



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **312338**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 N 7/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20004286	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	2000.08.25	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	2000.08.25	(30) Prioritet	Ingen
(41) Alm. tilgj.	2002.02.26		
(45) Meddelt dato	2002.04.29		

(71) Patenthaver	Gunnar Myhr, Voll Terrasse 31, 1358 Jar, NO
(72) Oppfinner	Søkeren
(74) Fullmektig	Onsagers AS, 0103 Oslo

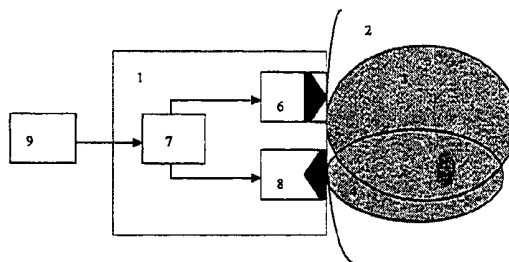
(54) **Benevnelse** Anordning for selektiv celle- eller virusødeleggelse hos en levende organisme

(56) **Anførte publikasjoner** DE 4414239, DE 19935455

(57) **Sammendrag** *Det er utviklet en fremgangsmåte for å styre og kontrollere et system for selektiv celle- eller virusødeleggelse hos mennesker, dyr eller planter. Algoritmen utnytter blant annet forskjellen i mekanisk resonansfrekvens mellom cancer celler og normale celler, eventuelt til celler generelt og til virus, i tillegg til/eller eventuelt å inducere apoptose (programert celledød eller "selvmord") til de samme cellene ved påtvunget akustisk energi i gitte frekvensområder, eventuelt i kombinasjon med antioksidanter og/eller kjemoterapeutiske preparater e.l.*

Under gitte forhold vil man kunne få kombinasjoner av (ytre) mekaniske påkjenninger og/eller (indre industert) programert celledød, hvor eventuelt disse effektene blir forsterket av ytterligere forhold representert ved tradisjonelle behandlingsformer, slik at (cancer) celler selektivt dør eller virus blir ødelagt mens friskt vev blir upåvirket, ved anvendelse av den beskrevne algoritmen.

Fremgangsmåten er innbefattet i et beskrevet apparatur som definerer en enhet med sender/mottaker(e), frekvensenhet, skanlinjeprosessor, sentral prosesseringsenhet, systemprosessorer, visualisering, etc. som bl. a. endogent måler intensiteter og akkumulert energi langs skanlinjer og styrer senderenhet(er) mht. utgangsinntensiteter og tid ihht. empiriske data.



Oppfinnelsen vedrører en anordning for selektiv celle- eller virusødeleggelse hos en levende organisme slik som et menneske, et dyr eller en plante, omfattende en akustisk sender innrettet for å sende et akustisk signal inn i et første celleområde i organismen, og en styreenhet innrettet for å styre karakteristikker ved det akustisk signalet, herunder å sette frekvensen for minst en signalkomponent av det akustiske signalet til en fastsatt frekvensverdi slik at bestemte celler i det første celleområdet skades eller ødelegges under påvirkning av signalet.

En anordning av den innledningsvis nevnte art er tidligere kjent fra US-4.315.514. Teknikken som fremgår av denne publikasjonen har imidlertid ulemper, som det er redegjort for senere i beskrivelsen.

En ytterligere anordning av den innledningsvis nevnte art er kjent fra DE-44 14 239. Publikasjonen vedrører en selektiv celleødeleggelse basert på å utsette cellene for et akustisk signal med en bestemt frekvens som skader eller ødelegger cellen, og spesielt en frekvens som tilsvarende en resonansfrekvens for cellen. Et akustisk ekkosignal fra cellene måles, og frekvensen til det utsendte akustiske signal innstilles på bakgrunn av en analyse av ekkosignalet.

Teknikken beskrevet i publikasjonen har den ulempe at den ikke kan sees å innbefatte midler for å forbedre den selektive celle- eller virusødeleggelsen, spesielt midler for å holde effekten til det utsendte, akustiske signalet under kontroll under et eksponeringsforløp. Publikasjonen kan heller ikke sees å beskrive midler for under forløpet å holde den totale energien til det utsendte, akustiske signalet innenfor en gitt, kritisk verdi.

Hensikten med oppfinnelsen er å tilveiebringe en anordning som nevnt innledningsvis, og som ikke har de nevnte ulempene.

I samsvar med oppfinnelsen oppnås denne hensikten ved de trekkene som fremgår av den kjennetegnende del av det selvstendige patentkrav 1. Ytterligere fordelaktige trekk fremgår av de selvstendige kravene.

Oppfinnelsen vil belyses og beskrives nærmere med henvisning til tegningene, der fig. 1 viser normale- og cancer celler fra en livmorhals fra menneske, idet bilde a viser normale celler, bilde b viser celler i dysplasia-stadiet, bilde c viser cancer celler, Alberts (1995),

fig. 2 viser typiske abnormiteter i utformingen til nucleus i en cancer celle (erytroleukemi celle), Alberts (1995),

fig. 3 er en skjematisk fremstilling av modell for et cellesystem,

fig. 4 illustrerer amplituderate som funksjon av ω/ω_n for forskjellige h/k forhold,

fig. 5 er en prinsippskisse for apparatur for selektiv celle- eller virusødeleggelse,

fig. 6 er et blokkdiagram over apparatur for selektiv celle- eller virusødeleggelse,

5 fig. 7 er et blokkdiagram for skanlinjeprosessering av reflektert signal som funksjon av dybden for måling og avbildning av vevsstruktur,

fig. 8 er et blokkdiagram for en skanlinjeprosesseringsenhet for PW («Pulse Wave»)/CW («Continuous Wave») doppler, og

10 fig. 9 er et blokkdiagram for en skanlinjeprosesseringsenhet for fargevæskestrømsavbildning.

1. Bakgrunn

1.1 Cellebiologi

15 Cellen er en av de mest grunnleggende enhetene når det gjelder liv. Det er millioner av forskjellige typer celler, fra de enkleste encellede organismer til celler som bare fungerer som del av et organ i en større sammensatt organisme.

Alle celler har en ytre membran som beskytter cellen fra det ytre miljø. Man skiller mellom celler med nucleus, eukaryotiske celler, og celler uten membran-innesluttet nucleus, prokaryotiske celler.

20 Cellens grunnleggende informasjon lagres i kromosomene. I eukaryotiske celler er kromosomene inne i nucleus.

Inne i cellens cytoplasma finnes det forskjellige membranomsluttete organeller. Mennesker, dyr, planter, protister og fungi inneholder mitokondrier, som er membranomsluttete organeller som bruker oksygen for å omdanne næring til energi. Mitokondrier inneholder sitt eget DNA. I tillegg til mitokondrier, 25 inneholder planter dessuten kloroplaster, hvor fotosyntesen foregår. Tilsvarende som for mitokondrier inneholder kloroplaster sitt eget DNA. Eukaryotiske celler inneholder også andre membranbaserte inneslutninger, bl.a. endoplasmatisk retikulum, golgi-apparat, lysosomer og peroksisomer. Den interne strukturen til en eukaryotisk celle representeres ved cytoplasmaet, som består av et nettverk av 30 proteinfilamenter og mikrotubulus. Cytoplasma er involvert i cellens bevegelser, dens fasong/ytre geometri og materialtransporten inne i cellen. Alle celler inneholder dessuten ribosomer, hvor proteinsyntesen foregår. Ribosomene forefinnes i cytoplasmaet.

Prokaryotiske celler er mindre og enklere enn eukaryotiske celler. Typisk er de fra 1 til noen få μm (10^{-6} meter) i diameter, mens eukaryotiske celler er typisk i størrelsesorden 20 μm . I tillegg til å mangle membran-innesluttet nucleus, har prokaryotiske celler verken mitokondrier eller kloroplaster.

5 For videre diskusjon kan det henvises til Alberts (1995) og NIH (2000).

En cancer tumor har sin begynnelse ved at celler innen en normal cellepopulasjon gjennomgår en genetisk mutasjon som øker tilbøyeligheten for deling (spredning). Den muterte cellen har en ytre geometri som virker normal, med den kan fortsette å reprodusere. Dette stadiet betegnes som hyperplasia. Etter flere år kan et lite antall
10 av disse cellene gjennomgå flere mutasjoner med ytterligere tap av kontroll med hensyn til cellevekst. På dette stadiet begynner cellenes fasong å tilta unormal ytre geometri og orientering. Vevet på dette stadiet betegnes som dysplasia.

Etter at det har inntruffet mutasjoner i opp mot 10 av den opprinnelige cellens vekst-kontrollerende gener, har cellene oppnådd en enda mer unormal utforming og
15 tiltagende vekst. På dette stadiet har man en in situ cancer hvis tumoren ikke har penetrert omkringliggende vev. En tumor på dette stadiet kan i prinsippet være innkapslet i det uendelige.

Ved ytterligere mutasjoner kan tumoren invadere omkringliggende vev og avgi cancer celler til blod- eller lymfesystemet, som igjen kan gi opphav til metastase eller fremvekst av nye tumorer andre steder i kroppen.
20

For videre diskusjon henvises det eksempelvis til Fleming (1997), Glover (1994) og NCI (2000).

Figur 1 viser både normale- og cancer celler fra en livmorhals til et menneske. Bilde a viser normale celler, som relativt sett er store og vel differensierte, med en veldefinert og klart avgrenset nucleus. Bilde b viser celler i dysplasia-stadiet, med
25 varierende grad av differensiering. Bilde c viser cancer celler som er udifferensierte, med redusert cytoplasma-volum og relativt stor nucleus.

Figur 2 viser typiske abnormiteter i utformingen til nucleus i en cancer celle (erytroleukemi celle). Som man ser er nucleus relativt stor sammenlignet med mengden av cytoplasma, samtidig som den er abnormt stor absolutt sett, i tillegg til
30 at strukturen er svært kompleks.

Mer enn 200 typer cancer har blitt katalogisert, hvor alle er karakterisert ved ukontrollert celledeling og metastase. Cancer celler skiller seg fra normale celler ved at de har følgende (ytre og indre fysisk struktur og) karakteristika;

- Økt metabolisme og væsketransport gjennom cellemembranen.
 - Forandring i struktur og tetthet til overflate karbonhydrat-grupper.
 - Tap av cytoplasmatisk struktur.
 - Mindre cytoplasma-volum.
- 5
- Større nucleus eventuelt høyere nucleus/cytoplasma forhold.
 - Delvis eller fullstendig tap av differensiering.
 - Redusert fysisk tilhørighet til andre celler, noe som medfører rundere geometri.
 - Representerer mobilitet.

10 Den økte metabolismen medfører bl. a. at den normale temperaturen til en cancer celle er 37.5 °C i motsetning til 37 °C for en normal celle. Forskjellen i karakteristika manifesterer seg dessuten i at cancer celler dør ved lavere temperaturer enn normale celler. En normal celle vil dø ved en temperatur på 46.5 °C, mens en cancer celle vil irreversibelt slutte å fungere (dø) allerede ved 45.5 °C.

1.2 Onkologi

- 15 Tradisjonell behandling mht. kurering og/eller lindring av cancer har bestått i kombinasjoner av følgende tilnæringsmåter;
- Kirurgi.
 - Strålebehandling.
 - Kjemoterapi.
- 20
- Hormonell behandling.
 - Kritisk observasjon.

For en dypere gjennomgang av disse behandlingsformene kan det refereres til Devita (1997), Murphy (1995) og NCI (2000).

Av fremtidige behandlingsformer som litteraturen viser til, kan nevnes;

- 25
- Hypertermisk behandling; øke vevstemperaturen lokalt for å kunne ødelegge cancer celler, eventuelt gjøre (tradisjonell) strålebehandling mer effektiv.
 - Genterapi.
 - Immunterapi; stimulering av kroppens eget immunforsvar.

- Molekylærterapi; på molekylærnivå repareres skadet DNA og/eller man oppnår en blokkering av spesielle vekstproteiner, eventuelt at man får en stimulering av tumorer med hensyn til økt sensitivitet ovenfor konvensjonell terapi.
- Anti-angiogeniske medikamenter; det interfereres med fremveksten av kapillærer slik at blodtilførselen til tumorene blir hemmet.

For utførlige diskusjoner om nyere/eksperimentelle behandlingsformer vises det til JNCI (2000), NCI (2000).

1.3 Apoptose

Apoptose eller programmert celledød ("selvmord") er en naturlig forekommende prosess. Eksempelvis krever dannelsen av fingre og tær på fosterstadiet at vev fjernes, en prosess som akkurat skyldes apoptose.

Det som kjennetegner en celle som er underlagt apoptose er at den bl.a. krymper, opplever membranbrist og fragmenteres. Apoptose brukes aktivt i organismer for å drepe enkeltceller for å bevare integriteten til hele organismen. Eksempelvis kan CTL celler indusere apoptose i virusinfiserte celler ved å ødelegge både dem og eventuelt også seg selv. Celler med skadet DNA vil også kunne gjennomgå apoptose.

Mekanismene som forårsaker apoptose vil kunne være kombinasjoner av tilbakeholdelse av positive signaler fra andre celler eller mottagelse av konkrete negative signaler.

En uventet oppdagelse er at sonisk og ultrasonisk energi over 22.5 W/s (J) i frekvensområder 1 kHz til 3 kHz, typisk 2 kHz, i in vitro og in vivo studier, og i frekvensområdet 15 kHz til 250 kHz, typisk 45 kHz, i in situ cancer studier, med og uten anvendelse av antioksidanter eller kjemoterapeutiske preparater, har man fått indusert apoptose i cancer celler, ref. US patent nr. 5,984,882.

I den videre fremstillingen inngår disse effektene ved at de selektivt kan bli påtvunget, styrt og kontrollert, eventuelt i kombinasjon med ytre mekaniske belastninger til utvalgte celler (og virus) og/eller kombinert med konvensjonell behandling.

For videre diskusjon henvises det til Hannun (1998), Kumar (1998), Kumar (1999) og Studzinski (1999).

2. Problemstilling

Tradisjonell behandling av cancer har altså vært kombinasjoner av medisin (kirurgi) og biokjemiske prosesser. Problemet har vært å kunne differensiere cancer

celler og normale celler, at cancer celler eventuelt har utviklet resistens mot kjemoterapi, eventuelt i kombinasjon med metastase og/eller kritisk lokalisering av tumorer. Noe fullgodt svar på disse utfordringene kan de fremtidige behandlingsformene som er skissert under pkt. 1.2, sannsynligvis ikke gi.

- 5 En tilnærming som ikke har vært benyttet i behandling av cancer, er å utnytte forskjellene i både ytre og indre fysisk struktur og/eller karakteristika for derigjennom å kunne differensiere mellom cancer celler og normale celler, og samtidig kunne utnytte de forskjellige fysiske egenskapene til å angripe og ødelegge cancer celler spesifikt ved ytre mekanisk belastning, eventuelt i
- 10 kombinasjon med indre indusert apoptose, eventuelt også i sammenheng med ytterligere forsterkende elementer i form av tradisjonelle behandlingsformer (eksempelvis kjemoterapi).

Alle legemer og systemer av legemer, både fysiske og biologiske, har og kan oscillere ved forskjellige naturlige frekvenser eller resonansfrekvenser. Grunnet de

15 store forskjellene i både ytre og indre struktur, er det kvalifiserte grunner for å anta at mekaniske resonansfrekvensen(e) til normale celler og de til tilsvarende cancer celler er (svært) ulike.

En empirisk bestemmelse av resonans- eller naturlig frekvens vil kunne foretas ved å studere amplituderate [se pkt. 3 ligning (5) og pkt. 3.1] ved bruk av standard

20 kommersielt tilgjengelige laser interferometere.

Et patent som kan grense opp mot utgangspunktet for herværende fremgangsmåte for å styre et system for selektiv celleødeleggelse, er metodikken i US patent nr. 4,315,514. Basert på et meget svakt teoretisk fundament, defineres patentkravene på en metodisk anvendelse av resonansfrekvenser og bestemmelse av en

25 dempingsfaktor for å ødelegge utvalgte celler (cancer celler) uten å skade ikke-utvalgte celler. Videre krever metoden valg av en bestemt transmisjonsbane, samt krav om biopsi for å bestemme resonansfrekvens og demping.

Herværende fremgangsmåte skiller seg fra ovennevnte metode bl. a. ved at;

- Det er definert en konkret fremgangsmåte for å styre et veldefinert apparatur for
- 30 selektiv celle- eller virusødeleggelse.
- Oppfinnelsen er innbefattet i et veldefinert system med sender/mottaker(e), skanlinjeprosessor, sentral prosesseringsenhet, andre prosessorer, visualisering, etc.
- Apparaturen er ikke avhengig av valgt (spesifikk) transmisjonsbane.

- Apparaturen kan brukes i en diagnostisk kontekst og er således ikke avhengig av biopsi.
 - Apparaturen, via skanlinjeprosessoren, gir feedback i sanntid, dvs. endogent måler intensiteter og akkumulert energi langs skanlinjer og styrer senderenhet(er) mht. utgangsintensiteter og tid ihht. empiriske data.
 - Virkningsmekanismene som algoritmen styrer, kan kombinere flere forhold parallelt og/eller sekvensielt; (ytre) mekanisk påvirkning med (indre) induisert apoptose, eventuelt med ytterligere medvirkende (forsterkende) komponent fra konvensjonell behandling.
- 10 En tilnærming som eventuelt også begrepsmessig kan grense opp mot utgangspunktet for herværende fremgangsmåte, er representert ved US patent nr. 4,622,952. Her utnytter man forskjellen i magnetisk resonans absorpsjonsfrekvens mellom friske celler og cancerceller, ved å eksponere vev i et elektromagnetisk felt. Hensikten er å få en økt interferonproduksjon og intracellulær
- 15 temperaturøkning, ved også å injisere et preparat som skal stimulere metabolismen i cellen. US patent nr. 5,899,857 ligger nærme US patent nr. 4,622,952 ved at det her benyttes monokromatisk elektromagnetisk energi for ødeleggelse av organiske molekyler.

2.1 Hensikten med oppfinnelsen

- 20 Hensikten med oppfinnelsen er å beskrive en konkret fremgangsmåte og definere et apparatur eller system for selektiv celle- eller virusødeleggelse som endogent måler intensiteter og akkumulert energi langs skanlinjer, og som bl. a. styrer senderenhet(er) mht. utgangsintensiteter og tid ihht. empiriske data.

25 Dette kan igjen danne et selvstendig alternativ til og/eller være et supplement til de tradisjonelle og/eller fremtidige behandlingsformene som er beskrevet under pkt. 1.2, i tillegg til å være et selvstendig og fullstendig behandlingssystem for (andre) bakterielle infeksjoner og virus.

30 Det er videre et sentralt poeng at anvendelsen av fremgangsmåten og det beskrevne apparatur, skal kunne danne grunnlag for å behandle et større område/kroppsdelen uten at man skal være redd for å skade friskt vev/andre organer.

3. En biomekanisk modell av en celle med påtvunget ytre kraftpåvirkning

35 Som et første steg i prosessen med å utvikle en fremgangsmåten og system for selektiv celle- og virusødeleggelse, er det utviklet en biomekanisk celledmodell som utnytter forskjellen i mekanisk resonansfrekvens mellom cancer celler og normale celler.

I cellebiologien har man brukt betegnelser og eventuelt beregnet størrelser fra mekanikken, og da spesielt fra fluidmekanikken, i årtier. I 1985 ble det imidlertid avholdt en konferanse i Stuttgart støttet av »Sonderforschungsbereich 230». Dette ledet til publikasjonen »Cytomechanics», Bereiter-Hahn (1987), og et »nytt» fagfelt var etablert. Av nyere publikasjoner innenfor dette fagområdet kan det nevnes Opas (1994) og Forgacs (1995). Realitetene i dette nye begrepet er derimot ikke endret.

I den påfølgende analysen og utledningen er det foretatt en global systemteknisk tilnærming i tråd med prinsipper fra kinetikk og matematisk fysikk.

Med bakgrunn i en ekstern energikilde (harmonisk akustisk pulsgenerator), medfører dette at en celle utsettes for en påfølgende ytre kraftpåvirkning, $F(t)$.

For en generell diskusjon om ikke-lineær oscillasjon er kan det eksempelvis henvises til Nayfeh og Mook (1995).

Cellesystemet er videre modellert som et legeme med (celle)masse, m , i kombinasjon med en fjærende egenskap eller komponent med fjærstivhet, k , og en hysterese-dempende egenskap med en hysterese-dempingskonstant, h . Det vises til figur 3 for en skjematisk fremstilling.

Hysterese-demping representerer en form for intern demping som innbefatter en kombinasjon av både viskøs demping, hvor dempingen er proporsjonal med hastigheten, og coulombdemping, som er friksjonsdemping hvor dempingskraften er konstant. Hysterese-demping har sin bakgrunn i intern friksjon eller hysterese som oppstår når et (veldefinert) legeme blir deformert. Når et legeme utsettes for gjentatte elastiske påvirkninger (»strain»), oppstår det termiske effekter. Ved høyere frekvenser reduseres tiden for varmeoverføring og dempingen reduseres.

For en klassisk diskusjon vedrørende hysterese-demping kan det refereres til Drew (1974).

Bevegelsesligningen for systemet i figur 3 vil kunne representeres ved;

$$m \frac{d^2x}{dt^2} + (h/\omega) \frac{dx}{dt} + kx = F(t) \quad (1)$$

hvor ω er vinkelfrekvensen til den ytre kraftpåvirkningen

i radianer per sekund ($\omega = 2\pi f$)

Ved bare å betrakte "steady state" responsen til en sinusformet ytre kraftpåvirkning;

$$F(t) = F_1 \sin \omega t \text{ eller } F(t) = F_1 e^{i\omega t} \quad (2)$$

finner man at bevegelsen eller utslaget blir harmonisk;

$$x = X \sin(\omega t - \phi) \quad (3)$$

hvor

$$X = F_1/m[(\omega_n^2 - \omega^2)^2 + (h/m)^2]^{1/2} \quad (4)$$

5 som representerer det maksimale utslaget og hvor

ω_n = den naturlige- eller resonansfrekvensen.

Ved å reorganisere (4) kan man definere begrepet amplituderate på følgende måte;

$$\text{Amplituderate} = X/(F_1/k) = 1/[(1 - \omega^2/\omega_n^2)^2 + (h/k)^2]^{1/2} \quad (5)$$

Og fasevinkelen, ϕ , blir;

$$10 \quad \tan \phi = h/m(\omega_n^2 - \omega^2) = h/k(1 - \omega^2/\omega_n^2) \quad (6)$$

Kraftpåvirkningen mot fundamentet, d.v.s. cellemembranen blir henholdsvis

$$kx = kX \sin(\omega t - \phi) \quad (7)$$

fra den fjærende egenskapen eller komponenten

og

$$15 \quad (h/\omega)dx/dt = hX \cos(\omega t - \phi) \quad (8)$$

fra den hysterese-dempende egenskapen.

3.1 Beregning av ytre kraftpåvirkning (F_1)

Systemet er forutsatt å bli eksponert av et bølgefelt.

For en generell diskusjon av bølgeligninger kan det refereres til Hassani (1999).

20 Konkret forutsettes det en senderenhet som genererer harmonisk oscillerende pulser som induserer et trykk $p(r,t)$.

Hvis man med $p(r,t)$ mener den reelle delen av uttrykket, kan det vises at trykket i en harmonisk sfærisk divergerende lydbølge kan representeres med uttrykket;

$$p(r,t) = (A/r)e^{i\omega(t - r/v)} \quad (9)$$

25 hvor

A er en kompleks konstant

r = avstand til kilden

ω = vinkelfrekvensen til lydbølgen (pulsene)

v = lydhastigheten til mediet (cytoplasma)

Partikkelhastigheten, $u(r,t)$ kan vises å være representert

5 ved den reelle delen av uttrykket;

$$u(r,t) = (A/i\omega\rho_o)\{\omega/cr + 1/r^2\}e^{i\omega(t-r/v)} \quad (10)$$

hvor

ρ_o = tettheten til mediet (i fravær av akustisk kilde)

Tilsvarende for plane bølger får vi;

10 $p = (A/r)e^{i\omega(t-x/v)} \quad (11)$

og

$$u = p/\rho_o v \quad (12)$$

Den ytre kraftpåvirkningen til cellen, F_1 , blir følgelig $p(r,t)$ multiplisert med et representativt tverrsnittsareal til cellen.

15 Når det gjelder relasjon til intensiteten til den akustiske senderen, hvor I = Effekt (watt)/areal = $P/2\pi r^2$ og representerer akustisk energi per arealenheter i rommet, kan følgende uttrykk utledes;

For en plan kilde mot en plan flate;

$$I = p^2/2\rho v \quad (13)$$

20 For en pulserende sfære blir;

$$I = P/2\pi r^2 \quad (14)$$

hvor

$$P = 2\pi\rho_o\varepsilon^2 a^4 \omega^4 / [v(1 + (\omega a/v)^2)] \quad (15)$$

a = radius til oscillatoren

25 ε = amplitude til oscillatoren

Figur 4 representerer en fremstilling av amplituderaten (ligning 5) som funksjon av ω/ω_n og forholdet mellom hysterese dempingskonstanten (h) og fjærstivheten (k).

Ved $\omega = \omega_n$ oppnår man maksimum amplituderate.

$(X/F_1/k)$ går mot uendelig når $h/k \rightarrow 0$ og $(X/F_1/k)$ reduseres med økende h/k - forhold.

5 Med bakgrunn i ovenstående cellemodell, blir problemstillingen, med hensyn til utvikling av fremgangsmåte og apparatur for selektiv celle- og virusødeleggelse, følgende;

10 Empirisk fastslå optimale resonansfrekvens(er) ω_n for forskjellige cancer- og/eller vevstyper, eventuelt også som funksjon av tiden (stadium) ved å måle (ytre) amplituderate. Med optimal resonansfrekvens for forskjellige cancer- og /eller vevstyper, menes den eller de naturlige frekvenser som sikkerhetsmessig ligger lengst i fra tilsvarende for friskt vev og allikevel representerer tilstrekkelig kraftpåvirkning slik at man oppnår selektiv celledød, og samtidig at dette kan representere et frekvensområde som induserer apoptose i cancer celler.

15 Konkret går ovenstående problemstilling ut på, basert på relasjonen; $F_1 = f(p) = f(I,r)$, gitt $\omega = \omega_n$, empirisk (indirekte) fastslå (beregne) F_1 slik at man oppnår celledød ved kombinasjon av membranbrist i cellens ytre membran, nucleusmembran og/eller at organeller ødelegges ved at skjærspenningen $\tau = f(F_1)$, $\tau > \tau_{krit}$ og/eller at lokale termiske effekter gjør seg gjeldende. Dette hensyntatt vår kvalifiserte begrunnelse at $\omega_n^{cancer\ vev}$ er forskjellig fra $\omega_n^{normalt\ vev}$ ved intensiteter under et kritisk nivå slik at det ikke oppstår kavitasjon (mekanisk rivning) og omkringliggende friskt vev blir ødelagt, og/eller dette kombinert med et frekvensområde som induserer apoptose i cancer celler, gitt et akkumulert energinivå, eventuelt at man parallelt eller sekvensielt til ovenstående anvender (kan anvende) en tilleggsfrekvens, $\omega_{apoptose}$, eventuelt med ytterligere tillegg av tradisjonelle behandlingsformer (eksempelvis kjemoterapi).

20

25

4. En fremgangsmåte for styring og kontroll av et apparatur for selektiv celle- eller virusødeleggelse med bl. a. endogen måling av intensiteter og akkumulert energi langs skanlinjer

4.1 Generelt

30 Den biomekaniske modellen som er utviklet tar utgangspunkt i en eksternt påtvunget harmonisk oscillerende puls i soniske eller ultrasoniske frekvensområder.

Benyttelse av soniske eller ultrasoniske bølger i medisinske anvendelser har vært brukt til å interferere med vev eller andre materialer i flere applikasjoner tidligere.

35 US patent nr. 4,989,588 og nr. 4,867,141 beskriver metoder med anvendelse av

ultrasonisk lyd for å knuse nyrestein. US patent nr. 5,694,936 beskriver et apparat for å øke vevstemperaturen for termoterapeutisk behandling. US patent nr. 5,899,857, nr. 5,827,204 og nr. 5,209,221 beskriver former for akustisk kirurgi ved at det produseres kavitasjon som igjen forårsaker/representerer ødeleggelse av vev.

5 US patent 5,165,412 beskriver et apparat som sender sjokkbølger mot et definert punkt inne i kroppen for å ødelegge vev i fokuspunktet. US patent nr. 5,725,482 og nr. 5,664,570 beskriver metodikk for å generere stående ultrasoniske bølger fra flere sendere inn mot et definert område i kroppen (fokuspunkt).

10 Problemene for disse patenterte apparaturene/metodene blir også, tilsvarende som diskutert under pkt. 2, å differensiere mellom normale- og cancer celler. Dessuten, for de ovennevnte fremgangsmåtene bør en ha en veldefinert tumor/lokalisering, da man fokuserer på et definert volum (fokuspunkt), uavhengig av vev eller vevstype.

15 På grunn av konduktivitet vil termiske effekter kunne gi betydelig kolateral skade på friskt vev, ved siden av at normal væsketransport i kroppen medfører betydelig varmeoverføring (avkjøling) slik at termisk behandling i utgangspunktet vil kunne være problematisk.

4.2 Apparatur

20 Et sentralt begrep i akustikken er akustisk impedans ("akustisk ohm"). Det representerer det komplekse forholdet mellom lydtrykket på en bevegelig flate og flatens volumfart (hastighet x areal). Når lydbølger penetrerer et medium, får man en trykkreduksjon, attenuasjon (svekkelse), grunnet energiabsorpsjon, refleksjon og diffraksjon (bøyning).

Empiri viser at attenuasjon er en funksjon av frekvensen.

$$\text{Attenuasjonskoeffesienten} = \alpha_p = f(\omega) \quad (16)$$

25 Refleksjon og diffraksjon forekommer ved grensesjiktet mellom områder med forskjellig akustisk impedans. I medisinsk ultralyd generelt og i den diskuterte apparaturen, er det bærende prinsipp at det er forskjeller i akustisk impedans mellom motstående sider av forskjellige grensesnitt (organ) og at disse gir signifikante refleksjoner.

30 For en plan bølge kan intensiteten (I) som funksjon av vevsdybden (r) (minus diffraksjonselementet), modelleres som ;

$$I(r) = I_0 e^{-\mu(r)r} \quad (17)$$

hvor

I_0 = utgangsintensitet

$\mu(f)$ = Intensitets-absorpsjonskoeffisienten, og er en funksjon av frekvens, f ($\omega = 2\pi f$)

$$\mu(f) = A(f/f_1)^b = A(\omega/\omega_1)^b \quad (18)$$

5 hvor

A og b er avhengig av vevstyper.

Absorpsjonskoeffisienten pr. bølgelengdeenhet (λ) kan representeres ved, hvor v = lyd hastighet i vev og $\lambda = v/f$;

$$\mu(\lambda) = Avf^{(b-1)} / f_1^b \quad (19)$$

10 For videre diskusjon vises det til Hedrick et. al. (1995), McGahan et. al. (1998) og Robb (1995).

Med referanse til figur 5 (de påfølgende tall 1-9 refererer seg til figur 5), så representerer det skisserte systemet, på et overordnet nivå, en anordning (1) som omfattende en akustisk sender (6) som er innrettet for å sende akustiske signaler inn i et første område (3) i en organisme (2), i kombinasjon med en styreenhet (7) som er innrettet for å styre karakteristikk ved det utsendte akustiske signalet. Denne formen for styring og kontroll innbefatter, men er ikke begrenset til, å fastsette frekvenser til akustiske signaler slik at bestemte celler eller virus (5) skades eller ødelegges under påvirkning av signalet eller signalene. Videre omfatter apparaturen en absorpsjonsmåleinnretning (8) som fremskaffer akustiske absorpsjonsdata fra et andre celleområde (4) i organismen, hvor dette andre celleområde (4) også omfatter de bestemte cellene eller virus (5) som man ønsker å ødelegge. Styreenheten (7) er anordnet for å styre karakteristikk ved de akustiske signalene på grunnlag av innhentede absorpsjonsdata. En sammenligning av målte data mot referansedata vil kunne skje i interaksjon med en ytre innretning (9).

25 Figur 6 viser et blokkdiagram over et apparatur, med basis i den overordnede prinsippskissen i figur 5, som både genererer vevsavbildning og representerer behandling av cancer.

30 Den overordnede hensikten med systemet er behandling, sekundært avbildning for eventuell diagnostisk anvendelse. Systemet består av frekvensgenerator og sender/mottakerenhet(er), skanlinjeprosessor, sentral prosesseringsenhet (CPU), systemprosessor, bildeprosessor etc.

Frekvensgenerator og sender/mottakerenhet(er) er de mest sentrale enhetene da det er her bl. a. resonansfrekvenser, apoptosefrekvenser og tilhørende intensiteter genereres.

5 Sanntids skanlinjeprosessoren er meget sentral da den analyserer reflekterte signaler fra hver skanlinje, hvor det primære siktemålet, i en terapeutisk kontekst, er måling og beregning av intensiteter og energinivåer langs skanlinjene, slik at systemet endogent beregner intensiteter og energinivåer langs angitte vektorer, eventuelt ved endepunktet til vektorer, hvor vektorene definerer lokalisering til
10 tumorer. De beregnete verdiene gir input til CPU, som igjen styrer senderfunksjonen ihht. biblioteksverdier for bl. a. eventuelle skranker for intensiteter og energinivåer.

15 Skanlinjeprosessor - systemet behandler og produserer data som strengt tatt ikke er nødvendig i en terapeutisk kontekst, men som er tidsriktig i en vevsavbildnings – sammenheng. I denne sammenhengen gis det mulighet for både strømningsavbildning og pulsølgete («Pulse Wave») og kontinuerlig bølgete («Continuous Wave») eller PW/CW dopplermålinger.

20 Blokkdiagrammene 7, 8 og 9 representerer systemkonfigurasjon mht. skanlinjeprosessering for hhv. vevsavbildning, strømningsavbildning og PW/CW dopplermålinger. I diagram 7 vises skanlinjeprosessering av reflekterte signaler som funksjon av vevsdybden, hvor kretser, type forsterkere, forskjellige filtre etc. er plassert. I diagram 8 vises blokkdiagram for skanlinjeprosessering for PW og CW doppler signaler, hvor doppler signaler er det demodulerte frekvenssignalet
25 viss frekvens er doppler frekvensen. I diagrammet angis plasseringen av forsterkere, mikserenheter, filtre, omformere etc. I diagram 9 vises blokkdiagram for en skanlinjeprosessering for væskestrømsavbildning i farver. De forskjellige komponentene (filtre, kretser) i systemet er anvist.

30 Når det gjelder (dynamisk) vevsavbildning (i farver), ekstraheres de aktuelle signalparameterne og de overføres via en standard databuss til bildeomformer og fremviserenhet. Data kan også gå inn i en datalagringsenhet (bank) ved frysing av bilder eller overføring til ekstern CPU for videre analyse.

For en gjennomgripende analyse av oppbygging og struktur av ultralydapparat, vises det til Angelsen (1996).

35 Utgangspunktet for apparaturen er altså frekvensstyring- og kontroll og sender/mottakerenhet(ene) («transducer») med (primært) utsendelse av optimal resonansfrekvens til systemet (cancer cellene), skanlinjeprosessor, CPU med algoritme og monitor for avbildning. Som tidligere nevnt er optimal

resonansfrekvens (ω_n) for forskjellige cancer- og /eller vevstyper den ω_n som sikkerhetsmessig ligger lengst fra tilsvarende for friskt vev, og samtidig kan representere et frekvensområde som inducerer apoptose i cancer celler.

5 Basert på ytre mekanisk påvirkning og at effekten ved tumorens lokalisering er over et kritisk nivå, men uten at man eventuelt får kavitasjon, dvs. at nærliggende friskt vev blir skadet, kan man få kombinasjoner av termiske effekter i cancer cellen lokalt og skjærspenninger slik at celle- og/eller nucleusemembranen brister, eventuelt i kombinasjon med skader på organellene. Ved eventuelle apoptotiske prosesser i kombinasjon med eller i stedet for resonans, med eventuell mulighet for
10 ytterligere kombinasjon(er) med (forsterkende) tradisjonell behandling (ref. pkt. 1.2), vil man kunne angripe cancer cellene med utgangspunkt i flere forskjellige tilnæringsmåter samtidig. På denne måten vil sannsynligheten for selektiv celledød maksimeres.

15 Dessuten, fremgangsmåten vil representere behandling av et større område/kroppsdel (ikke fokusert behandling) med minimum av risiko for skade på omkringliggende friskt vev/organer.

Bestemmelse av naturlige frekvenser via amplituderater til celler, både cancer- og andre celler, eventuelt i kombinasjon med apoptosefrekvenser og tilhørende
20 akkumulerte energinivåer, utføres ved å eksponere dem for akustisk utsendelse fra en (standard) piezoelektrisk krystall og/eller andre (standard) senderne, i kombinasjon med en pulsgenerator, og hvor bl. a. bevegelsene (amplituderate) til cellene kan registreres med et laser interferometer med tilstrekkelig oppløsning.

Intensitets- og (akkumulerte) energinivåer for å ødelegge forskjellige
25 cancer/vevstyper, eventuelt også som funksjon av stadium (tid) etableres eksperimentelt, sammen med skranker for ikke å skade friskt vev.

Tilsvarende empiriske analyser foretas for (eventuelt) å etablere separate apoptosefrekvenser og akkumulerte energinivåer.

Med bakgrunn i ovenstående empiriske fremgangsmåte etableres;

- 30 • Et bibliotek over empiriske data for (eventuelt optimale) mekaniske resonansfrekvenser, $\omega_{c_n}(t)$, hvor $\omega_{c_{n1}}(t)$ og $\omega_{c_{n2}}(t)$ representerer henholdsvis nedre og øvre intervall for resonansfrekvenser for forskjellige cancer/vevstyper, c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid).
- Et bibliotek over empiriske data for apoptosefrekvenser, $\omega_{c_{apoptose\ n}}(t)$, hvor $\omega_{c_{apoptose\ n1}}(t)$ og $\omega_{c_{apoptose\ n2}}(t)$ representerer henholdsvis nedre og øvre intervall for

apoptosefrekvenser for forskjellige cancer/vevstyper, c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid).

- 5 • Et bibliotek over empiriske data over kritiske intensitetsnivåer, $I_{c_{kritisk\ m}}(t)$, hvor $I_{c_{kritisk\ m}}(t)$ representerer kritiske intensitetsnivåer med hensyn til selektiv celleødeleggelse for forskjellige cancer/vevstyper (inkl. friskt vev), c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid) og med hensyn på m . m angir referanse til optimal resonansfrekvens, ved resonansfrekvens isolert, ved apoptosefrekvens isolert.
- 10 • Et bibliotek over empiriske data over kritiske akkumulerte energinivåer, $W_{c_{kritisk\ m}} = I_{c_{kritisk\ m}} T_{kritisk}(t)$, hvor $W_{c_{kritisk\ m}}$ representerer kritisk akkumulerte energinivåer (per arealenhet) for forskjellige cancer/vevstyper (inkl. friskt vev), c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid) og med hensyn på m .

15 Vektoren til tumoren/metastase, kombinert med skanlinjedata, vil angi utgangseffekter og intensiteter til sender/mottaker og beregning av intensiteter og akkumulerte energinivåer ved vektorens endepunkt [tumor(ene)]. Disse forhold vil representere endogene prosesser.

Apparaturen/systemet sammenligner endogent beregnede relevante intensiteter og akkumulerte energinivåer med tilsvarende biblioteksverdier og avgjør stopp eller fortsatt utsendelse for apparaturen, eventuelt dette kan overstyres manuelt.

- 20 I en klinisk anvendelse vil man benytte seg av en gelé eller et væskemedium (vann) for å minimere attenuasjon mellom utsenderenhet og objekt.

4.3 Virkemåte - algoritme

25 Virkemåten for systemet for selektiv celle- eller virusødeleggelse hos mennesker, dyr eller planter, baserer seg på ovenstående diskuterte apparatur, som dessuten innbefatter;

1. Et bibliotek over empiriske data for (eventuelt optimale) mekaniske resonansfrekvenser, $\omega_{c_n}(t)$, hvor $\omega_{c_{n1}}(t)$ og $\omega_{c_{n2}}(t)$ representerer henholdsvis nedre og øvre intervall for resonansfrekvenser for forskjellige cancer/vevstyper, c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid).
- 30 2. Et bibliotek over empiriske data for apoptosefrekvenser, $\omega_{c_{apoptose\ n}}(t)$, hvor $\omega_{c_{apoptose\ n1}}(t)$ og $\omega_{c_{apoptose\ n2}}(t)$ representerer henholdsvis nedre og øvre intervall for apoptosefrekvenser for forskjellige cancer/vevstyper, c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid).

3. Et bibliotek over empiriske data over kritiske intensitetsnivåer, $I_{c_{kritisk\ m}}(t)$, hvor $I_{c_{kritisk\ m}}(t)$ representerer kritiske intensitetsnivåer med hensyn til selektiv celleødeleggelse for forskjellige cancer/vevstyper (inkl. friskt vev), c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid) og med hensyn på m . m angir referanse til optimal resonansfrekvens, ved resonansfrekvens isolert, ved apoptosefrekvens isolert.

4. Et bibliotek over empiriske data over kritiske akkumulerte energinivåer, $W_{c_{kritisk\ m}} = I_{c_{kritisk\ m}} T_{kritisk\ m}(t)$, hvor $W_{c_{kritisk\ m}}$ representerer kritiske akkumulerte energinivåer (per arealenheter) for forskjellige cancer/vevstyper (friskt vev), c , eventuelt også som funksjon av stadium (tid) og med hensyn på m .

5. Som i tillegg anvender følgende terapeutiske algoritme;

5.1. Anvendelse av tidligere definerte apparatur, eventuelt basert på standard diagnostiske prosedyrer, som kombinasjoner av røntgen/CT, ultralyd, MR, biopsi, etc., påvises en spesifikk cancer, $c(t)$, og eventuell lokalisering av tumor og metastase, som medfører definering av vektor(er) til tumor(er).

5.2. I kombinasjon med en eller flere av følgende behandlingsmuligheter;

Bruk av optimal resonansfrekvens – apoptosefrekvens ligger i resonansfrekvens - intervallet

5.2.1 Forutsatt $\omega_{c\ n1}(t) < \omega_{c\ apoptose\ cn}(t) < \omega_{c\ n2}(t)$, (hvis ikke gå til pkt. 5.2.2).

20 Gitt vektor(er) til c .

5.2.1.1 Foreta utsendelse av definert frekvenser ihht. pkt. 1.

5.2.1.2 Hvor utgangsentensitet og energi eventuelt maksimeres, gitt skranke underlagt av pkt. 3 og 4, gitt $W > W_{apoptose}$.

25 Bruk av resonansfrekvens – apoptosefrekvens ligger utenfor resonansfrekvens - intervallet

5.2.2 Forutsatt $\omega_{c\ apoptose\ n}(t) < \omega_{c\ n1}(t)$ eller $\omega_{c\ apoptose\ n}(t) > \omega_{c\ n2}(t)$

Gitt vektor(er) til c .

5.2.2.1 Foreta utsendelse av frekvenser ihht. pkt. 1.

30 5.2.2.2 Hvor utgangsentensitet og energi eventuelt maksimeres, gitt skranke underlagt av pkt. 3 og 4.

Bruk av apoptosefrekvens – apoptosefrekvens ligger utenfor resonansfrekvens - intervallet

5.2.3 Forutsatt $\omega_{c \text{ apoptose } n}(t) < \omega_{c \text{ n1}}(t)$ eller $\omega_{c \text{ apoptose } n}(t) > \omega_{c \text{ n2}}(t)$,

Gitt vektor(er) til c.

5 5.2.3.1 Foreta utsendelse av frekvenser ihht. pkt. 2, gitt $W > W_{\text{apoptose}}$

2.2.3.2 Hvor utgangsentensitet og energi eventuelt maksimeres, gitt skranker underlagt av pkt. 3 og 4.

Bruk av både resonansfrekvens og apoptosefrekvens – apoptosefrekvens ligger utenfor resonansfrekvens - intervallet

10 5.2.4 Forutsatt $\omega_{c \text{ apoptose } n}(t) < \omega_{c \text{ n1}}(t)$ eller $\omega_{c \text{ apoptose } n}(t) > \omega_{c \text{ n2}}(t)$,

Gitt vektor(er) til c.

5.2.4.1 Foreta sekvensiell og/eller parallell utsendelse av frekvenser ihht. pkt. 1

og pkt. 2, gitt $W > W_{\text{apoptose}}$

15 5.2.4.2 Hvor utgangsentensitet og energi eventuelt maksimeres, gitt skranker underlagt av pkt. 3 og 4.

5.2.5 I kombinasjon med pkt. 5.2.1-5.2.4 hvor det samtidig anvendes tradisjonelle behandlingsformer.

20 5.2.6 I kombinasjon med pkt. 5.2.1-5.2.5 hvor vev eller organ eksponeres av en sender/mottakerenhet med in situ plassering via et kateter, probe eller lignende instrument.

5.2.7 I kombinasjon med pkt 5.2.1-5.2.6 hvor data angitt av pkt.1-4 er erstattet av data basert på verdier med basis fra spesifikk biopsi fra et konkret menneske (eller dyr eller plante) med hensyn på cancer.

25 5.2.7 I kombinasjon med pkt. 5.2.1-5.2.7 ved tilpasning med basis til andre typer celler eller virus.

30 Den herværende oppfinnelse er ikke begrenset av det beskrevne apparatur og virkemåte da eventuelle variasjoner av innretningen, eksempelvis ved benyttelse av forskjellige anordninger for in situ behandling, forskjellig geometrisk utforming på senderne, automatisk styring av senderenhet(ene), montering av sender(ne) på bevegelige fiksturer, arrangement for pasientbetjening med bevegelig og/eller automatisert liggeunderlag (benk), innebygde og eller fullstendig integrerte

løsninger etc., vil kunne være nærliggende for fagmannen å utlede, forutsatt at denne beskrivelse blir gjort kjent.

På denne bakgrunn vil innretninger som er funksjonelt ekvivalente derfor være innenfor omfanget av denne oppfinnelse, og slike modifikasjoner er forutsatt å
 5 være innenfor de formulerte patentkrav. Med bakgrunn i ovenstående skal bl. a. tegninger og diagrammer bli tolket som illustrerende og ikke i en begrensende kontekst. Det er også forutsatt at patentkravene skal forstås dit hen at de skal dekke alle generiske og spesifikke egenskaper til oppfinnelsen som er beskrevet, og at
 10 alle forhold rundt omfanget av oppfinnelsen, uten hensyntagen til angitt språkbruk, skal være innbefattet. De angitte referanser må derfor også betraktes som inkorporerte i dette dokument, og følgelig representerer de en del av denne oppfinnelses grunnlag, metode, virkemåte og apparatur.

5. Referanser – litteratur

15 Alberts, A. et. al. (1995); »Molecular Biology of the Cell», Garland Publishing Inc., USA.

Angelsen, B.A. J. (1996); »Waves, signals and signal processing in medical ultrasonics», Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway.

20 Bereiter-Hahn, J. (1987); »Mechanical principles of architecture of eukaryotic cells», i »Cytomechanics», Bereiter-Hahn, J., et. al. (ed), Springer-Verlag, Tyskland.

Devita, V. T., et. al. (1997); »Cancer: Principles & Practice of Oncology», Lippincott Williams & Wilkins Publishers, USA.

25 Drew, J. H. (1974); »Stability of certain periodic solutions of a forced system with hysteresis», International Journal of Non-Linear Mechanics, 9.

Fleming, I. D. (1997); »American Joint Committee on Cancer – Cancer Staging Manual», Lippincott Williams & Wilkins Publishers, USA.

30 Forgacs, G. (1995); »On the possible role of cytoskeletal filamentous networks in intracellular signaling: an approach based on percolation», Journal of Cell Science, 108.

Glover, D. M. et. al. (1994); »Cell biology of cancer», Journal of Cell Science, Supplement, 18.

Hannun, Y. A. ,et. al. (1998); »Apoptosis in neurobiology», CRC Press, USA.

Hassani, S. (1999); »Mathematical physics: a modern introduction to its foundation», Springer-Verlag, USA.

Hedrick, W. R., et. al. (1995); »Ultrasound physics and instrumentation», Mosby, USA.

5 JNCI, (2000); Database, Journal of The National Cancer Institute, USA.

Kumar, S. (ed). (1998); »Apoptosis, mechanisms and role in disease,» Springer – Verlag, Tyskland.

Kumar, S. (ed). (1999); »Apoptosis, biology and mechanisms,» Springer – Verlag, Tyskland.

10 McGahan, J. P. og Goldberg, B. B. (1998); »Diagnostic ultrasound: a logical approach», Lippincott-Raven, USA.

Murphy, G. P., et. al. (1995); »American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology», American Cancer Society, USA.

NCI, (2000); Database, National Cancer Institute/CancerNet, USA .

15 Nayfeh, A. H. og Mook D. T. (1995); »Nonlinear Oscillations,» John Wiley & Sons, USA.

NIH, (2000); »Computational Molecular Biology – Databases», National Institute of Health, USA.

20 Opas, M. (1994); »Substratum mechanics and cell differentiation», International Rev. Cytol., 150.

Robb, R. A. (1995); »Three-dimensional biomedical imaging: principles and practice», VCH, USA.

Studzinski, G. P. (1999); »Apoptosis: a practical approach», Oxford University Press, England.

25 **5.1 Referanser – patenter**

US Patent nr. 5,984,882, (1999), Method for prevention and treatment of cancer and other proliferative diseases with ultrasonic energy.

US Patent nr. 5,908,441, (1999), Resonant frequency therapy device.

US Patent nr. 5,899,857, (1999), Medical treatment method with scanner input.

US Patent nr. 5,827,204, (1998), Medical noninvasive operations using focused modulated high power ultrasound.

US Patent nr. 5,725,482, (1998), Method for applying high-intensity ultrasonic waves to a target volume within a human or animal body.

5 US Patent nr. 5,664,570, (1997), Apparatus for applying high-intensity ultrasonic waves to a target volume within a human or animal body.

US Patent nr. 5,694,936, (1997), Ultrasonic apparatus for thermotherapy with variable frequency for suppressing cavitation.

US Patent nr. 5,209,221, (1993), Ultrasonic treatment of pathological tissue.

10 US Patent nr. 5,165,412, (1992), Shock wave medical treatment apparatus with exchangeable imaging ultrasonic wave probe.

US Patent nr. 4,989,588, (1991), Medical treatment device utilizing ultrasonic wave.

15 US Patent nr. 4,867,141, (1989), Medical treatment device utilizing ultrasonic wave.

US Patent nr. 4,622,952, (1986), Cancer treatment method.

US Patent nr. 4,315,514, (1982), Method and apparatus for selective cell destruction.

PATENTKRAV

1. Anordning (1) for selektiv celle- eller virusødeleggelse hos en levende organisme (2) slik som et menneske, et dyr eller en plante, omfattende
- 5 - en akustisk sender (6) innrettet for å sende et akustisk signal inn i et første celleområde (3) i organismen, og
- en styreenhet (7) innrettet for å styre karakteristikker ved det akustiske signalet, herunder å sette frekvensen for minst en signalkomponent av det akustiske signalet til en fastsatt frekvensverdi slik at bestemte celler (5) i det første celleområdet (3)
- 10 skades eller ødelegges under påvirkning av signalet,
k a r a k t e r i s e r t v e d
- at anordningen videre omfatter en absorpsjonsmåleinnretning (8) for å tilveiebringe akustiske absorpsjonsdata fra et andre celleområde (4) i organismen, hvilket andre celleområde (4) omfatter de bestemte cellene (5),
- 15 - at styreenheten (7) er innrettet for å styre karakteristikker ved det akustiske signalet, herunder signalets effekt og/eller intensitet, på grunnlag av absorpsjonsdataene,
- at styreenheten (7) er innrettet for fra en ytre datamaskininnretning (9) å innhente et kritisk akkumulert energinivå assosiert med egenskaper for de bestemte cellene
- 20 (5), og
- at styreenheten (7) er innrettet for under et eksponeringsforløp å styre effekten til det akustiske signalet slik at signalets totale energi over eksponeringsforløpet ikke overskrider det kritiske akkumulerte energinivået.
2. Anordning i samsvar med krav 1,
- 25 k a r a k t e r i s e r t v e d
- at styreenheten (7) er innrettet for fra den ytre datamaskininnretningen (9) å innhente en resonansfrekvens assosiert med egenskaper for de bestemte cellene (5), og
- at styreenheten (7) er innrettet for å benytte nevnte resonansfrekvens som den
- 30 fastsatte frekvensverdi.
3. Anordning i samsvar med et av kravene 1-2,
- k a r a k t e r i s e r t v e d
- at styreenheten (7) er innrettet for fra den ytre datamaskininnretningen (9) å innhente en apoptosefrekvens assosiert med egenskaper for de bestemte cellene (5),
- 35 og

-at styreenheten (7) er innrettet for å benytte nevnte apoptosefrekvens som den fastsatte frekvensverdi.

4. Anordning i samsvar med et av kravene 1-3,
k a r a k t e r i s e r t v e d

- 5 - at styreenheten (7) er innrettet for fra den ytre datamaskininnretningen (9) å innhente et kritisk effektnivå assosiert med egenskaper for de bestemte cellene (5),
og
- at styreenheten (7) er innrettet for å styre effekten til det akustiske signalet slik at den ikke overskrider det kritiske effektnivået.

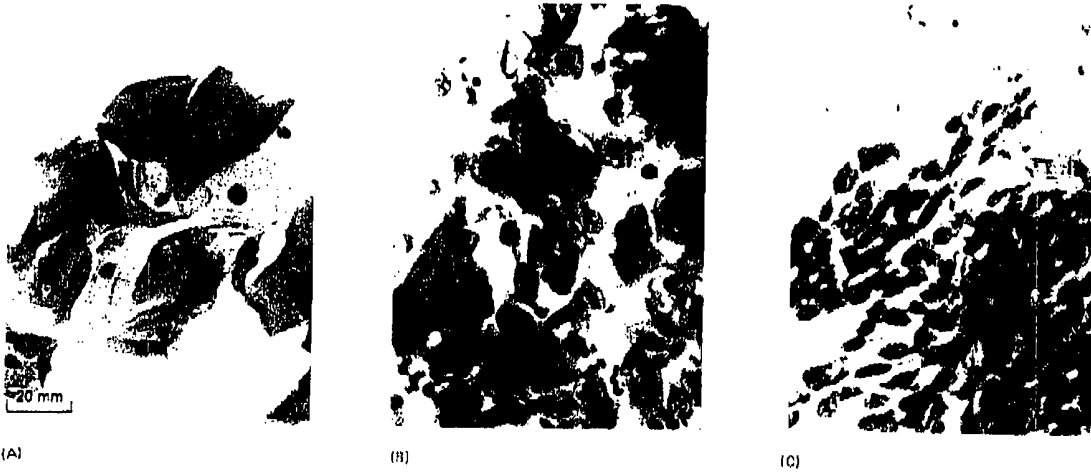


Fig. 1

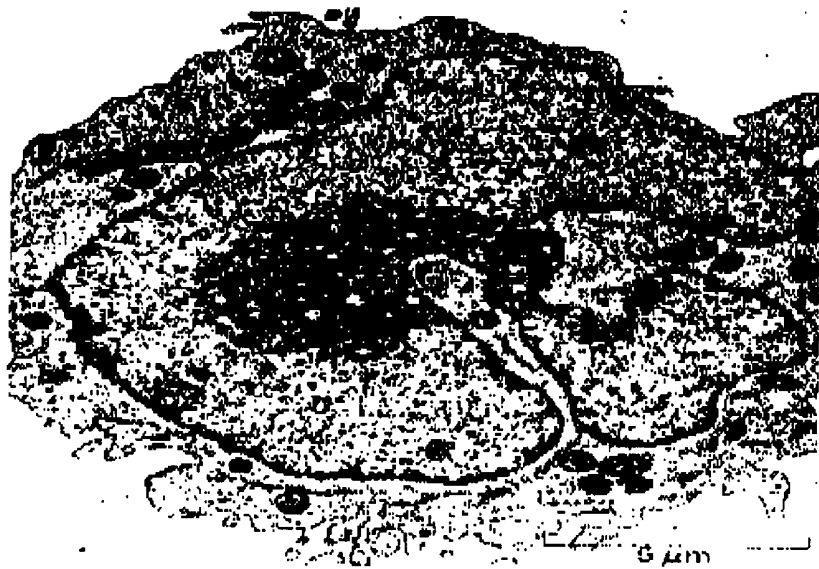


Fig. 2

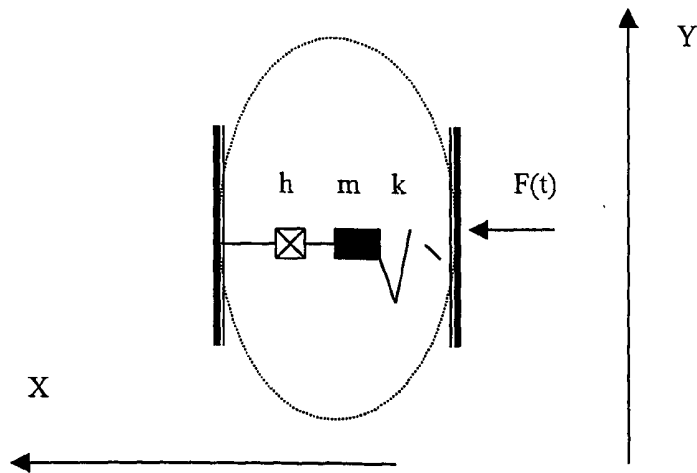


Fig. 3

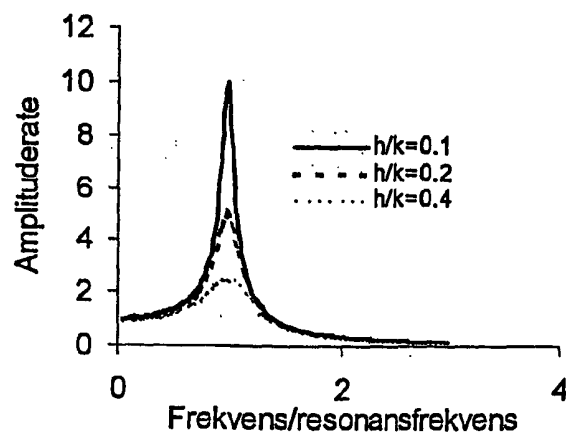


Fig. 4

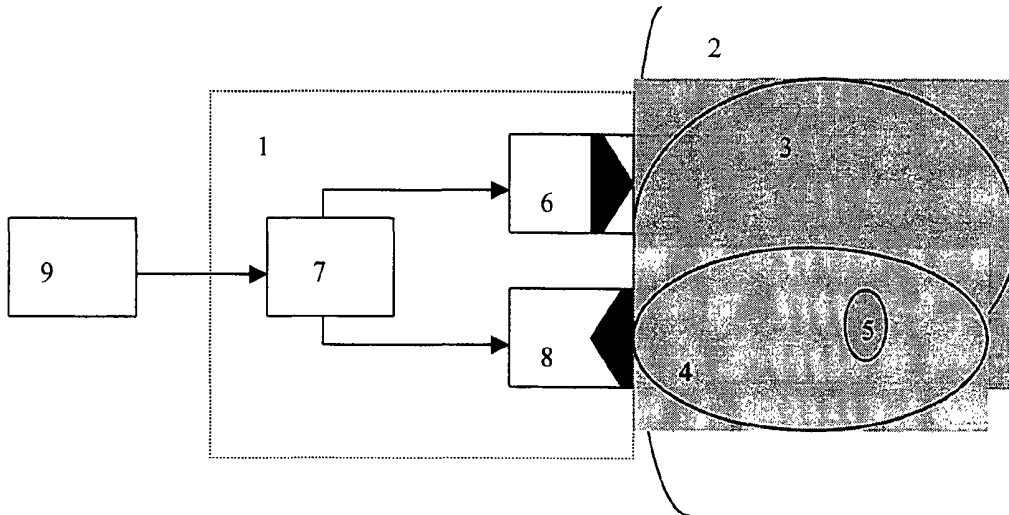


Fig. 5

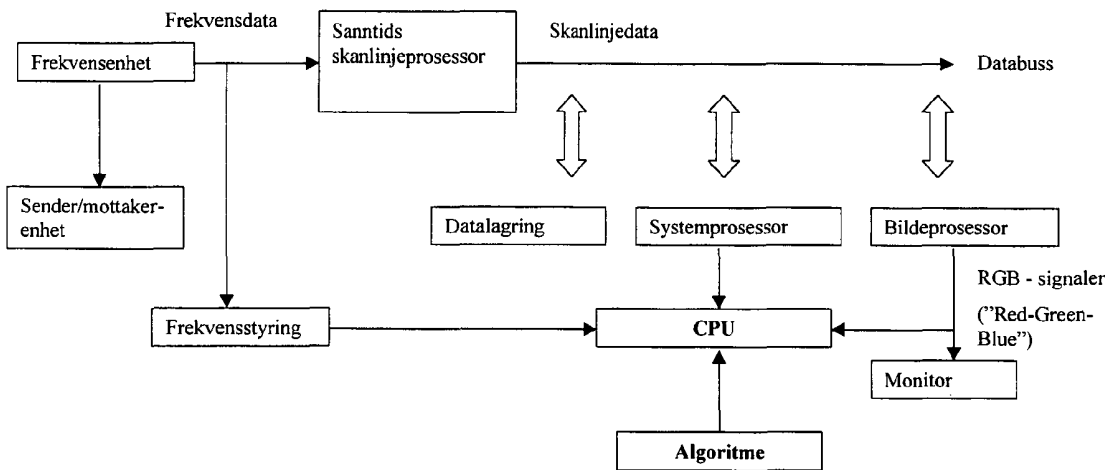


Fig. 6

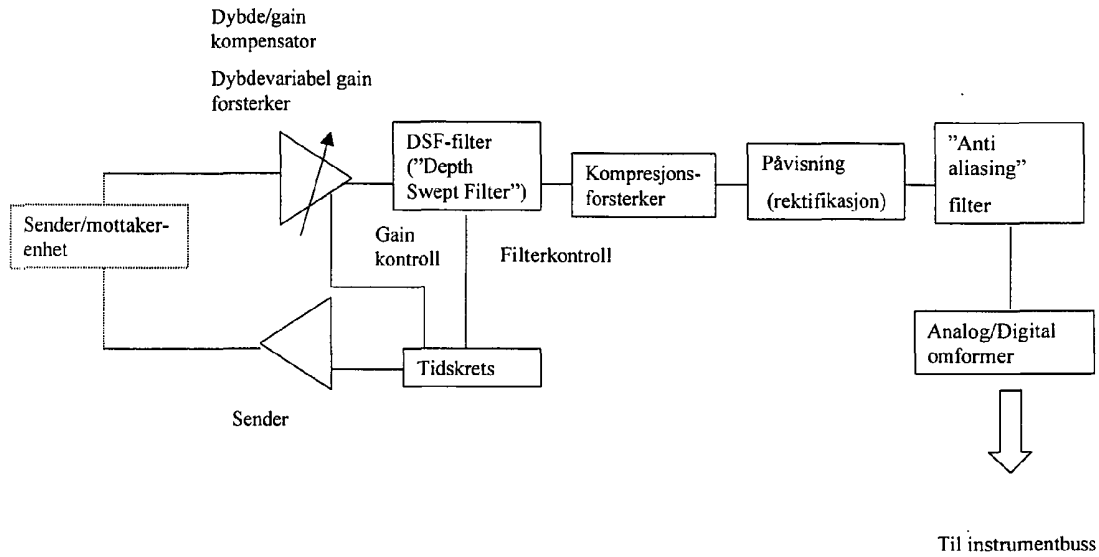


Fig. 7

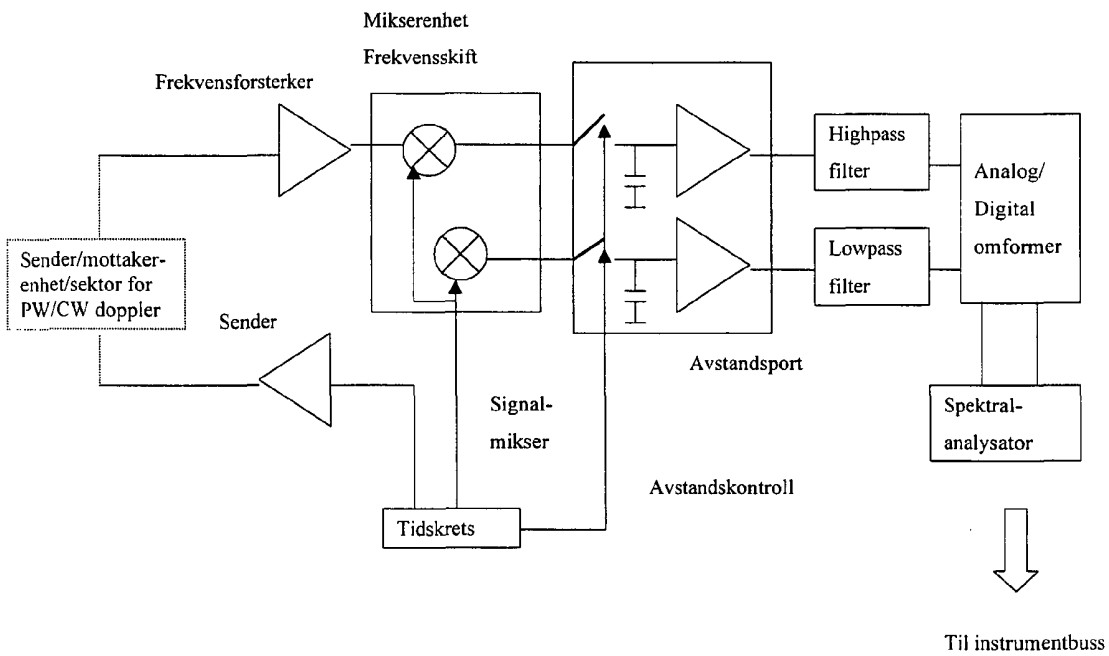


Fig. 8

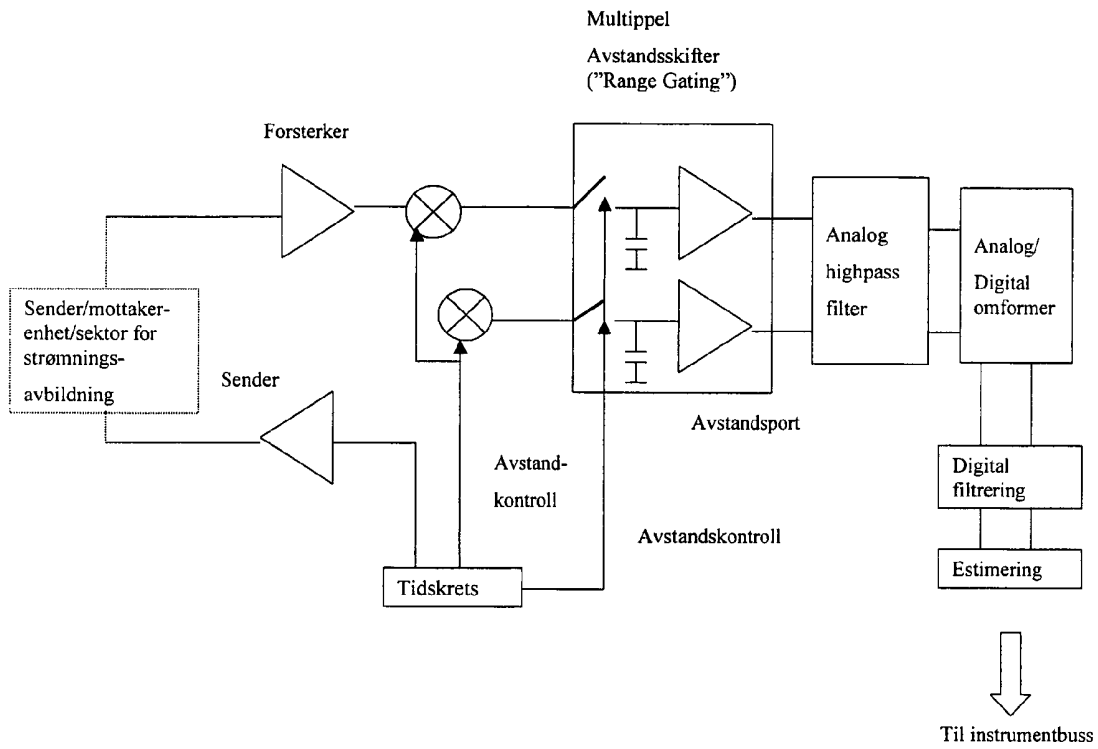


Fig. 9