

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

**A szenzoros rendszer neuromodulációja: számítógép-
agy-gerinc interfész az egyensúly és a járás segítésére**

Doktori értekezés

Dr. Halász László

Témavezető: Dr. Erőss Loránd Ph.D.

Szeged

2024

A dolgozathoz közvetlenül kapcsolódó publikációk

Kelemen Andrea, **Halász László**, Muthuraman Muthuraman, Eröss Loránd, Barsi Péter, Zádori Dénes, Laczó Bence, Kis Dávid, Klivényi Péter, Fekete Gábor
Clinical parameters predict the effect of bilateral subthalamic stimulation on dynamic balance parameters during gait in Parkinson's disease
FRONTIERS IN NEUROLOGY 13 Paper: 917187, 9 p. (2022)

IF: 3.4

Halász László, Sajonz Bastian E A, Miklós Gabriella, van Elswijk Gijs, Hagh Gooie Saman, Várkuti Bálint, Tamás Gertrúd, Coenen Volker A, Eröss Loránd
Predictive modeling of sensory responses in deep brain stimulation
FRONTIERS IN NEUROLOGY 15 Paper: 1467307, 11 p. (2024)

IF: 2.7

Várkuti Bálint, **Halász László**, Hagh Gooie Saman, Miklós Gabriella, Smits Serena Ricardo, van Elswijk Gijs, McIntyre Cameron C, Lempka Scott F, Lozano Andres M, Eröss Loránd
Conversion of a medical implant into a versatile computer-brain interface
BRAIN STIMULATION 17: 1 pp. 39-48., 10 p. (2024)

IF: 7.6

1. Bevezetés

A neuromoduláció számos lehetőséget kínál a perifériás és a központi idegrendszer működésének befolyásolására. Pollak és Benabid első, a mély agyi stimulációról (DBS) szóló publikációja, valamint Shealy kezdeti, a gerincvelő-stimuláció (SCS) témakörében végzett vizsgálataitóta jelentős előrelépések történtek ezen terápia terén. Ma már noninvazív mágneses rezonanciás képalkotás segítségével láthatóvá tehetjük az általunk stimulált rostokat, és leírhatjuk az idegi működési zavarokkal kapcsolatos mögöttes hálózati elveket is. A folyamatos kutatások és a neurostimulátorok fejlesztésében történt előrelépések lehetővé tették, hogy szelektívebben célozzuk meg a különböző idegi struktúrákat. Ezen újítások és az elmúlt években rendelkezésre álló eszközeink bővülése ellenére a neurodegeneratív betegségek, például a Parkinson-kór késői stádiumában jelentkező tüneteinek kezelése továbbra is kihívást jelent.

1.1 A mély agyi stimuláció alapelvei

A mély agyi stimuláció egy invazív eljárás, amelynek során stimulációs elektródákat implantálunk egy meghatározott anatómiai struktúrába, majd egy impulzusgenerátort ültetünk be a fossa infraclavicularisba. A célterület eléréséhez; amely a

globus pallidus internus (GPi) dystoniában vagy Parkinson-kórban, a nucleus ventralis intermedius (Hassler-terminológia szerint) (VIM) esszenciális tremor (ET) vagy tremor-domináns Parkinson-kór esetén, és a nucleus subthalamicus (STN) Parkinson-kórban; ventrikulográfiával kombinált standard koordináták által vezérelt sztereotaxiás technikát alkalmaztak. Ennek folyamán a szubkortikális régiókat kiterjedten tanulmányozták és a bazális ganglionokat standardizáló atlaszokat hoztak létre. Később az intraoperatív mikroelektrodás regisztrátumok és az éber műtétek bevezetése lehetővé tették a beültetésre kerülő elektróda helyének optimalizálását. A mágneses rezonanciás képalkotás fejlődése teret biztosított az általános érzéstelenítésben végzett eljárásokra történő áttérésre, az anatómiai struktúrák közvetlen célzásával.

1.2 Mély agyi stimuláció a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában

Különböző tanulmányok vizsgálták a Parkinson-kór kezelésére szolgáló mély agyi stimuláció optimális időzítését. Konszenzus szerint a DBS-t Parkinson-kórban még mindig a terápiás válasz, valamint a fluktuációk megjelenése határozza meg. A legtöbb beteg esetében 14-15 évvel a diagnózis felállítása után kerül sor a műtetre.

Bár a kezdeti terápiás eredmények javítják a motoros tüneteket és az életminőséget, a DBS kezelés megkezdését követő években több tényező romlani kezd. A járás közben jelentkező lefagyás, az egyensúlyproblémák továbbra is nehezen lesznek kezelhetők és a DBS kezdeti hatásai csökkennek a beültetést követő első három év során.

1.3 Mély agyi stimuláció hálózati elve a Parkinson-kórban

A jelenlegi klinikai gyakorlatban a mély agyi stimulációt tekintik a mozgászavarok standard idegsebészeti terápiájának. Az elektródák optimális pozíciója a nucleus subthalamicus dorsolaterális régiója. Az itt elhelyezett elektródákon keresztül végzett nagyfrekvenciás stimuláció segít a sejtek hiperaktivitásának gátlásában. Míg a sejtek stimulációját sokáig a tapasztalt hatások elsődleges mechanizmusának tekintették, a közelmúltban megjelent publikációk kiemelik a fehérállomány-stimuláció jelentőségét is. Mindez paradigmaváltást eredményezve a hálózat-alapú elvek figyelembevételét erősítik.

A diffúziós tenzor képalkotás (DTI) és a traktográfia új módszert kínál a szubthalamikus területre belépő és azon áthaladó roststruktúrák feltérképezésére. A subthalamicus mag egyénre szabott szegmentálása előrelépést jelenthet a DBS optimális célpontjának azonosításában is.

1.4 Szenzoros rendszer és mély agyi stimuláció

Esszenciális tremor vagy a Parkinson-kór esetén elengedhetetlen a szenzoros rostok, különös tekintettel a lemniscus medialis ingerlésének elkerülése. Valószínűségi vagy determinisztikus traktográfia alkalmazása mellett ezen pályák lokalizálhatók, amely már a tervezési fázisban segíthet a későbbi, nem kívánt paresztézia kockázatának minimalizálásában. A szegmentált elektródák beültetését követően irányított stimulációs mező használata tovább növelheti a terápiás ablakot komplex esetekben.

Az esszenciális tremorban szenvedő betegeknél a DBS-elektroda optimális pozíciója a tractus dentato-thalamicuson (DRT) belül vagy annak közvetlen környezetében található. A lemniscus medialis szorosan a DRT mellett halad, amíg el nem éri a talamuszt. A lemniszkális terület stimulációja, amely átmeneti paresztéziát vált ki, megbízható indikátor a végső lead pozíció meghatározásához, ahol optimális tremor kontroll érhető el. Parkinson-kórban a lemniscus medialis az STN mögött helyezkedik el, így átmeneti paresztézia még optimális lead elhelyezés esetén is előidézhető.

1.5 A gerincvelő-stimuláció alapelvei

A gerincvelő-stimuláció egy invazív eljárás, amelynek során egy elektródát ültetünk be a dorsalis epidurális térbe, perkután technikával vagy közvetlen sebészeti feltárással. Az elektródát általában a ThIX-X csigolya szintjén helyezik el. Ezután egy összekötő kábelt kivezetve egy rövid, 3-4 hetes tesztelési időszak során az elektródát egy külső neurostimulátorhoz csatlakoztatjuk. Az SCS fő indikációja a krónikus neuropátiás fájdalom, de a hólyagműködési zavarok, sőt a gerincvelő sérülése utáni motoros funkciók visszanyerése esetén is vizsgálták a használatát.

2. Célkitűzések

2.1 Az egyensúllyal és a járással kapcsolatos kinematikai prediktorok felmérése Parkinson-kórban

Vizsgálatunk célja, olyan specifikus paraméterek vagy kinematikai prediktorok azonosítása volt, melyek a dinamikus egyensúllyal és járással vannak összefüggésben Parkinson-kórban. Ezen kívül a beültetett DBS elektródákkal kapcsolatos térbeli és stimuláció specifikus jellemzőket is megvizsgáltuk.

2.2 Mesterséges egyensúly létrehozása érzékszervi helyettesítéssel, DBS és SCS alkalmazásával

Az utóbbi években az agy-számítógép interfész rendszerek fejlődése lehetővé tette számunkra, hogy szelektíven befolyásoljuk a mély agyi vagy gerincvelői idegrostokat, új terápiás lehetőségek tesztelésére. Kutatásunk így további két célt tűzött ki.

Azt szeretttük volna felmérni, hogy milyen paraméterek (frekvencia, impulzus szélesség, amplitúdó, aktív kontakt pozíciók) befolyásolják a DBS programozását és hogyan alakítható, terjeszhető ki a terápiás ablak. Egy gépi tanuláson alapuló algoritmust javasoltunk, amely előre jelezheti a stimuláció által kiváltott paresztéziát, és kizárhatja a nem kívánt mellékhatásokat a DBS programozása során. Ezen kívül célunk volt, hogy célzottan előidézhető, reprodukálható módon hozzunk létre paresztéziát, amely további terápiás lehetőségként alkalmazható érzékszervi helyettesítés formájában, új indikációként a DBS terápiában.

Emellett stimuláció hatására kiváltott, megbízhatóan reprodukálható paresztéziát kívántunk létrehozni SCS segítségével, hogy mesterséges egyensúlyi információt közöljünk a gerincvelőn keresztül érzéki helyettesítés formájában.

3. Anyag és módszer

3.1 A dinamikus egyensúlyt befolyásoló klinikai paraméterek előrejelzése Parkinson-kórban

Parkinson-kórban a dinamikus egyensúlyt befolyásoló klinikai tényezők, köztük a kettős alátámasztás, a fordulás sebessége, a mozgástartomány és a törzs 3 síkban mért sebességváltozásának (sagittalis, coronalis és axiális) értékeléséhez 20 beteg (24 bevont beteg) adatait gyűjtöttük össze és elemeztük. A mozgásérzékelők adatait, a DBS-elektrodák pozícióját és demográfiai tényezőket, például a betegség időtartamát és a levodopa adagját is figyelembe vettük.

A mozgásadatok begyűjtése céljából hat vezeték nélküli Opal érzékelőt használtunk. Az egyes szenzorok által szolgáltatott adatsomagok háromdimenziós referencia-rendszerben tartalmazták a giroszkópos és accelerometriás paramétereket.

Az eszközös, időzített felállás-járás (instrumented timed up and go, ITUG), illetve a szenzoros integráció és egyensúly műszeres klinikai tesztjét (ICTSIB) végeztük el, majd az eredményül kapott paramétereket négy stimulációs állapot mellett értékeltük, egy 12 órás gyógyszermegvonást követően. A stimulációs állapotok a következők voltak: bilaterális

stimuláció KI (OFF), bilaterális stimuláció BE (StimON), unilaterális stimuláció jobb oldalon BE (R-StimON), unilaterális stimuláció bal oldalon BE (L-StimON). A stimulációs paramétereket a terápiás stimulációnak megfelelően állítottuk be. Nem történt változtatás az optimális aktív kontakt helyzetében, amplitúdóban, frekvenciában vagy impulzusszélességben.

A betegséggel kapcsolatos paramétereket összegyűjtöttük, hogy számszerűsíthető adatállományba kerüljenek. A Unified Parkinson's Disease Rating Scale III. rész (UPDRS III) a levodopa-rezisztencia kiszámított eredményeit szolgáltatva a műtét előtti ON és OFF állapotokban. Emellett az életkor, a betegség időtartama, a műtét előtti és utáni Hoehn-Yahr-stádium, valamint a műtét óta eltelt idő is begyűjtésre került. Az International Parkinson and Movement Disorders Society UPDRS III (MDS-UPDRS III) a stimulációs válaszkészséget jelezte ON és OFF állapotokban.

3.2 A szenzoros válaszok prediktív modellezése a mély agyi stimuláció során

Vizsgálatunkban DBS rendszert ültettünk be standard eljárás keretében, majd ezt externalizáltuk. Az elektródák az afferens szenzoros rostok környezetében helyezkedtek el, amelyeken

adatokat nyertünk a szenzoros aktivációk értékeléséhez, kontrollált paresztézián keresztül.

Tíz beteget vontunk be két központban, 5 beteget a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikán, 5 beteget a Freiburgi Egyetem Orvosi Központjában implantáltunk. Minden betegnek szegmentált DBS-elektrodarendszert implantáltunk (Vercise Cartesia, Directional Lead, DB2202, Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, Egyesült Államok). Két betegnél krónikus, gyógyszeresen nem csökkenthető fájdalom miatt történt a beültetés, hét betegnél esszenciális tremor, egy betegnél pedig tremor-domináns Parkinson-kór miatt végeztünk DBS műtétet.

A krónikus fájdalomban szenvedő betegeket csak a talamusz elektródákon stimuláltuk, míg az esszenciális tremoros és Parkinson-páciensek kétoldali stimulációban részesültek. A vizsgálat során külső programozható neurostimulátort alkalmaztunk. Freiburgban Neuro Omega stimulátort, Budapesten CereStim stimulátort használtunk. A betegek szóban vagy gombnyomással adtak visszajelzést az ingerléssel kapcsolatos érzésekről.

Szinte minden stimulációs próbánk paresztéziát idézett elő, csak néhány olyan eset volt, amikor a résztvevők nem jelentettek

paresztéziát. Emiatt "pszeudo-próbákat" vezettünk be olyan konfigurációkkal a paramétertérben, melyeket az empirikus adatokból szintetizáltunk, és amelyek nem váltottak ki válaszokat. A stimulációs paraméterek új kombinációinak létrehozásával kiegészítettük a stimuláció által kiváltott jellemzők adathalmazát.

Két irányvonalat határoztunk meg annak érdekében, hogy felmérjük a tesztelt predikciós rendszerünk hatékonyságát. A stimulációs energiával kapcsolatos paraméterek, mint például az amplitúdó, a frekvencia és az impulzusszélesség, valamint a féltekei lokalizáció (bal vagy jobb) változói kerültek kiválasztásra a paresztézia előfordulásának hatékony előrejelzéséhez. A szomatikus reprezentációkhoz – például az ujjban, a csuklóban, a kézben vagy a lábban kiváltott paresztézia esetén – a rekonstruált VTA modellek által nyújtott térbeli információkat használtuk a rendszer tanításához. A predikciós modelleket a LogiBoost algoritmus segítségével tanítottuk, és egy két szintű ($K \times L$), beágyazott keresztvalidációs megközelítéssel értékeltük.

3.3 A szenzoros rendszerben kiváltott mesterséges egyensúlyi információk a gerincvelő stimulációjával

20 olyan beteget vontunk be, akik gyógyszeresen nehezen kezelhető krónikus fájdalom miatt standard externalizált SCS-lead beültetésén estek át. Célunk az volt, hogy a hagyományos gerincvelő-stimulációs rendszerekkel értékeljük a gerincvelőn keresztül történő szenzoros információátvitelt.

A betegek egy számítógép monitor előtt ültek, az externalizált elektródáik egy külső programozható neurostimulátorhoz (CereStim) voltak csatlakoztatva. Az egyensúlyvizsgálatokhoz egy kartondobozt vagy egy baseballsapkát használtunk, amelybe egy Arduino áramköri lapot és egy beépített inerciális érzékelőt helyeztünk. Egyedi Matlab kódot és a Psychophysics Toolboxot használtunk az elektromos és vizuális ingerek közvetítésére, valamint a résztvevők válaszainak rögzítésére.

A hatékony eredmények elérése érdekében az érzéseket következetesen ki kellett váltani. Azokat a megkülönböztethető dermatoma régiókat, ahol egy bizonyos érzékelési küszöbértéket értünk el - meghatározott paraméterek alkalmazásával -, érzékelési csatornáknak neveztük el. Az egyes érzékelési csatornákat az érzékelés különböző intenzitási szintjei szerint osztottuk fel.

A verifikációs szakasz során a résztvevőktől következetes visszajelzéseket vártunk ugyanazon paraméterek használata

mellett. Az érzékelés intenzitási szintjeit párokban is ellenőriztük, például az 1-es szint alacsonyabb volt, mint a 2-es, és a 2-es alacsonyabb volt, mint a 3-as szint.

Az egyensúlyozási feladatok során három növekvő amplitúdót használtunk két perceptuális csatornán, a bal és a jobb oldalt jelezve. A betegeknek mesterséges egyensúlyt kellett elérniük úgy, hogy csak a paresztéziával kapcsolatos tényezőket vették figyelembe. A kezdeti próbákban a résztvevőknek egy egyensúlytábla véletlenszerűen kiválasztott, a számítógép által meghatározott szögben történő megdöntésével kellett egyensúlyt elérni. A második kísérletsorozatban a pácienseknek az ingerek által jelzett szinteknek és irányoknak megfelelően kellett a fejüket dönteniük.

4. Eredmények

Arra a következtetésre jutottunk, hogy a dinamikus egyensúlyt és a járást befolyásoló tényezők többsége a betegség előrehaladtával nem javítható DBS-sel. A stimulációs mező dorsalis irányba történt módosítása rövid távon kedvező hatással lehet. Az aktivált rostkötegek pozíciójának felmérése elengedhetetlen a legjobb klinikai eredmények elérése érdekében.

A kettős alátámasztás, a járási ciklus egy része, amikor mindkét láb a földön van, a lefagyáshoz kapcsolódik. Paraméterei nem változtak a stimuláció bekapcsolása után a csoportszintű vizsgálatunkban és nem különböztek a kontrollértékektől. A kettős alátámasztás és a törzs vízszintes mozgástartományának stimuláció hatására bekövetkező egyéni változásait, a betegséggel kapcsolatos tényezők, illetve a betegség súlyossága előre jelezheti.

A subthalamicus magban (STN) a dorsalisán elhelyezkedő elektróda kedvezőbb dinamikus egyensúlyi eredményeket kínált. A magasabb pozícióban elhelyezkedő elektróda nem javította sem a kettős alátámasztást, sem a dinamikus egyensúlyt.

Ezért két experimentális rendszert terveztünk az egyensúly és a járás irányítására szolgáló szenzoros stimuláció értékelésére.

A DBS használatával a stimuláció által kiváltott paresztéziát minden betegnél legalább 2 különböző szomatikus területen lehetett előidézni. Leggyakrabban az ujjakban, valamint együttesen a tenyérben és a hüvelykujjban.

A gépi tanuláson alapuló algoritmusunk képes volt előre jelezni a paresztézia megjelenését, kizárólag a stimulációval kapcsolatos rendszerparaméterek (félteke, frekvencia,

impulzusszélesség, amplitúdó) megadásával. A VTA-hoz kapcsolódó adatok bevonása a további elemzésbe előre jelezhetette a paresztézia helyét (kéz, ujjak stb.).

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy predikációs modellünk hatékonyan kizárja a nem kívánt paresztéziát egy standard klinikai programozási vizit során.

A VTA helye és a stimulációs paraméterekre vonatkozó információk felhasználásával a paresztézia helye megbízhatóan megjósolható, és az érzés a betegeknél fenntartható.

Az SCS használatával minden betegnél paresztéziát lehetett kiváltani. Egy rövid kalibrációs fázis után sikeresen létrehoztuk az érzékelési csatornákat. Ezek a perceptuális csatornák 3 különböző szintű stimuláció által kiváltott paresztéziát eredményeztek két testtájékon, a test egy-egy oldalán. A különböző érzésszintek mesterséges egyensúlyi információt tudtak nyújtani, amelyet a betegek arra tudtak felhasználni, hogy ennek megfelelően változtassák testük vagy fejük helyzetét.

5. Diszkusszió

Az aktivált hálózatba való betekintés és az ingerlő elektróda-kontaktusok helyének azonosítása alapvető fontosságú lehet az egyensúlyi zavarok korrigálásához. Tanulmányunk azt sugallja, hogy a dinamikus egyensúlyra az aktív kontaktusok pozíciójából is lehet következtetni. Eredményeink összhangban vannak azzal a megfigyeléssel, hogy a pedunculo-pontin rostok az STN felett elhelyezkedő H2 Forel-mezőn keresztül futnak, így a stimulációnak várhatóan nem lesz kedvező hatása. Korábbi kutatások azt jelezték, hogy a nucleus pedunculopontinus nagyfrekvenciás stimulációja súlyosbíthatja az axiális tüneteket. Eredményeink megerősítik az egyénre szabottabb, hálózatközpontú programozási filozófia szükségességét a DBS-ben.

Az ingerlés által kiváltott tartós vagy súlyos átmeneti paresztézia általában kellemetlen, és a DBS-programozás során kerülendő. A neurostimulátor-rendszerek fejlesztésének legújabb eredményei lehetővé tették az ingerlés irányának szabályozását, a terápiás ablak kiterjesztése és a rendelkezésre álló paraméterek körének jelentős növelése érdekében. Tanulmányunkban arról számoltunk be, hogy mesterséges

intelligencia és prediktív modellezés segítségével meg lehet jósolni e kellemetlen érzések előfordulását és helyét.

Az eredményeink további fontos felismerése, hogy a stabil és pontosan előre jelzett paresztézia specifikus stimulációs paraméterekkel érhető el. Ez megnyitja a lehetőséget egy olyan számítógép-agy interfész kifejlesztésére, amely az érzékszervi rendszert használja az érzékszervek helyettesítésére.

A számítógép-agy interfészekben a sikeres érzékszervi bemenethez stabil paresztéziát kell előidézni. Tanulmányunkban 20 SCS-páciensnél sikeresen kiváltottuk a kontrollált érzést, és mindegyikük mindössze 90 perc alatt teljesítette a rendszer kalibrációs fázisát.

A perceptuális csatornák használata rendkívül hatékonynak bizonyult a mesterséges egyensúlyi információk kódolásában. Az egyensúlyozási feladatban, bár minden résztvevő a véletlenszerűnél jobban teljesített, sokan hibáztak, de a számítógép által véletlenszerűen kijelölt testhelyzeteket a páciensek álló és ülő helyzetben is el tudták érni. A test dőlését egy vizsgáló által tartott, páciens számára nem látható egyensúlytáblával is el lehetett érni.

6. Következtetések és limitációk

A járás és az egyensúly kezelése olyan betegségek esetén, mint a Parkinson-kór, továbbra is kihívást jelent. Eredményeink azt mutatják, hogy a dinamikus egyensúlyhoz köthető jellemzők többsége a betegséggel kapcsolatos tényezőkhez kapcsolódik és a DBS hosszú távon alig befolyásolja őket. Ezért új neuromodulációs rendszerek vagy új stimulációs paradigmák kifejlesztésére van szükség az előrehaladott és késői stádiumú Parkinson-kórban alkalmazott mentő terápia biztosításához.

Megállapítottuk, hogy a gépi tanulási algoritmusok pontosan meg tudják jósolni a paresztézia előfordulását. Ezen szenzoros válaszok helyét legjobban az elektródák pozícióinak és a VTA-rekonstrukcióknak a integrációjával lehet megjósolni. Egy ilyen eszköz lehetőséget nyújthat a nem kívánt paresztézia előfordulásának csökkentésére a standard klinikai programozás során. Továbbá, mindez jelentős lehetőséget kínálhat az agyon belül generált stabil perceptuális csatornák létrehozására az érzékszervi helyettesítéshez. Az ilyen perceptuális csatornákat, amelyeket az SCS által kiváltott paresztézia biztosít a krónikus fájdalommal élő betegeknél, felhasználhatjuk mesterséges egyensúlyi információk létrehozására. Az új információ megértéséhez szükséges tanulási időszakasz rövid volt, ennek

ellenére idősebb betegeknél is lehetségesnek bizonyult. Ezek az eredmények tovább hangsúlyozzák, hogy a CBI-rendszerek alapvető fontosságúak lehetnek az egyensúlyhoz és a járáshoz kapcsolódó rendellenességek kezelésében. Eredményeink a neuroprotézisek és a mesterséges érzékelés fejlesztéséhez is alapot nyújthatnak.

A számítógép-agy interfész vizsgálatainkat úgy fejlesztettük ki, hogy rövid idő alatt, egy externalizációs fázisban el lehessen végezni. Így ezeknek az eszközöknek a hosszútávú alkalmazása még további vizsgálatokat igényel. A szenzoros rostok szelektív aktiválását még mindig korlátozzák a DBS vagy az SCS terápiában rendelkezésre álló technológiai és az elektródák felépítése adta technológiai limitációk. A kiváltott paresztéziához való hozzászokást csoportunk rövid távon nem figyelte meg, de a krónikus szakaszban előfordulhat. Stimulációs paradigmánkat fejlett stimulátor rendszerekkel hoztuk létre, hosszú távon a tényleges betegeknél történő alkalmazása új neurostimulátor-rendszerek kifejlesztését teheti szükségessé. Eredményeink csak korlátozottan mutatják a javasolt módszereink pontos alkalmazását egy tényleges betegségben, és csak a koncepció bizonyítékának tekinthetők. Ez további kutatások szükségességét hangsúlyozza ezen a területen. Dolgozatunkban javasolt ötleteket úgy terveztük,

hogy a jövőben a piacon elérhető neuromodulációs eszközökkel is használhatók legyenek.