

Een verplaatsbare elektrode ten behoeve van chronische hersenstimulaties bij vrij bewegende kleine proefdieren

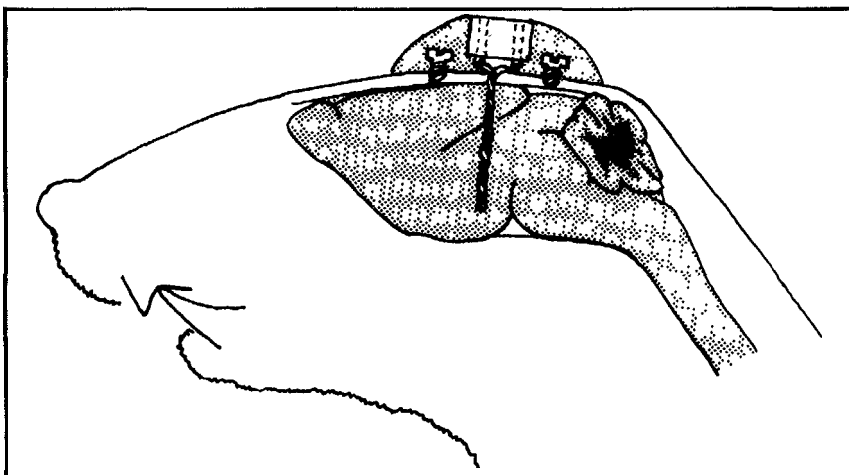
Dr. A.M. van der Poel, W. Meelis, H. van der Hoef en G. Vletter.

Leids Universitair Medisch Centrum, Farmacologisch Laboratorium, Sylvius Laboratoria, Wassenaarseweg 72, 2333 AL Leiden.

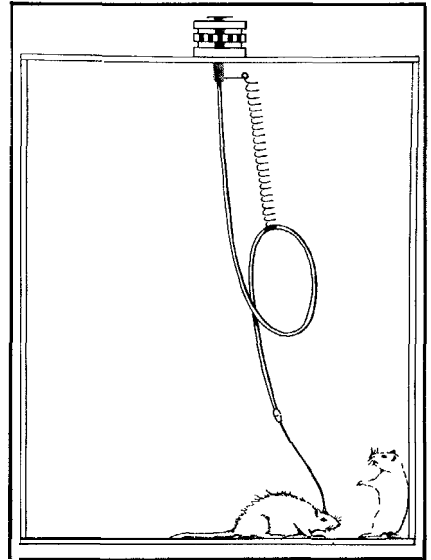
Van alle organen in het menselijk lichaam zijn de hersenen het slechtst begrepen. Toch zijn de meeste mensen niet bang de werking van dit orgaan diepgaand te beïnvloeden door het innemen van bijvoorbeeld medicijnen of alcohol, ook al heeft de wetenschap nog maar vage ideeën over wat daarmee in de hersenen wordt aangericht! Hoe komt het nu dat de werking van de hersenen relatief zo slecht bekend is? Van de vele factoren die daarbij een rol spelen, zouden wij er twee willen noemen. Allereerst is er het feit dat de hersenen uit een zeer groot aantal onderdelen zijn opgebouwd, de zenuwcellen met hun uitlopers. Bij elkaar zijn er zo'n slordige 30 miljard zenuwcellen, die door middel van hun uitlopers met elkaar in verbinding staan. Daardoor worden er complexe netwerken gevormd, die door hun ligging, aard en (geringe) omvang lastig toegankelijk zijn voor onderzoek. Op de tweede plaats kan vermeld worden het feit dat de hersenen een groot aantal processen in het lichaam als het ware op afstand besturen: hetzij rechtstreeks langs de zenuwen die alle delen van het lichaam bereiken, hetzij langs een omweg via besturing van de afscheiding van hormonen in het bloed. Dit maakt dat het wei-

nig zin heeft te trachten de werking van de hersenen te bestuderen door ze als orgaan te isoleren, een techniek die, op proefdieren toegepast, veel heeft bijgedragen tot de opheldering van de werking van allerlei andere organen zoals de lever, het hart, etc. Gezocht moet daarom worden naar technieken die toepasbaar zijn bij intacte, vrij bewegende proefdieren en die toelaten dat zenuwactiviteit in omschreven hersengebieden in verband kan worden gebracht met veranderingen in de door de hersenen bestuurde, uitvoerende organen (bijv. spieren).

Een aantal technieken staan ons daartoe ter beschikking. Eén daarvan is de elektrische hersenstimulatie. Hele kleine stroompulsen (in de orde van grootte van enkele tientallen μA), toegediend via stimulatie-elektroden, brengen lokaal in de hersenen al verhoogde zenuwactiviteit teweeg. Afhankelijk van de plaats waar men stimuleert, kan dit gevolgen hebben voor bijvoorbeeld de bloeddruk, de temperatuurregulatie, het gedrag, etc. Deze techniek is voor het eerst toegepast door Hess in het begin van de veertiger jaren. Alhoewel de cardinale vraag of een dergelijke kunstmatig verhoogde, lokale zenuwactiviteit ons iets vertelt over de normale gang van zaken in de hersenen, nog steeds niet volledig is beantwoord, heeft deze techniek zich toch een vaste plaats verworven in het arsenaal van technieken dat de moderne



Figuur 1 Overlappende doorsnede door de kop van een rat. Laat zien hoe een vaste, bipolaire elektrode met miniatur connector aan de schedel wordt bevestigd.



Figuur 2 Opstelling waarin hersenstimulaties bij vrij bewegende ratten plaatsvinden

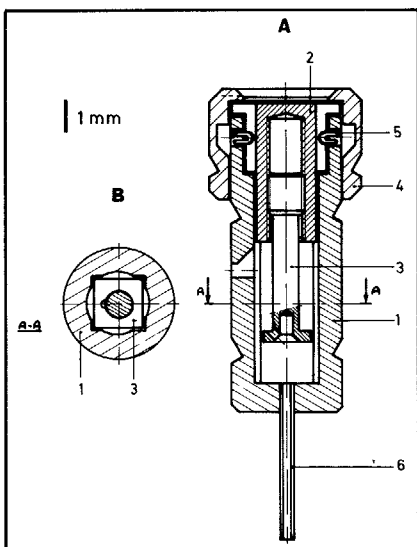
hersenenonderzoekers ter beschikking staat. Om elektrische hersenstimulatie mogelijk te maken krijgen proefdieren (de mens komt hiervoor om begrijpelijke redenen niet in aanmerking; wij gebruiken in plaats daarvan ratten als proefdieren) met behulp van een stereotactisch apparaat één of meer elektroden in de hersenen ingeplant, nadat daartoe eerst kleine gaatjes in de schedel zijn geboord. De elektroden worden aan een miniatur Amphenol-connector vastgesoldeerd en het geheel wordt met schroeven M 1,4 en tandartsceement vast aan de schedel verankerd (zie figuur 1). Een dergelijk proefdier is dan gedurende een periode van enkele maanden bruikbaar voor hersenstimulatieproeven. Het kan naar believen via een meerkanaals, draaibaar glijkontakt (zie figuur 2) worden verbonden met een geschikte stroombron. Stimulaties vinden plaats in een grote kooi (100 x 50 cm) waarin het proefdier zich ongehinderd kan bewegen. Ons onderzoek heeft zich tot nu toe gericht op die hersengebieden waaruit door elektrische stimulatie agressief gedrag is op te wekken met als uiteindelijk doel nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen die kunnen worden gebruikt om ziekelijke vormen van agressie die op geen enkele andere manier te behandelen zijn, te onderdruk-

ken. In de kooi bevindt zich daarom ook een partner, die als tegenstander kan fungeren tijdens de gevechten die ontstaan gedurende de stimulaties.

Aangezien per dier op deze manier maar een beperkt aantal elektroden zijn aan te brengen (ons record staat op 4 bipolaire elektroden), heeft deze techniek als belangrijk nadeel dat per dier ook maar een beperkt aantal electrodeplaatsingen kan worden onderzocht. Wij hebben daarom een verplaatsbaar electrodesysteem ontwikkeld, dat het mogelijk maakt bij het vrij bewegende proefdier met één elektrode een heel traject in de hersenen af te tasten.

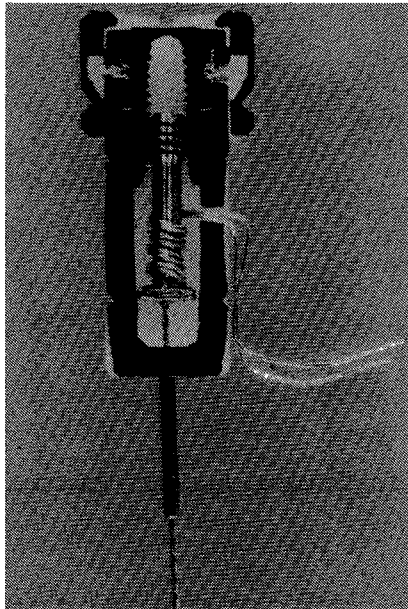
Om voor dit doeleinde bruikbaar te zijn moet het verplaatsbare electrodesysteem aan een aantal eisen voldoen:

- de afstand waarover de elektrode zich laat verplaatsen moet in een redelijke verhouding staan tot de omvang van de hersengebieden die men wil onderzoeken.
- de verplaatsbare elektrode moet even nauwkeurig als een vaste elektrode stereotactisch zijn aan te brengen.
- het uitwendig op de kop aan te brengen deel van het systeem moet zo klein mogelijk zijn; in ieder geval zo klein dat het dier op geen enkele wijze gehinderd wordt in het uitvoeren van zijn normale gedrag.
- het geheel moet tegen een stootje kunnen (denk aan de krachten die erop kunnen worden uitgeoefend tijdens hevige vechtpartijen).
- de elektrode moet niet onbedoeld kunnen worden verplaatst door bewegingen van het dier zelf, bijv. door krabben aan de kop.



Figuur 3 Schematisch overzicht van het verplaatsbare electrodesysteem. A, overlangse doorsnede; B, dwarse doorsnede

Figuur 3A geeft een schematische overlangse doorsnee van het door ons ontwikkelde verplaatsbare electrodesysteem dat aan al deze eisen voldoet. Het systeem bestaat uit een huis (1), een stelmoer (2), een verplaatsbare electrode-drager (3), een opsluithuls (4), een sluitveer (5) en een capillair (6). Het huis, de stelmoer en de opsluithuls zijn vervaardigd van Delrin. Figuur 3B geeft een schematische dwarse doorsnee door de onderste helft van het huis. De electro-



Figuur 4 Overlangse doorsnede door het verplaatsbare electrodesysteem met bipolaire stimulatie-elektrode. Ter verhoging van het contrast zijn de aangesneden vlakken zwart gemaakt.

de-drager, het capillair en de sluitveer zijn van roestvrij staal. Wij gebruiken onze standaard bipolaire Pt-Ir elektrode (doorsnee 150 μ) in dit systeem (zie figuur 4), maar elk andere elektrode die in het capillair past, zal het net zo goed doen.

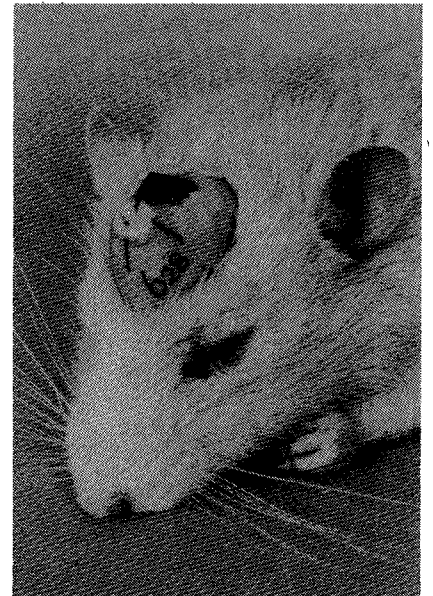
De sluitveer kan de stelmoer in 4 verschillende posities blokkeren (zie figuur 4). Een of andere vorm van blokkering is noodzakelijk. Gebleken was namelijk bij proeven met eerdere prototypen zonder blokkering dat er ongecontroleerde electrodeverplaatsingen optraden, die waarschijnlijk werden veroorzaakt door bewegingen van het proefdier. Met behulp van een pensleuteltje kan de sluitveer naar buiten worden gedrukt, waardoor de blokkering wordt opgeheven en de stelmoer (inwendig voorzien van schroefdraad met een spoed van 0.3 mm) een kwartslag kan worden verdraaid (zie figuur 4). Dit resulteert in een verplaatsing van de elektrode over een afstand van 75 μ . De lengte van de elec-

trode kan met behulp van een scalpel worden aangepast aan de gewenste maximale penetratiediepte.

Het verplaatsbare electrodesysteem wordt in de hersenen van het proefdier ingeplant met behulp van standaard stereotactische technieken. De losse uiteinden van de elektrode worden net zoals een vaste elektrode aan een miniatuur vrouwelijke Amphenolconnector vastgesoldeerd. Connector en electrodesysteem worden volledig in tandartsce-ment ingebed (zie figuur 5).

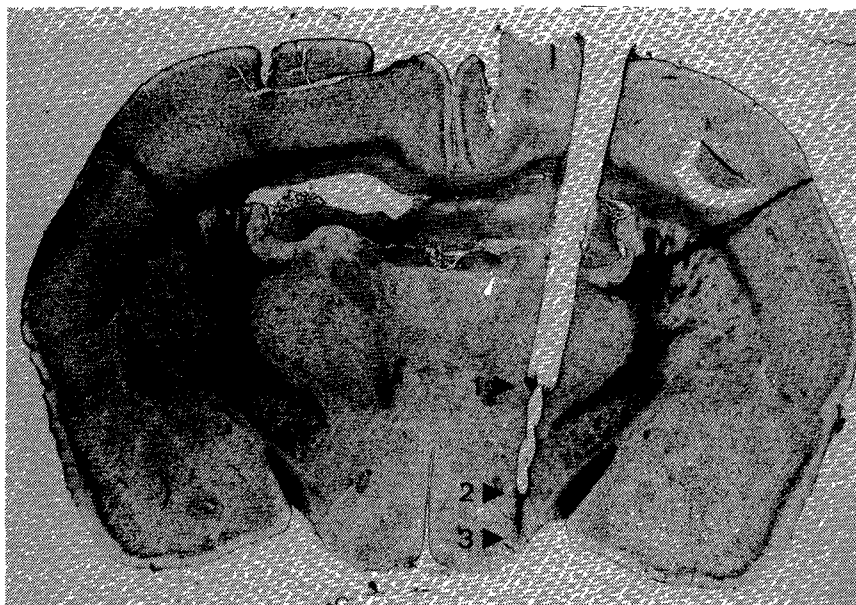
Geen enkel onderdeel steekt boven het oppervlak van het cement uit, waardoor beschadigingen ten gevolge van interacties tussen dieren uitgesloten zijn. Het verplaatsbare electrodesysteem kan aan het eind van een experiment weer worden teruggewonnen en opnieuw gebruikt. Indien nodig kan het weer uit elkaar worden gehaald, bijv. om onderdelen te vervangen.

Men kan de elektrode verplaatsen door de rat stevig vast te pakken (met dezelfde greep als bij een intraperitoneale injectie wordt gebruikt) en de stelmoer met behulp van de pensleutel te verdraaien.



Figuur 5 Kop van de rat met geïmplantiseerd verplaatsbaar electrodesysteem, tezamen met miniatuur connector ingebed in tandartsce-ment

Op deze manier is het niet nodig het dier telkens te verdoven als men de elektrode wil verplaatsen. Tijdens de verplaatsing draait de elektrode zelf niet, waardoor extra schade ten gevolge van eventuele excentriciteit van de elektrode wordt voorkomen. Met dit systeem is het mogelijk de elektrode in de hersenen stapsgewijs over een afstand van 3 mm te verplaatsen, hetgeen voldoende is om de



Figuur 6 Dwarse doorsnede door de hersenen van de rat. Zichtbaar is het spoor dat het electrodesysteem na verwijdering achterlaat. Na het bereiken van de maximale penetratiediepte is de electrode enige slagen teruggedraaid. 1, tip van het capillair; 2, tip van de electrode; 3, maximale penetratiediepte. (Klüver-Barrera kleuring).

meeste hersenstructuren van de rat volledig 'af te tasten'. De maten van het hier beschreven systeem steken gunstig af bij andere, eerder beschreven systemen (Wise, Bland et al.). Het totale gewicht bedraagt slechts 300 mg! Dit verplaatsbare electrodesysteem te zamen met de connector, aan de schedel bevestigd met 4 schroeven M 1,4 en tandartsceement, weegt minder dan 3 g.

Aan het eind van een experiment kunnen de verschillende, achtereenvolgens ge-

teste electrode-localisaties worden berekend uit de histologisch geverifieerde localisaties van het capillair en het diepste punt van de electrodetip (zie figuur 6) en uit het aantal kwartslagen waarmee de electrode werd verplaatst tussen de verschillende geteste localisaties. Dankzij de mogelijkheid die dit systeem biedt om te intrapoleren tussen 2 verschillende localisaties die histologisch kunnen worden vastgesteld, wordt automatisch rekening gehouden met de krimping van

het weefsel die in histologische preparaten nu eenmaal altijd optreedt.

Dit verplaatsbare electrodesysteem is door ons gebruikt in een aantal experimenten waarbij een bepaald, diep gelegen deel van de hersenen, de hypothalamus, werd onderzocht. Tot nu toe zijn we erin geslaagd in één dier op soortgenoten gericht vechtgedrag op te wekken, in een ander dier uitsluitend graafgedrag en in 4 andere dieren achtereenvolgens op verschillende penetratiediepten tandklappen, lopen en op soortgenoten gerichte agressie (zie figuur 7).



Figuur 7 Door elektrische hersenstimulatie opgewekte agressie bij de rat: de aanvalssprong.

MB boekbespreking

Theoretische und experimentelle Bestimmung der Dämpfung spielfreier Radialwälzlager; auteur Klumpers, uitgave VDI-Verlag Dusseldorf 1980, 113 pag.

Dit boek is meer een 'uit de laboratoria' in dit geval afkomstig van het Laboratorium für Werkzeugmaschinen und Betriebslehre van de TH Aken. Het is opgenomen in de VDI-Z-serie no. 1, uitgave no. 74. Het 'bericht' betreft de kennis van het gedrag van het aslager-systeem van een machine, die voor een constructeur uiterst belangrijk is, daar trillingen het vermogen, de nauwkeurigheid en het lawaainiveau beïnvloeden.

De auteur beschrijft het theoretische en experimenteel onderzoek betreffende de stijf-

heids- en dempingskarakteristieken van verschillende typen radiaallagers.

In de theoretische studie worden de lagereigenschappen bepaald door middel van elasto-hydrodynamische smering en het squeeze-effect. Wat het experimenteel onderzoek betreft, wordt een proefstand beschreven en een methode voorgesteld waarmee de beproevingsresultaten kunnen worden herrekend tot waarden die onafhankelijk zijn van de proefstand zelf (eigen stijfheid en demping).

Dit boek is een synthese van het doctoraatswerk van de auteur. Het verschaft de lezer een duidelijk overzicht in de verschillende invloedsfactoren

M. Vermeulen

Cutting Tool Materials; auteur F.W. Gorsler; uitgave American Society for Metals, Ohio, 436 pag.

Dit boek is fertelijk een bundeling van de voordrachten die op een gelijknamige internationale conferentie te Kentucky in 1980 zijn gehouden. De zeven hoofdthema's op dat congres betroffen de beschikbaarheid, eigenschappen en slijtage van gereedschapsmaterialen; gereedschapsmaterialen voor hoge snijnelheden; gereedschapsmaterialen met deklagen; kwaliteitscontrole en toepassing van gereedschapsmaterialen; diamant en CBN als snijgereedschap; keramiek als snijgereedschap; toepassingen van gereedschapsmateriaal.

Het is voorzien van talrijke tabellen, grafieken en afbeeldingen.

C. Dekoninck