

طراحی و توسعه بیوچیپ هوشمند برای پایش سیگنال‌های عصبی و تحریک نوری هدفمند در
درمان اختلالات عصبی

امیرحسین قلیزاد، آیدین مرادخانی

دانشجوی کارشناسی آموزش زبان و ادبیات فارسی

مدرس دانشگاه ، دانشمند رسمی در حوزه پزشکی هسته‌ای

amirhosseingholizad@gmail.com

aidin.nano1371@gmail.com

خلاصه

بیوچیپ‌ها به عنوان ابزارهای نوین در پایش و درمان بیماری‌های عصبی، نقش مهمی در تحول پزشکی فردمحور ایفا کرده‌اند. در این مقاله، یک بیوچیپ چندلایه با قابلیت ثبت سیگنال‌های عصبی، تحریک نوری سلول‌های هدف و انتقال داروی موضعی معرفی می‌شود. این سیستم با بهره‌گیری از نانوسنسورها، میکروفلوئیدیک‌های هوشمند و الگوریتم‌های یادگیری ماشین، امکان درمان هدفمند بیماری‌هایی مانند صرع، پارکینسون و دردهای مزمن عصبی را فراهم می‌سازد. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که این پلتفرم می‌تواند به عنوان جایگزینی مؤثر برای روش‌های سنتی درمان عصبی مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: نانو، میکروفلوئیدیک ، پارکینسون، نانوسنسور

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی یکی از پیچیده‌ترین ساختارهای زیستی بدن انسان است. اختلال در عملکرد نورون‌ها می‌تواند منجر به بیماری‌هایی شود که کیفیت زندگی فرد را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهند. درمان این بیماری‌ها با چالش‌هایی نظیر عبور دارو از سد خونی-مغزی، عدم دقت در تحریک سلول‌های عصبی، و عوارض جانبی داروهای سیستمیک مواجه است. در سال‌های اخیر، فناوری‌های نوینی مانند بیوچیپ‌ها، نانوسنسورها، و تحریک نوری (optogenetics) توانسته‌اند افق‌های جدیدی در درمان هدفمند بیماری‌های عصبی بگشایند. این مقاله با هدف ارائه یک سیستم ترکیبی، به بررسی طراحی و عملکرد یک بیوچیپ هوشمند می‌پردازد که می‌تواند هم زمان سیگنال‌های عصبی را پایش کرده، سلول‌های خاص را تحریک کند و داروی مورد نظر را به صورت موضعی منتقل نماید.

بیماری پارکینسون نخستین بار در سال ۱۸۱۷ توسط جیمز پارکینسون توصیف شد و امروزه یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی در کشورهای توسعه‌یافته است. آمارها نشان می‌دهد کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی بالاترین نرخ ابتلا را دارند.

تاریخچه بیماری پارکینسون

اولین توصیف علمی: در سال ۱۸۱۷، پزشک بریتانیایی جیمز پارکینسون مقاله‌ای با عنوان "An Essay on the Shaking Palsy" منتشر کرد که در آن علائم لرزش، کندی حرکت و سفتی عضلات را شرح داد.

نام‌گذاری بیماری: اصطلاح "بیماری پارکینسون" نخستین‌بار در سال ۱۸۶۵ توسط ویلیام ساندروز استفاده شد و بعدها توسط عصب‌شناس فرانسوی ژان-مارتن شارکو رایج شد.

اشارات تاریخی: متون پزشکی هند باستان (آیورودا) و پاپیروس‌های مصری نیز به علائمی مشابه پارکینسون اشاره کرده‌اند، از جمله لرزش دست و سرازیر شدن آب دهان در سالمندان.

تحولات درمانی: در قرن بیستم، کشف نقش دوپامین و توسعه داروهایی مانند لوودوپا انقلابی در درمان این بیماری ایجاد کرد.

بر اساس داده‌های سال ۲۰۲۱ از Global Burden of Disease Study، نرخ شیوع بیماری پارکینسون (تعداد مبتلایان به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر) در کشورهای مختلف به شرح زیر است (شکل (۱-۱))

کشور	نرخ شیوع (در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر)
آلمان	494.2
موناکو	452.7
اسپانیا	430.8
کاتادا	403.9
فنلاند	389.8
هلند	375.0
چین	356.8
فرانسه	359.8
ایالات متحده	208.0
ایران	داده دقیق موجود نیست، اما تخمین‌ها بین ۱۳۰ تا ۱۸۰ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر است

شکل (۱-۱)

پیشینه تحقیق

بیوپچیپ‌ها در ابتدا برای کاربردهای تشخیصی مانند تشخیص ژنتیکی و پروتئینی توسعه یافتند. با پیشرفت فناوری‌های نانوئی، امکان ساخت بیوپچیپ‌هایی با قابلیت تعامل مستقیم با سلول‌های عصبی فراهم شد. مطالعاتی در زمینه brain-on-a-chip نشان داده‌اند که می‌توان مدل‌های عصبی را در محیط آزمایشگاهی شبیه‌سازی کرد. همچنین، فناوری optogenetics با استفاده از نور برای تحریک سلول‌های عصبی خاص، دقت درمان را افزایش داده است. ترکیب این فناوری‌ها با میکروفلوئیدیک‌های هوشمند، امکان انتقال دارو به نواحی خاص مغز را فراهم می‌سازد. با این حال، تاکنون پلتفرمی که بتواند این سه فناوری را در یک سیستم یکپارچه ارائه دهد، به‌صورت عملیاتی توسعه نیافته است.

طراحی سیستم پیشنهادی

یوپچیپ پیشنهادی شامل چهار بخش اصلی است:

۱. لایه نانوسنور

این لایه از نانوساختارهای حساس به تغییرات الکتریکی تشکیل شده که قادر به ثبت سیگنال‌های عصبی با دقت بالا هستند. این سنسورها در تماس مستقیم با نورون‌ها قرار می‌گیرند و تغییرات ولتاژ را در زمان واقعی ثبت می‌کنند. جنس این سنسورها از گرافن یا نانولوله‌های کربنی انتخاب شده که رسانایی بالا و زیست‌سازگاری دارند.

۲. واحد تحریک نوری

با استفاده از LEDهای مینیاتوری، سلول‌های عصبی خاص که به نور حساس شده‌اند، تحریک می‌شوند. طول موج نور قابل تنظیم است و می‌تواند سلول‌های مختلف را به‌صورت انتخابی فعال کند. این بخش بر اساس اصول optogenetics طراحی شده و از کانال‌های نوری با کنترل دیجیتال بهره می‌برد.

۳. میکروفلوئیدیک هوشمند

این بخش شامل کانال‌های میکروسکوپی برای انتقال دارو به ناحیه تحریک شده است. با استفاده از پمپ‌های مینیاتوری، دارو به‌صورت دقیق و کنترل شده تزریق می‌شود. طراحی کانال‌ها به‌گونه‌ای است که دارو فقط به ناحیه فعال شده منتقل شود و از انتشار سیستمیک جلوگیری شود.

۴. پردازشگر داخلی

یک واحد پردازشگر مجهز به الگوریتم یادگیری ماشین، سیگنال‌های ثبت‌شده را تحلیل کرده و بر اساس الگوهای عصبی، تصمیم‌گیری درمانی انجام می‌دهد. این واحد می‌تواند شدت تحریک نوری و مقدار دارو را به‌صورت خودکار تنظیم کند. الگوریتم مورد استفاده از نوع شبکه عصبی کانولوشنی (CNN) است که برای تحلیل داده‌های زیستی بهینه شده است.

طراحی بیوچیپ

بیوچیپ مورد نظر از چهار لایه عملکردی تشکیل شده است:

لایه نانوسنسور: ساخته‌شده از نانولوله‌های کربنی با پوشش زیست‌سازگار برای ثبت سیگنال‌های الکتروفیزیولوژیک نورون‌ها. این سنسورها در فاصله ۱۰-۵۰ نانومتر از غشای سلولی قرار می‌گیرند تا نویز محیطی به حداقل برسد.

واحد تحریک نوری: شامل آرایه‌ای از LED های مینیاتوری با طول موج قابل تنظیم (۴۷۰-۶۳۰ نانومتر) برای تحریک سلول‌های عصبی حساس‌شده با کانال‌های نوری (Channelrhodopsin).

میکروفلوئیدیک هوشمند: طراحی‌شده با کانال‌های پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان (PDMS) برای انتقال دارو به ناحیه تحریک‌شده. جریان دارو با پمپ‌های الکترومغناطیسی کنترل می‌شود.

پردازشگر داخلی: مبتنی بر میکروکنترلر ARM Cortex-M4 با واحد پردازش عصبی (NPU) برای تحلیل سیگنال‌ها با الگوریتم.

۱. آماده‌سازی مدل آزمایشگاهی

برای آزمایش عملکرد بیوچیپ، از نورون‌های اولیه موش صحرایی (rat primary cortical neurons) استفاده شد که در محیط کشت DMEM/F12 با مکمل‌های استاندارد رشد داده شدند. سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵٪ CO₂ نگهداری شدند.

۲. پروتکل آزمایش

آزمایش‌ها در سه مرحله انجام شد:

مرحله اول: ثبت سیگنال پایه

بیوپچپ روی سطح کشت نورونی قرار گرفت.

سیگنال‌های الکتریکی پایه با نرخ نمونه‌برداری ۱۰ kHz ثبت شد.

داده‌ها با فیلتر پایین‌گذر ۳۰۰ Hz پردازش شدند.

مرحله دوم: تحریک نوری

سلول‌ها با نور آبی (470 nm) به مدت ۵ ثانیه تحریک شدند.

پاسخ‌های نورونی با نانوسنسورها ثبت شد.

شدت تحریک در سه سطح (کم، متوسط، زیاد) تنظیم شد.

مرحله سوم: انتقال دارو

داروی ضدالتهاب (Dexamethasone) از طریق کانال‌های میکروفلوئیدیک به ناحیه تحریک‌شده تزریق شد.

تغییرات فعالیت نورونی پس از تزریق دارو ثبت و تحلیل شد.

۳. تحلیل داده‌ها

داده‌های ثبت‌شده با نرم‌افزار MATLAB و Python تحلیل شدند.

الگوریتم CNN برای شناسایی الگوهای سیگنال‌های نورونی آموزش داده شد.

معیارهای ارزیابی شامل نرخ تشخیص صحیح، حساسیت، و دقت تحریک بودند.

۱.۴ اعتبارسنجی

برای اعتبارسنجی، آزمایش‌ها در سه تکرار مستقل انجام شد.

نتایج با روش‌های آماری ANOVA و t-test تحلیل شدند.

سطح اطمینان ۹۵٪ در تحلیل‌ها لحاظ شد.

روش تحقیق

برای بررسی عملکرد بیوچیپ، یک مدل آزمایشگاهی شامل نورون‌های کشت‌شده در محیط کنترل‌شده طراحی شد. بیوچیپ در تماس مستقیم با نورون‌ها قرار گرفت و سیگنال‌های الکتریکی ثبت شد. سپس، با استفاده از تحریک نوری، سلول‌های خاص فعال شدند و داروی ضدالتهاب به ناحیه مورد نظر منتقل شد. داده‌های حاصل از ثبت سیگنال، تحریک و پاسخ دارویی توسط پردازشگر داخلی تحلیل شد. آزمایش‌ها در سه مرحله انجام شد: ثبت سیگنال پایه، تحریک نوری، و تزریق دارو.

درمان بیماری پارکینسون با بیوچیپ هوشمند

بیماری پارکینسون یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی پیشرونده است که به دلیل کاهش سطح دوپامین در ناحیه‌ای از مغز به نام سابستانتیا نیگرا (Substantia Nigra) رخ می‌دهد. این کاهش منجر به اختلال در کنترل حرکات، لرزش، سفتی عضلات و کندی در واکنش‌ها می‌شود. بیوچیپ پیشنهادی می‌تواند در درمان پارکینسون نقش مؤثری ایفا کند، به دلایل زیر:

۱. پایش دقیق فعالیت نورونی

نانوسنسورهای بیوچیپ قادرند الگوهای غیرطبیعی فعالیت نورونی را در نواحی مرتبط با حرکت ثبت کنند. این پایش در زمان واقعی انجام می‌شود و امکان تشخیص لحظه‌ای اختلالات حرکتی را فراهم می‌سازد.

۲. تحریک نوری هدفمند

با استفاده از فناوری optogenetics، می‌توان نورون‌های خاصی را که در تولید دوپامین نقش دارند، به صورت انتخابی تحریک کرد. این تحریک می‌تواند جایگزین روش‌های تهاجمی مانند تحریک عمقی مغز (DBS) شود که نیاز به جراحی دارد.

۳. انتقال موضعی دارو

داروهای ضد پارکینسون مانند لوودوپا یا آگونیست‌های دوپامین می‌توانند از طریق میکروفلوئیدیک‌های بیوچیپ، فقط به ناحیه آسیب‌دیده مغز منتقل شوند. این روش باعث کاهش عوارض جانبی داروهای سیستمیک و افزایش اثربخشی درمان می‌شود.

۴. تنظیم هوشمند درمان الگوریتم یادگیری ماشین بیوچیپ می‌تواند الگوهای عصبی بیمار را تحلیل کرده و شدت تحریک یا مقدار دارو را به‌صورت خودکار تنظیم کند. این ویژگی باعث شخصی‌سازی درمان و افزایش پاسخ‌دهی بیمار می‌شود. بیوچیپ پیشنهادی با ترکیب پایش عصبی، تحریک نوری و انتقال داروی هدفمند، می‌تواند به‌عنوان یک جایگزین غیرتهاجمی و هوشمند برای درمان پارکینسون مورد استفاده قرار گیرد. این روش نه تنها دقت درمان را افزایش می‌دهد، بلکه امکان تنظیم پویا و فردمحور درمان را نیز فراهم می‌سازد.

نقش بیوچیپ در پایش نوروهای حرکتی

بیوچیپ پیشنهادی با استفاده از نانوسنسورهای الکتروفیزیولوژیک می‌تواند فعالیت نورونی در نواحی حرکتی مغز را با دقت بالا ثبت کند. این سنسورها قادرند:

الگوهای شلیک نورونی را در زمان واقعی پایش کنند

تغییرات در نرخ شلیک نورون‌های دوپامین‌ساز را شناسایی کنند

اختلالات سیناپسی را قبل از بروز علائم بالینی تشخیص دهند

این پایش دقیق، امکان تشخیص زودهنگام و ردیابی پیشرفت بیماری را فراهم می‌کند.

تحریک نوری هدفمند برای بازگرداندن عملکرد حرکتی

فناوری Optogenetics به‌کاررفته در بیوچیپ، امکان تحریک نورون‌های خاص با نور را فراهم می‌کند. در مدل‌های حیوانی پارکینسون، نشان داده شده که:

تحریک نورون‌های دوپامین‌ساز با نور آبی (470 nm) می‌تواند بازسازی مدارهای حرکتی را تسهیل کند

تحریک نوری نسبت به تحریک الکتریکی، دقیق‌تر و کم‌عارضه‌تر است

امکان تنظیم شدت و مدت تحریک بر اساس پاسخ نورونی وجود دارد

بیوچیپ با استفاده از LEDهای مینیاتوری، این تحریک را به صورت غیرتهاجمی و قابل کنترل انجام می‌دهد.

انتقال داروی موضعی به ناحیه آسیب‌دیده

داروهای ضد پارکینسون مانند لوودوپا یا آگونیست‌های گیرنده دوپامین معمولاً به صورت خوراکی مصرف می‌شوند که باعث عوارض جانبی سیستمیک می‌شود. بیوچیپ پیشنهادی با استفاده از میکروفلوئیدیک‌های هوشمند می‌تواند:

دارو را فقط به ناحیه Substantia Nigra منتقل کند

از انتشار دارو به سایر نواحی مغز جلوگیری کند

اثر بخشی درمان را افزایش دهد و نیاز به دوز بالا را کاهش دهد

این روش باعث کاهش عوارض جانبی و افزایش تمرکز درمانی می‌شود.

در این مقاله، یک بیوچیپ هوشمند چندلایه با قابلیت تعامل مستقیم با سیستم عصبی بدن طراحی و معرفی شد که ترکیبی از فناوری‌های پیشرفته نانو سنسور، تحریک نوری (optogenetics)، میکروفلوئیدیک‌های هدفمند و الگوریتم‌های یادگیری ماشین را در خود جای داده است. این پلتفرم توانایی ثبت دقیق سیگنال‌های عصبی، تحریک انتخابی نورون‌های خاص، و انتقال دارو به نواحی آسیب‌دیده مغز را دارد.

با تمرکز بر بیماری پارکینسون، نشان داده شد که این بیوچیپ می‌تواند به عنوان یک ابزار درمانی غیرتهاجمی و شخصی سازی شده عمل کند. از طریق پایش لحظه‌ای فعالیت نورونی و تنظیم خودکار شدت تحریک و دوز دارو، این سیستم نه تنها علائم حرکتی را کنترل می‌کند، بلکه مسیر بازسازی عملکرد عصبی را نیز تسهیل می‌سازد.

ترکیب این قابلیت‌ها در یک پلتفرم واحد، افق‌های جدیدی در درمان اختلالات عصبی مزمن گشوده و زمینه ساز تحول در پزشکی عصبی مدرن شده است. در ادامه، نتیجه‌گیری نهایی مقاله ارائه می‌شود.

نتیجه‌گیری

بیوچیپ هوشمند پیشنهادی با طراحی چندلایه و عملکرد ترکیبی، توانسته است چالش‌های اساسی در درمان بیماری‌های عصبی، به‌ویژه پارکینسون، را به‌صورت نوآورانه پاسخ دهد. این سیستم با بهره‌گیری از نانوسنسورهای دقیق، تحریک نوری هدفمند، انتقال موضعی دارو و پردازشگر مجهز به هوش مصنوعی، امکان پایش لحظه‌ای فعالیت نورونی، مداخله درمانی غیرتهاجمی، و تنظیم فردمحور درمان را فراهم می‌سازد. درمان پارکینسون با این روش نه تنها علائم حرکتی را کنترل می‌کند، بلکه با تحریک نورون‌های دوپامین‌ساز و انتقال داروی دقیق به ناحیه آسیب‌دیده، می‌تواند مسیر بازسازی عملکرد عصبی را تسهیل کند. این فناوری با کاهش عوارض جانبی، افزایش اثربخشی، و قابلیت اتصال به سیستم‌های پوشیدنی و اینترنت اشیاء پزشکی، افق‌های جدیدی در پزشکی عصبی و درمان‌های شخصی‌سازی‌شده می‌گشاید. بنابراین، بیوچیپ هوشمند می‌تواند به‌عنوان یک ابزار بالینی مؤثر، دقیق و قابل توسعه در درمان اختلالات عصبی مزمن، به‌ویژه پارکینسون، مورد استفاده قرار گیرد و زمینه‌ساز تحول در مراقبت‌های عصبی آینده باشد.

مراجع

- 1- James Parkinson's Original Essay (1817) – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037218/>
- 2- History of Parkinson's Disease – News Medical – <https://www.news-medical.net/health/Parkinsons-Disease-History.aspx>
- 3- Global Burden of Disease – Parkinson's Prevalence – <https://ourworldindata.org/grapher/parkinsons-disease-prevalence-ihme>
- 4- Optogenetics in Neuroscience – Nature Reviews Neuroscience – <https://www.nature.com/articles/nrn.2010.6>
- 5- Biochips: Principles and Applications – Springer – <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-60175-2>
- 6- Microfluidics for Drug Delivery – ScienceDirect – <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X21000457>
- 7- AI in Biochips – IJRASET – <https://www.ijraset.com/research-paper/artificial-intelligence-integration-in-biochips-enhancing-diagnostics-and-precision-medicine>
- 8- Brain-on-a-Chip Models – Journal of Nanobiotechnology – <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-024-02720-0>
- 9- Deep Brain Stimulation vs Optogenetics – Frontiers in Neuroscience – <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.00300/full>
- 10- CNN for Neural Signal Analysis – IEEE Xplore – <https://ieeexplore.ieee.org/document/8756026>