

## Nieuwe geavanceerde meettechniek brengt hersenwerking beter in kaart

### Neurowetenschappers krijgen meer inzicht in het functioneren van de hersenen door gebruik te maken van een nieuw hersenimplantaat.

Neurologische aandoeningen hebben een enorm negatieve impact op de kwaliteit van leven bij een steeds groter wordend aantal mensen. Het gevolg is, dat het uitvoeren van dagelijkse activiteiten veel inspanningen vergt voor de betreffende persoon. Iedereen kent wel iemand met een neurologische aandoening, bijvoorbeeld mensen lijdend aan de ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson of multiple sclerose. Om te begrijpen hoe deze ziektebeelden zich ontwikkelen en om hiervoor een oplossing te vinden is het uitermate belangrijk dat er onderzoek wordt gedaan naar het functioneren van de hersenen. De resultaten van de neurowetenschap naar het functioneren van de hersenen zullen een enorme impact hebben op de gezondheidszorg en daarmee de behandelingen voor verschillende ziektebeelden verbeteren en de neuro-technologische hulpmiddelen verder ontwikkelen. Verschillende cognitieve processen, zoals het geheugen, waarnemen en voorstellingsvermogen, worden uitgevoerd door de goed gecoördineerde interactie van verschillende hersengebieden. Deze wisselwerking tussen de hersengebieden vormt de kracht van de hersenen, welke ontstaat uit de enorme hoeveelheid en diversiteit hersencellen en hun onderlinge verbindingen. In de neurowetenschap worden hersencellen (neuronen) beschouwd als, de fundamentele informatie- en signaalverwerkers van ons lichaam. Neuronen verzenden en ontvangen informatie aan de hand van elektrische stromen; wanneer deze elektrische activiteit gemeten wordt, spreekt men over elektrofysiologie. Elektrofysiologie maakt gebruik van neuronaalden om de elektrische activiteit te meten. Eén van de grote neuro-technologische vraagstukken is het vinden van een manier om de hersenactiviteit van duizenden neuronnen gelijktijdig te meten en hiermee meer kennis te verkrijgen over de interactie tussen de verschillende hersengebieden. Onderzoek naar de neurologische activiteit in vrij bewegende knaagdieren door middel van langdurige elektrofysiologische registratie speelt een cruciale rol bij het vergroten van onze kennis over de hersenen en het ontstaan van neurologische aandoeningen.

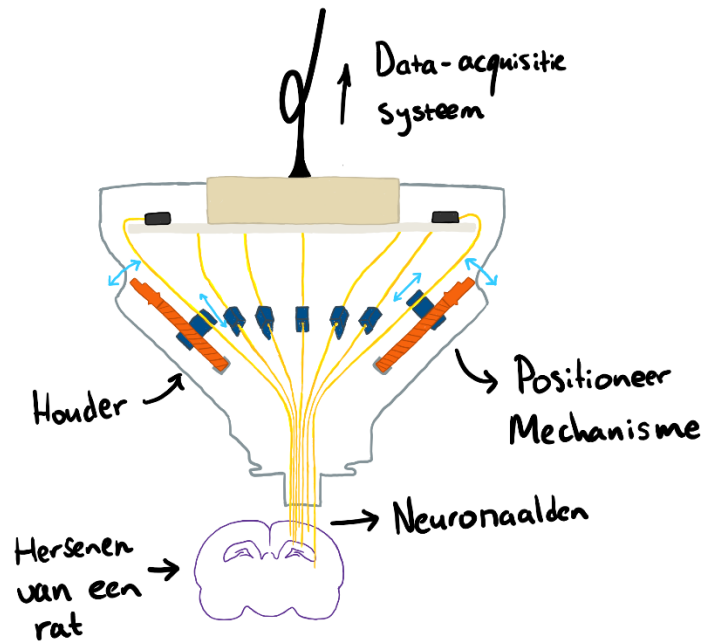
### Volgende generatie hersenimplantaat

Het doel van deze masterscriptie was het ontwikkelen en produceren van een volgende generatie hersenimplantaat voor grootschalige registratie van cellulaire activiteit in vrij bewegende knaagdieren.



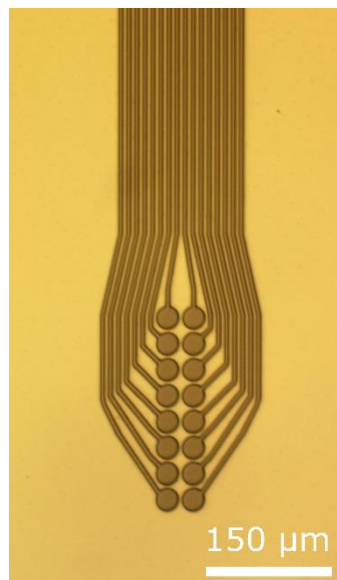
*Concept van een vrij bewegend knaagdier dat een minimaal invasief hersenimplantaat op zijn schedel draagt.*

Door een minimaal invasief hersenimplantaat te ontwikkelen wordt de vrije beweging van het dier gerespecteerd en kunnen de meest complexe cognitieve processen bestudeerd worden. In de bovenstaande figuur wordt een schets weergegeven van een vrij bewegende rat die een hersenimplantaat op zijn schedel draagt. Het concept voor het nieuwe hersenimplantaat wordt weergegeven in de onderstaande figuur.



Concept van het nieuwe hersenimplantaat dat bestaat uit neuronaalden met individuele positioneermechanismes.

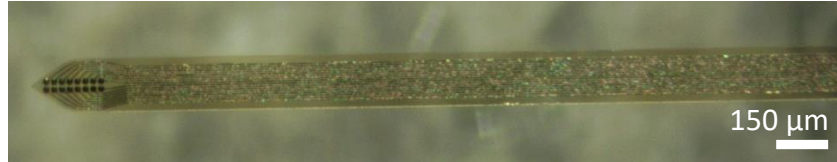
Het nieuwe hersenimplantaat beschikt over 16 individueel positioneerbare flexibele neuronaalden met elk 16 elektroden, wat resulteert in het totale aantal van 256 elektroden. De elektroden worden gebruikt om de activiteit van de neuronen te meten en zijn ontworpen volgens een gestructureerd patroon om zoveel mogelijk hersencellen gelijktijdig te kunnen onderzoeken. De geregistreeerde hersenactiviteit wordt verzonden naar het data-acquisitie systeem, welke de elektrische signalen uitleest en weergeeft op een monitor. Aan de hand van deze informatie kunnen de neurowetenschappers de hersenactiviteit bestuderen en daarmee de neurologische aandoeningen onderzoeken.



Gestructureerd elektrodenpatroon van een neuronaald weergegeven door een optische microscoop. De totale breedte van de neuronaald is vergelijkbaar met de dikte van een menselijke haar. De ronde structuren zijn de elektroden en de lijnen staan in verbinding met het data-acquisitie systeem voor het uitlezen van de hersenactiviteit.

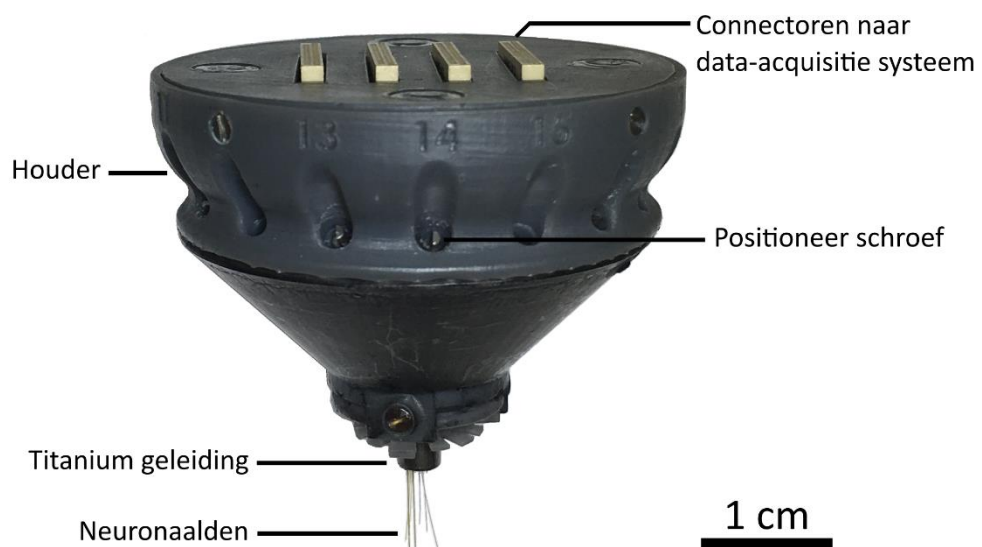
## Geavanceerde productietechnieken

De neuronaalden zijn geproduceerd met behulp van *micromachining* technieken, welke bestaan uit het neerleggen en wegnemen van dunne materiaallagen, respectievelijk depositie en etsen. Door het deponeren en etsen van verschillende materiaallagen werden flexibele neuronaalden met zestien elektroden gecreëerd.



*Flexibele neuronaald om de hersenactiviteit in vrij bewegende knaagdieren te kunnen meten.*

Om de individuele neuronaalden op een accurate manier in de hersenen te implanteren is een positioneermechanisme ontwikkeld. Eerst werd het ontwerp getekend in een *computer-aided design* (CAD) programma en vervolgens werd het model 3D-geprint. Door het schroef-shuttle mechanisme is iedere neuronaald nauwkeurig verstelbaar in diepte, om zo de hersenactiviteit in de juiste gebieden te kunnen meten. De exacte positionering wordt tevens gegarandeerd door een 3D-geprinte biocompatibele titanium geleiding, welke aan de onderkant van het hersenimplantaat bevestigd is. De titanium geleiding ondersteunt de neuronaalden bij het positioneren alvorens deze de hersenen van de rat penetreren. Via connectoren wordt de door de elektroden gemeten hersenactiviteit verzonden naar het data-acquisitie systeem. In vergelijking met voorgaande hersenimplantaten voor neurologisch onderzoek zijn de afmetingen en het gewicht drastisch gereduceerd, is de assemblagetijd significant verminderd en worden alle elektronische componenten beschermd tegen uitvoerig experimenteel handelen.



*Positioneermechanisme voor de nauwkeurige implantatie van de individuele neuronaalden.*

## **Bewijs van correcte werking**

Om de correcte werking van het nieuwe hersenimplantaat na te gaan, zijn drie validatietesten uitgevoerd. Ten eerste is aan de hand van een insertietest in een simulatie gel aangetoond dat de flexibele neuronaalden de gel volledig kunnen penetreren, hetzij met een kleine afwijking van het rechte pad.

De tweede validatietest toonde aan dat de elektrische weerstandswaarden van de elektroden initieel te hoog waren om hersenactiviteit nauwkeurig te kunnen meten. Het was daarom essentieel om de elektrodecontacten te vergulden en daarmee de weerstandswaarden te verminderen om zo registratie van hersenactiviteit mogelijk te maken.

De derde validatietest omvatte een chirurgische implantatie van de neuronaalden en het positioneermechanisme in de hersenen van een rat. Aan de hand van deze implantatie is bruikbare elektrofysiologische hersenactiviteit gemeten en hiermee werd de correcte werking van het nieuwe hersenimplantaat aangetoond.

## **Toekomstperspectief**

In de toekomst zullen meer geavanceerde technieken worden toegepast zoals gemotoriseerde aansturing, draadloze connecties (bluetooth) en ingebouwde signaalverwerkingschips. Deze technieken zullen de registratie van elektrofysiologische signalen sterk verbeteren en daarmee complexere experimenten mogelijk maken welke nodig zijn voor het bevorderen van de kennis over de werking van de hersenen. Deze kennis zal worden toegepast voor het verbeteren van behandelingen voor verschillende neurologische aandoeningen en zal een enorme impact hebben op de gezondheidszorg. Desalniettemin zal dit enkel gerealiseerd kunnen worden door het onderzoeken, ontwikkelen en toepassen van geavanceerde technieken en hulpmiddelen zoals het hier beschreven hersenimplantaat.