



NAAR STORIES



In de diepte

Van pillen naar pulsen: elektrische therapie van het perifeer zenuwstelsel

In het kort

Elektrische stimulatie van perifere zenuwen
moduleert de activiteit in de organen en de
hersenen



Imec ontwikkelt miniatuurimplantaten voor het perifere zenuwstelsel, waarbij uitdagingen op het gebied van nauwkeurige targeting, verpakking en voeding worden aangepakt



Dit artikel werd eerder gepubliceerd in **Engineeringnet**

Stel je voor dat elektriciteit niet alleen maar licht en warmte genereert, maar ook als medicijn kan dienen.

Dan kom je op het terrein van bio-elektronische geneeskunde, een revolutionaire benadering die



elektrische signalen gebruikt om direct met ons zenuwstelsel te communiceren. Door specifieke zenuwen en spieren te stimuleren, kunnen ongewenste symptomen onderdrukt worden, of gewenste gevolgen juist versterkt. Heel kleine elektrische pulsen worden gegenereerd door miniatuur stimulatie-implantaten. Imec-onderzoekers werken aan de toekomst van deze technologie.

Over impulsen en implantaten

Bio-elektronische geneeskunde stimuleert elektrisch actief weefsel zoals zenuwen of spieren. Het bekendste voorbeeld is de hartpacemaker, die de hartspier stimuleert. Ook het zenuwstelsel gebruikt elektrische signalen om informatie door te sturen.



Meer bepaald het perifere zenuwstelsel (PZS) dat bestaat uit zenuwen die zich vertakken vanuit de hersenen en het ruggenmerg naar organen, ledematen en weefsels, is interessant voor bio-elektronische toepassingen omdat het signalen van de hersenen naar de organen vervoert en vice versa. De hersenen als deel van het centraal zenuwstelsel verwerken de informatie en geven op basis daarvan instructies aan het lichaam. Door de cellen/zenuwen in het PZS elektrisch te stimuleren kan je zowel de hersenen als de organen bereiken.

Ziektes in het PZS ontstaan als perifere zenuwen beschadigd zijn en daardoor de boodschappen tussen de hersenen en organen of weefsels niet correct kunnen doorgeven. Dat leidt tot problemen met spierbeweging, tast, temperatuur- en pijnervaring. Traditionele orale medicatie heeft vaak



(neven)effecten over het hele lichaam en moet regelmatig aangepast worden om werkzaam te blijven. Bovendien worden medicijnen vaak ontwikkeld voor een heel specifieke aandoening terwijl PZS-ziekten een waaier van ziektebeelden omvat. Nieuwe medicijnen komen ook pas na vele jaren ontwikkeling op de markt. Bio-elektronische geneeskunde zou hier een mouw aan kunnen passen: doordat ze specifiek op de aangetaste zenuw werkt blijven mogelijke bijwerkingen beperkt en lokaal. De therapie kan ook flexibel aangepast kan worden aan de noden van de patiënt. Het is een veelbelovende aanpak voor het behandelen van chronische aandoeningen zoals reumatoïde artritis, chronische pijn en epilepsie.





Bio-elektronische geneeskunde is een nieuwe vorm van therapie die gebruik maakt van elektrische pulsen om de zenuwactiviteit te moduleren. Het kleine implantaat dat de pulsen afgeeft zit in het lichaam, een draagbaar apparaat levert stroom aan het implantaat en een mobiel apparaat kan worden gebruikt om de stimulatieparameters aan te passen.

De nervus vagus als ultieme doelwit



Onze zenuwen strekken zich uit van het ruggenmerg naar alle uithoeken van ons lichaam. Hoe dieper je gaat, hoe gespecialiseerder ze worden. Door heel precies het eindpunt van zo'n zenuw te stimuleren, kan je heel specifiek een orgaan beïnvloeden. Maar diepe zenuwen stimuleren brengt wel uitdagingen met zich mee. Het implantaat dat voor de zenuwstimulatie instaat moet diep in het lichaam zitten, wat ervoor zorgt dat chirurgie, verpakking, communicatie en energieoverdracht complexer worden.

Hoe dichterbij de hersenen, hoe ingewikkelder de zenuwen worden. Denk bijvoorbeeld aan de nervus vagus, een soort zenuwsnelweg die rechtstreeks verbonden is met verschillende vitale organen zoals het hart, de longen en ons spijsverteringsstelsel. Met stimulatie van de nervus vagus kan dan ook een hele



reeks lichaamsfuncties beïnvloed worden vanuit één centraal punt. De nervus vagus is bovendien oppervlakkig gelegen waardoor ze redelijk eenvoudig te bereiken is. Nervus vagusstimulatie is al goedgekeurd als therapie voor epilepsie en depressie in gevallen waar medicatie niet voldoende is om de symptomen te bedwingen.

Technologische uitdagingen

Imec wendt zich tot nanotechnologie om de technologie achter de implantaten te verbeteren voor verschillende PZS-toepassingen zodat ze kleiner en energiezuiniger worden. De imec wetenschappers werken aan steeds gedetailleerdere stimulatie, zoeken naar nieuwe materialen om de interne chip en



elektronica van het implantaat te omhullen en zoeken naar een oplossing die signalen kan uitlezen en kan stimuleren wanneer nodig, op basis van geregistreerde signalen.

Specifiekere stimulatie

Een van de uitdagingen bij huidige PZS-technologie is de beperkte selectiviteit van de elektrische pulsen. Dit wordt belangrijker naarmate we meer complexe zenuwen willen stimuleren, zoals de nervus vagus. De nervus vagus is een zenuwbundel met een doorsnede van 4-mm. Ze bevat ook andere soorten vezels die zich vertakken en langs de zenuwen kronkelen. De juiste zenuw of vezel vinden is dus niet zo eenvoudig. Daardoor kan stimulatie van nabijgelegen zenuwen



onbedoelde lokale bijwerkingen teweegbrengen. Zo klagen epilepsiepatiënten die behandeld worden met zenuwstimulatie, soms over stemveranderingen, hartkloppingen of veranderingen in ademhaling omdat de elektrische pulsen die de epilepsieaanval stilleggen, ook de zenuwen verbonden met het strottenhoofd, hart en longen beïnvloeden.

Imec wetenschappers werken daarom aan een nieuwe techniek om de precisie van zenuwstimulatie te verbeteren gebaseerd op interferentiepatronen van elektrische velden met verschillende golflengtes. Dit zou de niet alleen therapie verbeteren, maar ook eventuele lokale neveneffecten drastisch kunnen verminderen.



Geavanceerde omhulsels voor implantaten

Een andere uitdaging is om een beschermende cocon te creëren voor het implantaat dat maandenlang, misschien zelfs jarenlang, in je lichaam zit. Dit omhulsel moet zorgvuldig ontworpen worden. Enerzijds moet je een schild creëren dat het implantaat beschermt tegen de complexe omgeving van het lichaam, waar zelfs de kleinste druppel vloeistof de werking kan beïnvloeden. Anderzijds mag het omhulsel geen verstoring veroorzaken bij het omliggende weefsel door bijvoorbeeld niet-lichaamscompatibele stoffen te lekken.

Traditioneel vertrouwen de meeste elektronische implantaten op robuuste omhulsels van rigide



titanium. Maar titanium heeft beperkingen: het is rigide van structuur, en het is niet geschikt voor implantaten met micrometer afmetingen. CMST, een imec-geassocieerd labo aan de Universiteit Gent, heeft een proces ontwikkeld om een PZS-implantaat te omhullen met behulp van dunne-film fabricagetechnieken. Het resultaat is een zachte, flexibele verpakking die het kleinste implantaat kan afschermen, en tegelijkertijd een beter aanpassingsvermogen heeft aan het menselijke lichaam dan titanium.

Voor het zachte omhulsel gebruikten de wetenschappers een unieke combinatie van polyimide, een polymeer dat al vaker voor dit doel gebruikt werd, en een combinatie van metaaloxiden aangebracht via atomaire laag depositie (ALD). Zo wisselde ze 5.5 μm -dunne lagen polyimide af met



Stimulatie op basis van uitgelezen informatie: een gesloten-lussysteem

Een van grootste uitdagingen voor toekomstige technologie is om de stimulatie aan te passen aan gemeten parameters, dus om een gesloten-lussysteem te creëren. Daardoor zou je bijvoorbeeld bij epilepsie alleen kunnen stimuleren als er een aanval gemeten wordt. Dat zou effectiever werken en onnodige stimulatie vermijden. De meeste stimulatie-implantaten werken echter nog als een soort schakelaar: je zet ze aan of uit, en de stimulatie start of stopt. De arts kan de intensiteit van de stimulatie aanpassen. Een voorbeeld hiervan is het apparaat voor de stimulatie van de bekkenzenuw dat Neurogyn ontwikkeld heeft in samenwerking met



imec. Als het implantaat aanstaat, kalmeren kleine elektrische pulsen een overactieve blaas bij patiënten met een prikkelbare blaas. Het toestel kan ook helpen bij incontinentie of bepaalde seksuele stoornissen.

Hoewel continue stimulatie werkt in bepaalde toepassingen is er soms nood aan meer flexibiliteit. In een nieuw project voor Horizon Europe, willen imec en de consortiumpartners, naar een implantaat dat signalen uitleest en op basis daarvan stimuleert. Het implantaat zou in de stomp van een geamputeerde hand geplaatst worden en daar signalen in de armzenuwen uitlezen. Wanneer de patiënt denkt aan het bewegen van zijn hand, worden de uitgelezen signalen vertaald in beweging van de kunsthand. Feedback-informatie over bijvoorbeeld de positie, kracht, beweging van de kunsthand wordt vervolgens



uitgelezen en als stimulatiepulsen doorgegeven aan de armzenuw. Zo “voelt” de patiënt de beweging.

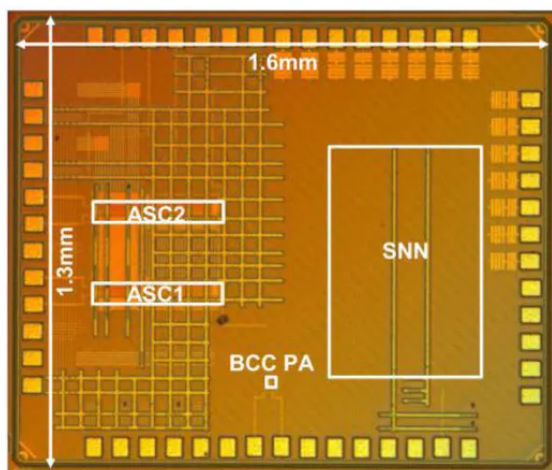
Een klein en energie-efficiënt implantaat

Om zulke gesloten-lussystemen te maken moeten nog enkele aspecten van de technologie geoptimaliseerd worden. Je wil zo dicht mogelijk bij de zenuw blijven om juist te kunnen stimuleren en je wil het implantaat zo klein mogelijk (in de orde van millimeters) houden voor een optimaal draagcomfort. Dat vraagt niet alleen miniaturisatie van de technologie, maar ook een andere aanpak in energiebeleid. Aangezien er vaak geen ruimte is voor een batterij moet het systeem zo weinig mogelijk



energie verbruiken (veel minder dan $100 \mu\text{W}$), om draadloze stroomvoorziening mogelijk te maken. Dat is niet eenvoudig voor systemen die verschillende functies combineren zoals signaalregistratie en stimulatie.

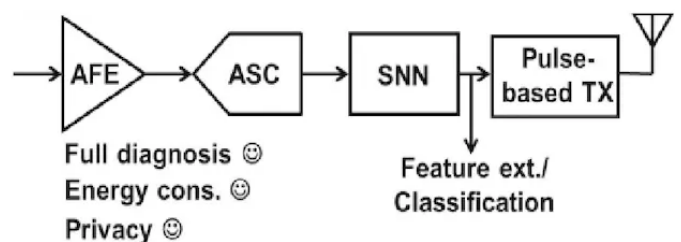
Een van de manieren om het energieverbruik te laten dalen is om alleen veranderingen te registreren in plaats van continue signaalregistratie. Een team in imec Nederland heeft dit idee onlangs vertaald naar een chip die alleen actief is wanneer een verandering in zenuwsignaal plaatsvindt.



AFE= frontend (sensors)

ASC= Analog-to-spike converter

SNN= Spiking neural network (AI)



© imec



(Links) De lay-out van de chip en (rechts) diagram met een systeem dat gegevens honderdvoudig comprimeert door alleen unieke stempels van gebeurtenissen te verzenden.

Een blik op de toekomst

Door aan al deze uitdagingen te werken wil imec bijdragen aan de bioelektronische implantaattechnologie van de toekomst, die kleiner en energiezuiniger is, goed verdragen wordt door het lichaam, en heel precies kan stimuleren. Dat opent nieuwe paden naar bijvoorbeeld nervus vagusstimulatie of gesloten-lusstimulatie, die op haar beurt andere toepassingen en verbeterde therapieën mogelijk maken. Zo kan uiteindelijk technologie voor het PZS een flexibele, efficiënte en op-maat-



gemaakte therapie worden voor patiënten met PZS-aandoeningen.

Dit artikel is eerder verschenen in [Engineeringnet](#)

Meer weten?

- Lees meer over imec's recente PZS-projecten: [\(Neurogyn\)](#) [\(NerveRepack\)](#)
- Imec's website bevat een overzicht van zowel [PZS](#) als [echografie technologie](#)
- Lees de originele publicatie over implantaatverpakking : Rik Verplancke et al 2020 J. Micromech. Microeng. 30 015010, doi: 10.1088/1361-6439/ab5df2
- Lees de originele publicatie over datacompressie: Y. He et al., "An Implantable Neuromorphic Sensing System Featuring Near-Sensor



Computation and Send-on-Delta Transmission for Wireless Neural Sensing of Peripheral Nerves," in IEEE Journal of Solid-State Circuits, vol. 57, no. 10, pp. 3058-3070, Oct. 2022, doi: 10.1109/JSSC.2022.3193846.



Geert Langereis

Program Manager for the health research line



Geert Langereis studied electrical engineering and ergonomics at the University of Twente, Enschede, The Netherlands. He received the Ph.D. degree in lab-on-a-chip technologies from the University of Twente in 1999. From 1999 to 2009, he worked at the industrial research laboratories of Philips and NXP on MEMS silicon technology and photonics in combination with data science. From 2009 to 2020, he was a Professor and a Coordinator of research lines with the Technical University of Eindhoven, Eindhoven, The Netherlands, and the School for Applied Sciences. This was in the area of smart sensors and associated data science for the measurement of human behavior and physiology. He is currently the Program Manager for the health research line with imec, Eindhoven, on neuro and photonic technologies for bioelectronic medicine. He holds a parttime position at the department of electrical engineering of the Technical University of Eindhoven.





Vojkan Mihajlović

Principal Member of Technical Staff at
Stichting IMEC Nederland



Vojkan Mihajlović is a Principal Member of Technical Staff at Stichting IMEC Nederland. He received the Ph.D. degree in computer science from the University of Twente in 2002. He has more than 15 years of experience in the domain of neuromodulation technologies and applications. The first five years include experience within Philips Research (2008 – 2012), where he focused on algorithms and methods for improving signal integrity in EEG recordings. He has been leading the Wearable Brain Monitoring work package at Stichting IMEC Nederland (2016-2021), after which he focused on the creation of a roadmap on the selective peripheral nerve stimulation and establishing a research team to explore and develop



required technology solutions. He is currently active as a technical lead for neuro applications and coordinates health innovation activities within Stichting IMEC Nederland. He has ample experience in the neuromodulation area, both in terms of technology innovation and applications, but also in coordinating and managing projects, and steering innovation activities in the health domain. He has authored more than 80 peer reviewed publications and holds 15 patents.

Meer over de volgende onderwerpen:

Smart health

Gepubliceerd op:

30 januari 2024

Deel deze pagina op





Lees meer

Column Healthtech
Synthetisch gist: de stenen bijl
van onze tijd

Chiptechnologie Smart health ...

Visie
Technologie geeft de elektrische
behandeling een boost

Smart health AI ...
Spin-offs Smart health ...

Column Healthtech
Het medicijn van de toekomst
Specifix, een nieuwe spin-off van
werkt op je zenuwen,
UAntwerpen en imec,

introduceert baanbrekende
software voor geautomatiseerde
Persbericht
3D-planning voor fixatie van
polsfracturen



Volg imec op:



Wereldwijde R&D-hub

Verken onze expertise.

Chiptechnologie

Vlaamse innovatiemotor

Ontdek onze lokale impact.

Samenwerking

Kennisuitwisseling

Impactdomeinen



Start-upondersteuning

Lanceer je onderneming.

Imec.istart

Imec.xpand

Spin-offs



Jobs

Ontdek onze vacatures.

Vacatures

PhD

PostDoc

Student

Internships

Meer imec

Contact

Over imec

Organisatie



imec.digimeter

Stories

Pers

Nieuwsbrief

[cookiebeleid](#) | [disclaimer](#) | [imec international](#) |
[privacyverklaring](#) | [algemene voorwaarden verkoop/aankoop](#)

