基于 MEMS 技术的柔性多触点深部脑刺激电极研制

张 磊[1,2],李璟文[2],周 望[1],王守岩[2]

(1. 苏州大学 现代光学技术研究所 江苏省先进光学制造技术重点实验室 教育部/江苏省现代光学技术重点实验室,江苏 苏州 215006;
2. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所,江苏 苏州 215163)

摘 要:深部脑刺激可以有效治疗帕金森病、癫痫、抑郁等疾病。深部脑刺激电极是深部脑刺激系统中的重要组成部分,传统的四触点电极由于通道少,触点面积大,分辨率低,容易刺激不必要的区域从而引起副作用。为提高深部脑刺激的分辨率和精度,设计了一种具有 24 个触点的深部脑刺激电极,并利用微机电系统制作技术制作出柔性电极。该柔性电极基底材料为生物相容性良好的聚一氯对二甲苯(Parylene C),导电材料为金。电极触点和焊点均为 285 μm×1 500 μm ,连接焊点和触点的连接线宽为 50 μm 。初步电学测试表明,电极具有良好的低阻抗电学性能。使用多触点电极可减小触点尺寸,提高刺激的分辨率,改善脑刺激电极在临床中的治疗效果。

关键词:柔性电极; 深部脑刺激; 柔性基底; 微机电加工
中图分类号:TP212.3 **文献标志码**:A **文章编号**:1007-2276(2014)05-1517-05

Design and fabrication of flexible multi-contacts deep brain stimulation electrode based on MEMS technology

Zhang Lei[1,2], Li Jingwen[2], Zhou Wang[1], Wang Shouyan[2]

(1. Key Lab of Advanced Optical Manufacturing Technologies of Jiangsu Province and Key Lab of Modern Optical Technologies of Education Ministry of China, Institute of Modern Optical Technologies, Soochow University, Suzhou 215006, China;
2. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China)

Abstract: Deep brain stimulation (DBS) is effective for treating some diseases, such as epilepsy, Parkinson's disease or depression. DBS electrode is a key part of a DBS system. The current DBS electrode has four large contacts, and the stimulation resolution is low and the stimulation to unnecessary area of brain tissue may cause side effects. To improve the resolution and precision of the deep brain stimulation, a flexible electrode with multi-contact was designed and produced through a Micro-Electro-Mechanical Systems (MEMS) fabrication method. The new electrode consisted of 24 small contacts. Each electrode contact is 285 μm ×1 500 μm. The micro machining techniques were applied for the electrode fabrication using biocompatible materials Parylene C as the substrate and Au as electrode material

收稿日期:2013-09-09; **修订日期**:2013-10-23
基金项目:中科院百人计划基金
作者简介:张磊(1986-),男,硕士生,主要从事医疗检测微纳器件方面的研究。Email: sanshi20008@163.com
导师简介:王守岩(1972-),男,研究员,博士生导师,从事神经工程和健康工程方面研究。Email: swang@sibet.ac.cn

respectively. The characteristics of the electrode were physically tested. The electrode has a smooth surface, distinct outline and good electrical properties with low impedance. The MEMS technology is suitable for the deep brain stimulation electrode production. This research would provide a basis for developing better 3-D deep brain stimulation strategy.

Key words: flexible electrode; deep brain stimulation; flexible substrate; MEMS fabrication

0 引 言

深部脑刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)现在已经成为运动障碍疾病治疗中最为常用的手段之一。深部脑刺激与损毁等手术方法相比，具有选择性好、靶点明确、无损伤、可调、可逆等优点[1]。该治疗方法已经成功应用于治疗帕金森病[2]、肌张力障碍、重度抑郁等疾病[3-4],并且分别在 1997 年、2002 年、2003 年获得美国食品药物管理局关于治疗家族遗传性震颤、帕金森病、肌张力障碍的认证。截止到 2010 年,全球已有超过 70 000 患者接受深部脑刺激治疗[5]。深部脑刺激主要手段是利用高频电脉冲(一般在 100~200 Hz)对深脑特定区域进行刺激以达到治疗或缓解相关症状的目的。

目前深部脑刺激系统主要由三部分组成：以固定频率产生脉冲电压或者电流的植入式脉冲发生器、外部导线和内部导线(电极触点和连接线)。其中电极是深部脑刺激系统的重要组成部分。目前，临床上用的是四个圆柱形触点的铂铱电极，其电极高度为 1.5 mm、电极探针直径为 1.27 mm。

因为四触点电极每个触点面积较大，而且是对称圆柱状,所以该电极能够刺激的大脑区域较大,容易刺激不必要的区域引起副作用，因而具有更高密度、面积更小的多触点电极将提供更为有效和精准的刺激模式。

聚对二甲苯(Parylene)具有优异的电学、化学和机械性能,以及良好的生物相容性和生物稳定性,已被美国药典(U.S. Pharmacopeial Convention：USP)列为可用于各种植入假体的第 VI 类医用塑料，基于 Parylene 的植入式微系统也引起了研究者广泛的重视[6]。目前,常用的 Parylene 有三种型号:Parylene N(聚对二甲苯)、Parylene C (聚一氯对二甲苯)和 Parylene D(聚二氯对二甲苯)。其主要性能参数[7]如表1所示。

表 1 几种 Parylene 的性能参数比较

Tab.1 Performance comparison of several Parylene coatings

Performance	Parylene N	Parylene C	Parylene D
Water absorption/%	<0.1	<0.1	<0.1
Dielectric constant	-	-	-
60 Hz	2.65	3.15	2.84
1 kHz	2.65	3.10	2.82
1 MHz	2.65	2.95	2.80
Young modulus/Gp	2.4	3.2	2.8
Melting point/℃	420	290	380

设计中选用电学、力学性能较好的 Parylene C 作为电极的绝缘材料。

文中提出一种利用 MEMS 技术制作电极阵列，并对电极阵列做进一步处理如组装、粘合等,最终形成三维圆柱状多触点深部脑刺激电极。但这里最为核心的是电极阵列的制作方案。为实现多触点三维深部脑刺激电极的研制,文中利用 MEMS 技术制作出了以 Parylene C 为基底、具有 24 个触点的柔性深部脑刺激电极,并对其相关特性进行了研究。

1 方 法

1.1 多触点深部脑刺激电极设计与材料选择

根据深部脑刺激电极植入区域的特点，为提高电极空间刺激的分辨率实现深部脑刺激刺激方向可控,设计了一种具有 24 个触点的柔性电极,其中每个电极触点为 285 μm×1 500 μm，触点与焊点之间由宽为 50 μm 的金属连接线相连，其结构如图 1 所示。该平面电极的设计与制作是圆柱型深部脑刺激电极制作的重要组成部分,其设计如图 2 所示。

深部脑刺激电极需要长期植入人体中，这就要

求在制作电极时应该保证电极材料具有良好的生物相容性和稳定性，生物电极必须能够抵抗各种生物体内腐蚀液的长期侵蚀，为此文中选用生物相容性和稳定性良好的 Parylene C 和金作为平面电极的绝缘层和导电层。

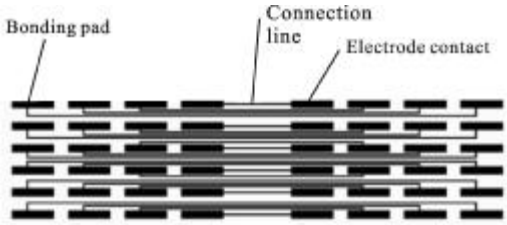

图 1 平面电极结构设计图

Fig.1 Design of plane electrode

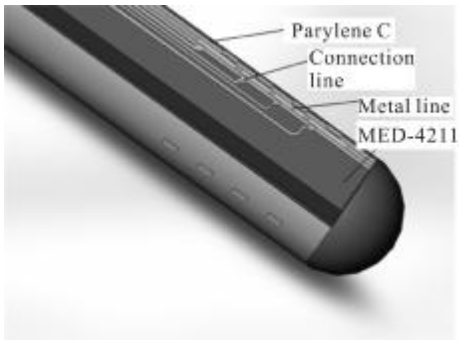

图 2 多触点深部脑刺激电极结构设计图

Fig.2 Multi-contact DBS electrode structure diagram

Parylene C 是柔性神经微电极制作中常用的材料之一,广泛应用在视网膜神经微电极、多通道平面神经微电极的制作中[6,8]。其薄膜沉积工艺可以在常温下进行,并且具有相对简单的加工工艺,故选用其作为平面柔性电极的基底和绝缘材料。

1.2 电极制作流程

电极制作的具体流程如图 3 所示。

a. 在四寸硅片上，沉积一层 5 μm 厚的 Parylene C(PDS2010,SCS,美国)作为释放器件的缓冲层;

b. Parylene C 薄膜上沉积一层 200 nm 厚的铝膜(MP500S,Plassys,法国),在沉积之前首先利用等离子体处理以提高 Parylene C 与铝薄膜之间的粘附性。然后，在铝薄层上进行光刻操作，旋涂光刻胶 AZ701,旋涂厚度 1 μm (EVG100,EVG 公司,奥地利),曝光量为 90 mJ/cm^2(EVG620,EVG 公司,奥地利),显影 2 min,120 ℃硬烘 2 min。显影后形成铝膜的图形。该层铝膜作为随后刻蚀 Parylene C 的掩膜。如图 b 所示;

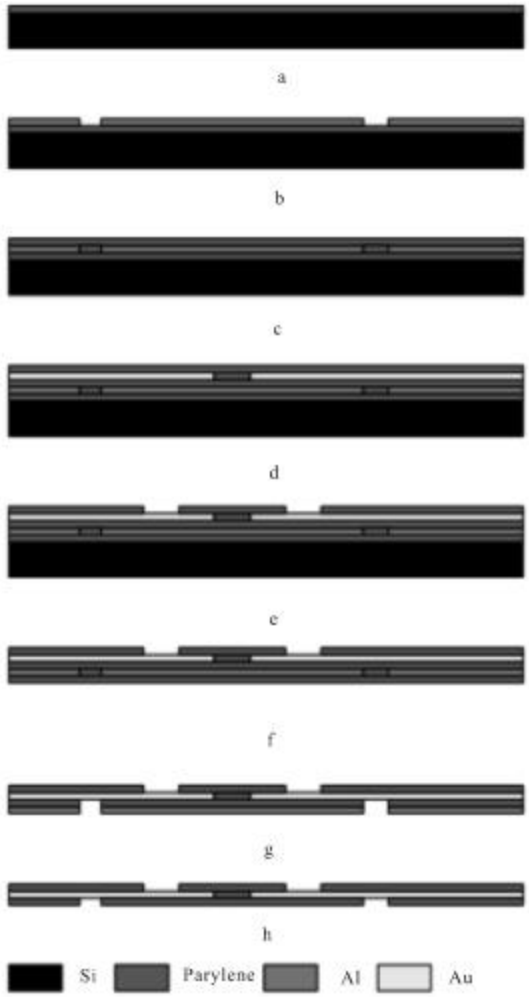

图 3 柔性电极的制作流程

Fig.3 Flexible electrode fabrication process

c. 铝层图形化完毕后,经过清洗、吹干后在其上层沉积一层 5 μm 厚的 Parylene C(PDS2010,SCS,美国)薄膜作为电极底面保护层;

d. 利用 AZ5214 光刻胶反转工艺和剥离工艺将导电金属层图形化(MA6/BA6,SUSS MicroTec 公司,德国),并在其上沉积一层 5 μm 厚的 Parylene C 作为电极的正面保护层;

e. 使用光刻胶作为刻蚀正面 Parylene C 的掩膜层,利用 RIE(Tegal903e,Tegal 公司,美国)进行 Parylene C 刻蚀;

f. 利用光刻胶将正面刻蚀好的电极保护起来,旋涂一层光刻胶,将电极放入无水乙醇中浸泡,使在步骤 a 中淀积的 Parylene C 薄层与硅片脱离;

g.直接利用 RIE (Tegal 903e,Tegal 公司,美国)刻蚀电极另一面的 Parylene C 让电极焊盘裸露出来;

h.利用磷酸溶液去掉铝层,利用丙酮去掉光刻胶。

1.3 电极测试

1.3.1 表面形貌测试

利用扫描电镜观察平面电极表面形貌与刻蚀电极轮廓情况。

1.3.2 电学性能测试

利用三电极测试装置进行电极的电学性能测试。用深部脑刺激电极在电解质溶液中的阻抗谱对电极电学性能进行评价。三电极系统包括参比电极、对电极和工作电极。文中采用的参比电极和对电极的型号分别为雷磁 232-01 型、213-01 铂电极(上海仪电科学仪器股份有限公司)。待测试的深部脑刺激电极作为工作电极。测试溶液为 0.9%的生理盐水,用来模仿生物体液环境。实验中将参比电极、对电极和待测试柔性微电极均置于生理盐水中并且两电极间距保持在 2 cm 以上。测试仪器采用电化学工作站 CHI660d(上海辰华仪器有限公司)。实验所用电极以及相关仪器的布置如图 4 所示。

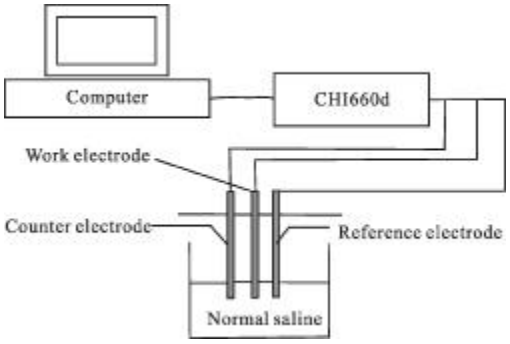

图 4 阻抗测量布置图

Fig.4 Impedance test diagram

2 结果与讨论

2.1 Parylene C 制备工艺

Parylene C 薄膜制备过程分为三部分:首先将 Parylene 二聚体原料在蒸发腔内升温至 175 ℃使其升华;第二步是升华后的二聚体气体进入裂解腔,在 680 ℃左右的温度下,二聚体的分子键断开,产生活性的 Parylene 单体,最后 Parylene 单体被送到室温的真空沉积室里,在工件表面进行聚合沉积[9]。

Parylene C 薄膜的制备能够在室温下进行,可以多次进行 Parylene C 薄膜的沉积而不影响器件。文中采用 PDS2010 进行 Parylene C 薄膜制备,其中影响 ParyleneC 薄膜厚度的因素主要有:Parylene C 二聚体的质量、工件表面积、挡板出口的选择。在放置三个四寸硅片、选择最下方挡板出口的条件下,二聚体质量与膜厚度关系如表 2 所示。

表 2 Parylene C 二聚体质量与膜厚的关系

Tab.2 Relationship between Parylene C dimer and coating thickness

Mass of Parylene C dipolymer/g	2	8	10	12
Average thickness/μm	1.12	3.46	5.15	6.53

注:Parylene C 平均质量厚度为 0.51μm /g。

实验发现带有 Parylene C 薄膜的硅片浸泡在无水乙醇中一段时间后,Parylene C 能够很容易地从硅片上释放下来,利用此种方法释放器件简单易行,减少了制作器件牺牲层的工艺。释放后的电极见图 5。

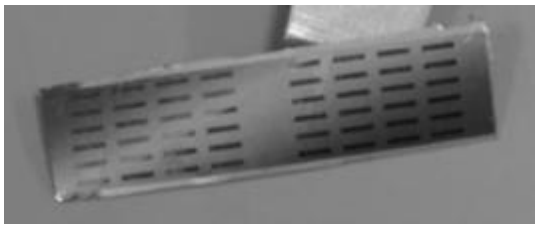

图 5 释放后的电极

Fig.5 Electrode after release

基于 Parylene C 释放工艺与多层 Parylene C 结构设计,电极触点与焊接点既可以布局在同一表面上也可以分布在正反两个表面上。此种方法与刻蚀硅制作双面电极的方法[10]相比工艺简单、方便。

2.2 电极的表面形貌

利用扫描电镜对电极触点轮廓和电极表面进行观察。其轮廓如图 6 所示。电极轮廓清晰、表面光滑。

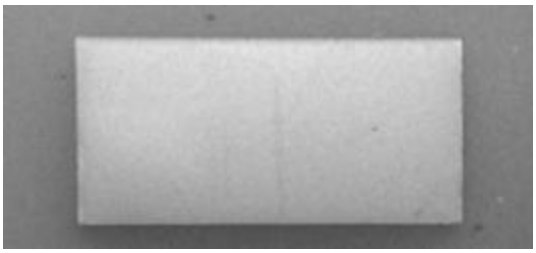

图 6 扫描电镜下的电极触点

Fig.6 Image of electrode contacts by SEM

2.3 电极的电学性能测试

电极与组织间的阻抗是评价刺激电极性能的重要参数,尤其对于恒压输出的深部脑刺激系统,其阻抗决定着注入组织中的电荷量。随机选取五个通道,将导线与通道连接,借助电化学工作站,在 1 Hz~1 MHz 范围内进行了交流阻抗测量,如图 7~8 所示。

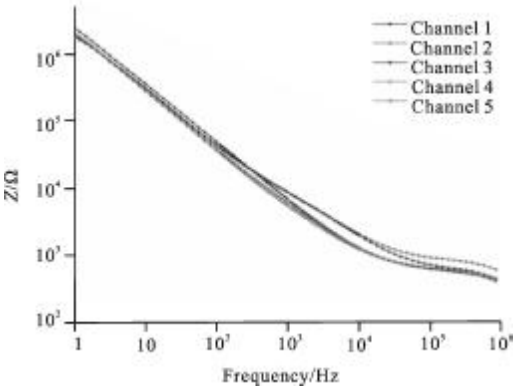

图 7 平面柔性电极的阻抗谱图

Fig.7 Impedance spectrum of plane flexible electrode

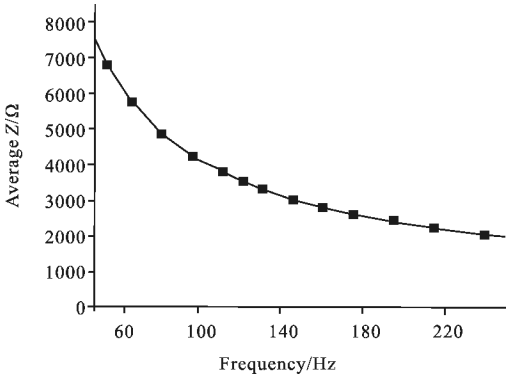

图 8 在 60~240 Hz 时五个通道的平均阻抗

Fig.8 Average impedance of five channels in 60-240 Hz

从图 7~8 可知,该电极阵列各个通道阻抗差别不大,具有良好的一致性。随着频率增大电极界面阻抗从 2 MΩ 至 390 Ω,尤其是从 10 kHz 以后电阻抗下降明显,显示了电极良好的高通特性。电极界面阻抗在 1 kHz 时阻抗值约为 6.5 kΩ,在 100~200 Hz 时,界面阻抗在 20~45 kΩ 之间。

2.4 电极柔韧性

对于深部脑刺激电极制作来说,平面柔性电极的柔韧性尤为重要,通过对柔性电极 360°弯曲发现电极完整良好,电极具有一定的柔韧性,适用于深部脑刺激电极的进一步制作。弯曲后的电极如图 9 所示。

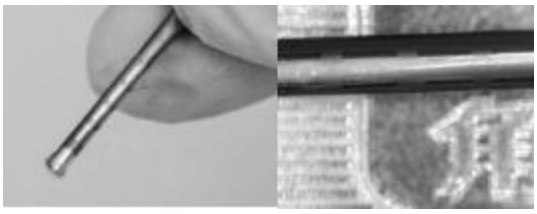

图 9 弯曲后的电极

Fig. 9 Electrode after bending

3 结 论

文中设计和制作了用于深部脑刺激的柔性电极。利用 MEMS 工艺制作平面电极能够精确控制电极位置与大小。该平面电极一共有 24 个电极触点,每个触点 285 μm × 1 500 μm。通过实验测试表面,该平面电极表面光滑、轮廓清晰,具有良好的电学特性。进一步的工作将基于该柔性电极进行注塑成型以得到三维立体多触点深部脑刺激电极。

参考文献:

[1] Chen Zhong, Zhang Shihong. Advances in application of deep brain stimulation in treatment of neuropsychological diseases [J]. Journal of Zhejiang University(Medical Science), 2009, 38(6): 549-556. (in Chinese)

[2] Alim Louis Benabid. Deep brain stimulation for Parkinson's disease [J]. Current Opinion in Neurobiology, 2003, 13(6): 696-706.

[3] Pavel Mohr, Rodrique M, Hanka J, et al. The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression [J]. Neuropsychobiology, 2011, 64(3): 170-181.

[4] Holtzheimer P E, Mayberg H S. Deep brain stimulation for psychiatric disorders [J]. Annual Review of Neuroscience, 2011, 34: 289-307.

[5] Meng Ellis, Li Poying, Tai Yuchong. Plasma removal of Parylene C[J]. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2008, 18(4): 045004.

[6] Xing Yumei. Fabrication of flexible convex-shaped microelectrodes for epiretinal prostheses [J]. Nanotechnology and Precision Engineering, 2010, 1: 25-30. (in Chinese)

[7] Wang Yajun. Parylene film and its applications in MEMS [J]. Micronanoelectronic Technology, 2008, 374(7): 403-410, 415.

[8] Cao Zheng. Research and testing system on flexible microelectrode arrays of epiretinal prosthesis [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2010. (in Chinese)

[9] Xing Yumei. Microfabrication of multichannel flexible neural microelectrodes [J]. Optics and Precision Engineering, 2009, 10: 2465-2472. (in Chinese)

[10] Thomas Doger, Wigand Poppendieck, Klaus-Peter Hoffmann. A process for microfabrication of double-sided polyimide electrodes [J]. Biomedical Engineering, 2010, 10(55): 84-90.