



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00639

(22) Data de depozit: 09/10/2019

(41) Data publicării cererii:
29/04/2021 BOPI nr. 4/2021

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
MICROTEHNOLOGIE-IMT BUCUREȘTI,
STR.EROU IANCU NICOLAE 126A,
VOLUNTARI, IF, RO;
• TERMOBIT PROD S.R.L.,
STR. BARBU VĂCĂRESCU NR. 42A,
ET. 3&4, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• POPA RADU CRISTIAN,
STR.DRUMUL MURGULUI, NR.6, BL.H2,
AP.10, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;

• BUIU OCTAVIAN,
STR. CETATEA DE BALTĂ NR. 26, BL. P10,
SC. E, ET. 1, AP. 72, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• AVRAM MARIUS ANDREI, STR.FELEACU
NR.19, BL.12 C, SC.3, AP.31, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
• ȘERBAN COSMIN ANDREI,
STR.LIVIU REBREANU, NR.13, BL.N2,
SC.1, ET.5, AP.155, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• BARBORICA ANDREI,
STR. GIUSEPPE VERDI, NR.3, SC.A, AP.2,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **SONDĂ CU MULTIELECTROZI DIN FILM CARBONIC
CONDUCTIV ELECTRIC, SEGMENTAȚI CIRCUMFERENȚIAL,
CU UTILIZARE ÎN EXPLORAREA NEUROFIZIOLOGICĂ
MULTICANAL ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTEIA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o sondă cu multielectrozi din film carbonic conductiv electric, segmentați circumferențial, utilizată în exploatarea neurofiziologică multicanal a țesutului neuronal și la un procedeu de obținere a acesteia, explorarea putând fi folosită atât intraoperativ cât și în experimente neuroștiințifice. Sonda conform invenției are o componentă interioară reprezentată de un microelectrod care poate culisa liber în interiorul unui tub metalic conductiv electric, suprafața exterioară a tubului metalic fiind acoperită cu o succesiune de cel puțin trei straturi de material, dintre care primul și ultimul au rol de izolator electric, atât față de tubul metalic, cât și față de țesutul exterior, între cele două straturi izolatoare existând cel puțin un strat conductiv care este realizat sub forma unui strat subțire din material carbonic, iar pentru realizarea mai multor electrozi carbonici cu funcțiuni electrice, stratul carbonic poate fi structurat în mai multe secțiuni longitudinale paralele, separate prin mai multe inter - caneluri cu rol de separare galvanică, iar stratul izolator exterior este îndepărtat pe întreaga circumferință, pe o zonă longitudinală aflată aproape de capătul distal al tubului metalic. Procedeu conform invenției are următoarele etape:

a) depunerea unui strat subțire cu rol de izolator pe suprafața exterioară a tubului metalic,

b) depunerea opțională a unui strat de conductivitate electrică superioară pe cel puțin o porțiune proximală a tubului,

c) depunerea unui film carbonic conductiv electric pe cel puțin o secțiune distală a tubului,

d) structurarea simultană a stratului carbonic și a stratului opțional de conductivitate superioară pentru realizarea separării galvanice a două sau mai multe trasee longitudinale,

e) depunerea unui strat subțire cu rol de izolator electric și de protejare exterioară a trunchiului sondei, și

f) îndepărtarea circumferențială localizată a stratului izolator exterior în vederea expunerii electrozilor.

Revendicări: 15

Figuri: 5

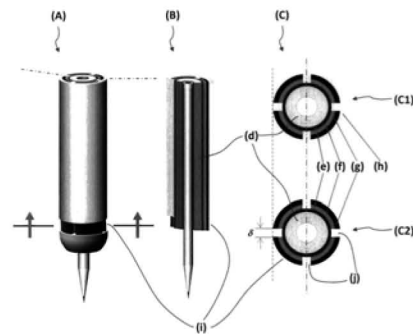


Fig. 2



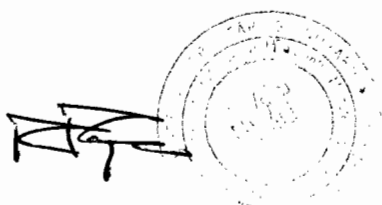
OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2019 op 639
Data depozit	09-10-2019.

Sondă cu multielectrozi din film carbonic conductiv electric, segmentați circumferențial, cu utilizare în explorarea neurofiziologică multicanal și procedeu de obținere a acesteia

Descriere

Prezenta invenție are aplicații în explorarea neurofiziologică utilizată în procedurile de neurochirurgie funcțională. Explorarea neurofiziologică [1, 2] este o metodă de bio-investigare *in-vivo*, prin care se urmărește cartografierea sau identificarea locației anatomice a unor nuclee componente ai sistemului nervos central (encefal și măduva spinării) pe baza unor proceduri variate. Cu toate că este o metodă invazivă, aceasta nu afectează funcționalitatea țesutului encefalic, pacientul fiind în general în stare de conștientă și colaborează cu medicul în timpul intervenției chirurgicale. În mod curent, explorarea neurofiziologică constă din proceduri electrofiziologice, care sunt de două tipuri: înregistrarea potențialelor de acțiune ale celulelor neuronale (înregistrare) [3, 4], respectiv stimularea electrică a celulelor neuronale și observarea efectelor fiziologice cauzate [2(c)]. Explorarea neurofiziologică se utilizează atât intraoperator, ca procedură utilizată în neurochirurgia funcțională (functional neurosurgery), cât și în experimente de cercetare în neuroștiințe, realizate pe animale de laborator.

Explorarea intraoperatorie în neurochirurgia funcțională servește la localizarea precisă („targeting”) a zonei vizate de intervenția chirurgicală, prin raportare la un sistem de coordonate determinat (respectiv un cadru stereotactic atașat rigid pe cutia craniană a pacientului). Procedura chirurgicală tipică în care se utilizează explorarea neurofiziologică este operația care are ca scop implantarea electrozilor de stimulare cerebrală profundă (Deep Brain Stimulation - DBS), cea mai cunoscută aplicație fiind tratamentul tulburărilor de tip Parkinson a circuitelor motorii [5, 6]. În ultimii 25 de ani, terapia DBS a devenit intervenția standard pentru pacienții care suferă de tulburări motorii: Parkinson, distonie [7], tremor esențial [8]; de exemplu, în perioada 2002-2011 numai în SUA au fost realizate peste 30.000 de intervenții de tip DBS [9, 10]. Printre afecțiunile în care terapia DBS începe să devină o metodă esențială de tratament se numără de asemenea [9]: sindromul Tourette [11], epilepsie [12], depresie [13, 14], tulburări obsesiv-compulsive [15], tulburări de memorie [16]. Toate acestea sunt sprijinite de rezultatele experimentelor de cercetare pe animale de laborator, în cadrul cărora explorarea neurofiziologică are ca scop obținerea sau testarea unor modele funcționale sau patofiziologice ale interconexiunilor și rolurilor nucleilor nervoși, sprijinind astfel decisiv dezvoltarea metodelor terapeutice care urmează a fi ulterior utilizate clinic [9, 17]. Pentru localizarea nucleilor specifici terapiei, cum ar fi nucleul subtalamic (Subthalamic nucleus) sau globul palid (Globus pallidus) se utilizează sonde de explorare („acute”) care au două funcții principale: (1) Funcția de înregistrare a potențialelor de acțiune constă în detecția lor directă, acestea fiind reprezentate de forme de undă având amplitudini de la sute de microvolți până la câțiva milivolți și frecvențe de repetiție de la câțiva Hz până la câteva sute de Hz. Potențialele de acțiune detectate de sondele de explorare neurofiziologică sunt potențiale extracelulare, generate de acele celule neuronale care se află în imediată vecinătate a microelectrozilor expuși ai sondei de explorare; detecția potențialelor de acțiune extracelulare este completată cu procesarea hardware (amplificare, filtrare trece-banda, eşantionare) și software (sortare, caracterizare parametrică: rata-, respectiv caracterul secvenței, de depolarizare); (2) Funcția de stimulare constă în transferul unor pulsuri (în general bipolare) de sarcină prin micro-

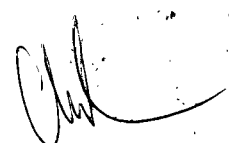
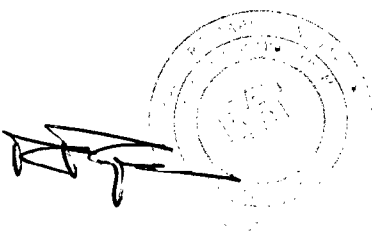


sau macroelectrozii conectați la generatorul de curent, obținându-se astfel un efect de modulare (excitare sau inhibare) a activității celulelor neuronale din vecinătate prin inducerea depolarizării membranelor celulare. Valorile uzuale ale curenților de stimulare sunt: amplitudini ale pulsurilor de la sute de micro-amperi până la câțiva miliamperi, la lățimi de palier de la câteva zeci de microsecunde până la câteva milisecunde și frecvențe de repetiție ale pulsurilor de zeci până la sute de Hz [3].

Sondele utilizate în explorarea neurofiziologică au o varietate de denumiri (microsonde, microelectrozi, electrozi acūți etc.) și de construcții - de exemplu [20 - 24] - și se caracterizează, în general, printr-un trunchi din material rigid (în general metalic), relativ lung (100-250 mm) și unul sau mai mulți electrozi dispuși la capătul distal al sondei, expuși mediului nervos. Atât rigiditatea mecanică, cât și lungimea, sunt asociate cu necesitatea maximizării preciziei stereotactice în timpul neuroexplorării. Sonda realizează funcțiunile de înregistrare și/sau stimulare a activității neuronale prin intermediul acestor electrozi, care sunt conectați la un echipament electronic exterior prin intermediul unui sistem de conectare plasat la capătul proximal al sondei. În funcție de dimensiunile electrozilor expuși, aceștia sunt denumiți microelectrozi (utilizați în general pentru funcția de înregistrare și având valori ale impedanței electrod-țesut de zeci de kOhm până la 1 MOhm la 1 kHz [3]), respectiv macroelectrozi (utilizați în general pentru funcție de stimulare neuronală, cu impedanțe electrochimice de până la sute de kOhm la 1kHz). Procedura de explorare (sau „navigație”) este asigurată de un drive mecanic ultraprecis, prin intermediul căruia una sau mai multe sonde dispuse paralel sunt manipulate și ghidate longitudinal în mediul nervos. Practica clinică arată că informația electrofiziologică suplimentară oferită de către aceste teste localizate (de înregistrare și/sau stimulare) contribuie major la reușita unei localizări precise și utile terapeutic a nucleului vizat, pentru implantarea stimulatorului cronic (permanent) [4, 18]. Recent, sunt cercetate metode și algoritmi de coroborare, sinteză și decizie automatizată a locației chirurgicale optime, pornind de la informațiile obținute din distribuția spațială a parametrilor de înregistrare și stimulare detectați pe traiectoriile explorate [19].

În construcțiile existente, sondele de înregistrare/stimulare utilizate în explorarea neurofiziologică se caracterizează prin faptul că electrodul/electrozii distali expuși sunt metalici - aliaj Pt/Ir [20, 22, 23], Tungsten [20, 21, 23], oțel inoxidabil [20] - sau fibra de carbon [24].

Cercetările inovative raportate în literatura științifică - de exemplu [26 - 32] - urmăresc în general optimizări ale capacităților tehnice ale sondelor „permanente” (cronice) care sunt implantate în nucleul/nucleii vizați de intervenția chirurgicală, pentru a genera curenții terapeutici de stimulare (neuromodulare), eventual și pentru a înregistra activitatea neuronală (înregistrare cronic) sau a monitoriza concentrațiile locale ale unor mediatori chimici (neurotransmițători) [25]. Prin contrast cu sondele acute (de explorare neurofiziologică), sondele implantate permanent trebuie să aibă un trunchi de lungime minimală, de rigiditate și duritate reduse. Celelalte cerințe tehnice esențiale sunt în cea mai mare parte identice: biocompatibilitate excelentă și stres abiotic minimal, stabilitate chimică, electrochimică și mecanică excelente ale tuturor componentelor electrodului. De asemenea, studii și dezvoltări recente propun îmbunătățirea performanțelor și funcționalității electrozilor cronici prin: (i) utilizarea unor electrozi expuși fabricați prin tehnologii și/sau din materiale alternative, în vederea îmbunătățirii rezistenței la coroziune și a parametrilor



caracteristici transferului de sarcină în timpul stimulării electrice [3, 26, 27, 29]; (ii) soluții constructive și tehnologice prin care forma și poziționarea spațială a electrozilor să ofere un grad ridicat de selectivitate geometrică, pentru a permite un grad ridicat de libertate în selecția spațială a zonei stimulate [30 - 33].

În legătură cu prima direcție de interes, pe baza proprietăților avantajoase ale materialelor carbonice, Vomero și colab. au dezvoltat o tehnologie de obținere a unor electrozi implantabili permanent, structurați fotolitografic pe substrat flexibil (folie de poliimidă), pentru funcțiuni de înregistrare și stimulare. Electrozii carbonici sunt obținuți prin carbonizarea pirolitică a unui precursor polimeric, utilizând fie procesarea termică la 1000°C [26(a)], fie energie laser [26(b)], rezultând un film de carbon sticlos de conductivitate de ordinul sutelor de S/m. Experimentele extinse prezentate demonstrează performanțele superioare oferite de electrozii carbonici față de cei pe bază de platină (Pt, Pt/Ir) în ceea ce privește: lărgimea ferestrei electrochimice (2.4 - 2.7 V, vs. 1.4 V pentru platină) și mecanismul de transfer de sarcină exclusiv capacitiv în fereastra electrochimică (față de Pt care prezintă un mecanism combinat faradaic/capativ), capabilitățile de stocare și transfer de sarcină (performanțe parametrice aproape duble față de platină), stabilitatea mecanică și electrochimică (la delaminare, fisurare, coroziune) în urma ciclurilor de stimulare (performanțe mult mai bune decât în cazul Pt), biocompatibilitatea (comparabilă cu Pt), raportul semnal-zgomot (aproape dublat față de Pt) în procedura de înregistrare neuronală. Asociație acestei tehnologii sunt cererile de brevet de invenție: **US20160073920A1**, cu titlul "Hybrid metal and carbon or glassy carbon MEMS U-ECOG electrode and microelectrode structures", respectiv **WO2019046631A1**, cu titlul "Glassy carbon probe and microfabrication method".

Proprietățile electrochimice favorabile ale carbonului în utilizarea ca electrod de stimulare sunt deduse și în studiul extins realizat de Cisnal și colab. [27], unde sunt comparate mai multe tipuri de electrozi, printre care și cei fabricați pe substrat flexibil prin depunere roll-to-roll de cerneală grafenică. Concluzii echivalente sunt obținute de Jiang și colab. în [29] în cazul unor electrozi realizați pe bază de mănunchiuri de nanotuburi de carbon (carbon nanotube yarns).

În ceea ce privește interesul de a dezvolta sonde ai căror electrozi de stimulare prezintă o dispunere spațială capabilă să asigure selectivitate geometrică prin modelarea spațială a câmpului, Hariz și colab. prezintă [31] două variante comerciale de sonde cronice de stimulare direcțională: sonda „directSTIM” produsă de Aleva Neurotherapeutics care are un trunchi 1.3 mm diametru și 12 electrozi (contacte) dreptunghiulari, împărțiți în 4 inele de lățime 1.5 mm dispuse cu pas axial de 0.5 mm, fiecare inel fiind format din câte 3 electrozi segmentați circumferențial (unghiuri de 120°); respectiv sonda „SureStim” produsă de Sapiens, cu un total de 32 de electrozi circulari, dispuși uniform pe suprafața cilindrică a probei.

Brevetele de invenție **US8473061B2**, cu titlul „Deep brain stimulation current steering with split electrodes”, respectiv **US8875391B2** cu titlul „Methods for making leads with radially-aligned segmented electrodes for electrical stimulation systems” se referă la soluția constructivă, respectiv la o metodă de realizare, pentru sondele din prima categorie (cu electrozi segmentați circumferențial).

Cererea de brevet de invenție **EP2742968A1** cu titlul „A probe, especially a probe for neural applications” se referă la soluția constructivă și la metoda de realizare a unei sonde cu multielectrozi de stimulare dispuși uniform pe suprafață; metoda propusă implică acoperirea sau înfășurarea în jurul trunchiului sondei a unui strat subțire pe care sunt structurate trasee conductoare și electrozii expuși mediului neuronal.

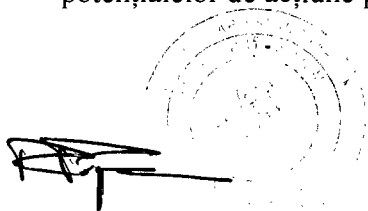
Alonso și colab. [32] prezintă rezultatele unor studii comparative detaliate de modelare-simulare a distribuției de câmp determinată de aceste tipuri de sonde, inclusiv utilizând date post-operatorii ale unor intervenții de implantare reale. Contarino și colab. [33] prezintă rezultatele favorabile obținute în urma unui studiu clinic comparativ realizat pe 8 pacienți, în urma implantării unor electrozi cu stimulare axial omogenă, respectiv a unora cu stimulare direcțională (32 de electrozi dispuși uniform). Connolly și colab. [30] prezintă dezvoltarea și caracterizarea *in-vivo* (pe primate, ca model de studiu) a unor probe cronice pentru înregistrare și stimulare, obținute tot prin înfășurarea în jurul tubului cilindric purtător a unui film cu depuneri conductoare (Pt, Ir) multielectrod în diverse configurații. Cea mai mica dimensiune a unui contact de stimulare/înregistrare a fost de 360 μm , permițând livrarea unor pulsuri de stimulare ($f=130$ Hz, $I=400$ μA , $\text{palier}=100$ μsec) cu efect verificat terapeutic și înregistrarea de potențiale de acțiune singulare și colective.

Brevetul de invenție **US973114B2** cu titlul „Multichannel brain probe” se referă la soluția constructivă și metoda de realizare pentru o sonda multicanal, utilizabilă în explorarea neurofiziologică, capabilă să realizeze funcțiile de înregistrare și stimulare prin intermediul unor electrozi distribuiți geometric într-o multitudine de aranjamente pe suprafața trunchiului probei. Punctele expuse ale electrozilor sunt obținute pe baza unor fire metalice poziționate de-a lungul interiorului probei, al căror capăt distal este expus mediului neuronal după trecerea (dinspre interior spre exterior) prin orificiile distribuite pe suprafață.

Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în realizarea unei sonde multielectrod cu suport non-planar, care poate fi utilizată acut, și anume în explorarea neurofiziologică multicanal a țesutului neuronal, atât intraoperativ, cât și în experimente neuroștiințifice, pentru realizarea funcțiilor de înregistrare și de stimulare a activității neuronale din componente ale sistemului nervos central.

Un aspect esențial în construcția sondei multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal este acela că un număr de electrozi ai acestora sunt realizați din film carbonic conductiv electric și sunt obținuți prin segmentarea (împărțirea în arcuri de cerc) a unui inel circumferențial. Aceste două caracteristici conferă sondei de explorare câteva avantaje semnificative:

- Faptul că interfața electrod-țesut este realizată din material carbonic conferă proprietăți utile pentru realizarea, cu performanțe superioare, a funcțiilor de înregistrare și stimulare. Mai precis: stabilitate electrochimică superioară; un caracter dominant capacitiv al transferului de sarcină în cadrul unei ferestre electrochimice largi ($\sim 2.4-2.7$ V); capabilități crescute în ceea ce privește stocarea și transferul sarcinii electrice; calitate superioară a semnalului de înregistrare al potențialelor de acțiune prin reducerea raportului semnal-zgomot.



- Faptul că electrodul carbonic este segmentat circumferențial conduce la posibilitatea tehnică de a adresa separat un număr de electrozi distribuiți spațial, astfel încât se poate obține o selectivitate geometrică în stimularea/înregistrarea activității neuronale. Direcționalitatea funcțiilor de înregistrare și stimulare este un atribut avantajos atunci când se dorește obținerea unor informații neurofiziologice pluridirecționale, de exemplu privitoare la efectul, benefic sau non-benefic, al stimulării selective a unei zone restrânse, determinate de un sector circular din jurul sondei. Unul dintre efectele importante ale acestei facilități tehnice este reducerea numărului necesar de penetrări intraoperative ale țesutului neuronal, în vederea determinării locației optime din punct de vedere terapeutic.

Sonda multielectrod care reprezintă obiectul prezentei invenții are un trunchi în general cilindric, iar invenția se referă în principal la porțiunea distală a sondei (**Fig. 1**).

Trunchiul sondei (**Fig. 1 (a)**) poate fi tubular sau plin și are diametrul exterior cu dimensiuni de ordinul sutelor de micrometri, până la, de exemplu 2 milimetri, o dimensiune tipică fiind de 0.73 milimetri.

În cazul în care trunchiul este tubular, sonda multielectrod poate avea o componentă interioară concentrică (**Fig. 1 (b,c)**) reprezentată de un microelectrod.

În cazul în care trunchiul sondei este plin, componenta centrală a trunchiului sondei este reprezentată de un ax metalic interior. Tubul sau axul metalic interior (**Fig. 1 (c)**) reprezintă substratul primar al realizării sondei multielectrod. Tubul metalic este realizat, de exemplu, din oțel inoxidabil de calitate hipodermică, de tip AISI 304 sau AISI 316 și are un diametru exterior de dimensiuni cuprinse, de exemplu în intervalul 0.3 milimetri - 1.25 milimetri, o dimensiune tipică fiind de 0.635 milimetri. Suprafața tubului sau axului metalic interior este acoperită cu o succesiune de cel puțin trei straturi de materiale funcționale (**Fig. 1 (d)**), dintre care primul și ultimul au rol de izolator electric, astfel încât stratul sau straturile intermediare să fie izolate electric atât față de tubul sau axul interior, cât și față de țesutul nervos exterior. Succesiunea straturilor funcționale este ilustrată în detaliu în exemplele de realizare din **Fig. 2** și **Fig. 3**, precum și, corespunzător, în exemplele de procedeu tehnologic din **Fig. 4** și **Fig. 5**.

Stratul cu rol de izolator electric aflat direct pe suprafața tubului sau axului metalic interior (**Fig. 2 (e)**, **Fig. 3 (e)**, **Fig. 4-pasul a.**, **Fig. 5-pasul a.**) are o rezistivitate electrică de cel puțin $10^3 \Omega \cdot \text{cm}$ și constă, de exemplu, dintr-un film de grosime de ordinul zecilor de nanometri, sutelor de nanometri, micrometrilor, zecilor de micrometri, realizat din materiale utilizate în practică pentru pasivarea electrică, ca de exemplu: cerneluri compozite, soluții și paste ceramic-anorganice, oxid de siliciu (SiO_2), nitrură de siliciu (Si_3N_4), oxid de aluminiu (Al_2O_3), nitrură de aluminiu, strat carbonic asemănător diamantului (diamond-like carbon - DLC), inclusiv compuși și combinații ale acestora. Filmul izolator poate fi realizat - pe tubul sau axului metalic interior - prin tehnici cunoscute de depunere sau acoperire în practica, ca de exemplu: acoperire prin imersare (dipping), pulverizare simplă, pulverizare cu piroliză (Spray Pyrolysis Deposition - SPD), depunere în jet de plasmă (Plasma spraying), depunere în pulsuri laser (Pulsed Laser Deposition - PLD), metode bazate pe procesul Sol-gel, depunere cu arc catodic (Cathodic arc plasma deposition), procesare superficială cu laser (Laser processing), Depunere Chimică din Faza de Vaporii Asistată de Plasmă



(Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition - PECVD), Depunerea Chimică din Fază de Vaporii la Presiune Joasă (Low Pressure Chemical Vapor Deposition - LPCVD), Depunere Chimică din Faza de Vaporii Asistată de Rezonanță Electronică Ciclotronică (Electron Cyclotron Resonance Chemical Vapor Deposition - ECR-CVD), Depunere Fizică din Faza de Vaporii (Physical Vapor Deposition - PVD) prin variantele de Evaporare în Fascicul de Electroni (Electron Beam Evaporation), Evaporare Termică (Thermal Evaporation), Pulverizare Catodică în Radiofrecvență (RF Magnetron Sputtering).

Pe suprafața acestui strat interior cu rol de izolator electric este realizată o acoperire cu un strat subțire de conductivitate electrică superioară (Fig. 2 (f), Fig. 3 (f), Fig. 4-pasul b., Fig. 5-pasul b.), de exemplu cel puțin 10^4 S/cm. Acest strat este necesar atunci când se dorește creșterea conductanței totale a traseului electric dintre capătul proximal expus al electrozilor funcționali (Fig. 2 (i), Fig. 3 (i)) și capătul proximal al sondei. Se observă, astfel, că acest strat conductiv electric poate fi realizat atât pe toată lungimea trunchiului sondei, cât și pe o lungime mai mică care pornește din zona proximală a trunchiului, singura condiție fiind aceea de a asigura o zonă de suprapunere pentru realizarea contactului electric cu stratul subțire de material carbonic conductiv electric (Fig. 2 (g), Fig. 3 (g), Fig. 4-pasul c., Fig. 5-pasul c.). Stratul subțire conductiv electric are grosimea de zeci de nanometri până la câțiva micrometri și este realizat, de exemplu, sub forma unei cernele compozite, sau dintr-un metal sau un aliaj metalic (de exemplu cupru, aluminiu, tungsten, nichel, titan, aliaje ale cuprului, argint, aur, platina), din nitrura de titan, sau din alte materiale adecvate. Tehnicile de depunere sau acoperire sunt cele cunoscute în practică, amintind ca exemple: acoperire prin imersare (dipping), pulverizare simplă, Depunere Fizică din Fază de Vaporii (Physical Vapor Deposition - PVD) prin variantele de Evaporare în Fascicul de Electroni (Electron Beam Evaporation), Evaporare Termică (Thermal Evaporation), Pulverizare Catodică (Sputtering).

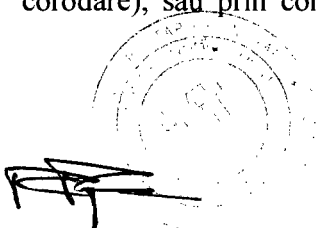
Stratul funcțional esențial al acestei realizări este constituit dintr-un film de material carbonic conductiv electric (Fig. 2 (g), Fig. 3 (g), Fig. 4-pasul c., Fig. 5-pasul c.), care este depus fie pe toată lungimea trunchiului sondei, fie cel puțin pe o zonă din porțiunea distală a trunchiului în vederea suprapunerii peste, și realizării contactului electric cu stratul subțire de conductivitate electrică superioară (Fig. 2 (f), Fig. 3 (f), Fig. 4-pasul b., Fig. 5-pasul b.). Stratul subțire de material carbonic conductiv electric este realizat din materiale pe bază de carbon care au stabilitate electrochimică și stabilitate și rezistență mecanică la fricțiune, ca de exemplu: cerneală compozită carbonică, cărbune sticlos, grafenă nanocristalină, nanotuburi de carbon, compozite carbonice, fibre carbonice, faze ale diamantului nanocristalin dopat. Filmul carbonic este obținut prin metode de depunere sau acoperire, ca de exemplu: acoperire prin imersare (dipping), pulverizare simplă, carbonizarea pirolitică a precursorilor polimerici, Depunere Chimică din Fază de Vaporii Asistată de Plasma (Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition - PECVD) având ca precursor carbonic o hidrocarbură (CH_4 , C_2H_2), Pulverizare Catodică în Radiofrecvență (RF Magnetron Sputtering) utilizând țintă grafitică, depunere în pulsuri laser (Pulsed Laser Deposition - PLD). Conductivitatea electrică a materialului carbonic obținut este de câțiva S/cm până la sute, sau mii de S/cm, o valoare tipică fiind de 100 S/cm. Grosimea filmului carbonic este de ordinul zecilor de nanometri, sutelor de nanometri, micrometrilor, sau zecilor de micrometri.



În vederea realizării unui număr de unul, doua, sau mai multe trasee de electrozi adresabili independent, stratul conductiv carbonic și stratul de conductivitate electrică superioară pe care este contactat electric pot fi structurate (segmentate, separate) în două sau mai multe secțiuni longitudinale paralele, determinate de două sau mai multe sectoare circulare, după cum este ilustrat în **Fig. 2 (C1),(C2)**, **Fig. 3 (C1), (C2)**, **Fig. 4-pasul d.**, **Fig. 5-pasul d.** - figurile ilustrând cazul particular al unei segmentări în 4 sectoare de arc egal. Aceasta segmentare se obține prin realizarea de-a lungul trunchiului probei a uneia sau mai multor inter-caneluri (**Fig. 2 (j)**, **Fig. 3 (j)**) cu rol de separare galvanică a multielectrozilor care sunt astfel independent adresabili. Intervalul de separare δ (**Fig. 2 (j)**, **Fig. 3 (j)**) dintre traseele de electrozi independenți este de ordinul sutelor de nanometri, micrometrilor, zecilor de micrometri sau sutelor de micrometri, o valoare tipică este de 20 micrometri. Segmentarea se obține prin diverse metode, de exemplu: prelucrare micro-mecanică, gravare cu fascicul laser, flux tehnologic specific proceselor fotolitografice (bazat pe acoperire cu fotorezist, aliniere, expunere la radiație, developare, corodare), sau prin combinații ale acestor categorii de metode.

Suprafața exterioară a trunchiului sondei este acoperită cu un strat subțire de material cu rol de izolator electric (dar și de protecție mecanică), acest strat fiind în contact cu mediul nervos în timpul procedurii de explorare neurofiziologică (**Fig. 2 (h)**, **Fig. 3 (h)**, **Fig. 4-pasul f.**, **Fig. 5-pasul e.**). Acest film izolator are grosime de ordinul micrometrilor, până la, de exemplu, sute de micrometri, o grosime tipică fiind de 50 micrometri. El este realizat dintr-un strat sau succesiune de straturi de rășină polimerică biocompatibilă (de exemplu rășină epoxidică, poliimidă, parilenă) prin procese industriale standard de depunere sau acoperire.

În vederea expunerii conductive spre mediul nervos exterior a unuia sau a mai multor electrozi segmentați, de suprafață limitată, formați din materialul carbonic conductiv depus în strat subțire, stratul izolator electric care acoperă suprafața exterioară a trunchiului sondei este absent sau îndepărtat pe întreaga circumferință, pe o zonă longitudinală aflată aproape de capătul distal al tubului sau axului metalic (**Fig. 1 (e)**, **Fig. 2 (i)**, **Fig. 3 (i)**, **Fig. 4-pașii e. și f.**, **Fig. 5-pasul f.**). Realizarea acestei expunerii conductive conferă sondei multielectrod caracteristica necesară pentru explorarea neurofiziologică multicanal cu multielectrozi din film carbonic conductiv electric, segmentați circumferențial. Dimensiunea longitudinală H (**Fig. 1 (e)**) a zonei expuse (neizolate electric) este de zeci de micrometri, sute de micrometri, milimetri, o valoare tipică fiind de 1 milimetru. Distanța d (**Fig. 1 (e)**) față de capătul distal al trunchiului sondei la care se realizează aceasta expunere este de zeci de micrometri, sute de micrometri, milimetri, zeci de milimetri, o valoare tipică fiind de 1 milimetru. Expunerea multielectrozilor carbonici prin absența sau îndepărtarea stratului izolator electric exterior de pe circumferința de dimensiune axială H a trunchiului sondei, la distanța d față de capătul distal al trunchiului sondei, se realizează, de exemplu, prin mascarea circumferențială a zonei de dimensiune axială H înainte de acoperirea finală a trunchiului sondei cu stratul subțire izolator exterior (**Fig. 4-pașii e. și f.**) - rezultând astfel exemplul de realizare din **Fig. 2**, în care inter-canelurile nu conțin material izolator electric -, sau prin eliberarea de material izolator a zonei de dimensiune axială H utilizând diverse metode, de exemplu prelucrare micro-mecanică, gravare cu fascicul laser, flux tehnologic specific proceselor fotolitografice (bazat pe acoperire cu fotorezist, aliniere, expunere la radiație, developare, corodare), sau prin combinații ale acestor categorii de metode - rezultând astfel exemplul de



realizare din **Fig. 3**, în care inter-canelurile conțin material izolator electric rezultat din depunerea inițială a acestuia.

Conform detaliului prezentat în (**Fig. 1 (f)**), o variantă constructivă a sondei se poate realiza și din îndepărtarea circumferențială a straturilor de materiale funcționale depuse pe trunchiul sondei, astfel încât tubul sau axul metalic devine expus mediului nervos pe o anumită zonă longitudinală cu dimensiuni de zeci de micrometri, sute de micrometri, sau milimetri; o valoare tipică fiind de 1 milimetru. Poziția de-a lungul trunchiului sondei a acestei zone metalice expuse poate varia în funcție de cerințe, una dintre posibilități fiind de a amplasa această zonă la capătul distal al trunchiului sondei, așa cum este ilustrat în **Fig. 1 (g)**. În această variantă constructivă a sondei multielectrod se realizează adăugarea la electrodul sau electrozii carbonici din material conductiv, a unui electrod suplimentar care devine disponibil pentru procedurile de explorare neurofiziologică, al cărui traseu electric este format astfel din însuși corpul metalic al tubului sau axului central al sondei. Îndepărtarea straturilor de materiale funcționale depuse pe trunchiul sondei pentru expunerea acestui electrod metalic se poate realiza, de exemplu, prin prelucrare micro-mecanică standard.

Se observă că în cadrul prezentei invenții este descrisă realizarea în porțiunea distală a sondei multielectrod a electrozilor care sunt expuși mediului nervos, conferind astfel sondei multielectrod - care reprezintă obiectul invenției - funcțiunile necesare în explorarea neurofiziologică. Se observă, de asemenea, că în forma descrisă realizarea conferă sondei caracteristica de interconectivitate a acestor electrozi expuși cu capătul proximal al sondei, astfel încât sonda poate fi utilizată în combinație cu sistemul hardware utilizat pentru funcțiunile de recording și stimulare. Interconectivitatea dintre electrozii expuși distal și capătul proximal al sondei este asigurată de straturile subțiri conductive electrice, realizate pe partea exterioară a trunchiului sondei: (**Fig. 2 (f)**, **Fig. 3 (f)**, **Fig. 4-pasul b.**, **Fig. 5-pasul b.**), respectiv (**Fig. 2 (g)**, **Fig. 3 (g)**, **Fig. 4-pasul c.**, **Fig. 5-pasul c.**).

În cele ce urmează se prezintă etapele necesare pentru obținerea sondei multicanal cu multielectrozi din film carbonic conductiv electric, segmentați circumferențial.

Sonda multielectrod care reprezintă obiectul prezentei invenții are un trunchi în general cilindric, iar invenția se referă în principal la porțiunea distală a sondei (**Fig. 1**).

Exemplul 1

Pașii tehnologici principali pentru obținerea unei sonde în care inter-canelurile de separare a electrozilor carbonici expuși mediului nervos nu conțin material izolator electric (conform **Fig. 2**) sunt prezentați în **Fig. 4 - pașii a-f**.

Exemplul 2

Pașii tehnologici principali pentru obținerea unei sonde în care inter-canelurile de separare a electrozilor carbonici expuși mediului nervos nu conțin material izolator electric (conform **Fig. 3**) sunt prezentați în **Fig. 5 - pașii a-f**.



Referințe

- [1] *Intraoperative Neurophysiological Monitoring for Deep Brain Stimulation*, Erwin B. Montgomery, Oxford University Press, 2014.
- [2] (a) W. Hutchison, *Microelectrode recording (ch. 5)*, (b) A. Kupsch, A. Kühn, P. Brown, *Macroelectrode recording (ch. 6)*, (c) X. Liu, *Test stimulation (ch. 7)*, in *Deep Brain Stimulation*, P. Bain, T. Aziz, X. Liu, D. Nandi (Eds.), Oxford University Press, ISBN 9780199543717, 2009.
- [3] S.F. Cogan, *Neural Stimulation and Recording Electrodes*, Annual Review of Biomedical Engineering, Vol/ 10, 275-309, 2008.
- [4] T. M. Kinfe, J. Vesper, *The Impact of Multichannel Microelectrode Recording (MER) in Deep Brain Stimulation of the Basal Ganglia*, in *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Acta Neurochirurgica Supplement, Vol. 117, G. Nikkhah and M. Pinsker (eds.), Springer-Verlag Wien, 2013.
- [5] S.G. Reich, J.M. Savitt, *Parkinson Disease*, Medical Clinics of North America, 103,) 337–350, 2019.
- [6] M. Kogan, Matthew McGuire, Jonathan Riley, *Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease*, Neurosurgery Clinics of North America, Volume 30, Issue 2, 137-146, 2019.
- [7] N. Dietz, J. Neimat, *Neuromodulation: Deep Brain Stimulation for Treatment of Dystonia*, Neurosurgery Clinics of North America Volume 30, Issue 2, 161-168, 2019.
- [8] W. Lake, P. Hedera, P. Konrad, *Deep Brain Stimulation for Treatment of Tremor*, Neurosurgery Clinics of North America, Volume 30, Issue 2, 147-159, 2019.
- [9] A.M. Lozano, et al., *Deep brain stimulation: current challenges and future directions*, Nature Reviews Neurology, 15(3): 148–160, 2019.
- [10] B.E. Youngerman, A.K. Chan, C.B. Mikell, G.M. McKhann, S.A. Sheth, *A decade of emerging indications: deep brain stimulation in the United States*, Journal of Neurosurgery, 125, 461–47, 2016.
- [11] J.C. Baldermann, et al., *Deep brain stimulation for Tourette-syndrome: a systematic review and meta-analysis*, Brain Stimulation, 9, 296–304, 2016.
- [12] B.C. Jobst, et al., *Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas*, Epilepsia, 58, 1005–1014, 2017.
- [13] B. Bewernick B, T.E. Schlaepfer, *Update on neuromodulation for treatment-resistant depression*, F1000Res., 4, 1389, 2015.
- [14] M.M. Filkowski, S.A. Sheth, *Deep Brain Stimulation for Depression: An Emerging Indication*, Neurosurgery Clinics of North America, Vol. 30, Issue 2, 243-256, 2019.
- [15] S. Raymaekers, et al., *Long-term electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder*, Molecular Psychiatry, 22, 931–934, 2017.
- [16] I.S. Khan, E.N. D'Agostino, D.R. Calnan, J.E.Lee, J.P. Aronson, *Deep Brain Stimulation for Memory Modulation: A New Frontier*, World Neurosurgery, Vol. 126, 638-646, 2019.
- [17] Y. Temel, A. Jahanshahi, *Neuroscience. Treating brain disorders with neuromodulation*, Science, 347:1418–1419, 2015.
- [18] A. Abosch, et al., *An International Survey of Deep Brain Stimulation Procedural Steps*, Stereotactic and Functional Neurosurgery, 91:1–11, 2013.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized first letter followed by a series of loops and a long horizontal stroke.

- [19] (a) A.W. Przybyszewski, P. Ravin, J.G. Pilitsis, A. Szymanski, A. Barborica, P. Novak, *Multi-parametric analysis assists in STN localization in Parkinson's patients*, Journal of the Neurological Sciences, 366, 37–43, 2016; (b) P.M. Lauro, S.Lee, M. Ahn, A. Barborica, W.F. Asaad, *DBStar: An Open-Source Tool Kit for Imaging Analysis with Patient-Customized Deep Brain Stimulation Platforms*, Stereotactic and Functional Neurosurgery, 96:13–21, 2018.
- [20] <https://www.fh-co.com/product/starfix-stereotactic-microelectrodes-insertion-tubes/>
- [21] <https://www.alphaomega-eng.com/acute-electrode.html>
- [22] <https://www.en.inomed.com/products/accessories/fns/>
- [23] <https://plexon.com/products/plexon-electrodes-probes-and-arrays/>
- [24] <http://kationscientific.com/products/spike-recording-iontophoresis>
- [25] D.A. Vajari, M. Vomero, J.B. Erhardt, A. Sadr, J.S. Ordonez, V.A. Coenen, T. Stieglitz, *Integrity Assessment of a Hybrid DBS Probe that Enables Neurotransmitter Detection Simultaneously to Electrical Stimulation and Recording*, Micromachines, 9, 510, 2018.
- [26] (a) M. Vomero, et al., *Highly Stable Glassy Carbon Interfaces for Long-Term Neural Stimulation and Low-Noise Recording of Brain Activity*, Scientific Reports volume 7, Article number: 40332, 2017; (b) M. Vomero, A. Oliveira, D. Ashouri, M. Eickenscheidt, T. Stieglitz, *Graphitic Carbon Electrodes on Flexible Substrate for Neural Applications Entirely Fabricated Using Infrared Nanosecond Laser Technology*, Scientific Reports volume 8, Article number: 14749, 2018.
- [27] A. Cisnal, F.R. Ihmig, J.-C. Fraile, J. Pérez-Turiel, V. Muñoz-Martinez, *Application of a Novel Measurement Setup for Characterization of Graphene Microelectrodes and a Comparative Study of Variables Influencing Charge Injection Limits of Implantable Microelectrodes*, Sensors 19(12):2725, 2019.
- [28] A. Petrossians, J.J. Whalen, J.D. Weiland, *Improved electrode material for deep brain stimulation*, 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 16-20 Aug. 2016, Orlando, Florida, 1798-1801, 2016.
- [29] C. Jiang, L. Li, H. Hao, *Carbon Nanotube Yarns for Deep Brain Stimulation Electrode*, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, Volume: 19, Issue: 6, 612 - 616, 2011.
- [30] A. T. Connolly, et al., *A Novel Lead Design for Modulation and Sensing of Deep Brain Structures*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 63, Issue: 1, Pages 148 - 157, 2016.
- [31] M. Hariz, *Deep brain stimulation: new techniques*, Parkinsonism and Related Disorders 20S1, S192–S196, 2014.
- [32] F. Alonso, et al., *Investigation into Deep Brain Stimulation Lead Designs: A Patient-Specific Simulation Study*, Brain Sciences, 6, 39, 2016.
- [33] M.F. Contarino, et al., *Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation*, Neurology, 83(13), 1163–1169, 2014.



Revendicări

1. O sondă multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal, **care se caracterizează prin aceea că** este formată din:

(a) un ax interior **caracterizat prin aceea că** este realizat dintr-un metal conductiv electric și de calitate hipodermică, în general cilindric, plin.

(b) o succesiune de straturi subțiri de materiale funcționale care acoperă axul interior conductiv electric, dintre care primul și ultimul au rol de izolator electric, iar stratul sau straturile subțiri intermediare asigură interconectivitatea electrică dintre porțiunea distală și porțiunea proximală a sondei în vederea asigurării funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal.

(c) o zonă aflată aproape de capătul distal al sondei, **caracterizată prin aceea că** stratul izolator electric care acoperă suprafața exterioară a acesteia este absent sau îndepărtat pe întreaga circumferință pentru a expune unul sau mai mulți electrozi, **caracterizați prin aceea că** sunt formați din material carbonic conductiv electric.

2. O sondă multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal, **care se caracterizează prin aceea că** este formată din:

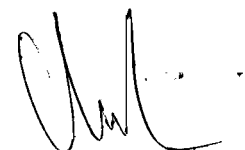
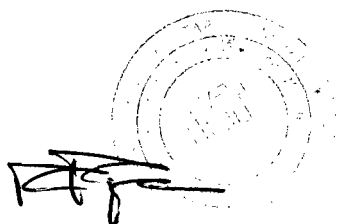
(a) un tub **caracterizat prin aceea că** este realizat dintr-un metal conductiv electric și de calitate hipodermică, în general cilindric.

(b) o succesiune de straturi subțiri de materiale funcționale care acoperă tubul conductiv electric, dintre care primul și ultimul au rol de izolator electric, iar stratul sau straturile subțiri intermediare asigură interconectivitatea electrică dintre porțiunea distală și porțiunea proximală a sondei în vederea asigurării funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal.

(c) deschidere cilindrică axială interioară ce permite inserarea unui microelectrod.

(d) o zonă aflată aproape de capătul distal al sondei, **caracterizată prin aceea că** stratul izolator electric care acoperă suprafața exterioară a acesteia este absent sau îndepărtat pe întreaga circumferință pentru a expune unul sau mai mulți electrozi, **caracterizați prin aceea că** sunt formați din material carbonic conductiv electric.

3. O sondă multielectrod conform revendicării 1., **care se caracterizează prin aceea că** se adaugă un electrod suplimentar realizat prin îndepărtarea circumferențială a straturilor de materiale funcționale depuse pe trunchiul sondei.



4. O sondă multielectrod conform revendicării 2., **care se caracterizează prin aceea că** se adaugă un electrod suplimentar realizat prin îndepărtarea circumferențială a straturilor de materiale funcționale depuse pe trunchiul sondei.

5. Proces tehnologic de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal, **caracterizat prin aceea că** este format din următorii pași:

(i) acoperirea unei componente centrale, **caracterizate prin aceea că** este realizată dintr-un metal conductiv electric, cu un prim strat subțire de material funcțional **caracterizat prin aceea că** are o rezistivitate electrică de cel puțin $10^3 \Omega \cdot \text{cm}$. Acoperirea este realizată pe toată lungimea trunchiului sondei.

(ii) realizarea unei acoperiri cu un următor strat subțire de material funcțional **caracterizat prin aceea că** este de conductivitate electrică de cel puțin 10^4 S/cm și că este realizat pe toată lungimea trunchiului sondei.

(iii) realizarea unei acoperiri cu un următor strat subțire de material funcțional **caracterizat prin aceea că** este constituit dintr-un material pe bază de carbon, conductiv electric, care prezintă stabilitate electrochimică și stabilitate și rezistență mecanică la fricțiune. Acoperirea este realizată pe toată lungimea trunchiului sondei.

(iv) realizarea a uneia sau mai multor inter-caneluri longitudinale cu rol de separare galvanică a straturilor subțiri de materialelor funcționale conductive electric care acoperă trunchiul sondei.

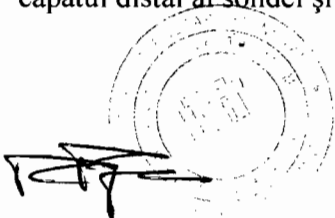
(v) realizarea unei protejări circumferențiale la o poziție oarecare aproape de capătul distal al sondei și de dimensiune axială oarecare. Protejarea are rol de a masca local (de a nu permite) acoperirea cu material care se realizează în pasul următor.

(vi) realizarea unei acoperiri cu un ultim strat subțire de material funcțional, **caracterizat prin aceea că** are rol de izolator electric și protejare exterioară a trunchiului sondei. Acoperirea este realizată pe toată lungimea trunchiului sondei.

6. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 5., **caracterizat prin aceea că** pașii (v) și (vi) se înlocuiesc cu:

(v') realizarea unei acoperiri cu un ultim strat subțire de material funcțional, **caracterizat prin aceea că** are rol de izolator electric și protejare exterioară a trunchiului sondei. Acoperirea este realizată pe toată lungimea trunchiului sondei.

(vi') eliberarea (îndepărtarea) selectivă locală a stratului de material cu rol de izolator electric și protejare exterioară a trunchiului sondei, în vederea expunerii stratului subțire de material pe bază de carbon, conductiv electric. Această îndepărtare se realizează la o poziție oarecare aproape de capătul distal al sondei și are o dimensiune axială oarecare.



7. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 5., **caracterizat prin aceea că nu implică realizarea pasul (ii).**

8. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 6., **caracterizat prin aceea că nu implică realizarea pasul (ii).**

9. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 5., **caracterizat prin aceea că nu implică realizarea pasul (iv).**

10. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 6., **caracterizat prin aceea că nu implică realizarea pasul (iv).**

11. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 5., **caracterizat prin aceea că pașii (ii) și (iii) se înlocuiesc cu pașii:**

(ii') realizarea unei acoperiri cu un următor strat subțire de material funcțional **caracterizat prin aceea că** este de conductivitate electrică de cel puțin 10^4 S/cm și că este realizat pe o lungime mai mică decât lungimea trunchiului sondei, care pornește din zona proximală a acestuia.

(iii') realizarea unei acoperiri cu un următor strat subțire de material funcțional **caracterizat prin aceea că** este constituit dintr-un material pe bază de carbon, conductiv electric, care prezintă stabilitate electrochimică și stabilitate și rezistență mecanică la fricțiune. Acoperirea este realizată pe o lungime mai mică decât lungimea trunchiului sondei, care pornește din zona distală a acestuia, astfel încât să existe o zonă de suprapunere, cu rol de contact electric, cu stratul subțire conductiv electric deșus la pasul anterior.

12. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 6., **caracterizat prin aceea că pașii (ii) și (iii) se înlocuiesc cu pașii (ii') și (iii') descriși în revendicarea 11.**



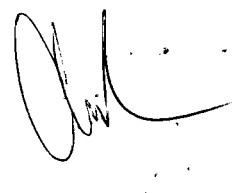
A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized cursive script.

13. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 5., **caracterizat prin aceea că se adaugă pasul final:**

(vii) îndepărtarea circumferențială a straturilor de materiale funcționale depuse pe trunchiul sondei, astfel încât să se realizeze un electrod suplimentar prin expunerea componentei centrale conductive electric a sondei. Această îndepărtare se realizează la o poziție oarecare aproape de capătul distal al sondei și are o dimensiune axială oarecare.

14. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicării 6., **caracterizat prin aceea că se adaugă pasul final (vii) descris în revendicarea 13.**

15. Proces de obținere a funcționalităților de înregistrare și stimulare multielectrod pentru explorarea neurofiziologică multicanal conform revendicărilor 7-12, **caracterizat prin aceea că se adaugă pasul (vii) descris în revendicarea 13.**

A handwritten signature in black ink is located to the left of a circular stamp. The stamp is faint and contains illegible text, possibly a date or a reference number.A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial followed by a surname.

Figuri

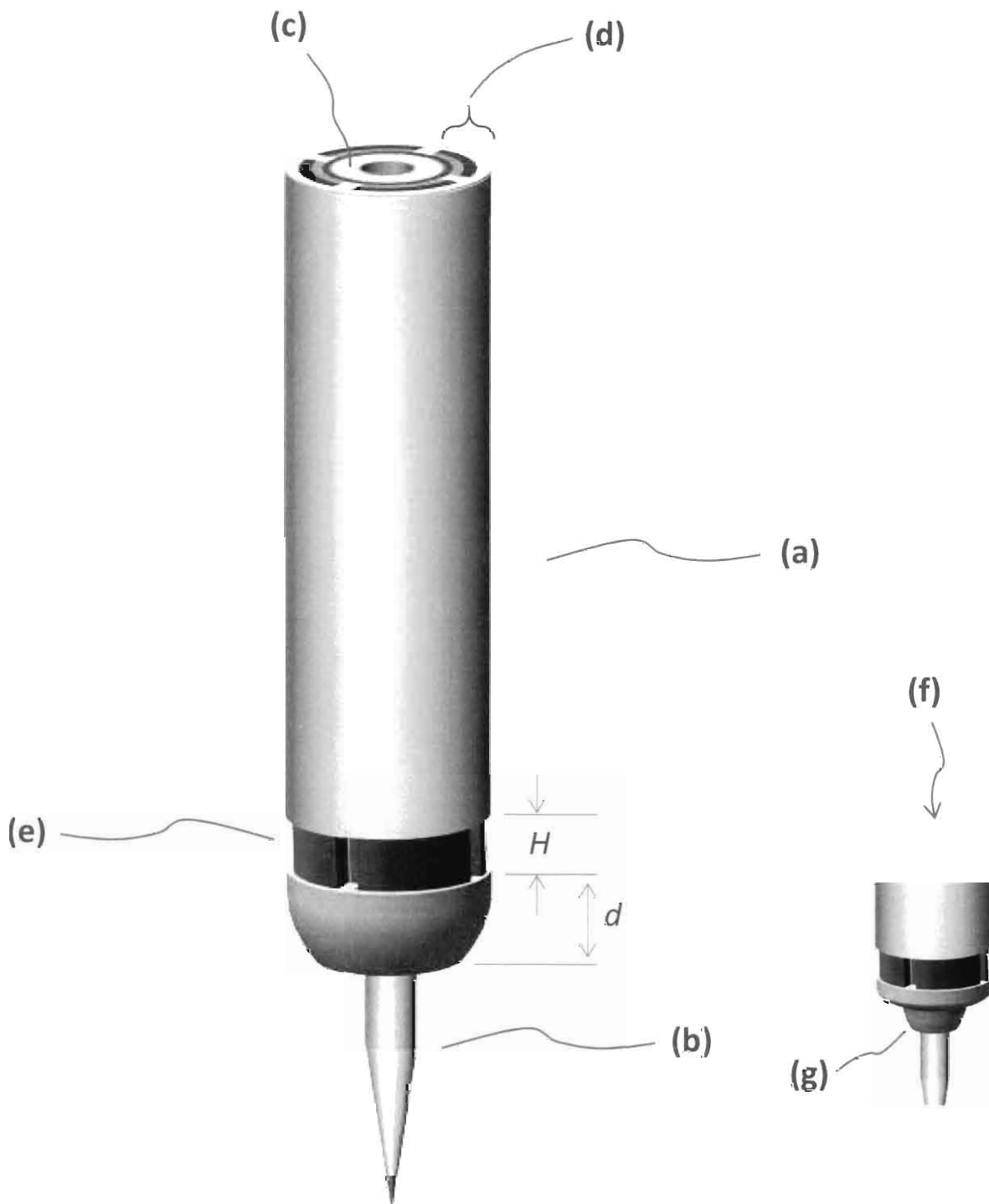


FIGURA 1 - Porțiunea distală a sondei multielectrod: **(a)** trunchi; **(b)** componentă interioară concentrică, culisantă, cu porțiunea distală expusă (neizolată electric), având rol de microelectrod; **(c)** tub metalic interior (substrat primar); **(d)** straturi de materiale funcționale depuse secvențial pe tubul interior; **(e)** electrozi expuși și segmentați circumferențial, din material carbonic conductiv electric; **(f)** detaliu cu variantă de realizare; **(g)** electrod metalic suplimentar, rezultat prin îndepărtarea straturilor de materiale funcționale pentru a realiza expunerea tubului metalic interior.



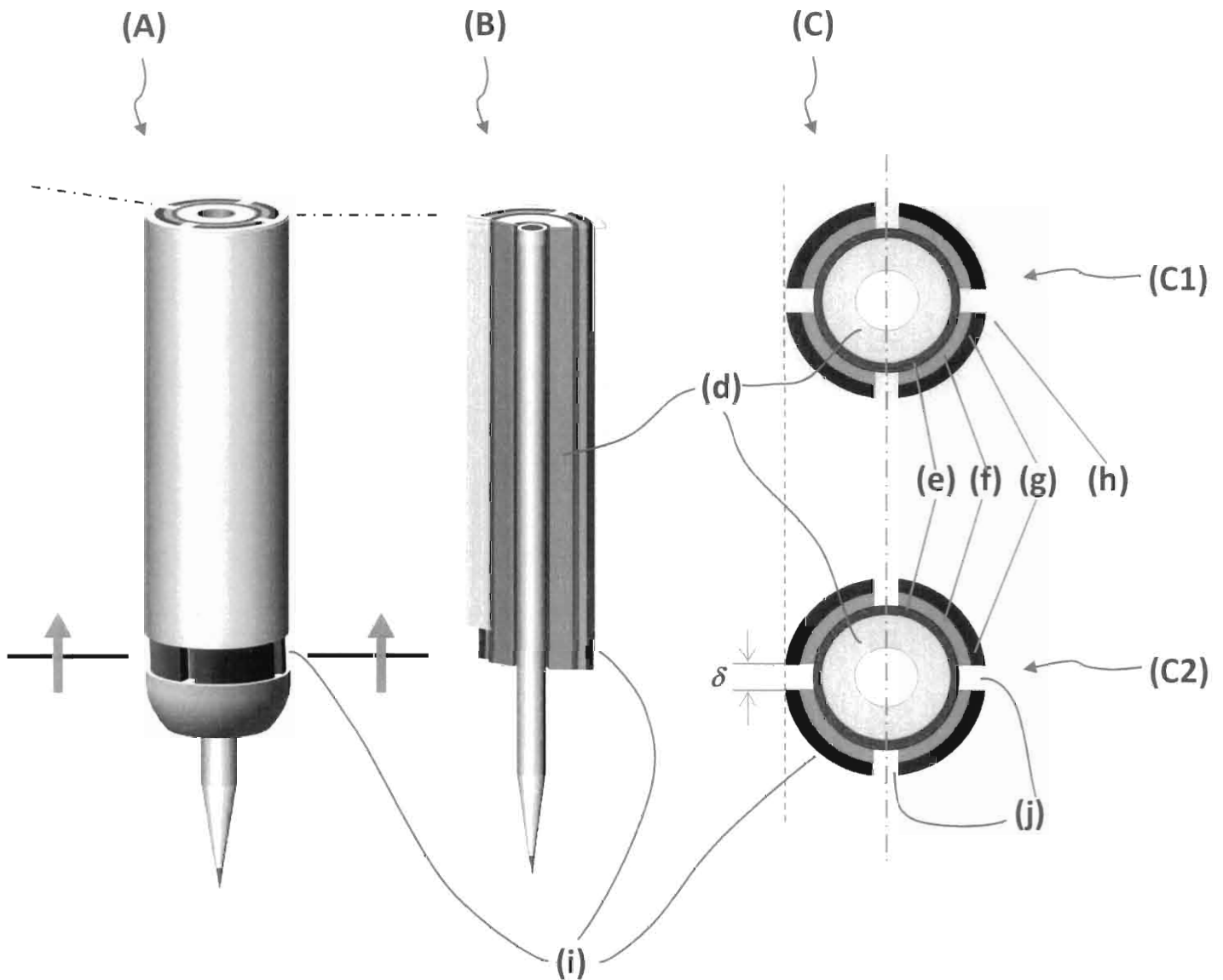


FIGURA 2 - Porțiunea distală a sondei multielectrod - **Exemplul 1**: **(A)** vedere axonometrică; **(B)** vedere multi-secționată (longitudinal, transversal); **(C)** secțiuni transversale: **(C1)**-prin porțiunea ne-expusă a sondei (izolată electric de mediul exterior); **(C2)**-prin zona expusă, cu electrozi carbonici segmentați circumferențial; **(d)** tub interior (substrat primar); **(e)** primul strat subțire (film) izolator electric (interior); **(f)** strat subțire (film) conductiv electric; **(g)** strat subțire (film) din material carbonic conductiv electric; **(h)** al doilea strat (film subțire) izolator electric (exterior); **(i)** vederi ale zonei longitudinale expuse (fără strat izolator) și a electrozilor carbonici; **(j)** inter-caneluri de separare galvanică realizate longitudinal prin stratul/straturile conductive electric: **canelurile nu conțin material**.



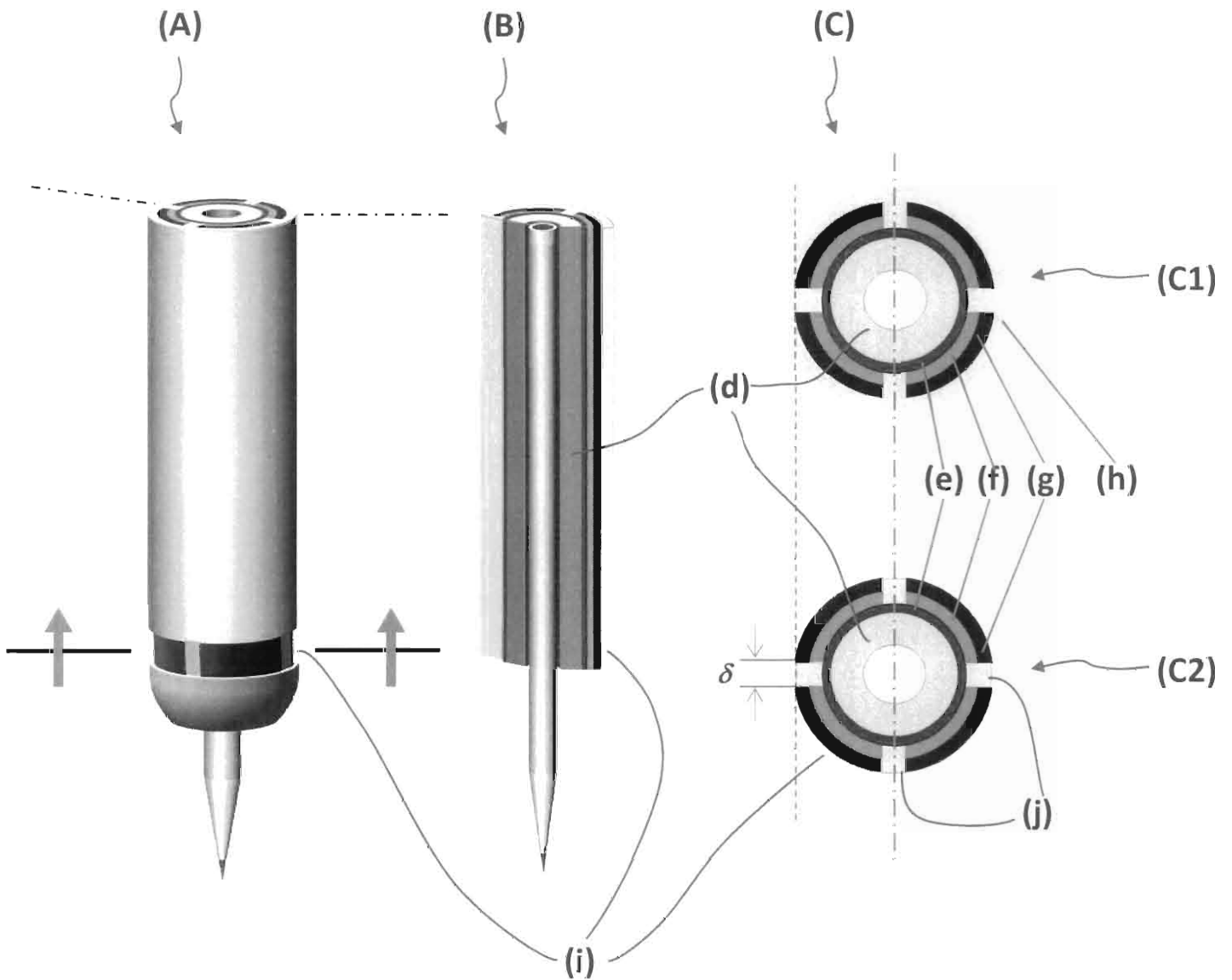


FIGURA 3 - Porțiunea distală a sondei multielectrod - **Exemplul 2**: **(A)** vedere axonometrică; **(B)** vedere multi-secționată (longitudinal, transversal); **(C)** secțiuni transversale: **(C1)**-prin porțiunea ne-expusă a sondei (izolată electric de mediul exterior); **(C2)**-prin zona expusă, cu electrozi carbonici segmentați circumferențial; **(d)** tub interior (substrat primar); **(e)** primul strat subțire (film) izolator electric (interior); **(f)** strat subțire (film) conductiv electric; **(g)** strat subțire (film) din material carbonic conductiv electric; **(h)** al doilea strat (film subțire) izolator electric (exterior); **(i)** vederi ale zonei longitudinale expuse (fără strat izolator) și a electrozilor carbonici; **(j)** inter-caneluri de separare galvanică realizate longitudinal prin stratul/straturile conductive electric: **canelurile conțin material izolator electric**.



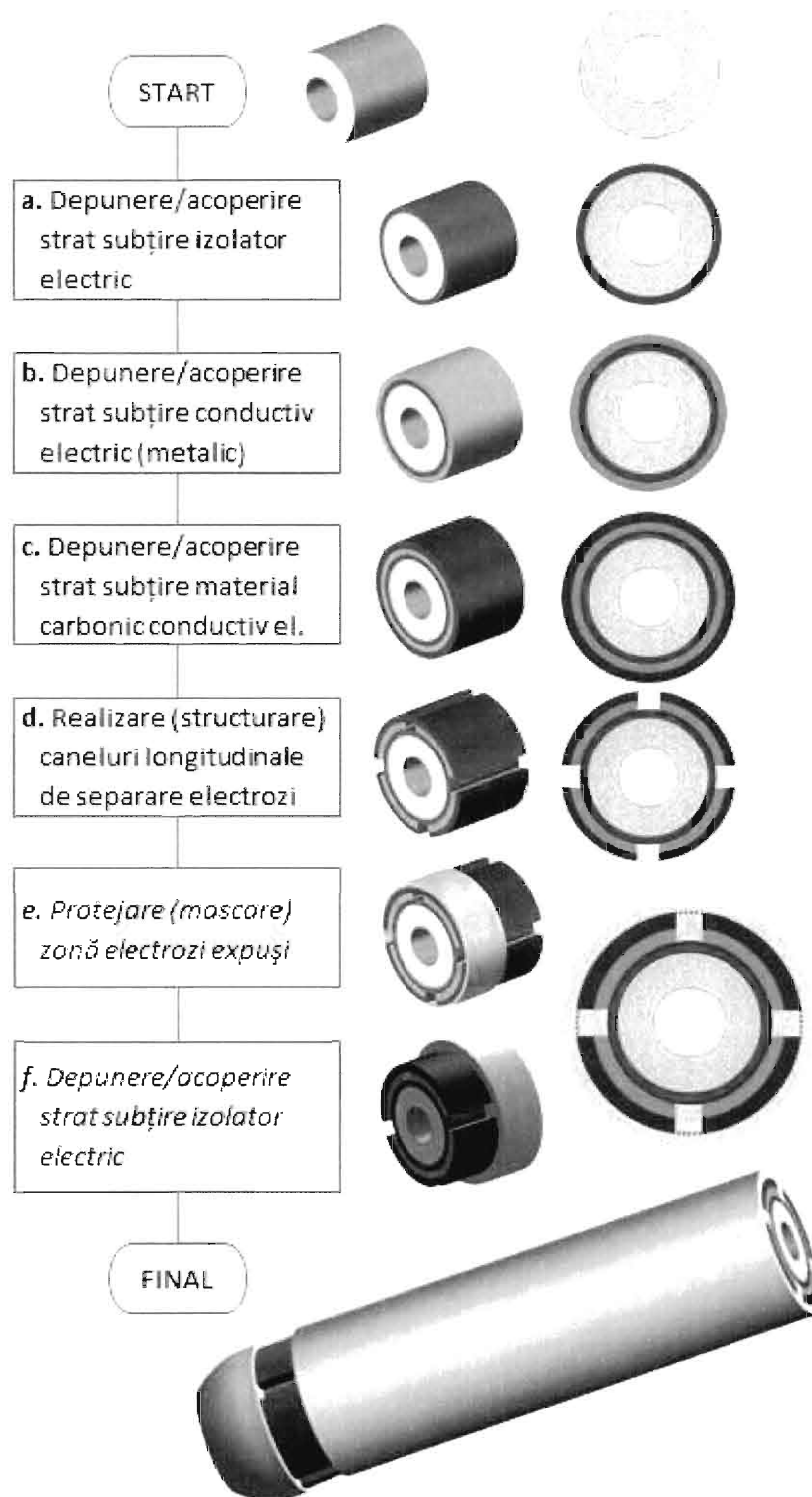


FIGURA 4 - Procedeu de obținere a sondei multielectrod - *Exemplul 1* - pașii tehnologici principali.



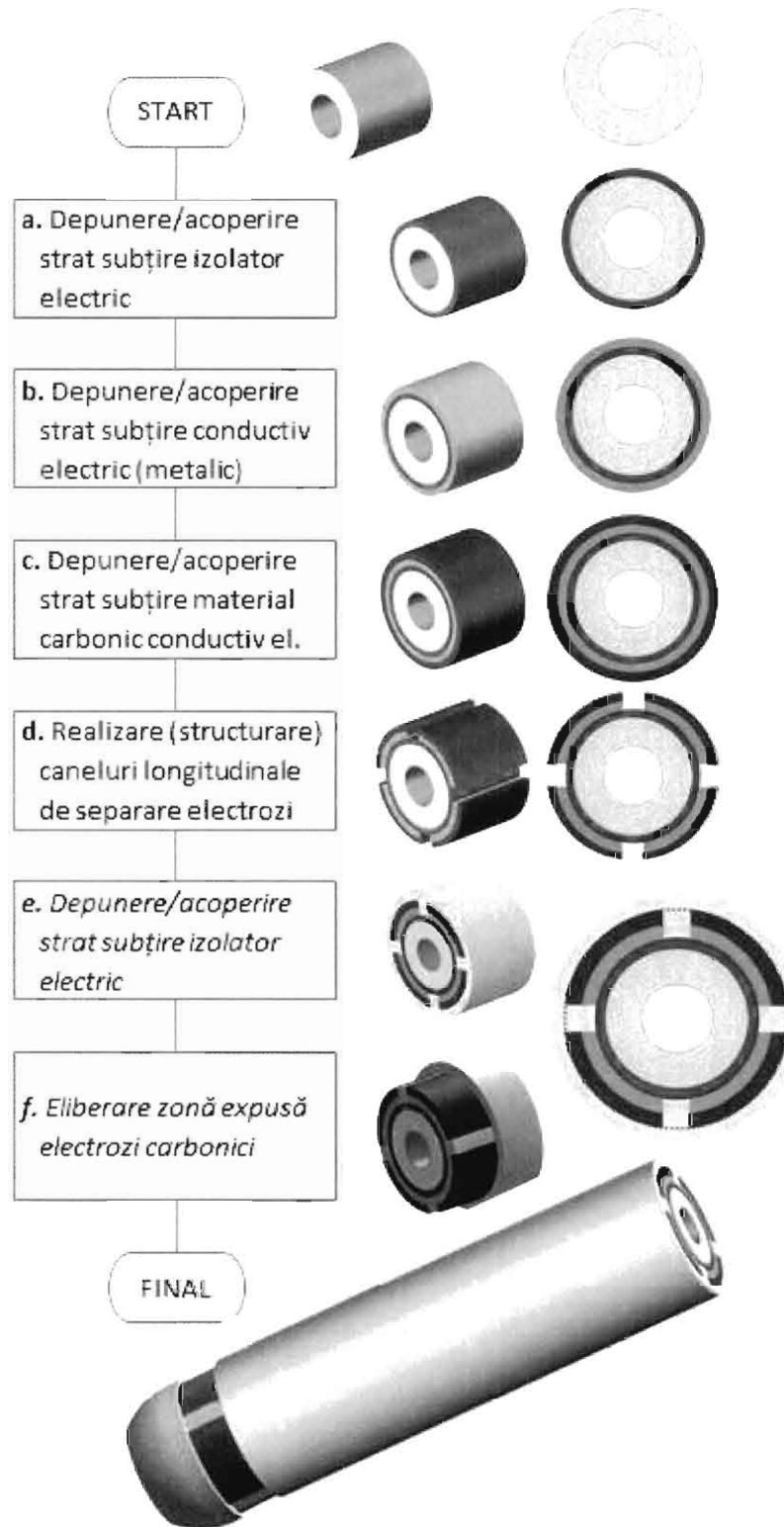


FIGURA 5 - Procedeu de obținere a sondei multielectrod - *Exemplul 2* - pașii tehnologici principali.

