

Nanotieteen ja –teknologian
hyödyntäminen ääreishermostollisessa
ylemmän raajan neuroprostetiikassa

Jyväskylän yliopisto
Kemian laitos
LuK-tutkielma
Nanotiedekeskus
27.8.2017
Aku Lampinen

Tiivistelmä

Tämä kirjallisuuskatsaus pyrkii luomaan realistisen kuvan tämän hetkisestä neuroprostetiikan alasta ja sen tulevaisuudesta, perehtymään alan ongelmiin, luomaan yhteyden nanoteknologian ja neuroprostetiikan välille ja miettimään miten ja mitä neuroprostetiikan ongelmia voitaisiin ratkaista nanoteknologialla.

Suurin ongelma intuitiivisen hallinnan ja sitä kautta luonnollisen tuntuisen keinotekoisien kätensä saavuttamiseksi on ihmisen ja proteesin välisen yhteyden rajapinta. Nykyiset elektrodit, joilla yhteys muodostetaan ovat hermoston rakenteeseen suhteutettuna suuria ja todellisuudessa epäspesifejä. Nanoteknologian avulla käytettävien elektrodien kokoa voitaisiin pienentää, rakennetta joustavoittaa ja päästä bioyhteensopivuudessa uudelle tasolle.

Esipuhe

Tämä tutkielma on tehty itsenäisesti Jyväskylän yliopistossa kesällä 2017 kandidaatin tutkintoa varten. Työnohjaajana ja valvojana toimi kemian professori Mika Pettersson Jyväskylän yliopiston nanotieteiden keskuksessa.

Aiheenrajaus tehtiin tutkielman tekijän mielenkiintojen mukaan tekoprosessin aikana niin, että tämä äärimmäisen laaja ja poikkitieteellinen aihe olisi käsiteltävissä kandidaatin tutkielman laajuuden puitteissa. Käytetty kirjallisuus on etsitty pitkälti käyttämällä Internetistä löytyviä ilmaisia hakukoneita Googlea ja Google Scholaria ja näin löytyneiden tutkimusten kirjallisuusviittauksia muihin artikkeleihin.

Haluan kiittää Mika Petterssonia tästä mahdollisuudesta perehtyä itseäni kiinnostavaan aiheeseen, joustavuudesta aiheen valinnassa, kaikista neuvoista ja tuesta, mitä hän on osoittanut tämän työn tekemisen aikana ja hänen osoittamastaan kiinnostuksesta ja innostuksesta tekemääni työtä kohtaan.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	i
Esipuhe	ii
1 Johdanto	1
2 Nykytilanne.....	2
3 Ihmisen ja proteesin kytkeminen	4
3.1 Ääreishermoston rakenne	4
3.2 Ääreishermostollinen rajapinta	7
3.2.1 Hermon pinnan elektrodit.....	7
3.2.2 Penetroivat elektrodit	8
3.2.3 Regeneratiiviset elektrodit.....	9
4 Nykyisiä ongelmia	10
5 Tulevaisuuden näkymiä.....	12
6 Yhteenveto	14
Kirjallisuus	16

1 Johdanto

Neuroproteesit ovat keskus- (central nervous system, CNS) tai ääreishermoston (peripheral nervous system, PNS) kanssa vuorovaikuttavia laitteita, jotka voidaan jakaa kahteen pääkategoriaan: afferentit ja efferentit hermostolliset proteesit. Afferentit välittävät tietoa aivoihin, esimerkiksi aistien antamaa palautetta ja efferentit välittävät tietoa aivoista esimerkiksi ulkoiselle laitteelle ja ohjaavat sitä. Nämä taas voidaan jakaa lukuisiin alakategorioihin riippuen proteesin sijainnista ja sen kommunikaatiotavasta hermoston kanssa.¹

Näitä proteeseja tutkiva tieteenala, neuroprostetiikka, joka on tutkimusalueena kohtalaisen nuori,² on saanut paljon uutta huomiota ja kiinnostusta osakseen. Monet järjestöt ja esimerkiksi USA:n hallitus ovat päättäneet lähteä tukemaan aivojen rakenteen ja toiminnan neurotieteellistä tutkimusta suurilla hankkeilla. Samalla on myös kasvanut aivojen signaalien tutkimiseen tarkoitettujen keinojen resoluutio ja määrä.³

Aikaisemmin neuroprostetiikan tutkimus on ollut suurilta osin vain aivojen tutkimista esineenä, sen toimintojen hajottamista osiin ja niiden tutkimista. Nykyään kuitenkin olemme tieteellisenä yhteiskuntana päässeet jo vaiheeseen, jossa voimme tutkia aivoja kokonaisuutena ja tätä kautta mahdollistaa niin ikään funktionaalisuuden tutkimista; Mitä tällä tutkimuksella ja tiedolla voidaan saada aikaan käytännön elämässä.²

Tieteenalan muuttuessa myös sen kohtaamat haasteet muuttuvat. Ennen suuri rajoittava tekijä oli eri elektronisten komponenttien prosessointitehokkuus ja koko. Näiden haasteiden vaipuessa historiaan, uusiksi haasteiksi on noussut muun muassa täysin implantoitavien ja bioyhteensopivien komponenttien kehittäminen, luettujen signaalien tulkintaan tarkoitettujen laskennallisten algoritmien ja keinotekoisien, suoraan aivosignaaleilla ohjattavien proteesien eteenpäin vieminen.⁴

Näiden uusien haasteiden voittamisessa on tullut esille nanoteknologia. Se on tiede ja tekniikka, joka keskittyy materiaalien ja laitteiden, joilla on vähintään yksi järjestäytynyt ja toiminnallinen nanometreissä mitattava ulottuvuus, suunnitteluun, syntetisointiin ja karakterisointiin.⁵

Vaikka neuroprostetiikkaan kuuluukin nykyään laitteita, jotka voivat palauttaa kuulon kuurolle^{1,6}, näön sokealle^{1,7} tai jopa mahdollistaa täysin halvaantuneen, mutta tietoisin, eli locked-in-potilaan kommunikaation ulkomaailman kanssa,¹ pyrkii tämä katsaus kuitenkin keskittymään pääasiallisesti vain amputaatiosta johtuvan sensomotorisen toiminnan palauttamiseen ääreishermollisten neuroproteesien avulla, erityisesti ylemmän raajan tapauksessa.

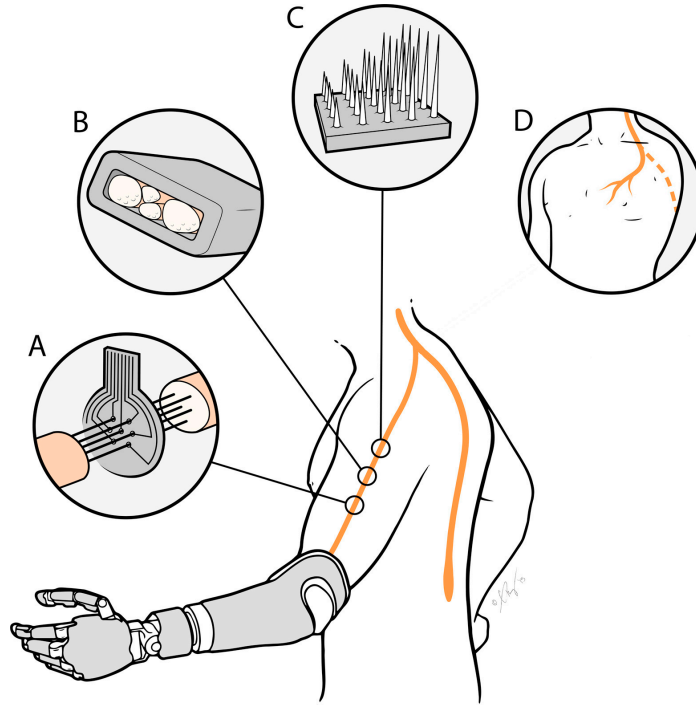
2 Nykytilanne

Nykyään markkinoilla olevat proteesit ovat useimmiten tynkäholkki-tyyppisiä ratkaisuja. Niissä käden tyngästä otetaan mitat ja rakennetaan niiden mukainen henkilökohtainen holkki, johon käden jäänteeseen sopii. Tämän jälkeen valmistetun sokan ja mahdollisten lisäsiteiden avulla kiinnitetään keinotekoinen raaja tyngän jatkeeksi.⁸ Keino on täysin ei-invasiivinen (kajoamaton), mutta joissain tilanteissa se rajoittaa luonnollisten liikeratojen käyttämistä.⁹ Myoelektronisilla proteeseilla tämän yksilöllisesti tehdyn holkin sisäpinnalla on pintaelektromyografisia (sEMG) elektrodeja, jotka mittaavat paikallisia lihaksen jännitystiloja. Esimerkiksi käden tapauksessa potilas voidaan opettaa hallitsemaan useita keinotekoisin käden liikkumisen vapausasteita (eng. degree of freedom, DOF) pelkästään jännittämällä vuorotellen ojentajaa ja hauista.¹⁰ Menetelmä on kuitenkin hyvin kaukana intuitiivisesta käytöstä.¹¹ Vaikka motoristen toimintojen palauttamiseksi on päästy eteenpäin alkuperäisistä 1900-luvun alkupuolen¹² proteeseista,¹³ monet potilaat hylkäävät heille valmistetun proteesin tyytymättömyyden takia.¹⁴ Yllättävän monet (32%¹⁵) myös käyttävät ensisijaisena proteesinaan mieluiten kuitenkin täysin epäelektronista body-powered mallista proteesia sen vanhanaikaisuudesta huolimatta.

Yhdysvaltojen armeijan Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) on monella tapaa ollut suuri neuroprostetiikan alaa eteenpäin vievä voima.¹⁶ Sen käynnistämien projektien ansiosta on jo kehitetty proteeseja, joilla on kaikki biologisen käden 22 täysin hallittavissa olevaa liikkumisen vapausastetta. Ne osaavat myös kommunikoida kahteen suuntaan, eli antaa palautetta ja tuntoaistimuksia erilaisten proteesissa sijaitsevien sensorien avulla.¹⁷ Kaiken tämän tiedon siirtäminen aivojen ja laitteen välillä, ei kuitenkaan ole vielä täysin ongelmatonta. John Hopkinsin

yliopistossa¹⁸ on lähdetty tutkimaan yhtenä vaihtoehtona kohdistettua lihasten jälleenhermottamista (Targetted Muscle Reinnervation, TMR) (Kts. Kuva 1D). Menetelmässä käteen vievä katkennut hermo kasvatetaan sisään käden tyngän lihaksiin selkeästi erotettaviin kohtiin, jolloin voidaan lukea ihon pinnalta tarkemmin mitä henkilö haluaa tehdä raajalla.¹⁹ Tämä menetelmä mahdollistaa tarkemman ja intuitiivisemmän hallinnan sEMG:n avulla, sillä ohjaukseen käytettäviä signaaleita voidaan kerätä suuremmalta pinta-alalta. Näin on mahdollista käyttää jopa kuutta sEMG-elektrodia ilman tarvetta minkäänlaiselle kuvion tunnistusalgoritmille.¹¹

TMR sEMG:n kanssa on siis pelkästä sEMG:n käytöstä selkeä askel eteenpäin, mutta siinä on silti ongelmana useat häiriöt. Niitä ovat muun muassa lihasten väsyminen, hikoilusta aiheutuva signaalin heikkeneminen, proteesin holkin väärä asento, tyngän tilavuuden vaihtelu, tietoinen ponnistelu ja muut ympäristötekijät.¹¹ Näin ollen voisi ajatella, että joka tapauksessa pitkällä aikavälillä toimivan ja häiriöttömän rajapinnan aikaansaamiseksi ihmisen ja proteesin välille on välttämätöntä käyttää jotain kajoavista metodeista.



Kuva 1: Havainnollistava kuva eri lähestymistavoista palauttaa tuntoaisti ääreishermostollisella rajapinnalla. A) Regeneratiiviset elektrodit B) Hermon pinnan elektrodit C) Penetroivat elektrodit D) Kohdistettu lihasten jälleenhermottaminen²⁰

3 Ihmisen ja proteesin kytkeminen

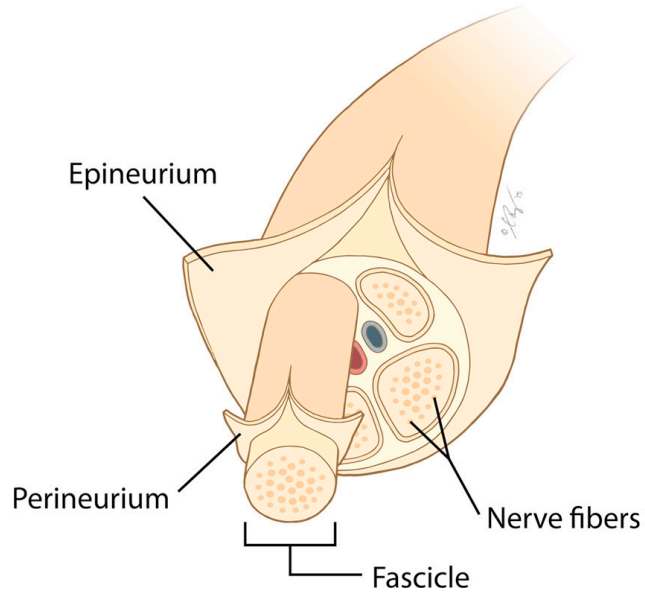
Suurin eri hermostollisten rajapintojen erottava tekijä on se mihin hermoston osaan rajapinta muodostetaan (keskus- vai ääreishermostoon). Tästä syystä ne käsitellään yleensä²¹ erikseen. Tässä tutkielmassa ei käsitellä tarkemmin keskushermostollisia rajapintoja (brain-machine interface, BMI), vaan keskitytään ääreishermoston avulla muodostettavaan ihmisen ja tietokoneen väliseen vuorovaikutukseen (human-machine interface, HMI).

Näitä rajapintoja voidaan yleisesti luokitella laadullisesti kahden eri kriteerin perusteella: stabiilisuuden, eli kuinka hyvin elektrodin kanssa vuorovaikuttava säiepopulaatio pysyy muuttumattomana ajan kanssa, ja selektiivisyyden, eli kuinka pienen säiepopulaation kanssa elektrodi vuorovaikuttaa stimuloimatta viereisiä syitä. Usein nämä ominaisuudet ovat ristiriidassa keskenään niin, että stabiilimmat elektrodit ovat vähemmän selektiivisiä ja selektiivisemmät vähemmän stabiileja.^{21,20}

3.1 Ääreishermoston rakenne

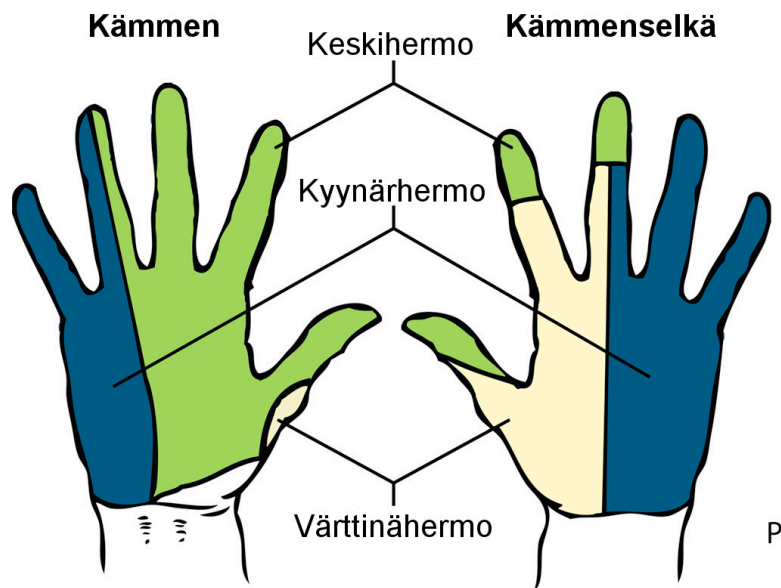
PNS:n hermot koostuvat hermosyitä muodostavista hermosoluista ja nämä syyt ovat jokainen sidoskudoksen, eli endoneuriumin sisällä. Endoneuriumin sisäpuolelle jäävä tila on eristetty yleisestä verenkierrosta hermo-veriesteellä, joka pitää yllä aksonien toimintaan ja terveyteen vaadittua mikroympäristöä.²¹ Nämä sidoskudoksen suojaamat juosteet ovat ryhmittyneet muodostaen faskikukuluksen, eli syykimpun, jonka ympärillä on uusi sidoskudoskerros, perineurium. Perineurium on kestävä kerros tiiviisti pakattuja soluja, joka suojaavat faskikulusta. Näitä kimppuja on ryhmittyneenä yhteen useita ja niitä sitoo vielä yksi sidoskudoskerros, epineurium, eli hermotuppi, joka on sidekudosta ja rasvaa ja sisältää verisuonia.^{20,22} (Kts. Kuva 2)

Ääreishermostoon kuuluu niin afferentteja, kuin efferenttejakin syitä, jotka vastaanottavat ja lähettävät ylemmässä raajassa tietoa käden ja käsivarren tietyistä osista. Afferentit syyt tuovat keskushermostoon tietoa ihon mekano- lämpö- ja kipureseptoreista ja proprioseptoreista, kun taas efferentit syyt hermottavat lihaksia ja täten hallitsevat liikkumista. Ihmisen käteen kulkee kolme hermoa: keski-, värttinä- ja kyynärhermo, joista jokainen hermottaa eri käden alueet. (Kuva 3) Näiden hermojen sisällä olevien syiden lukumäärä vähenee mitä kauemmas olkapäästä mennään ja mitä



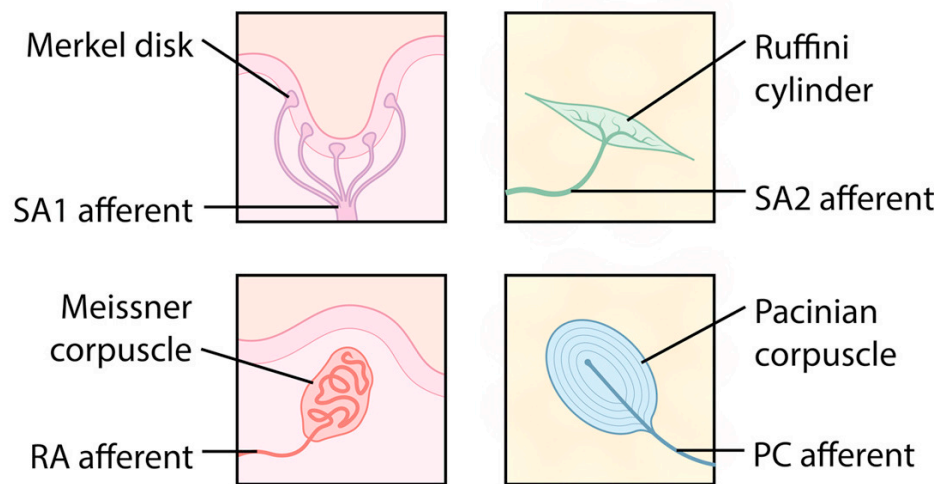
Kuva 2: Hermon poikkileikkaus.²⁰

lähemmäs sormenpäitä kuljetaan. Ranteen kohdalla jokainen näistä kolmesta hermosta sisältää 20 000:sta jopa 35 000 syytä, joista suurin osa on aistimushermoja, sillä suurin osa lihaksista on ennen rannetta.²⁰ Jokaisen hermon syistä noin 17 000 on afferentteja aistillisia hermoja, jotka reagoivat haitattomiin ihon epämuodostumiin.²³ Tuntoaistin hermojen tiheys on suurin sormenpäissä, joka korostaa niiden tärkeyttä esineiden koskemisessa ja käsittelyssä.²⁴



Kuva 3: Kolmen somatosensorisen hermon hermotus kädessä.²⁰

Käteeseen kulkee neljänlaisia afferentteja syitä: Pacinin (PC), nopeasti mukautuvia (RA), tyyppin 1 hitaasti mukautuvia (SA1) ja tyyppin 2 hitaasti mukautuvia (SA2) afferentteja. Ihon yhteydessä on jokaista erityyppistä afferenttia kohden omanlainen mekanoreseptori. Pacinin kappale, joka reagoi korkeamman taajuuden värinään, on PC-fferenttien hermottama, joten yksittäisten PC-fferenttien sähköinen stimulointi antaa yleensä havainnon ihon värinästä. Meissnerin keränen on nopeasti mukautuvien afferenttien hermottama ja se reagoi puolestaan matalampien taajuuksien värähtelyyn. Yksittäisten RA-syiden sähköinen stimulointi luo tunteen tuntoaistin lepatuksesta. Merkelin kappaleet ovat SA1-fferenttien hermottamia ja ne tuottavat ylläpidettyä vastetta staattisten ihon painautumisten takia. Tämä signaali vaimenee ajan kanssa (mukautuu) ja yksittäisten SA1 syiden stimulointi sähköisesti saa aikaan paineen tunteen. SA2-fferentit puolestaan hermottavat Ruffinin sylintereitä, jotka reagoivat ihon venymiseen. Tyypillisesti ihmisissä yksittäisten SA2-fferenttien stimulointi sähköllä ei tuota minkäänlaista tuntoaistimusta. Luonnollisessa kosketuksessa kaikkia afferentteja aktivoidaan ja ne välittävät tietoa kappaleen muodosta, tunnusta ja liikkeestä.²⁵ (Kts. Kuva 4)



Kuva 4: Neljä erilaista mekanoreseptoria välittävät tuntoaistimuksen tunteen.²⁰

Yhdistettäessä jollain rajapinnalla ihmisen kehittämiä laitteita ihmisen hermostoon, tulee vastaan hermojohtinten ainutlaatuisen biologisen rakenteen aiheuttamia ongelmia. Hermojohtimet ovat kolmiulotteisia kappaleita, joiden sisällä kulkevat syyt yhdistyvät ja koodaavat yksilöllistä liike- ja aistitietoa, jolloin hermostoon välitetyn tai sieltä luetun tiedon tarkkuus riippuu hermoston stimuloinnin ja signaalien rekisteröinnin

tarkkuudesta tämän kolmiulotteisen rakenteen sisään hautautuneista hermosyistä. Tästä johtuen, mitä lähempänä stimuloiva tai lukeva elektrodi on yksittäistä hermosyitä, sitä tarkempaa tietoa hermostosta saadaan tai sinne välitetään.^{21,26}

3.2 Ääreishermostollinen rajapinta

Ääreishermostoon yhdistäminen antaa useita etuja verrattuna keskushermostoon yhdistämiseen: Riskit ääreishermostollisessa leikkauksessa ovat huomattavasti pienempiä kuin aivoleikkauksissa, hermoimpulssin kulku on yksinkertaisempaa ääreishermoissa kuin aivoissa, hermosäikeet lähettävät aivoille rinnakkaisia signaaleja, jolloin välttyään heikommin ymmärrettyjen keskeisempien hermokytkeiden monimutkaisuudelta ja yhdistäessä ääreishermostoon saadaan käyttöön myös spinaaliset refleksit ja spinotalaamiset väylät, jotka ohitetaan keskushermostollisissa rajapinnoissa.²⁰ Kuitenkin joissain tapauksissa, kuten vakavissa selkäydinonnettomuuksissa, BMI on kuitenkin ainut keino palauttaa sensomotorinen toiminta potilaalle.²⁷

3.2.1 Hermon pinnan elektrodit

Yksi tapa vuorovaikuttaa ääreishermostojen kanssa on niin sanotut kalvosinelektrodit (cuff electrode), jotka laitetaan hermon ympärille tyhjän putken tavoin. Kalvosimen sisäpinnalla sijaitsevat elektrodit pääsevät kosketuksiin hermon pinnan kanssa, jolloin voidaan lukea ja stimuloida hermoimpulsseja penetroitumatta hermon sisälle. Heikkoutena tässä tekniikassa kuitenkin on se, että elektrodien ja hermosyiden väliin jää hermosykimppuja, eli faskikuluksia ympäröivä sidekudos, joka toimii eristeenä heikentäen luettujen signaalien voimakkuuksia ja kasvattaa stimulointiin vaadittavan sähkövirran suuruutta.^{26,28}

Uudempi vastaavanlainen hermoon kajoamaton tapa on litteäliitäntäelektrodi (flat-interface nerve electrode, FINE), jossa hermo puristetaan mekaanisesti litteäksi, mikä mahdollistaa spesifimmän stimuloinnin ja lukemisen hermon pinnalta kasvaneen pinta-alan ansiosta. (Kts. Kuva 1B) Tällöin myös syykimppujen keskellä olevat aksonit, eli syyt tulevat lähemmäksi elektrodeja verrattuna kalvosinelektrodeihin.^{20,26}

On myös olemassa hitaasti penetroituva elektrodi (slowly penetrating interfascicular electrode), jota käydään läpi tarkemmin muualla.²⁶ Siitä ei ole raportteja kroonisesta käytöstä²⁹ ja se mielletään ennemminkin kimppujenväliseksi elektrodiksi

(interfascicular), eikä niinkään pinnan elektrodiksi taikka penetroivaksi elektrodiksi,²⁶ joten en käy sitä tässä sen tarkemmin läpi.

Yleisesti hermon ulkopuoliset elektrodit vahingoittavat hermoa vähemmän ja ne tapaavat olla stabiilimpia kuin niiden tunkeutuvammat hermon sisäiset vastikkeet. Kuitenkin elektrodin ja syiden väliin jäävän sidekudoksen takia tuntoaistimuksien stimulointiin tarvitaan korkeampia sähkövirtoja, jotka aiheuttavat avaruudellista hajontaa. Tällöin useampi hermosyvy voi aktivoitua yhtäaikaaisesti. Luonnollisessa tilassa, kun käsi koskettaa esinettä ja tuntoaistimus syntyy, käyttäytyy jokainen afferentti syy eri tavalla. Yksittäisellä elektrodilla sähkövirralla suurta määrää afferentteja stimuloidessa taas useimmiten tapahtuu yhtäaikaista aktivaatiota koko populaation keskuudessa, joka on hyvin epäluonnollista ja yleensä aiheuttaa parestesiaa, eli eräänlaisia epänormaaleja tuntemuksia.²⁰

3.2.2 Penetroivat elektrodit

Penetroivat elektrodit nimensä mukaan menevät hermosyvykimpun sisään, jolloin stimuloiva johdin on välittömässä kosketuksessa hermosyiden kanssa. Tyypillisesti tämän tyyppisissä elektrodeissa on enemmän kosketuskohtia, kuin hermon pinnalla olevilla elektrodeilla.²⁰ On mahdollista implantoida useita penetroivia elektrodeja ja stimuloida hermoa useammasta pisteestä²⁶ ja kuten edellä jo todettiin, näiden elektrodien kanssa voidaan käyttää hermon pinnan elektrodeihin verrattuna pienempiä stimulointi-intensiteettejä,³⁰ joka mahdollistaa spesifimmän syiden aktivoinnin vain sen faskikuluksen sisällä, johon elektrodi on asetettu.^{20,26} Kuitenkin penetroivat elektrodit vaarantavat hermo-veriastian, jonka rikkoutuessa sen ylläpitämä mikroympäristö hermosolujen ympärillä voi rikkoutua. Tämä voi johtaa hermojen turvotukseen, paineen kasvuun hermon sisällä, hermosyiden puristukseen ja sitä kautta hermosyiden määrän vähenemiseen.³¹

Varsielektrodit (shaft electrode) ovat litteän neulan muotoisia elektrodeja, joiden kyljissä on useita elektrodikohtia. Varsielektrodi sijoitetaan hermokudokseen, jolloin muodostuu läheinen kosketus kyljen elektrodikohtien ja hermosyiden välille. Keskeinen ongelma varsielektrodeissa on sijoitusmenetelmä, sillä hermokudos on jäykkää, eikä ohuen neulan siihen pistäminen ole aivan yksinkertaista. Tämän tyyppisten elektrodien

parissa työskennellään, että löydettäisiin toimiva keino liittämislle ja stabiiliuden parantamiselle.²⁸

Kehitystyö on kuitenkin jo saanut aikaan²⁰ pitkittäiset hermonsisäiset elektrodit (longitudinal intrafascicular electrodes, LIFE), joiden kosketuskohdat kulkevat hermon sisällä sen myötäisesti³² ja poikittaisen hermonsisäisen monikanavaelektrodin (transversal intra-fascicular multichannel electrode, TIME), joka taas vuorostaan menee kohtisuorassa hermon poikki.²⁹ LIFE:t kykenevät aktivoimaan tarkasti pienen populaation syykimpun sisäisiä hermosyitä ja ne ovat osoittautuneet bioyhteensopiviksi kroonisissakin eläinkokeissa. Niiden poistaminen ei myöskään vaadi kirurgiaa, joten tutkimuskäytössä LIFE:t ovat erittäin lupaavia.³² Niitä käyttäessä kuitenkin joutuu implantoimaan useamman elektrodin päästäkseen käsiksi useamman hermosyökkimpun sisäisiin syihin.²⁹ TIME:n suunnittelu taas vuorostaan tähtää siihen, että yhdellä elektrodilla voidaan stimuloida spesifisti useamman faskikuluksen sisällä olevia hermosyöpopulaatioita.²⁹

Muita penetroivia elektrodeja on neulamatriisiektrodit (needle array electrodes),²⁸ joista pääesimerkki on Utahin vino elektrodimatriisi (Utah Slanted Electrode Array, USEA), jonka muotoilu mahdollistaa yhdellä elektrodilla melkein koko hermon kattavan, mutta spesifin pienten aksonipopulaatioiden stimulaation. (Kts. Kuva 1C) USEA:ssa on piikkien, joiden pituus vaihtelee 0,5-1,5 mm välillä, päässä yhteensä noin 100 mikroelektrodia, jotka ovat 10 x 10 muodostelmassa niin, että jokaisen mikroelektrodin etäisyys sen viereisiin elektrodeihin on 400 µm.³³ Nämä piikit penetroivat hermoon eri syvyyksille mahdollistaen spesifin stimulaation.²⁰ Kuitenkin USEA:ssa on ongelmana stabiilius, jossa on vielä toivomisen varaa.³³

3.2.3 Regeneratiiviset elektrodit

Seuraava askel invasiivisuudessa on regeneratiiviset elektrodit, joissa hermo katkaistaan täysin ja katkaisukohtaan laitetaan siivilämäinen elektrodi, jossa on paljon erilaisia pieniä reikiä.^{20,28} (Kts. Kuva 1A) Tämän jälkeen hermosyyt kasvavat siivilän läpi ja niin jokaista syytä tai syyöpopulaatiota voidaan stimuloida erikseen. Syöttämällä kasvutekijöitä, jotka vaikuttavat vain tiettyihin eri populaatioihin, voi jopa olla mahdollista ohjata tarkasti tietyt halutut aksonipopulaatiot samalle elektrodille.³⁴ Hermon kasvua ohjataan siivilän molemmilla puolilla olevilla silikoniputkilla, jonka

sisällä katkaistun hermon päät ovat.²⁸ Hermo kuitenkin vaatii aikaa korjaantuakseen, joten saattaa mennä useita kuukausia elektrodin asettamisesta kehoon ennen kuin elektrodia voidaan käyttää. Tämän lisäksi hermo saattaa rappeutua heikentäen stimulaatiota ja elektrodin toimintaa.³⁵

4 Nykyisiä ongelmia

Grill *et al.* tuovat esille julkaisussaan²¹ neljä pääkohtaa, jotka ovat vielä haasteita tällä hetkellä kroonisten perifeeraalisen hermoston elektrodien kanssa. Ensimmäisenä niistä he mainitsevat selektiivisen hermosyiden stimuloinnin ilman, että luonnollisesti vieressä sijaitsevat syyt aktivoituisivat. Tämän ongelman juuret ovat kahdessa hermosolujen stimuloinnin perustavanlaatuisessa ominaisuudessa. Solunsisäisen aktiopotentialin muutoksen syntymiseen tarvittavan sähkövirran suuruus ei ole vakio, sillä se ensinnäkin riippuu aktivoitavan hermosyyn halkaisijan suuruudesta ja toisekseen stimuloivan elektrodin ja kohdesolun etäisyydestä. Etäisyyden ollessa pieni, aktivointiin tarvittava sähkövirta on pienempi ja suuremmilla etäisyyksillä taas suurempi, sillä aktivointiin tarvittavan virran suuruus kasvaa suhteessa etäisyyden neliöön.³⁶ Kun taas mitä suurempi aktivoitavan hermosyyn halkaisija on, sitä pienempi sen aktivointiin tarvittava amplitudi on.²¹

Aistisignaalien lukeminen proteesin hallintaa ja sen antamaa palautetta varten on myös ongelmallista, sillä käytettäessä useampia elektrodeja yhtäaikaaisesti, voivat signaalit kontaminoida toisiaan. Esimerkiksi annettaessa hermostoon keinotekoista aistien palautetta, voi vieressä oleva suurempi liikehermo aktivoitua, sillä kuten edellä käytiin läpi, suuremman halkaisijan omaavien hermojen aktivointiin tarvitaan pienempi stimulus.²¹

Näihin kahteen ensimmäiseen ongelmaan tarjoaa Grill *et al.*²¹ artikkelissaan yhtenä ratkaisuna usean kontaktin kalvosinelektrodien käyttöä, sillä näitä elektrodeja käyttämällä ollaan pystytty aktivoimaan lihaksia liikehermojen kautta spesifisti. Tämä on saatu aikaan valitsemalla tarkasti haluttu virta ja amplitudi, niin että vain yksi lihas on aktivoitunut.³⁷ Kuitenkin Polasek *et al.*³⁷ toteavat, että tämän tyyppisellä stimulaatiolla on vain rajallinen spesifisyys, ja he olettavat yhdellä kalvosinelektrodilla pystyttävän aktivoimaan selektiivisesti vain elektrodista seuraavaa distaalista lihasta.

On kuitenkin mahdollista, että kalvosinelektrodeilla voitaisiin ratkaista ristiinaktivoitumisen ongelma, sillä elektrodin rakenteeseen kuuluva eristävä putki pakottaa aktivaatiosignaalin kulkemaan hallitusti. Näin aktivaatioon käytetty sähköimpulssi ei leviä satunnaisesti hermon rakenteeseen, jolloin luetun signaalin laatu paranee. Toisekseen eristävä rakenne voi suojata sen sisällä olevaa hermoa ulkopuolelta tulevilta sähkösignaaleilta.²¹

Vaihtoehtoinen ratkaisu selektiiviseen stimulaatioon voisi myös olla hermonsisäiset elektrodimatriisit, sillä kuten aikaisemmin käytiin läpi, penetroivat elektrodit mahdollistavat spesifimmän syy populaatioiden aktivoinnin, kuin hermon pinnan elektrodit.²¹

Eräs ongelma on elektrodien ja signaalin stabiilisuus,²¹ sillä on tyypillistä, että implantoidut elektrodit, niin hermon sisä- kuin ulkopuolella olevat, kapseloituvat fibroosin takia sähköä eristävällä sidoskudoksella tai aiheuttavat eristävän arpikudoksen muodostumisen hermon pinnalle ollessaan kehossa. Tämä on yleistä bioyhteensopivilla laitteilla³⁸ ja siitä seuraa, että elektrodin etäisyys hermosyihin voi suurentua, aktivaatioon tarvittavat energiat voivat kasvaa ja luettujen signaalien tasot vaimentua ajan funktiona, mikä vaikeuttaa esimerkiksi tarkoitettujen liikkeiden tunnistamista.^{21,38}

Kapseloitumisen vähentämiseksi on ehdotettu²¹ esimerkiksi regeneratiivisten elektrodien yhteydessä aksonien kasvun ohjaamista. Toisaalta kapseloitumiseen aivoissa vaikuttaa implantoidun elektrodin koko ja muoto, sillä on huomattu,³⁹ että suuremman halkaisijan ja teräviä piirteitä omaavilla elektrodeilla on ollut suurempia haitallisia vastereaktioita ympäröivän kudoksen kanssa, kuin pienemmillä ja pehmeäreunaisemmilla implanteilla. Grill *et al.*²¹ olettavat näillä perusteilla, että tämä voi päteä myös CNS:n ulkopuolella, jolloin implantin muoto voi olla tärkeää kapseloitumisen vähentämisessä. Yoshida *et al.*³⁸ taas olettavat, että implantin ja hermon tulisi olla yhtä elastisia hermokudoksen arpeutumisen välttämiseksi. Tätä varten tulisi kehittää uusia joustavampia materiaaleja, sillä nykyiset implantit ovat yhä useita kertaluokkia hermoa jäykempiä. On myös huomattu⁴⁰, että eräät lääkkeet vähentävät implantin asettamisen jälkeistä alun turvotusta ja hermovaurion jälkeistä fibroosia. Aivoissa on myös mahdollista vähentää fibroosia suunnittelemalla elektrodin pintamateriaali niin, että se esimerkiksi vapauttaa tulehdusta vähentävää lääkettä. Näitä

lähestymistapoja voitaisiin mahdollisesti käyttää myös ääreishermoston elektrodien kanssa.²¹

Implantin asettamisesta tai pitkällä aikavälillä sen kehon sisällä olemisesta on myös mahdollista aiheutua vahinkoa hermoille riippumatta elektrodin rakenteesta tai muodosta. Tällöin voi tapahtua useampiakin eri vastareaktioita, joissa esimerkiksi hermon rakenne hajoaa tai syiden määrä vähenee. Näin signaalit voivat pahimmassa tapauksessa kadota kokonaan. Jokaisen tyyppiselle elektrodille on myös ominaisia tapoja, joilla se voi vahingoittaa hermoa: Esimerkiksi FINE voi aiheuttamallaan paineella hermon runkoon aiheuttaa myeliinikatoa, jolloin hermon johtavuus ja sitä kautta toiminta voi estyä.²¹

Näihin ongelmiin voisi auttaa elektrodien suunnittelussa sen istuvuus haluttuun kohtaan hermossa, ettei elektrodi ole esimerkiksi liian tiukalla puristaen hermoa. Myös elektrodin joustavuus kehon luontaisten liikkeiden ja hermon venymisen mukana on oleellista hermovaurioiden välttämiseksi.²¹

Mikäli saataisiin riittävän luonnollinen ja tarkka yhteys ihmisen ja koneen välille, voitaisiin välttyä käyttämästä monimutkaisia metodeja niin kuin kuvioden tunnistusalgoritmit. Tällöin myös mahdollistettaisiin gravitaation ja liikkeen aiheuttamien vaihteluiden kompensatio luonnollisten refleksien avulla. Kuitenkin mikäli tämä ei ole mahdollista, on vaihtoehtona käyttää proteeseissa yhteistä kontrollia. Tämä tarkoittaa siis sitä, että proteesi itse tunnistaa esimerkiksi esineen lipsumisen kädestä ja kompensoi sitä kautta puristamalla otetta hieman. Tämän tyyppiset toiminnot ovat luonnollisesti refleksin omaisia, joten mitä paremman yhteyden saamme ihmisen ja proteesin välille, sitä vähemmän tarvitsee keinotekoisessa kädessä itsessään olla älyä.⁴¹

5 Tulevaisuuden näkymiä

Ultimaattinen tavoite hermostollisissa rajapinnoissa olisi saavuttaa mahdollisimman suuri tarkkuus mahdollisimman pienellä penetraation tasolla tai mahdollisimman pienellä hermon vahingolla.²⁹ Jatkuvasti kehitetään uuden tyyppisiä elektrodeja⁴² ja stimuloitikeinoja,⁴³ jotka voivat täyttää nämä vaatimukset tulevaisuudessa.

Lupaavana tapauksena Blaschke *et al.*⁴⁴ ovat osoittaneet, että grafeenipohjaisten elektrodien käyttö on mahdollista ja että niillä pystytään lukemaan hyvälaatuista signaalia. Erityisen mielenkiintoista tästä tekee sen, että grafeeni on materiaalina muun muassa bioyhteensopiva, kemiallisesti stabiili, joustava ja luontaisesti vähähäiriöinen, joten se voisi olla ratkaisu edellä mainittuihin ongelmiin esimerkiksi elektrodien jäykkyydestä. Tämän lisäksi Johansson *et al.*⁴⁵ ovat kehittäneet keinon muokata yksittäistä grafeenilevyä niin, että siitä voidaan tehdä 3D-muotoja. Tämä antaa teoreettisen mahdollisuuden luoda täysin grafeenista valmistettuja elektrodeja, jotka voisivat aloittaa elektrodien uuden aikakauden, siirtymän mikroelektrodeista nanoelektrodeihin.

Meek⁴¹ tekee ennustuksen, että seuraavan tason huipputasoa edustavassa proteesissa tulee olemaan osseointegraatio, jolloin päästään eroon holkista ja signaalien ja energian kuljetuksesta ihon läpi; kytkentä useisiin ihonalaisiin EMG-elektrodeihin, jotka mittaavat jäljelle jääneistä lihaksista aktiivisuutta; usean DOF:n ohjaus suoraan luetuilla signaaleilla; sensorit puuttuvien lihasten liikehermoissa, joista luettua signaalia käytetään ns. hybridihallintaan EMG-signaalien kanssa; elektrodeja, jotka muuttavat jäykkyyttään ajan kanssa ollen aluksi jäykkiä hermon penetraatiota varten ja pehmenevät sopiakseen yhteen hermon kanssa kroonisesti; tunto- ja asentoaistia varten pysyvät väylät hermojen stimulaatioon; sensorit, jotka tunnistavat esineen lipsumisen otteesta ja mahdollistavat yhteisen kontrollin otteesta; sensorit, jotka mittaavat raajan tyngän asentoa, nopeutta ja kiihtyvyyttä ja vartalon liikehdintää kompensoidakseen painovoiman ja vääntömomenttien aiheuttamia muutoksia.

Ei voi sanoa täysin varmasti milloin tämä ennustus tulee toteutumaan, mutta edellinen kirjan painos oli tehnyt eri ennustuksen, joka toteutui 11 vuoden sisällä. Vaikkakaan huipputason proteesit eivät ole ehtineet levitä enemmistölle amputoiduista, on niitä kuitenkin jo tarjolla, joten voidaan mahdollisesti puhua saman suuruusluokan ajanjaksosta tekniikan kehitykseen. Teknologian leviäminen yleiseen käyttöön on puolestaan aivan oma asiansa.⁴¹ Tätä arviota tukee myös USA:n hallituksen kannattaman BRAIN Initiativen raportti,³ jossa määritellään projektin pitkän ajan tähtäintä. He sanovat, että noin 4-8 vuoden päästä on kehitetty monia Meekin luettelemista tai niitä vastaavista ominaisuuksista.

Lainatakseni Eugene Ionescoa, hän on todennut: ”You can only predict things after they have happened.”

6 Yhteenveto

Suurin haaste tällä hetkellä on ihmisen ja koneen välinen yhteys.⁴¹ Elektrodit, joita nykyään käytetään ja jotka tässä tutkielmassa on esitelty eivät ole kovinkaan spesifejä. Elektrodit, jotka nykyosaamisen mukaan mielletään ”spesifeiksi” eivät kuitenkaan loppujen lopuksi pysty aktivoimaan yksittäisiä hermosyitä, vaan ainoastaan pieniä populaatioita. Jotta todella päästäisiin keinotekoisien käden kanssa luonnolliseen palautteeseen ja käden tuntuun, tarvitaan keino pystyä hallitsemaan erikseen jokaisen hermosyyn aktivointia ja luoda todellisesti spesifejä elektrodeja. Hermot degeneroituvat vaurioitumisen jälkeen pienentäen halkaisijansa kokoa⁴⁶ ja niiden nanoluokan suuruuden vuoksi voisi vastaus löytyä nanoteknologiasta. Esimerkiksi nanohiiliputkien halkaisijat ovat 1-100 nm kokoisia, kun taas hermosyyt ovat noin 100-1500 nm halkaisijaltaan. Tehtäessä tämän kokoluokan elektrodeja, tulisi pystyä todelliseen spesifiin stimulaatioon. Tämän lisäksi nanoteknologiaksi mielletävä materiaali, grafeeni on osoittautunut^{44,45} lupaavaksi tulevaisuuden elektrodien materiaaliksi muun muassa sen bioyhteensopivuuden ja joustavuuden ansiosta.

Neuroprostetiikan saralla tehdyistä valtavista edistysaskeleista^{1,6,7,17,19} huolimatta voidaan todeta tieteenalan olevan selkeästi vielä lapsen kengissä. Tämä jättää tuleville tutkimuksille vielä paljon käsiteltävää ja löydettävää ennen kuin tieteellinen yhteisö ja lääketiede pystyy palauttamaan traumaattisen amputaation kokeneen ihmisen elämänlaadun takaisin sille tasolle, mitä se oli aikaisemmin.

Tämän kirjallisuuskatsauksen myötä oli tarkoitus luoda realistinen katsaus neuroprostetiikan tämänhetkiseen tilanteeseen ja arvioida realistisesti millä aikavälillä ja kuinka pitkälle alan parissa ollaan todennäköisesti pääsemässä. Tämän lisäksi oli tarkoitus löytää ongelmia, joiden ratkaisuun nanoteknologiaa voitaisiin käyttää.

Katsauksen laajuuden ja siihen käytettävien resurssien puitteissa voin todeta näiden tavoitteiden toteutuneen hyvin. Löytyneen tiedon perusteella on mahdollista jatkaa alan tutkimusta poikkitieteellisen tutkimusryhmän osana niin, että omaa jossain määrin

riittävän tiedon muiden tieteenalojen osaamisesta. Kuitenkin kehittääkseen itse ihmisen hermoston ja proteesin, eli käytännössä ihmisen ja tietokoneen välistä rajapintaa ja tuodakseen jotain uutta alan tutkimukseen nanoteknologian näkökulmasta, tarvitaan tätä katsausta syvemmät tiedot nanoteknologian menetelmistä ja periaatteista.

Kirjallisuus

- 1 M. Ziat ja S. Bensmaia, teoksessa *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 2015, ss. 714–721.
- 2 J. C. Sanchez, *Neuroprosthetics: principles and applications*, 2015.
- 3 Brain Working Group, *Brain 2025: A Scientific Vision*, 2014.
- 4 M. A. Lebedev ja M. A. L. Nicolelis, Brain-machine interfaces: past, present and future, *Trends Neurosci.*, **2006**, 29, 536–546.
- 5 G. A. Silva, Neuroscience nanotechnology: progress, opportunities and challenges, *Nat. Rev. Neurosci.*, **2006**, 7, 65–74.
- 6 E. Lehrman, Bionic Senses: How Neuroprosthetics Restore Hearing and Sight - Science in the News, <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2013/issue138a/>, (10.6.2017).
- 7 C. Veraart, M.-C. Wanet-Defalque, B. Gerard, A. Vanlierde ja J. Delbeke, Pattern Recognition with the Optic Nerve Visual Prosthesis, *Artif. Organs*, **2003**, 27, 996–1004.
- 8 Soleus Proteor, Käsi- ja sormiproteesit, <http://www.soleusproteor.fi/tuotteet/raajaproteesit/kasi-ja-sormiproteesit>, (10.6.2017).
- 9 M. Ortiz-Catalan, B. Hakansson ja R. Branemark, An osseointegrated human-machine gateway for long-term sensory feedback and motor control of artificial limbs, *Sci. Transl. Med.*, **2014**, 6, 1–8.
- 10 Ottobock USA, Myoelectric prosthetics 101, <http://www.ottobockus.com/prosthetics/info-for-new-amputees/prosthetics-101/myoelectric-prosthetics-101/>, (10.6.2017).
- 11 C. Castellini, P. Artemiadis, M. Wininger, A. Ajoudani, M. Alimusaj, A. Bicchi, B. Caputo, W. Craelius, S. Dosen, K. Englehart, D. Farina, A. Gijsberts, S. B. Godfrey, L. Hargrove, M. Ison, T. Kuiken, M. Marković, P. M. Pilarski, R. Rupp ja E. Scheme, Proceedings of the first workshop on Peripheral Machine Interfaces: going beyond traditional surface electromyography, *Front. Neurobot.*, **2014**, 8, 22.
- 12 Hirsch, David, 1,362,793, 1920.
- 13 B. C. Eapen, D. P. Murphy ja D. X. Cifu, Neuroprosthetics in amputee and brain injury rehabilitation, *Exp. Neurol.*, **2017**, 287, 479–485.

- 14 L. Resnik, M. Borgia, G. Latlief, N. Sasson ja L. Smurr-Walters, Self-reported and performance-based outcomes using DEKA Arm, *J. Rehabil. Res. Dev.*, **2014**, *51*, 351–362.
- 15 E. Biddiss, D. Beaton ja T. Chau, Consumer design priorities for upper limb prosthetics, *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.*, **2007**, *2*, 346–357.
- 16 H. L. Benz ja E. F. Civillico, Neuroprosthetics and the science of patient input, *Exp. Neurol.*, **2017**, *287*, 486–491.
- 17 C. W. Moran, Revolutionizing prosthetics 2009 modular prosthetic limb-body interface: Overview of the prosthetic socket development, *Johns Hopkins APL Tech. Dig. (Applied Phys. Lab.)*, **2011**, *30*, 240–249.
- 18 John Hopkins Applied Physics Laboratory, Revolutionizing Prosthetics, Targeted Muscle Reinnervation, <http://www.jhuapl.edu/prosthetics/medical/TMR.asp>, (13.6.2017).
- 19 T. A. Kuiken, B. A. Lock, R. D. Lipschutz, L. A. Miller, K. A. Stubblefield ja K. B. Englehart, Targeted muscle reinnervation for Real-time Myoelectric Control of Multifunction Artificial Arms, *JAMA*, **2009**, *301*, 619–628.
- 20 H. P. Saal ja S. J. Bensmaia, Biomimetic approaches to bionic touch through a peripheral nerve interface, *Neuropsychologia*, **2015**, *79*, 344–353.
- 21 W. M. Grill, S. E. Norman ja R. V. Bellamkonda, Implanted Neural Interfaces: Biochallenges and Engineered Solutions, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **2009**, *11*, 1–24.
- 22 J. del Valle ja X. Navarro, Interfaces with the peripheral nerve for the control of neuroprostheses, *Int. Rev. Neurobiol.*, **2013**, *109*, 63–83.
- 23 R. S. Johansson ja A. B. Vallbo, Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin., *J. Physiol.*, **1979**, *286*, 283–300.
- 24 Å. B. Vallbo ja R. S. Johansson, Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation, *Hum Neurobiol*, **1984**, *3*, 3–14.
- 25 H. P. Saal ja S. J. Bensmaia, Touch is a team effort: interplay of submodalities in cutaneous sensibility, *Trends Neurosci.*, **2014**, *37*, 689–697.
- 26 X. Navarro, T. B. Krueger, N. Lago, S. Micera, T. Stieglitz ja P. Dario, A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems, *J. Peripher. Nerv. Syst.*, **2005**, *10*, 229–258.

- 27 F. V Tenore ja R. J. Vogelstein, Revolutionizing prosthetics: Devices for neural integration, *Johns Hopkins APL Tech. Dig. Appl. Phys. Lab.*, **2011**, *30*, 230–239.
- 28 K. P. Hoffmann, K. P. Koch, T. Doerge ja S. Micera, teoksessa *Proceedings of the First IEEE/RAS-EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics, 2006, BioRob 2006*, IEEE, 2006, vol. 2006, ss. 414–419.
- 29 T. Boretius, J. Badia, A. Pascual-Font, M. Schuettler, X. Navarro, K. Yoshida ja T. Stieglitz, A transverse intrafascicular multichannel electrode (TIME) to interface with the peripheral nerve, *Biosens. Bioelectron.*, **2010**, *26*, 62–69.
- 30 K. Yoshida, K. Jovanović ja R. B. Stein, Intrafascicular electrodes for stimulation and recording from mudpuppy spinal roots, *J. Neurosci. Methods*, **2000**, *96*, 47–55.
- 31 B. L. Rydevik, N. Danielsen, L. B. Dahlin ja G. Lundborg, Pathophysiology of peripheral nerve injury with special reference to electrode implantation, *Neural Prostheses Fundam. Stud.*, **1990**, 85–106.
- 32 G. S. Dhillon, S. M. Lawrence, D. T. Hutchinson ja K. W. Horch, Residual function in peripheral nerve stumps of amputees: implications for neural control of artificial limbs, *J. Hand Surg. Am.*, **2004**, *29*, 605–615.
- 33 G. A. Clark, N. M. Ledbetter, D. J. Warren ja R. R. Harrison, teoksessa *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, 2011, ss. 4641–4644.
- 34 P. Lotfi, K. Garde, A. K. Chouhan, E. Bengali ja M. I. Romero-Ortega, Modality-specific axonal regeneration: toward selective regenerative neural interfaces., *Front. Neuroeng.*, **2011**, *4*, 11.
- 35 N. Lago, D. Ceballos, F. J Rodríguez, T. Stieglitz ja X. Navarro, Long term assessment of axonal regeneration through polyimide regenerative electrodes to interface the peripheral nerve, *Biomaterials*, **2005**, *26*, 2021–2031.
- 36 S. D. Stoney, W. D. Thompson ja H. Asanuma, Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: effective extent of stimulating current., *J. Neurophysiol.*, **1968**, *31*, 659–669.
- 37 K. H. Polasek, H. A. Hoyen, M. W. Keith ja D. J. Tyler, Human Nerve Stimulation Thresholds and Selectivity Using a Multi-contact Nerve Cuff Electrode, *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, **2007**, *15*, 76–82.
- 38 K. Yoshida, T. Stieglitz ja Shaoyu Qiao, teoksessa *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*

- Society*, IEEE, 2014, ss. 5272–5275.
- 39 D. H. Szarowski, M. D. Andersen, S. Retterer, A. J. Spence, M. Isaacson, H. G. Craighead, J. N. Turner ja W. Shain, Brain responses to micro-machined silicon devices, *Brain Res.*, **2003**, 983, 23–35.
- 40 K. Ilbay, V. Etus, K. Yildiz, G. Ilbay ja S. Ceylan, Topical application of mitomycin C prevents epineural scar formation in rats, *Neurosurg. Rev.*, **2005**, 28, 148–153.
- 41 S. G. Meek, teoksessa *Neuroprosthetics: Theory and Practice*, toim. K. Horch ja D. Kipke, World Scientific, 2. painos., 2017, vol. 8, ss. 793–806.
- 42 C. Li, H. S. Sohal, F. Li, T. Zanos, L. Goldman, R. K. Narayan ja C. E. Bouton, teoksessa *2017 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS)*, IEEE, 2017, ss. 51–54.
- 43 B. E. Maimon, A. N. Zorzos, R. Bendell, A. Harding, M. Fahmi, S. Srinivasan, P. Calvaresi ja H. M. Herr, Transdermal optogenetic peripheral nerve stimulation, *J. Neural Eng.*, **2017**, 14, 34002.
- 44 B. M. Blaschke, M. Lottner, S. Drieschner, S. A. Hara, B. J. Kim, J. T. W. Kuo, W. Zhou, X. Dai, C. M. Lieber, A. Guimerà, R. G. Cortadella, N. C. S. Vieira, J. Borne, G. Machado, D. Brüggemann, B. Wolfrum, V. Maybeck, M. Insanally, M. Trumpis ja C. Wang, Mapping brain activity with flexible graphene micro-transistors Flexible graphene transistors for recording cell action potentials Long-term stability of intracortical recordings using perforated and arrayed parylene sheath electrodes Advances in nanowire bioelectronics Frequency response of electrolyte-gated graphene electrodes and transistors Graphene field-effect transistor array with integrated electrolytic gates scaled to 200 nm Nanostructured gold microelectrodes for extracellular recording, *2D Mater.*, **2017**, aa5eff.
- 45 A. Johansson, P. Myllyperkiö, P. Koskinen, J. Aumanen, J. Koivistoinen, H.-C. Tsai, C.-H. Chen, L.-Y. Chang, V.-M. Hiltunen, J. J. Manninen, W. Y. Woon ja M. Pettersson, Optical Forging of Graphene into Three-Dimensional Shapes. (lähetetty julkaistavaksi)
- 46 G. S. Dhillon ja S. Meek, teoksessa *Neuroprosthetics: Theory and Practice*, toim. K. W. Horch ja G. S. Dhillon, 1. painos., 2004, ss. 1005–1027.