

# What's fun in EE

臺大電機系科普系列

## 生醫微奈米感測器及致動器晶片

Bio & Medical Sensors/Actuators On a Chip

田維誠／臺大電機工程系教授

### 簡介

本文將介紹以微機電系統（MEMS）之晶片製作技術用於研發微奈米感測器／致動器晶片及在生物醫療及檢測之應用，並將著重於體內醫療檢測應用領域加以介紹闡述。本文將以微型神經探頭（micromachined neural probe）於腦神經之檢測為例來作介紹。

### 體內應用：微型神經探頭

在過去數十年來，人類一直致力於揭開腦神經的神秘面紗，並找出更多治療與神經病變有關的方法。隨著科技日新月異，神經探頭的發展幫助了人類觀察、了解許多神經運作的過程，也為治療開啟了一個新的契機！

直接植入於人體的神經探頭，可用來記錄神經運作的訊號，也可直接用來刺激特定區塊的神經。在記錄神經訊號上，神經探頭不但可以用來診斷疾病，如癲癇，偏頭痛，老年癡呆症等，還有可能用來幫助癱瘓的病人用神經訊號操作義肢，換句話說，研究人員可藉此發展出新的人機介面，讓人類可以直接由神經訊號操作電腦或機器手臂。在神經電刺激上，可藉由適當的電刺激，刺激神經元的成長，來幫助受傷的病人回復，達到治癒的效果。另外，針對特定狀況的視障與聽障者，植入神經探頭及配套設施，也將幫助病人重見光明或聽見聲音。舉例來說，截至西元 2005 年，人工耳蝸就已經幫助了超過七萬人可以有效了解語音對話及聽見環境的聲音。在更近年的發展，也有許多團隊開發更多功用的神經探頭，在探頭上設計出微流體構造，可以更直接的將藥物送達指定的部位。這些前瞻性的發展，將在未來人類面對複雜的神經疾病時，提供莫大的助益！

在神經探頭的發展上，早期在 1950 年代時，就有人開始利用金屬線包覆絕緣層做為電極，以束狀的方式做為多通道的感測器。隨著半導體製程的進步，在 1970 年代開始有團隊研究 silicon-based probe，技術成熟的製程使得神經探頭的電極位置、線路都可以準確的定義。而在近幾年，polymeric microprobe 的發展非常受到矚目，因為它不但具有較簡單的製造程序，其柔軟性與生物相容性與的優點也有助於在人體中的長期植入。隨近幾十年來的發展，許多神經探頭都被應用到了神經科學及 neural prosthetic 的研究。[1]

目前仍有相當多的團隊努力的研究來克服許多面臨的挑戰，這些挑戰包含了非傳統製程導致的高成本及低良率，晶片缺乏 IC 的整合以至於有過大的雜訊，現有製程又限制了設計上的彈性及材料的選用。此外，有些神經探頭需要長時間的植入，因此生物相容性也扮演了相當重要的角色。以上等等因素都是在設計一神經探頭時需要考慮的地方。

## 以矽晶片為基材之神經探頭 ( Silicon based probe )

隨著半導體工業的進步，許多技術也開始被應用到神經探頭的製造中。除了因為製程可以準確的定義神經探頭的電極位置、線路，探針的大小、粗細外，製程的可重覆性也帶來了大量生產與降低成本的可能性。而且，用半導體製程也使得探針可以直接整合電路，有助於降低 SNR (訊號雜訊比)，讓偵測到的神經電信號更加的清晰，也藉此讓整體的體積變小。一般來說，神經探頭有許多的基本要求，例如體積要小、生物相容性要高，才能降低植入對人體的傷害；probe 的架構要穩固，才能禁得起植入手術時承受的壓力。以矽晶片為基材之神經探頭在許多點上都有相當好的表現。[2]

## Silicon-On-Insulator ( SOI ) based probe

在以矽晶片為基材之神經探頭中，有許多是利用 SOI 的晶圓製成的。SOI 晶圓就是在矽晶圓中加入了一層薄薄的氧化層 (SiO<sub>2</sub>)，在此氧化層的上下兩面分別形成了 probe shank 的 device layer ( Fig. 1 (a) 中的上層 )，即另一面則形成了 handle wafer ( Fig. 1 (a) 中的下層 )，由於現在已經有許多對氧化層及矽基板有高度選擇性的蝕刻液可用，因此可以以蝕刻掉欲去除的部份 handle wafer，由預留下的另一層 device layer 準確的定義出厚度，SOI based probe 的最大好處就是在此。[3]

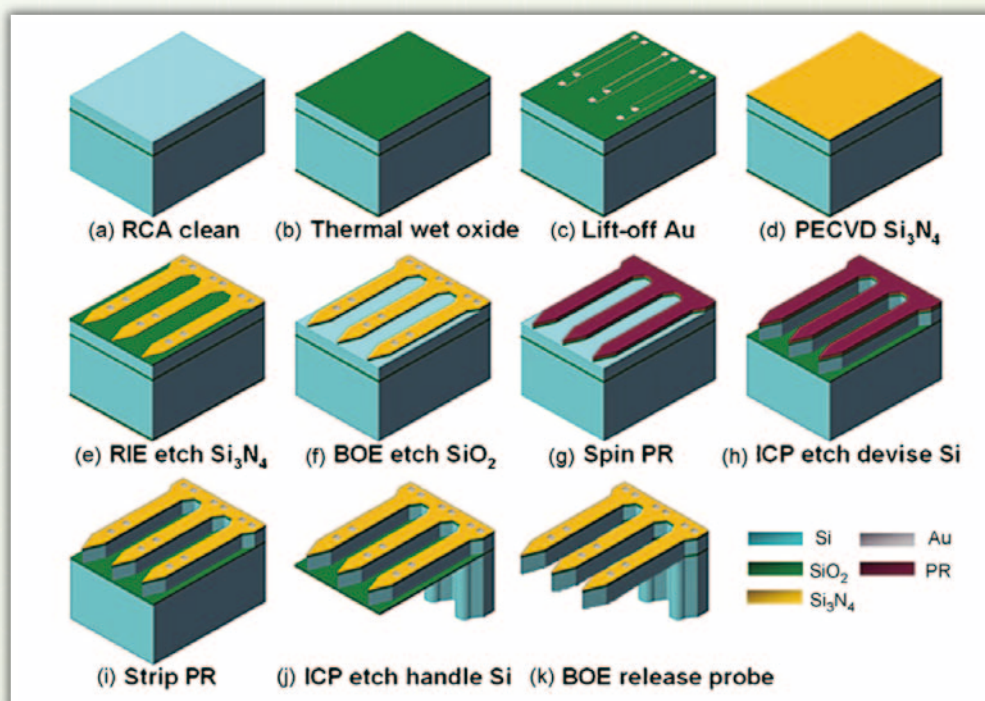


Fig. 1 An example of fabrication process flow for SOI based probe. [3]

接著在這裡簡單介紹一種 SOI based probe 的製做流程。參考 Fig. 1，首先利用舉離法 (Lift-off) 把神經探頭上的線路定義出來。接著鋪上絕緣層，再用不同的蝕刻方式及光罩，把神經探頭針頭部份的形狀做出。最後，把其下的矽及氧化層去除，整個流程就大致完成。其沒有去除矽和氧化層的部份，是做為連接後端電路的基板用 (可參照 Fig. 2)。

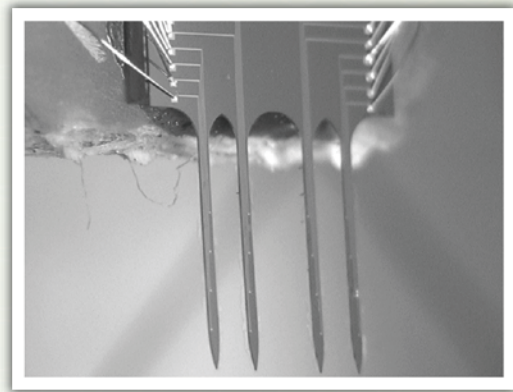


Fig. 2 SOI based probe 範例。[4]

目前 SOI based probe 已經有相當多團隊不同的研究成果，也都有各自獨特的特色。舉例來說，University of Berkeley 的團隊在針頭部份設計了微流體通道，使 probe 在電訊號記錄及刺激外，還具有給藥 (drug delivery) 的能力。另外，此團隊亦嘗試用不同的方式來增加生物相容性，這些在 probe 的表面做出不同的凹凸溝槽，增加細胞與 probe 接觸的表面積。除此之外，也有幾個可能的方式像是包覆特定生物相容性較佳的聚合物或表面做特殊的化學處理來加強細胞的附著性。

### 其它以微機電系統技術研發之神經探頭

在以矽晶片為基材之神經探頭之中，還有一個相當著名的「Michigan Probe」[5]，其中一例可見 Fig. 3。這一個由 Prof. Wise 和 Prof. Najafi 領導的團隊開發的神經探頭形式從單柄、2-D 多柄到 3-D 多柄的都有，在下面以介紹 3-D 部份的為主。

首先，在這裡先簡單介紹其神經探頭的設計架構，接著在後幾段將說明其不同製作方式及其優缺點。參考 Fig. 3，可以了解其基本架構：在矽晶片的平台上，利用不同架設及排列的方式，將原來的 2-D 整合成立體的形式。接著，將探針上的線路連到平台上的晶片上，做進一步的信號處理，以得到更好的信號，並可直接在此晶片上做 wireless interface，將得到的信號輸出。反之，若欲加入給藥功能，便須加上一個 Electro-Fluidic Cable，以連接神經探頭至一儲藥槽，做為給藥的來源。最後，用一個封蓋 (圖中是 Glass Cap) 把平台上的組件密封住。此即為其設計架構。

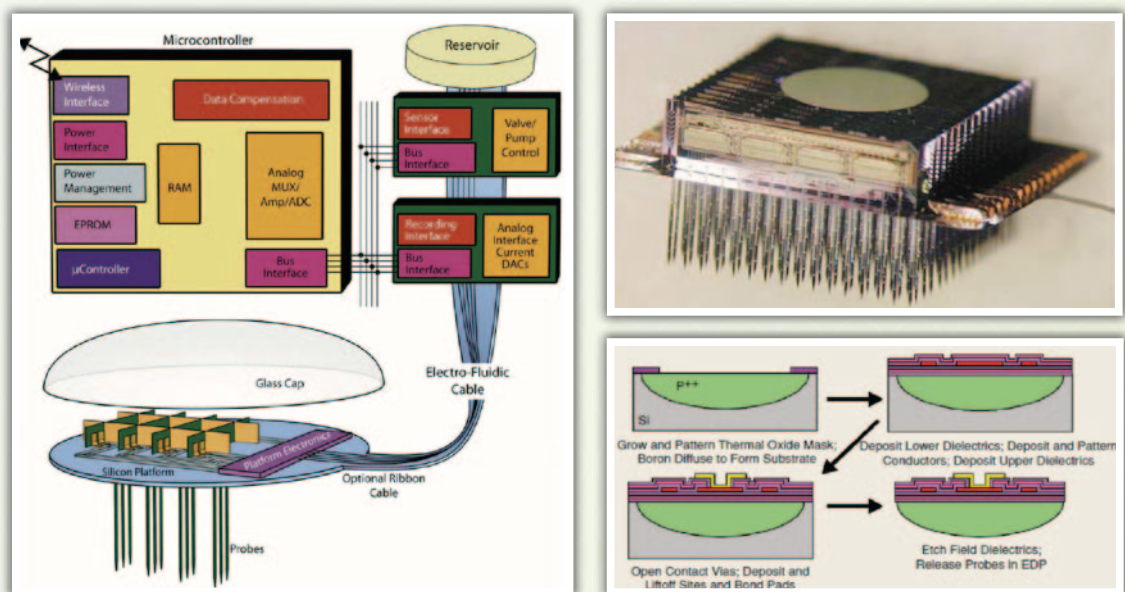


Fig. 3 (左) 系統架構示意圖；(右上) 3-D 1024-site 128-channel 電極陣列照片 [1]；(右下) 製造流程 (經簡化) 6。[5]

在了解了基本架構之後，在這裡簡單說明其製作的流程。要做出如 Fig. 3 所示的神經探頭，首先必需完成幾個要件：探針部份、Spacer（用來架設及排列探針部份的零件）、矽晶片平台、信號處理之晶片、封蓋。在這裡將對「探針部份」做較進一步的說明。

關於探針部份的製做方式，可參考 Fig. 3，一開始先利用硼擴散（Boron diffusion）的方式定義出探針的大小、長度。接著，在上面加上絕緣層，由氧化矽—氮化矽—氧化矽疊合而成，形成一種應力補償（stress compensation）的三明治架構。在第一層絕緣層之上再用多晶矽（polysilicon）鋪設為線路，而線路之上又再又加上第二層的絕緣層。下一步，濺鍍上金、鉻，做為記錄／刺激電極與連接後級的電極。最後，再將其它部份去除，留下探針部份即完成。完成探針及其它部份後，如何有效的組裝也是一個值得思考的議題，這部份可詳見參考資料。[5] 近幾年 Michigan probe 又推出了設計上的革新，克服過去厚度太大的問題，可見 Fig. 4。其革新主要來自於在探針加入可撓性部份的改造，將使探針的電路部份可以彎曲與平台平行。[6]

一般來說，Michigan probe 在神經科學上的應用是相當成功的，目前主要的問題在於「探針厚度」及「耐久性」上，原因在於溼蝕刻製程上有 15  $\mu\text{m}$  的極限，此造成的潛在危險在於在大腦中斷裂與傷害到組織的可能性。

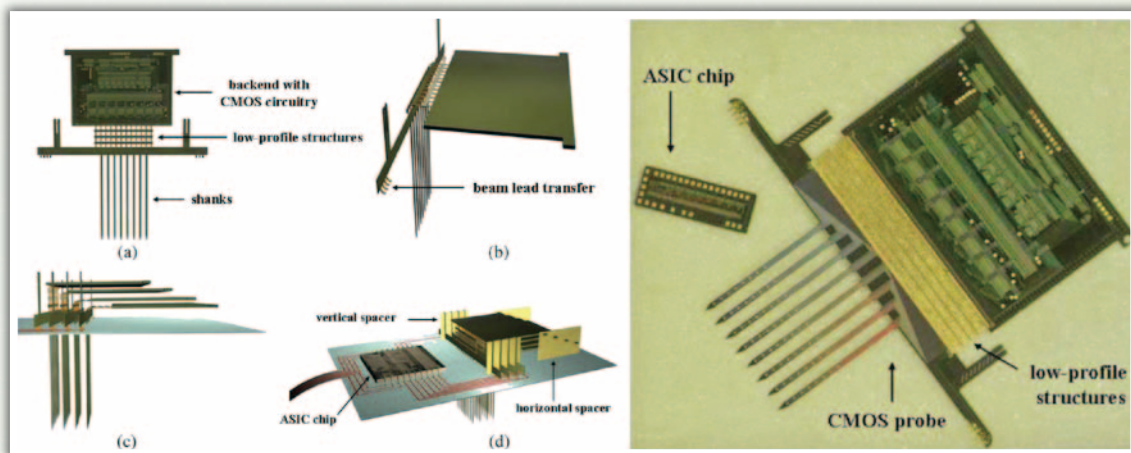


Fig. 4 (左) 組成示意圖；(右) 加入可撓性特性的探針之照片。[6]

除了上述的「Michigan probe」之外，「Utah probe」也是以矽晶片為基材之神經探頭中相當著名的 3-D 結構探針，其圖可見 Fig. 5。Utah probe 的結構相當的特別，其每一個探針只有一個刺激／記錄電極，如 Fig. 5 (b)，而探針本就是導體，將信號傳至另一側的連接電極，導出後可再做進一步的信號處理。也因為每一個探針本就是導體，在基板上需要用玻璃絕緣層將每個探針隔開。

接著介紹 Utah probe 的製造方式。[1] 第一步是建立絕緣層，先利用 dicing saw 將一面切割出格狀的溝槽，再將玻璃填充入溝槽中，並經過幾道去除氣泡的程序來確保其絕緣性。第二步則是建立 3D 立體結構，再利用 dicing saw 初步切割出每個探針的部份。第三步接著利用化學蝕刻的方式，將每個柱狀的形狀結構修正成想要的形狀。蝕刻後，可以明顯看出玻璃絕緣層形成格紋。第四步利用特殊方式在每個探針上鍍上電極金屬。第五步，將平板背面用金屬線連接，或是直接接上多功電路，做為信號輸出。最後一步，用絕緣且生物相容性高的 polyimide 包覆主體，並露出電極部份，即大致完成 Utah probe。

Utah probe 的優勢在於其低成本的製程。缺點在於這種製做方式探針的最大長度將受限於 wafer 的厚度，最大的極限在 1.5 mm，且每一個探針上也只能有一個刺激／記錄電極。另外其後接上的金屬線路也帶來生物相容性的問題，使其不利於長期的植入。



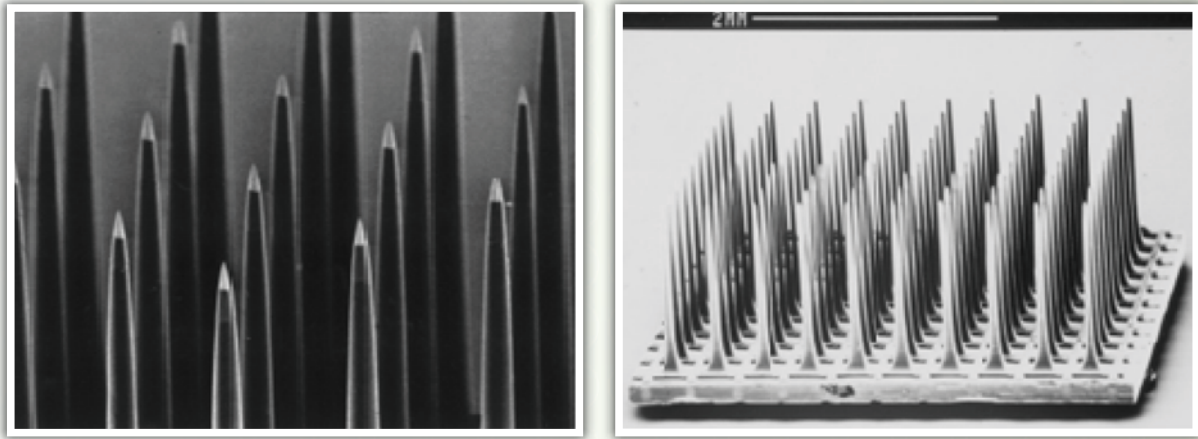


Fig. 5 SEM 照片 (a) The Utah array. (b) 探針尖端 . [1]

### 以聚合物材料為基材之神經探頭

在神經探頭研究中，已有許多研究探討聚合物材料對探針的應用。其帶來的好處主要在於較好的生物相容性、較佳的延展性與柔軟性有助於長期植入；以及相對較簡單的製程帶來較低的成本。目前來說，有許多應用是利用聚合物來取代原來「氧化矽 — 氮化矽 — 氧化矽」構成的絕緣層。例如上文敘述到的 Utah probe，就是用 polyimide 做為外部的絕緣層。以主體為聚合物的探針來說，其缺點為太過柔軟。太過柔軟使其植入不易，也容易使探針偏離目標區域。此外，polyimide 吸收水份的特性也將使材料有變質的問題。

在以聚合物材料為基材之神經探頭中，本文就以臺灣的國立交通大學「NCTU probe」作為範例。[7] 在 NCTU probe 的設計中，利用在 polyimide 中夾一層金屬的方式來強化硬度，克服上述過於柔軟帶來的問題。其架構可見 Fig. 6。

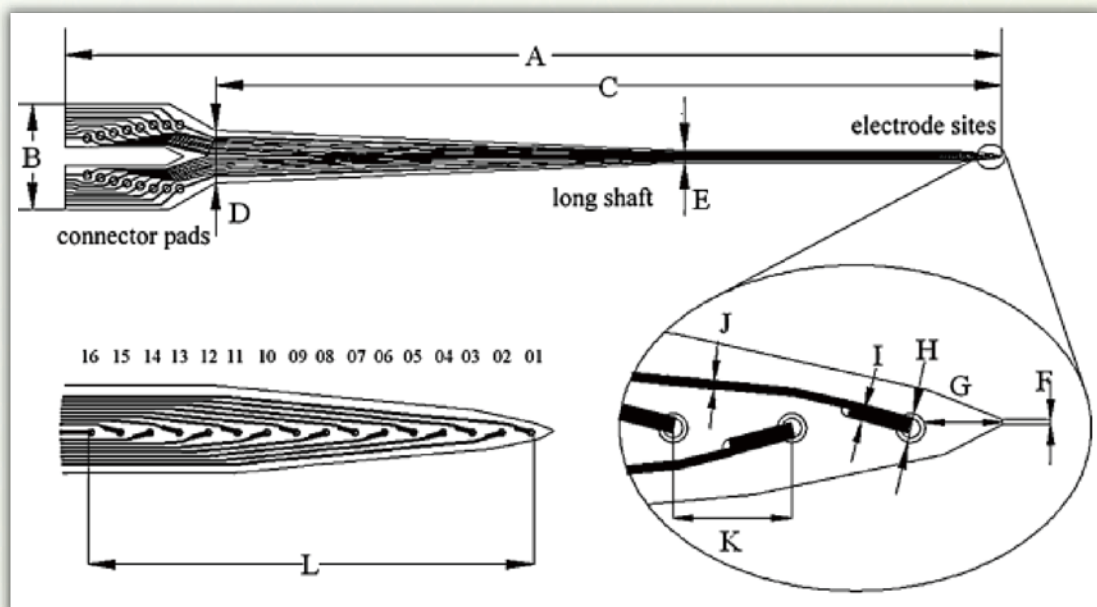
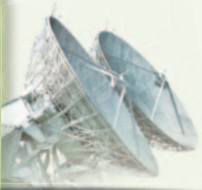


Fig. 6 Schematic view of the NCTU probe (not drawn to scale). The probe was constructed with integrated connector pads, a long shaft and recording sites. The tip of the probe was designed with a 50 tapered angle. [7]



接著介紹 NCTU probe 的製造方式，可參考 Fig. 7。在步驟 (A)，先依序鋪上不同層的材料後，在 polyimide 上鍍上一層 Chrome，作為加強結構用。步驟 (B)，鋪上第二層的 polyimide layer，再鍍上一層金屬，並將其蝕刻，以做為探針上的線路。步驟 (C)，在線路上再鋪上一絕緣層 polyimide，並用 O<sub>2</sub> plasma etching，打開刺激／記錄電極與連接電極的位置。在步驟 (D)，用電鍍將金鍍在電極位置。最後一步驟 (E)，以適當的 mask 遮罩後，用 O<sub>2</sub> plasma etching 將 probe 的形狀做出。

由 Fig. 8 (B) 可看出，NCTU probe 仍具一定柔軟性，但已較一般 polyimide 具有堅硬。其探針實體可見 Fig. 8 (E)，Fig. 8 (F) 則為電極部份。

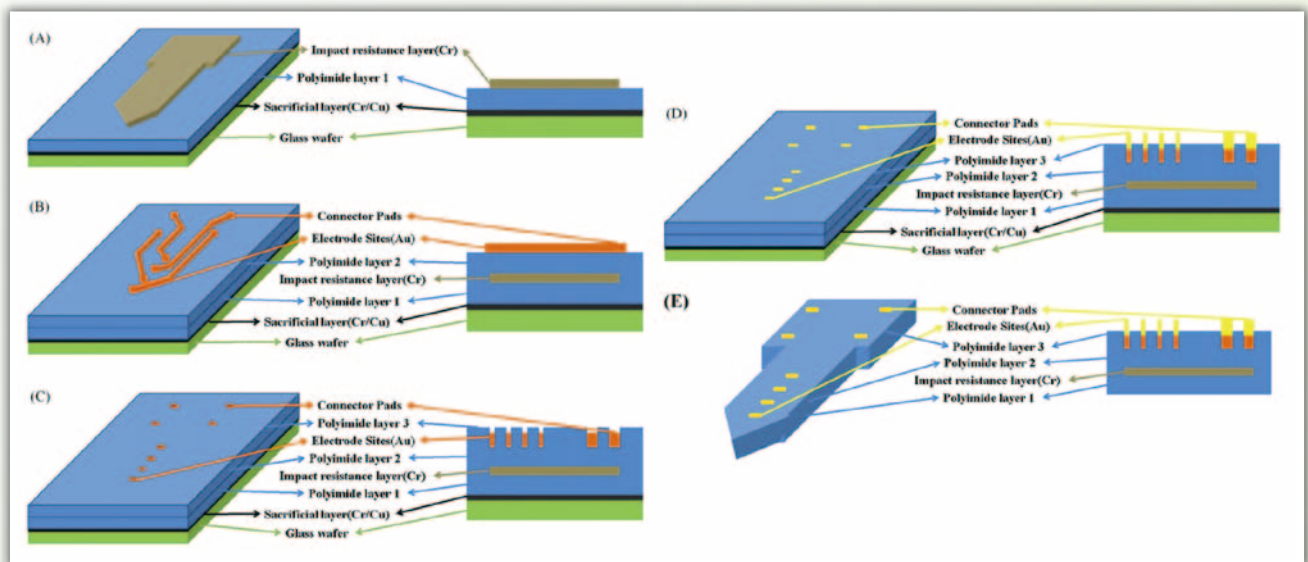


Fig. 7 製造流程示意圖。[7]

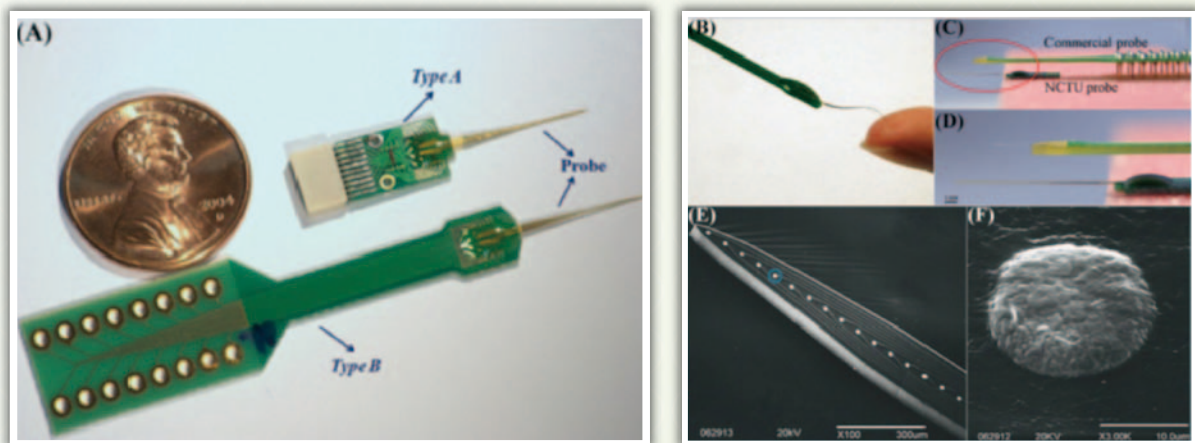


Fig. 8 成果展現 (A) The NCTU probe 可接於不同電路板作不同應用；(B) 可見其仍維持一定可撓性；(C) (D) 與商用 probe 比較可見其剛性較強；(E) SEM 圖；(F) 電極處，其表面粗糙。[7]

## 市場分析 [8]

以市場面來看，根據市場調查機構的 NeuroInsight 的估計，整體神經裝置的市場規模約有 70 億美元，年平均成長率約在 15%。以上述之神經調節的植入裝置部份來說，市場規模約有 23 億美元，年平均成長率約達 14%；其中神經外科手術設備也貢獻了 35 億美元，年平均成長率為 17%。在投資市場方面，針對神經裝置市場的風險投資在 2009 年的投資金額達到 15.8 億美元。



應用面來說，上述的植入裝置將有助於記錄腦部活動的狀況，使得門診時可能可以有一個疾病管理工具做為參考。這些植入裝置也可以被設計在不同的情況下，對腦部進行不同的刺激，或者有給藥功用的裝置可以傳遞微小劑量藥物。植入裝置也可以用來刺激神經細胞，使其可以長出新的軸突（axons）與樹突（dendrites），幫助中風病患復健。

在實際層面，研究人員仍不知道哪些病患會或不會對裝置的治療起反應，甚至也還不知道該如何以共通的方法來測量治療結果。Trifactas 的 Terry 表示：「每一個領域都需要試驗，這意味著得花上數年時間、以及大筆的金錢投資；但這有龐大的商機，因為人體是能以電能量運作的。」

## 結論

本篇文章希望能使讀者對體內醫療檢測有一個概觀的了解。本文介紹了神經探頭幾種型式與其設計的範例，以及神經探頭可能帶來的商機和醫療上的貢獻。科技的進步已在這半世紀來為神經探頭帶來許多突破性的進展，半導體工業的發展讓人們開始可以在很小的體積內做出電極陣列，也為其植入人體的可能性打開了一扇大門。然而，科技的進步也使許多研究團隊得以發展出許多神經探頭不同的設計，這些不同的設計在許多方面都有各自的優缺點，因此，在選擇適當的設計時，應該先考慮不同的需求，如：植入時間長短、成本、電極探針最大長度等等要素，再進一步思考可能適合的型式及製程方法，最後依據不同的需求，設計出最合適的神經探頭。在可預見的將來體內醫療檢測技術將於醫院扮演一舉足輕重的角色。

## 參考文獻

- [1] Mohamad Hajj Hassan, Vamsy Chodavarapu, and Sam Musallam, "NeuroMEMS: Neural Probe Microtechnologies," *Sensors* 8, pp. 6704-6726, 2008.
- [2] Ken D. Wise, "Silicon Microsystems for Neuroscience and Neural Prostheses," *IEEE engineering in medicine and biology magazine*, pp. 22-29, 2006.
- [3] Chang-Hsiao Chen, Da-Jeng Yao, Sin-Hua Tseng, Shao-Wei Lu, Chuan-Chin Chiao, Shih-Rung Yeh, "Micro-multi-probe electrode array to measure neural signals," *Biosensors and Bioelectronics*, 24, pp. 1911-1917, 2009.
- [4] Karen Cheung, Gun Lee, Kaj Djupsund, Yang Dan, and Luke P. Lee, "A New Neural Probe Using SOI Wafers with Topological Interlocking Mechanisms," 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine & Biology, October 12-14, 2000, Lyon, FRANCE, pp. 1-5.
- [5] K. D. Wise, D. J. Anderson, J. F. Hetke, D. R. Kipke, and K. Najafi, "Wireless Implantable Microsystems: High-density Electronic Interfaces to the Nervous System," *proceedings of the IEEE*, Vol. 92, No. 1, pp. , 76-97, 2004.
- [6] Ying Yao, Mayurachat Ning Gulari, James A. Wiler, and Kensall D. Wise, "A Microassembled Low-Profile Three-Dimensional Microelectrode Array for Neural Prosthesis Applications," *Journal of Microelectromechanical Systems*, Vol. 16, No. 4, pp. 977-988, 2007.
- [7] You-Yin Chen, Hsin-Yi Lai, Sheng-Huang Lin, Chien-Wen Choa, Wen-Hung Chao, Chia-Hsin Liao, Siny Tsang, Yi-Fan Cheng, Si-Yue Lin, "Design and fabrication of a polyimide-based microelectrode array: Application in neural recording and repeatable electrolytic lesion in rat brain," *Journal of Neuroscience Methods*, 182, pp. 6-16, 2009.
- [8] Rick Merritt, "Neural devices stimulate growing market," *EE Times*, Nov. 12, 2010.

