

# Nanoklädda elektroder som kan läsa av och stimulera nervsystemet: ÄR DETTA MÖJLIGT?

I dag används ett fåtal olika elektrodkonstruktioner för exempelvis behandling av symtom hos Parkinsonpatienter. Framtidens vidareutveckling av sådana elektroder går mot en ultratunn elektrod i mikrostorlek, tänkt att användas för långtidsimplantation i hjärna och ryggmärg. Dessa "state-of-the-art"-elektroder kan komma att hjälpa patienter med svåra funktionshinder, kronisk smärta, depression, epilepsi och neurodegenerativa sjukdomar. Elektrodernas uppgift är att skicka och ta emot elektriska signaler i det centrala nervsystemet. Tekniken, som kallas för Brain Machine Interface (BMI), väntas även revolutionera studier av fundamentala neurofysiologiska funktioner som minne och inlärning, då detta kommer att kunna studeras på vakna djur. Därmed öppnas helt nya möjligheter att förstå hur hjärnan fungerar, samt att utveckla nya terapeutiska metoder, menar **Cecilia Eriksson Linsmeier** och **Lina Gällentoft**, Neuronano Research Center, Lunds universitet. Kanske kommer blinda att kunna se, döva att höra och rörelsehindrade att gå?

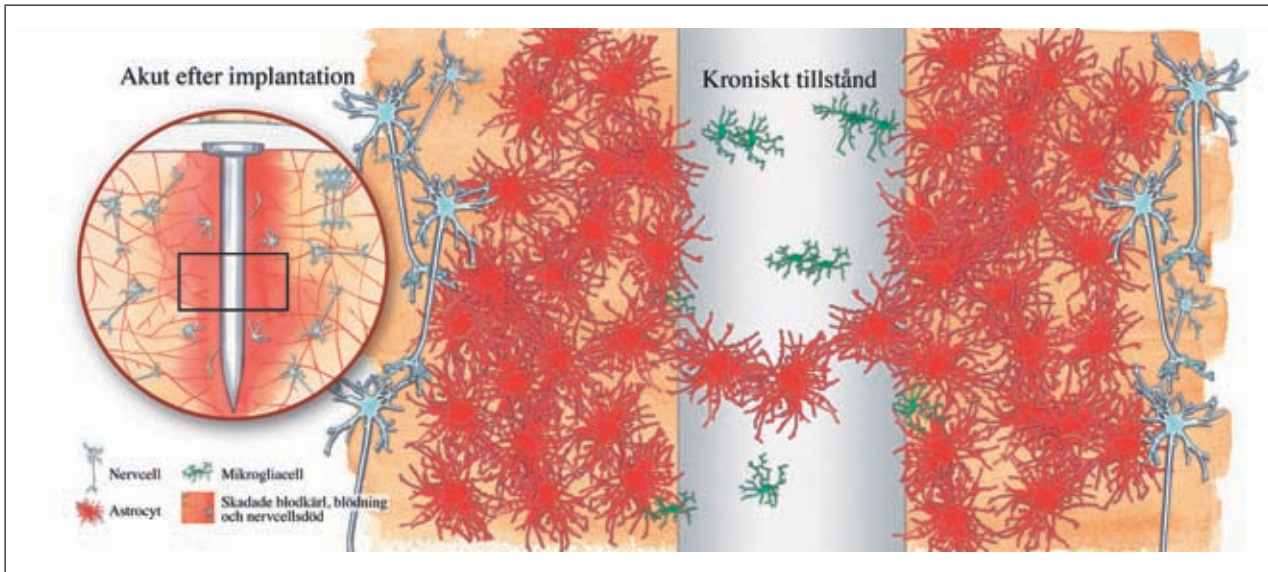
**Dagens implanterbara** BMI-elektroder, tänkta för forskning eller klinisk användning, fungerar tyvärr inte helt optimalt.<sup>1,2</sup> Ofta försämras funktionen över tid, då kontakten med individuella nervceller försvinner. Kontakten med enskilda nervceller är en förutsättning för att dessa elektroder ska fungera. Den försämrade funktionen beror förmodligen till största del på att elektroderna isoleras av reaktiva celler och inflammatorisk ärrvävnad som kapslar in elektroderna (Figur 1). Detta inflammatoriska förlopp leder till att nervcellerna antingen skjuts bort från elektroderna eller att de dör då de reaktiva cel-

lerna som utgör ärrvävnaden frisätter olika inflammatoriska faktorer. Att hjärnans vävnad reagerar på detta sätt och bildar ärrvävnad bestående av reaktiva inflammatoriska gliaceller beror förmodligen inte på att elektroderna tillverkas av ett icke-biokompatibelt material, utan snarare på dimension och design av dagens BMI-elektroder. Elektroderna som används i dag är nämligen relativt stora, stela och tunga och därmed inte helt skräddarsydda för ändamålet. Hjärnan utsätts för konstant rörelse (hjärtslag, andning, accelerationskrafter o.s.v.) och mycket tyder på att det är de rörelser och mikrokrafter

som uppstår mellan den implanterade, oflexibla elektroden och hjärnan som starkt påverkar det kroniska inflammatoriska svaret och därmed elektrodens funktion.

## FORSKNING MED FOKUS PÅ NY ELEKTRODDDESIGN

Neuronano Research Center (NRC) är ett tvärvetenskapligt forskningscentrum vid Lunds universitet som arbetar med att utveckla ny revolutionerande elektrod-design och teknik för framtidens implanterbara och biokompatibla BMI-elektroder. NRCs vision är att förbättra livskvaliteten för personer med funk-



Figur 1. Illustration av det inflammatoriska svaret i hjärnan efter implantation av dagens BMI-elektrod. Direkt efter implantation av elektroder i hjärnan sker en akut massiv blödning i implantationsområdet då blodkärl trasas sönder p.g.a. det direkta implantationstraumat (se "Akut efter implantation"). Det sker även en lokal celldöd, dels på grund av det faktiska traumat då elektroden implanteras, men även efter frisättning av toxiska substanser från blod och skadade celler. Detta leder till att mikroglia celler i hjärnvävnaden aktiveras. De aktiverade mikroglia cellerna fagocyterar ("äter upp") cellrester samt frisätter inflammatoriska mediatorer, som i sin tur aktiverar astrocyter. De reaktiva astrocyterna kapslar in elektroden för att skydda hjärnvävnaden från vidare skada och infektion. Över tid minskar de aktiverade mikroglia cellerna i antal, medan gliakapseln stabiliseras och kvarstår i vävnaden över lång tid (se "Kroniskt tillstånd"). Gliakapseln skjuter bort omkringliggande vävnad från elektroden, tillsammans med att en ganska stor andel av närliggande nervceller dör. Sammantaget leder detta till att elektrodens funktion försämras över tid då kontakten med individuella nervceller försämras eller försvinner. En nära kontakt mellan elektrod och nervcell (ca 50  $\mu\text{m}$ ) är en förutsättning för att dessa elektroder ska kunna stimulera eller registrera från nervcellerna. Då elektroden som används i dag är relativt stora, stela och tunga och därmed inte helt skräddarsydda för ändamålet resulterar detta i ett reaktivt glia ärr som är ca 100  $\mu\text{m}$  i diameter runt elektroden lång tid efter implantation i hjärnvävnaden.

Bild: Jerker Eriksson och Linda Carlsson.

**"Dessa innovativa elektroder är extremt tunna, flexibla och vävnadsvänliga och kan genom sin flexibilitet följa med hjärnans rörelser, t.ex. vid rotation, acceleration och vid andning och skadar då hjärnan minimalt."**

tionshinder och patienter med neurodegenerativa sjukdomar, genom att lyssna till, förstå och tala med nervsystemet med hjälp av BMI-elektroder. NRC startade 2006 med anslag från Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse och Vetenskapsrådet (VR, Linnaeus anslag) och koordineras av professor Jens Schouenborg. NRC är ett starkt forsknings- och innovationscentrum som innefattar ett unikt samarbete mellan fakulteterna för medicin, teknik, naturvetenskap samt humaniora och teologi vid Lunds uni-

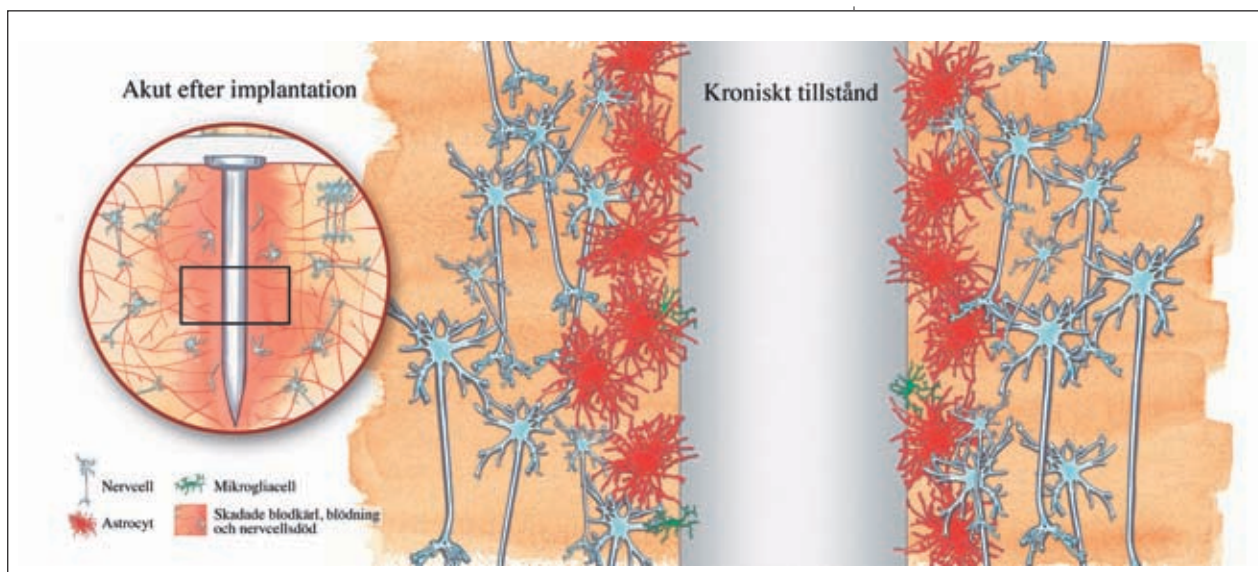
versitet. NRC är även partner i Nanometer Structure Consortium (nmC) vid Lunds universitet.

NRC har i tidigare studier visat att om man designar och tillverkar BMI-elektroder efter vissa specifika kriterier, kan man minimera det inflammatoriska svaret och få ett ökat antal nervceller extremt nära elektroden och därmed en förbättrad elektrod funktion över både kort och lång tid (Figur 2).<sup>3,5</sup> Dessa innovativa elektroder är extremt tunna, flexibla och vävnadsvänliga och kan ge-

nom sin flexibilitet följa med hjärnans rörelser, t.ex. vid rotation, acceleration och vid andning och skadar då hjärnan minimalt. Om dessa elektroder även kan placeras stabilt i förhållande till de nervceller man lyssnar och interagerar med, kan optimala BMI-elektroder skapas. Ett problem har dock varit att implantera dessa tunna och flexibla elektroder i den mjuka hjärnvävnaden. Detta har NRC löst genom att bädda in elektroderna i ett relativt hårt vävnadsvänligt material som upplöses efter implantation och med tid bryts ner inne i hjärnvävnaden.<sup>6,PI-P4</sup>

#### NANOKLÄDDA ELEKTRODER

För att kunna kommunicera med mycket små nervceller eller till och med grenar av nervceller, krävs det att man kommer extremt nära målområdet. Då kan BMI-elektroder klädda med skogar av flexibla nanopinnar vara rätt väg att gå. De flexibla nanopinnarna skulle dels kunna ge en hög mekanisk följsamhet samt en ökad vävnadsvänlighet, då hjär-



Figur 2. Illustration av det inflammatoriska svaret i hjärnan efter implantation av NRCs optimerade elektrod. Forskning inom NRC har i tidigare studier visat att om man designar och tillverkar elektroderna efter vissa specifika kriterier, kan man minimera det inflammatoriska svaret och få ett ökat antal nervceller väldigt nära elektroden och därmed en förbättrad elektrodfunktion över både kort tid (se "Akut efter implantation") och lång tid (se "Kroniskt tillstånd"). Dessa innovativa elektroder är extremt tunna, flexibla och vävnadsvänliga vilket i ett akut skede resulterar i ett minimalt initialt trauma och därmed skadas färre blodkärl vid implantation, färre mikroglia celler aktiveras vilket sammantaget med den optimerade elektroddesignen leder till en minskad total inflammation i implantationsområdet. P1-4

Bild: Jerker Eriksson och Linda Carlsson.

nan föredrar strukturerade ytor framför plana ytor. Nyligen publicerade NRC resultat från s.k. akutförsök där vi visar att BMI-elektroder klädda med nanopinnar och implanterade i hjärnbarken på försöksdjur kan ta upp signaler från nervceller. Detta innebär att NRC kunde presentera det första beviset på att det faktiskt går att registrera nervsignaler från en elektrod i nanometerstorlek.<sup>7</sup> För att dessa elektroder ska fungera kroniskt är det dock centralt att nanomaterialet, i detta fall nanopinnarna man klär elektroderna med sitter fast på elektroden och att nanomaterialet inte bryts ned över tid.

För några år sedan fanns det extremt få biokompatibilitetsstudier med information om hur hjärnvävnaden svarar på nanopinnar som på något sätt implanterats i hjärnan. Tilläggas bör att dessa nanopinnar morfologiskt sett liknar asbestfibrer. Asbestfibrers egenskaper är sedan tidigare kända och det är väl dokumenterat att dessa fibrer ger höga inflammatoriska svar i exponerade vävnader, ofta med cancer som följd.<sup>8</sup> Detta var bakgrunden till att NRC, tillsammans med nmC i Lund, startade arbetet med att studera ett s.k. "worst-case"-scenario på vuxna försöksdjur, d.v.s. vad

händer i vävnaden om nanopinnar skulle lossna från en nanowire-elektrod, vilket skulle leda till "fria" nanopinnar i hjärnan. Innan fler försök med nanowire-elektroder kunde utföras var det därför av största vikt att dessa säkerhetsstudier utfördes. Det var angeläget att studera om tillverkningsmaterial, täckmaterial, längd på nanopinnarna och tid i vävnaden spelade roll för vävnadssvaret efter implantation av fria nanopinnar.

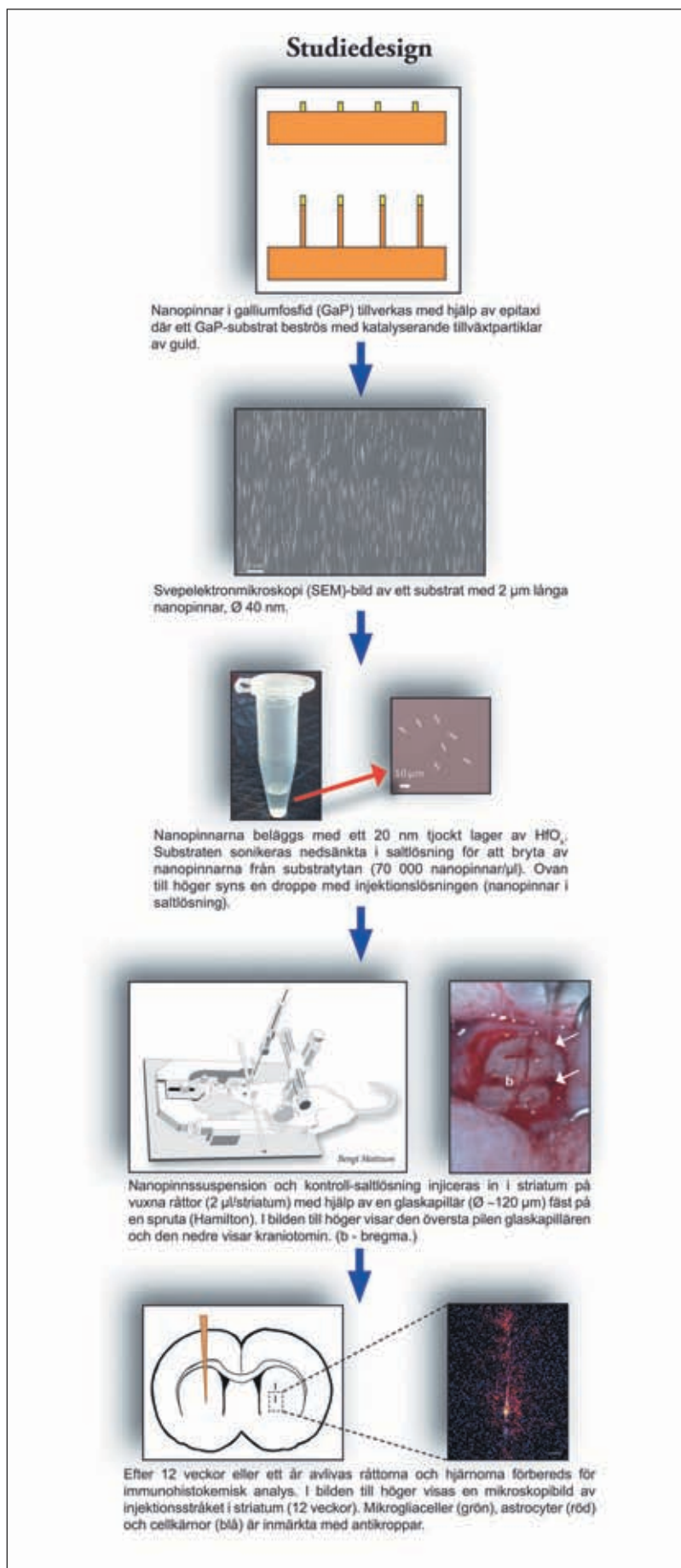
#### DEN FÖRSTA BOKOMPATIBILITETSSTUDIEN AV NANOPINNAR I HJÄRNAN

NRC publicerade år 2009 den första artikeln någonsin där detta "worst-case"-scenario studerades.<sup>9</sup> I denna studie implanterade man galliumfosfid (GaP) nanopinnar (2 µm långa, 80 nm i diameter) täckta med biokompatibelt kiseldioxid (SiO<sub>x</sub>, totaldiameter ~120 nm, för information om tillverkning av nanopinnar se Figur 3). Nanopinnarna var friflytande i saltlösning (70.000 nanopinnar/µl) och injicerades i ett specifikt område i hjärnan (striatum) på vuxna råttor. Som kontroll injicerades endast saltlösning. Överlevnadstiden på försöksdjuren var 1, 6 och 12 veckor. Nanopinnarna kunde visualiseras i injektionsområdet med hjälp av konfokal-

mikroskopi. Det inflammatoriska svaret undersöktes med immunohistokemi där markörer för mikroglia celler (ED1), reaktiva astrocyter (GFAP) samt nervceller (NeuN) användes. Även det totala antalet cellkärnor i injektionsområdet analyserades (DAPI).

#### RESULTAT FRÅN DEN FÖRSTA STUDIEN

Resultaten visade att trots att antalet inflammatoriska celler (mikroglia celler och astrocyter) var förhöjda efter en vecka, gick denna inflammatoriska reaktion ned med tiden (Figur 4). Vi fann ingen statistisk skillnad i nervcellantal mellan försök och kontroll vid någon av de tidpunkter som undersöktes. Dock fanns det en ökning av totalantalet cellkärnor jämfört med kontroll efter 12 veckor, vilket skulle kunna bero på en ökning av andra inflammatoriska celler i injektionsområdet. Vidare fann vi att ED1-positiva mikroglia celler kunde fagocytera ("äta upp") nanopinnarna, något som förstärktes över tid. Det fanns även resultat som tydde på att nanopinnarna kunde ta sig över blodhjärnbarriären och lämna hjärnan. Oroväckande var dock de resultat som visade att nanopinnarna degraderades över tid, vilket innebar att täckmaterialet, SiO<sub>x</sub>,



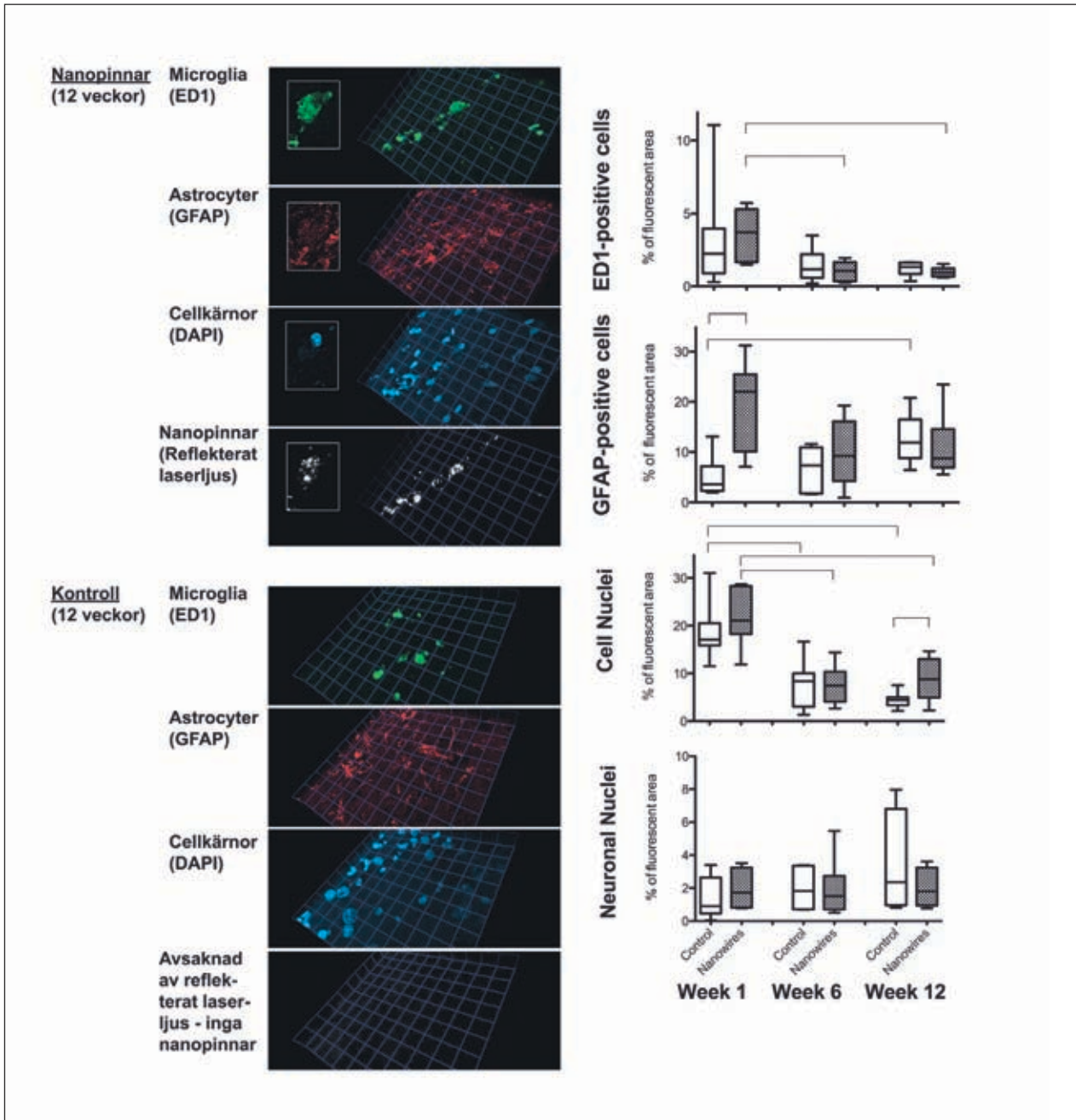
Figur 3. Studiedesignen för studie 1 och 2.<sup>9-10</sup>

inte var biostabilt efter implantation i hjärnan. Sammanfattningsvis visade studien dock inga tecken på subakut eller kronisk neurotoxicitet. Vår slutsats blev då att det var viktigt att utföra en ny studie, innehållande fler parametrar, men framförallt med nanopinnar belagda med ett biostabilt täckmaterial samt en längre överlevnadstid för att studera det kroniska svaret.

“De flexibla nanopinnarna skulle dels kunna ge en hög mekanisk följsamhet samt en ökad vävnadsvänlighet, då hjärnan föredrar strukturerade ytor framför plana ytor.”

**SPELAR LÄNGDEN PÅ NANOPINNAR NÅGON ROLL?**

Följaktligen påbörjades en ny studie 2011 med syfte att studera de kroniska vävnadssvaren samt att klargöra riskerna efter implantation av nanopinnar av olika längd.<sup>10</sup> Återigen injicerades friflytande nanopinnar till ett specifikt område i hjärnan (striatum) på vuxna försöksdjur (råttor). Nanopinnarna tillverkades av GaP och täcktes med det biostabila täckmaterialet hafniumoxid (HfO<sub>2</sub>) (Figur 3). Den slutliga diametern på nanopinnarna var 80 ± 5 nm och de tillverkades i tre olika längder; 2, 5 eller 10 µm. De friflytande nanopinnarna (70.000 nanopinnar/µl saltlösning) injicerades i striatum (2 µl/striatum). Överlevnadstiden var 12 veckor eller ett år. Det är noterbart att ett års överlevnad innebär ungefär halva livstiden för råttor, vilket betyder att vi studerade den verkligt kroniska effekten av nanopinnar i hjärnvävnad. Som tidigare an-



Figur 4. Studie 1. Till vänster: Konfokalbilder av hjärnvävnad 12 veckor efter implantation av 2 µm långa SiOx-klädda nanopinnar samt saltlösning som kontroll. Bilderna visar hur mikroglia (ED1, grön) ses överlappa med nanopinnar (reflekerande laserljus, vitt), vilket indikerar att mikroglia cellerna har fagocyterat ("ätit upp") nanopinnarna. Aktiverade astrocyter ses i rött (GFAP), samt alla cellkärnor i blått (DAPI). Till höger: Kvantifiering av mikroglia, astrocyter, cellkärnor och nervceller vid vecka 1, 6 och 12. Boxploten visar percentilerna (25, 50 och 75) med whiskers som visar max- och min-värdena. De horisontella linjerna indikerar signifikanta skillnader mellan grupperna. Graferna visar hur mikroglia cellerna minskar över tid. En minskning ses även för totalantalet cellkärnor för både kontroll och försöksgrupp. Dock ses en ökning av totalantalet cellkärnor i försöksgruppen jämfört med kontroll efter 12 veckor. Bilder och grafer tidigare publicerade i Nano Letters.<sup>9</sup>

vände vi oss av väl beprövad teknik för att analysera det inflammatoriska svaret, d.v.s. med hjälp av immunohistokemi och antikroppar mot mikroglia celler (ED1), reaktiva astrocyter (GFAP), nervceller (NeuN) och det totala antalet cellkärnorna (DAPI) (Figur 5).

**RESULTAT FRÅN ANDRA STUDIEN**

Resultatet från denna studie visade att längden på nanopinnar har stor betydelse för det inflammatoriska svaret samt för nervcellsöverlevnaden i hjärnvävnaden. Implanterade nanopinnar som var längre än 5 µm visade sig resul-

tera i ihållande inflammation (dock ej ökande över tid). Vid en längd på 10 µm, efter ett års överlevnad, fann vi även en signifikant minskning av antalet nervceller i injektionsstråket (Figur 5).

Oberoende av längd, var nanopinnarna fortfarande intakta efter ett år i väv-



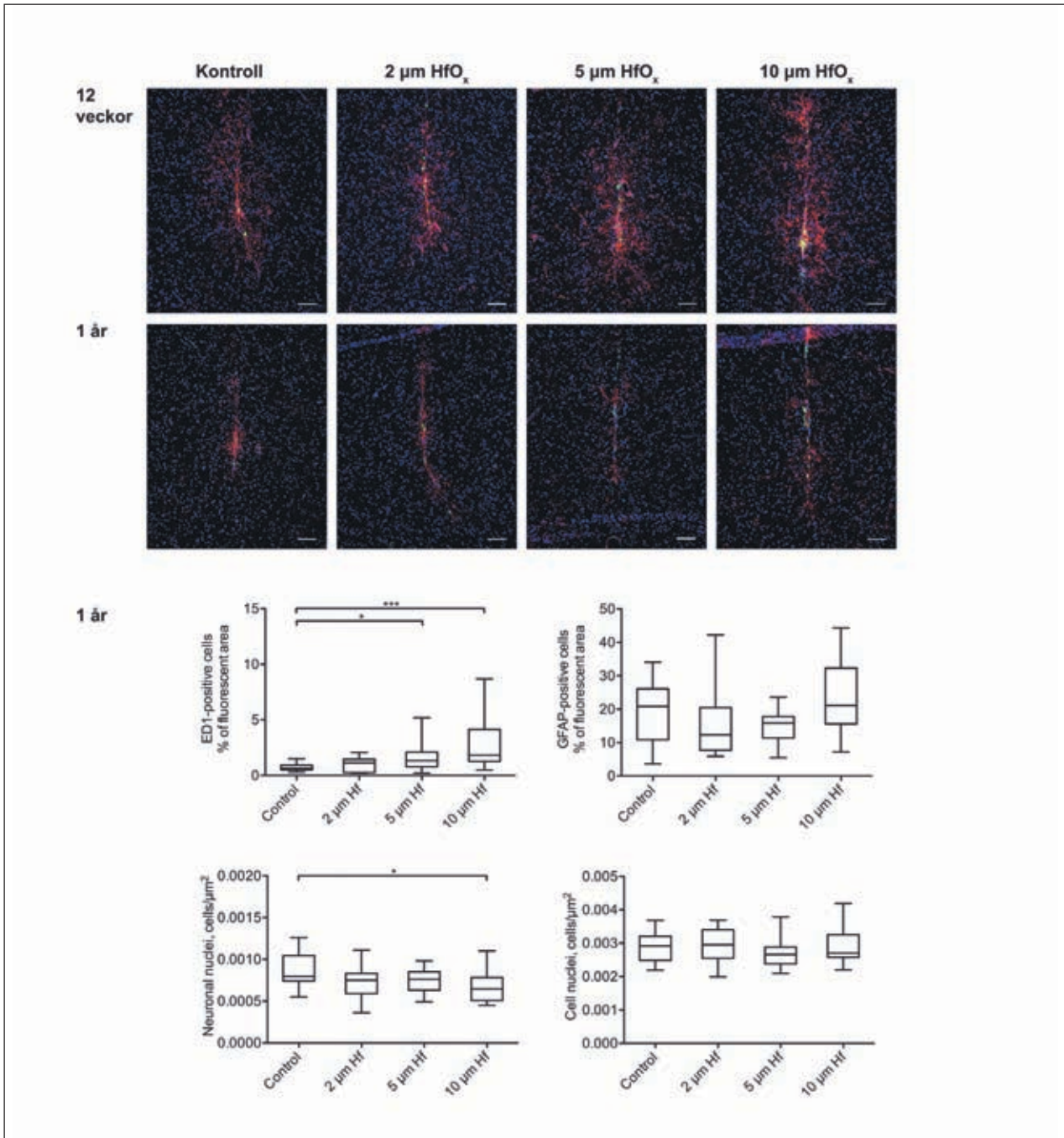
**NYHETS  
BREV  
BLÄDDERBAR  
PDF**

## **Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF**

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på [www.neurologiisverige.se](http://www.neurologiisverige.se) under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se) går det lika bra.



Pharma Industry Publishing AB  
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
telefon +46 8 570 10 520  
e-mail: [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se)  
Hemsida: [www.pharma-industry.se](http://www.pharma-industry.se)



Figur 5. Studie 2. Fluorescensmikroskopibilder av vävnaden 12 veckor och ett år efter implantation av 2, 5 och 10 μm långa HfOx-klädda nanopinnar och kontroll. Vi ser märkbart fler mikroglia (ED1, grönt) i bilderna som visar vävnaden efter injektion av de långa nanopinnarna (10 μm), både efter 12 veckor och efter ett år. Rött = aktiverade astrocyter (GFAP), blått = cellkärnor (DAPI). Skala: 100 μm. Graferna visar kvantifiering av mikroglia, astrocyter, cellkärnor och nervceller ett år efter implantation av 2, 5 och 10 μm långa HfOx-klädda nanopinnar samt kontroll. Boxploten visar percentilerna (25, 50 och 75) med whiskers som visar max- och min-värdena. Asterisk och horisontella linjer indikerar signifikanta skillnader mellan grupperna (\* p=0,05). Efter ett år ser vi en signifikant ökning av ED1-positiva mikroglia celler både efter implantation av 5 och 10 μm långa nanopinnar. Vi ser även en minskning av antalet nervceller i injektionsområdet efter implantation av de längsta nanopinnarna (10 μm). Bilder och grafer tidigare publicerade i Biomaterials.10

naden, vilket innebär att det nya täckmaterialet (HfOx) verkligen var stabilt över tid. När vi studerade de kortaste nanopinnarna (2 μm) hade de till stor del fagocyterats av mikroglia cellerna. Dock fann vi att de längre nanopinnarna (5

och 10 μm) inte hade fagocyterats av mikroglia cellerna i samma utsträckning. Detta kan bero på att de var för stora för cellerna att fagocytera då mikroglia celler ungefär är 10 μm i diameter, d.v.s. i samma storleksordning som de längsta na-

nopinnarna. Vi kunde även detektera flera mikroglia celler innehållande fagocyterade, korta nanopinnar, i gränsen mellan hjärnvävnad och blodkärl. Enstaka fria, ej fagocyterade, nanopinnar syntes också ligga uppradade längs blod-



kärl. Var nanopinnarna på väg att lämna hjärnan? För att försöka svara på den frågan undersökte vi även annan vävnad (lymfkörtar, lever, hjärta och kärl), men fann inga nanopinnar i någon annan vävnad än hjärnan, vilket tyder på att om nanopinnarna kan ta sig över blodhjärnbarriären så ackumuleras de inte i dessa vävnader. Åtminstone inte i någon noterbar utsträckning.

#### KONKLUSION

Sammanfattningsvis visar våra resultat att de korta nanopinnarna (2 µm) inte påverkade hjärnans vävnad mer än den rena saltlösningen. De längre nanopinnarna (5 och 10 µm) orsakade inflammation i den omgivande hjärnvävnaden. Vidare, ett år efter implantation av de längsta nanopinnarna fann vi färre nervceller i injektionsområdet. Detta tyder på att dessa nanopinnar med tiden kan ha haft en negativ effekt på nervcellerna. Sammantaget styr dessa resultat oss mot en elektroddesign med skogar av korta nanopinnar (kortare än 5 µm), med potential att ge en mer vävnadsvänlig yta, samt en bättre långvarig registrering av nervcellernas signaler.

#### FRAMTIDEN

Idag används redan "deep brain stimulation" (DBS)-elektroder, en typ av BMI-elektroder för kronisk stimulering av subkortikala strukturer hos bl.a. Parkinson-patienter. Dessa elektroder används med god framgång, men med förfinad design skulle de kunna få en bättre funktion med färre biverkningar, samt ett ökat användningsområde. Det kan konstateras att det är av största vikt att noga kartlägga och förstå hjärnvävnadens normala biologi för att få fullgoda resultat efter implantation av, som i detta fall, BMI-elektroder. Det är nödvändigt att analysera varje specifik celltyp som är inblandad i det inflammatoriska svaret, då ärrbildningen som uppstår isolerar elektroden från nervcellerna och påverkar funktionen av elektroden negativt. Det är tydligt att det inte endast är materialvalet som påverkar hur vävnadsvänligt och därmed funktionsdugligt ett hjärnimplantat är, utan snarare implantationsteknik, elektroddesign, storlek, flexibilitet o.s.v. som är helt avgörande för hur väl och hur länge BMI-elektroden kan fungera i hjärnvävnaden.

Vidare har NRCs fynd inte bara betydelse för framtida BMI-elektroder och därmed nanoelektroder, utan även i andra sammanhang t.ex. vad det gäller utveckling av implanterbara nanopartiklar som fungerar som bärare av läkemedel. Även inom detta forskningsområde är det centralt att partiklarna tillverkas i en dimension och design som påverkar immunförsvaret på ett sätt som gör att partiklarna och läkemedlet får en optimal funktion.

Det är spännande att inse att detta forskningsfält kan öppna upp för helt nya möjligheter att förstå hur basala funktioner i hjärnan sker, något man aldrig tidigare kunnat studera på vakna djur, vilket i sin tur kan leda till en helt ny utveckling av terapeutiska metoder. I framtiden kanske blinda verkligen kommer att kunna se, döva att höra och rörelsehindrade att gå!



**CECILIA ERIKSSON LINSMEIER**  
Docent, PhD, MSc, NRC - Neuronano Research Center, Lunds universitet  
cecilia.eriksson\_linsmeier@med.lu.se



**LINA GÄLLENTOFT,**  
MSc, Doktorand, NRC - Neuronano Research Center, Lunds universitet  
lina.gallentoft@med.lu.se

#### REFERENSER:

1. Biran R, Martin DC and Tresco PA. Neuronal cell loss accompanies the brain tissue response to chronically implanted silicon microelectrode arrays. *Exp Neurol* 2005; 195(1):115-126.
2. Szarowski DH, Andersen MD, Retterer S, Spence AJ, Isaacson M, Craighead HG, Turner JN and Shain W. Brain responses to micro-machined silicon devices. *Brain Res* 2003; 983(1-2):23-35.
3. Lind G, Eriksson Linsmeier C and Schouenborg J. The density difference between tissue and neural probes is a key factor for glial scarring. *Sci Rep* 2013; 3:2942.

4. Köhler P, Wolff A, Ejserholm F, Wallman L, Schouenborg J and Eriksson Linsmeier C. Influence of Probe Flexibility and Gelatin Embedding on Neuronal Density and Glial Responses to Brain Implants. *Plos One* 2015; 10(3):e0119340.

5. Linsmeier CE, Thelin J and Danielsen N. Can histology solve the riddle of the non-functioning electrode; factors influencing the biocompatibility of brain machine interfaces. In *Brain Machine Interfaces – Implications for science, clinical practice and society*. Progress in Brain Research 2011; 194:181-189.

6. Lind G, Linsmeier CE, Thelin J and Schouenborg J. Gelatine-embedded electrodes - a novel biocompatible vehicle allowing implantation of highly flexible microelectrodes. *J Neural Eng* 2010; 7(4):046005.

7. Suyatin DB, Wallman L, Thelin J, Prinz C, Jörntell H, Samuelsson L, Montelius L and Schouenborg J. Nanowire-Based Electrode for Acute In Vivo Neural Recordings in the Brain. *Plos One* 2013; 8(2):e56673.

8. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, and Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67(5):965-975.

9. Linsmeier CE, Prinz CN, Pettersson LME, Caroff P, Samuelson L, Schouenborg J, Montelius L and Danielsen N. Nanowire biocompatibility in the brain - Looking for a needle in a 3D stack. *Nano Letters* 2009; 9(12):4184-4190.

10. Gällentoft L, Pettersson LME, Danielsen N, Schouenborg J, Prinz CN and Linsmeier CE. Size-dependent long-term tissue response to biostable nanowires in the brain. *Biomaterials* 2015; 42:172-183.

#### Patent:

- P1. Schouenborg J. Dissociating multi-channel electrode. US8306632 (B2) – 2012.
- P2. Schouenborg J. Medical electrode, electrode bundle and electrode bundle array. US8386006 (B2) – 2013.
- P3. Schouenborg J, Lind G, Hirst C, Clementz LA. Displacement resistant microelectrode, microelectrode bundle and microelectrode array. US8751014 (B2) – 2014.
- P4. Danielsen N, Ek F, Eriksson Linsmeier C, Pettersson P, Schouenborg J. Microelectrode and multiple microelectrodes comprising means for releasing drugs into the tissue. US8954142 (B2) – 2015.