

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

ÜNİVERSİTE VE ÜZERİ SEVİYESİ SEVİYESİ FİKİR KATEGORİSİ

TAKIM ADI

DURELTECH

PROJE ADI

İşitsel Beyin sapı İmplantları İçin Çoklu Röle Geri Besleme Sistemi (Multi-Relay Feedback System for Auditory Brainstem Implants)

BAŞVURU ID

392644

TEKNOFEST
HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)	3
2. Problem/Sorun	3
3. Çözüm	5
4. Yöntem	7
5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü	11
6. Uygulanabilirlik	12
7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması	12
8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar)	13
9. Riskler	13
10. Kaynaklar	14

TEKNOFEST
HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Proje, işitsel beyin sapı implantı kullanıcılarının karşılaştığı konuşmanın anlaşılabilirliğinin azalması ve gürültüde konuşma seslerinin baskılanması sorunlarının giderilmesi için tasarlanmıştır. Bunun için talamusta yer alan ve işitsel sinir yolları için bir köprü vazifesi gören Medial Geniculate Body'e (MGB) yerleştirilecek mikro elektrot ile beyin sapında yer alan ve işitsel beyin sapı implantlarının yerleştirildiği yer olan Cochlear Nucleus (CN) arasında kurulacak bir geri besleme sistemi oluşturulmasını hedeflemektedir. Geri besleme mekanizması, sinyalin MGB'den yakalanması, yakalanan sinyalin çeşitli filtre ve modifikasyon algoritmaları ile çözümlenmesi ve buna bağlı olarak gerektiği durumlarda işitsel beyin sapı implantlarının sinyal kodlama stratejilerinin düzenlenmesi şeklinde tasarlanmıştır.

2. Problem/Sorun

World Health Organisation'a (WHO) göre (2021) Dünya üzerinde 1,5 milyar insanın yaşamları süresince işitme sistemi kapasitesiyle ilgili sorunlarla karşılaşacağı ve bunlardan ancak 430 milyonunun herhangi bir tedavi ya da rehabilitasyon imkânı bulabileceği belirtilmektedir. Potansiyel olarak büyük bir popülasyonun işitme duyusu kapasitesinde yaşayacağı kayıp riskine karşın ileri ve çok ileri dereceli işitme kayıplarında dahi işitme cihazları ve işitsel implantasyonlar ile bu kayıp büyük oranda giderilebilmektedir.

2.1 İşitsel Beyin sapı İmplantları

Özellikle işitsel implantlar başarılı şekilde ilk implante edildikleri 1979 yılından günümüze geliştirilerek işitme kayıplı bireylerin duyu kayıplarını önemli ölçüde giderecek bir teknolojiye erişmiş durumdadır (House & Hitselberger, 2001). İşitsel implantların öncüsü konumundaki **koklear implantlar (KI)**, temel olarak ileri ve çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan bireylerin iç kulaklarına yerleştirilen elektrot dizisi vasıtasıyla elektrik sinyali gönderilmesi prensibiyle çalışmaktadırlar. KI'lar çevresel sesleri ve konuşma seslerini dış parça olarak adlandırılan yapı üzerindeki mikrofonlar ile toplayarak ses/konuşma işlemcisine göndererek filtreleyip işler, sonrasında ise oluşturulan sinyali elektrik sinyaline dönüştürerek iç kulakta yer alan elektrotlara gönderirler. İç kulağa gönderilen elektrik sinyali 8. Kranial sinir adı da verilen vestibülokoklear sinir yardımıyla beyin sapı ve talamusta yer alan işitsel yolları geçerek beyinde temporal lobda yer alan işitsel kortekse ulaşır ve burada işlenir.

Ancak işitme kaybının tek bir türü bulunmamaktadır. Etiyolojisi farklı olan birçok işitme kaybı olduğu gibi işitme kaybının türü ve derecesi de değişmektedir. Bu sebeple KI'lar her işitme kayıplı birey için kullanılabilir cihazlar olmaktan çok uzaktırlar. Örneğin işitsel sinyalin beyine gönderildiği 8. kranial sinir üzerinde tümör oluşmasına neden olan Nörofibromatozis tip 2 (NF2) hastalarında tümörün cerrahi operasyon ile alınması neticesinde iç kulak herhangi bir hasar almamış olmasına rağmen işlevini yerine getiremez ve NF2 hastalarında işitmenin yeniden kazandırılması için KI'lar kullanılamaz. Bu ve benzeri durumlarda işitme engelli bireylere **işitsel beyin sapı implantları (İBİ/Auditory Brainstem Implants- ABI)** uygulanır. Bu implantlar KI'lardan elektrodun yerleştirildiği bölge olarak farklılaşırlar. İşitsel beyin sapı implantları tüm kulak yapılarını (dış-orta-iç) by-pass ederek işitme sinirinin (8. Kranial sinir) kulaktan çıktıktan sonra merkezi sinir sistemine bağlandığı yer olan Cochlear Nucleus (CN) denilen beyin sapı bölgesine yerleştirilmektedirler. Fonksiyonel olarak KI'ların çalışma prensibiyle aynı şekilde çalışmalarına rağmen yapılan

araştırmalar, işitsel beyin sapı implantı kullanıcılarının odyolojik çıktıları ve konuşmayı anlama skorlarında, KI kullanıcılarının ve tipik gelişim gösteren akranlarının oldukça gerisinde kaldığını göstermektedir (Sennaroğlu ve diğerleri, 2016a; Sennaroğlu ve diğerleri, 2016b; Eisenberg ve diğerleri, 2018; Sung ve diğerleri, 2018).

2.2 İşitsel Beyin sapı İmplantlar ile Koklear İmplantlar Arasındaki Farklılıklara Yol Açan Nedenler

İşitsel beyin sapı implantı kullanıcılarının KI kullanan akranlarının odyolojik ve konuşmayı anlama skorlarında geride kalmasının birçok nedeni bulunmaktadır. İlk olarak KI'lar, işitsel beyin sapı implantlarına göre daha erken yaşlarda uygulanmaktadır, erken yaşlarda KI uygulanan işitme engelli bireylerin konuşma ve dinleme becerilerinin daha geç yaşlarda KI olanlara göre iyi durumda olduğu bilinmektedir (Boons ve diğerleri, 2013). İkinci olarak KI'lar yerleştirildikleri kokleanın tonotopik yapısından yararlanarak spesifik frekansları uyurabilecek imkana sahipken işitsel beyin sapı implantlarının yerleştirildiği Cochlear Nucleus bölgesinde bu imkândan yararlanılamamaktadır. Tonotopik organizasyon temel olarak iç kulaktaki tüsü hücrelerin belirli frekans aralıklarına duyarlı olmaları anlamına gelmekte olup tonotopik organizasyonun işitsel sistemin diğer bölgelerinde de olduğu varsayılmaktadır (Saenz& Langers, 2014). Bu açıdan bakıldığında KI'lar konuşma sesleri ve genel olarak tüm sesleri frekansif özelliklerine göre iletmede işitsel beyin sapı implantlarına göre daha avantajlı durumdadırlar (Long ve diğerleri, 2005). Bunların yanı sıra etiyolojik nedenler ve işitsel beyin sapı implantlarının uygulanacağı bölgeye yönelik cerrahi müdahaleler ve müdahalenin türü de konuşma skorlarına etki eden önemli bir faktör olarak yer almaktadır (Shannon, 2014, syf. 540).

Görüleceği üzere işitsel beyin sapı implantlarının verimli olarak çalışabilmesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Ancak bu faktörler arasında bazı işitsel yolların ve merkezlerin by-pass edilmesi ya da bu bölgelerin etkili kullanılamaması önemli bir etken olarak yer almaktadır. Colletti ve Shannon (2005) işitsel beyin sapı implantlarının KI'lara göre daha az etkili çalışmasının gerekçesi olarak, işitsel beyin sapı implantlarının sinyal göndermek için takip etmiş olduğu yollara dikkat çekerek işitsel sistemin bir bütün olarak çalıştığına vurgu yapmışlardır. Sistemin herhangi bir parçasının atlanması ya da etkili olarak kullanılmaması doğal olarak çeşitli sorunlara yol açabilmektedir, işitsel beyin sapı implantlarında da bu durum konuşma seslerinin anlaşılabilirliğinin düşük olması şeklinde gerçekleşmektedir. Coez ve arkadaşlarının (2009) yapmış olduğu bir araştırmada işitsel beyin sapı implantı kullanıcılarının, beyinde insan seslerinin işlenmesinden sorumlu olan superior temporal sulcus bölgelerinin, uyaranlarla (insan sesleriyle) tipik gelişim gösteren bireylere göre daha az aktif hale geldiği gözlenmiştir. Yani işitsel beyin sapı implantlarının konuşma seslerinin beyine aktarılmasını sağlamak konusunda oldukça düşük performans sergiledikleri ortaya konulmuştur. Bu ve benzeri araştırmaların da ortaya koyduğu gibi işitsel beyin sapı implantları işitsel yollar üzerinde yer alan merkezleri ve bu merkezlerin sağlamış olduğu geri besleme mekanizmalarını tam olarak kullanamadıkları için konuşmanın anlaşılabilirliği skorlarına olumlu yönde katkı sağlayamamaktadırlar.

İşitsel beyin sapı implantlarının verimliliğinin artırılabilmesi için elektrotların geliştirilip değiştirilmesi (Otto ve diğerleri, 2008), elektrotun yerleştirildiği bölgenin değiştirilmesi -elektrotun Cochlear Nucleus yerine Inferior Colliculus adlı bölgeye yerleştirilmesi- (Lim ve diğerleri, 2009), işitsel beyin sapı implantlarının odyolojik ayarlarının

algoritmik olarak iyileştirilmesi (Long ve diğerleri, 2005) gibi girişimler de istenilen sonuçların elde edilmesi için yeterli olmamıştır. Sonuç olarak işitsel beyin sapı implantları konuşma seslerinin anlaşılmasında etkisiz kalmakta, özellikle gürültülü ortamlarda implant kullanıcıları implantın sağlayabileceği olası faydalardan yeterince yararlanamamaktadır.

3. Çözüm

Tipik işiten bireylerde işitme sistemi kulak ve alt yapılarından gönderilen sinyalin işlenmesinin yanı sıra işitsel korteks ve beyin sapından gelen geri besleme sinyallerinden de faydalanmaktadır. Bu geri besleme yolları/sistemleri bir ya da birden fazla alanda alt/üst sistemlere bilgi vererek işitmenin doğal olarak gerçekleşmesine önemli düzeyde katkı sağlarlar. Daha önce de belirtildiği gibi işitme engelli bireylerde bu sistemler, kullanılan işitme cihazının/implantlarının yapısı gereği aktif olarak kullanılamazlar. Bu durum da özellikle implantasyonun yapıldığı yerden dolayı işitsel beyin sapı implantlarında konuşma seslerinin işitsel kortekse iletilmesinde sıkıntıların yaşanması şeklinde kendisini göstermektedir. Oysa yapılan araştırmalar beyin sapında yer alan işitsel çekirdeklerin/yolakların konuşma seslerinin anlaşılması, seslerin yer yön tayini, sesin iki kulağa varışının zamansal olarak hesaplanması ve benzeri birçok konuda önemli görevler üstlendiğini göstermektedir (Terreros, & Delano, 2015). Örneğin beyin sapında yer alan çekirdeklerden olivary çekirdeğinde yer alan superior olivary kompleksinden (SOC) çıkan sinirler iç kulaktaki tüysü hücrelere bağlanmakta yüksek seslerde oluşabilecek akustik travmalara karşı işitme sistemini korumaktadır. SOC böylelikle hem iç hem de dış tüy hücreleriyle etkileşime girerek belirli frekans aralıklarında işitsel uyarımı azaltmakta, bu geri bildirim de kalabalık bir odada konuşma sesleri ile çevresel gürültü gibi birbirleriyle rekabet eden uyanların olduğu yerlerde dikkatin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (Moore, 2000; Vetter, 2015; Paul & Das, 2021).

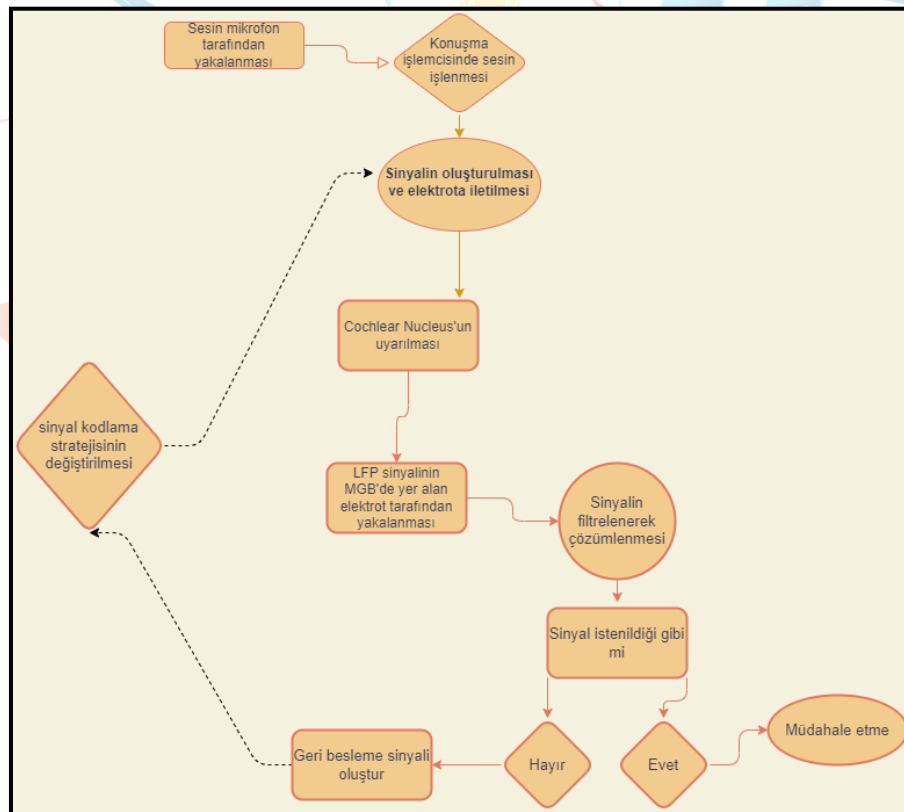
Görüleceği üzere işitsel sistem kendi iç dinamiklerini dış etkenlere karşı koruyacak yapılara sahip olduğu gibi sınırlı düzeyde olan kaynakları (örneğin “dikkat”) etkili şekilde kullanabilecek yönlendirici geri besleme mekanizmalarına sahiptir. Bu ve benzeri mekanizmalardan yoksun işitsel beyin sapı implantlarına eklenecek kapalı devre (closed loop) geri besleme sistemleri, işitsel beyin sapı implantı kullanan bireylerin işitsel deneyimlerini özellikle konuşma seslerinin anlaşılabilirliğinin arttırmakta bir çözüm olarak yer almaktadır.

Uygulanacak çözüm 4 ana parça/araç içermektedir: (A) Beyin sapından gelecek sinyalleri yakalayacak çok kanallı mikro elektrot, (B) beyin sapına elektriksel uyarımı iletecek çok kanallı elektrot, (C) elektrotlardan gelen/gönderilen sinyallerin işleneceği modülleri, dış çevreden sesleri toplayacak çok yönlü mikrofonu ve pil ünitesini içeren dış parça, (D) dış parçadaki sinyal işleme modülleri ile elektrotlar arasındaki kablosuz bağlantıyı sağlayan RF alıcı-verici parçaları.

İşitsel beyin sapı implantları için bir geri besleme sistemi kurulabilmesi için şu adımların izlenmesi gerekmektedir. (1) Öncelikli olarak işitsel beyin sapı implantı elektrotunun ve geri besleme sisteminde sinyal izleme için kullanılacak mikro elektrotun yerleştirileceği bölgenin belirlenmesi, (1a) işitsel beyin sapı implantı elektrotunun standart bir prosedür olarak beyin sapında yer alan Cochlear Nucleus bölgesine yerleştirilmesi, (1b) sinyal izleme mikro elektrotunun işitsel talamus bölgesinde yer alan Medial Geniculate Body’ye yerleştirilmesi, (2) anatomik bölgelere yerleştirilen elektrotların dış parçada yer alan işlemcilerle entegrasyonu, (2a) sinyal izleme mikro elektrotunun dış parçada yer alan işlemci ile entegrasyonu, (2b) işitsel

beyin sapı implantının dış parçada yer alan konuşma işlemcisi ile entegrasyonu, (3) dış parçada yer alan sinyal işleme modüllerinin entegrasyonu ve senkronize edilmeleri, (4) dış parçada yer alan modüllerde kullanılacak algoritmaların oluşturulması/kodlama stratejilerinin belirlenmesi, (4a) sinyal izleme mikro elektrotundan gelen sinyallerin filtrelenmesi (4b) işitsel beyin sapı implantı elektrotuna gönderilecek uyarım sinyalinin oluşturulması, (5) sinyal modifikasyonu.

Oluşturulacak geri besleme sisteminin temel olarak şu şekilde çalışması hedeflenmektedir. İlk olarak dış parçada yer alan mikrofondan yakalanan sesler (konuşma sesleri ve çevresel sesler) konuşma işlemcisi tarafından filtrelenip elektrik sinyaline dönüştürülerek Cochlear Nucleus'ta yer alan elektrota iletilir, işitsel beyin sapı implantı elektrotu tarafından iletilen ve seslerin kodlandığı elektrik sinyali beyin sapındaki işitsel merkezleri kullanarak işitsel kortekse çıkmadan önce talamusta yer alan Medial Geniculate Body'den (MGB) geçer, bu aşamada MGB'de yer alan sinyal izleme mikro elektrotu sinyalleri yakalayarak dış parçada yer alan (işlemci ve sinyal işleme algoritmaları/filtrelerinin olduğu) sinyal işleme modülüne iletir. Sinyal izleme mikro elektrotundan iletilen sinyal, analiz edilerek sinyal gürültü oranına (SGO) bakılır, sinyal gürültü oranı düşükse ya da sinyal karakteristiğinde bozulma varsa sinyal düzenleme algoritmaları vasıtasıyla dış parçada yer alan ve işitsel beyin sapı elektrotuna sinyal gönderen işlemciye geri besleme/düzenleme sinyali gönderir. Geri besleme sinyali elektrik sinyaline dönüştürülerek işitsel beyin sapı implantı elektrotu vasıtasıyla yeniden Cochlear Nucleus bölgesine iletilir. Modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan sinyal, konuşma sesleri gürültüden olabildiğince ayrılmış hale getirilerek işitsel kortekse ulaşır. İşitsel kortekse aktarılan sinyal tipik gelişim gösteren ve işitme kaybı olmayan bireylerin doğal olarak ürettiği sinyal karakteristiğine (gürültünün baskılandığı konuşma sesi aralığındaki seslerin ön plana çıkarıldığı) kavuşmuş hale gelir.



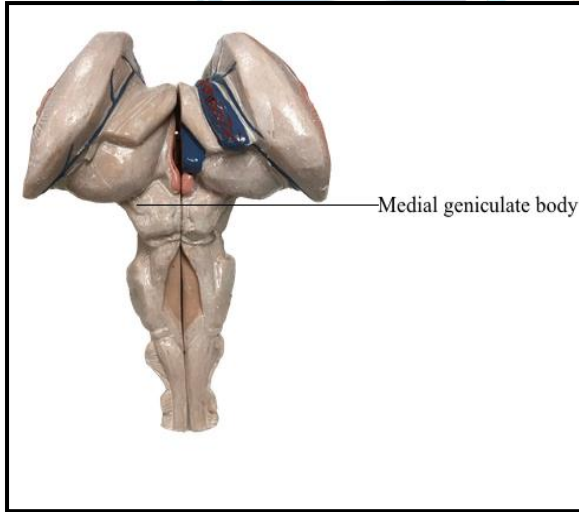
Şema 1 Çözüm akış şeması

4. Yöntem

İşitsel beyin sapı implantlarına geri besleme sistemi kurulabilmesi için öncelikle elektrotların yerleştirileceği bölgelerin belirlenmesi ve belirlenen bölgelerin neden seçildiklerine dair gerekçelendirme yapılması gerekmektedir.

4.1 Elektrotların Yerleştirilecekleri Bölgelerin Seçimi

Tasarlanan sistem içerisinde yer alan sinyal izleme elektrotu, işitsel talamus adı verilen bölgede yer alan Medial Geniculate Body (MGB) adı verilen anatomik lokasyona yerleştirilecektir. Bu bölge, beyin sapında yer alan anatomik yapıların sonlandığı, kortekse çıkan sinir yollarının ise en başında yer almaktadır. Bu sayede MGB beyin sapından gelen işitsel sinyallerin kortekse çıkmadan önceki son lokasyon, kortekse gidecek işitsel sinyaller için ilk geçiş noktası konumundadır (Bartlett, 2013). MGB’de yer alan nöronlar işitsel kortekse çıkan tüm bilginin kontrol edildiği bir geçiş pasajı rolü de üstlenmektedirler (van Zwieten ve diğerleri, 2021). Ayrıca paralimbik yapılar (anterior insula, temporal pole, posterior orbital korteks) reticular nucleus vasıtasıyla MGB’ye bağlanmakta böylelikle MGB, talamusa açılan bir kapı işlevi görerek “gürültü azaltma işlevi” de üstlenmektedir (van Zwieten ve diğerleri, 2021). Ayrıca MGB dorsal, medial ve ventral olmak üzere 3 alt bölgeye ayrılmaktadır, yapılan araştırmalar ventral MGB’nin işitsel bilginin iletilmesinde çekirdek bir rol üstlendiğini diğer bölgelerin (dorsal MGB ve medial MGB) aksine bu bölgenin işitsel olmayan sinyallerde aktif hale gelmediği gözlenmiştir (Bartlett, 2013). Görüleceği üzere MGB beyin sapından gönderilen sinyallerin izlenmesi için korteks öncesinde yer alan en iyi anatomik bölge olarak yer almaktadır bu nedenle (ventral) MGB sinyal izleme elektrotunun yerleştirileceği bölge olarak belirlenmiştir.

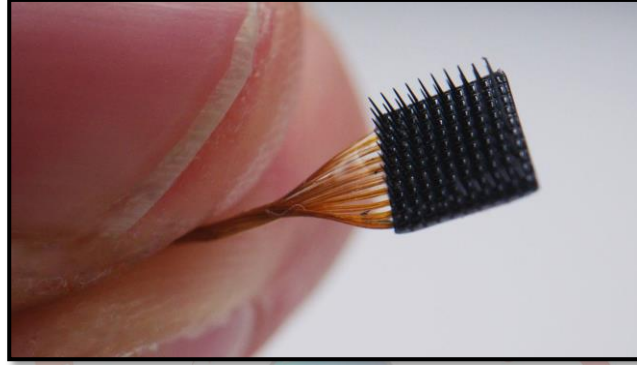


Resim 1 Medial Geniculate Body'nin anatomik lokasyonu

İşitsel beyin sapı implantı elektrotu ise rutin ve standart bir uygulama olarak beyin sapında yer alan ve iç kulaktan gönderilen işitsel sinyali taşıyan 8. Sinirin beyin sapına ilk girdiği bölge olan Cochlear Nucleus'a (CN) yerleştirilmektedir. Bu bölge haricinde yerleştirilen implantlarda hastalarda gözlenen odyolojik bulguların CN'ye yerleştirilen işitsel implantların oldukça gerisinde kaldığı gözlenmiştir (Lim ve diğerleri, 2009). Örneğin Inferior colliculus'a yerleştirilen implantlarda kullanıcıların ses farkındalığını dahi güçlükle kazandığı, neredeyse tamamının konuşmayı anlama ve ayırt etmede oldukça güçlükle karşılaştığı belirtilmiştir (Shannon, 2014; Lim & Lenarz, 2015). Bunların yanı sıra Shannon (2014), Cochlear Nucleus'ta yer alan small cell cap (SCC) bölgesindeki sinir hücrelerinin konuşmayı algılama ve ayırt etmede hayati bir rol üstlendiğini, bu bölgenin implantasyon ya da başka bir nedenle zarar görmesi halinde işitsel beyin sapı implantlarından alınan verimin oldukça düştüğünü söyleyerek, implantların yerleştirilirken SCC bölgesine yakın olması gerektiğini bunun yanında bu bölgenin zarar görmemesi gerektiğini de eklemiştir.

4.2 Elektrotlar ve Özellikleri

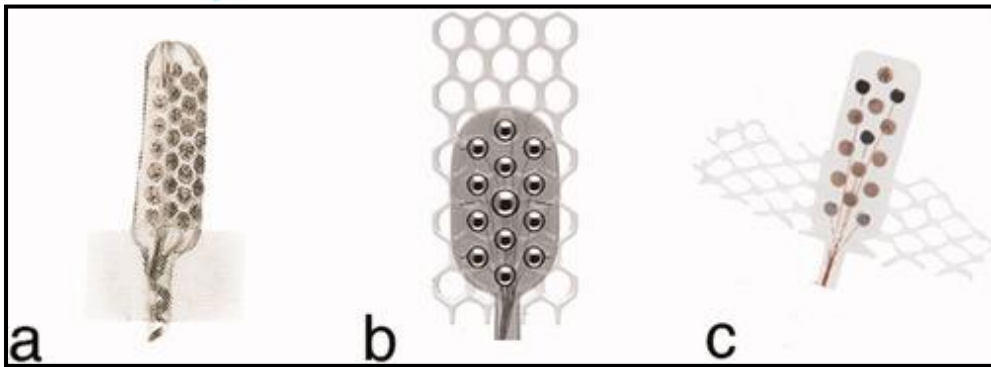
Seçilen bu bölgelerde kullanılacak elektrotlar ve özellikleri büyük önem arz etmektedir. Özellikle MGB'ye yerleştirilecek olan sinyal izleme mikro elektrotu, sinyalin filtrelenmesi, sinyal gürültü oranının artırılması, artefaktların (elektiriksel uyarana bağlı istenmeyen sinyaller) ayıklanması gibi işlemlerin uygulanmasında kullanılacak algoritmaların seçimini doğrudan etkilemektedir.



Resim 2 Blackrock Neurotech Utah Mikro elektrot

Bu çalışma kapsamında sinyal izleme elektrotu olarak Blackrock Neurotech firmasının Utah türü çok kanallı mikro elektrotunun kullanılmasına karar verilmiştir. Çalışmada kullanılacak Utah mikro elektrotu 128 kanala kadar çıkabilen, 1Khz de 400 k Ω empedansa sahip 20 μ m genişliğe sahip Platinyum (Pt) uçlara ve bu uçların takılı olduğu silikon katkı ve parylene- c ile izole edilmiş taşıyıcı şaftlara, yakalanan sinyallerin dış parçalara aktarılmasını sağlayan silikon elastomer kaplı 20 mm-130 mm arasındaki uzunluğa kadar artırılabilen iletken demetine sahiptir. Utah tipi mikro elektrotlar gerek yerleştirilecekleri bölge (MGB) için diğer elektrot tasarımlarından (Microwire, Michigan) farklılaşmaları gerekse 30 seneden fazla süredir klinik çalışmalarda ve deneylerde aktif olarak kullanılmaları nedeniyle daha stabil ve güvenilir bir tercih olarak durmaktadır. Bunun yanı sıra Blackrock Neurotech firmasının Utah mikro elektrotu uyumlu aparatları (hayvan deneylerinde kullanılacak Headstage üniteleri, wireless aktarım modülleri gibi) ürettiği olması da seçilen elektrotun geniş amaçlı kullanılabilmesi konusunda bir avantaj sağlamaktadır.

İşitsel beyin sapı implantı elektrotları ise surface (yüzey) tipi olarak bilinen çok kanallı elektrotlardan oluşmaktadır. Bu elektrot türü farklı firmalar tarafından kanal sayısı değişik olmak kaydıyla standart olarak kullanılmaktadır.

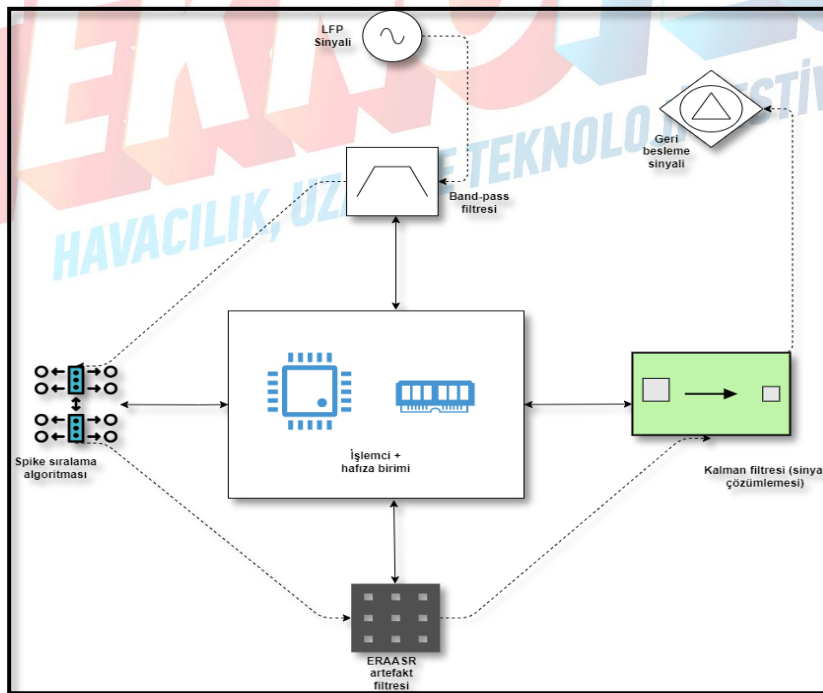


Resim 3 Farklı markalara ait İşitsel Beyin sapı İmplantı elektrotları: a)Cochlear b)Medel c)Neurelec

İşitsel beyin sapı implantların verimliliğini arttırmak için geliştirilen ve yerleştirildiği dokuya ince pinler halinde penetre olan “gömülü elektrotlar” kullanılmış ancak bu elektrotların odyolojik çıktılar olarak herhangi bir fark yaratmadığı bulunmuştur (Otto ve diğerleri, 2008). Bu çalışmada standart olarak tercih edilen çok kanallı surface elektrotu kullanılması planlanmaktadır.

4.3 Sinyal İşleme Modülü ve Algoritmalar

Elektrotlardan gelen ve iletilen sinyallerin filtrelenmesi ve işlenmesi geri besleme sisteminin oluşturulabilmesi için omurga vazifesi üstlenmektedir. Bu işlemler farklı işlemci modüllerinde yine farklı ve kompleks mekanizmalara sahip algoritmalar tarafından sağlanacaktır. Sinyal izleme mikro elektrotundan yakalanan sinyallerin filtrelenmesi ve modifikasyonu bu proje için oldukça zorlayıcı bir etmen olarak durmaktadır. Bu noktada karşılaşılan ve çözülmeyi bekleyen sorunlar şu şekilde sıralanabilir: (a) Sinyal izleme mikro elektrotunun yakaladığı sinyal, elektrotun yerleştirildiği bölgedeki (MGB) nöronlardan alınmaktadır, bu sebeple bu sinyalde işitsel beyin sapı implantından gelen ham sinyal, nöronların kendi oluşturdukları ve Local Field Potential (LFP) adı verilen sinyal ve uyarım nedeniyle oluşan artefaktlar eş zamanlı olarak bulunmaktadır. Öncelikli olarak bu ham sinyalin işlenebilmesi için filtrelenmesi gerekmektedir, (b) filtrelenen sinyalin analiz edilerek olması gerektiği gibi olup olmadığının incelenmesi ve buna bağlı olarak konuşma işlemcisinin olduğu modüle geri besleme sinyalinin gönderilip gönderilmeyeceğine karar verilmesi gerekmektedir. Bu kararın verilebilmesi için “istenilen sinyal” (olması gereken sinyal: gürültüden mümkün olduğunca arındırılmış konuşma sesi frekanslarının baskın hale getirildiği sinyal) ve halihazırdaki sinyali kıyaslayabilecek algoritmalara ihtiyaç duyulmaktadır, (c) geri besleme sinyalinin alınmasından sonra işitsel beyin sapı elektrotuna gönderilecek modifiye edilmiş sinyalin iyileştirilmesini/düzenlenmesini sağlayacak sinyal kodlama stratejilerine/algoritmalarına da gereksinim vardır.



Şema 2 Sinyal işleme modülü şematik gösterimi

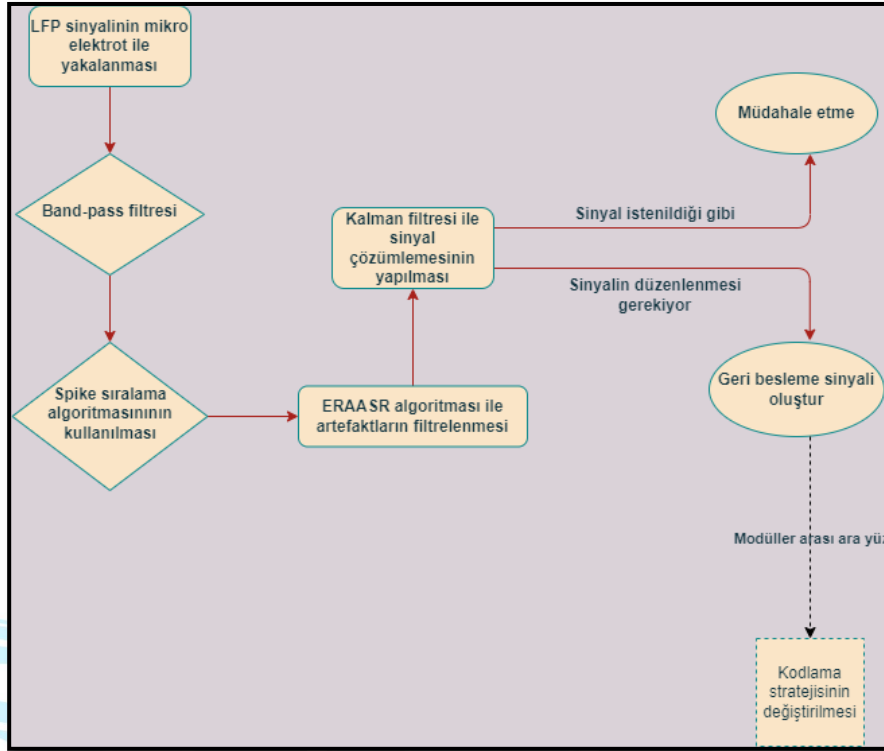
İlk aşamadaki problemin (a) iki aşamada çözülmesi planlanmaktadır: sinyal izleme elektrotunun yakalamış olduğu sinyal büyük oranda Local Field Potential (LFP) karakteristiği taşımaktadır. Bu sinyal karakteristiğinin içerisinde nöronların ateşlenmesinden oluşan voltaj yükselişini/elektriksel atımı (spike) alabilmek için bant geçiren filtre (band-pass filter) kullanılacaktır. Bant geçiren filtreler temel olarak belirlenen frekans aralığındaki sinyalin geçmesini geri kalan sinyalin ise filtrelenmesini sağlayarak çalışmaktadırlar. Bu aşamada band-pass filtresi alt limitte LFP'lerin çalışma frekansı olan 200 Hz'e, üst limitte ise nöronların elektriksel atım (spike) maksimum çalışma frekansı olan 10.000 Hz'e ayarlanacaktır. Böylelikle band-pass filtresinden geçen sinyalin içeriğinden elektriksel atımlar çekilebilecek hale gelecektir.

Band-pass filtresinden geçen sinyaller içerisinde çok sayıda nörondan gelen elektriksel atım (spike) barındırmaktadır ve bu atımların çözümlenebilmesi için atımların sıralanması/düzenlenmesi gerekmektedir. Atımların sınıflandırılmasında ise Toosi ve diğerlerinin (2021) geliştirmiş olduğu otomatik spike sıralama algoritması kullanılacaktır. Bu algoritma yanlışlıkla yakalanan elektriksel atımların ayıklanması, simetrik olmayan kümelenme problemini ortadan kaldırması ve kayıp elektriksel atım (spike) sorunlarını daha az hesaplama gücüne ihtiyaç duyarak (skew-t dağılımını kullanarak) çözmesi nedeniyle tercih edilmiştir. Elektriksel atımların sıralanıp kümelenmesinden sonra çözümlenebilirlik yapabilmek ve sinyal modifikasyonuna başlayabilmek için çözümlenebilirlik algoritmalarının kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun hemen öncesinde elektriksel uyarımın yaratmış olduğu artefaktların filtrelenebilmesi için ERAASR (Estimation And Removal Of Array Artifacts Via Sequential Principal Components Regression) algoritması kullanılacaktır. Bu algoritma, işitsel beyin sapı implantı elektrotundan yapılan elektriksel uyarım nedeniyle oluşan artefaktların filtrelenebilirliğini herhangi bir ek donanıma ihtiyaç duymadan çalıştırmaktadır. Algoritma temel bileşenler regresyonunu kullanarak tahmine dayalı artefakt filtreleme işlemi gerçekleştirmektedir. Böylelikle hem elektriksel uyarımın hem de sinyal izleme işleminin eş zamanlı yapıldığı durumlarda etkin bir sinyal modifikasyonunu en az artefakt etkisiyle gerçekleştirilebilmektedir (O'Shea & Shenoy, 2018).

(b) Filtrelenen sinyalin analiz edilerek olması gerektiği gibi olup olmadığının incelenmesi ve buna bağlı olarak konuşma işlemcisinin olduğu modüle geri besleme sinyalinin gönderilip gönderilmeyeceğine karar verilmesi için sinyalin çözümlenmesi gerekmektedir. LFP (Local Field Potential) temelli sinyalleri çözümlenmede birçok algoritma kullanılsa da Kalman filtresi bu algoritmalar içerisinde oldukça yüksek verimlilikle çalışması nedeniyle diğerlerinden ayrılmaktadır (Brandman & Hochberg, 2016, syf. 249). Günümüzde geliştirilen Kalman filtreleri ile daha az hesaplama gücü ve düşük karmaşıklıkla filtreleme yapmak mümkündür (Asgharpour ve diğerleri, 2021). Kalman filtresi temel olarak gizli Markov modeli olarak çalışmaktadır böylelikle sinyal çözümlenmeye dair olabilecek en iyi tahminleri, sistemin önceki durumu ile halihazırdaki durumunu birleştirerek üretir. Böylelikle bu filtre algoritmasının kullanımı ile sistemin önceki durumu ile olması gereken durumu arasında bir karşılaştırma yapmak mümkün olmaktadır bu nedenle sinyal çözümlenmesinde Kalman filtre algoritmasının kullanılması planlanmaktadır.

(c) Kalman filtresi ile yapılan sinyal çözümlenmesi sonrasında ortaya çıkan işlenmiş sinyalde konuşma seslerinin olduğu frekans aralıkları gürültü ve artefaktların filtrelenmiş olmasına rağmen belirgin değilse işitsel beyin sapı implantının konuşma işlemcisine sinyal

kodlama stratejisinin değiştirilmesine/geliştirilmesine yönelik geri besleme gönderilir. Geri besleme sinyalinin içeriğine göre işitsel beyin sapı implantının konuşma işlemcisi modülünde sinyal kodlama stratejisi seçimi gerçekleştirilir.



Şema 3 Geri besleme oluşturma şeması

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Projemiz standart çalışan İşitsel Beyin sapı İmplantı sahibi kullanıcılarının işitsel deneyimlerini iyileştirmeyi amaçlayan literatürde benzeri bulunmayan bir tasarım içermektedir. Tasarımın en önemli özelliği gerçek zamanlı sinyal izleme gerçekleştirebilmek için uygun anatomik yapılara mikro elektrot yerleştirerek geri besleme özelliği oluşturmaktır. Bunun yanı sıra sistem, geri besleme özelliği sayesinde dışarıdan müdahaleye gerek kalmaksızın kendini düzenleyebilmektedir. Böylelikle standart işitsel beyin sapı implantlarından hem işlevsel olarak hem de pratikte sağlayabileceği katkılar olarak büyük oranda farklılaşmaktadır.

Ayrıca tasarımıımız tipik işiten bireylerdeki işitme sisteminde doğal olarak var olan geri besleme sistemlerine benzer bir sistemi kurmayı hedefleyerek, doğal işitmenin, işitsel beyin sapı implantı kullanıcılarında biyomimetik olarak gerçekleştirilmesini de hedeflemektedir. İşitsel sistemin kendi düzenleme mekanizmalarını kullanmayı hedefleyen algoritmalar koklear implantlar için geliştirilmesine (Lopez-Poveda ve diğerleri, 2020) rağmen tasarımıımızdaki gibi gerçek zamanlı sinyal modifikasyonu ve donanımsal olarak farklılaşan tasarımlar işitsel implant sistemleri için bulunmamaktadır.

Geri beslemeyle sinyal düzenlemeye yönelik closed-loop sistemleri derin beyin uyarımı (Deep Brain Stimulation -DBS) cihazlarında kullanılıyorsa da benzeri sistemlerin işitsel implant sistemleri üzerinde kullanımı bulunmamaktadır (Hosain ve diğerleri, 2014). Closed-loop DBS sistemleri genel olarak korteks ve korteks altı anatomik bölgeler için tasarlanmış olup özellikle Parkinson hastalığının semptomlarının (tremor gibi) giderilmesinde ekseriyetle palyatif tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Bouthour ve diğerleri, 2019).

6. Uygulanabilirlik

Proje ön değerlendirme raporunun hazırlanması ile “temel ilkelerin gözlenmesi ve raporlanması” şartını sağlayarak THS 1 seviyesini tamamlamış, detay raporunun hazırlanmasıyla birlikte de “teori ve bilimsel prensiplerin ortaya konulmasını, belirli bir uygulama alanındaki konseptin tanımlanmasını tamamladığı, uygulamaların karakteristik özelliklerini tanımladığı, yeni konsept, fiziksel ve matematiksel prensiplerin analitik olarak gösterilmiş olması” şartlarını karşılayarak THS 2 aşamasını tamamlamaktadır. THS3 ve üzeri seviyeler için gerçekleştirilecek hazırlıklar ise Tablo 1 de gösterilmektedir.

THS Seviyesi	Yapılacak hazırlıklar	Planlanan Süre
THS 3	Sinyal işleme modüllerindeki algoritmaların MATLAB’de simülasyonu ve senkronizasyonu	3 AY
THS 4	Donanımların modüller halinde entegre edilmesi ve sinyal düzenleme algoritmalarıyla birlikte sinyal simülasyonunda test edilmeleri	3 Ay
THS 5	Donanım ve algoritmaların eş güdümlü ve gerçek zamanlı çalışabilmeleri için uyum testlerinin gerçekleştirilmesi	1 Ay
THS 6	İnsan denekle klinik deneylerden önce, sistem komponentlerinin biyoyum testlerinin hayvan denekler üzerinde gerçekleştirilmesi	6 Ay
THS 7	İnsan denekle klinik deneylerin başlatılması	12 Ay
THS 8	Sertifikasyon onay süreçlerinin tamamlanması	6 Ay
THS 9	Ürünün ticarileştirilmesi ve finansal planlamaların tamamlanması	6 Ay

Tablo 1 THS seviyeleri ve planlanan süreler

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Ürün	Adet	Fiyat	Kullanılacağı THS Aşaması
Blackrock Neurotech Utah Microelectrod Array (Pt)	1	37.656 TL (2500 USD)	THS 3 ve Sonrası
Omnetic	1	3.764 TL (250 USD)	THS 3 ve Sonrası
Nucleus ABI541 Auditory Brainstem Implant	1	102.000 TL (6775 USD)	THS 3 ve Sonrası
Qualcomm Snapdragon 888 (SM8350) Chipset	1	7587 TL (503 USD)	THS 3 ve Sonrası
Elektronik devre ve sarf malzemeleri	Muhtelif	5000 TL	THS 3 ve Sonrası
	Toplam	151.007 TL	

Tablo 2 Birim maliyet

Uygulanacak prosedür	Uygulayacak Takım Üyesi	Uygulama Süresi
Projede kullanılacak donanımın satın alınması	Damla Cumalı	3 ay (Gümrük Uygulamaları nedeniyle +3 ay opsiyonlu)
Sinyal işleme modülünün oluşturulması	Emre Cumalı	1 ay
Sinyal Algoritmalarının Matlab'de simülasyonu ve test edilmesi	Emre Cumalı	1 ay
Sinyal modülü ve beyin sapı implantı modüllerinin entegrasyonu	Emre Cumalı Damla Cumalı	1 ay
Entegrasyonu tamamlanan modüllerin senkronizasyonu ve test edilmeleri	Emre Cumalı	1 ay
Klinik deneyler için etik izinlerin alınması deneylerin tasarımlarının hazırlanması	Damla Cumalı	Etik kurula onayına bağlı olarak (>1 ay)

Tablo 3 Proje zaman planlaması

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar)

Proje işitsel beyin sapı implantı kullanıcılarının yaşamış olduğu zorluklar gözetilerek tasarlanmıştır. İşitsel beyin sapı implantlarının Nörofibromotosis tip 2, koklear ossifikasyonu, ileri otoskleroz, complete labyrinthine aplazisi, koklear aplazisi, koklear apeertür aplazisi, IAC (Internal auditory canal) aplazisi ve aplastik koklear gibi koklear implant kullanmaya uygun olmayan sendrom ve anomaliler üzerinde de etkili olarak kullanıldığı bilinmektedir (Sennaroglu & Ziyal, 2012). Bu açıdan bakıldığında oluşturulmuş olan tasarım, çeşitli anomali ve sendroma sahip, işitsel beyin sapı implantı olmaya aday işitme engelli bireylere uygulanabilecektir.

9. Riskler

Projenin gerçekleştirilebilmesinde karşılaşılabilecek riskler 5'li risk matrisi oluşturularak hesaplanmıştır, oluşabilecek problemin gerçekleşme olasılığı (1-5), yaratacağı etki değeriyle (1-5) çarpılarak risk puanı elde edilmektedir. En yüksek risk puanı 25 en düşük risk puanı 1 olacak şekilde olası riskler bir araya getirilerek değerlendirilmiştir. Buna göre, kur farkının proje süresince artması bu sebeple gerekli donanımın alınmasını zorlaştırma durumu 20 puan, insan deneylerinde cerrahi müdahaleye bağlı komplikasyonların gelişmesi durumu 16 puan, kullanılacak malzemelerin çalışmaması ya da ürünlerin arıza çıkarma durumu ise 9 puan olarak hesaplanmıştır. Düşük risk puanına sahip grubundaki olası sorunlar (risk puanı <5) değerlendirmeye alınmamıştır.

RİSK KONTROL MATRİSİ

O L A S I L I K	Çok Yüksek (Kesinlikle)	5	5	10	15	20	25
	Yüksek (Büyük Olasılıkla)	4	4	8	12	16	20
	Orta (Mümkün)	3	3	6	9	12	15
	Düşük (Muhtemelen)	2	2	4	6	8	10
	Çok Düşük (Nadir)	1	1	2	3	4	5
		1	2	3	4	5	
		Çok Düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok Yüksek	

E T K İ

Çok Yüksek ■ Yüksek ■ Orta ■ Düşük ■ Çok Düşük ■

Tablo 4 Risk kontrol matrisi

Kur farkı artışına bağlı finansal problemlerin çözümü için kitle fonlaması (crowdfunding) modellerinin kullanılması düşünülmektedir. Başlangıçta planan bütçenin aşılması ya da aşılabacağı belli olması durumunda proje için gereken finansal kaynakların %60 bağış karşılığı kitlesel fonlama (Donation Based Crowdfunding) %40 oranında ise pay bazlı kitlesel fonlama ile karşılanması planlanmaktadır. Cerrahi müdahalelerde meydana gelebilecek komplikasyonlar nedeniyle meydana gelecek sorunlarda destek alabilmek adına projeden bağımsız olarak çalışan Beyin, Omurilik ve Sinir cerrahlarından oluşan en az üç kişilik danışma kurulu oluşturularak alternatif cerrahi metotlar üzerinden çözüm önerileri alınacaktır, proje kapsamında kullanılacak malzemelerle ilgili yaşanacak sorunlar için sorumlu firmadan yedek parça temin süresi, parça değişim süresi gibi bilgiler temin edilerek yaşanacak aksaklıklarda projenin ne kadar süre aksaklığa uğrayabileceği hesaplanacaktır. Projede teknoloji hazırlık süresi aşamaları için belirlenen zamanın ½'si oranında süre aşılmadığı sürece alternatif firma ve marka tercihlerine gidilmeyecektir.

10. Kaynaklar

- Asgharpour, M., Foodeh, R., & Daliri, M. R. (2021). Regularized Kalman filter for brain-computer interfaces using local field potential signals. *Journal of Neuroscience Methods*, 350, 109022.
- Bartlett, E. L. (2013). The organization and physiology of the auditory thalamus and its role in processing acoustic features important for speech perception. *Brain and language*, 126(1), 29-48.
- Boons, T., Brokx, J., Frijns, J., Philips, B., Vermeulen, A., Wouters, J., & Van Wieringen, A. (2013). Newborn hearing screening and cochlear implantation: impact on spoken language development. *B-ENT*, 9(Suppl 21), 91-8.
- Bouthour, W., Mégevand, P., Donoghue, J., Lüscher, C., Birbaumer, N., & Krack, P. (2019). Biomarkers for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease and beyond. *Nature Reviews Neurology*, 15(6), 343-352.
- Brandman, D. M., & Hochberg, L. R. (2016). Brain computer interfaces. *Neurobionics: The Biomedical Engineering of Neural Prostheses: The Biomedical Engineering of Neural Prostheses*, 231-263.
- Coez, A., Zilbovicius, M., Ferrary, E., Bouccara, D., Mosnier, I., Ambert-Dahan, E., ... & Sterkers, O. (2009). Processing of voices in deafness rehabilitation by auditory brainstem implant. *Neuroimage*, 47(4), 1792-1796.
- Colletti, V., & Shannon, R. V. (2005). Open set speech perception with auditory brainstem implant?. *The Laryngoscope*, 115(11), 1974-1978.
- Eisenberg, L. S., Hammes Ganguly, D., Martinez, A. S., Fisher, L. M., Winter, M. E., Glater, J. L., ... & Los Angeles Pediatric ABI Team. (2018). Early communication development of children with auditory brainstem implants. *The Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 23(3), 249-260.
- Hosain, M. K., Kouzani, A., & Tye, S. (2014). Closed loop deep brain stimulation: an evolving technology. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 37(4), 619-634.
- House, W. F., & Hitselberger, W. E. (2001). Twenty-year report of the first auditory brain stem nucleus implant. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 110(2), 103-104.
- Lim, H. H., & Lenarz, T. (2015). Auditory midbrain implant: research and development towards

a second clinical trial. *Hearing research*, 322, 212-223.

Lim, H. H., Lenarz, M., & Lenarz, T. (2009). Auditory midbrain implant: a review. *Trends in amplification*, 13(3), 149-180.

Long, C. J., Nimmo-Smith, I., Baguley, D. M., O'Driscoll, M., Ramsden, R., Otto, S. R., Axon, P. R., & Carlyon, R. P. (2005). Optimizing the clinical fit of auditory brain stem implants. *Ear and hearing*, 26(3), 251–262. <https://doi.org/10.1097/00003446-200506000-00002>

Lopez-Poveda, E. A., Eustaquio-Martín, A., Fumero, M. J., Gorospe, J. M., López, R. P., Revilla, M. A. G., ... & Stohl, J. S. (2020). Speech-in-noise recognition with more realistic implementations of a binaural cochlear-implant sound coding strategy inspired by the medial olivocochlear reflex. *Ear and hearing*, 41(6), 1492.

Moore, J. K. (2000). Organization of the human superior olivary complex. *Microscopy research and technique*, 51(4), 403-412.

O'Shea, D. J., & Shenoy, K. V. (2018). ERAASR: an algorithm for removing electrical stimulation artifacts from multielectrode array recordings. *Journal of neural engineering*, 15(2), 026020.

Otto, S. R., Shannon, R. V., Wilkinson, E. P., Hitselberger, W. E., McCreery, D. B., Moore, J. K., & Brackmann, D. E. (2008). Audiologic outcomes with the penetrating electrode auditory brainstem implant. *Otology & Neurotology*, 29(8), 1147-1154.

Paul, M. S., & Das, J. M. (2021). Neuroanatomy, Superior and Inferior Olivary Nucleus (Superior and Inferior Olivary Complex) [Updated 2021 Jul 31]. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542242/>

Saenz, M., & Langers, D. R. (2014). Tonotopic mapping of human auditory cortex. *Hearing research*, 307, 42-52.

Sennaroglu, L., & Ziyal, I. (2012). Auditory brainstem implantation. *Auris Nasus Larynx*, 39(5), 439-450.

Sennaroglu, L., Sennaroglu, G., Yücel, E., Bilginer, B., Atay, G., Bajin, M. D., ... & Ziyal, I. (2016b). Long-term results of ABI in children with severe inner ear malformations. *Otology & Neurotology*, 37(7), 865-872.

Sennaroglu, L., Colletti, V., Lenarz, T., Manrique, M., Laszig, R., Rask-Andersen, H., ... & Polak, M. (2016a). Consensus statement: long-term results of ABI in children with complex inner ear malformations and decision making between CI and ABI. *Cochlear Implants International*, 17(4), 163-171.

Shannon, R. V. (2014). Adventures in bionic hearing. In *Perspectives on Auditory Research* (pp. 533-550). Springer, New York, NY.

Sung, J. K. K., Luk, B. P. K., Wong, T. K. C., Thong, J. F., Wong, H. T., & Tong, M. C. F. (2018). Pediatric auditory brainstem implantation: impact on audiological rehabilitation and tonal language development. *Audiology and Neurotology*, 23(2), 126-134.

Terreros, G., & Delano, P. H. (2015). Corticofugal modulation of peripheral auditory responses. *Frontiers in systems neuroscience*, 9, 134.

Toosi, R., Akhaee, M. A., & Dehaqani, M. R. A. (2021). An automatic spike sorting algorithm based on adaptive spike detection and a mixture of skew-t distributions. *Scientific Reports*, 11(1), 1-18.

van Zwieten, G., Roberts, M. J., Schaper, F. L. W., Smit, J. V., Temel, Y., & Janssen, M. L. (2021). Noise-induced neurophysiological alterations in the rat medial geniculate body and

thalamocortical desynchronization by deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 125(2), 661-671.

Vetter, D. E. (2015). The Mammalian Olivocochlear System—A Legacy of Non-cerebellar Research in the Mugnaini Lab. *The Cerebellum*, 14(5), 557-569.

World Health Organisation. (2021). World Report on Hearing. <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/highlighting-priorities-for-ear-and-hearing-care>

