

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

عنوان پایان نامه: طراحی و امکان سنجی ساخت یک ساختار بهینه شده پروب عصبی روی بستر pyrex

کلید واژه‌ها: الکترود کاف، پروب عصبی، نورون، پایرکس، PDMS

چکیده:

برای ثبت و تحریک سینگنال‌های عصبی تا بحال دستگاه‌های مختلفی ساخته و استفاده شده‌اند. ولی امروزه یکی از دقیق‌ترین وسایل برای ثبت و تحریک سینگنال‌های عصبی، پروب عصبی است.

پروب‌هایی که در این زمینه پیشنهاد می‌شوند به دلیل استفاده در درون بدن موجود زنده و نیز طولانی بودن مدت زمان استفاده در بدن، باید توانایی کار در این شرایط را نیز دارا باشند. بهمین خاطر اصلی‌ترین چالش در ساخت این پروب‌ها جنس خود پروب می‌باشد بگونه‌ای که باید از لحاظ بیولوژیکی تطابق داشته باشد و از طرفی به حدی کوچک باشد تا در بافت مورد نظر نفوذ کرده و در آنجا با استحکام کافی قرار گیرد. پروب‌ها با جنس‌های مختلفی مانند سیلیکون، یاقوت، شیشه، فلز و پلیمرها مورد استفاده قرار گرفته‌اند که هر کدام از این انواع حسگرها دارای مزایا و معایب خاص خود می‌باشند.

در این پایان‌نامه سعی شده‌است، پروبی طراحی شود که مزیت‌های سایر پروب‌ها را داشته و با توجه به امکانات آزمایشگاهی موجود قابل ساخت باشد. با این تفکر دو پروب پیشنهاد شده است که یکی از این پروب‌ها، الکترود کاف است و در اعصاب محیطی استفاده می‌شود و موفق به ساخت آن با PDMS شدیم. پروب دیگر، پروبی است که در اعصاب مرکزی استفاده می‌شود و سعی شده روش جدیدی برای ساخت آن پیشنهاد شود که این پروب ابتدا بصورت مسطح ساخته می‌شود و سپس روی بستر پایرکسی پیوند می‌گردد.

فهرست مطالب:

۱	مقدمه
۴	فصل اول :
۵	۱-۱ معرفی سیستم عصبی
۷	۲-۱ پروب های عصبی
۹	۱-۲-۱ پروب فلزی
۱۲	۲-۲-۱ پروب سیلیکونی
۱۸	۳-۲-۱ پروب عصبی بر اساس SOI
۲۰	۴-۲-۱ پروب پلیمری
۲۴	۵-۲-۱ سازگاری زیستی پروب عصبی
۲۶	فصل دوم :
۲۷	۱-۲ چالش کنونی ساخت پروب عصبی
۲۹	۲-۲ بررسی اجمالی مواد
۳۱	۳-۲ الکترودهای کاف
۳۲	۱-۳-۲ طراحی الکترود کاف
۳۳	۲-۳-۲ شبیه‌سازی الکترود کاف
۳۳	۱-۲-۳-۲ مدل هندسی

۳۶.....	۲-۲-۳-۲	تعريف خواص مواد.....
۳۶.....	۳-۲-۳-۲	شرایط مرزی و اولیه
۳۷.....	۴-۲-۳-۲	المان بندی.....
۳۸.....	۵-۲-۳-۲	نتایج تحلیل فرایند.....
۴۰.....	۳-۳-۲	ساخت الکترود کاف.....
۵۲.....	۴-۲	پروب عصبی برای تحریک عمیق مغزی.....
۵۲.....	۱-۴-۲	طراحی ساختار.....
۵۳.....	۲-۴-۲	شبیه‌سازی.....
۵۳.....	۱-۲-۴-۲	مدل هندسی
۵۴.....	۲-۲-۴-۲	تعريف خواص مواد و شرایط مرزی و اولیه
۵۴.....	۳-۲-۴-۲	المان بندی
۵۵.....	۴-۲-۴-۲	حل مساله
۵۶.....	۵-۲-۴-۲	نتایج تحلیل فرایند
۵۹.....	۳-۴-۲	ساخت پروب عصبی

فصل سوم:

۷۰.....	۱-۳	نتیجه گیری.....
۷۱.....	۲-۳	پیشنهادها.....

منابع:

فهرست اشکال:

- شکل ۱-۱ اجزای مختلف یک سلول عصبی [۳۱] ۵
- شکل ۲-۱ نمونه‌ای از الکترود احیا کننده [۳۵] ۷
- شکل ۳-۱ تصویر SEM از نوک پروب عصبی فلزی [۱۱] ۱۰
- شکل ۴-۱ (الف) تصویر SEM آرایه هفت‌تایی از پروب (ب) تصویر SEM نوک پروب [۴۳] ۱۱
- شکل ۵-۱ تصویر SEM پروب تنگستنی [۴۱] ۱۲
- شکل ۶-۱ (الف) پروب میشیگان روی سکه (ب) پروب میشیگان (ج) تصویر SEM نوک الکترود [۴۷] ۱۴
- شکل ۷-۱ (الف) تصویر کابل سیلیکونی (ب) تصویر کابل سیلیکونی با پروب میشیگان [۴۷] ۱۵
- شکل ۸-۱ آرایه الکترود یوتا ۱۶
- شکل ۹-۱ (الف) تصویر SEM نوک الکترود (ب) شماتیک پروب سیلیکونی با چهار الکترود [۷۴] ۱۷
- شکل ۱۰-۱ تصویر SEM از نوک پروب SOI [۷۵] ۱۹
- شکل ۱۱-۱ تصویر SEM از پروب SOI با ۶۴ سایت [۷۹] ۱۹
- شکل ۱۲-۱ مقایسه عملکرد پلی اتیلن گلیکول با آب در هنگام کاشت پروب [۸۰] ۲۱
- شکل ۱۳-۱ پروب عصبی پلی آمیدی سه بعدی [۸۹] ۲۲
- شکل ۱۴-۱ پروب پلی آمید با لایه نازک سیلیکون [۹۰] ۲۳
- شکل ۱۵-۱ پروب عصبی پارلین [۹۲] ۲۴
- شکل ۱۶-۱ نمونه‌ای از الکترود کاف ساخته شده از سیلیکون و پلی آمید [۳۴] ۳۱
- شکل ۱۷-۲ مدل الکترود کاف و محل قرارگیری الکتروودها ۳۲
- شکل ۱۸-۲ شماتیک الکترود کاف حول عصب ۳۳

..... ۳۴	شكل ۴-۲ شماتیک عصب طراحی شده [۱۰۱]
..... ۳۷	شكل ۵-۲ المان بندی
..... ۳۸	شكل ۶-۲ توزیع پتانسیل الکتریکی در بافت
..... ۳۹	شكل ۷-۲ نمودار پتانسیل اعمالی به بافت
..... ۴۰	شكل ۸-۲ زیر لایه و آماده سازی زیر لایه
..... ۴۰	شكل ۹-۲ لایه‌نشانی PDMS و Cure شدن آن
..... ۴۱	شكل ۱۰-۲ انجام لیتوگرافی وایجاد الکترودها از جنس مس
..... ۴۱	شكل ۱۱-۲ لایه‌نشانی Cured PDMS
..... ۴۱	شكل ۱۲-۲ برداشتن زیر لایه
..... ۴۳	شكل ۱۳-۲ تصویری از پدیده کرونا
..... ۴۴	شكل ۱۴-۲ ماسک طراحی شده برای الکترودها
..... ۴۵	شكل ۱۵-۲ الف) تصویری از نمونه ب) تصویر سایت تحریک بعد از عمل لیتوگرافی
..... ۴۶	شكل ۱۶-۲ الف) تصویر سایت تحریک ب) تصویر اتصالات
..... ۴۷	شكل ۱۷-۲ ماسک قالب
..... ۴۸	شكل ۱۸-۲ طرح قالب
..... ۴۹	شكل ۱۹-۲ الف) تصویری از لایه رویین ب) تصویری از سایت باز شده
..... ۴۹	شكل ۲۰-۲ تصویری از نمونه بعد از عمل کرونا
..... ۵۰	شكل ۲۱-۲ الف) تصویری از اتصالات ب) تصویری از سایت پرور ساخته شده
..... ۵۰	شكل ۲۲-۲ تصویر کلی از پرور ساخته شده
..... ۵۱	شكل ۲۳-۲ شماتیک کاف اکترود تغییر یافته
..... ۵۲	شكل ۲۴-۲ شماتیک پرور عصبی برای تحریک عمیق مغزی

..... ۵۳ شکل ۲۵-۲ تصویر پروب عصبی مدل شده در comsol
..... ۵۵ شکل ۲۶-۲ المان بندی در comsol
..... ۵۶ شکل ۲۷-۲ نمودار مشخصه امپدانس
..... ۵۷ شکل ۲۸-۲ نمودار پتانسیل الکتریکی
..... ۵۷ شکل ۲۹-۲ نمودار چگالی جریان
..... ۵۸ شکل ۳۰-۲ توزیع پتانسیل الکتریکی در سایت‌ها
..... ۵۹ شکل ۳۱-۲ طرح پروب مسطح
..... ۶۰ شکل ۳۲-۲ زیر لایه و آماده سازی زیر لایه
..... ۶۰ شکل ۳۳-۲ لایه‌نشانی PDMS و Cure شدن آن
..... ۶۱ شکل ۳۴-۲ لایه‌نشانی فتورزیست
..... ۶۱ شکل ۳۵-۲ انجام لیتوگرافی وایجاد الکترودها از جنس مس
..... ۶۱ شکل ۳۶-۲ لایه‌نشانی Cured PDMS
..... ۶۲ شکل ۳۷-۲ برداشتن زیر لایه
..... ۶۲ شکل ۳۸-۲ نمای جانبی پروب عصبی بعد از پیوند شدن بر روی پایرکس
..... ۶۳ شکل ۳۹-۲ الف) ماسک مورد استفاده برای الکترود ب) ماسک مورد استفاده برای قالب
..... ۶۴ شکل ۴۰-۲ ۴ تصویری از سطح فویل مسی بعد از عمل لیتوگرافی
..... ۶۵ شکل ۴۱-۲ ۴ الف) تصویر الکترودها ب) تصویر سایت‌ها بعد از عمل لایه برداری
..... ۶۵ شکل ۴۲-۲ ۴ الف) تصویر پروب مسطح ب) تصویر پروب مسطح بر روی سکه ۲۵ تومانی
..... ۶۶ شکل ۴۳-۲ ۴ الف) تصویر پروب روی سکه ۲۵ تومانی ب) تصویر پروب در کنار یک تار مو
..... ۶۷ شکل ۴۴-۲ ۴ تصویری از پروب عصبی بر روی سکه ۲۵ تومانی
..... ۶۸ شکل ۴۵-۲ ۴ تصویری از پروب عصبی در کنار یک تار مو

فهرست جداول:

۲۹.....	جدول ۱-۲ مشخصات پلیمرها [۷۳]، [۹۳]
۳۰.....	جدول ۲-۲ مدول الاستیک بافت [۷۳]
۳۵.....	جدول ۳-۲ ابعاد عصب [۱۰۱]
۳۶.....	جدول ۴-۲ پارامترهای مدل [۱۰۱]

مقدمه

تحقیقات اولیه بر روی سیستم عصبی موجودات زنده، با بررسی امکان استفاده از سیگنال‌های الکتریکی برای درمان بیماری‌های عصبی شروع شد [۱] که اولین استفاده مستند از تحریک الکتریکی برای بهبود حرکت اندام فلچ به کار فرانکلین در سال ۱۷۵۷ برمی‌گردد [۲]. در اواسط قرن گذشته بود که فیزیولوژیست‌ها از ضبط الکتریکی برای درک بهتر سیستم عصبی در سطح سلولی استفاده کردند [۳]. در آن زمان الکترودهای سیمی فلزی تیزشده برای ضبط خارج سلولی [۴] و میکرو لوله‌های شیشه‌ای برای ضبط داخل سلولی [۵] مورد استفاده قرار می‌گرفتند و با استفاده از این الکترودها پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در فهم رفتار نورون‌ها در برخی از مناطق حسی مغز ایجاد شد. الکترود سیمی شامل یک سیم فلزی عایق شده بود که قسمت نوک سیم بدون عایق بود و بعنوان سایت ضبط استفاده می‌شد [۶، ۷]. آرایه الکترودهای فلزی نیز استفاده می‌شدند که از یک بسته سیم چسبیده به هم ساخته شده بودند [۸، ۹، ۱۰] یا سیم‌های فلزی متعدد روی یک صفحه سرامیکی مونتاژ شده بودند [۱۱].

از سال ۱۹۵۰ به بعد، توجه روزافزونی در توسعه واسطه‌های الکترونیکی برای ارتباط با مغز وجود داشت تا بنحوی اندام‌های مصنوعی برای درمان اختلالات مختلف بهبود یابد. کار روی اندام مصنوعی بصری و شنوایی از آن زمان آغاز شد [۱۲]-[۱۷]. اکثر آزمایشات اولیه با استفاده از آرایه‌ای از الکترودهای سیمی انجام شد، اما نیاز به فناوری بهتر هم در ساخت آرایه‌ها و هم در مجتمع‌سازی آن‌ها احساس می‌شد. علاوه بر این برای کاشت طولانی مدت الکترود در بافت به اتصالات مناسب، مدارات پردازش سیگنال، مدارات ارتباطی بیسیم و مدارات توان نیاز بود [۱۸]. در سال ۱۹۵۹ میکروالکترونیک با پروسه‌های سطحی مبتنی بر لیتوگرافی گام مهمی را برای ساخت مدارات مجتمع

برداشت، و از آن سال به بعد برای ساخت آرایه‌ای از میکروالکترودها از تکنولوژی لایه‌برداری سیلیکون (که در آزمایشگاه بل توسعه یافته بود [۱۸]) استفاده شد. در طول دهه ۱۹۷۰، وايز و آنجل تحولات میکروساخت را مورد بررسی قرار دادند و اولین پروب عصبی سیلیکونی را گزارش دادند [۱۹]. از آن زمان به بعد، تکنیک‌های میکرو ماشینکاری سیلیکون برای توسعه میکروپروب عصبی بطور گستردۀ استفاده شد و در ساخت پروب‌های سیلیکونی بهبودهایی نیز حاصل شد [۱۹-۲۲] بطوریکه امروزه پروب‌هایی با آرایه‌ها و سایت‌های ضبط متعدد و با میکروکانال‌ها و مدارات مجتمع گزارش شده است. با وجود مزیت ساخت آسان پروب سیلیکونی، پروب معایی چون عدم تطابق بیولوژیکی و آسیب به بافت را دارد. بهمین خاطر در سال‌های اخیر پروب‌های پلیمری بعلت انعطاف پذیری و تطابق بیولوژیکی جای پروب سیلیکونی را گرفته و بیشتر تحقیقات نیز بر روی آن‌ها انجام گرفته است.

پس از گذشت نیم قرن از تکنولوژی الکترودها، هنوز طراحی پروب‌های پیشرفته و میکروسیستم‌های قابل کاشت بی‌سیم مباحث داغ روز هستند. اخیرا در کاشت حلزون گوش برای ناشنوایان پیشرفتهایی حاصل شده است و همچنین استفاده از تحریک عمیق مغزی برای جلوگیری از لرزش‌های بدن در اثر بیماری پارکینسون موفقیت‌های قابل توجهی داشته است. همچنین دستگاه‌های جدید با هدف درمان کوری، معلولیت، صرع و اختلالات عصبی در حال ساخت است [۲۳-۳۰].

در این پژوهش به بررسی روش ساخت پروپ‌های عصبی پرداخته شده و تا حد امکان سعی شده پروپ‌هایی پیشنهاد شود که به دلیل استفاده در درون بدن موجود زنده و نیز طولانی بودن مدت زمان استفاده بر روی بدن جاندار، توانایی کار در این شرایط را دارا باشد. بطور کلی این پژوهش در سه فصل تنظیم شده است که سر فصل‌های آن بقرار زیر است:

در فصل اول، ابتدا به معرفی سیستم عصبی موجودات زنده پرداخته شده و سپس به طور خاص روی انواع پروپ عصبی و تکنیک‌های میکروساخت و فرآیندهای در حال توسعه آن تمرکز شده است. بسیاری از تکنیک‌های ساخت پروپ عصبی نسبت به هزینه، عملکرد، ابعاد، یکپارچه سازی با میکروالکترونیک و مقیاس پذیری ساخت بررسی شده است.

در فصل دوم، به اختصار به بررسی مواد پرداخته شده و سپس یک نمونه الکترود کاف طراحی و ساخته شده است. همچنین یک پروپ عصبی برای تحریک عمیق مغزی طراحی شده است و سعی شده با امکانات موجود ساخته شود.

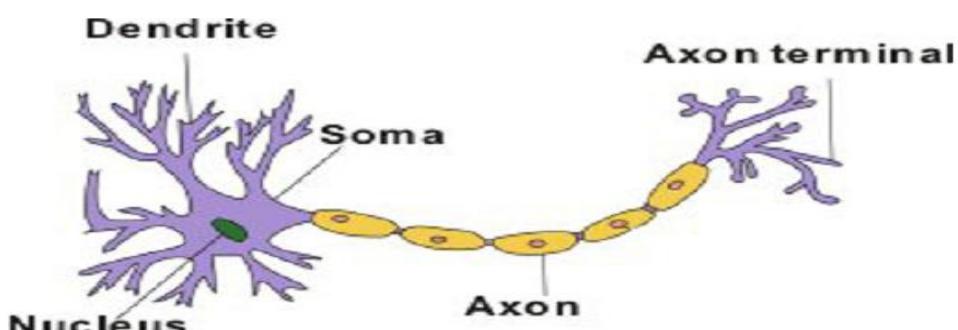
در فصل سوم، نتایج بدست آمده در این تحقیق جمع‌بندی شده و پیشنهاداتی در راستای کارهای آینده ارائه شده است.

فصل اول :

بررسی منابع و پیشینه تحقیق

۱-۱ معرفی سیستم عصبی

بافت عصبی و مراکز عصبی از سلول‌های عصبی (نورون^۱) و سلول‌های گلیال^۲ تشکیل یافته‌اند. نورون که اصلیترین بخش بافت عصبی می‌باشد از سه بخش متمایز جسم سلولی^۳، اکسون‌ها^۴ و دندریت‌ها^۵ تشکیل یافته است. با توجه به شکل ۱-۱ دندریت‌ها رشته‌های عصبی منشعب کوتاهی می‌باشند که از جسم سلولی هر نورون خارج شده و پیام عصبی را به جسم سلولی منتقال می‌دهند. اکسون به طور معمول رشته‌ی طویلی است که به طور عموم پیام عصبی را از جسم سلولی خارج می‌سازند.



شکل ۱-۱ اجزای مختلف یک سلول عصبی [۳۱]

بافت عصبی علاوه بر نورون از نوروگلی‌ها یا سلول‌های گلیال تشکیل یافته‌اند که از نظر اندازه کوچکتر از نورون‌ها ولی از نظر تعداد ۵ تا ۱۰ برابر نورون‌ها هستند به طوری که نیمی از حجم مغز و نخاع را شامل می‌شوند. سلول‌های گلیال وظایفی چون احاطه نورون‌ها، مجزا کردن نورون‌ها از یکدیگر، نگهداری و تدارک مواد غذایی برای نورون‌ها و حذف لاشه نورون‌های مرده را دارا می‌باشند.

¹ Neuron

² Glial cells

³ Cell body

⁴ Axon

⁵ Dendrites

نورون‌ها را از لحاظ عملکرد به سه گروه نورون‌های حسی، حرکتی و رابط تقسیم می‌کنند. نورون‌های حسی، پیام‌های عصبی را از گیرنده‌های حسی مانند پوست دریافت کرده و به مراکز عصبی هدایت می‌کنند. نورون‌های حرکتی، پیام‌ها را از مغز و نخاع دریافت کرده و به اندام‌های واکنش می‌رسانند. نورون‌های رابط، بین نورون‌های حسی و حرکتی ارتباط برقرار می‌کنند.

نورون‌ها بر اثر محرک‌های مختلف تحریک می‌شوند یعنی در آن‌ها جریان عصبی پدیدار گردیده و انتقال می‌یابد. محرک نورون‌ها ممکن است الکتریسیته، تغییر دما، نور، مواد شیمیایی، ضربه، فشار و یا صدا باشد. امروزه محرک الکتریکی بعلت دقت بالا و سهولت کاربرد بیشتر استفاده می‌شود.

بین دو سوی غشای نورون اختلاف پتانسیل الکتریکی وجود دارد. برای اندازه گیری اختلاف پتانسیل الکتریکی از الکترودهای بسیار نازک با قطر حدود یک میکرون استفاده می‌کنند که به دو صورت پتانسیل آرامش و پتانسیل عمل مشاهده می‌شود.

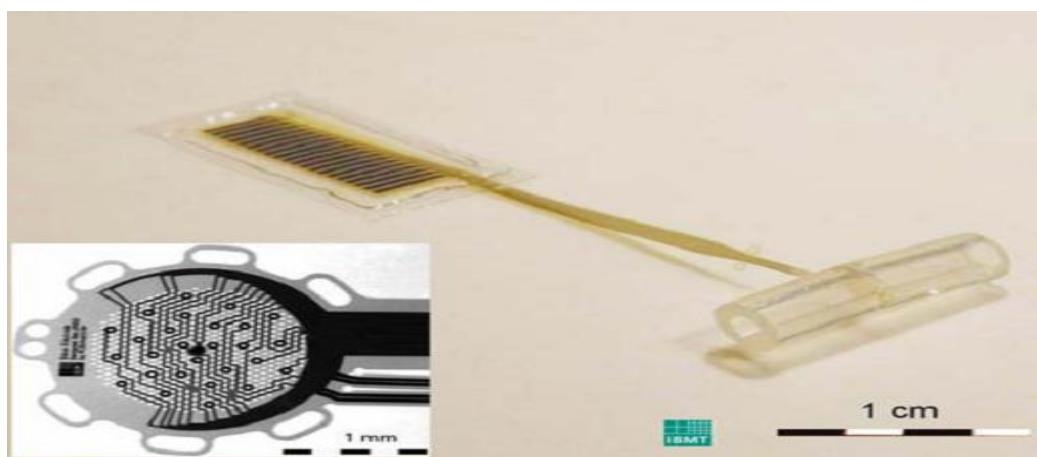
زمانی که نورون در حال فعالیت عصبی نیست، اختلاف پتانسیل الکتریکی بین دو سوی غشا در این حالت را پتانسیل آرامش گویند. در هنگام پتانسیل آرامش، پتانسیل درون سلول نسبت به بیرون آن منفیتر است ولی زمانی که نورون تحریک می‌شود پتانسیل غشا در محل تحریک تغییر یافته و معکوس می‌شود یعنی در زمان بسیار کوتاهی سطح خارجی نقطه تحریک شده منفیتر و سطح داخلی آن مثبتter می‌شود و بلافاصله به حالت اول خود بر می‌گردد. پتانسیل عمل بعد از تولید در یک نقطه از سلول عصبی، در نقاط مجاور هم ایجاد می‌شود و نقطه به نقطه در طول رشته‌ی عصبی سیر می‌کند که بدآن پیام عصبی گویند.

ارتباط نورون‌ها با همدیگر از طریق سیگنال‌هایی با قالب پالسی می‌باشد که اسپایک نامیده می‌شود.

هریک از این اسپایک‌ها دارای دامنه حدود صد میکروولت و دارای مدت زمان ۲۵۰ میکروثانیه می‌باشد. با استفاده از پروب‌های دقیق می‌توان اسپایک با دامنه ۵۰ تا ۵۰۰ میکروولت را تشخیص داد [۳۲].

۲-۱ پروب‌های عصبی

پروب‌های عصبی به طور کلی در دو نوع مختلف می‌باشند. نوع اول، عمدتاً در سیستم اعصاب محیطی^۱ و شبکیه^۲، که در داخل یک صفحه با تماس موضعی محصور شده، استفاده می‌شوند. تا به امروز پروب‌های مختلفی برای اعصاب محیطی طراحی و استفاده شده‌اند که می‌توان به الکترود سطحی، الکترود کاف^۳، میکروالکترود نفوذ کننده و الکترود احیا کننده^۴ اشاره کرد. در شکل ۲-۱ نمونه‌ای از الکترود احیا کننده آورده شده است [۳۴]-[۳۷].



شکل ۲-۱ نمونه‌ای از الکترود احیا کننده [۳۵]

^۱ Peripheral nervous system

^۲ Retinal

^۳ Cuff electrode

^۴ Regenerative electrode

نوع دوم، عمدتاً در سیستم اعصاب مرکزی^۱ استفاده می‌شود، که بصورت یک میکروپروب قابل نفوذ در بافت می‌باشد و ارتباط بین بافت‌های عصبی با دستگاه‌های فیزیکی و الکترونیکی را برقرار می‌کند. سال‌ها مطالعه و تحقیق، طرح‌های مختلفی از پروب‌های عصبی را به وجود آورده است. اولین نوع از طراحی یک پروب حاوی تنها یک الکترود بوده است که با گذشت زمان، پروب به آرایه تغییر مدار داده و فعالیت‌های عصبی را از سایت‌های مختلف اندازه گیری کرده است. پیشرفت‌های بیشتر، دستگاه‌هایی با الکترودهای چند پردازنده با کانال‌های تزریق دارو بر روی هر پروب بهمراه داشته است. این پیشرفت‌ها ویژگی‌هایی چون کاشت آسان، ضبط طولانی مدت، کاهش صدمه به بافت و افزایش حجم اطلاعات استخراجی را بهمراه داشته است.

به طور معمول، یک میکروپروب عصبی، از یک یا چند میله^۲ (به طول مختلف از ۲۰۰ میکرومتر تا چندین میلیمتر) و با ضخامت کم (ضخامت‌های مختلف از ۱۰ میکرومتر تا ۲۰۰ میکرومتر) تشکیل یافته است. هر میله شامل سایت‌های ضبط و اتصالات است. در حالت ایده‌آل، ضخامت پروب باید کمترین مقدار باشد تا صدمه به بافت در طی عملیات کاشت کاهش یابد. علاوه بر این، با توجه به قطر هر سلول عصبی (بین ۱۰ تا ۵۰ میکرومتر) و فاصله بین آنها (۲۰ نانومتر)، مینیمم سازی پروب‌های عصبی امری حیاتی است بطوری که به پروب اجازه خواهد داد براحتی بین نورون‌ها حرکت کرده و به نورون‌های موردنظر نزدیک شود و در نتیجه نسبت سیگنال ثبت شده به نویز بهبود یابد و یا براحتی یک منطقه خاص را تحریک کند [۲۲]. در مقابل، بمنظور افزایش سایت‌های ضبط باید طول میله پروب زیاد باشد تا بتوان در عمق‌های مختلف عمل ضبط را انجام داد. همچنین پروب باید قدرت مکانیکی کافی در مراحل کاشت و استرداد را دارا باشد. علاوه بر این، باید به سازگاری

¹ Central nervous system² Shank