



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110478621 A

(43)申请公布日 2019.11.22

(21)申请号 201910724434.9

(22)申请日 2019.08.06

(71)申请人 东南大学

地址 211102 江苏省南京市江宁区东南大学路2号

(72)发明人 孙剑飞 姚驰 蔡雯雯 夏梦琴
徐丽洪 张志珺 顾宁

(74)专利代理机构 南京苏高专利商标事务所
(普通合伙) 32204

代理人 柏尚春

(51)Int.Cl.

A61N 2/12(2006.01)

A61N 2/00(2006.01)

G05B 19/042(2006.01)

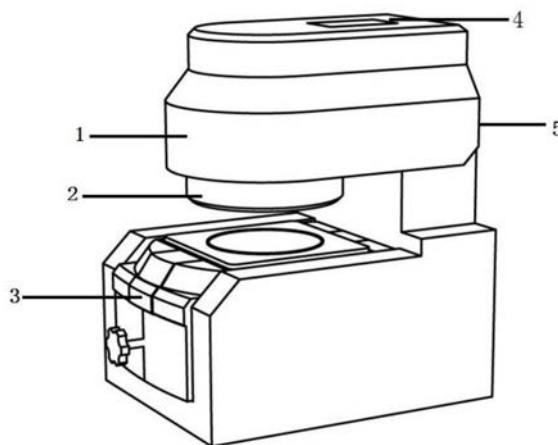
权利要求书1页 说明书8页 附图5页

(54)发明名称

一种可编程神经磁刺激装置

(57)摘要

本发明公开了一种可编程神经磁刺激装置,包括基座和设置在基座上的旋转磁场发生器;旋转磁场发生器包括磁头、与磁头相连并带动磁头旋转的驱动装置,驱动装置与单片机相连,单片机控制磁场发生器产生旋转磁场,所述旋转磁场的磁场强度随时间周期性变化。本发明利用基于单片机编码器的电机转速控制系统调控磁场频率,并将之应用于神经磁刺激领域,实现了可编程的神经磁刺激节律,可用于神经磁刺激效应的相关科学研究。通过特定磁场节律,结合超顺磁性纳米颗粒,能够更好地应用于已知的与抑郁相关的深部脑区(如海马区)的磁刺激效应科学研究。



1. 一种可编程神经磁刺激装置,包括基座,其特征在于:还包括设置在基座上的旋转磁场发生器(2);旋转磁场发生器(2)包括磁头(9)、与磁头(9)相连并带动磁头(9)旋转的驱动装置(1),驱动装置(1)与单片机相连,单片机控制旋转磁场发生器(2)产生旋转磁场,所述旋转磁场的磁场强度随时间周期性变化。

2. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:所述旋转磁场发生器(2)下方设有升降台(3),升降台(3)与磁头(9)的距离是可调的。

3. 根据权利要求2所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:所述升降台(3)与磁头(9)的可调距离为0.5cm~5cm。

4. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:磁头(9)的形状为圆柱体。

5. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:所述磁头(9)为偶数个,呈左右对称排列。

6. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:磁头(9)旋转的转速为0~1000r/min。

7. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:升降台(3)上设有磁头(9)运行轨迹相应的标线(1001)。

8. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:所述旋转磁场发生器(2)还包括用于安装磁头(9)的磁头架(8)。

9. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:所述磁刺激装置还包括超顺磁性氧化铁纳米颗粒,所述超顺磁性氧化铁纳米颗粒为核壳结构,包括内核(12)及包覆内核(12)的壳体(11),内核(12)为氧化铁 γ -Fe₂O₃晶体,壳体(11)为聚葡萄糖山梨醇羧甲基醚。

10. 根据权利要求1所述的可编程神经磁刺激装置,其特征在于:所述超顺磁性氧化铁纳米颗粒的壳体(11)厚度为10~15nm。

一种可编程神经磁刺激装置

技术领域

[0001] 本发明涉及磁刺激装置,特别是涉及一种大脑神经领域的可编程神经磁刺激装置。

背景技术

[0002] 目前,电磁刺激的物理疗法采用电场或磁场等物理因子直接作用于大脑皮层相关功能脑区,在电磁的干扰下重新激发神经元电生理活性,促使其向正常的状态转变以达到治疗目的。磁场作为一种非侵入性的物理因子,能有效地引起神经功能调制,对脑区神经活化具有显著的作用。另一方面,电磁刺激具有可调可逆等优势,能灵活用于治疗,对疾病患者身心和病痛的改善以及生活质量的提高具有积极的意义。目前主要的磁刺激疗法主要有电休克治疗(electric shock treatment,ECT)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)治疗。

[0003] 经颅磁刺激(TMS)作为电磁刺激治疗的代表之一,其发展已经较为成熟。TMS是将电流通过装置在头皮上的线圈,线圈内快速变化的电流会产生一个脉冲磁场,它会畅通无阻地穿过头骨和脑组织,并在大脑皮层的刺激部位产生感应电场。这个电场改变了刺激部位和相互连接的神经元网络中的神经元活动,使静息膜电位发生波动,刺激神经元及神经网络,改变皮层的兴奋性。在重复序列中应用的TMS脉冲称为重复经颅磁刺激(rTMS)。rTMS最常用的刺激部位是背外侧前额叶(DLPFC),其效果已得到许多国家的肯定,加拿大、新西兰、以色列都已批准rTMS可用于治疗抑郁症,2016年美国FDA也批准TMS抗抑郁治疗。虽然已有不少人体临床研究证实了TMS技术治疗抑郁症的有效性,但目前对rTMS的研究主要集中在临床,缺乏临床前研究,对其作用机理的全面了解和刺激参数的优化选择仍需开展大量模型动物的前期基础性实验研究。

[0004] 在神经学研究中,最常用的实验动物是啮齿类,它们能够表现出与人类疾病相关的各种行为。因此,许多学者通过建立模型鼠来探究经颅磁刺激的物理治疗作用及机理。遗憾的是,对于模型动物(尤其是啮齿类),其头部较小,要想利用现有的线圈准确定位刺激某特定脑区皮质较困难。以TMS为代表的传统磁刺激方式由于磁场的衰减效应,只能刺激表浅皮层,不能用于已知的与抑郁相关的深部脑区(如海马区)的磁刺激效应研究。且神经细胞本身放电节律呈不均匀分布,不同磁刺激节律对于神经系统产生的影响有何不同仍有待探讨。不同神经系统疾病表现出不同的临床症状,不同磁场节律产生的影响也有所不同。而在现有神经系统疾病模型动物实验报道中,刺激线圈多覆盖整个头部,且多为固定的磁场节律,无法满足研究者探讨不同磁刺激形式对神经系统影响的需求。

发明内容

[0005] 发明目的:本发明解决的技术问题是用于神经磁刺激研究的现有技术无法实现程序化、智能化,现有的神经磁刺激装置无法适用于不同疾病模型的多种临床症状,无法用于

深入研究不同磁刺激形式对于神经系统疾病的影响;本发明解决的另一个技术问题是现有的磁刺激装置不能够精准定位特定脑区皮质,不能实现深部脑区刺激。

[0006] 技术方案:本发明提供了一种可编程神经磁刺激装置,包括基座,还包括设置在基座上的旋转磁场发生器,磁场发生器包括磁头、与磁头相连并带动磁头旋转的驱动装置,驱动装置与单片机相连,单片机控制磁场发生器产生旋转磁场,所述旋转磁场的磁场强度随时间周期性变化。单片机控制磁场发生器产生特定节律的旋转磁场,此处的驱动装置可以是减速电机以及其他可带动磁头旋转的驱动机构,单片机控制装置采用基于单片机的编码控制系统控制电机转速,带动磁头旋转,磁场发生器产生特定节律的旋转磁场。通过更改单片机程序,磁场发生器可按需求生成不同的磁场节律。本发明提供的可编程神经磁刺激装置,可以根据研究者所需磁场节律的不同,采用单片机编码软件,如KeilC51等,编码装置单片机程序。

[0007] 优选地,所述磁场发生器下方设有升降台,升降台与磁头的距离是可调的,通过调节两者间距离,可以改变施加于实验对象脑部的磁场强度。

[0008] 优选地,所述可调距离为0.5~5cm。距离为0.5cm时,可在磁头不与实验对象头部接触的前提下实现磁场强度的最大化,距离为5cm时,磁场强度可微弱至视为0。本装置可通过更换磁头或调节升降床平面与磁头的距离,调整旋转磁场发生器施加于实验对象上的磁场强度。

[0009] 优选地,磁头的形状为圆柱体。圆柱体磁头可以实现对实验对象全脑的磁场覆盖。

[0010] 优选地,所述磁头为偶数个,呈左右对称排列。对称排列的磁头可在旋转时保证装置的稳定性。

[0011] 优选地,电机的转速为0~1000r/min。磁场频率相应可在0~33Hz间改变,既可实现神经科学领域的低频磁刺激($\leq 1\text{Hz}$),又可实现高频磁刺激($> 1\text{Hz}$)。

[0012] 优选地,升降台上设有磁头运行轨迹相应的标线。使用过程中,将实验对象头部置于升降台的标线内,可以确保磁场施加于脑部。

[0013] 进一步地,所述磁场发生器还包括用于安装磁头的磁头架。磁头架方便磁头安装,磁刺激效果好。

[0014] 所述磁刺激装置还包括超顺磁性氧化铁纳米颗粒,所述超顺磁性氧化铁纳米颗粒为核壳结构,包括内核及包覆内核的壳体,内核为氧化铁 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 晶体,壳体为聚葡萄糖山梨醇羧甲基醚。

[0015] 进一步地,所述超顺磁性氧化铁纳米颗粒的壳体厚度为10~15nm,内核的尺寸为6~8nm。

[0016] 发明原理:本发明中采用基于单片机编码器的电机转速控制系统,利用计算机编码单片机程序,进而通过编码器控制电机转速及相应旋转时间。对称分布的圆柱形磁头通过磁头架及夹头与电机相连,驱动装置带动磁头旋转产生特定节律的旋转磁场。固定实验对象头部于磁头运行轨迹上,即可对神经系统施加特定节律的磁刺激。

[0017] 采用超顺磁性氧化铁纳米颗粒,由于该颗粒具有良好的生物相容性、磁导向性、低毒性及长血液循环时间及因其小尺寸呈现出其特有的优点。一方面,对生物体具有低的细胞毒性;另一方面,超顺磁纳米颗粒的剩磁 M_r 和矫顽力 H_c 基本趋于为零,导致颗粒与颗粒相互之间仅仅存在很微弱的磁偶极作用,能形成稳定的磁性流体。通过运行驱动装置,带动磁

头旋转,磁场发生器产生旋转磁场,结合超顺磁性氧化铁纳米颗粒,实现该磁刺激装置对特定脑区皮质的精准定位。

[0018] 通过精准定位注射技术,将超顺磁性氧化铁纳米颗粒植入小鼠或大鼠等实验动物的靶向脑区,或将超顺磁性氧化铁纳米颗粒加入细胞培养皿中,利用磁刺激器施加特定节律的外部磁场于实验对象上。超顺磁性氧化铁纳米颗粒在外加旋转磁场作用下显现出磁性,对周围区域产生生物学作用。

[0019] 有益效果:

[0020] (1) 本发明利用单片机控制驱动装置,可根据研究需求生成特定节律的旋转磁场,通过更改单片机程序,磁场节律可相应变化;

[0021] (2) 本发明提供的磁刺激装置可调整刺激模式,产生不同节律的旋转磁场,可用于深入研究不同磁刺激形式对神经系统的疾病影响及其潜在机制;

[0022] (3) 本发明通过编程产生的特定磁场节律,在生物行为学上证明具有一定快速抗抑郁作用;且该磁场节律与注射进入海马区内的超顺磁性氧化铁纳米颗粒结合后,可产生明显增强的快速抗抑郁效果;

[0023] (4) 本发明通过特定节律的旋转磁场与超顺磁性纳米颗粒相结合,可精准磁刺激靶向脑区,包括海马等深部脑区;能够实现深部脑区刺激,解决了rTMS在磁场强度与深度上无法兼备的问题;

[0024] (5) 本发明通过特定磁场节律,结合超顺磁性纳米颗粒,能够更好地应用于已知的与抑郁相关的深部脑区(如海马区)的磁刺激效应科学研究。

附图说明

[0025] 图1为磁刺激装置的立体结构图;

[0026] 图2为磁刺激装置的主视图;

[0027] 图3为磁刺激装置的俯视图;

[0028] 图4为磁刺激装置的右视图;

[0029] 图5为旋转磁场发生器的结构示意图;

[0030] 图6为升降台的俯视图;

[0031] 图7为超顺磁性氧化铁纳米颗粒的示意图;

[0032] 图8为实施例2中采用的旋转磁场节律1的波形图;

[0033] 图9为糖水偏好实验结果;

[0034] 图10为强迫游泳实验结果。

具体实施方式

[0035] 下面结合具体实施例进一步说明。

[0036] 实施例1:

[0037] 如图1~4所示为磁刺激装置的立体结构图,本发明的磁刺激装置包括基座,基座上设有旋转磁场发生器2,位于该装置的上方;装置设有升降台3,上方设有控制面板4,配有外部使用的超顺磁性氧化铁纳米颗粒,磁刺激装置的外壳5采用轻便坚固的工程塑料或铝合金,承重部位采用质量较大的金属材料保证装置稳定性。

[0038] 旋转磁场发生器2包括磁头9、与磁头9相连并带动磁头9旋转的驱动装置1,驱动装置1与单片机控制装置相连,单片机控制装置控制旋转磁场发生器2产生特定节律的旋转磁场。此处驱动装置1为一个220-240V/72W的减速电机6,减速电机6转动进而带动磁头9旋转。单片机控制装置采用基于单片机的编码控制系统控制减速电机6的转速,带动磁头9旋转,旋转磁场发生器2产生特定节律的旋转磁场。通过更改单片机程序,旋转磁场发生器2可按需求生成不同的磁场节律。

[0039] 如图5所示为旋转磁场发生器的结构示意图,旋转磁场发生器2由单片机控制装置控制的减速电机6、夹头7、一个磁头架8、两个圆柱形磁头9组成,单片机控制装置与减速电机6相连,夹头7连接并固定上部的减速电机6的电机轴与下部的磁头架8,磁头架8两侧通过螺丝杆901对称固定大小相同的圆柱形的磁头9。圆柱形磁头9内含大小相同的永磁体,减速电机6带动磁头9旋转进而产生旋转磁场,电机的转速为0~1000r/min。

[0040] 如图6所示为升降台3的俯视图,升降台3为机械升降台,通过旋转升降台旋钮301即可调节实验对象与磁头的垂直距离,调节距离范围为0.5cm~5cm。升降台3上放置一个可更换的放置台10,采用工程塑料或亚克力。放置台10以可视化的标线1001标出磁头运行轨迹,即为旋转磁场作用范围。放置台10上设有固定器1002,使用时,将不同实验对象放置于放置台10的磁头运行轨迹上,用固定器1002将其固定,即可实现对不同实验对象的磁刺激,实验对象包括但不限于小鼠、大鼠。

[0041] 该装置设有控制面板4,便于操作和控制,控制面板4由频率显示器401、节律选择器402及电源开关403组成。控制面板4位于磁刺激装置外壳5的上方,频率显示器401显示磁场发生器生成的旋转磁场的频率;节律选择器402用于选择不同磁场节律,本发明内置磁场节律1与磁场节律2,磁场节律2就是转速恒定300rpm/min的旋转磁场。通过计算机编码,可改变单片机内置的两种磁场节律,实现可编程磁场节律的产生;通过电源开关403控制旋转磁场发生器2的开启与关闭。

[0042] 磁场节律1对应的单片机程序如下:

```
#include <reg51.h>

sbit motor_zheng = P2^0;
sbit motor_fu = P2^1;
sbit pwm_out = P2^2;

unsigned char pwm_count=15;
unsigned int cp, cp1, sec;
bit motor_bit=0;

void timer0_isr(void) interrupt 1
{
    TL0 = (65536 - 5000)%256;
    TH0 = (65536 - 5000)/256;
    cp1++;
    if(cp1>200)
    {
        cp1=0;
        sec++;
        if(sec==2)
        {
            sec=0;
            motor_bit=!motor_bit;
        }
    }
}

void timer0_init (void)
{
    TMOD |= 0x01;
    TL0 = (65536 - 5000)%256;
    TH0 = (65536 - 5000)/256;
    EA = 1;
    ETO = 1;
    TR0 = 1;
}

void timer1_isr(void) interrupt 3
{
    TL1 = (65536 - 60000)%256;
    TH1 = (65536 - 60000)/256;
}
```

[0043]

```
        if(pwm_count >= cp)
        {
            pwm_out = 1;
        }
        else
        {
            pwm_out = 0;
        }
        cp++;
        if(cp > 20)cp = 0;
        TR1=1;
    }
void timer1_init (void)
{
    TMOD |= 0x10;
    TL1 = (65536 - 60000)%256;
    TH1 = (65536 - 60000)%256;
    EA = 1;
    ET1 = 1;
    TR1 = 1;
}
[0044] void main (void)
{
    timer0_init();
    timer1_init();
    motor_zheng=0;
    motor_fu=1;
    while (1)
    {
        if(motor_bit==0)
        {
            pwm_count = 5;
        }
        else
        {
            pwm_count = 15;
        }
    }
}
```

[0045] 如图7所示为超顺磁性氧化铁纳米颗粒的结构示意图,本颗粒购自正大天晴药业集团,商品名为瑞存。该超顺磁性氧化铁纳米颗粒为核壳结构,包括内核12及包覆内核12的壳体11,内核12为氧化铁 γ - Fe_2O_3 晶体,壳体11为聚葡萄糖山梨醇羧甲基醚,壳体11厚度为14nm。使用时,颗粒以溶液形式保存,铁含量为29.34mg/mL;为保证制剂等渗性,其内加入甘

露醇,浓度约为44mg/mL。

[0046] 如图8所示为本装置磁场节律1的磁场序列波形图。节律1为10Hz的旋转磁场与5Hz的旋转磁场以2s的时间间隔循环产生。本装置采用的磁场节律2为恒定的频率为10Hz旋转磁场。

[0047] 该磁刺激装置可用于已知的与抑郁相关的深部脑区(如海马区)的磁刺激效应科学研究,实验对象可以是小鼠、大鼠或其他实验细胞。采用该可编程神经磁刺激装置,使用时,将实验对象置于升降台3上,若为动物则需将头部置于磁头9运行轨迹上,调节升降台3与磁头9的距离,打开电源,选择磁场节律,施加一定时间磁场后关闭电源即可。

[0048] 实施例2:

[0049] 本实施例的试验对象采用小鼠,通过精准定位注射,将瑞存颗粒植入小鼠的靶向脑区,利用磁刺激器施加外部旋转磁场于实验对象上。超顺磁性氧化铁纳米颗粒在外加旋转磁场作用下显现出磁性,对周围区域产生生物学作用。

[0050] (1) 动物模型的建立与分组

[0051] 小鼠为5-6周龄雄性C57BL/6小鼠(C57BL/6J JAX™ mice strain),购买于上海西普尔-必凯实验动物有限公司。在标准环境动物房(恒温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$;恒湿 $55 \pm 10\%$;昼夜12h循环;自主进食饮水)适应饲养一周。适应结束后,采用慢性不可预知性应激(CUMS)模型建立抑郁模型鼠。模型鼠随机分为对照组、磁场节律1组、磁场节律1+瑞存组、磁场节律2组、磁场节律2+瑞存组,每组8只;其中对照组为对照组是空白对照组,既不施加磁刺激,也不加对试验对象进行注射颗粒,作为参照。

[0052] (2) 采用磁刺激装置对小鼠进行磁刺激

[0053] 对照组除给予CUMS造模处理外不做任何处理;磁场节律1组将小鼠固定于小鼠固定器内,放置小鼠头部于磁头运行轨迹上。通过调整升降台高度的旋钮调节升降床,使小鼠头部与磁头距离为0.5cm,此时小鼠头部表面的最大磁场强度约为500mT。打开开关,电机带动磁头旋转产生旋转磁场。通过节律选择器选择磁场节律1,节律波形图可见图8,磁场频率可见于频率显示器。施加5分钟磁场后关闭装置。每天给予旋转磁场两次,每次5分钟,两次间隔8h,持续5天。

[0054] 磁场节律2组的试验方法和操作步骤基本同磁场节律1组,施加磁场时选择磁场节律2即可。磁场节律1+瑞存组需在施加磁场前,采用脑定位立体注射技术注射300n1瑞存溶液至小鼠海马,其它操作同磁场节律1组。磁场节律2+瑞存组操作同磁场节律1+瑞存组,只需选择磁场节律2即可。

[0055] (4) 抗抑郁作用的判定

[0056] 抗抑郁作用的判定指标为糖水偏好实验(sugar preference test,SPT)中的糖水偏好率与强迫游泳实验(forced swimming test,FST)中的不动性。

[0057] 糖水偏好实验:单笼饲养的小鼠禁食禁水24h后进行实验。实验在黑暗环境下进行,每个鼠笼上放置一瓶1%糖水和一瓶清水,测量2h,1h交换水瓶位置。计量糖水和清水的消耗量,糖水偏好率(%)的计算方法是:糖水消耗量/(糖水消耗量+清水消耗量) $\times 100\%$ 。

[0058] 强迫游泳实验:2000ml烧杯(杯身直径13.8cm,高19.5cm),水深15cm,水温 $23-25^\circ\text{C}$,将小鼠置于水中。除了保持头部浮于水面上所需的运动之外,没有任何运动,即可定义为漂浮或静止为不动。计时6min,统计后4min的不动时间,即为强迫游泳试验结果。

[0059] (4) 数据分析

[0060] 采用ANY-MAZE对行为学实验进行图像采集及数据分析。采用SPSS 22软件进行统计学分析。数据采用均数±标准误表示,组间比较采用单因素方差分析,糖水偏好实验结果和强迫游泳实验结果见图9、图10所示。

[0061] (5) 实验结果分析

[0062] 由图9、图10可见,使用本磁刺激装置进行5天的磁刺激后,抑郁模型小鼠的糖水偏好率明显提高,快感缺失现象得到改善;不动时间显著降低,行为绝望得以逆转。比较磁场节律1组与磁场节律2组,磁场节律1对抑郁样行为的改善作用明显优于磁场节律2 ($P < 0.05$);比较磁场节律1组与磁场节律1+瑞存组,磁场节律2+瑞存组的改善作用明显优于磁场节律1组 ($P < 0.05$);比较磁场节律2组与磁场节律2+瑞存组,磁场节律2+瑞存组的改善作用明显优于磁场节律2组 ($P < 0.05$)。结果初步提示本发明的神经磁刺激装置施加的旋转磁场对小鼠神经系统产生了激活作用,在行为学上初步证明具有快速抗抑郁作用,且不同节律的磁场对神经系统的影响亦存在不同;同时,外加磁场结合瑞存颗粒脑定位注射,精准磁刺激海马区,抗抑郁作用得到明显增强。

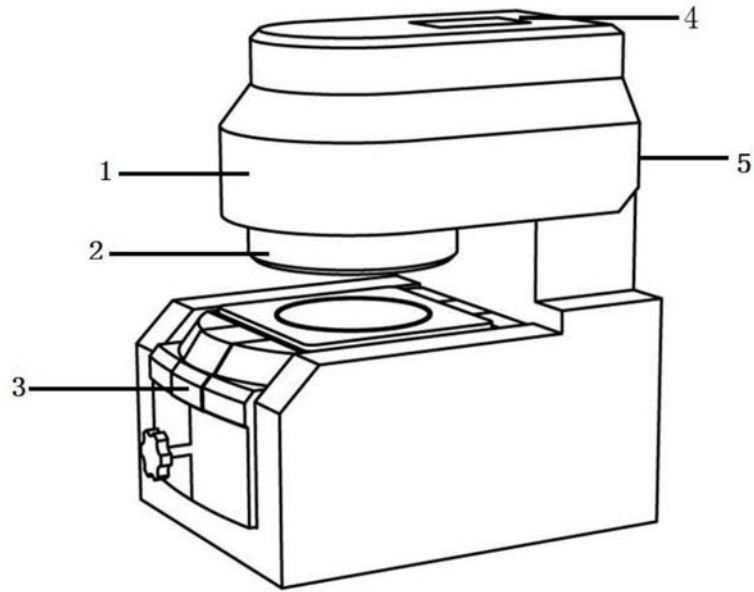


图1

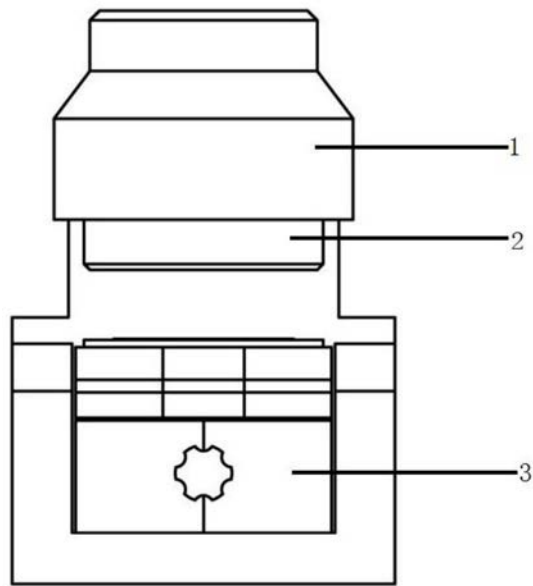


图2

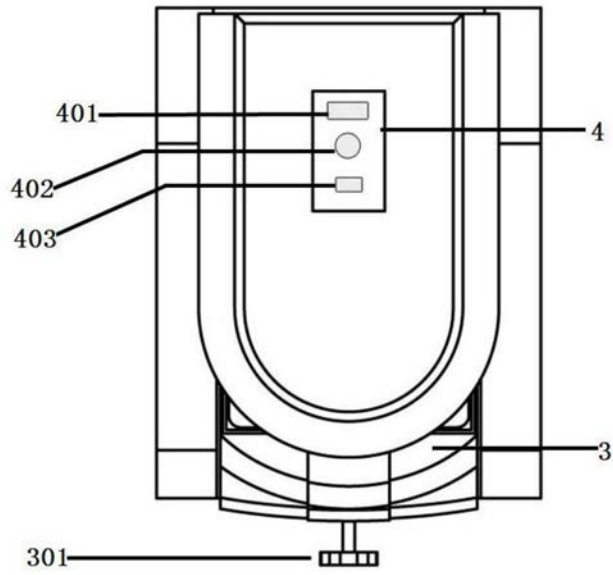


图3

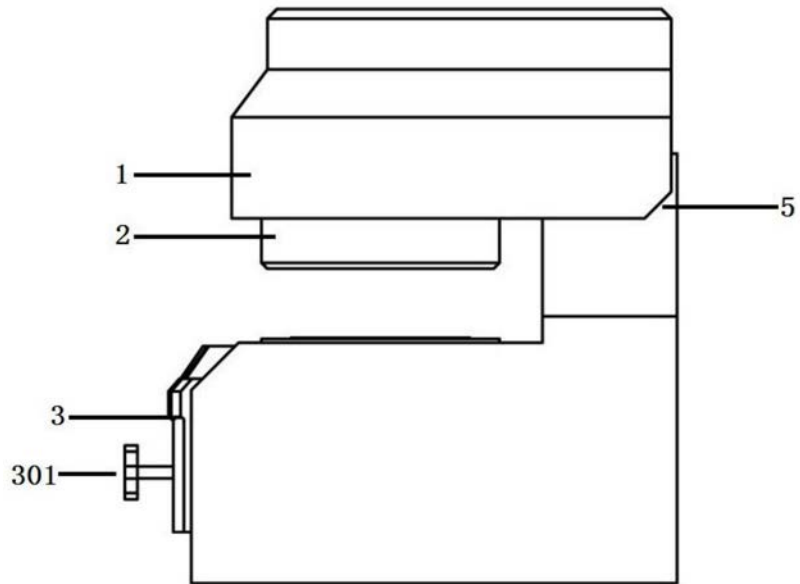


图4

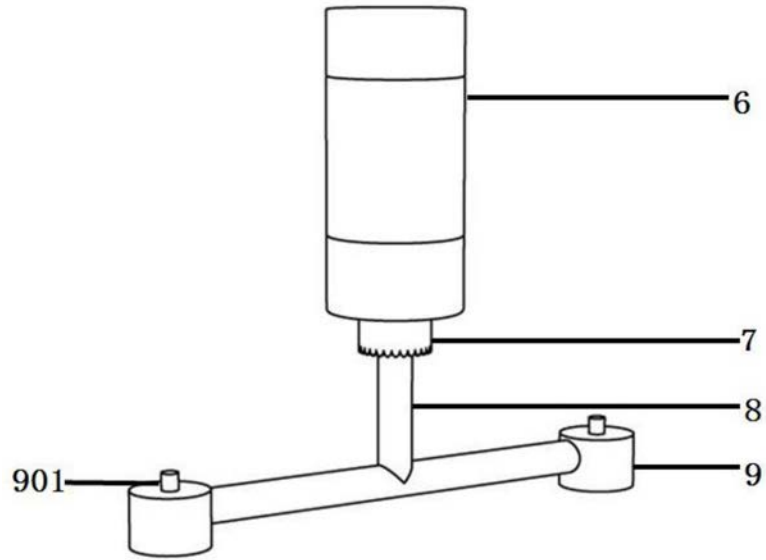


图5

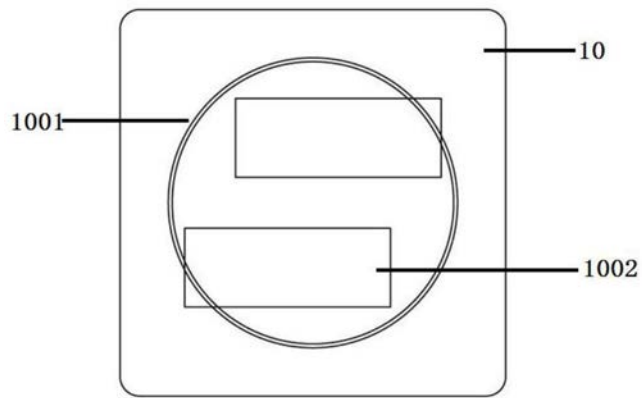


图6

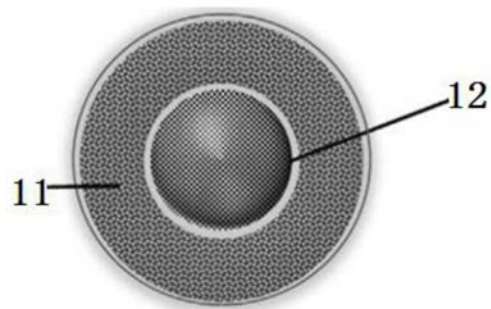


图7

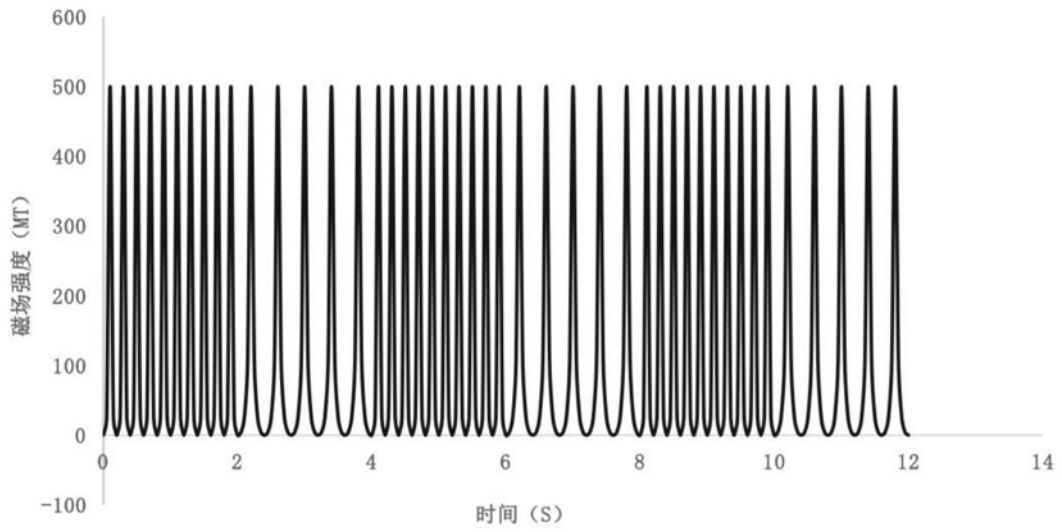


图8

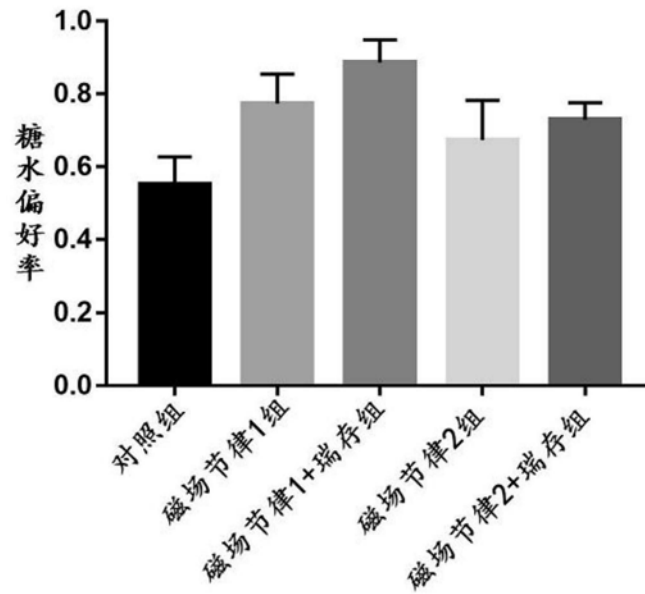


图9

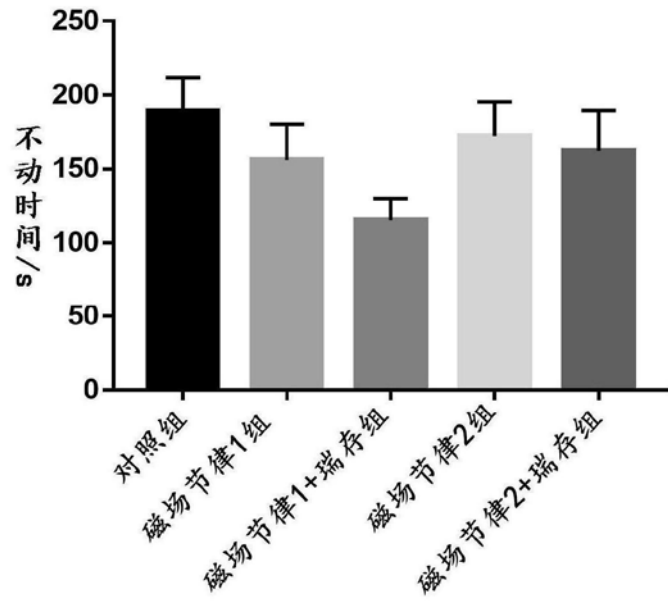


图10