

This is the peer reviewed version of the following article: Vansteensel et al, Neuropraxis (2018) 22, which has been published in final form at doi: 10.1007/s12474-018-00189-w . This article may be used for non-commercial purposes.

Een hersen-implantaat voor communicatie

Mariska J Vansteensel, Erik J Aarnoutse, Zac V Freudenburg en Nick F Ramsey

Brain Center Rudolf Magnus, UMC Utrecht, Afdeling Neurologie en Neurochirurgie

Corresponderend auteur:
Dr. Mariska J Vansteensel
Brain Center Rudolf Magnus
UMC Utrecht
Afdeling Neurologie en Neurochirurgie
Universiteitsweg 100
3584 CG Utrecht
m.j.vansteensel@umcutrecht.nl

Samenvatting

Locked-In Syndroom (LIS) is een situatie waarin iemand wel bij bewustzijn is, maar niet kan bewegen en niet kan spreken. Dit kan veroorzaakt worden door bijvoorbeeld een hersenstaminfarct of door neurodegeneratieve aandoeningen zoals Amyotrofe Laterale Sclerose. Ondanks de ernstige verlamming zijn de cognitieve vermogens bij LIS veelal intact. Brain-Computer Interfaces (BCIs) zijn apparaten die gebruik maken van de hersensignalen om bijvoorbeeld computers of communicatiehulpmiddelen te bedienen. Omdat er, in tegenstelling tot bestaande communicatiehulpmiddelen, geen spier-controle nodig is om een BCI te gebruiken, worden BCIs gezien als een mogelijke oplossing voor de communicatieproblemen van mensen met LIS. In dit artikel bespreken wij een recente doorbraak op het gebied van *volledig implanteerbare* BCIs, waarbij een vrouw met LIS door ALS in staat is om, met hoge betrouwbaarheid, en weliswaar beperkte snelheid, haar communicatie-hulpmiddel te bedienen via gemeten hersensignalen. Door te proberen haar hand te bewegen, genereert ze elektrische veranderingen in het hersensignaal, die vertaald worden in een knopdruk waarmee ze de gewenste letters en woorden selecteert. Hiermee is zij de eerste ter wereld die zelfstandig thuis een implanteerbare BCI gebruikt voor communicatie. Het apparaat voldoet aan veel eisen die gebruikers van BCIs en communicatiehulpmiddelen stellen en heeft daarmee de potentie om substantieel bij te dragen aan de kwaliteit van leven van mensen met LIS.

Trefwoorden

Locked-In Syndroom, Brain-Computer Interface, Communicatie, Kwaliteit van Leven, Implantaat

Inleiding

Progressieve neurodegeneratieve ziekten zoals Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS), maar ook gebeurtenissen zoals een hersenstaminfarct, kunnen leiden tot een toestand van volledige verlamming waarbij de cognitieve vermogens gespaard blijven. Deze situatie, waarin iemand niet of nauwelijks in staat is een gesprek te starten of te onderhouden, en dus effectief opgesloten zit in het eigen lichaam, heet het 'Locked-In Syndroom' (LIS). In typische gevallen ('*Klassiek LIS*' [1]) is het wel mogelijk om de ogen te bewegen of te knippen en deze laatste functionele spierbeheersing kan gebruikt worden voor een basale vorm van communicatie, zoals het beantwoorden van ja/nee vragen. Als er naast oogbewegingen ook andere spierbeweging mogelijk is spreekt men van *Incompleet LIS*. *Compleet LIS* daarentegen betekent dat ook de oogbeweging is aangedaan en iemand geen enkele spier meer kan bewegen [2]. Het aantal mensen met LIS wereldwijd is onbekend, maar er zijn wel beschrijvingen van de regionale prevalentie van LIS. Voor Frankrijk is deze op 8 patiënten per miljoen geschat [3] en voor Nederland op 7.3 per miljoen [4]. Ons land kent dus ongeveer 120-130 mensen die zich in deze uiterst beperkende situatie bevinden, in meer dan de helft van de gevallen ten gevolge van ALS of een andere neurodegeneratieve aandoening [4].

Brain-computer interfaces (BCIs) zijn apparaten die de hersensignalen uitlezen en bepaalde aspecten ('features') ervan kunnen omzetten in een controle-sigitaal voor apparaten zoals een computer, robotarm of communicatie-hulpmiddel. Deze vorm van directe brein-besturing omzeilt de dysfunctionele aansturing van spieren, en BCIs worden dan ook gezien als een mogelijke oplossing voor bijvoorbeeld de communicatieproblemen van mensen met LIS. Echter, ondanks tientallen jaren aan onderzoek en ontwikkeling zijn BCIs nog niet algemeen beschikbaar voor diegenen die ze nodig hebben, wat in grote mate te wijten is aan de complexiteit van de oplossingen waar onderzoekers zich mee bezighouden, en de vaak middelmatige betrouwbaarheid van BCIs, wat dagelijks gebruik in de weg staat [5].

Utrecht NeuroProthese

In 2016 publiceerden wij een artikel over een 58-jarige vrouw, locked-in als gevolg van ALS, die als eerste ter wereld een volledig implanteerbaar BCI systeem gebruikt om thuis met haar familie en verzorgers te communiceren [6]. Dit apparaat heet de Utrecht NeuroProthese (UNP, ondersteund door Medtronic), en is gebaseerd op het principe dat mensen in staat zijn om bewust en vrijwillig de activiteit in bepaalde hersengebieden te veranderen. Als gezonde mensen bijvoorbeeld hun hand bewegen, kan er in de hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor die handbeweging, de sensorimotor cortex, een stijging in de snelle elektrische golven (hoge frequentie band) worden gemeten, en tegelijkertijd een daling in de laag-frequente oscillaties (alfa en bèta frequentie banden). Cruciaal voor toepassing bij mensen met LIS is dat die veranderingen in neurale activiteit ook kunnen worden opgewekt door *gepoogde* handbewegingen, zelfs als die niet leiden tot daadwerkelijke aanspanning van de spieren. Bij de UNP wordt de neurale activiteit gemeten met enkele elektroden die via boorgaten in de schedel (diameter ~ 1 cm) subduraal op de cortex zijn aangebracht en via dunne onderhuidse draden verbonden zijn met een gecombineerde versterker en zender onder het sleutelbeen (Figuur 1). De zender stuurt de hersensignalen draadloos door de huid naar een antenne die aan de kleding van de gebruiker wordt vastgemaakt, en die verbonden is met een tablet. Op deze computer bevindt zich op maat gemaakte software voor signaal analyse en commercieel verkrijgbare communicatie software. De signaal analyse software berekent vijf keer per seconde het verschil tussen de power in de hoge frequentie band en die in de bèta frequentie band, en vergelijkt het resultaat (het controle-sigitaal) met een vooraf ingestelde, empirisch bepaalde,

drempelwaarde. Steeds wanneer het controle-sigitaal gedurende langer dan 1 seconde hoger is dan de drempelwaarde, doordat de gebruiker probeert haar hand te bewegen, wordt een zogenaamde 'brein-klik' (vergelijkbaar met een knopdruk) naar de communicatie software gestuurd. De communicatie software toont rijen en kolommen van letters of woorden op het computerscherm die één voor één automatisch oplichten. Door op het juiste moment een brein-klik te maken kan, letter voor letter of woord voor woord, tekst worden gespeld.

Alhoewel de communicatie met de UNP niet snel gaat (2-3 letters per minuut), gebruikt mevrouw het apparaat al gedurende ruim 2 jaar (op het moment van dit schrijven, januari 2018) met regelmaat om in haar dagelijks leven te communiceren met haar familie en verzorgers, de aandacht van een verzorger te trekken, of speciaal ontwikkelde spellen te spelen om haar hersensigitaal te trainen. In de meeste situaties gebruikt ze de UNP als aanvulling op haar andere communicatiehulpmiddel, een oogbesturingssysteem. Echter, in sommige situaties, zoals buiten, werkt de oogbesturing niet goed, en is de UNP de enige manier om te communiceren. De UNP geeft haar daarmee de mogelijkheid om buiten te zijn en op pad te gaan, in de wetenschap dat ze op elk moment kan communiceren met haar verzorgers of hun aandacht kan trekken. Belangrijk is dat ze heeft aangegeven heel tevreden te zijn met de UNP: ze geeft de UNP vergelijkbare scores als haar oogbesturingssysteem op vragen over gebruikerstevredenheid [6].

Kwaliteit van Leven

De resultaten van de eerste deelnemer van de UNP studie tonen aan dat een volledig implanteerbaar BCI systeem een bruikbaar communicatiehulpmiddel kan zijn in het dagelijks leven van mensen met LIS. Daarmee kan de UNP bijdragen aan het optimaliseren van de kwaliteit van het leven met LIS. Verschillende onderzoeken waarin mensen met LIS gevraagd werd naar hun kwaliteit van leven laten zien dat deze als relatief hoog wordt gewaardeerd [7-10], vaak zelfs in dezelfde orde van grootte als die van gezonde mensen [11], en hoger dan door hun naasten en door artsen wordt ingeschat [9,12,13]. Een bepalende factor voor die hoge waardering voor het leven is adequate communicatie. Een studie van Rousseau et al [14] laat bijvoorbeeld zien dat beperkt zijn tot gesloten communicatie (ja/nee antwoorden op gesloten vragen, bijvoorbeeld via oogknippers) gerelateerd is aan een significant lagere kwaliteit van leven, in vergelijking met wanneer wel gebruikt gemaakt kan worden van communicatiehulpmiddelen. Communicatiehulpmiddelen geven mensen het vermogen zelf een gesprek te starten, zelf vragen te stellen, en sociale contacten te kunnen onderhouden. Die sociale interactie en relatie met familie en vrienden is, net als bij mensen zonder beperking, een centraal en positief aspect van het leven, hetgeen blijkt uit vragenlijsten [10,15,16], maar ook kan worden afgeleid uit het feit dat de meeste mensen met LIS thuis wonen bij hun familie en niet in een verpleeghuis of andere instelling [4,8].

Huidige Communicatiehulpmiddelen

Het huidige palet aan commercieel verkrijgbare communicatiehulpmiddelen omvat zowel low-tech als high-tech oplossingen. Een voorbeeld van een low-tech oplossing is een kaart met letters of pictogrammen waarbij de gebruiker kijkt naar een bepaalde letter of pictogram en de communicatie-partner op basis van de kijkrichting de bedoelde letter of pictogram kan identificeren. Op deze manier kunnen, letter voor letter, woorden worden gespeld. High-tech oplossingen, zoals spraakcomputers, maken het mogelijk om woorden en zinnen te typen en uit te laten spreken zonder continue hulp van een communicatie-partner en geven de gebruiker daarmee meer autonomie en

privacy, èn het vermogen om zelf een gesprek te starten. Zogenaamde 'scanning-software', bijvoorbeeld, toont rijen en kolommen van letters of pictogrammen op een computerscherm, die één voor één automatisch oplichten. Het gewenste veld kan worden geselecteerd door een knop in te drukken met de minimale resterende spierbeweging van bijvoorbeeld het hoofd of de hand. Voor mensen die iets meer spiercontrole hebben zijn er speciaal ontwikkelde joysticks die computerbediening mogelijk maken. Veel mensen met LIS hebben alleen nog controle over de oogspieren. Oogbesturingssystemen maken gebruik van speciale camera's die de oogbewegingen volgen en identificeren naar welke letter of welk pictogram de gebruiker kijkt. Veel high-tech oplossingen bevatten slimme software met bijvoorbeeld woordvoorspelling om de communicatiesnelheid te vergroten. Daarnaast zijn deze hulpmiddelen vaak meer dan alleen een manier om vis-a-vis te communiceren. Ze kunnen de gebruiker bijvoorbeeld ook controle geven over de omgeving (tv, rolstoel) en toegang tot het internet. Ondanks al deze technologie aan de kant van de toepassing blijft het gebruik van deze hulpmiddelen volledig afhankelijk van de spieren: er moet functionele controle zijn over ten minste 1 spier(groep).

Wensen en behoeften van gebruikers van BCIs

BCIs maken het mogelijk om een communicatiehulpmiddel te bedienen via alleen de hersensignalen, zonder dat daar enige spier-controle voor nodig is en zijn dus interessant voor mensen of in situaties waar spier-bediening niet goed genoeg werkt. De hersensignalen voor BCI zijn op verschillende manieren uit te lezen. Functionele MRI (fMRI) bijvoorbeeld meet de hemodynamische respons van het brein die optreedt bij het uitvoeren van bepaalde (mentale) acties. Deze techniek is vanwege het formaat van de benodigde apparatuur niet direct bruikbaar als communicatiehulpmiddel maar speelt een rol in het ontwikkelingstraject van BCIs. Technieken die de activiteit van het brein meten via elektroden of sensoren op (bv. electroencephalografie, EEG; functionele near infrared spectroscopy, fNIRS) of in (bv. electrocorticografie, ECoG; intracorticale naald-elektroden) het hoofd zijn conceptueel bruikbaar in de thuissituatie, en hebben elk hun eigen voor- en nadelen in termen van bijvoorbeeld bedieningsmogelijkheden, invasiviteit, comfort, en gebruiksgemak.

Het is belangrijk om de voor- en nadelen van BCIs in het algemeen, en de methoden om de hersensignalen te meten in het bijzonder, af te zetten tegen de wensen en behoeften van de gebruiker. Verschillende studies, waarin potentiële gebruikers werden gevraagd naar hun mening over BCIs, laten zien dat zij geïnteresseerd en positief zijn over zowel op het hoofd geplaatste (non-invasieve) als implanteerbare BCIs [17-19]. Van een groep van 61 mensen met ALS zou 84% een EEG-BCI accepteren, en 72% een implanteerbare BCI [17]. Naast de snelheid en betrouwbaarheid van de BCI [17], spelen ook andere factoren een rol bij de acceptatie van BCIs door gebruikers en hun sociale omgeving (familie, verzorgers). Zo zouden BCIs de gebruiker niet alleen een communicatiemogelijkheid, maar ook meer autonomie en zelfstandigheid moeten bieden [18,19] zoals het bedienen van licht of tv. Een andere cruciale factor is gebruiksgemak voor zowel de gebruiker als de verzorger: een ideaal systeem is gemakkelijk en weinig vermoeiend in gebruik, is dagelijks snel en eenvoudig gebruiksklaar te maken door een verzorger en heeft weinig training nodig [17-19]. Ook het comfort speelt een belangrijke rol en wordt vaak genoemd als een punt van aandacht in relatie tot het langdurig dragen van een EEG-cap en het gebruik van geleidende gel [18,20,21]. Een aspect dat vaak onderbelicht blijft is esthetiek: gebruikers geven aan dat BCIs er mooi moeten uitzien, of liever nog, onzichtbaar zijn [20,22].

De UNP voldoet aan een groot aantal van bovenstaande wensen en behoeften van gebruikers. De meet-elektroden van de UNP zijn geïmplanteerd en dus niet zichtbaar, 24 uur per dag beschikbaar en

behoorlijk ongevoelig is voor storingen uit de buitenwereld. Het gebruiksklaar maken van de UNP is eenvoudig en snel (plaatsen van de antenne op de kleding en systeem aanschakelen) en vergt geen specialistische hulp. Verder voldoet de betrouwbaarheid aan de eisen die gebruikers stellen (> 80% van de bevrageden is tevreden met 90% betrouwbaarheid [17,23]). Echter, er is nog veel te winnen op het gebied van snelheid van communicatie en ook de duur van de trainingsfase is nog suboptimaal. Het valt te verwachten dat die trainingsfase in toekomstige gebruikers lager zal zijn dan bij de eerste deelneemster van de UNP studie omdat de met haar opgedane kennis meteen kan worden toegepast. De snelheid en efficiëntie van communicatie kan in volgende generaties van de UNP worden vergroot door gebruik te maken van de gedetailleerde organisatie van het brein: deze maakt het conceptueel mogelijk om meerdere controle-signalen tegelijk op een betrouwbare manier uit te lezen uit een relatief klein hersengebied, bijvoorbeeld met een klein elektrode-matje waar de sensoren dicht bij elkaar liggen. Eerste studies in deze richting laten zien dat meerdere handgebaren van het gebarentaal-alfabet met grote nauwkeurigheid van elkaar kunnen worden onderscheiden op basis van alleen de hersensignalen van het deel van de hersenen dat verantwoordelijk is voor de aansturing van de hand [24-26], ook bij mensen die alleen *proberen* die gebaren te maken, maar dat vanwege amputatie van de arm niet kunnen [27]. Daarnaast blijkt het mogelijk om op basis van de hersensignalen te detecteren welke van een aantal verschillende klanken uitgesproken werd. Elk van die klanken heeft een eigen patroon aan mondspierbewegingen, en daarmee een eigen representatie in het zogenaamde motor-mond gebied van de hersenen [28,29]. Het gebruik van meerdere controle-signalen geeft gebruikers meer bedieningsmogelijkheden dan alleen een brein-klik, zoals bijvoorbeeld 2D cursorbediening, en verdere doorontwikkeling zal wellicht op termijn kunnen leiden tot de mogelijkheid om gepoogde spraak direct te vertalen naar computer-gegenereerde spraak.

Veel van de voordelen van de UNP zijn een direct gevolg van het feit dat de UNP een volledig implanteerbaar systeem is. De benodigde operatie is echter een nadeel waartegen die voordelen moeten worden afgewogen. Naast de persoonlijke voorkeur van de patiënt en de fysieke belasting van een operatie en een ziekenhuisopname spelen de risico's van de operatie de hoofdrol in die afwegingen. De precieze risico's van implantatie van de UNP zijn pas te kwantificeren als een groter aantal mensen geïmplanteerd is. De risico's van de plaatsing van de elektroden en de zender kunnen echter worden vergeleken met die van een operatie voor het plaatsen van een systeem voor 'Deep Brain Stimulation' (DBS), alhoewel bij DBS gebruik wordt gemaakt van lange elektroden die diep de hersenen in gaan. DBS wordt in toenemende mate toegepast in de behandeling van o.a. de ziekte van Parkinson [30]. Chirurgische complicaties zoals bloeding en infectie worden daarbij gerapporteerd, maar komen weinig voor en zijn doorgaans goed te verhelpen [31-33]. Speciaal bij mensen met ernstige verlamming blijft het echter essentieel om de fysieke toestand en eventueel bijkomende problematiek (bv suboptimale respiratoire functie, voedingstoestand) pre-operatief zorgvuldig in kaart te brengen.

Gezien de interesse van potentiële gebruikers in zowel non-invasieve BCIs en geïmplanteerde (ECoG) BCIs en de, in veel gevallen tegengestelde, voor- en nadelen van deze technieken, blijft het belangrijk om beide benaderingen verder te ontwikkelen tot bruikbare, commercieel-verkrijgbare hulpmiddelen, dan wel gevalideerde behandelmethoden, voor communicatieproblemen. Daarmee kan worden voldaan aan de verschillen in persoonlijke voorkeur, niet alleen tussen gebruikers, maar ook binnen één gebruiker in verschillende situaties, stadia van een neurodegeneratieve ziekte of in het herstel na een trauma, infarct of bloeding. Een interessante vergelijking kan hierin getrokken worden met de aanpak van oogafwijkingen die leiden tot slecht zien, en die gecorrigeerd kunnen worden met behulp van een bril, contactlenzen of het laseren van de ogen. Afhankelijk van de persoonlijke omstandigheden en voorkeuren zullen verschillende keuzes worden gemaakt.

Ethische overwegingen

De verdere ontwikkeling van BCIs zal hand in hand moeten blijven gaan met overwegingen op het gebied van ethiek. Onderwerpen die daarbij aan de orde komen zijn bijvoorbeeld de privacy van hersensignalen en de aansprakelijkheid in het geval van ongevallen of fouten in situaties waar BCIs gebruikt worden voor communicatie of omgevingsbediening. Afwegingen zullen moeten worden gemaakt over de operatie-risico's en de toegevoegde waarde van implanteerbare BCIs [34]. Naast de toegevoegde waarde in termen van bijvoorbeeld betrouwbaarheid en gebruiksgemak, moet dit aspect ook worden gezien in het licht van de betaalbaarheid van de apparaten. Om de implantaten voor de kleine groep ernstig verlamde gebruikers betaalbaar te houden, en voor betrokken bedrijven commercieel interessant, is het nodig dat het apparaat niet alleen voor BCI-doeleinden ontwikkeld wordt, maar ook voor andere, grotere, doelgroepen gebruikt kan worden. In het geval van de zender/versterker van de UNP is dat inderdaad het geval: het apparaat kan ook dienen als neurostimulator, bijvoorbeeld voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Bij gebruik voor de UNP is de stimulatie functie niet geactiveerd en zijn er maatregelen genomen om onbedoeld aanschakelen ervan te voorkomen.

Een ander belangrijk aspect op het gebied van de ethiek van implanteerbare BCIs is dat de beschikbaarheid van meer of verbeterde communicatiemogelijkheden voor mensen met LIS invloed zou kunnen hebben op beslissingen rondom het levenseinde en de keuze voor tracheostomale beademing. In het geval van bijvoorbeeld ALS is tracheostomale beademing op een bepaald moment de enige mogelijkheid om verder te leven. In Nederland kiest 1.3% van de mensen met ALS voor deze vorm van beademing [4]. Dit aantal is vergelijkbaar met de percentages in de VS en een aantal andere Europese landen (VS: 6% [35]; Groot-Brittannië: 0%, Duitsland: 3.3% [36]), maar veel lager dan dat van Italië (10.6% [37]) en Japan (29.3% [38]). Deze verschillen lijken niet te verklaren door de mening van de patiënten zelf: In Japan en de VS staat een vergelijkbaar percentage van de mensen met ALS positief tegenover tracheostomale beademing (16% vs 18% [39]). De keuze voor deze vorm van beademing gaat gepaard met belangrijke overwegingen over de woonsituatie en de intensiteit van de benodigde zorg, maar ook over de kwaliteit van het leven [40]. Die kwaliteit van leven wordt, zoals boven beschreven, in grote mate bepaald wordt door het vermogen om adequaat te communiceren. Op het moment dat betrouwbare (implanteerbare) BCIs voor iedereen beschikbaar zijn, zou deze nieuwe technologie invloed kunnen gaan hebben op de keuzes omtrent bijvoorbeeld tracheostomale beademing. Een voortdurende dialoog tussen onderzoekers, behandelaars, gebruikers en de maatschappij over deze onderwerpen zal bijdragen aan het optimaal inbedden van BCIs in de aanpak van communicatieproblemen.

Conclusies

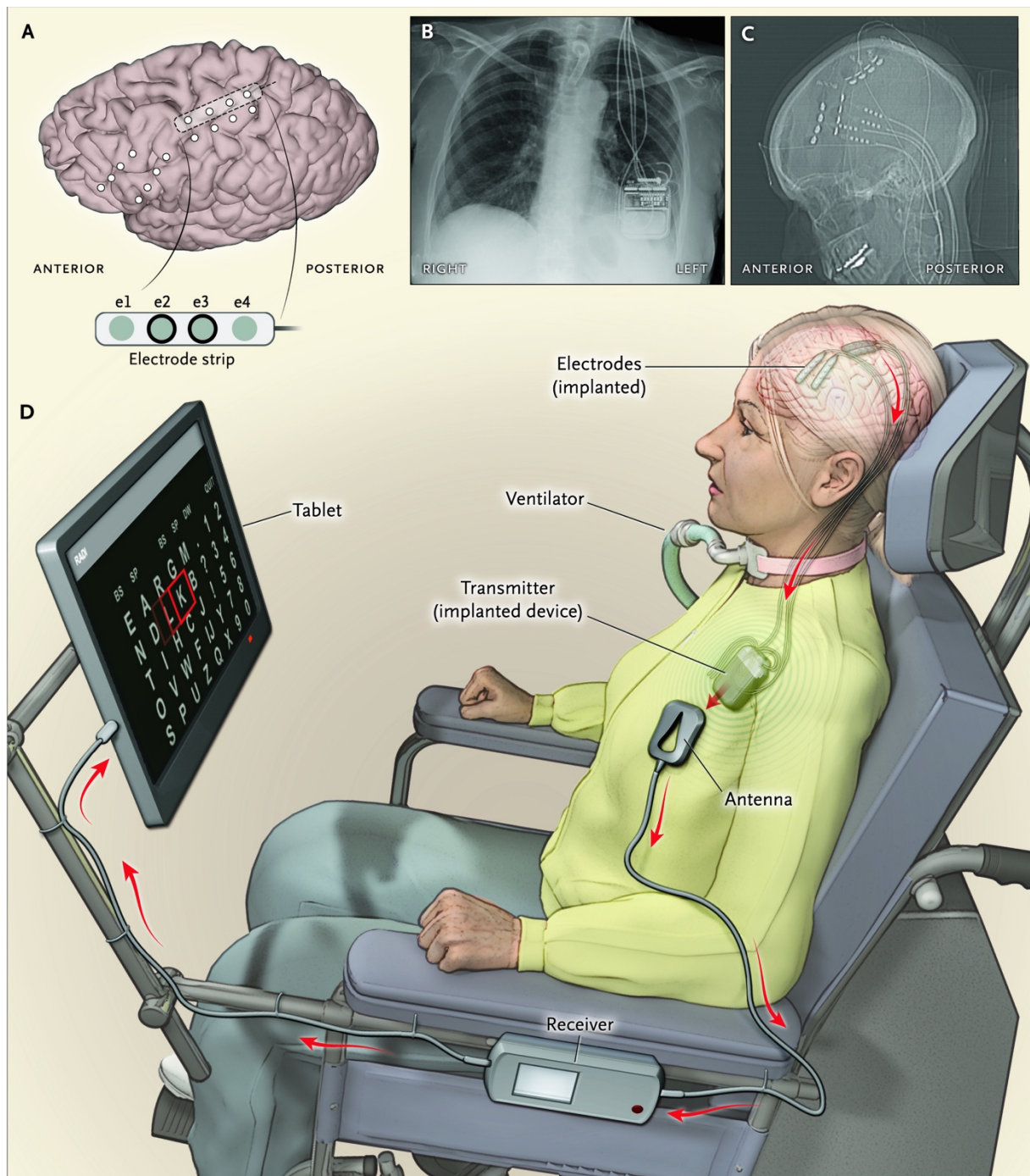
De resultaten van de eerste persoon in de wereld die een volledig implanteerbare BCI zelfstandig gebruikt voor communicatie met haar familie en verzorgers laat zien dat implanteerbare BCIs de potentie hebben om mensen met LIS een betrouwbare manier van communicatie te bieden, en een positieve bijdrage te leveren aan de kwaliteit van leven in LIS. Om de UNP techniek breed beschikbaar te maken is het zaak om deze verder te valideren in grotere groepen mensen met LIS, en de snelheid van communicatie, alsmede de bedieningsmogelijkheden te vergroten. Gegeven de mogelijke impact op mens, maatschappij en klinische praktijk zal dit hand in hand moeten gaan met een zorgvuldige afweging van de ethische aspecten en veiligheid van implanteerbare BCIs, met betrokkenheid van alle belanghebbende partijen.

Onderschrift Figuren

Figuur 1. Elektrode plaatsing en onderdelen van de Utrecht NeuroProthese (UNP)

(Uit: Vansteensel et al., Fully implanted Brain-Computer Interface in a locked-in patient with ALS. N Engl J Med 375: 2060-2066. Copyright © 2016. Massachusetts Medical Society. Reprint met toestemming van Massachusetts Medical Society).

A) Contactpunten van de elektrode strips (witte stippen) over de sensorimotor en dorsolaterale prefrontale cortex; De posities van de elektroden zijn bepaald met een postoperatieve CT scan die samengevoegd is met een preoperatieve MRI scan. Elektroden E2 en E3 van de bovenste strip op de sensorimotor cortex worden gebruikt voor de hersenbesturing. B) Postoperatieve thoraxfoto met daarop zichtbaar de versterker/zender die onderhuids werd geïmplanteerd, en de draden die naar de elektroden leiden. Twee van de vier draden zijn verbonden met de versterker/zender. C) Postoperatieve CT scan met daarop zichtbaar de locaties van de vier elektrode strips. De stippen op de vier draden zijn connectoren. D) Alle onderdelen van de UNP, inclusief versterker/zender, antenne, ontvanger en tablet.



Literatuur

- [1] American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 1995 Feb;76(2):205-9.
- [2] Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol* 1979 Aug;221(2):77-91.
- [3] Blandin V. ALIS Association du Locked-In Syndrome: 12 ans d'expérience en France (oral presentation scientific conference Leuven, November, 14, 2009). Available at: <http://www.uzleuven.be/sites/default/files/revalidatiecentrum/wittebols/ALIS%20Leuven%201%20-%20veronique%20blandin.pdf>
- [4] Pels EGM, Aarnoutse EJ, Ramsey NF, Vansteensel MJ. Estimated Prevalence of the Target Population for Brain-Computer Interface Neurotechnology in the Netherlands. *Neurorehabil Neural Repair* 2017 Jul;31(7):677-85.
- [5] Vansteensel MJ, Kristo G, Aarnoutse EJ, Ramsey NF. The brain-computer interface researcher's questionnaire: from research to application. *Brain Comput Interfaces* 2017 Aug; 4(4):236-47.
- [6] Vansteensel MJ, Pels EGM, Bleichner MG, Branco MP, Denison T, Freudenburg ZV, et al. Fully Implanted Brain-Computer Interface in a Locked-In Patient with ALS. *N Engl J Med* 2016 Nov 24;375(21):2060-2066.
- [7] Lulé D, Zickler C, Häcker S, Bruno MA, Demertzi A, Pellas F, et al. Life can be worth living in locked-in syndrome. *Prog Brain Res* 2009;177:339-51.
- [8] Bruno MA, Bernheim JL, Ledoux D, Pellas F, Demertzi A, Laureys S. A survey on self-assessed well-being in a cohort of chronic locked-in syndrome patients: happy majority, miserable minority. *BMJ Open* 2011 Feb 23;1(1):e000039.
- [9] Trail M, Nelson ND, Van JN, Appel SH, Lai EC. A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. *J Neurol Sci* 2003 May 15;209(1-2):79-85.
- [10] Jakobsson Larsson B, Ozanne AG, Nordin K, Nygren I. A prospective study of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2017 Dec;136(6):631-638.
- [11] Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, Ghorbel S, Schnakers C, Perrin F, et al. The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005;150:495-511.
- [12] Kübler A, Winter S, Ludolph AC, Hautzinger M, Birbaumer N. Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2005 Sep;19(3):182-93.
- [13] Doble JE, Haig AJ, Anderson C, Katz R. Impairment, activity, participation, life satisfaction, and survival in persons with locked-in syndrome for over a decade: follow-up on a previously reported cohort. *J Head Trauma Rehabil* 2003 Sep-Oct;18(5):435-44.
- [14] Rousseau MC, Baumstarck K, Alessandrini M, Blandin V, Billette de Villemeur T, Auquier P. Quality of life in patients with locked-in syndrome: Evolution over a 6-year period. *Orphanet J Rare Dis* 2015 Jul 19;10:88.

- [15] Young JM, McNicoll P. Against all odds: positive life experiences of people with advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Health Soc Work* 1998 Feb;23(1):35-43.
- [16] Felgoise SH, Stewart JL, Bremer BA, Walsh SM, Bromberg MB, Simmons Z. The SEIQoL-DW for assessing quality of life in ALS: strengths and limitations. *Amyotroph Lateral Scler* 2009 Oct-Dec;10(5-6):456-62.
- [17] Huggins JE, Wren PA, Gruis KL. What would brain-computer interface users want? Opinions and priorities of potential users with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011 Sep;12(5):318-24.
- [18] Blain-Moraes S, Schaff R, Gruis KL, Huggins JE, Wren PA. Barriers to and mediators of brain-computer interface user acceptance: focus group findings. *Ergonomics* 2012;55(5):516-25.
- [19] Liberati G, Pizzimenti A, Simione L, Riccio A, Schettini F, Inghilleri M, et al. Developing brain-computer interfaces from a user-centered perspective: Assessing the needs of persons with amyotrophic lateral sclerosis, caregivers, and professionals. *Appl Ergon* 2015 Sep;50:139-46.
- [20] Zickler C, Halder S, Kleih SC, Herbert C, Kübler A. Brain Painting: usability testing according to the user-centered design in end users with severe motor paralysis. *Artif Intell Med* 2013 Oct;59(2):99-110.
- [21] Peters B, Bieker G, Heckman SM, Huggins JE, Wolf C, Zeitlin D, et al. Brain-computer interface users speak up: the Virtual Users' Forum at the 2013 International Brain-Computer Interface Meeting. *Arch Phys Med Rehabil* 2015 Mar;96(3 Suppl):S33-7.
- [22] Nijboer F. Technology transfer of brain-computer interfaces as assistive technology: barriers and opportunities. *Ann Phys Rehabil Med* 2015 Feb;58(1):35-8.
- [23] Geronimo A, Stephens HE, Schiff SJ, Simmons Z. Acceptance of brain-computer interfaces in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015 Jun;16(3-4):258-64.
- [24] Bleichner MG, Jansma JM, Sellmeijer J, Raemaekers M, Ramsey NF. Give me a sign: decoding complex coordinated hand movements using high-field fMRI. *Brain Topogr* 2014 Mar;27(2):248-57.
- [25] Bleichner MG, Freudenburg ZV, Jansma JM, Aarnoutse EJ, Vansteensel MJ, Ramsey NF. Give me a sign: decoding four complex hand gestures based on high-density ECoG. *Brain Struct Funct* 2016 Jan;221(1):203-16.
- [26] Branco MP1, Freudenburg ZV1, Aarnoutse EJ1, Bleichner MG2, Vansteensel MJ1, Ramsey NF3. Decoding hand gestures from primary somatosensory cortex using high-density ECoG. *NeuroImage*. 2017 Feb 15;147:130-142.
- [27] Bruurmijn MLCM, Pereboom IPL, Vansteensel MJ, Raemaekers MAH, Ramsey NF. Preservation of hand movement representation in the sensorimotor areas of amputees. *Brain* 2017 Dec 1;140(12):3166-3178.
- [28] Bleichner MG, Jansma JM, Salari E, Freudenburg ZV, Raemaekers M, Ramsey NF. Classification of mouth movements using 7 T fMRI. *J Neural Eng* 2015 Dec;12(6):066026.
- [29] Ramsey NF, Salari E, Aarnoutse EJ, Vansteensel MJ, Bleichner MG, Freudenburg ZV. Decoding spoken phonemes from sensorimotor cortex with high-density ECoG grids. *Neuroimage* 2017 Oct 7. pii: S1053-8119(17)30824-8.

- [30] Lozano CS, Tam J, Lozano AM. The changing landscape of surgery for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2017 Nov 30.
- [31] Grill WM. Safety considerations for deep brain stimulation: review and analysis. *Expert Rev Med Devices* 2005 Jul;2(4):409-20.
- [32] Golestanirad L, Elahi B, Graham SJ, Das S, Wald LL. Efficacy and Safety of Pedunculopontine Nuclei (PPN) Deep Brain Stimulation in the Treatment of Gait Disorders: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *Can J Neurol Sci* 2016 Jan;43(1):120-6.
- [33] Zhou C, Zhang H, Qin Y, Tian T, Xu B, Chen J, et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017 Nov 13. pii: S0278-5846(17)30307-X.
- [34] The future of brain/neural-computer interaction: Horizon2020. <http://bnci-horizon-2020.eu/roadmap>.
- [35] Tsou AY, Karlawish J, McCluskey L, Xie SX, Long JA. Predictors of emergent feeding tubes and tracheostomies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler* 2012 May;13(3):318-25.
- [36] Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001 Jul;248(7):612-6.
- [37] Chiò A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G, et al. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Oct;81(10):1141-3.
- [38] Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, et al. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2009 Jan 15;276(1-2):163-9.
- [39] Rabkin J, Ogino M, Goetz R, McElhiney M, Hupf J, Heitzman D, et al. Japanese and American ALS patient preferences regarding TIV (tracheostomy with invasive ventilation): a cross-national survey. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014 Jun;15(3-4):185-91
- [40] Ando H, Williams C, Angus RM, Thornton EW, Chakrabarti B, Cousins R, et al. Why don't they accept non-invasive ventilation?: insight into the interpersonal perspectives of patients with motor neurone disease. *Br J Health Psychol* 2015 May;20(2):341-59.