

G-THERAPEUTICS WIL DWARSLAESIE AANPAKKEN

# Eindelijk weer lopen

Bij een dwarslaesie zijn de zenuwen in het ruggenmerg zodanig beschadigd dat de patiënt niet meer kan lopen. Het Zwitsers-Nederlandse G-Therapeutics werkt hard aan een systeem om dit letsel te omzeilen. tekst ir. Jim Heirbaut

**E**lk jaar lopen zo'n 300 000 mensen wereldwijd een dwarslaesie op, bijvoorbeeld door een ernstig ongeluk waarbij iemand zijn rug breekt. De wervelkolom raakt zodanig beschadigd dat de zenuwen in het ruggenmerg worden doorsneden en die persoon vanaf die plek ineens totaal verlamd is. De patiënt komt in een rolstoel te zitten en zal nooit meer lopen.

Het bedrijf G-Therapeutics legt zich daar echter niet bij neer. Het probeert om met een slimme truc de onderbreking in de zenuwbanen te omzeilen: via een neurale bypass (zie de illustratie op pagina 26). Daarvoor moeten

elektroden in het brein de hersensignalen oppikken die te maken hebben met lopen. Vervolgens worden die signalen draadloos verstuurd naar de plek in het ruggenmerg die bij een gezond lijf de beenspieren prikkelt. Ten slotte trekken de spieren in voeten en benen samen: de verlamde persoon kan weer lopen.

## Kwaliteit van leven

G-Therapeutics is voortgekomen uit het wetenschappelijke werk van de Franse prof.dr. Grégoire Courtine, hoogleraar aan de Zwitserse École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL). Hij is al zo'n tien jaar bezig met

dit onderwerp; op het hoogste niveau, getuige een stroom aan publicaties in vooraanstaande bladen als *Science*, *Nature* en *Cell*.

Een paar jaar geleden startte Courtine met een paar medewerkers het bedrijfje G-Therapeutics (de G staat voor *gait*, Engels voor loopbalans). In 2015 werd de Nederlander dr. Sjaak Deckers benaderd met de vraag of hij CEO wilde worden van het kleine bedrijf. Het hoofddoel: financiering regelen voor het project en het verder laten groeien tot een stevig medisch technologiebedrijf.

Deckers, van opleiding fysicus, werkte jarenlang voor Philips Health-

werkt een man of acht, op de High Tech Campus in Eindhoven zitten zestien medewerkers – niet alleen systeemarchitecten, ingenieurs en *usability engineers*, maar ook klinische wetenschappers, kwaliteitsbewakers en *supply-chain*-specialisten. Die twee locaties zijn zowel een nadeel als een voordeel, vindt CEO dr. Sjaak Deckers van G-Therapeutics. 'Het is niet altijd handig dat je collega's bij een werkoverleg niet live kunt spreken; dat gaat altijd via een Skypeverbinding. Maar het feit dat we in twee cultu-

ren zitten, is ook een verrijking. Mensen in verschillende landen kijken net anders tegen problemen aan.' 'Het lastige van deze fase is dat we zoveel dingen tegelijk moeten doen', zegt Deckers verder. 'Op de eerste plaats gaat alle aandacht uit naar het ontwikkelen van een technisch gezien lastig systeem. Daarnaast moeten we steeds nieuwe mensen aannemen, zijn we op zoek naar financiering voor klinische studies en moeten we ons *intellectual property* beschermen. Het is dus druk en we moeten heel goed prioriteiten stellen.'



foto Hillary Sanctuary/EPFL

Een patiënt met een gedeeltelijke dwarslaesie rust uit tussen twee revalidatiesessies in het universiteitsziekenhuis van Lausanne.

care, waar hij zich onder andere stortte op *deep brain stimulation* (het afgeven van elektrische signalen in de hersenen) om bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson te behandelen. De activiteiten van Philips op dat gebied leidden tot het *spinout*-bedrijfje Sapiens, dat in 2014 werd verkocht.

'Ik was onder de indruk van het wetenschappelijke onderzoek van Courtines groep en voelde me meteen bij hen op mijn gemak', herinnert Deckers zich. 'Ik vind bedrijven interessant die met technologie echt in een behoefte voorzien. Dat kwam allemaal samen in G-Therapeutics. Ik zit bijna twintig jaar in de medische technologie en het is fantastisch om de kwaliteit van leven te verbeteren van mensen met een dwarslaesie. Zij zijn echt beperkt in hun doen en laten.'

Producten om mensen met een dwarslaesie weer te laten lopen, heeft G-Therapeutics echter voorlopig nog niet, tempert Deckers de verwachtingen. Hij voorziet een eerste toepassing voor mensen met een gedeeltelijke dwarslaesie, die nog enig gevoel hebben in hun benen. 'Zij hebben nog voldoende controle over hun lichaam om de beweging van de benen in gang te zetten', vertelt dr. Vincent Delattre, Chief Operating Officer van G-Therapeutics. 'Wij meten die kleine beweging van het been en op basis daarvan stimuleren we vervolgens het ruggenmerg. Voordat we op termijn volledig verlamde mensen kunnen helpen, zullen we eerst moeten leren hoe we het beste de bestaande zenuwbanen in het ruggenmerg kunnen stimuleren.'

Hoe het eerste systeem van G-Therapeutics eruit komt te zien, is wel duidelijk. De beweging van de voeten wordt gemeten door sensoren in de schoenen, die hun signaal doorgeven aan een centraal kastje, dat de gebruiker om zijn middel draagt. Die stuurt een 'pacemaker' aan, die op zijn beurt pulsen stuurt naar een sonde met elektro-

## SKYPEN MET COLLEGA'S

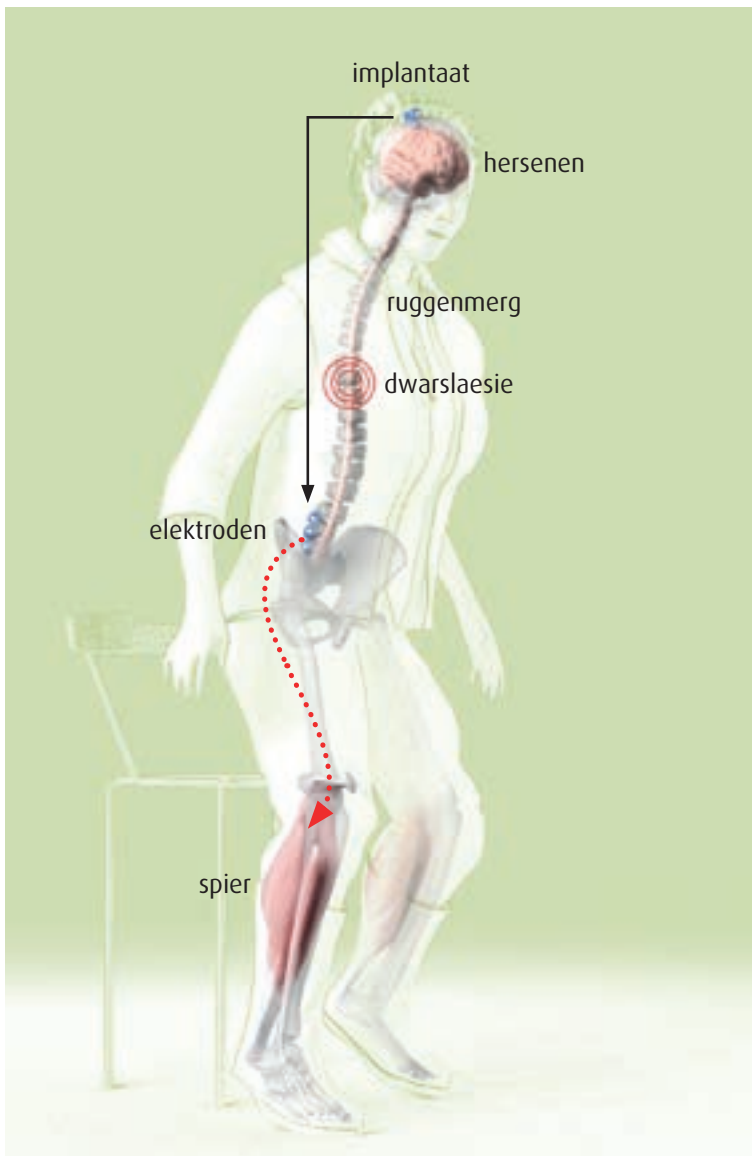
De basis voor het bedrijf G-Therapeutics werd gelegd door hoogleraar prof.dr. Grégoire Courtine, die naast zijn baan aan de École Polytechnique Fédérale de Lausanne in Zwitserland één dag in de week Chief Scientific Officer is van het bedrijf. Dat mes snijdt aan twee kanten: G-Therapeutics neemt de kennis van Courtines onderzoeksgroep in licentie. Aan de andere kant betaalt het bedrijf een deel van Courtines onderzoek op de universiteit. Ongebruikelijk is dat het bedrijf op twee locaties zit: in Lausanne



De elementen van de interface tussen het brein en het ruggenmerg die G-Therapeutics ontwikkelt voor dwarslaesiepatiënten. Rechts de elektrodenarray die in de hersenen komt. Linksonder de 'pacemaker' die de elektrische pulsjes verstuurt naar het ruggenmerg. Linksonder het langwerpige stripje dat in het ruggenmerg komt.



Prof.dr. Grégoire Courtine met het apparaatje dat het brein draadloos met het ruggenmerg verbindt.



Mensen met een dwarslaesie hebben een onderbreking in hun zenuwbanen, die G-Therapeutics omzeilt met een bypass. Elektroden in het brein pikken de hersensignalen op die horen bij lopen. Die signalen gaan draadloos naar de plek in het ruggenmerg waar bij een gezond lijf de beenspieren worden geprikkeld. Hierdoor bewegen achtereenvolgens het linker- en rechterbeen: de verlamde persoon loopt.

den. Die sonde is geïmplanteerd in het ruggenmerg, op de plek waar de beenspieren worden aangestuurd. De goede werking van deze terugkoppellus – van het meten van de positie van een voet tot het versturen van elektrische pulsjes naar het ruggenmerg – staat centraal in het systeem. 'Als je iemand wilt laten lopen, draait alles om timing en coördinatie. De pulsjes moeten exact op het juiste moment aankomen in de juiste been- en voetspieren', legt Deckers uit.

Daar zit meteen ook de grootste uitdaging: hoe voorkom je te veel vertraging in de terugkoppellus tussen het moment van de positie-meting van de voeten en het afgeven van een puls in het ruggenmerg? Een flinke uitdaging, gezien de complexiteit van het hierboven beschreven systeem.

### Cadeautje van de natuur

In het uiteindelijke product zal deze traagheid minder een probleem zijn. Dan worden immers direct de signalen in het brein gemeten, dat vaak al 'weet' dat het iets gaat doen voordat je het beseft. 'Je ruggenmerg is een uitloper van de hersenen, die bijvoorbeeld lopen aanstuurt', zegt Delattre. 'Het is het beste systeem dat er is. Door de jaren heen geëvolueerd en getraind; een cadeautje van de natuur. Daarom willen we ook de pulsjes daarop zetten en niet direct op de spieren in de benen. We moeten het ruggenmerg weer reactiveren.'

Bij het ontwikkelen van dit systeem komt het

bedrijf ook andere uitdagingen tegen. Bijvoorbeeld bij het stimuleren van het ruggenmerg. Dat klinkt eenvoudig op papier: implanteer een elektrode-array in de ruggengraat en die maakt elektrisch contact met de zenuwcellen die de beenspieren aansturen. Maar na enkele maanden begint er littekenweefsel omheen te groeien en wordt er slechter contact gemaakt. 'Het lichaam kapselt het implantaat in; dat is een natuurlijke reactie op dingen die er niet thuishoren', zegt Delattre.

Een andere cruciale stap waar G-Therapeutics aan werkt, zijn de draadloze verbindingen. 'Ten eerste moet de terugkoppellus die we ontwerpen robuust zijn en dat via een draadloze verbinding', zegt Deckers. 'Dus je kunt je voorstellen dat dit hoge eisen stelt aan de signaalkwaliteit: zo weinig mogelijk ruis en een heel betrouwbaar signaal. Verder is het behoorlijk lastig om te bepalen welke elektroden je moet aansturen om de juiste spieren te kunnen prikkelen.'

In de zenuwen van het ruggenmerg zitten verschillende punten die zorgen voor de uiteenlopende functies van been en voet. Eén punt voor het buigen van het been, een volgende voor het strekken van het been. Delattre: 'Er is een generiek patroon dat voor alle mensen geldt, maar de beste punten voor stimulatie kunnen bij elke patiënt net een beetje anders liggen. Daar komt bij dat elke dwarslaesie weer net anders is.'

De volgende uitdaging is om een goede serie van elektrische pulsen te ontwerpen om de genoemde punten in het ruggenmerg mee te stimuleren. Bij een natuurlijke loopbeweging gaat dat uiteraard vanzelf, maar om die na te bootsen, moet elk been heel precies getimed buigen en strekken.

Overigens is het goed om te weten dat gevallen waarbij echt alle zenuwen in de ruggengraat zijn doorgesneden, niet zo vaak voorkomen. Meestal spreekt men van een volledige verlamming als de functionaliteit volledig weg is. Vaak zijn er dan nog wel enkele zenuwbanen verbonden, maar het lichaam kan ze niet meer gebruiken.

## DE AAP VAN COURTINE

Eind vorig jaar publiceerde het tijdschrift *Nature* over een doorbraak van de Franse wetenschapper prof.dr. Grégoire Courtine. Na jaren van hard werken was het hem gelukt om een aap met een dwarslaesie te laten lopen dankzij meetelektroden in het brein, draadloze communicatie en elektrische stimulatie van het ruggenmerg. 'Ons hele team schreeuwde van opwinding toen we zagen dat de aap in ons experiment begon te lopen', vertelde Courtine aan *Nature*. Die enorme opluchting van Courtine en zijn team is wel te begrijpen; nu wisten ze voor het eerst zeker dat dezelfde truc ooit bij mensen moet kunnen werken.

De therapie richt zich er dus op om het lichaam daar een handje bij te helpen en de overblijvende banen maximaal te gaan gebruiken. Daarom doet wetenschapper Courtine nu een haalbaarheidsstudie met acht patiënten die een gedeeltelijke dwarslaesie hebben. 'Dat wil zeggen dat de zenuwbanen in het ruggenmerg niet helemaal kapot zijn; ze hebben vaak nog wat gevoel in hun benen', zegt Deckers.

Door heel intensief trainen kan het lichaam nieuwe uitlopers van die zenuwen laten groeien, zowel aan de kant van de spieren als bij het brein. Daardoor hebben deze patiënten de kans om weer wat controle te krijgen over hun benen. Deckers: 'Dat dit mechanisme in het lichaam zo werkt, heeft Courtine al in 2012 laten zien. Hoe goed we dit effect in de praktijk kunnen gebruiken om patiënten te helpen, zal moeten blijken.'

### Leren fietsen

In deze studie proberen de patiënten te lopen, daarbij ondersteund door experimentele apparaten die de communicatie en de aansturing van de bewegingen voor hun rekening nemen. Een robotsysteem kan de patiënt opvangen zodra het misgaat; als een ouder die meeloopt met een kind dat leert fietsen. Delattre: 'Het is belangrijk dat de patiënt niet bang is om te vallen.'

In deze proeven zet het brein op natuurlijke wijze een beweging in. De signalen gaan slechts in beperkte mate naar het ruggenmerg, waar stimulering door het apparaat optreedt met als doel het opnieuw laten aangroeien van zenuwverbindingen. 'Op de lange termijn moet het mogelijk zijn om de verlamming te overwinnen', denkt Delattre.

Wanneer kunnen we de eerste producten van G-Therapeutics op de markt verwachten? 'Dat is altijd koffiedik kijken', zegt Deckers, 'maar reken op nog drie jaar doorontwikkelen, dan anderhalf tot twee jaar klinische studies. Op zijn vroegst over een jaar of vijf, denk ik.' |