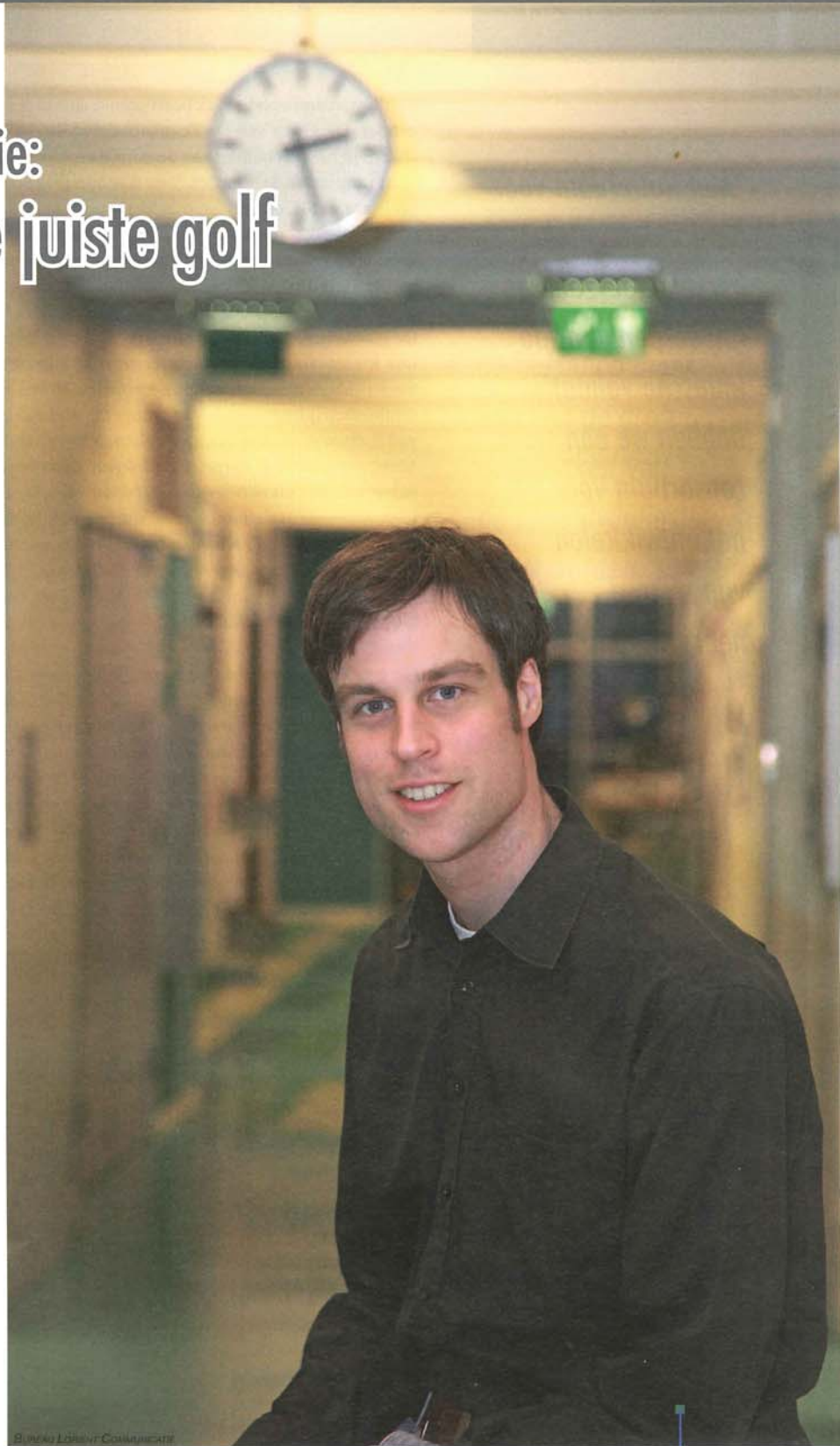


Slimmere neurostimulatie: Het vinden van de juiste golf

Neurostimulatie staat sterk in de belangstelling binnen de medische wetenschap. Het biedt in potentie dan ook het antwoord op tal van aandoeningen. Eén daarvan is tinnitus. Betere elektronica biedt mogelijkheden voor betere tinnitusbehandeling, maar ook voor een beter begrip van de werking van de hersenen. Wanneer onderzoekers de hersenen beter doorgronden, kan de huidige 'trial and error' methode plaatsmaken voor een meer gerichte tinnitusbehandeling. Zo wordt tinnitusbehandeling een bijvangst voor één van de grootste wetenschappelijke opgaven van onze tijd.

"Een jaar of wat geleden maakten we een neurostimulator open om te kijken wat daar in zat", herinnert onderzoeker Marijn van Dongen, Msc van de groep Biomedische Electronica aan de Technische Universiteit Delft zich. "We troffen een beperkte functionaliteit en ouderwetse elektronica aan - veel mogelijkheden tot verbetering." De blikopener opende voor de Delftse onderzoekers niet alleen een neurostimulator, maar een hele wereld: "Onze groep richt zich vanouds op 'ultra low power'-toepassingen. Apparaten waar een stekker aan zit zijn voor ons niet interessant. Medische toepassingen passen daarom uitstekend binnen ons aandachtsgebied. Het was voor ons een onontgonnen terrein, waarin we partners echt iets te bieden hebben."

Die partners in het onderzoek naar neurostimulatoren vonden de onderzoekers van de Biomedische Elektronica-groep in neurochirurg prof. dr. Dirk de Ridder van het van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) en in neurowetenschapper prof. dr. Chris de Zeeuw van het Erasmus MC in Rotterdam. Van Dongen: *"Met Rotterdam voor het fundamentele hersenonderzoek en Antwerpen voor de klinische validatie hebben we een sterk consortium voor het ontwikkelen van nieuwe neurostimulatoren."*



Marijn van Dongen, Msc:
"Apparaten waar een stekker in zit,
zijn voor ons niet interessant"

“Met Rotterdam voor het fundamentele hersenonderzoek en Antwerpen voor de klinische validatie hebben we een sterk consortium voor het ontwikkelen van nieuwe neurostimulatoren.”

Een functioneel model voor een nieuwe neurostimulator uit discrete componenten. Dit past op een hand, maar een eindproduct zou een chipje van een vierkante millimeter moeten worden.

Het Rotterdamse onderzoek heeft geen relatie met het gehoor. De groep van De Zeeuw onderzoekt onder andere in het cerebellum van de muis de motorische aansturing vanuit de hersenen. Voor dit onderzoek heeft het Erasmus MC een ‘Erasmusladder’ ontwikkeld, die meet op welk moment een muis zijn pootje op een sport/sensor heeft. Het doel is vooral om te kijken hoe de muis motorisch reageert op afwijkingen door veranderingen aan de sporten van de ladder.

De Antwerpse betrokkenheid is veel toegepast. Die kwam voort uit frustratie over de beperkte mogelijkheden van bestaande neurostimulatoren bij tinnitusbetrijding, vertelt Van Dongen: *“Het aantal golfvormen voor stimulatie beperkt zich eigenlijk tot ‘aan’ en ‘uit’. Een dergelijke blokgolf komt in de hersenen van nature helemaal niet voor; theoretisch is het daarmee niet de beste vorm van stimulatie. Met een mooie ronde golf kun je volgens ons het weefsel veel efficiënter en energiezuiniger stimuleren.”*

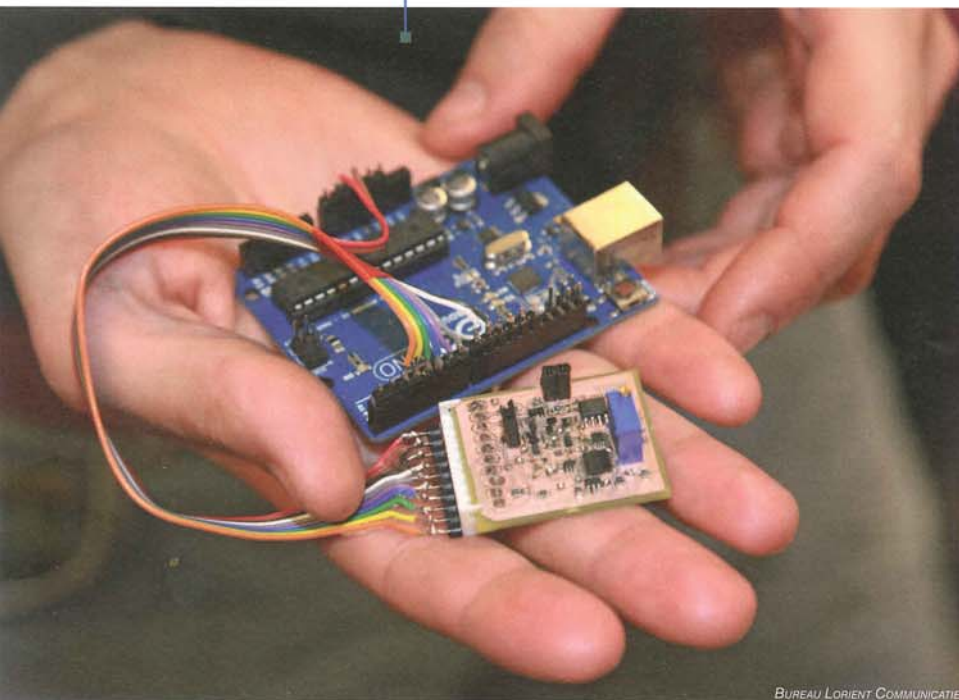
Elektrochemische machine

De huidige neurostimulatie ter bestrijding van tinnitus heeft maar een tijdelijk effect, dat enkele weken aanhoudt. Van Dongen: *“De hersenen passen zich aan het patroon van de stimulatie aan, want ze werken op basis van voorspelling. Als ze het patroon doorhebben, treedt gewenning op en komt de tinnitus terug. Het antwoord ligt in het variëren van de golfvorm.”* Rond dat antwoord zijn nog wel vragen, geeft Van Dongen aan: *“Veiligheid staat voorop. Lading die de hersenen in gaat, moet er*

ook weer uit en het weefsel moet de gelegenheid krijgen te herstellen van de lading. Bij toepassing van patronen van verschillende golfvormen is dat moeilijker te realiseren dan met de gewone blokvorm. Toch hebben we wel oplossingen om de gewenste ladingsbalancerende in de hersenen te realiseren. Een prototype van een ‘arbitrary waveform neurostimulator’ hebben we klinisch getest op twee vrijwilligers. Het bleek inderdaad tot doelmatige stimulatie te leiden.” Daarnaast is Van Dongen bezig met ‘closed loop stimulatie’. Het komt erop neer dat de stimulatie geen eenrichtingsverkeer is, maar tweerichtingsverkeer wordt. Er gaat niet domweg een signaal de hersenen in, maar de apparatuur luistert eerst naar de hersenen en stuurt op basis daarvan een signaal als reactie op de signalen die de hersenen zelf afgeven. Die veel verfijndere benadering van signaalbewerking sluit aan bij de manier waarop moderne pacemakers de hartwerking stimuleren. Het hart produceert één van de sterkste en daarmee één van de makkelijkst te detecteren biomedische signalen in het lichaam. De hersenen vormen daarentegen de meest complexe elektrochemische machine van het menselijk lichaam, die een veelheid aan veel zwakkere elektrische signalen afgeeft. Het hart geeft signalen van millivolts af, terwijl de hersensignalen op microvoltniveau liggen. *“Het moet allemaal complexer, kleiner, verfijnder, maar we willen met de signaalbewerking voor neurostimulatoren wel dezelfde kant op. De verfijndere benadering betekent onder andere dat je veel kleinere elektroden moet toepassen. De hersenen geven zoveel signalen af, dat grote elektroden grote gebieden beïnvloeden en een veelheid aan neuronen activeren of blokkeren - al naar gelang de toepassing. Met kleine elektroden kun je enkele neuronen meten en zeer gericht beïnvloeden. Dat maatwerk wil je uiteindelijk bereiken.”*

Niemand snapt het

Een algemeen probleem is nog, dat de wetenschap nu de middelen heeft om hersensignalen te registreren, maar dat het begrip over wat ze betekenen daarop nog achterloopt. Van Dongen: *“Bij een aandoening gaat er ergens in het brein iets mis. In theorie is dat te fiksen met neurostimulatie - de lijst van mogelijke toepassingen is lang. Maar er is één probleem: niemand snapt hoe de hersenen precies werken. Hoe moet je naar de hersenen luisteren? Welke betekenis moet je aan alle signalen toekennen? En hoe moet je ze stimuleren om te zorgen dat de afwijking stopt? Omdat niemand dat nog weet, is het tot nu toe allemaal trial-and-error. Het systematisch begrip van de hersenen moet één van de grote doorbraken van de eenentwintigste eeuw worden. De ontwikkelingen in de elektronica bieden de ondersteuning om stappen verder te komen bij die ontrafeling. Hoe meer en*



BUREAU LORIENT COMMUNICATIE

hoe nauwkeuriger we kunnen meten, hoe meer systematisch inzicht we van de hersenen vergaren, hoe dichter we bij een gerichte benadering komen."

Het modelleren van wat er precies bij de overgang tussen elektrode en hersenweefsel gebeurt, kan het systematisch inzicht vergroten. Van Dongen: "De interface tussen elektrode en weefsel kun je zien als een elektrisch systeem, dat je wiskundig kunt ontwerpen. De invloed van chemische reacties die ook in de hersenen plaatsvinden moet je daar zoveel mogelijk uit weghouden. Die modellering kan een waardevolle aanvulling bieden op de huidige neurostimulatie, gebaseerd op simpele, grofmazige hersenmodellen. Maar je kunt de kracht van neurostimulatie pas ten volle benutten als je de onderliggende systemen snapt. Deep brain stimulation tegen Parkinson en depressie blijkt met verrassend rudimentaire middelen resultaat op te leveren, omdat het om één klein afwijkend stukje van de hersenen gaat. We weten dat het voor bijna alle andere aandoeningen met een hersencomponent, waaronder ook tinnitus, een stuk complexer ligt. Hoewel we weten dat in principe alles dat misgaat in de hersenen met neurostimulatie te repareren is, moeten we tegelijk vaststellen dat

dit medisch en technisch voorlopig onhaalbaar is. Maar we zetten stappen vooruit."

Analoog

Die stappen liggen bijvoorbeeld op het vlak van de energiezuinigheid. Van Dongen: "Klassieke stimulators zijn extreem energie-inefficiënt. Omdat ze grofmazig te werk gaan, creëren ze een elektrisch veld in relatief grote gebieden in de hersenen. Aanpassing van grootte, vorm en plaatsing van elektroden kan niet alleen tot meer nauwkeurigheid, maar ook tot grotere energiezuinigheid leiden."

In de praktijk varieert de elektrische weerstand in de hersenen per persoon sterk. Daarom varieert de benodigde spanning voor stimulatie van 1 volt tot soms wel 20 volt. Voor een groot deel van de mensen zou 1 volt volstaan, maar de 'output stages' van neurostimulators moeten rekening houden met het slechtst denkbare scenario van 20 volt. "Waar het nu op aankomt is om alleen als het nodig is die 20 volt te geven", concludeert Van Dongen. "Dat voorkomt dat bij negentig procent van de mensen vijftien procent van de batterij-energie wordt weggegooid."

"De ontrafeling van de hersenen moet één van de grote doorbraken van de eenentwintigste eeuw worden."



**Audiology
Worldnews**

Check out the
new Worldwide
community
website



HOME NEWS FOCUS ON NEW PRODUCTS VIDEOS COMPANY DIRECTORY E-LEARNING CONFERENCES EVENTS

**A great "at-a-glance" way to stay current
with the happenings of the profession!**

Welcome to Audiology Worldnews, the global website for hearing care dispensers and ENTs to find information and resources: Latest news and topics related to the profession, new implants and hearing aids on the market, last conferences, interviews...

www.audiology-worldnews.com

ecp santé



BUREAU LORIENT COMMUNICATIE

Van Dongen: "De sleutel tot een betere behandeling van tinnitus ligt in het juiste patroon van golfvormen, dat op een gebruiksvriendelijke manier een veel langer antitinnitus-effect kan bewerkstelligen"

Een derde bezuinigingsmogelijkheid is de elektronische circuits voor de 'closed-loop' stimulatie energie-efficiënter uit te voeren. Van Dongen: "Dat kan door goed te detecteren, en door via slimme signaalfiltering in te zoomen op bepaalde kenmerken en alleen zinvolle signalen af te geven, precies op maat ten opzichte van de signalen die de hersenen zelf afgeven. Analoge techniek leent zich daar goed voor, in tegenstelling tot digitale elektronica. Digitale elektronica is in het algemeen veelzijdiger en makkelijk programmeerbaar, maar tegen een belangrijke prijs: het energieverbruik is relatief hoog. Voor biomedische toepassingen is

analoge techniek daardoor vaak de betere keuze." Dit alles samen biedt mogelijkheden voor vele malen zuiniger neurostimulatoren; een cruciale vooruitgang als het om implanteerbare systemen gaat.

Wisselwerking

Het veld van de neurostimulatie komt verder door een voortdurende wisselwerking tussen ingenieurs en artsen. Van Dongen: "Wat wij bieden past in de trend van wearable electronics en telemedicine. Op sommige gebieden bieden we kennis die nog niet direct toepasbaar is in eindproducten. Artsen krijgen daarmee wel alvast mogelijkheden in handen om nieuwe zaken te onderzoeken en in het algemeen de kennis van de hersenen te vergroten. Maar de kennisontwikkeling is niet alleen fundamenteel. Op veel gebieden is de afgelopen tijd technische vooruitgang geboekt. Het is zaak deze technieken te combineren en ze te koppelen aan nieuwe ontwikkelingen die nog altijd plaatsvinden, om uiteindelijk toepassing te krijgen in betere neurostimulatoren. Het doel is uiteindelijk een biomedische processor die signalen leest en ze vertaalt naar een signaal voor intelligente, energiezuinige stimulatie."

De sleutel tot een betere behandeling van tinnitus ligt in het juiste patroon van golfvormen, dat op een gebruiksvriendelijke manier een veel langer antitinnitus-effect kan bewerkstelligen. Van Dongen: "Het is nog werk in uitvoering, waarbij we nog veel nieuwe mogelijkheden in de pijn hebben om te testen. Het multidisciplinaire karakter werkt erg stimulerend. Het is leuk om met gedreven mensen vanuit heel verschillende vakgebieden nieuwe wegen te zoeken om mensen te helpen." ■

Leendert van der Ent

Smarter neurostimulation: Finding the right wave

Neurostimulation is currently a hot topic in medical science. It offers potentially the answer to a large number of disorders. One of these is tinnitus. When they opened a neurostimulator with a can opener, researchers from the Biomedical Electronics Group of Delft University of Technology saw obsolete electronics and limited functionality. Their action hadn't merely opened a neurostimulator, but a whole world of possibilities. Marijn van Dongen, MSc, "The present neurostimulators offer an 'on' or 'off' signal in a square wave. In the brain such a shape does not naturally occur. Theoretically, round waves therefore offer a better option for (energy) efficient stimulation." Furthermore, variation of wave shapes could prevent the habituation that presently occurs in neurostimulation tinnitus treatment. This is ideally done in closed loop stimulation: before giving a stimulus, the device listens to the brain signals and subsequently gives a stimulus in response to the measured brain signal and tailored to the condition at hand. The researchers put a lot of effort in various ways of energy saving, which is of the utmost importance for implants. The energy saving potential

is gigantic, by using a smaller electrodes to reduce the activated brain area, using a lower operating voltage and using more energy-efficient analogue electronics. Better electronics in all these ways enable better tinnitus treatment. They also offer a better understanding of how the brain functions in general. Once researchers get a better knowledge of the brain, the present trial-and-error-method in tinnitus treatment can make way for a more targeted approach. In this way, tinnitus treatment becomes a bycatch of one of the largest scientific challenges of our time. This challenge asks for decades of fundamental research, but luckily many of the obtained results along the way can be applied immediately for developing better therapies.

Van Dongen: "Our aim is to combine existing state of the art technologies and to connect these to new development continuously taking place, to eventually apply these in better neurostimulators. The goal is in the end to get to a biomedical processor that reads signals and translates these into a signal for intelligent, energy efficient stimulation." ■