

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

DONATAS PELENIS

CMUT BIOJUTIKLIŲ MIKROSTRUKTŪRŲ
ŽADINIMO IR ATSAKO SIGNALŲ TYRIMAS

Daktaro disertacija
Technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija (T 001)

2020, Kaunas

Disertacija rengta 2015-2019 metais Kauno technologijos universiteto Panevėžio technologijų ir verslo fakulteto Technologijų ir verslumo kompetencijų centre

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Darius VIRŽONIS (Kauno technologijos universitetas, Technologijos mokslai, elektronikos inžinierius – T 001).

Interneto svetainės, kurioje skelbiama disertacija, adresas:

<http://ktu.edu>

Redagavo:

Simona Venslovė

SIMBOLIŲ, VIENETŲ IR SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

Mechaniniai parametrai:

F – jėga, N;

P – slėgis, Pa;

ρ – tankis, kg/m³;

σ – įtempio tenzorius, MPa;

$\varepsilon_i, \varepsilon_i$ – santykinės deformacijos tenzoriai;

T – temperatūra, K;

t – laikas, s;

μ_L – šlities modulis, MPa;

λ_L – pirmasis Lamé parametras, GPa;

χ, η – išilginis, skersinis klampumo koeficientai.

Elektriniai parametrai:

U – įtampa, V;

I – srovė, A;

R – varža, Ω ;

Z – impedansas, Ω ;

ReZ – aktyvi impedanso dalis, Ω ;

ImZ – reaktyvi impedanso dalis, Ω ;

$\omega = 2\pi f$, kampinis dažnis, čia f – švytvimų dažnis (arba rezonansinis dažnis,), Hz;

Geometriniai matmenys

a_m – membranos matmuo X, Y plokštumoje, m (kraštinės ilgis keturkampei membranai, spindulys apvaliai membranai);

c_P – išilginės akustinės bangos greitis kietame kūne, m/s;

c_S – skersinės akustinės bangos greitis kietame kūne, m/s;

c_{Po} – akustinės bangos greitis skystyje, m/s;

L – atstumas nuo membranos centro iki analizuojamo taško, m;

u – dalelės poslinkis, m;

$v_{\xi, f}$ – Šoltė akustinės bangos greitis, m/s;

$v_{I, J, X, x}$ – dalelės greitis, m/s;

λ – sklindančios akustinės bangos ilgis, m;

W – piršto matmuo X , m (kraštinės ilgis keturkampei membranai, spindulys apvaliai membranai).

Sutrumpinimai:

μ TAS – miniaturizuota analizavimo sistema (angl. *Micro Total Analysis Systems*);

ADC – analoginis-skaitmeninis konverteris (angl. *Analog to Digital Converter*);

AFM – atominių jėgų mikroskopija (angl. *Atomic Force Microscopy*);

DNT – dirbtiniai neuroniniai tinklai (angl. *Artificial Neural Network*);

ASIC – specialios paskirties integrinis grandynas (angl. *Application-specific Integrated Circuit*);

CMUT – talpiniai mikromechaniniai ultragarsiniai keitikliai (angl. *Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers*);

CNN – konvoliucinis neuroninis tinklas (angl. *Convolutional Neural Network*);

DK – dielektrinė konstanta (angl. *Dielectric Constant*);
FDTD – baigtinio laiko skirtumo modeliavimo metodas (angl. *Finite-difference Time-domain Method*);
FEM – baigtinių elementų metodas (angl. *Finite Elements Method*);
FFT – greitoji Furjė transformacija (angl. *Fast Fourier Transform*);
FPGA – lauko programuojami vartų masyvai (angl. *Field-programmable Gate Array*);
GSA – galvijų serumo albuminas (angl. *Bovine Serum Albumin*);
HSPAB – horizontaliai skersinės paviršinės akustinės bangos (angl. *Shear Horizontal Surface Acoustic Wave*);
IDT – šukų tipo struktūrą turintis keitiklis (angl. *Interdigital Transducer*);
LOCOS – lokalizuotas silicio oksidavimo metodas (angl. *Local Oxidation of Silicon*);
Lavo – lavo bangos (angl. *Love Waves*);
LPCVD – žemo slėgio nusodinimo iš dujinio būvio procesas (angl. *Low Pressure Chemical Vapor Deposition*);
MEMS – mikroelektromechaninės sistemos (angl. *Micro-eelectro-mechanical Systems*);
SNR – signalo triukšmo santykis (angl. *Signal to Noise Ratio*);
PAB – paviršinės akustinės bangos (angl. *Surface Acoustic Waves*);
PDMS – polidimetilsiloksanas (angl. *Polydimethylsiloxane*);
PECVD – plazminis nusodinimo iš dujinio būvio procesas (angl. *Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition*);
PMMA – polimetilmetakrilatas (angl. *Polymethyl Methacrylate*);
PZT – pjezoelektriniai keitikliai (angl. *Piezoelectric Transducers*);
QCM – kvarcinės rezonansinės svarstyklės (angl. *Quarz Crystal Microbalance*);
RPAB – Relėjaus paviršinės akustinės bangos (angl. *Rayleigh Surface Acoustic Waves*);
 V_{pp} – amplitudė tarp neigiamo ir teigiamo maksimumo (angl. *Peak to Peak*);
SOI – silicis ant izoliatoriaus (angl. *Silicon on Insulator*).

TURINYS

SIMBOLIŲ, VIENETŲ IR SANTRUMPŲ SĄRAŠAS.....	4
ĮVADAS.....	7
1. Mikroelektromechaninių sistemų struktūrų panaudojimas biojutikliuose ir jų signalų apdorojimo metodai.....	12
1.1. Paviršinių akustinių bangų biojutikliai.....	12
1.1.1. Paviršinių skersinių bangų įtaisų istorija.....	12
1.1.2. Skersinių PAB biojutikliai.....	13
1.1.3. CMUT technologijos taikymo ir vystymosi raida.....	13
1.1.4. CMUT pagrindu veikiantys šukų tipo biojutikliai.....	15
1.2. Skersinių akustinių bangų biojutiklių taikymas.....	16
1.3. Biojutiklių rinka.....	17
1.4. Dirbtiniai neuroniniai tinklai.....	18
1.4.1. Konvoliuciniai neuroniniai tinklai.....	22
1.5. Triukšmų šaltiniai mikroelektromechaninėse sistemose.....	23
1.6. CMUT biojutiklio signalo atsako signalo apdorojimo metodai.....	24
1.7. Akustinis skysčio pumpavimas mikrokanale.....	28
1.8. Skyriaus išvados.....	28
2. TYRIMŲ METODAI.....	30
2.1. Biojutiklio šukų tipo CMUT struktūra.....	30
2.2. CMUT biojutiklio gamybos technologija, charakterizavimas ir surinkimas.....	31
2.3. Skersinės bangos CMUT biojutiklyje.....	34
2.4. Vėlinimo laiko matavimo algoritmai.....	35
2.5. Mikrosrautų valdymas, naudojant CMUT šukų tipo struktūras.....	42
2.6. Biocheminės sąveikos ir skysčių kinetikos matavimai.....	44
2.7. Skyriaus apibendrinimas.....	45
3. CMUT BIOJUTIKLIŲ SIGNALO ATSAKO IR AKUSTINIŲ EFEKTŲ MODELIAVIMAS.....	46
3.1. Matematinis skersinės akustinės bangos greičio skysto ir kieto kūno sąveikoje modeliavimas.....	46
3.2. Akustinių bangų modeliavimas baigtinių laiko skirtumų metodu.....	49
3.3. Mikroskysčių akustinių srautų modeliavimas.....	57
3.3.1. CMUT šukų tipo struktūros panaudojimas skysčio srauto valdyme.....	59
3.4. Srautų ir difuzijos kinetikos matavimas.....	61
3.5. Skyriaus išvados.....	62
4. TYRIMŲ REZULTATAI.....	63
4.1. CMUT biojutiklių elektromechaninių parametrų charakterizavimas.....	63
4.2. Biojutiklio atsako signalo verifikavimas.....	63
4.3. Biojutiklio atsako signalų apdorojimo įvairiais žinomais metodais palyginimas.....	65
4.4. Konvoliucinio tinklo taikymas vėlinimui matuoti.....	67
4.5. Biojutiklio signalo apdorojimo konvoliuciniu neuroniniu tinklu tyrimas.....	68

4.6. Baltymų nusodinimo mikrokanale stebėsena biojutiklio signalo apdorojimui naudojant CNN algoritmą	70
4.7. Akustinio skysčio srautų modeliavimo ir eksperimentinių tyrimų rezultatai	72
4.8. Akustinių mikrosrautų įtakos skysčių difuzijai stebėsenos rezultatai.....	75
4.9. Biologiškai aktyvių elementų padėties valdymo mikrokanaluose tyrimas	77
4.10. Eksperimentinis elektromechaninių nuostolių įvertinimas	80
4.11. Skyriaus išvados.....	82
4.12. Inžinerinės rekomendacijos	83
5. Bendrosios IŠVADOS	86
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS	87
MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS.....	98

IVADAS

Biojutiklių tema šiais laikais tampa vis populiareesnė tarp medicininės įrangos kūrėjų. Mokslininkai ir technologijų kompanijos daug pastangų ir išteklių skiria pigių ir informatyvių biojutiklių kūrimui ir plėtrai. Atsiranda vis daugiau tokių jutiklių taikymo sričių: pradedant nuo specifinių biomolekulių aptikimo technologijų, baigiant automatizuotos terapijos [1]. Dalis biojutiklių sistemų grindžiama mikroelektromechaninių (MEMS) struktūrų naudojimu [2-6]. R. Fogel 2015 metais atliko išsamią akustinėmis bangomis veikiančių biojutiklių rinkos apžvalgą, kuri parodė, kad pritaikant mikroprocesorines technologijas galima žymiai kokybiškiau apdoroti biojutiklių signalus ir gauti daugiau [7]. Greitėjanti ir pinganti kompiuterinė technika suteikia galimybę mažinti aparatūrinę biomedicininį įtaisų dalį, vadinasi, mažinti jų kaštus. Ypač masinės gamybos atvejais. Be to, neprilygstamas programinių sprendimų lankstumas suteikia dar daugiau biojutiklių panaudojimo galimybių [8].

Vienas iš specifinių techninių ir technologinių iššūkių, su kuriais susiduria biojutiklių kūrėjai, yra funkcinis jutiklių verifikavimas ir kalibravimas. Sprendžiant šį iššūkį atliekama daug eksperimentinių tyrimų, taikomi įvairūs signalų apdorojimo metodai, skirti biojutiklio signalo atsakui apdoroti, taip pat sprendžiamos signalo - triukšmo santykio problemos [2]. Vis dėlto, akivaizdu, kad daugelis kitose matavimo technikos šakose plačiai naudojamų verifikavimo ir kalibravimo metodų biojutikliams nepakanka. Kadangi biojutiklių naudojimas yra prasmingas tik gyvosios gamtos aplinkoje, verifikavimo ir kalibravimo technika negali būti tiesmukiškai perkeliama iš kitoms jutiklių tipams specifinių sričių. Pavyzdžiui, daugeliu atvejų biojutiklių veikimas grindžiamas ilgu inkubaciniu periodu, kurio metu vyksta biologinė sąveika tarp analizuojamojo objekto ir jutiklio funkcinės dalies. Ilgu matavimo periodu ne tik gali atsirasti neapibrėžta ir nekontroliuojama aplinkos įtaka rezultatams, tačiau ir pats biologinis objektas gali keistis: denatūruoti, augti, keisti savo vietą ir kt. [4].

Vienas iš plačiausiai žinomų bei daugiausiai žadančių biojutiklių tipų grindžiamas analitės masės ir kitų fizinių savybių matavimu, taikant specifinę biocheminę sąveiką ir gravimetrinius principus [9]. MEMS, o ypač su mikroskysčių įtaisais integruotų mikrogembių ir talpinių mikromontuojamų ultragarso keitiklių (CMUT) technologijų naudojimas čia sudaro pakankamai gerą konkurenciją optiniams, fotoniniams, biocheminiams ir kitokiems metodams [2]. Nors yra pademonstruotas mikrogembių naudojimas molekulių masės spektrometrijoje, praktiniams taikymams žymiai didesnę potencialą turi CMUT struktūra, kuri buvo pademonstruota realaus laiko biosąveikos matavimo skystoje terpėje sąlygomis [3, 10]. Ankstesniais tyrimais parodyta, kad CMUT struktūras turintys jutikliai yra tinkami aptikti ir matuoti biomolekulių sąveiką su aplinka, pavyzdžiui galvijų serumo albumino (GSA) baltymo kiekio įvertinimą skysčio terpėje, matuojant akustinės bangos sklidimo trukmę [11]. Taip pat ankstesniuose darbuose parodyta, kad CMUT struktūrai veikiant dujinėje aplinkoje, rezonansiniu režimu, galima nustatyti specifinę biocheminę antikūno ir antigeno sąveiką, matuojant gravimetriniu būdu [12-15]. Tačiau pastarasis metodas netinka darbui realiuoju laiku, nes skystyje, kur normaliai ir vyksta biocheminė sąveika tarp antikūno ir antigeno CMUT struktūros rezonansinis

dažnis negali būti informatyvus. E. Sapeliauskas ir kt. [16] pasiūlė biocheminės sąveikos aptikimui skystyje naudoti antrinę šukų tipo CMUT struktūrą ir skersines Scholte tipo bangas. Tačiau jo darbe naudoti įprastiniai signalo apdorojimo algoritmai yra neadaptyvūs ir netinkami naudojimui, jei jutiklio darbo sąlygos nėra kruopščiai kontroliuojamos. Tai užkerta pasiūlytos technologijos naudojimą masiniuose produktuose. Signalui apdoroti gali būti taikomi inovatyvesni metodai, paremti dirbtiniais neuroniniais tinklais, kurie pasižymi puikiu adaptyvumu ir gali efektyviai apdoroti netiesiniu būdu besikeičiančius biojutiklio atsako signalus [17-20].

Greta signalo apdorojimo problemų egzistuoja ir mikrosrautų, su kuriais dirba biojutikliai, valdymo, maišymo, bio-objektų pozicionavimo problemos. Įvairūs biocheminiai tyrimai apima dviejų skysčių maišymą, pavyzdžiui DNR gryninimo, polimerazės grandinės reakcijos (PCR), imuninio komplekso susidarymo, fermentų ir baltymų sujungimo metu. Tokių procesų, tyrimų ar matavimų rezultatai priklauso nuo kokybiško ir greito mėginių bei reagentų maišymo. Mikroskysčių sistemose Reinoldso skaičius, apibūdinantis inercinių ir klampos jėgų santykį, dažniausiai yra mažesnis už 100 [21-23]. Tai reiškia, kad biologinės sąveikos matavimo metu, vykstant laminarinei skysčių tėkmei, tiriamieji bioelementai per mikrokanalą juda nesimaišydami, dėl ko mažėja biologinės sąveikos greitis, o vadinasi – ir naudingo signalo dydis [24, 25]. Atliekant analitinių skysčių įvedimą į mikrokanalą, jei netaikomas priverstinis maišymas, skysčių kinetinė kaita užtrunka nuo 30 sekundžių iki 2 minučių, priklausomai nuo mikrokanalo matmenų ir skysčių srauto.

Didėjantis susidomėjimas mikrokanalinėmis sistemomis paskatino naujausius tyrimus, orientuojant mikrokanale integruotą CMUT biojutiklį į mikroskopinių analizės sistemų (μ TAS) rinką, kai viena biocheminė/elektromechaninė sistema gali kompleksiskai spręsti kelis uždavinius: matavimą, skysčių pumpavimą, maišymą bei biologinių elementų pozicionavimą. Skiriama nemažai dėmesio mikroelektromechaninių sistemų technologijoms kompleksinėse skystinėse mikrosistemose adaptuoti, kad įtaisai galėtų veikti ne tik kaip signalo atsako įvertinimo įtaisai, bet ir kaip skysčio valdymo sistemos [11, 26-28]. MEMS struktūrų integravimas į biojutiklius gali būti naudingas ne tik dėl to, kad jie gali būti mažesnių gabaritų, nei analogiški skysčių mikrosiurbliai bei maišytuvai, bet ir dėl to, kad ši technologija gali būti integruojama į įvairias anksčiau sukurtas biojutiklių sistemas. Ankstesniuose darbuose parodyta, kad CMUT biojutiklių technologija gali pasižymėti didesniu jautriu dėl mažos rezonuojančios struktūros membranų masės, ir pasižymėti didesniu energijos perdavimo naudingumu, nei analogiškas funkcijas atliekantys pjezoelektriniai keitikliai. CMUT struktūrą naudojantys biojutikliai gali veikti įvairiausiais akustiniais režimais, kas yra nebūdinga daugeliui pjezoelektriniu efektu grindžiamų MEMS įtaisų. Pavyzdžiui, bazinė CMUT struktūra gali būti žymiai paprasčiau panaudota fazuotam skersinių ar paviršinių akustinių bangų siuntimui bei priėmimui, nes turi natūralią galimybę įtaiso paviršių dalinti į daugelį nepriklausomai žadinamų elementų. Ankstesniuose tyrimuose parodyta, kaip, taikant dviejų fazių antrinę struktūrą, CMUT tipo biojutiklio mikrokanale gali būti atliekamas kryptinis akustinis pumpavimas ir skysčių maišymas [8, 29, 30].

Darbo aktualumas

Šiais laikais biojutikliai yra plačiai taikomi įvairiuose mokslo srityse. Medicinoje jie yra naudojami navikų, patogenų, padidėjusiam gliukozės kiekiui kraujyje aptikti ir toksinų detekcijai. Jau kelis dešimtmečius mokslininkai, tyrėjai dirba, vystydami įvairių biojutiklių technologijas [2, 8], kurios leidžia diagnozuoti, įvertinti ir stebėti su biologiniais elementais vykstančius procesus, užtikrinant kokybinius ir kiekybinius parametrus. Šiuo metu biojutiklinės sistemos klasifikuojamos pagal taikymo būdą ir detekcijos sritis. Priklausomai nuo taikomo transdukcijos principo, jie skirstomi į: elektrocheminius, masės ir optinius [13, 31-33]. Taip pat biojutiklinės sistemos gali veikti kaip klasifikatoriai, kurie geba įvertinti baltymų, nuklerino rūgščių, enzymų, sacharidų oligonukleotidų ir ligandų sąveikos procese vykstančius pokyčius. Remiantis aptiktos analizės tipais, biojutiklinės sistemos gali būti modifikuojamos DNR, gliukozės, toksinų, mikrotoksinių, vaistų ar fermentų detekcijai. Dažniausiai biodetektuojant, stebimi sąveikos su biologiniais elementais kiekybiniai parametrai, pavyzdžiui antikūno susijungimas su antigenu [6, 34, 35].

Ankstesni moksliniai tyrimai parodė, kad biologinių elementų detekcijai gali būti taikomi ir talpiniai mikromontuojami ultragarsiniai keitikliai (CMUT), kurių gaminimo, veikimo ir taikymo būdai skiriasi nuo pjezoelektrines medžiagas naudojančių MEMS biojutiklių. Kiekviena vystoma biojutiklinė technologija reikalauja spręsti tiek su technologiniais kūrimo ir aptarnavimo procesais, tiek su biocheminės sąveikos analizės metodais susijusias problemas. Ne išimtis ir CMUT pagrindu veikiantys biojutikliai. Darbe naudojamas skysčio ir kieto kūno sandūroje sklindančios skersinės akustinės bangos biojutiklis, kuris pritaikytas dirbti skysčių terpėje ir gali veikti tiek kaip biologinės sąveikos aptikimo, stebėsenos jutiklis, tiek kaip mikrosrautų valdymo, biologiškai aktyvių elementų pozicionavimo įtaisas. Anksčiau sukurtos biojutiklių versijos [2] turi eilę techninių trūkumų, susijusių su įvairaus pobūdžio instrumentiniu ir natūraliu triukšmu. Prie natūralaus triukšmo šaltinių priskirtini biologinės kilmės medžiagoms specifiniai efektai: baltymų degeneracija, denatūracija ir kitokie biocheminiai efektai, kurie nuolat vyksta bioaktyviose sistemose. Šie efektai negali būti stabilizuoti techninėmis priemonėmis, todėl reikalingi specifiniai signalo apdorojimo būdai, turintys didelį atsparumą neinformatyviems trikdžiams. Sužadinta akustinė banga biojutiklyje sklinda visais jutiklio konstrukcijos elementais: silicio pagrindu, skysčiu, mikrokanalo sienelėmis. Tuo tarpu, naudingą informaciją neša skersinės Šoltė tipo bangos sklidimo laikas ir energetiniai jos pokyčiai, todėl biojutikliuose būtinas signalo apdorojimo algoritmų lankstumas ir pritaikomumas eliminuojant neinformatyvius trikdžius. Tokiomis sąlygomis įvertinant jutiklio rodmenis geriausiai veikia daugiaparametriniai algoritmai, kuriais remiantis gali būti išmatuojami biologinės sąveikos sukelti informatyvios bangos pokyčiai. Dėl energijos konversijos efektyvumo CMUT technologija yra tinkama taikyti ne tik kaip aplinkos ar sąveikos įvertinimo įtaisas, bet ir kaip vykdomo įtaisas, skirtas tiksliam bioaktyvių elementų pozicionavimui mikrokanale. [24, 36-38].

Darbo tikslas – sukurti CMUT šukų tipo struktūrą turinčių biojutiklių skersinės bangos vėlinimo matavimo metodą ir būdą, turintį padidintą atsparumą įvairių triukšmo šaltinių atžvilgiu.

Mokslinė problema

Ankstesni tyrimai parodė, kad mechaninis, dinaminis biologinių elementų savybių matavimas MEMS įtaisais yra parankus kiekybinei ir kokybinei bioelementų diagnostikai. Iš kitos pusės, koks bebūtų didelis rezonansinio CMUT keitiklių veikimo jautrio potencialas, rezonansinis režimas nėra tinkamas realiuoju laiku veikiantiems biojutikliams dėl didelio slopinimo veikiant skystyje. Kadangi CMUT tipo biojutiklį sudaro dvi CMUT siūstuvo ir imtuvo šukų tipo struktūros bei biojutiklio viduryje analitei skirta aikštelė, biocheminė sąveika gali būti aptinkama matuojant akustinių bangų vėlinimą. Vis dėl to, žinomi signalo apdorojimo metodai ne visada tinka apdoroti tokia CMUT struktūra gautiems signalams. Informacija gaunama iš daugiau nei vieno tuo pačiu metu veikiančio kanalo, o santykis signalas-triukšmas yra mažas. Dėl signale esančio triukšmo ir atsako signalo kompleksiško susiduriama su signalo apdorojimo greitaveikos ir jutiklio jautrio apribojimais. Todėl reikalinga santykį signalas-triukšmas gerinanti jutiklio signalų apdorojimo ir interpretavimo metodika, kuri būtų tinkama ekonomiškai pagrįstai techninei realizacijai. Taip suformuluota problema šiame darbe sprendžiama kuriant ir tiriant inovatyvų signalų apdorojimo metodą, pagrįstą konvoliucinio dirbtinio neuroninio tinklo, galinčio veikti su mikrovaldikliais, mikrokompiuteriais ar programuojamomis loginėmis matricomis, panaudojimu.

Darbinė hipotezė

Taikant specifinius, dideliu lankstumu ir adaptyvumu pasižyminčius signalų apdorojimo algoritmus, galima reikšmingai pagerinti Scholte tipo bangų vėlinimo matavimo principu veikiančių biojutiklių naudingo signalo ir triukšmo santykį. Biojutiklio elektromechanines struktūras, normaliai naudojamas bangos vėlinimo matavimui, galima panaudoti analitinių skysčių pumpavimui, maišymui ir biologiškai aktyvių dalelių pozicionavimui vienos ar dviejų ašių sistemoje, pakaitomis su jutiklio funkcija.

Darbo uždaviniai

1. Ištirti žinomus skersinės akustinės bangos vėlinimo matavimo metodus bei galimybes juos pritaikyti CMUT pagrindu veikiančiam biojutikliui.
2. Sukurti ir ištirti dirbtinio neuroninio tinklo pagrindu veikiančių akustinės bangos vėlinimo matavimo algoritmą, pritaikytą CMUT biojutikliui ir kiekybiškai palyginti jį su žinomais algoritmais ir matavimo būdais.
3. Naudojant naujai sukurtą algoritmą atlikti biologiškai aktyvių elementų nusodinimo biojutiklio analitinėje zonoje stebėsenos eksperimentus ir juos charakterizuoti.
4. Ištirti galimybes biojutiklio CMUT elektromechaninę struktūrą panaudoti mikrosrautų pumpavimui, maišymui bei biologiškai aktyvių dalelių pozicionavimui.
5. Charakterizuoti mikrosrautų pumpavimą energetiniu požiūriu.

6. Ištirti galimybes CMUT jutiklio mikrostruktūromis pozicionuoti biologiškai aktyvias daleles vienos ir dviejų ašių koordinatinių sistemose.
7. Įvertinti biojutiklio, veikiančio harmoniniu režimu, šiluminius nuostolius.

Mokslinė vertė

1. Sukurti biojutiklio signalo apdorojimo metodai ir skaitmeniniai bei analitiniai modeliai leis tiksliau interpretuoti vykstančias biochemines sąveikas CMUT biojutiklio mikrokanale, lanksčiai adaptuojantis prie kintančių matavimo terpės ir mikrokanalo parametrų.
2. Darbe pademonstruotas dirbtiniu neuroninio tinklo pagrindu veikiančio signalo apdorojimo algoritmas leis sukurti signalo apdorojimo sistemą, pasižyminčią išskirtiniu atsparumu triukšmui ir matavimo sąlygų slinkčiai.
3. Sukurtas akustinio srauto mikrokanale modeliavimo metodas, leidžiantis modeliuoti fazuotomis CMUT pirštų grupėmis sužadintas akustines bangas. Šiuo metodu grindžiama biologinių elementų, skysčio manipuliacijos ir nusodinimo metodika CMUT biojutiklio mikrokanale.

Darbo rezultatų praktinė vertė

Darbo metu gautos žinios leis supaprastinti CMUT tipo biojutiklių, dirbančių mikroskysčių aplinkoje, kalibravimą ir gauti geresnį santykį signalas - triukšmas, sumažinant priklausomybę nuo matavimo terpės ir kitų matavimo sąlygų įtakos. Sukurti signalo apdorojimo ir akstinių bangų modeliavimo metodai bus panaudoti projektuojant prototipinių biojutiklių struktūras ir jų veikimą užtikrinančią elektroniką.

Ginamieji teiginiai

1. Pritaikant dirbtinius neuroninius tinklus CMUT biojutiklio signalo apdorojimui, galimas iki 15 dB santykio signalas - triukšmas pagerėjimas;
2. Biocheminė sąveika gali būti aptikta interpretuojant skersinių bangų, sklindančių tarp skysto ir kieto kūno, vėlinimo kinetiką;
3. Šukų tipo CMUT struktūrą turintis biojutiklis gali būti panaudojamas ir kaip vykdymo įtaisas, valdantis biologiškai aktyvių dalelių padėtį vienos ar dviejų ašių sistemoje.

Darbo aprobavimas

Pagrindiniai daktaro disertacijos tyrimų rezultatai aprobuoti 5 publikacijose mokslinės informacijos instituto (ISI) pagrindinio sąrašo leidiniuose su citavimo indeksu ir 2 pranešimais tarptautinėse mokslo konferencijose.

Disertacijos struktūra ir apimtis

Disertaciją sudaro įvadas, 4 skyriai, išvados, naudotos literatūros sąrašas ir autoriaus publikacijų sąrašas. Bendra disertacijos apimtis yra 99 puslapis, 44 paveikslai, 3 lentelės, 125 bibliografinės nuorodos.

1. MIKROELEKTROMECHANINIŲ SISTEMŲ STRUKTŪRŲ PANAUDOJIMAS BIOJUTIKLIUOSE IR JŲ SIGNALŲ APDOROJIMO METODAI

1.1. Paviršinių akustinių bangų biojutikliai

1.1.1. Paviršinių skersinių bangų įtaisų istorija

Pirmieji paviršinių akustinių bangų (PAB) prietaisai buvo sukurti ir sėkmingai pritaikyti dujų detekcijai [39]. Tačiau tolimesni moksliniai tyrimai, bandant PAB jutimo metodą pritaikyti biojutikliui, nebuvo sėkmingi, kadangi įtaisas veikė RPAB (Relėjaus PAB) būdu. Panardinus įtaiso jutiklinę dalį į skystį, keitiklio veikdavo didelis sklindančių akustinių bangų slopinimas [40]. Pirmieji sėkmingi eksperimentai, naudojant horizontaliai poliarizuotus skersinių bangų (HPSW) įtaisy su vėlinimo linija pirmiausiai pademonstruoti veikti aliejuje, tačiau net ir tuomet PAB įtaisų skindančių bangų slopinimas buvo pernelyg didelis [41, 42]. Pagrindinė didelio slopinimo priežastis buvo žymus dielektrinis neatitikimas tarp skysčio ir kieto kūno. Vandens dielektrinė konstanta (DK) siekia 78 ir yra 19,5 karto didesnė nei kvarco (DK ~ 4) [13].

1987 metais paskelbti du metodai, kuriuose buvo bandoma išspręsti bangų slopinimo problemą [43, 44]. Flory ir Baer naudojo kitą skersinės akustinės bangos tipą, vadinamą paviršine skersine banga (PSB) [43, 45]. Šis bangos tipas taip pat priskiriamas HPSW bangoms, bet išsiskiria tuo, kad jos sklinda prietaiso paviršiuje, kurio periodiškumas yra $\lambda/2$ (čia λ yra PAB bangos ilgis tarp skysčio ir kieto kūno). Šis metodas išsprendė energijos perdavimo efektyvumą ir kryptiškumą kieto pagrindo paviršiuose. Nors tokio tipo paviršinė banga buvo pritaikyta dirbti skysčiuose, bet vis dar buvo naudojamos pjezoelektrinės medžiagos, todėl išliko anksčiau minėta dielektrinės neatitikties problema. Siekiant ją išspręsti, Flory ir Baer naudojo storą izoliatoriaus sluoksnį, sumažinantį didelę vandens įtaką keitikliams. Taikydami šį metodą, jie pasiekė mažesnio bangų slopinimo. Tai leido registruoti vėlinimo signalus, naudojant paprastą osciliatoriaus grandinę [31].

Antrąjį metodą pristatė Shiokawa su Moriizumi [44]. Jie biojutiklio pagrindui naudojo medžiagas, turinčias žymiai didesnes DK vertes, nei kvarco: ličio niobatą (LiNbO_3) ir ličio tantalatą (LiTaO_3). DK vertės LiNbO_3 yra 30, o LiTaO_3 – 43 [13]. Nustatyta, kad dėl 1,4 didesnės DK vertės LiTaO_3 labiau tinka dirbti skysčiuose, net jei įtaisas visiškai panardinamas vandenyje, o šukų tipo struktūra nepadengta papildomu dielektriniu sluoksniu. Autoriai pavadino šios rūšies bangą „horizontaliai skersine akustine banga“ (HSPAB). Vėlesniuose leidiniuose autoriai pasiūlė naudoti „dvigubos vėlinimo linijos konfigūraciją“ su dviem įtaisais viename luste. Jie tyrinėjo PAB sąveiką su vandeniu kaip ir PAB jautrį skysčio klampio pokyčiams bei masės apkrovai jutiklio paviršiuje. Tačiau šis pirmasis praktinis panaudojimas nebuvo pademonstruotas su bioaktyviais elementais. PAB prietaisai, turintys 36° kampu atpjautą LiTaO_3 pagrindą, pirmą kartą biojutikliai buvo panaudoti 1990-ųjų pradžioje [46-48].

1.1.2. Skersinių PAB biojutikliai

1995 metais, kai buvo paskelbta apie pirmuosius sėkmingus PAB biojutiklius, atsirado skersinių horizontalių paviršinių akustinių bangų prietaisai (HSPAB), kuriuose taikomas Lavo bangų efektas. HSPAB akustinės bangos keliauja išilgai pagrindu. Lavo bangų efektas pirmą kartą buvo aptiktas ir analizuotas mokslininko Lavo, kai žemės drebėjimo efekto derinys susidarė toli nuo žemės drebėjimo epicentro. Šio tipo bangomis energija sklinda tarp geologinių stratigrafinių sluoksnių. [33, 48, 49]. Taigi, PAB prietaisuose galima sumažinti akustinius nuostolius, nukreipiant akustinę bangą sklisti tik per kieto kūno pagrindo paviršių. Taip pat gali būti sumažintas slopinimo koeficientas, jei sluoksnis yra pritaikytas optimaliam storiui. Šiuo atveju, naudojamos specializuotos akustinės plėvelės, kuriomis padengiamas keitiklio kieto kūno paviršius. Plėvelė gali padidinti įtaiso paviršinių jautrį, įskaitant ir jautrumą masės apkrovimui. Pirmieji darbai šioje srityje buvo pristatyti 1992 metais, juos pristatė dvi savarankiškos mokslininkų grupės [50].

Gizelis ir jo mokslinė grupė pristatė rezultatus apie patobulintą PAB biojutiklį, užtikrinusį didesnę informatyvių signalų galią. Biojutiklio paviršius buvo modifikuotas rezonuojančia polimerine plėvele [51]. Kieto kūno pagrindas – kvarcas. Pasiūlyta biojutiklio sistema veikė HSPAB bangos sklidimo principu. Šio tipo bangos yra linkusios perduoti energiją į kieto kūno pagrindą net ir panardinus įtaisą į vandenį. Taip naudojami jutikliai pasižymi virškritiniu slopinimu ir dėl to nėra tinkami naudoti osciliatoriaus grandinėse. Tam, kad slopinimas būtų sumažintas, biojutiklyje pritaikyta Lavo bangų perdavimo metodika. Sudarant sąlygas šiai bangai sklisti, keitiklio pagrindo paviršius sluoksniuojamas įvairių storių polimetilmetakrilato (PMMA) medžiagos sluoksniais. Autoriai pademonstravo, kad slopinimas mažėja, didėjant sluoksnio storiui, o tai reiškia, kad skersinės tūrinės bangos virsta Lavo bangomis [51].

Kitą jutiklių tobulinimo metodą inicijavo Kovacs ir kt. Autoriai sukūrė pirmuosius Lavo bangų prietaisus, kurie buvo grindžiami purškiamais SiO_2 sluoksniais. Šis metodas taikomas biocheminiam matavimams skysčiuose. Kitų grupių vėlesni darbai atskleidė, kad storus SiO_2 sluoksnius ant biojutiklio kieto kūno pagrindo yra sunku nusodinti, naudojant standartinę purškimo technologiją, nesukeliant didelio mechaninio įtempio pačiame formuojamame sluoksnyje. Lavo bangų prietaisas, kuris grįstas purškiamu SiO_2 su optimaliu sluoksnio storiu, pirmą kartą buvo pristatytas Du ir kt. 1996 metais. Jie panaudojo specialią purškimo techniką, kad būtų galima be įtempio nusodinti SiO_2 sluoksnius, net iki kelių μm storio. Tokius biojutiklinius įtaisus eksperimentams 1997 m. taikė Harding ir jo mokslo grupė [49].

1.1.3. CMUT technologijos taikymo ir vystymosi raida

Talpiniai mikromontuojami ultragarsiniai keitikliai yra priskiriami elektromechaniniams rezonatoriams, kurių paskirtis keisti elektrinę energiją į mechaninę arba atvirkščiai. Pirmieji CMUT technologiją pasaulinei rinkai 1994 metais pristatė Stanfordo Khuri-Yakub mokslinė grupė. Po kelerių metų ta pati mokslinė grupė CMUT technologiją pritaikė praktikoje – neardomiems matavimams

[52, 53]. Po keleto dešimtmečių CMUT technologija pradėta taikyti cheminiuose, dujų, medicininio vaizdinimo ir biojutiklių taikymuose. Taip pat pastarieji pradėti taikyti kaip vykdymo įtaisai [3, 4, 10, 54, 55].

Tobulėjo ir CMUT gamybos technologijos. Ankstyviausia buvo aukojamojo sluoksnio technologija [53], vėliau CMUT buvo pradėti gaminti plokštelių sulydimo technologija su įvairiomis jos modifikacijomis [23].

Aukojamojo sluoksnio CMUT gamybos technologija yra paviršinio mikromontavimo technologija, pagrįsta aukojamojo sluoksnio naudojimu, formuojant pomembraninę įtaiso ertmę (žr. 1 pav.). Pirmiausiai ant silicio plokštelės užnešamas silicio nitrido izoliatoriaus sluoksnis. Taikant fotolitografinius metodus ant aukojamojo sluoksnio formuojamos membranų struktūros, ant viršaus užnešamas dar vienas papildomas silicio nitrido sluoksnis. Tada, taikant tuos pačius fotolitografinius metodus, ant silicio nitrido sluoksnio yra formuojama aukojamojo sluoksnio struktūra. Aukojamasis sluoksnis išėsdinamas skystu arba dujiniu išdildikliu, pasižyminčiu dideliu selektyvumu struktūriniam sluoksniams. Paskutiniuose etapuose ant membranų suformuojami viršutiniai laidūs elektrodai, keitiklio paviršius gali būti padengiamas silicio oksidu, kad keitiklis taptų atsparus laidžioms medžiagoms ir aplinkos veiksniams [56].



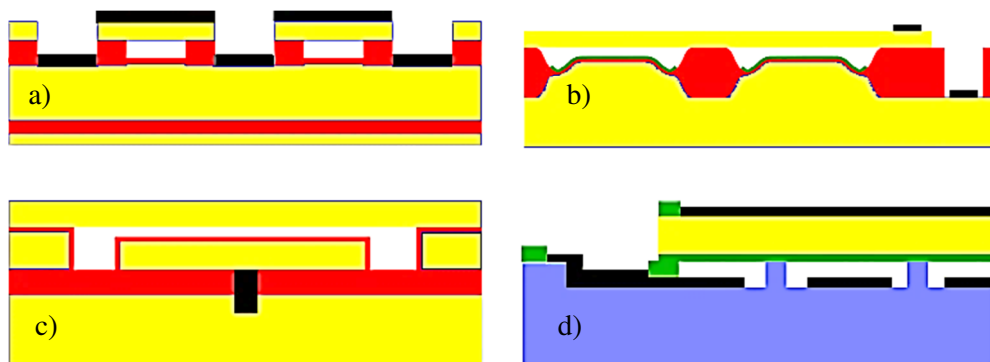
1 pav. CMUT celių surinkimas, taikant aukojamojo sluoksnio technologiją. Spalvos: geltona – silicis, raudona – silicio oksidas, juoda – Ti/Au, žalia – silicio nitridas; balta spalva – vakuumo tarpelis

Plokštelių sulydimo technologija, gaminant CMUT keitiklius, iš esmės yra giluminio mikromontavimo technologija, greta įprastinių fotolitografijos technologinių modulių naudojanti ir cheminio/mechaninio šlifavimo bei poliravimo metodus. Įtaiso pagrindą sudaranti silicio plokštelė sulydoma su kita plokštele, nešančia membranų sluoksnio medžiagą. Vienas iš tokios plokštelės pavyzdžių yra silicio ant izoliatoriaus (SOI) tipo plokštelės. Po sujungimo mechaniniais ir cheminiais silicio šlifavimo ir išdinimo metodais nešančioji plokštelė pašalinama, paliekant tik reikiamo storio įtaisų sluoksnį. Technologinio proceso pabaigoje formuojami paviršiniai membranų elektrodai metalo garinimo, išdinimo ir fotolitografiniais metodais (žr. 2 pav., a) [12].

Yra ir kitų plokštelių sulydimo technologijų, kaip LOCOS (angl. *Local Oxidation of Silicon*) (žr. 2 pav., b). Šis metodas skiriasi nuo tradicinio tuo, kad leidžia atskirai valdyti izoliacinių struktūrų storį ir vakuumo tarpelio aukštį. Technologinis privalumas leidžia sumažinti parazitines talpas ir įtaiso darbui reikalingų įtampų dydį [57].

Dar viena plokštelių sujungimo technologinė modifikacija grindžiama storo paslėpto oksido (angl. *Thick Buried Oxide*) sluoksniu (žr. 2 pav., c). Šis metodas

siūlomas kaip vientisa, vieno valdymo kanalo sistema [14], tinkama integruoti CMUT technologiją su optinėmis sistemomis.



2 pav. CMUT celių surinkimas, taikant plokštelių sulydimo technologiją. Spalvos: geltona – silicis, raudona – silicio oksidas, juoda – Ti/Au, mėlyna – stiklas, žalia – silicio nitridas. A) tradicinė plokštelių sulydimo technologija; b) plokštelių sulydimo technologija – LOCOS; c) BOX; d) anodinis sulydimo metodas

Optinėms sistemoms dažnai prireikia skaidrių struktūrinių medžiagų, todėl čia siliciui ir stiklui sujungti siūloma taikyti anodinę sulydimo technologiją (žr. 2 pav., d). Ant stiklo paviršiaus yra suformuojamos membranų struktūros, padengtos elektrai laidžia medžiaga, o silicio plokštelė padengta silicio nitridu, kuri sulipinama su struktūrizuotu stiklu [58].

1.1.4. CMUT pagrindu veikiančios šukų tipo biojutikliai

Talpiniai mikromontuojami ultragarsiniai keitikliai, kaip biojutikliai, pirmą kartą pasiūlyti panaudoti 2008 metais. Khuri-Yakub ir jo grupė pasiūlė CMUT tipo rezonuojantį keitiklį pritaikyti bioelementų masei, kuri nusodinta ant CMUT membranų, matuoti. Pirmąjį CMUT rezonanso pagrindu veikiančią biojutiklį, skirtą specifinei antikūno ir antigeno sąveikai aptikti pademonstravo Ramanavičiaus ir Viržonio grupė 2010 metais [11]. Šis biocheminis jutiklis priskiriamas prie rezonuojančių cheminių jutiklių [59]. Pagrindinis tokio tipo biojutiklio trūkumas – galimybė veikti tik sausoje aplinkoje. 2014 metas Viržonio grupė pademonstravo skysčio terpėje veikiančią CMUT biojutiklio prototipą su šukų tipo struktūra [3]. Šukų tipo struktūros panaudojimas leido atsisakyti rezonansinio veikimo ir panaudoti skersines akustines bangas.

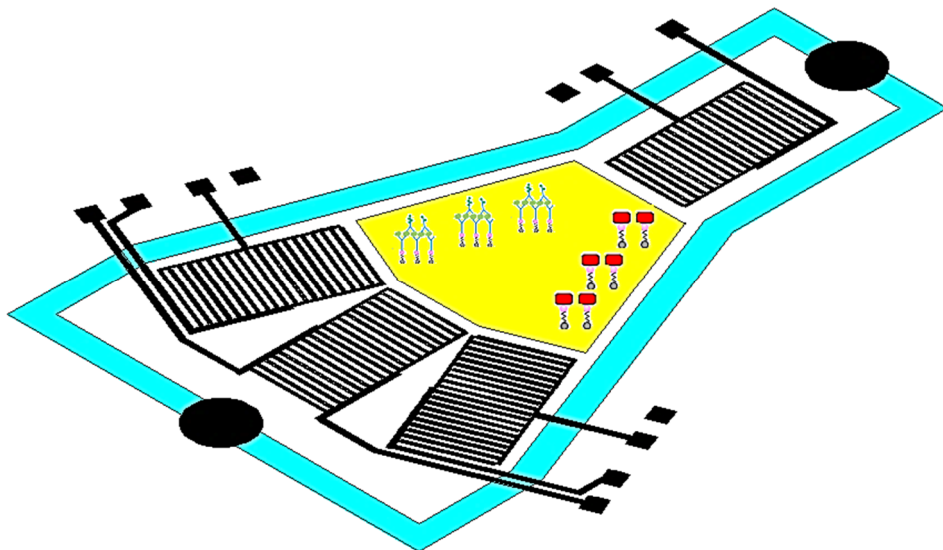
Pirmuosius CMUT šukų tipo keitiklius 2003 metais pademonstravo McLean [60, 61]. Siūlomoje konstrukcijoje siūloma sudvejinta šukų tipo struktūra, kurioje šukų struktūros pirštų elementai atskirti ketvirčio bangos ilgio atstumu. Sudvejinta CMUT šukų struktūra gali kryptingai generuoti bangų energiją, atitinkamai suderinant fazių skirtumą. McLean ir kiti savo darbuose pagrindė hipotezę, kad tokioje struktūroje reikšminga akustinės energijos dalis sklinda kieto kūno ir skysčio sąveikoje ir gali būti matematiškai paaiškinta kaip Šolte bangos. Ši konstrukcija pritaikyta identifikuoti skysčiams pagal priimtos akustinės bangos integruotą

rezonansinį dažnį. Šukų tipo struktūrą turinčių CMUT temą toliau vystė Viržonio grupė, 2014 metais pirmą kartą pademonstravusi skysčių koncentracijų matavimą realiuoju laiku pagal integruojamą biojutiklio atsako rezonansinį dažnį [3, 16, 62].

1.2. Skersinių akustinių bangų biojutiklių taikymas

Biojutiklis sudarytas iš dviejų komponentų: biocheminės sąveikos atpažinimo sistemos ir keitiklio, kuris paverčia biocheminį (biologinį) atsaką į išmatuojamą išėjimo elektrinį signalą [32]. Tam, kad skersinių akustinių bangų įtaisas būtų naudojamas kaip biojutiklis, jis turi būti padengtas funkciniu sluoksniu, kuris specifiskai prisijungia tiksles biomolekules. Funkcinio sluoksnio imobilizavimo cheminis protokolas labai priklauso nuo įtaiso paviršiaus. Modifikuojant auksu dengtus paviršius įprasta naudoti funkcionalizuotus tiolius, o silicio arba SiO₂ paviršiams naudojami įvairūs silanai. Abu metodai taikomi aktyvių grupių monosluoksnių specifinių molekulių sukibimo analizei arba, jei reikia, pagrindiniams tarpiniams sluoksniams, pavyzdžiui, hidrogeliams, susieti. Biojutiklių paviršiaus modifikavimo cheminis protokolas nepriklauso nuo detekcijos metodo [28].

Viena iš nagrinėjamų biojutiklio konfigūracijų pateikta 3 pav.



3 pav. Šukų tipo struktūras turintis biojutiklis su viduryje esančia biologinei sąveikai skirta aikštele

Biojutiklis sudarytas iš šukų pavidalą turinčių struktūrų, galinčių veikti kaip mechaninės ir elektrinės energijos keitiklis. Šukų tipo struktūros jungiamos prie akustinių bangų žadinimo ir detekcijos įtaisų. Tarp šukų struktūrų suformuojama analitinė aikštelė. Šioje aikštelėje sukuriama funkcinis sluoksnis, jame imobilizuojant specifine sąveika analitės atžvilgiu pasižyminčias molekules (pvz., viena antikūno/antigeno dalis). Vykstant specifinei sąveikai tarp imobilizuoto funkcinio sluoksnio ir analitėje esančių tikslinių molekulių, keičiasi skersinių

akustinių bangų sklidimo per analitinę aikštelę sąlygos. Dėl to pasikeičia per analitinę aikštelę sklindančios akustinės bangos charakteristikos [15, 63, 64].

1.3. Biojutiklių rinka

Nors paviršinių akustinių bangų (PAB) sistemos jau du dešimtmečius yra akademinų ir pramoninių tyrimų dėmesio centre, dauguma sukurtų įtaisų nėra komercializuoti. Siekiant komercinės sėkmės, reikia išspręsti savikainos bei jutiklių rodmenų stabilizavimo uždavinius. Dažniausiai sutinkamos ir žinomos PAB biojutiklių prietaisų technologijos: piezoelektriniai biojutikliai ir mikroelektromechaninių konstrukcijų biojutikliai (MEMS). Savikainos mažinimui MEMS technologija yra labai palanki, tačiau tuo pačiu metu MEMS įtaisų naudojimas yra susijęs su daugeliu specifinių fizikinių efektų, kurie gali būti paneigiami dirbant makro skalėje, pasireiškimu. Pavyzdžiui, paviršiniai skysčių įtempiai, laminarinių srautų savybės ir kt. Collings ir Caruso nurodo, kad vienkartiniai, paprasti ir pigūs biojutikliai yra tik masinės rinkos reikmėms [28]. Geriausiai žinoma PAB sistemos komercinė sėkmė, tai didelio dažnio elektronikos elektrinių signalų filtravimo elementai (piezo elemento pagrindo), kurie jau kelis dešimtmečius masiškai gaminami ir taikomi. Šiame kontekste pasigendama pritaikymo, kuriant PAB biojutiklį, kaip masinę naujos kartos gaminį. Be to, PAB prietaisus galima taikyti kaip aukštadažnę bekontaktę valdymo ir signalo įvertinimo sistemą. Taigi, dar vienas svarbus PAB technologijos bruožas – jų naudojimas nuotolinio stebėjimo sistemose. Tanguay ir Sawan aprašė galimybę PAB biojutiklį naudoti kaip implantuojamą į organinius audinius prietaisą, kuris yra visiškai valdomas ir stebimas per radijo dažnio identifikavimo (RFID) technologijas [65].

Pagrindinė PAB technologijos nauda yra ta, kad šie prietaisai gali būti išvystyti, naudojant paprastus ir pigius elektroninius komponentus. Kadangi biojutiklinės sistemos yra sudarytos iš dviejų komponentų: aptarnaujančios elektronikos ir biojutiklio, o biojutiklio medžiagų savikaina nėra didelė, tai jutiminė dalis gali būti vienkartinio panaudojimo ir gaminama masiniu būdu. Taip pat pastebėta, kad mokslininkai, kurie vysto PAB biojutiklių sistemas nesūlo kompleksinių sprendimų, kurie gali išspręsti matavimo ir valdymo problemas. Nėra pilnai išvystyta PAB biojutiklių gamybinė technologija, o tik pačio matavimo jutiklio gaminimo metodika.

Daugiausiai mokslinės informacijos galima rasti apie paviršinių akustinių bangų biojutiklių gamybą ir mažai – apie mikrokanalų gamybą, pigios biojutiklinės sistemos gaminimo technologiją. Vienas iš metodų biojutikliui tiekti analites skystį, tai naudoti poliimido vamzdelių sistemas, kurios buvo sukurtos DNR aptikti. Iš poliimido gaminamą mikroskysčių sistemą, formuojant mikrokanalus litografiniais būdais, galima papildyti mikrokanaluose integruotomis MEMS struktūromis. Pagrindinis tokio papildymo privalumas būtų gamybos proceso metu suformuojama tiek biojutiklio MEMS dalis, tiek mikrokanalai. Naudojant MEMS struktūrą galima į mikroskysčių sistemą įsiurbti analizuojamus skysčius, juos maišyti ir tuo pačiu metu matuoti biocheminę sąveiką. Vieningas mikrokanalų ir MEMS struktūros gamybos būdas turi didelį biojutiklių gamybos atpigavimo potencialą, bet neišsprendžia biojutiklio funkcinio stabilumo problemų, kas savo ruožtu apriboja jų panaudojimą [66, 67].

Tarp žymiausių komercinių PAB biojutiklių yra „S-Sens“ ir „RSV“ matavimo sistemos [1, 64, 68]. Šie sprendimai yra komercializuojami. Siūlomais jutikliais galima diagnozuoti žmogaus imuninės sistemos virusą, periodontitą, ebolos virusą. Siūlomi produktai yra masyvūs ir kombinuoti su įvairiais papildomais siurbliais. Pats biojutiklis gaminamas iš kvarco, ant kurio sumontuojamos šukų tipo struktūros, tarp kurių biocheminei sąveikai yra suformuojama auksu dengta aikštelė [68]. Matavimas grindžiamas sklindančios Lavo bangos parametru įvertinimu. Vienas iš matavimo kanalų yra dėl rezonuojančios struktūros apkrovimo papildoma mase besikeičiantis fazės poslinkis. Tai esminis skirtumas nuo kitų žinomų biojutiklių, kur informaciją nešantis signalas yra rezonanso dažnio pokytis ar akustinės bangos sklidimo trukmė. Eksperimentiniai rezultatai su šiomis sistemomis pateikti eilėje straipsnių [1, 8, 30, 68, 69].

Biojutikliuose eksperimentiniai tyrimai dažniausiai atliekami skystoje terpėje, todėl didelis dėmesys skiriamas mikrokanalams. Teigiama, kad nei viena biojutiklinė sistema negali tapti komerciškai naudojama, neišsprendus biojutiklio sklindaus veikimo skysčiuose [70]. Apibrėžiama, kad komerciškai sėkmingas biojutiklis turi būti funkcionalus atlikti skysčio srautų valdymą, imobilizuoti ir įvertinti tiriamąsias medžiagas, jei biojutiklis taikytinas daugkartiniam naudojimui. Taip biojutiklio elektriniai ir fluidiniai prievadai turi būti standartizuoti, norint jį integruoti prie standartinės laboratorinės įrangos [21, 24, 29, 36, 50, 60, 71-73].

Kita diskutuotina tema – biojutiklio elektronika. Ji turi būti kompaktiška, ekonomiškai ir energetiškai efektyvi bei turėti kuo didesnę atsparumą neinformatyviems trikdžiams, kitokio pobūdžio triukšmui. Dauguma šiuolaikinių biojutiklių (netgi jau esančių rinkoje) netenkina mažiausiai vieno šių kriterijų. CMUT biojutiklių prototipų [74] signalai vis dar apdorojami laboratoriniais prietaisais, o rinkai tinkamas prototipas su jam specifine elektronika dar tik gali atsirasti netolimoje ateityje. CMUT biojutiklių registruojamai biologinei sąveikai aptikti tinka plačiai žinomi elektroninių grandinių sprendimai: rezonansinio dažnio, vėlinimo bei fazės poslinkio matavimo grandinės, tačiau minėtų elektroninių grandinių sprendimų ir principų pritaikymas biojutikliams nėra vienareikšmis. Biojutiklių su funkcinio sluoksnio naudojimas susijęs su pakankamai ilgais inkubaciniais periodais, kurių metu vyksta įvairūs mažai kontroliuojami ir kiekvienam matavimo atvejui unikalūs signalų slinkties procesai, susiję su analitės degeneravimu, nespecifinėmis biologinių elementų sąveikomis, baltyminių komponentų denatūravimu [29, 75]. Dėl to biojutiklių elektronikai ir įterptinei programinei įrangai keliami išskirtiniai stabilumo bei atsparumo minėtos rūšies trikdžiams reikalavimai.

1.4. Dirbtiniai neuroniniai tinklai

Dirbtinių neuroninių tinklų (DNT) algoritmai buvo pradėti kurti tuo pačiu metu, kai augo žinių apie biologines nervų sistemas potencialas. Panašiai, kaip ir biologinės sistemos, dirbtiniai neuroniniai tinklai grindžiami neuroninių elementų funkcijomis ir jų tarpusavio ryšių evoliucija. Tarp matematikos ir biofizikos disciplinų dirbantys mokslininkai (McCulloch Pitts ir kit.) jau 1943-aisiais metais publikavo darbą apie slenkstinės logikos principais veikiančius elektroninius neuroninius elementus ir jų paraleles su biologinėmis sistemomis. Rosenblatt 1958 metais pradėjo populiarinti

standartizuotą neuroninių tinklų metodologiją sudėtingų matematinių uždavinių sprendimui [76, 77]. Neuroninių tinklų idėjoms šaltasis laikotarpis atėjo, kai Papertt 1969 metais publikavo darbą apie perceptronų galimybes su matematiniais įrodymais, kad dirbtinis neuroninių tinklų taikymas yra ribotas. Atėjus skaitmenizacijos bumui, kai kompiuterinė įranga tapo milijonais kartų galingesnė, dirbtiniai neuroniniai tinklai vėl pradėti taikyti sprendžiant įvairias matematinės, socialines, ekonomines ir kitas problemas [78].

Šiuo metu dirbtiniai neuroniniai tinklai taikomi spręsti kompleksinius uždavinius, rasti sistemų dėsningumus. Per pastarąjį 20-mečių neuroninių tinklų taikymas išsidalino į daugelį sričių pagal sprendžiamas problemas. Dirbtiniai neuroniniai tinklai, pagal neuronų grupių tipus ir sąsajas, taikomi: klasifikuoti, sugrupuoti, aproksimuoti, net prognozuoti natūralius ar žmogaus kuriamus procesus. Dirbtiniai neuroniniai tinklai turi įvairių modifikacijų, kurios gali būti grupuojamos pagal neuroninių elementų (ląstelių) tipus, neuronų tarpusavio ryšių bei neuronų sluoksnių tipus. Dirbtiniai neuroniniai tinklai gali turėti šimtus jungčių tarp neuroninių ląstelių, taip sudarant kompleksines neuronines funkcijas arba algoritmus.

Vienas iš pagrindinių neuroninių tinklų privalumų yra tai, kad juose veikiantys neuroniniai elementai (funkcijos) gali vienu metu nepriklausomai vienas nuo kito atlikti skaičiavimus ir perduoti skaičiavimų rezultatą iš vieno neuroninio elemento į kitą. Biologiniuose neuronuose dendritai gauna elektrocheminį signalą, kuris perduodamas neuronui, o per sinapsinius ryšius elektrocheminis signalas yra perduodamas kito neurono dendritui. McCulloch pasiūlyta biologinio neurono funkciją aprašanti lygtis (1) [79]:

$$y = f\left(\sum_{i=1}^n w_i x_i + w_0\right); \quad (1)$$

čia x_i, \dots, x_n – neuronų įėjimai; w_i, \dots, w_n – svoriniai įėjimų koeficientai; w_0 – neurono funkcijos poslinkis; f – neurono suaktyvinimo funkcija; y – neurono išėjimas (sinapsė).

Neuronų svoriai per neuroninius įėjimus (dendritus), kurių gali būti daugiau nei vienas, yra susumuojami, taip sustiprinant arba suslopinant kiekvieno įėjimo vertę. Suminė įėjimo vertė gali suaktyvinti neurono funkciją. Dvejetainės sistemos atveju funkcijos suaktyvinimas reiškia jos išėjimo pasikeitimą iš loginio nulio į loginio vieneto būseną. Suaktyvinimo funkcijos (kai kada vadinamos aktyvacijos ar perdavimo funkcijomis) pasirinkimas priklauso nuo sprendžiamo uždavinio. Suaktyvinimo funkcijų pavyzdžiai parodyti (2) – (6) ir iliustruoti 4 pav.

$$f(net) = \frac{1}{1 + e^{-net}}; \quad (2)$$

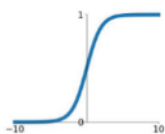
$$f(net) = \tanh(net); \quad (3)$$

$$f(net) = \max(0, net); \quad (4)$$

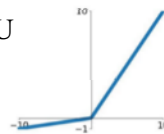
$$f(\text{net}) = \max(0, 1 \cdot x, x); \quad (5)$$

$$f(\text{net}) = \begin{cases} 1, & \text{jei } \text{net} \geq 0 \\ \alpha(e^{\text{net}} - 1), & \text{jei } \text{net} < 0 \end{cases}; \quad (6)$$

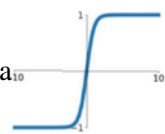
Sigmoidinė funkcija (žr. (2))



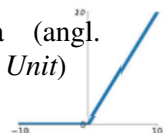
Leaky ReLU (žr. (5))



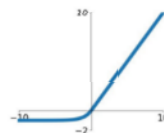
Hiperbolinė tangento funkcija (žr. (3))



ReLU funkcija (angl. *Rectified Linear Unit*) (žr. (4))



ELU (žr. (6))



4 pav. Neuroninio tinklo aktyvacijos funkcijos

Šiuo metu plačiausiai naudojamos (angl. *Rectified Linear Unit* (ReLU)) tipo funkcijos ((4), (5) ir 4 pav. c, d). Jos gerai tinka klasifikavimo uždaviniams, o sigmoidinė, tangentinė suaktyvinimo funkcijos – aproksimacijai ir prognozavimui.

Matematiniai neuronai jungiami į neuronų grupes, kurios vadinamos dirbtinių neuroninių tinklų sluoksniais. Tradicinis dirbtinis neuroninis tinklas turi įėjimus, išėjimus bei vidines paslėptų neuronų grupes, per kurias pateikta informacija (signalas, duomenų masyvas ir kt.) slenka paslėptu neuroniniu sluoksniu suaktyvinant ar nuslopinant pateikiamos informacijos parametrus [80, 81].

Įėjimo sluoksnyje kintamųjų vektorius jungiasi su paslėptųjų neuronų sluoksniu. Šiame sluoksnyje įėjimo informacija yra adaptuojama neuroniniam tinklui [82]. Pirminiai algoritmai išrenka tinklui būdingus bruožus, normalizuoja gaunamos informacijos svorius, suvienodina ir išrūšiuoja gautą įėjimo informaciją į masyvus. Įėjimo tinkle, atliekamas pirminis informacijos apdorojimo etapas. Po šio etapo rezultatas perduodamas paslėptų neuronų sluoksniams, tolimesnės informacijos apdorojimui. Tinkle gali būti keletas paslėptų neuronų sluoksnių [83].

Sluoksnių kiekis parenkamas atsižvelgiant į sprendžiamą uždavinį. Jei tinklo modelyje yra naudojamas vienas ar nedidelis paslėptų neuronų sluoksnių skaičius, tai modelis gali būti taikomas aproksimuojant duomenis ar sudarant algoritmus, paremtus tiesinėmis funkcijomis. Didėjant paslėptų neuroninių sluoksnių skaičiui, didėja neuronų tinklo tinkamumas kompleksinių, netiesinių uždavinių sprendimui. Paslėptų sluoksnių neuronai įvertina prieš tai buvusių neuronų svorio koeficientus, todėl apmokyto dirbtinio neuroninio tinklo neuronų koeficientai ir jų kitimas labai priklauso nuo ankstesnio sluoksniu neuronų koeficientų. Dirbtinio neuroninio tinklo veikimo teisingumas ir algoritminis lankstumas labai priklauso nuo tinklo dydžio, apmokymo strategijos ir trukmės bei aktyvacijos funkcijų. Dirbtinio neuroninio tinklo paskutinieji

paslėptų neuronų sluoksniams informaciją perduoda į išėjimo sluoksnį. Išėjimo sluoksniu veikimas priklauso nuo taikymo srities. Jei tinklas taikomas klasifikavimui (atpažinimui), tai išėjimo sluoksnyje vertinama paslėptų neuroninių sluoksnių požymių suma. Jei tinklas naudojamas tiesinės regresijos uždaviniui sprendimui, išėjimo sluoksnyje vertinamos didžiausios arba mažiausios paslėptų sluoksnių neuronų išėjimo vertės [84].

Pagal architektūrą neuroniniai tinklai gali būti skirstomi į tiesioginio sklidimo ir architektūras su grįžtamoju ryšiu. Tiesioginio sklidimo tinklai neturi grįžtamojo ryšio ciklų. Todėl tinklu sklindanti informacija įvertinama tik vieną kartą. Tinklais, kurie turi grįžtamojo ryšio ciklą, per neuronus sklindanti informacija per daugelį kartų gali būti perduodama įvairiais neuroninių ryšių keliais [85].

Populiariausi šiuo metu neuroniniams tinklams apmokyti yra taikomi du pagrindiniai metodai: apmokymas su mokytoju ir apmokymas be mokytojo. Didelio sudėtingumo, netiesinius uždavinius sprendžiantys tinklai apmokomi naudojant abu paminėtus metodus. Tinklo mokymas be mokytojo yra paprastesnis. Šiuo atveju tinklo išėjimas yra lyginamas su pageidaujama rezultatu, o neuroninio tinklo koeficientų vektoriai susiformuoja apmokymo eigoje. Mokymosi su mokytoju metode neuroninio tinklo įėjimų ir išėjimų sluoksniams apibrėžiami žinomi teisingais koeficientų vektoriais. Tuomet apmokymo metu paslėpti neuroniniai sluoksniams, išnaudodami grįžtamojo ryšio informaciją, kurios esmė yra įėjimo ir išėjimo neuronams parinkti koeficientų vektoriai, keičia savo koeficientus taip, kad gautas rezultatas būtų kuo artimesnis pageidaujama išėjimui. Kompleksinis tinklo apmokymo metodas naudojamas, kai tinklo architektūra yra ne vienalytė, o kombinuota, t.y. turinti tiesioginio perdavimo ir grįžtamojo ryšio elementų. Tokios architektūros paprastai naudojamos tuomet, kai vienu metu reikia spręsti kelis funkcinius uždavinius.

Per paskutinį dešimtmetį rinkoje atsirado daug įvairių dirbtinių neuroninių tinklų architektūrų ir yra daug ženklų, rodančių, kad su neuroniniais tinklais susijusios žinios artimiausioje ateityje vystysis su dideliu pagreičiu. Todėl yra logiška ieškoti naujų nišų kuo įvairesniam neuroninių algoritmų panaudojimui. Viena svarbiausių šio darbo idėjų yra panaudojant neuroninius tinklus biojutiklių signalų apdorojimui, spręsti anksčiau minėtus iššūkius, susijusius su gamtinės kilmės bioelementų nestabilumu. Keliami hipotezė, kad naudojant neuroninį tinklą su konvoliucijos funkcijos pradiniu apdorojimu [84, 86-88] galima pasiekti reikiamą signalo apdorojimo algoritmo lankstumą. Biojutiklio signalo apdorojimui galima naudoti ir kitas dirbtinių neuroninių tinklų rūšis, pavyzdžiui rekurentinius neuroninius tinklus. Šio tipo tinklai parankūs identifikuoti ir klasifikuoti laiko ašyje išreikštus signalus. Rekurentiniai tinklai dažnai taikomi signalų, išreikštų laiko ašyje, filtravimui, natūralios kalbos apdorojimui. Mūsų atvejui geriau tinka konvoliucinio tipo neuroninio tinklo architektūra, nes biologinių elementų sąveika gali būti kiekybiškai įvertinama tik teisingai nustatčius informatyvią signalo dalį, kuri yra išreikšta ne tik laiko, bet ir dažnio ašyje.

Šiame darbe, kuriant neuroninį signalų apdorojimo algoritmą, jo apmokymui buvo naudojami išmatuoti ir sumodeliuoti biojutiklio atsako signalai. Baigtinių elementų metodu modeliuotais rezultatais apmokyti neuroniniai tinklai jau anksčiau

yra pademonstruoti mechaninio atsparumo, elektrinių prietaisų projektavimo, sudėtingų lygčių sprendimų srityse [84, 89, 90]. Biojutiklių signalų apdorojimui šio tipo algoritmai naudojami pirmą kartą.

1.4.1. Konvoliuciniai neuroniniai tinklai

Neuroniniai tinklai vadinami konvoliuciniais, jei bet kuriame jų sluoksnyje yra naudojama matematinės konvoliucijos operacija. Šio tipo tinklams priskiriama 20 % praktikoje naudojamų dirbtinių neuroninių tinklų. Pirmasis konvoliucinius neuroninius tinklus 1990-aisiais metais pademonstravo Yann LeCu sukūręs LeNet5 neuroninių tinklų apmokymo ir demonstravimo bazę [91]. Tinklų bazė pirmą kartą buvo pritaikyta pašto kodų nustatyme. Šis konvoliucinis algoritmas buvo adaptuotas atpažinti ne tik skaičius, bet ir išskirti objektus iš paveikslų. Konvoliucinį dirbtinį neuroninį tinklą sudaro keturios algoritminės dalys [17]. Konvoliucija, išskyrimas, sutelkimas ir sujungimas. Sujungimo funkcija aktyvuojama tik tinklo išėjimo sluoksnyje, nes konvoliucijos-sutelkimo algoritmai su skirtingais tinklų sluoksnių svoriniais koeficientais gali kartotis net keliasdešimt kartų [92, 93].

Konvoliuciniame tinkle įvesties blokas dažniausiai būna sudarytas iš trimačio masyvo, kuriame iliustruojamos norimos apmokyti objektų grupės. Tinkamiausias pavyzdys būtų spalvotas ar dviejų spalvų paveikslas (4 tūkstančių pikselių, 64×64), kuris yra konvertuojamas iš paveikslo į trimatį masyvą, kuris užpildytas skaičiais tarp 0 ir 255 (spalvos, atspalvio RGB (255; 255; 255) kodas). Jei paveikslas dviejų spalvų, tai 0 – juoda spalva, 255 – balta spalva [18, 82, 85].

Atliekant konvoliucijos operaciją, neuroniniame tinkle yra sudaromas tinklo požymių žemėlapis. Konvoliucinio sluoksnio parametrai yra sudaryti iš filtrų, kurie naudojami apmokymo metu. Požymio žemėlapio sluoksnis sudaromas keičiantis filtro pozicijai. Slenkant filteriui, persidengimus su įvestimi ar neuronų masyvu skaičiuojama skaliarine forma. Tokiu būdu yra sukuriamas dvimatis masyvas, kuris vadinasi aktyvacijos žemėlapiu. Naudojant apmokymą duomenų bazės nuotraukoje (ar kitos paskirties dvimačiame duomenų masyve) esanti informacija yra per didelė (pikseliais), kad paslėpti neuronai galėtų išmokti ir išskirti savybes iš visos nuotraukos. Todėl taikant sutelkimo funkciją, nuotrauką (dvimatį duomenų masyvą) stengiamasi suskaidyti į regionus [92].

Masyvai - nariai sudaromi naudojant tris optimizacinius hiperparametrus (7): gylį, žingsnį ir nulinį operandą. Sutelkimo hiperparametrai parenkami eksperimentiškai ir jų gylis didinamas tol, kol apmokytas tinklas nebeišskiria, nebeatpažįsta naujų masyve ieškomų parametrų. Sutelkimo hiperparametrų gylyiai yra apibrėžiami neuroninių sluoksnių skaičiumi, kuris nustatomas taikant skirtingų parametrų sutelkimo filtrus. Nulinio operando funkcija leidžia atlikti didelį sutelkimą su mažu atidėjimu, įvertinant aktyvacijos žemėlapio kraštines. Nulio operando funkcija gali būti apibrėžta taip:

$$\frac{(V - R) + 2Z}{S + 1}; \quad (7)$$

čia V – įėjimo masyvo tūris (aukštis \times plotis \times gylis); R – sutelkimo filtro dydis; Z – nulinio operando vertė; S – filtro žingsnis, atliekant konvoliuciją tinklo apmokymo metu.

Sutelkimo operacija sumažina apmokomų parametrų skaičių ir gylį, atitinkamai sumažinant apmokymui pateikiamos informacijos kiekį. Didelis sutelkimas yra taikomas tada, kada nėra reikalingas didelis apmokyto tinklo jautrumas, stengiantis masyve išskirti mažus ieškomus objektus. Atliekant sutelkimą konvoliuciniai tinklo sluoksniai nekinta. Taikant sutelkimą tikimasi, kad tinklas išmoks išskirti neatsitiktinius klasifikuojamų objektų požymius. Konvoliuciniame dirbtinių neuronų tinkle naudojamas surišantysis sluoksnis, kuris tiesiogiai sujungia dirbtinius neuronus su konvoliuciniais sluoksniais. Taikant konvoliucinį dirbtinį neuroninį tinklą CMUT pagrindo veikiančio biojutiklio signalo apdorojimui, tikimasi atpažinti ir išskirti biologinės sąveikos atžvilgiu kintančią informaciją tiek dažnio, tiek laiko srityse. Lyginant konvoliucinį dirbtinį neuroninį tinklą su kitais galimais dirbtinių neuroninių tinklų metodais ir architektūromis, ištreniruotas konvoliucinis tinklo signalo apdorojimo algoritmas, adaptyvus biojutiklio kalibracijoms su etaloniniais skysčiais bei biojutiklio geometrinei modifikacijai.

1.5. Triukšmų šaltiniai mikroelektromechaninėse sistemose

Triukšmas mikroelektromechaninėse sistemose (MEMS), taip pat ir talpiniuose mikromontuojamuose ultragarsiniuose keitikliuose (CMUT) atsiranda dėl aplinkos veiksnių: elektromagnetinių laukų, akustinių/mechaninių bangų, temperatūros pokyčių ir kt. Taip pat išoriniams triukšmų šaltiniams priskiriami trikdžiai ar nestabilūs parazitiniai parametrai, atsirandantys nekokybiškai surinkus MEMS įtaisus, pavyzdžiui dėl nestabilaus kontakto su įtaiso korpusu ar nestabilių elektrinių kontaktų [94]. Sąlyginai nedidelė triukšmo dalis yra terminis struktūrinių puslaidininkinių medžiagų triukšmas, įvardijamas kaip vidinis MEMS triukšmas.

Su parazitiniiais parametrais (mechaninio ir elektrinio pobūdžio kontakto varža, neaktyvi CMUT elektrinio talpio dalis, jungiamųjų laidininkų induktyvumas ir kt.) susijusi triukšmo dalis gali būti valdoma mažinant puslaidininkinių elementų, laidininkų matmenis bei susijusius parazitinius parametrus. Kaip įprasta elektronikoje, MEMS triukšmo lygis įvertinamas skaičiuojant santykį signalas - triukšmas. Visiems MEMS taikomi dvikrypčiai signalo/triukšmo santykio įvertinimo metodai, kai MEMS prietaisas veikia ir kaip jutiklis, ir kaip vykdymo įtaisas. Įvertinti triukšmą, kai mikroelektromechaninėje sistemoje vyksta energijos kitimas iš mechaninės energijos į elektros energiją ir atvirkščiai, o papildomai, veikiant MEMS įtaisui, energija išsiskiria dar ir terminės bei elektromagnetinės energijos pavidalu, yra labai sudėtinga. Todėl dažniausiai mikroelektromechaninės sistemos charakterizuojamos minėtus energijos virsmus įvertinant kaip terminį triukšmą [8, 95, 96].

Mažėjant MEMS matmenims, kaip mechaninio triukšmo komponentė gali pradėti reikštis ir Brauno judėjimas. Brauno judėjimu vadinamas dinamiškai nesubalansuotų jėgų atsiradimas dėl atsitiktinio molekulių judėjimo submikroninėse ar nanometrines MEMS struktūrose, tokiose kaip CMUT membranos. Dažniausiai

Brauno judėjimas įvertinamas kaip terminio triukšmo dalis, pavyzdžiui analizuojant rezonansinių jutiklių adsorbcijos-desorbcijos triukšmą dirbant mažų tikslių cheminių medžiagų koncentracijų sąlygomis [97].

CMUT tipo sistemoje terminis-mechaninis triukšmas gali būti įvertinamas per slopinimo arba mechaninių nuostolių efekto dalį, pasireiškiančią šiluminės energijos atidavimu į aplinką [96]. Tokiu atveju terminio-mechaninio triukšmo intensyvumas gali būti apskaičiuojamas naudojant (8) lygtį:

$$i_{T-M} = \sqrt{\frac{4kT}{Re_{CMUT}}}; \quad (8)$$

čia k – Bolcmano konstanta ($1,38e 10^{-23}$ J/K); Re_{CMUT} – CMUT elektromechaninio impedanso realioji dalis; T – CMUT aplinkos temperatūra Kelvino laipsniais. Matome, kad didesnė realioji impedanso dalis užtikrina žemesnį triukšmo intensyvumą.

Beveik visuose MEMS įtaisuose egzistuoja ir Fličerio triukšmas. Šio tipo triukšmas priskiriamas elektriniams triukšmams, kuris yra atvirkščiai priklausomas nuo dažnio ($1/f$) [94, 98]. Taip pat nėra išvengiami ir kiti instrumentiniai triukšmai, kurių įtaka MEMS signalams yra mažesnė, nei kiti poskyryje paminėti triukšmai [99].

1.6. CMUT biojutiklio signalo atsako signalo apdorojimo metodai

Signalų vėlinimo laiko matavimas yra vienas pagrindinių matavimo metodų, naudojamų šiame darbe. Vėlinimo laikas dar gali būti įvardijamas ir kaip signalo sklidimo trukmė, signalo atvykimo laikas, uždelimo trukmė. Šis metodas plačiai taikomas ultragarsiniuose matavimuose, pavyzdžiui, neardomosios kontrolės, ultragarsinės vizualizacijos ir diagnostikos prietaisuose, sonaruose. Taip pat signalo vėlinimo laikas matuojamas radijo lokacinėse sistemose, dažnio filtruose. Skersines paviršines akustines bangas naudojančiuose biojutikliuose, bangos sklidimo laiko (signalų vėlinimo) matavimo metodai taikytini tuomet, kai biologinių elementų sąveika su biojutiklio analitine dalimi pakeičia akustinės bangos sklidimo greitį [21, 72].

Greta signalo vėlinimo laiko biologinių elementų sąveika gali būti aptikta ir matuojant akustinio signalo fazės ir amplitudės pokyčius. Jutiklio analitinę zoną praėjusio signalo amplitudės pokytis priklauso nuo akustiniame matavimo kelyje esančių medžiagų sugerties bei sklindančios bangos žadinimo signalo formos. Amplitudės slopinimo matavimo metodas gali būti taikomas surandant atstumą, kurį medžiagoje nukeliavo akustinė banga. Šiems matavimams gali būti naudojami signalo galios (RMS) detektoriai, kurie integruoti su mikrovaldikliu, turinčiu aukštos skiriamos gebos analoginį matavimo kanalą. Šis matavimo metodas gali būti informatyvus tik tuo atveju, kai lygiagrečiai matuojama akustinių bangų sklidimo terpės temperatūra.

Fazės pokyčio matavimo metodas yra parankus tuo, kad jo taikymas nėra apibrėžtas laiko ašyje. Tačiau absoliutinio fazės pokyčio matavimui reikia kalibruoti matavimo kanalą, įvertinant aplinkos įtaką. Taip pat šiam matavimui reikalinga

aukštos kokybės aparatūrinė įranga, kad fazės pokytį būtų galima įvertinti su pakankama skyra [26, 100].

Akustinės bangos parametrų pokyčiams matuoti gali būti taikoma ir osciliatoriaus grandinė. Per biojutiklio analitinę zoną praėjęs signalas naudojamas osciliatoriaus žadinimui, taip sudarant sąlygas išmatuoti dažnio pokytį. Taikant šio tipo matavimą biojutikliuose nėra galimybės įvertinti signalo sklidimo trukmės, tik jo dažnio pokytį realiaame laike. Kaip ir fazės pokyčio matavimui šiam metodu reikalinga didelės skyros analoginio signalo nuskaitymo įranga [101].

Įprastinis, plačiausiai naudojamas signalo vėlinimo laiko matavimas atliekamas matuojant laiką, praėjusį nuo žadinimo impulso pradžios iki per analitinę biojutiklio zoną praėjusio signalo (čia ir toliau – *biojutiklio atsako* arba *biojutiklio atsako signalo*) aptikimo momento. Šis metodas toliau šiame darbe vadinamas *vieno impulso vėlinimo matavimu*. Vieno impulso vėlinimo matavimo tikslumo potencialas didėja mažinant žadinimo signalo trukmę, todėl siūstovo pusėje CMUT struktūra žadinama 1 – 3 harmoninio signalo periodus truncančiu signalu. Biojutiklio atsako signalas imtuvo dalyje paverčiamas elektriniu signalu, kurio aptikimo momentas registruojamas pagal lokalų virpesių amplitudės maksimumą [74]. Vėlinimo signalo matavimo kanalo kalibravimui gali būti naudojamas etaloninis fantomas, kurio vėlinimo laikas yra žinomas arba gali būti apskaičiuotas su reikiamu tikslumu.

Vieno impulso vėlinimo matavimas

Vieno impulso sklidimo laikas gali būti matuojamas aptinkant atsako signalo atvykimo laiką vienu iš trijų būdų. Pirmasis – biojutiklio atsako signalo lokalaus amplitudės maksimumo aptikimas. Šis būdas reikalauja jautraus ir adekvataus amplitudės matavimo algoritmo, kuris ne visuomet įmanomas matavimų realiaame laike sąlygomis. Antrasis – signalo perėjimo per nulį su didžiausiu statumu aptikimas. Daugeliu atvejų šis būdas realizuojamas skaičiuojant signalo išvestinę. Perėjimo per nulį būdą sudėtinga pritaikyti, jei atsako signalas turi nuolatinę dedamąją. Trečiasis būdas – užduodant slenkstinę signalo amplitudės ribą. Šis būdas gali būti neatsparus triukšmams ir atsitiktiniams trikdžiams. Praktikoje naudojami ir kiti vieno impulso vėlinimo matavimo metodai [26, 102].

Vėlinimo matavimas kryžminės koreliacijos metodu

Taikant šį matavimo metodą ieškoma koreliacijos tarp žadinimo ir atsako signalų [103]. Koreliacijos signalų apdorojime naudojama dviejų signalų panašumų įvertinimui. Biojutiklio signalo interpretavimas kryžminės koreliacijos metodais, gali būti taikomas įvertinant laiko vėlinimą, dažnio ir fazės skirtumus. Biojutiklio atsako matavimas gali būti atliktas, taikant kryžmės koreliacijos lygtį, kuri skirta įvertinti signalo laiko vėlinimą:

$$ToF = Time \left(\left(\max \left(\int_{-\infty}^{\infty} S_R(t) \cdot S_T(t - \tau) dt \right) \right) \right); \quad (9)$$

čia *ToF* – signalo sklidimo trukmė (biojutiklio atsakas), *Time* – priimto signalo laiko ašies masyvas; *max* – funkcija, randanti didžiausią vertę masyve; *t* – laikas; τ – vėlinimas; S_R – priimtas signalas; S_T – žadinimo signalas.

Taip pat kryžminė koreliacija gali būti išreikšta konvoliucijos matematiniais operatoriais. Atliekant skirtuminių biojutiklio atsako signalo vertinimą, matuojant biojutiklio CMUT struktūros apkrovą, kai keičiasi biojutiklio mikrokanalo skysčio tankis, keičiasi CMUT struktūros rezonansas. Atlikus atsako signalo konversiją iš laikinio į dažnio-galios signalą ir taikant koreliacijos algoritmus, vertinamas kintantis CMUT struktūros rezonansas, kuris gali būti susiejamas su mikrokanale esančio skysčio tankiu. Fazės poslinkio vertinimas CMUT biojutiklyje galimas, vertinant biojutiklio mikrokanalo akustinių bangų greitį skystinėje terpėje.

Vėlinimo matavimas interpoliuojant signalą

Geros kokybės signalo, kur signalo ir triukšmo santykis yra didelis, vėlinimo matavimo tikslumą gali įtakoti signalo diskretizavimo dažnis. Diskretizavimo problema atsiranda, kada biojutiklio elektronikoje naudojamas lėtas keitiklis analogas-kodas. Grubiai diskretizuotas signalas turi ribotą skyrą laiko ašyje, todėl nedideli vėlinimo pokyčiai gali „pradingti“ tarp diskretų. Signalą papildomai interpoliuojant, pavyzdžiui naudojant lygtį (10) parodytą metodą, galima susintetinti matuojamojo signalo kopiją su didesniu diskretizavimo dažniu [104].

$$S(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} S_R \frac{\sin\left(\pi\left(\frac{t}{\Delta t} - n\right)\right)}{\pi\left(\frac{t}{\Delta t} - n\right)}; \quad (10)$$

$$ToF = Time\left(\max(\mathcal{F}(t)(S))\right);$$

čia ToF – signalo sklidimo trukmė (vėlinimas); $Time$ – nuskaityto signalo laiko ašies masyvas; \max – funkcija, randanti didžiausią vertę masyve; S_R – rekonstruojamas signalas; t – laikas; Δt – diskretizavimo periodas; $\mathcal{F}(t)$ – interpoliacijos rekonstruktorius.

Vėlinimo matavimas signalą aproksimuojant empirine kreive

Priimtą signalą taip pat galima aproksimuoti empirinių duomenų kreive. CMUT biojutiklis siųstuvo pusėje turi periodinę pirštų struktūrą, suderintą su tam tikro dažnio ir tam tikro fazinio greičio banga. Perėjusi per analitinę zoną skersinė akustinė banga priimama analogiškoje periodinėje struktūroje. Priimtą signalą galima dekomponuoti į eilę harmoninių dedamųjų [74]. Didinant vėlinimo matavimo kokybę, priimtas signalas gali būti aproksimuojamas sinusų sumos metodu [105], (12).

Signalą aproksimuojančią funkciją galima surasti statistiniais metodais, pavyzdžiui, mažiausių kvadratų metodu. Taikant sinusų sumos matematinę formą, mažiausių kvadratų metodu parenkami kiekvieno nario koeficientai. Kiekvieno sinusų sumos nario svoris nustatomas pagal tai, kaip toli nuo funkcijos domeno yra nutolęs aproksimuojamas taškas [106]. Išmatuoto signalo aproksimavimas statistiniais metodais užima daug skaitmeninės įrangos resursų. Iš kitos pusės, nėra būtina aproksimuoti visą signalą, jei jis turi pasikartojančią formą [107]. Svarbu, kad pasirinktoje atkarpoje išsiskirtų signalo minimumas arba maksimumas, kuris galėtų būti panaudotas vėlinimo matavimui. Sinusų sumos metodo naudojimą iliustruoja (12) lygčių sistema.

$$S_{EMP}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n \sin(b_n t + c_n); \quad (11)$$

$$ToF = Time \left(\max(\mathcal{F}(t)(S_{EMP})) \right);$$

čia S_{EMP} – empirinė aproksimuota sinus išraiška; a – amplitudinis koeficientas; b – dažnio ašies koeficientas; c – laiko ašies kompensavimo koeficientas.

Aproksimavus atkarpa empirinių duomenų kreive, atkarpos tikslesniam minimumui ar maksimumui surasti taikoma dirbtinė, didesnės skyros laiko ašis, kurioje atvaizduojama aproksimuota kelių vyraujančių dažnių sinusų funkcijų suma. Panaudojus didžiausios amplitudinės vertės paieškos funkciją ir indeksavus rezultatą, padidėja signalo vėlinimo matavimo tikslumo potencialas.

Vėlinimo matavimas panaudojant gaubtines

Signalų apdorojime naudojamos gaubtinės, kurios aproksimuoja signalo maksimumus ir minimumus [108]. Mūsų atveju, signalo gaubtinė gali būti naudojama kaip priemonė surasti lokalų priimto signalo amplitudės maksimumą laiko ašyje [109]. Vienas iš paprasčiausių gaubtinės suradimo metodų yra jutiklio atsako signalo filtravimas žemo dažnio filtru [110]. Tačiau žemo dažnio filtras turi esminį trūkumą – dėl fazinių poslinkių iškreipia vėlinimo matavimo rezultatą. Alternatyvūs gaubtinės suradimo būdai, pasižymintys mažesniais informacijos iškraipymais, yra kvadratinio vidurkio metodas, viršūnių aproksimacijos metodas bei Hilberto transformacija [111].

Signalų glotninimas

Signalų glotninimas – tai signalo apdorojimo metodas, kuriuo sumažinami dideli duomenų masyve greta esančių verčių skirtumai. Taip gali būti sumažintas neinformatyvaus triukšmo kiekis. Glotninimas paprastai atliekamas ne realiajame laike, o papildomo signalo apdorojimo (*post-procesingo*) metu. Glotninant signalą reikia apsibrėžti filtravimo intervalą (nurodomas taškų kiekis, iš kurių bus randama vidutinė vertė ar parenkami filtro koeficientai). Vienas iš signalo glotninimo algoritmų yra slenkančio vidurkio filtras, realizuojamas per baigtinės impulsinės reakcijos funkciją (FIR), kurios efektas yra panašus į žemo dažnio filtro efektą. FIR funkcija parodyta (13) lygtyje.

$$y(n) = \sum_{k=0}^{m-1} b_k x(n-k); \quad (12)$$

čia m – filtro eilė; b_k – filtro koeficientai; x – triukšmingas signalas; y – nufiltruotas signalas.

Gana plačiai naudojamas Savitzky-Golay glotninamasis filtras, naudojantis mažiausių kvadratų metodą. Šiuo metodu atlikus glotninimą, išlaikomi esminiai signalo bruožai. Savitzky-Golay (12) ir (13) yra taikoma slenkanti polinominė funkcija, kuri išskaičiuojama iš gretimų išmatuoto signalo elementų per linijinį mažiausių kvadratų metodą. Šis metodas naudojamas apibendrinti galutinių duomenų rezultatą, kai jau yra surinkti biojutiklio atsako signalų masyvai.

$$Y(j) = \sum_{i=\frac{m-1}{2}}^{\frac{m-1}{2}} C_i \cdot y_{j+i}, \frac{m-1}{2} \leq j \leq n - \frac{m-1}{2}; \quad (13)$$

čia m ir n – sąsūkos koeficientas; y_j – triukšmingo signalo diskretinė reikšmė; C_j – kvadratiniai polinomo nuokrypio koeficientai, randami iš $n[x_j, y_j]$ taškų ($j = 1, \dots, n$) rinkinio, kur x yra nepriklausomas kintamasis, o y_j yra stebima reikšmė. Jie yra apdorojami m konvekcijos koeficientų rinkiniu.

1.7. Akustinis skysčio pumpavimas mikrokanale

CMUT pirštų tipo struktūrai žadinant akustinę bangą, deformuojamas elektrostatinų CMUT elementų paviršius. Taip sukuriama skersinės akustinės bangos [21-23, 72]. Dalis šių bangų sklinda Scholte bangų pavidalu skysčio ir kieto kūno sandūroje. Tokiu atveju, vieno periodo metu, didžioji bangos energijos dalis išspinduliuojama į skystį Rayleigh kampu θ_R :

$$\theta_R = \arcsin\left(\frac{v_f}{v_r}\right); \quad (14)$$

čia v_r – akustinės bangos greitis kieto kūno paviršiuje, m/s; v_f – akustinės bangos greitis skystyje, m/s.

Pagal (15), priklausomai nuo garso greičio skirtingose terpėse santykio, priklauso lūžtančios Rayleigh energijos sklidimo kampas, akustinei energijai pereinant iš kieto kūno į skystį. Savo ruožtu, kadangi šis kampas niekada nėra status, akustinė energija skysčio dalelėms suteikia poslinkį, kurio viena dedamųjų yra lygiagreti kieto kūno paviršiui. Veikiant periodinėms akustinėms bangoms, susidaro lygiagrečiai kieto kūno paviršiui nukreipto akustinio slėgio arba akustinio pumpavimo (angl. *acoustic streaming*) efektas. Dirbant mikrokanale, kur atstumas nuo CMUT paviršiaus iki mikrokanalo sienelės yra šimtai mikrometrų, akustinio pumpavimo efektas taip pat priklauso ir nuo mikrokanalo matmenų bei mikrokanalo medžiagos. Tam tikrais atvejais gali susidaryti destruktivi įvairių atspindėtų bangų sąveika, slopinanti pumpavimo efektą. Vengiant destruktivios bangų sąveikos, biojutiklio CMUT struktūros išdėstomos suderintai su žadinamos bangos ilgiu: šukų pirštų poros biojutiklyje sudarytos iš dviejų pirštų grupių, kuriuos skiria $\lambda/4$ (ketvirčio bangos ilgio) atstumas [60, 61, 74]. Pasinaudojant šiuo konstrukciniu privalumu, išspinduliuojamos energijos kampą galima valdyti keičiant fazių skirtumą tarp CMUT elementų ir sumažinti akustinio pumpavimo priklausomybę nuo mikrokanale esančio skysčio ir mikrokanalo savybių.

1.8. Skyriaus išvados

Mokslinės literatūros apžvalga parodė, kad šiuo metu daugiausiai publikacijų yra apie pjezoelektrinėmis medžiagomis grindžiamus MEMS tipo biojutiklius. Biojutiklių paviršiuje formuojamos specifinės dangos, kurių sąveikos su analite rezultatas pakeičia elektromechaninius MEMS įtaisų parametrus. Daugeliu atvejų

naudingą informaciją apie biologinę sąveiką neša rezonansinis MEMS elementų dažnis. Kai kuriais atvejais elektromechaninių parametrų pokyčiai gali būti siejami su analitės koncentracijomis. Jautrumu ir energetiniais parametrais už pjezoelektrinį efektą naudojančius įtaisus yra pranašesni CMUT pagrindu veikiančios skersinių akustinių bangų įtaisai, sukurti darbui su skystomis analitėmis. Iki šiol buvo pademonstruota, kad šukų tipo CMUT struktūra gali būti tinkama mažiems skysčio koncentracijos pokyčiams matuoti. Biologinės sąveikos įvertinimui, kai siekiama aptikti analitinėje biojutiklio zonoje adsorbuotus biologinius elementus, reikia matuoti akustinių bangų vėlinimą.

Apžvelgus akustinių bangų vėlinimo matavimo metodus nustatėme, kad signalo vėlinimo matavimo metodai, susiję su papildomu duomenų apdorojimu (angl. *post-processing*), pavyzdžiui interpoliaciniai ar aproksimaciniai, nėra tinkami realiuoju laiku veikiančiuose produktuose. Iš kitos pusės, anksčiau naudoti signalų apdorojimo metodai, pavyzdžiui gaubtinės suradimo ar perėjimo per nulį detekcijos, pasižymi palyginti dideliu triukšmu ir neatsparumu biologinės kilmės trikdžiams. Remiantis praktine ir teorine informacija apie kovoliucinius neuroninius tinklus, jų panaudojimas signalo vėlinimo matavimui gali būti efektyvi alternatyva įprastiniams signalo vėlinimo matavimo metodams. Todėl siūloma ištirti dirbtinių neuroninių tinklų panaudojimą biojutiklio atsako signalo interpretavimui. Keliame hipotezę, kad neuroninio tinklo panaudojimas CMUT pagrindu veikiančio biojutiklio signalams apdoroti suteiks lankstumo dirbant su įvairiomis biologinės kilmės analitėmis.

Atlikta analizė apie dirbtinių neuroninių tinklų parinkimą CMUT tipo biojutiklio signalo atsakui interpretuoti. Nustatyta kad dirbtiniai neuroniniai tinklai taikytini akustinių bangų interpretacijai. Biojutiklio signalo vėlinimo matavimui pasirinktas konvoliucinis dirbtinis neuroninius tinklas. Konvoliucinis tinklas puikiai geba veikti su dvimate informacija, todėl keliame hipotezę, kad signalus pagal vėlinimo laiką neuroninis tinklas klasifikuos su pakankamu tikslumu pagal spektrogramas.

Akustinio pumpavimo principas, iš esmės tinkantis CMUT šukų konstrukciją turinčiam biojutikliui, gali būti panaudotas maišant analitę mikrokanale ir valdant biologinės sąveikos greitį. Taip pat apžvelgtos galimybės taikyti šią šukų tipo konstrukciją ne tik kaip mechaninio poveikio analizavimo sistemą, bet kaip ir vykdymo įtaisą. Tokių funkcinių savybių integravimas biojutiklyje žymiai padidintų jo pridėtinę vertę.

2. TYRIMŲ METODAI

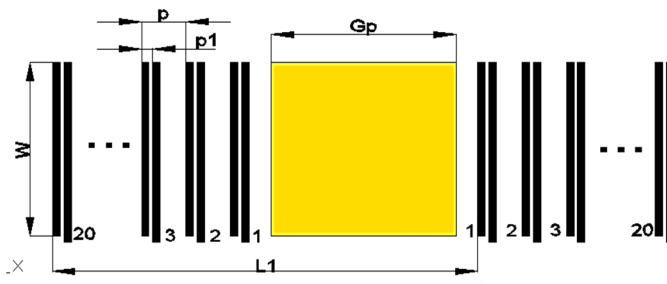
Skyriuje pateikiami teoriniai ir eksperimentiniai metodai, kuriais remiantis bus tiriami CMUT pagrindu veikiantys biojutikliai, taip pat galintys veikti ir kaip mikrobrautų valdymo įtaisai. Detalizuojami metodai, kuriais gaunamas biojutiklio atsako signalas ir tiriami šio signalo kitimo dėsningumai, susiję su biologinės kilmės sąveikomis. Laboratorinė ir kita techninė įranga, kuri naudojama biojutiklio tyrimuose, aprašoma pagrindinėmis jos techninėmis savybėmis. Taip pat skyriuje pagrįstas jutiklio elektromechaninės dalies matmenų suradimas. Detalizuotai atskleidžiamas biojutiklio atsako signalo matavimas gaubtinės, aproksimacijos, bei apmokytų dirbtinių neuroninių tinklų metodais. Dirbtinių neuroninių tinklų pagalba veikiantis biojutiklio signalo analizavimo metodas apmokomas baigtinio laiko skirtumo modeliavimo ir eksperimentiniais rezultatais.

Kita metodų skyriaus dalis yra skirta CMUT biojutiklio pritaikymui veikti kaip mikrokanale esančio skysčio manipuliavimo (pumpavimo, maišymo, biologinių elementų pozicionavimo) įtaisui. Pateikti metodai, skirti pumpuoti, maišyti biojutiklio mikrokanalo skystinę terpę bei valdyti mikrokanale esančių biomolekulių ar kitų dalelių padėtį ant biojutiklio analizei skirtos aikštelės. Šie metodai grindžiami ir testuojami difuzinės kinetikos ir biocheminės sąveikos eksperimentiniais tyrimais.

2.1. Biojutiklio šukų tipo CMUT struktūra

CMUT celių išdėstymas biojutiklyje yra iliustruojamas 5 pav. Juodomis linijomis parodytos CMUT celės, išdėliotos į šukų formos struktūrą. Atstumas p vadinamas šukų struktūros periodu ir rodo atstumą tarp šukų pirštų porų. Pirštų poroje yra dvi CMUT celių grupės, tarp kurių yra atstumas p_1 . Poroje esantys pirštai nėra elektriškai sujungti tarpusavyje, todėl juos galima žadinti skirtingu laiku. Visos šukų tipo struktūros mastu atitinkami pirštai yra elektriškai sujungti ir sudaro dvi skirtingomis fazėmis žadinamų pirštų grupes. Šukų tipo struktūros apertūros plotis W . Skirtingai nei pjezoelektrines medžiagas naudojančiuose MEMS įtaisuose, kur šukų tipo struktūros pirštą sudaranti elektrodų pora yra paviršinė, CMUT šukų struktūros pirštus sudarančios celės yra trimatės. Struktūros apačioje jos turi bendrą elektrodą, o paviršiuje – kiekvienam pirštui (pirštų grupei) atskirus elektrodus. Tai leidžia suformuoti skirtingomis fazėmis žadinamus pirštus šukų tipo struktūroje. Nepriklausomas poroje veikiančių pirštų žadinimas suteikia galimybę valdyti skersinės akustinės bangos sklidimo kryptį [60].

Šiame darbe buvo naudojami dviejų modifikacijų vandenyje veikiantys šukų tipo keitikliai. Pirmosios modifikacijos CMUT celės suprojektuotos veikti 5 MHz dažniu, o antrosios – 10 MHz dažniu. Pagal pasirinktą nominalų dažnį ir jį atitinkančių žadinamų Scholte tipo bangų fazinį greitį (1500 m/s vandens ir silicio sandūroje) buvo apskaičiuoti atstumai tarp pirštų.



5 pav. CMUT biojutiklių maketas

Pirmosios modifikacijos (5 MHz) keitiklių pirštų išdėstymo periodas $p = 300 \mu\text{m}$ ir yra lygus Scholte tipo skersinės akustinės bangos ilgiui λ . Šukų tipo struktūra čia sudaro dvi, siūstovo ir imtuvo, pirštų porų grupės, kurios viena kitos atžvilgiu paslinktos $p_1 = \frac{\lambda}{4} = 75 \mu\text{m}$ atstumu. Tiek siūstovo, tiek imtuvo struktūra turi po 20 pirštų porų, todėl keitiklis gali būti apgretinamas, t.y. siūstovas gali veikti imtuvo režimu ir atvirkščiai. Tarp siūstovo ir imtuvo struktūrų suprojektuota 100 nm storio aukso sluoksniu dengta biologinei sąveikai skirta aikštelė. Atstumas tarp siūstovo ir imtuvo $L_I = 14,7 \text{ mm}$, o analitinės aikštelės ilgis $G_p = 10 \text{ mm}$. Antrosios modifikacijos (10 MHz) keitikliai buvo suprojektuoti analogiškai. Pirštų išdėstymo periodas $p = 146 \mu\text{m}$, atstumas tarp siūstovo ir imtuvo struktūrų $L_I = 11 \text{ mm}$, analitinės aikštelės ilgis $G_p = 8 \text{ mm}$. Kaip ir pirmosios modifikacijos keitikliai, čia struktūros taip pat sudarytos iš 20 pirštų porų.

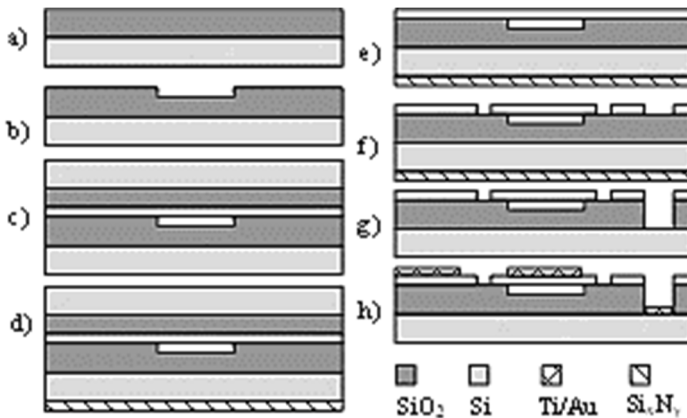
2.2. CMUT biojutiklio gamybos technologija, charakterizavimas ir surinkimas

Dviejų modifikacijų CMUT šukų tipo struktūros buvo gaminamos skirtingomis mikromontavimo technologijomis. Pirmosios modifikacijos (5 MHz) keitikliai pagaminti naudojant plokštelių sujungimo technologiją. Su šiais keitikliais buvo atlikti biojutiklio atsako signalų matavimo ir apdorojimo eksperimentai. Antrosios modifikacijos (10 MHz) keitikliai pagaminti aukojamojo sluoksnio technologija. Su šiais biojutikliais darbe atlikti biologinės sąveikos kinetikos ir skysčio tėkmės eksperimentai.

Plokštelių sujungimo technologija

Šiame procese naudojamos dvi plokštelės – paprasta stipriai legiruota monokristalinio silicio plokštelė kaip konstrukcinis įtaiso pagrindas ir ploną ($2 \mu\text{m}$) izoliuotą monokristalinio silicio sluoksnį (angl. *silicon on isolator* – SOI) turinti plokštelė kaip CMUT celių membranų medžiagos nešėjas. Technologinis procesas iliustruotas 6 pav. Pagrindo plokštelė oksiduojama, suformuojant 300 nm storio terminio oksido sluoksnį (6 pav., a). Fotolitografijos ir buferizuoto oksido ėsdinimo būdu suformuojamos 150 nm gylio, $51 \times 196 \mu\text{m}$ pomembraninės ertmės (6 pav., b). Tiesioginis Si-SiO₂ sujungimas su SOI plokštele atliekamas 1050 °C temperatūroje (6 pav., c). Nešančioji SOI plokštelė pašalinama cheminio-mechaninio poliravimo ir ėsdinimo šarminiame tirpale procesais, prieš tai pagrindo plokštelę apsaugojus silicio nitrido sluoksniu (6 pav., d ir e). Struktūros atskiriamos viena nuo kitos, naudojant

Oksfordo kriogeninį gilaus silicio ęsdinimo procesą (6 pav., f). Tuo pačiu procesu metalizavimui atveriamas apatinis elektrodas (6 pav., g). Galutiniame etape metalizuojami elektrodai ir kontaktinės aikštelės (6 pav., h).



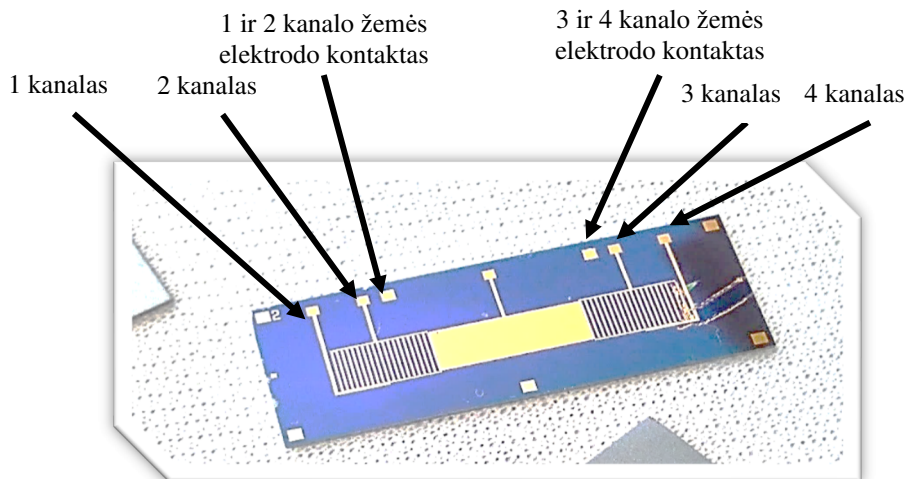
6 pav. CMUT struktūrų formavimo tiesioginiu plokštelių sujungimu technologija: a) terminė oksidacija; b) pomembraninių ertmių formavimas; c) plokštelių sujungimas; d) pagrindo apsauga silicio nitrido sluoksniu; e) nešančiosios plokštelės pašalinimas; f) struktūrų atskyrimas; g) apatinio elektrodo atvėrimas; h) elektrodų ir kontaktinių aikštelių metalizavimas.

Aukojamojo sluoksnio technologija

Struktūra formuojama ant stipriai legiruoto (paviršinė varža ne didesnė kaip 0,1 Ωcm) monokristalinio silicio pagrindo. Naudojamos 10,6 cm (4 colių) skersmens ir 0,5 mm storio <100> Milerio indeksą turinčios silicio plokštelės. Žema paviršinė varža leidžia silicio masyvą naudoti ne tik kaip įtaisų konstrukcinį pagrindą, bet ir kaip visoms CMUT struktūroms bendrą apatinį elektrodą. Gamybos proceso pradžioje plokštelės oksiduojamos, suformuojant 100 nm storio silicio oksido sluoksnį. Jame fotolitografijos būdu formuojamos 100 nm gylio 16 x 100 μm pomembraninės ertmės CMUT celėms. Ertmės užpildomos 100 nm storio aukojamuoju chromo sluoksniu. Žemos temperatūros plazmos procesu ant parengtų struktūrų nusodinamas 250 nm storio silicio nitrido sluoksnis. Ant šio sluoksnio fotolitografijos būdu formuojami 200 nm storio titano/aluminio viršutiniai CMUT celių elektrodai bei kontaktinės aikštelės. Aukojamojo sluoksnio ęsdinimo kiaurymės (2 μm skersmens) ęsdinamos reaktyviuoju joniniu ęsdinimu. Aukojamasis sluoksnis išęsdinimas naudojant chromo ęsdiklį. Po ęsdinimo ir plovimo dejonizuotu vandeniu pomembraninės ertmės džiovinamos CO₂ superkritiniu procesu. Atlaisvinus CMUT struktūras paskutinis 300 nm storio silicio nitrido sluoksnis nusodinamas naudojant plazminį procesą.

Testavimas

Po gamybos proceso, sudalinus silicio plokštelę į lustus su savarankiškais įtaisais (7 pav.), testuojamas įtaisų funkcionalumas. Tam naudojamas mikrozdavimo įrenginys ir grandinių analizatorius Agilent A4395 su impedanso

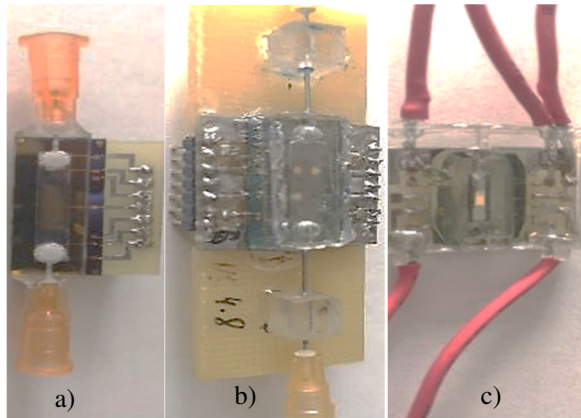


7 pav. CMUT pagrindu veikiantis ultragarsinis biojutiklis

matavimo priedu ir išoriniu įtampos šaltiniu. Išorinis įtampos šaltinis su matavimo grandine sujungiamas per *bias-T* skiriamąją grandinę. Pirmasis testas yra statinis, kurio metu nuolatinis CMUT priešįtampis yra didinamas tol, kol įvyksta CMUT celių kolapsas. Kolapsą galima stebėti optiniu mikroskopu. Tokiu būdu išmatuojama CMUT struktūros kolapso įtampa, pagal kurią nustatomos darbinės priešįtampio ribos kituose testuose. Paprastai darbinės ribos nustatomos nuo 0 V iki $0,85U_c$. Čia U_c yra išmatuota kolapso įtampa. Keičiantis priešįtampio dydžiui, keičiasi statinis CMUT celių membranų įlinkis, dėl ko keičiasi rezonanso ore dažnis ir įtaiso prijungimo kontaktuose matuojamas elektromechaninis impedansas. Pagal charakteringas rezonanso kokybės, impedanso realiosios dalies dydžio priklausomybes nuo priešįtampio yra sprendžiama apie CMUT struktūros funkcinę kokybę. Pavyzdžiui, didėjant priešįtampiiui, mažėja rezonanso dažnis ir rezonanso aplinkoje didėja elektromechaninio impedanso realioji dalis. Jei šios priklausomybės yra neišprastos, lustas su CMUT struktūra yra brokuojamas ir nenaudojamas tyrimuose. Charakterizuoti CMUT lustai su mikrokanalais surenkami dviem etapais. Pirmajame surinkimo etape CMUT lustas montuojamas ant spausdinto montažo plokštės, turinčios reikiamus laidininkus ir kontaktines aikšteles. Ant tos pačios spausdinto montažo plokštės sumontuojami ir biojutiklio prijungimo prie elektronikos lizdai. Prie plokštės paviršiaus CMUT lustas tvirtinamas epoksidiniais klijais, o elektriniai sujungimai tarp lusto paviršiuje esančių kontaktinių aikštelių ir montažinės plokštės laidininkų atliekami termokompresiniu būdu, naudojant $40\ \mu\text{m}$ skersmens auksinius laidus (angl. *wire bonding*).

Šiame darbe buvo naudojami dviejų medžiagų ir dviejų konstrukcijų mikrokanalai. Vieni mikrokanalai pagaminti iš polidimetilsiloksano, o kiti – iš polimetilmetakrilato. Mikrokanalas pagamintas iš polimetilmetakrilato (žr. 8 pav., a), gaminamas programuojamomis frezavimo staklėmis. Į mikrokanalą, lygiagrečiai su CMUT lusto paviršiumi, įmontuojami $0,3\ \text{mm}^2$ vamzdeliai skystos analitės įvedimui

ir išvedimui. Mikrokanalas su CMUT lustu surenkamas naudojant 100 μm storio abipusiai lipnią poliamido juostą su 3 mm pločio ir 12 mm ilgio mikrokanalo išpjova.



8 pav. Eksperimentiniuose tyrimuose naudoti CMUT tipo biojutikliai su skirtingų tipų mikrokanalais. a – 5 MHz biojutiklis su uždaru organinio stiklo mikrokanalu; b – uždaras 10 MHz biojutiklis su PDMS mikrokanalu; c – atviro PDMS kanalo 10 MHz biojutiklis

Iš polidimetilsiloksano (PDMS) buvo gaminami atviro (kiuvetės tipo, žr. 8 pav., c) ir uždaro (žr. 8 pav., b) tipo kanalai. PDMS mikrokanalai liejami ant litografiniu būdu parengtos neigiamos mikrokanalo formos, o su CMUT lustu sujungiami naudojant plazminį sukietėjusio PDMS aktyvumą. Sukietėjusi mikrokanalo medžiaga turi gumos pavidalą, todėl yra nesudėtinga jau po gamybos ir surinkimo įvesti skystos analizės portus.

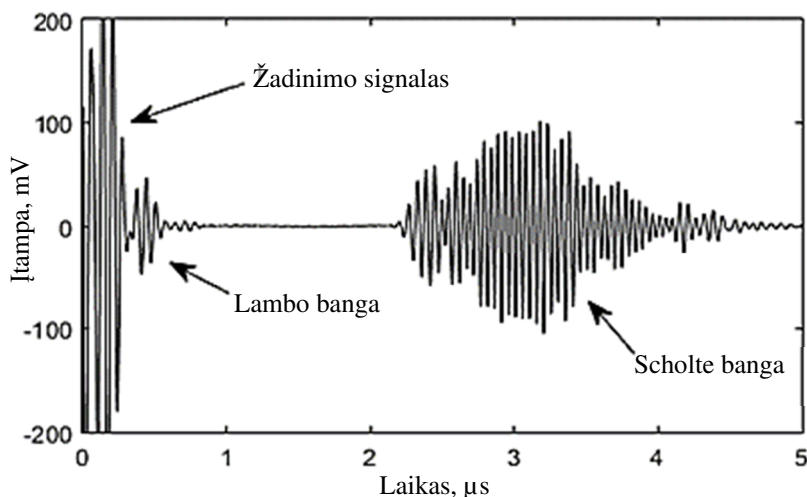
2.3. Skersinės bangos CMUT biojutiklyje

Skersines bangas bazinė CMUT struktūra (celė) sukelia dėl įlinkusios membranos sukeltų įtempių šlyties būdu deformuojantis membraną laikančioms konstrukcijoms [56, 112]. Kaip parodyta 2.1 poskyryje, skystyje veikiančiuose biojutikliuose CMUT celės jungiamos į antrines šukų tipo struktūras, optimizuotas tam tikram žadinimo dažniui ir kieto kūno bei skysčio sąlytyje sklindančios Scholte tipo bangos faziniam greičiui. Taip organizuota antrinė struktūra veikia ir kaip siaurajuostis elektromechaninis filtras, nustatytas į tam tikrą bangos ilgį [16].

Biojutiklyje, kurio veikimas grindžiamas signalo vėlinimo matavimu, paprastai būna mažiausiai dvi, siuntimui ir priėmimui skirtos CMUT struktūros (žr. 5 pav.). Siųstuvo struktūra, žadinama nominalaus dažnio signalu (pavyzdžiui, 5 MHz), sukelia silicio ir vandens sąlytyje apytikriai 1500 m/s greičiu sklindančią Scholte tipo bangą. Natūraliai ši banga sklinda į abi puses nuo ją žadinančios struktūros, tačiau naudojant dviejų (ar daugiau) fazių žadinimą galima sumažinti į lusto kraštą sklindančios bangos energiją ir padidinti į imtuvo struktūros pusę sklindančios bangos energiją. Taip sumažinami energijos nuostoliai dėl nuo lusto krašto atspindėjusių bangų interferencijos. Sužadinta banga sklinda per analizei skirtą jutiklio zoną ir pasiekia imtuvo struktūrą. Imtuvo struktūroje akustinė bangos energija konvertuojama į

elektrinį jutiklio atsako signalą. Analitinėje zonoje, vykstant biologinei sąveikai, keičiasi sklindančios bangos fazinis greitis, dažnis, amplitudė, fazė ir kiti parametrai, dėl ko keičiasi ir jutiklio atsako signalas.

Greta informatyvos Scholte tipo bangos CMUT struktūra sužadina ir kitus akustinius virpesius, kurių savybės gali būti panašios į Scholte tipo bangos savybes. 9 pav. parodytas tipinis jutiklio atsako signalas. Scholte bangą čia galima identifikuoti pagal jos sklidimo laiką: atstumas tarp siūstuvo ir imtuvo $l = 6 \text{ mm}$, vidutinis fazinis greitis $v = 1480 \text{ m/s}$, vėlinimo laikas $\tau = l/v = 4,05 \cdot 10^{-6} \text{ s}$. Taip pat matome ir žymiai greičiau sklindančią bangą, kurią ankstesniuose tyrimuose buvome identifikavę kaip silicio tūryje sklindančią Lambo bangą [105].



9 pav. Tipinis biojutiklio atsako signalas DI vandenyje. Siūstuvo struktūra žadinama 4 periodų impulsu.

Taip pat ankstesniuose tyrimuose esame nustatę, kad mikrokanale sklindančios bangolaidinės dedamosios pasižymi gerai išreikštu dispersiškumu, todėl nuo Scholte tipo bangos gali būti atskirtos keičiant ir optimizuojant jutiklio žadinimo signalo dažnį.

2.4. Vėlinimo laiko matavimo algoritmai

Pagamintų CMUT struktūrų pirminio testavimo metu (žr. 2.2 poskyrį) nustatomos pagrindinės techninės kiekvieno lusto savybės: kolapso įtampa U_c ir faktinis rezonanso ore dažnis f_r . Pagal šias savybes, vadovaujantis empiriškai surastais kriterijais, apskaičiuojamas surinkto biojutiklio darbo režimas: priešįtampis $U_{bias} = 0,8U_c$, ir pirminis žadinimo dažnis $f_{žad} = 0,5f_r$.

Inicializavimas

Skysčiu užpildžius mikrokanalą, pradedamas biojutiklio inicializavimas, kurio metu žadinimo dažnis yra patikslinamas pagal atsako signalo energetinį maksimumą. Inicializavimo metu biojutiklio žadinimo dažnis keičiamas užduotose ribose (paprastai nuo 2 iki 15 MHz, 100 kHz žingsniu), o atsako signalas greitėja Furjė

transformacija konvertuojamas į dažnio – galios spektrą. Galios spektre aptikus lokalų galios maksimumą, jį atitinkanti žadinimo dažnio vertė išimama kaip optimizuotas, patikslintas žadinimo dažnis. Tokiu būdu randami biojutiklyje sklindančių bangų greičiai. Jutiklio inicializavimo algoritmą iliustruoja (16) lygčių sistema.

$$\begin{cases} f_s = 2\text{MHz}; 100\text{kHz}; 15\text{MHz} \\ P < P_{f_s} \geq \text{mean}(\text{abs}(\text{fft}(S))) \\ P_m < P_{f_s} \geq P < \text{abs}(\text{fft}(S)) \cdot 1,7, \notin 0; \\ a = \text{abs}(f_{\text{žad}} - f_s) < \frac{f_{\text{žad}}}{100} \\ f = a \cdot f_s \end{cases} \quad (15)$$

čia f_s – žadinimo dažnių masyvas nuo 2 MHz iki 15 MHz, sudarytas kas 100 kHz; S – jutiklio atsako signalas laiko ašyje; f – akustinės bangos dažnis; $f_{\text{žad}}$ – biojutiklio siųstuvo žadinimo dažnis; a – santykinis skirtumas tarp išmatuoto ir žadinimo dažnio; P ir P_m – kraštinės vertės galios skalėje. Funkcijos: *mean* – vidutinė masyvo vertė; *abs* – gražina skaičių modulius; *fft* – greitoji Furjė transformacija.

Sekančiame etape yra identifikuojama skersinė akustinė banga, kuri sklinda kieto ir skysto kūno sandaroje. CMUT struktūra skystyje veikia kaip plačiauostis, aiškiai išreikšto rezonanso neturintis keitiklis, todėl šiame etape surastų darbo dažnių duomenų bazė redukuojama paliekant tik dažnio-galios charakteristikos pikų vertes. CMUT struktūros darbo dažnio radimo algoritmas iliustruotas (17) lygčių sistema.

$$f = \begin{cases} f = f_s[\max(\text{abs}(\text{fft}(S)))] \\ a = \text{abs}(f_{\text{žad}} - f) < \frac{f_{\text{žad}}}{100} ; \\ f = a \cdot f \end{cases} \quad (16)$$

čia f_s – dažnio srities skalė nuo 2 MHz iki 15 MHz, skiriamumas 100 kHz; f – CMUT keitiklio darbo dažnis; S – amplitudės – laiko srities iš biojutiklio nuskaitytas signalas; $f_{\text{žad}}$ – biojutiklio siųstuvo žadinimo dažnis; a – proporcinis nuokrypis tarp išmatuoto ir žadinimo dažnio. Funkcijos: *max* – didžiausia masyvo vertė; *abs* – gražina skaičių modulius.

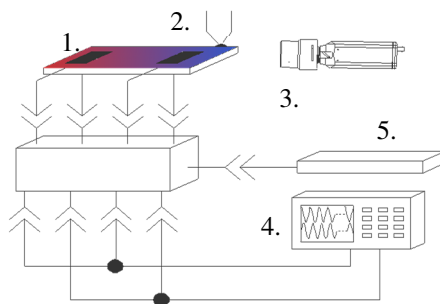
Lygiagrečiai su žadinimo dažnio inicializavimu yra tikrinamas jutiklio atsako signalo dispersiškumas. Aptikus didesnę, nei 1% dispersiją, t.y. bangos fazinio greičio pokytį pasikeitus žadinimo signalo dažniui, konstatuojama, kad dirbama su bangolaidine dedamąja, o ne su Scholte banga, kuri pasižymi žymiai mažesniu dispersiškumu, negu bangolaidinės akustinės dedamosios. Konstatavus, kad aptikta bangolaidinė dedamoji, o ne Scholte banga, žadinimo dažnis patikslinamas dar kartą, nenaudojant tų verčių, kurios palankios bangolaidinių dedamųjų interferencijai su Scholte banga.

Kalibravimas

Biojutiklio kalibravimas atliekamas naudojant etaloninius skysčius: dejonizuotą vandenį ir izopropilo alkoholį. Esant reikalui, gali būti naudojami šių medžiagų skirtingų koncentracijų tirpalai. Taip pat kalibravimo metu surandama temperatūrinių nuokrypių funkcija, pagal kurią koreguojamas matavimo rezultatas. Temperatūra mikrokanales matuojama integruotu termistoriumi, kurio skyra yra $0,05\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Nors CMUT keitikliai priskiriami prie energetiškai efektyvių keitiklių, bet struktūros darbo metu dalis akustinės energijos virsta šilumine energija, kuri pakeičia mikrokanales esančio skysčio temperatūrą. Dėl to pasikeičia ir akustinių bangų sklaidimo greičiai, ir atitinkamai jų sklaidymo trukmės. Todėl kalibruojant jutiklį eksperimentiškai surandama jo temperatūrinė funkcija.

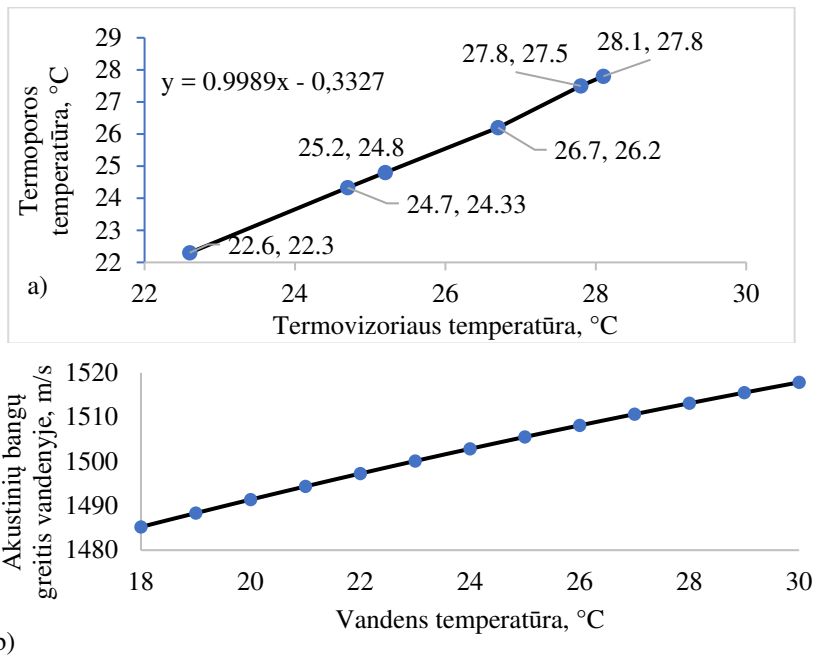
Temperatūrinės funkcijos suradimo eksperimentas iliustruotas 10 pav.: biojutiklis (žr. 10 pav., 1), įtampos šaltinis (5), signalų generatorius (4), skaitmeninis termoporinis termometras (2) bei termovizorius (3). Prieš eksperimentą biojutiklis inicializuojamas, kaip šiame skyriuje aprašyta anksčiau.



10 pav. Šilumos nuostolių įvertinimo schema

Ekspertimentuose, naudojant FLIR termovizorių buvo nuskaityta biojutiklio paviršiaus temperatūra, o etaloniniam matavimui naudotas skaitmeninis termometras su termoporos jutikliu, kuris per termo pastą sujungtas su CMUT keitiklio silicio paviršiumi. Palyginti matavimo prietaisų rodmenų adekvatumą panaudoti du matavimo prietaisai, kurių rezultatai pateikti 11 pav. A. parodytoje diagramoje.

Atlikus dviejų temperatūrų matavimo rezultatų palyginimą pastebėta, kad temperatūrinis nuokrypis yra linijinis ir artimas ~ 1 su $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūriniu skirtumu. Kadangi temperatūrų skirtumai turi tiesinės linijos priklausomybę, tai galima daryti prielaidą, kad matavimas su termovizoriumi yra tinkamas įvertinant temperatūrinių nuostolių dinamiką CMUT keitiklyje.



11 pav. Temperatūrų priklausomybė tarp infraraudonųjų spindulių kameros ir skaitmeninio temperatūros matuoklio su termoporos jutikliu (a). Akustinių bangų greičio nuo vandens temperatūros priklausomybė (b)

Biojutiklio akustinių bangų greitis priklauso nuo skysčio temperatūros. Mikrokanalo skysčio temperatūrą priklauso ne tik nuo keitiklio nuostolių, bet ir nuo aplinkos temperatūros. 1 laipsnio vandens temperatūros pakitimas prilygsta 4 ns signalo atėjimo laiko skirtumui. Todėl būtina vertinti aplinkos temperatūrą, užtikrinant tikslią signalo rezultatą.

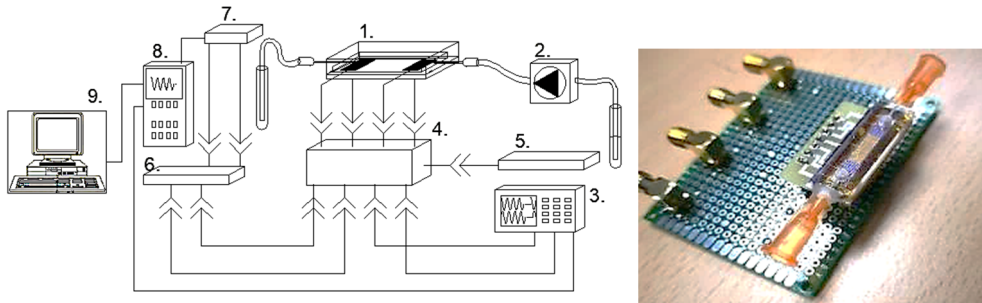
Vėlinimo laiko matavimas gaubtinės maksimumo metodu

Vienas šio darbo uždavinių yra palyginti žinomus vėlinimo laiko matavimo metodus su dirbtinių neuroninių tinklų teikiamomis galimybėmis. Palyginimui buvo naudojamas gaubtinės maksimumo metodas (žr. 1.6 poskyrį).

Vėlinimo laiko matavimo eksperimentai buvo atlikti su pirmosios modifikacijos, 5 MHz dažniu skystyje veikiančiu biojutikliu, kurio šukų tipo struktūros turi 300 μm pirštų išdėstymo periodą. Priimamos akustinės bangos nuskaitymui naudojame FLUKE 196C dviejų kanalų osciloskopą, kuris buvo sujungtas su jutikliu per mažiatriukšmį stiprintuvą. Eksperimentas atliktas su izopropilo alkoholiu ir izopropilo alkoholio – dejonizuoto vandens mišiniu (santykis 1:200).

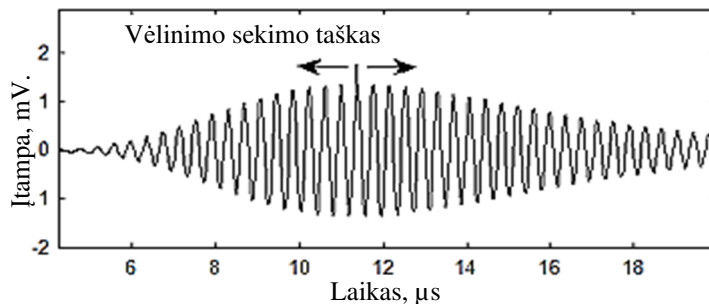
Eksperimento pasiruošimo etapas pateiktas 12 pav. Eksperimente naudojome 100 μm aukščio ir 3 mm pločio mikrokanalą, užpildomą analizuojamu skysčiu. Į mikrokanalą įvestos dvi 0,3 mm skersmens skysčio jungtys, per kurias naudojant išorinį peristaltinį siurbli, yra sukiamas analizuojamo skysčio srautas. Viena iš CMUT šukų struktūrų prijungiama prie signalo generatoriaus (3, Agilent 33522A),

kitoje pusėje esantys šukų tipo struktūrų kontaktai per priėmimo/siuntimo jungiklį (6, TX810) prijungti prie mažatriukšmio stiprintuvo (LNA-AD8432) įėjimo. Sustiprintas signalas iš stiprintuvo išėjimo prijungtas prie skaitmenizavimo įtaiso (8, FLUKE 196C). 30V prieštampis per skiriamąsias grandis (4) prijungiamas iš nuolatinės įtampos šaltinio (5, Agilent N7752). Skysčio temperatūra įvertinama naudojant skaitmenizuotus integruoto termistoriaus rodmenis.



12 pav. Eksperimento schema: 1 – biojutiklis; 2 – peristaltinis siurblys; 3 – signalų generatorius; 4 – skiriamosios grandys (BIAS T); 5 – nuolatinės įtampos šaltinis; 6 – siunčiamo/priimamo signalo atskyrimo grandys; 7 – žematriukšmis stiprintuvas; 8 – 2 kanalų osciloskopas; 9 – kompiuteris; dešinėje paveikslo pusėje parodytas pilnai surinktas biojutiklis su mikrokanalu.

Tipinis jutiklio atsako signalas, naudojamas gaubtinės maksimumo suradimui, yra parodytas 13 pav. Toks signalas gaunamas po siaurajuosčio skaitmeninio filtravimo. Siaurajuosčio skaitmeninio filtro ribos surandamos po jutiklio inicializavimo, kai parenkamas darbinis žadinimo dažnis. Paprastai santykinis siaurajuosčio filtro pralaidumo juostos plotis parenkamas lygus 4%, kas 5 MHz darbo dažnio atveju atitiktų 200 kHz pločio pralaidumo juostą. Pralaidumo juosta centruojama darbo dažnio atžvilgiu, kas 5 MHz atveju reikštų, kad siaurajuosčio filtro rėžiai yra 4,9 MHz ir 5,1 MHz.



13 pav. Vėlinimo matavimas gaubtinės maksimumo metodu.

Realaus laiko eksperimentų metu surinkti neapdoroti laiko ašies duomenys buvo išsaugoti ir vėliau naudojami kaip dalis duomenų bazės, skirtos neuroninio tinklo

apmokymui. Realaus laiko eksperimentų rezultatai ir signalų apdorojimo algoritmų panaudojimas aprašyti rezultatų skyriuje, 4.3 poskyryje.

Biojutiklio atsako signalo išreiškimas spektrogramomis

Spektrogramos sudaromos laiko ašies signalus transformuojant greitąja Furje transformacija. Medžiaga, kuria užpildytas mikrokanalas ir per kurią sklinda skersinė banga, pasižymi specifinėmis fizinėmis savybėmis, lemiančiomis akustinių bangų sklidimo greitį ir slopinimą. Todėl, atsižvelgiant į medžiagų savybes, parenkami skaitmenizavimo įtaiso (eksperimentų metu – skaitmeninio osciloskopo) skyros ir dinaminio ruožo nustatymai.

Konvoliucinio tipo dirbtinis neuroninis tinklas (CNN) daugeliu atveju neatsiejamas nuo dvimačiu formatu pateikiamos informacijos. Šiuolaikinėje praktikoje CNN plačiai taikomas vaizdo atpažinimo algoritmuose. Dvimačiame duomenų masyve aptikęs slenkstinę neuroninio tinklo svorių požymių sumą, lokalizuotais ar klasifikavimo būdais apmokytas dirbtinis neuroninis tinklas suformuoja atitinkamą klasifikuojantį išėjimą. Ankstesnių kartų CMUT biojutiklio signalų apdorojimo algoritmai buvo orientuoti į vienmačius laiko bei dažnio ašyse išreikštus signalus [62]. Kombinuojant laiko ir dažnių ašies signalus į spektrogramas galima gauti dvimačius duomenų masyvus, kurie yra parankūs apdorojimui naudojant CNN. Taip pat spektrogramos kompleksiskai atspindi signalo kitimą laiko ir dažnio ašyse, kas savaime padidina tikimybę lanksčiau ir efektyviau išmatuoti naudingą informaciją [15, 113].

Sudarant spektrogramas vienas linijinis dažnių spektras sudaromas iš tam tikros trukmės biojutiklio atsako signalo. Paprastai šio signalo trukmė yra ne didesnė, nei vieno akustinio impulso vėlinimo trukmė. Tai yra, į spektrogramą renkamų signalų trukmė parenkama pagal atsako signalo išraiškos laiko ašyje trukmę. Laiko ašies duomenys, naudojant greitos Furje transformacijos algoritmą, perskaičiuojami į dažnių ašį. Spektrogramos komponuojamos stulpelį po stulpelio į dvimatį masyvą renkant atsako signalo dažninius spektrus, taip iš esmės vizualizuojant dažninio spektro kitimą laike. Horizontalioje spektrogramos vaizdo ašyje atidedamas laikas, o vertikalioje ašyje – dažnis. Kiekvieno pikselio spalva reiškia kurį nors kompleksinių dažnių spektro duomenų parametą: realiąją elektromechaninio impedanso dalį, menamąją dalį, modulį ir kt. Parenkant greitos Furje transformacijos langą, spektrogramos vaizdą galima daugiau ar mažiau sugltoninti [6, 114, 115]. Platesnis FFT langas padidina skyrą dažnio ašyje, bet pablogina laiko ašies skyrą. Greita Furje transformacija šiame darbe buvo apskaičiuojama naudojant tokią lygtį:

$$X(t, f) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau)w(t - \tau)e^{-j2\pi f\tau} d\tau; \quad (17)$$

čia $w(t - \tau)$ – lango funkcija; τ – lango plotis; $x(t)$ – signalas; f – dažnis.

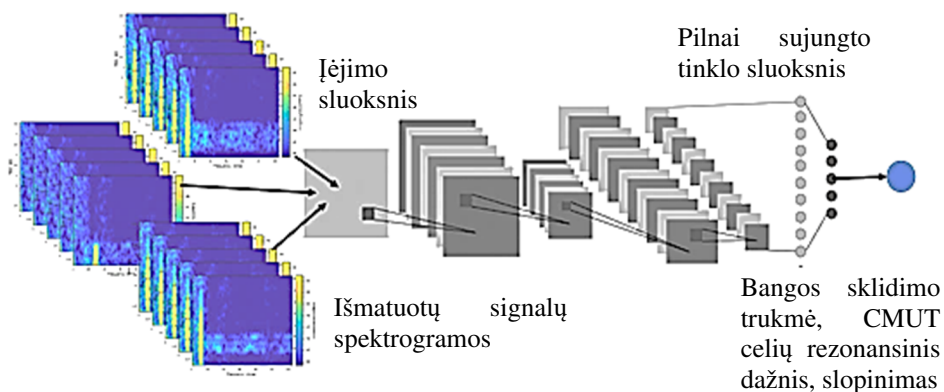
Svarstyta alternatyva spektrogramoms yra kiti laiko-dažnio rūšies signalai, pavyzdžiui, gauti taikant Hilberto-Huango algoritmus. Šie algoritmai grindžiami Hilberto transformacijos ir empirinių modų kombinacija. Hilberto-Huango metodas

sukuria siaurajuosčio dažnio-laiko-energijos Hilberto spektrą, o Furjė transformacija – pasirinktos dažnių juostos dažnio-laiko-energijos spektrą.

Vėlinimo laiko klasifikavimas naudojant dirbtinį neuroninį tinklą

Šiame darbe dirbtinis neuroninis konvoliucinis tinklas buvo apmokytas klasifikuoti biojutiklio atsako signalus pagal vėlinimo laiką, tačiau taip pat sėkmingai jis gali būti apmokomas ir klasifikavimo pagal kitus parametrus, pavyzdžiui slopinimą ar signalo fazės pokyčius. Į neuroninio tinklo įėjimą buvo paduodami preliminariai į spektrogramas perskaičiuoti biojutiklio atsako signalai.

Konvoliucinis neuroninis tinklas (CNN) dažniausiai taikomas duomenų apdorojimui, kompiuteriniai regai bei natūralios kalbos interpretavimui. Kadangi pasirinkto tipo neuroninis tinklas geriau veikia su dvimate, nei su vienmate informacija, spektrogramų naudojimas vietoje vienmačių dažnio spektrų ar laiko ašies signalų yra neabejotinas privalumas. Tinklo architektūra parodyta 14 pav.: [INPUT – CONV – RELU – POOL – CONV – RELU – POOL – FC].

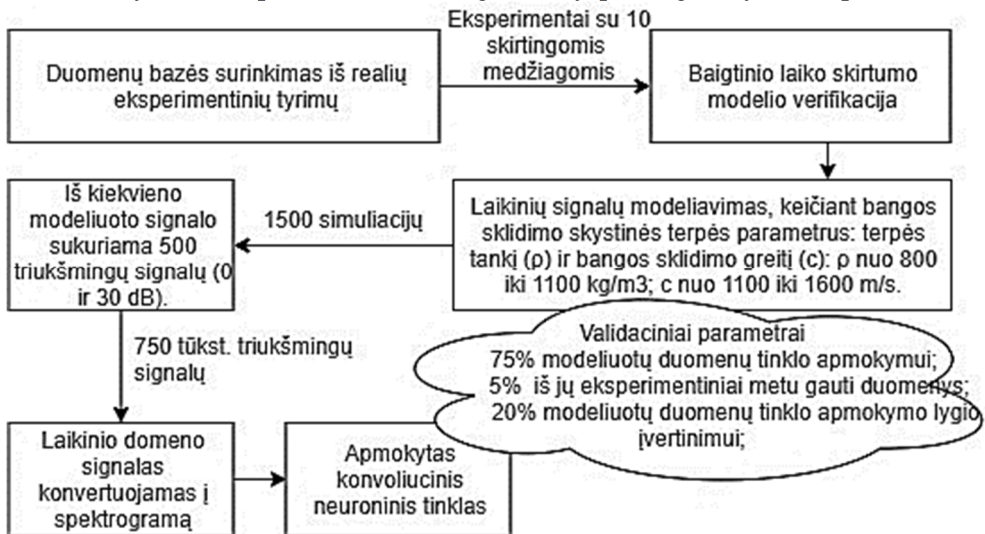


14 pav. Konvoliucinio neuroninio tinklo pritaikymas biojutiklio atsako signalų klasifikavimui pagal vėlinimo trukmę.

Įėjimo sluoksnyje (INPUT) apibrėžiamos spektrogramos, kurios neuroniniam tinklui pateikiamos dvimačio masyvo, turinčio $60 \times 916 \times 1$ elementų, pavidalu. Šio masyvo matmuo 60 – tai dažnio diskretų skaičius tarp 0 ir 12 MHz kas 200 kHz, 916 – laiko diskretų skaičius tarp 0 μ s ir 20 μ s, kas 20 ns. Masyvo elementams suteiktos vertės nuo 0 iki 255 apibrėžia pasirinkto kompleksinio spektro parametro galią atitinkamam dažniui ir laikui. Konvoliucinio sluoksnio (CONV) neuronai yra sujungti su lokaliais įėjimo duomenų masyvų regionais. Kiekvienas neuronas skaičiuoja skaliarinę prijungto regiono duomenų ir svorio koeficiento, surandamo tinklo apmokymo metu, sandaugą. Tokiu būdu yra sutraukiama įvesties informacija, išlaikant jos turinį. Konvoliucinio tinklo pilnai sujungtų neuronų sluoksnio dydis yra apibrėžiamas FDTD metodu (žr. 3.2 poskyrį) sumodeliuotų pavyzdinių signalų įvairovė. Kiekvienas sumodeliuotas signalas atspindi skirtingus biologinių objektų, esančių analitinėje jutiklio zonoje, parametrus. Iš viso šiame darbe apibrėžta 1500 analitinės zonos parametrų variacijų, todėl naudojamas atitinkamas neuronų skaičius.

Kitas tinklo sluoksnis yra slenkstinė neuronų aktyvavimo funkcija ReLU, atitinkanti $\max(0, x)$ logiką, t.y. aktyvuojanti tik ne mažesnes už nulį išėjimo vertes pateikusius neuronus. Sutelkimo sluoksnyje (POOL) yra du kartus sumažinamas konvoliucinio sluoksnio dydis, naudojant informacijos decimaciją. Antrame CONV – RELU – POOL sluoksnių derinyje yra sutraukiami ir išskiriami mažesni spektrogramos geometriniai deriniai, kurie yra apibūdinami vektoriniais dydžiais. Pilnai sujungtame sluoksnyje (FC) atliekamas skaliarinių sandaugų sujungimas lokaliniais regionais. Tokiu būdu apmokytas konvoliucinis neuroninis tinklas klasifikuoja bangos sklidimo terpių įvairovę pagal apmokymo metu panaudotus pavyzdžius. Tinklui apmokyti buvo panaudota 1500x500 bangos sklidimo terpės variacijų, kurios gautos prie FDTD modelio išėjimų prisumuojant įvairaus intensyvumo ir pobūdžio trikdžius.

Tinklo apmokymui taikomas stochastinio gradiento nusileidimo algoritmas su momento konstanta (SGDM), kuris naudojamas prieš kiekvieną svorinių koeficientų perskaičiavimą. Apmokymas ribojamas 20 epochų. Mokymosi rodiklis – 10^{-4} , kuriame paklaidos skaičiavimui naudota kryžminės entropijos funkcija. Paslėptuose sluoksniuose naudota slenkstinė linijinio vieneto funkcija (ReLU, žr. taip pat 4 pav.). Tinklo apmokymui panaudota 75% sumodeliuotų duomenų, o validacijai 20% modeliuotų ir 5% eksperimentiškai užregistruotų spektrogramų (žr. 15 pav)



15 pav. Konvoliucinio neuroninio tinklo apmokymo metodika

Konvoliucinio tinklo apmokymui naudojome MATLAB programą, veikiančią multiprocesorinėje lygiagretaus skaičiavimo sistemoje.

2.5. Mikrosrautų valdymas, naudojant CMUT šukų tipo struktūras

Akustiniu pumpavimu gali būti valdomas biologinės sąveikos greitis, organizuojamas laminarinių srautų maišymas. Pumpavimo efektas mikrokanale sukiamas, kada biojutiklio siūstovo ir imtuvo šukų struktūrų poros naudojamos kaip vykdymo įtaisai, kurių energija yra nukreipiama skysčio pumpavimo kryptimi. Skysčių tėkmės mikrokanale efektas paremtas Šlitcingo efektu [105]. Skysčio

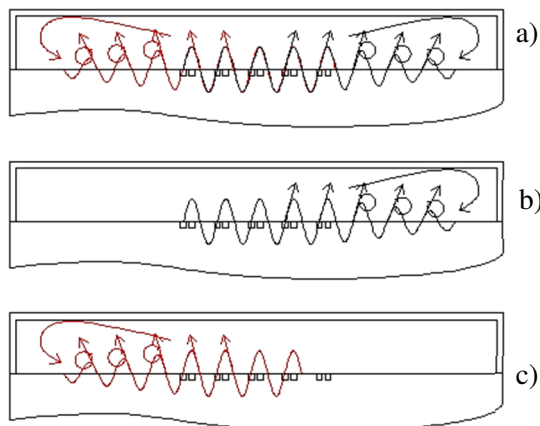
maišymo mikrokanale efektas gali būti sukeliamas įvairiais metodais. Pavyzdžiui, jei yra naudojamas išorinis mikrosrautų siurblys, tai skysčio maišymo efektas gali būti sukeltas taip fazuojant šukų struktūrą, kad akustinio pumpavimo kryptis būtų priešinga išorinio siurblio sukeltam srautui. Kitas laminariškai tekančių skysčių maišymo būdas – naudojant biojutiklio siūstuvo ir imtuvo šukų tipo struktūras kaip vykdomo įtaisus. Abiejų struktūrų sukeltų bangų energija, atitinkamai fazuojant žadinimą, nukreipiama į biojutiklio centrinę dalį. Maišymo efektas gali būti moduluojamas, keičiant žadinančių signalų fazių skirtumą.

Akustinis pumpavimas gali būti panaudotas ir biologinių elementų transportavimui mikrokanale. Fazių skirtumai tarp žadinančių signalų suderinami taip, kad bangos biojutiklio analitinėje zonoje sudarytų konstruktyvios ir destruktivos interferencijos mazgus. Bioelementai, pavyzdžiui specifiniais baltymais modifikuotos mikrosferos, esančios mikrokanale, sudarys sankaupas ties bangų destruktivos interferencijos mazgais, kur slėgis bus mažiausias. Reguluojant fazių skirtumą tarp žadinimo signalų, destruktivos interferencijos mazgų vieta keisis; tuo pačiu, keisis ir bioelementų sankaupų vieta.

Skysčių dinamikos modelis, aprašytas 3.3 skyriuje, plačiau paaiškina mikrosrautų valdymą ir biologinių elementų pozicionavimą mikrokanale.

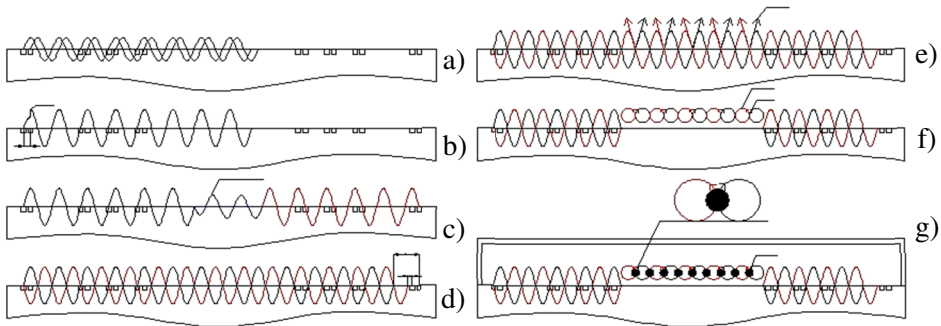
Darbe nagrinėjamos mikroelektromechaninės CMUT struktūros sudarytos iš šukų tipo struktūrų, kurios viena kitos atžvilgiu paslinktos ketvirčio bangos, $\lambda/4$ atstumu (žr. taip pat 5 pav.). Keičiant poroje veikiančių struktūrų žadinimo laiką, galima valdyti žadinamos skersinės bangos energijos sklaidimo kryptį, kurios įtakoje mikrokanale susidaro skysčio tėkmė.

Metodas grindžiamas dviejų atskirų šukų tipo keitiklių, kurių sukurtos bangos sąveikauja, sukurdamos konstruktyvią ar destruktivią interferenciją, panaudojimu. Destruktivos interferencijos mazguose akustinis slėgis yra mažiausias, ir ten kaupiasi manipuluojamos dalelės (žr. 16 pav.).



16 pav. Suminio akustinio slėgio vektorių pasiskirstymas, keičiant CMUT keitiklio šukų struktūros elementų žadinimo fazes: a) 0° fazės poslinkis; b) -90° fazės poslinkis; c) $+90^\circ$ fazės poslinkis. Rodyklės rodo efektyvią akustinio srauto kryptį.

Detalesnis metodo pagrindimas pateiktas 3.3 poskyryje, kur detalizuojamas baigtinių laiko skirtumų modelis. Akustinio pumpavimo mechanizmas, vizualiai paašškintas 17 pav., remiasi modeliavimo metu gauta informacija.



17 pav. Mikrosferų, biologinių elementų pozicionavimas: a) siūstovo struktūros sukelta dviejų fazių banga; b) žadinimo signalų fazių skirtumas sukelia konstruktyvią bangų interferenciją siūstovo pusėje; c) siūstovo ir imtuvo žadinamos bangos sąveikauja jutiklio centre, sukeldamos destruktivią interferenciją; d) nustatomas 180° fazių skirtumas tarp siūstovo ir imtuvo sužadintų bangų; e) Relėjaus vektorių kryptys centrinėje jutiklio dalyje; f) rotacinis energijos perdavimas stovinčiose bangose; g) manipuluojamos dalelės mažiausio akustinio slėgio mazuose.

Modeliui pagrįsti atlikti eksperimentiniai tyrimai, kuriuose buvo naudojami poliesterio $15 \mu\text{m}$ dydžio fluorescencinės mikrosferos, sumaišytos $0,003 \mu\text{g/ml}$ proporcija su dejonizuotu vandeniu. Mikrosferos buvo infiltruojamos į mikrokanalą. $\lambda/4$ atstumu nutolę CMUT šukų tipo keitikliai buvo žadinami stovinčia akustine banga. Keičiant keitiklio šukų porų poslinkio fazę, įvertinta akustinių bangų sukeliama radiacija skysčio maišymui, pumpavimui ir mikrosferų pozicionavimui. Eksperimentas fiksuojamas $0,8 \text{ MP}$ kamera su 10 kartų priartinimo funkcija. Detalesnis eksperimento sąlygų aprašymas ir eksperimento rezultatai pateikti 4.7 skyriuje.

2.6. Biocheminės sąveikos ir skysčių kinetikos matavimai

Su biologiškai aktyviomis medžiagomis atlikti eksperimentai, kuriuose įvertinamos biojutiklio biocheminės sąveikos jautrio ribos. Eksperimente naudojome įvairių koncentracijų galvijų serumo albumino (GSA) tirpalus $0,9 \%$ fiziologiniame tirpale. Eksperimentams parengti $0,1 \text{ mg/ml}$, 1 mg/ml ir 3 mg/ml GSA tirpalai, atitinkamą sauso baltymo kiekį ištirpdant fiziologiniame tirpale. Į mikrokanalą GSA tirpalas įvedamas naudojant išorinį peristaltinį siurbį. Eksperimento schema atitinka 12 pav. parodytą schemą. Vykstant biocheminei sąveikai, GSA molekulės adsorbuojamos analitinėje biojutiklio aikštelėje. Adsorbcijos dinamika priklauso nuo tirpalo koncentracijos ir nuo skysčio judėjimo būdo. Adsorbuotos GSA molekulės pakeičia akustinių bangų sklaidimo sąlygas, dėl ko keičiasi biojutiklio signalo atsako signalo parametrai, taip pat ir vėlinimo trukmė. Eksperimentinio tyrimo rezultatai pateikti 4.8 skyriuje.

2.7. Skyriaus apibendrinimas

Skyriuje pristatyti pagrindiniai darbe naudoti tyrimų metodai, įtaisai ir priemonės:

- Dviejų tipų, 5 MHz ir 10 MHz nominalaus darbo dažnio CMUT šukų tipo keitikliai su biologinės sąveikos zona, motyvacija jų techniniam dizainui ir konstrukcijai;
- Skersinių Scholte tipo bangų susidarymo biojutiklyje prielaidos ir jų pagrindimo metodai;
- Detalizuotai paaiškinti esminiai darbe naudoti vėlinimo laiko matavimo būdai ir algoritmai – gaubtinės maksimumo ir klasifikavimo konvoliuciniais neuroniniais tinklais; taip pat pateikti biojutiklio inicializavimo ir kalibravimo veiksmai, 12 pav. parodyta funkcinė eksperimentinių tyrimų schema;
- Manipuliavimo mikrosrautais ir bioaktyviomis dalelėmis principai;
- Biocheminės sąveikos matavimo sąlygos.

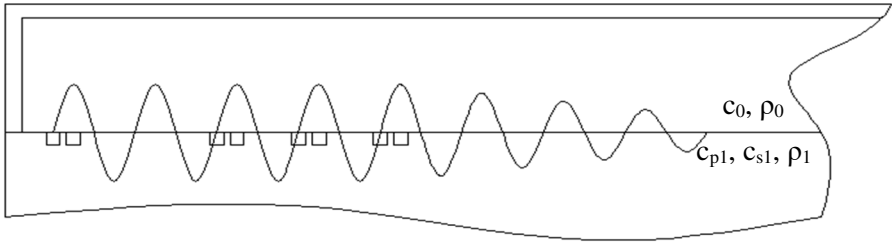
3. CMUT BIOJUTIKLIŲ SIGNALO ATSAKO IR AKUSTINIŲ EFEKTŲ MODELIAVIMAS

Šiame skyriuje atskleidžiami modeliavimo metodai, kurie darbo metu buvo naudojami CMUT struktūroms projektuoti bei joms optimizuoti. Taip pat sukurti modeliai buvo naudojami gilinant akustinių efektų pažinimą, aiškinant gaunamų atsako signalų ryšį su biojutiklio analitinės zonos savybėmis ir akustinių bangų, naudojamų mikroskysčių bei bioaktyvių dalelių manipuliavimui, parametru suradimui. Modeliai buvo sudaryti tiek analitiniais, tiek baigtinių laiko skirtumų metodais ir verifikuojami eksperimentiniu būdu. Modeliuojant atsako signalus sudaryta 750 tūkstančių pavyzdinių signalų duomenų bazė, kuri buvo panaudota dirbtinio neuroninio tinklo apmokymui. Šiuo modeliu apbruojami eksperimentiniai biojutiklio signalo matavimo rezultatai.

Pagrindinės modeliavimo aplinkos ribinės sąlygos, bendros visiems sukurtiems modeliams: biologinė terpė modeliuojama kaip skystis, o kietas kūnas – kaip izotropinė medžiaga. Biologinių medžiagų tankis buvo keičiamas nuo 800 kg/m^3 iki 1100 kg/m^3 , o garso greitis jose – nuo 1100 m/s iki 1600 m/s . Tai atitinka daugelio žinomų baltymų, riebalų ir fiziologinių skysčių savybių ribas. Kieto kūno modeliui buvo priskiriamos monokristalinio silicio savybės: tankis 2330 kg/m^3 , išilginės akustinės bangos greitis 8412 m/s , o skersinių akustinių bangų greitis 5078 m/s .

3.1. Matematinis skersinės akustinės bangos greičio skysto ir kieto kūno sąveikoje modeliavimas

Matematinio modeliavimo tikslas yra greitas ir kompiuterinių resursų požiūriu efektyvus akustinės bangos vėlinimo trukmės biojutiklio struktūroje suradimas. Šiuo atveju biojutiklio kieto kūno pagrindas yra silicis, skystis – įvairūs tirpalai. Skystinės terpės parametrai priklauso nuo skysčio tipo, koncentracijų ir komponentų, esančių tirpale. Nuo šių skystinių savybių gali skirtis sklindančios akustinės bangos greitis ar priimto signalo trukmė. Ankstesniuose skyriuose detalizuota biojutiklio konstrukcija gali sukelti ir priimti įvairių akustinių modų bangas, sklindančias tiek kietame kūne, sudarančiame jutiklio konstrukcijos pagrindą, tiek skystyje, užpildančiame mikrokanalą. Mūsų pasirinktam bioetekcijos būdui aktuali tik vieno tipo akustinė banga – Scholte banga, idealiu atveju sklindanti tarp dviejų homogeninių, izotropinių terpių, kurių viena yra skystis, o kita – kietas kūnas [63, 116, 117]. Skysčio ir kieto kūno sąsajoje sklindanti banga iliustruota 18 pav. Iliustruotu atveju akustinė banga yra žadinama vienu šukų tipo elementu. Viršutinėje paveikslėlyje yra skystis, o apatinėje – kietas kūnas. Atitinkamai, viršutinis sluoksnis charakterizuojamas garso greičiu skystyje, lygiu c_0 ir skysčio tankiu ρ_0 . Apatinis sluoksnis charakterizuojamas išilginės akustinės bangos greičiu c_{p1} , skersinės akustinės bangos greičiu c_{s1} ir kieto kūno tankiu ρ_1 .



18 pav. Matematinio modelio sąlygų iliustracija. Kieto kūno parametrai žymimi simboliais su indeksu 1, o skystio parametrai žymimi simboliais su indeksu 0.

Kiti modeliavime naudojami simboliai yra λ_L (kieto ir skysto kūno) ir μ_L (kieto kūno) Lamo parametrai; Φ ir Ψ – judesio vektoriaus potencialai. Bangos kampinis dažnis apskaičiuojamas pagal išraišką $\omega = 2\pi f$.

Modeliuojant dvimatį atvejį, akustinės bangos perdavime dalyvaujančios skystio ar kieto kūno dalelės poslinkis u apibrėžiamas dviejų koordinacių sistemoje: $u = (u_x, u_z)$, o judesio vektoriaus potencialai apibrėžti viena ašimi: $\Psi = (0, \Psi, 0)$ bei $\Phi = (\Phi, 0, 0)$. Tokiu būdu, dalelės poslinkis gali būti išreikštas lygčių sistema [116]:

$$u_x = \frac{\partial \phi}{\partial x} - \frac{\partial \psi}{\partial z}; \quad (18)$$

$$u_z = \frac{\partial \phi}{\partial z} + \frac{\partial \psi}{\partial x}; \quad (19)$$

Per judesio vektoriaus potencialus galime išreikšti įtempimų komponentus skystyje:

$$\sigma_{xx0} = \sigma_{zz0} = -P = \lambda_{L0} \left(\frac{\partial^2 \phi_0}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi_0}{\partial z^2} \right); \quad (20)$$

$$\sigma_{xz0} = 0. \quad (21)$$

Taip pat ir kietame kūne:

$$\sigma_{xx1} = (\lambda_{L1} + 2 \cdot \mu_{L1}) \left(\frac{\partial^2 \phi_1}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi_1}{\partial z^2} \right) - 2\mu_{L1} \left(\frac{\partial^2 \phi_1}{\partial z^2} - \frac{\partial^2 \psi_1}{\partial x \partial z} \right); \quad (22)$$

$$\sigma_{xz1} = \mu_{L1} \left(2 \frac{\partial^2 \phi_1}{\partial x \partial z} + \frac{\partial^2 \psi_1}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 \psi_1}{\partial z^2} \right); \quad (23)$$

$$\sigma_{zz1} = (\lambda_{L1} + 2\mu_{L1}) \left(\frac{\partial^2 \phi_1}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi_1}{\partial z^2} \right) - 2\mu_{L1} \left(\frac{\partial^2 \phi_1}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 \psi_1}{\partial x \partial z} \right). \quad (24)$$

Ribinės sąlygos tarp skysčio ir kietojo kūno, kai $z=0$:

$$u_{z0} = u_{z1}; \quad (25)$$

$$-P = \sigma_{zz1}; \quad (26)$$

$$0 = \sigma_{xz1}. \quad (27)$$

Poslinkio potencialo prielaidos forma [115]:

$$\phi_0 = A e^{\alpha_{p0} z} e^{i(kx - \omega t)} (z \leq 0); \quad (28)$$

$$\phi_1 = B e^{\alpha_{p1} z} e^{i(kx - \omega t)} (z \geq 0); \quad (29)$$

$$\psi_1 = C e^{\alpha_{s1} z} e^{i(kx - \omega t)} (z \geq 0); \quad (30)$$

Potencialai turi atitikti bangos lygtis:

$$\nabla^2 \phi_0 + \kappa_0^2 \phi_0 = 0; \quad (31)$$

$$\nabla^2 \phi_1 + \kappa_{p1}^2 \phi_1 = 0; \quad (32)$$

$$\nabla^2 \psi_1 + \kappa_{s1}^2 \psi_1 = 0; \quad (33)$$

Šios bangos lygtys matematiškai apibrėžia akustinę bangą, sklindančią skysčio ir kieto kūno sąlytyje. Horizontalusis bangos numeris – k , i – vertikalus bangos numeris. γ – sklindančios bangos slopimo koeficientas.

$$\alpha_{p0} = -i\gamma_{p0} = \sqrt{k^2 - \kappa_{p0}^2}; \quad (34)$$

$$\alpha_{p1} = -i\gamma_{p1} = \sqrt{k^2 - \kappa_{p1}^2}; \quad (35)$$

$$\alpha_{s1} = -i\gamma_{s1} = \sqrt{k^2 - \kappa_{s1}^2}; \quad (36)$$

čia

$$k = \frac{\omega}{v_s}, \kappa_{p0} = \frac{\omega}{c_{p0}}, \kappa_{p1} = \frac{\omega}{c_{p1}}, \kappa_{s1} = \frac{\omega}{c_{s1}}; \quad (37)$$

horizontalieji bangos numeriai skystyje ir kietame kūne.

Čia v_s yra fazinis Scholte bangos greitis skysčio ir kieto kūno sandaroje. Naudojant (25), (26) ir (27) lygtis sukuriamas masyvas, padedantis suskaičiuoti akustinių bangų amplitudes A, B ir C:

$$\begin{pmatrix} 0 & 2ik\alpha_{p1} & (k^2 + \alpha_{s1}^2) \\ \lambda_{L0}(k^2 + \alpha_{p0}^2) & (\lambda_{L1} + 2\mu_{L1})\alpha_{p1}^2 - \lambda_{L1}k^2 & -2i\mu_{L1}k\alpha_{s1} \\ \alpha_{p0} & \alpha_{p1} & -ik \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A \\ B \\ C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}; \quad (38)$$

Amplitudinėms vertėms priskiriamos išraiškos iš poslinkio potencialų (28), (29) ir (30).

$$B = \frac{(k^2 + \alpha_{s1}^2) \alpha_{p0}}{\kappa_{s1}^2 \alpha_{p1}} A; \quad (39)$$

$$C = \frac{-2ik\alpha_{p0}}{\kappa_{s1}^2} A; \quad (40)$$

Iš (38) ir (39) lygčių išskaičiuojamas determinantas ir išvedama bangų sklidimo greičio, slopinimo ir tankio priklausomybė:

$$4 \frac{\alpha_{p1} \alpha_{s1}}{k^2} - \left(2 - \frac{\omega^2}{k^2 c_{s1}^2} \right)^2 = \frac{\rho_0}{\rho_1} \left(\frac{\omega}{k c_{s1}} \right)^4 \frac{\alpha_{p1}}{\alpha_{p0}}; \quad (41)$$

Panaudojus ir į (41) įstačius slopinimo koeficiento lygčių išraiškas (34)–(37) išvedama (42) išraiška, kuri apibūdina Scholte fazinės bangos sklidimo išraišką.

$$4 \sqrt{1 - \left(\frac{v_s}{c_{p1}} \right)^2} \sqrt{1 - \left(\frac{v_s}{c_{s1}} \right)^2} - \left(2 - \frac{v_s^2}{c_{s1}^2} \right)^2 + \frac{\rho_0}{\rho_1} \left(\frac{v_s}{c_{s1}} \right)^2 \frac{\sqrt{1 - \left(\frac{v_s}{c_{p1}} \right)^2}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_s}{c_{p0}} \right)^2}} = 0; \quad (42)$$

Išraiška (42) leidžia tiesiogiai apskaičiuoti Scholte akustinės bangos fazinį greitį. Scholte tipo akustinės bangos greitis bus skaičiuojamas iš (42) išraiškos, taikant mažiausią kvadratų metodą [50].

Šis modelis ir jo išėjimai, gauti kai yra žinomi akustinės bangos sklidimo aplinkos parametrai, šiame darbe naudojami konstruojant jutiklio struktūrą ir interpretuojant eksperimentų rezultatus. Taip pat analitinis modelis panaudotas skysčių akustinių srautų modeliavimui, kuris detalizuotas 3.3.1 poskyryje. Dėl refrakcijos skysto ir kieto kūno sąveikoje sklindanti akustinė banga dalį energijos išspinduliuoja į skystį ir kietą kūną; šio efekto analitinis modelis neįvertina.

3.2. Akustinių bangų modeliavimas baigtinių laiko skirtumų metodu

Elastinių bangų sklidimo modeliavimo įrankiai pritaikyti daugelyje ultragarso sričių: klasifikuojant kaulų ligas, atliekant neardomuosius tyrimus. akustinių bangų modeliai taikomi suprasti bangų elgseną nevienalytėse sklidimo terpėse. Daugelis akustinių bangų modelių yra kuriami naudojant baigtinių skirtumų ar baigtinių

elementų metodus, kuriems reikalingi dideli skaičiavimo resursai. Šiame darbe elastinių bangų modeliavimas reikalingas aiškinantis, kokios akustinės bangos sklinda CMUT tipo biojutiklyje ir kokią įtaką jų sklidimui turi pakitusios analitinės zonos savybės. Taip pat modeliavimas padeda interpretuoti sudėtingus eksperimentų metu gautus jutiklio atsako signalus. Darbe baigtinių laiko skirtumų modelio išėjimai naudojami neuroninio tinklo apmokymui, triukšmingo biojutiklio atsako signalo apdorojimui koreliaciniais algoritmais ir analitinės zonos parametrų įtakos jutiklio signalui interpretavimui.

Bangos sklidimą elastingoje terpėje lemia slėgio ir šlyties dedamosios, kurias matematiškai aprašyti galima taikant Huko dėsnį ir jėgos momento išsaugojimo principą. Huko dėsnis gali būti išplėstas aprašant dinaminę įtempių ir deformacijų priklausomybę. Elastinėje terpėje sklindančios bangos aprašymui Huko dėsnis išplečiamas į Kelvin-Voigt modelį [118]. Efektyviam šio modelio naudojimui jis gali būti sprendžiamas naudojant Furjė pseudospektrinį laiko domeno metodą [36]. Furjė spektro kolokacijos metodas naudojamas erdvinių išvestinių suradimui, o naudojant peršokančių baigtinių skirtumų skaičiavimo schemą, integruojami laiko pokyčiai. Sprendžiant dvmatį bangos sklidimo uždavinį, funkcinis ryšys tarp deformacijos ir medžiagos dalelės poslinkio, analizę atliekant mažų deformacijų u_i ir u_j srityje, gali būti aprašytas kaip parodyta (43) [115]:

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right); \quad (43)$$

čia ε_{ij} yra bedimensinis deformacijų tenzorius. Jei į (43) lygtį bus įstatytas medžiagos dalelės greitis $v_i = \frac{\partial u_i}{\partial t}$, naudodami Kelvin-Voigt modelį, galime susieti įtempius su greičiu [119]:

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial t} = \lambda_L \delta_{ij} \frac{\partial v_k}{\partial x_k} + \mu_L \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) + \chi \delta_{ij} \frac{\partial^2 v_k}{\partial x_k \partial t} + \eta \left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial t} + \frac{\partial^2 v_j}{\partial x_i \partial t} \right); \quad (44)$$

čia σ_{ij} yra įtempių tenzorius, λ_L ir μ_L yra Lamé parametrai, kur kieto kūno atveju μ_L reiškia šlyties modulį; χ ir η – atitinkamai išilginis bei skersinis klampio koeficientai.

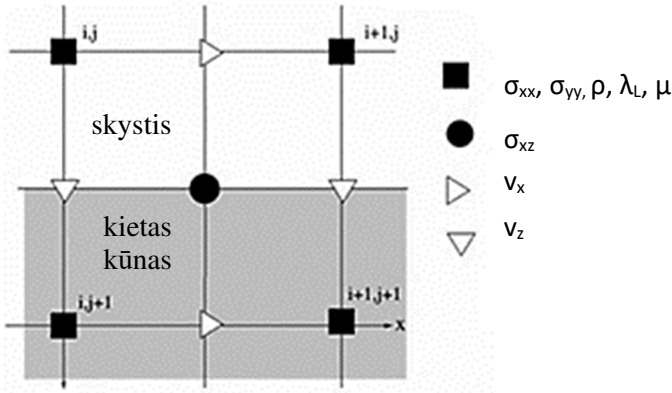
Atvaizduojant skysčio ir kieto kūno sąveiką, modelyje turi būti atsižvelgiama į dalelių poslinki, kad slėgio perdavimas tarp skystos ir kietos terpės būtų subalansuotas. Tam į turimą matematinį aprašą įtrauksime suvidurkintus dalelės poslinkį ir greitį. Juos surasime apskaičiuodami bangos energijos perdavimą tarp skysčio ir kieto kūno naudodami aproksimuotas, efektyvias medžiagos dalelių poslinkio ir lokalinių įtempių vertes. Taip pat įtrauksime ir efektyvų šlyties modulį, įvertinantį energijos perdavimo tarp skysčio ir kieto kūno nuostolius, kaip parodyta (45) lygtyje. Toks šlyties interpretavimas reiškia, kad modelyje nėra vertinami šlyties įtempiai.

$$\mu^{i+\frac{1}{2},j+\frac{1}{2}} = \frac{1}{\left[\frac{1}{4} \left(\frac{1}{\mu^{i,j}} + \frac{1}{\mu^{i+1,j}} + \frac{1}{\mu^{i,j+1}} + \frac{1}{\mu^{i+1,j+1}} \right) \right]}; \quad (45)$$

Analogiškai, modelyje naudosime ir efektyvų medžiagos tankį, kurio vertė surandama vidurkinant atitinkamus skysčio ir kieto kūno medžiagos tankius:

$$\begin{aligned} \rho^{i+\frac{1}{2},j} &= \frac{1}{2}(\rho^{i,j} + \rho^{i+1,j}); \\ \rho^{i,j+\frac{1}{2}} &= \frac{1}{2}(\rho^{i,j} + \rho^{i,j+1}); \end{aligned} \quad (46)$$

Grafiškai modelio elemento struktūra parodyta 19 pav. Matome, kad iš esmės modeliuojamos dvi vienalytės terpės, aprašomos keturių mazgų parametrais ir keturiais judėjimo greičiais.



19 pav. Skysto ir kieto kūno sąsajos atvaizdavimas FDTD modelyje

Lame parametrai yra susiję su skersiniu (c_t) ir išilginiu (c_l) garso greičiais šiomis lygtimis [118]:

$$\mu_L = c_t^2 \rho; \quad (47)$$

$$\lambda_L + 2\mu_L = c_l^2 \rho; \quad (48)$$

čia ρ yra medžiagos tankis. Biocheminiams matavimams specifiniai skysčio tankiai gali kisti tarp 800 ir 1100 kg/m³.

Matematiniam bangos sklidimo aprašymui pritaikysime judesio kiekio pastovumo principą. Paprastai šis principas aprašomas naudojant įtempių ir medžiagos dalelės greičio ryšį [120]:

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} = \frac{1}{\rho_0} \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j}. \quad (49)$$

(44) ir (49) lygtys yra pirmos eilės daline diferencialinės lygties, aprašančios išilginių ir skersinių bangų sklidimą izotopiniuose kūnuose, sprendiniai. Kai bangos sklidimo nuostoliai yra maži, laikoma kad:

$$\alpha_p \approx \alpha_{0,p} \omega^2; \quad (50)$$

$$\alpha_s \approx \alpha_{0,s} \omega^2; \quad (51)$$

čia ω – bangos ciklinis dažnis, rad/s; $\alpha_{0,p}$ ir $\alpha_{0,s}$ – energijos sugerties koeficientai. Juos galima surasti panaudojant žinomas medžiagų savybes: χ ir η - išilginio bei skersinio klampio koeficientus, medžiagos tankį ir skersinių bei išilginių bangų sklidimo greičius, kaip parodyta lygtyse (52) ir (53).

$$\alpha_{0,p} = \frac{\chi + 2\eta}{2\rho_0 c_p^3}; \quad (52)$$

$$\alpha_{0,s} = \frac{2\eta}{2\rho_0 c_s^3}; \quad (53)$$

Modeliuojant bangų sklidimą biojutiklio struktūroje baigtinių skirtumų laiko srities metodu, visa nagrinėjama struktūra padalinama į elementus, kuriuose aprašomi medžiagų savybių parametrai. Parametrai yra skersinių ir išilginių bangų sklidimo greičiai ir įtempių tenzoriai. Kiekviena akustinių bangų dedamoji surandama ją aproksimuojant dalinių išvestinių Furjė kolokacijos centrinių skirtumų lygtimis. Akustinių bangų dedamosios skaičiuojamos visoje nagrinėjamoje struktūroje, kiekviename analizuojamame laiko žingsnyje. Taip momentinė kiekvienos akustinės dedamosios būseną priklauso nuo visų ją supančių dedamųjų ir nuo ankstesnių šios dedamosios būsenų.

Įvertinant erdvinius įtempių gradientus, pritaikomas Furjė kolokacijos spektrinis metodas, kuris matematiškai gali būti išreikštas taip [115, 121]:

$$\begin{aligned} \partial_x \sigma_{xx}^- &= \mathcal{F}_x^{-1} \left\{ ik_x e^{+\frac{ik_x \Delta x}{2}} \mathcal{F}_x \{ \sigma_{xx}^- \} \right\}; \\ \partial_y \sigma_{yy}^- &= \mathcal{F}_y^{-1} \left\{ ik_y e^{+\frac{ik_y \Delta y}{2}} \mathcal{F}_y \{ \sigma_{yy}^- \} \right\}; \\ \partial_x \sigma_{xy}^- &= \mathcal{F}_x^{-1} \left\{ ik_x e^{+\frac{ik_x \Delta x}{2}} \mathcal{F}_x \{ \sigma_{xy}^- \} \right\}; \\ \partial_y \sigma_{xy}^- &= \mathcal{F}_y^{-1} \left\{ ik_y e^{+\frac{ik_y \Delta y}{2}} \mathcal{F}_y \{ \sigma_{xy}^- \} \right\}; \end{aligned} \quad (54)$$

čia $\mathcal{F}_{x,y}\{ \}$ ir $\mathcal{F}_{x,y}^{-1}\{ \}$ yra atitinkamai vienmatė tiesioginė ir atvirkštinė Furjė transformacija, atskirai apskaičiuota x ir y ašims; i – menamoji dalis; k_x ir k_y yra bangos numeris kiekviename erdvės taške; Δx ir Δy yra atstumai Dekarto tinklelyje.

Erdvinės modelio skyros pagerinimui gali būti taikoma eksponentinė aproksimacija, kuria apskaičiuojamos tarpinės mazgų parametrų vertės tarp dviejų modelio elementų, išdėstytų Dekarto tinklelyje. Dalelės greitis apskaičiuojamas pagal laiko skirtumą tarp ankstesnių ir esamų verčių ir įtempius:

$$\begin{aligned} v_x^+ &= v_x^- + \frac{\Delta t}{\rho_0} (\partial_x \sigma_{xx}^- + \partial_y \sigma_{xy}^-); \\ v_y^+ &= v_y^- + \frac{\Delta t}{\rho_0} (\partial_x \sigma_{xy}^- + \partial_y \sigma_{yy}^-); \end{aligned} \quad (55)$$

Apskaičiuojant erdvinius gradientus, dalelių greičių vertės atnaujinamos naudojant Furjė kolokacinį spektro metodą (56).

$$\begin{aligned} \partial_x v_x^+ &= \mathcal{F}_x^{-1} \left\{ ik_x e^{+\frac{ik_x \Delta x}{2}} \mathcal{F}_x \{v_x^+\} \right\}; \\ \partial_y v_x^+ &= \mathcal{F}_y^{-1} \left\{ ik_y e^{+\frac{ik_y \Delta y}{2}} \mathcal{F}_y \{v_x^+\} \right\}; \\ \partial_x v_y^+ &= \mathcal{F}_x^{-1} \left\{ ik_x e^{+\frac{ik_x \Delta x}{2}} \mathcal{F}_x \{v_y^+\} \right\}; \\ \partial_y v_y^+ &= \mathcal{F}_y^{-1} \left\{ ik_y e^{+\frac{ik_y \Delta y}{2}} \mathcal{F}_y \{v_y^+\} \right\}; \end{aligned} \quad (56)$$

Pasinaudodami (49) lygtimi galime apskaičiuoti dalelės greičio išvestinę laike, kaip parodyta (57) lygtyje:

$$\begin{aligned} \partial_x \partial_t v_x^+ &= \mathcal{F}_x^{-1} \left\{ ik_x e^{+\frac{ik_x \Delta x}{2}} \mathcal{F}_x \left\{ \frac{(\partial_x \sigma_{xx}^- + \partial_x \sigma_{xy}^-)}{\rho_0} \right\} \right\}; \\ \partial_y \partial_t v_x^+ &= \mathcal{F}_y^{-1} \left\{ ik_y e^{+\frac{ik_y \Delta y}{2}} \mathcal{F}_y \left\{ \frac{(\partial_x \sigma_{xx}^- + \partial_y \sigma_{xy}^-)}{\rho_0} \right\} \right\}; \\ \partial_x \partial_t v_y^- &= \mathcal{F}_x^{-1} \left\{ ik_x e^{+\frac{ik_x \Delta x}{2}} \mathcal{F}_x \left\{ \frac{(\partial_x \sigma_{xy}^- + \partial_y \sigma_{yy}^-)}{\rho_0} \right\} \right\}; \\ \partial_y \partial_t v_y^- &= \mathcal{F}_y^{-1} \left\{ ik_y e^{+\frac{ik_y \Delta y}{2}} \mathcal{F}_y \left\{ \frac{(\partial_x \sigma_{xy}^- + \partial_y \sigma_{yy}^-)}{\rho_0} \right\} \right\}; \end{aligned} \quad (57)$$

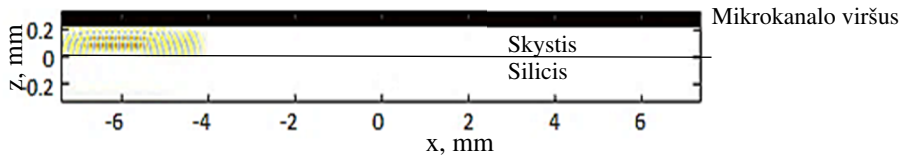
Po erdvinių gradientų apskaičiavimo, taikant baigtinių skirtumų principą, atnaujinamos įtėmpių vertės:

$$\begin{aligned}
 \sigma_{xx}^+ &= \sigma_{xx}^- + \lambda_L \Delta t (\partial_x v_x^+ + \partial_y v_y^+) + \mu_L \Delta t (2\partial_y v_x^+) \\
 &\quad + \chi \Delta t (\partial_x \partial_t v_x^- + \partial_y \partial_t v_y^-) + \eta \Delta t (2\partial_x \partial_t v_x^-); \\
 \sigma_{yy}^+ &= \sigma_{yy}^- + \lambda_L \Delta t (\partial_x v_x^+ + \partial_y v_y^+) + \mu_L \Delta t (2\partial_x v_y^+) \\
 &\quad + \chi \Delta t (\partial_x \partial_t v_x^- + \partial_y \partial_t v_y^-) + \eta \Delta t (2\partial_y \partial_t v_y^-); \\
 \sigma_{xy}^+ &= \sigma_{xy}^- + \mu_L \Delta t (\partial_y v_x^+ + \partial_x v_y^+) + \eta \Delta t (\partial_x \partial_t v_x^- + \partial_x \partial_t v_y^-);
 \end{aligned} \tag{58}$$

Panaudojant šį baigtinių laiko skirtumo elastinių bangų modeliavimo metodą (FDTD), buvo interpretuojami eksperimentiniai duomenys, iš eksperimentinių duomenų apskaičiuojamos fizikinės skysčių savybės. Taip pat pasinaudojant šiuo modeliu buvo sukurta dirbtinio neuroninio tinklo apmokymui skirta pavyzdinių signalų duomenų bazė. Modelis buvo įgyvendintas MATLAB programiniame pakete. Juo galima modeliuoti ne tik akustinės bangos greitį, bet ir slėgį, dalelių judesio inerciją.

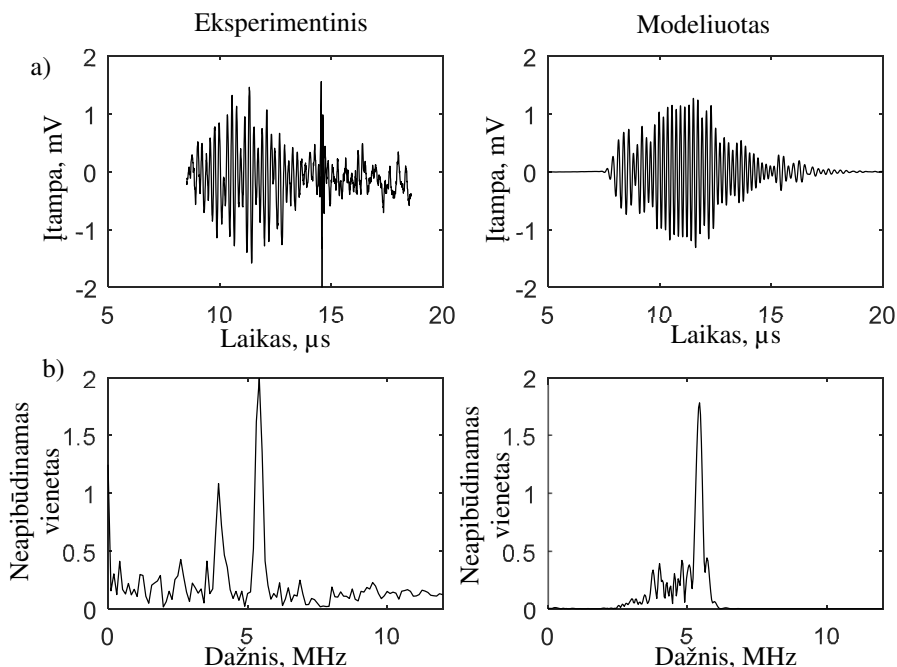
Eksperimentinis modelio verifikavimas

Prieš modeliuojant buvo specifikuojama FDTD modelio struktūra. Modeliavome trijų homogeninių sluoksnių struktūrą. Viršutiniame sluoksnyje – kietas kūnas, viduriniame – skystis ir apatiniame – kitas izotropinis kietas kūnas. Eksperimentuose naudojamo CMUT biojutiklio pagrindas – silicis, viršutinė mikrokanalo sienelė – polimetilmetakrilatas. Šių medžiagų parametrai buvo tie patys visais modeliuotais atvejais. Modeliuojama struktūra iliustruota 20 pav. Skysčio sluoksnio parametrai buvo keičiami. Modelio adekvatumo įvertinimui naudojome eksperimentinius duomenis. Modelio adekvatumas buvo vertinamas pagal skirtumus tarp sumodeliuotų ir tomis pačiomis sąlygomis, kaip ir modelyje, eksperimentiškai užregistruotų signalų parametrų. Verifikavimo metu naudojome etaloninius, žinomų savybių skysčius bei žinomos koncentracijos jų tirpalus.



20 pav. FDTD metodu modeliuojamos bangų sklidimo terpės struktūra

Modelio verifikavimui naudojome du parametrus: bangos sklidimo trukmę ir dažnių spektro maksimumų padėtį dažnių ašyje, kaip iliustruota 21 pav.



21 pav. Eksperimentiškai užregistruoti ir sumodeliuoti jutiklio atsako signalai: a) laiko ašyje; b) dažnių ašyje.

Tarpusavyje lyginant 21 pav. atvaizduotus sumodeliuotus ir eksperimentų metu gautus signalus matyti morfologiniai neatitikimai. Vertinant laiko ašyje atvaizduotus signalus (21 pav. a), akustinių bangų vėlinimas yra panašus abiem atvejais: 10,8 μ s. Taip pat, analizuojant galios – dažnio spektrus, akivaizdu, kad tiek sumodeliuotame, tiek eksperimentiškai užregistruotame signale yra matomi lokalūs maksimumai ties 5,2 MHz, tačiau maksimumo ties 4,8 MHz modeliuotame signale nematyti. Eksperimentų metu nustatėme, kad šio maksimumo padėtis dažnių ašies atžvilgiu yra kintanti ir priklauso nuo mikrokanalo aukščio bei jutiklio siūstuvo žadinimo dažnio. Tai leido suformuluoti hipotezę, kad šis lokalus maksimumas yra sietinas su bangolaidinėmis akustinėmis dedamosiomis, kurios pasižymi dideliu dispersiškumu. Taip pat egzistuoja galimybė, kad abiejų tipų bangos tarpusavyje interferuoja ir iškreipia Scholte tipo bangos vėlinimą, kas sudaro papildomus sunkumus matuojant vėlinimo laiką įprastiniais algoritmais. Dar viena skirtumų tarp sumodeliuoto ir eksperimentiškai užregistruoto signalo klasė yra sietina su triukšmu, kuris eksperimentiniame signale praktiškai tolygiai pasiskirstęs visoje dažnių skalėje. Nežiūrint aptartų skirtumų, pagrindiniai modelio adekvatumo parametrai – signalo vėlinimo laikas ir Scholte bangos signalo maksimumo padėtis dažnių ašyje leido priimti sprendimą, kad FDTD modelio adekvatumas šio darbo tikslams yra pakankamas.

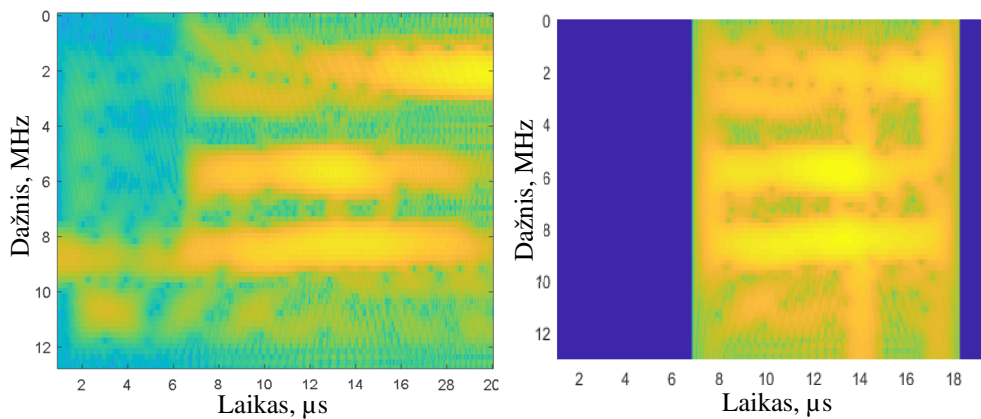
Pavyzdinių signalų duomenų bazės sudarymas

Etaloniniai skysčiai buvo naudojami eksperimentiniam modelio verifikavimui, bet pagrindinis FDTD modelio panaudojimo tikslas buvo sudaryti pakankamą pavyzdinių signalų duomenų bazę, kurią būtų galima panaudoti dirbtinio neuroninio tinklo, aptinkančio biologinę sąveiką pagal signalo vėlinimo laiką, apmokymui. Todėl buvo modeliuojama didelė skysčio parametrų įvairovė, nebūtinai atitinkanti etaloninių ar kitų žinomų medžiagų parametrų įvairovę. Modeliuojamo skysčio parametrų matrica buvo parinkta taip, kad atvaizduotų analitinėje jutiklio zonoje imobilizuotų biologinių elementų savybių kitimą.

Tam 20 pav. parodytą modelio struktūrą modifikavome analitinės zonos parametrizavimą atskirdami nuo likusios skysčio dalies. Analitinei zonai nepriklausančioje skysčio dalyje visais modeliuojamais atvejais buvo išlaikomos 0,9 % fiziologinio tirpalo savybės, o analitinėje zonoje esančio skysčio parametrai buvo keičiami. Analitinėje zonoje esančio skysčio tankis modeliuojant buvo keičiamas nuo 800 iki 1500 kg/m³, 10 kg/m³ žingsniu. Šiame tankių ruože yra specifiniai daugelio biologinių medžiagų: baltymų, riebalų, amino rūgščių ir kt. tankiai. Atitinkamai, bangos sklidimo greitis buvo keičiamas nuo 1100 iki 1600 m/s, 3 m/s žingsniu. Kaip ir verifikavimo metu, kiti modelio parametrai buvo išlaikyti nekintantys: kieto kūno pagrindas – monokristalinis silicis, kurio tankis 2330 kg/m³, išilginės akustinės bangos sklidimo greitis silicyje 8400 m/s, skersinės akustinės bangos – 5800 m/s. Akustinių bangų slopinimas visais atvejais taip pat nebuvo keičiamas. Iš viso buvo sudaryta 1500 pavyzdinių signalų duomenų bazė, atspindinti skirtingas akustinių bangų sklidimo sąlygas.

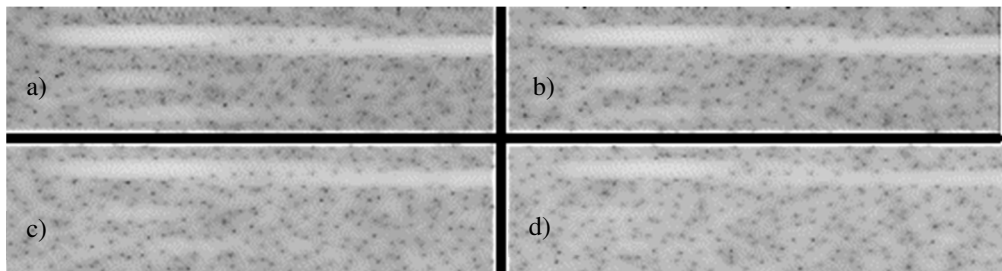
Spektrogramų sudarymas

Pagrindinis spektrogramų sudarymo metodas yra paaiškintas 2.4 poskyryje. Sumodeliuoto ir eksperimentiškai užregistruoto tipinio atsako signalo spektrogramos parodytos 22 pav. Matome, kad nesutampa signalų laiko langas.



22 pav. Spektrogramos. Kairėje pusėje modeliuota spektrograma, kuri apima nuo 0 iki 20 μs laiko sritį, o dešinėje pusėje nuskaityto biojutiklio nuo 7 iki 18 μs trukmės signalo spektrograma

Taip pat dėl modelio techninių apribojimų buvo neįmanoma naudoti tą patį diskretizavimo dažnį, kaip eksperimento metu. Todėl spektrogramos sudarymo algoritmas buvo papildytas laiko lango normalizavimu ir diskretizavimo dažnio suvienodinimu. Diskretizavimo dažnį pasirinkome pagal eksperimentuose naudoto Fluke 196C osciloskopo skleistinės diskretizavimo periodą, lygų 4,2 ns. Suvienodinant laiko langą ir diskretizavimo dažnį signalai buvo interpoliuojami sinusų sumos polinomu. Šis interpoliavimo metodas leido rekonstruoti signalus su ne didesniu nei 10^{-9} % amplitudės ir fazės nuokrypiu, lyginant interpoliuotą signalą su originalu. Daugelyje eksperimentų naudotų jutiklių analitinės zonos dydis yra 14,7 mm, todėl bangos vėlinimas mikrokanalą užpildžius izopropilo alkoholiu yra 12,57 μ s, o užpildžius fiziologiniu tirpalu – 10,81 μ s. Spektrogramų laiko ašis buvo apibrėžiama tarp 0 ir 20 μ s, o dažnio ašis tarp 0 ir 12 MHz. Taip šiuo atveju spektrograma formuojama kaip dvimatė 916×60×1 matrica, kurios laiko ašis suskirstyta į 916 diskretų, o dažnio ašis į 60 diskretų. Sumodeliuotų spektrogramų su pridėtu įvairaus intensyvumo triukšmu pavyzdžiai parodyti 23 pav.



23 pav. Sumodeliuotų signalų spektrogramos su pridėtu įvairaus intensyvumo triukšmu: a) 1 dB; b) 6 dB; c) 11 dB; d) 16 dB

Didinant dirbtinio neuroninio tinklo atsparumą triukšmui, pavyzdinių signalų duomenų bazė buvo išplėsta prie kiekvienos pavyzdinio signalo realizacijos pridendant įvairaus pobūdžio ir intensyvumo triukšmą. Kiekvienas sumodeliuotas signalas išplėstas į 500 triukšmingų signalų, kuriuose santykis tarp signalo ir triukšmo buvo keičiamas nuo 0 iki 30 dB. Dėl to dirbtinio tinklo apmokymui naudota signalų duomenų bazė padidėjo iki 750 tūkstančių atvejų.

3.3. Mikroskysčių akustinių srautų modeliavimas

Biojutiklyje esančias CMUT šukų tipo struktūras galima pritaikyti ne tik biologinės sąveikos aptikimui, bet ir panaudoti kaip vykdymo įtaisus įvairiai manipuliuojant mikrokanale esančiais mikrosrautais: kryptingai pumpuoti ir maišyti skysčius, kurie be šio poveikio gali tekėti laminariniais, menkai besimaišančiais srautais, taip mažindami biologinės sąveikos greitį. Dinaminei skysčio sąveikai su mikrokanale sklindančiomis akustinėmis bangomis modeliuoti šiame darbe naudojome baigtinių elementų metodą, skirtą dvimačiams Navier-Stokes lygčių sprendiniams rasti. Skysčių dinamikos tyrimuose Navier-Stokes metodas naudojamas surandant skysčio tekėjimo greičio ir slėgio priklausomybes. Kadangi šias lygtis

išspręsti analitiniais metodais neįmanoma, todėl jos integruojamos skaitmeniniu būdu, mūsų atveju, dar ir panaudojant baigtinių elementų modeliavimą [21].

Skersinių akustinių bangų sukeliama akustinio srauto reiškiny s paaiškinamas banguinės lygties ir laminarinio srauto Navier-Stokes aprašančiomis lygtimis, kai skysčio srautą sudaro paviršinės akustinės bangos jėga, lūžtanti į skysčio tūrį [37].

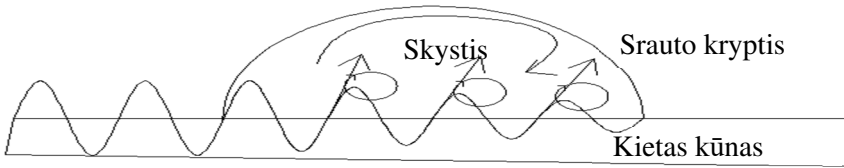
$$\nabla \cdot U = 0; \quad (59)$$

$$\frac{\partial \rho_f U}{\partial t} + \rho_f (\nabla \cdot U) U = -\nabla P + \mu \nabla^2 \cdot U + F; \quad (60)$$

Akustinę srauto jėgą aprašanti lygtis yra išvesta iš Nyborgo formulės [122]. Jėga išreikšta taip:

$$-F = \rho_f \langle (v_f \cdot \nabla) v_1 + (v_1 \cdot \nabla) v_1 \rangle; \quad (61)$$

čia v_1 – skersinės akustinės bangos greitis kieto kūno paviršiuje; v_f – akustinės bangos greitis skystyje; $\langle \ \rangle$ skliaustai reiškia vidutinį bangos greitį; ∇ – vektorinis diferencinis operatorius. Kitaip tariant, netiesinė akustinio srauto jėga F gali būti apskaičiuojama, kai yra žinomi akustinių bangų greičiai skystyje ir kieto kūno bei skysčio sąlytyje. Akustinio skysčio srauto susidarymas iliustruotas 24 pav.



24 pav. Akustinio skysčio srauto susidarymas žadinant skersinę bangą kieto kūno ir skysčio sąlytyje [71].

Aiškinant, kad dėl refrakcijos, mikrokanale sklindanti banga keičia modą, iš skersinės akustinės bangos, kuri sklinda tarp kieto paviršiaus, keičiasi į tūrinės akustinės bangos modą. Šis efektas pastebimas tik mažų debitų ruože [123]. Atsižvelgiant į paviršiaus poslinkį (u_x, u_y) , kuris išreiškiamas:

$$\begin{aligned} u_x &= A e^{j\omega t} e^{-jk_R x} e^{-\alpha k_L y}; \\ u_y &= -j\alpha A e^{j\omega t} e^{-jk_R x} e^{-\alpha k_L y}; \end{aligned} \quad (62)$$

čia α išreiškiamas slopinimo koeficiento konstanta:

$$\alpha^2 = 1 - \left(\frac{v_S}{v_f} \right)^2; \quad (63)$$

čia v_S ir v_f yra lūžusios akustinės bangos greitis ir akustinės bangos greitis skystyje.

Bangos numeris $k_S = (2\pi/\lambda)$, o k_L yra kompleksinis bangos numeris, kuris apibūdina akustinės bangos išsklaidymą skystyje [38, 123].

Bangos poslinkiai (u_x, u_y) gali būti išreikšti bangos greičiais, surandant dalines išvestines:

$$v_j = \frac{\partial u_j}{\partial t}; \quad (64)$$

(62) lygčių išvestines įstačius į (61), galime surasti jėgas, veikiančias dviejų tarpusavyje statmenų ašių kryptimi:

$$\begin{aligned} F_x &= -\rho_f(1 + \alpha_1^2)A^2\omega^2 k_i e^{2(k_ix + \alpha_1 k_1 y)}; \\ F_y &= -\rho_f(1 + \alpha_1^2)A^2\omega^2 k_i \alpha_1 e^{2(k_ix + \alpha_1 k_1 y)}; \end{aligned} \quad (65)$$

čia $\alpha_1 = j\alpha_1$. Suminės akustinių bangų srauto jėgos F modulis gali būti surastas sumuojant ašių kryptimi veikiančias dedamąsias:

$$F = \sqrt{F_x^2 + F_y^2}; \quad (66)$$

Jėgos kryptis skystyje yra artima lūžusios išilginės akustinės bangos kampui Θ_R . Apibendrinant:

$$F = -\rho_f(1 + \alpha_1^2)^{\frac{3}{2}}A^2\omega^2 k_i e^{2(k_ix + \alpha_1 k_1 y)}; \quad (67)$$

Akustinio srauto jėga priklauso nuo keitiklio žadinimo jėgos, kuri išspinduliuoja energiją į skystį. Šiuo atveju α_1 yra slopinimo koeficientas, o akustinės bangos lūžimo kampas apskaičiuojamas $\tan(\alpha_1) \sim \Theta_R$.

Taip pat šis lūžimo kampas gali būti apskaičiuojamas ir kitu metodu, taikant *Snell* dėsnį, kuris apibūdina akustinės bangos lūžį, pereinant energijai iš vienos terpės į kitą. Pavyzdžiui, iš skystos terpės į kieto kūno terpę. Vykstant refrakcijai dalis energijos nukeliauja į skysčio tūrį, kita dalis keliauja paviršiumi, o likusi energija sklinda kieto kūno tūryje [21, 48, 71].

3.3.1. CMUT šukų tipo struktūros panaudojimas skysčio srauto valdyme

Kaip paaiškinta šio darbo 2.1 poskyryje (žr. 5 pav.) biojutiklio šukų tipo struktūroje yra sudvejinti pirštai, vienas nuo kito atskirti $\lambda/4$ atstumu, kur λ yra bangos ilgis. Bangos ilgis surandamas įvertinant akustinės bangos sklidimo greitį ir žinant CMUT struktūros žadinimo dažnį:

$$\lambda = \frac{v_f}{f_{cmut}}; \quad (68)$$

čia λ – bangos ilgis, kuris taip pat lygus šukų tipo struktūros pirštų išdėstymo periodui; v_f – akustinės bangos fazinis greitis; f_{CMUT} – CMUT struktūros žadinimo dažnis.

Sudvejinti biojutiklio struktūros pirštai leidžia juos žadinti skirtingais laiko momentais. Tuomet, taikant (67) lygtį, galima apskaičiuoti akustinio srauto jėgą fazuoto žadinimo atveju:

$$F_{phase} = -\rho_f(1 + \alpha_1^2)^{\frac{3}{2}}A^2\omega^2k_1e^{2(k_1x + \alpha_1k_1y)}(1 + e^{2(\varphi + k_1x + \alpha_1k_1y)}); \quad (69)$$

čia φ – fazinių poslinkis tarp vieną ir kitą šukų tipo struktūros elementą žadinančių signalų; ρ_f – skysčio tankis; α_1 – lūžusios bangos slopinimo koeficientas; A – žadinamos bangos amplitudė; ω – žadinamos akustinės bangos kampinis dažnis; k_1 – sklindančios akustinės bangos numeris.

Keičiant fazių skirtumą tarp žadinimo signalų, galima sukurti kryptingą akustinės energijos sklidimą. Taip mikrokanale galima sukurti skysčio siurbimo ir maišymo efektus. Kaip jau buvo minėta 2.1 poskyryje, CMUT biojutiklis turi mažiausiai dvi šukų tipo struktūrų poras: siūstuvą ir imtuvą. Abi šias poras esant reikalui galima naudoti kaip vykdymo įtaisus, biojutiklyje sukeliančius skysčio pumpavimo ar maišymo efektus. Taip pat, sukuriant stovinčių bangų efektą, galima analitinėje zonoje pozicionuoti biologiškai aktyvius elementus.

Biologinės sąveikos greitį mikrokanale su integruota CMUT struktūra valdyti galima dviem metodais. Pirmasis, kai mikrokanale skysčio srautas sukuriamas išoriniu siurbliu. Šiuo atveju, manipuluojant CMUT šukų tipo struktūros žadinimo signalais, mikrokanale sukuriamas akustinis srautas, kurio kryptis gali sutapti arba būti priešinga išorinio siurblio sukuriamo srauto kryptčiai. Besikeičiantis mikrokanale esančio skysčio judėjimo greitis arba kilusi turbulencija gali pagreitinti arba sulėtinti biologinę sąveiką tarp skystyje esančių tikslinių molekulių ir biojutiklio analitinės aikštelės. Kitas metodas yra „akustinio pinceto“ efektas. Šiuo atveju mikrokanale sukuriama destruktyvios akustinių bangų interferencijos mazgai, kuriuose susitelkia manipuluojamos dalelės. Šis efektas aprašomas plačiau žinoma Gor'kov lygtimi [38]:

$$F_p = \nabla \cdot V_p \left(\left(1 - \frac{K_0}{K_p} \right) \frac{1}{2\rho c^2} \langle p^2 \rangle - \left(1 - \frac{2(\rho_p - \rho)}{2\rho_p + \rho} \right) \frac{3}{4} \rho \langle v^2 \rangle \right); \quad (70)$$

čia V_p – manipuluojamo biologinio elemento tūris; ρ_p – biologinio elemento tankis; ρ – skysčio tankis; K_0 – skysčio erdvinio tamprumo modulis, K_p – biologinio elemento erdvinio tamprumo modulis; v – skysčio greitis; p – slėgis skystyje; ∇ – gradientas (diferencinis operatorius); c – akustinės bangos greitis skystyje surastas iš (42).

Suminė biologiškai aktyvias daleles veikianti jėga apskaičiuojama surandant Gor'kov ir Navier-Stokes jėgų balansą (69):

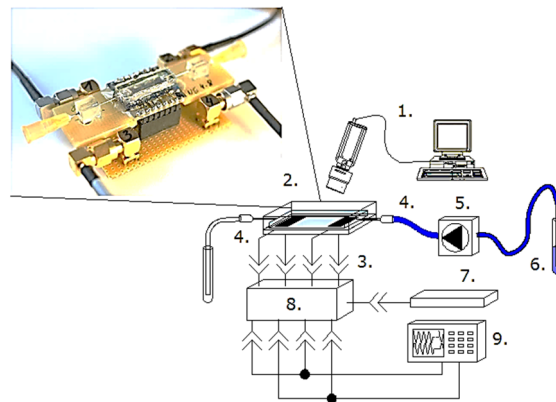
$$F = F_{phase} - F_p; \quad (71)$$

Akustinio pinceto metodo efektyvumas priklauso nuo šukų porų skaičiaus: kuo jis didesnis, tuo didesnės galimybės biojutiklio selektyvinės aikštelės plote sukurti destruktyvius akustinio slėgio pincetus. Šiuo metodu mikrokanale sugeneruojami

akustinio slėgio pincetai, kuriuose mažiausio slėgio mazguose telkiasi skystis su biologiškai aktyviomis dalelėmis. Keičiant fazės skirtumą tarp šukų elementus žadinančių signalų, keičiasi akustinių pincetų vieta. Toks efektas gali būti pritaikytas mikrokanauose, kur naudojami keli skysčių įvadai su skirtingais biologiniais elementais [73].

3.4. Srautų ir difuzijos kinetikos matavimas

Eksperimentinė skysčių difuzijos ir akustinių srautų kinetikos matavimo schema parodyta 25 pav. Skysčio srautas jutiklio mikrokanaule buvo sukeliamas ir palaikomas naudojant išorinį peristaltinį siurblių ir/arba atitinkamai fazuojant CMUT šukų tipo struktūros elementų žadinimą. Peristaltinis siurblys su jutiklio mikrokanaule sujungiamas 0,5 mm skersmens silikoniniais vamzdeliais. Kaip ir sensorinio veikimo atveju (žr. 12 pav.), biojutiklio CMUT elementų žadinimui buvo naudojamas nuolatinės įtampos šaltinis ir dviejų fazių signalų generatorius. Akustiniam srautui matuoti mikrokanales buvo užpildomas spalvotu skysčiu arba mikrosferų suspensija (žr. 4.7 ir 4.8 poskyrius). Skysčio difuzijos kinetika arba akustiniai mikrosrautai mikrokanaule buvo registruojami naudojant vaizdo kamerą.



25 pav. Mikrosrautų ir skysčio kinetikos mikrokanaule matavimo schema: 1 – vaizdo kamera; 2 – biojutiklis; 3 – elektriniai sujungimai su T šakotuvu; 4 – jungiamieji vamzdeliai; 5 – peristaltinis siurblys; 6 – mėgintuvėlis su spalvotu skysčiu arba mikrosferų suspensija; 7 – nuolatinės įtampos šaltinis; 8 – priešįtampos T šakotuvai; 9 – signalų generatorius.

Vaizdui apdoroti sukurtas programinis algoritmas, kuriuo iš vaizdo medžiagos surandamas skysčio spalvos arba mikrosferų padėties kitimo greitis. Atskirai analizuojamas kiekvienas vaizdo medžiagos kadras. Pirmame algoritmo etape kaukės filtru eliminuojamos neinformatyvios vaizdo dalys. Matuojant spalvos kitimo greitį, informatyvus vaizdo plotas konvertuojamas iš RGB formato į vienos spalvos vaizdą, kuriame surandama vidutinė tos spalvos intensyvumo vertė. Ji atidedama laiko skalėje, tokiu būdu gaunant skysčio difuzijos greitį iliustruojančią diagramą. Matuojant mikrosferų judėjimo greitį, kiekviename kadre identifikuojamos mikrosferos ir, lyginant jų padėtį dviejuose gretimuose kadruose, apskaičiuojamas

poslinkis. Iš poslinkio, žinant laiko skirtumą tarp gretimų kadru, apskaičiuojamas mikrosferų judėjimo greitis.

3.5. Skyriaus išvados

Matematinis Scholte bangos sklidimo modelis, kurio išvedimas detalizuotas šiame skyriuje, leido efektyviai, minimaliomis laiko ir skaičiavimo išteklių sąnaudomis, optimizuoti elektromechaninę biojutiklio dalį ir kokybiškai interpretuoti eksperimentų rezultatus.

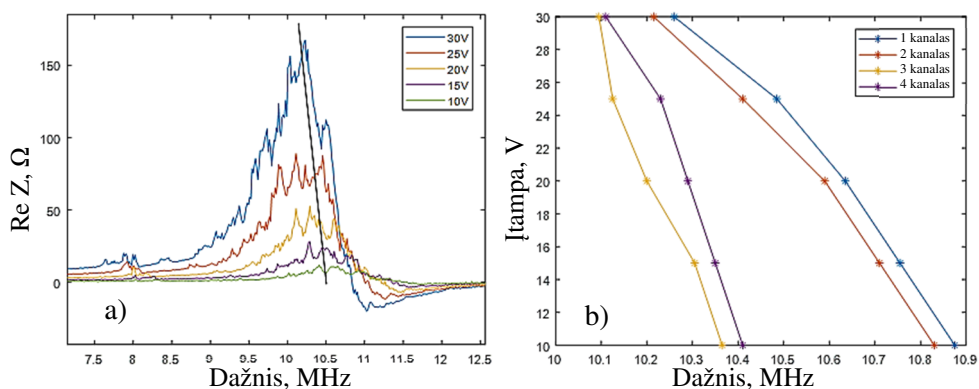
Pritaikius FDTD modelį biojutiklio atsako signalų modeliavimui, buvo sukurta galimybė sudaryti adekvataus dydžio, 750 tūkstančių skirtingų atsako signalo pavyzdžių duomenų bazę, skirtą dirbtinio neuroninio tinklo apmokymui. Duomenų bazėje esančių signalų įvairovė užtikrina reikiamą dirbtinio neuroninio tinklo lankstumą ir atsparumą trikdžiams, nes čia įvertinamas ne tik skysto ir kieto kūno sąveikoje sklindančios skersinės akustinės bangos slopinimas, tankis, greitis, bet ir mikrokanalo ir geometrinių biojutiklio konstrukcijos dydžių įtaka signalui.

Detalizuotas biojutiklio mikrokanale susidarančių akustinių srautų paaiškinimas suteikė galimybę šiame darbe atliktus tyrimus išplėsti ir kokybiškai pademonstruoti ne tik biologinės sąveikos aptikimo galimybę, bet ir jos dinamikos valdymo galimybes. Daugiau informacijos apie tai pateikiama sekančiame, rezultatų skyriuje.

4. TYRIMŲ REZULTATAI

4.1. CMUT biojutiklių elektromechaninių parametrų charakterizavimas

Tipinės testavimo metu gautos 5 MHz modifikacijos keitiklio priklausomybės parodytos 26 iliustracijoje. 26 pav., a) parodyta vieno CMUT šukų tipo masyvo impedanso realiosios dalies ir rezonanso dažnio priklausomybė nuo priešįtampio. Matavimai buvo atliekami ore, todėl, dėl žymiai mažesnio struktūros slopinimo, nei vandenyje, struktūros rezonanso dažnis yra didesnis nei 10 MHz. Matome, kad didinant priešįtampį, didėja impedanso realioji dalis ir mažėja rezonanso dažnis. 26 pav., b) parodytos viename luste esančių keturių šukų tipo struktūrų rezonanso dažnio priklausomybės nuo priešįtampio. Dėl gamybos procese panaudotų medžiagų savybių variacijų netgi viename luste esančių CMUT struktūrų rezonanso dažniai yra skirtingi.



26 pav. CMUT šukų tipo struktūrų (5 MHz nominalus darbo vandenyje dažnis) charakterizavimas ore: a) vienos šukų tipo struktūros rezonansinio dažnio ir impedanso realiosios dalies priklausomybė nuo priešįtampio; b) keturių šukų tipo struktūrų, esančių viename luste, rezonanso dažnio priklausomybės nuo priešįtampio.

Kadangi rezonanso kokybė (ypač dirbant skysčiuose) yra maža, šie skirtumai neturi praktinės įtakos jutiklio funkcionalumui. Charakterizuoti CMUT lustai rūšiuojami pagal išmatuotus parametrus ir paskirstomi pagal tinkamumą vienam ar kitam eksperimentui.

4.2. Biojutiklio atsako signalo verifikavimas

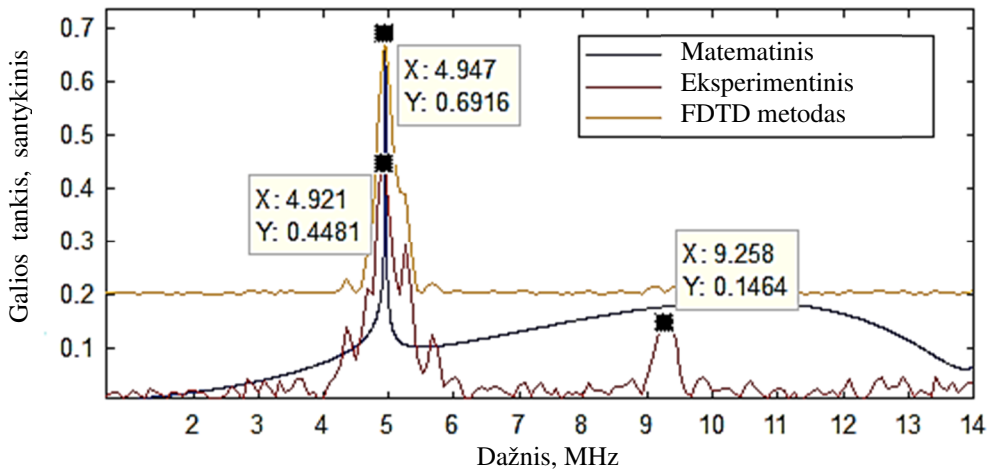
Čia pateikiamas dviejų modelių išėjimų ir eksperimento metu užregistruotų biojutiklio atsako duomenų palyginimas. Analitinis atsako modeliavimo metodas, modeliuojantis vienalytes akustinių bangų sklidimo sąlygas, detalizuotai paaiškintas 3.1 skyriuje. Analitinio modelio išėjime gaunamas atsako signalas priklauso tik nuo modelyje užduotų bangų fazinių greičių, įskaitant ir skysčio bei kieto kūno sąsajoje sklindančią Scholte tipo akustinę bangą. Baigtinių laiko skirtumų elastinių bangų modeliavimo metodas (FDTD) detalizuotai paaiškintas 3.2 skyriuje. Šiame modelyje įvertinamos ne tik skysčio ir su juo kontaktuojančio kieto kūno savybės, bet ir

mikrokanalo struktūra, biojutiklio analitinės zonos matmenys. Modeliuojant, biojutiklio CMUT struktūros paviršiniam sluoksniui yra suteikiamos monokristalinio silicio savybės, kuriame išilginių akustinių bangų greitis yra 8433 m/s, o skersinių akustinių bangų greitis 5840 m/s. Silicio tankis 2329 kg/m³. Mikrokanalo viršutinei sieniei suteikiamos polimetilmetakrilato savybės: išilginių akustinių bangų greitis 1713 m/s skersinių akustinių bangų greitis 1189 m/s, tankis – 1181 kg/m³.

Eksperimento duomenys buvo gauti registruojant atsako signalą, kai ant biojutiklio CMUT struktūros buvo sumontuotas 100 μm aukščio iš polimetilmetakrilato pagamintas mikrokanalas, užpildytas žinomų savybių, etaloniniu skysčiu – dejonizuotu vandeniu (DIW), kuriame garso greitis 20 °C temperatūroje yra 1481 m/s; DIW tankis – 997 kg/m³.

Tiek modeliuoti, tiek eksperimento metu užregistruoti signalai buvo gauti laiko ašyje. Kadangi didžioji dalis šiame darbe atliekamų tyrimų metodikos remiasi signalų atvaizdavimu, analize ir apdorojimu dažnių arba dažnių-laiko ašyje, šiame verifikavimo tyrime modeliuotus ir eksperimento duomenis taip pat lyginome išreikštus dažnių ašyje. Eksperimento duomenų ir FDTD modelio atveju laiko ašyje išreikšti duomenys buvo perkelti į dažnių ašį naudojant greitos Furjė transformacijos algoritmą, o analitiniu metodu surasto atsako signalo dažninė išraiška buvo surasta fazinį greitį dalinant iš CMUT šukų tipo struktūros pirštų išdėstymo periodo, kuris šiuo atveju buvo lygus 300 μm (parametras *p* 5 pav.).

Modeliuotų ir eksperimento duomenų palyginimas parodytas 27 pav. Čia matome, kad visi signalai turi dominuojančią dedamąją 5 MHz aplinkoje. 4,95 MHz dažnyje esančiu piku apibūdinamas skersinės akustinės bangos sklidimas, tarp skysto ir kieto kūno. Piku, ties 9,26 MHz, apibūdinamas akustinių bangų sklidimas silicio pagrinde.



27 pav. CMUT remto biojutiklio atsako signalo verifikavimas per dažnio sritį

Kiti lokalūs maksimumai yra sietini su kito tipo akustinėmis bangomis, pavyzdžiui bangolaidinėmis dedamosiomis, susidarantiomis akustinei energijai atsispindint nuo mikrokanalo sienelių. FDTD modelio kraštinių parametrai yra su

dideliais sugerties koeficientais, todėl atspindžių nuo silicio ar mikrokanalo kraštinių iliustracijoje neatsivaizduoja.

4.3. Biojutiklio atsako signalų apdorojimo įvairiais žinomais metodais palyginimas

Bangos sklidimo trukmės kiekybiniam įvertinimui galima taikyti įvairius plačiai naudojamus metodus, kurie aptarti 1.6 poskyryje. Vienas iš šio darbo uždavinių buvo eksperimentiškai ištirti jų tinkamumą biojutiklio atsako signalams apdoroti. Eksperimentiniam metodų palyginimui buvo sukaupta eksperimentinių duomenų bazė. Šiems duomenims papildomo apdorojimo (angl. *post-processing*) metu pritaikėme skirtingus signalų apdorojimo metodus, kuriais buvo gauti vėlinimo laiko matavimo rezultatai. Šie rezultatai leido kiekybiškai palyginti signalų apdorojimo metodų tinkamumą.

Eksperimentiniai duomenys buvo gauti mikrokanalą užpildžius žinomos koncentracijos izopropilo alkoholio ir dejonizuoto vandens tirpalu. Tirpalas buvo paruoštas DIW maišant su izopropilo alkoholiu santykiu 1:200; taip gaunant 0.5% DIW tirpalą izopropilo alkoholyje. Eksperimentas buvo atliktas su 5 MHz žadinančiu signalu, kai biojutiklio šukų struktūros pirštai išdėstyti 300 μm periodu. Eksperimento patikimumui padidinti, jį pakartojome 5 kartus. Funkcinė eksperimentinių duomenų rinkimo schema parodyta 12 pav. Eksperimento pradžioje nustatomas 0,4 ml/min gryno izopropilo alkoholio srautas. Po 50 sekundžių mikrokanalo įėjimas iš gryno izopropilo alkoholio perjungiamas į izopropilo alkoholio su dejonizuotu vandeniu tirpalą. Praėjus 550 sekundžių, mikrokanalo įėjimas perjungiamas atgal į gryną izopropilo alkoholį.

Kiekybiniam metodų palyginimui kiekvieną metodą įvertinome skaičiuodami santykį signalas - triukšmas. Kaip etaloninį, betriukšmį signalą čia naudojome FDTD modelio išėjimą, gautą modelio parametrus nustačius taip, kad jie atitiktų eksperimento sąlygas.

Kiekybiniam signalo apdorojimo metodų palyginimui kiekvienam metodui apskaičiavome 30 ns naudingo signalo atžvilgiu decibelais išreikštą santykį signalas - triukšmas, naudodami 72a lygtį.

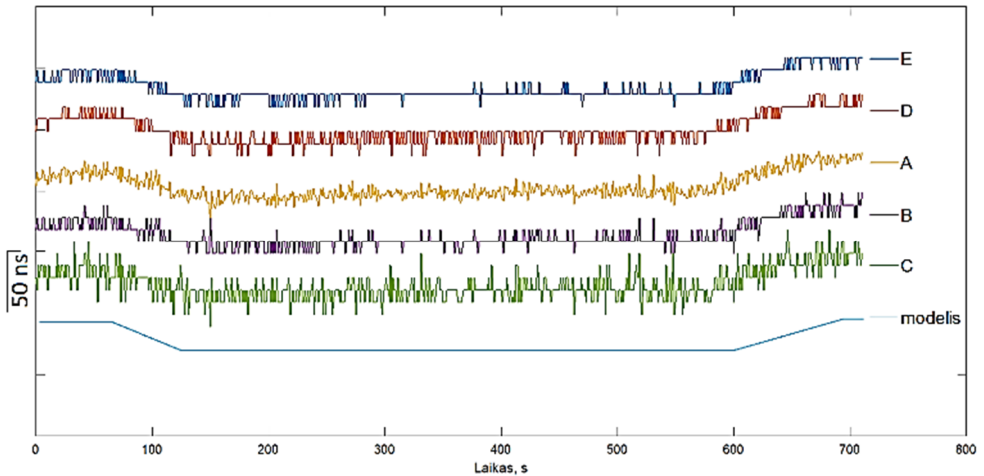
$$N_f = 10 \lg \left(\frac{|S_m|^2}{|M_{RMS}|} \right); \quad (72)$$

čia: S_m – etaloninio (modeliuoto) signalo amplitudė (visais atvejais lygi 30 ns), o M_{RMS} – konkrečiu algoritmu apdoroto (išmatuoto) signalo M triukšmo amplitudės kvadratų vidurkis, skaičiuojamas kaip parodyta (72a) lygtyje:

$$M_{RMS} = \frac{1}{k} \sum_{n=1}^k |M - S_m|^2; \quad (72a)$$

Tyrimo rezultatai iliustruoti 28 pav., kuriame parodyta penkiais skirtingais būdais išmatuota skersinės akustinės bangos vėlinimo trukmė, kintanti 700 sekundes

trunkančio eksperimento metu. Vaizdumo dėlei signalai vienas nuo kito atskirti adityviniais 45 ns poslinkiais.



28 pav. Signalų apdorojimo būdų palyginimas, iliustruojant juos 30 ns etaloninio signalo pokyčio eksperimentu.

Decibelais išreikštas santykinis signalas - triukšmas, gautas kiekvieno signalo atveju, parodytas 1-je lentelėje. Šioje lentelėje taip pat trumpai detalizuotas kiekvienas signalo apdorojimo metodas.

1 lentelė. Santykių signalas - triukšmas palyginimas priimtą signalą apdorojant skirtingais būdais

Trumpas pavadinimas	Būdo paaiškinimas	Santykis signalas - triukšmas, dB
A	Vieno impulso vėlinimo matavimas priimtą signalą interpoliuojant sinusų sumos polinomu, sintetinant 10 kartų didesnės skyros laiko ašį ir sekant didžiausią amplitudę turinčio periodo padėtį susintetintoje laiko ašyje	64,89
B	Toks pat, kaip A, tik nėra sintetinama didesnės skyros laiko ašis	63,46
C	Vieno impulso vėlinimo matavimas gaubtinės maksimumo metodu	58,87
D	Tas pats kaip C, bet papildomai naudojamas adaptyvus juostinis filtras priimtam signalui filtruoti	59,90
E	Adaptyvus juostinis priimto signalo filtravimas ir vėlinimo matavimas kryžminės koreliacijos būdu	65,56

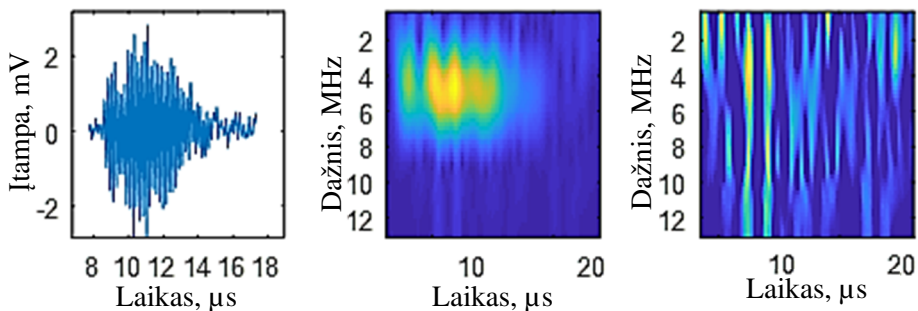
Apibendrinant palyginimą, matome, kad didžiausias santykinis signalas - triukšmas, siekiantis 65,65 dB, gaunamas E atveju, kai naudojamas adaptyvus juostinis filtras ir vėlinimo matavimas kryžminės koreliacijos būdu. Žemiausias šis

santykis gaunamas C atveju (58,87 dB), kai taikomas gaubtinės maksimumo metodas be papildomo signalo apdorojimo. Pastarasis vėlinimo matavimo būdas buvo taikomas ankstesniuose mūsų darbuose [75, 105]. Pastebimą signalo bei triukšmo santykio pagerėjimą duoda ir interpoliacinių algoritmų naudojimas, didelės skyros laiko ašies sintetinimas. Taigi, pritaikius geriausiai pagal šio tyrimo rezultatus tinkantį signalo apdorojimo metodą ir atitinkamą vėlinimo matavimo būdą, santykio signalas - triukšmas pagerėjimas gali siekti iki 6,67 dB.

Atliekant papildomą signalo apdorojimą (post-processing'ą) pastebėta, kad kiekvienas signalo apdorojimo ir vėlinimo matavimo būdas skirtingai apkrauna kompiuterį ir trunka skirtingą laiką. Pavyzdžiui, lyginant kryžminės koreliacijos algoritmą su algoritmais, kuriuose naudojamos priimto signalo interpoliacijos, to paties duomenų rinkinio apdorojimo trukmė skiriasi 110 kartų.

4.4. Konvoliucinio tinklo taikymas vėlinimui matuoti

Signalų apdorojimas CNN algoritmu iliustruotas 29 pav. Kairiajame paveiksle laiko ašyje vaizduojamas priimtas skersinės akustinės bangos signalas, centre esančiame vaizde – spektrograma, sudaryta iš priimtų signalų serijos, o dešiniajame paveiksle parodytas apmokyto konvoliucinio tinklo klaidų/aktyvacijos žemėlapis. Klasifikatoriaus klaidų žemėlapis vizualizuoja priimtų signalų triukšmo ir unikalų požymių pasiskirstymą laiko ir dažnių ašyse. Geltona spalva čia rodo unikalius signalo fragmentus, kuriuos klasifikatorius vienareikšmiškai priskiria vėlinimo vertėms, taikydamas konvoliucijos ir ReLu funkcijas. Tarpinės spalvos rodo mažesnę požymių unikalumo tikimybę, o tamsios – triukšmą, atsitiktinius požymius, kurie nenaudojami klasifikavimui. Iš klaidų/aktyvacijos paveikslo matome, kad triukšmo eliminavimas tiek naudojant dažninius filtrus, tiek apribojant signalą laike šio tipo signalams gali būti neefektyvus, nes klaidos ir aktyvacijos zonos praktiškai tolygiai pasiskirstę visame paveiksle. Šis pastebėjimas padeda pagrįsti CNN algoritmo potencialą.



29 pav. Biojutiklio signalo apdorojimas apmokytu CNN algoritmu. Kairiajame paveiksle atvaizduotas pirminis signalas laiko ašyje. Centriniam paveiksle – spektrograma, sudaryta iš signalų serijos. Dešinėje – tinklo klaidų/aktyvacijos žemėlapis.

Testuodami CNN algoritmą atlikome vėlinimo laiko/skersinės bangos greičio matavimo eksperimentus, mikrokanalą užpildę etaloniniais tirpalais: dejonizuotu vandeniu (bangos fazinis greitis 1481 m/s, esant 20 °C temperatūrai), izopropilo

alkoholiu (1170 m/s; 20 °C) ir 0,9 % fiziologiniu tirpalu (1450 m/s; 20 °C). Kiekvienam skysčiui atlikome po 100 klasifikavimo bandymų su eksperimentų metu užregistruotais signalais ir atitinkamą skaičių bandymų su sumodeliuotais signalais. Testavimo rezultatai parodyti 2 lentelėje. Joje pateikta klaidingos klasifikacijos atvejų statistika. Iš lentelėje esančios informacijos matome, kad eksperimentų metu užregistruoti signalai sukelia daugiau klasifikavimo klaidų, nei sumodeliuoti. Taip pat, didesniu klaidų intensyvumu išsiskiria matavimai fiziologiniame tirpale. Mažesnis klaidingo klasifikavimo atvejų skaičius sumodeliuotų signalų atveju sietinas su tuo, kad šiame testavime buvo naudojami sumodeliuoti signalai su nuliniu triukšmo lygiu. Tuo tarpu, eksperimentiniu būdu užregistruoti signalai turėjo pakankamai aukštą plačiajuosčio triukšmo dedamąją. Didžioji dalis šio triukšmo sietina su prastesniu CMUT paviršiaus drėkinimo koeficientu, būdingu vandeniniams tirpalams ir su tuo susijusiu didesniu akustinių bangų slopinimu. Tai buvo pastebėta ir ankstesniuose mūsų grupės darbuose [16,75]. Kita dalis sietina su ribotu skysčių keitimosi mikrokanale ir jungiančiuose vamzdeliuose greičiu. Vieną skystį keičiant kitu, mikrokanale ir jungiančiuose vamzdeliuose susidaro neapibrėžtų koncentracijų tirpalai, kurie tampa klaidingos klasifikacijos priežastimis.

2 lentelė. Apmokymo CNN testavimo rezultatai

Medžiaga	Bangos sklidimo greitis skystyje, m/s	Tankis, kg/m ³	Klaidingai klasifikuotų modeliūtų signalų intensyvumas (%)	Klaidingai klasifikuotų eksperimentiškai užregistruotų signalų intensyvumas (%)
Dejonizuotas (20 °C)	1481	997	1,5	9,1
Izopropilo alkoholis (20 °C)	1170	786	1,1	6,6
Fiziologinis tirpalas 0,9 % (20 °C)	1450	1040	1,8	11,4

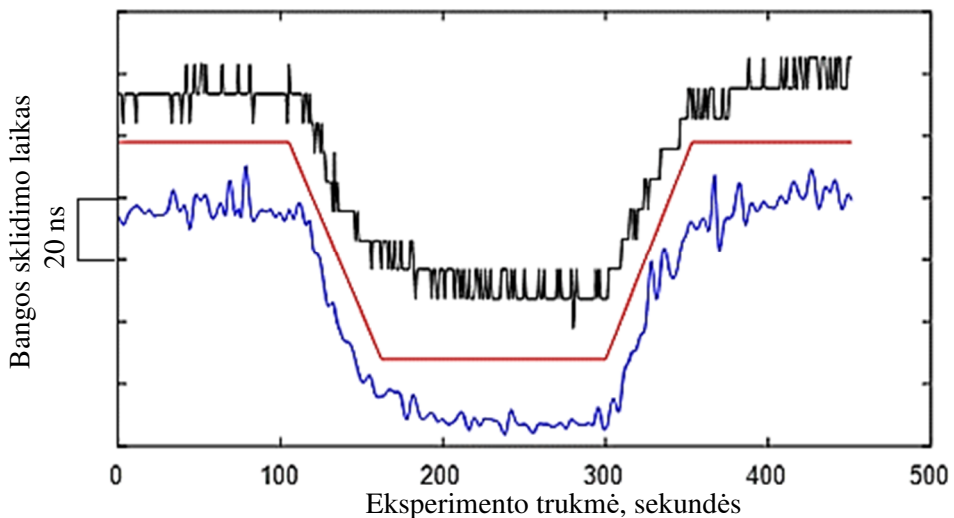
4.5. Biojutiklio signalo apdorojimo konvoliuciniu neuroniniu tinklu tyrimas

Siekiant rasti praktinius apmokyto CNN panaudojimo parametrus, atlikome palyginamąjį akustinės bangos vėlinimo matavimą vienu iš ankstesniame (4.3) poskyryje aprašytų metodų ir taikydami CNN. Eksperimento idėja ir atlikimo technika buvo analogiška, kaip ir 4.3 poskyryje aprašytame eksperimente. Tačiau vietoje izopropilo alkoholio ir DIW tirpalo jame šiuo atveju naudojome DIW ir fiziologinio tirpalo kombinaciją. Taip pat, šiuo atveju dviejų matavimo kanalų rodmenys buvo gauti ne papildomai apdorojant duomenis, o duomenų apdorojimą atliekant realiame laike, duomenų rinkimo metu. Eksperimento metu kintantys vėlinimo laiko rodmenys yra iliustruoti 30 paveiksle. Šiuo atveju iki 100-sios eksperimento sekundės mikrokanalas buvo užpildytas DIW, o po to mikrokanalo įėjimas buvo perjungtas į konteinerį su fiziologiniu tirpalu. Nuo 300-sios eksperimento sekundės mikrokanalo įėjimas buvo perjungtas atgal į konteinerį su DIW. Geresniam vizualiniam diagramos

suvokimui kreivės paveiksle parodytos su adityviniu poslinkiu. Vidurinė linija paveiksle atvaizduoja FDTD modelio išėjimą be pridėto triukšmo. Viršutinė linija iliustruoja rodmenis, gautus naudojant autokoreliacinį algoritmą (atvejis E pagal 1 lentelę), o apatinė – apmokyto CNN tinklo klasifikuotas vėlinimo vertes.

Iš 30 pav. matome, kad abiejų matavimo kanalų išėjimai rodo plato iki 120-sios eksperimento sekundės, po to mikrokanale prasideda skysčių difuzija, kuri atsispindi kintančiame vėlinimo laike. Fiziologiniam tirpalui pilnai pakeitus vandenį, maždaug nuo 200-sios sekundės kreivės pasiekia horizontalaus plato formą. Po 300-sios sekundės abi kreivės atspindi atvirkštinį skysčių difuzijos procesą, kada fiziologinis tirpalas iš mikrokanalo išstumiamas dejonizuotu vandeniu. Po 400-sios sekundės galima konstatuoti, kad rodmenys grįžo į pradines vertes, buvusias prieš eksperimentą. Panašios realizacijos buvo gautos kartojant eksperimentą dešimtis kartų.

Lyginant tarpusavyje koreliacinio kanalo ir CNN kanalo rodmenis, kiekvienoje kreivėje matome tam kanalui specifinius lokalius nuokrypius nuo sumodeliuotų vėlinimo verčių. Šiuos svyravimus mes aiškiname kaip instrumentinį triukšmą, kuris gali būti suglotnintas papildomai apdorojant gautus rodmenis. Taip pat matome, kad skiriasi triukšmo charakteris.



30 pav. Bangos sklaidimo laiko matavimas realiajame laike. Eksperimento skysčio keitimo etapai dejonizuotas vanduo > fiziologinis tirpalas 0,9% > dejonizuotas vanduo. Signalo bangos sklaidimo trukmė buvo išskaičiuota iš 20 μ s trukmės išmatuoto signalo. Viršuje bangos sklaidimo trukmės įvertinimas taikant juostinį filtrą, viduryje modeliuotas signalas, o apačioje – taikant ištreniuotą konvoliucinį tinklą.

Apdorojant signalą koreliaciniu algoritmu, rodmenys dėl triukšmo pasiskirsto į kvantuotas vertes, kurias apibrėžia 9 ns pirminių duomenų diskretizavimo periodas. Tuo tarpu, naudodamas tuos pačius įvesties duomenis, CNN algoritmas pateikia žymiai didesne skyra kvantuotas išėjimo vertes. Ši CNN algoritmo savybė gali būti

laikoma vienu iš privalumų, nes siekiant didesnio tikslumo nereikia sintetinti didelės skyros laiko ašies.

Pasinaudodami (72) lygtimi apskaičiavome 80 ns naudingo signalo atžvilgiu decibelais išreikštą santykį signalas - triukšmas. Suvidurkinę šį santykį dvidešimties eksperimentų duomenims, suradome vidutinį koreliaciniam algoritmui specifinį santykį signalas - triukšmas, kuris šiuo atveju yra lygus 60 dB; atitinkamai CNN algoritmui vidutiniškai specifiškas yra 75 dB santykis signalas - triukšmas. Todėl apibendrinant galime teigti, kad aprašytais eksperimento sąlygomis biojutiklio signalo ir triukšmo santykis pagerėja 15 dB, kai signalo apdorojimui taikomas CNN metodas.

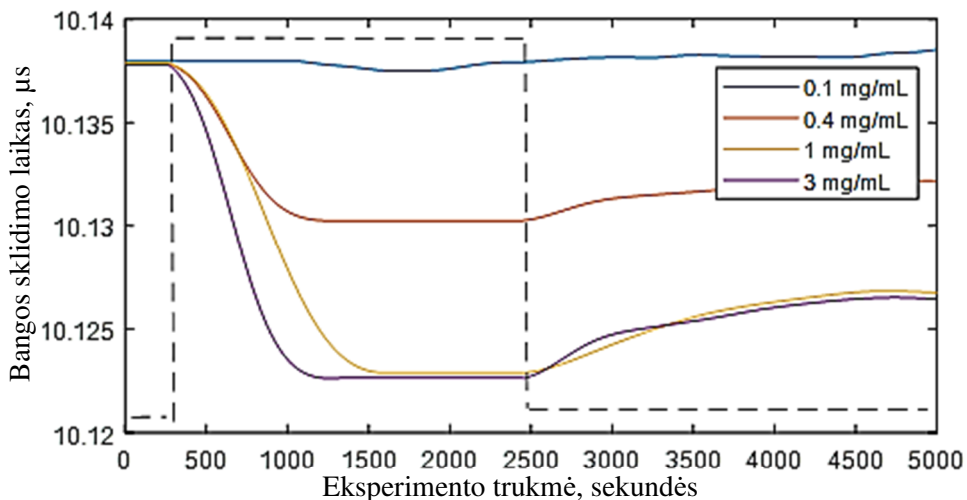
4.6. Baltymų nusodinimo mikrokanale stebėseną biojutiklio signalo apdorojimui naudojant CNN algoritmą

Kadangi pirminė biojutiklio veikimo principo idėja apima ne tik skysčio savybių matavimą, bet ir biologiškai aktyvių elementų adsorbcijos analitinėje jutiklio zonoje aptikimą, kitas svarbus CNN algoritmo tyrimo etapas šiame darbe buvo galvijų serumo albumino (GSA) adsorbcijos analitinėje jutiklio aikštelėje stebėsenos eksperimentas. Plačiai žinoma, kad GSA aukso paviršiuje adsorbuojasi, formuodamas monosluoksnį, todėl šiame darbe, kaip ir ankstesniuose biojutiklio funkcionalumo tyrimo darbuose, GSA naudojome kaip biologiškai aktyvių elementų modelį.

Kaip jau minėta, GSA pasižymi specifine adsorbcijos aukso paviršiuje dinamika, kuri gali būti atvaizduota įsisotinančia kreive. Kadangi GSA aukso paviršiuje suformuoja savaimę susiorganizuojantį monosluoksnį, vėliau didesnis medžiagos kiekis nėra stabiliai adsorbuojamas, ir ši baltymo savybė plačiai naudojama modeliuojant biologinių elementų nusodinimą [124]. Besiformuojantis GSA monosluoksnis, kurio vidutinis storis yra apie 10 nm, keičia akustinės bangos, sklindančios skysto ir kieto kūno sąsajoje, parametrus, tame tarpe ir fazinį greitį, nuo kurio tiesiogiai priklauso bangos vėlinimo trukmė.

Baltymo nusodinimo iš skirtingos koncentracijos GSA tirpalų stebėsenos kreivės parodytos 31 pav. Eksperimentui buvo paruošti keturių skirtingų koncentracijų GSA ir vandens tirpalai, reikiamą sauso GSA kiekį ištirpdant dejonizuotame vandenyje. Taip buvo paruošti 0,1 mg/mL, 0,4 mg/mL, 1,0 mg/mL ir 3,0 mg/mL tirpalai. Vėlinimo laiko įverčiai buvo gauti realiame laike CNN algoritmu klasifikuojant priimtus skersinės akustinės bangos signalus. 31 pav. parodytos kreivės buvo gautos papildomai apdorojant duomenis glotninančiu filtru. Taip buvo sumažintas instrumentinio triukšmo, apie kurį buvo kalbėta ankstesniame skyriuje, intensyvumas.

Kiekvieno eksperimento ciklo pradžioje buvo nustatytas 0,4 mL/min DIW srautas mikrokanale ir palaikiama, kol bangos sklidimo laiko įverčiai nusistovės. Po 300 sekundžių mikrokanalo įėjimas perjungiamas į GSA tirpalą. Praėjus 2500 sekundžių inkubaciniam periodui, mikrokanalo įėjimas perjungiamas atgal į DIW konteinerį. Diagramoje esanti brūkšninė linija rodo GSA tirpalo tekėjimo per mikrokanalą laikotarpį. Kiekvienam naujam eksperimento ciklui matavimui buvo naudojamas naujas biojutiklis, kuris anksčiau nebuvo užterštas GSA baltymu. Kadangi jutiklių resursai buvo riboti, kiekviena kreivė yra unikali.



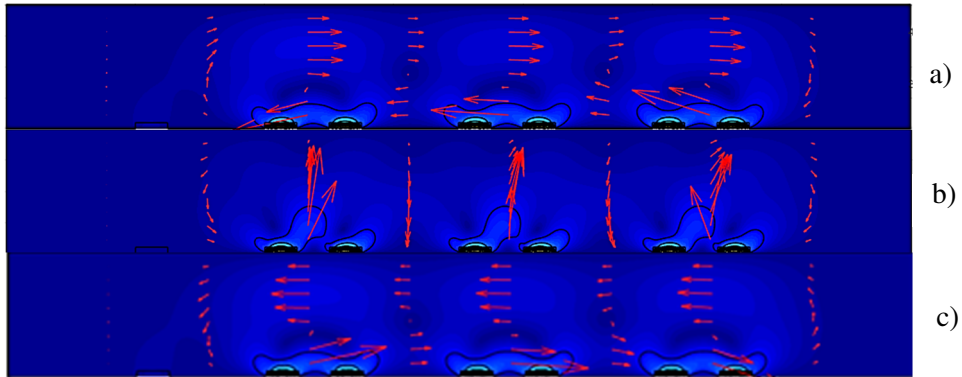
31 pav. GSA baltymo nusodinimo biojutiklio analitinėje zonoje stebėsenos eksperimentas. Brūkšninė linija rodo GSA inkubacinį laikotarpį mikrokanale.

Analizuojant paveiksle parodytas kreives matyti, kad skirtingą GSA koncentraciją turintys tirpalai sukėlė skirtingą skersinės bangos sklidimo laiko pokyčių dinamiką. Visais eksperimente naudotų GSA tirpalų atvejais inkubaciniu periodu stebėjome mažėjantį akustinės bangos sklidimo laiką, kurį 31 pav. diagramoje atvaizduoja išsotinančios formos kreivės. Vieninteliu 0,1 mg/mL koncentracijos atveju nebuvo užregistruotas stabilus soties režimas. Pasibaigus inkubacijai, į mikrokanalą vėl yra leidžiamas dejonizuotas vanduo, ir bangos vėlinimo vertės padidėja. Visais atvejais, išskyrus 0,1 mg/mL koncentracijos atvejį, eksperimento pabaigoje išmatuotas vėlinimas yra mažesnis, nei eksperimento pradžioje. Tai leidžia daryti prielaidą apie analitinėje zonoje adsorbuotą baltymą. Kadangi GSA tankis yra didesnis nei vandens, akustinės bangos sklidimo greitis jame yra didesnis, dėl to jutikliu išmatuojamas vidutinis bangos vėlinimas yra trumpesnis. Pasibaigus inkubacijai jutiklio rodmenys lieka mažesni už pradinius dėl susiformavusio GSA monosluoksniu biojutiklio analitinėje zonoje. Soties režimo verčių skirtumai tarp 0,4 mg/mL ir aukštesnių koncentracijų gali būti paaiškinti nepilnai susiformavusiu monosluoksniu 0,4 mg/mL atveju. Taip pat pažymėti dinaminiai skirtumai tarp kreivių, rodančių adsorbciją 1 mg/mL bei 3 mg/mL koncentracijų tirpalų. Aukštesnės koncentracijos atveju soties režimas pasiekiamas anksčiau, nei esant žemesnei tirpalo koncentracijai. Tuo tarpu, tiek 1,0 mg/mL, tiek 3,0 mg/mL tirpalo inkubacijos pabaigoje jutiklio rodmenys išsotina panašiose vėlinimo vertėse. Todėl didesnių koncentracijų atveju galima daryti prielaidą, kad inkubacijos pabaigoje visa analitinė aikštelė padengiama GSA monosluoksniu. Tuo tarpu, 0,1 mg/ml GSA koncentracijos atveju, kai nepasiekiamas soties režimas, galima daryti prielaidą apie nesusiformavusį baltymo monosluoksni.

4.7. Akustinio skysčio srautų modeliavimo ir eksperimentinių tyrimų rezultatai

CMUT šukų tipo struktūros sukelta Scholte tipo banga kiekviename sklidimo periode dalį energijos perduoda į mikrokanale esantį skystį, taip sukurdamą akustinį skysčio srautą. Šis efektas smulkiau nagrinėjamas šio darbo 2.5 skyriuje, o akustinių srautų modeliavimo metodas ir būdas detalizuoti 3.3 skyriuje.

Modelyje buvo atvaizduota biojutiklio, turinčio 10 MHz vardinį dažnį, konstrukcija. Šio jutiklio šukų tipo struktūrą sudaro 3 poros pirštų, išdėstytų 148 μm periodu. Biojutiklio modelis, kurio išėjimas vizualizuotas 32 pav., mikrokanalo kraštinės modeliuojančios kaip akustiniai veidrodžiai, o viršutinė mikrokanalo sienelė yra nulinio storio ir kontaktuoja su oru. Taip modeliuojamas atviros konstrukcijos (kiuvetės tipo, žr. 8 pav., c) mikrokanalas.

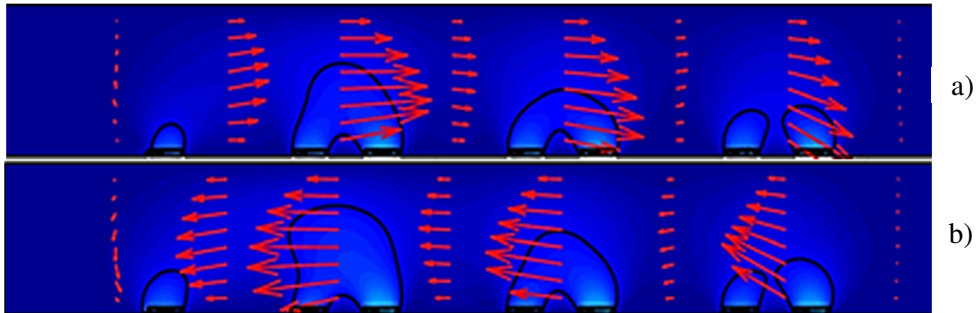


32 pav. Akustinio srauto modelis atvirame mikrokanale, kai CMUT struktūra žadinama harmoniniu dviejų fazių signalu, kai fazių skirtumas: a) -90° ; b) 0° ir c) $+90^\circ$.

Žadinant CMUT struktūrą harmoniniu signalu, kai fazių skirtumas yra -90° (žr. 32 pav., a), matyti, kad dominuojanti akustinio srauto kryptis yra į kairę pusę pagal paveikslą. Iliustracijose rodyklės rodo akustinio srauto kryptį, o rodyklės ilgis atvaizduoja srauto tekėjimo greitį. Mikrokanalo viduryje ir viršutinėje dalyje akustinio srauto greitis mažėja dėl skysčio klampios trinties su mikrokanalo sienelėmis ir srauto sukimosi efekto. Sukimosi efektas susikuria dėl to, kad energijos išspinduliavimo kryptis yra ne tik horizontali, bet ir vertikali. Dėl trinties bei inercijos efektų, į viršų nukreipta akustinės energijos dalis ir sukuria sukurį, turintį priešingą dominuojančiam akustiniam srautui kryptį. Analogiška situacija yra parodyta paveikslo c dalyje, kurioje vizualizuotas akustinis srautas, susidarantis šukų tipo struktūrą žadinant su $+90^\circ$ fazių skirtumu. Šiuo atveju dominuojanti akustinio srauto kryptis yra į dešinę pusę pagal paveikslą ir dėl jau minėtų sąlygų aukštesnėse mikrokanalo dalyse susidaro priešingos krypties sukūrys. Kai šukų tipo struktūra žadinama be fazių poslinkio, akustinio srauto kryptis tampa vertikali, kaip parodyta 32 pav., b).

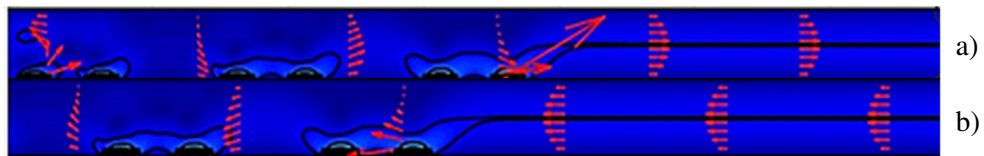
Mikrosrautų uždaruose mikrokanaluose modeliavimo rezultatai parodyti 33 pav. Modelis šiuo atveju yra tas pats, tačiau akustinio veidrodžio savybės suteiktos tik viršutinei mikrokanalo sienelėi. Keičiant fazės poslinkį tarp šukų elementus

žadinančių signalų nuo -90° iki $+90^\circ$, galima gauti priešingų krypčių akustinius srautus. Šiuo atveju sukimosi efekto nėra. Tai galima paaiškinti tuo, kad šiuo atveju nėra klampios trinties sąveikos tarp skysčio ir šoninių mikrokanalo sienelių. Taip pat galima teigti, kad inercinių jėgų nepakanka, kad skysčio tekėjimas mikrokanale būtų turbulentinis.



33 pav. Akustinio srauto modelis uždareme mikrokanale, kai CMUT šukų tipo struktūra žadinama dviejų fazių harmoniniu signalu: a) -90° ; b) $+90^\circ$

Siekiant vizualizuoti akustinio srauto pasiskirstymą ilgesniame mikrokanale (koks realybėje ir naudojamas biojutikliui), buvo sumodeliuotas 0,5 mm ilgio mikrokanalas. Modelio išėjimas vizualizuotas 34 pav.



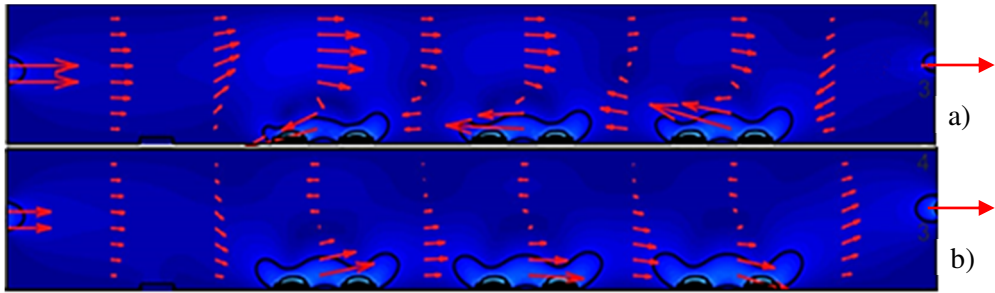
34 pav. Skysčio pumpavimo mikrokanale dinaminis modelis, kai CMUT pirštų poros žadinamos nuolatine sinuso forma, kai skiriasi žadinimo porų fazės poslinkis: a) -90° ; b) $+90^\circ$

Matome, kad už akustines bangas sukeliančios CMUT struktūros ribų mikrosrautas pasiskirsto būdingu profiliu, kur srauto greitis didžiausias mikrokanalo centre, o mažiausias – palei mikrokanalo sieneses.

Taip pat modeliuodami ištyrėme akustinius skysčio srautus išorinio skysčio pumpavimo sąlygomis. Šiuo atveju buvo modeliuojami uždaro tipo mikrokanalai, turintys skysčio įvadus. Daugelyje eksperimentų naudojome 0,4 mL/min išorinio srauto greitį, kurį ir modeliaavome drauge su akustiniais srautais. Modeliavimo rezultatai vizualizuoti 35 pav.

Modelio kairėje pusėje esančios rodyklės atvaizduoja išorinio skysčio srauto įvedimą į mikrokanalą, o dešinėje pusėje – skysčio srauto išvedimą iš mikrokanalo. Įvedamo ir išvedamo skysčio srauto debitai yra vienodi. Žadinant CMUT struktūras, sukuriama jėga, kuri (b) atveju veikia ta pačia kryptimi, kaip ir išorinis srautas, o (a) atveju – priešinga, nei išorinis srautas kryptimi. Matome, kad priešingų krypčių srautų

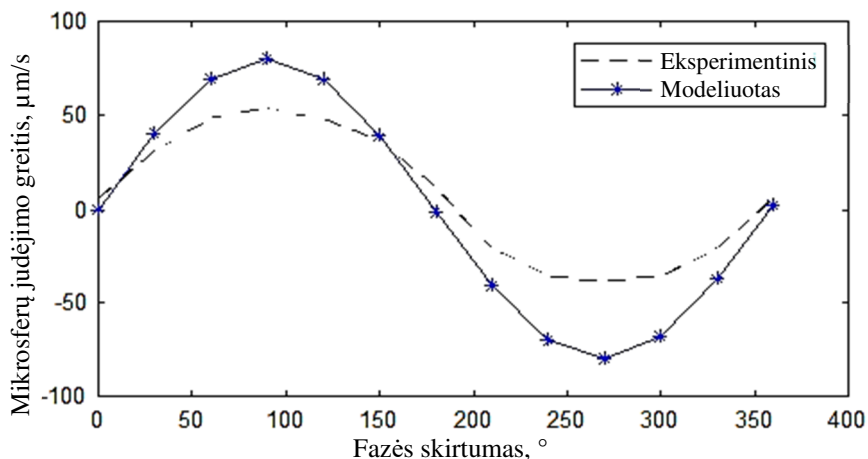
atveju CMUT struktūros sukurtas mikrosrautas teka mikrokanalo apačioje. Jei CMUT struktūros generuojama jėga veikia srauto kryptimi, srautas mikrokanale pasiskirsto tolygiai.



35 pav. Mikrosrautų modelis uždareme mikrokanale su išoriniu skysčio srautu, kai CMUT struktūra žadinama harmoniniu dviejų fazių signalu, kai fazės poslinkis: a) -90° ; b) $+90^\circ$.

Modeliuojant sukauptą informaciją ir patirtį patikrinome atlikdami mikrosrautų valdymo eksperimentinį tyrimą, kurio metu suradome akustinio srauto greitį ir jo priklausomybes nuo sąlygų. Eksperimentams naudojome tos pačios konstrukcijos, kaip ir modelyje, jutiklius, turinčius 10 MHz vardinį dažnį ir 148 μm šukų pirštų išdėstymo periodą. Ant jutiklio elektromechaninės dalies buvo sumontuotas 100 μm aukščio polimetilmetakrilato mikrokanalas su skysčio įvedimo ir išvedimo jungtimis. Mikrosrautų vizualizavimui mikrokanalą užpildėme 1:10 santykiu dejonizuotu vandeniu atskiestų 15 μm dydžio fluorescencinių polistereno mikrosferų (tankis 1055 kg/m^3 , toks pat, kaip ir dejonizuoto vandens) suspensija. Biojutiklio žadinimo signalus parametrizavome taikydami 2.4 skyriuje detalizuotą metodiką. Išorinis pumpavimas šiuo atveju nebuvo naudojamas.

Eksperimento metu buvo keičiamas fazių skirtumas tarp CMUT šukų tipo struktūrą žadinančių signalų nuo 0 iki 360° , siekiant gauti daugiau informacijos apie besikeičiantį efektyvų akustinio mikrosrauto greitį. Buvo laikomasi prielaidos, kad efektyvus mikrosrauto greitis yra lygus mikrosferų judėjimo greičiui. Mikrosferų greitis buvo matuojamas registruojant video vaizdą, iš jo surandant mikrosferų poslinkius, iš kurių buvo apskaičiuotas greitis (žr. 3.4 poskyrį).



36 pav. Eksperimento metu išmatuotų ir sumodeliuotų mikrosrautų greičių palyginimas

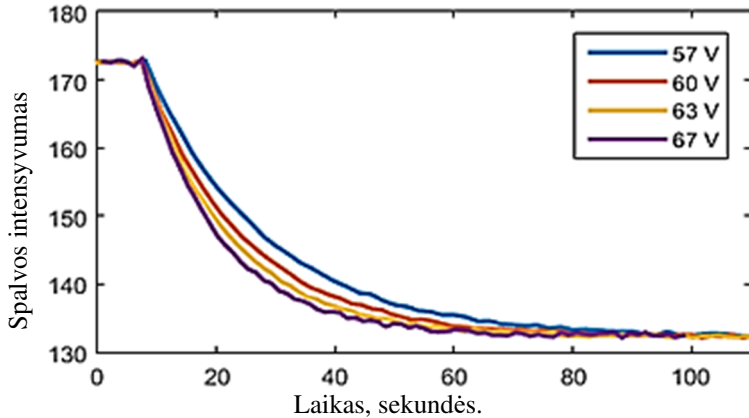
Eksperimentiškai surastas akustinio mikrosrauto greitis buvo lyginamas su modeliavimo duomenimis. Palyginimui iš modelio duomenų apskaičiavome vidutinį srauto greitį visame modeliuojamo mikrokanalo skerspjūvyje. Lyginami duomenys parodyti 36 pav. Lyginant eksperimento duomenis su modelio duomenimis, matome srauto greičio amplitudės ir fazių skirtumo, kuriam esant akustinio srauto vertė yra lygi nuliui, neatitikimus. Amplitudės skirtumus galime paaiškinti tuo, kad eksperimento metu buvo didesni energijos nuostoliai, susiję su klampia trintimi, nei modelyje. Fazės skirtumus nulėmė hidrostatinis slėgis, susidaręs dėl mikrosferos suspensijos, esančios jungiamuosiuose vamzdeliuose, aukščio skirtumų. Tiek eksperimentiniai, tiek modelio duomenys rodo, kad didžiausias mikrosrauto greitis gaunamas, kai CMUT struktūros žadinamos su 90° ir 270° (-90°) fazės skirtumais. Iš eksperimento duomenų, įvertindami mikrokanalo geometrinius dydžius ir mikrosferų judėjimo greitį, apskaičiavome, kad $50 \mu\text{m/s}$ greitį turinčiam mikrosrautui sukelti naudojama 4 pW galios. Tuo tarpu, CMUT struktūrų naudojama elektrinė galia, veikiant šiuo režimu, yra apie 16 mW .

4.8. Akustinių mikrosrautų įtakos skysčių difuzijai stebėsenos rezultatai

Šiame darbo etape atlikome du eksperimentus, kurių metu ištyrėme skysčių difuzijos, veikiant skirtingiems CMUT struktūros darbo režimams, kinetikos skirtumus.

Skysčių difuzijos mikrokanale tyrimams atlikome eksperimentus su dažytais skysčiais. Šiuo atveju naudojome techniškai patį mažiausią įmanomą išorinio pumpavimo debitą, lygų $0,1 \text{ cm}^3/\text{min}$ debitui. CMUT struktūra šiuo atveju buvo žadinama įprastiniu impulsiniu būdu, kuris naudojamas sensorinio veikimo režime. Eksperimento pradžioje mikrokanalas buvo užpildomas dažytu skysčiu, pradedamas vaizdo duomenų rinkimas. Po 10 sekundžių mikrokanalo skysčio įvadas perjungiamas į skaidraus skysčio konteinerį. Skysčio difuzijos kinetika buvo registruojama apdorojant vaizdo medžiagą, kaip tai paaiškinta metodų skyriuje, 3.4 poskyryje.

Atlikome difuzijos kinetikos registravimus naudodami skirtingus CMUT veikimo režimus, kuriuos keitėme keisdami nuolatinės įtampos priešįtampos vertę nuo 57 iki 67 V. Eksperimentų metu užregistruoti duomenys iliustruoti diagramoje, parodytoje 37 pav.



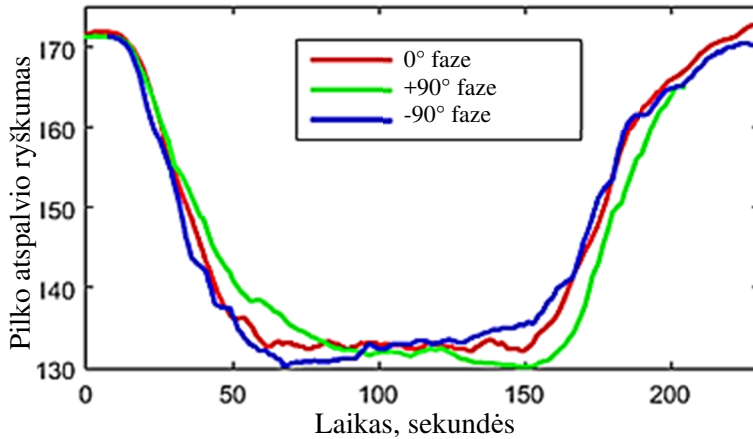
37 pav. Skysčių difuzijos kinetika, esant skirtingoms CMUT priešįtampos vertėms

Vertinant 37 pav. iliustracijoje parodytus duomenis, galima teigti, kad didinant CMUT žadinimo priešįtampį, skysčių difuzijos greitis didėja. Tai gali būti paaiškinta tuo, kad didesnis CMUT priešįtampis yra susijęs su didesne CMUT membranų švytavimo amplitude. Dėl to sukuriama didesnė akustinė energija, sukelianti skysčių maišymosi efektą.

Kitame eksperimento žingsnyje CMUT struktūra buvo žadinama harmoniniu signalu, kaip paaiškinta ankstesniame skyriuje. Iš viso atlikome tris difuzijos stebėsenos eksperimentus: kai fazės poslinkis yra 0° , kai -90° ir $+90^\circ$. Eksperimento pradžioje mikrokanalas užpildomas spalvotu skysčiu, o po 10 s mikrokanalo skysčio įvadas perjungiamas į skaidraus skysčio konteinerį. Praėjus 100 s, mikrokanalo įėjimas vėl perjungiamas į dažyto skysčio konteinerį. Skysčių difuzijos stebėsenos rezultatai iliustruoti 38 pav. Raudona linija parodytas difuzijos kinetikos atvejis, kai CMUT struktūra žadinama be fazių skirtumo. Mėlyna linija rodo skysčių difuzijos kinetiką, kai CMUT struktūra fazuojama $+90^\circ$ fazių skirtumu; šiuo atveju akustinio srauto ir išorinio siurblio sukulto srauto kryptys sutampa. Mėlyna linija rodo skysčių difuzijos atveją, kai akustinio srauto ir išorinio srauto kryptys yra priešingos.

Vizualiai vertinant atvaizduotus eksperimento duomenis matome, kad difuzijos kinetika visais atvejais yra skirtinga. Kai CMUT struktūra žadinama be fazių skirtumo, skysčio spalvos intensyvumo mažėjimo ir didėjimo greitis yra labai panašus. Kai akustinio srauto kryptis sutampa su išorinio srauto kryptimi (mėlyna linija), dėl susidarancios turbulencijos (žr. taip pat ir 35 pav. a) skysčių difuzija vyksta greičiau stebėsenos pradžioje, mažėjant spalvos intensyvumui nei pabaigoje, kai spalvos intensyvumas didėja. Tuo tarpu, kai akustinio ir išorinio srauto kryptys

sutampa, difuzija greitesnė stebėsenos eksperimento pabaigoje, didėjant spalvos intensyvumui.

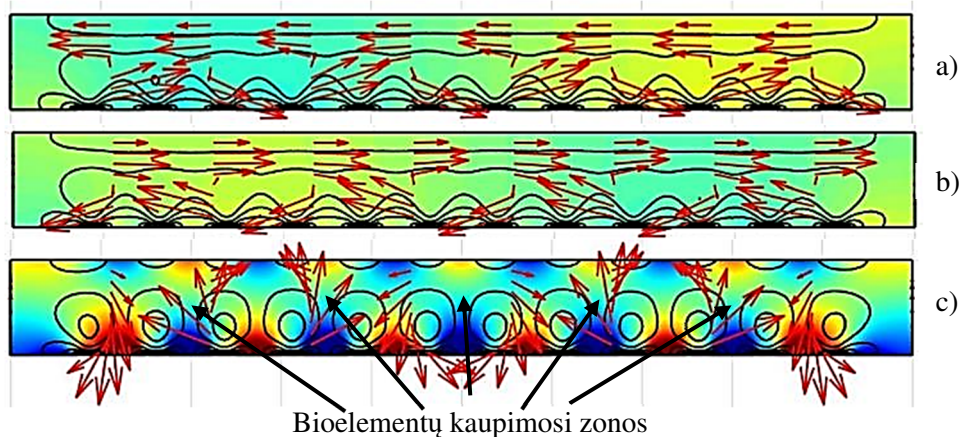


38 pav. Spalvos intensyvumo kitimo dinamikos priklausomybė nuo akustinio srauto

4.9. Biologiškai aktyvių elementų padėties valdymo mikrokanaaluose tyrimas

Metodų skyriaus 2.5 poskyryje buvo aiškinamos CMUT šukų tipo struktūros panaudojimo skysčio pumpavimui ir maišymui, išnaudojant Šlichtingo efektą galimybes. Šiame poskyryje pateikiami eksperimentiniame skystyje esančių bioelementų pozicionavimo tyrimo rezultatai. CMUT struktūros žadinimo signalų optimizavimui panaudojome modelius, aprašytus modeliavimo skyriaus poskyriuose 3.1 ir 3.3.

Derinant priešingose mikrokanaalo pusėse esančių CMUT šukų tipo struktūrų (siūstuvo ir imtuvo) žadinimo fazes buvo siekiama sukurti akustinio slėgio „pincetus“, kuriais būtų galima valdyti biologinių elementų padėtį mikrokanaale. Keičiant CMUT struktūrų žadinimo fazes, keistųsi ir akustinių pincetų padėtis mikrokanaale. Iliustracijoje, parodytoje 39 pav., atvaizduoti kraštutiniai modeliavimo rezultatai, kai buvo keičiamas CMUT siūstuvo ir imtuvo struktūrų žadinimo fazių prasilenkimo kampas. Jėga, kuri sukuriama mikrokanaale esančio skysčio tūryje, apskaičiuota įvertinant kiekvienos struktūros sukuriamos jėgos didžiausią vertę, kai abi struktūros sukuriama jėga kreipia į mikrokanaalo vidurinę dalį.

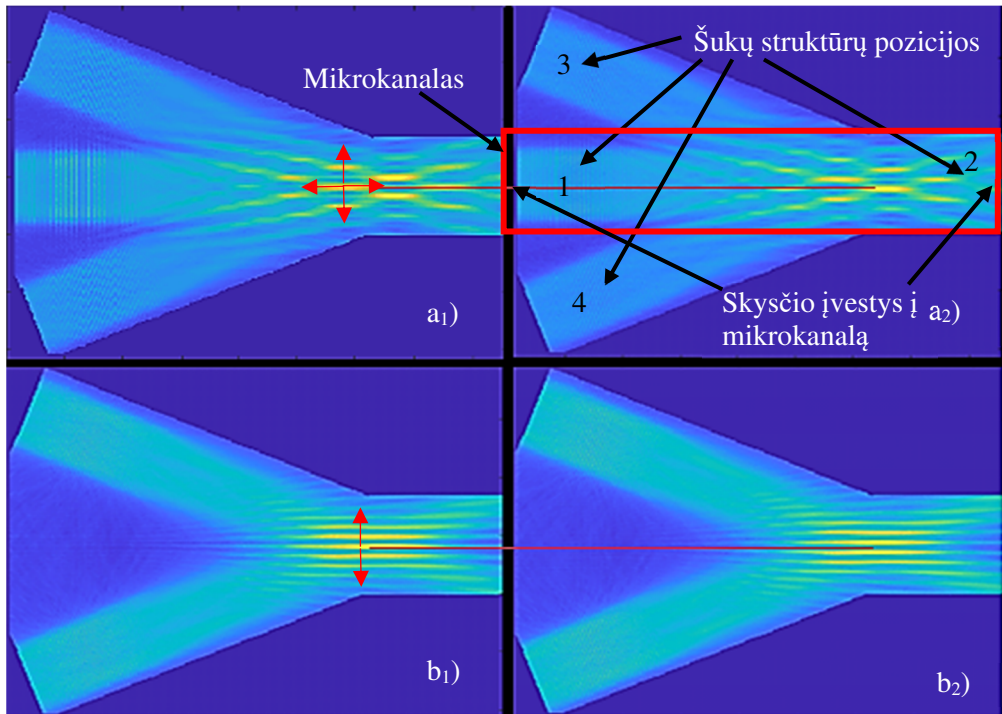


39 pav. Slėgio „pincetų“ sudarymas mikrokanale, fazuojant priešingose mikrokanalo pusėse esančių CMUT struktūrų žadinimą. Paveiksle atvaizduojama atstojamoji jėga, kai CMUT struktūrų žadinimo fazės prasilenkia per: a) 20°; b) 90°; c) 180°.

Spalvomis paveiksle atvaizduotas mikrokanale pasiskirstęs slėgis: šalta spalva (mėlyna) – neigiamos krypties slėgis, šilta spalva (raudona) – teigiamos krypties slėgis. Rodyklės rodo dėl slėgių skirtumo sukurtos jėgos kryptį: šia kryptimi juda mikrosrautai. Juodais kontūrais parodytos skysčio dalelių judėjimo trajektorijos. Iš šių kontūrų c atveju yra akivaizdu, kad skysčio dalelės mikrokanale juda ratu, t.y. susidaro stovinčios bangos. Kitais atvejais skysčio tekėjimo trajektorijos yra horizontalios, t.y. susidaro vienos ar kitos krypties akustiniai srautai. Tik 180° fazių skirtumo atveju kairėje ir dešinėje nuo mikrokanalo esančių struktūrų sukurtos jėgos atsveria viena kitą ir susidaro pusės bangos, $\lambda/2$, atstumu išsidėstę uždari sūkuriai. Šiuose mazguose ir gali būti „užrakinamos“ biologiškai aktyvios dalelės, o keičiant žadinimo signalų fazių skirtumą, gali būti keičiama mazgų padėtis (39 pav. c – „Bioelementų kaupimosi zonos“).

Taip pat ištyrėme biologinių elementų padėties valdymo galimybes dvimatėje erdvėje, kai naudojamos keturios bangos žadinančios CMUT struktūros (40 pav.). Tam pritaikėme FDTD modeliavimo metodą. Modelis atvaizduoja 4 šukų tipo CMUT struktūras, kurios paveiksle pažymėtos 1–4 numeriais. Kiekviena šukų tipo struktūra sudaryta iš 20 pirštų porų, pirštų išdėstymo periodas $\lambda = 300 \mu\text{m}$. Kiekvienoje struktūroje šukų pirštai yra atskirti $\lambda/4$ atstumu. Modeliavome vandeniu užpildytą mikrokanalą. Terpės parametrai: tankis – 997 kg/m^3 , garso greitis vandenyje prie 20 °C temperatūros 1500 m/s. Kieto kūno jutiklio pagrindo ir mikrokanalo parametrai modelyje nėra vertinami, nes modeliuojamas tik bangų sklidimas skystyje. Atsižvelgiant į CMUT celių konstrukcinius parametrus, keitiksiai žadinami harmoniniu 5 MHz dažnio signalu. Kiekviena kairėje nuo jutiklio centro esanti šukų tipo struktūra (1, 3, 4 struktūros) žadinama su -90° fazės poslinkiu, kad didžioji ultragarso energijos dalis būtų nukreipiama į mikrokanalo centrą. Kairėje pusėje nuo

centro esanti 2-a struktūra žadinama su $+90^\circ$ fazės poslinkiu. Jutiklio horizontalios simetrijos ašies atžvilgiu 3 ir 4 struktūros yra pakreiptos 22° kampu.



40 pav. Biologinių elementų valdymo dvimatėje erdvėje galimybių tyrimas. Šiltais atspalviais rodomos teigiamo slėgio zonos.

Taikant FDTD modeliavimo metodą sumodeliuotas dvimatis „akustinio pinceto“ efektas, kai mikrokanale skystį veikia keli kryptingi akustinių bangų šaltiniai. Pirmuoju atveju (40 pav., a) modeliavome keturių akustinių bangų šaltinių sukeltus stovinčių bangų efektus mikrokanalo zonoje, paveiksle parodytoje raudonu stačiakampiu. Šiuo atveju matomi slėgio konstruktyvai (minimumų ir maksimumų kombinacijos, pasiskirstę plokštumoje), kurių padėtį galima keisti tiek horizontalia, tiek vertikalia kryptimi (kryptys nurodomos pagal paveikslo orientaciją), keičiant CMUT struktūrų fazavimą. Darant prielaidą, kad mikrokanale veikia Gork'Kov efektas, tikėtina, kad susidariusiuose slėgio konstruktyvuose kauptųsi dalelės, kurių dydis yra mažesnis nei naudojamos bangos ilgis λ .

Antruoju atveju (40 pav., b) buvo modeliuojamos tik 3 ir 4 CMUT struktūros. Atitinkamai derinant šių struktūrų žadinimo fazes, mikrokanale susidaro tunelio tipo slėgio konstruktyvai. Tunelinio konstruktyvo ilgis, atsižvelgiant į CMUT darbo dažnį, matmenis ir kitus modelio parametrus, bus didesnis nei $300 \mu\text{m}$. Ilgį galima apskaičiuoti naudojant (74) lygtį:

$$\lambda_T = (1 - \sin(\sum_{i=0}^{\infty} \varphi_i)\lambda) + \lambda; \quad (73)$$

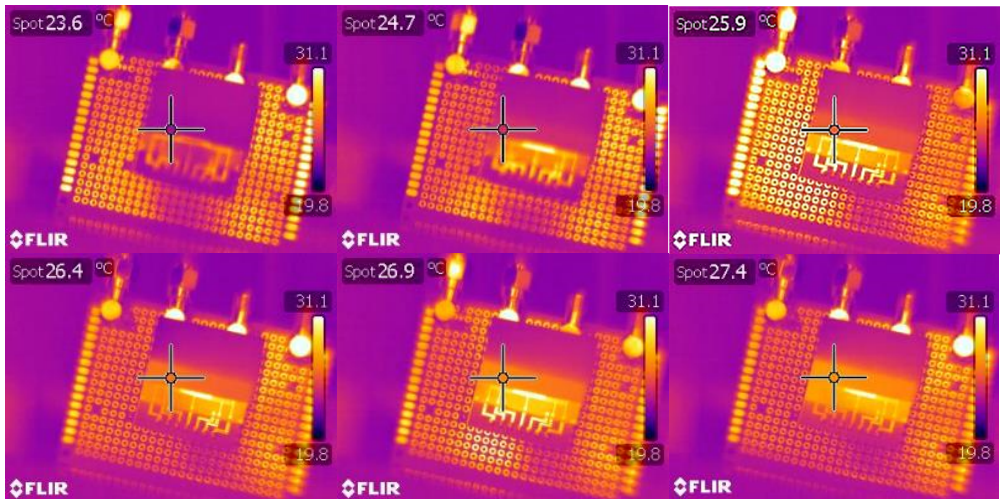
čia λ_T – slėgio konstruktyvo ilgis; φ_i – akustinės bangos kampas jutiklio simetrijos ašies atžvilgiu; λ – šukų tipo struktūros periodas.

Pastarąjį biologinių elementų padėties valdymo metodą taikant drauge su išoriniu pumpavimu įtaisui, galima sudaryti keletą slėgio tunelių, kuriais judėtų skirtingos biologinių aktyvumu pasižyminčios dalelės. Keičiant tunelių konstruktyvų padėtį galima atskirti arba sumaišyti greta judančius dalelių srautus. Toks patobulinimas suteiktų daugiau galimybių daleles transportuojant į analitinę jutiklio zoną.

4.10. Eksperimentinis elektromechaninių nuostolių įvertinimas

Mikrokanale veikiančios CMUT struktūros yra slopinamos aplink jas esančio skysčio, patiria ir kito pobūdžio elektrinių, mechaninių bei akustinių nuostolių, todėl dalis į CMUT struktūrą patenkančios elektrinės energijos išsiskiria terminės energijos pavidalu. Dėl to, ilgiau veikdamas, biojutiklis šyla, ir kylanti temperatūra gali tapti ne tik jutiklio rodmenų slinkties, bet ir biocheminės sąveikos kinetikos slinkties priežastimi. Dėl to, tirdami biojutiklio technines savybes, ištyrėme ir nuostolių, apibendrintai vadinamų elektromechaniniais nuostoliais, efektą.

Eksperimentas buvo atliekamas naudojant du temperatūros matavimo kanalus: mikrokanale integruotą termoporą ir termovizorių. Termovizoriaus kalibravimas pateiktas 2.4 skyriuje.



41 pav. CMUT keitklio šilumos spinduliavimas dirbant rezonanso režime

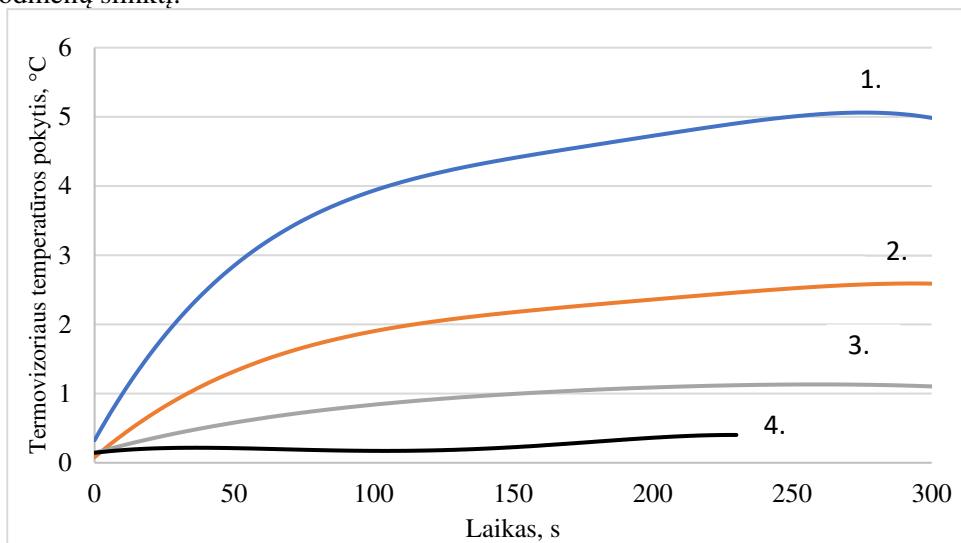
Termovizoriaus emisijos koeficientas buvo parinktas iš duomenų bazės atsižvelgiant į matuojamąjį paviršių – 0,9. Įjungus biojutiklį veikti rezonansiniu režimu, kartą kas 5 s buvo nuskaitymi termovizoriaus ir termoporos rodmenys.

Temperatūrinę slinkstį tyrėme CMUT žadindami įvairaus pobūdžio signalais: nuo trumpų pasikartojančių impulsų, turinčių 10% užpildymą (impulso trukmė sudaro 10% impulsų pasikartojimo periodo) iki harmoninio žadinimo atitinkančio 100% užpildymą. Biojutiklio žadinimo parametrai pateikti žemiau esančioje lentelėje.

3 lentelė. CMUT membranų biojutiklio darbo režimai

Nr.	Darbo ciklas	Dažnis	Impulsų kiekis	Darbo ciklo trukmė
1.	100%	5,3 MHz	10 iš 10	1,89 μs
2.	50%	5,3 MHz	5 iš 10	1,89 μs
3.	20%	5,3 MHz	2 iš 10	1,89 μs
4.	10%	5,3 MHz	1 iš 10	1,89 μs

Šio eksperimento metu buvo žadinama viena šukų tipo struktūra. Termovizoriaus rodmenys pateikti 42 pav. Iš šių duomenų sudarėme empirinę matematinę funkciją (75), kurią naudojome daugelyje šiame darbe aprašytų ilgiau nei keletą sekundžių trunkančių eksperimentų, kompensuodami temperatūrinę biojutiklio rodmenų slinkstį.



42 pav. CMUT keitiklio temperatūros pokyčiai pagal 3 lentelę

$$T(t, d) = \frac{d}{100} (4,616e^{0,0007376t} - 3,88e^{-0,02006t} - 0,65); \quad (74)$$

$$v_f(T + T_f) = 1403,09 + 4,68(T + T_f) - 0,0405(T + T_f)^2 + 1,3 \cdot 10^{-5}(T + T_f)^3 + 7 \cdot 10^{-7}(T + T_f)^4;$$

43 pav. čia t – trukmė, sek; d – darbo ciklas procentais; T – CMUT struktūros temperatūra, °C; v_f – akustinių bangų fazinis greitis vandenyje, m/s; T_f – skysčio temperatūra prieš įjungiant CMUT keitiklį.

Taip, pagal didžiausią temperatūrinį pokytį rodančią kreivę, išvedamas CMUT struktūros išskiriamos šilumos energijos kiekis [29, 96].

$$Q_{\text{šil}} = \rho V_{\text{sil}} C \frac{\Delta T}{\Delta t}; \quad (75)$$

čia V_{sil} – šildomo silicio tūris, m³; ρ – šildomos medžiagos tankis, kg/m³; T – temperatūrą, °C; t – šildymo trukmė, sekundės; C – savitoji šiluminė talpa.

Naudodami (76) lygtį Apskaičiavome, kad CMUT struktūra vidutiniškai išskiria 14 mW šilumos energijos galią.

4.11. Skyriaus išvados

Palyginus eksperimentiškai užregistruoto biojutiklio signalo parametrus su analitinio bei FDTD modelio išėjimais buvo pagrįstas pakankamai didelis sukurtų modelių adekvatumas. Modeliuotų ir eksperimentų metu užregistruotų signalų parametrai, tokie kaip signalo vėlinimo laikas, impulsą užpildančių virpesių dažnis, impulso trukmė nesiskiria daugiau nei 2%.

Kiekybiškai palyginus penkis kombinuotus, plačiai žinomais metodais grindžiamus biojutiklio signalo apdorojimo būdus, buvo nustatyta, kad didžiausias santykis signalas - triukšmas gaunamas kryžminės koreliacijos algoritmu kombinuojant su adaptyviu siaurajuosčiu filtravimu. Šiuo atveju santykis signalas - triukšmas, apskaičiuotas 30 ns etaloninio vėlinimo signalo atžvilgiu, siekia 65,56 dB. Palyginimui, vėlinimą matuojant paprastu gaubtinės maksimumo metodu, šis santykis yra tik 58,87 dB. Remiantis šiais duomenimis, darome išvadą, kad naudojant įprastinius signalo apdorojimo metodus santykį signalas - triukšmas galime pagerinti 6 – 7 dB. Vis dėlto, kai kuriais atvejais sudėtingų signalo apdorojimo būdų naudojimas padidina skaičiavimo išteklių apkrovimą iki 110 kartų.

Ištyrus CNN algoritmo veikimą, surastas klaidingo klasifikavimo atveju intensyvumas skirtingomis sąlygomis. Nustatyta, kad klasifikuojant sumodeliuotus signalus su nuline triukšmo dedamąja, algoritmo klaidų intensyvumas nesiekia 2% visų modeliuotų parametų skalėje. Tuo tarpu, klasifikuojant eksperimentiškai užregistruotus signalus, kai kuriais atvejais (dirbant su fiziologiniu tirpalu) klaidų intensyvumas viršija 10%. Šie klaidingo klasifikavimo atvejai yra pagrindinė instrumentinio triukšmo priežastis, duomenis apdorojant CNN algoritmu.

Eksperimentiškai tiriant CNN algoritmo veikimą duomenis renkant realioju laiku, buvo nustatyta, kad esant 80 ns naudingo signalo amplitudei, CNN algoritmas leidžia 15 dB pagerinti santykį signalas - triukšmas, lyginant su kryžminės

koreliacijos algoritmu. Be to, likutinis instrumentinis triukšmas CNN algoritmo atveju neturi grubiai kvantuoto charakterio kaip kryžminės koreliacijos algoritmo atveju.

Iš galvijų serumo albumino (GSA) nusodinimo mikrokanalo analitinėje zonoje stebėsenos eksperimento nustatėme, kad biojutiklio rodmenys įvairių GSA tirpalo koncentracijų atvejais pasižymi GSA adsorbicijai aukso paviršiuje būdinga kinetika. Beveik visų (išskyrus 0,1 mg/mL) koncentracijų tirpalai sukėlė skersinės akustinės bangos vėlinimo pokyčius, pasižyminčius įsisotinancia kreive ir likutiniu vėlinimo pokyčiu pasibaigus GSA inkubacijai. Kadangi tokio pobūdžio kinetika yra būdinga GSA adsorbicijos procesui, darome išvadą, kad realiuoju laiku renkamus biojutiklio duomenis apdorojant CNN algoritmu, galima stebėti biocheminės sąveikos kinetiką.

Modeliuojant nustatėme, kad skysčio pumpavimo ir maišymosi efektai biojutiklyje priklauso nuo šukų tipo struktūros skystyje sukuriamų jėgų suminio vektoriaus krypties ir modulio. Įvairiai keičiant fazių skirtumą tarp šukų tipo struktūros žadinimo signalų galima pasiekti tokio mikrosrautų išsidėstymo, kad jutiklio mikrokanale esantis skystis būtų stumiamas, maišomas ar pumpuojamas. Sumodeliuoti atviro ir uždaro tipo biojutiklio mikrokanalai, kuriuose šukų pirštų sukurtos jėgos vektorius veikia mikrokanale esantį skystį. Suminio jėgų vektoriaus kryptis ir modulis priklauso nuo skystyje sklindančių bangų greičio, skysčio tankio bei mikrokanalo matmenų. Eksperimentiškai verifikavę modeliuojamus mikrosrautus nustatėme, kad transportuojant mikroninių matmenų daleles didžiausias efektyvus skysčio judėjimo greitis mikrokanale gali būti iki 30 % mažesnis, nei modelyje, nes modelis neįvertina visų akustinės energijos nuostolių. Išmatuotas mikrosferų judėjimo greitis siekė 50 $\mu\text{m/s}$, kai visos jutiklyje esančios CMUT struktūros žadinamos harmoniniu būdu, o fazių skirtumas tarp jutiklio struktūrų žadinimo signalų yra 90°. Tokiu režimu veikiantis jutiklis mikrodalelių srautui perduoda 4 pW naudingos galios, tuo pačiu metu naudodamas apie 16 mW elektrinės galios.

Taikant FDTD modeliavimo metodą nustatėme, kad biojutiklio konstrukcija yra iš esmės tinkama tiksliai biologiškai aktyvių mikroninių matmenų dalelių pozicionavimui mikrokanale. Modeliavimo rezultatais parodėme, kad įvairiai derinant mikrostruktūrų žadinimo fazes galima sukurti lokalius akustinio slėgio minimumus, kurių padėtį galima valdyti tiek vienos, tiek dviejų ašių sistemoje. Tokios biojutiklio savybės gali būti panaudotos žymiai sudėtingesniems biocheminiams matavimams, nes suteikia galimybę manipuluoti skirtingomis mikrodalelėmis, jas atskirti vienas nuo kitų arba sulieti mikrodalelių srautus.

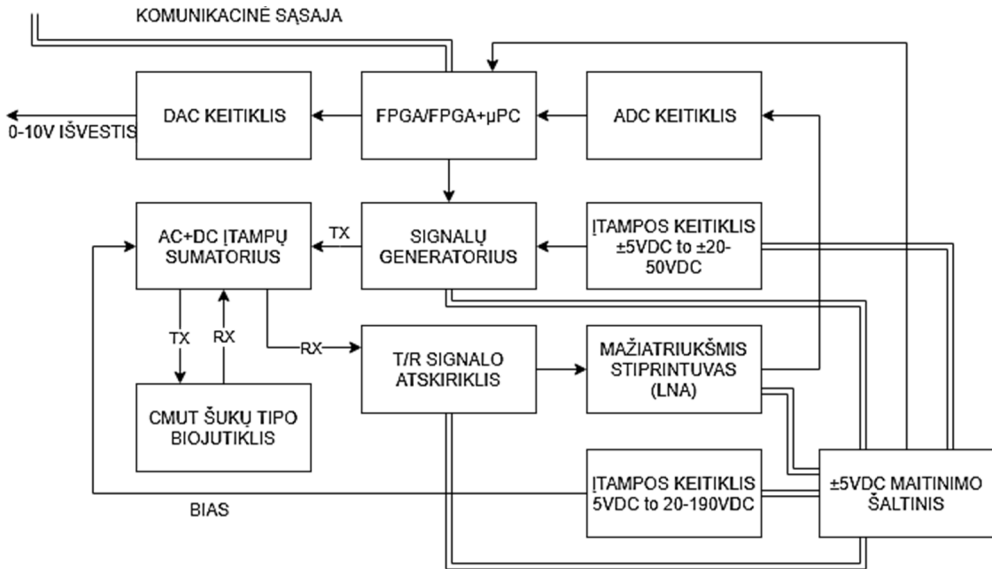
Atlikę šiluminių nuostolių matavimus apskaičiavome, kad žadinamas harmoniniu būdu biojutiklyje esantis CMUT keitiklis vidutiniškai spinduliuoja 14 mW šiluminę galią.

4.12. Inžinerinės rekomendacijos

Valdymo ir matavimo aparatūrinė įranga

Biojutiklio veikimui užtikrinti reikalingi kompleksiniai elektronikos sprendimai, kuriais galima ne tik valdyti akustinių bangų žadinimą, bet ir realizuoti vėlinimo matavimo, signalų apdorojimo algoritmus. Rekomenduojama naudoti CNN algoritmu grįstą signalo apdorojimo būdą, įdiegtą signaliniame mikrokompiuteryje (ASIC) [38, 64]. Signalinio kompiuterio aparatūriniai ir skaičiavimo ištekliai turi būti

pakankami pagrindiniams signalų apdorojimo uždaviniams: signalo konversija į dažnių ir į dažnio-laiko domenų, juostinis filtravimas ir apmokyto CNN algoritmo darbo realiuoju laiku užtikrinimas. Reikalingas ASIC, užtikrinantis bent 100 MHz skaitmenizavimo dažnį bei turintis keletą megabaitų didelės spartos atmintį. Tokių įtaisų kaina yra neadekvačiai didelė, jei galvojame apie žemus biojutiklio kaštus. Daugiausiai atminties ir skaičiavimo resursų tokioje sistemoje sunaudoja ne apmokytas CNN tinklas, o signalo konversija į spektrą. Todėl, norint išlaikyti realaus laiko apdorojimo spartą ir adekvačią produkto savikainą, biojutiklio signalų apdorojimui verta taikyti didelės spartos programuojamas logines matricas (FPGA) [125]. Atsižvelgiant į tai, 44 pav. pateikta rekomenduojama biojutiklio elektronikos blokinė diagrama.



44 pav. Rekomenduojama blokinė biojutiklio elektronikos diagrama

Rekomenduojama elektronika suprojektuota veikti dviem režimais. Matavimo režime biojutiklio CMUT struktūros veikia siūstovo – imtuvo režimu, matuojamas skersinės akustinės bangos vėlinimas. Per analitinę jutiklio terpę perėjusi banga imtuvo struktūroje virsta elektriniu signalu, kuris stiprinamas ir skaitmenizuojamas (mažiatriukšmis stiprintuvas, ADC keitiklis). FPGA bloke atliekamas matavimas, kurio rezultatas perduodamas į išorę skaitmeniniu ryšiu arba analoginiu 0 – 10 V signalu. Pumpavimo/manipuliacinio režime abiejose analitinės zonos pusėse esančios CMUT struktūros (žr. 5 pav.) veikia kaip vykdymo įtaisai. Dirbant šiuo režimu galima sukelti skysčio pumpavimo ir maišymo efektus, valdyti biologiškai aktyvių dalelių padėtį.

Siūstovo/imtuvo atskyriklio (angl. *T/R switch*) paskirtis yra apsaugoti imtuvo trakto grandis nuo galingo siūstovo signalo ir nuolatinio priešįtampio. Rekomenduojama naudoti 8 bitų, 250 MS/s ADC. 8 bitų kvantavimo skyra yra suderinta su CNN algoritmu, kuris veikia su 8 bitų spektrą.

Rekomenduojama ADC greitaveika yra pakankama 4 ns laiko ašies diskretizavimo periodui.

Signalų generatorius sintetina reikiamos formos ir fazių skirtumo CMUT struktūrų žadinimo signalus. Paprasčiausiai biojutiklio konfigūracijai pakanka vieno kanalo harmoninio/impulsinio 5 ar 10 MHz generatoriaus. Jei biojutiklio naudojimo algoritme numatytos sudėtingos dalelių padėties valdymo užduotys, reikia iki keturių nepriklausomų fazių.

Biojutiklio maitinimui yra numatyti dviejų tipų maitinimo šaltiniai. 5 V nuolatinės įtampos šaltinis skirtas elektronikos įtaisams maitinti, 0–30 VDC reguliuojamos nuolatinės įtampos šaltinis skirtas CMUT priešįtampiai. Kiekvienas blokinėje diagramoje parodytas įtaisas gali turėti specifinių reikalavimų maitinimo įtampoms, todėl gali tekti įdiegti specialiai jiems skirtus DC-DC keitiklius.

Dirbtinių neuroninių tinklų taikymas CMUT tipo biojutiklio signalo analizei

Šiame darbe CNN tiriamas tik kaip vienas iš signalų apdorojimo metodų, kuris iš atsako signalo išskiria būdingus bruožus, pavyzdžiui bangos vėlinimo trukmę. Taip pat CNN gali būti apmokytas atpažinti CMUT celių rezonansinį dažnį, skersinės akustinės bangos slopimą ir kitus informatyvius parametrus. Kompleksiškai dirbtinį neuroninį tinklą apmokyti dirbti su visais įmanomais signalų požymiais neįmanoma (arba būtų labai brangu), todėl apmokytas dirbtinis neuroninis tinklas gali veikti tik su ta biojutiklio konstrukcija, kuriai jis buvo apmokytas. Tą patį algoritmą pritaikyti kitokios konstrukcijos CMUT biojutikliams galima, tik jei keičiasi analitinės zonos dydis, bet ne CMUT celių matmenys, šukų pirštų skaičius ar išdėstymo periodas. Pakeitus kitus CMUT struktūros parametrus CNN algoritmas turi būti apmokytas iš naujo. Suprantama, kad tai sukelia tam tikrus CNN algoritmo naudojimo apribojimus, tačiau jie nesumenkina didžiulių galimybių, kurias šis algoritmas suteikia dirbant mažų signalų ir didelių triukšmų sąlygomis.

5. BENDROSIOS IŠVADOS

1. Nustatyta, kad iš žinomų kuriamam biojutikliui pritaikomų signalo apdorojimo metodų geriausią santykį signalas - triukšmas užtikrina kryžminės koreliacijos algoritmas su adaptyviu juostiniu filtru. Šiuo algoritmu 30 ns naudingo vėlinimo signalo atžvilgiu galima pasiekti 65,56 dB santykį signalas - triukšmas.
2. Ištirus biojutiklio signalo apdorojimą CNN algoritmu nustatyta, kad juo galima pasiekti 15 dB geresnį santykį signalas - triukšmas, nei taikant žinomus signalo apdorojimo metodus.
3. Iš galvijų serumo albumino (GSA) nusodinimo mikrokanalo analitinėje zonoje stebėsenos eksperimento nustatyta, kad biojutiklio rodmenys įvairių GSA tirpalo koncentracijų atvejais pasižymi GSA adsorbcijai aukso paviršiuje būdinga kinetika. Darome išvadą, kad realiuoju laiku renkamus biojutiklio duomenis apdorojant CNN algoritmu, galima stebėti biocheminės sąveikos kinetiką.
4. Įvairiai keičiant fazių skirtumą tarp šukų tipo struktūros žadinimo signalų galima pasiekti tokio mikrosrautų išsidėstymo, kad jutiklio mikrokanale esantis skystis būtų stumiamas, maišomas ar pumpuojamas.
5. Eksperimentiškai ištirtas efektyvus akustinių mikrosrautų sukeltas mikrodalelių judėjimo greitis mikrokanale siekė 50 $\mu\text{m/s}$., kai visos jutiklyje esančios CMUT struktūros žadinamos harmoniniu būdu, o fazių skirtumas tarp jutiklio struktūrų žadinimo signalų yra 90°. Tokiu režimu veikiantis jutiklis mikrodalelių srautui perduoda 4 pW naudingos galios, tuo pačiu metu naudodamas apie 16 mW elektrinės galios.
6. Modeliuojant parodyta, kad biojutiklio konstrukcija yra iš esmės tinkama tiksliam biologiškai aktyvių mikroninių matmenų dalelių pozicionavimui mikrokanale tiek vienmatėje, tiek dvimatėje koordinacių sistemoje. Tokios biojutiklio savybės gali būti panaudotos žymiai sudėtingesniems biocheminiams matavimams, nes suteikia galimybę manipuluoti skirtingomis mikrodalelėmis, jas atskirti vienas nuo kitų arba sulieti mikrodalelių srautus.
7. Šiluminių nuostolių matavimai parodė, kad žadinamas harmoniniu būdu biojutiklyje esantis CMUT keitiklis vidutiniškai spinduliuoja 14 mW šiluminę galią.

6. LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. BHALLA, N., P. JOLLY, N. FORMISANO AND P. ESTRELA Introduction to biosensors. *Essays Biochem*, Jun 30 2016, 60(1), 1-8. Prieiga per doi: 10.1042/EBC20150001.
2. RODRIGUEZ-MOZAZ, S., M. P. MARCO, M. J. L. DE ALDA AND D. BARCELÓ Biosensors for environmental applications: Future development trends. *Pure and Applied Chemistry*, Apr 2004, 76(4), 723-752. Prieiga per doi: 10.1351/pac200476040723.
3. SAPELIAUSKAS, E., D. BARAUSKAS, G. VANAGAS AND D. VIRZONIS Surface micromachined CMUTs for liquid phase sensing. 2014 *Ieee International Ultrasonics Symposium (Ius)*, 2014, 2580-2583. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.2014.0644.
4. EAIMKHONG, S. Label-Free Biodetection Using Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (CMUTs) and Its Application for Cardiovascular Disease Diagnostics. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 2012, 03(05). Prieiga per doi: 10.4172/2157-7439.1000144.
5. DEREK, C., V. LEROY, D. KAURIN, L. ARBOGAST, et al. Propagation of a transverse wave on a foam microchannel. *EPL (Europhysics Letters)*, 2015, 112(3), 34004. Prieiga per doi: 10.1209/0295-5075/112/34004.
6. ANDRIA, G., F. ATTIVISSIMO AND N. GIAQUINTO Digital signal processing techniques for accurate ultrasonic sensor measurement. *Measurement*, Sep 2001, 30(2), 105-114. Prieiga per doi: 10.1016/s0263-2241(00)00059-2.
7. HERGENRÖDER, R., J.-J. CHEN, F. WEICHERT, P. LIBUSCHEWSKI, et al. Real-time Low SNR Signal Processing for Nanoparticle Analysis with Deep Neural Networks 2018, 36-47. Prieiga per doi: 10.5220/0006596400360047.
8. FOGEL, R., J. LIMSON AND A. A. SESHIA Acoustic biosensors. *Essays Biochem*, Jun 30 2016, 60(1), 101-110. Prieiga per doi: 10.1042/EBC20150011.
9. MAHMUD, M. M., H. REESE, A. JOSHIPURA, C. SEOK, et al. Gravimetric biosensor based on a capacitive micromachined ultrasonic transducer functionalized with peptide ligands 2017, 1-3. Prieiga per doi: 10.1109/icsens.2017.8234352.
10. BARAUSKAS, D., G. VANAGAS, D. VIRZONIS, A. RAMANAVICIENE, et al. Application of CMUT as immunosensor. 2013 *Ieee International Ultrasonics Symposium (Ius)*, 2013, 1708-1711. Prieiga per doi: 10.1109/Ultsym.2013.0435.
11. RAMANAVICIENE, A., D. VIRZONIS, G. VANAGAS AND A. RAMANAVICIUS Capacitive micromachined ultrasound transducer (cMUT) for immunosensor design. *Analyst*, Jul 2010, 135(7), 1531-1534. Prieiga per doi: 10.1039/c0an00104j.

12. LOGAN, A. S. AND J. T. W. YEOW 1-D CMUT arrays fabricated using a novel wafer bonding process 2008, 1226-1229. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.2008.0296.
13. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 81st Edition Edited by David R. Lide (National Institute of Standards and Technology). CRC Press: Boca Raton, FL. 2000. 2556 pp. \$129.95. ISBN 0-8493-0481-4. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122(50), 12614-12614. Prieiga per doi: 10.1021/ja0048230.
14. KUPNIK, M., S. VAITHILINGAM, K. TORASHIMA, I. O. WYGANT, et al. CMUT Fabrication Based On A Thick Buried Oxide Layer. Proc IEEE Ultrason Symp, Oct 2010, 2010, 547-550. Prieiga per doi: 10.1109/ULTSYM.2010.5935935.
15. DOMINGUEZ-MEDINA, S., S. MCDONOUGH, P. SWANGLAP, C. F. LANDES, et al. In situ measurement of bovine serum albumin interaction with gold nanospheres. Langmuir, Jun 19 2012, 28(24), 9131-9139. Prieiga per doi: 10.1021/la3005213.
16. SAPELIAUSKAS, E., G. VANAGAS, D. BARAUSKAS, M. MIKOLAJUNAS, et al. Design, simulation and testing of capacitive micromachined ultrasound transducer-based phospholipidic biosensor elements. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2015, 25(7), 075013. Prieiga per doi: 10.1088/0960-1317/25/7/075013.
17. LECUN, Y., B. BOSER, J. S. DENKER, D. HENDERSON, et al. Backpropagation Applied to Handwritten Zip Code Recognition. Neural Computation, 1989, 1(4), 541-551. Prieiga per doi: 10.1162/neco.1989.1.4.541.
18. NEBAUER, C. Evaluation of convolutional neural networks for visual recognition. IEEE Trans Neural Netw, 1998, 9(4), 685-696. Prieiga per doi: 10.1109/72.701181.
19. SONKOLY, P., P. KOZMA, Z. NAGY AND P. SZOLGAY. Acoustic wave propagation modeling on 3D CNN-UM architecture. In *2006 10th International Workshop on Cellular Neural Networks and Their Applications*. 2006, p. 1-6.
20. GUIMING, D., W. XIA, W. GUANGYAN, Z. YAN, et al. Speech recognition based on convolutional neural networks 2016, 708-711. Prieiga per doi: 10.1109/siprocess.2016.7888355.
21. WIKLUND, M., R. GREEN AND M. OHLIN Acoustofluidics 14: Applications of acoustic streaming in microfluidic devices. Lab Chip, Jul 21 2012, 12(14), 2438-2451. Prieiga per doi: 10.1039/c2lc40203c.
22. MARSHALL, J. S. AND J. WU Acoustic streaming, fluid mixing, and particle transport by a Gaussian ultrasound beam in a cylindrical container. Physics of Fluids, 2015, 27(10), 103601. Prieiga per doi: 10.1063/1.4932232.
23. BRENNER, K., A. S. ERGUN, K. FIROUZI, M. F. RASMUSSEN, et al. Advances in Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers.

- Micromachines (Basel), Feb 23 2019, 10(2). Prieiga per doi: 10.3390/mi10020152
24. LIU, K. K., R. G. WU, Y. J. CHUANG, H. S. KHOO, et al. Microfluidic systems for biosensing. *Sensors (Basel)*, 2010, 10(7), 6623-6661. Prieiga per doi: 10.3390/s100706623.
 25. GUO, F., Z. MAO, Y. CHEN, Z. XIE, et al. Three-dimensional manipulation of single cells using surface acoustic waves. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Feb 9 2016, 113(6), 1522-1527. Prieiga per doi: 10.1073/pnas.1524813113.
 26. LU, Z. Estimating Time-of-Flight of Multi-superimposed Ultrasonic Echo Signal through Envelope 2014, 300-303. Prieiga per doi: 10.1109/cicn.2014.74.
 27. ANDLE, J. C. AND J. F. VETELINO Acoustic wave biosensors. *Sensors and Actuators A: Physical*, 1994, 44(3), 167-176. Prieiga per doi: 10.1016/0924-4247(94)00801-9.
 28. COLLINGS, A. F. AND F. CARUSO Biosensors: recent advances. *Reports on Progress in Physics*, 1997, 60(11), 1397-1445. Prieiga per doi: 10.1088/0034-4885/60/11/005.
 29. MEHROTRA, P. Biosensors and their applications - A review. *J Oral Biol Craniofac Res*, May-Aug 2016, 6(2), 153-159. Prieiga per doi: 10.1016/j.jobcr.2015.12.002.
 30. FU, Y. Q., J. K. LUO, N. T. NGUYEN, A. J. WALTON, et al. Advances in piezoelectric thin films for acoustic biosensors, acoustofluidics and lab-on-chip applications. *Progress in Materials Science*, 2017, 89, 31-91. Prieiga per doi: 10.1016/j.pmatsci.2017.04.006.
 31. BAER, R. L., C. A. FLORY, M. TOM-MOY AND D. SOLOMON STW chemical sensors 1992, 293-298. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.1992.275993.
 32. THEVENOT, D. R., K. TÓTH, R. A. DURST AND G. S. WILSON Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions and Classification. *Pure and Applied Chemistry*, 1999, 71(12), 2333-2348. Prieiga per doi: 10.1351/pac199971122333.
 33. LANGE, K., B. E. RAPP AND M. RAPP Surface acoustic wave biosensors: a review. *Anal Bioanal Chem*, Jul 2008, 391(5), 1509-1519. Prieiga per doi: 10.1007/s00216-008-1911-5.
 34. FERENTINOS, K. P., C. P. YIALOURIS, P. BLOUCHOS, G. MOSCHOPOULOU, et al. The Use of Artificial Neural Networks as a Component of a Cell-based Biosensor Device for the Detection of Pesticides. *Procedia Engineering*, 2012, 47, 989-992. Prieiga per doi: 10.1016/j.proeng.2012.09.313.
 35. IRANMANESH, I., M. OHLIN, H. RAMACHANDRAIAH, S. YE, et al. Acoustic micro-vortexing of fluids, particles and cells in disposable microfluidic chips. *Biomed Microdevices*, Aug 2016, 18(4), 71. Prieiga per doi: 10.1007/s10544-016-0097-4.

36. LIU, Y. Z., B. J. KIM AND H. J. SUNG Two-fluid mixing in a microchannel. *International Journal of Heat and Fluid Flow*, 2004, 25(6), 986-995. Prieiga per doi: 10.1016/j.ijheatfluidflow.2004.03.006.
37. RAHIMI, M., B. AGHEL, B. HATAMIFAR, M. AKBARI, et al. CFD modeling of mixing intensification assisted with ultrasound wave in a T-type microreactor. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 2014, 86, 36-46. Prieiga per doi: 10.1016/j.cep.2014.10.006.
38. VERHAAGEN, B., C. BOUTSIUKIS, L. W. VAN DER SLUIS AND M. VERSLUIS Acoustic streaming induced by an ultrasonically oscillating endodontic file. *J Acoust Soc Am*, Apr 2014, 135(4), 1717-1730. Prieiga per doi: 10.1121/1.4868397.
39. WANG, S.-H., S.-H. KUO AND C.-Y. SHEN A nitric oxide gas sensor based on Rayleigh surface acoustic wave resonator for room temperature operation. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2011, 156(2), 668-672. Prieiga per doi: 10.1016/j.snb.2011.02.016.
40. WOHLTJEN, H. AND R. DESSY Surface acoustic wave probe for chemical analysis. I. Introduction and instrument description. *Analytical Chemistry*, 2002, 51(9), 1458-1464. Prieiga per doi: 10.1021/ac50045a024.
41. DROBE, H., A. LEIDL, M. ROST AND I. RUGE Acoustic sensors based on surface-localized HPSWs for measurements in liquids. *Sensors and Actuators A: Physical*, 1993, 37-38, 141-148. Prieiga per doi: 10.1016/0924-4247(93)80026-d.
42. LEIDL, A., I. OBERLACK, U. SCHABER, B. MADER, et al. Surface acoustic wave devices and applications in liquid sensing. *Smart Materials and Structures*, 1997, 6(6), 680-688. Prieiga per doi: 10.1088/0964-1726/6/6/004.
43. FLORY, C. A. AND R. L. BAER Surface Transverse Wave Mode Analysis and Coupling to Interdigital Transducers 1987, 313-318. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.1987.198975.
44. SHIOKAWA, S. AND T. MORIIZUMI Design of SAW Sensor in Liquid. *Japanese Journal of Applied Physics*, 1988, 27(S1), 142. Prieiga per doi: 10.7567/jjaps.27s1.142.
45. THOMPSON, D. F. AND B. A. AULD Surface Transverse Wave Propagation Under Metal Strip Gratings 1986, 261-266. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.1986.198749.
46. INOUE, Y., Y. KATO AND K. SATO Surface acoustic wave method for in situ determination of the amounts of enzyme-substrate complex formed on immobilized glucose oxidase during catalytic reaction. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1992, 88(3), 449-454. Prieiga per doi: 10.1039/ft9928800449.
47. GOTO, M., H. YATSUDA AND J. KONDOH Simulation for viscoelastic effects of SH-SAW biosensor 2014, 2051-2054. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.2014.0511.
48. ROCHA-GASO, M. I., C. MARCH-IBORRA, A. MONTOYA-BAIDES AND A. ARNAU-VIVES Surface generated acoustic wave biosensors for the

- detection of pathogens: a review. *Sensors (Basel)*, 2009, 9(7), 5740-5769. Prieiga per doi: 10.3390/s90705740.
49. KOVACS, G., G. W. LUBKING, M. J. VELLEKOOP AND A. VENEMA Love waves for (bio)-chemical sensing in liquids 1992, 281-285. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.1992.275995.
 50. ZHANG, J. Wave propagation across fluid-solid interfaces: a grid method approach. *Geophysical Journal International*, 2004, 159(1), 240-252. Prieiga per doi: 10.1111/j.1365-246X.2004.02372.x.
 51. GIZELI, E., A. C. STEVENSON, N. J. GODDARD AND C. R. LOWE A novel Love-plate acoustic sensor utilizing polymer overlayers. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1992, 39(5), 657-659. Prieiga per doi: 10.1109/58.156185.
 52. CALMES, S., C. H. CHENG, F. L. DEGERTEKIN, X. C. JIN, et al. Highly integrated 2-D capacitive micromachined ultrasonic transducers 1999, 2, 1163-1166. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.1999.849204.
 53. HALLER AND Y. KHURI A surface micromachined electrostatic ultrasonic air transducer 1994, 1241-1244 vol.1242. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.1994.401810.
 54. KRENKEL, M., M. KIRCHER, M. KUPNIK AND S. G. KOCH CMUT with mechanically coupled plate actuators 2018, 1-8. Prieiga per doi: 10.1109/EuroSimE.2018.8369874.
 55. MØLGAARD, M. J. G., M. LAUSTSEN, M. H. JAKOBSEN, T. L. ANDRESEN, et al. Combined colorimetric and gravimetric CMUT sensor for detection of benzyl methyl ketone. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 275, 483-489. Prieiga per doi: 10.1016/j.snb.2018.07.136.
 56. ERGURI, A. S., H. YONGLI, Z. XUEFENG, O. ORALKAN, et al. Capacitive micromachined ultrasonic transducers: fabrication technology. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 2005, 52(12), 2242-2258. Prieiga per doi: 10.1109/TUFFC.2005.1563267.
 57. PARK, K. K., H. LEE, M. KUPNIK AND B. T. KHURI-YAKUB Fabrication of Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers via Local Oxidation and Direct Wafer Bonding. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2011, 20(1), 95-103. Prieiga per doi: 10.1109/jmems.2010.2093567.
 58. XIAO, Z., O. ADELEGAN, F. Y. YAMANER AND O. ORALKAN CMUTs on glass with ITO bottom electrodes for improved transparency 2016, 1-4. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.2016.7728671.
 59. LEE, H. J., K. K. PARK, P. CRISTMAN, O. ORALKAN, et al. The effect of parallelism of CMUT cells on phase noise for chem/bio sensor applications 2008, 1951-1954. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.2008.0481.
 60. MCLEAN, J. AND F. L. DEGERTEKIN Interdigital capacitive micromachined ultrasonic transducers for sensing and pumping in microfluidic applications 2003, 1, 915-918. Prieiga per doi: 10.1109/sensor.2003.1215624.

61. MCLEAN, J. AND F. L. DEGERTEKIN Directional scholte wave generation and detection using interdigital capacitive micromachined ultrasonic transducers. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 2004, 51(6), 756-764. Prieiga per doi: 10.1109/tuffc.2004.1304274.
62. SAPELIAUSKAS, E., D. BARAUSKAS, G. VANAGAS AND D. VIRŽONIS Design, fabrication and testing of surface micromachined CMUTs for surface and interface waves. *Elektronika ir Elektrotechnika*, 2016, 22(5). Prieiga per doi: 10.5755/j01.eie.22.5.7123.
63. POTTY, G. R. AND J. H. MILLER Measurement and modeling of Scholte wave dispersion in coastal waters 2012, 500-507. Prieiga per doi: 10.1063/1.4765948.
64. LANGE, K., F. J. GRUHL AND M. RAPP Surface Acoustic Wave (SAW) biosensors: coupling of sensing layers and measurement. *Methods Mol Biol*, 2013, 949, 491-505. Prieiga per doi: 10.1007/978-1-62703-134-9_31.
65. TANGUAY, L.-F. AND M. SAWAN Low Power SAW-Based Oscillator for an Implantable Multisensor Microsystem 2006, 494-497. Prieiga per doi: 10.1109/apccas.2006.342516.
66. ACCIAROLI, G., M. VETTORETTI, A. FACCHINETTI AND G. SPARACINO Calibration of Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Sensors: State-of-The-Art and Current Perspectives. *Biosensors (Basel)*, Mar 13 2018, 8(1). Prieiga per doi: 10.3390/bios8010024.
67. AKHUNDI, H., M. GHAFoori AND G.-R. LASHKARIPOUR. Prediction of Shear Wave Velocity Using Artificial Neural Network Technique, Multiple Regression and Petrophysical Data: A Case Study in Asmari Reservoir (SW Iran). In *Open Journal of Geology*. 2014, vol. 04, p. 303-313.
68. DEVADOSS, A., R. FORSYTH, R. BIGHAM, H. ABBASI, et al. Ultrathin Functional Polymer Modified Graphene for Enhanced Enzymatic Electrochemical Sensing. *Biosensors (Basel)*, Jan 18 2019, 9(1). Prieiga per doi: 10.3390/bios9010016.
69. GRAY, E. R., V. TURBÉ, V. E. LAWSON, R. H. PAGE, et al. Ultra-rapid, sensitive and specific digital diagnosis of HIV with a dual-channel SAW biosensor in a pilot clinical study. *npj Digital Medicine*, 2018, 1(1). Prieiga per doi: 10.1038/s41746-018-0041-5.
70. NGOEPE, M., Y. E. CHOONARA, C. TYAGI, L. K. TOMAR, et al. Integration of biosensors and drug delivery technologies for early detection and chronic management of illness. *Sensors (Basel)*, Jun 14 2013, 13(6), 7680-7713. Prieiga per doi: 10.3390/s130607680.
71. DUNG LUONG, T. AND N. TRUNG NGUYEN Surface Acoustic Wave Driven Microfluidics – A Review. *Micro and Nanosystemse*, 2010, 2(3), 217-225. Prieiga per doi: 10.2174/1876402911002030217.
72. GEDGE, M. AND M. HILL Acoustofluidics 17: theory and applications of surface acoustic wave devices for particle manipulation. *Lab Chip*, Sep 7 2012, 12(17), 2998-3007. Prieiga per doi: 10.1039/C2LC40565B.

73. K, J., Y. Q AND W. I Acoustic Wave Based Microfluidics and Lab-on-a-Chip 2013. Prieiga per doi: 10.5772/56387.
74. SAPELIAUSKAS, E., D. BARAUSKAS, G. VANAGAS, D. PELENIS, et al. *Design, Fabrication and Testing of Surface Micromachined CMUTs for Surface and Interface Waves*. Edition ed., 2016. ISBN 2029-5731[escape}.
75. SIN, M. L., K. E. MACH, P. K. WONG AND J. C. LIAO Advances and challenges in biosensor-based diagnosis of infectious diseases. *Expert Rev Mol Diagn*, Mar 2014, 14(2), 225-244. Prieiga per doi: 10.1586/14737159.2014.888313.
76. ROSENBLATT, F. The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*, 1958, 65(6), 386-408. Prieiga per doi: 10.1037/h0042519.
77. MCCULLOCH, W. S. AND W. PITTS A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 1943, 5(4), 115-133. Prieiga per doi: 10.1007/bf02478259.
78. NEWELL, A. *Perceptrons. An Introduction to Computational Geometry*. Marvin Minsky and Seymour Papert. M.I.T. Press, Cambridge, Mass., 1969. vi + 258 pp., illus. Cloth, \$12; paper, \$4.95. *Science*, 1969, 165(3895), 780-782. Prieiga per doi: 10.1126/science.165.3895.780.
79. ANTHONY, M. *Discrete Mathematics of Neural Networks: Selected Topics 2001*. Prieiga per doi: 10.1137/1.9780898718539.
80. HE, K., X. ZHANG, S. REN AND J. SUN *Deep Residual Learning for Image Recognition 2016*, 770-778. Prieiga per doi: 10.1109/cvpr.2016.90.
81. BEUVILLE, E., A. JOUDON, J. PASCUAL, R. GRABIT, et al. AMPLEX-SiCAL: a large dynamic range low-noise CMOS signal processor for silicon calorimeters. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 1992, 39(4), 766-770. Prieiga per doi: 10.1109/23.159703.
82. COSNARD, M., P. KOIRAN AND H. PAUGAM-MOISY A step towards the frontier between one-hidden-layer and two-hidden-layer neural networks 1993, 3, 2292-2295. Prieiga per doi: 10.1109/ijcnn.1993.714183.
83. JIN, N. AND D. LIU Wavelet basis function neural networks for sequential learning. *IEEE Trans Neural Netw*, Mar 2008, 19(3), 523-528. Prieiga per doi: 10.1109/TNN.2007.911749.
84. DEMURA, K., M. KAJIURA AND Y. ANZAI Dynamic recurrent neural networks for real time learning 1993, 3, 2646-2649. Prieiga per doi: 10.1109/ijcnn.1993.714267.
85. PAASS, G. Layout design using neural networks and Markov random fields 1993, 1, 782-785. Prieiga per doi: 10.1109/ijcnn.1993.714030.
86. HOSHEN, Y., R. J. WEISS AND K. W. WILSON *Speech Acoustic Modeling from Raw Multichannel Waveforms. 2015 Ieee International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (Icassp)*, 2015, 4624-4628. Prieiga per doi: 10.1109/icassp.2015.7178847.

87. GHAHREMANI, P., V. MANOHAR, D. POVEY AND S. KHUDANPUR Acoustic Modelling from the Signal Domain Using CNNs. INTERSPEECH, 2016, 2016, 3434-3438. Prieiga per doi: 10.21437/Interspeech.2016-1495.
88. DAI, W., C. DAI, S. H. QU, J. C. LI,et al. Very Deep Convolutional Neural Networks for Raw Waveforms. 2017 Ieee International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (Icassp), 2017, 421-425. Prieiga per doi: 10.1109/icassp.2017.7952190.
89. YAO, H. M. AND L. J. JIANG Machine Learning Based Neural Network Solving Methods for the FDTD Method 2018, 2321-2322. Prieiga per doi: 10.1109/apusncursinrsm.2018.8608745.
90. ARNOUX, P.-H., P. CAILLARD AND F. GILLON Modeling Finite-Element Constraint to Run an Electrical Machine Design Optimization Using Machine Learning. IEEE Transactions on Magnetics, 2015, 51(3), 1-4. Prieiga per doi: 10.1109/tmag.2014.2364031.
91. LECUN, Y., L. BOTTOU, Y. BENGIO AND P. HAFFNER Gradient-based learning applied to document recognition. Proceedings of the IEEE, 1998, 86(11), 2278-2324. Prieiga per doi: 10.1109/5.726791.
92. SHIN, H. C., H. R. ROTH, M. GAO, L. LU,et al. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning. IEEE Trans Med Imaging, May 2016, 35(5), 1285-1298. Prieiga per doi: 10.1109/TMI.2016.2528162.
93. LEMLEY, J., S. BAZRAFKAN AND P. CORCORAN Deep Learning for Consumer Devices and Services: Pushing the limits for machine learning, artificial intelligence, and computer vision. IEEE Consumer Electronics Magazine, 2017, 6(2), 48-56. Prieiga per doi: 10.1109/mce.2016.2640698.
94. MOHD-YASIN, F., D. J. NAGEL AND C. E. KORMAN Noise in MEMS. Measurement Science and Technology, 2010, 21(1), 012001. Prieiga per doi: 10.1088/0957-0233/21/1/012001.
95. QIN, J., C. STROUD AND F. DAI Noise Figure Measurement Using Mixed-Signal BIST 2007, 2180-2183. Prieiga per doi: 10.1109/iscas.2007.378606.
96. GURUN, G., M. HOCHMAN, P. HASLER AND F. L. DEGERTEKIN Thermal-mechanical-noise-based CMUT characterization and sensing. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, Jun 2012, 59(6), 1267-1275. Prieiga per doi: 10.1109/TUFFC.2012.2317.
97. KHURI-YAKUB, B. T., K. K. PARK, H. J. LEE, G. G. YARALIOGLU,et al. 6D-1 The Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducer (CMUT) as a Chem/Bio Sensor 2007, 472-475. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.2007.127.
98. SUN, H., D. FANG, K. JIA, F. MAAROUF,et al. A Low-Power Low-Noise Dual-Chopper Amplifier for Capacitive CMOS-MEMS Accelerometers. IEEE Sensors Journal, 2011, 11(4), 925-933. Prieiga per doi: 10.1109/jsen.2010.2064296.
99. ROBINSON, A. M. AND V. I. TALYANSKII Shot noise in the current of a surface acoustic-wave-driven single-electron pump. Phys Rev Lett, Dec 9 2005, 95(24), 247202. Prieiga per doi: 10.1103/PhysRevLett.95.247202.

100. MALYARENKO, D. I., W. E. COOKE, E. R. TRACY, M. W. TROSSET, et al. Deconvolution filters to enhance resolution of dense time-of-flight survey spectra in the time-lag optimization range. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20(11), 1661-1669. Prieiga per doi: 10.1002/rcm.2487.
101. SUNOL, F., D. A. OCHOA AND J. E. GARCIA High-Precision Time-of-Flight Determination Algorithm for Ultrasonic Flow Measurement. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2018, 1-9. Prieiga per doi: 10.1109/tim.2018.2869263.
102. ESPINOSA, L., J. BACCA, F. PRIETO, P. LASAYGUES, et al. Accuracy on the Time-of-Flight Estimation for Ultrasonic Waves Applied to Non-Destructive Evaluation of Standing Trees: A Comparative Experimental Study. *Acta Acustica united with Acustica*, 2018, 104(3), 429-439. Prieiga per doi: 10.3813/aaa.919186.
103. VILLADANGOS, J. M., J. URENA, J. J. GARCIA, M. MAZO, et al. Measuring time-of-flight in an ultrasonic LPS system using generalized cross-correlation. *Sensors (Basel)*, 2011, 11(11), 10326-10342. Prieiga per doi: 10.3390/s111110326.
104. WANG, K., T. MATTHEWS, F. ANIS, C. LI, et al. Waveform inversion with source encoding for breast sound speed reconstruction in ultrasound computed tomography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, Mar 2015, 62(3), 475-493. Prieiga per doi: 10.1109/TUFFC.2014.006788.
105. PELENIS, D., D. BARAUSKAS, E. SAPELIAUSKAS, G. VANAGAS, et al. Acoustical Streaming in Microfluidic CMUT Integrated Chip Controls the Biochemical Interaction Rate. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2017, 26(5), 1012-1017. Prieiga per doi: 10.1109/jmems.2017.2701144.
106. CALIENDO, C., S. SAIT AND F. BOUBENIDER Love-Mode MEMS Devices for Sensing Applications in Liquids. *Micromachines (Basel)*, Jan 21 2016, 7(1). Prieiga per doi: 10.3390/mi7010015.
107. DING, X., P. LI, S. C. LIN, Z. S. STRATTON, et al. Surface acoustic wave microfluidics. *Lab Chip*, Sep 21 2013, 13(18), 3626-3649. Prieiga per doi: 10.1039/c3lc50361e.
108. CANHUI, C. AND P. P. L. REGTIEN Accurate digital time-of-flight measurement using self-interference. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 1993, 42(6), 990-994. Prieiga per doi: 10.1109/19.245651.
109. ANGRISANI, L., A. BACCIGALUPI AND R. SCHIANOLOMORIELLO A Measurement Method Based on Kalman Filtering for Ultrasonic Time-of-Flight Estimation. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2006, 55(2), 442-448. Prieiga per doi: 10.1109/tim.2006.870123.
110. SCHUBOTZ, W., T. BRAND, B. KOLLMEIER AND S. D. EWERT The Influence of High-Frequency Envelope Information on Low-Frequency Vowel Identification in Noise. *PLoS One*, 2016, 11(1), e0145610. Prieiga per doi: 10.1371/journal.pone.0145610.

111. LU, Z., C. YANG AND G. WEI Hilbert Transform Based Time-of-Flight Estimation of Multi-Echo Ultrasonic Signals and Its Resolution Analysis. *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences*, 2014, E97.A(9), 1962-1965. Prieiga per doi: 10.1587/transfun.E97.A.1962.
112. MORKVENAITE-VILKONCIENE, I., D. VIRZONIS, G. VANAGAS AND V. KRIKSCIKAS Operating point of Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers with Sub-structural Elements. *Electronics and Electrical Engineering*, 2012, 18(9). Prieiga per doi: 10.5755/j01.eee.18.9.2804.
113. CATHERALL, A. T. AND D. P. WILLIAMS High resolution spectrograms using a component optimized short-term fractional Fourier transform. *Signal Processing*, 2010, 90(5), 1591-1596. Prieiga per doi: 10.1016/j.sigpro.2009.11.004.
114. TREEBY, B. E. AND B. T. COX k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields. *J Biomed Opt*, Mar-Apr 2010, 15(2), 021314. Prieiga per doi: 10.1117/1.3360308.
115. CAPUTO, M., J. M. CARCIONE AND F. CAVALLINI Wave simulation in biologic media based on the Kelvin-Voigt fractional-derivative stress-strain relation. *Ultrasound Med Biol*, Jun 2011, 37(6), 996-1004. Prieiga per doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.03.009.
116. ZHU, J., J. S. POPOVICS AND F. SCHUBERT Leaky Rayleigh and Scholte waves at the fluid–solid interface subjected to transient point loading. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2004, 116(4), 2101-2110. Prieiga per doi: 10.1121/1.1791718.
117. AUBERT, V., R. WUNENBURGER, T. VALIER-BRASIER, D. RABAUD, et al. A simple acoustofluidic chip for microscale manipulation using evanescent Scholte waves. *Lab Chip*, Jul 7 2016, 16(13), 2532-2539. Prieiga per doi: 10.1039/c6lc00534a.
118. BARZKAR, A. AND H. ADIBI On the Propagation of Longitudinal Stress Waves in Solids and Fluids by Unifying the Navier-Lame and Navier-Stokes Equations. *Mathematical Problems in Engineering*, 2015, 2015, 1-9. Prieiga per doi: 10.1155/2015/789238.
119. TREEBY, B. E., J. JAROS, D. ROHRBACH AND B. T. COX Modelling elastic wave propagation using the k-Wave MATLAB Toolbox. 2014 Ieee International Ultrasonics Symposium (Ius), 2014, 146-149. Prieiga per doi: 10.1109/ultsym.2014.0037.
120. EHRLICH, J. H. Time domain modeling of acoustic propagation with acoustic wave propagator and absorbing boundary conditions. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2008, 123(5), 3530-3530. Prieiga per doi: 10.1121/1.2934481.
121. QING HUO, L. Large-scale simulations of electromagnetic and acoustic measurements using the pseudospectral time-domain (PSTD) algorithm. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 1999, 37(2), 917-926. Prieiga per doi: 10.1109/36.752210.

122. WU, J. Acoustic Streaming and Its Applications. *Fluids*, 2018, 3(4), 108. Prieiga per doi: 10.3390/fluids3040108.
123. PA, N. F. C., N. L. CHIN, Y. A. YUSOF AND N. A. AZIZ Power Ultrasound Assisted Mixing Effects on Bread Physical Properties. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*, 2014, 2, 60-66. Prieiga per doi: 10.1016/j.aaspro.2014.11.009.
124. COWSILL, B. J., P. D. COFFEY, M. YASEEN, T. A. WAIGH, et al. Measurement of the thickness of ultra-thin adsorbed globular protein layers with dual-polarisation interferometry: a comparison with neutron reflectivity. *Soft Matter*, 2011, 7(16), 7223. Prieiga per doi: 10.1039/c1sm05500c.
125. BAHOURA, M. AND H. EZZAIDI FPGA implementation of a feature extraction technique based on Fourier transform 2012, 1-4. Prieiga per doi: 10.1109/ICM.2012.6471433.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Tarptautinėse duomenų bazėse esančiuose mokslo leidiniuose paskelbti straipsniai

Mokslinės informacijos instituto duomenų bazės „ISI Web of Science“ leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą

1. Pelenis, Donatas; Barauskas, Dovydas; Vanagas, Gailius; Dzikaras, Mindaugas; Viržonis, Darius. CMUT-based biosensor with convolutional neural network signal processing // *Ultrasonics*. Amsterdam: Elsevier B.V. ISSN 0041-624X. eISSN 1874-9968. 2019, vol. 99, art. no. 105956, p. 101-110. DOI: 10.1016/j.ultras.2019.105956. [PubMed; Scopus; Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 2,598; AIF: 2,888; IF/AIF: 0,899; kvartilis: Q2 (2018, InCites JCR SCIE)] [CiteScore: 2,94, SNIP: 1,639, SJR: 0,902 (2018, Scopus JM)] [M.kr.: T007] [Indėlis: 0,100].
2. Pelenis, Donatas; Dzedzickis, Andrius; Morkvėnaitė-Vilkončienė, Inga; Bučinskas, Vytautas; Barauskas, Dovydas; Vanagas, Gailius; Mikolajūnas, Marius; Katkus, Justinas; Viržonis, Darius. Non-contact sensing of elastic modulus of the UV cured furniture coatings by the transverse acoustical waves // *IEEE sensors journal*. Piscataway, NJ: IEEE. ISSN 1530-437X. eISSN 1558-1748. 2018, vol. 18, iss. 16, p. 6527-6532. DOI: 10.1109/JSEN.2018.2850362. [IEEE Xplore; Scopus; Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 3,076; AIF: 3,473; IF/AIF: 0,885; kvartilis: Q1 (2018, InCites JCR SCIE)] [CiteScore: 3,96, SNIP: 1,709, SJR: 0,726 (2018, Scopus JM)] [M.kr.: T001, T009] [Indėlis: 0,056].
3. [S1; US] Pelenis, Donatas; Barauskas, Dovydas; Sapeliauskas, Evaldas; Vanagas, Gailius; Mikolajūnas, Marius; Viržonis, Darius. Acoustical streaming in microfluidic CMUT integrated chip controls the biochemical interaction rate // *Journal of Microelectromechanical Systems*. Piscataway, NJ: IEEE. ISSN 1057-7157. eISSN 1941-0158. 2017, Vol. 26, iss. 5, p. 1012-1017. DOI: 10.1109/JMEMS.2017.2701144. [IEEE Xplore; Scopus; MEDLINE; Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 2,475; AIF: 3,834; IF/AIF: 0,645; kvartilis: Q2 (2017, InCites JCR SCIE)] [CiteScore: 2,76, SNIP: 1,376, SJR: 0,734 (2017, Scopus JM)] [M.kr.: T001] [Indėlis: 0,170].
4. [S1; LT] Sapeliauskas, Evaldas; Barauskas, Dovydas; Vanagas, Gailius; Pelenis, Donatas; Viržonis, Darius. Design, fabrication and testing of surface micromachined CMUTs for surface and interface waves // *Elektronika ir elektrotechnika*. Kaunas: KTU. ISSN 1392-1215. eISSN 2029-5731. 2016, vol. 22, iss. 5, p. 69-73. DOI: 10.5755/j01.eie.22.5.7123. [Central & Eastern European Academic Source (CEEAS); Scopus; Computers & Applied Sciences Complete; INSPEC; Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 0,859; AIF: 2,577; IF/AIF: 0,333; kvartilis: Q4 (2016, InCites

- JCR SCIE)] [CiteScore: 0,85, SNIP: 0,668, SJR: 0,321 (2016, Scopus JM)] [M.kr.: T001] [Indėlis: 0,200].
5. [S1; US] Barauskas, Dovydas; Pelenis, Donatas; Viržonis, Darius; Baltrus, John P.; Baltrušaitis, Jonas. Greenhouse gas molecule CO₂ detection using a capacitive micromachined ultrasound transducer // *Analytical Chemistry*. Washington, NW : ACS Publications. ISSN 0003-2700. eISSN 1520-6882. 2016, Vol. 88, iss. 13, p. 6662-6665. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b02085. [Current Contents / Life Sciences; Current Contents / Physical, Chemical & Earth Sciences; MEDLINE; Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 6,320; AIF: 3,251; IF/AIF: 1,944; kvartilis: Q1 (2016, InCites JCR SCIE)] [CiteScore: 6,08, SNIP: 1,491, SJR: 2,255 (2016, Scopus JM)] [M.kr.: T008, T001] [Indėlis: 0,100].