

Hersenen

onder controle

Mensen met hersenaandoeningen zoals Parkinson en tinnitus (oorsuizen) krijgen in de toekomst mogelijk een slimme geminiaturiseerde neurostimulator in hun lijf. Made in Delft.

Aan zijn hevige spasmen komt plotsklaps een eind wanneer de Parkinsonpatiënt op een knopje van zijn afstandbediening drukt. De man heeft zojuist zijn neurostimulator geactiveerd, een apparaatje ter grootte van een mobiele telefoon dat in zijn borstkas geïmplantéerd zit. Via een kabeltje zendt het elektrische pulsjes naar elektrodes in bepaalde gebiedjes in de hersenen die abnormale activiteit vertonen. De neurostimulator onderdrukt deze hersengebiedjes.

“Het is geweldig om te zien hoe goed de techniek bij deze man werkt”, zegt elektrotechnicus ir. Marijn van Dongen die een filmpje van deze ogenschijnlijk ‘miraculeuze’ genezing op zijn computer toont. “Elektrische stromen in ons lichaam bepalen voor een groot deel hoe wij functioneren”, vervolgt de promovendus van de afdeling micro-elektronica van Elektrotechniek, Wiskunde en Informatica (EWI). “Door daar op in te spelen kunnen heel lokaal tal van hersenaandoeningen, zoals Parkinson, tinnitus en epileptische aanvallen aangepakt worden.”

“Maar”, zegt Van Dongen dan na een korte stilte, “tegelijktijd zijn deze technieken toch ook wel echt middeleeuws.”

De elektrische kabels die door de nek naar de hersenen lopen, kunnen breken en voor infecties zorgen. Ook zorgen ze voor littekenweefsel in de nek waardoor het voor de patiënt pijnlijk is om zijn hoofd te bewegen.

Maar het zijn niet zozeer deze martelgangen



waar Van Dongen op doelt met zijn opmerking. ‘Middeleeuws’ is volgens hem vooral het ontwerp van de stimulator. Het huidige ontwerp staat verdere miniaturisering in de weg. Om het gedoe met kabels te voorkomen moet het ontwerp op de schop. Een compleet nieuw ontwerp van het implantaat is waar Van Dongen met talloze collega’s aan werkt binnen het onderzoeksprogramma Smart Implantable Neurostimulators (Sins). Het doel is om binnen tien jaar een neurostimulator gereed te hebben die onder de hersenpan geplaatst kan worden; een twee millimeter dik apparaatje van twee vierkante centimeter met daarin ook de batterij en antenne. Het onderzoeksprogramma werd in 2008 gestart toen neurochirurg prof. Dirk De Ridder en neurowetenschapper Eddy van der Velden van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) in contact kwamen met dr. Wouter Serdijn (afdeling micro-elektronica, EWI). Serdijn is gespecialiseerd in het ontwerpen van elektronische circuits voor medische implantaten.

De twee neurowetenschappers, die onder meer werken met patiënten die lijden aan tinnitus, vroegen aan Serdijn of hij voor hen kleinere en slimmere stimulators kon maken. “Die stimulators zouden ook in staat moeten zijn om zelf te detecteren wanneer ze pulsjes moeten genereren door de signalen in de hersenen te analyseren, net zoals een pacemaker doet bij het hart”, vertelt Serdijn, die vanuit de TU programmaleider is van

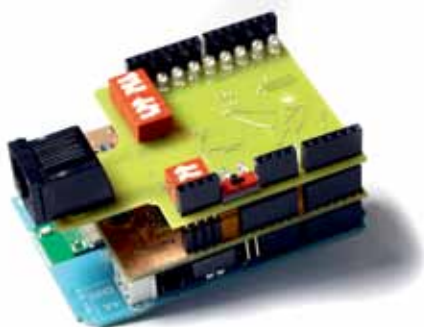
Sins, waar behalve het UZA en de TU onder meer ook het ErasmusMC en het Canisius ziekenhuis Nijmegen aan meedoen.

Ook moeten de patronen van de pulsjes instelbaar zijn en natuurlijker van vorm; niet hoekig zoals nu. De huidige pulsjesstructuren lijken op een reeks kantelen van een kasteel. Doordat dat voor de hersenen zo onnatuurlijk is slaagt de neurostimulator er vaak niet in om effectief hersengebiedjes te onderdrukken of terug in het gareel te krijgen. Hierdoor werkt de techniek bij de helft van de tinnituspatiënten niet.

Sardientjes

Op zijn bureau heeft Van Dongen een neurostimulator liggen; hetzelfde type apparaat als de man van het filmpje in zijn lijf heeft. Het bovenste deel van het frame van titanium heeft hij opengedraaid, als een blik sardientjes. “Moet je eens kijken”, zucht hij. “Een grote batterij, veel losse componenten op een printplaatje en grote condensatoren.” Van Dongen wil alle losse componenten integreren in een chip en de ruimte vretende condensatoren verwijderen.

De condensatoren zorgen ervoor dat de positieve en negatieve stromen aan elkaar gelijk blijven. En dat is niet onbelangrijk: alle elektronen die het weefsel in gestuurd worden moeten er even later ook weer aan onttrokken



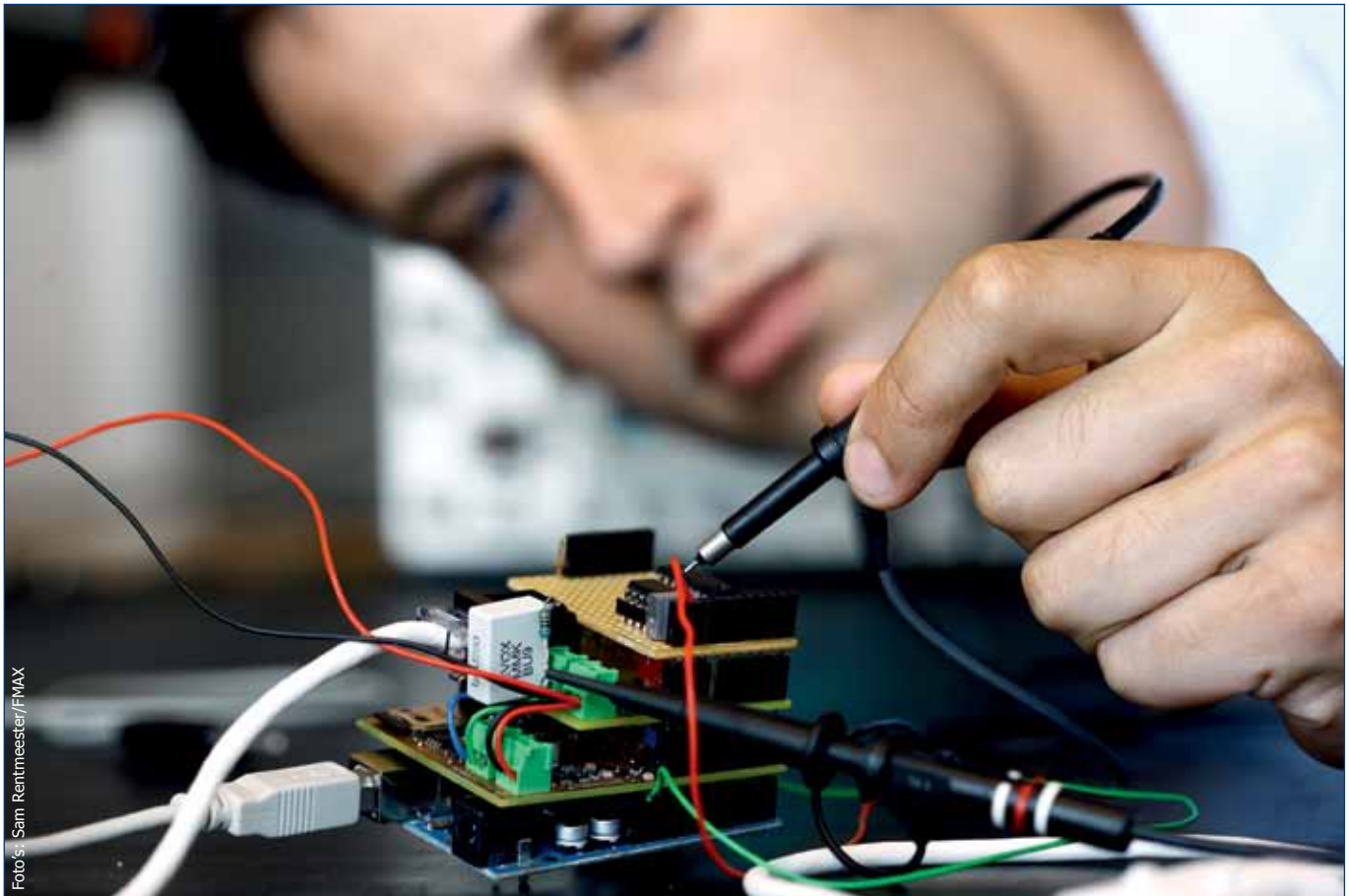


Foto: s. Sam Rentmeester/FMAX

Ir. Marijn van Dongen: "Elektrische stromen bepalen voor een groot deel hoe wij functioneren."

worden, anders ontstaan er allerlei chemische reacties (elektrolyse reacties) bij de elektrodes in de hersenen.

Het ontbreken van de condensatoren wordt in het nieuwe ontwerp van de Delftenaren ondervangen door elektronische schakelingen die de hoeveelheid lading bijhouden die de hersenen in- en uitgaat.

Het prototype van het apparaat dat in de toekomst in de hersenpan geplaatst moet worden, hebben de onderzoekers al gereed. Het is nog wat groter dan de huidige stimulators, maar zal de komende jaren verder verkleind worden.

De Delftenaren hebben het prototype onlangs getest. "Het was een eerste test om te zien of onze neurostimulator überhaupt een geschikte neurale respons teweeg zou brengen", zegt Van Dongen. Dat bleek het geval.

Neurowetenschappers De Ridder en Van der Velden waren zelf de proefpersonen. Voor de gelegenheid hadden ze ieder tijdelijk elektrodes in hun hersenen laten implanteren. Via een app op de iPhone konden ze de stimulator aansturen. Door middel van elektro-encefalografie maten de onderzoekers de respons.

De grote uitdaging is om de neurostimulator te laten luisteren naar de kakofonie in de hersenen en hem heel gericht te laten reageren met sterkere of minder sterke

pulsjes al naar gelang de noodzaak, net zoals een pacemaker doet voor het hart. 'Closed loop' noemen de onderzoekers dat. Bij een pacemaker is het nog relatief simpel. Dat apparaat houdt slechts één golf in de gaten;

veranderen. Met een closed loop-systeem kan de stimulator die verandering in de gaten houden en alleen daar waar nodig stimuleren. Tinnitus kan daardoor efficiënter bestreden worden, en het bespaart ook een hoop

'Elektrische stromen in ons lichaam bepalen voor een groot deel hoe wij functioneren'

die van de hartslag. De elektrodes in de hersenen hebben daarentegen met duizenden neuronen te maken.

Medici hopen dat het door middel van closed loop mogelijk wordt om de hersenen (en daardoor de afwijkingen ervan) beter te begrijpen, waardoor betere therapieën ontwikkeld kunnen worden.

"We werken daarom nu aan sensorelektronica die inzoomt op bepaalde frequentiegebieden waar zich de problemen voordoen", vertelt ir. Senad Hiseni, die ook als promovendus in de groep van Serdijn werkt. "Dat heeft meerdere voordelen. Neem tinnitus, dat wordt veroorzaakt door afwijkende activiteit in de auditieve cortex, het gedeelte van de grote hersenen waar geluid wordt waargenomen. Tinnitus ontstaat niet altijd op dezelfde plaats en de bron kan zelfs van plaats

energie waardoor de batterij langer meegaat."

Het nieuwe ontwerp is nog lang niet closed loop en ook nog niet bepaald klein. Maar flexibel is het al wel. "Dankzij het nieuwe ontwerp zijn we in staat om de pulsjes iedere vorm te geven die we maar willen", zegt Van Dongen. "De schakelingen zorgen voor het balanceren van de lading. We zijn hierdoor niet meer gebonden aan hoekige pulsjes. We zouden bij wijze van spreken muziek van de Rolling Stones op de hersenen kunnen afvuren." Serdijn, lachend: "AC/DC lijkt me meer gepast."

Meer informatie:

Dr.ir. Wouter Serdijn
w.a.serdijn@tudelft.nl

<<

Hersenstimulatie

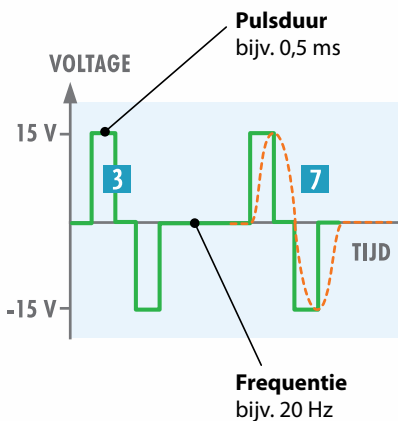
Het is mogelijk om de effecten van hersenafwijkingen zoals de ziekte van Parkinson te onderdrukken door in de hersenen abnormale impulspatronen tussen neuronen te corrigeren. Zodra er een elektrisch veld wordt opgewekt in de hersenen verdwijnen de effecten van de ziekte. De ontwikkeling van zulke neurostimulatie staat echter nog in de kinderschoenen. De elektrische parameters zijn door trial-and-error vastgesteld en het is nog niet duidelijk hoe de onderdrukking precies werkt.

Ongewenste bijeffecten

Omdat verschillende functionele gebieden in de hersenen dichtbij elkaar liggen, bestaat er een kans dat niet alleen het doelgebied wordt gestimuleerd. Het gevolg hiervan is dat ongewenste bijeffecten kunnen optreden. Zo kan een patient bij de onderdrukking van Parkinson last krijgen van ongewenste stemmingswisselingen omdat de hersendelen die hiervoor verantwoordelijk zijn vlakbij liggen.

Bestaande neurostimulator

De neurostimulator stuurt elektrische pulsen naar de hersenen om de werking van de hersenen te beïnvloeden. De neurostimulatoren die nu op de markt zijn bestaan uit een titanium huis met een printplaatje met elektronische componenten, een batterij en een aantal condensatoren. De neurostimulator past niet in de hersenpan en wordt daarom onder de huid in de borst geplaatst.

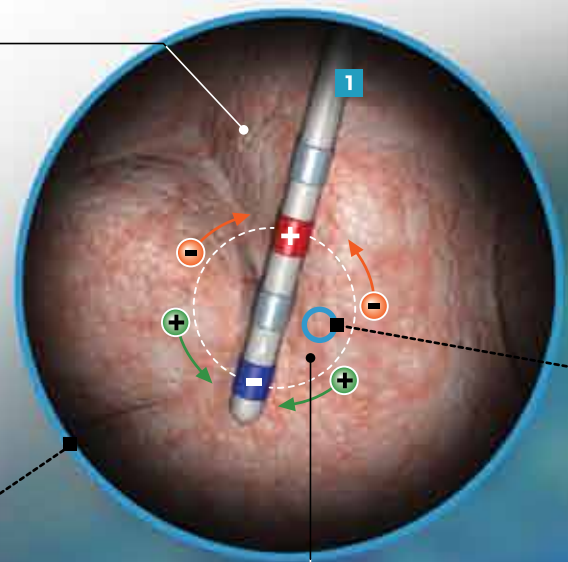


Ladingsbalancering

Als er elektronen op de elektroden zouden achterblijven, kunnen er ongewenste chemische reacties optreden die schadelijk zijn voor de hersenen (bijvoorbeeld als metaalionen gaan reageren met hersenweefsel). Het is daarom essentieel dat er geen ladingsopbouw bij de elektroden plaatsvindt. Na een positieve puls geeft de stimulator daarom altijd een negatieve puls die alle opgebouwde lading weer verwijdert. In de bestaande stimulator zijn grote condensatoren nodig die zorgen dat de positieve en negatieve ladingen precies gelijk zijn.

Electroden

In de hersenen zijn elektroden geïmplant. Deze elektroden (circa 5 mm lang) bevinden zich aan het uiteinde van de geleidingsdraad. Door een potentiaalverschil aan te brengen over een elektrodepaar verplaatsen ionen in het lichaam (bijv. kalium, natrium en chloor) zich naar de elektroden.



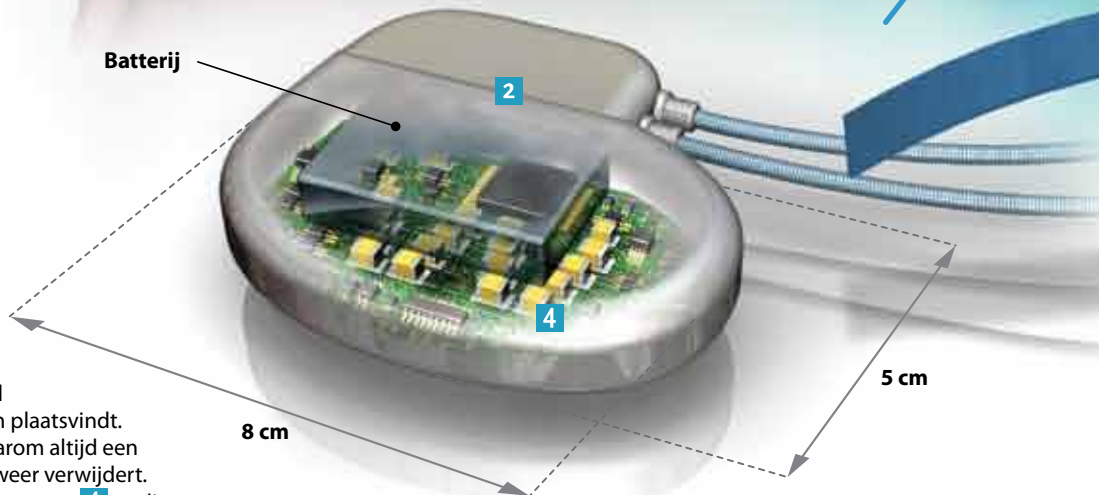
Elektrisch veld

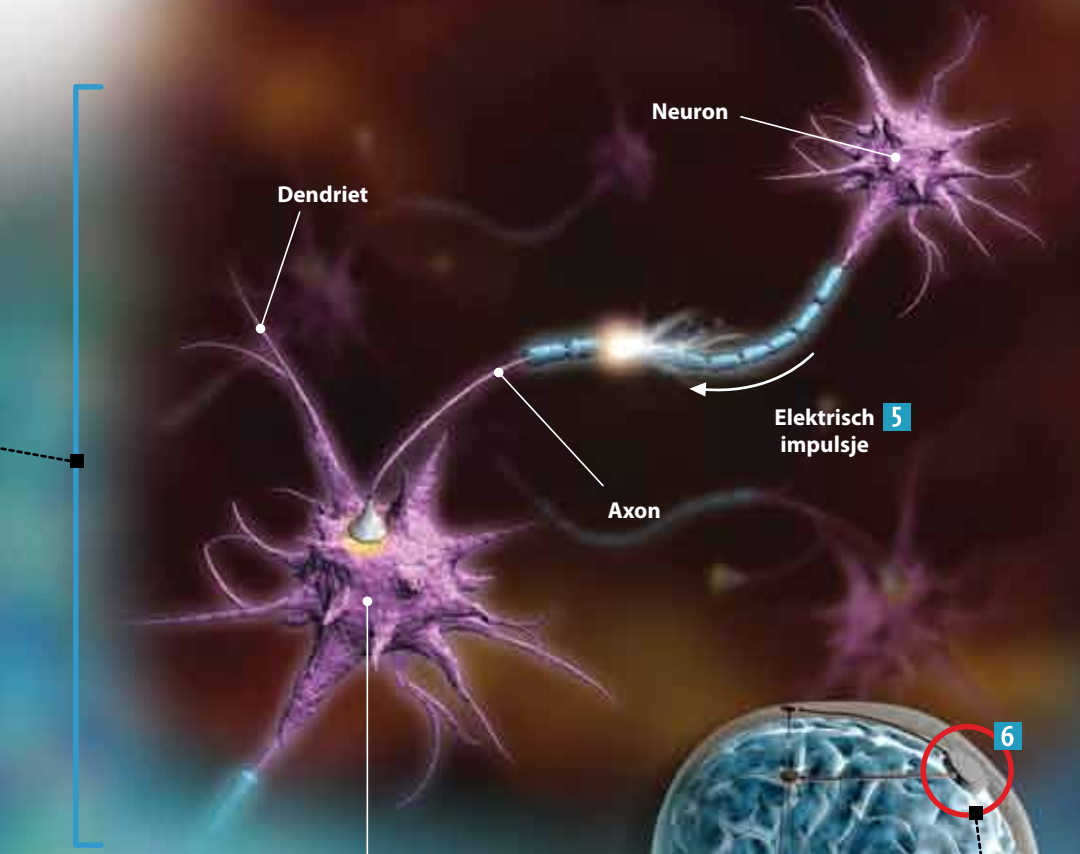
Door de ionenverschuivingen ontstaat in het hersenweefsel een elektrisch veld dat signalen tussen neuronen blokkeert of opwekt. De grootte van het gebied rondom de elektroden dat beïnvloed wordt door het elektrisch veld is afhankelijk van het potentiaalverschil, bijv. 5 mm rond de elektrode.

Geleidingsdraad

Om de signalen van de neurostimulator bij de elektroden in de hersenen te krijgen, zijn onderhuids elektrische geleidingsdraden ingebracht (diameter circa 2 mm). Het littekenweefsel van deze draden in de nek maakt het pijnlijk voor de patiënt om het hoofd te bewegen. Als gevolg van de bewegingen kunnen de draden breken.

Batterij





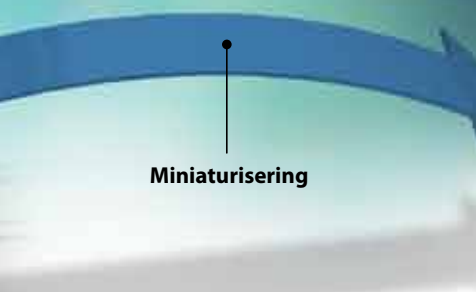
Miljarden neuronen

De hersenen van een volwassen mens bevatten naar schatting 100 miljard neuronen (zenuwcellen). Een neuron ontvangt informatie via een netwerk van soms duizenden vezels, de dendrieten. Een neuron heeft één vezel, de axon, om een signaal naar een andere neuron, klier of spier te sturen.

NIEUWE NEUROSTIMULATOR

Volume circa 50 x kleiner

De Delftse onderzoeksgroep wil binnen tien jaar een neurostimulator maken ter grootte van twee 2-euro-munten die in het hoofd **6** geïmplantéerd kan worden. Om de batterij fors te verkleinen moet het nieuwe ontwerp zeer energiezuinig zijn. De 16 condensatoren kunnen verdwijnen omdat slimme elektronische schakelingen precies bijhouden hoeveel lading de hersenen in- en uitgaat.



Miniaturisering

NIEUWE NEUROSTIMULATOR

Alleen stimuleren wanneer dat nodig is

De nieuwe stimulator moet via de elektroden de elektrische activiteit van de hersenen monitoren en op basis hiervan beslissen wanneer er in welke gebieden stimulatie nodig is. Alleen door incidenteel pulsjes te geven (bij lager voltage en kortere pulsduur) kan het energieverbruik van de stimulator fors dalen.



Elektrische impulsjes

Neuronen communiceren met elkaar door middel van korte elektrische impulsjes **5**. Een neuron stuurt zo'n impuls (ca. 100 mV, pulsduur 5 ms) door een spanningsverschil aan te brengen tussen de binnenkant en de buitenkant van de schil van de zenuwcel, het celmembraan. Dankzij dit potentiaalverschil kunnen geladen deeltjes zich door het isolerende celmembraan heen verplaatsen. Hierdoor ontstaat er een potentiaalverschil in het celmembraan van de aangrenzende cel. Deze actiepotentiaal verplaatst zich zo als een golf van cel naar cel door een zenuwvezel totdat de impuls de kern van het andere neuron heeft bereikt.

NIEUWE NEUROSTIMULATOR

Variabel elektrisch signaal

De huidige stimulator genereert continu een vast, blokvormig signaal. Hersenweefsel blijkt zich aan te passen aan een constant signaal. Het effect van de stimulatie neemt af en na een paar weken zijn de ziektesymptomen terug. De verwachting is dat een stimulator met een variabel signaal, bijv. een signaal **7** dat meer lijkt op de signalen die het hersenweefsel zelf aanmaakt, tot een effectievere behandeling kan leiden

8 Kleine batterij

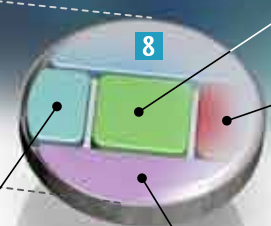
De batterij moet 20 jaar meegaan of moet op afstand inductief oplaadbaar zijn.

Microcontroller

Alle componenten worden geïntegreerd op een 5x5 mm² chip en centraal aangestuurd door een microcontroller.



2,6 cm



Actuator-electronica
Aansturing van de variabele pulsjes die de elektroden naar de hersenen afgeven.

Sensorelectronica

Verwerking van de data die de sensoren registreren.

Draadloze communicatie

Een antenne communiceert met de buitenwereld zodat de instellingen van de stimulator kunnen worden aangepast.