

基于硅基电极的脑组织微动损伤仿真

张丙淑, 随力

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】目的:为预测脑组织微动损伤和解决植入电极的长期寿命问题,本研究基于硅基微电极进行建模,并对神经电极-脑组织有限元模型进行数值仿真。**方法:**采用超黏弹性模型描述脑组织材料,研究不同微动模式(纵向和横向)、不同物理耦合度下电极附近脑组织应变分布。**结果:**纵向载荷分析显示当摩擦系数 μ 增加时,脑组织最大 von Mises 应变呈降低趋势,并且电极尖端附近的组织应变最大,这表明电极与脑组织之间的物理耦合度对脑组织微动损伤有较大影响。增强电极和脑组织间的黏附程度,可以有效减小脑组织损伤。电极尖端的形状也极大地影响着组织的应变大小。横向载荷分析显示X轴方向的载荷产生的脑组织损伤区域大约为60 μm ,这表明电极之间的间距应大于60 μm ,否则不同电极产生的组织应变会发生重叠,这对于电极之间理想间距的设计和防止重叠应变形成多余的细胞鞘有着重要的意义。**结论:**数值仿真模型可以为电极-脑组织界面参数和电极间距设计参数提供参考,从而减少组织损伤,提高电极工作寿命,满足临床应用。

【关键词】硅基电极;有限元;微动;组织损伤

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)01-0120-05

Silicon microelectrode-based simulation of brain tissue micromotion-induced injury

ZHANG Bingshu, SUI Li

School of Medical Instrumentation and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: Objective To predict the injuries induced by brain tissue micromotions and improve the long-term stability of brain implanted electrode by developing finite element models of brain tissues based on silicon microelectrode and conducting a series of numerical simulations of the neural probe-finite element model. **Methods** The material of brain tissue was described by a hyper-viscoelastic constitutive equation. Strain fields around the electrode were analyzed in varying micromotion models (longitudinal and transverse) and different degrees of physical coupling between the electrode and the brain tissues. **Results** The analysis of longitudinal loading showed that the maximum von Mises strain around the electrode decreased with increasing friction coefficients, and that strain peaked at the electrode tip, which indicated that physical coupling degree between the electrode and the brain tissues had significant effects on the injuries induced by brain tissue micromotions. Enhancing the attachment between the electrode and the brain tissues was proved to effectively decrease brain tissue injury. The design of the electrode tip also greatly affected the strain of the brain tissues. The analysis of transverse loading revealed that the brain injury region due to the X-axis direction micromotions was approximately 60 μm . Given this result, when a multi-probe array was implanted into the brain, the strains induced by individual probes may overlap if the distance between probes was shorter than the affected range (60 μm). Those findings were of great significant for deciding an ideal spacing between electrodes and preventing excess cellular sheath formation due to overlapping strain. **Conclusion** The established numerical model can provide references for the parameters of the electrode-brain tissue interface and the design of neural probe, which will be helpful to reduce tissue injuries and improve the working life of implanted electrode, achieving the long-term clinical application.

Keywords: silicon electrode; finite element; micromotion; tissue injury

【收稿日期】2017-09-17

【基金项目】国家自然科学基金(11179015, 51173108);上海理工大学科技发展项目(16KJFZ107, 2017KJFZ160)

【作者简介】张丙淑,硕士研究生,研究方向:神经工程,E-mail: 18801766935@163.com

【通信作者】随力,博士,教授,研究方向:神经工程,E-mail: lsui@usst.edu.cn

前言

神经电极广泛应用于癫痫病、帕金森病和其他神经系统性疾病的辅助治疗,神经电极植入脑组织后,可以记录单个细胞或者多个神经元网络集成的活动^[1]。然而,神经电极的记录时间大多局限于几个

月,随着时间的推移,由于部分神经细胞变性和电极的植入会产生组织免疫反应,导致组织包裹,直接影响电极的使用寿命^[2]。导致组织包裹的因素有很多,其中微动是导致组织包裹的关键因素之一^[3]。了解微动的作用机理,通过减少微动来增加电极的寿命是目前神经电极研究的主要方向。机械、行为和生理因素是产生电极与脑组织相对微动的主要原因。其中,机械因素是指除电极以外的其他附件系统与颅骨产生的相互作用力;行为因素是指身体运动产生的振动;生理因素是心脏跳动、呼吸等引起大脑的微动^[4]。其中,由呼吸产生的脑组织位移为2~25 μm ,频率为1~2 Hz;由心脏跳动产生的脑组织位移为1~4 μm ,频率最高为5 Hz^[5]。

一些研究者采用组织实验法研究脑组织微动损伤,通过电极植入组织的切片,计算组织变形的大小,并以此作为损伤的度量标准^[6]。事实上,神经电极与脑组织间的界面非常复杂,利用组织实验的方法很难精确测量电极-脑组织界面的力学参数。近年来,数值仿真方法逐渐代替组织实验法,成为研究电极微动的有效手段之一^[7]。Jeyakumar等^[8]研究了硅材料、聚酰亚胺材料、柔软材料的电极对电极-脑组织界面应变的影响。Zhu等^[9]建立了电极-脑组织三维有限元模型,研究了静态情况下脑组织在纵、横向微动模式下的应变场分布,并考察了电极与组织间摩擦系数 μ 对应变场的影响。Polanco等^[10]基于电极-脑组织三维有限元模型,采用瞬态分析方法,研究了不同微动频率 f 与不同幅值下电极与脑组织刚度匹配对组织应力场的影响,结果表明当电极和脑组织间刚度差别数量级大于 10^3 时,组织应变有39.1%的降低。

本研究通过有限元软件 HYPERMESH 和 ANSYS,基于硅基质电极建立了电极-脑组织界面三维有限元模型,分别根据两种不同的微动模式(纵向和横向微动模式)对神经电极-脑组织界面应变场进行分析提取,并考察了不同物理耦合度对脑组织应变场分布的影响,研究对降低脑组织在微动下的损伤,提高电极的工作寿命有着重要的意义。

1 神经电极-脑组织接触模型

1.1 有限元模型的建立

采用 HYPERMESH 有限元软件建立有限元模型,模型由两部分组成:电极和脑组织。为了提高计算效率,采用1/4对称法构建电极-脑组织有限元模型,见图1a,XZ和ZY面是两个对称面,电极放置在完整的大脑的中心。对于1/4对称模型,电极的长度

为3 000 μm ,厚度为7.5 μm ,宽度为60.0 μm (完整电极的几何参数见图1b),脑组织的长度为5 000 μm ,宽度为750 μm ,高度为750 μm 。由于电极能记录140 μm 半径范围内细胞的神经电信号,并且距离植入电极中心部位60 μm 半径范围内的细胞易受微动的影响产生损伤,所以,为了消除边界效应,有限元模型中脑组织和电极的边界距离应该足够大,应包含由于微动产生的所有应变场。

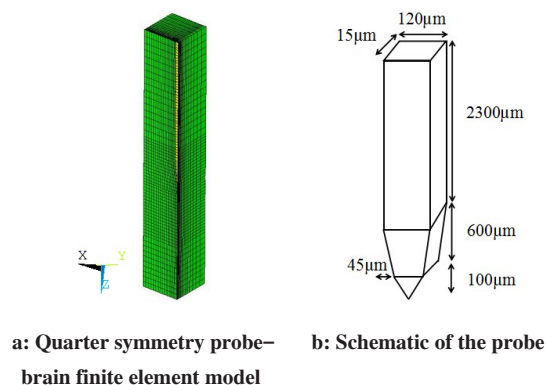


图1 电极与脑组织仿真模型
Fig.1 Finite element model of probe and brain tissue

1.2 材料定义与网格划分

神经电极采用硅基电极,硅基电极采用线弹性材料,弹性模量为165 GPa,泊松比为0.22。神经电极植入位置为大脑皮层,由灰质组成,厚度约为1~4 mm。大脑皮层的材料特性与大部分生物材料的弹性和黏性近似,是一种含水量接近80%的水化组织^[11]。现有的大部分研究中,脑组织被视为线弹性和各向同性,如Polanco等^[10]采用线性黏弹性模型考察了不同幅值和微动频率 f 下电极与脑组织间刚度匹配对组织应力场的影响。大脑微动产生的应变超过5%被视为大应变变形,小应变假设不能反映真实脑组织应力、应变的结果^[12]。然而,线弹性模型和线性黏弹性模型比较适用于处理小应变、小应变速率下的力学行为。基于Rashid等^[13]的实验研究,脑组织超弹性力学行为可以采用一级Ogden应变能密度函数描述:

$$W = \frac{2\mu}{\alpha^2} (\lambda_1^\alpha + \lambda_2^\alpha + \lambda_3^\alpha - 3) \quad (1)$$

其中, μ 为摩擦系数, λ_1 、 λ_2 、 λ_3 为弹性材料的3个主拉伸比,应变能密度函数确定后,对该函数求偏导可获得材料应力-应变关系:

$$S_{11} = \frac{2\mu}{\alpha} \left\{ \lambda^{\alpha-1} - \lambda^{-(\frac{\alpha}{2}+1)} \right\} \quad (2)$$

其中,由实验数据拟合确定材料常数 μ 和 α ,考虑到脑

组织材料的时变特性,剪切松弛模量用 Prony 级数表示:

$$g(t) = \left[1 - \sum_{k=1}^n g_k \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_k}} \right) \right] \quad (3)$$

其中, τ_k 为松弛时间; g_k 为松弛系数; τ_k 和 g_k 由实验数据确定。本实验采用了 Rashid 等^[13]建立的超黏弹性材料本构模型描述脑组织力学性质。由式(1)、(2)描述的脑组织材料各项参数为(1)超弹性模型: $\mu=4\ 238\ \text{Pa}$ 、 $\alpha=2.8$; (1)粘弹性模型: $g_1=0.583\ 7$ 、 $\tau_1=0.025\ 71\ \text{s}$ 、 $g_2=0.238\ 7$ 、 $\tau_2=0.025\ 7\ \text{s}$ 。本实验选用 SOLID185 实体单元为网格类型,在 HYPERMESH 软件中分别对电极和脑组织进行六面体网格划分。由于电极-脑组织尖端接触区域易产生大形变,为保证计算的精度,可利用单元密度偏置功能,使网格在电极和脑组织接触区域附近细化^[14],并逐步向外变疏增大单元的尺寸,单元的总数量为 12 845,节点的总数量为 14 827。电极和脑组织间的接触界面在 HYPERMESH 软件 Contact Manager 中建立,接触类型为面-面接触,并采用拉格朗日乘子法为接触算法。

1.3 边界条件和载荷

由于纵向模式分析采用的是 1/4 对称模型,所以电极和脑组织同时受到 XZ 和 ZY 平面对称边界条件约束以限制节点外面运动;横向模式分析采用的是 1/2 对称模型,所以大脑和脑组织受到 XZ 或者 ZY 平面边界约束。大脑皮层往下延伸与白质相连使其运动受到限制,故脑组织下表面运动被限制。模拟仿真初始状态时,电极和脑组织紧密接触,考虑到界面间的黏附作用,界面间摩擦系数 μ 取值为 0.0、0.1、0.3、0.5。通过改变电极与脑组织间的摩擦系数 μ 得到不同黏附状态下的模拟界面,并根据两种不同的微动环境对电极-脑组织界面进行应变场分析。微动被简化为幅值为 $4\ \mu\text{m}$ 、频率为 5 Hz 的正弦载荷,横、纵向载荷均通过 ANSYS 的 Loads 模块施加于电极的顶面进行动态分析。

2 结果

2.1 纵向载荷分析

由脑组织微动状态下的 von Mises 应变云图可以看出,应变场能量集中在电极前端,且微动产生的应变区域超过 5%,超过 5%的纵向位移约为 $28\ \mu\text{m}$,与 Edell 等^[15]的实验结果基本一致,由此验证本模型数值仿真的适用性。在 4 种粗糙界面下 ($\mu=0.0$ 、0.1、0.3、0.5),通过加载正弦载荷来观察大脑的瞬态响应,在此分析中采用了两个加载周期,摩擦系数 μ 对电极尖端附近组织的最大 von Mises 应变的影响如图

2 所示。当电极-脑组织界面的摩擦系数 μ 增加时,脑组织最大 von Mises 应变呈降低趋势,相对 $\mu=0$ 时,其等效应变降低百分比依次为: 8.95%、20.18%、25.76%,由此看出,电极-脑组织界面的耦合度对脑组织应变影响较大。当 $\mu<0.3$ 时,组织应变趋于平缓;当 $\mu\geq 0.3$ 时,组织应变明显降低。根据 Polanco 等^[10]的仿真结果,当电极刚度由 165 GPa 变为 6 MPa 时,组织应变降低 23.7%,因此,增加电极和脑组织界面的摩擦系数,可以有效降低脑组织的应变,减轻微动的损伤。

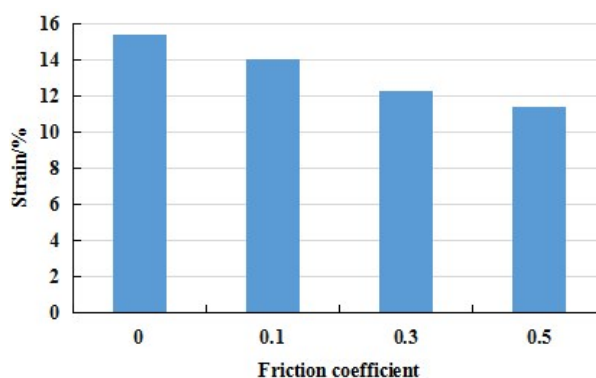


图2 摩擦系数 μ 对 von Mises 最大值的影响

Fig.2 Effects of friction coefficient μ on the maximum von Mises

为了进一步研究 von Mises 应变的分布,取路径 Path1 (沿电极-脑组织界面) 观察得到等效应变规律,如图 3 所示。沿着电极-脑组织界面,电极起始端组织应变较小且趋于平缓,在电极尖端附近应变开始逐渐增加达到峰值。本实验讨论的神经电极是目前常见形状之一,在神经电极-脑组织界面黏附状态下,电极尖端附近的组织应变最大,由于电极尖端与脑组织直接接触,表明电极的形状极大对电极周围的应变大小产生极大的影响。

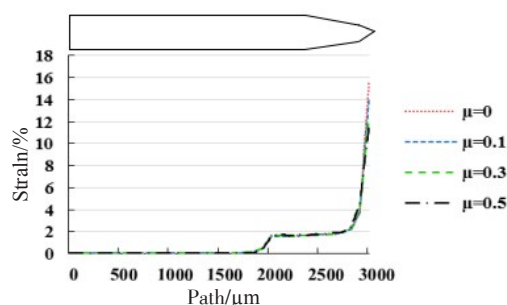


图3 路径 Path 1 的组织应变曲线

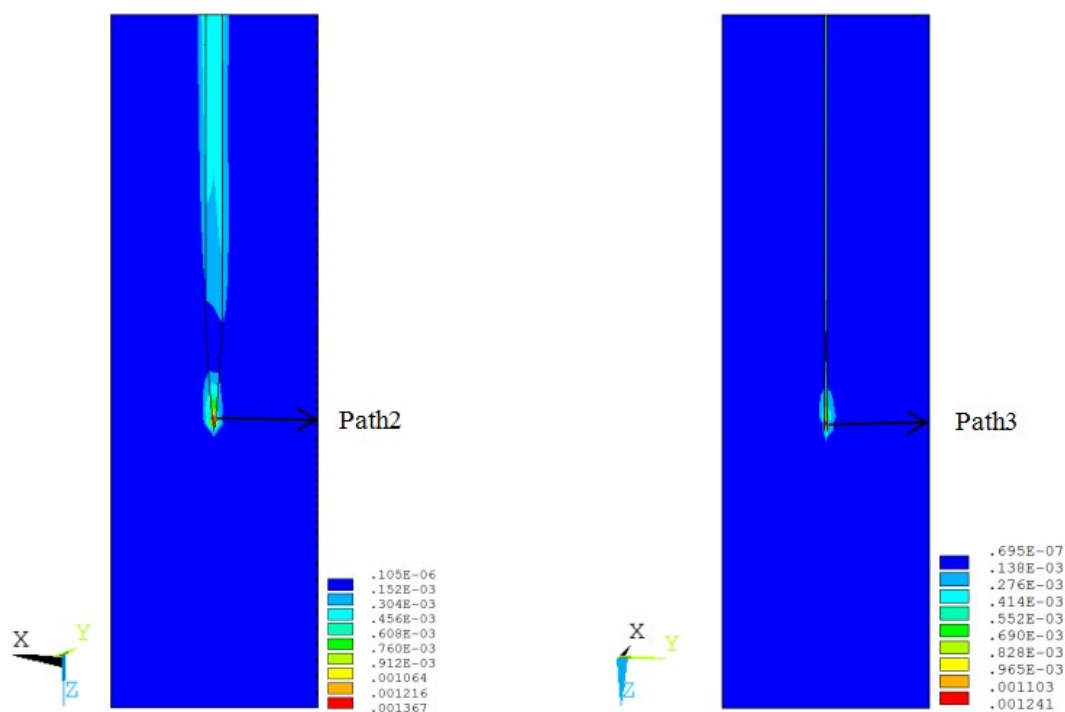
Fig.3 Tissue-strain curve of Path 1

2.2 横向载荷分析

为了分析微动情况下的横向载荷,本实验考虑

了两种载荷方向,即沿X轴方向和沿Y轴方向载荷,摩擦系数 μ 为0、0.1、0.3、0.5。 μ 值的变化对两种载荷方向下产生的von Mises应变的影响均非常小,因此,图4只展示当 $\mu=0.3$ 时横向载荷下的脑组织应变云图。从图可以看出,横向载荷产生的应变相对于纵向载荷很小,在电极尖端附近处组织应变场能量相

对集中,模型边界处组织应变值趋于0。为了评估微动对脑组织的损伤范围,取路径Path2、Path3观察,得到应变分布曲线,如图5~6所示。如果指定脑组织应变阈值为0.04%,则X轴方向的载荷产生的脑组织损伤区域大约为60 μm ,Y轴方向的载荷产生的脑组织损伤区域大约为30 μm 。



a: Brain tissue-strain plots with loading in X direction

b: Brain tissue-strain plots with loading in Y direction

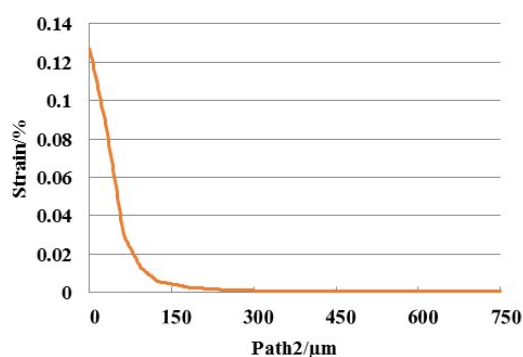
图4 $\mu=0.3$ 时脑组织应变云图Fig.4 Brain tissue-strain plots with friction coefficient μ of 0.3

图5 路径Path2的组织应变曲线

Fig.5 Tissue-strain curve of Path 2

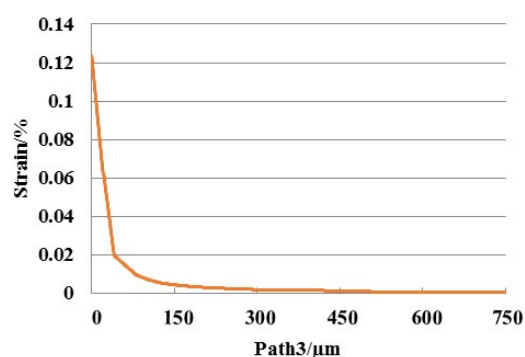


图6 路径Path3的组织应变曲线

Fig.6 Tissue-strain curve of Path 3

3 讨论

本实验建立了神经电极-脑组织数值仿真模型,考虑到微动状态下的大变形,采用超黏弹性本构描述组织力学性质,同时考虑到组织变形的非线性和

时变性,采用线弹性材料进行计算,使结果更为精确。

神经电极-脑组织界面的黏附状态对界面的力学状态有较大影响,增强电极-脑组织界面的摩擦系数 μ 可以有效减小电极尖端和脑组织间的应变,进而减

少微动损伤,改善电极-脑组织界面的力学状态。另外,电极尖端附近的组织应变最大,表明电极的形状极大地影响电极周围的应变大小。

先前的研究结果认为纵向位移是6个自由度中危害最大的,这也与本实验的结果一致。但是本实验结果也表明,微动情况下其他方向上的位移载荷也不可忽视。X轴方向的载荷产生的脑组织损伤区域大约为60 μm ,在这区域的星形胶质细胞可能被激活,鉴于这种情况,当微电极阵列植入大脑时,如果电极之间的间距短于此区域,则不同电极产生的组织应变会发生重叠,对于电极之间的理想间距的设计和防止重叠应变形成多余的细胞鞘有着重要的意义。

本实验的研究结果表明,在设计电极时,可以考虑在电极的表面、材料和几何结构方面进行优化。增加电极表面的粗糙程度和在电极表面添加抗生物淤积涂层的同时,可以通过改变电极尖端的几何形状和适当调整电极之间的距离来抑制电极和脑组织间的微动,降低脑损伤,减少电极附近组织包裹的产生,延长电极的寿命。

【参考文献】

- [1] WARD M P, RAJDEV P, ELLISON C, et al. Toward a comparison of microelectrodes for acute and chronic recordings[J]. Brain Res, 2009, 1282: 183-200.
- [2] CAPADONA J R, TYLER D J, ZORMAN C A, et al. Mechanically adaptive nanocomposites for neural interfacing[J]. MRS Bull, 2012, 37(6): 581-589.
- [3] PATIL P G, TURNER D A. The development of brain-machine interface neuroprosthetic devices [J]. Neurotherapeutics, 2008, 5 (1): 137-146.
- [4] MOXON K A, HALLMAN S, SUNDARAKRIAHNAN A, et al. Long-term recordings of multiple, single-neurons for clinical applications: the emerging role of the bioactive microelectrode[J]. Materials, 2009, 2(4): 1762-1794.
- [5] GILLETI A, MUTHUSWAMY J. Brain micromotion around implants in the rodent somatosensory cortex[J]. J Neural Eng, 2006, 3(3): 189-195.
- [6] WELKENHUYSEN M, ANDREI A, AMEYE L, et al. Effect of insertion speed on tissue response and insertion mechanics of a chronically implanted silicon-based neural probe [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2011, 58(11): 3250-3259.
- [7] 马亚坤, 张文光, 杨鹏. 基于ANSYS/LS-DYNA的神经电极植入脑组织过程数值仿真[J]. 医用生物力学, 2015, 30(6): 510-557.
- [8] MA Y K, ZHANG W G, YANG P. Numerical simulation of neural probe inserting into brain tissues based on ANSYS/LS-DYNA[J]. Journal of Medical Biomechanics, 2015, 30(6): 510-557.
- [9] JEYAKUMAR S, MARTIN D C, DARYL R K. A finite-element model of the mechanical effects of implantable microelectrodes in the cerebral cortex[J]. J Neural Eng, 2005, 2(4): 103-113.
- [10] ZHU R, HUANG G L, YOON H, et al. Biomechanical strain analysis at the interface of brain and nanowire electrodes on a neural probe[J]. Chemischer Informationsdienst 2011, 2(29): 31001-31006.
- [11] POLANCO M, YOON H, BAWAB S. Micromotion-induced dynamic effects from a neuron probe and brain tissue interface[J]. J Micronolith Mem, 2013, 13(2): 869109.
- [12] CLOOTS R J, JAW D V, KLEIVEN S, et al. Traumatic brain injury at multiple length scales: relating diffuse axonal injury to discrete axonal impairment[C]. Proceedings of IRCOBI Conference. Hannover, 2010: 119-130.
- [13] HAMZAVI N, TSANG W M, SHIM V P. Nonlinear elastic brain tissue model for neural probe-tissue mechanical interaction [C]. Neural Engineering, 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on. San Diego: IEEE, 2013: 1119-1122.
- [14] RASHID B, DESTRADE M, GILCHRIST M D. Hyperelastic and viscoelastic properties of brain tissue in tension [C]//ASME 2012 International Mechanical Engineering Congress and Exposition. Houston: American Society of Mechanical Engineers, 2012: 921-929.
- [15] 马亚坤, 张文光, 李正伟. 基于神经电极形状参数的脑组织微动损伤仿真[J]. 上海交通大学学报, 2015, 49(12): 1882-1888.
- [16] MA Y K, ZHANG W G, LI Z W. Simulation of brain micromotion induced injury based on investigation of neural probe geometry parameters[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University, 2015, 49(12): 1882-1888.
- [17] EDELL D J, TOI V V, MCNEIL V M, et al. Factors influencing the biocompatibility of insertable silicon microshafts in cerebral cortex [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1992, 39(6): 635-643.

(编辑:谭斯允)