



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Cochlear Implants: bridging the gap between computational model and clinic

Kalkman, R.K.

Citation

Kalkman, R. K. (2023, April 20). *Cochlear Implants: bridging the gap between computational model and clinic*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3594415>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3594415>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

Cochleaire implantaten (CI) zijn medische apparaten die inmiddels decennialang gebruikt worden om het gehoor te herstellen bij mensen met bepaalde vormen van ernstig gehoorverlies. Het basisprincipe waarop cochleaire implantaten werken is dat ze geluidswaarneming opwekken door het direct stimuleren van de gehoorzenuw met behulp van elektrische pulsen. Momenteel zijn cochleaire implantaten de meest succesvolle prothese voor het herstellen van gehoor bij mensen die, om wat voor reden dan ook, geen (versterkt) akoestisch geluid meer kunnen verstaan, maar die nog wel functionele gehoorzenuwen bezitten.

Er zijn verschillende CI-fabrikanten, die elk meerdere CI-types op de markt hebben gebracht, maar het basisontwerp van het cochleaire implantaat is eigenlijk altijd hetzelfde; er is een extern deel, met microfoon, spraakprocessor en zend/ontvangstspoel en er is een daadwerkelijk geïmplanteed deel, bestaande uit een hoofdbehuizing met elektrode. De elektrode is in essentie een dun siliconen slangetje dat in de cochlea ingebracht wordt; langs de lengte van deze siliconen drager bevinden zich meerdere elektrodecontacten die los van elkaar elektrische signalen kunnen sturen naar de gehoorzenuwen die zich in de cochlea (het slakkenhuis) bevinden. Vanwege de spreiding van de elektrodecontacten zullen deze verschillende subpopulaties van de gehoorzenuwen aansturen en omdat de gehoorzenuwen tonotopisch georganiseerd zijn (dat wil zeggen: ze liggen naar toonhoogte gerangschikt in de cochlea, met de hoge tonen in de basis van de cochlea en de lage tonen in de top), zal elk contact een andere toonhoogtewaarneming opwekken.

In de dagelijkse praktijk worden cochleaire implantaten vrijwel altijd monopolaire aangestuurd (er is op elk moment maar één elektrodecontact tegelijk actief), met zogeheten symmetrisch bifasische elektrische pulsen (pulsen met een positieve en een negatieve stroomfase die even sterk en even lang zijn). Dit is voldoende om de meeste CI-gebruikers goede spraakherkenning te geven, maar de kwaliteit van het 'geluid' laat te wensen over en CI's zijn berucht om het feit dat ze zeer slecht in staat zijn om toonhoogte (bijvoorbeeld van muziek) goed over te brengen. Verder kan het voorkomen dat het implantaat onbedoeld de verkeerde zenuwen stimuleert, zoals de aangezichtszenuw (nervus facialis), wat leidt tot het ongewenst samentrekken van de aangezichtsspieren. Ondanks het succes van cochleaire implantaten is er dus nog steeds een noodzaak voor meer onderzoek, zodat hun functioneren beter begrepen en hopelijk verbeterd kan worden.

Er liggen echter diverse beperkingen op het uitvoeren van dit onderzoek: de menselijke cochlea is klein (ongeveer 1 cm in doorsnede) en volledig omringd door bot, dus directe interactie met de cochlea en een geïmplanteerde elektrode is ethisch gezien vrijwel onmogelijk. Menselijk onderzoek is dus beperkt tot het uitvoeren van psychofysische experimenten en het gebruik van de meetmogelijkheden van het implantaat zelf. Dierexperimenteel onderzoek maakt meer mogelijk, maar heeft het probleem dat er veel anatomische en (neuro)fysiologische verschillen zijn tussen mens en dier.

Echter, de achterliggende natuurkundige principes rond elektrische stimulatie van (gehoor) zenuwen kunnen goed begrepen worden in termen van klassiek elektromagnetisme. Het binnenoer is te complex om analytisch te beschrijven, maar het is een ideale

kandidaat voor computermodellering; de stroomverdeling in de geïmplanteerde cochlea kan gesimuleerd worden in een zogeheten volumegeleidingsmodel door het numeriek oplossen van de betreffende Maxwellvergelijkingen in een driedimensionale benadering van het binnenoor. De reacties van de gehoorzenuwen op de berekende elektrische velden kunnen vervolgens gesimuleerd worden in een actief zenuwmodel door de zenuwvezels te modelleren als elektrische netwerken.

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en toepassing van een dergelijk computermodel zodat er meer inzicht verkregen kon worden in de werking van CI-stimulatie en virtuele experimenten uitgevoerd konden worden die in het echt niet uitvoerbaar zouden zijn. Het gebruikte model is eerder ontwikkeld in het Leids Universitair Medisch Centrum door mijn promotor, prof. dr. ir. Johan H.M. Frijns en mijn copromotor, dr. ir. Jeroen J. Briare; als zodanig vormt dit proefschrift een voortzetting van hun promotieonderzoek.

De drie algemene doelen van het onderzoek in dit proefschrift waren:

- (I) Het verbeteren van het Leidse CI-computermodel zodat er een beter begrip van door CI opgewekt gehoor verkregen kan worden.
- (II) Waar mogelijk, het valideren van het computermodel met data uit elektrofysiologische of psychofysische experimenten.
- (III) Het model gebruiken om voorspellingen te doen die mogelijk in de toekomst het functioneren of het ontwerp CI's kunnen verbeteren.

Hoofdstuk 2 vormt een overzicht van de geschiedenis van computermodelonderzoek naar cochleaire implantaten, met de nadruk op biofysische modellen waarmee aspecten van multipolaire stimulatie en elektrode-ontwerp zijn onderzocht. We zien hierin een stapsgewijze evolutie van relatief eenvoudige wiskundige modellen naar complexe driedimensionale volumegeleidingsmodellen die worden gecombineerd met actieve zenuwmodellen. De voorlopers en ontwikkeling van het Leidse CI-model maken hier ook deel van uit, samen met het soortgelijke modelwerk dat parallel door andere onderzoeksgroepen is uitgevoerd.

Het eerste onderzoek in dit proefschrift wordt beschreven in **hoofdstuk 3** en gaat over het voorspellen van toonhoogtewaarneming als gevolg van elektrische stimulatie van de gehoorzenuw, met behulp van het Leidse CI-model. Toonhoogtewaarneming met een CI is vooreen belangrijk deel afhankelijk van de plaatsen van de stimulerende elektrodecontacten binnen de cochlea. Om het verband tussen toonhoogte en elektrodelocatie te onderzoeken in het CI-model hebben de zenuwvezels in de driedimensionale cochleamodellen in **hoofdstuk 3** een meer natuurgetrouw gekromd verloop gekregen dat is gebaseerd op gepubliceerde histologische gegevens. Daarnaast is de natuurlijke menselijke tonotopie die beschreven wordt door de zogeheten Greenwood-functie gebruikt om elke modelvezel een karakteristieke geluidsfrequentie toe te wijzen. Gesimuleerde excitatiepatronen in een viertal slakkenhuizen, geïmplant met elektrodes in verschillende posities, toonden aan dat de te verwachten opgewekte toonhoogte van elektrodecontacten in de eerste winding

van de cochlea vrij dicht de Greenwood-functie volgde. Maar voor contacten die zich dieper in de cochlea bevinden werd de toonhoogte steeds grilliger en onvoorspelbaarder, wat afhing van stimulusniveau, toestand van de zenuwvezels en afstand tot de binnenwand van de cochlea. In de laatste winding was de toonhoogte bijzonder onvoorspelbaar en stimuleerden contacten bredere en grotendeels met elkaar overlappende groepen vezels.

In de klinische praktijk kan het voorkomen dat bij CI-stimulatie de nervus facialis (aangezichtszenuw) onbedoeld ook meegestimuleerd wordt, wat leidt tot ongewenste samentrekkingen van gezichtspieren bij de patiënt. Het is bekend dat CI-gebruikers met otosclerose, een aandoening waarbij het bot om de cochlea heen gedemineraliseerd wordt, een verhoogd risico hebben op facialisstimulatie. Om de relatie tussen otosclerose en facialisstimulatie te onderzoeken is in **hoofdstuk 4** een model van de facialis-zenuw afgeleid uit radiologische beelden en daarna toegevoegd aan het Leidse CI-model. In dit uitgebreide model werden gehoordrempels en drempels voor facialisstimulatie gesimuleerd voor verschillende elektrodeposities en -ontwerpen, waarbij de vordering van otosclerose nagebootst werd door het verhogen van de elektrische geleidbaarheid van het bot om de cochlea. In tegenstelling tot wat op voorhand verwacht werd, lieten de resultaten zien dat otosclerose niet zozeer de drempel voor facialisstimulatie verlaagde, maar dat vooral de gehoordrempels omhooggingen doordat er meer stroom uit de cochlea kon lekken. Verder bleek dat de positie en het ontwerp van de elektrode van invloed was op de mate van facialisstimulatie; elektrodes die langs de buitenwand van de cochlea waren geplaatst waren meer geneigd tot het stimuleren van de facialis dan elektrodes langs de binnenwand en elektrodes met ringvormige contacten hadden meer kans op facialisstimulatie dan elektrodes met half-ringvormige contacten, die op hun beurt weer meer kans hadden dan elektrodes met vlakke plaatjes als contacten. Dit alles impliceerde dat facialisstimulatie verminderd kan worden door elektrodes langs de binnenwand van de cochlea te plaatsen, met voldoende isolator aan de buitenzijde van de elektrode om de contacten elektrisch te isoleren.

In de meeste klinische toepassingen wordt elk elektrodecontact apart gestimuleerd en gezien als een onafhankelijk 'kanaal' met diens eigen toonhoogte-percept, welke afhankelijk is van de plaats van het elektrodecontact in de cochlea. Het is echter in principe mogelijk om een paar elektrodecontacten in samenwerking te stimuleren (gelijktijdig of kort na elkaar, met dezelfde stroomrichting) zodat ze een nieuw percept opwekken dat in toonhoogte ligt tussen die van de individuele contacten. Deze mogelijkheid is in **hoofdstuk 5** onderzocht in het Leidse CI-model door zenuwexcitatie te simuleren met paarsgewijze stimulatie van elektrodecontacten. Hierbij werd steeds stapsgewijs de stimulusamplitude opgevoerd in het ene contact terwijl dat van het andere in dezelfde mate afnam; de simulaties werden uitgevoerd met zowel simultane paarsgewijze stimulatie (ook wel *current steering* genoemd) als niet-simultane stimulatie.

Het model liet zien dat het op deze manier stimuleren van twee contacten inderdaad in staat is tussenliggende percepten op te wekken, en dat het verloop van het achterliggende excitatiepatroon op twee manieren (modaliteiten) plaatsvond: ofwel als één groep geëxciteerde zenuwvezels die geleidelijk verschoof wanneer de stimulusamplitudes van

de contacten aangepast worden, ofwel als twee aparte groepen vezels die respectievelijk groter en kleiner werden en een meer een abrupte verschuiving van het percept impliceerden. Bij de eerste modaliteit, die vooral optrad bij het stimuleren van aanliggende elektrodecontacten in de basale winding van de cochlea, bleef de luidheid (het aantal geëxciteerde zenuwvezels) relatief constant. Bij de tweede modaliteit zakte de luidheid in wanneer de stimulus verdeeld was over de twee contacten; dit werd ook bevestigd door psychofysische experimenten met CI-gebruikers. Deze modaliteit vond vooral plaats bij stimulatie van meer apicaal gelegen contacten, bij niet-simultaan gestimuleerde contacten en bij niet-aanliggende contactparen.

De monopolaire stimuli die over het algemeen in klinische praktijk gebruikt worden staan bekend om het feit dat ze vrij brede, sterk overlappende groepen zenuwvezels exciteren vanwege de brede spreiding van de elektrische stroom die met monopolaire stimulatie gepaard gaat; door deze brede excitatie kan het voor de CI-gebruiker lastig zijn om contacten van elkaar te onderscheiden. Maar het is technisch mogelijk om het elektrische veld 'aan te scherpen' door middel van zogeheten '*current focussing*'-strategieën, waarbij naast het 'hoofdcontact' gelijktijdig andere contacten worden meegestimuleerd, met tegengestelde polariteit (omgekeerde stroomrichting). Het idee hiervan is dat contacten aan weerszijden van het 'hoofdcontact' het elektrische veld aan de randen geheel of gedeeltelijk opheffen, waardoor het excitatiegebied ruimtelijk beperkt wordt, wat hopelijk leidt tot makkelijker van elkaar te onderscheiden kanalen en beter spraakverstaan.

Om de ruimtelijke effecten van *current focussing* technieken te kunnen simuleren, zijn in **hoofdstuk 6** de zenuwvezels in het Leidse CI-model voorzien van een realistische ruimtelijke spreiding van de cellichamen in het spirale ganglion binnen de cochleaire modiolus. Vervolgens zijn er simulaties gedaan met monopolaire stimuli en verschillende *current focussing*-strategieën, te weten (partiële) tripolen en zogeheten '*phased array*'-stimulatie. Uit de modelresultaten was duidelijk dat *current focussing* alleen effectief was als er voldoende elektrische interactie tussen de relevante elektrodecontacten was en dat perimodiolaire contacten (elektrodes die langs de binnenwand van de cochlea geplaatst zijn) dit niet hadden vanwege de relatief korte afstand van de elektrode naar de zenuwen. Verder slaagde *current focussing* er alleen in om het excitatiegebied ruimtelijk te beperken als er weinig of geen sprake was van excitatie in de perifere uitlopers van de gehoorzenuwvezels. Daarnaast was in het model te zien dat zenuwrekrutering van elektrische stimulatie in drie dimensies plaats vond, dus niet alleen richting apex of basis van de cochlea, maar ook in de diepte binnen het spirale ganglion. Dit betekende dus dat bij gelijke luidheid verschillen tussen excitatiepatronen van multipoolstimulatie niet weerspiegeld werden als de gehoorzenuwvezels beschreven werden als lineair gerangschikte identieke neuronen, maar dat een vorm van variabiliteit zoals de ruimtelijke spreiding van cellichamen nodig was om de spreiding van excitatie te modelleren.

Bij CI-stimulatie is de mate van zenuwexcitatie afhankelijk van de polariteit (stroomrichting) van het aangeboden signaal; het verschil in excitatiedrempel tussen kathodale pulsen (negatieve stroom) en anodale pulsen (positieve stroom) wordt de polariteitsgevoeligheid van de elektrische stimulatie genoemd. Het is bekend uit klinische

en elektrofysiologische experimenten dat deze polariteitsgevoeligheid verschilt tussen mens en dier, tussen mensen onderling en ook tussen de afzonderlijke elektrodecontacten van een proefpersoon. Eerdere computermodelonderzoeken lieten zien dat de twee stimuluspolariteiten de neiging hebben de gehoorzenuwen op verschillende plaatsen te exciteren; kathodale pulsen in de perifere uitlopers van de gehoorzenuwen en anodale pulsen in het centrale axon. Mede hierdoor is de hypothese ontstaan dat verschillen in polariteitsgevoeligheid veroorzaakt worden door de gezondheid van de zenuwvezels in de buurt van het stimulerende contact, waarbij een grotere gevoeligheid voor kathodale pulsen zou duiden op de aanwezigheid van de perifere uitlopers (en dus intacte vezels) en omgekeerd dat een grotere gevoeligheid voor anodale pulsen juist zou aangeven dat de perifere uitlopers afgestorven zijn.

Deze hypothese is in **hoofdstuk 7** onderzocht in het Leidse CI-model. Hiervoor is het zenuwmodel verbeterd door gebruik te maken van een zenuwkinetiek die op menselijke data gebaseerd was en door een vernieuwde zenuwmorfologie in te voeren waarbij de vezels gemodelleerd werden als elektrische dubbelkabels. De vezels werden gemodelleerd in drie fases van neurale degeneratie: gezonde (intacte) vezels, vezels met een beginnende vorm van degeneratie aan het perifere uiteinde en vezels waarbij de perifere uitlopers geheel afgestorven waren. Hiermee werden de zenuwreacties op kathodale en anodale pulsen gesimuleerd, op verschillende elektrodeposities.

Wat het model liet zien is dat, hoewel de polariteitsgevoeligheid afhankelijk was van de toestand van de zenuwvezels en de drempels van kathodale pulsen meer werd beïnvloed door de toestand van de perifere uitlopers, het effect van neurale degeneratie op polariteitsgevoeligheid niet consequent en soms zelfs tegen-intuïtief was. Verder waren er effecten te zien van elektrode-insertiediepte en afstand tot de cochleaire modiolus; over het algemeen waren meer apicaal gelegen elektrodecontacten gevoeliger voor kathodale pulsen.

Een bijkomstige conclusie van het onderzoek was dat het verschil in polariteitsgevoeligheid tussen mensen en dieren verklaard kon worden door verschillen in de hoeveelheid myeline om de cellichamen. De voornaamste conclusie was echter dat de polariteitsgevoeligheid geen betrouwbare indicator was van neurale gezondheid en dat polariteitsgevoeligheid niet alleen afhangt van de toestand van de zenuwvezels, maar ook van ruimtelijke factoren.

Het proefschrift sluit af met een algemene discussie in **hoofdstuk 8**, over het onderzoek dat in de voorgaande hoofdstukken beschreven is, waarbij recentere onderzoeken besproken worden. Verder wordt er gereflecteerd op de huidige stand en toekomst van het Leidse CI-model.

De onderzoeken die in dit proefschrift gepresenteerd zijn hebben het Leidse CI-model dichter bij de klinische realiteit gebracht, maar er kan nog meer gedaan worden om de kloof verder te overbruggen. Aangezien het Leidse CI-model gebaseerd is op natuurkundige principes, is het van essentieel belang het te blijven valideren en verfijnen met behulp van data uit dierexperimenteel en klinisch onderzoek en om niet lukraak willekeurige parameters te gaan aanpassen om de modelresultaten realistischer te doen lijken.

Maar het is belangrijk te realiseren dat het toevoegen van meer detail aan het model geen doel op zichzelf is, aangezien de toevoeging van 'levensechte' eigenschappen aan biofysische modellen de neiging heeft hun uitkomsten variabeler te maken en moeilijker te interpreteren of te controleren op fouten. Tegelijkertijd zal het verbeteren van het model ervoor zorgen dat het door kan gaan met het werpen van nieuw licht op experimentele bevindingen die nog niet volledig begrepen worden, kan helpen in het begrijpen van de verschillen tussen gegevens van dieren en mensen en hopelijk leiden tot betere inzichten voor de klinische praktijk.

