

# **Infravörös agyi stimulációra alkalmas optród modellezése**

PhD téziszfüzet

**Boros Csanád Örs**

**Témavezető: Dr. Koppa Pál**

**Atomfizika Tanszék**

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

**Budapest**

**2020**

## **A kutatások előzménye**

A munkámhoz közvetlenül kapcsolódó infravörös idegi stimuláció hatása a sejteknél fellépő termikus változásoknak köszönhető. A termikus hatás a sejtekben lévő vízből indul ki, ugyanis a víznek közeli infravörös tartományban elnyelési csúcsa van 1500 nm és 1900 nm környékén, azért a sejtet ért gerjesztő sugárzás döntő része elnyelődik, hővé alakul [1].

Az infravörös stimuláció gátolja az Alzheimer és Parkinson kórban szenvedő betegek agyi leépülését [2]. Alzheimer-kór kezelése esetében elegendő a koponya felszínén elhelyezni a stimuláló infravörös forrásokat, ugyanis a sugárzás képes lehatolni a koponya alatt 8-10 mm-re lévő agykéregig, ahol a stimulálandó terület található. Parkinson-kór esetében az agytörzs stimulálása szükséges, ehhez az agyba beültetett hullámvezetőn keresztül lehet a gerjesztő jelet a megfelelő helyre irányítani [3].

Infravörös idegi stimulációra alkalmas terápiás célra szánt eszközök fejlesztésével foglalkozik Fekete Zoltán és csoportja – PPKE ITK Implantálható Mikrorendszerek Kutatócsoport –, akik kutatómunkájába bekapcsolódtam. Az általuk előállított szilíciumból készült mikroeszközök biokompatibilis megoldást nyújtanak agyi stimulációra, egyúttal az eszköz felületére integrált szenzorokkal lehetővé teszik az agy elektromos és termikus válaszána szimultán mérését [4].

## **Célkitűzések**

Doktori munkám célja egy mélyagyi infravörös stimulációra alkalmas hullámvezető elektróda multimodális mikroeszköz (röviden optród) fizikai vizsgálata, amely egyik kulcseleme a központi idegrendszer modern orvosi-biológiai kutatásának. Az orvosi kutatás célja, hogy az ingerület keletkezése és terjedése infravörös fényel befolyásolható legyen, ami idegrendszeri betegségek kezelését teszi lehetővé. Az infravörös stimuláció időbeli lefolyása, térbeli kiterjedése, valamint az elért hőmérséklet-változás nagysága kulcsfontosságú paraméterek, ezek pontos ismerete, kézbeartása és optimalizálása nélkülözhetetlen a biológiai kísérlet elvégzéséhez.

Dolgozatom célja egy olyan fizikai modell létrehozása, amely az optród és a gerjesztő fény fizikai tulajdonságai alapján megbízhatóan előre jelzi az agyszövet hőmérsékletének térbeli és időbeli változását, és alkalmas a biológiai kísérletek tervezésére, valamint az eszköz optimalizálására. A fizikai modellben ennek megfelelően az infravörös idegi stimuláció során a gerjesztő fény terjedését, hullámvezetőbe történő becsatolását, szórását, kicsatolását és az agyban történő elnyelődését fogom vizsgálni. Az elnyelt optikai teljesítményt, mint térben és időben változó kiterjedt hőforrást figyelembe véve a hővezetési egyenlet használatával meghatározom az optród és az agyszövet hőmérséklet-eloszlását, modellezem a szilícium tütest, mint mechanikai hordozó és optikai rendszer működését. Az elkészült modell érvényességét kísérleti úton megerősítem, és a validált modell segítségével optimalizálom a rendszer hatásfokát.

## **Új tudományos eredmények**

I. Elsőként dolgoztam ki egy ún. Michigan-típusú (vagyis planáris) szilícium alapú optród komplex optikai modelljét. A validált optikai modellt felhasználva megmutattam, hogy a fény felületi szórásának jelentős hatása van az eszköz hatásfokára. Az ideális rendszer 46%-os hatásfokához képest a valós érdességű felület a kísérleti eredményekkel összhangban  $30 \pm 2\%$ -os hatásfokot eredményez. [S1, S2, S5]

II. Megalkottam a biostimulációt szolgáló optród végelemek módszerén alapuló termikus modelljét. A csatolt modellt egy egyszerű vizes közeget használó kísérleti elrendezésre alkalmazva meghatároztam a hőmérséklet tér- és időbeli eloszlását, ami a mérésekkel jó egyezést mutatott. Megállapítottam, hogy az orvoslásban alkalmazott tipikus gerjesztés esetén a közeg maximális melegedése a tüvégtől 0,1-0,2 mm távolságra lép fel,  $3\text{ °C}$  értékkel. [S2, S6]

III. A validált csatolt optikai és hőtani modellt kiegészítettem az eszköz mechanikai modelljével. A komplett mechanikai-optikai-hőtani modell segítségével optimalizáltam az optród kialakítását mechanikai stabilitás, optikai hatásfok és az elérhető maximális

hőmérséklet-emelkedés szempontjából. Kimutattam, hogy elhagyva a becsatoló lencsét, és 0,94 mm-rel közelebb tolva az optikai szálát a tühöz, 40,1% optikai hatásfokot lehet elérni, azonos mechanikai stabilitás mellett. Megvizsgáltam továbbá a tühely alakjának hatását, kimutatva, hogy az eredetileg tompa tühelyet 15°-os nyílásszögű tühelyre cserélve, az optikai hatásfok 45,2%-ig, a maximális hőmérséklet-emelkedés 4,42°C-ig javítható, azonos gerjesztő paraméterek mellett. [S3, S7]

IV. Az infravörös agyi stimuláció termikus modelljével megállapítottam, hogy a modell a vizes közeg közelítéshez képest 5%-kal magasabb csúcshőmérsékletet ad, és térben kevésbé anizotróp hőmérséklet-eloszlást mutat. A modellt felhasználtam állatkísérletek szimulálására, és megállapítottam, hogy a kapott hőmérséklet értékek a kísérletekkel kiváló egyezést adnak. Kimutattam, hogy a hőmérséklet-emelkedés térben lokalizált és a bemenő teljesítménnyel jól kontrollálható. [S4, S8].

### **Irodalmi hivatkozások listája**

[1] J. A. Curcio, C. C. Petty *"The Near Infrared Absorption Spectrum of Liquid Water"*

J. Opt. Soc. Am. 41, 302-304 (1951)

[2] H. L. Liang, H. T. Whelan, J. T. Eells, M. T. T. Wong-Riley *"Near-infrared light via light-emitting diode treatment is therapeutic against rotenone-and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity"* Neurosci. 153, 963–974 (2008)

[3] D. M. Johnstone, C. Moro, J. Stone, A.-L. Benabid, J. Mitrofanis *"Turning On Lights to Stop Neurodegeneration: The Potential of Near Infrared Light Therapy in Alzheimer's and Parkinson's Disease"* Front. Neurosci. 9, 500 (2016)

[4] M. Kiss, P. Földesy, Z. Fekete *"Optimization of a Michigan-type silicon microprobe for infrared neural stimulation"* Sens.Actuators B-Chem. 224, 676-682 (2016)

## Tézispontokhoz kapcsolódó saját publikációk

[S1] Á. C. Horváth, Ö. C. Boros, S. Beleznai, Ö. Sepsi, P. Koppa, Z. Fekete “*A multimodal optrode for spatially controlled infrared neural stimulation in the deep brain tissue*” Sens. Actuators B-Chem. 263, 77-86 (2018).

[S2] Ö. C. Boros, Á. C. Horváth, S. Beleznai, Ö. Sepsi, S. Lenk, Z. Fekete, P. Koppa “*Optical and thermal modeling of an optrode microdevice for infrared neural stimulation*” App. Opt. 57, 6952-6957 (2018).

[S3] Ö. C. Boros, Á. C. Horváth, S. Beleznai, Ö. Sepsi, D. Csósz, Z. Fekete, P. Koppa “*Optimization of an optrode microdevice for infrared neural stimulation*” App. Opt. 58, 3870-3876 (2019).

[S4] Á. C. Horváth, S. Borbély, C. Ö. Boros, L. Komáromi, P. Koppa, P. Barthó, Z. Fekete “*Infrared neural stimulation and inhibition using an implantable silicon photonic microdevice*” Microsyst Nanoeng 6 : 2 Paper: 153 (2020)

Konferenciák:

[S5] Ö. C. Boros, Á. Cs. Horváth, Ö. Sepsi, S. Beleznai, P. Koppa, Z. Fekete “*Coupled Optical & Thermal Model of a Silicon Microprobe*” Comsol Conference, Rotterdam (2017)

[S6] Á. Cs. Horváth, Ö. C. Boros, Ö. Sepsi, S. Beleznai, P. Koppa, Z. Fekete “*Multimodal Neuroimaging Microtool for Infrared Optical Stimulation, Thermal Measurements and Recording of Neuronal Activity in the Deep Tissue*” PROCEEDINGS 1 : 4 Paper: 494 , 4 p. (2017)

[S7] Ö. C. Boros, Á. Cs. Horváth, Ö. Sepsi, S. Beleznai, P. Koppa, Z. Fekete "*Modeling of a silicon microprobe for infrared neural stimulation*" 5th International Conference on the Physics of Optical Materials and Devices, Igalo (2018)

[S8] Á. Cs. Horváth, Ö. C. Boros, Ö. Sepsi, S. Beleznai, P. Koppa, Z. Fekete "*Optical characterization of an infrared neural optrode*" In: Frédérick, Mailly; Pascal, Nouet (szerk.) Proceedings of the Symposium on Design, Test, Integration and Packaging of MEMS/MOEMS (DTIP'18), New York (NY), Amerikai Egyesült Államok: IEEE, (2018) pp. 1-4. Paper: 8394242 , 4 p.