

CAPITOL 4

AVALUACIÓ I OPTIMITZACIÓ DELS MICROELÈCTRODES

En aquest capítol es presenten els resultats de l'avaluació dels microelèctrodes desenvolupats i el seu potencial envers aplicacions en el camp de les neuropròtesi. Per a la realització d'aquest treball ha estat necessària la col·laboració d'equips mèdics que realitzin les tasques d'implantació i test dels dispositius 'in vivo'. En el nostre cas hem tingut la col·laboració de l'equip mèdic del Grup de Neuroplasticitat de la Universitat Autònoma de Barcelona.

També s'ha estudiat la possibilitat de la realització d'aquests tipus de microelèctrodes amb altres materials biocompatibles com a dielèctric (resines de poliuretà i epoxis).

4.Avaluació i optimització dels microelèctrodes.

Els microelèctrodes desenvolupats en aquest treball s'emmarquen dins dels diferents projectes de recerca biomèdica realitzats en el Grup de Transductors Químics del Institut de Microelectrònica de Barcelona pertanyent al Centre Nacional de Microelectrònica (IMB-CNM). Cal destacar dos d'ells on la tasca fonamental ha estat el desenvolupament de nous formats de microelèctrodes implantables: (Microsystems Visual Prothesis (UE, ESPRIT, LTR 22257)) i NEUROELEC ("Interfases Neuroelectrónicas: microelèctrodos y circuitería asociada para registro y estimulación de SNP" (TIC2000-1398-C03-01)).

L'objectiu fonamental d'aquests projectes ha consistit en el desenvolupament d'elèctrodes per la seva aplicació en el registre de senyals i l'estimulació elèctrica en sistema nerviós perifèric (SNP). Les neuropròtesi actuals (enteses com sistemes desenvolupats per millorar el funcionament de parts del sistema nerviós en pacients amb lesions neurològiques) es basen fonamentalment en la capacitat de provocar artificialment l'aparició de potencials d'acció en els axons de les cèl·lules del sistema nerviós (neurones). Aquesta capacitat d'evocar potencials d'acció es coneix amb el nom d'estimulació elèctrica funcional, i depèn del punt en que s'apliqui pot provocar efectes diversos: respostes motores si l'estimulació afecta a fibres que formen els múscles, sensacions si afecten a fibres sensorials, o inclòs a l'inhibició de sensacions com es el cas de les neuropròtesi utilitzades en el tractament del dolor.

Tota neuropròtesi consta d'un conjunt d'elèctrodes i una certa circuiteria que s'encarrega de realitzar les funcions bàsiques d'acondicionament del senyal i generació de senyals d'estimulació, a la vegada que permeten a l'individu portador de la pròtesis un cert grau de control voluntari d'aquesta.

La forma, composició i disseny dels elèctrodes varien segons del lloc a on s'hagi d'aplicar l'estimulació. En el cas concret de nervis perifèrics es fan servir elèctrodes bi-

o tri-polars de platí, iridi o altres materials biocompatibles envoltats per un *cuff* que es col·loquen paral·lelament al nervi a estimular i es fixen en un o varis punts de sutura de manera que la fixació es rígida [1].

Un dels aspectes claus no resolts fins a l'actualitat per les neuropròtesi es la d'aconseguir un nivell de selectivitat a la fibra nerviosa per poder d'aquesta manera controlar la força de la resposta muscular desitjada i el múscul que l'exerceix i del control nerviós. L'habilitat per estimular fibres nervioses tan selectivament com sigui possible requereix baixar d'escala tecnològica i augmentar la complexitat dels dissenys dels microelèctrodes, implicant la necessitat d'una instrumentació més complexa. En aquest punt, la innovació més immediata necessita de la microelectrònica i del ús de microtecnologies de fabricació.

A l'actualitat i de moment només a nivell de laboratori d'experimentació animal es treballa intensament amb elèctrodes tipus *cuff*, construïts de silicona i amb petits contactes de platí (o altres metalls) que constitueixen els punts d'estimulació i que es col·loquen al voltant del nervi [2]. Aquests implants al voltant de nervis perifèrics permeten el registre de potencials d'acció composts, evocats per estimulació elèctrica proximal [3]. Però degut a variacions de l'impedància tisular, l'amplitud dels potencials registrats i la velocitat de conducció mesurades presenten una gran variabilitat a llarg de l'estudi [4,5]. Aquests estudis s'han realitzat utilitzant elèctrodes *cuff* fabricats manualment, mitjançant la distribució de petits quadrats de platí de menys de 1 mm² de superfície entre dos fulles de silicona, amb una d'elles estirada prèviament. La tensió mecànica creada per aquesta fulla fa que l'estructura tendeixi a enrotllar-se d'una manera natural. Posteriorment, el dispositiu s'implanta al voltant del nervi de treball. Aquesta estructura confina el senyal d'estimulació al seu interior, de manera que assegura la no estimulació d'estructures nervioses al costat del nervi objectiu, permetent utilitzar corrents d'estimulació menors, pensant en l'estimulació selectiva d'uns o altres fascicles del propi nervi [5]. La incorporació dels elèctrodes *cuff* a les neuropròtesi es troba limitada per dos motius, el procés de fabricació és encara molt artesà i existeixen dubtes raonables sobre la durabilitat dels punts de contactes [2,6].

En aquest treball s'ha trobat solució a aquests punts amb l'ús d'un procés d'electrodeposició de platí com aspecte innovador respecte a un paràmetre de

durabilitat, i amb la fabricació de l'estructura amb tecnologia planar de capa prima doncs ens ofereix un major grau d'automatització. Amb aquesta tecnologia s'augmenta també la sofisticació del disseny que repercuteix en una millora de la selectivitat i sensibilitat en l'estimulació nerviosa i en el registre de senyal nerviós. També ens proporciona una menor grandària dels elèctrodes, és per això que podem parlar de microelèctrodes implantables.

A més a més de l'avantatge que suposa la disminució de la grandària, s'ha augmentat la densitat de contactes per microelèctrodes, de manera que es pot augmentar la resolució de la mesura i de l'estímul. Amb la introducció d'un procés tecnològic nou com és la deposició de platí electroquímic es soluciona el problema de la durabilitat dels contactes metàl·lics, ja que ens proporciona el gruix adient de metall transductor per poder éssers implantats a llarg termini [6], degut fonamentalment a la capacitat de minimitzar el fenomen de corrosió que té lloc durant els processos de neuroestimulació.

Per l'estimulació nerviosa existeixen treballs previs amb els que s'ha realitzat diferent circuiteria integrada [7,8] per elèctrodes implantables tipus *cuff*. Aquest consisteix en l'aplicació d'un corrent elèctric generat a l'estimulador integrat que es transmet a l'elèctrode *cuff* aconseguint una resposta mecànica en la musculatura que controla aquest nervi. Una millora important introduïda és el registre dels potencials d'acció compostos. Aquests viatgen pels nervis perifèrics de manera que controlen l'activitat i es realitza l'estimulació únicament quan sigui estrictament necessària, en funció dels senyals neuronals detectats. Una combinació de registre fiables dels senyals neuronals i les tècniques d'estimulació selectiva ens podran donar, en un futur, noves tècniques de control del dolor, o en sistemes de control de micció/defecació/erecció o també controlar de forma més natural les tècniques FES (Functional Electrical Stimulation), subministrant senyals d'estimulació que puguin bloquejar senyals neuronals indesitjables quan aquestes es detectin.

Els microelèctrodes tipus *cuff* desenvolupats permeten la creació d'elements de registre millors dels actuals. Per una banda existeixen estudis teòrics [9] que mostren que l'epineure (capa que recobreix tot el nervi) actua amplificant els senyals neuronals, que viatgen per les fibres nervioses, augmentant d'aquesta forma la seva amplitud i facilitant per tant la seva detecció. La coberta aïllant dels *cuff* (silicona i poliimida)

hauria de jugar un paper similar, arribant a la conclusió que el senyal proporcionada pel *cuff* es proporcional a la resistència extracel·lular, fent que els microelèctrodes tipus *cuff* siguin la tecnologia més viable pel registre a interfases neuroelectròniques cròniques [10].

Encara que els antecedents reportats sobre registre neural es troben a començaments dels segle XX [11], es pot dir que avui en dia, el registre extraneural de l'activitat natural del nervi continua essent un problema sense resoldre, com s'indica en article publicats recentment en els que es proposen nous algorismes de tractament digital del senyal per fer possible l'interpretació correcta dels senyals registrats [12]. Per exemple, en el registre usant elèctrodes tipus *hook* els valors d'amplitud que s'obtenen no són més que pocs microvolts, cosa que no es troba molt lluny del soroll de l'amplificador o el soroll tèrmic del propi elèctrode, que sens dubte es converteix en el límit fonamental.

Quan el nervi es troba suspès a l'aire o exposat en un ambient reduït amb l'objectiu de garantir un espai extracel·lular reduït, l'amplitud del senyal a registrar creix degut a que simplement augmenta el camí resistiu de les corrents extracel·lulars de retorn dels potencials d'acció de les fibres del nervi [9,13]. Els elèctrodes tipus *cuff* aprofiten precisament aquesta reducció de l'espai extracel·lular a partir de la capa de silicona i poliimida permetent d'aquesta manera el registre a llarg termini dels senyals nerviosos '*in situ*'. És per aquest motiu que nombrosos grups d'investigació es troben treballant actualment en aquest tipus d'elèctrodes per al registre de senyals neurals [14].

4.1.Avaluació de les interfases en neurociència.

Dins del test '*in vivo*' es va realitzar l'avaluació dels efectes dels implants a llarg termini seguint els mètodes ja publicats [15,16]. I es realitzarà l'avaluació de la capacitat de registre de potencials d'acció compostos (CAPs) amb un microsistema de registre, l'avaluació de la capacitat d'estimulació a través dels elèctrodes desenvolupats i la possibilitat d'estimulació selectiva de fascicles utilitzant elèctrodes multicontacte.

En l'avaluació dels efectes dels implants a llarg termini es va estudiar l'efecte morfològic dels elèctrodes des d'un punt de vista passiu, és a dir implantat durant un període de 3 i 6 mesos però sense submetre'l a estimulació continuada, ja que es va avaluar l'efecte estructural produït per causes mecàniques (comprensió del nervi, creixement de teixit nerviós fibrós, etc...).

Els estudis experimentals es van realitzar amb rates Sprague-Dawley (SD). Els elèctrodes es van implantar en el nervi ciàtic en condicions d'asèpsia i sota anestèsia de pentobarbital [17,18]. Es van implantar 10 animals disposant de 10 de control (Figura 4.1) durant un període de 3 i 6 mesos amb elèctrodes d'entre 1.2 a 1.4 mm de diàmetre intern. El *cuff* va ésser obert i emplaçat al voltant del teixit del nervi ciàtic del genoll de la rata. Un cop tancat, el *cuff* cobreix el nervi que es manté en la seva posició per tensió superficial. La ferida va ésser tancada amb sutura i desinfectada.

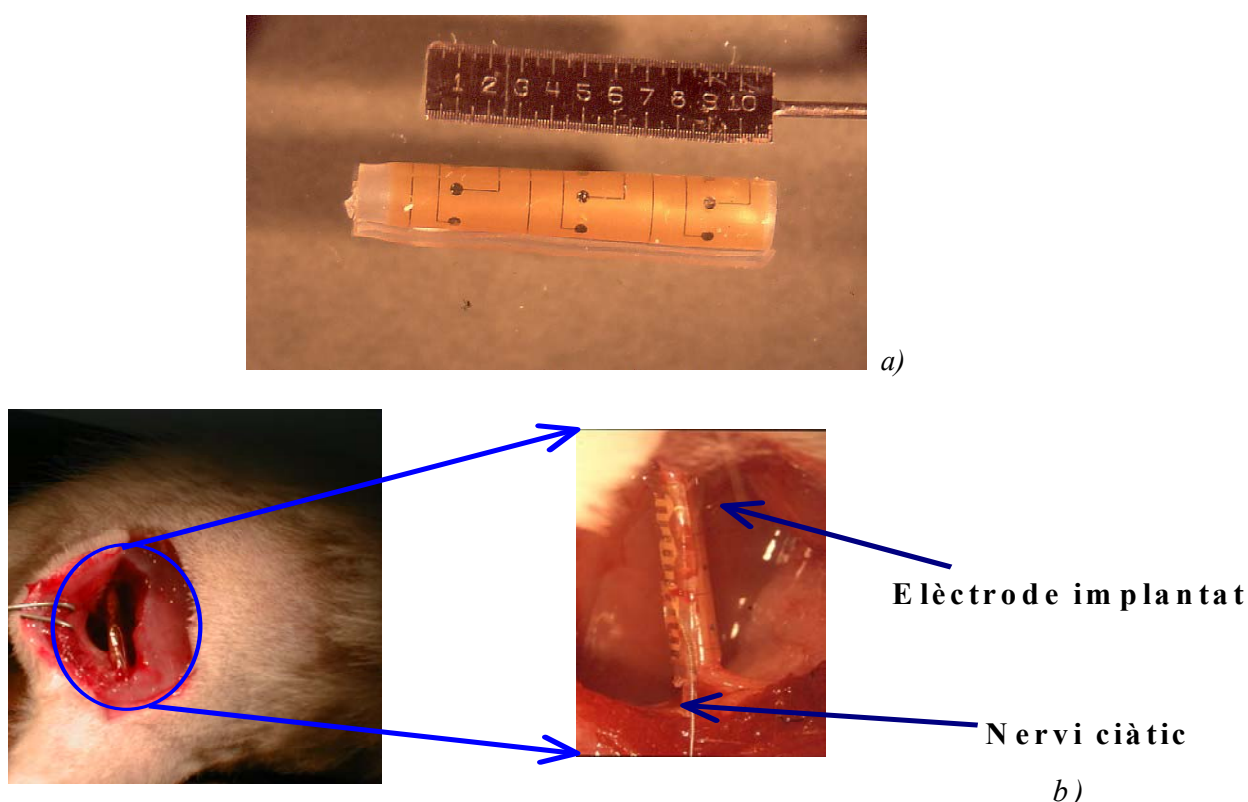


Figura 4.1: a) Elèctrode preparat per a ésser implantat. b) Elèctrode ja implantat en el nervi ciàtic d'una rata.

El grup de rates es va seguir mensualment mitjançant test neurofisiològics no invasius per obtenir evidències de possibles danys dels implants en el nervi, de tipus

compressiu. Després de tres i sis mesos implantats es va avaluar la degeneració del grau de conducció del senyal neural i del grau de funcionalitat [17].

Taula 4.1: Resultats de la compressió obtinguts dels elèctrodes implantats, mitjançant test neurofisiològics.

<i>Temps implantat</i>	<i>Sense compressió</i>	<i>Compressió lleu</i>	<i>Compressió moderada</i>	<i>Compressió severa</i>
3 mesos	42 %	17 %	25 %	17 %
6 mesos	50 %	33 %	0 %	16 %

Els diferents test neurofisiològics ens donen una idea de la resposta del nervi en la transmissió del senyal neuronal. Si el senyal s'ha transmet de forma correcta, amb una resposta per part de la rata normal es diu que no existeix compressió del nervi per part de l'elèctrode. Segons la resposta dels tests neurofisiològics es troben els estats intermedis de la compressió lleu o moderada. La compressió severa es produeix quan no hi ha cap tipus de resposta per part de la rata els estímuls provocats.

A la Taula 4.1 es pot veure que la compressió no es majoritària, però caldria en propers dissenys aconseguir que aquesta tingués un nivell mínim en el format de *moderat/severa*, ja que amb més d'un 3-5 % es consideren que estadísticament els elèctrodes imposen dany al nervi un cop implantat [15].

També es van realitzar tests electrofisiològic que permeten mesurar l'eventual pèrdua de la capacitat de conducció del senyal nerviós. Aquests consisteix en l'obtenció d'una corba de reclutament, a on el nervi ciàtic es estimulat a través de l'elèctrode implantat mitjançant polsos controlats en corrent a intensitat creixents i amb diferents duracions, i registrant la resposta de la musculatura plantar de la rata. Amb aquestes tests els resultats va ésser l'evidència de compressió en més de la meitat dels implants realitzats, ja que disminuïa la resposta plantar.

Als tres mesos un primer grup de 6 rates i els 4 restants als 6 mesos es va treure l'implant per procedir a l'estudi histològic de les fibres de mielina dels nervis implantats. Finalment, es va realitzar l'histologia del nervi un cop tret l'implant després

de 3 i 6 mesos. A la Figura 4.3 es pot veure una de les imatges histològiques obtingudes abans d'implantar i després de 3 mesos implantat, on es pot observar que degut a la compressió la mielina que recobreix el nervi (imatge circular més fosca) adopta una forma de cilindre, no és totalment rodona com a l'imatge del nervi normal.

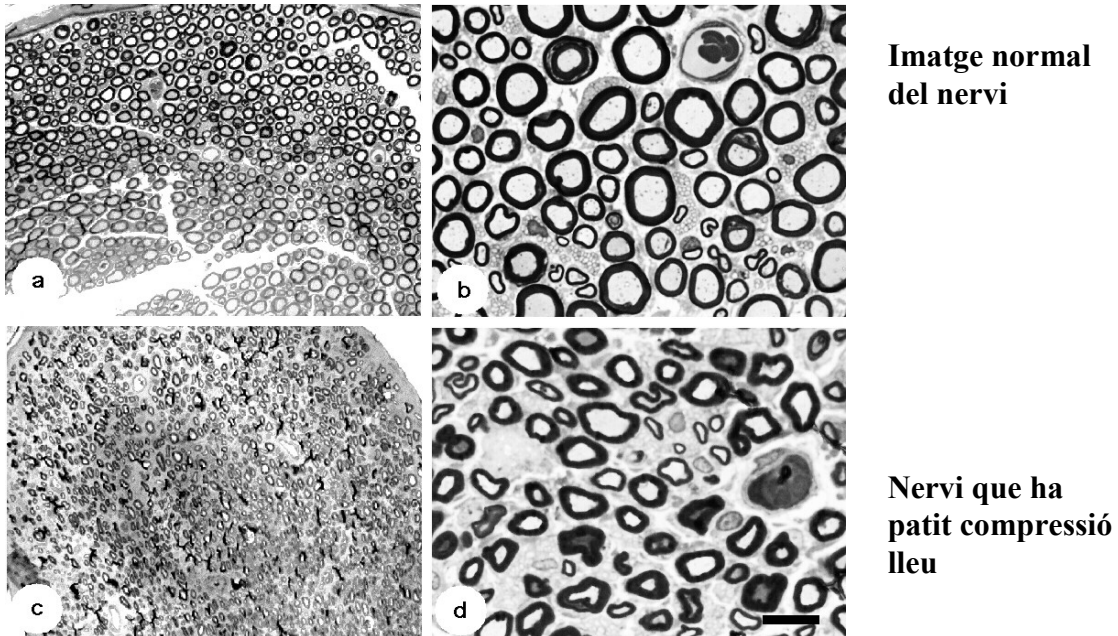


Figura 4.3: Imatges del nervi abans d'ésser implantat (a) i (b) i després de 3 mesos implantat (c) i (d) on els nodes del nervi es troben deformats. La barra indica una mesura de 10 μm a les fotografies (b) i (d).

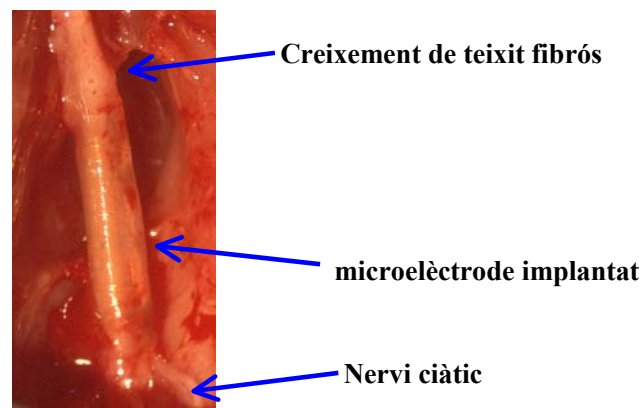


Figura 4.2: Fotografia d'un microelèctrode després de 3 mesos implantat. S'observa el creixement de teixit fibrós entre el nervi i el microelèctrode.

A la fotografia de la Figura 4.2 es pot veure tal com queda un elèctrode després de 3 mesos implantat. El microelèctrode s'ha recobert de teixit fibrós, tant per fora com entre el contacte metàl·lic i el nervi, de manera que augmenta l'impedància al llarg del temps entre el platí i el nervi, degut a que la conducció en presència o no de teixit varia.

En l'estudi de la impedància amb el temps es troba que durant les primeres setmanes l'impedància augmenta considerablement, posteriorment disminueix degut a l'efecte de la corrosió del platí, fins que s'estabilitza a una impedància superior a la inicial [18].

Pròximament s'estudiarà la capacitat de l'elèctrode d'estimular el nervi d'una manera contínua i intensa durant un període de temps prolongat, així com la capacitat de registrar senyals neuronals a través d'ells, un cop solucionat la compressió d'aquest sobre el nervi.

L'estimulació elèctrica es viable gràcies a que la transmissió dels senyals nerviosos es realitza a través de senyals elèctriques, però aquestes no es produeixen per pas de corrent d'electrons, tal i com es produeix en un cable elèctric, sinó que es produeix per canvi de concentració d'ions de dins de la membrana cel·lular que formen el nervi [19].

A les membranes cel·lular es produeixen intercanvis de ions entre l'exterior i l'interior, els axons aprofiten aquesta característica per crear diferències de potencial elèctric i transmetre els senyals neurals. Seguint el model elèctric de Hodgkin i Huxley [19, 20, 21] es pot modelar aquest comportament a través dels ions que intervenen en aquests intercanvi. La concentració d'ions sodi $[Na^+]$ és més gran fora de la membrana dels axons que dins, i la concentració d'ions potassi $[K^+]$ és major a dins que fora de la membrana cel·lular, de manera que aquesta intercanvi d'ions produirà una corrent que es pot expressar mitjançant la llei d'Ohm adaptada:

$$I_{i\acute{o}} = g_{i\acute{o}}(V_m - E_{i\acute{o}}) \quad (4.1)$$

a on $g_{i\acute{o}}$ es la conductància, relacionada amb la permitivitat iònica de la membrana i V_m és el potencial de la membrana dels axons. Per cada ió en particular, $E_{i\acute{o}}$ es pot expressar amb l'equació de Nernst:

$$E_{i\acute{o}} = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{C_o}{C_i}\right) \quad (4.2)$$

a on R és la constant de gasos ideals, T la temperatura, z és el nombre d'electrons intercanviats i F és la constant de Faraday. C_o i C_i són les concentracions d'ió fora i

dins de la membrana cel·lular. Per què es produeixi l'intercanvi, la corrent de pas dels ions sodi ha d'ésser igual i en sentit contrari al pas d'ions potassi de manera que:

$$I_{Na} = -I_K \quad (4.3)$$

Amb les equacions 4.1 i 4.3 es pot escriure:

$$g_{Na} (V_m - E_{Na}) = -g_K (V_m - E_K) \quad (4.4)$$

I aïllant el valor de V_m :

$$V_m = \frac{(g_{Na}/g_K) E_{Na} + E_K}{(g_{Na}/g_K) + 1} \quad (4.5)$$

Aquesta expressió ens mostra que els potencials de membrana es troben regulats per la permitivitat de la membrana als ions potassi i sodi. Si la conductància dels ions sodi és molt petita, el potencial de membrana s'aproxima al potencial de potassi: $E_K \approx -60$ mV, és el cas menys comú. Si la conductància de l'ió sodi s'esdevé molt gran, el potencial de membrana s'aproxima al potencial d'aquest ió: $E_{Na} \approx 55$ mV, aquest es produeix durant un potencial d'acció de la membrana, és a dir quan es transmet senyal nerviosa.

El circuit elèctric que descriu el comportament de la membrana del nervi i dels axons es pot veure a la Figura 4.4 [22].

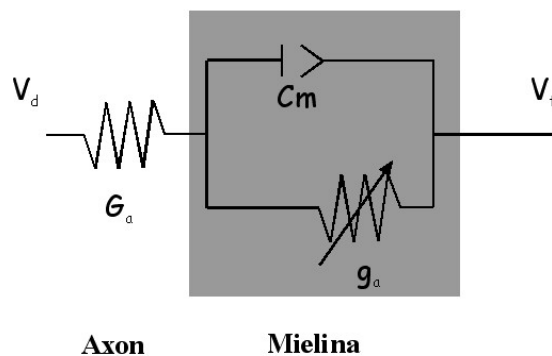


Figura 4.4: Esquema del comportament elèctric d'un node de Ranvier en un nervi.

Els axons tenen un comportament com una resistència (G_a) quan es registre una resposta induïda per una diferència de potencial dins (V_d) i fora (V_f) del nervi.

La membrana dels axons (mielina) es pot modelar com una capacitat i una conductància (resistència) en paral·lel que representa la permitivitat de la membrana als ions sodi i potassi de forma variable, ja que aquesta ens varia segons les condicions de l'estímul elèctric que passa per ella g_a . La capacitat C_m ens descriu la capacitat de càrrega que conté la membrana. Les conductàncies variables, que controlen els potencials de membrana es poden trobar experimentalment, i són variables del temps i dels potencials de transmembrana. En el cas concret dels axons, es poden descriure a través de les expressions:

$$\begin{aligned} g_{Na} &= \hat{g}_{Na} m^3 h \\ g_K &= \hat{g}_K n^4 \end{aligned} \quad (4.6)$$

a on $\hat{g}_{Na}$ i $\hat{g}_K$ és la conductivitat màxima i m , n i h són funcions del potencial de membrana i del temps. Amb les variacions d'aquests paràmetres els axons modulen les seves respostes amb el temps per transmetre la informació del senyal nerviós. Aquesta es pot realitzar externament aplicant estímuls elèctrics modulats amb els temps per obtenir una resposta en la musculatura a través dels nervis.

A la Figura 4.5 es presenta una resposta dels axons davant d'un pols d'estimulació rectangular, segons el model simplificat de Sweeney, on la conductivitat dels ions es simplifiquen a només dos paràmetres m i h , que són variables de l'activació en l'estimulació [23].

Aquests senyals nerviosos també es poden registrar mitjançant microelèctrodes implantables, però que mostren una disposició o *layout* força diferents dels que s'utilitzen en neuroestimulació. En aquest treball d'investigació s'han dissenyat dos tipus de microelèctrodes de registre per poder obtenir aquesta informació.

El registre de senyals consisteix en recollir el potencial de membrana que es produeix als axons quan es transmet un estímul nerviós. Aquest es pot realitzar amb dos elèctrodes (registre bipolar), un càtode i un ànode o amb tres elèctrodes (registre tripolar), amb un càtode i dos ànodes.

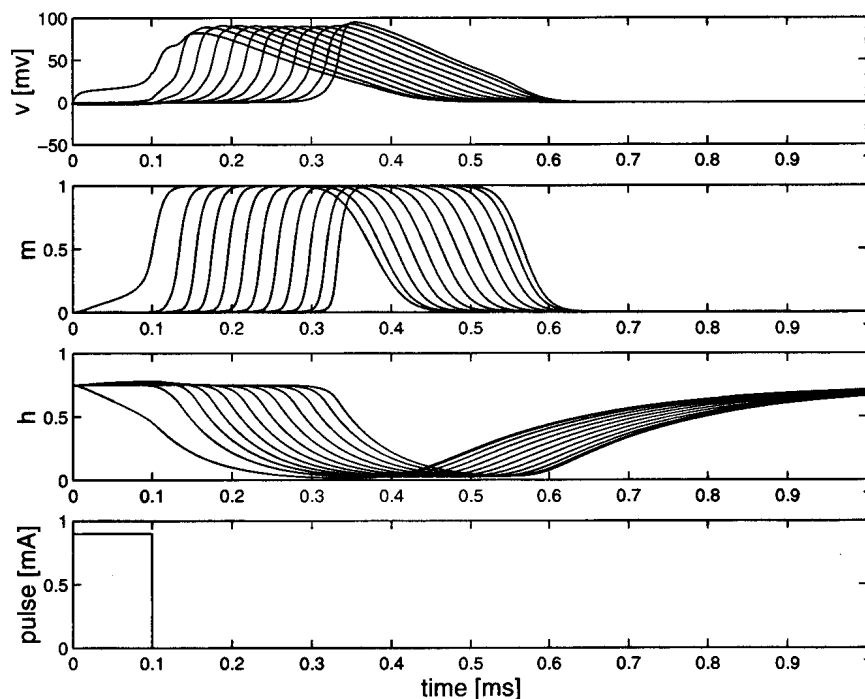


Figura 4.5: Simulació dels diferents paràmetres que descriuen l'estimulació mitjançant un pols rectangular [23].

Els elèctrodes fabricats podran registrar de forma bipolar o tripolar a diferents distàncies en el nervi, ja que s'han dissenyat 5 punts de contacte en el microelèctrode. Amb aquestes diferents distàncies es podrà estudiar els potencials de membrana en diferents punts del nervi amb el mateix càtode de referència i també es podrà esmorteir el soroll ja que la relació senyal soroll és crítica en el registre nerviós [24]. A la Figura 4.6 es pot veure una gràfica típica registrada amb un elèctrode convencional fabricat de forma manual del nervi hipoglossal en un ratolí [25]. El senyal és de l'ordre de μV , que és el límit de la instrumentació amb la que normalment es treballa en registre nerviós. Amb aquest tipus d'elèctrodes es vol aconseguir amplificar la resposta per millorar el senyal obtinguda, ja que teòricament és de l'ordre de mV .

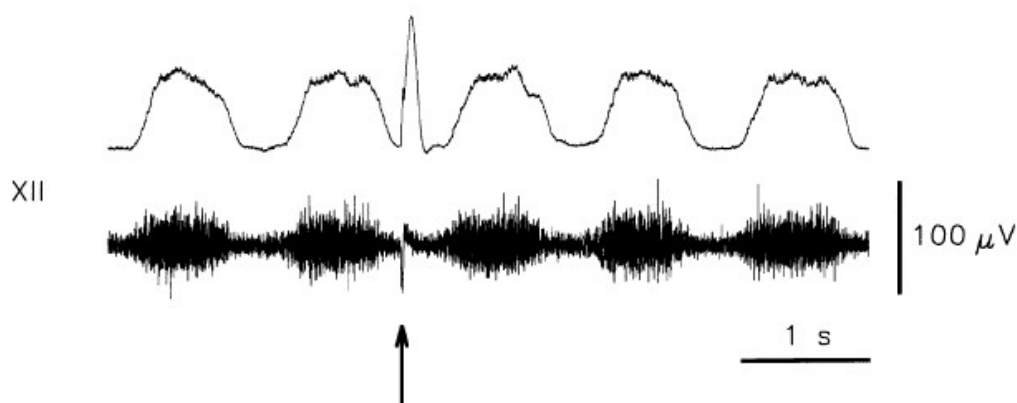


Figura 4.6: Exemple de registre de senyal nerviós. A la part inferior es pot veure la resposta sense tractar, a la part superior es pot veure la resposta de registre modulada [25].

Finalment s'avaluarà la possibilitat de realitzar estimulació selectiva de fascicles utilitzant els microelèctrodes multicontacte (fins a 12 punts de metall).

En el cas de pròtesis motores, el control de moviment relativament complexos es pot aconseguir utilitzant un número més o menys elevat d'elèctrodes, activant cada un d'ells a diferents paquets musculars. Això implica la necessitat d'implantar, mantenir i controlar un gran nombre de dispositius. Una alternativa consisteix en l'estimulació selectiva de diferents fascicles o grups d'axons utilitzant microelèctrodes tipus *cuff* amb els contactes distribuïts a diferents zones (elèctrodes multicontacte) [26,27,28,2,29]. Aquest estudi es realitzarà implantant els elèctrodes multicontacte dissenyats en el nervi ciàtic de 10 rates i mesurant el senyal electromiogràfic a nivell de la musculatura gastrocnemius i tibial anterior amb elèctrodes d'agulles. Aplicant polsos d'estimulació de diferents tamanys pels diferents conjunts tripolars de contacte dels microelèctrodes *cuff* s'estudiarà la capacitat de provocar respostes selectives a una o un altre musculatura. La resposta es mesurarà també amb un transductor de força aplicat al peu de l'animal amb un dispositiu de fixació per mesurar la direcció o el grau de tensió efectuat.

4.2. Millora dels materials que formen els microelèctrodes.

Els dispositius implantables que es realitzen han d'ésser capaços de resistir durant un temps determinat en l'ambient hostil del cos en el que s'implanta sense causar reacció adversa apreciable en ell. Els implants o qualsevol tipus de cos estrany inicia

una sèrie de reaccions i activa les seves defenses. Aquesta reacció consisteix d'un material biològic que envoltarà el dispositiu per hemorràgia, inflamació o per necrosis [30]. La severitat de la resposta dependrà de la sensibilitat al cos implantat, el lloc d'implantació i de les característiques bioquímiques, mecàniques i geomètriques del dispositiu. Quan es tracta de la relació del dispositiu amb el cos implantat es parla de la biocompatibilitat d'aquest.

Es pot definir la biocompatibilitat d'un material com "l'habilitat d'aquest de realitzar el seu paper com un apropiat hoste en una aplicació específica [31]". En aquesta definició tan general intervenen tant aspectes biològics, com químics i físics de l'implant.

Encara que el concepte de biocompatibilitat pot considerar molts aspectes, en molts casos el que ens indica si un material és biocompatible o no és la seva composició química, mentre que en altres les seves propietats físiques seran molt importants, com la grandària, l'espessor...

Però es pot definir d'una manera general que un implant es pot considerar biocompatible [32] quan:

- ✓ No dona reaccions tòxiques, al·lèrgiques o immunològiques.
- ✓ No perjudica o destrueix enzims, cèl·lules o teixits.
- ✓ No causa trombosis o tumors.
- ✓ Pot romandre llarg temps implantat sense encapsulació o rebuig.

A més a més de biocompatibilitat també s'ha de parlar de 'bioseguretat' que implicaria que l'implant no afectés de cap de les maneres de forma negativa al cos a on ha d'ésser implantat, i de 'biofuncionalitat' que té relació amb que l'acció que desenvolupa en el cos l'implant sigui necessària per aquest. També cal parlar de la 'bioestabilitat' és a dir que el material de l'implant sigui susceptible a ésser atacat per fluids del cos com podria ser proteïnes, enzims, macròfags... No només és important que el material respongui de forma estable durant la seva funció, sinó que en el cas que es formin productes de degradació, aquests no siguin perjudicials per a l'organisme.

4.2.1. Biocompatibilitat.

A la interfase entre l'implant i el cos es poden produir reaccions químiques. Els productes de la reacció difonen cap a la interfase i s'estableix un equilibri, el deteriorament del dispositiu pot crear productes de reacció tòxics que produiran la degeneració del teixit que té al seu voltant. Per aquesta raó un material que sigui químicament biocompatible ha d'ésser químicament inert davant de reaccions amb el cos que l'envolta. Si es produeixen reaccions, aquestes han d'ésser mínimes i els productes resultants no han d'ésser tòxics per al cos. Els materials per la fabricació de neuropròtesi han de passar rigorosos test de biocompatibilitat per demostrar que són inerts davant de les reaccions que es poden produir dins del cos [33]. Els materials més utilitzats en la fabricació d'elèctrodes implantables de qualsevol tipus, no només dels *cuff*, són el platí o l'acer inoxidable, com a material transductor i la silicona o el politetrafluoroetilè (tefló) com a material de suport dielèctric per al metall.

Altres materials s'han incorporat en els últims 10 anys com a material dielèctric, com és el cas de la poliimida [34] i algunes resines epoxi, degut a que la silicona o el tefló presenten grans problemes en la seva incorporació als processos de microfabricació en capa prima, ja que no són compatibles amb els processos de metalització [35]. Tant la silicona com el tefló són polímers molt tous que dificulten l'activació de la seva superfície per obtenir una bona adhesió del metall de forma continua i uniforme sobre la seva superfície.

La biocompatibilitat mecànica, depèn de les propietats mecàniques tant del teixit a on anirà el dispositiu com de les característiques mecàniques d'aquests (flexibilitat, durabilitat, resistència...). Idealment un dispositiu ha de tenir propietats mecàniques similars al teixit a on ha d'ésser implantat. Una de les característiques més importants en aquesta tipus d'implants és el moviment, doncs el microelèctrode implantat ha de tenir un moviment similar al nervi que envolta, es a dir ha de tenir la flexibilitat adequada [36]. Els nervis i la musculatura perifèrica és troben sotmeses a un nombre molt gran de moviments, que obliga als implants que es trobin en aquests tipus de teixits a ésser suficientment tous i flexibles per permetre un cert grau d'estabilitat en l'implant.

La biocompatibilitat geomètrica és molt important quan es tracta d'implants a llarg termini [37]. El primer objectiu és realitzar els dispositius amb les dimensions mínimes possibles, punt on s'apliquen les tècniques de fabricació en capa prima. Aquest paràmetre no és determinant, ja que les dimensions i especificacions depenen del disseny i no de la persona que fabrica l'elèctrode com succeeix a la realització manual. El paràmetre més important és l'adaptació del diàmetre intern del dispositiu al del nervi.

D'aquests tres paràmetres, els dispositius realitzats en aquest treball es pot afirmar que els compleixen, són biocompatibles químicament, mecànicament i geomètricament, amb petites modificacions en el diàmetre intern del *cuff* final, ja que amb els diàmetre que ara hi han dissenyats encara produeixen una certa compressió al nervi.

4.2.2. Noves resines estudiades

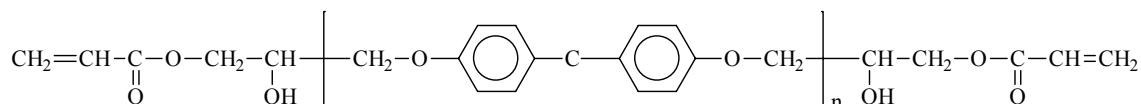
Per la millora i realització dels dispositius es vol realitzar els microelèctrodes amb altres materials disponibles que milloressin la seva biocompatibilitat mecànica i geomètrica. L'objectiu es realitzar microelèctrodes amb materials que siguin prou flexibles i resistents i que no s'hagin d'encapsular amb silicona posteriorment, sinó que directament des de l'encapsulació en capa prima es puguin obtenir en forma de *cuff*.

Aquestes materials han d'ésser molt flexibles, bons dielèctrics o aïllants, biocompatibles, metal·litzables amb tecnologia de capa prima i que presentin la robustesa adequada per poder ésser implantat. I cal comprovar que existeix una bona adhesió entre dos capes superposades de polímers.

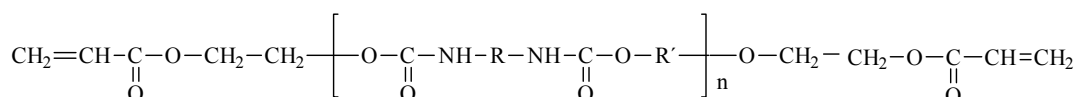
En aquesta línia, s'han realitzat les primeres aproximacions en la metal·lització de capes primes de poliuretans (Eb-230) i resines epoxi (Eb-600 i Su-8). Dins del grup de treball en el que s'ha realitzat aquest treball d'investigació existeix una àmplia experiència amb el poliuretà Eb-230 i l'epoxi Eb-600 i s'ha desenvolupat una formulació pròpia per l'optimització d'aquest tipus de polímers [38]. A la Figura 4.7 es pot veure la fórmula química d'aquesta compostos polimèrics subministrats per la casa UCB (Química Ibérica, S.A.). Com a agent reticulant (*cross-linkers*) es va utilitzar 1,6-

hexanediolacrilat (HDDA) subministrat també per UCB i com a fotoiniciador es va utilitzar 2,2-metoxifenilacetona (Irgacure 651) subministrat per CIBA-GEIGY.

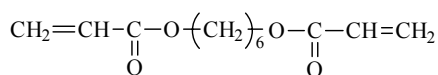
Epoxy acrilate oligomer (Ebecryl 600)



Urethane acrylate oligomer (Ebecryl 230, high molecular weight)



1,6- Hexanediol diacrylate (HDDA)



Irgacure 651

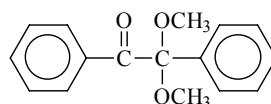


Figura 4.7: Fòrmules moleculars del fotopolímer epoxi (Eb600) i del poliuretà (EB230) així com de l'agent reticulant HDDA i el fotoiniciador Irgacure651.

Primer de tot es va comprovar que aquests polímers fossin biocompatibles, doncs no existeix cap estudi anterior d'aquest tipus [39]. Amb l'equip mèdic del Grup de Neuroplasticitat de la Universitat Autònoma de Barcelona es van realitzar les proves de biocompatibilitat d'aquests dos polímers. Els estudis es van fer amb rates SD injertant sota la pell unes plaques dels polímers sobre unes plaques de Si/SiO₂ durant 2 i 4 mesos. Els estudis realitzats van ésser totalment qualitius i es va observar que amb aquest tipus d'implants el polímer es recobreix de teixit fibrós conjuntiu formant un fibroma. També es va veure l'acumulació de pigments sanguinis, lípids o sals de calci. D'aquesta manera es va poder avaluar la biocompatibilitat dels polímers, que per reacció química, es pot dissoldre i causar danys al cos on s'ha insertat.

Es va analitzar l'aparició de processos inflamatoris o infecciosos a les zones de l'implant. Seguidament es va avaluar la resistència química dels materials al medi per observació de l'aspecte de la capa polimèrica després de 2 i 4 mesos. A la Taula 4.2 es mostren els resultats.

Taula 4.2: Resultat obtinguts en la biocompatibilitat de les fotoresines estudiades.

Polímer	Resistència química	Processos inflamatoris
Epoxi Eb600	Lleugera reactivitat	Cap tipus de patologia
Poliuretà Eb230	Inert	Cap tipus de patologia

Amb els resultats obtinguts es pot concloure que aquest dos tipus de polímer es podrien utilitzar en implants biomèdics durant aquest període de temps. Per implants a llarg termini el més recomanable seria el poliuretà Eb230, però es convenient fer una caracterització més exhaustiva per poder certificar aquest fet.

Un altre possibilitat a estudiar és la fotoresina epoxi SU-8 que és compatible amb processos de capa prima, similar als processos realitzats amb poliimida. Amb aquest tipus de fotoresina es poden realitzar estructures per microsistemes molt complexes mitjançant la formació de canals i forats en la fotoresina amb diferents processos fotolitogràfics [40,41,42].

Consisteix en una resina epoxi multifuncional que forma un polímer entrecreuat (no lineal) (Figura 4.8) dissolta en un dissolvent orgànic que conté un fotoiniciador àcid. De mitjana la molècula conté vuit grups epoxi (d'aquí prové la terminologia '8').

El fotoiniciador (PAG) és una sal de triarilsulfonada que durant el procés de irradiació adsorbeix un protó convertint-se en un àcid fort (Figura 4.9). Aquest àcid durant l'insolació del SU-8 ataca al monòmer epoxi catalíticament el fa reaccionar amb el cross-linker que es troba en la resina per formar l'estructura final (mecanisme de polimerització iònica).

La reacció amb el crosslinker només es produeix en presència de l'àcid i a temperatures superiors a 55 °C. Aquesta és la temperatura de transició vitrea de l'epoxi SU-8 per sobre de la qual el moviment molecular es troba menys restringit. En termes pràctics aquesta temperatura correspon al procés de post-bake posterior a l'insolació de la fotoresina.

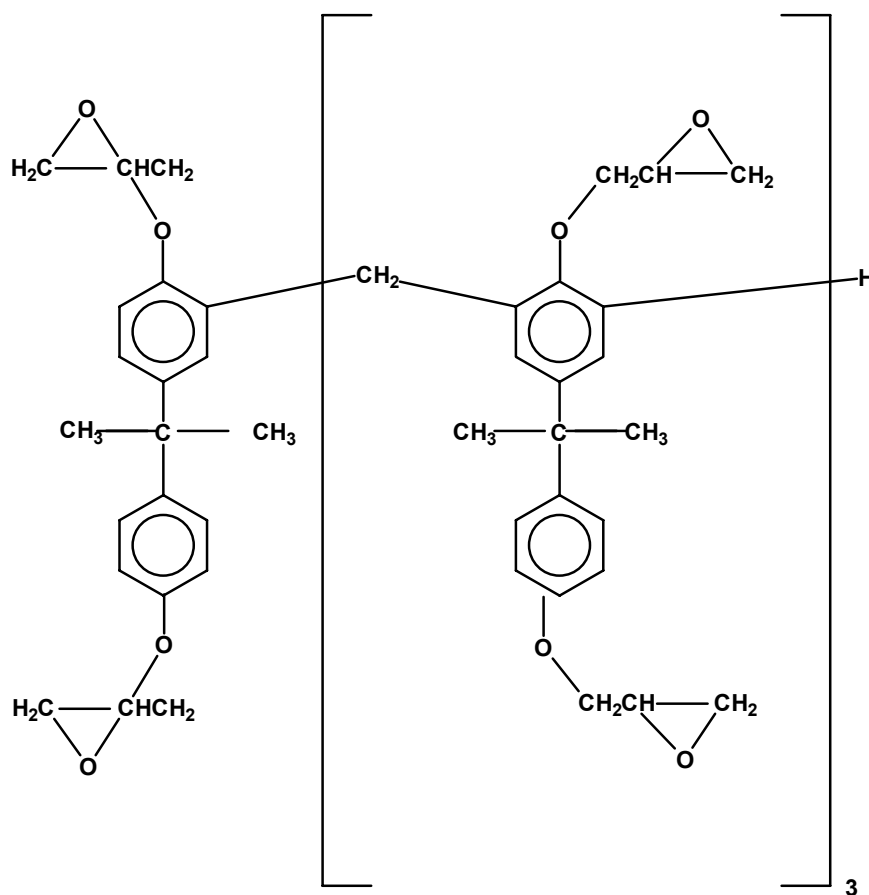


Figura 4.8. Fórmula molecular general de la fotoresina epoxi SU-8 [41]

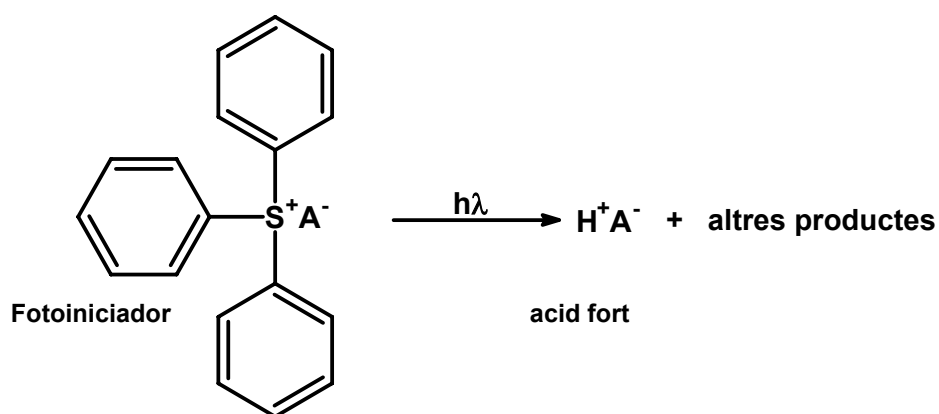


Figura 4.9: Reacció de formació del fotoiniciador.

Durant la reacció d'entrecreuament els grups epoxi reaccionen amb altres grups epoxi similars que es trobin al seu voltant tal i com es pot veure a la Figura 4.10. El nombre de grups epoxi condicionarà l'extensió de la reacció i la densitat de la xarxa polimèrica formada.

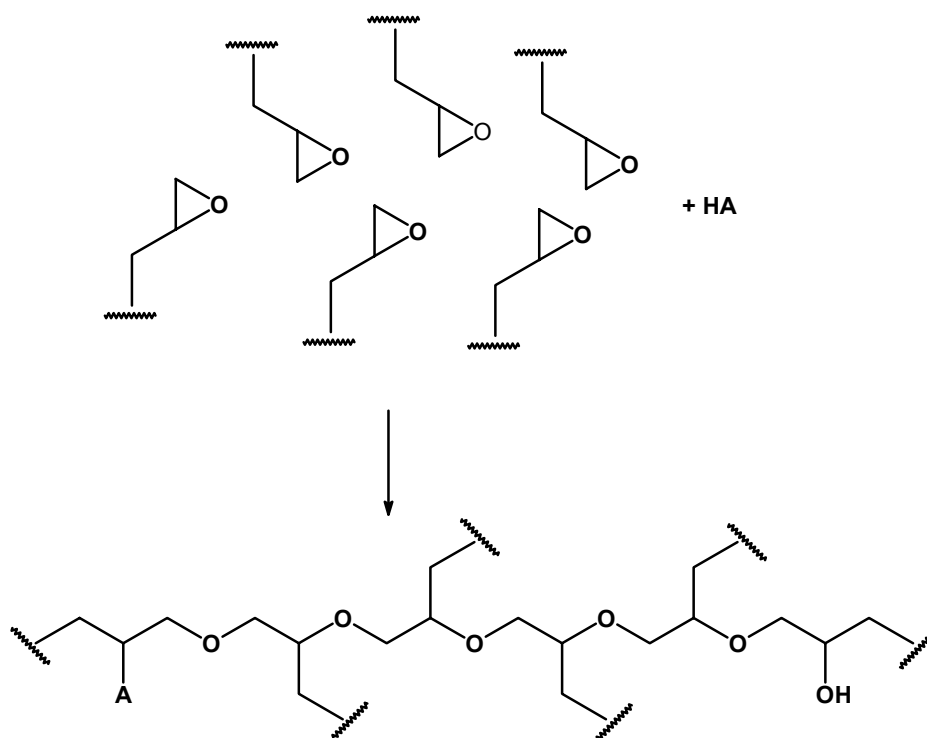


Figura 4.10: Procés de formació de la xarxa polimèrica de la resina epoxi SU-8.

Aquesta resina epoxi es pot trobar amb diferents formulacions comercials que tindran propietats diferents per sistemes ultra-gruixuts o gruixuts. Té una bona relació entre la resistència de la resina les condicions de processat unit o deposició de metalls. L'adhesió d'aquest tipus de resina és molt bona, en comparació a altres fotoresines convencionals [42] però cal comprovar el bon soldat de dos capes de resina epoxi, l'aïllament d'una capa metàl·lica entre la seva estructura i l'adhesió del metall sobre el polímer un cop dipositat. Aquesta fotoresina també és biocompatible i la seva resolució es de fins a 25 nm [44].

4.2.2.1. Metal·lització de la fotoresina de poliuretà Eb 230 i d'epoxi Eb 600

El procés de metal·lització de les fotoresines és l'etapa limitant en la fabricació dels microelèctrodes. Si el metall transductor no queda adherit sobre la superfície del polímer que realitzarà les funcions de dielèctric en el dispositius no es podran utilitzar en les seves aplicacions. També és molt important el soldat de dos capes de polímer, una sobre l'altre per poder realitzar el sandvitx de polímer-metall-polímer i que no es produeixin fuites. Un altre paràmetre a tenir en compte és la resolució del polímer en

els processos fotolitogràfics, doncs ens limitarà l'estructura (geometria, disposició i dimensions) del dispositiu.

A la Figura 4.11 es pot veure la metal·lització realitzada sobre la fotoresina de poliuretà Eb-230. S'utilitzen les mateixes condicions que les realitzades anteriorment amb la poliimida, treballant a baixa temperatura (temperatura ambient) ja que aquesta és molt més sensible a la temperatura que la poliimida, s'ha de treballar per sota dels 80°C.

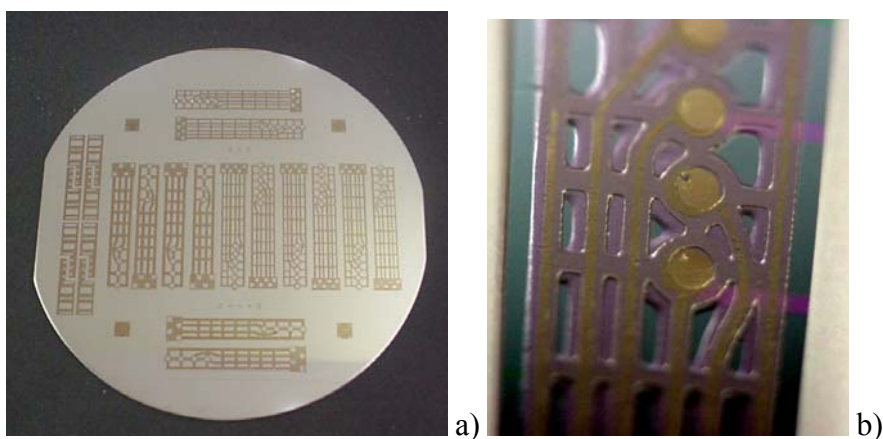


Figura 4.11: a) Metal·lització de la fotoresina de poliuretà Eb230 amb platí b) metalització amb titani, amb dos capes de polímer.

Es va observar que al realitzar el procés de lift-off la metal·lització amb titani i platí en definició d'estructures molt petites no és viable. Les zones on hi ha presència de grans dimensions de contacte metàl·lics queda sobre el polímer en canvi a les zones més petites (de l'ordre de 100 μm) no queda el metall sobre el polímer. Si es realitza el mateix procés amb titani sol, sense la capa de platí el motiu metàl·lic queda sobre el polímer i es poden arribar a dimensions molt més petites (Figura 4.10 b)). Seguint amb el procés de fabricació s'arriba al microelèctrode final. La resolució d'aquesta fotoresina està compresa entre 10 i 15 μm [37], molt pitjor en comparació amb la poliimida.

Un cop alliberades les estructures del polímer és molt fràgil i tou, no mostra les propietats mecàniques adequades per treballar com a microelèctrode implantable.

D'altra banda, amb la fotoresina epoxi Eb 600 es van realitzar proves de soldat de dos capes de polímer sense metall entre mig (Figura 4.12 a)), es pot observar que les

dos capes solden perfectament, però el sistema és molt rígid i es fractura amb facilitat. La resolució d'aquest polímer és en un rang comprés entre 5 i 10 μm [37], millorant la obtinguda amb l'ús del Eb230. Amb aquest polímer es podrien definir estructures més petites amb bona resolució que en el cas de la fotoresina de poliuretà, però sempre mostrant pitjor resolució que la poliimida.

El procés de metal·lització es va realitzar seguint també el procés utilitzat amb la poliimida. A la Figura 4.12 b) es pot veure que, ja abans de submergir l'oblia en acetona per realitzar el procés de lift-off, el platí no es queda adherit sobre la fotoresina epoxi. Un cop realitzat el procés de lift-off no queda ben definit el platí i l'acetona ataca al polímer i el dissolt. Aquesta formulació no és adequada per realitzar microelèctrodes implantables.

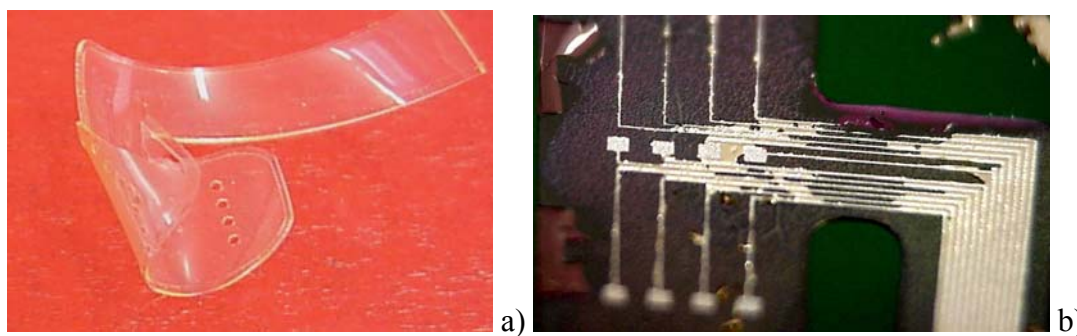


Figura 4.12: a) Dues capes de polímer alliberat de fotoresina epoxi Eb600 b) Metal·lització de la fotoresina amb platí.

La metal·lització dels poliacrilats (Eb 230 i Eb 600) no arriba a bon terme, el metall dipositat sobre l'oblia es trenca degut a que s'alliberen components volàtils de les resines una vegada es sotmet a les baixes pressions de l'equip de canó d'electrons.

4.2.2.2. Metal·lització de la fotoresina d'epoxi SU-8

Per al procés de fabricació amb SU-8 de microelèctrodes implantables abans de la metal·lització es va comprovar que el polímer podia suportar l'alliberat de l'estructura de l'oblia amb HF 1 % tal i com es realitza amb la poliimida. Es van dipositar capes de polímer sobre oblies amb òxid de silici a diferents temperatures de hard-bake (a 150, 200, 250 i 300 $^{\circ}\text{C}$). La millor temperatura de curat per obtenir un dielèctric flexible i elàstic és de 200 $^{\circ}\text{C}$. En cap cas li afecta al polímer l'atac de l'òxid amb HF. Un cop

coneguda la temperatura de curat final es va procedir a la metal·lització del polímer i la formació del sandvitx de SU-8-platí-SU-8.

Com es pot veure a les fotografies de la Figura 4.13 el procés de microfabricació ofereix totes les garanties d'èxit. La fotoresina es metal·litza correctament amb la bicapa Titani-Platí, i les capes de polímer es solden perfectament. Un cop alliberat el polímer de l'oblia de silici resulta un sistema molt flexible i aïllat de fuites.

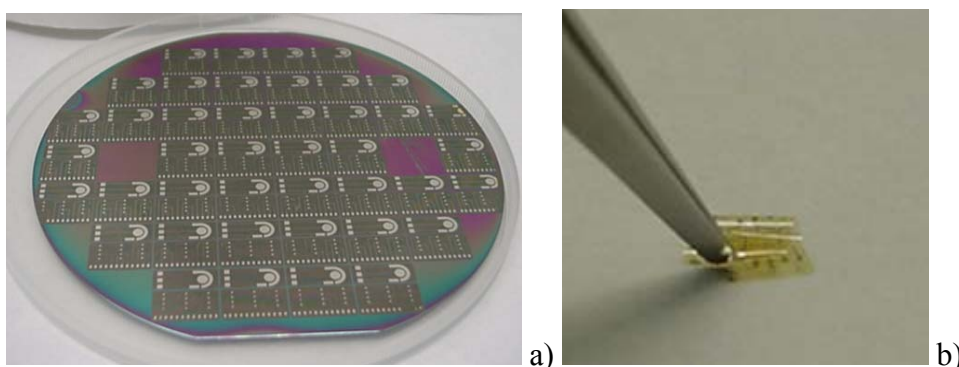


Figura 4.13: a) Obliat amb fotoresina d'epoxi SU-8 i platí. b) Microelèctrodes alliberats realitzats amb SU-8. Es pot comprovar la seva flexibilitat.

A la Figura 4.14 es pot veure unes imatges de microscopi dels elèctrodes abans d'alliberar del silici on s'observa que hi ha zones de l'obliat en el que el polímer es troba arrugat i altres on no, però un cop alliberats els elèctrodes no hi ha diferències de pas de corrent entre unes estructures i les altres. Podria ésser que s'hagués produït un escalfament en la zona central de l'obliat (on apareixen aquestes arrugues) per un mal funcionament de la placa on es realitza el procés de curat final.

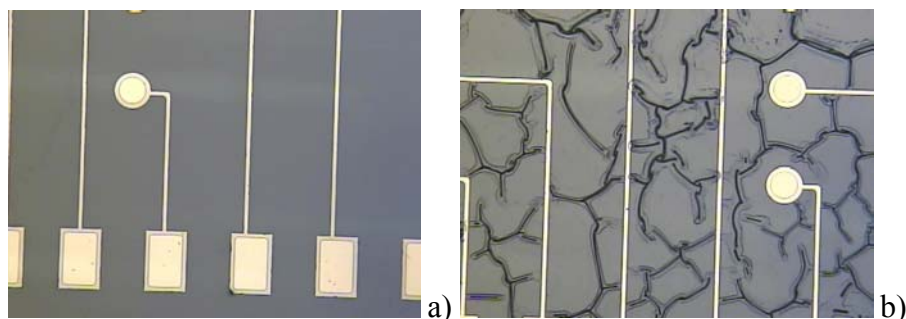


Figura 4.14: Imatges de dos zones diferents en una obliat de microelèctrodes realitzats amb SU-8 a) zona sense rugositats. b) zones amb rugositats.

A la Figura 4.15 es pot veure una voltamperometria cíclica realitzada amb aquests elèctrodes. Es pot veure que la resposta és igual que a les gràfiques realitzades amb poliimida de la Figura 3.18.

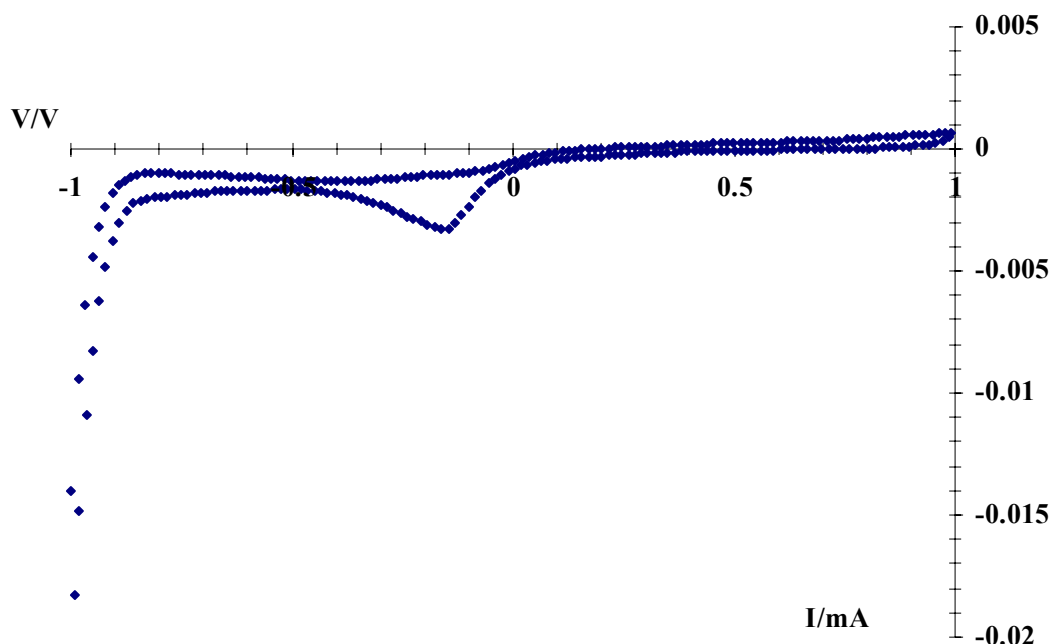


Figura 4.15: Escombrat per voltamperometria cíclica d'un elèctrode amb platí dipositat per canó d'electrons sobre la fotoresina epoxi SU-8 en tampó fosfat a pH 7.

La resposta del platí en tampó fosfat és similar a l'obtinguda pels microelèctrodes realitzats amb poliimida, de manera que es pot afirmar es poden fer servir de forma similar als altres.

4.2.2.3. Futur de l'ús de l'iridi.

El Iridi es un dels metalls transductors utilitzats en aplicacions mèdiques i fisiològiques. La principal avantatge de l'utilització de l'iridi en els microelèctrodes implantables és que la formació d'un òxid d'iridi sobre la seva superfície fa es que puguin realitzar estimulacions neurals mitjançant un mecanisme capacitatiu, de manera que s'eliminen els problemes sorgits en la corrosió del metall transductor durant l'estimulació faradaica [45].

Existeixen diferents manera de deposició i obtenció de l'òxid d'iridi sobre diferents substrats. La manera més senzilla i estandaritzada és mitjançant un bany comercial de la casa EIC Laboratories. Ofereixen un bany de IrOx que es pot dipositar sobre un substrat de platí, or, aliatges de platí i iridi, acer inoxidable i carbó vitrificat. Asseguren que es pot dipositar sobre qualsevol geometria amb àrees entre $50 \mu\text{m}^2$ fins a 25cm^2 . La deposició que es realitza és electroquímica i asseguren un rendiment del 70 % [46].

Un altre manera de realitzar la formació d'aquesta capa d'òxid és mitjançant una oxidació directa d'iridi obtingut per canó d'electrons o *sputtering*. Aquesta possibilitat s'està estudiant actualment. Es tracta que mitjançant processos galvanostàtics o voltamperomètrics poder obtenir una capa estable sobre d'òxid d'iridi sobre iridi dipositat prèviament mitjançant tecnologia de capa prima [47].

Bibliografia

- [1] Stein RB, Pearson KG. *Predicted amplitude and form of action potentials recorded from unmyelinated nerve fibres*. J. Theor. Biol. (1971) 32: 539-558
- [2] Veraart C., Grill WM, Mortimer JT : *Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode*, IEEE Trans. Biomed. Eng. (1993) 40 : 640-653
- [3] Loeb, G. E. and Peck, R. A.: *Cuff electrodes for chronic stimulation and recording of peripheral nerve activity*. J. Neurosci. Meth. (1996) 64:95-103
- [4] Naples, G. G., Mortimer, J. T., Scheiner, A., and Sweeney, J. D.: *A spiral nerve cuff electrode for peripheral nerve stimulation*. IEEE Trans. BME (1988) 35:905-916
- [5] Sweeney, J. D., Ksienski, D. A., and Mortimer, J. T.: *A Nerve Cuff Technique for Selective Excitation of Peripheral Nerve Trunk Regions*. IEEE Trans. BME (1990) 37:706-715.
- [6] de Haro C., Mas R., Abadal G., Muñoz J., Perez-Murano F., Domínguez C. *Electrochemical Platinum Coatings for Improving Performance of Implantable Microelectrode Arrays*. , Biomaterials (2002) 23, 4515-4521
- [7] Uranga A., Marín D., Martínez I., Villa R., Barniol N. *An externally powered implantable sacral roots stimulator for bladder control in injured patients*. Medical & Biological Engineering & Computing. (1999) 37-2, 788-789.
- [8] Oses T, Cifré JA, Valderrama E, Marín D, *A programmable biphasic implantable stimulator: Simulation vs experimental results*. Medical & Biological Engineering & Computing, (1999) 37-2 194-95
- [9] Stein, RB, Pearson, KG. *Predicted amplitude and form of action potentials recorded from unmyelinated nerve fibres*. J. Theor. Biol. (1971) 32:539-558
- [10] Sinkjaer T, Haughland M, Struijk J, Riso R. *Modern Techniques in Neuroscience*, Springer Verlag, Chap 29, (1999) 787-802
- [11] Gasser HS, Newcomer HS, *Physiological action currents in the phrenic nerve. An application of the thermionic vacuum tube to nerve physiology*. Am. J. Physiol. (1921) 57:1-26
- [12] Upshaw B, Sinkjaer T, *Digital signal processing algorithms for the detection of afferent nerve activity recorded from cuff electrodes* IEEE Trans Rehab Eng, (1998) 6, p.172
- [13] Stein R.B., Charles D., Davis L., Jhamandas, J.H., Mannard A. and Nichols T.R. *Principles underlying new methods for chronic neural recording*. Can J Neurol Sci (1975) 2: 235-244

- [14] Struijk, J.J., Thomsen, M., Larsen, J.O. and Sinkjær, T. *Cuff electrodes for long-term recordings of natural sensory information*. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, (May/June) (1999):91-98.
- [15] Rodríguez F J., Ceballos D., Schüttler M, Valero A, Valderrama E, Stieglitz T, Navarro X. *Polyimide cuff electrodes for peripheral nerve stimulation* Journal of Neuroscience Methods, (2000) 98-2, 1 2000, 105-118.
- [16] Overgaard Larsen J., Thomsen M., Haughland M., Sinkjaer T. *Degeneration and regeneration in rabbit peripheral nerve with long-term nerve cuff electrode implant: A stereological study of myelinated and unmyelinated axons*. Acta Neuropathol. 1998, 96:365-378.
- [17] Navarro X, Verdú E, Butí M. *Comparison of regenerative and reinnervating capabilities of different functional types of nerve fibers*. Exp. Neurol., 1994; 129: 217-224.
- [18] Navarro X, Lázaro JJ, Butí M, Verdú E, Fábregas PJ, Castellano B. *Electrophysiological evaluation of spinal reflexes during epidural anesthesia in an experimental model*. Muscle Nerve, 1996; 19: 29-36.
- [19] Hodgkin A.L., Huxley F. *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo* J. Physiol. (1952) 116: 449-472.
- [20] Hodgkin A.L., Huxley F. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. (1952) 117: 500-544
- [21] Frankenhauser B., Huskey A.F. *The action potential in the myelinated nerve fiber of Xenopus Laevis as computed in the basis of voltage clamp data*. J. Physiol., (1964) 117: 302-315.
- [22] McNeal, D.R. *Analysis of a model for electrical excitation of myelinated nerve*. IEEE Trans on BME. (1976) 23: 329-336.
- [23] Romero, Eduardo. *Feasibility of Long Term Nerve Stimulation With the Self-Sizing Spiral Cuff Electrode*. Tesis Doctoral (Març 2001) Université Catholique de Lovain.
- [24] Gruhn M, Rathmayer W. *An implantable electrode design for both chronic in vivo nerve recording and axon stimulation in freely behaving crayfish*. Journal of neuroscience methods 108 (2002) 33-40.
- [25] Fenik V., P. Fenik, L.Kubin. *A simple cuff electrode for nerve recording and stimulation in acute experiments on small animals*. Journal of neuroscience methods 106 (2001) 147-151.
- [26] McNeal D., T. L. Rose, J. T. Mortimer, *Capacitor and variable valency state electrodes*. Engineering Foundation Conference on Neural Prostheses: Motor Control co-chairman, Henniker, August 1985.

- [27] Fang ZP, Mortimer JT. *Selective activation of small motor axons by spiral cuff electrode and quasi-trapezoidal stimulus pulses*. Soc. Neurosci. Abstr., (1987), 13: 1698.
- [28] Rozman J. *Multielectrode cuff for extraneural selective stimulation of nerve fibers*. Proc. 13th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 1991; 13: 914-915.
- [29] Grill W.M., Mortimer J.T. *The effect of stimulus pulse duration on the selectivity of the neural stimulation*. IEEE Trans. on Biomedical Engineering 1996, 43:161-166.
- [30] Williams, D.F. *The response of the body environment to implants*. Pp 203-298 in D.F. Williams and R. Roaf Eds. *Implants in Surgery* W. B. Saunders Co., Ltd. London, 1973.
- [31] Williams D. F., *Definitions in Biomaterials, Progress on Biomedical Engineering*, 4 pp 54. Ed. Elsevier Science (1987).
- [32] Heiduschka P. Thanos S. *Progress in Neurobiology*. V. 55 pp. 433-461, (1998)
- [33] Van Noort R., Black M.M., *Silicon rubbers for medical applications*. Pp79-98 in D.F. Williams Eds. *Biocompatibility of Clinical Implant Materials V. II*, CRC press, Boca Raton, FL.
- [34] Cella J.A. *Degradation and stability of polyimides*. Polymer Degradation and Stability 36; 99-110, 1992
- [35] Boening K.W., Walter M.H. Schuette. *Clinical significance of surface activation of silicon impression materials*. J. Of Dentistry 25;447-452, 1998
- [36] Agnew W.F., Todd M. Richmond H., Chronister W.S. *Biological evaluation of silicone rubber for surgical prosthesis*. J. Surg. Res. (1962) 2: 357-363.
- [37] Mas, Roser. *Desenvolupament de polímers fotocurables per l'encapsulació automatitzada de microsensores de pH basats en transductors tipus ISFET*. Treball de recerca (setembre 1998) Universitat Autònoma de Barcelona.
- [38] Kuebler S M., Braun K L., Zhou W, Cammack J. K., Yu T, Ober C K., Marder S R. Perry J W.. *Design and application of high-sensitivity two-photon initiators for three-dimensional microfabrication*, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, Volume 158, Issues 2-3, 2 June 2003, Pages 163-170.
- [39] Xiao Z, Peng W, Wolffenbuttel R. F. Farmer K. R. *Micromachined variable capacitors with wide tuning range*. Sensors and Actuators A: Physical, Volume 104, Issue 3, 15 May 2003, Pages 299-305.
- [40] Chuang Yun-Ju, Tseng Fan-Gang, Cheng Jen-Hau and Lin Wei-Keng. *A novel fabrication method of embedded micro-channels by using SU-8 thick-film photoresists*, Sensors and Actuators A: Physical, Volume 103, Issues 1-2, 15 January 2003, Pages 64-69.

- [41] Shaw J. M. Gelorme J. D. LaBianca N. C. Conley S W. E. Holmes J. *Negative photoresists for optical lithography* by IBM J. Res. Devel. (1997) 41: 81-94
- [42] Microsens. *Microsens Fiber Optics Solutions* [en línia]. Copyright 2001 MICROSENS GmbH & Co. KG [Consulta: Juliol 2003]. Disponible a: [<http://www.microsens.com>]
- [43] Heuschkel M. O., Guérin L., Buisson B., Bertrand D. and Renaud Ph., *Buried microchannels in polymer for delivering of solutions to neurons in a network*, Sensors & Actuators B, Vol. 48 / 1-3, pp. 356-361, 19
- [44] MAX-Lab, Lund University National Electron Accelerator Laboratory for Nuclear Physics and Synchrotron Radiation Research *X-ray lithography group* [en línia]. Lund University Last Update June 2000. [Consulta: Juliol 2003]. Disponible a: [<http://maxsun5.maxlab.lu.se/beamlines/bld811/mask.pdf>]
- [45] Mailley S.C., Hyland M., Mailley P., McLaughlin J.M., McAdams E.T. *Electrochemical and structural characterizations of electrodeposited iridium oxide thin-film electrodes applied to neurostimulating electrical signal*. Materials Science and Eng. 21; 167-175, 2002.
- [46] EIC Labs. *EIC Labs Home* [en línia]. Copyright 2000 EIC Laboratories, Inc. Last updated: March 23, 2001 [Consulta: Juliol 2003]. Disponible a: [<http://www.eiclabs.com>]
- [47] Petit M.A., Plichon V. *Anodic electrodeposition of iridium oxide films*. Journal of electroanalytical Chemistry. 444; 247-253, 1998.

CAPITOL 5

CONCLUSIONS

5. Conclusions.

➔ En el desenvolupament dels microelèctrodes implantables s'han realitzat diferents tasques, des de la caracterització de la tecnologia adequada per la seva realització fins a les millores que s'han hagut d'incorporar al llarg d'aquest estudi. A cada una d'aquestes etapes s'han arribat a diferents conclusions que són:

✓ S'han caracteritzat els processos tecnològics de capa prima existents a Sala Blanca per la seva adaptació i millora en la fabricació dels microelèctrodes implantables. S'han obtingut els resultats previs per la realització del elèctrodes tipus sandvitx de poliimida-platí-poliimida. S'ha vist que el gruix màxim de platí que es pot dipositar per canó d'electrons és de 250 nm. La distància entre les vies de platí ha de ser de com a mínim 8 μm i l'ample de via ha de ésser de 50 μm .

✓ S'ha demostrat la viabilitat del procés de fabricació dels elèctrodes de poliimida i platí. S'han realitzat estructures tipus sandvitx de poliimida-platí-poliimida de fins a 12 μm de gruix.

✓ S'han alliberat les estructures de la base de silici utilitzada en la tecnologia de capa prima mitjançant un sistema senzill i ràpid amb l'immersió del sistema en HF a 1 %.

➔ En la millora estructural de la poliimida mitjançant l'encapsulació amb silicona:

✓ S'ha estudiat l'adhesió entre un adhesiu de silicona i la poliimida, per poder realitzar una encapsulació del sandvitx de poliimida i platí amb un sistema de planxes de silicona.

- ✓ S'han desenvolupat dos sistemes d'encapsulació dels microelèctrodes, sobre un tub de silicona i entre dues planxes de silicona, adaptant l'estructura de la forma de la poliimida al sistema d'encapsulació.
- ✓ S'ha millorat el problema de la rigidesa de l'elèctrode, per poder ésser implantat còmodament i amb seguretat, obtenint un elèctrode flexible i prou tou per implantar a llarg termini.
- ✓ S'ha optimitzat un mètode per l'obertura de forats un cop encapsulat el microelèctrode entre dues planxes de silicona.
- ✓ S'han dissenyat estructures per la realització d'estimulació nerviosa amb 12 contactes i pel registre de senyal neural amb dues distàncies diferents entre l'ànode i el càtode.

➔ En l'estudi de les prestacions del metall transductor obtingut mitjançant tecnologies de capa prima:

- ✓ S'ha estudiat la fiabilitat del platí dipositat mitjançant la tècnica de canó d'electrons amb un sistema '*in vitro*' simulant l'estimulació que es realitza un cop implantant l'elèctrode però amb un sistema més ràpid a més freqüència i amplitud que en un estimulació real.
- ✓ S'ha estudiat els mecanismes de corrosió del platí de capa prima amb un sistema que conté proteïnes i un altre sense. En aquest mecanisme primer augmenta l'impedància degut a una disminució de l'àrea de l'elèctrode per posteriorment disminuir degut a un augment significatiu de la rugositat de la superfície del platí, de manera que l'àrea efectiva (que no la plana) augmenta considerablement. Amb un sistema que conté proteïnes l'única diferència observada és la disminució de velocitat de corrosió, però el mecanisme és el mateix.
- ✓ El temps de vida de les estructures realitzades no és l'adient per implants a llarg termini.

- ✓ S'ha desenvolupat un sistema d'electrodeposició de platí per augmentar el temps de vida dels microelèctrodes un cop implants, assegurant d'aquesta manera la realització d'un implant a llarg termini.
- ✓ S'ha assegurat una bona adhesió entre el platí de capa prima i l'electroquímic mitjançant un sistema d'activació de la superfície del metall galvanostàticament.
- ✓ S'ha estudiat el mecanisme de corrosió del platí electroquímic i s'ha comprovat que és diferent al platí dipositat per canó d'electrons. En aquest cas l'impedància disminueix a mesura que avança la corrosió, degut a que aquest platí és molt rugós i a mesura que es va corroint disminueix la seva rugositat, de manera que disminueix la seva àrea efectiva i l'impedància augmenta.
- ✓ La velocitat de corrosió respecte al platí de canó d'electrons ha disminuït en 40 vegades.
- ✓ El temps de vida seria l'idoni per implants a llarg termini amb platí electroquímic dipositat.

➡ En l'avaluació inicial '*in vivo*' dels microelèctrodes implantables:

- ✓ S'ha avaluat el sistema d'encapsulació i els materials de la fabricació de poliimida en implants en rates de laboratori en estudis de biocompatibilitat a 3 i 6 mesos.
- ✓ S'ha avaluat la compressió que realitza el cuff un cop fabricat en diferents diàmetres sobre el nervi ciàtic de rata, arribant a la conclusió que els diàmetres inferior a 1.7 mm d'obertura de cuff causa danys en el nervi, amb causa de compressió lleu/moderada superior al 50 %.

➡ Per l'estudi d'incorporació de nous materials en la fabricació de microelèctrodes implantables:

- ✓ S'han estudiat altres polímers biocompatibles que es poden metal·litzar mitjançant processos de tecnologia de capa prima, com els poliuretans i les resines epoxi, arribant a la conclusió que polímer més viable, que es pot incorporar en la fabricació de microelèctrodes implantables és la fotoresina epoxi SU-8.

- ✓ Com a material transductor s'ha començat a estudiar la compatibilitat de materials transductors per estimulació capacitativa com l'òxid d'iridi, mitjançant l'oxidació directa amb voltamperometria cíclica. D'aquesta manera s'eviten els processos de corrosió amb transductors que realitzen una estimulació faradaica com el platí.

Línies de futur

☞ Un cop presentat aquest treball, cal destacar que en aquest projecte dinàmic actualment s'està dissenyant l'implantació de més elèctrodes per realitzar els estudis d'estimulació i registre '*in vivo*' sobre el nervi ciàtic de diverses rates SD. Aquesta part del projecte es realitza amb una col·laboració estreta amb el Grup de Neuroplasticitat de la Universitat Autònoma de Barcelona amb qui es coordinaran els estudis d'estimulació a llarg termini en el nervi ciàtic, un cop millorat el problema de compressió que exerceixen els microelèctrodes en el nervi. Aquesta millora es realitzarà canviant l'estructura del dielèctric ampliant la seva àrea per aconseguir que el diàmetre intern d'aquest sigui superior.

A més a més, ja han estat planificats els experiments a fer de lectures de senyal nerviós aguts amb estimulació externa, ja que aquests senyals tenen una lectura molt superior als estímuls 'naturals' del nervi per seguidament estudiar el registre d'aquest tipus de senyal.

Posteriorment es participarà en l'estudi de l'estimulació selectiva estudiant els senyals produïts a diferents zones del nervi i estimulants d'una manera molt precisa amb l'elèctrode multimode de 12 contactes.

☞ Com a millora en l'estructura dels microelèctrodes i per obtenir major fiabilitat en l'encapsulació final es continuarà estudiant nous materials biocompatibles que tinguin les propietats adients per ésser implantats sense encapsular posteriorment.

En el cas de la fotoresina epoxi SU-8 els resultats són molt bons. Sembla que un cop alliberat el polímer és molt més flexible que la poliimida i molt menys rígid. El soldat entre les capes de polímer és l'adequat i el sistema funciona correctament en solucions aquoses, sense fuites pèrdues de senyals. Encara s'ha d'estudiar la manera de realitzar la forma de cilindre amb l'elèctrode, en les primeres aproximacions s'està treballant amb tubs de vidre en els que s'introdueix els elèctrodes i a diferents

temperatures de i temps s'estudia si es forma la introducció de tensions mecàniques induïdes tèrmicament fan que es puguin obtenir conformacions o estructures tipus *cuff*.

També s'està estudiant una metodologia per soldar els contactes metàl·lics amb l'exterior dels elèctrodes. Actualment es realitza mitjançant cables flexibles d'acer inoxidable i tefló de 50 µm de diàmetre amb una pasta conductora biocompatible que conté plata. No obstant, creiem més adient dissenyar un connector que realitzi en contacte de tots els *pads* de connexió a la vegada i no calgui soldar un per un com es fa actualment.

Actualment, s'està dissenyant un nou procés de metal·lització de silicona amb platí com a material transductor. La silicona és el material biocompatible més estudiat i utilitzat en biomedicina, ja que presenta les millors propietats de biocompatibilitat dels tots els materials encapsulants o dielèctrics existents. El problema en l'ús de silicona es troba en la manca d'informació i en la dificultat que en aquest procés pot suposar el desenvolupar-lo. Hi ha un treball previ consistent en un bany *electroless* de platí i mitjançant la pre-activació amb làser de la capa superficial de la silicona s'ha pogut arribar a una certa metal·lització. Amb aquest objectiu s'està germinant un projecte de col·laboració amb grups que posseeixen la tècnica amb el làser adequat per realitzar aquest procés inicial de pre-activació. A l'actualitat s'han realitzat les primeres proves i els resultats indiquen que s'avança pel camí adequat.

☞ D'altra banda, en la línia de recerca sobre els fenòmens de corrosió del material transductor que presenta el platí quan es realitzen els processos d'estimulació, es volen desenvolupar altres microelèctrodes d'estimulació amb òxid d'iridi com a material transductor. Aquest tipus d'elèctrode d'estimulació no es basa en el mecanisme faradaic de transferència d'electrons sinó que es realitza per intercanvi de càrrega entre l'òxid i el nervi, és una estimulació capacitativa.

L'òxid d'iridi es pot dipositar directament sobre platí mitjançant electrodeposició sobre la superfície del metall a partir d'una dissolució que conté sals de iridi. Existeix un bany comercial de la casa *EIC Laboratories* anomenat

EIROF amb el que es pot dipositar aquest òxid d'iridi sobre substrat de platí, or, etc...

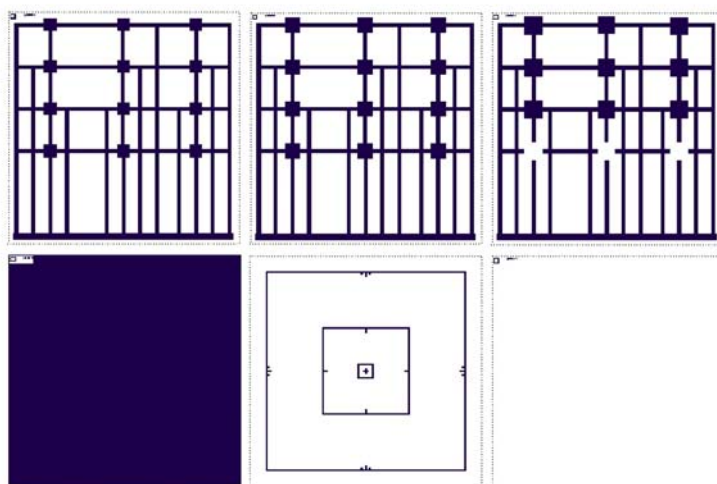
També es pot obtenir per oxidació directa d'iridi amb voltamperometria cíclica en una dissolució àcida o tamponada a pH 7. Amb aquest sistema s'obté una multicapa d'òxid iridi sobre la superfície del metall.

L'interès d'utilitzar aquest material es basa en que els elèctrodes capacitius són ideals per l'estimulació, ja que no presenten reacció electroquímica sobre la seva superfície i com que ja tenen formats l'òxid, el metall no s'oxida més. Aquests materials es basen en la constant dielèctrica de l'òxid format. Si aquest té una constant dielèctrica suficientment gran i una àrea gran la càrrega del dielèctric es pot transmetre al nervi o teixit que es troba al seu voltant sense trencar el dielèctric. Aquesta és la base de l'estimulació capacitiva. Sempre que no trenqui del dielèctric el material conservarà les seves propietats durant l'estimulació nerviosa, tot el contrari del que succeeix l'estimulació faradaica realitzada amb metalls com el platí. A l'actualitat s'està treballant en l'obtenció d'aquesta capes d'òxid sobre iridi per voltamperometria cíclica i els resultats són molt bons.

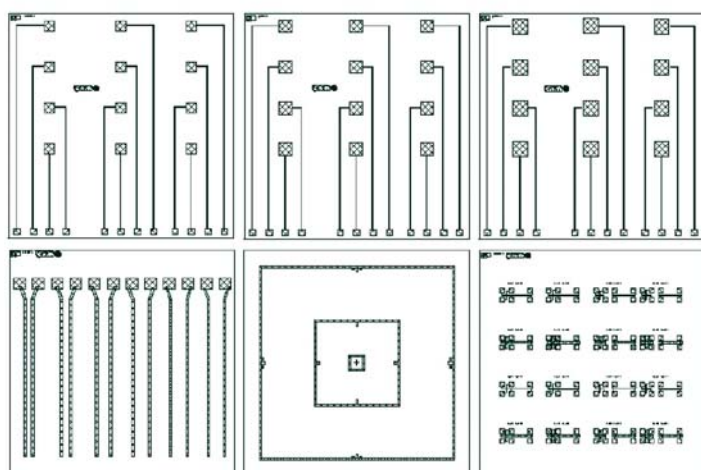
ANNEXES

ANNEX 1

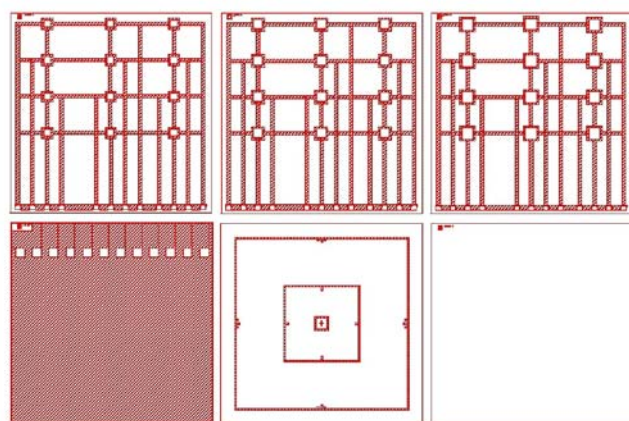
Disseny de les màscares per la fabricació de les estructures de test.



Primera capa poliimida



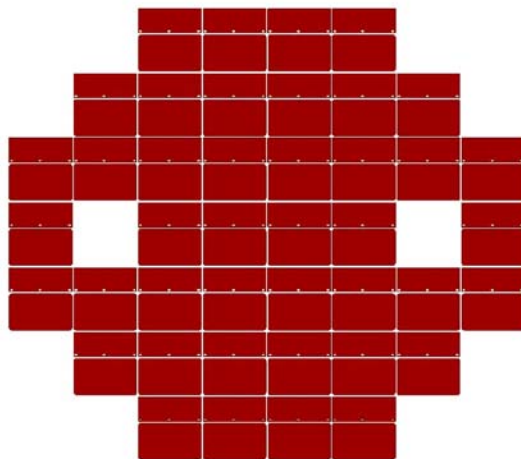
Platí



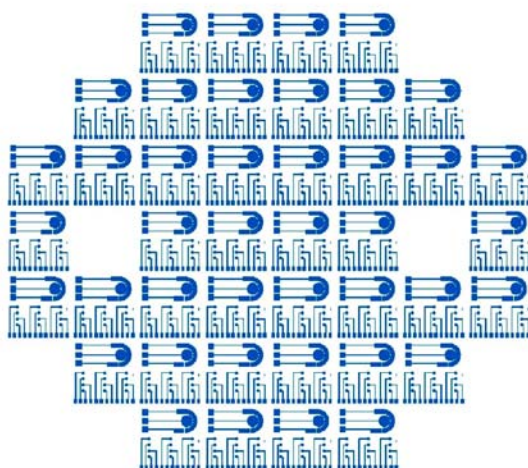
Segona capa poliimida

ANNEX 2

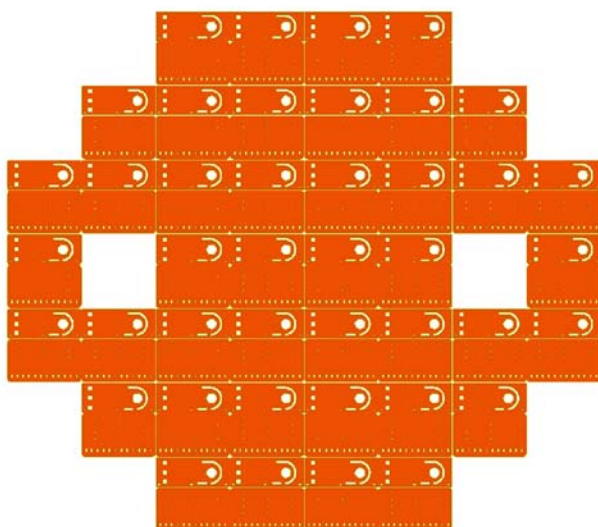
Disseny de les màscares per la fabricació de les estructures planars.



Primera capa poliimida



Platí



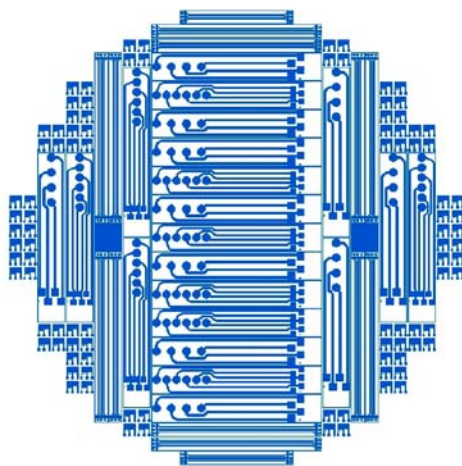
Segona capa poliimida

ANNEX 3

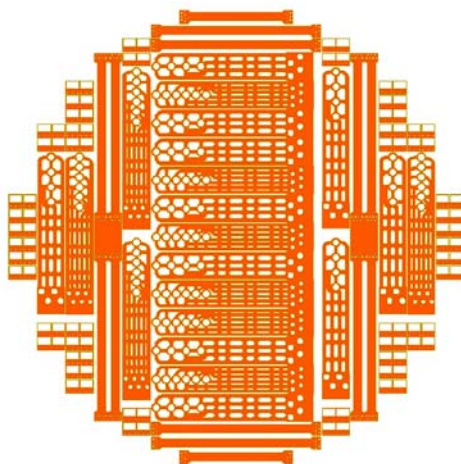
Disseny de les màscares per la fabricació de les estructures en forma de xarxa.



Primera capa poliimida



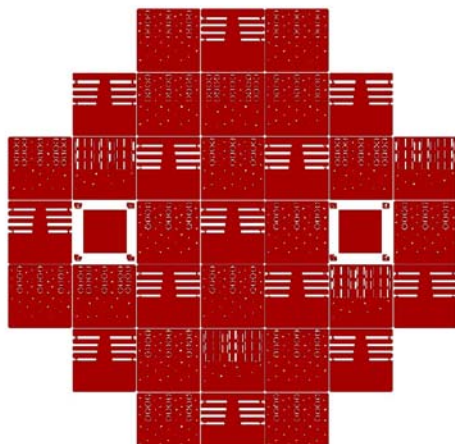
Platí



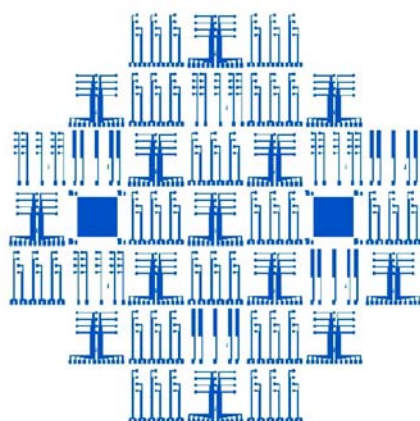
Segona capa poliimida

ANNEX 4

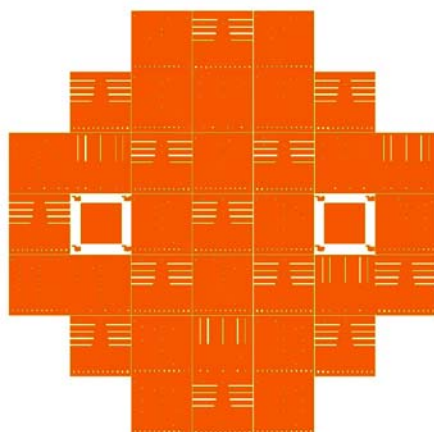
Disseny de les màscares per la fabricació de les estructures amb forats i papallona.



Primera capa poliimida



Platí



Segona capa poliimida

ANNEX 5

Discussió del circuit equivalent per l'interpretació de les dades d'impedància.

En la representació gràfica dels resultats obtinguts amb l'espectroscòpia d'impedància es poden trobar dos tipus de gràfics. Per una banda la representació del mòdul de la impedància (Z) i l'angle ϕ enfront de la freqüència: diagrama de Bode, i per un altre la representació de la part real de Z enfront de la part imaginària: diagrama de Nyquist.

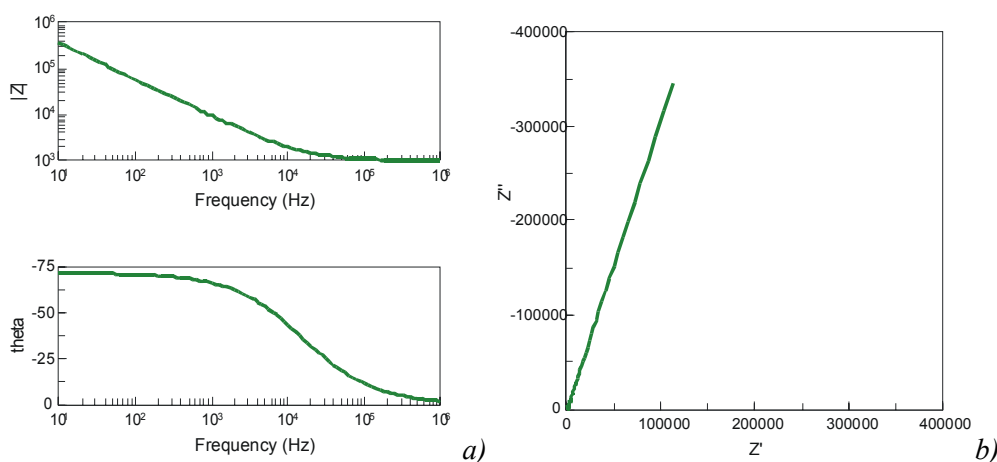


Figura 1: Representacions gràfiques típiques en espectroscòpia d'impedància. a) Diagrama de Bode. b) Diagrama de Nyquist.

Un cop realitzats els escombrats, cal relacionar la resposta obtinguda amb un model electroquímic del sistema. Es tracta de relacionar la resposta de l'interacció entre el metall (elèctrode) i els ions que es troben en la dissolució a estudiar. Segons el tipus de gràfic que s'obté es pot relacionar la resposta de la impedància amb resistències i capacitors (o semi-capacitors). Aquest model és l'anomenat circuit equivalent.

La resistència que es produeix entre l'elèctrode i la dissolució es deguda la conductivitat o resistència dels ions presents de la dissolució. I la capacitat existent es deu a la velocitat de difusió dels ions cap a la superfície del metall quan es produeix un pas de corrent entre el metall i la dissolució, de manera que es crea una capa d'ions alineats sobre l'elèctrode, de signe contrari a la polaritat d'aquest, que fa que es comporti com una mena de capacitor (aquest procés és el conegut com la capacitat de doble capa).

Quan el comportament del sistema és independent de la freqüència ens trobem davant d'un sistema amb resposta resistiva pura. El valor de la impedància es pot representar com:

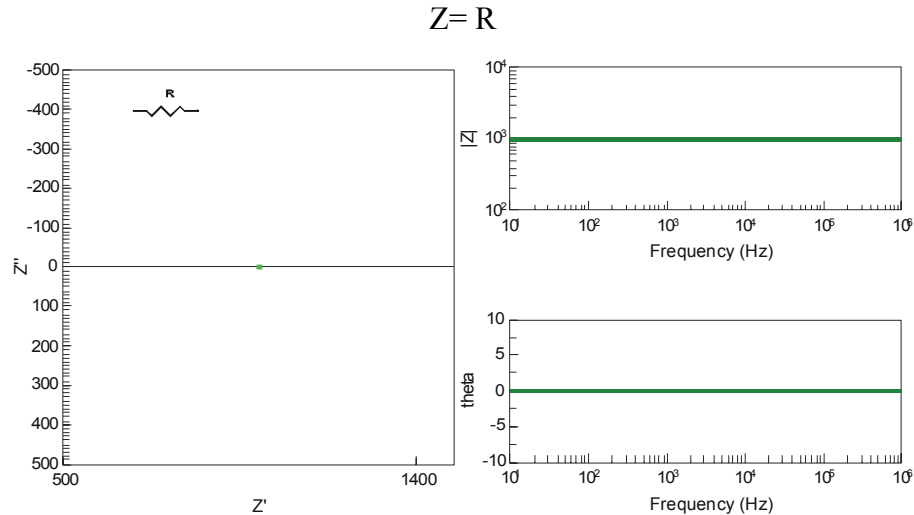


Figura 2: Representació d'una resposta resistiva pura.

Quan existeix un comportament capacitatiu electroquímic pur (CPE) el mòdul de la impedància varia el seu valor amb la freqüència i l'angle de fase tindrà un valor fix que dependrà de la seva variació de l'idealitat (CPE-P). El valor de l'impedància es pot representar com:

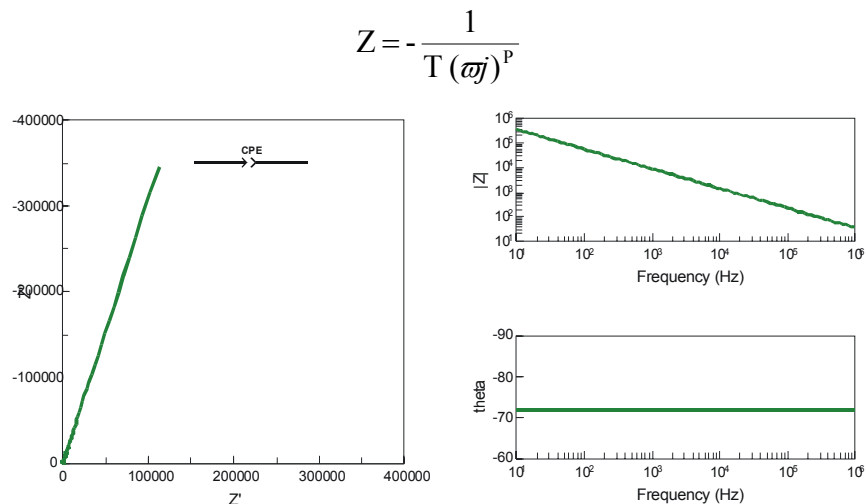


Figura 2: Representació d'una resposta CPE pura.

En els sistemes electroquímics reals el comportament dels elèctrodes es trobaran definits per sistemes més complexos. La resposta més senzilla que és pot donar és un comportament de R-CPE en sèrie o en paral·lel.

Per un comportament en sèrie tindrem una gràfica d'aquest tipus:

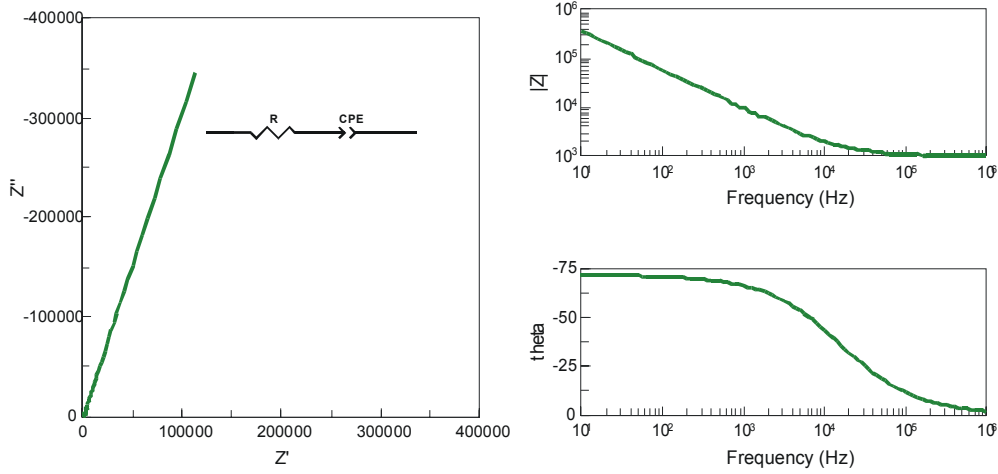


Figura 2: Representació d'una resposta R-CPE en sèrie.

La impedància es pot representar com:

$$Z = R - \frac{1}{T(\omega j)^p}$$

En canvi per un sistema R-CPE en paral·lel el comportament és totalment diferent.

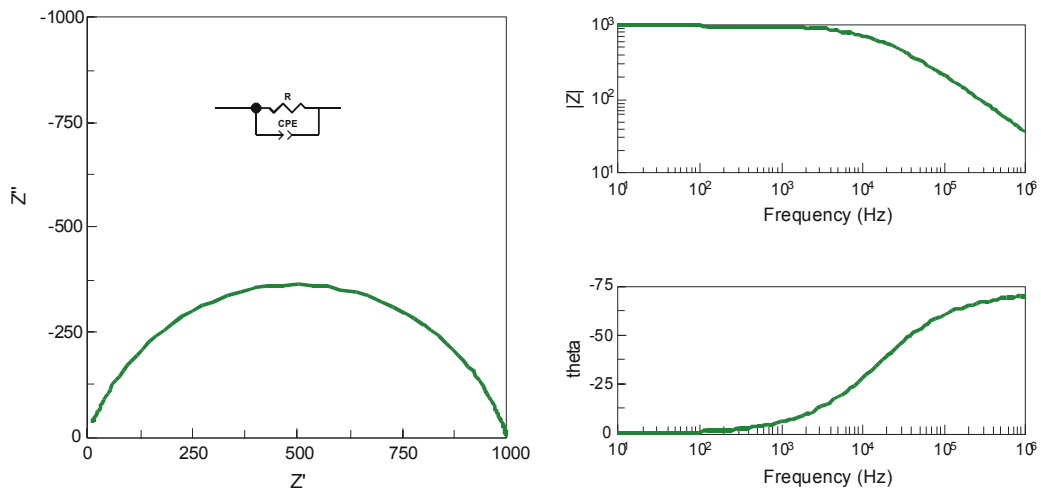


Figura 2: Representació d'una resposta R-CPE en paral·lel.

I la impedància es pot representar com:

$$Z = \frac{R}{R T(\omega j)^p + 1}$$

En el cas que hem estudiat el comportament de l'impedància és clarament de R-CPE en sèrie

ANNEX 6

Article publicat

de Haro C., Mas R., Abadal G., Muñoz J., Perez-Murano F. and Domínguez C.
*Electrochemical platinum coatings for improving performance of implantable
microelectrode arrays*, Biomaterials, 23:23; 4515-4521, 2002.

Electrochemical platinum coatings for improving performance of implantable microelectrode arrays

C. de Haro^{b,*}, R. Mas^b, G. Abadal^a, J. Muñoz^b, F. Perez-Murano^a, C. Domínguez^b

^a *Department of Electronic Engineering, Campus University Autonomous of Barcelona, E-08193 Bellaterra, Spain*

^b *Group of Integrated Chemical Transducers, Institute of Microelectronics of Barcelona (IMB- CSIC), Campus University Autonomous of Barcelona, E-08193 Bellaterra, Spain*

Received 19 December 2001; accepted 16 May 2002

Abstract

The formation and properties of electrochemical platinum films grown on platinum contacts contained in implantable flexible microelectrodes were investigated. The resulting platinum deposits were obtained by applying cyclic voltammetry to baths containing concentrations around 70 mM of chloroplatinic acid. A pre-activation step was necessary before the platinum-electroplating step in order to achieve good adhesive properties. The benefits of this process were ascribed to higher corrosion resistance, lower impedance and improved adhesion to the sputtered platinum. These improvements can make the application of this electrochemical technique highly useful for increasing the lifetime of implantable microelectrode arrays, such as cuff structures (IEEE Trans. Biomed. Eng. 40 (1993) 640). These medical devices, obtained by semiconductor technology could be used for selective stimulation of nerve fascicles, although, poor long-term performance has been achieved with them. The dissolution rate for platinum thin-film microelectrodes under fixed corrosion test conditions was 38.8 ng/C. Lower rates were observed for electroplated microelectrodes, obtaining a dissolution rate of 7.8 ng/C under analogous experimental ageing conditions. The corrosion behaviour of the electroplated platinum during stimulation experimental conditions was estimated by electrochemical impedance spectroscopy. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: Platinum electrodeposition; Implantable flexible microelectrode; Corrosion test; Impedance spectroscopy; Cuff

1. Introduction

In recent years a set of novel polymer-based neuroelectronic interfaces are being investigated for a number of biomedical applications [1,2]. Although major advances in electrochemical transducer performances have been obtained, technological breakthroughs are still needed to implement efficient and reliable interfaces. The standard technologies applied in biomedical electrode fabrication for nerve recording and stimulation present a high reliability in their use. Nevertheless, with such technologies to increase layout complexity or contact-and-connection density is difficult. Many efforts have been undertaken to solve these limitations. In this sense, the compatibility of semicon-

ductor processing together with polymer dielectric materials, such as polyimides [3], and inert and biocompatible metals such as iridium [4] or platinum [5], has been used for the construction of neural thin-film flexible structures.

For bioelectrodes fabrication, platinum is preferred because it is extremely resistant to chemical corrosion, its biocompatibility has been extensively proved [6], and because its low threshold potential makes it interesting for applications in electrical stimulation [7]. In this type of biomedical application, balance-charge biphasic waveform is necessary to prevent tissue damage induced by electrochemical reactions occurring at the metal/tissue interface. However, dissolution of platinum electrodes is unavoidable during stimulation of neural tissue, although electrochemical corrosion minimisation is possible by selecting an optimised stimulation waveform [8]. Pt electrode dissolution during biphasic pulsing is affected by the pulse parameters (polarity, aggregate charge and charge density), the condition of the

*Corresponding author. Department of Electronic Engineering, Campus University Autonomous of Barcelona, E-08193 Bellaterra, Spain.

E-mail address: carmen.deharo@cnm.es (C. de Haro).

electrode surface, and the environment of the solution [9]. As a consequence of these corrosion phenomena under biphasic stimulation, thin-film bioelectrodes are expected to show low lifetimes, thus being not suitable for implantation purposes. This technological drawback indicates that other alternative techniques compatible with thin-film technologies should be used. The use of oxide-based electrodes (iridium, tantalum, etc.), that prevent corrosion phenomena, or Pt electrodes containing a large amount of material to assure its long-term usefulness might be suitable for this purpose. In the last case metal thickness on the microelectrode should be higher than those obtained by thin-film planar deposition processes.

We have recently investigated the achievement of electroplated platinum films that allow the improvement of the lifetime of platinum contacts under biphasic stimulation experiments. The results indicated significant improvements on the adhesion on initial sputtered platinum surface, the electrochemical resistance of these electrochemical platinum deposits at stimulation experimental conditions using balanced biphasic waveforms, and lowering the impedance of the electrode. In this paper, detailed results of this platinisation process obtained under diverse experimental set-ups, and characterised by atomic force microscope (AFM) and microtechniques are reported.

2. Experimental

2.1. Apparatus

The electrogalvanic experiments were carried out with a Keithley model 220 current generator and a platinum electrode (Radiometer-Copenhagen) acting as anode. Cyclic Voltammetry experiments were performed with Tacussel a PJT24-1 potentiostat/galvanostat controlled by a National Instrument data acquisition board. The electrochemical test was performed by impedance spectroscopy using a Solartron 1260 model controlled by the Zplot software. The Z-View software was used for data treatment. Scans with sinusoidal 100 mV waveforms within a frequency range between 10^{-2} and 10^6 Hz in physiological solution were realised. A three-electrode electrochemical cell was used for the electrochemical experiments. The reference electrode was an Ag/AgCl with an internal KCl 3 M solution (Crison) being the counter electrode a platinum electrode (Radiometer-Copenhagen).

For fine surface characterisation AFM measurements were carried out. Images were taken under jumping mode, an intermittent contact mode that reduces lateral forces [10]. This dynamic AFM mode, also called pulsed force mode, basically consists of performing a force versus tip displacement curve at each point of the image.

The maximum adhesion force between tip and sample can be found by monitoring the cantilever deflection just before the tip snap-off. This particular adhesion force information can be extracted from the force curves acquired at each point of the image to obtain an adhesion image. The spring constant of the n-type silicon ($0.01\text{--}0.02\ \Omega\text{cm}$) cantilevers was between 1.2 and 5.5 N/m. On the other hand, for measurements of platinum deposit thickness an Alfa step 200 TENCOR profilometer was used. Finally, a fully home-made programmable stimulator system [11] able to generate current pulses ranged between 1 μA and 40 mA was employed in order to characterise the corrosion phenomena on the platinum contacts. Adhesion characterisation was made with the Scotch method, placing a scotch film piece on the platinum deposits that is later separated. The deposit is considered well adhered if it does not root up.

2.2. Working electrode

The working electrodes were produced by thin-film technology. For the fabrication process 4" silicon substrates covered with a sacrificial layer of silicon oxide (PECVD) were used. Onto the oxide surface a support layer of 10 μm of photosensitive polyimide precursor (PI 2732, Du Pont) was spin coated and subsequently directly photocured. Since platinum cannot easily be patterned by a wet etching process, a lift-off process was developed. For this purpose the use of a thick positive photoresist (8 μm) covering the support polyimide layer was applied. The polymer metallisation was performed in a single process by an electron gun system (Leybold, Unidex 450). A first titanium layer as adhesion promoter (30 nm) followed by a platinum (100–300 nm) layer were deposited and subsequently patterned by the lift-off procedure. Finally, deposition of a passivation layer composed of silicon oxide and silicon nitride for electrical interference prevention and chemical protection, and then a top layer of 10 μm of the same polyimide resist were applied and photopatterned. After curing the polymer precursor under nitrogen atmosphere at 350°C the polyimide was obtained.

By fully etching the PECVD silicon dioxide sacrificial layer in a 1% HF solution the fabricated microelectrodes were finally released (Fig. 1). The free structures were finally rinsed and subsequently dried.

2.3. Chemicals

The basic composition and operating conditions of the bath used for platinum films deposition are shown in Table 1. The $\text{H}_2\text{PtCl}_6\text{aq}$ (Fluka reagent) and $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Panreac reagent) reactive dissolved in HCl 0.1 M were used as purchased. Physiological sodium chloride solution (0.9% NaCl) was

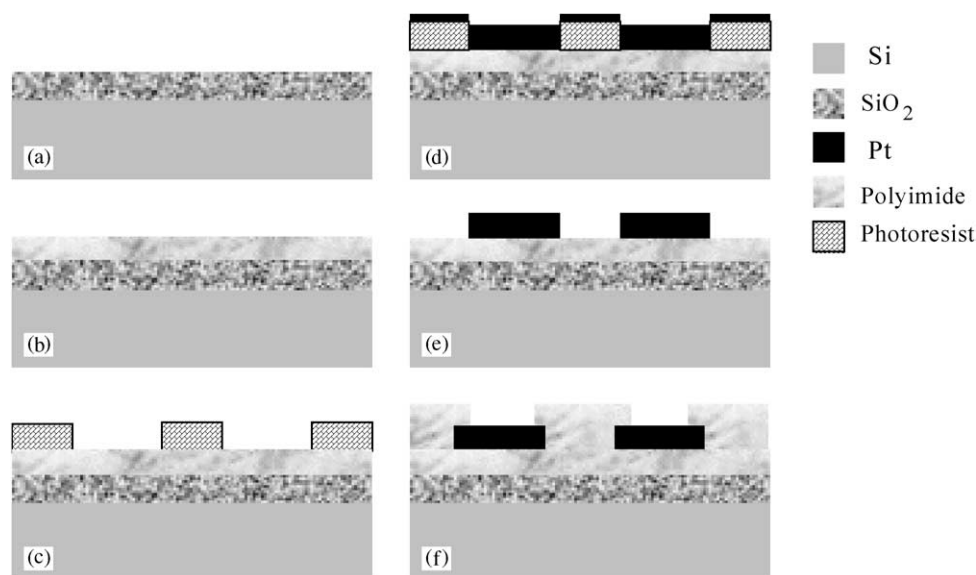


Fig. 1. Scheme of the technological processes involved in the microelectrodes fabrication process: (a) oxide deposition, (b) first polyimide layer, (c) photoresist deposition, (d) metallisation step, (e) lift-off process, and (f) second polyimide layer.

Table 1

Basic bath composition and operating conditions for deposition of electrochemical platinum films

Chemical	Concentration (mol/l)
H ₂ PtCl ₆ aq	0.07
(CH ₃ COO) ₂ Pb · 3H ₂ O	0.00007
Temperature	25°C
pH	1.0

purchased from Grifols. All reagents were analytical grade. All solutions were of prepared using desionised water.

3. Results and discussion

The polyimide-platinum thin-film microelectrodes were stimulated after being immersed in physiological serum. A balanced biphasic waveform of amplitude 20 mA at a frequency of 1.6 kHz was applied in order to age the electrode/electrolyte interface behaviour. The supplied charge was 3.2 μC/phase. With this charge, and after 10 h of test, a clear and significant electrochemical corrosion phenomenon on the sputtered platinum microelectrode was detected, as seen in Fig. 2a and b.

The characterisation of the initial stages of corrosion was performed using the AFM technique (Fig. 3a and b). An increase of up to 105 nm on the surface roughness of the platinum substrate after the first ageing stimulation experiments was measured. This value was highly

significant compared to a roughness of 17 nm on initial sputtered platinum surface. Corrosion test was performed with a complete set of samples in order to evaluate the reproducibility of the experiments. In all cases, there was evidence of the corrosion phenomena, within a similar range of Pt dissolution rate.

As a consequence of this corrosion process, and taking into account the thickness of the platinum thin-films for this device short lifetime is expected, when working in stimulating mode. Therefore, the great advantages of using thin-film microelectrodes on neurological interfaces would be practically limited to recording purposes. On the other hand, for developing a suitable functional electrical stimulation application it is necessary to know the long-term structural and functional responses of the nerve to the implantable microelectrode, the determination of how these variations can affect the microelectrode/neural interface being critical. Among different alternatives for enlarging the microelectrode lifetime, platinum electroplating was selected in order to increase platinum thickness. In addition, by applying this technique a reduction in contact impedance can also be obtained.

Between galvanostatic and voltammetric electroplating methods, the latter renders more reproducible and reliable platinum deposits. Nevertheless, one of the most critical problems concerns with obtaining good adhesion between sputtered platinum and platinum electroplated films. In order to achieve this requirement, a surface pre-treatment of the initial thin-film platinum before electroplating process was necessary. During this step, a galvanic polarisation was first carried out for 1 min at −0.5 mA in a sodium chloride bath, and continued

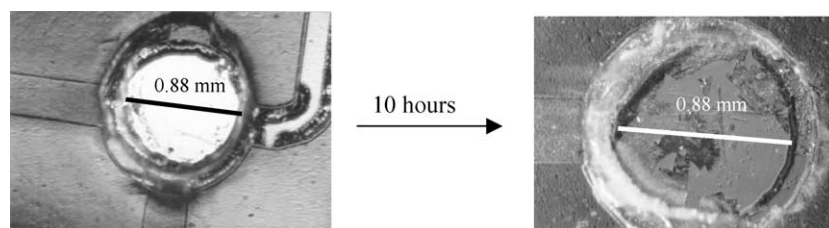


Fig. 2. Photographs of platinum contact before (a) and after (b) corrosion test during 10 h.

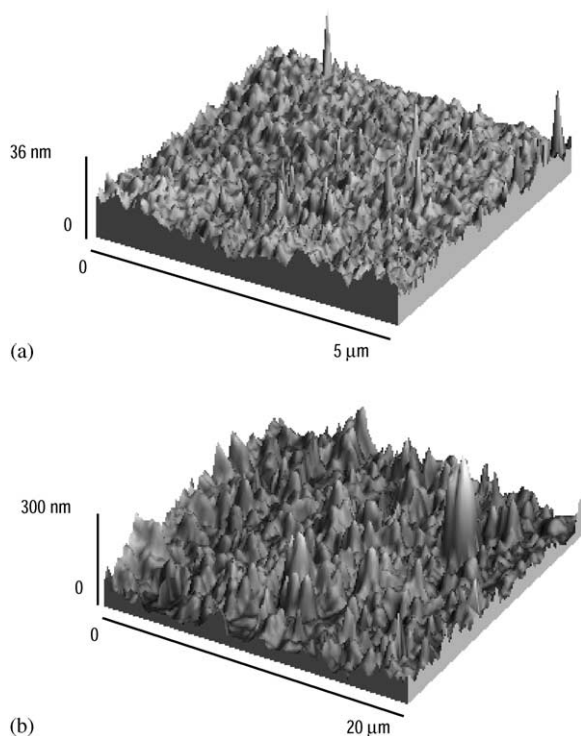


Fig. 3. AFM images showing the surface morphology and roughness of a sputtered deposited platinum microelectrode before (a) and after (b) corrosion test. Note the different height scale in both images.

during 2 h at 1000 mA/cm^2 in the platinum bath. In Fig. 4, several surface features corresponding to the pre-treatment step, among them an increase of the surface roughness up to values around 40 nm, can be observed.

The electroplatinic growth process of platinum was performed subsequently by a sequence of cyclic voltammograms, as can be seen in Fig. 5. The initial set of curves (Fig. 5a) represents the whole sequence of cyclic voltammograms: the first four cycles produced the platinum growth whereas the last two cycles were needed to stabilise adhesion of deposits. Fig. 6 shows how the platinum surface before the first four cycles was more irregular than after the last two. The cycles corresponding to the electroplating process were performed at 10 mV/s , while in order to improve the adhesion between the platinum deposits and the sputtered platinum the last two cycles were carried out

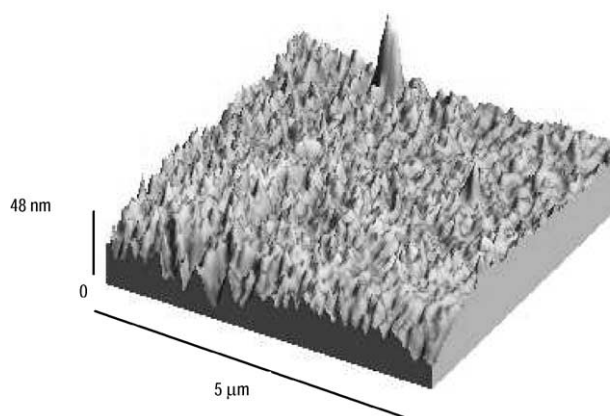


Fig. 4. AFM images of the sputtered platinum surface after the activation process: 1 min at -0.5 mA and 2 h at 1000 mA/cm^2 . Average roughness around 40 nm.

at 5 mV/s . Fig. 5b shows the differences between the first and last voltammograms. During this process a clear dependence between the adherence and the aspect of the electrogrowth film was observed. Thus, a more reliable electroplating process was found for a platinum concentration of around 70 mM , where the platinum deposit is grey. For more concentrated and diluted baths some black platinum films with a poor adherence to the underlying sputtered platinum were found. On the other hand, using this electrochemical technique thickness up to $7 \mu\text{m}$ were obtained, although for a thickness less than $2 \mu\text{m}$ adhesion between electrolytical and sputtered platinum were stronger. Apart from the advantage of allowing an increasing thickness of the transducer material (Fig. 7), another achievement of this electroplating process was the lowering of the microelectrode impedance.

Electrochemical impedance spectroscopy was applied in order to study the impedance behaviour of the electroplated platinum. In Fig. 8, the impedance response (Bode diagram), measured in physiological serum solution, practically constant at frequency higher than 1000 Hz , can be seen. At low frequency an impedance magnitude about ten times higher was observed in the case of sputtered platinum, when compared to platinised platinum. On the other hand, cell resistance at low frequency was significantly reduced

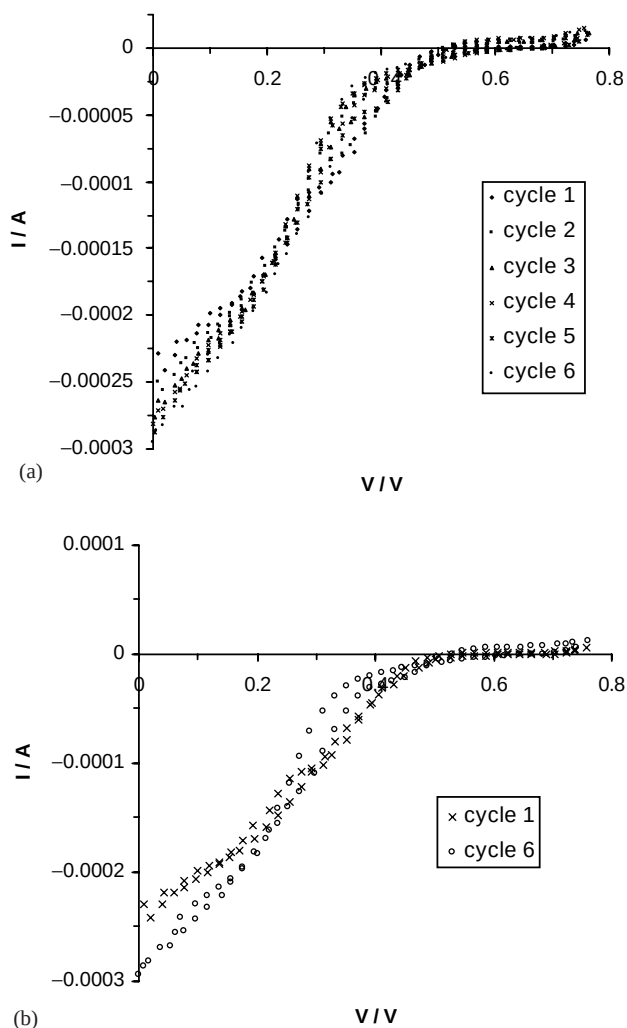


Fig. 5. Platinum electrodeposition voltammograms from acid platonic solution at 25°C on sputtered Pt microelectrode.

from 982 Ω for the sputtered platinum up to 388 Ω for a thickness of 2 μm electrochemical platinum. The decrease of this magnitude was due to the increase of roughness of the transducer metal as observed in Fig. 6b. Surface roughness of electroplated platinum was increased with deposition, the average being roughness 400 nm at a platinum film thickness of 2 μm . This fact was correlated with an important increase of the real area (compare Figs. 3a and 6b).

Finally, in order to evaluate the electrochemical resistance of this material to dissolution a corrosion test of the electroplatinised transducers with a biphasic wave of amplitude 13.5 mA at a frequency of 2.0 kHz was performed. The supplied charge was 2.7 μC per phase. The corrosion rate of appearance of these last experiments was 7.8 ng/C, 38.8 ng/C being the rate for sputtered platinum. Fig. 9a and b show this effect, for the electrochemical grown platinum, before and after corrosion experiments. The initial roughness of the electroplated platinum coating was 460 nm. After

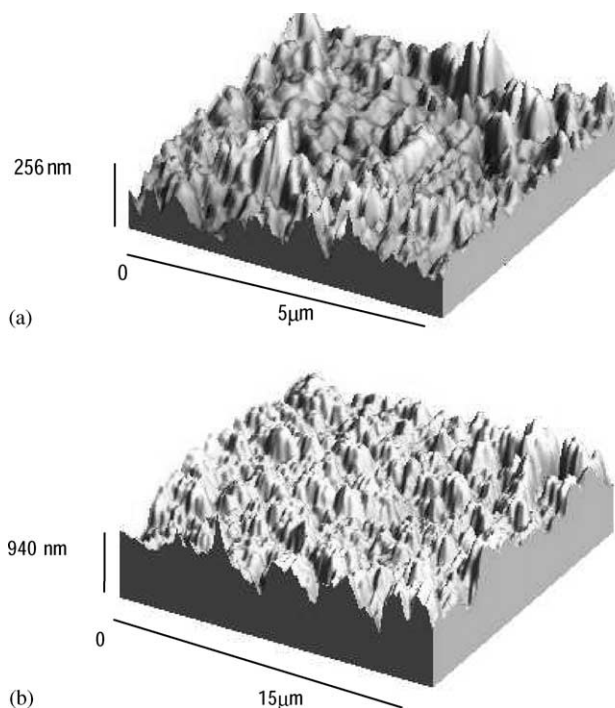


Fig. 6. AFM micrographs after the first platinisation step (a) with an average roughness ranged between 150 and 200 nm and second platinisation step (b) with an average roughness ranged between 400 and 500 nm.

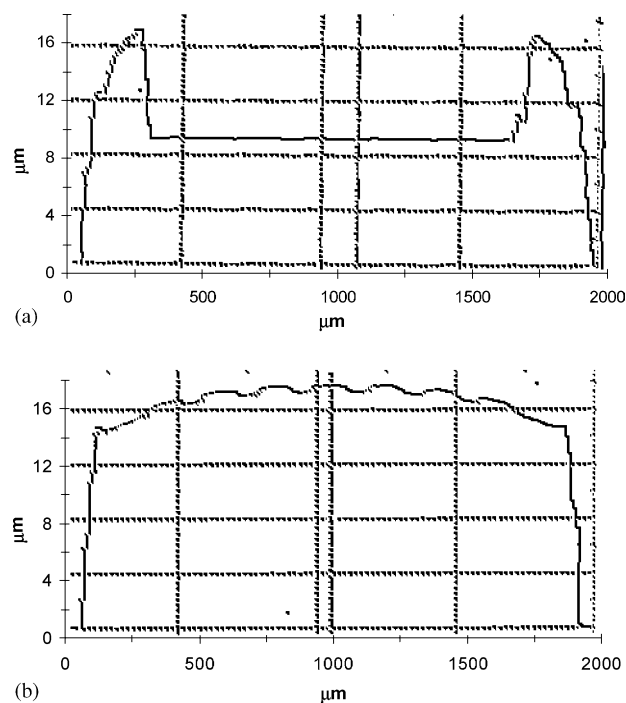


Fig. 7. Thickness of the sputtered platinum microelectrode before (a) and after (b) electroplating platinum process, giving an average thickness of around 7 μm . The roughness of the electroplated platinum deposit ranged between 150 and 300 nm.

biphasic stimulation the magnitude of roughness was increasing up to 650 nm (Fig. 9b). In long-term experiments, after 195 h of ageing electrochemical treatment, 1.0 µm of electroplated grey Pt was removed. This result

ensured a higher longevity of the coating for implant applications in peripheral nerve stimulation. Fig. 10 shows the impedance magnitude of electrochemical platinum as a function of stimulation time. The

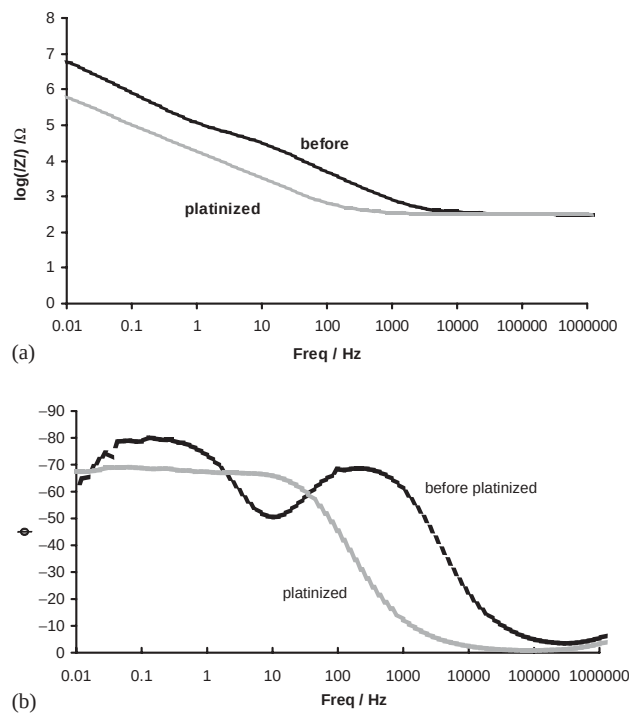


Fig. 8. Impedance (a) and phase (b) diagrams before and after electrochemical platinum deposition onto platinum microelectrodes.

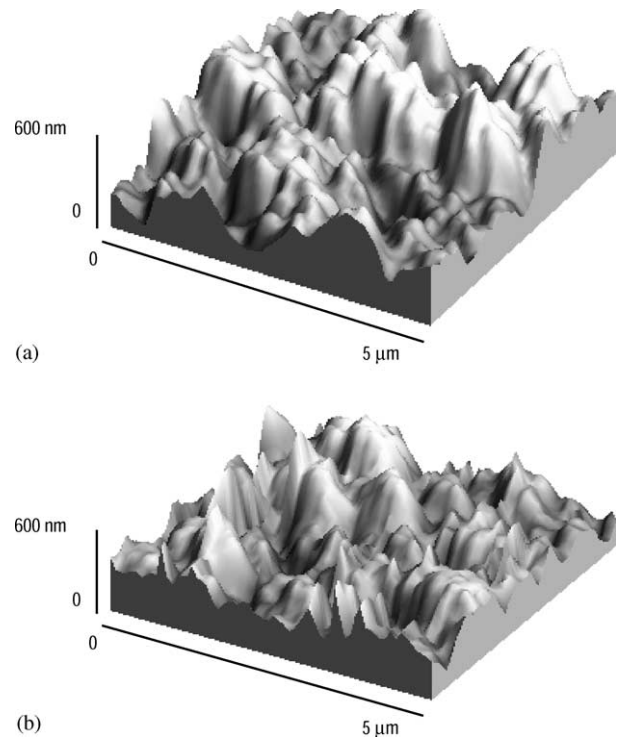


Fig. 9. AFM micrographs showing the surface morphology and roughness of electroplated platinum microelectrode before (a) and after (b) corrosion test.

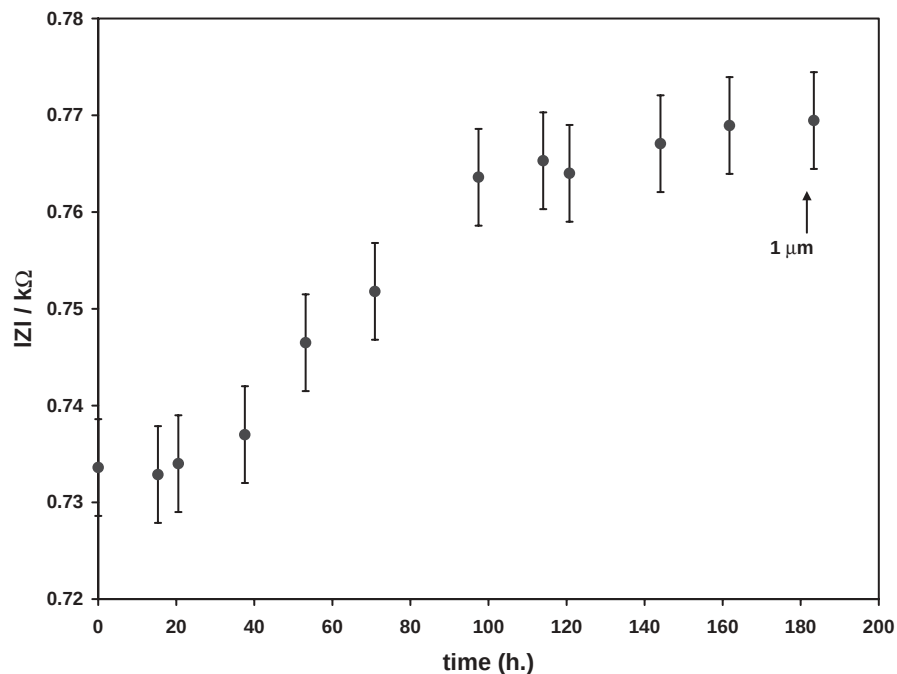


Fig. 10. Impedance, measured at 100 Hz, as a function of stimulation time.

impedance of the initial platinum contact was 734 Ω , corresponding to a thickness of 1.2 μm of electrolytic platinum. During the previously mentioned stimulation processes with biphasic waveforms, the platinum was being removed from the microelectrode. As a consequence, the impedance behaviour of the platinum contact was increased, as seen in Fig. 10. During the first 20 h of stimulation, no change of impedance values was observed. This behaviour was expected due to the convergence of the two impedance-compensating factors. On one hand, an increase of the real area of the platinum contact (Fig. 3b) involved a decrease of impedance. On the other hand, the losing of platinum material increased the impedance value, neutralising the higher roughness effect. In a second stage of the stimulation process, ranged between 20 and 100 h, the roughness of the platinum surface, and the impedance magnitude, become quasi-constant. In this period of stimulation, removal of the electrolytic platinum was taking place. As a result, a clear increase of the electrochemical impedance was found. Finally, from 100 h of stimulation up to 195 h, where 1 μm of platinum thickness had been eliminated, the impedance was reaching a constant value. In this period of time, the platinum area was enlarged due to the small amount of material remaining on the metal contact. This fact accounts for a new compensating factor.

Work focussed in “in vivo” experiments, where the stability and performance of cuff-based devices containing electroplated platinum coating is being currently done.

4. Conclusions

The electrochemical corrosion resistance of thin-film platinum was investigated. The corrosion rates of this platinum under application of biphasic electrical stimulation make this material unsuitable for its use in implantable medical devices. As an alternative biomaterial, platinum electroplating was selected in order to increase material thickness and total amount of platinum to assure long-term performance.

Electroplated platinum was showing good adhesion properties, although a surface pre-treatment on the initial thin-film platinum before electroplating process was necessary. Platinum thickness up to 7 μm was obtained, although better adhesion between sputtered and electroplated platinum was found for deposits thinner than 2 μm .

The electrochemical corrosion on electroplated platinum was lower than in thin-film platinum. The corrosion rate of electrochemical platinum was 7.8 ng/

C, 38.8 ng/C being the corrosion rate for the original thin-film material. Finally, a diverse behaviour of the electrochemical impedance of the electroplated platinum, as a function of the stimulation period of time, was detected. During the first few hours of stimulation and at the end of the stimulation process a compensating-factor relation between the increase of the real area of the platinum contact and the material removed was found. On the other hand, in the middle stage of the stimulation the impedance increased due to the fact that platinum was eliminated from the contact.

Acknowledgements

This work was supported by DGI of Ministry of Science and Technology (Spain) under NEUROELEC project (TIC2000- 1398-C03-01).

References

- [1] Veraart C, Grill WM, Mortimer JT. Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993;40:640–53.
- [2] Rodriguez FJ, Ceballos D, Navarro X. Polyimide cuff electrodes for peripheral nerve stimulation. *J Neurosci Methods* 2000;98:105–18.
- [3] Muñoz J, Domínguez C, Losantos P, Valderrama E, Aguiló J. Thin-film flexible structures for implantable microelectrodes. *Med Biol Eng Comput* 1999;37:1098–9.
- [4] Blau A, Ziegler Ch, Heyer M, Endres F, Schwitzgebel G, Matthies T, Stieglitz T, Meyer J-U, Göpel W. Characterization and optimization of microelectrode arrays for in vivo nerve signal recording and stimulation. *Biosensors Bioelectron* 1997;12: 883–92.
- [5] Naples GG, Mortimer JT, Yuen TGH. Spiral nerve cuff electrode for peripheral nerve stimulation. *Biophys Bioeng Ser* 1990;5: 107–16.
- [6] Rozman J, Sovinec B, Trlep M, Zorko B. Multielectrode spiral cuff for ordered, reversed activation of nerve fibres. *J Biomed Eng* 1993;15(2):113–20.
- [7] Van der Puije PD, Pon CR, Rotillard H. Cylindrical cochlear electrode array for use in humans. *Ann. Otol Rhinol Laringol* 1989;98:466–71.
- [8] Dymond AM. Characteristics of the metal-tissue interface of stimulation electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng* 1976;23:274–80.
- [9] Roblee LSJ, McHardy JM, Marston JM, Brummer SB. Electrical stimulation with Pt electrodes. V. The effect of protein on Pt dissolution. *Biomaterials* 1980;1:135–9.
- [10] de Pablo PJ, Colchero J, Gomez-Herrero J, Baró AM. Jumping mode scanning force microscopy. *Appl Phys Lett* 1998;73:3300–2.
- [11] Monfort J, Calderón E, Barniol N. Estimulador de corriente multicanal y programable para experimentación en laboratorio. Seminario anual de Automática, Electrónica Industrial e Instrumentación 1999, SAAEI'99, Madrid, September 1999. p. 293–5.