Информационный лист о защите диссертации
на соискание учёной степени PhD TSU

**Соискатель:** Раймонд ван де Берг

**Тема диссертации:** Биофизика вестибулярного импланта

**Дата защиты:** 15 сентября 2021 г., 14.30

**Место защиты диссертации:** НИ ТГУ, <https://us06web.zoom.us/j/82198571221?pwd=eEFDVHRQcDlWYTRFNUw2SUJvLzYvUT09>

**Научные руководители:**

* В.П. Демкин, доктор физико-математических наук, профессор, кафедра общей и экспериментальной физики, физический факультет, Национальный Исследовательский Томский Государственный Университет, Томск, Россия
* Г. Кингма, PhD, профессор, факультет здоровья, медицины и наук о жизни, Университет Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды

**Официальные оппоненты:**

1. Винсент ван Ромпайе, PhD, профессор, факультет медицины и наук о жизни, Университет Антверпена, Антверпен, Бельгия
2. Гусакова Светлана Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, медико-биологический факультет, кафедра биофизики и функциональной диагностики, Сибирский Государственный Медицинский Университет, Томск, Россия

**Председатель совета по защите PhD диссертации:**

Ю.В. Кистенев, доктор физико-математических наук, профессор, кафедра общей и экспериментальной физики, физический факультет, Национальный Исследовательский Томский Государственный Университет, 634050, пр. Ленина, 36, yuk@iao.ru

**Аннотация диссертации**

1. **Название**

Биофизика вестибулярного импланта

1. **Проблема и актуальность**

У каждого здорового человека есть два вестибулярных органа. Эти органы расположены в височной кости и являются частью внутреннего уха, и вместе с улиткой (орган слуха) составляют т.н. лабиринт. Вестибулярный орган расположен в вестибулярной части лабиринта, вестибулярном лабиринте, и содержит пять сенсоров: три полукружных канала, которые регистрируют угловые ускорения, и два отолитовых органа, которые регистрируют линейные ускорения, наклон головы и (хотя менее чувствительно) угловые ускорения. Мозг вычисляет скорость головы в 3D и наклоны головы на основании информации 10 акселерометров, расположенных в двух органах равновесия. Вестибулярные органы имеют решающее значение для способности стабилизации взгляда, поддержания равновесия и ориентации в пространстве. К сожалению, по различным причинам, функция органов равновесия может снижаться, результатом чего является вестибулярная гипофункция. Особенно в случае двусторонней вестибулопатии (тяжелая двусторонняя гипофункция двух вестибулярных органов) пациенты часто жалуются на дисбаланс, ухудшающийся в темноте или на нетвердой поверхности, и осциллопсию (иллюзорное движение окружающего мира). Последняя возникает из-за нарушения механизмов стабилизации взгляда. Результатом этих симптомов становится ухудшение здоровья и повышенный риск падения. К сожалению, вестибулярную гипофункцию очень трудно лечить. Таким образом, необходимо разработать подходящие варианты лечения, особенно, потому что вестибулярная гипофункция появляется чаще, чем ожидалось ранее: более 1% всего населения, и более 32% пожилых людей с жалобами на головокружение.

1. **Задачи**
* получить глубокое представление о функции здоровой вестибулярной системы с физической и физиологической точки зрения и описать, как вестибулярная система работает совместно со зрением и соматосенсорной системой
* Описать наиболее часто используемые лабораторные исследования с акцентом на их выполнение и анализ.
* Провести эксперименты с использованием специально разработанного пояса равновесия (balance belt), направленного на уменьшение дисбаланса, включая тактильную обратную связь 300 Гц.
* разработка подхода, основанного на анатомии, построенной из 3D-реконструированных КТ изображений полукружных каналов человека, для статистического достижения наиболее точного размещения электродов и определения оптимального количества и положения электрических контактов каждого электрода.
* Провести эксперименты в группе пациентов с двусторонней вестибулопатией с использованием амплитудно-модулированной электрической стимуляции вестибулярным имплантом.
* Изучить, позволяет ли электропроводность вестибулярного лабиринта напрямую стимулировать близлежащий нижний вестибулярный нерв посредством электрической стимуляции полукружного канала.
1. **Цель**

Эта диссертация направлена на биологические аспекты разработки вестибулярного протеза для пациентов с тяжелой потерей вестибулярной функции.

1. **Защищаемые положения**
* Биофизический анализ показал, что простой 3D гироскоп, замещающий сложный человеческий вестибулярный лабиринт, способен восстановить основные вестибулярные функции используя передаточную функцию, основанную на амплитудной модуляции
* Компьютерная симуляция, основанная на 3D реконструированных КТ-изображениях полукружных каналов человека, позволила статистически достичь наиболее точного расположения электродов, а также рассчитать оптимальное число и положение электрических контактов на каждом электроде
* Произведенные расчеты и проведенные эксперименты с использованием специально разработанного пояса равновесия (balance belt) для уменьшения дисбаланса, включающего в себя 12 вибрационных моторов (т.н. такторов), расположенных вокруг пояса и производящих 300 Гц тактильную стимуляцию (4 Гц частота повторения и 30% скважность), показали, что передаточная функция должна быть охарактеризована чувствительностью (гейном), результирующей в небольшой надпогоровой стимуляции. Такторы должны активироваться при наклоне туловища более чем на 2,5 градуса относительно вектора гравитации и деактивироваться при угле наклона равном 1,5 градуса (1 градус гистерезис, чтобы предотвратить колебания)
* Было показано, что электрическая проводимость вестибулярного лабиринта такова, что электрическая стимуляция полукружных каналов похоже также напрямую стимулирует ближайший нижний вестибулярный нерв
1. **Основные результаты диссертации и их значимость**

В главе 2 показано, что с точки зрения биофизики, функция вестибулярного аппарата отлична от описанной ранее в литературе: особенно отличается функция отолитовых органов. Из-за присутствия центробежных сил во время вращений отолитовые органы также чувствительны к угловым ускорениям и работают в дополнение к полукружным каналам во время таких типов движений.

В главе 3 показано, что существующим hi-end методам тестирования вестибулярной функции до сих пор присущ ряд ограничений, вызовов и «подводных камней». Это особенно ярко выражено, если тесты проводятся неправильно. Поскольку не существует мирового стандарта о проведении и интерпретации данных тестов, необходимо достичь консенсуса о том, когда и как проводить тест. Только таким образом лабораторное тестирование высокого стандарта мирового уровня может быть достигнуто. Это улучшит процесс диагностирования пациентов страдающих двусторонней вестибулопатией, что в свою очередь приведет к тому, что большее количество пациентов смогут получить пользу от появляющихся вариантов лечения, таких как пояс равновесия и вестибулярный имплант.

В главе 4, произведенные расчеты и эксперименты со специально разработанным поясом равновесия, направленным на уменьшение дисбаланса и включающего в себя 12 вибро-моторов (такторов), расположенных вокруг пояса и производящих тактильную стимуляцию с частотой 300 Гц (частота повторения 4 Гц, 30% скважность) показали, что передаточная функция должна быть охарактеризована чувствительностью (гейном), результирующей в небольшой надпогоровой стимуляции и гистерезисом 1,5 градуса. Пояс равновесия, работающий по принципу сенсорного замещения, может принести явную пользу предварительно выбранным пациентам помимо эффекта плацебо. Большинство пациентов выразили желание оставить пояс равновесия себе и использовать его на постоянной основе. Результаты показали, что пояс равновесия выглядит перспективным вариантом для неинвазивного улучшения функциональности пациентов с двусторонней вестибулопатией. Применение пояса будет особенно интересным для пациентов, которым вестибулярная имплантация (пока) не показана. Или пояс равновесия может быть использован как инструмент, дополняющий вестибулярный имплант. К настоящему времени пояс равновесия был модифицирован в легковесную версию, а новый дизайн будет апробирован в международных клинических испытаниях в нескольких центрах.

В главе 5 показано, что структуры внутреннего уха могут быть визуализированы с большой детализацией в 2D и в 3D, используя комбинацию микро-КТ сканирования (разрешением вокселя до 5,5 микрометров) с OsO4 контрастным подкрашиванием и специальные методы обработки полученных изображений. Полученные визуализации позволили по-новому взглянуть на 3D анатомию нервных структур внутреннего уха, которые особенно важны для разработки электродов и стратегий стимуляции нервным протезом, таким как вестибулярный имплант. Результаты показали, что электроды должны быть расположены вблизи чувствительного эпителия, а именно, они должны быть имплантированы в ампулы полукружных каналов, но контакт каждого из имплантированных электродов должен быть направлен на противоположную стену ампулы.

В главе 6 показано, что подход, основанный на вычислительной анатомии 3D реконструированных КТ-снимков полукружных каналов человека, позволяет статистически достичь наиболее точного расположения электродов, а также определить оптимальное число и положение электрических контактов каждого электрода. Было показано, что при использовании хирургических ориентиров и электроды с одним электрическим контактом, менее чем 95% электродов успешно достигли поставленной цели внутри ампулы в пределах 1 мм. Однако, в случае модифицированных электродов с 3 контактами, становится более вероятно, что один из трех контактов каждого электрода достигнет выбранной цели. Полученные результаты все еще должны быть проверены в условиях «реальной жизни», то есть с использованием височных костей. Тем не менее, очевидно, что используемые на данный момент дизайн электродов и хирургические подходы не полностью оптимизированы для надежной имплантации полукружных каналов.

Биофизический анализ, описанный в главе 7, показал, что простой 3D гироскоп, заменяющий сложный вестибулярный лабиринт человека, способен восстановить основные вестибулярные функции при помощи амплитудно модулированной электрической стимуляции у пациентов с двусторонней вестибулопатией. Использованный стимул представляет собой набор бифазных прямоугольных импульсов фиксированной длительности, модулируемый амплитудно вокруг базисного уровня. Была показана частотная зависимость вестибуло-окулярного рефлекса, такая же, как и в «естественном» вестибулярном аппарате. Также гейн вестибуло-окулярного рефлекса увеличивался при увеличении глубины модуляции. Полученные результаты дают основание полагать, что вестибулярный имплант, использующий передаточную функцию, основанную на амплитудной модуляции, может стать клинически используемым устройством в ближайшем будущем.

В главе 8 показано, что вестибулярные миогенные вызванные потенциалы (VEMP, ВМВП) и постуральные отклики, которые как предполагалось имеют отолитовый источник, могут быть вызваны при помощи электрической стимуляции полукружных каналов вестибуляным имплантом. Предполагается, что электрическая проводимость вестибулярного лабиринта такова, что электрическая стимуляция полукружных каналов также напрямую стимулирует близлежащий нижний вестибулярный нерв. cVEMP ы были успешно получены в 5 из 8 пациентов, а амплитуды n-p варьировались от 44 до 120 мкВ, подобно проводимым воздухом VEMP у нормальной популяции. Задержка электрически вызванных VEMP были короче, чем ожидалось в контрольной группе : N-волны: (9.71 ± 1.17) мс; P волны: (17.24 ± 1.74) мс, вместо 13 мс и 23 мс соответственно. Возможно, это является следствием более короткого пути, поскольку электроды расположены ближе к отолитовым органам чем стимул, проводимый воздухом. Более того, последовательные постуральные рефлексы всего тела были получены путем быстрых изменений базового уровня электрической стимуляции (постоянная частота следования импульсов и амплитуда) вестибулярным имплантом у 2 из 3 тестированных субъектов. Амплитуда и направление вращения тела были значимо скоррелированы с интенсивностью стимуляции и стороной стимуляции соответственно. Полученные результаты позволяют предположить, что электрическая стимуляция полукружных каналов вестибулярным имплантом может потенциально улучшить постуральные отклики у пациентов с двусторонней вестибулопатией.

**Основные публикации** (1-7)

1. Kingma H, van de Berg R. Anatomy, physiology, and physics of the peripheral vestibular system. Handb Clin Neurol. 2016;137:1-16.

2. van de Berg R, Rosengren S, Kingma H. Laboratory examinations for the vestibular system. Current opinion in neurology. 2018;31(1):111-6.

3. Kingma H, Felipe L, Gerards MC, Gerits P, Guinand N, Perez-Fornos A, et al. Vibrotactile feedback improves balance and mobility in patients with severe bilateral vestibular loss. Journal of neurology. 2018.

4. van den Boogert T, van Hoof M, Handschuh S, Glueckert R, Guinand N, Guyot JP, et al. Optimization of 3D-Visualization of Micro-Anatomical Structures of the Human Inner Ear in Osmium Tetroxide Contrast Enhanced Micro-CT Scans. Front Neuroanat. 2018;12:41.

5. Seppen BF, van Hoof M, Stultiens JJA, van den Boogert T, Guinand N, Guyot JP, et al. Drafting a Surgical Procedure Using a Computational Anatomy Driven Approach for Precise, Robust, and Safe Vestibular Neuroprosthesis Placement-When One Size Does Not Fit All. Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2019;40(5S Suppl 1):S51-S8.

6. Perez Fornos A, Guinand N, van de Berg R, Stokroos R, Micera S, Kingma H, et al. Artificial balance: restoration of the vestibulo-ocular reflex in humans with a prototype vestibular neuroprosthesis. Frontiers in neurology. 2014;5:66.

7. Fornos AP, van de Berg R, Armand S, Cavuscens S, Ranieri M, Cretallaz C, et al. Cervical myogenic potentials and controlled postural responses elicited by a prototype vestibular implant. Journal of neurology. 2019;266(Suppl 1):33-41.