



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Villamosmérnöki és Informatikai Kar

Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék

Németh Attila

**Tesztkörnyezet fejlesztése szilícium alapú
neurális elektródák in vivo mechanikai
vizsgálatához**

Belső konzulens:

Dr. Jobbágy Ákos
BME-VIK

Külső konzulens:

Fekete Zoltán
MTA TTK MFA

Budapest, 2012

Tartalom

Összefoglaló.....	4
Abstract.....	5
1. Bevezetés.....	6
2. Elméleti háttér.....	7
2.1. Neurális elektródák szerepe.....	7
2.2. Si alapú elektródák technológiája.....	8
2.3. Elektród-agyfelszín interakció jellemzése.....	10
2.4. Beültető eszközök.....	12
3. Tesztkörnyezet fejlesztése <i>in vivo</i> mérésekhez.....	14
3.1. Erőmérő cella és a tervezett beültető eszköz integrációja.....	15
3.2. Mechanikai alkatrészek tervezése.....	15
3.2.1. Tengelykapcsoló tervezése.....	15
3.2.2. Egyéb mechanikai alkatrészek tervezése.....	17
3.3. Vezérlő áramkör tervezése.....	19
3.4. Programok tervezése.....	20
3.4.1. LabVIEW vezérlő és adatgyűjtő program.....	20
3.4.2. MatLab kiértékelő program.....	22
4. Si alapú elektródák tesztelése <i>in vivo</i> kísérletekben.....	27
4.1. Mintaelőkészítés.....	27
4.2. Kísérleti terv.....	27
4.3. Beültetés műtéti körülményei.....	28
4.4. Mérés menete és adatok feldolgozása.....	29
4.5. Eredmények kiértékelése.....	30
5. Összefoglalás.....	33
6. Köszönetnyilvánítás.....	34
7. Irodalomjegyzék.....	35
8. Függelék.....	40

HALLGATÓI NYILATKOZAT

Alulírott, Németh Attila hallgató kijelentem, hogy ezt a dolgozatot meg nem engedett segítség nélkül, saját magam készítettem, csak a megadott forrásokat (szakirodalom, eszközök stb.) használtam fel. Minden olyan részt, melyet szó szerint, vagy azonos értelemben, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen, a forrás megadásával megjelöltem.

Hozzájárulok, hogy a jelen munkám alapadatait (szerző(k), cím, angol és magyar nyelvű tartalmi kivonat, készítés éve, konzulens(ek) neve) a BME VIK nyilvánosan hozzáférhető elektronikus formában, a dolgozat teljes szövegét pedig az egyetem belső hálózatán keresztül (vagy autentikált felhasználók számára) közzétegye. Kijelentem, hogy a benyújtott dolgozat és annak elektronikus verziója megegyezik.

Kelt: Budapest, 2012. 10. 26.

.....
Németh Attila

Összefoglaló

Munkám során az MTA MFA MEMS laboratóriumában létrehozott szilícium alapú neurális elektródák mechanikai vizsgálatára alkalmas tesztkörnyezetet terveztem, hoztam létre és teszteltem *in vivo* környezetben. Egy erőmérő cella és egy, a beültetéshez használt ún. sztereotaxiás keret, ill. léptetőmotoros meghajtás integrációjának kidolgozásához mechanikai alkatrészeket és vezérlő áramkört terveztem, az adatgyűjtést és vezérlést LabView környezetben oldottam meg. Az automatizált mérési folyamat 1mN-os felbontásban, jól összehasonlítható, objektív mérési eredményeket szolgáltat. A motorizált hajtásnak köszönhetően a beültetés sebessége egyenletes, 0,15 - 30 mm/min tartományban változtatható, továbbá a mélysége is kontrollálható.

A megvalósított tesztkörnyezet segítségével különböző geometriai paraméterekkel (szélesség, vastagság, tőhegy) rendelkező elektródákat vizsgáltam Sprague Dawleypatkányok felhasználásával, *in vivo* körülmények között. A kísérletek elvégzéséhez a műtéti környezetet az MTA KPI intézete biztosította. A mérések könnyű és gyors kiértékelése érdekében MatLab alapú grafikus felhasználói felületet is létrehoztam.

A kísérletek során vizsgáltam a kemény agyhártya (*dura mater*) átszakításához szükséges erőt, az ún. penetrációs erőt és a benyomódás (dimpling) paramétereit. A mérési eredmények kiértékelését követően megállapítottam, hogy a vizsgált szilícium alapú neurális elektródákkal a fenti implantációs paraméterek hogyan függenek az implantáció sebességétől és az elektródatest geometriai paramétereitől.

Az általam tervezett mérési környezet lehetővé teszi a neurofiziológiai mérésekhez használt elektródák és az agyfelszín mechanikai interakciójának széleskörű vizsgálatát. A kísérleti eredmények jelentősen hozzájárulhatnak a közeljövőben olyan mikrotechnológiai módszerekkel előállított agyi elektródák tervezési szabályainak megalkotásához, melyek mechanikai stabilitás és sejtroncsoló hatás tekintetében is optimális eszközkészítést tesznek lehetővé.

Abstract

In this thesis, I represent the design and the testing process of a measurement setup for *in vivo* mechanical testing of silicon-based neural electrodes (made by MTA MFA MEMS Laboratory). To integrate a load-cell, a stereotaxic frame and a stepper motor together I designed proper mechanical components and the electronic circuit as well as the measurement and control software. The automated measurement process provides objective results with 1mN resolution. Thanks to the motorized drive, the implantation velocity is steady and adjustable (0.15 – 30 mm/min range) as well as the implantation depth.

Using the previously discussed setup I managed to investigate a variety of electrodes with different geometric parameters (width, thickness, tip) using Sprague Dawley rats *in vivo*. The surgical environment necessary for the latter process was provided by MTA KPI. To make the evaluation process easier and faster I designed a MatLab based graphical user interface.

Penetration force through *dura mater* and dimpling as parameters were investigated during these tests. Results showed that the implantation parameters achievable with the investigated neural electrodes depend on the speed of the insertion and the geometrical parameters of the electrode.

This measurement setup is able to investigate the mechanical interaction between different electrodes used in neurophysical experiments and the outer surface of the brain, mainly the *dura mater*. The results of these experiments provide a good basis for further investigation and manufacturing of silicon based neural electrodes. Also, they can be used to develop new designs in microtechnologies for proper mechanical stability and very low cell damage.

1. Bevezetés

Az utóbbi években kimondott figyelmet szenteltek a kutatók a Parkinson kór illetve más idegrendszeri betegségek mélyagyi stimulálással való kezelésére, ezzel szükségessé vált különféle neurális elektródák kifejlesztése. Az MTA Műszaki Fizika és Anyagtudományi Intézetében (MFA) évek óta folyik ilyen jellegű kutatás, ebbe a fejlesztési munkába kapcsolódtam be.

A kutatás célja olyan szilícium alapú mélyagyi elektródák kifejlesztése, amelyek segítségével a kutatóknak lehetősége nyílik mind kis-, mind nagyállat kísérletek elvégzésére. A fejlesztés egyszerre több irányban folyik, jelen dolgozat a mechanikai tesztelés részleteit mutatja be.

Alapvetően egy olyan tesztkörnyezet létrehozása volt a feladatom, amellyel az MTA MFA Intézetében kifejlesztett szilícium tütesteket *in vivo* kísérletekben tudom vizsgálni. A tervezési folyamatot megelőzően irodalomkutatást végeztem, melyben azt próbáltam kideríteni, hogy a szilícium alapú elektródák milyen szerepet töltenek, illetve tölthetnek be az alkalmazott orvostudomány területén.

Munkám során 30 mm hosszú, különböző geometriai paraméterekkel rendelkező neurális elektródákat vizsgáltam. Az elektródák szeletvastagságban, szélességben és a hegy kialakításában különböztek egymástól. Az előbb említett paramétereket kiegészítve a beültetés során használt beültetési sebességgel azt vizsgáltam, hogy a paraméterek hogyan befolyásolják az elektróda és az agyfelszín közötti mechanikai kölcsönhatást. Ezt a folyamatot a maximális penetrációs erővel és a penetráció során, az agyszövet által elszenvedett deformációval jellemeztem.

Az *in vivo* kísérleteket megfelelő orvosi támogatás mellett az MTA Természettudományi Kutatóközpont Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézetének kisállat laboratóriumában végeztem. Véleményem szerint az elvégzett kísérletek és az általuk szolgáltatott eredmények a továbbiakban hasznosak lehetnek további szilícium alapú neurális elektródák fejlesztésekor, továbbá kis- illetve nagyállat kísérletek tervezése szempontjából.

2. Elméleti háttér

Napjainkban az orvostudomány nap mint nap szembesül az öregedő társadalom problémájával, ezen belül is különösen az idegrendszeri megbetegedésekkel. Ilyenek például a Parkinson kór, Alzheimer kór, epilepszia, sclerosis multiplex, Guillain-Barre szindróma, meningitisz, motoros idegsejtek sorvadásos betegsége, neuralgia, idegyulladás, agyvelőgyulladás, toxoplazmózis, agyhártyagyulladás stb. Az orvostudomány jelenlegi állása szerint ezeknek a betegségeknek a jelentős része nem gyógyítható, ellenben kezelhető. A kezelés részben mélyagyi stimulálással, neurális elektródák segítségével történik [32].

2.1. Neurális elektródák szerepe

A neurális elektródák elsődleges feladata az idegrendszer működésének feltérképezése. A motoros illetve szenzoros képességek és a központi idegrendszer közötti kapcsolatról, továbbá az egész idegrendszerről temérdek információ gyűjthető ezeknek az elektródáknak a segítségével, melyekkel jobban megismerhetjük e rendszerek működését [29].

A mélyagyi stimulálás különféle alkalmazásai mellett az agy-gép interfészek, a perifériális idegi stimulálás és a klinikai mikrodialízis szempontjából is igény fogalmazódik meg az idegrendszerbe implantált eszközök miatt fellépő szövetreakciók jobb megismerésére [21,22,23,24,25,26,27,28].

Az utóbbi években kimondott figyelmet szenteltek a kutatók a Parkinson kór illetve más idegrendszeri betegségek mélyagyi stimulálással való kezelésére. Éppen napjainkban kimondottan aktív kutatási terület az Alzheimer-kór mélyagyi stimulálással való kezelése. Ezzel fontossá vált olyan elektródák kifejlesztése, amelyekkel mélyebb agyi struktúrák aktivitásának regisztrációja illetve stimulációja is lehetségessé válik [10,16,17,18,19,20].

Engedve ennek a (részben a társadalom, részben a szakemberek által létrehozott) nyomásnak, különböző területeken dolgozó kutatók rendkívül széles körben foglalkoznak ezzel a témával. Már a 2000-es évek tájkán is rendkívül aktív kutatási terület volt a MEMS (Micro Electromechanical System) technológiával készített mikro-méretű neurális elektródák tervezése és fejlesztése. Ezek az elektródák többfajta céllal illetve

méretben készültek, a mikron alatti méretektől egészen több milliméterig. Anyagukat tekintve is eltérőek voltak: szilícium, fém illetve polimer alapanyagokkal is kísérleteztek [1,2,3,4,5,6,7]. Természetesen ezeket az újonnan kifejlesztett elektródákat minden kutatócsoport más és más szempontrendszer szerint vizsgálta. Azonban az, hogy az adott elektróda milyen hatást gyakorol az agyszövetre minden más szempontnál fontosabb. Ugyanis ha az elektróda jelentős mértékben megváltoztatja az őt körülölelő szövet mechanikai, biológiai, kémiai vagy fizikai tulajdonságait, akkor az elektróda már nem az élettani, hanem már a patológiás állapotot regisztrálja. [30,31,32].

2.2.Si alapú elektródák technológiája

A hagyományos megmunkálási technológiákkal előállított fém elektródák geometriai méreteinek gyakorlati alsó határértéke (200-300 μm). Kijelenthető tehát, hogy nem képesek megközelíteni a szilícium rétegtechnológiával előállítottakét, továbbá alkalmatlan mikrostruktúrák előállítására, ellentétben a szilícium rétegtechnológiával. Mindezek mellett a rétegtechnológiával előállított szilícium tű hegyének görbületi sugara mikron alatti, ami kiemelkedően jó érték a fém elektródákhoz viszonyítva [8].

Régóta kimutatható az a trend, miszerint az ipar a sokkal költséghatékonyabb és miniatürizálható szilícium alapú technológiákat preferálja a hagyományos gyártástechnológiákkal szemben és ez a trend az egészségügyi eszközöktől kezdve az autóiparig rengeteg alkalmazásra igaz [9]. A mikrotechnológiák hihetetlen gyors és agresszív előretörésének köszönhetően a kisszériás vagy egyedi mikroelektróda gyártás már nem veheti fel a versenyt az új technológiákkal, gondolok itt a nanométeres pontosságra, a megbízhatóságra és a tömeggyártás miatt elérhető alacsony fajlagos költségekre.

Mindazonáltal nem szabad elfelejteni, hogy a szilícium egy rideg, nem szívós anyag (ellentétben a fémekkel) és így indokoltá válik a belőle készített elektródák mechanikai vizsgálata.

Az egészségügyi ipar a MEMS technológia gyors fejlődésével olyan szilícium alapú, mikroméretű eszközöket fejlesztett ki, amelyek szerves részét képezik az implantálható eszközöknek. Ezen kívül sokféle típusú mikroelektródát fejlesztettek ki kimondottan a kéreg stimulálására. Ezekre az elektródákra nagy denzitású 3D

mikroelektrodátömböt integráltak és regisztráltak vagy stimuláltak az agykérgi aktivitást. Azonban alakjuk és főleg kis méretük miatt ezek az elektrodák nem alkalmazhatók mélyagyi struktúrákban [10,11,12,13,14,15].

A piacon jelenleg elérhető szilícium mikroelektrodák tipikusan 2-10 mm hosszúsági tartományba esnek [31,40,41]. Indokoltnak tűnik tehát olyan szilícium alapú neurális elektrodák fejlesztése, melyekkel akár nagyállat kísérletek is elvégezhetők a mélyebb agyi rétegekben.

Ugyan a szilícium, mint a neurális elektrodák lehetséges alapanyaga már régóta a kutatók figyelmének központjában áll [4,10,13,15,30,33] eddig csak kevés olyan próbálkozás történt, amely kimondottan hosszú neurális elektrodák előállítására törekedett volna [31]. Egyes kutatók korábban már végeztek kísérleteket illetve összehasonlítottak szilícium alapú elektrodákat különféle alapanyagú, egy- vagy több hegyű elektrodákkal [34,35], azonban nem ilyen mérettartományokban.

Ilyen hosszú és kis keresztmetszetű szilícium alapú elektrodák előállítására különösen alkalmas a mélyreaktív ionmarás (DRIE) technológia, amelyet az MTA-MFA Intézetében sikeresen alkalmaztak erre a célra. Ezzel a technológiával különösen (esetünkben akár 7 cm) hosszú szilícium alapú neurális elektrodákat lehet létrehozni, melyek eddig egyediek a maguk nemében.

Mindezek mellett megemlítendő, hogy a DRIE technológiát már több kutatócsoport [36,37] alkalmazta hasonló célokra, sőt, DRIE technológiával készült agyi elektrodák és az agyszövet mechanikai kölcsönhatását is vizsgálták már [38,39], azonban az előbb említett kutatások mindegyikében a kemény agyhártya (*dura mater*) műtétileg eltávolításra került.

Neurális elektrodák fejlesztésének szempontjából a szilícium mikrotechnológiák előnye, hogy hatalmas tudásbázis és tapasztalat áll az elektronika integrálhatósága mögött [36,37]. A szilícium fotolitográfiai eljárásnak köszönhetően a tervezett neurális elektrodákon lévő fémezések mérete, alakja és helye nagyon pontosan beállítható. Ez a tulajdonsága lehetővé teszi arra, hogy sokkal magasabb térfogati sűrűséget érjünk el a mérési pontok tekintetében, mint hagyományos, fém elektrodák esetében. [32].

További hatalmas előnyt jelent, hogy a mérésekhez szükséges jelfeldolgozás (beleértve az ehhez szükséges integrált áramköröket is) magán a hordozón is

elhelyezhető, így csökkenthető a mérési zaj, növelhető a jel/zaj viszony és csökkenthető az elektróda mérete is, köszönhetően a nagyobb integráltsági foknak illetve annak, hogy kevesebb csatlakozót kell alkalmazni [46].

2.3. Elektród-agyfelszín interakció jellemzése

Számtalan paraméter együttes hatása határozza meg az implantáció minőségét. Ezek közül az egyik legfontosabb nyilván az elektróda gyártástechnológiája [8], ahogy azt már korábban is láthattuk. Ezzel együtt természetesen az elektróda hossza, keresztmetszete és hegyének kialakítása is nagyban szerepet játszik a mechanikai viselkedés szempontjából. Általánosságban elmondható, hogy a nagyobb keresztmetszetű elektródák mechanikailag ellenállóbbak és stabilabbak, azonban a szövet jelentős ellenállást fejt ki velük szemben [1], ezzel szemben a kisebb csúcshög jótékony hatással van a penetrációs erőre [52].

Emellett a témához kapcsolódóan számtalan olyan irodalmi forrást találhatunk, amely az implantálás sebessége, a fellépő erőhatások és/vagy az agyszövet benyomódása (*dimpling*) közötti összefüggéseket vizsgálják [28,43,44].

A *dimpling* jelentősége kiemelten fontos a TBI (*traumatic brain injury*) szempontjából, ugyanis visszafordíthatatlan károsodást okoz az agyszövetben és ellehetetleníti az idegsejtek normál élettani körülmények között történő vizsgálatát elektrofiziológia mérések során [43].

A TBI azt a folyamatot jelenti, amely az agyszövet traumás sérülése (pl. kompressziója) esetén jelentkezik és sejtelhaláshoz vezet. A TBI és a *dimpling* szoros összefüggésben állnak, ugyanis az agyszövet kompressziója során a kérgi agysejteket ellátó kapilláris erek elszorulnak. Miután ezek a sejtek nem rendelkeznek tartalék tápanyaggal, a működésükhöz szükséges tápanyagot csakis a vérből szerzik, ezért már nagyon rövid idejű (1-2 perc) keringészavar esetén is véglegesen károsodnak. A fentebb tárgyalt összefüggések miatt kijelenthetjük, hogy a *dimpling* az a paraméter, amely a leginkább befolyásolja az implantálás minőségét.

Beültetés során a kemény agyhártya (*dura mater*) átszakítása során az elektródák jelentős erőhatásoknak vannak kitéve [53]. Másrészt a *dura mater* előzetes műtéti eltávolítása nem tanácsos, ugyanis a 2.1 fejezetben már említett okok miatt az agyszövet begyulladhat, lehetetlenné téve az élettani körülmények között történő mérést [32]. Ezek

szerint tehát minél merevebb elektródák létrehozása a cél, a merevséget pedig (az anyagi paraméterek mellett) a keresztmetszet befolyásolja. A keresztmetszeti méretek helyes megválasztásával tehát elkerülhető az elektróda kihajlása, esetleges törése.

A másik fontos paraméter, melyet szem előtt kell tartanunk a dimpling jelensége. Korábban már említettem, hogy a dimpling szempontjából kiemelten fontos az elektróda csúcsának kialakítása. A kemény agyhártya átszakításához adott nagyságú mechanikai feszültségre van szükség. Adott feszültség esetén az erő és a felület, melyen az erő hat egyenes arányosságban állnak egymással. Minél kisebb a felület, melyen az implantációs erő megoszlik, annál kisebb erőre van szükség a dura átszakításához. Ezáltal kisebb keresztmetszetű, kis kúpszöggel rendelkező elektródákkal kisebb penetrációs erő illetve dimpling érhető el.

A fentebb említett okok miatt láthatóan kompromisszumra van szükség a merevség és a kis dimpling elérése érdekében. Célszerű tehát olyan elektródák létrehozása, amelyek egyrészt ellenállnak a létrejövő mechanikai feszültségeknek, másrészt minimalizálják a szöveti károsodást a dimpling csökkentése útján.

A dimpling általánosan azzal a távolsággal azonosítható, melyet az implantálandó elektróda csúcsa a *dura mater* érintésétől annak átszakításáig megtesz. Az átszakadás pillanatát az elmozdulás-erő diagramban az erő (legtöbbször globális) maximuma jelzi, de ez természetesen más módszerekkel is egyértelműen azonosítható minden típusú mérés esetén.

Fontos megállapítás, miszerint szignifikánsan kisebb penetrációs erők mérhetők *in situ* körülmények között, mint *in vivo*, ezáltal hamis képet kaphatunk a vizsgált elektródáról [54]. További kísérletek bizonyították, hogy a kemény- illetve lágy agyhártya eltávolítása is csökkenti a maximális penetrációs erőt [55]. Az előbbi megállapítás miatt a kísérleteim során a *dura* illetve a *pia mater* nem került eltávolításra.

Végül kijelenthető, hogy a *dura mater* biomechanikai paraméterei jelentősen függenek az élőlény életkorától mind patkány [56], mind ember [57] esetén. A különbség penetrációs erő esetében akár az egy nagyságrendet is elérheti. Ez különösen érdekes lehet számunkra *in vivo* kísérleteink megismételhetősége szempontjából, ahogy azt a későbbiekben majd látni fogjuk.

2.4. Beültető eszközök

Sok kutatás foglalkozott már az implantálási sebesség és a dimpling kapcsolatával. Ezen kutatások összefoglaló táblázata a 2.1. ábrán látható.

Variation in neural probe insertion techniques

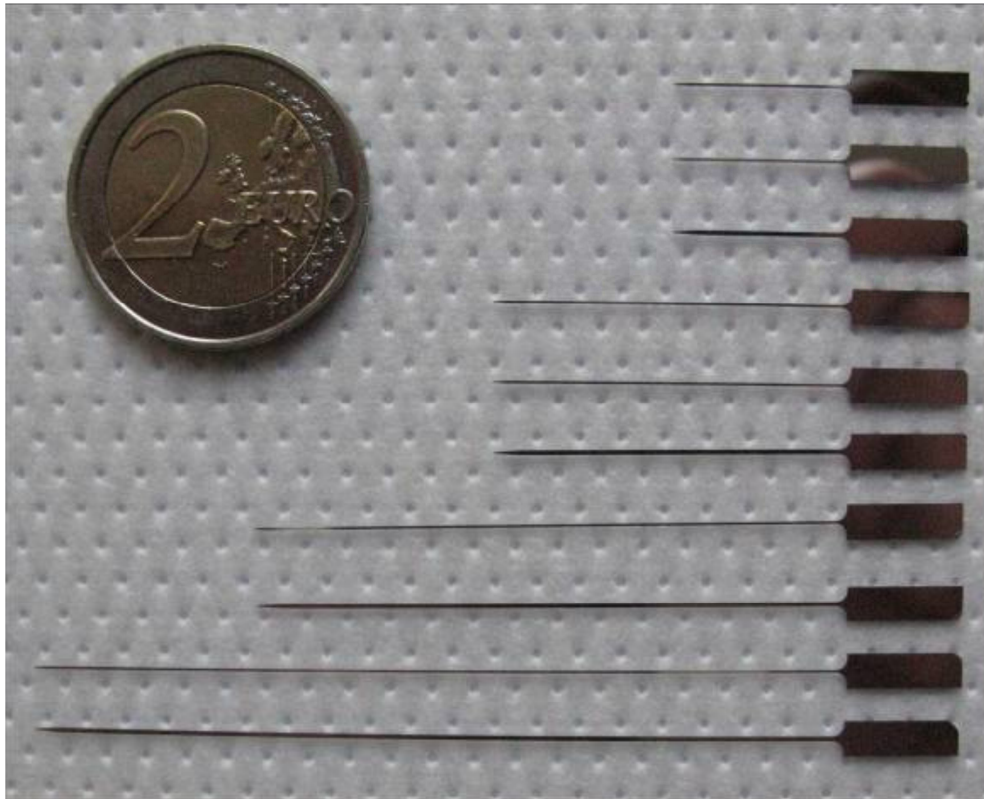
Study	Probe type	Insertion method	Insertion speed
Rousche and Normann (1992)	10 × 10 array	Pneumatic inserter	>8,3 m/s
Rennaker et al. (2005)	Microwire array	Insertion tool	1,5 m/s
McCreery et al. (2004)	Microwire array	Insertion tool	1 m/s
Bai et al. (2000)	8 × 8 × 16 array	Spring-loaded inserter	0,2–1 m/s
Jensen et al. (2003)	Single microwires	Computer-controlled micromanipulator	2 mm/s
Turner et al. (1999)	Planar array	Insertion tool	2 mm/s
Johnson et al. (2005), Kipke et al. (2003), Vetter et al. (2004)	Multi-shank, planar array	Hand insertion	1,5 mm/s
Nicoletis et al. (2003)	Microwire array	Hydraulic micropositioner	100 μm each min
Williams et al. (1999)	Microwire array	Micromanipulator	150 μm rapid, 50 μm withdraw every 2–3 min
Purushothaman et al. (2006)	Microwire array	Insertion tool	5 μm/s
Liu et al. (1999)	Microwire array	Hand insertion	Unspecified
Cham et al. (2005)	Microwire array	Motorized microdrive	Unspecified

2.1. ábra: Korábbi kutatások és részleteik [45].

A felsorolt kutatások eredményeit megvizsgálva megállapítható, hogy a gyakorlatban az implantálási sebesség rendkívül széles határok között változik. Mint az ábrán is látható, sok esetben a kutatók a kézi beültetést választják az automatizált beültetés helyett. Jelentős probléma azonban a kontrollálhatóság kérdése: ha állandó beültetési sebességre van szükség, alkalmasabbnak tűnnek az automatizált beültetési módszerek.

Az automatizált beültető módszerek jelentős hányada pneumatikus [47] vagy rugós [48] megoldású. Nagy előnyük a rövid beültetési idő és a mérsékelt dimpling, azonban hátrányuk, hogy nagy penetrációs erő lép fel a beültetés során és az elektróda pozíciója nem kontrollálható a beültetés után. Az előbb említett hátrányok miatt több kutatócsoport lineáris vagy hagyományos léptetőmotorokat illetve mikro-motorokat használt beültetésre [32,38,39,49,50,51].

A tesztelés alatt álló elektródák a 2.2. ábrán láthatók.



2.2. ábra: A kísérletek során használt szilícium mélyagyi elektródák. Hossz: 1,5-7 cm, szélesség: 200-400 μm .

3. Tesztkörnyezet fejlesztése *in vivo* mérésekhez

A mérési elrendezéshez egy 1,8° lépésszögű léptetőmotort (Gamma művek, Magyarország), egy kisállat-műtő állványt (Kopf, USA), egy 10 N méréshatárú, 1mN felbontású erőmérő szenzort (Andilog, Franciaország) továbbá saját tervezésű alkatrészeket használtam fel. A léptetőmotor vezérlő áramköre és a számítógép közti kapcsolatot egy digitális I/O kártyával (National Instruments, USA) oldottam meg.

Az alkatrészek háromdimenziós modelljét a SolidWorks 2010 (Dassault Systemes, Franciaország) professzionális CAD szoftver segítségével terveztem, mechanikai szimulációit az Ansys (Ansys Inc., USA) segítségével végeztem el és az MFA műhelyében gyártattam le.

A léptetőmotor vezérlő áramkörét az Eagle Layout Editor 6.10 (CadSoft, Németország) programmal terveztem és saját magam gyártottam le. Az áramkörhöz kereskedelemben kapható alkatrészeket használtam fel.

A mérőprogramot LabVIEW 2009 (National Instruments, USA) programmal hoztam létre. Az elektróda implantálásakor ébredő erőt az erőmérő szenzor mérőhídba kötött nyúlásmérő bélyegek segítségével alakítja feszültséggé, majd analóg/digitális konverzió után soros porton keresztül juttatja a számítógépbe. Ezt a jelet használja fel a program és a léptetőmotor vezérlési frekvenciájával azonos mintavételi frekvenciával regisztrálja azt. Így a mérési adatsor kezelhető méretű marad hosszú mérések esetén is.

A mérési adatok feldolgozására használt grafikus felhasználói felületet MatLab (MathWorks, USA) programban hoztam létre.

Az elektródák vizsgálatához szükséges méréseket a MTA PKI kisállat műtőjében végeztem, Sprague Dawleypatkányok felhasználásával, az alkalmazott altatószer ketamin-xylazin oldat volt.

3.1. Erőmérő cella és a tervezett beültető eszköz integrációja

A mechanikai vizsgálathoz szükség van egy olyan mérési elrendezésre, amely lehetővé teszi a geometriai szempontból széles határok között változó agyi elektródák vizsgálatát. Elvárás, hogy a mérési elrendezés képes legyen több beültetési sebesség mellett is megfelelően üzemelni, továbbá hogy a mérési elrendezésből adódó hatások minél kisebb mértékben módosítsák a mérendő paramétereket.

A fentebbi kívánalmak figyelembe vételével olyan mérési elrendezést terveztem, amelyben egy számítógép által vezérelt léptetőmotor hajtja a beültetéshez használt kisállat-műtő állvány mikrométerorsóját, ezzel helyettesíti az implantációt végző személyt, amellyel kiküszöbölhető a nem kívánt egyenetlen beültetési sebesség. További előny, hogy képesek vagyunk pontosan szabályozni a beültetési sebességet, ezzel kitolva a mérési elrendezés alkalmazhatóságának határait.

A léptetőmotor vezérlését és egyben az adatgyűjtést végző mérőprogramban állítható be minden szükséges paraméter. Az így egységesített mérési elrendezés előnye, hogy a mérés során az adatok közvetlenül számítógépen regisztrálhatóak, így automatizált a mérés.

3.2. Mechanikai alkatrészek tervezése

Az alkatrészek tervezése során figyelembe kellett vennem a műhely rendelkezésére álló anyag-készletet is, ezért az egyes alkatrészek nem optimálisak anyagfelhasználás szempontjából.

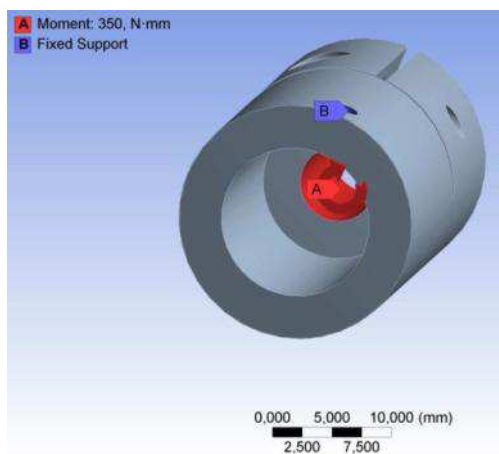
3.2.1. Tengelykapcsoló tervezése

A léptetőmotor és a műtő állvány mikrométerorsója közti kapcsolatot egy tengelykapcsolóval oldottam meg. A mikrométerorsó felé alakkal, míg a léptetőmotor felé erővel záró kötést terveztem. Ennek oka, hogy a geometria ezt tette lehetővé.

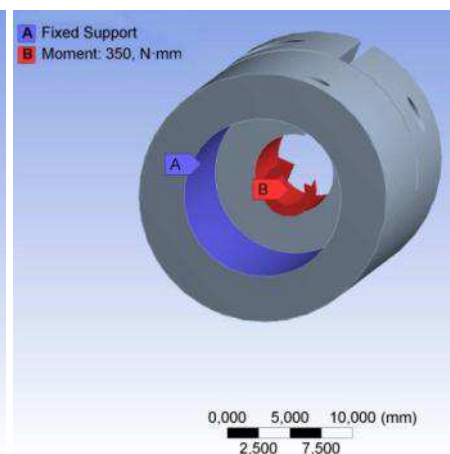
A tengelykapcsoló elsődleges feladata a nyomaték átvitele, másodlagos feladata a léptetőmotor egyes lépései által keltett nyomatékimpulzusok által keltett rezgések csillapítása, a nyomaték egyenetlenségének tétele. Erre azért van szükség, hogy minél inkább csökkentjük a mérési elrendezés által okozott zajt. A tervezés során az előbb említett kívánalmat a tengelykapcsoló kikönnnyítésével oldottam meg. Emellett a

tengelykapcsoló anyagának alumíniumot választottam, amely sokkal lágyabb a hajtásláncban szereplő többi anyagnál, így létrehozza a kívánt hatást.

A mechanikai szimuláció során két különböző kezdeti feltételből indultam ki: abban az esetben, ha a tengelykapcsoló csak a rögzítő csapon keresztül kapcsolódik a mikrométerorsóhoz (ekkor a csap furatának palástja lesz terhelve) illetve ha az illesztés helyes (ekkor a tengelykapcsoló és a mikrométerorsó teljes palástja lesz terhelve). A mechanikai szimuláció kezdőfeltételeit az 3.1.- 3.2. ábra szemlélteti.



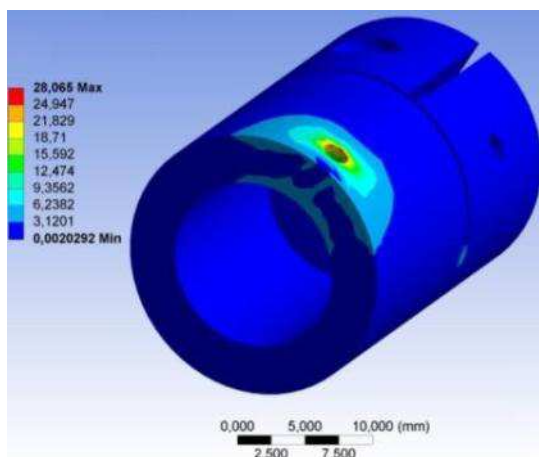
3.1. ábra: Kezdeti feltételek



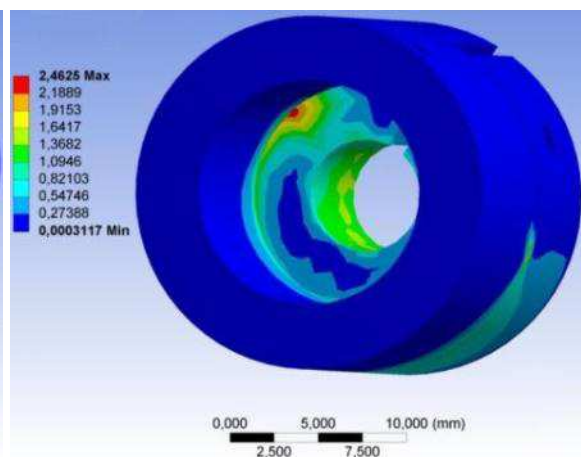
3.2. ábra: Kezdeti feltételek 2.

A szimuláció során a legrosszabb eset szerettem volna figyelembe venni, ezért végeztem el a szimulációt mindkét esetre. A terhelő igénybevétel kiválasztásánál is a léptetőmotor által keltett lehető legnagyobb nyomatékot adtam meg, bár erre valódi körülmények között nem lesz szükség.

A szimuláció végeredménye a 3.3. – 3.4. ábrán látható (az eredmények MPa-ban értendők).

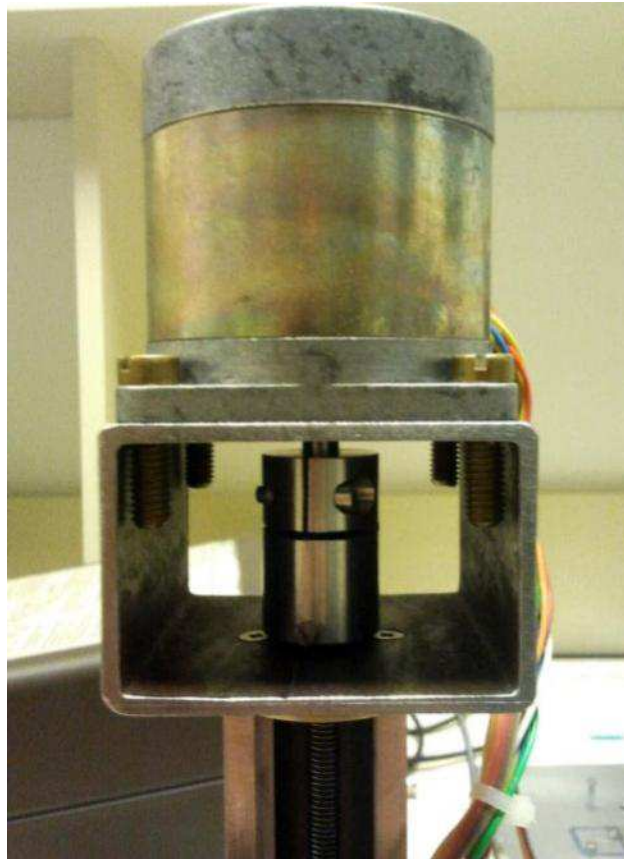


3.3. ábra: Egyenértékű feszültség 1.



3.4. ábra: Egyenértékű feszültség 2.

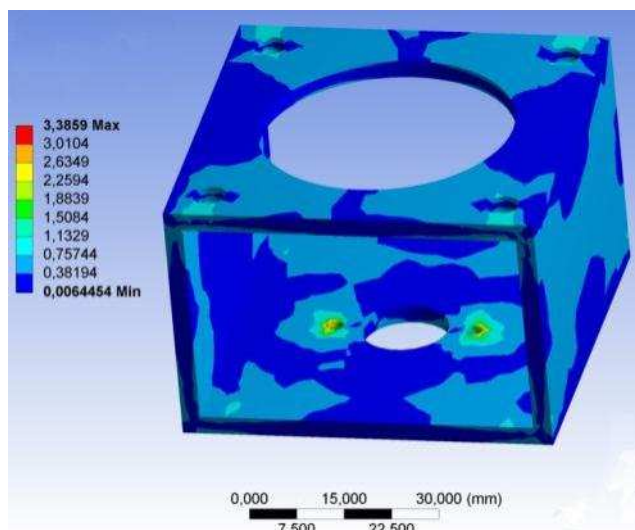
Az alkalmazott alumínium ötvözet folyáshatára 210 MPa, szakítószilárdsága 250 MPa. A 3D geometriai modellen végzett mechanikai analízis illetve az anyag mechanikai paramétereit figyelembe véve megállapítható, hogy a tervezett tengelykapcsoló mindkét kezdeti feltétel esetén nagy biztonsággal ellenáll a léptetőmotor által keltett igénybevételnek. A megvalósított tengelykapcsoló a léptetőmotorral az 3.5. ábrán látható.



3.5. ábra: A tengelykapcsoló a léptetőmotorral.

3.2.2. Egyéb mechanikai alkatrészek tervezése

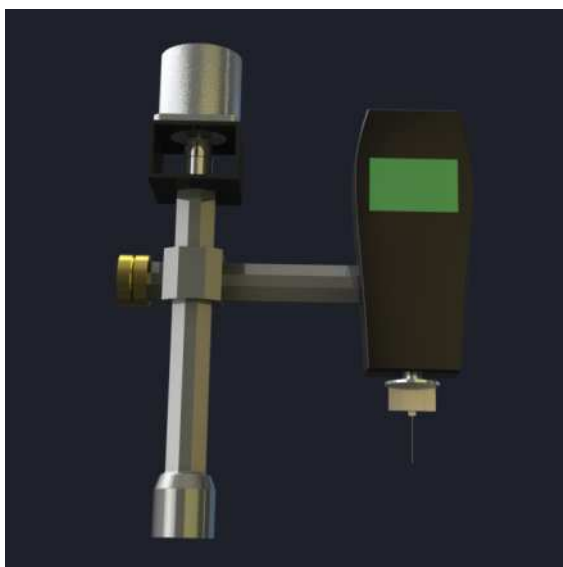
A léptetőmotor és a műtő állvány közé szükség volt egy olyan konzol tervezésére, amely biztosítja a léptetőmotor stabilitását az ébredő nyomatékkal szemben. Ebben az esetben is a műhely anyag-készletét vettem alapul, így egy 600x400x3 mm-es acél zárt szelvény szolgál a konzol alapjául. A mechanikai szimuláció végeredménye a 3.6. ábrán látható (az eredmények MPa-ban értendők).



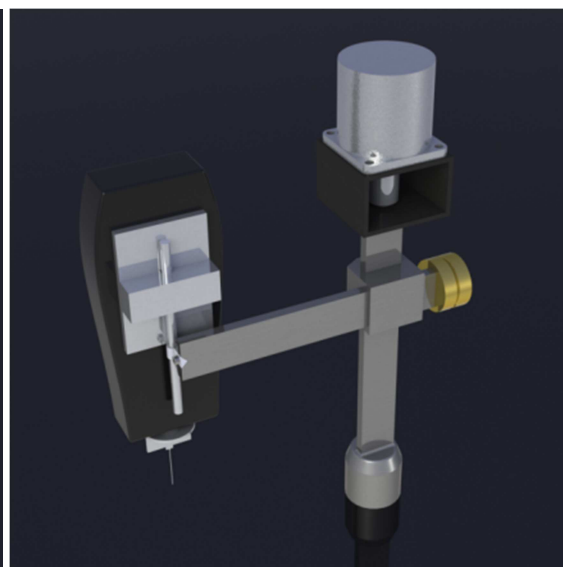
3.6. ábra: Egyenértékű feszültség

Az anyag folyáshatára 260 MPa, szakítószilárdsága 400 MPa. A szimuláció alapján kijelenthető, hogy a konstrukció nagy biztonsággal megfelelő.

Az erőmérőt egy erővel záró kötéssel rögzítettem a műtő állványra, míg a vizsgált elektródát az orvosok által javasolt módon egy erre a célra kifejlesztett befogóval rögzítettem az erőmérőhöz. A megvalósított mérési elrendezés 3 dimenziós modellje a 3.7.- 3.8. ábrán látható.



3.7. ábra: A mérési elrendezés 3D-s modellje 1.

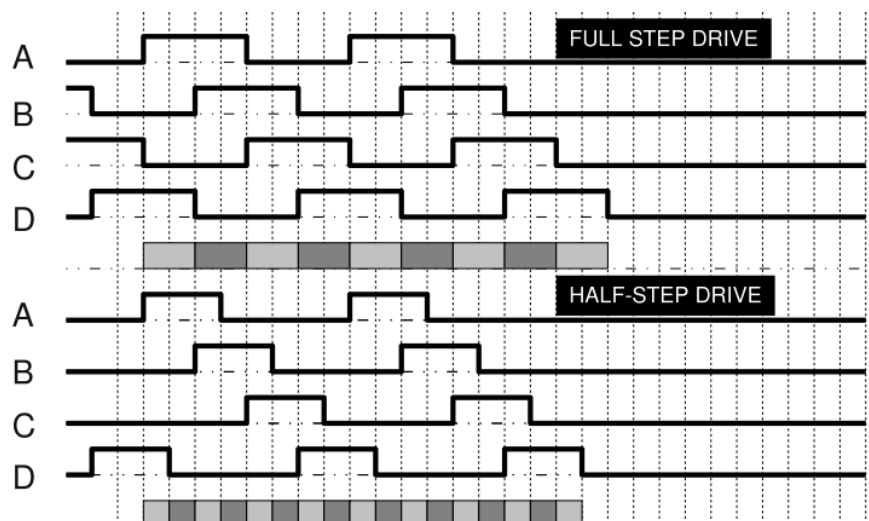


3.8. ábra: A mérési elrendezés 3D-s modellje 2.

3.3. Vezérlő áramkör tervezése

A tervezett mérési elrendezés központi eleme a léptetőmotor, amelynek alkalmazása az ember által végzett implantációval szemben a már említett előnyökkel jár. Az alkalmazott léptetőmotor 4 tekercses, unipoláris vezérlésű, tehát 5 kivezetése van, amelyek közül az egyik a tekercsek közös kivezetése, a többi a megfelelő fázistekercsekhez tartozó kivezetés.

A léptetőmotorok képesek egész-, illetve féllépéses üzemmódban is működni, ehhez azonban megfelelő vezérlőjel szükséges. Egészlépéses üzemmódban egyszerre mindig két tekercs gerjesztett, a következő lépésre a gerjesztett és a gerjesztetlen tekercsek felcserélődnek. Féllépéses üzemmódban felváltva egy-, illetve két tekercs gerjesztett, így a létrejövő nyomatek is pulzáló, azonban fele akkora lépésszög érhető el, mint az előző esetben. A megfelelő időfüggvényeket a 3.9. ábra mutatja.



3.9. ábra: Egész- és féllépéses vezérlés

A vezérlőáramkör megépítéséhez szükség volt egy L297-es és egy L298-as IC-re (STMicroelectronics), továbbá szabványos passzív elemekre illetve csatlakozókra. Az áramkör tervezésére az Eagle Layout Editor 6.10-et használtam. A sematikus kapcsolási ábra a függelékben látható.

Az áramkör egy szabványos, 5 pin-es csatlakozóval kapcsolódik a digitális I/O kártyához és egy másik 5 pin-es csatlakozóval a léptetőmotorhoz. Az áramkör a működéshez szükséges feszültséget részben a digitális I/O kártyáról (5V), részben egy külső tápról (12V) kapja. A vezérlési feladatokat az L297-es IC végzi, majd az L298-as IC TTL jelszintről 12 V max. 0,5 A-ra emeli a teljesítményt. A kapcsoláson látható

többi elem a kapcsolás illetve a léptetőmotor védelmét szolgálja. A sematikus kapcsolási ábra alapján megterveztem a nyomtatott áramkör (NYÁK) maratásához szükséges NYÁK-tervet, majd vasalásos toner transzfer technológiával átvittem azt a NYÁK felületére. Azokon a helyeken, ahol az átvitel nem volt tökéletes, maratásálló filccel kijavítottam a maszkot.

Ezek után vas-klorid alapú maratószerben 5-10 perc alatt kimarattam a NYÁK-ot, majd a szükséges lyukak kifúrása után beforrasztottam az elemeket a helyükre. A teljesítményerősítő IC hőleadó felületét egy alumínium hűtőbordával növeltem meg, mely így üzemi hőmérsékleten sem volt forró, így a műtét közben nem kell ügyelni a kapcsolás elhelyezésére. A két érintkező felületre hővezető ezüstoldatot vittem fel a jobb hőátadás érdekében. Az eredmény a 3.10. ábrán látható.



3.10. ábra: A motorvezérlő kapcsolásról készült kép.

3.4. Programok tervezése

3.4.1. LabVIEW vezérlő és adatgyűjtő program

A mérés kivitelezéséhez szükség van egy programra, amely egyszerre képes a léptetőmotor vezérlésére és az erőmérő szenzor jelének regisztrálására. A vezérlő áramkör és a számítógép közti kapcsolatot a már korábban említett digitális I/O kártyával oldottam meg, míg az erőmérő szenzor jelét egysoros port-USB átalakítón keresztül juttattam a számítógépbe. Ez korántsem volt olyan egyszerű, mivel az erőmérő eszköz nem rendelkezik szabványos RS-232 csatlakozóval, csupán a gyártó által használt speciális, 15 pin-es porttal. Természetesen az eszköz dokumentációjából nem

derült ki a port kiosztás, ezért nekem kellett kiderítenem azt. Az RX, TX, GND pin-ek azonosítása után meg kellett fejteni a soros kommunikációhoz használt paraméterek (átviteli sebesség, adatbitek száma, stop bit, sor vége karakter, paritás és handshake mechanizmus) értékeit és csak ezután működhetett a kommunikáció.

A LabVIEW környezetben megírt mérőprogram a soros porton keresztül beolvassa a mért erőértékeket. Az erőmérő eszköz 1000 Hz frekvenciával mintavételezi a mért erőértékeket [42]. A mérési program az erőmérőből származó 1000 Hz mintavételezésű jelet újramintavételezi a léptetőmotor vezérlésére használt pillanatnyi frekvenciával, így a program kimeneti adatsora minden lépéshez egy erőértéket fog hozzárendelni. Ezzel a megoldással megvalósítható, hogy a mérőprogram mind nagyon alacsony, mind nagyon magas beültetési sebességek mellett is kezelhető méretű mérési adatsort szolgáltatson. A mérőprogram kezelői felülete a 3.11. ábrán látható.

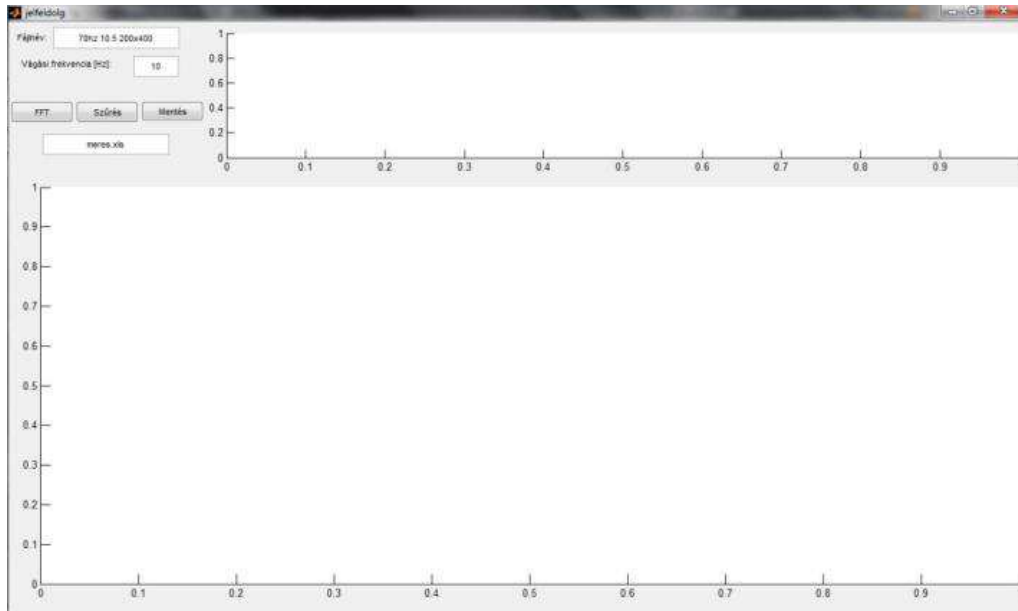


3.11. ábra: A mérőprogram kezelői felülete

A mérési program grafikus kezelői felülete alapvetően két részből áll. A kisebbik, bal oldali felület segítségével pozícionálható az elektróda a beültetéskor, ekkor az erőmérőből érkező jel nem kerül beolvasásra. Ezen az oldalon is beállíthatjuk a léptetési frekvenciát, a forgás irányát illetve a vezérlési üzemmódot, továbbá le tudjuk állítani a folyamatot. A kezelőfelület nagyobbik, jobb oldala a mérésre szolgál. A bal oldalon is megtalálható paraméterek mellett itt a behatolási mélységet is beállíthatjuk, továbbá a STOP gombot használva elmenthetjük az aktuális mérési adatsort. A program kimeneti adatsorát .txt fájlba menthetjük, amely külön oszlopban tartalmazza az aktuális elmozdulás értékét mm-ben és az ehhez az elmozduláshoz tartozó erő értékét N-ban. A jobb oldalon kijelzésre került adatok, mint behatolási sebesség, megtett út és az erőértékek mind hasznos információval szolgálnak a mérés elvégzése közben. A kezelői felület jobb oldalán beállított léptetési frekvencia egyben a mintavételi frekvencia is. A program blokk diagramja függelékben látható.

3.4.2. MatLab kiértékelő program

A mérési adatok kiértékelésének megkönnyítésére és gyorsabbá tételére grafikus felhasználói felületű MatLab GUI-t hoztam létre. A program feladata, hogy a nyers mérési adatokból kiértékelhessük a maximális behatolási erő és a dimpling („benyomódás”) értékeket. A felhasználói felület a 3.12 ábrán látható.



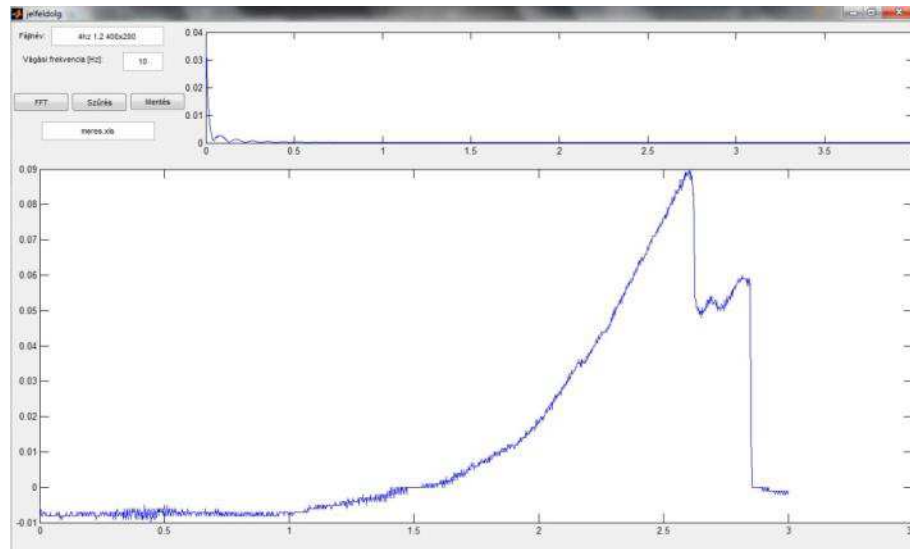
3.12. ábra: A kiértékelő program felhasználói felülete.

A mérési fájlok könnyű azonosítása céljából egy elnevezési szisztémát dolgoztam ki. A mérési fájlok neve a következőképpen épült fel: „aahz b.bcx d.txt”, ahol a, b, c, d betűk a következőket jelölik:

- a: A léptetőmotor léptetési frekvencia értéke Hz-ben (erre a mintavételi frekvencia kiszámításakor van szükségünk).
- b: A behatolási sebesség értéke mm/min-ben (a mérési program ezt kiszámolja nekünk a léptetési frekvencia és léptetés típusa ismeretében).
- c: Szilícium alapanyag szeletvastagsága μm -ben.
- d: Szilícium elektróda szélessége μm -ben.

A program működése a következő: először is meg kell adnunk a mérési fájl nevét (.txt kiterjesztés nélkül), majd az „FFT” gombot megnyomva a program a kisebb grafikonra kirajzolja a jel spektrumát, a nagyobbik grafikonra az erő-elmozdulás függvényt. A grafikonok tengelyeinek skálázása és maximuma a MatLab alapbeállításai

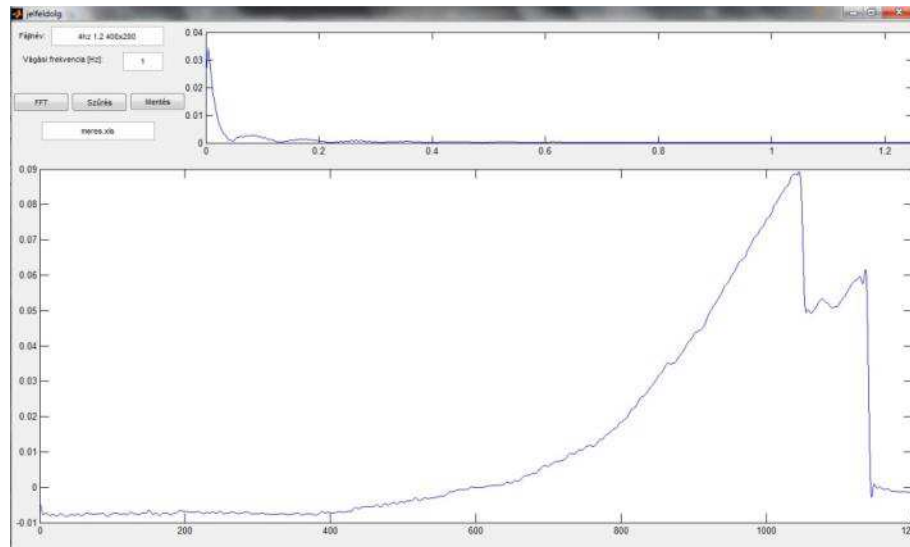
szerinti, kivéve a kisebb grafikonét, ahol az x tengely maximuma a mindenkori mintavételi frekvenciával egyenlő. Az eredmény a 3.13. ábrán látható.



3.13. ábra: A kiértékelő program felhasználói felülete az „FFT” gomb megnyomása után.

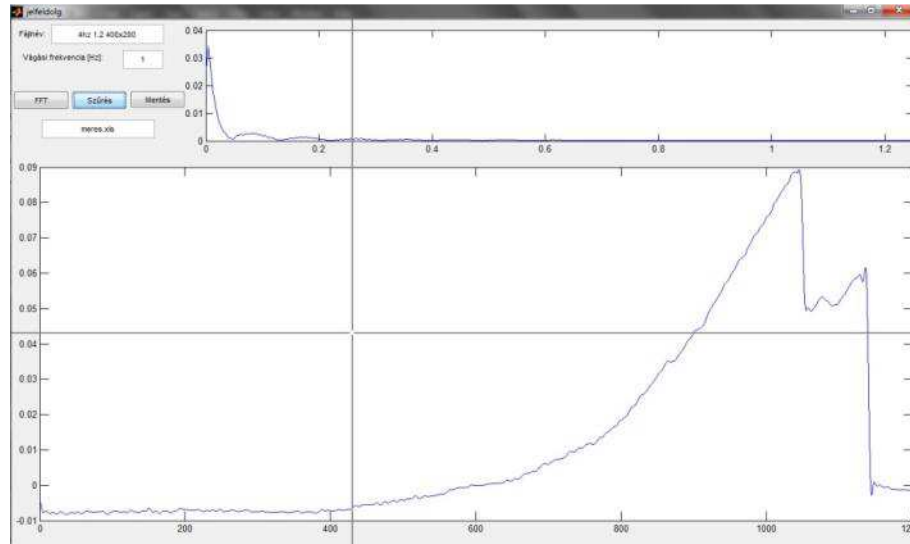
Ezek után lehetőségünk nyílik a mért jel szűrésére. A program fejlesztési fázisában kipróbáltam többféle típusú (aluláteresztő, sávzáró, sáváteresztő) szűrőt is, azonban a végleges programkódba csak egy fajtát alkalmaztam. A tapasztalatok alapján bőségesen elegendő egy egyszerű aluláteresztő szűrő alkalmazása, ugyanis a számunka releváns komponensek úgylis az alacsony frekvencia tartományban találhatók.

Tehát a frekvenciatartományban való szűréshez a programnak meg kell adni egy frekvencia értéket (Hz-ben), amely alapján egy negyedrendű aluláteresztő Butterworth szűrőt hoz létre, mely szűrő segítségével null fázisú (oda-vissza szűrő) szűrést végez a „Szűrés” gomb megnyomására. Ezek után a kis grafikonra kirajzolja a szűrt jel spektrumát, a nagy grafikonra pedig a szűrt erő-elmozdulás függvényt. Az eredmény a 3.14. ábrán látható.



3.14. ábra: A szűrés után kapott jel alakja.

Ha módosítani szeretnénk a szűrés paraméterein, újra elvégezhetjük a folyamatot. Ha elégedettek vagyunk a kapott erő-elmozdulás függvény alakjával, a képernyőn megjelenő kurzor segítségével meg kell jelölnünk azt az x (elmozdulás) koordinátát, amely az elektróda hegyének és az agyfelszín érintkezésének a helyét jelöli. Az eredmény a 3.15. ábrán látható.



3.15. ábra: A kiértékelő program felhasználói felülete a „Szűrés” gomb megnyomása után.

Ekkor a program a következőket hajtja végre:

- kiszámítja az erő értékek offset-jét: a felhasználó által megadott elmozdulás értékig veszi az összes erő értéket és kiszámolja azok átlagát (feltételezzük, hogy amíg az elektróda hegye nem érintkezik semmilyen felülettel, az erő értékének 0-nak kellene lennie)

- korrigálja az erő offset-jét
- megkeresi az erő értékek maximumát és az ahhoz tartozó elmozdulás értéket, majd ez, illetve a felhasználó által megadott x koordináta alapján kiszámolja a dimpling értékét.

Ezek után már csak a kiértékelt adatok elmentését kell elvégeznünk. A „Mentés” gomb alatt található szövegmezőbe meg kell adni a kimeneti fájl nevét és kiterjesztését (pl.: meres.xls) és a „Mentés” gombra kattintva a program a kimeneti fájl egy új sorába másolja a kiértékelt adatokat. Az 3.16. táblázatban látható, hogy is néz ki egy mérés-sorozat kiértékelése után a kimeneti fájl.

Km1 (um)	Km2 (um)	Behatolási sebesség (mm/min)	Maximális erő (mN)	Benyomódás(m m)
200	400	1,2	76,25	1,292
200	400	1,2	60,88	1,248
400	200	1,2	97,43	1,555
200	400	3	122,16	1,454
400	200	3	100,69	1,682
200	400	5,25	74,01	0,79
400	200	5,25	178,58	1,568
200	400	7,5	78,45	1,186
200	400	7,5	46,35	0,824
400	200	7,5	200,22	1,586
200	400	10,5	43,78	0,774
400	200	10,5	131,43	1,755
400	200	10,5	132,94	1,071

3.16. táblázat: A kimeneti fájl struktúrája egy kiértékelt mérés-sorozat után.

A kiértékelő program kódjának fontosabb részletei a függelékben található.

Felmerül a kérdés, hogy miért nem automatizáltam a kiértékelés folyamatát? Több okból sem tartottam előnyösnek, hogy a program felhasználói beavatkozás nélkül, a nyers mérési adatokból kiszámolja a keresett értékeket. Az első és legfontosabb érv, hogy mivel a mérés *in vivo* körülmények között zajlott, rengeteg, általunk nem mért paraméter befolyásolhatta a mért értékeket. Ez egyben azt is jelenti, hogy nem törvényszerű a mérések reprodukálhatósága. Mint ahogy azt már korábban bemutattam, a *dura mater* biomechanikai paraméterei az élőlény életkorától is jelentősen függenek mind patkány [56], mind ember [57] esetén. A különbség penetrációs erő esetében akár az egy nagyságrendet is elérheti.

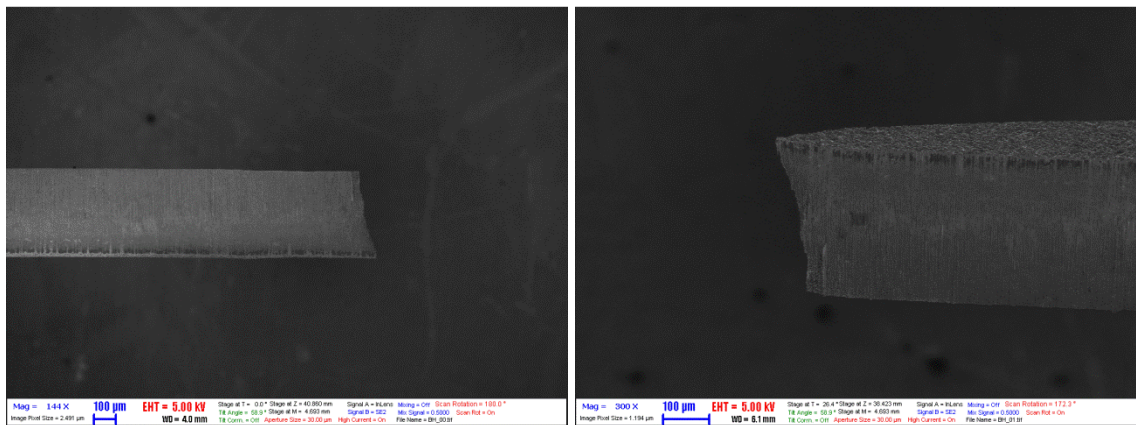
Előbbiek miatt tehát a mérések többsége látszólag ugyan olyan bemeneti paraméterek (behatolási sebesség és elektróda geometriai paraméterei) mellett teljesen eltérő értékeket produkál. Kijelenthető tehát, hogy a mérések többségében csakis a felhasználó képes eldönteni, hogy az adott mérés hibás volt vagy maga a mérés menete rendben volt, csak az előbb említett okok miatt tűnik hibásnak a mérés.

4. Si alapú elektródák tesztelése *in vivo* kísérletekben

4.1. Mintaelőkészítés

Mint ahogy azt már korábban említettem, a kísérlet során használt elektródák mély reaktív ionmarás (DRIE) technológiával készültek, a teljes gyártási folyamat leírását az irodalomjegyzék 32. hivatkozásában olvashatjuk.

A kísérletre felhasznált elektródák hossza 30 mm volt, szélességüket (200, 400 μm) illetve vastagságukat (200, 400 μm) minden lehetséges módon permutáltuk. Az elektródák csúcsszöge minden esetben 30° volt, az elektródák hegyéről készített elektronmikroszkópos képek a 4.1. ábrán láthatók. A szilícium alapanyag mechanikai tulajdonságainak maximális kihasználása érdekében az elektródák hossz tengelye az $\langle 100 \rangle$ kristálytani sík mentén volt elhelyezve, ugyanis így érhető el a maximális Young-modulus [58].



4.1. ábra: A mély reaktív ionmarással készített szilícium elektróda hegyéről készített elektronmikroszkópos képek.

4.2. Kísérleti terv

A mérések helyes elvégzéséhez szükség van egy olyan mérési terv elkészítésére, amelynek segítségével különböző geometriájú szilícium alapú mélyagyi elektródák azonos körülmények között, összehasonlíthatóan vizsgálhatók. A mérések során az egyetlen paraméter, amelyet az elektróda geometriájától függetlenül beállíthatunk, az implantálási sebesség.

Az általam készített mérési elrendezés 0,15-30 mm/min vagy 2,5-500 $\mu\text{m/s}$ határok között képes implantálni. A méréseket úgy terveztem meg, hogy a beültetés

sebességét tekintve a lehető legnagyobb tartományt vizsgáljam, így az irodalomban található adatokkal összehasonlítható eredmények kaphatók.

A fentebbi megállapítások figyelembe vételével az implantálásokat konstans, 0,15; 1,05; 3; 5,25; 7,5; 10,5; 13,5; 18; 21; 25,5; 27 mm/min sebességgel végeztük. Minden mérés előtt az elektróda hegyét kb. 1 mm távolságra állítottuk az agy felszínétől, hogy a kiértékeléshez elegendő mennyiségű pontsereg gyűljön össze az alapvonal megállapításához.

4.3. Beültetés műtéti körülményei

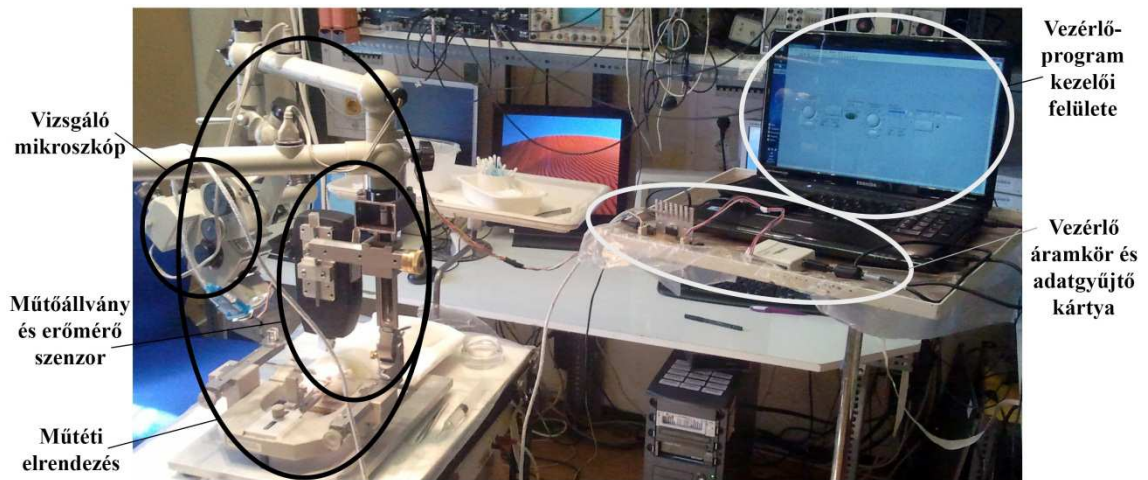
A műtét megkezdése előtt az állat ketamin-xylazin oldat segítségével el lett altatva, majd a koponyájánál fogva rögzítettük sztereotaxiás keretbe. Ezután a koponyán lévő lágyszövet eltávolítása következett, ami után megnyitottuk a koponyát egy kb. 1x0,5 cm-es területen. A koponyacsont eltávolítása után a vizsgált agyfelszín tisztítása következett. A műtét során felhalmozódott csontport és egyéb szövetmaradványokat eltávolítva már megközelíthetővé vált a kemény agyhártya, amely az implantálás szempontjából a legfontosabb réteg. A kísérlet során az agyfelszín időről időre újra lett nedvesítve, hogy lehetőleg minél inkább állandó feltételeket biztosítsunk az implantációhoz. A műtéti elrendezés a 4.2. ábrán látható.



4.2. ábra: Műtéti elrendezés.

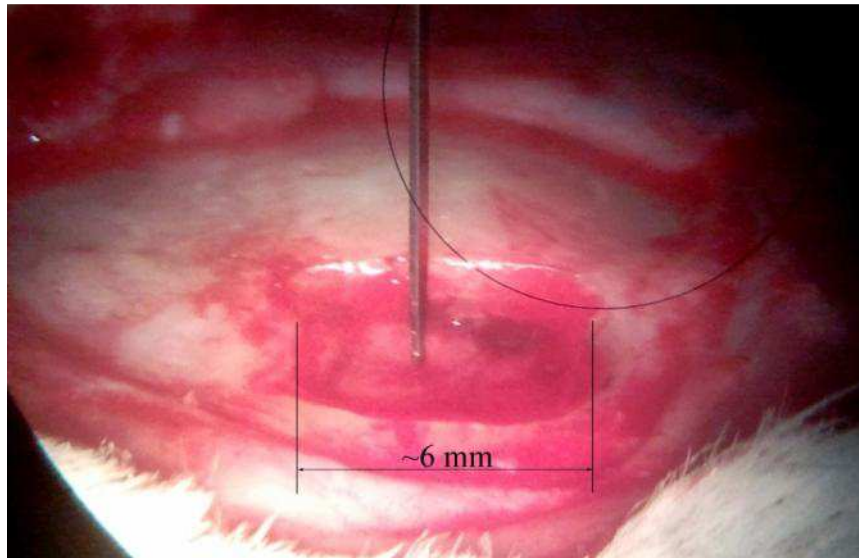
4.4. Mérés menete és adatok feldolgozása

A mérési elrendezés a 4.3. ábrán látható.



4.3. ábra: Mérési elrendezés.

Az implantálás közben mikroszkóppal készített kép a 4.4. ábrán látható.



4.4. ábra: Beültetés közben mikroszkóppal készített kép.

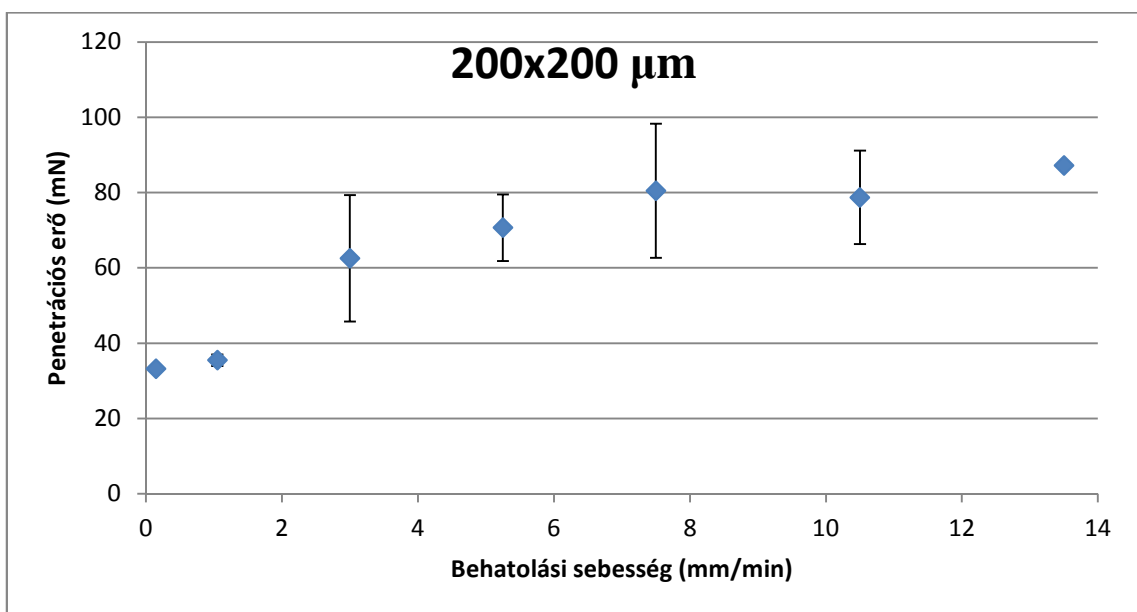
A dimpling értékét a tű hegyének felülete és a *dura mater* érintkezésétől a *dura mater* átszakadásig megtett utat definiáltuk. Élettani szempontból ennek a paraméternek jóval nagyobb jelentősége van, mint a fellépő maximális erőnek, viszont az elektróda mechanikai stabilitásának tervezhetősége szempontjából a fellépő maximális erő a fontos adat.

A mérések megkezdése előtt az elektróda csúcsát a *dura matertől* kb. 1 mm távolságra süllyesztettem. Innentől kezdtem a beültetést, melynek paramétereit a

vezérlőprogram jobb oldalán állítottam be. A beültetési sebesség és mélység beállítása után elindítottam a mérést, mely a mérés után vagy automatikusan (az előre beállított mélység alapján) vagy manuálisan (a mérést végző személy által) leállításra került, a kapott txt fájlt a korábban már említett módszer szerint neveztem el.

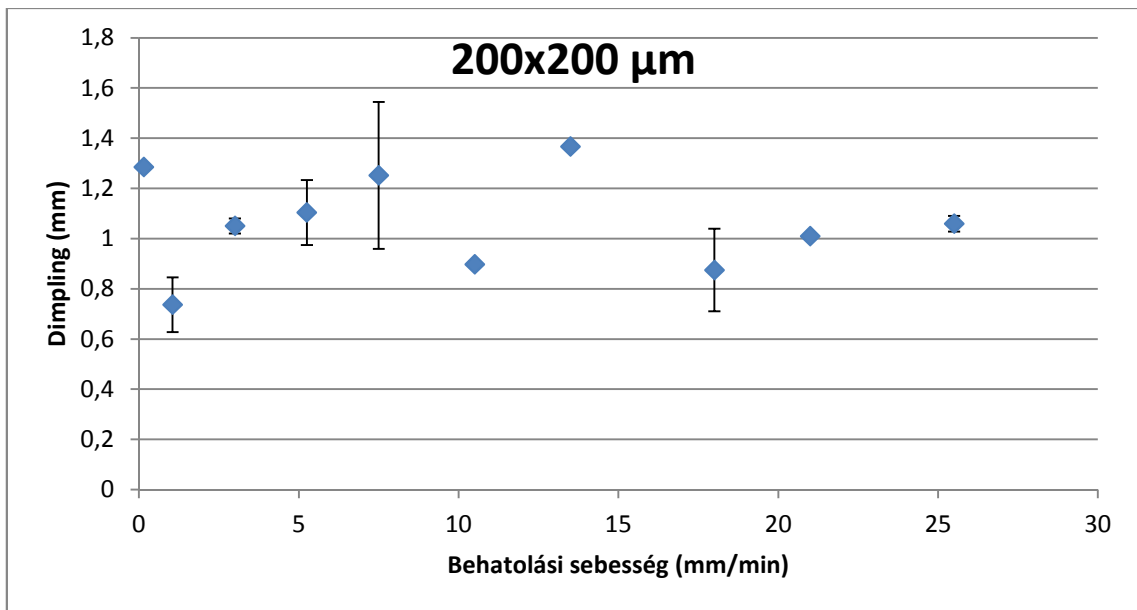
4.5. Eredmények kiértékelése

A kapott mérési fájlokat az általam készített MatLab program segítségével kiértékeltem, majd az eredményeket táblázatban összesítettem. Az összesítés utáni eredményekből készített grafikonok a 4.5. - 4.7. ábrákon láthatók.



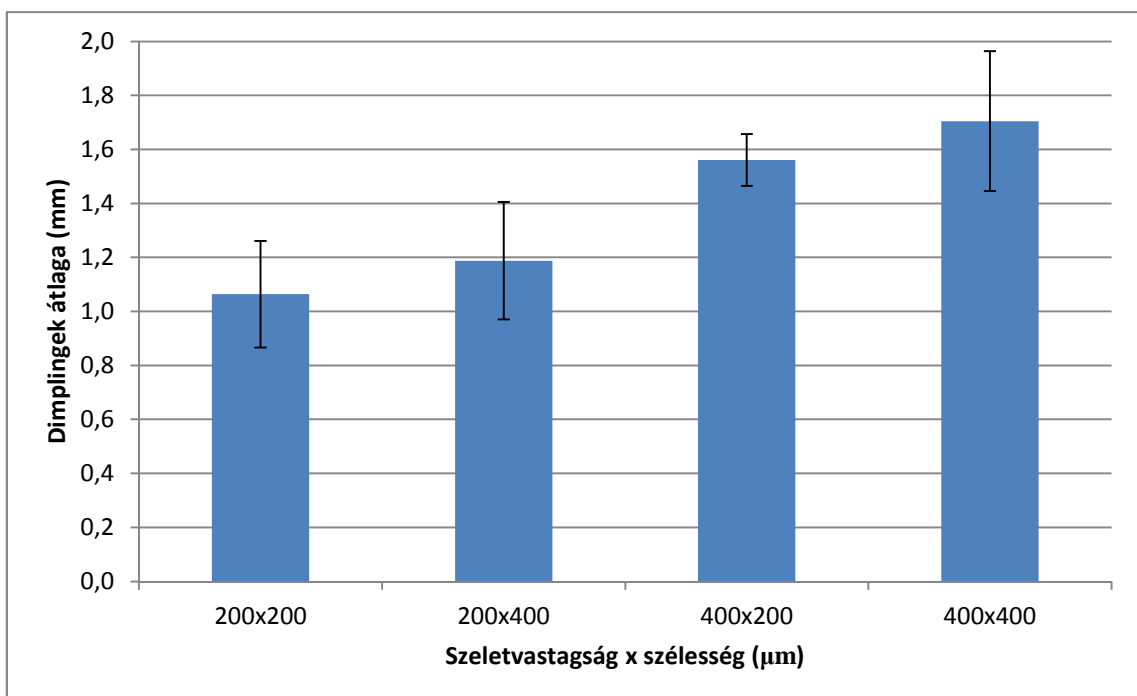
4.5. ábra: Penetrációs erő a behatolási sebesség függvényében 200x200 μm keresztmetszetű elektróda esetén a 0-14 mm/min tartományon.

A 4.5. ábrán látható, hogy a penetrációs erő (a beültetés során fellépő maximális erő) milyen kapcsolatban áll az implantáció sebességével. A kapott eredmények azt mutatják, hogy a sebesség növelésével növekszik a fellépő maximális erő, legalább is az általunk vizsgált sebességtartományon. A vízszintes tengelyt szemügyre véve látszik, hogy még nem használtam ki teljesen az általam megvalósított tesztkörnyezet adta lehetőségeket, ugyanis csak 13,75 mm/min beültetési sebességig vizsgáltam a penetrációs erőt. További méréseket illetve a beültetési sebesség és a penetrációs erő kapcsolatának részletesebb vizsgálatát a diplomaterv keretein belül fogom megtenni.



4.6. ábra: Dimpling a behatolási sebesség függvényében 200x200 μm keresztmetszetű elektróda esetén.

A 4.6. ábrán megfigyelhetjük, hogy a dimpling jelensége illetve annak mértéke nem függ jelentősen a beültetési sebességtől (legalább is az általunk vizsgált sebességtartományon). Ehelyett szoros összefüggés figyelhető meg az elektróda keresztmetszete és a dimpling mértéke között. Ezt hivatott bemutatni a 4.7. ábra.



4.7. ábra: Dimpling a keresztmetszet függvényében.

Láthatjuk, hogy a nagyobb keresztmetszetű elektródák rendre nagyobb dimplingeket produkálnak, mint a kisebb keresztmetszetűek. Érdekes megfigyelés, hogy a keresztmetszetre azonos (200x400 μm illetve 400x200 μm) elektródák szignifikánsan különböző dimpling értékeket produkálnak. Ennek oka az elektródák csúcsának kialakítása: míg a 400 μm szeletvastagságú szilícium alapanyagból készült, 200 μm széles elektródának a csúcsa (gyakorlatilag) egy 400 μm hosszú szakasz, addig a 200 μm vastagságú, 400 μm széles elektródának a csúcsa csak 200 μm . Ennek köszönhetően a 200x400 μm keresztmetszetű elektróda jellemzően 1,2 mm dimplinget hoz létre, ellenben a 400x200 μm keresztmetszetű 1,6 mm-t. Megállapítható tehát az is, hogy az elektróda hegyének kialakítása nagy befolyással van a kialakuló dimpling mértékére. Ennek a megállapításnak a további alátámasztását a diplomaterv során fogom bemutatni.

5. Összefoglalás

TDK munkám során egy olyan mérési elrendezést hoztam létre, amellyel lehetőség nyílik különböző méretű mélyagyi elektródák mechanikai tesztelésére kisállatokon. Az elrendezés széles sebességtartományban (0,15 - 30 mm/min) képes az implantációt végző műtős helyettesítésére, ezáltal kiküszöbölve az emberi tényezőt a beültetés során, ezzel objektívvé téve a mérést. Megterveztem és legyártottam a léptetőmotor működtetéséhez szükséges nyomtatott áramkört, megterveztem a berendezéshez tartozó mechanikai alkatrészeket, ezen kívül mérőprogramot fejlesztettem LabVIEW környezetben a mérési elrendezéshez és grafikus felületű feldolgozó programot MatLab környezetben. A létrehozott tesztkörnyezet segítségével számos beültetést hajtottam végre *in vivo* környezetben. Az elvégzett kísérletek és az általuk szolgáltatott eredmények igazolták az általam készített tesztkörnyezet alkalmazhatóságát. A későbbiekben ezek az eredmények feltétlenül hasznosak lehetnek további szilícium alapú neurális elektródák fejlesztésekor, továbbá kis- illetve nagyállat kísérletek tervezése szempontjából.

6. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Fekete Zoltán konzulensemnek a dolgozat készítése során végzett állhatatos segítő munkájáért és rengeteg hasznos tanácsáért.

Ezen kívül köszönetet szeretnék mondani az MTA MFA MEMS Laboratóriuma és az MTA KPI Intézet dolgozóinak és mindazoknak, akik munkám során segítségemre voltak.

7. Irodalomjegyzék

- [1]: Shawn P. Davis, Benjamin J. Landis, Zachary H. Adams, Mark G. Allen, Mark R. Prausnitz: Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force, *Journal of Biomechanics* 37 (2004) 1155–1163
- [2]: Chen, J., Wise, K.D.: A multichannel neural probe for selective chemical delivery at the cellular level, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 44 (1997) 760–769
- [3]: Brazzle, J., Papautsky, I., Frazier, A.B.: Micromachined needle arrays for drug delivery or fluid extraction, *IEEE Engineering in Medicine and Biological Magazine* 18 (1999) 53–58
- [4]: Lin, L., Pisano, A.P.: Silicon-processed microneedles, *IEEE Journal of Micromechanical Systems* 8 (1999) 78–84
- [5]: McAllister, D.V., Allen, M.G., Prausnitz, M.R.: Microfabricated microneedles for gene and drug delivery, *Annual Review on Biomedical Engineering* 2 (2000) 289–313
- [6]: Stoeber, B., Liepmann, D.: Fluid injection through out-of-plane microneedles, *Proceedings of the ASME MEMS Device 2000 IMECE* 2 (2000) 355–359
- [7]: Griss, P., Enoksson, P., Tolvanen-Laakso, H.K., Merilainen, P., Ollmar, S., Stemme, G.: Micromachined electrodes for biopotential measurements. *Journal of Microelectromechanical Systems* 10 (2001) 10–16
- [8]: P. Aggarwal, C.R. Johnston: Geometrical effects in mechanical characterizing of microneedle for biomedical applications, *Sensors and Actuators B* 102 (2004) 226–234
- [9]: C. J. Wilson, A. Ormeggi, M. Narbutovskih: Fracture testing of silicon microcantilever beams, *American Institute of Physics* (1996) [S0021-8979(96)01805-7]
- [10]: Ge Qin, Yaxiong Liu, Hongzhong Liu, Yucheng Ding, Xiaping Qi, Rukun Du: Fabrication of bio-microelectrodes for deep-brain stimulation using microfabrication and electroplating process, *Microsyst Technol* 15 (2009) 933–939
- [11]: Wise KD, Angell JB: A low-capacitance multielectrode probe for use in extracellular neurophysiology, *IEEE Trans Biomed Eng* 22 (1975) 212–219

- [12]: Wise KD, Anderson DJ, Hteke JF, Kipke DR, Najafi K: Wireless implantable microsystems: high-density electronic interfaces to the nervous system, *Proc IEEE* 1 (2004) 76–96
- [13]: Kipke DR, Vetter RJ, Williams JC, Hetke JF: Silicon-substrate intracortical microelectrode arrays for long-term recording of neuronal spike activity in cerebral cortex, *IEEE Trans Neural Syst Rehabil* 11 (2003) 151–155
- [14]: Snow S, Jacobsen SC, Wells DL, Horch KW: Microfabricated cylindrical multielectrodes for neural stimulation, *IEEE Trans Biomed Eng* 53 (2006) 320–326
- [15]: Moldovan C., Ilian V., Constantin G., Iosub R., Modreanu M., Dinoiu I., Firtat B., Voitincu C.: Micromaching of a silicon multi-channel microprobe for neural electrical activity recording, *SensActuators A Phys* 99 (2002) 119–124
- [16]: T. Sankar, M. M. Chakravarty, M. Lara, A. Bescos, A. M. Lozano: Deep brain stimulation for Alzheimer’s Disease is associated with structural changes in the human brain, Program No. 551.03. 2011 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2011. Online.
- [17]: Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, Rougemont J: Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50 (1987) 344–346
- [18]: Benabid AL, Deuschl G, Anthony EL, Kelly EL, Rezai AR: Deep brain stimulation for Parkinson’s disease, *Mov Disord* 21 (2006) S168–S170
- [19]: Dabid EH, Harold AS: Deep brain stimulation in movement and psychiatric disorders, *Biol Psychiatry* 61 (2007) 831–835
- [20]: Lozano AM: Deep brain stimulation for Parkinson’s disease, *Parkinsonism Relat Disord* 7 (2001) 199–203
- [21]: Benabid AL.: Deep brain stimulation for Parkinson’s disease, *Curr Opin Neurobiol* (2003) 13:696–706
- [22]: Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al.: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression, *Neuron* (2005) 45:651–60
- [23]: Theodore WH, Fisher RS: Brain stimulation for epilepsy, *Lancet Neurol* (2004) 3:111–8
- [24]: Schwartz AB: Cortical neural prosthetics, *Annu Rev Neurosci* (2004) 27:487–507
- [25]: Prochazka A, Mushahwar VK, McCreery DB: Neural prostheses, *J Physiol* (2001) 533:99–109

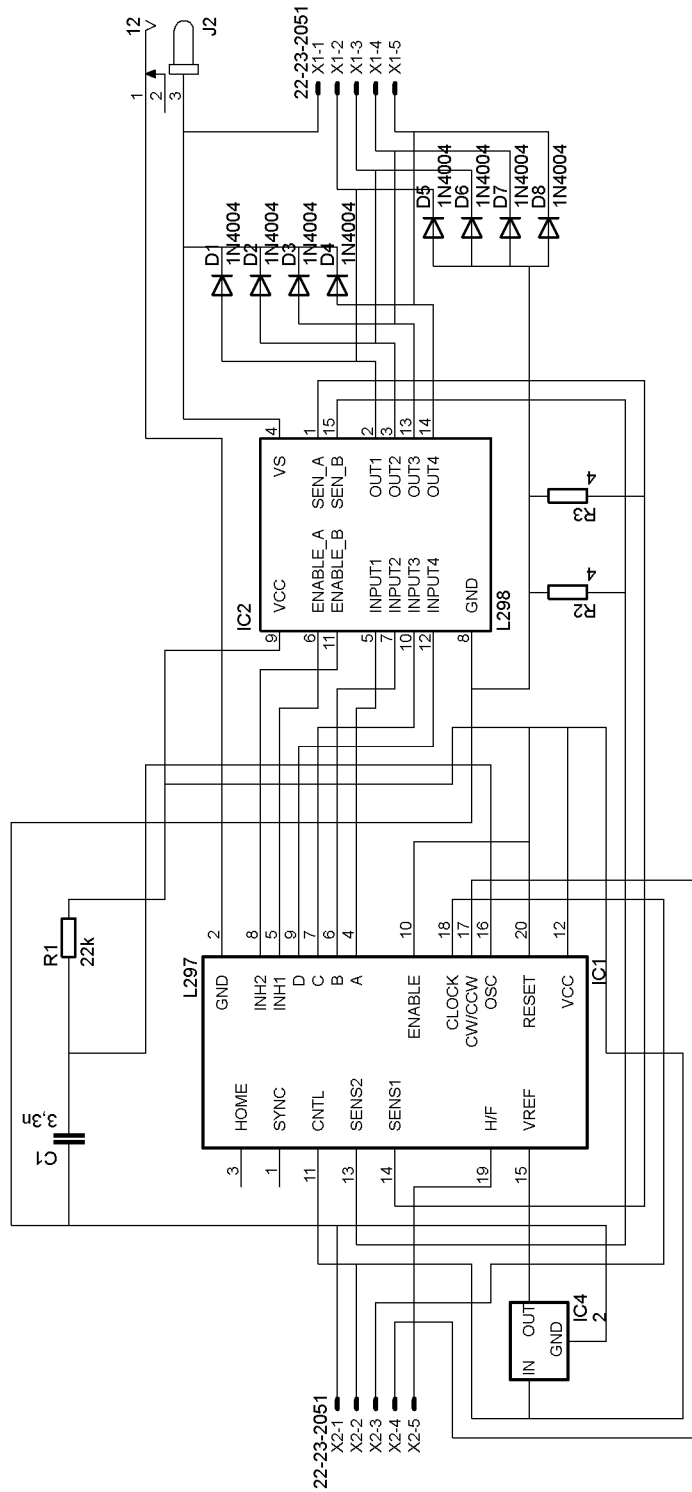
- [26]: Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, Myseros J, Choi SC, Ward JD, et al.: Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury, *J Neurosurg* (1998) 89:507–18
- [27]: Persson L, Hillered L: Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis, *J Neurosurg* (1992) 76:72–80
- [28]: Polikov VS, Tresco PA, Reichert WM: Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes, *J Neurosci Meth* (2005) 148:1–18
- [29]: Grill, W. M., Norman, S. E., Bellamkonda, R. V.: Implanted Neural Interfaces: Biochallenges and Engineered Solutions, *An. Rev. of Biomed. Eng.* (2009) 11 , 1-24
- [30]: Hajj Hassan, M., Chodavarapu V., Musallam, S.: NeuroMEMS: Neural Probe Microtechnologies, *Sensors* 8 (2008) 6704-6726
- [31]: Hajj Hassan, M., Chodavarapu, V. P., Musallam, S.: Microfabrication of ultra-long reinforced silicon neural electrodes, *Micro & Nano Letters* 4 (2009) 53–58
- [32]: Z. Fekete, A. Németh, G. Márton, É. Vázsonyi, I. Ulbert, P. Fürjes, A. Pongrácz: Mechanical interaction between silicon microprobes and rat brain tissue, (2012)
- [33]: Scott, K. M., Du, J., Lester, H. A., Masmanidis, S. C.: Variability of acute extracellular action potential measurements with multisite, *J. of Neurosci. Meth.* 211 (2012) 22-30
- [34]: Jensen, W., Yoshida, K., Hofmann, U. G.: In-vivo implant mechanics of flexible, silicon-based ACREO microelectrode arrays in rat cerebral cortex, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53 (2006) 934-40
- [35]: Hosseini, N. H., Hoffmann, R., Kisban, S., Stieglitz, T., Paul, O., Ruther, P.: Comparative study on the insertion behavior of cerebral microprobes, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* (2007) 4711-4
- [36]: Spieth, S., Brett, O. , Seidl, K., Aarts, A. A. A., Erismis, M. A., Herwik, S., Trenkle, F., Tatzner, S., Auber, J., Daub, M., Neves, H. P., Puers, R., Paul, O., Ruther, P., Zengerle, R.: A floating 3D silicon microprobe array for neural drug delivery compatible with electrical recording, *J. Micromech. Microeng.* 21 (2011) 125001
- [37]: Seidl, K., Herwik, S., Torfs, T., Neves, H. P., Paul, O., Ruther, P.: CMOS-Based High-Density Silicon Microprobe Arrays for Electronic Depth Control in Intracortical Neural Recording, *J. of Microelectromech. Syst.* 20 (2011) 1439 – 1448

- [38]: Welkenhuysen, M., Andrei, A. A., Ameye, L., Eberle W. and Nuttin B.: Effect of Insertion Speed on Tissue Response and insertion mechanics of a cronicly implanted silicon-based neural probe, *IEEE Tr. on Biomed. Eng.* 58 (2011) 3250-3259
- [39]: Andrei, A., Welkenhuysen, M., Nuttin, B., Eberle, W.: A response surface model predicting in vivo insertion behaviour of micromachined neural implants, *J. Neural Eng.* 9 (2012) 016005
- [40]: Seidl, K., Herwik, S., Nurcahyo, Y. , Torfs, T. , Keller, M. , Schuttler, M. , Neves, H. , Stieglitz, T., Paul, O., Ruther, P.: CMOS-Based High-Density Silicon Microprobe Array for Electronic Depth Control in Neural Recording, *MEMS 2009 IEEE Conference Publications* (2009) 232-235
- [41]: Joucla, S., Rousseau, L., Yvert, B.: Focalizing electrical neural stimulation with penetrating microelectrode arrays: A modeling study, *J. of Neurosci. Meth.* 209 (2012) 1-5.
- [42]: Andilog Technologies, CENTOR Easy Digital Force Gauge manual, <http://www.andilog.com/pdf/spec-sheets/Centor-easy.pdf> (2012.május)
- [43]: R.L. Rennaker, S. Street, A.M. Ruyle, A.M. Sloan: A comparison of chronic multi-channel cortical implantation techniques: manual versus mechanical insertion, *Journal of Neuroscience Methods* (2005) 142:169–176
- [44]: Gopathy Purushothaman, Benjamin B. Scott, David C. Bradley: An acute method for multielectrode recording from the interior of sulci and other deep brain areas, *Journal of Neuroscience Methods* (2006) 153:86-94
- [45]: Matthew D. Johnson, Olivia E. Kao, Daryl R. Kipke: Spatiotemporal pH dynamics following insertion of neural microelectrode arrays, *Journal of Neuroscience Methods* (2007) 160:276–287
- [46]: Bai, Q., Wise, K. D.: Single-unit neural recording with active microelectrode arrays, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 48 (2001) 911-920
- [47]: Rousche, P. J., Normann, R. A.: A method for pneumatically inserting an array of penetrating electrodes into cortical tissue, *Annals of Biomed. Eng.* 20 (1992) 413-422
- [48]: Bai, Q., Wise, K. D., Anderson, D. J.: A high-yield microassembly structure for three-dimensional microelectrode arrays, *IEEE Trans. Biomed. Eng* 47 (2000) 281–289

- [49]: Cham, J. G., Branchaud, E. A., Nenadic, Z., Greger, B., Andersen, R. A., Burdick, J. W.: Semi-chronic motorized microdrive and control algorithm for autonomously isolating and maintaining optimal extracellular action potentials, *J. of Neurophysiol.* 93 (2004) 570-579
- [50]: Fee, M. S., Leonardo A.: Miniature motorized microdrive and commutator system for chronic neural recording in small animals, *J. of Neurosci. Meth.* 112 (2001) 83–94
- [51]: Paralikar, K. J., Clement, R. S.: Collagenase-Aided Intracortical Microelectrode Array Insertion: Effects on Insertion Force and Recording Performance, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 55 (2008) 2258-2267
- [52]: Misra, S., Reed, K. B., Douglas, A. S., Ramesh, K. T., Okamura, A. M.: Needle-Tissue Interaction Forces for Bevel-Tip Steerable Needles, *Proc. of the 2nd Biennial IEEE/RAS-EMBS Int. Conf. on Biomedical Robotics & Biomechatronics, Scottsdale, USA, (2008)*
- [53]: Najafi K.: Strength characterization of silicon microprobes in neurophysiological tissues, *IEEE Tr. on Biomed. Eng.* 37 (1990) 474 – 481
- [54]: Gefen, A., Margulies, S. S.: Are in vivo and in situ brain tissues mechanically similar?, *J. of Biomechanics* 37 (2004) 1339–1352
- [55]: Sharp, A. A., Ortega, A. M., Restrepo, D., Curran-Everett, D., Gall, K.: In Vivo Penetration Mechanics and Mechanical Properties of Mouse Brain Tissue at Micrometer Scales, *Trans. on Biomed. Eng.* 56 (2009) 45-53
- [56]: Gefen, A., Gefen, N., Zhu, Q., Raghupathi, R., Margulies, S. S.: Age-dependent changes in material properties of the brain and braincase of the rat, *J Neurotrauma* 11 (2003) 1163-77
- [57]: Van Noort, R., Martin, T. R. P., Black, M. M., Barker, A. T., Montero, C. G.: The mechanical properties of human dura mater and the effects of storage media, *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 2 (1981) 197
- [58]: Boyd, E. J., Uttamchandani D.: Measurement of the anisotropy of Young’s modulus in single-crystal silicon, *J. of MEMS* 21 (2012) 243-249

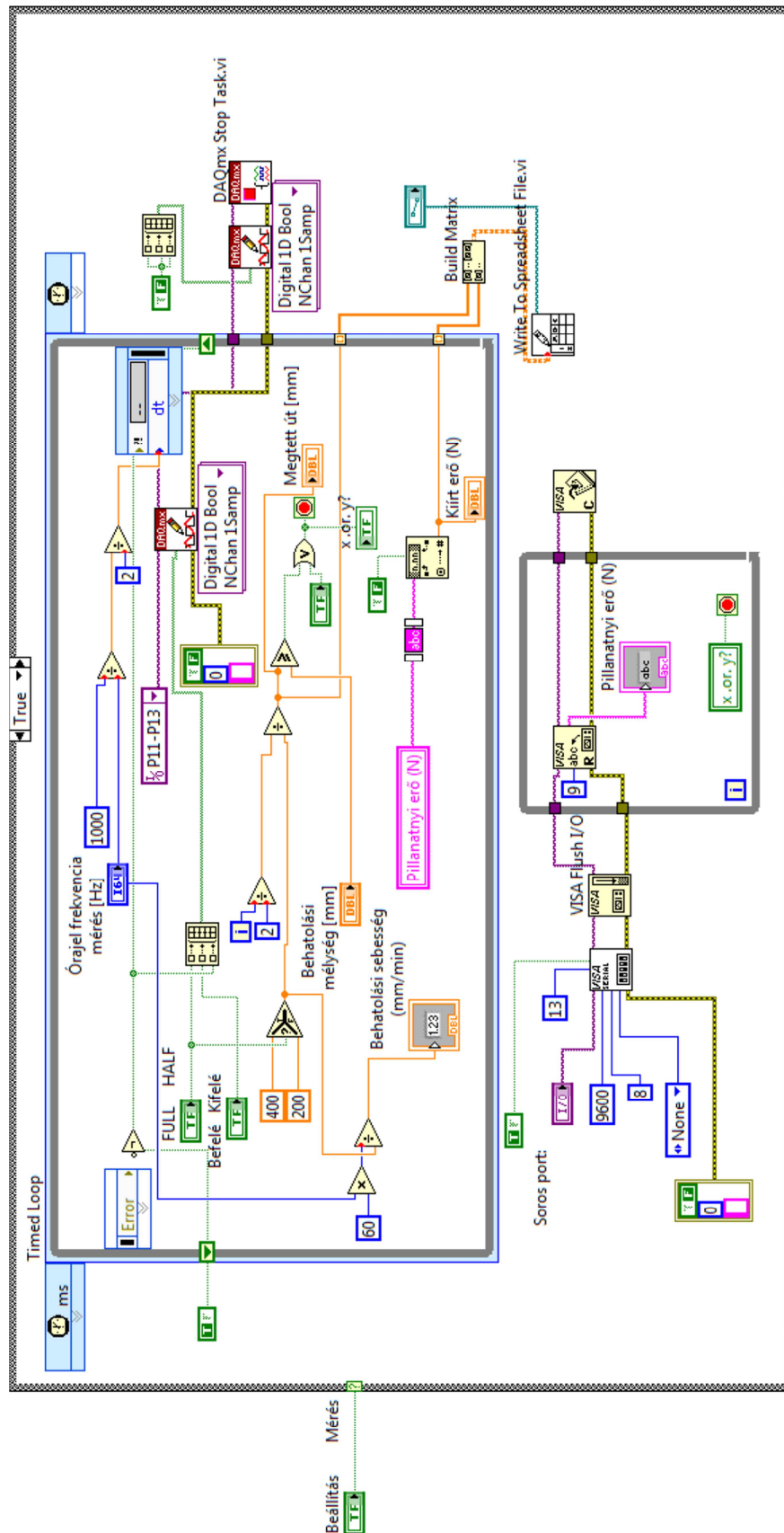
8. Függelék

Függelék 1.



Az áramkör sematikus kapcsolási ábrája.

Függelék 2.



A LabVIEW vezérlő program blokk diagramja.

Függelék 3.

```
handles.sor=1;
loc=get(handles.loc,'String');
d = {'Km1 (um)', 'Km2 (um)' 'Behatolási sebesség (mm/min)', 'Maximális erő (mN)',
'Benyomódás(mm)'};
cella=['A' num2str(handles.sor)];xlswrite(loc,d,1,cella);
.
.
.
file=get(handles.fajlnev,'String');
file= [file '.txt'];
y=importdata(file);
[~, name, ~]=fileparts(file);
Fs = sscanf(name,'%dhz%*d%*d')*2;
L = length(y(:,1));
NFFT = 2^nextpow2(L);
Y = fft(y(:,2),NFFT)/L;
f = Fs/2*linspace(0,1,NFFT/2);
% FFT bemutatása
axes(handles.kicsi);
plot(f,2*abs(Y(1:NFFT/2)));
axes(handles.nagy);
plot(y(:,1),y(:,2));
.
.
.
Fstophz=str2double(get(handles.f_vagasi,'String'));
[b,a]=butter(4, Fstophz/(Fs/2));
y_filt=filtfilt(b,a,y(:,2));
y_filt_fft = fft(y_filt,NFFT)/L;
axes(handles.nagy);
plot(y_filt);xlim([0 length(y(:,1))]);
axes(handles.kicsi);
plot(f,2*abs(y_filt_fft(1:NFFT/2)));xlim([0 Fstophz*1.25]);
[x,F] = ginput(1);
x=round(x);
offset=mean(y(1:x,2));
y(:,2)=y(:,2)-offset;
[handles.max_ero max_ero_poz]=max(y(:,2));
handles.benyomodas=y(max_ero_poz,1)-y(x,1);
.
.
.
handles.sor=handles.sor+1;
seb=sscanf(name,'%dhz %f');
km=sscanf(name,'%dhz%f%dx%d');
d = {km(1), km(2), seb, handles.max_ero*1000, handles.benyomodas};
cella=['A' num2str(handles.sor)];xlswrite(loc,d,1,cella);
```

Matlab kiértékelő program kódja