

ROZPRAWA DOKTORSKA

---

**Opracowanie wielokanałowego układu  
scalonego w technologii CMOS do  
rejestracji aktywności neuronalnej oraz jego  
aplikacja w funkcjonalnych badaniach  
mózgu**

---

*Autor:*

mgr inż. Beata  
TRZPIL-JURGIELEWICZ

*Promotor:*

prof. dr hab. inż. Władysław DĄBROWSKI

*Promotor pomocniczy:*

dr inż. Paweł HOTTOWY



**AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA  
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE**

Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej  
Katedra Oddziaływań i Detekcji Cząstek

Czerwiec 2023



# Deklaracja autorstwa

**Oświadczenie autora rozprawy:**

Oświadczam, świadoma odpowiedzialności karnej za poświadczenie nieprawdy, że niniejszą pracę doktorską wykonałam osobiście i samodzielnie, i że nie korzystałam ze źródeł innych niż wymienione w pracy.

Podpis autora:

---

Data:

---

**Oświadczenie promotorów rozprawy:**

Niniejsza rozprawa jest gotowa do oceny przez recenzentów.

Podpis pierwszego promotora:

---

Data:

---

Podpis promotora pomocniczego:

---

Data:

---





# Streszczenie

Beata TRZPIL-JURGIELEWICZ

*Opracowanie wielokanałowego układu scalonego w technologii CMOS do rejestracji aktywności neuronalnej oraz jego aplikacja w funkcjonalnych badaniach mózgu*

Wieloelektrodowa rejestracja sygnałów neuronowych jest kluczową metodą eksperymentalną we współczesnych badaniach neurobiologicznych i w rozwoju elektronicznych protez systemu nerwowego. Jednym z intensywnie rozwijanych kierunków badań są badania mózgu. Dzięki wykorzystaniu układów scalonych możliwa jest rejestracja aktywności mózgu z rozdzielczością pojedynczych neuronów jednocześnie z setek komórek. Wzmacniacze sygnałów neuronowych oparte na technologii CMOS pozwalają na zbudowanie kompaktowych systemów z setkami kanałów rejestrujących.

Przedmiotem niniejszej pracy było opracowanie przedwzmacniacza należącego do toru odczytowego dedykowanego do sondy neuronalnej umożliwiającej rejestrację sygnałów mózgowych. W szczególności została zaprezentowana dogłębna analiza nieliniowości wejściowego obwodu sprzęgającego wraz z nowatorską metodą linearyzacji pseudo-rezystora obecnego w tym obwodzie. Ostatecznie przedstawiono projekt prototypowego układu scalonego *HiFiNeuroPre* opracowanego w technologii SOI-CMOS 180 nm, w którym zostały zaadresowane wszystkie krytyczne wymagania dla tego typu układów elektronicznych.

W pracy pokazano, że największe zniekształcenia występują dla częstotliwości sygnałów w okolicy dolnej częstotliwości granicznej, podczas gdy dla projektów opisanych w literaturze podawany jest zwykle współczynnik zniekształceń harmonicznym dla częstotliwości 1 kHz, a więc bardzo odległej od dolnej częstotliwości granicznej rzędu 1 Hz stosowanej przy pomiarach potencjałów polowych. Na podstawie dostępnych w literaturze danych wydaje się, że problem zniekształceń harmonicznym w zakresie niskich częstotliwości jest powszechnie ignorowany.

Opracowany układ został również zoptymalizowany pod kątem pozostałych istotnych parametrów, tj. szumów i poboru mocy. Testy prototypowego układu potwierdziły skuteczność zaproponowanego rozwiązania i znaczącą redukcję zniekształceń nieliniowych do poziomu poniżej 1% w całym zakresie częstotliwości od 0,1 kHz do 10 kHz, oraz dla sygnałów o amplitudach do 10 mV<sub>pp</sub>. Na bazie opracowanego układu scalonego został zbudowany system rejestracji z wykorzystaniem wieloelektrodowej sondy MEA i z powodzeniem zastosowany w pilotażowym eksperymencie neurobiologicznym.



# Abstract

Beata TRZPIL-JURGIELEWICZ

*Development of a multichannel CMOS integrated circuit for recording neuronal activity and its application in functional brain research*

Multi-electrode recording of neural signals is a crucial experimental method in modern neuroscience research and the development of electronic nervous system prostheses. One of the intensively developed research directions is brain research. Using integrated circuits, it is possible to record brain activity with the resolution of single neurons simultaneously from hundreds of cells. Amplifiers of neural signals based on CMOS technology allow the construction of compact systems with hundreds of recording channels.

This study aimed to develop a preamplifier belonging to a reading path dedicated to a neuronal probe that enables the recording of brain signals. In particular, an in-depth analysis of the nonlinearity of the input coupling circuit was presented, along with a novel pseudo-resistor linearization method present in this circuit. Finally, the design of a prototype integrated circuit *HiFiNeuroPre* developed with SOI-CMOS 180 nm technology is presented, in which all critical requirements for this type of electronic circuit are addressed.

The thesis shows that the highest distortion occurs for signal frequencies near the lower cutoff frequency. In contrast, for designs described in the literature, the harmonic distortion is usually reported for the frequency of 1 kHz, which is very far from the lower cutoff frequency of 1 Hz used in field potential measurements. Based on the data available in the literature, it seems that the problem of harmonic distortion in the low-frequency range is widely ignored.

The developed circuit was optimized for the relevant parameters, i.e. noise and power consumption. Tests of the prototype circuit confirmed, the proposed solution's effectiveness and reduced nonlinear distortion significantly to less than 1% over the full frequency range from 0,1 kHz to 10 kHz, and for signals with amplitudes up to 10 mV<sub>pp</sub>. Based on the developed chip and a multi-electrode probe recording system was built and successfully applied in a pilot neuroscience experiment.



# Podziękowania

Niniejsza rozprawa doktorska została wykonana w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój, nr projektu *POWR.03.02.00-00-I004/16*, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej.



Budowa systemu pomiarowego wraz z układem scalonym *HiFiNeuroPre* była współfinansowana ze środków pochodzących z grantu Symfonia Narodowego Centrum Nauki (identyfikator grantu *UMO-2013/08/W/NZ4/00691*).



Ukończenie mojej rozprawy doktorskiej było możliwe dzięki cennej pomocy, wsparciu i wskazówkom, które otrzymałam od wielu osób, którym czuję się zobowiązana złożyć moje sincere podziękowania.

Przede wszystkim chciałbym podziękować mojemu promotorowi Władysławowi Dąbrowskiemu za czuwanie nad projektem, nieustanną motywację oraz czas poświęcony na korektę tego manuskryptu.

Chciałbym również podziękować mojemu promotorowi pomocniczemu Pawłowi Hotto-  
wemu za czas poświęcony na dyskusje, a także za wszystkie okazje, które pozwoliły mi poszerzyć horyzonty.

Specjalne podziękowania składam pani dr hab. Ewie Kublik za umożliwienie przeprowadzenie eksperymentów neurobiologicznych w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego w Warszawie.

Ponadto, jestem również wdzięczna Pracownikom z Katedry Oddziaływań i Detekcji Cząstek: Piotrowi Wiąckowi, Tomaszowi Fiutowskiemu oraz Maciejowi Kopciowi za podzielenie się wiedzą i doświadczeniem oraz udzielenie pomocy od strony technicznej.

Szczególnie dziękuję Pawłowi Jurgielewiczowi za pomoc z wszelkimi wyzwaniem technicznymi.

Na końcu pragnę podziękować wszystkim osobom, które mnie wspierały: Agnieszce, Joli oraz Soni.



# Spis treści

<b>Deklaracja autorstwa</b>	<b>III</b>
<b>Streszczenie</b>	<b>V</b>
<b>Abstract</b>	<b>VII</b>
<b>Podziękowania</b>	<b>IX</b>
<b>Wprowadzenie</b>	<b>1</b>
<b>1 Sygnały neuronowe</b>	<b>3</b>
1.1 Budowa i działanie komórki nerwowej . . . . .	3
1.2 Sposoby rejestracji sygnałów neurobiologicznych . . . . .	5
1.2.1 Rejestracja wewnątrzkomórkowa . . . . .	7
1.2.2 Rejestracja zewnątrzkomórkowa . . . . .	9
1.2.3 Pomiary optyczne . . . . .	11
1.3 Możliwości rejestracji aktywności bioelektrycznej mózgu . . . . .	11
1.3.1 Funkcjonalny rezonans magnetyczny . . . . .	13
1.3.2 Elektroencefalografia . . . . .	14
1.3.3 Elektrokortykografia . . . . .	14
1.4 Rodzaje sygnałów rejestrowanych za pomocą elektrod zewnątrzkomórkowych .	16
1.4.1 Potencjały czynnościowe – AP . . . . .	17
1.4.2 Lokalne potencjały polowe – LFP . . . . .	17
1.4.3 Gęstość prądowa źródła komórkowego i potencjał zewnątrzkomórkowy .	18
1.5 Wymagania stawiane interfejsom neuroelektronicznym . . . . .	21
<b>2 Systemy do rejestracji aktywności elektrycznej żywych tkanek nerwowych</b>	<b>23</b>
2.1 Charakterystyki elektryczne elektrody oraz interfejsu elektroda – tkanka . . . .	26
2.2 Elektrody oraz matryce wieloelektrodowe . . . . .	28
2.3 Systemy rejestracji aktywności neuronalnej . . . . .	33
2.4 Krytyczne aspekty analogowych układów front-end . . . . .	35
2.4.1 Optymalizacja szumowa . . . . .	35
2.4.2 Potencjały stałe na powierzchni elektrody . . . . .	38
2.4.3 Pozostałe wymagania dotyczące przedwzmacniaczy neuronowych . . . .	39
2.5 Przedwzmacniacze w układach do rejestracji sygnałów neuronalnych . . . . .	40
2.5.1 Sprzężenie zmiennoprądowe . . . . .	40
2.5.1.1 Pojemności dostępne w technologii CMOS . . . . .	42

2.5.1.2	Pseudo-rezystory . . . . .	42
2.5.2	Sprężenie stałoprądowe . . . . .	46
2.5.3	Inne możliwości blokowania stałego napięcia elektrody . . . . .	48
2.6	Ograniczenia wzmacniaczy sygnałów neuronowych . . . . .	49
<b>3</b>	<b>Projekt liniowego pseudo-rezystora w zakresie <math>G\Omega</math></b>	<b>51</b>
3.1	Modelowanie parametrów tranzystora MOS . . . . .	51
3.2	Analiza liniowości pseudo-rezystorów . . . . .	54
3.2.1	Analiza stałoprądowa pseudo-rezystorów . . . . .	56
3.2.2	Analiza zmiennoprądowa sprężenia AC . . . . .	57
3.2.3	Wpływ pojemnościowych prądów bramki pseudo-rezystorów na zniekształcenia . . . . .	59
3.2.4	Skalowanie zniekształceń z powierzchnią bramki i grubością tlenku tranzystorów tworzących pseudo-rezystory . . . . .	62
3.3	Analiza szumów generowanych przez pseudo-rezystory . . . . .	64
3.4	Wpływ pojemności wejściowych na szумы i zniekształcenia . . . . .	67
3.5	Implementacja pseudo-rezystora w pętli sprężenia zwrotnego . . . . .	69
<b>4</b>	<b>Projekt kompletnego przedwzmacniacza</b>	<b>71</b>
4.1	Operacyjny wzmacniacz transkonduktancyjny . . . . .	71
4.2	Kaskoda ze zintegrowanym sprężeniem AC . . . . .	72
4.3	Efekty niedopasowania – blok korekcji . . . . .	76
4.4	Drugi wariant przedwzmacniacza z większymi pojemnościami wejściowymi . . . . .	79
4.5	Projekt masek technologicznych pojedynczego przedwzmacniacza . . . . .	80
4.5.1	Symulacje Monte Carlo . . . . .	81
4.6	Kompletny projekt układu scalonego <i>HiFiNeuroPre</i> . . . . .	83
4.6.1	Schemat blokowy układu scalonego . . . . .	83
4.6.2	Projekt masek technologicznych . . . . .	85
4.6.3	Symulacje z uwzględnieniem elementów pasożytniczych . . . . .	87
<b>5</b>	<b>Weryfikacja elektroniczna układu scalonego <i>HiFiNeuroPre</i></b>	<b>91</b>
5.1	System testowy . . . . .	91
5.1.1	System akwizycji danych . . . . .	95
5.2	Wzmocnienie, częstotliwość graniczna i jednorodność kanałów . . . . .	95
5.3	Pomiary zniekształceń harmonicznych . . . . .	97
5.3.1	Wpływ bloku korekcji na zniekształcenia . . . . .	97
5.3.2	Zależność zniekształceń nieliniowych od pseudo-rezystorów i pojemności w obwodzie sprzęgającym AC . . . . .	100
5.3.3	Zależność zniekształceń od amplitudy sygnału . . . . .	102
5.3.4	Wpływ częstotliwości granicznej . . . . .	102
5.4	Pomiary szumów . . . . .	103
5.4.1	Pomiary szumów przedwzmacniacza z elektrodami rejestrującymi . . . . .	106
5.5	Podsumowanie testów elektronicznych . . . . .	108



<b>6 Weryfikacja układu <i>HiFiNeuroPre</i> w eksperymencie neurofizjologicznym</b>	<b>111</b>
6.1 System pomiarowy do akwizycji sygnałów neurobiologicznych . . . . .	111
6.2 Testy w warunkach <i>in vivo</i> . . . . .	114
6.2.1 Rejestracja aktywność neuronalnej wywołana stymulacją zewnętrzną . .	114
6.2.2 Aktywność spontaniczna . . . . .	122
<b>Podsumowanie</b>	<b>123</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>127</b>
<b>Lista skrótów</b>	<b>147</b>



# Wprowadzenie

Wieloelektrodowa rejestracja sygnałów neuronowych jest kluczową metodą eksperymentalną we współczesnych badaniach neurobiologicznych i w rozwoju elektronicznych protez systemu nerwowego. Podstawy elektronicznych interfejsów neuronalnych, a w szczególności interfejsów mózg-komputer są oparte na elektrofizjologii, której przedmiotem zainteresowania są właściwości elektryczne komórek i tkanek nerwowych. Początek badań elektrofizjologicznych sięga XVIII wieku, kiedy to Luigi Galvani przyłożył napięcie elektryczne do nerwów mięśniowych martwych żab i zaobserwował skurcze mięśni. Jednak dopiero w połowie XX wieku nastąpił istotny rozwój metod eksperymentalnych umożliwiających zaawansowane pomiary elektrofizjologiczne.

W ciągu ostatnich kilku dekad, stymulowani rosnącymi wymaganiami leczenia chorób neurologicznych i poprawy jakości codziennego życia pacjentów, naukowcy zaczęli wykorzystywać zaawansowane technologie półprzewodnikowe do opracowania zminiaturyzowanych i energooszczędnych elektronicznych systemów implantowanych. Wykorzystanie układów scalonych w protezach nerwowych umożliwia leczenie wielu schorzeń takich jak: padaczka, ubytek słuchu, uszkodzenia siatkówki i choroby neurodegeneracyjne. W związku z tak szerokim zakresem potencjalnych zastosowań istnieje wiele kierunków badawczych zorientowanych na specyficzne zagadnienia.

Jednym z intensywnie rozwijanych kierunków badań są badania mózgu. Dzięki wykorzystaniu układów scalonych możliwa jest rejestracja aktywności mózgu z rozdzielczością pojedynczych neuronów jednocześnie z setek komórek. Dalszy rozwój takich narzędzi oznacza zwiększenie liczby rejestrowanych jednocześnie kanałów i poprawę dokładności rejestracji sygnałów. Wzmacniacze sygnałów neuronowych oparte na technologii CMOS (ang. *Complementary Metal Oxide Semiconductor*) pozwalają na zbudowanie kompaktowych systemów z setkami kanałów rejestrujących. W ostatnich latach opracowano i udostępniono społeczności neurobiologów aktywne sondy CMOS, w których matryce elektrod i obwody rejestrujące są zintegrowane w jednym układzie scalonym. Zastosowanie w układzie scalonym połączeń o ultrawysokiej gęstości między elektrodami a wzmacniaczami pozwala na znaczne zmniejszenie całkowitego rozmiaru systemu i zwiększenie gęstości przestrzennej elektrod.

Celem projektu przedstawionego w niniejszej pracy było opracowanie przedwzmacniacza należącego do toru odczytowego dedykowanego do sondy neuronalnej umożliwiającej rejestrację sygnałów mózgowych. Opracowany wzmacniacz jest zorientowany wyłącznie na rejestrację, ale z uwzględnieniem wymagań, które pozwolą na wykorzystanie tego projektu w przyszłości do integracji systemu łączącego rejestrację i stymulację elektryczną. Jednym z istotnych

problemów podjętych w opracowanym projekcie była minimalizacja zniekształceń harmonicznym przy zapewnieniu innych istotnych parametrów jak odpowiednie pasmo przenoszenia i niskie szumy. Problem zniekształceń harmonicznym w układach rejestrujących jest często pomijany a opisywane w literaturze projekty układów powszechnie używanych w badaniach neurologicznym, charakteryzują się bardzo dużymi współczynnikami zniekształceń harmonicznym, dochodzącymi nawet do 20 %. W niniejszej pracy została przeprowadzona kompleksowa analiza źródeł szumów i zniekształceń nieliniowych we wzmacniaczach do rejestracji sygnałów neuronalnych za pomocą matryc mikroelektrod, która pozwoliła na optymalizację opracowanego projektu.

Opracowany projekt jest związany z planami budowy sondy zawierającej od 5000 do 10 000 kanałów rejestrujących. Dlatego dodatkowymi istotnymi aspektami, które zostały wzięte pod uwagę były minimalizacja poboru mocy i pola powierzchni opracowanego układu scalonego.

W kolejnych rozdziałach pracy, po omówieniu obecnego stanu badań w tej dziedzinie na świecie, zostały przedstawione kolejne etapy projektu zrealizowane przez autorkę i prowadzące do wyprodukowania testowego układu scalonego oraz weryfikacji eksperymentalnej jego parametrów i charakterystyk, a mianowicie:

1. Analiza i wybór koncepcji przedwzmacniacza;
2. Zaprojektowanie wszystkich obwodów układu scalonego,
3. Zaprojektowanie masek technologicznym kompletnego układu scalonego w wybranej technologii CMOS;
4. Zaprojektowanie dedykowanego obwodu drukowanego do testów układu scalonego;
5. Opracowanie systemu akwizycji danych;
6. Wykonanie testów elektronicznym i analiza parametrów i charakterystyk opracowanego układu scalonego;
7. Przygotowanie systemu do pomiarów elektrofizjologicznym z wykorzystaniem zwierzęcia doświadczalnego;
8. Udział w eksperymentach neurobiologicznym i analiza zebranych danych.

## Rozdział 1

# Sygnały neuronowe

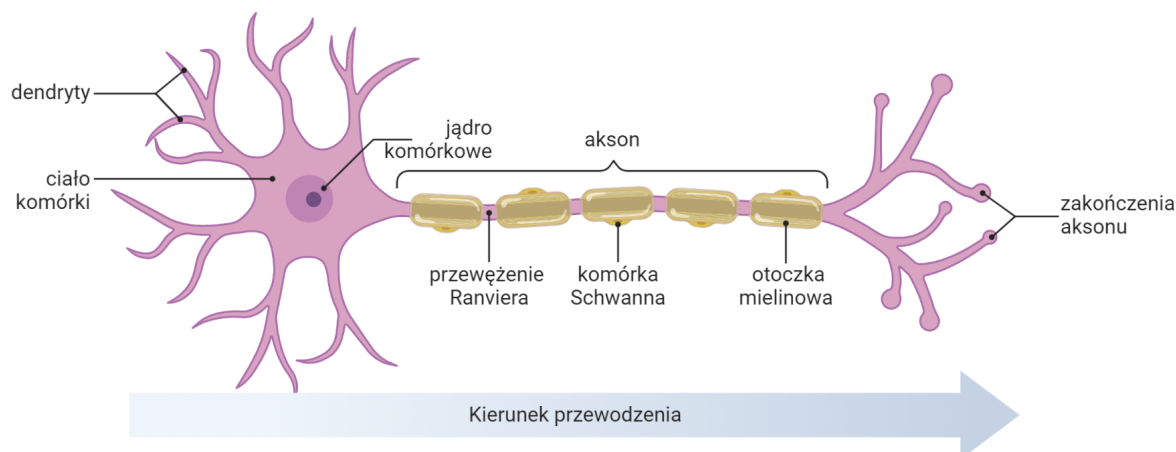
Wiele rodzajów komórek w organizmie ma zdolność do przejściowej elektrycznej depolaryzacji i repolaryzacji, które są wywoływane przez zewnętrzne (np. stymulacja nerwów ruchowych w mięśniach szkieletowych) lub wewnątrzkomórkowe, spontaniczne mechanizmy (np. komórki rozrusznika serca). Komórki, które wykazują zdolność do generowania sygnałów elektrycznych nazywane są komórkami elektrogenicznymi, z których najbardziej znane są komórki nerwowe – neurony, oraz komórki serca – kardiomiocyty. Ogromna liczba komórek nerwowych tworzy układ nerwowy, który reguluje wszystkie aspekty funkcji życiowych organizmu. Neurony komunikują się między sobą poprzez wyspecjalizowane strefy kontaktu, nazywane są synapsami.

Mózg jest jednym z najbardziej złożonych narządów w ludzkim ciele. Składa się z około 50 000 neuronów wraz 500 milionami synaps w  $1\text{ mm}^3$ , co łącznie daje nawet około 86 miliardów neuronów. Połączenia synaptyczne między neuronami mogą być reorganizowane, co jest nazywane plastycznością synaptyczną. Uważa się, że jest to cecha odpowiedzialna za mechanizm uczenia się.

W niniejszym rozdziale zostanie przedstawiony jedynie krótki opis biologii dotyczącej szeroko pojętych komórek nerwowych oraz mechanizmów ich działania pod kątem pojedynczych elementów, oraz złożonych struktur. Dodatkowo zostaną zaprezentowane metody rejestracji aktywności neuronów oraz wyzwania z tym związane.

### 1.1 Budowa i działanie komórki nerwowej

Schemat budowy neuronu prezentuje Rys. 1.1. Neurony posiadają cztery odrębne obszary o różnych funkcjach: ciało komórki, dendryty, akson i zakończenia aksonu. Ciało komórki, inaczej soma, o średnicy  $10\text{ }\mu\text{m}$  do  $30\text{ }\mu\text{m}$  zawiera jądro i jest miejscem produkcji większości białek [1]. Z reguły neuron posiada pojedynczy akson, którego średnica waha się od mikrometra w mózgu człowieka do milimetra u kałamarnicy olbrzymiej. Aksony są odpowiedzialne za przewodzenie impulsów elektrycznych, zwanych potencjałami czynnościowymi, od ciała komórki w kierunku zakończenia aksonu. Większość neuronów jest spolaryzowana (oznacza to istnienie różnicy potencjałów między wnętrzem a zewnątrz komórki).



**Rys. 1.1:** Schemat struktury pojedynczego neuronu. Ciało komórki ma średnicę 10  $\mu\text{m}$  do 30  $\mu\text{m}$ , od której odchodzą dendryty wraz z aksonem, który jest wyspecjalizowany w przewodzeniu impulsów elektrycznych. Rysunek opracowany na podstawie [1], [2].

Synapsy przekazują sygnały, z aksonu komórki presynaptycznej do dendrytów komórki postsynaptycznej. Wyróżnia się synapsy elektryczne oraz chemiczne. Pierwsze z nich, czyli synapsy elektryczne umożliwiają przepływ prądu z jednego neuronu do drugiego w obu kierunkach. W synapsie chemicznej potencjały czynnościowe wyzwalane są za pomocą neuroprzekazników w neuronie presynaptycznym. Neuroprzekazniki następnie rozchodzą się przez szczelinę synaptyczną (o szerokości 20 nm do 25 nm) i wiążą się z receptorami na błonie postsynaptycznej, wyzwalając sygnały elektryczne. Czas potrzebny na ten proces, tzw. opóźnienie synaptyczne, wynosi zwykle 0,3 ms do 0,5 ms [1].

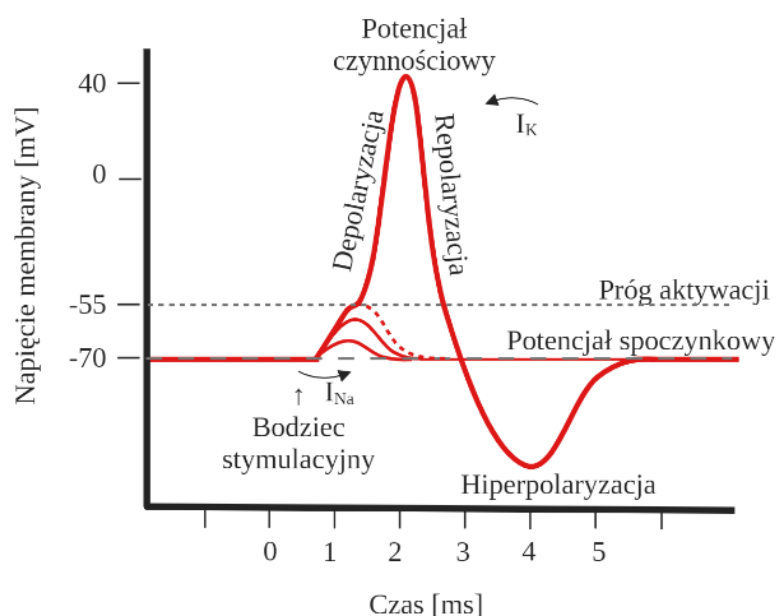
Praktycznie we wszystkich przypadkach wewnątrz błony komórkowej jest ujemnie naładowane w stosunku do zewnętrznej jej powierzchni. W związku z tym istnieje gradient stężenia jonów pomiędzy przestrzenią zewnątrzkomórkową a wewnątrzkomórkową (tzw. cytozolem). Kanały jonowe są osadzonymi białkami transmembranowymi, które umożliwiają selektywne przechodzenie określonych jonów. Istnieją trzy rodzaje tego typu kanałów jonowych, które mogą być otwierane ze względu na naprężenia mechaniczne, regulację napięcia lub obecność ligandów (cząsteczek chemicznych, które po połączeniu się powodują zmianę konformacji kanału). Stężenie jonów  $\text{K}^+$  wewnątrz typowych komórek jest około dziesięciokrotnie większe niż w płynie zewnątrzkomórkowym, podczas gdy stężenie jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  jest znacznie wyższe na zewnątrz komórki niż wewnątrz.

Gradient stężeń przez błonę komórkową prowadzi do powstania potencjału elektrycznego, który nazywamy potencjałem spoczynkowym. Większość neuronów ma potencjał spoczynkowy wynoszący około  $-70\text{ mV}$ . Potencjał spoczynkowy przez błonę jest utrzymywany przez duże białka transmembranowe, które pompują jony wbrew ich gradientowi elektrochemicznemu do i z wnętrza komórki.

Generacja potencjału czynnościowego (Rys. 1.2) jest wynikiem napięciowego przewodzenia kanałów jonowych, która powodują depolaryzację i repolaryzację błony plazmatycznej neuronu w ciągu 2 ms do 3 ms. Potencjał czynnościowy jest wyzwalany, gdy błona zostaje

zdepolaryzowana do wartości progowej wynoszącej około 15 mV powodującej otwarcie bramkowanych napięciowo kanałów jonowych. Jony  $\text{Na}^+$  płyną wtedy zgodnie z gradientem elektrochemicznym przez błonę komórkową (prąd wchodzący,  $I_{\text{Na}}$ ), co powoduje dalszą depolaryzację błony i w efekcie powstanie potencjału czynnościowego (polaryzacja osiąga wtedy wartość ok. 40 mV). Depolaryzacja powoduje otwarcie kanałów jonowych  $\text{K}^+$ , powodując przepływ prądu w przeciwnym kierunku (prąd wychodzący,  $I_{\text{K}}$ ), który repolaryzuje błonę (Rys. 1.2). W końcu wszystkie kanały jonowe rozluźniają się do pierwotnego stanu, a błona powraca, często po krótkiej hiperpolaryzacji (potencjał błony jest bardziej ujemny niż potencjał spoczynkowy), do swojego potencjału spoczynkowego.

Należy zauważyć, że wystąpienie potencjału czynnościowego jest zdarzeniem elektrycznym generowanym przez zmianę w rozkładzie ładunku po obu stronach błony, a nie przez wyraźną zmianę ogólnego wewnątrzkomórkowego lub zewnątrzkomórkowego stężenia jonów.

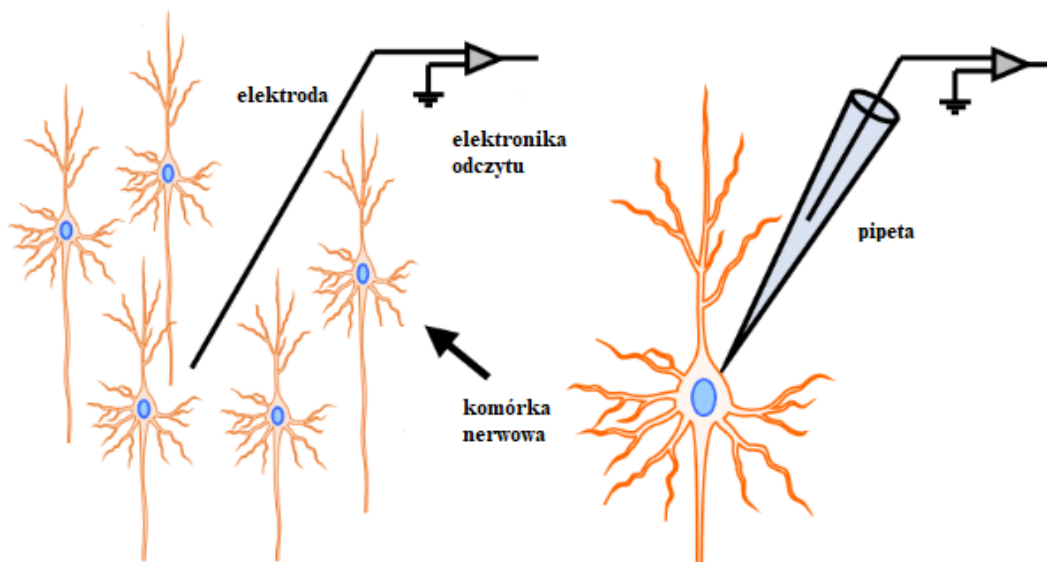


**Rys. 1.2:** Schematyczny przebieg potencjału czynnościowego zmierzonego wewnątrzkomórkowo (potencjał wnętrza komórki w odniesieniu do potencjału zewnątrzkomórkowego) z uwzględnieniem czasowości przebiegu oraz udziału prądów jonowych, strzałki skierowane w prawo reprezentują prądy jonowe wpływające do komórki, strzałki skierowane w lewo reprezentują prądy zewnętrzne. Początek potencjału czynnościowego przy 0,5 ms; potencjał błony staje się bardziej dodatni (depolaryzacja) w wyniku napływu  $\text{Na}^+$ . Po 1 ms powrót przez stan hiperpolaryzacji (potencjał bardziej ujemny niż potencjał spoczynkowy) do potencjału spoczynkowego poprzez otwarcie kanałów  $\text{K}^+$ : wypływ  $\text{K}^+$ . Rysunek opracowany na podstawie [1], [2].

## 1.2 Sposoby rejestracji sygnałów neurobiologicznych

Do metod bezpośredniego pomiaru aktywności elektrycznej komórek elektrogenicznych należą dwie zasadniczo różne techniki: 1) pomiary transmembranowe poprzez dostęp do wnętrza komórki za pomocą jednej z elektrod, oraz 2) zapisy zewnątrzkomórkowe, np. za pomocą

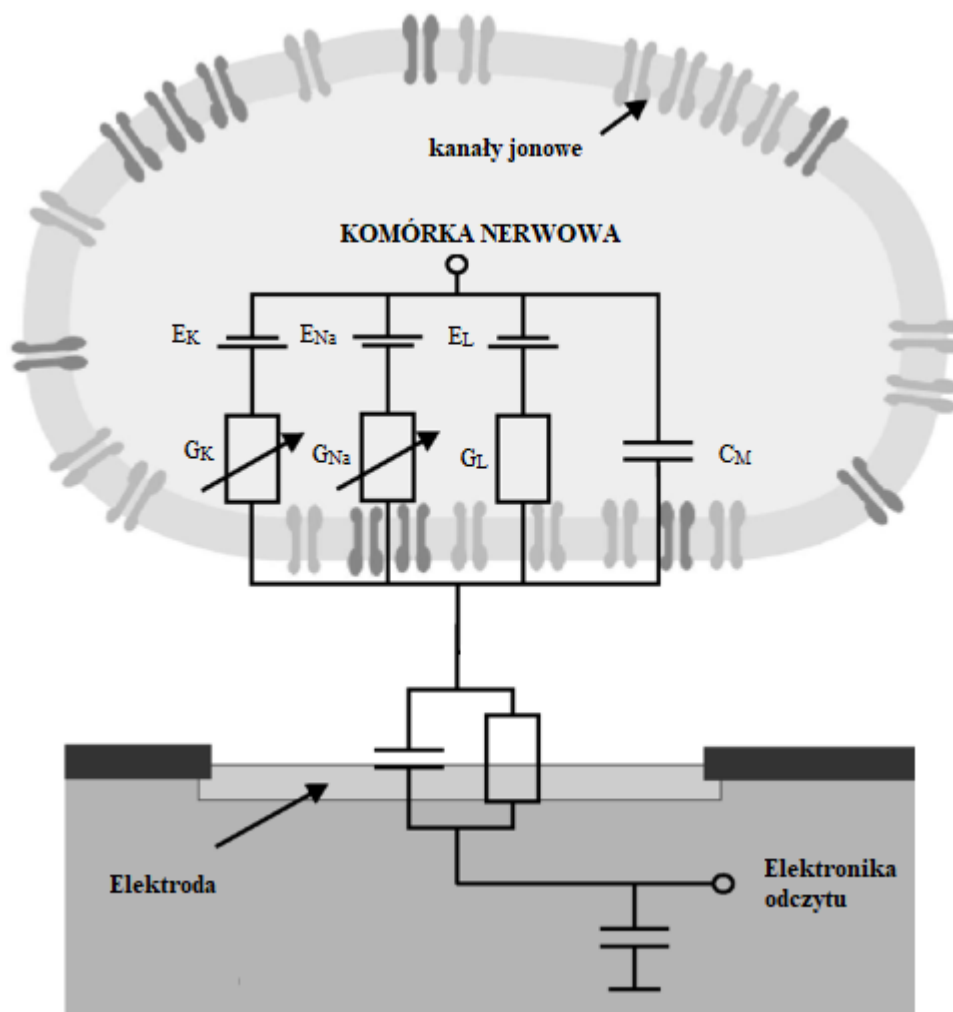
zewnętrznych elektrod – zostało to schematycznie przedstawione na Rys. 1.3. Dodatkowo istnieją pośrednie metody, takie jak pomiary optyczne z wykorzystaniem wrażliwych na napięcie barwników fluorescencyjnych.



**Rys. 1.3:** Schematyczne porównanie metod pomiaru aktywności elektrycznej za pomocą techniki rejestracji zewnątrzkomórkowej i techniki wewnątrzkomórkowej. Rysunek opracowany na podstawie [3].

Właściwości elektryczne błony komórkowej są zwykle opisywane przez matematyczny model Hodgkina-Huxleya określający potencjał membrany. Model został opracowany na podstawie badań aksonu kałamarnicy i zakłada, że prądy jonowe płyną przez kanały transmembranowe [4]. Na Rys. 1.4 przedstawiono obwód zastępczy błony neuronu według modelu bramkowego Hodgkina-Huxleya. Obwód składa się z równoległych połączeń dla różnych prądów jonowych i pojemności błony komórkowej. Rezystory z regulowaną opornością reprezentują kanały jonowe, zaś źródła napięciowe określają potencjały równowagi dla różnych typów jonów. Główne prądy jonowe obejmują prąd potasowy  $I_K$  i prąd sodowy  $I_{Na}$ .





**Rys. 1.4:** Elektryczny schemat przedstawiający błonę komórkową wraz z sąsiadującą elektrodą. Model błony komórkowej opiera się na modelu aksonu kałamarnicy Hodgkina-Huxleya, elektroda jest reprezentowana przez kondensator i rezystor połączone równolegle. Bardziej szczegółowe objaśnienie schematu znajduje się w tekście. Rysunek opracowany na podstawie [5].

### 1.2.1 Rejestracja wewnątrzkomórkowa

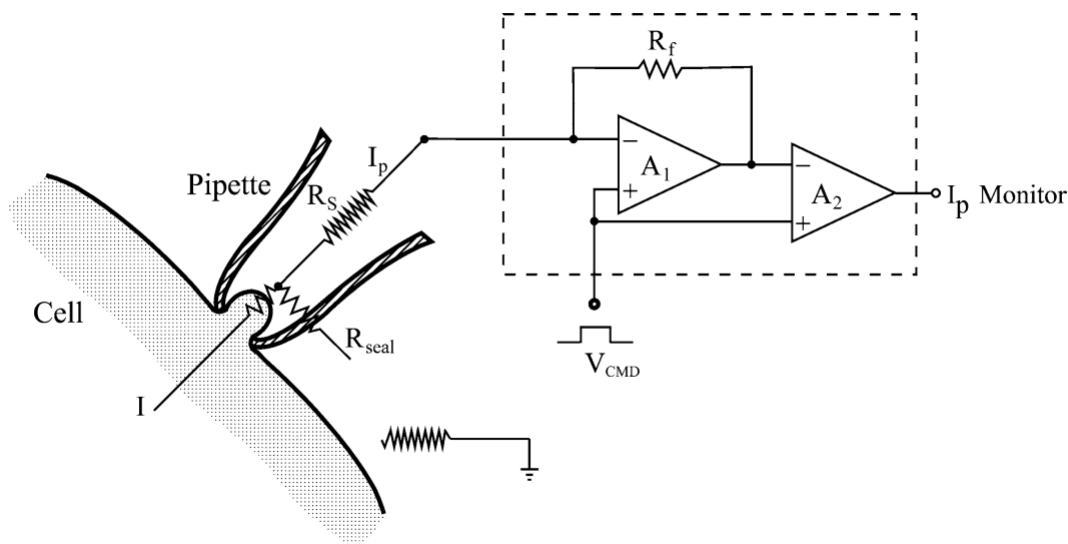
Rejestracja wewnątrzkomórkowa miała fundamentalne znaczenie dla zrozumienia potencjału czynnościowego i pozostaje złotym standardem dla zrozumienia neurofizjologii pojedynczych komórek, ale jest trudna do skalowania i uszkadza komórkę. Rejestracja wewnątrzkomórkowa neuronów jest bardziej inwazyjna niż rejestracja pozakomórkowa, ponieważ wymaga wprowadzenia elektrody wprost do wnętrza komórki.

Najpowszechniejsza technika rejestracji wewnątrzkomórkowej wykorzystuje metodę *patch-clamp*, która została opracowana w latach 70. XX wieku. Technika ta pozwala uzyskać bardzo dokładne informacje o właściwościach elektrofizjologicznych całych komórek lub o prądach płynących przez pojedyncze kanały jonowe [6]. Twórcy tej techniki, Erwin Neher oraz Bert Sakmann, zdobyli Nagrodę Nobla w 1991 roku za jej wynalezienie.

Koncepcja metody *patch-clamp* przedstawia schematycznie Rys. 1.5. Polega ona na umieszczeniu mikroskopijnej pipety szklanej (o średnicy rzędu kilku mikrometrów) na powierzchni

komórki, tak aby tworzyła ona szczelne połączenie z błoną komórkową. Kontakt elektrody z błoną komórkową jest tak mocny, że opór elektryczny między wewnętrzną i zewnętrzną stroną elektrody przekracza nawet kilka  $G\Omega$ . Następnie pipeta jest wypełniana roztworem elektrolitu, co pozwala na przepływ prądu przez błonę komórkową, który jest rejestrowany przez dedykowany układ odczytu [7].

Podstawowym obwodem odczytowym do *patch-clamp* jest konwerter prąd-napięcie złożony z kilku wzmacniaczy operacyjnych. Wejścia odwracające i nieodwracające wzmacniacza operacyjnego są utrzymywane (*clamp*) na tym samym potencjale przez rezystor sprzężenia zwrotnego. Poprzez podanie napięcia referencyjnego ( $V_{CMD}$ ) do wejścia nieodwracającego, poziom napięcia membrany połączonej z wejściem odwracającym (*patch*) jest utrzymywany na poziomie  $V_{CMD}$ . Dzięki uszczelnieniu końcówki pipety z błoną komórkową zarejestrowany prąd ( $I_p$ ) dokładnie odzwierciedla prąd przez membranę komórkową ( $I$ ). Metoda pozwala na badanie prądu błony w funkcji napięcia [8].



**Rys. 1.5:** Podstawowa zasada techniki *patch-clamp*,  $R_s$  reprezentuje rezystancję szeregową membrany, zaś  $R_{seal}$  oznacza opór uszczelnienia,  $V_{CMD}$  określa zastosowane napięcie sterujące dla wzmacniacza umożliwiające rejestrację prądu membranowego, które oznaczone jest jako  $I$ . Zaadaptowane z [9].

Należy zauważyć, że *patch-clamp* jest techniką inwazyjną i jej stosowanie jest ograniczone czasem przeżywalności (zwykle pojedyncze godziny) oraz liczbą komórek, które mogą być jednocześnie badane. Oznacza to, że nie jest to najefektywniejsza technika, pod kątem badań populacji neuronów. Istnieją systemy, które umożliwiają rejestrację *patch-clamp* obejmującą nawet kilkadziesiąt komórek, dzięki wykorzystaniu wielokanałowych systemów (ang. *Multi-Channel Patch-Clamp Recording*). Technika ta pozwala na jednoczesne rejestracje aktywności jonowych w wielu komórkach, wykorzystując wiele elektrod *patch-clamp*. Ich liczba ogranicza się jednak maksymalnie do kilkudziesięciu [10].

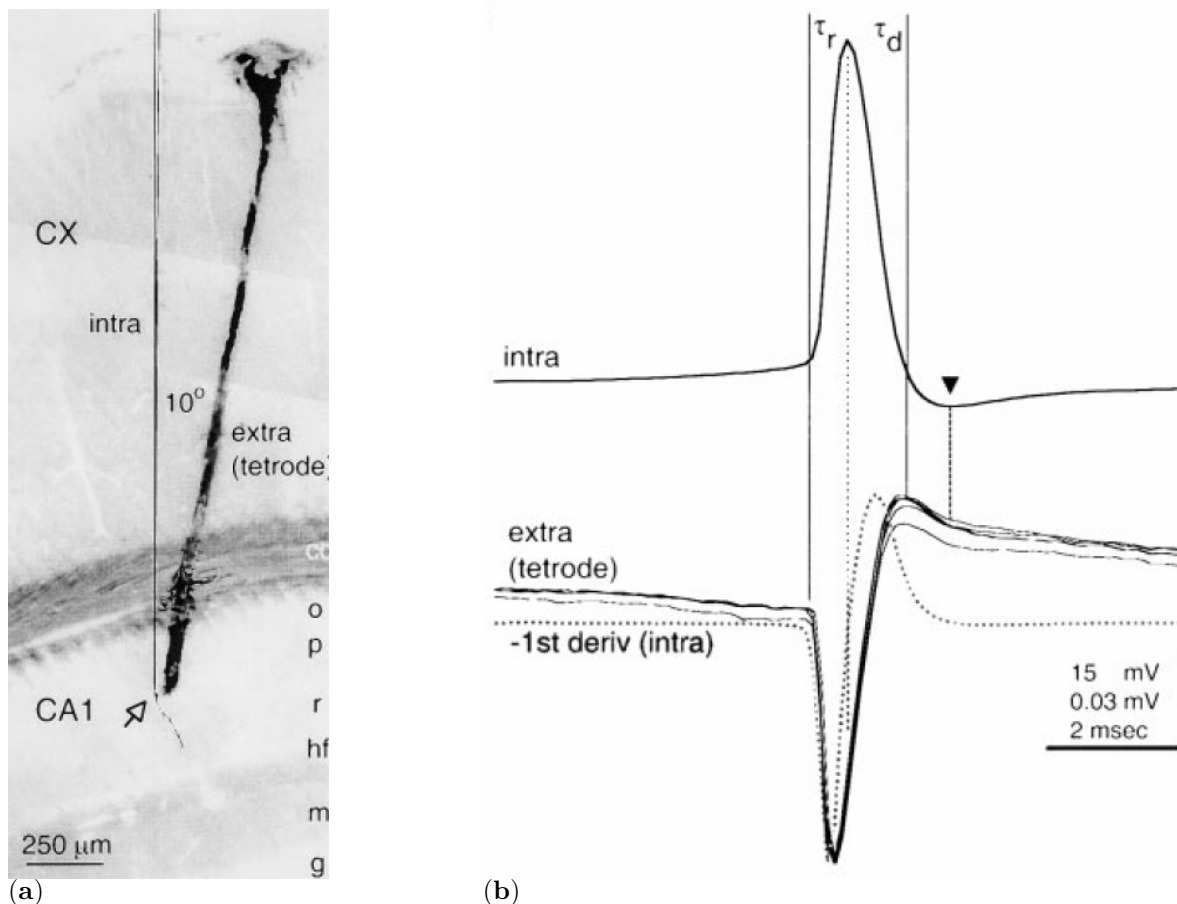
Nieinwazyjną odmianą metody *patch-clamp* jest technika *cell-attached*, w której mikroskopowa elektroda jest przytwierdzona do powierzchni błony komórkowej, ale nie jest wprowadzana do wnętrza komórki, umożliwiając badanie aktywności kanałów jonowych bez wpływu

na wewnętrzną strukturę komórki. Ponadto w tym przypadku możliwe jest badanie interakcji między błoną komórkową a substancjami chemicznymi lub innymi bodźcami, które są aplikowane na zewnątrz komórki. Jednak technika *cell-attached* ma swoje ograniczenia, ponieważ nie umożliwia bezpośredniego pomiaru prądu jonowego przepływającego przez kanały jonowe. Zamiast tego, mierzone są zmiany potencjału błony komórkowej. Te mogą wskazywać na otwarcie lub zamknięcie kanałów jonowych [3].

### 1.2.2 Rejestracja zewnątrzkomórkowa

W rejestracji zewnątrzkomórkowej elektrody są umieszczane w bezpośrednim sąsiedztwie komórek nerwowych lub mięśniowych. Kiedy w komórce pojawia się aktywność elektryczna, jony przepływają przez błonę komórkową w ciągu milisekund. Poruszające się w przestrzeni międzykomórkowej jony generują pole elektryczne, które może być rejestrowane za pomocą mikroelektrod. Pomiary wielomiejscowe są możliwe dzięki ułożeniu wielu czujników (elektrod) w matrycę. Dzięki temu uzyskuje się informacje o aktywności elektrycznej z określonego obszaru tkanek. W eksperymentach z użyciem matryc mikroelektrodowych MEA (ang. *Multi-Electrode Arrays*) rejestrowane sygnały są w zakresie od kilkudziesięciu  $\mu\text{V}$  do pojedynczych  $\text{mV}$ . Stosunkowo niska amplituda tych sygnałów wynika z faktu, że w tym przypadku nie są rejestrowane zmiany napięcia pomiędzy wewnętrzną i zewnętrzną stroną błony komórkowej jak ma to miejsce podczas rejestracji wewnątrzkomórkowej. Rejestracja zewnątrzkomórkowa potencjałów elektrycznych pozwala obserwować aktywność komórek lub tkanek w sposób mniej inwazyjny w porównaniu z *patch-clamp*, potencjalnie bez ingerencji w błonę komórkową, umożliwiając tym samym m.in. dłuższe pomiary [11].

Sygnał rejestrowany elektrodą zewnątrzkomórkową można przybliżyć sygnałem pochodzącym od źródła napięciowego, który znajduje się wewnątrz komórki. Jak opisano wcześniej, własności elektryczne błony komórkowej są reprezentowane przez pojemność błony komórkowej oraz zmienną w czasie przewodność jonową. Ze względu na pojemnościowy charakter błony i rezystywne medium, w którym rozplywa się ładunek, impuls pochodzący od źródła jest filtrowany za pomocą filtra górnoprzepustowego stworzonego z tych elementów (rezystywność tkanki w mózgu jest rzędu  $300 \Omega \cdot \text{cm}$  [12]). Stąd sygnał rejestrowany na elektrodzie można przybliżyć pochodną zmian napięcia na błonie komórkowej. Przedstawia to Rys. 1.6, gdzie porównano ze sobą jednoczesną rejestrację zewnątrz- i wewnątrzkomórkową [13].



**Rys. 1.6:** Porównanie jednoczesnej rejestracji zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej z komórki piramidalnej w obszarze hipokampa w badaniach *in vivo*. (a) Zdjęcie przedstawiające miejsce zamontowanych elektrod użytych do rejestracji wewnątrzkomórkowej (intra) i zewnątrzkomórkowej (extra). Ścieżka elektrody zewnątrzkomórkowej została zaznaczona przez krew przy wycofywaniu elektrody. Pipeta wewnątrzkomórkowa została dodana na zdjęciu schematycznie o znany kąt, pod którym umieszczano elektrody i lokalizacji komórki oznakowanej poprzez odpowiednią preparatykę. (b) Uśredniony zapis potencjałów czynnościowych z rejestracji wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej,  $\tau_r$  i  $\tau_d$  oznaczają odpowiednio fazę narastania i opadania wewnątrzkomórkowego potencjału czynnościowego. Ujemna wartość pierwszej pochodnej wewnątrzkomórkowego potencjału czynnościowego jest nałożona na ślady z rejestracji zewnątrzkomórkowej. Należy zwrócić uwagę na stosunkowo dobre dopasowanie pochodnej wewnątrzkomórkowego potencjału czynnościowego do przebiegu zarejestrowanego przy użyciu elektrody zewnątrzkomórkowej, co zostało wytłumaczone w tekście. Zaadaptowane z [13].

Podsumowując, obie techniki rejestracji aktywności neuronalnej są potrzebne, ponieważ uzupełniają się nawzajem i umożliwiają uzyskanie różnych informacji na temat aktywności komórek i całych struktur. Ze względu na odmienną charakterystykę sygnałów otrzymywanych oboma technikami należy używać specjalizowanych układów odczytowych.

Obie techniki wykorzystywane są zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro*. Rejestracja sygnałów neuronalnych *in vivo* to proces pomiaru aktywności elektrycznej neuronów w mózgu lub innych tkankach żywych. Stanowi istotne narzędzie w badaniach nad funkcjonowaniem mózgu i chorobami neurologicznymi. Dla przykładu, umożliwia badanie zmian w aktywności mózgu podczas różnych czynności, takich jak mowa, pamięć i uwaga, co może pomóc

w zrozumieniu procesów poznawczych i neurologicznych. W tym momencie rejestracje mikroelektrodowe u ludzi to rzadkość, ale badania nad zwierzętami wskazują na korelacje aktywności neuronów z zachowaniem [14].

W badaniach *in vitro* do rejestracji aktywności elektrycznej pojedynczych neuronów lub żywych sieci neuronowych wykorzystywane są hodowle komórkowe, lub preparaty z tkanek nerwowych [5], [15]. Komórki są hodowane lub umieszczone bezpośrednio na elektrodach. W hodowlach komórkowych, w których komórki nerwowe tworzą sieci neuronowe, rejestracja zewnątrzkomórkowa pozwala na badanie aktywności elektrycznej tych sieci i ich wpływu na funkcjonowanie takiego układu nerwowego. Oddzielnym, szeroko dyskutowanym w literaturze, zagadnieniem jest reprezentatywność wyników takich badań dla tkanek nerwowych w żywych organizmach. Preparaty tkanek nerwowych wykorzystywane w rejestracji *in vitro* zazwyczaj obejmują skrawki mózgu, siatkówki [16], [17], rdzenia kręgowego lub nerwów obwodowych. Plastry mózgu i hipokampu są szczególnie często wykorzystywane w badaniach nad plastycznością synaptyczną, uczeniem się i pamięcią. Fragmenty siatkówki pozwalają na badanie mechanizmów przetwarzania informacji przez sieć neuronów siatkówki. W przypadku skrawków z rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych wykorzystuje się je głównie do badania mechanizmów przetwarzania informacji związanych z czuciem, ruchem i regulacją autonomiczną.

### 1.2.3 Pomiary optyczne

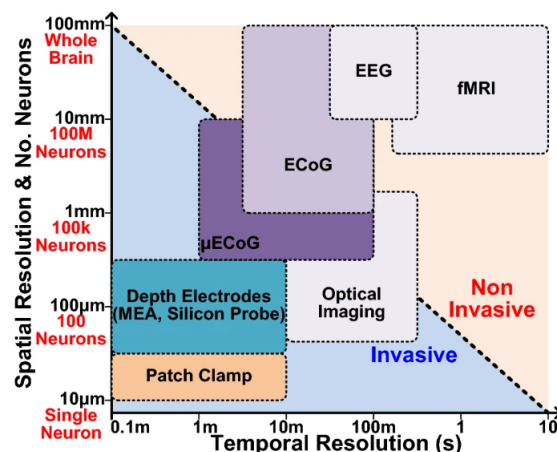
Pomiary optyczne aktywności komórek nerwowych z wykorzystaniem barwników fluorescencyjnych wrażliwych na napięcie polegają na wykorzystaniu specjalnych barwników, które zmieniają swoją fluorescencję w zależności od zmian napięcia błony komórkowej. W takim podejściu komórki nerwowe są najpierw poddawane transfekcji za pomocą wirusów, które wprowadzają do nich specjalne białka fluorescencyjne, takie jak GFP (ang. *Green Fluorescent Protein*) lub jego modyfikacje [18], [19]. Następnie, w celu zmierzenia aktywności komórek nerwowych, na powierzchnię komórek nanosi się barwnik fluorescencyjny, który łączy się z błoną komórkową. W momencie, gdy komórka nerwowa jest pobudzona elektrycznie, dochodzi do zmiany napięcia błony, co powoduje zmiany fluorescencji barwnika [18].

## 1.3 Możliwości rejestracji aktywności bioelektrycznej mózgu

Jak już wspomniano wcześniej, sposób działania pojedynczej komórki nerwowej jest lepiej poznany niż mechanizm funkcjonowania całych sieci żywych neuronów, jakim jest m.in. mózg. Zrozumienie funkcjonowania tej złożonej sieci nie jest łatwym zadaniem nawet przy wykorzystaniu dostępnych obecnie zaawansowanych technologii [20]. Mimo że narzędzia badawcze do monitorowania aktywności neuronów uległy znacznemu rozwojowi w ostatnich dziesięcioleciach, przed naukowcami nadal pozostaje jeszcze długa droga do zrozumienia w pełni mechanizmów komunikacji pomiędzy neuronami, czy też grupami neuronów i przetwarzania informacji w mózgu. Na przestrzeni ostatnich 70 lat zaproponowano kilka różnych metodologii rejestracji neuronowej różniących się technologią, rozdzielczością rejestracji i inwazyjnością.

Rys. 1.7 przedstawia różne metody rejestracji aktywności neuronalnej z uwzględnieniem rozdzielczości czasowo-przestrzennej oraz inwazyjności danej techniki. W kontekście obszaru

mierzonego rozdzielczość przestrzenna i czasowa odnoszą się do zdolności urządzenia do dokładnego określenia, gdzie w mózgu występuje dana aktywność neuronalna oraz w jakim czasie się ona pojawia. Dodatkowo na osi pionowej uwzględniono, jaki jest możliwy obszar rejestracji dla rozpatrywanej metody. Liczba rejestrowanych komórek wiąże się z obszarem poddawanym rejestracji z wykorzystaniem danej techniki. Nie uwzględnia jednak przestrzennej dokładności lokalizacji (wyższa rozdzielczość przestrzenna na Rys. 1.7 oznacza możliwość dokładnej lokalizacji źródła aktywności, ale nie uwzględnia liczby jednocześnie monitorowanych komórek).

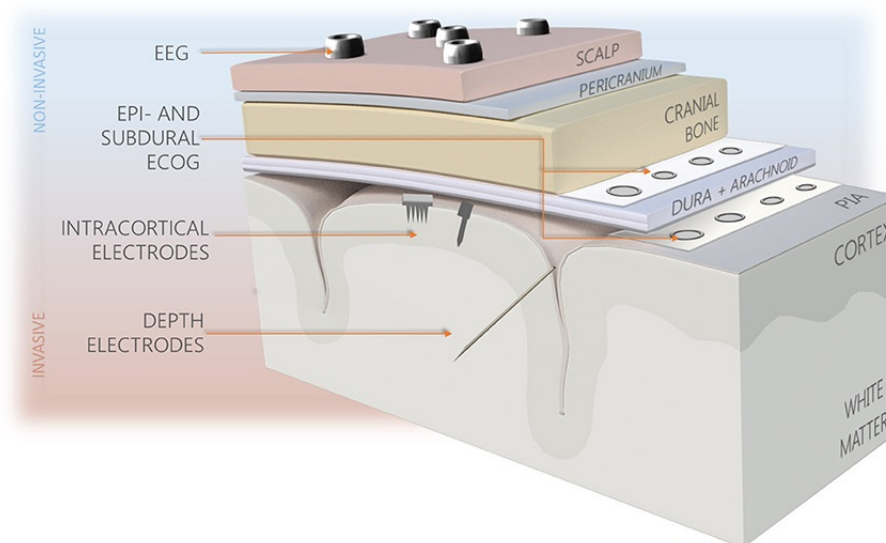


**Rys. 1.7:** Rozdzielczość czasowa i przestrzenna dla różnych typów technik pomiarowych. Bardziej szczegółowe objaśnienie schematu znajduje się w tekście. Zaadaptowane z [21].

Przykładowo, wykorzystanie fMRI (*funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego*, ang. *Functional Magnetic Resonance Imaging*) próbkuje zmiany aktywności z całej objętości mózgu. Niska osiągnięta rozdzielczość przestrzenna nie pozwala na dokładną lokalizację źródła sygnału, przez co badanie aktywności na poziomie pojedynczych komórek nerwowych nie jest możliwe. Z drugiej strony dzięki fMRI udaje się zidentyfikować przybliżoną lokalizację źródła aktywności neuronalnej, co jest przydatne w badaniach nad konkretnymi obszarami mózgu, takimi jak kora przedczołowa czy kora czuciowa. Z kolei, jeśli chodzi o *patch-clamp* czy MEA, które mierzą aktywność na poziomie pojedynczych neuronów lub grup neuronów, wysoka rozdzielczość przestrzenna pozwala na dokładniejsze określenie źródła sygnału neuronalnego. W przypadku EEG (*elektroencefalografia*, ang. *Electroencephalography*) oraz ECoG (*elektrokortykografia*, ang. *Electrocorticography*) rozdzielczość przestrzenna jest zwykle niższa niż w przypadku *patch-clamp*, ale te techniki pozwalają na mierzenie aktywności neuronalnej na poziomie większych obszarów mózgu.

Rozdzielczość czasowa odnosi się natomiast do zdolności do dokładnego określenia, kiedy dana aktywność neuronalna występuje. Im wyższa rozdzielczość czasowa, tym dokładniej można określić moment wystąpienia danego zdarzenia neuronalnego. W przypadku *patch-clamp* i MEA rozdzielczość czasowa jest bardzo wysoka i pozwala na dokładne określenie czasu wystąpienia aktywności neuronalnej w skali poniżej pojedynczych milisekund. Rozdzielczość czasowa dla EEG jest rzędu setek ms, a w przypadku fMRI rozdzielczość jest niższa i wynosi zwykle do 1 s [21].

Sygnały neuronowe można uzyskać w sposób inwazyjny oraz bezinwazyjny. Porównanie metod rejestracji na podstawie inwazyjności oraz umiejscowienia poszczególnych urządzeń względem organizmu zostało zobrazowane na Rys. 1.8 [22]. Nieinwazyjny sposób polega na przykład na pomiarach potencjałów elektrycznych na skórze głowy w przypadku EEG, bądź rejestracji przepływu krwi w przypadku fMRI. Sygnały kontrolne można również uzyskać inwazyjnie, wykorzystując sygnały na powierzchni mózgu (ECoG), lub za pomocą głębokich sond i mikroelektrod wewnątrzkorowych [23]. Te ostatnie zapewniają lepszą jakość rejestracji w porównaniu z mniej inwazyjnymi technologiami, ponieważ są w stanie rejestrować różne typy sygnałów – LFP (*potencjał polowy*, ang. *Local Field Potential*) i AP (*potencjał czynnościowy*, ang. *Action Potential*) oraz oferują najlepsze rozdzielczości przestrzenne i czasowe [22].



**Rys. 1.8:** Rodzaje elektrod rejestrujących aktywność mózgu i ich umiejscowienie w odniesieniu do lokalizacji w mózgu. Mniej inwazyjne systemy (niebieskie tło) zapewniają zapisy o niższej rozdzielczości w porównaniu z elektrodami wszczepionymi w głębsze warstwy mózgu – *Intracortical electrodes* i *Deep Electrodes*. Zaadaptowane z [22].

### 1.3.1 Funkcjonalny rezonans magnetyczny

Technika fMRI to nieinwazyjna technika obrazowania mózgu, która umożliwia badanie aktywności mózgu na poziomie neuroanatomicznym. Podczas badania fMRI pacjent jest umieszczany w aparacie MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*), który wykorzystuje zjawisko rezonansu spinu jądrowego.

U podstawy fMRI leży zależność między wzmożoną aktywnością neuronów i nasilonym metabolizmem komórek. W trakcie aktywności mózg potrzebuje więcej energii, a więc i więcej tlenu i glukozy, których dostarczenie odbywa się poprzez krew, która zawiera cząsteczki hemoglobiny. Zwiększony metabolizm komórek przyczynia się do zmian stężenia deoksyhemoglobiny (odtlenowanej hemoglobiny), która ma właściwości paramagnetyczne, co skutkuje możliwością obserwacji czasów relaksacji spinów protonów w rezonansie magnetycznym (następuje zmiana jednorodności pola magnetycznego) [24].

### 1.3.2 Elektroencefalografia

Technika EEG jest jedną z najstarszych i najczęściej stosowanych metod badania aktywności elektrycznej mózgu. Podczas badania EEG elektrody są umieszczane na skórze głowy pacjenta, zwykle przy użyciu specjalnego kleju lub gumowych opasek. Elektrody są umieszczone na określonych punktach, które są określane przez międzynarodowy system 10-20 [25].

Podczas badania EEG pacjent jest zwykle siedzący lub leżący w pozycji spoczynkowej, aby uniknąć ruchu, który mógłby wpłynąć na jakość sygnału. Pacjent może być poproszony o wykonanie określonych czynności, takich jak zamknięcie oczu lub skupienie się na konkretnym zadaniu, aby zarejestrować aktywność mózgu w różnych stanach. Te zmiany w aktywności elektrycznej są nazywane falami mózgowymi i rejestrowane przez elektrody jako sygnał elektryczny [26]. Istnieje kilka rodzajów fal mózgowych, w tym [27], [28]:

- alfa – obecne w stanie relaksu i związane są z redukcją aktywności mózgu, dotyczą oscylacji w zakresie częstotliwości od 8 Hz do 12 Hz wynikające z synchronicznej i spójnej aktywności komórek wzgórza;
- beta – występują w stanie czuwania i związane są z aktywnością mózgu podczas wykonywania czynności poznawczych;
- theta – fale o częstotliwości od 4 Hz do 7,5 Hz pojawiające się w stanie snu, medytacji i podczas wykonywania zadań wymagających relaksu;
- delta – istnieją głównie w stanie snu i związane są z regeneracją organizmu, zakres od 0,5 Hz do 3,5 Hz;
- gamma – pasmo częstotliwości powyżej 30 Hz.

Podczas wykorzystywania EEG do rejestracji aktywności mózgu, istnieją pewne potencjalne wady jak słaba dokładność przestrzenna i czasowa. Dodatkowo zniekształcenia wynikające z nieodpowiedniego ułożenia elektrod mogą wpłynąć na wyniki EEG, a niewłaściwe ułożenie może prowadzić do błędnej interpretacji wyników. Zniekształcenia wynikające z aktywności mięśniowej – aktywność mięśniowa i ruchy ciała mogą zakłócać wyniki EEG, co utrudnia interpretację [29].

Dzięki niskim kosztom i bezpieczeństwu dla pacjenta EEG jest często stosowane w badaniach naukowych i diagnostyce klinicznej. EEG jest często wykorzystywane do diagnozowania chorób neurologicznych, takich jak padaczka, a także do monitorowania stanu pacjentów podczas operacji mózgu [26].

### 1.3.3 Elektrokortykografia

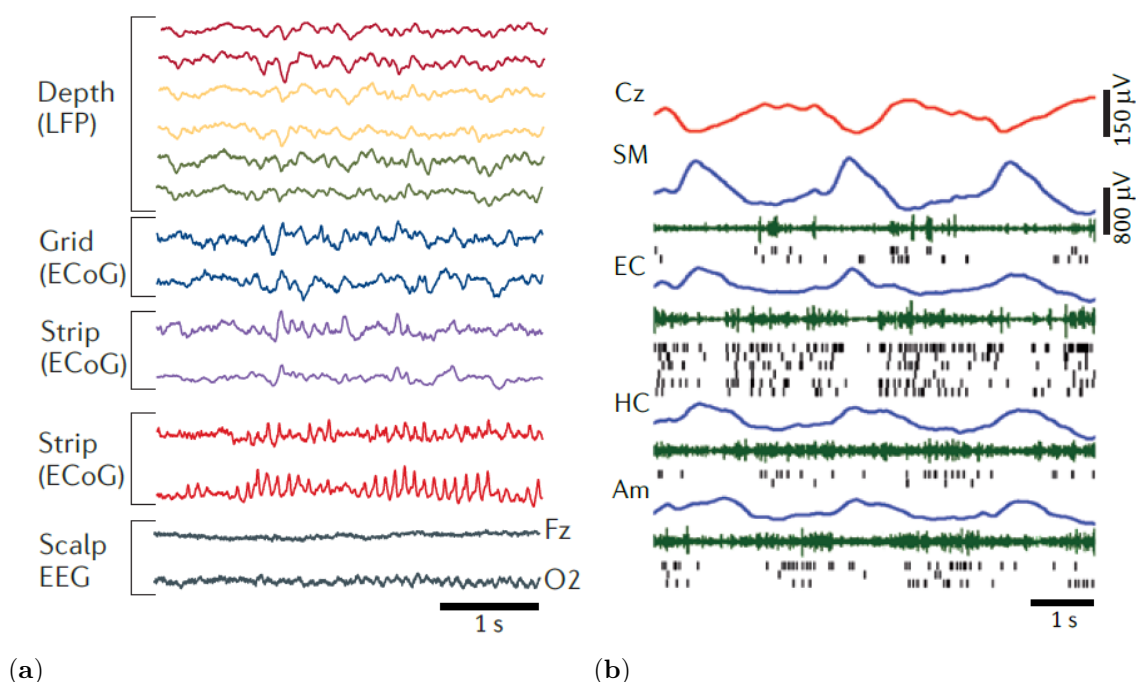
W przeciwieństwie do EEG, która mierzy aktywność elektryczną mózgu poprzez elektrody umieszczone na skórze głowy, ECoG umożliwia pomiar bezpośrednio na powierzchni mózgu. Rozdzielczość przestrzenna dla ECoG jest wyższa niż dla EEG, ponieważ sygnały nie muszą już być przewodzone przez czaszkę, gdzie sygnały ulegają silnemu tłumieniu ze względu na niską przewodność kości. W standardowej technice ECoG elektrody są umieszczone na powierzchni



kory mózgowej, co wymaga przeprowadzenia bardziej inwazyjnego zabiegu chirurgicznego niż w przypadku EEG. Często używany jest termin wewnątrzczaszkowe EEG lub *iEEG* do opisywania wszczepianych elektrod. W tej pracy ECoG dotyczy sygnałów rejestrowanych bezpośrednio na odsłoniętej powierzchni kory mózgowej. Elektrody penetrujące takie jak są uwzględnione w kolejnej grupie inwazyjnych metod pomiarowych (*Intracortical electrodes* i *Deep Electrodes*, które są zaprezentowane na Rys. 1.8). Sygnały rejestrowane za pomocą ECoG składają się z lokalnych potencjałów polowych podobnie jak w EEG i głębokich sond pomiarowych wykorzystujących MEA, ale w przypadku pierwszych dwóch technik nie ma możliwości bezpośredniego badania głębszych struktur mózgu ani wyizolowania aktywności pojedynczych neuronów [30].

Obecnie stosowane elektrody w ECoG osadzone są w przezroczystych, elastycznych siatkach lub paskach, które następnie są umieszczone na zewnątrz opony twardej (zewnątrzoponowo) lub pod oponą twardą (podtwardówkowo). Same elektrody są najczęściej wykonane z platyny lub stali nierdzewnej i mają okrągły kształt o średnicy pojedynczych milimetrów. Standardowy odstęp pomiędzy elektrodami wynosi 1 cm, w przypadku mniejszych odległości mówi się o mikro ECoG [31]. Elektrody przylegają do warstwy korowej, ale możliwe jest ich wsunięcie pod oponę twardą do obszarów, które nie zostały odsłonięte podczas operacji. Zazwyczaj ECoG wykorzystywanej jest w celach klinicznych, takich jak wykrywanie obszarów mózgu odpowiedzialnych za napady padaczkowe w epilepsji, planowanie operacji neurochirurgicznych, czy też w diagnostyce chorób neurologicznych, takich jak guzy mózgu, urazy mózgu i choroba Alzheimera [32].

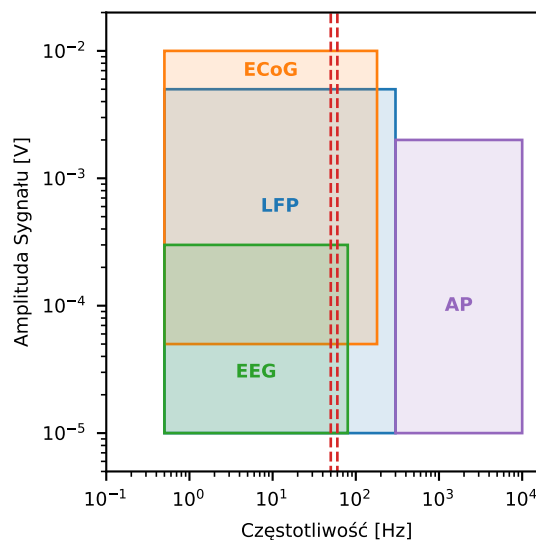
Na Rys. 1.9 uwzględniono przebiegi sygnałów zarejestrowane przy wykorzystaniu różnych technik pomiarowych – EEG, ECoG oraz głębokich sond pomiarowych wykorzystujących sondy MEA. Na podstawie tych przebiegów widać, że sygnały zarejestrowane za pomocą sond MEA oraz ECoG mają większą amplitudę i wyższe częstotliwości w stosunku do przebiegów zarejestrowanych na skórze głowy z wykorzystaniem EEG [25].



**Rys. 1.9:** Porównanie przebiegów sygnałów zarejestrowanych przy wykorzystaniu różnych technik pomiarowych – EEG, ECoG oraz elektrod wewnątrzmoźgowych rejestrujących sygnały LFP. (a) Jednoczesny zapis z: trzech sond umiejscowionych w ciele migdałowatym oraz hipokampie (w każdym miejscu po dwie elektrody) – pomiar lokalnych potencjałów polowych; różnych wariantów ECoG umiejscowionych w trzech blisko oddalonych miejscach kory skroniowej (siatka elektrod to czterokontaktowe paski oraz ośmiokontaktowe paski); EEG skóry głowy na obu półkulach (wybrane miejsca to *Fz* i *O2*) u pacjenta z padaczką lekooporną. Sygnały zarejestrowane za pomocą elektrod wewnątrzmoźgowych oraz ECoG mają większą amplitudę i wyższe częstotliwości w stosunku do przebiegów zarejestrowanych na skórze głowy z wykorzystaniem EEG. (b) Przebiegi fal wolnych zarejestrowanych przez EEG (czerwony i niebieski przebieg) oraz jednocześnie zarejestrowane sygnały (zielone przebiegi) przez elektrody umieszczone w głębszych warstwach (SM – *supplementary motor area*, EC – *entorhinal cortex*, HC – *hippocampus*, Am – *amygdala*), na podstawie tych sygnałów wyizolowano aktywność neuronów w tych obszarach (czarne kreski). Zaadaptowane z [25].

## 1.4 Rodzaje sygnałów rejestrowanych za pomocą elektrod zewnątrzkomórkowych

Elektrody zewnątrzkomórkowe mogą rejestrować dwa rodzaje sygnałów: potencjały czynnościowe AP poszczególnych neuronów znajdujących się blisko elektrody oraz lokalne potencjały polowe LFP będące wynikiem koherentnej aktywności określonej populacji neuronów. Te dwa rodzaje sygnałów neuronowych rejestrowanych za pomocą elektrod zewnątrzkomórkowych mają różne charakterystyki – zakresy amplitud i widm częstotliwościowych zostały zilustrowane na Rys. 1.10. Potencjały czynnościowe to krótkie impulsy o widmie częstotliwościowym w zakresie od 300 Hz do 10 kHz i amplitudach od 10  $\mu$ V do 2 mV. LFP to niskoczęstotliwościowe oscylacje w zakresie 1 Hz do 300 Hz, o różnych kształtach i wartościach międzyszczytowych sięgających nawet 10 mV [25], [33], [34].



**Rys. 1.10:** Zakresy amplitud i częstotliwości sygnałów neuronowych. Sygnały polowe obejmują stosunkowo niskie częstotliwości, podczas gdy potencjały czynnościowe komórek nerwowych obejmują wysokie częstotliwości. Małe amplitudy sygnałów neuronowych wymagają wzmacniaczy o wysokim wzmocnieniu i niskim poziomie szumów. Dwie czerwone pionowe linie wskazują najczęstsze częstotliwości sygnałów zakłócających (50 Hz i 60 Hz) napotykanego podczas rejestracji sygnału neuronowego. Na podstawie danych z [33], [34].

#### 1.4.1 Potencjały czynnościowe – AP

Potencjał czynnościowy jest generowany przez określoną komórkę, jeśli całkowity sygnał wejściowy odbierany przez ten neuron – czy to z obwodów czuciowych Ośrodkowego Układu Nerwowego, takich jak oko czy ucho, czy z innych neuronów – przekracza określony próg. Dlatego wykrycie potencjałów czynnościowych z neuronu jest równoznaczne z wykryciem jego aktywacji. Potencjał czynnościowy jest następnie kierowany wzdłuż aksonu do innych komórek (które mogą być innymi neuronami, jak również innymi typami komórek, takimi jak neurony ruchowe kontrolujące mięśnie).

Dla neuronów zlokalizowanych w odległości do około  $\sim 150 \mu\text{m}$  od elektrody można wykryć potencjały czynnościowe, ale ich amplitudy szybko maleją z odległością i przebiegi są zniekształcone przez szumy elektroniczne systemu rejestracji. Sygnały neuronów zlokalizowanych dalej niż  $\sim 150 \mu\text{m}$  nie są na ogół identyfikowane jako wyodrębnione potencjały czynnościowe i są dodawane do szumu biologicznego [35], [36].

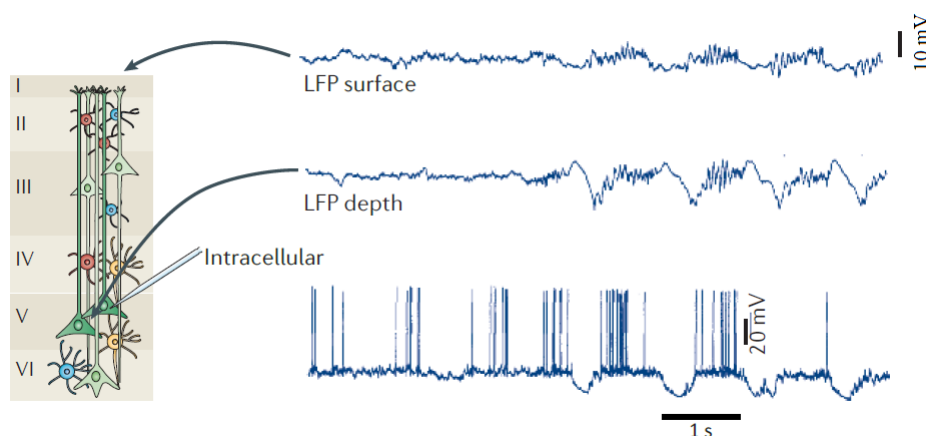
#### 1.4.2 Lokalne potencjały polowe – LFP

Każda błona biologiczna wrażliwa na pobudzenie, niezależnie od tego, czy jest to dendryt, soma, akson lub zakończenie aksonu, oraz każdy rodzaj prądu transmembranowego przyczynia się do wypadkowego pola zewnątrzkomórkowego. Pole to jest superpozycją wszystkich procesów jonowych, od szybkich potencjałów czynnościowych do najwolniejszych fluktuacji występujących między innymi w komórkach glejowych [37].

Chociaż termin lokalny może być mylący, wśród eksperymentatorów osiągnięto konsensus, aby używać terminu lokalny potencjał pola dla sygnałów rejestrowanych przez małe elektrody

wewnątrzmożgowe, w przeciwieństwie do sygnałów uzyskiwanych za pomocą dużych elektrod powszechnie stosowanych w powierzchniowych zapisach EEG [25], [38]. Nazwa LFP powstała jako akronim "lokalnego potencjału pola", który, jest błędnym określeniem ze względu na duży zasięg tego typu sygnałów. Niektórzy badacze ze względu na poznany charakter sugerują, aby porzucić nazwę potencjał pola lokalnego i czytać LFP jako "składowa o niskiej częstotliwości" potencjału pozakomórkowego, co jest zgodne z definicją właściwości sygnałów LFP [39].

Na Rys. 1.11 został przedstawiony przykład rzeczywistej, jednoczesnej rejestracji wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej znieczulonego kota, które zostały wykonane w korze ruchowej. Przede wszystkim Widoczna jest różnica amplitudy zarejestrowanych sygnałów w warstwie powierzchniowej i głębokiej kory ruchowej. Dodatkowo dzięki rejestracji jednego z neuronów z V warstwy kory ruchowej, można zobaczyć jak zarejestrowane oscylacje jego aktywności występują w zmianach zarejestrowanego sygnału LFP w pewnej odległości od niego [25].



**Rys. 1.11:** Jednocześnie zarejestrowane przebiegi sygnałów neuronalnych przy pomocy rejestracji wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej znieczulonego kota, które zostały wykonane w powierzchniowej i głębokiej warstwie kory ruchowej. Warto zwrócić uwagę na naprzednią hiperpolaryzację i depolaryzację (wolne oscylacje) neuronu warstwy V wykonane za pomocą rejestracji wewnątrzkomórkowej i odpowiadające temu zmiany w LFP. Zaadaptowane z [25].

### 1.4.3 Gęstość prądowa źródła komórkowego i potencjał zewnątrzkomórkowy

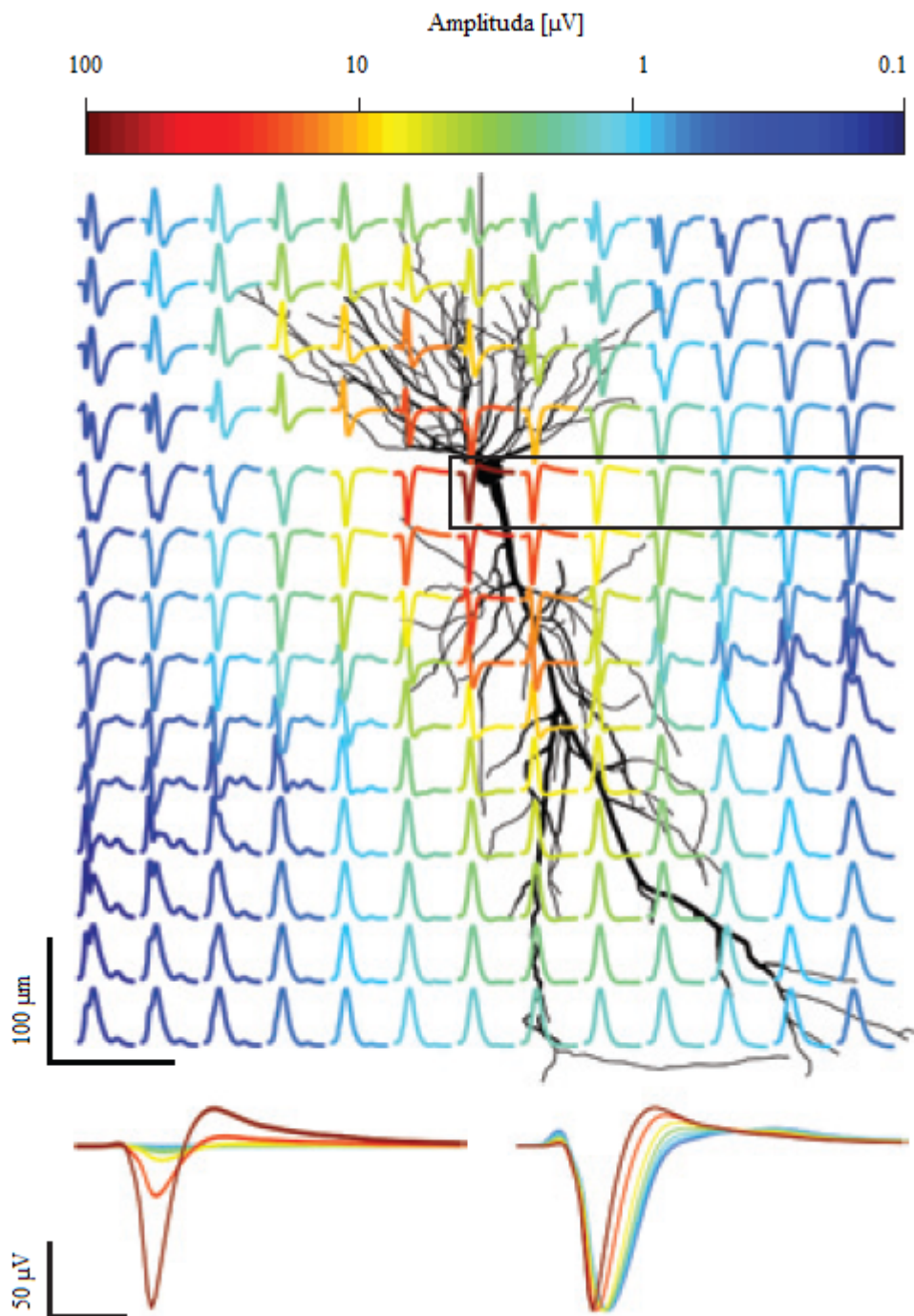
Dendryty i soma neuronu tworzą strukturę przypominającą drzewo z elektrycznie przewodzącym wnętrzem, które jest otoczone przez względnie izolującą membranę, z setkami do dziesiątek tysięcy synaps zlokalizowanych wzdłuż niej, co zostało przedstawione wcześniej na Rys. 1.1. Neuroprzekazniki działające na receptory występujące w synapsach pośredniczą w powstawaniu prądów, w których biorą udział odpowiednie jony. Napływ kationów z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wewnątrzkomórkowej powoduje powstanie lokalnego źródła komórkowego. W celu zachowania równowagi w stanie spoczynku źródło komórkowe musi być zrównoważone przez przeciwny strumień jonów z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do przestrzeni pozakomórkowej wzdłuż neuronu.

Charakterystyka przebiegu sygnału, jak np. amplituda i częstotliwość, zależy od proporcjonalnego udziału źródeł i różnych fragmentów neuronu w rejestrowanym sygnale. Im większa jest odległość elektrody rejestrującej od źródła prądu, tym mniejsza jest informacja o zdarzeniach zachodzących w miejscu (miejscach) źródła (źródeł). Ten fakt wynika głównie z tego, że amplituda rejestrowanego napięcia skaluje się z odwrotnością odległości między źródłem i miejscem rejestracji [25]. Oprócz wielkości i znaku poszczególnych źródeł prądu oraz ich gęstości przestrzennej czasowa korelacja poszczególnych źródeł prądu (czyli ich synchronizacja) kształtuje pole pozakomórkowe. Prądy pozakomórkowe mogą więc pochodzić z wielu źródeł takich jak aktywność synaptyczna czy też potencjały czynnościowe [25].

Szybkie potencjały czynnościowe generują najsilniejsze prądy przez błonę neuronu i mogą być wykryte jako pojedyncze sygnały w środowisku pozakomórkowym. Ośrodek zewnątrzkomórkowy działa jak filtr dolnoprzepustowy, silniej tłumi wysokie częstotliwości, czyli takie jak te wytwarzane przez potencjały czynnościowe. Tłumienie dolnoprzepustowe ośrodka zewnątrzkomórkowego jest mniej skuteczne dla niższych częstotliwości, czyli takich jak zdarzenia synaptyczne [37]. W konsekwencji elektroda zewnątrzkomórkowa w danej pozycji będzie rejestrowała tylko potencjały czynnościowe dla komórek bezpośrednio sąsiadujących z elektrodą. Niskie częstotliwości LFP są złożonym sygnałem wolniejszych zdarzeń (takich jak zdarzenia synaptyczne) z bardzo dużej populacji komórek. Synchroniczne potencjały czynnościowe z wielu neuronów mogą mieć znaczący wkład do wysokoczęstotliwościowych komponentów LFP [25]. Dlatego też, przy zastosowaniu odpowiedniej metody pomiarowej, można wydobyć z LFP cenne informacje o strukturze czasowej aktywności określonej populacji neuronów [40], [41].

Na Rys. 1.12 przedstawiono zewnątrzkomórkowy wkład potencjału czynnościowego do LFP w pobliżu kolczastej komórki piramidальной zlokalizowanej w warstwie korowej (neurony piramidalne stanowią większość wszystkich neuronów kory mózgowej, występują u większości ssaków, są odpowiedzialne za generowanie impulsów o dużej amplitudzie [42]). Wielkość potencjału czynnościowego została znormalizowana, amplituda napięcia wskazana została za pomocą koloru przebiegów. Zauważalne jest, że amplituda potencjału czynnościowego gwałtownie maleje wraz z odległością od somy, bez zmiany polaryzacji w obrębie warstwy piramidальной (której przybliżony obszar jest pokazany przez ramkę), w przeciwieństwie do sygnałów o odwróconej polaryzacji zarówno nad, jak i pod komórką piramidalną. Zależność amplitudy potencjału czynnościowego w pobliżu komórki piramidальной od odległości jest pokazana na lewym panelu z napięciami narysowanymi w skali, przy użyciu tego samego identyfikatora kolorystycznego co wcześniej. Te same przebiegi zostały znormalizowane do ujemnego szczytu (prawy dolny panel na Rys. 1.12). Należy zwrócić uwagę, że występuje poszerzenie potencjału czynnościowego wraz z odległością od somy, z powodu większego wkładu prądów dendrytycznych i wewnętrznego filtrowania prądów wysokiej częstotliwości przez błonę komórkową.

Potencjał uzyskany za pomocą wielu gęsto upakowanych elektrod jest bezpośrednio związany ze źródłową gęstością prądów CSD (ang. *Current Source Density*) wzdłuż aktywnych komórek. Do dzisiaj powstało kilka metod rekonstrukcji źródłowej gęstości prądu na podstawie rejestracji lokalnych potencjałów polowych [43], [44].



**Rys. 1.12:** Zewnątrzkomórkowy wkład potencjału czynnościowego (tzw. *spike*) do LFP w pobliżu kolczastej komórki piramidальной. Wielkość potencjału czynnościowego została znormalizowana. Zakres napięcia międzyszczytowego jest wskazany przez kolor przebiegów. Zależność amplitudy potencjału czynnościowego w warstwie piramidowej od odległości jest pokazana na lewym panelu z napięciami narysowanymi w skali, przy użyciu tego samego identyfikatora kolorystycznego. Te same przebiegi zostały znormalizowane do ujemnego szczytu (prawy dolny panel). Zaadaptowane z [25].

## 1.5 Wymagania stawiane interfejsom neuroelektronicznym umożliwiającym rejestrację sygnałów LFP i AP

Wiele kierunków badań neurobiologów stawia wymagania dotyczące systemów rejestrujących aktywność neuronalną pojedynczych struktur oraz większych obszarów mózgu [45]–[47].

Parametry sygnałów i ich właściwości określają wymagania dla obwodu rejestrującego [48], [49]. Szum w paśmie sygnałów typu AP i LFP nie powinien być dużo wyższy niż 5  $\mu\text{V}$ , ponieważ sygnały, które mają być rejestrowane, mogą mieć wartość kilkudziesięciu  $\mu\text{V}$ . Zgodnie z przyjętym standardem podaje się, że pasmo sygnałów LFP jest w zakresie od 1 Hz do 300 Hz, zaś pasmo AP jest w zakresie od 300 Hz do 10 kHz.

Jak przedstawiono wcześniej sygnał LFP jest superpozycją wszystkich procesów jonowych występujących w tkance nerwowej [50] dlatego sygnały do 10 mV<sub>pp</sub> powinny być rejestrowane z niskimi zniekształceniami w całym zakresie częstotliwościowym sygnałów. Poszukiwanie charakteru związku pomiędzy zarejestrowanym sygnałem za pomocą elektrod zewnątrzkomórkowych a prądami transmembranowymi powstającymi na skutek potencjału czynnościowego i aktywności synaptycznej również nakłada wymagania dotyczące liniowości rejestrowanych sygnałów.

Biolodzy wskazują na potencjalne korelacje przestrzenne sygnałów LFP co rozwiązałoby w części problem rejestrowanych szumów ze względu na ich stacjonarny charakter, którą można by uwzględnić w analizie zarejestrowanych danych [51], [52]. Znaczne korelacje przestrzenne, które są wyższe dla niższych częstotliwości, oznaczają, że dla bardzo małej odległości międzyelektrodowej (<20  $\mu\text{m}$ ), sygnały ulegają nadpróbkowaniu w przestrzeni. Sygnały rejestrowane z wielu elektrod można byłoby uśrednić, co pozwoliłoby to na złagodzenie wymagań dotyczących szumów nisko częstotliwościowych dla pojedynczego kanału układu rejestrującego. Wynika z tego, że mogłoby to rozwiązać problem szumów obecnych w zarejestrowanym sygnale dla takiego zakresu częstotliwości (<100 Hz), ale nadal kluczowe jest umożliwienie jak najbardziej wiernej rejestracji sygnałów z różnych struktur.

Oprócz wymagań związanych z wiernością zapisu sygnału minimalizacja mocy rozpraszanej i obszaru projektowego ma kluczowe znaczenie dla projektowania interfejsów neuronowych o bardzo dużej skali (z tysiącami kanałów dla przyszłych systemów), co zostanie poddane dyskusji w kolejnym rozdziale wraz z opisem rejestracji od strony projektanta interfejsów.





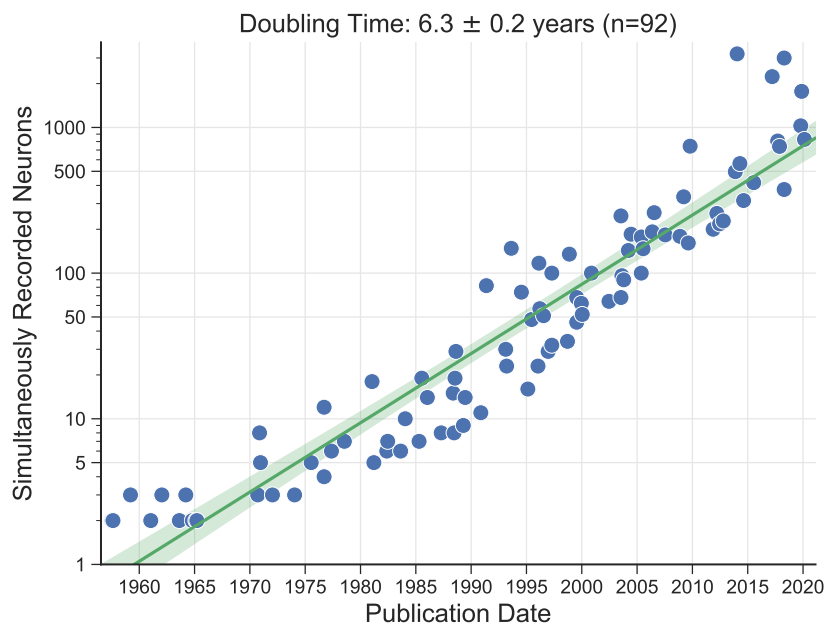
## Rozdział 2

# Systemy do rejestracji aktywności elektrycznej żywych tkanek nerwowych

Wykorzystanie nowoczesnych technologii mikroelektronicznych otworzyło drogę do budowy systemów umożliwiających równoczesną rejestrację sygnałów neuronowych z wielu komórek. Systemy rejestracji oparte na technologii CMOS, w połączeniu z matrycami mikroelektrod, umożliwiają rejestrację z bardzo wysoką rozdzielczością czasową i przestrzenną i okazały się przydatne do badania mechanizmów przesyłania i przetwarzania informacji w żywych sieciach neuronowych, jak np. siatkówka oka czy tkanki mózgu [53]. Przydatność tych urządzeń ostatecznie zależy od ilości i jakości informacji, które można wydobyć z tkanki nerwowej, a zatem kluczowe jest zwiększenie liczby neuronów, z których można dokładnie i jednocześnie rejestrować sygnały.

Wykres przedstawiony na Rys. 2.1, skonstruowany w oparciu o dane dostępne w *Stevenson Lab* [54], ilustruje postęp w rozwoju systemów wieloelektrodowych. W zestawieniu uwzględniono systemy do badania kory mózgowej opublikowane w ciągu ostatnich pięciu dekad, tj. mniej więcej od czasu powstania pierwszych sond wieloelektrodowych na bazie krzemu do rejestracji neuronalnej [55].

Wykres pokazuje, że liczba neuronów, z których można jednocześnie rejestrować sygnały, wzrastała wykładniczo w czasie, podwajając się w przybliżeniu co 7 lat. Spowolnienie rozwoju może wystąpić ze względu na fundamentalne ograniczenia wielkości i gęstości mikroelektrod, których nie można dowolnie zmniejszać bez pogorszenia stosunku sygnału do szumu rejestrowanych sygnałów [56]. Jednak prognozy dalszego rozwoju tej techniki z takim trendem wzrostowym są osiągalne w przypadku zwiększenia powierzchni rejestracji (szerszy zakres głębokości sond oraz wykorzystanie kilku równocześnie). Z punktu widzenia budowy tkanki nerwowej zmniejszanie wielkości elektrod poniżej charakterystycznych wymiarów pojedynczych neuronów nie jest uzasadnione.



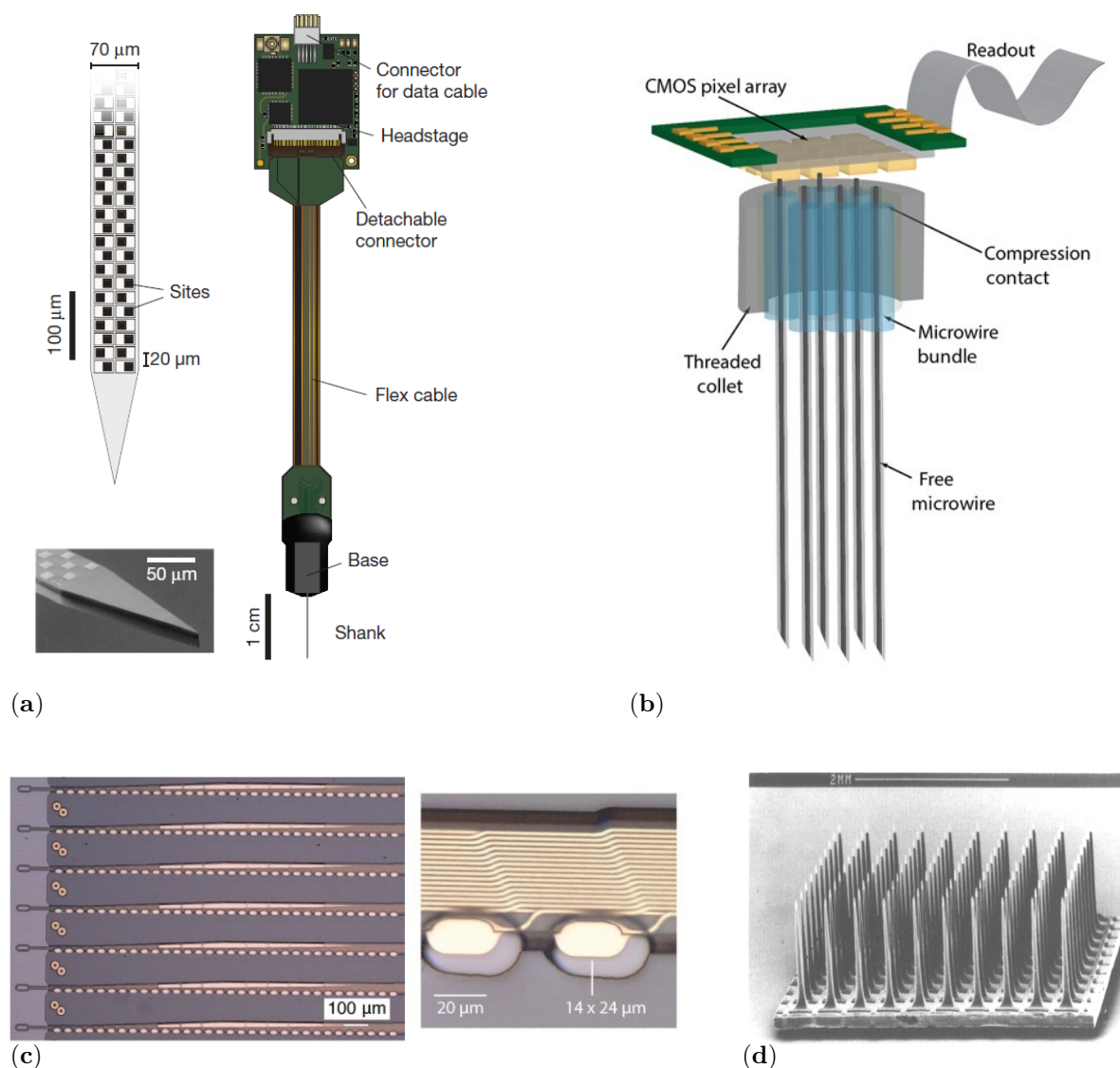
**Rys. 2.1:** Wykładniczy wzrost liczby rejestrowanych neuronów analogiczny do znanego w elektronice prawo Moore’a. Liczba neuronów, z których można jednocześnie rejestrować sygnały, wzrastała wykładniczo w czasie, podwajając się w przybliżeniu co 7 lat. Na podstawie danych z [54].

W celu zwiększenia liczby rejestrowanych jednocześnie neuronów w jednym eksperymencie możliwe jest zastosowanie wielu sond, ale takie rozwiązanie ma również ograniczenia ze względu na mechaniczne uszkodzenia części komórek nerwowych przez sondę wprowadzaną do tkanki. Dlatego ostatnio obserwuje się tendencję do umieszczania większej liczby elektrod na pojedynczej sondzie pomiarowej lub wiązce mikroprzewodów. Przykładowo neuronalna sonda krzemowa *Neuropixel* [57] ma 960 elektrod na pojedynczej spłaszczonej igle krzemowej o długości 10 mm, szerokości  $70\ \mu\text{m}$  i grubości  $20\ \mu\text{m}$  (Rys. 2.2a), a system *Argo* [58] wykorzystuje pojedynczą wiązkę mikroprzewodów z 1300 elektrodami, które można rozszerzyć do 30 000 kanałów rejestrujących sygnały LFP (Rys. 2.2b).

Systemy rejestrujące uwzględnione w zestawieniu na Rys. 2.1 zawierają elektrody ułożone w równoległe wiązki przewodów jak w przypadku systemu *Argo* [59] albo neuronalne sondy i matryce krzemowe (np. [60]–[62]) lub elastyczne sondy polimerowe (np. [63], [64]). Przykładowe konstrukcje różnych rozwiązań są pokazane na Rys. 2.2:

- (a) Sonda krzemowa *Neuropixel*.
- (b) Równoległe wiązki przewodów w systemie *Argo*.
- (c) Polimerowe sondy nazywane nitkami (ang. *threads*) opracowane przez firmę *Neuralink* są cienkie i elastyczne, co pozwala na minimalnie inwazyjną procedurę wbijania sond do tkanki nerwowej. Wiazki zawierają wiele cienkich igieł. Elektrody są połączone z wielokanałowymi układami scalonymi przy użyciu techniki *flip-chip bonding*, która pozwala zminimalizować długość połączeń pomiędzy elektrodami i wzmacniaczami rejestrującymi [63].

- (d) Matryca Utah to rodzaj sondy neuronowej, która zawiera układ do 96 pojedynczych elektrod w postaci igieł wytworzonych na płycie krzemowej. Elektrody są ułożone na regularnym wzorze siatki. Oryginalnie matryca została zaprojektowana przez zespół badaczy z Uniwersytetu w Utah kierowanego przez dr. Richarda Normanna na początku lat 90. XX wieku [60].

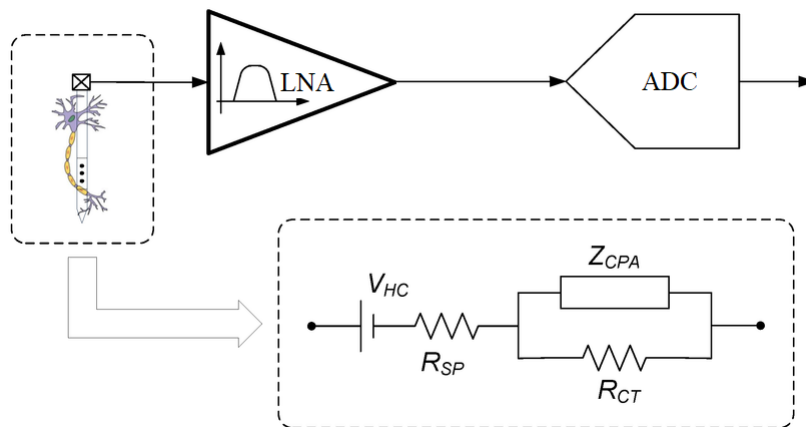


**Rys. 2.2:** Schematyczne przedstawienie różnych typów mikroelektrod: (a) Aktywna sonda krzemowa *Neuropixel*, zaadaptowane z [57]; (b) System *Argo* zawierający równoległe wiązki przewodów, zaadaptowane z [58]; (c) Elastyczne podłoże polimerowe *Neuralink*, zaadaptowane z [63]; (d) Matryca *Utah Array*, zaadaptowane z [60].

Najważniejsze systemy zostaną omówione bardziej szczegółowo w dalszej części rozdziału z punktu widzenia rozwiązań zastosowanych w układach elektroniki rejestrującej. Należy bowiem pamiętać, że ze zwiększaniem liczby elektrod wymaga budowy elektronicznych systemów rejestrujących o odpowiedniej liczbie kanałów.

## 2.1 Charakterystyki elektryczne elektrody oraz interfejsu elektroda – tkanka

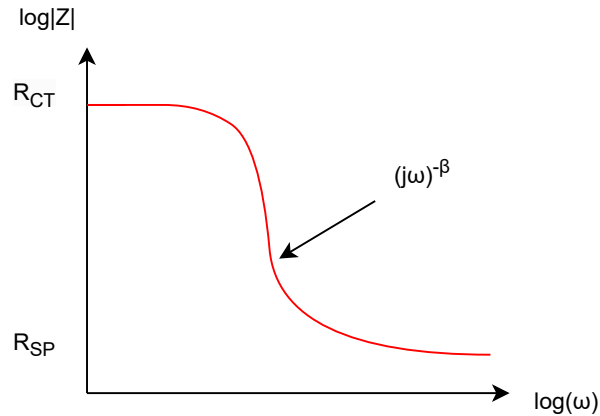
Zazwyczaj elektrody są wykonane z metalicznych przewodników, takich jak złoto (Au) oraz platyna (Pt), iryd (Ir) [65]. W trakcie rejestracji elektrody pozostają w kontakcie z elektrolitami wypełniającymi przestrzeń międzykomórkową, a więc ich biokompatybilność jest istotnym aspektem ograniczającym wybór możliwych technologii. Elektrody w elektrolicie są modelowane z uwzględnieniem zarówno procesów opisywanych prawami elektrolizy Faradaya (nazywanych procesami faradajowskimi), jak również procesów uwzględniających gromadzenie ładunku w warstwie podwójnej na styku elektroda-elektrolit (nazywanych procesami niefaradajowskimi). Zanurzenie metalu w elektrolicie powoduje tworzenie się warstwy ładunku przestrzennego w pobliżu powierzchni elektrody, tzw. warstwy podwójnej (warstwa Sterna), która obejmuje warstwy dipoli wody lub jonów o przeciwnych ładunkach i ich powłok hydratacyjnych. W modelu elektrycznym warstwa podwójna jest reprezentowana przez element pojemnościowy odpowiedzialny za gromadzenie ładunku (elektroda oraz warstwa jonów stanowią okładki kondensatora, zaś warstwa cząsteczek pomiędzy nimi pełni funkcję dielektryka separującego okładki) [66]. Na Rys. 2.3 przedstawiono powszechnie stosowany model obwodu zastępczego interfejsu elektroda-elektrolit. Model ten składa się z tzw. elementu o stałej fazie  $Z_{CPA}$ , rezystancji dla przepływającego prądu przez elektrodę  $R_{CT}$  (która reprezentuje proces, w którym ładunki są przenoszone między elektrodą a tkanką za pomocą reakcji utleniania-redukcji) oraz szeregowej rezystancji rozproszonej elektrolitu  $R_{SP}$ , która określa przepływ ładunku w elektrolicie w pobliżu powierzchni elektrody [67]. Stałe napięcie  $V_{HC}$  określa stały potencjał występujący w interfejsie elektroda – tkanka, który zostanie opisany później ze względu na wyzwania stawiane układom odczytowym.



**Rys. 2.3:** Schemat typowego kanału rejestracji neuronowej i modelu elektrycznego interfejsu tkanka-mikroelektroda:  $Z_{CPA}$  – element o stałej fazie,  $R_{CT}$  – rezystancja dla przepływającego prądu przez elektrodę,  $R_{SP}$  – rezystancja rozproszona elektrolitu,  $V_{HC}$  – potencjał w interfejsie elektroda – tkanka. Koncepcja rysunku zaadaptowana z [68].

Element o stałej fazie to element, którego modelem jest sieć rezystancji i pojemności, przy czym kąt fazowy jest niezależny od częstotliwości (więcej informacji w pracy [69]). Impedancja takiego elementu jest dana wzorem  $Z_{CPA} = K(j\omega)^{-\beta}$ , gdzie  $\beta$  jest rzędu 0,8 do 0,9 (w sytuacji,

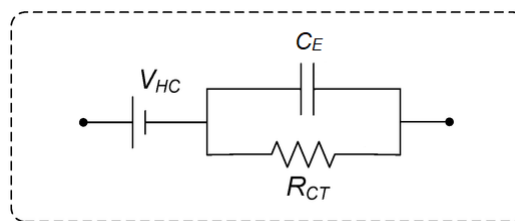
gdy  $\beta = 1$  zachowuje się jak normalna impedancja kondensatora). Parametr  $R_{CT}$  silnie zależy od materiału, z którego jest wykonana elektroda (dla elektrody platynowej rezystancja jest w zakresie setek  $M\Omega$ ), zaś szeregową rezystancję  $R_{SP}$  jest rzędu  $k\Omega$  i może być zaniedbana w uproszczonym modelu [70]. Dla niskich częstotliwości składnik pojemnościowy –  $Z_{CPA}$  stanowi przerwę w obwodzie, więc całkowita impedancja to suma  $R_{CT}$  oraz  $R_{SP}$ , przy czym  $R_{CT}$  jest większa o wiele rzędów wielkości, więc z tej sumy zostaje  $R_{CT}$ . Znaczenie  $Z_{CPA}$  znaczenie rośnie wraz ze wzrostem częstotliwości sygnału co zostało zobrazowane na Rys. 2.4.



**Rys. 2.4:** Zależność impedancji elektrody  $Z$  od częstości sygnału. Przy niskich częstościach element pojemnościowy  $Z_{CPA}(j\omega)$  zachowuje się jak przerwa w obwodzie. Natomiast dla wysokich częstotliwości, element ten stanowi zwarcie w obwodzie i impedancja elektrody zmierza do  $R_{SP}$ . Dla częstości pośrednich obserwuje się nachylenie charakterystyki zależne od parametru  $\beta$ .

W kartach katalogowych komercyjnych mikroelektrod używanych do rejestracji z kory mózgowej specyfikowana jest często tylko wartość impedancji dla 1 kHz (jest to częstotliwość leżąca w paśmie AP, często używana do badania właściwości tkanki wokół wszczepionej mikroelektrody). Wyniki z różnych matryc mikroelektrod dostępnych na rynku pokazują, że taka impedancja zwykle spada poniżej  $200 k\Omega$  [71].

Uproszczoną wersję modelu elektroda – tkanka przedstawiono na Rys. 2.5. Model ten zawiera odpowiednio kondensator  $C_E$  wraz równolegle połączonym rezystorem  $R_{CT}$ .



**Rys. 2.5:** Uproszczony model elektryczny interfejsu tkanka-mikroelektroda, który jest odpowiednim przybliżeniem dla rejestracji zewnątrzkomórkowej za pomocą matryc elektrod.

Impedancja mikroelektrody jest ważnym parametrem dla rejestracji zewnątrzkomórkowej, ponieważ określa szumy elektrody oraz tłumienie sygnału. Niska impedancja elektrody zapewnia wyższy stosunek sygnału do szumu SNR (ang. *Signal-to-Noise Ratio*), przy czym zwykle

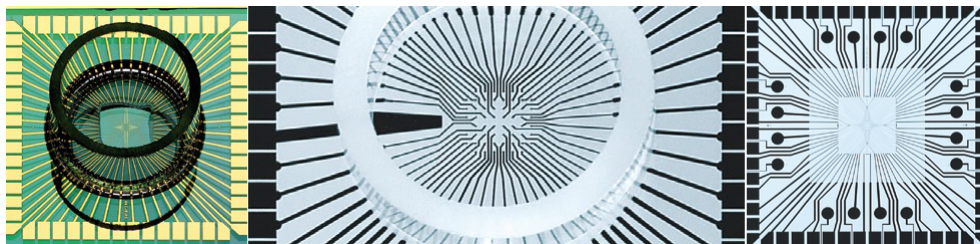
docelowy SNR wynosi przynajmniej 5 : 1 [48]. Zmniejszenie rozmiaru mikroelektrod powoduje wzrost ich impedancji [72]. Ponieważ elektrody stosowane w MEA mają rozmiary w zakresie kilku mikrometrów, wyzwaniem jest osiągnięcie niskiej impedancji elektrody jedynie za pomocą materiału, z którego są wykonane [65], [73]. Zwiększenie efektywnej powierzchni elektrod może być osiągnięte poprzez zwiększanie porowatości powierzchni materiałami przewodzącymi prąd, takimi proszek platyny (Pt-black), nanorurki węglowe [74], nanocząstki złota czy przewodzące polimery jak PEDOT (ang. *Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)*) [75]. Poprzez modyfikację powierzchni, impedancja elektrody może zostać drastycznie zmniejszona, co pozwala na poprawę jakości rejestrowanych aktywności neuronalnej [76], [77].

Dodatkowo stosowane są elektrody z innych materiałów, jak azotek tytanu (TiN), które również mogą być modyfikowane przez nanokompozyty lub materiały polimerowe. W porównaniu do tradycyjnych elektrod z platyny, elektrody z TiN oferują szereg zalet, takich jak wysoka odporność na korozję, wysoka przewodność, dobra biokompatybilność oraz możliwość wytworzenia mikroporowatej struktury powierzchniowej [65].

## 2.2 Elektrody oraz matryce wieloelektrodowe

Konwencjonalne matryce mikroelektrod nazywane powszechnie MEA są strukturami pasywnymi i składają się z macierzy elektrod metalowych nałożonych na płaskim izolacyjnym podłożu ceramicznym lub szklanym. Rozmiary pojedynczych elektrod są tego samego rzędu co rozmiary pojedynczych komórek nerwowych, tak aby dana elektroda rejestrowała sygnał z jednej lub kilku komórek. Należy przy tym zauważyć, że ułożenie komórek w tkance nerwowej jest nieregularne, wobec czego położenie komórek względem elektrod jest przypadkowe. Powoduje to znaczące fluktuacje wielkości rejestrowanych sygnałów w zależności od wzajemnego położenia danej elektrody i komórek nerwowych w jej bezpośrednim sąsiedztwie.

Z technologicznego punktu widzenia struktura standardowej matrycy jest prosta i zasadniczo można by sobie wyobrazić matryce zawierające kilka tysięcy elektrod. Należy jednak mieć na uwadze, że do każdej elektrody musimy podłączyć indywidualny elektroniczny układ odczytowy. W praktyce oznacza to, że układy elektroniczne muszą być zbudowane w postaci wielokanałowych układów scalonych podłączonych do pól kontaktowych umieszczonych na brzegach matrycy. Przy takim rozwiązaniu liczba elektrod na matrycy jest więc ograniczana liczbą ścieżek metalowych, które możemy poprowadzić od elektrod do pól kontaktowych na brzegach matrycy. Nie można prowadzić ścieżek na wielu poziomach ponieważ tego typu rozwiązania chociaż są możliwe technologicznie nie są biokompatybilne co jest krytyczne dla tego typu zastosowań. Problem związany z ograniczoną liczbą pól kontaktowych do brzegów matrycy ilustruje zdjęcie matrycy pokazane na Rys. 2.6.

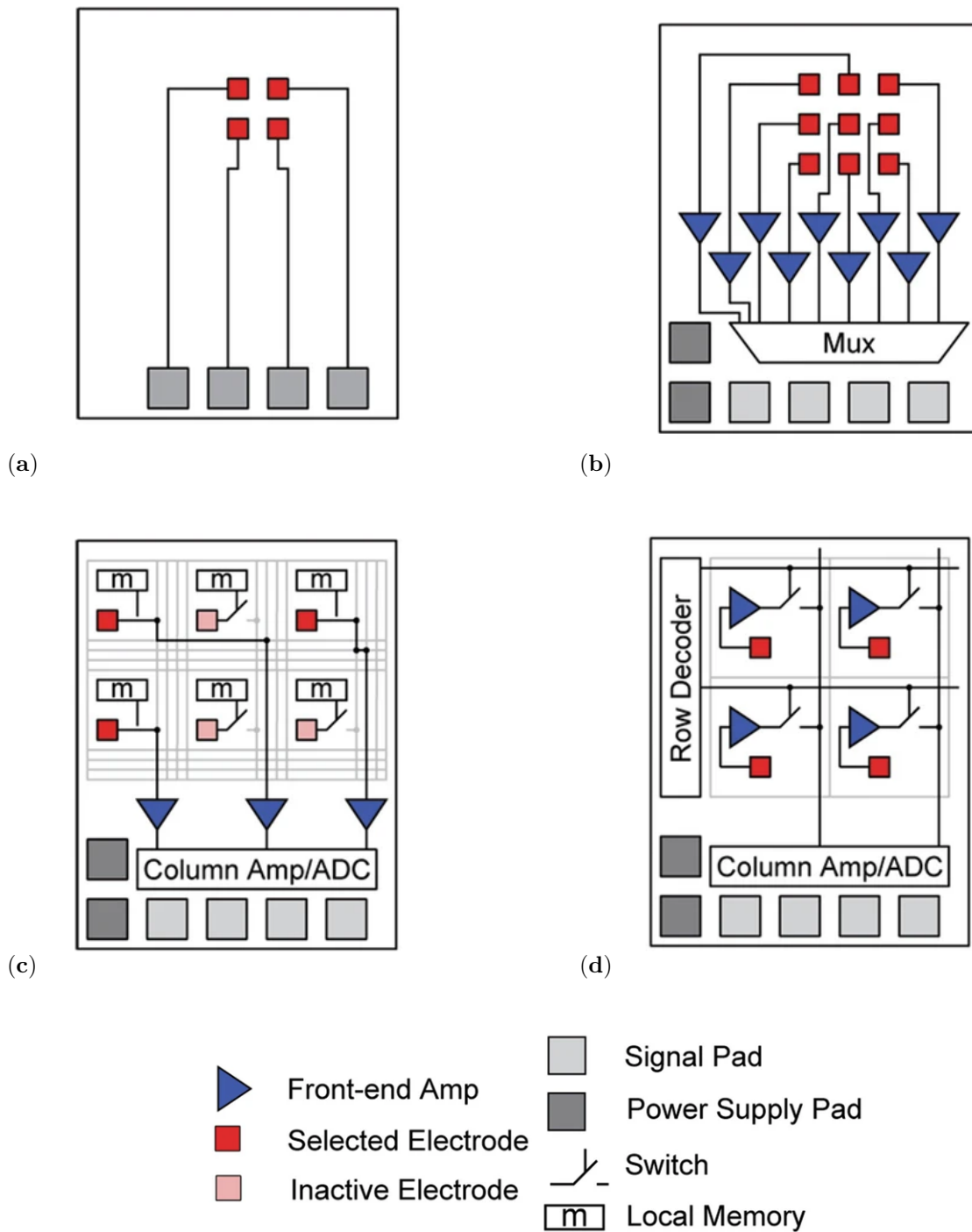


**Rys. 2.6:** Widok matrycy MEA – matryca została zbudowana z 59 mikroelektrod do rejestracji elektrofizjologicznej oraz pojedynczej elektrody odniesienia. Pola kontaktowe znajdują się na brzegach matrycy. Zaadaptowane z [78].

Różne opcje podłączenia rejestrujących układów elektronicznych do matryc mikroelektrod są pokazane na Rys. 2.7. Konwencjonalna pasywna sonda została schematycznie przedstawiona na Rys. 2.7a. Główną zaletą jest to, że można takie matryce wytwarzać w dedykowanym procesie, który nie musi być kompatybilny z układami wykonanymi w technologii CMOS [79]. Możliwe jest wybranie podłoża z innych materiałów niż krzem – wykonanie matrycy na szkle lub innym materiale może być przydatne w systemach do rejestracji z siatkówki oka albo innych wymagających stymulacji światłem [80], [81]. Dodatkową zaletą tego rozwiązania jest to, że może ona być wymiennym elementem systemu rejestrującego, a co za tym idzie, można wykorzystać różne matryce (różnych producentów, o różnej gęstości elektrod) z dowolnym kompatybilnym systemem odczytowym. Dzięki takiemu rozwiązaniu od strony projektanta elektroniki jest możliwe przetestowanie prototypu systemu odczytowego w warunkach *in vivo* lub *in vitro* dzięki możliwości integracji sondy pasywnej. Przykłady pasywnych MEA są opisane w artykułach: [60], [71], [82]–[84]. Pracach tych opisane są zarówno rozwiązania komercyjne, jak również te rozwijane przez grupy badawcze.

Oddzielną grupę przyrządów stanowią sondy aktywne [57], [85], [86], których nazwa wynika z tego, że w jakiś sposób integrują system odczytu z elektrodami w MEA na wspólnym podłożu krzemowym. Najprostsza koncepcja polega na bezpośrednim stałym połączeniu elektrod z aktywnymi obwodami rejestrującymi, co zostało przedstawione na Rys. 2.7b. W takich rozwiązaniach często są wykorzystywane multipleksery, które umożliwiają odczyt z większej liczby elektrod jednocześnie mimo ograniczonej liczby wyjściowych pól kontaktowych, za pomocą których wykonywane są połączenia z zewnętrznym systemem rejestracji. Jednak taka architektura również stanowi wyzwanie podczas integracji z większą liczbą elektrod, mimo że projektant nie jest ograniczony liczbą pól kontaktowych na brzegu matrycy. Kluczowy jest jednak całkowita powierzchnia krzemu dostępna dla obwodów odpowiedzialnych za wzmacnianie i filtrowanie sygnału. W przypadku MEA używanych do zastosowań *in vivo*, ograniczenie liczby połączeń elektrycznych jest jeszcze większe, ponieważ połączenia nie mogą być na ogół wyprowadzone na wszystkie cztery strony matrycy. Wybrane przykłady tej architektury zostały przedstawione w artykułach: [87]–[90]. Obecnie tego typu rozwiązania są wypierane przez rozwiązania przedstawione poniżej, czyli SM (*macierz przełączników*, ang. *Switch Matrix*) i APS (*aktywny sensor pikselowy*, ang. *Active Pixel Sensor*).





**Rys. 2.7:** Różne opcje podłączenia rejestrujących układów elektronicznych do matryc mikroelektrod: (a) Pasywne elektrody bez zintegrowanej elektroniki odczytu; (b) Elektrody bezpośrednio podłączone do aktywnych obwodów; (c) Macierz przełączników SM; (d) Aktywny sensor pikseli APS. Zaadaptowane z [91].

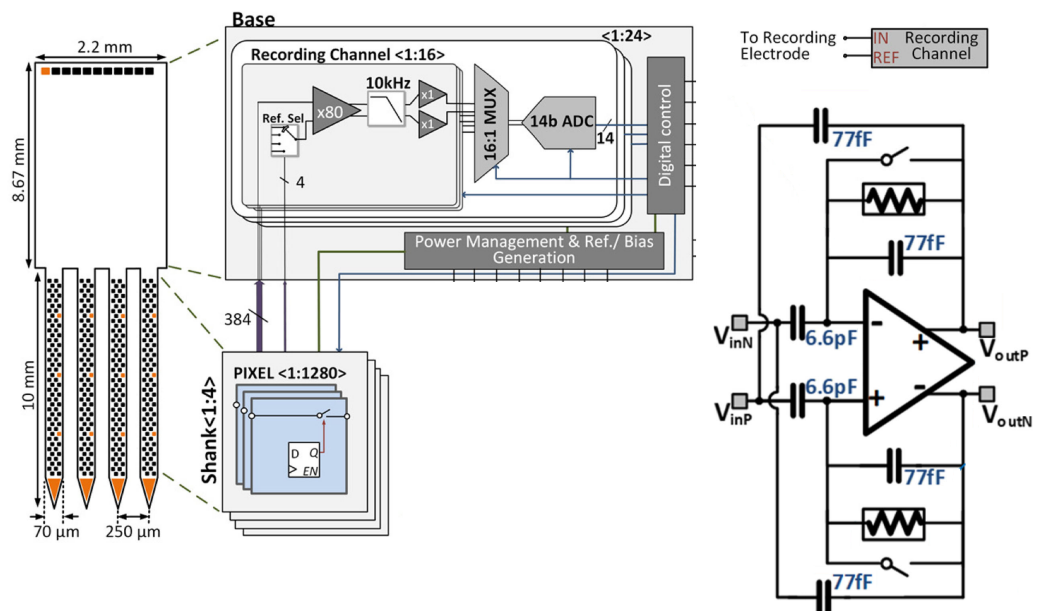
Koncepcja SM wykorzystuje tranzystory do implementacji przełączników w macierzy w celu kierowania sygnałów z elektrod do obwodów odczytowych umieszczonych na tym samym układzie scalonym, ale poza właściwą matrycą elektrod, co zostało pokazane schematycznie na Rys. 2.7c. Elektrody, z których chcemy rejestrować sygnały, mogą być wybierane selektywnie przez otwieranie lub zamykanie przełączników, a następnie rozpoczyna się zapis bez



zmiany wyboru elektrod. Zazwyczaj nie wszystkie elektrody wykrywają aktywność neuronów podczas eksperymentu i możliwy jest wybór podzbioru *interesujących* elektrod. Powszechnym protokołem jest najpierw skanowanie wszystkich elektrod w kolejnych zapisach, aby określić, które elektrody będą później rejestrować w sposób ciągły podczas eksperymentu. Zaletą tej koncepcji jest to, że całe obwody odpowiedzialne za wzmacnianie i filtrowanie są umieszczone poza obszarem elektrody, gdzie ograniczenia dotyczące powierzchni i poboru mocy są mniej rygorystyczne. Pozwala to na optymalizację projektu obwodu w odniesieniu do tych parametrów. Niskoszumowe wzmacniacze, które zwykle wymagają wykorzystania elementów elektronicznych pasywnych i aktywnych o dużych powierzchniach, można zaimplementować poza właściwym układem elektrod. Znaczny stopień swobody w wyborze podzbiorów elektrod uzyskano dla sond *in vivo* [57], [92], [93]. Dodatkowe przykłady rozwiązań z wykorzystaniem SM są opisane w pracach: [5], [94]–[97].

Przykładem rozwiązania typu SM jest sonda *Neuropixel* opracowana i wyprodukowana w IMEC w Leuven w Belgii we współpracy z HHMI Janelia Research Campus, Allen Institute for Brain Science i University College London. Jest to obecnie jedno z najbardziej zaawansowanych rozwiązań i stanowi istotny punkt odniesienia dla innych projektów. Z tego względu poniżej zostaną omówione podstawowe właściwości i parametry tego systemu.

Sondy aktywa *Neuropixel* to układ scalony wykonany w technologii CMOS który posiada wszczepialną grupę sond zawierającą ponad 5000 elektrod oraz nieimplantowaną bazę z 384 kanałami rejestrującymi aktywność neuronalną (Rys. 2.8) [98]. Elektrody w sondzie *Neuropixel* są wykonane z azotku tytanu, który stanowi dobry materiał ze względu na jego dużą porowatość oraz kompatybilność biologiczną i elektroniczną z systemami CMOS zapewniając przy tym dużą stabilność impedancji przez kilka miesięcy po implantacji [57].



**Rys. 2.8:** Wysokopoziomowa architektura aktywnej sondy *Neuropixel* wraz ze schematem kanału odczytowego zaimplementowanego w sondzie. Zaadaptowane z [99].

Cała elektronika odczytu umiejscowiona jest na nieimplementowanej bazie sondy. Przedwzmacniacz, który jest pierwszym elementem elektroniki odczytu, wykorzystuje sprzężenie zmiennoprądowe. Cała sonda oraz elektronika odpowiedzialna za odczyt zarejestrowanego sygnału jest wykonana w technologii CMOS 130 nm. W celu minimalizacji powierzchni obwodu duże pojemności zaimplementowano z wykorzystaniem kondensatorów typu MIM (ang. *Metal-Insulator-Metal*). Kondensator wejściowy o pojemności 6,6 pF oraz kondensator sprzężenia zwrotnego o wartości 77 fF dają wzmocnienie około 80 V/V.

Użyty pseudo-rezystor ma wartość około  $10\text{ T}\Omega$ , umożliwiając uzyskanie dolnej częstotliwości granicznej na poziomie około 0,2 Hz co jest dosyć dobrym kompromisem pomiędzy wymaganiem rejestracji wolnych przebiegów LFP, a minimalizacją szumu termicznego pochodzącego od pseudo-rezystora. W najnowszej wersji uzyskano ekwiwalentny poziom szumów w zakresie  $7,44\text{ }\mu\text{V}_{\text{rms}}$  w paśmie od 0,5 Hz do 1 kHz i około  $7,60\text{ }\mu\text{V}_{\text{rms}}$  w paśmie od 300 Hz do 10 kHz [98]. Średni pobór mocy w przy maksymalnym napięciu zasilania dopuszczalnym dla użytej technologii CMOS 130 nm wynosi  $48,7\text{ }\mu\text{W}$  na kanał (wartość ta uwzględnia ADC (ang. *Analog-Digital Converter*) i LNA (ang. *Low Noise Amplifier*) oraz dodatkowe bloki potrzebne do działania odczytu, przy czym udział mocy dla samego LNA to około 45 % tej wartości).

Warto też odnotować powierzchnię pojedynczego kanału, która wynosi  $0,032\text{ mm}^2$ , przy czym przedwzmacniacz zajmuje około 45 % tej wartości, zaś elektrody o wielkości  $20\text{ }\mu\text{m} \times 20\text{ }\mu\text{m}$  ułożone się równomiernie na matrycy sondy co  $28\text{ }\mu\text{m}$ . Dla porównania pasywna sonda *64D sharp* opracowana przez Masmanidis Lab ma poszczególne elektrody o wielkości  $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$  [84].

Ze względu na tematykę niniejszej rozprawy zwrócono uwagę jedynie na parametry elektroniki odczytu bez omawiania wyrafinowanego systemu akwizycji danych, który umożliwia jednoczesną rejestrację z ponad 10 000 kanałów odczytowych. Informacje na temat systemu akwizycji danych można znaleźć w [100], [101].

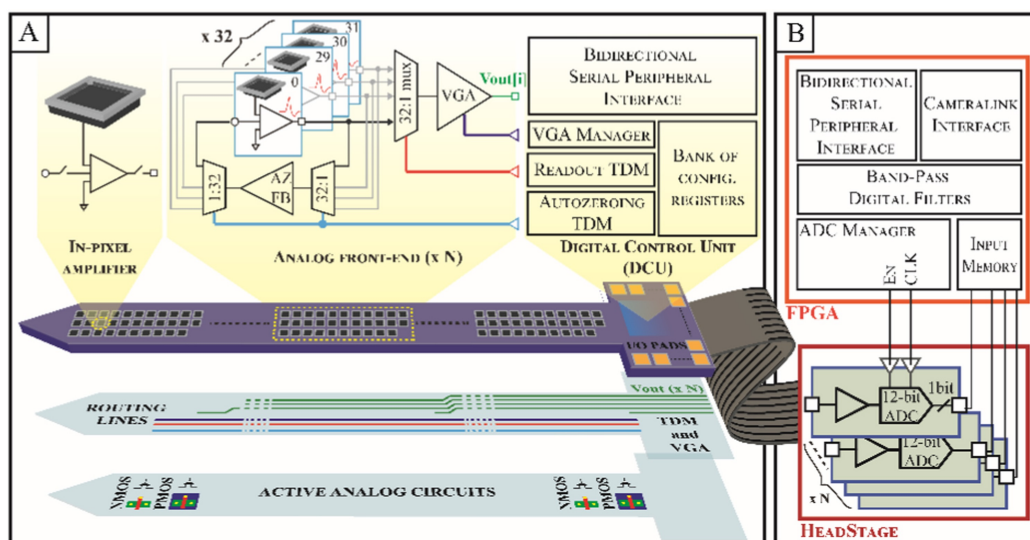
Ostatnią możliwą architekturą integracji elektrod w MEA z elektroniką odczytu są APS. Architektura systemu APS jest oparta na podobnej zasadzie jak działanie kamer CMOS dla światła widzialnego. W kamerach CMOS elementami generującymi sygnały elektryczne są fotodiody [102]. W zastosowaniu tej koncepcji do rejestracji aktywności neuronalnej tkanek nerwowych elektrody w MEA są zintegrowane z elektroniką odczytu na poziomie indywidualnych elektrod. W bezpośrednim sąsiedztwie każdej elektrody zostaje zaimplementowany wzmacniacz (Rys. 2.7d). Mały obszar pikseli (tj. dostępny obszar w pobliżu każdej elektrody) stanowi ograniczenie w projektowaniu obwodów o bardzo niskim poziomie szumów, ponieważ wzmacniacze o małych powierzchniach z natury generują większe poziomy szumów [103]. Przykładowe struktury MEA typu APS są opisane w pracach [85], [103]–[110].

Interesującym przykładem rozwiązania typu APS jest sonda SiNAPS (ang. *Simultaneous Neural Active Pixel Sensor*) opracowana przez zespół Luca Berdondini z ITT (Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Italy). Jak pokazano na Rys. 2.9, sonda SiNAPS zawiera 512 elektrod (pikseli) rejestrujących ułożonych w regularnej tablicy wzdłuż pojedynczego trzpienia o szerokości  $120\text{ }\mu\text{m}$  i długości 6,5 mm. Obszar matrycy, na której umieszczone są elektrody, wynosi odpowiednio  $80\text{ }\mu\text{m} \times 5\text{ mm}$  przy rozmiarze pojedynczego piksela wynoszącym  $26\text{ }\mu\text{m} \times 26\text{ }\mu\text{m}$ . Matryca zawiera moduły po 32 piksele, w których dane neuronowe są

lokalnie wzmacniane w miejscu zapisu i odczytywane w poprzez multiplexer.

Układ *IN-PIXEL* zapewnia wzmocnienie sygnału (45 dB) i filtr dolnoprzepustowy pierwszego rzędu (4 kHz), co pozwala na redukcję składowych szumu o wysokiej częstotliwości oraz redukuje aliasing, który może powstać w wyniku rejestracji z wykorzystaniem multiplexera z podziałem czasu. Wzmacniacz operacyjny *AZFB* służy do kompensacji offsetu stałego na styku elektroda-elektrolit. Usunięcie stałego offsetu na elektrodzie jest rozwiązane za pomocą aktywnej pętli sprzężenia zwrotnego. Wzmacniacz operacyjny jest współdzielony poprzez multiplexer pomiędzy 32 piksele tego samego bloku, aby zminimalizować zarówno rozmiar piksela, jak i pobór mocy dla zastosowań *in vivo*. Wzmacniacz o regulowanym wzmocnieniu (do 8 V/V) umożliwia dalsze wzmocnienie sygnału przed konwersją analogowo-cyfrową realizowaną poza układem scalonym. Domyślną wartością wzmocnienia jest wartość 1 V/V.

Sonda SiNAPS zawiera również *Cyfrową Jednostkę Sterującą (DCU)*, która jest wykorzystywana do dwukierunkowej komunikacji sondy z FPGA (ang. *Field-Programmable Gate Array*), które służy do sterowania pracą urządzenia, umożliwiając konfigurację, walidację oraz zapis rejestrowanych sygnałów z zadaną częstotliwością próbkowania i sekwencją odczytu. Maksymalna częstotliwość próbkowania wynosi 25 kHz dla każdego piksela w trybie pełnego odczytu. Wartość ekwiwalentnego szum wejściowego wynosi  $24,5 \mu\text{V}_{\text{rms}}$  w paśmie od 1 Hz do 1 kHz i zmniejsza się do około  $7,5 \mu\text{V}_{\text{rms}}$  w paśmie od 300 Hz do 7,5 kHz. Pobór mocy przy maksymalnym napięciu zasilania dla użytej technologii CMOS 180 nm wynosi  $6 \mu\text{W}$  dla pojedynczego kanału rejestrującego rozumianego jako pojedynczy piksel.



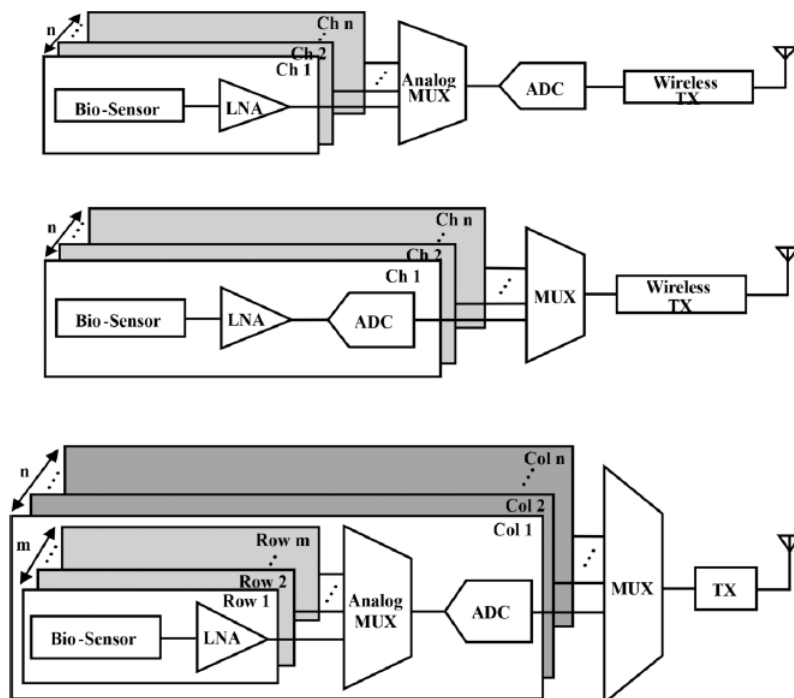
**Rys. 2.9:** Architektura sondy SiNAPS i jej systemu rejestracji danych zapewniającego jednocześnie zapisy neuronowe z całej matrycy elektrod. Zaadaptowane z [85].

## 2.3 Systemy rejestracji aktywności neuronalnej

Tradycyjne wielokanałowe systemy rejestracji neuronowej obejmują wzmacniacze niskoszurowe LNA, multiplexery MUX (ang. *Multiplexer*) i przetworniki analogowo-cyfrowe ADC. Pierwsza, powszechnie stosowana architektura pokazana na Rys. 2.10 wykorzystuje jeden przetwornik ADC dla wszystkich kanałów. Wzmacniacz LNA występuje w każdym kanale,

skąd następnie sygnał jest przysyłany poprzez MUX z podziałem czasu. Wadą tego rozwiązania jest to, że gdy liczba kanałów wzrasta, częstotliwość próbkowania ADC również wzrasta, co powoduje większy pobór mocy. Ponadto sygnały analogowe przesyłane w ten sposób są bardziej podatne na zakłócenia na skutek przesłuchu w multiplekserach analogowych.

Kolejną możliwą architekturą jest rozwiązanie z każdym kanałem zawierającym wzmacniacz oraz przetwornik ADC, które wymaga niższej częstotliwości próbkowania. Przykład tej architektury został zaimplementowany w [95], [111]. Główną zaletą tej architektury jest to, że wyeliminowany jest multiplekser analogowy, który zostaje zastąpiony multiplekserem cyfrowym niewrażliwym na przesłuchy pomiędzy kanałami. Jednak ta architektura wymaga większej ilości przetworników analogowo-cyfrowych, co może skutkować większą powierzchnią i większym poborem mocy.



**Rys. 2.10:** Schematy rodzajów architektur systemów wielokanałowych do rejestracji biosygnalów elektrycznych. W pierwszym rozwiązaniu jedno ADC używane jest do wszystkich kanałów, w kolejnym rozwiązaniu każdy kanał rejestrujący posiada własne ADC, ostatnie rozwiązanie stanowi połączenie obu koncepcji zakładające jedno ADC dla jednej kolumny LNA. Zaadaptowane z [36].

W przeciwieństwie do dwóch powyższych architektur trzecia składa się z wielu wierszy i kolumn, aby uzyskać rejestrację wielokanałową. Każda kolumna ma jeden multiplekser analogowy, jeden ADC oraz kilka LNA co zostało przedstawione na Rys. 2.10. Ta architektura wymaga mniejszej liczby przetworników w porównaniu z poprzednio przedstawioną architekturą, ponieważ każdy jest dzielony między wiele kanałów. Ponadto mniejsze multipleksery pozwalają zredukować przesłuchy przy rejestracji z wielu kanałów jednocześnie. W przypadku tej architektury osiągnięcie optymalnego kompromisu między poborem mocy, powierzchnią i

złożonością projektu wymaga dodatkowego wysiłku projektowego. Przykład takiej architektury przedstawiono w [112].

MEA umożliwiają rejestrację aktywności neuronów, ale mogą również być wykorzystane do elektrycznej stymulacji neuronów. Technologia CMOS pozwala na umieszczenie obwodów stymulacji elektrycznej bezpośrednio w układzie scalonym i generację różnorodnych wzorów sygnałów stymulujących o wysokiej rozdzielczości czasowo-przestrzennej dzięki gęsto upakowanym elektrodom. Na skutek impulsów elektrycznych wstrzykiwanych do danej elektrody potencjały czynnościowe mogą być wyzwalane w pobliskich neuronach, przy czym efektywny zakres stymulacji zależy od odległości neuronu od miejsca stymulacji i amplitudy impulsu [113].

## 2.4 Krytyczne aspekty analogowych układów front-end

Niezależnie od zastosowanej technologii elektrod i organizacji systemu odczytu zasadniczym elementem każdego systemu, decydującym o jakości rejestrowanych sygnałów, jest blok analogowej elektroniki front-end zawierający wzmacniacz niskoszumowy i obwody stowarzyszone. Sygnały rejestrowane przez matryce elektrod zewnątrzkomórkowych są na ogół małe, w szczególności sygnały odpowiadające potencjałom czynnościowym, i wobec tego problem optymalizacji szumowej wzmacniacza jest zasadniczy. Istotnym wyzwaniem dla elektroniki front-end jest rozwiązanie problemu potencjałów stałych generowanych na elektrodach na skutek procesów elektrochemicznych. Potencjały te są o rzędy wielkości większe niż sygnały potencjałów czynnościowych i lokalnych potencjałów polowych. Jak w każdym wielokanałowym systemie, należy również wziąć pod uwagę możliwe przesłuchy pomiędzy elektrodami, ich połączeniami do wejść wzmacniaczy oraz pomiędzy samymi kanałami wzmacniaczy. Zasygnalizowane powyżej zagadnienia zastana omówione w kolejnych sekcjach.

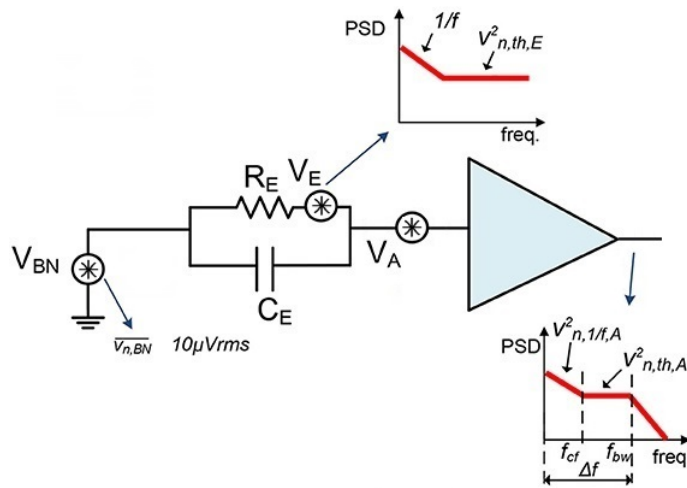
Oddzielnym zagadnieniem jest redukcja artefaktów stymulacyjnych [114], które pojawiają się na wejściu elektroniki front-end w systemach, w których te same matryce elektrod, aczkolwiek niekoniecznie te same elektrody, są wykorzystywane do elektrycznej stymulacji komórek nerwowych i rejestracji ich odpowiedzi [115]. Efektywna zewnątrzkomórkowa elektryczna stymulacja neuronów wymaga wstrzykiwania do środowiska, w którym znajdują się komórki, stosunkowo dużych impulsów prądowych [116], [117], które skutkują wielkimi impulsami napięciowymi prowadzącymi zwykle do przeciążenia i nasycenia wzmacniacza rejestrującego [118]. Projekt przedstawiony w niniejszej pracy jest z definicji zorientowany wyłącznie na rejestrację sygnałów, bez stymulacji elektrycznej i zagadnienia artefaktów stymulacyjnych nie będą omawiane bardziej szczegółowo.

### 2.4.1 Optymalizacja szumowa

Jednym z najważniejszych aspektów systemów rejestrujących jest stosunek sygnału do szumu ograniczony przez nieredukowalne szумы elektroniczne wynikające z fluktuacyjnych zjawisk fizycznych zachodzących w przyrządach półprzewodnikowych, fluktuacji sygnałów biologicznych oraz zakłóceń elektromagnetycznych. Sama elektroda posiadająca niezerową rezystancję jest źródłem szumu termicznego. Na fluktuacje sygnałów biologicznych, nazywane czasem szumem biologicznym, składają się sygnały tła od odległych neuronów, których nie można

zidentyfikować. Ekwiwalentny schemat zastępczy układu elektroda-wzmacniacz jest przedstawiony na Rys. 2.11.

Szum tła wynikający z aktywności biologicznej tkanki otaczającej elektrodę rejestrującą jest oznaczony na Rys. 2.11 jako  $V_{BN}$ . Poziom tego szumu może być bardzo różny w zależności od rodzaju mierzonej tkanki nerwowej, gęstości przestrzennej i powierzchni elektrod. Przyjmuje się, że wartość średnio-kwadratowa tych fluktuacji jest rzędu  $10 \mu V_{rms}$  ale rozkład gęstości widmowej nie jest dobrze określony [119]. Należy przy tym zwrócić uwagę, że poziom tego szumu jest wyznaczony przez poziom szumu elektronicznego. Gdybyśmy dysponowali systemem odczytu pozbawionym szumów elektronicznych, część małych fluktuacji sygnałów biologicznych można by identyfikować i zaliczyć raczej do sygnałów niż do szumu. Jednak nadal obecny byłby szumu termiczny rezystancji rozproszonej elektrody wynikający bezpośrednio z rezystywności tkanki nerwowej.



**Rys. 2.11:** Schemat trzech głównych źródeł szumu w interfejsie elektroda-LNA wraz z wykresami widmowej gęstości mocy szumów: szum biologiczny lub szum tła ( $V_{BN}$ ), szum elektrody ( $V_E$ ) i szum elektroniki rejestrującej ( $V_A$ ). Na schemacie przedstawiono uproszczony model elektrody zawierający kondensator  $C_E$  i równolegle połączony rezystor  $R_E$ . Koncepcja rysunku zaadaptowana z [120].

Rezystancja elektrody jest źródłem szumu termicznego. Zgodnie z twierdzeniem Nyquista [121] widmowa gęstość mocy tego szumu jest niezależna od częstotliwości, a wartość średnio-kwadratowa w paśmie  $\Delta f$  jest dana wzorem:

$$v_n = \sqrt{4 \cdot k \cdot T \cdot \Re(Z_e) \cdot \Delta f}, \quad (2.1)$$

gdzie  $k$  to stała Boltzmanna,  $T$  to temperatura,  $\Re(Z_e)$  to rzeczywista część impedancji elektrody, a  $\Delta f$  to szerokość pasma rejestrowanego sygnału.

Poziom szumu termicznego elektrody jest określony składową rzeczywistą impedancji elektrody, a zmniejszenie rozmiaru mikroelektrod powoduje wzrost ich impedancji [72]. Chcąc obniżyć impedancję elektrody, przy zachowaniu jej rozmiarów można zwiększyć efektywną powierzchnię elektrody. Do tego celu stosowane są różne techniki chemiczne, elektrochemiczne, elektrolityczne. W zakresie niskich częstotliwości (poniżej 10 Hz) obserwuje się zwykle dodatkową składową szumu o gęstości widmowej proporcjonalna do  $1/f$  lub nawet  $1/f^2$  [122].

W poprawnie zaprojektowanym systemie rejestracji dominującym źródłem szumu elektrycznego jest pierwszy stopień całego wzmacniacza i optymalizacja szumowa tego wzmacniacza jest jednym z najważniejszych aspektów projektowych. Z punktu widzenia wzmacniacza rejestrującego elektroda stanowi źródło sygnału o relatywnie dużej impedancji wewnętrznej. Z tego względu przedwzmacniacz taki powinien charakteryzować się wysoką impedancją wejściową oraz małym poziomem ekwiwalentnego wejściowego szumu prądowego. Te wymagania wskazują jednoznacznie, że przedwzmacniacz taki musi być zbudowany z wykorzystaniem technologii CMOS. Należy jednak pamiętać, że w porównaniu z tranzystorami bipolarnymi i złączowymi tranzystorami polowymi, tranzystory MOSFET (ang. *Metal-Oxide Semiconductor Field-Effect Transistor*) charakteryzują się dużymi szumami typu  $1/f$  dominującymi w zakresie niskich częstotliwości obejmującym widma częstotliwościowe sygnałów AP i LFP.

Wszystkie współczesne projekty opisywane w literaturze są oparte na różnych wersjach technologii CMOS. Dodatkowym czynnikiem przemawiającym za wyborem technologii CMOS jest dostępność i relatywnie niskie koszty realizacji projektów dedykowanych do specyficznych jednostkowych zastosowań.

Udział szumu  $1/f$ , jak i szumów termicznych w wypadkowym ekwiwalentnym szumie wejściowym wzmacniacza będzie zależał od topologii wzmacniacza i wymiarów i punktów pracy tranzystorów wejściowych. Generalna zasada wynikająca z fizyki zjawisk szumowych w tranzystorach MOSFET mówi, że minimalizacja zarówno szumów termicznych, jak i szumów typu  $1/f$  wymaga dużych powierzchni bramek tranzystorów oraz dużych prądów polaryzacji. Wymagania te stoją w sprzeczności z wymaganiami minimalizacji powierzchni układów odczytowych realizowanych w formie wielokanałowych układów scalonych oraz minimalizacji mocy rozpraszanej w tych układach.

Miarą właściwości szumowych wzmacniacza jest wartość średnio-kwadratowa ekwiwalentnego szumu wejściowego IRN (ang. *Integrated Input Referred Noise*) [123], czyli wartość średnio-kwadratowa szumu mierzonego na wyjściu wzmacniacza w określonym paśmie częstotliwości podzielona przez jego wzmocnienie. Parametr ten w oczywisty sposób zależy od pasma przeniesienia obwodu rejestrującego. Ze względu na różne charakterystyki częstotliwościowe sygnałów LFP i AP pomiary tych dwóch rodzajów sygnałów są przeprowadzone przy różnych ustawieniach filtrów. Na potrzeby tej pracy przyjęto, że pasmo sygnałów LFP jest w zakresie od 1 Hz do 300 Hz, zaś pasmo AP jest w zakresie od 300 Hz do 10 kHz. Tak zdefiniowane pasma LFP i AP są również dość powszechnie stosowane w literaturze. Przykładowo dla systemu przedstawionego na Rys. 2.2a IRN wynosi około  $6,36 \mu V_{\text{rms}}$  w paśmie AP, podczas gdy w paśmie LFP sięga  $10,32 \mu V_{\text{rms}}$ .

Minimalizacja szumów wzmacniacza, a w szczególności szumów termicznych kanału tranzystora MOSFET prowadzi zwykle do zwiększenia prądów prądu polaryzacji, a więc mocy rozpraszanej przez układ. Z drugiej strony w systemach do rejestracji aktywności neuronalnej mamy bardzo restrykcyjne ograniczenia na całkowitą moc rozpraszaną w układach front-end. Dlatego do oceny właściwości szumowych wzmacniaczy stosuje się współczynnik efektywności szumów

NEF (ang. *Noise Efficiency Factor*) zaproponowany przez [124] i zdefiniowany w postaci:

$$NEF = v_{ni,rms} \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot I_{tot}}{V_t \cdot k \cdot T \cdot \Delta f \cdot \pi}}, \quad (2.2)$$

gdzie  $v_{ni,rms}$  ekwiwalentne szумы wejściowe (IRN), a  $I_{tot}$  to prąd całkowity płynący przez obwód.

Jak wspomniano wcześniej, istotnym źródłem szumu jest rezystancja elektrody, co należy wziąć pod uwagę przy optymalizacji szumów wzmacniacza. Dla danej rezystancji elektrody chcielibyśmy zminimalizować szумы wzmacniacza na tyle, aby ich wkład do całkowitego IRN był mały przy możliwie niskim poziomie rozpraszanej mocy.

Niezależnie od szumów elektronicznych istotnym problemem w praktycznych systemach pomiarowych są zakłócenia elektromagnetyczne. Zakłócenia w zakresie wysokich częstotliwości są eliminowane przez filtry dolnoprzepustowe, natomiast zakłócenia pochodzące od sieci zasilających o częstotliwości 50 Hz wchodzi w pasmo przenoszenia przedwzmacniacza. Zabiegi zmierzające do redukcji tych zakłóceń sprowadzają się do minimalizacji długości połączeń elektrycznych pomiędzy elektrodami i wejściami przedwzmacniacza MEA [125] oraz do stosowania odpowiednich schematów ekranowania i uziemiania systemu pomiarowego. W samym projekcie przedwzmacniacza jest zastosowanie w torze wzmacniającym układów różnicowych o możliwie wysokim współczynniku tłumienia sygnałów wspólnych CMRR (ang. *Common Mode Rejection Ratio*).

### 2.4.2 Potencjały stałe na powierzchni elektrody

Innym problemem podczas rejestracji elektrodowej jest stały potencjał, który jest generowany między elektrodą a tkanką w wyniku wymiany gradientów jonowo-elektronowych w interfejsie elektroda-elektrolit. Ten potencjał, zaprezentowany na Rys. 2.3 przez stałe napięcie  $V_{HC}$ , wynosi zwykle kilkaset mV. Potencjał ten może być mierzony tylko w odniesieniu do innej elektrody, która pełni rolę referencji. Wartość stałego potencjału jest zależna od materiału, z którego wykonana jest elektroda, jej wielkości oraz kształtu. Dodatkowy wpływ na wartość tego potencjału ma również miejsce rejestracji. Stałe napięcie obserwowane na powierzchni elektrody może wynosić nawet 1 V do 2 V w zawiązku, z czym jest znacznie większy od niewielkich sygnałów neuronowych, które mają być mierzone [126].

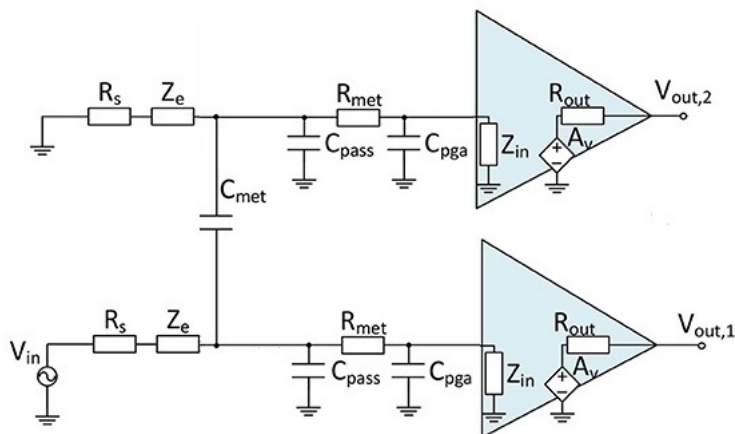
Określenie wartości potencjału stałego na powierzchni elektrody jest niezwykle ważne pod kątem tworzenia układu do rejestracji sygnału neuronalnych w zakładanym paśmie sygnałów. Warto wspomnieć, że obserwowany potencjał stały na powierzchni elektrody nie zapewnia całkowicie stabilnej linii bazowej w trakcie rejestracji, ale faktycznie dryfuje, wprowadzając w ten sposób do monitorowanego biosygnału składowe o niskiej częstotliwości [127]. Typowe sygnały LFP ma amplitudę 1 mV, ale mogą osiągać nawet wartość 5 mV oraz częstotliwości poniżej 1 Hz. Krytyczne jest zaprojektowanie wzmacniacza, który zapewni rejestrację tak małych sygnałów, ale również będzie odporny na nasycenie ze względu na bardzo wysoką wartość potencjału stałego w porównaniu z amplitudą sygnału neuronowego.



### 2.4.3 Przesłuchy na styku elektrody i układu odczytowego oraz pozostałe wymagania dotyczące przedwzmacniaczy neuronowych

Przesłuch elektryczny jest jednym z najistotniejszych ograniczeń skalowania wielokanałowych urządzeń rejestrujących. W zastosowaniach rejestracji sygnałów neuronowych poziom przesłuchów musi być poniżej 1 % względem poziomu rejestrowanego sygnału, aby był pomijalny w porównaniu z szumem tła [128]. W urządzeniach o dużej liczbie kanałów przestrzeń pomiędzy sąsiadującymi elektrodami oraz pomiędzy przewodami łączącymi jest w znacznym stopniu zmniejszona, podczas gdy warstwy dielektryczne pod i nad elektrodami pozostają stałe. Pojemność sprzęgająca między elektrodami wzrasta z powodu zmniejszonej przestrzeni, zwiększając tym samym przesłuch elektryczny.

Uproszczony schemat, który modeluje przesłuch od elektrody do LNA został zaproponowany w [128] i dalej rozwinięty w [129] oraz [92]. Rys. 2.12 przedstawia uproszczony model przesłuchu od elektrody do LNA.  $C_{met}$  określa pojemności pasożytnicze pomiędzy przewodami łączącymi elektrodę ze wzmacniaczem. Na podstawie schematu na Rys. 2.12 można wysnuć propozycję, że zmniejszenie impedancji przedwzmacniacza wejściowej mogłoby zmniejszyć wpływ od przesłuchu, jednak ten zabieg nie jest korzystny ze względu na przedwzmacniacz. Aby wykluczyć znaczne tłumienie sygnału spowodowane efektami podziału napięcia, impedancja wejściowa LNA musi być znacznie większa od impedancji tkanka-mikroelektroda. Dolna granica impedancji wejściowej wzmacniacza jest zwykle ustawiana tak, by była dziesięciokrotnie większa niż impedancja elektrody, by uniknąć znacznej utraty sygnału.



**Rys. 2.12:** Model obwodu równoważnego dla przesłuchów dla interfejsu elektrody-LNA dla aktywnych sond neuronalnych:  $C_{met}$  określa pojemności pasożytnicze pomiędzy przewodami łączącymi elektrodę ze wzmacniaczem,  $R_{met}$  to rezystancja ścieżek metalowych,  $C_{pass}$  to pojemności pomiędzy elektrolitem a ścieżkami metalowymi,  $C_{pga}$  to pojemność wejściowa LNA,  $Z_{in}$ ,  $R_{out}$  i  $A_v$  określają pozostałe parametry wzmacniacza LNA, parametry elektrody określają  $R_s$  (rezystancja rozproszona) i  $Z_e$  (impedancja elektrody). Koncepcja rysunku zaadaptowana z [120].

Układy przeznaczone do bezpośredniej aplikacji w mózgu powinny zużywać mało energii, aby uniknąć uszkodzenia otaczającej tkanki z powodu wytwarzanego ciepła, zbyt wysoki pobór mocy ze względu ogrzanie neuronów mogłoby spowodować denaturację otaczających tkanek. W

zastosowaniach *in vivo* elektronika odczytu może być zasilana z baterii, więc duży pobór mocy uniemożliwia długi eksperyment. Zintegrowanie układu odczytowego w sąsiedztwie elektrod sprawia, że ograniczenia mocy i powierzchni są jeszcze bardziej ograniczone. Jeśli chodzi o pobór mocy, urządzenia neuronowe mające kontakt z tkanką muszą być zaprojektowane w ramach dopuszczalnego limitu – mniej niż  $1^{\circ}\text{C}$  ogrzewania tkanki mózgowej [130].

Ograniczanie powierzchni układu scalonego możliwe jest wykorzystując coraz mniejsze technologie submikronowe, których skalowanie w dół wiąże się z wieloma wyzwaniami, które szerzej zostaną opisane w dalszej części pracy.

## 2.5 Przegląd stosowanych koncepcji przedwzmacniaczy w układach do rejestracji sygnałów neuronalnych

Jak wspomniano wcześniej rejestracja sygnałów biologicznych z wykorzystaniem LNA musi zapewnić niski poziom szumów oraz wyeliminować stałe napięcie na styku elektroda-tkanka opisanego wcześniej. Ze względu na sposób blokowania tego stałego napięcia LNA można je podzielić w pierwszym kroku na te wykorzystujące sprzężenie AC (ang. *Alternating (Capacitive) Coupling*) oraz sprzężenie DC (ang. *Direct Coupling*).

Sprzężenie AC to technika, która polega na wyeliminowaniu składowych stałych sygnału elektrycznego, pozostawiając tylko składową zmienną. Rozwiązanie to polega najczęściej na umieszczeniu kondensatora szeregowego w obwodzie elektrycznym, który przepuszcza jedynie składowe zmienne sygnału, a blokuje składową stałą.

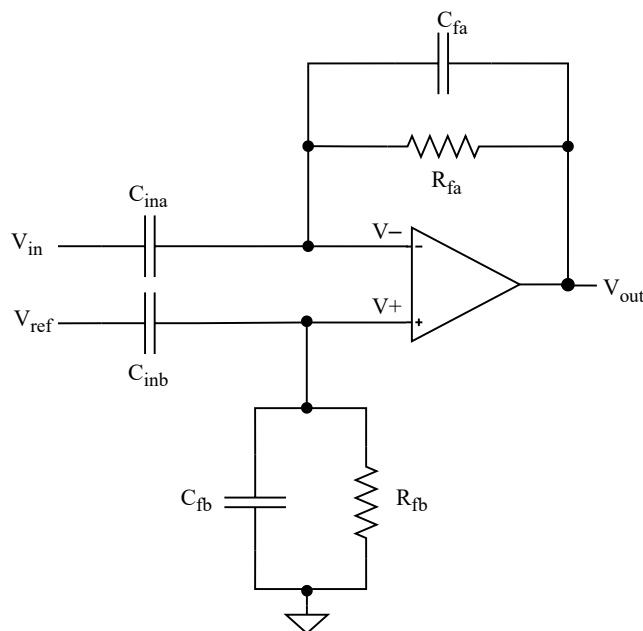
Sprzężenie DC pozwala na przesyłanie zarówno składowych stałych, jak i zmiennych sygnału elektrycznego. Jednakże wadą sprzężenia DC jest to, że składowe stałe, jeśli nie są poprawnie zdefiniowane lub kontrolowane, mogą prowadzić do przesterowania wzmacniacza.

W tej sekcji zostaną przedstawione wady i zalety obu rozwiązań w kontekście wyzwań związanych z rejestracją sygnałów neuronalnych w eksperymentach *in vitro* i *in vivo* za pomocą systemów zintegrowanych z MEA.

### 2.5.1 Sprzężenie zmiennoprądowe

Obwód rejestrujący musi zapewnić odcięcie potencjału stałego przez filtr górnoprzepustowy o niskiej dolnej częstotliwości granicznej rzędu  $\sim 1\text{ Hz}$  i wzmocnienie sygnałów na poziomie około 40 dB. Większość wielokanałowych zintegrowanych wzmacniaczy neuronowych opiera się na architekturze zaproponowanej w [126], która jest przedstawiona na Rys. 2.13. W niektórych projektach po przedwzmacniaczu stosuje się dodatkowy stopień wzmacniający [131], [132].

Wzmocnienie obwodu jest określone przez stosunek pojemności wejściowej  $C_{ina}$  i  $C_{fa}$ . Dolna częstotliwość graniczna jest zdefiniowana przez stałą czasową  $R_{fa}C_{fa}$ . Układ przedstawiony na rysunku umożliwia osiągnięcie bardzo niskich wartości szumu na wejściu wzmacniacza. Ponieważ rezystor  $R_{fa}$  znajduje się w pętli sprzężenia zwrotnego, jego szum termiczny odniesiony do wejścia jest podzielony przez wzmocnienie wzmacniacza. Efekt ten nie występuje dla rezystora  $C_{fb}$ , ale wkład od szumu termicznego tego rezystora jest ograniczony dzięki równoległemu połączeniu z dużym kondensatorem  $C_{inb}$



**Rys. 2.13:** Schemat ideowy systemu ze sprzężeniem zmiennoprądowym. W dalszej dyskusji przyjęto założenia:  $C_{ina} = C_{inb}$ ,  $C_{fa} = C_{fb}$ ,  $R_{fa} = R_{fb}$ . Rozróżnienie nazw elementów o identycznych wartościach jest istotne dla niektórych analiz, które zostaną przedstawione w kolejnym rozdziale, gdzie wpływ poszczególnych elementów na charakterystyki układu musi być analizowany oddzielnie. Koncepcja rysunku zaadaptowana z [126].

Ze względu na ograniczenia dotyczące powierzchni krzemu dla projektowanego układu scalonego nie ma możliwości użycia dowolnie dużych pojemności i dlatego pojemności wejściowe są zwykle w zakresie 5 pF do 20 pF, a pojemność w sprzężeniu zwrotnym jest zwykle w zakresie dziesiątek do setek fF. Należy tu zwrócić uwagę, że zbyt duże kondensatory zmniejszają również impedancję wejściową wzmacniacza. Zmniejszona impedancja wejściowa degraduje współczynnik CMRR. Równocześnie należy zauważyć, że im większe kondensatory w technologii CMOS tym lepsze ich dopasowanie pod kątem tzw. *matchingu* [133], co wpływa na poprawienie parametru CMRR. W związku z tym należy znaleźć kompromis pomiędzy optymalną wartością pojemności wejściowej a parametrem CMRR. Oszacowanie, który efekt jest silniejszy, wymaga znajomości impedancji elektrody i parametrów dopasowania dla wybranej technologii. Jednak nie są to jedyne przeciwstawne wymagania stawiane wzmacniaczom sygnałów neuronalnych, co zostanie jeszcze przedyskutowane później.

Rezystancja sprzężenia zwrotnego w zakresie TΩ jest niezbędna do uzyskania wystarczająco dużej stałej czasowej. Rezystory bierne są dostępne w technologiach CMOS, ale ze względu na niską rezystywność odpowiednich warstw ich użycie jest ograniczone dla rezystancji nie większych niż kilka MΩ. Z tego względu do realizacji rezystancji  $R_{fa}$ ,  $R_{fb}$  zamiast standardowych rezystorów używa się tak zwanych pseudo-rezystorów zbudowanych z tranzystorów MOS (ang. *Metal Oxide Semiconductor*).

Pseudo-rezystory to tranzystory MOS pracujące w obszarze podprogowym. Dokładniejsze informacje o obszarach pracy tranzystorów zostaną przedstawione w dalszej części pracy. W obszarze podprogowym tranzystor może pracować jako element oporowy, ponieważ w tym zakresie może osiągnąć rezystancję rzędu TΩ. Wykorzystanie tego obszaru pracy tranzystorów

i sterowanie napięciem bramki za pomocą napięcia stałego umożliwia implementację zmiennego rezystora. Tranzystory pracujące w obszarze podprogowym wymagają precyzyjnego ustawienia napięcia bramki, aby zapewnić ich stabilną pracę i uniknąć zniekształceń sygnału. Używanie tranzystorów jako elementów rezystancyjnych jest powszechną praktyką w projektowaniu obwodów analogowych w przypadkach, w których pasywne rezystory nie są odpowiednie [126], [134], [135].

### 2.5.1.1 Pojemności dostępne w technologii CMOS

Kondensatory są jednym z kluczowych elementów biernych wykorzystywanych w analogowych układach scalonych. W zależności od technologii mamy dostępne kondensatory różnego typu. W procesach technologicznych, w których możliwe jest wytworzenie dwóch warstw polikrystalicznych, projektant może użyć kondensatorów płaskich – tzw. *poly-poly*, których okładki są wykonane z tych warstw.

Kolejną grupą kondensatorów są struktury MIM, które są wykonane z dwóch warstw metalicznych. Dużą zaletą kondensatorów poly-poly oraz MIM jest to, że pojemność nie jest zależna od napięcia polaryzacji. Kondensatory MIM umożliwiają uzyskanie wyższych wartości pojemności przeliczeniu na powierzchnię, które są rzędu kilku  $\text{fF}/\mu\text{m}^2$ .

Ostatnim typem kondensatorów są struktury, która wykorzystują pojemność bramki tranzystorów polowych. Ze względu na wysoką pojemność bramkową możliwe jest osiągnięcie najwyższego stosunku pojemności do powierzchni, jednak ze względu na silną zależność pojemności od napięcia pomiędzy bramką a podłożem ich wykorzystanie ogranicza się głównie do odprężania linii zasilania.

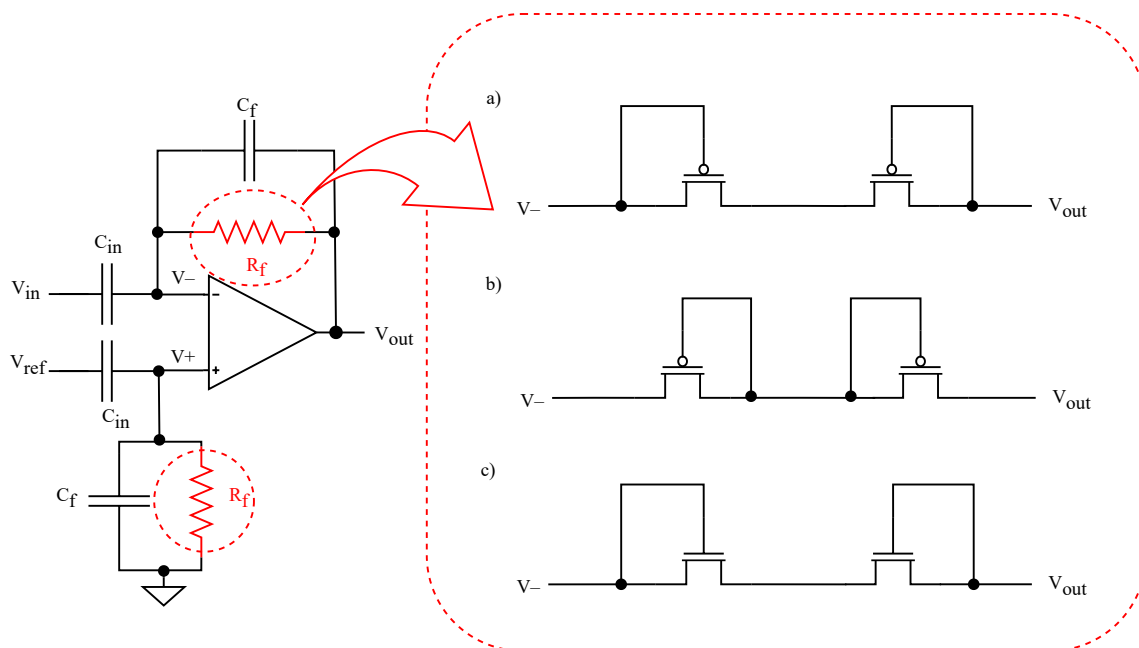
### 2.5.1.2 Pseudo-rezystory

Pseudo-rezystory wykonane przy użyciu tranzystorów MOS są powszechnie stosowane w pętli sprzężenia zwrotnego LNA w celu realizacji niskiej częstotliwości granicznej [93], [96], [125], [131], [132], [136]–[141].

W ciągu ostatnich dekad opracowano kilka struktur pseudo-rezystorów, które można podzielić na dwie podstawowe kategorie, a mianowicie: pseudo-rezystory bez możliwości kontrolowania wartości rezystancji NTPR (ang. *Non-Tunable Pseudoresistor*) i pseudo-rezystory z kontrolowaną wartością rezystancji TPR (ang. *Tunable Pseudoresistor*) [142].

Różne opcje topologii pseudo-rezystorów z niekontrolowaną wartością rezystancji są pokazane na Rys. 2.14. Pierwsze przedstawione rozwiązanie zostało wykorzystane w pracy [126]. Zacisk nazwany  $V_{-}$  na Rys. 2.14 odnosi się do wejścia nieodwracającego wzmacniacza, zaś drugi zacisk nazwany  $V_{out}$  odnosi się do wyjścia. Dla małej różnicy napięć panujących pomiędzy zaciskami rezystancja jest bardzo wysoka, umożliwiając uzyskanie dużej wartości stałej czasowej sprzężenia AC. Użycie dwóch tranzystorów MOS poprawia trochę odporność na zniekształcenia dla dużych sygnałów. Duże zmiany na wejściu powodują duże napięcie na elementach MOS, co skutkuje zmniejszeniem ich rezystancji. W nieregulowanych pseudo-rezystorach podłoże tranzystorów MOS jest związane albo z drenem, albo ze źródłem i ma stałą wartość rezystancji. W tych topologiach bramka tranzystora jest podłączona albo do źródła, albo do

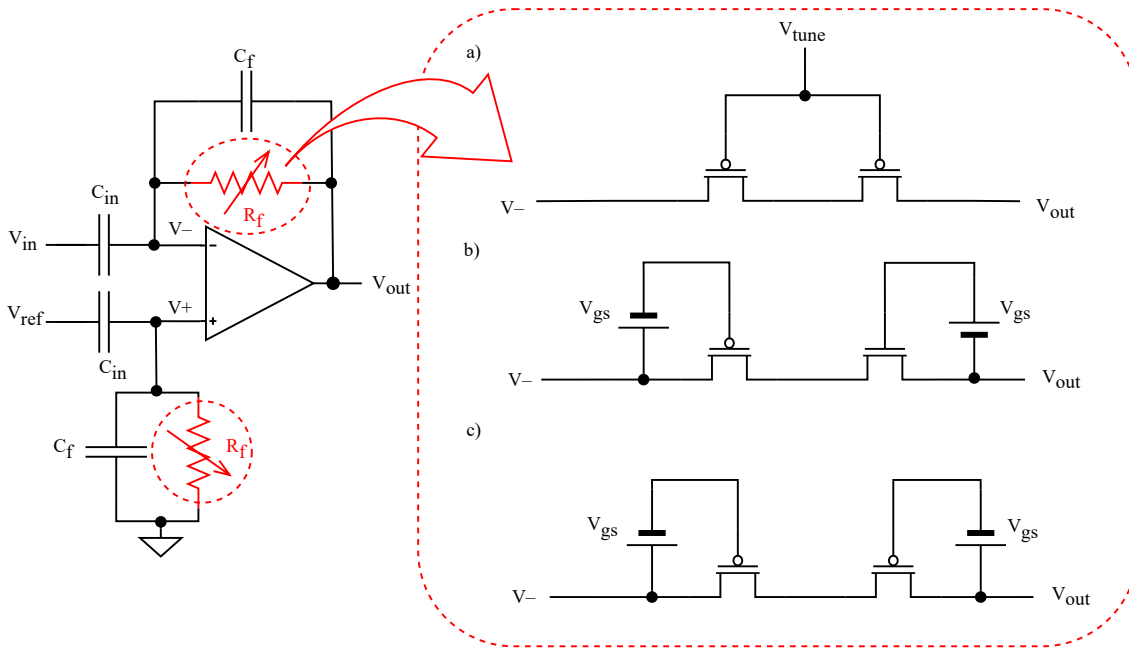
drenu i w zależności od topologii połączenia uzyskuje się różne wartości rezystancji, jednak nie ma możliwości kontrolowania częstotliwości granicznej.



**Rys. 2.14:** Różne topologie pseudo-rezystorów z niekontrolowaną wartością rezystancji zaimplementowane w przedwzmacniaczu ze sprzężeniem zmiennoprądowym.

Możliwość kontrolowania dolnej częstotliwości granicznej jest istotna, aby można zoptymalizować warunki rejestracji w zależności od specyfiki eksperymentu neurobiologicznego. Z tego względu, mimo że pseudo-rezystory NTPR pozwalają osiągać wysoką wartość rezystancji rzędu 100 GΩ na małej powierzchni w porównaniu rezystorami biernymi, ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na niemożliwość kontrolowania wartości rezystancji. Oczywiście są możliwe obejścia tego ograniczenia w inny sposób, ale powoduje to zwiększenie komplikacji układu, zwiększenie powierzchni i poboru mocy. W pracy [143] zastosowano zespół szeregowo przełączanych pseudo-rezystorów.

Pseudo-rezystory NTPR w układach do rejestracji sygnałów biologicznych zastępowane pseudo-rezystorami TPR ze względu na możliwość uzyskania jeszcze wyższych wartości rezystancji oraz jej kontroli [141], [144], [145]. Różne implementacje pseudo-rezystorów zostały przedstawione na Rys. 2.14. Tranzystory MOS podobnie jak dla NTPR są spolarzowane w obszarze podprogowym w celu uzyskania największej możliwej rezystancji oraz liniowości. Rezystancja może być łatwo kontrolowana za pomocą zmiany napięcia bramki. Tranzystory NMOS (ang. *n-channel MOSFET*) są rzadko stosowane w projektowaniu struktur ze względu na relatywnie większe szумы  $1/f$  w porównaniu z tranzystorami PMOS (ang. *p-channel MOSFET*).



**Rys. 2.15:** Różne topologie pseudo-rezystorów z kontrolowaną wartością rezystancji zaimplementowane w przedwzmacniaczu ze sprzężeniem zmiennoprądowym.

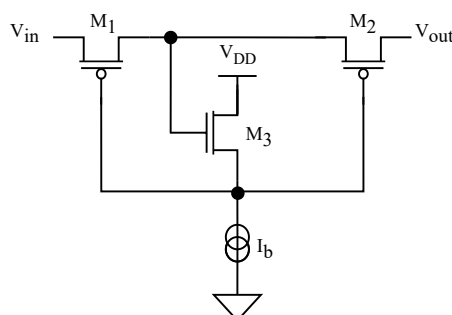
Głównym problemem rozwiązania a) pseudo-rezystora kontrolowanego napięciem bramki jest to, że  $V_{gs}$  tranzystora zmienia się wraz z sygnałem wejściowym. Rozwiązanie to, podobnie jak w tych przedstawionych na Rys. 2.14 są wspólnie określane jako *zmiennie- $V_{gs}$*  (w angielskojęzycznej literaturze używane jest określenie *variable- $V_{gs}$*  [146]). Nazwa wskazuje na zmieniające się napięcie panujące pomiędzy bramką a źródłem tranzystora w zależności od sygnału wejściowego. Rozwiązanie to jest przeciwne do tzw. *stałego- $V_{gs}$*  (w angielskojęzycznej literaturze określane jako *fixed- $V_{gs}$* ), które umożliwia utrzymanie stałego napięcia na bramce tranzystora niezależnie od wartości sygnału wejściowego.

Rozwiązania, w którym zmienia się napięcie pomiędzy bramką i źródłem, wraz z sygnałami rejestrowanymi przez układ skutkuje zniekształceniami sygnałów o dużych amplitudach. W przypadku sygnałów o niskiej częstotliwości nie ma problemu, jeżeli dotyczą one niewielkich amplitud (1 mV). Jednak sytuacja komplikuje się, gdy chcemy rejestrować sygnały o wyższych amplitudach, które również mogą wystąpić w szczególności, jeżeli dotyczą sytuacji rejestracji sygnałów powstających na skutek stymulacji elektrycznej. Mimo to koncepcja przedstawiona na Rys. 2.15 a) jest bardzo często stosowana w układach wyposażonych w sprzężenie AC ze względu na to, że umożliwia w prosty sposób na kontrolowanie częstotliwości granicznej [147]–[151]. Druga koncepcja przedstawiona na Rys. 2.15 b) składa się z jednego tranzystora NMOS i jednego PMOS, które są sterowane niezależnie. Kontrolowanie wartości rezystancji jest możliwe za pomocą zmiany napięcia  $V_{gs}$ . Dwa całkiem różne napięcia sterujące, są wyzwaniem projektowym, co zostanie przedstawione poniżej podczas omówienia implementacji tego rozwiązania. Bardzo podobnym rozwiązaniem jest koncepcja przedstawiona na Rys. 2.15 c) – realizacja składa się tylko z tranzystorów PMOS. Podobnie jak wcześniej rezystancja jest sterowana za pomocą napięć  $V_{gs}$  dla obu tranzystorów niezależnie.

Istnieje w literaturze rozwiązanie próbujące ograniczyć wpływ problemów związanych z

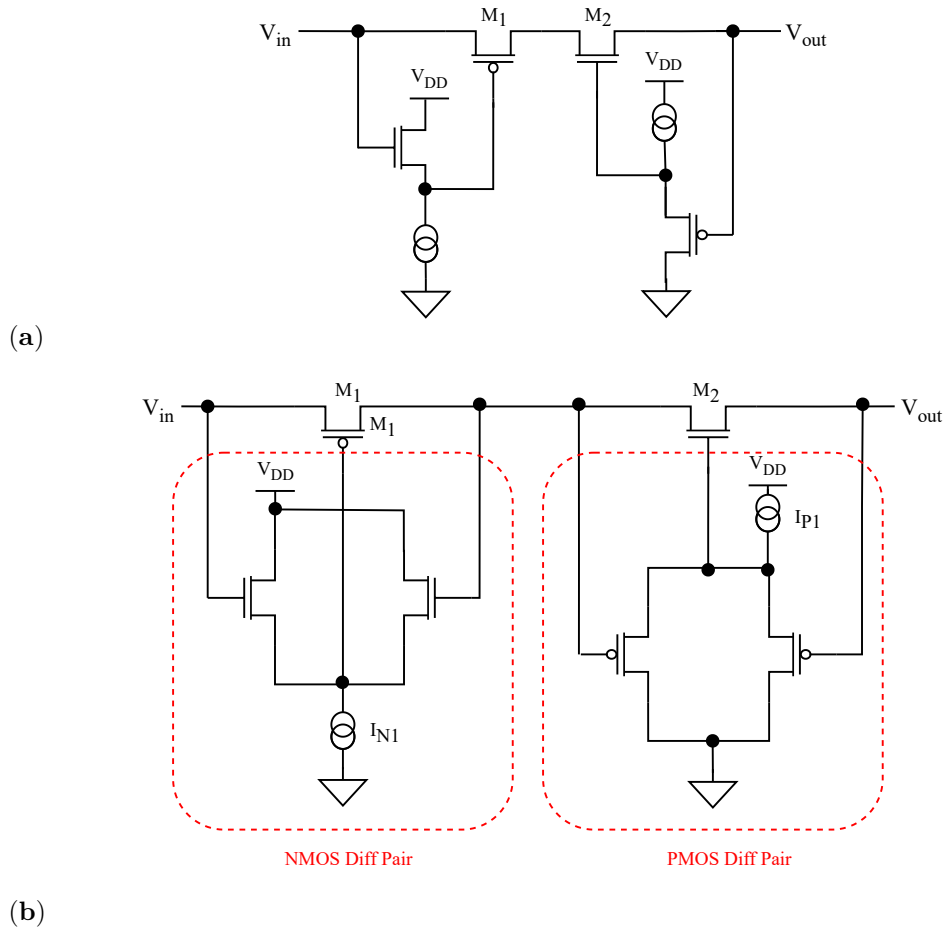
*variable- $V_{gs}$*  polegające na częściowej stabilizacji  $V_{gs}$ , jak pokazano na Rys. 2.16. Dwa tranzystory PMOS –  $M1$ ,  $M2$  są połączone szeregowo w celu uzyskania dużej rezystancji podobnie jak w rozwiązaniu przedstawionym na Rys. 2.15 a). Kontrolowanie wartości rezystancji jest możliwe dzięki zmianie wartości prądu polaryzującego tranzystor  $M3$ . Źródło z tego tranzystora steruje napięciami na bramkach pseudo-rezystorów.

Główną wadą tej propozycji w dla sprzężenia AC jest to, że dla większych napięć wejściowych może nastąpić przekroczenie napięć progowych pracy tranzystorów  $M1$ ,  $M2$  [135]. W przypadku przekroczenia wartości napięcia progowego  $V_{th}$  (ang. *Threshold voltage*) dla tych tranzystorów następuje opuszczenie obszaru słabej inwersji, co może skutkować bardzo niską rezystancją.



**Rys. 2.16:** Implementacja pseudo-rezystorów wykorzystujących *variable- $V_{gs}$*  wraz z częściową stabilizacją  $V_{gs}$ . Rysunek opracowany na podstawie [134].

W artykule [146] przeanalizowano kilka konfiguracji pseudo-rezystorów, które składają się z dwóch tranzystorów oraz operują na stałym napięciu bramki, dzięki czemu uzyskano znaczną redukcję zniekształceń nieliniowych w stosunku do klasycznej architektury opartej na połączeniu diodowym. Aby ograniczyć problemy występujące dla *variable- $V_{gs}$*  w pracy [146], zaproponowano ulepszony układ (Rys. 2.17), który wykorzystuje kombinację tranzystora NMOS i PMOS z dwoma różnymi źródłami napięcia stałego (Rys. 2.15 b)). W rozwiązaniu tym wykorzystane są dwa różne źródła napięcia sterującego, co umożliwia zmianę rezystancji przy zachowaniu stałego napięcia na bramce. Umożliwiło to uzyskanie lepszej liniowości w szerszym zakresie zmiany napięcia sygnału wyjściowego, jednak ograniczeniem tego rozwiązania jest z duża wrażliwość na rozrzuty napięcia progowego tranzystorów i dostosowanie właściwego napięcia dla poszczególnych tranzystorów. Rozwiązanie to próbowano jeszcze ulepszać w pracy [152] wykorzystując dwie pary różnicowe do generacji napięcia stałego (Rys. 2.17), ale rozwiązanie to jest bardziej kosztowne pod względem powierzchni. Pomimo zastosowania procesu CMOS (65 nm) zaproponowany układ zajmuje około  $0,05 \text{ mm}^2$ , co jest dużą wartością, biorąc pod uwagę wymagania integracji do kilku tysięcy kanałów odczytowych.



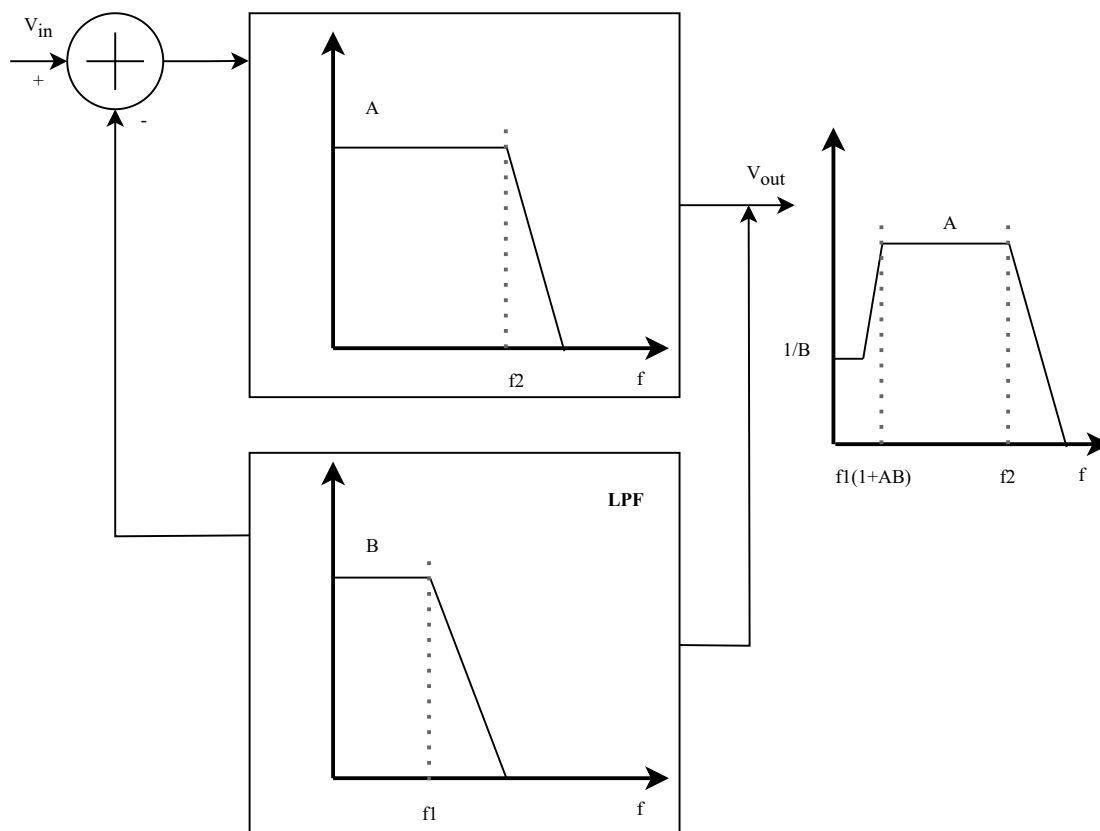
**Rys. 2.17:** Implementacje pseudo-rezystorów wykorzystujących tzw. *fixed* –  $V_{gs}$ , czyli rozwiązanie umożliwiające utrzymanie stałego napięcia na bramce tranzystora niezależnie od wartości sygnału wejściowego. W pierwszym przypadku zastosowano dwa źródła napięcia zrealizowane za pomocą obwodu referencyjnego z tranzystorami w konfiguracji wtórnika, w drugim przypadku wykorzystano parę różnicową. Rysunek opracowany na podstawie [146], [152]

### 2.5.2 Sprężenie stałoprądowe

Sprężenie DC ma dwie potencjalne zalety: (a) pozwala uniknąć dyskutowanych wcześniej problemów projektowych związanych z osiągnięciem dużych stałych czasowych w układzie ze sprężeniem AC, (b) nie tłumi sygnałów o bardzo niskich częstotliwościach, które *a-priori* nie są znane a mogą zostać obcięte w rozwiązaniu ze sprężeniem AC.

Niezależnie od zastosowanego rozwiązania składowe stałe nie są całkowicie usuwane z zarejestrowanego sygnału i dlatego należy je dokładnie zdefiniować przed wyborem koncepcji układu. Kompensację napięcia stałego występującego na elektrodzie możemy uzyskać w konfiguracji wzmacniacza odejmującego i filtra dolnoprzepustowego w pętli sprężenia zwrotnego wzmacniacza. Należy w tym miejscu zwrócić uwagę, że stały potencjał elektrody jest obniżany, ale nieusuwany całkowicie, co jest dobrze widoczne na Rys. 2.18, dlatego ważne jest, by dokładnie określić jego wartość ze względu na możliwość przekroczenia zakresu liniowego wzmacniacza. Ponadto, w tym rozwiązaniu nie unikamy problemu z długą stałą czasową filtra dolnoprzepustowego i kompresją sygnałów o bardzo niskich częstotliwościach.



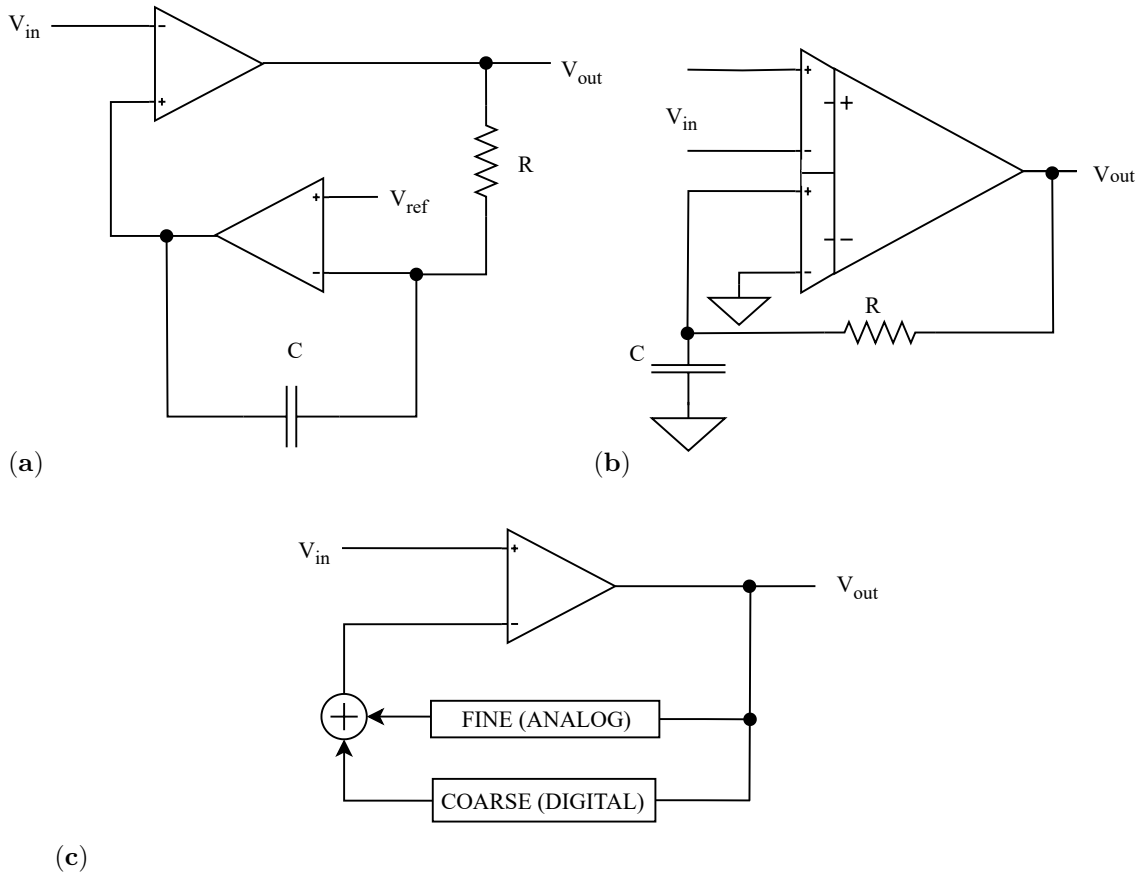


**Rys. 2.18:** Schemat działania sprzężenia stałoprądowego z wykorzystaniem filtra dolnoprzepustowego w pętli sprzężenia zwrotnego. Koncepcja rysunku zaadaptowana z [153].

Implementacja powyższej koncepcji może być zrealizowana za pomocą różnych konstrukcji przedstawionych na Rys. 2.19. Projekt przedstawiony na Rys. 2.19a wykorzystuje aktywny układ całkujący w sprzężeniu zwrotnym z dużą stałą czasową, aby usunąć nisko częstotliwościową część sygnału. Układ ten został zaproponowany w pracy [111]. Autorzy uwzględnili poziom stały na dość dużym poziomie ( $\pm 450$  mV), ale układ umożliwiał rejestrację sygnałów tylko powyżej 100 Hz. Zmiany napięcia na wyjściu wzmacniacza mogą zmienić opór pseudorezystora zaimplementowanego w postaci tranzystora w połączeniu diodowym powodując znaczne ograniczenie pasma przenoszenia. Ponadto dużą wadą tego rozwiązania było to, że zużywał dość dużo mocy w jednym kanale odczytowym ( $42,5 \mu\text{W}$ ) ze względu na dodatkowy wzmacniacz w sprzężeniu zwrotnym.

Projekt przedstawiony na Rys. 2.19b wykorzystuje wzmacniacz różnicowy, który anuluje nisko-częstotliwościową stałą składową sygnału, wprowadzając je z powrotem przez drugą parę różnicową. Wykorzystuje w tym celu filtr R-C w sprzężeniu zwrotnym jako analogowy filtr dolnoprzepustowy. Te pasywne elementy powinny być bardzo duże, aby uzyskać niską częstotliwość graniczną. Rozwiązanie to zostało przedstawione w pracy [154] jednak implementacja niektórych elementów poza układem scalonym nie jest odpowiednia dla integracji dużej liczby kanałów odczytowych.

Projekt przedstawiony na Rys. 2.19c wykorzystuje cyfrowy filtr dolnoprzepustowy w sprzężeniu zwrotnym, aby zmniejszyć pobór mocy, oraz dodatkowy analogowy filtr dolnoprzepustowy, aby zmniejszyć zakres dynamiczny, co przekłada się na mniejsze wymagania do rozdzielczości przetwornika DAC (ang. *Digital-Analog Converter*). Implementacja tego rozwiązania w [155] miała zbyt duży obszar i pobór mocy, aby możliwe było zintegrowanie wiele kanałów odczytowych w jednym układzie scalonym. Ulepszenie tego rozwiązania zostało zaimplementowane w pracy [112].



**Rys. 2.19:** Implementacje sprzężenia stałoprądowego wykorzystujące: (a) Analogowy integrator w pętli sprzężenia zwrotnego, (b) Wzmacniacz różnicowy, (c) Cyfrowe i analogowe pętle regulujące offset na elektrodzie. Koncepcja rysunku zaadaptowana z [112].

### 2.5.3 Inne możliwości blokowania stałego napięcia elektrody

Do usunięcia napięcia stałego na wejściu wzmacniacza można zastosować górnoprzepustowy filtr C-R na wejściu wzmacniacza, który pracuje bez pętli sprzężenia zwrotnego [156], [157]. Zalety takich rozwiązań zostały przedyskutowane w [158] nie są one oczywiste. Autorzy wskazują na możliwość uzyskania niewielkiej redukcji szumów i poboru mocy w porównaniu z układami z zamkniętą pętlą sprzężenia zwrotnego przy tej samej dolnej częstotliwości granicznej. Mankamentami wzmacniaczy z otwartą pętlą sprzężenia zwrotnego są wymagania względem wejściowej pojemności, która musi być wystarczająco duża, żeby szum od rezystancji wejściowej był mniejszy. Mimo obecności pseudo-rezystora na wyjściu problem nieliniowości

nie jest kluczowy, ponieważ sygnał na nim jest niewielki. Dodatkowo należy podkreślić wyzwania związane z większą wrażliwością na rozrzuty technologiczne procesu ze względu na brak pętli sprzężenia zwrotnego, która stabilizuje wzmacniacz.

Kolejną opcją, która umożliwia usunięcie potencjału na styku elektrody i tkanki jest zastosowanie techniki wzmacniaczy z modulacją (ang. *chopper amplifier*) i autozerowaniem. Metoda ta polega na modulacji sygnału mierzonego sygnałem prostokątnym o częstotliwości znacznie wyższej niż widmo sygnału mierzonego, wzmocnieniu sygnału zmodulowanego i demodulacji i odfiltrowaniu wyższych częstotliwości z modulacją. Dzięki modulacji widmo sygnału zostaje przesunięte do wyższych częstotliwości, co pozwala na redukcję składowej stałej, redukcję niskoczęstotliwościowych fluktuacji i zmniejszenie udziału szumu  $1/f$ .

Główną wadą układu z modulacją wysokoczęstotliwościową jest to, że różnicowa impedancja wejściowa wzmacniacza zostaje ograniczona, co pogarsza przede wszystkim parametr CMRR. Możliwym rozwiązaniem jest zastosowanie dodatkowej pętli sprzężenia zwrotnego w celu zwiększenia impedancji wejściowej [159]. Dla tego typu rozwiązań wartość częstotliwości modulatora  $f_{chop}$  wynosi zazwyczaj przynajmniej 10 kHz, przy czym bardziej typowe są wartości z zakresu 20 kHz do 30 kHz [153], [160], [161]. Zastosowanie modulacji w systemach z elektroniką odczytu zintegrowaną z elektrodami pomiarowymi powoduje obawy o bezpieczeństwo mierzonych tkanek, gdyż przełączanie (przerywanie) sygnału wiąże się ze wstrzykiwaniem i wyciąganiem ładunków elektrycznych ze środowiska, w którym znajduje się badana tkanka nerwowa [99].

Jeszcze innym podejściem do rejestracji jest pominięcie przedwzmacniacza i natychmiastowa konwersja sygnałów rejestrowanych przez elektrody na sygnały cyfrowe z wykorzystaniem przetwarzania analogowo-cyfrowego, a następnie dalsze przetwarzanie tych sygnałów w domenie cyfrowej [162]. Ze względu na wymagania dużej rozdzielczości konwertera i małego poboru mocy, przy równoczesnych niewygórowanych wymaganiach dotyczących częstości próbkowania sygnału i szybkości przetwarzania, oczywistym rozwiązaniem jest zastosowanie konwerterów typu Delta-Sigma. Przykłady takich rozwiązań można znaleźć w pracach [163]–[166].

## 2.6 Ograniczenia wzmacniaczy sygnałów neuronowych

Architektura pokazana na Rys. 2.13 pozostaje standardem dla nowoczesnych wzmacniaczy sygnałów neuronalnych. Pokazano wcześniej, że istnieje wiele systemów oraz układów prototypowych opartych o to rozwiązanie z bardzo niskim poziomem szumów wejściowych, oraz niskim poborem mocy i małą powierzchnią krzemu. Przewaga rozwiązań opartych na sprzężeniu AC nad sprzężeniem DC polega na tym, że pojemność wejściowa pozwala na znaczne odseparowanie fluktuacji napięć pochodzących z interfejsu elektroda-tkanka. Jest to istotne, ponieważ napięcia te nie mają stałej wartości (zależą m.in. od temperatury czy stężenia płynu ustrojowego) i mogą łatwo nasycić wzmacniacz. Należy jednak pamiętać, że słabym punktem rozwiązań opartych o sprzężenie zmiennoprądowe jest pseudo-rezystor umieszczony w pętli sprzężenia zwrotnego oraz jego ograniczona liniowość [137], [146]. Spadek napięcia na pseudo-rezystorze jest taki sam jak na wyjściu wzmacniacza. W takiej sytuacji w zakresie wahań napięcia wyjściowego (od kilkuset mV do 1 V) efektywna rezystancja może się różnić o kilka

rzędów wielkości. W układach, w których możliwe jest kontrolowanie częstotliwości granicznej za pomocą ustawienia napięcia bramki na tranzystorach tworzących pseudo-rezystor wahania napięcia są główną przyczyną nieliniowości. Problem ten jest szczególnie istotny dla sygnałów wejściowych o dużej amplitudzie oraz tych o widmie częstotliwościowym w pobliżu częstotliwości granicznej.

W literaturze zniekształcenia podawane są typowo dla częstotliwości 1 kHz (kilka rzędów wielkości powyżej dolnej częstotliwości granicznej) oraz amplitudy  $1 \text{ mV}_{\text{pp}}$  (5-10 razy mniej niż maksymalne amplitudy sygnałów), tymczasem zniekształcenia nieuchronnie rosną dla mniejszych częstotliwości i większych amplitud. Bardzo niewiele opublikowanych artykułów dotyczących wzmacniaczy sygnałów neuronalnych opartych o głównie stosowaną architekturę porusza ten problem. Pomiary zniekształceń w funkcji częstotliwości sygnału dla wzmacniacza ze sprzężeniem zmiennoprądowym przedstawiono pracy [167], ale ograniczono się do amplitudy sygnału wejściowego  $1,4 \text{ mV}_{\text{pp}}$ . Podana wartość wynosiła około 3%. Nie wykazano zniekształceń dla większych amplitud, które występują w sygnałach LFP.

## Rozdział 3

# Projekt liniowego pseudo-rezystora w zakresie $G\Omega$

Zastosowanie tranzystorów jako elementów rezystancjach, zwanych pseudo-rezystorami, jest powszechną praktyką w projektowaniu obwodów analogowych dla przypadków, w których bierne rezystory nie są odpowiednie ze względu na wartości wymaganych rezystancji lub powierzchnie takich elementów. Jak wspomniano wcześniej, jednym z krytycznych problemów związanych ze wzmacniaczami sygnałów neuronowych ze sprzężeniem AC umożliwiającym zmianę dolnej częstotliwości granicznej jest nieliniowość pseudo-rezystorów. Pseudo-rezystory użyte w pierwszym stopniu wzmacniacza są również istotnymi źródłami szumów i ten aspekt również należy uwzględnić przy projektowaniu.

W celu identyfikacji dominujących źródeł zniekształceń i szumów i optymalizacji projektu proponowanego przedwzmacniacza analizę przeprowadzono w trzech etapach:

1. Analiza schematu opartego na idealnych elementach pasywnych przy założeniu idealnego wzmacniacza operacyjnego.
2. Projekt pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie tranzystorów, dalej przy założeniu idealnego wzmacniacza operacyjnego.
3. Wybór topologii wzmacniacza i optymalizacja projektu oraz zaprojektowanie pozostałych bloków (polaryzacyjnego, logiki itp.). Te analizy zostaną przedstawione w kolejnym rozdziale.

### 3.1 Modelowanie parametrów tranzystora MOS

W poprzednim rozdziale przedstawiono różne sposoby implementacji pseudo-rezystorów z wykorzystaniem tranzystorów polowych MOS. W zależności od warunków polaryzacji działanie tranzystora, tj. jego charakterystyki prądowo-napięciowe, są zdeterminowane przez różne mechanizmy przewodzenia prądu i opisywane przez różne zestawy równań. Napięcie przyłożone pomiędzy bramką a źródłem  $V_{gs}$  określa poziom inwersji kanału, od słabej do silnej. Napięcie pomiędzy drenem a źródłem  $V_{DS}$  określa zaś, czy dla danego ustalonego napięcia bramka-źródło tranzystor pracuje w zakresie liniowym czy w nasyceniu. Zakładając podstawowy model tranzystora, prąd w zakresie silnej inwersji jest opisany równaniami:

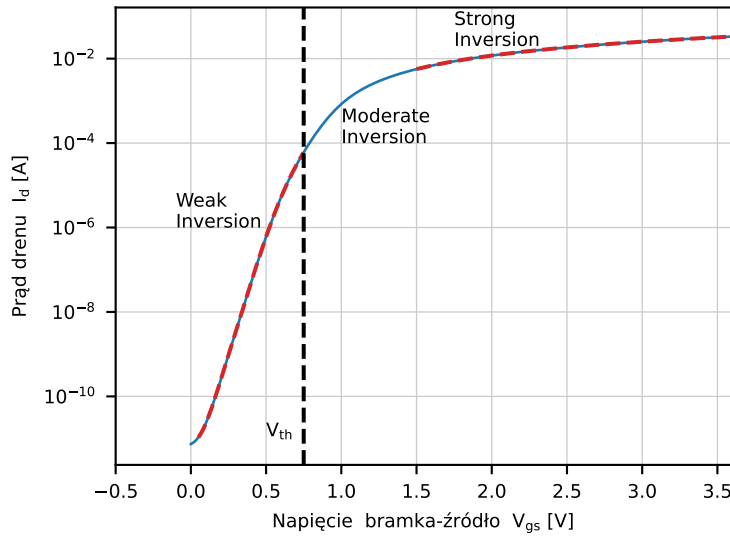
$$I_d = \begin{cases} \mu_0 C_{ox} \frac{W}{L} V_{ds} \left( V_{gs} - V_{th} - \frac{V_{ds}}{2} \right) & \text{zakres liniowy;} \\ \frac{1}{2} \mu_0 C_{ox} \frac{W}{L} (V_{gs} - V_{th})^2 (1 + \lambda V_{ds}) & \text{zakres nasycenia,} \end{cases} \quad (3.1)$$

gdzie  $\mu_0$  jest ruchliwością nośników, a  $C_{ox}$  jest pojemnością tlenku bramki na jednostkę powierzchni.  $V_{th}$  jest napięciem progowym, a  $W$  i  $L$  odpowiednio szerokością oraz długością kanału, którego współczynnik modulacji określony jest przez  $\lambda$ .

W zakresie słabej inwersji, nazywanym również zakresem podprogowym, bramka tranzystora jest spolaryzowana napięciem poniżej progowego. W przybliżeniu tranzystor w tym obszarze działa jak tranzystor bipolarny i prąd drenu opisany jest równaniem:

$$I_d = I_0 \exp \frac{V_{gs} - V_{th}}{nV_t} \left( 1 - \exp \frac{V_{ds}}{V_t} \right), \quad (3.2)$$

gdzie  $I_0$  określa znormalizowany prąd drenu, w sytuacji, gdy  $V_{gs} = V_{th}$ , a  $n$  (ang. *slope factor*) jest współczynnikiem nachylenia określającym nie idealność charakterystyki przez analogię do równania dla tranzystorów bipolarnych, dla których  $n = 1$ , zaś  $V_t$  to napięcie termiczne [168]. Przejście od silnej do słabej inwersji jest ciągłe i rozciąga się poprzez dwa rzędy wielkości prądu tranzystora (Rys. 3.1). Zakres ten jest nazywany obszarem umiarkowanej inwersji.



**Rys. 3.1:** Prąd drenu  $I_d$  w funkcji napięcia panującego pomiędzy bramką a źródłem  $V_{gs}$  dla tranzystorów MOS we wszystkich obszarach jego pracy, czyli słabej (ang. Weak), umiarkowanej (ang. Moderate) i silnej inwersji (ang. Strong Inversion). Napięcie  $V_{th}$  określa napięcie progowe, prąd drenu jest narysowany w skali logarytmicznej – w obszarze słabej inwersji zależy on eksponencjalnie od napięcia panującego między bramką a źródłem. Wykres został wykonany dla w technologii 180 nm firmy XFAB, w której wykonano projekt, wykorzystano tranzystor NMOS o wymiarach  $W = 100 \mu\text{m}$ ,  $L_0 = 500 \text{ nm}$ , dostosowane do pracy z napięciami do 5 V.

Pierwsze modele tranzystorów w podstawowym programie do symulacji elementów elektrycznych – *SPICE* – były oparte o równania 3.1. Najbardziej rozpowszechniony był model typu *Level 2*. Modele ten zawierały najbardziej podstawowe parametry tranzystora jak grubość tlenku, napięcie progowe itp. – w sumie było to około 25 parametrów. Rozwinięciem tych

modeli symulacyjnych są modele *BSIM*, które są dostosowane do symulacji tranzystorów w submikronowych technologiach CMOS. Modele *BSIM* uwzględniają szereg poprawek związanych z dodatkowymi efektami fizycznymi związanymi z malejącą minimalną długością kanału tranzystora [169]. Jednak modele nadal bazują na zależności prądu od napięcia progowego i są opisywane różnymi równaniami w zależności do obszaru pracy, co czasami prowadzi do znaczących rozbieżności pomiędzy modelami i rzeczywistymi charakterystykami w obszarze umiarkowanej inwersji.

Problem jest zaadresowany w modelu *EKV* (od pierwszych liter nazwisk autorów Enz, Krummenacher, Vittoz) [170], który jest analityczną interpolacją charakterystyk pomiędzy obszarami słabej i silnej inwersji bazującą na opisie rozkładu ładunku w kanale tranzystora. Należy przypomnieć, że tworząc symulacje dostosowane do submikronowych procesów technologicznych CMOS nadal opiera się na niedoskonałych modelach *BSIM* w wersji 4.3.0 [169].

Model *EKV* jest w pełni analitycznym modelem tranzystora MOS, który dostarcza zmienne wielko- i małosygnałowych tranzystora, oferując ciągłość we wszystkich obszarach pracy, czyli słabej, umiarkowanej i silnej inwersji, przewodzenia i nasycenia. Podstawowe pojęcia modelu wraz z opisem matematycznym można znaleźć w pracy [170]. W celu znalezienia interpolacji pomiędzy obszarami prąd drenu został znormalizowany do charakterystycznego prądu  $I_s$ , specyficznego dla danej technologii i wymiarów tranzystora, dzięki czemu można uzyskać równania prądowe i parametry małosygnałowe zależne tylko od napięć polaryzacji. Charakterystyczny prąd  $I_s$ , dany jest równaniem:

$$I_s = 2n\beta V_t^2, \quad (3.3)$$

gdzie  $\beta$  jest równa  $\mu_0 C_{ox} \cdot W/L$ . Wykorzystując określony prąd  $I_s$ , interpolacja transkonduktancji pomiędzy silną i słabą inwersją dla danego prądu drenu  $I_d$  jest określona równaniem:

$$G(IC) = \frac{1}{\sqrt{IC + \frac{1}{2}\sqrt{IC} + 1}}, \quad (3.4)$$

gdzie  $IC$  jest znormalizowanym prądem, równym  $I_d/I_s$  [170]. W oparciu o ten współczynnik inwersji, obszary robocze tranzystora można określić w trzech różnych regionach inwersji [126]:

1. słaba inwersja dla  $IC < 0,1$ ;
2. umiarkowana inwersja dla  $0,1 < IC < 10$ ;
3. silna inwersja dla  $10 < IC$ .

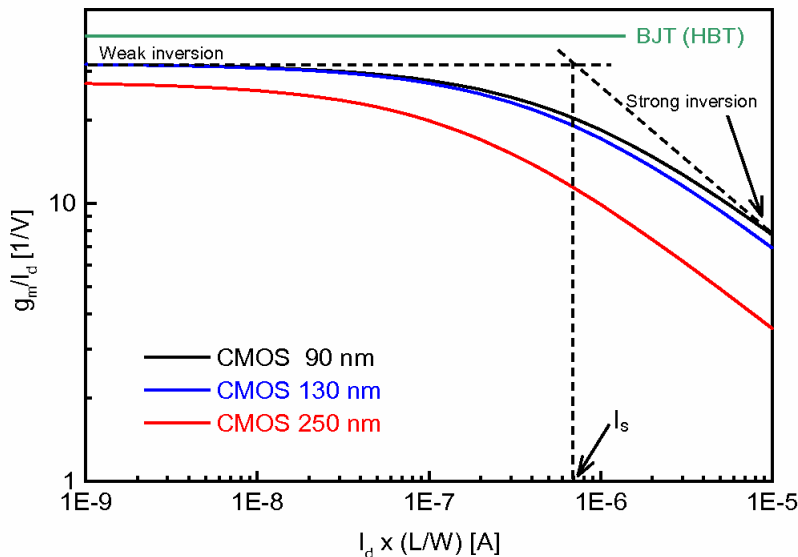
Na przykład dla tranzystorów NMOS przybliżone wartości  $I_s$  dla węzłów technologicznych 250, 130, 90 nm wynoszą odpowiednio 0,15, 0,65, 0,8  $\mu A$  - oznacza to, że wraz ze skalowaniem technologii w dół tranzystory wchodzą w obszar słabej inwersji przy stosunkowo wyższych prądach [171].

Z punktu widzenia projektanta obwodu, wybierając prąd drenu i współczynnik kształtu tranzystora, możliwe jest określenie regionu pracy tranzystora. Transkonduktancja tranzystora MOS pracującego w nasyceniu jest zdefiniowana dla danego prądu drenu  $I_D$  w następujący

sposób:

$$g_m = G(IC) \frac{I_d}{nV_t}, \quad (3.5)$$

Rys. 3.2 pokazuje stosunek transkonduktancji do prądu drenu dla tranzystorów NMOS w trzech technologiach CMOS 90 nm, 130 nm, 250 nm, oraz dla urządzeń bipolarnych.

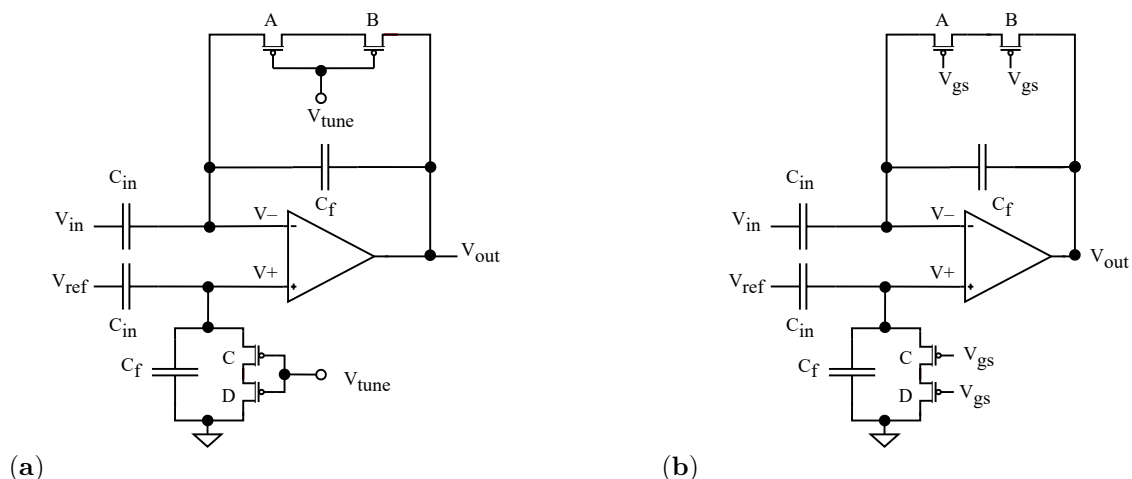


**Rys. 3.2:** Stosunek transkonduktancji do prądu drenu w funkcji znormalizowanego prądu drenu dla trzech technologii CMOS 90 nm, 130 nm, 250 nm, oraz dla urządzeń bipolarnych. Zaadaptowane z [171].

## 3.2 Analiza liniowości pseudo-rezystorów

Jednym z celów pracy było przeprowadzenie systematycznej analizy zniekształceń nieliniowych występujących w pseudo-rezystorach w pętli sprzężenia zwrotnego przedwzmacniacza. Analizę przeprowadzono dla dwóch rozwiązań wprowadzonych w poprzednim rozdziale (*fixed- $V_{gs}$*  i *variable- $V_{gs}$* ). Obwody użyte do symulacji są pokazane na Rys. 3.3. Wzmocnienie w otwartej pętli dla idealnego wzmacniacza operacyjnego używanego w tym rozdziale ustawiono na 100 dB; zwiększenie wzmocnienia poza tę wartość nie wpływała już na uzyskiwane wyniki symulacji.





**Rys. 3.3:** Architektura wzmacniacza neuronowego wykorzystującego sprzężenie zmiennoprądowe dla różnych implementacji pseudo-rezystorów. (a) Standardowa implementacja pseudo-rezystora posiadająca *variable- $V_{gs}$* , za pomocą napięcia  $V_{tune}$  kontrolowana jest częstotliwość graniczna. (b) Ulepszona architektura wzmacniacza wykorzystująca *fixed- $V_{gs}$* , do kontroli częstotliwości granicznej wykorzystywana jest polaryzacja tranzystorów w pętli za pomocą napięć  $V_{gs}$ .

Przedstawione tu wyniki zostały oparte na symulacjach numerycznych przeprowadzonych przy użyciu symulatora *Spectre* dostępnego w pakiecie *Cadence Virtuoso 6.1.6* (Cadence Design Systems, San Jose, CA, USA). Projekt został zrealizowany w technologii SOI-CMOS (ang. *Silicon-On-Insulator-CMOS*) 180 nm firmy *XFAB*. Ponadto, w celu porównania kluczowych parametrów układu przeprowadzono symulacje dla innych procesów (65 nm i 350 nm).

Technologia SOI-CMOS została wybrana ze względu na potencjalnie mniejsze sprzężenia pasożytnicze przez podłoże. Mając na uwadze możliwy dalszy rozwój projektu i dołożenia obwodów stymulacji elektrycznej do tego samego układu scalonego należy zadbać o minimalizację przesłuchów przez podłoże od dużych sygnałów stymulujących do obwodów front-end. Różnica pomiędzy standardową technologią CMOS a technologią SOI-CMOS polega na tym, że w standardowej technologii CMOS podłoże dla całego układu scalonego jest wspólne. Można stosować techniki pierścieni ochronnych, aby izolować poszczególne bloki układu scalonego, w szczególności bloki cyfrowe i analogowe, ale skuteczność tej techniki jest ograniczona. W technologii SOI-CMOS na warstwie krzemu umieszczana jest warstwa izolatora i dopiero na izolatorze umieszcza się bardzo cienką warstwę krzemu stanowiącego podłoże dla projektowanego układu. Cienkie podłoże w połączeniu z izolacją pionową tranzystorów typu DTI (ang. *Deep Trench Isolation*) daje lepsze możliwości izolacji elektrycznej sąsiadujących obszarów układu scalonego.

Kluczowe parametry wybranej wersji technologii *XT018* to:

- sześć warstw metalu;
- kondensatory MIM o dużej pojemności;
- wysoko rezystywne rezystory polikrzemowe;
- opcjonalna grupa tranzystorów dostosowana do pracy z zasilaniem do 5 V;

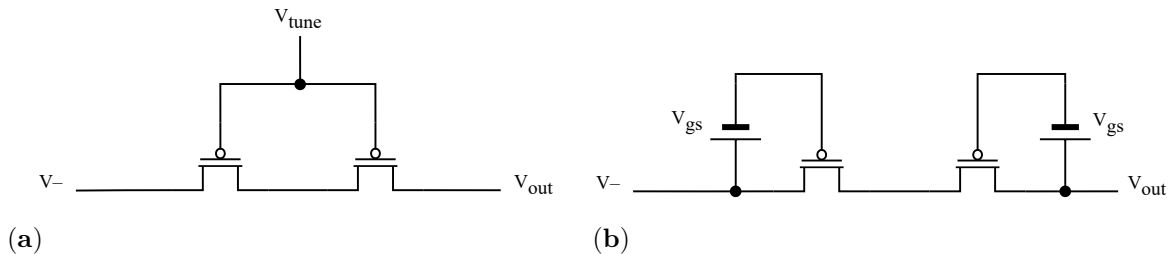
- dodatkowa izolacja z wykorzystaniem DTI.

### 3.2.1 Analiza stałoprądowa pseudo-rezystorów

W celu scharakteryzowania liniowości I-V (ang. *Current-voltage characteristic*) pseudo-rezystorów przeprowadzono w pierwszej kolejności symulacje stałoprądowe *DC*. Porównano liniowość charakterystyki I-V dla dwóch konfiguracji pseudo-rezystora: standardowej opartej na dwóch tranzystorach PMOS w konfiguracji symetrycznej – *variable- $V_{gs}$*  (Rys. 3.4a) oraz alternatywnej z tranzystorami pracującymi ze stabilizowanym napięciem bramka-źródło – *fixed- $V_{gs}$*  (Rys. 3.4b).

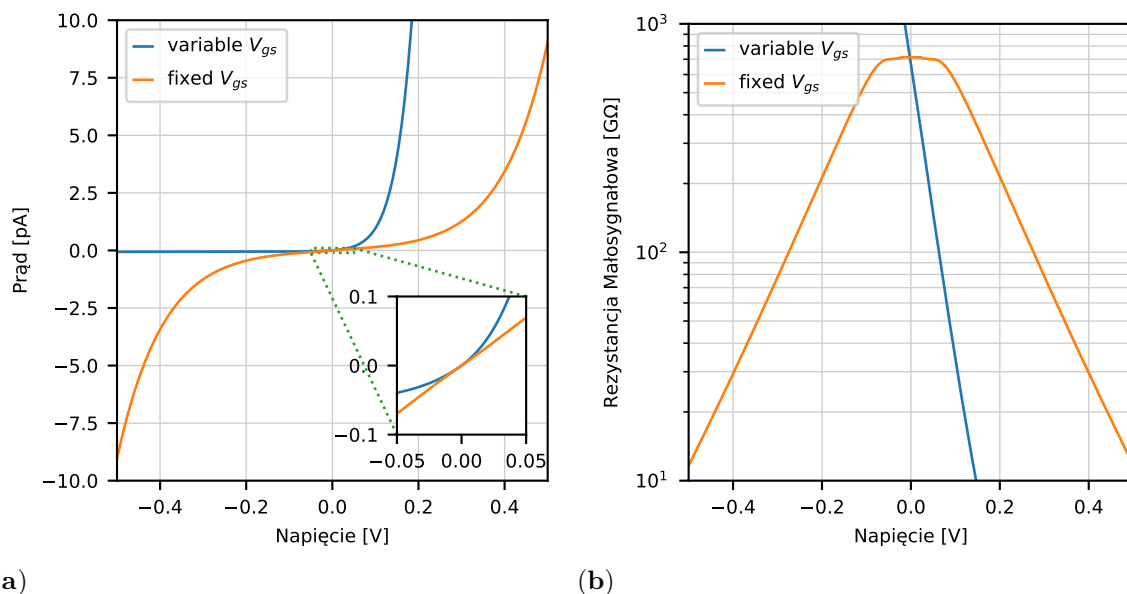
Symulacje dla obu rozwiązań przeprowadzono w ten sposób – jeden zacisk (nazwany  $V-$  na Rys. 3.4 ze względu na to, że odnosi się do tego punktu w schemacie wzmacniacza i określa wejście odwracające) pseudo-rezystora był uziemiony, a drugi zacisk (nazwany  $V_{out}$  na Rys. 3.4, podobne wytłumaczenie) był podłączony do zmiennego napięcia odpowiadającego spadkowi napięcia na pseudo-rezystorze w pętli sprzężenia zwrotnego przedwzmacniacza. Analizowano obie polaryzacje napięcia wyjściowego.

W przypadku konfiguracji z *variable- $V_{gs}$*  bramki obu tranzystorów były zwarte i podłączone do napięcia o stałej wartości względem masy, które było ustawione w ten sposób, aby rezystancja małosygnałowa pseudo-rezystora była identyczna z tą wymaganą dla uzyskania częstotliwości granicznej 1 Hz dla obu rozwiązań na Rys. 3.3. Dla konfiguracji z *fixed- $V_{gs}$*  za pomocą źródeł napięcia stałego zapewniono napięcia bramka-źródło jak pokazano na Rys. 3.4. Wszystkie tranzystory w obu rozwiązaniach miały identyczne wymiary ( $W/L = 1\text{ }\mu\text{m}/40\text{ }\mu\text{m}$ ). Na tym etapie zastosowano idealne źródła napięcia.



**Rys. 3.4:** Koncepcja pseudo-rezystorów z wykorzystaniem tranzystorów w podprogowym obszarze pracy: (a) Z niestabilizowaną wartością pomiędzy bramką a źródłem – *variable- $V_{gs}$* ; (b) Ze stabilizowaną wartością pomiędzy bramką a źródłem – *fixed- $V_{gs}$* . Wszystkie tranzystory miały identyczne wymiary ( $W/L = 1\text{ }\mu\text{m}/40\text{ }\mu\text{m}$ ), zaś napięcia  $V_{gs}$  oraz  $V_{tune}$ , odpowiadały takim, aby rezystancje małosygnałowe dla obu pseudo-rezystorów były identyczne.

Na Rys. 3.5a przedstawiono charakterystyki I-V, a na Rys. 3.5b zależności rezystancji małosygnałowej w funkcji napięcia dla obu rozwiązań uzyskane ze zrózniczkowania charakterystyk I-V. Liniowość konfiguracji *fixed- $V_{gs}$*  jest znacznie lepsza i szczególnie dobra w zakresie  $\pm 100\text{ mV}$  spadku napięcia na pseudo-rezystorze. Główną przyczyną słabej liniowości konfiguracji z *variable- $V_{gs}$*  jest to, że napięcia bramka-źródło tranzystorów tworzących pseudo-rezystory zmienia się z poziomem sygnału wyjściowego.



**Rys. 3.5:** (a) Symulowana zależność prądowo-napięciowa dla pseudo-rezystorów z *variable- $V_{gs}$*  i *fixed- $V_{gs}$* . (b) Rezystancja małosygnałowa dla obu konfiguracji.

Mając na uwadze, że zaprojektowany układ powinien zapewnić rejestrację sygnałów do  $10 \text{ mV}_{\text{pp}}$ , wartość wzmocnienia przedwzmacniacza ograniczono do ( $K = 20 \text{ V/V}$ ). W dalszych analizach używano wartości  $K = 20 \text{ V/V}$  jako nominalnego ustawienia wzmocnienia. Aby uzyskać wymagane wzmocnienie całego toru rejestrującego na poziomie o 40 dB, założono, że można wykorzystać w tym celu drugi stopień wzmacniający po prezentowanym przedwzmacniaczu.

### 3.2.2 Analiza zmiennoprądowa sprzężenia AC

Na podstawie dużej różnicy w liniowości charakterystyki I-V dla konfiguracji pseudo-rezystorów *variable- $V_{gs}$*  względem *fixed- $V_{gs}$*  należy oczekiwać odzwierciedlenia tego efektu w zniekształceniach nieliniowych kompletnego przedwzmacniacza ze sprzężeniem AC. Jak przedstawiano wcześniej, w literaturze zniekształcenia podawane są typowo dla częstotliwości 1 kHz oraz amplitudy  $1 \text{ mV}_{\text{pp}}$  (5-10 razy mniej niż maksymalne amplitudy sygnałów). W szczególności można podejrzewać, że wysoce nieliniowa charakterystyka I-V dla konfiguracji pseudo-rezystorów *variable- $V_{gs}$*  powinna skutkować bardzo dużymi zniekształczeniami, co czyni tę konfigurację niepraktyczną do wzmacniania sygnałów o wartości do  $10 \text{ mV}_{\text{pp}}$ .

Analizy zniekształceń nieliniowych przedwzmacniacza ze sprzężeniem AC zostały oparte na symulacjach odpowiedzi przedwzmacniacza w dziedzinie czasu (analiza *TRAN*) dla sygnałów sinusoidalnych o częstotliwościach i amplitudach z interesujących nas zakresów. Aby ocenić ilościowo zniekształcenia nieliniowe, posłużono się współczynnikiem THD (*Współczynnik zawartości harmoniczných*, ang. *Total Harmonic Distortion*), który jest powszechnie stosowany jako miara jakości sygnału. Odpowiedzi analizowanych układów uzyskane z symulacji były analizowane przy użyciu szybkiej transformaty Fouriera (FFT), w celu wyznaczenia

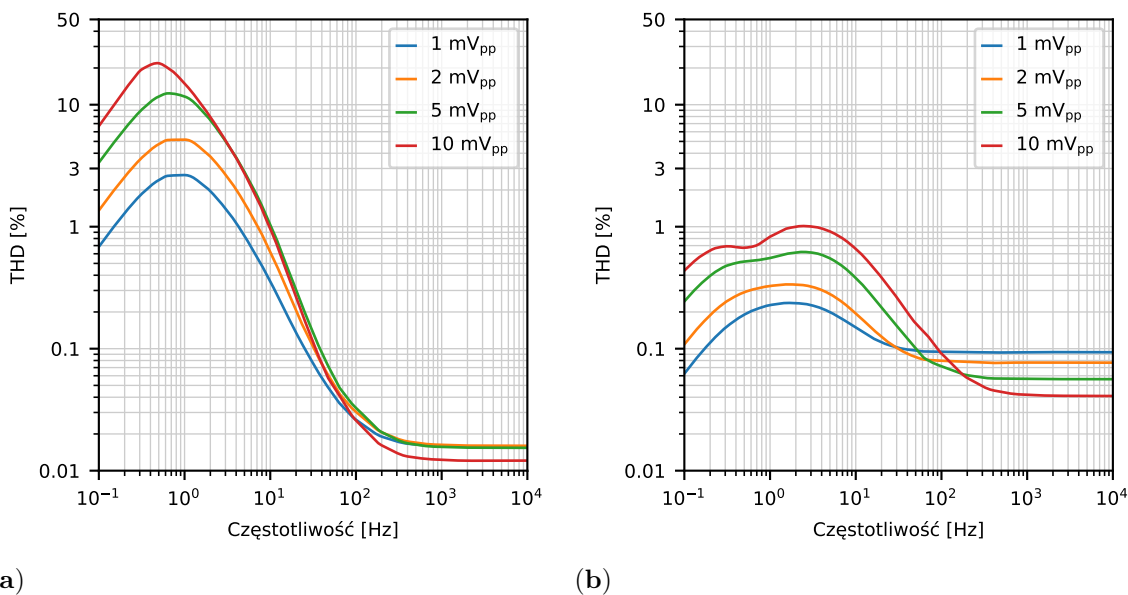
widma częstotliwościowego. Współczynnik THD jest obliczany jako stosunek wartości skutecznej sumy wyższych harmonicznych do wartości skutecznej podstawowej harmonicznej według wzoru:

$$\text{THD} = \frac{\sqrt{\sum_{k=2}^{+\infty} U_k^2}}{U_1}, \quad (3.6)$$

gdzie  $U_1$  określa skuteczną wartość napięcia podstawowej harmonicznej, a  $U_k$  oznacza wartość skuteczną  $k$ -tej harmonicznej. Przedstawione dalej wartości THD były obliczane z wykorzystaniem pierwszych pięciu harmonicznych. W większości analiz wykorzystano około 15 punktów częstotliwości na jedną dekadę w celu wyznaczenia krzywych THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego dla wzmacniacza sprzężonego AC. Wstępne analizy zniekształceń zostały przeprowadzone w szerokim zakresie częstotliwości 0,1 Hz do 10 000 Hz i amplitud sygnałów wejściowych od 1 mV<sub>pp</sub> do 10 mV<sub>pp</sub>.

Użyty w tych symulacjach wzmacniacz operacyjny oraz kondensatory  $C_{in}$  i  $C_f$  były elementami idealnymi, dlatego jedynym źródłem nieliniowości jest pseudo-rezystor w pętli sprzężenia zwrotnego. Pozwoliło to na przeanalizowanie zniekształcenia sygnału wprowadzanego przez pseudo-rezystory niezależnie od zniekształceń powodowanych przez wzmacniacz operacyjny.

Wyniki symulacji TRAN i analizy odpowiedzi przedwzmacniacza zostały przedstawione na Rys. 3.6 w postaci charakterystyk THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego.



**Rys. 3.6:** Symulacja THD w zależności od częstotliwości sygnałów wejściowych dla neuronowego wzmacniacza sprzężonego AC z wykorzystaniem: (a) Standardowej implementacji pseudo-rezystorów; (b) Ulepszonej architektury pseudo-rezystorów z *fixed-V<sub>gs</sub>*. Oba wykresy wykonano dla różnych amplitud sygnału wejściowego, ale takich samych ustawień sprzężenia AC (wzmocnienie = 20 V/V, częstotliwość graniczna = 1 Hz).

Kształty krzywych THD dla konfiguracji *variable-V<sub>gs</sub>* wykazują pojedyncze maksimum w pobliżu częstotliwości granicznej obwodu sprzęgającego AC (Rys. 3.6a). Dla częstotliwości sygnału wejściowego poniżej częstotliwości granicznej wzmocnienie sygnału jest mniejsze, co implikuje niższe amplitudy sygnału wyjściowego i niższe THD. Dla częstotliwości sygnału

znacznie powyżej dolnej częstotliwości granicznej impedancja w pętli sprzężenia zwrotnego jest zdominowana przez  $C_f$ , dlatego wartości THD są również mniejsze niż dla częstotliwości bliższych częstotliwości granicznej. Połączenie tych dwóch efektów skutkuje zależnościami THD w funkcji częstotliwości z maksimami w okolicy dolnej częstotliwości granicznej (Rys. 3.6a).

Przedstawione wyniki pokazują, że konfiguracja pseudo-rezystora *variable- $V_{gs}$*  skutkuje bardzo dużymi zniekształceniami dochodzącymi do 20 % dla spodziewanych sygnałów LFP o dużych amplitudach. Jednak trzeba zaznaczyć, że ta konfiguracja może być akceptowalna do innego typu rejestracji sygnałów neuronalnych. Innym potencjalnym zastosowaniem są eksperymenty przeprowadzane *in vitro*, w których pozyskiwane są sygnały z wycinków tkanki nerwowej lub hodowli komórek nerwowych. Ponieważ LFP wytwarzane przez takie populacje neuronów mają znacznie mniejsze amplitudy niż te obserwowane w pomiarach *in vivo*, konfiguracja z *variable- $V_{gs}$*  może być rozsądną opcją dla tego typu projektów.

W literaturze opisano kilka projektów wzmacniaczy neuronowych CMOS z pseudo-rezystorami z *variable- $V_{gs}$* . Poszczególne implementacje konfiguracji różnią się w zależności od konkretnego projektu, ale na ogół podawana jest wartość THD jest dla sygnału o częstotliwości około 1 kHz. Jak pokazuje przedstawiona powyżej analiza wartość THD dla częstotliwości 1 kHz jest całkowicie niemiaraodajna do oceny zniekształceń sygnałów niskoczęstotliwościowych. Dodatkowo wypadkowa liniowości systemu rejestrującego może różnić się w zależności od ilości stopni wzmacniających (zmniejszenie współczynnika wzmocnienia w pierwszym stopniu do wartości 5 V/V, a następnie zwiększenie stopni wzmacniających jest jedną z możliwości na poprawę liniowości, jak np. w pracy [172]).

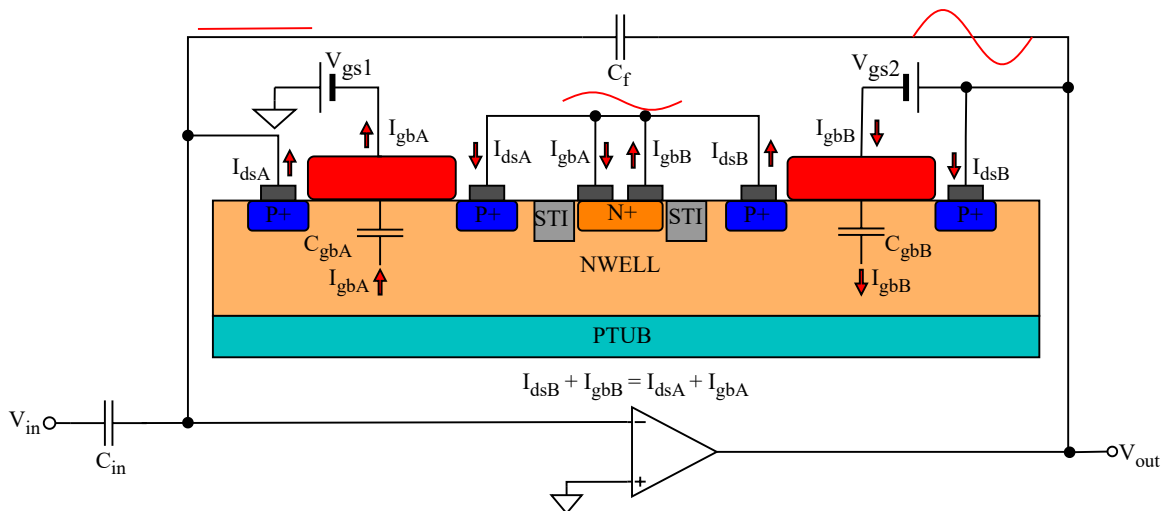
Poziomy THD dla pseudo-rezystora z *fixed- $V_{gs}$*  są znacznie niższe niż dla standardowej konfiguracji pseudo-rezystora, zwłaszcza w zakresie niskich częstotliwości wokół częstotliwości granicznej. Można się było tego spodziewać, biorąc pod uwagę lepszą liniowość charakterystyki I-V dla tej konfiguracji (Rys. 3.5b). Krzywe symulacyjne THD w funkcji częstotliwości wejściowej dla tej konfiguracji wskazują na dwa lokalne maksima, które są wyraźnie rozdzielone dla najwyższego poziomu sygnału wejściowego 10 mV<sub>pp</sub>. Obserwacja tego zachowania w krzywej, która nie wynika z wniosków przedstawionych dla typowej konfiguracji, zmusiła do dogłębszej analizy tłumaczącej dodatkowe źródło nieliniowości w obwodzie. Spodziewano się, że źródłem tej nieliniowości obserwowanej w symulacjach mogą być właściwości związane z właściwościami tranzystora tworzącym pseudo-rezystor.

### 3.2.3 Wpływ pojemnościowych prądów bramki pseudo-rezystorów na zniekształcenia

W dalszych analizach używano amplitudy 10 mV<sub>pp</sub> dla wszystkich symulacji zniekształceń nieliniowych. Jest to najgorszy scenariusz z punktu widzenia zniekształceń, ponieważ jest to największa realistyczna amplituda sygnału wejściowego.

Uproszczony model pętli sprzężenia zwrotnego dla pseudo-rezystora z *fixed- $V_{gs}$*  przedstawiono na Rys. 3.7. Ponieważ tranzystory są spolaryzowane w głębokim obszarze podprogowym, pojemności bramkowe są praktycznie równe pojemnościom bramka-podłoże. Pojemności te nie

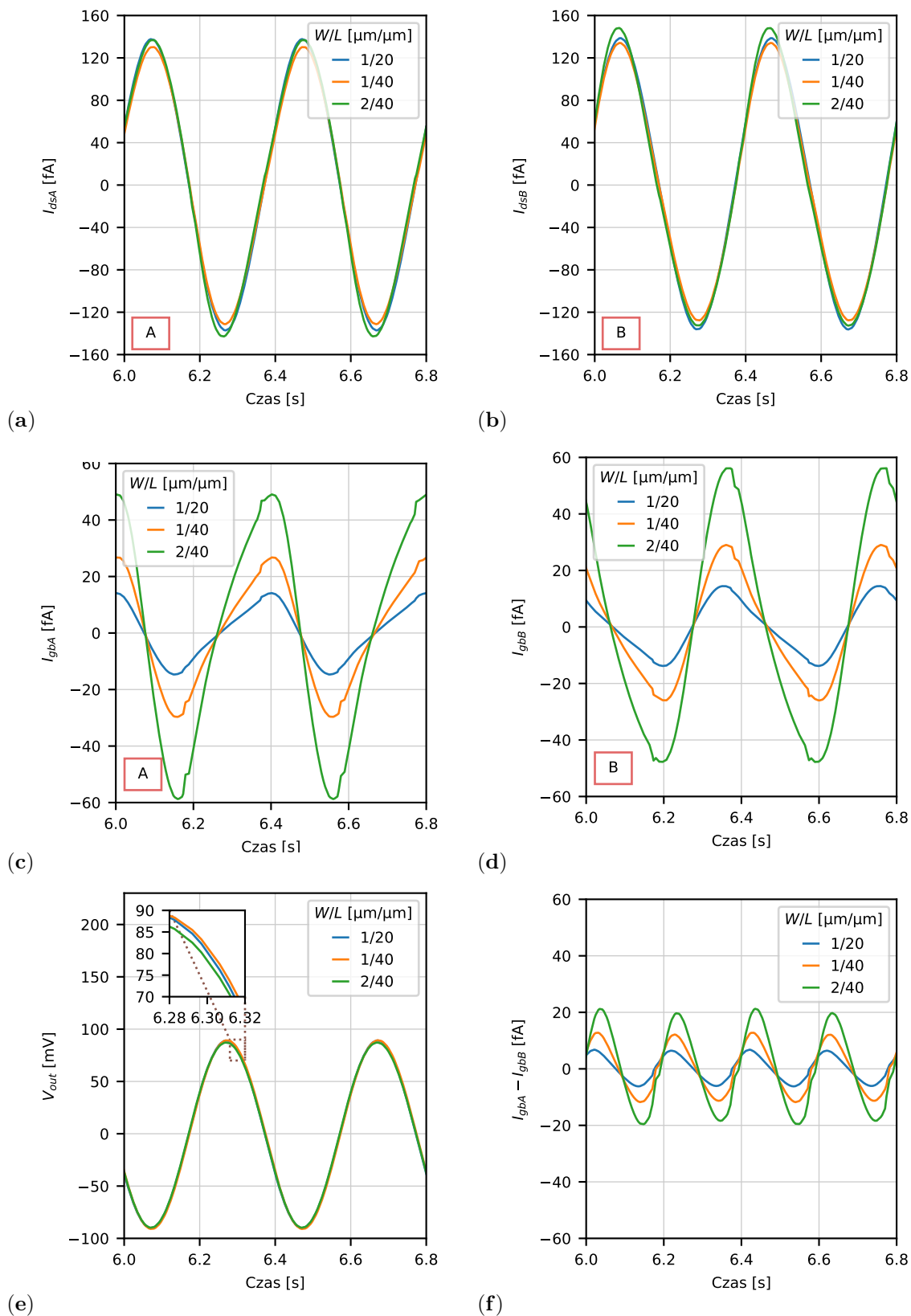
są idealnie liniowe i zależą od napięcia pomiędzy bramką a podłożem  $V_{gb}$  (ang. *Gate-to-Bulk bias*).



**Rys. 3.7:** Projekt przedwzmacniacza z modelem pseudo-rezystora w technologii 180 nm firmy XFAB dla rozwiązania z *fixed- $V_{gs}$* . Oba tranzystory PMOS mają wspólnie spolaryzowane podłoże, które jest oddzielone za pomocą dielektrycznej bariery STI (ang. Shallow Trench Isolation) od źródeł.

Prąd zmienny  $I_{gb}$  występuje zarówno w tranzystorze  $B$  (przepływ prądu między wyjściem wzmacniacza a wspólnym podłożem dla obu tranzystorów), jak i w tranzystorze  $A$  (przepływ prądu między wspólnym podłożem dla obu tranzystorów a zewnętrznym źródłem napięcia  $V_{gs1}$ , Rys. 3.7). Gdyby prądy zmienne płynące pomiędzy bramką i podłożem dla obu tranzystorów były identyczne, to cały prąd zmienny płynący z wyjścia wzmacniacza do bramki tranzystora  $B$  płynąłby do zewnętrznego źródła napięcia  $V_{gs1}$ . Byłoby to równoznaczne z dodatkowym obciążeniem pojemnościowym wyjścia wzmacniacza bez wpływu na impedancję pętli sprzężenia zwrotnego, a więc i bez wpływu na współczynnik THD. Jednak bliższa analiza wyników symulacji pokazała, że efekt jest bardziej złożony.

W celu potwierdzenia, że pojemności bramkowe rzeczywiście mają istotny udział w impedancji pętli sprzężenia zwrotnego przeprowadzono symulacje *TRAN* dla sygnału sinusoidalnego o częstotliwości 2,5 Hz dla trzech różnych rozmiarów tranzystorów składających się na pseudo-rezystor ( $W/L = 1\text{ }\mu\text{m}/20\text{ }\mu\text{m}$ ,  $1\text{ }\mu\text{m}/40\text{ }\mu\text{m}$ ,  $2\text{ }\mu\text{m}/40\text{ }\mu\text{m}$ ). Częstotliwość graniczna dla każdego rozmiaru tranzystorów została ustalona na poziomie 1 Hz poprzez odpowiednie ustawienie wartości  $V_{gs1}$  i  $V_{gs2}$ . Na Rys. 3.8 przedstawiono napięcie wyjściowe, prądy dren-źródło oraz prądy bramka-podłoże dla tranzystorów  $A$  i  $B$ . Zgodnie z oczekiwaniami prądy bramkowe skalują się liniowo z powierzchnią bramki. Prąd ten jest związany ze składową zmiennoprądową napięcia pomiędzy bramką i podłożem, która jest równa  $V_b - V_{ref}$  dla tranzystora  $A$  i  $V_{out} - V_b$  dla tranzystora  $B$ . Ponieważ  $C_{gb}$  również zmienia się z  $V_{gb}$ ,  $I_{gb}$  nie jest liniową funkcją  $V_{gb}$  i musi zawierać harmoniczne częstotliwości podstawowej sygnału.



**Rys. 3.8:** Wyniki symulacji przejściowych dla sygnału sinusoidalnego o częstotliwości 2,5 Hz dla trzech różnych rozmiarów tranzystorów tworzących pseudo-rezystor: (a) i (b) Prądy dren-żródło dla tranzystorów A i B; (c) i (d) Prądy bramka-podłoże dla tranzystorów A i B; (e) Napięcie wyjściowe; (f) Różnica pomiędzy prądami bramka-podłoże dla tranzystorów A i B.

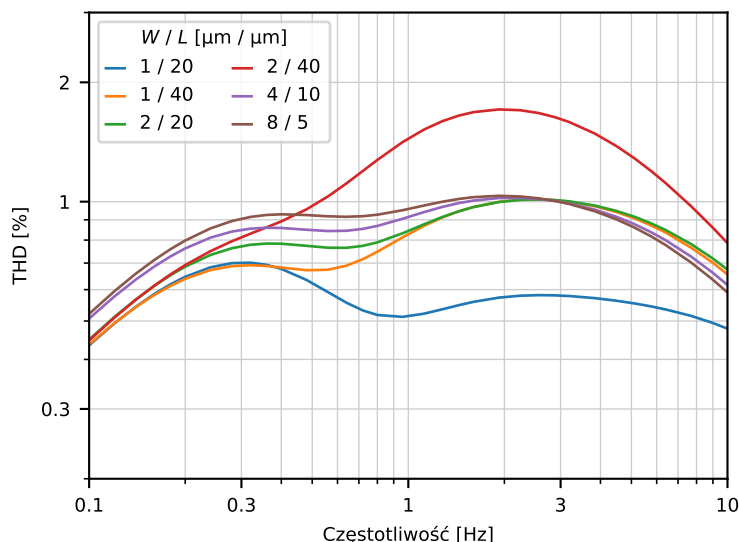
Jak widać na Rys. 3.8a i Rys. 3.8b przebiegi prądów drenu dla tranzystorów  $A$  i  $B$  są podobne i nie wykazują oczywistych zniekształceń. Natomiast przebiegi prądów bramek są zniekształcone, przy czym zniekształcenia te różnią się wizualnie pomiędzy tranzystorami  $A$  i  $B$  co jest widoczne na Rys. 3.8c i Rys. 3.8d. Ponadto prądy bramek zależą od wymiarów tranzystorów, a prądy różnicowe  $I_{gbB} - I_{gbA}$  są zdominowane przez drugą harmoniczną sygnału podstawowego (podstawowa harmoniczna widoczna jest na Rys. 3.8e), co jest widoczne na Rys. 3.8f. Oznacza to, że o ile składowa częstotliwości podstawowej prądu  $I_{gbB}$  przepływa w prawie 100% przez  $C_{gbB}$  i  $C_{gbA}$  do zewnętrznego źródła napięcia  $V_{gs1}$ , to droga prądu dla wyższych harmoniczných  $I_{gbB}$  prawdopodobnie zamyka się poprzez rezystancje dren-źródło tranzystorów  $A$  i  $B$ . W efekcie należy spodziewać się wzrostu wartości THD. Efekt ten będzie zredukowany dla bardzo niskich częstotliwości, gdzie prądy bramki stają się bardzo małe w porównaniu z prądami dren-źródło, oraz dla częstotliwości znacznie powyżej częstotliwości granicznej, gdzie impedancja pętli sprzężenia zwrotnego staje się zdominowana przez  $C_f$ .

Dla amplitudy  $10\text{ mV}_{pp}$  nieliniowe prądy bramki generują prawdopodobnie drugie maksimum na krzywej THD zlokalizowane przy około  $2,5\text{ Hz}$ , które stało się dominującym źródłem zniekształceń w tym zakresie. Na podstawie powyższych obserwacji dalsze analizy zniekształceń wprowadzanych przez pseudo-rezystory ograniczono do zakresu częstotliwości  $0,1\text{ Hz}$  do  $10\text{ Hz}$ , gdzie zniekształcenia te są najbardziej widoczne. Należy bowiem mieć zaznaczyć, że symulacje pozwalające oszacować THD z przebiegów czasowych są bardzo czasochłonne.

### 3.2.4 Skalowanie zniekształceń z powierzchnią bramki i grubością tlenku tranzystorów tworzących pseudo-rezystory

Na podstawie wcześniejszej przedstawionej analizy można oczekiwać, że zniekształcenia wprowadzane przez pseudo-rezystory skalują się z powierzchnią bramki tranzystorów ze względu na większy udział prądów bramkowych. Na Rys. 3.9 przedstawiono wyniki analizy współczynnika THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego dla różnych rozmiarów tranzystorów. Zgodnie z oczekiwaniami, wysokość drugiego maksimum w zakresie od  $2\text{ Hz}$  do  $3\text{ Hz}$  dla różnych krzywych skaluje się z iloczynem  $W \times L$ ; z kolei pierwsze maksimum związane z nieliniowością krzywej I-V (przy  $\sim 0,3\text{ Hz}$ ) skaluje się z długością kanału tranzystora. Obserwacje te mogą prowadzić do wniosku, że zmniejszenie powierzchni bramki tranzystorów tworzących pseudo-rezystor jest sposobem na zmniejszenie THD. Należy jednak pamiętać, że nadmierne zmniejszenie powierzchni bramek może spowodować znaczne niedopasowanie tranzystorów  $A$  i  $B$  oraz zaburzenie symetrii krzywej I-V. Prowadziłoby to do zwiększenia wartości THD.



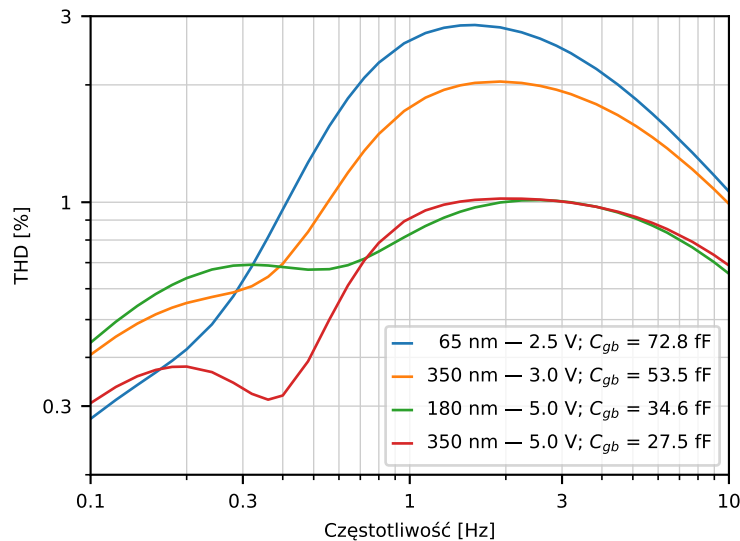


**Rys. 3.9:** Symulowane wyniki współczynnika THD uzyskane na podstawie symulacji *TRAN* w funkcji częstotliwości sygnału dla konfiguracji z *fixed- $V_{gs}$*  dla różnych wymiarów pseudo-rezystorów. Amplituda sygnału:  $10\text{ mV}_{pp}$ . Wartości  $V_{gs}$  były ustawione dla każdej symulacji niezależnie, aby uzyskać tę samą częstotliwość graniczną (1 Hz).

Na podstawie wcześniejszych analiz wywnioskowano również, że grubość tlenku bramki powinna mieć wpływ na zniekształcenia zaproponowanego obwodu. Transzystory o większej grubości tlenku charakteryzują się proporcjonalnie mniejszą pojemnością bramka-podłoże [133], której wpływ na zniekształcenia przedstawiono między innymi na Rys. 3.8.

W celu oszacowania wpływu technologii na zniekształcenia generowane przez pseudo-rezystory przeprowadzono podobne symulacje, jak opisano powyżej, dla trzech różnych generacji technologii CMOS (350 nm, 180 nm, 65 nm). Rozmiary tranzystorów były identyczne we wszystkich symulacjach ( $W = 1\text{ }\mu\text{m}$ ,  $L = 40\text{ }\mu\text{m}$ ), a wartości  $V_{gs}$  były ustawione dla każdej symulacji tak, aby uzyskać tę samą częstotliwość graniczną (1 Hz). Do budowy pseudo-rezystorów wykorzystano tranzystory tzw. grubo-tlenkowe, które są zwykle wykorzystywane w obwodach wejścia/wyjścia używających wyższych napięć zasilania. W naszym przypadku tranzystory te zostały użyte ze względu na ich mniejsze prądy upływu. Sumaryczne wyniki przeprowadzonych symulacji i analiz zostały przedstawione na Rys. 3.10.

Zgodnie z przewidywaniami, tranzystory o większej grubości tlenku (i proporcjonalnie mniejszych pojemnościach bramka-podłoże) dają mniejsze zniekształcenia związane z prądami bramka-podłoże. Tranzystory dostosowane do pracy z napięciami do 5 V wykonane w dwóch technologiach (350 nm i 180 nm) dają praktycznie identyczne wartości THD powyżej częstotliwości granicznej. Poniżej częstotliwości granicznej, gdzie wartość THD jest determinowana przez nieliniowość charakterystyki I-V, zniekształcenia nie korelują z grubością tlenku.



**Rys. 3.10:** Symulowane wyniki współczynnika THD uzyskane na podstawie symulacji *TRAN* w funkcji częstotliwości sygnału dla konfiguracji z *fixed- $V_{gs}$*  dla pseudo-rezystorów wykonanych w różnych technologiach CMOS. Amplituda sygnału: 10 mV<sub>pp</sub>. Wartości  $V_{gs}$  były ustawione dla każdej symulacji niezależnie, aby uzyskać tę samą częstotliwość graniczną (1 Hz).

Chociaż wyniki sugerują, że technologie zapewniające tranzystory dostosowane do pracy z wyższymi napięciami (do 5 V) mogą być preferowane, zauważono, że zniekształcenia zależą również istotnie od pola powierzchni bramki. Bardziej zaawansowane technologie oferują generalnie lepsze dopasowanie tranzystorów [133], dlatego w technologiach o mniejszym wymiarze charakterystycznym można rozważać użycie tranzystorów o mniejszych powierzchniach bramek, aby skompensować efekt mniejszej grubości tlenku. Aspekty te wymagają dalszych systematycznych badań. Projekt opisany w niniejszej pracy został zrealizowany w technologii 180 nm, o nominalnym napięciu zasilania 1,8 V, przy czym pseudo-rezystory zbudowano w oparciu o tranzystory dopuszczające napięcia zasilania do 5 V.

### 3.3 Analiza szumów generowanych przez pseudo-rezystory

Szeroki zakres amplitud sygnałów neuronowych rejestrowanych za pomocą MEA od 50  $\mu$ V dla AP do 10 mV w przypadku LFP wymaga z jednej strony minimalizacji zniekształceń nieliniowych dla dużych sygnałów LFP, a z drugiej – minimalizacji szumów umożliwiających rejestrację małych sygnałów AP. W pierwszym kroku została przeprowadzona analiza szumów wnoszonych przez elementy rezystancyjne obwodu sprzęgającego AC, niezależnie od szumów wnoszonych przez sam wzmacniacz wejściowy.

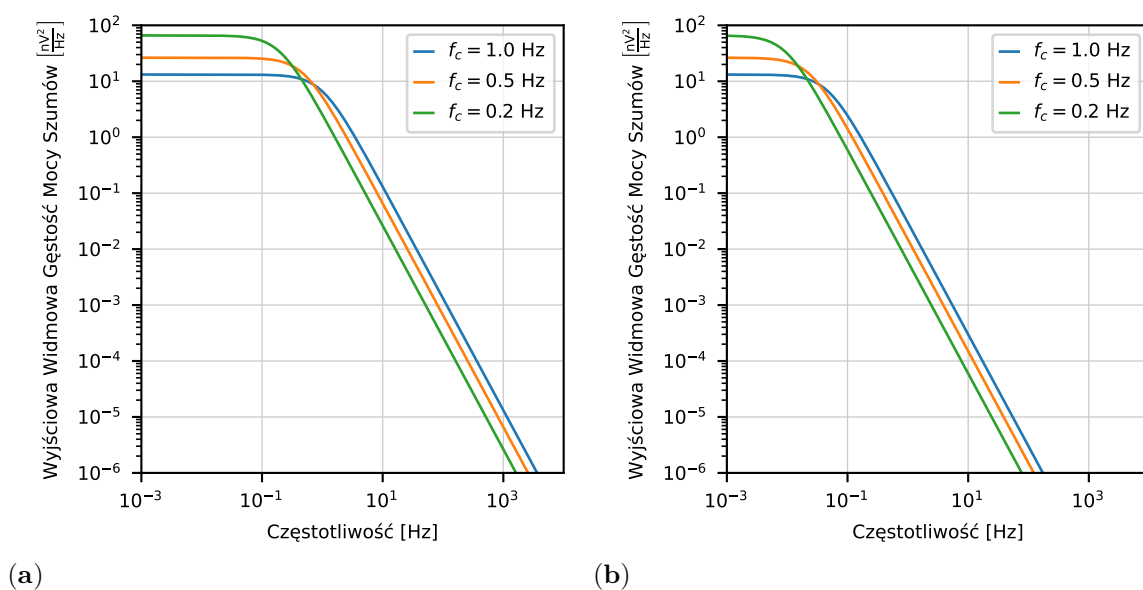
Do analizy udziału szumów obwodu sprzęgającego wykorzystano uproszczoną wersję schematu przedstawionego na Rys. 2.15, w którym pseudo-rezystory zostały zastąpione idealnymi rezystorami. Taka analiza pozwoliła na oszacowanie wpływu szumu termicznego rezystorów  $R_{fa}$  i  $R_{fb}$  niezależnie od innych źródeł szumu w pseudo-rezystorach, np. szumu  $1/f$ , który zależy od użytej technologii oraz rozmiarów tranzystorów.

Obydwa rezystory  $R_{fa}$  i  $R_{fb}$  są zbocznikowane równoległymi pojemnościami i w takiej konfiguracji wartość średniokwadratowa szumu termicznego scałkowanego w paśmie o zera do nieskończoności jest zależna od pojemności bocznikującej i niezależna od wartości rezystancji, zgodnie ze wzorem (dla rezystora  $R_{fa}$ ):

$$v_{ni,rmsR_f} = \sqrt{\frac{k \cdot T}{C_{fa}}}. \quad (3.7)$$

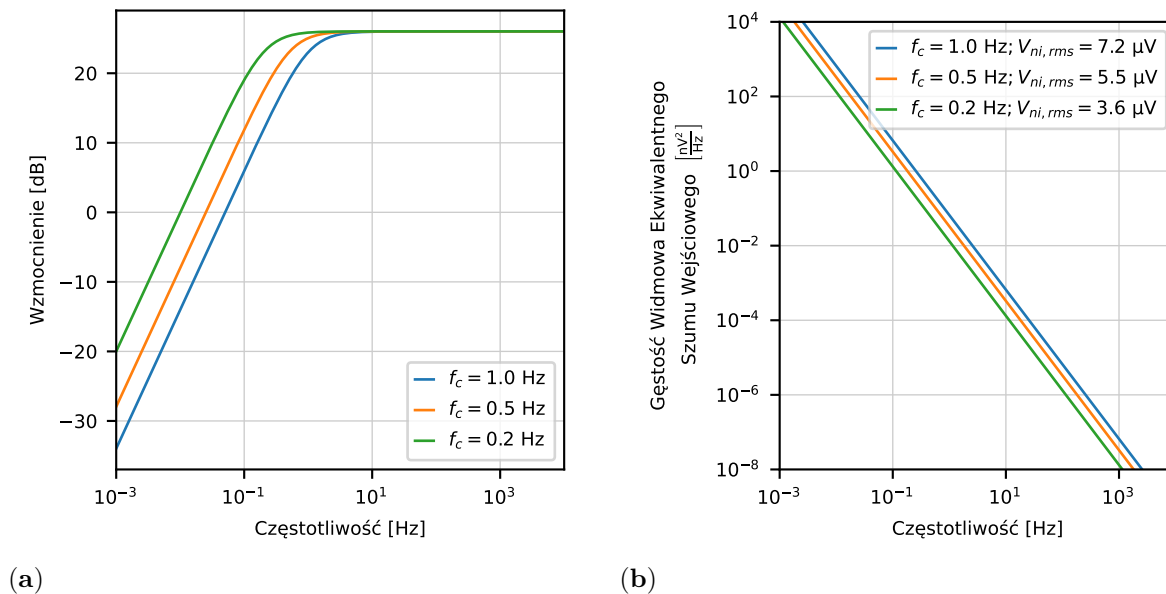
Ostateczną miarą wkładu szumowego danego elementu do wypadkowych szumów układu jest jego udział w całkowitym ekwiwalentnym szumie wejściowym.

Na Rys. 3.11 przedstawiono rozkłady PSD (ang. *Power Spectral Density*) na wyjściu wzmacniacza pochodzące od szumu termicznego rezystorów odpowiednio  $R_{fa}$  i  $R_{fb}$ . Można zauważyć, że o ile w zakresie niskich częstotliwości, poniżej dolnej częstotliwości granicznej wejściowego obwodu sprzęgającego AC, poziom gęstości widmowej szumu pozostaje taki sam dla obu rezystorów, to w zakresie wyższych częstotliwości szumu od rezystora  $R_{fb}$  jest o ponad jeden rząd wielkości mniejszy w porównaniu z szumem od rezystora  $R_{fa}$ . Tak więc wypadkowy szum na wyjściu wzmacniacza jest zdominowany przez szum rezystora  $R_{fa}$ . Taki wynik jest zgodny z ideą układu pokazanego na Rys. 2.15, w którym pojemność  $C_{inb} + C_{fb}$  na wejściu nieodwracającym wzmacniacza, ma za zadanie zwierać szumy rezystora  $R_{fb}$  w zakresie wysokich częstotliwości.



**Rys. 3.11:** Rozkłady PSD szumu na wyjściu wzmacniacza pochodzące od szumów rezystora  $R_{fa}$  (a) i szumów rezystora  $R_{fb}$  (b).

Po podzieleniu wyjściowych rozkładów PSD przez kwadraty charakterystyk amplitudowych wzmacniacza pokazanych na Rys. 3.12a dostajemy rozkłady ekwiwalentnej PSD na wejściu (Rys. 3.12b).



**Rys. 3.12:** (a) Charakterystyki amplitudowe wzmacniacza dla różnych ustawień dolnej częstotliwości granicznej. (b) Rozkłady PSD ekwiwalentnego szumu wejściowego od szumów termicznych rezystorów  $R_{fa}$  i  $R_{fb}$  dla obwodu przedwzmacniacza ze sprzężeniem AC dla różnych ustawień dolnej częstotliwości granicznej.

Jednym ze sposobów na zmniejszenie udziału szumu obwodu sprzęgającego AC jest obniżenie dolnej częstotliwości odcięcia. W niektórych konstrukcjach jest to realizowane poprzez zwarcie bramki i źródła pseudo-rezystorów, co prowadzi do bardzo dużych rezystancji  $R_{fa}$  i  $R_{fb}$ , ale słabo kontrolowanych. Dzięki takiemu rozwiązaniu uzyskuje się bardzo niską częstotliwość graniczną w zakresie kilkudziesięciu mHz lub nawet niższą oraz znacznie zredukowane szumy od rezystorów sprzężenia zwrotnego powyżej 1 Hz. Niestety, takie filtry nie usuwają z sygnału bardzo wolnych i o dużej amplitudzie dryfów napięcia elektrody, a to może prowadzić do nasycenia wzmacniacza rejestrującego. Z tego powodu preferowane są układy z kontrolowaną częstotliwością graniczną, która jest ustawiona bliżej zakresu częstotliwości wykorzystywanej do analiz, jak to zostało omówione w poprzednim rozdziale. Niemniej jednak staranna optymalizacja stałej czasowej filtra dla konkretnych warunków eksperymentalnych może być potencjalnie bardzo przydatna w redukcji szumów układu. Wartości skuteczne szumu odniesione do wejścia obliczone w zakresie częstotliwości 1 Hz – 10 kHz podane są w tabeli.

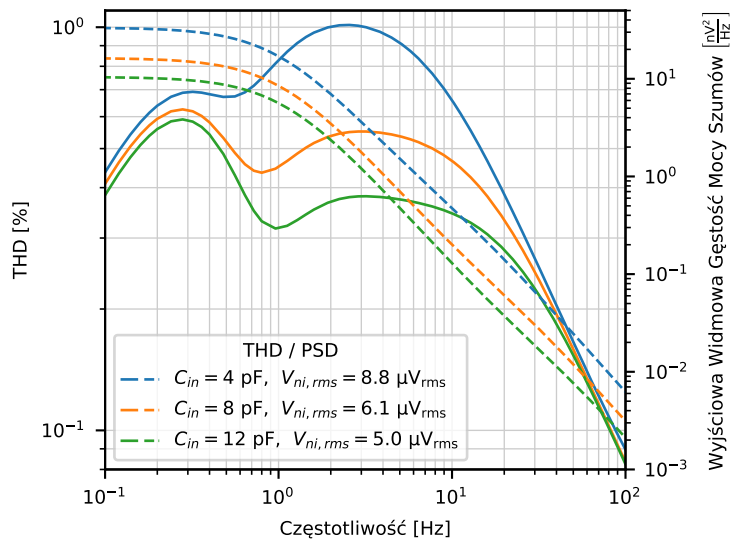
**Tab. 3.1:** Wartość skuteczna szumów wejściowych dla różnych parametrów obwodu. Wartości zostały obliczane w zakresie częstotliwości 1 Hz – 10 kHz.

Parametry charakterystyczne	Pojemności sprzężenia AC [F]	Wzmocnienie [V/V]	Częstotliwość graniczna obwodu AC [Hz]	Ekwiwalentne szumy wejściowe [ $\mu\text{V}_{\text{rms}}$ ]
Zmienna częstotliwość graniczna (zmiana – $R_f$ )	4 p, 200 f	20	1,0	7,2
	4 p, 200 f	20	0,5	5,5
	4 p, 200 f	20	0,2	3,6
Zmienne wzmocnienie (zmiana – $C_f$ )	4 p, 200 f	20	1,0	7,2
	4 p, 80f	50	1,0	4,6
	4 p, 40f	100	1,0	3,2
Zmienna powierzchnia obwodu (zmiana – $C_{in}$ , $C_f$ )	4 p, 200 f	20	1,0	7,2
	8 p, 400 f	20	1,0	5,1
	12 p, 600 f	20	1,0	4,2

### 3.4 Wpływ pojemności wejściowych na szumy i zniekształcenia

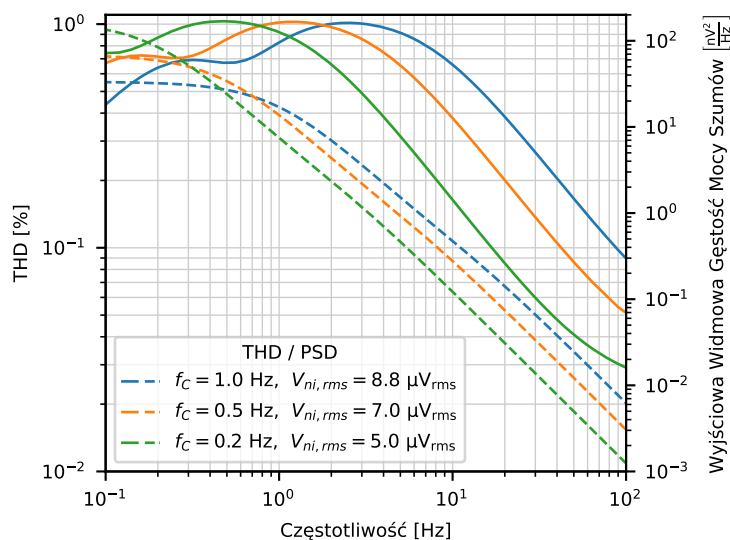
Wyniki analizy szumów pokazują, że ekwiwalentne szumy wejściowe maleją przy zwiększaniu pojemności  $C_{in}$  i  $C_f$  w wejściowym obwodzie sprzęgającym. Zwiększanie tych pojemności skutkuje wzrostem powierzchni układu, ale żeby ocenić potencjalne zalety, należy jeszcze oszacować wpływ tych pojemności na zniekształcenia przy zachowaniu pozostałych parametrów, tj. wzmocnienia i dolnej częstotliwości granicznej.

Rys. 3.13 przedstawia widmo szumów wyjściowych PSD i THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego dla różnych wartości  $C_{in}$  i  $C_f$ , ale przy stałym stosunku  $C_{in}/C_f = 20 \text{ V/V}$ . Zarówno ze względu na poziom szumu, jak i zniekształceń korzystniejsze jest zwiększanie pojemności kondensatorów. Zwiększenie pojemności sprzężenia zwrotnego zachowując wartość stałej czasowej filtra górnoprzepustowego, implikuje zmniejszenie rezystancji sprzężenia zwrotnego. Całkowity prąd w pętli sprzężenia zwrotnego wzrasta proporcjonalnie do wzrostu pojemności kondensatorów. Na skutek tego wpływ prądu bramkowego w stosunku do prądu między źródłem a drenem maleje, co powoduje zmniejszenie zniekształceń w okolicy drugiego maksimum na wykresie. Z drugiej strony wzrost pojemności powoduje automatyczną redukcję szumów termicznych obu rezystorów. Widać stąd, że użycie większych pojemności jest korzystne zarówno ze względu na szumy, jak i na zniekształcenia.



**Rys. 3.13:** Zależność współczynnika THD od częstotliwości, oraz rozkłady PSD na wyjściu dla różnych wartości  $C_{in}$ , oraz  $C_f$  przy stałym stosunku  $C_{in}/C_f = 20 \text{ V/V}$ . Amplituda sygnału:  $10 \text{ mV}_{pp}$ . Wartości  $V_{gs}$  były ustawione dla każdej symulacji niezależnie tak, aby uzyskać tę samą częstotliwość graniczną  $1 \text{ Hz}$ . Na wykresie zostały przedstawione ekwiwalentne szumy wejściowe w paśmie  $1 \text{ Hz} - 10 \text{ kHz}$  dla poszczególnych rozwiązań.

Regulowany obwód sprzęgający AC umożliwia kształtowanie widma szumu oraz zniekształceń za pomocą zmiany częstotliwości granicznej układu. Możliwe jest przesunięcie maksimum krzywej THD poza obszar częstotliwości sygnałów rejestrowanych dzięki zmniejszeniu częstotliwości granicznej. Sygnał o niskiej częstotliwości nadal będzie generował harmoniczne, które będą przenikać do wyższego zakresu częstotliwości i modulować sygnały z tego pasma częstotliwości z powodu nieliniowego charakteru obwodu. Obniżenie dolnej częstotliwości granicznej daje obniżenie szumów w paśmie  $1 \text{ Hz} - 10 \text{ kHz}$ . Trudno jest analizować zysk wynikający z obniżenia częstotliwości odcięcia w stosunku do zniekształceń bez znajomości widma sygnału wejściowego, a w szczególności bardzo wolnych sygnałów wynikających m.in. z oscylacji napięcia na elektrodach pomiarowych. Pozytywny efekt obniżenia częstotliwości granicznej jest widoczny dla sygnałów powyżej  $1 \text{ Hz}$ , co zostało pokazane na Rys. 3.14.



**Rys. 3.14:** Zależność współczynnika THD od częstotliwości oraz rozkłady PSD na wyjściu dla różnych ustawień granicznej przy stałej wartości  $C_{in} = 4 \text{ pF}$  i wzmacnieniu  $20 \frac{\text{V}}{\text{V}}$ . Amplituda sygnału:  $10 \text{ mV}_{pp}$ . Wartości  $V_{gs}$  były ustawione dla każdej symulacji niezależnie, aby uzyskać wymagane wartości dolnej częstotliwości granicznej. Na wykresie zostały przedstawione ekwiwalentne szумы wejściowe w paśmie  $1 \text{ Hz} - 10 \text{ kHz}$  dla poszczególnych rozwiązań.

### 3.5 Implementacja pseudo-rezystora w pętli sprzężenia zwrotnego

Na podstawie powyższych analiz zdecydowano się na wykorzystanie konfiguracji z *fixed- $V_{gs}$*  do zaprojektowania przedwzmacniacza sygnałów neuronalnych. Architektura, którą analizowano w poprzednich sekcjach wykorzystano do stworzenia pełnej implementacji sprzężenia AC, która wymaga między innymi opracowania sposobu generacji napięć  $V_{gs}$  dla tranzystorów PMOS. We wcześniejszych analizach stosowano w miejscu napięć  $V_{gs}$  idealne źródła napięciowe. Wykorzystując sprzężenie AC z dwoma symetrycznymi tranzystorami PMOS kluczowe było zapewnienie stabilnego i jednorodnego napięcia  $V_{gs}$  dla wielokanałowego układu scalonego. Kompletny projekt zaproponowanego układu zostanie przedstawiony w kolejnym rozdziale, który opisuje integrację wcześniej omówionych aspektów w kompletny układ scalony.





## Rozdział 4

# Projekt kompletnego przedwzmacniacza

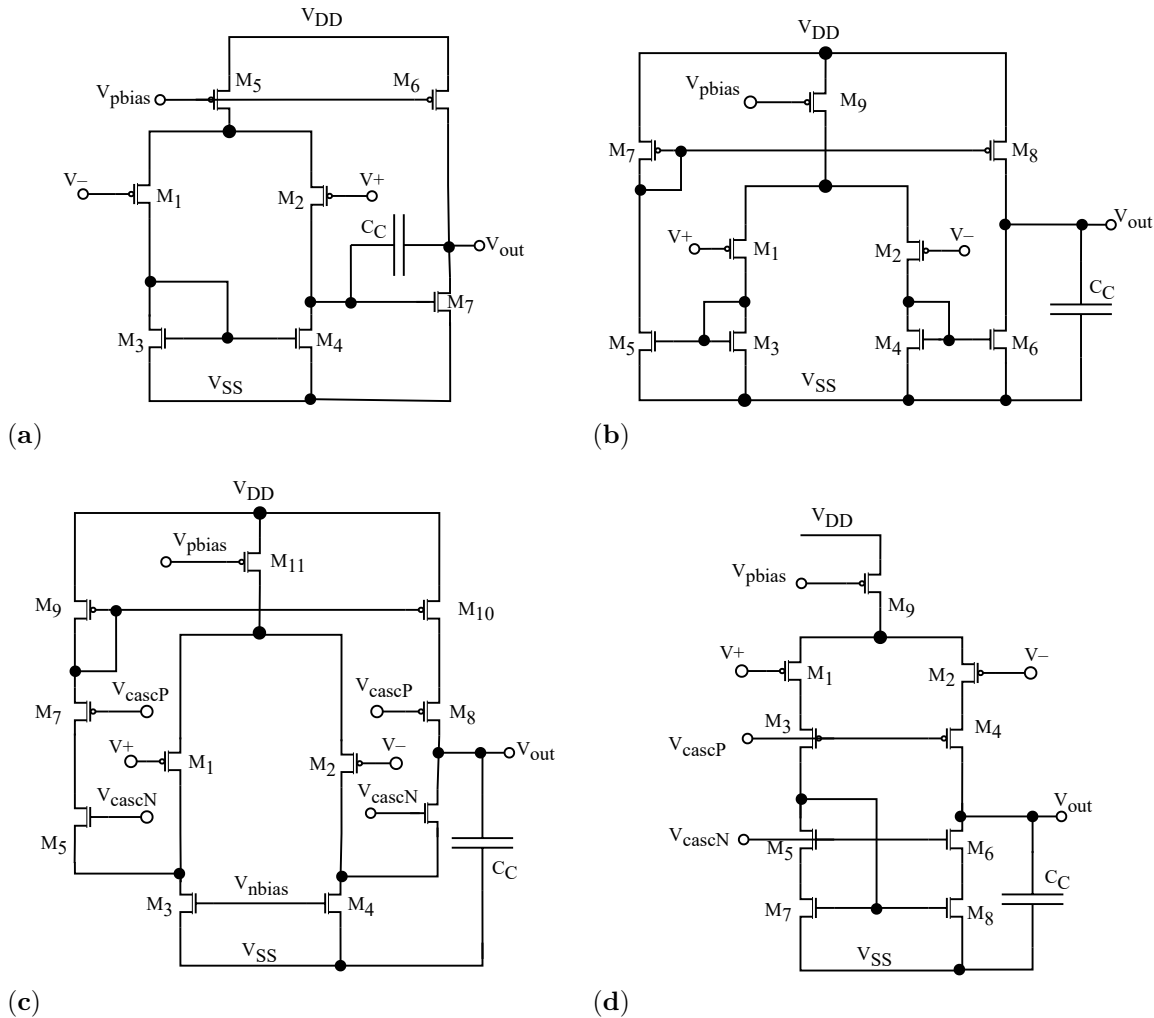
### 4.1 Operacyjny wzmacniacz transkonduktancyjny

W technologii CMOS podstawową konfiguracją wzmacniacza operacyjnego jest operacyjny wzmacniacz transkonduktancyjny – OTA (ang. *Operational Transconductance Amplifier*). W odróżnieniu do wzmacniacza operacyjnego OpAmp (ang. *Operational Amplifier*), OTA charakteryzuje się wysoką impedancją wyjściową. Na Rys. 4.1 przedstawiono cztery różne topologie OTA, które są często stosowane we wzmacniaczach neuronalnych [173].

- (a) 2-stopniowy wzmacniacz z kompensacją Millera (ang. *2-stage Miller opamp*) – składa się z dwóch stopni wzmocnienia. Pierwszy stopień jest zwykle zrealizowany jako para różnicowa z aktywnym obciążeniem, a drugi stopień jako wzmacniacz odwracający w układzie wspólnego źródła. Kompensacja charakterystyki fazowej w celu zapewnienia odpowiedniego marginesu fazy jest realizowana w drugim stopniu przy użyciu kondensatora w układzie Millera.
- (b) Symetryczna kaskoda (ang. *symmetrical cascode*), która wykorzystuje symetryczną konfigurację kaskody, zarówno na gałęzi wejściowej, jak i wyjściowej wzmacniacza – wymaga tylko jednego napięcia polaryzującego.
- (c) Zawinięta kaskoda (ang. *folded cascode*), która również wykorzystuje konfigurację kaskody, ale zawiera dwie dodatkowe gałęzie, co zwiększa liczbę napięć polaryzujących poszczególne tranzystory w tej konfiguracji.
- (d) Kaskoda teleskopowa (ang. *telescopic cascode*).

Wszystkie powyższe struktury OTA mają na celu uzyskanie odpowiednio wysokiego wzmocnienia w jednym lub dwóch stopniach wzmacniających przy minimalizacji poboru mocy, zapewnienia stabilności wysokiego współczynnika CMRR i niskiego poziomu szumów. Ekwiwalentny szum wejściowy wzmacniacza jest zdominowany przez szum termiczny kanału i szum  $1/f$  tranzystorów tworzących wejściową parę różnicową. Szum termiczny kanału jest odwrotnie proporcjonalny do transkonduktancji, a więc do prądu polaryzacji tranzystorów pary różnicowej (tranzystory  $M1$  oraz  $M2$ ) pracujących w zakresie słabej inwersji, zaś szum  $1/f$  jest

odwrotnie proporcjonalny do powierzchni bramek tych tranzystorów [173], [174]. Z punktu widzenia minimalizacji poboru mocy najkorzystniejsza jest polaryzacja tranzystorów w zakresie słabej inwersji, ponieważ w tym zakresie transkonduktancji do prądu polaryzacji tranzystora jest największy [48].



**Rys. 4.1:** Konfiguracje operacyjnych wzmacniaczy transkonduktancyjnych CMOS stosowane we wzmacniaczach neuronalnych: (a) 2-stopniowy wzmacniacz z kompensacją Millera (ang. *2-stage Miller opamp*), (b) Symetryczna kaskoda (ang. *symmetrical cascode*), (c) Zawinięta kaskoda (ang. *folded cascode*), (d) Kaskoda teleskopowa (ang. *telescopic cascode*). Zaadaptowane z [33].

## 4.2 Implementacja teleskopowej kaskody ze zintegrowanym sprzężeniem AC

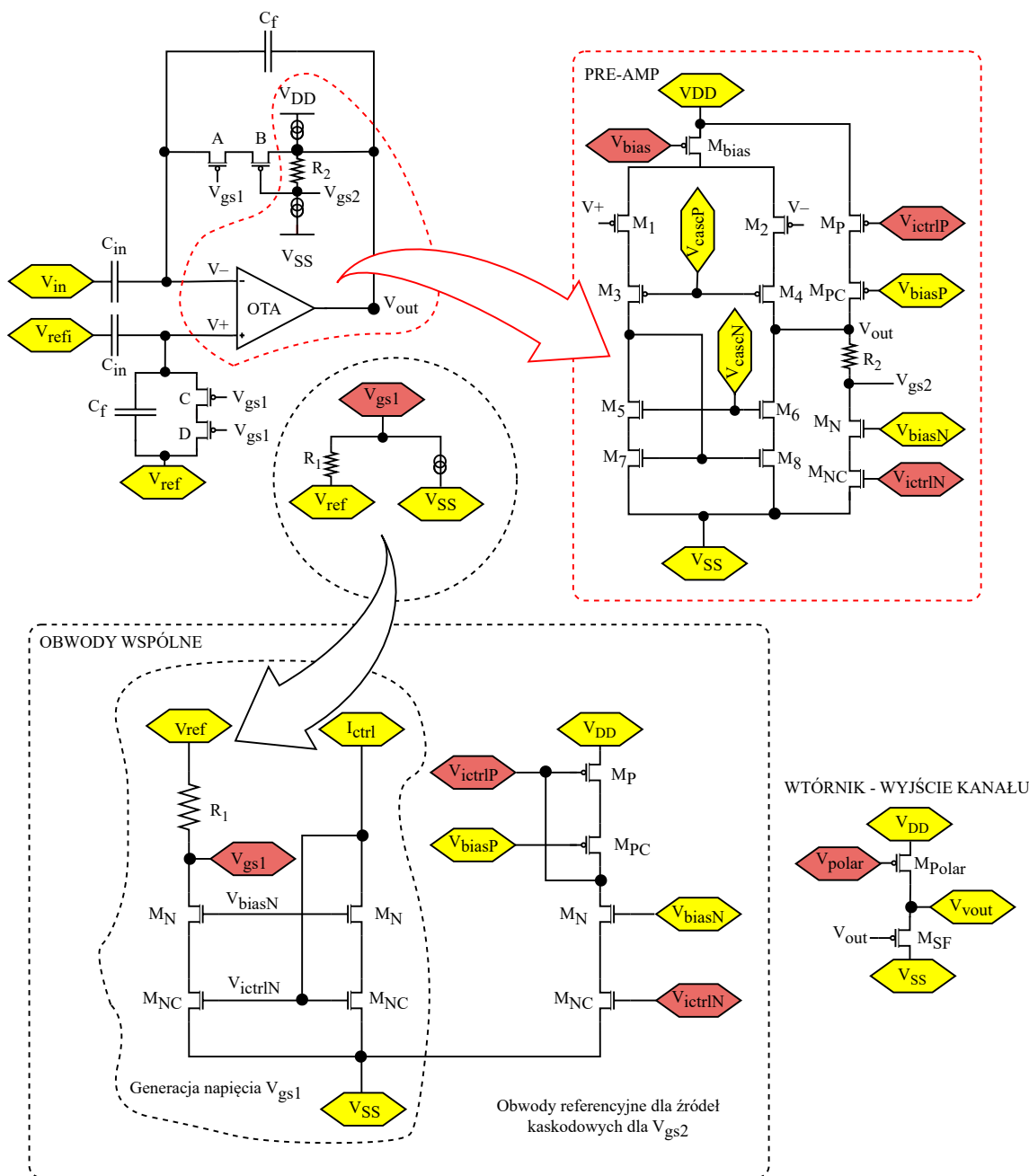
W niniejszej pracy konfiguracja teleskopowej kaskody została wybrana jako aktywny OTA dla prototypowego przedwzmacniacza neuronowego ze sprzężeniem AC dyskutowanego w poprzednim rozdziale. Wzmacniacz ten, w porównaniu z innymi typami wzmacniaczy, ma najniższy poziom ekwiwalentnych szumów wejściowych dla danej wartości prądu polaryzującego parę różnicową [174], [175]. Pewnym mankamentem tej konfiguracji, w porównaniu z innymi, jest

większa wrażliwość offsetu wyjściowego na dopasowanie tranzystorów w obu gałęziach kaskody. Przy doborze wymiarów tranzystorów wzięto pod uwagę wpływ dopasowania tranzystorów na offset wyjściowy. Stosunek  $W/L$  tranzystorów  $M1$  i  $M2$  w wejściowej parze różnicowej jest dobrany tak, aby pracować w słabej inwersji i jest zoptymalizowany pod kątem niskiego wejściowego szumu. Pozostałe tranzystory zostały zaprojektowane do pracy w silnej inwersji, a ich wkład do wypadkowego szumu wzmacniacza jest nieznaczący.

Dodatkowo wybór konfiguracji kaskody teleskopowej był podyktowany również tym, że przedwzmacniacz jest przewidziany do zastosowania w dwukierunkowych interfejsach neuronowych z możliwością stymulacji elektrycznej. Obwody stymulujące wymagają wyższych napięć zasilania, a towarzyszące stymulacji artefakty mogą przewyższać poziomy rejestrowanych sygnałów. Dlatego cały wzmacniacz został zaprojektowany dla nominalnych napięć zasilania  $\pm 1,8$  V z wykorzystaniem tranzystorów o maksymalnym dopuszczalnym napięciu zasilania 5 V. Wybrana architektura oferuje najlepszy poziom współczynnika NEF i zapewnia dobrą liniowość dla sygnałów na wyjściu w zakresie przynajmniej 200 mV<sub>pp</sub>.

Rys. 4.2 przedstawia schemat pojedynczego kanału przedwzmacniacza z wejściowym obwodem sprzęgającym AC oraz schematy obwodów polaryzujących, które są wspólne dla bloku 14 kanałów, w szczególności obwody do generacji napięć  $V_{gs1}$  i  $V_{gs2}$  do polaryzacji pseudorezystorów. Napięcia te są generowane na  $R_1$  i  $R_2$  przez regulowane źródła prądowe. Wymagana rezystancja dla tych rezystorów jest rzędu kilkaset k $\Omega$  i można je zrealizować w typowym procesie CMOS wykorzystując wysokorezystywne warstwy polikrzemowe. Ze względu na doskonałą liniowość i właściwości dopasowania rezystorów polikrzemowych, zaproponowana metoda generacji wartości  $V_{gs}$  jest preferowana w porównaniu do alternatywnych rozwiązań opartych na tranzystorowym przesuwniku napięcia [146] albo parach różnicowych [152]. Technologia, którą zastosowano (XFAB 180 nm) zapewnia wysokoomowe rezystory polikrzemowe 6700  $\Omega/\square$ , co pozwala na budowanie rezystorów polikrzemowych w zakresie M $\Omega$ . Zastosowany w projekcie rezystor o rezystancji 1 M $\Omega$  zajmuje powierzchnię 305  $\mu\text{m}^2$ .

Napięcie  $V_{gs}$ , którego zadaniem jest dostrojenie rezystancji w pętli sprzężenia zwrotnego, jest generowane w różny sposób dla tranzystorów  $A$  i  $B$ . Źródło dla tranzystora  $A$  znajduje się na wirtualnej masie, a więc napięcie polaryzacji bramki tego tranzystora powinno być takie samo jak dla tranzystorów  $C$  i  $D$ . Obwód generujący to napięcie jest jeden wspólny dla wszystkich kanałów. Prąd płynący przez rezystor polikrzemowy jest generowany przez kaskodowe źródła prądu pokazane na Rys. 4.2. Zastosowano rezystor o wartości 1 M $\Omega$ , który dla prądu o 315 nA daje ustawienie nominalnej częstotliwości granicznej 1 Hz. Jako nominalne wymiary tranzystorów w pseudo-rezystorach przyjęto  $W/L = 1 \mu\text{m}/40 \mu\text{m}$ .



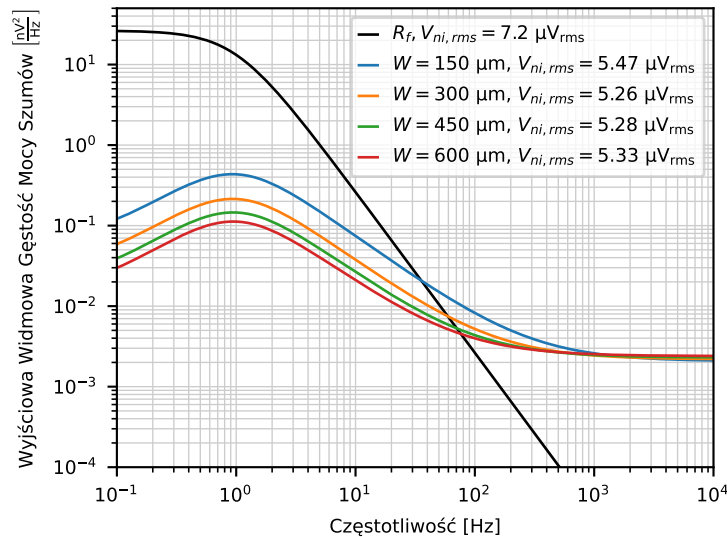
**Rys. 4.2:** Schemat przedwzmacniacza z wejściowym obwodem sprzęgającym AC oraz schematy obwodów polaryzujących.

Generacja napięcia referencyjnego w jednym obwodzie poza kanałem powoduje, długozasięgowe niedopasowanie parametrów tranzystorów w poszczególnych kanałach może prowadzić do rozrzutu rezystancji pseudo-rezystorów, i w konsekwencji do rozrzutu dolnych częstotliwości granicznych. Efektu tego nie da się oszacować na podstawie symulacji, ponieważ parametry dopasowania specyfikowane przez dostawcę technologii dotyczą dopasowania krótkozasięgowego, a więc takich konfiguracji geometrycznych elementów na układzie scalonym, które zapewniają maksymalną symetrię. Jednym z celów niniejszego prototypu było oszacowanie efektów niedopasowania. Napięcie  $V_{gs2}$  jest natomiast generowane na rezystorze  $R_2$  lokalnie i niezależnie w każdym kanale. Takie rozwiązanie jest wymuszone konfiguracją, w której rezystor

$R_2$  jest podłączony do wyjścia wzmacniacza, a więc nie można uwspólnić napięcia  $V_{gs2}$  dla wszystkich kanałów. Przy takim rozwiązaniu oczekujemy lepszego dopasowania parametrów tranzystorów w każdym kanale, ale istotny wpływ na rozrzut częstotliwości granicznych może mieć rozrzut wartości może mieć rozrzut wartości rezystorów polikrzemowych w poszczególnych kanałach.

Jak wspomniano wcześniej, w docelowym rozwiązaniu przewiduje się zastosowanie drugiego stopnia wzmacniającego. Przy założeniu, że kolejny stopień będzie miał wysoką impedancję wyjściową, może on być sterowany bezpośrednio z kaskody o wysokiej impedancji wyjściowej. Dla celów testowych potrzebujemy jednak stopnia wyjściowego o relatywnie niskiej impedancji wyjściowej, który skutkowałby zwiększeniem poboru mocy układu prototypowego. Aby ograniczyć pobór mocy w projekcie układu testowego, zastosowano multiplekser i jeden wyjściowy wtórnik źródłowy dla bloku 14 kanałów. Rozwiązanie takie pozwala również ograniczyć liczbę wyjściowych pól kontaktowych, która jest ograniczona ze względu na małą powierzchnię testowego układu scalonego.

Krytycznym parametrem wzmacniacza, wymagającym starannej optymalizacji, są jego szумы. Dominującym źródłem szumu we wzmacniaczu jest wejściowa para różnicowa (tranzystor  $M1$  i  $M2$  na Rys. 4.2). Optymalizacja szumowa sprowadza się do doboru odpowiednich wymiarów tranzystorów i prądu polaryzacji. Jak wcześniej wspomniano, tranzystory te powinny pracować w zakresie słabej inwersji. Na Rys. 4.3 przedstawiono wyniki symulacyjne widmowej gęstości mocy szumów uwzględniając szумы pseudo-rezystora  $R_f$  w pętli sprzężenia zwrotnego oraz tranzystorów wchodzących w skład wejściowej pary różnicowej. Na podstawie wykresu widać, że w paśmie sygnałów LFP, przyjętym jako 1 Hz do 300 Hz, dominujący wkład do szumu daje szum termiczny pseudo-rezystora, zaś w paśmie AP, przyjętym jako 300 Hz do 10 kHz dominują szумы tranzystorów wejściowej pary różnicowej wzmacniacza.



**Rys. 4.3:** Symulacja widmowej gęstości mocy szumów uwzględniając wpływ pseudo-rezystora  $R_f$  z pętli sprzężenia zwrotnego oraz tranzystorów  $M1$ ,  $M2$  wchodzących w skład pary różnicowej w wzmacniaczu wykorzystanym w projekcie. Dla wszystkich symulacji długość kanału dla tranzystorów wynosiła  $1\ \mu\text{m}$  zmieniano jedynie szerokość kanału tranzystora.

Wcześniej już wspomniano, powszechną praktyką minimalizacji szumów  $1/f$  pary różnicowej jest optymalizacja powierzchni tranzystorów. Dla wszystkich symulacji przedstawionych na Rys. 4.3 długość kanału dla tranzystorów wynosiła  $1\text{ }\mu\text{m}$ . Dla całkowitego ekwiwalentnego szumu wejściowego scałkowanego w paśmie od 1 Hz do 10 kHz otrzymujemy stosunkowo płaskie minimum dla szerokości kanału w okolicy  $300\text{ }\mu\text{m}$ , które wynika z dwóch efektów:

- ze wzrostem powierzchni tranzystorów wejściowych maleje gęstość widmowa szumu  $1/f$ ;
- równocześnie, ze wzrostem powierzchni tranzystorów wejściowych wzrasta pojemność wejściowa wzmacniacza OTA, co z kolei powoduje zwiększenie współczynnika wzmocnienia dla szumów wejściowych wzmacniacza [136], [158].

Oba te efekty zostały uwzględnione przy ostatecznym projektowaniu wzmacniacza, ale między innymi na podstawie tych wyników zdecydowano, że szerokość tranzystora  $300\text{ }\mu\text{m}$  jest wartością optymalną. W Tab. 4.1 zebrano dobrane parametry tranzystorów tworzących OTA, których oznaczenia są zgodne z Rys. 4.2.

**Tab. 4.1:** Kluczowe wymiary tranzystorów OTA

Kluczowe tranzystory	$W\text{ }[\mu\text{m}]$	$L\text{ }[\mu\text{m}]$
$M_{bias}$	10	10
$M_1, M_2$	300	1
$M_3, M_4$	20	2
$M_5, M_6$	5	5
$M_7, M_8$	4	48

### 4.3 Efekty niedopasowania – blok korekcji

W poprzedniej sekcji przedstawiono, że w celu optymalizacji powierzchni zajmowanej przez układ zdecydowano się na generację napięcia  $V_{gs1}$  poza kanałem odczytowym. Takie rozwiązanie ma swoje niewątpliwe zalety ze względu na to, że można w łatwy sposób ograniczyć powierzchnię pojedynczego kanału odczytowego, ponieważ źródła napięcia sterującego bramką tranzystorów  $A$ ,  $C$  i  $D$  nie będą się w nim znajdowały. Ze względu na zakres pracy tranzystorów (słaba inwersja) tworzących pseudo-rezystory krytycznym aspektem jest rozrzut parametrów poszczególnych tranzystorów. W poprzednim rozdziale podczas omawiania aspektu modelowania tranzystora MOS pokazano, że w słabej inwersji prąd drenu zależy wykładniczo od napięcia progowego, dlatego można się spodziewać, że niedopasowanie napięcia progowego jest dominującym efektem niedopasowania tranzystorów.

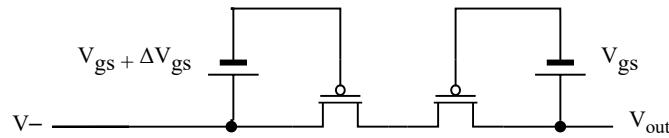
Różnice napięć progowych  $\sigma(\Delta V_{th})$  dla pary dwóch identycznych tranzystorów podlegają rozrzutom statystycznym, które są dobrze opisane za pomocą rozkładu normalnego, przy czym odchylenie standardowe  $\sigma$  jest odwrotnie proporcjonalnie do pierwiastka z powierzchni bramek

tranzystorów zgodnie z równaniem [176], [177]:

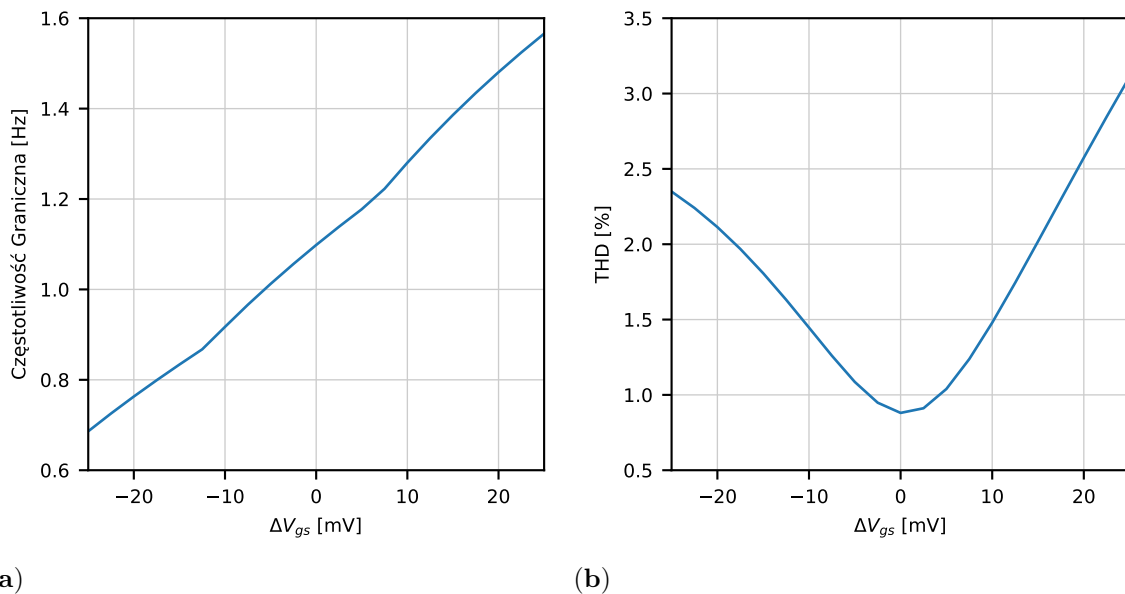
$$\sigma(\Delta V_{th}) = \frac{A_{V_{th}}}{\sqrt{W \cdot L}}, \quad (4.1)$$

gdzie  $A_{V_{th}}$  jest współczynnikiem empirycznym wyznaczanym dla danej technologii i udostępnianym przez dostawcę technologii (dla XFAB wynosi  $6,6 \text{ mV} \cdot \mu\text{m}$ ),

Należy przy tym pamiętać, że współczynnik niedopasowania  $A_{V_{th}}$  jest wyznaczany dla pary tranzystorów o idealnie symetrycznej strukturze geometrycznej, identycznym otoczeniu obu tranzystorów, takim samym kierunkiem prądów płynących przez tranzystory [176]. W praktycznych projektach warunki te nie mogą być na ogół spełnione i należy oczekiwać, że niedopasowanie może być większe, niż wynikałoby to z równania (4.1). Dla zaproponowanej konfiguracji pseudo-rezystorów sprawdzono, jak niedopasowanie napięcia  $V_{gs}$  wpływa na częstotliwość graniczną układu oraz współczynnik THD. Schemat układu użytego w symulacjach jest przedstawiony na Rys. 4.4. Założono, że napięcie niedopasowania  $\Delta V_{gs}$  jest wypadkową wartością wynikającą z niedopasowania napięć progowych i innych parametrów tranzystorów tworzących pseudo-rezystor, tranzystorów w obwodach generacji napięć  $V_{gs}$  oraz niedopasowania rezystorów polikrzemowych. Wyniki symulacji są przedstawione na Rys. 4.5. Przyjęty w tej analizie zakres niedopasowania  $\Delta V_{gs}$  jest kilkakrotnie większy niż oszacowany z niedopasowania poszczególnych elementów. Przykładowo, niedopasowanie napięć progowych tranzystorów w pseudo-rezystorze o wymiarach  $W/L = 1 \mu\text{m}/40 \mu\text{m}$  wynosi ok.  $1 \text{ mV}$  na poziomie  $1\sigma$ , ale należy oczekiwać wkładu od niedopasowania innych elementów oraz niedopasowania wynikającego z nieidealnie symetrycznego ułożenia elementów na układzie scalonym.



**Rys. 4.4:** Para pseudo-rezystorów w pętli sprzężenia zwrotnego, w których nie ma dopasowania napięć panujących na bramce ze względu na rozrzut procesu technologicznego CMOS.

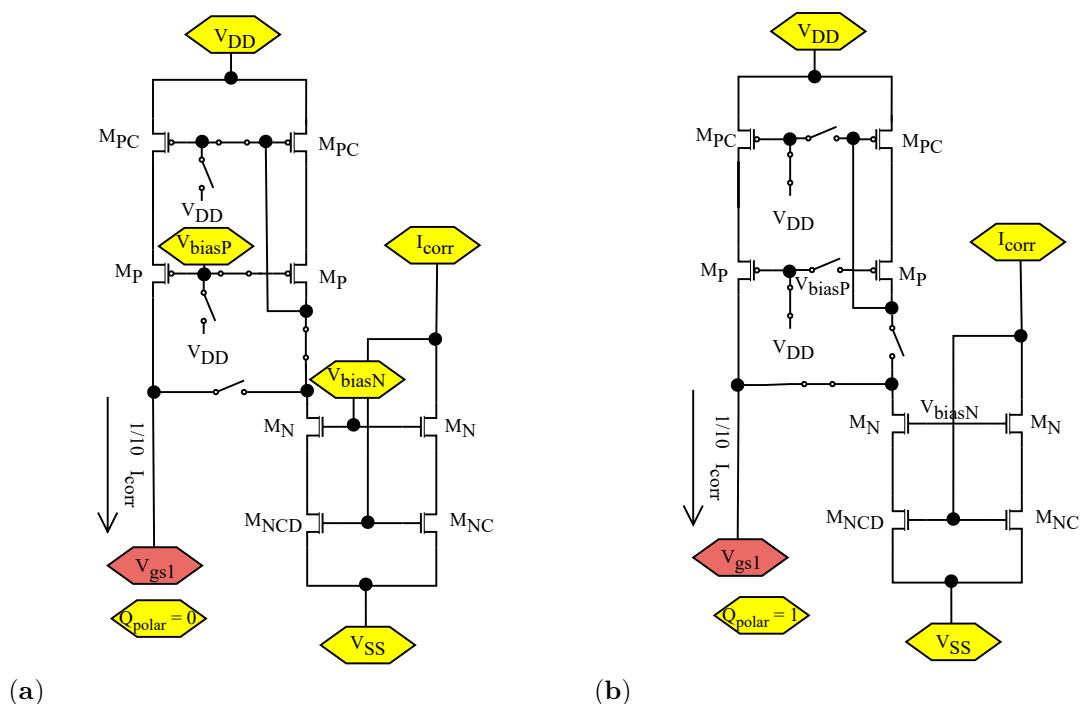


**Rys. 4.5:** Wpływ niedopasowania napięć  $V_{gs}$  tranzystorów w pseudo-rezystorze na częstotliwość graniczną projektowanego sprzężenia AC (a) i zniekształcenia harmoniczne (b).

Napięcie  $V_{gs1}$  jest generowane w jednym bloku i jest wspólne dla wszystkich kanałów, natomiast napięcie  $V_{gs2}$  jest generowane lokalnie w każdym kanale. Należy więc oczekiwać, że uzyskamy pewien rozrzut napięć  $V_{gs2}$  po kanałach, a rozrzut różnicy napięć  $V_{gs1}$  i  $V_{gs2}$  będzie minimalny dla napięcia  $V_{gs1}$  równego średniej wartości napięcia  $V_{gs}$ . Dostrojenie napięcia  $V_{gs1}$  do średniej wartości napięcia  $V_{gs2}$  oraz kompensację ewentualnego stałej różnicy pomiędzy napięciami  $V_{gs1}$  i  $V_{gs2}$  wynikającej z braku idealnej symetrii ułożenia elementów źródeł prądowych, umożliwia dedykowany blok korekcji pokazany na Rys. 4.6. Ponadto obwód ten pozwala na wyznaczenie indywidualnych dla każdego kanału wartości prądów korekcyjnych poprzez dostrojenie prądu korekcyjnego niezależnie dla każdego kanału. Jest to funkcja wyłącznie testowa pozwalająca oszacować zakres prądów korekcyjnych i stwierdzić, czy konieczna jest niezależna korekcja napięcia  $V_{gs1}$  w każdym kanale.

Korekcję napięcia  $V_{gs1}$  zrealizowano za pomocą symetrycznych kaskodowych luster prądowych, które umożliwiają korekcję prądu  $I_{ctrl}$  o zadaną wartość dodatnią lub ujemną. Obwód przedstawiony na Rys. 4.6 składa się z kaskody zbudowanej wykorzystując tranzystory PMOS oraz NMOS. Przy pomocy sygnału  $Qpolar$  można wybrać polarność prądu korekcyjnego  $I_{corr}$ , tzn. zwiększyć lub zmniejszyć prąd  $I_{ctrl}$ . W układzie luster prądowych prąd korekcyjny jest skalowany ze współczynnikiem 1:10 (Rys. 4.6). Ustawienie wartości  $I_{corr} = 0$  oznacza brak prądu korygującego dla prądu  $I_{ctrl}$ .

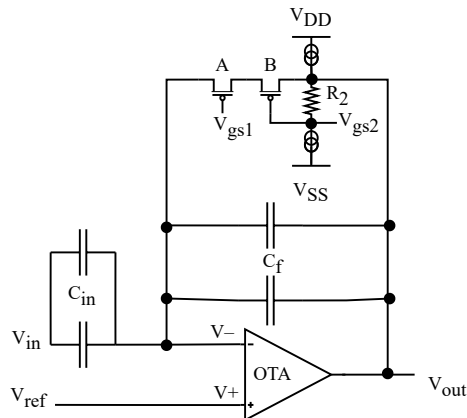




**Rys. 4.6:** Blok korekcji napięcia polaryzacji pseudo-rezystorów. Układ umożliwia generację prądu korekcyjnego ujemnego lub dodatniego w zależności wybranego sygnałem  $Q_{polar}$ : (a)  $Q_{polar} = 0$ , (b)  $Q_{polar} = 1$ .

#### 4.4 Drugi wariant przedwzmacniacza z większymi pojemnościami wejściowymi

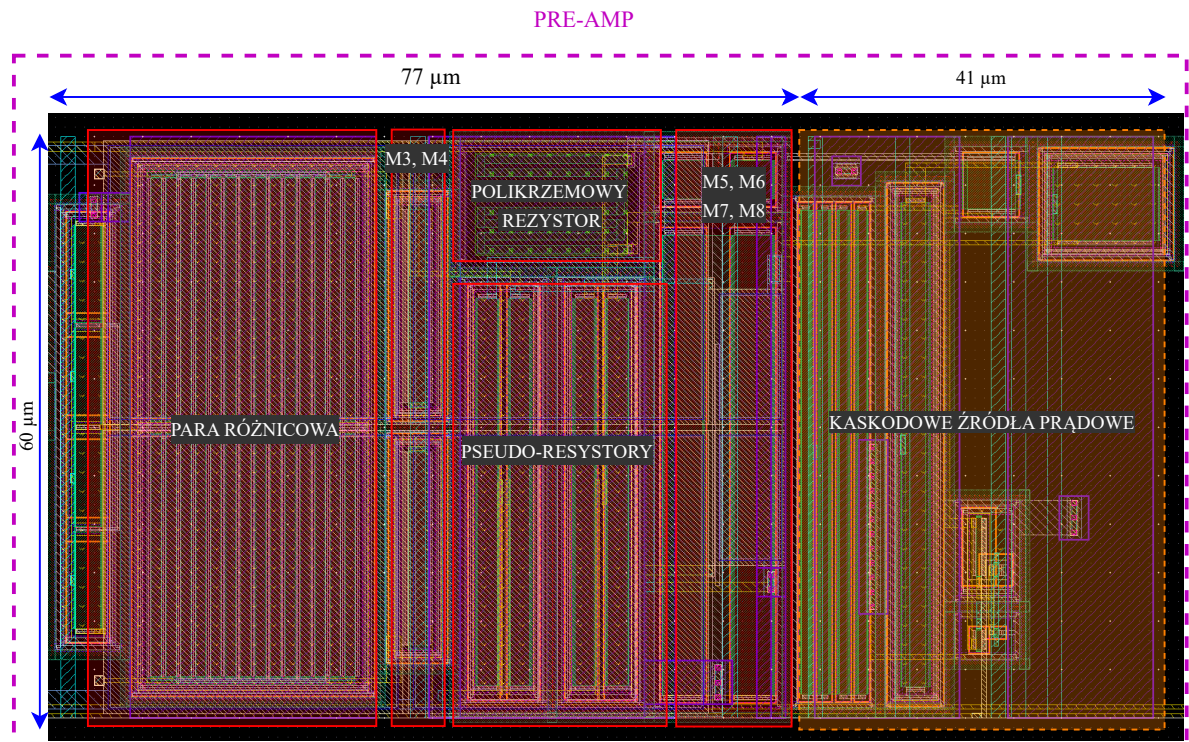
Ze względu na prototypowy charakter projektu zdecydowano się dodać drugi wariant przedwzmacniacza, który różni się pojemnościami  $C_{in}$  i  $C_f$  zgodnie z Rys. 4.7. Stosunek pojemności, który odpowiada za wzmocnienie zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego dla tego rozwiązanie, pozostał taki sam jak w wersji przedstawionej na Rys. 4.2. Główną zaletą tego rozwiązania jest uzyskanie niższych zniekształceń nieliniowych. Dodatkowo widmo szumów powinno być korzystniejsze w paśmie sygnałów LFP ze względu na mniejszy udział rezystancji zgodnie z symulacjami z poprzedniego rozdziału.



**Rys. 4.7:** Drugi wariant przedwzmacniacza posiadający większe pojemności dzięki wykorzystaniu braku symetrycznego wejścia.

## 4.5 Projekt masek technologicznych pojedynczego przedwzmacniacza

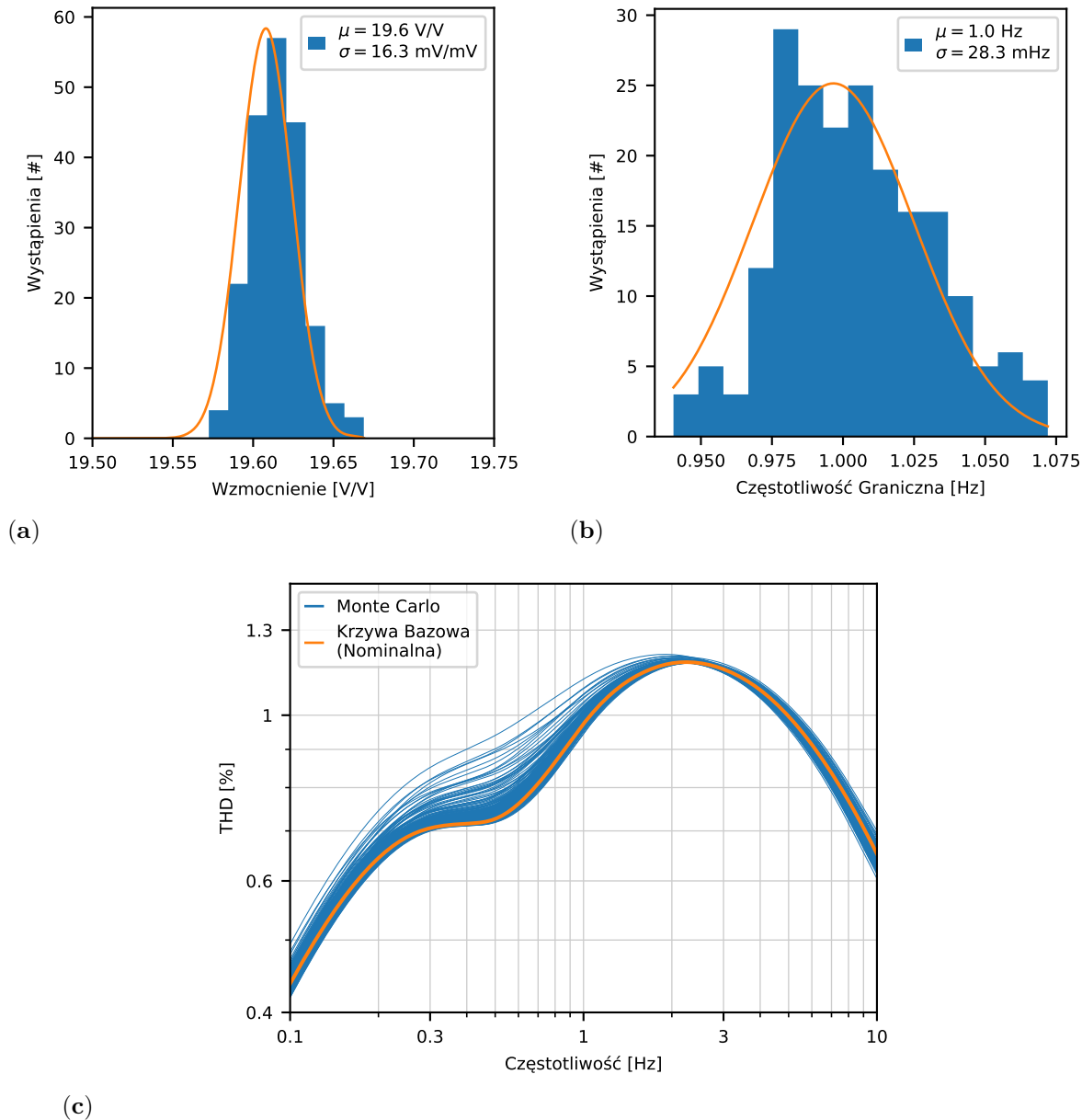
Na Rys. 4.8 przedstawiono projekt pojedynczego przedwzmacniacza, którego schemat elektryczny został przedstawiony na Rys. 4.2. Wymiary przedwzmacniacza, wynoszą  $118\mu\text{m} \times 60\mu\text{m}$ . Fragmenty oznaczone żółtym prostokątem to dodatkowe obwody jak kaskadowe źródła prądowe i bufor wyjściowy, które w tym projekcie są konieczne ze względu na separację polaryzacji pseudo-rezystorów i pary różnicowej oraz zapewnienie właściwej rezystancji wyjściowej dla kolejnych fragmentów układu odczytowego. Główne elementy przedwzmacniacza zajmują powierzchnię ograniczoną wymiarami  $77\mu\text{m} \times 60\mu\text{m}$  (elementy z Rys. 4.2). Większość z tego obszaru zajmuje para różnicowa, której projekt masek jest krytyczny ze względu na zapewnienie jednorodności wzmocnienia kanałów odczytowych. Polikrzemowy rezystor do generacji napięcia  $V_{gs2}$  zajmuje niecałe 10 % powierzchni przewidzianej dla całego przedwzmacniacza. Pojemności  $C_{in}$  i  $C_f$  pokrywają obszar zgodny z wymiarem głównych komponentów przedwzmacniacza – są to pojemności MIM, dzięki czemu możliwe było otrzymanie bardzo kompaktowego układu pod kątem powierzchni. Projekt masek technologicznych dla drugiego wariantu przedwzmacniacza z większymi pojemnościami  $C_{in}$  i  $C_f$  zajmuje również taką samą powierzchnię, ponieważ, mimo większych pojemności, wykorzystane są bezpośrednio tylko w pętli sprzężenia zwrotnego i pokrywają obszar zgodny z ułożeniem głównych komponentów przedwzmacniacza –  $77\mu\text{m} \times 60\mu\text{m}$ .



**Rys. 4.8:** Projekt masek technologicznych fragmentu pojedynczego kanału testowanego układu scalonego zawierający jeden przedwzmacniacz.

#### 4.5.1 Symulacje Monte Carlo

Analiza Monte Carlo opiera się na rozkładach statystycznych, symuluje niedopasowanie i zmienność procesu technologicznego. Przy każdym przebiegu symulacji obliczany jest losowo każdy parametr opisujący dany element zgodnie z modelem rozkładu statystycznego, co umożliwia sprawdzenie, w jaki sposób będzie działał układ. Na Rys. 4.9 przedstawiono wyniki symulacji Monte Carlo. W symulacjach Monte Carlo połączono wyekstrahowane obwody pojedynczego kanału ze schematami wszystkich obwodów pozakanałowych, aby zmniejszyć koszt obliczeniowy symulacji.



**Rys. 4.9:** Wyniki symulacji Monte Carlo kompletnego przedwzmacniacza ze sprzężeniem AC. (a) Rozrzut wzmocnienia. (b) Rozrzut częstotliwości granicznej. (c) Rozrzut charakterystyki THD względem częstotliwości wejściowego sygnału.

Wyniki symulacji Monte Carlo dotyczące częstotliwości granicznej (Rys. 4.9b) i wzmocnienia (Rys. 4.9a) wskazują na niewielką wrażliwość układu na niejednorodność tych parametrów.

Charakterystyka THD dla układu ma dwa maksima, z lokalnym minimum w pobliżu częstotliwości granicznej. W symulacjach dla różnych wymiarów pseudo-rezystorów zaobserwowano wzrost nieliniowości wraz ze wzrostem powierzchni bramki, co zostało przedstawione w poprzednim rozdziale. Niedopasowanie tranzystorów prowadzi do niewielkiego wzrostu THD poniżej częstotliwości granicznej, co wiąże się z zaburzoną symetrią krzywej I-V dla napięć dodatnich i ujemnych. Natomiast maksimum występujące przy  $\sim 2,5$  Hz, które odpowiada za globalne maksimum charakterystyki THD, nie ulega zmianie pod wpływem niedopasowania.

Na podstawie tych wyników oraz wcześniejszych, które wprowadzały blok korekty, wynika,

że główne niedopasowania wynikają z rozrzutu napięć  $V_{gs}$ , co przekłada się na pogorszenie krzywej I-V i w konsekwencji na zwiększenie nieliniowości poniżej częstotliwości granicznej. Z tego powodu zaproponowano kilka wersji elementów z pętli sprzężenia zwrotnego o różnych wartościach  $C_{in}$ ,  $C_f$  i wymiarach pseudo-rezystora w układzie scalonym w celu weryfikacji efektów otrzymanych w symulacjach.

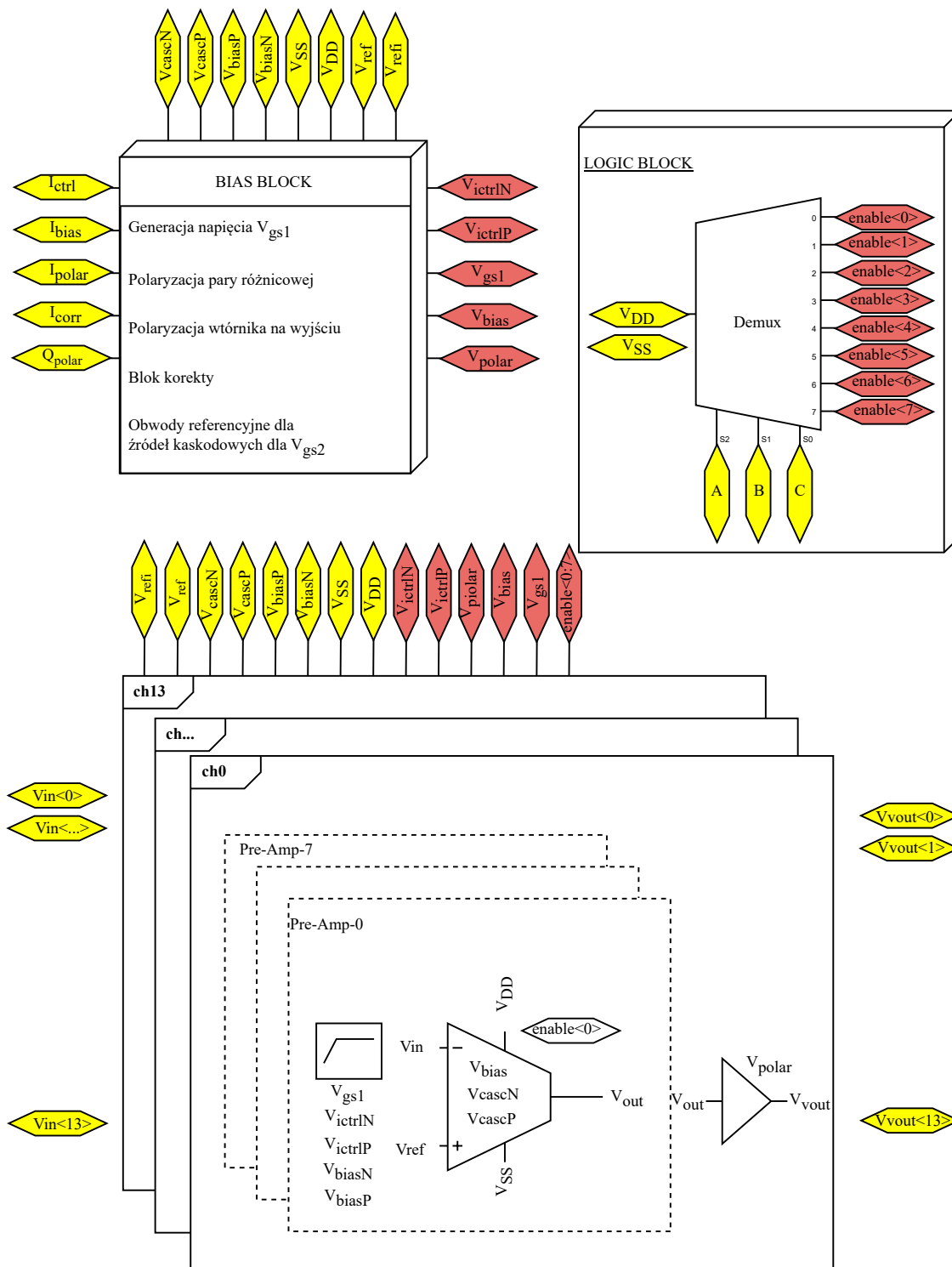
## 4.6 Kompletny projekt układu scalonego HiFiNeuroPre

### 4.6.1 Schemat blokowy układu scalonego

Analiza wyników symulacji Monte Carlo, skłoniła do wyboru różnych par tranzystorów tworzących pseudo-rezystor w prototypowym układzie scalonym. Wybrano cztery wersje rozmiarów tranzystorów PMOS tworzących pseudo-rezystory w pętli sprzężenia zwrotnego – odpowiednio  $W/L$ : 2/40, 1/40, 2/20, 1/20  $\mu\text{m}/\mu\text{m}$ . Wybór podyktowany był koniecznością przetestowania wpływu powierzchni pseudo-rezystorów na nieliniowości występujących powyżej częstotliwości granicznej oraz czy dla różnych konfiguracji tego samego rozmiaru będą zauważalne różnice poniżej częstotliwości. Schemat blokowy zaprojektowanego układu scalonego przedstawiono na Rys. 4.10. Układ scalony zaprojektowany jako mini ASIC (*specjalizowany układ scalony*, ang. *Application Specific Integrated Circuit*) składa się z 14 kanałów, obwodu referencyjnego zapewniającego wspólne prądy polaryzujące i napięcie zasilania dla wszystkich kanałów oraz bloku logicznego. Nazwa własna zaprojektowanego układu scalonego to HiFiNeuroPre.

Każdy kanał składa się z ośmiu wersji przedwzmacniaczy, które mogą być wybierane za pomocą odpowiedniego stanu logicznego. Blok logiczny zawiera prosty dekodery sygnałów generujący sygnały sterujące wybierające żadaną wersję przedwzmacniacza. W danym momencie tylko jedna wersja przedwzmacniacza może być używana we wszystkich kanałach.

Każdy kanał zawiera osiem wersji przedwzmacniacza różniących się rozmiarem pseudo-rezystorów, jak przedstawiono wcześniej, ale również różniących się kondensatorami  $C_{in}/C_f$ . Konstrukcja wzmacniacza transkonduktancyjnego jest identyczna dla wszystkich ośmiu wersji.



**Rys. 4.10:** Projekt koncepcyjny całego układu scalonego *HiFiNeuroPre*. Blok logiczny zawiera prosty dekodery sygnałów generujący sygnały sterujące wybierające żadaną wersję przedwzmacniacza. Każdy kanał składa się z ośmiu wersji przedwzmacniaczy, które mogą być wybierane za pomocą odpowiedniego stanu logicznego. Konstrukcja wzmacniacza operacyjnego jest identyczna dla wszystkich ośmiu wersji przedwzmacniaczy.

### 4.6.2 Projekt masek technologicznych

Rys. 4.11 przedstawia kompletny projekt masek technologicznych układu scalonego. Układ scalony zawiera 14 identycznych kanałów. Większość układu scalonego zajmują kanały odczytowe. Rozmieszczenie pól kontaktowych niezbędnych zostało przedstawione na Rys. 4.11. Po lewej i prawej stronie znajdują się pola kontaktowe odpowiedzialne za wejścia i wyjścia do poszczególnych kanałów. W celu zapewnienia symetryczności napięć zasilających umieszczono je w środkowej części pól kontaktowych. Sygnały napięciowe mają zapewnione po dwa pola kontaktowe, w górnej i dolnej części układu scalonego (np. sygnał  $V_{cascN}$  – pole kontaktowe numer 54 i 17 względem numeracji przedstawionej na Rys. 4.11).

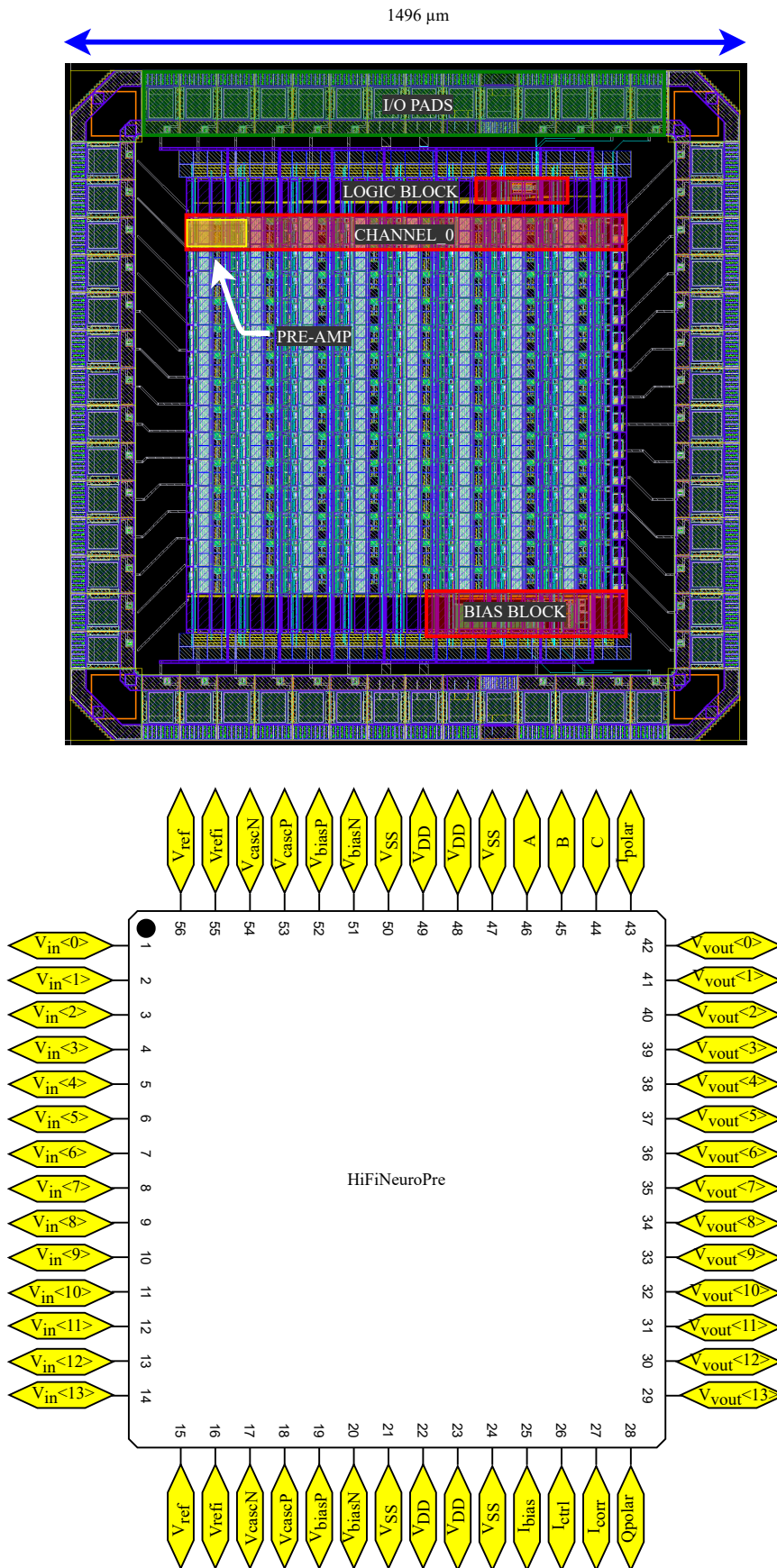
W Tab. 4.2 zebrano kluczowe parametry poszczególnych wersji przedwzmacniaczy wraz ze stanem logicznym odpowiednim dla danej wersji wartością prądu  $I_{ctrl}$ , który zapewnia częstotliwość graniczna na poziomie 1 Hz.

**Tab. 4.2:** Kluczowe parametry poszczególnych wersji przedwzmacniaczy w zaprojektowanym układzie scalonym

Wersja pre-amp	Wymiary	Wymiary	Ustawienia	Nominalna
	pseudo-rezystora $W/L$ [ $\mu\text{m}/\mu\text{m}$ ]	pojemności $C_{in}/C_f$ [pF/fF]	wejść ABC	wartość $I_{ctrl}$ [nA]
0	2/40	4/200	000	320
1	1/40	4/200	001	316
2	2/20	4/200	010	298
3	1/20	4/200	011	295
4	2/40	8/400	100	341
5	1/40	8/400	101	340
6	2/20	8/400	110	320
7	1/20	8/400	111	316

Na podstawie kolejnych symulacji zdecydowano, że nominalną wersją przedwzmacniacza jest układ, który charakteryzuje się wymiarami pseudo-rezystorów:  $W/L = 1/40 \mu\text{m}/\mu\text{m}$  oraz konfiguracją pojemności  $C_{in}/C_f = 4/200 \text{ pF/fF}$ .



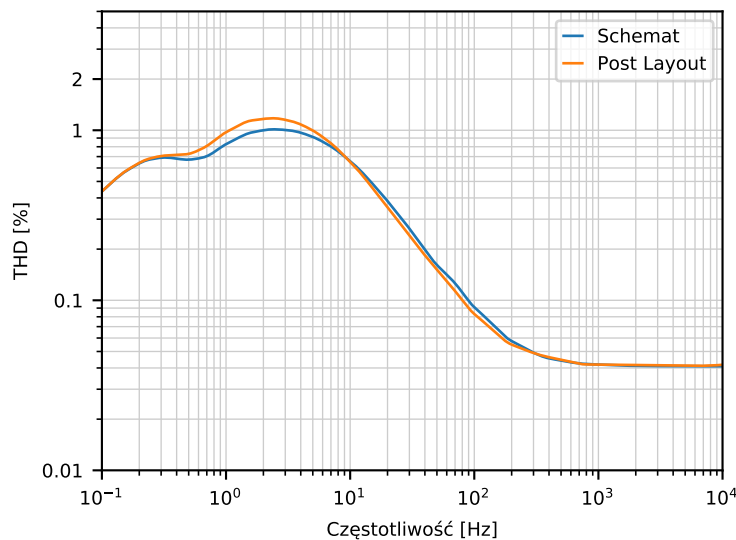
Rys. 4.11: Projekt masek układu scalonego *HiFiNeuroPre*.



### 4.6.3 Symulacje z uwzględnieniem elementów pasożytniczych

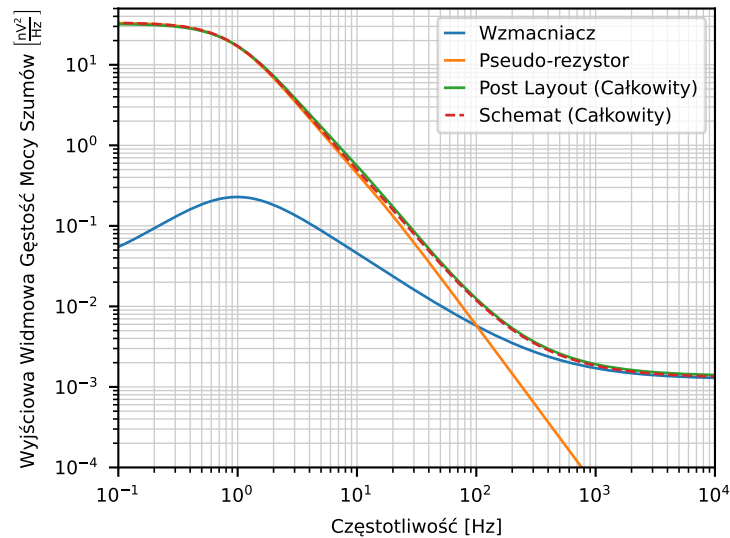
Na Rys. 4.12 przedstawiono porównanie wyników symulacyjnych wykonanych na podstawie schematu elektrycznego oraz w wersji uwzględniającej elementy pasożytnicze na podstawie wyekstrahowanego układu z masek technologicznych (Rys. 4.11), których projekt został przedstawiony w poprzedniej sekcji.

Wykres przedstawia zależność obliczonego współczynnika THD względem sygnału wejściowego o określonej częstotliwości. Wyniki dla wariantu uwzględniającego elementy pasożytnicze pokazują nieco wyższe maksimum w okolicy częstotliwości sygnału około 2,5 Hz (1,17% vs. 1,01%). Kształt krzywych jest bardzo podobny, poza różnicą w wartości maksymalnej, która była spodziewana ze względu na wnioski, które przedstawiono w poprzednim rozdziale. Globalne maksimum dla krzywych współczynnika THD względem częstotliwości wejściowego sygnału zależy od pojemności bramkowych oraz prądów zmiennych płynących przez ten element. Uwzględniając elementy pasożytnicze, spodziewano się, że efekt ten może być bardziej znaczący dlatego wybierając optymalną wersję par pseudo-rezystorów do układu scalonego brano pod uwagę kilka wariantów. Dopiero przeprowadzenie kompletnej elektronicznej weryfikacji umożliwia ostateczne ocenienie wpływu tych subtelnych występujących w tranzystorach, które ostatecznie przekładają się na poziom zniekształceń oraz szumów zaprojektowanego układu.



**Rys. 4.12:** Symulacja THD w zależności od częstotliwości sygnału dla kompletnego przedwzmacniacza sprzężonego AC. Amplituda sygnału:  $10\text{ mV}_{pp}$ , częstotliwość graniczna: 1 Hz.

Wyniki symulacji szumów przedstawiono na Rys. 4.13 i w Tab. 4.3. Całkowity szum jest zdominowany przez pseudo-rezystory w zakresie LFP (1 Hz do 300 Hz) oraz przez szum przedwzmacniacza w zakresie AP (300 Hz – 10 kHz). Dla obu zakresów częstotliwości ekwiwalentny szum wejściowy jest rzędu około  $6\text{ }\mu\text{V}_{rms}$ . Wyniki symulacji z uwzględnieniem elementów pasożytniczych są doskonale zbieżne z symulacjami opartymi na schemacie ideowym.



**Rys. 4.13:** Wyniki symulacyjne widmowej gęstości mocy szumów uzyskanych na wyjściu przedwzmacniacza. Poszczególne krzywe odnoszą się do wkładu samego wzmacniacza kaskadowego, pseudo-rezystorów oraz całkowitych szumów przedwzmacniacza z uwzględnieniem elementów pasywnych oraz samego schematu ideowego.

**Tab. 4.3:** Ekwiwalentne szumy wejściowe dla różnych parametrów przedwzmacniacza [ $\mu\text{V}_{\text{rms}}$ ]. Dla każdego prądu polaryzującego OTA i częstotliwości granicznej przedstawiono ekwiwalentne szumy wejściowe dla dwóch zakresów częstotliwości: 1-300 Hz (pasmo LFP) i 300 Hz – 10 kHz (pasmo AP).

Częstotliwość graniczna sprężenia AC [Hz]	Prąd polaryzujący wzmacniacz [ $\mu\text{A}$ ]					
	2		4		6	
1,0	9,16	6,18	9,03	4,60	9,02	3,93
0,5	7,49	6,15	7,29	4,57	7,26	3,90
0,2	5,66	6,13	5,44	4,55	5,41	3,87

Parametry symulacyjne prototypowego rozwiązania przedwzmacniacza sygnałów neuronalnych w zaprojektowanym układzie scalonym zostały podane w Tab. 4.4. Wyniki sugerują, że zaproponowany układ powinien być w stanie zapewnić niskozniekształcone wzmocnienie pełnego zakresu sygnałów neuronalnych, przy konkurencyjnych wartościach szumów i mocy, oraz bardzo małej powierzchni projektowej. Jednakże układ wymaga kompletnej weryfikacji elektronicznej, w celu potwierdzenia otrzymanych wyników symulacyjnych, ponieważ ze względu na dosyć nietypowe wykorzystanie niektórych tranzystorów, symulacje mogą się różnić od efektów otrzymywanych w rzeczywistości. Przedstawiono wyniki tylko dla jednej konkretnej wersji przedwzmacniacza, którą wytypowano jako nominalną, od której na etapie symulacji oczekiwano, że spełnia założenia projektowe.

**Tab. 4.4:** Parametry przedwzmacniacza na podstawie ostatecznych symulacji. Częstotliwość graniczna została ustalona na poziomie 0,2 Hz.

Parametr	Wartość
Wzmocnienie w otwartej pętli	89,5 dB
Wzmocnienie z zamkniętą pętlą sprzężenia	25,9 dB
Całkowity prąd	2 $\mu$ A
Pobór mocy dla pojedynczego kanału	7,2 $\mu$ W
Równoważny szum wejściowy w zakresie LFP	5,66 $\mu$ V <sub>rms</sub>
Równoważny szum wejściowy w zakresie AP	6,13 $\mu$ V <sub>rms</sub>
Równoważny szum wejściowy w zakresie 1 Hz – 10 kHz	8,34 $\mu$ V <sub>rms</sub>
NEF	4.55
Obszar pojedynczego przedwzmacniacza	0,0071 mm <sup>2</sup>

Kompletny układ scalony *HiFiNeuroPre* zawiera bloki korekcyjne, które mogą być konieczne by osiągnąć cel projektowy jakim jest <1 % THD dla dużych amplitud (10 mV<sub>pp</sub>) i w pełnym zakresie częstotliwości sygnału.

Sprawdzony zostanie wpływ  $C_{in}$ ,  $C_f$  i  $R_f$  na zniekształcenia sygnału i szumy dla różnych wartości częstotliwości granicznej (pasmo przepustowe można zmieniać poprzez przestrajanie  $V_{gs}$  w szerokim zakresie 0,1 Hz do 10 Hz). Wnioski z tych rozważań zostaną przedstawione na podstawie szczegółowych pomiarów badanego układu, które zostały opisane w kolejnym rozdziale.



## Rozdział 5

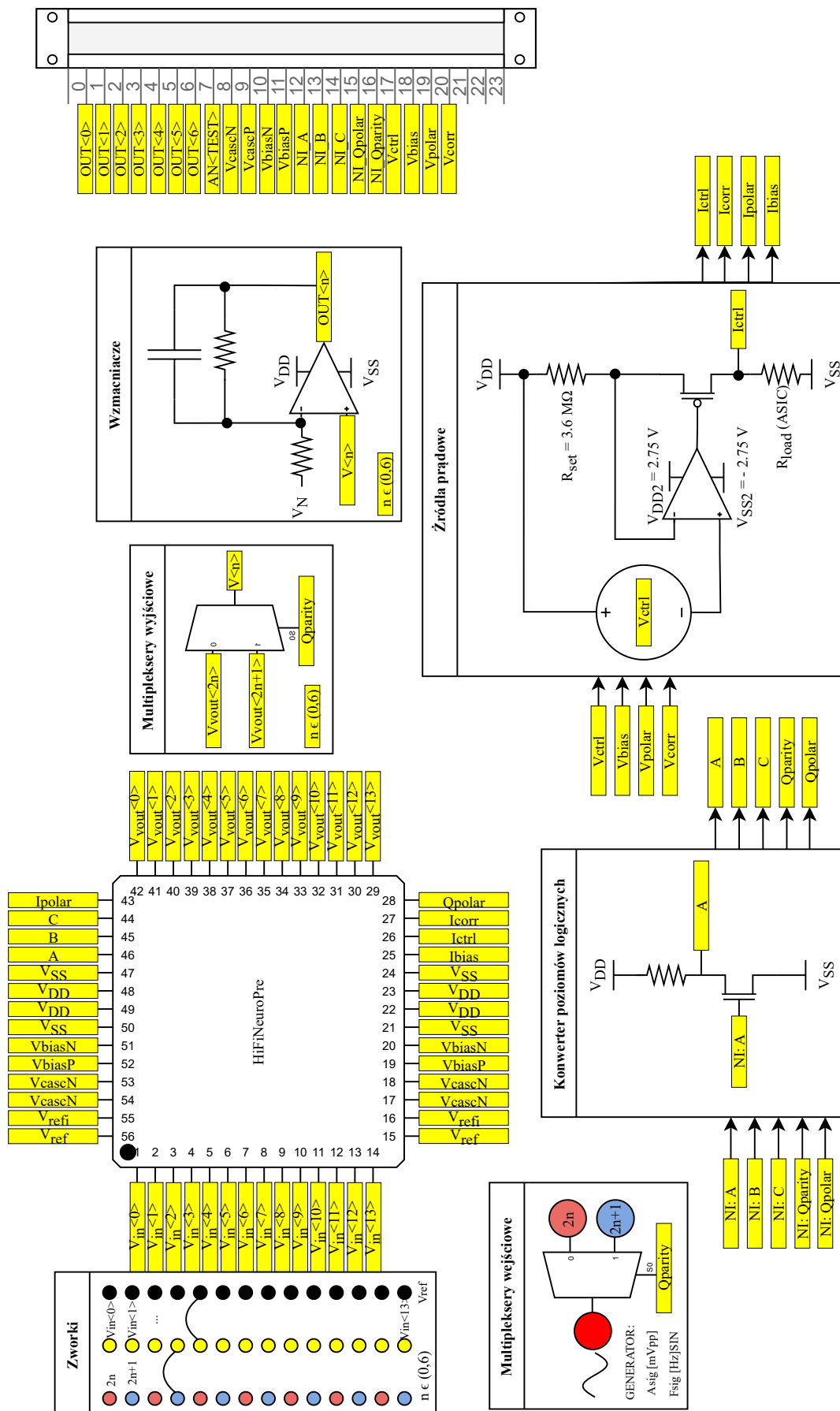
# Weryfikacja elektroniczna układu scalonego *HiFiNeuroPre*

### 5.1 System testowy

Przedstawione w tym rozdziale wyniki, zostały zebrane z wykorzystaniem precyzyjnego systemu pomiarowego zbudowanego specjalnie do testów przedstawionego w Rozdziale 4. układu scalonego. Celem pomiarów była sprawdzenie funkcjonalności opracowanego układu scalonego oraz precyzyjne pomiary parametrów dla różnych wariantów obwodu sprzęgającego AC ( $C_{in}$ ,  $C_f$  i  $R_f$ ). Zasadnicze parametry układu wymagające optymalizacji to: dolna częstotliwość graniczna, szумы oraz zniekształcenia harmoniczne. Iloczyn liczby kanałów i wariantów kanału wymagała zbudowania efektywnego systemu akwizycji danych i automatyzacji pomiarów oraz opracowania procedur analizy wyników pomiarowych.

Centralnym elementem systemu pomiarowego jest dedykowana płytką drukowaną PCB (ang. *Printed Circuit Board*), której uproszczony schemat blokowy został przedstawiony na Rys. 5.1. System akwizycji danych jest oparty na wielofunkcyjnej karcie pomiarowej firmy National Instruments – *PCIe-7841*, która posiada 8 wejść analogowych o częstotliwości próbkowania 200 kS/s rozdzielczości 16 bitów oraz 96 wejść/wyjść cyfrowych [178]. Sekwencje danych sterujących przebiegiem eksperymentu, które generowane są przez oprogramowanie, wysyłane są przez kartę pomiarową do płytki drukowanej za pomocą kabla zakończonego złączem VHDI (ang. *Very High Density Connection Interface*).

Do przeprowadzenia pomiarów niezbędne było zapewnienie stabilnego napięcia zasilania dla poszczególnych obwodów oraz generator sygnałów zmiennych. Sygnał z generatora po podzieleniu podawany jest bezpośrednio na wejście multipleksera, za pomocą którego możliwe jest wybór kanałów parzystych lub nieparzystych. Podzielenia kanałów na parzyste i nieparzyste wynikało z tego, że wybrana karta pomiarowa oferowała 8 wejść analogowych.



Rys. 5.1: Uproszczony schemat blokowy płytki drukowanej użytej do weryfikacji elektronicznej układu scalonego.

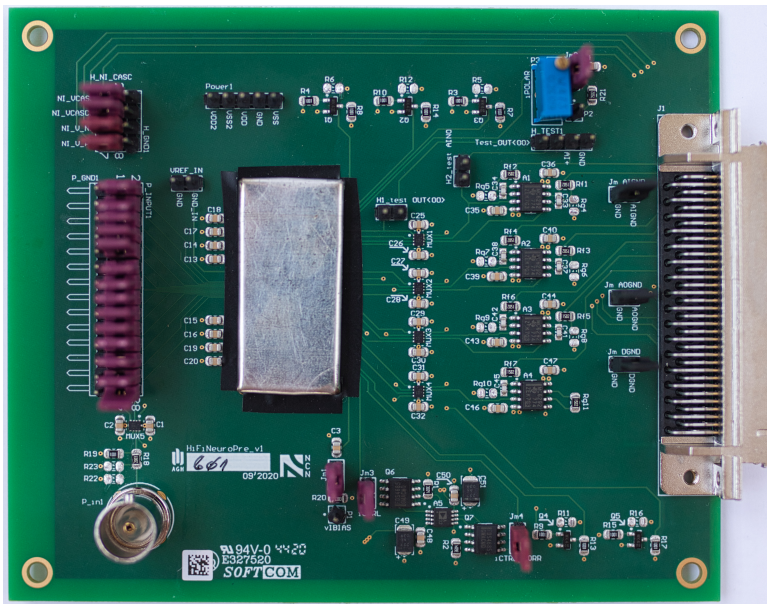
Po lewej stronie na Rys. 5.1 znajduje się szereg zworek, które umożliwiają przełączanie pomiędzy dwoma trybami: (a) do wejść podawany jest sygnał testowy z generatora, (b) do wejść podawane są sygnały fizyczne z komórek nerwowych rejestrowane przez MEA. Dzięki takiemu rozwiązaniu możliwe jest wykorzystanie tej samej płytki pomiarowej do testów elektronicznych i parametryzacji układu scalonego oraz do pomiarów elektrofizjologicznych w prostych eksperymentach *in-vivo*, które zostaną zaprezentowane w kolejnym rozdziale. Istnieje również możliwość podłączenia wejść przedwzmacniaczy do masy podczas pomiarów szumów.

Wykorzystanie sygnałów cyfrowych z karty wymagało zaopatrzenie płytki drukowanej w translator napięć, w celu dopasowania poziomów sygnałów logicznych z karty do symetrycznych poziomów zasilania zastosowanych w zaprojektowanym układzie scalonym. Schemat układu konwertującego sygnały cyfrowe na poziom napięć wykorzystywanych w projekcie przedwzmacniacza został przedstawiony na Rys. 5.1.

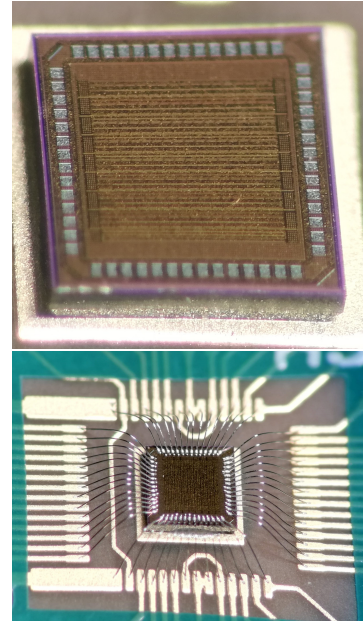
Sygnały wyjściowe z układu scalonego są w pierwszej kolejności podawane na wejście multiplexera analogowego, a w drugim kroku na wzmacniacz w konfiguracji nieodwracającej, który zapewnia wzmocnienie 11 V/V oraz ograniczenie pasma do 7,5 kHz. Dodatkowe wzmocnienie mierzonych sygnałów pozwala na pełne wykorzystanie zakresu dynamicznego od 0 V do 10 V przetworników na karcie pomiarowej. Wyjścia ze wzmacniaczy są bezpośrednio kierowane są do złącza VHDI po prawej stronie schematu.

Układ scalony wymaga czterech zewnętrznych źródeł prądowych do  $I_{ctrl}$ ,  $I_{corr}$ ,  $I_{polar}$  i  $I_{bias}$ . Pierwsze dwa są najbardziej krytyczne, ponieważ odpowiadają za polaryzację pseudo-rezystorów, których rezystancja determinuje częstotliwość graniczną obwodu sprzężenia AC. Źródła prądowe dla sygnałów  $I_{ctrl}$  i  $I_{corr}$  zostały zrealizowane wykorzystując klasyczne rozwiązanie typu *current source*, które zostało przedstawione na Rys. 5.1. Działanie układu konwertującego polega wymuszaniu natężenia prądu na rezystancji  $R_{load}$  dzięki rezystancji  $R_{set}$ , która ustala prąd za pomocą napięcia sterującego.

Realizacja płytki testowej została przedstawiona na Rys. 5.2. W centralnym miejscu znajduje się przykryty ekranem układ scalony (Rys. 5.2b). W lewym dolnym rogu strony znajduje się złącze BNC, które służy do podłączenia sygnału z generatora. Po prawej stronie obwodu drukowanego znajduje się złącze VHDI do wielofunkcyjnej karty pomiarowej. W górnej części umieszczone są konwertery poziomów logicznych, zaś w dolnej źródła prądowe. Pomędzy układem scalonym *HiFiNeuroPre* a złączem do karty pomiarowej znajduje się blok multiplexerów wyjściowych oraz wzmacniacze wyjściowe.



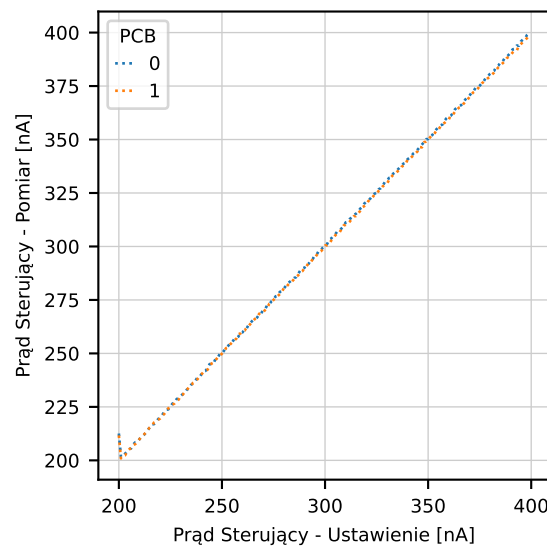
(a)



(b)

**Rys. 5.2:** (a) Płytkę drukowaną używaną do testów weryfikacyjnych. Układ scalony *HiFiNeuroPre* jest osłonięty metalowym ekranem. (b) Fotografia zamontowanego układu scalonego *HiFiNeuroPre* na płytce drukowanej przed umieszczeniem go w ekranie, u góry zdjęcie układu przed montażem na płytce.

Jak wcześniej wspomniano, precyzja źródeł prądowych  $I_{ctrl}$  i  $I_{corr}$  jest szczególnie ważna dla weryfikacji charakterystyk pseudo-rezystorów. Na Rys. 5.3 pokazane są przykładowe wyniki kalibracji źródła prądowego  $I_{ctrl}$  na dwóch płytkach testowych. Jak widać, otrzymano doskonałe liniowe źródło sterowane napięciowo.



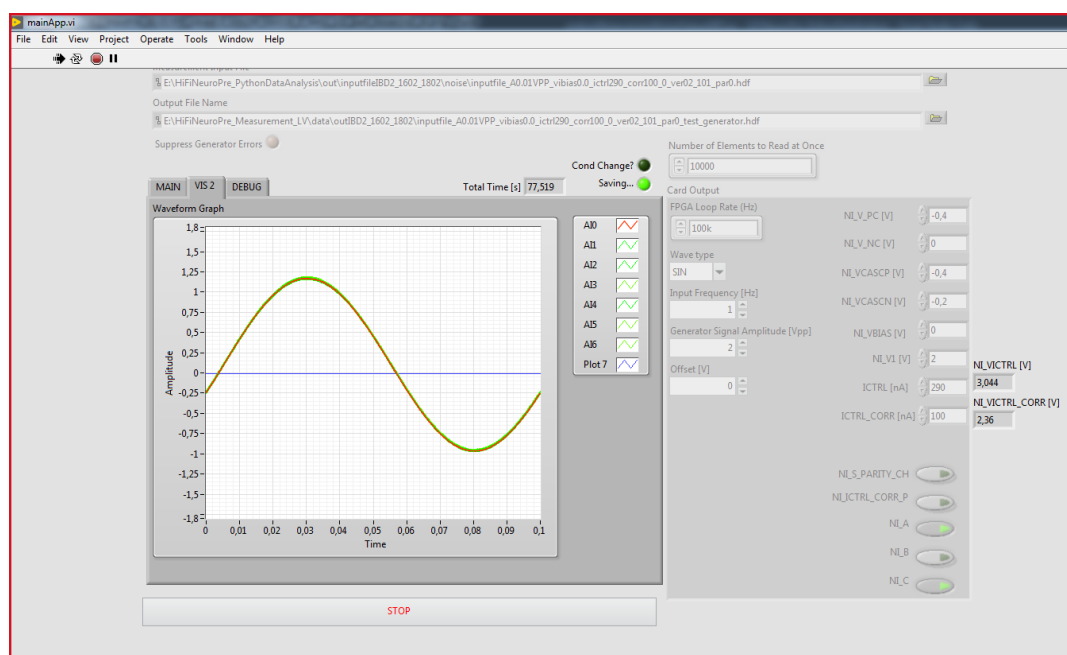
**Rys. 5.3:** Kalibracja źródła prądowego  $I_{ctrl}$  wyniki przedstawione dla dwóch egzemplarzy obwodów drukowanych, które są oznaczone numerem 0 i 1.



### 5.1.1 System akwizycji danych

Oprogramowanie systemu akwizycji danych zostało opracowane w środowisku *LabVIEW*. Na Rys. 5.4 przedstawiono zrzut ekranu z głównej aplikacji odpowiedzialnej za komunikację z testowanym układem scalonym oraz akwizycję pomiarów. Analogowe sygnały wyjściowe były próbkowane z częstotliwością próbkowania karty pomiarowej  $f_s = 100$  kHz.

Procedura pomiarowa jest zdefiniowana w pliku wejściowym, zawierającym informacje o kluczowych ustawieniach wszystkich parametrów danej wersji przedwzmacniacza. Rutynowe pomiary polegały na pomiarze odpowiedzi układu na sygnały sinusoidalne o różnych amplitudach i częstotliwościach. Długość poszczególnych pomiarów była zoptymalizowana pod kątem dalszej analizy – pomiary współczynnika THD wymagały większej rejestracji dłuższych sekwencji przebiegów dla danego sygnału wejściowego niż pomiary mające na celu wyznaczenie charakterystyk amplitudowo częstotliwościowych. Struktura plików wyjściowych zawiera nagłówki identyfikujący ustawienia w trakcie pomiaru. Analiza wyników była przeprowadzana offline w zewnętrznym programie za pomocą zestawu skryptów podobnie jak przygotowanie plików wejściowych.

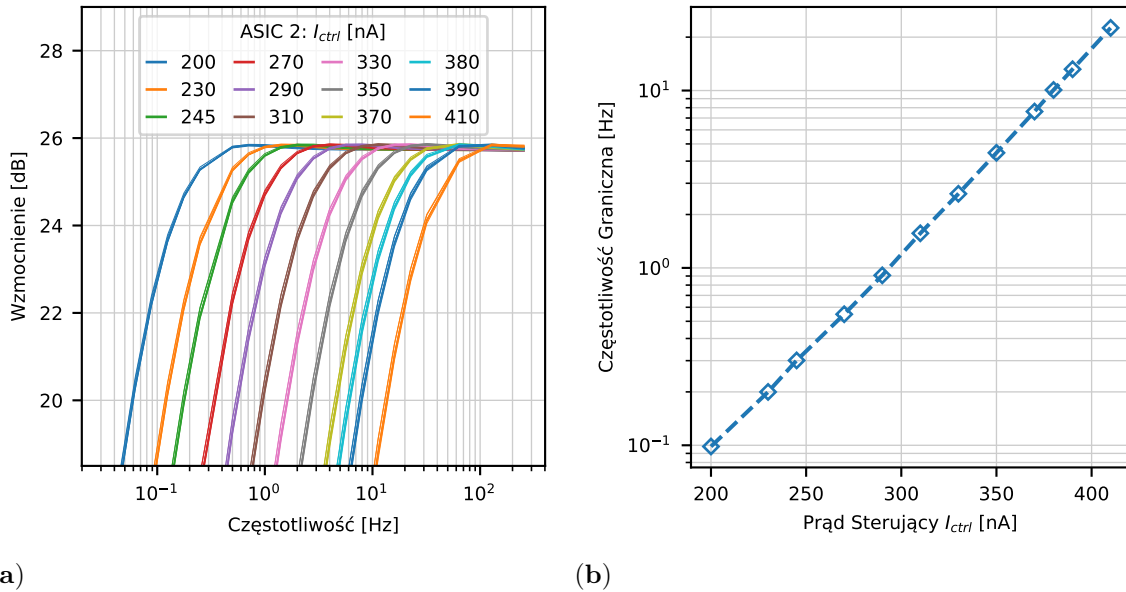


Rys. 5.4: Okno programu akwizycji danych.

## 5.2 Wzmocnienie, częstotliwość graniczna i jednorodność kanałów

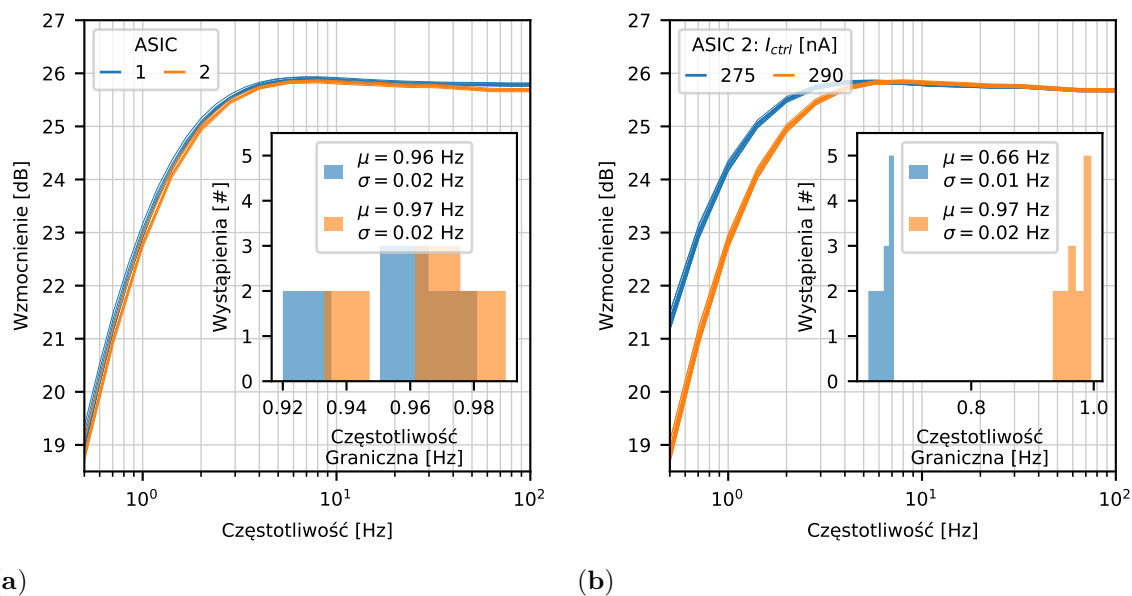
Istotną właściwością zaprojektowanego układu scalonego możliwość zmiany dolnej częstotliwości granicznej za pomocą płynnej regulacji napięcia  $V_{gs1}$  i  $V_{gs2}$ , przy czym napięcia te są generowane przez zewnętrzne źródło prądowe  $I_{ctrl}$ , którego kalibracja została przedstawiona wcześniej. Na Rys. 5.5a przedstawiono grupę charakterystyk amplitudowo częstotliwościowych dla jednej wersji przedwzmacniacza dla różnych wartości prądu  $I_{ctrl}$ .

W dalszej części zostaną przedstawione wyniki pomiarów weryfikacyjnych dla nominalnej wersji przedwzmacniacza, w który zastosowano tranzystory  $W/L = 2\mu\text{m}/20\mu\text{m}$  oraz konfigurację pojemności  $C_{in}/C_f = 4\text{pF}/200\text{fF}$ , ale takie same pomiary zostały przeprowadzone dla wszystkich wersji przedwzmacniacza. Rys. 5.5b pokazuje zależność częstotliwości granicznych wyznaczonych z tych charakterystyk w zależności od prądu  $I_{ctrl}$  czyli od napięcia  $V_{gs}$ . Warto przy tym zauważyć, że zależność ta jest prawie idealnie logarytmiczna, co potwierdza, że tranzystory, z których zbudowane są pseudo-rezystory, pracują w zakresie słabej inwersji.



**Rys. 5.5:** (a) Charakterystyki amplitudowo-częstotliwościowe dla jednej grupy kanałów dla różnych ustawień wartości  $V_{gs}$ . (b) Zależność częstotliwości granicznej od prądu  $I_{ctrl}$ .

Na Rys. 5.6a przedstawiono charakterystyki amplitudowo-częstotliwościowe oraz histogram dolnej częstotliwości granicznej dla dwóch układów scalonych i tej samej wersji przedwzmacniaczy. W obu przypadkach zapewniono ustawienie wartości  $I_{ctrl}$  odpowiadające częstotliwości granicznej 1 Hz. Na Rys. 5.6b pokazano wyniki dla wszystkich kanałów w jednym układzie scalonym dla dwóch różnych wartości  $I_{ctrl}$ . Przedstawione wyniki pokazują, że uzyskano bardzo dobrą jednorodność częstotliwości granicznych. Każdy egzemplarz obwodu drukowanego dla danej wersji przedwzmacniacza wymaga niezależnej kalibracji, by dostosować wartości prądu  $I_{ctrl}$ .

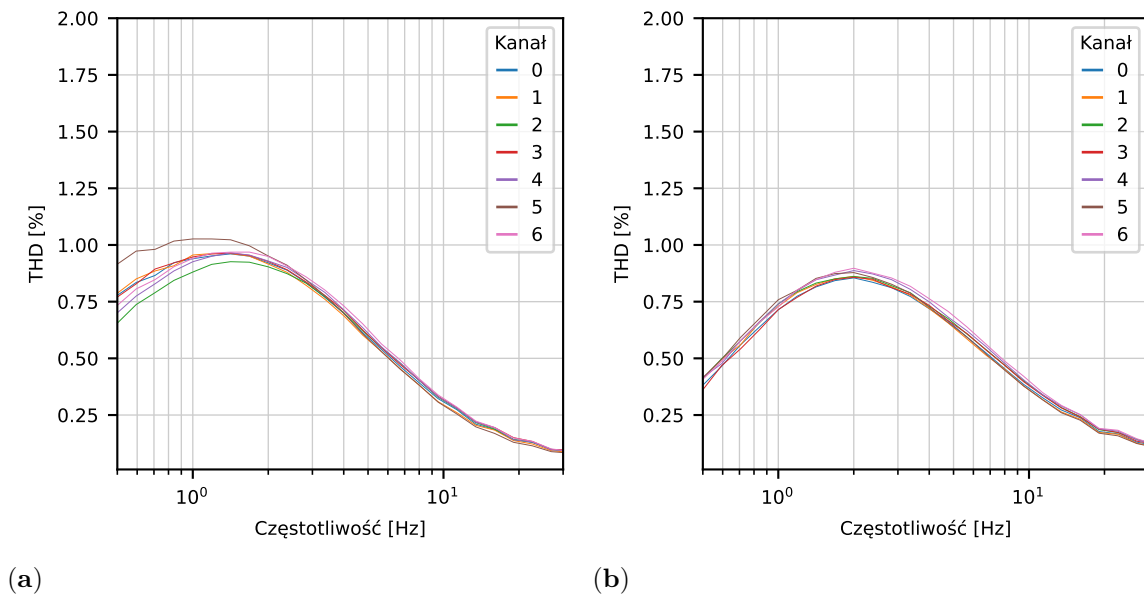


**Rys. 5.6:** Charakterystyki amplitudowo-częstotliwościowe z histogramem dolnej częstotliwości granicznej: (a) grupa 7 kanałów w dwóch różnych układach scalonych, (b) 14 kanałów dla jednego układu scalonego dla dwóch różnych wartości prądu  $I_{ctrl}$ .

## 5.3 Pomiary zniekształceń harmonicznych

### 5.3.1 Wpływ bloku korekcji na zniekształcenia

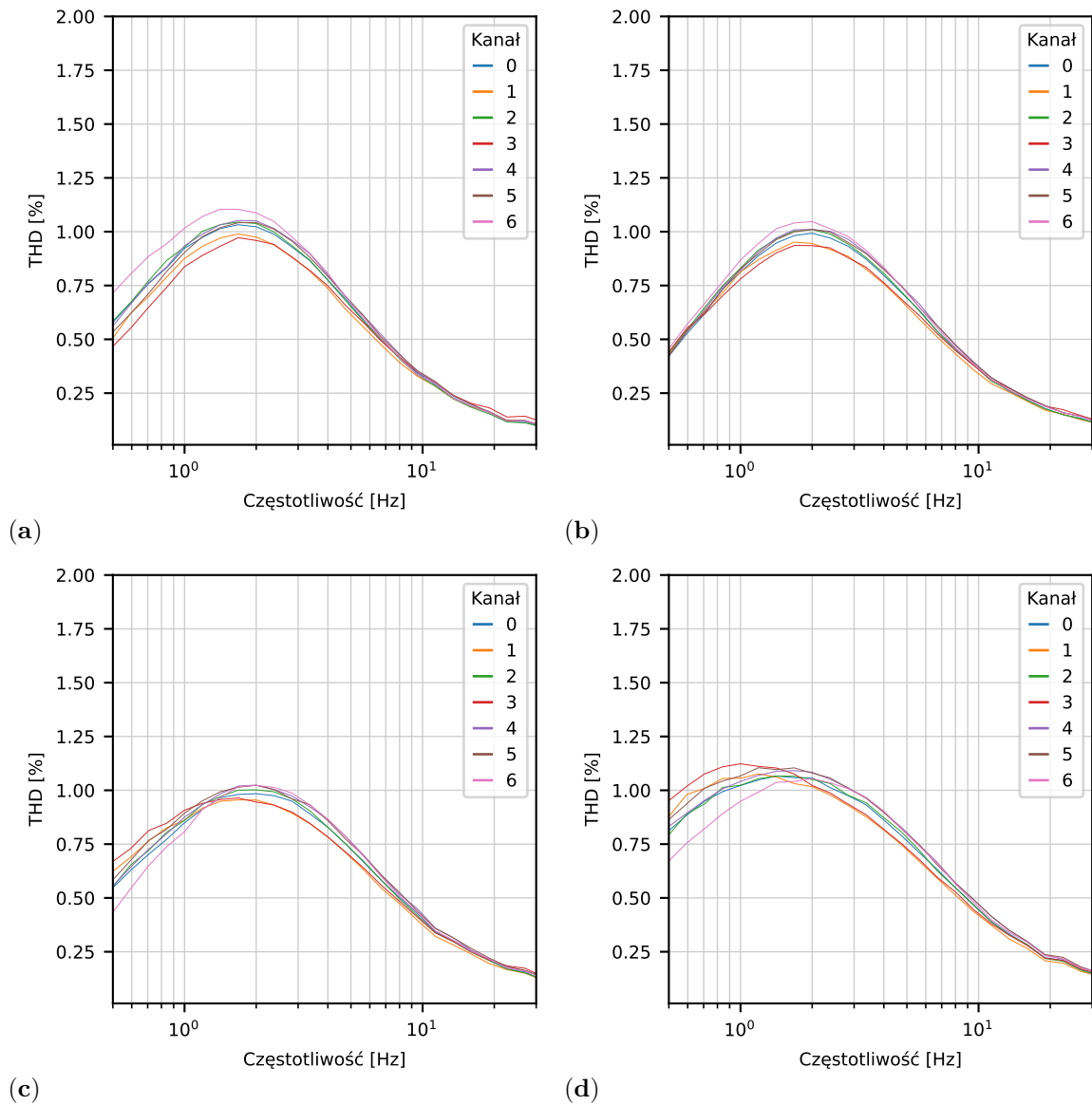
W poprzednim rozdziale zasygnalizowano, że przenosząc generację napięcia  $V_{gs1}$  dla pseudo-rezystorów poza kanał odczytu do wspólnego bloku należy się liczyć z rozrzutem rezystancji pseudo-rezystorów w poszczególnych kanałach. Zależności THD od częstotliwości dla wszystkich nieparzystych kanałów w układzie scalonym przedstawione na Rys. 5.7a pokazują rozrzut zniekształceń dla niskich częstotliwości, poniżej dolnej częstotliwości granicznej. Nie widać przy tym znaczących odstępstw dla kanałów skrajnych, dla których można było oczekiwać wpływu braku symetrii masek technologicznych. Rys. 5.7b pokazuje zależność THD od częstotliwości dla tej samej grupy kanałów po zastosowaniu globalnej korekcji napięcia  $V_{gs1}$  o 10 mV. W wyniku zastosowanej korekcji otrzymujemy prawie identyczne krzywe THD dla wszystkich kanałów i zmniejszenie poziomu THD w całym zakresie częstotliwości. Wynik ten został uzyskany dla wersji przedwzmacniacza, w której pseudo-rezystory zostały zbudowane z tranzystorów o wymiarach  $W/L = 2 \mu\text{m}/20 \mu\text{m}$ .



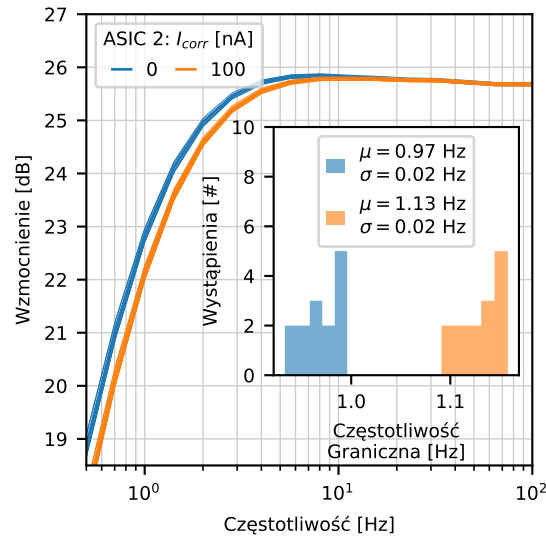
**Rys. 5.7:** Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla kanałów nieparzystych (a) bez korekcji napięcia  $V_{gs}$ ; (b) z korekcją  $V_{gs}$  dającą najlepsze dopasowanie krzywych THD dla wszystkich kanałów jednocześnie; częstotliwość graniczna sprzężenia AC została ustawiona na poziomie około 1 Hz.

Należy jednak zaznaczyć, że efekt zastosowania korekcji napięcia  $V_{gs1}$  nie zawsze jest tak spektakularny, jak pokazany na Rys. 5.7. Na Rys. 5.8 pokazane są wyniki korekcji napięcia  $V_{gs1}$  dla wersji przedwzmacniacza z pseudo-rezystorami zbudowanymi z tranzystorów o wymiarach  $W/L = 1\mu\text{m}/40\mu\text{m}$ . W tym przypadku również otrzymujemy najlepsze dopasowania dla korekcji równej 10 mV przy zastosowanym kroku napięcia  $V_{gs1}$  co 5 mV.

Korekcja napięcia  $V_{gs1}$  modyfikuje rezystancję pseudo-rezystorów, a więc wpływa na dolną częstotliwość graniczną obwodu sprzężenia AC. Efekt jest pokazany na Rys. 5.9. Korekcja napięcia  $V_{gs1}$  o 10 mV powoduje niewielkie przesunięcie dolnej częstotliwości granicznej, które może być łatwo skorygowane poprzez odpowiednie dobranie pierwotnego ustawienia napięcia  $V_{gs}$ .



**Rys. 5.8:** Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla różnych wartości korekcji napięcia  $V_{gs1}$ : (a) 5 mV; (b) 10 mV; (c) 15 mV; (d) 20 mV.

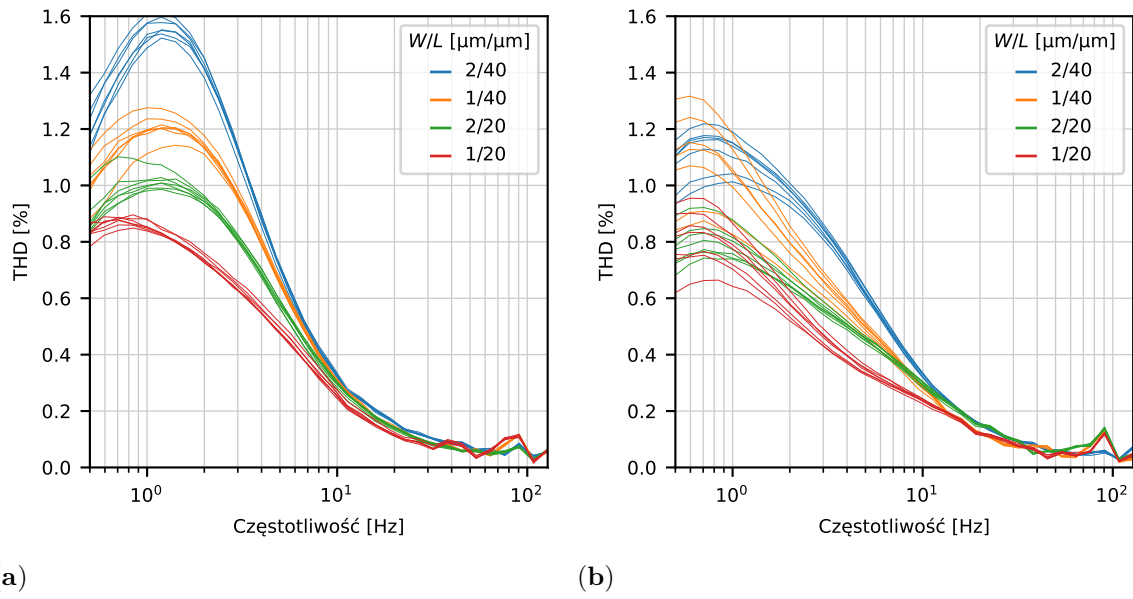


**Rys. 5.9:** Charakterystyki amplitudowo-częstotliwościowe i histogramy dolnej częstotliwości granicznej przy braku korekcji  $V_{gs1}$  i dla korekcji  $V_{gs1}$  o 10 mV względem pierwotnego ustawienia  $V_{gs}$  równego 315 mV.

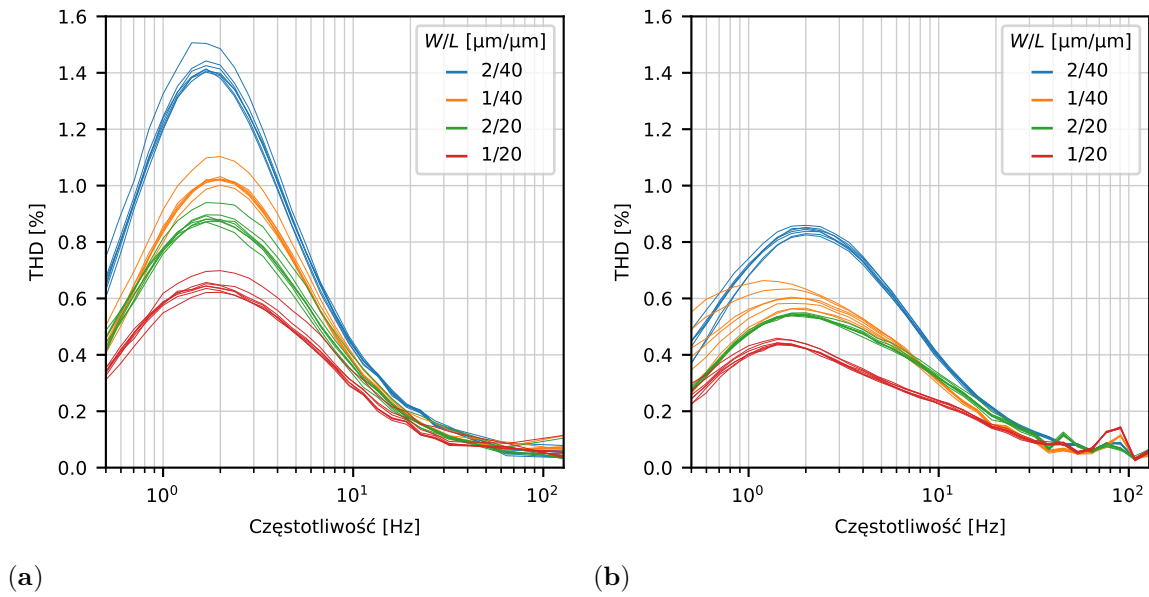
### 5.3.2 Zależność zniekształceń nieliniowych od pseudo-rezystorów i pojemności w obwodzie sprzęgającym AC

Zaprojektowany układ scalony zawierał osiem wersji przedwzmacniacza, które różniły się pseudo-rezystorami i pojemnościami zastosowanymi w pętli sprzężenia zwrotnego. Na wykresach zaprezentowanych na Rys. 5.10 przedstawiono zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla jednej grupy kanałów, bez korekcji napięcia  $V_{gs}$  dla wszystkich kombinacji wymiarów pseudo-rezystorów i pojemności. Dla wszystkich konfiguracji dolna częstotliwość granicznej obwodu sprzężenia AC była ustawiona na poziomie około 1 Hz. Wyniki przedstawiono na dwóch wykresach: Rys. 5.10a dla podstawowej konfiguracji (Rys. 4.2) oraz Rys. 5.10b dla konfiguracji z podwojonymi wartościami pojemności w pętli sprzężenia zwrotnego (Rys. 4.7). Dla obu wersji wykresów przedstawiono dane dla czterech konfiguracji pseudo-rezystorów ( $W/L$ : 2/40, 1/40, 2/20, 1/20 [ $\mu\text{m}/\mu\text{m}$ ]).

Na Rys. 5.11 przedstawiono wyniki uzyskane po zastosowaniu korekcji napięcia  $V_{gs1}$  która została ustawiona na poziomie 10 mV. Korekcja  $V_{gs1}$  na poziomie 10 mV nie jest pewnie optymalna dla wszystkich ośmiu konfiguracji, ale niezależnie od tego wyniki pokazują dla wszystkich testowanych konfiguracji wprowadzenie globalnej korekty  $V_{gs1}$  poprawia zdecydowanie jednorodność przebiegów THD i obniża poziom zniekształceń w całym zakresie częstotliwości. Zgodnie z wynikami symulacji konfiguracje z podwojonymi pojemnościami w pętli sprzężenia zwrotnego charakteryzują się niższymi zniekształceniami niezależnie od rozmiarów tranzystorów użytych w pseudo-rezystorach.



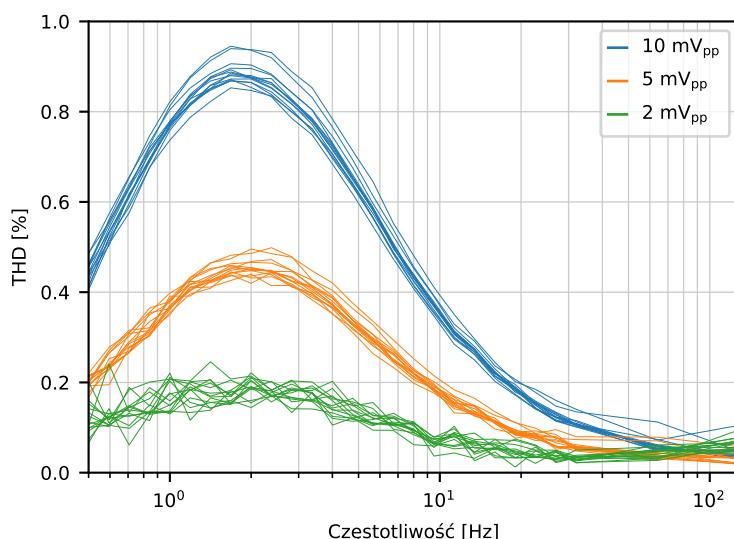
**Rys. 5.10:** Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla kanałów nieparzystych przy braku korekcji napięcia  $V_{gs}$ : (a) Grupa przedwzmacniaczy z podstawowymi wartościami pojemności –  $C_{in}/C_f = 4/200$  pF/fF, symetryczne wejścia; (b) Grupa przedwzmacniaczy z podwojonymi wartościami pojemności w pętli sprzężenia zwrotnego.



**Rys. 5.11:** Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla kanałów nieparzystych z korekcją napięcia  $V_{gs}$  o 10 mV. (a) Grupa przedwzmacniaczy z podstawowymi wartościami pojemności –  $C_{in}/C_f = 4$  pF/200 fF, (b) Grupa przedwzmacniaczy z podwojonymi wartościami pojemności w pętli sprzężenia zwrotnego.

### 5.3.3 Zależność zniekształceń od amplitudy sygnału

Na Rys. 5.12 przedstawiono zależność zmierzonego współczynnika THD w funkcji częstotliwości dla różnych amplitud sygnału wejściowego dla konfiguracji przedwzmacniacza ze standardowym wyborem pojemności i pseudo-rezystorem o wymiarach  $W = 2\ \mu\text{m}$ ,  $L = 20\ \mu\text{m}$ . Zależność zniekształceń harmonicznych od amplitudy sygnału jest dość oczywista i nie wymaga dodatkowego komentarza. Interesujące jest natomiast porównanie otrzymanych wyników z odpowiednimi wynikami symulacji przedstawionymi na Rys. 3.6b. Zmierzone maksymalne poziomy współczynnika THD dla poszczególnych amplitud sygnału są podobne jak te uzyskane z symulacji, ale położenie maksimum w funkcji częstotliwości jest niezależne od amplitudy sygnału. Symulacje pokazują natomiast wyraźne przesunięcie maksimum w kierunku wyższych częstotliwości z rosnącą amplitudą sygnału. Zmierzone krzywe THD posiadają wyraźne pojedyncze maksimum i nie wskazują na podwójne maksima obserwowane w symulacjach. Widać więc, że w tym przypadku wyniki symulacji należy traktować z odpowiednią rezerwą.



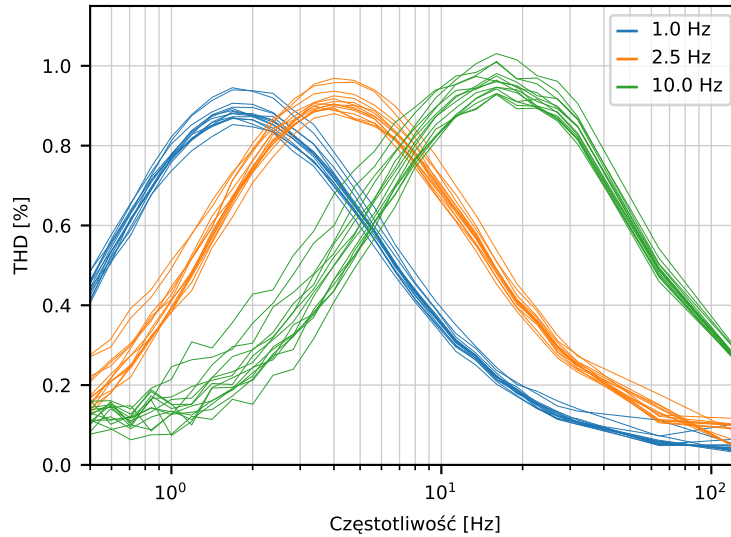
**Rys. 5.12:** Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla różnych amplitud sygnału wejściowego. Częstotliwość graniczna była ustawiona 1 Hz z globalną korekcją napięcia  $V_{gs}$ . Przedstawione wyniki dotyczą nominalnej wersji przedwzmacniacza, w której zastosowano pseudo-rezystory o wymiarach  $W/L = 2\ \mu\text{m}/20\ \mu\text{m}$  oraz konfigurację pojemności  $C_{in}/C_f = 4\ \text{pF}/200\ \text{fF}$ .

### 5.3.4 Zależność zniekształceń od częstotliwości granicznej wejściowego obwodu sprzężenia AC

Z analizy przeprowadzonej w Rozdziale 3. wynika, że maksimum zniekształceń harmonicznych występuje dla sygnałów o częstotliwości w okolicy dolnej częstotliwości granicznej wejściowego obwodu sprzęgającego. W celu weryfikacji tej zależności wykonano pomiary zniekształceń dla trzech różnych ustawień dolnej częstotliwości granicznej: 1 Hz, 2,5 Hz, 10 Hz. Na Rys. 5.13 przedstawiono wyniki dla konfiguracji przedwzmacniacza ze standardowym wyborem pojemności i pseudo-rezystorem o wymiarach  $W = 2\ \mu\text{m}$ ,  $L = 20\ \mu\text{m}$ . Wyniki te są zgodne z oczekiwaniami, aczkolwiek, jak już zauważono poprzednio, obserwujemy pojedyncze maksima



na krzywych THD. Zwiększenie poziomu zniekształceń dla większej częstotliwości granicznej jest efektem spodziewanym i wiąże się z zastosowaniem większych wartości prądu  $I_{ctrl}$ , a więc większym udziałem prądów przepływających przez pojemności w strukturach pseudo-rezystorów.



**Rys. 5.13:** Współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla różnych ustawień dolnej częstotliwości granicznej wejściowego obwodu sprzęgającego po zastosowaniu korekcji napięcia  $V_{gs}$ ; wyniki uzyskane dla nominalnej wersji przedwzmacniacza, w który zastosowano pseudo-rezystorów o wymiarach:  $W/L = 2\mu\text{m}/20\mu\text{m}$  oraz konfigurację pojemności  $C_{in}/C_f = 4\text{pF}/200\text{fF}$ .

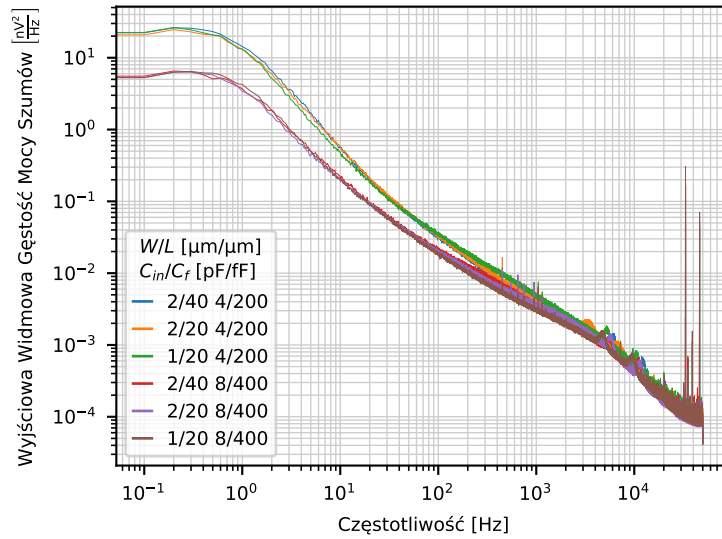
## 5.4 Pomiary szumów

Szumy własne układu *HiFiNeuroPre* były mierzone w podstawowej konfiguracji z uziemionymi wejściami. Ze względu na zakres niskich częstotliwości rozkłady PSD można uzyskać jedynie metodą próbkowania przebiegów szumowych i analizy przy użyciu szybkiej transformaty Fouriera. W pracy wykorzystano metodę zaproponowaną przez Welch [179]. Metoda polega na estymacji periodogramów dla podzielonych bloków danych, a następnie uśrednieniu tych periodogramów. Do obliczeń wykorzystano funkcję *Welch()* zaimplementowaną w pakiecie obliczeniowym *SciPy* w *Python* [180].

W celu uzyskania odpowiedniej reprezentacji niskoczęstotliwościowych składowych szumu każdy pojedynczy pomiar prowadzony był przez 3 h. Następnie dla każdego kanału zostały policzone periodogramy PSD szumu w zakresie częstotliwości od 0,1 Hz do 10 kHz.

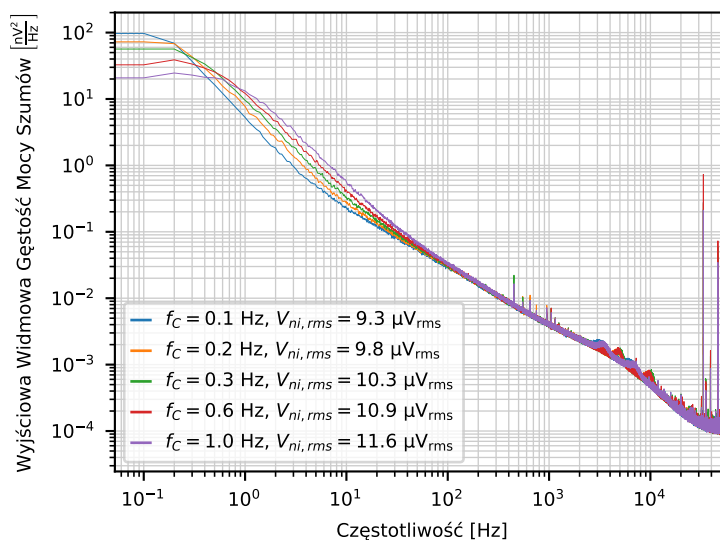
Na Rys. 5.14 przedstawiono rozkłady widmowe gęstości szumu dla różnych wersji przedwzmacniacza. Wszystkie wersje zostały skalibrowane w taki sposób, aby uzyskać taką samą częstotliwość graniczną obwodu wejściowego AC. Dla danej wersji przedwzmacniacza rozkłady widmowe są prawie identyczne dla poszczególnych kanałów. Dlatego też na Rys. 5.14 są rozkłady dla pojedynczego kanału z każdej wersji przedwzmacniacza. Zgodnie z oczekiwaniami nie widać różnicy w obrębie wersji posiadających takie same wartości  $C_{in}$  i  $C_f$ . W zakresie

niskich częstotliwości poziom szumu jest odpowiednio niższy dla wersji z większymi pojemnościami i mniejszymi wartościami pseudo-rezystorów. Dzięki uzyskaniu takiego samego stosunku  $C_{in}/C_f = 20 \text{ V/V}$  i optymalizacji powierzchni (ta wersja przedwzmacniacza nie posiada gałęzi z pseudo-rezystorami oraz pojemnościami zgodnie z Rys. 4.7) uzyskano niższe wartości szumów. W zakresie niskich częstotliwości, do ok. 10 Hz, rozkłady PSD są zdominowane przez szumy pseudo-rezystorów i zgodne z przewidywaniami analitycznymi i z symulacjami przedstawionymi w Rozdziale 3.3. Powyżej 10 Hz obserwujemy zmianę nachylenia rozkładów PSD wynikającą z dodatkowego wkładu od szumów samego wzmacniacza OTA.



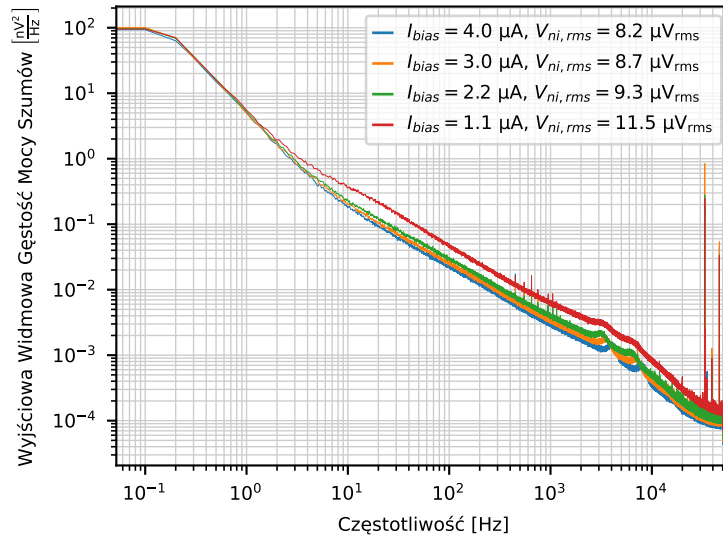
**Rys. 5.14:** Przebieg PSD dla różnych wersji przedwzmacniaczy, w każdym przypadku pokazano przebieg PSD dla 1. kanału odczytowego w układzie scalonym. W legendzie podane są kluczowe parametry przedwzmacniacza. Poziom wzmocnienia dla każdego wynosi około 19,6 V/V, częstotliwość graniczna 1,0 Hz.

Na podstawie uzyskanych wyników dla różnych wersji przedwzmacniaczy oraz nominalnej wartości prądu sterującego częstotliwość graniczną, oraz prądu polaryzacji pary różnicowej w OTA dalsze testy przedstawione poniżej ograniczono do nominalnej wersji pseudorezystorów w przedwzmacniaczu. Na Rys. 5.15 przedstawiono widma szumu dla różnych ustawień częstotliwości granicznej obwodu wejściowego AC przedwzmacniacza. Do wykresu dołączono wartości ekwiwalentnych szumów wejściowych scałkowanych w przedziale częstotliwości 1 Hz – 10 kHz. Zgodnie z wynikami symulacji ekwiwalentny szum wejściowy od pseudo-rezystorów powinien maleć z malejącą dolną częstotliwością graniczną. Uzyskane wyniki eksperymentalne wykazują taki sam trend, aczkolwiek widoczny jest udział szumu wzmacniacza OTA. W rezultacie bezwzględne wartości ekwiwalentnych szumów wejściowych są wyższe niż oczekiwane tylko od pseudo-rezystorów oraz zależność od dolnej częstotliwości granicznej obwodu jest bardziej spłaszczona w stosunku podobnej zależności dla szumów pseudo-rezystorów.



**Rys. 5.15:** Widmowe gęstości mocy szumów PSD na wyjściu przedwzmacniacza dla różnych częstotliwości granicznych obwodu wejściowego AC. W każdym przypadku pokazano przebieg PSD dla jednego kanału odczytowego w układzie scalonym i jednej wersji przedwzmacniacza (wykorzystano nominalną wersję przedwzmacniacza, w który zastosowano pseudo-rezystory o wymiarach:  $W/L = 2\text{ }\mu\text{m}/20\text{ }\mu\text{m}$  oraz konfigurację pojemności  $C_{in}/C_f = 4/200\text{ pF/fF}$ ).

W kolejnym kroku zbadano wpływ prądu polaryzującego parę różnicową na widmo szumowe. W tym celu wybrano nominalną wersję przedwzmacniacza, dla której ustawiono częstotliwość graniczną na poziomie około 0,1 Hz. Wyniki są przedstawione na Rys. 5.16. Zgodnie z oczekiwaniami obserwujemy redukcję gęstości widmowej szumu w zakresie wysokich częstotliwości oraz całkowitego ekwiwalentnego szumu wejściowego z rosnącym prądem polaryzacji wejściowej pary różnicowej wzmacniacza, przy czym znaczący efekt występuje przy zwiększeniu prądu od 1,1  $\mu\text{A}$  do 2,2  $\mu\text{A}$ . Widać stąd, że dla małych prądów polaryzacji, na poziomie 1  $\mu\text{A}$ , mamy znaczący wkład od szumu termicznego kanału tranzystorów wejściowych, który możemy zredukować, zwiększając prąd polaryzacji, a więc transkonduktancję tranzystorów. Po obniżeniu szumu termicznego kanału dla wyższych prądów polaryzacji dominuje wkład od szumu  $1/f$ , który w pierwszy przybliżeniu nie zależy od prądu polaryzacji tranzystorów.

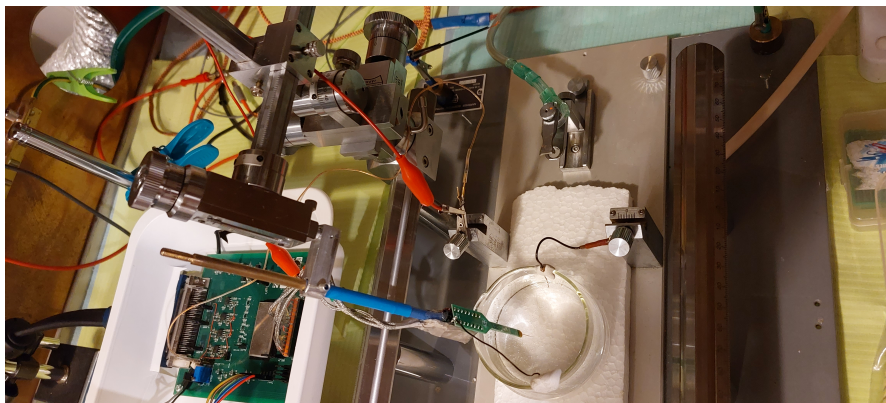


**Rys. 5.16:** Widmowe gęstości mocy szumów PSD na wyjściu przedwzmacniacza wzmacniacza dla różnych wartości prądu polaryzacji wejściowej pary różnicowej we wzmacniaczu, częstotliwość graniczna obwodu wejściowego AC została ustawiona na około 0,1 Hz. W każdym przypadku pokazano przebieg PSD dla jednego kanału odczytowego w układzie scalonym i jednej wersji przedwzmacniacza (wykorzystano nominalną wersję przedwzmacniacza, w który zastosowano pseudo-rezystory o wymiarach:  $W/L = 2\text{ }\mu\text{m}/20\text{ }\mu\text{m}$  oraz konfigurację pojemności  $C_{in}/C_f = 4\text{ pF}/200\text{ fF}$ ).

#### 5.4.1 Pomiary szumów przedwzmacniacza z elektrodami rejestrującymi

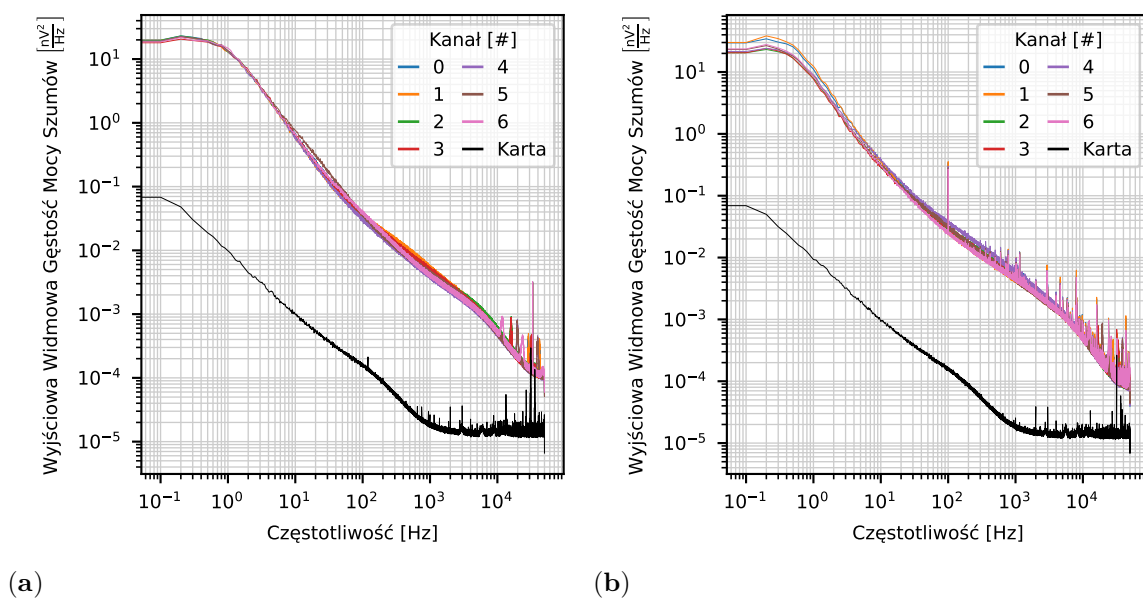
W pomiarach elektrofizjologicznych tkanek nerwowych kluczowymi elementami systemu pomiarowego są elektrody pomiarowe, które poprzez swoją impedancję modyfikują funkcję przenoszenia dla źródeł szumowych oraz ich rezystancja jest źródłem dodatkowego szumu termicznego. Dla opracowanego układu *HiFiNeuroPre* przeprowadzono pomiary szumów z elektrodami rejestrującymi podłączonymi do wejść przedwzmacniaczy i zanurzonymi w roztworze soli fizjologicznej. W pomiarach wykorzystano sondy firmy *NeuroNexus A16*, która zawiera 16 elektrod, oddalonych od siebie o  $100\text{ }\mu\text{m}$  i powierzchni pojedynczej elektrody  $177\text{ }\mu\text{m}^2$  [181]. Stanowisko pomiarowe jest pokazane na Rys. 5.17. Te same sondy i ten sam system pomiarowy zostały w kolejnym etapie wykorzystane do pomiarów elektrofizjologicznych.

Pomiary szumów przeprowadzono dla nominalnej wersji przedwzmacniacza i częstotliwości granicznej wejściowego obwodu sprzęgającego AC ustawionej na 1 Hz, jako że takie ustawienie było preferowane przy pomiarach elektrofizjologicznych. Należy jednak zauważyć, że we wcześniejszych pomiarach ze zwartymi wejściami dla tej właśnie częstotliwości granicznej uzyskano najwyższe wartości ekwiwalentnych szumów wejściowych, a różnice pomiędzy częstotliwościami granicznymi 0,1 Hz i 1 Hz są na poziomie 20 %.



**Rys. 5.17:** Stanowisko pomiarowe do wyznaczenia PSD z elektrodą.

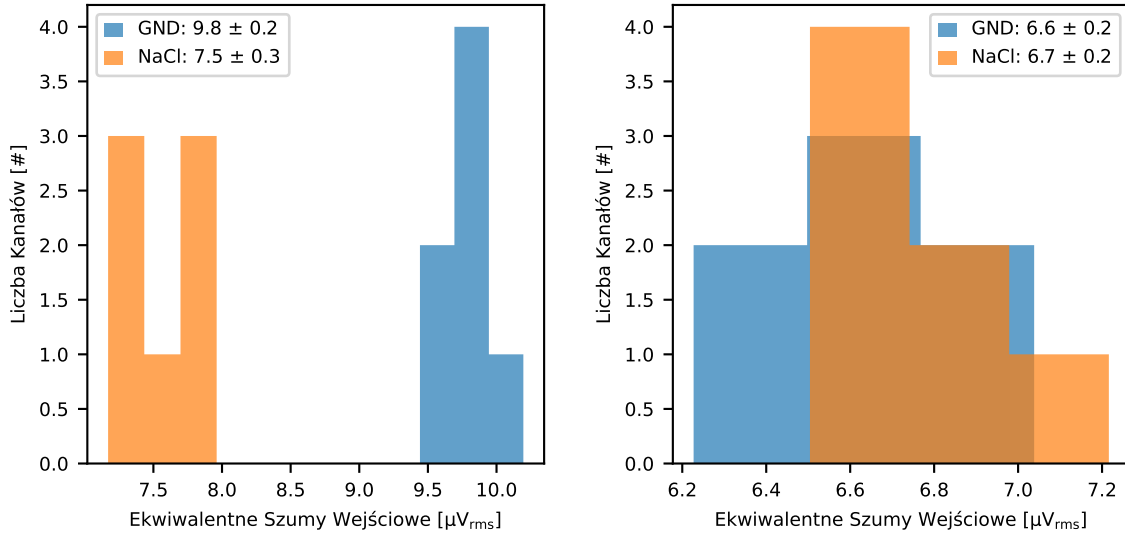
Na Rys. 5.18 przedstawiono rozkłady widmowych gęstości mocy dla podgrupy 7-miu kanałów dla dwóch konfiguracji: Rys. 5.18a z wejściami uziemionymi i Rys. 5.18b z elektrodami podłączonymi do wejść. Czarna linia na Rys. 5.18 oznaczona na legendzie *Karta* reprezentuje szumy własne systemu pomiarowego, które są zdecydowanie poniżej mierzonych szumów układu *HiFiNeuroPre*. W zakresie częstotliwości poniżej 10 Hz można zauważyć niewielką różnicę pomiędzy tymi dwoma pomiarami, a mianowicie częstość graniczna rozkładów PSD jest przesunięta w kierunku niższych częstotliwości i w rezultacie poziom PSD w tym zakresie jest nieco niższy dla konfiguracji a elektrodami podłączonymi do wejść. Wynika to pojemności elektrody, która powoduje dodatkowe całkowanie szumów pseudo-rezystora. Warto przy tym zauważyć bardzo dobrą jednorodność kanałów.



**Rys. 5.18:** Widmowe gęstości mocy szumów PSD na wyjściu dla 7-miu kanałów nominalnej wersji przedwzmacniacza, w którym zastosowano pseudo-rezystory o wymiarach:  $W/L = 2/20 \mu\text{m}/\mu\text{m}$  oraz konfigurację pojemności  $C_{in}/C_f = 4 \text{ pF}/200 \text{ fF}$  i częstotliwość graniczną obwodu wejściowego AC równą 1 Hz: (a) Pomiar z wejściami uziemionymi. (b) Pomiar z sondą *NeuroNexus* podłączoną do wejść.

Na Rys. 5.19 pokazano rozkłady ekwiwalentnych szumów wejściowych dla zmierzonych

kanałów, skalkowanych odpowiednio w paśmie LFP i paśmie AP. Zgodnie z obserwacjami rozkładów PSD przedstawionych na Rys. 5.18 w paśmie LFP obserwujemy znacząco niższe szumy dla konfiguracji z elektrodami podłączonymi do wejść. W paśmie AP praktycznie nie obserwujemy żadnego efektu związanego z podłączeniem elektrod, co jest zgodne z wcześniejszą obserwacją, że tym zakresie częstotliwości szumu są zdominowane przez szumy tranzystorów w wejściowej parze różnicowej, a więc niezależne od obecności dodatkowej impedancji elektrody na wejściu.



(a) LFP: 1 Hz – 300 Hz

(b) AP: 300 Hz – 10 kHz

**Rys. 5.19:** Histogramy ekwiwalentnych szumów wejściowych wyznaczonych na podstawie rozkładów PSD przedstawionych na Rys. 5.18 dla dwóch przedziałów częstotliwości: (a) LFP, (b) AP.

## 5.5 Podsumowanie testów elektronicznych

Kluczowe parametry uzyskane w trakcie testów elektronicznych opracowanego układu scalonego HiFiNeuroPre zostały zebrane w Tab. 5.1. Wyniki pomiarów potwierdzają, że opracowany układ może rejestrować pełne spektrum sygnałów odbieranych przez elektrody zewnątrzkomórkowe w zakresie częstotliwości od 0,1 Hz do 10 kHz, oraz amplitudy do 10 mV<sub>pp</sub> z THD rzędu 1 % lub niższym.

Wyniki testów jednorodności parametrów po kanałach pokazują, że zastosowanie globalnej korekcji napięcia regulującego rezystancje pseudo-rezystorów zapewnia wystarczającą jednorodność dolnej częstotliwości granicznej. Wynik ten jest istotny dla dalszych planów wykorzystania opracowanego układu do projektu sondy aktywnej, ponieważ pozwala na minimalizację pola powierzchni w stosunku do rozwiązań wykorzystujących indywidualną per kanał korekcję parametrów.

Dzięki odpowiedniemu skalowaniu wymiarów krytycznych elementów, czyli tranzystorów w pseudo-rezystorach i we wzmacniaczu OTA oraz rezystorów polikrzemowych, uzyskano bardzo dobrą jednorodność po kanałach dla wszystkich istotnych parametrów.

**Tab. 5.1:** Parametry przedwzmacniacza na podstawie pomiarów weryfikacyjnych.

Parametr	Wartość
Napięcia zasilania	$\pm 1,8\text{ V}$
Całkowity prąd	$2\text{ }\mu\text{A}$
Pobór mocy dla pojedynczego kanału	$7,2\text{ }\mu\text{W}$
Wzmocnienie z zamkniętą pętlą sprzężenia	$25,9\text{ dB}$
Zakres dolnej częstotliwości granicznej	$0,1\text{ Hz}$ do $20\text{ Hz}$
Ekwiwalentny szum wejściowy w zakresie LFP	$7,5\text{ }\mu\text{V}_{\text{rms}}$
Ekwiwalentny szum wejściowy w zakresie AP	$6,7\text{ }\mu\text{V}_{\text{rms}}$
Zniekształcenia harmoniczne THD – $10\text{ mV}_{\text{pp}}$ $1,68\text{ Hz}$	$0,94\text{ }\%$
Pole powierzchni pojedynczego przedwzmacniacza	$0,0071\text{ mm}^2$





## Rozdział 6

# Weryfikacja układu *HiFiNeuroPre* w eksperymencie neurofizjologicznym

Zaprojektowany układ scalony wraz z dedykowaną płytką drukowaną po pozytywnych testach elektronicznych został skonfigurowany do zastosowania w eksperymencie neurofizjologicznym *in vivo*. System akwizycji danych został oparty na tych samych modułach, które były wykorzystywane do testów elektronicznych. Eksperyment opisany w rozdziale został przeprowadzony we współpracy z zespołem z Pracowni Neurobiologii Emocji w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego w Warszawie<sup>1</sup>. Autorka niniejszej pracy była odpowiedzialna za przygotowanie części technicznej stanowiska, nadzór systemu zbierania danych w trakcie eksperymentu oraz przeprowadziła analizę uzyskanych wyników.

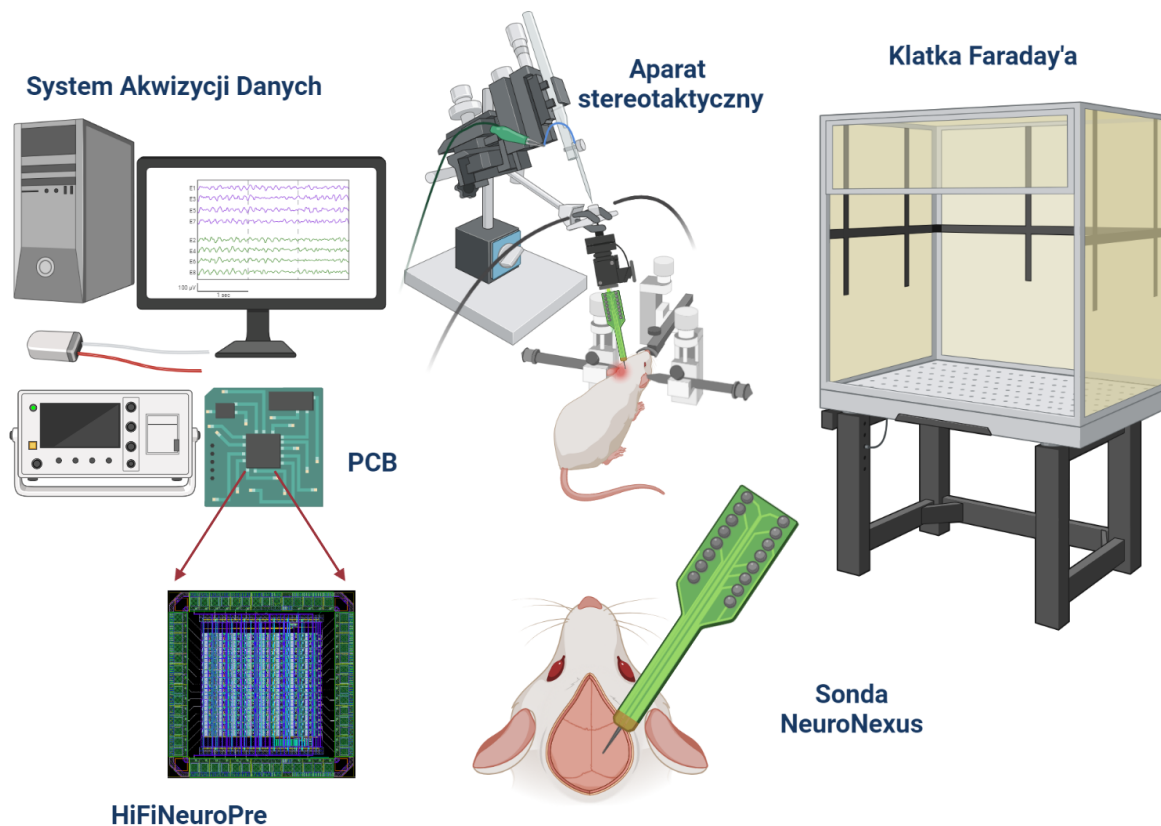
### 6.1 System pomiarowy do akwizycji sygnałów neurobiologicznych

Schemat ideowy eksperymentu jest pokazany na Rys. 6.1. Krytyczne elementy aparatury pomiarowej były umieszczone w klatce Faradaya w celu wyeliminowania zakłóceń elektromagnetycznych. Eksperyment został przeprowadzony na referencyjnym modelu szczura, który jest badany w Pracowni Neurobiologii Emocji IBD.

Do eksperymentów wykorzystano komercyjnie dostępne sondy MEA firmy *NeuroNexus* w konfiguracji A16, która zawiera 16 elektrod, rozmieszczonych wzdłuż trzpienia sondy – powierzchnia pojedynczej elektrody wynosi  $177\mu\text{m}^2$ , a odległość pomiędzy poszczególnymi elektrodami wynosi  $100\mu\text{m}$ ). W zaprezentowanych pomiarach użyto egzemplarza #02 *HiFiNeuroPre* – tego samego, dla którego przeprowadzono pomiary szumów w poprzednim rozdziale. Sonda MEA została podłączona poprzez odpowiednie złącze do płytki pomiarowej, którą stanowił zmodyfikowany obwód drukowany PCB przedstawiony w poprzednim rozdziale. Dane zebrane podczas eksperymentu podobnie jak w przypadku weryfikacji elektronicznej odbierane były za pomocą zainstalowanej w komputerze karty pomiarowej firmy National Instruments –

<sup>1</sup>Koordynację pomiarów od strony neurobiologicznej zapewniła pani dr hab. Ewa Kublik.

PCIe-7841 wraz z działającym oprogramowaniem do akwizycji danych i sterowaniem eksperymentu.



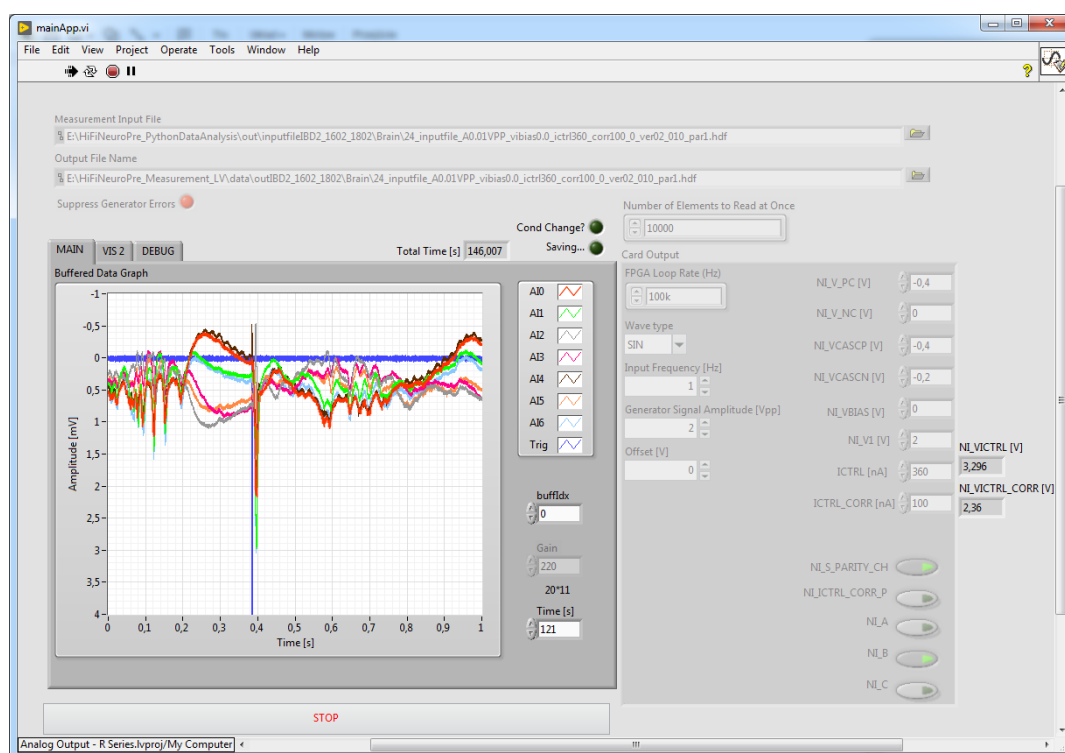
**Rys. 6.1:** Schemat ideowy eksperymentu neurofizjologicznego przeprowadzonego z wykorzystaniem opracowanego układu scalonego *HiFiNeuroPre*.

Opisane poniżej eksperymenty *in vivo* dotyczyły badania odpowiedzi neuronów kory mózgowej i wzgórza mózgu szczura na stymulację mechaniczną wibrys. Badane zwierzę zostało unieruchomione w aparacie stereotaktycznym i wprowadzone w stan znieczulenia. Sonda pomiarowa była precyzyjnie wprowadzana do określonych struktur mózgu zwierzęcia z wykorzystaniem ramienia manipulatora i pozycjonowana z dokładnością pojedynczych mikrometrów. Po otwarciu skóry głowy i czaszki szczura otwór wypełniono biokompatybilnym elektrolitem. Roztwór chroni tkankę nerwową przed odwodnieniem oraz umożliwia ustalenie potencjału elektrycznego za pomocy elektrody referencyjnej. Zdjęcie stanowiska pomiarowego jest pokazane na Rys. 6.2.

Podobnie jak w przypadku płytki drukowanej, system akwizycji danych został dostosowany do pomiarów elektrofizjologicznych. Istotnym uzupełnieniem jest moduł umożliwiający wizualizację danych w czasie rzeczywistym w trakcie trwania samego pomiaru. Możliwość wizualizacji danych w czasie trwania eksperymentu pozwala w pierwszej kolejności zobaczyć, czy delikatna operacja wprowadzania sondy do badanej tkanki została przeprowadzona skutecznie, i czy neurony w otoczeniu elektrod pozostają aktywne. Zrzut ekranu systemu akwizycji danych w trakcie prowadzonego pomiaru jest pokazany na Rys. 6.3.



**Rys. 6.2:** (a) Zdjęcie stanowiska pomiarowego w Instytucie Biologii Doświadczalnej w Warszawie. Unieruchomiony szczur znajduje się w aparacie stereotaktycznym z manipulatorem do pozycjonowania sondy. Po lewej stronie widoczna jest płytką PCB z układem scalonym *HiFiNeuroPre*. (b) Zdjęcie przedstawiające morfologię mózgu zwierzęcia, sonda MEA była umiejscowiona w korze mózgowej – Cx (ang. *Somatosensory cortex*) w przypadku rejestracji sygnałów LFP oraz następnie we wzgórzu – Th (ang. *Thalamus*) dla przypadku rejestracji spontanicznej aktywności.



**Rys. 6.3:** Zrzut ekranu wykonany w trakcie zbierania danych pomiarowych. Na panelu głównym w celu oszacowania poprawności zbieranych danych widoczne są sygnały zarejestrowane z siedmiu elektrod. Pokazane są poziomy sygnałów na wejściu przedwzmacniaczy po odpowiednim przeskalowaniu przez całkowite wzmocnienie toru rejestrującego.

Opracowana płytką pomiarowa i systemem akwizycji danych umożliwiają jednoczesną rejestrację z siedmiu kanałów w danym cyklu pomiarowym. Należy zaznaczyć, że celem przeprowadzonych testów nie było badanie określonych procesów neurobiologicznych, lecz w pierwszej kolejności sprawdzenie możliwości rejestracji sygnałów za pomocą opracowanego systemu oraz

zweryfikowanie działania układu scalonego HiFiNeuroPre w środowisku realnego eksperymentu neurofizjologicznego.

System pomiarowy jest konfigurowany za pomocą pliku wejściowego, zapewniając ciągłą akwizycję danych przy zadanych ustawieniach dla układu scalonego. W trakcie pomiarów sprawdzano wpływ różnych częstotliwości granicznych wejściowego obwodu sprzęgającego, dla różnych wersji przedwzmacniacza, na parametry rejestrowanych sygnałów. W pomiarach skupiono się na weryfikacji układu pomiarowego i obserwacji sygnałów, które były oczekiwane w określonych sytuacjach ze względu na znany charakter prowadzonego eksperymentu neurofizjologicznego.

## 6.2 Weryfikacja w warunkach *in vivo* – wyniki, analiza i omówienie

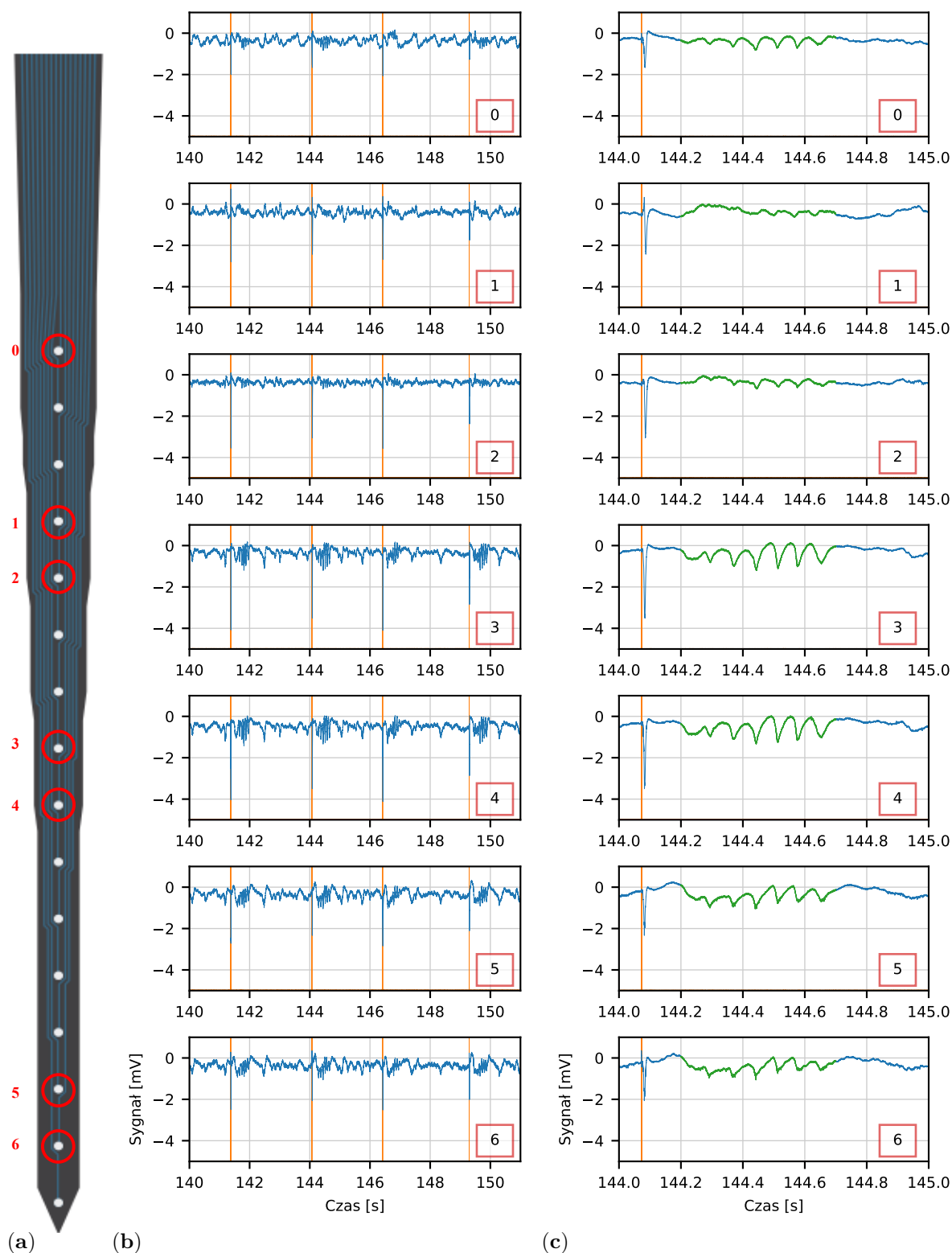
### 6.2.1 Rejestracja aktywność neuronalnej wywołana stymulacją zewnętrzną

W pierwszym kroku przeprowadzono testy dla standardowej procedury wyzwalania bodźców zmysłowych w mózgu badanego zwierzęcia. Fale potencjału polowego wzbudzone na skutek zewnętrznych bodźców określane są jako potencjały wywołane EP (ang. *Evoked Potential*) [182]. Aby wywołać generację takich potencjałów, zastosowano stymulację wibrys szczura za pomocą urządzenia piezoelektrycznego, które pod wpływem przyłożenia napięcia ulegało odkształceniu.

Gryzonie wykorzystują wibrysy do zdobywania informacji na temat otaczającej przestrzeni. Stymulacja wibrys aktywuje obszar kory baryłkowej, która jest odpowiedzialna za przetwarzanie informacji o dotyku. Zgodnie z wcześniejszymi badaniami stymulacji zewnętrznej wibrys oczekujemy pojawienia się sygnałów EP we wzgórzu oraz w korze mózgowej [183].

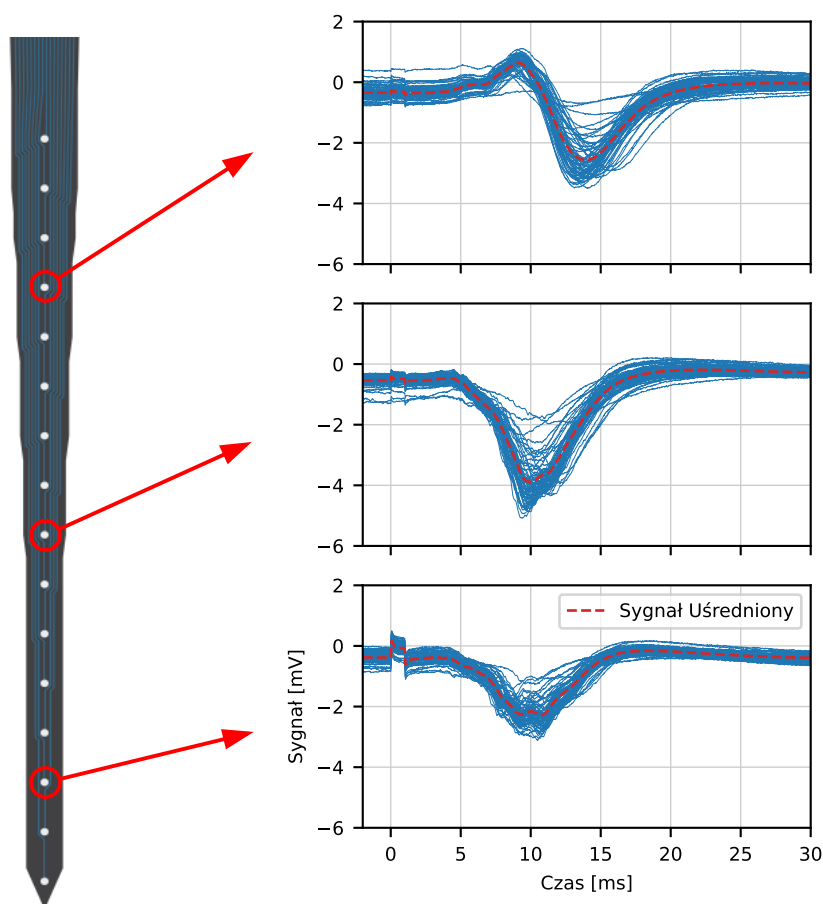
Na Rys. 6.4a przedstawiono schemat sondy z zaznaczonymi kolorem czerwonym elektrodami podłączonymi do systemu rejestrującego w danym cyklu pomiarowym a na Rys. 6.4b i Rys. 6.4c przedstawiono przykładowe odpowiedzi zarejestrowane z siedmiu elektrod w sondzie glsmea. W tym teście sonda była umieszczona w obszarze kory mózgowej na głębokości 1,4 mm pod powierzchnią mózgu. Jeden kanał analogowy został wykorzystany do zapisu, równoległe z sygnałami rejestrowanymi z elektrod, sygnału stymulacji zewnętrznej, który stanowił referencję czasową do późniejszej analizy danych. Markery czasowe odpowiadające stymulacji zewnętrznej są zaznaczone kolorem pomarańczowym na Rys. 6.4.

Stymulacja zewnętrzna była aplikowana cyklicznie w różnych odstępach czasu – od 3 s do 5 s. Dla danej wersji przedwzmacniacza i jego ustawień wykonywano 60 powtórzeń stymulacji w danym cyklu pomiarowym (pojedynczy cykl pomiarowy trwał 5 min). Po każdej stymulacji zarejestrowano odpowiedzi na wszystkich elektrodach. Dodatkowo po odpowiedziach związanych ze stymulacją widoczne były tak zwane wrzeciona senne (ang. *sleep spindles*), widoczne na Rys. 6.4c przy rozciągniętej skali czasowej, które są charakterystyczne dla śpiącego mózgu [184].



**Rys. 6.4:** (a) Schemat sondy *NeuroNexus A16* z zaznaczonymi elektrodami podłączonymi do systemu rejestrującego w danym cyklu pomiarowym. (b) Fragment zarejestrowanych danych z warstwy korowej z siedmiu elektrod z sondy *NeuroNexus* po cyklicznej mechanicznej stymulacji wibrys zwierzęcia. (c) Szczegółowy widok zarejestrowanej odpowiedzi. Zieloną linią zaznaczono wrzeczona senne opóźnione względem potencjałów wywołanych EP.

Na Rys. 6.5 pokazane są dane dla trzech przykładowych kanałów, zawierające wszystkie odpowiedzi na stymulację zewnętrzną zarejestrowane w danym cyklu pomiarowym, czyli 60 krzywych dla każdej elektrody. Na poszczególnych panelach widać znaczące fluktuacje kolejnych sygnałów, zarówno poziomu linii bazowej, jak i amplitudy. Fluktuacje te są wypadkową aktywności populacji wielu komórek w otoczeniu elektrody i są nazywane szumem biologicznym. Z tego względu powszechną praktyką w eksperymentach neurofizjologicznych jest wielokrotna rejestracja tych samych sekwencji i uśrednianie zarejestrowanych sygnałów EP, które są wykorzystywane do interpretacji procesów biologicznych zachodzących w mierzonej tkance. Na Rys. 6.5 uśrednione sygnały są zaznaczone czerwoną przerywaną linią. Na podstawie tego wykresu widać, że neurony w warstwie korowej odpowiadają z opóźnieniem około 5 ms po aplikacji bodźca, które wynika z niezerowych czasów propagacji na kolejnych etapach drogi czuciowej [185].



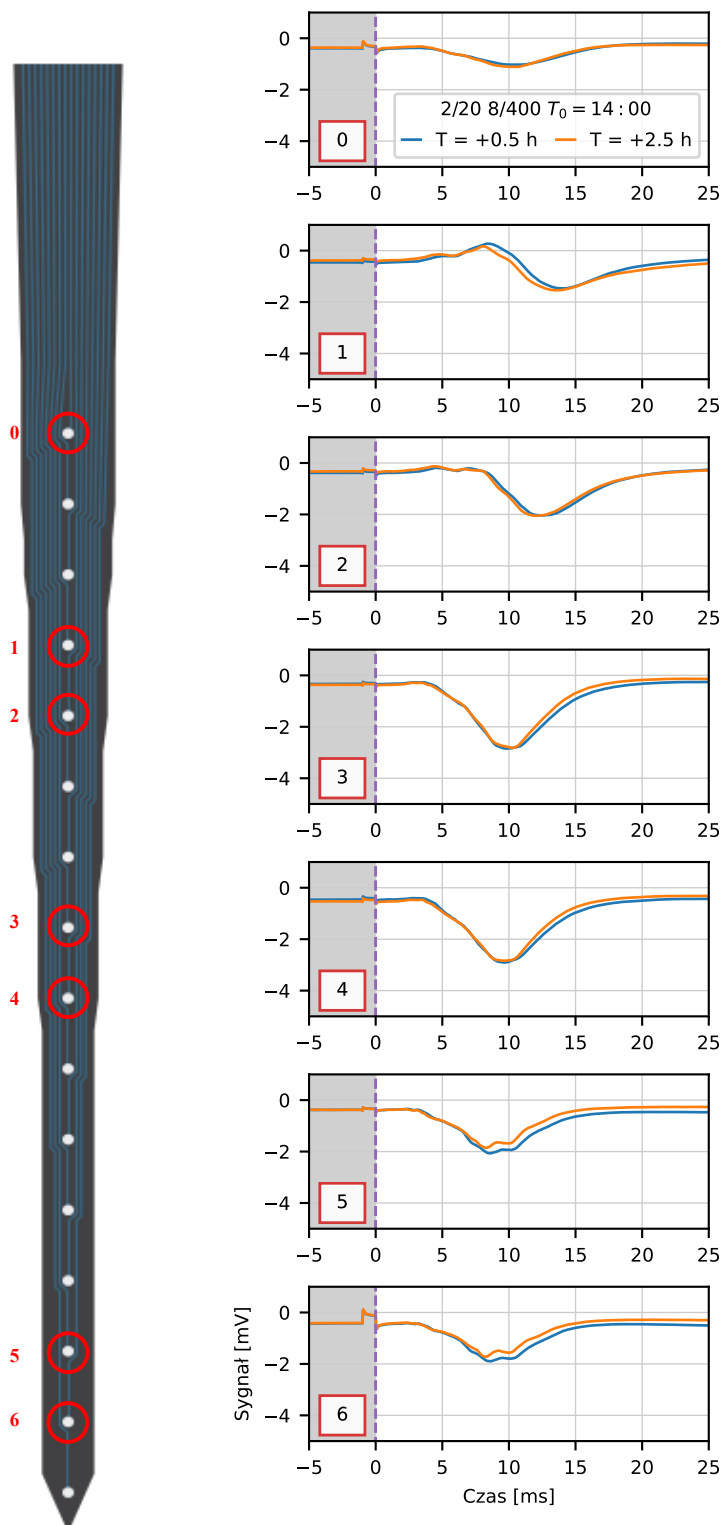
**Rys. 6.5:** Dane z trzech kanałów pokazujące wszystkie sygnały zarejestrowane w danym cyklu pomiarowym wywołane przez stymulację wibrys szczura. Kanały zostały wybrane z grupy siedmiu elektrod w MEA, aby przedstawić odpowiednio sygnały w górnej, środkowej i głębokiej warstwie korowej. Sygnały uśrednione są pokazane czerwoną linią przerywaną.

Na podstawie czysto jakościowej obserwacji kształtów zarejestrowanych sygnałów EP pokazanych na Rys. 6.5 widzimy, że sygnał zarejestrowany na czwartej od góry elektrodzie ma charakter bipolarny, podczas gdy sygnały zarejestrowane na niżej położonych elektrodach są unipolarne. Polarność sygnału wskazuje na kierunek przepływu jonów, do elektrody lub od elektrody. Za pomocą analizy gęstości źródłowej prądu CSD, sygnalizowanej w pierwszym rozdziale, na podstawie kształtu EP na różnych głębokościach kory można określić miejsca będące źródłem jonów i miejsca będące ich celem. Analiza polarności oraz opóźnienie sygnałów pozwala na wyciągnięcie wniosków dotyczących pobudzenia w korze, jednak do analizy są konieczne bardziej wyrafinowane metody analityczne wykraczające poza zakres tej pracy. Niemniej, można stwierdzić, że zarejestrowane sygnały są zgodne z obserwacjami w innych eksperymentach i interpretowalne z punktu widzenia procesów biologicznych zachodzących w tkance [186], [187].

Amplitudy zmierzonych sygnałów LFP osiągają wartości do 5 mV, co potwierdza słuszność przyjętych wymagań dla układu odczytowego dotyczących minimalizacji zniekształceń harmonicznym dla sygnałów w zakresie 10 mV<sub>pp</sub>.

Na kolejnych wykresach przedstawiono uśrednione sygnały zarejestrowane w danym cyklu pomiarowym wywołane przez stymulację wibrys zwierzęcia. Kolejne panele pokazujące uśrednione sygnały odpowiadają kolejnym numerom elektrod zaznaczonych na schemacie użytej sondy MEA. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą konfiguracji z sondą MEA wprowadzoną na głębokość 1,4 mm pod powierzchnią mózgu, która umożliwia obserwację sygnałów z górnej, środkowej i głębokiej warstwy kory mózgowej.

Na Rys. 6.6 zaprezentowano dane dla tych samych ustawień układu scalonego *HiFiNeuroPre* (jedna wersja przedwzmacniacza wraz z tymi samymi ustawieniami częstotliwości granicznej) dla dwóch rejestracji w różnych momentach czasowych. Pierwszy pomiar wykonano w początkowej fazie eksperymentu, a drugi pomiar wykonano pod koniec czasu pomiarowego, czyli upływie około dwóch godzin. Można stwierdzić na podstawie pokazanych wyników, że reakcje neuronowe obserwowane w warstwie korowej w trakcie całego eksperymentu były stabilne. Na elektrodzie oznaczonej na rysunku numerem 1 widoczny jest ten sam, dyskutowany wcześniej, sygnał bipolarny. Widoczne są znaczne zafalowania w zarejestrowanej odpowiedzi na bodziec zewnętrzny na panelach odpowiadających elektrodzie piątej i szóstej (według oznaczeń na rysunku). Tego typu kształt sygnału świadczy najprawdopodobniej o wysokoczęstotliwościowych oscylacjach (ang. *High Frequency Oscillations*), które powstają na skutek fluktuacji potencjału błonowego komórek piramidalnych [188]. Na podstawie danych literaturowych można się spodziewać tego typu sygnałów głównie w warstwie *V* i *VI* kory baryłkowej [189], co jest spójne z obserwacją tych oscylacji na elektrodach umiejscowionych najgłębiej w tkance.



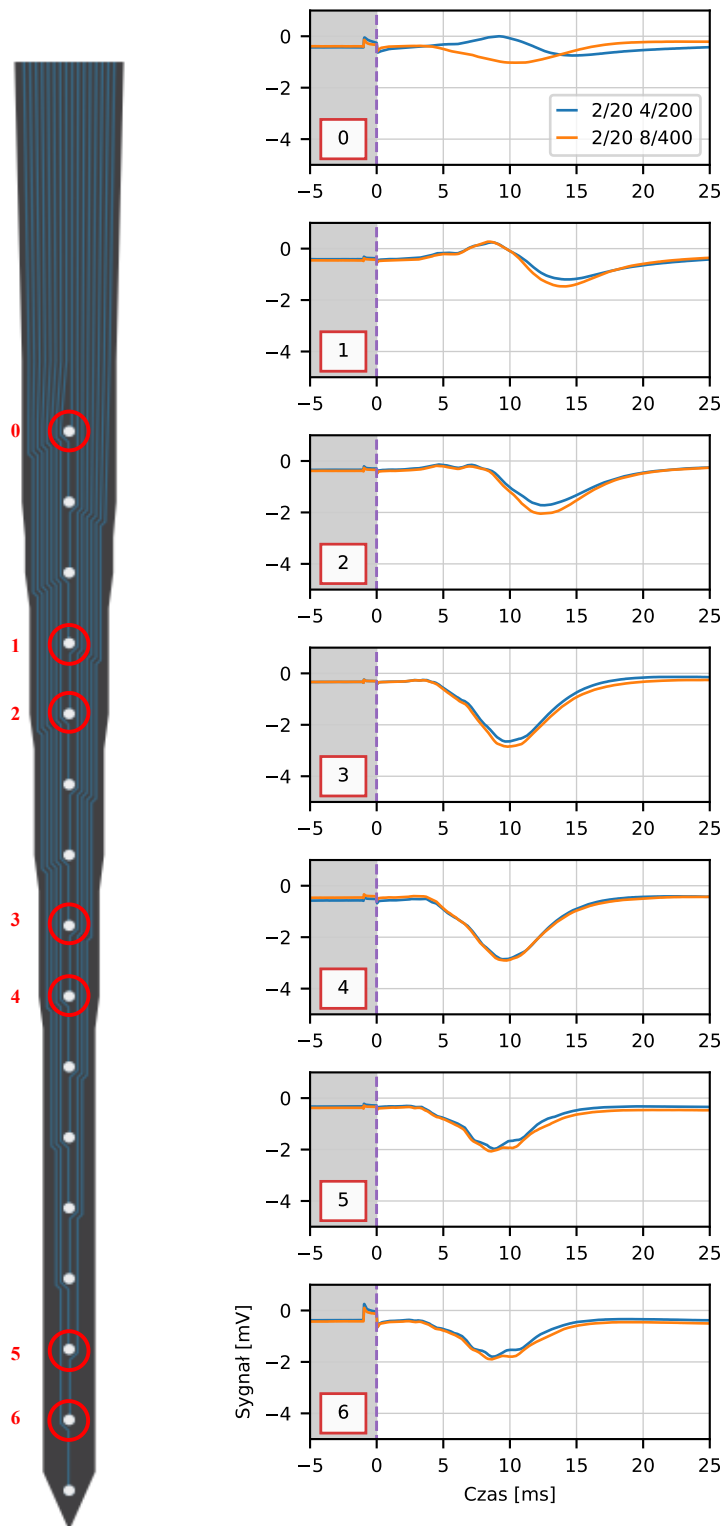
**Rys. 6.6:** Sygnały zarejestrowane z wykorzystaniem sondy NeuroNexus – porównanie sygnałów dla dwóch rejestracji oddzielonych w czasie o 2 h.

Na Rys. 6.7 przedstawiono uśrednioną odpowiedź dla dwóch wersji przedwzmacniacza, w której zastosowano pseudo-rezystory o wymiarach  $W/L = 2\text{ }\mu\text{m}/20\text{ }\mu\text{m}$ , a wersje różniły się wartościami pojemności – odpowiednio  $C_{in}/C_f = 4\text{ pF}/200\text{ fF}$  oraz  $C_{in}/C_f = 8\text{ pF}/400\text{ fF}$ . Nie widać istotnej różnicy dla tych dwóch wersji przedwzmacniacza poza elektrodą 0, która

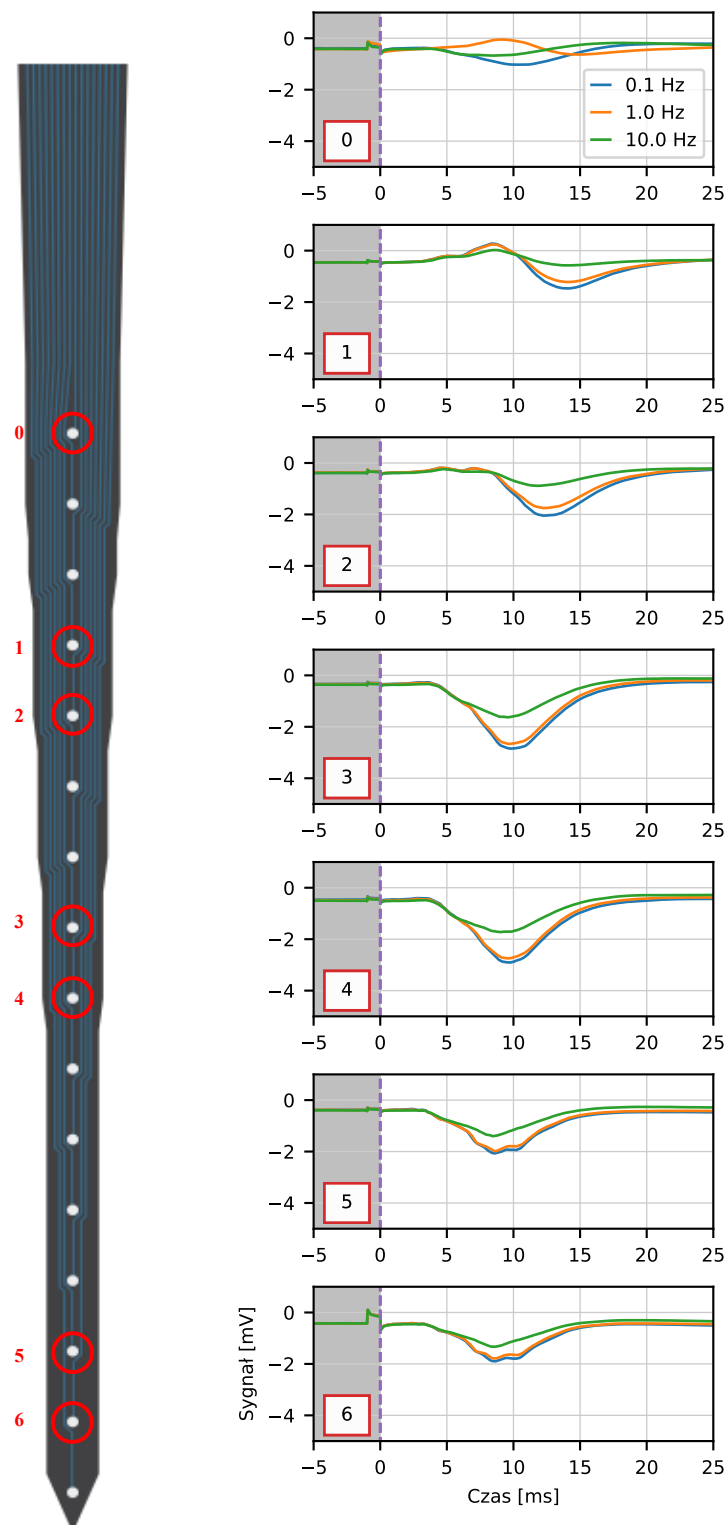


znajduje się najbliżej powierzchni kory mózgowej. Jeżeli uwzględnimy fakt, że pokazane dwie serie rejestracji zostały wykonane w znacznym odstępie czasowym ok. 100 minut, obserwację zmiany kształtu sygnału z bipolarnego na unipolarny należy interpretować jako zmianę w strukturze tkanki w pobliżu danej elektrody. Warstwa powierzchniowa tkanki jest bardziej narażana na wpływ czynników zewnętrznych, natomiast głębsze warstwy kory baryłkowej pozostają bardziej stabilne w czasie, co potwierdzają zarejestrowane sygnały EP. Widoczne są niewielkie różnice pomiędzy dwoma wersjami przedwzmacniacza, jednak biorąc pod uwagę dystans czasowy pomiędzy dwiema rejestracjami, należy je raczej przypisywać efektom biologicznym. Z punktu widzenia oceny elektronicznych charakterystyk tych dwóch wersji można stwierdzić, że każda z nich jest odpowiednia i dla rejestracji sygnałów tego typu, jak pokazane, nie widać żadnej różnicy.

W kolejnym kroku (Rys. 6.8) przeprowadzono rejestrację dla jednej wersji przedwzmacniacza (z nominalną wersją wymiarów pseudo-rezystorów i podwojonymi pojemnościami), ale dla różnych wartości dolnej częstotliwości granicznej 0,1 Hz, 1 Hz i 10 Hz. Wyniki pokazane są na Rys. 6.8. Dla elektrody 0 położonej najbliżej powierzchni ponownie obserwujemy zmianę charakteru sygnału w czasie, jak w poprzedniej serii pomiarów. Analiza zarejestrowanych sygnałów prowadzi do natychmiastowego wniosku, że dolna częstotliwość graniczna 10 Hz powoduje znaczącą redukcję amplitud, co z kolei wskazuje na znaczący udział składowych poniżej tej częstotliwości w widmach rejestrowanych sygnałów. Dolna częstotliwość graniczna na poziomie 1 Hz wydaje się wystarczająca, aczkolwiek dla elektrod 1 i 2 obserwujemy pewien zysk w amplitudzie sygnałów dla częstotliwości granicznej 0,1 Hz. Wynik ten jest spójny z obserwacją, że sygnały rejestrowane na tych dwóch elektrodach są wolniejsze, a więc zawierające niższe częstotliwości, w porównaniu z sygnałami rejestrowanymi na pozostałych elektrodach. Widać stąd, że wymaganie względem dolnej częstotliwości granicznej nawet na poziomie 0,1 Hz jest uzasadnione.



**Rys. 6.7:** Sygnały zarejestrowane z wykorzystaniem sondy NeuroNexus – porównanie sygnałów dla dwóch wersji przedwzmacniacza oznaczonych na legendzie.

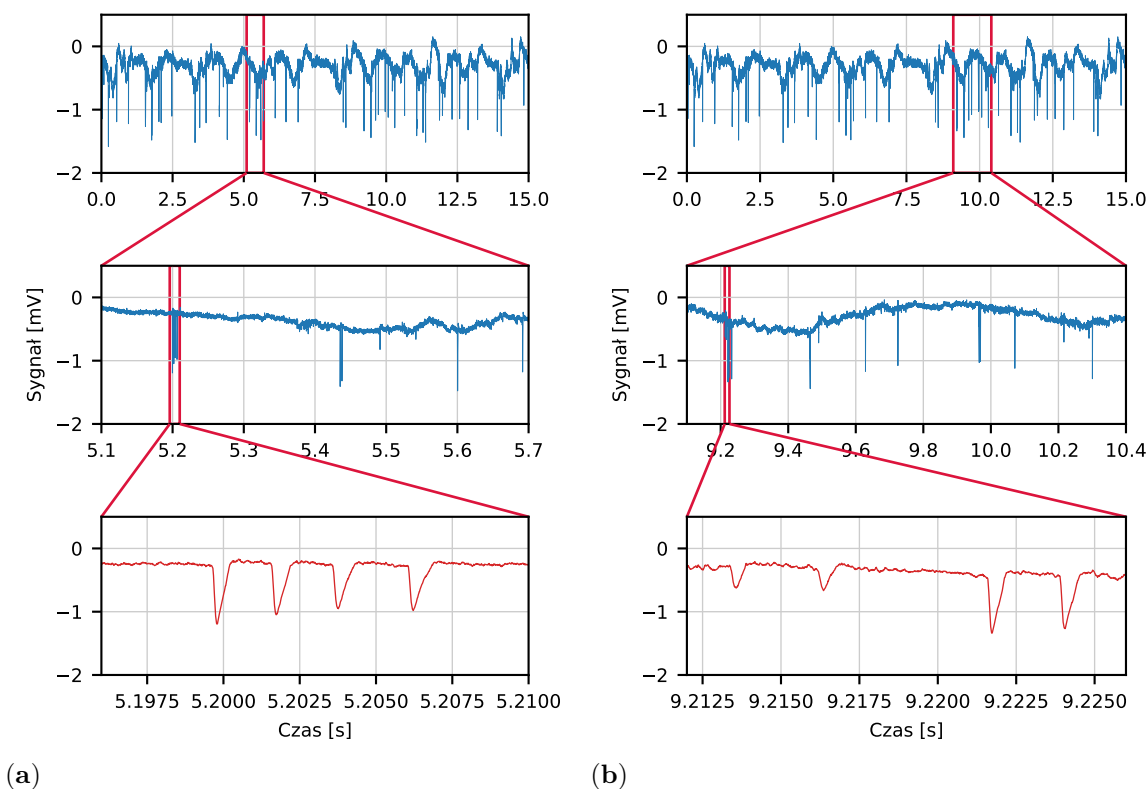


**Rys. 6.8:** Sygnały zarejestrowane z wykorzystaniem sondy NeuroNexus dla różnych częstotliwości granicznych dla jednej wersji przedwzmacniacza. Wersja przedwzmacniacza z nominalnymi wymiarami pseudo-rezystorów w sprzężeniu AC ze zwiększonymi pojemnościami oraz niesymetrycznym wejściem do wzmacniacza.

### 6.2.2 Aktywność spontaniczna

Kolejnym testem po obserwacji sygnałów LFP w warstwie korowej była rejestracja AP. Sondę zagłębiono na poziom około 6 mm pod powierzchnią mózgu obserwując sygnały ze wzgórza, ponieważ spodziewano się zarejestrować tam potencjały czynnościowe o większej amplitudzie niż w warstwie korowej. Użyta sonda posiadała elektrody oddalone o 100  $\mu\text{m}$ , dlatego rejestracja tego samego potencjału czynnościowego przez dwie elektrody jest praktycznie niemożliwa, ale możliwe jest zarejestrowanie potencjałów czynnościowych od różnych neuronów przez jedną elektrodę. Na Rys. 6.9 przedstawiono sygnały pochodzące z jednej elektrody rejestrującej, które reprezentują wolne oscylacje LFP z nałożonymi na nie sygnałami AP. Na Rys. 6.9a można zaobserwować pakiet kilku impulsów, które trwają około 10 ms. Zbliżenie na jeden pakiet składający się z czterech seryjnych wyładowań AP został przedstawiony w dolnym panelu.

Typowe sygnały AP mają amplitudy rzędu 1 mV, które ciągle są duże w stosunku do poziomemu szumowi rzędu 10  $\mu\text{V}$ . Odpowiedni zapas stosunku sygnału do szumu jest jednak wymagany, ponieważ na jednej elektrodzie możemy rejestrować znacznie mniejsze sygnały od bardziej odległych neuronów. Taki przypadek widzimy na Rys. 6.9b.



**Rys. 6.9:** Aktywność spontaniczna tkanki zarejestrowana na jednym kanale pokazująca fale wolne LFP i sygnały impulsowe AP zaobserwowane we wzgórzu na poziomie około 6 mm pod powierzchnią mózgu: **(a)** Pakiet składający się z kilku impulsów AP, w którym każdy ma amplitudę około 1 mV; **(b)** Impulsy AP o różnych amplitudach pochodzące prawdopodobnie z różnych neuronów.

# Podsumowanie

Rozwój wszczepialnych interfejsów neuroelektronicznych zmierza w kierunku zwiększenia gęstości i liczby elektrod umożliwiających rejestrację aktywności neuronalnej z odpowiednio dużej liczby neuronów, rzędu kilku tysięcy. Efektywne wykorzystanie takich interfejsów wymaga zapewnienia odpowiednich wielokanałowych systemów rejestracji sygnałów neuronalnych, idąc dalej, stymulacji elektrycznej neuronów. Systemy takie są oparte na wielokanałowych specjalizowanych układach scalonych o parametrach nieosiągalnych przy wykorzystaniu komercyjnie dostępnych elementów elektronicznych. Zasadnicze specyficzne wymagania dotyczą poboru mocy, wielkości i techniki połączenia z sondami MEA. Warto tylko zauważyć, że zabezpieczenie żywych tkanek nerwowych przed ciepłem generowanym w układach elektronicznych ulokowanych w bezpośredniej bliskości tkanki, niezależnie od tego, czy są to eksperymenty *in vivo*, czy *in vitro*, wymaga ograniczenia poboru mocy w tych układach do poziomu pojedynczych  $\mu\text{W}$  na kanał. Równocześnie, dla zapewnienia odpowiedniej jakości rejestracji układy takie powinny się charakteryzować niskimi szumami i dobrą liniowością. Specyficznym zagadnieniem jest problem rejestracji małych sygnałów, nawet na poziomie kilkuset  $\mu\text{V}$  przy obecności potencjałów stałych na poziomie setek  $\text{mV}$  przy wymaganiu pasma przenoszenia w zakresie  $1\text{ Hz} - 300\text{ Hz}$  dla potencjałów polowych i  $300\text{ Hz} - 10\text{ kHz}$  dla potencjałów czynnościowych.

W niniejszej pracy przedstawiono projekt prototypowego układu scalonego opracowanego w technologii SOI-CMOS  $180\text{ nm}$ , w którym zostały zaadresowane wszystkie krytyczne wymagania dla tego typu układów elektronicznych. W szczególności została przeprowadzona dogłębna analiza nieliniowości wejściowego obwodu sprzęgającego, który jest odpowiedzialny za ustawienie dolnej częstotliwości granicznej. Pokazano, że największe zniekształcenia występują dla częstotliwości sygnałów w okolicy dolnej częstotliwości granicznej, podczas gdy dla projektów opisanych w literaturze podawany jest zwykle współczynnik zniekształceń harmonicznych dla częstotliwości  $1\text{ kHz}$ , a więc bardzo odległej od dolnej częstotliwości granicznej rzędu  $1\text{ Hz}$  stosowanej przy pomiarach potencjałów polowych. Na podstawie dostępnych w literaturze danych wydaje się, że problem zniekształceń harmonicznych w zakresie niskich częstotliwości jest powszechnie ignorowany, podczas gdy współczynnik THD może być w obszarze dolnej częstotliwości granicznej obwodu o dwa rzędy wielkości większy niż dla referencyjnej częstotliwości  $1\text{ kHz}$ .

W oparciu o przeprowadzone analizy zostało zaproponowane i zaimplementowane w opracowanym układzie scalonym nowe rozwiązanie dla pseudo-rezystorów stosowanych w obwodzie

sprzęgającym. Testy prototypowego układu *HiFiNeuroPre* potwierdziły skuteczność zaproponowanego rozwiązania i bardzo znaczącą redukcję zniekształceń nieliniowych do poziomu poniżej 1% w całym zakresie częstotliwości czyli od 0,1 kHz do 10 kHz, oraz dla sygnałów o amplitudach do 10 mV<sub>pp</sub>. Według wiedzy Autorki pracy takie poziomy zniekształceń nie były publikowane dla żadnego z wzmacniaczy neuronowych CMOS opisywanych w literaturze.

Opracowany układ został również zoptymalizowany z punktu widzenia dwóch pozostałych istotnych parametrów, tj. szumów i poboru mocy. W zakresie niskich częstotliwości, odpowiadającym widmu częstotliwościowemu potencjałów polowych 1 Hz – 300 Hz, szumy wzmacniacza są zdominowane przez szum termiczny pseudo-rezystorów, podczas gdy w paśmie częstotliwości odpowiadającym widmu potencjałów czynnościowych 300 Hz – 10 kHz istotny wkład wnosi stopień wejściowy wzmacniacza transkonduktancyjnego, dla którego zoptymalizowano wymiary tranzystorów oraz prąd polaryzacji. W rezultacie uzyskano ekwiwalentne wejściowe szumy na poziomie: w paśmie LFP –  $< 9,8 \mu\text{V}_{\text{rms}}$  ( $< 7,5 \mu\text{V}_{\text{rms}}$  z podłączonymi elektrodami), a w paśmie AP –  $< 6,6 \mu\text{V}_{\text{rms}}$ , ( $< 6,7 \mu\text{V}_{\text{rms}}$  z podłączonymi elektrodami), przy całkowitym poborze mocy na poziomie 7  $\mu\text{W}$  na kanał.

Opracowany testowy układ scalony zawiera 14 kanałów, każdy kanał został opracowany w ośmiu wersjach umożliwiających weryfikację różnych wariantów projektowych. W docelowym rozwiązaniu, zawierającym kilkaset kanałów, jednorodność parametrów wszystkich kanałach jest kolejnym istotnym zagadnieniem. Odpowiednią jednorodność parametrów można zapewnić poprzez wprowadzenie indywidualnych obwodów korekcyjnych na poziomie pojedynczego kanału albo zapewnić na etapie projektu kanału odpowiednie parametry dopasowania, które uzyskuje się poprzez odpowiednie skalowanie powierzchni krytycznych elementów, w naszym przypadku pseudo-rezystorów i pojemności w wejściowym obwodzie sprzęgającym, oraz tranzystorów. W zrealizowanym projekcie zastosowano to drugie podejście i uzyskano całkowicie zadowalającą jednorodność wszystkich istotnych parametrów przy polu powierzchni wzmacniacza ograniczonym do 0,0046 mm<sup>2</sup>, przekłada się to przykładowo na pole powierzchni ok. 0,6 mm<sup>2</sup> dla zintegrowanego bloku 128 kanałów.

Dla zaprojektowanego i wyprodukowanego układu scalonego zostały wykonane kompletne testy elektroniczne w celu oceny istotnych parametrów i charakterystyk oraz porównania z symulacjami wykonanymi na etapie projektowania. W niniejszej pracy przedstawiono tylko kluczowe wyniki, natomiast kompletne wyniki testów dla wszystkich wersji wzmacniacza stanowią podstawę do oceny zgodności parametrów układu z założeniami projektowymi i wynikami symulacji. Porównanie to jest istotne z punktu widzenia dalszego rozwoju projektu, jako że niektóre elementy, jak np. tranzystory wykorzystane do budowy pseudo-rezystorów, zostały zastosowane w zakresach polaryzacji, dla których modele symulacyjne nie są weryfikowane przez dostawcę technologii. Generalnie, uzyskano całkowicie zadowalającą zgodność parametrów z założeniami projektowymi.

W oparciu o opracowany układ scalony został zbudowany system rejestracji z wykorzystaniem wieloelektrodowej sondy MEA i z powodzeniem zastosowany w pilotażowym eksperymencie neurobiologicznym. Wyniki uzyskane w trakcie eksperymentu potwierdziły, że układ pozwala na efektywną rejestrację zarówno potencjałów polowych, jak również potencjałów czynnościowych z precyzją pozwalającą na interpretację zarejestrowanych sygnałów w kontekście procesów biologicznych zachodzących w mózgu badanego zwierzęcia doświadczalnego.

Część wyników badań zawartych w niniejszej rozprawie doktorskiej Autorka rozprawy opublikowała w czasopismach [190], [191], oraz przedstawiła na szeregu konferencji pokazanych w tabeli poniżej.

Nazwa Konferencji	Tytuł	Autorzy
9th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering 20-23.03.2019, San Francisco (Stany Zjednoczone)	A 0.0046 mm <sup>2</sup> low-distortion CMOS neural preamplifier for largescale neuroelectronic interfaces	<b><u>B. Trzpil-Jurgielewicz</u></b> , W. Dąbrowski, P. Hottowy
The 11th Congress of Societas Humboldtiana Polonorum <i>Science in The Age of Globalization</i> 12-15.09.2019, Szczecin (Polska)	Low-distortion CMOS preamplifier for neuroelectronic interfaces	<b><u>B. Trzpil-Jurgielewicz</u></b> , W. Dąbrowski, P. Hottowy
43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 1-5.11.2021, Guadalajara (Meksyk)	AC-Coupled CMOS Neural Amplifier Optimized for Low Level Distortions over Full Bandwidth	<b><u>B. Trzpil-Jurgielewicz</u></b> , W. Dąbrowski, P. Jurgielewicz, P. Wiącek, P. Hottowy
12th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays 6-8.07.2022, Tybinga (Niemcy)	Low-Distortion CMOS Neural Preamplifier for High-Channel-Count Neuroelectronic Interfaces	<b><u>B. Trzpil-Jurgielewicz</u></b> , W. Dąbrowski, P. Jurgielewicz, E. Kublik, P. Wiącek, P. Hottowy
FENS Forum 2022 9-13.07.2022, Paryż (Francja)	Low-Distortion and Low-Noise CMOS Amplifier for High-Channel-Count Neuroelectronic Interfaces	<b><u>B. Trzpil-Jurgielewicz</u></b> , W. Dąbrowski, P. Jurgielewicz, E. Kublik, P. Wiącek, P. Hottowy





# Bibliografia

- [1] H. Lodish, A. Berk, C. A. Kaiser, *et al.*, “Molecular cell biology”, in Macmillan, 2008, ch. Transport of ions and small molecules across cell membranes, pp. 245–300.
- [2] W. Z. Tkaczyk, *Fizjologia człowieka w zarysie*, 7th ed., E. Michalska, Ed. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2002.
- [3] A. Noguchi, Y. Ikegaya, and N. Matsumoto, “In vivo whole-cell patch-clamp methods: Recent technical progress and future perspectives”, *Sensors*, vol. 21, no. 4, p. 1448, 2021.
- [4] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, *The Journal of physiology*, vol. 117, no. 4, p. 500, 1952.
- [5] A. Hierlemann, U. Frey, S. Hafizovic, *et al.*, “Growing cells atop microelectronic chips: Interfacing electrogenic cells in vitro with cmos-based microelectrode arrays”, *Proceedings of the IEEE*, vol. 99, no. 2, pp. 252–284, 2011. DOI: 10.1109/JPROC.2010.2066532.
- [6] E. Neher and B. Sakmann, “Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres”, *Nature*, vol. 260, pp. 799–802, 1976.
- [7] O. P. Hamill, A. Marty, E. Neher, *et al.*, “Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches”, *Pflügers Archiv*, vol. 391, pp. 85–100, 1981.
- [8] R. R. Harrison, I. Kolb, S. B. Kodandaramaiah, *et al.*, “Microchip amplifier for in vitro, in vivo, and automated whole cell patch-clamp recording”, *Journal of neurophysiology*, vol. 113, no. 4, pp. 1275–1282, 2015.
- [9] T. Akita, M. Ohara, and Y. Okada, “Patch-clamp techniques: General remarks”, *Patch Clamp Techniques: From Beginning to Advanced Protocols*, pp. 21–41, 2012.
- [10] *The new ln multipatch system with 3d lock function*, w Internecie, <https://www.luigs-neumann.org/multipatch>.
- [11] G. Buzsaki, M. Penttonen, Z. Nadasdy, *et al.*, “Pattern and inhibition-dependent invasion of pyramidal cell dendrites by fast spikes in the hippocampus in vivo.”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 93, no. 18, pp. 9921–9925, 1996.
- [12] C. Ramon, J. Haueisen, and P. H. Schimpf, “Influence of head models on neuromagnetic fields and inverse source localizations”, *Biomedical engineering online*, vol. 5, pp. 1–13, 2006.
- [13] D. A. Henze, Z. Borhegyi, J. Csicsvari, *et al.*, “Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo”, *Journal of neurophysiology*, vol. 84, no. 1, pp. 390–400, 2000.
- [14] S. Fujisawa, A. Amarasingham, M. T. Harrison, *et al.*, “Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex”, *Nature neuroscience*, vol. 11, no. 7, pp. 823–833, 2008.

- [15] J. Pine, “Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrodes”, *Journal of neuroscience methods*, vol. 2, no. 1, pp. 19–31, 1980.
- [16] A. Litke, N. Bezayiff, E. Chichilnisky, *et al.*, “What does the eye tell the brain?: Development of a system for the large-scale recording of retinal output activity”, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 51, no. 4, pp. 1434–1440, 2004.
- [17] K. Mathieson, J. Loudin, G. Goetz, *et al.*, “Photovoltaic retinal prosthesis with high pixel density”, *Nature photonics*, vol. 6, no. 6, pp. 391–397, 2012.
- [18] L. Lin, S. Gupta, W. S. Zheng, *et al.*, “Genetically encoded sensors enable micro-and nano-scopic decoding of transmission in healthy and diseased brains”, *Molecular psychiatry*, vol. 26, no. 2, pp. 443–455, 2021.
- [19] R. Malinow, Y. Hayashi, M. Maletic-Savatic, *et al.*, “Introduction of green fluorescent protein (gfp) into hippocampal neurons through viral infection”, *Cold Spring Harbor Protocols*, vol. 2010, no. 4, pdb-prot5406, 2010.
- [20] G. Buzsáki, “Large-scale recording of neuronal ensembles”, *Nature neuroscience*, vol. 7, no. 5, pp. 446–451, 2004.
- [21] H.-S. Lee, K. Eom, M. Park, *et al.*, “High-density neural recording system design”, *Biomedical Engineering Letters*, vol. 12, no. 3, pp. 251–261, 2022.
- [22] K. M. Szostak, L. Grand, and T. G. Constandinou, “Neural interfaces for intracortical recording: Requirements, fabrication methods, and characteristics”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, p. 665, 2017.
- [23] M. Zhang, Z. Tang, X. Liu, *et al.*, “Electronic neural interfaces”, vol. 3, no. 4, pp. 191–200, Apr. 2020, ISSN: 25201131. DOI: 10.1038/s41928-020-0390-3. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41928-020-0390-3>.
- [24] N. K. Logothetis, “What we can do and what we cannot do with fmri”, *Nature*, vol. 453, no. 7197, pp. 869–878, 2008.
- [25] G. Buzsáki, C. A. Anastassiou, and C. Koch, “The origin of extracellular fields and currents—eeg, ecog, lfp and spikes”, *Nature reviews neuroscience*, vol. 13, no. 6, pp. 407–420, 2012.
- [26] A. J. Rowan and E. Tolunsky, *Podstawy EEG z miniatlasem*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2004.
- [27] C. B. Ivanhoe and N. K. Eaddy, “Alpha rhythm”, in *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, J. S. Kreutzer, J. DeLuca, and B. Caplan, Eds. New York, NY: Springer New York, 2011, pp. 92–93, ISBN: 978-0-387-79948-3. DOI: 10.1007/978-0-387-79948-3\_4. [Online]. Available: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_4](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_4).
- [28] T. Kirschstein and R. Köhling, “What is the source of the eeg?”, *Clinical EEG and neuroscience*, vol. 40, no. 3, pp. 146–149, 2009.
- [29] G. Buzsaki, *Rhythms of the Brain*. Oxford university press, 2006.
- [30] N. J. Hill, D. Gupta, P. Brunner, *et al.*, “Recording human electrocorticographic (ecog) signals for neuroscientific research and real-time functional cortical mapping”, *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, no. 64, e3993, 2012.
- [31] S. Setogawa, R. Kanda, S. Tada, *et al.*, “A novel micro-ecog recording method for recording multisensory neural activity from the parietal to temporal cortices in mice”, *Molecular Brain*, vol. 16, no. 1, p. 38, 2023.

- [32] D. J. Caldwell, J. G. Ojemann, and R. P. Rao, “Direct electrical stimulation in electrocorticographic brain–computer interfaces: Enabling technologies for input to cortex”, *Frontiers in neuroscience*, vol. 13, p. 804, 2019.
- [33] K. A. Ng, E. Greenwald, Y. P. Xu, *et al.*, “Implantable neurotechnologies: A review of integrated circuit neural amplifiers”, *Medical & biological engineering & computing*, vol. 54, no. 1, pp. 45–62, 2016.
- [34] R. R. Harrison, “A versatile integrated circuit for the acquisition of biopotentials”, in *2007 IEEE Custom Integrated Circuits Conference*, 2007, pp. 115–122. DOI: 10.1109/CICC.2007.4405694.
- [35] C. Gold, D. A. Henze, C. Koch, *et al.*, “On the origin of the extracellular action potential waveform: A modeling study”, *Journal of neurophysiology*, vol. 95, no. 5, pp. 3113–3128, 2006.
- [36] F. H. Noshahr, M. Nabavi, and M. Sawan, “Multi-channel neural recording implants: A review”, vol. 20, no. 3, p. 904, Feb. 2020, ISSN: 14248220. DOI: 10.3390/s20030904. [Online]. Available: [www.mdpi.com/journal/sensors](http://www.mdpi.com/journal/sensors).
- [37] A. Destexhe and C. Bedard, “Local field potential”, *Scholarpedia*, vol. 8, no. 8, 2013, revision #137113. DOI: 10.4249/scholarpedia.10713.
- [38] Y. Kajikawa and C. E. Schroeder, “How local is the local field potential?”, *Neuron*, vol. 72, no. 5, 2011, ISSN: 0896-6273. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.029. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662731100883X>.
- [39] H. Głąbska, C. Chintaluri, and D. K. Wójcik, “Collection of simulated data from a thalamo-cortical network model”, *Neuroinformatics*, vol. 15, pp. 87–99, 2017.
- [40] O. Herreras, “Local field potentials: Myths and misunderstandings”, *Frontiers in neural circuits*, vol. 10, p. 101, 2016.
- [41] G. Martín-Vázquez, N. Benito, V. A. Makarov, *et al.*, “Diversity of lfps activated in different target regions by a common ca3 input”, *Cerebral Cortex*, vol. 26, no. 10, pp. 4082–4100, 2016.
- [42] N. Spruston, “Pyramidal neurons: Dendritic structure and synaptic integration”, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, no. 3, pp. 206–221, 2008.
- [43] G. T. Einevoll, C. Kayser, N. K. Logothetis, *et al.*, “Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits”, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 14, no. 11, pp. 770–785, 2013.
- [44] D. K. Wójcik, “Current source density (csd) analysis”, in *Encyclopedia of computational neuroscience*, Springer, 2022, pp. 1083–1090.
- [45] G. Buzsáki, E. Stark, A. Berényi, *et al.*, “Tools for probing local circuits: High-density silicon probes combined with optogenetics”, *Neuron*, vol. 86, no. 1, pp. 92–105, 2015.
- [46] N. A. Steinmetz, C. Koch, K. D. Harris, *et al.*, “Challenges and opportunities for large-scale electrophysiology with neuropixels probes”, *Current opinion in neurobiology*, vol. 50, pp. 92–100, 2018.
- [47] M. Vissani, I. U. Isaias, and A. Mazzoni, “Deep brain stimulation: A review of the open neural engineering challenges”, *Journal of neural engineering*, vol. 17, no. 5, p. 051002, 2020. DOI: 10.1088/1741-2552/abb581.
- [48] R. R. Harrison, “The design of integrated circuits to observe brain activity”, *Proceedings of the IEEE*, vol. 96, no. 7, pp. 1203–1216, 2008. DOI: 10.1109/JPROC.2008.922581.

- [49] K. Sharma and R. Sharma, "Design considerations for effective neural signal sensing and amplification: A review", *Biomedical Physics & Engineering Express*, vol. 5, no. 4, p. 042001, 2019. DOI: 10.1088/2057-1976/ab1674.
- [50] H. Lindén, T. Tetzlaff, T. C. Potjans, *et al.*, "Modeling the spatial reach of the lfp", *Neuron*, vol. 72, no. 5, pp. 859–872, 2011.
- [51] S. Łęski, E. Kublik, D. A. Świejkowski, *et al.*, "Extracting functional components of neural dynamics with independent component analysis and inverse current source density", *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 29, 3 2010. DOI: 10.1007/s10827-009-0203-1.
- [52] S. Miceli, T. V. Ness, G. T. Einevoll, *et al.*, "Impedance spectrum in cortical tissue: Implications for propagation of lfp signals on the microscopic level", *Eneuro*, vol. 4, no. 1, 2017.
- [53] J. P. Seymour, F. Wu, K. D. Wise, *et al.*, "State-of-the-art mems and microsystem tools for brain research", *Microsystems & Nanoengineering*, vol. 3, no. 1, pp. 1–16, 2017. DOI: 10.1038/micronano.2016.66.
- [54] I. H. Stevenson and K. P. Kording, "How advances in neural recording affect data analysis", *Nature neuroscience*, vol. 14, no. 2, pp. 139–142, 2011.
- [55] C. Thomas Jr, P. Springer, G. Loeb, *et al.*, "A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells", *Experimental cell research*, vol. 74, no. 1, pp. 61–66, 1972.
- [56] L. A. Camuñas-Mesa and R. Q. Quiroga, "A detailed and fast model of extracellular recordings", *Neural computation*, vol. 25, no. 5, pp. 1191–1212, 2013.
- [57] J. J. Jun, N. A. Steinmetz, J. H. Siegle, *et al.*, "Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity", *Nature*, vol. 551, no. 7679, Nov. 2017, ISSN: 1476-4687. DOI: 10.1038/nature24636. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nature24636>.
- [58] K. Sahasrabuddhe, A. A. Khan, A. P. Singh, *et al.*, "The Argo: A high channel count recording system for neural recording in vivo ", *Journal of Neural Engineering*, vol. 18, no. 1, p. 015002, Dec. 2020, ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2552/abd0ce. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2552/abd0cehttps://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2552/abd0ce/meta>.
- [59] A. Obaid, M.-E. Hanna, Y.-W. Wu, *et al.*, "Massively parallel microwire arrays integrated with cmos chips for neural recording", *Science Advances*, vol. 6, no. 12, eaay2789, 2020.
- [60] E. M. Maynard, C. T. Nordhausen, and R. A. Normann, "The utah intracortical electrode array: A recording structure for potential brain-computer interfaces", *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 102, no. 3, pp. 228–239, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(96\)95176-0](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(96)95176-0).
- [61] J. L. Shobe, L. D. Claar, S. Parhami, *et al.*, "Brain activity mapping at multiple scales with silicon microprobes containing 1,024 electrodes", *Journal of neurophysiology*, vol. 114, no. 3, pp. 2043–2052, 2015. DOI: 10.1152/jn.00464.2015.
- [62] C. Mora Lopez, J. Putzeys, B. C. Raducanu, *et al.*, "A Neural Probe with Up to 966 Electrodes and Up to 384 Configurable Channels in 0.13  $\mu\text{m}$  SOI CMOS", *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 11, no. 3, 2017, ISSN: 19324545. DOI: 10.1109/TBCAS.2016.2646901.
- [63] E. Musk *et al.*, "An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels", *Journal of medical Internet research*, vol. 21, no. 10, e16194, 2019.

- [64] J. E. Chung, H. R. Joo, J. L. Fan, *et al.*, “High-density, long-lasting, and multi-region electrophysiological recordings using polymer electrode arrays”, *Neuron*, vol. 101, no. 1, pp. 21–31, 2019.
- [65] A. Erofeev, I. Antifeev, A. Bolshakova, *et al.*, “In vivo penetrating microelectrodes for brain electrophysiology”, *Sensors*, vol. 22, no. 23, p. 9085, 2022.
- [66] A. J. Bard, L. R. Faulkner, *et al.*, *Electrochemical methods: Fundamentals and applications*. Wiley New York, 2001.
- [67] R. De Boer and A. Van Oosterom, “Electrical properties of platinum electrodes: Impedance measurements and time-domain analysis”, *Medical and biological Engineering and Computing*, vol. 16, pp. 1–10, 1978.
- [68] J. Ruiz-Amaya, A. Rodriguez-Perez, and M. Delgado-Restituto, “A low noise amplifier for neural spike recording interfaces”, *Sensors*, vol. 15, no. 10, pp. 25 313–25 335, 2015. DOI: 10.3390/s151025313.
- [69] L. Nyikos and T. Pajkossy, “Fractal dimension and fractional power frequency-dependent impedance of blocking electrodes”, *Electrochimica acta*, vol. 30, no. 11, pp. 1533–1540, 1985.
- [70] B. Onaral and H. Schwan, “Linear and nonlinear properties of platinum electrode polarisation. part 1: Frequency dependence at very low frequencies”, *Medical and biological engineering and computing*, vol. 20, pp. 299–306, 1982.
- [71] M. P. Ward, P. Rajdev, C. Ellison, *et al.*, “Toward a comparison of microelectrodes for acute and chronic recordings”, *Brain research*, vol. 1282, pp. 183–200, 2009. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.05.052.
- [72] D. Robinson, “The electrical properties of metal microelectrodes”, *Proceedings of the IEEE*, vol. 56, no. 6, pp. 1065–1071, 1968. DOI: 10.1109/PROC.1968.6458.
- [73] B. Fan, B. Wolfrum, and J. T. Robinson, “Impedance scaling for gold and platinum microelectrodes”, *Journal of neural engineering*, vol. 18, no. 5, p. 056 025, 2021.
- [74] E. W. Keefer, B. R. Botterman, M. I. Romero, *et al.*, “Carbon nanotube coating improves neuronal recordings”, *Nature nanotechnology*, vol. 3, no. 7, pp. 434–439, 2008.
- [75] K. A. Ludwig, N. B. Langhals, M. D. Joseph, *et al.*, “Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(pedot) polymer coatings facilitate smaller neural recording electrodes”, *Journal of neural engineering*, vol. 8, no. 1, p. 014 001, 2011.
- [76] W. Franks, I. Schenker, P. Schmutz, *et al.*, “Impedance characterization and modeling of electrodes for biomedical applications”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 7, pp. 1295–1302, 2005. DOI: 10.1109/TBME.2005.847523.
- [77] X. Cui, V. A. Lee, Y. Raphael, *et al.*, “Surface modification of neural recording electrodes with conducting polymer/biomolecule blends”, *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, vol. 56, no. 2, pp. 261–272, 2001.
- [78] “Microelectrode arrays for extracellular electrophysiology”. (2023), [Online]. Available: [https://www.nmi.de/files/daten/download/NMI\\_BRO\\_MEA\\_EN\\_12-9-27\\_Freigabeversion.pdf](https://www.nmi.de/files/daten/download/NMI_BRO_MEA_EN_12-9-27_Freigabeversion.pdf) (visited on 04/10/2023).
- [79] Y. Zhou, C. Gu, J. Liang, *et al.*, “A silk-based self-adaptive flexible opto-electro neural probe”, *Microsystems & Nanoengineering*, vol. 8, no. 1, p. 118, 2022.

- [80] S. Jeon, Y. Lee, D. Ryu, *et al.*, “Implantable optrode array for optogenetic modulation and electrical neural recording”, *Micromachines*, vol. 12, no. 6, p. 725, 2021.
- [81] N. Dong, R. Berlinguer-Palmini, A. Soltan, *et al.*, “Opto-electro-thermal optimization of photonic probes for optogenetic neural stimulation”, *Journal of biophotonics*, vol. 11, no. 10, e201700358, 2018.
- [82] D. R. Kipke, R. J. Vetter, J. C. Williams, *et al.*, “Silicon-substrate intracortical microelectrode arrays for long-term recording of neuronal spike activity in cerebral cortex”, *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, vol. 11, no. 2, pp. 151–155, 2003.
- [83] K. Mathieson, S. Kachiguine, C. Adams, *et al.*, “Large-area microelectrode arrays for recording of neural signals”, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 51, no. 5, pp. 2027–2031, 2004. DOI: 10.1109/TNS.2004.835873.
- [84] L. Yang, K. Lee, J. Villagrancia, *et al.*, “Open source silicon microprobes for high throughput neural recording”, *Journal of Neural Engineering*, vol. 17, no. 1, 2020, ISSN: 1741-2552. DOI: 10.1088/1741-2552/ab581a. [Online]. Available: 10.1088/1741-2552/ab581a.
- [85] G. N. Angotzi, F. Boi, A. Lecomte, *et al.*, “Sinaps: An implantable active pixel sensor cmos-probe for simultaneous large-scale neural recordings”, *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 126, pp. 355–364, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.10.032>.
- [86] R. Shulyzki, K. Abdelhalim, A. Bagheri, *et al.*, “320-channel active probe for high-resolution neuromonitoring and responsive neurostimulation”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 9, no. 1, 2015. DOI: 10.1109/TBCAS.2014.2312552.
- [87] F. Greve, J. Lichtenberg, K. Kirstein, *et al.*, “A perforated cmos microchip for immobilization and activity monitoring of electrogenic cells”, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 17, no. 3, p. 462, 2007. DOI: 10.1088/0960-1317/17/3/007.
- [88] R. H. Olsson and K. D. Wise, “A three-dimensional neural recording microsystem with implantable data compression circuitry”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 40, no. 12, pp. 2796–2804, 2005.
- [89] A. Berényi, Z. Somogyvári, A. J. Nagy, *et al.*, “Large-scale, high-density (up to 512 channels) recording of local circuits in behaving animals”, *Journal of neurophysiology*, vol. 111, no. 5, pp. 1132–1149, 2014. DOI: 10.1152/jn.00785.2013.
- [90] J. Du, T. J. Blanche, R. R. Harrison, *et al.*, “Multiplexed, high density electrophysiology with nanofabricated neural probes”, *PloS one*, vol. 6, no. 10, e26204, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026204>.
- [91] M. E. J. Obien and U. Frey, “Large-scale, high-resolution microelectrode arrays for interrogation of neurons and networks”, *Advances in neurobiology*, vol. 22, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-11135-9\_4. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073933/>.
- [92] K. Seidl, S. Herwik, T. Torfs, *et al.*, “Cmos-based high-density silicon microprobe arrays for electronic depth control in intracortical neural recording”, *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 20, no. 6, pp. 1439–1448, 2011. DOI: 10.1109/JMEMS.2011.2167661.
- [93] C. M. Lopez, A. Andrei, S. Mitra, *et al.*, “An implantable 455-active-electrode 52-channel cmos neural probe”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 49, no. 1, pp. 248–261, 2014. DOI: 10.1109/JSSC.2013.2284347.
- [94] U. Frey, J. Sedivy, F. Heer, *et al.*, “Switch-matrix-based high-density microelectrode array in cmos technology”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 45, no. 2, pp. 467–482, 2010. DOI: 10.1109/JSSC.2009.2035196.

- [95] R. Muller, H.-P. Le, W. Li, *et al.*, “A minimally invasive 64-channel wireless  $\mu$ ecog implant”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 50, no. 1, pp. 344–359, 2015. DOI: 10.1109/JSSC.2014.2364824.
- [96] M. Ballini, J. Müller, P. Livi, *et al.*, “A 1024-channel cmos microelectrode array with 26,400 electrodes for recording and stimulation of electrogenic cells in vitro”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 49, no. 11, pp. 2705–2719, 2014. DOI: 10.1109/JSSC.2014.2359219.
- [97] J. Dragas, V. Viswam, A. Shadmani, *et al.*, “In vitro multi-functional microelectrode array featuring 59 760 electrodes, 2048 electrophysiology channels, stimulation, impedance measurement, and neurotransmitter detection channels”, *IEEE journal of solid-state circuits*, vol. 52, no. 6, pp. 1576–1590, 2017.
- [98] N. A. Steinmetz, C. Aydin, A. Lebedeva, *et al.*, “Neuropixels 2.0: A miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings”, *Science*, vol. 372, no. 6539, 2021. DOI: 10.1126/science.abf4588.
- [99] S. Wang, S. K. Garakoui, H. Chun, *et al.*, “A compact quad-shank cmos neural probe with 5,120 addressable recording sites and 384 fully differential parallel channels”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 13, no. 6, Dec. 2019, ISSN: 1940-9990. DOI: 10.1109/TBCAS.2019.2942450.
- [100] B. C. Raducanu, R. F. Yazicioglu, C. M. Lopez, *et al.*, “Time multiplexed active neural probe with 1356 parallel recording sites”, *Sensors*, vol. 17, no. 10, p. 2388, 2017.
- [101] J. Putzeys, B. C. Raducanu, A. Carton, *et al.*, “Neuropixels data-acquisition system: A scalable platform for parallel recording of 10 000+ electrophysiological signals”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 13, no. 6, Dec. 2019, ISSN: 1940-9990. DOI: 10.1109/TBCAS.2019.2943077.
- [102] E. Fossum, “Cmos image sensors: Electronic camera-on-a-chip”, *IEEE Transactions on Electron Devices*, vol. 44, no. 10, pp. 1689–1698, 1997. DOI: 10.1109/16.628824.
- [103] X. Yuan, A. Hierlemann, and U. Frey, “Extracellular recording of entire neural networks using a dual-mode microelectrode array with 19 584 electrodes and high snr”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 56, no. 8, pp. 2466–2475, 2021. DOI: 10.1109/JSSC.2021.3066043.
- [104] B. Eversmann, M. Jenkner, F. Hofmann, *et al.*, “A  $128 \times 128$  cmos biosensor array for extracellular recording of neural activity”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 38, no. 12, pp. 2306–2317, 2003. DOI: 10.1109/JSSC.2003.819174.
- [105] J. N. Y. Aziz, K. Abdelhalim, R. Shulyzki, *et al.*, “256-channel neural recording and delta compression microsystem with 3d electrodes”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 44, no. 3, pp. 995–1005, 2009. DOI: 10.1109/JSSC.2008.2010997.
- [106] L. Berdondini, K. Imfeld, A. Maccione, *et al.*, “Active pixel sensor array for high spatio-temporal resolution electrophysiological recordings from single cell to large scale neuronal networks”, *Lab on a Chip*, vol. 9, no. 18, pp. 2644–2651, 2009. DOI: 10.1039/b907394a.
- [107] F. Heer, S. Hafizovic, W. Franks, *et al.*, “Cmos microelectrode array for bidirectional interaction with neuronal networks”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 41, no. 7, pp. 1620–1629, 2006. DOI: 10.1109/JSSC.2006.873677.
- [108] G. Bertotti, D. Velychko, N. Dodel, *et al.*, “A cmos-based sensor array for in-vitro neural tissue interfacing with 4225 recording sites and 1024 stimulation sites”, in *2014 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS) Proceedings*, 2014, pp. 304–307. DOI: 10.1109/BioCAS.2014.6981723.

- [109] F. Shahrokhi, K. Abdelhalim, D. Serletis, *et al.*, “The 128-channel fully differential digital integrated neural recording and stimulation interface”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 4, no. 3, pp. 149–161, 2010. DOI: 10.1109/TBCAS.2010.2041350.
- [110] X. Yuan, V. Emmenegger, M. E. J. Obien, *et al.*, “Dual-mode microelectrode array featuring 20k electrodes and high snr for extracellular recording of neural networks”, in *2018 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*, 2018, pp. 1–4. DOI: 10.1109/BIOCAS.2018.8584735.
- [111] B. Gosselin, A. E. Ayoub, J. F. Roy, *et al.*, “A mixed-signal multichip neural recording interface with bandwidth reduction”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 3, no. 3, pp. 129–141, Jun. 2009, ISSN: 19324545. DOI: 10.1109/TBCAS.2009.2013718.
- [112] A. Bagheri, M. T. Salam, J. L. P. Velazquez, *et al.*, “Low-Frequency Noise and Offset Rejection in DC-Coupled Neural Amplifiers: A Review and Digitally-Assisted Design Tutorial”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 11, no. 1, 2017, ISSN: 19324545. DOI: 10.1109/TBCAS.2016.2539518.
- [113] D. R. Merrill, M. Bikson, and J. G. Jefferys, “Electrical stimulation of excitable tissue: Design of efficacious and safe protocols”, *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 141, no. 2, 2005, ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.10.020. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027004003826>.
- [114] K. Kolodziej, M. Szypulska, W. Dabrowski, *et al.*, “Modelling and cancellation of the stimulation artifact for asic-based bidirectional neural interface”, in *2018 25th International Conference "Mixed Design of Integrated Circuits and System" (MIXDES)*, 2018, pp. 449–453. DOI: 10.23919/MIXDES.2018.8436947.
- [115] G. E. Mena, L. E. Grosberg, S. Madugula, *et al.*, “Electrical stimulus artifact cancellation and neural spike detection on large multi-electrode arrays”, *PLoS computational biology*, vol. 13, no. 11, e1005842, 2017.
- [116] E. A. Brown, J. D. Ross, R. A. Blum, *et al.*, “Stimulus-artifact elimination in a multi-electrode system”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 2, no. 1, 2008, ISSN: 1940-9990. DOI: 10.1109/TBCAS.2008.918285.
- [117] D. T. Brocker and W. M. Grill, “Principles of electrical stimulation of neural tissue”, *Handb Clin Neurol*, vol. 116, 201. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00001-2.
- [118] P. Hottowy, A. Skoczeń, D. E. Gunning, *et al.*, “Properties and application of a multichannel integrated circuit for low-artifact, patterned electrical stimulation of neural tissue”, *J Neural Eng*, vol. 9, no. 6, 2012. DOI: 10.1088/1741-2560/9/6/066005.
- [119] J. L. Valtierra, M. Delgado-Restituto, R. Fiorelli, *et al.*, “A sub- $\mu$ w reconfigurable front-end for invasive neural recording that exploits the spectral characteristics of the wideband neural signal”, *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 67, no. 5, pp. 1426–1437, 2020.
- [120] N. Pérez-Prieto and M. Delgado-Restituto, “Recording strategies for high channel count, densely spaced microelectrode arrays”, *Frontiers in Neuroscience*, p. 869, 2021.
- [121] H. Nyquist, “Thermal agitation of electric charge in conductors”, *Physical review*, vol. 32, no. 1, p. 110, 1928.



- [122] M. E. J. Obien, K. Deligkaris, T. Bullmann, *et al.*, “Revealing neuronal function through microelectrode array recordings”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 8, 2015, ISSN: 1662-453X. DOI: 10.3389/fnins.2014.00423. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00423>.
- [123] B. Razavi, “Design of analog cmos integrated circuits”, in McGraw-Hill Education, 2005, ch. Noise, pp. 219–273.
- [124] M. Steyaert and W. Sansen, “A micropower low-noise monolithic instrumentation amplifier for medical purposes”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 22, no. 6, pp. 1163–1168, 1987. DOI: 10.1109/JSSC.1987.1052869.
- [125] R. R. Harrison, P. T. Watkins, R. J. Kier, *et al.*, “A low-power integrated circuit for a wireless 100-electrode neural recording system”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 42, no. 1, pp. 123–133, 2007. DOI: 10.1109/JSSC.2006.886567.
- [126] R. R. Harrison and C. Charles, “A low-power low-noise CMOS amplifier for neural recording applications”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 38, no. 6, pp. 958–965, Jun. 2003, ISSN: 00189200. DOI: 10.1109/JSSC.2003.811979.
- [127] Q. Bai and K. Wise, “Single-unit neural recording with active microelectrode arrays”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, no. 8, pp. 911–920, 2001. DOI: 10.1109/10.936367.
- [128] K. Najafi, J. Ji, and K. Wise, “Scaling limitations of silicon multichannel recording probes”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 37, no. 1, pp. 1–11, 1990. DOI: 10.1109/10.43605.
- [129] J. Du, I. H. Riedel-Kruse, J. C. Nawroth, *et al.*, “High-resolution three-dimensional extracellular recording of neuronal activity with microfabricated electrode arrays”, *Journal of neurophysiology*, vol. 101, no. 3, pp. 1671–1678, 2009. DOI: 10.1152/jn.90992.2008.
- [130] S. Kim, P. Tathireddy, R. A. Normann, *et al.*, “Thermal impact of an active 3-d microelectrode array implanted in the brain”, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 15, no. 4, pp. 493–501, 2007. DOI: 10.1109/TNSRE.2007.908429.
- [131] W. Wattanapanitch and R. Sarpeshkar, “A low-power 32-channel digitally programmable neural recording integrated circuit”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 5, no. 6, pp. 592–602, 2011.
- [132] W. Biederman, D. J. Yeager, N. Narevsky, *et al.*, “A 4.78 mm<sup>2</sup> fully-integrated neuromodulation soc combining 64 acquisition channels with digital compression and simultaneous dual stimulation”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 50, no. 4, pp. 1038–1047, 2015. DOI: 10.1109/JSSC.2014.2384736.
- [133] L. L. Lewyn, T. Ytterdal, C. Wulff, *et al.*, “Analog circuit design in nanoscale CMOS technologies”, *Proceedings of the IEEE*, vol. 97, no. 10, pp. 1687–1714, 2009, ISSN: 00189219. DOI: 10.1109/JPROC.2009.2024663.
- [134] A. Tajalli, Y. Leblebici, and E. J. Brauer, “Implementing ultra-high-value floating tunable cmos resistors”, *IEE Electronics Letters*, vol. 44, no. ARTICLE, pp. 349–350, 2008. DOI: 10.1049/el:20082538.
- [135] D. Djekic, M. Ortmanns, G. Fantner, *et al.*, “A tunable, robust pseudo-resistor with enhanced linearity for scanning ion-conductance microscopy”, in *2016 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)*, 2016, pp. 842–845. DOI: 10.1109/ISCAS.2016.7527372.

- [136] P. Kmon and P. Gryboś, “Energy efficient low-noise multichannel neural amplifier in submicron CMOS process”, *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 60, no. 7, pp. 1764–1775, 2013, ISSN: 15498328. DOI: 10.1109/TCSI.2012.2230504.
- [137] K. Abdelhalim and R. Genov, “Compact chopper-stabilized neural amplifier with low-distortion high-pass filter in 0.13 $\mu$ m CMOS”, in *ISCAS 2012 - 2012 IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, 2012. DOI: 10.1109/ISCAS.2012.6271415.
- [138] T. Yang and J. Holleman, “An Ultralow-Power Low-Noise CMOS Biopotential Amplifier for Neural Recording”, *IEEE Transactions on Circuits and Systems II: Express Briefs*, vol. 62, no. 10, pp. 927–931, Oct. 2015, ISSN: 15497747. DOI: 10.1109/TCSII.2015.2457811.
- [139] M. Szypulska, M. Dwużnik, P. Wiącek, *et al.*, “Modular asic-based system for large-scale electrical stimulation and recording of brain activity in behaving animals”, in *2016 MIXDES - 23rd International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems*, 2016. DOI: 10.1109/MIXDES.2016.7529735.
- [140] V. Majidzadeh, A. Schmid, and Y. Leblebici, “Energy efficient low-noise neural recording amplifier with enhanced noise efficiency factor”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 5, no. 3, 2011, ISSN: 19324545. DOI: 10.1109/TBCAS.2010.2078815.
- [141] H. Rezaee-Dehsorkh, N. Ravanshad, R. Lotfi, *et al.*, “A linear tunable amplifier for implantable neural recording applications”, in *2011 IEEE 54th International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS)*, 2011, pp. 1–4. DOI: 10.1109/MWSCAS.2011.6026523.
- [142] K. Sharma, A. Pathania, R. Pandey, *et al.*, “Mos based pseudo-resistors exhibiting tera ohms of incremental resistance for biomedical applications: Analysis and proof of concept”, *Integration*, vol. 76, pp. 25–39, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vlsi.2020.08.001>.
- [143] Z. Kárász, R. Fiáth, P. Földesy, *et al.*, “Tunable low noise amplifier implementation with low distortion pseudo-resistance for in vivo brain activity measurement”, *IEEE Sensors Journal*, vol. 14, no. 5, pp. 1357–1363, 2014. DOI: 10.1109/JSEN.2013.2294971.
- [144] J. M. Rueda-Díaz, E. Bolzan, T. D. Fernandes, *et al.*, “Tunable cmos pseudo-resistors for resistances of hundreds of g $\Omega$ ”, *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 69, no. 2, pp. 657–667, 2021.
- [145] L. F. M. Pantoja, A. D. Sinchez, and J. M. R. Perez, “A new tunable pseudo-resistor for extremely/ultra low frequency applications”, *2019 16th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control, CCE 2019*, Sep. 2019. DOI: 10.1109/ICEEE.2019.8884489.
- [146] H. Kassiri, K. Abdelhalim, and R. Genov, “Low-distortion super-gohm subthreshold-mos resistors for cmos neural amplifiers”, in *2013 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*, 2013, pp. 270–273. DOI: 10.1109/BioCAS.2013.6679691.
- [147] M. Haas, J. Anders, and M. Ortmanns, “A bidirectional neural interface featuring a tunable recorder and electrode impedance estimation”, in *2016 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*, 2016, pp. 372–375. DOI: 10.1109/BioCAS.2016.7833809.
- [148] C. H. Chen, E. A. McCullagh, S. H. Pun, *et al.*, “An integrated circuit for simultaneous extracellular electrophysiology recording and optogenetic neural manipulation”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 64, no. 3, pp. 557–568, 2017. DOI: 10.1109/TBME.2016.2609412.
- [149] F. Corradi and G. Indiveri, “A neuromorphic event-based neural recording system for smart brain-machine-interfaces”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 9, no. 5, pp. 699–709, 2015. DOI: 10.1109/TBCAS.2015.2479256.

- [150] G. E. Perlin and K. D. Wise, "An ultra compact integrated front end for wireless neural recording microsystems", *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 19, no. 6, pp. 1409–1421, 2010. DOI: 10.1109/JMEMS.2010.2082496.
- [151] M. Martincorena-Arraiza, A. Carlos, A. Carlosena, *et al.*, "Ac coupled amplifier with a resistance multiplier technique for ultra-low frequency operation", *AEU-International Journal of Electronics and Communications*, vol. 149, p. 154 176, 2022.
- [152] R. Nagulapalli, K. Hayatleh, S. Barker, *et al.*, "A High Value, Linear and Tunable CMOS Pseudo-Resistor for Biomedical Applications", *Journal of Circuits, Systems and Computers*, vol. 28, no. 6, Jun. 2019, ISSN: 02181266. DOI: 10.1142/S0218126619500968.
- [153] J. Yang and M. Sawan, "From seizure detection to smart and fully embedded seizure prediction engine: A review", *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 14, no. 5, pp. 1008–1023, 2020. DOI: 10.1109/TBCAS.2020.3018465.
- [154] K. A. Ng and P. K. Chan, "A CMOS analog front-end IC for portable EEG/ECG monitoring applications", *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 52, no. 11, pp. 2335–2347, Nov. 2005, ISSN: 10577122. DOI: 10.1109/TCSI.2005.854141.
- [155] R. F. Yazicioglu, P. Merken, R. Puers, *et al.*, "A 200  $\mu$ W eight-channel eeg acquisition asic for ambulatory eeg systems", *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, pp. 164–603, 2008. DOI: 10.1109/ISSCC.2008.4523108.
- [156] H. Gao, R. M. Walker, P. Nuyujukian, *et al.*, "HermesE: A 96-channel full data rate direct neural interface in 0.13  $\mu$ m CMOS", in *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 47, Apr. 2012, pp. 1043–1055. DOI: 10.1109/JSSC.2012.2185338.
- [157] W. Dabrowski, P. Grybos, and A. Litke, "A low noise multichannel integrated circuit for recording neuronal signals using microelectrode arrays", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 19, no. 7, pp. 749–761, 2004. DOI: 10.1016/j.bios.2003.08.005.
- [158] V. Chaturvedi and B. Amrutur, "An area-efficient noise-adaptive neural amplifier in 130 nm cmos technology", *IEEE Journal on Emerging and Selected Topics in Circuits and Systems*, vol. 1, no. 4, pp. 536–545, 2011. DOI: 10.1109/JETCAS.2011.2178731.
- [159] A. Samiei and H. Hashemi, "A chopper stabilized, current feedback, neural recording amplifier", *IEEE Solid-State Circuits Letters*, vol. 2, no. 3, pp. 17–20, 2019. DOI: 10.1109/LSSC.2019.2916754.
- [160] R. F. Yazicioglu, P. Merken, R. Puers, *et al.*, "A 60  $\mu$ W 60 nV/ $\sqrt{\text{Hz}}$  readout front-end for portable biopotential acquisition systems", *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 42, no. 5, pp. 1100–1110, 2007. DOI: 10.1109/JSSC.2007.894804.
- [161] H. Chandrakumar and D. Markovic, "A High Dynamic-Range Neural Recording Chopper Amplifier for Simultaneous Neural Recording and Stimulation", *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 52, no. 3, pp. 645–656, Mar. 2017, ISSN: 00189200. DOI: 10.1109/JSSC.2016.2645611.
- [162] J. Chen, M. Tarkhan, H. Wu, *et al.*, "Recent trends and future prospects of neural recording circuits and systems: A tutorial brief", *IEEE Transactions on Circuits and Systems II: Express Briefs*, vol. 69, no. 6, 2022. DOI: 10.1109/TCSII.2022.3171689.
- [163] H. Kassiri, R. Pazhouhandeh, N. Soltani, *et al.*, "27.3 all-wireless 64-channel 0.013mm<sup>2</sup>/ch closed-loop neurostimulator with rail-to-rail dc offset removal", in *2017 IEEE International Solid-State Circuits Conference (ISSCC)*, 2017, pp. 452–453. DOI: 10.1109/ISSCC.2017.7870456.

- [164] D. De Dorigo, C. Moranz, H. Graf, *et al.*, “Fully immersible subcortical neural probes with modular architecture and a delta-sigma adc integrated under each electrode for parallel readout of 144 recording sites”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 53, no. 11, pp. 3111–3125, 2018. DOI: 10.1109/JSSC.2018.2873180.
- [165] Q. Lin, S. Song, I. D. Castro, *et al.*, “Wearable multiple modality bio-signal recording and processing on chip: A review”, *IEEE Sensors Journal*, vol. 21, no. 2, pp. 1108–1123, 2021. DOI: 10.1109/JSEN.2020.3016115.
- [166] X. Yang, J. Xu, M. Ballini, *et al.*, “A 108 dB DR  $\Delta\Sigma - \Sigma M$  Front-End with 720 mVpp Input Range and  $>\pm 300$  mV Offset Removal for Multi-Parameter Biopotential Recording”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 15, no. 2, pp. 199–209, Apr. 2021, ISSN: 19409990. DOI: 10.1109/TBCAS.2021.3062632.
- [167] K. Abdelhalim, H. M. Jafari, L. Kokarovtseva, *et al.*, “64-Channel uwb wireless neural vector analyzer soc with a closed-loop phase synchrony-triggered neurostimulator”, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 48, no. 10, 2013, ISSN: 00189200. DOI: 10.1109/JSSC.2013.2272952.
- [168] P. R. Gray, P. J. Hurst, S. H. Lewis, *et al.*, *Analysis and design of analog integrated circuits*. John Wiley & Sons, 2009.
- [169] X. Xi, M. Dunga, J. He, *et al.*, “Bsim4. 3.0 mosfet model”, *Dept. Elect. Eng. Comput. Sci., Univ. California, Berkeley, CA, Tech. Rep.*, vol. 94720, p. 30, 2003.
- [170] C. C. Enz, F. Krummenacher, and E. A. Vittoz, “An analytical mos transistor model valid in all regions of operation and dedicated to low-voltage and low-current applications”, *Analog integrated circuits and signal processing*, vol. 8, pp. 83–114, 1995.
- [171] W Dabrowski, “Challenges and benefits of designing readout asics in advanced technologies”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 579, no. 2, pp. 821–827, 2007.
- [172] H. Rezaee-Dehsorkh, N. Ravanshad, R. Lotfi, *et al.*, “Analysis and design of tunable amplifiers for implantable neural recording applications”, *IEEE Journal on Emerging and Selected Topics in Circuits and Systems*, vol. 1, no. 4, pp. 546–556, 2011. DOI: 10.1109/JETCAS.2011.2174492.
- [173] W. M. Sansen, “Analog design essentials”, in Springer, 2006, ch. Important opamp configurations, pp. 211–237.
- [174] B. Gosselin, “Recent advances in neural recording microsystems”, *Sensors*, vol. 11, pp. 4572–4597, 2011.
- [175] K. A. Ng and Y. P. Xu, “A compact, low input capacitance neural recording amplifier”, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 7, no. 5, pp. 610–620, 2013. DOI: 10.1109/TBCAS.2013.2280066.
- [176] M. Pelgrom, H. Tuinhout, and M. Vertregt, “Transistor matching in analog cmos applications”, in *International Electron Devices Meeting 1998. Technical Digest (Cat. No.98CH36217)*, 1998, pp. 915–918. DOI: 10.1109/IEDM.1998.746503.
- [177] M. J. Pelgrom and A. C. Duinmaijer, “Matching properties of mos transistors”, in *ESSCIRC ’88: Fourteenth European Solid-State Circuits Conference*, 1988, pp. 327–330. DOI: 10.1109/ESSCIRC.1988.5468276.
- [178] *National instruments – series multifunction rio specifications – pcie-7841*, w Internecie, <https://www.ni.com/docs/en-US/bundle/ni-781x-783x-784x-785x-specs/resource/372492c.pdf>.

- [179] P. Welch, "The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms", *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. 15, no. 2, pp. 70–73, 1967. DOI: 10.1109/TAU.1967.1161901.
- [180] P. Virtanen, R. Gommers, T. E. Oliphant, *et al.*, "SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python", *Nature Methods*, vol. 17, pp. 261–272, 2020. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [181] *Neuronexus mapping a64 package*, w Internecie, <https://neuronexus.com/files/probemapping/16-channel/A16-Maps.pdf>.
- [182] A. Arieli, A. Sterkin, A. Grinvald, *et al.*, "Dynamics of ongoing activity: Explanation of the large variability in evoked cortical responses", *Science*, vol. 273, 5283 1996. DOI: 10.1126/science.273.5283.1868.
- [183] P. Musiał, E. Kublik, and A. Wróbel, "Spontaneous variability reveals principal components in cortical evoked potentials", *Neuroreport*, vol. 9, 11 1998. DOI: 10.1097/00001756-199808030-00037.
- [184] L. M. Fernandez and A. Lüthi, "Sleep spindles: Mechanisms and functions", *Physiological reviews*, vol. 100, no. 2, pp. 805–868, 2020.
- [185] E. Kublik, D. A. Swiejkowski, and A. Wróbel, "Cortical contribution to sensory volleys recorded at thalamic nuclei of lemniscal and paralemniscal pathways", *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, vol. 63, 4 2003.
- [186] P. Jurgielewicz, T. Fiutowski, E. Kublik, *et al.*, "Modular data acquisition system for recording activity and electrical stimulation of brain tissue using dedicated electronics", *Sensors*, vol. 21, no. 13, 2021, ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s21134423. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/13/4423>.
- [187] E. Kublik and P. Musiał, "Badanie układów czuciowych metodą potencjałów wywołanych.", *Kosmos*, vol. 46, no. 3, pp. 327–336, 1997.
- [188] M. S. Jones, K. D. MacDonald, B. Choi, *et al.*, "Intracellular correlates of fast ( $> 200$  hz) electrical oscillations in rat somatosensory cortex", *Journal of neurophysiology*, vol. 84, no. 3, pp. 1505–1518, 2000.
- [189] D. S. Barth, "Submillisecond synchronization of fast electrical oscillations in neocortex", *Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 6, pp. 2502–2510, 2003.
- [190] B. Trzpil-Jurgielewicz, W. Dąbrowski, and P. Hottowy, "A 0.0046 mm<sup>2</sup> low-distortion cmos neural preamplifier for large-scale neuroelectronic interfaces", in *2019 9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, 2019, pp. 698–701. DOI: 10.1109/NER.2019.8716992.
- [191] B. Trzpil-Jurgielewicz, W. Dąbrowski, and P. Hottowy, "Analysis and reduction of nonlinear distortion in ac-coupled cmos neural amplifiers with tunable cutoff frequencies", *Sensors*, vol. 21, no. 9, 2021, ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s21093116. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/9/3116>.



# Spis rysunków

1.1	Schematyczne struktury pojedynczego neuronu . . . . .	4
1.2	Schematyczny przebieg potencjału czynnościowego . . . . .	5
1.3	Schematyczne porównanie metod pomiaru aktywności elektrycznej za pomocą techniki rejestracji zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej . . . . .	6
1.4	Elektryczny schemat przedstawiający błonę komórkową wraz z sąsiadującą elektrodą rejestrującą . . . . .	7
1.5	Podstawowa zasada techniki <i>patch-clamp</i> . . . . .	8
1.6	Porównanie jednoczesnej rejestracji zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej z komórki piramidalnej w obszarze hipokampa . . . . .	10
1.7	Rozdzielczość czasowa i przestrzenna dla różnych typów technik pomiarowych .	12
1.8	Rodzaje elektrod rejestrujących aktywność mózgu i ich umiejscowienie w odniesieniu do lokalizacji w mózgu . . . . .	13
1.9	Porównanie przebiegów sygnałów zarejestrowanych przy wykorzystaniu różnych technik pomiarowych – EEG, ECoG oraz elektrod wewnątrzmoźgowych . . . .	16
1.10	Zakresy amplitud i częstotliwości sygnałów neuronowych . . . . .	17
1.11	Jednocześnie zarejestrowane przebiegi sygnałów neuronalnych przy pomocy rejestracji wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej . . . . .	18
1.12	Zewnątrzkomórkowy wkład potencjału czynnościowego do LFP w pobliżu kolczastej komórki piramidalnej . . . . .	20
2.1	Wykładniczy wzrost liczby rejestrowanych neuronów analogiczny do znanego w elektronice prawo Moore’a . . . . .	24
2.2	Schematyczne przedstawienie różnych typów mikroelektrod . . . . .	25
2.3	Schemat typowego kanału rejestracji neuronowej i modelu elektrycznego interfejsu tkanka-mikroelektroda . . . . .	26
2.4	Zależność impedancji elektrody $Z$ od częstości sygnału . . . . .	27
2.5	Uproszczony model interfejsu tkanka-mikroelektroda . . . . .	27
2.6	Schematyczny widok matrycy MEA . . . . .	29
2.7	Różne opcje podłączenia rejestrujących układów elektronicznych do matryc mikroelektrod . . . . .	30
2.8	Architektura sondy <i>Neuropixel</i> . . . . .	31
2.9	Architektura sondy SiNAPS . . . . .	33
2.10	Schematy rodzajów architektur systemów wielokanałowych do rejestracji biosygnałów elektrycznych . . . . .	34
2.11	Źródła szumu na interfejsie tkanka-mikroelektroda . . . . .	36

2.12	Model obwodu równoważnego dla przesłuchów dla interfejsu elektroda-LNA dla aktywnych sond neuronalnych . . . . .	39
2.13	Schemat ideowy systemu ze sprzężeniem zmiennoprądowym . . . . .	41
2.14	Różne topologie pseudo-rezystorów z niekontrolowaną wartością rezystancji zaimplementowane w przedwzmacniaczu ze sprzężeniem zmiennoprądowym. . . .	43
2.15	Różne topologie pseudo-rezystorów z kontrolowaną wartością rezystancji zaimplementowane w przedwzmacniaczu ze sprzężeniem zmiennoprądowym. . . .	44
2.16	Implementacja pseudo-rezystorów wykorzystujących <i>variable-<math>V_{gs}</math></i> wraz z częściami stabilizacją $V_{gs}$ . . . . .	45
2.17	Implementacje pseudo-rezystorów wykorzystujących <i>fixed-<math>V_{gs}</math></i> . . . . .	46
2.18	Koncepcja działania sprzężenia stałoprądowego . . . . .	47
2.19	Różne implementacje sprzężenia stałoprądowego . . . . .	48
3.1	Prąd drenu w funkcji napięcia panującego pomiędzy bramką a źródłem dla tranzystorów MOS we wszystkich obszarach jego pracy . . . . .	52
3.2	Stosunek transkonduktancji do prądu drenu w funkcji znormalizowanego prądu drenu . . . . .	54
3.3	Architektura wzmacniacza neuronowego wykorzystującego sprzężenie zmiennoprądowe dla różnych implementacji pseudo-rezystorów . . . . .	55
3.4	Koncepcje pseudo-rezystora z wykorzystaniem tranzystorów w podprogowym obszarze pracy w konfiguracji z <i>variable-<math>V_{gs}</math></i> i <i>fixed-<math>V_{gs}</math></i> . . . . .	56
3.5	Symulowana zależność prądowo-napięciowa oraz Rezystancja małosygnałowa dla obu implementacji . . . . .	57
3.6	Symulacja THD w zależności od częstotliwości sygnałów wejściowych dla neuronowego wzmacniacza z wykorzystaniem różnych rozwiązań, dla implementacji pseudo-rezystora w pętli sprzężenia zwrotnego . . . . .	58
3.7	Projekt przedwzmacniacza z modelem pseudo-rezystora w technologii 180 nm firmy XFAB dla rozwiązania z <i>fixed-<math>V_{gs}</math></i> . . . . .	60
3.8	Wyniki symulacji przejściowych dla sygnału sinusoidalnego o częstotliwości 2,5 Hz dla trzech różnych rozmiarów tranzystorów tworzących pseudo-rezystor . . . .	61
3.9	Symulowane wyniki współczynnika THD uzyskane na podstawie symulacji <i>TRAN</i> w funkcji częstotliwości sygnału dla konfiguracji z <i>fixed-<math>V_{gs}</math></i> dla różnych wymiarów pseudo-rezystora . . . . .	63
3.10	Symulowane wyniki współczynnika THD uzyskane na podstawie symulacji <i>TRAN</i> w funkcji częstotliwości sygnału dla konfiguracji z <i>fixed-<math>V_{gs}</math></i> dla pseudo-rezystorów wykonanych w różnych technologiach CMOS . . . . .	64
3.11	Rozkłady PSD szumu na wyjściu wzmacniacza pochodzące od szumów rezystora $R_{fa}$ (a) i szumów rezystora $R_{fb}$ (b) . . . . .	65
3.12	Charakterystyki amplitudowe wzmacniacza oraz rozkłady PSD ekwiwalentnego szumu wejściowego od szumów termicznych rezystorów $R_{fa}$ i $R_{fb}$ dla obwodu przedwzmacniacza ze sprzężeniem AC dla różnych ustawień dolnej częstotliwości granicznej . . . . .	66



3.13	Symulowane wyniki współczynnika THD oraz PSD dla różnych parametrów pojemności wejściowej . . . . .	68
3.14	Symulowane wyniki współczynnika THD oraz PSD dla różnych ustawień częstotliwości granicznej . . . . .	69
4.1	Konfiguracje operacyjnych wzmacniaczy transkonduktancyjnych CMOS stosowane we wzmacniaczach neuronalnych . . . . .	72
4.2	Schemat przedwzmacniacza z wejściowym obwodem sprzęgającym AC oraz schematy obwodów polaryzujących . . . . .	74
4.3	Symulacja widmowej gęstości mocy szumów uwzględniając wpływ pseudo-rezystora $R_f$ z pętli sprzężenia zwrotnego oraz tranzystorów wchodzących w skład pary różnicowej . . . . .	75
4.4	Para pseudo-rezystorów w pętli sprzężeniu zwrotnego, w których nie ma dopasowania napięć panujących na bramce ze względu na rozrzut procesu technologicznego CMOS . . . . .	77
4.5	Wpływ niedopasowania napięć $V_{gs}$ tranzystorów w pseudo-rezystorze na częstotliwość graniczną projektowanego sprzężenia AC ( <b>a</b> ) i zniekształcenia harmoniczne ( <b>b</b> ). . . . .	78
4.6	Blok korekcji napięcia polaryzacji pseudo-rezystorów . . . . .	79
4.7	Drugi wariant przedwzmacniacza posiadający większe pojemności dzięki wykorzystaniu braku symetrycznego wejścia . . . . .	80
4.8	Projekt masek technologicznych fragmentu pojedynczego kanału testowanego układu scalonego zawierający jeden przedwzmacniacz . . . . .	81
4.9	Wyniki symulacji Monte Carlo kompletnego przedwzmacniacza ze sprzężeniem AC . . . . .	82
4.10	Projekt koncepcyjny całego układu scalonego . . . . .	84
4.11	Projekt masek układu scalonego <i>HiFiNeuroPre</i> . . . . .	86
4.12	Symulacja THD w zależności od częstotliwości sygnału dla kompletnego przedwzmacniacza sprzężonego AC . . . . .	87
4.13	Wyniki symulacyjne widmowej gęstości mocy szumów uzyskanych na wyjściu przedwzmacniacza . . . . .	88
5.1	Uproszczony schemat blokowy płytki drukowanej użytej do weryfikacji elektronicznej układu scalonego . . . . .	92
5.2	Zdjęcie układu ASIC zamontowanego na płytce drukowanej . . . . .	94
5.3	Kalibracja źródła prądowego $I_{ctrl}$ wyniki przedstawione dla dwóch egzemplarzy obwodów drukowanych . . . . .	94
5.4	Okno programu akwizycji danych . . . . .	95
5.5	Charakterystyki amplitudowo-częstotliwościowe wraz z wykresem zależności częstotliwości granicznej od prądu $I_{ctrl}$ dla jednej wersji przedwzmacniacza . . . . .	96
5.6	Charakterystyka amplitudowo-częstotliwościowa z histogramem dolnej częstotliwości granicznej . . . . .	97

5.7	Porównanie zmierzonego współczynnika THD w funkcji częstotliwości dla kanałów nieparzystych dla opcji z korekcją $V_{gs1}$ oraz z optymalną korekcją . . . . .	98
5.8	Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości dla kanałów nieparzystych dla różnych ustawień bloku korekcji . . . . .	99
5.9	Charakterystyka amplitudowo-częstotliwościowa z histogram dolnej częstotliwości granicznej dla braku korekty i globalnej korekty . . . . .	100
5.10	Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego dla jednej grupy parzystości kanałów z brakiem korygowania napięcia $V_{gs}$ . . . . .	101
5.11	Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego dla jednej grupy parzystości kanałów z korygowaniem napięcia $V_{gs}$ . . . . .	101
5.12	Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego z różnymi ustawieniami amplitudy sygnału . . . . .	102
5.13	Zmierzony współczynnik THD w funkcji częstotliwości sygnału wejściowego z różnymi ustawieniami częstotliwość granicznej . . . . .	103
5.14	Przebieg PSD dla różnych wersji przedwzmacniaczy . . . . .	104
5.15	Przebieg PSD dla różnych ustawień częstotliwości granicznych obwodu wejściowego AC . . . . .	105
5.16	Przebieg PSD dla różnych ustawień częstotliwości granicznych obwodu wejściowego AC . . . . .	106
5.17	Stanowisko pomiarowe do wyznaczenia PSD z elektrodą . . . . .	107
5.18	Widmowe gęstości mocy szumów PSD na wyjściu dla 7-miu kanałów nominalnej wersji przedwzmacniacza . . . . .	107
5.19	Histogramy ekwiwalentnych szumów wejściowych wyznaczonych na podstawie rozkładów PSD . . . . .	108
6.1	Schemat ideowy przykładowego eksperymentu wykorzystującego matryce elektrod wraz z zewnętrznym system rejestrującym . . . . .	112
6.2	Zdjęcie wykonane podczas weryfikacji neurofizjologicznej . . . . .	113
6.3	Zrzut ekranu wykonany w trakcie zbierania danych pomiarowych . . . . .	113
6.4	Fragment zarejestrowanych danych z warstwy korowej z siedmiu elektrod z sondy <i>NeuroNexus</i> . . . . .	115
6.5	Dane z trzech kanałów pokazujące wszystkie sygnały zarejestrowane w danym cyklu wraz z sygnałem uśrednionym . . . . .	116
6.6	Sygnały zarejestrowane z wykorzystaniem sondy <i>NeuroNexus</i> – porównanie sygnałów względem czasu rejestracji . . . . .	118
6.7	Sygnały zarejestrowane z wykorzystaniem sondy <i>NeuroNexus</i> – porównanie sygnałów dla dwóch wersji przedwzmacniacza . . . . .	120
6.8	Sygnały zarejestrowane z wykorzystaniem sondy <i>NeuroNexus</i> dla różnych częstotliwości granicznych dla jednej wersji przedwzmacniacza . . . . .	121
6.9	Aktywność spontaniczna tkanki zarejestrowana na jednym kanale pokazująca fale wolne LFP i aktywność impulsową zaobserwowaną we wzgórzu . . . . .	122

# Spis tabel

3.1	Wartość skuteczna szumów wejściowych dla różnych parametrów obwodu . . .	67
4.1	Kluczowe wymiary tranzystorów OTA . . . . .	76
4.2	Kluczowe parametry poszczególnych wersji przedwzmacniaczy w zaprojektowa- nym układzie scalonym . . . . .	85
4.3	Ekwiwalentne szumy wejściowe dla różnych parametrów przedwzmacniacza . .	88
4.4	Parametry przedwzmacniacza na podstawie ostatecznych symulacji . . . . .	89
5.1	Parametry przedwzmacniacza na podstawie pomiarów weryfikacyjnych . . . . .	109



# Lista skrótów

AC	Alternating (Capacitive) Coupling
ADC	Analog-Digital Converter
AP	Action Potential
APS	Active Pixel Sensor
ASIC	Application Specific Integrated Circuit
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor
CMRR	Common Mode Rejection Ratio
CSD	Current Source Density
Cx	Somatosensory cortex
DAC	Digital-Analog Converter
DC	Direct Coupling
DTI	Deep Trench Isolation
ECOG	Electrocorticography
EEG	Electroencephalography
EP	Evoked Potential
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FPGA	Field-Programmable Gate Array
IRN	Integrated Input Referred Noise
I-V	Current–voltage characteristic
LFP	Local Field Potential
LNA	Low Noise Amplifier
MEA	Multi-Electrode Arrays
MIM	Metal-Insulator-Metal
MOS	Metal Oxide Semiconductor
MOSFET	Metal-Oxide Semiconductor Field-Effect Transistor
MUX	Multiplexer

NEF	Noise Efficiency Factor
NMOS	n-channel MOSFET
NTPR	Non-Tunable Pseudoresistor
OpAmp	Operational Amplifier
OTA	Operational Transconductance Amplifier
PCB	Printed Circuit Board
PEDOT	Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)
PMOS	p-channel MOSFET
PSD	Power Spectral Density
SiNAPS	Simultaneous Neural Active Pixel Sensor
SM	Switch Matrix
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SOI-CMOS	Silicon-On-Insulator-CMOS
Th	Thalamus
THD	Total Harmonic Distortion
TPR	Tunable Pseudoresistor
$V_{gb}$	Gate-to-Bulk bias
VHDI	Very High Density Connection Interface
$V_{th}$	Threshold voltage