasın içerisinde birden fazla dala ayrılmakta ve her bir akson dalı, kas ile sinir-kas bağlantısını oluşturmaktadır. Her bir akson ucu, bir kas şeridine bağlanmaktadır. Bu sebeple her bir kas şeridi, tek bir motor nöron ile tetiklenmiş olmaktadır.

25 Kasların kasılmasına neden olan sinir elektrokimyasal atımları, bir başka ifade ile aksiyon potansiyelleri, akson boyunca ilerler ve akson uçlarına (dallarına) ayrılır. Kas iplikçikleriyle bağlantı yapan akson uçlarının (akson dallarının) her birine "motor birim" adı verilir. Dolayısıyla bir motor birim, sinir sistemi tarafından uyarılarak kasların kasılmasını sağlayan en küçük kasılma birimidir.

30 Bir aksiyon potansiyeli, sinir-kas bağlantısına ulaştığı zaman asetilkolin isimli bir kimyasalın sinaps denenen sinirler arası boşluğa salınımına neden olur. Asetilkolin,

sinaps sonrası nöronların motor uç plakası adı verilen kısmında yoğunlaşmış olan nikotik reseptörlere (alıcılara) bağlanır. Bu bağlanma sonucunda nikotik reseptör kanalları açılır ve kas hücrelerinin etrafında yoğunlaşmış olan sodyum iyonları bu kanallar aracılığıyla kas fiberlerindeki hücrelerin içine doluşmaya başlar. Eğer ki bu kanallardan yeterince sodyum, hücre içerisine girebilir ve normalde dinlenen bir kasın elektrik potansiyeli farkı olan -95 milivoltluk farkı -50 milivolta kadar yükseltebilirse, bu elektrik potansiyeli değişimi kas şeridi boyunca yayılacak yeni bir elektrik atımını tetikler. Bu elektrik potansiyeli, ilk olarak sarkolemma adı verilen ve çok sayıda kasılabilir silindirik yapı olan miyofibrilleri saran zar boyunca ilerleyerek yayılır. Bazıları kasın oldukça derin bölgelerinde bulunan miyofibrillere ulaşabilmesi için, kas aksiyon potansiyeli T-tübüller adı verilen bir sistem boyunca ilerlemek zorundadır. Bir başka ifade ile yüzeyde başlayan elektrik potansiyeli, kasın içlerine doğru bu sistem aracılığıyla yayılarak ilerler. Burada, sarkoplazmik retikulum adı verilen ve bir dizi kimyasal tepkimenin tetiklenmesinde görev alan yapılara ulaşır. Bu kimyasal tepkimeler sonucunda kas kasılır. Ayrıca bu yapı, kas kasılmasını sağlayacak olan kalsiyum iyonlarını da depolamaktadır. T-tübüllerinin zarlarındaki aksiyon potansiyeline (elektrik atımına) duyarlı olan bir protein ile sarkoplazmik retikulum içerisinde bulunan kalsiyum kanallarının birbiriyle etkileşimi sonucunda, yeni gelen elektrik atımı kalsiyumun sarkoplazmik retikulumdan dışarı saçılmasını sağlar. Bunun sonucunda kalsiyum, miyofibriller üzerinde bulunan ve kasların kasılarak hareket etmesini sağlayan proteinleri tetiklemeyi sürdürecektir kimyasal tepkime zincirini başlatabilir. Böylece kaslar, beyin tarafından kontrol edilen ve sinir sisteminden gelen elektrik sinyallerinin frekansı ve şiddetine bağlı olarak kasılırlar, gevşerler, hareket ederler, yön değiştirirler.

Sinirlerin çalışmasında bir aksama veya sorun yaşandığında kasların kontrol edilmesinde ve çalışmasında sorun yaşanmaktadır. Söz konusu sorunlar sinir veya kas hastalıkları olarak teşhis edilmektedir. Sinirlerin çalışmasında yaşanan sorunlar sinir hücresine dışarıdan müdahale edilerek çözülmeye çalışılmaktadır.

Sinir hücrelerinin membran potansiyeli kontrol edilerek sinirlerin ve dolayısı ile kasların hareketi istenilen şekilde kontrol edilmeye çalışılmaktadır.

- 5 Sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) kontrolü için bilinen dört parametre bulunmaktadır. Söz konusu parametreler pH, sıcaklık, hücre dışı (extracellular) iyon konsantrasyonu değişimi ve harici (extrinsic) elektrik akım uygulamasıdır. Sinir hastalıklarında hücre membran potansiyelinin değiştirilerek kaslara müdahale edilmesi için çalışmalar bulunmaktadır. Söz konusu çalışmalar genellikle parametrelerin ne şekilde kontrol edildiğine göre gruplandırılmaktadır.
- 10 Hücre membran potansiyelinin kontrol edilmesine yönelik elektriksel yöntemler, kimyasal yöntemler, elektro-kimyasal yöntemler, optogenetics yöntemler bulunmaktadır. Başvuru konusu buluş söz konusu bu yöntemlerden tamamen farklı yeni bir yaklaşımdır ve elektro-iyonik modülasyon (EIM) yöntemi olarak isimlendirilmektedir. Başvuru konusu patente sinir hücresi membran potansiyeli
- 15 (V_m) kontrolü yapılırken iyon konsantrasyonu değiştirilerek ortama daha kolay müdahale edilmesi sağlanmakta, iyon konsantrasyonu değiştirilerek eşik değeri düşürülmekte ve ortama daha düşük elektrik akımı verilerek sinirler kontrol edilebilmektedir.
- 20 Hücre membran potansiyelinin kontrol edilmesine yönelik yöntemlerin birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Aşağıdaki tabloda her bir yöntemin avantaj ve dezavantajı gösterilmektedir.

25

30

	Modülasyon Metotları				
	Elektriksel	Kimyasal	Elektro-Kimyasal	Optogenetics	EIM
Gerçek-zamanlı	✓	✗	✗	✓	✓
Günlük Hayatta Uygulanabilirlik	✓	✓	✗	✗	✓
Büyük (Large) / Küçük (Small) Aksonların Seçici Biçimde Uyarıp Bloklanabilmesi	✗	✗	✗	✗	✓
Tek Bir Nöronun Uyarabilmesi	✗	✗	✗	✓	✗
Gecikme	✗	✓	✓	✗	✗
Yan Etkiler	✗	✓	✗	✓	✗
Yüksek güç tüketimi	✓	✗	✗	✗	✗
Yüksek Zamansal Çözünürlük (High Temporal Resolution)	✓	✗	✗	✓	✓

Literatürde genellikle söz konusu dört parametrelerin sadece birini kullanan teknikler mevcuttur. Mesela elektriksel metotlarda harici akım kullanılmaktadır, fakat çok yüksek uyarı akımını lokalize olmayan bir biçimde uygulandığı için acıya ve sinirde tahribata sebep olmaktadır.

Sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) değiştirmek için kullanılan diğer bir ana yaklaşım ise iyon konsantrasyonunu değiştiren kimyasal metotlardır. Kimyasal metotlar bu amaç için farmakolojik etkenler kullanılmaktadır. Fakat farmakolojik

etkenler hastada sistematik bir biçimde yan etkilere neden olduğundan hastalar tedaviyi yarıda bırakmak zorunda kalmaktadır.

5 Sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) üzerinde daha fazla kontrol sahibi olmak için elektrokimyasal metotlar uygulanmaktadır. Söz konusu metot iyon seçici zar (ISM) kullanarak laboratuvar (*in-vitro*) ortamında hücre dışı iyon konsantrasyonu değiştirmektedir ve bu metot da harici akım uygulanmaktadır. Söz konusu çalışmada ilk olarak sinirsel membran ortamı değiştirilmekte, ardından sinire elektriksel uyarım uygulanmaktadır. Sonuç olarak iyon konsantrasyon miktarını 10 değiştirme işlemi ve harici akım uygulama işlemi ayrı ayrı yapıldığından dolayı bu metotta gecikme mevcuttur. Bu bir dakikalık gecikmeden dolayı elektrokimyasal metodun hareket ya da retina protezleri gibi gerçek hayat uygulamalarında kullanılması uygun değildir.

15 Sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) değiştirmeyi amaçlayan başka bir teknik ise optogenetics tekniğidir. Söz konusu teknik önce nöronu genetik olarak değiştirerek ışığa duyarlı hale getirmekte, sonra ışığı kullanarak iyon konsantrasyonunu değiştirmeyi amaçlamaktadır. Yalnız optogenetics iyon kanallarını değiştirebilmek (modify) için canlının genetik yapısıyla oynamaktadır. 20 Bu yüzden gerçek hayatta kullanıma uygun değildir ve sadece araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Sonuç olarak şu ana kadar sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) canlı ortamda (*in-vivo*) gerçek-zamanlı yüksek kontrollü bir biçimde değiştirebilen herhangi bir 25 metot bulunmamaktadır. Mevcut patent başvurusu ile sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) canlı üzerine adapte edilecek basit donanımlar ile değiştirilerek kasların kontrol edilmesi sağlanacaktır. Mevcut patent başvurusu ile sinirsel hastalıkların tedavisi sağlanabilecek kasların kasılması veya bloke edilmesi kontrol edilebilecektir. Mevcut patent başvurusu felç, nöro prostetik cihazlar, 30 Parkinson hastalığı, idrarını tutamama, epilepsi gibi hastalıklarda kasların kasılmasının kontrol edilmesi ile kullanılabileceği gibi migren, kronik acı gibi

hastalıklarda acıyı azaltmak amaçlı olarak sinirlerin bloke edilmesi şeklinde de kullanılabilir. Ayrıca sinir rejenerasyonunu sağlayan uyarı cihazlarında da kullanılabilir. Bunlar dışında depresyon, alzheimer ve daha birçok sinirsel hastalığın tedavisinde kullanılabilir. Elektro-iyonik modülasyon (EIM) 5 metodu beyinde tam kontrollü olarak kullanılabilirse hareketin holistic (bütüncül) kontrolü sağlanabilir.

Tekniğin bilinen durumunda yer alan bazı patent dokümanları aşağıda verilmiştir. Tekniğin bilinen durumunda yer alan US20110251652A1 sayılı Birleşik Devletler 10 patent dokümanında, iyon konsantrasyonu değiştirebilen bir mikro elektrot tasarımı açıklanmaktadır. Söz konusu patent dokümanı elektrokimyasal modülasyona örnektir. Söz konusu dokümanda, sinir hücresine akım uygulaması ve iyon konsantrasyon değişimi ayrı ayrı yapılmaktadır, bir başka ifade ile önce kimyasal modülasyon, sonra elektriksel modülasyon yapılmaktadır. Ayrıca söz 15 konusu dokümanda, uygulamanın doğrudan canlı üzerine uygulanmasına (in-vivo) yönelik bir veri bulunmamaktadır. Çalışmada alınan veriler in-vitro (laboratuvar) dur. Başvuru konusu patentte ise elektrik modülasyon ve iyon modülasyon aynı anda eş zamanlı olarak yapılmaktadır ve söz konusu iki modülasyonda doğrudan canlı sinirlerine uygulanabilmektedir (in-vivo).

20 Tekniğin bilinen durumunda yer alan bir diğer patent dokümanı US7684866B2 sayılı Birleşik Devletler patent dokümanıdır. Söz konusu dokümanda sinir hücresi uyarma mekanizması açıklanmaktadır. Bu çalışmada, sisteme ait elektrotlar hücreler arasına yerleştirilerek üzerlerinden geçirilen akım vasıtası ile sinir 25 hücreleri polarize edilmektedir. Söz konusu akım sayesinde pozitif ve negatif iyon değişimleri elde edilmektedir. Söz konusu patent elektriksel modülasyona örnektir. Söz konusu patent ile modülasyon yapan vücuda yerleştirilebilir (implantable) bir sistemi göstermektedir. Bu patent dokümanında unipolar ve bipolar simülasyon sırasıyla denenerek tedavi amaçlanmaktadır. Söz konusu 30 patentte iyon konsantrasyon modülasyonu ve bunun gerçek-zamanlı yapılmasına dair bir açıklama ve uygulama yer almamaktadır. Sadece elektrik akımı ile neuro

modülasyon yapmak amaçlanmaktadır. Başvuru konusu patentte ise elektrik modülasyon ve iyon modülasyon aynı anda eş zamanlı olarak yapılmaktadır ve söz konusu iki modülasyonda doğrudan canlı sinirlerine uygulanabilmektedir (in-vivo).

5

Tekniğin bilinen durumunda yer alan bir diğer patent dokümanı US6095148A sayılı Birleşik Devletler patent dokümanında, sinir hücresi iyileştirmesi için bir yöntem açıklanmaktadır. Bu çalışmada, iletken polimer yüzey sinir hücresi etrafına yerleştirilmektedir. Canlı alanda (in-vivo) belirlenen akım polimer 10 filminden (polypyrrole) geçirilerek iyileştirme sağlanması amaçlanmıştır. Söz konusu patent dokümanı elektriksel modülasyona örnektir. Sinire sadece elektrik vererek sinir veya hücrelerin yenilenmesi, iyileştirilmesi (cell or nerve regeneration, tissue healing) hedeflenmektedir. Bu patentte iyon konsantrasyon modülasyonu ve bunun gerçek-zamanlı yapılmasına dair bir açıklama, öneri veya 15 çaba yoktur. Söz konusu patent ile sadece elektrik akımı ile neuro modülasyon yapmak amaçlanmaktadır. Başvuru konusu patentte ise elektrik modülasyon ve iyon modülasyon aynı anda eş zamanlı olarak yapılmaktadır ve söz konusu iki modülasyonda doğrudan canlı sinirlerine uygulanabilmektedir (in-vivo).

20 **Buluşun Amaçları**

Bu buluşun amacı, sinir hücresine elektrik akımı vererek ve aynı anda (simultaneously) sinir hücresinin iyon konsantrasyonunun değiştirilmesini sağlayarak sinir hücresinin membran potansiyelinin (V_m) kontrol edilmesini 25 sağlayan elektro-iyonik modülasyon (EIM) yöntemini gerçekleştirmektir.

Bu buluşun amacı, sinir hücresine elektrik akımı vererek sinir hücresinin iyon konsantrasyonunun değiştirilmesi ve aynı anda (simultaneously) sinir hücresinin membran potansiyelinin (V_m) elektro-iyonik modülasyon kullanılarak sinir 30 hücrelerinin uyarı veya bloklama şeklinde kontrol edilmesini sağlayan elektro-iyonik modülasyon yöntemi gerçekleştirmektir.

5 Bu buluşun diğer amacı, mevcut uygulamalara göre sinir hücrelerine daha az elektrik akımı vererek sinir hücrelerine zarar vermeden sinir hücresinin membran potansiyelinin daha yüksek etkili kontrol edilmesini sağlayan elektro iyonik modülasyon yöntemi gerçekleştirmektir.

10 Bu buluşun diğer amacı sinir sisteminde meydana gelen bazı sinyallerin bloklanarak istenmeyen hareketlerin engellenmesidir. (Örneğin idrarı tutamama, epilepsi, vb.)

15 Bu buluşun diğer bir amacı, sinir hücresi uyarılarının tercih edilen alanda lokalize edilerek uyarıların istenmeyen bölgelerde bloklanmasını sağlayarak acının oluşumunu engellemek için kullanılan elektro iyonik modülasyon yöntemi gerçekleştirmektir.

20 Bu buluşun bir diğer amacı, canlı üzerine uygulanarak sinirsel hastalıkların tedavisinde kullanılan elektro iyonik modülasyon yöntemi gerçekleştirmektir.

25 Bu buluşun diğer bir amacı, sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) kontrolü yapılırken iyon konsantrasyonu değiştirilerek eşik değeri değiştirilmekte ve ortama daha kolay müdahale edilmesini daha düşük elektrik akımı verilerek sınırlar kontrol edilebilmesini sağlayan elektro iyonik modülasyon yöntemi gerçekleştirmektir.

25

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

30 Bu buluşun amacına ulaşmak için gerçekleştirilen elektro iyonik modülasyon cihazı ekli şekillerde gösterilmiş olup bu şekiller;

30

Şekil 1. Sinir lifini sarmış bir elektro iyonik modülasyon cihazının şematik görünüşüdür.

5 Şekillerdeki parçalar tek tek numaralandırılmış olup, bu numaraların karşılığı aşağıda verilmiştir.

1. Elektro iyonik modülasyon cihazı
2. Elektrot
3. Ara yüz
- 10 4. Akım kaynağı
5. Kontrol ünitesi

Elektro-İyonik Modülasyon Yöntemi

15 İnsan vücudundaki en önemli ve en hassas çalışan hücrelerden biri nörondur (sinir hücresi). Nöronlar tüm beynimizi ve sinir sistemimizi oluşturmakta ve duygularımız, düşüncelerimiz, hareketimiz gibi birçok kontrol nöronlar tarafından sağlanmaktadır. Sinir hücresi üzerine gelen sinyalleri bir ucundan alıp diğer ucuna aktarmaktadır. Sinir hücreleri, vücutta elektrik sinyallerini alan ve ileten

20 özelleşmiş hücrelerdir. Sinir hücresi; dendrit, hücre gövdesi (soma) ve akson olmak üzere üç temel bölümden oluşmaktadır. Sinir hücresine gelen sinyal dendritler yoluyla algılanmaktadır. Dendritler sinir hücresinin gövdesi (soma) etrafındadır. Sinir hücresinin gövdesinin (soma) devamında kuyruk olarak

25 algılandıktan sonra gövde üzerinden geçip aksonlar üzerinde ilerlemektedir. Aksonların uç bölümünde akson uçları bulunmaktadır. Akson uçları kasa, başka bir dokuya veya başka bir dendrite bağlanarak sinyallerin (mesajların) iletiildiği kısımdır.

30 Aksonun yapısı kısaca şu şekildedir. Aksonun etrafında schwann hücresi denilen hücreler bulunmaktadır. Schwann hücreleri tüm akson boyunca. Schwann

hücreleri miyelin kılıfını oluşturmaktadır. Miyelin kılıfı aksonun etrafını sarmaktadır ve yalıtkan bir maddedir. Miyelin kılıfının arasında boşluklar bulunmaktadır ve söz konusu boşluklar Ranvier boğumu olarak adlandırılmaktadır. Sinir hücresinin bir sinyali algılaması şu şekilde olmaktadır.

5 Sinyaller dentritler tarafından algılanmaktadır ve sinyallerin etkileri toplanıp akson tepesine iletilmektedir. Sinyal yeterince güçlü ise soma üzerindeki trigger zone'da aksiyon potansiyelinin tetiklenmesine sebep olmaktadır ve sinyal akson üzerinden geçmektedir. Akson üzerinden geçen sinyal akson uçları üzerinden akson uçlarının bağlı olduğu kasa veya başka dendritlere iletilmektedir. Böylece

10 sinir hücresi aldığı bir sinyali kasa veya başka bir sinir hücresine veya başka bir dokuya iletmektedir.

Dentritler tarafından algılanan sinyal yeterince güçlü ise akson üzerinden iletilmektedir. Sinyalin akson üzerinden iletebilmesi için, sinyal gücünün eşik

15 değerinden (threshold) fazla olması gerekmektedir. Sinir hücresi ancak eşik değerinden daha güçlü sinyalleri geçirerek bağlı olduğu kasa veya diğer bir sinir hücresine iletmektedir. Söz konusu durum hareket için geçerli bir durumdur.

Bu buluş, sinir hücresi çalışmayan hastalarda, EIM metoduyla, sinir hücresi

20 membran potansiyeli (V_m) iyon konsantrasyonu dengesinin değiştirilerek aksonların eşik değerinin düşürülmesini ve aynı zamanda sinir hücresine sinyal olarak elektrik akımı verilerek eşik değeri düşürülen aksonlar üzerinden sinyallerin kaslara iletilmesini sağlamaktadır.

25 Buluş konusu elektro iyonik modülasyon yönteminin çalışması için bazı donanımlara ihtiyaç bulunmaktadır. Söz konusu donanımlar elektro iyonik modülasyon yönteminin çalışmasını sağlayan elektro iyonik modülasyon cihazı (1) olarak tanımlanabilir. Elektro iyonik modülasyon cihazı (1) tercihen en az bir elektrot (2), en az bir ara yüz (3), en az bir akım kaynağı (4) ve en az bir kontrol

30 ünitesi (5) içermektedir. Kontrol ünitesi (5) buluş için zorunlu bir parça değildir, kontrol ünitesinin (5) kullanıldığı veya kullanılmadığı uygulamalar olabilir.

Elektrot (2) elektriği ileten yapıdadır, tercihen esnek yapıda olmalıdır. Elektrot (2) insan veya hayvan vücudunda kullanılacağı için insan veya hayvan vücudunda kullanıma uygun özelliklerdir. Elektrot (2) insan vücudunda kullanıma uygun, 5 sağlık otoritelerinin izin verdiği teknik özellikleri karşılayacak malzemedan imal edilmekte, gerekli hijyenik, antiseptik şartları sağlamaktadır. Buluşun tercih edilen uygulamasında esnek elektrot (2) kullanılmaktadır. Buluşun farklı bir uygulamalarında; kablo, planar elektrot, needle like elektrot ve daha birçok farklı elektrot türü kullanılabilir. Esnek elektrot (2) sinirin tercih edilen şekilde 10 çevrenmesini sağlamakta aynı zamanda daha az akım çekmektedir. Buluşun alternatif uygulamalarında farklı tipte, özellikte elektrotlar (2) kullanılabilir.

Elektrotun (2) tamamı veya bir kısmı üzerinde arayüz (interface) (3) 15 bulunmaktadır. Ara yüz (3) elektrotun (2) tercih edilen bölümünü veya tamamını kaplamaktadır.

Elektrot (2) aracılığı ile ara yüze (3) elektrik akımı verilerek, ara yüz (3) sayesinde, kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum gibi iyonların yoğunluğunu 20 değiştirilmektedir. Buluşun farklı bir uygulamasında, ara yüz (3) ile asetilkolin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitterlerinde yoğunluğu değiştirilebilmektedir.

Ara yüz (3) olarak tercihen iyon seçici membran (ion selective membrane-ISM) kullanılmaktadır. Buluşun alternatif uygulamalarında, ara yüz (3) olarak film, 25 nanoparçacık, peptid, polimer gibi malzemeler de kullanılabilir. Ara yüz (3) yalıtkan olmayan yapıdadır. Ara yüz (3) tam iletken olmayan yapılarda da olabilir. Ara yüze (3) elektrik akımı uygulandığında iyon miktarını değiştirmektedir. Ara yüz (3) malzemesinden ve yapısından dolayı elektrik akımına maruz kaldığında temas ettiği sinir hücresindeki iyon miktarını 30 değiştirmektedir.

Elektrot (2) ve ara yüz (3) bir bütün halindedir. Ara yüz (3) elektrotun tamamını veya bir kısmını kaplamaktadır. Elektrot (2) sinir hücresine temas edecek şekilde veya sinir hücresinin tamamını veya bir kısmını çevreleyecek şekilde sinir hücresine yerleştirilmektedir.

5

Elektro iyonik modülasyon yönteminde; elektrotun (2) tamamı veya bir kısmı üzerinde bulunan ara yüz (3) ve elektrota (2) verilen elektrik akımının sinir hücresine iletilmesi ve aynı anda ara yüz (3) üzerinden sinir hücresi iyon konsantrasyonu dengesinin değiştirilmesi ile sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) kontrol edilmesi sağlanmaktadır.

10

Elektrot (2) bir enerji kaynağına tercihen bir akım kaynağına (4) bağlıdır. Akım kaynağı (4) buluşun bir uygulamasında tercihen bir kontrol ünitesi (5) tarafından kontrol edilmektedir. Akım kaynağı (4) ile elektrota (2) akım uygulanmaktadır.

15

Akım kaynağı (4) tercih edilen aralıkta akımı elektrota (2) uygulamak için uyarlanmıştır. Akım kaynağının (4) sağladığı akım elektrota (2), elektrot (2) üzerinden ara yüze (3) ve ara yüz (3) üzerinden sinir hücrelerine iletilmektedir. Elektrot (2) ve ara yüzün (3) tamamen sinir hücresini sardığı uygulamalarda; elektrik akımı elektrot (2) üzerinden ara yüze (3) ve ara yüz (3) üzerinden sinir hücresine iletilmektedir. Ara yüzün (3) elektrotun (2) sadece küçük bir kısmını sardığı uygulamalarda; elektrik akımı ara yüz (3) üzerinden ve ayrıca elektrot (2) üzerinden de sinire uygulanabilmektedir. Buluşun tercih edilen uygulamasında, elektrik akımı ara yüz (3) üzerinden sinir hücresine iletilmektedir.

20

25

Üzeri ara yüz (3) ile kaplı olan elektrot (2) sinir hücresine yerleştirilmektedir. Elektrot (2) üzerine uygulanan akım artı kutuptan eksi kutupa doğru ilerlemektedir, aynı anda ara yüz (3) üzerinden de akım geçtiği için ara yüz (3) sinir hücresi içerisindeki artı iyonları kendi üzerine çekmektedir. Eğer arayüz (-) ile kaplı elektrot üzerindeyse (+) yüklü iyonu çekebilir, (+) yüklü elektrot üzerinde ise de (+) yüklü iyonu itebilir. Bu iyon çekme, itme işlemi arayüz özellikleri, elektrotların polaritesi ayarlanarak yapılır. İstenilen iyon veya iyonlar

30

(arayüz özelliğine bağlı olarak) çekilir ya da itilir (elektrot polaritesine bağlı olarak). Bu sayede in-vivo ortamda hem sinirden iyon çekilebilmekte hem de sinire iyon itilebilmektedir. Elektrik akımının şiddeti arttırıldıkça, elektrot (2) üzerinden ara yüz (3) ve sinir hücrelerine uygulanan elektrik akımı da artmaktadır. Ara yüz (3) malzeme yapısından, kimyasal özelliklerinden, iyon seçici zarın özelliklerinden dolayı iyon seçebilmektedir. Buluşun bir uygulamasında ara yüz (3) olarak kalsiyumu seçebilen iyon seçici zar kullanılabilir. Böylece ara yüz (3) sadece kalsiyum iyonlarını seçerek üzerinde toplayabilmektedir. Ara yüz (3) olarak farklı özelliklerde iyon seçici zarlar kullanılabilir, örneğin polimer özellikli bazı iyon seçici zarlara akım verildiği zaman kalsiyum iyonlarını çekmektedirler.

Ara yüz (3) olarak kullanılan polimer, peptid, nanoparçacıklar kimyasal özelliklerinden dolayı elektrik akımına maruz kaldıklarında (elektrik akımı ile aktifleştirildiğinde) kimyasal özellikleri aktifleşmekte, manyetik alan oluşturarak bazı iyonları üzerlerine çekmekte veya itmektir. Sinir hücresine temas eden ara yüz (3) üzerine elektrik akımı uygulandığında, ara yüz (3) sinir hücresinin temas ettiği alanındaki iyon miktarının değişmesine neden olmaktadır. Ara yüz (3) üzerine uygulanan elektrik akımına göre, doğru akım, alternatif akım veya akım şiddetine göre ara yüz (3) üzerinde iyonlar çekilerek toplanmakta veya ara yüz (3) üzerinden iyonlar itilerek dağıtılmaktadır. Mevcut teknikte bilinen ve kullanılan ara yüzler, buluşta açıklanan ara yüz (3) olarak kullanılabilir.

Buluşun alternatif bir uygulamasında birden fazla ara yüz (3) kullanılarak birçok iyon ve iyon türünün (birden fazla iyon ve iyon türü) aynı anda seçilmesi sağlanabilmektedir. Bunun yanısıra ara yüz (3) olarak çoklu iyon seçici membran (iyon seçici zar) kullanılarak aynı anda birçok iyon ve iyon türünün seçilmesi tek ara yüzle (3) sağlanarak sinir hücresinden birçok iyon aynı anda çekilebilmektedir.

30

Ara yüz (3) ve sinir hücrelerine uygulanan elektrik akımının artması ile ara yüz (3) üzerinde toplanan iyon miktarı da artmaktadır. Sinir hücresinde bulunan iyonların ara yüz (3) üzerinde toplanmaya başlaması ile sinir hücrelerinin uyarılması için gereken elektrik akımı oranı azalmakta ve sinir hücrelerinin uyarım eşik değeri (threshold) azalmaktadır. Böylece sinir hücresi kontrolü için uygulanması gereken elektrik akımı azalmakta, elektrik akımı ile sinir hücrelerine zarar vermeden daha geniş aralıkta kontrol sağlanabilmektedir. Örneğin sinir hücresinin hareket ettirmesi için uygulanması gereken akım miktarı 10-20 mili amperken iken, ara yüzün (3) iyonları toplaması sayesinde söz konusu akım miktarı 5-20 mili ampere kadar düşebilmektedir.

Elektrot (2) çift kutuplu veya tek kutuplu olabilmektedir. Elektrot çift kutuplu ise elektrotun (2) artı ve eksi kutbu sinir hücresine bağlanmaktadır. Elektrotun tek kutuplu kullanılacak ise elektrotun (2) sadece bir kutbu sinir hücresine bağlanıp diğer kutup dışarıda da bırakılabilmektedir. İlerleyen teknoloji ile birlikte elektrot (2) kutupları sinire tam olarak değmeden de elektrot bağlantısı yapılabilir.

Buluş konusu elektro iyonik modülasyon yönteminde üzerinde ara yüz (3) bulunan elektrotlar (2) kullanılmaktadır. Elektrot (2) sinir hücresine (nerve fibre) temas edecek şekilde bağlanmakta veya sinir hücresini saracak şekilde çevrelemektedir. Elektrot (2) akım kaynağı (4) aracılığı ile elektrot (2) alternatif akım veya doğru akım uygulanmaktadır. Elektrot (2) üzerine akım uygulandığında, elektrot (2) üzerinde bulunan ara yüz (3) kimyasal özelliğinden dolayı aktif hale gelerek sinir hücresinde bulunan iyonları çekmeye veya itmeye başlayarak sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) sinir hücresindeki iyon dengesini değiştirerek değiştirmeye başlamaktadır. Aynı zamanda (simultaneously) sinir hücresine elektrot (2) ile elektrik akımı uygulandığı için sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) elektrik uygulayarak da değişmektedir. Buluş konusu elektro iyonik modülasyon yöntemi ile sinir hücresine elektrot (2) ile akım uygulanırken, elektrot (2) üzerinde bulunan ara yüz (3) de elektrik akımı uygulanmakta, ara yüzün (3) iyon seçici membran özelliği aktif hale gelerek sinir

hücredeki iyonlar çekilmek veya itilmek sureti ile sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) sinir hücresi iyon dengesini değiştirerek değiştirmektedir. Böylece elektro iyonik modülasyon yöntemi ile sinir hücresi membran potansiyeli (V_m), aynı anda hem elektrik akımı uygulanarak hem de iyon dengesi 5 değiştirilerek değiştirilmektedir. Elektro iyonik modülasyon yönteminin en karakterize edici özelliği sinir hücresine elektrot (2) ve ara yüz (3) üzerinden elektrik akımı uygulanarak, sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) aynı anda hem elektrik uygulayarak hem de sinir hücresi iyon dengesini değiştirerek, kontrol edip sinir hücresi üzerine bileşke bir kuvvet uygulanmasını sağlamaktadır. 10 Böylece sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) aynı anda elektrik ve iyonik yöntemle kontrol edilmektedir.

Sinir hücresine elektrik akımı vererek sinir hücresinin iyon konsantrasyonu değiştirilmesini ve aynı anda (simultaneously/) sinir hücresinin membran 15 potansiyelinin (V_m) elektro-iyonik modülasyon (EIM) kullanılarak uyarı veya bloklama şeklinde kontrol edilmesini sağlayan elektro iyonik modülasyon yöntemi aşağıdaki yöntem adımlarını içermektedir;

- iletken özellikte en az bir elektrot (2) alınarak söz konusu elektrotun (2) üzerinin tamamen veya kısmen bir ara yüz (3) ile kaplanması,
- 20 - ara yüzün (3) iyon seçici zar olması ve elektrik akımı ile aktif hale gelerek sinir hücresinde bulunan iyonları çekebilmesi veya itebilmesi,
- elektrotun (2) bir akım kaynağına (4) bağlanması ve kontrollü olarak elektrik akımı ile beslenebilmesi,
- elektrot (2) ve üzerinde bulunan ara yüzün (3) doğrudan sinir hücresine temas edecek şekilde veya sinir hücresini sararak temas edecek şekilde, sinir hücresine 25 bağlanması,
- akım kaynağından (4) elektroda (2) elektrik verilmesi, elektrot (2) ve ara yüz (3) üzerinde bir akım oluşması,
- elektrik akımının doğrudan elektrot (2) üzerinden ve/veya ara yüz (3) üzerinden 30 sinir hücresine iletilmesi,

- elektrik akımı ile iyon seçici ara yüzün (3) kimyasal özelliklerinin aktif hale gelmesi, ara yüzün (3) iyonları çekerek veya iterek sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) değiştirmesi,
- ara yüzün (3) iyonları çekerek veya iterek sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) değiştirirken sinir hücresi eşik değerini düşürmesi ve daha düşük elektrik akımı ile uyarılabilir hale getirmesi,
- elektrot (2) üzerinden sinir hücresine iletilen elektrik akımı ile sinir hücresinde bulunan büyük ve küçük aksonların uyarılması veya bloklanması,
- akson, akson uçları ve sinir hücresine bağlı kasların uyarılarak hareket ettirilmesi veya bloklama durumunda kaslara uyarı gitmesinin engellenmesi.

Sinir hücresinin içinde birçok büyük akson (large akson) ve küçük akson (small akson) bulunmaktadır. Sinir hücreleri birçok akson demetinden (bundle of aksons) oluşmaktadır. Büyük ve küçük aksonlar uyarılarak kasların hareket ettirilmesi sağlanmaktadır. Sinir hücrelerine verilen elektrik akımı ile büyük akson ve küçük akson uyarılabilmektedir. Büyük akson ve küçük aksonun uyarılma elektrik akımı veya gerilimi birbirinden farklıdır. Sinir hücresine verilen elektrik akımı ile farklı aksonlar uyarılabilmektedir. Büyük aksonun daha düşük rezistansı (direnci) olduğu için daha kolay uyarılabilmektedir. Küçük aksonun rezistansı daha büyük olduğu için uyarılması için daha fazla elektrik akımına ihtiyaç duyulmaktadır. Buluş konusu elektro iyonik modülasyon yöntemi ile sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) iyon dengesi değiştirilerek aslında aksonların elektrik akımına duyarlı oldukları seviye değişmektedir. Aksonların elektrik akımına karşı duyarlılıkları eşik değeri (threshold) ile belirlenmektedir. Söz konusu eşik değeri, aksonun hangi düzeyde elektrik akımı ile uyarılacağını belirlemektedir. Aksona eşik değerinde veya üzerinde bir elektrik akımı uygulandığında akson uyarılmakta ve aksonun ucunda bulunan akson ucu bağlı olduğu kasi hareket ettirmektedir. Sinir hücresine, sinir hücresinde bulunan aksonların eşik değeri üzerinde bir elektrik akımı verildiğinde aksonlar uyarılmaktadır. Sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) iyon dengesi değiştirilerek eşik değeri düşürüldüğünde, uygulanan elektrik akımı ile daha fazla akson uyarılabilmektedir. Daha fazla

aksonun uyarılması ile akson uçlarına bağlı olan kasların uyarılması da artmaktadır.

5 Sinir hücrelerine ve dolaylı olarak aksonlara uygulanabilecek elektrik akımı, sinirlere zarar vermeyecek seviyede olmalıdır. Sinirlerin dayanma gücü üzerinde bir elektrik akımı uygulandığında sinirler aşırı akımdan yanmakta ve zarar görmektedir. Herhangi bir sinir fazla akımdan dolayı yandığında o sinir görevini yerine getirememektedir. Bu nedenden dolayı sinirlere uygulanabilecek elektrik akım değeri belirli bir aralıkta olmak zorundadır. Aynı zamanda söz konusu

10 güvenli akım aralığı içerisinde aksonların uyarılabilmesi gerekmektedir. Örneğin bir sinir hücresine uygulanabilecek güvenli akım aralığı 0-20 mili amper olsun ve uyarılma eşik değeri 10-20 mili amper olsun. Bu durumda sinir hücresi sadece 10-20 mili amper aralığında uyarılarak kontrol edilebilir. Buluş konusu yöntemle sinir hücresi membran potansiyeli (V_m) iyon dengesi değiştirilerek eşik değeri

15 düşürüldüğü için aksonun uyarılabileceği eşik değeri 5 mili amper seviyesine düşürülürken, sinir hücresinin kontrol edilebileceği akım aralığı genişletilerek 5-20 mili amper yapılmaktadır. Böylece sinir hücresinin ve aksonların çok daha hassas kontrol edilmesi sağlanmaktadır.

20 Elektro iyonik modülasyon yöntemi sinir hücresi membran potansiyelinin (V_m) aynı anda hem elektrik dengesi hem de iyon dengesi değiştirilmesini sağlayan bir elektro iyonik modülasyon yöntemi olup özelliği; elektriksel ve iyonik modülasyonun canlı üzerinde aynı anda eş zamanlı olarak yapılabilmesidir.

25 Mevcutta kullanılan elektrokimyasal yöntemler elektriksel ve kimyasal modülasyonu ayırmaktadır. Kimyasal modülasyon için DC (doğru akım) akım, elektriksel modülasyon için AC (alternatif akım) akım kullanılmaktadır. Elektriksel metotlar AC akım uygulayıp sadece elektriksel modülasyon yapmakta, kimyasal metotlar farmakolojik etkenler kullanarak kimyasal modülasyon yapmaktadır.

30 Optogenetics metotlarda ise ışık kullanılarak kimyasal modülasyon yapılmaktadır. Buluş konusu elektro iyonik modülasyon yönteminde kimyasal ve elektriksel

modülasyon ayrılmamaktadır. Elektro iyonik modülasyon yönteminde AC akım kullanılarak her iki modülasyon aynı anda yapılmaktadır.

5 Başvuru konusu elektro iyonik modülasyon yönteminde; sinir hücresi membran potansiyelinin (V_m) aynı anda hem elektrik dengesi hem de iyon dengesi değiştirilmekte, iyon dengesinin değiştirilmesi sayesinde aksonların eşik değeri düşürülerek büyük (large) aksonlar ve küçük (small) aksonlar seçilebilmekte ve söz konusu aksonlar ayrı ayrı uyarılıp bloklana bilmektedir. Mevcutta kullanılan hiçbir metotta söz konusu aksonlar ayrı ayrı seçilememektedir.

10

Elektro iyonik modülasyon yöntemi sayesinde iyon konsantrasyon artırımı/azaltımı (Ion concentration depletion/enhancement) pratik olarak yapılabilmektedir. Elektrotlara (2) verilen elektrik akımı doğrudan ara yüzü (3) aktif hale getirmekte ve iyon konsantrasyonunun artırılması veya azaltılması pratik olarak gösterilmiştir. Elektrokimyasal metotta sadece iyon konsantrasyon azalması pratik olarak gösterilmiştir.

20 Elektro iyonik modülasyon yönteminde; elektrot (2) üzerine akım uygulandığında, elektrot (2) üzerinde bulunan ara yüz (3) kimyasal özelliğinden dolayı aktif hale gelerek sinir hücresinde bulunan iyonları çekmeye veya itmeye başlayarak sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) sinir hücresindeki iyon dengesini değiştirerek değiştirmeye başlar ve aynı zamanda (simultaneously) sinir hücresine elektrot (2) ile elektrik akımı uygulandığı için sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) elektrik uygulayarak da değiştirmektedir.

25

30 Elektro iyonik modülasyon yöntemi, sinir hücresine elektrot (2) ve ara yüz (3) üzerinden elektrik akımı uygulanarak, sinir hücresi membran potansiyelini (V_m) aynı anda hem elektrik uygulayarak hem de sinir hücresi iyon dengesini değiştirerek, kontrol edip sinir hücresi üzerine bileşke bir kuvvet uygulanmasını sağlamaktadır.

Elektro iyonik modülasyon yöntemimde; ara yüz (3) ile canlı ortamdaki sinirdeki iyon konsantrasyonun gerçek-zamanlı değişimini ve sinire harici elektrik akım uygulaması aynı anda sağlanabilmekte, canlı ortamdaki iyon konsantrasyon değişimi gerçek-zamanlı değiştiği için membran ortamındaki uyarılabilirlik arttırılmakta, membran ortamına aynı anda external (harici) akım vererek daha düşük akımda sinirin uyarabilmesi ve böylece daha kesin bir kuvvet kontrolü ve daha iyi seçicilik elde edilmektedir. Bu yöntem büyük küçük aksonları seçici biçimde uyarabilen tek metottur.

10 Elektro iyonik modülasyon yöntemi sayesinde ara yüz (3) ile canlı ortamdaki sinirdeki iyon konsantrasyonun gerçek-zamanlı değişimi ve sinire harici elektrik akım uygulaması aynı anda sağlanabilmektedir. Canlı ortamdaki iyon konsantrasyon değişimi gerçek-zamanlı değiştiği için membran ortamındaki bloklanabilirlik artmaktadır. Başvuru konusu yöntem membran ortamına aynı
15 anda external akım vererek bu sayede daha düşük akımda siniri bloklayabilmektedir. Böylece daha kesin bir kuvvet kontrolü ve daha iyi seçicilik elde edilmektedir. Bu yöntem büyük küçük aksonları seçici biçimde bloklayabilen tek metottur.

20 Elektro iyonik modülasyon yöntemi siniri uyarıp bloklayabilmektedir. Elektriksel metotla yapılan stimülasyona elektriksel stimülasyon veya fonksiyonel elektriksel stimülasyon (FES) adı verilmektedir. Elektro-İyonik Modülasyon yöntemi ile yapılan stimülasyona ise Elektro-İyonik Stimülasyon (EIS) adı verilmektedir. Bu patent ile hem EIM metodu ve özellikleri hem de EIM ve EIS isimleri koruma
25 altına alınmıştır.

Elektro iyonik modülasyon yöntemi ile ara yüz (3) olarak iyon seçici zar (ISM) kullanarak, kurbağanın siyatik siniri etrafındaki Ca^{2+} iyon konsantrasyonunu canlı ortamda (in-vivo) ve gerçek-zamanlı olarak artırıp azaltabilmektedir. Böylece
30 elektro iyonik modülasyon yönteminde esnek elektrotlar (2) kullanılarak sinir hücreleri tamamen sarılabilmekte, ara yüz (3) elektrot (2) üzerini tamamen veya

kısmen sarabilmektedir. Sinirin bulunduğu bölgenin durumuna göre, etrafına (çevresine, üzerine, içine vb.) elektrot (2) yerleştirilebilmektedir. Elektrotun (2) üzerinde, çevresinde, ucunda vb. sinirdeki iyon miktarını değiştirebilecek bir ara yüz (3) bulunmaktadır. Elektrota (2) elektrik akımı uygulanarak hem canlı ortamda (in-vivo) sinir hücresindeki iyon konsantrasyonu gerçek-zamanlı olarak değişmekte hem de sinire harici (extrinsic) akım uygulanmış olmaktadır. Bir başka ifade ile elektro iyonik modülasyon yöntemi elektrot (2) ve ara yüz (3) kullanarak canlı ortamda (in-vivo) sinirdeki gerçek-zamanlı hücre dışı iyon konsantrasyonu değişimini ve harici akım uygulamasını aynı anda sağlayan metottur.

Elektriksel metotla yapılan stimülasyona elektriksel stimülasyon veya fonksiyonel elektriksel stimülasyon (FES) adı verilmektedir. Elektro-İyonik Modülasyon yöntemi ile yapılan stimülasyona ise Elektro-İyonik Stimülasyon (EIS) adı verilmektedir. Bu patent ile hem EIM metodu ve özellikleri hem de EIM ve EIS isimleri koruma altına alınmıştır.

Şekil 1

1

