

УДК 615.47

Д. Р. САФИН, И. С. ПИЛЬЩИКОВ, М. А. УРАКСЕЕВ, Р. М. МИГРАНОВА

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ МИКРОЭЛЕКТРОДОВ В СИСТЕМАХ УПРАВЛЕНИЯ ПРОТЕЗАМИ

Статья посвящена обзору технических средств и методов регистрации электрических сигналов с нервных волокон, возможных для применения в современных системах управления протезами. Авторами проведен сравнительный анализ различных конструкций имплантируемых микроэлектродов и материалов, из которых они изготавливаются, предложена классификация микроэлектродов. Рассмотрены основные проблемы регистрации нейросигналов и возможные пути их решения. *Микроэлектродный массив; имплантируемый микроэлектрод; регистрация нейросигнала*

Идея применения сигналов, полученных непосредственно от нервной системы (НС) человека, для различных целей интересовала ученых достаточно давно. Это связано с тем, что по сравнению с уже ставшими традиционными методами регистрации электрических сигналов на поверхности кожи (ЭМГ, ЭКГ и т. п.), объем полученной таким образом информации о различных системах организма достаточно большой (если не исчерпывающий), кроме того, эта информация качественно другого уровня. Использование таких сигналов в системах управления протезами позволит значительно увеличить общую эффективность протеза.

Первые попытки записи электрических сигналов с нервных волокон с помощью имплантируемых микроэлектродов были предприняты еще в 80-е годы XX века. Интенсивное развитие технологий микрообработки материалов (объемная микрообработка, кремниевая поверхностная микрообработка, LIGA- и SIGA-технологии, MEMS-технологии) привело к созданию целого класса имплантируемых устройств – микроэлектродных массивов (МЭМ), английское название – *microelectrode arrays*. Подобные устройства предназначены для долгосрочной имплантации в нервную систему человека для создания надежного и безопасного электрического соединения с большим количеством нервных волокон. МЭМ позволяют осуществить не только запись электрических сигналов с отдельных нервных волокон (как сенсорных, так и двигательных), но и их стимуляцию электрическими импульсами, что позволяет управлять сокращением отдельных мышц и создавать искусственные ощущения.

1. МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ УСТРОЙСТВ

К материалам, из которых изготавливаются имплантируемые устройства, предъявляются достаточно жесткие требования. Они должны быть устойчивы к внутренней среде организма, достаточно легкими, нетоксичными по отношению к окружающим клеткам, не должны со временем разрушаться и вызывать разрушение окружающих тканей. Проводящие материалы должны иметь высокую коррозионную стойкость (особенно при протекании стимулирующих токов), низкий потенциал поляризации. Имплантируемые устройства не должны иметь острых краев и быть ломкими. Исследования, проведенные как в лабораторных условиях на отдельных клетках (*in vitro*), так и с живыми организмами (*in vivo*) [1–6], показали, что наиболее подходящими материалами для изготовления МЭМ являются силиконовые и полиамидные материалы (Si, SiO₂, Si₃N₄, Pyralin PI 2611, PI 2566 и др.), металлы с низким потенциалом поляризации (платина, золото, иридий, оксид иридия, платиноиридиевые сплавы). В работе [2] отмечается, что Pyralin PI 2611 является предпочтительным материалом в силу того, что он достаточно гибкий, легкий и является хорошим диэлектриком. В качестве материала для изготовления электродов чаще всего используют платиноиридиевые сплавы и оксид иридия, в качестве проводников – золото.

2. ТИПЫ МИКРОЭЛЕКТРОДНЫХ МАССИВОВ

На сегодняшний день можно выделить следующие основные типы МЭМ:

- сетчатые МЭМ (sieve electrodes);
- манжетные МЭМ (cuffs electrodes);
- МЭМ, выполненные в виде планарного массива из микроигл (planar shaft electrodes);
- оптоволоконные МЭМ.

Необходимо отметить, что большая часть применяемых в клинической практике на данный момент имплантируемых электродов – это достаточно простые конструкции (отдельные микроиглы, манжетные электроды) с небольшим (до 12) количеством электродов, разработанные и испытанные в конце XX века (рис. 1, а). К их преимуществам можно отнести простоту изготовления, надежность электрического контакта с нервом и изоляции электродов, к недостаткам – малое количество микроэлектродов и относительно обширное хирургическое вмешательство при имплантации [7].

Сетчатый электрод представляет собой тонкую пластину (подложку), линейные размеры которой составляют 1–2 мм, из гибкого, легкого и биосовместимого материала с множеством отверстий, внутри которых располагаются электроды. Пластина фиксируется на срезе нерва, через отверстия прорастают (регенерируют) пучки аксонов, таким образом создается электрический контакт нервных клеток с электродом. Количество отверстий может составлять несколько десятков или сотен. Подобные электроды применяются для имплантации в периферические нервы.

Электроды могут быть выполнены в виде металлического кольца, расположенного внутри отверстия, или в виде металлизации вокруг отверстия (в этом случае надежность электрического контакта несколько ниже). Электроды и соединительные проводники, как правило, интегрированы в подложку как монолитная конструкция. Контактные площадки при этом могут находиться на краю подложки или быть удаленными от места фиксации на 2–3 мм (что уменьшает вероятность травмирования нерва и нарушения электрического контакта [2]) (рис. 1, б). Для фиксации подложки на срезе нерва могут использоваться специальные гибкие петли, выступающие за края подложки, которые крепятся к нерву с помощью микрошва. Подложка также может быть закреплена с помощью жесткой направляющей трубки, в которую вводится нерв до соприкосновения с подложкой. К недостаткам данной конструкции можно отнести увеличенную массу МЭМ, сложность изготовления, а также увеличение

риска повреждения нерва при имплантации. Нулевым электродом может являться любой из активных электродов (при этом их может быть несколько), он также может быть выполнен в виде металлизированной поверхности большой площади на периферии подложки (при этом уменьшается общее число электродов на подложке).

Как правило, в МЭМ такого типа площадь отдельного микроэлектрода составляет несколько мкм^2 , импеданс составляет от 150 до 300 кОм в зависимости от материала. Диаметр отверстий – 30–70 мкм , ширина соединительных проводников – 8–10 мкм , толщина подложки – 10–20 мкм .

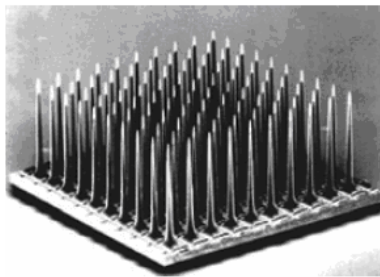
Планарные массивы микроигл (ПММ) представляют собой массив из микроигл, зафиксированных на пластине. Острие каждой микроиглы является электродом и, как правило, выполняется из оксида иридия [3] или платиноиридиевого сплава [8]. Вся остальная конструкция выполнена из изолирующего биосовместимого материала. Площадь пластины составляет несколько мм^2 . Контактные площадки располагаются на задней поверхности пластины.

МЭМ подобного типа являются наиболее подходящими для записи сигналов с большого числа изолированных нервных волокон. Необходимо отметить универсальность МЭМ такого типа – они могут быть имплантированы как в кору головного мозга, так и в периферические нервы. Кроме того, они обеспечивают хорошее пространственное разрешение, позволяя фиксировать сигналы от небольших групп нейронов, находящихся вблизи острия иглы. Имплантация подобных МЭМ достаточно проста и занимает чуть более 2 часов [9].

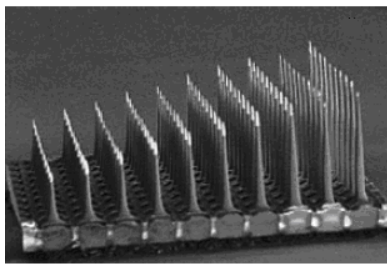
Одна из конструкций МЭМ приведена на рис. 1, в. Данный МЭМ представляет собой массив из платиноиридиевых игл (диаметр 25 мкм) с зачищенными концами, расположенными коаксиально внутри защитной кварцевой трубки, предназначенной для безопасной и надежной фиксации МЭМ. Такое решение обеспечивает быстрое установление надежного электрического контакта [8].

Более совершенные конструкции изображены на рис. 2. МЭМ на рис. 2, а (так называемый UEA, Utah Electrode Array) состоит из 100 микроигл длиной 1,5 мм, расположенных на квадратной силиконовой подложке размером 4×4 мм. Контактные площадки выполнены из золота и расположены на другой стороне подложки. Для соединения МЭМ с электронными компонентами служат изолированные золотые

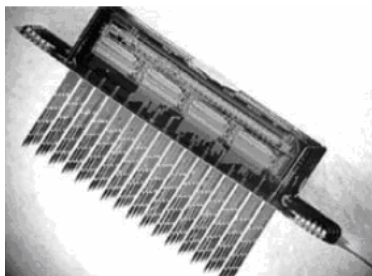
проводники диаметром 30 мкм. МЭМ на рис. 2, б (так называемый USEA – Utah Slanted Electrode Array) отличается от предыдущего тем, что длина микроигл линейно изменяется от 0,5 до 1,5 мм. Благодаря этому достигается более равномерное распределение в пространстве электрических контактов «микроэлектрод – группа нейронов» (каждый электрод контактирует с нейронами, располагающимися не далее 200 мкм от него) и лучшее пространственное разрешение.



а



б



в

Рис. 2. Планарные массивы из микроигл:
а – UEA, Utah Electrode Array;
б – USEA – Utah Slanted Electrode Array;
в – МЭМ с интегрированными активными электронными компонентами [3]

Контактные площадки выполнены по специальной технологии (MFI – MicroFlex Interconnection), позволяющей создавать качественные и надежные микроразъемы из золота. Сопротивление такого разъема составляет 40–100 Ом и практически не зависит от температу-

ры и влажности. Применение разъемов такого типа облегчает процесс имплантации, делает его менее травмоопасным, увеличивает надежность и срок функционирования имплантируемой системы компонентов. На рис. 2, в приведен МЭМ с интегрированными активными электронными компонентами. Особенностью этого МЭМ является то, что электроды располагаются равномерно по всей длине микроиглы, а не только на острие. Таким образом достигается равномерное трехмерное распределение электрических контактов в пространстве нерва.

Ряд экспериментов по имплантации МЭМ данного типа [3, 4] (в том числе и с участием людей [9, 10]) показал принципиальную возможность безопасного, стабильного и длительного использования МЭМ данного типа как для съема электрических сигналов от нервных волокон, так и для стимуляции афферентных нервных волокон с целью создания искусственных ощущений. Доступны коммерческие версии подобных МЭМ (например, производства фирм NeuroNexus Technologies и Cyberkinetics Neurotechnology Systems).

Манжетные электроды (*cuff electrodes*) представляют собой пластину из гибкого материала, на внутренней поверхности которой располагаются несколько (до 12) электродов относительно большой площади (от 70 мкм² до 2 мм²) (рис. 3).

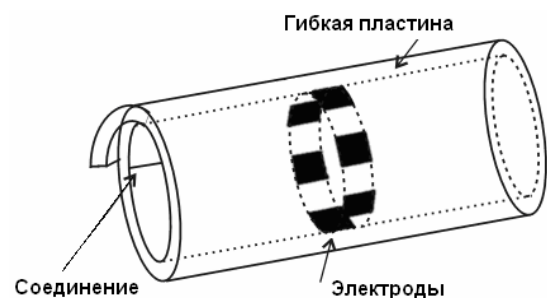


Рис. 3. Схематичный вид манжетного электрода (проводники не показаны)

Проводники интегрируются в пластину. При имплантации нерв сначала «обертывают» пластиной, а затем фиксируют ее таким образом, что электроды образуют контакт с поверхностью нерва.

Данный тип электродов, как правило, применяется для электрической стимуляции мышц (ФЭС – функциональная электрическая стимуляция), а также для регистрации сигналов с афферентных нервных волокон. К преимуществам данного типа МЭМ можно отнести простоту

изготовления, малую травмируемость нерва, легкую имплантацию, к недостаткам – небольшое количество электродов, что, по нашему мнению, делает применение данного типа электродов для целей управления протезами малоэффективным и нецелесообразным.

На рис. 4 показана одна из разновидностей электродов данного типа – так называемый FINE-электрод (Flat Interface Nerve Electrode – плоский электрод для соединения с нервом), изготовленный из металла с эффектом памяти формы. Он содержит 7 электродов, каждый из которых образует 12 контактов с нервом. В работе [11] отмечается, что данный тип электрода обеспечивает стимуляцию отдельных групп аксонов благодаря тому, что при фиксации он слегка сплющивает нерв, уменьшая таким образом расстояние от электрода до глубоко расположенных аксонов. В работе [12] описывается успешное применение коммерчески доступного электрода данного типа для записи сигнала с нерва (sacral nerve), характеризующего наполнение мочевого пузыря собаки.



Рис.4. Схематичный вид FINE-электрода

В работе [13] описываются так называемые *оптоволоконные нейроинтерфейсы*, которые можно выделить в отдельный тип МЭМ. Основными элементами такого МЭМ являются: оптоаксоны, оптическая матрица, схема преобразования оптических сигналов в электрические (рис. 5).

Оптоаксоны размещены в пучке, покрытом общей оболочкой. С одной стороны он соединен с оптической матрицей, а с другой – покрыт лекарственным веществом, которое скрепляет пучок, придавая ему необходимые жесткость и эластичность. В процессе вживления лекарственное вещество рассасывается и оптоаксоны распределяются в нервной ткани (рис. 6).

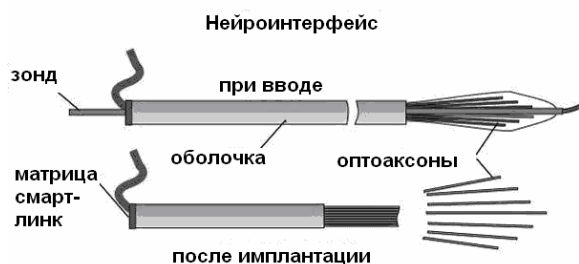


Рис. 5. Оптический нейроинтерфейс

Несущим элементом оптоаксона служит световод диаметром 5–10 мкм. На торце световода размещена наноструктура, содержащая миниатюрный фотоэлемент и разрядник. Фотоэлемент состоит из полупрозрачного электрода, слоя фотоактивного вещества и торцевого контакта. Вся наноструктура покрыта слоем резистивного вещества, а затем слоем диэлектрика толщиной 5–10 нм.

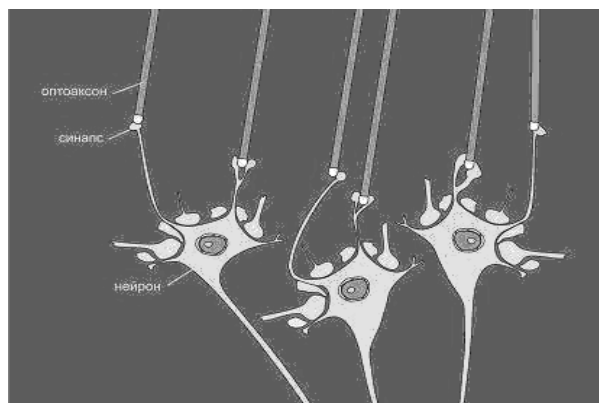


Рис. 6. Соединение оптоаксонов с нейронами

В качестве фотоактивного вещества могут использоваться поликристаллические пленки диселенида меди и индия (CuInSe_2) или теллурида кадмия (CdTe). В качестве полупрозрачных электродов можно использовать проводящие оксидные пленки из SnO_2 , In_2O_3 или $\text{SnO}_2 + \text{In}_2\text{O}_3$. Для формирования пленки изолятора можно применить хорошо зарекомендовавший себя на практике диоксид кремния.

На электрической схеме оптоаксона (рис. 7) показана форма исходного импульса и форма импульса переносного внеклеточного потенциала, действующего на мембрану нейрона.

Оптические матрицы содержат светоизлучающие и светочувствительные ячейки, расположенные в шахматном порядке так, чтобы на каждый торец оптоволоконного световода попадало минимум по одной светоизлучающей и светочувствительной ячейке. Со стороны, обращенной к нейронной структуре, на конце ка-

ждого световода сформирована активная наноструктура, которая содержит жидкокристаллический модулятор, чувствительный к электрическому полю или микрогидроакустическим импульсам, возникающим при работе нейронов. С помощью активной наноструктуры, размещенной на конце каждого оптического волокна, луч в световоде модулируется в зависимости от активности ближайшего нейрона и отражается обратно в многоканальную матрицу, где в светочувствительной ячейке преобразуется в электрическую форму [13].

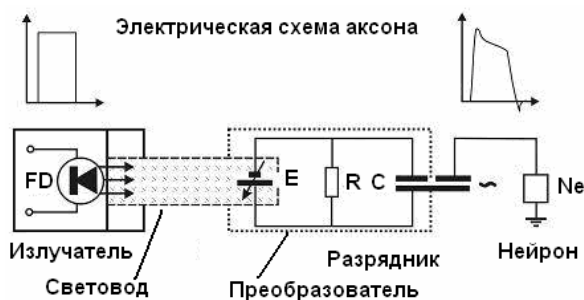


Рис. 7. Электрическая схема оптоаксона

Следует отметить, что МЭМ такого типа появились относительно недавно и требуют детального и тщательного изучения. К потенциальным преимуществам можно отнести тот факт, что число оптоаксонов в таких МЭМ на порядок больше количества электродов в других типах МЭМ и, по прогнозам специалистов, должно постепенно приблизиться к количеству реальных нервных волокон, которые ими заменяются. Так как оптоаксоны не имеют прямой гальванической связи с окружающими клетками, то, во-первых, оказывают меньшее влияние на нервную ткань, а во-вторых, соединение «оптоаксон – нервная клетка», вероятно, будет более стабильным и надежным.

К недостаткам можно отнести отсутствие жесткой фиксации МЭМ такого типа на нерве, относительную сложность изготовления и дополнительные погрешности, вносимые МЭМ, связанные с преобразованием сигналов.

3. РЕГИСТРАЦИЯ И ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ

Усиление, аналого-цифровое преобразование, а также предварительная обработка зарегистрированного сигнала могут быть выполнены с помощью имплантируемых электронных компонентов, передача осуществляется с помощью специальных приемо-передающих устройств. Детальный анализ полученных сигналов, формирование управляющего воздействия

на исполнительный механизм (протез), а также формирование стимулирующих импульсов для создания искусственных ощущений происходит во внешнем управляющем устройстве. Рассмотрение технических средств и методов, применяемых для этих целей, было выполнено авторами ранее [14, 15] и в рамки данной статьи не входит.

По данным [3, 9, 12], записываемые микроэлектродами сигналы в большинстве случаев представляют собой импульсы, схожие по форме с потенциалом действия двигательной единицы. Амплитуда импульсов – от 2 до 200 мкВ. В работе [3] отмечается, что около 1/3 электродов регистрируют изолированные сигналы от отдельных аксонов (отсутствует корреляция между сигналами), 1/3 регистрируют сильно коррелированные сигналы, 1/3 регистрируют локальные наведенные сигналы (шум). Информационную ценность для задач управления протезами представляет не форма регистрируемого сигнала, а такие параметры, как средняя частота появления потенциалов (спайков), зависимость распределения появления спайков от времени и др. По данным [16] эта величина составляет порядка нескольких сотен спайков в секунду. Наибольшее количество спайков регистрируется в течение 100 мс с момента возникновения команды на осуществление движения.

Следует отметить, что область применения имплантируемых МЭМ не ограничивается протезированием конечностей. Возможными областями практического применения могут быть восстановление слуха, зрения, управление состоянием мочевого пузыря, уменьшение болевых ощущений при хроническом болевом синдроме и т. д.

ВЫВОДЫ

Развитие технологий создания стабильных и безопасных электрических контактов технических устройств с НС человека сделало принципиально возможной долгосрочную регистрацию сигналов с нервных окончаний, что открывает широкие возможности для создания нейроуправляемых протезов. Однако для широкого практического применения МЭМ в системах управления протезами необходимо выполнить еще очень большое количество исследований и экспериментов. К проблемам, на решение которых следует обратить внимание специалистов, можно отнести следующие: прежде всего – обеспечение безопасной и долговременной (несколько десятков лет) интеграции МЭМ

в НС; снижение уровня повреждений нервных клеток и окружающих тканей при имплантации; разработка средств и способов передачи регистрируемых сигналов и энергии к имплантируемым компонентам; разработка средств и методов обработки и декодирования сигналов от НС в масштабе реального времени и др.

Тем не менее, несмотря на то, что на данный момент практические результаты применения описанного подхода восстановления функций утраченных конечностей достаточно скромные, на наш взгляд, дальнейшие усилия ученых и инженеров приведут к созданию принципиально нового поколения систем управления протезами, по ряду основных значимых параметров максимально приближенных к естественным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Славуцкий Я. Л.** Физиологические аспекты биоэлектрического управления протезами. М.: Медицина, 1982.
2. Micromashed, Polyimide-based devices for flexible neural interfaces / T. Stieglitz [et al] // *Biomedical Microdevices*, 2:4, 2000.
3. **Norman, R.** Technology insight: future neuroprosthetic therapies for disorders of the nervous system. / R. Norman // *Nature clinical practice: neurology*. 2007. Vol. 3, no. 8.
4. **Dhillon G., Horh K.** Direct neural sensory feedback and control of a prosthetic arm // *IEEE Trans. Neural Syst Rehabil. Eng.* 2005. Vol. 13.
5. A Low-Power Integrated Circuit for a Wireless 100-Electrode Neural Recording System Solid-State Circuits / R. R. Harrison [et al] // *IEEE Journal of Biomedical Engineering*. 2007. Vol. 42, Issue 1.
6. Chronic neural recordings using silicon microelectrode arrays electrochemically deposited with a poly (3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) film / K. Ludwig [et al] // *J. Neural Eng.* 2006. № 3(1).
7. Sieve electrode which can be connected to a nerve stump / T. Stieglitz [et al] // US patent no. 6,908,470, issued on 21.06.2005.
8. **Riso R.** Strategies for providing upper extremity amputees with tactile and hand position feedback – moving closer to the bionic arm // *Technology and Health Care*. 1999. № 7.
9. The Application of Implant Technology for Cybernetic Systems / W. Kevin [et al] // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60, no. 10.
10. Brain-controlled interfaces: movement restoration with neural prosthetics / A. Schwartz [et al] // *Neuron*. 2006. Vol. 52.
11. **Levental D., Durand D.** Subfascicle stimulation selectivity with the flat interface nerve electrode // *Annals of biomedical engineering*. 2003. Vol. 31.
12. Low-Power CMOS interface for recording and processing very low amplitude signals / A. Harb [et

al] // *Analog integrated circuits and signal processing*. 2004. No. 39.

13. **Никитин В. С.** Многоканальные оптоволоконные нейроинтерфейсы // *Наноиндустрия*. 2009. № 1.

14. Современные системы управления протезами. Конструкции электродов и усилителей биосигналов / Д. Р. Сафин [и др.] // *Электроника: наука, технология, бизнес*. 2009. № 4.

15. Вопросы построения нейроуправляемых протезов / Д. Р. Сафин [и др.] // *Медицинская техника*. 2009. № 4.

16. **Richmond B. J., Wiener M.** Decoding algorithm for neural responses // US patent no. 7,442,212, issued on 28.10.2008.

ОБ АВТОРАХ



Сафин Джамшид Рашидович, асп. Уфимск. гос. академии экономики и сервиса. Дипл. инж. по мед. технике (УГАТУ, 2006). Готовит дисс. по интеллектуальным системам управления протезами.



Пильщиков Игорь Сергеевич, асп. каф. информ.-измерит. техн. Дипл. инж. по мед. технике (УГАТУ, 2006). Иссл. в области мед.-биол. техники, информ.-измерит. техники и технологии.



Ураксеев Марат Абдуллович, проф. той же каф. Дипл. инж. (ТашПИ, 1963). Д-р техн. наук. Иссл. в обл. измерит. техники.



Мигранова Регина Марсовна, асс. каф. теор. основ электротехн. Дипл. инж. по биотехн. и мед. аппаратам и системам (УГАТУ, 2006). Готовит дисс. в обл. измерений параметров электр. сигналов и цепей.