

# Methoden zur Echtzeit-Analyse von Elektroden in Neuroimplantaten

Stefan Reinelt<sup>1</sup>, M. Doering<sup>1</sup>, J. Kieninger<sup>1,2</sup>, S. J. Rupitsch<sup>1,2</sup>, A. Weltin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Mikrosystemtechnik – IMTEK, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

<sup>2</sup>BrainLinks-BrainTools Center, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Kontakt: stefan.reinelt@imtek.uni-freiburg.de

## Einleitung

In der modernen Medizin findet neuronale Stimulation eine Vielzahl von Anwendungen. Zu den Anwendungsgebieten zählt die Behandlung diverser Krankheiten, darunter Epilepsie [1], Parkinson [2], oder behandlungsresistente Depressionen [3], [4]. Die am weitesten verbreitete Anwendung neuronaler Stimulation ist das Cochlea-Implantat (CI). Es ermöglicht die Behandlung partieller oder vollständiger Taubheit durch Stimulation des Hörnervs.

Stimulationselektroden bilden dabei die Schnittstelle zwischen dem elektrischen Schaltkreis des Implantats und dem umliegenden neuronalen Gewebe. Von entscheidender Bedeutung für die Funktionalität der Implantate ist die Langlebigkeit der verwendeten Elektroden. Der überwiegende Anteil aller für die genannten Anwendungen verwendeter Stimulationselektroden wird aus Platin oder Platin-Iridium-Legierungen gefertigt.

Platin ist unter den meisten Umgebungsbedingungen ein Material mit hoher Korrosionsbeständigkeit.

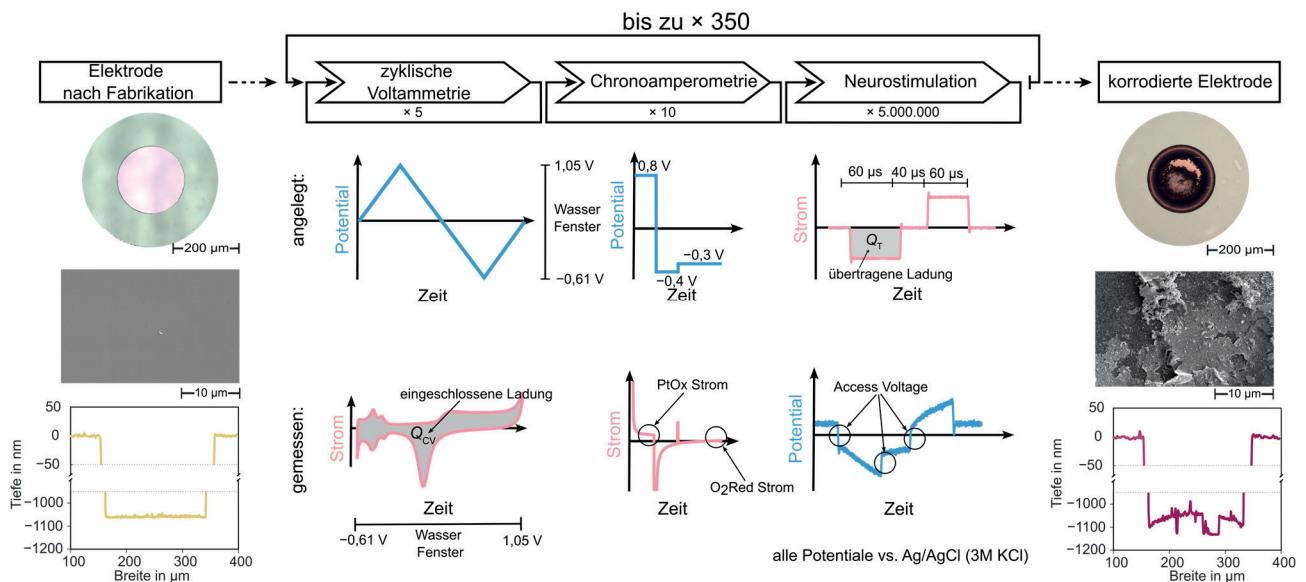
Allerdings wurde im Kontext von Neurostimulation eine Degradation, beziehungsweise Korrosion der Elektroden sowohl *in vitro* [5] als auch *in vivo* [6] nachgewiesen. Diese kann die Lebenszeit eines neuronalen Implantats verkürzen, birgt durch mögliche bei der Korrosion entstehende Abbauprodukte aber auch Risiken für die Patienten.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Vorstellung von elektrochemischen Methoden zur *in situ* Echtzeitanalyse von Stimulationselektroden in Neuroimplantaten. Diese Methoden werden zur Untersuchung der Degradation von Elektroden unter Neurostimulationsbedingungen genutzt. Sie tragen somit zur Entwicklung von Stimulationsprotokollen mit verbesserter Langlebigkeit der Implantatelektroden und erhöhter Sicherheit für die Patienten bei.

## Methoden und Materialien

### Versuchsbaufbau

Der Versuchsaufbau umfasst eine elektrochemische Zelle mit Arbeitselektrode (WE),



**Abb. 1:** Schematische Darstellung des Ablaufs eines Experiments. Zunächst wird die zu untersuchende Elektrode mittels optischer und Elektronenmikroskopie fotografiert und mit einem mechanischen Profilometer ein Profil der Oberfläche erstellt. Das Experiment beginnt mit einer elektrochemischen Messung bestehend aus fünf Zyklen zyklischer Voltammetrie und zehn Zyklen Chronoamperometrie. Im Anschluss schaltet die verwendete Platine automatisch auf den Neurostimulator um, welcher fünf Millionen Stimulationspulse anlegt. Dabei wird der Potentialverlauf der alle 500.000 Pulse durch die Instrumentierungsverstärker und das Oszilloskop aufgezeichnet. Diese Abfolge lässt sich beliebig oft wiederholen. Am Ende des Experiments wird die Elektrode erneut optisch, sowie elektronenmikroskopisch fotografiert und ein Profil der Oberfläche mit dem mechanischen Profilometer aufgenommen.

Gegenelektrode (CE) und Referenzelektrode (RE). Die Elektroden sind galvanisch getrennt über eine Platine mit einem Neurostimulator (PlexStim, Plexon, USA) und einem Potentiostat (CompactStat, Ivium Technologies, Niederlande) verbunden. Die verwendeten Relais auf der Platine ermöglichen das automatisierte Umschalten zwischen beiden Geräten zur Stimulation beziehungsweise zur elektrochemischen Messung. Außerdem ermöglichen zwei Instrumentierungsverstärker (INA116, Texas Instruments, USA) eine Messung der Potentialtransienten mit einem Oszilloskop (RTB2004, Rohde&Schwarz, Deutschland) während der Stimulation. Das Design der Verstärkerschaltung beruht auf Doering et al. [7]. Der Ablauf eines Experiments ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

### Elektroden und Chemikalien

Die Experimente werden in einer Drei-Elektroden-Konfiguration in einer elektrochemischen Zelle, gefüllt mit 0,1 M phosphatgepufferter Salzlösung (*engl. phosphate buffered saline, PBS*) durchgeführt. Das PBS wird angesetzt aus 85,18 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 14,82 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  und 100 mM NaCl, sowie deionisiertem Wasser.

Als WE werden runde, polykristalline Dünnschicht Platin-Elektroden mit einer Schichtdicke von 100 nm und einem Durchmesser von 200  $\mu\text{m}$  untersucht. Der Herstellungsprozess ist beschrieben in [5], [8] und [9]. Als CE wird eine Platin-Stabelektrode mit 2 mm Durchmesser (Metrohm, Schweiz) und als RE eine Zwei-Kammer Ag/AgCl Elektrode (Metrohm, Schweiz) mit einer inneren Füllung von 3 M KCl und einer äußeren Füllung von 0,1 M PBS verwendet.

### Neurostimulation

Das Stimulationsprotokoll besteht aus symmetrischen, biphasischen Strompulsen. Ein Puls beginnt mit der kathodischen Phase mit negativem Strom und endet mit der anodischen Phase mit positivem Strom. Beide Phasen haben eine Phasendauer von 60  $\mu\text{s}$  und sind durch eine Interphasenverzögerung von 40  $\mu\text{s}$  separiert, siehe Abbildung 1. Aus den aufgenommenen Potentialverläufen wird nachträglich die Access Voltage abgezogen. Diese kompensierten Potentialverläufe mit Bezug auf eine elektrochemische Referenzelektrode können genutzt werden, um Informationen über auftretende faradaysche Prozesse während der Neurostimulation zu gewinnen. Der Neurostimulator bietet die zusätzliche Möglichkeit einer automatischen Entladung der WE in der Interpulsphase durch Kurzschließen der WE und CE.

### Elektrochemische Methoden

Zur Echtzeit-Analyse werden zwei unterschiedliche Elektrochemische Methoden eingesetzt. Die erste Methode ist die zyklische Voltammetrie, bei der ein dreiecksförmiger Potentialverlauf mit einer Scanrate von 50  $\text{mV s}^{-1}$  angelegt und der Strom gemessen

wird. Das so entstehende zyklische Voltammogramm (*engl. cyclic voltammogram, CV*) gibt Auskunft über alle verfügbaren Oberflächenreaktionen an der Elektrode innerhalb des Stabilitätsfensters von Wasser.

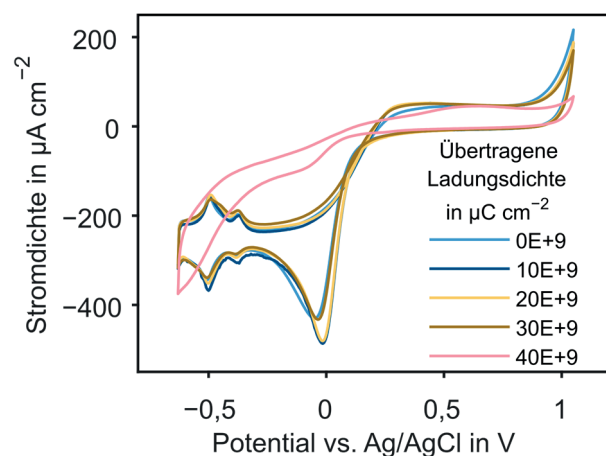
Die zweite Methode ist eine dreistufige Chronoamperometrie. In der ersten Stufe wird ein Potential von 0,8 V vs. Ag/AgCl für 10 s angelegt. Die Elektrodenoberfläche oxidiert und der Oxidationsstrom wird gemessen. Im zweiten Schritt wird ein Potential von -0,4 V vs. Ag/AgCl für 10 s angelegt. Die Oberfläche wird reduziert, um eine oxidfreie Oberfläche zu schaffen. Im dritten Schritt wird ein Potential von -0,3 V vs. Ag/AgCl für 20 s angelegt und der Sauerstoffreduktionsstrom gemessen.

### Analyse der Elektrodenoberfläche

Vor und nach jedem Korrosionsexperiment werden mikroskopische Aufnahmen bei 200-facher Vergrößerung, sowie Profile der Oberfläche mit einem mechanischen Profilometer (Dektak surface profiler 150, Veeco Instrumets, USA) aufgenommen. In Einzelfällen werden elektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt. Es ist möglich, das Korrosionsexperiment zu jedem Zeitpunkt zu unterbrechen, um weitere Oberflächenanalysen durchzuführen.

## Ergebnisse

Im Folgenden wird exemplarisch ein Korrosionsexperiment mit einem Stimulationsstrom von 300  $\mu\text{A}$  diskutiert. Dies entspricht 9,5  $\text{dB}_{100\mu\text{A}}$  beziehungsweise einer Ladungsdichte pro Phase von 57  $\mu\text{C cm}^{-2}$ . In diesem Experiment wurde die Elektrode mehrfach aus der elektrochemischen Zelle entnommen und zusätzliche mikroskopische Aufnahmen, sowie Profil-aufnahmen der Elektrode angefertigt.

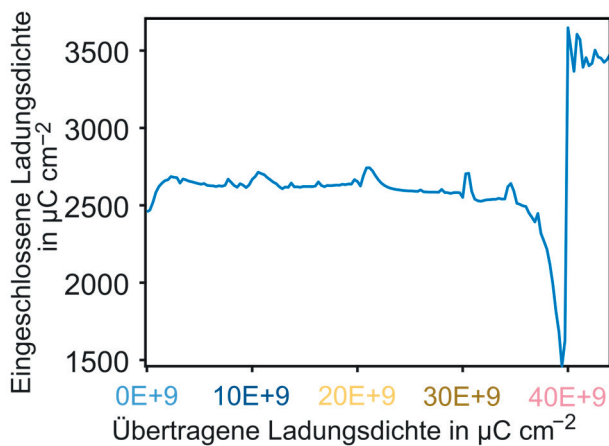


**Abb. 2:** CVs über den Verlauf des Korrosionsexperiments. Form und typische Merkmale bleiben bis 30E+9  $\mu\text{C cm}^{-2}$  erhalten. Zwischen 30E+9  $\mu\text{C cm}^{-2}$  und 40E+9  $\mu\text{C cm}^{-2}$  ändert sich die Form schlagartig. Gegen Ende des Korrosionsexperiment zeigt die Elektrode eine deutliche Verringerung der katalytischen Aktivität.

### Zyklische Voltammetrie

Eine Auswahl der im Verlauf des Experiments aufgenommenen CVs ist in Abbildung 2 dargestellt. Im Bereich von  $0\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  bis  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  ändert sich die Form der Voltammogramme nicht und alle charakteristischen Merkmale bleiben erhalten. Bei  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  hat sich die Form der Voltammogramme verändert. Merkmale wie die Protonenadsorption beziehungsweise -desorption sind nicht mehr zu erkennen. Außerdem sind die Ausschläge für molekulare Wasserstoff- und Sauerstoffbildung deutlich weniger ausgeprägt. Dies zeigt eine verringerte katalytische Aktivität der Elektrode. Die Änderung der Merkmale tritt plötzlich auf.

Ein weiterer untersuchter Faktor ist die in den CVs eingeschlossene Ladungsdichte  $Q_{CV}$ , auch als *engl. charge storage capacity CSC* bekannt. Diese ist aufgetragen über die summierte übertragene Ladungsdichte durch die Stimulation in Abbildung 3 zu sehen. Zu Beginn des Experiments nimmt die eingeschlos-



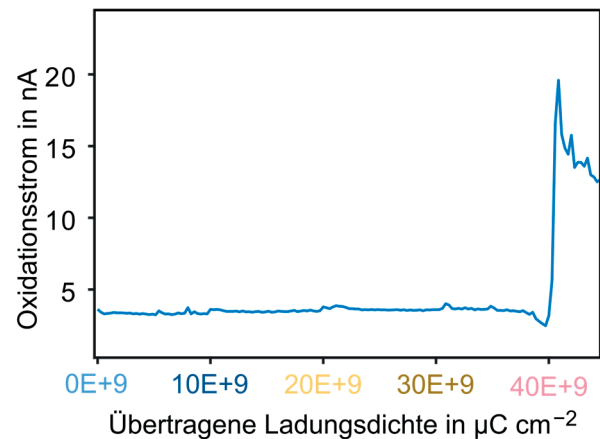
**Abb. 3:** Eingeschlossene Ladungsdichte der zyklischen Voltammogramme aufgetragen gegenüber der summierten übertragenen Ladungsdichte der Stimulationspulse. Eine Aktivierung der Oberfläche zu Beginn des Experiments ist als moderater Anstieg sichtbar. Zwischen  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  und  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  kommt es übereinstimmend mit der Änderung der Form der zyklischen Voltammogramme zunächst zu einer Abnahme, gefolgt von einer plötzlichen Zunahme.

sene Ladungsdichte zunächst moderat zu. Dies ist typisch für eine Aktivierung der Elektrodenoberfläche, ausgelöst durch die Stimulation. Im Folgenden bleibt die eingeschlossene Ladungsdichte bis zu einer übertragenen Ladungsdichte der Stimulationspulse von  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  näherungsweise konstant. Die Ausnahmen bilden kurze Ausreißer, ausgelöst durch die Entnahme der Elektrode aus der elektrochemischen Zelle und Untersuchung mittels mechanischem Profilometer. Ab  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  beginnt die eingeschlossene Ladungsdichte mit zunehmender Geschwindigkeit abzunehmen. Bei  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  nimmt sie schlagartig stark zu. Diese Entwicklung

entspricht der Formänderung der Voltammogramme in Abbildung 2.

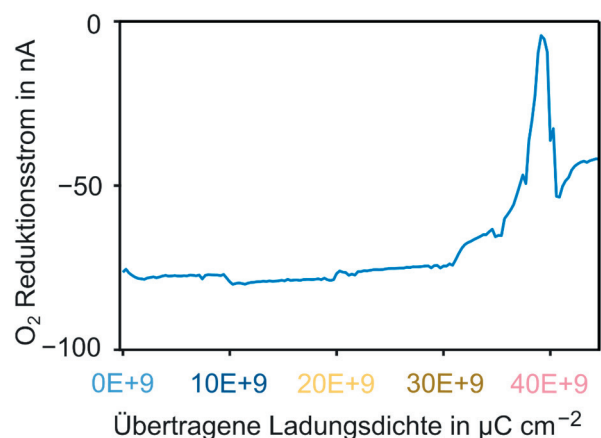
### Chronoamperometrie

Der gemessene Platin Oxidationsstrom ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Der Strom bleibt bis kurz vor  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  konstant, fällt dann zunächst leicht ab, bevor er sprunghaft auf ein höheres Niveau ansteigt. Der Sprung im Oxidationsstrom stimmt mit dem Sprung der eingeschlossenen Ladungsdichte der zyklischen Voltammetrie überein.



**Abb. 4:** Platin Oxidationsstrom aufgetragen gegenüber der summierten Ladungsdichte der Stimulationspulse. Der Strom bleibt für die meiste Zeit stabil und springt zu selben Zeit wie die eingeschlossene Ladungsdichte der zyklischen Voltammetrie auf ein höheres Niveau.

Der gemessenen Sauerstoffreduktionsstrom ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt. Der Strom bleibt ebenfalls die meiste Zeit konstant und wird durch die Entnahme aus der elektrochemischen Zelle nicht beeinflusst. Er sinkt zu selben Zeit wie die eingeschlossene Ladungsdichte der zyklischen

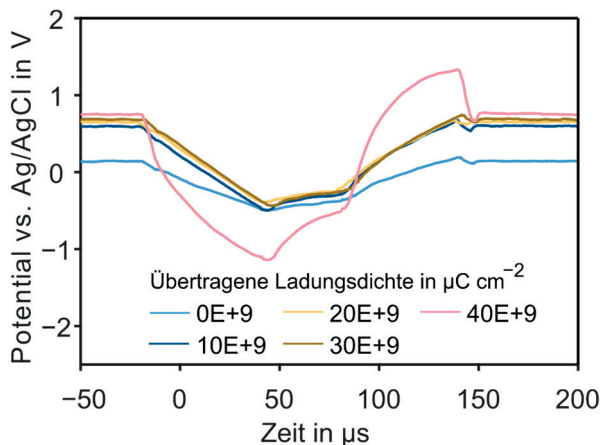


**Abb. 5:**  $\text{O}_2$  Reduktionsstrom aufgetragen gegenüber der summierten Ladungsdichte der Stimulationspulse. Der Strom bleibt bis  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  näherungsweise konstant. Danach steigt der Strom mit zunehmender Geschwindigkeit an, bevor er bei  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  schlagartig einbricht.

Voltammogramme (siehe Abbildung 2) ab und somit früher als der Platin Oxidationsstrom (siehe Abbildung 3). Nach dem Absinken springt er ebenfalls auf einen neuen Wert, dieser liegt allerdings im Unterschied zu den beiden anderen Messungen leicht unter dem initialen Niveau.

#### Potentialtransienten der Stimulation

Eine Auswahl der während des Experiments aufgezeichneten Potentialtransienten der Stimulationspulse ist in Abbildung 6 dargestellt.

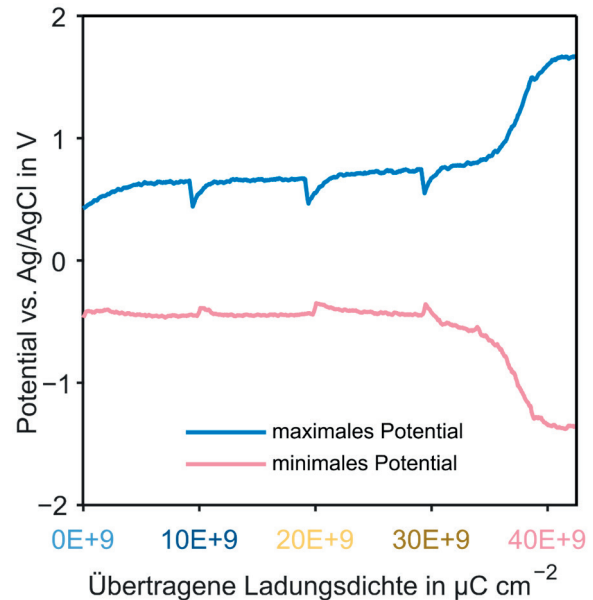


**Abb. 6:** Potentialtransienten der Stimulationspulse über den Verlauf des Experiments. Zu sehen ist ein deutlicher Anstieg des Interpuls-Potentials insbesondere zu Beginn des Experiments. Die Pulsform bleibt zwischen  $10\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  und  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  näherungsweise identisch und verändert sich bei  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  drastisch.

Zu Ende der anodischen Phase ist jeweils das Artefakt ausgelöst durch die automatische Entladung und die Access Voltage Kompensation zu sehen. Es ist ein deutlicher Anstieg des Interpulsopotentials, insbesondere zu Beginn der Messung, zu erkennen. Dieser wird ausgelöst durch eine Drift des Potentials der CE zu höheren Potentialen. Durch das Kurzschließen der WE und CE zieht diese Drift des CE Potentials auch das Interpulspotential der WE nach oben. Die Form der Pulse bleibt zwischen  $10\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  und  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  nahezu identisch. Das Potential in der Interpulsphase ist ausreichend positiv für eine Oxidation der Platinelektrodenoberfläche und während des Stimulationspulses ausreichend negativ für eine Reduktion der Oxidoberfläche. Somit wird in jedem einzelnen Stimulationspuls die Elektrodenoberfläche abwechselnd oxidiert und anschließend wieder reduziert, was eine zyklische elektrochemische Belastung der Elektrode verursacht.

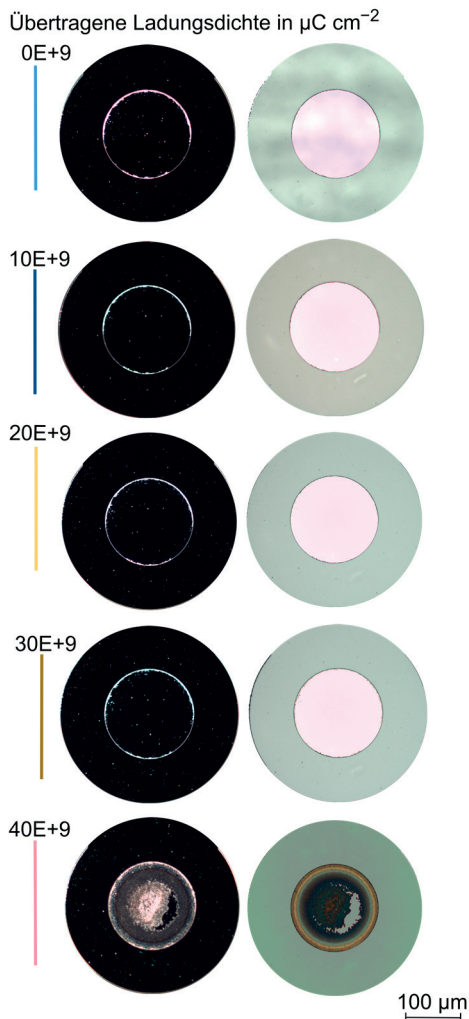
Ab  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  verändert sich die Form der Potentiale drastisch. Die Maxima beziehungsweise Minima liegen nun außerhalb des Stabilitätsfenster von Wasser. Somit ist die Elektrode ab diesem Zeitpunkt nicht mehr zur elektrischen Stimulation von Nervenzellen geeignet.

Aus allen aufgezeichneten Potentialtransienten wurden die maximalen und minimalen Potentiale, die während der Stimulation auftreten, extrahiert. Diese geben Auskunft über die extremsten auftretenden Prozesse und zu welchem Zeitpunkt die Potentiale das Stabilitätsfenster von Wasser verlassen. Die Potentialverläufe sind in Abbildung 7 dargestellt.



**Abb. 7:** Verlauf der minimalen und maximalen bei der Stimulation auftretenden Potentiale, aufgetragen gegenüber der summierten übertragenen Ladungsdichte der Stimulationspulse. Das maximale Potential nimmt zunächst zu, was auf die Zunahme des CE Potentials zurückzuführen ist. Das minimale Potential bleibt zunächst näherungsweise konstant. Ab  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  steigen sowohl das maximale als auch das minimale Potential stark an, wodurch sie außerhalb des Stabilitätsfensters von Wasser liegen.

Das maximale Potential steigt zu Beginn der Messung an. Dieser Anstieg stimmt mit dem Anstieg des Interpulsopotentials und somit mit dem Anstieg des CE Potentials überein. Das minimale Potential bleibt zunächst konstant. Die Zeiten, zu denen die Elektrode aus der elektrochemischen Zelle entnommen wird, sind als plötzliches Absinken des Maximalpotentials beziehungsweise plötzliches Ansteigen des Minimalpotentials sichtbar. Ab  $30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  nimmt sowohl das Maximalpotential stark zu, als auch übereinstimmend das Minimalpotential stark ab. Ab dem Moment, an dem die Potentiale das Stabilitätsfenster von Wasser verlassen, ist die Elektrode nicht mehr zur elektrischen Stimulation von Nervenzellen geeignet, da irreversible Reaktionen bis hin zur Bildung von molekularem Sauerstoff beziehungsweise Wasserstoff auftreten können.



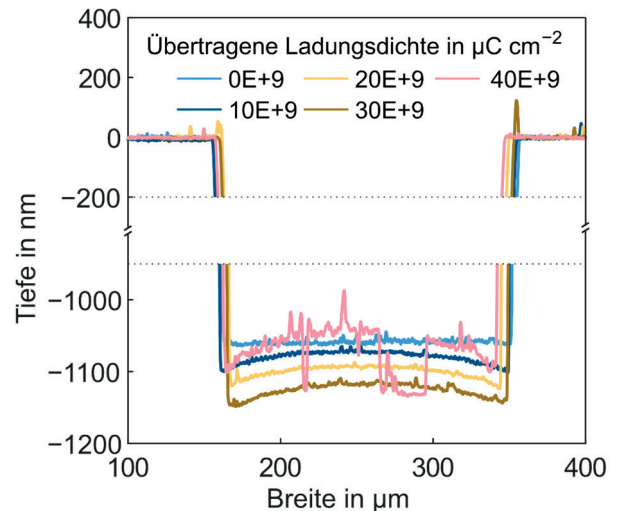
**Abb. 8:** Aufnahmen der Elektrodenoberfläche bei 200-facher Vergrößerung. Bis zu einer übertragenen Ladungsdichte von  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  ist keine Veränderung der Oberfläche zu erkennen. Ab diesem Zeitpunkt ist die Elektrode im Hellfeld schlagartig dunkler und im Dunkelfeld schlagartig heller. Beides weist auf eine starke Zunahme der Oberflächenrauigkeit hin. In der Elektrodenoberfläche ist durch ein Loch die darunter liegende Titan-Haftvermittler-Schicht zu erkennen.

#### Untersuchung der Oberfläche

In diesem Versuch wurde die Elektrode zusätzlich zur Untersuchung der Oberfläche vor Beginn und nach Ende des Experiments mehrfach aus der elektrochemischen Zelle entnommen um weitere Untersuchungen der Elektrodenoberfläche durchzuführen. Diese Entnahmen wurden alle  $10\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  durchgeführt. In Abbildung 8 sind die mikroskopischen Aufnahmen der Elektrodenoberfläche bei 200-facher Vergrößerung zu sehen.

Die Oberfläche ist zunächst durchgehend hell in der Hellfeldaufnahme und dunkel in der Dunkelfeldaufnahme. Beides weist auf eine sehr geringe Rauigkeit der Elektrodenoberfläche hin. Es sind keine relevanten Merkmale oder Verunreinigungen zu erkennen. Die Erscheinung der Oberfläche bleibt bis zu

$30\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  unverändert. Ab  $40\text{E}+9 \mu\text{C cm}^{-2}$  ändert sich die Oberfläche drastisch. Sie erscheint deutlich dunkler in der Hellfeldaufnahme und deutlich heller in der Dunkelfeldaufnahme. Beides lässt auf eine starke Zunahme der Oberflächenrauigkeit schließen. Diese scheint in der Mitte der Elektrode besonders ausgeprägt zu sein. Besonders in der Hellfeldaufnahme sind konzentrische Kreise am Rand der Elektrode sichtbar. In beiden Bildern ist ein halbmondförmiges Loch in der Elektrodenoberfläche zu sehen, unter dem die unterhalb der Elektrode liegende Titan-Haftvermittler-Schicht zu sehen ist.



**Abb. 9:** Änderung des Oberflächenprofils. Materialverlust führt zunächst zu einer Abrundung der Oberfläche. Die Rundung der Oberfläche bleibt im Folgenden konstant, der Materialverlust zu einer gleichmäßigen Absenkung der Oberfläche bei unveränderter Rauigkeit. Ab dem Moment an dem der Materialverlust die Unterseite der  $100 \text{ nm}$  dicken Dünnschichtelektrode erreicht, kommt es zu einer plötzlichen extremen Aufrauung der Oberfläche. Diese raue Oberfläche ist an manchen Punkten höher als die ursprüngliche Oberfläche der Elektrode. Eine Ausnahme bildet ein Loch in der Elektrode, in dem die darunter liegende Titan-Haftvermittler-Schicht freiliegt.

Die Änderung des Oberflächenprofils ist in Abbildung 9 graphisch dargestellt. Ein kontinuierlicher Materialverlust führt zunächst zu einer Abrundung der Oberfläche. Im Folgenden bleibt diese Abrundung gleich und der Materialverlust führt zu einer kontinuierlichen Absenkung der Oberfläche bei gleichbleibender Rauigkeit. Erreicht der Materialverlust das Ende der Platin-Schicht und die aktive Elektrodenoberfläche nimmt ab, kommt es schlagartig zu einer extremen Aufrauung. Diese wird unterbrochen durch ein Loch in dieser neuen rauen Oberfläche, durch welches die darunter liegende, glatte Titan-Haftvermittler-Schicht freiliegt.

## Diskussion

Die aufgenommenen Potentialtransienten zeigen, dass die Elektrodenoberfläche durch die Stimulationspulse abwechselnd oxidiert und reduziert wird. Diese zyklische, elektrochemische Last löst einen kontinuierlichen Materialverlust aus, der durch die Untersuchungen mit dem Profilometer beobachtet wurde. Dieser Materialverlust ist zunächst weder durch optische Untersuchung der Elektrode, noch durch die elektrochemischen Messungen oder in den Potentialtransienten zu erkennen.

Erreicht der Materialverlust die Unterseite der Elektrode wodurch die aktive Fläche abnimmt, ändern sich die Eigenschaften des Materials schlagartig. Die Oberfläche raut sich drastisch auf und die katalytischen Eigenschaften des Platins nehmen ab. Dieser Vorgang ist sowohl in sämtlichen elektrochemischen Parametern, als auch in den aufgezeichneten Potentialverläufen deutlich sichtbar.

Ab diesem Zeitpunkt ist die Elektrode nicht mehr zur elektrischen Stimulation von neuronalem Gewebe geeignet, da die auftretenden Potentiale außerhalb des Stabilitätsfensters von Wasser liegen. Dadurch können durch die Stimulation irreversible Reaktionen bis hin zur Bildung von molekularem Sauerstoff oder Wasserstoff ausgelöst werden.

## Zusammenfassung

Es wurde gezeigt, dass es mit Hilfe von elektrochemischen Methoden möglich ist, den Zustand einer Elektrode während der Neurostimulation zu überwachen. Alle aufgezeichneten Parameter zeigen übereinstimmend den Zeitpunkt, ab dem die Elektrode nicht mehr zur Stimulation geeignet ist. Der kontinuierliche Materialverlust der Elektroden ist für die meiste Zeit in den elektrochemischen Messungen nicht sichtbar. Allerdings ist die Umstrukturierung der Oberfläche kurz bevor die Elektrode ungeeignet zur Stimulation wird erkennbar.

Durch Aufzeichnung der Potentialtransienten der Neurostimulation gegenüber einer elektrochemischen Referenzelektrode konnte gezeigt werden, dass die Elektrode durch die Stimulation einer elektrochemischen, zyklischen Last ausgesetzt wird. Durch die Vermessungen mit dem Profilometer wurde deutlich, dass diese zyklische Last zu einem kontinuierlichen Materialverlust führt. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die rapide Degradation des Elektrodenmaterials durch eine Verringerung der aktiven Oberfläche ausgelöst wird, sobald der Materialverlust die Unterseite der Elektrode erreicht.

Die hier gezeigten Methoden können zur Entwicklung von Stimulationsprotokollen und Elektrodenmaterialien mit verbesserter Langlebigkeit genutzt werden und tragen somit zu einer erhöhten Sicherheit für die Patienten bei.

## Literatur

- [1] V. Krishna, F. Sammartina, N. K. K. King, R. Q. Y. So und R. Wennberg, „Neuromodulation for Epilepsy,“ *Neurosurg. Clin. N. Am.* 27, pp. 123-131, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.08.010>
- [2] A. L. Benabid, „Deep brain stimulation for Parkinson's disease,“ *Curr. Opin. Neurobiol.*, pp. 696-706, 2003, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.11.001>
- [3] H. S. Mayberg, A. M. Lozano, V. Voon, H. E. McNeely und Seminowicz, „Deep brain stimulation for treatment-resistant depression,“ *Neuron*, pp. 651-660, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- [4] T. E. Schlaepfer und B. Bewernick, „Update on neuromodulation for treatment-resistant depression,“ *F1000Research* 4, 2015. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6633.1>
- [5] M. Doering, J. Kieninger, G. A. Urban und A. Weltin, „Electrochemical microelectrode degradation monitoring: in situ investigation of platinum corrosion at neutral pH,“ *J. Neural Eng.*, p. 19 016005, 2022. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac47da>
- [6] R. K. Shepherd, P. M. Carter, A. N. Dalrymple, Y. L. Enke, A. K. Wise, T. Nguyen, J. Firth, A. Thompson und J. B. Fallon, „Platinum dissolution and tissue response following long-term electrical stimulation at high charge densities,“ *J. Neural Eng.*, Vol. 18, No. 3, p. 036021, 2021. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/abe5ba>
- [7] M. Doering, J. Kieninger, J. Kübler, U. G. Hofmann, S. J. Rupitsch, G. A. Urban und A. Weltin, „Determination of electrochemical electrode potentials during electrical neurostimulation protocols,“ *J. Neural Eng.*, Vol. 20, No. 3, p. 036036, 2023. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acdd9d>
- [8] J. Marzioch, J. Kieninger, A. Weltin, H. Flamm, K. Aravindalochanan, J. A. Sandvik, P. E. O. O, Q. Peng und G. A. Urban, „On-chip photodynamic therapy—monitoring cell metabolism using electrochemical microsensors,“ *Lab Chip*, pp. 1 3353-60, 2018. <https://doi.org/10.1039/C8LC00799C>
- [9] F. Liebisch, A. Weltin, J. Marzioch, G. A. Urban und J. Kieninger, „Zero-consumption Clark-type microsensor for oxygen monitoring in cell culture and organ-on-chip systems,“ *Sens. Actuators B*, p. 322 128652, <https://doi.org/c5gt>

## Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die Förderung dieser Arbeit im Rahmen des Projekts „Cochlea-Implantate als in vivo Sensoren (CIAS) – Elektrochemische Überwachung der intracochleären Mikro-umgebung und Elektrodenstabilität“.

Förderkennzeichen Nr. 539251872