

# Miniatűr transzkraniális ultrahang stimulátor fejlesztése

Házi Veronika<sup>\*1,2</sup>, Édes Édua<sup>1,3</sup>, Mészáros Aletta<sup>1,4</sup>, Kiss Tamás<sup>1</sup>

1: HUN-NER Wigner FK | Komputációs Tudományok Osztálya | Elméleti Ideg tudomány és Komplex Rendszerek Kutatócsoport  
 2: Pázmány Péter Katolikus Egyetem | Információs Technológiai és Bionikai Kar  
 3: Eötvös Loránd Tudományegyetem | Természettudományi Kar  
 4: Eötvös József Gimnázium, Tata

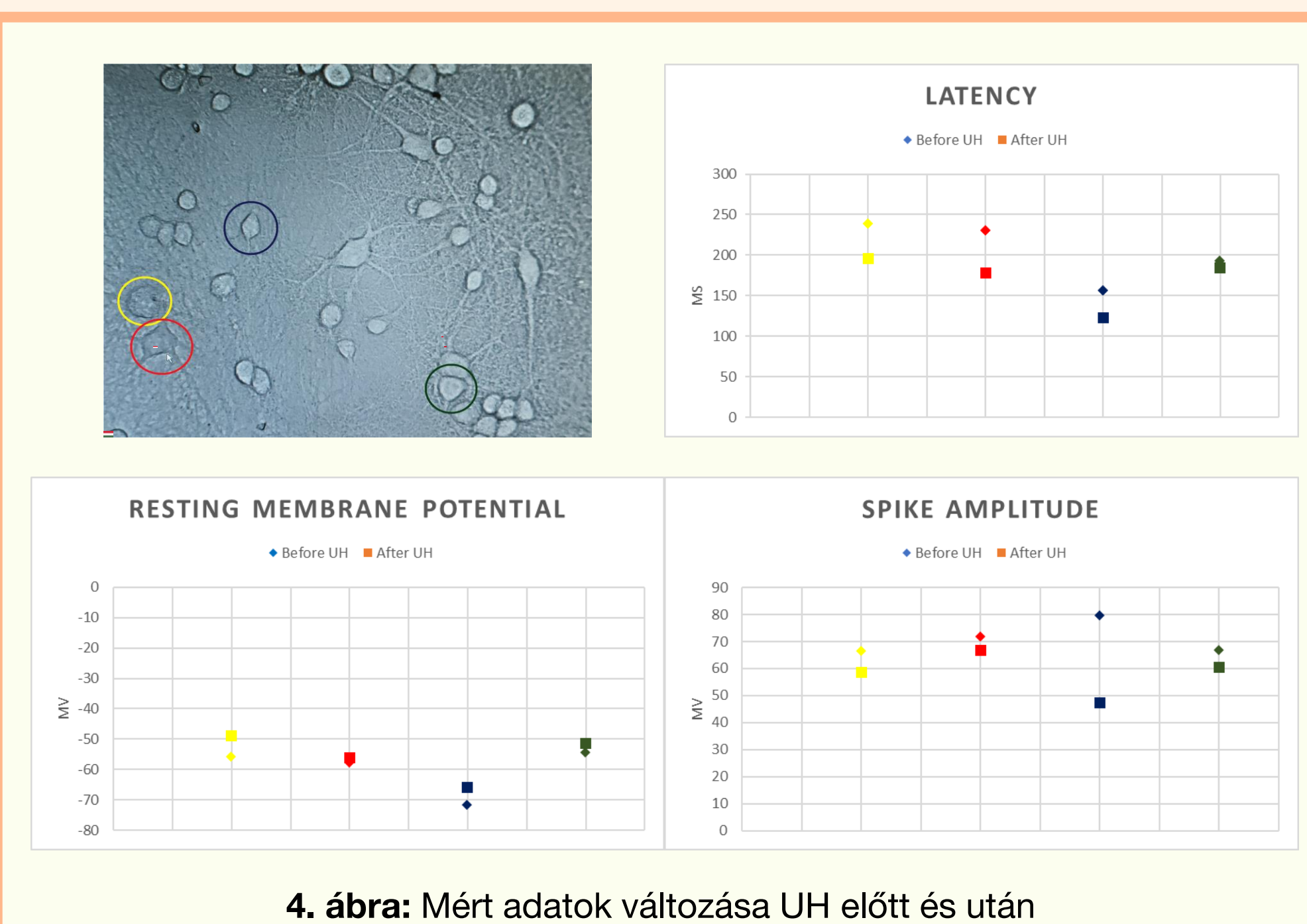
**BEVEZETÉS:** A fókuszált ultrahang (FUS) neuromoduláció egy innovatív technológia, amely alkalmas az idegrendszer működésének nem invazív módosítására. Kutató-fejlesztő munkánk célja egy zártláncú, az agyműködés monitorozására és modulálására képes eszköz kifejlesztése, mely preklinikai modellekben agyi stimulációt tesz lehetővé. A fejlesztés részeként a jeladó teljesítményének karakterizálását végezzük, *in vitro* kísérletek eredményeinek elemzésével vizsgáljuk a FUS celluláris hatásait, valamint egy élő állatokban *in vivo* használható, az agyi aktivitást valós időben mérő és a stimulátort triggerelő zárt rendszert hozunk létre, mely terveink szerint a FUS klinikai alkalmazásában fog segítséget nyújtani.

**SUGÁRZÁSI TÉR KARAKTERIZÁLÁSA:** Kísérleteinkben egy oszcilloszkóppal és két ultrahang jeladóval vizsgáltuk a jeladó sugárzási terét egy vízzel feltöltött akváriumban. A jeladókat egymás felé fordítottuk, így lett az egyik az adó, a másik a vevő. A vevőt több mérésben mozgatva térképeztük fel a teret.

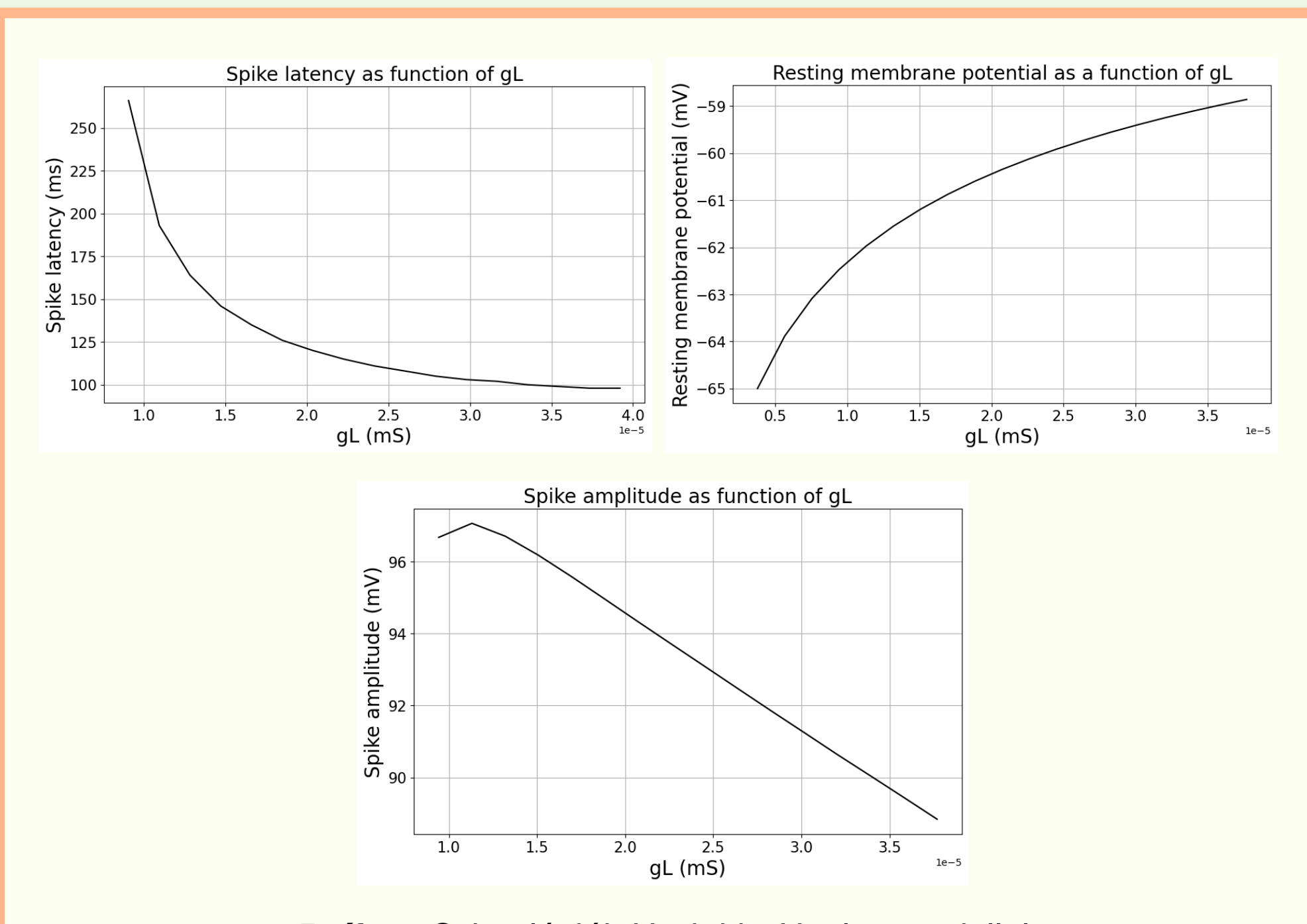
**Összehasonlítást végeztünk adóra rögzített lencsével, illetve lencse nélkül:** Két dimenzióban mértük a teret, mivel korábbi méréseink alapján az szimmetrikus, ezért csak oldalirányban és a vevőt az adótól távolítva mértük. Megfigyeltük, hogy a lencse a teljesítményt nagyjából felére csökkentette [1. 2. ábra]. Ezen felül a méréseknél nem tapasztaltuk a teljesítmény lényeges megnövekedését ott, ahol számításaink alapján a lencse fókusza lenne. A nem várt eltéréseket valószínűleg a 3D nyomtatott anyag okozza, mivel levegő kerülhet a rétegek közé. A későbbiekben fémből készült lencsét tervezünk használni.

**A tér változása koponyadarabbal:** Továbbá megnéztük azt is, hogyan változik ez a tér, ha a két transzducer közé egy patkánykoponya-darabot teszünk [3. ábra]. Itt is tapasztalhatjuk a teljesítmény csökkenését, amikor az ultrahang áthalad a csonton. A továbbiakban nagyobb teljesítményű ultrahangjeladóra és egy új lencsére lesz szükségünk, hogy stimuláló hatást tudjunk elérni az agyban.

**IN VITRO:** Az ultrahang (UH) stimulátor fejlesztése mellett *in vitro* kísérletekben is vizsgáltuk az ultrahang élettani hatását. Hippokampális sejtenyészeten végeztünk current clamp mérést két alkalommal. Az első esetben neurális hálózatban lévő sejteket a mérés közben stimuláltuk, ekkor nem tapasztaltunk fiziológiai változást. A második esetben szinaptikusan szeparált sejteket mértünk UH behatás előtt, majd után. Az adatok vizsgálata a membrán finomsztruktúrájában bekövetkező változásokra utalt. A NeuroExpress program által kiértékelt adatok alapján több mennyiség mutat azonos irányú változást az összes vizsgált sejt esetében [4. ábra]. Hipotézisünk szerint UH hatására megnőtt a membrán áteresztőképessége, ami növelte a nyugalmi membránpotenciált, ebből kifolyólag csökkent az első spike-ig eltelt idő és lecsökkent az első spike amplitúdója is.



Hipotézisünk alátámasztására számítógépes szimulációkat végeztünk a Hodgkin-Huxley modellel. Szimulációinkban a szívárgási áramhoz tartozó konduktanciát változtatva a mérésekben a megfigyelhetőhöz hasonló hatást látunk [5. ábra].



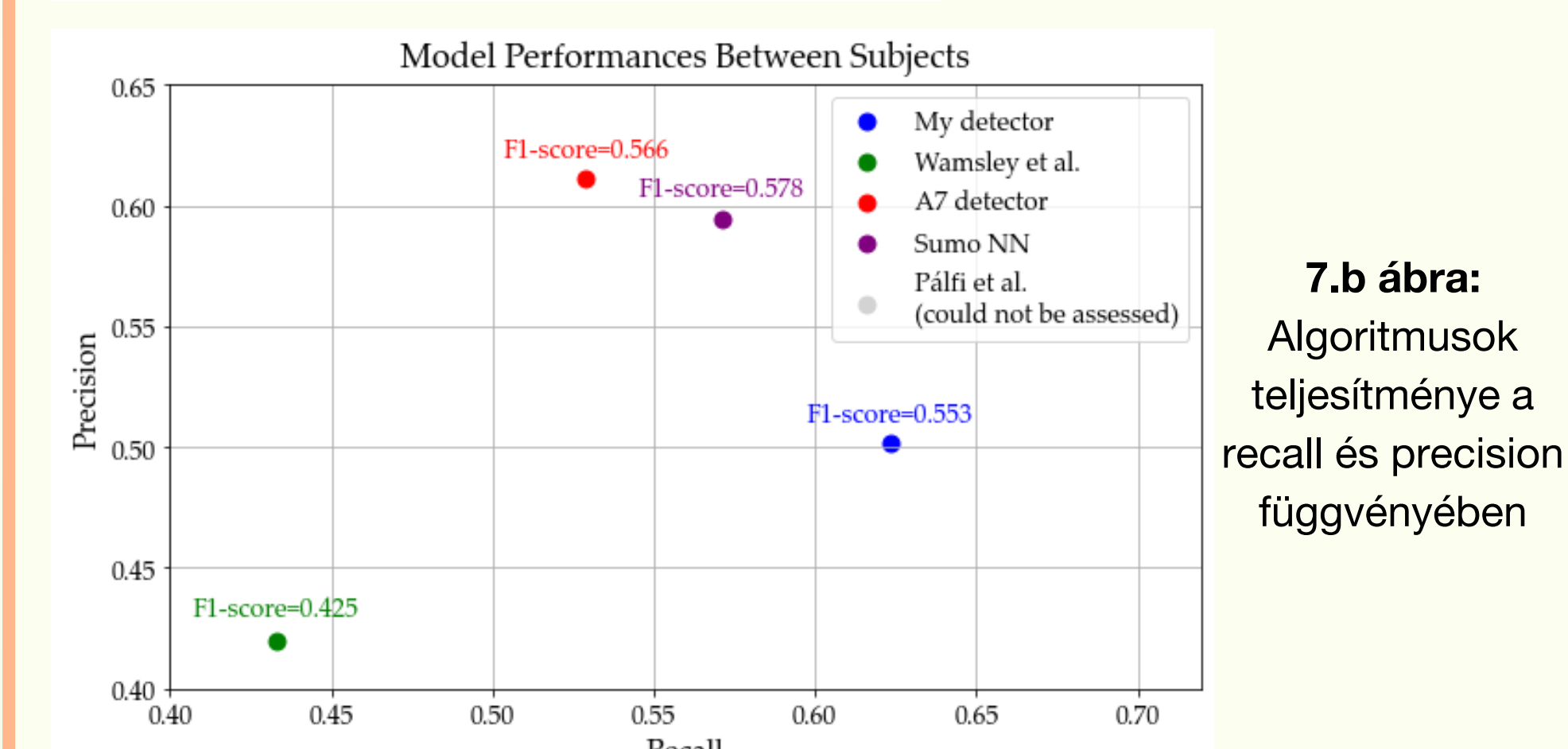
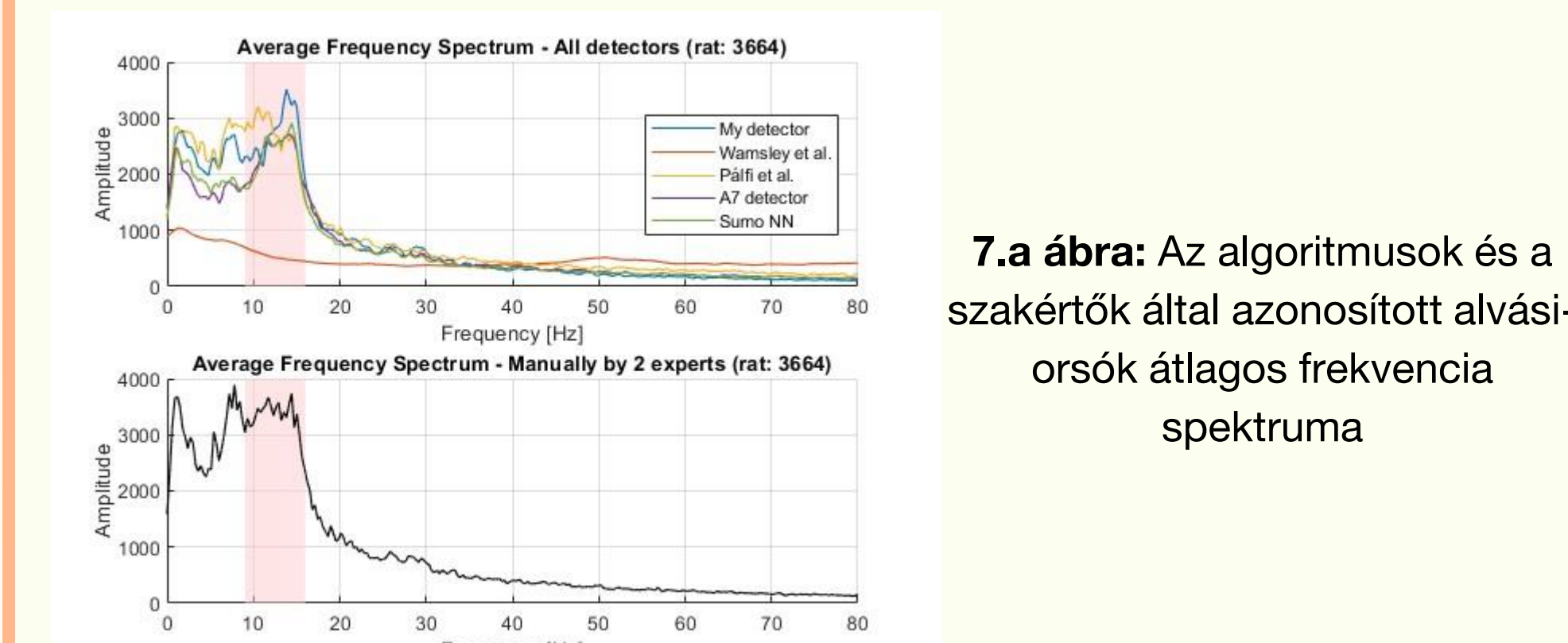
**Hivatkozások:**  
 G. Darmani et al (2021): Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation, *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 135, pp. 51-73  
 S. Binder et al (2012): Sleep enhances memory consolidation in the hippocampus-dependent object-place recognition task in rats, *Neurobiology of Learning and Memory*, 97, pp. 213-219

**Kapcsolat:**  
 \*@: [hazi.veronika@wigner.hu](mailto:hazi.veronika@wigner.hu)  
 web: <http://cneuro.rmki.kfki.hu/>  
 posta: HUN-NER Wigner FK 1121 Konkoly-Thege Miklós út 29-33.

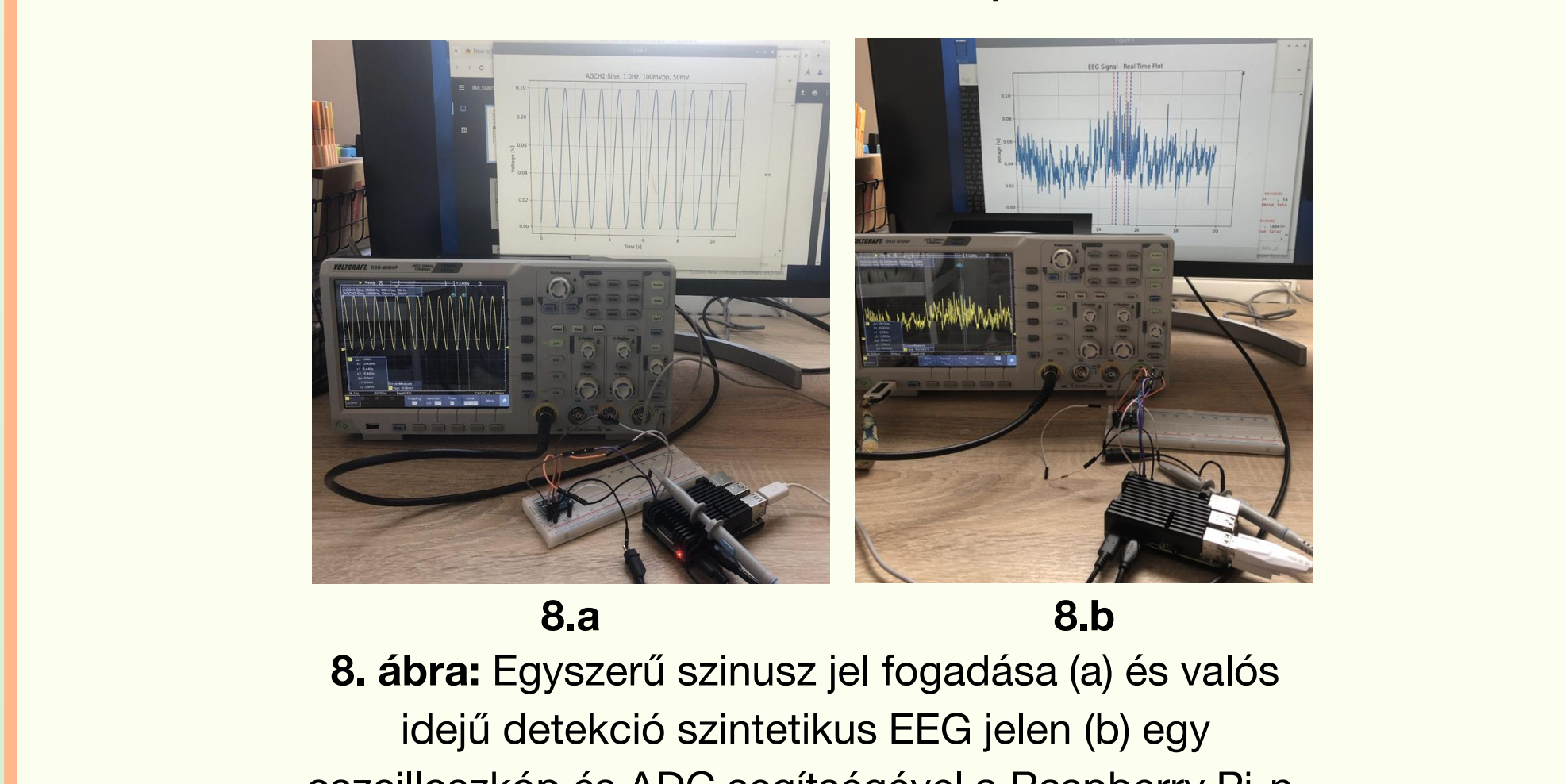
**IN VIVO:** A miniatűr FUS-jeladót egy zártláncú alvási orsó detektáló rendszer részeként kívánjuk alkalmazni, melynek folyamatát az 6. ábra szemlélteti.



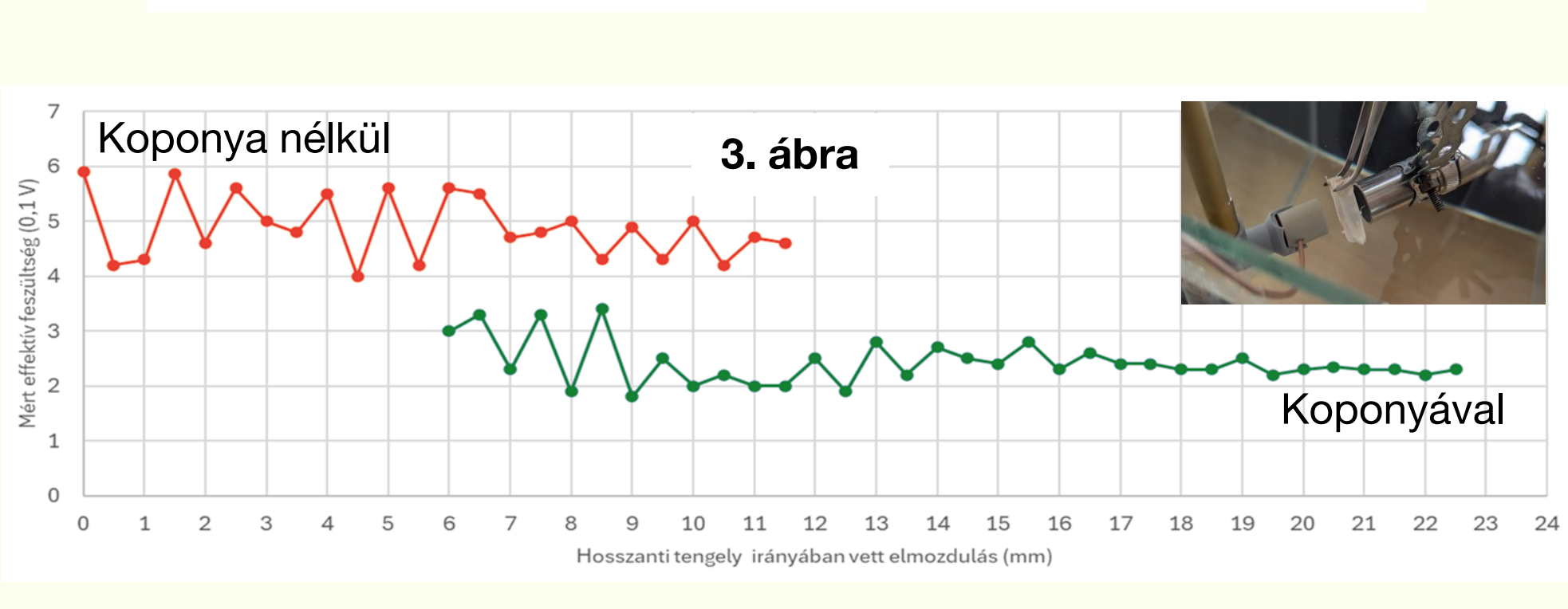
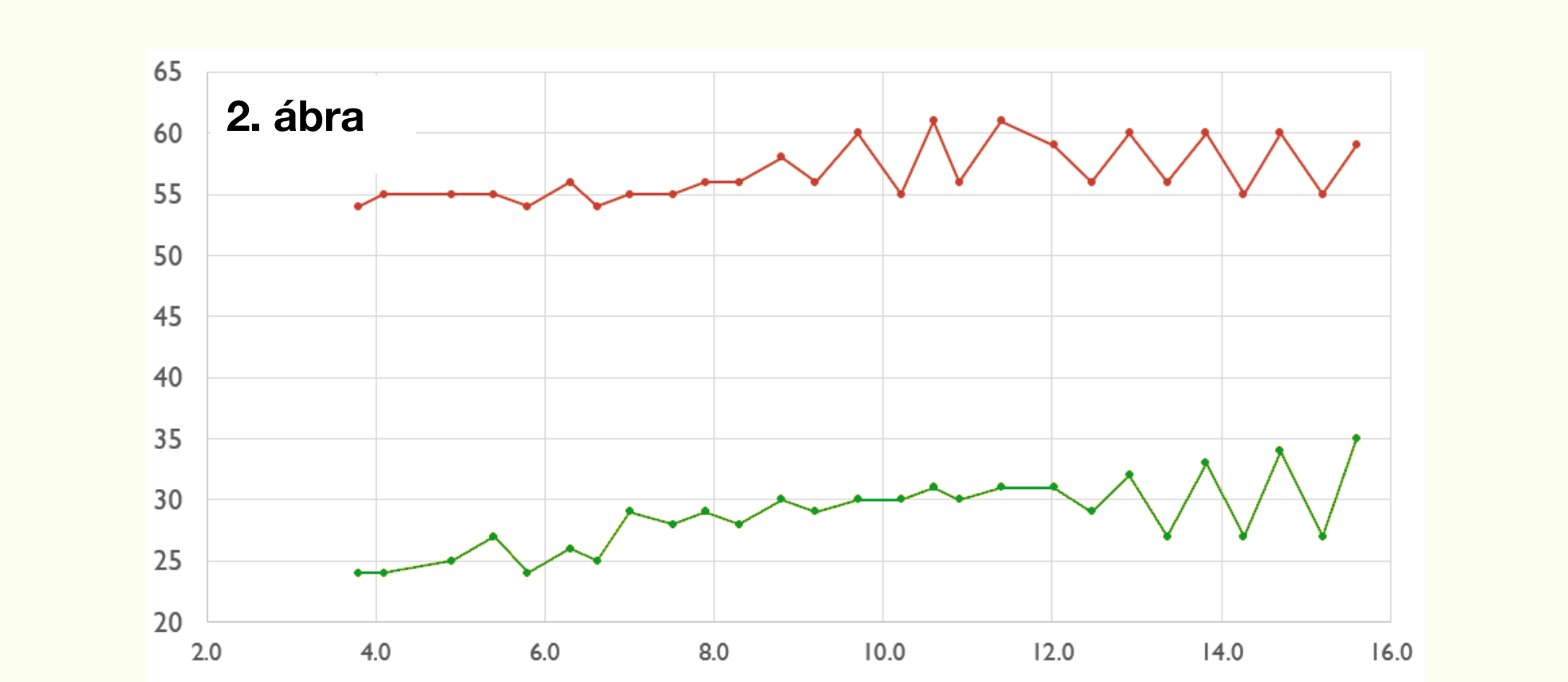
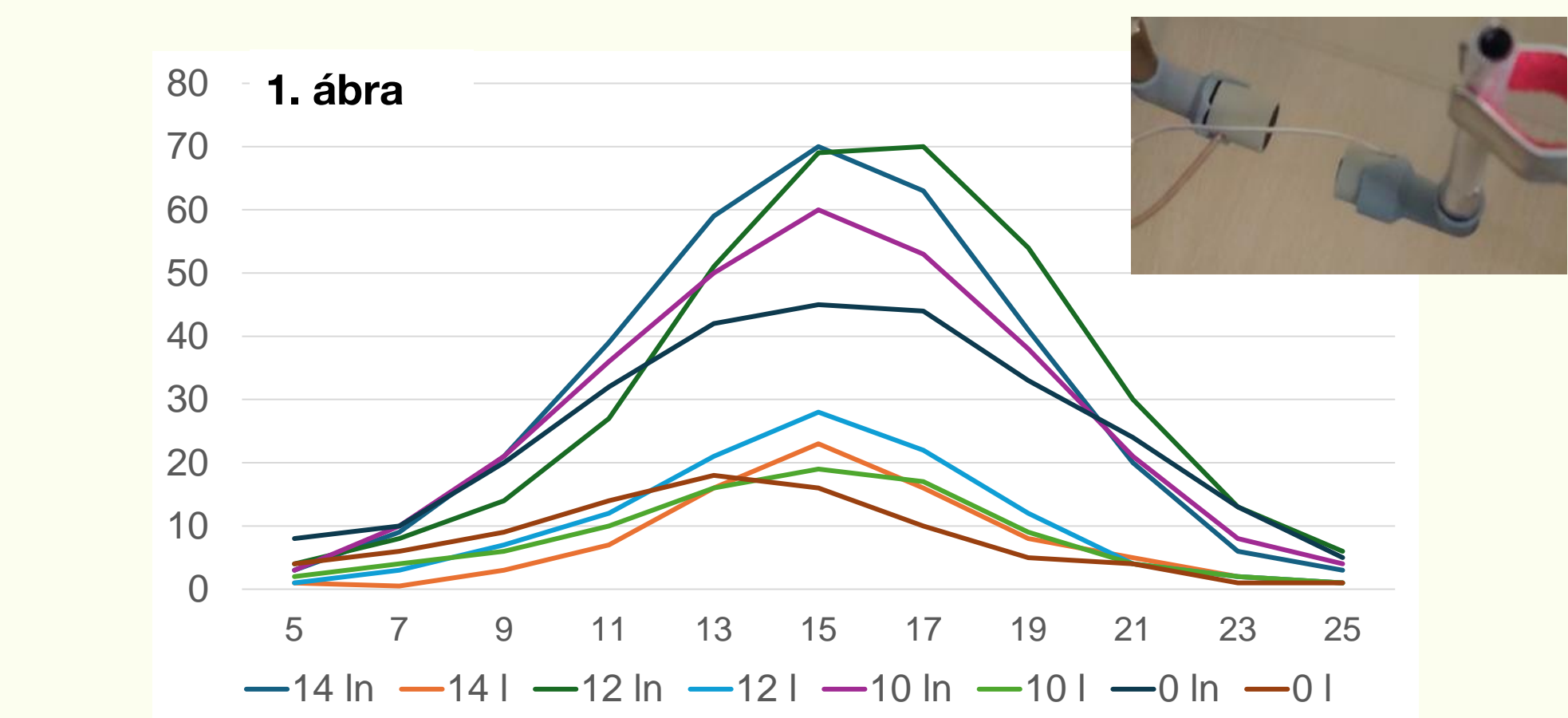
Ennek érdekében, először alvási-orsó detektáló algoritmusokat teszteltünk offline. Öt detektor teljesítményét értékeltük különböző paraméterek alapján. Az átlagos frekvencia spektrumok eredményei a 7.a ábrán, míg az F1-score, recall és precision értékek az 7.b ábrán láthatóak. A vizsgálatok alapján a "My detector" algoritmust választottuk a valós idejű alkalmazásokhoz.



Az online detekcióhoz szükséges hardware fejlesztése jelenleg is zajlik. A rendszer alapját egy Raspberry Pi adja majd, melyet próbapanel segítségével csatlakoztatunk egy ADC-hez. Az oszcilloszkópról érkező analóg jel fogadását a 8.a ábrán látható összeállítással teszteltük. Az oszcilloszkópból érkező szintetikus jelen történő automata detekciókat pedig a 8.b ábra szemlélteti. A jeladót, elkészülése után, a GPIO lábakon keresztül a Pi-hez tudjuk csatlakoztatni. Ezzel lehetőség nyílik az ultrahangos stimulációt időben a detekciókhoz kapcsolni.



**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az ultrahangos jeladó karakterizálása a koponyán és a lencséken keresztül is jelentős teljesítmény csillapítást mutatott. Ezért a jövőben szeretnénk a lencsék gyártástechnológiáján változtatni, valamint egy hatékonyabb terjedési közeget ("guzmicstrutymó") kikísérletezni. Az *in vitro* mérések neurális hatást mutattak az alapvonal eltolódás, illetve a borsztösség növekedésének vizsgálata közben, ami a sejtmembrán átjárhatóságának növekedésére utal. Az ultrahang mechanizmusának további vizsgálatához kontroll kísérleteket és elektronmikroszkópos méréseket tervezünk. Az elkészült zártláncú alvási orsó detektor lehetőséget biztosít a jeladóval való kapcsolódásra. Ezáltal az *in vivo* kísérletek nemcsak a FUS hatásaira, hanem az alvási orsók memóriában betöltött szerepére is választ adhatnak.



**Köszönetnyilvánítás:**  
 Munkánkat a HUN-REN Központ HUNRENTECH pályázata támogatta (TECH-2024-20). Köszönjük Szűcs Attila (ELTE), Szeidemann Ákos (EJG), Ujfalussy Balázs (KOKI), Négyessy László, Somogyvári Zoltán, Stippinger Marcell és Varga Bálint (Wigner) segítségét.