

# Parallele Abbildung und templatfreie Strukturierung selbstorganisierter Monoschichten mit weichen linearen Mikroelektrodenarrays\*\*

Andreas Lesch, Britta Vaske, Frank Meiners, Dmitry Momotenko, Fernando Cortés-Salazar, Hubert H. Girault und Gunther Wittstock\*

Die elektrochemische Rastermikroskopie (SECM, scanning electrochemical microscopy) wurde seit Beginn ihrer Entwicklung sowohl für Abbildungen als auch für Oberflächenmodifizierungen in verschiedenen Arbeitsmodi eingesetzt.<sup>[1–6]</sup> Die elektrolytische Erzeugung reaktiver Verbindungen an der Mikroelektrode, der lokalen Sonde, ermöglicht chemisch wohldefinierte Umsetzungen verschiedener Substrate und Beschichtungen, die sich über den Arbeitsabstand, den Elektrolysestrom und die Elektrolysezeit quantitativ einstellen lassen.<sup>[5,7]</sup> Als besonders vielseitig erwiesen sich Modifizierungen mit durch Sonden erzeugtem Br<sub>2</sub>, das in neutraler und alkalischer Lösung bei Disproportionierung HOBr bilden kann. Br<sub>2</sub> und HOBr wirken als Oxidationsmittel und wurden zum Ätzen von Halbleitern,<sup>[1,8]</sup> zur Abscheidung von Polyanilin,<sup>[3]</sup> oder zur Desaktivierung von Enzymschichten eingesetzt.<sup>[2]</sup> Andere durch Sonden erzeugte Reagentien umfassen Metallionen für Metallabscheidungen,<sup>[9,10]</sup> katalytisch aktive Metallionen<sup>[11]</sup> und Aryldiazoniumsalze.<sup>[6,12]</sup> Eine mit der Nitritoxidation verbundene pH-Verschiebung wurde für die lokale Auflösung einer dünnen Ni-Beschichtung eines Au-Substrats in einer „chemischen Linse“ genutzt.<sup>[13]</sup> Kanoufi et al. berichteten über die lokale Reduktion von Polytetrafluorethylen<sup>[14]</sup> und die Oxidation von Polystyrol,<sup>[15]</sup> die Ausgangspunkt für weitere Oberflächenbehandlungen waren. Vor kurzem entdeckten Hapiot et al., dass intermediär gebildete Hydroxylradikale OH• zur Entfernung organischer Beschichtungen genutzt werden können.<sup>[16]</sup> Besonders attraktiv ist die Möglichkeit, die Oberflächenmodifizierungen an Proben auszuführen, die sich in wässrigen Pufferlösungen befinden, was die Manipulation von oberflächengebundenen

Biomolekülen oder adhären Zellen gestattet. Dies ermöglicht die Erzeugung lokaler Oberflächenstimuli<sup>[17,18]</sup> oder sogar dynamischer Stimuli, die aus den Arbeiten von Mrksich und Yousaf<sup>[19,20]</sup> bekannt sind, jedoch mit dem zusätzlichen Vorteil, dass keine vorstrukturierten Substrate notwendig sind.<sup>[21–23]</sup>

Durch die sequenzielle Arbeitsweise sind jedoch alle sondeninduzierten Modifizierungsverfahren langsam, was einen entscheidenden Nachteil für viele Abwendungen selbst in einem Forschungslaboratorium darstellt. Mit den Konzepten des Millipedes<sup>[24]</sup> und der parallelen „Dip-Pen“-Nanolithographie<sup>[25]</sup> wurde das Problem bereits für Varianten der Rasterkraftmikroskopie (SFM, scanning force microscopy) angegangen. Parallel geschaltete Elektrodenarrays wurden ebenfalls genutzt, um Muster, die durch die fixierte Anordnung der Elektroden definiert waren, auf Oberflächen zu übertragen.<sup>[26,27]</sup> Die Notwendigkeit, die Substrate relativ zur horizontalen Rasterebene (*x,y*) des Positioniersystems auszurichten, stellt eine weitere technische Schwierigkeit dar, die besonders für gewölbte und raue Oberflächen offensichtlich ist.

Hier demonstrieren wir, wie der Einsatz von individuell adressierbaren Mikroelektroden innerhalb eines flexiblen Elektrodenkörpers viele der erwähnten Hindernisse überwinden kann. Diese Sonden wurden bereits zuvor für die Abbildung von Metall-Glas-Strukturen, menschlicher Fingerabdrücke und Enzymaktivitäten eingeführt.<sup>[28–30]</sup> Die Herstellung der Sonden beginnt mit der Erzeugung von parallelen Mikrokanälen mit definierten Abständen (z. B. 250 oder 500 µm) in einer 100 µm dicken Folie aus Polyethylenterephthalat (PET) durch Laserablation, gefolgt von der Befüllung der Kanäle mit einer Kohlenstofftinte, Aushärten und Abdecken der gesamten Sonde mit einer 3 µm dicken Schicht aus Parylen C (siehe die Hintergrundinformationen für die genutzten Chemikalien (SI-1) und Details der Sondenherstellung (SI-2)). Der Querschnitt der Kohlenstoffstrukturen stellt die aktive Elektrodenfläche dar und wurde durch mechanisches Schneiden der Schichtanordnung freigelegt. Die einzelnen Elektroden haben die Form einer verformten Sichel (Abbildung 1 a). Wegen der Schrumpfung der Kohlenstofftinte sind die Kohlenstofflinien gegenüber der umgebenden PET-Folie zurückgesetzt. Das Array wird mit der Parylen-C-Schicht in Richtung Probe unter einer Neigung von 20° gegen die Oberflächennormale befestigt (Abbildung 1 b, SI-3) und „bürstet“ die Probe während des Abbildungs- oder Modifizierungsprozesses. Durch die zurückgezogenen Elektroden wird dabei ein mechanischer oder elektrischer Kontakt zur aktiven Elektrodenoberfläche der Sonde vermieden.

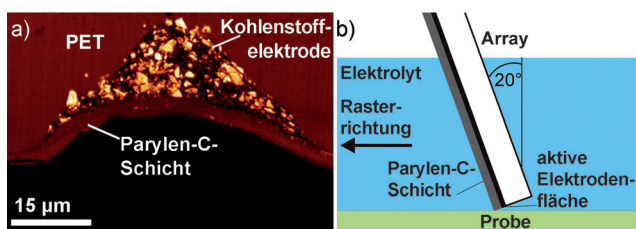
[\*] A. Lesch, B. Vaske, F. Meiners, Prof. Dr. G. Wittstock  
Institut für Reine und Angewandte Chemie  
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
26111 Oldenburg (Deutschland)  
E-Mail: gunther.wittstock@uni-oldenburg.de

D. Momotenko, Dr. F. Cortés-Salazar, Prof. Dr. H. H. Girault  
Laboratoire d'Electrochimie Physique et Analytique  
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne  
Station 6, 1015 Lausanne (Schweiz)

[\*\*] Wir danken Jan Ross und Jens Christoffers (Carl von Ossietzky Universität Oldenburg) für die Präparation des OEG-terminierten Thiols. Die Arbeit wurden gemeinschaftlich durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Wi 1617/10) und den Fonds National Suisse pour la Recherche Scientifique (20A21\_121570/1) unter dem Titel „High throughput SECM imaging“ gefördert. Wir danken Valérie Devaud und Cyrille Hibert (beide EPFL) für technische Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201205347> zu finden.

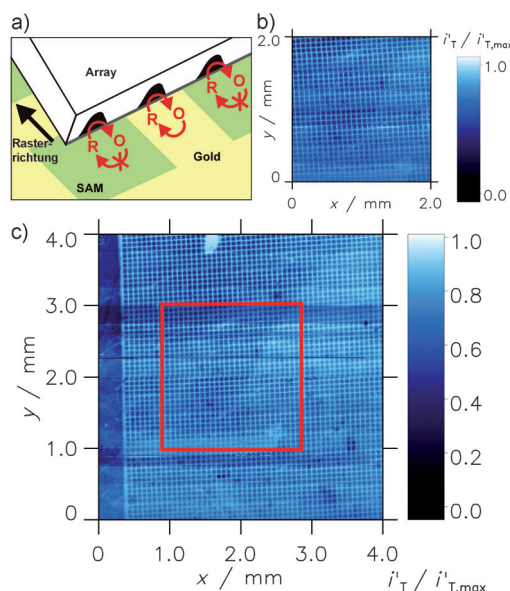


**Abbildung 1.** a) Querschnitt einer Kohlenstofflinie, die die aktive Elektrodenfläche einer einzelnen Kohlenstoffelektrode bildet. b) Das weiche lineare Array gleitet während der Abbildung im Kontaktmodus über die Probe.

Die vertikale Position der Sonde wird auf 30–150 µm nach der ersten mechanischen Berührung zwischen Sonde und Probe gesetzt (SI-4). Anschließend gleitet das Sondenarray wie durch den Pfeil in Abbildung 1b angezeigt über die Oberfläche, womit topographische Artefakte in Reaktivitätsabbildungen verringert werden.<sup>[31]</sup> Wenn sich das Array in die entgegengesetzte Richtung bewegt (Repositionierung innerhalb eines Abbildungsexperiments), wird es von der Probe angehoben damit es frei in der Lösung hängt. Für Abbildungen von Bereichen, die größer als die Breite des Elektrodenarrays sind, können mehrerer Rasterabbildungen durch die Steuersoftware kachelartig aneinandergesetzt werden.<sup>[29]</sup>

Der Druck, der von der Sonde auf die Probe ausgeübt wird, beträgt etwa  $10^3 \text{ Nm}^{-2}$ .<sup>[32]</sup> Dieser Wert ist wegen der Schwierigkeiten bei der Abschätzung der Kontaktfläche zwischen Sonde und Probe zwar mit einer Unsicherheit behaftet, doch er liegt etwa vier Größenordnungen unter dem Druck bei einem herkömmlichen SFM-Experiment.<sup>[33]</sup> Daher sollte die Abbildung von empfindlichen Proben möglich sein, was durch die Abbildung selbstorganisierter Monoschichten (SAM) aus *n*-Hexadecanthiol gezeigt werden konnte, die durch Mikrokontaktdruck (µCP) von quadratischen Bereichen auf Au-Substraten gebildet wurden (Abbildung 2a).

Die Abbildung erfolgte im SECM-Feedback-Modus mit einem linearen Array aus 8 Mikroelektroden (250 µm Abstand zwischen den Mittelpunkten der einzelnen Mikroelektroden) in 2 mM Ferrocenylmethanol-Lösung. Die Abbildung 2b zeigt einen 2 mm × 2 mm großen Bereich dieses Musters (Abbildungszeit 5.5 h) mit klar aufgelösten gestempelten Quadraten (50 µm × 50 µm) und einzelnen Defekten innerhalb des Musters. Eine Wiederholung des Experiments mit einem vergrößerten Bildausschnitt (4 mm × 4 mm, Abbildungszeit 7 h, Abbildung 2c), der den zuvor abgebildeten Bereich einschloss, zeigt, dass keine mechanische Beschädigung durch das Gleiten der Sonde auf der SAM während des ersten Abbildungsvorgangs entstanden ist. Wir erwarten, dass die laterale Auflösung in *x*- und *y*-Richtung wegen der Asymmetrie der einzelnen Mikroelektroden leicht verschieden ist. In *y*-Richtung wird die Auflösung durch die Breite der einzelnen Mikroelektroden begrenzt (aktuell 30–50 µm). In Rasterrichtung (*x*) kann wegen der deutlich kleineren Ausdehnung der aktiven Elektrodenfläche entlang dieser Achse eine deutlich höhere Auflösung erreicht werden (Abbildung 1a). Tatsächlich lassen sich links vom gestempelten Bereich in Abbildung 2c Defekte erkennen, die deutlich

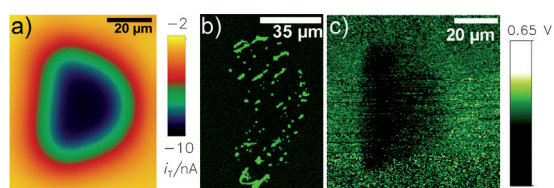


**Abbildung 2.** a) Abbildungsexperiment im SECM-Feedback-Modus über einer µCP-SAM (schematisch, nicht maßstabsgetreu). b) Ein Bereich von 2 mm × 2 mm wurde abgebildet. c) Nachfolgende Abbildung (4 mm × 4 mm) unter Einschluss des Ausschnitts aus Bildteil (b) (rotes Quadrat).

kleiner als die gestempelten Quadrate sind (siehe auch Abbildung SI-5.3). Die SAM zeigt eine geringere Permeabilität für polare Redoxmediatoren, was zu geringeren Strömen als über unbedecktem Au führt, wo die Mediatorregeneration stattfindet. Um die unvermeidlichen Variationen in der Elektrodengröße, Elektrodenform und im Arbeitsabstand zwischen den einzelnen Elektroden einer Sonde zu kompensieren, wurden die gemessenen Ströme zu dimensionslosen Strömen kalibriert (SI-5), wobei 0.0 den kleinsten Reduktionsstrom der jeweiligen einzelnen Elektrode darstellt (über dem SAM-Bereich) und 1.0 für den maximalen Strom dieser Elektrode steht (über unbedecktem Gold). Durch den annähernd konstanten Arbeitsabstand ergibt sich ein gleichmäßiger Kontrast für die gesamte Abbildung, auch ohne dass ein Versuch unternommen wurde, die Probe horizontal auszurichten. Ein Kontrollexperiment, bei dem die SAM mit der Plastikspitze einer Eppendorf-Pipette leicht gekratzt und anschließend abgebildet wurde, zeigte die Empfindlichkeit für die mechanische Entfernung der SAM (SI-5).

In dem Wissen, dass die empfindlichen SAM durch die Abbildung mit den weichen Array-Sonden mechanisch nicht beschädigt werden, wurde  $\text{Br}_2/\text{HOBr}$  aus  $\text{Br}^-$  enthaltenden Elektrolyten elektrochemisch erzeugt, um Oligo(ethylenglycol)-terminierte SAM (OEG-SAM) lokal zu modifizieren.  $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}(\text{OCH}_2\text{-CH}_2)_6\text{OH}$  zur Herstellung der SAM wurde entsprechend Lit. [34] synthetisiert. Beim Anlegen eines Potentialpulses von  $E_T = +1.8 \text{ V}$  für 5 s führt ein Strom von 400–1000 nA zur Bildung von  $\text{Br}_2/\text{HOBr}$  an der ruhenden Sonde.  $\text{Br}_2/\text{HOBr}$  diffundiert von den sichelförmigen Mikroelektroden zur Probe, wo es mit den OEG-Einheiten reagiert und diese viel schneller als die Alkylketten der SAM abbaut.<sup>[35]</sup> Da die Vorstufe des Ätzmittels,  $\text{Br}^-$ , und der Redoxmediator  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  in der Lösung vorhanden waren, konnte das

Elektrodenarray für eine schnelle Untersuchung ähnlich Abbildung 2 eingesetzt werden. Die OEG-SAM sind zunächst undurchlässig für den Mediator (passiviert), wodurch sich geringe Ströme über der intakten SAM ergeben. Die Passivierung wird durch die Reaktion der SAM mit  $\text{Br}_2/\text{HOBr}$  aufgehoben, was zu erhöhten Strömen in SECM-Feedback-Abbildungen führt. Da die Form einer einzelnen Mikroelektrode länglich ist, kann die Abbildung der modifizierten Bereiche durch eine Faltung der Sonden- und Probengeometrien verzerrt sein. Daher wurde eine konventionelle scheibenförmige Pt-Mikroelektrode zur Abbildung benutzt und ergab eine D-förmige Abbildung des modifizierten Bereichs (Abbildung 3a). Die ortsgerichtete Adsorption von fluoreszenzmarkierten extrazellulären Matrixproteinen auf den modifizierten Bereichen wurde mit konfokaler Laser-

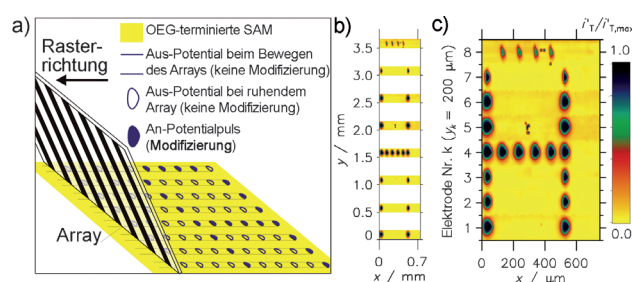


**Abbildung 3.** a) SECM-Feedback-Abbildung mit einer herkömmlichen Pt-Mikroelektrode,  $r_t = 12.5 \mu\text{m}$ . b) CLSM-Abbildung eines modifizierten Bereichs mit ortsgerichtet adsorbiertem Fibrinogen-AlexaFluor-488. c) PFM-SFM-Abbildung des Adhäsionssignals, das die Hydrophobie des modifizierten Bereiches wiedergibt. Die Teilabbildungen in (a)–(c) stammen von verschiedenen Messungen.

Rastermikroskopie (CSLM, confocal laser scanning microscopy; Abbildung 3b) detektiert. Die erfolgreiche ortsgerichtete Adsorption eines extrazellulären Matrixproteins sollte hilfreich für eine ortsgerichtete Zelladhäsion sein. Die erfolgreiche Modifizierung war außerdem evident von SFM-Abbildungen im Pulsed-Force-Modus (PFM-SFM) mit oberflächenmodifizierten SFM-Spitzen, die einen Hydrophil-hydrophob-Kontrast zwischen ursprünglichen und modifizierten Bereichen der OEG-SAM (Abbildung 3c, SI-6) liefern. Da PFM-SFM eine deutlich höhere laterale Auflösung als SECM bietet, kann die Form der modifizierten Bereiche eindeutig identifiziert werden. Sie variiert leicht in Anhängigkeit von der zur Modifizierung benutzten Mikroelektrode. Die minimale Ausdehnung der modifizierten Bereiche sind annähernd durch die Form der genutzten Sonde (wie in Abbildung 1a gezeigt) gegeben. Zusätzlich trägt die Diffusion des elektrochemisch erzeugten  $\text{Br}_2/\text{HOBr}$  zur Verbreiterung der Strukturen während des 5-s-Pulses bei, kann aber durch Verkürzung der Pulsdauer und Erhöhung der KBr-Konzentration eingeschränkt werden. Wegen der Geometrie der Sonden-Proben-Anordnung ist der effektive Arbeitsabstand am Berührungspunkt zwischen Sonde und Probe am kleinsten (linke Seite in Abbildung 3c). Die PET-Folie der Sonde stellt ein Hindernis für die Diffusion des Ätzmittels dar und bewirkt einen schärferen Übergang zwischen den modifizierten und nichtmodifizierten Bereichen. Dieser Unterschied ist in den PFM-SFM-Abbildungen durch Vergleich zwischen dem gut definierten linken Rand in Abbildung 3c und dem gekrümmten und verschwommenen rechten Rand erkennbar.

Interessanterweise weisen die Permeabilität und die Proteinadsorption auf der SAM keinen analogen Trend auf. Wir hatten bereits früher bemerkt, dass Abstufungen in der Permeabilität nicht notwendigerweise zum gleichen Trend für Proteinadsorption und Zelladhäsion führen.<sup>[36]</sup>

Ein höherer Durchsatz für Oberflächenmodifizierungen wurde mit einer speziellen Routine der eigenen SECM-Steuersoftware erreicht, die neben der mechanischen Schrittweite zwei Potentiale abfragt. Bei einem wird  $\text{Br}_2/\text{HOBr}$  erzeugt (An-Potential). Das andere Potential (Aus-Potential) wird so gewählt, dass kein Reagens gebildet wird. Das Aus-Potential wird während der Translation der Sonde angelegt. Nach jedem Positionierungsschritt wird das An-Potential an die einzelnen Sonden für die Dauer (z.B. 5 s) angelegt, die in einer Muster-Definitionsdatei abgespeichert ist (Abbildung 4a). Ein Wert von 0 s steht dabei für die Beibehaltung des Aus-Potentials an dieser Position (keine Modifizierung).

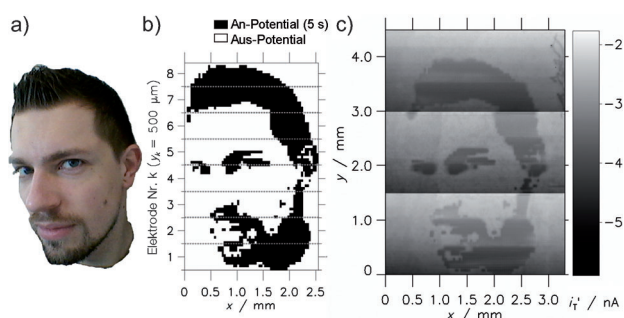


**Abbildung 4.** a) Oberflächenmodifizierung während einer linearen Rasterbewegung (schematisch). Zur Modifizierung wird das An-Potential mit einer definierten Pulsdauer angelegt. Der Großbuchstabe „A“ wurde in die SAM übertragen und anschließend im SECM-Feedback-Modus in der gleichen Arbeitslösung abgebildet (b). c) Nur die modifizierten Bereiche wurden abgerastert und als zusammenhängende Graphik unter Auslassung der nicht abgerasterten Bereiche dargestellt.

Der Buchstabe „A“ wurde mit dieser Prozedur innerhalb von 58 s in eine SAM übertragen. Der Punktabstand senkrecht zur Bewegungsrichtung ist durch den Abstand der einzelnen Elektroden des Arrays gegeben ( $500 \mu\text{m}$  in diesem Beispiel). Eine Hochdurchsatz-SECM-Abbildung mit der gleichen Array-Sonde liefert die Form jedes einzelnen modifizierten Bereiches (Abbildung 4b) innerhalb von 26 min, wenn das Abrastern nichtmodifizierter Bereiche zur Beschleunigung des Experimentes vermieden wird. Eine zusammenhängende Anordnung der abgerasterten Bereiche aus Abbildung 4b in einer Bilddarstellung ergibt Abbildung 4c, die einen kompakten Überblick über die erreichte Qualität der einzelnen „Pixel“ zulässt.

Die Bildung größerer und komplexerer Muster wird in Abbildung 5 demonstriert. Eine digitale Fotografie (Abbildung 5a) wurde in ein Zwei-Niveau-Bild mit  $69 \times 80$  Pixeln konvertiert (Abbildung 5b). Die 80 Pixel in  $y$ -Richtung können mit 10 Linienbewegungen der Array-Sonde mit ihren 8 Einzelelektroden innerhalb von 87 min erzeugt werden. Jede Linienbewegung hat dabei 69 Haltepunkte für die Oberflächenmodifizierung. Die Wahl der Schrittweite und damit des Pixelabstands erfolgte anhand von Abbildung 3c





**Abbildung 5.** Aufzeichnung und Auslesen eines Bildes in eine OEG-terminierte SAM. Die optische Photographie (a) wurde in ein Schwarzweiß-Bild mit  $69 \times 80$  Pixeln mit einer Größe von jeweils  $37.5 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$  konvertiert (b). Die Modifizierung wurde mit 8 Mikroelektroden ausgeführt. c) Auslesen der Abbildung im SECM-Feedback-Modus mit drei Mikroelektroden der Array-Sonde.

so, dass sich benachbarte modifizierte Bereiche bei identischer Pulsdauer überlappen und kontinuierlich modifizierte Flächen bilden können (SI-7). Eine SECM-Abbildung des modifizierten Bereichs (Auslesen) wurde mit 3 Mikroelektroden des gleichen Arrays bei kleinerer Schrittweite (SI-7) zum Erzielen einer höheren lateralen Auflösung durchgeführt (Abbildung 5c).

Zusammenfassend konnte mit den weichen linearen Arrays aus Kohlenstoffmikroelektroden eine einfache Methode für die lokale elektrochemische Hochdurchsatz-Oberflächenmodifizierung demonstriert werden. Die Array-Sonden könnten in ähnlicher Weise für elektrochemische Strukturierungsverfahren eingesetzt werden. Der genutzte kommerziell verfügbare Potentiostat steuert 32 Arbeitselektroden mit einer Gegenelektrode und einer Referenzelektrode und kann für den parallelen Betrieb von 256 Elektroden erweitert werden. Die Nutzung von Arrays dieser Größe würde die Prozeduren weiter beschleunigen. Durch die Abscheidung von Edelmetallen wie Pt auf den Kohlenstoffelektroden kann man die elektrochemische Bildung einer größeren Zahl an Reagentien ermöglichen. Wie durch die SECM-Abbildung gemusterter SAM demonstriert, lassen die schwachen Kräfte, die die bürtenden Sonden ausüben, hoffen, dass Zellen und Gewebeproben abgebildet und manipuliert werden können. Dies könnte die elektrochemische Analyse von Geweben in Quadratzentimeterbereichen zur Abbildung von Medikamentenverteilungen in Krebsgeweben<sup>[37,38]</sup> oder zum Screening auf Störungen des Redoxmetabolismus ermöglichen. Das Auslösen von dynamischen Stimuli für Netzwerke kultivierter Zellen mit weichen Sonden könnte eine weitere interessante Anwendung darstellen. Mikrokanäle für die Abgabe und das Absaugen von Elektrolytlösungen, die in die weichen Sondenkörper integriert sind, eröffnen zusätzliche Möglichkeiten für die Modifizierung trockener Oberflächen<sup>[39]</sup> oder die Zuführung verschiedener Reagentien zu einzelnen Elektroden, um unterschiedliche Funktionalitäten in einem Schritt zu erzeugen, zusätzlich unterstützt durch die Option unterschiedlicher und komplexerer Potentialprogramme für jede Elektrode und an jedem Pixel. Die Vielzahl der zusätzlichen Möglichkeiten lässt uns erwarten, dass weiche Sonden den Weg für neue

Herangehensweisen an die elektrochemische Oberflächenmodifizierung ebnen werden – zusätzlich zu der bereits erwiesenen Anwendbarkeit als analytische Werkzeuge.

Eingegangen am 6. Juli 2012

Online veröffentlicht am 17. September 2012

**Stichwörter:** Elektrochemie · Elektrochemische Rastermikroskopie · Oberflächenmodifizierung · Selbstorganisation · Weiche lineare Mikroelektrodenarrays

- [1] D. Mandler, A. J. Bard, *J. Electrochem. Soc.* **1989**, *136*, 3143.
- [2] H. Shiku, T. Takeda, H. Yamada, T. Matsue, I. Uchida, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 312.
- [3] K. Borgwarth, C. Ricken, D. G. Ebling, J. Heinze, *Ber. Bunsenges.* **1995**, *99*, 1421.
- [4] T. Wilhelm, G. Wittstock, *Electrochim. Acta* **2001**, *47*, 275.
- [5] S. Nunige, R. Cornut, H. Hazimeh, F. Hauquier, C. Lefrou, C. Combellas, F. Kanoufi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5208.
- [6] C. Cougnon, F. Gohier, D. Belanger, J. Mauzeroll, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4006.
- [7] D. Mandler in *Scanning Electrochemical Microscopy* (Hrsg.: A. J. Bard, M. V. Mirkin), Marcel Dekker, New York, **2001**, S. 593.
- [8] M. Sheffer, D. Mandler, *J. Electrochem. Soc.* **2008**, *155*, D203.
- [9] S. Sauter, G. Wittstock, *J. Solid State Electrochem.* **2001**, *5*, 205.
- [10] E. Malel, J. Colleran, D. Mandler, *Electrochim. Acta* **2011**, *56*, 6954.
- [11] S.-Y. Ku, K.-T. Wong, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2392.
- [12] M. Kongsfelt, J. Vinther, K. Malmos, M. Ceccato, K. Torbensen, C. S. Knudsen, K. V. Gothelf, S. U. Pedersen, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3788.
- [13] J. Ufheil, F. M. Boldt, M. Börsch, K. Borgwarth, J. Heinze, *Bioelectrochemistry* **2000**, *52*, 103.
- [14] C. Combellas, F. Kanoufi, D. Mazouzi, A. Thiebault, *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *556*, 43.
- [15] N. Ktari, C. Combellas, F. Kanoufi, *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 17891.
- [16] J.-M. Noël, A. Latus, C. Lagrost, E. Volanschi, P. Hapiot, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2835.
- [17] C. S. Chen, M. Mrksich, S. Huang, G. M. Whitesides, D. E. Ingber, *Science* **1997**, *276*, 1425.
- [18] M. Mrksich, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 267.
- [19] M. N. Yousaf, B. T. Houseman, P. M. Mrksich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1093.
- [20] D. K. Hoover, E.-j. Lee, E. W. L. Chan, M. N. Yousaf, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1920.
- [21] H. Kaji, K. Tsukidate, T. Matsue, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15026.
- [22] H. Kaji, M. Hashimoto, M. Nishizawa, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 5469.
- [23] C. Zhao, I. Witte, G. Wittstock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5595; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5469.
- [24] P. Vettiger, M. Despont, U. Drechsler, U. Durig, W. Haberle, M. I. Lutwyche, H. E. Rothuizen, R. Stutz, R. Widmer, G. K. Binnig, *IBM J. Res. Dev.* **2000**, *44*, 323.
- [25] K. Salaita, Y. Wang, J. Fragala, R. A. Vega, C. Liu, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7220.
- [26] L. Zhang, X. Z. Ma, M. X. Lin, Y. Lin, G. H. Cao, J. Tang, Z. W. Tian, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 18432.

- [27] F. Deiss, C. Combellas, C. Fretigny, N. Sojic, F. Kanoufi, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 5169.
- [28] F. Cortés-Salazar, D. Momotenko, H. H. Girault, A. Lesch, G. Wittstock, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 1493.
- [29] F. Cortés-Salazar, D. Momotenko, A. Lesch, G. Wittstock, H. H. Girault, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 10037.
- [30] D. Momotenko, L. Qiao, F. Cortés-Salazar, A. Lesch, G. Wittstock, H. H. Girault, *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 6630.
- [31] F. Cortés-Salazar, M. Träuble, F. Li, J.-M. Busnel, A.-L. Gassner, M. Hojeij, G. Wittstock, H. H. Girault, *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 6889.
- [32] A. Lesch, D. Momotenko, F. Cortes-Salazar, I. Wirth, U. M. Tefashe, F. Meiners, B. Vaske, H. H. Girault, G. Wittstock, *J. Electroanal. Chem.* **2012**, *666*, 52.
- [33] E. Meyer, H. J. Hug, R. Bennewitz, *Scanning Probe Microscopy: The Lab on a Tip*, Springer, Berlin, **2004**.
- [34] R. Jogireddy, I. Zawisza, G. Wittstock, J. Christoffers, *Synlett* **2008**, 1219.
- [35] I. Brand, M. Nullmeier, T. Klüner, R. Jogireddy, J. Christoffers, G. Wittstock, *Langmuir* **2010**, *26*, 362.
- [36] C. Zhao, I. Zawisza, M. Nullmeier, M. Burchardt, M. Träuble, I. Witte, G. Wittstock, *Langmuir* **2008**, *24*, 7605.
- [37] M. L. Reyzer, Y. Hsieh, K. Ng, W. A. Korfmacher, R. M. Caprioli, *J. Mass Spectrom.* **2003**, *38*, 1081.
- [38] U. Karst, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2476.
- [39] D. Momotenko, F. Cortes-Salazar, A. Lesch, G. Wittstock, H. H. Girault, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 5275.