

# **Beitrag zur Optimierung der Nerven-Elektroden-Interaktion durch Laserbearbeitung von Elektrodenträgermaterialien der Neuroprothetik am Beispiel des Cochlea-Implantats**

Von der Fakultät für Maschinenbau  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur

genehmigte

Dissertation

von

Dipl.-Ing. Tilman Hermann Viktor Fabian

geboren am 30.9.1968 in Hamburg

2011

Referent: Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. mult. Dr. med. h.c. Heinz Haferkamp  
Koreferent: Prof. Dr.-Ing. Bernd-Arno Behrens  
Vorsitzender der Prüfungskommission: Prof. Dr.-Ing. Tobias Ortmaier  
Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Prof. h.c. Dr. med. Thomas Lenarz  
Tag der Promotion: 20.12.2010

## Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Biomedizintechnik der Leibniz Universität Hannover.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. mult. Dr. med. h.c. H. Haferkamp, dem Vorstandssprecher des Zentrums für Biomedizintechnik der Leibniz Universität Hannover in meiner Zeit und Vorstandsmitglied des Laser Zentrums Hannover, gilt mein herzlicher Dank für die freundliche fachliche und persönliche Unterstützung und Ausbildung in vielerlei Hinsicht sowie die kritische Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Herrn Prof. Dr.-Ing. T. Ortmaier, dem Direktor des Instituts für Mechatronische Systeme der Leibniz Universität Hannover, danke ich für die Übernahme des Vorsitzes in der Prüfungskommission und dem kritischen inhaltlichen Austausch zu einigen Aspekten.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. B.-A. Behrens, dem Direktor des Instituts für Umformtechnik und Umformmaschinen der Leibniz Universität Hannover, für die Übernahme des Koreferates und die Anregungen aus Durchsicht und Diskussion der Arbeit.

Herrn Prof. Prof. h.c. Dr. med. Th. Lenarz, dem Direktor der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, gilt nicht nur mein Dank für die Teilnahme bei meiner Prüfung als Kommissionsmitglied, sondern auch dafür, dass er mir die Möglichkeit eröffnet hat, auf dem Gebiet der Cochlea-Implantat-Technologie zu arbeiten.

Weiter möchte ich mich bei allen Kollegen und Mitarbeitern der Universität, des Laser Zentrums Hannover sowie befreundeten Einrichtungen für die freundschaftliche Zusammenarbeit und ihre Unterstützung während meiner Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter bedanken.

Herzlicher Dank gilt den vielen fleißigen Studenten, die mir als wissenschaftliche Hilfskräfte, Studien- und Diplomarbeiten bei den umfassenden Arbeiten zur Seite standen und ohne deren Einsatz der Umfang der Arbeit nicht darstellbar gewesen wäre.

Ebenso möchte ich einen großen Dank an meine Eltern, meinen beiden Schwestern und meinen Freunden aussprechen; ohne ihren Rückhalt wäre mir die Arbeit sehr viel schwerer gefallen.

Letztendlich möchte ich mich ganz besonders bei meiner Partnerin Daniela Schiliro und unseren beiden Töchtern Anna und Paulina bedanken, die mir mit viel Geduld den Rücken gestärkt und freigehalten haben und so einen großen Teil zur erfolgreichen Durchführung dieser Dissertation beigetragen haben.



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Stand von Wissenschaft und Technik</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Neurostimulation und Neuroprothesen</b>	<b>3</b>
2.1.1	Funktionsweise von Hörkette und Cochlea-Implantat	4
2.1.2	Elektrodenbauweisen und verwendete Materialien	13
<b>2.2</b>	<b>Wirkstofffreisetzung</b>	<b>23</b>
2.2.1	Wirkstoffapplikation in die Cochlea	25
2.2.2	Methoden des Local Drug Delivery	27
<b>2.3</b>	<b>Biologisch-biophysikalische Zusammenhänge</b>	<b>30</b>
2.3.1	Zellbiologie	30
2.3.2	Biointerface - Zell- und Gewebereaktion auf Materialien und Oberflächen	33
2.3.3	Zellstimulation	36
2.3.4	Biofilm	36
<b>3</b>	<b>Ausgangssituation und Zielsetzung</b>	<b>38</b>
<b>4</b>	<b>Lösungskonzept</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Materialcharakteristika</b>	<b>43</b>
<b>5.1</b>	<b>Elektroden</b>	<b>43</b>
<b>5.2</b>	<b>Elektrodenträger</b>	<b>47</b>
5.2.1	Silikon	48
5.2.2	Polyimid	51
<b>6</b>	<b>Untersuchungen zur Lasermaterialbearbeitung</b>	<b>53</b>
<b>6.1</b>	<b>Volumenstrukturen</b>	<b>53</b>
6.1.1	Eingesetzte Anlagentechnik und Verfahren	54
6.1.2	Generierung von Mikrokavitäten	56
6.1.3	Generierung von Strukturen mittels abtragender Lasermaterialbearbeitung (Ablation)	70

<b>6.2</b>	<b>Oberflächenstrukturen</b>	<b>76</b>
6.2.1	2-Photonen-Polymerisation	76
6.2.2	Eingesetzte Anlagentechnik und Verfahren	78
6.2.3	Generierung von Strukturen mittels 2PP	79
<b>7</b>	<b>Modifikation der Grenzflächeneigenschaften</b>	<b>87</b>
<b>7.1</b>	<b>Benetzbarkeit und Kontaktwinkel</b>	<b>87</b>
7.1.1	Oberflächenspannung	87
7.1.2	Einfluss auf den Kontaktwinkel	89
<b>7.2</b>	<b>Einstellung der Benetzbarkeit mittels Laserbearbeitung</b>	<b>90</b>
7.2.1	Eingesetzte Anlagentechnik, Verfahren und Probenherstellung	90
7.2.2	Experimentelle Untersuchungen	93
<b>8</b>	<b>Untersuchungen zu Zellwachstum und Zellverhalten</b>	<b>100</b>
<b>8.1</b>	<b>Zellbesiedelung auf laser-abtragend bearbeiteten Materialien</b>	<b>100</b>
8.1.1	Silikon	100
8.1.2	Polyimid	101
<b>8.2</b>	<b>Zellbesiedelung auf 2PP-bearbeiteten Materialien</b>	<b>105</b>
8.2.1	Gitter-Strukturen	105
8.2.2	Voxel	107
<b>8.3</b>	<b>Zellbesiedelung auf Polyimid nach Einstellung der Benetzbarkeit</b>	<b>110</b>
8.3.1	Fibroblasten	110
8.3.2	Neuroblastomazellen	111
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>114</b>
<b>10</b>	<b>Literatur</b>	<b>117</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

2PP	2 Photonen-Polymerisation
ABI	Auditory Brainstem Implant
ABR	Auditory Brainstem Responses
AFM	Atomic Force Microscope, Rasterkraftmikroskop
AME	Auditorische-Mittelhirn-Elektrode
AMI	Auditory Midbrain Implant (s. a. AME)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATR-FTIR	attenuated total reflection, abgeschwächte Totalreflexion in der ATR-Spektroskopie
BDNF	brain cell-line derived neurotrophic factor
C++	Programmiersprache, basierend auf C
CAP	Compound-Action-Potential
CCD	charge-coupled Device; lichtempfindlicher Bildsensor (z. B. für digitale Kameras
CI	Cochlea Implantat
CIE	Cochlea Implantat Elektrode
CPA	chirped pulse amplification
CTI	cumulative-toxicity-index, Kumulativer-Toxizitäts-Index
CVD	chemical vapour deposition; chemische Gasphasenabscheidung
DLC	diamond-like carbon, Diamant ähnlicher Kohlenstoff
DNA	Desoxyribonucleic Acid (engl.), DNS - Desoxyribonukleinsäure (deu.)
ECM	extra cellular matrix, extrazelluläre Matrix
EPS	extrazelluläre polymere Stoffe
fs	femtosekunden-..., $1\text{fs} = 10^{-15}\text{ s}$
FTIR	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie
GDNF	glia cell-line derived neurotrophic factor
GF	growth factor; Wachstumsfaktor
GFP	green fluorescent protein; grün fluoreszierendes Protein
GPS	geometric production specification, geometrische Fertigungsspezifikation ( $\triangleq$ geometrische Tolerierung)
HBSS	Hank's balanced salt solution
HCRP	high consistency rubber peroxide
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HTV	hot temperature vulcanization, Heißvernetzung
Hz	Hertz
Ir	Iridium
kHz	kiloHertz
KW	Kontaktwinkel
LDD	Local Drug Delivery
LIFT	laser induced forward transfer
LSR	liquid silicon rubber
LZH	Laser Zentrum Hannover
NA	numerische Apertur
$N_A$	Avogadro-Konstante, Anzahl der Moleküle pro mol, $N_A = 6,022 \times 10^{23}$
NGF	nerve growth factor
NIR	near infrared radiation, Nahinfrarotstrahlung
NT	Neurotrophin
NTF	neurotrophic factor; neurotrophe Faktoren

OP	Operation
PAI	Polyamidimid
PBMI	Polybismaleinimid
PC	Polycarbonat
PCL	Polycaprolactone
PE	Polyethylen
PECVD	plasma enhanced chemical vapour deposition; Plasma-unterstützte chemische Gasphasenabscheidung
PEG	Polyethylenglycol
PEI	Polyetherimid
PESI	Polyesterimid
PET	Polyethylenterephthalat
PLA	Polylactid
PLGA	degradables Glycopolymer Poly-Lactid-co-glycolid
PLLA	degradables Glycopolymer Poly-L-Lactid
PMI	Polymethacrylimid
PMMA	Polymethylmethacrylat
PNS	Peripheres Nervensystem
Pt	Platin
PTFE	Polytetrafluorethylen
PU	Polyurethan
PVD	physical vapour deposition, physikalische Gasphasenabscheidung
PVLA	Glycopolymer ((poly(N-p-vinyl-bencyl-D-lactoamide)
Q	Strahlungsenergie
REM	Raster-Elektronen-Mikroskop
RT	room temperature, Raumtemperatur 20°C
RTV	room temperature vulcanisation
Shore-A	Härtegrad, Werkstoffkennwert für Elastomere und Kunststoffe nach Albert Shore
US\$	US-amerikanische Dollar
UV	ultraviolette Strahlung, ultraviolettes Licht
VBNC	„viable but not culturable“, Wachstumsstadium im Biofilm
WKW	Wasserkontaktwinkel
ZNS	Zentrales Nervensystem



## **Kurzfassung/Abstract**

Neuroprothesen werden mit dem Ziel eingesetzt, eine vorhandene neuronale Funktionsstörung mit einem motorischen oder sensorischen Hintergrund möglichst zu kompensieren. Dabei stimulieren sie mit elektrischen Reizen myogene Bereiche und neuronale Strukturen im peripheren, spinalen, zentralen oder zunehmend im vegetativen Nervensystem. In der klinischen Praxis sind heute – neben einigen anderen Neuroprothesen – Cochlea-Implantate (CI) bewährt. Dies sind elektrische Reizprothesen, die bei Innenohrtaubheit oder -schwerhörigkeit die noch funktionstüchtigen Hörnervenfasern bzw. noch vorhandene Haarzellen, die für die Umwandlung von Schall in elektrischen Nervenimpulse zuständig sind, elektrisch reizen und somit den natürlichen Hörvorgang imitieren und Höreindrücke auslösen.

Die Forschung auf dem Gebiet der Neuroprothesen kennzeichnet eine fortschreitende Miniaturisierung und den Einsatz neuer Materialien, Fertigungstechnologien sowie die Anwendung neuer Methoden zur weiteren Optimierung des Implantat-Gewebe-Interfaces. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt eine systematische Betrachtung der Materialauswahl im neuroprothetischen Implantatbereich anhand des CI, sowie Abschätzung neuer Möglichkeiten durch die Verwendung von Alternativmaterialien und Oberflächenmodifizierungen.

Um auf dem Elektrodenmaterial bzw. in der Cochlea eine Beeinflussung des Zellwachstums zu bewirken, erfolgen Untersuchungen zur Oberflächenmodifikation von Silikon und Polyimid als Alternativmaterial mittels unterschiedlichen Laserbearbeitungsverfahren.

Mittels ablativer Laserbearbeitung werden nach Parameterstudien zur Machbarkeit in ein CI Durchgangsbohrungen (Mikrokanal) zur lokalen Wirkstoffapplikation eingebracht und das Modellsystem validiert. Das Verfahren der Trepanierbohrungen eignet sich ebenfalls zur Herstellung von Kavitäten zur lokalen Freisetzung von Wirksubstanzen (lokale Wirkstofffreisetzung; Local Drug Delivery; z. B. Pharmaka). Aus fertigungstechnischer Sicht werden dafür und zur Bewertung der Ergebnisse bzgl. der erzielten Ausformung und Qualität der erzeugten Geometrien die Grundlagen der geometrischen Tolerierung angewendet (geometric production specification, GPS).

Mit dem laserablativen Verfahren erfolgt ebenfalls eine Bearbeitung nur der Oberflächen. Neben der Ermittlung der technischen Möglichkeiten und Parameter werden nachfolgend die Effekte auf die Zellproliferation (*in vitro*: Fibroblasten, neuronale Zellen) ermittelt und Fragen zur Biokompatibilität behandelt.

Mittels der 2-Photonen-Polymerisation (2PP) werden 3-dimensionale Strukturen aus Ormocer aufbauend generiert. Nach Abschluss der Parameterermittlung werden die 3D-Strukturen und Strukturgrößen auf ihre Rückwirkung auf das Zellverhalten untersucht: nadelartige Strukturen (Voxel = Volumen-Pixel) sowie gitterartige Strukturen, die sich in ihren Abmessungen an den Größen von Fibroblasten orientieren und gleichfalls Depots für ein LDD darstellen können.

Die Adhäsionsmöglichkeit von Zellen auf einer Oberfläche und damit die Ausbildung einer Zellpopulation wird entscheidend durch den Wasserkontaktwinkel (WKW) mitbestimmt. Mittels einem Laserbearbeitungsverfahren wird der WKW auf Polyimid auf unterschiedliche Werte eingestellt. Es erfolgen Untersuchungen zur Stabilität bei verschiedenen Sterilisationsverfahren, über die Zeit sowie zum Zellbewuchs.

Mit den gewonnenen Ergebnissen wird ein Beitrag zur weiteren Optimierung von Cochlea- und nahverwandten Implantaten geleistet.

Schlagworte: Neuroprothetik, Cochlea-Implantat, Lasermaterialbearbeitung, Silikon, Polyimid, lokale Wirkstofffreisetzung, 2-Photonen-Polymerisation, geometrische Tolerierung, Benetzbarkeit, Zellbesiedelung

## **Abstract**

Title: A contribution to the optimization of nerve-electrode interaction by means of laser treatment of electrode array materials used in neuroprosthetics, illustrated by reference to the cochlear implant

Neuroprostheses are used in order to compensate (as far as possible) for neuronal dysfunction of motor or sensory origin. They make use of electrical impulses to stimulate myogenic regions and neuronal structures in the peripheral, spinal or central nervous systems or (increasingly) in the vegetative nervous system. Cochlear implants (CIs) are – in addition to a number of other neuroprostheses – well-established in present-day clinical practice. These prostheses are electrical auditory-stimulation devices that, in patients with inner-ear deafness or hearing loss, electrically stimulate the still functioning sensory nerve fibres respectively still existing sensory hair cells which are responsible for converting sound into electrical nerve impulses, thus imitating the natural hearing process and triggering hearing sensations.

Research in the field of neuroprosthetics is characterized by progressive miniaturization and the use of new materials, new production technologies and the application of new methods for further optimizing the implant-tissue interface. This dissertation systematically examines the choice of materials used for neuroprosthetic implants by reference to the CI, as well as evaluating the new possibilities associated with the use of alternative materials and surface modifications.

With a view to influencing cell growth on the electrode array material and in the cochlea, the surface modification of silicone and polyimide (as an alternative material) is investigated using different laser treatment techniques.

By means of ablative laser treatment, microchannels for local application of active substances are formed – following parameter studies on their feasibility with a CI – and the model system validated. The process of trepanning is also suitable for creating cavities for local drug delivery (LDD), including the release of pharmaceuticals. From the production-engineering perspective, the fundamental principles of geometric tolerance (geometric production specification, GPS) are applied both for this purpose and for assessing the outcomes of the generated geometries in terms of both form and quality achieved.

The laser ablation procedure is another technique applied in which only the surfaces are treated. As well as identifying the technical potential and parameters, the effects on cell proliferation (*in vitro*: fibroblasts, neuronal cells) are subsequently determined and biocompatibility issues addressed.

By means of two-photon polymerization (2PP), three-dimensional structures made of Ormocer® material are progressively generated. Following the completion of parameter determination, these 3D structures and their structural dimensions are investigated as to their effect on cell behaviour. The structures in question are needle-like structures – as represented by volumetric pixels (voxels) – and lattice-like structures designed to have dimensions similar to those of fibroblasts and which can also act as depots for LDD.

A factor that is crucial in determining cells' potential for adhesion potential to a surface, and thus the formation of a cell population, is water contact angle (WCA). Using a laser treatment technique, the WCA on polyimide is set to different levels. Investigations are carried out into the stability of different sterilization techniques over time and with regard to cell growth.

The findings obtained will contribute to the further optimization of cochlear implants and closely related implants.

Keywords: neuroprostheses, cochlear implant, laser material processing, silicone, polyimide, local drug delivery, 2-photon polymerization, geometric production specification, wettability, cell proliferation

# 1 Einleitung

Die Berücksichtigung der Fortschritte in Medizin, Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie der Stand der Technik sind wesentliche Herausforderungen für die Entwicklung von Medizinprodukten. Diese allgemein für die Medizintechnik geltenden Kriterien besitzen für die Biomedizintechnik besondere Bedeutung. So beeinflussen Nachfragen, bestimmt durch den Nutzen für den Patienten, und das Angebot, bestimmt durch das technisch Machbare, die Fortentwicklung der Biomedizintechnik. Im Bereich der Medizintechnik werden die größten Zuwächse immer noch bei den „Implantaten und Prothesen“ gesehen. Dabei bilden die orthopädischen Implantate den Volumenmarkt, d. h. den größten Anteil am Implantatmarkt. Kardiovaskuläre und neuroprothetische Implantate hingegen stellen einen zentralen Wachstumsmarkt dar [Arb-05]. Mit der Erhöhung des Durchschnittsalters der Bevölkerung (demographische Entwicklung) wächst auch die Zahl der Menschen, die auf den teilweisen oder totalen Ersatz oder die technische Unterstützung einer oder mehrerer Körperfunktionen angewiesen sind. Durch die zunehmende Anzahl von Ländern mit hochwertiger medizinischer Versorgung wird der Bedarf auch weltweit steigen.

Die moderne Werkstoffforschung hat bereits gewaltige Entwicklungen im Bereich der Implantate gebracht. Werkstoffe stehen hier im direkten Kontakt mit dem Körpergewebe; die verwendeten Werkstoffe und dessen Weiterentwicklung spielen dabei eine zentrale Rolle [Win-02], [Nie-01], [Arb-05]. Allgemein werden bei Implantaten jeder Art, wie in anderen technischen Disziplinen auch, die Forderungen nach einer erhöhten Funktionsintegration, d. h. hier eine größere Biofunktionalität, angestrebt. Fortschritte in der Biomedizintechnik und insbesondere Errungenschaften in der Implantologie wurden und werden maßgeblich durch Fortschritte in den Natur- und Ingenieurwissenschaften erzielt.

Da es bislang kein ideales, „vollkommenes“ Implantat insbesondere im Hinblick auf die Biokompatibilität gibt, ist eine ständige Weiterentwicklung der Werkstoffe, die wesentlich die Implantateigenschaften prägen, notwendig. Seit Anbeginn der Implantologie werden Werkstoffentwicklungen vorangetrieben bzw. erfolgreiche Werkstoffe aus anderen Anwendungsgebieten von der Biomedizintechnik aufgegriffen. Von einigen wesentlichen Ausnahmen abgesehen ist die Werkstoffentwicklung eher durch viele kleine Fortschritte als einzelne Dimensionssprünge gekennzeichnet. Den größten Erfahrungsschatz gibt es im Bereich der Orthopädie, da Implantate in diesem Bereich schon mehr als 120 Jahre mehr oder weniger erfolgreich eingesetzt werden, sowie zunehmend bei den kardiovaskulären Implantaten. Zeitlich darauf folgend stellen neuroprothetische Implantate eine sehr junge Implantatgruppe dar.

Die Neuroprothetik beschäftigt sich mit der Modulation, der Überbrückung bzw. dem Ersatz gestörter oder verloren gegangener neuronaler Strukturen und Funktionen. Neuroprothesen werden mit dem Ziel eingesetzt, eine vorhandene neuronale Funktionsstörung mit einem motorischen oder sensorischen Hintergrund möglichst zu kompensieren. Dabei stimulieren sie mit elektrischen Reizen myogene Bereiche und neuronale Strukturen im peripheren, spinalen, zentralen oder zunehmend im vegetativen Nervensystem. Herzschrittmacher und Cochlea-Implantate sowie Implantate zur Tiefenhirnstimulation bei Morbus Parkinson sind in der klinischen Praxis heute etabliert. Nach dem Herz-Kreislaufsystem werden auch zukünftig die Sinnesorgane als wichtigstes Gebiet gesehen [Arb-05].

Der Stand der Technik auf dem Gebiet der Neuroprothesen kennzeichnet eine fortschreitende Miniaturisierung und den Einsatz neuer Materialien und Fertigungstechnologien. Dies wird verbunden mit sich stetig entwickelnden medizinischen Erkenntnissen und neuartigen Methoden. Aber auch für bereits etablierte Neuroprothesen ist der Entwicklungsprozess noch nicht abgeschlossen. Die Optimierung dieser Systeme bedarf der fortwährenden Einführung neuer Technologien.

Für die Ermittlung der Perspektiven und die Einordnung vorhandener Erkenntnisse ist eine Darstellung des Status quo erforderlich. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt die Ermittlung bisher in Forschung und Klinik un-

tersuchter bzw. eingesetzter Materialien, Methoden und Systeme im Bereich des Cochlea-Implantats unter Beachtung nah-verwandter Implantatbereiche.

Cochlea-Implantate sind inzwischen klinisch regelmäßig eingesetzte elektronische Reizprothesen, bei denen das Phänomen genutzt wird, dass durch elektrische Reizung des Hörnervs Höreindrücke ausgelöst werden können. Patienten, die aufgrund einer Innenohr-Schädigung ertaubt oder hochgradig schwerhörig geworden sind, kann heute die Möglichkeit gegeben werden, mit einem Cochlea-Implantat (CI) wieder Sprache zu hören. Auch früh ertaubte oder taub geborene Kleinkinder können mit Hilfe der elektrischen Hörnervstimulation nicht nur eine direkte Verbindung zur akustischen Umwelt aufnehmen, sondern auch eine dem Alter entsprechende Sprache entwickeln [Dör-02].

Grundsätzlich gibt es permanente Bemühungen, die einzelnen Bausteine bei CIs zu verbessern. Ein Schwerpunkt ist dabei die Nerven-Elektroden-Kontaktstelle. Durch die optimale Platzierung der Elektroden mit Minimierung der Elektrodenimpedanzen sowie Änderung der Oberflächengeometrie soll die Kanaltrennung signifikant verbessert und der Stromverbrauch minimiert werden. Ein vollimplantiertes CI, und damit ein von außen nicht sichtbares Implantat, wird angestrebt. Das Überwachsen von Bindegewebe über die Elektrodenkontakte soll minimiert oder verhindert werden. Des Weiteren wird die direkte Kontaktierung der Elektroden mit den Hörnervfasern angestrebt. Dieses Interface soll eine wesentlich verbesserte räumlich und zeitlich differentielle Stimulation der angekoppelten neuronalen Elemente ermöglichen. Das Aufwachsen neuronaler Fortsätze auf der Elektrodenoberfläche und die Optimierung des Vorgangs sind Gegenstand weiterer Untersuchungen. Geeignete Materialien und optimale Oberflächeneigenschaften werden gesucht, unabhängig oder zusammen mit einem möglichen Drug Release zur lokalen Langzeitapplikation biologisch wirksamer Substanzen.

Die Einarbeitung von Kavitäten für ein Drug Release wird in Parameterstudien untersucht. Die weitergehende Prüfung einer Fluidapplikation in ein Cochlea-Modell wird gezeigt. In dieser Arbeit werden eingesetzte Materialien aus dem CI-Bereich mit unterschiedlichen Methoden bearbeitet. Mittels Laser-Ablationsverfahren werden nach vorausgehender Parameterermittlung verschiedenartige Strukturmuster in die Materialoberflächen eingebracht und charakterisiert. Mittels der Methode der 2-Photonen-Polymerisation werden nach Ermittlung der Fertigungsparameter unterschiedliche Ormocerstrukturen aufgebaut. Zudem erfolgen Untersuchungen zu den Oberflächenmodifizierungen, die das Ziel haben, das vorgenannte Anwachsen von Bindegewebe zu reduzieren ohne eine apoptotische Reaktion zu induzieren. Es werden Untersuchungen z. T. mehrerer Zellpopulationen zu Proliferation und Morphologie an den Materialien durchgeführt.

## **2 Stand von Wissenschaft und Technik**

Vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit behandelten interdisziplinären Themenfelder werden die Neurostimulation, die eingesetzten und in der Forschung behandelten Methoden und Materialien in der Neuroprothetik und bei Wirkstofffreisetzungssystemen sowie die biologisch-biophysikalischen Zusammenhänge im Implantatbereich speziell am Beispiel des Cochlea-Implantats dargestellt.

### **2.1 Neurostimulation und Neuroprothesen**

Die Funktionsweise des Organismus ist auf einem komplexen Zusammenspiel von sensorischen und aktori-schen Vorgängen aufgebaut, welches über das zentrale und periphere Nervensystem gesteuert wird [Lip-06], [Kan-96]. Zum Zentralen Nervensystem (ZNS) gehören Gehirn und Rückenmark, alle weiteren Nervenbahnen zählen zum Peripheren Nervensystem (PNS). Aufgenommene Reize werden einerseits von Zellen in Informationseinheiten transformiert und über die Nerven an das ZNS weitergegeben (z. B. Weitergabe der Schallwellensignale aus dem Innenohr, Meldung eines Temperaturreizes von der Fingerkuppe an das Gehirn). Die Interpretation erfolgt i. d. R. im Gehirn. Andererseits werden Aktionen vom Gehirn (bewusst oder unbewusst) eingeleitet und ein Befehl oder eine Befehlskette ebenfalls in Informationseinheiten an die entsprechenden Empfänger zur Aktionsdurchführung gesendet (z. B. Muskelkontraktion zur Armbewegung) [Hic-02].

Diese Signaltransportkette ist für die rein vegetativen Funktionen von Geburt an ausgebildet (Herzschlag, Atmung); andere Nervenbahnen werden im Laufe der ersten Lebensjahre ausgebildet (z. B. Hören), so dass erst mit der Zeit eine (bewusste) Interpretation bzw. Reaktion möglich wird [Sil-03]. Die anatomischen bzw. biologischen Signalketten sind jedoch nicht bei allen Neugeborenen im gleichen Maße vorhanden oder ausgebildet. Zudem können diese auch im Laufe des Lebens zerstört werden (Krankheit, Tumor, Unfall) [Eck-94].

#### **Funktionsweise von Neuroprothesen**

Das Themenfeld der Neuroprothetik wird als funktionelle Verknüpfung von neuralem Gewebe mit elektronischen Stimulatoren definiert und teilweise auch als Neurobionik bezeichnet [Bob-04]. Neurobionik ergibt sich als Kunstwort aus der Verbindung von Neurowissenschaften, Biologie und (angewandter Medizin-) Technik<sup>1</sup>. Die Neuroprothetik beschäftigt sich mit der Herstellung oder Wiederherstellung nicht (mehr) vorhandener Signalketten durch teilweise technischen Ersatz, wobei die Nerven mit elektrischen Signalen stimuliert werden (Neurostimulation) [Kan-96], [Eck-95a], [Eck-95b]. Ein technischer Ersatz kann dabei zur Überbrückung von einzelnen oder einer Reihe von Elementen dienen. Ziel dabei ist, Reizinformation an das Gehirn (Sinneswahrnehmung) oder im umgekehrten Fall einen Aktionsbefehl an Aktoren (z. B. Muskeln) zu leiten [Mey-95], [Mey-99].

Inzwischen kommen einige implantierbare Neurostimulatoren zur Anwendung und erhöhen die Lebensqualität der Betroffenen durch gezielte Einleitung von Stromimpulsen. Zu den Neuroprothesen zählen CIs zur Generierung eines Höreindrucks, Herzschrittmacher, Blasenstimulatoren zum kontrollierten Wasserlassen, Fallfußstimulatoren zur Kontrolle der Bewegung bei einem „Fallfuß“, Greifprothesen, Tiefenhirnstimulato-

---

<sup>1</sup> Die Definition der Bionik besagt, dass Beobachtungen aus der Natur als Verbesserung an technischen Geräten umgesetzt werden sollen, wobei allerdings nicht einfaches Nachbauen gemeint ist. Insofern wären die meisten Ansätze im Bereich der Neuroprothetik per Definition nicht neurobionisch, denn sie dienen nicht der Verbesserung technischer Geräte, sondern ersetzen vorhandene krankhaft veränderte Organe oder Organfunktionen.

ren und Retina<sup>2</sup>-Implantate zur Vermittlung eines Seheindrucks. Einige der Stimulatoren befinden sich bereits in der klinischen Anwendung, z. B. der Herzschrittmacher schon seit über 30 Jahren [Bol-02], [Hof-05a], [Kra-09], [Wag-04], [Mey-99], [Sam-05], [Sie-04], [Roj-05a], [Roj-05b]. Lag anfangs der Schwerpunkt bei der Muskelstimulation (Herzschrittmacher) [Scha-92], gewinnen inzwischen zunehmend Nervenstimulierende Implantate (Cochlea- oder Retinaimplantat) an Bedeutung [Fis-99], [Hof-05c], [Fuc-05], [Sam-05], [Mok-04]. Die Anwendungen in die Bereiche der direkten Kontaktierung von der Hirnoberfläche, am Hirnstamm (Hirnstammimplantat, Auditorische Mittelhirnelektrode) oder tiefer im Gehirn (Tiefenhirnstimulatoren) weiten sich aus [Reu-05b], [Dos-02], [Ale-04]. Ein fernes Ziel ist, bei einer Querschnittslähmung ausgefallene Körperfunktionen wieder zu aktivieren [Sam-05]. Probleme bereitet noch die Biokompatibilität der Implantate. Diese wird durch die Werkstoffe selbst, aber auch durch die Oberflächenladung und -beschaffenheit bestimmt. Neben sehr feinen Strukturen müssen sie u. a. auch an die mechanischen Eigenschaften des Gewebes angepasst sein, damit es zu keiner Verletzung der Nervenbahnen kommt. Des Weiteren ist man bestrebt, eine möglichst direkte, verlustfreie Übertragung der stimulierenden Ströme zu erreichen [Mey-01], [Sti-99], [Kru-05], [Hof-05d], [Sti-96].

Weiterhin hat eine Vielzahl klinischer Bereiche einen enormen Bedarf hinsichtlich der Entwicklung implantierbarer Neurostimulatoren bzw. weiterhin der Verbesserung der Wirksamkeit der Elektroden-Nerven-Schnittstelle („Interface“) [Eck-94], [Hof-05d], [Eck-95b], [Eck-95a]. Große Schritte werden in der Zukunft durch (z. T. internationale) Verknüpfung verschiedener Arbeitsgruppen erwartet [Kai-05].

Um Neuroprothesen mit effizienter Wirkung herzustellen und zu applizieren, ist ein Verständnis der komplexen und vielschichtigen Vorgänge sowohl in einer unbeschädigten als auch in der ersetzenden Signalkette erforderlich [Sti-02]. Die Vorgänge und Wirkungen sind hierbei biologischer, chemischer und/oder physikalischer Art und stehen häufig in einem Wechselspiel miteinander [Schm-05a], [Bei-75], [Gla-96], [Ada-03].

In dieser Arbeit werden die beeinflussenden Faktoren vornehmlich aus technischer Sicht und die interdisziplinären Zusammenhänge und Herausforderungen im Entwicklungsfortgang näher betrachtet. Eine verständliche Darstellung der medizinischen und biophysikalischen Abläufe und Zusammenhänge ist dafür vorab erforderlich.

Die in dieser Arbeit behandelten Fragestellungen und Modifizierungen werden stellvertretend für neuroprothetische Implantate an dem seit Mitte der achtziger Jahre [Len-98], [Leh-05] eingesetzten CI, hier speziell der Cochlea-Implantat-Elektrode (CIE) untersucht. Untersuchte bzw. eingesetzte Methoden und Materialien bei anderen Implantaten werden daher hier ebenfalls betrachtet, um einen potentiellen Transfer auf CIs zu ermöglichen. Es soll deutlich gemacht werden, dass die hier im Speziellen diskutierten Einzelthemen auch eine Relevanz für andere Anwendungen haben (können) und Erkenntnisse aus der Elektroden-Nerven-Schnittstelle des CIs später dort eingehen und zur Optimierung anderer Nerven-Elektroden-Schnittstellen herangezogen werden sollen. Dazu wird das Funktionsschema und die beeinflussenden Faktoren des Material-Bio-Interfaces erläutert und dieses im Speziellen methodisch vertieft. So sind beispielsweise die Fragen zur Materialauswahl, -bearbeitung und Formgebung nicht nur auf die CIE beschränkt, sondern sind z. T. auch auf andere Nerven-Elektroden-Grenzflächen übertragbar [Bray-97], [Rat-04], [Win-96], [Win-02].

### 2.1.1 Funktionsweise von Hörkette und Cochlea-Implantat

Zur Auseinandersetzung mit dem Modifikationspotential des Nerven-Elektroden-Interfaces im Bereich von CIs ist deren Wirkungsweise zu begreifen. Dazu wird zunächst ein Überblick gegeben über die Anatomie und Physiologie des menschlichen Ohres, sowie der Funktionsweise der Hörkette des gesunden, „natürli-

---

<sup>2</sup> Netzhaut

chen“ Hörens ohne Hörschädigung. Anschließend wird das Cochlea-Implantat erklärt und die Therapiemöglichkeiten durch dessen Einsatz dargestellt.

### Hörkette

Die durch die Luft übertragenen Schallwellen gelangen durch das äußere Ohr mit Ohrmuschel und äußerem Gehörgang zum Trommelfell und versetzen dieses in Schwingung. Der Hammer (Malleus) ist fest mit dem Trommelfell verbunden und überträgt über den Amboss (Incus) die durch Schallereignisse ausgelösten Trommelfellschwingungen auf den in das ovale Fenster eingepassten Steigbügel (Stapes) [Hic-02], [Boe-05]. Durch dieses ovale Fenster wird das luftgefüllte Mittelohr vom perilymphatischen Raum des Innenohres abgegrenzt. Das Innenohr, auch Labyrinth genannt, enthält neben dem Vestibularorgan (Gleichgewichtsorgan mit den Bogengängen) das Hörorgan, welches aufgrund seines Verlaufes in ansteigenden Windungen als Schnecke (Cochlea) bezeichnet wird (Abb. 2.1). Die Cochlea besteht aus drei übereinander liegenden flüssigkeitsgefüllten Kanälen, der Scala tympani, der Scala media (auch Ductus cochlearis genannt) und der Scala vestibuli (Abb. 2.2) [Boe-05], [Hic-02]. Im Innern der Schnecke befindet sich der Nervus cochlearis, der Hörnerv. Dieser ist ein Teil des 8. Hirnnervs, der zusammen mit dem Nervus facialis in den inneren Gehörgang eintritt und sich in den Nervus vestibularis, den Gleichgewichtsnerv, und den Nervus cochlearis teilt.

Die Scala vestibuli und die Scala tympani sind jeweils mit Perilymphe, einer transzellulären Flüssigkeit, gefüllt und stehen an der Schneckenspitze, dem Helicotrema, miteinander in Verbindung. Die Scala media ist mit Endolymphe gefüllt, einer kalium-reichen, natriumarmen Flüssigkeit. Sie ist durch die ionendurchlässige Reissnersche Membran von der Scala vestibuli und durch die Basilar-membran (Lamina basilaris) von der Scala tympani abgetrennt. Die Basilar-membran ist eine biegesteife, innen am Knochen fixierte plattenförmige Bindegewebsschicht, die sich vom ovalen Fenster bis zur Spitze der Schnecke wesentlich verbreitert [Hic-02], [Sil-03], [Kei-75]. Die Scala media enthält das Corti-Organ, das eigentliche Hörorgan (Abb. 2.3). Es befindet sich direkt auf der Basilar-membran, ist ca. 32 mm lang und hat 2,25 bis 2,75 Windungen mit progressiver Steigung [Gst-01], [Gum-03], [Vol-05].

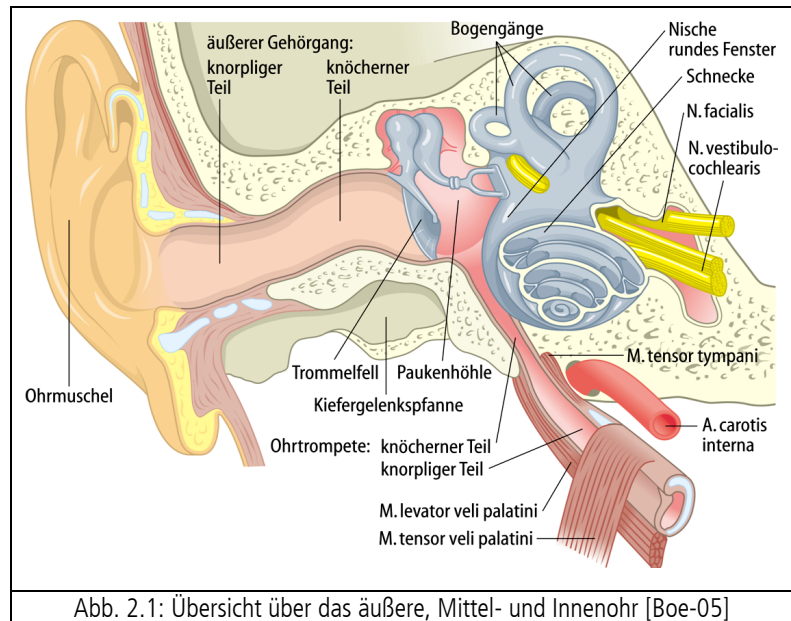


Abb. 2.1: Übersicht über das äußere, Mittel- und Innenohr [Boe-05]

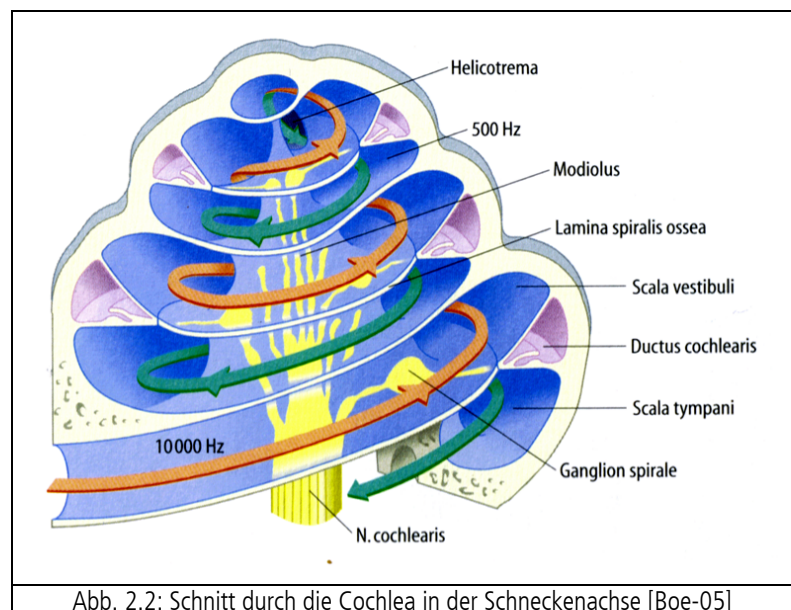
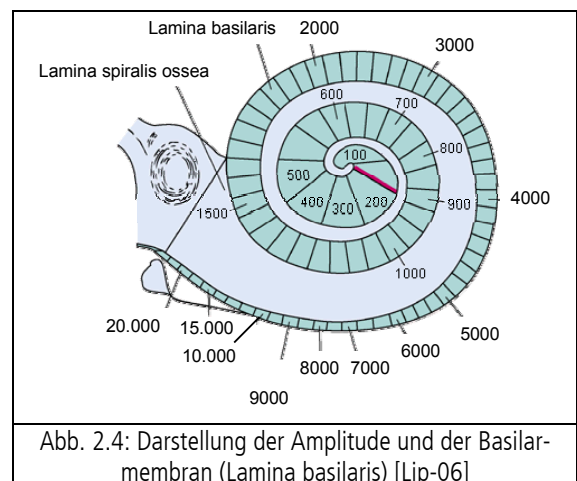
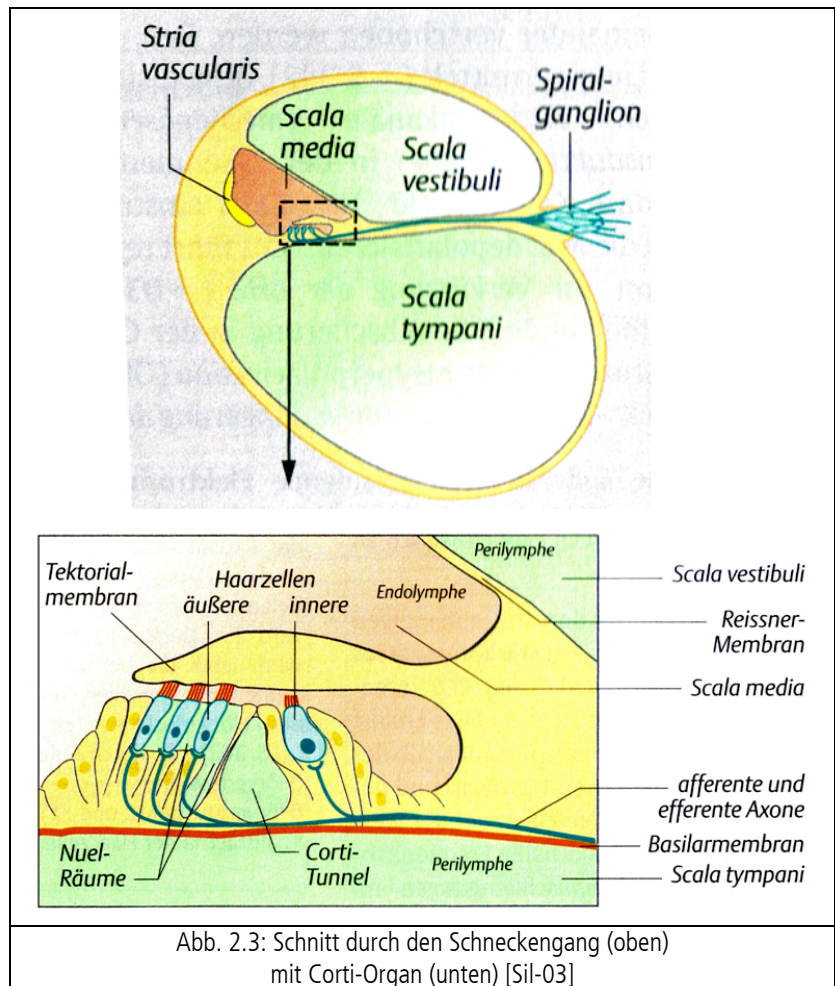


Abb. 2.2: Schnitt durch die Cochlea in der Schneckenachse [Boe-05]

## 2. Stand von Wissenschaft und Technik

Dieses Organ ist der Träger der Sensorzellen im Innenohr aller Säugetiere. Man unterscheidet im Corti-Organ die Stützzellen, die zwei tunnelartige mit Corti-Lympe gefüllte Räume umschließen, und die in das Stützgerüst eingelagerten Sinneszellen. Diese teilen sich auf in eine Reihe innere und drei Reihen äußere Haarzellen. Diese sekundären Sinneszellen fungieren nicht nur als Umwandler mechanischer Energie, sondern auch als Verstärker. Die Transmittersubstanz der inneren Haarzellen ist Glutamat [Hic-02], [Wes-01], [Wag-04].

Die zunehmende Breite der Basilarmembran (Abb. 2.4), ihre Elastizitätsverhältnisse und der abnehmende Durchmesser des knöchernen Kanals geben der Wanderwelle besondere Eigenschaften: Ihre Amplitude wächst im Fortschreiten bis zu einer gewissen Stelle mit maximaler Auslenkung und bricht danach rasch zusammen [Kei-75], [Boe-05], [Bre-94]. Dieser Ort der maximalen Amplitude ist von der Frequenz des einwirkenden Schallreizes abhängig: Je niedriger die am ovalen Fenster einwirkende Ausgangsfrequenz, desto weiter wandert die Welle, bevor sie ihr Amplitudenmaximum erreicht und eine maximale Auslenkung der Basilarmembran bewirkt [Hic-02]. Folglich liegt das Maximum für tiefe Frequenzen nahe der Schneckenspitze, für hohe Frequenzen nahe am ovalen Fenster. Die Wellenbewegung der Endolymphe regt die Haarsinneszellen an. Für die Übermittlung der Sinnesinformationen sind die ca. 5000 [Ree-04] inneren Haarsinneszellen zuständig. Die äußeren Haarsinneszellen besitzen zweierlei Fähigkeiten. Zum einen wird hier mechanische Energie in elektrische Energie umgewandelt, die mechanoelektrische Transduktion; zum anderen besitzen sie motorische Fähigkeiten durch ihr Aktinfilamentskelett und antworten auf die Beschallung mit einer Kontraktion, der sogenannten elektromechanischen Transduktion. Durch diesen aktiven Prozess verstärken sie die Amplitude der Wanderwelle und dämpfen benachbarte Basilarmembranabschnitte. So wird es den inneren Haarzellen möglich, auch bei sehr schwachen akustischen Reizen sensorisch wirksam zu werden. Die Empfindlichkeit des Gehörs wird durch diese Eigenschaft enorm gesteigert [Bre-94], [Boe-05], [Wes-01], [Stei-03]. Die Haare haben eine Länge von 1 bis 8  $\mu\text{m}$  [Gum-03].





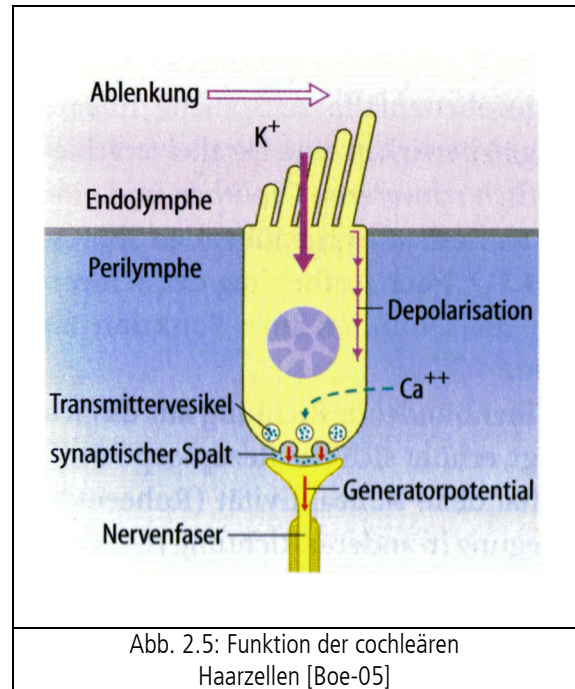
Bei gerade wahrnehmbaren Lautstärken werden die Haare um weniger als einen Nanometer ausgelenkt. Die Bewegung findet mindestens 3000 Mal pro Sekunde statt (= 3 kHz) [Gum-03]. Die größte Dichte der Zellen findet sich in den ersten 1,75 Windungen, dem Areal, welches den Sprachfrequenzen entspricht (250Hz-4kHz) [Leh-05].

Durch die Ablenkung der Sinneshaare werden Ionenkanäle geöffnet, was zum Einstrom von Kaliumionen aus der Endolymphe entlang des Konzentrationsgradienten führt. Die dadurch ausgelöste Membrandepolarisation führt zu einem Einstrom von Kalziumionen aus der Perilymphe, zur Entleerung von Transmittervesikeln in den synaptischen Spalt und schließlich zum Aufbau des postsynaptischen Generatorpotentials (Abb. 2.5). Die für diese Folge erforderliche Kaliumkonzentration in der Endolymphe wird mittels Ionenpumpen

aufrechterhalten. Die Repolarisation geschieht durch einen energieverbrauchenden Ionenrücktransport [Boe-05], [Kei-75], [Leh-87], [Gum-03].

Die akustische Information gelangt zur Weiterverarbeitung in die zentrale Hörbahn, wobei folgende Schallqualitäten zur Weiterleitung im Hörnerv codiert werden: Schallfrequenz(en), Schallintensität, Schallrichtung und Entfernung der Schallquelle [Sil-03], [Kei-75], [Gum-03].

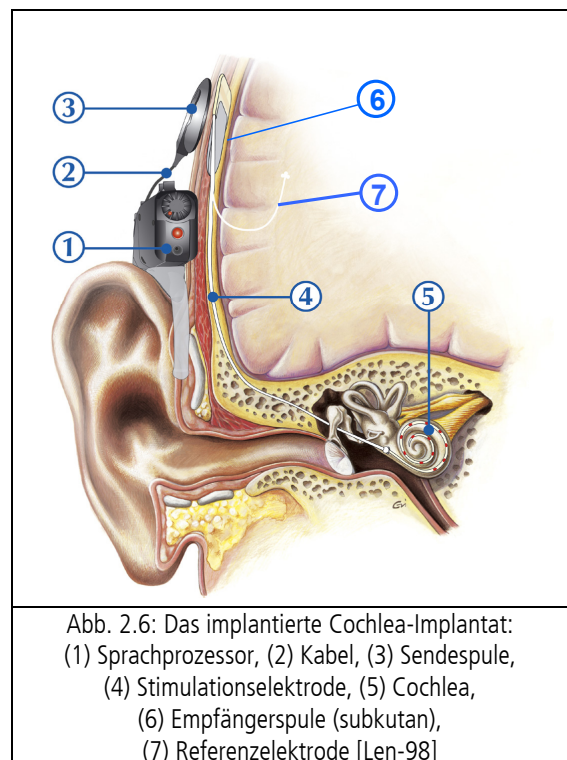
Über den Hörnerv werden die Informationen verschlüsselt über einige Zwischenstationen (Hörkern, Collicus Inferior, Hirnstamm, Großhirn, cerebraler Cortex) zur Interpretation - dabei auch mit dem erforderlichen Abgleich zwischen den auf beiden Ohren empfangenen Impulsen - weitergeleitet. Ein bewusster Höreindruck wird letztendlich im Großhirn im Bereich des cerebralen Cortex entwickelt [Reu-04], [Stei-03].



### Cochlea-Implantat

Patienten, die aufgrund einer Innenohr-Schädigung erblaubt oder hochgradig schwerhörig geworden sind, kann heute die Möglichkeit gegeben werden, mit einem CI wieder Sprache zu hören. Auch früh erblaubte oder taub geborene Kleinkinder können mit Hilfe der elektrischen Hörnervstimulation nicht nur eine direkte Verbindung zur akustischen Umwelt aufnehmen, sondern auch eine dem Alter entsprechende Sprache entwickeln [Dör-02].

CIs sind elektronische Reizprothesen, bei denen das Phänomen genutzt wird, dass durch elektrische Reizung des Hörnervs Höreindrücke ausgelöst werden können. Der Schall wird über ein extern getragenes Mikrofon in Ohrnähe aufgenommen, einem Sprachprozessor zur Umwandlung in eine Abfolge elektrischer Impulse zugeleitet und weiterverarbeitet. Über eine Sendespule wird diese elektrisch codierte Information auf den implantierten Teil des CI-Systems, den so genannten Empfänger,



übertragen. Dies geschieht drahtlos durch Radiowellen oder Induktion durch die geschlossene Haut (transkutane Übertragung). Im Empfänger wird die Information decodiert und über ein mehrpoliges Elektrodenkabel dem Elektrodenarray entsprechend zugeleitet (Abb. 2.6).

Dieses Elektrodenarray wird in der Regel in die Scala tympani der Schnecke eingeschoben und liegt dort in der Nähe der Dendriten (astartige Verzweigung der Nervenzelle) oder Ganglienzellen (Neuron, Nervenzelle einer nachfolgenden Nervenzellschicht) der Hörnervenfasern (Abb. 2.7).

Die künstlichen elektrischen Impulse induzieren in den zugehörigen Ganglienzellen Aktionspotentiale, die genauso wie die natürlichen Potentiale zur weiteren Verarbeitung an das zentrale Hörsystem weitergeleitet werden, wo der Höreindruck ausgelöst wird.

Die Elektrode wird unter mikroskopischer Kontrolle vom Chirurgen per Hand äußerst vorsichtig in die Cochlea eingeführt. Wird die Elektrode gewaltsam vorgeschoben, so resultieren daraus Knickbildungen oder Zerstörungen der sehr empfindlichen Basilarmembran und der angrenzenden knöchernen Membran, die bereits Dendriten der Hörnervenzellen enthält. Bei deren Zerstörung kommt es unweigerlich auch zu einem Absterben der zugehörigen Ganglienzellen. Es wurden hierfür z. T. spezielle Einführungsinstrumente geschaffen, die es ermöglichen, die vorgeformte, sich automatisch um die Schneckenachse legende Elektrode (Abb. 2.8) sicher einführen zu können [Dil-01], [Len-98], [Dil-05d].

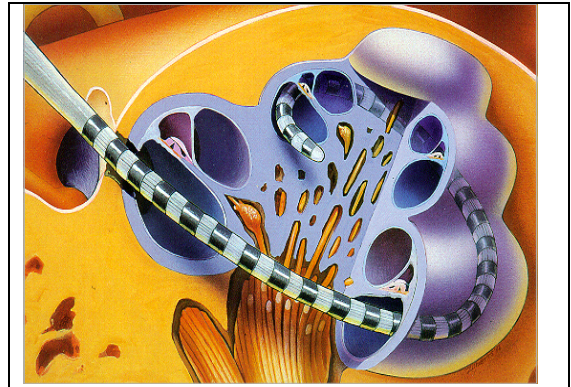


Abb. 2.7: Schematische Darstellung der eingesetzten Elektrode in der Cochlea [Len-98]

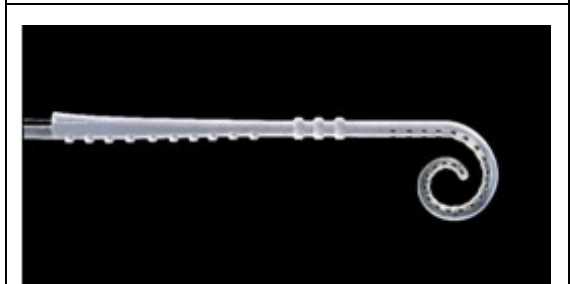
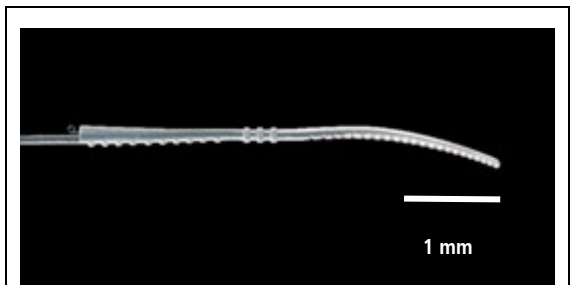


Abb. 2.8: Beispiel einer vorgeformten Elektrode [Dil-01]

Die **Historie des CIs** beginnt mit dem Bemühen, das funktionell ausgefallene Innenohr durch elektrische Impulse zu ersetzen. *Wever* und *Bray* [Wev-36] gingen 1936 von der Erkenntnis aus, dass an der Überleitung der akustischen Information vom Sinnesorgan zum Hörnerv bioelektrische Ströme beteiligt sind, die „Mikrofonpotentiale“. Sollte es gelingen, das Muster der durch sie ausgelösten Spikes (Spannungsspitzen) im Hörnerv nachzubilden, dann dürfte auch über das tote Innenohr hinweg eine Hörempfindung zu erreichen sein [Len-98], [Leh-05], [Ros-04], [Jae-02], [Leh-05].

Der Ursprung der heutigen CIs lag vor etwa 50 Jahren in Paris. *Djourno* und *Eyries* [Djo-57] erprobten 1957 die erste Stimulation des Hörnervs durch direkte Applikation einer Elektrode bei einer gänzlich tauben Person. 1960 bestätigte der Nobelpreisträger *Békésy* die Helmholtzsche Theorie der Tonotopie entlang der Basilarmembran [Bék-60].

*House* und *Doyle* (Los Angeles) beschreiben die Annäherung an den Hörnerv durch die Implantation einer Elektrode durch die Scala tympani Anfang der 1960er [Doy-64].

1964 platzierte *Simmons* (Stanford) eine penetrierende Elektrode auf dem modiularen Segment des Hörnervs (modiolus = Schneckenachse). Der Patient war fähig, die Dauer des Signals und eine begrenzte Tonalität (Klangfarbe und gute Kanaltrennung) zu unterscheiden [Sim-66].

*Zöllner* (Freiburg) und *Keidel* (Erlangen-Nürnberg) publizierten ihr Konzept der Eröffnung der Cochlea durch das Runde Fenster im Jahre 1963 [Zöl-63]. Sie beschrieben die wünschenswerte Platzierung der Elektroden in der Scala Tympani bis zur mittleren Windung der Cochlea und sie dachten, dass 20 bis 100 Elektroden notwendig wären, um ausreichende Informationen zum Sprachverstehen zu übermitteln.

Während der 60er Jahre unterstützten andere Entwicklungen den Fortschritt auf dem Gebiet des CIs, so z. B. bei den Herzschrittmachern (verbessertes Wissen um die Biokompatibilität verschiedener Materialien, die Isolation von Elektroden und die Wirkung von elektrischer Stimulation) sowie dem Design kleinerer Schaltkreise. Diese waren für die zunehmende Entwicklung der CIs in den 1970er und 80er Jahren ausschlaggebend.

*Clark* (Melbourne) implantierte seine ersten drei vollständig tauben Patienten in den Jahren 1978-79. Der Elektrodenträger bestand aus 20 einzelnen Elektroden [Cla-83], [Cla-84].

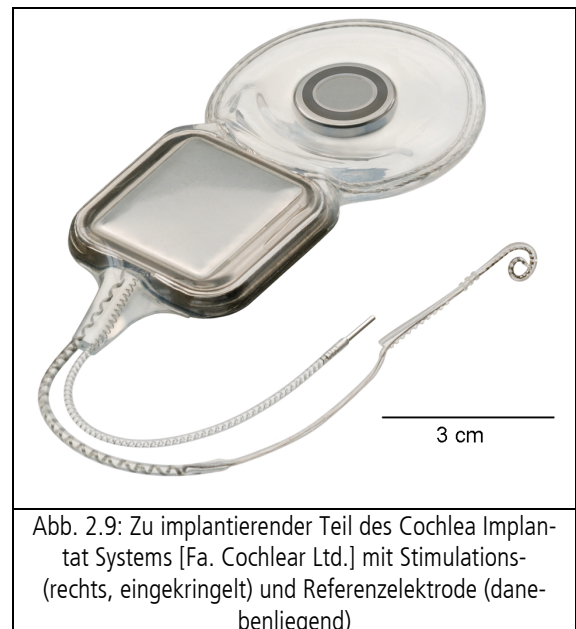
1979 erhielten erstmals Patienten der Köln-Dürener Gruppe um *Banfai* ein CI mit vier aktiven und einer inaktiven Elektrode [Ban-84].

Clark und Mitarbeitern gelang der Durchbruch zum Verstehen von Sprache mit Hilfe eines CIs. In Melbourne entwickelte er erstmals ein pulsatil arbeitendes Mehrkanalsystem zur intracochleären Stimulation. Von den anderen Forschungsgruppen wurde dieser technologische Fortschritt in den nächsten Jahren weitestgehend übernommen. Seither gilt die durch digitale Sprachprozessoren und mit transkutaner Signalübertragung realisierbare mehrkanalige, intracochleäre Stimulation als den anderen Systemen überlegen. Bis 1984 überarbeitete die Gruppe um Clark mit der Herzschrittmacherfirma Nucleus das Clark-Multikanalsystem. Es entstand das Nucleus-22-Implantat, das intracochleär bipolar stimulierte und eine digitale Signalverarbeitung nutzte, um pulsatil und mehrkanalig zu arbeiten.

Aus diesen Anfängen und technischen Grundlagen resultiert auch noch die Begrenzung auf 24 Stimulationskanäle, die die Geräte damals maximal ermöglichten. Da sich die Systeme von dieser Basis aus kontinuierlich weiterentwickelt haben, wäre eine Erhöhung der Kanalanzahl mit einer kompletten und - deshalb bisher nicht geschehen - sehr Kosten intensiven Neuentwicklung des Gesamtsystems von Prozessor, Filter und Ansteuerungssoftware verbunden.

In Hannover wurde von der Gruppe um *Lehnhardt* seit 1984 das von Clark 1978 erstmals bei Patienten verwendete System zunächst bei Erwachsenen und seit 1986 auch bei Kindern implantiert [Len-98]. Hier wurde in kurzer Zeit das weltweit größte CI-Centrum aufgebaut, welches insbesondere zur Etablierung und Akzeptanz der CI-Versorgung auch bei Kindern wichtige Beiträge leisten konnte. In den 80er Jahren entfaltete sich die Forschungsarbeit im Zusammenhang mit CI-Implantationen immer schneller: bis 1981 hatten insgesamt ca. 200 Patienten ein CI erhalten. In den 80er Jahren wurden weltweit fast 2000 Implantationen vorgenommen, parallel hierzu vervielfachte sich die Anzahl der Veröffentlichungen zum Thema [Jae-02], [Leh-05], [Ros-04], [Len-98].

Heutige CI-Systeme (Abb. 2.8, Abb. 2.9) sind Meilensteine auf dem Weg einer fortschreitenden technologischen Entwicklung und Verbesserung. Sie stellen jedoch ohne Ausnahme im Vergleich mit dem zu ersetzenden biologischen System technische Kompromisslösungen dar, welche immer nur Teilfunktionen des peripheren Gehörs ersetzen können.



Der Hörnerv kann mit unterschiedlichen elektrischen Reizformen angeregt werden. Die für einen effektiven Reiz wirksame elektrische Größe ist der Strom, welcher durch das Nervengewebe fließt. Voraussetzung für die elektrische Stimulation ist eine genügende Anzahl elektrisch erregbarer Nervenzellen. Durch die Lage der Stimulations- und Referenzelektroden (Abb. 2.9) kann der aktivierte Bereich beeinflusst werden. Die bipolare Elektrodenansteuerung (Zusammenschaltung von jeweils zwei Elektroden zu einem Paar, [Imp-06]) zielt darauf ab, einen möglichst geringen Anteil von Nervenfasern und damit ein schmales Frequenzband zu aktivieren. Bei weiter auseinander liegenden Elektroden werden bei gleicher Reizstärke mehr Neuronen aktiviert als bei nahe beisammen liegenden. Bei den verschiedenen Bauweisen der CIs werden bis zu 24 Elektroden angesteuert. Davon liegen maximal 22 in der Cochlea, die anderen befinden sich als Referenz- bzw. Gegenelektrode extracochleär [Ree-04], [Mra-99], [Med-06a]. Mit den über 17 mm verteilten 22 Elektroden des Nucleus-Implantats (Abstand 0,75 mm) beispielsweise kann bei einer Eindringtiefe von ca. 20 mm der Frequenzbereich zwischen etwa 700 und 11.000 Hz angesprochen werden [Les-00], [Dil-01]. Das sehr weite Feld der Signalverarbeitung, elektro-akustischen Studien, Analysen zu Stimulationsfrequenzen und -werten sowie Sprachprozessierung ([Loi-99], [deH-02], [Coc-04], [Coc-05], [Lit-05], [Mül-06]) wird hier nicht vertieft. Erst bei kaum oder gar nicht (mehr) vorhandenem Restgehör sind CIs in Betracht zu ziehen [Dil-05b], [Len-98]. [Loi-99] nennt hier eine Grenze von 90dB Hörverlust. Eine Darstellung der heutigen Möglichkeiten im Bereich der Hörgeräte erfolgt im Sinne der Ziele dieser Arbeit hier nicht.

Die Möglichkeit, ein ganzes Sinnesorgan – hier das Ohr bzw. das Gehör – durch ein künstliche Einheit, eine implantierte elektronische Prothese zu ersetzen, gehört zu den spektakulärsten Entwicklungen der modernen Medizin bzw. Medizintechnik [Vis-04]. Resthörige Kleinkinder, die früher eine nur schwer verständliche Lautsprache erlernten, durchlaufen heute mit einem CI eine praktisch normale Sprachentwicklung. Im Gegensatz zu früher können in Folge der CI-Implantation soziale und berufliche Einschränkungen durch die ursprüngliche Behinderung verhindert werden. Eine frühzeitige Diagnose, die ausreichende Stimulation der Hörbahn und die intensive Schulung im Prozess des Spracherlernens selbst sind jedoch dafür entscheidend [Vis-04]. Das Sprachverstehen entwickelt sich dabei erst über mehrere Jahre [Loi-99] – auch mit einigen psychologisch ablaufenden Prozessen („Coming back to Life“) [Hal-04].

Die eigentliche Stimulation entspricht nicht den Signalformen einer gesunden Cochlea. Das Gehirn kann die vom Hörnerv empfangenen Signale zunächst nicht richtig interpretieren. Der Hörprozess muss vom Gehirn völlig neu gelernt werden [Roj-05b]. Bei von Geburt an tauben oder prälingual ertaubten Erwachsenen funktioniert dies aufgrund der fehlenden synaptischen Verbindungen im Gehirn meist nicht [Roj-05a]. Diese Verbindungen werden in den ersten Lebensjahren entwickelt. Wenn der Reiz ausbleibt, wird die Ausbildung der synaptischen Verbindungen nicht angeregt. Die Früherkennung von Hörstörungen (Neugeborenen-Hörscreening) und ihre möglichst umgehende Behandlung ist ein wesentliches Merkmal für deren Erfolg und wird nach [IQW-07] für Deutschland flächendeckend unter Einbeziehung von Qualitätssicherungsmaßnahmen empfohlen, da die bisherigen Studien zur Früherkennungsuntersuchung sehr unterschiedliche Qualitäten aufwiesen.

Es gibt eine Reihe von Arbeitsgruppen, die teilweise im direkten Kontakt mit den international tätigen Herstellern der CI-Systeme forschen und entwickeln. Im Folgenden werden einige der publizierten Untersuchungen umrissen, um einen Überblick über die Vielschichtigkeit der Problematik und der verfolgten Ansätze zu erhalten, die sich in gleicher Zielrichtung dieser Arbeit mit dem Ausloten des Optimierungspotentials von CIs auseinandersetzen.

Es ist zu erwähnen, dass es allein zur Applikation, zum chirurgischen Vorgehen und einhergehend der damit erreichbaren Elektrodenpositionierungen innerhalb der Cochlea eine Reihe von rein medizinischen Darstellungen gibt [Les-00], die – abgesehen von der Verwendung von anderen Materialien o. ä. – nur in ferner Verbindung zu dieser Arbeit stehen. Es gibt in dem Feld Arbeiten zur Darstellung des chirurgischen Situs bei der Cochleostomie (Eröffnung der Scala Tympani in der Cochlea) [Leh-93], die meist einen Durchmesser von 1 bis 1,5 mm hat [Leh-05]; des Weiteren zur tiefen Insertion [Gst-97a] mit den dabei auftretenden möglichen Verletzungen [Gst-97b], [Adu-04b] sowie der Positionierung [Gst-99], [Gst-00c],

da der Elektrodenträger häufig ungünstig an der äußeren Wand liegt [She-93], [Tyk-00]. In [Adu-04b] und [Gst-97a] werden die erreichbaren Insertionstiefen in Verbindung mit dem cochleären Trauma bei einem speziellen Elektrodendesign u. a. histologisch ermittelt. Mit atraumatischer Implantation als Ziel, werden von einigen Arbeitsgruppen auch Konzepte mit Roboter-assistierte chirurgischen Operationen bei der CI-Implantation entwickelt [Nga-05]. Des Weiteren gibt es Untersuchungen bzgl. spezieller CI-Modelle [Gst-97c], zur Erläuterung von Operationstechniken [Gst-00b] und bzgl. der Nachsorge der Rehabilitation [Gst-00a]. So werden in einigen Arbeiten zusätzliche Methoden angewendet, die das Ziel haben, die metallischen Elektroden näher an den Modiolus (Schneckenachse) und damit näher an den zu stimulierenden Nervenzellen zu positionieren [Gst-01], [Les-00], [Len-00a], [Len-00b], [Tyk-00], [Fay-00], [Cor-00]. Die Analyse der Nähe zum Modiolus erfordert in dem Zusammenhang entsprechende bildgebende Verfahren, mit denen sich [Rol-00] und [Ric-02] mit röntgenographischen und radiologischen Darstellungen sowie deren histologischer Validierung auseinandersetzen. [Yoo-04] wendet für die dreidimensionale Lokalisierung epipolare Stereophotogrammetrie an, die mit röntgenographischen Darstellungen in Verbindung gesetzt wird. Daten aus den bildgebenden Verfahren können für Modellierungs- und Visualisierungsansätze genutzt werden [Yoo-00].

Bei neuen Implantationsmethoden und neuen CI-Bauweisen erfolgt die Evaluierung zunächst herkömmlich über histologische Untersuchungen [Adu-04a], [Adu-04b], [Gst-01]. Aufgrund der äußerst filigranen und weichen Strukturen ist dafür die sehr exakte Präparation nötig [Pau-05b]. Bei atraumatischer Implantation kann das niederfrequente Restgehör durch den Einsatz kürzerer Elektrodenträger erhalten bleiben. Dadurch ergibt sich eine Mischform aus akustischer (tiefe Frequenzen) und elektrischer (höhere Frequenzen) Stimulation [Gst-04].

Herkömmliche Elektroden werden in die Scala Tympani eingeführt. Ein anderer Ansatz im Forschungsstadium ist die endosteale Applikation eines Elektrodenträgers. Hierbei wird dieser zwischen den mit Perilymphe und Endolymphe gefüllten Räumen und der knöchernen Begrenzung der Cochlea im Felsenbein (Endost, Haut als Innenauskleidung von Knochenhöhlen [Dud-98]) eingeschoben. Die Arbeitsgruppen versprechen sich einen Vorteil davon, da eine weitaus niedrigere Gefahr besteht, die Reissnersche Membran, das Cortiorgan oder die Basilmembran zu verletzen oder zu zerstören [Pau-05d], [Coc-04], [Cer-04], [Pau-05a], [Pau-05c]. [Vee-05] weist dies mit Simulationsverfahren nach.

Ein Team aus Medizinern und Ingenieuren der TU Dresden setzt sich mit der Arbeitsweise des Mikrofons des vollimplantierbaren CIs auseinander. Statt Luftschwankungen aufzunehmen arbeitet dieses auf Basis einer Flüssigkeit. Es nimmt die vom Trommelfell aufgenommenen Schwingungen am Amboss ab. Über ein mit Flüssigkeit gefülltes Schläuchlein werden die Schwingungen auf einen Piezokristall übertragen. Dieser wandelt die mechanischen Signale in elektrische Impulse um. Das elektrische Signal durchläuft anschließend einen miniaturisierten Verstärker und steht dann zur Weiterverarbeitung in einem CI zur Verfügung. Das Prinzip wird nach Einschätzung der Forscher unempfindlicher gegenüber äußeren Störeinflüssen sein und zudem eine erhöhte Schall- und bessere Hörqualität bieten [Bmb-01].

Mit der Einstellung der Dekodierungs- und Übertragungsprotokolle bzw. der Sprachprozessorprogrammierung setzen sich einige Arbeitsgruppen auseinander. Beispielhaft sind hier zu nennen: Untersuchungen zum Sprachverständnis bei apikaler<sup>3</sup> Stimulation, Prozessoptimierung für die Musikwahrnehmung oder anderer komplexer Geräusche, Anwendung von adaptiven Algorithmen zur Rauschunterdrückung oder Dekodierungsstrategien mit hohen Stimulationsraten [Coc-04], [Coc-05] sowie Sprachverarbeitungsstrategien, die im CI nur eine Auswahl zur Verfügung stehender Elektroden pro Stimulationszyklus ansteuern [Len-99]. [Loi-99] stellt die einzelnen Schritte bei der Signalprozessierung und die Funktionsweise der Signalkette vom Mikrophon über Sprachprozessor mit Bandfiltern, Tondetektoren und Pulsgenerator, dem perkutanen Übergang Transmitter/Receiver und der Weiterleitung an das Elektrodenarray dar. Untersu-

---

<sup>3</sup> apikal (von lat.: apex „Spitze“): zur Spitze hin (CI-Spitze, Richtung Helicotrema)

chungen zur Unterscheidung minimaler Hörwinkel und kaum wahrnehmbarer Hör-Unterschiede hat [Sen-05] mit beidseitigen CI-Trägern durchgeführt.

Die Erwähnung dieser Publikationen erfolgt in dieser Arbeit, da sie das gleiche Ziel verfolgen indem die Signalübertragung möglichst optimal und ortsselektiv sowie mit geringen Verlusten erfolgen soll (Insertionstiefe, Positionierung, Ergebniskontrolle). Es soll dargestellt werden, welche verschiedenen Strategien verfolgt werden.

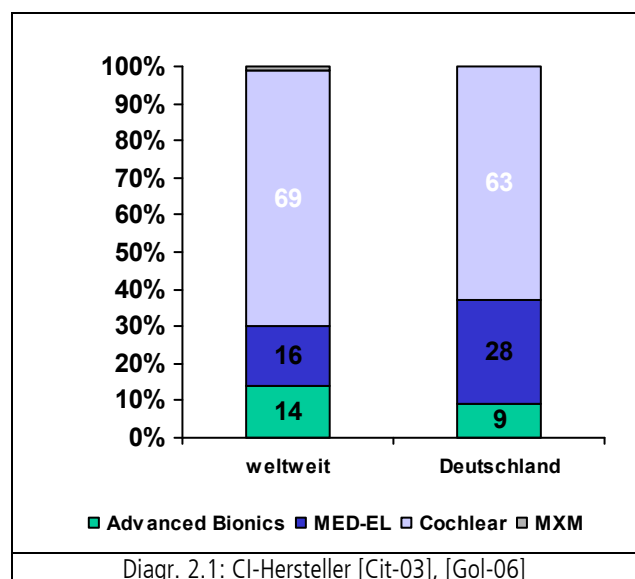
### Patientenzahlen und Marktdurchdringung

Studien zeigen, dass bis zu 0,22 % der Bevölkerung der zivilisierten Welt hochgradig schwerhörig bis taub sind (Lautwahrnehmung erst oberhalb von 70 dB) [Leh-05]. Von den in [Str-06] befragten 18- bis 79jährigen bezeichneten sich 8 % als schwerhörig und 2,5 % verfügten über ein Hörgerät, von diesen gab wiederum ein nicht unerheblicher Anteil an, das Hörgerät nicht oder nur selten zu benutzen. Dies deckt sich mit internationalen Studien [Str-06]. Über 28 Mio. US-Amerikaner litten 1999 unter Hörverlusten, 80 % davon haben irreversible permanente Hörstörungen, ein kleinerer Prozentsatz davon ist hochgradig er-taubt [Mra-99]. Von den allein 160 Mio. hörgeschädigten Europäern sind bei mindestens 85 % die Probleme der Cochlea zuschreibbar. Für die meisten dieser Personen gibt es keine Behandlungsmöglichkeiten oder sie sind aus ökonomischen Gründen nicht durchführbar [Gum-03]. Das „Grüne Kreuz“ in Deutschland schätzt, dass 11 Mio. Menschen an einem Hörverlust leiden und ein Hörgerät oder CI bräuchten. Das durchschnittliche Auftreten von Hörverlust bei Neugeborenen liegt hier bei 1 von 1.000, wobei eine höhere Rate wird aus Amerika berichtet wird [IQW-07]. In Deutschland leiden etwa 3 Mio. Menschen an Innenohr-Schwerhörigkeit, die mit herkömmlichen Hörgeräten nicht behoben werden kann [Luk-02]. Die Food and Drug Administration (FDA) hat das Multi-Kanal-CI für Kandidaten über 18 Jahre zum ersten Mal 1985 zugelassen; es dauerte weitere fünf Jahre bis die FDA dies für Kinder über zwei Jahre zuließ [Leh-05].

Die tatsächliche Zahl der CIs ist auch von der Verfügbarkeit der finanziellen Mittel und der medizinischen Versorgung abhängig. In der Türkei wird nur ein CI auf 1 Mio. Einwohner implantiert, in einigen zentral- und osteuropäischen Ländern 3-4, in England 8, in Deutschland und Österreich 10 und in der Schweiz und Belgien 17 [Leh-05]. In 2004 wurden gemäß [Ree-04] und [Coc-06a] weltweit ca. 75.000 CIs getragen. Davon sind 20.000 Kinder [Reu-05a]. Der Markt für CIs wird weltweit auf etwa 280 Mio. US\$ pro Jahr geschätzt [Wag-04].

Die Kosten nur für eine CI-Operation (CI-OP) können mit ca. 10.000-15.000 € (ohne Komplikationen oder erforderlicher zweiter oder dritter OP) angesetzt werden. Die Gesamtkosten für ein CI inkl. Nachsorge be-ziffert [Mra-99] auf 35.000-45.000 US\$, wobei sie hierfür über viele Jahre betrachtet (Betreuung beim Erlernen des Hörens mit CI sowie wiederholte Einstellung des Sprachprozessors) nochmals höher (>50.000 €) angesetzt werden dürften (hohe Nachsorgekosten für den Kostenträger durch Qualifikation pädagogischer Fachkräfte [Dil-05a]). Im Verhältnis dazu sind das CI selbst (mit wenigen tausend Euro) und die eigentliche Operation für sich genommen mit ca. 20 % der Gesamtkosten relativ gering. Die meisten Anwender benötigen gem. dieser Publikation zwei wiederaufladbare Lithium-Akkus (Wert 50 US\$) pro Tag.

Aus finanzieller Sicht sind die im Rahmen der CI-OP und Nachsorge entstehenden Kosten mit denen der über die Lebensjahre entstehenden Kosten



durch Gehörlosigkeit in Relation zu setzen. Die CI-OP findet damit auch aus dieser Sicht ihre Berechtigung. Aufgrund der hohen Kosten wurde die beidseitige Versorgung mit CIs bis 2004 nur bei ca. 500 Patienten vorgenommen, von denen etwa 300 in Europa leben. Dabei wird erwartet, dass die beidseitige Versorgung in Zukunft zunehmen wird [Ree-04]. Für die einseitige Implantation wird häufig das schlechter hörende Ohr gewählt, um das Restgehör des besseren noch nutzen zu können und um dies bei technisch-medizinischen Fortschritten später noch behandeln zu können. Diese Diskussion wird jedoch kontrovers geführt, da die Hörergebnisse nach CI-Implantation auf der besseren Seite ebenfalls besser ausfallen [Leh-05], [Len-98]. Im Rahmen von Untersuchungen zur Zuverlässigkeit von CIs über mehrere Jahre werden Ausfälle mit den entsprechenden Ausfallgründen kategorisiert und mit Handlungsempfehlungen versehen. Die kumulative Überlebensrate der CI-Systeme liegt bei ca. 98-99 % (modellabhängig) nach 10 Jahren [Leh-05], [ODo-05], [Coc-06a].

Den Markt teilen sich die drei großen Hersteller: Cochlear (Melbourne, AUS), Advanced Bionics (Los Angeles, USA), MED-EL (Innsbruck, AU). Weltweit ist die französische Firma MXM mit einem kleinen Marktanteil noch als viertes Unternehmen zu nennen (Diagr. 2.1) [Cit-03], [Gol-06]. Vom früheren Hersteller Smith & Nephew ist inzwischen der CI-Bereich von Cochlear aufgekauft worden [Loi-99].

### **Hirnstamm-Implantat und Auditorische-Mittelhirn-Elektrode**

Ein CI kann nur bei unverknöchert Cochlea mit erhaltenen Haarsinneszellen und einem intaktem 8. Hörnerv, der die Signale zum ersten Hörknoten (Colliculus inferior) leitet, funktionieren. Sind diese Elemente zerstört, kann die direkte Einleitung von Signalen direkt auf den Hörnerven (Cochlear Nucleus) mit dem Auditory Brainstem Implant (ABI, Hirnstamm-Implantat) oder in den Colliculus Inferior mit dem Auditory Midbrain Implant (AMI, Auditorische-Mittelhirn-Elektrode) einen Höreindruck bewirken.

Bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 (Tumor NF-2) kann eine Therapie mittels ABI eingesetzt werden [Ott-02], [Len-01]. Die Stimulation mit dem ABI erfolgt durch ein CI-System-ähnliches Setup, dem weitgehend auch die Anzahl der CI-Elektroden entspricht. Das Elektrodenpatch wird auf den Nerven aufgelegt. Auch Untersuchungen mit penetrierenden Elektroden [Leh-05] laufen. Die 30-40.000 einzelnen Nervenfasern im auditorischen Nerv können allerdings beim heutigen Stand der Technik nicht alle distinkt<sup>4</sup> angesprochen werden [Fic-02]. Das erste ABI wurde 1979 implantiert (House Ear Institute), ab 1992 folgte die Entwicklung und Implantation von ABI-Multikanalsystemen; die FDA-Zulassung erfolgte 2000 [Ott-02].

Bei AMI wird eine 20-kanalige Elektrode in den Hörknoten penetriert, wo die unterschiedlichen Schichten für die differenzierten Frequenzbänder stimuliert werden. Die Signaleinleitungen werden bei beiden Ansätzen durch eine Aufnahmeelektrode auf dem auditorischen Cortex (Großhirnrinde) kontrolliert und evaluiert. Die ersten Implantationen fanden 1992 statt [Len-99], [Len-01], [Ott-02], [Coc-04], [Reu-05a], [Coc-05], [Reu-04].

### **2.1.2 Elektrodenbauweisen und verwendete Materialien**

Nachdem im Vorkapitel die Funktionsweise von CIs vorgestellt wurde, folgt hier eine Zusammenstellung verwendeter Materialien und Bauweisen, der es in der Literatur mangelt. Auch mit einem Blick auf andere Neuroprothesen fehlt bisher eine systematische Untersuchung verwendeter Elektrodenmaterialien der entsprechenden Elektrodenoberflächen. Eine systematische Behandlung verfügbarer Materialien ist bisher in Publikationen nicht dargestellt worden. Es wurden lediglich die bereits verwendete Elektrodenmaterialien modifiziert.

---

<sup>4</sup> klar definierbar, eng begrenzt

Im Rahmen dieser Arbeit soll die materialtechnische Seite erörtert werden. In diesem Kapitel werden dazu bei neuroprothetischen Bauelementen, die sich zum Teil in der Forschung und zum Teil bereits in der Anwendung befinden, die eingesetzten Materialien und ggf. deren Bearbeitung bzw. Behandlung dargestellt.

### Cochlea-Implantat

Die momentan verwendeten Elektroden in CI-Systemen bestehen i. d. R. aus Platin und Platin/Iridium (90 %/10 %). Als Elektroden-trägermaterial wird bei allen großen Herstellern Silikon verwendet, in das die Elektroden und die Drähte bei der Herstellung eingelegt werden. Diese verwendeten Materialien haben sich über den jahrelangen Einsatz als biokompatibel und geeignet erwiesen [Adu-04a], [Beh-05], [Rat-04], [Kra-02], [Bray-97], [Kli-97], [Sht-03]. Auf die Begrenzungen wird nachfolgend noch eingegangen.

Im Folgenden sind die Untersuchungsansätze verschiedener Arbeitsgruppen zusammengestellt, die einen Fokus auf die Materialien gelegt haben. Es werden sowohl die Kapselungs- bzw. Trägermaterialien als auch die Elektrodenmaterialien betrachtet.

[Loi-99] stellt die Bauweisen von 1999 tabellarisch zusammen, wonach die Anzahl der Stimulationskanäle weit differiert (Tab. 2.1). Die auf dem Markt vertretenen Hersteller (Diagr. 2.1) haben ihre Bauweisen besonders im Bereich Elektrodenanzahl und Stimulation in den letzten Jahren mit i. d. R. 22 Elektroden nunmehr angeglichen.

Device	Electrodes			Type of stimulation	Transmission link
	Number	Spacing	Configuration		
Ineraid	6	4 mm	Monopolar	Analog	Percutaneous
Nucleus	22	0.75 mm	Bipolar	Pulsatile	Transcutaneous
Clarion 1.0	8	2 mm	Monopolar/Bipolar	Analog/Pulsatile	Transcutaneous
Med-El	12	2.4 mm	Monopolar	Pulsatile	Transcutaneous

Tab. 2.1: Eigenschaften kommerziell erhältlicher CIs nach [Loi-99]

Untersuchungen zu Platin als Elektrodenmaterial erfolgten durch [Rob-80], [McH-80], [Rob-83], [Ros-90]. [Hib-01] analysiert zusätzlich die natürliche Zusammensetzung der Perilymphe für eine spätere künstliche Herstellung für derartige Untersuchungen. [Iso-87] setzt sich mit dem Vergleich der elektrischen Eigenschaften von Platin und Platin/Iridium (90 %/10 %) bei CI-Kugelelektroden (hier Ø 1mm) auseinander. Da diese extracochleär liegen kann nicht unmittelbar mit den intracochleären Elektroden verglichen werden. Vielversprechende Untersuchungen zum Einsatz von einer auf Standard Platin-Iridium-Elektroden aufgebracht Schicht aus Iridium-Oxid zeigten in [Coc-05] nur eine geringe Impedanz-Verringerung, wobei eine gleichzeitige intraoperative Beigabe von Steroiden keinen positiven Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte. Auf diesen interessanten Ansatz mit einer Schichtaufbringung sowie einer Pharmakabeigabe wird in nachfolgenden Kapiteln erneut eingegangen.

Elektrodenanordnungen mit Polyimid als Trägersubstanz in Cochleae wurden in den Versuchsreihen von [Pui-89] sowie [Hag-89] (Katzenmodell) eingebracht. Dabei stellte [Hag-89] die ersten (Kurzzeit-)Untersuchungen zum Einsatz von dünnen Polyimid-Filmen als spätere photolithographische Elektroden-träger in der Cochlea an und verglich vier verschiedene Hersteller (Hughes HR 610, DuPont 2555, Hitachi PIQ, M&T 2056/5000), deren Materialien heute nicht mehr erhältlich sind, anhand von (Oto-) Toxizität, Inflammation (Entzündung) und Gewebeerkrankung und -veränderung in 32 Katzen-Cochlea. Durch die sehr guten Ergebnisse auch im Vergleich zu o.

Parameter	konventionell	endosteal
Pushability	**	*
Trackability	*	**
Elektrodenanzahl	**	*
Elektrodenfläche	**	**
Isolationswerkstoff	**	**
Querschnittsgeometrie	*	**
Beschichtung	**	*
Konnektierung	*	**

\* = hohe Anforderungen  
 \*\* = sehr hohe Anforderungen

Tab. 2.2: Parameterwichtung bei der konstruktiven Auslegung von Cochlea-Elektroden nach [Beh-05]



g. Teflon und Silastik<sup>5</sup> bietet sich Polyimid für diesen Einsatz an. Unterschiede zwischen verschiedenen Polyimiden konnten nicht festgestellt werden. Auch [Sha-82] untersucht Polyimid (Kapton) als aufgetragene Schicht auf Dünnschicht-Elektroden aus Silicium für den cochleären Einsatz. Das gleiche Material kommt für endosteal eingesetzte CI-Prototypen zum Einsatz. Es wird Polyimid für den Träger und die üblichen Elektrodenmaterialien verwendet (Platin und Platin/Iridium 90/10) [Pau-05d], [Cer-04], [Coc-04], [Pau-05a], [Pau-05c]. [Beh-05] stellt eine übersichtliche Parameterwertung für die konstruktive Auslegung von CIE auf (Tab. 2.2), die für Neu- bzw. Weiterentwicklungen eine gute Hilfestellung für die Materialauswahl bieten.

[Bel-97] führt 1997 als Alternative zu den CI-Systemen auf Silikon-Basis eine Machbarkeitsstudie mit einem flexiblen Mikroelektroden-Träger aus mehreren Schichten durch (Silicium, Silicium-Nitrid, Silicium-Dioxid, Bor als Träger und Isolationsschichten und Titan, Iridium, Gold und Chrom als leitende metallische Materialien für die Elektroden und Leitungsbahnen). Hier konnte die Möglichkeit der Herstellung und die für die durchgeführte Implantation in Cochleae (post mortem) nötige Flexibilität (Biegefähigkeit bis auf  $\varnothing$  50 $\mu$ m) dargestellt werden. In Anlehnung an vorhandene Systeme wurde die gleiche Kanalanzahl (22) und eine ähnliche Größe (intracochleär: Länge 25 mm, Breite verjüngend von 0,64 mm bis auf 0,32 mm; extracochleär: L = 21mm/ B = 2mm) gewählt. Die aus der Halbleiterfertigung bekannten Technologien erreichen durch Mikrokontakte in Siliciumtechnik eine hohe Miniaturisierung bei hoher Integrationsdichte der Elektrodenkontakte. Bei Implantation im Bereich des Nucleus cochlearis konnte eine nur geringe Gliazellproliferation<sup>6</sup> beobachtet werden. Nachteilig wirken sich jedoch die gegebene Steifigkeit, die Migrationstendenz sowie die bisher nicht gelöste Langzeitstabilität einschließlich der Elektrolyseffekte bei hoher Reizrate aus. Klinisch einsetzbare flexible Systeme wie Halbleiterfolien sind deshalb zur Zeit nicht verfügbar.

Die Verringerung der Größe des CI-Elektroden-Trägers vermindert das intraoperative Trauma. Mit der Anwendung moderner Mikrofertigungsprozesse können dabei gleichzeitig die Anzahl der Kontakte auf dem Elektroden-Träger erhöht werden. [Bha-04] zeigt einen 32-kanaligen in Parylene<sup>7</sup> gekapselten Prototyp für die Insertion in eine Minipig-Cochlea, die 128-kanalige Variante ist im Aufbau. Die Herstellung stellt höchste Anforderungen an die Dielektrika und die Verbindungen zwischen den Ebenen. [Kaz-04] untersucht die Herstellungstechnologie zur Parylenkapselung. Parylen greifen auch [Mey-01] und [Noo-97] auf und sprechen dem Material hervorragende Eigenschaften für den Einsatz im CI-Bereich zu.

Eine Verbesserung stellen Trägermaterialien aus Glycopolymeren wie PLGA ((poly(D-L-lactic-co-glycolic acid) oder PVLA ((poly(N-p-vinyl-benzyl-D-lactamide) nach [Kra-98] dar. Nach Insertion lösen sich diese auf, wodurch die mechanischen Eigenschaften der Elektrode besser der Tatsache Rechnung tragen sollen, dass die meisten Nervengewebe nicht knöchern fixiert sind, sondern Mikrobewegungen aufweisen. Diese Materialien lassen sich für verschiedene Elektrodenkonfigurationen und -geometrien einsetzen und werden auch als Oberflächenelektroden für Hirnstammprothesen verwendet.

Einen fundamental anderen Ansatz verfolgt [Dwi-03]. Ein piezoelektrisches Verhalten einer in die Cochlea eingebrachten Folie soll die natürlich eingeleitete Energie (Druckwelle in der Perilymphe) mittels piezoelektrischen Effekten für die Stimulation der verbliebenen Nervenfasern umwandeln. Die generierte Ladung sei in den aufgedampften elektrischen Verbindungen vorhanden. Das System sei in sich abgeschlossen, benötige keine Signalverstärker oder Übertragungselemente. Weitere diesen Ansatz stützende Veröffentlichun-

---

<sup>5</sup> Die Bezeichnungen Silikon, Polydimethylsiloxan (PDMS), Polysiloxan als Kurzform sowie Silastik (als Kunstwort aus Silikon und Plastik) sind synonym zu verwenden, es handelt sich hierbei um das gleiche Material [Koh-77], [Bra-03], [Hel-04], [Ata-08], [Bla-98].

<sup>6</sup> Glia = Leim, griech.; Gliazellen sind strukturell und funktionell von den Neuronen abgrenzbare Zellen im Nervengewebe. Sie bilden das Stütz- und Haltegerüst für die Nervenzellen und sorgen für die gegenseitige elektrische Isolation der Nervenzellen (auch 'Neuroglia'). Des Weiteren sind sie am Stoff- und Flüssigkeitstransport beteiligt und wirken im Prozess der Signalweiterleitung mit.

<sup>7</sup> Parylene ist ein inertes, hydrophobes, optisch transparentes, biokompatibles, polymeres Beschichtungsmaterial. Die Oberfläche besteht aus dem kettenförmigen Polymer Dimethylbenzol, einem aromatischen Kohlenwasserstoff (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>).

gen sind nicht bekannt, weshalb dieser Ansatz mit Skepsis zu betrachten ist und hier nicht weiter verfolgt wird.

### Modiolus nahe CIE-Lage in der Cochlea

Die ortsselektive Adressierung der Haarzellen wird umso exakter, desto näher sich die Elektroden an diesen befinden. Eine möglichst Modiolus nahe Lage des Elektrodenträgers (peri<sup>8</sup>-modiolar) wird angestrebt (Abb. 2.10). Dies kann z. B. den Einsatz eines so genannten Positioners geschehen, der lateral (außen) liegend die Elektroden von der Cochlea-Außenwand zum Modiolus drängt. Dies behandeln die folgenden Arbeiten diverser Arbeitsgruppen.

In akuten<sup>9</sup> Tierversuchen wurden in [Les-00] die elektro-physiologischen Vorteile einer modiolusnahen Elektrodenlage nachgewiesen. Ein neu entwickeltes Composite-Elektroden-System wurde in einer tierexperimentellen und klinischen Studie verwendet, mit welchem als weitere Komponente neben der Elektrode lateral eine Positioner-Schiene aus Silikon in Keilform intracochleär eingeführt wird (Abb. 2.11). In Langzeituntersuchungen im Tiermodell (3 Monate) wurde aufgrund des Materials, der Lage des Positioners und der Elektrode keine pathomorphologische Veränderung (Traumatisierung, Gewebeneubildung) gefunden. [Cor-00] greift diesen Ansatz mit dem Einsatz eines Silikon-Keils aus Silikon LSR zusammen mit einer geraden Elektrode (sieben in Silikon eingebettete Platin-Elektroden, Advanced Bionics) auf. [Len-00a] und [Len-00b] erreichen eine Modiolus nahe Positionierung mit einem Positioner aus Silastic® in Verbindung herkömmlicher gerader, dünner Elektroden (Clarion HiFocus und Clarion 1.2, Cochlear Ltd.) und vergleicht die Ergebnisse mit vorgeformten Elektrodenträgern (Advanced Bionics). Der Positioner-Einsatz bewirkt höhere übertragene Frequenzen, niedrigeren Stapedius-Reflex und T-Level, was mit niedrigerem Energieverbrauch einhergeht. Die tiefere Insertion und medialere Lage konnte gezeigt werden. Das verwendete Material bewirkt keine negativen Reaktionen, womit diese Ansätze diesen Positioner als vielversprechende Variante kennzeichnen. Jedoch berichtet [Ric-02] nach radiologischer und histologischer Evaluation bei der Clarion 1.2 Elektrode mit Positioner von signifikanten Strukturschädigungen. Inzwischen hat die Firma Advanced Bionics die HiFocus Elektrode mit dem Positioner wegen einiger Risikofaktoren und Komplikationen vom Markt zurückgezogen [Leh-05].

[Rol-00] erweitert die fluoroskopischen und histologischen Analysen zur Bewertung der Elektrodenlage auf weitere Elektroden, z. B. eine Teflon beschichtete Nucleus-Elektrode und empfiehlt eine 50-prozentige Glycerin-Lösung zur Reibungsminderung bei der Einführung. [Tyk-00] hingegen kann den vorhandenen perimodiolaren Systemen keine durchgängig befriedigenden Ergebnisse in den Bereichen „einfach, sicher und zerstörungsfrei“ bestätigen. [Fay-00] untersucht vorgeformte dünne Elektrodenträger neben Cochlear-Nucleus auch von MED-EL, bestätigt die perimodiolare Lage und größere Insertionstiefe und regt die Einarbeitung röntgendicht

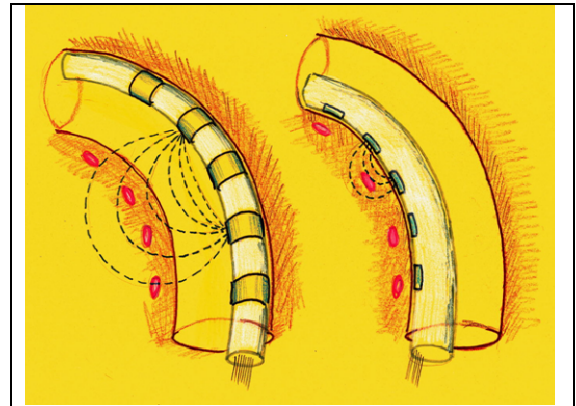


Abb. 2.10: Laterale (li.) und haarzellnahe (peri-)modiolare (re.) Position der CIE [Les-00]



Abb. 2.11: Composite-Elektroden-System mit Positioner-Schiene aus Silikon in Keilform [Les-00]

<sup>8</sup> herum, umschließend

<sup>9</sup> plötzlich beginnend, schnell verlaufend, kurz andauernd

Materialien an. [Mra-99] stellt die Bauweise eines CI-Systems des Herstellers Advanced Bionics vor. Die 1999 „modernste Ausführung“ hat acht Elektrodenpaare aus Pt/Ir. Die Darstellung, dass die 0,3 mm Platin-Iridium Kugel-Elektrode „eine weiche Seite hat, die sich an die innere Wand der Cochlea schmiegt“, findet sich nur hier und wird nicht nachvollziehbar erläutert. Vermutlich erfolgten hier bereits Vorversuche für eine Modiolus nahe Positionierung. Die hier erwähnten publizierten Ergebnisse lassen eine tiefere Betrachtung nicht zu.

Mit anderen Methoden wurde versucht, die Nähe zum Modiolus mit aufquellendem Material [Sel-94], [Mir-03] „curly“ (gekrümmten) Elektroden mit Teflonband oder auch vorgeformten Elektroden zu erreichen [Len-00a], [Rol-00], [Tyk-00], [Fay-00]. Aufquellen des CI-Materials bringt nach [Sel-94] den Träger in die perimodiolare Lage. Hierfür wird Silastik® (Silikon MDX4210, Dow Corning, inzwischen = MED4211, Nusil [Aus-00], [Nord-01]) mit unterschiedlichen, quellenden Füllern versehen. Die Additive bewirken keine anderen Gewebereaktionen als das Grundmaterial. Das Gewebewachstum konnte mit Silastik (ohne und mit Zusätzen) vermindert werden. Ein in Einsatz befindlicher Elektrodentyp (Cochlear Ltd.) ist durch den Produktionsprozess bereits eingerollt vorgeformt [Coc-04], [Reu-05a], [Dil-05d]. Ein Stilet hält ihn gerade bis er bei der Insertion aus dem Träger herausgezogen wird, der Träger windet sich dann Modiolus nah in die Cochlea („Advanced Off-Stylet™“, AOS, siehe Abb. 2.8).

Bzgl. der Bauweisen bei CIs läßt sich zusammenfassend festhalten, dass durch ein Screening von Elektrodenmaterialien und -beschichtungen auch aus anderen Einsatzgebieten das Optimierungspotential abgeleitet werden sollte. Speziell im Zusammenhang von Baugrößenreduzierung wurden Ansätze aus Mikrofertigungsprozessen (flexible Mikroelektrodenträger auf Siliciumbasis, z. T. gekapselt mit Parylen) gezeigt, die verfolgenswert sind aber nicht im Rahmen dieser Arbeit erfolgen können. Der Einsatz von Polyimid wird in dieser Arbeit weiter untersucht. Im Rahmen der Darstellung erfolgter Arbeiten in Bereich einer Modiolus nahen Lage von CIE wird der Einsatz von Silikon (hier für den Positioner) sowie der eingerollt vorgeformte Elektrodentyp für diese Arbeit aufgegriffen.

### Hirnstammimplantat und Auditorische Mittelhirnelektrode

Wenn ein CI-Insertion z. B. durch eine verknöcherte Cochlea nicht mehr möglich ist, wie in Kap. 2.1 auf Seite 13 dargestellt, können mit dem Hirnstammimplantat und der Auditorischen Mittelhirnelektrode Implantattypen zum Einsatz kommen, die aus der CI-Entwicklungslinie hervorgegangen sind. Daher erfolgt hier eine Betrachtung der dort verwendeten Bauweisen und Materialien.

Das Hirnstammimplantat oder Auditory Brainstem Implant (ABI, [Reu-05a]) hat in [Len-01] die folgenden zwei Bauweisen: Anordnung a) basierend auf dem Nucleus Cochlea-Implantat CI22M (Cochlear Ltd.), hat 21 runde Platinelektroden (jew. Ø 0,7 mm), die in 3 Reihen à 7 auf einem „silicon elastomer“ aufgebracht sind. Da „silicon“ (Silicium) kein Elastomer ist, ist hier vermutlich „silicone“, also Silikon gemeint. Das ganze Array ist 3 x 8,5 mm<sup>2</sup> groß (Abb. 2.12). Anordnung b) basiert auf dem Clarion 1.2 Cochlea-Implantat (Advanced Bionics Corp.) und hat 16 Elektroden (jew. Ø 1mm, Länge 10,5 mm, Breite 3,3 mm) aus 90 % Platin/10 % Iridium. Es kam zu keinen postoperativen Komplikationen; Nebeneffekte wie Kribbeln und Schwindel, teilweise auch Schmerzen im Kopf bzw. Ohrbereich werden genannt, längster ABI-Tragezeitraum in der Studie ist 41 Monate. Es existieren ebenfalls penetrierende ABI, die der Bauweise der in Abb. 2.15 dargestellten Elektroden entsprechen (McCreery-Elektrode [Agn-90]) [Ros-05c], [Tro-03]. [Ros-05c] vergleicht penetrierende und Oberflächenelektroden am auditorischen Hirnstamm über Messung der elektrisch evozierten

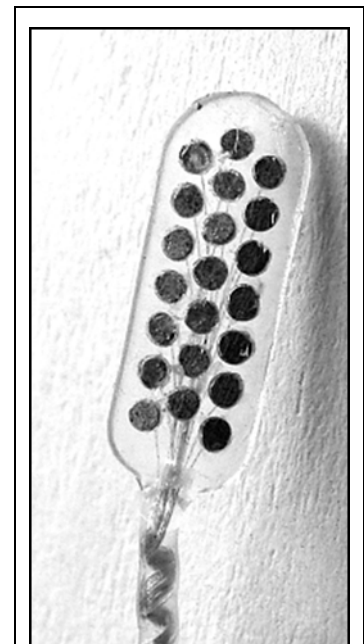
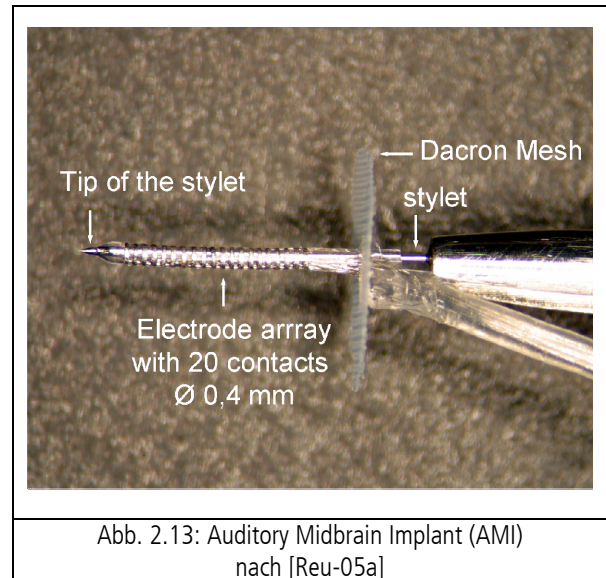


Abb. 2.12: Auditory Brainstem Implant (ABI) nach [Reu-05a]

Potentiale. Hier wurden vier Platindrähte ( $\varnothing$  76  $\mu$ m, Länge 3mm) mit einem im Herzschrittmacherbereich verwendeten Lack (Hysol) überzogen und liegen nur am unteren Ende metallisch frei am Gliagewebe im Colliculus Inferior. Die Impedanz bei den penetrierenden Elektroden war höher. Eine Aussage zu der Auswirkung dieser Feststellung erfolgt leider nicht.

Die Auditorische Mittelhirnelektrode oder Auditory Midbrain Implant, (AMI) hat gemäß [Reu-04], [Coc-04], [Reu-05b], [Reu-05a] 20 Elektroden auf einem „weichen Material“, das sich nach Entfernung des Einführungshilfsstiletts besser an das umliegende Gewebe anlegen kann (Abb. 2.13). Vermutlich kommen hier in Anlehnung an die CI-Hersteller neben Silikon als Trägerwerkstoff ebenfalls Platin oder Platin-Iridium bei den Kontakten zum Einsatz. Die Insertion in den Colliculus Inferior verursachte keine größeren Schäden im Tiermodell. Die Applikation ist verhältnismäßig einfach, da der Colliculus Inferior chirurgisch gut erreichbar ist und die Lage der tonotopischen Schichten relativ gut bekannt ist.

Hieraus wird deutlich, dass an den verwendeten Materialien der CIE bei einem Transfer zu invasiven Elektroden AMI und ABI erfolgreich festgehalten wurde.



### Bauweisen und Materialien weiterer Neuroprothesen

Bei der Betrachtung der eingesetzten Bauweisen und Materialien im auditorischen Bereich (CI) liegt es nahe, sich ebenfalls mit vorangegangenen als auch anders orientierten Entwicklungen im Bereich der Neuroprothetik auseinanderzusetzen. Wie oben bereits dargestellt, erfolgten die ersten CI-Anwendungen aus einer Entwicklungslinie gemeinsam mit einer Herzschrittmacherherstellerfirma. Es wurden die gleichen Materialien wie bei Herzschrittmachern und dort entwickelte Signalsteuerung verwendet.

Die Ergebnisse bei dem Material- und Set-up-Transfer von CI auf ABI und AMI sowie z. B. den o. g. Untersuchungen zur Verwendung von Alternativmaterialien im CI legt nahe, einen Blick auf diese und andere neuroprothetische Entwicklungen zu werfen. Bei der Kontaktierung von neuralem Gewebe wurden verschiedene Elektroden-Designs untersucht bzw. kommen mittlerweile zum Einsatz. Penetrierende Elektroden werden in das Gewebe eingestochen (z. B. AMI), andere Elektrodentypen erzielen eine Signaleinleitung durch Applikation auf dem Nerven (z. B. ABI) oder durch dessen Umschließung. Untersuchungsergebnisse und Forschungsfortschritte sollten auf die Relevanz für die CI-Entwicklung hin geprüft werden.

#### *Penetrierende Nerven Elektroden*

Schaftelektroden sind nadelartige Strukturen mit scharfer Spitze. Sie werden in Gewebe eingestochen und sind folglich den intraneuralen Nerven Elektroden zuzuordnen. Sie besitzen auf ihrem Schaft einen oder mehrere Elektroden-Kontakte. Schaftelektroden werden vorwiegend für die Aufzeichnung von Neurogrammen an Hirngewebe verwendet. Multikanal-Schaftelektroden wurden in der Anfangszeit hauptsächlich in Siliciumtechnologie realisiert, haben aber auch heute noch vielfältige moderne Ansätze zur Neurokontaktierung [Sel-00], [Wir-04], [Wir-05], [End-05a], [Wir-06]. Silicium-Dioxid-Oberflächen versprechen bei [Ede-92] die höchste Langzeitkompatibilität bei Einführung in Nervengewebe (Cerebraler Cortex). Von Erfolgen beim Einsatz von Schaftelektroden auf Polyimid-Basis berichtet [Schü-02]. Bei penetrierenden Mikroelektroden (Spitzendurchmesser 5-10 $\mu$ m) aus Wolfram mit Platin besputterter Spitze wurden Impedanzen von 100k $\Omega$  bei 1kHz gemessen [Jud-07].

Auch die Elektroden für die Tiefenhirnstimulation müssen schlank, spitz und mechanisch sehr stabil sein. Hier wird von den meisten Arbeitsgruppen Silicium als Trägermaterial verwendet (z. B. [Wil-05a], [Tra-05]). Beim Isolator kommen Silicium-Nitrid oder Silicium-Dioxid zum Einsatz; die metallischen Elektroden sind aus Iridium, Gold (bzw. Gold-Beschichtung, elektroplattierte Nickelbeschichtung) oder Platin [Mot-05] (Abb. 2.14). Acht intracortikal eingebrachten Mikroelektroden (0,7 bis 1,3 mm Länge) in [Tro-03] penetrieren über dem visuellen Kortex und kommen mit ihrer Iridium-Oxid-Oberfläche mit dem tief liegenden Gewebe in Kontakt, eine Parylenbeschichtung isoliert oberhalb (Abb. 2.15). Die Signale werden über Iridiumdrähte abgeleitet. Elektroden-Trägermaterial ist unflexibles Polycarbonat (PC). Bis zu 18 Monate postoperativ konnten in der Machbarkeitsstudie neurale Signale aufgenommen werden, negative Gewebereaktionen konnten nicht festgestellt werden [Tro-03].

[Jos-05] untersucht unterschiedliche Spitzenwinkel für die Penetration der messenden Mikroelektroden in neurales Gewebe (porcine Nerven) und zeigt durch die Analyse der auftretenden Kräfte, dass Polyimide dafür eine Verstärkung benötigen. Dieses Aussage ist für eine nachfolgende Umsetzung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für die Verwendung von Polyimid relevant.

Der Einsatz anderer Materialien wie Wolfram, Tantal, elektroplattierte Nickelschichten, Eisen-Nickel-Legierung, Edelstahl und Kohlenstoff für die Elektrode und Polyimide, Photolack wie SU-8 und Parylen für die Zwischenschichten wurden für z. T. andere Anwendungsfelder untersucht und zeigen in diesen Quellen keine Eigenschaften, die sie für den Einsatz für CIs besonders prädestinieren [MCh-80], [Ros-90], [Bel-97], [Schü-02], [Bha-04], [Geo-05], [Xu-02], [Sla-04], [Tra-05], [Mot-05].

[Ala-07a], [Ala-07b] stellt für die Stimulation bzw. das Recording von neuralem Gewebe Elektroden aus Platin/ 8 % Wolfram mit Edelstahlschaft sowie Kohlenstofffaser-Elektroden mit Epoxidkapselung her und gibt einen Widerstand von 500-800k $\Omega$  an. [Cas-96] geht schematisch auf deren stabile Werte bei Applikation im Rat-ten-, Kaninchen- und Affenhirn ein.

[Mox-03], [Mox-04] verwendet für Untersuchungen zur Biokompatibilität penetrierende implantierbare Dünnschicht-Mikro-Elektroden mit Keramik (Aluminium-Oxid) als Träger, nanoporöses Silicium als Anode und Platin als kathodisches Elektrodenmaterial auf der Rückseite für das *in-vivo*-Recording von neuronalen Aktionspotentialen, wobei geringe Implantationsschäden im Gewebe und im weiteren Verlauf Neuritenausprossungen festgestellt werden konnten. [Geo-05]

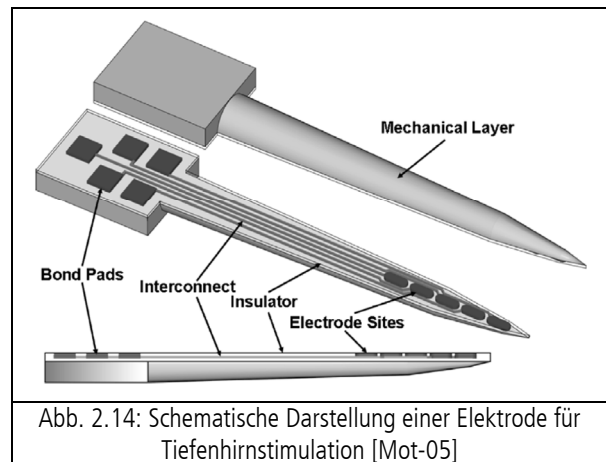


Abb. 2.14: Schematische Darstellung einer Elektrode für Tiefenhirnstimulation [Mot-05]

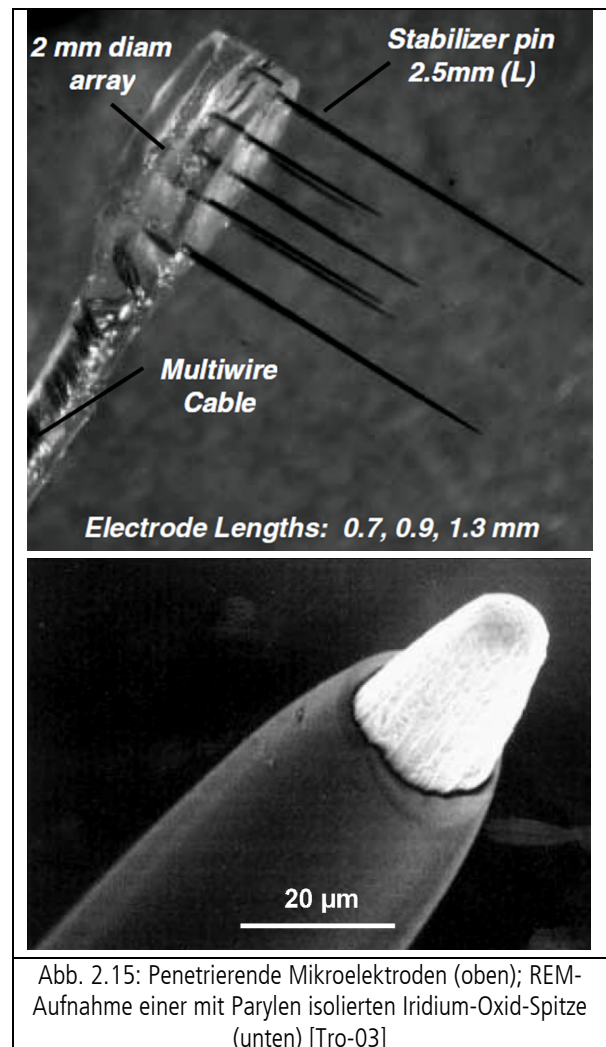


Abb. 2.15: Penetrierende Mikroelektroden (oben); REM-Aufnahme einer mit Parylen isolierten Iridium-Oxid-Spitze (unten) [Tro-03]

[Geo-05] verwendet für Untersuchungen zur Biokompatibilität penetrierende implantierbare Dünnschicht-Mikro-Elektroden mit Keramik (Aluminium-Oxid) als Träger, nanoporöses Silicium als Anode und Platin als kathodisches Elektrodenmaterial auf der Rückseite für das *in-vivo*-Recording von neuronalen Aktionspotentialen, wobei geringe Implantationsschäden im Gewebe und im weiteren Verlauf Neuritenausprossungen festgestellt werden konnten. [Geo-05]

untersucht Polypyrrole<sup>10</sup> (PPy, z. T. mit 2 Additiven) und Teflon im neuronalen Gewebe, dem cerebralen Cortex von Ratten. Polypyrrolen wird eine hervorragende Biokompatibilität und mit guten Charakteristika im Bereich von Biodegradabilität und Flexibilität für den Einsatz im ZNS, hier bei richtiger Gestaltung sogar stimulierende Eigenschaften zur neuralen Regeneration zugesprochen. Letztere Eigenschaften in sowie die vorgenannte Neuritenausprossung bei [Mox-03], [Mox-04] dürften für CIs hochinteressante, da gewünschte Effekte sein.

Für die intraoperative Ableitung evozierter Potentiale von der Hirnoberfläche und zur kortikalen Stimulation bei neurochirurgischen Eingriffen am Gehirn verwendet [Sud-01] eine Gittermatrix aus Edelstahl-Elektroden (Ø jew. 2mm, 4 bis 20 Elektroden), die in Silikon eingebettet und mit hochflexiblen Silberdrähten für den Anschluss an eine Steckverbindung versehen sind und unter die Dura eingeschoben werden. [Eis-05] verwendet hierfür ein 4 x 8 Elektrodengitter mit gleichen Materialien. Die epicortikalen Feld-Potentiale des Gehirns misst [Meh-05] mit subdural auf der lateral-fronto-temporalen Region (seitliche vordere Schläfe) implantierten Elektrodenmatrizes (64 und 112 Elektroden, Ø 4 mm je Elektrode) für präneurochirurgische Diagnostik.

Eine ganze Reihe von Untersuchungen erfolgen mit nervenumschliessenden Manschetten-Elektroden (Cuffelektroden) sowie auch siebartige Elektroden, von Nervenzellen durchwachsen werden (Siebelektrode). Auch hier kommt bei einem großen Teil als mechanischer Träger und gleichzeitig Isolator - wie beim CI - Silikon zum Einsatz [Sti-05a], [Koc-05b], [Hol-05], [Schü-02]. Für flexible neuroprothetische Elektroden findet Polyimid als Substratmaterial häufig Anwendung [Kru-05], [Ram-05], [Oh-02], [Sti-97b] und unterstützt die in dieser Arbeit erfolgten Untersuchungen an diesem Material. Zum Teil wird sogar von einer Stimulation des Wachstums der Neuriten (Axone) berichtet [Kli-01] und Polyimid als Trägermaterial für Neuroprothesen empfohlen [Sti-02] – eine bedeutende Aussage in der Zielrichtung dieser Arbeit.

Als Elektroden kommen in den zitierten Arbeiten Platin [deH-02], [Sti-02], Iridium [Sti-02] Platinum-black [Kru-05], [Ram-05], gesputterte Iridium-Oxid-Filme [Sla-04], Gold [Sti-02] oder Metallisierung mit Titan/Gold [Mey-01] zur Anwendung. Silber/Silberchlorid-Elektroden hingegen bewirken Entzündungsreaktionen [Kap-92].

Konzeptionell ähnlich dem CI sind Retina-Implantate, bei denen durch elektrische Stimulation die Nervenzellen im Bereich von Netzhaut und Sehnerv angeregt werden. Wie beim CI soll hier ein Sinn (Sehen) wiederhergestellt werden. Zur Zeit befinden sich Retina-Implantate noch im experimentellen Stadium. Einer der häufigsten Ansätze der Retina-Implantat-Forschungsgruppen ist ein dünner folienartiger Elektrodenträger mit den elektrischen Bahnen und dem am Ende darauf aufgebrauchten Elektrodenarray, der von der Vorderseite des Auges bis in den visuellen Fokusbereich auf der Netzhaut geschoben wird [Hor-05], [Sti-02], [Seo-05a], [Kim-04a]. Beim Vergleich der eingesetzten Materialien finden sich auch hier Silikon [Mag-02], [Ano-07a] oder flexible Polyimid-Folie als Trägermaterial [Schw-01], [Kna-03], [Hor-05], [Seo-05b], [Scha-06], [Ano-07a] und zeigen keine neuen Materialien auf, die für CIE verwendet werden können. Unflexible Träger aus Silicium [Chow-01] oder Epoxid [Fur-04], sind hier keine Alternative.

Bei den Elektroden kommen mit guten Ergebnissen Platin [Schw-01], Platin-Gold-Legierungen [Fur-04], aufgesputterten Iridium-Oxid-Schichten [Sla-04], [Wess-05], [Mok-04], [Hor-05]; die auf Gold aufgesputterten Iridium-Oxid-Schichten aus [Wess-05], [Hor-05] zeigen hier noch einmal bessere Werte. Die Gold-Elektroden bei [Chow-01] hingegen eignen sich aufgrund der abnehmenden elektrischen Aktivität und ihrer fehlenden Stabilität (Zerfall) nicht für den Langzeiteinsatz.

### **Basismaterialien neuroprothetischer Elektrodensysteme**

In Ergänzung zu den vorgenannten (Implantat-) Systemen stellen die im Folgenden genannten Publikationen auf die Basismaterialien fokussierte Ergebnisse dar.

---

<sup>10</sup> Pyrrol, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N: Organische Verbindung aus der Gruppe der Heteroaromaten.

### *Silikon*

Silikon wird häufig als Träger- und Kapselmaterial bei Elektroden verwendet. Es kommt bereits seit vielen Jahren im Implantatbereich zum Einsatz, hier z. B. zahlenmäßig besonders umfangreich als Mamma-Implantat (Brust-Rekonstruktion, -Korrektur), und hat in dem Umfeld seine biokompatiblen Eigenschaften nachgewiesen [Lyn-78], [Bor-84], [Don-91], [Beh-93], [Kle-95], [Sha-96], [Bray-97], [Bla-98], [Buc-99], [Kle-99], [Fra-00], [Hil-01], [Ver-01], [Sht-03], [Rat-04], [Wne-04], [Eif-05], [Suc-05]. Silikone, weisen eine Langzeitbeständigkeit gegen hydrolytischen und enzymatischen Abbau auf [Qui-88]. Polysiloxane wurden zuerst als Drainageschläuche im Jahr 1955, künstliche Blutgefäße, künstliche Ureter und Augenimplantate eingesetzt [Qui-88], [Nie-01], [Win-02]. Allerdings weisen Einkapselungen und Degradation auf noch nicht abschließend geklärten Materialeinfluss hin [Web-88], [Beh-93], [Sha-96], [Buc-99], [Jan-05], [Jan-06]. [Don-91] untersuchte die Permeabilität von Silikon und stellt fest, dass Silikon als Kapselungsmaterial bei neurologischen Prothesen als semipermeable Membran in Abhängigkeit der Osmolarität von salzhaltigem Medium wirkt. Eine große Breite an Ausfallanalysemethoden als Präventionstool stellen [Edw-06] und [Bro-06] vor. Eine bei einigen Silikon-Implantaten gewollte Induktion von Proliferation und Adhäsion kann gemäß [Kle-95], [Kle-99] durch Schwefeldioxid( $\text{SiO}_2$ )-Plasmabehandlung erfolgen, womit die Oberfläche bindungsbereit gemacht wird. Die Ankopplung wird durch Zelladhäsionsmediatoren (Fibronectin, Aminosäuresequenzen) vermittelt [Kle-99]. Ein wünschenswerter Ansatz wäre hier, gezielt einzelne Zelltypen anzukoppeln – in Bezug auf CIE wären dies speziell Nervenzellen. Dahingehend finden sich in der Literatur keine Angaben.

### *Weitere Implantat-Kapselungsmaterialien*

Neuroprothetische Implantate müssen umhüllt werden. Weitere Implantat-Kapselungsmaterialien neben Silikon wie z. B. Polyurethan (PU), Polytetrafluorethylen (PTFE) und Polyethylen (PE) untersuchte [Schm-99]. [Cla-02] und [Jet-05] analysierten Acrylate, PU und Epoxid-Harze u. a. *in vitro* mit L929-Mausfibroblasten, intramuskulär, intradermal und auf akute und subchronische systemische Toxizität. Die vorgenannten Materialien PTFE, PE, Acrylate, Epoxid-Harze können die komplexen Anforderungen (insbesondere an die Flexibilität) bei CIE nicht erfüllen. Aufgrund der mechanischen Ergebnisse nach der Implantation als nicht empfehlenswert für den Einsatz von PU als Langzeitimplantatwerkstoff konstatierte [Beh-93] bei mechanisch beanspruchten Teilen. Im Verbund mit 'Eastocoat' (Gießharz-System) wird PU im Vergleich zu PMMA-Silikon-Verbundmaterial jedoch in [Pal-04] aus werkstoffkundlicher Sicht als zukunftsweisend beschrieben. In aktuellen Arbeiten wird dies jedoch nicht weiter verfolgt. Weitere Untersuchungen zu Polyurethan wurden von weiteren verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt [Web-88], [Kle-95], [Kle-99], [Bray-97], [Bla-98], [Gra-02], [Ver-01], [Eif-05], [Beh-05]. Die gemischten positiven als auch negativen Ergebnisse führten jedoch nicht zum standardisierten Einsatz des Materials. Es kommt aufgrund des Publikationsstands für eine Weiterverfolgung im Bereich von CIE im Sinne dieser Arbeit nicht in Betracht.

### *Silicium und Siliciumbahnen*

Hochreines kristallines Silicium ist das Grundmaterial für die Mikroelektronik in der Halbleiter- und Computerindustrie, wo für alle gängigen Computerchips, Speicher, Transistoren etc. hochreines Silicium als Ausgangsmaterial verwendet wird. Diese Anwendungen beruhen auf der Tatsache, dass Silicium ein Halbleiter ist. Durch die gezielte Einlagerung von Fremdatomen (Dotierung, wie beispielsweise Indium, Antimon, Arsen, Bor, Phosphor) können die elektrischen Eigenschaften von Silicium in einem weiten Bereich verändert werden, wodurch sich verschiedenste elektronische Schaltungen und miniaturisierte Leitungsbahnen realisieren lassen und die Anwendung in Neuroprothesen möglich erscheinen lässt [Schw-05]. Die Impedanz einer Fläche von  $600\mu\text{m}^2$  dotiertem Silicium beträgt bei einer Frequenz von 1kHz  $1,96 \pm 0,18 \text{ M}\Omega$  [Oh-03] etwas weniger als die einer gleich großen Goldelektrode. Nach Entfernung der Oxidschicht konnte dies mit  $-87,2 \pm 3 \text{ M}\Omega$  [Oh-03] gemessen werden, was eine dominante kapazitive Eigenschaft des Elektrodenmaterials nachweist; die Oxidschicht baut sich jedoch schnell wieder auf. *In-vitro*-Experimente an Neuroblastoma und *in-vivo*-Experimente im Rattencortex zeigten gute Ergebnisse [Oh-03]. Anhand von

Penetrationsversuchen von Mikronadelelektroden aus dotiertem Silicium in organisches Gewebe untersuchen [Ede-92], [Wil-05b] und [Mor-05] deren begrenzte mechanische Eigenschaften und erforderliche Spitzenformen. Bei Langzeiteinwirkung ist Silicium bestens bioverträglich [Vor-75], [Schm-93]. Die Aufbringung von Polyimid-Coatings auf Silicium-Nadelelektroden verbessert nach [Schm-93] die biologische Antwort. Die aufgeführten Eigenschaften machen Silicium zu einem hochinteressanten Material zur Verwendung in CIs, jedoch ist Silicium äußerst spröde [Hul-99] und nicht flexibel. Das Material ist für eine Insertion in die Cochlea nicht geeignet und kommt für CIs nach heutiger Bauart somit nicht in Betracht.

Mit der erfolgten Darstellung der Bauweisen und Materialien bei CIs und weiteren Neuroprothesen wurde der Publikationsstand ermittelt und die einzelnen genannten zentralen Aussagen zur Verwendbarkeit der Materialien extrahiert. Damit ist die Voraussetzung geschaffen, Alternativmaterialien bei CIs oder Modifikationen eingesetzter Materialien zu diskutieren und – wie in dieser Arbeit erfolgt und in den nachfolgenden Kapiteln dargestellt – zu bearbeiten und zu untersuchen.

### **Biokompatibilität**

Der klinische Einsatz von Werkstoffen bedarf zur Beschreibung ihres Verhaltens einiger wesentlicher Begrifflichkeiten, ohne die eine Klassifizierung nicht möglich ist. Neben den Definitionen sind die gebräuchlichsten Einsatzfälle sowie die sich hieraus ergebenden Anforderungen an die Werkstoffe für eine assortierende und perspektivistische Bewertung notwendig.

#### *Definitionen*

Unter dem Begriff Biokompatibilität wird nach [Win-96], [Win-02] die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System verstanden. Sie gliedert sich in die Struktur- und Oberflächenkompatibilität:

- Unter der Strukturkompatibilität wird die Anpassung der Implantatstruktur an das mechanische Verhalten des Empfängergewebes verstanden. Damit ist sowohl die Formgebung als auch die Nutzung von Anisotropien im Werkstoff gemeint. Es wird Strukturmimikry angestrebt.
- Die Oberflächenkompatibilität beinhaltet die Anpassung der chemischen, physikalischen, biologischen und morphologischen Oberflächeneigenschaften des Implantats an das Empfängergewebe mit dem Ziel einer klinisch erwünschten Wechselwirkung.

Eine anschaulichere und eindeutigere Definition stellt die Einteilung in mechanische und physiko-chemische Biokompatibilität dar:

- Ein mechanisch biokompatibler Werkstoff bzw. ein daraus gefertigtes Implantat übt keine oder nur sehr geringe Irritationen auf das umliegende Gewebe – beispielsweise durch seine geringen Abmessungen oder seine konforme Oberflächenstruktur – sowie an das Gewebe angepasste mechanisch-technologische Eigenschaften aus (isoelastisches Werkstoffverhalten).
- Die physiko-chemische Biokompatibilität berücksichtigt die biochemische und -physikalische Adaption des Implantats an das Gewebe mit dem Ziel, keine oder eine gewünschte Wechselwirkung einzustellen. Dies kann beispielsweise im Falle eines Langzeitimplantats ein inertes Werkstoffverhalten bedeuten.

Die Interaktion zwischen Implantaten und lebenden Organismen können durch verschiedene Grade der Biokompatibilität – von inkompatibel bis zu bioaktiv und induktiv – sowie die Resorption der Implantatwerkstoffe beschrieben werden. [Win-02], [Sche-85], [Nie-01] unterscheiden folgende Grade der Kompatibilität:



- inkompatibel: Freisetzung von Substanzen in toxischen Konzentrationen oder von Antigenen, die Immunreaktionen (Allergie, Fremdkörperreaktionen, Entzündung, Nekrosen, mögliche Abstoßung) hervorrufen,
- biokompatibel: Freisetzung von Substanzen in nicht toxischen Konzentrationen; Reaktionen: Einkapselung in Bindegewebe, schwache Fremdkörperreaktionen (Riesenzellen),
- bioinert: keine Freisetzung toxischer Substanzen,
- bioaktiv: Positive Interaktion mit Gewebedifferenzierung (Bindung oder Adhäsion entlang der Grenzfläche zwischen Implantat und Empfängergewebe). Der Begriff Bioaktivität beschreibt beispielsweise die proliferative und metabolische<sup>11</sup> Aktivität [Kra-93], [Nie-01].

Im optimalen Fall sollen die physikalischen, chemischen und mechanischen Eigenschaften der Implantate mit denjenigen des zu ersetzenden Gewebes weitgehend übereinstimmen. Beim Vergleich ist zu beachten, dass es sich bei den natürlichen Geweben um lebende Systeme handelt, welche in den meisten Fällen die Fähigkeiten besitzen, sich selbst zu regenerieren [May-94], [Win-96], [Bray-97], [Bha-02], [Rat-04], [Wne-04], [End-05a], [Arb-05], [Pir-06], [Bla-06]. Die allgemeine Standardisierung und Regulation zur Untersuchung von Biomaterialien (Zytotoxizität, Gewebeerirritation, Hämokompatibilität etc.) finden sich in der [DIN-10993].

### 2.2 Wirkstofffreisetzung

In dieser Arbeit erfolgen Materialbearbeitungen mit dem Ziel, mittels CI eine Applikation von Wirkstoffen in die Cochlea zu ermöglichen. Der Hintergrund und die Zusammenhänge werden nachfolgend kurz dargestellt: Bei der Cochleostomie wird die Cochlea eröffnet, um das CI durch das entstandene Loch (ca. Ø1 - 1,5mm) zu applizieren. Nach Insertion des CI muss die Öffnung rund um den durchführenden Elektroden-träger wieder dicht verschlossen werden. Der Austritt der Perilymphe, Infektionen und das Hineinwachsen von Bindegewebszellen (Fibroblasten<sup>12</sup>) sollen verhindert werden. Die Silikon-Elektroden-träger der verschiedenen Anbieter sind so geformt, dass im Bereich der Durchführung teils mehrere Verdickungen die Öffnung abdichten (Abb. 2.8).

Nach CI-Implantationen ist bereits nach einigen (5-8) Tagen an der Impedanzkurve objektiv ablesbar, dass die Übertragungsintensität und -qualität der Signale zunehmend vermindert werden, die Impedanz steigt an [Coc-05]. Grund hierfür sind die von der Durchtrittsstelle her vom unteren Ende (basal) am Elektroden-träger aufwachsenden und proliferierenden Fibroblasten. Die von den Elektroden ausgesendeten Signale müssen demnach zunächst durch die Fibroblasten dringen, bevor sie über die Perilymphe die neuronalen Zellen stimulieren [Coc-05]. Untersuchungen haben gezeigt, dass intraoperativ in die Cochlea eingegebene Pharmaka den Überwuchs des Elektroden-trägers hinauszögern und damit die anfängliche Signalqualität über einen längeren Zeitraum halten können [Coc-05], [Gar-02], [Wef-05], [Sche-06], [Wef-06a], [Len-07]. Nach dem Abbau des einmalig lokal gegebenen Wirkstoffs setzt das Wachstum der Fibroblasten ein. Ziel ist ein lang währendes lokales Angebot der Substanzen [Ster-05a], [Wef-06b], [Stö-07b].

---

<sup>11</sup> Metabolismus = Stoffwechsel, metabolisch = den Stoffwechsel betreffend

<sup>12</sup> Fibroblasten sind die Vorgängerzellen von Bindegewebszellen, den Fibrozyten. In dieser Arbeit werden die Bezeichnungen Fibroblasten und Bindegewebszellen synonym verwendet.

## Nervenzellen/Nervenwachstumshormone

Wie bei dem Großteil organischer Vorgänge werden auch bei neuronalen Zellen erst durch entsprechende Reize Wachstum, Ausbildung und Zellteilungsvermögen stimuliert. Ausbleibende Reize bewirken eine Rückbildung und der Anteil der funktionsfähigen Zellen reduziert sich. Dies gilt auch bei den Hörnervenzellen im Modiolus. Die Wirkungsweise eines CI ist bei weit fortgeschrittener Degeneration der Zellen (Spiralganglienzellen<sup>13</sup>) deutlich schlechter. Man versucht dementsprechend, durch Zuführung von Substanzen diese Degeneration aufzuhalten oder die Zellpopulation (Proliferation) anzuregen.

*In-vitro*-Untersuchungen von [Wef-05], [Stö-07b], [Wef-06a], [Wef-06b], [Wis-06a], [Wis-06b], [Stö-06] zeigten, dass eine Beigabe von Wachstumshormonen hierbei erfolgreich ist; vereinzelt wurde erneutes Wachstum festgestellt. *In vivo* wäre die Zuführung der Substanzen dauerhaft sicherzustellen bzw. aufrecht zu erhalten.

Aus den beiden genannten Punkten

- Reduzierung des Fibroblastenwachstums
- Stimulierung der Proliferation neuronaler Zellen

durch Wirkstoffbeigabe ergibt sich aufgrund der schlechten Erreichbarkeit durch herkömmliche Substanzverabreichung die Forderung, alternative Freisetzungssysteme zur kontinuierlichen, länger anhaltenden Wirkstofffreisetzung zu erarbeiten. Hierfür werden im Folgenden Methoden, Wirkstoffsysteme und Forschungsrichtungen aus der Literatur ermittelt.

## Wirkstofffreisetzungssystematik

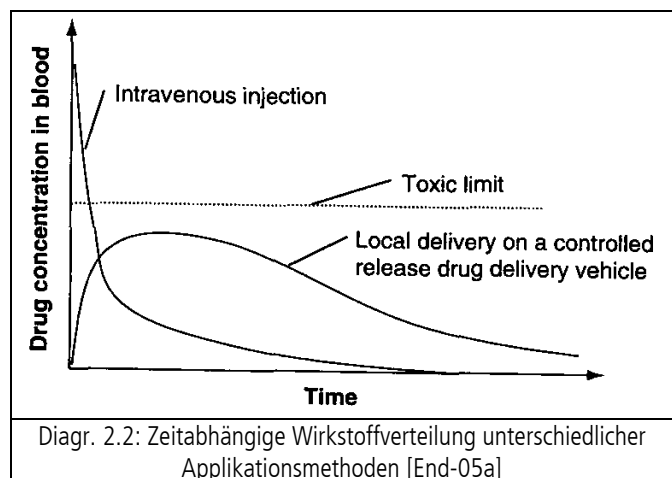
Mit der Zuführung von Substanzen wie Pharmaka, Hormonen oder anderen Wirkstoffen in einen Organismus soll eine sehr genau abgegrenzte gewünschte Wirkung zur Therapie erzielt werden.

Eine Substanzzuführung kann auf verschiedene Weise geschehen:

- orale Einnahme von Feststoffen (Tabletten, Kapseln) oder Flüssigkeiten (Tropfen, Säfte)
- rektale Applikation von weichen Feststoffen (Suppositorien = Zäpfchen)
- intramuskuläre (in das Muskelgewebe), intravenöse (in die Blutbahn) oder intra- bzw. subkutane (in bzw. unter die Haut) Injektion mittels Kanüle durch die Haut
- respiratorische (über die Atemwege) Applikation: Asthmaspray, Nasenspray
- Hautdiffusion (z. B. Nikotinpflaster)
- lokale Zuführung von Flüssigkeiten mittels Katheter (z. B. Periduralkatheter zur Regionalanästhesie)
- Implantierung von Wirkstoffen (z. B. beschichtete Implantate)
- Implantierung von Wirkstoffreservoirs (z. B. implantierbare Infusionspumpen)

Die Substanzen haben meist ein auch lokal definiertes Ziel [Mat-99a], [Mat-99b]. In Abhängigkeit der Verabreichungsart müssen i. d. R. höhere Mengen zugeführt werden, damit nach der einhergehenden Wirkstoffverteilung und Konzentrationsreduzierung im Körper die nötige Wirkstoffkonzentration am Zielort gegeben ist [Gla-77], [LaV-03]. Der höhere, teils unnötige Wirkstoffanteil belastet den Organismus, es entstehen Nebenwirkungen (Diagr. 2.2) [End-05a].

Obwohl die pharmazeutische Industrie bestrebt ist, die Wirkstoffe in der Form zu entwickeln,



<sup>13</sup> Nervenzellen des Spiralganglions im Modiolus, siehe Abb. 2.3.

dass sich diese mittels Schlüssel-Schloss-Prinzip als optimale Lösung nur an die adressierten Rezeptoren anbinden können, wird die ausschließlich am relevanten Zielort stattfindende Wirkstofffreisetzung nicht überall erreicht. Speziell im Implantatbereich gibt es daher eine Reihe von Untersuchungen und Anwendungen bzgl. einer lokal abgegrenzten Wirkstofffreisetzung, was als Local-Drug-Delivery (LDD) oder auch Local-Drug-Release bezeichnet wird. Um die untersuchten, angewendeten oder möglichen Varianten für Optimierungsmöglichkeiten von CIs zu sondieren, werden im Folgenden die Systeme und Methoden der verschiedenen Wirkstofffreisetzungssysteme dargestellt.

### 2.2.1 Wirkstoffapplikation in die Cochlea

Neben der Auswahl der technischen Möglichkeiten für ein lokales Drug Delivery werden aus den zitierten Publikationen die eingesetzten Wirkstoffe und die entsprechende Zielsetzung für deren Einsatz zum Verständnis der Zusammenhänge und für zukünftige Umsetzung der Erkenntnisse dieser Arbeit bewußt mit genannt.

Folgende Systematik ist ursächlich für das LDD-Konzept: Die Blut-Hirn-Schranke (engl. blood brain barrier) ist eine physiologische Barriere zwischen dem ZNS und dem Blutkreislauf. Sie dient dazu, die Milieubedingungen im Gehirn aufrecht zu erhalten und sie von denen des Blutes abzugrenzen. Durch den speziellen Aufbau der Gefäßwand der Blutgefäße im ZNS können fast keine polaren Substanzen durch die Zellzwischenräume auf dem Weg des parazellulären Transports aus dem Blut in das Hirn- bzw. ZNS-Gewebe eindringen. Dies dient dem Schutz des Gehirns vor im Blut zirkulierenden Krankheitserregern und Toxinen, schwankenden Bedingungen und Botenmolekülen des Blutes [Wik-10a], [Dee-99]. Die Sinneszellen der Cochlea sind dem ZNS zuzurechnen und entsprechend schwierig durch Medikamente erreichbar. Sie liegen sinngemäß hinter der „Blut-Labyrinth-Schranke“ [Che-05]. Mit der Überwindung derartiger Barrieren auf biologischer bzw. Zell-Ebene setzen sich andere Arbeitsgruppen auseinander [Lan-03], was hier nicht vertieft wird. Es ist also ein Ziel, die Sinneszellen der Cochlea mit physikalischen Methoden mit Wirkstoffen zu erreichen. Mit diesem Zusammenhang lässt sich der Ansatz eines LDD-Systems in der Cochlea noch einmal unterstützen.

Für die Förderung des Wachstums von neuronalen Zellen (Primärzellen, Spiralganglienzellen, dendritische Zellen) werden Neurotrophine eingesetzt [Imp-06]. Dies sind hormonbasierte Wachstumsfaktoren wie der Neurotrophic Factor NT-3, der in der Cochlea mit dem Ziel des Erhalts der auditorischen Neuronen eingesetzt wird [Nou-05]. Ausgehend vom Entnahmegewebe folgt die Bezeichnung der Neurotrophine (GDNF, BDNF, NT). GDNF – glia cell-line derived neurotrophic factors – werden aus den dopaminergen Zellen der Gliazellen im Mittelhirn isoliert (Dopamin ist Transmitter an den Synapsen der Fasersysteme im ZNS); GDNF zeigt beste protektive Eigenschaften im Bereich der Spiralganglienzellen beim Schutz gegen Degeneration nach Haarnervenzellverlust [Wef-06a], [Stö-06], [Len-07], [Gol-02] (Abb. 2.16).

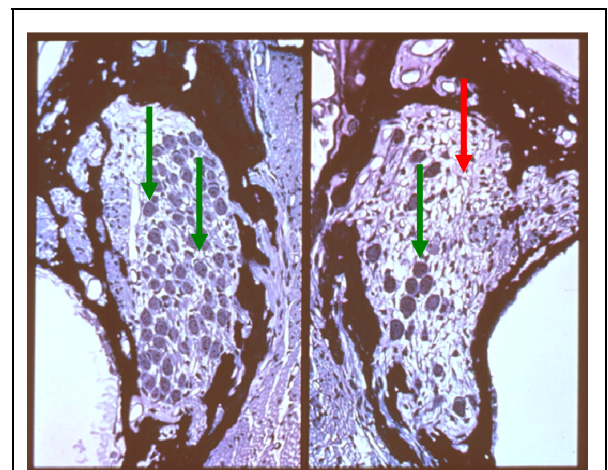


Abb. 2.16: Spiralganglienzellen (grüne Pfeile) mit (links) und ohne (rechts, roter Pfeil: Zelldegenerationsbereich) GDNF-Gabe nach induzierter Ertaubung [Len-07]

BDNF (brain cell-line derived neurotrophic factors) wird bereits in frühen Entwicklungsstadien von Nervenzellen im Gehirn exprimiert, die höchste Expression wird im adulten Gehirn im Hippocampus und Hypothalamus (hinter dem Sehhügel) gefunden [Wef-06a]. BDNF bildet zusammen mit dem Nerve Growth Factor (NGF), dem Neurotrophin-3 (NT-3) sowie dem NT-4/5 die Gruppe der Neurotrophine; BDNF spielt ne-

ben NT-3 eine bedeutende Rolle in der Entwicklung und Differenzierung von Spiralganglienzellneuronen [Wef-06a]. Bei den für das LDD eingesetzten Mitteln kann es sich also um Steroide (Östrogene, Hormone) und/oder um entzündungshemmende Substanzen handeln. Für die Reduktion des Bindegewebswachstums ist Dexamethason eine häufig gewählte antiproliferative Substanz.

In [Coc-05] wird durch die intraoperative Beigabe von Steroiden der Überwuchs des Elektroenträgers herausgezögert und eine Reduktion der Impedanz über 2 Jahre gegenüber der Kontrollgruppe erzielt. Aufgrund ihrer antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung werden Glukocorticoide bei der Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen unterschiedlicher Organsysteme systemisch oder oral eingesetzt [Wef-06a]. In Bezug auf das Innenohr wurden Glukocorticoide erfolgreich in der Behandlung von sensorineuralen Hörverlusten eingesetzt [Wef-06a].

In den folgenden Untersuchungen wird vom Einsatz flüssiger Wirkstoffe berichtet, für dessen Zuführung in die CI Pumpsysteme eingesetzt werden. [Sche-06] verwendet über 27 Tage bei Guinea Pigs für die Zuführung von Dexamethason (0,5µl/h) zur Reduktion des Gewebewachstums entlang des CI-Elektroenträgers ein Miniatur-Osmose-Pumpsystem unter gleichzeitiger Anwendung von elektrischer Stimulierung, was wiederum die Degeneration der Spiralganglienzellen in der Cochlea vermindert. Dexamethason steigert hierbei den protektiven Effekt der elektrischen Stimulation. Für die Evaluierung der Wirkungsweise einer subcutan implantierten osmotischen Pumpe führt [Bro-93] erfolgreich Tetrodotoxin über 3 bis 6 Tage bei Guinea Pigs über eine Kanüle durch eine Felsenbeinbohrung in die Cochlea ein. Die Wirkung eines komplett implantierbaren Mikroperfusions-Pumpsystems untersucht [Pra-01] durch die Applikation bei 9 Ratten über bis zu 8 Monaten. Die verwendeten Materialien (Titan, Polyethylen, Silikon) zeigen keine inflammatorischen Wirkungen; das System ist ausfallsicher und dicht. Durch den regelmäßigen von außen möglichen Einpumpvorgang (5µl pro Vorgang durch Fingerdruck auf eine subcutane Membran) wird mit vor dem Runden Fenster zur Diffusion eingebrachtem Tetrodotoxin die transiente Abnahme der evozierten Brainstem Responses wirkungsvoll induziert. Die unterschiedlichen Ansätze der lokalen Wirkstoffzuführungssysteme betrachtet [Gar-02] und erstellt einen Anforderungskatalog. Flussraten von GDNF-Lösungen (10µg/ml) aus *in-vitro*-Versuchen werden mit 0,5µl/h genannt. [Che-05] verwendet für sein nicht komplett implantierfähiges Perfusionssystem im Innenohr ein alternierendes Fluidsystem, indem im Rahmen der Substanzzugabe nicht nur Flüssigkeit in die Cochlea eingebracht, sondern auch abgezogen wird (Differenz 500nl). In [Plo-05] wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen durch einen durch das runde Fenster gelegten Silikon-Mikrokatheter, der von einer externen Elektronikpumpe gespeist wurde, mit erfolgreichen Ergebnissen Dexamethason zugeführt, nachdem eine Standardtherapie der intravenösen Zuführung von Glucocorticoiden bei den Patienten keine Erfolge gebracht hatte. Aus den zitierten Arbeiten ist die Relevanz der Verbindung von CIE und flüssiger Wirkstoffzuführung ersichtlich. Ein wesentliches Merkmal für eine Überführung in die klinische Anwendung wird hierbei die Lage des Wirkstoffdepots vor der Zuführung in die Cochlea sein. Ideal wären hier implantierte, genügend große Depots für viele Jahre, da Hautdurchleitungen immer eine Wunde und somit einen lokales Infektionsrisiko darstellen.

Die folgenden Arbeiten setzen sich mit der Freisetzung aus Wirkstoff beladenem Material auseinander. Auf die Membran am Runden Fenster von Guinea Pig setzt [Arn-05] über einen Zeitraum von 28 Tagen unterschiedlich stark mit Beclomethason beladene Implantate (Ø 0,8mm x 1,1mm, Siloxan basiertes Polymer) zur Diffusion in die Perilymphe. Die Membran wurde nicht geschädigt. Aus versuchstechnischen Gründen konnten die unterschiedlichen Konzentrationen in der Perilymphe nicht quantifiziert werden. Über die Messergebnisse der Auditory Brainstem Responses (ABR) wurde die angewendete Methode positiv bewertet [Arn-05]. [Daz-06] adressiert als Ziel, eine bioaktive Elektrode zu entwickeln, die durch spezielle Beschichtungen des Elektroenträgers in der Nähe der metallischen Elektroden mit Wachstumsfaktoren (Neurotrophin) die Neuritenausprossung fördert. Eine repulsive<sup>14</sup> Beschichtung (Ephrin) im basalen Bereich des Elektroenträgers soll das Fibroblastenwachstum dämpfen [Daz-06]. In [Ster-05a] wurde ein Spraycoating

---

<sup>14</sup> abstoßende

auf das CI-Elektroden-trägermaterial Silikon aufgebracht. Der Wirkstoff Disulfiram wurde in biodegradables Polymer (Polylactid, Polyhydroxybutyrat) eingebettet. Das Fibroblastenwachstum konnte oberhalb einer Konzentrationsgrenze über 30 Tage auf 10 % reduziert werden. Letztere sind einige der sehr wenigen Arbeiten für eine LDD-Beschichtung auf der CIE. Dies unterstreicht die Erfordernis der weiteren Verfolgung wissenschaftlicher Untersuchungen und die Zielrichtung dieser Arbeit.

### 2.2.2 Methoden des Local Drug Delivery

Die Neuroprothetik und auch die damit verbundene (lokale) Wirkstoffapplikation gehört noch zu einem relativ jungen Implantatbereich [Arb-05]. Längere Erfahrungen gibt es auf Gebieten anderer Implantatsysteme, dessen Methoden kurz genannt werden, um einen Transfer auf CIs zu ermöglichen.

#### Flüssige Zuführung

Eine lokale Wirkstoffzuführung kann über Flüssigkeiten erfolgen, wie die im Vorkapitel zitierten Publikationen im Bereich der Cochlea zeigen. Bei einer Substanzzuführung in den Organismus laufen flüssigkeitsbasierte Diffusionsvorgänge ab. Auch bei einem Pharmakaangebot aus Feststoffen findet der Transport letztendlich statt, indem die Wirkstoffe in Lösung gehen und über die Flüssigkeit bis an ihren Zielort vordringen (z. B. Zellplasma/-kern).

In Anlehnung an eine kontinuierliche Zuführung („Tropf“) oder regelmäßige Injektionen (Insulin zur Kontrolle des Zuckerhaushalts bei Diabetes) wurden implantierbare Mikropumpensysteme (z. B. Infusionspumpe, Abb. 2.17) entwickelt, deren Medikamentenfreigabe ebenfalls kontinuierlich oder schubweise (z. T. programmierbar und/oder von außen steuerbar) abläuft [Har-00], [Kra-09], [Gei-05]. Bei Einzeldosierungen ist es möglich, dass am Anfang die Wirkstoffkonzentration im toxischen Bereich liegt, dann das therapeutische Fenster durchläuft und sich schließlich unterhalb der Wirkungsgrenze befindet (Diagr. 2.3, [Rat-04]). Für die Zuführung von Wirkstoffen in die Cochlea setzten einige Arbeitsgruppen versuchsweise auf Basis der Osmose wirkende Pumpsysteme ein [Wef-06a], [Hern-07]. [Sche-06] [Bro-93].

Eine Reihe von Arbeiten setzen sich im Mikrosystemtechnikbereich mit Entwurf, Prüfung und Herstellung von Mikropumpen und Mikrofluidiksystemen, hier z. T. mit der Anwendung in BioMEMS (Micro-Electro-Mechanical Systems) auseinander. Die beschriebenen Systeme sind jedoch nach den zitierten Arbeiten in ihrer Ausführung (noch) nicht in einem implantierfähigen System umzusetzen [Dom-05a], [Duc-05], [Eic-05], [Met-05], [Jäg-05b], [Jäg-05a], [Jin-05]. [Kol-05], [Str-05], [Weis-05] und [Stei-05] behandeln z. B. Mikrodosierverfahren im Nano- und Pikoliterbereich, was für eine Zuführung in die kleine Cochlea für eine Umsetzung sehr relevant wird.

Von implantierfähigen Nano- und Mikro-Dialyse BioMEMS mit Dosierraten zwischen 0,2 und 1  $\mu\text{l}/\text{min}$  aus einer Poly-

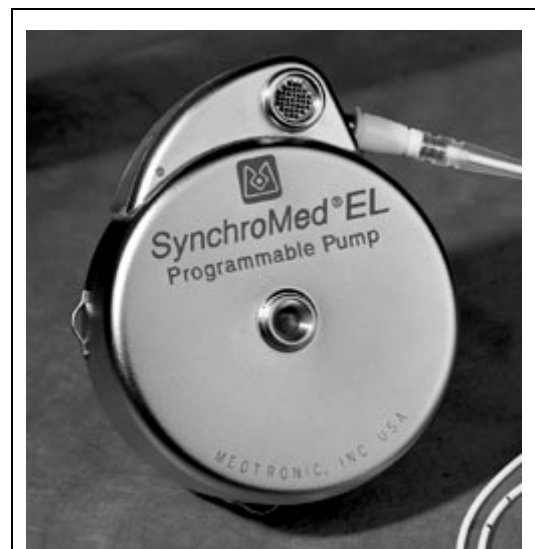
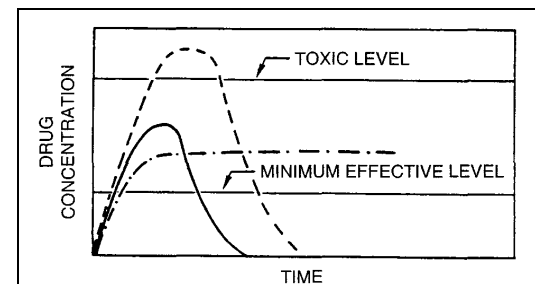


Abb. 2.17: Implantierbare Infusionspumpe, Fa. MED-EL [Kra-09]



Diagr. 2.3: Wirkstoffkonzentration durch Absorption eines therapeutischen Agents; (-) sichere Dosis, (- -) unsichere Dosis, (- · -) kontrollierte Freisetzung [Rat-04]

imidsonde berichtet [End-05b]; das System lief über 15 Tage stabil und erfordert eine externe Verbindung. Eine Verbindung zwischen Mikrofluidik und biodegradablen pharmakabeladenen Scaffolds stellt [Fol-05] mit der Einbringung des PLGA-Scaffolds in das parylengekapselte mikrofluidische System für die lokale Zuführung von Medikamenten (Dexamethason) in das ZNS (hier *in vitro* am Modell) dar.

### Diffusion/Degradation

Einige wenige Arbeitsgruppen setzen sich - wie im Vorkapitel auch am CI dargestellt - mit der Wirkstoffzuführung aus dem Bulkmaterial oder einer CI-Beschichtung auseinander [Arn-05], [Daz-06], [Ste-05].

Eine Wirkstoffzuführung aus Feststoffen erfolgt i. d. R. nach diesen Prinzipien [Ste-05], [Ste-06]:

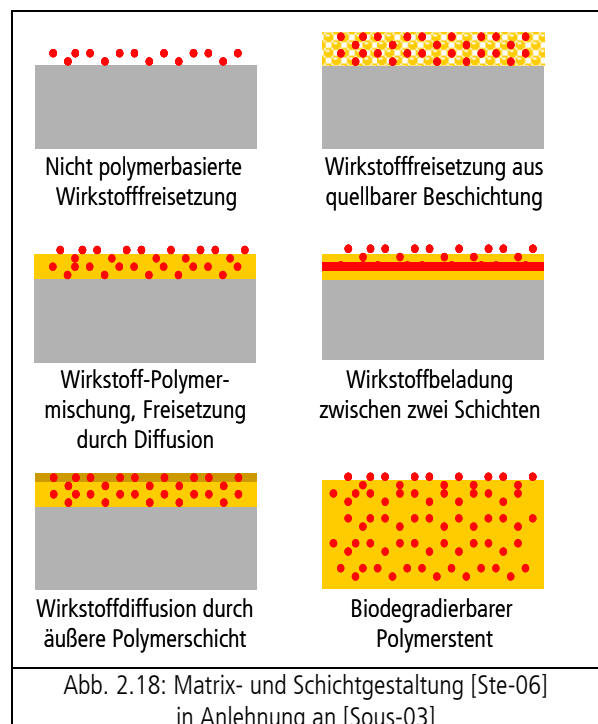
- Diffusion aus dem mit Medikamenten beladenen Basismaterial oder der aufgetragenen Beschichtung,
- Degradation des mit Medikamenten beladenen Basismaterials oder der aufgetragenen Beschichtung.

Die verschiedenen Freisetzungsprinzipien (siehe Abb. 2.18), kommen seit mehreren Jahren bei verschiedenen Stenttypen<sup>15</sup> zum Einsatz. Welche der Varianten auf CIE übertragen werden kann bzw. können, wird sich über in diesem Feld momentan intensivierende Forschungsaktivitäten noch zeigen müssen.

Es sind ca. 10 CE-zertifizierte Drug-Eluting-Stents (DES) auf dem Markt, die mit Medikamenten versehen sind, um ein Einheilen in der bei der Applikation verletzten Gefäßwand zu unterstützen sowie die häufig auftretende Restenose (erneutes Zuwachsen des Gefäßes) zu verhindern. Es werden antiproliferative, antithrombogene Stoffe, Immunmodulatoren, Migrationshemmer oder Endothelialisierungsförderer (Wundheilungsförderer) eingesetzt [Lem-03], [Sous-03], [Vog-04]. DES bestehen aus dem klassischen metallischen [Ster-05b] oder polymeren [Grab-05a] Stent-Grundkörper mit mindestens einer Beschichtung, oder einem komplett degradablen Stent, deren Medikamente bei der Degradation freigesetzt wird [Reg-01], [Lem-03], [Vog-04]. Die Pharmaka-Beladung wird durch unterschiedliche Beschichtungsverfahren wie z. B. Tauchverfahren oder Spray-Coating aufgebracht [Die-05b], [Grab-05a], [Ster-05b], [Die-05a], [Grab-05b]. Beim DES CYPHER besteht die Beschichtung des Stents aus einer nichtresorbierbaren Polymermatrix, in die ein immunsuppressiver Wirkstoff eingebettet ist [Reg-01]. Aus der Gefäßchirurgie stellt [Lar-04] Untersuchungen an mit Silikon beschichteten Prothesen vor. Es wurden funktionelle Gruppen in der Silikonoberfläche verankert und somit folgende Substanzen in die Grafts gebracht: Acetylsalicylsäure (ASS), Paclitaxel, Sirolimus und ein weiteres Immunsuppressivum. Dies ist ein hochinteressanter Ansatz für einen Transfer auf die CIE aus Silikon. Allerdings fungiert das Silikon in [Lar-04] nicht als mechanischer Träger wie bei der CIE, sondern nur als dünne Schicht.

Local Drug Delivery wird ebenfalls seit längerer Zeit über Medikamenten oder Hormon beladene Beschichtungen oder Basismaterialien in anderen Implantatbereichen angewendet, was folgend kurz beachtet wird.

Es erfolgt eine Unterstützung des Verwachsens von Hartgewebeimplantaten im Bereich der Osteosynthese<sup>16</sup> und Förderung der Osseointegration [Hei-05] über osteoinduktiv (knochenwachstumsfördernd) wirkende Stoffe [Jen-05], dabei z. T. auch durch Einbindung von Wachstumsfaktoren [Ulu-05] oder anderer Anregung



<sup>15</sup> Stent: Gefäßstütze zur Aufweitung verengter Blutgefäße, z. B. kardiovaskuläre Stents in Herzkranzgefäßen

<sup>16</sup> (operative Vereinigung von Knochenbrüchungen durch mechanische Hilfsmittel [Dud-98], [Psc-02])

des Zellwachstums [Cri-05]. Es gibt eine ganze Reihe von Untersuchungen und Anwendungen wie z. B. der Beladung mit Antibiotika [Vog-05a], [Vog-05b], [Schn-06], [Tad-04] oder im Dentalbereich [Sche-04], bei dem ein Dip-Coating-Verfahren für das anti-inflammatorisch wirkende Ibuprofen angewendet und an Maus-Fibroblasten ohne zytotoxischen Wirkungen untersucht wird [Wol-05].

In besonderer Verbindung mit dem Fokus dieser Arbeit stehen [Boz-06], [Haa-06] und [Pio-06], die sich mit der Nervenregeneration mittels synthetischen, textilen Nervenleitschienen (Nerve Guidance Channels) aus resorbierbaren Polyglycolid (PGA, z. T. auch PLGA (poly(D,L-lactide-co-glycolide))-Mikrosphären [Har-00], [Hil-01], [Pio-06]), Polylactid (PLA) und in Verbindung mit Zellträgern (Schwanzzellen) und der Einbringung von Wachstumsfaktoren (NGF, Nerve Growth Factor) und Differenzierungsfaktoren in das Gewebe zur Überbrückung von Defektstrecken auseinandersetzen. Ein Transfer der Methoden auf die CIE wäre in eigenen Untersuchungen zu prüfen.

Vorarbeiten für die Verwendung von *in-vivo*-Mikro-Medikamentendepots macht [Gray-05] mit der Analyse der Degradation verschiedener unbeladener PLGAs, welche als Abdichtungsmembran mikrotitterartige Mikroreservoirs (*in vitro*) verschließen. An der Schnittfläche von Wirkstoffbeladung in Basismaterial und Beschichtung finden sich ebenfalls Arbeiten zu Matrices, die mit einer Art Schaumstruktur die Voraussetzungen zur Freisetzung von Pharmaka aus Poren auseinandersetzen [Kra-05b], [Wal-05], [Epp-05]. Es ist ein ähnliches Konzept wie in der vorliegenden Arbeit, bei der mittels Lasereinsatz generierte Mikrokavitäten für eine Befüllung z. B. mit Wirkstoffen beladenen degradablen Polymeren (Degradation) oder eine Freisetzung durch eine Membran (Diffusion) die Voraussetzungen schaffen.

### Implantierbare Mikrochips

Entwicklungen im Bereich implantierbarer Mikrochips bieten ebenfalls Möglichkeiten, Wirkstoffe zu lagern und dosiert abzugeben. Dabei kann die Freisetzung mit einem Sensor aktiv gesteuert werden, der die physiologischen Parameter in seiner Umgebung überwacht [Har-00], [Wag-04], (Abb. 2.19). Herstellen lassen sich die Mikrochips aus Siliciumwafern [LaV-03], [Har-00], [Wag-04], [Jin-05].

Das Wirkstoffreservoir kann z. B. mit einer dünnen Goldmembran verschlossen werden [Jin-05]. Diese Membran löst sich beim Anlegen einer Spannung innerhalb von Sekunden elektrolytisch auf (Abb. 2.20).

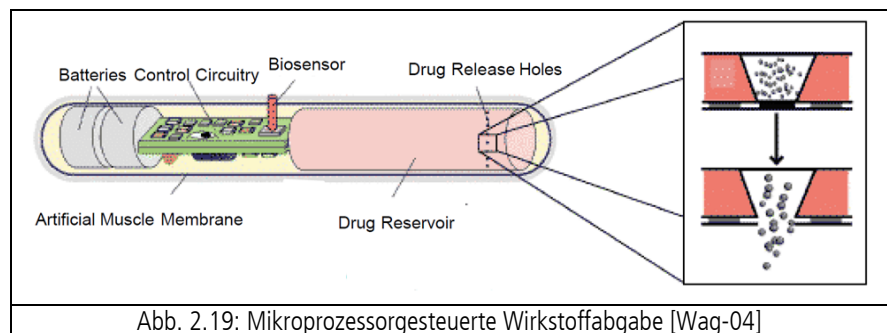


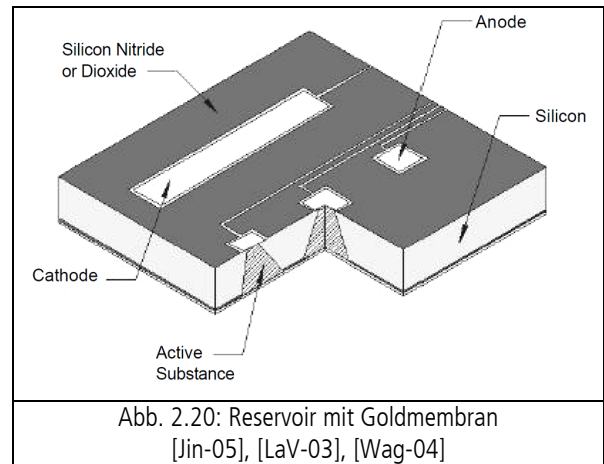
Abb. 2.19: Mikroprozessorgesteuerte Wirkstoffabgabe [Wag-04]

Aufgrund der Größenverhältnisse werden diese Systeme jedoch realistisch betrachtet mittelfristig in der Cochlea nicht zur Anwendung kommen.

Sehr viel wahrscheinlicher werden Anwendungen eher im Zuge der Entwicklungen von Mikro- und Nanopartikeln in der Nanotechnologie, bei der sich neue Ansätze im Feld der Pharmaka-Applikation und hierbei besonders des lokalen Drug Delivery [Mal-05], [Wag-04] ergeben. Partikel im Nanomaßstab (1 nm–100 nm) können als Anbindungselement für Wirkstoffe oder als extrakorporal detektierbare und z. T. sogar steuerbare Targets dienen [Shu-05], [Koc-05c].

Drug-Delivery-Systeme haben inzwischen große Auswirkungen auf medizinische Technologien, indem sie die Anwendung vieler vorhandener Medikamente in komplett neuer Therapieform durch die Miniaturisierung vom Makro- (> 1 mm) in den Mikro- (1000 – 0,1 µm) und Nanomaßstab (100 – 1 nm) ermöglichen [LaV-03]. In den letzten Jahren wurde in unterschiedlichen medizinisch-technischen Feldern das LDD verfolgt; die Grenzen zwischen Biomedizin und Technik verschwimmen [Fei-04], [Ros-01].

Hiermit sind Möglichkeiten, Methoden und Aktivitäten für ein LDD im Bereich der Cochlea sowie beispielhaft aus anderen Anwendungsbereichen dargestellt worden. Zentrale Ansätze sind eine flüssige Zuführung oder die Freisetzung von Wirkstoffen aus Feststoffen (Diffusion, Degradation); weitere LDD-Konzepte lassen sich aus heutiger Sicht noch nicht auf das Anwendungsfeld Innenohr übertragen. In dieser Arbeit werden mit der Laser-Materialbearbeitung ebenfalls für die beiden genannten zentralen Ansätze die Möglichkeiten für ein LDD mittels der CIE geschaffen.



### 2.3 Biologisch-biophysikalische Zusammenhänge

In dieser Arbeit werden Materialien mittels Lasereinsatz bearbeitet und an der Oberfläche strukturiert. Dies hat zum Ziel, Besiedelung, Wachstum und das Verhalten von Zellen und Zellverbänden zu beeinflussen. Für eine Beurteilung des Zellverhaltens sowie eine Bewertung der eingesetzten Verfahren ist es erforderlich, biologische und biophysikalische Grundlagen darzustellen. Zusammenhänge und rückwirkende, sich gegenseitig beeinflussende Eigenschaften sollen dargestellt und ein Überblick über entsprechende Arbeiten gegeben werden.

#### 2.3.1 Zellbiologie

Zellen sind die kleinsten Bau- und Funktionseinheiten des Organismus. Zusammen mit den zwischen den Zellen gelegenen Materialien, den Interzellulärsubstanzen, bauen sie die Strukturen des Körpers auf. Sie können Stoffe aufnehmen, umbauen, wieder freisetzen und damit am Metabolismus<sup>17</sup> teilnehmen. Zellen wachsen, teilen sich und reagieren auf Reize aus ihrer Umgebung [Alb-04], [Mör-01], [Men-03], [The-01].

##### *Morphologie*

Die Zellen entwickeln sich über weitreichende Differenzierungsvorgänge und übernehmen nach und nach Spezialaufgaben; sie machen im Laufe ihres Lebens einen Funktionswandel durch [Mör-01], [Klei-99]. Um die vielen Funktionen erfüllen zu können, spezialisieren sich die Zellen im Dienste des Gesamtorganismus (= funktionelle Differenzierung) [Men-03].

Die Größen menschlicher Zellen sind sehr verschieden. Zellen mittlerer Größe weisen einen Durchmesser von 30-50µm auf. Am größten sind die Eizellen und die Zelleiber mancher großer Nervenzellen mit einem Durchmesser von 120-200µm [Mör-01]. Die mittlere Zellmasse liegt gewöhnlich in der Größenordnung von ca. 2 ng ( $2 \times 10^{-9}$ g) [Bus-03], [Koe-00]. Viele Nervenzellen haben Ausläufer, die im Durchschnitt nur wenige µm betragen [Mör-01]. Zu den kleinsten Zellen des menschlichen Organismus gehören die 4-5µm messenden kleinen Gliazellen oder Spermatozoen.

<sup>17</sup> Stoffwechsel



Die Form und Gestalt der Zellen ist recht unterschiedlich und hat meist deutlichen Bezug zur Funktion. Dabei passen sich die Zellen meist der Umgebung an. Im dichten Zellgewebe kennt man kubische, flache oder hochprismatische Zellen, die immer sehr dicht aneinandergesetzt sind und sich gegenseitig in Form bringen. Teilweise sind Zellen spindelförmig oder kugelig, andere, wie Bindegewebs- und Nervenzellen, haben wiederum lange und verzweigte Ausläufer [Mör-01].

Zellen unterschiedlicher Differenzierung und Funktion haben unterschiedliche Lebenserwartungen; manche sterben bereits nach Stunden oder einigen Tagen, andere erreichen dagegen das Alter des ganzen Organismus wie etwa Nervenzellen. Der unterschiedliche Differenzierungszustand der Zellen bedingt deren unterschiedliche Fähigkeit, sich zu vermehren und verloren gegangene Teile des Zellkörpers nachzubilden, zu regenerieren [Mör-01], [Klei-99]. In der Regel sind beide Eigenschaften bei „einfacher“ organisierten Zellen wie Bindegewebszellen gut ausgeprägt, hingegen schlecht ausgeprägt oder fehlend bei Zellen, die einen hohen Differenzierungsgrad haben, wie Muskel- oder Nervenzellen. Trotz all dieser morphologischen und funktionellen Unterschiede sind sie als kleinste Funktionseinheiten des Körpers relativ einheitlich dem „Bauplan der Zelle“ folgend organisiert [Mör-01]. Alle Zellen bestehen aus dem Zytoplasma (Grundsubstanz), den darin enthaltenen Zellorganellen und dem Zellkern (Nucleus) [Men-03]. Das Zytoplasma besitzt innere, stabilisierende Strukturen; dieses Zytoskelett mit seinen Mikrotubuli (röhrenförmige proteine Tubulinfasern) und den für die Beweglichkeit der Zelle durch Myosinlagerung verantwortlichen Mikrofilamenten (fadenförmige proteine Aktinfasern) gibt der Zelle Form und Halt [Alb-04], [Men-03], [Wal-93], [Hir-00], [Pla-02]. Für den menschlichen Körper wurde eine Anzahl von  $10^{13}$  [Mör-01] bis  $10^{14}$  Zellen [Men-03] Zellen errechnet bzw. geschätzt.

### *Lebenserscheinungen von Zellen*

Die Aktivität einer Zelle äußert sich in den „Phänomenen des Lebens“, die sich folgendermaßen charakterisieren lassen:

#### Lebende Zellen

- haben einen Stoff- und Energiewechsel,
- nehmen Stoffe auf und geben Stoffe ab, sie führen Stofftransporte durch,
- nehmen Reize auf, sind erregungsfähig und verarbeiten die Erregungen,
- sind bewegungsfähig,
- wachsen heran, vermehren sich, altern und sterben.

Zellen sind demnach sehr dynamische Gebilde, die in ständigem Um- und Aufbau begriffen sind, im eigentlichen Sinn sind Zellen nie „fertig“. Die Eigenschaften und Fähigkeiten der Zellen, in bestimmter Art und Weise zu reagieren, sind ebenso wie ihre Möglichkeiten zur morphologischen Ausgestaltung im genetischen Informationsmaterial festgelegt und in Abhängigkeit von den jeweiligen Erfordernissen verwirklicht.

Ausgebildete Zellen sind in unterschiedlicher Weise differenziert. So ist in bestimmtem Umfang die Beweglichkeit extrem gesteigert (Muskelzellen) oder die Reizbarkeit erhöht (Nervenzellen) [Mör-01], [Pla-02].

### *Mitose*

Bei der Mitose teilt sich eine Mutterzelle in zwei identische Tochterzellen. Erst erfolgt die Kernteilung, dann schließt sich die Zellteilung an. Mutterzelle und Tochterzellen sind dabei erbgleich [Men-03], [Bus-03], [Pla-02].

### *Zellkontakte*

Zellen sind im Verbund über interzelluläre Kontakte metabolisch und elektrisch gekoppelt. Die Glykokalyx an der Außenseite der Zellmembran ist für die Zellkontakte verantwortlich. Sie dient der Kontaktaufnahme zwischen Zellen und einer spezifischen Zellkommunikation (Kommunikationskontakte „gap junctions“). Der ständige Umbau von Membranen bei lebenden Zellen erlaubt die Ausschleusung von Membrankülen speziell von Glykoproteinen. Diese üben Signalwirkung auf Nachbarzellen aus. Frei bewegliche Zellen

werden hierdurch mobilisiert; sie erkennen gleichartige Zellen an ihren Oberflächeneigenschaften. Daraufhin kommt es zur Kontaktinhibition, also zum Stillstand der Zellbewegung und möglicherweise zur Hemmung der Zellteilung. Es bestehen damit drei- und mehrdimensionale Zusammenhänge (Temperatur, Nährstoffangebot, Kontaktierung, ...) durch die gegenseitige Beeinflussung der Zellen. Dieses Verhalten kann man an Zellkulturen (z. B. Fibroblasten) beobachten: Fibroblasten wachsen nur solange, bis sie sich an allen Seiten mit Zellen berühren, dann stellen sie das Wachstum ein. Um eine erneute Teilungsaktivität zu produzieren, müssen die Kulturen geteilt und wieder verdünnt werden. Zell- und Gewebeverhalten ist entsprechend komplex und muss in größerem Kontext gesehen werden [Bus-03], [Stein-03], [Klei-99], [Schm-05a].

### *Apoptose*

Die meisten Organe und Gewebe des Körpers verlieren ständig Zellen, die durch neugebildete Zellen wieder ersetzt werden; dieser Zellersatz läuft periodisch ab. Überalterte und nicht mehr funktionstüchtige Zellen sterben also ab und werden aus dem Zellverbund entlassen. Somit ist das Absterben von Zellen (Apoptose) für viele Gewebe ein physiologischer Vorgang. Diese besondere Form des Zelltodes stellt eine aktive Leistung der Zelle dar. Die Apoptose ist energieabhängig und genetisch gesteuert und wird daher auch „programmierter Zelltod“ genannt [Mör-01]. Des Weiteren sterben Zellen durch unterschiedlich gewebeschädigende Einflüsse ab, wie u. a. mechanische Verletzungen, Sauerstoffmangel oder Mangel an Nährstoffen.

Grundsätzlich ist das Überleben einer Zelle von Signalen anderer Zellen abhängig. Bleiben diese Signale aus, so aktiviert sich ein „intrazelluläres Selbstmordprogramm“, der programmierte Zelltod. Durch Proteasen (Protein zerschneidende Enzyme) ausgelöst, wird der Inhalt der Zellen dichter, die Zelle schrumpft, das Zytoskelett kollabiert, die Kernhülle löst sich auf, die DNA wird zerschnitten und der Kern fragmentiert. Anschließend werden die Zellreste von Nachbarzellen oder von Makrophagen (Fresszellen) phagozytiert (von griech. phagein = fressen). Entsprechend hat Apoptose eine Rückwirkung auf die Zellumgebung und kann u. U. dort auch den programmierten Zelltod bewirken [Bus-03], [Klei-99]. Während in einem Organ durch mitotische Aktivität die Zellvermehrung bewirkt wird, kommt es also durch Apoptose zur Zellreduktion. Beide Vorgänge bedingen gemeinsam das für erwachsene Organe typische Gleichgewicht (Homöostase) von Zellnachschub und Zellverlust. [Mör-01]. Im Knochenmark und Darm sterben bei gesunden Menschen Milliarden Zellen pro Stunde [Bus-03].

### *Adhäsion, Zelldarstellung und -arten*

Anhand der Morphologie von Zelloberflächen lassen sich Aussagen zur Adhäsion und Oberflächenakzeptanz treffen. Eine großflächige Ausbreitung und weite Ausdehnung der Zellausläufer weist ein positives und zellfreundliches Interface nach. Gutes Adhäsionsvermögen durch niedrige Oberflächenenergien (hohe Benetzbarkeit) sind ein beeinflussender Aspekt. Signalen aus weitreichenden Dendriten können den Abbau der Zellbasis auf der abgewandten Seite und damit eine Migration bewirken, was z. B. bei gradientem Benetzungsgrad der Oberfläche eine Migration in



Abb. 2.21: Grün fluoreszierende Fibroblasten

Richtung des Bereichs guter Benetzbarkeit (hydrophil) geschieht. Hohe Wasserkontaktwinkel (hydrophob) bewirken kugelförmig zusammengezogene Zellen und einen schlechteren Zellteilungsgrad. Es ist anzumerken, dass Zellen sich auch auf hydrophilen Oberflächen zur Mitose zusammenziehen; eine gute Beurteilung

sollte also nicht nur anhand einer Momentaufnahme weniger Zellen geschehen [Klei-99], [Pla-02], [Lan-04], [She-02], [Schü-05], [Gra-02].

Zellwachstumsbeobachtungen für geringe Probenumfänge können mittels Durchlichtmikroskopie oder auf nicht durchsichtigen Elektrodenmaterialien mittels GFP-Methode (grün fluoreszierende Proteine) erfolgen [Dem-06] (Abb. 2.21).

Fibroblasten sind die Hauptzellen des Bindegewebes und zählen zu den beweglichen Bindegewebszellen (siehe Fußnote 12, Seite 23). Sie produzieren hauptsächlich Kollagen für die Festigkeit der extrazellulären Matrix. Eine Schädigung des Gewebes stimuliert die Proliferation von Fibroblasten und verstärkt die Abgabe von Zytokinen, die wiederum positiv auf die Reparatur der Verletzung einwirken [Klei-99], [Pla-02], [Dee-99].

Die Zellen des ZNS lassen sich in zwei Zellelemente unterscheiden: Nervenzellen (Neuronen) und Gliazellen. Der zentrale Teil einer Nervenzelle ist der Nervenzellkörper (Soma). Das Soma eines Neurons verfügt i. d. R. über zahlreiche Fortsätze, die sich nach Verzweigungsmuster und Funktion in zwei Typen einteilen lassen: Axone (Nervenfasern mit Synapsen als Endstrukturen = funktionelle Verbindung zu anderen Zellen) und den feiner verästelten Dendriten. Die sensorischen Neurone und Axone transportieren aufsteigende (afferente) Signale zum ZNS/Gehirn, motorische Neurone und Axone absteigende (efferente) Signale vom ZNS/Gehirn. Die neuronalen Strukturen sind von Gliazellen als bindegewebige Stützsubstanz umhüllt (siehe Fußnote 6, S. 13) [Dee-99], [Klei-99], [Kle-92], [Kan-96].

Bei Neuroblastomazellen handelt es sich um Zellen des autonomen Nervensystems. Das Nervensystem besteht aus mehreren Zellarten, die bei biochemischen Studien möglichst gesondert untersucht werden sollten. Man benutzt jeweils abgeleitete Zell-Linien, die aus Tumoren des Nervensystems isoliert wurden. Zu diesen gehören aus einem Mäuseuroblastom isolierte Zell-Linien, die eine Reihe von Eigenschaften von Nervenzellen besitzen. Hybridzellen, die durch Fusion von Mäuseuroblastoma mit Rattengliomazellen erhalten wurden, zeigen in verstärktem Maße Charakteristika von Nervenzellen. Die Hybridzellen können somit als Neuronenmodelle für Versuche betrachtet werden [Ham-76]. Aufgrund der Homogenität und der sehr guten Vermehrbarkeit lassen sich verhältnismäßig leicht Versuchsserien mit Replikakulturen durchführen. *In-vitro*-Experimente mit Neuroblastoma zur Untersuchung von Elektrodenmaterialien von [Oh-03] zeigten gute Ergebnisse. Am kooperierenden Biophysikinstitut bestehen umfangreiche Erfahrungen mit diesen dort kultivierten Zellen [Nge-04], [Schl-07].

### 2.3.2 Biointerface - Zell- und Gewebereaktion auf Materialien und Oberflächen

Die Vorgänge im Material-Gewebe-Interface sind trotz vielfältiger Erfolge interdisziplinärer Arbeitsgruppen bei weitem noch nicht ausreichend genug erforscht, um ein Zell- oder Gewebeverhalten auf Implantatmaterialien o. ä. zu prognostizieren [Ryc-06], [Thu-06].

Da die Abläufe von Zell-Proliferation, Apoptose oder toxischen Wirkungen *in vivo* ein komplexes System mit gegenseitigen Rückwirkungen darstellen [Sil-99], wird versucht, mit *in-vitro*-Versuchen einzelne Parameter herauszulösen. Im Kontext dieser Arbeit werden anhand einiger Arbeiten nachfolgend jene einzelnen Aspekte mit dem Fokus auf das Biointerface aufgezeigt, die unter den neuroprothetischen Implantatmaterialien in Kap. 2.1.2 noch nicht genannt wurden.

#### *Gewebereaktion aufgrund mechanischer und elektrischer Materialcharakteristika*

Die mechanischen Eigenschaften des Materials sind aus Zelladhäsionsgründen relevant. Die Steifigkeit des Substrats beeinflusst die Entwicklung und Differenzierung. Die Zellausspreizung ist bei hoher Steifigkeit geringer [Dis-05]. [Neb-04] ergänzt diese Aussage für die Zellmigration (hier auf Titan). Elektrische Spannung kann die Ausspreizung noch verringern [Gil-98]. Auch mechanische Kräfte beeinflussen die Zellentwicklung, bei alternierender pulsativer Belastung kann eine Zellausrichtung beobachtet werden [Sze-06].

### *Gewebereaktion aufgrund Oberflächenbearbeitung und -morphologie*

Die Morphologie der Substratoberfläche beeinflusst das Zellaufwuchsverhalten [Che-97], [Bas-02]. Mikrostrukturierte Oberflächen können eine Zellausrichtung bewirken [Jäg-05a], was anhand einer ganzen Reihe von Arbeiten verfolgt [Deu-04], [Ber-06], [Höh-06], [Beh-06] und an der folgenden punktuell und detailliert dargestellt wird.

Mit Endothelzellen und Fibroblasten stellt [Bar-03] die Effekte auf Graben durchzogenen Oberflächen dar. Auf Polystyren, Polycarbonat und photolithographisch bearbeitetem Glas bildeten die Zellen jeweils Substratform abbildende Morphologien; die chemischen Oberflächeneigenschaften bleiben allerdings dabei dominant.

[Leh-04] zeigt bei der Analyse von Proteinangebot und Ausspreizung (resp. Zelladhäsion und -migration) die Korrelation des Zellüberlebens zur überspannten Fläche. Dass die Tiefe in Silikon (MDX 4-4210, Dow Corning) mittels Abformtechnik eingebrachter Gräben für das Zellverhalten nicht erheblich ist, zeigt [Bra-97] anhand bei Hasen subcutan über bis zu 84 Tage implantierten Proben; die Gründe für die vorhandenen Unterschiede in der inflammatorischen Gewebe-Antwort und höheren Anzahl von Blutgefäßen gegenüber der unbearbeiteten Probe bleiben unklar. Die Arbeiten werden in [Bra-98a] mit der Betrachtung der Proteinfreisetzung in der extrazellulären Matrix (ECM) und des Fibroblasten-Zytoskeletts fortgesetzt. Die Arbeitsgruppe bringt mittels Photolithographie ähnliche Strukturen auch auf Titan auf [Bra-98b]. Intrazelluläre Auswirkungen in Fibroblasten auf mikrostrukturiertem Titan untersucht [Oak-93]. Auch bei [Neb-05] ist eine Zellausrichtung auf solchen Oberflächen feststellbar, wobei aber auch entscheidender Proteineinfluss (Fibronectin) herausgestellt wird. Photolithographische Techniken verbindet [Dun-02] mit Lasereinsatz auf PET; auf glatten oder nur wenig strukturierten Oberflächen ist das Zellwachstum am besten, die Effekte können aber nicht vollständig auf einen singulären Parameter zurückgeführt werden. Durch Nanostrukturen verringert sich gemäß [Cur-04] das Zellwachstum auf PMMA und PCL (Polycaprolactone) deutlich gegenüber unbearbeiteten Oberflächen. Epithelzellen und Fibroblasten auf strukturiert angeätztem Quarz zeigen bei [Cla-92] deutliche Ausrichtung, was erzwungenes Zellrichtungswachstum möglich erscheinen lässt. Einen größeren Einfluss als die Mikrostrukturierung selbst behalten jedoch die Oberflächeneigenschaften [Cla-94]. Dies unterstützt auch [Lu-03] gemäß dem Osteoblastenwachstum auf Titan- und Hydroxylapatit-Dünnschichten. [Kun-05], [Cha-04] und [Fil-05] bestätigen den Einfluss der mikrostrukturierten Oberfläche auf Zelladhäsion, -differenzierung bzw. -proliferation. [Raj-97a], [Raj-97b] beobachten ein gerichtetes Neuritenwachstum auf mikrostrukturiertem Quarz.

Mittels Laserabtragsverfahren wurden bei [Bre-04] Mikrostrukturierungen verschiedener Topographien eingebracht und die Benetzungsfähigkeit untersucht; ortsektiv angebundene Moleküle regen Zellen in ausgewählten Regionen zum Wachstum an. Eine Reihe von Untersuchungen zum Zell- (Fibroblasten) und Gewebeverhalten auf mittels photolithographischen Verfahren mikrostrukturiertem Silicium stellt die Arbeitsgruppe um Walboomers vor [Wal-98], [Wal-99b], [Wal-99a], [Wal-00], [Wal-01], wobei die Möglichkeit angewendet wird, dies als Abbildungsmaske für Polystyren oder Silikon zu verwenden und diese z. T. danach metallisch (Titan) zu besputtern. Ähnliche Arbeiten führt [Wel-02] für Polystyren, PMMA und Polycarbonat durch. [Yos-03] verwendet makroskopische, mechanische und schleiftechnische Strukturierungsmethoden. Das Maskenabbildungsverfahren wendet [Wan-03] mit Silikon an und erreicht die Ausrichtung von Fibroblasten und deren Ausspreizung.

Eine andersartige Mikrostrukturierung erhält [Shr-05] durch immobilisierte Peptide an der Oberfläche verschiedener Materialien (Glas, Polystyren) und bindet damit punktuell Zellen. Eine relativ große Breite an Untersuchungen von Laser prozessierten Oberflächen stellt [Nar-05] vor. Auf diamantähnlichen Kohlenstoff-Metall-Nanokompositen (DLC s.u.) wird die Fibroblastenproliferation erhöht; Osteoblasten werden mittels Laser Induced Forward Transfer (LIFT) erfolgreich auf Hydroxylapatit transferiert; die Strukturierung von Ormocer durch laserinduzierte Polymerisation mit anschließendem Maus-Neuroblastenwachstum wird gezeigt.

### *Gewebereaktion auf metallischen Materialien*

[Hor-06] weist nach, dass die Zellproliferation bei metallischem Kontakt abfällt (hier Ti, Ni, NiCr, 316L). Eine deutlich bessere Biokompatibilität von Platin/Iridium- (90/10) gegenüber Gold-Implantaten zeigt [Moh-97]. Gemäß [Chow-01] eignet sich Gold für den Langzeiteinsatz aufgrund der abnehmenden elektrischen Aktivität und seiner fehlenden Stabilität (Zerfall) nicht. [Ewa-06] weist eine ausgeprägte zytotoxische Wirkung von Gold auf hochdifferenzierte Zellen nach, was einen Hinweis auf eine direkte Neurotoxizität auf Sinneszellen im Innenohr gibt. Zur Feststellung der Immunantwort und allergischer Reaktionen auf metallische Implantatmaterialien (Nickel, Chrom-Kobalt, Molybdän) mittels Patch-Test empfiehlt [Tho-04] die Einbeziehung von zell- und molekularbiologischen Untersuchungen. Untersuchungen zur Anbindung von biologischem Gewebe an eine Titanoberfläche haben i. d. R. den Hintergrund einer optimalen Osseointegration (Endoprothetik) [Hel-98], [Hua-01], [Hua-02], [Kle-04], [Deu-04], [Hei-05], [Add-06], [Add-07], [Ese-05], [Hol-06], [Kur-05], [Sma-05], [Kar-05], [Not-01], [Pet-99] und lassen sich deshalb nicht ohne weiteres auf Elektroden und das CI übertragen. Einige der dort vorgestellten Methoden erscheinen aber für eine Adaption auf CIE möglich.

### *Gewebereaktion aufgrund von Partikeln in Kontaktelektroden*

Denkbar ist ebenfalls, dass durch den Einsatz von elektrisch leitfähigen Nanopartikeln der Platzbedarf für die leitenden Elemente gesenkt werden kann. Eine Beschichtung mit (Nano-) Partikeln kann die Zelladhäsion und das Zellwachstum entscheidend beeinflussen, wie [Corb-06] dies mit Gold-Nanopartikeln auf Polymeren (Polyethylenglycol, PEG) an Fibroblasten und neuronalen Zellen nachweist. Ob dies auch für CIE-Materialien erfolgen kann, müßten dahingehende eigene Forschungen zeigen.

### *Gewebereaktion aufgrund von Beschichtungen mit DLC*

Als Beschichtung auf Metallen und Polymeren wurde Diamond-like Carbon (DLC, Diamant ähnlicher Kohlenstoff) mit guten Ergebnissen für den Implantateinsatz untersucht [Fra-05b], [Klo-06]. Mit nanokristallinen Diamantschichten stellt [Klo-06] die Benetzungsfähigkeit von unterschiedlichen Materialien ein und ermöglicht eine Biofunktionalisierung durch kovalent angebundene Enzyme, um Protein-Multilayer zu generieren. DLC-Schichtherstellung auf Polymeren (PE, PET, PTFE, PS), kovalente Immobilisierung von Heparin und die Proliferation von Fibroblasten wurden im Projekt von [Ste-01] behandelt. Für den CI-Insertionsvorgang dürfte die Verminderung der Reibung durch DLC-Beschichtung hilfreich sein. Die Eigenschaften der DLC-Beschichtung richten sich allerdings nicht in Richtung der Zielsetzungsaspekte dieser Arbeit; z. B. wird Fibroblastenwachstum nicht reduziert [Ste-01], [Fra-05b].

### *Gewebereaktion aufgrund des Wasserkontaktwinkels*

Die Oberflächenenergie zwischen Fluiden und festen Oberflächen erfolgt über die Bestimmung des Wasserkontaktwinkels (WKW) [Moo-86], [Web-88]. Bei einem niedrigem WKW ( $0^\circ$  = vollständige Benetzung) spreiten sich auch Zellen auf einer Oberfläche weiter aus, die Adhäsionskräfte sind höher. Die Zelle kann sich einfacher (fort-)bewegen.

[Pra-06] variiert die Benetzbarkeit und untersucht die Zellproliferation (Muskelzellen) mittels PECVD-Technik aufgebracht Siloxan-Filmen anhand von technischen Parametern. In [She-02] wird Nylon und PET (Dacron) mittels Laser modifiziert und der WKW damit stark reduziert. Die Folge sind deutlich höhere Proliferationsraten der Fibroblasten. Auch [Klo-06] stellt die Benetzungsfähigkeit von unterschiedlichen Materialien ein und ermöglicht so deutlich höhere Fibroblastenproliferationsraten bzw. eine Oberflächenbiofunktionalisierung für den Implantateinsatz. [Jäg-05a] entwickelt ein System für Untersuchungen von Benetzbarkeit und Oberflächenrauheit von metallischen Substraten, dessen Zusammenhang z. B. [Kar-06] eruiert.

Festzuhalten ist demnach die Beeinflussung des Zellwachstums durch hydrophobe oder hydrophile Oberflächeneigenschaften (des Weiteren s.a. [Web-88], [Add-07], [Schu-06]). Dies wird in der vorliegenden Arbeit an Polyimid als potentiell Material für CIE untersucht.

### 2.3.3 Zellstimulation

Eine Stimulation von Zellen kann über verschiedene Wege erfolgen und entsprechend unterschiedliche Wirkungen haben. Anregung des Wachstums erfolgt nachvollziehbar durch die Schaffung definierter Nährstoffangebote, auf das z. B. ein LDD abzielt. Steigende Proliferation oder induzierte Zellantworten können über mechanische oder elektrische sowie optische Stimulation erreicht werden, wie z. T. im Vorkapitel dargestellt wurde. Weitere publizierte Stimulationsvarianten im relevanten CI-Bereich werden

#### *Neuritenwachstum*

Eine Stimulation des Neuritenwachstums (Dendritenaussprossungen aus Neuronen) konnte durch die Beigabe von neurotrophen Faktoren (NTF) wie z. B. GDNF und BDNF auf Silikonoberflächen in [Stö-06] erfolgreich gezeigt werden. Auf Halbleitermaterialien zeigt dies [Vol-05] an Nucleus cochlearis-Zellen. Dies unterstützt die Ziele von lokal induzierten Nervenzellaussprossungen [Daz-06], [Len-07]. Mit der Zuführbarkeit derartiger Agenzien über LDD setzt sich die vorliegende Arbeit in den Folgekapiteln auseinander.

#### *Optische Stimulation*

Die Einleitung von Aktionspotentialen bzw. Energie durch optische Methoden in Zellen oder Zellverbände wird z. T. in einzelnen Arbeitsgruppen verfolgt. Die Stimulation der Proliferation von humanen gingivalen Fibroblasten konnte bei [Kre-02] durch den Einsatz eines Low-Level Dioden-Lasers mit 809 nm *in vitro* erreicht werden. Laserinduzierte photochemische und photobiologische Zellantworten wurden in [Tau-01] beobachtet; abhängig von Zelltyp und Bestrahlungsparametern konnte eine niedrige Antwort der intracochleären Haarzellen festgestellt werden; die untersuchte Anregungsform wird mit anderen Therapien zur Tinnitusbehandlung verglichen, sie eignet sich jedoch nicht zur Haarzellenanregung zur Generierung eines Höreindrucks.

#### *Laserinduzierte akustische Potentiale durch mechanische Stimulation*

Erste Versuche zur Stimulation der Cochlea mit laserinduzierten mechanischen Pulsen wurden von [Fri-06] durchgeführt. Mit Hilfe eines 1,3 W Diodenlasers (813 nm Wellenlänge), wurden die äußeren Haarzellen stimuliert und die induzierten Effekte sowohl elektrophysiologisch (Cochlear Microphonics<sup>18</sup>) als auch durch die direkte Messung der Basilarmembranschwingungen mittels Laserinterferometrie objektiviert. [Ric-05] berichtet über die Evozierung von Compound-Action-Potentials (CAP) des Hörnervs durch Laserpulse, die auch nach Zerstörung der äußeren Haarzellen noch zu erhalten waren; dies wird durch eine direkte Anregung der Spiralganglienzellen durch den optoakustischen Impuls erklärt. Bei den hier dargestellten Stimulationsvarianten besteht weiterhin umfangreiches Forschungspotential für einen Transfer auf CIs.

### 2.3.4 Biofilm

Die in dieser Arbeit behandelten Oberflächenbearbeitungsverfahren können für die Unterbindung einer Biofilmbildung herangezogen werden (z. B. lokale Wirkstofffreisetzung, abweisende Materialoberflächen). Biofilme bestehen aus einer dünnen Schleimschicht (Film), in der Mikroorganismen (z. B. Bakterien, Protozoen) eingebettet sind. Biofilme entstehen, wenn sich Mikroorganismen überwiegend in wässrigen Systemen an Grenzflächen (meist einer festen Phase) ansiedeln.

In mehr als 60 % aller bakteriellen Infektionskrankheiten schützen sich die Erreger durch die Bildung von Biofilmen vor dem Immunsystem [Fux-05]. Hierunter fallen die mikrobielle Kontamination und Besiedelung von Implantaten, Kathetern und Instrumenten. Der zunehmende Einsatz von Kunststoffen in der Medizintechnik hat neben den großen inhärenten Vorteilen zu einer Verschärfung der Biofilmproblematik geführt.

---

<sup>18</sup> Elektrische Reizantworten des Innenohres, die durch mechanische Auslenkung der Haarzellen aufgrund einer akustischen Stimulation entstehen.

Besonders wegen der Affinität von Bakterien wie beispielsweise *Staphylococcus epidermidis* zu diesen Oberflächen sind etwa die Hälfte der nosokomialen Infektionen (Krankenhausinfektion) auf chirurgische Implantate zurückzuführen [Pat-05]. Biofilme entziehen sich in der Akkumulationsphase häufig dem Nachweis durch konventionelle Verfahren der Bakterienkultur [Sar-05]. In der Existenzphase kommt es, koordiniert durch das Quorum sensing (Kommunikationsfähigkeit von Einzellern), zum Ablösen größerer Bakterienansammlungen. Dadurch entsteht eine kontinuierliche Quelle für Keime, Bakterien usw., die zur Infektion von Patienten und u. U. bis hin zur häufig tödlichen Sepsis führen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit geschwächtem Immunsystem.

### *Zusammensetzung*

Der Biofilm enthält außer den Mikroorganismen hauptsächlich Wasser. Von den Mikroorganismen ausgeschiedene extrazelluläre polymere Stoffe (EPS) bilden in Verbindung mit dem Wasser Hydrogele, so dass eine schleimartige Matrix entsteht, in der Nährstoffe und andere Substanzen gelöst sind. Oft werden von der Matrix auch anorganische Partikel oder Gasbläschen eingeschlossen. Die EPS bestehen aus Biopolymeren, die in der Lage sind, Hydrogele zu bilden und die somit dem Biofilm eine stabile Form geben. Dabei handelt es sich um ein weites Spektrum von Polysacchariden, Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren.

Die Entstehung und Ausbildung unterteilt sich in Induktions-, Akkumulations- und Existenzphase. Im Inneren von Biofilmen werden gelöste Stoffe überwiegend durch Diffusion transportiert. Durch den in sich abgeschlossenen Charakter eines Biofilms können ihn „Schadstoffe“ wie Medikamente kaum penetrieren; es ist so gut wie unmöglich, alle dortigen Zellen zu erreichen [Eif-05]. Bakterien zeigen im Biofilm teilweise einen reduzierten Stoffwechsel (langsame Wachstumsraten) bis hin zu Ruhestadien (VBNC – „viable but not culturable“-Stadien) [Sze-03] und nehmen deshalb so gut wie keine antibiotischen Gifte auf, sie schützen sich im wesentlichen selbst durch Untätigkeit [Fle-00], [Fle-01], [Hor-95]. Aufgrund der erhöhten Antibiotika-Resistenz der Bakterien im Biofilm ist in vielen Fällen die Entfernung des jeweiligen Implantats erforderlich. Beispiele für häufig von Fremdkörper assoziierten Infektionen betroffene Medizinprodukte sind künstliche Herzklappen, Katheter, Gelenkprothesen und Herzschrittmacher [Hal-04]. Ursache für die Ausbildung eines Biofilms mit der Infektion als Makroproblem ist die Entwicklung der bakteriellen Kolonisation durch Mikroadhäsion [Dar-01].

Darüber hinaus sind Biofilme an Wundinfektionen, bakterieller Endokarditis und Mukoviszidose beteiligt [Hal-04], [Dre-02]. Zudem konnten Biofilme mit chronischer Mittelohrentzündung bei Kindern in Verbindung gebracht werden [Hal-06]. Arbeiten zur Untersuchung der Biofilme auf Silikon im trachealen Bereich führten [Hen-05] und [Schul-05] durch. Zur Unterdrückung der Ausbildung von Biofilmen erfolgten Arbeiten zu Oberflächenmodifikationen z. B. mit Silberbeschichtungen [Dar-99].

Im Bereich von Implantaten ist insbesondere die in [Eif-05] dargestellte „Unerreichbarkeit“ von Zellen „hinter“ einer Biofilmbarrriere der Grund, verschiedene Varianten von Oberflächenmodifikationen zu untersuchen – wie es in der vorliegenden Arbeit erfolgt –, um eine Ausbildung von Biofilmen zu unterbinden bzw. zu hemmen.

### **3 Ausgangssituation und Zielsetzung**

Implantierte Neuroprothesen sollen bei einem Ausfall von Sinnesorganen oder einer Unterbrechung von Nervenleitungsbahnen die Signaltransportkette schließen. Hierbei ist es grundsätzlich der medizinisch verfolgte Ansatz, möglichst viele Elemente der ausgebildeten organischen Systeme zu erhalten bzw. einzubinden.

Es wird angestrebt, am frühest möglichen Ort zu stimulieren, von welchem die eingebrachten Informationen auf den weiteren Weg über die Nervenbahnen zu den Zwischenknoten des zentralen und vegetativen Nervensystems und Gehirn (auditorischer Kortex) gebracht werden. Die Nerven(-fasern) sind dabei nicht lediglich kabelähnliche Weiterleitungsbahnen von afferenten oder efferenten Signalen, sondern vielmehr auch Information interpretierende Elemente. Ein wichtiger Aspekt für die Effizienz ist dabei, die Stimulationsignale dem ortsspezifischen natürlichen Reiz des intakten Systems nachzumodulieren.

#### **Beeinträchtigung der Signalübertragung**

Die zentrale Diagnose für den Einsatz eines CI bei taub Geborenen sowie später Ertaubten ist, dass die Signalkette nur bis zu den signalumwandelnden Nervenzellen unvollständig ist, die Weiterleitung der Signale von diesen Zellen bis in den auditorischen Kortex jedoch funktioniert.

CIs haben einige funktionsbegrenzende Faktoren, auf die an dieser Stelle in einem Überblick näher eingegangen werden soll.

- Ein CI ist in der Abbildung von Geräuschen durch die Anzahl der Kanäle begrenzt. Dies hängt mit der Nähe von CIE und den anzuregenden Nervenzellen und der damit verbundenen Kanaltrennung zusammen. Die vergleichsweise großen Elektroden stimulieren stets mehrere Nervenzellen, die Aufteilung nach Frequenzen wird dadurch unscharf [Ree-04]. Abhilfe kann eine enger an den Modiolus positionierte CIE bringen (eine hohe Anzahl überlebender auditorischer Neurone vorausgesetzt [Loi-99]).
- Seitdem CIE auf dem Markt sind, wurden bzgl. der Verwendung der Materialien stetig Modelle weiterentwickelt bzw. deren Elemente weiterverwendet. Eine systematische Durchsicht („Screening“) und Auseinandersetzung mit alternativen Materialien hat gemäß Publikationsstand bisher weniger vertieft stattgefunden.
- CIEs bestehen heute i. d. R. aus 22 (intracochleären) kleinen Elektroden, die in einen Elektrodenträger aus Silikon eingegossen sind (d. h. Informationsübertragung über 20 Kanäle aufgrund des erforderlichen Elektrodenpaars zur Erzeugung eines Strompotentials). Der Frequenzbereich des normalen und ungeschädigten jungen Gehörs reicht von ca. 16 – 20.000 Hertz [Boe-05]. Hiermit wird deutlich, dass ein CI die Menge an Informationen sehr stark vermindert. Begrenzungen für den CIE-Träger liegen in der Unterscheidung nah beieinander liegender Frequenzen. Unterhaltungen mit diversen Nebengeräuschen sowie telefonieren, wo das optionale Lippenlesen entfällt, stellen eine große Hürde für CI-Träger dar. Auch Musikgenuss ist zum Teil nicht oder allenfalls eingeschränkt möglich.  
Wunsch und Ziel ist es, in den nächsten Jahren die Anzahl der einzelnen Elektroden auf dem Elektrodenkörper von 22 um ein bis zwei Größenordnungen auf 100, 200 oder 1.000 zu erhöhen. Damit könnte die übertragbare Informationsmenge deutlich gesteigert werden [Schw-05]. In diesem Zusammenhang sind die Möglichkeiten aus Sicht der Materialauswahl erneut aufzugreifen und zu diskutieren. (Voraussetzung für eine bessere Selektion bei der Ansteuerung einzelner, für ein bestimmtes Frequenzband zu adressierender Zellen ist jedoch wie oben bereits erwähnt, eine nähere Positionierung der CIE an den Modiolus.)
- Auf und entlang der CIE bildet sich eine Fibroblastenpopulation aus. Die Zellschicht erhöht die Impedanz und schwächt damit die Nervenzellen erreichenden und stimulierenden Stromimpulse. Gleichzeitig kommt es damit zu einer „Verwaschung“ der elektrisch eingeleiteten Signale. Eine Forderung und



Inhalt der Forschung ist die Vermeidung des Zellwachstums von Fibroblasten auf dem Elektrodenträger, um eine bestmögliche und ungestörte Signalübertragung von den Elektroden zu den Nervenzellen zu erreichen.

Erfahrungen im Rahmen des operativen Einsatzes von CIE ergaben, dass Pharmaka, welche intraoperativ bei der mittels Cochleostomie eröffneten Cochlea eingegeben werden, eine verzögerte Impedanzerhöhung bewirkte (siehe Kap. 2.2.1 Wirkstoffapplikation in die Cochlea). Dies ließ sich auf vermindertes Fibroblastenwachstum zurückführen. Langzeituntersuchungen konnten allerdings nur eine zeitliche Verzögerung dieses Effektes nachweisen [Coc-05]. Eine interessante Therapieoption im Innenohr mit dem Ziel der Reduktion von Fibroblastenproliferation und Infektionsprozessen in Folge der Elektroden-Implantation bilden per Local-Drug-Delivery zur Verfügung gestellte Pharmaka [Wef-06a].

- Der Adressat der elektrischen Spannungen und Ströme sind die Nervenzellen, die den Reiz umwandeln und in den Nervenstrang zum Gehirn einleiten.

Wie aus der Evolution sowie medizinischen und z. B. biomechanischen Entwicklungen bekannt, werden biologische (Sub-)Systeme nur dann in ihrer Funktion aufrecht erhalten und ggf. ausgebaut, wenn ein Stimulus diese anregt. Untersuchungen haben gezeigt, dass nicht benötigte Nervenzellen (z. B. Spiralganglienzellen) in der Cochlea bei ausbleibendem Reiz degenerieren. Durch Zugabe von Wachstumsfaktoren (GDNF, BDNF) kann die Zelldegeneration aufgehalten oder tlw. sogar zu Gunsten von Wachstum gewandelt werden. Transferiert auf die Innenohrsystematik bedeutet dies, dass eine therapeutische Intervention mit einem länger anhaltendem lokalen Substanzangebot neurotropher Faktoren einen entscheidenden Vorteil für die Spiralganglienzellen im Modiolus der Cochlea bringen kann, um eine fortschreitende Apoptose aufzuhalten [Wef-06a], [Len-07], [Stö-06], [Wef-05], [Daz-06], [Wef-06b], [Stö-06], [Wis-06a], [Wis-06b], [Stö-07b].

- Ein optimaler Signaltransfer zwischen den metallenen Elektroden selbst und den Nervenzellen würde bei direkter Kontaktierung der Zellen mit der Elektrode erzielt werden. Dazu wäre ein gerichtetes Zellwachstum in Richtung der Oberfläche zu bewirken. Die Elektrodenträger selbst bilden bislang für die neuronalen Strukturelemente kein attraktives Ziel für eine enge Verbindung. Hierzu könnten ebenfalls Wirksubstanzen das Neuritenwachstum stimulieren und möglicherweise sogar ein direktes Aufwachsen von Dendriten/Spiralganglienzellneuriten auf die CI-Elektrode induzieren (sog. Neurotaxie).

Zusammenfassend lässt sich folgende Zielsetzung bei der fortschreitenden Entwicklung im Bereich der Neuroprothetik, hier speziell am Beispiel von CIs formulieren:

1. Systematische Betrachtung der Materialien für neuroprothetische Implantate sowie Abschätzung neuer Möglichkeiten durch die Verwendung von Alternativmaterialien oder Oberflächenmodifizierung,
2. Repression bis Vermeidung des Fibroblastenwachstums auf der CIE-Oberfläche,
3. Stimulierung des Nervenzellenwachstums mit dem Ziel einer direkten Ankopplung an die Elektrodenoberfläche.

Eine Optimierung der Elektrode würde die Hörqualität von CI-Trägern steigern, da komplexe Geräuschklassen besser erfassbar werden. Es ist zu erwarten, dass Errungenschaften in diesem Implantatbereich positive Einwirkungen auf andere Implantate/Implantatsysteme haben werden.

Generell muss unterschieden werden zwischen tauben Neugeborenen bzw. dem in der prälingualen Phase (vor dem Spracherlernen) Ertaubten und dem durch unterschiedliche Gründe postlingual bzw. im Erwachsenenalter Ertaubten. Der Austausch mit und der Zugang zu dem sozialen Umfeld sowie die Ausbildung eines „normalen“ Sozialverhaltens wird durch nichts stärker geprägt als durch Sprache (lässt man Blindheit hier außen vor). Sprache zu erlernen, wird wiederum maßgeblich durch die Fähigkeit zu hören bestimmt.

Taube Personen erlernen meist eine Sprache weniger vollkommen und werden dadurch häufig ihr Leben lang in sozial eher randständigen Gruppen gesellschaftlich weniger gut integriert (Gehörlosenschulen). Die

Ausgrenzung aus der Welt der Hörenden ist damit bereits vorprogrammiert. Die insgesamt hohen Gesamtaufwendungen für die lebenslangen Hilfestellungen bzw. Hilfseinrichtungen sind dabei auch als finanzieller Aspekt des allgemeinen Gesundheitssystems zu bedenken. Da die Sprachentwicklung die geistige Entwicklung (hin zu höheren Ausbildungsstufen) entscheidend beeinflusst, ist ein zentraler Ansatz, Tauben einen Höreindruck zu schaffen.

Die Verbesserung nur des Elektrodenkörpers wird einen Kostenanstieg zur Folge haben. Da das Implantat selbst jedoch in der Gesamtrechnung nur einen recht kleinen Teil ausmacht (siehe Kap. 2), ist die in dieser Arbeit erläuterte Forschungstätigkeit auch bei einer bei Umsetzung in die klinische Anwendung letzten Endes deutlichen Erhöhung der Kosten für ein CIE auch im finanziellen Gesamtrahmen vertretbar.

Durch das Neugeborenen-Hörscreening, bei dem die Unversehrtheit der mechano-fluiden Hörkette durch die Rückantwort der Membranauslenkung am runden Fenster festgestellt werden kann, können taub Geborene heute bereits früh identifiziert werden [IQW-07]. Bei später Ertaubten ist zwar das neue Erlernen des Hörens mit einem CI ebenfalls notwendig, die Nerven und Synapsen sind allerdings bereits ausgebildet, der Patient kennt Geräusche, Töne und Sprache und muss Eindrücke nicht erlernen, sondern „nur“ umlernen.

Mit diesen Ausführungen ist gleichfalls der Aspekt dargestellt, ob die fehlende Hörfunktion überhaupt einer Behandlung bedarf oder ob dies als gegeben hinzunehmen ist. Die erfolgten Erläuterungen zu den Lebens- und sozialen Umständen sowie Entwicklungsfähigkeiten Gehörloser unterstreichen die Notwendigkeit einer Versorgung. Mit den heutigen innovativen medizinischen und technischen Möglichkeiten ist es ethisch und gesellschaftlich gleichermaßen die Pflicht, diese auch in die Anwendung zu bringen und dem Patienten eine möglichst gute Versorgung zukommen zu lassen.

## 4 Lösungskonzept

Aus den in den Vorkapiteln dargestellten Konzepten und Ansätzen sowie den Zielsetzungsaspekten lassen sich die jeweils nachfolgend aufgeführten Lösungskonzepte formulieren.

### **Zielsetzungsaspekt 1:**

Systematische Betrachtung der Materialauswahl im Implantatbereich, speziell der Neuroprothetik, sowie Abschätzung neuer Möglichkeiten durch die Verwendung von Alternativmaterialien oder Oberflächenmodifizierung

*Konzept:*

Die insbesondere im neuroprothetischen Implantatbereich verwendeten Materialien werden ermittelt und in folgendem Zusammenhang diskutiert:

- Screening bisher speziell im neuroprothetischen Bereich untersuchter Implantatmaterialien
- Eigenschaftsermittlung und Abschätzung des Signalübertragungsverhaltens
- Eruiierung von Materialien, die aufgrund der Übertragungseigenschaften verminderte Baugrößen (Miniaturisierung) und damit eine Erhöhung der Kanalanzahl ermöglichen könnten
- Abschätzung zu Fragen bzgl. der Biokompatibilität
- Abschätzung zur Induzierung von Zellproliferation (Fibroblasten, neuronale Zellen)
- Untersuchung von Alternativmaterialien und Oberflächenmodifizierung

### **Zielsetzungsaspekt 2:**

Vermeidung des Fibroblastenwachstums auf der CIE-Oberfläche  
und

### **Zielsetzungsaspekt 3:**

Stimulierung des Nervenzellenwachstums mit dem Ziel einer direkten Ankopplung an die Elektrodenoberfläche

*Konzept:*

Das Zellwachstum auf den CIE-Materialien und modifizierten Oberflächen wird untersucht. Dabei wird langfristig angestrebt, differenzierte Methoden zur Vermeidung des Fibroblastenwachstums auf der einen Seite und einer Anregung des Nervenzellenwachstums bzw. einer Neuritenausprossung auf der anderen Seite anzuwenden.

Die exakten zellrelevanten Anforderungen an die Umgebungscharakteristika bzgl. Zytokinese, Mitose bzw. Apoptose sind äußerst komplex und noch nicht umfassend genug bekannt, um daraus erforderliche und im engen Rahmen definierte Zielparameter abzuleiten, die ein Zellwachstum induzieren, stagnieren lassen oder reduzieren.

- Materialeitig – und damit in enger Überlappung zum Zielsetzungsaspekt 1 – wird die Rückwirkung von Materialparameter und Oberflächenmodifizierung auf die Proliferation von Fibroblasten und neuronalen Zellen untersucht.

Der in die Cochlea implantierte Teil des CI hat zwei Oberflächenmaterialien: die metallischen Kontaktelektroden aus elektrisch leitfähigem Material und der umhüllende Elektrodenträger aus isolierendem Silikon. Folgende Bearbeitungsverfahren werden eingesetzt:

- Laserstrukturierung des Elektrodenträgers
  - Generierung von Strukturen durch abtragende Verfahren in Silikon (Ablation): Für die Untersuchungen in den Zellkulturen muss ein Verfahren entwickelt werden, welches eine quantitative Abschätzung der Oberflächenattraktivität für die Zellen ermöglicht. Dazu werden verschiedene Strukturmuster entworfen.
  - Generierung von Strukturen durch aufbauende Verfahren: Durch die 2-Photonenpolymerisation (2PP) können 3-dimensionale Strukturen auf verschiedenen Oberflächen aufgebaut werden. Die Ermittlung der Parameter für die 2PP ist dabei ein wesentlicher Teil der Untersuchungen. Es soll untersucht werden, welche 3D-Strukturen und welche Strukturgrößen eine Rückwirkung auf das Zellverhalten haben:
    - Gitter-Felder, Erzeugung und Untersuchungen zum Zellwachstum; Aufbau gitterartiger Strukturen, die sich in ihren Abmessungen an den Größen von Fibroblasten orientieren.
    - Voxel-Felder (Voxel - für Volumen-Pixel), Erzeugung und Untersuchungen zum Zellwachstum; Aufbau nadelartiger Strukturen zur Beeinflussung der Zellansiedlung.
  - Untersuchungen zur technischen Machbarkeit zur lokalen Freisetzung von Wirksubstanzen (lokale Wirkstofffreisetzung; Local Drug Delivery; z. B. Pharmaka): Vor dem Hintergrund der Beeinflussbarkeit von Zellwachstum durch Wirkstofffreisetzung sollen technische Möglichkeiten hierfür ermittelt, diskutiert und adaptiert werden. Substanzen könnten hierbei auf unterschiedliche Weise zugeführt werden:
    - gefüllte Kavitäten (Pharmaka u. a. Wirksubstanzen, Wachstumsfaktoren, z. B. eingearbeitet durch laserablative Trepanier-Bohrverfahren oder durch auf dem Implantatmaterial mittels 2PP aufgebauten Kavitäten),
    - Mikrokanäle (für eine Zuführung von Wirkstoffen mittels Pumpe; z. B. in das Implantatmaterial eingearbeitet durch laserablative Trepanier-Bohrverfahren).

Die unterschiedlichen Materialcharakteristika werden in Kapitel 5, die Untersuchungen zur Lasermaterialbearbeitung werden in Kap. 6, die Modifikation der Grenzflächeneigenschaften wird in Kap. 7 und die Untersuchungen zu Zellwachstum und Zellverhalten werden in Kapitel 8 dargestellt und diskutiert.

## 5 Materialcharakteristika

Der in die Cochlea implantierte Bereich des CI besteht aus zwei unterschiedlichen Komponenten:

- Die **stromführenden, metallischen Elemente** sind zum einen die Elektroden (heute i. d. R. 22 Stück), die die elektrischen Ströme übertragen, sowie zum anderen die Elektrodendrähte gleicher Anzahl, die das implantierte Empfängermodul mit den einzelnen Elektroden verbinden.
- In den **isolierenden Elektrodenträger** sind die vorgenannten Elemente eingebettet.

Um die in den Kapiteln 3 und 4 genannten Punkten zu behandeln, erfolgt in diesem Kapitel eine Betrachtung der relevanten Materialcharakteristika und des Modifizierungspotentials.

### 5.1 Elektroden

Die voneinander isoliert im Elektrodenträger eingebetteten Elektrodendrähte kommen mit dem organischen Gewebe nicht in Kontakt. Sie kontaktieren die Elektroden an der Unterseite. Für die Materialauswahl sind hauptsächlich die elektrischen Eigenschaften ausschlaggebend, weshalb aufgrund der Leitfähigkeit i. d. R. Platindrähte oder Platin-Iridiumdrähte verwendet werden. Flexibilität, Querschnitt und Anzahl wirkt sich auf die Flexibilität und Insertionsfähigkeit des in die Cochlea einzubringenden Teils aus. Auf die Drähte als leitende Verbindungselemente, dessen Leitungswiderstand ebenfalls von den unterschiedlichen verwendeten Materialien und der Leitungsdicke abhängt [Schü-02] sowie die nicht triviale Verbindungstechnik (z. B. mit Lot [Don-88]) wird hier nicht weiter eingegangen.

Zwischen zwei Elektroden wird durch Prozessor und Receiver eine Spannung aufgebaut. Über die physiologisch-salzhaltige Perilymphe wird der Strom zu den Nervenzellen geleitet.

Die Ströme werden über kleinste Flächen in der Größe von  $\sim 0,1 \text{ mm}^2$  [Rat-04] übertragen, weshalb hier geringe Impedanzen erforderlich sind. Da die Elektroden mit den perilymphatischen Zellen, den den Elektrodenträger überwachsenden Fibroblasten sowie u. U. mit den innenwandauskleidenden Endothelzellen in Kontakt kommen, muss ein biokompatibles, hochleitfähiges Material zum Einsatz kommen.

Nach der elektrischen Leitfähigkeit unterteilt man Stoffe in

- Leiter** (insbesondere alle Metalle), siehe Tab. 5.1, und
- Isolatoren oder Nichtleiter** (die meisten Nichtmetalle sowie Kohlenwasserstoffe und viele organische Verbindungen), typischerweise  $< 10^{-8} \text{ S/m}$ .
- Halbleiter**; Bei Halbleitern hängt die Leitfähigkeit von Faktoren wie Temperatur, Druck oder Belichtung ab. Die Leitfähigkeit liegt im Bereich zwischen Leitern und Isolatoren (Tab. 5.2). Diese Einteilung stammt aus der Zeit, als man die Eigenschaften spezieller Halbleiter wie Germanium und Silicium noch nicht kannte. Bei diesen lässt sich die Leitfähigkeit gezielt durch Dotierung (Einlagerung von Fremd-

Silber	62,0
Kupfer	58,0
Gold	45,2
Aluminium	37,7
Messing	15,5
Platin	9,66
Iridium	9,60
Eisen	9,93
Chrom	7,74
Titan	2,34
Edelstahl (1.4301)	1,36

Tab. 5.1: Elektr. Leitfähigkeiten Leiter [ $10^6 \text{ S/m}$ ] (bei  $25^\circ\text{C}$ ) [Ber-02], [Scha-03]

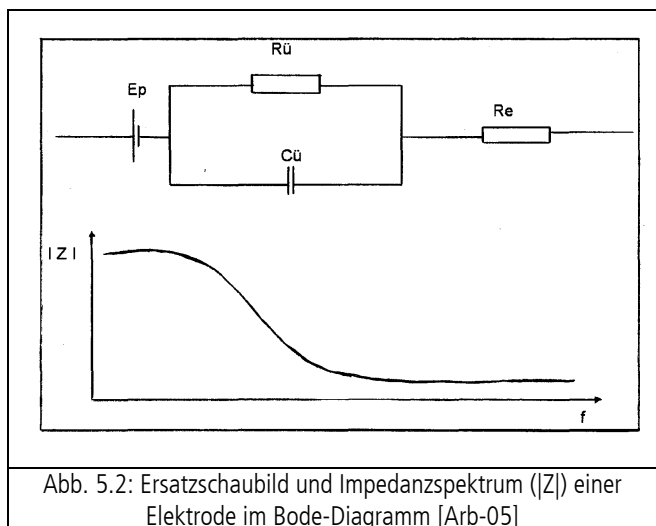
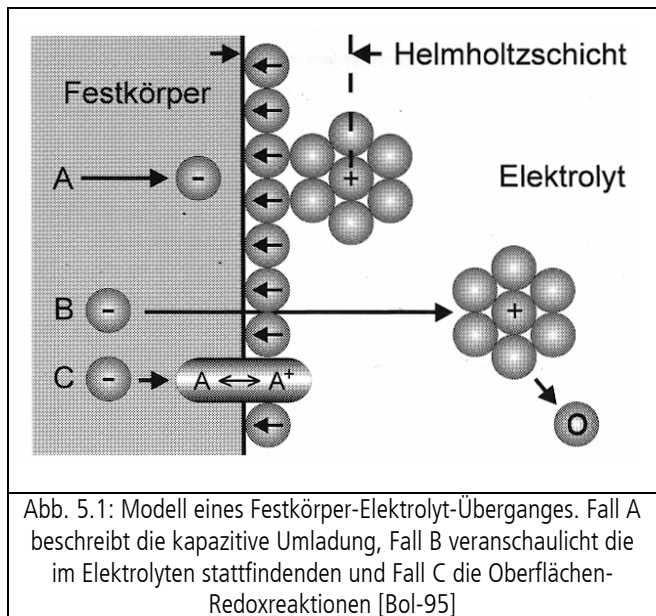
Meerwasser	$\sim 5 \text{ S/m}$
Leitungswasser	$\sim 0,05 \text{ S/m}$
reines Wasser	$5 \cdot 10^{-6} \text{ S/m}$ (oft bereits als Nichtleiter bezeichnet)
Silicium	$2,52 \cdot 10^{-4} \text{ S/m}$

Tab. 5.2: Elektr. Leitfähigkeiten Halbleiter [Ber-02], [Scha-03], [Wik-10b]

atomen) verändern. Diese Stoffgruppe ist vor allem deshalb interessant, weil sich damit spezielle Bauelemente der Elektronik herstellen lassen [Ber-02], [Scha-03], [Wik-10b], [Hor-94].

Bringt man eine Metallelektrode in den Körper und damit in eine Elektrolytlösung, so gehen aufgrund des Lösungsdrucks positiv geladene Metallionen in die Lösung über. Dem wirken der osmotische Druck und die Feldkraft des entstehenden elektrostatischen Feldes entgegen. Es kommt zu einer elektrischen Aufladung der Elektrode und zum Aufbau einer Schicht entgegengesetzter Ladung im molekularen Abstand von der Phasengrenze. Diese Helmholtzsche Doppelschicht (s. Abb. 5.1) verhält sich wie ein Kondensator mit molekularem Plattenabstand, wobei die Plattenspannung als elektromotorische Kraft anzusehen ist und als Galvanispannung bezeichnet wird. Reine Metallelektroden werden daher als polarisierbare Elektroden bezeichnet. Überzieht man diese Metallelektroden mit einem schwerlöslichen Salz (z. B. Ag mit AgCl), wobei das gleiche Anion im Elektrolyten zu finden sein muss (z. B. bei NaCl), so kommt man zu unpolarisierbaren Elektroden mit wesentlich geringeren und stabileren Galvanispannungen. Abb. 5.2 zeigt diesen auch bei neuroprothetischen Elektroden geltenden Zusammenhang beschreibendes Ersatzschaltbild. Dabei sind  $E_p$  die Polarisationsspannung,  $C_{\bar{u}}$  der kapazitive Anteil des Übergangswiderstandes (Helmholtzkapazität),  $R_{\bar{u}}$  der ohmsche Anteil des Übergangswiderstandes (Faradaywiderstand) und  $R_e$  der Elektrodenwiderstand [Arb-05], [Schü-02].

Diese Parameter hängen sehr stark von der Geometrie, d. h. von der Größe der aktiven Elektrodenfläche ab. Die Helmholtzkapazität ist direkt proportional und der Faradaywiderstand indirekt proportional zur Fläche. Diese Eigenschaften lassen sich durch Veränderungen der Oberfläche, der Materialstruktur und der Verwendung von Verbundwerkstoffen weiter optimieren. Eine wesentliche Anforderung an elektrische Leiter als Elemente einer Nervenlektrode ist deren Korrosionsbeständigkeit und damit ihre Langlebigkeit. Darüber hinaus müssen Elektroden-Kontakte niedrige Phasengrenzimpedanzen mit geringem Phasengang aufweisen und hohe Ladungsmengen reversibel übertragen können. Materialien werden im Fall der Elektrostimulation besonders stark korrosiv beansprucht. Empirisch wurden Grenzen verschiedener Materialien ermittelt, die die maximal pro Stimulationspuls übertragbare Ladungsmenge darstellen, unterhalb der es zu praktisch keiner (nachweisbaren) Korrosion kommt [Schü-02], (Tab. 5.3). Ausschlaggebend für die maximal übertragbare Ladungsdichte ist die Eigenschaft der reversiblen Bildung von Oxidationsstufen. Platin bildet zwei Oxide aus, während beispielsweise Iridium vier reversible Oxidationsstufen hat.



Basis der Materialentwicklung für CIE stellen, wie in Kap. 2.1 erwähnt, die bei Herzschrittmachern als älteste Neuroprothesen angewendeten Materialien dar [Cla-84], [Jae-02]. 1988 bezeichnet [Deh-88] Platin bzw. Platin/Iridium (90 % /10 %) als das hierfür klassisch verwendete Elektrodenmaterial. Die zwischenzeitlichen Untersuchungen über Kohlenstoff bis zu Edelstählen [Bol-95], Elektrodenspitzen aus gesintertem Titan [Hir-84] und Titanitrid [Bol-95] bestätigen letztlich die Verwendung der Platinmetalle Platin und Iridium (einschließlich Rhodium, Ruthenium, fraktal<sup>19</sup> abgeschiedenes Iridium und Iridium-Oxid-Schichten auf der Oberfläche), die Elektroaktivität und exzellente Biokompatibilität [Frö-96] vereinen (Diagr. 5.1). Es kommt fortan fast ausschließlich Platin/Iridium (90 % /10 %) zur Anwendung [Bha-02].

Anhand des Warburg-Modells lassen sich die Impedanzen unterschiedlicher Elektrodenmetalle miteinander vergleichen [Ged-03]. Hierbei handelt es sich um eine geringe Stromdichten-Kapazität ( $C_w$ ), welche sich über  $B/f^\beta$  berechnen lässt, wobei  $B$  und  $\beta$  abhängig von der Metallart sind und  $f$  die Frequenz der Stromdichte darstellt, die zur Messung benötigt wird. Die Reaktanz<sup>20</sup> ( $1/2\pi f$ ) ist eine der wichtigsten Merkmale der Grenzflächen-Impedanz. Hierfür wird die Warburg-Kapazität pro Flächeneinheit ( $\mu F/cm^2$ ) benötigt und in Betracht gezogen. Je höher die Warburg-Kapazität, desto geringer die Elektroden-Gewebe-Impedanz (s. Tab. 5.4).

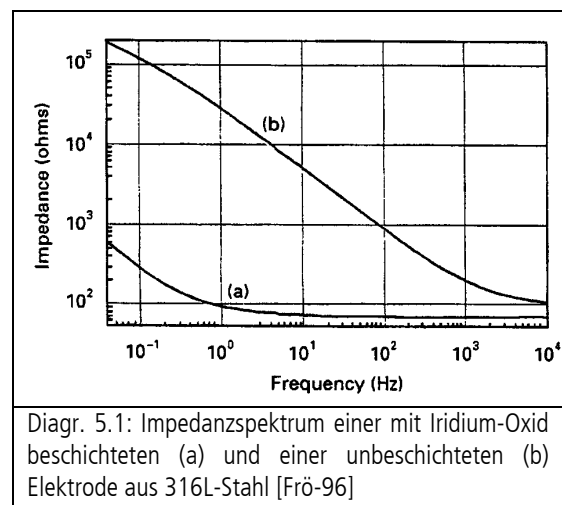
Die hohe elektrische Leitfähigkeit, das biokompatible und nahezu bioinerte Verhalten von Platin [deH-02] prädestinieren Platin-Legierungen für den Einsatz als Bioelektroden. Für die Herstellung von Bioelektroden wird daher hier ebenfalls sehr häufig eine Platin-Iridium-Legierung, mit 90 %igem Platin- und 10 %igem Iridiummassenanteil, eingesetzt, da es sehr korrosionsbeständig ist und außerdem durch niedrige Schwellenpotentiale für die elektrische Stimulation interessant ist. Eine zusätzliche Platinisierung der Oberfläche, d. h. das Auftragen einer rauen (fraktalen) Edelmetallschicht, kann die Oberfläche stark vergrößern. So verwendet man beispielsweise fraktale Oberflächen aus Iridiumoxid, um die Elektrodenoberfläche um einen Faktor bis zu 2000 zu vergrößern. Dadurch sinkt die Stromdichte und die elektrochemischen Prozesse verlaufen länger im reversiblen Bereich. Überdies wird die Elektrodenimpedanz um fast zwei Größenordnungen [Bla-97] gesenkt und die Lebensdauer der Elektrode erhöht. Dieser Prozess bewirkt ferner, dass die Elektrodenimpedanz im Bereich 1-100 kHz nahezu konstant und somit eine gleichmäßigere Stimulation gewährleistet ist [Hab-04].

Die Ladungswerte und Impedanzspektren für unterschiedliche Elektrodenmaterialien stellt [Mok-04] zusammen und fokussiert auf die in Argon-Sauerstoff-Plasma besputterte Iridium-Oxid-Oberfläche (sputtered iridium oxide films = SIROF) einschließlich anschließender Aktivierung (Diagr. 5.2). Auch tabellarische Lis-

Material	Übertragbare Ladungsdichte [ $\mu C/cm^2$ ]
Gold	20
Edelstahl 316LVM*	50
Platin	75
Platin/Iridium	400-10.000
Iridiumoxid	3.000

\*) 60% Fe, 18% Cr, 14% Ni, 2% Mn, 3%Mo

Tab. 5.3: Maximal übertragbare Ladungsdichte pro Phase von verschiedenen Materialien [Agn-90], [And-92], [Schü-02]



<sup>19</sup> Fraktal ist ein von Benoît Mandelbrot (1975) geprägter Begriff (lat. fractus: gebrochen), der natürliche oder künstliche Gebilde oder geometrische Muster bezeichnet, die einen hohen Grad von Skaleninvarianz bzw. Selbstähnlichkeit aufweisen. Das ist beispielsweise der Fall, wenn ein Objekt aus mehreren verkleinerten Kopien seiner selbst besteht.

<sup>20</sup> Die Reaktanz (auch Blindwiderstand) verursacht eine Phasenverschiebung zwischen Spannung und Strom. Der Wert ist frequenzabhängig.

tungen von [Shr-00] zeigen die prädestinierenden Eigenschaften von Platinelementen als ideale Elektrodenmaterialien auf. [Rat-04] fasst zusammen, dass Pt/Ir-Elektroden Stimuli mit Ladungsdichten bis zu  $150\mu\text{C}/\text{cm}^2$  und einem Stromfluss bis  $75\mu\text{A}$  ( $200\mu\text{s}$  Rechteckimpulse) zulassen und keine Alternativmaterialien Werte in diesen Bereich zeigen. Einzig Pt-Ir-Elektroden mit aktivierter Ir-Oxidbeschichtung können diese Werte bei kontinuierlicher Stimulation auf  $1,2\text{mC}/\text{cm}^2$  (kurzzeitige Werte im Bereich 4 bis  $27\text{mC}/\text{cm}^2$ ) bzw.  $600\mu\text{A}$  [Rat-04] noch steigern und stellen damit das konkurrenzlos auszuwählende Material für CI-Elektroden dar.

Zur Vollständigkeit und Übersichtlichkeit werden nachfolgend die Ergebnisse der im Kapitel 2.1 zitierten Arbeiten weiterer Materialien, in denen Untersuchungen im Feld Bioelektroden/Neuroprothetik außerhalb der Platingruppe erfolgten, zusammengestellt:

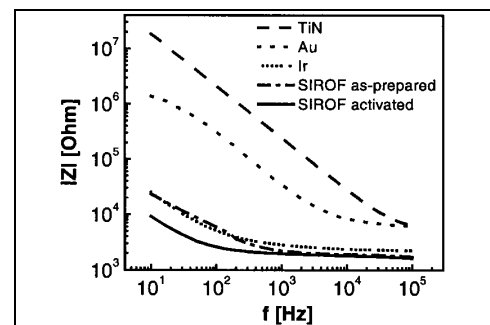
- Die Stoffgruppe um Titan wird stetig bei Untersuchungen mit berücksichtigt. Hier zeigen Legierungen wie Titan-Gold oder Beschichtungen wie Titanitrid zwar noch bessere Ergebnisse als Titan selbst, an die Eigenschaften bzw. Werte der Platingruppe reichen sie jedoch nicht heran.
- Keine Alternativen bieten folgende Materialien: Gold (fehlende Langzeitstabilität); Silber/Silberchlorid-Elektroden (bewirken Entzündungsreaktionen); Chrom (nicht biokompatibel); Siliciummaterialien (als Elektroden oder Leiterbahn; mangelnde Flexibilität durch hohe Sprödigkeit für einen Einsatz im CI). Ohne Alternativpotential erfolgten ebenfalls Untersuchungen an Kupfer, Messing, Aluminium, Eisen, Edelstahl, Tantal, Wolfram, Indium-Zinn-Oxid, elektroplattierter Nickelbeschichtung, Kohlenstoffe (einschließlich DLC, bei dem jedoch bisher keine Aussagen zum elektrischen Übertragungsverhalten getroffen wurden).
- Fokussierte Oberflächenbearbeitungsverfahren zur Verbesserung der Eigenschaften bzgl. der Zielsetzungsaspekte dieser Arbeit konnten nicht ermittelt werden.

Die systematische Betrachtung der Materialcharakteristika und Eruiierung potentieller Alternativmaterialien bzgl. der in Kap. 3 und 4 genannten Zielsetzungsaspekte insbesondere im Hinblick auf ideales elektrisches Übertragungsverhalten (Erhöhung der Übertragungsrates durch Impedanzreduktion und damit die Möglichkeit einer Erhöhung der Elektrodenanzahl durch Miniaturisierung der Elektroden) sowie der Biokompatibilität anhand bisheriger Untersuchungen und der Publikationslage ergibt zusammengefasst folgendes:

- Für die Materialien der Platingruppe (Platin, Iridium, Indium, Rhodium, Ruthenium) mit äußerst ähnlichen Eigenschaften existieren nach heutigem Wissenstand keine leistungsfähigeren Alternativmaterialien für dieses Einsatzfeld. Bezogen auf den übertragbaren Strom pro Flächeneinheit sind bisher keine Materialien für CIs bekannt, die Werte in der gleichen Größenordnung wie Platin/Iridium (90/10) erreichen.
- Dabei verbessert Iridium-Oxid die Übertragungseigenschaften noch einmal deutlich, insbesondere fraktal abgeschiedenes und im Idealfall aktiviertes Iridium-Oxid.

Metal type	Warburg-Kapazität [ $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ]
Platinum black heavy (estimated)	$149,700f^{0,365}$
Platinum-Iridium black	$8619f^{0,299}$
Platinum-black medium	$4950f^{0,365}$
Platinum-Iridium (Pt-Ir)	$2696f^{0,79}$
Copper (Cu)	$705f^{0,518}$
Rhodium (Rh)	$112f^{0,210}$
Silver (Ag)	$103f^{0,259}$
Stainless steel (SS)	$161f^{0,525}$
Platinum (Pt)	$21,6f^{0,143}$
Stainless steel (SS)	$17,2f^{0,258}$
MP35N (Ni Co Cr Mo)	$8,4f^{0,127}$
Palladium (Pd)	$7,3f^{0,113}$
Aluminium (Al)	$2,94f^{0,126}$

Tab. 5.4: Warburgkapazität von Metallen (0,9 %ige Kochsalzlösung, RT) [Ged-03]



Material	$Q_{\text{CDC}} (\mu\text{C cm}^{-2})$
Au	490
TiN	687
Pt	4134
Ir	17 078
$\text{IrO}_x$	28 450
$\text{IrO}_x(\text{after activation})$	95 100

Diagr. 5.2: Impedanzspektrum (oben) und Ladungswerte (unten) verschiedener Elektrodenmaterialien nach [Mok-04]



- Einzig Platinum Black ist als neuroprothetisches Elektrodenmaterial noch ungenügend untersucht und lässt Verbesserungsmöglichkeiten erwarten. Bei kleineren Elektrodenübertragungsflächen könnte mit diesem Material eine Erhöhung der Elektroden- bzw. Kanalanzahl und – bei noch näherer Platzierung am Corti-Organ bzw. dem Modiolus mit den Spiralganglienzellen – eine höhere Ortselektivität der Signale erreicht werden.

*Modifikation der Elektrodenoberflächen zur Steuerung des Zellwachstums*

Der Flächenanteil der Oberfläche des isolierenden Elektrodenträgers ist mit > 75 % deutlich größer als der Anteil der metallisch leitenden Elektroden. Eine Vermeidung des Überwachsens des Elektrodenträgermaterials wird deshalb effektiver sein, als eine Begrenzung dieses Effekts auf die metallischen Elektrodenflächen. Dieser Zielsetzungsaspekt wird dementsprechend in dieser Arbeit anhand der Modifikation des Trägermaterials verfolgt.

## 5.2 Elektrodenträger

Es ist für die Isolation der einzelnen stromführenden Drähte sowie der Elektroden ein nichtleitendes, für die Insertion sehr flexibles und biokompatibles Trägermaterial erforderlich.

Heute kommen im Bereich neuroprothetischer Implantate im Allgemeinen Silikon und Polyimid (nicht bei CIE) zum Einsatz. Wie anhand der zitierten Publikationen im Kapitel 2.1 dargestellt wurde, gab es Untersuchungen in diesem Anwendungsfeld des Weiteren zu den Träger- oder Kapselungsmaterialien Silicium, Parylen, Polycarbonat (PC), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polytetrafluorethylen (PTFE), Polyurethan (PU) und den degradablen Materialien Poly-L-Lactid (PLLA) und Poly-Lactid-co-glycolid (PLGA).

### Isolatoren: Isolationsschichten und Elektrodenkörper

Isolatoren werden sowohl als Isolationsschicht zwischen den Drähten benötigt als auch als Elektrodenkörper, der die eigentlichen Elektrodenkontakte trägt. Für den Einsatz als Isolationsschicht steht ein möglichst hoher spezifischer elektrischer Widerstand (Volumenwiderstand) bei geringer Wasserabsorption im Vordergrund. Die Ansprüche an ein CI-Elektrodenträgermaterial liegen im Wesentlichen bei dessen mechanischen Eigenschaften. Hier sind elastische und weiche Stoffe erforderlich, die zu möglichst geringer Irritation von angrenzendem Gewebe führen [Agn-90] [Schü-02].

Material	Volumenwiderstand ( $\Omega\text{-cm}$ )	Wasserabsorption (%)	Zugfestigkeit (N/mm <sup>2</sup> )	ReiBdehnung (%)
Silikon	10 <sup>15</sup>	1...12	5,5...7	50...400
Polyurethan	10 <sup>11</sup> -10 <sup>15</sup>	0,02-1,5	1,2...70	100...1.000
PMMA	10 <sup>15</sup>	0,3	70...80	5
PTFE	10 <sup>18</sup>	0,01	20...40	200
Parylen C	10 <sup>17</sup>	0,06	70	200
Epoxidharz	10 <sup>12</sup> -10 <sup>17</sup>	0,08...0,15	28...90	5
Polyimid	10 <sup>16</sup>	0,05...0,25	70...210	5...110
Polycarbonat	10 <sup>16</sup>	0,15	70	18

Tab. 5.5: Isolationsmaterialien für Implantate [Schü-02], [Ede-99], [Win-02], [Bla-98]

Als Isolationsmaterialien im neuroprothetischen Bereich sind PTFE und Polyimid weit verbreitet, wohingegen Silikon das am häufigsten als Elektrodenkörper verwendete Material ist, was nicht zuletzt auf seine ausgezeichnete Gasdurchlässigkeit ( $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H_2$ ) zurückzuführen ist, die die Bildung von Bindegewebe an der Implantatoberfläche minimiert [Schü-02], [Bat-84b]. Eine Aufstellung von Isolationsmaterialien für Implantate ist in Tab. 5.5 zu finden, wobei es sich hier nicht um konkrete chemische Zusammensetzungen, sondern um Materialgruppen handelt. Aus diesem Grund dürfen die in der Tabelle eingegebenen Eigenschaften nur als Anhaltspunkte verstanden werden [Schü-02], [Ede-99], [Win-02], [Bla-98], [Bla-06].

Material	CTI
Poly(methyl methacrylate)	30
Polycarbonate membrane	30
Epoxy	32
Polyurethane	40
Ethyl cellulose	56
Polysulfone	56
Polyethylene	65
Silicone rubber	81
Polyvinyl chloride (prepared with toxic agents)	763
Maximum	1500

Tab. 5.6: Kumulativer-Toxizitäts-Index (CTI) [Web-88]

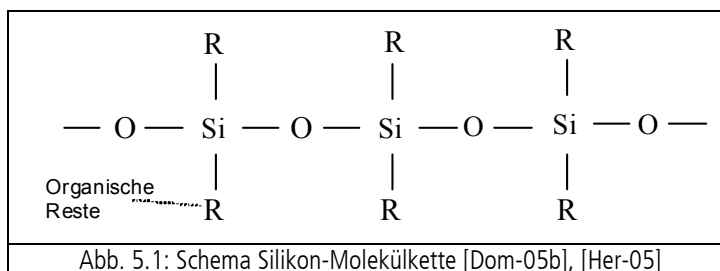
[Web-88] gibt zu polymeren Implantatmaterialien einen Kumulativen-Toxizitäts-Index (CTI) an (Tab. 5.6). Unterhalb von 100 spricht man von niedrigem Tox-Potential, welchem Silikon (silicone rubber) entspricht. Polyimid und Ormocer als moderne, neben Silikon ebenfalls in dieser Arbeit behandelte Werkstoffe sind noch nicht aufgenommen.

Es können für die CIE neben Silikon keine weiteren geeigneten Alternativmaterialien außer Polyimid identifiziert werden, die die hohen Anforderungen an Flexibilität und Biokompatibilität erfüllen und zusätzlich Potential zur Begrenzung des Fibroblastenwachstums erkennen lassen. Daher folgen weitergehende Untersuchungen an diesen beiden Materialien.

### 5.2.1 Silikon

Silikon ist eine Sammelbezeichnung für eine umfangreiche Gruppe polymerer Verbindungen, in denen Siliciumatome über Sauerstoffatomen ketten- bzw. netzartig miteinander verknüpft sind (Abb. 5.1). Unter Silikon versteht man chemisch ein Polydimethylsiloxan (PDMS). Zusätzlich sind diese Siliciumatome mit Kohlenwasserstoffresten verbunden, z. B. Methyl-, Ethyl-, Phenyl- oder Propylgruppen [Dom-86], [Koh-77], [Sto-75]. Silikone bestehen folglich aus den Elementen Si, O, C und H.

Typisch ist die knäuelartige Form des Moleküls. Dabei sind die jeweiligen Gruppen um die Si-O-Si-Kette frei drehbar (Abb. 5.2). Die linearen Silikonpolymere können unterschiedlich stark miteinander vernetzt, d. h. über Atomgruppen miteinander verbunden sein [Men-02], [Dic-05].



Man unterscheidet lineare, verzweigte, zyklische und vernetzte Silikone. Abhängig vom Vernetzungsgrad und steigender Kettenlänge erhält man dünnflüssige (Silikonöle), dickflüssige, gelartige (sirupartiges Silikon) und schließlich feste Silikone. Die ursprüngliche Bezeichnung „Silicone“, im deutschen Sprachgebrauch Silikon, stammt aus der englischen Ableitung für Silicon und Cetones (Silicium und Ketone), da die in den Silikonen enthaltenen Bausteine  $R_2Si = O$  im Prinzip einem Keton mit der Formel  $R_2C = O$  entsprechen. Einen nicht trivialen Nebenaspekt stellen hierbei übrigens Übersetzungsschwierigkeiten dar: silicone (engl.) ist das im deutschen bekannte Silikon, silicon (engl.) ist vielmehr das Silicium; eine (unrichtige) deutsche Schreibweise 'Silicon' verwirrt hiermit darüber hinaus.

Die Bezeichnungen Silikon, Polydimethylsiloxan (PDMS), Polysiloxan als Kurzform sowie Silastik (als Kunstwort aus Silikon und Plastik) sind synonym zu verwenden, es handelt sich hierbei um das gleiche Material [Koh-77], [Bra-03], [Hel-04], [Ata-08], [Bla-98].

*Eigenschaften*

Silikone zählen zu den Kunststoffen mit den besten dielektrischen<sup>21</sup> Eigenschaften [Tom-90]. Hierbei sind im Rahmen von 20-200°C die Werte weitgehend von der Temperatur unabhängig (s. a. Tab. 5.7). Hinzuzufügen ist in diesem Zusammenhang die gute Kriechstromfestigkeit von Silikonen.

Silikone besitzen eine sehr hohe thermische Beständigkeit. Der Grund dafür ist in dem stabilen Si-O-Si Gerüst zu sehen [Tom-90], [Koh-77]. Die Herstellung erfolgt über Polykondensation oder Polyaddition [Dic-05]. Bei der Polykondensation vernetzen sich Monomere in stufenweiser Reaktion unter Abspaltung von Nebenprodukten (häufig Wasser). Durch Hydrolyse von Dimethyldichlorsilan (und Methyltrichlorsilan) bildet sich das entsprechende Silanol, das durch Wasserabspaltung (Polykondensation) Silikon bildet (Abb. 5.3). Bei der Polyaddition sind Katalysatoren zur Initiierung erforderlich. Es bilden sich im ersten Schritt stufenweise Kohlenwasserstoffketten (Oligomere), die sich ohne Bildung von Nebenprodukten an längere Ketten anbinden [Bar-00], [Dom-05b].

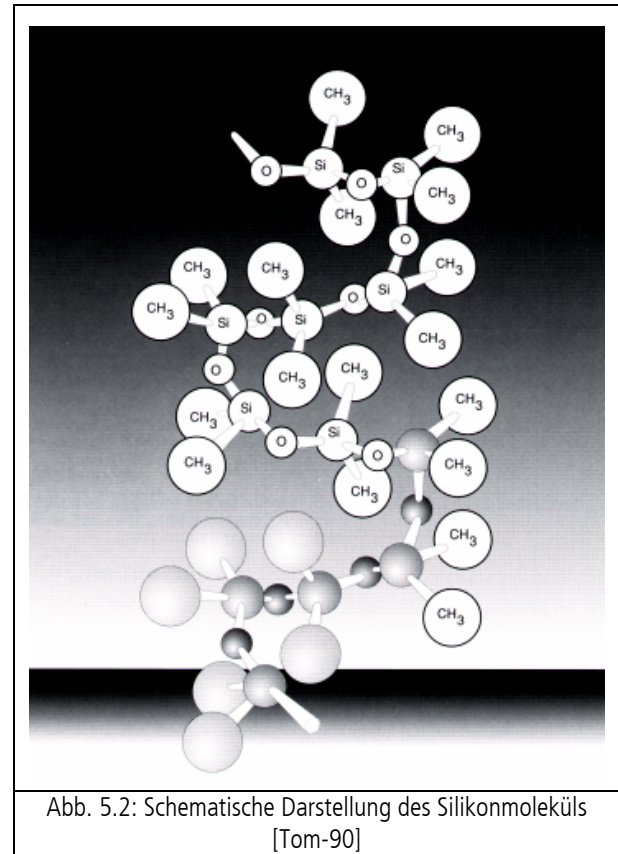


Abb. 5.2: Schematische Darstellung des Silikonmoleküls [Tom-90]

Der stark hydrophobe<sup>22</sup> Effekt der Silikone ist den Methylgruppen zuzuordnen. Silikonfilme sind äußerst spreitungsfähig, so dass die hydrophoben Effekte mit geringen Substanzmengen erzielt werden. Das hohe Spreitungsvermögen ist eine Folge der geringen intermolekularen Bindungskräfte. Dies äußert sich in niedrigen Werten der Oberflächenspannung (20,4 Nm/m [Rat-04]). In engem Zusammenhang zu der Hydrophobie stehen die Trenneigenschaften von Silikonen gegen klebrige Substanzen wie Fette, Öle und Kunststoffe [Bay-89], [Bat-84a].

Silikone zeichnen sich (mit Ausnahme der niederviskosen flüchtigen Verbindungen) durch eine bemerkenswerte Indifferenz gegenüber lebenden Organismen aus. Der Grund dafür ist der polymere Charakter dieser Produkte, der ein Passieren biologischer Membransysteme und die für biologische Systeme schwierige Spaltung der Si-O-Bindung erschwert (eine relativ starke Bindung mit einer Bindungsenergie von  $3,7 \cdot 10^2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

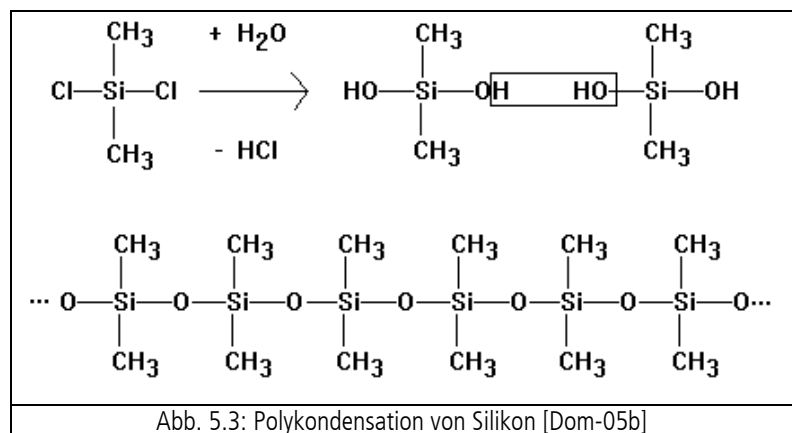


Abb. 5.3: Polykondensation von Silikon [Dom-05b]

<sup>21</sup> nichtleitend; isolierend

<sup>22</sup> wasserabweisend; im Gegensatz zu hydrophil - wasserliebend, benetzend

[Däm-06]) [Bat-84a].

Bei oraler Einnahme zeigen Silikonöle lediglich laxative<sup>23</sup> Effekte. Silikone wurden in sehr umfangreichem Maße als Prothesenmaterial erprobt (s. Kap. 2.1.2). Die Vorteile von Silikon liegen in seiner Stabilität und Geschmeidigkeit, es ist chemisch [Lar-04] und nach [Bat-84b], [Kur-05] auch physiologisch inert. Allerdings weisen z. B. [Dol-04] und [Rod-08] nach, dass es speziell bei Mamma-Implantaten zu Einkapselung und Lipidfreisetzung kommt. Silikon wird hier in erhöhter Menge in der Leber nachgewiesen [Pfl-95]. Dies kann hier vernachlässigt werden, da der CI-Elektrodräger aus Silikon sehr klein im Vergleich zu Mamma-Implantaten ist.

In die Umwelt gelangen Silikone vor allem in Form von Ölen und deren Derivaten (Antischaummittel, Wachse, kosmetische Zubereitungen). Die bisherigen Erfahrungen zeigen jedoch keinerlei Wirkung hinsichtlich Toxizität, Mutagenität<sup>24</sup> und Teratogenität<sup>25</sup> auf Tiere und Wasserlebewesen und deuten auf keinerlei Belastung von Ökosystemen hin [Bat-84a].

Dichte	[g/cm <sup>3</sup> ]	0,76 bis 1,07
Zugfestigkeit	[MPa]	2 bis 10
Bruchdehnung	[%]	50 bis 800
Glasübergangstemperatur	[°C]	-120 bis -125
Wasseraufnahmefähigkeit	[%]	0,02 bis 0,1
Wasserkontaktwinkel	[°]	101 bis 109

Tab. 5.7: Eigenschaften von Silikon nach [Rat-04], [Nus-04], [Hou-95]

Für medizinische Silikone werden i. d. R. solche ohne Phenylgruppen verwendet, um eine eventuelle Toxizität durch aromatische Abbauprodukte auszuschließen [Hil-01]. Zur Herstellung von PDMS werden unterschiedliche Vernetzungsreaktionen angewendet. Im Bereich der „medical-grade“-Silikone bedient man sich üblicherweise der Kaltvernetzung (RTV, room temperature vulcanization) durch Hydrolysierung in Anwesenheit von Platinkatalysatoren. Im Gegensatz zur Heißvernetzung (HTV, hot temperature vulcanization) oder Kondensationsvernetzung entstehen dabei keine Spaltprodukte, die sich negativ auf Gewebe und Blutverträglichkeit auswirken können [Hil-01]. Bei der Herstellung von CIs der Fa. Cochlea werden die Silikone LSR 30 und HCRP 50 eingesetzt, an denen die Untersuchungen dieser Arbeit erfolgten. Die „Liquid Silicone Rubber“ (LSR, Flüssigsilikone) stellen eine Silikongruppe dar, die aus zwei Komponenten besteht. Diese durch Spritzguss oder Fließpressen gefertigten, hochfesten Dimethyl-Silikon-Elastomere finden vor allem Verwendung in der Medizintechnik; hier werden sie größtenteils in Form von Langzeitimplantaten eingesetzt. Der Hersteller liefert die zwei benötigten Komponenten getrennt. Werden die Komponenten zu gleichen Teilen gemischt, entsteht ein haltbarer Elastomer. Der Aushärtungsprozess erfolgt in etwa 20 Sekunden bei einer Temperatur von 160°C, kann durch Erhöhung der Temperatur aber verkürzt werden. Die physikalischen Eigenschaften lassen sich stabilisieren, indem das Elastomer nicht augenblicklich weiterverarbeitet wird, sondern eine zeitlang nachhärtet. Die Bezeichnung LSR 30 charakterisiert ein Flüssigsilikon mit dem Härtegrad Shore-A von 30<sup>26</sup>. Vorteile der LSR finden sich u. a. in der optischen Klarheit, der schnellen Mischung der Komponenten bei hoher Temperatur und in der Exaktheit der Formteile. Es entstehen keine flüchtigen Nebenprodukte während des Mischvorganges, daher sind LSR ideal für die automatisierte Massenproduktion [App-07]. Im Gegensatz zu den LSR bestehen die „High Consistency Rubber Peroxide“ (HCRP) aus nur einer Komponente und haben eine wesentlich höhere Viskosität. Ähnlich dem LSR wird auch dieses Elastomer für Langzeitimplantate verwendet. Die Bezeichnung HCRP 50 charakterisiert ein Elastomer mit dem Härtegrad Shore-A von 50. HCRP kann in allen herkömmlichen Bereichen der Kunststoffverarbeitung bearbeitet werden wie beispielsweise in Press- oder Prägevorgängen. Die Aushär-

<sup>23</sup> laxativ: abführend

<sup>24</sup> Mutagene: äußere Einwirkungen, die Mutationen (Genveränderungen) auslösen

<sup>25</sup> Teratogene: Stoffe die Fehl- bzw. Missbildungen hervorrufen können

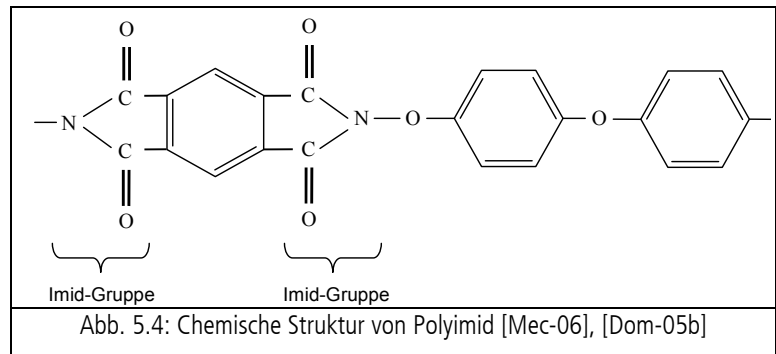
<sup>26</sup> Werkstoffkennwert für Elastomere und Kunststoffe nach Albert Shore. Maß ist das Eindringen eines federbelasteten Stifts in die Probe. 0 Shore (2,5 mm Eindringtiefe) bis 100 Shore (0 mm). Eine hohe Zahl bedeutet folglich eine große Härte; Festlegung in DIN 53505 und DIN 7868 [Dom-86].

tung erfolgt hier in etwa einer Minute bei einer Temperatur von 125°C. Eine Nachhärtung ist ebenfalls ratsam (typische Parameter: 200°C, 1h) [App-07].

Die Bearbeitung des Silikons bzw. der CIE aus Silikon mittels Laser erfolgt in dieser Arbeit zur Ermittlung der Machbarkeit von LDD in CIE sowie der Möglichkeiten der Zellbewuchsbeeinflussung (Proliferation, Migration) durch Strukturzeugung in der Silikonoberfläche.

### 5.2.2 Polyimid

Polyimide (PI) sind thermoplastische (seltener durch Vernetzung auch duroplastische) Hochleistungskunststoffe, die durch die charakteristische IMID-Gruppe gekennzeichnet sind (Abb. 5.4). Sie enthalten N-haltige Ringsysteme und sind amorph und polar. PI können durch Polykondensation oder durch Polyaddition hergestellt werden [Gna-91].



Die Polykondensate beruhen in einem Zweistufenverfahren auf der Reaktion eines aromatischen Diamins mit einem aromatischen Dianhydrid. Es entsteht ein schmelzbares Zwischenprodukt, das durch Wärmezufuhr unter Abgabe von Reaktions-Nebenprodukten in ein unlösliches und nicht schmelzbares Polyimid überführt wird. Die Polyadditionsprodukte basieren auf kurzkettigen Vorpolymeren. Diese weisen ungesättigte aliphatische Endgruppen auf, die durch thermisch polymerisierende Gruppen gesättigt werden. Die Polykondensationstypen sind als Duro- und Thermoplaste verfügbar, die Polyaddukte nur als Duroplaste.

#### *Eigenschaften*

Aus der Tatsache, dass bei den PI die in den linearen, d. h. fadenförmig angeordneten Makromolekülen eingebauten aromatischen und heterozyklischen Ringverbindungen dicht zusammengedrückt sind, ergibt sich folgendes Eigenschaftsbild (s. auch Tab. 5.8):

- Polyimide sind i. d. R. nicht schmelzbare, farbige (oft bernsteinfarbene, als Folie transparente) Hochleistungs-Polymere mit vor allem aromatischen Molekülen mit hoher Wärmebeständigkeit. Die Polymer-Hersteller liefern i. d. R. halbfertige Formen.
- PI sind klebbar und gut bearbeitbar.
- PI sind beständig gegen organische Lösungsmittel, unbeständig gegen starke Laugen.
- Ihr Wasserabsorptionsvermögen ist mittelstark ausgeprägt, sie neigen zur Hydrolyse und werden von Alkalien und konzentrierten Säuren angegriffen.
- PI sind thermisch und mechanisch sowie strahlungsstabil.
- Unter längerem Einwirken von heißem Wasser oder Dampf sinkt die mechanische Festigkeit erheblich.
- Verwendung vorwiegend in der Luft-/Raumfahrt-, Kernenergie-, Elektrotechnik und Elektronik als Faser, Film oder Klebstoff; auch zu Konstruktionsteilen verarbeitet.
- PI sind inhärent, schwer entzündlich und entwickeln beim Verbrennen nur wenig Rauch.
- Es kommt nur in geringem Umfang zum Kriechen.
- Die Verschleißbeständigkeit ist sehr gut.
- Polyimide sind verhältnismäßig sehr teuer.

- Die herausragenden Eigenschaften von PI sind u. a. die hohe elektrische Durchschlagfestigkeit (100 bis 180V/ $\mu\text{m}$ ) und die gute Formbeständigkeit bei (trockenen) hohen Temperaturen: Thermoplastisches Polyimid für flexible Leiterplatten ist z. B. für Dauereinsatz bei 200°C geeignet und erweicht erst bei 260°C. Das stärker vernetzte Vespel erträgt Temperaturen von >400°C.
- Ein Nachteil von Polyimid ist neben seinem hohen Preis die vergleichsweise hohe Wasseraufnahmefähigkeit von bis zu 5 %.

Allgemeine Handelsnamen sind Kapton, Kinel, Upilex, Upimol, Vespel. [Fra-00], [DuP-05], [DuP-06b], [DuP-06a], [Goo-06], [Goo-07], [Mec-06], [Dom-05b], [Hou-95], [Gna-91].

Die Dielektrizitätskonstante von Kapton VN Film (DuPont) beträgt bei 25°C ca. 3,5. Bei flexiblen Leiterplatten finden sich Angaben von 4,2 [DuP-06a], [DuP-06b], [DuP-05].

Als Füllungsmaterial können Mineralstoffe, Graphit oder PTFE-Pulver eingesetzt werden. Als Verstärkungsmaterialien kommen verschiedene Fasern (Glas, C, Amid) zum Einsatz. Zu der Polyimidgruppe gehören zahlreiche Strukturvarianten wie Polyamidimid (PAI), Polyetherimid (PEI), Polyesterimid (PESI), Polybismaleinimid (PBMI), Polymethacrylimid (PMI) [Gna-91].

Dichte	1,42 g/cm <sup>3</sup>
Dielektrizitätszahl bei 1MHz	3,4 - 4,2
Spezifischer Volumenwiderstand	10 <sup>18</sup> $\Omega\text{cm}$
E-Modul im Zugversuch	2 - 3 GPa
Zugfestigkeit	70 - 150 MPa
Reißdehnung	8 - 70%
Linearer Wärmeausdehnungskoeffizient	30 - 60 · 10 <sup>-6</sup> 1/K
Wärmeleitfähigkeit bei 23 °C	0,1 - 0,35 W/(mK)
Max. Gebrauchstemperatur in Luft	260°C
Wasseraufnahmefähigkeit	2,9 - 5 %
elektrische Durchschlagfestigkeit	100 - 180V/ $\mu\text{m}$

Tab. 5.8: Eigenschaften von Polyimid nach [DuP-05], [DuP-06b], [DuP-06a], [Goo-06], [Goo-07], [Mec-06], [Dom-05b], [Hou-95], [Gna-91]

### *Polyimid als Implantatwerkstoff*

Polyimid ist flexibel und kann daher als Trägersubstanz für Leiterbahnen in implantierbaren Chips verwendet werden. Alle recherchierten Forschungen (s. Kap. 2.1.2 Elektrodenbauweisen und verwendete Materialien) setzen in ihren Berichten unterschiedliche Schwerpunkte, unterscheiden sich in der Thematik aber nicht wesentlich voneinander. Polyimid kommt als Implantatmaterial kommt bei nervenumschliessenden Manschettenelektroden und Siebelektroden zum Einsatz und wurde im Wesentlichen nur noch in diesen Implantatbereichen untersucht: Retina-Implantate, endosteale CIs und die Verwendung als Stützstruktur für die Neubildung von Nervengewebe (meist in Verbindung mit Elektroden). Immer wurde Polyimid ausdrücklich aufgrund seiner Flexibilität bei gleichzeitig guten elektrischen Isolationseigenschaften verwendet. Polyimid ist sterilisierbar durch Erhitzen aufgrund der möglichen hohen Gebrauchstemperaturen oder durch Bestrahlung aufgrund der Strahlungsbeständigkeit. Die Rückwirkung auf Wasserkontaktwinkel und Zellverhalten (Proliferation, Migration) wurde bisher nicht untersucht und erfolgen daher in dieser Arbeit, um die Möglichkeiten sowie das Optimierungspotential durch PI für einen Einsatz im CIE-Bereich zu ermitteln.

## 6 Untersuchungen zur Lasermaterialbearbeitung

Mit Hilfe laserbasierter Mikrostrukturierungstechniken soll es möglich gemacht werden, die Elektroenträger in verschiedenen Konfigurationen in geringen Größenordnungen so zu fertigen, dass die genannten Ziele (LDD, Zellwachstumsbeeinflussung) verfolgt werden können.

Übliche Verfahren wie physikalische Beschichtungstechniken (PVD, Aufdampfen, Sputtern, mechanische Mikrostrukturierung durch Mikrotrennschleifen) und chemische Verfahren (CVD, nasschemische Ätzverfahren) wurden hauptsächlich für Anwendungen in der Mikroelektronik entwickelt. Entsprechend ist die Auswahl, die sich für das hier verfolgte Einsatzgebiet zur Bearbeitung eignet, eng begrenzt. Darüber hinaus sind die Verfahren für den Einsatz in der Massenproduktion entwickelt worden. Zur flexiblen Herstellung unterschiedlicher Funktionsmuster oder Implantat-Prototypen sind sie indes nicht optimal geeignet.

Forschungsarbeiten zur Modifikation von Oberflächenmorphologien mittels Lasereinsatz konzentrieren sich gegenwärtig auf drei Richtungen im biomedizintechnischen Feld:

- Beeinflussung von Adhäsionseigenschaften,
- Einstellung tribologischer Eigenschaften,
- positive Beeinflussung des Anwachsverhaltens bei der Osteosynthese.

Die Bearbeitung des Materials erfolgt in dieser Arbeit mittels abtragenden Verfahren durch Laserablation sowie Oberflächenmodifikation mittels generierendem Lasereinsatz mit der 2-Photonen-Polymerisation.

### **Volumenstrukturen - Abtragende Verfahren durch Laserablation**

Die Zielrichtung besteht aus der Schaffung von **Mikrokavitäten** für ein potentielles LDD. Da Silikon bisher noch nicht mit dem Laser bearbeitet worden ist, ist dafür die Methodik zu entwickeln. Die Fertigungsparameter sind zu ermitteln und die Ergebnisse zu bewerten.

Eine Form der Wirkstoffzuführung direkt in die Cochlea kann die Applikation von Flüssigkeiten mittels einer Mikropumpe sein. Hierfür ergibt sich ein Ansatz durch die Nutzung eines zweckentfremdeten Kanals in einer aktuellen CI-Bauform. In der CIE „Contour“ (Fa. Cochlear) ist ein Kanal vorhanden, der nach der Insertion und dem Herausziehen des Stieletts ohne Aufgabe ist (Abb. 2.8). Es soll untersucht werden, ob dieser Stielett-Kanal für die Zuführung von Fluiden genutzt werden kann. Dafür sind in den Elektroenträger aus Silikon **Mikrokanäle** zu fertigen, über die das Fluid in die Cochlea eingebracht werden kann.

Adhäsionsverhalten und Zellproliferation werden durch die Oberflächenmorphologie beeinflusst. Es sollen mittels Laserablationsverfahren **Strukturen** geschaffen werden, mit Hilfe derer sich hierzu Aussagen treffen lassen. Die Fertigungsparameter für die Strukturen in verschiedenen Materialien sind zu ermitteln und die Ergebnisse zu bewerten.

### **Oberflächenmodifikation mittels generierendem Lasereinsatz**

Zur Beeinflussung des Zellwachstumsverhaltens erfolgen Oberflächenmodifikationen durch den dreidimensionalen Aufbau von Voxeln (= Volumenpixel) und Gittern mittels 2-Photonen-Polymerisation. Die Fertigungsparameter sind zu ermitteln und die Ergebnisse zu bewerten.

## 6.1 Volumenstrukturen

Die Untersuchungen zur Schaffung von Mikrokavitäten und Mikrokanälen in Silikon und der CIE sowie von Mikrostrukturen in Silikon und Polyimid erfolgen mittels eines Femtosekundenlasersystems.

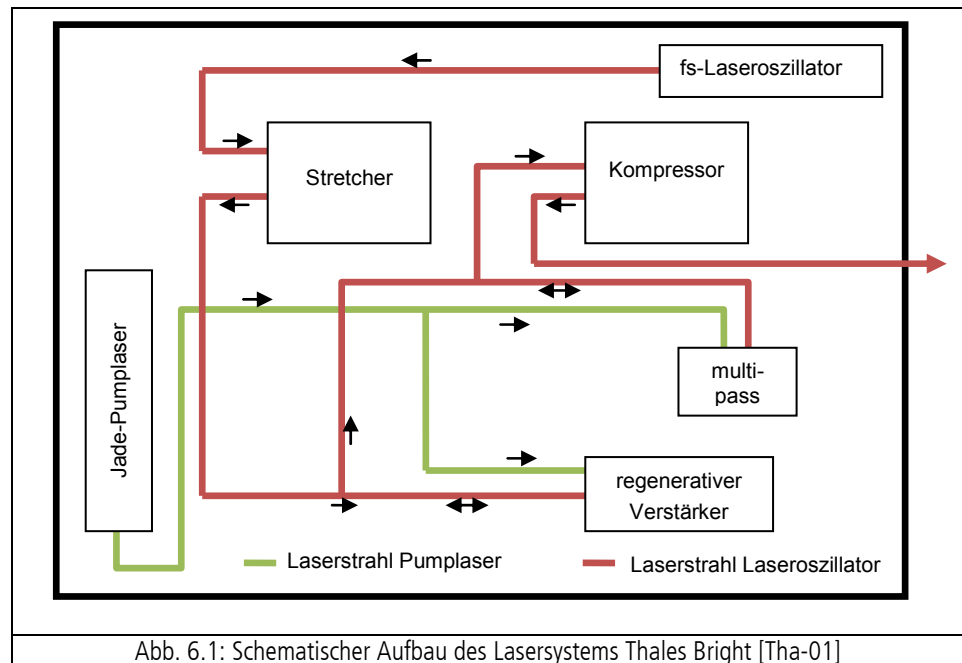
### 6.1.1 Eingesetzte Anlagentechnik und Verfahren

Femtosekunden(fs)-Laser ermöglichen ultrakurze Pulse ( $1\text{fs} = 10^{-15}\text{ s}$ ) und damit geringen Wärmeeintrag sowie extrem hohe Intensitäten ( $2 \cdot 10^{19}\text{ W/cm}^2$ ). Damit können Werkstoffe mit hoher Wärmeleitfähigkeit oder relativ geringer Schmelztemperatur sowie neuartige, z. T. extrem temperaturempfindliche Werkstoffe hochpräzise nahezu schmelz- und gratfrei bearbeitet werden [Bot-01], [Nol-99], [Weil-05], [Baue-05], [Schoo-05], [Hän-06]. Die Bedeutung des fs-Lasers nimmt in vielen technischen Bereichen stetig zu (z. B. Materialbearbeitung, Medizin, Life Sciences, Kommunikations- und Informationstechnologie). Generell gilt je kürzer die Pulsdauer, desto geringer die Wechselwirkung der Laserstrahlung mit der direkten Umgebung des zu bearbeitenden Materials. Eine kürzere Pulsdauer beinhaltet auch eine höhere Spitzenintensität des Laserpulses bei gleicher mittlerer Leistung.

#### fs-Lasersystem

Die Arbeiten im Rahmen der Generierung und Untersuchungen der Mikrokanäle wurden an einem fs-Lasersystem BRIGHT der französischen Firma THALES durchgeführt. Dieses Lasersystem beinhaltet das Pumplasersystem JADE sowie den fs-Faserlaseroszillator FEMTOLITE Typ A-10-SP der Firma IMRA. Es handelt sich hierbei um ein diodengepumptes System. Zum Abladieren der Silikonproben werden eine Scanneroptik (Firma Scanlab) sowie mehrere Mikropositioniertische (Firma PI) eingesetzt.

Das Lasersystem BRIGHT stellt hochenergetische fs-Pulse mit einer Repetitionsrate im kHz-Bereich bereit. Es ist insbesondere einsetzbar für anspruchsvolle Aufgabenstellungen wie z. B. die Mikromaterialbearbeitung [Tha-01]. Es integriert die optischen Module fs-Oszillator, den CPA Aufbau gekoppelt mit Ti:Saphir Verstärkern und den JADE-Pumplaser in einem kompakten Aufbau



gemäß Abb. 6.1. Bedient wird das BRIGHT System über ein Computer-Interface, u. a. einer RS 232 Schnittstelle. Außerdem können verschiedene Betriebsarten wie Einzelpulse oder Pulssalven angewählt und in ihren Parametern variiert werden.

Spezifikationen JADE; diodengepumpter Nd:YLF Laser:

- |                                      |                   |
|--------------------------------------|-------------------|
| ▪ Repetitionsrate                    | max. 5 kHz        |
| ▪ Ausgangswellenlänge                | 527 nm            |
| ▪ Durchschnittliche Ausgangsleistung | max. 30 W         |
| ▪ Energieverteilung                  | quasi-gaussförmig |

Die Laserstrahlung wird bei 1054 nm resonatorintern mit einem LBO Kristall frequenzverdoppelt.



Spezifikationen fs-Faserlaseroszillator FEMTOLITE Typ A-10-SP, Firma IMRA

- |                         |          |
|-------------------------|----------|
| ▪ Repetitionsrate       | 48±2 MHz |
| ▪ Hauptwellenlänge      | 780±5 nm |
| ▪ Durchschnittsleistung | 10 mW    |
| ▪ Pulsdauer             | 100 fs   |

Der BRIGHT-Verstärker arbeitet nach dem CPA-Prinzip („chirped pulse amplification“; mit Stretcher, je ein regenerativer und ein double-pass Verstärker, Kompressor) und verstärkt fs-Pulse um den Faktor  $10^5$  bei einer Wiederholrate von einigen kHz. Hinter dem Kompressor wird der Strahl mit einer maximalen Pulsenergie von  $300\mu\text{J}$  aus dem System zu den jeweiligen Bearbeitungsstationen bzw. Versuchsaufbauten geführt [Tha-01].

### Scanneroptik

Bei der Scanneroptik handelt es sich um ein System der Firma SCANLAB des Typs hurrySCAN® 14. Der Scan-Kopf ist für eine Wellenlänge von 750-850nm ausgelegt und verfügt über eine nutzbare Apertur von 14mm. Das verwendete Objektiv hat eine Brennweite von  $f=88\text{mm}$ . Die Aufgabe eines Scan-Kopfs besteht darin, ein optisches Strahlenbündel in X-Y-Richtung abzulenken und auf die Arbeitsebene zu fokussieren. Die Ablenkung wird mit Hilfe von zwei zu verkippenden Spiegeln realisiert [Sca-03]. Die Fokussierung des Strahls auf die Bearbeitungsebene erreicht man durch die Scan-Linse, die an der Stahlaustrittsöffnung angebracht ist. Als Scan-Linse wird eine sogenannte f-Theta-Optik verwendet. Diese f-Theta-Optik gewährleistet, dass beim Scannen einerseits der Fokus in einer Ebene bleibt (Fokus (f-) Korrektur). Andererseits wird durch den Tangens des Ablenkwinkels  $\Theta$  vermieden, dass die Spotabstände bei größerem Winkel  $\Theta$  nicht zunehmen (Theta-Korrektur). Sie sind so berechnet, dass bei schräg einfallender Strahlung Abbildungsfehler wie Astigmatismus minimiert, eine lineare Funktion zwischen Einfallswinkel und Ablenkposition, sowie ein planes Schriftfeld hergestellt werden (Abb. 6.2). Ein Schleppeverzug der Spiegel ist durch das Setzen von Scanner- und Laserdelays zu kompensieren [Sca-03]; Schwankungen der Temperatur können einen Drift des Scanners zur Folge haben (Verschiebung *Offset-Drift*  $20\mu\text{rad/K}$  und Größenänderung *Gain-Drift*  $5\text{ppm/K}$ ).

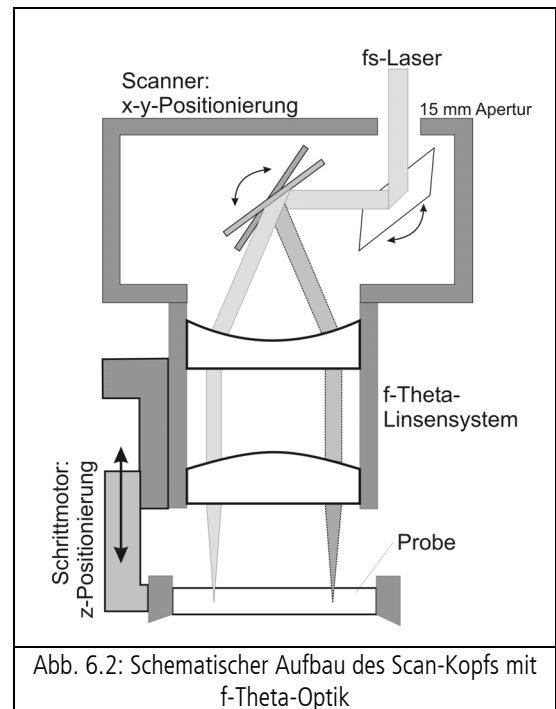


Abb. 6.2: Schematischer Aufbau des Scan-Kopfs mit f-Theta-Optik

### Verwendete Materialien und Wechselwirkungen der Laserstrahlung

Die Polymerketten des Silikons basieren auf intermolekularen Bindungen, deren Bindungsenergien bei etwa einigen 10 bis einigen 100 kJ/mol liegen [Tau-03]. Die Verknüpfung der Atome innerhalb der Makromoleküle erfolgt durch Hauptvalenzbindungen, d. h. durch kovalente Bindungen, die auch als Elektronenpaar- oder als Atombindungen bezeichnet werden [Koe-09]. Die Si-O-Bindung ist mit einer Bindungsenergie von  $3,7 \cdot 10^2$  kJ/mol relativ stark [Däm-06], [Bat-84a]. Die einzelnen Polymerketten wiederum sind untereinander vorwiegend durch Nebervalenzbindungen (Van-der-Waals-Bindungen) miteinander vernetzt [Koe-09]. Deren Dipolkräfte liegen bei ca. 5 bis 15 kJ/mol. Die Wechselwirkung des fs-Lasers mit den Hauptbestandteilen der teilorganischen Verbindung Sauerstoff und Silicium ist dominant [Tau-03].

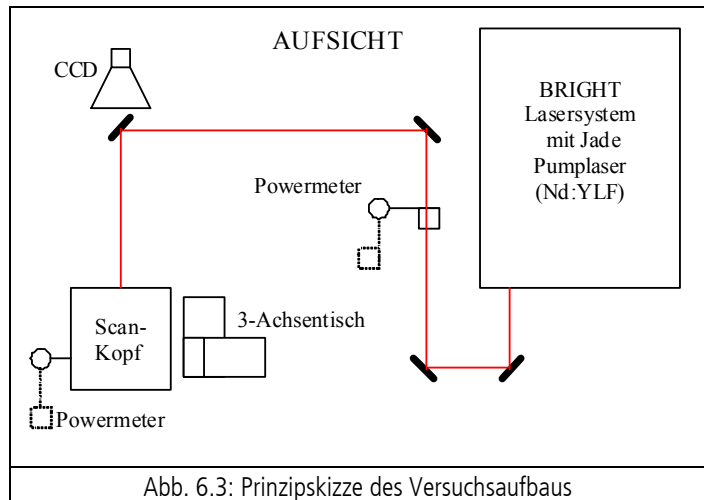
Unter Berücksichtigung der Avogadro-Konstante  $N_A = 6,022 \cdot 10^{23}$ , welche die Anzahl der Moleküle pro mol angibt, lässt sich die Energie pro Bindung innerhalb des Makromoleküls errechnen. Es ist somit eine Energie von  $6,14 \cdot 10^{-19}$  J notwendig, um eine Bindung aufzutrennen.

### 6.1.2 Generierung von Mikrokavitäten

Im Rahmen der Versuche zur Mikrostrukturierung werden diverse Prozessparameter variiert und deren Einfluss auf die Erzeugung einer bestimmten Struktur im CI untersucht. Das Ziel ist es, in Mikroelektroden aus biokompatiblen Metallkontakten und Silikonbeschichtung jeweils Bohrungen in der Größenordnung von mehreren 10 µm einzubringen, um ein Lokal Drug Delivery (LDD) zu ermöglichen.

#### Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau ist in Abb. 6.3 schematisch skizziert. Die im Lasersystem BRIGHT erzeugten fs-Laserpulse werden über Spiegel zum Scan-Kopf (Abb. 6.4, #1) gelenkt. Neben dem Scan-Kopf befindet sich ein Drei-Achsen-Positioniertisch (Abb. 6.4, #2), der aus Mikropositioniertischen der Fa. PI aufgebaut ist. Zum Entfernen der Abtragsprodukte ist ein Druckluftgebläse (Abb. 6.4, #4) vorgesehen. An die Z-Achse des Positioniertischs ist eine Vorrichtung zum Halten von Objektträgern angebracht. Auf diesen Objektträgern werden die Silikonproben platziert. Über einen seitlichen Anschlag kann der Objektträger auf der Aufnahmevorrichtung (Abb. 6.4, #3) repositioniert werden. Durch einen Wechsel der Haltevorrichtung können auch die CIs unter dem Scan-Kopf bearbeitet werden.



Es ist der Einsatz einer CCD-Kamera zur genauen Positionierung der Proben bzw. der Implantate (Abb. 6.5) notwendig. Dazu wird die CCD-Kamera hinter den letzten Umlenkspiegel des Aufbaus positioniert, so dass sie den fs-Laserpulsen direkt bis zu der zu bearbeitenden Probe verfolgt. Als Schutz des Objektivs und der Kamera vor reflektierter Reststrahlung wird ein optischer Filter für den Bereich der NIR-Strahlung vor dem Objektiv angebracht.

Zur Ermittlung der jeweils eingebrachten Leistung bzw. Energie in den Bearbeitungsprozess wird direkt hinter dem Austritt des Lasers aus dem BRIGHT-System als auch direkt hinter dem Scan-Kopf ein Powermeter angebracht. Mit Hilfe der beiden Powermeter wird vor den eigentlichen Versuchen eine Leistungsmessung durchgeführt. Dabei wird für verschiedene Ausgangsleistungen die dazugehörige mittlere Leistung hinter der Fokussieroptik ermittelt. Anhand dieser Messung wird die Entwicklung der Verlustleistung des Aufbaus für die verschiedenen Ausgangsleistungen ermittelt. Aus diesen Messwerten wird eine Kurve bezüglich des Leistungsabfalls im Versuchsaufbau ermittelt. Dieses Diagramm wird später zur Justage der gewünschten Bearbeitungsleistung verwendet.

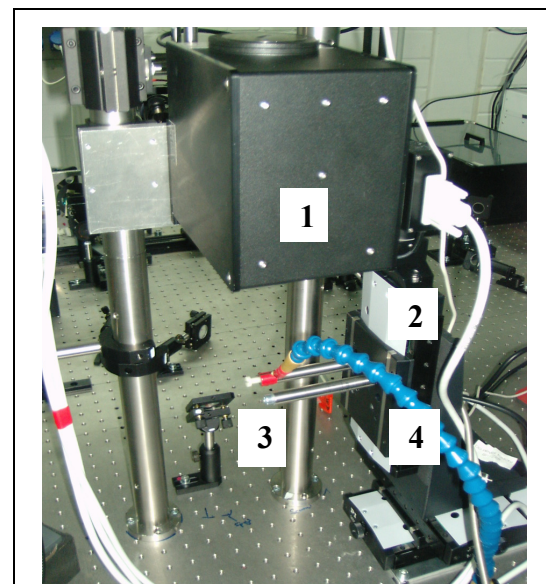


Abb. 6.4: Versuchsaufbau für die Silikon- und CIE-Bearbeitung

Der Energieverlust verläuft im Versuchsaufbau nicht linear, sondern beschreibt einen reziprok-parabelförmigen Verlauf (Diagr. 6.1). Die Verluste durch die Scanneroptik und die Spiegel variieren zwischen etwa 30 % bei kleinen Leistungen von ca. 10 mW bis hin zu etwa 80 % bei hohen Leistungen von 300 mW. Daraus ergeben sich für den Versuchsaufbau ein maximaler Wirkungsgrad von 0,71 sowie ein minimaler Wirkungsgrad von 0,19. Theoretisch sollte der Leistungsverlust bei etwa 0,1 % pro Spiegel (8 Stk.) liegen. Die entsprechenden Messwerte sowie den daraus ermittelten Wirkungsgrad  $\eta$  zeigt Tab. 6.1.



Abb. 6.5: CI im Größenvergleich

### Versuchsdurchführung

Zur Erzeugung der Bohrungen wird ein Strukturierungsprogramm in der Programmiersprache C++ verwendet und für die Strukturmuster umgeschrieben, so dass sich verschiedene Strukturen erzeugen lassen.

Durch das Abfahren von Spiralen durch den Scan-Kopf werden nahezu kreisartige Flächen abgescannt. Bei der Erzeugung der Spiralen können mit Hilfe der Strukturierungssoftware der Abstand (Spotabstand) der einzelnen Schüsse (Pulse), die Anzahl der Schüsse pro Spot und die Anzahl der Wiederholungen variiert werden.

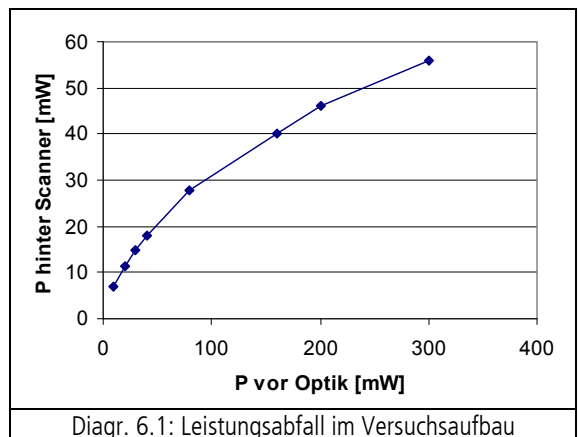
In den Messreihen werden die Parameterveränderungen und deren Auswirkungen auf die Struktur untersucht. Hierzu zählen auch die Prozessenergie und die Repetitionsrate der Laserpulse, die an der Hardware bzw. durch die Steuerung des Lasersystems geregelt werden können. Zudem werden Untersuchungen in Bezug auf die Reproduzierbarkeit durchgeführt sowie das größtmögliche Aspektverhältnis bzw. der kleinstmögliche Bohrungsdurchmesser ermittelt. Die Anzahl der Schüsse pro Spot wird immer gleich eins gesetzt.

Zur Untersuchung und Beurteilung der erzeugten Bohrungen wird ein konfokales Mikroskop verwendet. Damit kann zusätzlich zur 2-dimensionalen Ausprägung auch die Tiefe gemessen werden. Man erhält eine räumliche Ansicht der erzeugten Bohrungen, die auf verschiedene Arten dargestellt werden kann. Die Tiefe der vermessenen Struktur kann in einer Farbskala kodiert oder als Verlauf wiedergegeben werden (Abb. 6.6).

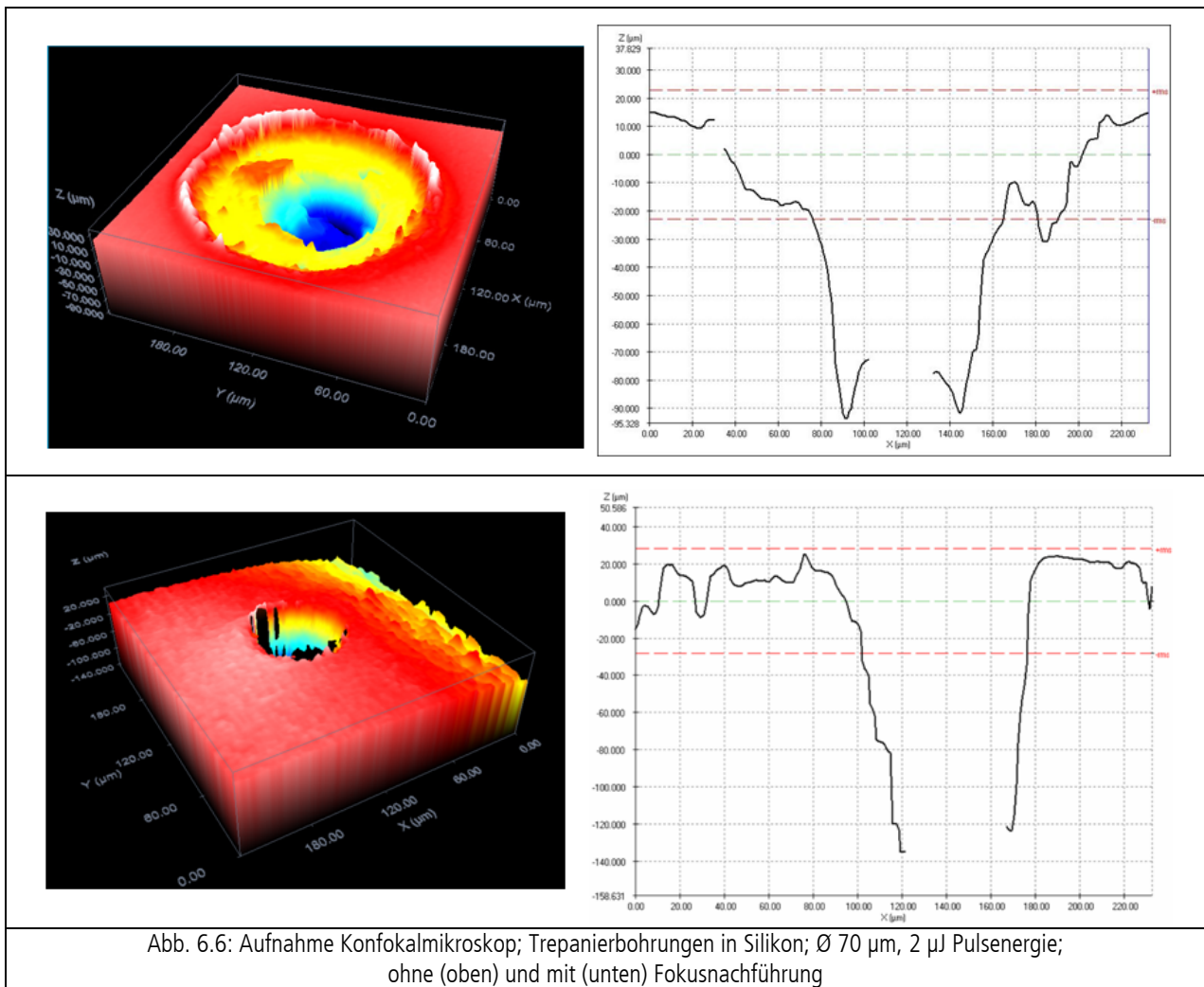
Die maximale Auflösung des konfokalen Mikroskops liegt bei 0,1  $\mu\text{m}$ , und ist somit ausreichend für die zu erzeugenden Durchmesser, die im Bereich von mehreren 10  $\mu\text{m}$  liegen.

$P_1$ vor Optik	$P_2$ hinter Scanner	Wirkungs- grad $\eta$
[mW]	[mW]	
10	7,1	0,71
20	11,5	0,58
30	15	0,5
40	18	0,45
80	27,7	0,35
160	40	0,25
200	46	0,23
300	56	0,19

Tab. 6.1: Wirkungsgrad in Abhängigkeit der Ausgangsleistung



Diagr. 6.1: Leistungsabfall im Versuchsaufbau



### Variation der Pulsenergie

Der Zusammenhang von Bearbeitungsleistung und der Tiefe der Struktur ist erwartungsgemäß linear (Diagr. 6.2). Die minimal benötigte Leistung für die Bearbeitung von Silikon liegt bei ca. 10 mW. Über

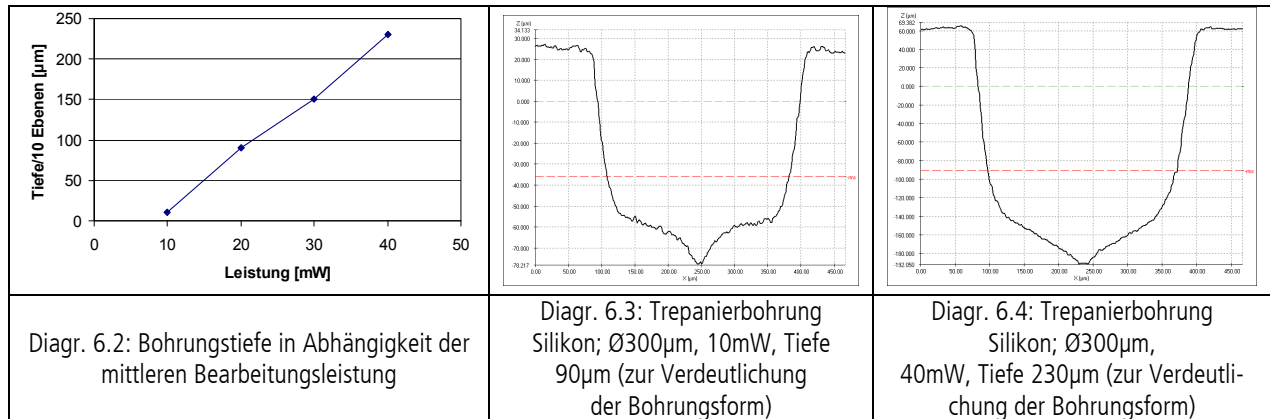
$$E = \frac{P}{f}$$

mit E = Energie [J], P = Leistung [W], f = Repetitionsrate [1/s]

entspricht dies einer Pulsenergie von 2 μJ. Die Erhöhung der Leistung hat dabei relativ geringe Auswirkungen auf die Oberflächenbeschaffenheit der Struktur.

Der Bohrungsgrund verjüngt sich trichterförmig. Diese Ausprägung hiervon nimmt ab, je tiefer die Bohrung durch die höhere Bearbeitungsleistung ist (vgl. Diagr. 6.3 und Diagr. 6.4). Gleichzeitig ist festzustellen, dass die Bodenfläche der Bohrung ein steileres Gefälle zur Mittelachse ausprägt und damit der Übergang zwischen Bohrungswand und –boden schlechter örtlich festzulegen ist (Diagr. 6.4). Der Grund dafür wird das Strahlprofil der fs-Laserstrahlung (Rayleighlänge) sein, die im folgenden ermittelt wird.

## 6. Untersuchungen zur Lasermaterialbearbeitung



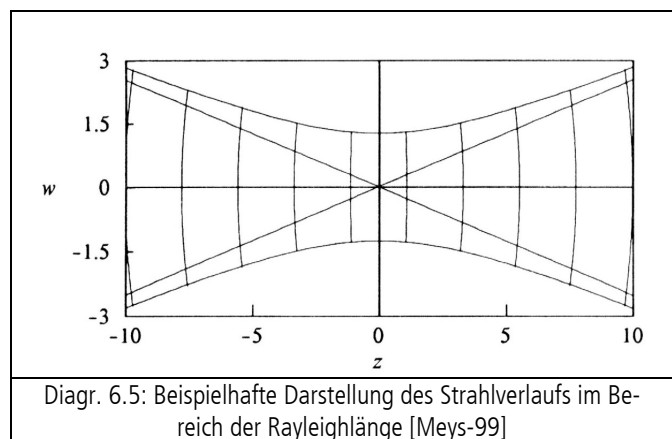
### Berechnung der Rayleighlänge

Die Rayleighlänge gibt an, in welchem Abstand vom Fokuspunkt der Strahldurchmesser sich gegenüber dem Fokus verdoppelt hat. Dabei geht der Wert der Intensität des Strahls auf  $1/\sqrt{2}$  der Spitzenintensität, die im Brennpunkt der Optik vorliegt, zurück. Die Rayleighlänge  $z_r$  (Diagr. 6.5) ist nach [Ped-02] definiert zu

$$z_r = \frac{\pi \cdot w_0^2}{\lambda}$$

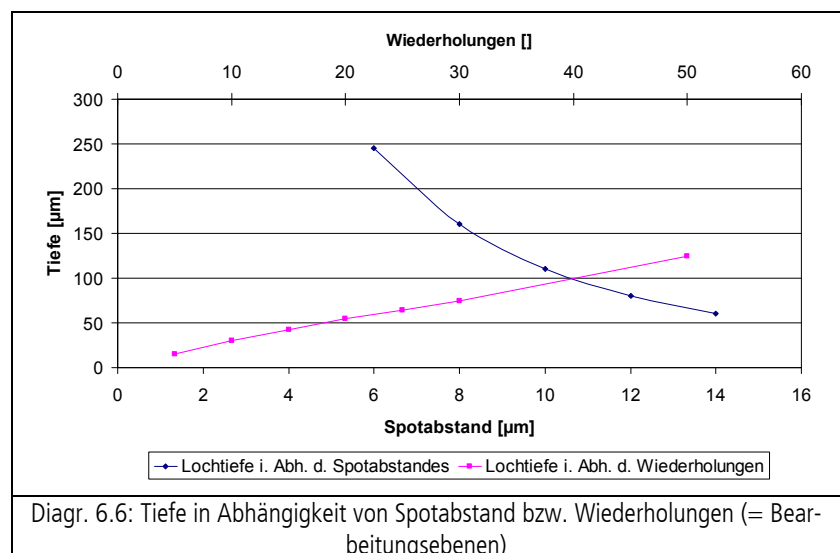
und ergibt sich hier mit Wellenlänge  $\lambda = 780$  nm und Strahlradius  $w_0 = 5 \mu\text{m}$  zu  $z_r = 100,69 \mu\text{m}$ .

Ab dieser Materialabtragstiefe sollte die Abtragsrate merklich sinken. In den Untersuchungen fällt die Abtragsrate schon vor Erreichen der Rayleigh-Länge von maximal ca.  $15 \mu\text{m}/\text{Ebene}$  stetig leicht ab. Ab Erreichen der Rayleigh-Länge jedoch bleibt die Abtragsrate relativ konstant bei etwa  $11 \mu\text{m}/\text{Ebene}$  bis über die Rayleigh-Länge hinaus. Für die Bearbeitung der Implantate stellt dies jedoch kein Problem dar.



### Variation des Spotabstands

Die Lochtiefe in Abhängigkeit des Spotabstands verläuft annähernd quadratisch fallend (Diagr. 6.6). Auffällig ist die Form eines spitz zulaufenden Trichters im Zentrum der Bohrungen (Diagr. 6.7, Diagr. 6.8). Die Trichterausbildung wird umso deutlicher je größer der Spotabstand gewählt wird (vergl. Diagr. 6.7, Diagr. 6.8). Dieses Phänomen beruht wahrscheinlich auf Grund einer höheren Kumula-

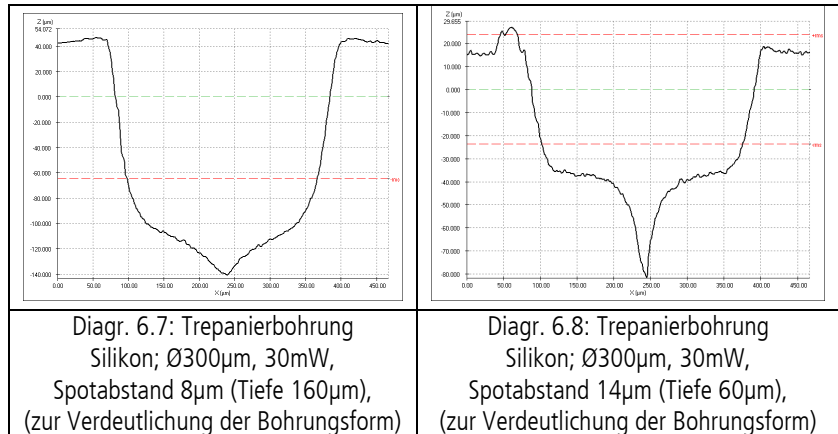


## 6. Untersuchungen zur Lasermaterialbearbeitung

tion der eingebrachten Leistung in der Mitte der Bohrung. Auf Grund der Software die zur Erzeugung der Struktur verwendet wird, werden bei der Erzeugung der Bohrungen im Zentrum (Programmstart) einige Laserpulse zusätzlich gesetzt.

Bei der Auswertung der Daten ist festzustellen, dass bei einer höheren Energieeinbringung der Durchmesser der entstehenden

Spitze geringer wird. Dies ist ein Indiz dafür, dass die eingebrachte Energie dominanter wird im Vergleich zur Kumulation der Energie in der Mitte der Bohrung. Das engere Setzen der fs-Laserpulse im Zentrum der Bohrung fällt im Vergleich zur Bearbeitungsleistung bei höheren Werten weniger stark ins Gewicht. Die Stärke der Spitzenausprägung in Abhängigkeit der Bearbeitungsleistung ist in Diagr. 6.9 dargestellt.



### Variation der Anzahl der Bearbeitungsebenen

Durch Erhöhung der Bearbeitungsebenen steigt die erreichbare Bearbeitungstiefe linear (Diagr. 6.6). Eine Nachführung (Z-Achse) wird erforderlich, da die Bearbeitungsebene aus der idealen Fokusslage (Brennpunkt) rückt und die Energiedichte (Intensität) besonders bei Überschreitung der Rayleighlänge sinkt.

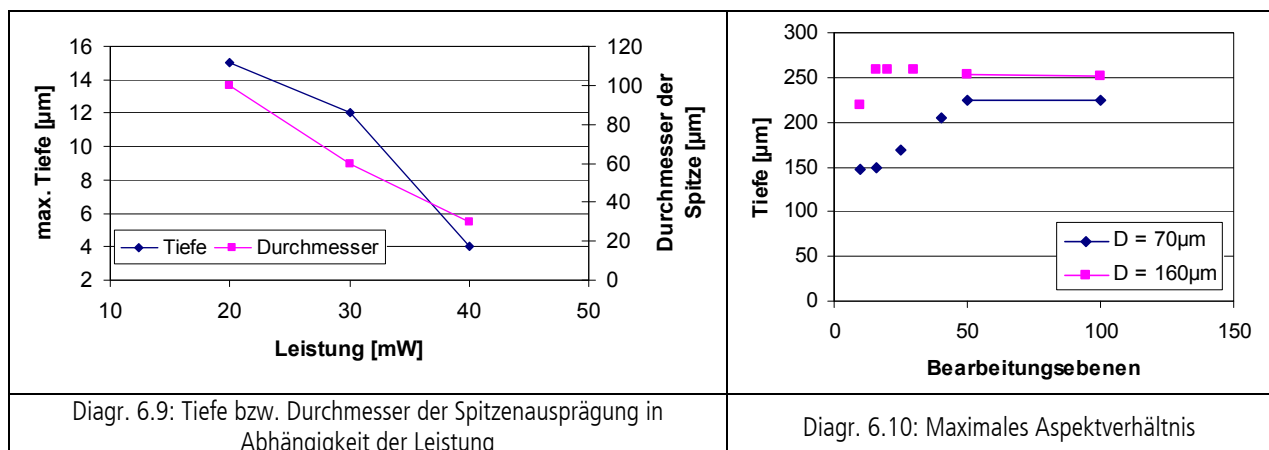
Die Untersuchungen bezüglich der Basisparameter wie Spotabstand und Bearbeitungsleistung sind hiermit abgeschlossen. Es werden im Folgenden die Untersuchungen anhand der Abmessungen der Strukturen durchgeführt, die später auch in den Implantaten erzeugt werden sollen.

### Variation der Repetitionsrate

Bei Verminderung der Repetitionsrate werden geringfügig größere Bearbeitungstiefen erreicht, die Qualität sinkt jedoch deutlich (Bohrung stufiger, rauere Oberfläche).

### Aspektverhältnis

Als maximales Aspektverhältnis wird das Verhältnis von der maximalen Tiefe zum Durchmesser der Bohrung bezeichnet. Hier wird dies auf den Bohrungsdurchmesser nach Programmdurchlauf der archimedi-



schen Spirale bezogen. Das maximale Aspektverhältnis ist  $225\mu\text{m}/70\mu\text{m} = 3,1$  (waagerechte Linien in Diagr. 6.10).

### *Einfluss der Nachführung der Z-Achse*

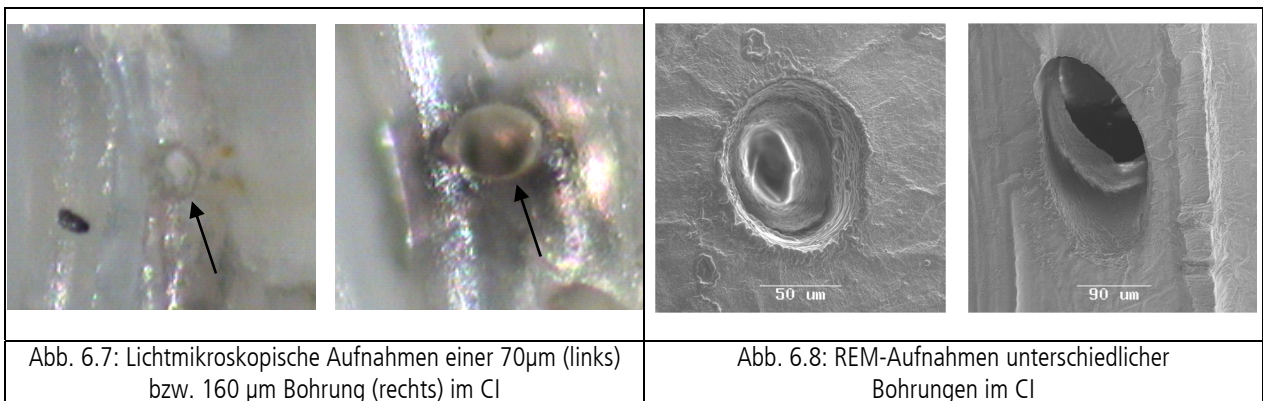
Durch Nachführung der Z-Achse wird eine deutliche Verbesserung des Bohrungsprofils. Die Bohrungsflanken werden deutlich steiler und es entsteht eine annähernd senkrechte Flanke der Bohrung, die das konfokale Mikroskop nicht mehr darstellen kann (Abb. 6.6), [Maa-05].

### *Herstellung der Mikrokanäle am CI*

Mittels den über die Parameterstudien ermittelten Werten werden in ein CI die Mikrokanäle für das Local Drug Delivery eingearbeitet.

- Leistung 30 mW
- Spotabstand 8  $\mu\text{m}$
- Anzahl der Bearbeitungsebenen 10x5
- Repetitionsrate 5 kHz

Es werden fünf Ebenen hintereinander abgescannt und danach die Fokusslage um jeweils 20  $\mu\text{m}$  weiter in das Implantat verschoben. Eine Bohrung mit dem Durchmesser 160  $\mu\text{m}$  wird genau an der Spitze des Implantates erzeugt, während die zweite Bohrung mit einem Durchmesser von ca. 70  $\mu\text{m}$  im Abstand von 6 mm von der Spitze erzeugt wird. Die Durchgangsbohrungen haben eine max. Tiefe von etwa 250 bis 300  $\mu\text{m}$ . Die Ergebnisstrukturen in einem real bearbeiteten CI sind abschließend in Abb. 6.7 als lichtmikroskopische und in Abb. 6.8 als REM-Aufnahmen dargestellt.



Mit diesen eingearbeiteten Kanälen wurden in der Forschungsabteilung der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover Untersuchungen zur Fluideinbringung sowie deren Konzentrationsverteilung fortgesetzt [Stö-05], [Stö-07a], [Paa-06] (Abb. 6.9).

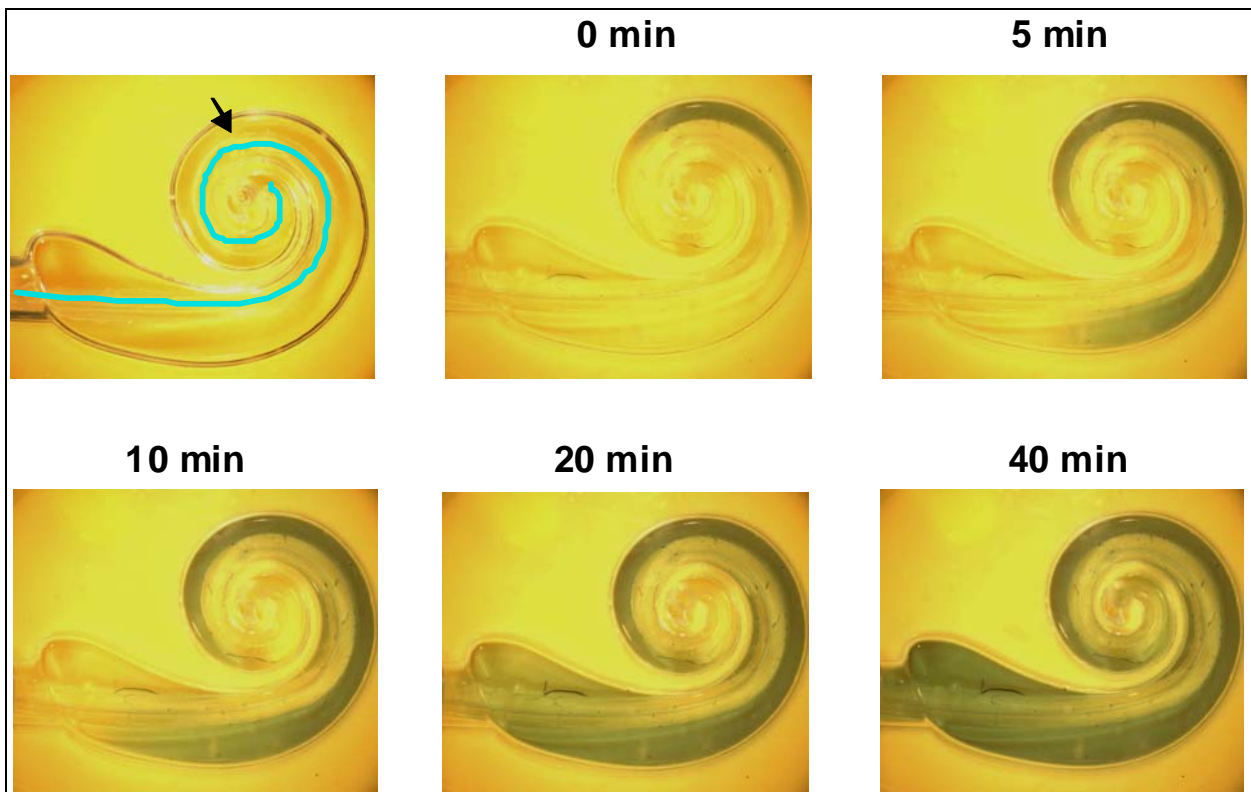


Abb. 6.9: Verwendung der bearbeiteten CIE zu Untersuchungen der Substanzapplikation (dunkle Substanz; in einer transparenten Modellcochlea nach unterschiedlichen Zeiträumen) [Paa-06]

Hier wurde die bearbeitete CIE in eine transparente Modellcochlea eingeführt. Anschließend erfolgte die Einbringung des Fluids durch den Stilettkanal. Nach Austritt des Fluids aus vorab beschriebenen Löchern wurde die zeitabhängige Verteilung in der Modellcochlea ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Substanzapplikation durch die in dieser Arbeit gefertigten Kanäle erfolgen kann und dies eine Möglichkeit für ein flüssiges Local-Drug-Delivery in die Cochlea darstellt. Weitere Forschungen sollten sich in Anlehnung an die in Kap. 2.2.1 Wirkstoffapplikation in die Cochlea zitierten Arbeiten mit der Geschwindigkeit der Wirkstoffzuführung sowie implantierfähigen Depots auseinandersetzen.

### Geometrische Fertigungsspezifikation der Mikrokavitäten

Getrennt nach den gewählten Verfahren (abtragende Lasermaterialbearbeitung bzw. auftragende 2-Photonen-Polymerisation) und der zu erzielenden geometrischen Formen (Trepanierbohrung bzw. Gitterstrukturen/Voxel) wird die Formgebung in Abhängigkeit der jeweiligen Laserparameter in Anlehnung an Normvorgaben quantifiziert [Din-05].

Aus fertigungstechnischer Sicht werden für die Bewertung der Ergebnisse die erzeugten Geometrien bzgl. der erzielten Ausformung und Qualität die „Grundlagen der geometrischen Tolerierung“ angewendet (geometric production specification, GPS = geometrische Fertigungsspezifikation  $\triangleq$  geometrische Tolerierung).

Es gibt zwei Grundsätze:

- Unabhängigkeitsprinzip nach [DIN-8015], wobei jede Maß-, Form- und Lagetoleranz unabhängig voneinander eingehalten werden muss [Hen-02], [Jor-05], [Wec-01].



- Hüllbedingung nach [DIN-7167], wobei die Maßtoleranz des Formelements durch den vorgegebenen Maßtoleranzraum („Hülle“) die Formabweichungen der Oberfläche, die Formabweichungen von Achsen und Mittelebenen und die Richtungsabweichungen wie Parallelität und Rechtwinkligkeit von Linien oder Flächen eines Formelements zueinander begrenzt [Hen-02], [Jor-05].

Die Form-, Profil- und Lagetoleranzen nach [DIN-1101] sind in Tab. 6.2 dargestellt.

Die in dieser Arbeit erzeugten Formen setzen sich aus einfachen Soll-Regelgeometrien zusammen. Für die Bewertung werden folgende Toleranzen angewendet: Geradheit, Zylindrizität, Profil, Rechtwinkligkeit, Neigung. Aussagen über die Qualität einer ausgeführten Bohrung werden i. d. R. über folgende Eigenschaften ermittelt. Rundheit, Zylindrizität, Neigung, Position, Koaxialität und Konzentrizität.

Zentraler Fokus liegt hierbei auf der Gestaltabweichung des Werkstücks [DIN-4760], hier dementsprechend der Bohrungen von der idealen Zylinderform. Diese beinhalten in der Makrogeometrie: Maßabweichung, Formabweichung, Lageabweichung und in der Mikrogeometrie Welligkeit und Rauheit. Für das hier angewendete Verfahren des Trepanierbohrens wird die Bewertung des Ergebnisses als Güte von Laserstrahlschnitten in Anlehnung an die [DIN-9013] „Einteilung thermischer Schnitte – Geometrische Produktspezifikation und Qualität“ durchgeführt. Dafür werden geometrische und mathematische Größen ermittelt und zu den Laserparametern ins Verhältnis gesetzt.

Arten von Elementen und Toleranzen	Gruppe	Bezeichnung/ Tolerierte Eigenschaften
Formtoleranzen	"Flach"	Geradheit
		Ebenheit
	"Rund"	Rundheit
Profiltoleranzen	Linienprofil	Zylindrizität
		Profil einer beliebigen Linie
	Flächenprofil	Profil einer beliebigen Fläche
Lagetoleranzen	Richtungstoleranzen	Parallelität
		Rechtwinkligkeit
	Ortstoleranzen	Neigung
		Position
		Koaxialität und Konzentrizität
Laufstoleranzen	Symmetrie	
	Lauf	
		Gesamtlauf

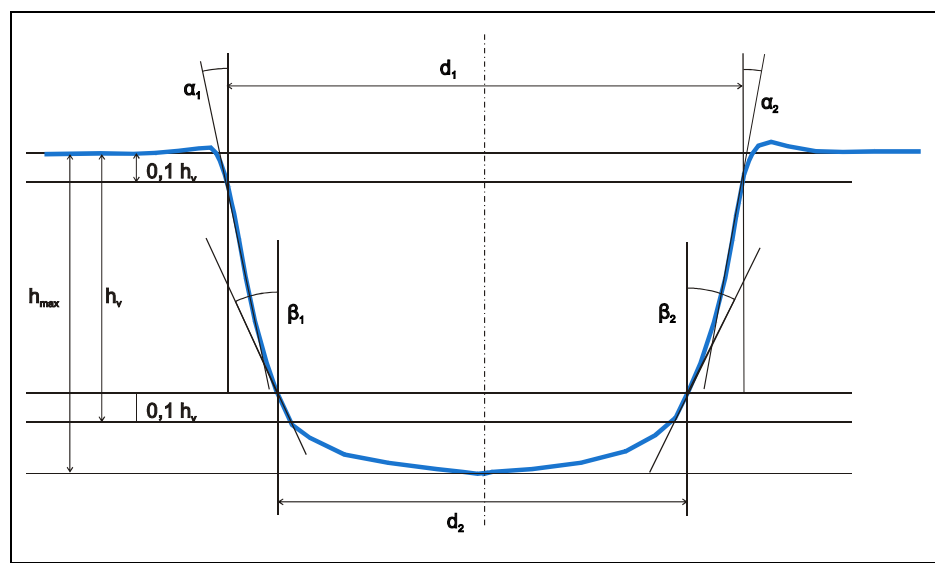
Tab. 6.2: Form-, Profil- und Lagetoleranzen [DIN-1101]

### Auswertung Trepanierbohrungen

In Diagr. 6.11 sind die geometrisch ermittelten Größen der Trepanierbohrungen dargestellt. Da die Trepanierbohrung keine ideal zylindrische Form erreicht, wird zu ihrer quantitativen Bewertung vor dem entstehenden Absatz im unteren Teil die bis zu dieser Tiefe annähernd Kegelstumpf förmige Tiefe als verwertbare Bohrungstiefe  $h_v$  definiert.

Um den Einfluss unsauberer Kanten und Kantenabrundungen auszuschließen, wird in Anlehnung an die o. g. Norm der obere Durchmesser  $d_1$  sowie der untere Durchmesser  $d_2$  der Trepanierbohrung auf der Höhe  $0,1 h_v$  bzw.  $0,9 h_v$  gemessen.

Auf diesen Abschnitten werden die Tangentwinkel (oben  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$ ; unten  $\beta_1$  und  $\beta_2$ ) zum Lot aufgenommen und gemittelt, womit ebenfalls



Diagr. 6.11: Ermittelte Größen der Trepanierbohrungen

eine Kippung der Probe rechnerisch behandelt wird<sup>27</sup>.

Das Volumen des Kegelstumpfs ergibt sich über

$$V = \frac{h \cdot \pi}{3} \cdot (R^2 + R \cdot r + r^2)$$

zu

$$V = \frac{h_v \cdot \pi}{3} \cdot ((A'/2)^2 + (A'/2) \cdot (B'/2) + (B'/2)^2)$$

Die relative Abweichung berechnet sich zu

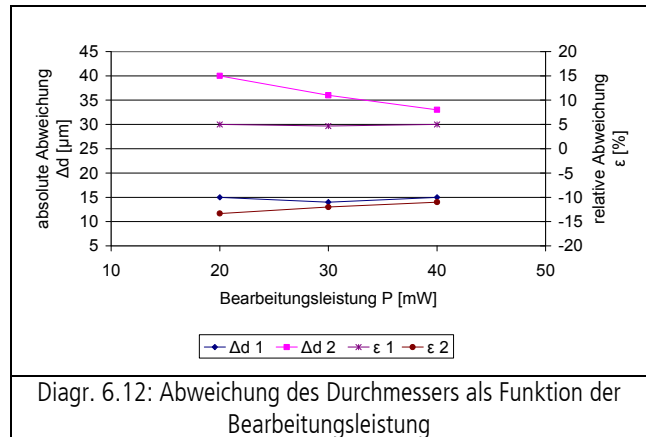
$$\varepsilon = \frac{|A_{Soll} - A'|}{A_{Soll}} \cdot 100.$$

Bei Erhöhung der Parameterwerte Bearbeitungsleistung (Diagr. 6.12) und Spotabstand (Diagr. 6.13) sind die absoluten ( $\Delta d$ ) und relativen ( $\varepsilon$ ) Abweichungen vom Solldurchmesser am Lochrand (oben,  $d_1$ ) nahezu konstant, an der Bohrungsbasis (unterer Durchmesser  $d_2$ ) hingegen haben die Abweichungen eine deutlich fallende Tendenz.

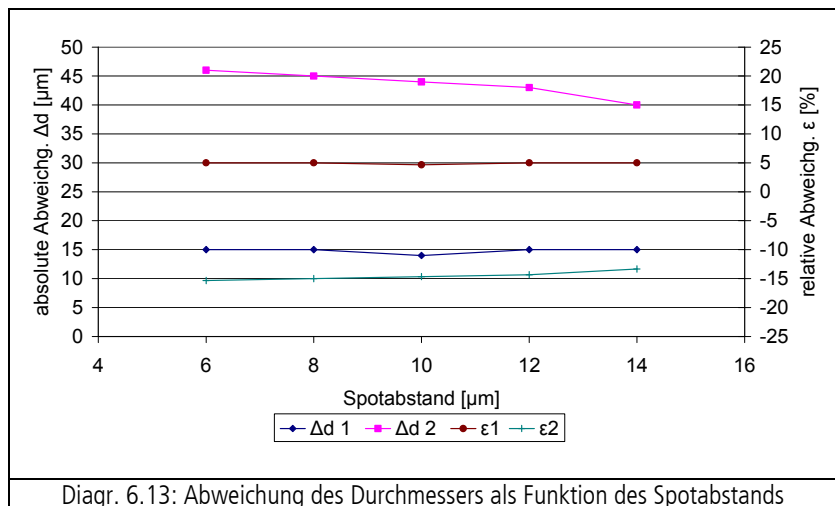
Mit zunehmender Wiederholrate  $w$  steigen die Abweichungen vom Solldurchmesser im oberen Durchmesser  $d_1$  (Diagr. 6.14) und betragen bis zu 13 %, im unteren (Diagr. 6.15) hingegen fallen sie. Die Abweichungen im unteren Durchmesser  $d_2$  sind mit bis zu 30 % deutlich höher.

Die Erhöhung von Leistung bzw. Spotanzahl führt zu einem größeren Durchmesser  $d_2$  und damit zu einer geringeren Abweichung vom Solldurchmesser, jedoch steigt dabei auch die Abweichung vom Solldurchmesser bei  $d_1$ .

Durch die größere Flankensteilheit bei den Bohrungen mit  $\varnothing 300 \mu\text{m}$  ergibt sich als maximaler Eintrittsbohrungsdurchmesser oberhalb der gemessenen Höhe von  $0,1 h_v$  ein nahezu gleicher Wert, die Abweichung des unteren Ist-Durchmessers vom Soll-Durchmesser reduziert sich auf 10 %. Mit Reduzierung des Bohrungsdurchmessers kommt es zu Beugungseffekten und damit zu einem verminderten erreichbaren Aspektverhältnis.



Diagr. 6.12: Abweichung des Durchmessers als Funktion der Bearbeitungsleistung



Diagr. 6.13: Abweichung des Durchmessers als Funktion des Spotabstands

<sup>27</sup> Bei idealer Kegelstumpfform wird auch die Bezeichnung Kantensteilheit verwendet, z. B. [Gla-99].

## 6. Untersuchungen zur Lasermaterialbearbeitung

Für die Justierung des Lasers ist zur Einstellung des oberen Bohrungsdurchmessers auf Soll-durchmesser im Bereich Spotabstand  $e$  von 6 bis 14  $\mu\text{m}$  ein Korrekturwert erforderlich.

Dieser ist vom Spotdurchmesser  $s$  im Fokus abhängig und beträgt  $1,5 \cdot s$ , um den der Soll-durchmesser bei Programmstart niedriger einzugeben ist oder das Programm im Quelltext modifiziert werden muss.

Für die hier betrachteten Untersuchungen ( $s = 10 \mu\text{m}$ ) beträgt er  $1,5 \cdot 10 \mu\text{m} = 15 \mu\text{m}$ .

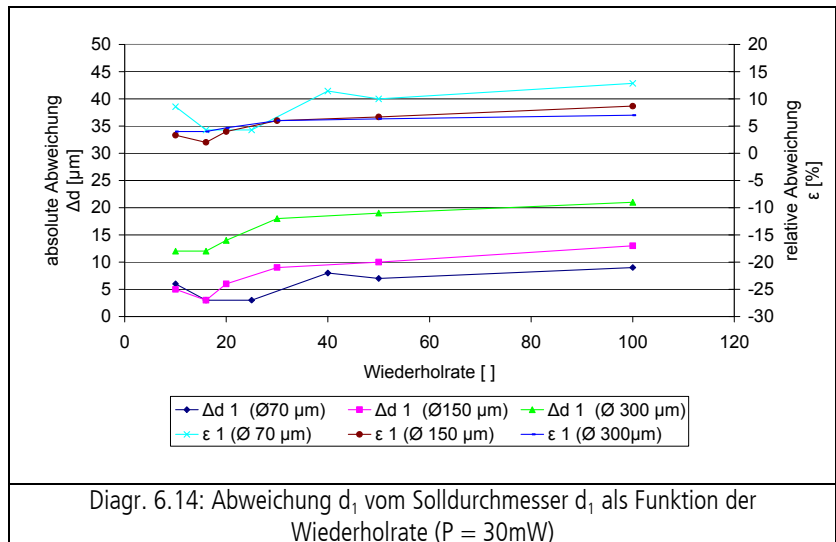
Mit Zunahme des Bohrungsdurchmessers erhöht sich das Verhältnis unterer zu oberer Durchmesser (Diagr. 6.16).

Es wird definiert:  $\xi = d_2 / d_1$ .

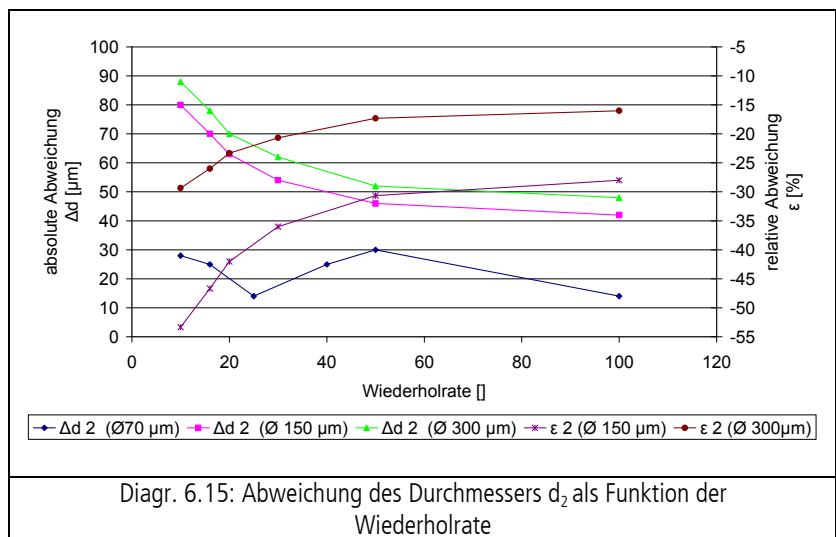
Die besten Verhältnisse mit  $\xi$  bis zu 0,85 wird bei den 300  $\mu\text{m}$  Bohrungen erreicht. D. h. umso größer der zu fertigende Bohrungssolldurchmesser ist, desto geringer ist die relative Abweichung, was die ansteigenden Werte für  $\xi$  bei größer werdendem Bohrungssolldurchmesser in Diagr. 6.16 verdeutlichen (gestrichelte Linie).

### Geometrische Fertigungsspezifikation

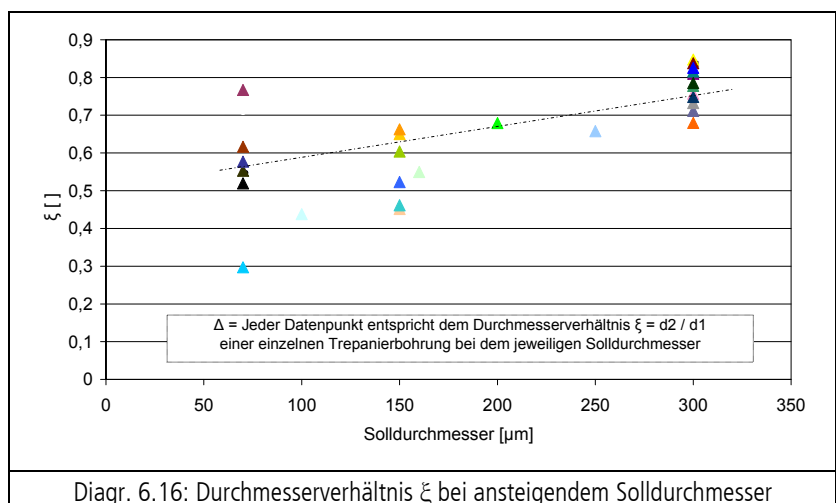
Für die geometrische Fertigungsspezifikation werden die Tangentenwinkel  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  und  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  sowie das berechnete Abtragsvolumen der Trepanierbohrungen herangezogen.



Diagr. 6.14: Abweichung  $d_1$  vom Soll-durchmesser  $d_1$  als Funktion der Wiederholrate ( $P = 30\text{mW}$ )



Diagr. 6.15: Abweichung des Durchmessers  $d_2$  als Funktion der Wiederholrate



Diagr. 6.16: Durchmesser Verhältnis  $\xi$  bei ansteigendem Solldurchmesser

Aus den am Bohrungseingang auf Höhe  $0,1 \cdot h_v$  beidseitig ermittelten Winkel  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  sowie die beim Wendepunkt in der Tiefe  $0,9 \cdot h_v$  ermittelten Winkel  $\beta_1$  und  $\beta_2$  wird ein mittlerer Flankenwinkel  $\gamma$  berechnet zu:

$$\gamma = (\alpha_m + \beta_m)/2$$

mit

$$\alpha_m = (\alpha_1 + \alpha_2)/2 \quad \text{und}$$

$$\beta_m = (\beta_1 + \beta_2)/2.$$

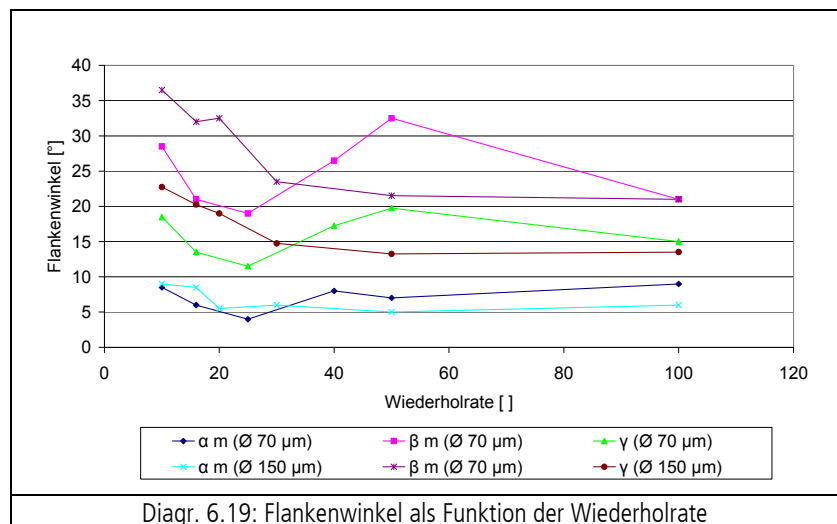
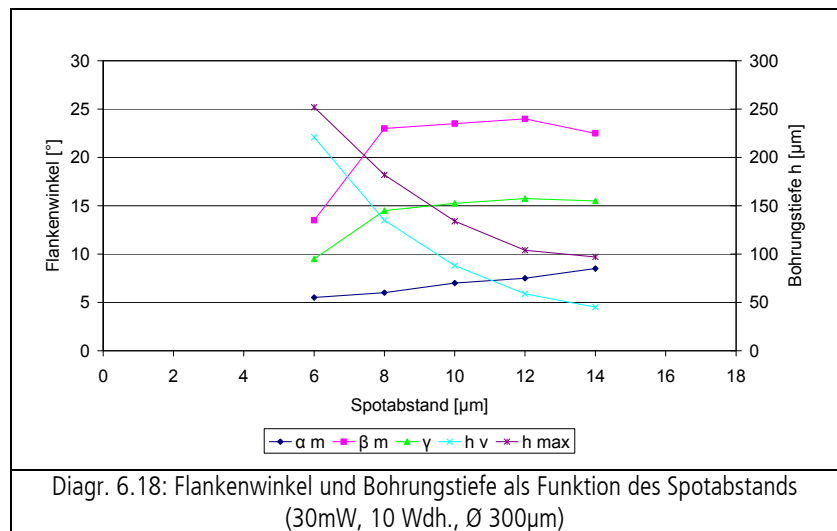
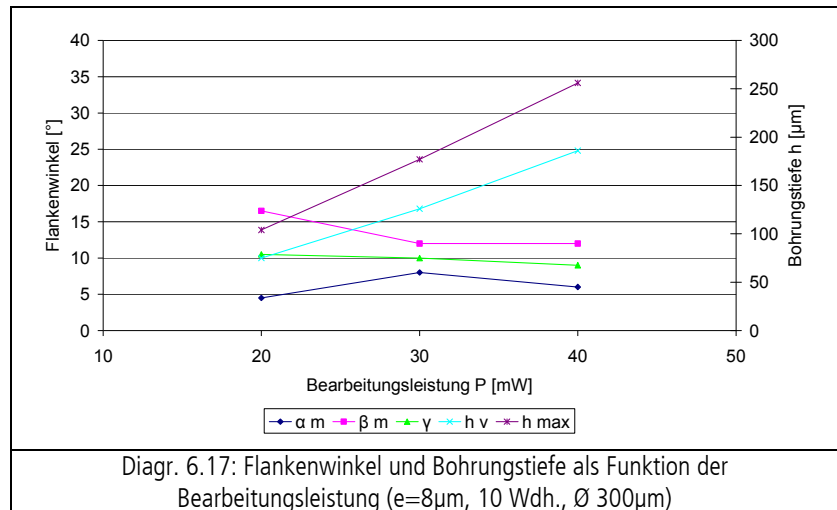
Durch die muldenähnliche und nicht zylindrige Form der Vertiefungen sind die  $\beta$ -Werte in den Versuchen um Faktor 1,5 bis 4,6 größer als die  $\alpha$ -Werte. Je niedriger dieser Wert, umso ähnlicher ist die Form einem Kegelstumpf. Bei höheren Werten ist die Form stärker muldenförmig mit zum Bohrungsboden hin steigendem Flankenwinkel zum Lot. Weiter unten wird dieses Verhältnis für einen Formtoleranzwert für die Zylindrizität herangezogen.

### Bearbeitungsleistung

Mit Erhöhung der Bearbeitungsleistung steigt  $\alpha$ ,  $\beta$  hingegen fällt, der Durchschnittswert  $\gamma$  wird kleiner. Die Erhöhung der Bearbeitungsleistung bewirkt eine größere verwertbare Tiefe ( $h_v$ ) sowie maximale Tiefe ( $h_{max}$ ) der Bohrung (Diagr. 6.17). Mit gleichbleibenden  $\varepsilon$  (Diagr. 6.12) steigt demnach auch das Gesamtabtragsvolumen.

### Spotabstand

Mit steigendem Spotabstand vergrößern sich die Flankenwinkel  $\gamma$ .  $h_v$  sowie  $h_{max}$  und damit auch das Aspektverhältnis und Gesamtabtragsvolumen sinken deutlich (Diagr. 6.18). Für große Flankensteilheit und große Tiefe ist demnach ein geringer Spotabstand zu wählen.

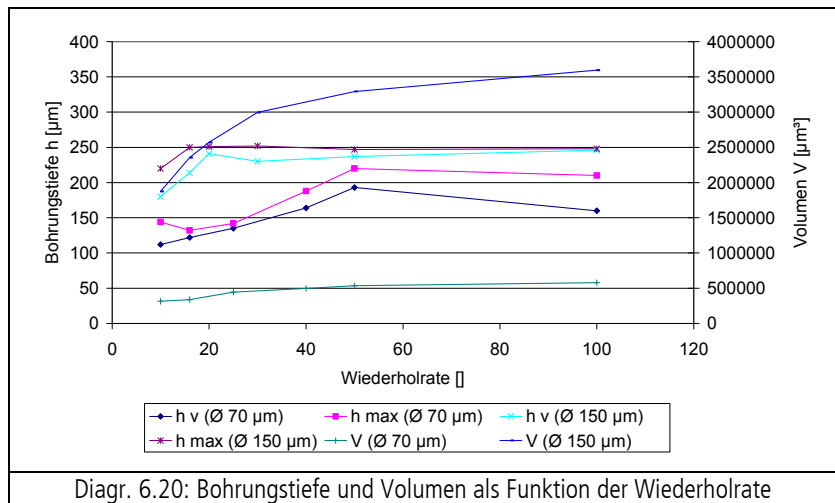


*Wiederholrate*

Die Wiederholrate als Parameter zeigt bei den 70µm-Bohrungen ein Optimum der Flankenwinkel bei 25 Wiederholungen (Diagr. 6.19). Bei den 150µm-Bohrungen fallen die Flankenwinkel bis 50 Wiederholungen, eine weitere Erhöhung bewirkt keine größere Flankensteilheit.

Durch Erhöhung der Wiederholrate (Diagr. 6.20) steigen nur bei Ø 300µm die Werte von  $h_v$  und  $h_{max}$  und damit auch die Volumen. Bei der 70µm-Bohrung bewirkt eine Erhöhung über 50 Wiederholungen

keine Tiefen- oder Volumenzunahme, was vermutlich an den in der Bohrung verbleibenden Rückständen sowie an Beugungseffekten liegt, der Laser kann hier nicht tief genug wirken.



Diagr. 6.20: Bohrungstiefe und Volumen als Funktion der Wiederholrate

Aus den ermittelten Daten können als Vergleich demnach Aussagen über die Qualität der Bohrungen über folgende Eigenschaften getroffen werden.

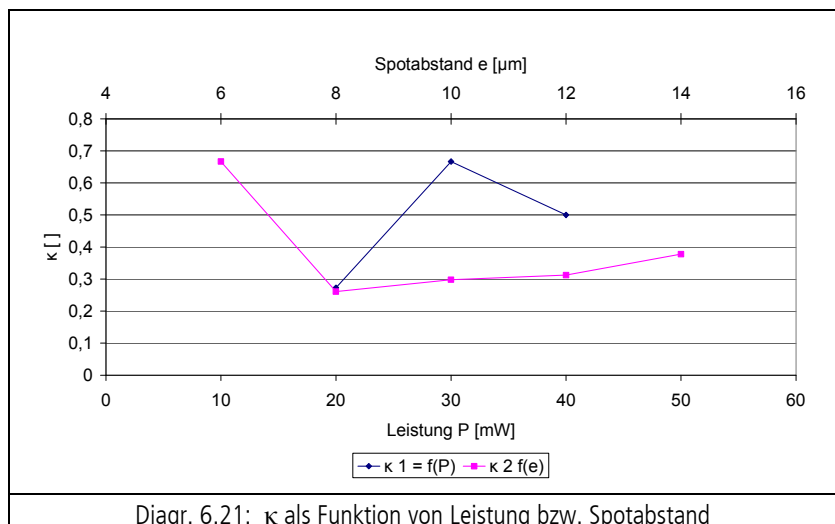
*Lagetoleranz (Neigung)*

Die Bohrung erfolgt kontaktlos durch Laserpulse senkrecht zum Arbeitstisch, womit eine Verkippung der Bohrung ausgeschlossen ist, sofern sich die Aperatur exakt im Lot befindet. Nicht planes Aufliegen der Probe (Luft einschließen) kann jedoch zur Verkippung der Bohrung gegenüber der Probenoberfläche führen und ist unabhängig von den Bearbeitungsparametern. Die Abweichungen der einzelnen oberen sowie unteren Winkel zum jeweiligen Mittelwert betragen ohne ermittelbaren Parametereinfluss zwischen 0° und 3° und sind als Neigungstoleranz des Bearbeitungssystems zu werten.

Durch die Mittelung der jeweils zwei ermittelten Winkel oben und unten wird eine Kippung rechnerisch behandelt und für die weitere Bohrungsbewertung ausgeschlossen.

Die Gestaltabweichung [DIN-4760], hier die Abweichung der Bohrungen von der idealen Zylinderform, beinhaltet in der Makrogeometrie:

- Lagetoleranz: Maßabweichung – Berücksichtigung durch einen Korrekturwert  $s$  für den Durchmesser. Es handelt sich um eine systematische Maßabweichung von 15 µm bei einem Spotdurchmesser  $s$  von 10µm, die mit einem Korrekturwert von  $1,5 \cdot s$  behandelt wird. Ein



Diagr. 6.21:  $\kappa$  als Funktion von Leistung bzw. Spotabstand

## 6. Untersuchungen zur Lasermaterialbearbeitung

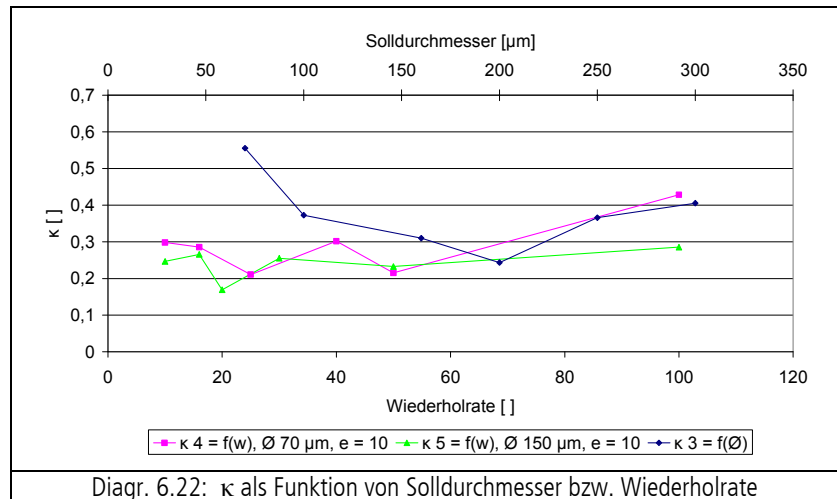
Korrekturwert für die Bohrungstiefe ist aufgrund von Beugungseinflüssen nicht bestimmbar.

- (Makro-) Profiltoleranz (Flächenprofil; hier ermittelt über Linienprofil): Formabweichung von einer planen Mantelfläche

In Anlehnung an einen im optimalen Fall konstanten Flankenwinkel zwischen  $0,1 h_v$  (mittlerer Flankenwinkel  $\alpha_m$  am Bohrungseingang) und  $0,9 h_v$  (mittlerer Flankenwinkel  $\beta_m$  am Bohrungsgrund) wird dies als Bezugsstrecke für den Profiltoleranzwert herangezogen. Die Formabweichung  $\kappa$  ist definiert zu  $\kappa = \beta_m/\alpha_m$ . Im optimalen Fall ist  $\kappa = 1$  und das Linienprofil gerade.

$\kappa$ -Werte sind in Diagr. 6.21 und Diagr. 6.22 dargestellt. Der höchste Wert für  $\kappa$  findet sich bei einer 300 $\mu\text{m}$ -Bohrung und einem kleinen Spotabstand ( $e = 6\mu\text{m}$ ) mit

$\kappa = 0,66$ . Bei einer 70 $\mu\text{m}$ -Bohrung erreicht  $\kappa = 0,55$ . Diagr. 6.23 (konv. Mikroskop) veranschaulicht den durch  $\kappa$  bewerteten Anstieg der Tangentenwinkel zur Bohrungsbasis. In Diagr. 6.24 wird die Annäherung an die Kegelstumpfform deutlich.



Diagr. 6.22:  $\kappa$  als Funktion von Solldurchmesser bzw. Wiederholrate

### Formtoleranz

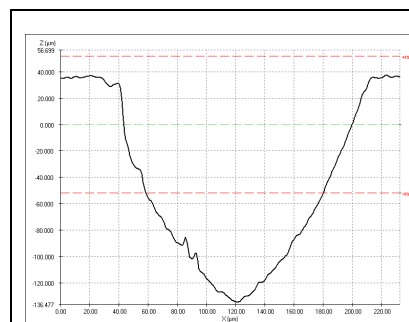
In Anlehnung an die Formtoleranz Zylindrizität wird hier zum geometrischen Grundkörper Kegelstumpf toleriert. Der Formtoleranzwert  $\delta$  ist definiert zu

$$\delta = \xi \cdot \kappa$$

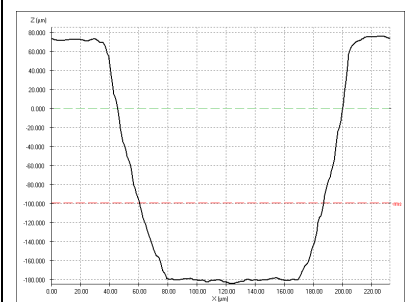
mit

$$\xi = d_2/d_1 \text{ und}$$

$$\kappa = \beta_m/\alpha_m.$$



Diagr. 6.23: Trepanierbohrung Silikon; Ø150 $\mu\text{m}$ , 30mW,  $e = 8\mu\text{m}$ , 20 Wdh., (zur Verdeutlichung der Bohrungsform)



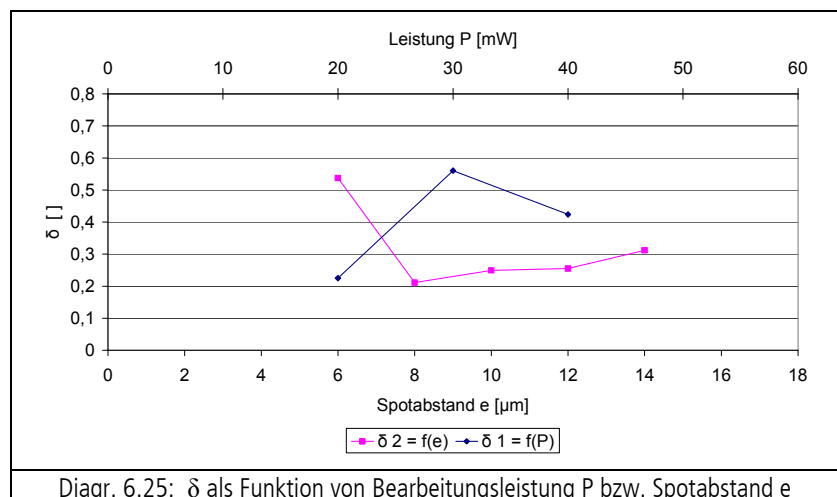
Diagr. 6.24: Trepanierbohrung Silikon; Ø150 $\mu\text{m}$ , 30mW,  $e = 8\mu\text{m}$ , 100 Wdh., (zur Verdeutlichung der Bohrungsform)

Extremwertbetrachtung:

Bei  $d_2 = d_1$  ist  $\xi = 1$ . Bei  $\beta_m = \alpha_m$  ist die Bohrung ideal kegelformartig ( $\kappa = 1$ ).

Je höher der Wert von  $\xi$  desto stärker nähert sich die Bohrungsform einer idealen Zylinderform.

Wenn  $\xi = 1$  und  $\kappa = 1$  ist  $\delta = 1$  und die Bohrung ideal zylinderförmig.

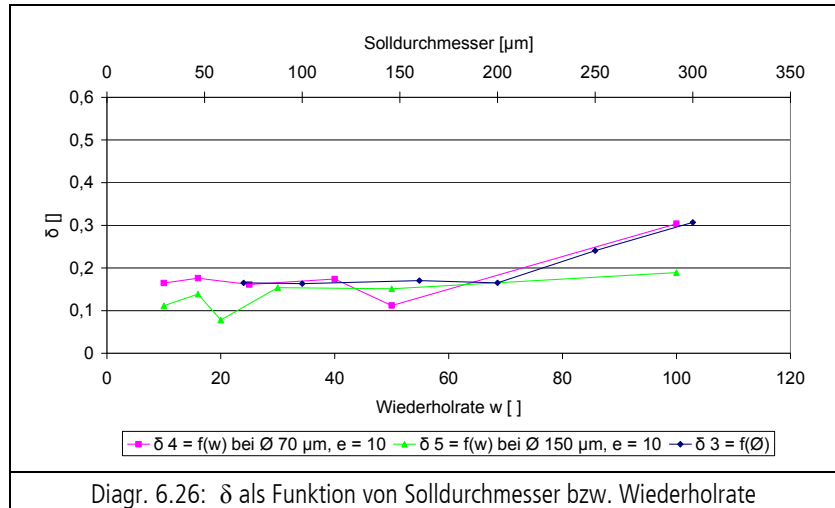


Diagr. 6.25:  $\delta$  als Funktion von Bearbeitungsleistung P bzw. Spotabstand e

Die Kurvenverläufe von  $\delta$  (Diagr. 6.25 und Diagr. 6.26) sind durch den rechnerischen Zusammenhang den  $\kappa$ -Verläufen (Diagr. 6.21, Diagr. 6.22) bereits ähnlich.

Es wird ermittelt:

$\delta_{\max} = 0,56$  bei  $\varnothing 300\mu\text{m}$ , 30mW,  $8\mu\text{m}$  Spotabstand, 10 Wiederholungen.



Diagr. 6.26:  $\delta$  als Funktion von Solldurchmesser bzw. Wiederholrate

### Energiebilanz

Die Effektivität der Bearbeitung kann durch die Betrachtung von abgetragener Volumeneinheit zum Energieeinsatz ermittelt werden.

Der energiespezifische Volumenabtrag ergibt sich aus

$$\hat{U} = \frac{V}{E}$$

mit  $V$  = abgetragenes Volumen,  $E$  = eingebrachte Energie

Die insgesamt eingebrachte Energie berechnet sich aus:

- Leistung des Lasers
- Pulslänge
- Pulse pro Spot („auf einen Fleck“, hier immer = 1)
- Spotabstand  $e$
- Spotdurchmesser

Bei der Bearbeitung fährt der Scanner den Weg einer archimedischen Spirale ab. Die Archimedische Spirale (auch arithmetische Spirale genannt) ist die einfachste aller Spiralen. Sie entsteht, wenn bei einer Drehbewegung der Radius proportional zum Drehwinkel wächst, das heißt es gilt

$$r(\varphi) = a \cdot \varphi$$

mit Radius  $r$ , Drehwinkel  $\varphi$  im Bogenmaß und  $a > 0$ .

Die Windungen haben einen konstanten Abstand zueinander. Eine archimedische Spirale entsteht z. B. beim Aufwickeln eines gleichmäßig dicken Teppichs. Die Gesamtlänge der Spirale  $s$  vom Startpunkt  $0$  bis  $\varphi$  berechnet sich wie folgt:

$$s(\varphi) = \frac{a}{2} \cdot (\ln(\sqrt{\varphi^2 + 1} + \varphi) + \varphi \cdot \sqrt{\varphi^2 + 1}).$$

Die Anzahl der Pulse in Abhängigkeit des Parameters Spotabstand berechnet sich wie folgt. Die Länge eines Umlaufs entspricht in Näherung dem Kreisumfang:

$$l = 2 \cdot \varphi \cdot r \quad \text{mit } r = \frac{1}{2} \text{ Spotabstand } e, \text{ Spotanzahl} = l/\text{Spotabstand } e \text{ (ganze Zahl).}$$

Der Abstand zwischen den einzelnen spiralförmigen Bahnen ist gleich dem Spotabstand.

Randwertbetrachtung:

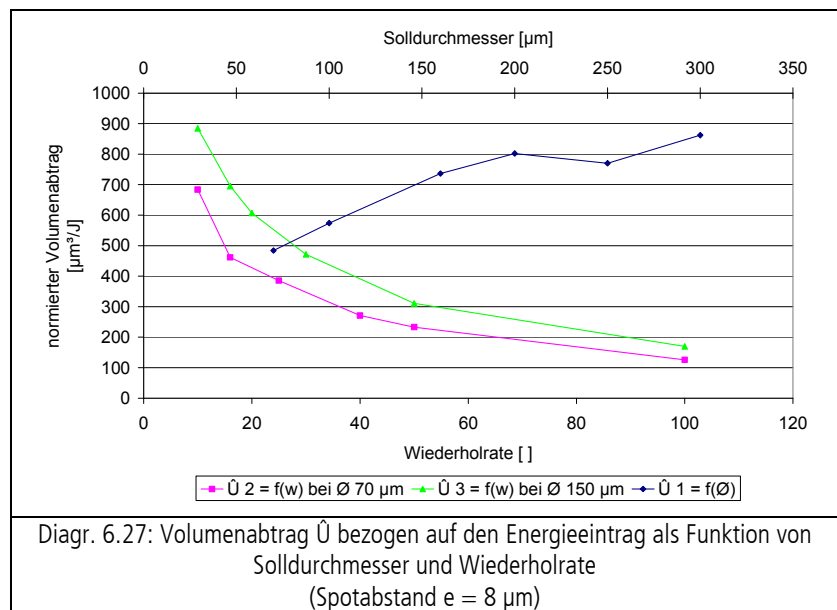
$$\text{kleinster Kreis: } l_{\min} = 2 \cdot \varphi + \frac{e}{2}$$

$$\text{größter Kreis: } l_{\max} = 2 \cdot \varphi \cdot D \quad \text{mit } D = \text{Bohrungsdurchmesser}$$

Daraus ergibt sich das bestimmte Integral bei Spotabstand von 4 (halber Spotabstand) bis D zu:

$$\int_4^D 2 \cdot \varphi \cdot r d(r) = \left[ 2 \cdot \varphi \frac{r^2}{2} \right]_4^D = 2 \cdot \varphi \left( \frac{D^2}{2} - \left( \frac{4^2}{2} \right) \right).$$

Als geringste erforderliche Leistung wird  $P = 9,5$  mW ermittelt, darunter findet kein Materialabtrag statt. Bei den durchgeführten Versuchen wirken (je nach Parameterwahl) zwischen 88.223 und 3.531.696 Pulse auf das Material. Unter Einbeziehung von Laserleistung, Repititionsrate, Wirkungsgrad  $\eta$  hinter dem Scanner (siehe Diagr. 6.1), Spotdurchmesser und Wiederholrate ergibt sich der in Diagr. 6.27 gezeigte Verlauf des auf den Energieeintrag bezogenen Volumenabtrags bei Spotabstand  $e = 8 \mu\text{m}$ . Der energiespezifische Volumenabtrag sinkt bei steigenden Wiederholraten durch im Fokus verbleibendes Debris. Bei steigendem Solldurchmesser der Bohrungen steigt der spezifische Volumenabtrag, was durch den effektiveren Debrisabtrag durch die Druckluftspülung bewirkt wird.



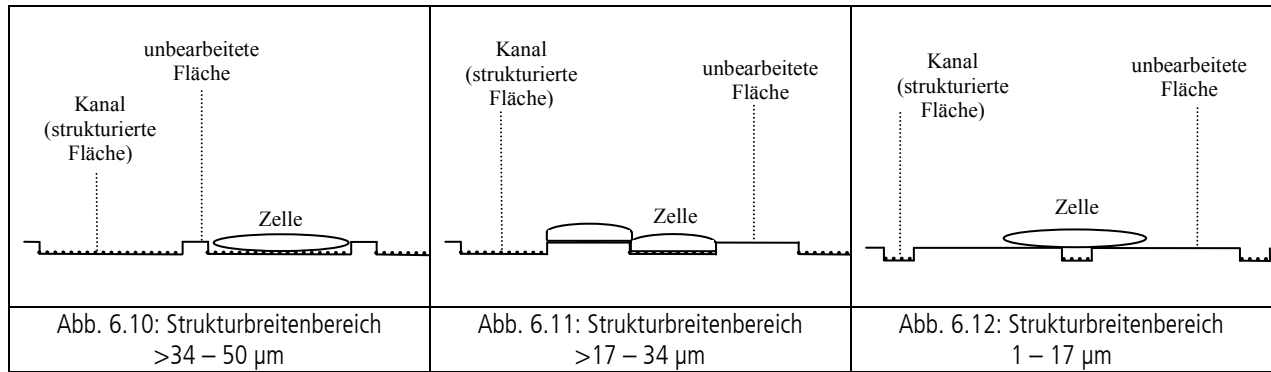
### 6.1.3 Generierung von Strukturen mittels abtragender Lasermaterialbearbeitung (Ablation)

Bereits in den ersten Tagen nach der Insertion eines CI kommt es auf der Silikonoberfläche zu ungewünschter Fibroblastenproliferation. Die sich vermehrenden Zellen zwischen Elektroden und den Reiz empfangenden Zellen reduzieren die Signalqualität deutlich. Ausgehend von der CI-Durchtrittsstelle wird die Elektrode überwuchert. Durch Laserbearbeitung in dieser Arbeit soll die Implantatoberfläche derart modifiziert werden, dass die Fibroblastenproliferation eine Beeinflussung des Proliferation erreicht wird mit dem Fernziel, dass die stark gehemmt wird. In welcher Größenordnung derartige Strukturen zu fertigen sind, ist noch unbekannt. Daher werden verschiedene Strukturmuster erzeugt, um das Zellverhalten zunächst messbar zu machen.

Für die Untersuchungen werden Gräben und Grate mit unterschiedlichen Strukturabständen im flachen Implantatmaterial erzeugt. Kanten und Vertiefungen setzen in Abhängigkeit ihrer Größe die Teilungsaktivität der Zellen herab. Zellen beengende Bereiche verändern deren Vitalitäts-, Wachstums- und Teilungsverhalten. Ziele sind die Ermittlung von Bearbeitungsparametern und von effizienten Strukturen. Der Zellbewuchs wird anschließend als Beurteilungsmaßstab angelegt.

Zellen überwachsen kleine Löcher oder Gräben, ab einer bestimmten Lochgröße bzw. Grabenweite wachsen Zellen in diese hinein.





Im Kontext zum in Kap. 2.3.2 dargestellten Publikationsstand werden hier Abstandsparameter und Strukturen gesucht, bei dem Zellen durch dessen Größe Gräben weder überspannen noch in diesen hineinwachsen und somit eine Bewuchssteuerung möglich wird.

Bewusst zellabweisende Oberflächen kommen durch Schutzmechanismen ausgelöste Einkapselung bzw. andere Abwehrmechanismen nicht in Frage. Es gilt also Oberflächen zu schaffen, die die Schutzmechanismen nicht in Gang setzen andererseits aber keine hohe Attraktivität für Zellen mit der dann damit einhergehenden hohen Proliferationsrate haben.

### Strukturen - Konzept und Erzeugung

Die unterschiedlichen Strukturen sollten ein reproduzierbares Oberflächenergebnis bei vertretbarem Zeiteinsatz haben und einen Vergleich des Zellbewuchses - hier besonders einen Vergleich der Zellproliferation auf unbearbeiteter zu bearbeiteter Flächeneinheit auf jeder einzelnen Probe - ermöglichen.

Folgende Strukturen wurden entworfen:

- Struktur 1: Dreiecke nebeneinander in eine Richtung (Bezeichnung ‚Backgammon‘)
- Struktur 2: Dreiecke strahlförmig mit der Spitze nach außen (‚Strahlenstruktur‘)
- Struktur 3: Dreiecke strahlförmig mit der Spitze nach innen (‚Radialstruktur‘)
- Struktur 4: Dreiecke strahlförmig mit der Spitze nach innen mit konstantem Abstand zwischen den Dreiecksseiten (‚Radialstruktur mit  $\sigma = \text{const.}$ ‘)

Die ersten Versuche zeigten, dass die Reproduzierbarkeit für diese Strukturen 1 bis 4 rechtwinklige Dreiecke, im Folgenden Kanal benannt, erforderte.

- Struktur 5: Abwechslung von bearbeiteten zu unbearbeiteten Partialflächen (Rechteck) mit sich schrittweise um 10 % reduzierenden Breiten (‚Schachfeld 10‘)
- Struktur 6: Abwechslung von bearbeiteten zu unbearbeiteten Partialflächen (Rechteck) mit sich schrittweise um 1/3 reduzierenden Breiten (‚Schachfeld 33‘)

### *Bearbeitungsstrukturen auf Silikon*

Als Silikonmaterialien standen LSR 30 und HCRP 50 zu Verfügung, an denen die Strukturierungen erfolgten. Hier werden die Ergebnisse des LSR 30 dargestellt. Die Strukturen werden durch das in Kap. 6.1.1 beschriebene Thales-Lasersystem erzeugt. Statt des Einsatzes der Scanneroptik werden hier die Bahnen durch die Relativbewegung der Silikonproben zum Objektiv durch Schrittmotoren/Positioniertische der Firma PI rechnergesteuert abgefahren. Die C++-Programme wurden z. T. neu generiert.

Die Schnitte erfolgten unter einem Mikroskop, in das der Laser eingekoppelt war. Als fokussierendes Element diente ein Mikroskopobjektiv der Objektivklasse Plan-Apochromat mit der numerischen Apertur  $NA = 0,60$ ; Vergrößerung 20x. Die numerische Apertur  $NA$  ergibt sich aus  $NA \cong r / f$  mit dem Linsenradius  $r$  und der Fokuslänge  $f$ .

### *Struktur 1: Backgammon*

Die Struktur umfasst ein Feld von 3 x 3 mm<sup>2</sup>. Sie besteht aus einzelnen spitz zulaufenden Kanälen, die an der Basis eine Breite von 10 µm und an der Spitze von maximal 1 µm aufweisen. Des Weiteren haben die Kanäle an ihrer Basis einen Abstand von 1 µm. Die Länge der Kanäle beträgt entsprechend der Feldgröße 3 mm (Abb. 6.13).

### *Struktur 2: Strahlenstruktur*

In einem Quadranten sind 150 Kanäle auf einem Kreisbogen angeordnet, wobei die Spitzen vom Koordinatenursprung gesehen, nach außen zeigen (Abb. 6.14). Die Basis eines Kanals ist 10 µm breit, die Spitze 1 µm. Die Spitzen haben einen Abstand von 30 µm, die Basen von 0 µm.

### *Struktur 3: Radialstruktur*

Die Kanäle (150) sind strahlenförmig in einem Quadranten angeordnet (Abb. 6.15); die Spitzen zeigen zum Koordinatenursprung. Der Zwischenraum zwischen den Basen beträgt 20 µm.

### *Struktur 4: Radialstruktur mit $\sigma = \text{const}$ .*

Der Abstand der Kanäle wurde nach Berechnung des Rayleigh-Kriteriums als Maß für die maximal erreichbare beugungsbegrenzte Auflösung eines Lichtmikroskops für das im Versuch verwendete festgelegt zu:

$$\alpha = \arctan \frac{10\mu\text{m}}{3000\mu\text{m}} = 0,191^\circ.$$

Über den Aufspannwinkel  $\alpha$  konnte nun der Bogenabstand  $\sigma$  zwischen zwei Kanalspitzen ermittelt werden.  $\sigma$  wird als konstanter Abstand zwischen den Kanälen (Abb. 6.16) gewählt und ergibt sich zu:

$$\sigma = \frac{\pi}{180^\circ} \cdot r_0 \cdot \alpha = 3,333317\mu\text{m}.$$

Die Programmierung der Verfahrenwege erfolgte durch zwei ineinander greifende Hauptschleifen im Programmcode der Programmiersprache C++ durch Berechnung der Bahnlaufoperatoren und über Raumkoordinaten.

### *Strukturen 5 und 6: Schachbrett 10 und Schachbrett 33*

Anhand der Zellproliferation auf bearbeiteten und unbearbeiteten Partialflächen unterschiedlicher Größe sollten Ober- und Untergrenze für die Größe der Bearbeitungsfläche im Sinne der Wachstumsbeeinflussung bzw. -steuerung ermittelt werden. Die Flächen werden schrittweise (um jeweils 10 % bzw. 33 %) in der Breite reduziert (Abb. 6.17, Abb. 6.18).

<p>Abb. 6.13: Struktur 1, Backgammon</p>	<p>Abb. 6.14: Struktur 2, Strahlenstruktur</p>	<p>Abb. 6.15: Struktur 3, Radialstruktur</p>
<p>Abb. 6.16: Struktur 4, Radialstruktur mit <math>\sigma = \text{const.}</math></p>	<p>Abb. 6.17: Struktur 5, Schachbrett 10</p>	<p>Abb. 6.18: Struktur 6, Schachbrett 33</p>

Auf Basis positiver Ergebnisse der Zellbewuchsuntersuchungen können daran anschließend schachbrettartige Strukturen mit quadratischen Flächen in den relevanten Größenbereichen erstellt werden.

Nach Parameterstudien zur Herstellung der vorgenannten Strukturen ergibt sich:

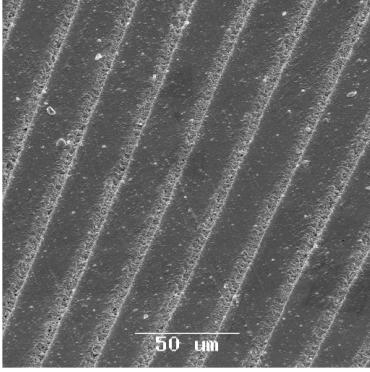
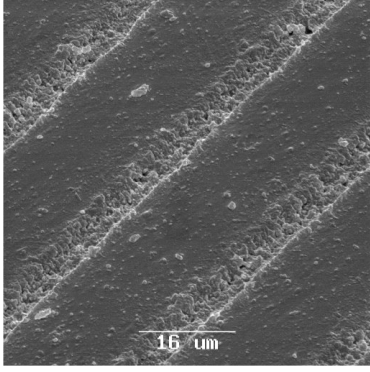
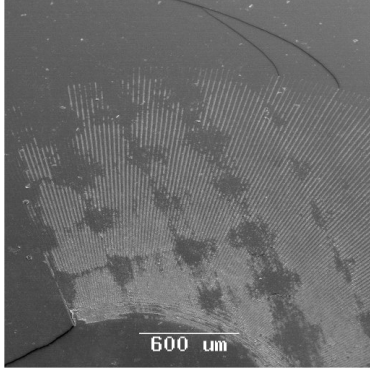
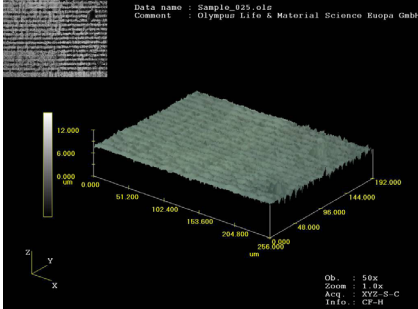
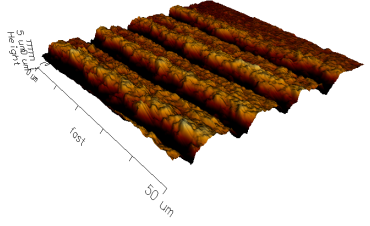
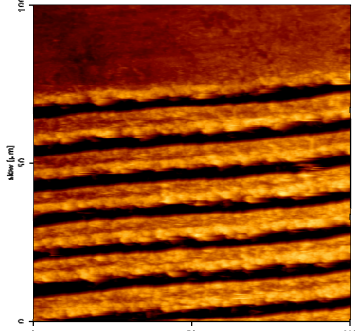
Pulsdauer:	150 fs
Repetitionsrate:	5 kHz
Schnittgeschwindigkeit:	1mm/s
Bahnenabstand:	0,5 µm

Bei einer Schnittfugenbreite von ca. 1 µm beträgt der Überlapp zwischen den einzelnen Bahnen 0,5 µm. Aus der Repetitionsrate und der Schnittgeschwindigkeit ergibt sich ein Pulsüberlapp von 5 Pulsen pro µm Verfahrweg. Die Tiefe der Kanäle beträgt 1 µm. Ein Kanal besteht aus 10 Bahnen. Auf einer Probe mit o. g. Feldgröße werden 273 spitz zulaufende Kanäle eingearbeitet.

Die Reinigung des hydrophoben Silikons vorab sowie der Abrieb während des Schneidprozesses (herausgelöste Schnittpartikel), der zur Verschmutzung von Probenoberfläche (tlw. Anhaftung) und Mikroskopobjektiv führte, sind z. T. problematisch. Druckluft Einsatz und Zwischenreinigung sind erforderlich. Eine manuelle Fokussachjustierung während der Bearbeitung ist bei Probenunebenheiten erforderlich.

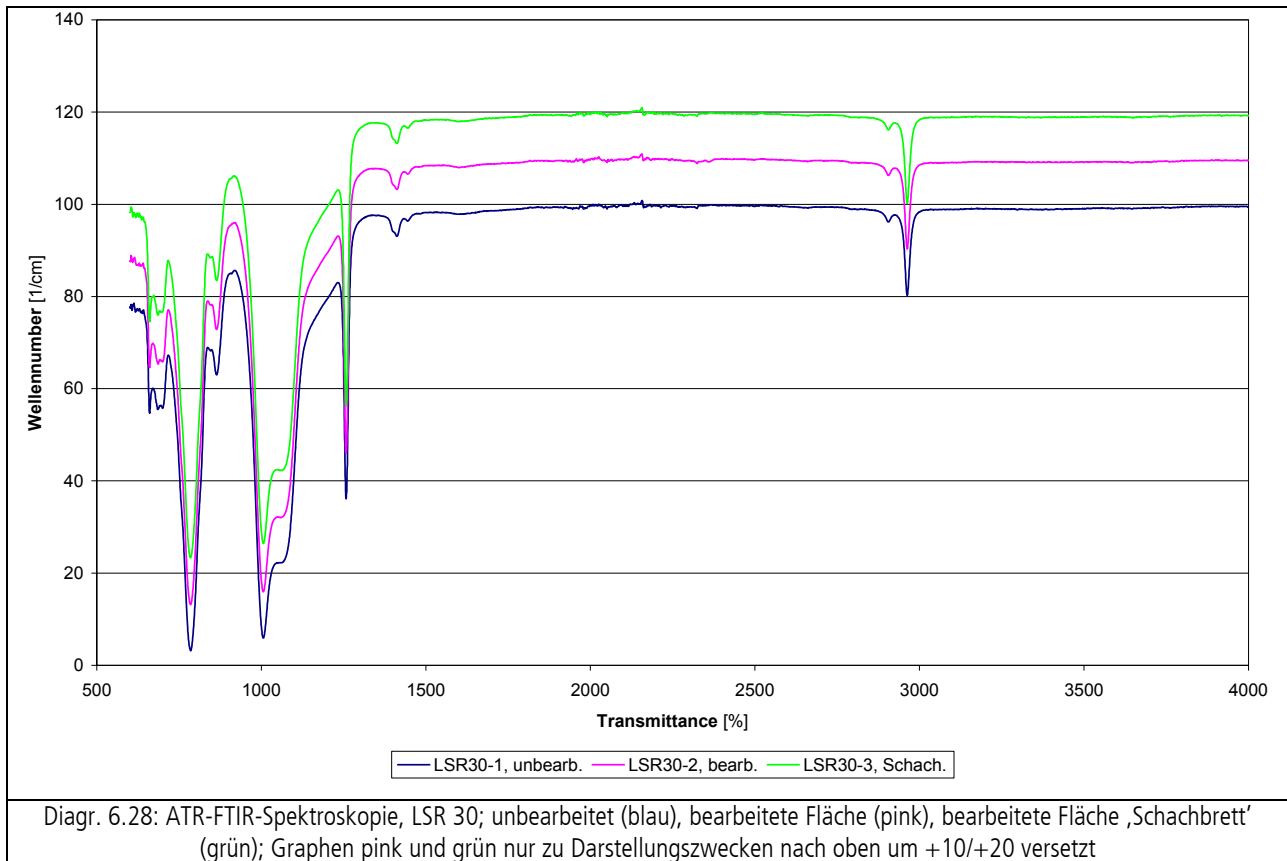
Aufgrund der Hystereseschleife im Umkehrpunkt der Mikromotoren erfolgte der Abtrag nur in einer Verfahrrichtung. Auf ein abschließendes Umranden der abgetragenen Bereiche wurde aus Qualitätsgründen nach Vorversuchen verzichtet.

Eine lineare Struktur (Struktur 1; 3 x 3 mm<sup>2</sup>) dauert ca. 5 Stunden und stellt damit eine hohe Zumutung in Hinblick auf die visuelle Belastung dar, da die Bearbeitung zwecks manueller Anpassung von Fokusebene und Leistung unter ständiger Beobachtung stehen muss.

		
<p>Abb. 6.19: Bearbeitung Silikon LSR 30, Struktur 2, REM</p>	<p>Abb. 6.20: Bearbeitung Silikon LSR 30, Struktur 2, REM, Detail</p>	<p>Abb. 6.21: Bearbeitung Silikon LSR 30, REM, Vorversuche</p>
		
<p>Abb. 6.22: Silikon LSR 30, Struktur 1, konfokales Laser-Scanning-Mikro.</p>	<p>Abb. 6.23: Silikon LSR 30, Struktur 1, Profil, AFM</p>	<p>Abb. 6.24: Silikon LSR 30, Struktur 1, Aufsicht, AFM</p>

Aufgrund der Onlinekontrolle der Bearbeitung sowie zur Auswertung der Zellproliferation ist dieses Verfahren auf transparente Proben beschränkt. Bei derartiger Bearbeitung von Silikon treten eine Reihe von Schwierigkeiten auf. Qualität und Reproduzierbarkeit kann als grenzwertig, nur für diese Versuche jedoch gerade noch akzeptabel bewertet werden (siehe REM-Aufnahmen in Abb. 6.19 und Abb. 6.20, sowie Aufnahmen des konfokalen Laser-Scanning-Mikroskops Olympus LEXT OLS300 [Oly-06] in Abb. 6.22 und die AFM-Aufnahmen (Atomic Force Microscope, Rasterkraftmikroskop) in Abb. 6.23 und Abb. 6.24). Qualitativ höherwertige, plane Materialien vom CI-Hersteller sind erforderlich (siehe Abb. 6.21). Vereinzelt zeigten einige lichtmikroskopisch als gut beurteilte Proben erst im REM und AFM eine im Bulkmaterial erfolgte Bearbeitung, also unterhalb der Oberfläche. Andere Methoden wie z. B. Maskenabformverfahren mit Aufbringung von Silikonrohmasse auf einen bearbeiteten Stempel erscheinen deutlich effizienter und wurden in anderen Arbeiten weiter verfolgt [Fad-06]. Die Quantität des hier angewendeten Verfahrens ist sehr unbefriedigend. Für die Produktion von höheren Stückzahlen ist es nicht zu empfehlen. Untersuchungen und Auswertungen zur Zellproliferation erfolgen in Kap. 8.1. Nach Fertigung der Strukturen zeigen sich bei den strahlenförmig gefächerten Strukturen 2, 3 und 4 Schwächen des Verfahrens. Die Qualität und insbesondere die Reproduzierbarkeit dieser Probenstrukturen genügen nicht den Anforderungen.

Bei den Strukturen 5 und 6 zeigten sich nach Vorversuchen zum Zellbewuchs eine begrenzte Aussagekraft im Sinne der Arbeit (s. Kap. 8.1). Die Arbeiten wurden mit den am wenigsten komplexen Strukturen 1 fortgesetzt. ATR-FTIR-Spektroskopie-Analysen wiesen die identische chemische Zusammensetzung vor und nach der Laserbearbeitung nach (Diagr. 6.28).



### Bearbeitung von Polyimid

Die Bearbeitung der Polyimidproben erfolgt mit dem in Kap. 6.1.1 beschriebenen Versuchsaufbau mit  $\lambda = 780 \text{ nm}$  mit der Struktur 1.

Die Endleistung des Laserstrahls in Objektebene wird mittels Powermeter gemessen. Eine Anpassung der Leistung ist über einen Graufilter und ein  $\lambda/2$ -Plättchen in Kombination mit einem polarisierenden Strahlteilerwürfel im Strahlengang möglich. Nach Parameterstudien mittels *in situ* Kontrolle via CCD-Kamera und Testprogrammablauf für einen kontinuierlichen Materialabtrag ergeben sich folgende Parameter für die Probenherstellung:

Anzahl der Kanäle:	30
Kanalbreite [ $\mu\text{m}$ ]:	50
Kanalabstand [ $\mu\text{m}$ ]:	1
Geschwindigkeit [ $\mu\text{m/s}$ ]:	1000
Schnitttiefe (justiert) [ $\mu\text{m}$ ]:	0
Bahnenabstand:	1

Zusätzlich zu den 30 Kanälen nach Struktur 1 (‚Backgammon‘) werden auf jeder Oberfläche fünf weitere Kanäle in einem Abstand gefertigt. Die fünf Bahnen werden von dem zu kultivierenden Material (30 Kanäle) getrennt und mit dem Raster-Elektronen-Mikroskop (REM) abgebildet. Sie werden nicht besät und dienen als Sichtkontrolle. Es erfolgte eine Nachreinigung mittels Ultraschall zur Entfernung abgetragenen Materials.

Probleme bei der Laserbearbeitung traten vor allem bezüglich der Fokusebene auf. Aufgrund von Oberflächenunebenheiten

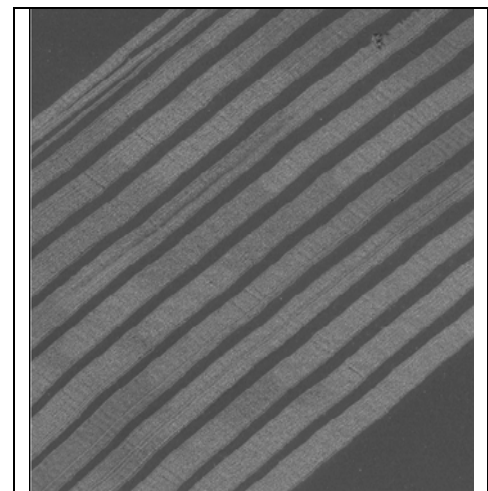


Abb. 6.25: REM-Aufnahmen der Polyimid-Struktur

musste während der Bearbeitung nachfokussiert werden. Beim Polyimid kam es z. T. zu einer Wölbung des Materials. Eine Nachfokussierung war erforderlich. Beim Bearbeiten des Polyimids kam es zu Ablagerungen des abgetragenen Materials auf der Probe. Durch Druckluftzufuhr in Richtung der bereits bearbeiteten Fläche konnte dieser Vorgang zufriedenstellend beeinflusst werden. Es folgen die Untersuchungen in der Zellkultur (siehe Kap. 8).

## 6.2 Oberflächenstrukturen

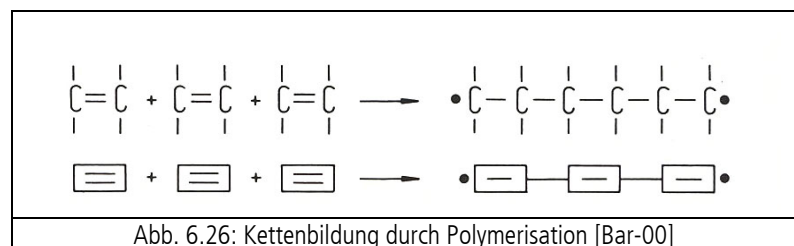
Im Unterschied zu den Untersuchungen im Vorkapitel 6.1, bei welcher an der Oberfläche Strukturen und Kavitäten durch abtragende Verfahren erzeugt wurden, werden in diesem Kapitel mit dem gleichem Ziel, Zellpopulation und -aktivität zu beeinflussen bzw. Kavitäten für ein LDD zu schaffen, Strukturen auf einer Materialoberfläche aufgebaut. Es soll die Materialbearbeitung, die materialtechnische Machbarkeit der Generierung unterschiedlicher Strukturen mit Kanten und Erhebungen im Größenmaßstab von Zellen gezeigt werden, mit denen die Adhäsion von Zellen auf der Oberfläche, eine hohe Proliferationsrate und die schnelle Ausbildung eines Zellmonolayers reduziert werden soll. Es erfolgt mit dem Fernziel, auf (Cochlea-) Implantaten bzw. hier der CIE mittels Ormocer erhabene Strukturen aufbauen zu können, die ein Überwuchern von Fibroblasten allein durch die Form der Oberfläche vermeiden oder aber durch Generierung von Kavitäten eine Pharmaka-Beladung für ein LDD auf der CIE zu ermöglichen. Neben der Evaluierung der technischen Parameter wird die Wirksamkeit der Strukturen im Anschluss durch Zellwachstumsvergleiche untersucht.

### 6.2.1 2-Photonen-Polymerisation

Das Verfahren der 2-Photonen-Polymerisation ermöglicht eine Strukturgenerierung, bei dem die Energie zum Start der Polymerisation als Lichtenergie eines Lasers zur Verfügung gestellt wird [Ovs-07a], [Ser-03b], [Ser-04]. Die Polymerisation ist eine chemische Reaktion, bei der niedermolekulare Verbindungen (Monomere) sich zu einem Makromolekül verbinden (Abb. 6.26). Durch Aufbrechen einer Doppelbindung des Monomers entsteht ein Radikal, welches eine Kettenreaktion in Gang setzt. Wird die Doppelbindung photochemisch durch Lichtenergie aufgebrochen, so handelt es sich um eine Photopolymerisation. Bei der Ein-Photonen-Polymerisation (1PP) reicht bereits ein Photon spezifischer Wellenlänge zum Aufbrechen der Bindung. Typisch hierbei ist der Gebrauch von UV-Licht mit einer Wellenlänge von 355nm oder 266nm, für das die Starter der Polymerisation entwickelt wurden.

Die Photonenenergie  $E_{ph}$  errechnet sich aus der Planck-Konstante  $h$ , der Lichtgeschwindigkeit  $c$  und der Wellenlänge  $\lambda$  bzw. aus der Planck-Konstante  $h$  und der Frequenz der Strahlung  $\nu$  mit der Gleichung

$$E_{ph} = hc/\lambda = h\nu.$$



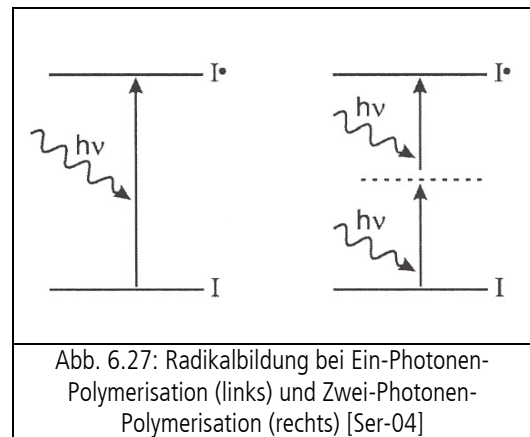
Bei der für diese Arbeit verwendeten Zwei-Photonen-Polymerisation (2PP) werden für die Radikalisierung zwei Photonen benötigt. Das bedeutet, dass das Monomer sensibel für Strahlung einer bestimmten Wellenlänge ist, es wird aber Strahlung der doppelten Wellenlänge genutzt. Deshalb werden zwei Photonen benötigt, um das gleiche Energieniveau wie bei der Ein-Photonen-Polymerisation zu erreichen. Veranschaulicht ist diese in Abb. 6.27.

Die Starter, auch Photoinitiatoren genannt, sind Stoffe, die gegenüber Bestrahlung einer bestimmten Wellenlänge sensibler sind, als die Substanz, der sie beigemischt werden. Sie reagieren mit der Bildung von Radikalen, die wiederum mit den Monomeren des Trägerstoffes reagieren und so in einer Kettenreaktion weitere Radikale und Vernetzungen entstehen lassen. Die Kettenreaktion läuft so lange bis zwei Radikale aufeinandertreffen und miteinander reagieren. Es kommt zur Abbruchreaktion [Fat-04], [Ser-03b], [Ser-04].

Ein Vorteil der Zwei-Photonen-Polymerisation gegenüber der Ein-Photonen-Polymerisation ist, dass die Polymerisation nur im Fokus stattfindet, weil nur dort die Intensität der Strahlung hoch genug ist und zwei Photonen gleichzeitig am gleichen Ort absorbiert werden können.

Dadurch lassen sich wesentlich höhere Struktur- und Linienschärfen als bei der Ein-Photonen-Polymerisation erreichen, bei der auch jedes gestreute Photon eine Polymerisation auslöst.

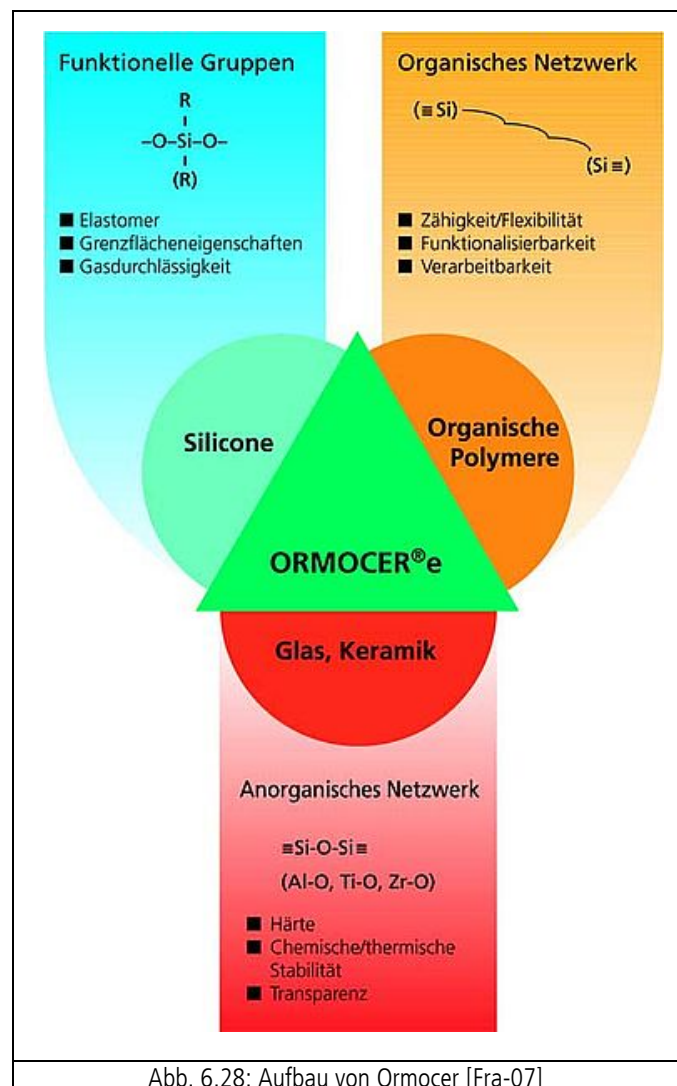
In Materialien, die ein Absorptionsmaximum für UV-Strahlung besitzen und für nahe Infrarotstrahlung transmittiv sind, lassen sich auch dreidimensionale Strukturen erzeugen. Dies ist mit UV-Strahlung nicht möglich, da die Strahlung bereits unmittelbar unter der Oberfläche zur Polymerisation führt [Ser-04].



### Ormocer

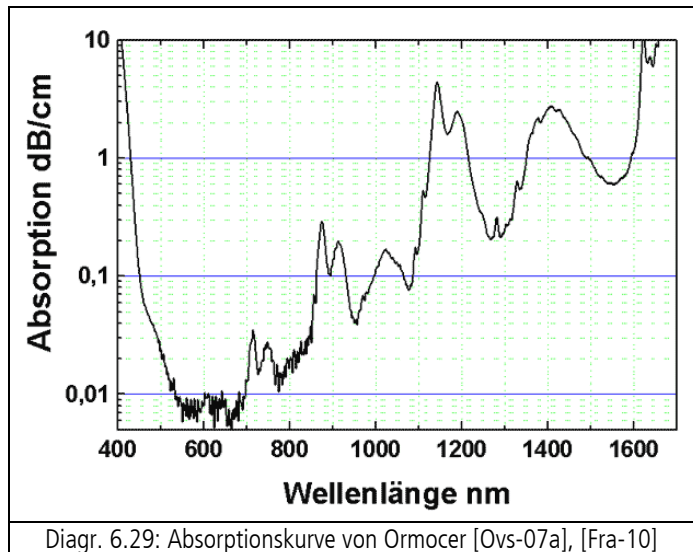
In dieser Arbeit erfolgt die 2PP mittels Ormocer (organically modified ceramics), einem Hybridpolymer, welches mittels Polymerisation aus anorganisch-organischen Polymeren entsteht. Die anorganisch-organischen Polymere bestehen aus einer anorganischen Hauptkette und organischen Seitengruppen. Werden sie mit UV-Licht bestrahlt, polymerisieren die Seitengruppen und es entsteht Ormocer. Ormocere vereinen, je nach Zusammensetzung, die Eigenschaften von Glas und Keramik, Silikonen und organischen Polymeren (Abb. 6.28). Dies erfolgt für die aus molekularen Bausteinen bestehenden Hybridpolymere in einer Weise, in der es auf makroskopischer Ebene nicht möglich ist. In den grundlegenden Materialeigenschaften sind sie optisch transparent, duroplastisch verarbeitbar und nichtkristallin [Fra-07], [Haa-03], [Ser-03b], [Ser-04], [Wol-98].

Ormocer ist nach [Fra-07] und [Haa-03] biokompatibel und somit für Anwendungen im Implantatbereich geeignet. Zellbewuchsstudien mit verschiedenen Zellarten von [Dor-05] stützen dies. Dabei wachsen die Zellen mit einer Wachstumsrate, die der Wachstumsrate auf bioaktiven Materialien vergleichbar ist.



Bei dem hier verwendeten Ormocer b59 von der Firma micro resist technology GmbH ist ein Gewichtsprozent des Photoinitiators Irgacure 369 von der Firma Ciba Geigy beigemischt. Sein Absorptionsmaximum liegt bei einer Wellenlänge von 350nm [Kim-04b].

Diagr. 6.29 zeigt die Absorptionskurve von Ormocer. Es wird deutlich, dass Ormocer für die Polymerisation mit UV-Strahlung hergestellt wurde, da in dem Wellenlängenbereich der UV-Strahlung das Absorptionsmaximum liegt. Für Strahlung mit einer Wellenlänge von 780nm ist die Absorption in Ormocer so niedrig, dass von Transparenz gesprochen werden kann. Bei dem oben beschriebenen Zwei-Photonen-Prozess ist die Photonendichte so hoch, dass zwei Photonen zur gleichen Zeit am gleichen Ort absorbiert werden. Dadurch wird, bei einer Wellenlänge von 780nm, Strahlung mit einer Wellenlänge von 390nm simuliert und das Ormocer polymerisiert.

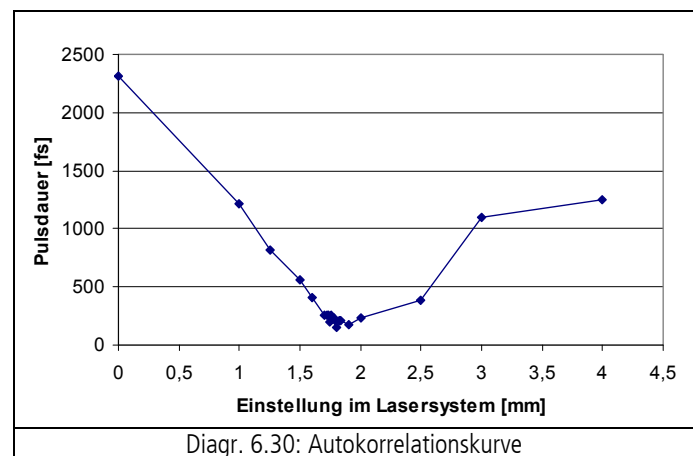


### 6.2.2 Eingesetzte Anlagentechnik und Verfahren

Das verwendete Setup besteht aus einem Scanner (Scanlab, HurrySCAN II), einem vierachsigen Positionier-tisch (Physik Instrumente, C-120.91) mit Probenhalter und einem Rechner zur Steuerung von Positionier-tisch und Scanner. Die Steuerungssoftware des Scanners ist mit Visual Basic programmiert. Mit dem Scanner kann der Laserstrahl mit einer Geschwindigkeit von bis zu 1,5m/s über die Probe gesteuert werden.

Am Scanneraustritt ist die Optik zum Fokussieren des Laserstrahls montiert. Der Laserstrahl wird mit einem f-Theta-Objektiv, welches eine Bildwölbung vermeidet, mit 100mm Brennweite fokussiert.

Bei dem verwendeten Lasersystem handelt es sich um ein Titan-Saphir-System der Firma Coherent. Es besteht aus einem Argon-Ionen-Pumplaser (Innova 300) und einem Ti:Saphir-Oszillator (Mira 900). Die mittlere Leistung des Oszillators liegt bei 500mW und wird im Dioden-Laser (Verdi-V10) gepumpten Nach-verstärker (RegA 9000) verstärkt. Dies ge-schieht mittels chirped pulse amplification (CPA) [Rul-05]. Das System liefert einen Laser-strahl mit einer Repetitionsrate von 250kHz, einer Pulsdauer <300fs und einer mittleren Leistung von rund 1W. Die Wellenlänge liegt mit 780nm im Bereich des nahen Infrarots (IR).



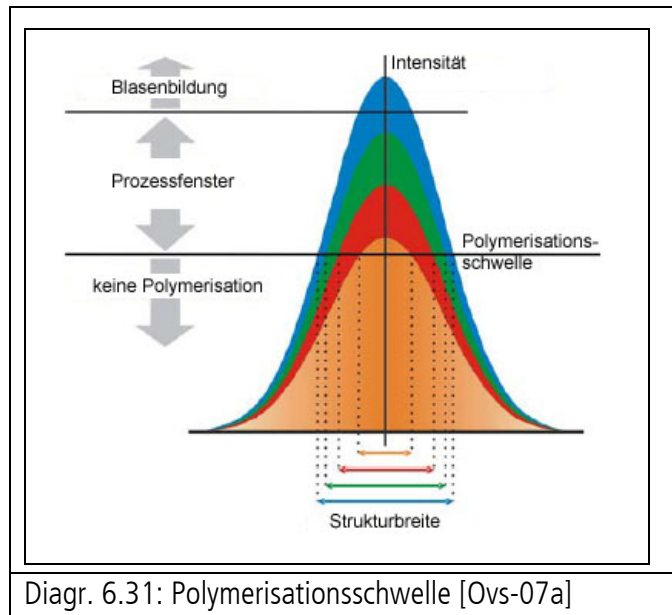


Die Pulsdauer des Lasers lässt sich im Lasersystem variieren. Um die maximale Laserleistung zu erreichen, muss die Pulsdauer minimal sein. Beschrieben wird dieser Zusammenhang mit der Gleichung

$$\phi = dQ/dt$$

wobei die Strahlungsleistung  $\phi$  sich berechnet aus der Strahlungsenergie  $Q$  je Zeiteinheit  $t$  [Her-07].

Für das hier verwendete System liegt die minimale Pulsdauer im Bereich der Femtosekunden. Da es kein Echtzeitsystem gibt, das Femtosekundenpulse messen kann, wird dafür die Autokorrelation mit nichtlinearem Kristall genutzt. Die Auswertung der Autokorrelationskurve Diagr. 6.30 für die Einstellungen im verwendeten Lasersystem ergibt eine kürzest mögliche Pulsdauer von 151 fs.



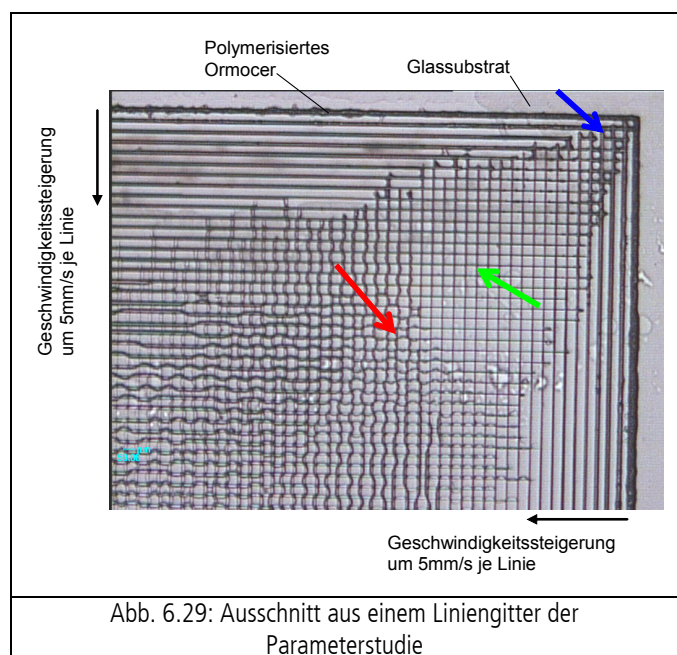
### 6.2.3 Generierung von Strukturen mittels 2PP

Das Prozessfenster zur Herstellung von Ormocerstrukturen wird durch die Polymerisationsschwelle, unterhalb derer keine Polymerisation stattfindet, und der oberen Grenze, oberhalb derer es durch zu hohe Strahlungsintensitäten zu Blasenbildung kommt, begrenzt (Diagr. 6.31). Die Intensität oder Bestrahlungsstärke ergibt sich nach [Nie-04] und [Her-07] mit der Gleichung

$$E = d\phi/dA$$

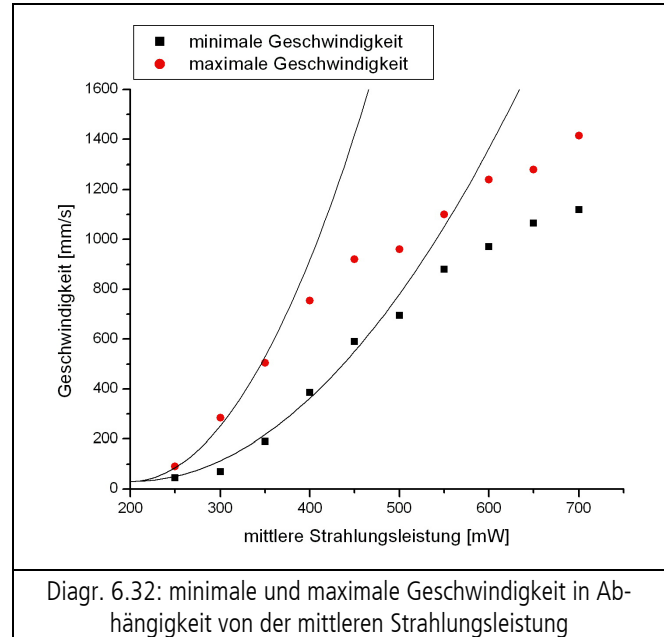
aus dem Quotienten aus Strahlungsleistung  $\phi$  und bestrahlter Fläche  $A$ . Daraus folgt, dass bei höherer Strahlungsleistung eine größere Materialfläche bei gleichbleibender Intensität und Fokusgröße bearbeitet werden kann. D.h. bei höheren Strahlungsleistungen sind höhere Bearbeitungsgeschwindigkeiten möglich.

Um bei der Herstellung der Strukturen die richtigen Parameter hinsichtlich mittlerer Strahlungsleistung und Geschwindigkeit zu kennen, wird zu Beginn dieser Arbeit eine Parameterstudie durchgeführt. Dazu werden Liniengitter mit unterschiedlichen mittleren Strahlungsleistungen erzeugt, bei denen von Linie zu Linie die Geschwindigkeit um 5mm/s ansteigt. Die entstandenen Strukturen geben Aufschluss darüber, in welchem Bereich die optimalen Prozessparameter liegen.



In Abb. 6.29 wird ein Ausschnitt aus einem Liniengitter der Parameterstudie gezeigt. Die Geschwindigkeit nimmt von rechts nach links und von oben nach unten zu. Linien gleicher Geschwindigkeit schneiden sich auf der Winkelhalbierenden der abgebildeten Gitterecke. Nur sie dienen bei dieser Parameterstudie der Bewertung der Struktur.

Wie in Abb. 6.29 zu sehen ist, ist die Schreibgeschwindigkeit oben rechts (blauer Pfeil) zu langsam gewesen. Der Energieeintrag war zu hoch und hat die Polymerstrukturen zerstört und zur Blasenbildung geführt. Unten links (roter Pfeil) war die Geschwindigkeit zu hoch. Die Linien sind nicht vollständig polymerisiert und sind wegen fehlender Stabilität umgekippt. Lediglich in dem Bereich von Linie zehn bis Linie neunzehn von rechts gezählt hat die Polymerisation im Prozessfenster stattgefunden (grüner Pfeil).



Diagr. 6.32: minimale und maximale Geschwindigkeit in Abhängigkeit von der mittleren Strahlungsleistung

Diagr. 6.32 gibt die Ergebnisse der Parameterstudie in einem Diagramm wieder. Aufgetragen sind die Messdaten der minimalen und der maximalen Bearbeitungsgeschwindigkeit über der mittleren Strahlungsleistung. In dem Bereich zwischen den Datenpunkten der minimalen und der maximalen Geschwindigkeit liegen die optimalen Strukturierungsparameter. Die Fehlerbalken der Datenpunkte sind nicht dargestellt, da sie über die Abmessungen der Punkte nicht hinausreichen.

Um den Verlauf der Ausgleichsgraden zu ermitteln, werden die experimentell gewonnenen Daten mit dem Programm Origin gefittet. Darunter versteht man das Anpassen von theoretisch begründeten funktionalen Zusammenhängen an gemessene Daten. Der Zusammenhang zwischen mittlerer Strahlungsleistung  $P$  und Geschwindigkeit  $v$  lässt sich ausdrücken mit  $P^2 \sim v$  bzw.  $P \sim v^{1/2}$ .

Die quadratische Abhängigkeit zwischen Strahlungsleistung  $P$  und Geschwindigkeit  $v$  wird beim Fitten mit der Funktion

$$v = A + B \cdot (P - C)^2$$

berücksichtigt. Die Fittparameter ergeben sich programmtechnisch ermittelt (Origin) zu  $A=30$  und  $C=200$ . Für die Daten der minimalen Geschwindigkeit ist der Fittparameter  $B=1/120$ , für die Daten der maximalen Geschwindigkeit ist  $B=1/45$ . Die Ausgleichsgraden und damit der quadratische Zusammenhang von Strahlungsleistung und Geschwindigkeit aus der Herleitung stimmen lediglich mit den experimentell gewonnenen Daten bis 350mW für die maximale Geschwindigkeit bzw. bis 500mW für die minimale Geschwindigkeit überein. Dies liegt bei zunehmender mittlerer Strahlungsleistung an der Änderung der Fokusslage durch nichtlineare Effekte im Objektiv. Die Datenpunkte für mittlere Strahlungsleistungen oberhalb von 350mW bzw. 500mW liegen deshalb bei niedrigeren Geschwindigkeiten als theoretisch ermittelt.

### Gitterstrukturen

Das Ziel der Strukturierung ist die Herstellung von (teilweise auch spitzen, scharfkantigen) Gittern mit einem Linienabstand von 10 bis 50µm. Die Überlegung dabei ist, dass die 10 bis 40 µm großen Fibroblasten auf scharfkantige Strukturen möglicherweise nicht aufwachsen und in die Felder der Gitter nicht einwachsen oder sich zumindest aufgrund der Separierung vom Zellverbund nicht weiter teilen und proliferieren.

Es werden mit o. g. Parametern Gitterstrukturen aus Ormocer auf Glas aufgebaut. Dazu wird ein Tropfen Ormocer auf ein Mikroskopiedeckgläschen gegeben. Das Ormocer wird mit dem Spincoater gleichmäßig auf dem Deckgläschen verteilt. Dabei ist der Spincoater so eingestellt, dass er zunächst für 10s mit 500U/min läuft, dann für 30s mit 9.000U/min. Dies ergibt eine Schichtdicke von ca. 15µm. Mit dem Laser werden die Gitterstrukturen bei einer Schreibgeschwindigkeit von 200µm/s und einer mittleren Leistung von 200mW geschrieben. Anschließend wird die Probe zum Entfernen des nicht polymerisierten Ormocers in 4-Methyl-2-Pentanon entwickelt.

Die strukturierten Felder sind 2mm x 2mm groß. Es werden Proben mit unterschiedlichen Linienabständen hergestellt. Die Abstände betragen 10, 20, 30, 40 und 50µm. Die Linienbreite liegt an der oberen Kante bei etwa 1,5µm. Die Strukturhöhe liegt entsprechend der aufgeschleuderten Schicht bei ca. 15µm.

Um noch deutlichere Spitzen auf den Gitterlinien zu erzeugen, wird mit einer rotierenden, geschlitzten Pappscheibe im Strahlengang experimentiert. Die Idee dabei ist, Einzelpulse zu simulieren, die zur Polymerisation nur leicht miteinander verbundener Voxel führt. Da die Experimente nicht zu den gewünschten Ergebnissen führen, werden sie nach wenigen Proben eingestellt. Da die Proben für die Zellbesiedelung unverändert bleiben müssen, kann von ihnen keine Aufnahme im Rasterelektronenmikroskop (REM) gemacht werden. Abb. 6.30 zeigt beispielhaft ein mit ähnlichen Parametern erstelltes Ormocergitter.

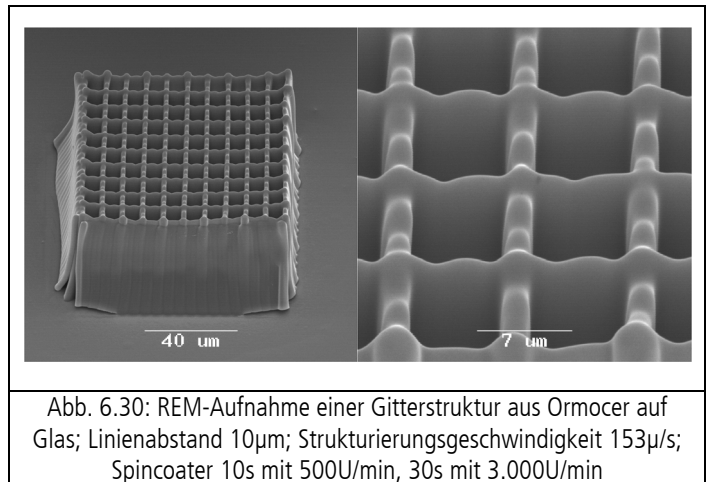


Abb. 6.30: REM-Aufnahme einer Gitterstruktur aus Ormocer auf Glas; Linienabstand 10µm; Strukturierungsgeschwindigkeit 153µ/s; Spincoater 10s mit 500U/min, 30s mit 3.000U/min

### Strukturen als Local Drug Delivery Depot

Eine weitere Möglichkeit, die zur Realisierung der Anfangs dieser Arbeit erwähnten Neurotaxie beitragen könnte, ist das Freisetzen von Wachstumsfaktoren für Nervenzellen direkt an der Elektrodenoberfläche. Für diese LDD-Methode würde es sich anbieten, Kavitäten in die für Bindegewebszellen wachstumshemmenden Ormocerstrukturen zu integrieren. Dafür könnten die hergestellten Gitterstrukturen bzw. Gitterkavitäten mit einem degradablen, Pharmaka- oder Hormon-beladenen Gel gefüllt werden, welches über einen langen Zeitraum freigesetzt wird. Eine mögliche Struktur für ein Local Drug Delivery Depot zeigt in Anlehnung an die oben erfolgten Gitterstrukturen auch die Abb. 6.31. Es handelt sich um einen Hohlraum, der durch eine schräg stehende Ormocerwand zwischen den sonst senkrecht stehenden Gitterstrukturen gebildet wird. Der Hohlraum hat oben eine Spaltöffnung, durch die er mit Wachstumsfaktoren noch zu definierender Viskosität befüllt werden kann. Auf dem gleichen Weg können diese dann im implantierten Zustand nach und nach wieder austreten.

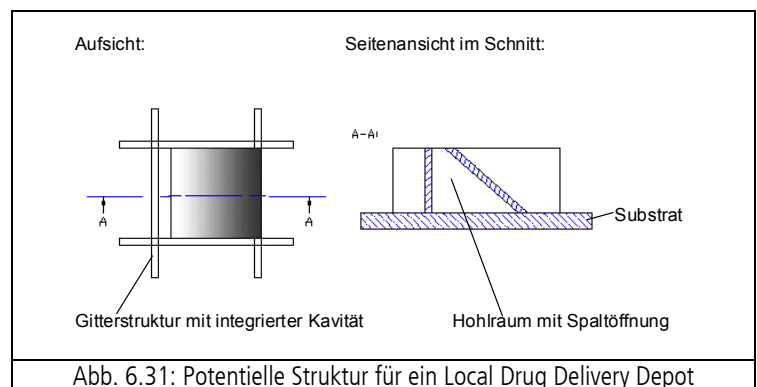


Abb. 6.31: Potentielle Struktur für ein Local Drug Delivery Depot

Bei der Herstellung dieser Struktur kann es zu Problemen beim Entwickeln kommen. Das nicht polymerisierte, viskose Ormocer löst sich bereits zunehmend schlecht aus den erstellten Gitterstrukturen, je kleiner die Periode der Linien ist. Steht für das Entwickeln nur eine schmale Spaltöffnung zur Verfügung, wird sich das

nicht polymerisierte Ormocer wahrscheinlich noch schlechter lösen. Des Weiteren muss eine Möglichkeit gefunden werden, mit der kontrolliert werden kann, ob das nicht polymerisierte Ormocer restlos entfernt ist. Forschungen in diese Richtung sind fortzusetzen.

Die Erstellung der Autokorrelationskurve des Lasersystems sowie die Auswertung vom Laser durchfahrener Bereiche ermöglichte die Eingrenzung auf die funktionellen Prozessparameter. Über Parameterstudien konnten bei den Untersuchungen zur Fertigung der Gitterstrukturen die Werte definiert werden bzgl. der Pulsdauer, Schreibgeschwindigkeit und Strahlungsleistung. Die Gitterstrukturen werden anschließend bei den Zellbewuchsuntersuchungen verwendet. Ein Ausblick für die Verwendung derartiger Strukturen als LDD-Depot wurde gegeben.

### Voxel

Durch Aufbringung von Erhebungen (bis hin zu nadelartigen Strukturen) mit unterschiedlichem Abstand, Höhe und Ausprägung sollen Zellproliferation und Zellmigration beeinflusst werden. In diesem Kapitel wird dargestellt, mit welchen Parametern durch Polymerisation des Ormocers Strukturen in Form so genannter Voxel - für Volumen-Pixel - erzeugt werden können.

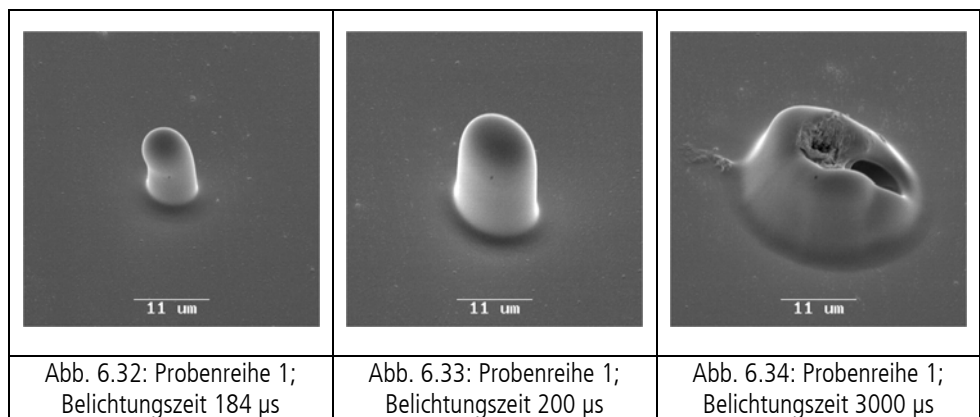
Das Ormocer wird durch Spincoating (7000 U/min, 30 s) auf die Deckgläschen aufgetragen. Nach der Polymerisation der Voxel durch den Femtosekunden-Laser werden die Proben mit verdünntem Aceton gespült und unter einem Rasterelektronenmikroskop (REM) bei verschiedenen Vergrößerungen analysiert. Die Proben für das REM wurden mit einer ca. 200 nm dicken Goldschicht besputtert. Es sollen Parameter wie die Belichtungsdauer für die Generierung eines Voxels, die Polymerisationsgeschwindigkeit sowie die mögliche Voxeldichte untersucht werden, um die erforderlichen Lasereinstellungen für präzise Strukturen klar definierter und reproduzierbarer Voxel zu ermitteln. Zur Bestimmung der geeigneten Belichtungslänge werden 25 x 25 Voxel auf einer Probenfläche von 3 x 3 mm<sup>2</sup> erstellt. Die Belichtungszeit wird um jeweils 8 µs pro Voxel von 8 µs (1. Feld) auf 5000 µs (625. Feld) erhöht. Es wird eine Leistung von 35 mW verwendet.

#### Bestimmung der Belichtungszeit

Die Belichtungszeiten von 8 bis 192 µs liefern zu wenig Energie (Abb. 6.32) um eine symmetrische Voxelform zu generieren.

Es ergibt sich eine Mindestbelichtungszeit von  $t_{\min} = 200$  µs, bei dem der erste gleichmäßig strukturierte Voxel generiert wird (Abb. 6.33).

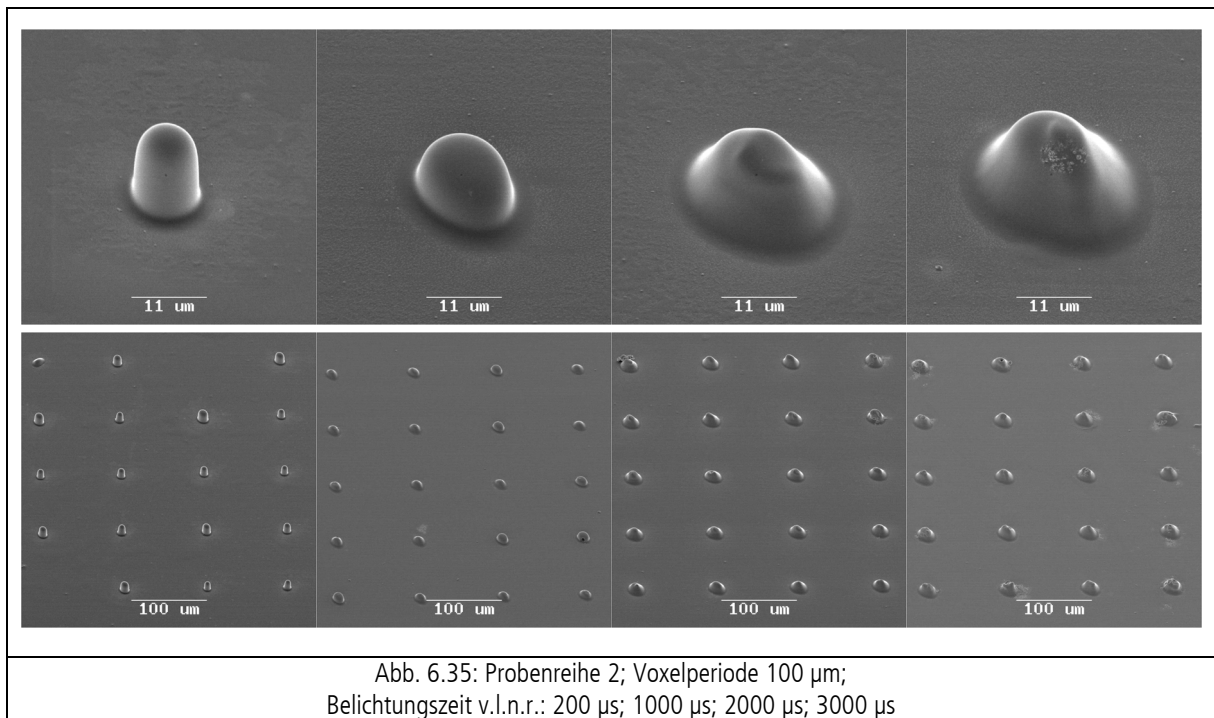
Zu hohe Belichtungszeiten und damit mehr eingebrachte Polymerisationsenergie beeinträchtigen die Voxelstruktur (Abb. 6.34), was sich durch Dellen oder Löcher zeigt. Die Voxelperiode (Abstand von zwei Voxelzentren) wird schrittweise reduziert.



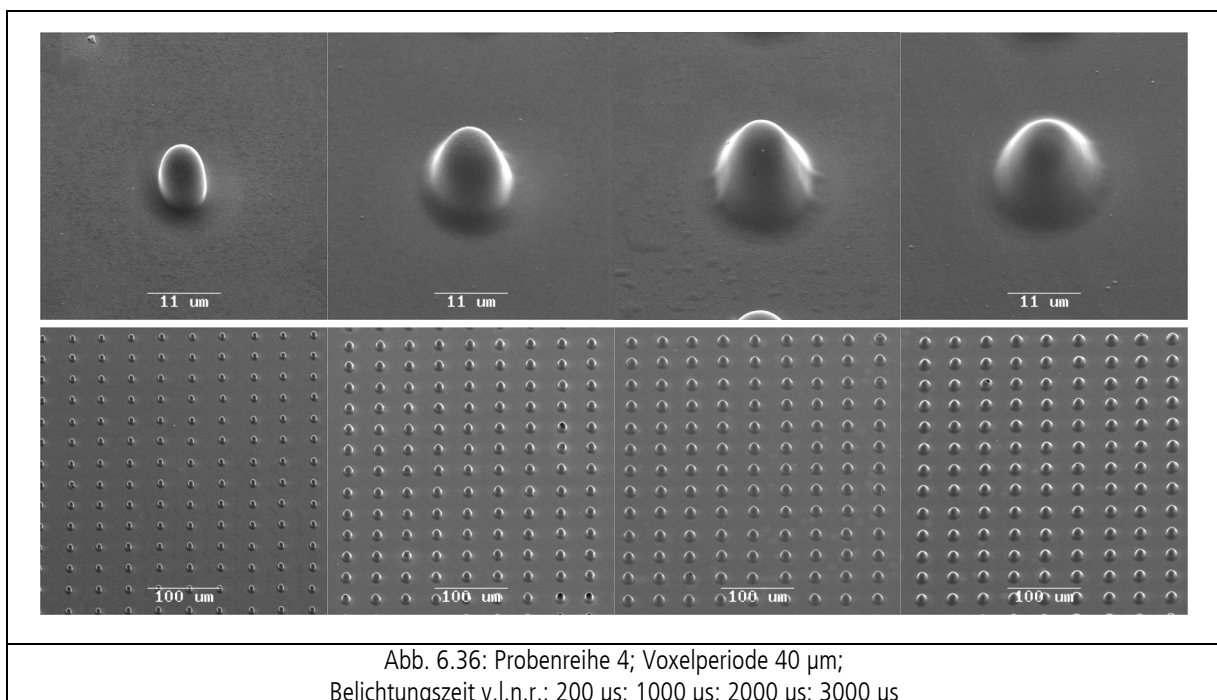
*Parameter*

Die bei Periode 100  $\mu\text{m}$  bei einer Belichtungszeit von 200  $\mu\text{s}$  generierten Körper gehören zu den am besten ausgeprägten Voxelformen. Die Voxelhöhe beträgt ca. 14  $\mu\text{m}$  (Abb. 6.35).

Allerdings war der Laser-Shutter, bestimmend für die Formung der Zeitstruktur des Laseroutputs und einer Verhinderung von Rückwärtsoszillation, bei kurzen Belichtungszeiten langsam und „zog mit dem Öffnen hinterher“. Das heißt, dass die Belichtung durch die Strahllinie des Lasers durch das Schließen des Shutters nicht rechtzeitig beendet werden konnte und erklärt somit teilweise vorkommende Lücken in der Voxelanzahl der Proben (Abb. 6.35, links unten).



Bei der Verlängerung der Belichtungszeit sinkt die Höhe der Voxel, die Grundfläche nimmt dabei zu (Abb. 6.35, obere Reihe), was sich bei der Periode von 50  $\mu\text{m}$  weiter verstärkt.



Bei Periode 40  $\mu\text{m}$  (Abb. 6.36) wurden die regelmäßigsten Strukturen in Anbetracht der Gesamtheit aller Felder erzielt. Nur wenige Strukturabweichungen traten hier auf. Neben der

typischen Ausweitung eines Voxels bei Erhöhung der Belichtungszeit, fanden bei dieser Probe die geringsten geometrischen Abweichungen der Voxelform bei kürzester Belichtung statt. Die Höhe eines Voxels beträgt ca. 11  $\mu\text{m}$ . Es findet keine weitere Abflachung und Grundflächenvergrößerung gegenüber der Vorperiode statt.

Bei Periode 30  $\mu\text{m}$  (Abb. 6.37) werden Verbindungen zwischen nun nicht mehr gänzlich einzeln stehenden Voxeln ausgebildet.

Ab einer Periode von 20  $\mu\text{m}$  (Abb. 6.38) entsteht die erste komplett durchgezogene „Voxellinie“ bei einer Belichtungsdauer bereits von 200  $\mu\text{s}$ . Eine weitere Erhöhung der Belichtungszeit reduziert die Ausbildung der Erhöhungen auf diesen Linien.

Die Periode von 10  $\mu\text{m}$  (Abb. 6.39), die dem anfänglichen Grundflächendurchmesser entspricht, zeigt eine komplette Polymerisation der mittels fs-Laser strukturierten Fläche. Wohingegen sich bei der geringsten Belichtungsdauer von 200  $\mu\text{s}$  linienförmige Gesamtbilder der Voxelformen erahnen lassen, sieht man bereits ab der nächsten Belichtungsstufe von 1000  $\mu\text{s}$  bis hin zur letzten von 3000  $\mu\text{s}$  keine wesentlichen Unterschiede. Auf den komplett bedeckten Ormoceroberflächen sind kaum noch Strukturen unterscheidbar.

### Folgerung

Ein sauber geformter Voxel lässt sich mit den in dieser Arbeit verwendeten Versuchsparametern bei einer Belichtungsdauer von 200  $\mu\text{s}$  ausbilden. Längere Belichtungszeiten haben zur Folge, dass die Höhe eines Voxels geringfügig abnimmt, das Volumen jedoch durch progressive Zunahme des Umfangs zur Grundfläche hin wächst.

Bei Steigerung dieser Zeit verändert sich zudem die Geometrie des idealisierten Zylinders bei  $t_{\text{min}} = 200 \mu\text{s}$  hin zu einer Kegelform eines Voxels. Abweichungen idealer Voxelstrukturen entstehen bei zu langer Polymerisationszeit durch zu hohen bzw. zu langen Photonenbeschuss oberhalb 2000  $\mu\text{s}$ . Bei einer Periode von 40  $\mu\text{m}$  werden die besten durchgängigen Strukturen für alle vier verwendeten Belichtungszeiten erzielt. Die Proben zeigen nur vereinzelt ungewollte Strukturveränderungen, und wenn, dann nicht typisierbar für eine bestimmte Belichtungszeit. Eine Periode von 30  $\mu\text{m}$  stellt die Schwelle zu einer veränderten Voxelform dar. Hier werden bei Zeiten von 2000  $\mu\text{s}$  und 3000  $\mu\text{s}$  Voxel-Strukturen erkennbar, die nicht mehr vereinzelt, sondern miteinander verbunden vorliegen. Rillenförmige bis hin zu komplett abdeckende Flächen ergeben sich bei Versuchsansätzen mit den Perioden von 20  $\mu\text{m}$  und 10  $\mu\text{m}$ , bei denen sich die Voxel überlappen.

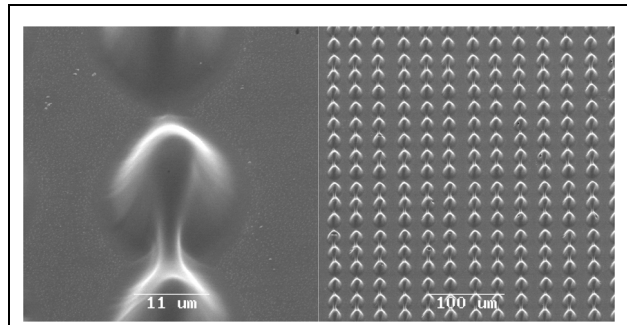


Abb. 6.37: Probenreihe 5; Voxelperiode 30  $\mu\text{m}$ ; Belichtungszeit 3000  $\mu\text{s}$

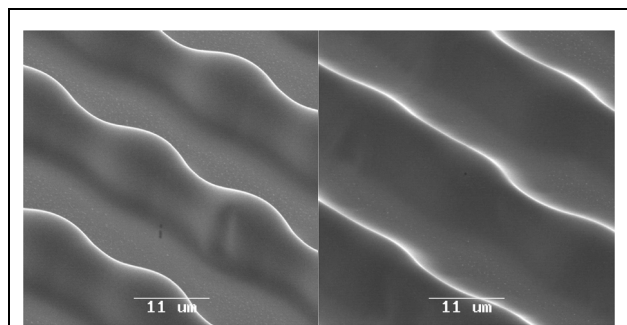


Abb. 6.38: Probenreihe 6; Voxelperiode 20  $\mu\text{m}$ ; Belichtungszeit 200  $\mu\text{s}$  (li.) und 3000  $\mu\text{s}$  (re.)

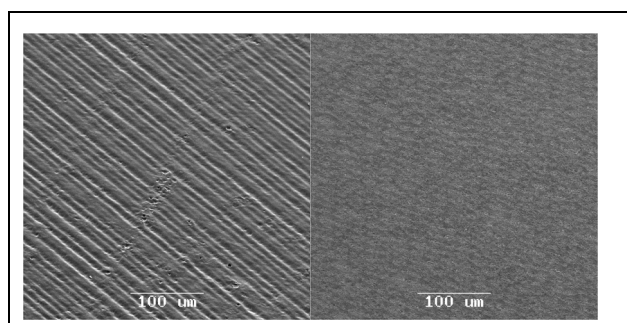


Abb. 6.39: Probenreihe 7; Voxelperiode 10  $\mu\text{m}$ ; Belichtungszeit 200  $\mu\text{s}$  (li.) und 3000  $\mu\text{s}$  (re.)

Die Untersuchungen zum Zellbewuchs erfolgen in 8.2.2. Die Arbeiten der Arbeitsgruppe werden weiterhin erfolgreich fortgesetzt [Schl-07], [Ovs-07b].

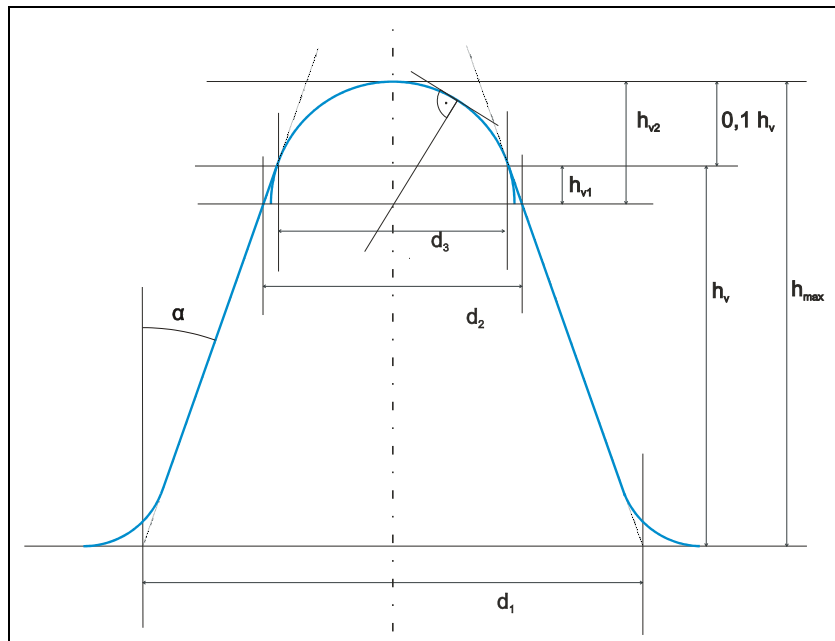
### Geometrische Fertigungsspezifikation

Für die Bewertung der Ergebnisse aus dem Verfahren der 2-Photonen-Polymerisation liegt kein Normverfahren vor. Die Form der 2PP-Voxel werden in dieser Arbeit wie die GPS der Laserbohrungen (Kap. 6.10) in Anlehnung an [DIN-9013] durchgeführt. Die zur Auswertung der geometrisch aus den REM-Aufnahmen ermittelten Größen der Voxel<sup>28</sup> sind in Diagr. 6.33 dargestellt. Es ergeben sich folgende Zusammenhänge: Parameter ist die Belichtungszeit  $t$  bei konstanter Leistung  $P$ . Die eingebrachte Energie ergibt sich aus

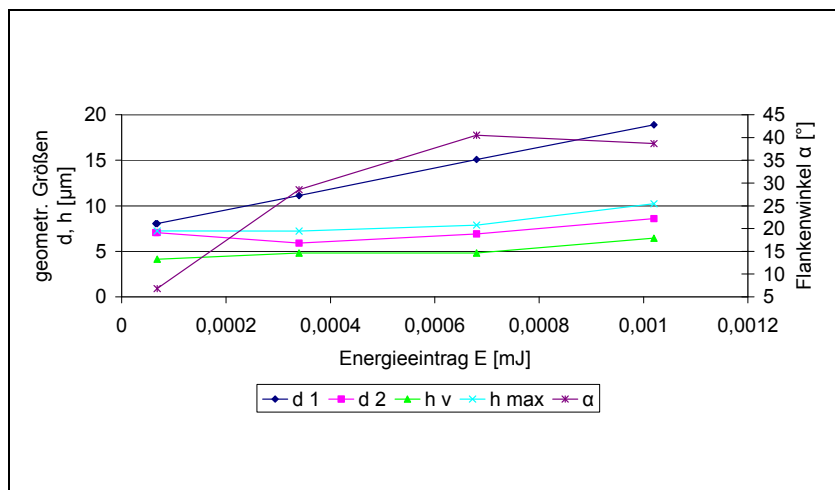
$$E = P \cdot t \text{ [J]}.$$

Die Auswertung ergibt folgende Zusammenhänge: Mit Anstieg der eingebrachten Energie nimmt der Basisdurchmesser  $d_1$  linear zu; der Anstieg des oberen Kegelstumpfdurchmessers, der Höhe des Kegelstumpfes  $h_v$  und der Höhe des Gesamtvoxels  $h_{max}$  verläuft stetig steigend (Diagr. 6.34). Der zum Lot gemessene Flankenwinkel  $\alpha$  steigt, mit zunehmender Energie geht der Körper in der Basis in die Breite. Er weicht dabei zunehmend von der Idealform Zylinder ab und bekommt die Form eines Kegelstumpfes.

Das Volumen des Kegelstumpfes wie auch der Kugelkappe erhöht sich erwartungsgemäß in kubischer Funktion, wobei durch die weniger starke kugelige Ausprägung der Voxelspitze (im Verhältnis zunehmende Abflachung) das Volumen weniger stark ansteigt (Diagr. 6.35). Das Verhältnis von oberem zu unterem Durchmesser fällt mit ansteigend eingebrachter Energie ab. In Anlehnung an die Definition in Kap. 6.1 entspricht dieser Wert  $\xi$  ( $\xi = d_2 / d_1$ ) und fällt von 0,9 auf ca. 0,5 (Diagr. 6.35). Mit  $\alpha = \beta$  ergibt sich



Diagr. 6.33: ermittelte Größen der Voxel

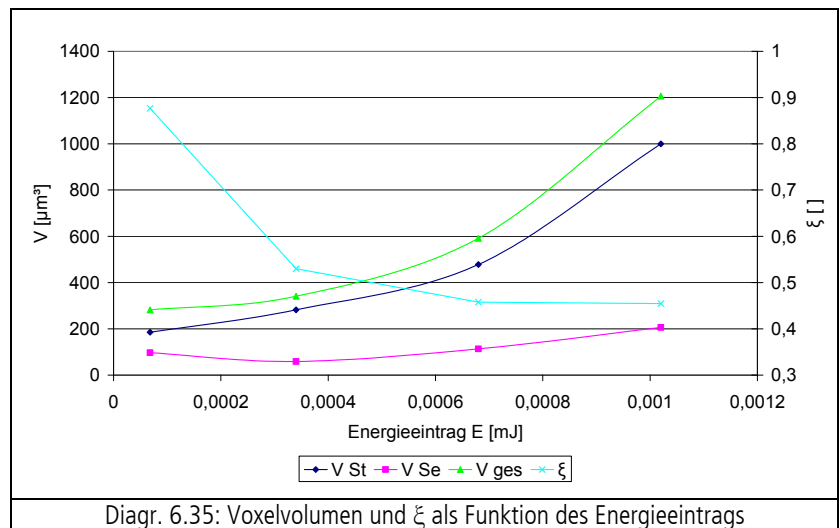


Diagr. 6.34: geometrische Größen der Voxel als Funktion des Energieeintrags

<sup>28</sup> Bei der Datenermittlung wurde der Aufnahmewinkel der REM-Aufnahmen berücksichtigt und einberechnet.

$\beta/\alpha = 1$  und demnach  $\kappa = 1$ . Für den Formtoleranzwert  $\delta$  wird ein maximaler Wert von  $\delta = 0,9$  erreicht, er fällt bei zunehmendem Energieeintrag auf 0,5 ab.

Für die Voxel ergibt sich ein Prozessfenster mit einer Belichtungszeit ab 192 bis maximal 1000 $\mu$ s. Ideal ist eine Belichtungszeit von 200 $\mu$ s. Unterhalb der vorgenannten Werte reicht die Energie nicht zur Polymerisation aus (die Strukturen härten nicht aus), oberhalb kommt es zu Blasenbildung (Strukturen „verbrennen“). Gleiches gilt für die generierten Gitterstrukturen. Über Parameterstudien konnten bei den Untersuchungen zur Fertigung der Voxel die Werte definiert werden bzgl. der Pulsdauer (Belichtungszeiten), Schreibgeschwindigkeit und Leistung. Bei einer Verlängerung der Belichtungszeit sinkt die Höhe der Voxel, die Grundfläche nimmt dabei zu. Die Voxel wurden geometrisch toleriert. Der Formtoleranzwert  $\delta$  fällt mit ansteigend eingebrachter Energie ab (von 0,9 auf 0,5), d. h. mit zunehmender Energie geht der Körper in der Basis in die Breite. Er weicht dabei zunehmend von der Idealform Zylinder ab und bekommt die Form eines Kegelstumpfes. Um hohe, gerade Voxel zu generieren, müssen die Zeiten kurz und die Strahlungsintensität hoch sein. Die Voxelfelder werden anschließend bei den Zellbewuchsuntersuchungen verwendet.





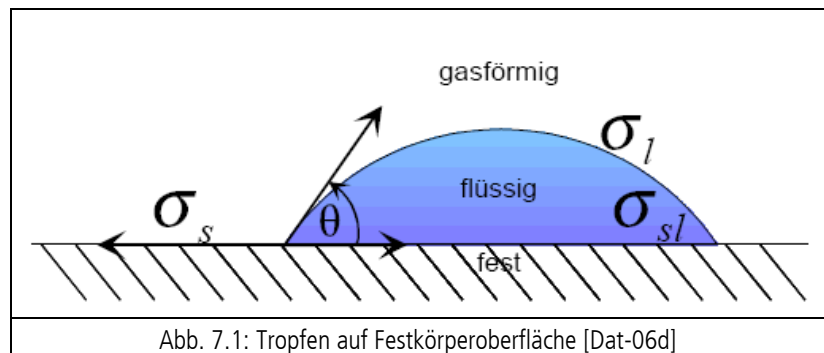
## 7 Modifikation der Grenzflächeneigenschaften

Durch Modifizierung der Oberflächenmorphologie resp. der Grenzflächeneigenschaften kann das Anwachverhalten verschiedener Zelltypen wesentlich beeinflusst werden. In den Vorkapiteln wurde dies durch Erzeugung von Strukturen mittels Ablation sowie 2PP für *in-vitro*-Untersuchungen vorbereitet. Mit einer anderen Systematik werden nachfolgend Oberflächen mittels Laser modifiziert, mit dem Ziel Grenzflächeneigenschaften gezielt einzustellen. Fernziel ist, nachzuweisen, ob eine gezielte Einstellung des Wasserkontaktwinkels auf dem vorliegenden neuroprothetischen Implantatmaterial Polyimid möglich ist, Sterilisationsmethoden angewendet werden können und ein Effekt durch die Oberflächenmodifikation in nachfolgenden *in-vitro*-Untersuchungen nachgewiesen werden kann.

Die Eigenschaft, dass eine Oberfläche hydrophob oder hydrophil ist, beeinflusst das Zellwachstum (siehe Kap. 2.3.2). Der Grad der Hydrophobie wird mit Hilfe des Wasserkontaktwinkels bestimmt. Es werden die Oberflächen von Polymeren mit Festkörperlaser der Wellenlänge  $\lambda = 266 \text{ nm}$  und  $\lambda = 355 \text{ nm}$  bearbeitet und der Wasserkontaktwinkel mit einem Kontaktwinkelmessgerät gemessen. Es ist möglich, definierte Kontaktwinkel ( $\pm 5^\circ$ ) einzustellen sodass dadurch eine Benetzung oder ein APERLEN von Wasser stattfindet [Gol-05], [Tön-05], [Gol-07]. Die Anwendungen von Polyimid (PI) als neuroprothetisches Elektroden-trägermaterial wurde in Kap. 2.1.2 dargestellt. Die Verwendung von PI in CIs ist weiterhin Gegenstand der Forschung. PI wird im Rahmen dieser Arbeit im Hinblick auf die Einstellung des Wasserkontaktwinkels, seiner Sterilisierbarkeit und dem Zellbewuchs untersucht.

### 7.1 Benetzbarkeit und Kontaktwinkel

Bereits zu Beginn des vorletzten Jahrhunderts gewann Young die Erkenntnis, dass sich das Kräftegleichgewicht am Rande eines liegenden Tropfens durch die Grenzflächenenergien der jeweiligen Grenzflächen beschreiben lässt [You-05], [Moo-86]. Die geometrischen Verhältnisse sind in Abb. 7.1 verdeutlicht.



#### 7.1.1 Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannung ist das Maß für den Energiegehalt einer Oberfläche. Das Produkt aus Oberflächenspannung und Fläche gibt die Arbeit an, die aufgebracht werden muss, um diese Oberfläche zu erzeugen. Eine von äußeren Kräften unbeeinflusste Oberfläche mit vorgegebenem Volumen bildet immer eine Kugelform. In diesem Fall ist die Oberfläche, die das Volumen einschließt, minimal. Daraus ergibt sich ein minimaler Energiegehalt des Systems.

Die Oberflächenspannung kann entweder als Energie pro Fläche [ $\text{J/m}^2$ ] oder als Kraft pro Länge [ $\text{N/m}$ ] gedeutet werden [Dat-06a], [Moo-86].

Aus dem Gleichgewicht der Kräfte ergibt sich für die jeweiligen Ober- und Grenzflächenspannungen:

$$\sigma_s = \sigma_{sl} + \sigma_l \times \cos \theta$$

Hierbei bedeuten  $\sigma_s$  die Oberflächenspannung zwischen Festkörper und dem gesättigten Dampf der Flüssigkeit,  $\sigma_{sl}$  die Grenzflächenspannung zwischen Tropfen und Festkörper, und  $\sigma_l$  die Oberflächenspannung des Tropfens gegenüber dem gesättigten Dampf [Dat-06d]. Als Kontakt- oder Randwinkel  $\theta$  wird der Winkel bezeichnet, den eine Tangente an die Tropfenkontur im Dreiphasenpunkt zur Oberfläche des Festkörpers bildet [Dat-06a].

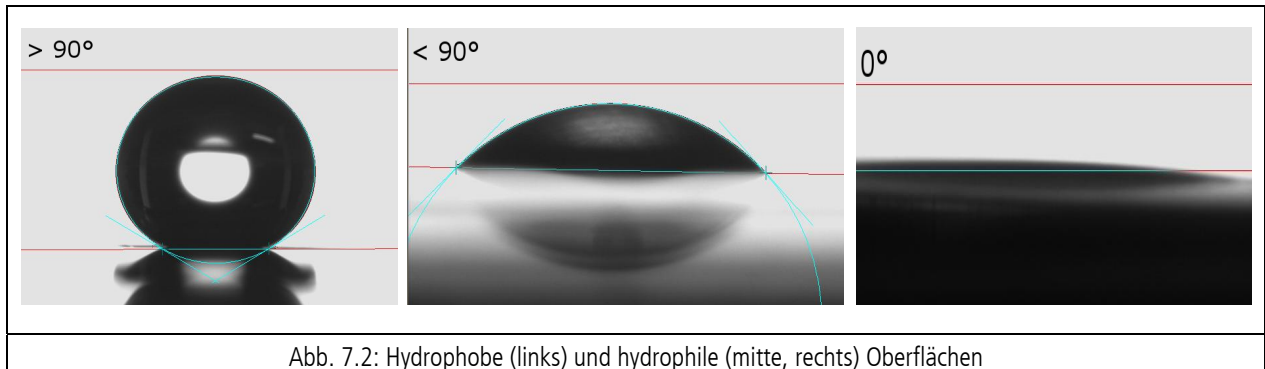


Abb. 7.2: Hydrophobe (links) und hydrophile (mitte, rechts) Oberflächen

Beträgt der Kontaktwinkel mehr als  $90^\circ$ , so wird die Oberfläche schlecht benetzbar oder hydrophob genannt. Ist der Winkel kleiner als  $90^\circ$ , handelt es sich um eine gut benetzbare oder hydrophile Oberfläche. Wenn der Winkel gegen  $0^\circ$  geht, spricht man von absoluter Benetzbarkeit (Abb. 7.2).

In dieser Arbeit handelt es sich bei der festen Oberfläche um Polyimidfolie. Die Folie kann mit Hilfe eines UV-Lasers so modifiziert werden, dass sich sowohl hydrophobe als auch hydrophile Flächen einstellen.

Um gute Benetzbarkeit zu erreichen, muss die Oberflächenspannung  $\sigma_s$  groß sein, während  $\sigma_{sl}$  und  $\sigma_l$  klein sind. Folglich breiten sich Flüssigkeiten mit kleiner Oberflächenspannung auf Festkörpern mit großer Oberflächenspannung aus, um die Gesamtenergie des Systems zu reduzieren. Dieser Effekt basiert darauf, dass die molekularen Adhäsionskräfte zwischen dem Festkörper und der Flüssigkeit größer als die Kohäsionskräfte der Flüssigkeitsmoleküle sind [Alv-06].

Um ein Molekül aus dem Inneren einer Flüssigkeit in die Grenzfläche zu bringen, muss Arbeit gegen die aus Kohäsionskräften und Adhäsionskräften resultierende Kraft verrichtet werden. Somit besitzen die Moleküle in der Phasengrenze eine höhere potentielle Energie als diejenigen im Phaseninnern. Diesen zusätzlichen Energiebetrag nennt man Oberflächenenergie oder Grenzflächenenergie. Anschaulich kann man sich die Oberflächenenergie vorstellen als die Arbeit  $\Delta W$ , die zur Bildung der neuen Oberfläche bzw. Grenzfläche  $\Delta A$  benötigt wird. [Mew-89]:

$$\sigma = \Delta W / \Delta A .$$

Die Oberflächenenergie von Festkörpern ist eine thermodynamische Größe, die nicht direkt gemessen werden kann. Sie beeinflusst aber maßgeblich die Benetzungseigenschaften. Das bedeutet, dass sie einerseits indirekt bestimmt werden kann, wenn man die Benetzungseigenschaften quantitativ erfasst, andererseits können aufgrund der Kenntnis der Oberflächenenergie Vorhersagen über die Benetzungseigenschaften gemacht werden [Dat-06a].

Die zwischenmolekularen Verbindungen – auch Kohäsionskräfte genannt – zwischen den Flüssigkeitsmolekülen erzeugen Oberflächenspannungen. Sobald Flüssigkeit mit einer festen Oberfläche in Berührung kommt, treten Anziehungskräfte zwischen den beiden Materialien auf. Die Adhäsionskräfte zwischen der Flüssigkeit und der festen Oberfläche konkurrieren mit den Kohäsionskräften der Flüssigkeit. Flüssigkeiten mit schwachen zwischenmolekularen Verbindungen und einer starken Anziehung zu anderen Materialien neigen dazu, sich auf der festen Oberfläche auszubreiten. Flüssigkeiten mit starken zwischenmolekularen Verbindungen und schwächeren Adhäsionskräften bilden eher einen Tropfen, wenn sie mit einer festen Oberfläche in Kontakt kommen. Der Kontaktwinkel und die Oberflächenenergie sind umgekehrt proportio-

nal zueinander. Das Material mit dem größten Kontaktwinkel hat die kleinste Oberflächenenergie und umgekehrt. Generell gilt, je größer die Anteile an polaren Gruppen in einem Molekül sind, desto stärker sind die Anziehungskräfte zwischen ihnen. Polare Gruppen sind beispielsweise OH-Gruppen. Starke Anziehungskräfte führen zu hohen Oberflächenspannungen und neigen zur Bildung von diskreten Tropfen auf Oberflächen anstatt sie zu benetzen. Die großen Anteile von OH-Gruppen an Wasser bewirken seine hohen Oberflächenspannungen. Alkohole besitzen kleinere Anteile an OH-Gruppen und weisen somit geringere Oberflächenspannungen auf [Gol-05].

### 7.1.2 Einfluss auf den Kontaktwinkel

Es gibt viele Faktoren, die den Kontaktwinkel beeinflussen. Abhängig davon, ob die Oberfläche beispielsweise mit Wasser oder mit Alkohol gereinigt wird, ergeben sich sehr unterschiedliche Kontaktwinkel [Dat-06b]. Eine Änderung der Laserparameter Wellenlänge, Eindringtiefe, hatch distance<sup>29</sup> und Pulsenergie führt auch zu einer Änderung des Kontaktwinkels.

#### *Rauheit*

Das Verhalten von Wasser auf einer Oberfläche hängt von der Oberflächenrauheit ab. Die Benetzbarkeit von glatten, hydrophilen Oberflächen wird durch Anrauen noch verbessert. Bei glatten, hydrophoben Oberflächen hingegen führt das Anrauen zum Entstehen von superhydrophoben, d. h. extrem schlecht benetzbaren Oberflächen. Eine erhöhte Rauheit steigert somit die Hydrophobie von hydrophoben Festkörpern. Der Kontaktwinkel von Wasser auf ebenen Oberflächen beträgt normalerweise zwischen 100° und 120°, erreicht jedoch auf rauen oder mikrostrukturierten Oberflächen Winkel im Bereich von 160° bis 175°. Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, denn dieses Verhalten kann nicht allein durch die Oberflächenchemie verursacht werden.

Es gibt zwei unterschiedliche Hypothesen, die üblicherweise zum Erklären dieses Effektes herangezogen werden: Das Wenzel-Model [Wen-36] besagt, dass die Rauheit die Oberfläche des Festkörpers vergrößert, woraus eine geometrisch erhöhte Hydrophobie folgt. Andererseits erklärt das Cassie-Model [Cas-44] das superhydrophobe Verhalten damit, dass Luft unter dem Tropfen eingeschlossen wird und der Tropfen somit teilweise auf Luft aufliegt. Wenzel hat eine Funktion definiert, die den scheinbaren Winkel  $\theta^*$  durch einen Rauheitsfaktor  $r$  mit dem wirklichen Kontaktwinkel  $\theta$  der unbearbeiteten Oberfläche korreliert.

$$\cos \theta^* = r \cos \theta$$

Der Einfluss der Oberflächenrauheit auf den Kontaktwinkel steigt mit steigendem Rauheitsfaktor  $r$ . Beträgt der tatsächliche Winkel  $\theta$  weniger als 90°, so wird der scheinbare Winkel durch die Rauheit noch verkleinert. Ist der tatsächliche Winkel  $\theta$  größer als 90°, bewirkt die Rauheit ein weiteres Ansteigen des scheinbaren Winkels [Fle-07].

---

<sup>29</sup> Mit hatch distance wird der Abstand, den die durch den Laserstrahl erzeugten Linien haben, bezeichnet.

## 7.2 Einstellung der Benetzbarkeit mittels Laserbearbeitung

Im Rahmen dieser Arbeit wird Kapton HN von DuPont, USA, über die Goodfellow GmbH bezogen. Die Folien haben eine Dicke von 50  $\mu\text{m}$  bzw. 75  $\mu\text{m}$ . Eigenschaften des Materials können Tab. 5.8 entnommen werden.

### 7.2.1 Eingesetzte Anlagentechnik, Verfahren und Probenherstellung

Zur Oberflächenmodifizierung der Folien wird ein diodengepumpter Nd:YVO<sub>4</sub> Festkörperlaser eingesetzt (LZH: Stute/Gollapudi), dessen Frequenz dreifach bzw. vierfach erhöht wurde. Die Strahlung wird durch die Nd<sup>3+</sup>-Ionen erzeugt. Das laseraktive Medium ist ein Yttrium-Vanadat (YVO<sub>4</sub>)-Kristall.

Die ursprüngliche Wellenlänge beträgt  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ . Mit Hilfe von nichtlinearen Kristallen können unterschiedliche Wellenlängen erzeugt werden. Ein KDP Kristall (Kaliumdihydrogenphosphat, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) halbiert die Wellenlänge auf 532 nm. Ein nachgeschalteter BBO Kristall (Bariumtetraborat, BaB<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) erzeugt eine Wellenlänge von 266 nm bei Vervierfachung der Frequenz. Durch die Frequenzumwandlung geht ein großer Teil der Laserenergie verloren, die Effizienz der Frequenzverdopplung beträgt 30 bis 50 %.

#### *Laserspezifikationen*

Technische Einzelheiten des diodengepumpten Festkörperlaser mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 266 \text{ nm}$  bzw.  $\lambda = 355 \text{ nm}$  zeigen Tab. 7.1 und Tab. 7.2. Die verwendete Pulsdauer  $\tau_H$  beträgt 30 ns. Durch die kurze Einwirkdauer wird das Material thermisch nicht beschädigt, es kommt nicht zu Rissen.

#### *Probenherstellung*

Die Folien mit einer Dicke von 50  $\mu\text{m}$  werden mit dem Laser der Wellenlänge 266 nm bearbeitet; diejenigen mit einer Dicke von 75  $\mu\text{m}$  mit einer Wellenlänge von 355 nm. Weitere Laserparameter, die zur Erzeugung unterschiedlicher Oberflächen variiert werden, können Tab. 7.3 entnommen werden.

Die Polyimidfolien werden so beschnitten, dass sie insgesamt eine Größe von 45 x 46 mm<sup>2</sup> haben. Auf jeder Folie befinden sich sechs Quadrate vom Abmaß 10 · 10 mm<sup>2</sup>. Die Fläche links oben ist nicht weiter mit dem Laser bearbeitet und hat einen Kontaktwinkel von 77°. Auf den anderen 5 Flächen werden Winkel von 0°, 40°, 85°, 125° und 155° eingestellt. Eine Skizze der Folie ist in Abb. 7.3 zu sehen.

Bezeichnung	AVIA 266-1500
Wellenlänge	266 nm
Durchschnittsleistung	> 1,5 W bei 20 kHz
Impulsdauer	< 40 ns bis zu 50 kHz
Stabilität zwischen zwei Pulsen	< 5 % rms bis zu 20 kHz
Strahlendurchmesser	1,6 mm bei 1/e <sup>2</sup>
Strahlendivergenz	< 0,3 mrad
Strahlenqualitätskennzahl M <sup>2</sup>	< 1,3

Tab. 7.1: Technische Daten des 266 nm Lasers [Coh-266]

Bezeichnung	AVIA 355-7000
Wellenlänge	355 nm
Durchschnittsleistung	> 7 W bei 40 kHz
Impulsdauer	< 30 ns bis zu 60 kHz
Stabilität zwischen zwei Pulsen	< 5 % rms bis zu 60 kHz
Strahlendurchmesser	3,5 mm bei 1/e <sup>2</sup>
Strahlendivergenz	< 0,3 mrad
Strahlenqualitätskennzahl M <sup>2</sup>	< 1,3

Tab. 7.2: Technische Daten des 355 nm Lasers [Coh-355]

Pulswiederholungsrate	30 - 50 kHz
Pulsenergie	1 - 60 $\mu\text{J}$
Leistung	30 mW - 20 W
hatch distance	1 - 20 $\mu\text{m}$
Scannergeschwindigkeit	100 - 800 mm/s
Fokusbereich	18 $\mu\text{m}$

Tab. 7.3: Laserparameter

### Sterilisation

Vor Zellkultivierung auf den modifizierten Oberflächen müssen die Proben sterilisiert werden. Die Sterilisation bewirkt die Abtötung bzw. irreversible Inaktivierung aller vermehrungsfähigen Mikroorganismen einschließlich der resistenten bakteriellen Sporen um mindestens sechs Zehnerpotenzen.

Es gibt physikalisch thermische, chemische und energiereiche Methoden der Sterilisation [Bray-97]. Zu dem letzteren Verfahren zählt die Sterilisation durch Gammastrahlen. Die Strahlen werden mit einer Kobalt 60 Strahlenquelle erzeugt, die erforderliche Strahlendosis beträgt 25 kGy (KiloGray). Die Polyimidfolie ist strahlungsresistent. Da die uneingeschränkte Funktionalität von Kapton jedoch nur bis zu einer Strahlendosis von 107 Gy nachgewiesen wurde [DuP-05], wird die Gammasterilisation hier nicht verwendet. Im Folgenden werden die Verfahren Autoklavieren, Heißluftsterilisieren und Gassterilisieren erläutert, die auch im Rahmen dieser Arbeit angewendet werden [Gas-03].

#### Autoklavieren

Das Sterilisieren durch Autoklavieren erfolgt mit Hilfe von gesättigtem Dampf. Einem Standardverfahren entsprechend liegen die Proben für 3 Stunden in einem Autoklaven ( $T = 121^\circ\text{C}$ ,  $p = 2$  bar, Fa. KSG, D-Olching) mit fixiertem Parameterprogramm. Die eigentliche Sterilisationszeit beträgt 15 Minuten. Die restliche Zeit wird für Aufheiz- und Abkühlvorgänge benötigt.

#### Heißluftsterilisieren

Im Heißluftsterilisator (Fa. Memmert, D-Schwabach) liegen die Polyimidfolien für 2 Stunden ( $T = 194^\circ\text{C}$ ). Die eigentliche Sterilisierzeit beträgt 30 Minuten. Vorab werden die Proben zur Desinfektion für 15 Minuten in 70 %iges Ethanol gelegt und anschließend getrocknet.

#### Gassterilisieren

Das Sterilisieren mit Hilfe von Ethylenoxid ( $\text{EO} = \text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) ist ein chemisches Verfahren. Ethylenoxid ist kanzerogen, explosiv, toxisch und allergisierend und dringt in das Material ein. Es geht mit den Eiweißen der Keime eine chemische Reaktion ein. Dabei wird der Stoffwechsel der Keime blockiert. Die Folge ist das Absterben der Keime.

Für das Gassterilisieren werden die Folien in eine Schachtel aus Polypropylen gelegt. Löcher ermöglichen den Kontakt von Gas und Sterilisiergut. Die Schachtel wird in eine Tüte (eine Seite Folie, andere Seite gasdurchlässiges Papier) gelegt. Diese wird in gasdurchlässigem Papier eingeschlagen und mit gleichzeitig als Indikator (Farbänderung) dienenden Klebestreifen verschlossen. Die Sterilisation erfolgt in der Sterilisationszentrale der Medizinischen Hochschule Hannover.

Die Sterilisationstemperatur beträgt  $37^\circ\text{C}$  bei einem Druck von 1,7 bar. Es wird ein Gasgemisch (Fa. Linde) verwendet, das zu 6 % aus EO und zu 94 % aus  $\text{CO}_2$  besteht. Die eigentliche Sterilisation, in der die Proben der Begasung ausgesetzt sind, läuft bei Überdruck in 180 Minuten ab, der Expositionszeit [Mik-06].

Insgesamt befinden sich die Proben 14 Stunden in der Sterilisationskammer (DMB SteriViT GmbH, D-Wörstadt). Die Zeit schließt die Aufbereitung der Kammer, Gasphase, Expositionsphase und Belüftung ein. Das Sterilisationsverfahren nennt sich SteriViT-Verfahren.

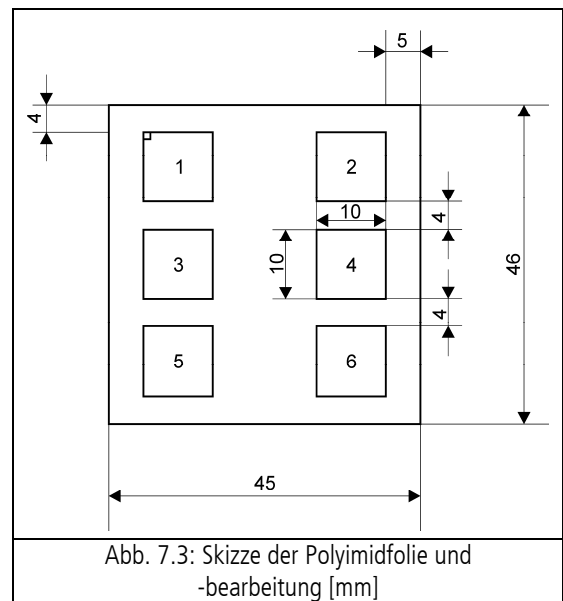


Abb. 7.3: Skizze der Polyimidfolie und -bearbeitung [mm]

### Kontaktwinkelmessung

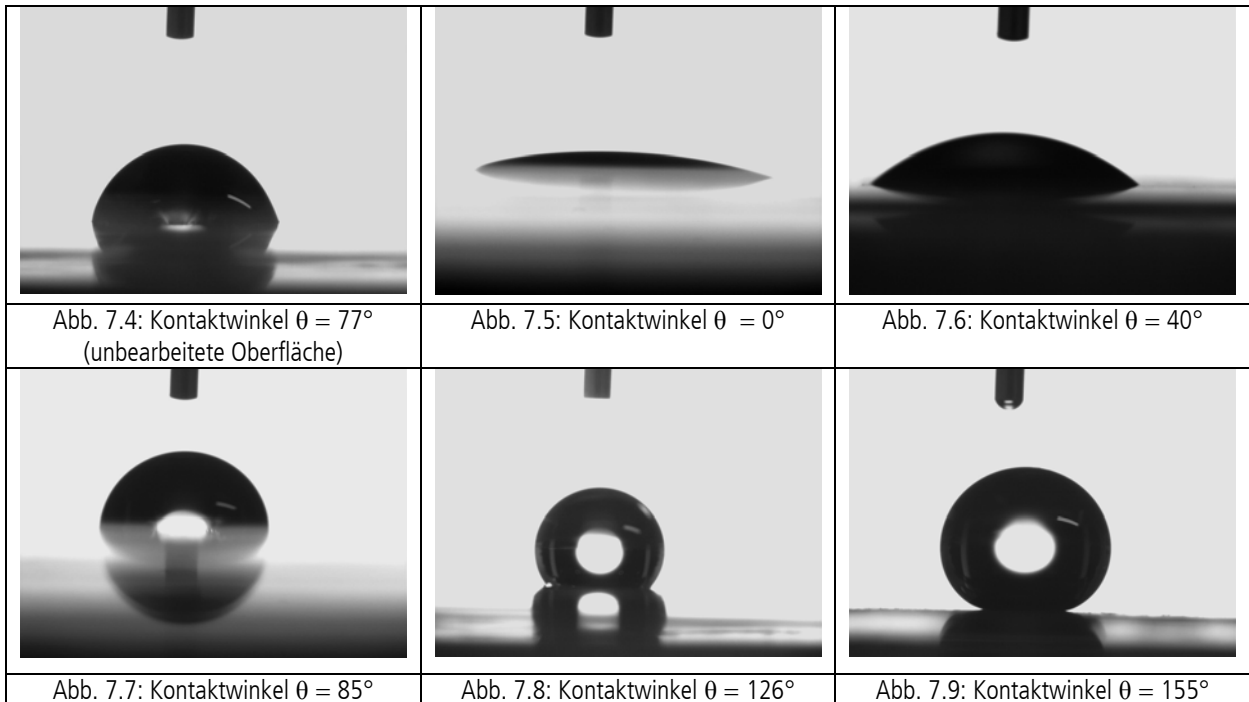
Es wird das Kontaktwinkelmessgerät OCA20 der DataPhysics Instruments GmbH verwendet (technische Daten siehe Tab. 7.4).

Die Software SCA 20 übernimmt die Steuerung der elektronischen Spritzenmodule und die statische Kontaktwinkelmessung nach der

Sessile Drop-Methode. Dabei liegt nach Aufbringung über eine Pipette durch die Dosiereinrichtung ein Tropfen (destilliertes Wasser) auf der zu vermessenden Oberfläche auf. Der von hinten beleuchtete Tropfen wird mittels einer CCD-Kamera auf einem Bildschirm dargestellt. Der Kontaktwinkel ergibt sich über die Young'sche Gleichung für das Kräftegleichgewicht im sogenannten Dreiphasenpunkt zwischen Flüssigkeit, Festkörper und Dampf (hier Luft). Der Wasserkontaktwinkel wird über Helligkeits- und Kontrastdifferenzen mit Hilfe der Software SCA 20 berechnet.

Maximale Probenabmessung (L · B · H)	220 · ∞ · 70 mm
Abmessungen Probentisch	100 · 100 mm
Messbereich Kontaktwinkel	0...180° ± 0,3° Messgenauigkeit des Videosystems
Messbereich Oberflächen- und Grenzflächenspannung	1 · 10 <sup>-2</sup> ... 2 · 10 <sup>3</sup> mN/m Auflösung: min. ± 0,05 mN/m
Optik	lichtstarkes 6-fach-Zoomobjektiv (0,7 ... 4,5-fache Vergrößerung) mit integrierter Fokussierung (± 6 mm), CCD-Kamera (max. Auflösung 768 · 576 Bildpunkten), Sichtbereich (FOV): 1,75 · 1,4 ... 11,7 · 9 mm Bildverzerrung: < 0,05 %

Tab. 7.4: Technische Daten des OCA 20 [Dat-06c]



Die Young-Laplace-Methode verwendet die Vorlage ‚Tropfenform‘ zur Anpassung, der genauesten aber auch zeitintensivsten Methode im Gegensatz zur Überdeckung mit ‚Kreis‘ oder ‚Ellipse‘. An die Tropfenkontur wird im Dreiphasenpunkt eine Tangente angelegt. Die Tropfenform wird aufgrund des Kräftegleichgewichts zwischen Oberflächenspannung und Schwerkraft erzeugt. Zum numerischen Lösen der entsprechenden Gleichungen wird ein Parameter verwendet, der sich aufgrund der zuvor ermittelten Tropfenkontur ergibt. Der Winkel zwischen der Tangente und der Basislinie unter dem Tropfen ist der gesuchte Kontaktwinkel  $\theta$ , der im Programmfenster angezeigt wird [Dat-06d], [Dat-06a].

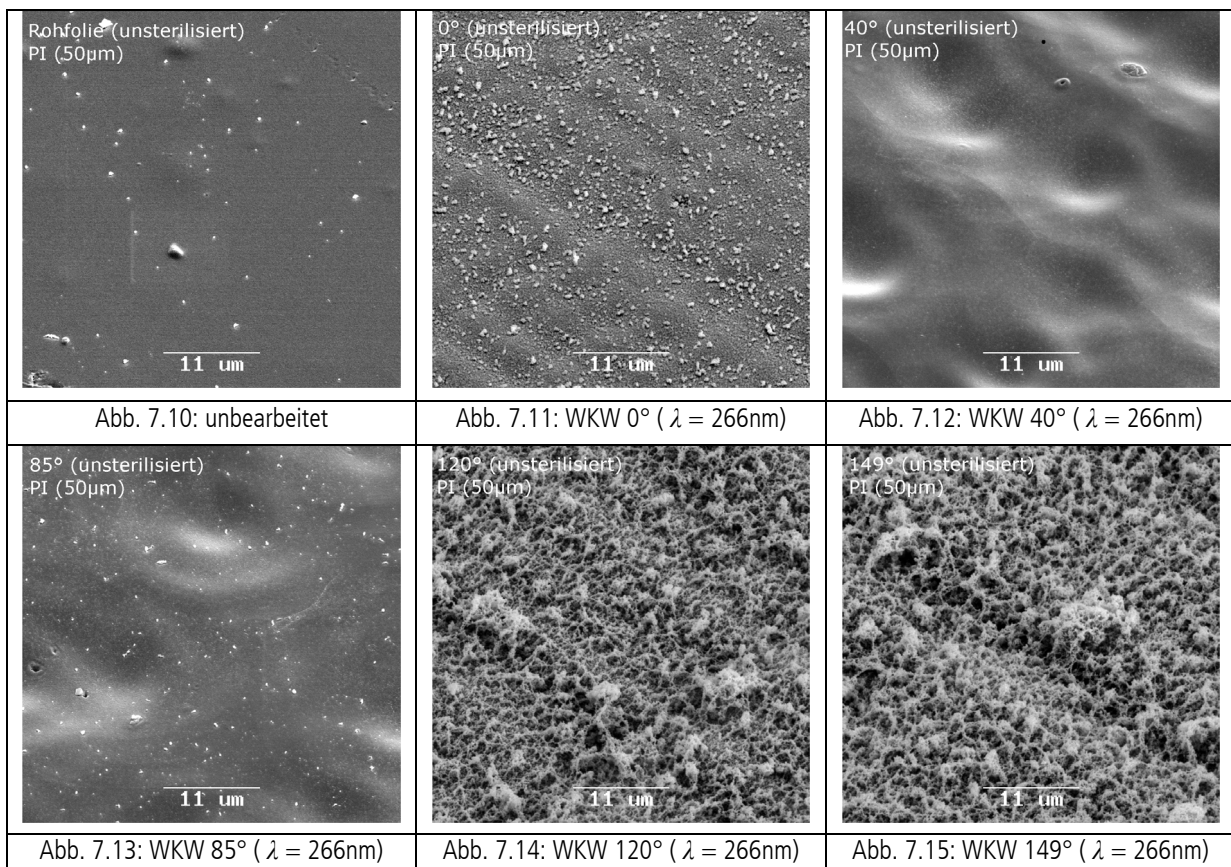
Die Aufnahmen zeigen die Kontaktwinkelmessung der unbearbeiteten (Abb. 7.4) und der mittels Laser bearbeiteten Oberflächen (Abb. 7.5 bis Abb. 7.9).

Das Messgerät und die Proben befinden sich in einem Raum ohne Tageslichteinstrahlung mit Klimaanlage, so dass die Temperatur konstant auf 20°C gehalten wird. Eine Folie befindet sich in einer Vakuumkammer (Edwards High Vacuum England,  $p = 10\text{mbar}$ ), um den Einfluss des Vakuums auf den Kontaktwinkel zu untersuchen, und wird nur für die Messungen entnommen.

## 7.2.2 Experimentelle Untersuchungen

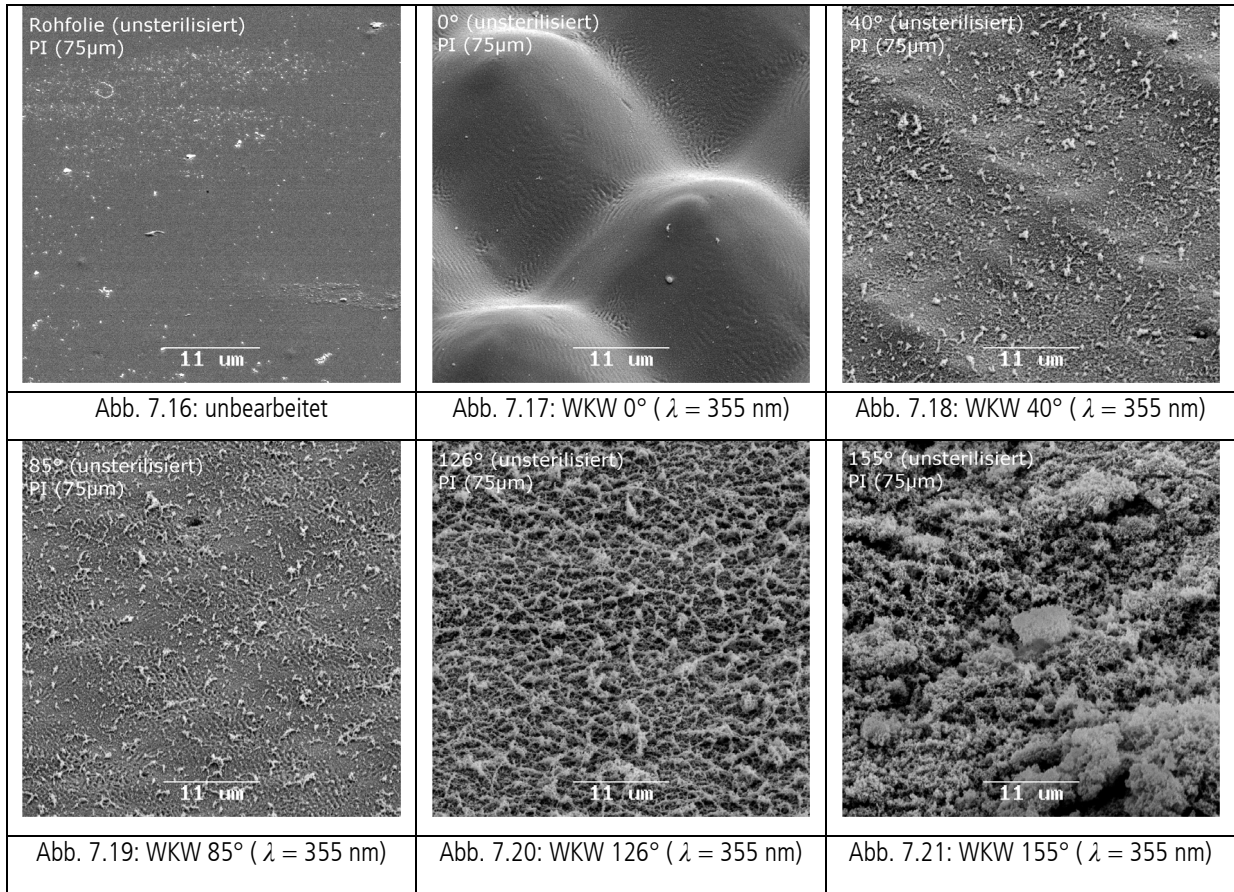
### Laserbearbeitung

Von den Polyimidfolien werden vor und nach der Laserbearbeitung Bilder mit dem Rasterelektronenmikroskop (REM; Camscan Series II, Fa. Cambridge Instruments, Cambridge, England) aufgenommen. Die Aufnahmen der Bearbeitung mit  $\lambda = 266\text{nm}$  sind ab Abb. 7.10 zu sehen und diejenigen mit einer Bearbeitung mit  $\lambda = 355\text{nm}$  ab Abb. 7.16. Es ist deutlich erkennbar, dass unterschiedliche Laserparameter zu verschie-



denen Oberflächenstrukturen führen, wodurch die gewünschten Wasserkontaktwinkel eingestellt werden. Während bei der 266nm-Bearbeitung nur die 40°-Proben glattflächig mit Vertiefungen sind (Abb. 7.12, Abb. 7.13) ist dies nur bei den 0°-Proben der 355nm-Bearbeitung zu sehen, wobei diese Oberflächen mit einer gleichmäßigen Berg-Tal-Struktur versehen sind (Abb. 7.17). Auf allen anderen Oberflächen findet sich Debris, wobei die hydrophoben Oberflächen oberhalb 90° offenporig und rau sind.

## 7. Modifikation der Grenzflächeneigenschaften



### Sterilisation

Vor und nach der Sterilisation werden Probenaufnahmen mit dem REM sowie einem konfokalen Messmikroskop (PLµ der Fa. ATOS, D-Pfungstadt) erstellt.

#### *Autoklavieren und Heißluftsterilisieren*

Sowohl die qualitative Bewertung durch Vergleich der REM-Aufnahmen als auch der quantitative Vergleich der Rauheitswerte (jew. vor/nach Sterilisation) zeigt den Einfluss der Verfahren auf die Oberflächenmorphologie.

Die Veränderung der Rauheitswerte erfolgt bei unterschiedlicher Kontaktwinkleinprägung in unterschiedliche Richtungen (Erhöhung sowie Verminderung, s. Tab. 7.5).

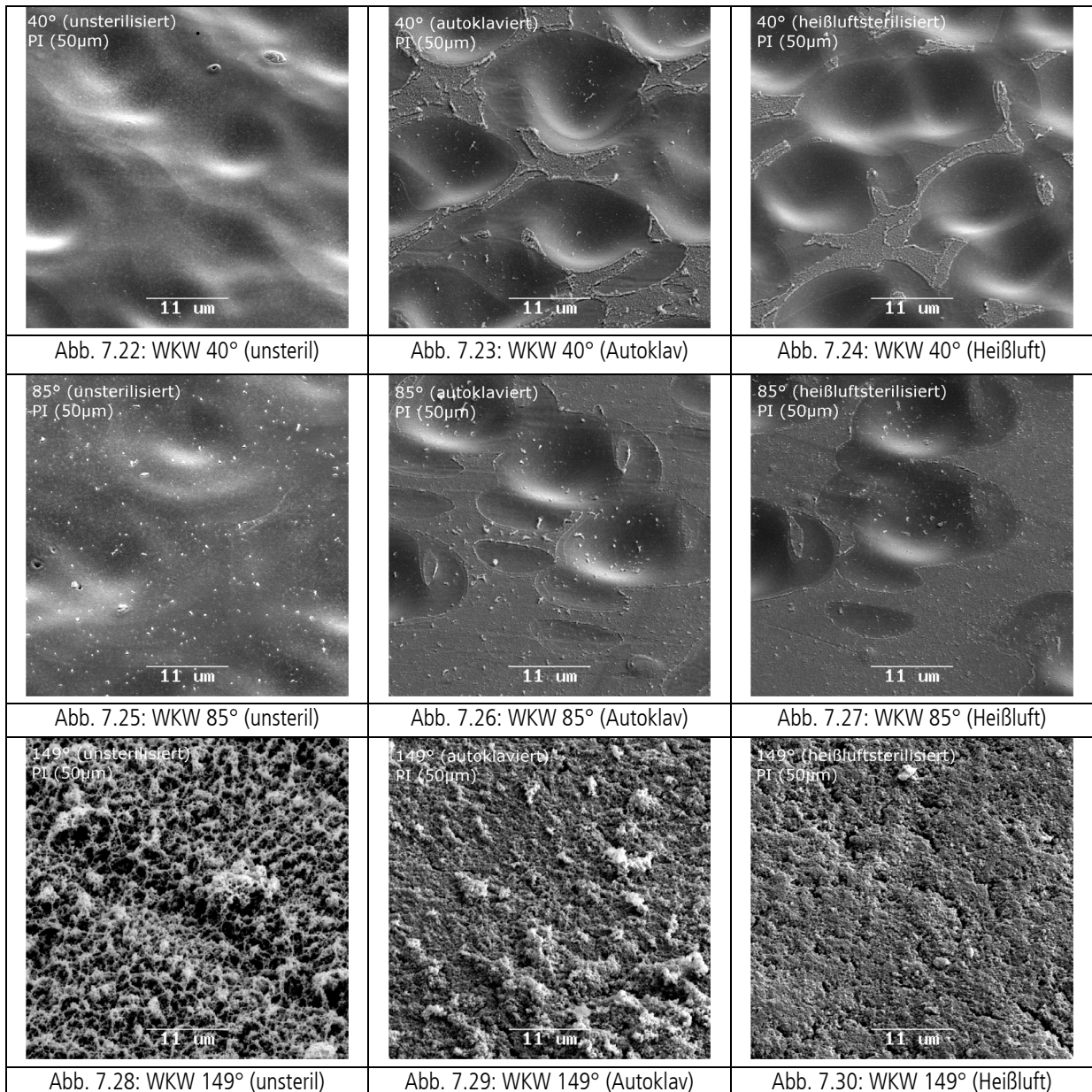
Anhand der REM-Aufnahmen ist ebenfalls deutlich zu erkennen, dass sowohl das Autoklavieren als auch das Heißluftsterilisieren die modifizierten Oberflächen der Polyimidfolien verändern. Der Einfluss dieser Sterilisationsverfahren ist sowohl auf den hydrophilen (siehe Vergleich der Aufnahmen Abb. 7.22 bis Abb. 7.24) als auch auf den hydrophoben (Abb. 7.25 bis Abb. 7.30) Oberflächen sichtbar. Die Verfahren eignen sich hierfür demnach nicht.

KW [°]	R <sub>a</sub> [µm]		
	unsteril	Autoklav	Heißluft
0	2,3	5,6	5,6
40	5,2	5,5	5,5
85	3,7	2,2	2,0
120	1,6	1,9	1,9
149	3,3	2,2	1,4
77	2,4	1,5	1,4

Tab. 7.5: Ermittelter Einfluss von Autoklavieren und Heißluftsterilisieren auf die Oberflächenrauheit in Abhängigkeit der Kontaktwinklereinstellung



## 7. Modifikation der Grenzflächeneigenschaften



### *Gassterilisieren*

Bei der Gassterilisation ist zwischen den unsterilisierten und sterilisierten Folien kein Unterschied festzustellen. Das Verfahren wird für die weiteren experimentellen Untersuchungen verwendet.

### Stabilität der Kontaktwinkel

Die Stabilität des Kontaktwinkels der Polyimidfolien wird über mehrere Tage („Langzeitmessung“) unter normaler Atmosphäre und unter Vakuum untersucht. Am Tag 0 wurden die Oberflächen mit dem Laser bearbeitet. Die unbearbeitete Polyimidoberfläche hat einen Kontaktwinkel von 77°. Es werden Oberflächen mit den anfänglichen Kontaktwinkeln (\*) von 0°, 40°, 85°, 125°/126° und 149°/155° gefertigt. Abweichungen von  $\pm 1^\circ$  ergeben sich aufgrund von Messungenauigkeiten. Weiterhin werden chemische Analysen der Oberflächen durchgeführt.

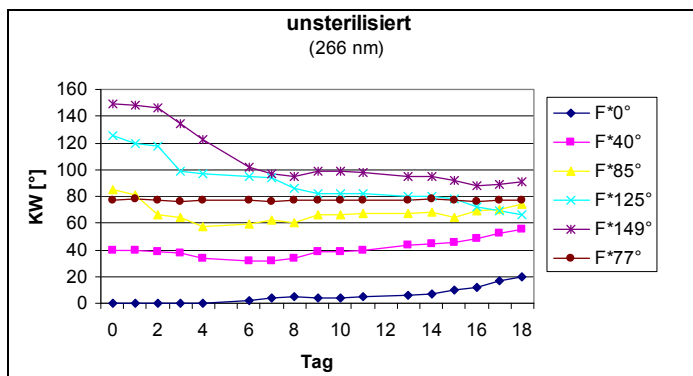
An mit  $\lambda = 266$  nm bearbeiteten, nicht sterilisierten Polyimidoberflächen (F) wird über eine Dauer von 19 Tagen der Kontaktwinkel (KW) gemessen (Diagr. 7.1).

Die KW-Werte von mit  $\lambda = 355$  nm bearbeiteten, nicht sterilisierten Polyimidoberflächen über eine Dauer von 9 Tagen sind in Diagr. 7.2 dargestellt. Bei den hydrophoben Oberflächen ist ein Abfall des Kontaktwinkels zu beobachten. Generell ist zu beobachten, dass die Winkel aller Oberflächen zwischen Tag 4 und 7 annähernd unverändert sind. Am achten Tag sind alle Oberflächen hydrophil.

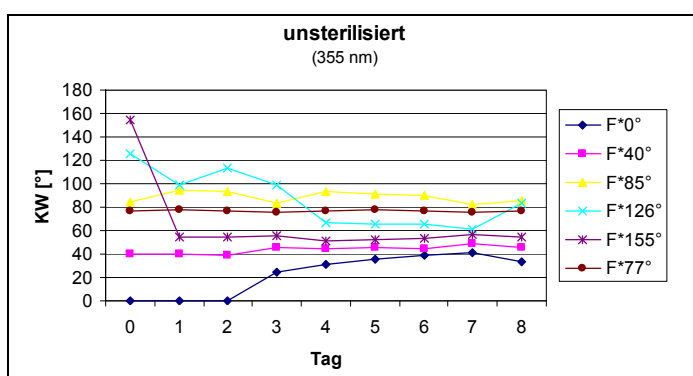
Beim Vergleich der Langzeitmessungen (266, 355nm) ist festzustellen, dass die deutlich erhöhten KW (125°/126° und 149°/155°) sehr instabil sind und z. T. schon in den ersten Tagen stark und letztlich bis auf 1/3 bis 1/2 des eingestellten Wertes abfallen. Für die Beurteilung der Wirkung ihres ursprünglich aufgeprägten, hier hohen KW selbst sind diese Proben nicht geeignet. Der Zeitverlauf ist bei jenen unsterilisierten sowie sterilisierten Proben sehr deckungsgleich.

Im Vergleich der REM-Aufnahmen deckt sich dieses deutlich andere Verhalten mit der ebenfalls strukturell in anderer Weise ausgeprägten Topographie mit rauer offenporiger Oberfläche (Abb. 7.14, Abb. 7.15 und Abb. 7.20, Abb. 7.21) im Gegensatz zu den anderen Proben.

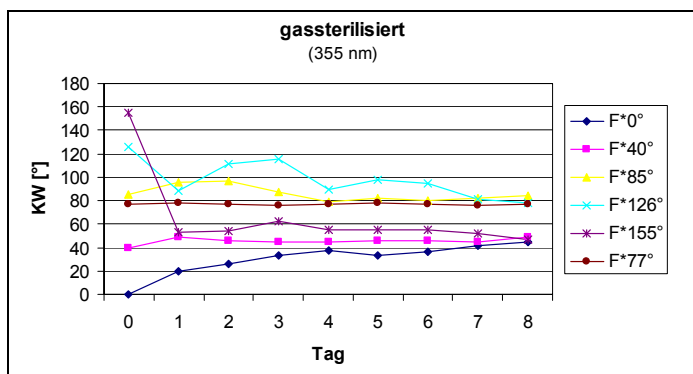
Der Verlaufsvergleich zwischen den 266 nm und 355 nm Bearbeitungen zeigt, dass bei letzterem die Verhältnisse zueinander bestehen bleiben (Folie 0° stetig niedrigster, 85° stetig höchster KW). Bei der 266 nm-Bearbeitung überschneiden sich die Verläufe (siehe Diagr. 7.1; KW \*77°/\*85°). Daher wird der Vergleich der 355nm-Bearbeitungen fortgesetzt; zumal eine KW-Erhöhung (85°) Bestandteil der Untersuchungen sein soll.



Diagr. 7.1: Kontaktwinkel als Funktion der Zeit einer unsterilisierten PI-Folie,  $\lambda = 266$ nm



Diagr. 7.2: Kontaktwinkel als Funktion der Zeit einer unsterilisierten PI-Folie,  $\lambda = 355$ nm



Diagr. 7.3: Kontaktwinkel als Funktion der Zeit einer gassterilisierten PI-Folie, bearbeitet mit einem 355nm-Laser

### *Gassterilisierte Proben*

Eine unter den gleichen Bedingungen bearbeitete Folie wird noch an Tag 0 gassterilisiert. Die Ergebnisse der damit durchgeführten Langzeitmessung über neun Tage sind in Diagr. 7.3 dargestellt.

Große Unterschiede im Verlauf des Kontaktwinkels gegenüber der unsterilisierten Folie sind nicht erkennbar. Teilweise große Sprünge der Kontaktwinkel treten bereits am Tag nach der Sterilisation auf. So bleibt der Winkel von  $F^*0^\circ$  nicht stabil sondern steigt gleich an. Bei hydrophilen Oberflächen kann ein Anstieg des Winkels über die Zeit beobachtet werden, wohingegen die Winkel der hydrophoben Flächen abnehmen. Nach acht Tagen liegen sowohl die Winkel von  $F^*0^\circ$ ,  $F^*40^\circ$  und  $F^*155^\circ$  als auch die von  $F^*85^\circ$  und  $F^*126^\circ$  nah beieinander. Jedoch weist keine Oberfläche mehr einen KW größer als  $90^\circ$  auf.

Eine Veränderung der Laserparameter bei der  $155^\circ$ -Probe bewirkte keine Verbesserung. Erneute Probenbearbeitungen zeigten nur sehr begrenzte Reproduzierbarkeit.

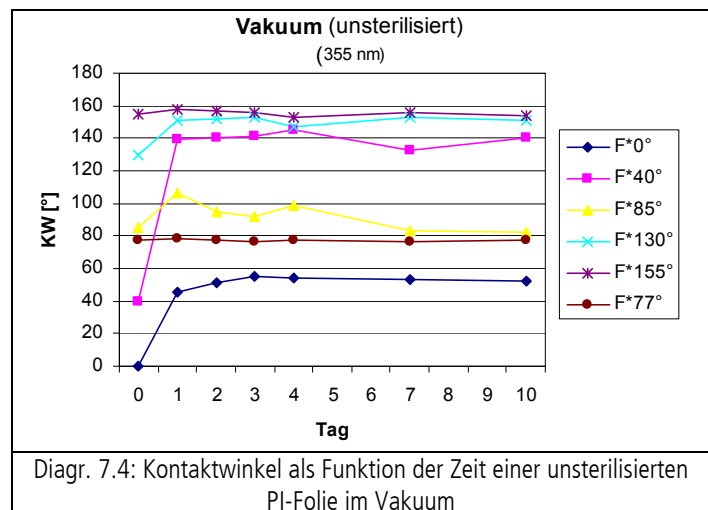
### *Vergleich der Zeitverläufe (unsterilisiert, gassterilisiert, vakuumgelagert)*

Es erfolgt ein Vergleich der Kontaktwinkelverläufe von unsterilisierten, gassterilisierten und in Vakuum gelagerten, unsterilisierten Proben.

### *Einfluss der Lagerung im Vakuum*

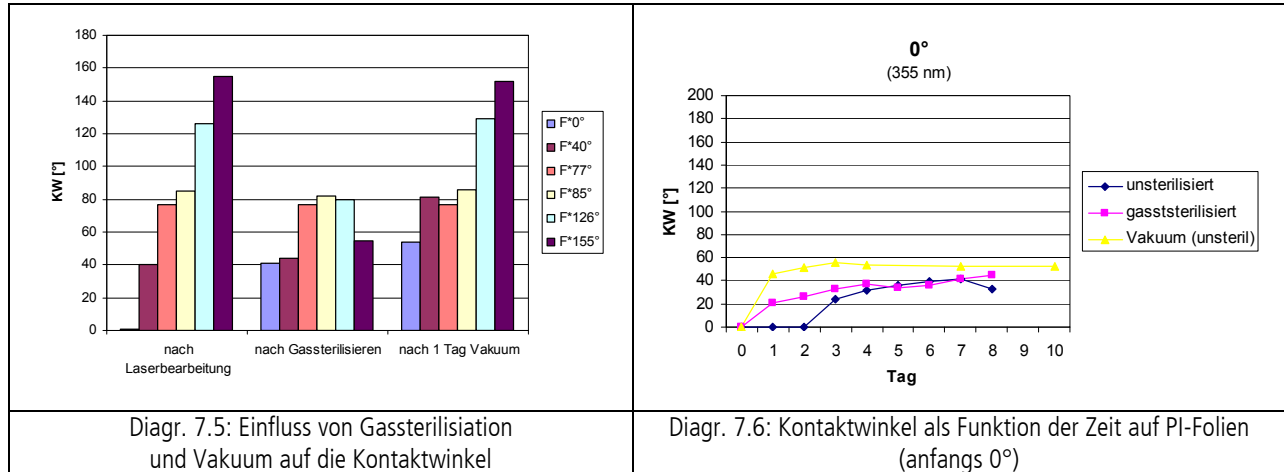
Über eine Dauer von 10 Tagen werden die Folien für die Kontaktwinkelmessungen kurz aus der Vakuumkammer entnommen und danach sofort zurückgelegt. Die Ergebnisse dieser Messungen zeigt Diagr. 7.4. Bereits am ersten Tag steigen alle Winkel der modifizierten Oberfläche an. Die Oberfläche, die ursprünglich einen Winkel von  $0^\circ$  hatte, weist am dritten Tag einen Winkel von  $55^\circ$  auf, danach bleibt der Winkel konstant. Die hydrophile Oberfläche  $F^*40^\circ$  wird hydrophob. Der Winkel beträgt am ersten Tag  $139^\circ$  und verbleibt in dem Bereich mit kleinen Schwankungen. Die maximale Differenz der Messwerte beträgt  $14^\circ$ . Auch die hydrophoben Oberflächen mit anfänglichen Winkeln von  $130^\circ$  und  $155^\circ$  bleiben ab dem ersten Tag nahezu konstant. Die Kontaktwinkel auf der Oberfläche mit einem ursprünglichen Winkel von  $155^\circ$  sind schwer zu messen, da die Tropfen sofort von der Oberfläche abperlen und nicht darauf liegen bleiben. Somit sind die Kontaktwinkel möglicherweise noch größer als  $155^\circ$ .

Die Winkel von  $F^*85^\circ$  sind stärkeren Schwankungen unterworfen. Nach einem ersten Anstieg fällt der Winkel und steigt danach wieder. An Tag 7 und 10 weist die Oberfläche einen Winkel von  $83^\circ$  auf. Somit bewirkt das Vakuum einen Anstieg der Kontaktwinkel aller Oberflächen bis auf  $F^*85^\circ$ . Nach der Aufbewahrung in der Vakuumkammer liegen mehr hydrophobe Oberflächen vor als direkt nach der Laserbearbeitung.



Diagr. 7.4: Kontaktwinkel als Funktion der Zeit einer unsterilisierten PI-Folie im Vakuum

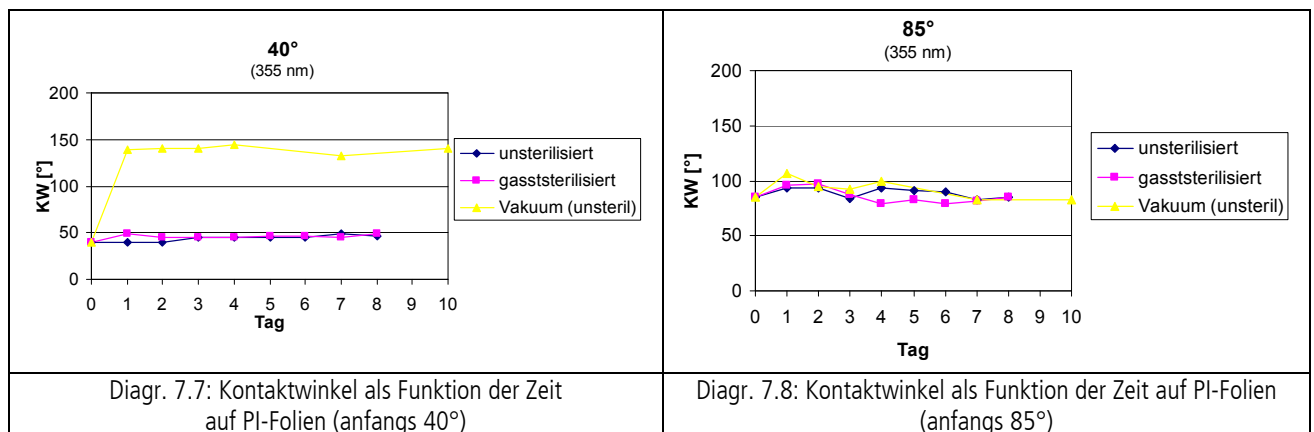
## 7. Modifikation der Grenzflächeneigenschaften



Eine Polyimidfolie wird, nachdem sie gassterilisiert wurde, in die Vakuumkammer gelegt. Direkt nach der Laserbearbeitung, nach dem Sterilisieren und nach einem Tag im Vakuum werden die Kontaktwinkel der modifizierten Oberflächen gemessen. Die Ergebnisse der Messungen sind in Diagr. 7.5 dargestellt.

Das Gassterilisieren bewirkt bei den Oberflächen mit einem ursprünglichen Winkel von  $0^\circ$  und  $40^\circ$  einen Anstieg des Winkels, auf den anderen Oberflächen jedoch teilweise starkes Absinken. Nur ein Tag in der Vakuumkammer hat zur Folge, dass alle Kontaktwinkel ansteigen. Der Ausgangswinkel von  $40^\circ$  verdoppelt sich auf  $81^\circ$ . Sehr deutlich sind die Einflüsse des Sterilisierens und des Vakuums bei den letzten beiden Winkeln zu sehen. So führt das Sterilisieren zu hydrophilen Oberflächen und das Vakuum wiederum zu hydrophoben Oberflächen. Allein die Oberfläche mit einem anfänglichen Winkel von  $85^\circ$  wird weder durch das Sterilisieren noch durch das Vakuum stark verändert.

Ein Vergleich der  $0^\circ$ -Proben zeigt, dass der Kontaktwinkel bei den gassterilisierten Folien schneller zunimmt als bei den unsterilisierten (Diagr. 7.6).



Ab Tag 5 sind die Unterschiede zwischen den gassterilisierten und den unsterilisierten Folien nicht mehr signifikant. Die Werte der vakuumgelagerten Proben liegen stetig darüber.

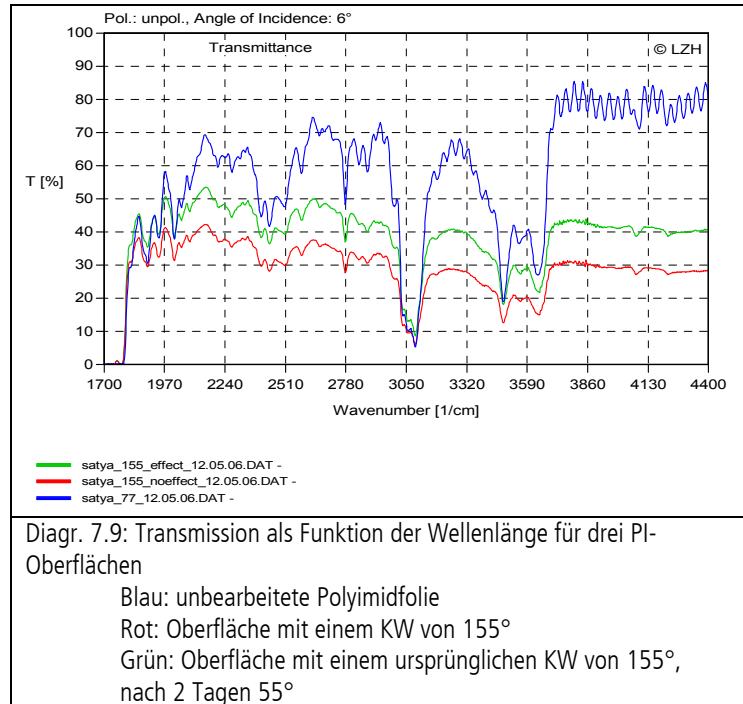
Die sterilisierten und unsterilisierten  $40^\circ$ -Proben (Diagr. 7.7) sowie  $85^\circ$ -Proben (Diagr. 7.8) zeigen gute Übereinstimmungen zwischen den Werten; bei den  $40^\circ$ -Proben jedoch erst ab dem vierten Tag, davor weichen die Messwerte um max.  $10^\circ$  voneinander ab. Die vakuumgelagerten  $40^\circ$ -Proben zeigen aus unbekanntem Gründen ein völlig anderes Verhalten im hydrophoben Bereich, wohingegen die  $85^\circ$ -Proben auch im Vakuum den gleichen Verlauf zeigen.

### Chemische Analyse

Wie beschrieben wurde, hat das Gassterilisieren keinen Einfluss auf die Mikrostruktur der Polyimidoberfläche. Trotzdem ändert sich sowohl durch das Sterilisieren als auch das Aufbewahren der Folie unter normaler Atmosphäre und im Vakuum der Kontaktwinkel mit der Zeit. Es erfolgen Untersuchungen mittels FTIR- (Fourier-Transformations-Infrarot) Spektroskopie und Reflexionsspektroskopie bzgl. Veränderungen der chemischen Oberflächenstruktur. Die Folien werden hierbei mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge bestrahlt und die Transmission bzw. Reflexion in Prozent gemessen. Als Ergebnis erhält man das IR-Spektrum der obersten Schicht. Bei einer Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Oberfläche erhält man einen anderen Verlauf des Spektrums, d. h. die Ausschläge treten bei unterschiedlichen Wellenlängen auf.

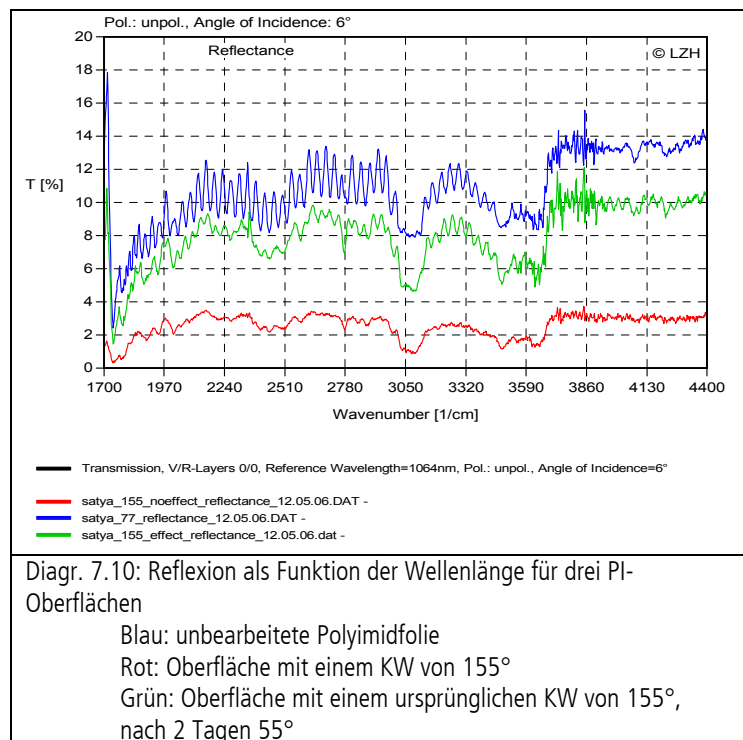
Die Ergebnisse der Transmissionsspektroskopie sind in Diagr. 7.9 und die der Reflexionsspektroskopie in Diagr. 7.10 dargestellt. Die Diagramme zeigen die Spektren der unbearbeiteten Probe, einer Probe, die direkt nach der Bearbeitung einen Winkel von 155° hat und einer Probe, die ursprünglich einen Winkel von 155° aufwies und nach 2 Tagen Lagerung an Atmosphäre nun 55° beträgt. Die drei Verläufe ähneln sich in beiden Graphen sehr stark. Die Ausschläge treten bei den gleichen Wellenlängen auf. Eine Änderung der chemischen Oberflächenstruktur lässt sich nicht nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Einstellung des Wasserkontaktwinkels mittels Laser auf Polyimid möglich ist und einen bedeutenden Effekt hat – dabei gilt es die hydrophile oder hydrophobe Einstellung zu beachten. Die eingestellten Winkel sind jedoch nicht durchgehend stabil und werden auch durch Lagerung (Vakuum) und Sterilisationsverfahren beeinflusst. Ob die fehlende WKW-Langzeitstabilität für Zellen überhaupt relevant ist, ob dies auf das Zellverhalten adaptiert werden kann, müssten anderweitige Untersuchungen zeigen. Untersuchungen zu den verschiedenen Sterilisationsverfahren zeigen bei der Gassterilisation im Gegensatz zur Autoklav und Heißluftsterilisation eine unveränderte Probenoberfläche. Die Oberflächenmorphologie bei verschiedenen Lasersystemen ist unterschiedlich, eine größere Wellenlänge zeigte bessere Ergebnisse. Eine chemische Veränderung in der Oberfläche lässt sich nicht nachweisen.



Diagr. 7.9: Transmission als Funktion der Wellenlänge für drei PI-Oberflächen

Blau: unbearbeitete Polyimidfolie  
 Rot: Oberfläche mit einem KW von 155°  
 Grün: Oberfläche mit einem ursprünglichen KW von 155°, nach 2 Tagen 55°



Diagr. 7.10: Reflexion als Funktion der Wellenlänge für drei PI-Oberflächen

Blau: unbearbeitete Polyimidfolie  
 Rot: Oberfläche mit einem KW von 155°  
 Grün: Oberfläche mit einem ursprünglichen KW von 155°, nach 2 Tagen 55°

## 8 Untersuchungen zu Zellwachstum und Zellverhalten

In den Vorkapiteln wurden die unterschiedlichen Proben und deren Herstellungsverfahren über Parameterstudien und Ergebnisbewertungen untersucht. Hier folgen nun die Untersuchungen zum Zellwachstum (Proliferation, Morphologie etc.) an den verschiedenen Proben.

### 8.1 Zellbesiedelung auf laser-abtragend bearbeiteten Materialien

Nachfolgend erfolgt die Darstellung der Untersuchungsergebnisse zur Zellbesiedelung auf den Basismaterialien Silikon und Polyimid.

#### 8.1.1 Silikon

Zunächst wird die Beeinflussung des Zellwachstums durch spezifische Mikrostrukturen auf bei CIE verwendetem Silikon untersucht (Abb. 8.1).

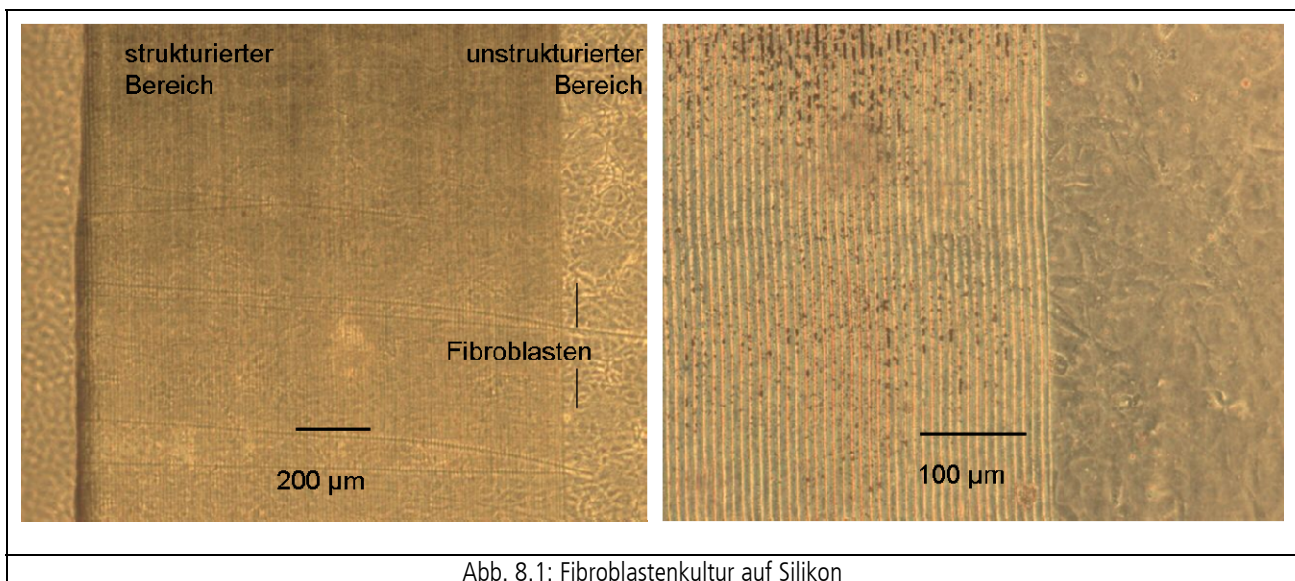


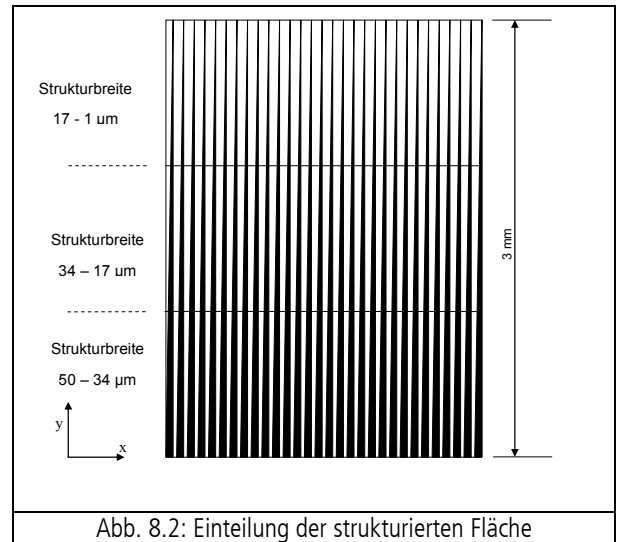
Abb. 8.1: Fibroblastenkultur auf Silikon

Die Beurteilung der Proliferation erfolgte durch Zellzählung im Durchlichtmikroskop an aufeinander folgenden Tagen der Kultivierung mit Mausfibroblasten in der Forschungsabteilung der HNO-Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover (Lenarz, Reich). Diese Methode erfordert entsprechend Transparenz als Eigenschaft zu untersuchender Proben. Alternativ erfolgte die Auswertung z. B. mittels GFP-Markierung [Rei-06]. Die Proben mit den spitz zulaufenden Bearbeitungsstrukturen wurden jeweils in 3 gleichgroße Bereiche aufgeteilt (Abb. 8.2, hier Kanalbreite 1 - 50µm), dessen Zellbewuchs rasterartig ausgezählt wurde.

Das Ergebnis einer Probenreihe (Kanalbreite 1 – 10 µm; Feldaufteilung entsprechend gedrittelt: 1-4µm; 4-7µm und 7-10µm) ist in Diagr. 8.1 dargestellt. Die Bearbeitung sowie der Bearbeitungsflächenanteil haben einen Einfluss auf das Proliferationsverhalten. Umso größer der Anteil an bearbeiteter Fläche ist, desto deutlicher wird das Zellwachstum verzögert. So lässt sich nach 8 Tagen die doppelte Zellenanzahl auf unbearbeiteter Fläche gegenüber der bearbeiteter Fläche (7-10µm) feststellen [Rei-05], [Rei-06]. Die Steigung

der Proliferationskurve und das erwartete Erreichen des Plateaus (Abb. 6.10 ff) lassen dabei jedoch nur eine zeitverzögerte Entwicklung bei ähnlichem Verlauf und keine Unterbindung feststellen. Durch die parallelen Gräben erfolgt häufig eine gleichgerichtete Zellausrichtung.

Ein Vergleich der Auswertemethodik, der Proliferationskurven und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auf den unterschiedlichen angefertigten Strukturmustern (siehe Kap. 6.1.3) an einzelnen Proben ergibt, dass die weiteren Strukturschemata 2 bis 6 (radiale bzw. schachbrettartige Strukturen) schlechtere Ergebnisse liefern. Die Flächenanteile im Verhältnis bearbeiteter zu unbearbeiteter Fläche sind weniger exakt und reproduzierbar zu erfassen (Schemata 2, 3, 4) bzw. die voneinander abgetrennten Bereiche (Schemata 5, 6) lassen keine Zellmigration



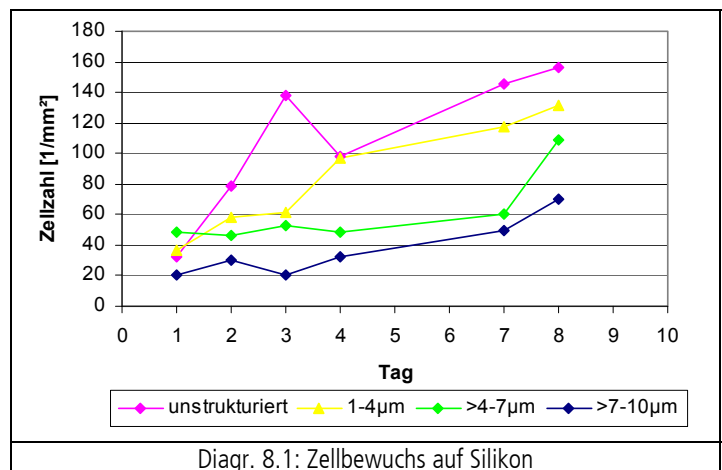
und Zell-Zell-Kommunikation („gap junctions“) zu. Sie werden nicht weiter verfolgt.

### 8.1.2 Polyimid

Die Kultivierung erfolgte mit der Mäusefibroblastenzelllinie NIH 3T3 über fünf Tage in o. g. Einrichtung. Die Zelllinie wurde mit einem GFP-Vektor transfiziert<sup>30</sup>, um Fluoreszenzaufnahmen der Zellkultur durchführen zu können. Dieses Verfahren wird auch als Lebendzellaufnahme bezeichnet.

Die Passage der Zellen erfolgt mit Hilfe der Pufferlösung HBSS (Hank's balanced Salt Solution) und Trypsin. Die Kultivierung erfolgte in 55mm-Petrischalen (Fa. Nunc), jede wurde mit  $12,5 \cdot 10^4$  Zellen angeimpft. Die Kultivierung erfolgte in dem Nährmedium Dulbecco's MEM. Diesem wurden 10 % fötales Kälberserum, 1 % Penicilin und 2 % Genicitin zur Antibiotikaselektion<sup>31</sup> zugesetzt. Die Kultivierung erfolgte im Brutschrank bei 37°C und 5 %iger CO<sub>2</sub>-Atmosphäre.

Sowohl Fluoreszenz- als auch Durchlichtaufnahmen erfolgten täglich mit dem aufrechten Mikroskop Olympus BX51. Pro Probe wurden dafür 10-15 zusammensetzende Bilder sowie 3 Bilder der unstrukturierten bewachsenen Fläche als Kontrolle aufgenommen. Zu jeder Durchlichtaufnahme gab es eine Fluoreszenzaufnahme desselben Probenbereichs (siehe Abb. 8.3). Die Durchlichtaufnahme ermöglicht das Zusammensetzen der Einzelfotos, im Fluoreszenzmodus können die lebenden (fluoreszierenden) von den toten Zellen unterschieden werden.



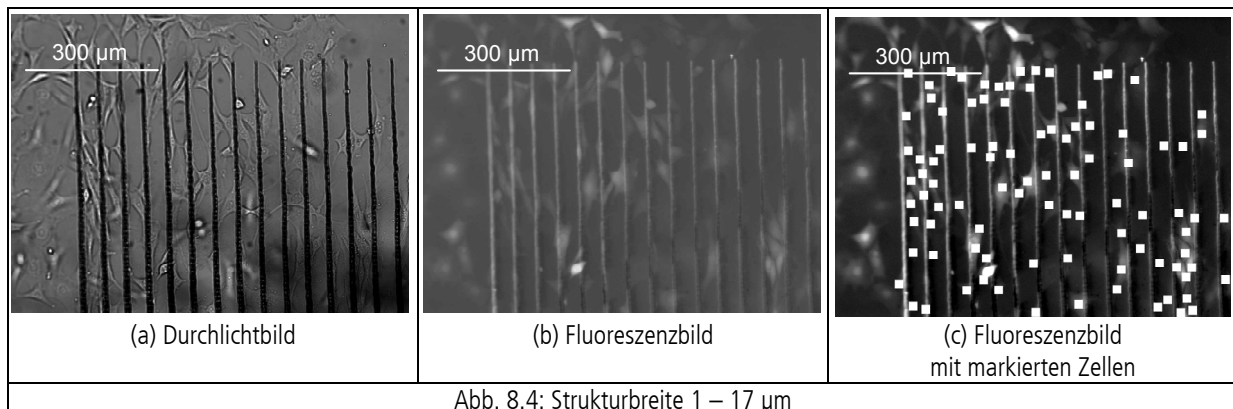
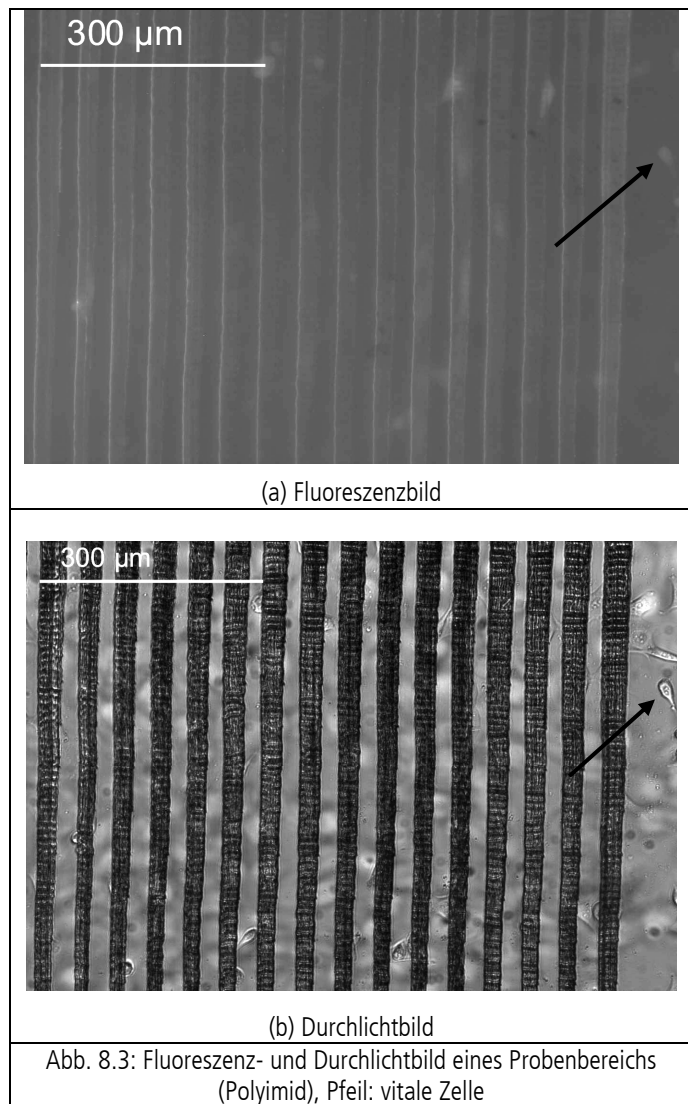
<sup>30</sup> Transfektion: Einbringen von Fremd-DNA in eine Zelle

<sup>31</sup> Selektion von bestimmten Zellen über deren Antibiotikaresistenz

*Proliferation*

Als Hilfsmittel beim Markieren der Zellen wurde die Software *analyzeSIS 3.2* der Fa. Olympus Soft Imaging Solutions verwendet. Dazu wurde das Fluoreszenzbild geladen und Grauwerte sowie Kontrast optimiert. Die als Zellen identifizierten hellen Bereiche wurden mit einem Punkt auf dem Foto markiert. Da auch andere fluoreszierende Objekte, wie z. B. Staubkörner auf der Oberfläche vorhanden waren, wurde das entsprechende Durchlichtbild zur Identifikation der Zellen vergleichend herangezogen. Beispielhaft für die unterschiedlichen Aufnahmen sowie die Markierung der Zellen sind Bilder der Strukturbreite 1 – 17  $\mu\text{m}$  in Abb. 8.4 dargestellt.

Problematisch war die Unterscheidung apoptotischer Zellen oder anderer runder Zellobjekte, die sich in der Teilungsphase befanden. Auch ergaben sich Probleme aufgrund der Oberflächenunebenheiten und einer leichten Wölbung der Proben. Das Finden einer einheitlichen Fokusebene für die gesamte Fläche war bei beiden Aufnahmevarianten kaum möglich. Die mittels Überlagerung mit den Durchlichtbildern erstellten Gesamtfluoreszenzbilder der strukturierten Bereiche mit den markierten lebenden Zellen wurden ebenfalls entsprechend Abb. 8.2 in die drei Strukturbreiten aufgeteilt und die Zellen eines Feldes bestimmt.



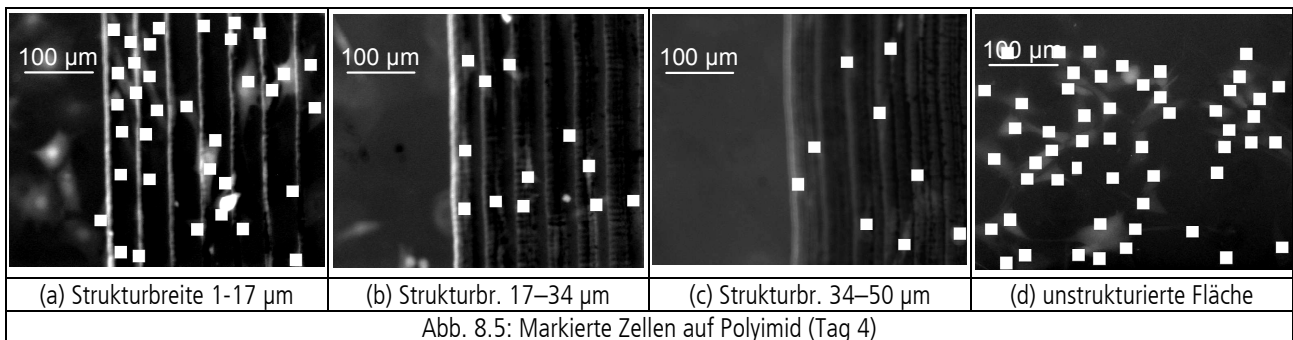
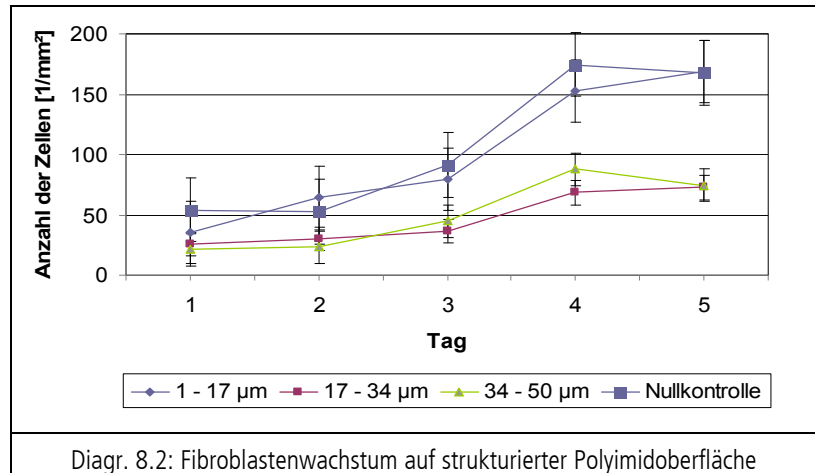
Die erhaltenen Daten wurden auf eine Fläche von 1  $\text{mm}^2$  normiert, um vergleichbare Werte zu erhalten. Ebenso wurde bei den drei Kontrollflächen vorgegangen. Hier wurde anschließend ein Durchschnittswert berechnet. Als Ergebnis erhält man die Anzahl der Zellen pro  $\text{mm}^2$  für die drei in Abb. 8.2 aufgeführten Strukturbreitenbereiche und einen Werteverlauf für die unstrukturierte Oberfläche jeweils über 5 Tage.



## 8. Untersuchungen zu Zellwachstum und Zellverhalten

Die mit dem Laser erzeugten Strukturen zeigen die REM-Aufnahmen in Abb. 6.19 (Seite 74). Die Bearbeitung ergibt einen Materialabtrag und eine Kanaltiefe von etwa  $3\ \mu\text{m}$ . Die Oberflächenrauheit in den bearbeiteten Bereichen ist wesentlich höher, sie resultiert aus dem Versatz der einzelnen Bahnen sowie fragmentiertem Material, das sich auf der Oberfläche abgelagert hat (Debris).

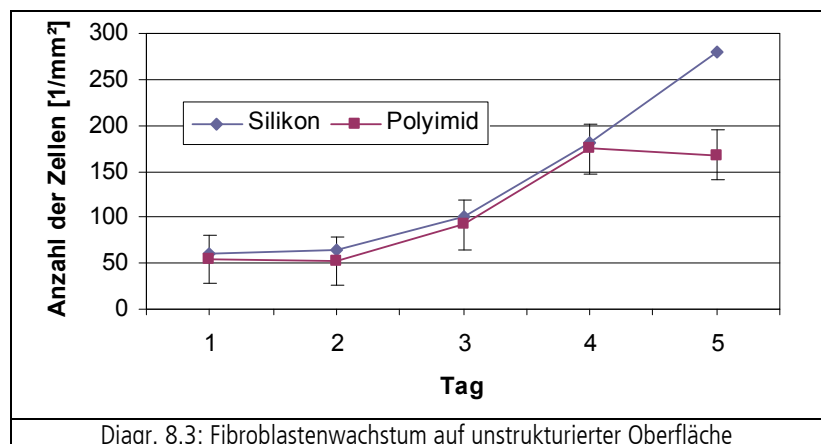
Auf einigen Proben konnten erfolgreich Fibroblasten kultiviert werden. Die ermittelten Zellzahlen für die drei Strukturbreiten und die unbearbeitete Fläche sind in Diagr. 8.2 graphisch dargestellt. Wie zu erkennen ist, ergibt sich ein quantitativer Unterschied zwischen dem Bewuchs der beiden Flächen höherer Strukturbreite zur unstrukturierten Fläche und der Strukturbreite  $1 - 17\ \mu\text{m}$ . Dies ist ebenfalls beim Vergleich der Aufnahmen in Abb. 8.5 zu erkennen.



Der grafische Vergleich der Kontrollfläche des Polyimids mit der Kontrollfläche des Silikons ergibt einen ähnlichen Verlauf der beiden Kurven. Die Zellzahlen entwickeln sich gleich, wodurch nachgewiesen wird, dass lediglich ein Materialwechsel zumindest in der anfänglichen Zellzahlentwicklung der Fibroblasten keine Folge – weder eine ansteigende Proliferationsrate noch eine Wachstumsförderung hat. Letzteres ist ein bedeutender Hinweis zur potentiellen Verwendung von Polyimid im Sinne dieser Arbeit. Am letzten Versuchstag zeigt sich es eine Abweichung (siehe Diagr. 8.3) mit geringerer Proliferationsrate auf Polyimid.

Aufgrund der Ergebnisse aus der Auswertung und den statistischen Tests können Aussagen bezüglich des Einflusses der Laserbearbeitung auf die Proliferation der Fibroblasten und das Zellkulturwachstum getroffen werden.

Fibroblasten proliferieren auf Polyimid (siehe Diagr. 8.2). Bei der näheren Betrachtung der Unterschiede zwischen dem Bewuchs der verschiedenen Strukturbreiten



sind mehrere Aspekte zu bewerten: die Materialveränderungen und die Änderung der Topographie in den bearbeiteten Bereichen. Die geometrische Form der Oberfläche wurde durch die Bearbeitung verändert und die Rauigkeit auf dem strukturierten Bereich erhöht. Bei verschiedenen Strukturbreiten stellen sich die Kanäle im Vergleich zur Zelle unterschiedlich dar, wie es in Abb. 6.10 bis Abb. 6.12 schematisch erklärt ist.

Auf der Strukturbreite 34 – 50  $\mu\text{m}$  (Abb. 6.10) wird die Migration der Zellen durch die Kanten der Geometrie behindert. Die erhöhte Geometrie ist sehr schmal im Verhältnis zur Zelle. Die niedrige Zellanzahl kann darauf zurückzuführen sein, dass die Geometrie zu schmal ist, um der Zelle genügend Adhäsionsfläche zu bieten. Sie adhärirt daher in den Gräben auf der raueren Oberfläche und ist in ihrer Migration eingeschränkt. Da der Unterschied zur Kontrollfläche signifikant ist, kann man schließen, dass die bewegungseinschränkende Geometrie und die höhere Rauigkeit der Kanäle einen Einfluss auf die Proliferation haben.

Die statistisch berechnete Übereinstimmungswahrscheinlichkeit (Kolmogoroff-Smirnoff-Test mit Lilliefors-Modifikation, t-Test [Sac-06]) zwischen den beiden größeren Strukturbreiten 17 – 34  $\mu\text{m}$  und 34 – 50  $\mu\text{m}$  ist mit 88 % relativ hoch. Die beiden Strukturbreitenbereiche scheinen ähnlichen Einfluss auf die Zellproliferation zu haben. Zwar ist bei der Strukturbreite 17 – 34  $\mu\text{m}$  die unstrukturierte Fläche größer, aber die Zelle muss sich wegen der Geometrie verformen, um vollständig Halt zu finden (Abb. 6.11). Die geringe Höhe der Zelle von 1  $\mu\text{m}$  bis 3  $\mu\text{m}$  erschwert ein gleichzeitiges Adhärieren auf beiden Bereichen. Auch in diesem Bereich erfolgt bei den Fibroblastenzellen eine signifikant geringere Proliferation als auf der Kontrollfläche ( $p < 0,05$ ).

Eine Strukturierung in der Größenordnung 1-17  $\mu\text{m}$  wirkt sich dagegen kaum auf das Proliferationsverhalten von Fibroblasten aus. Bei einer Strukturbreite von 1-17  $\mu\text{m}$  wirken die Kanäle als schmale Gräben, die aber wesentlich kleiner sind als die Fibroblasten, welche hier eine Größe von etwa 30  $\mu\text{m}$  x 10  $\mu\text{m}$  haben (Abb. 6.12). Sie stören diese daher kaum in ihrer Migration. Auch ist die Zelle kaum in Kontakt mit der bearbeiteten Fläche.

### *Zusammenfassende Betrachtung*

Die Strukturbreiten 17 – 34  $\mu\text{m}$  und 34 – 50  $\mu\text{m}$  zeigen einen signifikant geringeren Zellbewuchs als die unstrukturierte Fläche sowie die Fläche mit 1 – 17  $\mu\text{m}$  breiten Kanälen. Die Laserbearbeitung der Oberfläche hat in diesem Geometriebereich einen Einfluss auf das Proliferationsverhalten und behindert das Fibroblastenwachstum. Ein unterschiedlicher Einfluss der Materialien Silikon und Polyimid auf das Proliferationsverhalten der Zellen konnte nicht nachgewiesen werden. Die Oberflächenstruktur hat einen Einfluss auf die Proliferation, wobei eine eindeutige Auftrennung zwischen dem Einfluss der Geometrie und dem Einfluss der Rauigkeit jedoch nicht möglich ist. Weitere Versuchsreihen mit größerem Probenumfang sind notwendig. Dabei sollte die Strukturtiefe als ein weiterer Parameter betrachtet werden und damit – wie hier ansatzweise sichtbar – einhergehend eine gerichtete Zellmorphologie und -migration bewirken.

## 8.2 Zellbesiedelung auf 2PP-bearbeiteten Materialien

Mittels der 2-Photonen-Polymerisation wurden auf Probenträger (Deckgläschen) dreidimensionale Strukturen generiert, was in Kap. 6.2.3 - ‚Generierung von Strukturen mittels 2PP‘ dargestellt wurde. Dies waren zum Einen Gitterstrukturen mit scharfen Oberkanten und Kavitäten-ähnlichem Aufbau mit quadratischer Grundfläche und zum Anderen Voxel, die durch ihre Präsenz als erhebende Strukturen ebenfalls zur Beeinflussung des Zellwachstums – im Idealfall zunächst durch Reduzierung des Fibroblastenwachstums – beitragen sollen. Die entsprechenden Untersuchungen mit dem Fokus auf Morphologie und Proliferation erfolgten in den Laborräumen des Instituts für Biophysik der Leibniz Universität Hannover (Ngezahayo, Schlie) und werden nachfolgend dargestellt.

### 8.2.1 Gitter-Strukturen

Um zu ermitteln, inwiefern die erzeugten Gitterstrukturen Einfluss auf das Wachstum von Fibroblasten haben, werden Proben mit einem Gitterlinienabstand von 10µm, 20µm, 30µm, 40µm und 50µm für den Zellbewuchs vorbereitet. Die Gitter sind 2mm x 2mm groß, ca. 15µm hoch und es befindet sich jeweils eine Gitterstruktur auf 18mm x 18mm großen Deckgläschen.

Als Nullkontrolle werden Deckgläschen mit Ormocer ohne erhebenden Strukturen mit Zellen besiedelt. Sämtliche Deckgläschen werden zunächst mit 70 %-igem Ethanol entfettet und anschließend für 90min bei 190°C sterilisiert. Anschließend werden die Zellen in jeweils gleicher Dichte auf den Proben ausgesät. Die Kultivierung erfolgt über 10 Tage bei 37°C im Klimabrutschrank. Zur Dokumentation des Zellverhaltens werden die Kultivierungsansätze täglich fotografiert. So wird ermittelt, ob und wie die Gitterstrukturen die Zellen hinsichtlich ihrer Morphologie und Proliferation beeinflussen. Zusätzlich erfolgt eine Zellzahlbestimmung. Dabei erfolgt eine Ablösung vom Substrat und der Auszählung unter dem Lichtmikroskop. Um während der Kultivierung der Versuchsreihe Proben zum Zählen entnehmen zu können, die anschließend verworfen werden, ist es notwendig mehrere gleiche Proben parallel zu kultivieren.

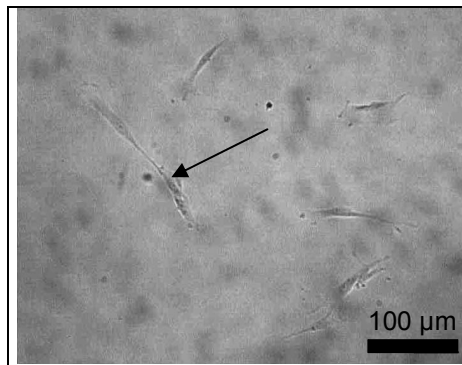


Abb. 8.6: Nullkontrolle, Tag 2 der Zellbesiedelung

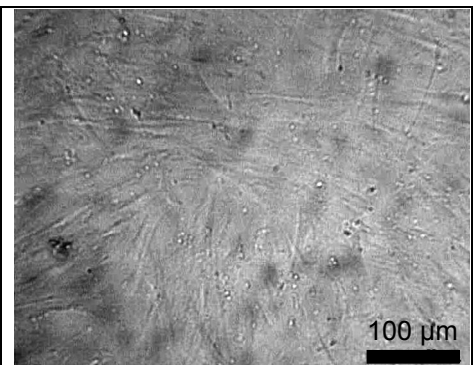


Abb. 8.7: Nullkontrolle, Tag 10; Monolayer

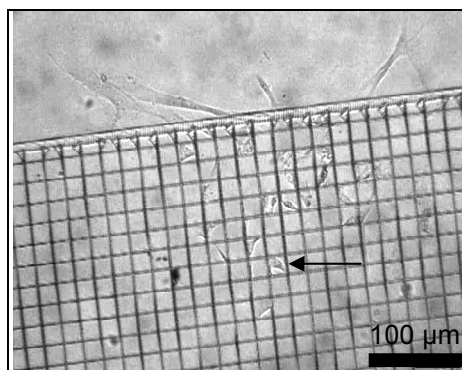


Abb. 8.8: 30 µm-Gitter, Tag 4

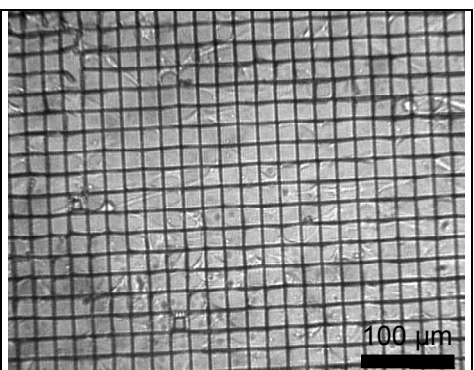


Abb. 8.9: 30 µm-Gitter, Tag 10

## 8. Untersuchungen zu Zellwachstum und Zellverhalten

Die Fibroblasten liegen bei unbeeinflusstem Wachstum, d. h. auf der Nullkontrolle, zunächst einzeln und unter Ausbildung der typischen Zellausläufer vor (Abb. 8.6). Nach 10 Tagen hat sich eine durchgehende, homogene Zellschicht gebildet, ein sogenannter Monolayer (Abb. 8.7).

Proben mit **10µm** Linienabstand lassen sich nicht optisch auswerten, da die Strukturen so eng beieinander liegen, dass die Zellen mit dem Lichtmikroskop nicht zu erkennen sind.

Die Gitterstrukturen mit **20µm** Linienabstand haben offensichtlich keinen Einfluss auf Morphologie und Proliferation der Fibroblasten. So liegen die Zellen bereits zu Beginn mit ausgebildeten Zellausläufern auf dem Gitter und reichen über mehrere Gitterfelder. Am Ende der Kultivierung liegt ein Monolayer vor.

Die Fibroblasten liegen bei dem **30µm** Gitter anfangs ohne Zellausläufer in den einzelnen Gitterfeldern (Abb. 8.8). Gegen Ende der Zellkultivierung spreiten sich die Fibroblasten mit ausgebildeten Zellausläufern über mehrere Felder auf dem Gitter. Innerhalb der 10 Kultivierungstage bildet sich kein Monolayer aus (Abb. 8.9).

Bei den Strukturen mit **40µm** Linienabstand orientieren sich die Zellen zunächst auch nur in den einzelnen Gitterfeldern (Abb. 8.10), jedoch bilden sich dann schnell Zellausläufer und ein Monolayer nach bereits 5 Tagen über das gesamte Gitter (Abb. 8.11:).

Die Zellen im **50µm**-Gitter orientieren sich über die ganze Versuchszeit nur innerhalb der Gitterfelder und bilden nur sehr kurze Zellausläufer aus (Abb. 8.12, Pfeile). Es bildet sich innerhalb der 10 Kultivierungstage kein Monolayer aus (Abb. 8.13).

Die Ergebnisse der Zellzählungen in Diagr. 8.4 zeigen für die verschiedenen Proben und die Nullkontrollen keine signifikanten Unterschiede, obwohl diese fotografisch do-

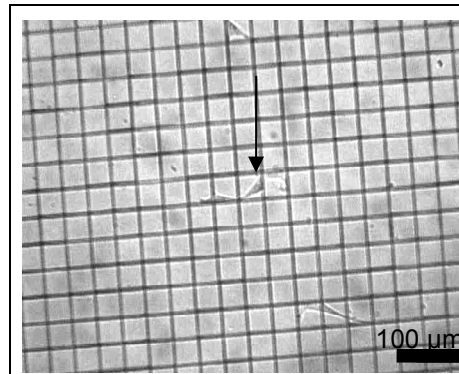


Abb. 8.10: 40 µm-Gitter, Tag 1

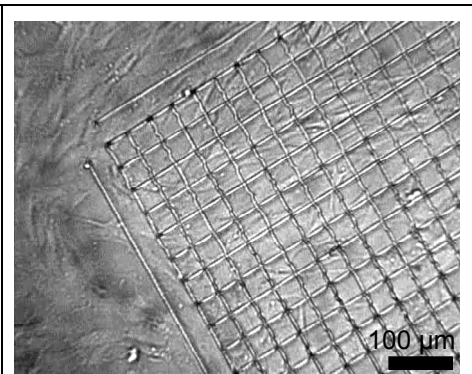


Abb. 8.11: 40 µm-Gitter, Tag 5; Monolayer

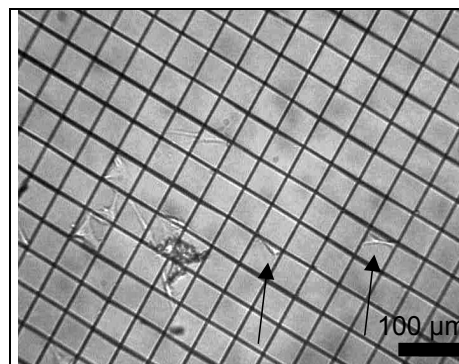


Abb. 8.12: 50µm-Gitter, Tag 1

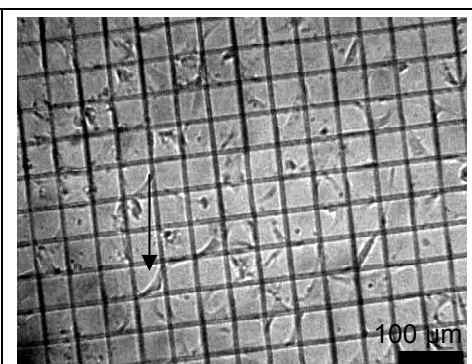
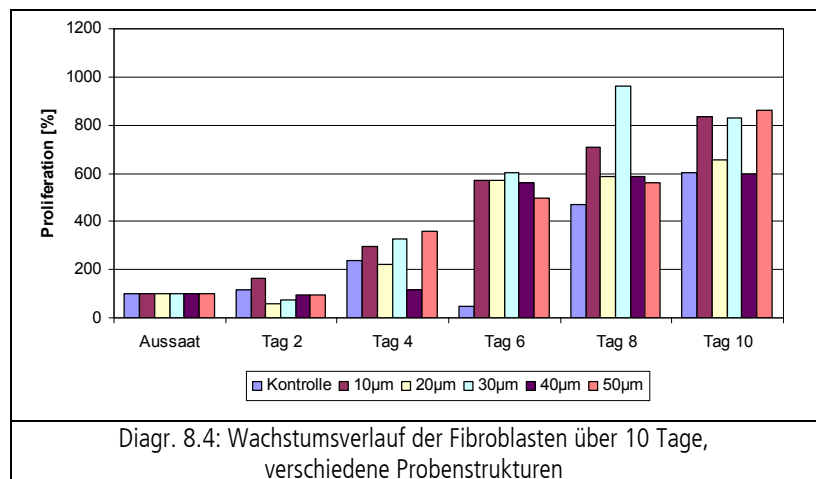


Abb. 8.13: 50µm-Gitter, Tag 10



kumentiert sind. Dies ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass die Größe der strukturierten Fläche im Verhältnis zur Probengesamtgröße nicht ausreichend groß genug ist, um auch die Zellzahl im Gesamtmedium signifikant zu beeinflussen. Dies ist bei erneuter Probenherstellung für Zellbewuchsstudien zu berücksichtigen.

Bei der hier dokumentierten Versuchsreihe liegen die verschiedenen Probenarten in unterschiedlicher Anzahl vor. Das ist der Grund dafür, dass nicht an jedem Tag, an dem Zellen gezählt werden, jede Probenart vertreten ist. Bei Zellen, die über längere Zeit keinen Kontakt zum Zellverbund haben, kann es zu Apoptose kommen. Um feststellen zu können, ob dies bei den Gitterstrukturen mit 50µm Linienabstand passiert, wäre in weiteren Versuchen die Kultivierungsdauer zu verlängern, womit feststellbar wird, ob das Wachstum nur verlangsamt wird oder es zu einem bestimmten Zeitpunkt stagniert. Die Untersuchungen zeigen in der visuellen Auswertung des Zellverhaltens deutlich, dass die 50µm-Gitterstrukturen wachstumshemmend wirken. Es bilden sich keine Zellkontakte aus, die für Zellen lebensnotwendig sind.

### 8.2.2 Voxel

Von den in Kap. 6.2.1 erstellten Voxelstrukturen aus Ormocer auf Glasobjektträgern wurden weitere Proben mit der Periode 10µm erstellt, auf denen die nachfolgend dargestellten Zellwachstumsuntersuchungen erfolgten. Ziel war ein Morphologie- und Zellproliferationsvergleich von Fibroblasten und Neuroblastomazellen zur Nullkontrolle.

Die Kultivierung der beiden Zellsorten erfolgte über 10 Tage bei 37°C im Klimabruhschrank. Zur Zelldichtebestimmung in einer Fuchs-Rosenthal-Kammer wurden die Zellen mittels Trypsin vom Substrat abgelöst bevor die Suspension zentrifugiert wurde. Nach Ausbildung von Monolayer-Kulturen erfolgte eine Weiterkultivierung als neue Passage.

#### *Morphologie- und Proliferationsvergleich*

Für die Untersuchung der Zellen wurden zehn Petrischalen, gefüllt mit je 2 ml Medium der Zellsuspension mit bekannter Zelldichte, präpariert. Die Messreihen wurden für Fibroblasten und Neuroblastomazellen unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Fortan wurden nach dem Aussaatag ( $T=0$ ), an den Tagen 1, 3, 5, 7, 9 die Morphologie und an den Tagen 2, 4, 6, 8, 10 die Proliferation der Zellen betrachtet. Hinsichtlich der Morphologie wurden an den ungeraden Tagen Wachstum der Zellen und Entwicklung der Zellausläufer beobachtet und protokolliert. Die Stärke der Zelladhäsion auf den Ormocervoxeln und die Toxizität durch Auftreten apoptotischer Zellen konnte beurteilt werden. An den Untersuchungstagen bezüglich der Prolifera-

tion wurde von je einer Petrischale beider Versuchsansätze die Zelldichte nach o. g. Verfahren bestimmt. Am 10. Tag konnte somit ein prozentualer Wachstumsvergleich – mit  $T=0$  als Ausgangswert – zwischen den

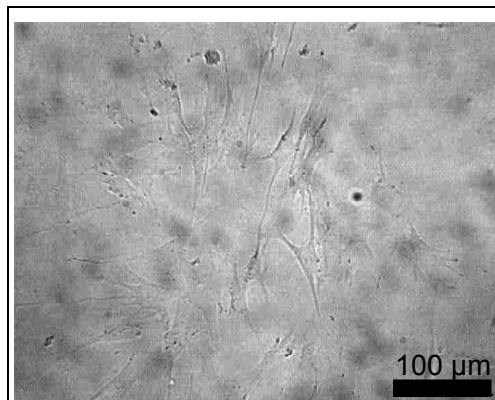


Abb. 8.14: Fibroblasten (Kontrolle) Tag 1

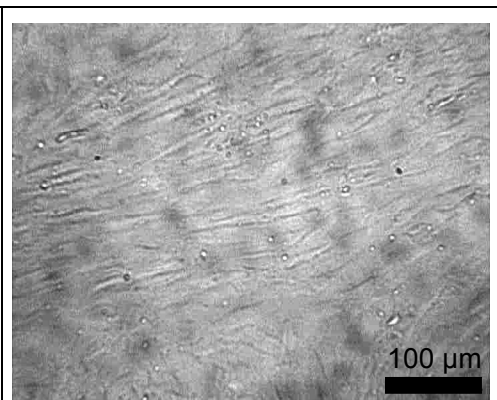


Abb. 8.15: Fibroblasten (Kontrolle) Tag 10

fünf Petrischalen von T=0 bis T=10 gezogen werden. Weitere Zellunterschiede wurden zusätzlich zwischen den Tageskontrollen und den jeweiligen Nullkontrollen festgehalten.

*Fibroblasten*

Die Morphologie der Fibroblasten bei der Nullkontrolle stimmte mit der Morphologie bei mit Ormocervoxeln beschichteten Deckgläschen überein (Abb. 8.14 und Abb. 8.15). Die Fibroblasten haften auch auf der Ormocerfläche an, allerdings ist die Darstellung schwierig.

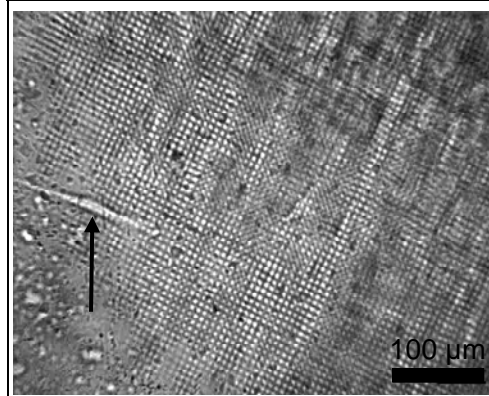


Abb. 8.16: Fibroblasten auf Ormocervoxeln Tag 3

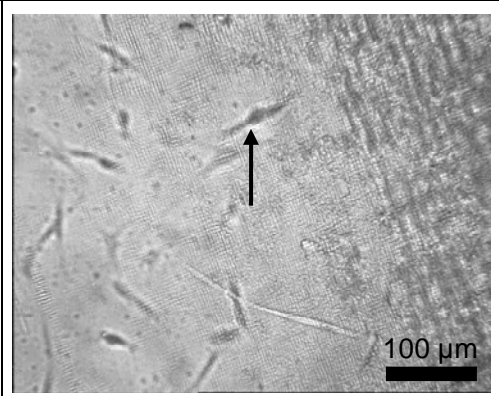


Abb. 8.17: Fibroblasten (Ormocervox.) Tag 4

Zunächst lagerten sich die Zellen einzeln auf dieser Fläche an und bildeten die typischen langgestreckten Zellausläufer aus (Abb. 8.16 bis Abb. 8.19). Ein Monolayer wurde bei der Nullkontrolle am sechsten Tag und bei den Ormocervoxeln am achten Tag erreicht, bevor die Flächen am Tag 10 komplett bewachsen waren.

Auch wenn die Proliferation des Ormocerversuchsansatzes im Vergleich zur Nullkontrolle schwankt und geringer ausfiel, nahm sie jedoch stetig zu (Diagr. 8.5). Am 8. Tag erreichte die Zelldichte ihr Maximum, bei der Nullkontrolle schon am 6. Tag. Danach nahm die Zelldichte bei beiden Ansätzen leicht ab.

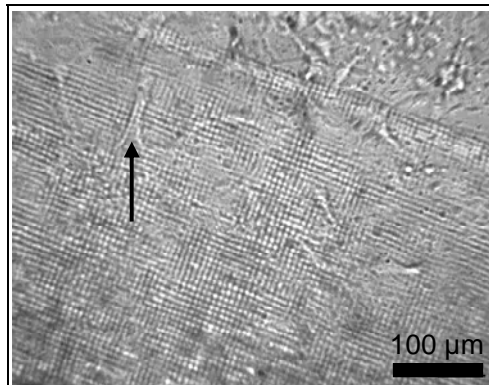


Abb. 8.18: Fibroblasten (Ormocervox.) Tag 5

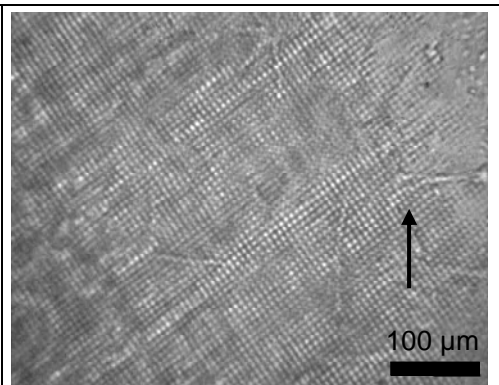
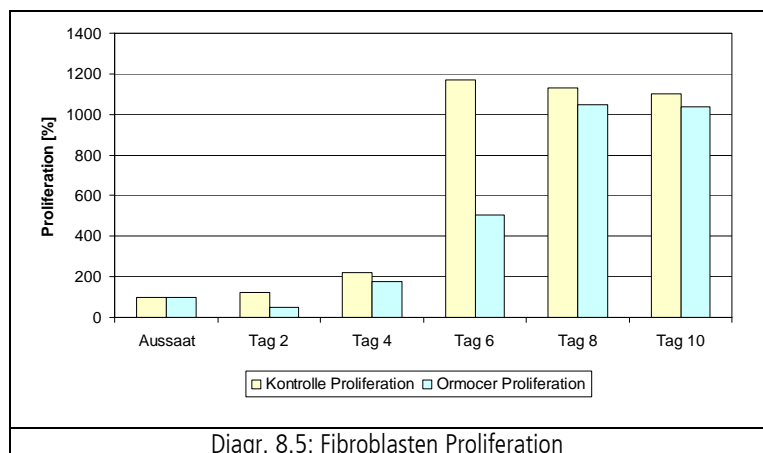


Abb. 8.19: Fibroblasten (Ormocervox.) Tag 6

*Neuroblastomazellen*

Neuroblastomazellen lagen bereits an den ersten beiden Tagen vereinzelt vor. Ein Monolayer war bereits nach vier Tagen zu erkennen, jedoch nicht direkt auf den Ormocervoxeln, auf denen die Zellen vereinzelt vorlagen. Bei den Voxel-Deckgläschen lagen etwas mehr als die Hälfte an Neuroblastomazellen gegenüber der Nullkontrolle vor. Die Messreihe musste aufgrund von zu



Diagr. 8.5: Fibroblasten Proliferation

starkem Bewuchs der Petrischalen nach 6 Tagen abgebrochen werden.

Bei beiden Versuchsansätzen stieg die Zelldichte stetig und war hinsichtlich der Proliferation miteinander vergleichbar (Abb. 8.20, Abb. 8.21). Am Tag 6 verdoppelte sich nahezu die Zellzahl/ml der Kontrolle gegenüber den Ormocervoxeln (Diagr. 8.6).

Sowohl bei Fibroblasten als auch bei Neuroblastomazellen bestätigt der Versuch die biokompatible Eigenschaft des Werkstoffs Ormocer. In den einzelnen Versuchen beider Zelllinien

- trat keine Apoptose auf,
- waren die Zellen in ihrer Proliferation nicht gestört,
- hafteten sich die Zellen auf den Flächen an
- und wiesen ihre charakteristischen Morphologiemerkmale auf.

Die Nullkontrolle und der Versuchsansatz lieferten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Proliferation. Die Stagnation dieser bei den Fibroblasten ist auf die Ausbildung eines dichten Monolayers zurückzuführen, bei der

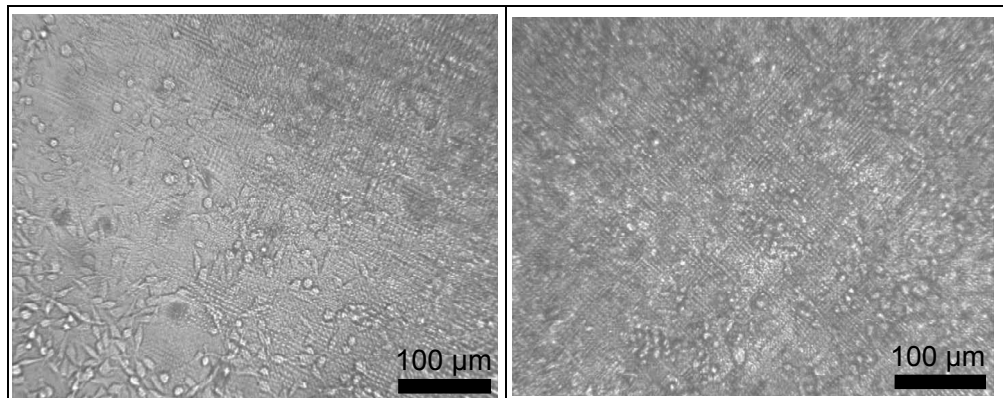
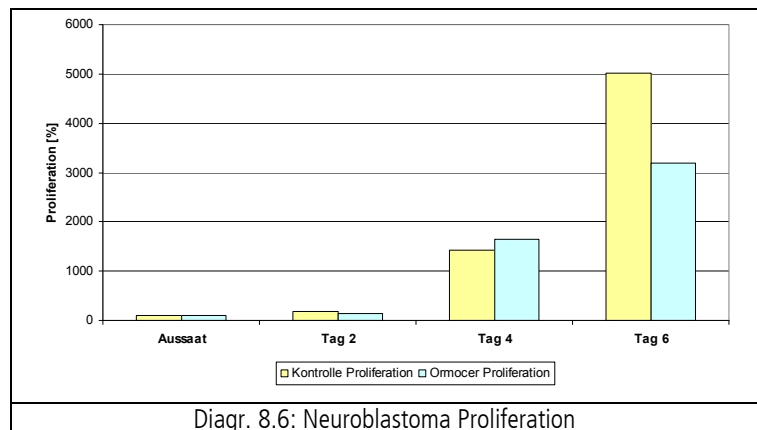


Abb. 8.20: Neuroblastoma (Ormocervox.) Tag 5

Abb. 8.21: Neuroblastoma (Ormocervox.) Tag 6

dann die Teilungsaktivität auf Grund von „Platzmangel“ reduziert wurde, woraufhin die Messreihe abgebrochen wurde. Bis zu diesem Zeitpunkt waren bereits mehrere Zellzyklen durchlaufen. Die Schwankungen der Zelldichten bis Tag 4 lassen sich noch auf die zellspezifische Variabilität der Neuroblastoma-Zellkulturen zurückführen.

Die zu untersuchende Fläche von 3 x 3 mm<sup>2</sup> konstatiert die Biokompatibilität des Werkstoffs Ormocer, die zahlgenauen Ergebnisse lassen sich hingegen nicht generalisieren. Eine exakte Zellzahlbestimmung auf der Ormocerfläche wurde bei den Fibroblasten zusätzlich durch den zelltypischen und kaum erkennbaren Aufbau (dünn und kontrastarm) erschwert. GFP-Untersuchungen war nicht möglich, da auch der Werkstoff Ormocer komplett überlagert wird.

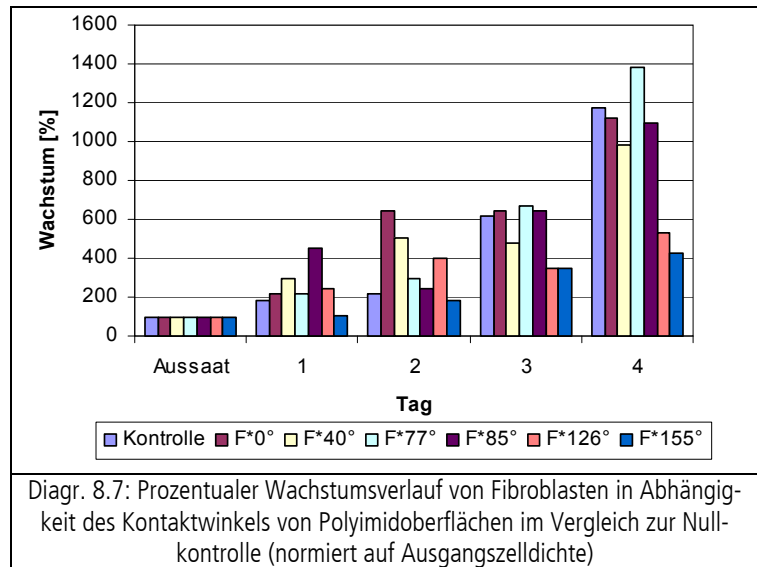


Diagr. 8.6: Neuroblastoma Proliferation

Die vorher gewählten technischen Parameter zur Erstellung geeigneter Voxelformen, erwiesen sich als geeignet, die genannten Zelllinien darauf wachsen zu lassen. Die hier gewählte Voxel-Periode und -form wirkt sich in diesen Versuchen nicht signifikant auf das Proliferationsverhalten aus.

### 8.3 Zellbesiedelung auf Polyimid nach Einstellung der Benetzbarkeit

Im Folgenden werden jeweils die Morphologie und das Wachstumsverhalten der drei Zellarten in Abhängigkeit der Oberflächenbearbeitung mittels  $\lambda = 355\text{nm}$ -Laser beschrieben. Da die Bearbeitung zur Einstellung des Wasserkontaktwinkels erfolgte, wird an dieser Bezeichnung mit dem Zusatz „\*“ festgehalten, obwohl sich die realen KW über die Zeit verändern. Jede Messung wird anhand von Zellen in einer neuen Petrischale durchgeführt.



#### 8.3.1 Fibroblasten

##### Morphologie

Da die Fibroblasten sehr kontrastarm sind, ist es nicht möglich, die Zellen mit Hilfe des Transmissionsmikroskops auf den bernsteinfarbenen Polyimidfolien darzustellen und eine Aussage über die Morphologie zu treffen. Eine Aufnahme der Nullkontrolle zeigt Abb. 8.22.

##### Proliferation

In Diagr. 8.7 ist der Wachstumsverlauf der Fibroblasten zu sehen. Die Messdauer beträgt vier Tage, so dass das Wachstum über mindestens drei Zellzyklen dokumentiert werden kann. Das prozentuale Wachstum ist in Abhängigkeit der Start-Kontaktwinkel („\*“) der Polyimidoberflächen im Vergleich zur Nullkontrolle dargestellt.

Die Verdopplungszeiten werden sowohl für die Nullkontrolle als auch für die Zellen auf der unbearbeiteten Oberfläche (ursprünglicher Kontaktwinkel 77°) bis auf den zweiten Tag eingehalten. Hier war vermutlich bei der Aussaat die Zellanzahl nicht exakt gleich groß. Die Fibroblastenproliferation auf Polyimid bestätigt die biokompatible Eigenschaft. Über die gesamte Messzeit sind die Wachstumsverläufe der hydrophilen Oberflächen (F\*0°, F\*40° und F\*85°) mit denen der Kontrollflächen vergleichbar.

Das Wachstum der Fibroblasten auf den Oberflächen F\*126° und F\*155° nimmt mit der Zeit zwar zu, bleibt jedoch weit hinter dem auf den anderen Flächen zurück. Es hat sich vervierfacht, wohingegen das Wachstum der Kontrollflächen um den Faktor 12 gestiegen ist. Damit

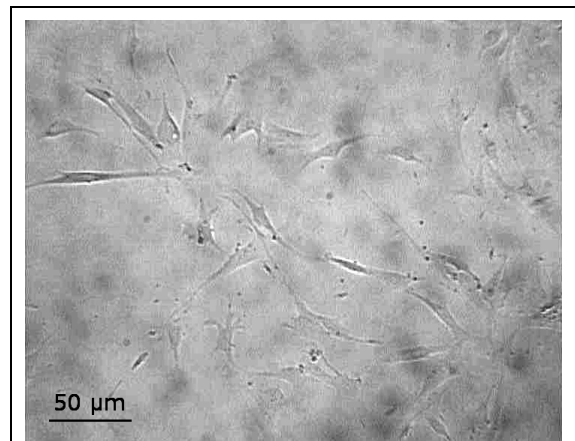


Abb. 8.22: Fibroblasten, Nullkontrolle nach 48 Stunden

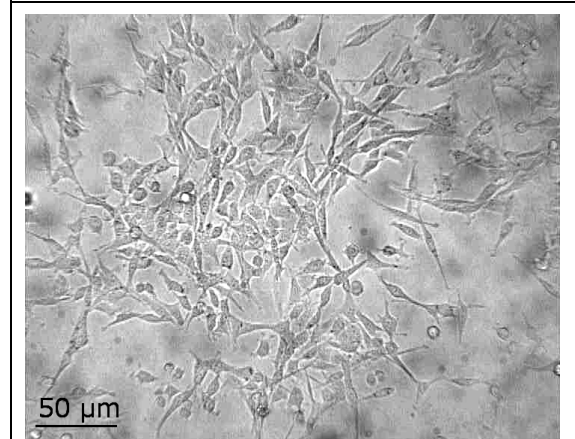


Abb. 8.23: Neuroblastoma, Nullkontrolle nach 48 Stunden



kann nachgewiesen werden, dass die Laserbearbeitung zur Einstellung des WKW im hydrophoben Bereich erfolgreich war.

### 8.3.2 Neuroblastomazellen

#### Morphologie

Die Neuroblastomazellen lassen sich auf den Oberflächen mit einem ursprünglichen Kontaktwinkel von  $0^\circ$  und von  $155^\circ$  mittels Durchlichtmikroskop nicht darstellen und mittels Aufnahme festhalten. Aufgrund der Strukturierung der Flächen sind die Zellen nicht erkennbar.

In Abb. 8.23 sind die Neuroblastomazellen auf einem Deckgläschen nach 48 Stunden zu sehen. Sie weisen ihre typische Morphologie auf, indem sie langgestreckt sind und Zellausläufer bilden.

Die Morphologie der Zellen, die auf einer unbearbeiteten Polyimidoberfläche kultiviert werden, stimmt mit der Nullkontrolle sehr gut überein und bestätigt die Biokompatibilität von Polyimid für Neuroblastomazellen. Als Beispiel für die hydrophilen Oberflächen wird diejenige mit einem Kontaktwinkel von  $40^\circ$  gewählt (siehe Abb. 8.24). Bedingt durch die Strukturierung der Fläche sind die Zellen schwer zu sehen. Trotzdem ist erkennbar, dass die Zellen vereinzelt vorliegen, ihre Anzahl gering ist und sie keine typischen Zellausläufer bilden.

Um die Zellen auf den hydrophoben Oberflächen zu veranschaulichen, wird der Versuchsansatz auf der Oberfläche mit einem Winkel von  $126^\circ$  gewählt. Eine Aufnahme davon ist in Abb. 8.25 zu sehen. Die Neuroblastomazellen liegen in Gruppen vor, sind eher rund und die Zellzahl ist hoch. Einige Zellen zeigen die typischen Zellausläufer.

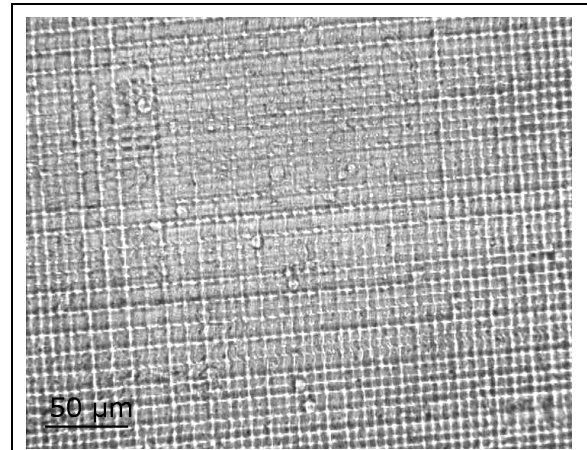


Abb. 8.24:  $40^\circ$  nach 32 Stunden

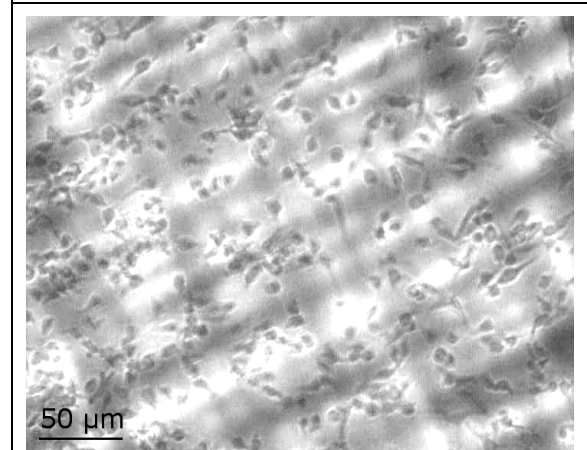
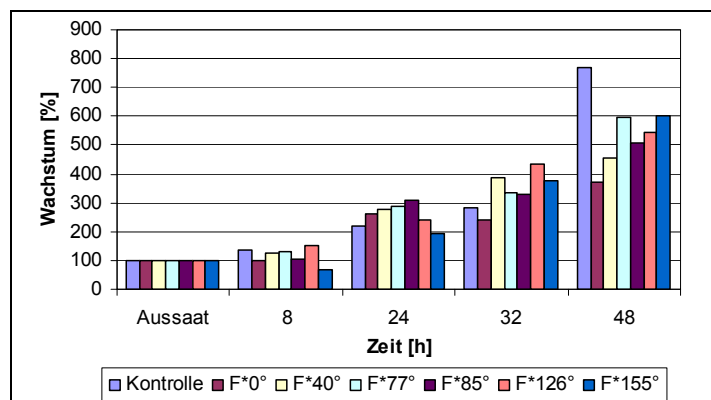


Abb. 8.25:  $126^\circ$  nach 48 Stunden

#### Proliferation

In Diagr. 8.8 ist der Wachstumsverlauf der Neuroblastomazellen zu sehen. Die Messdauer beträgt 48 Stunden, so dass sich die Zellen zum Ende des Versuchs im dritten Zellzyklus befinden. Die Ausgangszelldichte muss sich zweimal verdoppelt haben. Das prozentuale Wachstum ist in Abhängigkeit der Kontaktwinkel der Polyimidoberflächen im Vergleich zur Nullkontrolle dargestellt. Es



Diagr. 8.8: Prozentualer Wachstumsverlauf von Neuroblastomazellen in Abhängigkeit des Kontaktwinkels von Polyimidoberflächen im Vergleich zur Nullkontrolle (normiert auf Ausgangszellichte)

sind die Ergebnisse einer Einfachmessung zu sehen.

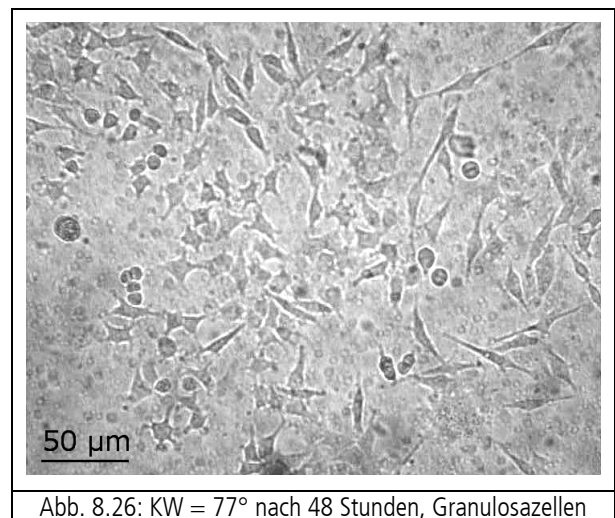
Zwischen den Zelldichten der Nullkontrolle und der unbearbeiteten Polyimidfolie treten keine gravierenden Unterschiede auf. Die Verdopplungszeiten beider Versuchsansätze werden eingehalten.

Das Wachstum der Neuroblastomazellen auf den hydrophilen Oberflächen nimmt mit der Zeit zu. Der Anstieg ist jedoch nicht so hoch wie auf den Kontrollen und den hydrophoben Flächen. Die bearbeiteten, hydrophil eingestellten Polyimidoberflächen scheinen nach diesen Untersuchungen die Proliferationsrate von Neuroblastomazellen zu vermindern. Es ist ein Anstieg der Zelldichten auf den hydrophoben Oberflächen zu beobachten. Die einzige Ausnahme bildet der Messwert auf der Fläche mit einem ursprünglichen Winkel von  $155^\circ$  nach 8 Stunden. Dabei kann von einem Ausreißer ausgegangen werden. Ein Vergleich des Wachstums der hydrophoben Oberflächen mit den Kontrollflächen ergibt eine gute Übereinstimmung. Die Neuroblastomazellen wachsen auf hydrophoben bzw. hydrophob eingestellten Oberflächen in erwartungsgemäßem Maße. Die Reduzierung der Proliferationsrate gegenüber der Kontrolle ist nach 48 Stunden ersichtlich, jedoch ist diese Tendenz bei allen Zellzahlen auf neu eingestellten Flächen zu erkennen. Die Steuerung des Wachstums ist im Vergleich zu Fibroblasten weniger ausgeprägt. Verfolgenswert wäre die Entwicklung, wenn beide Zellarten im Medium verfügbar wären und Präferenzen der Adhäsion erkennbar würden.

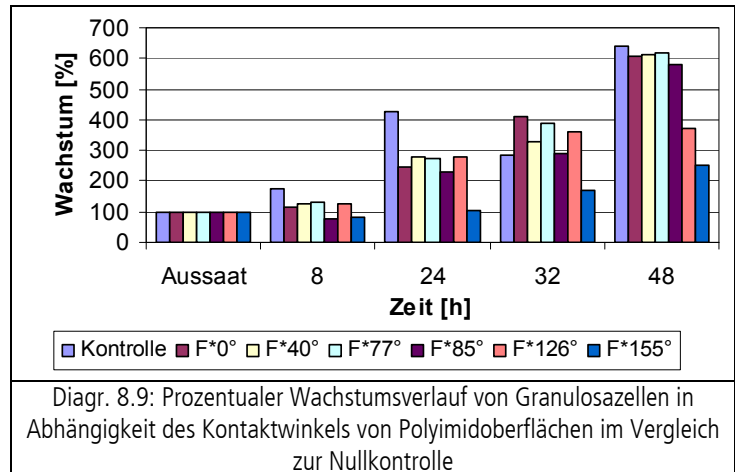
### *Granulosazellen*

In Ergänzung zur ursprünglichen Untersuchungsvorplanung ergab sich die Möglichkeit, vorhandene Proben in einer weiteren Versuchsreihe für weitere Aussagen zu Proliferation und Biokompatibilität mitlaufen zu lassen. Es erfolgen auf den Oberflächen Untersuchungen mit Granulosazellen. Dies sind Zellen der Grundgewebeart Epithelzellen. Das Epithel ist neben Bindegewebe (in dieser Arbeit durch Fibroblasten abgebildet) Nervengewebe (Neuroblastomazellen) und Muskelgewebe (nicht relevant für die Zielsetzung dieser Arbeit im Bereich CI) eine der vier Grundgewebearten.

Die Zellen weisen auf den Versuchsoberflächen ihre typische Morphologie auf (Abb. 8.26). In Diagr. 8.9 ist das prozentuale Wachstum in Abhängigkeit der Kontaktwinkel der Polyimidoberflächen im Vergleich zur Nullkontrolle dargestellt. Es sind die Ergebnisse einer Einfachmessung zu sehen. Sowohl für die Kontrollflächen als auch für die hydrophilen Oberflächen wird die Verdopplungszeit eingehalten.



Größere Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollansätzen und den hydrophilen Oberflächen treten für die Flächen mit einem ursprünglichen Winkel von  $126^\circ$  und  $155^\circ$  auf. Im Falle der Fläche  $F^*126^\circ$  stimmt der Wachstumsverlauf mit denen der anderen bis zum Messzeitpunkt von 32 Stunden überein. Danach ist kein weiterer Anstieg der Zelldichte zu beobachten. Die Hemmung des Wachstums der Granulosazellen auf einer Fläche mit einem anfänglichen Winkel von  $155^\circ$  ist deutlich zu sehen. Das Wachstum nimmt mit der Zeit auch zu, bleibt jedoch weit hinter den anderen Flächen zurück. Es hat sich nahezu verdreifacht, wohingegen das Wachstum der Kontrollflächen um den Faktor 6 gestiegen ist.



Für diesen Zelltyp lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Granulosazellen auf bearbeiteter, hydrophil eingestellter Polyimidoberfläche ein normales Wachstumsverhalten zeigen; die Modifizierungen verändern die biokompatible Eigenschaft des PI gegenüber Granulosazellen nicht. Das Wachstum auf hydrophob eingestellten Polyimidoberflächen wird jedoch stark gehemmt. Dies unterstützt die Aussage der steuerbaren Proliferation durch WKW-Einstellung mittels Laserflächenmodifikation.

Es konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass nach Strukturierung der Oberflächen mittels Einsatz von Laserablationsverfahren auf neuroprothetischen Implantatmaterialien Silikon und PI die Auswirkungen in der Zellkulturen gezeigt werden konnten. Für beide Materialien konnten Strukturierungsparameter ermittelt werden, bei denen die Fibroblastenproliferation reduziert wird. Die Untersuchungen an den 2PP-Gitterstrukturen zeigen beim Vergleich der unterschiedlichen Größen die zu bevorzugenden Abstände, um die Zell-Zell-Kommunikation und die Ausbildung von Monolayer effektiv zu unterbinden bzw. zu hemmen. Auf den 2PP-Voxelstrukturen zeigten die Zellen eine leichte aber nicht sehr ausgeprägte Proliferationsreduzierung. Es bilden sich Monolayer zeitversetzt aus. Die Untersuchungen zur Beeinflussung des Zellverhaltens durch Einstellung der Kontaktwinkel (hydrophil/hydrophob) weisen sehr schön die erhofften Effekte speziell bei der Fibroblastenbesiedelung nach.

## 9 Zusammenfassung und Ausblick

Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit unterschiedlicher Gebiete aus den Bereichen Ingenieurwissenschaft, Naturwissenschaft und Medizin ergeben sich neue Ansätze in verschiedenen Bereichen der Implantatentwicklung. Fortschritte werden hier speziell durch Disziplin übergreifende Bearbeitung von Fragestellungen im Bereich des Material-Bio-Interface erzielt. Funktion herstellender bzw. wiederherstellender Ersatz durch Implantate für nicht (mehr) vorhandene Elemente des Organismus bietet besonders im Bereich des Zentralen und Peripheren Nervensystems (z. B. Sinneswahrnehmung über afferente Signale oder Auslösung aktorischer Vorgänge über efferente Signale) ein enormes Potential für die Verbesserung der Lebensqualität betroffener Menschen.

Ein Hauptfokus beim Einsatz bzw. der Entwicklung neuroprothetischer Implantate liegt hierbei im lokal abgegrenzten Bereich, an dem die Signalübertragung erfolgt. Die Signalübertragungsqualität und das Übertragungspotential im Biointerface wird durch die Material-Gewebe-Interaktion bestimmt und besonders von Reaktion und Verhalten von Zellen und Zellverbänden an bzw. auf der Materialgrenzfläche charakterisiert. Eine hohe Proliferationsrate ortsspezifisch nicht erwünschter Zellarten (z. B. Fibroblasten) beeinflusst die Signale deutlich negativ und schwächt den Reiz auf die neuronalen Zielzellen. Als langfristiges Ziel wird eine direkte Anbindung signalübertragender Implantatelemente an das neuronale System (Neurotaxie) angestrebt. Neben der Materialauswahl und -bearbeitung bergen hierfür lokale Wirkstofffreisetzungssysteme (Local Drug Delivery, LDD) ein Weiterentwicklungspotential. Im Rahmen der Arbeit erfolgte die Ermittlung der bisher in Forschung und Klinik untersuchter bzw. eingesetzter Materialien, Methoden und Systeme im Bereich von neuroprothetischen Implantaten speziell des Cochlea-Implantats.

Zur Beeinflussung der Zellproliferationsrate wurden Konzepte der Oberflächenbearbeitung verschiedener Materialien mittels Laser entwickelt und in Parameterstudien untersucht. Aussagen zur Interaktion mit biologischem Material konnten nach Zellkultivierung (*in vitro*) erfolgen.

Für die Herstellung von Mikrokavitäten im Cochlea-Implantat-Elektrodenrägermaterial Polydimethylsiloxan (PDMS, Silikon) wurden Trepanierbohrungen mittels eines Femtosekundenlasersystems erzeugt. Mit den volumendefinierten Mikrokavitäten in den PDMS-Oberflächen wird die Möglichkeit geschaffen, Pharmaka einzubringen, welches über längere Zeiträume an die Umgebung abgegeben wird und somit ein räumlich klar definiertes Local Drug Delivery ermöglicht. In Abhängigkeit der Anzahl eingebrachter Kavitäten und der damit verbundenen Volumina ist die Menge eines eingebrachten Pharmakons sowie der Zeitverlauf der Übertragung in die Umgebung zu definieren. Die Freisetzungsrates wird dabei von der Matrix- und Schichtgestaltung sowie dem Diffusions- bzw. Degradationsablauf der eingebrachten Substanzen bestimmt. Die detaillierte Ermittlung des Publikationsstandes zeigte in Richtung von LDD-Konzepten bei Cochlea-Implantat-Elektroden bisher nur einzelne Arbeitsgruppenaktivitäten.

Es wurden Parameterstudien durchgeführt und mit den Ergebnissen anschließend entsprechende Mikrokavitäten in PDMS erzeugt. Für die Bewertung der Ergebnisse der erzeugten Strukturen wurden aus fertigungstechnischer Sicht die Grundlagen der geometrischen Tolerierung angewendet (geometrische Fertigungsspezifikation, GPS). Die geringsten Abweichungen vom Soll Durchmesser am Bohrungseingang ergeben sich bei niedriger Pulswiederholrate, wobei sich die geringsten Abweichungen vom Soll Durchmesser an der unteren Bohrungsfäche dem entgegengesetzt bei hoher Wiederholrate befinden. Ebenfalls erfordert die maximale Bohrungstiefe hohe Wiederholraten. Der spezifische Abtrag pro Spot wird dabei jedoch geringer. Die Bohrungsform nimmt erst mit zunehmendem Bohrungsdurchmesser (hier  $\varnothing 300\mu\text{m}$ ) zylindrische Form an. Des Weiteren ist für eine große Flankensteilheit und große Tiefe, demnach auch das größte Gesamtabtragsvolumen ein geringer Spotabstand ( $8\mu\text{m}$ ) zu wählen. Eine Fokussachführung für größere Tiefen ist erforderlich. Es werden hiermit die Voraussetzungen geschaffen, definierte Volumen von Kavitäten zu erzeugen und eine Wirkstoffbeladung – z. B. mit degradablen, Pharmaka-beladenen Füllungen – vorzu-

nehmen. Aus dem Bereich am Markt erhältlichen Wirkstoff beladenen Gefäßstützen (drug eluting stents) bietet sich eine Übertragung der Erkenntnisse von Pharmaka beladenen z. B. degradablen Polymeren zur Füllung der Mikrokavitäten (generiert mittels Laserablation wie o. g. in Silikon oder ZPP-Gitter) auch in andere Implantatsysteme an. Bei eingekapselten oder durch Biofilm überzogenen Elementen, die durch dessen Barrierewirkung für Medikamente nicht erreichbar sind, werden die LDD-Systeme auf Basis der entwickelten Methoden eine derartige Ausbildung hemmen und neue Konzepte ermöglichen.

Mit den ermittelten Bearbeitungsparametern wurden anschließend Durchgangsbohrungen in eine Cochlea-Implantat-Elektrode erzeugt und ein für die CI-Applizierung vorhandener Kanal für eine Fluidzuführung genutzt. In weitergehenden Untersuchungen wurden damit im Anschluss erfolgreich die Fluidverteilung in einer transparenten Modell-Cochlea in Abhängigkeit der Zeit evaluiert. Um in eine zukünftige Anwendung zu kommen, müßten Langzeituntersuchungen dieses System zur gesicherten lokalen Pharmakazuführung validieren, wobei auch das Konzept zur Lage des Wirkstoffdepots verfolgt werden muß (implantiert oder extrakorporal mit transkutaner Zuführung).

Bei der Oberflächenbearbeitung von Silikonflachmaterial wurden verschiedene Strukturmustervarianten konzipiert und nach Parameterstudien erzeugt. Durch die Untersuchungen wurde die ideale Variante ermittelt, anhand der im linearen Verlauf von bearbeiteter zu unbearbeiteter Fläche Zellbewuchsstudien durchgeführt werden konnten. Ein hoher Anteil von bearbeiteter zu unbearbeiteter Fläche reduzierte dabei die Zellproliferation im Vergleich zur Kontrolle bzw. den anderen Bearbeitungsbereichen. Damit wurde die Zielsetzung der Wachstumsbeeinflussung durch anteilige Oberflächenbearbeitung erreicht. Die Laserbearbeitung verändert die chemische Zusammensetzung der Oberfläche nicht. Das Herstellungsverfahren dieser Strukturen mittels fs-Laserbearbeitung selbst ist jedoch zu aufwändig (u. a. zeitlich) und birgt einen zu hohen Anteil an Fehlerpotential (Strukturgenerierung innerhalb des Materials unter der Oberfläche). In parallel begonnenen Arbeiten werden diese Strukturmuster mit anderen Verfahren (Maskenabformung) weiter verfolgt. Die Zielsetzung der Erzeugung von Strukturen mit Proliferationsbeeinflussung wurde erreicht. Ob eine differenzierte Beeinflussung verschiedener Zelltypen möglich wäre, ist in zukünftigen Untersuchungen zu ermitteln. Erkenntnisse und Erfolge in diesem Feld würden für viele Implantatmaterialien relevant sein. Adaptionen auf andere Implantatbereiche würden vermutlich schnell versucht werden. Um reproduzierbare Ergebnisse für eine Umsetzung im Anwendungsmaßstab zu erreichen, sind die erforderlichen methodischen Änderungen noch zu definieren (Abbildung der Silikonstrukturen durch Maskenabformungsverfahren).

Die Anfertigung strukturell ähnlicher Proben des im neuroprothetischen Feld häufig verwendeten Werkstoffs Polyimid konnte auch hier die reduzierte Proliferation auf Bereichen hohen Bearbeitungsanteils nachweisen. Beim Vergleich von Polyimid und Silikon konnten keine signifikanten Unterschiede bei den Untersuchungen von Proliferation und Morphologie festgestellt werden. Durch Anwendung neuer Mikrostrukturierungstechniken zur Erhöhung der Elektrodenanzahl wäre ein erneutes Verfolgen von Konzepten für CIE auf dieser Materialbasis denkbar.

Ein Fernziel ist, Implantatoberflächen ortsspezifisch gewünschte Eigenschaften zu verschaffen. Denkbar wäre auf der Silikon-CIE die Schaffung von scharfkantigen Strukturen, die die Fibroblastenproliferation hemmen oder Kavitäten direkt auf den elektrisch leitenden Elektroden, die z. B. mit neurotrophen Faktoren gefüllt sind, welche Neuritenaussprossungen und die Neurotoxie förderten. Dafür wurden im Bereich aufbauender Verfahren mittels Lasereinsatz unterschiedliche Strukturen durch die 2-Photonen-Polymerisation von Ormocer hergestellt.

Zellen müssen zur Proliferation an Oberflächen adhären. Wird dies verhindert, entwickelt sich eine Zellpopulation nur zurückhaltend. Eine zellfeindliche Oberfläche wird in einem Organismus als Fremdkörper mit entsprechenden Methoden bekämpft (z. B. Einkapselung). Ziel ist es, eine Oberfläche zu generieren, die aus biokompatiblen Material keine Abstoßungsreaktion hervorruft sondern aufgrund anderer Oberflächeneigenschaften (z. B. scharfkantige oder nadelartige Strukturen) die Zellproliferationsrate begrenzt und die

Ausbildung eines Biofilms zu vermeiden. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Parameterermittlung bei der Strukturgenerierung mittels 2PP-Verfahren von Voxeln (Volumen-Pixel) sowie gitterartigen Strukturen.

Die nachfolgenden Untersuchungen zum Zellbewuchs bei den Voxeln mit einer gewählten Periode von  $10\mu\text{m}$  ergeben eine vergleichbare Morphologie und Proliferation im Vergleich zur glattflächigen Ormoceroberfläche und zur Nullkontrolle. Für Folgeversuche sind die Flächenanteile von den Ormocerproben im Verhältnis zu den Kulturmediumgefäßen deutlich zu vergrößern, um die Proliferationsrate stärker von diesen abhängig zu machen. Weitergehende Untersuchungen mit größeren Voxel-Strukturabständen und anderen Voxel-Größen (Parameter Höhe  $h_v$  bzw.  $h_{\text{max}}$ ) sowie deren Einfluss auf Morphologie und Proliferation sind anzustellen, mit dem Ziel den Bewuchs über die Voxel-Parameter zu steuern (Unterbindung der Adhäsion auf Nagelbrett ähnlicher Oberfläche).

Bei den Gitterstrukturen konnte anhand der Zellmorphologie gezeigt werden, dass Gitterabstände von  $50\mu\text{m}$  die Zell-Zell-Kommunikation unterbinden (Zellen liegen innerhalb der Gitterstrukturen, keine „gap junctions“). Bei Abständen von  $30\mu\text{m}$  und darunter – also etwas kleiner als die Fibroblasten – überspannen die Zellen bzw. die Monolayer die Strukturen. Für die Flächenanteile in Bezug zum Mediumgefäß gilt gleiches wie vorgenannt. Die Proliferationsraten sind anhand der Zellauszählung hierfür nicht aussagekräftig genug. Die Generierung von Gitter-Strukturen sollte zukünftig ebenfalls dahingehend verfolgt werden, dass füllbare Mikrokavitäten für ein Local Drug Delivery entstehen.

Zur ermitteln wäre in nächsten Schritten, ob sich über eine Metallbedampfung derartiger Strukturen (z. B. Voxel/Gitter mit Pt/Ir) auch stromführende Strukturen erstellen lassen – wie es für die Eingangs erwähnte Neurotoxie erhofft wird – zur direkten Ankopplung von neuronalen Elementen.

Der Wasserkontaktwinkel hat einen signifikanten Einfluss auf die Adhäsion von Zellen und damit auf ihre Morphologie und Zellproliferation und folglich dem Biointerface bei Implantatmaterialien. Ein interessanter und wünschenswerter Ansatz wäre, Oberflächeneigenschaften generell gezielt einstellen zu können. Mit einem anderen Laser basierten Verfahren sollten bei Polyimid ausgehend von einem Wasserkontaktwinkel von  $77^\circ$  andere Kontaktwinkel (KW) eingestellt werden. Für die Laserbearbeitung zur Einstellung des Kontaktwinkels wurden die Bearbeitungsparameter ermittelt. Anschließende Untersuchungen ergaben die Gassterilisation als geeignete Methode, andere Sterilisationsverfahren hatten eine Eigenschaft verändernden Einfluss auf die Oberfläche. Die Zellbewuchsuntersuchungen zeigten, dass eine Einstellung des Wasserkontaktwinkels in Grenzen möglich ist. Bei Fibroblasten konnte eine deutliche Reduktion der Proliferation auf hydrophob eingestellter PI-Oberfläche gezeigt werden, die allgemeine Verträglichkeit (Biokompatibilität) des Materials mit den Zellen konnte dennoch bestätigt werden. Das Verfahren sollte weiterentwickelt werden, um PI-Oberflächen ortsselektiv hydrophob einstellen zu können. Die Untersuchungen zeigten, dass die eingestellten KW z. T. nicht zeitlich stabil waren, hierfür sind die Gründe zu finden, wobei die Relevanz für das biologische Umfeld – wenn einmalig besiedelt – auszuarbeiten wäre. Der Einfluss der Lagerung der Proben auf die zeitliche Stabilität wurde gezeigt. Die Lagerung in Vakuum bewirkt eine Veränderung der WKW in Richtung hydrophober Eigenschaft. Das eingesetzte Laserbearbeitungsverfahren verändert die Oberflächenchemie nicht. Die erfolgten Untersuchungen zeigen, dass eine gezielte Eigenschaftsaufprägung durch hydrophobe oder hydrophile Einstellung der Wasserkontaktwinkel zumindest kurzzeitig machbar ist. Es besteht Forschungsbedarf, dies zeitlich zu stabilisieren.

## 10 Literatur

Die Angabe der Publikationskürzel [Abc-01], [Xyz-99] erfolgt in der Arbeit in der Reihenfolge der Relevanz zur Aussage, die quellentechnisch nachzuweisen ist.

- (1.) Ada-03 Adam, Gerold; Läger, Peter; Stark, Günther: *"Physikalische Chemie und Biophysik"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2003.
- (2.) Add-06 Adden, Nina; Hoffmann, Andrea; Gross, Gerry; Thorey, Fritz; Windhagen, Henning; Menzel, Henning: *"Coating of titanium implants with thin polymeric films"*: Medizinische Hochschule Hannover, Biomaterials-Synthesis, Processing and Biological Evaluation; Workshop 29.03.2006, Hannover; 2006.
- (3.) Add-07 Adden, Nina; Hoffmann, Andrea; Gross, Gerry; Windhagen, Henning; Thorey, Fritz; Menzel, Henning: *"Screening of photochemically grafted polymer films for compatibility with osteogenic precursor cells"*, Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 18 (3): 303 - 316; 2007.
- (4.) Adu-04a Adunka, Oliver; Kiefer, Jan; Unkelbach, Marc H.; Lehnert, Thomas; Gstoettner, Wolfgang: *"Development and Evaluation of an Improved Cochlear Implant Electrode Design for Electric Acoustic Stimulation"*, The laryngoscope, 114 (7): 1237-1241; 2004.
- (5.) Adu-04b Adunka, Oliver; Kiefer, Jan; Unkelbach, Marc H.; Radeloff, A.; Lehnert, Thomas; Gstoettner, Wolfgang: *"Evaluation of an Electrode Design for the Combined Electric-acoustic Stimulation"*, Laryngo-Rhino-Otologie, 83 (10): 653-658; 2004.
- (6.) Agn-90 Agnew, W. F.; McCreery, D. B.: *"Neural Prostheses: Fundamental Studies"*; New Jersey: Prentice Hall, Englewood Cliffs; 1990.
- (7.) Ala-07a Ala Scientific Instruments: *"8-Trode Electrodes - Electrophysiology Products"*, Ala Scientific Instruments Inc., Farmingdale-Westbury/New York, USA; [www.alascience.com/products/8trode.html](http://www.alascience.com/products/8trode.html) (24.3.2007); 2007.
- (8.) Ala-07b Ala Scientific Instruments: *"CFE-1 Carbon Fiber Electrodes - 5mm Carbon Fiber Electrodes using the Anodic Electrophoretic Deposition of Paint (EDP) method"*, Ala Scientific Instruments Inc., Farmingdale-Westbury/New York, USA; [www.alascience.com/products/cfe.html](http://www.alascience.com/products/cfe.html) (24.3.2007); 2007.
- (9.) Alb-04 Alberts, Bruce: *"Molekularbiologie der Zelle"*; Weinheim [u.a.]: Wiley-VCH; 2004.
- (10.) Ale-04 Alesch, F.: *"Stereotaktische Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Parkinson"*, Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, 5 (4): 50-55; 2004.

- (11.) Alv-06 Alvensleben, F. von: *"Grundlagen der Lasertechnik und seine Anwendungen in der Biomedizintechnik"*; Hannover: Laser Zentrum Hannover; 2006.
- (12.) And-92 Anderson, D. J.; Hetke, J. F.; Najafi, K.; Tanghhe, S. J.; Wise, K. D.; Altschuler, R. A.; Kim, C. H.; Pielemeier, W.; Wakefield, G. H.; Xue, Y.: *"Stimulating Electrodes Based on Thin-Film-Technology"*; Michigan: University of Michigan; 1992.
- (13.) Ano-07a Anonymous: *"Chip ermöglicht Blinden Seheindrücke"*, Health Technologies, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT im VDE), de Gruyter Verlag, 25 (2): 2-4; 2007.
- (14.) App-07 Applied Silicone Corporation: *"Applied Silicones"*, Applied Silicone Corporation, Santa Paula, USA; www.appliedsilicone.com (15.7.2007); 2007.
- (15.) Arb-05 Arbeitskreis Neuroprothetik: *"Mikrosysteme in der Medizin: Anwendung, Technologie, Vergütung - Studie zum Anwendungsfeld der Neuroprothetik"*; Frankfurt: VDE-Initiative MikroMedizin, DGBMT; 2005.
- (16.) Arn-05 Arnold, W.; Senn, P.; Hennig, M.; Michaelis, C.; Deingruber, K.; Scheler, R.; Steinhoff, H. J.; Riphagen, F.; Lamm, K.: *"Novel Slow- and Fast-Type Drug Release Round-Window Microimplants for Local Drug Application to the Cochlea: An Experimental Study in Guinea Pigs"*, Audiology neurotology, 10 (1): 53-63; 2005.
- (17.) Ata-08 Atala, Anthony: *"Principles of regenerative medicine"*; Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Acad. Press; 2008.
- (18.) Aus-00 Aussedat, B.; Dupire-Angel, M.; Gifford, R.; Klein, J. C.; Wilson, G. S.; Reach, G.: *"Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring"*, American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 278: E716–E728; 2000.
- (19.) Ban-84 Banfai, P.; Kubik, S.; Hortmann, G.: *"Our extra-scalar operating method of Cochlear implantation (experience with 46 cases)"*, Acta Otolaryngol, 411 (suppl.): 9-12; 1984.
- (20.) Bar-00 Bargel, Hans-Jürgen; Schulze, Günter: *"Werkstoffkunde"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2000.
- (21.) Bar-03 Barbucci, R.; Pasqui, D.; Wirsén, A.; Affrossman, S.; Curtis, A.; Teta, C.: *"Micro and nano-structured surfaces"*, Journal of materials science/Materials in medicine, Kluwer Academic Publishers, Norwell, 14: 721-725; 2003.
- (22.) Bas-02 Bastmeyer, M.: *"Nanostrukturierte Substrate als Testobjekte für biologische Reaktionen"*, Bericht zum Teilprojekt B7; Sonderforschungsbereich SFB 513 "Nanostrukturen an Grenzflächen und Oberflächen", Universität Konstanz (www.uni-konstanz.de/sfb513): 233-242; 2002.



- (23.) Bat-84a Batzer, Hans; Büssing, J.; Dinges, K.; von Falkai, B.; Gehrt, H. H.; Gysling, H.; Hofmann, P.; Illmann, G.; Jonas, R.; Küng, H. G.; Leimgruber, R. A.; Meiner, H. H.; Menges, G; Mott; Potente, H.: *"Polymere Werkstoffe, Band II; Technologie 1"*; Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1984.
- (24.) Bat-84b Batzer, Hans; Albrecht, W.; Brintrup, H.; Dings, K.; Forster, E.; Herlinger, H.; Lederer, K.; Menges, G.: *"Polymere Werkstoffe, Band III; Technologie 2"*; Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1984.
- (25.) Baue-05 Bauer, Thorsten: *"Abtragen von bioresorbierbaren Magnesium-Implantatwerkstoffen mittels ultrakurzer Laserpulse"*; Dissertation; Garbsen: PZH Produktionstechnisches Zentrum; 2005.
- (26.) Bay-89 Bayer, Aktiengesellschaft; Goldschmidt, Th.; GmbH, A. G. Wacker-Chemie: *"Silicone"*; Chemie und Technologie (Symposium am 28. April 1989 veranstaltet von den Firmen Bayer AG, Leverkusen, Goldschmidt AG, Essen und Wacker-Chemie GmbH, Burghausen); Essen: Vulkan-Verlag; 1989.
- (27.) Beh-05 Behrend, D.; Pau, H. W.; Schmidt, W.; Sternberg, K.; Schmitz, K. P.: *"Klinische und technische Anforderung für die Cochlea-Elektrodenentwicklung"*, Biomaterialen: Interdisciplinary Journal of Functional Materials, 6 (S1); 2005.
- (28.) Beh-06 Behrens, P.; Krueger, I.; Menneking, D.; Dimpfel, F.; Mueller, P. P.; Mojalla, H.; Stieve, M.; Lenarz, Th: *"Evaluation of commercially available glasses (CPG) as biomaterials"*; Medizinische Hochschule Hannover: Workshop 29.03.2006 Biomaterials-Synthesis, Processing and Biological Evaluation; 2006.
- (29.) Beh-93 Behrend, D.; Schmitz, K. P.: *"Polyurethane or Silicone as a Material for Long Term Implants - a Critical Review"*, Biomedizinische Technik, 38 (7-8): 172-178; 1993.
- (30.) Bei-75 Beier, Walter: *"Biophysik: eine Einführung in die physikalische Analyse biologischer Systeme"*; Leipzig: Thieme; 1975.
- (31.) Bék-60 Bèkèsy, Georg von: *"Experiments in Hearing"*; New York: McGraw-Hill; 1960.
- (32.) Bel-97 Bell, T. E.; Wise, K. D.; Anderson, D. J.: *"A flexible Micromachined Electrode Array for a Cochlear Prosthesis"*, Piscataway, NJ: IEEE Service Center: 1315-1318; 1997.
- (33.) Ber-02 Bergmann, Wolfgang: *"Werkstofftechnik 2: Grundlagen und Anwendung"*; Werkstoffherstellung, Werkstoffverarbeitung, Werkstoffanwendung; München [u.a.]: Hanser; 2002.
- (34.) Ber-06 Berski, Silke; Bruns, Stephanie; Liss, Susanne; Menneking, Christin; Stark, Yvonne; Gerardy-Schahn, Rita: *"Workshop 29.03.2006 Biomaterials-Synthesis, Processing and Biological Evaluation"*; Medizinische Hochschule Hannover; 2006.
- (35.) Bha-02 Bhat, Sujata V.: *"Biomaterials"*; Boston, Massachusetts [u.a.]: Kluwer Academic; 2002.

- (36.) Bha-04 Bhatti, P. T.; Pfungst, B. E.; Anderson, D. J.; Wise, K. D.: *"A 128-Site, 16-Channel electrode Array for a Cochlear Prosthesis"*, WIMS ERC Annual Report: 73-100; 2004.
- (37.) Bla-06 Black, Jonathan: *"Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility"*, Boca Raton [u.a.]: CRC Taylor Francis; 2006.
- (38.) Bla-97 Blau, A.; Ziegler, C.: *"Characterization and optimization fo microelectrode arrays for in vivo nerve signal recording and stimulation"*, Biosensors and Bioelectronics, 12: 883-892; 1997.
- (39.) Bla-98 Black, Jonathan; Hastings, Garth: *"Handbook of biomaterial properties"*, London [u.a.]: Chapman Hall; 1998.
- (40.) Bmb-01 BMBF, Bundesministerium für Bildung und Forschung; Referat Öffentlichkeitsarbeit: *"Hören verbindet - Wege zum optimalen Hörgerät"*, Reihe BMBF Publik: Schritt in die Zukunft - Medizintechnik gefördert durch das BMBF: 40-41; 2001.
- (41.) Bob-04 Boblan, Ivo; Bannasch, Rudolf: *"First International Industrial Conference Bionik 2004: April 22nd and 23rd, 2004 held attendant to the Hannover Messe, Hannover, Germany"*, Düsseldorf: VDI-Verlag, Reihe 15; Nr. 249; 2004.
- (42.) Boe-05 Boenninghaus, Hans-Georg; Lenarz, Thomas: *"Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde"*, Heidelberg: Springer Medizin; 2005.
- (43.) Bol-02 Bolz, Armin; Urbaszek, Wilhelm: *"Technik in der Kardiologie: eine interdisziplinäre Darstellung für Ingenieure und Mediziner"*, Berlin [u.a.]: Springer; 2002.
- (44.) Bol-95 Bolz, Armin: *"Die Bedeutung der Phasengrenze zwischen alloplastischen Festkörpern und biologischen Geweben für die Elektrostimulation"*, Berlin: Fachverlag Schiele Schön; 1995.
- (45.) Bor-84 Boretos, J. W.; Eden, M.: *"Contemporary Biomaterials: materials and host response, clinical applications, new technology and legal aspects"*, Park Ridge, N. J.: Noyes Publ.; 1984.
- (46.) Bot-01 Botts, Michael; Ostendorf, Andreas: *"fs-Laser: Mit ultrakurzen Pulsen viel erreichen"*, LZH aktuell (35), Hannover: Laser Zentrum Hannover; 2001.
- (47.) Boz-06 Bozkurt, Ahmet; Smees, R.; Lassner, F.; Wöltje, M.; Sri, Hawoko- M.; Shen, Z. L.; Tank, J.; Beckmann, C.; Gries, T.; Pallua, N.: *"Der Einsatz von Schwannzellen und textilen Zellträgerstrukturen bei der peripheren Nervenregeneration. Development of a nerve conduit using a resorbable PLA and PGA tube filled with fibrin gel and Schwann cells"*, Biomaterialien, 7 (2): 74-81; 2006.
- (48.) Bra-03 Braun, Dietrich: *"Erkennen von Kunststoffen: qualitative Kunststoffanalyse mit einfachen Mitteln"*, München [u.a.]: Hanser; 2003.

- (49.) Bra-97 Braber, E. T. den; Ruijter, J. E. de; Jansen, J. A.: *"The effect of a subcutaneous silicone rubber implant with shallow surface microgrooves on the surrounding tissues in rabbits"*, Journal of Biomedical Materials Research, 37 (4): 539-547; 1997.
- (50.) Bra-98a Braber, E. T. den; Ruijter, J. E. de; Ginsel, L.A. ; Recum, A. F. von; Jansen, J. A.: *"Orientation of ECM protein deposition, fibroblast cytoskeleton, and attachment complex components on silicone microgrooved surfaces"*, Journal of Biomedical Materials Research, 40 (2): 291-300; 1998.
- (51.) Bra-98b Braber, E. T. den; Jansen, H. V.; Boer, M. J. de; Croes, H. J. E.; Elwenspoek, M.; Ginsel, L. A.; Jansen, J. A.: *"Scanning electron microscopic, transmission electron microscopic, and confocal laser scanning microscopic observation of fibroblasts cultured on microgrooved surfaces of bulk titanium substrata"*, Journal of Biomedical Materials Research, 40 (3): 291-300; 1998.
- (52.) Bray-97 Braybrook, Julian H.: *"Biocompatibility: assessment of medical devices and materials"*, Chichester [u.a.]: Wiley; 1997.
- (53.) Bre-04 Bremus-Köbberling, Elke Auguste: *"Strukturierung und Modifizierung von Polymeren mit UV-Laserstrahlung für Life-science-Anwendungen"*, Dissertation, RWTH Aachen; Aachen: Mainz GmbH; 2004.
- (54.) Bre-94 Breckow, Joachim; Greinert, Rüdiger: *"Biophysik: eine Einführung"*, Berlin [u.a.]: de Gruyter; 1994.
- (55.) Bro-06 Broutman, L. J.; So, Paul K.; Shah, Anand R.; Jeka, Gerald; Stellmack, Mary: *"Investigation of the Mechanical Properties of Explanted Breast Implant Shells"*, MEDTEC, Tagungsband Konferenz und Messe MEDTEC, Stuttgart, 7.-9.03.2006; 2006.
- (56.) Bro-93 Brown, J. Nadine; Miller, Josef M.; Altschuler, Richard A.; Nuttall, Alfred L.: *"Osmotic pump implant for chronic infusion of drugs into the inner ear"*, Hearing research, 70: 167-172; 1993.
- (57.) Buc-99 Buckberry, Lorraine; Bayliss, Sue: *"Features - a material for melding humans in machines"*, Materials world, 7 (4): 213-215; 1999.
- (58.) Bus-03 Buselmaier, Werner: *"Biologie für Mediziner"*, Begleittext zum Gegenstandskatalog; Berlin [u.a.]: Springer; 2003.
- (59.) Cas-44 Cassie, A. B. D.; Baxter, S.: *"Wettability of porous surfaces"*, Trans. Faraday Soc., 40: 546-551; 1944.
- (60.) Cas-96 Case, Gilbert R.: *"The 8-trode - A solution for long term recordings with guidelines"*, Ala Scientific Instruments Inc., Farmingdale-Westbury/New York, USA; [www.alascience.com](http://www.alascience.com); [www.alascience.com/downloads/prospectus/The\\_8-trode.pdf](http://www.alascience.com/downloads/prospectus/The_8-trode.pdf) (26.3.2007); 1996.

- (61.) Cer-04 Cervera-Paz, F. J.; Linthicum, F. H.; Manrique, M. J.; Pe´rez, N.: *"Morphometry of the human cochlear wall and implications for cochlear surgery"*, Acta Oto-Laryngologica, 124 (10): 1124-1130; 2004.
- (62.) Cha-04 Charest, Joseph L. ; Bryant, Lindsay E.; Garcia, Andres J.; King, William P.: *"Hot embossing for micropatterned cell substrates"*, Biomaterials, Oxford: Elsevier, 25 (19): 4767-4776; 2004.
- (63.) Che-05 Chen, Zhiqiang; Kujawa, Sharon G.; McKenna, Michael J.; Fiering, Jason O.; Mescher, Mark J.; Borenstein, Jeffrey T.; Leary Swan, Erin E.; Sewell, William F.: *"Inner ear drug delivery via a reciprocating perfusion system in the guinea pig"*, Journal of Controlled Release, 110 (1): 1 - 19; 2005.
- (64.) Che-97 Chen, C. S.; Mrksich, M.; Huang, S.; Whitesides, G. M.; Ingber, D. E.: *"Geometric control of cell life and death"*, Science, 276 (5317): 1425-1428; 1997.
- (65.) Chow-01 Chow, Alan Y.; Pardue, Mabelle T.; Chow, Vincent Y.; Peyman, Gholam A.; Liang, Chanping; Perlman, Jay I.; Peachey, Neal S.: *"Implantation of Silicon Chip Microphotodiode Arrays into the Cat Subretinal Space"*, IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering, New York, 9: 86-95; 2001.
- (66.) Cit-03 Citigroup Smith Barney: *"Report Cochlear Implants"*; Sydney; 2003.
- (67.) Cla-02 Clasbrummel, Bernhard; Jettkant, Birger; Muhr, Gert; Schmidt, Michael; Prämaßing, Frank; Horn, Bernward; Binder, Josef; Biefeld, Volker; Lüdtge, Olav; Schmitz, Klaus-Peter: *"Verbundprojekt: Vertikal Strukturiertes Intelligentes Mikroschalter Array (VESIMA-MED), Entwicklung eines implantierbaren digitalen Beschleunigungssensorsystems - Teilvorhaben: Biokompatible Beschichtung und Einbettung von Beschleunigungssensoren"*, Schlussbericht, Bochum; 2002.
- (68.) Cla-83 Clark, G. M.; Shepherd, R. K.; Patrick, J. F.; Black, R. C.; Tong, Y. C.: *"Design and fabrication of the banded electrode array"*, Ann NY Acad Sci, 405: 191-201; 1983.
- (69.) Cla-84 Clark, G. M.; Pyman, B. C.; Bailey, Q. E.; Webb, R. L.; Shepherd, R. K.: *"Surgery for an improved multiple-channel cochlear implant"*, Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 93: 207-207; 1984.
- (70.) Cla-92 Clark, P.; Connolly, P.; Moores, G. R.: *"Cell guidance by micropatterned adhesiveness in vitro"*, Journal of Cell Science, 103: 287-292; 1992.
- (71.) Cla-94 Clark, P.: *"Cell behaviour on micropatterned surfaces"*, Biosensors & Bioelectronics, 9: 657-661; 1994.
- (72.) Coc-04 Cochlear Ltd; Busby, Peter: *"Cochlear Collaborative Research Report 2004"*; Sydney, AUS: Cochlear Ltd.; 2004.

- (73.) Coc-05 Cochlear Ltd; Busby, Peter: *"Cochlear Collaborative Research Report 2005"*; Sydney, AUS: Cochlear Ltd.; 2005.
- (74.) Coc-06a Cochlear Ltd: *"Nucleus Report - An industry update for Cochlear Implant professionals; P1-P2 Consensus on Reliability; P3-P4 Reliability Update"*; Sydney, Australien: Cochlear Ltd.; 2006.
- (75.) Coh-266 Coherent Inc.: *"AVIA 266 Laser, Operator's Manual"*; Santa Clara, California, USA: Coherent Incorporation; 2004.
- (76.) Coh-355 Coherent Inc.: *"AVIA 355/ AVIA 355-X-Laser, Operator's Manual"*; Santa Clara, California, USA: Coherent Incorporation; 2004.
- (77.) Cor-00 Cords, Sven M.; Reuter, Günther; Issing, Peter R.; Sommer, Anja; Kuzina, Janusz; Lenarz, Thomas: *"Cochlear Implants - Intracochlear Electrodes: Electrophysiologic Effects"*, American journal of otology, 21 (2): 212-217; 2000.
- (78.) Corb-06 Corbellini, Francesca; Rinck-Jahncke, Sabine; Gräter, Stefan; Spatz, Joachim P.: *"Towards selective neuronal adhesion on biofunctionalized nanopatterned Hydrogels"*, Biomaterialien, 7 (S1): 58; 2006.
- (79.) Cri-05 Cristescu, R.; Jelinek, M.; Kocourek, T.; Axente, E.; Moldovan, A.; Dybal, J.; Albulescu, M.; Buruiana, T.; Stamatina, I.; Mihailescu, I. N.; Chrisey, D. B.: *"Maple Processing of Tosylate-Pullulan-Tailor made biomaterial Thin Films for drug delivery systems"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 3579-3582; 2005.
- (80.) Cur-04 Curtis, A. S. G.; Gadegaard, N.; Dalby, M. J.; Riehle, M. O.; Wilkinson, C. D. W.; Aitchison, G.: *"Cells React to Nanoscale Order and Symmetry in Their Surroundings"*, IEEE Transactions on Nanobioscience, 3 (1); 2004.
- (81.) Däm-06 Dämgen, Michael: *"Experimentelle Untersuchungen zum elastischen und inelastischen Verhalten von Elastomeren"*; Dissertation, Hannover: Universität Hannover - Institut für Baumechanik und Numerische Mechanik (ibnm); 2006.
- (82.) Dar-01 Darouiche, Rabih O.: *"Healthcare Epidemiology - Device-Associated Infections: A Macroproblem that Starts with Microadherence"*, Clinical infectious diseases, 33 (9): 1567-1572; 2001.
- (83.) Dar-99 Darouiche, Rabih O.: *"State-of-the-Art Clinical Article - Anti-Infective Efficacy of Silver-Coated Medical Prostheses"*, Clinical infectious diseases, 29 (6): 1371-1378; 1999.
- (84.) Dat-06a DataPhysics: *"Grenzflächenchemie: Einführung in die theoretischen Grundlagen zur Messung von Kontaktwinkeln"*; Herstellerunterlagen, Filderstadt: DataPhysics Instruments GmbH Deutschland; 2006.

- (85.) Dat-06b DataPhysics: *"Surface Chemistry: Practical aspects of preparing the samples and contact angle measurements at complex samples"*; Herstellerunterlagen, Filderstadt: DataPhysics Instruments GmbH Deutschland; 2006.
- (86.) Dat-06c DataPhysics: *"OCA 20, Datenblatt"*; Herstellerunterlagen, Filderstadt: DataPhysics Instruments GmbH Deutschland; 2006.
- (87.) Dat-06d DataPhysics: *"Grenzflächenchemie: Einführung in die Auswertemethoden von Kontaktwinkelmessungen zur Bestimmung freier Oberflächenenergien von Festkörpern"*; Herstellerunterlagen, Filderstadt: DataPhysics Instruments GmbH Deutschland; 2006.
- (88.) Daz-06 Dazert, S.; Gronemeyer, J.; Sudhoff, H.; Stark, T.; Brors, D.: *"Cochlea-Implantat-Forschung: Hören, wenn das Ohr nicht funktioniert"*; Rubin - Wissenschaftsmagazin, Bochum: Ruhr-Universität Bochum, 1; 2006.
- (89.) Dee-99 Deetjen, Peter; Speckmann, Erwin-Josef; Benndorf, Klaus; Deetjen, Speckmann: *"Physiologie"*; München [u.a.]: Urban und Fischer; 1999.
- (90.) deH-02 de Haro, C.; Mas, R.; Abadal, G.; Muñoz, J.; Perez-Murano, F.; Domínguez, C.: *"Electrochemical platinum coatings for improving performance of implantable microelectrode arrays"*, Biomaterials, 23 (23): 4515-4522; 2002.
- (91.) Deh-88 Dehnert, H.: *"Reizelektroden"*; Gesellschaft für Erfahrungstransfer in der Biomesstechnik: Elektroden: Reiz- und Ableite-Technik: 4. FFB, March: Biomeßtechnik-Verlag: 63-70; 1988.
- (92.) Dem-06 Demtröder, Wolfgang: *"Experimentalphysik 2: Elektrizität und Optik"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2006.
- (93.) Deu-04 Deutscher Verband für Materialforschung und -prüfung e. V. Arbeitskreis Biowerkstoffe: *"Grenzflächen bei Implantaten: mechanische und biologisch-chemische Aspekte"*; Berlin: DVM-Bericht 315; 2004.
- (94.) Dic-05 Dick, John S.; Annicelli, Ralph A.: *"Rubber technology: compounding and testing for performance"*; Munich [u.a.]: Hanser; 2001.
- (95.) Die-05a Diener, T.; Hensel, B.; Schmitz, K. P.: *"The elution kinetics of Drug Eluting Stents"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 540-541; 2005.
- (96.) Die-05b Diener, T.; Tittelbach, M.; Harder, C.; Zeitvogel, J. J.; Sternberg, K.; Hensel, B.; Schmitz, K. P.: *"Concept of the Drug Eluting Stent"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 538-539; 2005.

- (97.) Dil-01 Dillier, Norbert: *"Heutiger Entwicklungsstand bei Cochlea-Implantaten"*; Tagung CRS Amplifon, Zürich: CI-Zentrum der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich; 2001.
- (98.) Dil-05a Diller, Gottfried; Graser, Peter: *"Projektbeschreibung"*, Qualifikation von pädagogischen Fachkräften in der Hörgeschädigtenförderung; Projekt der Europäischen Kommission Comenius 2.1 - Sokrates (Bildung und Kultur): QESWHIC - Aktion (auch [www.gottfried-diller.de](http://www.gottfried-diller.de)); 2005.
- (99.) Dil-05b Diller, Gottfried; Kinkel, Martin; Kosmalowa, Joanna; Krahulcova, Beata; Lehnhardt, Ernst; Lehnhardt, Monika; Manrique, Manuel; Peralta, Felisa: *"Studienbrief 1 Hörstörungen - pädagogische Möglichkeiten"*, Qualifikation von pädagogischen Fachkräften in der Hörgeschädigtenförderung; Projekt der Europäischen Kommission Comenius 2.1 - Sokrates (Bildung und Kultur): QESWHIC - Aktion (auch [www.gottfried-diller.de](http://www.gottfried-diller.de) und [www.lehn-acad.net](http://www.lehn-acad.net)); 2005.
- (100.) Dil-05d Dillier, Norbert: *"Cochlea-Implantate"*; DGMP-Winterschule Medizinische Akustik und Audiologie; Pichl, Schweiz; CI-Zentrum der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich; 2005.
- (101.) Din-05 DIN Taschenbuch: *"Lasermaterialbearbeitung: Normen"*; Berlin: Beuth-Verlag; 2005.
- (102.) DIN-1101 Deutsches Institut für Normung: *"DIN EN ISO 1101 - Geometrische Produktspezifikation (GPS) - Geometrische Tolerierung - Tolerierung von Form, Richtung, Ort und Lauf"*; Berlin: Beuth Verlag
- (103.) DIN-4760 Deutsches Institut für Normung: *"DIN 4760 - Gestaltabweichungen; Begriffe, Ordnungssystem"*; Berlin: Beuth-Verlag
- (104.) DIN-7167 Deutsches Institut für Normung: *"DIN 7167 - Zusammenhang zwischen Maß-, Form- und Parallelitätstoleranzen; Hüllbedingung"*; Berlin: Beuth-Verlag
- (105.) DIN-8015 Deutsches Institut für Normung: *"DIN ISO 8015 - Technische Zeichnungen; Tolerierungsgrundsatz (Identisch mit ISO 8015, Ausgabe 1985)"*; Berlin: Beuth-Verlag
- (106.) DIN-9013 Deutsches Institut für Normung: *"DIN EN ISO 9013 - Einteilung thermischer Schnitte – Geometrische Produktspezifikation und Qualität"*; Berlin: Beuth-Verlag
- (107.) DIN-10993 Deutsches Institut für Normung: *"DIN EN ISO 10993 - Biologische Beurteilung von Medizinprodukten, Teile 1-16"*; Berlin: Beuth-Verlag
- (108.) Dis-05 Discher, D. E.; Janmey, P.; Wang, Yu-Li: *"Tissue Cells Feel and Respond to the Stiffness of Their Substrate"*, Science, 310 (5751): 1139-1143; 2005.
- (109.) Djo-57 Djourné, A.; Eyries, Ch: *"Prothèse auditive par excitation Olectrique a distance du nerf sensoriel a l'aide d'un bobinage inclus a demeure"*, Presse méd, 65: 1417; 1957.

- (110.) Dol-04 Dolores, W.; Christian, R.; Harald, N.; Hildegunde, P.; Georg, W.: *"Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions"*, Journal of Autoimmunity, 23 (1): 81-91; 2004.
- (111.) Dom-05a Doms, M.; Müller, J.: *"Treibmittel-Vakuumpumpe mit Integrierter Druckmessung in Mikrosystemtechnik"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 333-336; 2005.
- (112.) Dom-05b Dominghaus, Hans; Eyerer, P.; Elsner, P.; Hirth, T.: *"Die Kunststoffe und ihre Eigenschaften"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2005.
- (113.) Dom-86 Domke, Wilhelm: *"Werkstoffkunde und Werkstoffprüfung"*; Düsseldorf: Cornelsen Girardet; 1986.
- (114.) Don-88 Donaldson, P. E. K.: *"Microbrazing fine platinum wires"*, Journal of medical engineering technology; London: Taylor Francis, 12 (1): 24-25; 1988.
- (115.) Don-91 Donaldson, P. E. K.: *"Aspects of Silicon rubber as an encapsulant fo neurological prostheses - Part 1: Osmosis"*, Medical and Biological Engineering and Computing, 29: 34-39; 1991.
- (116.) Dor-05 Doraiswamy, A.; Patz, T.; Narayan, R.; Chichkov, B.; Ovsianikov, A.; Houbertz, R.; Modi, R.; Auyeung, R.; Chrisey, D. B.: *"Biocompatibility of CAD/CAM ORMOCER polymer scaffold structures"*, Materials Research Society - Symposium Proceedings, 845; 2005.
- (117.) Dör-02 Döring, W. H.; Vary, P.; Westhofen, M.: *"Elektronische Prothesen für das Innenohr"*, Berichte aus der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, 2: 36-37; 2002.
- (118.) Dos-02 Dostrovsky, J. O.; Lozano, A. M.: *"Mechanisms of Deep Brain Stimulation"*, Movement disorders, 17 (3): 63; 2002.
- (119.) Doy-64 Doyle, J. H.; Doyle, J. B.; Turnbull, F. M.: *"Electric stimulation of the eighth cranial nerve"*, Arch Otolaryngol, 80: 388-391; 1964.
- (120.) Dre-02 Drenkard, Eliana; Ausubel, F. M.: *"Pseudomonas biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation"*, Nature, 416 (6882): 740-743; 2002.
- (121.) Duc-05 Ducreé, J.; Grumann, M.; Brenner, T.; Zengerle, R.: *"Bio-Disk: A Flexible and Versatile Microfluidic Platform for Assay Automation"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 187-188; 2005.
- (122.) Dud-98 Duden; Redaktion: Kaepfel, Volker; Weiß, Joachim: *"Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke: [Bedeutung, Aussprache, Herkunft, Rechtschreibung, Silbentrennung, Abkürzung]"*; Mannheim [u.a.]: Duden-Verlag; 1998.



- (123.) Dun-02 Duncan, A. C.; Weisbuch, F.; Rouais, F.; Lazare, S.; Baquey, Ch: *"Laser microfabricated model surfaces for controlled cell growth"*, Biosensors & Bioelectronics, 17: 413-426; 2002.
- (124.) DuP-05 DuPont: *"Kapton polyimide film, Technical Bulletin, Radiation resistance"*; Herstellerunterlagen: DuPont, USA; 2005.
- (125.) DuP-06a DuPont: *"Kapton Polyimidfolie, Zusammenfassung der Eigenschaften"*; Datenblatt des Herstellers: DuPont GmbH Deutschland; 2006.
- (126.) DuP-06b DuPont: *"Datasheet Kapton HN Polyimide"*; Herstellermaterial: DuPont, USA; 2006.
- (127.) Dwi-03 Dwivedi, A.; Roseman, R.: *"In-situ development and study of conducting polymer electrodes on PVDF substrates for electro-acoustic application in cochlear implants"*, Mater. Res. Soc. (Proceedings of Organic and Polymeric Materials and Devices. Symposium, San Francisco, CA, USA, 22-25 April 2003): 123-128; 2003.
- (128.) Eck-94 Eckmiller, R.: *"Neurotechnologie-Report: Machbarkeitsstudie, Leitprojekt-Vorschlag"*; Bonn: Universität Bonn (Projekt gefördert durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung u. Technologie); 1994.
- (129.) Eck-95a Eckmiller, R.: *"Neurotechnologie-Report 1995: Machbarkeitsstudie Leitprojekt-Vorschläge: Retina Implant und Greif-Implantat"*; Bonn: Universität Bonn (Projekt gefördert durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung u. Technologie); 1995.
- (130.) Eck-95b Eckmiller, R.: *"Neurotechnologie-Report 1995: Ergänzung der Machbarkeitsstudie, Leitprojeket-Vorschlag: Greif-Implantat"*; Bonn: Universität Bonn (Projekt gefördert durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung u. Technologie); 1995.
- (131.) Ede-92 Edell, D. J.; Toi, V. V.; McNeil, V. M.; Clark, L. D.: *"Factors Influencing the Biocompatibility of Insertable Silicon Microshafts in Cerebral Cortex"*, Transactions on Biomedical Engineering IEEE, 39 (6): 635; 1992.
- (132.) Ede-99 Edell, D. J.; Gleason, K. K.; Larson, B. C.; Sexton, S.; Vannaria, S.; Lewis, H.; Winder, E. J.: *"Insulating Biomaterials"*, NIH-NINDS, Neural Prosthesis Program, Quarterly Progress Report, NO1-NS-62350; 1999.
- (133.) Edw-06 Edwards, Dale B.: *"Failure Analysis of Plastics Materials for Medical Devices"*, MEDTEC, Tagungsband Konferenz und Messe MEDTEC, Stuttgart, 7.-9.03.2006; 2006.
- (134.) Eic-05 Eichler, M.; Hacker, J.; Thomas, M.; Klages, C. P.: *"Innenbehandlung und -beschichtung von gedeckelten mikrofluidischen Systemen"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 107-110; 2005.
- (135.) Eif-05 Eiff, Christof von; Jansen, Bernd; Kohnen, Wolfgang; Becker, Karsten: *"Infections Associated with Medical Devices: Pathogenesis, Management and Prophylaxis"*, Drugs, 65 (2): 179-214; 2005.

- (136.) Eis-05 Eisenmann, U.; Erbacher, M.; Metzner, R.; Wirtz, C. R.; Dickhaus, H.: *"Tracking of Intraoperative Cortical Electrode Grids for Neurosurgical Interventions"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1250-1251; 2005.
- (137.) End-05a Enderle, John Denis; Blanchard, Susan M.; Bronzino, Joseph D.: *"Introduction to biomedical engineering"*; Amsterdam [u.a.]: Elsevier/Acad. Press; 2005.
- (138.) End-05b Enderle, B.; Moser, I.; Jobst, G.; Urban, G. A.: *"Nano- and micro-dialysis biomems for in-vivo use"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 505-508; 2005.
- (139.) Epp-05 Epple, Matthias: *"8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics - Final program and abstracts (21.-23.09.2005)"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 2005.
- (140.) Ese-05 Esenwein, S. A.; Bogdanski, D.; Prymak, O.; Epple, M.; Muhr, G.; Köller, M.: *"Surface coating of NiTi shape memory alloys with calcium phosphates by dip-coating or plasma-spraying-biological characterisation using in vitro testing methods"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 326-327; 2005.
- (141.) Ewa-06 Ewald, Andrea; Hauck, Fred K.; Thull, Roger: *"Cellbiological investigations of gold for application as implant material in the tympanic cavity"*, Biomaterialien: interdisziplinäre Zeitschrift für Funktions-Werkstoffe im Hart- und Weichgewebe. München : Verlag Neuer Merkur, 7 (2): 67-73; 2006.
- (142.) Fad-06 Fadeeva, Elena; Koch, Jürgen; Chichkov, Boris N.: *"Structuring of Cochlea Implant Surfaces with femtosecond Laser-Pulses"*, Biomaterialien, 7 (S1): 66; 2006.
- (143.) Fat-04 Fatkullin, Nail; Ikehara, Takayuki; Jinnai, Hiroshi; Kawata, Satoshi; Kimmich, Rainer; Nishi, Toshio; Nishikawa, Yukihiko; Sun, Hong-Bo: *"NMR, 3D analysis, photopolymerization"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2004.
- (144.) Fay-00 Fayad, Jose N.; Luxford, William; Linthicum, Fred H.: *"Cochlear Implants - The Clarion Electrode Positioner: Temporal Bone Studies"*, American journal of otology, 21 (2): 226-229; 2000.
- (145.) Fei-04 Feijen, Jan; Sam, Tom: *"Proceedings of the Eight European Symposium on Controlled Drug Delivery: Noordwijk aan Zee, The Netherlands, April 7 - 9, 2004"*; Amsterdam [u.a.]: Elsevier; 2004.
- (146.) Fic-02 Fichter, Christian: *"Brain-Computer Interfaces"*; Dissertation, Zürich: Universität Zürich; 2002.

- (147.) Fil-05 Fillies, T. H.; Wiesmann, P.; Sommer, D.; Joos, U.; Meyer, U.: *"Osteoblast reaction on SLA and microgrooved implant surfaces"*, Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Berlin, Springer, 9; 2005.
- (148.) Fis-99 Fischer, Sylvio; Just, Hans-Jürgen; Wecke, Norbert; Grohnwald, Edgar; Burkert, Gerald; Kienert, Tordis; Tornow, Jörg: *"Entwicklung einer Subminiaturelektrode für biosensorische Mikrosysteme"*, Abschlussbericht zum Teilvorhaben; Förderkennzeichen: 16 SV 517/7; Elbau GmbH, Berlin; 1999.
- (149.) Fle-00 Flemming, H. C.: *"Wasserchemie - Biofilme - das Leben am Rande der Wasserphase - Biofilme, synergistische Konsortien von Mikroorganismen an Grenzflächen, sind der erste Entwurf der Evolution zu multizellulären Verbänden"*, Nachrichten aus der Chemie, Ges. Dt. Chemiker, Frankfurt, 4: 442-447; 2000.
- (150.) Fle-01 Flemming, Hans-Curt; Wingender, Jost: *"Lebensräume - Lebensformen, Biofilme - die bevorzugte Lebensform der Bakterien"*, Biologie in unserer Zeit, Weinheim : Wiley-VCH, 31 (3): 169-181; 2001.
- (151.) Fle-07 Flemming, Marcel: *"Methoden der Simulation und Charakterisierung von nanostrukturierten ultrahydrophoben Oberflächen für optische Anwendungen"*; Dissertation, Ilmenau: Universität Ilmenau; 2007.
- (152.) Fol-05 Foley, C. P.; Saltzman, W. M.; Olbricht, W. L.: *"Bioerodible scaffolds for implantable microfluidic probes for convection enhanced neural drug delivery"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 814-818; 2005.
- (153.) Fra-00 Franck, Adolf: *"Kunststoff-Kompendium: Herstellung, Aufbau, Verarbeitung, Anwendung, Umweltverhalten und Eigenschaften der Thermoplaste, Polymerlegierungen, Elastomere und Duroplaste"*; Würzburg: Vogel; 2000.
- (154.) Fra-05b Franks, Joe: *"Diamond-like carbon - a versatile biocompatible coating"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 1953-1956; 2005.
- (155.) Fra-07 Fraunhofer-Institut für Silicatforschung: *"Chemischer Aufbau von Ormocer"*, Fraunhofer-Institut für Silicatforschung, Würzburg; [www.isc.fraunhofer.de](http://www.isc.fraunhofer.de) (1.6.2007); 2007.
- (156.) Fra-10 Fraunhofer-Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik: *"Absorptionskurve von Ormocer"*, Fraunhofer-Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik, Jena; [www.iof.fraunhofer.de](http://www.iof.fraunhofer.de) (24.3.2010); 2010.
- (157.) Fri-06 Fridberger, Anders; Ren, Tianying: *"Local mechanical stimulation of the hearing organ by laser irradiation"*, Neuroreport, 17 (1): 33-37; 2006.

- (158.) Frö-96 Fröhlich, R.; Rzany, A.; Riedmüller, J.; Bolz, A.; Schaldach, M.: *"Electroactive coating of stimulating electrodes"*, Journal of materials science / Materials in medicine, 7 (7): 393-398; 1996.
- (159.) Fuc-05 Fuchs, Thorsten: *"International Neuroscience Institute (INI) - Forschungstreffpunkt Hannover"*, Hannoversche Allgemeine Zeitung, v. 22.7.2005; 2005.
- (160.) Fur-04 Furumiya, Tetsuo; Ng, David C.; Koutaro, Yasuoka; Shiraishi, Fuyuka; Kagawa, Keiichiro; Tokuda, Takashi; Ohta, Jun; Nunoshita, Masahiro: *"A 16x16-Pixel Pulse-Frequency-Modulation Based Image Sensor for Retinal Prosthesis"*, Proceedings of IEEE Sensors, 1 (Article number M3L-F.1): 276-279; 2004.
- (161.) Fux-05 Fux, C. A.; Costerton, J. W.; Stewart, P. S.; Stoodley, P.: *"Survival strategies of infectious biofilms"*, Trends in Microbiology, 13 (1): 34-40; 2005.
- (162.) Gar-02 Garnham, Carolyn; Reetz, Guido; Salt, Alec; Jolly, Claude; Miller, Josef: *"Drug Delivery to the Cochlear after CI Implantation - a review of the problem"*, Cochlear implants: proceedings of the VII International Cochlear Implant Conference (Manchester, UK, 4-6 Sep. 2002); 2002.
- (163.) Gas-03 Gastmeier, P.; Rüden, H.: *"Repetitorium Hygiene"*, Ettlingen: Aesopus Verlag; 2003.
- (164.) Ged-03 Geddes, L. A.; Roeder, R.: *"Criteria for the Selection of Materials for Implanted Electrodes"*, Annals of Biomedical Engineering, 31 (7): 879-890; 2003.
- (165.) Gei-05 Geipel, A.; Doll, A.; Goldschmidtböing, F.; Jantscheff, P.; Esser, N.; Massing, U.; Woias, P.: *"Design of an implantable active microport system for autonomous time-variant drug release"*, Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 419-422; 2005.
- (166.) Geo-05 George, Paul M.; Lyckman, Alvin W.; LaVan, David A.; Hegde, Anita; Leung, Yuika; Avasare, Rupali; Testa, Chris; Alexander, Phillip M.; Langer, Robert; Sur, Mriganka: *"Fabrication and biocompatibility of polypyrrole implants suitable for neural prosthetics"*, Biomaterials, 26 (17): 3511 - 3519; 2005.
- (167.) Gil-98 Gilbert, Jeremy L.; Zarka, Lena; Chang, Elbert; Thomas, Carson H.: *"The reduction half cell in biomaterials corrosion: Oxygen diffusion profiles near and cell response to polarized titanium surfaces"*, Journal of Biomedical Materials Research, 42 (2): 321-330; 1998.
- (168.) Gla-77 Gladtko, Erich; Hattingberg, Hans M. von: *"Pharmakokinetik: eine Einführung"*, Berlin [u.a.]: Springer; 1977.
- (169.) Gla-96 Glaser, Roland: *"Biophysik"*, Jena [u.a.]: Fischer; 1996.

- (170.) Gla-99 Glaw, V.: *"EXAKT 1 - Wirtschaftliches Bohren von Präzisionslöchern mit UV-Lasern, Teilvorhaben: Herstellung von Mikrolochbohrungen in Dielektrika - Vergleichende Untersuchung von Excimer-Laser- und RIE-Strukturierung: Abschlußbericht"*; Forschungsschwerpunkt Technologien der Mikroperipherik, Berlin: TU Berlin; 1999.
- (171.) Gna-91 Gnauck, Bernhard; Fründt, Peter: *"Einstieg in die Kunststoffchemie"*; München [u.a.]: Hanser; 1991.
- (172.) Gol-02 Golenhofen, Klaus: *"Physiologie heute"*; Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten ; mit 7 Tabellen München [u.a.]: Urban und Fischer; 2002.
- (173.) Gol-05 Gollapudi, Satyanarayana; Otte, Frank; Temme, Thorsten; Stute, Uwe: *"Wettability Modification on Polymer Surfaces using UV-laser Radiation"*, Laser Precision Microfabrication LPM, 4.-8. April 2005, Williamsburg, USA: 171-176; 2005.
- (174.) Gol-06 Goldman, Sachs: *"Report on Cochlear Ltd"*; Sydney, AUS: Cochlear Ltd.; 2006.
- (175.) Gol-07 Gollapudi, Satyanarayana; Neumeister, Andre: *"Laser polymer processing for micro-fluidic devices and medical application systems"*; Hannover: Laser Zentrum Hannover; 2008.
- (176.) Goo-06 Goodfellow: *"Polyimid"*; Herstellerunterlagen; Goodfellow GmbH Deutschland, Bad Nauheim; 2006.
- (177.) Goo-07 Goodfellow: *"Polyimid"*; Herstellermaterial; Goodfellow GmbH Deutschland, Bad Nauheim; 2007.
- (178.) Gra-02 Grablowitz, Hans-Georg: *"Bioabbaubare Multiblockcopolymer mit Formgedächtniseffekt und Poly(p-dioxanon) als Hartsegment"*; Berlin: Logos-Verlag; 2002.
- (179.) Gra-02 Gratzl, M.: *"Histologie"*; Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2002.
- (180.) Grab-05a Grabow, N.; Sternberg, K.; Weise, P.; Bünger, C.; Schmitz, K. P.: *"Development of a novel biodegradable drug-eluting stent system based on poly(L-lactide) and disulfiram"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1613-1614; 2005.
- (181.) Grab-05b Grabow, N.; Mews, S.; Sternberg, K.; Bünger, C.; Kramer, S.; Schmitz, K. P.: *"In vitro degradation studies for a biodegradable poly(L-lactide) stent"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1605-1606; 2005.
- (182.) Gray-05 Grayson, Amy C. Richards; Cima, Michael J.; Langer, Robert: *"Size and temperature effects on poly(lactic-co-glycolic acid) degradation and microreservoir device performance"*, Biomaterials, 26 (14): 2137 - 2145; 2005.

- (183.) Gst-00a Gstoettner, W.; Adunka, O.; Hamzavi, J.; Baumgartner, W. D.: *"Rehabilitation Hörgeschädigter mit Cochlear-Implantaten (eine Übersicht)"*, Wiener klinische Wochenschrift, 112 (11): 464-472; 2000.
- (184.) Gst-00b Gstoettner, W.; Baumgartner, W. D.; Hamzavi, J.; Adunka, O.: *"Cochlear-Implantation - die Wiener Operationstechnik"*, Wiener klinische Wochenschrift, 112 (11): 473-476; 2000.
- (185.) Gst-00c Gstoettner, W.; Hamzavi, J.; Franz, P.; Plenk Jr, H.; Czerny, C.; Susani, M.; Adunka, O.; Baumgartner, W. D.: *"Intracochleäre Position von Cochlear-Implantat-Elektroden"*, Wiener klinische Wochenschrift, 112 (11): 477-480; 2000.
- (186.) Gst-01 Gstoettner, Wolfgang Karl; Adunka, Oliver; Franz, Peter; Hamzavi, Jafar; Plenk Jr, Hanns; Susani, Martin; Baumgartner, Wolf; Kiefer, Jan: *"Perimodiolar Electrodes in Cochlear Implant Surgery"*, Acta Oto-Laryngologica, 121 (2): 216-219; 2001.
- (187.) Gst-04 Gstoettner, Wolfgang; Kiefer, Jan; Baumgartner, Wolf-Dieter; Pok, Stefan; Peters, Silke; Adunka, Oliver: *"Hearing Preservation in Cochlear Implantation for Electric Acoustic Stimulation"*, Acta Oto-Laryngologica, 124 (4): 348-352; 2004.
- (188.) Gst-97a Gstoettner, Wolfgang; Franz, Peter; Hamzavi, Jafar; Baumgartner, Wolf-Dieter: *"Cochlear Implant Deep-Insertion Surgery"*, The laryngoscope (Philadelphia [u.a.]: Lippincott Williams Wilkins), 107 (4): 544-546; 1997.
- (189.) Gst-97b Gstoettner, W.; Plenk Jr, H.; Franz, P.; Hamzavi, J.; Baumgartner, W.; Czerny, C.; Ehrenberger, K.: *"Cochlear implant deep electrode insertion: Extent of insertional trauma"*, Acta Oto-Laryngologica, 117 (2): 274-277; 1997.
- (190.) Gst-97c Gstoettner, W. K.; Baumgartner, W. D.; Hamzavi, J.; Franz, P.: *"Surgical Experience with the Combi 40 Cochlear Implant"*, Advances in oto-rhino-laryngology, 52 (S. 143-146); 1997.
- (191.) Gst-99 Gstoettner, W.; Franz, P.; Hamzavi, J.; Plenk Jr, H.; Baumgartner, W.; Czerny, C.: *"Intracochlear position of cochlear implant electrodes"*, Acta Oto-Laryngologica, 119 (2): 229-233; 1999.
- (192.) Gum-03 Gummer, Anthony W.: *"Biophysics of the cochlea: from molecules to models"*; River Edge, New Jersey [u.a.]: World Scientific; 2003.
- (193.) Haa-03 Haas, K. H.; Rose, K.: *"Hybrid onorganic/organic polymers with nanoscaled building blocks: precursors, processing, properties and applications"*, Reviews on advanced materials science, 5: 47-52; 2003.
- (194.) Haa-06 Haastert, Kirsten: *"Towards enhanced peripheral nerve regeneration: tissue engineering approaches in the development of optimized nerve conduits"*, Medizinische Hochschule Hannover, Biomaterials-Synthesis, Processing and Biological Evaluation; Workshop 29.03.2006, Hannover; 2006.

- (195.) Hab-04 Habel, B.: *"Elektrische Stimulation von Zellen und Gewebe"*, Berlin: Dissertation, Humboldt-Universität; 2004.
- (196.) Hag-89 Haggerty, Holly Susan; Lusted, Hugh S.: *"Histological Reaction to Polyimide Films in the Cochlea"*, Acta Otolaryngologica, 107: 13-22; 1989.
- (197.) Hal-04 Hallberg, Lillemor R. M.; Ringdahl, Anders: *"Living with cochlear implants: experiences of 17 adult patients in Sweden"*, International Journal of Audiology, 43 (2): 115-121; 2004.
- (198.) Hal-04 Hall-Stoodley, L.; Costerton, J. W.; Stoodley, P.: *"Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases"*, 2 (2): 95-108; 2004.
- (199.) Hal-06 Hall-Stoodley, L.; Hu, F. Z.; Gieseke, A.; Nistico, L.; Nguyen, D.; Hayes, J.; Forbes, M.; Greenberg, D. P.; Dice, B.; Burrows, A.; Wackym, P. A.; Stoodley, P.; Post, J. C.; Ehrlich, G. D.; Kerschner, J. E.: *"Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media"*, The journal of the American Medical Association, 296 (2): 202–211; 2006.
- (200.) Ham-76 Hamprecht, Bernd: *"Neuronenmodelle"*, Angewandte Chemie, 88 (7): 211-223; 1976.
- (201.) Hän-06 Hänel, Jens: *"Advanced Laser Micromachining and Microsintering of Metals, Ceramics and Plastics"*; Congress: Trends in Microsystems, Bayern Innovativ; München (07.03.2006); 2006.
- (202.) Har-00 Haroun, R. I.; Brem, H.: *"Local drug delivery"*, Current Opinion in Oncology, 12 (3): 187-193; 2000.
- (203.) Hei-05 Heisterkamp, Beate; Zander, Daniela: *"Electrochemical interaction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and hyaluronan at the surface of  $\beta$ -Ti-45Nb"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 171; 2005.
- (204.) Hel-04 Hellerich, Walter; Harsch, Günther; Hänle, Siegfried: *"Werkstoff-Führer Kunststoffe: Eigenschaften, Prüfungen, Kennwerte"*; München [u.a.]: Hanser; 2004.
- (205.) Hel-98 Helsen, Jef A.; Breme, H. Jürgen: *"Metals as biomaterials"*; Chichester [u.a.]: Wiley; 1998.
- (206.) Hen-02 Henzold, G.: *"Anwendung der Normen über Form- und Lagetoleranzen in der Praxis"*; Berlin: Beuth-Verlag; 2002.
- (207.) Hen-05 Henning, S.; Haberland, E. J.; Kluge, A.; Burkert, S.; Michler, G. H.; Bloching, M.: *"EDX-Analyse eines kalzifizierten Biofilms auf Silikonkautschuk im Trachealmilieu"*, Biomaterialien, 6 (1): 74-75; 2005.
- (208.) Her-05 Herrlich, Norbert; Land, Wolfgang; Kunz, Johannes; Michaeli, Walter: *"WEKA-Praxis-Handbuch Plus - Kunststoffpraxis: Eigenschaften"*; WEKA MEDIA GmbH / Zimmermann Druck und Verlag GmbH; 2005.

- (209.) Her-07 Hering, Ekbert; Martin, Rolf; Stohrer, Martin: *"Physik für Ingenieure"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2007.
- (210.) Hern-07 Hernandez, Jeannie; Wys, Noel; Vekey, Matt; Prieskorn, Diane; Wesolowski, Karolina; O'Hea, K. Sue; Miller, Josef; Altschuler, Richard: *"Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells in Guinea Pig Cochlea"*; Denver, USA, 28-29 (#85); 2007.
- (211.) Hib-01 Hibbert, D. Brynn; Weitzner, Karyn; Carter, Paul: *"Voltammetry of Platinum in Artificial Perilymph Solution"*, Journal of The Electrochemical Society, 148 (1): E1-E7; 2001.
- (212.) Hic-02 Hick, Christian: *"Physiologie"*; Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1 mit Einarbeitung der wichtigen Prüfungsfakten Jena: Urban und Fischer; 2002.
- (213.) Hil-01 Hilgers, Christoph: *"Entwicklung neuer Wirkstofffreisetzungssysteme zur Modifizierung etablierter Medizinprodukte"*; Aachen: Shaker; 2001.
- (214.) Hir-00 Hirsch-Kauffmann, Monica; Schweiger, Manfred: *"Biologie für Mediziner und Naturwissenschaftler"*; Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2000.
- (215.) Hir-84 Hirshorn, M. S.; Holley, L. K.; Money, D. K.; Spector, M.; Young, F. A.; Hales, J. R. S.: *"Histological evaluation of porous titanium cardiac pacemaker electrode tips"*, Journal of Biomedical Materials Research, 18 (1): 47-60; 1984.
- (216.) Hof-05a Hoffmann, K. P.: *"Neuroprosthetics: A Comprehensive Study of the Initiative Micro Medicine for an emerging application field"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 804-805; 2005.
- (217.) Hof-05c Hoffmann, K. P.; Koch, K. P.; Ruff, R.: *"Development of a measurement device to characterise surface electrodes for a 24-7 monitoring"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 437-438; 2005.
- (218.) Hof-05d Hoffmann, K. P.; Koch, K. P.; Stieglitz, T.: *"Implantable Microelectrodes as an interface to the peripheral nervous system"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 844-845; 2005.
- (219.) Höh-06 Höh, Nina von der; Krause, A.; Hackenbroich, Christian; Bormann, Dirk; Lucas, Arne; Meyer-Lindenberg, Andrea: *"The Influence of different surfaces Making treatment of resorbable Implants of different Magnesium Alloys- Aprimary Study in Rabbits"*, Biomaterialien, 7 (S1): 122; 2006.



- (220.) Hol-05 Holthaus, M.; Kammer, S.; Hanauer, M.; Koch, K. P.; Hoffmann, K. P.: *"Investigations of adhesion and encapsulation properties on hybrid cuff electrodes used materials in in vitro experiments"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1563-1564; 2005.
- (221.) Hol-06 Hollander, Dirk A.; Walter, Matthias von; Wirtz, Tobias; Sellei, Richard; Schmidt-Rohlfing, Bernhard; Paar, Othmar; Erli, Hans-Josef: *"Structural, mechanical and in vitro characterization of individually structured Ti-6Al-4V produced by direct laser forming"*, Biomaterials, 27 (7): 955-963; 2006.
- (222.) Hor-05 Hornig, Ralf; Laube, Thomas; Walter, Peter ; Velikay-Parel, Michaela; Bornfeld, Norbert; Feucht, Mattias; Akguel, Harun; Rösler, Gernot ; Altheheld, Nils; Notarp, Dietmar Lütke; Wyatt, John; Richard, Gisbert: *"A method and technical equipment for an acute human trail to evaluate retinal impact technology"*, Journal of Neural Engineering, Institute of Physics Publishing Bristol, 2: 129-134; 2005.
- (223.) Hor-06 Hornez, Jean-Christophe; Chai, Feng; Eisenbarth, Eva; Taisnel, Michel; Breme, Jürgen; Hildeband, Hartmut F.: *"Cytocompatibility and biocorrosion of implant alloys in different cell culture systems"*, Biomaterialien, 7 (2): 82-89; 2006.
- (224.) Hor-94 Hornbogen, Erhard: *"Werkstoffe: Aufbau und Eigenschaften von Keramik-, Metall-, Polymer- und Verbundwerkstoffen"*; Berlin [u.a.]: Springer; 1994.
- (225.) Hor-95 Horn, Harald: *"Substratumsatz und Stofftransport in Biofilmsystemen: Quantitative Messungen und Modellierung"*; Dissertation, Kassel: Universität Kassel; 1995.
- (226.) Hou-95 Hough, Michael C.; Dolbey, Rebecca: *"The plastics Compendium - Key properties and sources"*; Shrewsbury, Shropshire: Rapra Technology Ltd.; 1995.
- (227.) Hua-01 Huang, Ning-Ping; Michel, Roger; Voros, Janos; Textor, Marcus; Hofer, Rolf; Rossi, Antonella; Elbert, Donald L.; Hubbell, Jeffrey A.; Spencer, Nicholas D.: *"Biological Interfaces, Biocolloides, Biomolecular and Biomimetic Materials - Poly(L-lysine)-g-poly(ethylene glycol) Layers on Metal Oxide Surfaces: Surface-Analytical Characterization and Resistance to Serum and Fibrinogen Adsorption"*, Langmuir, 17 (2): 489-498; 2001.
- (228.) Hua-02 Huang, N. P.; Csucs, G.; Emoto, K.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K.; Textor, M.; Spencer, N. D.: *"Covalent Attachment of Novel Poly(ethylene glycol)-Poly(dl-lactic acid) Copolymeric Micelles to TiO<sub>2</sub> Surfaces"*, Langmuir, 18 (1): 252-258; 2002.
- (229.) Hul-99 Hull, Robert: *"Properties of Crystalline Silicon"*; Exeter, UK: Short Run Press Ltd.; 1999.
- (230.) Imp-06 Implantat Centrum: *"Bipolare und monopolare Stimulation - Forschungsschwerpunkte Neurobiologie"*; Freiburg: Implantat Centrum Freiburg; 2006.

- (231.) IQW-07 IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: *"Früherkennungsuntersuchung von Hörstörungen bei Neugeborenen"*; IQWiG-Berichte 2007 Nr. 19; Abschlussbericht S05-01, Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2007.
- (232.) Iso-87 Ison, K. T.; Walliker, J. R.: *"Platinum and platinum/iridium electrode properties when used for extracochlear electrical stimulation of the totally deaf"*; Medical and Biological Engineering and Computing, V25 (4): 403 - 413; 1987.
- (233.) Jae-02 Jaekel, Katrin; Richter, B.; Laszig, R.: *"Die historische Entwicklung der Cochlea-Implantate: Von Volta bis zur mehrkanaligen intracochleären Stimulation - The History of Cochlear Implantation: From Volta to Multichannel-Intracochlear Stimulation"*; Laryngo-Rhino-Otology (Georg Thieme Verlag Stuttgart) (81): 649-658; 2002.
- (234.) Jäg-05a Jäger, M.; Rabenau, M.; Sonntag, F.; Poll, R.: *"Perfusion Chamber for Cell Tests with Micropatterned Surface"*; Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 211-212; 2005.
- (235.) Jäg-05b Jäger, M.; Böttcher, M.; Marschner, C.; Müller, T.; Schnelle, T.; Geggier, P.; Duschl, C.: *"Dielectrophoresis and microfluidics: Key methods for modern cellular biotechnology"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 349-351; 2005.
- (236.) Jan-05 Janke, A.; Unbehaun, N.; Kovacs, L.; Glasmacher, B.: *"Silicone breast prostheses - Explant analysis"*; Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 332-333; 2005.
- (237.) Jan-06 Janke, A.; Jakuszies, A.; Vogt, P.; Unbehaun, N.; Kovacs, L.; Glasmacher, B.: *"Biodegradation of explanted mammalian silicone prostheses"*; Medizinische Hochschule Hannover, Biomaterials-Synthesis, Processing and Biological Evaluation; Workshop 29.03.2006, Hannover; 2006.
- (238.) Jen-05 Jennissen, Herbert P. ; Chatz Nikolaidou, Maria; Zurlinden, Kristin; Laub, Markus: *"Engineering Osteophilic and Osteoinductive Surfaces on Inorganic Implant Materials"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 2005.
- (239.) Jet-05 Jettkant, B.; Horn, B.; Zinner, G.; Clasbrummel, B.: *"Developing biocompatible thin films for coating and encapsulation of implantable microsystems"*; Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 1665-1670; 2005.

- (240.) Jin-05 Jin, G.; Wang, Z. H.; Qi, C.; Zhao, Z. Y.; Meng, Y. H.; Ying, S. C.; Chen, Y. Y.; Gao, B.; Xia, L. H.: *"A Microfluidic System für Microarray Fabrication and Biomolecule Interaction"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 52-55; 2005.
- (241.) Jor-05 Jorden, Walter: *"Form- und Lagetoleranzen: Handbuch für Studium und Praxis"*; München [u.a.]: Hanser; 2005.
- (242.) Jos-05 Joseph, C.; Meyer, C.; Schweigmann, M.; Ruff, R.; Koch, K. P.: *"Simulation and In-Vitro Investigations of the Penetration Behaviour of flexible Microelectrodes into Neural Tissue"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1565-1566; 2005.
- (243.) Jud-07 Judy, Jack W.: *"Neuroengineering Microelectrodes - BME 260"*, University of California Los Angeles; <http://airto.hosted.ats.ucla.edu> (8.4.2007); 2007.
- (244.) Kai-05 Kaiser, T.; Kloeck, B.: *"Gemeinschaftliche Entwicklung von Implantattechnologie in Europa"*, Biomaterialien, 6 (1): 24-25; 2005.
- (245.) Kan-96 Kandel, Eric R.: *"Neurowissenschaften: eine Einführung"*; Heidelberg [u.a.]: Spektrum, Akad. Verlag; 1996.
- (246.) Kap-92 Kapp, Hermann; Döring, Christian: *"Micro-electrodes: preparation, application, signal analysis"*; March: Biomesstechnik-Verlag; 1992.
- (247.) Kar-05 Karakecili, A.; Satriano, C.; Gumusderelioglu, M.; Marletta, G.: *"Surface Characterization of Chitosan Films Photochemically Modified ba RGDS and EGF"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 1942-1945; 2005.
- (248.) Kar-06 Karine, Anselme; Giljean, Sylvain; Maxence, Bigerelle: *"Relation between Wettability and Roughness of Biomedical metallic substrates"*, Biomaterialien, 7 (S1): 47; 2006.
- (249.) Kaz-04 Kazemi, Mohammad; Basham, Eric; Sivaparakasam, Mohanasanker; Wang, Gupxing; Roder, Damien; Weiland, James; Tai, Y. C.; Liu, Wentai; Humayun, Mark: *"A Test Microchip for Evaluation of Hermetic Packing Technolog for Biomedical Prosthetic Implants"*, Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Sept. 1-5, 2004: 4093-4095; 2004.
- (250.) Kei-75 Keidel, Wolf D.; David, E.: *"Physiologie des Gehörs: akustische Informationsverarbeitung"*; Stuttgart: Thieme; 1975.
- (251.) Kim-04a Kim, E. T.; Seo, J. M.; Zhou, J. A.; Jung, H.; Kim, S. J.: *"A Retinal Implant Technology Based On Flexible Polymer Electrode And Optical/Electrical Stimulation"*, In IEEE International Workshop on Biomedical Circuits & Systems, Singapore: 1.8-12-15; 2004.

- (252.) Kim-04b Kim, W. S.; Houbertz, R.; Lee, T. H.; Bae, B. S.: *"Effect of Photoinitiator on Photopolymerization of Inorganic–Organic Hybrid Polymers (ORMOCER)"*, Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com); 2004.
- (253.) Kle-04 Klee, D.; Böing, J.; Höcker, H.: *"Oberflächenmodifizierung von Titan zur Verbesserung der Grenzflächenverträglichkeit"*, Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, 35 (4): 186-191; 2004.
- (254.) Kle-92 Kleinig, Hans; Sitte, Peter: *"Zellbiologie: ein Lehrbuch"*; Stuttgart [u.a.]: Fischer; 1992.
- (255.) Kle-95 Klee, Doris; Höcker, Hartwig: *"Entwicklung und Technologie: Optimierung der Bioverträglichkeit von Kunststoff-Implantaten"*, Spektrum der Wissenschaft (6): 90-92; 1995.
- (256.) Kle-99 Klee, Doris; Höcker, Hartwig: *"Implantate und Prothesen: Optimierung der Bioverträglichkeit von Kunststoff-Implantaten"*, Spektrum der Wissenschaft - Dossier: Perspektiven in der Medizintechnik, 1: 76-78; 1999.
- (257.) Klei-99 Kleinig, Hans; Sitte, Peter; Maier, Uwe: *"Zellbiologie"*; Stuttgart [u.a.]: Fischer; 1999.
- (258.) Kli-01 Klinge, P. M.; Vafa, M. A.; Brinker, T.; Brandis, A.; Walter, G. F.; Stieglitz, T.; Samii, M.; Wewetzer, K.: *"Immunohistochemical characterization of axonal sprouting and reactive tissue changes after long-term implantation of a polyimide sieve electrode to the transected adult rat sciatic nerve"*, Biomaterials, 22 (17): 2333-2343; 2001.
- (259.) Kli-97 Klinke, Rainer; Hartmann, Rainer; Stöcker-Lebziens, Wilfrede; Tillein, Jochen; Tönder, Norbert: *"Grundlagen für eine dritte Generation von Cochlea-Implantaten: die Erfordernisse von Seiten des Nervensystems und die biotechnischen Voraussetzungen"*; Frankfurt/M.; 1997.
- (260.) Klo-06 Kloss, Frank: *"Nano-crystalline Diamond Coatings for Medical Applications"*, MEDTEC, Tagungsband Konferenz und Messe MEDTEC, Stuttgart, 7.-9.03.2006; 2006.
- (261.) Kna-03 Knapp, Klaus H.: *"Magazin - Sehen dank Silizium - Implantierbarer Retina-Chip -- Auf dem Weg zu einer Sehhilfe für Erblindete"*, Elektronik Poing, 52 (3): 34-39; 2003.
- (262.) Koc-05b Koch, K. P.; Kammer, S.; Boehler, G. ; M., Hanauer; Hoffmann, K. P.: *"Hybrid Cuff Electrode for Recording Nerve Signals from Sacral Nerves"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 82-83; 2005.
- (263.) Koc-05c Koch, M.; Wolf, B.: *"Field controlled motion of sub-nano, nano- and macro-particles"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 86-87; 2005.

- (264.) Koe-00 Koecke, Hans Ulrich; Emschermann, Peter; Härle, Eckhart; Koecke Emschermann, Härle: *"Biologie"*; Lehrbuch der allgemeinen Biologie für Mediziner und Naturwissenschaftler ; mit 22 Tabellen und 53 Exkursen Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 2000.
- (265.) Koe-09 Kötting, Gerhard: *"Konstruieren mit Kunststoffen, Einteilung Arten von Kunststoffen"*, University of Applied Science, Münster; <https://www.fh-muenster.de/fb3/labore/werkstofftechnik/Kunststoffanwendungen.php> (6.2.2010); 2009.
- (266.) Koh-77 Kohaupt, Burchard: *"Kunststoffe: Aufbau, Eigenschaften, Erkennung"*; Darmstadt: Technik-Tabellen-Verlag Fikentscher; 1977.
- (267.) Kol-05 Koltay, P.; Steger, R.; Streule, W.; Zengerle, R.: *"Mikrodosierttechnik für die Biotechnologie und industrielle Anwendungen"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 321-324; 2005.
- (268.) Kra-02 Kramme, Rüdiger: *"Medizintechnik: Verfahren, Systeme, Informationsverarbeitung"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2002.
- (269.) Kra-05b Kramer, S.; Schmohl, K.; Sternberg, K.; Ostwald, J.; Dittrich, H.; Schmitz, K. P.: *"Development of a customized polymer foam matrix for medical application"*; Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1597-1598; 2005.
- (270.) Kra-09 Krames, E.: *"Implantable Technologies: Spinal Cord Stimulation and Implantable Drug Delivery Systems"*, Pain Connection, Rockville, Maryland, USA; [www.painconnection.org](http://www.painconnection.org); [www.painconnection.org/MyTreatment/news\\_implantabletherapy.asp](http://www.painconnection.org/MyTreatment/news_implantabletherapy.asp) (20.5.2009); 2009.
- (271.) Kra-93 Krawczynski, J.; Ondracek, G.: *"Biomaterials - a research concept"*, Jülich: Forschungszentrum Jülich; 1993.
- (272.) Kra-98 Kral, A.; Hartmann, R.; Mortazavi, D.; Klinke, R.: *"Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents"*, 121 (1-2): 11-28; 1998.
- (273.) Kre-02 Kreisler, Matthias; Christoffers, Ann B.; Al-Haj, Haitham; Willershausen, Brita; d'Hoedt, Bernd: *"Low Level 809-nm Diode Laser-Induced In Vitro Stimulation of the Proliferation of Human Gingival Fibroblasts"*, Lasers in surgery and medicine, 30 (5): 365-369; 2002.
- (274.) Kru-05 Krueger, T. B.; Reischl, M.; Lago, N.; Burmeister, O.; Mikut, R.; Ruff, R.; Hoffmann, K. P.; Navarro, X.; Stieglitz, T.: *"Analysis of microelectrode-signals in the peripheral nervous system, in-vivo and post-processing"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 69-72; 2005.

- (275.) Kun-05 Kunze, A.; Sonntag, F.; Rabenau, M.; Poll, R.: *"Technology of localized surface modification"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 542-543; 2005.
- (276.) Kur-05 Kurella, Anil; Dahotre, Narendra B.: *"Review paper: Surface Modification for Bioimplants: The Role of Laser Surface Engineering"*, Journal of biomaterials applications (Lancaster, Pennsylvania: Technomic Publ. Co.), 20; 2005.
- (277.) Lan-03 Langer, Klaus: *"Supramolekulare Drug-Delivery-Systeme zum gezielten Transport von Nucleinsäure-Analoga über biologische Barrieren: Schlussbericht"*. Frankfurt a.M.; 2003.
- (278.) Lan-04 Lange, R.; Lüthen, F.; Kirbs, A.; Baumann, A.; Müller, P.; Rychly, J.; Nebe, B.; Beck, U.: *"Korrelation zwischen physikalisch-chemischen Eigenschaften von mikrostrukturierten Implantaten und zellbiologischen Parametern"*, Biomaterialien - Interdisciplinary Journal of Functional Materials, Biomechanics and Tissue Engineering, 5 (S1): 74-75; 2004.
- (279.) Lar-04 Larena-Avellaneda, A.; Debus, E. S.; Siegel, R.; Körner, C.; Dietz, U. A.; Franke, S.; Thiede, A.: *"The silicone coated polyester prosthesis"*, Gefäßchirurgie, V9 (2): 105 - 110; 2004.
- (280.) LaV-03 LaVan, D. A.; McGuire, T.; Langer, R.: *"Small-scale systems for in vivo drug delivery"*, Nature biotechnology, 21 (10): 1184-1191; 2003.
- (281.) Leh-04 Lehnert, D.; Wehrle-Haller, B.; David, C.; Weiland, U.; Ballestrem, C.; Imhof, B. A.; Bastmeyer, M.: *"Cell behaviour on micropatterned substrata: Limits of extracellular matrix geometry for spreading and adhesion"*, Journal of Cell Science, 117 (1): 41-52; 2004.
- (282.) Leh-05 Lehnhardt, Monika: *"Studienbrief 5 - Implantierbare Geräte"*, Qualifikation von pädagogischen Fachkräften in der Hörgeschädigtenförderung; Projekt der Europäischen Kommission Comenius 2.1 - Sokrates (Bildung und Kultur): QESWHIC - Aktion (auch [www.gottfried-diller.de](http://www.gottfried-diller.de) und [www.lehn-acad.net](http://www.lehn-acad.net)); 2005.
- (283.) Leh-87 Lehnhardt, Ernst: *"Praxis der Audiometrie"*; Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1987.
- (284.) Leh-93 Lehnhardt, Ernst: *"Intrakochleäre Platzierung der Cochlear-Implant-Elektroden in soft surgery technique"*, HNO, 41 (7): 356-359; 1993.
- (285.) Lem-03 Lemos, Pedro A.; Serruys, Patrick W.; Sousa, J. Eduardo: *"Mini-Review: Expert Opinions - Drug-Eluting Stents: Cost Versus Clinical Benefit"*, Circulation, 107 (24): 3003-3007; 2003.
- (286.) Len-00a Lenarz, Th.; Battmer, R. D.; Goldring, J. E.; Neuburger, J.; Kuzma, J.; Reuter, G.: *"New Electrode Concepts (Modiolus-Hugging Electrodes)"*, Advances in Otorhinolaryngology - Updates in Cochlear implantation (Basel: Karger), 57: 347-353; 2000.

- (287.) Len-00b Lenarz, Thomas; Kuzma, Janusz; Weber, Benno Paul; Reuter, Günter; Neuburger, Jürgen; Battmer, Rolf D.; Goldring, Jenny E.: *"New Clarion Electrode With Positioner: Insertion Studies"*, The Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology, 109 (12): 16-17; 2000.
- (288.) Len-01 Lenarz, Thomas; Moshrefi, Minoo; Matthies, Cordula; Frohne, Carolin; Lesinski-Schiedat, Anke; Illg, Angelika; Rost, Urte; Battmer, Rolf D.; Samii, Madjid: *"Auditory Brainstem Implant: Part I. Auditory Performance and Its Evolution Over Time"*, Otology neurotology, 22 (6): 823-833; 2001.
- (289.) Len-07 Lenarz, Thomas; Stöver, Timo: *"Pharmacological therapy of the inner ear - Development of a Drug-Delivery Inner Ear Electrode (Neural Prosthesis) - Neurite targeting with cochlear implant technology - Characterization of gene expression in the inner ear"*, Zentrum für Systemische Neurowissenschaften, Research Profiles: AG Lenarz/Stöver; <http://www.zsn-hannover.de>, 08.04.2007; 2007.
- (290.) Len-98 Lenarz, Thomas: *"Cochlea-Implantat - Ein praktischer Leitfaden für die Versorgung von Kindern und Erwachsenen"*, Berlin [u.a.]: Springer; 1998.
- (291.) Len-99 Lenarz, Thomas: *"Hirnstammimplantate - Cochlea Implantate"*, Hannover: Forschungsbericht 1999 der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover; 1999.
- (292.) Les-00 Lesinski-Schiedat, Anke: *"Untersuchungen zur optimalen Elektrodenlage bei Cochlea-Implantat-Patienten"*, Hannover: Habilitationsschrift Medizinische Hochschule Hannover; 2000.
- (293.) Lip-06 Lippert, Herbert; Herbold, Desiree; Lippert-Burmester, Wunna: *"Anatomie"*; Text und Atlas ; deutsche und lateinische Bezeichnungen München: Elsevier, Urban und Fischer; 2006.
- (294.) Lit-05 Litza, Marek; Hiller, Anja; Moser, Andreas; Hofmann, Ulrich G.: *"Deep brain stimulation and simultaneous neurotransmitter detection"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 509-510; 2005.
- (295.) Loi-99 Loizou, Philipos C.: *"Introduction to Cochlear Implants"*, Institute of Electrical and Electronics Engineers: IEEE engineering in medicine and biology magazine, 18 (1): 32-42; 1999.
- (296.) Lu-03 Lu, X.; Leng, Y.: *"Quantitative analysis of osteoblast behavior on microgrooved hydroxyapatite and titanium substrata"*, Journal of Biomedical Materials Research, 66 (3): 677-687; 2003.
- (297.) Luk-02 Luksch, H.: *"Bereiche der Neurobionik und Prinzipien neuronaler Informationsverarbeitung"*, Mainz: Akad. der Wiss. und der Literatur, 16: VIII, 289; 2002.
- (298.) Lyn-78 Lynch, Wilfred: *"Handbook of silicone rubber fabrication"*: New York; 1978.

- (299.) Maa-05 Maass, Mart: *"Messen und Prüfen, Optische Techniken: Konfokales Laserscanningmikroskop für Oberflächenanalytik - Winzige Strukturen vermessen"*, Qualität und Zuverlässigkeit, 50 (4): 108-110; 2005.
- (300.) Mag-02 Maghribi, M.; Hamilton, J.; Polka, D.: *"Stretchable Micro-Electrode Array"*, 2nd annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine&Biology: 80-83; 2002.
- (301.) Mal-05 Malsch, Neelina H.: *"Biomedical nanotechnology"*; Boca Raton, Fla. [u.a.]: Taylor Francis; 2005.
- (302.) Mat-99a Mathiowitz, Edith: *"Encyclopedia of controlled drug delivery Vol. 1"*; New York, USA [u.a.]: Wiley; 1999.
- (303.) Mat-99b Mathiowitz, Edith: *"Encyclopedia of controlled drug delivery Vol. 2"*; New York, USA [u.a.]: Wiley; 1999.
- (304.) May-94 Mayer, Jörg: *"Gestricke aus Kohlenstofffasern für Biokompatible Verbundwerkstoffe, dargestellt an einer homoelastischen Osteosyntheseplatte"*. Dissertation, ETH Zürich; 1994.
- (305.) McH-80 McHardy, J.; Robblee, L. S.; Marston, J. M.; Brummer, S. B.: *"Electrical stimulation with Pt electrodes. IV. Factors influencing Pt dissolution in inorganic saline"*, Biomaterials, 1 (3): 129 - 134; 1980.
- (306.) Mec-06 Mecadi: *"Datenblatt Polyimid"*; Herstellerunterlagen, Mecadi GmbH Deutschland, Homburg/Saarland; [www.mecadi.com/de/lexikon/polyimide.html](http://www.mecadi.com/de/lexikon/polyimide.html); 2006.
- (307.) Med-06a Med, E. L.: *"PULSAR CI 100 Cochlea Implantat"*; Firmeninformationsmaterial, Innsbruck/Austria: Electromedizinische Geräte GmbH; 2006.
- (308.) Meh-05 Mehring, C.; Nawrot, M. P.; Schulze-Bonhage, A.; Aertsen, A.; Ball, T.: *"Human brain-machine interfacing based on epicortical field potentials: Comparison of different decoding methods"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 536-537; 2005.
- (309.) Men-02 Menges, Georg: *"Werkstoffkunde Kunststoffe"*; München [u.a.]: Hanser; 2002.
- (310.) Men-03 Menche, Nicole; Schäffler, Arne; Dahms, Peter: *"Biologie - Anatomie - Physiologie"*; kompaktes Lehrbuch für die Pflegeberufe München [u.a.]: Urban und Fischer; 2003.
- (311.) Met-05 Metze, J.; Schön, T.; Grodrian, A.; Lemke, K.; Henkel, T.; Köhler, J. M.; Martin, K.; Roth, M.: *"Mikrofluidik-Applikation zum Wirkstoffscreening"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 353-356; 2005.



- (312.) Mew-89 Mewes, Dieter: *"Mehrphasenströmungen – Flüssigkeiten/Gase"*: Institut für Verfahrenstechnik, Universität Hannover; 1989.
- (313.) Mey-01 Meyer, Jörg-Uwe; Stieglitz, Thomas; Scholz, Oliver; Haberer, Werner; Beutel, Hansjoerg: *"High Density Interconnects and Flexible Hybrid Assemblies for Active Biomedical Implants"*, IEEE transactions on advanced packaging, 24 (3): 366-374; 2001.
- (314.) Mey-95 Meyer, J. U.; Blau, C.; Stieglitz, T.: *"Multikontaktierung von Nerven mit Mikrostrukturen"*, Spektrum der Wissenschaft (6): 98-102; 1995.
- (315.) Mey-99 Meyer, J. U.; Blau, C.; Stieglitz, T.: *"Multikontaktierung von Nerven mit Mikrostrukturen"*, Spektrum der Wissenschaft - Dossier: Perspektiven in der Medizintechnik, 1: 81-87; 1999.
- (316.) Meys-99 Meystre, P.; Sargent, M.: *"Elements of Quantum Optics, 3rd Edition"*; Berlin Heidelberg New York: Springer; 1999.
- (317.) Mik-06 Institut für Mikrobiologie und Hygiene: *"Gassterilisation"*: Universität Ulm; 2006.
- (318.) Mir-03 Mirzadeh, H.; Abbasi, F.: *"Segmented detachable structure of cochlear-implant electrodes for close-hugging engagement with the modiolus"*, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 68B (2): 191 - 198; 2003.
- (319.) Moh-97 Mohr, Andreas: *"Prätarsale Platin-Iridium-Implantate zur Therapie des Lagophthalmus bei Fazialisparese"*, Ophthalmologie, 94: 600-602; 1997.
- (320.) Mok-04 Mokwa, W.: *"MEMS technologies for epi-retinal stimulation of the retina"*, Journal of micromechanics and microengineering, 14 (9): 12; 2004.
- (321.) Moo-86 Moore, Walter J.; Hummel, Dieter O.; Trafara, G.; Holland-Moritz, K.: *"Physikalische Chemie: de Gruyter, 1986"*; Berlin New York: de Gruyter; 1986.
- (322.) Mor-05 Morrissey, A.; Wilke, N.; Coulman, S. A.; Pearton, M.; Anstey, A.; Gateley, C.; Allender, C.; Brain, K.; Birchall, J. C.: *"Determination of Mechanical Properties of Silicon an Polymer Microneedles"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic, 421-426; 2005.
- (323.) Mör-01 Mörike, Klaus D.; Betz, Eberhard: *"Biologie des Menschen"*; Wiebelsheim: Quelle und Meyer; 2001.
- (324.) Mot-05 Motta, Paolo S.; Judy, Jack W.: *"Multielectrode Microprobes for Deep-Brain Stimulation Fabricated With a Customizable 3-D Electroplating Process"*, IEEE - Transactions on Biomedical Engineering, 52 (5): 923-933; 2005.
- (325.) Mox-03 Moxon, Karen A.; Kalkhoran, Nader M.: *"Nanostructured Porous Silicon Scaffolds for Improved Biocompatibility of Thin Film Microelectrodes"*, Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Cancun, Mexico: 3698-3699; 2003.

- (326.) Mox-04 Moxon, K. A.; Kalkhoran, N. M.; Markert, M.; Sambito, M. A.; McKenzie, J. L.; Webster, J. T.: *"Brain-Machine Interfaces (BMI) - Nanostructured Surface Modification of Ceramic Based Microelectrodes to Enhance Biocompatibility for a Direct Brain-Machine Interface"*, Institute of Electrical and Electronic Engineers: IEEE transactions on biomedical engineering, 51 (6): 881-889; 2004.
- (327.) Mra-99 Mraz, Stephen J.: *"Breaking the Wall of Silence"*, Machine design, 71 (23): 54-58; 1999.
- (328.) Mü-06 Müller-Putz, Gernot R.; Scherer, Reinhold; Pfurtschneller, Gert; Rupp, Rüdiger: *"Brain-Computer interfaces for control of neuroprotheses: from synchronous to asynchronous mode of operation"*, Biomedizinische Technik, 51: 57-63; 2006.
- (329.) Nar-05 Narayan, R. J.; Jin, C.; Doraiswamy, A.; Mihailescu, I. N.; Jelinek, M.; Ovsianikov, A.; Chichkov, B.; Chrisey, D. B.: *"Laser Processing of Advanced Bioceramics"*, Advanced engineering materials, 7 (12): 1083-1098; 2005.
- (330.) Neb-04 Nebe, B.; Lüthen, F.; Diener, A.; Becker, P.; Lange, R.; Beck, U.; Neumann, H. G.; Rychly, J.: *"Mechanismen der Zelladhäsion auf Implantatoberflächen am Beispiel von Titan"*, Biomaterialien - Interdisciplinary Journal of Functional Materials, Biomechanics and Tissue Engineering, 5 (1): 32-33; 2004.
- (331.) Neb-05 Nebe, B.; Lüthen, F.; Lange, R.; Ewald, A.; Bulnheim, U.; Rychly, J.; Beck, U.: *"Interaction of cells with implant surfaces - Interaktion von Zellen mit Implantatoberflächen"*, Biomaterialien, 6 (1): 32-33; 2005.
- (332.) Nga-05 Ngan, C. C.; Klenzner, T.; Raczkowsky, J.; Knoop, H.; Wiesendanger, T.; Körner, K.; Aschendorff, A.; Osten, W.; Schipper, J.; Wörn, H.: *"A Robotic Approach to Atraumatic Cochlear Implantation"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 21-22; 2005.
- (333.) Nge-04 Ngezahayo, Anaclet: *"Untersuchungen zur Regulation der Zell-Zellkommunikation über Synapsen und Gap Junctions"*: Habilitationsschrift, Universität Hannover; 2004.
- (334.) Nie-01 Niemeyer, Matthias: *"Ausgangssituation und Perspektiven biodegradabler metallischer Implantatwerkstoffe"*: Habilitationsschrift, Universität Hannover; 2001.
- (335.) Nie-04 Niedrig, Heinz; Eichler, Hans-Joachim; Bergmann, Ludwig; Schaefer, Clemens: *"Lehrbuch der Experimentalphysik, Bd. 3 - Optik: Wellen- und Teilchenoptik"*; Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2004.
- (336.) Nol-99 Nolte, Stefan: *"Mikromaterialbearbeitung mit ultrakurzen Laserpulsen"*; Göttingen: Cuvillier; 1999.
- (337.) Noo-97 Noordegraaf, Jan: *"Conformal coating using parylene polymers"*, Medical Device Technology, 8 (1): 14-20; 1997.

- (338.) Nord-01 Nordquist, Johan; Svensson, Henry; Johnsson, Martin: *"Silastic implant for reconstruction of pectus excavatum: an update"*, Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery, 35 (1): 65-69; 2001.
- (339.) Not-01 Nothdurft, Lars: *"Untersuchungen zur Anbindung von Proteinen und Peptiden an Biomaterialien sowie zur Schädigung dieser Proteine und Peptide durch reaktive Sauerstoff Spezies"*: Dissertation, Techn. Hochsch. Aachen; 2001.
- (340.) Nou-05 Noushi, F.; Richardson, R. T.; Hardman, J.; Clark, G.; O'Leary, S.: *"Delivery of Neurotrophin-3 to the Cochlea using Alginate Beads"*, Otology & Neurology, 26 (3): 528-533; 2005.
- (341.) Nus-04 Nusil Silicone: *"Silicone - Product Profile MED-4528"*; Herstellerunterlagen: Nusil Silicone Technology, Carpinteria, California, USA; 2004.
- (342.) Oak-93 Oakley, C.; Brunette, D. M.: *"The Sequence of Alignment of Microtubules, Focal Contacts and Actin Filaments in Fibroblasts Spreading on Smooth and Grooved Titanium Substrata"*, Journal of Cell Science, 106: 343-354; 1993.
- (343.) ODo-05 O'Donoghue, G.: *"European Consensus Statement on Cochlear Implant Failures and Explantations"*, Otology & Neurotology, 26 (6): 1097-1099; 2005.
- (344.) Oh-02 Oh, S. J.; Song, J. K.; An, S. K.; Kim, S. J.: *"A Novel Three-dimensional Silicoan Neural Probe Using Single Shank Arrays Connected With Polyimide Film"*, 2. European Medical and Biological Engineering Conference, Advancement of medicine and health care through technology – the challenge to biomedical engineering in Europe, Wien, 2: 1446 f; 2002.
- (345.) Oh-03 Oh, Seung Jae; Song, Jong Keun; An, Soon Kwan; Kim, Sung June: *"Properties of the doped polycrystalline silicon as site material for the micromachined silicon neural probe"*, Journal of materials science/Letters, 22 (2): 131-134; 2003.
- (346.) Oly-06 Olympus Corporation: *"Confocal Laser Scanning Microscope: LEXT, OLS3000"*; (Firmenmaterial, auch Online [www.olympusmicroimaging.com](http://www.olympusmicroimaging.com)), Center Valley, Pennsylvania, USA; 2006.
- (347.) Ott-02 Otto, Steven R.; Brackmann, Derald E.; Hitselberger, William E.; Shannon, Robert V.; Kuchta, Johannes: *"Multichannel auditory brainstem implant: Update on performance in 61 patients"*, Journal of neurosurgery, 96 (6): 1063-1071; 2002.
- (348.) Ovs-07a Ovsianikov, Aleksandr; Passinger, Sven; Houbertz, Ruth; Chichkov, Boris N.: *"Ultrafast Interactions - Three-dimensional Material Processing with Femtosecond Lasers"*; Laser Ablation and its Applications; Phipps, Claude, Boston Massachusetts USA: Springer Science and Business Media LLC.: 2-6, 121; 2007.

- (349.) Ovs-07b Ovsianikov, Aleksandr; Schlie, Sabrina; Ngezahayo, Anaclet; Haverich, Axel; Chichkov, Boris N.: *"Two-photon polymerization technique for microfabrication of CAD-designed 3D scaffolds from commercially available photosensitive materials"*, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 1 (6): 443-449; 2007.
- (350.) Paa-06 Paasche, Gerrit; Bögel, Lars; Leinung, Martin; Lenarz, Thomas; Stöver, Timo: *"Substance distribution in a cochlea model using different pump rates for cochlear implant drug delivery electrode prototypes"*, Hearing research (Amsterdam: Elsevier), 212 (1): 74-82; 2006.
- (351.) Pal-04 Palluch, J.; von Schwanewede, H.; Sternberg, K.; Behrend, D.: *"Der Verbund weicher und harter Polyurethane im Vergleich zum Verbund von Polymeren auf Silikon- und PMMA-Basis"*, Biomaterialien - Interdisciplinary Journal of Functional Materials, Biomechanics and Tissue Engineering, 5 (1): 38-39; 2004.
- (352.) Pat-05 Patti, J. M.: *"Vaccines and immunotherapy for staphylococcal infections"*, The international journal of artificial organs, 28 (11): 1157-1162; 2005.
- (353.) Pau-05a Pau, H. W.; Just, T.; Dommerich, S.; Lehnhardt, E.; Behrend, D.: *"Concept and Anatomical Feasibility Study of an 'Endosteal Electrode' for Bimodal Stimulation in Severely Deaf Ears"*, Laryngo-Rhino-Otologie, 84 (6): 402-407; 2005.
- (354.) Pau-05b Pau, H. W.; Herrmann, A.; Schmidt, W.; Behrend, D.: *"Frozen-grinding as a new technique for examining temporal bone after experimental insertion of cochlear implants"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 519-520; 2005.
- (355.) Pau-05c Pau, H. W.; Just, T.; Dommerich, S.; Lehnhardt, E.; Behrend, D.: *"Endosteale Elektrode als neues Konzept eines Cochlea-Implantats bei Restgehör"*, Biomaterialien, 6 (1): 36-37; 2005.
- (356.) Pau-05d Pau, Hans Wilhelm; Just, Tino; Lehnhardt, Ernst; Hessel, Horst; Behrend, Detlef: *"An 'Endosteal Electrode' for Cochlear Implantation in Cases with Residual Hearing? Feasibility Study: Preliminary Temporal Bone Experiments"*, Otology neurotology, 26 (3): 448-454; 2005.
- (357.) Ped-02 Pedrotti, F.; Pedrotti, L.; Bausch, Schmidt H.: *"Optik für Ingenieure, Grundlagen"*; Berlin Heidelberg New York: Springer; 2002.
- (358.) Pet-99 Peter, Kai Lars: *"Isolation und Charakterisierung des Zellrezeptors Integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 [Alpha-IIb-Beta-3]: Studie zur Bindung an zytosolische Proteine und biokompatible Oberflächen"*; München: Herbert Utz Verlag; 1999.
- (359.) Pfl-95 Pfleiderer, Bettina; Garrido, Leoncio: *"Migration and Accumulation of Silicone in the Liver of Women with Silicone Gel-Filled Breast Implants"*, Magnetic Resonance in Medicine, 33 (1): 8-17; 1995.

- (360.) Pio-06 Piotrowicz, Alexandra; Shoichet, Molly S.: *"Nerve guidance channels as drug delivery vehicles"*, Biomaterials, 27 (9): 2018 - 2027; 2006.
- (361.) Pir-06 Piranda, Serge; Perrot, Sebastien; Deballoir, Marie: *"Stability and biodegradability of implants"*, MEDTEC, Tagungsband Konferenz und Messe MEDTEC, Stuttgart, 7.-9.03.2006; 2006.
- (362.) Pla-02 Plattner, Helmut; Hentschel, Joachim: *"Zellbiologie"*, Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2002.
- (363.) Plo-05 Plontke, S.; Löwenheim, H.; Preyer, S.; Leins, P.; Dietz, K.; Koitschev, A.; Zimmermann, R.; Zenner, H. P.: *"Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: Basis for planning randomized controlled trials"*, Acta Oto-Laryngologica, 125 (8): 830-839; 2005.
- (364.) Pra-01 Praetorius, M.; Limberger, A.; Müller, M.; Lehner, R.; Schick, B.; Zenner, H. P.; Plinkert, P.; Knipper, M.: *"A Novel Microperfusion System for the Long-Term Local Supply of Drugs to the Inner Ear: Implantation and Function in the Rat Model"*, Audiology and Neuro-Otology, 6 (5): 250-258; 2001.
- (365.) Pra-06 Prasad, G. Ram; Daniels, Stephen; Cameron, D. C.; McNamara, B. P.; Tully, Elizabeth; O'Kennedy, R.: *"PECVD of biocompatible coatings on 316L stainless steel"*, Surface coatings technology (Lausanne : Elsevier Sequoia), 200 (1-4): 1031-1035; 2006.
- (366.) Psc-02 Pschyrembel, Willibald: *"Pschyrembel Klinisches Wörterbuch"*, Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2002.
- (367.) Pui-89 Puije, P. D. van der; Pon, C. R.; Robillard, H.: *"Cylindrical cochlear electrode array for use in humans"*, The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, 98 (6): 466-471; 1989.
- (368.) Qui-88 Quinn, K. J.; Courtney, J. M.: *"Silicones as Biomaterials"*, British Polymere Journal, 20: 25-32; 1988.
- (369.) Raj-97a Rajnicek, A. M.; Britland, S.; McCaig, C. D.: *"Contact guidance of CNS neurites on grooved quartz: influence of groove dimensions, neuronal age and cell type"*, Journal of Cell Science, 110: 2905-2913; 1997.
- (370.) Raj-97b Rajnicek, A. M.; McCraig, C. D.: *"Guidance of CNS growth cones by substratum grooves and ridges: effects of inhibitors of the cytoskeleton, calcium channels and signal transduction pathways"*, Journal of Cell Science, 110: 2915-2924; 1997.
- (371.) Ram-05 Ramachandran, A.; Kammer, S.; Hanauer, M.; Koch, K. P.; Hoffmann, K. P.: *"Trends in Process Optimisation of Polyimide Based Micro-devices for Implantable Neuroprosthetic Application"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1559-1600; 2005.

- (372.) Rat-04 Ratner, Buddy D.: *"Biomaterials science: an introduction to materials in medicine"*; Amsterdam [u.a.]: Elsevier/Academic Press; 2004.
- (373.) Ree-04 Reetz, Guido: *"Wissenschaft im Alltag: Elektroden am Hörnerv"*, Spektrum der Wissenschaft (6): 42-43; 2004.
- (374.) Reg-01 Regar, E.; Sianos, G.; Serruys, P. W.: *"Stent development and local drug delivery"*, British medical bulletin, 59 (S. 227-248); 2001.
- (375.) Rei-05 Reich, Uta; Müller, Peter; Stöver, Timo; Fabian, Tilman; Lubatschowski, Holger; Lenarz, Thomas: *"Cell Growth on Cochlea Implants Materials"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 156; 2005.
- (376.) Rei-06 Reich, Uta; Reuter, Günter; Müller, Peter; Stöver, Timo; Fabian, Tilman; Chichkov, Boris N.; Lenarz, Thomas: *"Cell Growth on linear Micro Structured surfaces"*, Biomaterialien, 7 (S1): 106; 2006.
- (377.) Reu-04 Reuter, Günter; Reich, Uta; Marquardt, N.; Klingberg, M. N.; Lenarz, Minou; Lenarz, Thomas: *"Frequency-Specific Activity of the Auditory Pathway with Auditory Midbrain Implants"*, Biomedizinische Technik, 49 (2, Ergänzungsband): 896-897; 2004.
- (378.) Reu-05a Reuter, Günter; Lenarz, Thomas: *"Hearing Implants"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 806-807; 2005.
- (379.) Reu-05b Reuter, G.; Stan, A.; Reich, U.; Marquardt, N.; Klingberg, M. N.; Paasche, G.; Patrick, J.; Lenarz, T.; Lenarz, M.: *"Histologische Untersuchung des Colliculus inferior nach chronischer elektrischer Stimulation"*, Biomaterialien, 6 (1): 38-39; 2005.
- (380.) Ric-02 Richter, Bernhard; Aschendorff, Antje; Lohnstein, Petra; Husstedt, Hartmut; Nagursky, Heiner; Laszig, Roland: *"Clarion 1.2(R) standard electrode array with partial space-filling positioner: radiological and histological evaluation in human temporal bones"*, The journal of laryngology and otology, 116 (7): 507-513; 2002.
- (381.) Ric-05 Richter, C. P.: *"Spatial cochlear tuning obtained with optical stimuli"*, Conference on Implantable Auditory Prostheses, 2005, Asilomar Conference Grounds, Pacific Grove, California; 2005.
- (382.) Rob-80 Robblee, L. S.; McHardy, J.; Marston, J. M.; Brummer, S. B.: *"Electrical stimulation with Pt electrodes. V. The effect of protein on Pt dissolution"*, Biomaterials, 1: 135-139; 1980.
- (383.) Rob-83 Robblee, L. S.; McHardy, Agnew W. F.; Bullara, L. A.: *"Electrical stimulation with Pt electrodes. VII. Dissolution of Pt electrodes during electrical stimulation of the cat cerebral cortex"*, Journal of Neuroscience Methods, 9 (4): 301-308; 1983.

- (384.) Rod-08 Roden, Anja C.; Macon, William R.; Keeney, Gary L.; Myers, Jeffrey L.; Feldman, Andrew L.; Dogan, Ahmet: *"Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder"*, *Mod Pathol*, 21 (4): 455-463; 2008.
- (385.) Roj-05a Rojas, R.: *"Der künstliche Mensch - das künstliche Ohr I"*; Foliensatz/Seminar-Lehrmaterial, Freie Universität Berlin, Institut für Informatik; [www.inf.fu-berlin.de](http://www.inf.fu-berlin.de) ([www.inf.fu-berlin.de/lehre/WS05/Kuenstliche\\_Menschen/SiliconCochlea\\_Praesentation.pdf](http://www.inf.fu-berlin.de/lehre/WS05/Kuenstliche_Menschen/SiliconCochlea_Praesentation.pdf)) 2005.
- (386.) Roj-05b Rojas, R.: *"Der künstliche Mensch - das künstliche Ohr II"*; Textdokument/Seminar-Lehrmaterial, Freie Universität Berlin, Institut für Informatik; [www.inf.fu-berlin.de](http://www.inf.fu-berlin.de) ([www.inf.fu-berlin.de/lehre/WS05/Kuenstliche\\_Menschen/SiliconCochlea\\_Ausarbeitung.pdf](http://www.inf.fu-berlin.de/lehre/WS05/Kuenstliche_Menschen/SiliconCochlea_Ausarbeitung.pdf)) 2005.
- (387.) Rol-00 Roland Jr, J. Thomas; Fishman, Andrew J.; Alexiades, George; Cohen, Noel L.: *"Cochlear Implants - Electrode to Modiolus Proximity: A Fluoroscopic and Histologic Analysis"*, *American journal of otology*, 21 (2): 218-225; 2000.
- (388.) Ros-01 Rosnay, J. de: *"From molecular biology to biotics: The development of bio-, info- and nano-technologies"*, *Cellular and molecular biology*, 47 (8): 1261-1268; 2001.
- (389.) Ros-04 Rosahl, Steffen K.: *"Vanishing senses - restoration of Sensory functions by electronic Implants"*, *International Journal of Ethics of Science and Technology Assessment*; 2004.
- (390.) Ros-05c Rosahl, S. K.; Pantazis, C.; Herzog, M.; Mark, G.: *"Surface versus penetrating electrodes in the central nervous system"*, *Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 850-851; 2005.*
- (391.) Ros-90 Rose, T. L.; Robblee, L. S.: *"Electrical stimulation with Pt electrodes. VIII. Electrochemically safe charge injection limits with 0.2 ms pulses [neuronal application]"*, *Transactions on Biomedical Engineering - IEEE*, 37 (11): 1189-1120; 1990.
- (392.) Rul-05 Rullière, Claude: *"Femtosecond laser pulses - principles and experiments"*; New York, USA: Springer; 2005.
- (393.) Ryc-06 Rychly, Joachim: *"Symposium Interface Biology of Implants - Nachlese"*, *Biomaterialien*, 7 (2): 101-102; 2006.
- (394.) Sac-06 Sachs, Lothar; Hedderich, Jürgen: *"Angewandte Statistik"*; Methodensammlung Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
- (395.) Sam-05 Samii, Madjid; Freund, Hans-Joachim: *"Clinical Perspectives on Functional Restoration - from Neurobiology to Neurostimulation"*; Symposium of the International Neurobionics Foundation; (held 21-23 June 2005 International Neuroscience Institute Hannover, Germany), 2005.

- (396.) Sar-05 Sardesai, Y. N.: *"The international journal of artificial organs"*, Current science, 89 (10): 1650; 2005.
- (397.) Sca-03 Scanlab: *"Scanlab Installation und Inbetriebnahme HurrySCAN 14"*; Herstellerunterlagen: Scanlab AG, Puchheim/München; 2003.
- (398.) Scha-03 Schatt, Werner: *"Werkstoffwissenschaft"*; Weinheim: Wiley-VCH; 2003.
- (399.) Scha-06 Schanze, Thomas; Sachs, Helmut G.; Wiesenack, Christoph; Brunner, Ursula; Sailer, Heiko: *"Implantation and testing of subretinal film electrodes in domestic pigs"*, Experimental Eye Research, 82 (2): 332-340; 2006.
- (400.) Scha-92 Schaldach, Max: *"Electrotherapy of the heart: technical aspects in cardiac pacing"*; Berlin [u.a.]: Springer; 1992.
- (401.) Sche-04 Scheideler, L.; Sathe, S.; Rupp, F.; Wendel, H. P.; Jährling, J.; Gauglitz, G.; Geis-Gerstorfer, J.: *"Biofunctionalization of Dental Implant Surfaces by covalent coupling of Fibronectin"*, Biomaterialen, 5 (1): 84-85; 2004.
- (402.) Sche-06 Scheper, V.; Lenarz, Th; Stöver, T.: *"Effects of Combined treatment with electrical stimulation and dexamethadone on spiral Ganglion Cells in Deaffend Guinea Pigs"*, Biomaterialien, 7 (S1): 112; 2006.
- (403.) Sche-85 Schenk, R. K.: *"Bone response to grafts and implants"*; Proceedings of the 1985 International Symposium on Biomaterials, Taipeh, 25.-27.02.1985; Amsterdam: Elsevier, 123-136; 1985.
- (404.) Schl-07 Schlie, Sabrina; Ngezahayo, Anaclet; Ovsianikov, Aleksandr; Fabian, Tilman; Kolb, Hans-Albert; Haferkamp, Heinz; Chichkov, Boris N.: *"Three-Dimensional Cell Growth on Structures Fabricated from ORMOCER(R) by Two-Photon Polymerization Technique"*, Journal of Biomaterials Applications, 22 (3): 275 - 287; 2007.
- (405.) Schm-05a Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Thews, Gerhard: *"Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie"*; Heidelberg: Springer Medizin; 2005.
- (406.) Schm-93 Schmidt, Susan; Horch, Kenneth; Normann, Richard: *"Biocompatibility of silicon-based electrode arrays implanted in feline cortical tissue. - 1993"*, Journal of biomedical materials research (New York [u.a.]: Wiley), 27: 1393-1399; 1993.
- (407.) Schm-99 Schmitz, Klaus-Peter: *"Verbundprojekt: Implantierbare telemetrische Endosysteme ITES: Teilthema: Untersuchungen zur Biokompatibilität für das Packaging implantierbarer Sensoren; Schlußbericht"*. Rostock; 1999.
- (408.) Schn-06 Schnabelrauch, Matthias; Kautz, Armin: *"Biodegradable coatings with controlled antibiotic release"*, MEDTEC, Tagungsband Konferenz und Messe MEDTEC, Stuttgart, 7.-9.03.2006; 2006.



- (409.) Schoo-05 Schoonderbeek, A.; Bärsch, N.; Klug, U.; Otte, F.; Siegel, F.; Stute, U.: *"Laser Processing of Materials in Micro System Technology"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 585-588; 2005.
- (410.) Schu-06 Schulz, Michaela: *"Surface modification of biomaterials"*, Medizinische Hochschule Hannover, Biomaterials-Synthesis, Processing and Biological Evaluation; Workshop 29.03.2006, Hannover; 2006.
- (411.) Schü-02 Schüttler, Martin: *"Dreidimensionale Formgebung von planaren Mikroelektroden zur Optimierung der Signalableitung und Stimulation am peripheren Nerven"*; Stuttgart: Fraunhofer-IRB-Verlag; 2002.
- (412.) Schü-05 Schünemann, Volker: *"Biophysik: eine Einführung"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2005.
- (413.) Schul-05 Schuldt, T.; Kramp, B.; Dommerich, St; Crusius, S.: *"Mikrobielle Besiedlung von Stimmprothesen aus Silikongummi im zeitlichen Verlauf"*, Biomaterialen, 6 (1): 48-49; 2005.
- (414.) Schw-01 Schwahn, Hartmut N.; Gekeler, Florian; Kohler, Konrad; Kobuch, Karin; Sachs, Helmut G.; Schulmeyer, Frank; Jakob, Wolfgang; Gabel, Veit-Peter ; Zrenner, Eberhart: *"Studies on the feasibility of a subretinal visual prosthesis: data from Yucatan micropig and rabbit"*, Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, 239 (12): 961-967; 2001.
- (415.) Schw-05 Schwarz, M.; Hild, O. R.; Todt, U.; Amelung, J.: *"Solving the interconnection problem of flexible multielectrode arrays by use of addressable organic semiconductor stimulator cells"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 274-279; 2005.
- (416.) Sel-00 Selvakumaran, Jamuna; Michael, P. Hughes; David, J. Ewins; Peter, R. Richards: *"Biocompatibility Studies of Materials used for Chronically Implantable Microelectrodes"*, 1st annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine & Biology, 12-14 Oktober 2000, Lyon/France: 521-525; 2000.
- (417.) Sel-94 Seldon, H. L.; Dahm, M. C.; Clark, G. M.; Crowe, S.: *"Silastic with polyacrylic acid filler: swelling properties, biocompatibility and potential use in cochlear implants"*, Biomaterials, 15 (14): 1161-1169; 1994.
- (418.) Sen-05 Senn, Pascal; Kompis, Martin; Vischer, Mattheus; Haeusler, Rudolph: *"Minimum Audible Angle, Just Noticeable Interaural Differences and Speech Intelligibility with Bilateral Cochlear Implants Using Clinical Speech Processors"*, Audiology and Neurotology, 10: 342-352; 2005.
- (419.) Seo-05a Seo, J. M.; Kim, K. A.; Kim, E. T.; Paik, S. J.; Koo, K. I.; Cho, D. I.; Kim, S. J.; Chung, H.: *"Implantation of the Polyimide Electrode Array for the Electrical Stimulation of the Retina: Epiretinal and Subretinal Approaches"*, EMBEC '05 : 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 4360-4363; 2005.

- (420.) Seo-05b Seo, J. M.; Kim, S. J.; Chung, H.; Kim, E. T.; Paik, S. J.; Koo, K. I.; Cho, D. I.: *"Biocompatibility of polyimide microelectrode array for retinal stimulation"*; Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic; Prag: EMBEC'05, IFMBE, 185-189; 2005.
- (421.) Ser-03b Serbin, J.; Egbert, A.; Ostendorf, A.; Chichkov, B. N.; Houbertz, R.; Domann, G.; Schulz, J.; Cronauer, C.; Fröhlich, L.; Popall, M.: *"Femtosecond laser-induced two-photon polymerization of inorganic organic hybrid materials for applications in photonics"*, Opt. Lett., 28 (5): 301 - 303; 2003.
- (422.) Ser-04 Serbin, Jesper Juul: *"Fabrication of photonic structures by two-photon polymerization"*; Dissertation Universität Hannover; Göttingen: Cuvillier; 2004.
- (423.) Sha-82 Shamma-Donoghue, S. A.; May, G. Cotter N.; White, R. L.; Simmons, F. B.: *"Thin-Film Multielectrode Arrays for a Cochlear Prosthesis"*, IEEE transactions on electron devices, 29 (1): 136-144; 1982.
- (424.) Sha-96 Shanklin, Douglas R.; Smalley, David L.: *"Silicone Immunopathology"*, Science & Medicine, 3 (5): 22-31; 1996.
- (425.) She-02 Sherlock, Richard J.; Bhogal, Daphne N.; Ball, Michael; Glynn, Thomas J.: *"Cell growth on surface modified medical polymers"*, Opto-Ireland 2002: Optics and Photonics Technologies and Applications, 4876 (2): 11-17; 2002.
- (426.) She-93 Shepherd, R. K.; Hatsushika, S.; Clark, G. M.: *"Electrical stimulation of the auditory nerve: The effect of electrode position on neural excitation"*, Hearing research, 66 (1): 108-120; 1993.
- (427.) Shr-00 Shreir, L. L.; Jarman, R. A.; Burstein, G. T.: *"Corrosion - Metal-Environment Reactions and Corrosion Control"*; Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 2000.
- (428.) Shr-05 Shroff, K.; Rühle, J.; Biesalski, M.: *"Towards cell-based microsystems: Cell-adhesion on polymerized peptide-amphiphilic microstructures"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 769-772; 2005.
- (429.) Sht-03 Shtilman, Michail Isaakovic: *"Polymeric Biomaterials - Part I: Polymer implants"*; Utrecht [u.a.]: VSP; 2003.
- (430.) Shu-05 Shukla, Anuj ; Türk, Holger; Haag, Rainer; Rehage, Heinz: *"Characterization of Core-Shell Dendritic Nanoparticles as Potential Drug Carrier: Laser Light Scattering"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 161; 2005.
- (431.) Sie-04 Siegel, Jaques; Kahrs, Lüder: *"Elektronische Implantate"*; Seminar Robotik und Automation; Institut für Prozessrechenstechnik, Automation und Robotik, Universität Karlsruhe; 2004.

- (432.) Sil-03 Silbernagl, Stefan; Despopoulos, Agamemnon: *"Taschenatlas der Physiologie"*; New York: Thieme; 2003.
- (433.) Sil-99 Silver, Frederick H.; Christiansen, David L.: *"Biomaterials science and biocompatibility"*; New York [u.a.]: Springer; 1999.
- (434.) Sim-66 Simmons, F. B.: *"Electrical stimulation of the auditory nerve in man"*, Arch Otolaryngol, 84: 2-54; 1966.
- (435.) Sla-04 Slavcheva, E.; Vitushinsky, R.; Mokwa, W.; Schnakenberg, U.: *"Sputtered Iridium Oxide Films as Charge Injection Material for Functional Electrostimulation"*, Electrochemical Society: Journal of the Electrochemical Society, 151 (7): E226; 2004.
- (436.) Sma-05 Smausz, T.; Hopp, B.; Kresz, N.; Kecskeméti, G.; Bor, Z.: *"Pulsed Laser Deposition of Biological and Biocompatible Thin Layers"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 1017-1022; 2005.
- (437.) Sous-03 Sousa, J. Eduardo; Serruys, Patrick W.; Costa, Marco A.: *"Clinical Cardiology: New Frontiers - New Frontiers in Cardiology: Drug-Eluting Stents: Part I"*, Circulation, 107 (17): 2274-2279; 2003.
- (438.) Ste-01 Steffen, Joachim: *"Biokompatible diamantartige Kohlenstoffschichten auf Polymersubstraten"*; BMBF-Projekt im Förderprogramm 'Anwendungsorientierte Forschung und Entwicklung an Fachhochschulen': Fachhochschule Mannheim; 2001.
- (439.) Ste-05 Sternberg, Katrin; Schmitz, Klaus-Peter: *"Entwicklung eines biodegradierbaren Drug-Eluting Stents auf Basis von Poly-L-lactid und Disulfiram"*, Biomaterialien, 6 (3): 207; 2005.
- (440.) Ste-06 Sternberg, Katrin: *"Drug-Eluting Stents - eine innovative Lösung für verschiedene Anwendungen in der Humanmedizin"*; DECHEMA - Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.; Vortragsveranstaltung 15.02.2006, Frankfurt/Main; 2006.
- (441.) Stei-03 Steinhausen, Michael; Gulbins, Erich; Alzheimer, Christian: *"Medizinische Physiologie"*; Landsberg: ecomed; 2003.
- (442.) Stei-05 Steinert, C.; de Heij, B.; Koltay, P.; Sandmaier, H.; Zengerle, R.: *"TopSpot Vario: New Method for Parallel Nanoliter Dosing by Direct Liquid Displacement"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 731-734; 2005.
- (443.) Ster-05a Sternberg, K.; Stöver, T.; Schmohl, K.; Lenarz, T.; Schmitz, K. P.: *"Functionalization of cochlea-implant surfaces for focused local pharmacotherapy of the inner ear/Gezielte lokale Pharmakotherapie des Innenohres durch Funktionalisierung von Cochlear-Implantatoberflächen"*, Biomaterialien, 6 (1): 50-51; 2005.

- (444.) Ster-05b Sternberg, K.; Langer, T.; Bock, R.; Borck, A.; Schmitz, K. P.: *"In vitro Drug Release from Tretinoin-based Drug-Eluting Stents"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 1607-1608; 2005.
- (445.) Sti-02 Stieglitz, Thomas; Meyer, W.: *"Aktive Neuroimplantate für die Neuroprothetik"*; VDE-Kongress NetWorlds - Leben und Arbeiten in vernetzten Welten, Fachtagungsberichte der DGBMT, GMM, GMA (21.-23.10. 2002, Dresden); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 19-25; 2002.
- (446.) Sti-05a Stieglitz, Thomas: *"Biomedizinische Mikrosysteme in Neuroprothesen und Human-Computer-Interfaces"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 261-266; 2005.
- (447.) Sti-96 Stieglitz, Thomas; Blau, Cornelia ; Meyer, Jörg-Uwe: *"Flexible, Light-Weighted Electrodes to Contact the Peripheral Nervous System"*, 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Amsterdam: 363-364; 1996.
- (448.) Sti-97b Stieglitz, Thomas; Blau, Cornelia; Beutel, H.; Keller, R.; Meyer, Jörg-Uwe: *"Konzeption und Entwicklung von flexiblen Simulatorstrukturen innerhalb eines Retina Implantat Systems"*, Biomedizinische Technik/Ergänzungsband, 42: 458-459; 1997.
- (449.) Sti-99 Stieglitz, Thomas; Meyer, Jörg-Uwe: *"Flexible Multikanal-Mikroelektroden für die Neuroprothetik"*, Kongress AUTOMED '99, Darmstadt: 67-68; 1999.
- (450.) Sto-75 Stoeckert, Klaus: *"Kunststoff-Lexikon"*, München: Hanser; 1975.
- (451.) Stö-05 Stöver, Timo; Paasche, Gerrit; Lubatschowski, Holger; Breitenfeld, Patrick; Fabian, Tilman; Ripken, Tammo; Lenarz, Thomas: *"Using a fs Laser for Modification of Cochlear Implant Electrode Arrays - Modifikation von Cochlear Implantat Elektroden mittels fs-laser"*, Biomaterialien, 6 (1): 52-53; 2005.
- (452.) Stö-06 Stöver, Timo; Hofmann, Nicola; Hoffmann, Andrea; Gros, Gerry; Paasche, Gerrit; Lenarz, Thomas: *"Neuronal Differentiation Induced by Transgenic Cells Expressing Neurotrophic Factors on the Surface of Cochlea Implant Materials"*, Biomaterialien, 7 (S1): 119; 2006.
- (453.) Stö-07a Stöver, Timo; Paasche, Gerrit; Lenarz, Thomas; Ripken, Tammo; Breitenfeld, Patrick; Lubatschowski, Holger; Fabian, Tilman: *"Development of a drug delivery device: using the femtosecond laser to modify cochlear implant electrodes"*, Cochlear Implants International, 8 (1): 38-52; 2007.
- (454.) Stö-07b Stöver, Timo; Scheper, Verena; Diensthuber, M.; Lenarz, Thomas; Wefstaedt, Patrick: *"In vitro neurite outgrowth induced by BDNF and GDNF in combination with dexamethasone on cultured spiral ganglion cells"*, Laryngo- Rhino- Otologie, 86 (5): 352 - 357; 2007.

- (455.) Str-05 Streule, W.; Storz, M.; Gracki, S.; Ashauer, M.; Zengerle, R.; Koltay, P.: *"Kontaktfreie und medienunabhängige Volumenbestimmung in Nanoliter Dispensern"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 701-704; 2005.
- (456.) Str-06 Streppel, Michael; Walger, Martin; Wedel, Hasso von; Gaber, Elisabeth: *"Hörstörungen und Tinnitus"*; Berlin: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Robert Koch-Inst./Statistisches Bundesamt, Heft 29; 2006.
- (457.) Suc-05 Suchý, T.; Balík, K.; Sochor, M.; Cerný, M.; Sedláček, R.; Pesáková, V.; Hulejová, H.: *"Glass Fibers and Polysiloxanes Based Composite Materials for Biomedical Applications"*; Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic; Prag: EMBEC'05, IFMBE, 197-200; 2005.
- (458.) Sud-01 Sudau, Alfred: *"Brain Surgery Monitor: ein 20-Kanal-Meßsystem zur intraoperativen Ableitung evozierter Potentiale von der Hirnoberfläche und zur kortikalen Stimulation bei neurochirurgischen Eingriffen am Gehirn"*; Dissertation, Universität Düsseldorf; 2001.
- (459.) Sze-03 Szewzyk, U.; Szewzyk, R.: *"Biofilme - die etwas andere Lebensweise"*, BIoSpektrum, 9: 253–255; 2003.
- (460.) Sze-06 Szentivanyi, Andreas; Haverich, Axel; Klein, H. M.; Rychly, Joachim; Glasmacher, Birgit: *"Clamped Circular elastic diaphragms as substrates in cardiovascular functional Tissue Engineering"*, Biomaterialien, 7 (S1): 109; 2006.
- (461.) Tad-04 Tadic, D.; Welzel, T.; Seidel, P.; Wüst, E.; Dingeldein, E.; Epple, M.: *"Controlled release of gentamicin from biomimetic calcium phosphate in vitro. Comparison of four different incorporation methods"*, Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, 35 (12): 1001-1005; 2004.
- (462.) Tau-01 Tauber, Stefan; Baumgartner, Reinhold; Schorn, Karin; Beyer, Wolfgang: *"Lightdosimetric Quantitative Analysis of the Human Petrous Bone: Experimental Study for Laser Irradiation of the Cochlea"*, Lasers in surgery and medicine, 28 (1): 18-26; 2001.
- (463.) Tau-03 Tausch, M. W. ; Wacker GmbH: *"DiSiDo, Didaktische Silikon Dokumentation"*. CD-ROM, Universität Duisburg und Wacker-Chemie GmbH München; 2003.
- (464.) Tha-01 Thales Laser: *"User Manual of Thales Lasersystems BRIGHT"*; Herstellerunterlagen: Thales Laser, Elancourt/France; 2001.
- (465.) The-01 Thews, Gerhard; Vaupel, Peter; Thews, Vaupel: *"Vegetative Physiologie"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2001.
- (466.) Tho-04 Thomas, P.; Maier, S.; Summer, B.: *"Allergic reactions to metal implants"*, Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, 35 (12): 997-1000; 2004.

- (467.) Thu-06 Thull, Roger; Gradinger, Reiner: *"Editorial"*, Biomaterialien, 7 (S1); 2006.
- (468.) Tom-90 Tomanek, Andreas: *"Silikone und Technik: ein Kompendium für Praxis, Lehre und Selbststudium"*; München [u.a.]: Hanser; 1990.
- (469.) Tön-05 Tönshoff, Hans-Kurt; Stute, Uwe; Otte, Frank; Meyer, F.; Gollapudi, Satyanarayana: *"Microstructuring of thin film nano-coatings and modification of functional surfaces by UV-laser radiation"*, 5th International Conference THE Coatings, 5.-7. October 2005, Chalkidiki, Greece: 217-227; 2005.
- (470.) Tra-05 Trautmann, A.; Heuck, F.; Mueller, C.; Ruther, P.; Paul, O.: *"Microneedle Arrays Replicated Using Vacuum Casting and Hot Embossing"*, Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 589-592; 2005.
- (471.) Tro-03 Troyk, Philip; Bak, Martin; Berg, Joshua; Brdaley, David; Cogan, Stuart; Erickson, Robert; Kufa, Conrad; McCreery, Douglas; Schmidt, Edward; Towle, Vernon: *"A Model for Intracortical Visual Prosthesis Research"*, Artificial Organs, 27 (11): 1005-1015; 2003.
- (472.) Tyk-00 Tykocinski, Michael; Cohen, Lawrence T.; Pyman, Brian C.; Roland Jr, Thomas; Treaba, Claudia; Palamara, Joseph; Dahm, Markus C.; Shepherd, Rober K.; Xu, Jin; Cowan, Robert S.; Cohen, Noel L.; Clark, Graem M.: *"Cochlear Implants - Comparison of Electrode Position in the Human Cochlea Using Various Perimodiolar Electrode Arrays"*, American journal of otology, 21 (2): 205-211; 2000.
- (473.) Ulu-05 Uludag, Hasan; Bansal, Geeti; Gittens, Sebastien A.; Wright, Jennifer E. I.; Kucharski, Cezary: *"Desinging Proteins für Hydroxyapatite Affinity: An Approach to Control the Delivery of Bone Therapeutics"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 46; 2005.
- (474.) Vee-05 Veerathu, S.; Rienen, U. van: *"Modellierung und Simulation abgerollter Cochlea Implantate mit endostealer Elektrode"*, Biomaterialien, 6 (1): 58-59; 2005.
- (475.) Ver-01 Vermette, Patrick: *"Biomedical applications of polyurethanes"*; Georgetown, Texas, USA: Landes Bioscience [u.a.]; 2001.
- (476.) Vis-04 Vischer, M.; Kompis, M.; Seifert, E.; Häusler, E.: *"Das Cochlea-Implantat - Entwicklung von Gehör und Sprache mit einem künstlichen Innenohr"*, Therapeutische Umschau, 61 (1): 53; 2004.
- (477.) Vog-04 Vogt, Felix; Stein, Andreas; Rettmeier, Gösta; Krott, Nicole; Hoffmann, Rainer; Dahl, Jürgen vom ; Bosserhoff, Anja-Katrin; Michaeli, Walter; Hanrath, Peter; Weber, Christian; Blindt, Rüdiger: *"Long-term assessment of a novel biodegradable paclitaxel-eluting coronary poly(lactide) stent"*, European Heart Journal (Oxford: Oxford Univ. Press), 25 (15): 1330-1340; 2004.

- (478.) Vog-05a Vogt, S.; Gopp, U.; Seide, P.; Kühn, K. D.: *"PALASEPT - A Bone Substitute as a Resorbable Drug Carrier"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 32; 2005.
- (479.) Vog-05b Vogt, S.; Kühn, K. D.; Gopp, U.; Schnabelrauch, M.: *"Resorbable Antibiotic Coatings for Bone Substitutes and Implantable Devices"*, Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, 36 (12): 814-819; 2005.
- (480.) Vol-05 Volkenstein, Stefan: *"Das Wachstumsverhalten von Nucleus-cochlearis-Zellen auf verschiedenen Halbleitermaterialien"*. Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg; 2005.
- (481.) Vor-75 Voronkov, Michail Grigor'evic: *"Silizium und Leben: Biochemie, Toxikologie u. Pharmakologie d. Verbindungen d. Siliziums"*, Berlin: Akad.-Verlag; 1975.
- (482.) Wag-04 Wagner, Volker; Wechsler, Dietmar; Deutschland, Technologiezentrum Physikalische Technologien: *"Zukünftige Technologiefrüherkennung"*; Technologieanalyse - Nanobiotechnologie II: Anwendungen in der Medizin und Pharmazie Düsseldorf: VDI - Zukünftige Technologien Consulting der VDI Technologiezentrum GmbH; 2004.
- (483.) Wal-00 Walboomers, X. F.; Ginsel, L. A.; Jansen, J. A.: *"Early spreading events of fibroblasts on microgrooved substrates"*, Journal of Biomedical Materials Research, 51 (3): 529-534; 2000.
- (484.) Wal-01 Walboomers, X. F.; Jansen, J. A.: *"Cell and tissue behavior on micro-grooved surfaces"*, Odontology, 89: 2-11; 2001.
- (485.) Wal-05 Walter, M. von; Erli, H. J.; Ragoss, C.; Maier, H. R.; Steffens, G. C. M.: *"Porous TiO<sub>2</sub>/glass ceramic filled with heparinized collagen as a reservoir for the osteoinductive factor BMP-2"*; 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications (held 21.-23. Sept. 2005, Organizing Committee: Epple, M. et al.); Essen, 167; 2005.
- (486.) Wal-93 Waldeyer, Anton; Mayet, Anton: *"Allgemeine Anatomie, allgemeine Histologie, allgemeine Embryologie, Rücken, Bauch, Becken, Bein"*; Berlin [u.a.]: de Gruyter; 1993.
- (487.) Wal-98 Walboomers, X. F.; Croes, H. J. E.; Ginsel, L. A. ; Jansen, J. A.: *"Microgrooved subcutaneous implants in the goat"*, Journals of Biomedical Materials Research, 42 (4): 634-641; 1998.
- (488.) Wal-99a Walboomers, X. F.; Croes, H. J. E.; Ginsel, L. A.; Jansen, J. A.: *"Contact guidance of rat fibroblasts on various implant materials"*, Journal of Biomedical Materials Research, 47 (2): 204-212; 1999.
- (489.) Wal-99b Walboomers, X. F.; Monaghan, W.; Curtis, A. S. G.; Jansen, J. A.: *"Attachment of fibroblasts on smooth and microgrooved polystyrene"*, Journal of Biomedical Materials Research, 46 (2): 212-220; 1999.

- (490.) Wan-03 Wang, J. H. C.; Jia, F.; Gilbert, T. W.; Woo, S. L. Y.: *"Cell orientation determines the alignment of cell-produced collagenous matrix"*, Journal of Biomechanics, 36: 97-102; 2003.
- (491.) Web-88 Webster, John G.; Calkins, Jerry M.; Neuman, Michael R.; Park, Joon B.; Sternick, Edward S.: *"Encyclopedia of medical devices and instrumentation"*; New York, USA [u.a.]: Wiley; 1988.
- (492.) Wec-01 Weckenmann, Albert: *"Geometrische Produktspezifikation (GPS): Kurs für technische Universitäten"*; Erlangen [u.a.]: Lehrstuhl Qualitätsmanagement und Fertigungsmesstechnik (QFM) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; 2001.
- (493.) Wef-05 Wefstaedt, Patrick; Scheper, Verena; Lenarz, Thomas; Stöver, Timo: *"Brain-derived neurotrophic factor/glia cell line-derived neurotrophic factor survival effects on auditory neurons are not limited by dexamethasone"*, Neuroreport, 16 (18): 2011 - 2014; 2005.
- (494.) Wef-06a Wefstaedt, Patrick: *"Untersuchungen zu trophischen und protektiven Effekten neurotropher Faktoren (Brain-derived neurotrophic factor, Glial cell line-derived neurotrophic factor), des Glukocorticoids Dexamethason sowie elektrischer Stimulation auf kultivierte Spiralganglienz"*; Dissertation, Hannover: Tierärztliche Hochschule und Medizinische Hochschule Hannover; 2006.
- (495.) Wef-06b Wefstaedt, Patrick; Scheper, Verena; Rieger, H.; Lenarz, Thomas; Stöver, Timo: *"Neurotrophic factors of the GDNF family and their receptors are detectable in spiral ganglion cells of normal hearing as well as of deafened rats"*, Laryngo- Rhino- Otologie, 85 (11): 802 - 808; 2006.
- (496.) Weil-05 Weiler, S.; Stollhof, J.: *"Neue Laser für die industrielle Mikromaterialbearbeitung"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 365-366; 2005.
- (497.) Weis-05 Weise, F.; Burgold, J.; Dressler, L.; Wurmus, H.; Ambacher, O.: *"Dosierung von Flüssigkeiten im Pikoliterbereich"*; Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 697-699; 2005.
- (498.) Wel-02 Welle, A.; Gottwald, E.; Weibzahn, K. F.: *"Patterned Polymer Surfaces for cell Culture Applications"*, Biomedizinische Technik, 47 (1, Ergänzungsband): 401-403; 2002.
- (499.) Wen-36 Wenzel, R. N.: *"Resistance of solid surfaces to wetting by water"*, Ind. Eng. Chem., 28: 988-994; 1936.
- (500.) Wes-01 Westhofen, Martin: *"Hals-Nasen-Ohrenheilkunde systematisch"*; Boston: UNI-MED-Verlag; 2001.
- (501.) Wess-05 Wessling, B.; Hungar, K.; Mokwa, W.; Slavcheva, U.; Schnakenberg, U.: *"Sputtered Iridium Oxide as a Top Layer of Stimulating 3D Microelectrodes in Retina Implants"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 842-843; 2005.



- (502.) Wev-36 Wever, E. G.; Bray, C. W.: *"The nature of bone conductions shown in the electrical response of the cochlea"*, Ann Otol Rhinol Laryngol, 45: 822; 1936.
- (503.) Wik-10a Wikipedia: *"Blut-Hirn-Schranke"*, Wikipedia Online Enzyklopädie; <http://de.wikipedia.org> (15.1.2010); 2010.
- (504.) Wik-10b Wikipedia: *"Elektrische Leitfähigkeit"*, Wikipedia Online Enzyklopädie; <http://de.wikipedia.org> (25.2.2010); 2010.
- (505.) Wil-05a Wilke, N.; Hoffmann, D.; Morrissey, A.: *"Silicon Microneedle Formation Using Modified Mask Designs Based on Convex Corner Undercut"*, Mikrosystemtechnik Kongress 2005 (10.-12.10. 2005, Freiburg); Berlin [u.a.]: VDE-Verlag, 593-596; 2005.
- (506.) Wil-05b Wilke, N.; O'Brien, J.; Casey, G.; Doody, T.; Soden, D.; Morrissey, A.: *"Influence of Electrode Design on Electric Field Distribution During Electroporation"*, Proceedings of the IFMBE - EMBEC '05: 3rd European Medical & Biological Engineering Conference, November 20 - 25, 2005, Prague, Czech Republic: 415-420; 2005.
- (507.) Win-02 Wintermantel, Erich; Ha, Suk-Woo: *"Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren"*; Berlin [u.a.]: Springer; 2002.
- (508.) Win-96 Wintermantel, Erich; Ha, Suk-Woo: *"Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen: Implantate für Medizin und Umwelt"*; Berlin [u.a.]: Springer; 1996.
- (509.) Wir-04 Wireless Integrated MicroSystems: *"WIMS ERC Annual Report 2004 - Biomedical Sensors and Subsystems"*: Wireless Integrated MicroSystems Engineering Research Center, Ann Arbor/Michigan USA: 72-100; 2004.
- (510.) Wir-05 Wireless Integrated MicroSystems: *"WIMS ERC Annual Report 2005 - Biomedical Sensors and Subsystems"*: Wireless Integrated MicroSystems Engineering Research Center, Ann Arbor/Michigan USA: 65-84; 2005.
- (511.) Wir-06 Wireless Integrated MicroSystems: *"WIMS ERC Annual Report 2006 - Biomedical Sensors and Subsystems"*: Wireless Integrated MicroSystems Engineering Research Center, Ann Arbor/Michigan USA: 63-84; 2006.
- (512.) Wis-06a Wissel, Kirsten; Wefstaedt, Patrick; Miller, J. M.; Lenarz, Thomas; Stöver, Timo: *"Differential brain-derived neurotrophic factor and transforming growth factor-beta expression in the rat cochlea following deafness"*, Neuroreport, 17 (12): 1297 - 1301; 2006.
- (513.) Wis-06b Wissel, Kirsten; Wefstaedt, Patrick; Rieger, H.; Miller, J. M.; Lenarz, Thomas; Stöver, Timo: *"Upregulation of glial cell line-derived neurotrophic factor and artemin mRNA in the auditory nerve of deafened rats"*, Neuroreport, 17 (9): 875 - 878; 2006.
- (514.) Wne-04 Wnek, Gary E.; Bowlin, Gary L.: *"Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering"*; New York [u.a.]: Dekker; 2004.

- (515.) Wol-05 Wolf, J. M.; Schwanewede, H.; Sternberg, K.; Behrend, D.: *"Drug release kinetics of coated dental implant neck region"*, Biomedizinische Technik (Ergänzungsband; Beiträge zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2005, 14. -17. September 2005 in Nürnberg; Berlin: Schiele Schön), 50: 546-547; 2005.
- (516.) Wol-98 Wolter, H.; Storch, W.; Schmitzer, S.; Geurtsen, W.; Leyhausen, G.; Maletz, R.: *"Neue biokompatible Dentalwerkstoffe auf ORMOCER-Basis"*; Band 4, Symposium 4: Werkstoffe für die Medizintechnik; Planck, H., Stallforth, H., Weinheim [u.a.]: Wiley-VCH, IV: 245-248; 1998.
- (517.) Xu-02 Xu, Chenyang; Lemon, William; Liu, Chang: *"Design and fabrication of a high-density metal microelectrode array for neural recording"*, Sensors and actuators Lausanne, 96 (1): 78-85; 2002.
- (518.) Yoo-00 Yoo, S. K.; Wang, G.; Rubinstein, J. T.; Vannier, M. W.: *"Three-Dimensional Geometric Modeling of the Cochlea Using Helico-Spiral Approximation"*, Institute of Electrical and Electronics Engineers: IEEE transactions on biomedical engineering, 47 (10): 1392-1402; 2000.
- (519.) Yoo-04 Yoo, S. K.; Wang, G.; Collison, F.; Rubinstein, J. T.; Vannier, M. W.; Kim, H. J.; Kim, N. H.: *"Neural Interfaces - Three-Dimensional Localization of Cochlear Implant Electrodes Using Epipolar Stereophotogrammetry"*, Institute of Electrical and Electronics Engineers: IEEE transactions on biomedical engineering, 51 (5): 838-846; 2004.
- (520.) Yos-03 Yoshinari, M.; Matsuzaka, K.; Inoue, T.; Oda, Y. Shimono M.: *"Effects of multigrooved surfaces on fibroblast behavior"*, Journal of Biomedical Materials Research, 65 (3): 359-368; 2003.
- (521.) You-05 Young, Thomas: *"An Essay on the Cohesion of Fluids"*, Philosophical Transactions of the Royal Society of London, The Royal Society, London, 95: 65-87; 1805.
- (522.) Zöl-63 Zöllner, F.; Keidel, W. D.: *"Gehörvermittlung durch elektrische Erregung des Nervus acusticus"*, Archiv für klinische und experimentelle Ohren-, Nasen- und Kehlkopf-Heilkunde; 1963.



# Lebenslauf

## Zur Person

Tilman Hermann Viktor Fabian  
geboren 30. Sept. 1968 in Hamburg  
wohnhaft in Hannover  
Familienstand: ledig, feste Lebensgemeinschaft, 2 Töchter

## Schulbildung

1975 - 1979 Grundschole Stapelfeld (bei Hamburg)  
1979 - 1986 Emil-von-Behring Gymnasium Ahrensburg-Großhansdorf (b. Hamburg)  
1986 - 1989 Gymnasium Heimgarten, Ahrensburg (b. Hamburg) mit Abschluss Abitur

## Wehrdienst

06/1989 - 08/1990 Jägerbataillon 66, Wentorf

## Hochschulstudium

10/1990 - 03/1997 Maschinenbaustudium in Hannover  
10/1999 - 07/2000 Fortsetzung und Abschluss (Dipl.-Ing.) des Studiums

## Berufspraxis

**08/2000 - 07/2006**

### **Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Biomedizintechnik**

der Leibniz Universität Hannover  
(Sprecher: Prof. Haferkamp, ab 04/2006 Fr. Prof. Glasmacher)  
(bis 07/2002 innerhalb des Instituts für Werkstoffkunde/Prof. Haferkamp)

ab 10/2001: **Geschäftsführer des Zentrums für Biomedizintechnik (ZBM)**

ab 10/2001: **Geschäftsführer des Sonderforschungsbereichs 599**

"Biomedizintechnik – Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen" (Sprecher: Prof. Lenarz, MHH-HNO)

ab 05/2004: **Sonderforschungsbereich-Transregio 37** (Initiative, **Geschäftsführung** bis 05/2006) "Funktionale Mikro- und Nanosysteme für die Medizin - Rekonstruktion biologischer Funktionen" (Hannover-Aachen-Rostock; Sprecher: Prof. Haverich, MHH-HTTG)

ab 08/2005: (zusätzlich) **Projektzentrum für Biomedizinische Technik und Innovation (BiomeTI), Geschäftsführung**  
(Sprecher des Vorstands BiomeTI e.V.: Prof. Schönermark)

**08/2006 – 1/2007**

### **Projektzentrum BiomeTI als Geschäftsführer**

(anteilig freigestellt für Fortsetzung div. Aktivitäten und der Geschäftsführung des ZBM, z.B. SFB 599, SFB-TR 37)

**seit 02/2007**

### **Medizinische Hochschule Hannover als Business Manager/**

**Geschäftsführer des Exzellenzclusters REBIRTH** („From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“, Sprecher Prof. Haverich, MHH-HTTG)

Hannover, 20.12.2010

Tilman Fabian

