

تکنولوژی آرایه‌های چندالکترودی جهت ثبت‌های غیرتهاجمی سیگنال‌های عصبی: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۳۰ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۲/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۶/۰۱

ثبت فعالیت‌های الکتروفیزیولوژیکی نورون‌های مغزی در نیم قرن اخیر به‌عنوان یکی از ابزارهای کارآمد توسعه علوم اعصاب مطرح بوده است. از جمله تکنیک‌هایی که برای ثبت فعالیت سلول‌های عصبی به‌کار می‌رود، استفاده از آرایه‌های چند الکترودی است. آرایه‌های چند الکترودی یک پلت فرم بالقوه برای مطالعه الکتروفیزیولوژی سلولی است و برای ثبت عملکرد در بلندمدت و غیرتهاجمی بودن مشهور هستند. این آرایه‌ها شامل آرایه‌ای از الکترودها با ابعاد میکرومتری و نانومتری هستند و برای تحریک و ثبت پتانسیل عمل سلولی طراحی شده‌اند که به کمک فناوری‌های ریزماشین‌کاری ساخته می‌شوند. فلزاتی مانند طلا و پلاتین به‌دلیل هدایت الکتریکی زیاد و زیست‌سازگاری برای ساخت آرایه‌های چند الکترودی استفاده می‌شوند. با وجود رشد سریع، آرایه‌های چند الکترودی کنونی برای کاربردهای عصبی، هنوز با محدودیت‌هایی مانند نسبت سیگنال به نویز پایین و قدرت تفکیک فضایی کم روبرو هستند. برای دستیابی به‌وضوح مکانی بهتر و سطح نویز کمتر و در نتیجه سیگنال دقیق‌تر، نیاز به توسعه آرایه‌هایی با اندازه کوچکتر و امپدانس کمتر وجود دارد. در این میان، نانوساختارهای گوناگون مانند گرافن، نانولوله‌های کربنی و نانوذرات طلا با توجه به خواص جالب توجهی که دارند، تبدیل به کاندیدهای جذابی برای این کاربرد شده‌اند. در این مقاله، تکنولوژی آرایه‌های چند الکترودی، نحوه عملکرد و قسمت‌های مختلف آن معرفی شده و در نهایت چالش‌ها و پیشرفت‌های پیش روی این حوزه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. فناوری آرایه‌های چند الکترودی برای تحقیقات علوم اعصاب، تجزیه و تحلیل شبکه‌های عصبی، مطالعه اثرات دارو و مطالعات پروتزهای عصبی استفاده می‌شود.

کلمات کلیدی: پتانسیل عمل، الکتروفیزیولوژی، الکترودهای مینیاتوری، نانوساختارها، نورون.

محدثه وفائی^۱، راحله محمدپور^۱،
منوچهر وثوقی^۲، پژمان ساسان‌پور^{۳*}

۱- پژوهشکده علوم فناوری نانو، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران.

۲- دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران.

۳- گروه مهندسی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، ولنجک، بلوار دانشجو،
کودکبار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

تلفن: ۰۲۱-۲۳۸۷۲۵۶۶
E-mail: pesasanpour@sbm.ac.ir

رشد کنند. سلول‌های عصبی مختلف می‌توانند در غالب سیگنال الکتریکی به‌صورت همزمان ارتباط داشته باشند، بدین ترتیب مطالعات بر روی شبکه‌های عصبی امکان‌پذیر خواهد بود. به عبارت دیگر از MEAs برای اهداف ثبت الکتروفیزیولوژیکی موازی و چند مکانی استفاده می‌شود. در واقع، الکترودها به‌عنوان ترانسفورمر بین سلول‌ها و سیستم‌های الکترونیکی مورد استفاده برای مشاهده، ثبت و آنالیز پاسخ سلولی، عمل می‌کنند.^{۱،۲} MEAها معمولاً شامل یک فیلم

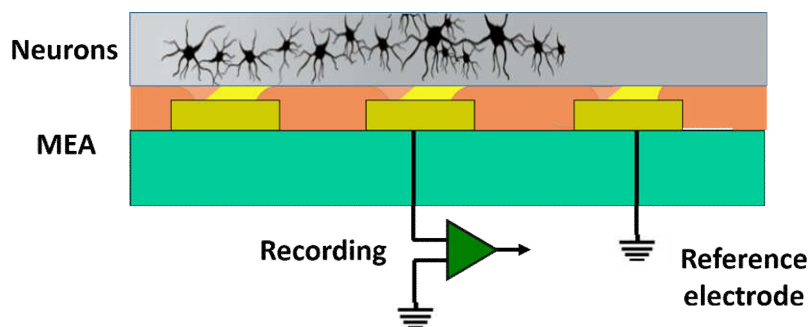
چندین فناوری رابط عصبی *In vitro* وجود دارند که در چند دهه گذشته به‌منظور طراحی و تجزیه و تحلیل مدارها و سلول‌های عصبی کشت شده، توسعه یافته‌اند. یکی از شناخته شده‌ترین فناوری‌ها، آرایه‌های چند الکترودی (MEAs) Multi-electrode arrays نوع مسطح هستند. MEAs یک پلت فرم حاوی رابط‌های الکتریکی برای ضبط و تحریک سلول‌های عصبی هستند.^۱ در این پلت فرم، حسگرها در سطحی تعبیه شده‌اند که بر روی آن سلول‌های عصبی می‌توانند

برای مطالعه الکتروفیزیولوژی سلولی است، برای عملکرد بلندمدت و غیرتهاجمی‌اش مشهور است. در این بررسی، نحوه عملکرد آرایه‌های چندالکترودی، ساختار و اصول طراحی مختلف آن توضیح داده می‌شود. در نهایت، در مورد پیشرفت‌های اخیر و چشم‌انداز آینده فناوری MEA بحث می‌شود.

نحوه عملکرد MEA: MEA شامل چندین سایت فلزی با خواص فیزیکی و شیمیایی پایدار برای ارسال سیگنال‌های الکتریکی از سلول‌ها به سیستم اندازه‌گیری، پردازش و خروجی نمایشگر است. شکل ۱ طرحواره‌ای از نحوه کار MEA در ثبت فعالیت سلول‌های کشت شده را نشان می‌دهد. جریان‌های غشا (اجزای خازنی یا یونی) و تغییرات ولتاژ ناشی از آن در دو طرف غشا، منبع اصلی سیگنال برای ثبت هستند. زمانی که پتانسیل عمل توسط نوروں تولید می‌شود، هردو مؤلفه جریان‌های خازنی و یونی (K^+ و Na^+) نزدیک غشا تشکیل می‌شوند و افت ولتاژ الکتریکی دو سر غشا تولید می‌شود. پتانسیل‌های عمل اصلی که در دو طرف غشا اندازه‌گیری می‌شوند (ثبت داخل سلولی)، به‌طور معمول در حدود 100 mV هستند، اما افت ولتاژ اندازه‌گیری شده از خارج غشا (ثبت خارج سلولی)، 1000 برابر کوچکتر است. دامنه سیگنال‌های خارج سلولی در حدود ده‌ها تا صدها میکروولت است که از لحاظ اندازه‌گیری الکتریکی به‌شدت کوچک است. برای اندازه‌گیری چنین سیگنال‌های ضعیفی، سنسورها (الکترودها) باید حساسیت بالا و نویز (Noise) گرمایی ذاتی کمی داشته باشند. این دو مورد می‌توانند با انتخاب موادی به‌دست آیند که در محدوده فرکانسی پتانسیل‌های عمل ($10,000\text{--}300\text{ Hz}$) امپدانس (Impedance) پایینی داشته باشند. امپدانس الکتریکی برای سیگنال سینوسی 1 kHz معمولاً به‌عنوان معیاری برای الکترودهای ثبت استفاده می‌شود.^{۱۴}

هنگامی که اجزای سلولی بر روی میکروالکترودها متصل می‌شوند، تغییرات میدان الکتریکی در نتیجه پتانسیل عمل، تغییرات پتانسیل الکتریکی را در اطراف خود سلول و بر روی میکروالکترودها ایجاد می‌کنند. به‌دلیل وجود محلول بین سلول و میکروالکترودها فصل مشترک الکترو-الکترولیت، شکل و دامنه سیگنال‌های شناسایی شده توسط میکروالکترودها، متفاوت از پتانسیل سراسری غشا است. با توجه به روی هم افتادن سلول‌های کشت شده یا وجود چندین لایه سلولی در برش‌ها، سیگنال ممکن است مجموع چندین میدان الکتریکی تولید شده

فلزی نازک هستند که بین دو لایه عایق قرار گرفته است. بر روی این فیلم فلزی، یک محل در معرض تماس به‌عنوان الکترودهای برای اندازه‌گیری تغییرات پتانسیل الکتریکی تولید شده توسط سلول‌های هدف در نظر گرفته می‌شود. این طراحی اولین بار توسط Thomas پیشنهاد شده است.^۴ آنها یک آرایه الکترودی Ni/Au بر روی یک بستر شیشه‌ای ساختند. پس از اینکه سلول‌های جوجه یک لایه یکنواخت بر روی الکترودها ایجاد کردند، آنها توانستند سیگنال‌های سلولی را ضبط کنند.^۴ Gross و همکاران نیز آرایه چندالکترودی ساختند و توانستند پتانسیل خارج سلولی Ganglion جدا شده از حلزون را ثبت کنند.^۵ Pine الکترودهای MEA خارج سلولی را با پیست تحریک داخل سلولی ترکیب کرد تا تکنیک MEA را اعتبارسنجی و به‌طور همزمان سیگنال خارج سلولی را تجزیه و تحلیل کند.^۶ در دهه ۱۹۸۰، MEA برای نظارت بر انواع مختلف سلول‌ها و بافت‌ها (یا برش‌ها) بیشتر مورد استفاده قرار گرفت. پس از کار Pine، تحقیقات در مورد شبکه‌های عصبی و نوروں در چندین گروه دیگر ادامه یافت.^{۹-۷} سیستمی که دارای تحریک و ضبط همزمان در یک تراشه MEA است، راهکار موثری برای انجام برخی تحقیقات بنیادین در مورد فعالیت‌های عصبی آرایه می‌دهد. این تلاش‌ها منجر شد تکنولوژی MEA برای کاربرد جدیدی در زمینه‌های فارماکولوژی و سم‌شناسی نیز استفاده شود.^{۱۰} MEA برای نظارت بر سلول‌های قلبی کشت شده اولیه و سلول‌های بنیادی مشتق شده از سلول‌های بنیادی جنینی نیز استفاده می‌شود.^{۱۱} به غیر از ضبط سیگنال در سلول‌های کشت شده، MEA همچنین می‌تواند انتشار سیگنال در بافت یا برش را تشخیص دهد. از این طریق نقشه‌برداری از شبکه و توزیع مسیر سیگنالی‌نگ در بافت یا برش بهتر درک می‌شود. Jobling و همکارانش، اثربخشی FET را با استفاده از میکروالکترودهایی به عنوان گیت در ضبط پتانسیل میدانی از برش‌های هیپوکامپ همراه با اعمال محرک نشان دادند.^{۱۲} چند سال بعد، MEA برای تجزیه و تحلیل برش‌های مختلف توسعه داده شد. به استثنای کاربرد *In vitro*، پروب‌های حاوی میکروالکترودها برای ضبط یا تحریک طولانی‌مدت در داخل بافت نیز طراحی شدند.^{۱۳} این پیشرفت‌ها چشم‌انداز بالقوه‌ای در زمینه جراحی مغز و اعصاب دارد. در طراحی MEA، اندازه، جنس مواد و توزیع الکترودها باید بر اساس انواع سلول‌های مختلف، برش‌ها یا بافت‌های *In vivo* تنظیم شود. MEA که یک پلت‌فرم بالقوه

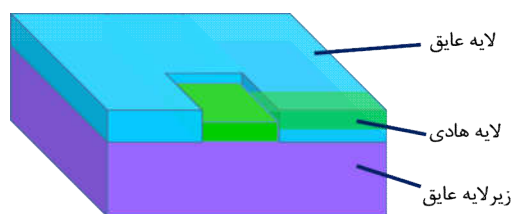


شکل ۱: طرحواره نحوه کار MEA

گیرند. بدین منظور از پروتئین‌هایی مانند پلی‌لیزین (Polylysine) استفاده می‌شود که یک محیط سازگار برای سلول‌های در حال رشد بر روی الکترودها فراهم می‌کنند. سیگنال‌ها از الکترودها به بخش الکتریکی خارجی منتقل می‌شوند. برای به دست آوردن نسبت سیگنال به نویز بالا (SNR)، ابتدا سیگنال به پیش تقویت‌کننده خارجی فرستاده می‌شود. سپس سیگنال تقویت شده نمونه‌برداری می‌شود و پس از ارسال، در کامپیوتر ذخیره و نمایش داده می‌شود.

ساختار سیستم MEA: در تعریف، MEA یک ساختار ساندویچی است (شکل ۲) که در آن یک لایه فلزی نازک به‌عنوان سایت‌های حسگری و مسیرها، روی بستر عایق قرار می‌گیرد و یک لایه عایق روی مسیرها پوشش داده می‌شود تا مسیر سیگنال الکتریکی را از عناصر کنترولی جدا کند، درحالی‌که سایت‌های حسگری برای دریافت سیگنال‌های الکتریکی بدون پوشش عایق هستند. به‌عنوان یک سنسور مبتنی بر سلول، مواد تراشه باید الزام زیست‌سازگاری و اتصال خوب الکترو-سلول را برآورده کنند و عملکرد طبیعی سلولی را مختل نکنند.^۳ افزون‌براین، اندازه الکترودها و ضخامت کل لایه‌ها نیز بر انتقال سیگنال الکتریکی و عملکرد MEA تاثیر می‌گذارند.^{۱۰} در طی پیشرفت‌ها، فرآیند تولید کلی MEA در ذات تغییر نکرده است اما بهبود خوبی برای نظارت بهتر بر فعالیت سلول‌ها و بافت‌های الکتروژنیک (Electrogenic) انجام شده است.

بستر: به‌طور کلی، پر استفاده‌ترین بسترها شامل سیلیکون، شیشه و پلیمر هستند. در رابطه با سیلیکون، از آنجایی که یک ماده نیمه هادی است، یک لایه SiO₂ ابتدا باید بر روی آن رشد یابد تا بستر



شکل ۲: ساختار ساندویچی MEA

توسط سلول‌های مختلف باشد. بنابراین، الکترودها نمی‌تواند بیش از حد بزرگ باشد و همیشه متناسب با سایز سلول طراحی می‌شود. در ضبط ممکن است بخشی از سطح یک الکترودها توسط اجزای سلولی پوشیده شده باشد در حالی‌که بقیه سطح آن در محلول قرار گرفته است. برای یک سلول منفرد که یک الکترودها مسطح را پوشش داده است، مقدار ولتاژ پد تماس تقریباً برابر با ولتاژ منطقه همپوشانی سلول و الکترودها، ضرب در نسبت سطح منطقه همپوشانی (Acovered) به سطح کل الکترودها (Aelectrode) است.^۶ این موضوع در معادله (۱) نشان داده شده است.

$$V = V_{covered} \times \frac{A_{covered}}{A_{electrode}} \tag{1}$$

افزون‌بر این، شدت سیگنال به‌صورت معکوس به فاصله بین میکروالکترودها و سلول‌های موضعی آن وابسته است. بنابراین، لازم است سلول‌ها تا جایی که ممکن است نزدیک به الکترودها ثبت قرار

بافت‌های هدف را افزایش می‌دهد. در مقالات منتشر شده عمدتاً انواع مختلفی از مواد برای الکترودهای فلزی وجود دارد: Au برهنه، Pt برهنه، اکسید قلع ایندیم (ITO)، ایریدیم (Ir) یا ایریدیم اکسید، Au یا Pt رشد داده شده با نیتريد تیتانیوم (TiN) و Au یا Pt پوشش داده شده با پلاتین سیاه (Platinum black).

طلا و پلاتین مواد رایجی هستند که برای الکترودهای عصبی استفاده می‌شوند. آنها به سایر فلزات ترجیح داده می‌شوند زیرا تحت محیط بیولوژیکی خنثی هستند.^{۱۸} برای کاهش امپدانس سطحی الکترودی با سایز میکرومتر، مساحت می‌تواند با رسوب‌دهی الکترودشیمیایی این فلزات افزایش یابد. به جز خواص مواد، تغییر مورفولوژی سطح یک راه موثر برای کاهش امپدانس و بهبود عملکرد الکترودها است^{۲۱} (شکل ۳ الف و ب).

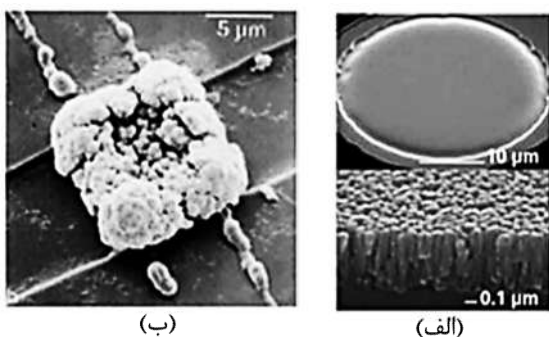
در فرآیند ساخت MEA، معمول‌ترین و رایج‌ترین فلز استفاده شده هنوز Au پوشانده شده با پلاتین سیاه است، زیرا ساخت آن بسیار ارزان‌تر و قابل دسترس‌تر از بقیه مواد است. سطح الکترود بسیار متخلخل می‌تواند با رسوب‌دهی پلاتین ساخته شود.^{۲۲} لایه پرزدار (کرکی) پلاتین سیاه (شکل ۳ ب) می‌تواند مساحت سطح الکترود Au را حتی تا حدود ۱۰۰ برابر سطح هندسی افزایش دهد.

پلاتین سیاه به‌عنوان یک ماده استاندارد عمل می‌کند که حساسیت سنسورهای عصبی برای ثبت‌های خارج سلولی را بهبود می‌دهد، اگرچه خواص مکانیکی آن برای استفاده طولانی‌مدت یا

سیلیکون را از الکترودها و الکترولیت جدا کند. با این وجود، ساختار نیمه هادی-سیلیکون اکسید-فلزی، خازن پارازیتی را تشکیل می‌دهد که سیگنال را تضعیف می‌کند. در هر صورت، در تکنولوژی ساخت مدارهای مجتمع استاندارد، به‌طور بالقوه، سیلیکون هنوز ماده محبوبی برای ساخت MEA است. شیشه یکی دیگر از بستری‌های است که عمدتاً به دلیل شفافیت، عایق بودن و مقاومت در برابر دما استفاده شده است.^۳ به‌تازگی به‌منظور کاهش هزینه‌ها، MEA مبتنی بر پرلین (Parylene) یا پلی‌امید (Polyimide) برای تشخیص در *In vivo* و *In vitro* توسعه داده شده است. مواد پلیمری علاوه بر زیست‌سازگاری، خاصیت عایق بودن، مقاومت در برابر حرارت، انعطاف‌پذیری خوب و مقاومت مکانیکی را نیز فراهم می‌کنند که برای تشخیص در شرایط *In vivo* ضروری است. در مقایسه با MEA مبتنی بر شیشه، کاردیومیوسیت‌های کشت شده بر روی MEA مبتنی بر پلیمر هیچگونه تأثیری از نوع بستر بر روی پارامترهای کشت مانند نرخ ضربان یا سرعت هدایت نشان ندادند.^{۱۶}

عایق: لایه دیگر، لایه غیرفعال کننده یا عایق است. برای اطمینان از کیفیت سیگنال با حداقل کردن هر گونه مسیر سیگنال پارازیتی، عایق‌های الکتریکی با دوام بیشتر لازم است. تخریب لایه عایق منجر به کاهش مقاومت موازی خواهد شد که در مقابل دامنه سیگنال اندازه‌گیری شده را کاهش می‌دهد و نسبت سیگنال به نویز را کاهش می‌دهند. مواد عایق برای کاربردهای *In vitro* به‌عنوان بستر کشت نیز عمل می‌کنند و زیست‌سازگاری عایق مهم‌ترین موضوع برای آزمایشات موفق است. برای لایه عایق، تقریباً از دو نوع ماده استفاده می‌شود: ترکیبات پلیمری که معمولاً توسط فوتولیتوگرافی (Photolithography) الگودهی می‌شوند و لایه‌های متناوب Si₃N₄ و SiO₂ یا لایه‌ای از Si₃N₄ منفرد که با روش رسوب‌دهی بخار شیمیایی بهبود یافته یا پلاسما (PECVD) لایه نشانی می‌شوند. پلیمرهایی مانند Polysiloxane، SU-8، Parylene یا Polyimide به‌عنوان مواد عایق بدون سمیت سلولی *In vitro* استفاده شده‌اند.^{۱۷-۲۰}

الکترود ثبت: لایه فلزی بخش اصلی در ساختار ساندویچی MEA است. از آنجایی که به‌طور مستقیم در معرض سلول‌ها، بافت‌ها و یا برش‌ها قرار دارد، زیست‌سازگاری و خواص آن بسیار مهم است. امپدانس کم الکترودها، نویز حرارتی را کاهش می‌دهد و احتمال دریافت موفقیت‌آمیز سیگنال‌های خارج سلولی از سلول‌ها یا



شکل ۳: مورفولوژی زیر سطح الکترودهای الف) TiN ستونی^{۲۱} و ب) پلاتین سیاه کرک‌دار^{۲۲}

می‌شوند. در این روش، درزگیری محکمی بین غشای سلولی و سطح الکتروود ایجاد شده است.^{۳۶} این الکتروودها قادر بودند که سیگنال‌های عصبی بزرگی در محدوده چند میلی‌ولت ثبت کنند، همچنین قادرند که فعالیت غشا زیر آستانه را تشخیص دهند که معمولاً با تکنیک‌های ثبت خارج سلولی قابل اندازه‌گیری نیست.^{۲۷}

نانولوله‌های کربنی (Carbon nanotubes (CNTs)) چندین اثر مجزا بر روی رابط‌های الکتریکی داشته‌اند. CNTها نشان داده‌اند که به‌طور عجیبی عملکرد الکتروود را از طریق کاهش امپدانس الکتروود و افزایش تزریق بار بهبود می‌دهند.^{۲۸-۳۰، ۱۸} همچنین گزارش شده است که سیگنال‌های عصبی بزرگتری از الکتروودهای CNT ثبت شده است. افزون‌بر اثر کاهش امپدانس، مشاهده شده است که برخی CNTها پیوند مکانیکی قویتری با سلول‌ها ایجاد می‌کنند.^{۱۸} نوروها از طریق چسبندگی و مهاجرت خودبه‌خودی به سمت سطوح CNT، تمایل بیشتری به CNTها نسبت به سطوح نیتريد سیلیکونی نشان داده‌اند.^{۲۸} این وابستگی فیزیکی بالا به سطح الکتروود با ثبت سیگنال‌های بزرگ از محدوده چند صد میکروولت یا ۱۰ برابر بزرگتر از الکتروودهای معمول نیز تایید شده است.^{۳۱} از سوی دیگر خواص الکتروفیزیولوژیکی در نتیجه نفوذ فیبرهای CNT به غشای سلولی تغییر یافته بود.^{۳۲، ۳۴}

Patolsky و همکاران در گروه Lieber در دانشگاه هاروارد آرایه‌های NW-FETs ساختند و ثبت‌های خودبه‌خودی از آکسون و دندریت‌های یک تک نرون را با آرایه‌های NW-FET انجام دادند.^{۳۵} افزون‌براین، ثبت سیگنال از مدارهای نرونی در برش‌های مغزی با استفاده از آرایه NW-FET بر روی بستر شفاف انعطاف‌پذیر انجام شده است.^{۳۶} این آزمایش‌ها نشان دادند که NW-FET سنسور امید بخشی است که می‌تواند حساسیت کافی با انتخاب‌پذیری فضایی بی‌نظیری را ارائه کند. در مورد نانوالکتروودهای فلزی، Robinson و همکاران در گروه Park در دانشگاه هاروارد یک آرایه نانوسیمی سیلیکونی عمودی ساختند.^{۳۷} چندین نانوسیم گروه‌بندی شدند (با فاصله ۲ μm) تا یک تک نرون را پوشش دهند و یک آرایه از نانوسیم‌های گروه‌بندی شده برای مطالعه مدار نرونی کوچک استفاد شد. با این روش نسبت سیگنال به نویز بالا با دامنه سیگنال اندازه‌گیری شده در محدوده چند میلی‌ولت به دست آمد.

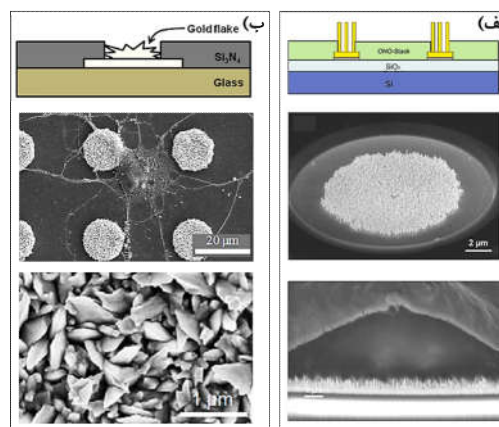
پلیمرهای هادی نیز به‌عنوان مواد رابط‌های عصبی چندعملکردی

کاشت مناسب نیست. مهندسی دقیق شرایط رسوب‌دهی الکتروشیمیایی منجر به یک ساختار پلاتین نانومتخلخل مستحکم و پایدار می‌شود.^{۳۳}

پیشرفت‌ها و چشم‌انداز: همان‌طور که آزمایش‌ها دقیق‌تر می‌شوند، الزامات فنی نیز افزایش می‌یابند. پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو و میکرومقیاس و ظهور مواد جدید برای کاربردهای علوم اعصاب به ویژه ساخت آرایه‌های چندالکترونی با قابلیت‌های بهبود یافته را ممکن ساخته است. در ادامه به بررسی و استفاده از این علوم و مواد نوظهور در ساخت آرایه‌ها پرداخته شده است.

برای ساخت الکتروودها از نانو ساختارهای طلا استفاده شده است تا با افزایش مساحت سطحی، حساسیت الکتروودها را بهبود دهند. الکتروودهای نانوستونی طلا با استفاده از روش‌های مبتنی بر الگو ساخته می‌شوند.^{۳۴} همچنین با استفاده از روش رسوب‌دهی الکتروشیمیایی بر روی الکتروودهای طلا، نانوصفحات طلا تشکیل می‌شوند.^{۳۵} (شکل ۴).

میکروالکتروودهای برآمده سه بعدی توسط Hai و همکاران در گروه Spira برای اندازه‌گیری مستقیم پتانسیل عمل معرفی شدند. آنها از فرآیندهای آبرکاری برای ساخت آرایه‌های الکترونی ستون‌های طلا استفاده کردند. این ستون‌ها توسط نوروها در برگرفته می‌شوند. برای بهبود چسبندگی سلولی سطح آنها با پلی‌پتایدها پوشیده شده‌اند. در واقع پلی‌پتایدها به پروتئین‌های گیرنده غشای سلولی متصل

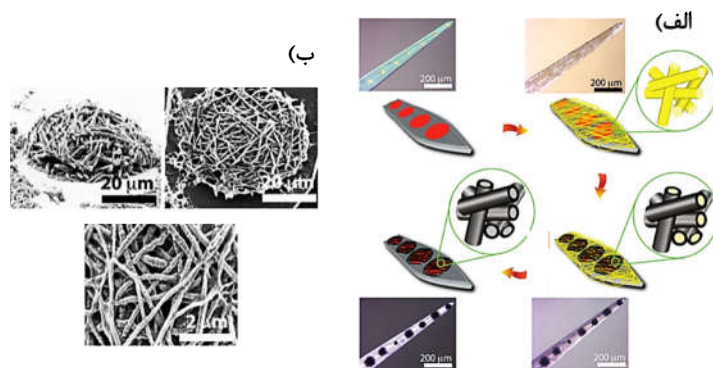


شکل ۴: الف) الکتروودهای نانوستونی طلا،^{۳۴} ب) الکتروودهای نانوصفحات طلا^{۳۵}

فاصله $128 \mu\text{m}$ تضعیف می‌شود. از این رو برای کاهش تداخل الکتریکی بین الکترودها، فاصله مرکز تا مرکز معمولا بیش از $100 \mu\text{m}$ در نظر گرفته می‌شود.^{۴۲} طرح و ساختار خاص MEA برای پاسخگویی به مشکلات خاص بیولوژیکی و عملیاتی می‌تواند توسعه یابد. در عین حال، اصول طراحی آرایه هنوز از ساختار ساندویچی پیروی می‌کند. به‌عنوان مثال برخی تحقیقات دیگر بر روی ساخت آرایه‌های سه بعدی انجام شده است. در این نوع آرایه‌ها سایت‌های حس‌کننده مسطح (که لایه‌های سلولی زنده در برش‌های بافتی به‌طور مستقیم بر روی آنها قرار می‌گیرند) با MEA سه بعدی جایگزین می‌شود که سایت‌های حس‌کننده آن، نوکی هرمی شکل دارند.^{۴۳}

سیلیکون و شیشه معمولا به‌عنوان بستر 3D MEA انتخاب می‌شوند. در فرآیند ساخت 3D MEA، مرحله اول و حیاتی این است که چگونه شکل‌های هرمی بستر را در سایت‌های الکتروود ایجاد کرد (که در فرآیند MEA مسطح وجود ندارد). گزارش شده است که اولین لایه سلولی فعال در داخل برش مغزی نازک در فاصله‌ای حدود $15 \mu\text{m}$ تا $30 \mu\text{m}$ از مرز برش قرار دارد.^{۴۴} بنابراین ارتفاع الکترودهای سه بعدی در محدوده $40 \mu\text{m}$ تا $70 \mu\text{m}$ طراحی شد تا بین الکترودها و سلول‌های فعال در برش ارتباط خوبی برقرار شود.^{۴۵} برخی روش‌های دیگر مانند رشد نانولوله‌ها و نانوستون‌ها بر روی سطح حس‌کننده الکتروود نیز برای ساخت 3D MEA استفاده می‌شود.^{۴۶،۴۷} به‌منظور دستیابی به اطلاعات ارزشمندتر از انواع خاصی از

برای ثبت و تحریک استفاده شده‌اند. هدایت پلیمرهای هادی مانند Poly (3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) و پلی‌پیرول (PPy) می‌تواند با فرآیندهای پلیمریزاسیون الکتروشیمیایی کنترل شود و این مورد می‌تواند برای کمتر کردن امپدانس سنسورهای عصبی به‌کار رود.^{۳۸} نشان داده شده که فرآیندهای پلیمریزاسیون الکتریکی برای به دام انداختن مواد بیولوژیکی مانند فاکتورهای رشد عصبی یا پپتیدها بر روی سطوح الکتروود، موثر هستند.^{۴۸،۴۹} به‌تازگی نانولوله‌هایی با PPy یا PEDOT ساخته شده‌اند (شکل ۵) و الکترودهای ساخته شده با این نانولوله‌ها، امپدانس کمتر و دانسیته ظرفیت بار بالاتری نسبت به فیلم‌های نازک PPy یا PEDOT دارند. همچنین مشاهده شده است که نورون‌های کشت شده انشعابات طولانی‌تری بر روی نانولوله‌ها دارند.^{۴۱} در طراحی، اندازه الکتروود موضوع مهمی است که باید در نظر گرفته شود. به‌طور کلی قطر تک سلول $10-30 \mu\text{m}$ است. اندازه الکتروود معمولا برای منطبق شدن با اندازه سلول طراحی می‌شود. این موضوع مساحت آن بخشی از الکتروود را که در معرض الکترولیت است، کاهش می‌دهد و در نتیجه جریان نشتی کمتر می‌شود. فاصله مرکز به مرکز الکترودهای مجاور پارامتر مهم دیگری در طراحی MEA است.^{۱۵} Breckenridge و همکارانش جریان 400 nA را به یک الکتروود اعمال کرده و سیگنال را توسط الکترودهای مجاور، ضبط کردند. مشخص شده است که این سیگنال تا 50% توسط الکتروود مجاوری در فاصله $30 \mu\text{m}$ و 10% از طریق الکتروود مجاوری در



شکل ۵: الف) نمایش شماتیک و تصویر نوری از فرآیند ساخت نانولوله‌های رسانای پلیمری در سطح میکروالکترودهای عصبی (ب) تصویر SEM از پلیمرهای رسانای PPy نانو ساختار بر روی الکتروود

In vitro عملی می‌تواند با دستکاری کشت‌های عصبی ساخته شود.^{۵۵}

وقتی الکتروفیزیولوژی بافت In vivo را مطالعه می‌کنیم، آرایه‌های پروبی بیشتر به کار می‌آیند. اصل اساسی آرایه‌های پروبی تقریباً همانند MEA مسطح است. به دلیل چسبندگی خوبی که به‌طور طبیعی بین بافت و پروب شکل می‌گیرد، دامنه سیگنال ضبط شده توسط پروب بسیار بزرگتر از سلول‌های کشت شده بر روی MEA است. پروب یوتا (Utah Probe, Plexon, USA) و پروب میشیگان (Michigan Probe, NeuroNexus, USA) دو طرح معمول از پروب‌های خارج از صفحه و پروب‌های درون صفحه هستند.^{۱۳} به جز این پروب‌های مبتنی بر سیلیکون، پروب مبتنی بر پلیمر با مزیت متمایز انعطاف‌پذیری در حال توسعه است.^{۵۶}

با وجود رشد سریع، MEAهای کنونی برای کاربردهای عصبی هنوز با ویژگی‌های نسبت سیگنال به نویز (SNR) نسبتاً پایین، قدرت تفکیک فضایی پایین و زیست‌سازگاری محدود روبه‌رو هستند. واضح است برای بهبود الکترودهای مناسب به‌عنوان واسطه بین دستگاه‌های الکتریکی و سیستم‌های عصبی توسعه بیشتری مورد نیاز است. عملکرد محدود شده سیستم‌های MEA اساساً از واسط چالش‌برانگیز بین سیستم زیستی و سیستم‌های الکترونیک مصنوعی منشأ می‌گیرد. در طراحی یک رابط بین بافت زنده و دستگاه الکترونیکی باید تفاوت‌های شیمیایی و ساختاری چشمگیر بین این دو سیستم در نظر گرفته شود: بافت زنده نرم است درحالی‌که دستگاه‌های الکتریکی معمولاً سخت هستند. بافت، بارها را با انتقال یونی هدایت می‌کند، درحالی‌که دستگاه‌های الکترونیکی الکترون‌ها و حفره‌ها را هدایت می‌کنند. بنابراین الکترودهای عصبی باید تفاوت در خواص مکانیکی، زیست‌فعالی و سازوکارهای انتقال بار را در خود جای دهند.

در رابط‌های الکترودها-سلول مطلوب، این موضوع ضروری است که از زنده بودن سلول‌ها و همچنین اثربخشی رابط الکتریکی اطمینان حاصل شود. یکی از ویژگی‌های اساسی محدود کردن بسیاری از MEAهای کنونی، ابعاد بزرگ الکترودها است. الکترودهای کوچکتر، تفکیک فضایی بهتر و ثبت و تحریک سلولی بهتری را ارائه می‌دهند. همچنین کاهش در اندازه الکترودها و در نتیجه ابعاد کل دستگاه، به‌ویژه در کاربردهای In vivo به کاهش آسیب بافتی و پاسخ ایمنی منجر می‌شود. درحالی‌که ساخت الکترودهای کوچک از لحاظ تکنولوژی

سلول‌های الکتروژنیک یا بافت‌ها، برخی تغییرات بر روی MEA انجام می‌شود. تغییر توزیع فضایی میکروالکترودها یک راه آسان اما موثر است. HexaMEA با طرح شش ضلعی، الکترودها را با پیکربندی خاص در خود جای داده است. این معماری به‌طور ایده‌آلی با نظم معماری شبکه‌شبهت دارد.^{۴۸} MEA با تراکم فوق‌العاده بالا با هزاران ثبت‌کننده فلز-اکسید-نیمه هادی فعال نیز ساخته شده است.^{۴۹}

نوع دیگری از MEAهای بهبود یافته، توسعه سیستم‌های کشت سلولی مهندسی شده برای دستکاری رشد عصبی در شرایط دقیقاً کنترل شده است. سلول‌ها بر روی الکترودهای الگودهنده رشد سلولی، قرار می‌گیرند. برای این کار چندین تکنیک برای ادغام با MEA وجود دارد: ساختار فیزیکی، پوشش پروتئین با روش چاپ میکرو تماسی، کانال‌های میکروفلوئیدی (Microfluidic Channel) و الکترودها سوراخ شده که به این طریق سطوح را برای رشد سلول‌ها با طرح‌ها و الگوهای خاص برای مطالعات ویژه‌ای، الگودهی می‌کنند.^{۵۰، ۵۱} رابط‌های میکروفلوئیدی با محفظه‌های کشت جدا برای کنترل محیط‌های سیال خارج سلولی و هدایت کردن رشد شاخه‌های نورونی جدید، ساخته شده‌اند.^{۵۱} در روش میکروالگودهی سطحی، الگوهایی از پروتئین‌های متصل به سطح را بر روی سطوح کشت سلولی چاپ می‌کنند. با این روش جهت آکسون و شکل شبکه‌های عصبی از طریق چسبندگی غشای نورونی مطابق الگوها، کنترل می‌شود.^{۵۲} افزون‌بر این روش‌ها، تراشه میکروالکترودها آدرس‌دهی شده با نور ساخته شده است که با تعویض هادی نوری با پرتو لیزری متمرکز، سلول‌ها را آدرس‌دهی می‌کند.^{۵۳}

در صنعت داروسازی، سیستم سنجش داروهای آزمایشی کارآمد می‌تواند به جای فرآیندهای غربالگری پر هزینه و سخت برای سیستم عصبی جایگزین شود. در آزمایش‌های دارویی در مقیاس‌های بزرگ، کار با MEA معمولی سخت است. سیستم QT-screen به‌طور خاص برای ارزیابی همزمان اثرات داروها بر روی سلول‌های قلبی در حال ضربان در ۹۶ چاه طراحی شده است.^{۵۴} در بیوتکنولوژی، حسگرهای زیستی مبتنی بر سلول ساخته شده با سیستم‌های MEA می‌توانند برای وظایف ظریف مانند نظارت بر محیط زیست و یا جنگ بیولوژیکی استفاده شوند. افزون‌بر این، برای درک مشکلات مهندسی عصبی بالینی در واسط مغز-ماشین و یا مهندسی بافت عصبی، مدل

ساختارهای جدیدی مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا الکترودهایی با خواص الکتریکی بهبودیافته، تمایل اتصال بیشتر سلول‌های عصبی و زیست‌سازگاری را با بهره بردن از خواص مورفولوژی الکتروود به جای خواص شیمیایی اش تحقق بخشند.

این مقاله مروری داشت بر آرایه‌های چندالکتروودی به‌عنوان رابط‌های عصبی که جهت ثبت‌های غیرتهاجمی سیگنال‌های سلولی استفاده می‌شوند. جنبه‌های مختلف موادی که لازم است در تکنولوژی رابط عصبی *In vitro* در نظر گرفته شود و چالش‌ها و پیشرفت‌های پیش روی این حوزه مورد بررسی قرار گرفت. محققان تلاش زیادی را برای توسعه انواع مختلفی از MEA انجام داده‌اند که دوام، سازگاری، دقت و انعطاف‌پذیری بیشتری برای MEA ها فراهم کرده است. پیشرفت‌ها نشان داده‌اند که نانو ساختارهای فلزی، نانولوله‌های کربنی، پلیمرهای رسانا و نانوسیم‌ها، کاندیدای نویدبخشی برای بهبود عملکرد MEAها هستند. به‌طور خلاصه جنس الکتروود، خواص الکتریکی و شیمیایی، مورفولوژی، ابعاد و شکل آن و همچنین زیست‌سازگاری و ارتباط مؤثر با بافت زنده جهت به‌دست آوردن سیگنال الکتروفیزیولوژی دقیق‌تر از مهم‌ترین چالش‌های پیش روی این حوزه است. با پیشرفت در این تکنولوژی‌ها، ما قادر خواهیم بود که مدارات عصبی را به‌طور معتبر و دقیقی دستکاری کرده و اطلاعات قابل توجهی به‌دست آوریم. در نهایت، سیستم MEA برای مطالعات شبکه‌های عصبی متعدد و کاربردهای پزشکی مانند غربالگری دارو، مطالعات برش‌های شبکیه، تجزیه و تحلیل پویای شبکه‌های عصبی استفاده خواهد شد. انتظار می‌رود که فناوری MEA به پیشرفت علوم اعصاب، تشخیص بیماری‌های عصبی در کلینیک و کشف داروهای جدید کمک شایانی کند.

امکان‌پذیر است، کاهش در اندازه الکتروود که برای بهبود ثبت و تحریک نیاز است، چالش‌برانگیز است. الکتروودهای کوچک با توجه به امپدانس رابط بالای آنها برای فراهم کردن تزریق بارکافی موفق نیستند. ظرفیت ذخیره‌سازی بار (CSC) برگشت‌پذیر پایین بدان معنی است که الکتروود نمی‌تواند در اضافه ولتاژ کم، بار کافی به بافت تزریق کند تا از واکنش‌های الکتروشیمیایی برگشت‌ناپذیر (مانند الکترولیز) و آسیب‌های بعدی به الکتروود و بافت جلوگیری کند. بنابراین به‌منظور کاهش ابعاد الکتروود بدون به‌خطر افتادن توانایی الکتروود برای انتقال بار، الکترودهایی با مساحت ویژه بالا مطلوب هستند. امپدانس بالا نیز منجر به افزایش کلی سطح نويز در سیگنال ثبت‌شده و در نتیجه کاهش حساسیت ثبت می‌شود. نگرانی دیگر پلاریتی (قطبش) الکتروود است. اتصال نزدیک سلول‌های عصبی به الکتروودها نیز مهم است، در غیر این صورت اثربخشی ثبت و تحریک به خطر می‌افتد. ثبت به‌واسطه نويز پس‌زمینه نوروهای مجاور نیز دچار اختلال می‌شود. همچنین هدایت محلول در ثبت و تحریک اثر می‌گذارد. رایج‌ترین راه برای ترویج چسبندگی عصبی استفاده از پروتئین‌های چسبنده سلولی است. پلیمرهای باردار مثبت مانند پلی‌لیزین و پلی‌اتیلن آمین به‌طور معمول برای ترویج چسبندگی سلول عصبی استفاده می‌شوند. ویژگی‌های این پلیمرها مانند زیست‌سازگاری، تخریب آنها، مواد حاصل از تخریب و هدایت الکتریکی از جمله موارد قابل بحث و بررسی هستند.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که توپوگرافی سطح، پارامتر مهم و موثری بر لنگراندازی و شاخه‌شاخه شدن سلول‌های عصبی است. در واقع سلول‌ها زمانی که در معرض مواد شیمیایی یکسان قرار می‌گیرند، به‌طور ترجیحی به سطوح زیر می‌چسبند. بنابراین مواد

References

- Baudry M, Taketani M. *Advances in network electrophysiology: Using multi-electrode arrays*: Springer; 2006.
- Wang P, Liu Q. *Biomedical sensors and measurement*: Springer Science & Business Media; 2011.
- Vafaiee M, Vossoughi M, Mohammadpour R, Sasanpour P. Gold-plated electrode with high scratch strength for electrophysiological recordings. *Sci Rep* 2019;9(1):1-11.
- Thomas Jr C, Springer P, Loeb G, Berwald-Netter Y, Okun L. A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells. *Expe Cell Res* 1972;74(1):61-6.
- Gross GW, Rieske E, Kreutzberg GW, Meyer A. A new fixed-array multi-microelectrode system designed for long-term monitoring of extracellular single unit neuronal activity in vitro. *Neurosci Lett* 1977;6(2-3):101-5.
- Pine J. Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrodes. *J Neurosci Methods* 1980 Feb;2(1):19-31.
- Fejtl M, Stett A, Nisch W, Boven K-H, Möller A. On micro-electrode array revival: its development, sophistication of recording, and stimulation. *Advances in network electrophysiology*: Springer; 2006. p. 24-37.
- Jimbo Y, Kawana A. Electrical stimulation and recording from cultured neurons using a planar electrode array. *Bioelectrochem Bioenerg* 1992;29(2):193-204.

9. Novak JL, Wheeler BC. Recording from the Aplysia abdominal ganglion with a planar microelectrode array. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;2:196-202.
10. Johnstone AF, Gross GW, Weiss DG, Schroeder OH-U, Gramowski A, Shafer TJ. Microelectrode arrays: a physiologically based neurotoxicity testing platform for the 21st century. *Neurotoxicology* 2010;31(4):331-50.
11. Wang J, Wu C, Hu N, Zhou J, Du L, Wang P. Microfabricated electrochemical cell-based biosensors for analysis of living cells in vitro. *Biosensors* 2012;2(2):127-70.
12. Jobling D, Smith J, Wheel H. Active microelectrode array to record from the mammalian central nervous system in vitro. *Med Biol Eng Compu* 1981;19(5):553-60.
13. Hoogerwerf AC, Wise KD. A three-dimensional microelectrode array for chronic neural recording. *IEEE Tran Biomed Eng* 1994;41(12):1136-46.
14. Nam Y. Material considerations for in vitro neural interface technology. *MRS Bull* 2012;37(6):566-72.
15. Vafaiee M, Mohammadpour R, Vossoughi M, Sasanpour P. Size and Geometry of Multi-electrode Arrays Determine the Efficiency of Electrical Interaction With Neurons Through Double-Layer Capacitance. *IEEE Sens J* 2018;19(8):2829-36.
16. Giovangrandi L, Gilchrist KH, Whittington RH, Kovacs GT. Low-cost microelectrode array with integrated heater for extracellular recording of cardiomyocyte cultures using commercial flexible printed circuit technology. *Sens Actuators B Chem* 2006;113(1):545-54.
17. Gross GW, Wen WY, Lin JW. Transparent indium-tin oxide electrode patterns for extracellular, multisite recording in neuronal cultures. *J Neurosci Methods* 1985;15(3):243-52.
18. Vafaiee M, Mohammadpour R, Vossoughi M, Asadian E, Janahmadi M, Sasanpour P. Carbon Nanotube Modified Microelectrode Array for Neural Interface. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2020 2020; 8:[582713 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/335209511>.
19. Heuschkel MO, Fejtl M, Raggenbass M, Bertrand D, Renaud P. A three-dimensional multi-electrode array for multi-site stimulation and recording in acute brain slices. *J Neurosci Methods* 2002;114(2):135-48.
20. Erickson J, Tooker A, Tai Y-C, Pine J. Caged neuron MEA: A system for long-term investigation of cultured neural network connectivity. *J Neurosci Methods* 2008;175(1):1-16.
21. Janders M, Egert U, Stelzle M, Nisch W, editors. Novel thin film titanium nitride micro-electrodes with excellent charge transfer capability for cell stimulation and sensing applications. Proceedings of 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 1996: IEEE.
22. Novak JL, Wheeler BC. Multisite hippocampal slice recording and stimulation using a 32 element microelectrode array. *J Neurosci Methods* 1988;23(2):149-59.
23. Park S, Song YJ, Boo H, Chung TD. Nanoporous Pt microelectrode for neural stimulation and recording: in vitro characterization. *J Phys Chem C* 2010;114(19):8721-6.
24. Brüggemann D, Wolfrum B, Maybeck V, Mourzina Y, Jansen M, Offenhäusser A. Nanostructured gold microelectrodes for extracellular recording from electrogenic cells. *Nanotechnology* 2011;22(26):265104.
25. Kim J-H, Kang G, Nam Y, Choi Y-K. Surface-modified microelectrode array with flake nanostructure for neural recording and stimulation. *Nanotechnology* 2010;21(8):085303.
26. Hai A, Dormann A, Shappir J, Yitzchaik S, Bartic C, Borghs G, et al. Spine-shaped gold protrusions improve the adherence and electrical coupling of neurons with the surface of micro-electronic devices. *J R Soc Interface* 2009;6(41):1153-65.
27. Hai A, Shappir J, Spira ME. In-cell recordings by extracellular microelectrodes. *Nat Methods* 2010;7(3):200-2.
28. Gabay T, Ben-David M, Kalifa I, Sorkin R, Abrams ZR, Ben-Jacob E, et al. Electro-chemical and biological properties of carbon nanotube based multi-electrode arrays. *Nanotechnology* 2007;18(3):035201.
29. Keefer EW, Botterman BR, Romero MI, Rossi AF, Gross GW. Carbon nanotube coating improves neuronal recordings. *Nat Nanotechnol* 2008;3(7):434-9.
30. Wang K, Fishman HA, Dai H, Harris JS. Neural stimulation with a carbon nanotube microelectrode array. *Nano Lett* 2006;6(9):2043-8.
31. Shoval A, Adams C, David-Pur M, Shein M, Hanein Y, Sernagor E. Carbon nanotube electrodes for effective interfacing with retinal tissue. *Front Neuroeng* 2009;2:4.
32. Cellot G, Cilia E, Cipollone S, Rancic V, Sucapane A, Giordani S, et al. Carbon nanotubes might improve neuronal performance by favouring electrical shortcuts. *Nat Nanotechnol* 2009;4(2):126-33.
33. Cellot G, Toma FM, Varley ZK, Laishram J, Villari A, Quintana M, et al. Carbon nanotube scaffolds tune synaptic strength in cultured neural circuits: novel frontiers in nanomaterial-tissue interactions. *J Neurosci* 2011;31(36):12945-53.
34. Vossoughi M, Sasanpour P, Mohammadpour P. Application of nanoelectronics in the fabrication of cyborg tissue," *Nanotechnology Monthly*.2015;14(4):23-8.
35. Patolsky F, Zheng G, Lieber CM. Nanowire sensors for medicine and the life sciences. *Nanomedicine (Lond)* 2006;1(1):51-65.
36. Qing Q, Pal SK, Tian B, Duan X, Timko BP, Cohen-Karni T, et al. Nanowire transistor arrays for mapping neural circuits in acute brain slices. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(5):1882-7.
37. Robinson JT, Jorgolli M, Shalek AK, Yoon MH, Gertner RS, Park H. Vertical nanowire electrode arrays as a scalable platform for intracellular interfacing to neuronal circuits. *Nat Nanotechnol* 2012;7(3):180-4.
38. Green RA, Lovell NH, Wallace GG, Poole-Warren LA. Conducting polymers for neural interfaces: challenges in developing an effective long-term implant. *Biomaterials* 2008;29(24-25):3393-9.
39. Kim DH, Richardson-Burns SM, Hendricks JL, Sequera C, Martin DC. Effect of immobilized nerve growth factor on conductive polymers: electrical properties and cellular response. *Adv Funct Mater* 2007;17(1):79-86.
40. Cui X, Martin DC. Electrochemical deposition and characterization of poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) on neural microelectrode arrays. *Sens Actuators B Chem* 2003;89(1-2):92-102.
41. Abidian MR, Corey JM, Kipke DR, Martin DC. Conducting-polymer nanotubes improve electrical properties, mechanical adhesion, neural attachment, and neurite outgrowth of neural electrodes. *Small* 2010 Feb 5;6(3):421-9.
42. Breckenridge LJ, Wilson RJ, Connolly P, Curtis AS, Dow JA, Blackshaw SE, et al. Advantages of using microfabricated extracellular electrodes for in vitro neuronal recording. *J Neurosci Res* 1995;42(2):266-76.
43. Huang X, Wang R, Wang W, Li Z, editors. Fabrication of flexible 3D microelectrode array with parylene-based pattern transfer technique. TRANSDUCERS 2009-2009 International Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference; 2009: IEEE.
44. Egert U, Heck D, Aertsen A. Two-dimensional monitoring of spiking networks in acute brain slices. *Exp Brain Res* 2002;142(2):268-74.
45. Chu H-Y, Kuo T-Y, Chang B, Lu S-W, Chiao C-C, Fang W. Design and fabrication of novel three-dimensional multi-electrode array using SOI wafer. *Sens Actuators A Phys* 2006;130:254-61.
46. Koo K-i, Chung H, Yu Y, Seo J, Park J, Lim J-M, et al. Fabrication of pyramid shaped three-dimensional 8 × 8 electrodes for artificial retina. *Sens Actuators A Phys* 2006;130:609-15.
47. Piret G, Hébert C, Mazellier J-P, Rousseau L, Scorsone E, Cottance M, et al. 3D-nanostructured boron-doped diamond for microelectrode array neural interfacing. *Biomaterials* 2015;53:173-83.
48. Demas JA, Payne H, Cline HT. Vision drives correlated activity without patterned spontaneous activity in developing Xenopus retina. *Dev Neurobiol* 2012;72(4):537-46.
49. Jones IL, Livi P, Lewandowska MK, Fiscella M, Roscic B, Hierlemann A. The potential of microelectrode arrays and

- microelectronics for biomedical research and diagnostics. *Anal Bioanal Chem* 2011;399(7):2313-29.
50. Pan L, Alagapan S, Franca E, Leondopoulos SS, DeMarse TB, Brewer GJ, Wheeler BC. An in vitro method to manipulate the direction and functional strength between neural populations. *Front Neural Circuits* 2015;9:32.
51. Taylor AM, Jeon NL. Micro-scale and microfluidic devices for neurobiology. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20(5):640-7.
52. Wheeler BC, Brewer GJ. Designing Neural Networks in Culture: Experiments are described for controlled growth, of nerve cells taken from rats, in predesigned geometrical patterns on laboratory culture dishes. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng* 2010;98(3):398-406.10.
53. Bucher V, Brunner B, Leibrock C, Schubert M, Nisch W. Electrical properties of a light-addressable microelectrode chip with high electrode density for extracellular stimulation and recording of excitable cells. *Biosens Bioelectron* 2001;16(3):205-10.
54. Meyer T, Leisgen C, Gonser B, Günther E. QT-screen: high-throughput cardiac safety pharmacology by extracellular electrophysiology on primary cardiac myocytes. *Assay Drug Dev Technol* 2004;2(5):507-14.
55. Nam Y, Wheeler BC. In vitro microelectrode array technology and neural recordings. *Crit Rev Biomed Eng* 2011;39(1):45-61.
56. Tang LJ, Wang MH, Tian HC, Kang XY, Hong W, Liu JQ. Progress in Research of Flexible MEMS Microelectrodes for Neural Interface. *Micromachines (Basel)* 2017;8(9):281.

Multi-electrode arrays technology for the non-invasive recording of neural signals: a review article

Abstract

Received: 19 Apr. 2021 Revised: 27 Apr. 2021 Accepted: 14 Aug. 2021 Available online: 23 Aug. 2021

Mohaddeseh Vafaiee Ph.D.¹
Raheleh Mohammadpour
Ph.D.¹
Manouchehr Vossoughi Ph.D.²
Pezhman Sasanpour Ph.D.^{3*}

1- Institute for Nanoscience and Nanotechnology, Sharif University of Technology, Tehran, Iran.

2- Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran.

3- Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

The recording of electrophysiological activities of brain neurons in the last half-century has been considered as one of the effective tools for the development of neuroscience. One of the techniques for recording the activity of nerve cells is the multi-electrode arrays (MEAs). Microelectrode arrays (MEAs) are usually employed to record electrical signals from electrogenic cells like neurons or cardiomyocytes. MEAs consist of an array of planar or three-dimensional electrodes that act as electrical interfaces and record cellular signals or stimulate cells. These platforms can be used in different applications including neuroscience studies, prostheses and rehabilitation, deep brain stimulation (DBS), cardiac pacemakers, retinal and cochlear implants, or for brain-computer interfaces (BCI) in general. Multi-electrode arrays are known as long-term recording and non-invasive devices. The MEA structure includes arrays of electrodes with micrometer and nanometer dimensions which are designed to stimulate and record the electrical activity of cells, and are fabricated using micromachining technologies. MEAs should be biocompatible to serve as a substrate for cell growth. On the other hand, they must have low impedance to be able to provide a high signal-to-noise ratio, and small size to offer a suitable spatial resolution for recording. MEAs are usually fabricated on glass substrates patterned with high-conductivity metals such as gold, iridium or platinum, which are insulated with a biocompatible layer. Despite fast progress, current multi-electrode arrays for neural applications still face limitations such as low signal-to-noise ratio and spatial resolution. To achieve better spatial resolution and lower noise levels and therefore more accurate signal, it is necessary to develop arrays with smaller sizes and lower impedance. Meanwhile, many nanostructures such as graphene, carbon nanotubes, gold nanoparticles, and also conductive polymers have become attractive candidates for this application due to their interesting properties. In this paper, the technology of multi-electrode arrays, how it works and its various parts are introduced, and finally, the challenges and developments in this field are investigated. Multi-electrode array technology is used for neuroscience research, neural network analysis, drug effects screening, and neural prosthesis studies.

Keywords: action potential, electrophysiology, miniaturized electrode, nanostructures, neurons.

* Corresponding author: School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Koodakyar, Daneshjou Blvd., Velenjak, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-23872566
E-mail: pesasanpour@sbm.u.ac.ir

