Tampereen yliopisto

Sami Ala-Mutka

ELEKTRONIIKAN MATERIAALIT LÄÄKETIETEEN IMPLANTOITAVISSA SOVELLUKSISSA

Kandidaatintyö
Informaatioteknologian ja viestinnän tiedekunta
Tarkastaja: Yliopistonlehtori Erja Sipilä
Huhtikuu 2023

TIIVISTELMÄ

Sami Ala-Mutka: Elektroniikan materiaalit lääketieteen implantoitavissa sovelluksissa
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Tieto- ja sähkötekniikan kandidaattiohjelma
Huhtikuu 2023

Implantoitava elektroniikka on ihmiskehon sisään asennettavaa elektroniikkaa. Tässä työssä tarkasteltiin implantoitavaa elektroniikkaa materiaalien näkökulmasta. Työn tavoitteena oli kirjallisuutta tutkimalla selvittää, millaisia materiaaleja implantoitavassa elektroniikassa voidaan hyödyntää. Eri materiaaleista on saatavilla suuri määrä tutkimusartikkeleita, mikä mahdollisti laajan selvityksen tekemisen. Tieteellisten artikkeleiden lisäksi työssä hyödynnettiin aineistona alan kirjoja.

Toimiakseen elektroniikkapiirit edellyttävät monia eri materiaaleja, kuten johteita, eristeitä ja puolijohteita. Yleisimmät materiaalit näistä materiaalityypeistä ovat kupari, mica ja pii, jotka sopivat monenlaisiin sovelluksiin hyvien sähköisten ominaisuuksiensa ansiosta. Implantoitavan elektroniikan materiaalivalintoja ohjaavat materiaalien sähköisten ominaisuuksien lisäksi niiden bioyhteensopivuus, eli kyky toimia kehossa aiheuttamatta haitallisia reaktioita. Kehon reaktio implantteihin on monimutkainen immuunijärjestelmän aikaansaama kokonaisuus, jossa immuunijärjestelmä pyrkii korjaamaan kudosvauriot ja eliminoimaan vaurionaiheuttajan. Reaktion voimakkuus riippuu implantoitavan materiaalin ominaisuuksista, minkä takia kaikkia yleisissä elektroniikkasovelluksissa käytettäviä materiaaleja ei voida hyödyntää implantoitavassa elektroniikassa.

Työn tuloksena voidaan todeta, että bioyhteensopivia materiaaleja on monia. Joitain yleisissäkin elektroniikkasovelluksissa käytettäviä materiaaleja, kuten piitä, kultaa ja hopeaa, voidaan hyödyntää myös implantoitavassa elektroniikassa. Näiden lisäksi on tutkittu muun muassa useita kasvi- ja hyönteisperäisiä aineita, kuten silkkiä ja sellakkaa. Ne ovat bioyhteensopivuuden lisäksi myös biohajoavia aineita. Biohajoavuus on kasvava trendi implantoitavassa elektroniikassa, sillä se mahdollistaa laitteen jättämisen kehoon kirurgisen poistamisen sijaan.

Useiden bioyhteensopivien materiaalien esittelyn lisäksi työssä todetaan, että bioyhteensopivuuteen voidaan vaikuttaa muun muassa pintakäsittelyllä. Tämä lisää bioyhteensopivien materiaalien määrää entisestään, mikä edistää implantoitavan elektroniikan kehittymistä.

Avainsanat: Biomateriaalit, bioyhteensopivuus, implantoitava elektroniikka, elektroniikan materiaalit

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO 1
2. ELEKTRONIIKASSA YLEISESTI KÄYTETTÄVÄT MATERIAALIT 2
2.1 Johteet 2
2.2 Eristeet 3
2.3 Puolijohteet 4
2.4 Elektroniikan muut materiaalit 4
2.5 Materiaalikoostumuksia 5
3. ELEKTRONIIKKA LÄÄKETIETEEN IMPLANTOITAVISSA SOVELLUKSISSA 8
3.1 Elektroniikalta vaadittavat ominaisuudet 8
3.2 Säädökset 9
3.3 Sovelluksia 10
4. MATERIAALIEN BIOYHTEENSOPIVUUS 14
4.1 Bioyhteensopivuus 14
4.2 Kehon reagointi biomateriaaleihin 14
4.3 Keinoja vaikuttaa kehon reaktioon 16
5. IMPLANTOITAVAN ELEKTRONIIKAN MATERIAALIT 18
5.1 Bioyhteensopivia johteita 18
5.2 Bioyhteensopivia eristeitä 21
5.3 Bioyhteensopivia puolijohteita 23
5.4 Pinnoitemateriaaleja 23
6. YHTEENVETO 25
LÄHTEET 27

LYHENTEET JA MERKINNÄT

CE-merkintä	ransk. Conformité Européenne, Euroopan Unionin asetusten täyttymisestä ilmaiseva merkintä
DVD	engl. Digital Video Disc, datan tallennusväline
ISO	engl. International Standards Organization, kansainvälinen standardoimisjärjestö
LCD	engl. Liquid Crystal Display, nestekidenäyttö
LED	engl. Light Emitting Diode, valodiodi
PANI	polyaniliini, eräs bioyhteensopiva polymeeri
PCL	polykaprolaktoni, eräs bioyhteensopiva polymeeri
PEDOT	poly(3,4 -etyleenidioksitiofeeni), eräs bioyhteensopiva polymeeri
PEDOT-HA/PLLA	hyaluronihapolla doupatun PEDOT:in ja poly(L-laktidin) yhdistelmä, eräs bioyhteensopiva komposiitti
PEDOT:PSS	poly(3,4 -etyleenidioksitiofeeni) polystyreenisulfonaatti, eräs bioyhteensopiva polymeeri
PEEK	polyeetterieetteriketoni, eräs bioyhteensopiva polymeeri
PLA	polylaktidi, eräs bioyhteensopiva polymeeri
PLGA	polylaktidi-polyglykolidi, eräs bioyhteensopiva polymeeri
PLLA	poly(L-laktidi), eräs polymeeri

.

1. JOHDANTO

Elektroniikka on keskeisessä osassa nykypäivän lääketieteessä. Sitä hyödynnetään niin lääketieteen laitteiden suunnittelussa, kehittämisessä kuin käytössäkin. Se on mullistanut terveydenhuollon mahdollistamalla tarkan diagnosoinnin ja tehokkaan hoidon. Ilman elektroniikkaa ei olisi esimerkiksi ihmiskehon tarkastelua mahdollistavia kuvantamislaitteita.

Yksi lääketieteen elektroniikan merkittävistä sovelluskohteista on implantoitava, eli ihmiskehon sisään asennettava elektroniikka. Aihe ei ole uusi, sillä esimerkiksi sydämentahdistimia on käytetty jo pitkään. Maailman ensimmäinen implantoitava sydämentahdistin asennettiin ihmiskehoon jo vuonna 1958 [1].

Sydämen tahdistamisen lisäksi elektronisilla implanteilla voidaan muun muassa seurata elintoimintoja, hoitaa sairauksia ja diagnosoida vaivoja. Näin ollen niillä on merkittävä vaikutus ihmisten terveyteen ja hyvinvointiin, ja siten myös yhteiskuntaan.

Tämän työn tarkoituksena on selvittää, millaisia materiaaleja implantoitavassa elektroniikassa voidaan hyödyntää. Aihe on tärkeä, sillä ilman ymmärrystä oikeista materiaaleista voitaisiin implantoitavilla laitteilla tehdä enemmän haittaa kuin hyötyä. Implantoitavat materiaalit aiheuttavat kehossa sarjan immuunijärjestelmän reaktioita, joiden voimakkuus ja luonne riippuvat materiaalin ominaisuuksista [2].

Luvussa 2 käydään läpi elektroniikan yleisimpiä materiaaleja sekä esitellään niiden ominaisuuksia. Luvussa 3 esitellään vaatimuksia ja säädöksiä, jotka koskevat implantoitavaa elektroniikkaa sekä esitellään muutamia sovelluksia. Luvussa 4 käydään läpi bioyhteensopivuuden määritelmä ja kehon reaktioita vieraisiin materiaaleihin. Luvussa 5 esitellään implantoitavaan elektroniikkaan soveltuvia materiaaleja ja luvussa 6 kootaan työssä käsitellyt aiheet yhteen.

2. ELEKTRONIIKASSA YLEISESTI KÄYTETTÄVÄT MATERIAALIT

Elektroniikka vaatii toimiakseen monia eri materiaaleja. Niitä tarvitaan esimerkiksi piirilevyihin, komponentteihin, sähköisiin yhteyksiin, kiinnityksiin ja kotelointiin. Materiaalivalintoja ohjaavat ennen kaikkea materiaalien ominaisuudet, mutta myös esimerkiksi niiden hinta ja saatavuus.

Tässä luvussa esitellään elektroniikan yleisimpiä materiaaleja. Lisäksi käydään läpi, mitä ovat johteet, eristeet ja puolijohteet sekä pohditaan, millaisia muita materiaaleja elektroniikassa tarvitaan.

2.1 Johteet

Johteet ovat materiaaleja, jotka potentiaalierolle altistettaessa johtavat hyvin sähköä. Lähes kaikki kiinteät ja nestemäiset materiaalit johtavat sähköä jossain määrin, mutta vain osa hyvin. [3, Luku 3] Sähkövirran johtuminen perustuu elektronien liikkeeseen atomien välillä. Elektronit vapautuvat liikkeelle atomien uloimmalta elektronikuorelta eli valenssikuorelta. Tällä kuorella sijaitsevia elektroneja kutsutaan valenssielektroneiksi. Mitä tyhjempi valenssikuori on, sitä vähemmän energiaa valenssielektronien irrottaminen vaatii. Tämän takia alkuaineet, joiden uloimmalla elektronikuorella on vain vähän elektroneja, ovat hyviä johteita. Tällaisia ovat esimerkiksi kulta, hopea ja kupari. [4, ss. 7–9] Taulukosta 1 voidaan huomata, että juuri näitä aineita löydetään yleisesti elektroniikkalaitteista.

Käytetyin johde on kupari, sillä se on kohtuullisen hintaista ja sen konduktiivisuus eli kyky johtaa sähköä on erittäin hyvä. Lisäksi sitä on helppo muokata, jolloin siitä saadaan helposti tehtyä ohuita johtimia. Muokattavuudesta huolimatta kupari on vahvaa, eli se kestää hyvin mekaanista rasitusta ja korkean sulamispisteen ansiosta sitä voidaan käyttää myös korkean lämpötilan sovelluksissa. Ilman kanssa reagoidessaan kupari muodostaa pinnalleen oksidikerroksen, mikä suojaa sitä korroosiolta. [5, ss. 157–158]

Toinen laajasti käytetty johde on alumiini. Sen konduktiivisuus on matalampi kuin kuparin, mutta se on halvempaa. Hinnan lisäksi hyviä puolia ovat keveys, muokattavuus ja juotettavuus. Kuparin tavoin myös alumiini muodostaa pinnalleen korroosiolta suojaavan oksidikerroksen. [5, ss. 158–159]

Kultaa, hopeaa ja palladiumia käytetään usein liitospinnoissa [5, ss. 166–169]. Tämän takia niiden pitoisuudet elektroniikkalaitteissa ovat hyvin pienet, kuten taulukosta 1 voidaan huomata. Muita liitospinnoissa tyypillisesti käytettäviä johteita ovat platina, molybdeeni ja rodium [5, ss. 168–169].

Johteita tarvitaan myös juottamiseen. Juotemateriaalit ovat usein tinaa tai kuparia seostettuna eri aineiden kanssa. Tyypillisiä seoksia ovat muun muassa tina-lyijy, kupari-sinkki, kupari-sinkki-tina sekä kupari-sinkki-hopea. [5, s. 178]

2.2 Eristeet

Eristeet ovat materiaaleja, jotka eivät potentiaalierolle altistettaessa johda merkittävästi sähköä [3, Luku 3]. Eristeiden valenssikuoret ovat täynnä, tai lähes täynnä valenssielektroneita. Täysille valenssikuorille ei mahdu uusia elektroneita ja lähes täydet valenssikuoret pitävät tiukasti kiinni kuorella jo valmiiksi sijaitsevista elektroneista. Tämän vuoksi elektronien liikkuminen vaatii paljon energiaa, eli sähkö johtuu huonosti. Alkuaineista parhaimpia eristeitä ovat jalokaasut, kuten helium, neon ja argon. [4, ss. 7–9]

Eristeet voivat olla olomuodoltaan joko kiinteää, nestettä tai kaasua. Esimerkkejä kiinteistä eristemateriaaleista ovat keraamit, polymeerit sekä paperi. Nestemäisiä eristeitä ovat muun muassa erilaiset öljyt ja kaasumaisia esimerkiksi ilma, hiilidioksidi ja helium. [5, ss. 302–303] Tässä luvussa keskitytään kiinteisiin eristemateriaaleihin, sillä ne ovat kaikkein yleisimpiä [5, s. 304].

Keraamit ovat epämetallisia ja epäorgaanisia metallioksideja, joilla ei ole säännöllistä kiderakennetta. Ne ovat kovia ja hauraita, mutta erittäin hyviä eristeitä. Niillä on korkea sulamispiste, minkä ansiosta niitä voidaan käyttää korkean lämpötilan sovelluksissa. Käytetyin eristemateriaali on mica, jota käytetään eristeenä esimerkiksi kondensaattoreissa. [5, ss. 344–345]

Muita laajasti käytettyjä keraameja ovat posliini ja lasi. Posliinia käytetään enimmäkseen sähköenergiatekniikan sovelluksissa, kuten muuntajissa ja pistokkeissa. Lasia sen sijaan käytetään esimerkiksi piirilevyissä, kondensaattoreissa ja suojakuorissa. Lasia voidaan hyödyntää myös mican kanssa. Sekoittamalla lasi- ja micapölyä saadaan eriste, joka kestää erityisen kosteita ja kuumia olosuhteita. [5, ss. 346–348]

Keraamien lisäksi eristeinä hyödynnetään polymeerejä, joita ovat esimerkiksi muovit. Muovien etu on niiden muokattavuus, minkä ansiosta ne on helppo sovittaa eri sovellusten erilaisiin koko- ja muotovaatimuksiin. Eristeinä käytettäviä muoveja ovat esimerkiksi bakeliitti ja polyeteeni. [5, ss. 348–350] Kuten taulukosta 1 voidaan huomata, muoveja käytetään paljon.

Myös kumit ovat polymeerejä, joita käytetään eristeenä. Ne voivat olla joko luonnonkumia tai synteettistä kumia. Luonnonkumista voidaan tehdä muun muassa liimoja ja suojaavia eristekerroksia. Synteettinen kumi on suorituskyvyltään parempaa, sillä se kestää paremmin eri olosuhteita ja ikääntymistä. Synteettisiä kumeja ovat esimerkiksi neopreeni ja silikoni. [5, ss. 350–351]

Myös paperi on hyvä eriste. Sen etuja ovat riittävä mekaaninen kestävyys, keveys, saatavuus ja halpa hinta. Paperia hyödynnetään esimerkiksi kondensaattoreissa. [5, s. 351]

2.3 Puolijohteet

Puolijohteet ovat materiaaleja, jotka johtavat sähköä paremmin kuin tyypilliset eristeet, mutta huonommin kuin tyypilliset johteet. Niiden sähköisiä ominaisuuksia voidaan muokata douppaamalla, eli seostamalla niihin epäpuhtausatomeita. [6, Luku 3]

Epäpuhtausatomit voivat olla joko p- tai n-tyyppiä. N-tyypin epäpuhtausatomit tuovat puolijohteeseen ylimääräisiä elektroneita, jolloin varauksen kuljettajina toimivat vapaat elektronit. P-tyypin epäpuhtausatomit taas aiheuttavat puolijohteessa elektronivajausta, jolloin varauksenkuljettajina toimivat aukot, kun elektronit siirtyvät aukosta toiseen. Puolijohteet ovat joko p- tai n-tyyppiä, riippuen doupatusta epäpuhtausatomista. [6, Luku 3] N-tyypin epäpuhtausatomeita ovat esimerkiksi lyijy sekä fosfori ja p-tyypin epäpuhtausatomeita boori ja gallium [5, s. 196].

Puolijohteita hyödynnetään laajasti. Termistoreissa ja varistoreissa puolijohteita hyödynnetään niiden lämpötila- ja jänniteriippuvuuden vuoksi, transistoreissa niiden vahvistusvaikutuksen ja aurinkokennoissa optisten ominaisuuksien vuoksi. Muita merkittäviä sovelluskohteita ovat muun muassa diodit ja integroidut piirit. [5, ss. 273–274]

Tyypillisimmät puolijohteet ovat pii ja germanium, piin ollessa kaikista tärkein ja laajimmin käytössä oleva puolijohde. Muita puolijohteita ovat antimoni ja seleeni. Näitä kaikkia voidaan doupata, jolloin saadaan seostettuja puolijohteita, kuten indiumantimonidi, piikarbidi ja lyijyseleeni. [5, Luku 7]

2.4 Elektroniikan muut materiaalit

Johteiden, eristeiden ja puolijohteiden lisäksi elektroniikassa hyödynnetään myös monia muita materiaaleja. Muita materiaalityyppejä ovat muun muassa suprajohteet ja magneettiset aineet.

Suprajohteet ovat aineita, joiden sähköiset ominaisuudet, kuten resistanssi, muuttuvat merkittävästi lähellä absoluuttista nollapistettä. Niitä käytetään muun muassa lääketieteen kuvantamislaitteissa. Yksi esimerkki suprajohteesta on yttriumbariumkuparioksidi. Magneettisia aineita taas on monen tyyppisiä. Esimerkiksi ferriitit, kuten magnesiummangaani ja sinkkimangaani, ovat magneettisia aineita, joita käytetään tietokoneiden muistilaitteissa. [5, Luku 1]

Elektroniikassa hyödynnetään myös ferro- ja pietsosähköisiä aineita. Ferrosähköiset aineet, kuten strontiumtitanaatti ja lyijyzirkoniumtitanaatti, ovat eristeitä, joilla on erityisen suuri permittiivisyys eli kyky vastustaa sähkökentän muodostumista. Niitä hyödynnetään esimerkiksi miniatyrisoiduissa kondensaattoreissa. [5, Luku 1]

Pietsosähköiset aineet taas ovat materiaaleja, joita hyödynnetään erityisesti muuntimissa, sillä mekaaninen muutos aiheuttaa niihin sähkökentän, ja päinvastoin. Pietsosähköisiä aineita ovat esimerkiksi sinkkioksidi ja kalsiumsulfidi. [5, Luku 1]

Materiaaleja tarvitaan myös piirilevyyn, joka toimii elektroniikkapiirien rakennusalustana. Se voi olla joko yksi- tai kaksipuolinen, tai monikerroksinen. Myös joustavat piirilevyt ovat mahdollisia. Rakennusmateriaaleja on monia, mutta kuluttajaelektroniikassa käytetyin on epoksilaminaatti. Muita materiaaleja ovat esimerkiksi polyesteri-, silikoni- ja polyimidilaminaatit. [5, Luku 16]

2.5 Materiaalikoostumuksia

Sähköisten toiminnallisuuksien toteuttaminen vaatii usein eri materiaalityyppien yhdistämistä. Tämän takia elektroniikkalaitteet sisältävät suuren määrän eri materiaaleja, mikä nähdään taulukoista 1 ja 2. Taulukossa 1 on esitetty elektroniikkajätteen sekä eri elektroniikkalaitteiden materiaalikoostumuksia.

Taulukko 1. *Elektroniikkalaitteiden materiaalikoostumuksia. Muokattu lähteestä [7].*

Laite	**Pitoisuus, %**						
	Rauta	Alumiini	Kupari	Muovit	Hopea	Kulta	Palladium
Televisio	30	15	10	28	0,028	0,002	0,001
Tietokone	7	5	18	23	0,090	0,020	0,008
Puhelin	7	3	13	43	0,300	0,032	0,012
DVD (engl.	62	2	5	24	0,012	0,002	0,0004

Digital Video Disc)							
Laskin	4	5	3	61	0,026	0,005	0,0005
Elektroniikkajäte	8,3	0,71	8,5	-	0,029	0,012	-

Taulukosta 1 nähdään, että metalleista erityisesti rautaa, alumiinia ja kuparia käytetään paljon. Jalometalleista hyödynnetään kultaa, hopeaa ja palladiumia, mutta niiden osuus on huomattavasti pienempi. Muovia käytetään paljon. Sen osuus on jokaisessa taulukossa esitetyssä laitteessa yli viidesosan.

Taulukossa 1 on esitetty vain yleisimpiä materiaaleja. Näiden lisäksi hyödynnetään myös monia muita aineita, mikä nähdään taulukosta 2. Taulukossa 2 on esitetty litiumioniakullisen puhelimen materiaalikoostumus.

Taulukko 2. *Puhelimen materiaalikoostumus. Muokattu lähteestä [7].*

Aine	**Pitoisuus**	**Käyttökohde**
Muovit	~40 %	Kotelo, piirilevy
Lasi, keraamit	~20 %	LCD (engl. Liquid Crystal Display), sirut
Kupari, seokset	~10 %	Piirilevy, johtimet, liittimet, paristot
Koboltti	1-5 %	Litiumioniakku
Hiili	<5 %	Akku
Alumiini	~3-20 %	Kotelo, runko, akku
Teräs, rautametallit	~10 %	Kotelo, runko, akku, laturi
Tina	~1 %	Piirilevy
Bromi, magnesium, tantaali, volframi, sinkki	<1 %	Piirilevy
kromi	<1 %	Kotelo, runko
Lyijy	<1 %	Tinajuote

Litium	<1 %	Litiumioniakku
Hopea	<1 %	Piirilevy
Antimoni, vismutti, kalsium, barium, palladium, rutenium, strontium, rikki, yttrium, zirkonium	<0,1 %	Piirilevy
Arseeni	<0,1 %	LED (engl. Light Emitting Diode)
Beryllium	<0,1 %	Liittimet
Fluori	<0,1 %	Litiumioniakku
Gallium	<0,1 %	LED
Kulta	<0,1 %	Liittimet, piirilevy

Taulukosta 2 nähdään, miten erityisesti piirilevyissä hyödynnetään monia eri alkuaineita. Lisäksi voidaan huomata, että on paljon materiaaleja, joita käytetään hyvin vähän. Taulukkoon on listattu 25 eri alkuainetta, joiden pitoisuus puhelimessa on alle 1 %.

3. ELEKTRONIIKKA LÄÄKETIETEEN IMPLANTOITAVISSA SOVELLUKSISSA

Elektroniikka kehittyy jatkuvasti, mikä mahdollistaa enenevissä määrin sen käytön myös lääketieteen implantoitavissa sovelluksissa. Elektronisia implantteja hyödynnetään esimerkiksi diagnostiikassa ja vammojen hoidossa [8]. Tässä luvussa pohditaan, mitä ominaisuuksia lääketieteen elektroniikalta vaaditaan sekä esitellään sitä koskevia säädöksiä. Lopuksi esitellään muutama sovellus.

3.1 Elektroniikalta vaadittavat ominaisuudet

Kaikki vieraat materiaalit altistuvat kehoon implantoitaessa antigeenien hyökkäykselle sekä muille biokemiallisille reaktioille [9]. Tärkeä vaatimus implantoitavalle elektroniikalle on, että siinä käytettävät materiaalit pystyvät toimimaan kehossa ilman haitallisia reaktioita. Materiaalin kykyä tulla toimeen kehon kanssa kutsutaan bioyhteensopivuudeksi, ja sitä käsitellään laajemmin luvussa 4.

Toinen vaatimus on pieni koko. Implantoitavalla laitteella on rajallinen tila ihmiskehon sisällä, minkä vuoksi elektroniikan tulee olla pientä ja kompaktia. Kon artikkelin mukaan pitkäaikaisesti implantoidun laitteen massan ja tilavuuden ei tulisi olla yli 2 %:a potilaan massasta ja tilavuudesta [9]. Artikkelin mukaan laite ei saa koollaan vaikuttaa potilaan normaalin aktiivisuuteen.

Elektroniikan tulee olla myös luotettavaa. Laitteen toiminta stabiloituu implantoinnin jälkeen hitaasti [9], minkä takia sitä ei voida vikatilanteissa helposti poistaa ja uudelleenasentaa kehoon. Kehon olosuhteet ovat elektroniikalle hyvin ankarat, minkä takia laitteet pitää usein koteloida [10, s. 28].

Myös pieni energiankulutus on tärkeää. Implantoitavien laitteiden teholähteenä toimii usein paristo, joka voi olla joko kertakäyttöinen tai ladattava [11, Luku 9–10]. Kertakäyttöisiä paristoja käytettäessä on tärkeää, että paristot riittävät pitkään, sillä niiden vaihtaminen vaatii aina kirurgisen toimenpiteen, mikä taas altistaa potilaan terveysriskeille [12].

Lisäksi elektroniikan tulee useimmiten kyetä langattomaan tiedonsiirtoon. Langaton tiedonsiirto mahdollistaa laitteen säätämisen ja monitoroinnin ilman kirurgisia toimenpiteitä. [11, s. 44,185] Tähän liittyen elektroniikan on oltava tietoturvallista. Esimerkiksi Maisel ja Kohno esittävät artikkelissaan, että langaton tiedonsiirto altistaa laitteen muun muassa palvelunestohyökkäyksille [13]. Heidän mukaansa tietoturva on merkitykselli-

sintä potilaan elämää ylläpitävissä laitteissa, kuten esimerkiksi insuliinipumpuissa ja sydämentahdistimissa. Matalamman riskin sovelluksia ovat artikkelin mukaan esimerkiksi kuulokojeet, sillä niiden toiminta ei ole niin elintärkeää.

3.2 Säädökset

Säädökset ovat tärkeä osa laadun varmistamisessa. Lääketieteen elektroniikassa säädöksiä tarvitaan, jotta voidaan varmistua potilasturvallisuudesta. Implantoitava elektroniikka asennetaan ihmiskehon sisään, joten on ilmeistä, että se voi aiheuttaa vakavaa haittaa, mikäli sitä ei ole asianmukaisesti suunniteltu, testattu ja huollettu. Säädökset muodostavat ohjekehyksen laitteiden valmistajille, jotta turvallisuustavoitteet täyttyvät.

3.2.1 Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 2017/45

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 2017/45 määrittää vaatimukset, jotka lääkinnällisten laitteiden tulee täyttää Euroopan unionin alueella. Laitteen tulee olla toimitettu, asennettu ja huollettu asetuksen määrittämien vaatimusten mukaisesti, jotta se voidaan saattaa markkinoille ja ottaa käyttöön. Lisäksi laitteen on täytettävä asetuksen määrittelemät turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset. Laitteiden valmistajien on perustettava laadunhallintajärjestelmä, jonka tarkoituksena on varmistaa asetuksen mahdollisimman tehokas noudattaminen. Laadunhallintajärjestelmän on katettava kaikki prosessien, menettelyjen ja laitteiden laatuun liittyvät osat. Asetuksen vaatimusten mukaiset laitteet on merkittävä CE-merkinnällä (ransk. Conformité Européenne). [14]

Implantoitavista laitteista asetus määrittää, että laitteiden valmistajien on toimitettava laitteen mukana laitteen tunnistetiedot sekä varoitukset, varotoimenpiteet ja toimenpiteet, jotka terveydenhuollossa on toteutettava laitteeseen liittyen. Lisäksi on toimitettava tiedot implantin odotetusta käyttöiästä, tarvittavasta seurannasta ja muut tiedot, joita laitteen turvalliseen käyttöön tarvitaan. Implantoitavien laitteiden valmistajien on myös laadittava selkeästi ymmärrettävä tiivistelmä laitteen turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä. [14]

3.2.2 ISO 10993-standardi

ISO (engl. International Standards Organization) 10993 on sarja kansainvälisiä standardeja, jotka ohjaavat lääketieteen laitteiden biologista arviointia. Sarjan ensimmäisessä osassa, ISO 10993-1:ssä, määritellään biologisen arvioinnin yleiset periaatteet. Sitä seuraavat osat käsittelevät eri testejä yksityiskohtaisemmin [15]. Esimerkiksi sarjan 4.

osa, ISO 10993-4, määrittelee vaatimukset, joiden avulla voidaan arvioida laitteen ja veren välistä vuorovaikutusta. Sarjan 6. osa, ISO 10993-6, taas määrittelee testimetodeja, joiden avulla voidaan arvioida eri materiaalien implantoinnin jälkeistä, paikallista vaikutusta kehossa. Yhteensä sarja koostuu yli 20 osasta, joista jokainen keskittyy eri osa-alueeseen biologisen arvioinnin prosessissa. [16]

ISO 10993 muodostaa siis kattavan ohjepaketin, jota seuraamalla laitevalmistajat pystyvät varmistumaan laitteiden turvallisuudesta ja suorituskykyisyydestä. Standardit ovat laajasti hyväksytty keino lääketieteen laitteiden arviointiin [15].

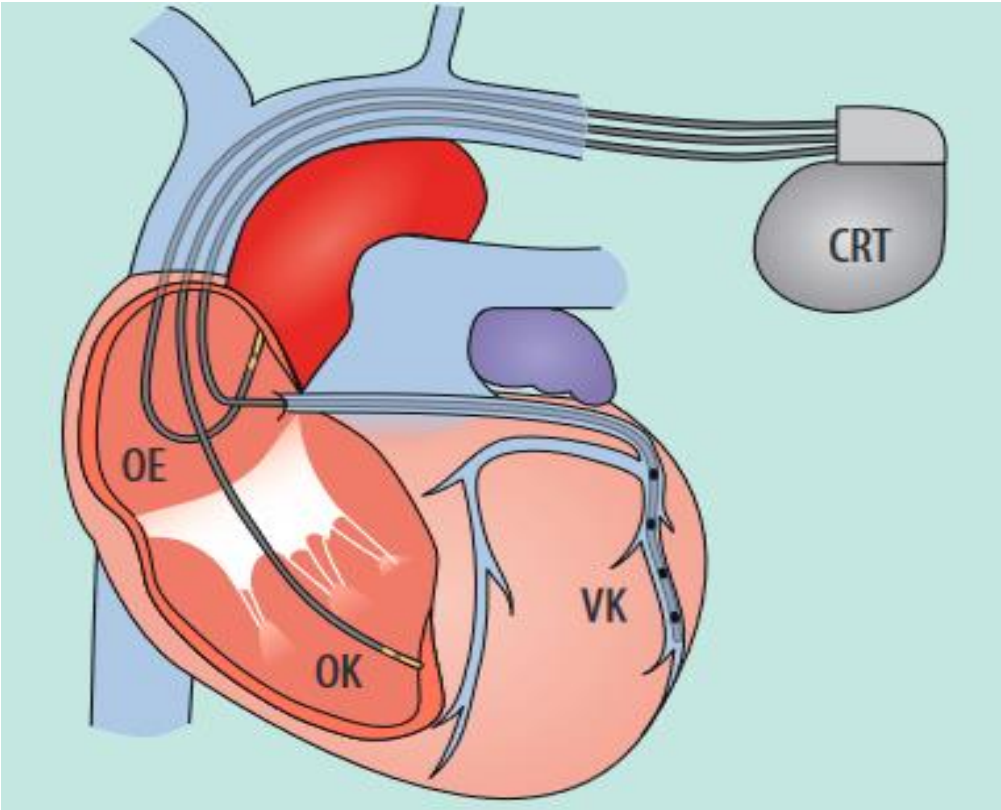
3.3 Sovelluksia

Elektroniikan sovellukset lääketieteessä voidaan jakaa kolmeen ryhmään: telemetria- ja stimulointisovelluksiin sekä näiden yhdistelmiin. Telemetriasovelluksilla kerätään tietoa kohteesta, eli niitä käytetään monitorointiin ja diagnosointiin. Stimuloivat sovellukset taas suorittavat ulkoisen lähettimen ohjaamia toimintoja, jolloin niitä voidaan käyttää erilaisten vaivojen hoitamiseen. Yhdistämällä telemetrian ja stimuloinnin yhteen sovellukseen saadaan laite, joka kykenee ohjaamaan itse toimintaansa. Tällaisia laitteita ovat muun muassa proteesit. [9]

Tässä alaluvussa esitellään lyhyesti yksi sovellus jokaisesta kategoriasta. Proteesista esimerkkinä toimii verkkokalvoproteesi, stimuloivasta sovelluksesta sydämentahdistin ja telemetriasovelluksesta glukoosisensori.

3.3.1 Sydämentahdistin

Sydämentahdistin on pieni implantoitava laite, jota käytetään normaalin sydämen sykkeen ylläpitämiseen tai palauttamiseen. Syke normalisoidaan sähköimpulsseilla, jotka syötetään sydämeen elektrodeja pitkin. Tahdistimia on erityyppisiä ja tyypin valinta riippuu sydämen toimintahäiriön laadusta. [8, ss. 78–80] Kuvassa 1. on esitetty vajaatoimintatahdistin [17].



Kuva 1. *Vajaatoimintatahdistimen havainnekuva. [17]*

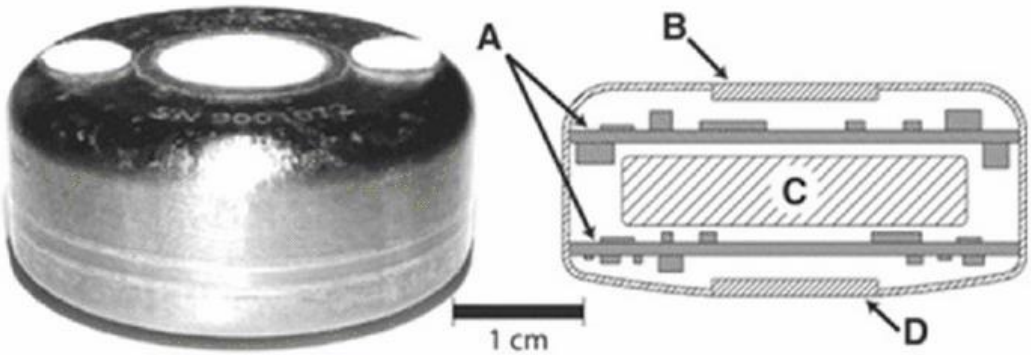
Vajaatoimintatahdistin tahdistaa sydäntä samanaikaisesti sekä oikeasta että vasemmasta kammiosta. Kuvassa 1 nähdään tahdistin (CRT) sekä johtimien kiinnityskohdat sydämen oikeassa eteisessä (OE), oikeassa kammiossa (OK) ja vasemman kammion (VK) sivuseinämässä. [17] Tahdistin implantoidaan yleensä ihon alle rintaan, solisluun alapuolelle [8, s. 80].

Sydämentahdistin koostuu kahdesta osasta: pulssigeneraattorista ja johtimista. Pulssigeneraattori sisältää hermeettisesti, eli ilmatiivisti koteloidun elektroniikkapiirin sekä pariston. Kotelot ovat tyypillisesti titaania ja johtimet esimerkiksi silikonilla tai polyuretaanilla eristettyä johdemetallia. [18, s. 286] Sydämentahdistimen pariston elinikä voi olla jopa yli kymmenen vuotta [19].

3.3.2 Glukoosisensori

Glukoosisensori on ihon alle implantoitava laite, jolla voidaan mitata veren glukoosipitoisuutta. Sensori voidaan implantoida esimerkiksi käteen [20]. Glukoositasoa on mahdollista mitata hapen avulla kudosnesteestä, jolloin mittaukseen tarvitaan kaksi sensoria,

joiden välistä virran suuruuseroa mitataan. Kuvassa 2 nähdään hapen mittaukseen perustuva, implantoitava GlySens-glukoosisensori. [8, ss. 43–47]



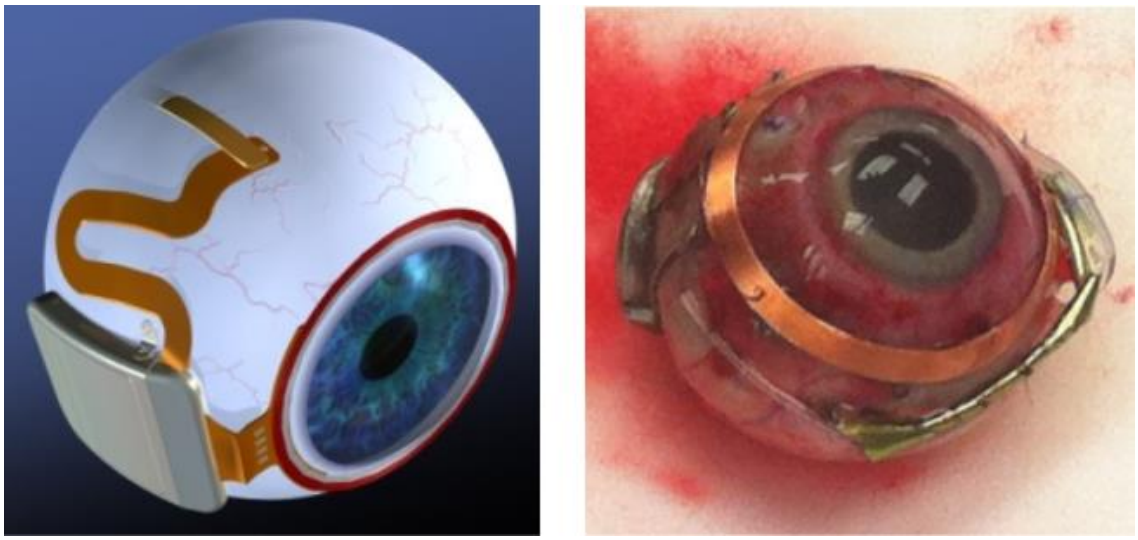
Kuva 2. *GlySens glukoosisensori ja sen poikkileikkaus. [8, s. 46]*

GlySens glukoosisensori koostuu elektroniikkamoduulista (A), telemetrian lähetysportaalista (B), paristosta (C) sekä sensorista (D). Osat on koteloitu hermeettisesti titaanikuoren sisään. Sensorin elektrodit ovat platinaa sekä hopeaa ja hopeakloridia, jotka on integroitu alumiinilevylle. Laite kommunikoi langattomasti ulkoisen vastaanottimen kanssa mahdollistaen jatkuvan glukoositason seurannan. Pariston elinikä on yksi vuosi. [8, s. 46]

3.3.3 Verkkokalvoproteesi

Verkkokalvoproteesit ovat laitteita, joiden avulla pyritään parantamaan puutteellista näkökykyä. Niiden teknologia perustuu usein verkkokalvon sisimpien hermosolujen stimulointiin sähköimpulsseilla. Tarvittava sähköimpulssikuvio saadaan ulkoisesta kamerasta, joka on kiinnitetty esimerkiksi silmälaseihin. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää myös valodiodeja, jotka muuntavat valon sähköiseksi signaaliksi. [8, s. 7]

Yksi verkkokalvoproteesi on Boston Retinal Implant Project -ryhmän kehittämä 256-kanavainen proteesi sokeille. Se hyödyntää kameraa, joka toimittaa datan langattomasti, hermeettisesti koteloidulle piirille. Piiri kiinnitetään silmänvalkuaiseen kuvan 3 mukaisesti. Laite on implantoitu kokonaisuudessaan silmän sidekalvon alle. [21]



Kuva 3. *Boston verkkokalvoproteesin luonnos (vasen) ja toteutus (oikea). [21]*

Bostonin implantissa sarveiskalvoa ympäröi kela, joka nähdään kuvassa 3. Kelaan indusoituu ulkoisen kelan aiheuttama sinimuotoinen jännite, joka toimii implantin tehollähteenä. Piiriin toimitetusta datasta saadut sähköimpulssit kuljetetaan hermosoluihin elektrodiryhmällä, joka sijaitsee verkko- ja suonikalvon välissä. Näin saadaan stimuloitua hermosoluja. [21]

Implantissa on hyödynnetty useita eri materiaaleja. Esimerkiksi elektrodiryhmässä on käytetty piikarbidia, polyamidia, titaania, kultaa ja iridiumoksidia. Hermeettinen kotelo taas on titaania ja alumiinikeraamia. [21]

4. MATERIAALIEN BIOYHTEENSOPIVUUS

Materiaaleja, joita hyödynnetään biolääketieteessä elävän kudoksen hoitoon tai korjaamiseen, kutsutaan biomateriaaleiksi. Ne voivat olla joko synteettisiä tai luonnollisia. [22] Biomateriaalin tärkein erottava tekijä muihin materiaaleihin verrattuna on sen kyky olla kontaktissa elimistön kanssa, ilman merkittäviä haittavaikutuksia [23].

Tässä luvussa käydään läpi bioyhteensopivuuden määritelmä ja esitellään kehon reaktioita biomateriaaleihin. Lisäksi käydään läpi keinoja, joilla bioyhteensopivuuteen voidaan vaikuttaa.

4.1 Bioyhteensopivuus

Ensimmäisen sukupolven biomateriaalien, vuosina 1940–1980, haluttiin säilyvän kehossa hyvin pitkiä aikoja, joten paras suorituskyky saatiin kaikista vähiten reagoivilla materiaaleilla. Valintakriteereitä biomateriaaleille olivat esimerkiksi niiden myrkyllisyys ja ärsyttävyys. Bioyhteensopivuus määriteltiin siis implantoitavan materiaalin ominaisuuksien perusteella. [23]

Määritelmää piti kuitenkin pian tarkentaa, kun huomattiin materiaalien aiheuttavan eri puolilla kehoa eri reaktioita. Bioyhteensopivuus riippui siis myös käyttökohteesta. Lisäksi sellaisten sovellusten määrä lisääntyi, joissa materiaalin toivottiin vuorovaikuttavan kehon kudosten kanssa. Kolmas muutosta ajava tekijä oli biohajoavien sovellusten lisääntyminen, kun materiaalien ei haluttu enää säilyvän kehossa loputtomiin. Vuonna 1987 bioyhteensopivuus määriteltiin uudestaan: bioyhteensopivuus on materiaalin kyky tuottaa kehossa toivotunlainen immuunivaste, tietyssä tilanteessa. [23]

Williams määrittelee artikkelissaan bioyhteensopivuuden vielä tarkemmin: Bioyhteensopivuus on biomateriaalin kyky toteuttaa haluttu toiminto aiheuttamatta mitään epätoivottua paikallista tai koko systeemin laajuista reaktiota vastaanottajan kehossa. Sen sijaan se on materiaalin kyky tuottaa mahdollisimman hyödyllinen vaste soluissa tai kudoksissa tietyssä tilanteessa ja siten optimoida hoidosta saatava hyöty. [23]

4.2 Kehon reagointi biomateriaaleihin

Kehoon implantoidut biomateriaalit aktivoivat kehon immuunijärjestelmän tullessaan väistämättä kosketuksiin solujen, ympäröivien kudosten ja veren kanssa. Kehon reaktio voi olla paikallinen tai koko systeemin laajuinen riippuen biomateriaalin ja ympäröivän kudoksen ominaisuuksista. [24]

Reaktio alkaa kudoksen vaurioitumisesta implantoinnin yhteydessä. Vaurioituminen johtaa biomateriaalin ja veren väliseen vuorovaikutukseen, kun vaurioituneeseen kudokseen erittyy verenkierrosta eksudaattia eli tulehdusnestettä. [2, s. 83] Eksudaatti sisältää runsaasti soluja ja proteiineja [25], jotka aloittavat toimenpiteet kudosvauriota vastaan [2, s. 83].

Välittömästi implantoinnin jälkeen, alkaa biomateriaalin pinnalle muodostumaan verihyytymää. Hyytymä sisältää fibriiniä, komplementtijärjestelmän proteiineja, verihiutaleita, tulehdussoluja sekä endoteelisoluja. [2, ss. 84–85] Endoteelisolut ovat soluja, jotka muodostavat esimerkiksi verisuonien sisäpinnan solukerroksen [26], fibriini on verihyytymän tukirankona toimiva säikeinen valkuaisaine [27] ja komplementtijärjestelmä noin 20:stä toinen toistaan aktivoivasta proteiinista koostuva veriplasman osa [28]. Verihiutaleet aktivoituvat fibriiniverkon muodostuessa ja alkavat vapauttamaan kasvutekijöitä [2, s. 85], jotka edistävät solujen kasvua ja erilaistumista [29]. Biomateriaalin pinnalle muodostunut hyytymä toimii siis systeeminä, joka vapauttaa ympärilleen kudosvauriota korjaavia tekijöitä [2, s. 86].

Seuraava vaihe on akuutti tulehdus, jonka kesto vaihtelee minuuteista päiviin riippuen vaurion laadusta. Akuutille tulehdukselle ominaista on nesteen, plasman proteiinien ja leukosyyttien eli valkosolujen erittyminen. Leukosyyttien kertyminen vaurioalueelle on tulehdusreaktion tärkein ominaisuus, sillä ne hoitavat fagosytoosin eli solun syömisen. Näin ne pyrkivät eliminoimaan tulehduksen aiheuttajan. Syöminen tapahtuu sulkemalla syötävä osa syöjäsolun sisään, joten merkittävän kokoeron vuoksi fagosytoosi ei toimi täydellisesti biomateriaaleja vastaan. Fagosytoosiin liittyy kuitenkin myös entsyymien erittymistä. Entsyymit pyrkivät hajottamaan kohteena olevaa materiaalia ja tämä voi tapahtua kokoerosta huolimatta, eli myös biomateriaaleja vastaan. [2, ss. 88–89]

Jatkuva tulehduksellinen ärsyke voi johtaa myös krooniseen tulehdukseen. Ärsyke voi johtua biomateriaalin liikehdinnästä tai sen fysikaalisista ja kemiallisista ominaisuuksista. Krooninen tulehdus rajoittuu biomateriaalin välittömään läheisyyteen. Kroonisessa tulehduksessa erityisen merkittävä rooli on makrofageilla, sillä ne tuottavat suuren määrän biologisesti aktiivisia aineita. Lisäksi ne prosessoivat ja välittävät antigeenejä, mikä tekee niistä avaintekijöitä immuunivasteen tuottamisessa. Tämän vuoksi makrofagien toiminta on erityisen tärkeä huomioida biomateriaalia valittaessa. [2, ss. 89–90]

Tulehduksen parantuminen alkaa monosyyttien ja makrofagien vaikutuksesta, mitä seuraa fibroblastien ja endoteelisolujen proliferaatio biomateriaalin ympärillä. Tämä johtaa granulaatiokudoksen muodostumiseen. Se on haavauman pinnalle muodostuvaa uutta

sidekudosta, jota alkaa muodostumaan kolmesta viiteen päivän jälkeen implantoinnista. [2, ss. 90–91]

Kehon reaktio biomateriaaliin jatkuu ilmiönä, joka tunnetaan nimellä *"foreign body reaction".* Siihen liittyvät jättisolut eli toisiinsa yhdistyneet makrofagikokonaisuudet sekä granulaatiokudoksen osia eli makrofageja, fibroblasteja ja hiussuonia. Ne alkavat kertymään biomateriaalin pinnalle. Niiden pitoisuudet riippuvat implantoidun materiaalin muodosta ja topografiasta. Sileille ja korkeuseroiltaan tasaisille pinnoille muodostuu yhden tai kahden solukerroksen paksuinen makrofagikerros, kun taas karkeille pinnoille kertyy makrofagien lisäksi myös jättisoluja. Reaktio voi jatkua jopa implantin koko eliniän ajan, joten implantin muotoilulla on merkittävä rooli sen bioyhteensopivuudessa. [2, s. 91]

Paranemisen viimeinen vaihe on yleensä fibroosi tai fibroottinen kapseloituminen [2, s. 96]. Fibroosilla tarkoitetaan arpeutumista, eli tiiviin sidekudoksen muodostumista entisen kudoksen tilalle [30]. Kapseloitumisessa sidekudos muodostuu materiaalin ympärille siten, että materiaali on kokonaan eristettynä ympäröivistä kudoksista. Tämä on ongelma esimerkiksi elektrodeissa, sillä sidekudoksen takia ne joutuvat erilleen mitattavasta tai stimuloitavasta kudoksesta, mikä heikentää signaalia. [31, s. 879]

4.3 Keinoja vaikuttaa kehon reaktioon

Kehon reaktio on monen tekijän summa. Sitä voidaan kuitenkin ohjata säätelemällä siihen vaikuttavia tekijöitä. Materiaalien bioyhteensopivuutta voidaankin parantaa pintakäsittelyllä, pinnoittamisella sekä bioaktiivisia molekyylejä hyödyntämällä [32, Luku 5].

Pintakäsittelyllä voidaan muokata materiaalin pintaa joko kemiallisesti tai fyysisesti. Kemiallinen pintakäsittely liittyy materiaalien pinnalla oleviin funktionaalisiin ryhmiin, jotka voivat vuorovaikuttaa kehon proteiinien kanssa, mikä taas aktivoi immuunijärjestelmää. Tähän vaikuttaa erityisesti pinnan hydrofiilisyys, eli ominaisuus liueta veteen. [32, ss. 93–94] Jurak et al. artikkelissa mainitaan usean tutkimuksen todistavan, että pinnan bioyhteensopivuus kasvaa hydrofiilisyyden kasvaessa [33].

Myös biomateriaalin pinnoittamisella pyritään vaikuttamaan materiaalin ja proteiinien väliseen vuorovaikutukseen. [32, s. 94] Materiaalin pinnalla tapahtuvat biologiset reaktiot ovat materiaaliriippuvaisia [33], joten pinnoittamalla biomateriaali suotuisalla pinnoitteella voidaan reaktioita ohjata.

Fysikaalisella pintakäsittelyllä taas pyritään vaikuttamaan pinnan karkeuteen ja topografiaan. Kuten Andersonin artikkelissa mainittiin, makrofagien ja jättisolujen pitoisuudet biomateriaalin pinnalla riippuvat pinnan muodosta ja topografiasta [2]. Myös Chen et al.

tutkimus topografian vaikutuksesta makrofagien käyttäytymiseen viittaa siihen, että topografian muokkaus voisi olla mahdollinen keino materiaalien bioyhteensopivuuden parantamiseksi [34].

Kolmantena keinona kehon reaktion muokkaamiseen on bioaktiiviset molekyylit. Toimittamalla biomateriaalin mukana tulehdusreaktioita hillitseviä sytokiineja, eli solujen välisiä viestiaineita, voidaan biomateriaalin ympärille luoda tulehdusta hillitsevä mikroympäristö. [32, s. 95]

5. IMPLANTOITAVAN ELEKTRONIIKAN MATERIAALIT

Implantoitavassa elektroniikassa tarvitaan materiaaleja, jotka ovat sekä bioyhteensopivia että sähköisiltä ominaisuuksiltaan suotuisia. Oikea materiaalivalinta on tärkeää, sillä kehon reaktio on riippuvainen materiaalin ominaisuuksista.

Bioyhteensopivuuden lisäksi implantoitavan elektroniikan voidaan haluta olevan myös biohajoavaa. Biohajoavuuden tuoma merkittävä etu on mahdollisuus jättää laite kehoon hajoamaan, jolloin potilasta ei tarvitse altistaa kirurgian tuomille terveysriskeille. Lisäksi biohajoavien materiaalien yleistyminen elektroniikassa voisi vähentää haitallisen elektroniikkajätteen määrää. [35]

Tässä luvussa esitellään joitain mahdollisia implantoitavassa elektroniikassa hyödynnettäviä materiaaleja. Materiaalit on kategorisoitu johteisiin, eristeisiin ja puolijohteisiin. Niiden lisäksi esitellään joitakin pinnoitemateriaaleja.

5.1 Bioyhteensopivia johteita

Bioyhteensopivat johteet ovat avainasemassa implantoitavien laitteiden kehityksessä, sillä ne mahdollistavat sähköiset yhteydet niin laitteiden sisäisesti kuin myös laitteen ja kehon välillä. Bioyhteensopivia johteita voidaan valmistaa muun muassa polymeereistä, jalometalleista sekä biohajoavista aineista.

5.1.1 Polymeerejä

PEDOT (poly(3,4 -etyleenidioksitiofeeni)) on yksi tutkituimmista bioyhteensopivista polymeereistä [35]. Yhdistämällä PEDOT polystyreenisulfonaatin kanssa, saadaan PEDOT:PSS (poly(3,4-etyleenidioksitiofeeni) polystyreenisulfonaatti), joka on erittäin johtava ja joustava materiaali. Sitä on käytetty tutkimuslaboratorioissa jo useita vuosikymmeniä sähköstaattisena pinnoitteena, orgaanisissa elektrodeissa, aurinkokennoissa sekä valodiodeissa. [36]

Toinen pitkään tutkittu materiaali on PANI (polyaniliini), joka on erittäin hyvän johtavuuden omaava polymeeri. Sen hyödyntämistä on tutkittu jo 1980-luvulta lähtien useissa eri sovelluksissa, kuten biologisissa sensoreissa sekä läpinäkyvissä johtimissa. Polyaniliinin bioyhteensopivuudesta toimii osoituksena 2 vuoden implantointijakso, jonka aikana se ei aiheuttanut lainkaan tulehdusreaktioita ihonalaisissa kudoksissa. [35]

Polypyrroli taas on pyrrolista hapettamalla valmistettava polymeeri, jonka johtavuus riippuu valmistusprosessissa käytetyistä olosuhteista ja reagensseista. Sen bioyhteensopivuus on erinomainen. [35] Polypyrrolia voidaan hyödyntää esimerkiksi joustavissa sensoreissa sekä aktuaattoreissa [37].

5.1.2 Biohajoavia johteita

Magnesium on ihmiskehossakin esiintyvä biohajoava metalli, jota hyödynnetään seosaineena useiden lääketieteen implanttien materiaaleissa. Hyvän johtavuuden ansiosta potentiaalisia sovelluskohteita implantoitavassa elektroniikassa ovat biohajoavat johtimet, liitospinnat, antennit ja elektrodit. Haittapuolena puhtaan magnesiumin hajoamisessa on kaasun muodostuminen, jolloin muodostuu kudosta mahdollisesti vaurioittavia kaasutaskuja. Tämän takia magnesiumia on seostettava esimerkiksi kalsiumin tai sinkin kanssa. [38, ss. 253–254]

Sinkki on toinen mahdollinen materiaali biohajoavien johtimien valmistamiseen. Feng et al. tutkimusartikkelissa esitetään keino valmistaa biohajoavia johtimia lasersintraamalla sinkin mikropartikkeleista koostuvaa mustetta [39]. Artikkelin mukaan tällä keinolla saatiin sekä joustava että erinomaisen konduktiivisuuden omaava sinkkijohde.

Menetelmää kokeiltiin sinkin lisäksi myös raudalla ja molybdeenillä, mutta korkeampien sulamispisteiden takia tulokset eivät olleet yhtä hyviä. Raudan sulamispiste on yli 1000 ℃ korkeampi ja molybdeenin lähes 2200 ℃ korkeampi kuin sinkin. Menetelmä ei toiminut lainkaan molybdeenille, mutta raudan mikropartikkeleista sen sijaan saatiin toimiva johde. Konduktiivisuudeltaan rauta on kuitenkin hieman huonompi kuin sinkki. [39]

Biohajoavia johteita voidaan tehdä myös polymeereistä, kuten PEDOT:ista. Kyseinen polymeeri ei ole luonnostaan biohajoava, mutta siitä saadaan hajoava yhdistämällä se biohajoavan materiaalin kanssa komposiitiksi. Tällainen menetelmä perustuu kehon kykyyn poistaa pieniä määriä biohajoamatonta materiaalia esimerkiksi fagosytoosilla. Usein johtavaa materiaalia tarvitaan merkittäviä määriä, jolloin on tehtävä kompromissi biohajoavuuden ja sähköisten ominaisuuksien välillä. [40] Esimerkki biohajoavasta ja johtavasta komposiitista on hyaluronihapolla doupatun PEDOT:in ja PLLA:n (poly(L-laktidi) yhdistelmänä saatava komposiitti (PEDOT-HA/PLLA) [41].

Toinen esimerkki biohajoavasta ja johtavasta polymeeristä on Rivers et al. artikkelissa esitelty pyrrolista ja tiofeenistä valmistettu polymeeri [42]. Artikkelin mukaan materiaali johtaa hyvin sähköä ja on bioyhteensopiva. Mahdolliseksi sovelluskohteeksi mainitaan

lyhytaikaiset bioelektroniikan sovellukset, joissa elektroniikka ja kudokset ovat yhteydessä toisiinsa.

5.1.3 Jalometalleja

Jalometallit ovat yleisesti ottaen erittäin bioyhteensopivia, sillä ne ovat biologisissa ympäristöissä hyvin inerttejä eli reaktiokyvyttömiä. Lisäksi ne pystyvät vastustamaan hyvin korroosiota. [43]

Yksi bioyhteensopivista jalometalleista on platina, joka sopii niin pitkä- kuin lyhytaikaiseen implantointiin. Inerttiyden ansiosta se ei aiheuta kehossa allergisia reaktioita ja hyvän johtavuuden takia sitä hyödynnetään esimerkiksi elektrodeissa. Sitä käytetäänkin muun muassa sydämentahdistimen elektrodeissa iridiumin kanssa seostettuna. Puhdasta platinaa käytetään sydämentahdistimissa muun muassa pulssigeneraattorin ja johtimien välisissä liitoksissa. [44, ss. 99–100]

Myös puhdas kulta on erittäin inertti ja korroosionvastainen jalometalli [45], minkä takia sitä voi jopa syödä [46, s. 77]. Kultaa on hyödynnetty hammaslääketieteessä jo noin 4000 vuoden ajan. Hammaslääketieteessä puhdasta kultaa käytetään esimerkiksi hampaiden paikkausmateriaalina. [47] Bioyhteensopivuuden ja korkean johtavuuden ansiosta se on potentiaalinen johde implantoitavan elektroniikan sovelluksiin.

Hopea on toinen hammaslääketieteessä yleisesti käytetty jalometalli. Se on luonnollinen biosidi, jolla on tulehdusta parantavia ominaisuuksia. [48] Hopeaa on käytetty antiikin ajoista lähtien muun muassa ruuan käsittelyyn ja vedenpuhdistamiseen ilman haittavaikutuksia terveydelle. Sitä löytyy pieniä määriä kehosta myös luonnollisesti, eikä sen tiedetä olevan allergiaa, syöpää tai mutaatioita aiheuttava aine. [49] Korkean johtavuuden ja bioyhteensopivuuden ansiosta se on kullan tavoin potentiaalinen johde yleisten elektroniikkasovellusten lisäksi myös implantoitavaan elektroniikkaan.

Myös palladiumia ja sen eri seoksia on käytetty hammaslääketieteessä 1970-luvun lopulta lähtien [50]. Palladium-pohjaisten seosten bioyhteensopivuudesta ei kuitenkaan ole täyttä varmuutta. Watahan ja Shorin artikkelissa mainitaan kaiken vertaisarvioidun materiaalin osoittavan siihen suuntaan, että palladiumseoksilla on vain pieni riski aiheuttaa biologisia ongelmia hammaslääketieteen sovelluksissa [51]. Artikkelin mukaan täydellisen turvallisuusmäärityksen tekeminen on kuitenkin mahdotonta sen viemän ajan ja rahan vuoksi, minkä vuoksi väittely palladiumseosten turvallisuudesta tulee jatkumaan [51]. Mikäli palladiumin bioyhteensopivuus saataisiin varmistettua, olisi se korkean

konduktiivisuutensa ansiosta erittäin hyvä johde implantoitavan elektroniikan sovelluksiin. Kuten luvussa 2 todettiin, se on yleisesti liitospinnoissa käytettävä johdemateriaali.

Rutenium on jalometalli, jonka bioyhteensopivuuden ansiosta lääketieteen sovelluksissa voidaan hyödyntää ihmiskeholle muuten myrkyllistä kuparia. Stupin et al. tutkimuksessa toteutettiin elektrodit puhtaasta kuparista sekä kupariruteniumkomposiitista ja vertailtiin niiden ominaisuuksia [52]. Puhtaalle kuparielektrodille asetetuista soluista vain 30 ± 10 % oli elossa yhden päivän jälkeen, kun vastaava lukema kupariruteniumkomposiitille oli 91 ± 4 %. Näin ollen rutenium lisäsi elektrodin bioyhteensopivuutta huomattavasti. Rutenium on siis potentiaalinen johdemateriaali juuri esimerkiksi bioyhteensopiviin elektrodeihin.

5.2 Bioyhteensopivia eristeitä

Johteiden lisäksi vähintäänkin yhtä tärkeitä ovat eristeet. Eristeitä voidaan käyttää implantoitavissa laitteissa niin komponenteissa kuin myös kotelointimateriaalina. Eristeinä hyödynnetään erityisesti polymeerejä, jotka voivat olla joko biohajoavia tai -hajoamattomia.

5.2.1 Polymeerejä

PEEK (polyeetterieetteriketoni) on suhteellisen inertti polymeeri, jota on hyödynnetty lääketieteessä muun muassa titaanin korvikkeena selkärangan implanteissa [53]. PEEK:in ja titaanin välistä vertailua on esitetty Sagomonyants et al. artikkelissa, jossa todetaan PEEK:in olevan hyvä ja monipuolinen vaihtoehto perinteisten materiaalien korvikkeeksi eri sovelluksiin [54]. Implantoitavassa elektroniikassa PEEK:iä voidaan hyödyntää esimerkiksi hermeettisessä koteloinnissa [55].

Silikoni on biolääketieteen sovelluksissa laajasti käytetty polymeeri. Se on erittäin bioyhteensopiva ja kestävä materiaali sen kestäessä hyvin sterilointia ja kehon hyökkäyksiä. Lisäksi sen mekaaniset ominaisuudet ovat hyvät, ja sitä voidaan hyödyntää monipuolisesti eri muodoissa, kuten elastomeerinä, geelinä ja sideaineena. [56] Silikonikumeja pitää kuitenkin pintakäsitellä bioyhteensopivuuden parantamiseksi, sillä niiden hydrofobisuus, eli ominaisuus hylkiä vettä, voi mahdollisesti aiheuttaa ongelmia pitkä-aikaisessa implantoinnissa [57], [58]. Kuten luvussa 3 todettiin, silikonia hyödynnetään eristeenä esimerkiksi sydämentahdistimen johtimissa.

Luvussa 3 todettiin sydämentahdistimien johtimissa käytettävän eristemateriaalina myös polyuretaania. Polyuretaanit ovat uretaaniryhmän sisältäviä polymeerejä, jotka muodostavat monipuolisen ryhmän erilaisia materiaaleja. Lääketieteessä niitä hyödynnetään muun muassa pinnoitteina, vaahtomuoveina, elastomeereinä sekä sideaineina. [59, Luku 1 ja 11] Polyuretaanien muodostaessa laajan materiaaliryhmän ei niiden kaikkien voida yleistää olevan bioyhteensopivia tai -sopimattomia, vaan niitä on tarkasteltava tapauskohtaisesti. Se on kuitenkin selvää, että bioyhteensopiviakin polyuretaaneja on [60]–[62]. Lisäksi osa polyuretaaneista on myös biohajoavia [63], [64].

Muita bioyhteensopivia eristepolymeerejä ovat esimerkiksi polyvinyylialkoholi, polyetyleeniglykoli sekä polydimetyylisiloksaani. Niitä hyödynnetään muun muassa puettavassa elektroniikassa. [35]

5.2.2 Biohajoavia eristeitä

Selluloosa on biohajoava polymeeri, jota esiintyy luonnossa erittäin yleisesti kasvien rakennusaineena, minkä vuoksi sitä pidetään jopa ehtymättömänä materiaalina. [65] Fortunato et al. tutkimusartikkelissa raportoidaan ryhmän toteuttamasta kanavatransistorista, jossa on hyödynnetty selluloosaa eristemateriaalina [66]. Tuloksena saatiin erittäin suorituskykyinen kanavatransistori, minkä seurauksena artikkelissa todetaankin selluloosan olevan lupaava materiaali biohajoavan elektroniikan sovelluksiin. Caon ja Uhrichin artikkelin mukaan selluloosa on biohajoavuuden lisäksi myös bioyhteensopiva materiaali [35].

Myös silkki on biohajoava ja bioyhteensopiva eristemateriaali [35]. Se on silkkiperhosten ja hämähäkkien tuottama säikeinen proteiini, jota on hyödynnetty biomateriaalina muun muassa haavojen hoidossa ja kudosteknologiassa [67]. Silkki on mekaanisten ominaisuuksien ja sähköisen eristävyyden vuoksi hyvä vaihtoehto bioyhteensopivaan elektroniikkaan. Lisäksi silkin biohajoavuuden nopeutta voidaan sen kiteisyyttä muokkaamalla säädellä minuuteista vuosiin, minkä ansiosta se sopii moniin eri sovelluksiin. Silkkiä voidaan hyödyntää esimerkiksi substraatti- ja kotelointimateriaalina. [68]

Sellakka on muun muassa Intiassa ja Thaimaassa esiintyvän *Kerria lacca* -hyönteisen erittämä hauras ja hartsimainen aine [69], joka on biohajoavaa ja bioyhteensopivaa [35]. Irimia-Vladu et al. artikkelissa raportoidaan sellakan hyödyntämisestä orgaanisessa kanavatransistorissa eristeenä ja substraattimateriaalina [70]. Artikkelin mukaan sellakan sähköinen eristävyys on erittäin hyvä ja se on niin bioyhteensopivaa, että sitä voidaan jopa syödä. Kanavatransistorikokeen tuloksena artikkelissa todetaan sellakan olevan potentiaalinen materiaali orgaanisen elektroniikan kehityksessä.

PLA (polylaktidi) on biopohjainen polymeeri, jota valmistetaan kasvien tärkkelyksestä [71, s. 5]. Muokattavuuden ja sähköisten ominaisuuksien vuoksi se soveltuu hyvin biolääketieteen implantteihin ja passiivisen elektroniikan sovelluksiin. [72] Se on myös bioyhteensopivaa [35].

Muita bioyhteensopivia ja biohajoavia eristeitä ovat Caon ja Uhrichin artikkelin mukaan esimerkiksi PCL (polykaprolaktoni) ja PLGA (polylaktidi-polyglykolidi). Näitä materiaaleja hyödynnetään muun muassa puettavassa elektroniikassa ja hoitolaitteissa. [35]

5.3 Bioyhteensopivia puolijohteita

Implantoitavassa elektroniikassa tarvitaan myös puolijohteita. Moni perinteinen puolijohde on bioyhteensopiva, mikä mahdollistaa niiden käytön sellaisenaan.

Esimerkiksi piikarbidi soveltuu myös implantoitavaan elektroniikkaan. Se on erittäin bioyhteensopivaa ja sitä käytetään usein esimerkiksi aivo- ja hammasimplanteissa sekä pinnoitteena sepelvaltimostenteissä. Piikarbidi on erittäin vahva materiaali, joten se ei hajoa kehossa, mikä mahdollistaa sen käytön pitkäaikaisissa implanteissa. [73]

Kang et al. tutkimuksen mukaan myös piin monikiteinen muoto, eli polypii, sekä eikiteinen muoto, eli amorfinen pii, ovat bioyhteensopivia [74]. Kyseisen tutkimuksen mukaan nämä piin muodot ovat myös liukenevia, mikä mahdollistaa niiden käytön biohajoavissa implanteissa.

Muita Seung-Kyun et al. tutkimuksessa tarkasteltuja puolijohteita ovat piigermanium ja puhdas germanium [74]. Myös ne osoittautuivat tutkimuksessa potentiaalisiksi materiaaleiksi bioyhteensopivaan ja biohajoavaan elektroniikkaan. Kaikki nämä artikkelissa tutkitut materiaalit ovat yleisesti käytettäviä puolijohteita, mikä tekee niistä erityisen hyviä vaihtoehtoja myös implantoitavaan elektroniikkaan.

Myös sinkkioksidi on bioyhteensopiva puolijohde [75]. Zhou et al. tutkimuksen mukaan sinkkioksidista valmistetut nanolangat ovat lisäksi biohajoavia [76]. Ne liukenevat artikkelin mukaan kehossa ioneiksi, jolloin keho voi absorboida ne ja hyödyntää ravintona. Bioyhteensopivia puolijohteita voidaan valmistaa myös luonnollisista pigmenteistä, kuten melaniinista, karotenoideista, sekä indigosta [38].

5.4 Pinnoitemateriaaleja

Pinnoitemateriaaleilla pyritään parantamaa materiaalien bioyhteensopivuutta. Pinnoitteita hyödynnetään monissa implanteissa, kuten stenteissä, sydämentahdistimissa, ja sensoreissa [77, Luku 5.3].

Johtavassa asemassa materiaalien pintakäsittelyssä on hopea, jonka antibakteeriset ominaisuudet tekevät siitä hyvän pinnoitteen. Hopeaa voidaan hyödyntää monessa eri muodossa: metallina, kompleksina ja mahdollisesti myös nanopartikkeleina. Erityisesti nanopartikkelit ovat aktiivisen tutkimuksen alla, sillä niiden bioyhteensopivuudesta ei ole vielä täyttä varmuutta. Nanopartikkelien etuna on suuri vaikutuspinta-ala, mutta haittapuolena mahdollisuus tuhota haitallisten bakteerien lisäksi myös ihmissoluja. [43]

Toinen mahdollinen pinnoitemateriaali on kulta, jonka mikropartikkeleista voidaan tehdä biofilmejä hylkivä pinnoite. Biofilmi on biomateriaalin pinnalle kiinnittyvä mikrobirakenne, joka ylläpitää tulehdusta. [78] Myös kultaa voidaan mahdollisesti hyödyntää nanopartikkeleina, mutta hopean tavoin se on vielä aktiivisen tutkimuksen alla [43].

Lisäksi pinnoitemateriaalina voidaan hyödyntää peptidejä eli lyhyitä proteiinisegmenttejä. Ne ovat luonnossa esiintyviä rakennusaineksia, mikä tekee niistä erittäin bioyhteensopivia. Tämän ansiosta niillä voidaan luoda bioyhteensopiva pinta biomateriaalille. [79] Peptidejä voidaan hyödyntää myös yhdessä muiden materiaalien kanssa. Divakarla et al. tutkimusartikkelissa esitellään galliumista ja defensiini-peptidistä koostuva pinnoite, joka osoittautui tutkimuksissa bioyhteensopivuutta parantavaksi materiaaliksi [80]. Artikkelin mukaan sen käyttö vaatii kuitenkin vielä lisätutkimuksia.

6. YHTEENVETO

Tässä kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin implantoitavaan elektroniikkaan soveltuvia materiaaleja. Implantoitava elektroniikka on merkittävä sovellusala, jolla on mahdollisuus mullistaa terveydenhuolto mahdollistamalla entistä tarkemmat diagnoosit ja hoitotulokset. Sovelluksia on jo useita, mutta niiden määrä tulee varmasti vielä lisääntymään tutkimuksen ja teknologian kehittyessä. Eri sovelluksilla, kuten verkkokalvoproteeseilla ja sydämentahdistimilla, voidaan ihmisten hyvinvointia parantaa merkittävästi.

Halutun toiminnallisuuden saavuttamiseksi elektroniikassa tarvitaan monia eri materiaaleja. Merkittävimpiä materiaalityyppejä ovat johteet, eristeet ja puolijohteet, joiden sähköiset ominaisuudet mahdollistavat erilaisten sähköpiirien toteuttamisen.

Lääketieteen implanttien materiaalivalinnoissa tulee sähköisten ominaisuuksien lisäksi ottaa huomioon materiaalien bioyhteensopivuus. Bioyhteensopiva materiaali kykenee toteuttamaan kehossa haluttua toiminnallisuutta, ilman haitallisia reaktioita. Huonojen materiaalivalintojen seurauksena kudokset voivat tulehtua ja implantti voi joutua kudosten kapseloimaksi, jolloin implantin toiminta häiriintyy.

Kehon reaktio riippuu implantoitujen materiaalien ominaisuuksista. Materiaalien ominaisuuksista kehon reaktioon vaikuttavat erityisesti materiaalin pintaominaisuudet. Tämän takia merkittävä keino materiaalien bioyhteensopivuuden parantamiseksi on pintakäsittely, jolla voidaan vaikuttaa pinnan fyysisiin ja kemiallisiin ominaisuuksiin. Lisäksi biomateriaalit voidaan pinnoittaa bioyhteensopivuutta parantavilla aineilla kuten hopealla.

Materiaalien tulee lisäksi kestää kehon hyökkäykset ja ankarien olosuhteiden aiheuttamat kulumiset. Materiaaleihin täytyy voida luottaa, sillä laitteiden huoltaminen vaatii kirurgiaa, joka on aina terveysriski. Tämän takia on tärkeää suunnitella materiaalivalinnat huolella.

Merkittävä kehityssuunta implantoitavassa elektroniikassa on biohajoava elektroniikka. Biohajoavien materiaalien käyttö johtaa laitteen luonnolliseen hajoamiseen ajan kuluessa. Se on hyväksi lääketieteessä, sillä se mahdollistaa laitteen jättämisen kehoon kirurgisen poistamisen sijaan. Lisäksi biohajoava elektroniikka voisi vähentää haitallisen elektroniikkajätteen määrää.

Tämän työn perusteella voidaan todeta, että implantoitavaan elektroniikkaan, ja etenkin biohajoavaan elektroniikkaan, on olemassa paljon eri materiaalivaihtoehtoja. Monia ylei-

sessäkin elektroniikassa hyödynnettäviä materiaaleja, kuten piitä, palladiumia ja silikonia, voidaan hyödyntää myös implantoitavassa elektroniikassa. Tämän lisäksi on tutkittu täysin uusia materiaaleja, kuten erilaisia komposiitteja. Biohajoavassa elektroniikassa voidaan hyödyntää monia kasveista ja hyönteisistä saatavia materiaaleja, kuten silkkiä ja sellakkaa.

Eri materiaalien bioyhteensopivuudesta on löydettävissä huomattava määrä tutkimusartikkeleita. Tutkimustiedon lisääntyessä ja teknologian kehittyessä implantoitavasta elektroniikasta tulee jatkuvasti yleisempää, mikä tulee mullistamaan terveydenhuollon.

LÄHTEET

[1] C. Ward, S. Henderson, ja N. H. Metcalfe, ”A short history on pacemakers”, *Int. J. Cardiol.*, vsk. 169, nro 4, ss. 244–248, 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.093.

[2] J. M. Anderson, ”Biological Responses to Materials”, *Annu. Rev. Mater. Res.*, vsk. 31, nro 1, ss. 81–110, elo 2001, doi: 10.1146/annurev.matsci.31.1.81.

[3] S. Santoso ja W. B. H., *Standard Handbook for Electrical Engineers, Seventeenth Edition*. McGraw-Hill Professional, 2018.

[4] S. Westcott ja J. R. Westcott, *Basic electronics : theory and practice*, Third edition. Dulles, Virginia ; Mercury Learning and Information, 2020.

[5] K. M. Gupta, N. Gupta, ja R. Richardson, *Advanced electrical and electronics materials : processes and applications*. Hoboken, New Jersey: Scrivener Publishing, 2015.

[6] H. Xiao, *Introduction to Semiconductor Manufacturing Technology (2nd Edition)*. Bellingham: SPIE, 2012.

[7] A. Fornalczyk, J. Willner, K. Francuz, ja J. Cebulski, ”E-waste as a source of valuable metals”, *Arch. Mater. Sci. Eng.*, vsk. 63, ss. 87–92, loka 2013.

[8] D. Fitzpatrick, *Implantable electronic medical devices*, 1st edition. San Diego, California: Academic Press, 2015.

[9] W. H. Ko, ”Early History and Challenges of Implantable Electronics”, *ACM J. Emerg. Technol. Comput. Syst.*, vsk. 8, nro 2, ss. 1–9, 2012, doi: 10.1145/2180878.2180880.

[10] D. Zhou ja E. Greenbaum, ”Technology Advances and Challenges in Hermetic Packaging for Implantable Medical Devices”, United States: Springer New York, 2009, ss. 27–61. doi: 10.1007/978-0-387-98120-8_2.

[11] V. Kumar. Khanna, *Implantable Medical Electronics Prosthetics, Drug Delivery, and Health Monitoring*, 1st ed. 2016. Cham: Springer International Publishing, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-25448-7.

[12] H. Liu *ym.*, ”Flexible Battery-Less Bioelectronic Implants: Wireless Powering and Manipulation by Near-Infrared Light”, *Adv. Funct. Mater.*, vsk. 25, nro 45, ss. 7071–7079, 2015, doi: 10.1002/adfm.201502752.

[13] W. H. Maisel ja T. Kohno, ”Improving the Security and Privacy of Implantable Medical Devices”, *N. Engl. J. Med.*, vsk. 362, nro 13, ss. 1164–1166, 2010, doi: 10.1056/NEJMp1000745.

[14] *Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/45*. 2017. [Verkossa]. Saatavissa: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20200424

[15] J. C. L. Schuh, ”Medical Device Regulations and Testing for Toxicologic Pathologists”, *Toxicol. Pathol.*, vsk. 36, nro 1, ss. 63–69, 2008, doi: 10.1177/0192623307309926.

[16] ”ISO - 11.100.20 - Biological evaluation of medical devices”. Viitattu: 10. maaliskuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://www.iso.org/ics/11.100.20/x/

[17] J. Karvonen, P. Simonen, ja M. Pentikäinen, ”Sydämen vajaatoiminnan laitehoidot”, *Duodecim*, ss. 1713–1720, 2021.

[18] K. M. Becker ja J. J. Whyte, *Clinical evaluation of medical devices*, 2nd ed. Totowa, N.J: Humana, 2006. doi: 10.1007/978-1-59745-004-1.

[19] V. S. Mallela, V. Ilankumaran, ja S. N. Rao, ”Trends in cardiac pacemaker batteries”, *Indian Pacing Electrophysiol. J.*, vsk. 4, nro 4, ss. 201–212, 2004.

[20] F. Boscari *ym.*, ”Implantable and transcutaneous continuous glucose monitoring system: a randomized cross over trial comparing accuracy, efficacy and acceptance”, *J. Endocrinol. Invest.*, vsk. 45, nro 1, ss. 115–124, 2022, doi: 10.1007/s40618-021-01624-2.

[21] S. K. Kelly *ym.*, ”Developments on the Boston 256-channel retinal implant”, teoksessa *ICMEW*, 2013, ss. 1–6. doi: 10.1109/ICMEW.2013.6618445.

[22] ”Biomateriaali”. Tieteen termipankki, 2. joulukuuta 2016. Viitattu: 27. tammikuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://tieteentermipankki.fi/wiki/Biotekniikka:biomateriaali

[23] D. F. Williams, ”On the mechanisms of biocompatibility”, *Biomaterials*, vsk. 29, nro 20, ss. 2941–2953, 2008, doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.

[24] F. Wei *ym.*, ”Host Response to Biomaterials for Cartilage Tissue Engineering: Key to Remodeling”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vsk. 9, 2021, [Verkossa]. Saatavissa: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.664592

[25] ”Eksudaatti”. Duodecim Terveyskirjasto, 18. lokakuuta 2016. Viitattu: 18. tammikuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://www.terveyskirjasto.fi/ltt00650

[26] ”Endoteeli”. Duodecim Terveyskirjasto, 18. lokakuuta 2016. Viitattu: 18. tammikuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://www.terveyskirjasto.fi/ltt00700/endoteeli?q=endoteelisolu

[27] ”Fibriini”. Duodecim Terveyskirjasto, 18. lokakuuta 2016. Viitattu: 18. tammikuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://www.terveyskirjasto.fi/ltt00850

[28] ”Komplementti”. Duodecim Terveyskirjasto, 18. lokakuuta 2016. Viitattu: 18. tammikuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01707

[29] ”Kasvutekijä”. Duodecim Terveyskirjasto, 18. lokakuuta 2016. Viitattu: 18. tammikuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01517

[30] ”Fibroosi”. Duodecim Terveyskirjasto, 18. lokakuuta 2016. Viitattu: 26. tammikuuta 2023. [Verkossa]. Saatavissa: https://www.terveyskirjasto.fi/ltt00858

[31] L. A. Geddes ja R. Roeder, ”Criteria for the selection of materials for implanted electrodes”, *Ann. Biomed. Eng.*, vsk. 31, nro 7, ss. 879–890, 2003, doi: 10.1114/1.1581292.

[32] Bruna. Corradetti, *The Immune Response to Implanted Materials and Devices The Impact of the Immune System on the Success of an Implant*, 1st ed. 2017. Cham: Springer International Publishing, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-45433-7.

[33] M. Jurak, A. E. Wiącek, A. Ładniak, K. Przykaza, ja K. Szafran, ”What affects the biocompatibility of polymers?”, *Adv. Colloid Interface Sci.*, vsk. 294, ss. 102451–102451, 2021, doi: 10.1016/j.cis.2021.102451.

[34] S. Chen, J. A. Jones, Y. Xu, H.-Y. Low, J. M. Anderson, ja K. W. Leong, ”Characterization of topographical effects on macrophage behavior in a foreign body response model”, *Biomaterials*, vsk. 31, nro 13, ss. 3479–3491, 2010, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.074.

[35] Y. Cao ja K. E. Uhrich, ”Biodegradable and biocompatible polymers for electronic applications: A review”, *J. Bioact. Compat. Polym.*, vsk. 34, nro 1, ss. 3–15, 2019, doi: 10.1177/0883911518818075.

[36] L. V. Kayser ja D. J. Lipomi, ”Stretchable Conductive Polymers and Composites Based on PEDOT and PEDOT:PSS”, *Adv. Mater. Weinh.*, vsk. 31, nro 10, ss. e1806133-n/a, 2019, doi: 10.1002/adma.201806133.

[37] R. Ofek Almog, H. Ben-Yoav, Y. Sverdlov, T. Shmilovich, S. Krylov, ja Y. Shacham-Diamand, ”Integrated Polypyrrole Flexible Conductors for Biochips and MEMS Applications”, *J. At. Mol. Opt. Phys.*, vsk. 2012, ss. 1–5, 2012, doi: 10.1155/2012/850482.

[38] M. Muskovich ja C. J. Bettinger, ”Biomaterials-Based Electronics: Polymers and Interfaces for Biology and Medicine”, *Adv. Healthc. Mater.*, vsk. 1, nro 3, ss. 248–266, 2012, doi: 10.1002/adhm.201200071.

[39] S. Feng, S. Cao, Z. Tian, H. Zhu, ja D. Kong, ”Maskless Patterning of Biodegradable Conductors by Selective Laser Sintering of Microparticle Inks and Its Application in Flexible Transient Electronics”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vsk. 11, nro 49, ss. 45844–45852, 2019, doi: 10.1021/acsami.9b14431.

[40] C. Boehler, Z. Aqrawe, ja M. Asplund, ”Applications of PEDOT in bioelectronic medicine”, *Bioelectron. Med.*, vsk. 2, nro 2, ss. 89–99, 2019, doi: 10.2217/bem-2019-0014.

[41] S. Wang *ym.*, ”Fabrication and characterization of conductive poly (3,4-ethylenedioxythiophene) doped with hyaluronic acid/poly (l-lactic acid) composite film for biomedical application”, *J. Biosci. Bioeng.*, vsk. 123, nro 1, ss. 116–125, 2017, doi: 10.1016/j.jbiosc.2016.07.010.

[42] T. J. Rivers, T. W. Hudson, ja C. E. Schmidt, ”Synthesis of a Novel, Biodegradable Electrically Conducting Polymer for Biomedical Applications”, *Adv. Funct. Mater.*, vsk. 12, nro 1, ss. 33–37, 2002, doi: 10.1002/1616-3028(20020101)12:1<33::AID-ADFM33>3.0.CO;2-E.

[43] T. V. Basova, E. S. Vikulova, S. I. Dorovskikh, A. Hassan, ja N. B. Morozova, ”The use of noble metal coatings and nanoparticles for the modification of medical implant materials”, *Mater. Des.*, vsk. 204, s. 109672, 2021, doi: 10.1016/j.matdes.2021.109672.

[44] A. Cowley ja B. Woodward, ”A Healthy Future: Platinum in Medical Applications: Platinum group metals enhance the quality of life of the global population”, *Platin. Met. Rev.*, vsk. 55, nro 2, s. 98, 2011, doi: 10.1595/147106711x566816.

[45] B. Long *ym.*, ”Additive Manufacturing of Customized Metallic Orthopedic Implants: Materials, Structures, and Surface Modifications”, *Met. Basel*, vsk. 9, nro 9, s. 1004, 2019, doi: 10.3390/met9091004.

[46] N. R. Panyala, E. M. Peña-Méndez, ja J. Havel, ”Gold and nano-gold in medicine: overview, toxicology and perspectives”, *J. Appl. Biomed.*, vsk. 7, nro 2, ss. 75–91, 2009, doi: 10.32725/jab.2009.008.

[47] H. Knosp, R. J. Holliday, ja C. W. Corti, ”Gold in dentistry: Alloys, uses and performance”, *Gold Bull.*, vsk. 36, nro 3, ss. 93–102, 2003, doi: 10.1007/BF03215496.

[48] K. V. Bharkhavy, C. Pushpalatha, ja L. Anandakrishna, ”Silver, the magic bullet in dentistry – A review”, 2022, vsk. 50, ss. 181–186. doi: 10.1016/j.matpr.2021.12.200.

[49] D. E. Marx ja D. J. Barillo, ”Silver in medicine: The basic science”, *Burns*, vsk. 40, ss. S9–S18, 2014, doi: 10.1016/j.burns.2014.09.010.

[50] R. Rushforth, ”Palladium in Restorative Dentistry: SUPERIOR PHYSICAL PROPERTIES MAKE PALLADIUM AN IDEAL DENTAL METAL”, *Platin. Met. Rev.*, vsk. 48, nro 1, ss. 30–31, 2004.

[51] J. C. Wataha ja K. Shor, ”Palladium alloys for biomedical devices”, *Expert Rev. Med. Devices*, vsk. 7, nro 4, ss. 489–501, 2010, doi: 10.1586/erd.10.25.

[52] D. D. Stupin, A. A. Abelit, A. S. Mereshchenko, M. S. Panov, ja M. N. Ryazantsev, ”Copper–Ruthenium Composite as Perspective Material for Bioelectrodes: Laser-Assisted Synthesis, Biocompatibility Study, and an Impedance-Based Cellular Biosensor as Proof of Concept”, *Biosens. Basel*, vsk. 12, nro 7, s. 527, 2022, doi: 10.3390/bios12070527.

[53] S. M. Kurtz ja J. N. Devine, ”PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants”, *Biomaterials*, vsk. 28, nro 32, ss. 4845–4869, 2007, doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.013.

[54] K. B. Sagomonyants, M. L. Jarman-Smith, J. N. Devine, M. S. Aronow, ja G. A. Gronowicz, ”The in vitro response of human osteoblasts to polyetheretherketone (PEEK) substrates compared to commercially pure titanium”, *Biomaterials*, vsk. 29, nro 11, ss. 1563–1572, 2008, doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.001.

[55] F. Awaja, T. Wong, ja T. O’Brien, ”Self-bonding of semi-crystalline PEEK by nano thin film polymer coatings facilitated by multiple plasma depositions”, *Int. J. Adhes. Adhes.*, vsk. 96, s. 102455, 2020, doi: 10.1016/j.ijadhadh.2019.102455.

[56] M. Zare, E. R. Ghomi, P. D. Venkatraman, ja S. Ramakrishna, ”Silicone-based biomaterials for biomedical applications: Antimicrobial strategies and 3D printing technologies”, *J. Appl. Polym. Sci.*, vsk. 138, nro 38, ss. 50969-n/a, 2021, doi: 10.1002/app.50969.

[57] D. Fallahi, H. Mirzadeh, ja M. T. Khorasani, ”Physical, mechanical, and biocompatibility evaluation of three different types of silicone rubber”, *J. Appl. Polym. Sci.*, vsk. 88, nro 10, ss. 2522–2529, 2003, doi: 10.1002/app.11952.

[58] C. Zheng, G. Wang, Y. Chu, Y. Xu, M. Qiu, ja M. Xu, ”RTV silicone rubber surface modification for cell biocompatibility by negative-ion implantation”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. Mater. At.*, vsk. 370, ss. 73–78, 2016, doi: 10.1016/j.nimb.2016.01.014.

[59] M. F. Sonnenschein, *Polyurethanes: science, technology, markets, and trends*, 1st ed., vsk. 9781118737835. Somerset: Wiley, 2014. doi: 10.1002/9781118901274.

[60] B. R. Barrioni, S. M. de Carvalho, A. A. R. de Oliveira, ja M. de M. Pereira, ”Improved biocompatibility of polyurethane film by association with bioactive glass through ultrasonic implantation”, *Mater. Lett.*, vsk. 223, ss. 53–56, 2018, doi: 10.1016/j.matlet.2018.04.005.

[61] Y. Niu, Y. Zhu, R. Gao, W. Yu, L. Li, ja K. Xu, ”Synthesis, Characterizations and Biocompatibility of Novel Block Polyurethanes Based on Poly(lactic acid) (PLA) and Poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) (P3/4HB)”, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, vsk. 25, nro 1, ss. 81–90, 2015, doi: 10.1007/s10904-014-0081-5.

[62] F. Mo, H. Ren, S. Chen, ja Z. Ge, ”Novel zwitterionic polyurethanes with good biocompatibility and antibacterial activity”, *Mater. Lett.*, vsk. 145, ss. 174–176, 2015, doi: 10.1016/j.matlet.2015.01.092.

[63] H. Zhang, H. Pang, L. Zhang, X. Chen, ja B. Liao, ”Biodegradability of Polyurethane Foam from Liquefied Wood Based Polyols”, *J. Polym. Environ.*, vsk. 21, nro 2, ss. 329–334, 2013, doi: 10.1007/s10924-012-0542-2.

[64] H. M. Nakhoda ja Y. Dahman, ”Mechanical properties and biodegradability of porous polyurethanes reinforced with green nanofibers for applications in tissue engineering”, *Polym. Bull. Berl. Ger.*, vsk. 73, nro 7, ss. 2039–2055, 2016, doi: 10.1007/s00289-015-1592-0.

[65] D. Klemm, B. Heublein, H.-P. Fink, ja A. Bohn, ”Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material”, *Angew. Chem. Int. Ed*, vsk. 44, nro 22, ss. 3358–3393, 2005, doi: 10.1002/anie.200460587.

[66] E. Fortunato, N. Correia, P. Barquinha, L. Pereira, G. Goncalves, ja R. Martins, ”High-Performance Flexible Hybrid Field-Effect Transistors Based on Cellulose Fiber Paper”, *IEEE Electron Device Lett.*, vsk. 29, nro 9, ss. 988–990, 2008, doi: 10.1109/LED.2008.2001549.

[67] C. Vepari ja D. L. Kaplan, ”Silk as a biomaterial”, *Prog. Polym. Sci.*, vsk. 32, nro 8, ss. 991–1007, 2007, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013.

[68] B. Zhu *ym.*, ”Silk Fibroin for Flexible Electronic Devices”, *Adv. Mater. Weinh.*, vsk. 28, nro 22, ss. 4250–4265, 2016, doi: 10.1002/adma.201504276.

[69] L. Wang, Y. Ishida, H. Ohtani, S. Tsuge, ja T. Nakayama, ”Characterization of Natural Resin Shellac by Reactive Pyrolysis−Gas Chromatography in the Presence of Organic Alkali”, *Anal. Chem. Wash.*, vsk. 71, nro 7, ss. 1316–1322, 1999, doi: 10.1021/ac981049e.

[70] M. Irimia-Vladu *ym.*, ”Natural resin shellac as a substrate and a dielectric layer for organic field-effect transistors”, *Green Chem. Int. J. Green Chem. Resour. GC*, vsk. 15, nro 6, ss. 1473–1476, 2013, doi: 10.1039/c3gc40388b.

[71] L. T. Sin, A. R. Rahmat, ja W. A. W. a Rahman, *Polylactic Acid - PLA Biopolymer Technology and Applications*, 1st ed. St. Louis: Elsevier, 2012. doi: 10.1016/C2010-0-65966-9.

[72] W. Serrano, A. Meléndez, I. Ramos, ja N. J. Pinto, ”Poly(lactic acid)/poly(3-hexylthiophene) composite nanofiber fabrication for electronic applications: PLA/P3HT composite nanofibers for electronic applications”, *Polym. Int.*, vsk. 65, nro 5, ss. 503–507, 2016, doi: 10.1002/pi.5081.

[73] S. E. Saddow, ”Silicon Carbide Technology for Advanced Human Healthcare Applications”, *Micromachines Basel*, vsk. 13, nro 3, s. 346, 2022, doi: 10.3390/mi13030346.

[74] S.-K. Kang *ym.*, ”Dissolution Chemistry and Biocompatibility of Silicon- and Germanium-Based Semiconductors for Transient Electronics”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vsk. 7, nro 17, ss. 9297–9305, 2015, doi: 10.1021/acsami.5b02526.

[75] B. Wen, J. E. Sader, ja J. J. Boland, ”Mechanical properties of ZnO nanowires”, *Phys. Rev. Lett.*, vsk. 101, nro 17, ss. 175502–175502, 2008, doi: 10.1103/PhysRevLett.101.175502.

[76] J. Zhou, N. S. Xu, ja Z. L. Wang, ”Dissolving Behavior and Stability of ZnO Wires in Biofluids: A Study on Biodegradability and Biocompatibility of ZnO Nanostructures”, *Adv. Mater. Weinh.*, vsk. 18, nro 18, ss. 2432–2435, 2006, doi: 10.1002/adma.200600200.

[77] S. Ranade ja D. A. Glocker, *Medical coatings and deposition technologies*. Hoboken, New Jersey: Scrivener Publishing, 2016.

[78] D. M. Rocca, V. Aiassa, A. Zoppi, J. S. Compagnucci, ja M. Cecilia Becerra, ”Nanostructured Gold Coating for Prevention of Biofilm Development in Medical Devices”, *J. Endourol.*, vsk. 34, nro 3, ss. 345–351, 2020, doi: 10.1089/end.2019.0686.

[79] Y. Tian ja L. Lu, ”Recent advances in self-assembling peptide matrices as functional coatings for implantable devices”, *Front. Chem.*, vsk. 10, ss. 1040499–1040499, 2022, doi: 10.3389/fchem.2022.1040499.

[80] S. K. Divakarla *ym.*, ”Antimicrobial and Anti-inflammatory Gallium–Defensin Surface Coatings for Implantable Devices”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vsk. 14, nro 7, ss. 9685–9696, 2022, doi: 10.1021/acsami.1c19579.