

UNIVERZITET U BEOGRADU  
ELEKTROTEHNIČKI FAKULTET

Lana Popović Maneski

**SISTEM ZA SUPRESIJU TREMORA RUKE U  
REALNOM VREMENU POMOĆU POVRŠINSKE  
FUNKCIONALNE ELEKTRIČNE STIMULACIJE**

**-Doktorska disertacija-**

Beograd, 2011

UNIVERZITET U BEOGRADU  
ELEKTROTEHNIČKI FAKULTET



Lana Popović Maneski

**SISTEM ZA SUPRESIJU TREMORA RUKE U  
REALNOM VREMENU POMOĆU POVRŠINSKE  
FUNKCIONALNE ELEKTRIČNE STIMULACIJE**

**-Doktorska disertacija-**

Datum odbrane

3.10.2011

**Komisija**

dr Mirjana Popović - red. prof.  
dr Dejan Popović - red. prof.  
dr Vladimir Kostić – red. prof.  
dr Branko Kovačević - red. prof.  
dr Tomislav Šekara – doc.

Beograd, 2011

## **REZIME**

### **SISTEM ZA SUPRESIJU TREMORA RUKE U REALNOM VREMENU POMOĆU POVRŠINSKE FUNKCIONALNE ELEKTRIČNE STIMULACIJE**

Tremor je nevoljno, ritmično, oscilatorno pomeranje dela tela koje se najčešće javlja u gornjim ekstremitetima. Prema svetskim statistikama više od 4% populacije iznad 65 godina pokazuje znake pojačanog tremora koji utiče na značajno smanjenje kvaliteta života. Standardna terapija za patološke tremore podrazumeva redovno korišćenje određenih vrsta lekova, čiji je efekat često vrlo ograničen. Kod najtežih slučajeva kod kojih lekovi ne deluju se koristi metod duboke moždane stimulacije koji je izrazito invazivan i nosi mogućnost ozbiljnih neželjenih efekata.

Cilj ovog rada je razvoj novog neinvazivnog sistema za supresiju tremora na principu površinske električne stimulacije mišića. Pretpostavljeno je da se stimulacijom antagonističkih mišića u suprotnog fazi od tremora u zatvorenoj sprezi sa senzora pokreta može postići potpuno potiskivanje postojećih oscilacija. Projektovanje jednog ovakvog uređaja za svakodnevnu upotrebu je nametnulo rešavanje dva opšta problema koja postoje u svim sistemima na bazi električne stimulacije mišića: komplikovanost upotrebe u smislu pravilnog postavljanja stimulacionih elektroda i brz mišićni zamor. Pretpostavljeno je da se upotrebotom matričnih elektroda pojednostavljuje upotreba sistema ukoliko se optimalna aktivna površina za stimulisanje ciljnog pokreta određuje automatski. Takođe, pretpostavljeno je da se asinhronom, distribuiranom električnom stimulacijom pomoću matričnih elektroda značajno produžava vreme zamora mišića. U cilju testiranja postavljenih hipoteza razvijena je hardverska platforma sa sledećim elementima: računarski kontrolisani električni stimulatori, senzorski sistem za merenje tremora i matrične elektrode sa računarski kontrolisanim rutiranjem stimulacionih impulsa na različita polja. Razvijen je softver koji podrazumeva sledeće: algoritam za adaptivno filtriranje signala snimljenih senzorima pokreta ili EMG-om bez vremenskog kašnjenja, algoritam za upravljanje parametrima stimulacije u suprotnoj fazi tremora i algoritam za automatsko određivanje broja i rasporeda aktivnih polja matrične elektrode na bazi povratne sprege sa senzora.

U kliničkim ispitivanjima na pacijentima sa različitim etiologijama tremora je pokazano da se amplituda tremora može značajno umanjiti električnom stimulacijom u suprotnoj fazi ( $72 \pm 16\%$ ). U kliničkim ispitivanjima na pacijentima sa paraplegijom i kvadriplegijom je pokazano da asinhrona, distribuirana stimulacija dovodi do značajnog produženja vremena zamora (26.2% [5.9% - 81%]).

## **ABSTRACT**

### **UPPER EXTREMITY TREMOR SUPPRESSION SYSTEM BASED ON FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATION OUT-OF-PHASE WITH TREMOR**

Pathological tremor is manifested as an involuntary oscillation of one or more body parts. Taking into account people older than 65 years, it is estimated that more than 4% of world population show signs of upper limb tremor. Tremor greatly decreases the quality of life and often prevents the patient from performing daily activities. Tremor is commonly suppressed with pharmaceutics, which provide partial relief, but often cause undesirable side effects. In severe cases, when tremor is medically unresponsive, an invasive procedure of deep brain stimulation (DBS) is used.

We hypothesized that sensors-driven multichannel electrical stimulation (FES) could stabilize affected joints by activating the antagonistic muscles during involuntary activation of agonist muscles and vice versa (out-of-phase stimulation). Inherent drawbacks of FES based orthoses is complexity of application in sense of proper positioning of the stimulation electrodes, and rapid muscle fatigue. We hypothesized that application of multi-pad electrodes drastically simplifies application od the system in case of automatic active fields determination. We also hypothesized that asynchronous, distributed electrical stimulation with multi-pad electrodes reduces muscle fatigue. In order to test our hypotheses, we developed a hardware platform comprising the following: PC controlled electronic stimulators, sensory system for tremor measurement and intelligent multi-pad electrodes with computer-controlled routing of stimulation pulses. We developed a software platform comprising the following: an algorithm for the zero-phase tremor filtering, an algorithm for the stimulation control out-of-phase with tremor and an algorithm for the automatic calibration of the multi-pad electrode.

In clinical testing on patients with different tremor etiologies we showed that out-of-phase stimulation drastically reduces tremor amplitude ( $72 \pm 16\%$ ). In clinical testing on patients with paraplegia and tetraplegia we showed that asynchronous, distributed electrical stimulation reduces muscle fatigue (26.2% [5.9% - 81%]).

**СИСТЕМА ПОДАВЛЕНИЯ ТРЕМОРА РУКИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ С  
ПОМОЩЬЮ ПОВЕРХНОСТНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ  
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИМУЛЯЦИИ**

## MENTOR:

dr Mirjana Popović – redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu, Elektrotehnički fakultet

## ČLANOVI KOMISIJE:

dr Dejan Popović - dopisni član SANU, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu, Elektrotehnički fakultet

dr Vladimir Kostić – akademik SANU, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

dr Branko Kovačević - redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu, Elektrotehnički fakultet

dr Tomislav Šekara – docent,  
Univerzitet u Beogradu, Elektrotehnički fakultet

## PREDGOVOR

Teza se bazira na sledećim radovima:

- M. Manto, G. Grimaldi, T. Lorivel, D. Farina, **L. Popović**, S. Conforte, T. D'alessio, J. Belda- Lois, E. Rocon, „Bioinformatic Approaches Used In Modeling Human Tremor“, *Current Bioinformatics*, Vol. 4, No. 2, pp. 154-172, May 2009, DOI: 10.2174/157489309788184747.
- **L. Popović**, T. Šekara, M. B. Popović, „Adaptive band-pass filter (ABPF) for tremor extraction from inertial sensor data“, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 99, No. 3, pp. 298-305, Sept 2010, DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.03.018.
- **L. Popović Maneski**, N. Jorgovanović, V. Ilić, S. Došen, T. Keller, M.B. Popović, D.B. Popović, „Electrical Stimulation for Control of Pathological Tremor“, *Medical & Biological Engineering & Computing*, in press, Vol.49(), pp.1-7, ISSN: 0140-0118, DOI: 10.1007/s11517-011-0803-6.
- N. Malešević, **L. Popović**, L. Schwirtlich, D.B. Popović, „Distributed low-frequency functionalelectrical stimulation delays muscle fatigue compared to conventional stimulation“, *Muscle and Nerve*, Vol. 42, No. 4, pp. 556-562, Oct 2010, DOI 10.1002/mus.21736.
- N. Malešević, **L. Popović**, G. Bijelić, G. Kvaščev, „Muscle twitch responses for shaping the multi-pad electrode for functional electrical stimulation“, *Journal of Automatic Control*, Vol. 20, No. 1, pp. 53-58, Dec 2010, DOI: 10.2298/JAC1001053M.

Istraživanja koja su prikazana u tezi su sprovedena na Elektrotehničkom fakultetu u Beogradu, klinici za neurologiju KCS u Beogradu, zavodu za rehabilitaciju dr. Miroslav Zotović u Beogradu i bolnici „Erasme“ u Briselu, u periodu april 2008 – mart 2011.

Istraživanja su finansirana projektima Ministarstva Nauke i Tehnološkog Razvoja Republike Srbije, #TR 11019 - „Razvoj programske podrške za upravljanje hodanjem i upravljanje manipulacijom“ (rukovodilac Dejan Popović, 2008-2010) i #OI 175016 - „Efekti asisitivnih sistema u neurorehabilitaciji senzornomotornih sistema“ (rukovodilac Mirjana Popović, 2011-2014), projektom EU FP7 - „An

ambulatori BCI-driven tremor suppression sistem based on functional electrical stimulation - TREMOR“ (partner “UNA sistemi”, Beograd, 2008-2011), projektom REACON – “Control of upper extremities with the emphasis on Tremor” u preduzeću „Fatronik Serbia“, Beograd i programom PAVLE SAVIĆ #8 bilateralne saradnje između Srbije i Francuske (IMSI i CNRS) - "Metode za restoraciju motornih obrazaca posle cerebrovaskularnog insulta" (rukovodioci prof. Mirjana Popović i Agnes Roby-Brami, 2008-2009).

## ZAHVALNICA

*Zahvaljujem se svom mentoru, prof. Mirjani Popović, koja me je strpljivo i pažljivo usmeravala u radu i profesionalnom razvoju. Bez njenih nepresušnih, korisnih sugestija sa jedne strane i potpune slobode u radu sa druge strane, rad na ovoj tezi ne bi bio tako priyatno i ispunjavajuće iskustvo.*

*Zahvaljujem se prof. Dejanu Popoviću koji me je vodio kroz značajan deo praktičnog rada tokom izrade teze. Želim da mu zahvalim za neizmernu pomoć, podršku i poverenje koje mi je ukazao.*

*Profesori Mirjana i Dejan Popović su mi pružili priliku da budem deo istraživačke grupe BMIT koja po svim kriterijumima može da se meri sa svim svetskim laboratorijama, omogućili su mi saradnju na međunarodnim projektima i sa svetski priznatim stručnjacima iz oblasti Biomedicinskog inženjerstva, organizovali posete i saradnju sa vrhunskim laboratorijama i zbog toga sam neizmerno srećna i zahvalna.*

*Zahvaljujem se svim članovima komisije, a posebno dr Tomislavu Šekari za korisne sugestije i prijateljske savete u brojnim trenucima kada je to bilo potrebno.*

*Zahvaljujem se svim kolegama iz grupe za Biomedicinsko inženjerstvo na elekrotehničkom fakultetu u Beogradu na nesobičnoj podršci, a posebno kolegama Milici Đurić-Jovičić, Nebojši Mašeševiću i Ivani Milovanović za divna prijateljstva koja su obeležila jedan deo mog života.*

*Zahvaljujem se Ministarstvu nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije i preduzeću Fatronik Serbia koji su finansirali moj rad na doktorskoj tezi. Posebno se zahvaljujem svom direktoru Goranu Bijeliću na razumevanju i podsticaju aktivnosti koje su bile u direktnoj vezi sa izradom teze.*

*Zahvaljujem se akademiku prof. Vladimиру Kostiću i doktorima Saši Radovanoviću, Igoru Petroviću i Nataši Dragašević sa Klinike za Neurologiju KCS u Beogradu i doktoru Laszlo Schwirtlich-u iz zavoda za rehabilitaciju „Dr. Miroslav Žotović“ u Beogradu, za izdvojeno vreme i pomoć u pronašaženju subjekata i organizovanju eksperimenata.*

*Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, Marini i Žoranu, i suprugu Milošu, za svu ljubav i podršku koju su mi pružili, jer oni su zaslužni za sve što danas jesam.*

*Beograd, oktobar 2011.*

## **SKRAĆENICE:**

FES - Funkcionalna električna stimulacija

FET - Funkcionalna električna terapija

CNS - Centralni nervni sistem

ABPF – Adaptive Band Pass Filter

DBS – Deep Brain Stimulation

$f_{mod}$  – modalna frekvencija

VF – visoko-frekvencijski

NF – nisko-frekvencijski

$t^z$  – vreme zamora

RMS – Root mean square

MEMS – Mikro-elektro-mehanički sistem

NM – Neuralna mreža

# SADRŽAJ

<b>Struktura teze .....</b>	<b>1</b>
<b>I. Uvod .....</b>	<b>2</b>
1.1. Tremor .....	3
1.1.1. Patologija .....	3
1.1.2. Etiologija i lečenje .....	6
1.1.3. Uredaji za potiskivanje tremora.....	8
1.2. Funkcionalna Električna Stimulacija (FES) .....	10
1.3. FES za potiskivanje tremora .....	13
1.4. Cilj teze .....	14
1.5. Polazne hipoteze .....	15
1.6. Koncept rešenja.....	16
<b>II. Senzorski sistem za merenje tremora .....</b>	<b>18</b>
2.1. Senzori za merenje tremora.....	19
2.1.1. EMG .....	19
2.1.2. Senzori pokreta .....	20
2.2. Merenje supinacije i pronacije pomoću akcelerometara.....	22
2.3. Inercijalni senzori.....	24
2.4. Prednosti žiroskopa.....	25
<b>III. Adaptivno filtriranje signala tremora.....</b>	<b>27</b>
3.1. Uvod .....	28
3.2. ABPF.....	29
3.3. Filtriranje signala sa senzora pokreta u realnom vremenu .....	32
3.4. Određivanje anvelope EMG-a u realnom vremenu .....	35
3.5. Zaključak.....	36
<b>IV. FES u protiv-fazi tremora .....</b>	<b>37</b>
4.1. Uvod .....	38
4.2. Testiranje principa na zdravim ispitanicima.....	38
4.2.1. Metod i rezultati.....	38
4.2.2. Zaključak .....	41
4.3. Testiranje principa na pacijentima .....	43

4.3.1.	Uvod .....	43
4.3.2.	Metod.....	43
4.3.3.	Subjekti.....	47
4.3.4.	Rezultati i diskusija.....	48
4.3.5.	Zaključak .....	60
<b>V.</b>	<b>Selektivna stimulacija .....</b>	<b>61</b>
5.1.	Uvod .....	62
5.2.	Metod.....	63
5.2.1.	Subjekti.....	63
5.2.2.	Aparatura.....	63
5.2.3.	Postavka eksperimenta .....	64
5.2.4.	Obrada podataka.....	65
5.3.	Rezultati.....	67
5.4.	Diskusija .....	67
5.5.	Zaključak.....	67
<b>VI.</b>	<b>Zamor mišića prilikom FES-a.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Uvod .....	69
6.2.	Metod.....	70
6.2.1.	Subjekti.....	70
6.2.2.	Aparatura.....	70
6.2.3.	Hipoteze.....	71
6.2.4.	Postavka eksperimenta .....	72
6.3.	Rezultati.....	75
6.4.	Diskusija .....	77
6.5.	Zaključak.....	78
<b>VII.</b>	<b>Zaključak .....</b>	<b>79</b>
<b>Prilog A .....</b>		<b>84</b>
<b>Reference .....</b>		<b>88</b>

## **STRUKTURA TEZE**

U prvom poglavlju je opisana pojava tremora, uzroci nastanka, načini lečenja, postojeći uređaji i metode za mehaničko potiskivanje tremora. Ukratko je opisan metod generisanja mišićne sile pomoću površinske funkcionalne električne stimulacije i objašnjeni su postojeći nedostaci primene FES-a. Prikazan je osnovni cilj teze, naveden je niz hipoteza koje bi trebalo da daju odgovore na četiri osnovna problema nametnuta konceptom potiskivanja tremora pomoću FES-a i predloženo je idejno rešenje problema.

U drugom poglavlju je predložen izbor senzorskog sistema za merenje pokreta ruke radi upravljanja FES-om u povratnoj sprezi. Pokazane su prednosti i mane različitih vrsta senzora koji se mogu koristiti za merenje tremora.

U trećem poglavlju je prikazan novi algoritam za adaptivno filtriranje signala tremora u realnom vremenu (bez faznog kašnjenja) iz signala snimljenih pomoću inercijalnih senzora ili EMG-a.

U četvrtom poglavlju su prikazani rezultati testiranja koncepta stimulacije u protiv-fazi tremora. Najpre je na zdravim ispitanicima pokazano da naizmenična stimulacija antagonističkih mišićnih parova u otvorenoj sprezi ne ograničava voljne pokrete, kao i da je nemoguće voljnim naporom sprečiti brze pokrete uzrokovane stimulacijom. Zatim je na pacijentima testiran sistem za potiskivanje tremora u zatvorenoj sprezi sa adaptivnim filtrom koji je opisan u trećem poglavlju. Rezultati su detaljno diskutovani i ukazano je na određene probleme koji se javljaju pri primeni predloženog koncepta stimulacije.

U petom poglavlju je objašnjen metod selektivne stimulacije mišića upotrebom matričnih elektroda. Predložena je procedura za automatsku kalibraciju proizvoljno postavljene elektrode (izbor optimalne površine za stimulaciju) na bazi minimalnog broja senzora.

U šestom poglavlju je predložen metod za smanjenje mišićnog zamora pri FES-u upotrebom distribuirane asinhronе površinske stimulacije, čime se delimično oponašaju prirodni mehanizmi pobuđivanja mišićnih vlakana.

U sedmom poglavlju je prikazan zbirni pregled postignutih rezultata i izvedenih zaključaka, kao i smernice za buduća istraživanja u cilju poboljšanja učinka predloženog rešenja.

## I. UVOD\*

---

U ovom poglavlju je opisana pojava tremora, uzroci nastanka, načini lečenja, postojeći uređaji i metode za mehaničko potiskivanje tremora. Ukratko je opisan metod generisanja mišićne sile pomoću površinske funkcionalne električne stimulacije i objašnjeni su postojeći nedostaci primene FES-a. Prikazan je osnovni cilj teze, naveden je niz hipoteza koje bi trebalo da daju odgovore na četiri osnovna problema nametnuta konceptom potiskivanja tremora pomoću FES-a i predloženo je idejno rešenje problema.

---

---

\* Delovi iz ovog poglavlja su opisani u radu ‘‘Manto, M., Grimaldi, G., Lorivel, T., Farina, D., Popović, L., Conforte, S., D’alexis, T., Belda- Lois, J., , E., „Bioinformatic Rocon Approaches Used In Modeling Human Tremor“, *Current Bioinformatics*, vol. 4, no. 2, pp. 154-172, 2009.’’

## 1.1. TREMOR

Tremor je nevoljno, ritmično, oscilatorno pomeranje dela tela [1] koje se najčešće javlja u gornjim ekstremitetima ali može zahvatiti i donje ekstremetite, vrat, glavu, jezik, glasne žice, trup ili čitavo telo [2;3]. Tremor može biti hronični simptom nekog organskog, neurološkog ili psihičkog oboljenja, ali i prolazna normalna pojava, tzv. fiziološki tremor [4]. Fiziološki tremor je prisutan kod svih ljudi, ali je u većini slučajeva preslab da bi se primetio. Obično postaje izraženiji u pojedinim situacijama koje podrazumevaju stres, strah, hladnoću, veliki fizički napor i sl. Otklanjanjem uzroka fiziološki tremor se vraća u normalu. Prema svetskim statistikama više od 4% populacije iznad 65 godina pokazuje znake pojačanog tremora [5;6] koji utiče na značajno smanjenje kvaliteta života [7]. Amplituda ovih oscilacija može biti veoma mala, jedva vidljiva ili veoma velika do potpune nesposobnosti pacijenta. Kod mnogih osoba se tremor javlja upravo onda kada oni žele nešto da urade, tj. za nečim da posegnu, što značajno otežava obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti. Kod drugih osoba se tremor javlja u stanju mirovanja, što nema izraženog uticaja u obavljanju svakodnevnih poslova, ali vrlo često predstavlja uzrok osećaja odbačenosti od društva.

### 1.1.1. PATOLOGIJA

Patološki tremori su hronični simptom nekog organskog, neurološkog ili psihičkog oboljenja i predstavljaju značajan problem u obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti. Osim po izraženijoj amplitudi, patološki tremori se razlikuju od fiziološkog tremora po frekvenciji oscilacija. Patološki tremor se najčešće klasificuje u neku od sledećih kategorija [1;8] :

- **Statički (posturalni) tremor** – se javlja pri održavanju položaja tela nasuprot gravitaciji. Najlakše se uočava pri ispruženim rukama i raširenim prstima. Ova vrsta tremora se najčešće sreće kao fiziološki tremor ali se vezuje i za druge bolesti kao što su esencijalni tremor, cerebelarni insult, Vilsonova bolest, itd. Frekvencija mu je najčešće u opsegu 4-12 Hz. Statički tremor se javlja i kao simptom neuroze, alkoholizma ili tireotoksikoze.
- **Tremor u miru** – se javlja u delu tela koji je potpuno opušten i oslonjen nasuprot sili gravitacije. Frekvencija mu je u opsegu 3-6 Hz. Najčešće se javlja kod Parkinsonove bolesti. Obično nestaje prilikom pokreta tako da ne utiče značajno na obavljanje svakodnevnih aktivnosti ali je čest uzročnik osećaja odbačenosti u društvu.

- **Akcioni tremor** – je rezultat bilo kakve voljne kontrakcije mišića i podrazumeva nekoliko podvrsta tremora: kinetički, izometrični i posturalni. Nastaje kod oštećenja cerebeluma i najčešće se sreće kod multiple skleroze. Tipičan opseg frekvencija je 2-7 Hz. Kinetički tremor nastaje prilikom voljnih pokreta koji mogu i ne moraju biti ciljno orijentisani (intencionalni tremor, vidljivo se pogoršava prilikom približavanja meti, može se uočiti prilikom „kažiprstnos“ testa kada pacijent pokušava da prstom dodirne vrh nosa). Izometrični tremor nastaje kao rezultat kontrakcije mišića nasuprot krutom telu i uočava se pri stezanju pesnice ili stiskanju prstiju ispitivača.

Prema uzroku nastanka, kliničkim sindromima i frekvenciji oscilacija mogu se izdvojiti sledeći tipovi tremora [1;8;9] :

- **Pojačani fiziološki tremor** (Tabela 1.1) – obično nije rezultat neurološke bolesti već nastaje u situacijama koje iziskuju povećan fizički napor, pri stresu, trovanju, groznici, hipoglikemiji, upotrebi određenih lekova i droga ili odvikavanju od alkohola. Nakon što se ukloni uzrok, nestaje i tremor.
- **Esencijalni tremor** (Tabela 1.1) – je najčešći tip tremora. Obično je sporo progresivan, i počinje na jednoj strani tela a u roku od 3 godine se proširi i na drugu stranu. Najčešće se javlja u prstima ali može da zahvati i glavu i glasne žice kada daje drhtav glas. Obično je statički, ali može da bude i intencionalni, a nekada se javlja i pri mirovanju. Sa uzimanjem alkohola se smanjuje, ali se po prestanku njegovog dejstva pogoršava. Sa godinama se frekvencija može smanjivati, a amplituda pojačavati, što dovodi do problema u obavljanju raznih aktivnosti. Može da se javi u bilo kom životnom dobu. Postoji 50% šansi da deca roditelja koji imaju esencijalni tremor naslede ovaj poremećaj koji nije povezan ni sa jednom poznatom patologijom.
- **Ortostatski tremor** (13-18 Hz) – je okarakterisan brzim mišićnim kontrakcijama u nogama i trupu pri stajanju u mestu, koje prestaju kada pacijent sedi, leži ili hoda. Može se javiti i kod esencijalnog tremora. Deli se na primarni i sekundarni ortostatski tremor.
- **Distonični tremor** (4-9 Hz) – se javlja kod pojedinaca svih razdoblja obolelih od distonije, poremećaja koji izaziva nevoljne kontrakcije mišića, uvrtanje, bolne i abnormalne položaje tela. Distonični tremor može imati promenljivu amplitudu i frekvenciju, može biti umanjen dodirom zahvaćenog dela tela i zaustavljen potpunim umirivanjem tela.
- **Tremor kod Parkinsonove bolesti** (Tabela 1.1) – se javlja usled poremećaja moždanih struktura koje kontrolišu pokrete. Najčešće se manifestuje se u

miru, obično kao supinacija i pronacija podlaktice ili u prstima, i izgleda kao kotrljanje pilule između palca i kažiprsta („pill-rolling“ tremor). Može zahvatiti i bradu, usne, noge i trup i uočljivo se povećava usled stresa ili emocija. Javlja se obično posle 60-tih godina života na jednoj strani tela, a vremenom se proširi i na drugu stranu.

Work	Physiological Tremor	Parkinson's Disease	Essential Tremor
Wyne	7-12 Hz	4-6 Hz	4-12 Hz
Anouti and Koller	8-12 Hz	4-8 Hz	4-8 Hz
Bhidayasiri		3-6 Hz	5-12 Hz
Cichaczewski and Cunha	8-12 Hz	3-6 Hz	4-10 Hz
Charles et al.	8-12 Hz	4-6 Hz	4-11 Hz
Mattos	8-13 Hz	3-6 Hz	5-7 Hz
Rao et al.	8-12 Hz	4-6 Hz	
Bain	7-12 Hz	3-10 Hz	4-12 Hz
Louis			4-12 Hz
Habib-ur-Rehman	8-12 Hz		4-8 Hz
Köster et al.	8-12 Hz		
Gonçalves et al.			4-8 Hz
Murray			6-12 Hz
Benito-León and Louis			4-12 Hz
Bhomrah et al.			4-12 Hz (hands); 2-8 Hz (head)
Taylor and Counsell		3-5 Hz	
Kraus et al.		3-6 Hz	
Klockgether		4-7 Hz	
Smagać	8-12 Hz	4-6 Hz	4-10 Hz
Hern	6-12 Hz	4-5 Hz	

Tabela 1.1. Karakteristične frekvencije tremora u odnosu na literaturu za fiziološki, esencijalni i tremor usled Parkinsonove bolesti. Preuzeto iz [10].

- **Cerebelarni tremor** (< 5 Hz) – je poznat kao intencioni tremor, što znači da se javlja pri obavljanju ciljnih aktivnosti kao što su pritisak dugmeta ili dodirivanje vrha nosa prstom. Nastaje kao posledica lezije cerebeluma usled šloga, tumora, multiple skleroze ili nekog naslednog degenerativnog poremećaja. Takođe, može biti rezultat hroničnog alkoholizma ili prekomerne upotrebe određenih lekova. Cerebelarni tremor je često praćen drugim

simptomima kao što su ataksija (gubitak kontrole pokreta), dizartija (poremećaj govora), nistagmus (brzi nevoljni pokreti očiju), problemi u hodu i posturalni tremor vrata i trupa.

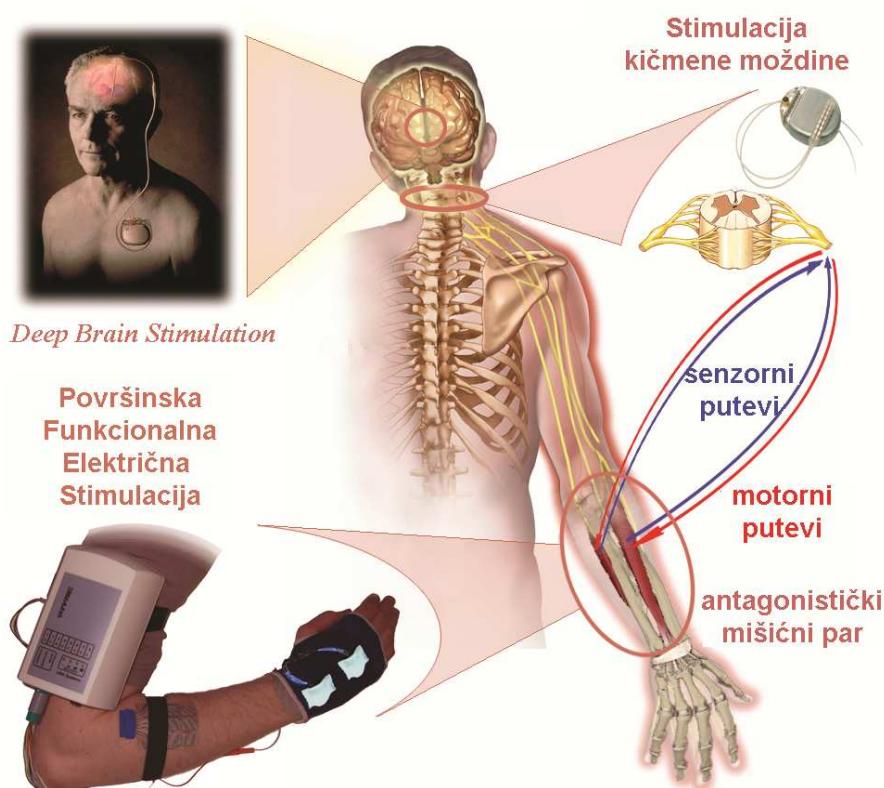
- **Holmes-ov tremor** (< 4.5 Hz) – je kombinacija tremora u miru, akcionog i posturalnog tremora i nastaje usled povreda cerebeluma. Obično zahvata proksimalne delove tela i nije ritmičan kao ostali tremori.
- **Medikamentni i toksični tremor** (2-12 Hz) – nastaje usled korišćenja određenih lekova i toksičnih supstanci.
- **Tremor kod perifernih neuropatija** (2-12 Hz) – se javlja pri oštećenju motornih nerava usled povrede ili bolesti. Može zahvatiti celo telo ili određene oblasti kao što su ruke. Rezultujući gubitak senzornih funkcija se manifestuje kao tremor ili ataksija, problemi u hodu i ravnoteži.
- **Psihogeni (histerični) tremor** (4-10 Hz) – se javlja u miru, kao posturalni ili kinetički tremor. Promenljivih je karakteristika (amplituda, frekvencija i lokacija), zahvata različite delove tela i javlja se iznenadno. Povećava se u stresnim situacijama. Tremor se značajno smanjuje, menja frekvenciju ili nestaje ukoliko se pacijentu odvuče pažnja. Obično je nuspojava nekog psihijatrijskog oboljenja.

U opširnoj literaturi na temu tremora postoji manje ili veće neslaganje različitih autora oko opsega frekvencija u kojima se javljaju najčešći tipovi tremora: fiziološki, esencijalni i tremor usled Parkinsonove bolesti. Pregled rezultata dobijenih u okviru različitih studija sprovedenih do 2007. godine je dat u Tabeli 1.1.

### 1.1.2. ETIOLOGIJA I LEČENJE

Iako počeci ispitivanja mehanizama nastanka tremora datiraju sa kraja devetnaestog veka, tačni uzroci nastanka patoloških tremora su još uvek nedovoljno ispitani i predstavljaju predmet polemike raznih naučnih grupa. Većina naučnika se slaže da pojačana oscilatorna mišićna aktivnost nastaje kao rezultat poremećaja ritmičke aktivnosti jednog ili više centralnih nervnih oscilatora [3;11;12]. Sa druge strane, postoje indicije da određene etiologije tremora nastaju usled promene osjetljivosti i kašnjenja u okviru senzorno-motornih refleksnih petlji [13;14]. Poslednjih godina se sve više se prihvata stav da je tremor rezultat kombinovanog dejstva ovih faktora [15]. Uzimajući u obzir date pretpostavke, moglo bi se reći da postoje tri osnovne lokacije u organizmu na kojima bi se moglo uticati na promenu motornih šema tremora: centralne moždane strukture, kičmena moždina i periferne nervno-mišićne strukture (Slika 1.1).

Patološki tremori su motorni poremećaji koji nastaju usled progresivnih neuroloških oboljenja koja se ne mogu izlečiti. Nakon uspostavljanja dijagnoze obično se započinje terapija medikamentima. Za potiskivanje tremora se koristi niz lekova čiji je efekat često vrlo ograničen. Na primer, poznato je da pri Parkinsonovoj bolesti dolazi do izumiranja ćelija odgovornih za stvaranje dopamina, neurotransmitera u delu srednjeg mozga koji se naziva *Substancia Nigra*. Korišćenjem lekova kao što su dopaminski agonisti i levodopa stimuliše se porast nivoa dopamina što dovodi do ublažavanja raznih simptoma bolesti, pa i tremora. Kod esencijalnog tremora se potiskivanje tremora najčešće postiže upotrebom  $\beta$ -blokatora, antiepileptika ili sedativa. Međutim, nakon dužeg vremena upotrebe jednog istog leka javlja se rezistencija, te je neophodno uvoditi česte izmene i kombinacije lekova i progresivno povećavanje doza, što dovodi do brojnih negativnih efekata [16;17]. Pedesetih godina prošlog veka su u praksi uvedeni invazivni hirurški zahvati na mozgu za tretiranje pacijenata sa tremorom koji su razvili rezistenciju na lekove. Procedure pod nazivima talamotomija i palidotomija su podrazumevale precizno odstranjivanje određenih delova mozga ili generisanje trajnih lezija na strukturama *thalamus-a* ili *globus pallidus-a*, sa mogućnošću veoma



Slika 1.1. Moguće lokacije uticaja na motorne šeme tremora električnom stimulacijom.

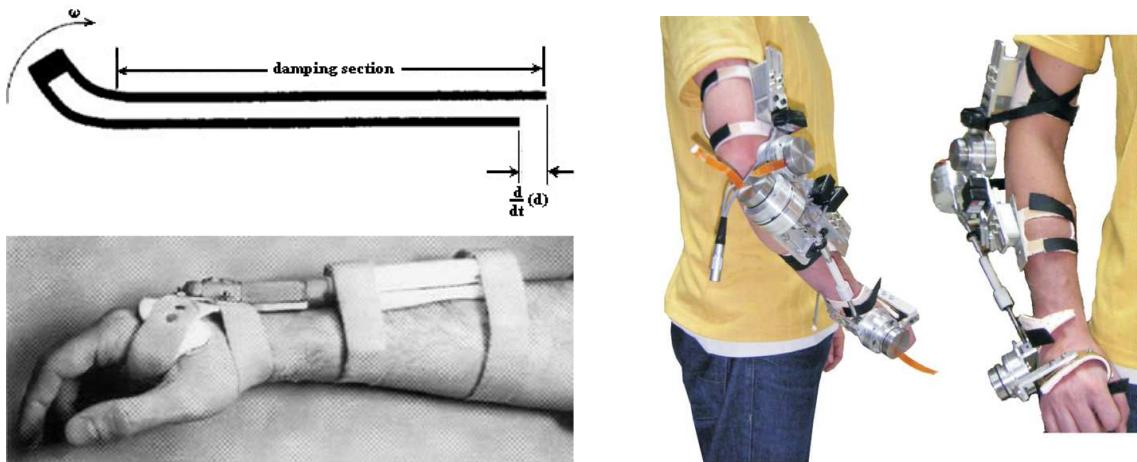
ozbiljnih neželjenih efekata [18;19]. Ipak, znanja stečena prilikom navedenih procedura su krajem devedesetih godina dovela do razvoja nove metode za potiskivanje tremora, pod nazivom *Deep Brain Stimulation* – DBS [20]. DBS se sastoji iz sledećih koraka: iglena stimulaciona elektroda se precizno postavlja u ciljnu moždanu strukturu i povezuje se sa stimulatorom veličine *pace-maker-a* ugrađenim ispod kože u predelu grudnog koša (Slika 1.1); stimulator proizvodi strujne impulse visoke frekvencije (110 - 150 Hz) čime se na mestu kontakta elektrode sa moždanom masom postiže efekat privremene lezije, slično kao kod talamotomije i palidotomije, s tim što je proces potpuno reverzibilan. Međutim, pored visoke cene ugradnje i održavanja, i standardnih rizika koje nose operacije na mozgu i grudnom košu, ova još uvek nedovoljno ispitana metoda može dovesti do ozbiljnih psiho-fizičkih neželjenih efekata koji u veoma malom procentu slučajeva mogu dovesti i do fatalnog ishoda [21]. Pored toga, na svakih 3-5 godina je neophodno ponavljati rutinski hirurški zahvat na grudnom košu radi zamene baterije. Nedavne studije su pokazale da efekat DBS na tremor slabi tokom vremena [22].

#### 1.1.3. UREDAJI ZA POTISKIVANJE TREMORA

U prethodnom paragrafu je detaljnije opisan metod uticaja na centralne moždane strukture u cilju potiskivanja tremora električnom stimulacijom (Slika 1.1). Nije isključeno da se slični efekti mogu postići i direktnom stimulacijom kičmene moždine ili spinalnih korenova, ali takva ispitivanja još uvek nisu sprovedena. Sa druge strane, pokušaji mehaničke periferne redukcije tremora rezultovali su uređajima baziranim na upravljanju impedansom kao što su viskozne ortoze (Viscous Beam i Double Viscous Beam) [23;24], egzoskeleton sa motornim pogonima u zglobovima (WOTAS) [25-29], TVA (*Tuned Vibration Absorber*) [30], pomagala koja se fiksiraju za sto (Neater Eater) [31] ili invalidska kolica (CEDO) [32;33] i pomažu u obavljanju jednostavnih funkcija kao što su jelo i piće ili uređaji koji olakšavaju interakciju sa računarom – MIT viskozni džojstik [34] i haptički interfejs [35]. Od navedenih uređaja jedino su viskozne ortoze, egzoskeleton i TVA projektovani kao nosive ortoze koje ne ograničavaju kretanje korisnika u prostoru. U literaturi se pominje još jedan nosivi uređaj za potiskivanje tremora, koji radi na principu žiroskopskog efekta [36]. Uredaj se postavlja na nadlanicu a osnovni elementi su baterijski napajan motor velike brzine i rotirajuća masa koja se suprotstavlja pokretima nastalim usled tremora. TVA je relativno mali oscilator sa oprugom i masom koji se koristi za prigušenje relativno velikog primarnog oscilatora (ruke) na tačno definisanoj učestanosti. Ovaj princip je predložen za potiskivanje tremora u podlaktici i nadlaktici. Neater Eater i MIT džojstik utiču na

prigušenje vibracija ruke pri držanju ručke u čijoj bazi se nalazi fluid visoke viskoznosti koji usporava brze pokrete. CEDO je ortoza koja se fiksira za invalidska kolica ili sto, ima tri stepena slobode kretanja neophodnih za obavljanje najjednostavnijih pokreta za stolom, i funkcioniše na bazi kompjuterski kontrolisanih magnetnih kočnica koje generišu momenat sile u zglobovu suprotan tremoru. Viskozne ortoze rade na principu smicanja dve ploče (Slika 1.2, levo na podlaktici) između kojih se nalazi fluid velike viskoznosti koji otežava klizanje ploča srazmerno brzini pokreta. Usled tehničkih mogućnosti dizajna i dimenzija, ovakav tip ortoze je ograničen na samo jedan stepen slobode, i namenjen je isključivo za potiskivanje brzih pokreta u ručnom zglobovu u vidu fleksije i ekstenzije. WOTAS egzoskeleton (Slika 1.2, desno) omogućava regulisanje pokreta ruke sa tri stepena slobode (fleksija i ekstenzija ručnog zglobova; fleksija i ekstenzija lakta; supinacija i pronacija) pomoću tri jednosmerna motora. Ukupna težina sistema iznosi oko 850g.

Sva navedena rešenja su se pokazala nepraktičnim za upotrebu u svakodnevnim životnim aktivnostima iz očiglednih razloga, a to su: ograničavanje



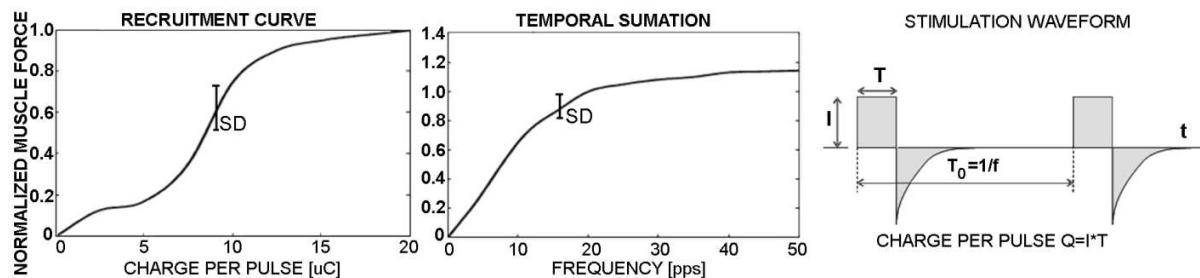
*Slika 1.2. Ortoze za potiskivanje tremora na bazi kontrole impedanse: Viscous Beam (levo, preuzeto iz {197}) i WOTAS egzoskeleton (desno, preuzeto iz {27}).*

opsega pokreta i/ili velike dimenzije. Dodatni razlog je nemogućnost adaptacije predloženih rešenja za potiskivanje tremora u prstima. Zbog toga je u poslednjih nekoliko godina obnovljeno razmatranje ideje koja je predložena početkom devedesetih godina prošlog veka, a to je da se na smanjenje tremora može uticati funkcionalnom električnom stimulacijom antagonističkih parova mišića u kontrafazi tremora [37]. Funkcionalna električna stimulacija (FES) je tehnika kojom se električnim impulsima aktiviraju motoneuroni ili senzorno-refleksni putevi, čime se postiže kontrolisana aktivacija inervisanih mišića [38]. Sistemi za kontrolu pokreta na bazi FES-a ne ograničavaju prirodne opsege pokreta u zglobovima i dimenziono su znatno manji od mehaničkim sistemima koji se baziraju na motornim pogonima.

## 1.2. FUNKCIONALNA ELEKTRIČNA STIMULACIJA (FES)

Šezdesetih godina 20. veka funkcionalna električna stimulacija (FES) je predložena za restoraciju oštećenih senzorno – motornih funkcija [39]. FES je metod koji izaziva kontrolisanu neuralnu aktivnost generisanjem kontrolisane količine elektriciteta u obliku povorce kratkih impulsa koje se dovode na elektrode koje su u kontaktu sa kožom [40]. U pitanju je metoda koja se pokazala efikasnom u neurorehabilitaciji pacijenata posle moždanog udara [41-43] ili povreda centralnog nervnog sistema [44-46] i predstavlja osnovu za razvoj neuralnih proteza koje omogućavaju stajanje i hodanje [47-49] ili funkcionalan hvat [50-52] nakon paralize. FES može biti implantabilan ili površinski.

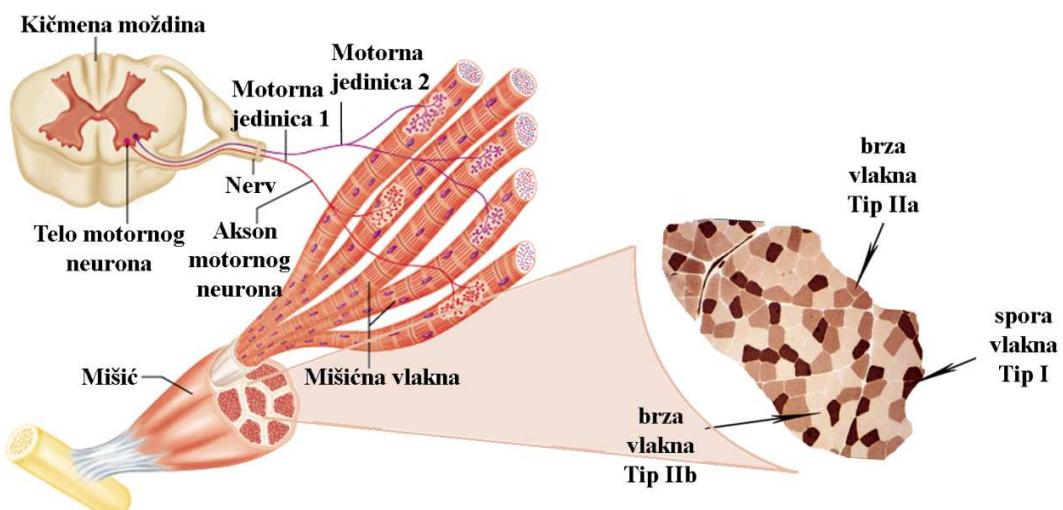
Prilikom površinske električne stimulacije, električni impulsi niskog intenziteta ( $\sim 5\text{-}50 \text{ mA}$ ) se sprovode do tkiva kroz par elektroda postavljenih na površini kože (anoda - pasivna i katoda - aktivna). FES se može koristiti za direktnu aktivaciju mišićnih vlakana, ali je mnogo efikasnije ukoliko se stimulišu nervi koji inervišu mišiće od interesa [53]. Najbolje mesto za stimulaciju na površini kože je iznad mesta gde nervni završeci ulaze u mišić, tzv. motorne tačke. Kratki stimulacioni impulsi ( $\sim 50\text{-}400 \mu\text{s}$ ) generišu električno polje koje depolariše motorne neurone ispod katode, stvarajući tzv. akcioni potencijal. Akcioni potencijal propagira duž motornih neurona do spoja sa mišićem, nakon čega dolazi do kontrakcije mišićnih vlakana. Snagom motornog odgovora na stimulaciju se može upravljati promenom količine isporučenog elektriciteta, koja zavisi od tri parametra: intenzitet strujnih impulsa, trajanje impulsa i frekvencija [38] (Slika 1.3). Mišići se mogu posmatrati kao aktuatori sa izrazito nelinearnom prenosnom



Slika 1.3. Uticaji parametara stimulacije na intenzitet mišićnog odgovora. Desno je prikazan oblik stimulacionog impulsa. Kratki pravougaoni impuls „ubacuje“ nanelektrisanje u tkivo i služi za depolarizaciju motornih neurona, dok duži eksponencijalni impuls „izbacuje“ istu količinu nanelektrisanja (iste je površine kao pravougaoni impuls) da bi se sprečilo moguće oštećenje tkiva usled galvanskog procesa. Parametri stimulacionih impulsa su amplituda ( $I$ ), širina impulsa ( $T$ ) i frekvencija ( $f$ ). Upravljanje mišićnom silom se postiže podešavanjem količine nanelektrisanja ( $I \cdot T$ , leva slika) ili promenom frekvencije stimulacije (srednja slika).

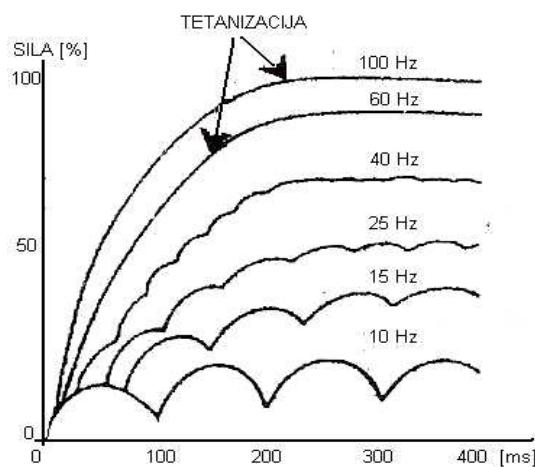
karakteristikom. Proizvedena sila zavisi od trenutka stimulacije i od trenutnog stanja u kome se mišić zatekao (npr. dužina mišićnih vlakana i brzina kontrakcije). Takođe, postoji određeno vremensko kašnjenje između trenutka stimulacije i početka generisanja sile, koje iznosi ~20-30ms [54]. Profil generisane sile je trapezoidan, pri čemu vremena uspona i pada zavise od tipa mišića i sastava mišićnih vlakana. Za brza mišićna vlakna ova vremena mogu biti manja od 40 ms, dok kod sporih vlakana ovo vreme može da nadmaši i 100 ms [38].

Jedan od nedostataka FES-a je relativno brzo nastupanje mišićnog zamora [55], usled načina pobuđivanja mišićnih vlakana koji se razlikuje od prirodnog [53]. Centralni nervni sistem (CNS) kontroliše intenzitet mišićne sile na dva načina: promenom broja aktivnih motornih jedinica i promenom frekvencije okidanja. Način pobuđivanja motornih jedinica kod prirodnih, voljnih kontrakcija je opisan Henneman-ovim principom veličine [56;57]. Srazmerno porastu željene sile aktiviraju se najpre slabije motorne jedinice sačinjene od sporih, malih mišićnih vlakana koja su veoma otporna na zamor, a tek sa porastom sile ili pri nastupanju zamora se aktiviraju jake motorne jedinice sačinjene od brzih, velikih vlakana koja se lako zamaraju (Slika 1.4). Frekvencija pobuđivanja aksona koji inervišu mišićna vlakna tokom voljnih kontrakcija je 8-10 Hz [58], ali je ukupan efekat asinhronne aktivacije velikog broja vlakana glatka, fuziona mišićna sila. Prilikom FES-a svi motorni neuroni u okolini katode se pobuđuju istovremeno nailaskom svakog od stimulacionih impulsa. Veća mišićna vlakna koja su inervisana većim motornim



Slika 1.4. Prikaz poprečnog preseka skeletnog mišića (levo). Mišići se sastoje od velikog mišićnih vlakana. Više mišićnih vlakana istog tipa, koji su inervisani nervnim završecima jednog motornog neurona, čine motornu jedinicu. Postoje tri tipa mišićnih vlakana (desno): Tip I – spora, oksidativna, slaba, otporna na zamor, Tip IIa – srednja, oksidativna i Tip IIb – brza, glikolitička, jaka, lako se zamaraju.

neuronima imaju niži prag pobuđivanja od manjih, te je veća verovatnoća da će ona biti prva pobuđena (suprotno od prirodnog redosleda). Minimalna frekvencija stimulacije koja može da generiše fuzionu kontrakciju kvadricepsa je 20 – 25 Hz [59] (Slika 1.5), dok se za postizanje većih sila obično koristi 35 – 50 Hz [60]. Za mišiće gornjih ekstremiteta mogu se koristiti nešto niže učestanosti. Rezultati velikog broja studija u okviru kojih je proučavan problem inverznog odnosa učestanosti stimulacije i zamora [61-64] idu u prilog hipotezi da se osnovni razlog brzog nastanka zamora prilikom FES-a nalazi u povećanoj učestanosti pobude mišićnih vlakana.



*Slika 1.5. Oblik generisane sile (momenta u zglobu na koji deluje mišić) u funkciji učestanosti stimulacionih impulsa.*

Površinska električna stimulacija nerava i mišića ima različite primene: smanjenje bola, jačanje mišića, aktiviranje paralizovanih mišića ili restoracija senzorno-motornih mehanizama nakon povreda CNS. U svakom od ovih slučajeva, pravilno postavljanje površinskih elektroda za stimulaciju, pored dobrog poznavanja anatomije i iskustva u radu sa FES-om, zahteva i dosta strpljenja. Najčešće se upotrebljavaju samolepljive elektrode, tako da je pri svakom pomeranju potrebno odlepiti i ponovo zlepiti elektrodu, što oduzima puno vremena, smanjuje rok trajanja elektrode i može biti bolno za pacijenta. Optimalna površina za stimulaciju kod različitih ljudi može biti različitog oblika, veličine i pružanja. Isprobavanje elektroda različitih oblika i veličina je vremenski zahtevno i nepraktično; zato se postavljanje elektroda često svodi na suboptimalno rešenje, koje proizvodi prihvatljiv odgovor. Sve je to dovelo do razvoja matričnih elektroda koje se sastoje iz niza malih stimulacionih polja koja se mogu nezavisno aktivirati [65;66] tako da se istovremenim ili uzastopnim aktiviranjem više različitih polja obezbedi optimalna površina za stimulaciju [67;68].

### 1.3. FES ZA POTISKIVANJE TREMORA

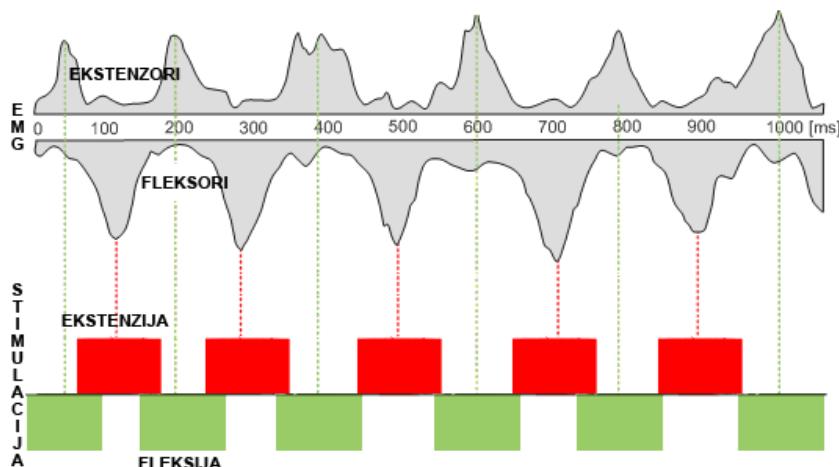
Najjednostavniji način za smanjenje tremora je potpuno ili delimično ukrućenje zglobova istovremenom stimulacijom antagonističkih mišića (tzv. kontrakcija) [69]. Na taj način se može postići željeni efekat na potiskivanje tremora, ali uz dva neprihvatljiva nedostatka: ovakva stimulacija je veoma zamorna za mišiće a osim tremora sprečavaju se i voljni pokreti (manipulacija, hvatanje i sl.).

Istraživačka grupa Artura Prochazke sa Univerziteta Alberta u Kanadi devedesetih godina prošlog veka je bila začetnik ideje da se stimulacijom mišića u kontra-fazi tremora može postići značajna redukcija amplitude oscilacija [37]. To na primeru fleksije i ekstenzije ručnog zglobova znači da je u trenutku kontrakcije fleksorne grupe mišića usled tremora potrebno stimulisati ekstenzore, i na taj način anulirati ukupni momenat sile u zglobu (antagonistički mišićni par je prikazan na Slici 1.1). Obrnuto važi za ekstenziju zglobova. Prochazka je pokazao da je ključni element sistema za potiskivanje tremora zapravo filter u povratnoj sprezi između senzora pokreta i stimulatora. Uloga filtra je izdvajanje komponente snimljenog signala koja potiče od tremora i komponente koja potiče od voljnih pokreta, da bi se stimulacijom uticalo isključivo na tremor bez sprečavanja voljnih pokreta. Podešavanjem optimalnih parametara filtra u otvorenoj sprezi na zdravim subjektima, tako da se postigne maksimalno slabljenje signala između 2 i 5 Hz (deo opsega patoloških tremora) i minimalno slabljenje ispod 1 Hz (opseg voljnih pokreta), i testiranjem istog filtra na pacijentima u zatvorenoj povratnoj sprezi, uspeli su da postignu značajno smanjenje amplitude tremora u miru, u ručnom zglobu ili laktu, tokom kratkih vremenskih intervala [70]. Daljih publikacija nije bilo. Osnovni problem pristupa u kome se parametri sistema podešavaju u otvorenoj sprezi je u kvazi-stacionarnoj prirodi učestanosti tremora. To znači da učestanost može sporo ali značajno da varira u vremenu i pri različitim pokretima [71-73], što može dovesti do nestabilnosti sistema u zatvorenoj sprezi. Samim tim su svi kasniji naporci u oblasti potiskivanja tremora bili orijentisani prevashodno ka adaptivnom filtriranju signala dobijenih sa inercijalnih senzora [74;75] ili iz elektromiografskih signala (EMG) [76;77]. Loša strana prvog rešenja je zahtev za kompromisom između brzine i robusnosti filtriranja, i neophodnosti ekspertskega znanja i iskustva radi podešavanja velikog broja početnih parametara filtra. Drugo rešenje se bazira na površinskom merenju EMG signala koji je zasićen artefaktima stimulacije, pomeranja kablova i okolnog šuma što dovodi do netačnosti informacija u povratnoj sprezi. Dodatni problem je nedostatak adekvatnog tehnološkog rešenja za merenja EMG-a u sistemu sa višekanalnom električnom stimulacijom (opširnije u trećem poglavlju).

## 1.4. CILJ TEZE

Istraživanja koje je započela grupa Artura Prohaske devedesetih godina prošlog veka na Alberta univerzitetu u Kanadi je pokazalo da se u kratkim vremenskim intervalima tremor može smanjiti funkcionalnom električnom stimulacijom ukoliko se stimulacija primenjuje u suprotnoj fazi (kontra-fazi) od tremora (Slika 1.6), a da se pri tome ne ometaju voljni pokreti subjekta [37;70]. U diskusiji rada, autori su istakli osnovne probleme ovakvog pristupa: 1) senzorski sistem za merenje pokreta u zglobu koji je bio na raspolaganju (optički pretvarač ili merač istezanja) nije pogodan za upotrebu van laboratorijskog okruženja, 2) predloženi sistem funkcioniše samo u tačno definisanom, uskom opsegu učestanosti i nije pogodan za upotrebu u dužim vremenskim intervalima zbog promena učestanosti tremora, 3) pravilno postavljanje stimulacionih elektroda zahteva veština i strpljenje, i značajno utiče na ponovljivost rezultata i 4) brz mišićni zamor usled električne stimulacije onemogućava dugotrajnu upotrebu sistema.

Cilj ove teze je razvoj sistema za redukciju tremora ruke u svakodnevnim životnim aktivnostima, koji je nosiv i dovoljno mali i jednostavan za rukovanje tako da ga pacijenti mogu samostalno koristiti. U okviru polaznih hipoteza teze je ponuđeno rešenje za svaki od prethodno navedenih problema.



Slika 1.6. Princip stimulacije ekstenzora i fleksora ručnog zgloba u kontra-fazi tremora. Na gornjem delu slike su prikazane envelope EMG signala sa mišića zahvaćenih tremorom, a na donjem delu je prikazana vremenska šema stimulacije istih mišića. Svaki pravougaonik predstavlja niz kratkotrajnih stimulacionih impulsa.

## 1.5. POLAZNE HIPOTEZE

Realizacija kompletног sistema (ortoze) koji bi mogao da obezbedi potiskivanje tremora pomoću FES-a u svakodnevnim životnim aktivnostima zahteva rešavanje nekoliko bitnih problema, koji su definisani sledećim zahtevima:

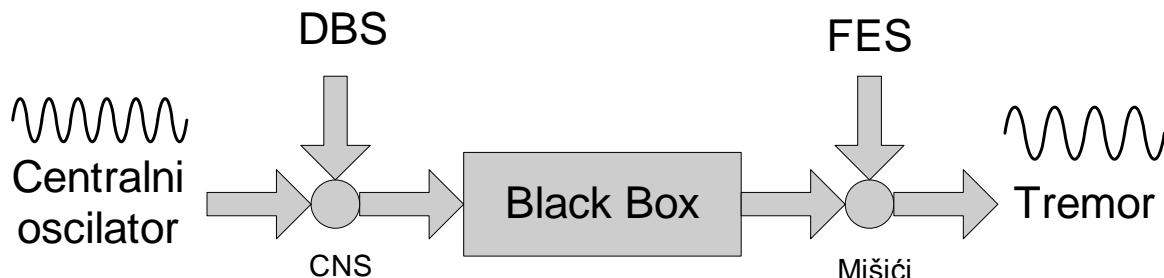
- Dimenziјe sistema moraju biti redukovane prema zahtevima krajnjih korisnika, što podrazumeva mogućnost integracije u svakodnevne odevne predmete tako da se postigne što manja primetnost i izbegne dodatna socijalna izolacija korisnika.
- Sistem treba da obezbedi pravovremenu kontrolu, što podrazumeva razvoj algoritama za kontrolu u realnom vremenu na osnovu trenutnog stanja tremora (amplituda i frekvencija) i funkcionalnog napora korisnika u obavljanju ciljno orijentisanog pokreta.
- Rukovanje sistemom i postavljanje mora biti jednostavno i prilagođeno korisnicima.
- Zamor mišića usled električne stimulacije mora biti redukovana na prihvatljivu meru koja omogućava dugotrajnu upotrebu sistema.

Predlog rešenja navedenih problema je dat u okviru četiri polazne hipoteze:

- I. Senzorski sistem baziran na inercijalnim senzorima je dovoljno osetljiv za detekciju tremora i dovoljno je malih dimenzija da se može ugraditi u neku vrstu odevnog predmeta, npr. kao što je prikazano na Slici 1.8. [REF1]
- II. Na smanjenje amplitude tremora se može uticati samo ukoliko je filtriranje senzorskih signala adaptivno, ne unosi kašnjenje u povratnu spregu i dovoljno je brzo i stabilno da prati prirodne promene u frekvenciji, pre svega u trenucima zaustavljanja i pojave tremora. [REF2, REF3]
- III. Upotrebom matričnih elektroda za površinski FES i automatskim izborom optimalnog broja i rasporeda aktivnih polja može se postići selektivno upravljanje pokretima u različitim zglobovima ruke, čime se višestruko skraćuje vreme potrebno za pravilno postavljanje elektroda. [REF4]
- IV. Zamor mišića indukovani upotrebom FES-a se može značajno usporiti korišćenjem asinhronе, distribuirane površinske električne stimulacije. [REF5]

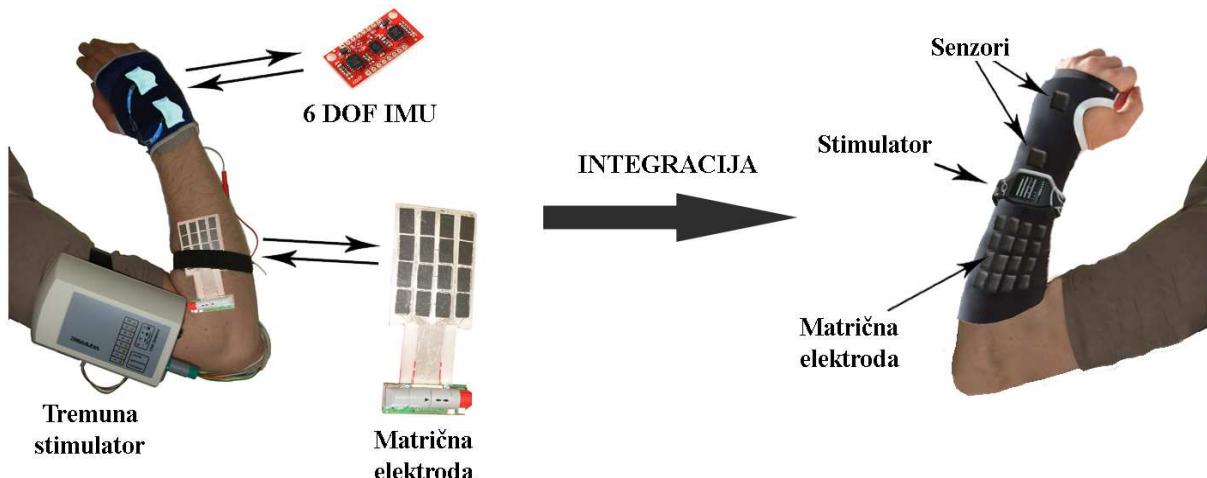
## 1.6. KONCEPT REŠENJA

Iako postoje različiti tipovi i uzroci tremora, sa inženjerske tačke gledišta tremor se može posmatrati kao poremećaj koji se manifestuje na periferiji sistema (tela) u vidu neprigušenih oscilacija (Slika 1.8). Na ulazu sistema su signali generisani od strane neke vrste centralnog oscilatora, na izlazu je tremor (ritmična aktivnost antagonističkih parova mišića), a između ulaza i izlaza je crna kutija nepoznate prenosne funkcije. Primer sistema koji deluje kao poremećaj na ulazu crne kutije (centralni nervni sistem) je DBS. U ovoj tezi se predlaže metod kojim se utiče na periferiju sistema, električnom stimulacijom antagonističkih parova mišića u suprotnoj fazi od tremora. Očekivano je da se usled principa superpozicije postigne delimično ili potpuno prigušenje oscilacija.



Slika 1.7. Šematski prikaz patološkog toka generisanja tremora i moguće lokacije uticaja na promenu obrazca ponašanja na izlazu sistema posmatranog kao „Black Box“. DBS deluje direktno na ulaz sistema dok površinski FES deluje na izlaz.

Snimak tremora dobijen pomoću senzora pokreta je nalik na manje ili više izobličenu sinusoidu (Slika 2.5) promenljive amplitude i sporo promenljive



Slika 1.8. Trenutno stanje hardvera (levo) i ciljni izgled sistema (desno) za potiskivanje tremora u ručnom zglobu i prstima.

frekvencije u ograničenom opsegu oko nominalne vrednosti karakteristične za konkretnog pacijenta. FES je metod kojim se omogućava kontrolisano generisanje pokreta koje se ne može voljno inhibirati. Sa druge strane, tremor je vrsta pokreta koja je rezultat patološkog procesa nevoljnih kontrakcija mišića. Stoga se pretpostavlja da se kombinacijom dva nevoljna pokreta (usled FES-a i tremora) suprotnih faza može postići anuliranje rezultujućeg momenta sile koji se generiše u zglobu od interesa. Predloženi koncept rešenja podrazumeva razvoj minijaturnog mernog sistema, razvoj algoritma za adaptivno filtriranje signala snimljenih senzorima, razvoj algoritma za kontrolu stimulacije u protiv-fazi tremora, razvoj kalibracione procedure za izbor optimalnih polja matrične elektrode i razvoj metode za smanjenje mišićnog zamora usled FES-a. Razvojni prototip rešenja je prikazan na levoj strani Slike 1.8, dok je mogući izgled konačnog proizvoda predložen na desnoj strani iste slike.

Teza se bazira na sledećim radovima:

- [REF1] M. Manto, G. Grimaldi, T. Lorivel, D. Farina, **L. Popović**, S. Conforte, T. D'alessio, J. Belda- Lois, E. Rocon, „Bioinformatic Approaches Used In Modeling Human Tremor“, *Current Bioinformatics*, Vol. 4, No. 2, pp. 154-172, May 2009, DOI: 10.2174/157489309788184747.
- [REF2] **L. Popović**, T. Šekara, M. B. Popović, „Adaptive band-pass filter (ABPF) for tremor extraction from inertial sensor data“, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 99, No. 3, pp. 298-305, Sept 2010, DOI: 10.1016/j.cmpb. 2010.03.018.
- [REF3] **L. Popović Maneski**, N. Jorgovanović, V. Ilić, S. Došen, T. Keller, M.B. Popović, D.B. Popović, „Electrical Stimulation for Control of Pathological Tremor“, *Medical & Biological Engineering & Computing*, in press, May 2011.
- [REF4] N. Malešević, **L. Popović**, L. Schwirtlich, D.B. Popović, „Distributed low-frequency functionalelectrical stimulation delays muscle fatigue compared to conventional stimulation“, *Muscle and Nerve*, Vol. 42, No. 4, pp. 556-562, Oct 2010, DOI 10.1002/mus.21736.
- [REF5] N. Malešević, **L. Popović**, G. Bijelić, G. Kvaščev, „Muscle twitch responses for shaping the multi-pad electrode for functional electrical stimulation“, *Journal of Automatic Control* , Vol. 20, No. 1, pp. 53-58, Dec 2010, DOI: 10.2298/JAC1001053M.

## **II. SENZORSKI SISTEM ZA MERENJE TREMORA**

---

U ovom poglavlju je predložen izbor senzorskog sistema za merenje pokreta ruke radi upravljanja FES-om u povratnoj sprezi. Pokazane su prednosti i mane različitih vrsta senzora koji se mogu koristiti za merenje tremora, kao i različite konfiguracije senzora kojima se omogućava merenje veličina koje nisu karakteristične za upotrebljeni tip senzora.

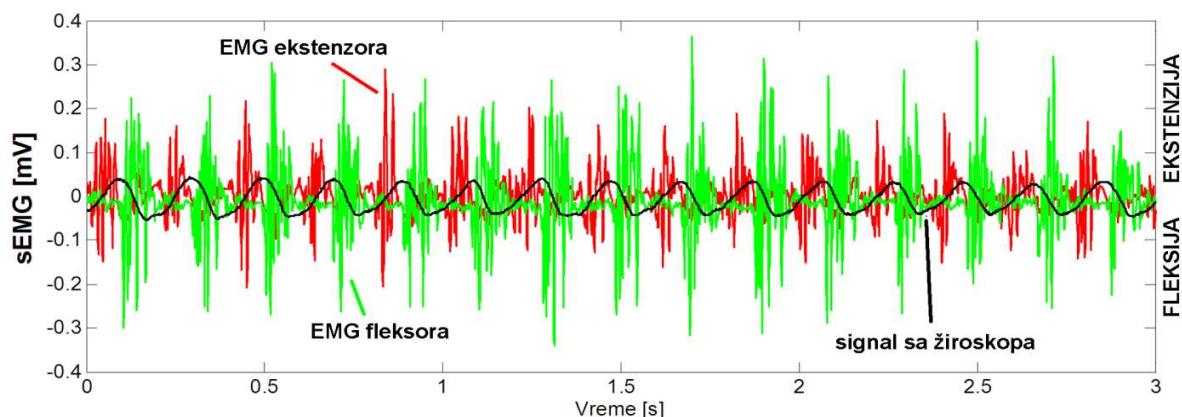
---

## 2.1. SENZORI ZA MERENJE TREMORA

Tremor se definiše kao nevoljna, ritmična kontrakcija i relaksacija mišića koja rezultuje oscilatornim pomeranjem delova tela. Tremor se može meriti pomoću različitih vrsta senzora koji detektuju pokrete, vibracije ili električnu aktivnost mišića [78] ali se u kliničkoj i istraživačkoj praksi pokazalo da su najpogodniji sistemi bazirani na EMG-u i inercijalnim senzorima kao kompromis između pouzdanosti, robusnosti, cene, dimenzija i dozvoljenog opsega pokreta [79;80].

### 2.1.1. EMG

Površinska elektromiografija (sEMG) je metoda snimanja električnih potencijala mišića sa površine tela koja omogućava precizno praćenje ritmičkih mišićnih aktivnosti nastalih usled tremora. Procedura snimanja sEMG-a podrazumeva postavljanje jedne (monopolarno snimanje) ili dve (bipolarno snimanje) aktivne elektrode na mišić od interesa i jedne referentne elektrode na razdaljini ne većoj od 10 - 20 cm od ostalih elektroda. Površinski EMG signal je reda veličine do 1 mV [81], te je neophodno izdvojiti ga iz okolnog šuma korišćenjem instrumentacionih pojačavača sa velikim faktorom potiskivanja srednje vrednosti signala i pojačanjem do nekoliko hiljada puta [82]. Iz tog razloga merenje EMG-a postaje komplikovano u toku FES-a. Kod stimulatora sa strujno kontrolisanim izvorom stimulacioni impulsi su reda veličine do nekoliko desetina mA. Propagacija strujnih impulsa kroz tkivo sa visoko nelinearnom impedansom dovodi do pojave tzv. stimulacionog artifakta u zapisu EMG-a, čija je amplituda mnogo veća od amplitude mišićne aktivnosti. Pri niskim intenzitetima stimulacije (< 5mA) amplituda artifakta je obično manja od vrednosti napajanja pojačavača, pri čemu je



Slika 2.1. Snimak površinskog EMG-a sa fleksora i ekstenzora ručnog zglobova kod pacijenta sa Parkinsonovom bolesti i snimak signala sa žiroskopa postavljenog tako da meri ugaonu brzinu u zglobu. Pozitivne vrednosti ugaone brzine se javljaju pri ekstenziji a negativne pri fleksiji.

trajanje artifakta ograničeno na ~3-5 ms [83]. Međutim, kod starijih osoba je često impedansa kože povećana, što zahteva upotrebu viših intenziteta stimulacije za postizanje pokreta (10-20 mA). To rezultuje prelaskom pojačavača u stanje zasićenja u kome se zadržava znatno duže od 5 ms, što može dovesti do trajnog oštećenja pojačavača ili kratkotrajnih promena u osjetljivosti merenja. Da bi se izbegli navedeni neželjeni efekti primenjuje se tzv. *blanking* metoda koji se bazira na *sample and hold* tehnicu prilikom nailaska stimulacionih impulsa [84;85]. Na taj način se gubi deo informacije o aktivnosti mišića u toku trajanja *blanking-a*. Dodatni neželjeni element EMG zapisa se pojavljuje kao posledica fiziološke prirode pobuđivanja mišićnih vlakana prilikom FES-a. Stimulacijom motorne tačke mišića istovremeno se pobuđuje veliki broj mišićnih vlakana čiji se akcioni potencijali sabiraju generišući jedinstveni odziv u EMG-u, tzv. M-talas. U zavisnosti od rastojanja stimulacionih i EMG-a elektroda, i uzimajući u obzir brzinu provođenja mišićnih vlakana od ~4 m/s [86], M-talas može biti zakašnjen 0 - 10 ms u odnosu na početak stimulacije, za rastojanja od 0 - 40 mm. Za međusobno rastojanje između EMG elektroda od 20 mm, trajanje M-talasa je ~5-10 ms. U sistemima gde se signal mišićne aktivnosti koristi za upravljanje FES-om u realnom vremenu koriste se dva pristupa za potiskivanje artifakta: produženo trajanje *blanking-a* tako da se obuhvati i stimulacioni artifakt i M-talas [81;87] što može iznositi i do 15 ms, ili kratak *blanking* (< 5 ms) i softversko filtriranje M-talasa [88]. U slučaju višekanalne stimulacije problem postaje još kompleksniji jer se broj potrebnih *blanking* perioda višestruko uvećava ( $N \times 5$  ms,  $N$  je broj kanala), čime se dostupno vreme za akviziciju mišićne aktivnosti drastično skraćuje ( $T - N \times 5$  ms,  $T$  je vreme između uzastopnih stimulacionih impulsa).

### 2.1.2. SENZORI POKRETA

Tremor se vidljivo manifestuje kao ritmično pomeranje delova tela. Kao takav, veoma je pogodan za merenje senzorima koji detektuju pokrete, pre svega goniometrima i inercijalnim senzorima (akcelerometri i žiroskopi). Pravilno postavljeni goniometri obezbeđuju meru ugla u zglobovu od interesa, koji daje direktni uvid u kinetiku posmatranog biološkog sistema. Međutim, zbog svoje cene, mehaničke osjetljivosti i dimenzija goniometri nisu pronašli upotrebu van laboratorijskih okruženja (Slika 2.2).

Napredak u razvoju mikroelektromehaničkih sistema (MEMS) je omogućio pojavu minijaturnih senzora koji mere linearno ubrzanje (akcelerometri), ugaoni brzinu (žiroskopi), elevaciju (inklinometri) ili orijentaciju (magnetometri). Ovi senzori su našli široku primenu u biomedicinskim uređajima [89]. Ipak, zbog



Slika 2.2. Postavka goniometara za merenje uglova u ručnom zglobu i domalom prstu (levo) i prikaz dimenzija inercijalnih MEMS senzora (desno).

najnižih cene i mogućnosti tro-osnog merenja ubrzanja, akcelerometri su postali najčešći izbor za upotrebu u asistivnim i ambulatornim sistemima [90]. U uprošćenom mehaničkom modelu tela, pokreti su rotacije krutih segmenata oko zglobova. U takvom sistemu od najvećeg značaja su mere uglova koji se obrazuju između različitih segmenata tela u toku pokreta. Iz tog razloga su veliki naporci uloženi u cilju obrade signala snimljenih pomoću akcelerometara da bi se iz linearног ubrzanja dobila informacija o uglu. Problematična karakteristika signala snimljenih pomoću akcelerometara je prisustvo gravitacione komponente ubrzanja, čija amplituda zavisi od ugla pod kojim se senzor nalazi u odnosu na smer sile zemljine teže. Problem se može rešiti dupliranjem broja upotrebljenih senzora: upotrebom dva identična akcelerometra na krutom štapiću koji rotira oko ose koja je normalna na štapić, i oduzimanjem signala dobijenih sa istih osa akcelerometara u smeru rotacije eliminiše se uticaj gravitacije i dobija se vrednost ugaonog ubrzanja pomnožena sa rastojanjem između senzora [91].



Slika 2.3. Prikaz postavke akcelerometara i žiroskopa za merenje ugla u ručnom zglobu.

U teoriji, oduzimanjem signala sa dva akcelerometra na istom štapiću dobija se ugaono ubrzanje, a oduzimanjem dva ugaona ubrzanja izmerena na susednim segmentima ekstremiteta, i dvostrukim integraljenjem, dobija se opisani ugao u zglobu (Slika 2.3). Praktični problem koji se javlja prilikom izvođenja ove jednostavne matematičke operacije je tzv. *drift*. *Drift* nastaje kao rezultat integracije *offset-a* (pomerenost bazne linije u signalu) senzora. U slučaju dvostrukog integraljenja *drift* dobija eksponencijalni oblik. Kod *offline* analiza

problem se svodi na jednostavno filtriranje senzorskog signala filtrom propusnikom visokih učestanosti sa graničnom učestanošću bliskom nuli, čime se eliminiše *offset*. Međutim, kod sistema koji rade u realnom vremenu svako kašnjenje koje unosi filter može biti problematično. Korišćenjem žiroskopa problem se pojednostavljuje jer je neophodno samo jednom integraliti signal, pri čemu se *drift* pojavljuje u linearном obliku, i lakše ga je eliminisati matematičkim metodama.

Principijelno, pokreti ljudskog tela nastaju kao rezultat rotacije dve kosti oko jednog zgloba koji se nalazi između njih. Međutim, tokom pripreme za hvat koristi se specifičan pokret podlaktice, tzv. supinacija ili pronacija, koji je omogućen uvrтанjem dve kosti u podlaktici (ulna i radius) jedne oko druge. Kod ovog pokreta, problem određivanja ugaonog ubrzanja i brzine i ugla se može rešiti pomoću dva akcelerometra i jednostavnih aritmetičkih operacija. Predloženo rešenje je nazvano „Virtuelni štapić“ [92] jer se senzori postavljaju na suprotne strane podlaktice, kao da su povezani zamišljenim štapićem koji prolazi kroz centar poprečnog preseka ruke (Slika 2.4).

## 2.2. MERENJE SUPINACIJE I PRONACIJE POMOĆU AKCELEROMETARA\*

Ubrzanje proizvoljne tačke M na krutom telu prikazanom na Slici 2.4, koje se rotira u dvodimenzionalnom prostoru, sa centrom rotacije u tački O, je:

$$\overrightarrow{a}_M = \overrightarrow{a}_{tM} + \overrightarrow{a}_{nM} + \overrightarrow{g} \quad (3.1)$$

gde su  $a_{tM}$  i  $a_{nM}$  tangencijalno i normalno ubrzanje u tački M:

$$\overrightarrow{a}_{tM} = \alpha r_M \overrightarrow{e}_\theta \quad (3.2a)$$

$$\overrightarrow{a}_{nM} = \omega^2 r_M \overrightarrow{e}_r \quad (3.2b)$$

gde su  $\alpha$  i  $\omega$  ugaono ubrzanje i ugaona brzina, a  $\overrightarrow{e}_\theta$  i  $\overrightarrow{e}_r$  su jedinični vektori u polarnom koordinatnom sistemu.

Akcelerometri koji se nalaze u tačkama O<sub>1</sub> i O<sub>2</sub> mere sledeća ubrzanja:

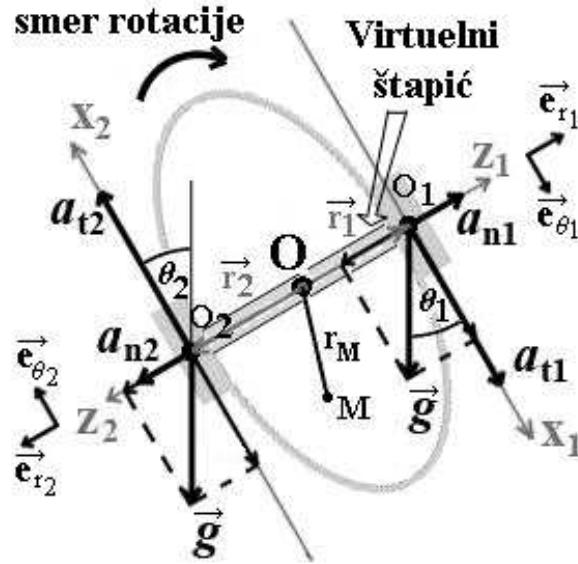
$$\overrightarrow{a}_{Ok} = \overrightarrow{\alpha}_{ik} + \overrightarrow{a}_{nk} + \overrightarrow{g}, \quad k = 1,2 \quad (3.3)$$

Sabiranjem ubrzanja u tačkama O<sub>1</sub> i O<sub>2</sub> dobija se:

---

\* Preuzeto iz rada „Popović, L., Robertson , J., „Estimation of forearm rotation with a “Virtual Stick”,“ Proc 53<sup>rd</sup> ETRAN, Vrnjačka Banja, Serbia, ME1.2-1.4“

$$\vec{a}_{o1} + \vec{a}_{o2} = (\alpha r_i + g \cos \theta_i) \vec{e}_\theta + (\omega^2 r_i - g \sin \theta_i) \vec{e}_r + (\alpha r_2 - g \cos \theta_2) \vec{e}_\theta + (\omega^2 r_2 + g \sin \theta_2) \vec{e}_r \quad (3.4)$$



Slika 2.4. Uprošćeni model poprečnog preseka podlaktice u blizini ručnog zgloba sa dva akcelerometra postavljeni paralelno u tačkama  $O_1$  (na dorzalnoj strani) i  $O_2$  (na volarnoj strani).  $X_i$  i  $Z_i$  ( $i=1,2$ ) su pozitivni smerovi mernih osa akcelerometara. Zamišljena linija koja povezuje dva senzora je nazvana „Virtuelni štapić“

Iz uslova  $\theta_1 = \theta_2$  sledi:

$$\vec{a}_{o1} + \vec{a}_{o2} = \alpha(r_1 + r_2) \vec{e}_\theta + \omega^2(r_1 + r_2) \vec{e}_r \quad (3.5)$$

Ako su izlazi akcelerometara dati sa:

$$u_{x1} = c \vec{a}_{o1} \vec{e}_\theta, \quad u_{x2} = c \vec{a}_{o2} \vec{e}_\theta \quad (3.6a)$$

$$u_{z1} = c \vec{a}_{o1} \vec{e}_r, \quad u_{z2} = c \vec{a}_{o2} \vec{e}_r \quad (3.6b)$$

gde je  $c$  konstanta, onda:

$$u_{x1} + u_{x2} = c \alpha(r_1 + r_2) \quad (3.7a)$$

$$u_{z1} + u_{z2} = c \omega^2(r_1 + r_2) \quad (3.7b)$$

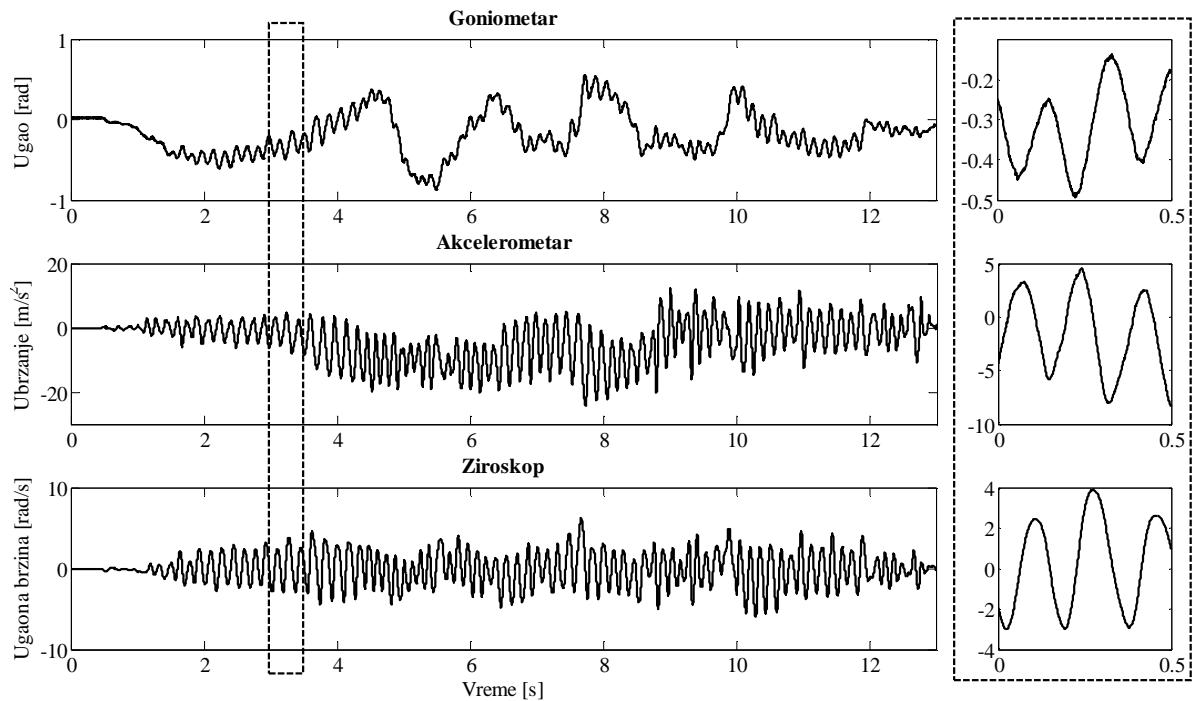
Ako je  $r_1 = r_2 = b/2$ , gde je  $b$  manja osa elipse, onda se ugaono ubrzanje i ugaona brzina krutog tela mogu izračunati na sledeći način:

$$\alpha = \frac{1}{cb} (u_{x1} + u_{x2}) \quad (3.8a)$$

$$\omega = \sqrt{\frac{1}{cb}(u_{z1} + u_{z2})} \quad (3.8b)$$

### 2.3. INERCIJALNI SENZORI

Pokreti osoba sa tremorom se sastoje iz dve komponente: brze komponente tremora na učestanostima između 2 i 12 Hz i spore komponente na učestanostima ispod 2 Hz koje potiču od voljnih pokreta. Cilj upotrebe FES-a u kontra-fazi tremora je potiskivanje ritmičnih nevoljnih pokreta bez uticaja na voljne pokrete. Da bi se to postiglo, neophodno je u realnom vremenu izdvojiti (filtrirati) tremor i voljnu komponentu signala snimljenog senzorskim sistemom. Velika pomeranja bazne linije (voljni pokreti) u odnosu na koristan signal (tremor) zahtevaju strmu amplitudsku karakteristiku filtra oko granične učestanosti (2 Hz), čime se znatno povećava red filtra i otežava proces filtriranja u realnom vremenu. U tom smislu žiroskopi imaju još jednu prednost u odnosu na goniometre i akcelerometre jer su pomeranja bazne linije žiroskopa prilikom snimanja pokreta sa tremorom vrlo mala (Slika 2.5).



*Slika 2.5. Snimak pokreta pri palmarnom hvatu flaše, podizanju i prinošenju flaše ustima kod zdravog ispitanika koji simulira tremor. Pokreti su istovremeno snimani pomoću goniometra postavljenog preko ručnog zgloba, akcelerometra i žiroskopa postavljenih na dorzalnu stranu šake. Desno su izdvojeni segmenti od pola sekunde na kojima se primećuje različito odstupanje bazne linije kod različitih senzora.*

Nakon filtriranja signala tremora iz snimljenog pokreta, dobijeni signal se koristi za određivanje amplitude tremora i trenutka u kome započinje fleksija ili ekstenzija zgloba, na osnovu čega se izračunava potreban intenzitet i trenutak aktiviranja stimulacije, respektivno. Trenuci u kojima se dešava prelaz iz fleksije u ekstenziju, i obrnuto, su lokalni ekstremumi ugaonog ubrzanja, odnosno nulte vrednosti ugaone brzine. Signal snimljen pomoću akcelerometra često sadrži više frekvencijske komponente od učestanosti tremora, tako da broj lokalnih ekstremuma u toku jednog perioda tremora može biti veći od dva, što zahteva upotrebu dodatne logike za eliminisanje „lažnih“ minimuma i maksimuma. Kod žiroskopa problem se svodi na jednostavno određivanje trenutka kada signal menja znak.

Na osnovu prethodno navedenih karakteristika različitih senzora pokreta zaključeno je da se najpogodniji sistem za merenje tremora sastoji iz para žiroskopa po zglobu od interesa, pri čemu je broj potrebnih osa žiroskopa jednak broju stepeni slobode datog zgloba (Slika 2.6).

#### 2.4. PREDNOSTI ŽIROSKOPA

Kratak pregled razloga za izbor senzorskog sistema baziranog na žiroskopima:

- inercijalni senzori su mali, kompaktni i nisu podložni fizičkim oštećenjima kao goniometri.
- problem *drifta* je umanjen u odnosu na akcelerometre pri izračunavanju ugla u zglobu integracijom signala sa senzora.
- pomeranja bazne linije usled voljnih pokreta su minimalna u odnosu na goniometre i ne postoji uticaj orijentacije senzora na merenja kao kod



Slika 2.6. Prikaz broja stepeni slobode pokreta u ručnom zglobu.

akcelerometara (uticaj gravitacione komponente), što olakšava filtriranje signala u realnom vremenu (potreban je manji red filtra).

- za merenje ugaonog pokreta u zglobu su potrebna dva, a ne četiri senzora kao u slučaju akcelerometara.
- trenuci započinjanja fleksije ili ekstenzije u zglobu su trenuci u kojima signal menja znak, za razliku od akcelerometara kod kojih su to lokalni ekstremumi. Određivanje lokalnih ekstremuma u prisustvu šuma zahteva dodatno filtriranje signala.

### **III. ADAPTIVNO FILTRIRANJE SIGNALA TREMORA\***

---

U ovom poglavlju je prikazan novi algoritam za adaptivno filtriranje signala tremora u realnom vremenu (bez faznog kašnjenja) iz signala snimljenih pomoću inercijalnih senzora ili EMG-a.

---

\* Adaptirano iz rada „Popović, L.Z., Šekara, T.B., Popović, M.B., “Adaptive band-pass filter (ABPF) for tremor extraction from inertial sensor data,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 99, no. 3, pp. 298-305, 2010“

### 3.1. UVOD

U drugom poglavlju (Slika 2.5) je prikazan snimak jednostavnog pokreta ruke zdravog subjekta koji imitira tremor približno konstantne učestanosti. Bez obzira na tip upotrebljenog senzora, u snimljenom signalu se primećuju dve osnovne komponente: brza ritmična komponenta koja potiče od tremora i spora komponenta koja predstavlja voljni napor subjekta da izvrši željeni pokret. U prikazanom snimku je učestanost održavana konstantnom, koliko je to bilo moguće. Kod patoloških tremora se učestanost menja u toku vremena, ali veoma sporo, te se tremor može predstaviti kao kvazi-periodičan signal koji liči na sinusoidu. To ga čini pogodnim za spektralnu ili wavelet analizu [93]. Dominantna frekvencija tremora se može videti u spektru gustine snage kao izraženi pik na frekvencijama između 2 i 15 Hz, dok se varijacije u frekvenciji mogu odrediti iz površine ispod krive oko dominantne frekvencije [94-96]. Princip električne stimulacije mišića u kontra fazi tremora zahteva kontinualno praćenje frekvencije, faze i amplitude snimljenog signala, kao i praćenje rezultujućeg pokreta nastalog usled uticaja FES-a. Drugim rečima, filtriranje snimljenog signala mora biti adaptivno. Da bi se obezbedilo pravovremeno upravljanje FES-om u kontra-fazi tremora, kašnjenje signala koje unosi filter mora biti precizno definisano i svedeno na minimum. Za filtriranje signala tremora u realnom vremenu je predlagano nekoliko rešenja: FIR linearni ekvilizator treniran signalom tremora [97], linearni filter propusnik niskih učestanosti ili opsega učestanosti [37;98], Kalmanov filter [77;99;100] ili WFLC (*weighted-frequency Fourier linear combiner*) [74;101].

Upotreba linearnih filtera je opravdana u sistemima sa otvorenom spregom čiji je cilj ublažavanje uticaja nevoljnih pokreta na upravljanje nekim uređajem (npr. miš za računar [102]), ali postaje problematična u sistemima sa zatvorenom povratnom spregom u kojima je svako vremensko kašnjenje koje unosi filter neprihvatljivo.

Prema Furijeovoj teoriji, svaki periodičan signal se može predstaviti kao suma sinusa i kosinusa na različitim harmonicima (celobrojni umnošci osnovne frekvencije). Takva predstava signala se naziva Furijeov red. U okviru predloženog Kalmanovog filtra se koriste harmonički i ARMA modeli za predstavljanje tremora i voljnih pokreta, respektivno, dok EMG zapis i snimak sa akcelerometara služe za korekciju modela. Uloga EMG-a u algoritmu je suštinska, što povlači problem upotrebe algoritma u prisustvu višekanalne električne stimulacije (detaljnije opisano u drugom poglavlju).

WFLC algoritam je prevashodno bio namenjen kompenzaciji fiziološkog tremora u preciznim hirurškim instrumentima pomoću malih aktuatora koji pomeraju vrh instrumenta suprotno od smera detektovanog tremora [74], ali je svoju primenu našao i u sistemima za potiskivanje patoloških tremora pomoću egzoskeleta sa motornim pogonima u zglobovima koji deluju suprotno detektovanom tremoru [28]. U datom algoritmu, tremor se modelira Furijeovim redom sa M harmonika koji predstavlja referentnu oscilaciju. Obično se uzima da je  $M=1$ . Ulazni signal sa senzora se poredi sa referentnim signalom pri čemu se postepeno podešavaju amplituda, učestanost i faza referentne oscilacije dok se ona ne poklopi sa ulaznim signalom. Brzina podešavanja zavisi od nekoliko težinskih parametara, tačnije četiri promenljivih parametara, čiji nepravilan izbor može dovesti do divergencije algoritma, i predstavlja kompromis između robusnosti i brzine adaptacije.

### 3.2. ABPF

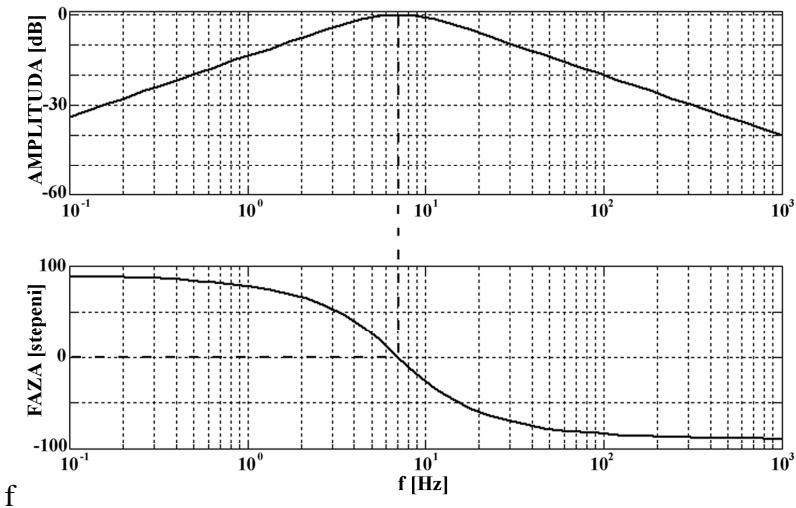
Da bi se izbegli problemi podešavanja velikog broja promenljivih parametara filtra, kao što je slučaj kod WFLC algoritma, i uz zahtev nultog vremenskog kašnjenja signala na izlazu, predložen je novi algoritam za filtriranje tremora iz signala snimljenih inercijalnim senzorima, pod nazivom *Adaptive Band Pass Filter* (ABPF). Algoritam je projektovan u odnosu na sledeće karakteristike tremora:

1. Patološki tremori se javljaju u opsegu učestanosti od 2-12 Hz što je iznad opsega voljnih pokreta (0-2 Hz).
2. Učestanost tremora koja se najčešće javlja kod jedne osobe se naziva modalna učestanost (frekvencija),  $f_{mod}$  [71].
3. Promene učestanosti tremora kod jedne osobe se javljaju u opsegu [ $f_{mod} - 1.5$  Hz,  $f_{mod} + 1.5$  Hz] [71;103].
4. Učestanost tremora se menja veoma sporo u toku vremena.

Osnovna komponenta algoritma je Butterworth-ov filter propusnik opsega učestanosti drugog reda, čija je funkcija prenosa:

$$H(s) = \frac{\beta\omega_a s}{s^2 + \beta\omega_a s + \omega_a^2} \quad (4.1)$$

gde je  $\beta=\sqrt{2}$  a  $\omega_a=2\pi f_a=2\pi/T_a$  centralna učestanost filtra. Značajna karakteristika prikazanog filtra se uočava na Bodeovim dijagramima (Slika 3.1). Na centralnoj



Slika 3.1. Bodeove karakteristike Butterworth filtra propusnika opsegom učestanosti drugog reda sa centralnom učestanošću  $f_a = 7 \text{ Hz}$ .

učestanosti filtra fazna karakteristika ima nultu vrednost, što znači da na toj učestanosti filter ne unosi vremensko kašnjenje u izlazni signal.

**KARAKTERISTIKA 1:** Prepostavimo da ulazni signal (tremor snimljen inercijalnim senzorima) ima dve istaknute učestanosti: jednu na niskim učestanostima između 0 Hz i 2 Hz, a drugu na višim učestanostima između 2 Hz i 12 Hz,  $f_{\text{tremor}}$ .

**KARAKTERISTIKA 2:** Centralna učestanost filtra se inicijalno podešava na vrednost modalne učestanosti konkretnog pacijenta,  $f_a = f_{\text{mod}}$ . Neka je  $f_{\text{tremor}}$  trenutna vrednost učestanosti tremora koji se snima. Ukoliko je  $f_{\text{mod}} = f_{\text{tremor}}$ , filter će oslabiti sve ostale učestanosti u snimljenom signalu, tako da će se na izlazu filtra dobiti signal u obliku sinusoide (signal tremora bez voljne komponente pokreta).

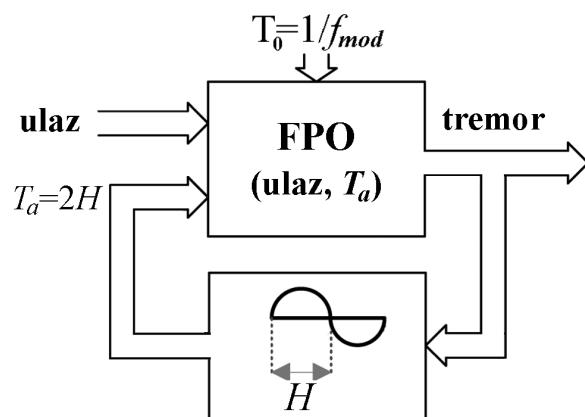
**KARAKTERISTIKA 3:** Ukoliko  $f_{\text{mod}} = f_{\text{tremor}} \pm \Delta f$ , gde je  $\Delta f \in (0, 1.5] \text{ Hz}$ , na izlazu filtra će biti oslabljene i komponenta signala koja potiče od voljnih pokreta i komponenta tremora. Kako je nagib amplitudske karakteristike filtra blag ( $<20 \text{ dB/dec}$ , Slika 3.1) slabljenje na učestanostima bliskim centralnoj učestanosti filtra neće biti značajno. Pod uslovom da je  $f_{\text{mod}} > 3.5 \text{ Hz}$  i uzimajući u obzir da je  $\Delta f < 1.5 \text{ Hz}$  sledi da je inicijalna centralna učestanost filtra,  $f_a = f_{\text{mod}}$ , uvek bliža trenutnoj učestanosti tremora,  $f_{\text{tremor}}$ , nego komponentama signala koje potiču od voljnih pokreta ( $<2 \text{ Hz}$ ), i da će voljna komponenta signala biti potisnuta više nego komponente tremora. U tom slučaju će signal na izlazu filtra imati oblik izobličene sinusoide sa periodom koji je jednak periodu tremora. Jednostavnim izračunavanjem perioda izlaznog signala,  $T_a$ , i promenom centralne učestanosti

filtra na vrednost  $f_a = 1/T_a$ , postiže se uslov  $f_a = f_{\text{tremor}}$ . Za učestanosti tremora ispod 3.5 Hz nije zagarantovan pravilan rad algoritma.

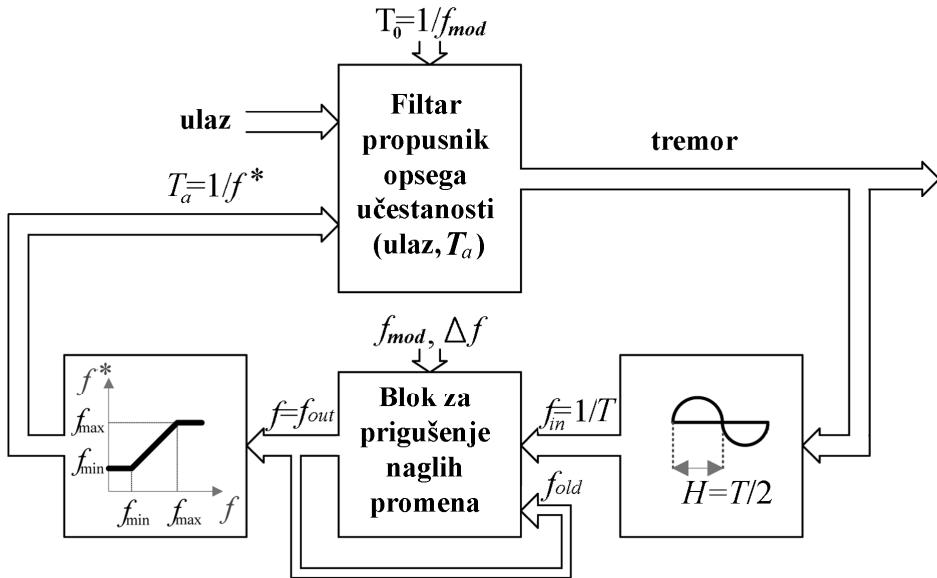
Period signala na izlazu filtra se može proceniti kao vreme tri uzastopne promene znaka signala. Ukoliko je potrebno da vreme konvergencije procene bude što kraće, umesto perioda signala može se meriti polu-period,  $H$ , kao vreme dva uzastopna prolaza signala kroz nulu. Izračunata vrednost se koristi u povratnoj sprezi za adaptiranje centralne učestanosti filtra (Slika 3.2). Dakle, ukoliko je na početku  $f_a = f_{\text{mod}} \neq f_{\text{tremor}}$ , filter će ući u proces samopodešavanja do postizanja uslova  $f_a = f_{\text{tremor}}$ .

**KARAKTERISTIKA 4:** Stalnim adaptiranjem centralne učestanosti filter će nastaviti da prati spore promene učestanosti tremora. Kašnjenje u proceni učestanosti je jednako trajanju izračunatog polu-perioda signala. Kako su promene učestanosti tremora veoma spore, ovo kašnjenje ima zanemarljiv uticaj na grešku procene tremora iz snimljenog signala.

Snimak tremora kod nekih pacijenata nema pravilan oblik sinusoide već sadrži i dodatne, izražene frekvencijske komponente i pojačan šum. To može dovesti do izobličenosti signala na izlazu filtra, što može uticati na pojavu velikih oscilacija u procenama polu-perioda i dovesti do divergencije algoritma. Najčešće se takve situacije javljaju u *off* fazi tremora (dok deluju lekovi ili kada je ruka u položaju u kome se ne javlja tremor) ili pri malim amplitudama tremora. Usled dominantnog uticaja šuma, snimljeni signal često menja znak tako da procene učestanosti mogu postati i do red veličine veće od realnih vrednosti. Da bi se izbegle grube greške u proceni uveden je dodatni blok za „prigušenje“ naglih promena (Slika 3.3). U okviru ovog bloka je implementirana jednostavna logika kojom se ograničava korak promene procene učestanosti,  $\Delta f = f_{\text{out}} - f_{\text{in}}$ . Ukoliko procena učestanosti tremora



Slika 3.2. Osnovna blok šema adaptivnog filtra propusnika opsega učestanosti (FPO).  $T_a=1/f_a$ , gde je  $f_a$  centralna učestanost filtra.



Slika 3.3. Kompletan blok dijagram algoritma za adaptivno filtriranje signala tremora bez kašnjenja.  $f_{mod}$  je modalna frekvencija tremora,  $H$  je polu-period tremora a  $T_a=1/f_a$ , gde je  $f_a$  centralna učestanost filtra.

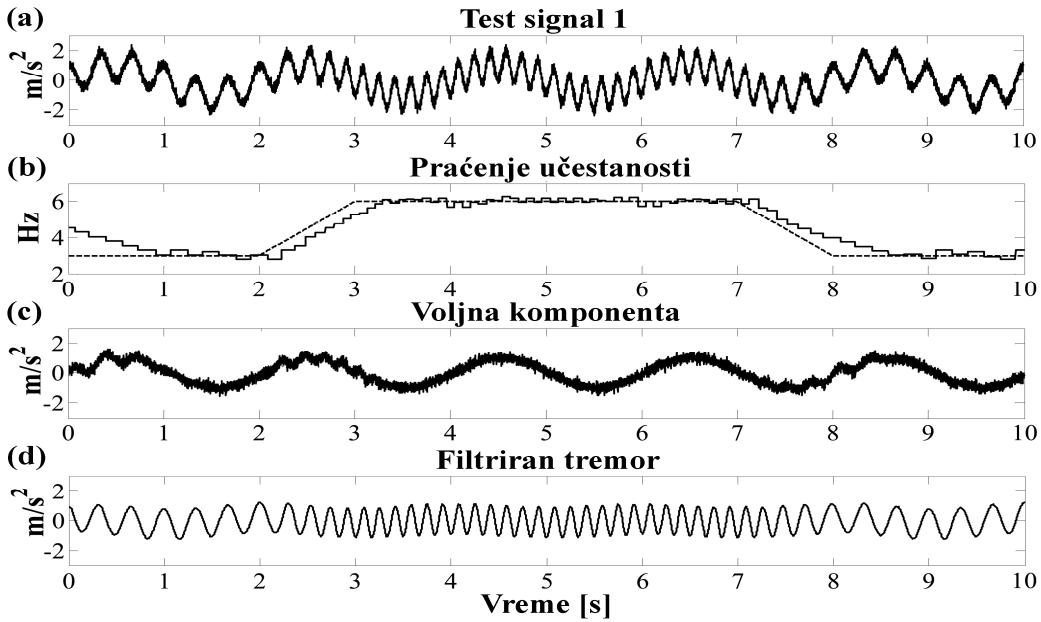
divergira od  $f_{mod}$ , maksimalni dozvoljeni korak je  $\Delta f$ , a u suprotnom dozvoljeni korak je  $2\Delta f$ . Na taj način se daje prednost proceni koja teži ka modalnoj učestanosti. Eksperimentalno se pokazalo da je najbolji izbor za vrednost  $\Delta f \approx 0.1$  Hz.

Dodatno ograničenje kojim se obezbeđuje da algoritam ne divergira ka suviše visokim ili niskim učestanosti se bazira na KARAKTERISTICI 3. Uvođenjem bloka za zasićenje (Slika 3.3 dole levo), estimacija učestanosti tremora se ograničava u opsegu  $[f_{min}, f_{max}]$ , gde je  $f_{min} = f_{mod} - 1.5$  Hz i  $f_{max} = f_{mod} + 1.5$  Hz.

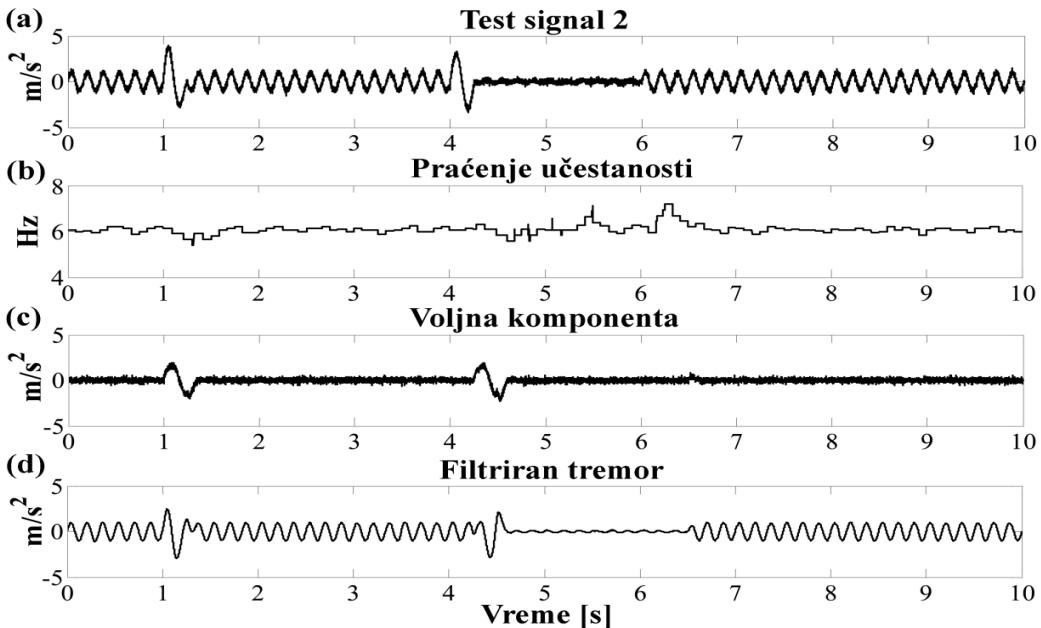
Simulink modeli i kodovi implementirani u okviru blokova sa Slike 3.3. su prikazani u Prilogu A.

### 3.3. FILTRIRANJE SIGNALA SA SENZORA POKRETA U REALNOM VREMENU

Rad algoritma je testiran na sintetičkim signalima i na realnim snimcima tremora pomoću različitih senzora pokreta. Rezultati su prikazani u radu „Adaptive band-pass filter (ABPF) for tremor extraction from inertial sensor data“ [104]. Korišćeni su sledeći senzori: akcelerometri, žiroskopi i goniometri. U istom radu su upoređene sledeće karakteristike ABPF i WFLC algoritama: brzina konvergencije procene učestanosti, greška procene signala tremora i uneto kašnjenje u filtrirani signal. ABPF se u svim testiranim aspektima pokazao bolje, a rezultati rada na test signalima i jednom realnom snimku sa akcelerometra su prikazani na Slikama 3.4 - 3.6.

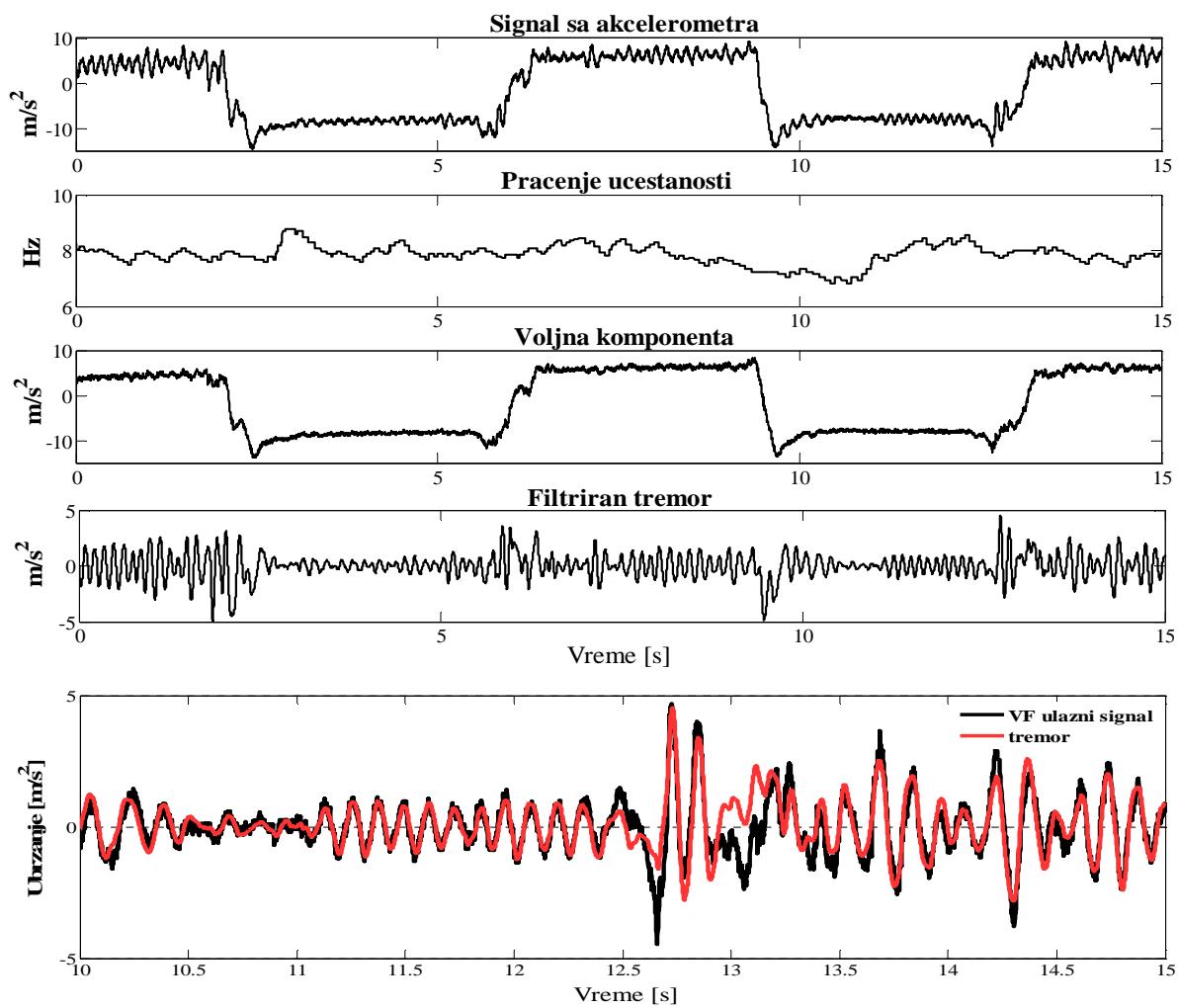


Slika 3.4. Rezultat rada ABPF algoritma: a) test signal 1 se sastoji iz tri sinusoide konstantnih frekvencija (3 Hz, 6 Hz i 3 Hz) između kojih je postepeno menjana učestanost - isprekidana linija na slici b). Na test signal 1 je dodata sinusoida od 0.5 Hz i beli šum ( $\sigma=0.4$ ). Puna linija na slici b) prikazuje podešavanje centralne učestanosti filtra, tj. procenu frekvencije ulaznog signala. c) Voljna komponenta i d) filtriran tremor su signali koji se dobijaju na izlazu algoritma.



Slika 3.5. Rezultat rada ABPF algoritma: a) test signal 2 je konstantna sinusoida od 6 Hz sa prekidom između 4 i 6s i dodatim poremećajima u vidu pola perioda sinusoida od 4 Hz (oko 1s i 4s) i belog šuma na celom signalu ( $\sigma=0.4$ ). Na slici b) je prikazano podešavanje centralne učestanosti filtra, tj. procena frekvencije ulaznog signala. c) Voljna komponenta i d) filtriran tremor su signali koji se dobijaju na izlazu algoritma.

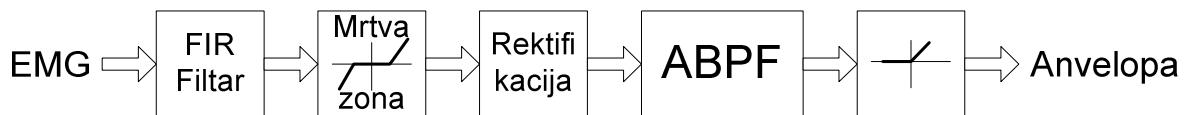
Sintetički signali su generisani tako da omoguće testiranje algoritma u najnepovoljnijim situacijama: kada su voljni pokreti veće amplitude od tremora (bazna sinusoida od 0.5 Hz u test signalu 1), kada se učestanost tremora naglo menja (test signal 1, 2 - 3s i 7 – 8s), u prelazima između *on* i *off* faze tremora (test signal 2, 4 - 6 s) ili pri spoljnim uticajima kao što su pomeranja kablova, udarci (polu perioda sinusoide od 4 Hz u test signalu 2) i šum (oba test signala). Od realnih snimaka je izabran snimak sa akcelerometara, kod koga se javlja veliko pomeranje bazne linije prilikom voljnih pokreta. Još bolji rezultati su dobijeni kod snimaka sa žiroskopa iz razloga koji su detaljno objašnjeni u drugom poglavljju.



*Slika 3.6. Rezultat rada ABPF algoritma na realnim signalima snimljenim na pacijentu sa psihogenim tremorom pomoću jednog akcelerometra postavljenog na dorzalnu stranu šake. Od pacijenta je traženo da savija ručni zglob iz pune fleksije do pune ekstenzije i obrnuto. Na donjoj slici je predstavljen uvećan prikaz signala sa akcelerometra. Crna linija je ulazni signal filtriran Butterworth-ovim filtrom visokih učestanosti 7. reda na 2 Hz, a crvena je signal tremora dobijen pomoću ABPF-a. Na slici se primećuje da algoritam filtrira tremor bez vremenskog kašnjenja.*

### 3.4. ODREĐIVANJE ANVELOPE EMG-A U REALNOM VREMENU \*

Osim pomoću senzora pokreta, tremor se može detektovati i snimanjem EMG-a. Uz male modifikacije, ABPF algoritam se može koristiti i za određivanje envelope EMG signala u realnom vremenu [105]. Na Slici 3.7 je prikazan blok dijagram unapredene verzije ABPF algoritma za određivanje envelope EMG-a. Niz od tri bloka je dodat na osnovni ABPF algoritam u cilju pripreme EMG signala za dalju obradu. EMG se najpre filtrira pomoću FIR filtra propusnika visokih učestanosti 30. reda (granica nepropusnog opsega na 10 Hz a propusnog opsega na 30 Hz) radi eliminisanja uticaja pomeranja bazne linije. Nakon toga se signal dovodi na blok „Mrtva zona“ da bi se izbacili uticaji šuma i pomeranja kablova između -0.1V i 0.1V. Konačno, signal se ispravlja (rektifikuje) i dovodi na ulaz u ABPF algoritam.



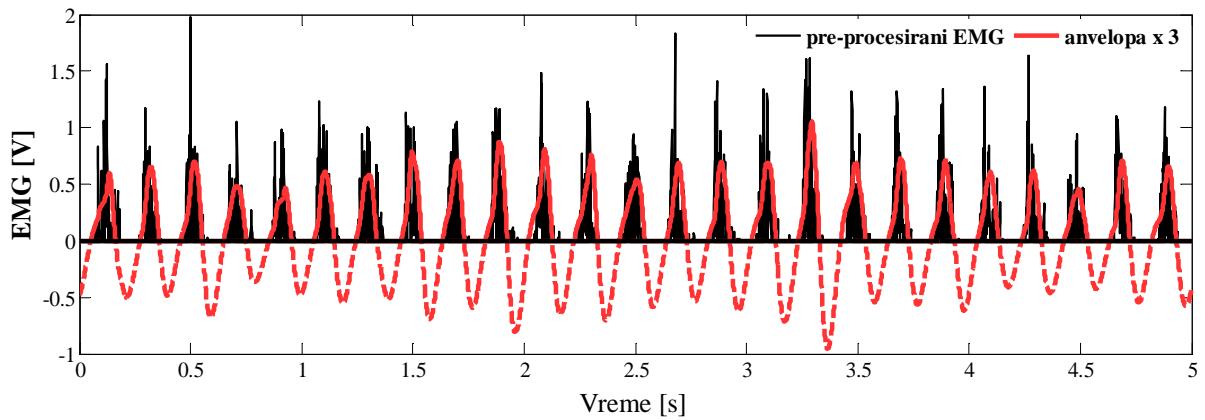
Slika 3.7. Blok dijagram unapredjenog ABPF algoritma za određivanje envelope EMG signala.

Kašnjenje koje FIR filter unosi u algoritam je konstantno i iznosi 15 ms na frekvenciji odabiranja od 1 kHz (polovina reda filtra). Kašnjenje od 15 ms je mnogo kraće od trajanja polu-perioda tremora,  $H \in [41, 250]$  ms |  $f_{tremor} \in [2, 12]$  Hz, tako da se, pod uslovom rešenja tehničkog pitanja *blanking*-a u prisustvu višekanalne stimulacije, envelope EMG-a može koristiti za prediktivno upravljanje stimulacijom za potiskivanje tremora na isti način kao i inercijalni senzori (objašnjeno u četvrtom poglavlju).

Iako se na ulaz ABPF-a dovodi rektifikovan (ispravljen) EMG signal tremora, na izlazu algoritma se dobija periodičan signal koji sadrži i pozitivne i negativne vrednosti (Slika 3.8). Uzimanjem isključivo pozitivnih vrednosti signala dobija se envelope EMG-a.

---

\* Adaptirano iz rada „Popović, L.Z., Popović, M.B., “Real-time tracking of tremor EMG envelopes, *Proceedings of 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*, Budapest, 14-18 Sept, 2011, vol. 37, pp. 781-783, isbn: 978-3-642-23507-8“



*Slika 3.8. Primer određivanje anvelope EMG signala pomoću proširenog ABPF algoritma. Crna linija je pre-procesirani EMG signal tremora sa ekstenzora ručnog zgloba kod pacijenta sa esencijalnim tremorom. Crvena linija je signal dobijen na izlazu algoritma. Pozitivne vrednosti signala (puna crvena linija) predstavljaju anvelopu EMG signala.*

### 3.5. ZAKLJUČAK

Pokazano je da je za ispravan rad ABPF algoritma za filtriranje signala tremora potrebno podesiti vrednost samo jednog promenljivog parametra ( $f_{mod}$ ), za razliku od popularnog WFLC algoritma kod koga se podešava čak četiri parametara. ABPF algoritam je robustniji (slabije reaguje na nagle promene koje nastaju usled spoljnih uticaja kao što su pomeranja kablova, šum ili udarci) i brže procenjuje promene učestanosti u ulaznom signalu od WFLC algoritma. ABPF ne unosi kašnjenje u izlazni signal što je od esencijalnog značaja za upravljanje FES-om u realnom vremenu. Uz male izmene, ABPF se može koristiti i za određivanje anvelope EMG signala u realnom vremenu, sa konstantnim kašnjenjem od 15 ms ili manje.

## **IV.FES U PROTIV-FAZI TREMORA\***

---

U ovom poglavlju su prikazani rezultati testiranja koncepta stimulacije u protiv-fazi tremora. Najpre je na zdravim ispitanicima pokazano da naizmenična stimulacija antagonističkih mišićnih parova u otvorenoj sprezi ne ograničava voljne pokrete, kao i da je nemoguće voljnim naporom sprečiti brze pokrete uzrokovane stimulacijom. Zatim je na pacijentima testiran sistem za potiskivanje tremora u zatvorenoj sprezi sa adaptivnim filtrom koji je opisanim u trećem poglavlju. Rezultati su detaljno diskutovani i ukazano je na određene probleme koji se javljaju pri primeni predloženog koncepta stimulacije.

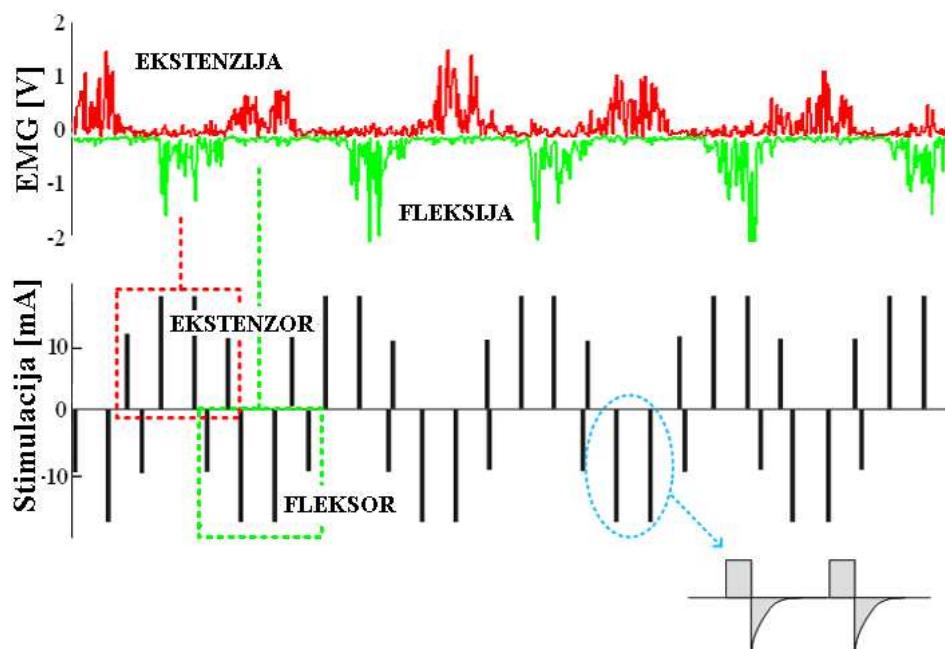
---

\* Adaptirano iz rada "Popović, L., Jorgovanović, N., Došen, S., Keller, T., Popović, M.B., Popović, D.B., "Electrical Stimulation for Control of Pathological Tremor," *Medical & Biological Engineering & Computing*, in press, Oct 2011, Vol.49(), pp.1-7, ISSN: 0140-0118, DOI: 10.1007/s11517-011-0803-6"

## 4.1. UVOD

Funkcionalna električna stimulacija (FES) je tehnika kojom se električnim impulsima kontrolisanog intenziteta pobuđuju motoneuroni ili senzorno-refleksni putevi, čime se postiže kontrolisana aktivacija inervisanih mišića.

**Hipoteza:** Kontrolisanim aktiviranjem antagonističkih mišića pomoću površinskog FES-a u suprotnoj fazi od tremora (Slika 4.1) postiže se delimično ili potpuno poništavanje momenata sile koji nastaju u zglobu, što rezultuje prigušenjem amplitude oscilacija.



Slika 4.1. Strategija električne stimulacije antagonističkog para mišića u cilju potiskivanja tremora. U trenutku ekstenzije usled tremora stimulišu se fleksori, a u trenutku fleksije stimulišu se ekstenzori. Preklapanjem intervala stimulacije na fleksorima i ekstenzorima izbegavaju se trzaji u zglobu koji nastaju prilikom nagle promene sile mišića. Oblik stimulacionih impulsa je prikazan dole desno.

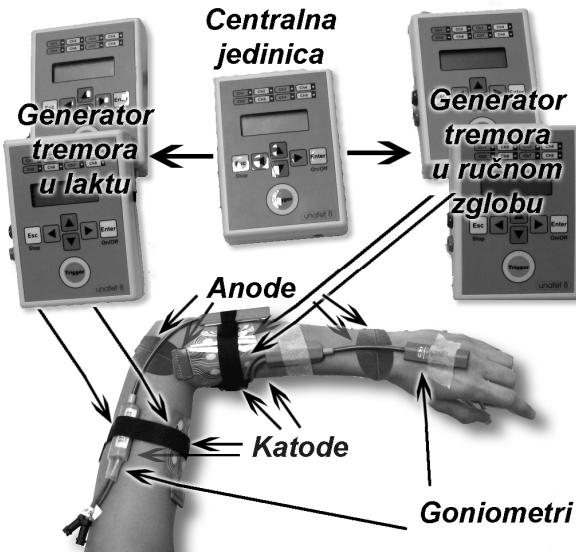
## 4.2. TESTIRANJE PRINCIPIA NA ZDRAVIM ISPITANICIMA

### 4.2.1. METOD I REZULTATI

Pre ispitivanja date hipoteze na pacijentima bilo je poželjno ispitati efekte naizmenične stimulacije antagonističkih parova mišića kod zdravih osoba koje nemaju tremor. Cilj ispitivanja je bio da se nađu odgovori na dva osnovna pitanja:

- Da li je moguće voljno spreciti veštački generisan tremor?

- Da li naizmenična električna stimulacija fleksora i ekstenzora sprečava voljne pokrete u zglobu?

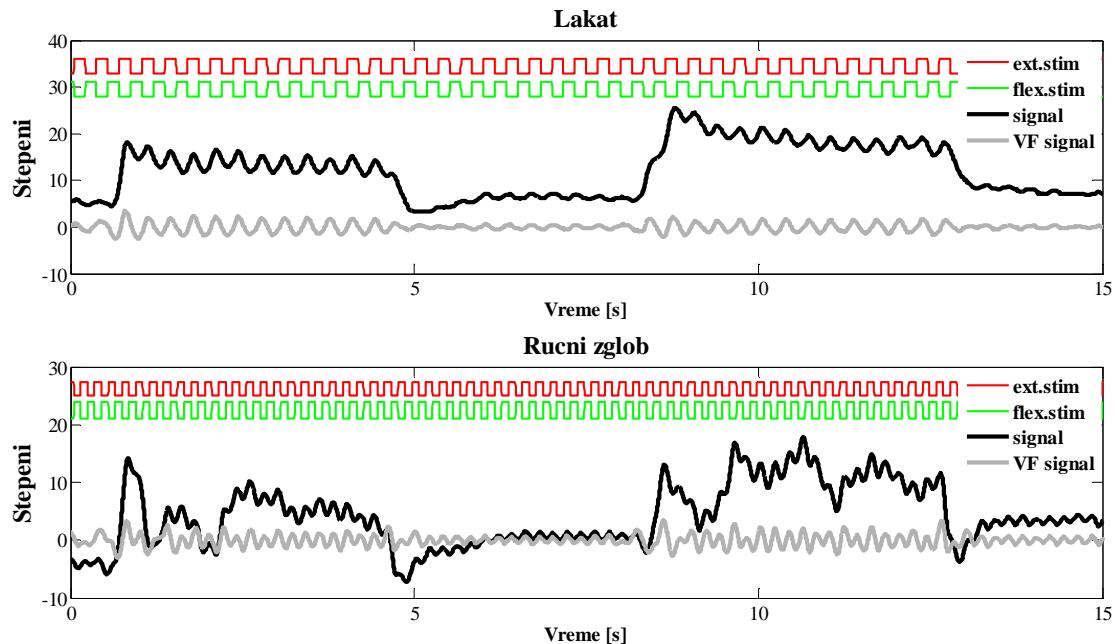


*Slika 4.2. Postavka eksperimenta. Centralna jedinica služi za upravljanje stimulatorima. Koriste se dva para stimulatora koji su povezani na stimulacione elektrode postavljene preko fleksora i ekstenzora lakta i ručnog zgloba.*

Da bi se odgovorilo na postavljena pitanja, isplaniran je eksperiment u kome je na pet zdravih ispitanika veštačkim putem generisan tremor, tako što su naizmenično stimulisani fleksori i ekstenzori ručnog zgloba i lakta povorkama impulsa različitih učestanosti (5 Hz za ručni zglob, i 3 Hz za lakat). Učestanost stimulacionih impulsa je bila podešena na 40 Hz, trajanje impulsa na 250  $\mu$ s, a intenzitet je definisan na svakom stimulatoru (na svakom mišiću) tako da izazove pokret u zglobu od minimalno 10 stepeni. Rezultujući pokreti u zglobovima su snimani pomoću dva goniometra, SG75 i SG110, povezana na ugaonu jedinicu (ADU301, Biometrics, Gwent, UK). Signali su snimani na računar pomoću akvizicione A/D kartice NI DAQ PCMCIA 6062 sa učestanostu odabiranja od 1 kHz.

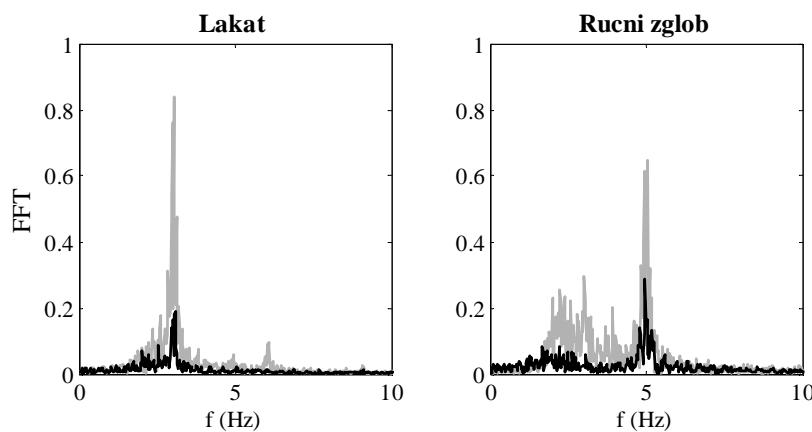
U prvom testu, od ispitanika je traženo da nakon automatski generisanog zvučnog signala tokom 4s pokušaju da spreče FES-om izazvane kontrakcije mišića tako što bi maksimalno ukrutili lakat i ručni zglob (Slika 4.3). Zvučni signal je ponavljan na svakih 8 s. Ukupno vreme jednog snimka je bilo 80 s.

Snimljeni signali su filtrirani Butterworth-ovim filtrom 5. reda propusnikom visokih učestanosti na 2 Hz. Zatim su izdvojeni segmenti u kojima je subjekt bio opušten i segmenti u kojima je pokušavao da zaustavi generisan tremor, i nad njima je urađena spektralna analiza. Spektar celokupnog snimka čiji je jedan deo



Slika 4.3. Prikaz jednog pokušaja sprečavanja veštački generisanog tremora u laktu i ručnom zglobu. Stimulacioni periodi na ekstensorima i fleksorima zglobova su prikazani crvenom i zelenom bojom, respektivno. Snimljeni signal (crna linija) je filtriran na višim učestanostima (siva linija) da bi se lakše uočile razlike u amplitudi tremora u periodima ukrućenja zgloba (5 - 9 s) i kada je ruka opuštena (1 - 5 s i 9 - 13 s).

prikazan na Slici 4.3. je dat na Slici 4.4. Sa slika se vidi da se voljnim naporom može smanjiti amplituda generisanog tremora, ali da se ne može potpuno sprečiti. Pregled procentualnog smanjenja amplitude tremora voljnim naporom kod svih pet subjekata je dat u Tabeli 4.1.



Slika 4.4. Spektar signala snimljenih pomoću goniometara na laktu i ručnom zglobu. Siva boja predstavlja spektar signala dok je ruka opuštena, a crna dok subjekt pokušava da spreči generisani tremor. Manji pik na 3 Hz u spektru ručnog zgloba potiče od mehaničkog prenosa oscilacija sa laka.

U drugom testu, od ispitanika je traženo da izvrše sledeću sekvencu pokreta: ruka u krilu, dohvatanje napunjene flaše od 0.5 l na stolu ispred tela, podizanje flaše, simuliranje ispijanja, vraćanje flaše i povratak ruke na krilo. Test je ponovljen po 10 puta bez stimulacije i 10 puta uz uključenu stimulaciju.

Snimak jednog reprezentativnog pokreta je prikazan na Slici 4.5. Na Slici 4.6 je prikazano svih 10 pokušaja jednog subjekta uz stimulaciju i bez stimulacije. Sa slike se primećuje da je usrednjena trajektorije pokreta (crna isprekidana linija) pri stimulaciji veoma slična usrednjenoj trajektoriji pokreta bez stimulacije. Da bi se obezbedila objektivna procena dobijenih rezultata, izračunata je Pearson-ova korelacija između usrednjениh vrednosti trajektorija pri stimulaciji i bez stimulacije. Rezultati su predstavljeni u Tabeli 4.1.

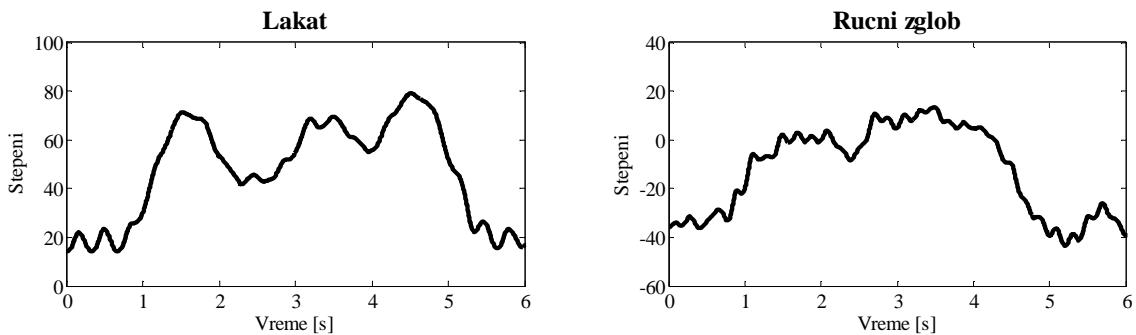
Subjekat	1. zadatak - $(FFT_{max}^{Stif} - FFT_{max}^{Rest})/FFT_{max}^{Rest}$		2. zadatak - Pearson-ova korelacija	
	Lakat	Ručni zglob	Lakat	Ručni zglob
1	$0.77 \pm 0.007$	$0.55 \pm 0.033$	$0.94 \pm 0.01$	$0.83 \pm 0.01$
2	$0.54 \pm 0.012$	$0.49 \pm 0.028$	$0.96 \pm 0.01$	$0.81 \pm 0.02$
3	$0.69 \pm 0.004$	$0.37 \pm 0.017$	$0.96 \pm 0.005$	$0.80 \pm 0.01$
4	$0.75 \pm 0.031$	$0.45 \pm 0.11$	$0.92 \pm 0.03$	$0.69 \pm 0.03$
5	$0.70 \pm 0.04$	$0.53 \pm 0.07$	$0.97 \pm 0.01$	$0.83 \pm 0.01$
Mean $\pm$ Std	$0.71 \pm 0.05$	$0.48 \pm 0.07$	$0.95 \pm 0.02$	$0.79 \pm 0.06$

Tabela 4.1. Procenat smanjenja maksimalne spektralne komponente veštački generisanog tremora (1. zadatak) i Pearson-ova korelacija između usrednjениh trajektorija voljnog pokreta sa i bez stimulacije (2. zadatak).

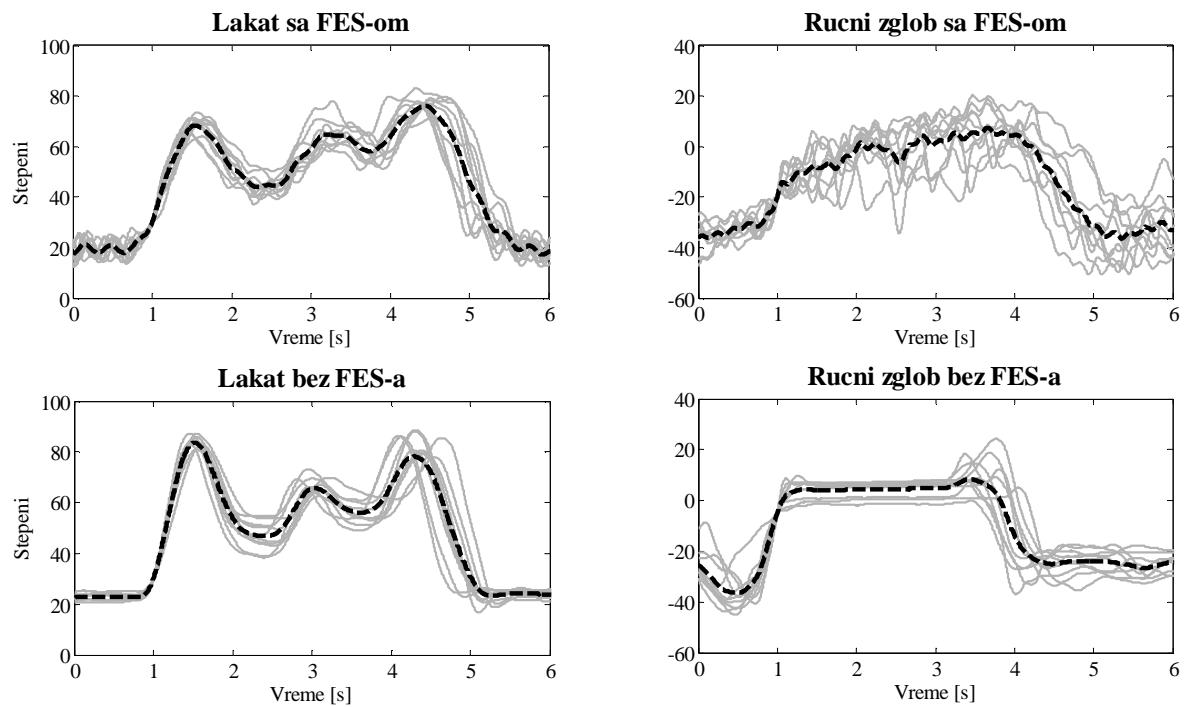
#### 4.2.2. ZAKLJUČAK

Pokazano je da se naizmeničnom stimulacijom antagonističkog para mišića može veštački generisati tremor. Rezultati su potvrdili očekivanja da se veštački tremor ne može voljno sprečiti. Isto tako je pokazano da naizmenična stimulacija antagonista ne sprečava voljne pokrete. Iz dobijenih rezultata izvedeni su sledeći zaključci:

- ukoliko je uticaj stimulacije dovoljno jak da se voljno ne može sprečiti, kao što je slučaj i sa patološkim tremorom, onda je realno očekivati da će stimulacija kod pacijenata moći neometano da proizvede dovoljan momenat sile u zglobu da se suprotstavi tremoru.
- za razliku od ko-kontrakcije koja u potpunosti ukrućuje zglob i onemogućava pokrete, naizmenično stimulisanje fleksora i ekstenzora minimalno utiče na voljne pokrete, što je veoma bitno ukoliko se govori o sistemu za olakšavanje obavljanja svakodnevnih aktivnosti kod osoba koje imaju tremor.



*Slika 4.5. Promene uglova u laktu i ručnom zglobu pri dohvatanju flaše na stolu, simulaciji ispijanja i vraćanju flaše. Tokom pokreta je uključena stimulacija za generisanje tremora.*



*Slika 4.6. Snimljene trajektorije u laktu i ručnom zglobu za vreme stimulacije (veštački generisan tremor) i bez stimulacije. Crna isprekidana linija je usrednjena trajektorija dobijena iz 10 ponavljanja pokreta.*

## 4.3. TESTIRANJE PRINCIPIA NA PACIJENTIMA\*

### 4.3.1. UVOD

Testiranje principa naizmenične stimulacije fleksora i ekstenzora na zdravim ispitanicima je pokazalo da je moguće veštački generisati oscilatorne pokrete u zglobu koje ispitanik ne može voljno da zaustavi. Obzirom da pacijenti nisu u stanju da voljno utiču ni na patološki tremor ni na veštački generisan tremor, pretpostavljen je da će, ukoliko se naizmenična stimulacija primeni u suprotnoj fazi sa patološkim tremorom, doći do poništavanja momenata sile u zglobu, i do prigušenja oscilacija. Drugi bitan zaključak izведен iz testova na zdravim ispitanicima je da naizmenična stimulacija fleksora i ekstenzora ne utiče na trajektorije voljnih pokreta. To znači da bi pacijenti mogli neometano da koriste ruku tokom stimulacije. Rezultati preliminarnih ispitivanja na pacijentima su prikazani u radovima [106-108].

### 4.3.2. METOD

Zbog jednostavnosti postavke senzora, princip stimulacije u protiv-fazi tremora na pacijentima je testiran samo na ručnom zglobu. Dva jednoosna žiroskopa su postavljana na gornju stranu šake i distalne podlaktice. Razlozi za izbor senzorskog sistema baziranog na žiroskopima su detaljno opisani u drugom poglavljju. Oduzimanjem signala dobijenih sa dva žiroskopa dobija se ugaona brzina u ručnom zglobu. U pojedinim slučajevima je tremor u ručnom zglobu bio suviše slab da bi ga senzorski sistem pravilno detektovao. Tada su žiroskopi postavljeni na kažiprst i šaku. Da bi se što više smanjio uticaj pomeranja ostalih delova tela na rezultat merenja, pacijenti su sedeli u opuštenom položaju u stolici, sa podlakticom naslonjenom na posebno dizajniran rukohvat sa strane tela, u visini laka (Slika 4.7). Na taj način je slobodno pomeranje ruke bilo omogućeno samo u ručnom zglobu i prstima. Ruka je držana u položaju polu-supinacije da bi se izbegao uticaj gravitacije na pokrete u ručnom zglobu. Od subjekata je zatraženo da opuste mišiće koliko god je to moguće u toku stimulacije. Za stimulaciju su korišćeni TremUNA strujno kontrolisani stimulatori (Una Sistemi, Beograd, Srbija) i Pals Platinum samolepljive elektrode (Axelgaard Manufacturing Co, Fallbrook, CA, SAD). Elektrode su postavljane na fleksore i ekstenzore ručnog zgloba. Učestanost

---

\* Delovi su preuzeti iz rada “Popović, L., Malešević, N., Petrović, I., Popović, M.B., “Semi-closed loop tremor attenuation with FES,” *Proceedings of 15th Annual International FES Society Conference*, Vienna, Austria, pp.65-67”

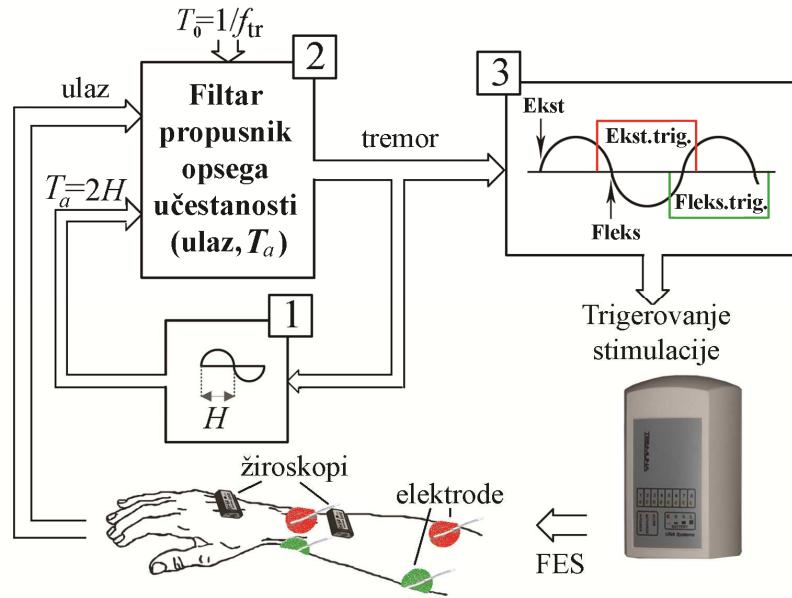
stimulacionih impulsa je podešena na 40 Hz, trajanje impulsa na 250  $\mu$ s a intenzitet struje na vrednost koja je proizvodila pokret slične amplitude kao postojeći tremor. Vrednosti stimulacionih parametara se nisu menjale tokom celog eksperimenta.



*Slika 4.7. Postavka eksperimenata sa pacijentima koji imaju izražen tremor u ručnom zglobu.*

Oduzimanjem signala sa žiroskopova postavljenih na šaku i podlakticu (Slika 4.7) dobija se ugaona brzina u ručnom zglobu. U realnom okruženju takvo merenje ne oslikava isključivo pokrete nastale usled tremora već i voljne pokrete i razne druge uticaje na senzorski sistem, kao što su spoljašnji udarci, pomeranje kablova i senzora, šum, itd. U trećem poglavljju je opisan metod filtriranja tremora iz senzorskih signala u realnom vremenu (bez kašnjenja), tako da se dobijeni signal na izlazu filtra može direktno koristiti za kontrolu parametara stimulacije (Slika 4.8). Za pravovremenu kontrolu stimulacije u protiv-fazi tremora neophodno je konstantno praćenje faze tremora iz snimljenih signala.

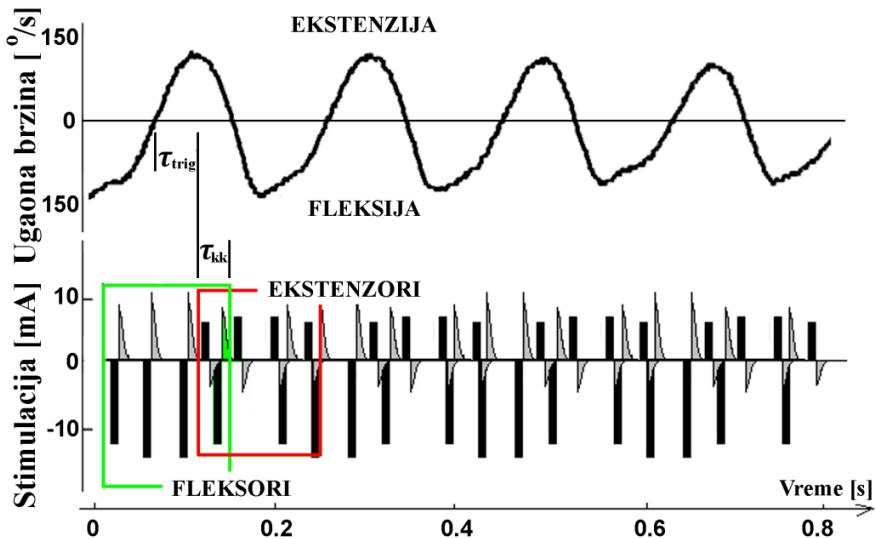
Snimak ugaone brzine je vrlo pogodan za upotrebu u logičkom bloku (Blok 3, Slika 4.7) za određivanje parametara stimulacije u odnosu na trenutno stanje tremora (amplituda, faza i frekvencija). U trenutku kada je ugaona brzina jednaka nuli dolazi do promene pokreta u zglobu iz fleksije u ekstenziju ili obrnuto. Kada bi električna stimulacija mogla momentalno da proizvede silu u stimulisanom mišiću, trenutak kada ugaona brzina manja znak bi mogao da se koristi kao triger za stimulaciju na antagonističkom mišiću. Nažalost, kao što je objašnjeno u prvom poglavljju, vremensko kašnjenje od početka stimulacije do početka generisanja sile u mišiću,  $\tau_{\text{stim}}$ , iznosi oko 20~30 ms [54] (može se videti sa Slike 2.1, gde je snimak ugaone brzine zakašnjen u odnosu na EMG za oko 30 ms). Dakle, jedino rešenje je neka vrsta prediktivnog upravljanja FES-om. Olakšavajuća okolnost je spora promenljivost parametara tremora, pre svega frekvencije, što ostavlja mogućnost



Slika 4.8. Blok šema osnovnih elemenata u sistemu za potiskivanje tremora. Signali snimljeni pomoću žiroskopa se filtriraju [2] na adaptiranoj frekvenciji tremora [1]. Signal na izlazu filtra se koristi u logičkom bloku [3] za kontrolu parametara stimulacije. Detekcija ekstenzije u zglobo (Ekst.) služi za trigerovanje stimulacije na ekstenzorima (Ekst.trig.) nakon isteka polovine perioda tremora,  $H$ . Obrnuto važi za fleksiju.

upotrebe *rule-based* predikcije. Na primer, ukoliko je pozitivna ugaona brzina rezultat ekstenzije u zglobu (Slika 4.9), detekcija promene ugaone brzine sa negativne vrednosti ka pozitivnoj se može iskoristiti za trigerovanje stimulacije na ekstenzorima nakon isteka polovine prethodno izračunatog perioda tremora,  $H$  (Slika 4.8), tj. onda kada bi trebalo da se tremor javi na fleksorima. Obzirom da se učestanost tremora menja veoma sporo, greška u proceni optimalnog trenutka stimulacije na osnovu proračuna iz prethodne polovine perioda tremora je zanemarljiva. Na taj način se naizmenično stimulišu antagonistički parovi mišića u suprotnoj fazi od tremora. Da bi se izbegao neprijatan osećaj koji se javlja u mišićima usled trzaja koji se dešavaju pri naglim promenama stimulacije sa ekstenzora na fleksore, i obrnuto, uvedeni su kratki intervali,  $\tau_{kk} \approx H/4$ , kontrakcije (istovremena stimulacija antagonista, Slika 4.9, preklapanje zelenog i crvenog pravougaonika). Uzimajući u obzir kašnjenja  $\tau_{kk}$  i  $\tau_{stim}$ , predvideno vreme od detektovanja promene znaka ugaone brzine do trigerovanja stimulacije je sledeće:

$$\tau_{trig} = H - \tau_{stim} - \tau_{kk}/2 \quad (5.1)$$



Slika 4.9. Princip generisanja stimulacionih impulsa u kontra-fazi tremora na osnovu ugaone brzine u zglobu. Nizovi stimulacionih impulsa su pomereni u odnosu na ugaonu brzinu (crveni i zeleni pravougaonik) za vreme  $t_{trig}$ .  $t_{kk}$  je trajanje ko-kontrakcije.

Rezultujući pokret, koji nastaje usled konkurentnog dejstva tremora i FES-a na mišiće, ima drugačiji profil od pokreta koji nastaje samo usled tremora. U preliminarnim testovima je primećeno da FES ne doprinosi samo smanjenju amplitude tremora, već i promeni oblika rezultujućeg signala koji se snima senzorima pokreta. U slučaju narušavanja periodičnosti signala, predloženi algoritam nije u mogućnosti da pravilno isprati promene u fazi i učestanosti tremora iz snimljenog signala. Ovaj problem je rešen uvodenjem kratkih pauza u toku stimulacije, u trajanju od npr. 1 s, u kojima se adaptira centralna učestanost filtra i procena faze tremora, a zatim se u dužem vremenskom intervalu, npr. tokom 3 s, vrši stimulacija povrkama impulsa konstantne učestanosti. Ovakav protokol stimulacije je nazvan „3+1“.

**KALIBRACIJA SISTEMA:** Za pravilno funkcionisanje celokupnog algoritma (blokovi 1, 2 i 3 na Slici 4.8) neophodno je poznavanje modalne učestanosti tremora (blok 2 na Slici 4.8; detaljnije u trećem poglavljju). Modalna učestanost je učestanost koja se najčešće javlja kod jednog pacijenta [71], i predstavlja klinički parametar koji se određuje prilikom postavljanja dijagnoze. Kod nekih pacijenata postoji izražena razlika između modalnih učestanosti tremora u miru i tokom posturalnog tremora [109;110]. Ukoliko je ta razlika manja od 2 Hz, uzima se srednja vrednost (na taj način ABPF algoritam može da isprati promene učestanosti od 0.5 Hz iznad gornje i ispod donje modalne učestanosti; videti treće poglavlje). Osim određivanja modalne učestanosti, proces kalibracije podrazumeva i podešavanje optimalnog

intenziteta stimulacije za fleksore i ekstenzore na vrednosti koje generišu rotaciju u zglobu iste amplitude kao tremor.

**RAČUNANJE UČINKA FES-A:** U *offline* analizi podataka za svakog ispitanika je snimak podeljen na dva seta podataka: snimljena ugaona brzina za vreme trajanja stimulacije i snimljena ugaona brzina za vreme kad nije bila uključena stimulacija. Za svaki set podataka je izračunata srednja RMS vrednost -  $RMS_{on}$  (za vreme stimulacije) i  $RMS_{off}$  (bez stimulacije). Procentualno potiskivanje tremora pomoću FES-a je računato pomoću sledeće formule:

$$\left(1 - \frac{RMS_{on}}{RMS_{off}}\right) \times 100\% \quad (4.1)$$

#### 4.3.3. SUBJEKTI

	INICIJALI	POL	DIJAGNOZA	STAROST [god]	STRANA	$f_{mod}$ [Hz]	$t_{lek}$ [h]	AMPLITUDA [°/s]
1	Đ.D.	M	PB	62	D	5.7	1	100
2	Z.P.	Ž	ET	73	L	5	6	150
3	S.R.	M	PB	56	D	5.4	ne pije	130
4	N.D.	Ž	ET	67	D	5.2	4	120
5	Š.M.	M	VB	30	D	4.5	ne pije	200
6	M.P.	Ž	PB	56	D	4.2	3	80
7	M.S.	M	PB	62	D	5	8	200
8	R.L.	M	PB	54	D*	5.3	7	250
9	H.B.	M	ET	72	L	4.6	2	160

Tabela 4.2. Demografski podaci pacijenata koji su učestvovali u studiji primene FES-a u kontra-fazi tremora.  $f_{mod}$  je modalna učestanost, a  $t_{lek}$  je vreme koje je proteklo od poslednjeg uzimanja leka za smanjenje tremora. Skraćenice za dijagnoze su: ET - esencijalni tremor, PB – Parkinsonova bolest i VB – Vilson-ova bolest. Testovi su rađeni na ruci na kojoj je izraženiji tremor; D je desna a L leva ruka. \*označava da je vršeno potiskivanje tremora u kažiprstu.

U istraživanju koje je sprovedeno na Neurološkoj klinici u Beogradu je učestvovalo 9 pacijenata. Svi pacijenti (Tabela 4.2) su dobrovoljno učestvovali u studiji i potpisali informisanu saglasnost nakon što su detaljno upoznati sa ciljem studije i protokolima u kojima će učestrovati.

#### 4.3.4. REZULTATI I DISKUSIJA

Električnom stimulacijom mišića u kontra-fazi tremora postignuto je smanjenje amplitude oscilacija, ali ne u meri u kojoj je to očekivano pre početka studije. Rezultati su se značajno razlikovali od ispitanika do ispitanika, te iz tog razloga nije urađena statistička analiza, već su rezultati prikazani za svakog od ispitanika pojedinačno. Na svakom snimku su istaknuti određeni detalji koji zaslužuju veću pažnju i otvaraju nova pitanja u vezi sa uticajem FES-a na tremor.

**Legenda slika:** Na Slikama 4.10 - 4.18 su crnom linijom prikazani signali snimljeni pomoću žiroskopa (tj. razlika signala sa žiroskopa na šaci i podlaktici) a crvenom linijom su obeleženi periodi u kojima je bila uključena stimulacija. Pozitivne vrednosti ugaone brzine označavaju ekstenziju u ručnom zgobu, a negativne fleksiju. Desno je prikazan manji grafik na kome je izdvojen jedan zanimljiv period iz snimka u trajanju od 1 s (sivi isprekidani pravougaonik). Stimulacioni periodi na ekstenzorima i fleksorima su simbolično prikazani u suprotnim smerovima tako da pozitivne vrednosti crvenog signala predstavljaju stimulaciju na ekstenzoru dok negativne vrednosti zelenog signala označavaju stimulaciju na fleksoru.

Reprezentativni primeri uspešne primene električne stimulacije mišića u cilju potiskivanja tremora su prikazani na Slikama 4.10 i 4.11. Stimulacijom u kontra-fazi sa tremorom postignuto je prosečno smanjenje RMS amplitude oscilacija od 75 % u prvom i 72 % u drugom slučaju.

Na desnom grafiku Slike 4.10 se primećuje da rezultujući pokret, koji nastaje kao posledica kombinacije tremora i električne stimulacije, gubi oblik sinusoide (na samom početku stimulacije). Tu se najbolje uočava zašto je neophodno uvođenje pauza u toku stimulacije da bi se obezbedilo adaptiranje parametara algoritma usled promena faze i frekvencije tremora.

Na desnom grafiku Slike 4.11 se uočava izostanak fleksije na samom početku stimulacije ( $\sim 41.8$  s), nakon čega sledi kratka ekstenzija. To znači da intenzitet stimulacije na fleksorima nije bio podešen na dovoljnu vrednost da poništi tremor u datom ciklusu. Posledica ovakve stimulacije je naglo pomeranje nominalnog položaja ručnog zgoba u vidu trzaja iz neutralnog položaja (ugao između podlaktice i šake od  $180^\circ$ ) ka položaju u kome je zgob dominantno u ekstenziji. Po završetku snimanja, od subjekata je zatraženo da pokušaju da pomeraju ručni zgob tokom stimulacije. Svi subjekti su mogli da izvrše dati zadatak bez većih poteškoća. To znači da čak i ukoliko početak stimulacije izazove pojačanu ekstenziju ili fleksiju zgoba, voljnim naporom je moguće vratiti zgob u željeni položaj.

Problem nesrazmernog generisanja sile u fleksorima i ekstenzorima pomoću FES-a je kod Subjekta 3 rešen pažljivijim izborom amplituda stimulacije (Slika 4.12). Stimulacijom u kontra-fazi sa tremorom postignuto je prosečno smanjenje RMS amplitude oscilacija od 42 %.

Na Slici 4.13. je prikazan uticaj električne stimulacije kod Subjekta 4 koja nakon nekoliko ciklusa stimulacije (u prvom ciklusu je amplituda smanjena za 72%) dovodi do potpunog izostanka tremora koje se održava i do nekoliko minuta nakon prestanka stimulacije. Sličan efekat je uočen i kod Subjekta 5 (Slika 4.14). Kod ostalih subjekata ovaj efekat nije bio toliko izražen, ali je kod 6 od 9 subjekata postojao trend smanjenja amplitude tremora nakon prvog intervala stimulacije. To se pokazalo kao glavna poteškoća u testiranju sistema jer je u većini slučajeva bilo potrebno da se tremor namenski izazove pomoću jednog ili više kliničkih testova opisanih u odeljku 1.1., ili jednostavnim čekanjem. Pacijenti su okarakterisali ovaj efekat kao „čudan“, pri čemu je Subjekat 3 prokomentarisao da mu ruka godinama nije bila tako mirna. Dok je kod Subjekta 4 postojao postepeni trend smanjenja amplitude tremora (Slika 4.13), kod Subjekta 5 se pokazalo da je jedan interval stimulacije od 3 s u kontra-fazi tremora bio dovoljan da u potpunosti zaustavi tremor. Iz tog razloga je kod njega pokušan još jednostavniji pristup stimulacije kratkotrajnim povorkama impulsa (< 0.5s), samo na ekstenzorima. Subjekt nije bio u stanju da voljno zaustavi tremor ali je mogao određenim položajem ruke da izazove pojavu tremora, te se od njega zahtevalo da to uradi svaki put kada bi se stimulacijom u potpunosti potisnuo tremor. Rezultat je prikazan na Slici 4.14.

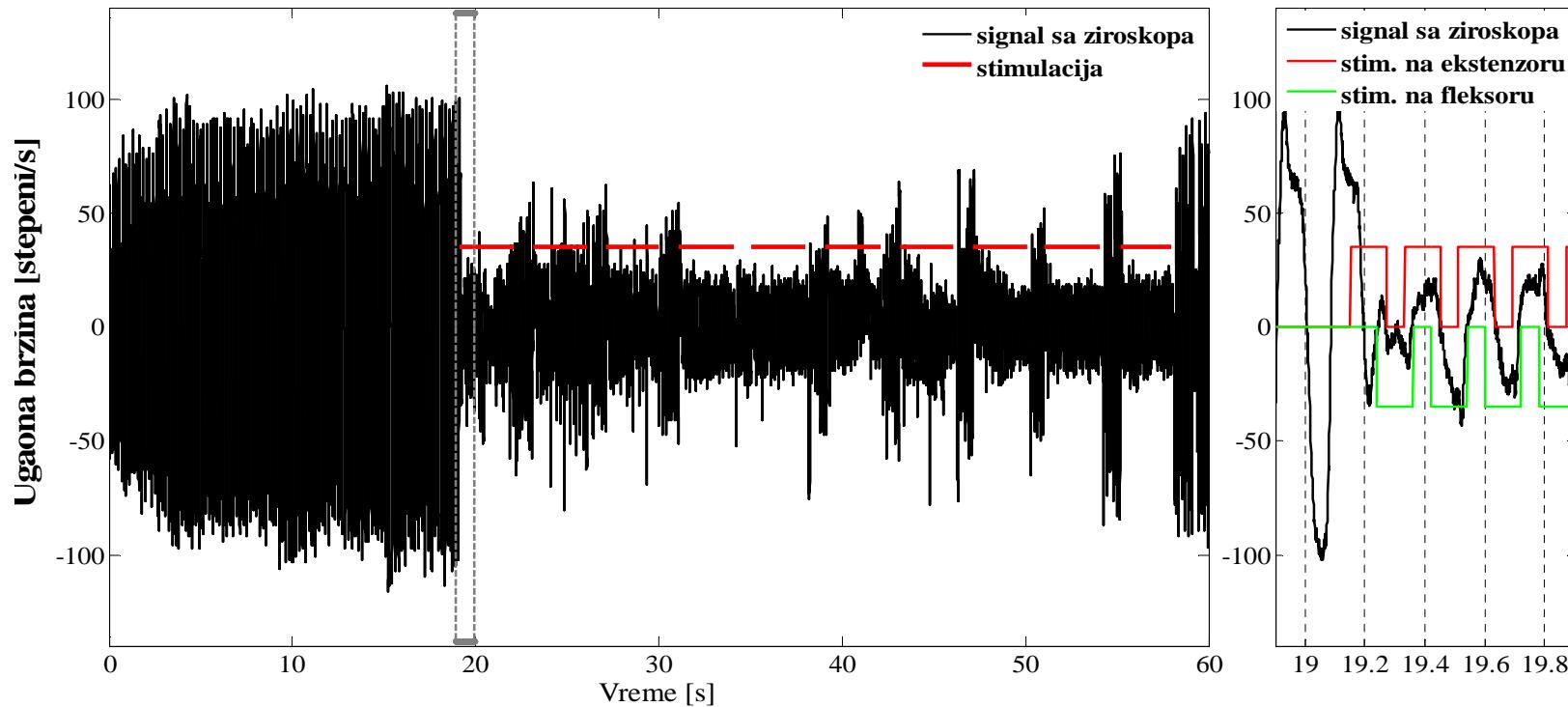
Na Slikama 4.15 i 4.16 su prikazani rezultati električne stimulacije u kontra-fazi tremora kod Subjekata 6 i 7. U oba slučaja se primećuje značajno smanjenje amplitude signala na samom početku stimulacije (u proseku 70 % za Subjekta 6 i 72 % za Subjekta 7) i postepeni rast amplitude signala za vreme stimulacije, što se posebno primećuje na Slici 4.16. Razlog je u očiglednoj desinhronizaciji stimulacije i tremora (desni grafici) koja nastaje usled značajne promene u fazi signala tremora na početku stimulacije (plave strelice pokazuju date trenutke).

Kod Subjekta 8 (Slika 4.17) je postignuto potiskivanje amplitude oscilacija u kažiprstu za 73%, slično kao kod subjekata kod kojih je tretiran tremor u ručnom zglobu.

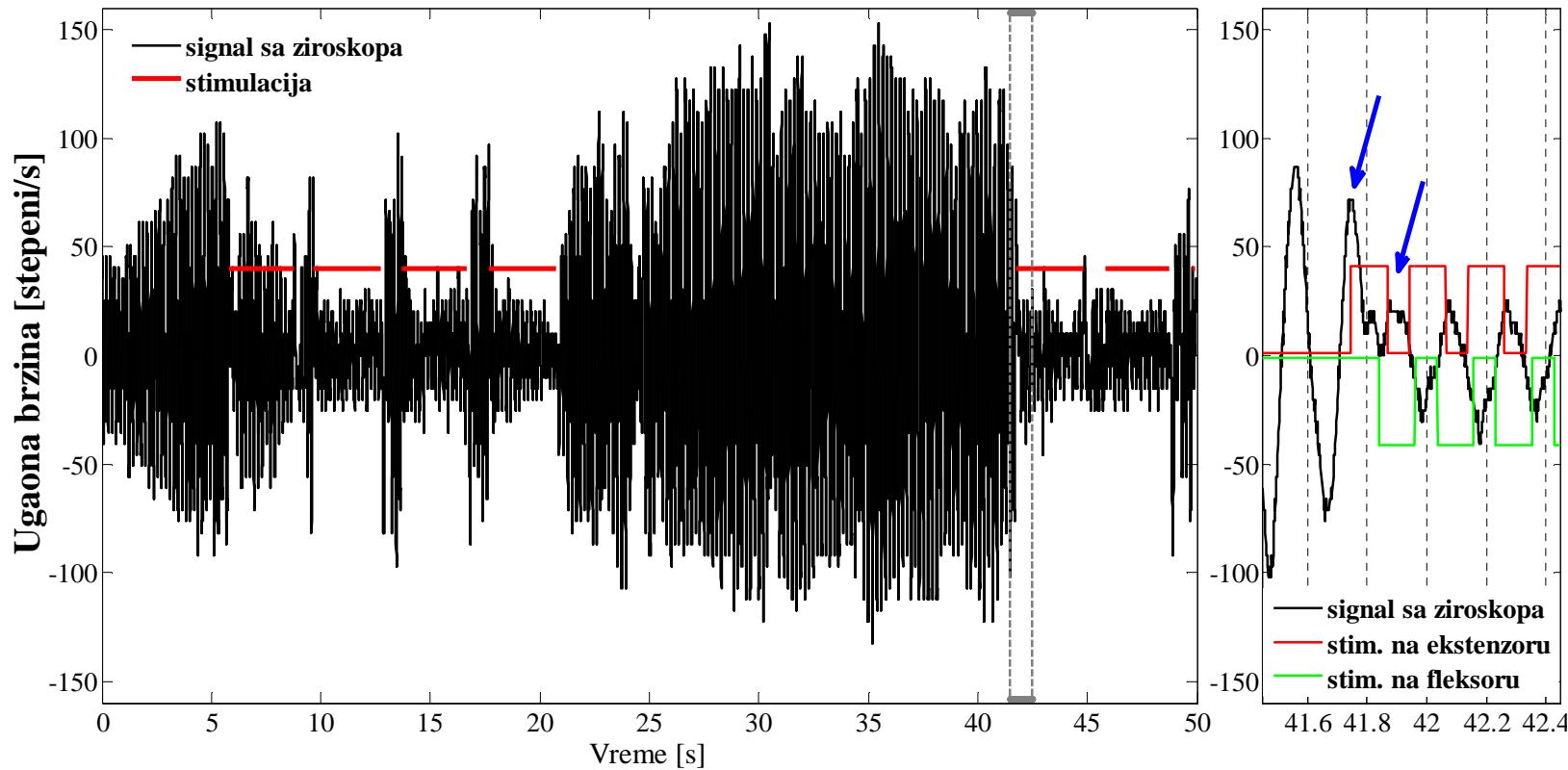
Kod Subjekta 9 električna stimulacija u kontra-fazi tremora je imala suprotan efekat od željenog. Početnim nizom stimulacionih impulsa (Slika 4.18, desno) promenjena je faza rezultujućeg signala za više od 100° nakon čega je došlo do povećanja amplitude oscilacija usled poklapanja faze tremora i stimulacije.

<i>SUBJEKTI</i>	<i>I<sub>EXT</sub> [mA]</i>	<i>I<sub>FLEX</sub> [mA]</i>	<i>POTISKIVANJE [%]</i>
1	29	35	75
2	22	20	72
3	21	14	42
4	17	13	73
5	12	/	100
6	26	20	70
7	16	13	72
8	16	9	73
9	19	15	/
Sr.vr. ± Std	20 ± 5	17 ± 8	72 ± 16

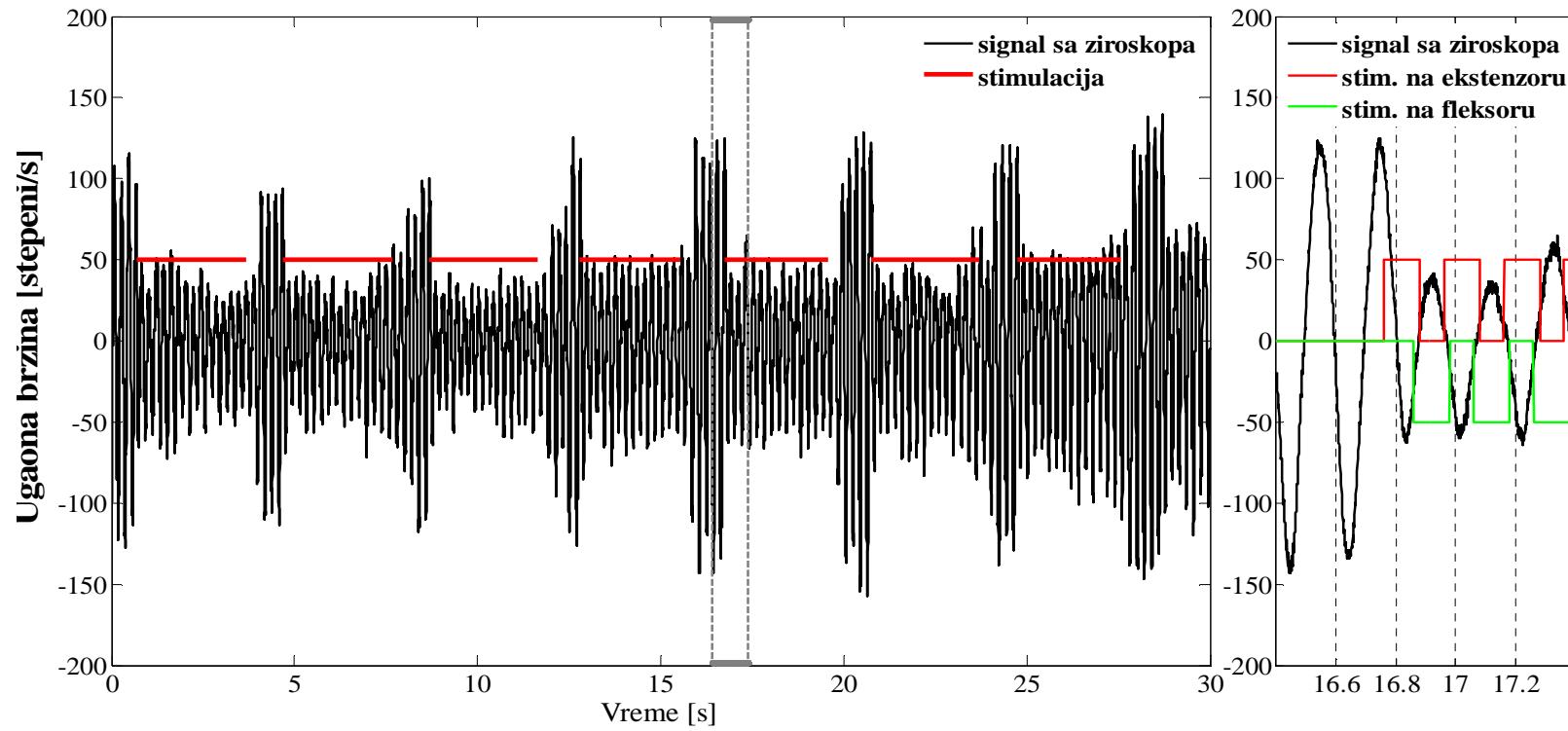
*Tabela 4.2. Rezultati primene FES-a u kontra-fazi tremora. I<sub>EXT</sub> i I<sub>FLEX</sub> su intenziteti stimulacionih impulsa na ekstenzorima i fleksorima, respektivno. U desnoj koloni je prikazano procentualno smanjenje RMS amplitude tremora za 6 pacijenata.*



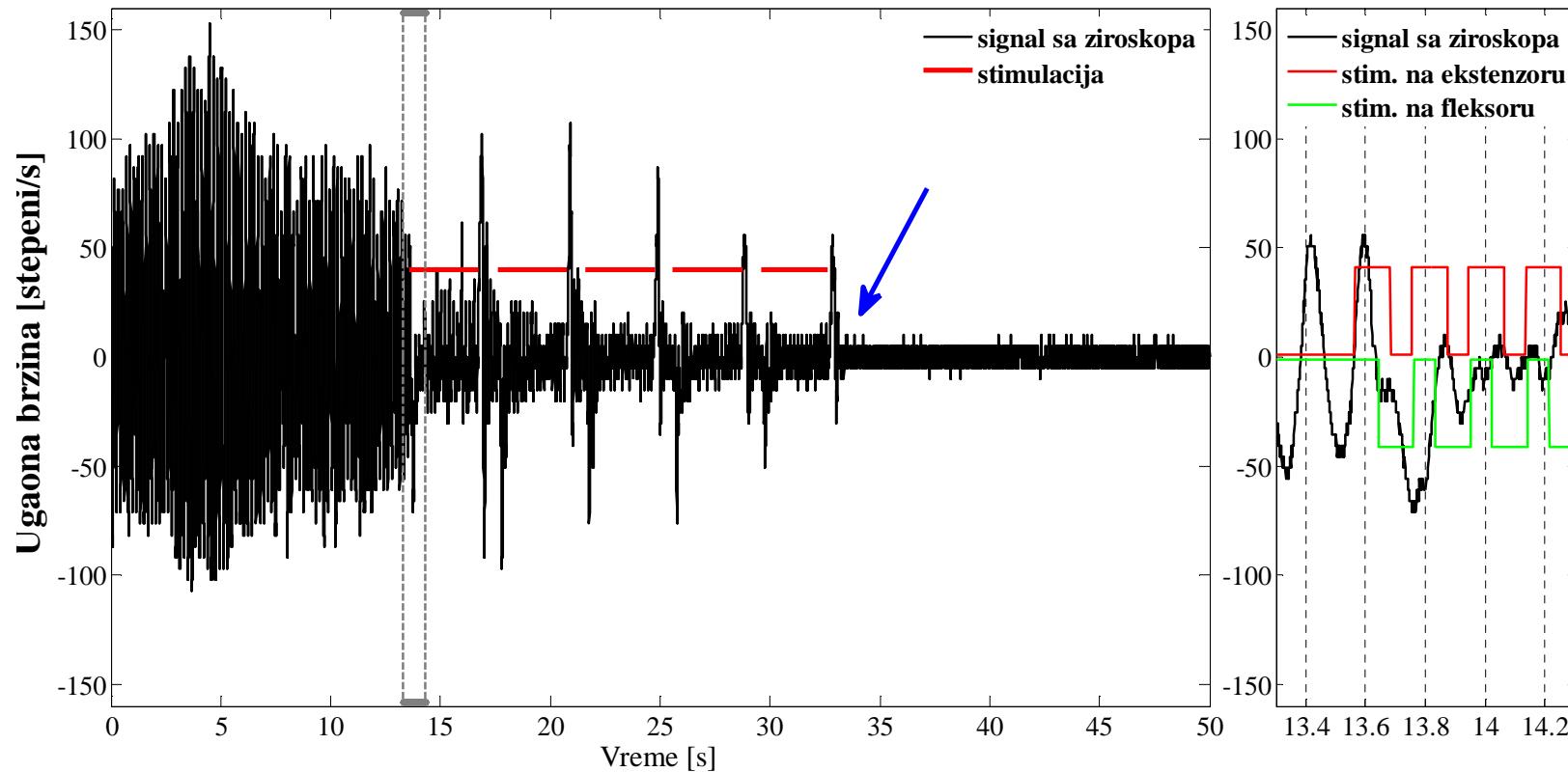
*Slika 4.10. Uticaj FES-a kod Subjekta 1: Za vreme stimulacije (desno) signal tremora gubi oblik sinusoide.*



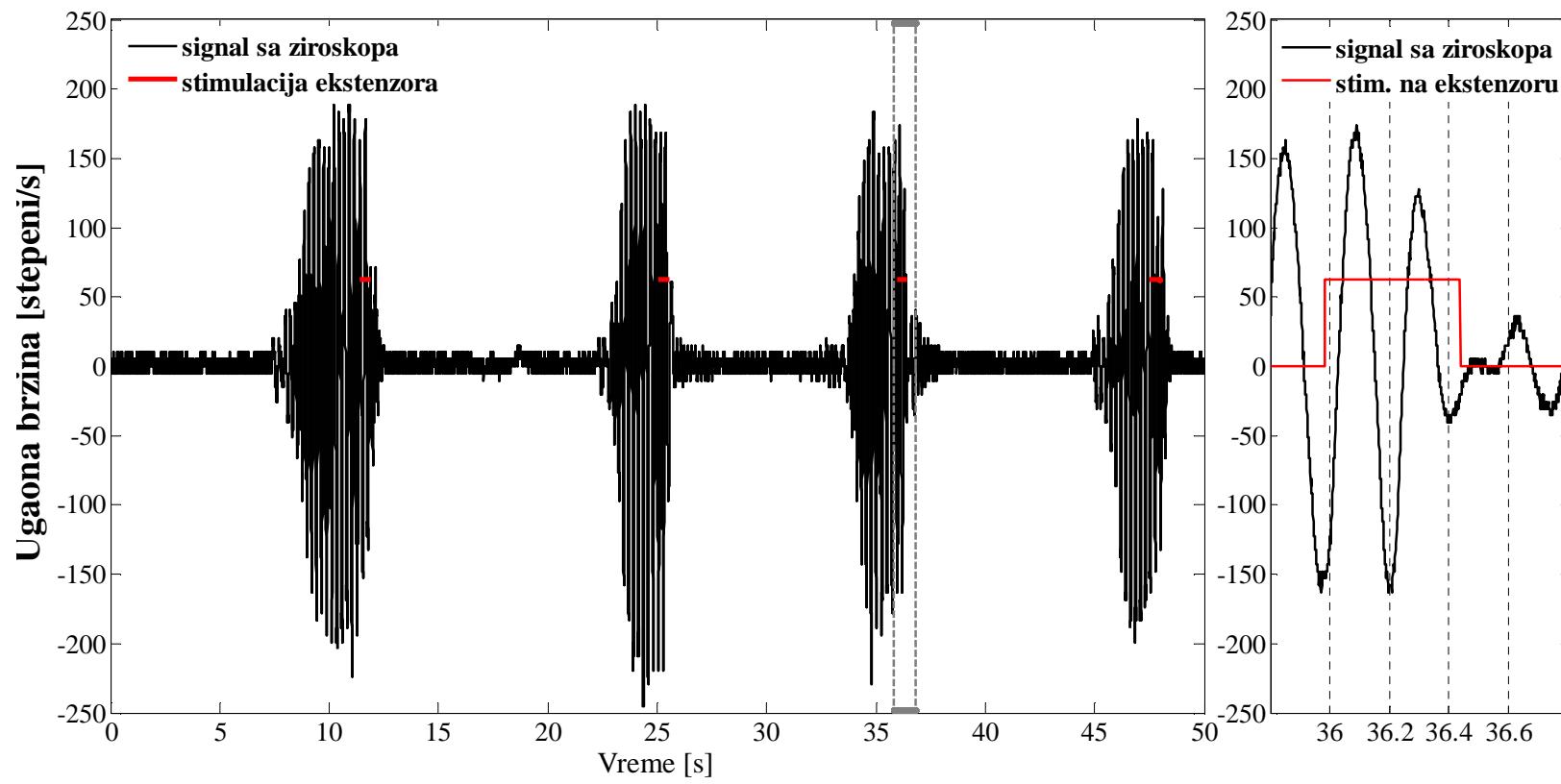
Slika 4.11. Uticaj FES-a kod Subjekta 2: Postignuto je značajno smanjenje amplitude tremora (levo) u toku trajanja stimulacije ali sa preteranom ekstenzijom zgloba (trzajem) na početku perioda stimulacije (desno, dve uzastopne ekstenzije u zglobu obeležene plavim strelicama).



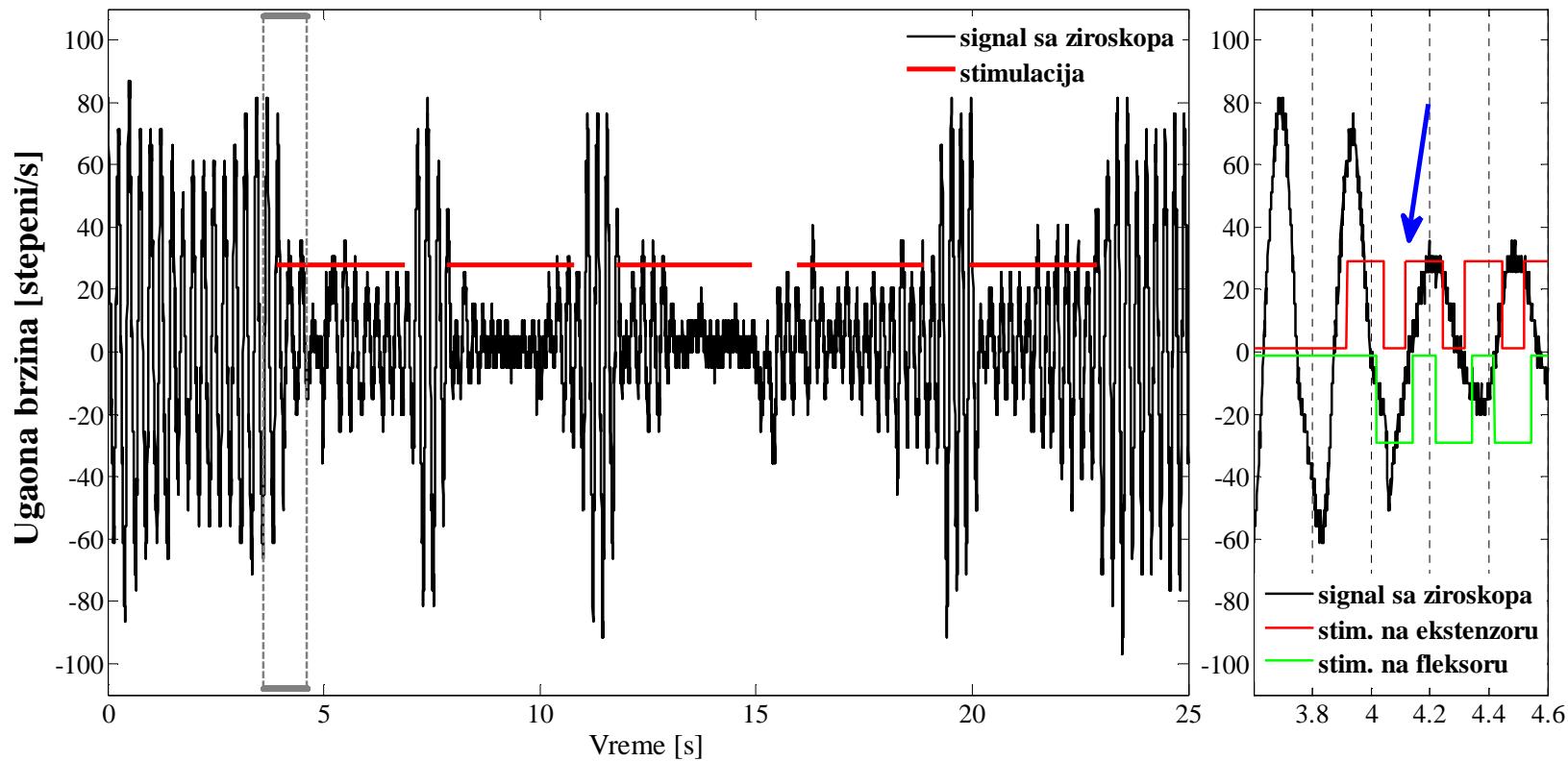
Slika 4.12. Uticaj FES-a kod Subjekta 3: Postignuto je skromno smanjenje amplitude tremora u toku stimulacije (levo) sa glatkim prelazom (bez trzaja) na početku stimulacionog intervala (desno).



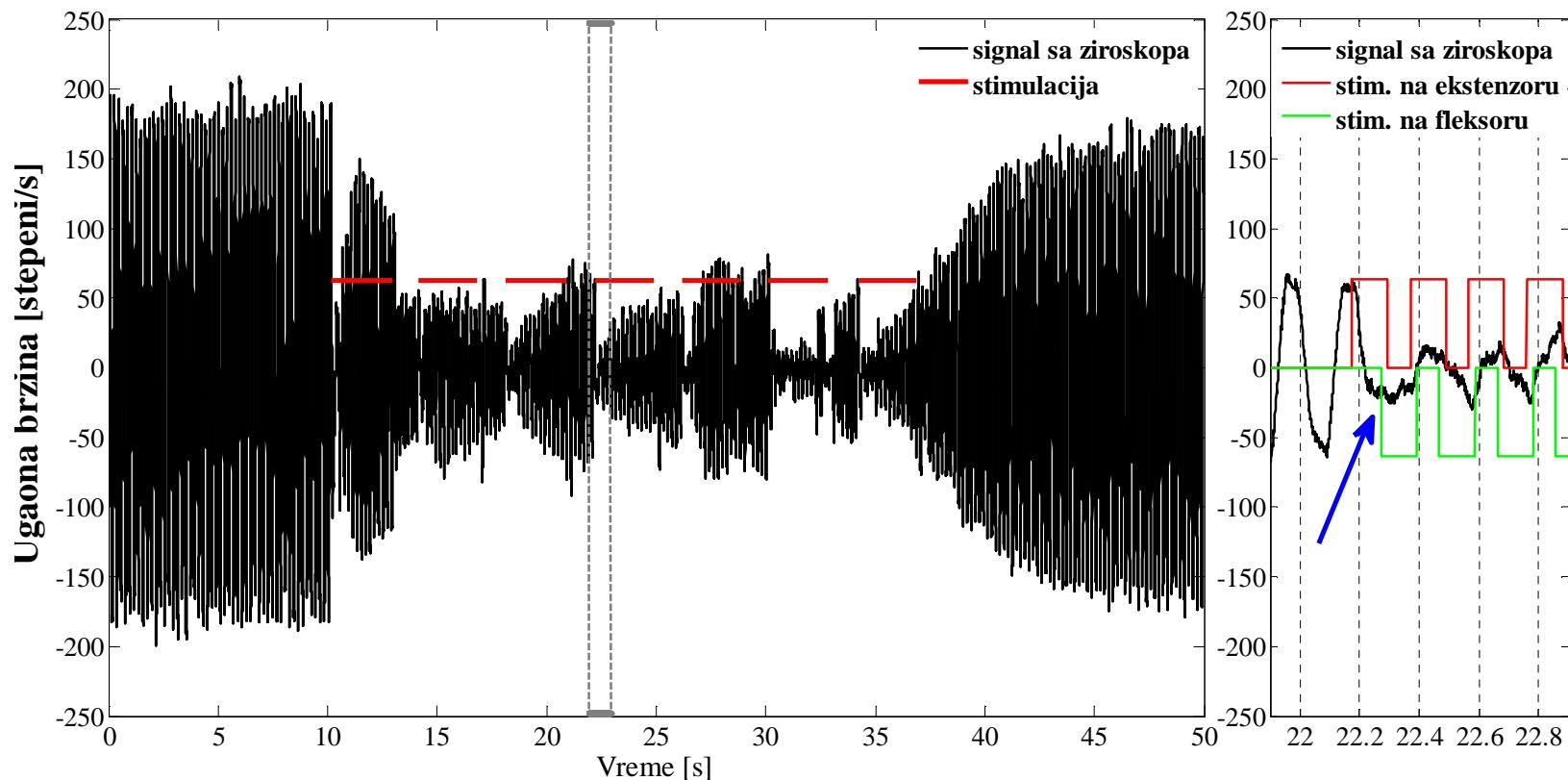
Slika 4.13. Uticaj FES-a kod Subjekta 4: Nakon završetka stimulacije (levo, plava strelica) tremor u potpunosti nestaje.



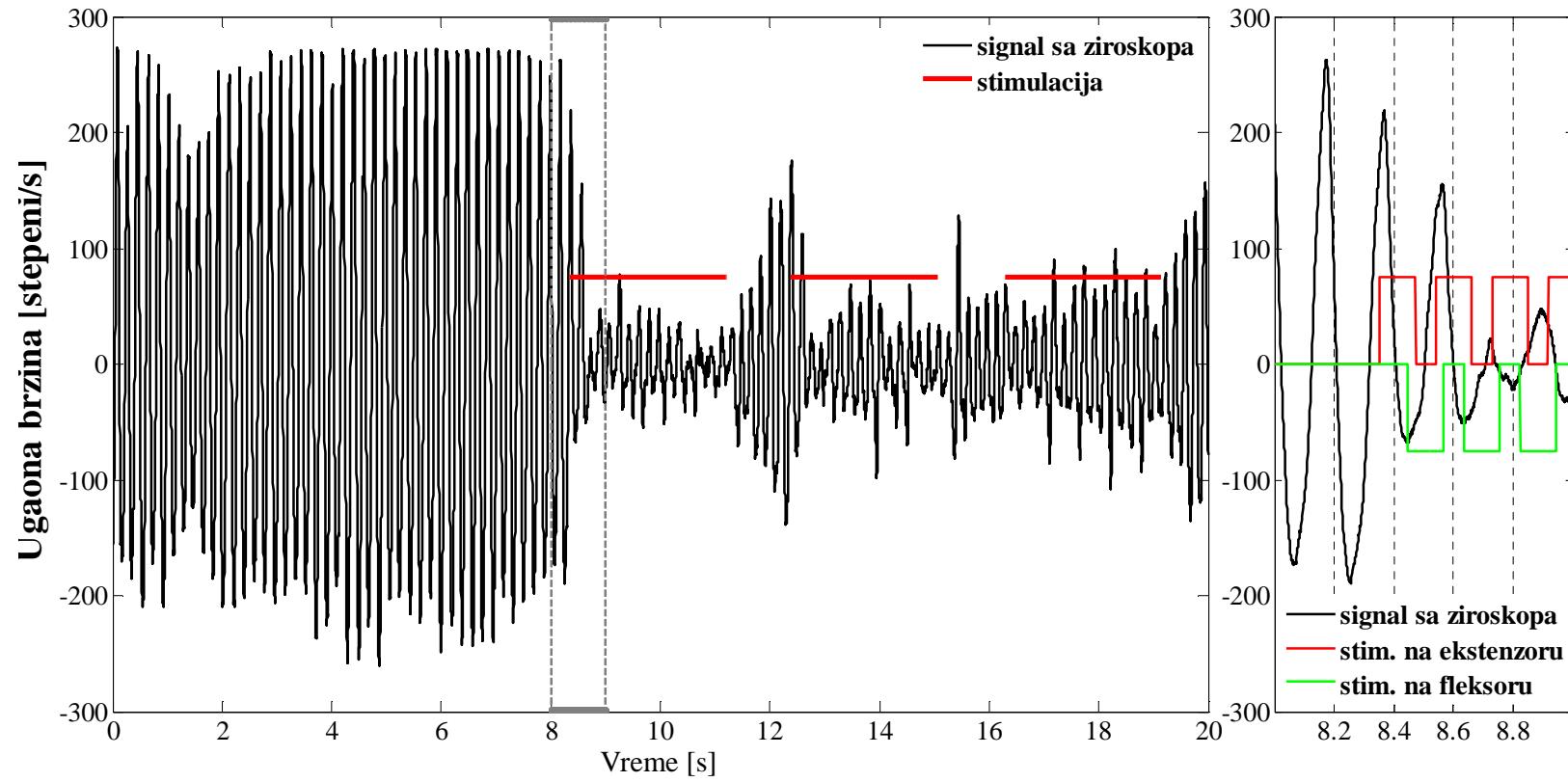
Slika 4.14. Uticaj FES-a kod Subjekta 5: Kratkotrajna povorka impulsa ( $< 0.5s$ ) na ekstenzorima u potpunosti zaustavlja tremor.



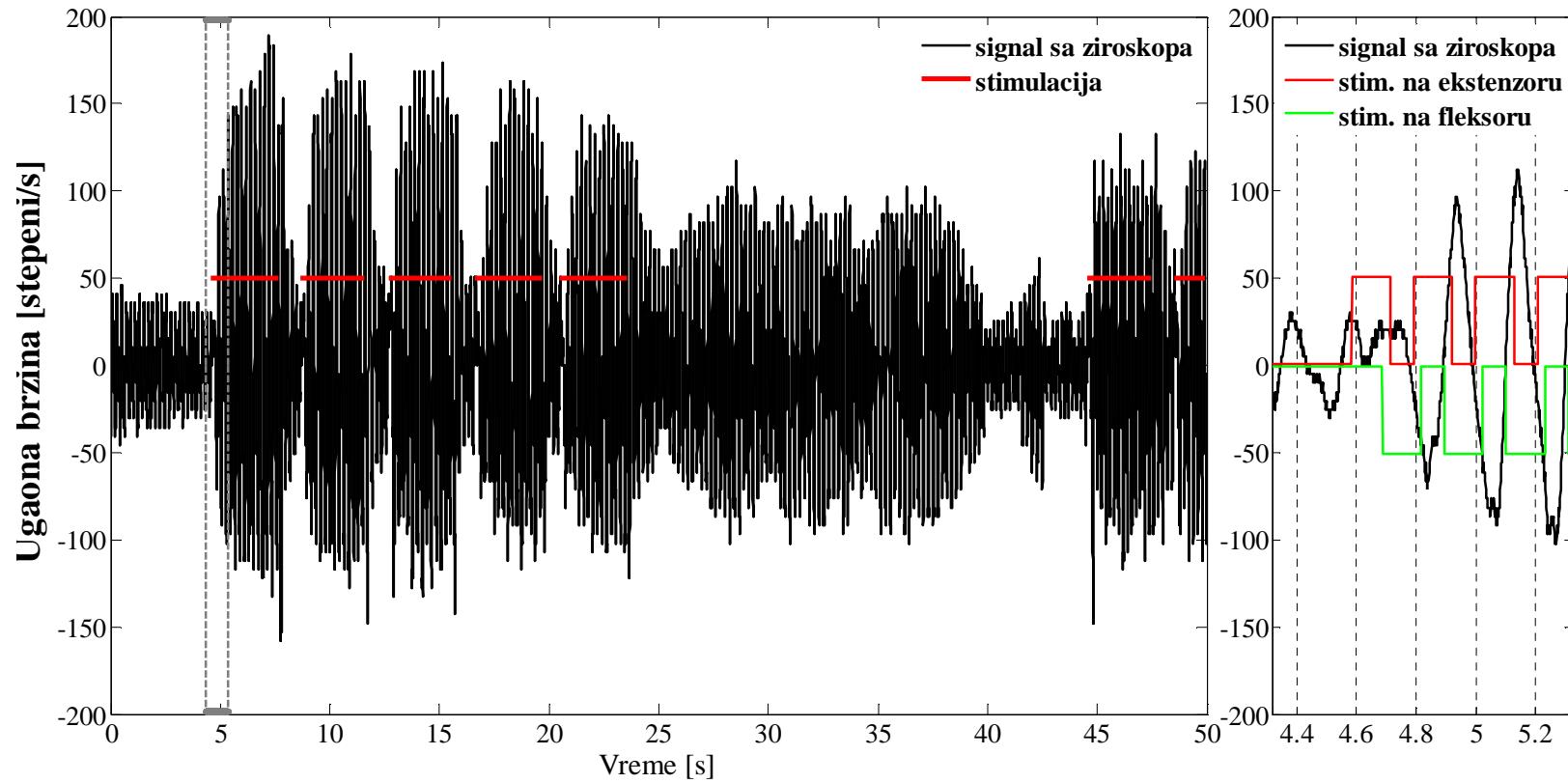
Slika 4.15. Uticaj FES-a kod Subjekta 6: Početak stimulacije utiče na promenu faze rezultujućeg pokreta. Plava strelica obeležava mesto očekivane pojave maksimuma signala tremora u slučaju da nije bilo stimulacije.



Slika 4.16. Uticaj FES-a kod Subjekta 7: Početak stimulacije utiče na promenu faze rezultujućeg pokreta. Plava strelica pokazuje na produženo trajanje fleksiije u zglobu (desno).



Slika 4.17. Uticaj FES-a kod Subjekta 8: Potiskivanje tremora je rađeno na prstima. Tremor je meren na kažiprstu.



Slika 4.18. Uticaj FES-a kod Subjekta 9: Početak stimulacije menja fazu rezultujućeg signala nakon čega dolazi do pojačanja intenziteta tremora.

#### 4.3.5. ZAKLJUČAK

Električnom stimulacijom antagonističkih mišića u kontra-fazi tremora može se postići značajno smanjenje amplitude oscilacija u zgobu, sa minimalnim uticajem na voljne pokrete. U merenjima na prvih 8 subjekata je postignuto srednje procentualno smanjenje amplitude tremora od  $72 \pm 16\%$ . Kod većine subjekata se pokazalo da FES ima produženi efekat na smanjenje tremora čak i nekoliko desetina sekundi nakon prestanka stimulacije. Ovaj efekat se ne može pripisati mišićnom zamoru jer se mogao uočiti već nakon procesa kalibracije. Moguće je da je u pitanju placebo efekat ili rezultat nekog nepoznatog fiziološkog procesa, što bi trebalo detaljnije ispitati u budućim istraživanjima.

Početna povorka stimulacionih impulsa kod nekih subjekata izaziva promenu faze tremora, nezavisno od dijagnostikovanog tipa tremora. Kod nekih subjekata je promena faze bila dovoljno velika da je dovodila do desinhronizacije stimulacionih povorki i tremora već nakon isteka 1 – 2s, što je rezultovalo postepenim vraćanjem intenziteta tremora na nominalnu vrednost. Na primeru Subjekta 9 je pokazano da promena faze tremora može dovesti i do poklapanja sa fazom stimulacije, usled čega se amplitudne oscilacije mogu povećati.

Kod većine subjekata (sem kod Subjekta 9) se protokol stimulacije „3+1“ (na svakih 3s stimulacije konstantnom učestanosti sledi 1s bez stimulacije u toku koje se adaptira centralna učestanost filtra) pokazao kao efikasan za smanjenje amplitudne oscilacije. Učestanost tremora se po pravilu menja sporo, te bi se uvođenjem dodatnog algoritma za detekciju porasta amplitudne tremora tokom stimulacije moglo produžiti trajanje stimulacije na više od 3s, do trenutka kada amplituda tremora poraste iznad zadate granične vrednosti.

Ukoliko bi tehničke mogućnosti dozvolile upotrebu EMG-a (videti probleme vezane za upotrebu EMG-a pri višekanalnom FES-u, odeljak 2.1.1) u kombinaciji sa senzorskim sistemom na bazi žiroskopa, bilo bi omogućeno neprekidno praćenje faze i frekvencije tremora iz elektromiografskih zapisu (videti odeljak 3.4) bez obzira na promenu rezultujućeg pokreta usled FES-a. U tom slučaju ne bi bilo potrebe za prekidanjem stimulacije radi podešavanja parametara filtra i algoritma za upravljanje stimulacijom.

## **V. SELEKTIVNA STIMULACIJA\***

---

U ovom poglavlju je objašnjen metod selektivne stimulacije mišića upotrebom matričnih elektroda. Predložena je procedura za automatsku kalibraciju proizvoljno postavljene elektrode (izbor optimalne površine za stimulaciju) na bazi minimalnog broja senzora.

---

\* Adaptirano iz rada „Malešević, N., Popović, L., Bijelić, G. and Kvaščev, G., “Muscle twitch responses for shaping the multi-pad electrode for functional electrical stimulation,” *Journal of Automatic Control*, vol. 20, no. 1, pp. 53-58, 2010“

## 5.1. UVOD

Sistem za potiskivanje tremora na bazi FES-a ne zahteva komplikovanu šemu aktivacije različitih mišića kao što je slučaj kod generisanja funkcionalnog hvata. Ipak, treba uzeti u obzir sledeće činjenice: tremor je progresivni neurološki poremećaj; tokom godina amplituda oscilacija raste, a često se sa jednog zglobova ruke tremor proširi na susedne zglobove iste ruke; tremor se može manifestovati kao jednostavna naizmenična fleksija i ekstenzija u ručnom zglobu i/ili prstima, dok su kod težih slučajeva zahvaćeni i lakat i rame; nije retka pojava tremora u obliku supinacije i pronacije podlaktice; kod Parkinsonove bolesti je česta pojava tzv. „tremora kotrljanja pilule“, gde se kažiprst i palac pomeraju ritmično kao da kotrljaju pilulu ili uvijaju cigaretu; promena položaja tela može dovesti do migracije tremora sa jednog mišića na drugi. Obzirom da su kontrakcije mišića u osnovi promene dužina mišićnih vlakana, zajedno sa kontrakcijom mišića prilikom pokreta dolazi do pomeranja motornih tačaka i do promene njihovog relativnog položaja u odnosu na kožu na kojoj se nalaze stimulacione elektrode. Migracije optimalnog mesta za stimulaciju (motorne tačke) tokom voljnih pokreta, kao i specifičnost dimenzija i oblika potrebne stimulacione površine za generisanje selektivnog odziva, su indikacije za upotrebu matričnih elektroda u sistemu za potiskivanje tremora.

Upotrebom matričnih elektroda je znatno uprošćen problem postavke [65;67], ali je vreme pronalaženja optimalnog mesta za stimulaciju ostalo slično kao i pri upotrebi pojedinačnih elektroda [68]. Da bi korišćenje sistema na bazi FES-a bilo omogućeno krajnjim korisnicima koji nemaju ranijeg iskustva u postavljanju površinskih elektroda, procedura izbora optimalne stimulacione površine za generisanje selektivnog pokreta se mora automatizovati. Predlagano je nekoliko rešenja na bazi povratne sprege sa goniometara [68;111], merača sile [66], inercijalnih [112] ili flex senzora [113] postavljenih na prstima i ručnom zglobu. Nažalost, predloženi sistemi su bili ili previše veliki (goniometri i merači sile) ili previše komplikovani za postavku: inercijalni i flex senzori su postavljeni u rukavicu sa prstima koja je veoma nepraktična za navlačenje i korišćenje jer ograničava opseg pokreta, pokriva površinu za hvatanje i suviše je uočljiva da bi našla širu upotrebu u svakodnevnim aktivnostima vezanim za socijalne aktivnosti pacijenata.

U dosadašnjim radovima koji su se bavili problemom kalibracije matrične elektrode, tj. izborom optimalnih polja za stimulaciju na osnovu povratne sprege sa senzora, broj upotrebljenih senzora je bio jednak broju stepeni slobode pokreta koji se mere. Korišćenje senzora na prstima se pokazalo nepraktičnim za postavljanje i upotrebu kod pacijenata sa pojačanim tonusom u fleksorima prstiju (hemiplegičari i

kvadriplegičari). U radovima [114;115] smo pokazali da se upotrebom neuralnih mreža (NM) u analizi signala sa jednog akcelerometra postavljenog na nadlanicu mogu razlikovati signali dobijeni usled rotacije u ručnom zgobu (fleksija i ekstenzija) i usled pomeranja prstiju. Na taj način je broj senzora neophodnih za kalibraciju matrične elektrode, tj. definisanje optimalne stimulacione površine koja proizvodi čistu fleksiju/ekstenziju u zgobu ili prstima, sveden na samo jedan senzor koji se vrlo lako i diskretno može integrisati u neki odevni detalj na šaci.

## 5.2. METOD

Sprovedeni eksperimenti su imali za cilj određivanje optimalne lokacije i minimalnog broja senzora koji obezbeđuju efikasan rad sistema za kalibraciju matrične elektrode, a da pri tom ne ometaju funkcionalne pokrete ruke. Izabrani su MEMS akcelerometri zbog malih dimenzija i niske cene. Da bi se obezbedilo objektivno posmatranje učinka sistema, rezultati dobijeni pomoću akcelerometara su poređeni sa uglovima izmerenim pomoću goniometara. Signali sa akcelerometara su korišćeni kao ulazi u NM koja procenjuje da li je izvršen jedan od sledećih pokreta: fleksija ručnog zgoba, fleksija prstiju ili ni jedno. Signali sa goniometara su korišćeni kao *target-i* (izlazi) neuralne mreže.

### 5.2.1. SUBJEKTI

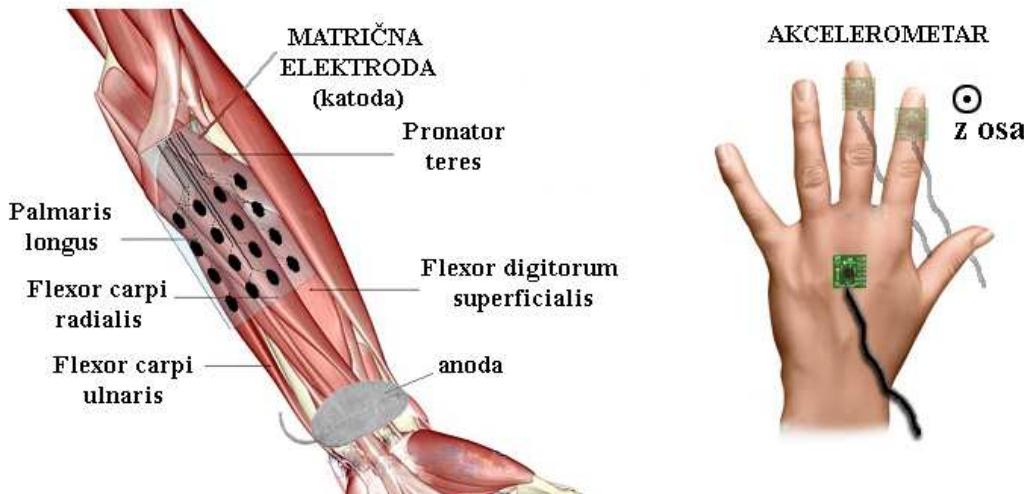
Testovi su rađeni na 6 zdravih ispitanika koji su potpisali informisanu saglasnost za učestvovanje u studiji.

### 5.2.2. APARATURA

Početna postavka senzora je bila sledeća: 3 akcelerometra (NMA7260Q, Freescale Semiconductor,  $\pm 3g$ ) na kažiprstu, srednjem prstu i nadlanici, i 3 goniometra (Penny & Giles, Biometrics) preko metakarpo-falangealnih zglobova kažiprsta i srednjeg prsta i preko ručnog zgoba (Slika 5.1, desno). Izlazi iz goniometara su povezani na ugaonu jedinicu ADU301 (Biometrics). Signali su snimani na računar pomoću USB A/D kartice DAQ 6212 (National Instruments) na učestanosti odabiranja od 1 kHz.

Za stimulaciju je korišćen FES modul koji je generisao monofazne, strujno kontrolisane impulse trajanja 250  $\mu s$ . Amplituda je podešena na minimalnu vrednost koja je proizvodila vidljivo pomeranje u ručnom zgobu i prstima. Korišćene su Pals Platinum (Axelgaard Manufacturing Co, Fallbrook, CA, SAD)

ovalne elektrode (4 x 6 cm) kao anode, i posebno napravljena matrična elektroda sa 16 polja (4 x 4), dimenzije 7 x 10 cm (INTNEP, Fatronik Tecnalia; Slika 5.1, levo).



*Slika 5.1. Postavljanje matrične elektrode na volarnoj strani podlaktice (levo) i postavljanje akcelerometara za testiranje protokola sa trzajem (desno). U merenjima je korišćena z-osa akcelerometara. Konačna postavka senzora se sastoji iz jednog akcelerometra postavljenog na dorzalnoj strani šake.*

### 5.2.3. POSTAVKA EKSPERIMENTA

Za vreme testova subjekti su sedeli u stolici sa rukama opuštenim pored tela. Testovi su rađeni po dva puta za svakog ispitanika. Da bi se pokazala ponovljivost stimulacije nezavisno od položaja matrične elektrode, pre svakog snimanja elektroda je skinuta i ponovo nasumično postavljena.

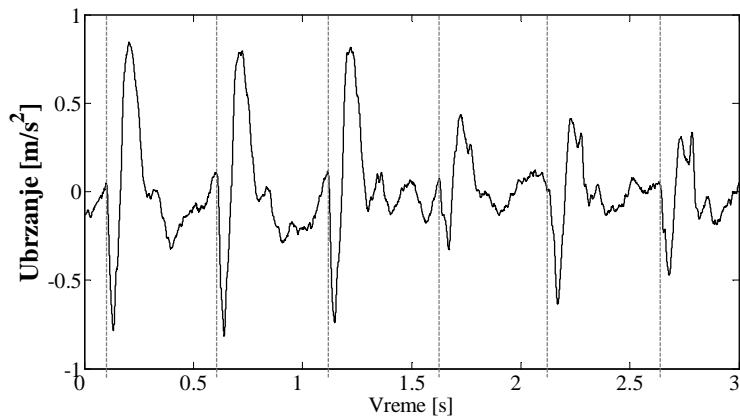
Testovi su podeljeni u dva protokola:

**Protokol sa trzajem** - pojedinačni strujni impulsi su generisani 9 puta uzastopno na jednom polju matrične elektrode, sa vremenski razmakom od 500 ms. Nakon toga je procedura ponovljena na susednom polju elektrode, itd., dok svih 16 polja nije aktivirano. Pojedinačni strujni impulsi generišu pokret u obliku kratkotrajnog trzaja, što je veoma pogodno za merenje akcelerometrima. Trzaji su mereni pomoću z – ose akcelerometara postavljenih kao na Slici 5.1 (desno).

**Kontinualni protokol** – nizovi strujnih impulsa su generisani na 30 Hz, u trajanju od 2 s, na svakom od 16 polja elektrode uzastopno. Pauza između aktiviranja susednih polja je bila 1s. Niz strujnih impulsa na 30 Hz generiše fuzionu kontrakciju mišića, što rezultuje fleksijom zgloba pod određenim uglom. Uglovi u prstima i ručnom zglobu su mereni pomoću goniometara.

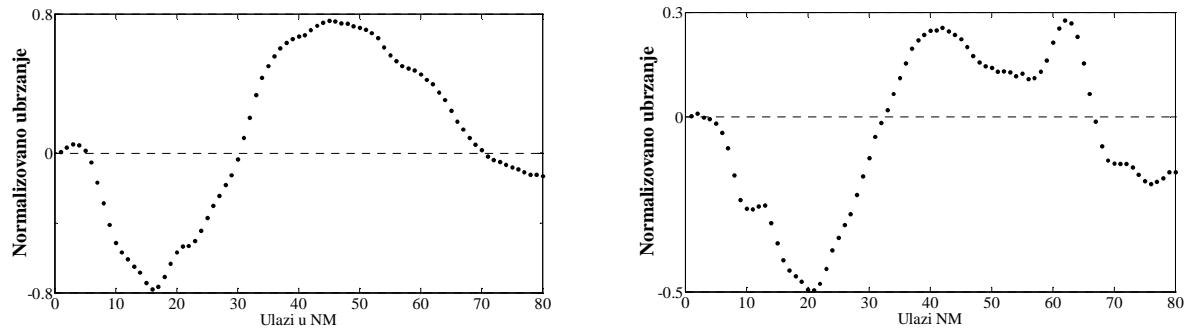
#### 5.2.4. OBRADA PODATAKA

Signalni snimljeni pomoću akcelerometra na nadlanici (Slika 5.2), za razliku od druga dva akcelerometra na prstima, su sadržali jasno uočljive, različite karakteristične oblike za pokrete pri pomeranju ručnog zgloba ili prstiju. Iz tog razloga su dalje analize rađene isključivo nad signalima snimljenim sa akcelerometra na nadlanici. Sa Slike 5.2 se jasno primećuje razlika u talasnim oblicima signala usled fleksije ručnog zgloba (jedan pozitivan trbuhan) i usled fleksije srednjeg prsta (dva pozitivna trbuha). U cilju projektovanja generalizovanog klasifikatora, koji uzima u obzir razlike u talasnim oblicima signala pri različitim merenjima i kod različitih subjekata, testirane su dve vrste NM. Obrada podataka je rađena u programskom paketu Matlab R2009a. Snimljeni podaci su pripremljeni za obradu tako što su najpre usrednjeni u 30 tačaka (*moving average*), filtrirani na učestanostima većim od 0.1 Hz (*filtfilt* rutina sa Butterworth-ovim filtrom 3. reda) i semplovani na 400 Hz.



Slika 5.2. Snimak sa akcelerometra na nadlaktici subjekta broj 2, tokom protokola sa trzajem. Prva tri odziva na stimulacione impulse (siva vertikalna linija) su rezultat fleksije ručnog zgloba, a druga tri fleksije srednjeg prsta. Uočljiva je razlika između talasnih oblika signala.

**NM1:** u prvoj analizi je korišćena jednostavna perceptronska NM sa tri izlaza. Prvih 80 odbiraka signala (200 ms) nakon svakog stimulacionog impulsa (siva vertikalna linija na Slici 5.2) je dovedeno na ulaz NM (Slika 5.3). Vremenskim intervalima od 200 ms je obuhvaćen odziv mišića koji se manifestuje kao trzaj, a izostavljeni su voljni pokreti koji slede nakon trzaja. Izlazi mreže su bili sledeći: pomeraj u ručnom zgobu, pomeraj u prstima ili bez pomeraja. Klasifikacija odziva na osnovu signala snimljenih goniometrima u kontinualnom protokolu je iskorišćena za *target*-e tokom treniranja mreže. Mreža je trenirana na jednom setu podataka sa jednog subjekta, a testirana na svim ostalim setovima podataka (sa istog i sa drugih subjekata). Ista mreža je dodatno testirana za slučaj prethodno



Slika 5.3. Primer 80 ulaza u perceptronsku NM u slučaju fleksije ručnog zgloba (levo) i srednjeg prsta (desno).

diferenciranih ulaza, da bi se istakli karakteristični nagibi snimljenog talasnog oblika.

**NM2:** u drugoj analizi su korišćene karakteristike spektra snimljenih signala. Izvršena je FFT analiza prvog izvoda signala u 200 tačaka. Obzirom da se karakteristike signala razlikuju uglavnom na niskim učestanostima, 15 prvih odbiraka spektra je iskorišćeno kao ulaz u NM. Upotrebljena je *feed-forward backpropagation* NM sa jednim skrivenim slojem od 10 neurona. Sva tri sloja su imala hiperboličku tangent sigmoid, *tansig*, prenosnu funkciju. Target-i su definisani na osnovu rezultata kontinualnog protokola, tj. na osnovu odziva snimljenih goniometrima.

Nad rezultatima klasifikacije je primenjeno jednostavno pravilo: ukoliko je

Subjekt	Podaci	NM1	NM2
1	za treniranje	100 %	100 %
1	1	93 %	93 %
1	2	87 %	93 %
1	3	93 %	93 %
2	1	75 %	87 %
2	2	68 %	93 %
3	1	87 %	87 %
3	2	81 %	87 %
4	1	75 %	81 %
4	2	81 %	93 %
5	1	87 %	93 %
5	2	87 %	87 %
6	1	75 %	81 %
6	2	93 %	93 %

Tabela 5.1. Rezultati klasifikacije pokreta dobijenih pomoću NM1 (perceptronska neuralna mreža) i NM2 (feed-forward backpropagation neuralna mreža).

stimulacijom na polju  $a$  matrične elektrode od devet generisanih trzaja više od pet odziva klasifikovano u neku klasu  $A$ , polju  $a$  se dodeljuje klasa  $A$ .

### 5.3. REZULTATI

Rezultati klasifikacije dobijeni pomoću dve mreže su prikazani u Tabeli 5.1. Obe mreže su postigle 100 % tačnu klasifikaciju na setu podataka za treniranje. Obe mreže su imale veoma dobar učinak na ostalim signalima snimljenim na istom subjektu na kome je mreža trenirana ( $90 \pm 3\%$  za NM1 i 93% za NM2), dok je za ostale subjekte procenat tačnosti opao na  $81 \pm 8\%$  ( $3 \pm 1$  pogrešno klasifikovano polje matrične elektrode) za NM1 i  $88 \pm 5\%$  ( $2 \pm 1$  pogrešno klasifikovano polje) za NM2.

### 5.4. DISKUSIJA

Prikazani metod automatske kalibracije matrične elektrode se bazira na merenju trzaja u ručnom zglobu pri stimulaciji kratkotrajnim strujnim impulsom. Za merenje trzaja se koristio jedan akcelerometar postavljen na dorzalnoj strani šake. Pokazano je da se upotrebom neuralnih mreža može postići visok procenat tačne klasifikacije pokreta u jednu od sledećih kategorija: pomeranje ručnog zgloba, pomeranje prstiju ili ni jedno ni drugo. Bolja klasifikacija je postignuta korišćenjem karakteristika snimljenih signala iz spektralnog domena, pomoću NM2. Degradacija performansi usled promene mesta postavke elektrode na jednom istom subjektu je bila mala (93 % tačnosti), dok se treniranjem mreže na jednom subjektu i testiranjem na drugim subjektima procenat tačne klasifikacije smanjio na  $88 \pm 5\%$ . Iz toga se zaključuje da se najefikasniji rad sistema postiže ukoliko se za svaku osobu obavi jednokratan proces kalibracije elektrode, koji traje maksimalno 72s. Prilikom svakog sledećeg korišćenja elektrode nije neophodno ponovno kalibrisanje.

### 5.5. ZAKLJUČAK

Upotrebom samo jednog akcelerometra i automatske procedure za kalibraciju polja matrične elektrode značajno se skraćuje vreme potrebno za postavku sistema za selektivnu električnu stimulaciju mišića podlaktice, i pojednostavljuje rukovanje istim. Postavljanjem senzora na nadlanicu može se izbeći upotreba senzorskih rukavica sa prstima čije je navlačenje zahtevan proces kod pacijenata sa motornim deficitima u šaci i prstima, i koja ograničava opseg pokreta i prekriva površinu za hvat (dlan i jagodice prstiju). Predložena kombinacija hardvera i softvera pruža mogućnost osamostaljivanja pacijenata koji mogu koristiti asistivne sisteme za gornje ekstremitete na bazi FES-a bez pomoći obučenog osoblja.

## **VI.ZAMOR MIŠIĆA PRILIKOM FES-A\***

---

U ovom poglavlju je predložen metod za smanjenje mišićnog zamora pri FES-u upotrebom distribuirane asinhrone površinske stimulacije, čime se delimično oponašaju prirodni mehanizmi pobuđivanja mišićnih vlakana.

---

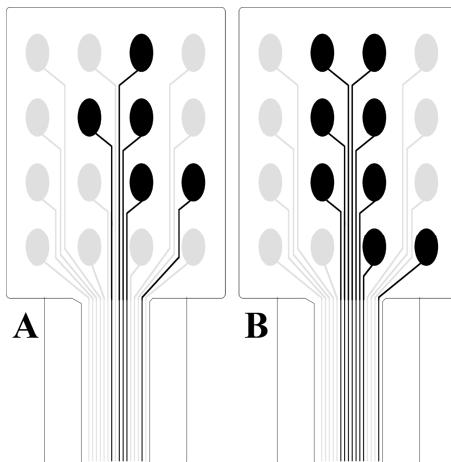
---

\* Adaptirano iz rada „N. Malešević, L. Popović, L. Schwirtlich, D.B. Popović, „Distributed low-frequency functionalelectrical stimulation delays muscle fatigue compared to conventional stimulation“, *Muscle and Nerve*, Vol. 42, No. 4, pp. 556-562, Oct 2010, DOI 10.1002/mus.21736“

## 6.1. UVOD

Sistem za potiskivanje tremora na bazi FES-a podrazumeva dugotrajnu stimulaciju mišića za vreme obavljanja određenih aktivnosti kao što su jelo, piće i sl., ili u slučajevima kada pacijent jednostavno ne želi da njegov tremor bude primetan u javnosti. Dugotrajna električna stimulacija je veoma zamorna za mišiće, i to je jedan od osnovnih razloga zbog čega se sistemi na bazi FES-a koriste uglavnom u rehabilitaciji gornjih ekstremiteta [116], gde ne postoji mogućnost povrede u slučaju naglog pada mišićne sile. Na tržištu već dugo vremena postoje ortoze na bazi FES-a za generisanje funkcionalnog hvata, kao što su Bionic Glove [117] ili NESS H200 [118], koje se suočavaju sa problemom mišićnog zamora, ali je olakšavajuća okolnost to što ovi sistemi zahtevaju kratke intervale stimulacije za razliku od sistema za potiskivanje tremora.

U radu [119] je predložen koncept asinhronе, distribuirane, površinske električne stimulacije koji bi mogao da omogući značajno produženje tretmana FES-om pre pojave zamora mišića. U pitanju je pokušaj delimičnog oponašanja fizioloških mehanizama aktivacije mišića upotrebo matrične elektrode (sa većim brojem stimulacionih polja koja se mogu asinhrono aktivirati iznad susednih delova istog mišića) i niske učestanosti stimulacije na svakom od aktivnih polja elektrode. Na taj način se mišićna vlakna pobuđuju na učestanosti koja je bliska fiziološkoj, i



*Slika 6.1. Polja matrične elektrode postavljene na volarnoj strani podlaktice dva zdrava ispitanika. Stimulacijom na bilo kom od tamnih polja dobija se fleksija ručnog zgloba bez pomeranja prstiju.*

*Dimenzije aktivne površine elektrode su 6 x 8 cm. Preuzeto iz [93].*

na način koji podseća na Henneman-ov princip veličine (ne aktiviraju se sve motorne jedinice od jednom, videti odeljak 1.2). Obzirom da je objektivno testiranje mišićnog zamora usled FES-a moguće jedino u uslovima u kojima ispitanik nema

voljnu kontrolu nad stimulisanim mišićem, odlučeno je da se predloženi koncept testira na kvadriicepsima kompletnih paraplegičara. U radu [120] su prikazani rezultati studije u kojoj je uporeden rezultat vežbanja mišića (terapije) primenom predložene metode distribuirane, nisko-frekvencijske stimulacije i primenom konvencionalne funkcionalne električne terapije (FET) na 6 pacijenata sa kompletnom paraplegijom. Saznanja prikupljena testiranjem na donjim ekstremitetima se mogu direktno primeniti i na gornje ekstremite. Na primer, na Slici 6.1 su prikazana polja matrične elektrode postavljene preko volarne strane podlaktice na dva zdrava ispitanika. Stimulacijom ispod bilo kog od tamnih polja dobija se fleksija ručnog zgloba bez pomeranja prstiju. To znači da se kod prvog ispitanika fleksija ručnog zgloba može postići primenom koncepta distribuirane stimulacije na 5 polja, a kod drugog ispitanika na čak 8 polja.

## 6.2. METOD

### 6.2.1. SUBJEKTI

U testovima je učestvovalo 6 subjekata, od kojih je 5 hroničnih paraplegičara i jedan sa nekompletnom kvadriplegijom (ASIA skala A). Subjekti nisu imali nikakve voljne pokrete u donjim ekstremitetima u vreme testiranja. Izbor subjekata je vršen isključivo na osnovu kriterijuma za isključivanje, i to u slučajevima postojanja skorijih preloma, epilepsije, ugrađenog bypass-a ili drugih uređaja za električnu stimulaciju. Četiri od šest subjekata svojevoljno nisu uzimali lekove protiv spasticiteta (Tabela 6.1). Svi subjekti su potpisali informisani pristanak za učestvovanje u testovima i studiji.

Subjekt	Godine	Pol	Nivo	ASIA	Vreme od	Diazepam
1	56	M	T9/T10	A	9 meseci	da
2	34	M	T11/T12	A	7 meseci	ne
3	22	M	T7/T8	A	6 meseci	ne
4*	28	M	C6/C7	A	9 meseci	ne
5	48	F	T9/T10	A	5 meseci	ne
6	40	F	T5/T6	A	7 meseci	ne

*Tabela 6.1. Osnovni podaci o subjektima koji su učestvovali u studiji o smanjenju mišićnog zamora usled FES-a. \* nekompletna kvadriplegija.*

### 6.2.2. APARATURA

Za merenje mišićnog zamora u kvadriicepsu prilikom FES-a je napravljena posebna konstrukcija za postavljanje noge koja se ispituje (Slika 6.2). Natkolenica je

fiksirana za aparaturu a nosač potkolenice je vezan na pretvarač sile (Lebow 3397), čime je omogućeno merenje izometričnog momenta sile u kolenu. Radi bezbednosti pacijenata, koji nemaju voljne pokrete u donjim ekstremitetima, na naslon stolice je dodat sigurnosni pojas koji se postavlja oko struka pacijenta. Jednostavnim promenama na aparaturi omogućeno je merenje momenta sile i u levoj i u desnoj nozi.



Slika 6.2. Aparatura za merenje momenta sile u kolenu prilikom električne stimulacije kvadricepsa.

Za akviziciju podataka je korišćena PCMCI6062 A/D kartica (National Instruments, Austin, TX). U okviru programa napisanog u Matlab-u (MathWorks R2006b) je u realnom vremenu praćen intenzitet momenta sile, i kontrolisano vreme isključenja stimulacije u trenutku kada se moment sile smanji ispod 70% maksimalne (početne) vrednosti.

Korišćeni su UNA-FET četvoro-kanalni stimulatori (Una Sistemi, Beograd, Srbija) sa Pals Platinum elektrodama (Axelgaard Manufacturing Co, Fallbrook, CA, SAD). UNA-FET stimulatori imaju strujno kontrolisane izlaze i maksimalni napon od 250 V. Maksimalni intenzitet stimulacionih impulsa, kada je impedansa tkiva ispod  $1 \text{ k}\Omega$ , je 150 mA. Širina impulsa je podešena na  $500 \mu\text{s}$  a trajanja uspona i pada su bila 15 i 7 impulsa, respektivno. Korišćeni intenziteti struje su bili  $88 \pm 37$  mA, sa maksimalnom vrednošću od 125 mA.

#### 6.2.3. HIPOTEZE

Osnovni uzroci ubrzanog zamora mišića prilikom FES-a su povećana učestanost stimulusa ( $35 - 50 \text{ Hz}$ ) u odnosu na prirodnu aktivaciju ( $\sim 5 \text{ Hz}$ )

motornih neurona i istovremeno pobuđivanje svih motornih jedinica. Pri manjoj učestanosti FES-a generiše se nepostojana sila niskog intenziteta, koja se manifestuje kao podrhtavanje mišića (Slika 1.5). Predloženo rešenje je pokušaj oponašanja prirodnog mehanizma aktivacije mišića, koji podrazumeva asinhronu aktivaciju različitih nervnih završetaka na istom mišiću sa niskim učestanostima okidanja.

**HIPOTEZA 1:** Postavljanjem površinskih elektroda preko različitih delova mišića i sukcesivnom stimulacijom na mestu svake elektrode sa sniženom učestanošću strujnih impulsa postiže se efekat sličan fiziološkom mehanizmu pobuđivanja mišića. Očekivano je da se na takav način može značajno produžiti vreme nastanka zamora.

**HIPOTEZA 2:** Dugoročno vežbanje mišića pomoću asinhrono distribuirane stimulacije povećava otpornost mišića na zamor usled FES-a.

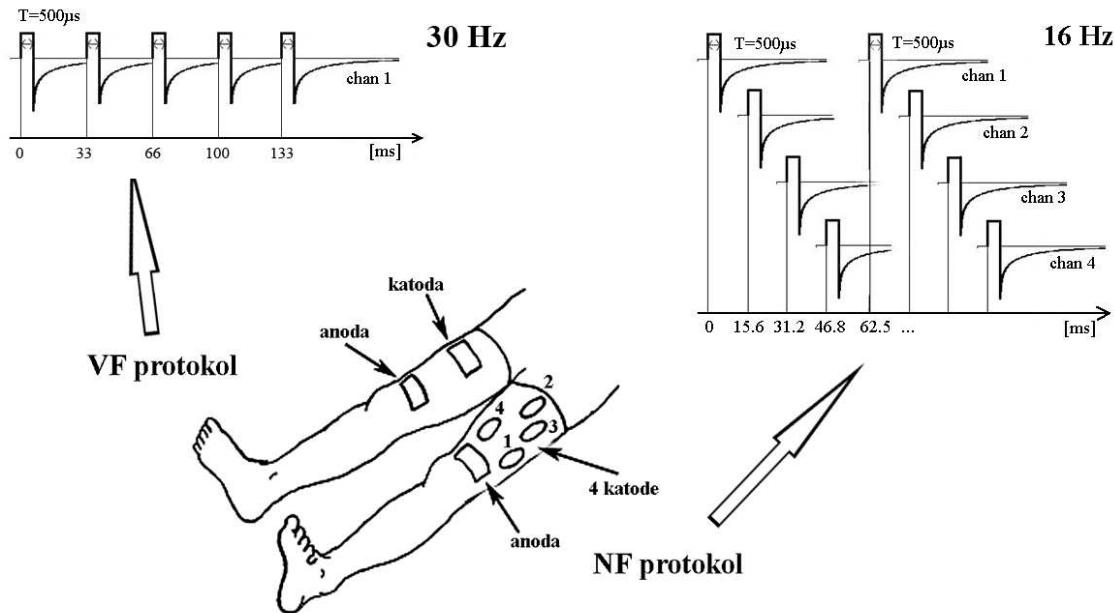
#### 6.2.4. *POSTAVKA EKSPERIMENTA*

##### 6.2.4.1. **Distribuirana električna stimulacija**

U cilju testiranja prve prve hipoteze definisana su dva protokola:

**VF protokol:** Visoko-frekvencijski protokol. U pitanju je klasičan pristup pri FET-u (Funkcionalna električna terapija kod oslabljenih ili atrofiranih mišića): dve velike pravougaone elektrode ( $7 \times 10$  cm) su postavljene na gornji kraj kvadricepsa (katoda, aktivna) i na donji kraj, blizu kolena (anoda, pasivna). Učestanost stimulacije je bila 30 Hz (najniža vrednost uzeta iz literature).

**NF protokol:** Nisko-frekvencijski protokol. Velika anoda, kao u VF protokolu, je postavljena na donji kraj kvadricepsa, blizu kolena. Četiri manje ovalne katode ( $4 \times 6$  cm) su povezane na četiri kanala stimulatora i postavljene preko kvadricepsa kao što je prikazano na Slici 6.3, tako da se strujni putevi između katode i anode nigde ne presecaju, i da se ravnomerno prekrije površina mišića, a da se pri tom stimulacijom na mestu svake katode postigne ekstenzija u kolenu (katode nisu namerno postavljane iznad pojedinačnih glava kvadricepsa). Usvojena je učestanost stimulacije od 16 Hz na svakom od četiri kanala, jer se na nižim vrednostima kod pojedinih pacijenata događalo da mišići izrazito podrhtavaju. Kod većine pacijenata je 12 Hz bilo dovoljno za postizanje fuzione kontrakcije. Stimulacioni impulsi na različitim kanalima stimulatora su vremenski ravnomerno raspoređeni (Slika 6.3, desno), tako da je dobijena efektivna učestanost stimulacije mišića od 64 Hz.



*Slika 6.3. Postavka elektroda prilikom eksperimenata sa klasičnim FET-om (VF – visokofrekvenički protokol) i sa distribuiranom stimulacijom (NF – nisko-frekvenički protokol). U NF protokolu se sukcesivno stimulišu polja obeležena brojevima 1-4.*

U okviru oba protokola izvršavala su se po dva koraka. U prvom koraku VF protokola je podešavan intenzitet stimulacije na najmanju vrednost koja proizvodi maksimalni momenat sile u kolenu. U prvom koraku NF protokola podešavan je intenzitet stimulacije tako da ukupna aktivnost na četiri elektrode proizvodi sličan momenat sile kao u VF protokolu (u proseku su potrebni intenziteti struje bili za 30% manji nego u VF protokolu). U drugom koraku oba protokola, 15 min nakon prvog koraka, urađene su po tri serije merenja sa pauzom od 5 min. U jednom danu je testiran samo jedan protokol za obe noge, a nakon 24h je testiran drugi protokol, takođe za obe noge.

Naknadnom analizom je za svako merenje izračunato vreme zamora,  $t^z$ , kao vreme potrebno da se momenat sile u toku jednog merenja smanji ispod 70% maksimalne vrednosti (Slika 6.5).

#### 6.2.4.2. Vežbanje mišića distribuiranom stimulacijom

Sprovedena je studija u trajanju od 4 nedelje na Institutu za Rehabilitaciju, dr Miroslav Zotović, u okviru koje su pacijenti 5 dana u nedelji vežbali oba kvadricepsa uz pomoć obučenog terapeuta. Terapija je sprovedena u jutarnjim časovima između 8 h i 12 h. Pre početka studije, po principu slučajnog izbora, za svakog pacijenta je definisano koja noga će biti tretirana VF protokolom (30 Hz, drugačije nego u

odeljku 6.5.1) a koja NF protokolom ( $4 \times 16$  Hz), u toku trajanja cele studije. Za testiranje rezultata terapije izvršena su dva merenja na način opisan u odeljku 6.5.1, pre početka studije i nakon završetka studije. Isti intenziteti struja koji su definisani u testovima pre terapije su korišćeni i u testovima nakon završetka terapije.

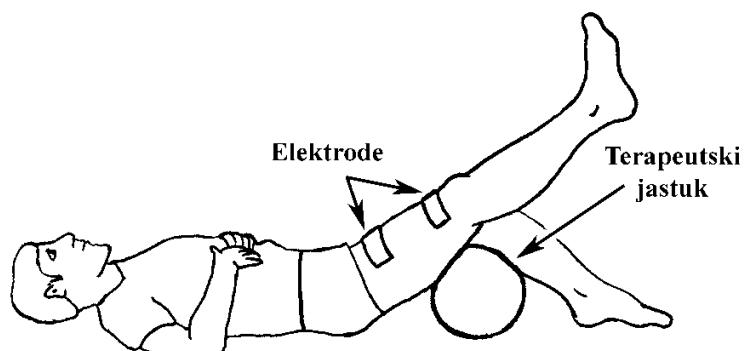
Terapijski protokol se sastojao svakodnevnog tridesetominutnog vežbanja ekstenzije kolena u bolničkom krevetu, kao što je prikazano na Slici 6.4. Na jednoj nozi su postavljane dve velike elektrode za VF protokol a na drugoj četiri manje i jedna velika elektroda za NF protokol. Trajanje stimulacije ekstenzora jedne noge je podešeno na 6 s, nakon čega se noga spuštala a druga podizala, naizmenično. Terapeut je podešavao intenzitet struje na početku i tokom sesije tako da se sve vreme dobijaju dovoljno jake kontrakcije mišića koje proizvode punu ekstenziju kolena. Ako bi kontrakcije oslabile usled zamora mišića, terapeut bi postepeno povećavao intenzitet stimulacije do maksimalnih 125 mA. U slučaju dostizanja maksimalne vrednosti od 125 mA sesija bi se prekidala.

Nad dobijenim rezultatima je urađena statistička analiza. Subjekt broj 4 (nekompletan kvadriplegija) je isključen iz analize da bi se ispoštovala homogenost ispitivane grupe.

Napredak postignut terapijom (vežbanjem) je definisan kao procentualno povećanje vremena zamora pri istom protokolu nakon 20 sesija terapije:

$$I_{p,j} = \frac{t_{p,j}^z(\text{posle}) - t_{p,j}^z(\text{pre})}{t_{p,j}^z(\text{pre})} \cdot 100\% \quad (6.1)$$

gde je  $j$  broj subjekta,  $p$  je broj koji označava 1 - VF ili 2 - NF protokol korišćen u toku terapije, a  $t^z$  (vreme zamora) je vreme potrebno da se momenat sile smanji



Slika 6.4. Terapijski protokol. Pacijent vežba u bolničkom krevetu, u ležećem stavu, sa nogama blago savijenim u kolenima preko terapeutskega jastuka. Na jednoj nozi su postavljene dve velike elektrode za VF protokol a na drugoj četiri manje i jedna velika za NF protokol.

ispod 70% maksimalne vrednosti u testovima rađenim pre prve sesije i nakon 4 nedelje vežbanja.

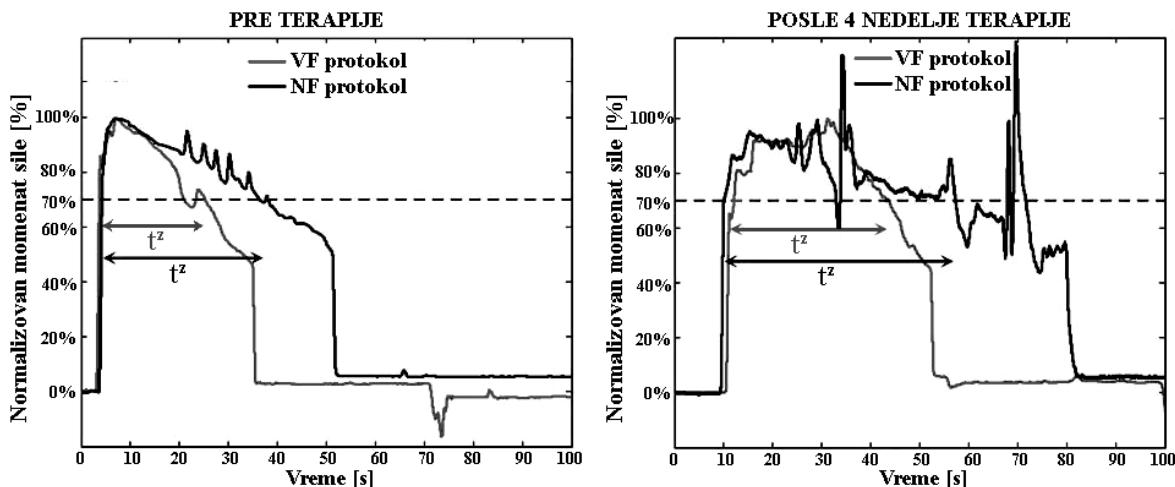
Dodatnom analizom je uporeden učinak VF i NF protokola pre i posle 4 nedelje terapije, kao procentualna razlika u vremenima zamora između različitih protokola:

$$E_{n,j} = \frac{t_{n,j}^z(NF) - t_{n,j}^z(VF)}{t_{n,j}^z(VF)} \cdot 100\% \quad (6.2)$$

gde je  $j$  broj subjekta a  $n$  je broj koji označava 1 - levu ili 2- desnu nogu.

### 6.3. REZULTATI

Jedan reprezentativan rezultat merenja kod subjekta broj 2 je prikazan na Slici 6.5. U signalima se primećuju kratkotrajni nagli porasti momenta sile koji nastaju usled spazma u mišiću. Spazmi su veoma česta pojava kod paraplegičara, i predstavljaju iznenadno, snažno, nevoljno grčenje mišića. Spazmi u donjim ekstremitetima mogu biti toliko snažni da izazovu izbacivanje pacijenta iz invalidskih kolica. Takođe, spazam onemogućava normalan san. Iz tog razloga se svim pacijentima sa povredama CNS preporučuje uzimanje lekova protiv spazma, pre svega Diazepam-a. Ipak, kao što se vidi iz Tabele 6.1, većina pacijenata odbija uzimanje leka. Od 6 pacijenata koji su učestvovali u 4-nedeljnoj terapiji, 4 je potvrdilo da im se spazam značajno smanjio u vremenu od nekoliko sati nakon



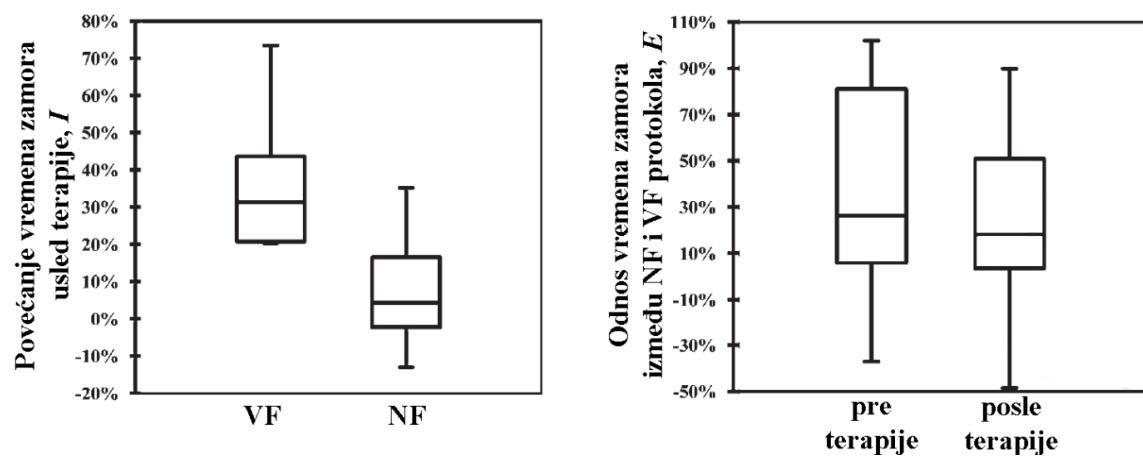
Slika 6.5. Prikaz momenata sile normalizovanih na maksimalnu vrednost merenja za subjekta broj 2, pre početka terapije (levo) i nakon 4 nedelje (desno). U oba slučaja su prikazani rezultati merenja tokom VF i NF protokola. Presek isprekidane linije (70% maksimalne vrednosti merenja) i punih linija označava početak i kraj vremena zamora,  $t^z$ , respektivno. Iznenadni pikovi u signalima (npr. između 25 i 35 s levo, NF) se javljaju usled spazma, koji mogu izazvati i veće momente sile od FES-a (~35s desno, NF).

tretmana. Jedan pacijent je tvrdio da mu se spazam pojačao. Pošto spazmi nastaju usled delovanja celokupnog mišića, a ne samo motornih jedinica pobudjenih električnom stimulacijom, njihov intenzitet može značajno nadmašiti vrednosti momenta sile generisanog pri FES-u (Slika 6.5, desno, VF protokol). Vremenski intervali u kojima se javlja spazam su isključeni iz proračuna vremena zamora.

Subjekt	Noga	Protokol u toku terapije	Vreme zamora $\pm$ SD (s)			
			Test pre terapije	Test posle terapije	VF	NF
1	desna	VF	18 $\pm$ 2	11 $\pm$ 3	25 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3
	leva	NF	19 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3	24 $\pm$ 2	24 $\pm$ 5
2	desna	NF	33 $\pm$ 3	36 $\pm$ 5	33 $\pm$ 3	37 $\pm$ 4
	leva	VF	18 $\pm$ 2	33 $\pm$ 5	32 $\pm$ 4	48 $\pm$ 5
3	desna	VF	37 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	30 $\pm$ 3	34 $\pm$ 6
	leva	NF	32 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3	29 $\pm$ 3	25 $\pm$ 5
4*	desna	NF	30 $\pm$ 4	22 $\pm$ 3	38 $\pm$ 4	45 $\pm$ 6
	leva	VF	27 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3	24 $\pm$ 3	22 $\pm$ 4
	desna	NF	30 $\pm$ 3	42 $\pm$ 4	30 $\pm$ 3	57 $\pm$ 6
5	leva	VF	11 $\pm$ 2	41 $\pm$ 5	14 $\pm$ 4	51 $\pm$ 5
	desna	NF	24 $\pm$ 3	39 $\pm$ 5	25 $\pm$ 3	34 $\pm$ 5
6	desna	NF	18 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4	25 $\pm$ 4	43 $\pm$ 4

Tabela 6.2. Srednja vremena zamora i standardna devijacija za merenja pre i posle 20 tretmana terapije. \* nekompletna kvadriplegija.

Maksimalni momenti sile koji su postignuti kod različitih pacijenata u toku testiranja su bili između 4 Nm za atrofirane mišiće i 60 Nm za dobro očuvane mišiće. Rezultati dobijeni iz formula 6.1 i 6.2 nisu imali normalnu raspodelu te su prikazani pomoću medijane i kvartila (Slika 6.6). Terapijom je postignuto produženje vremena zamora za 31.4% (20.7% - 43.6%) na nozi na kojoj je primenjivan VF protokol i 4.3% (-2.2% - 16.5%) na nozi na kojoj je primenjivan NF



Slika 6.6. Procentualno produženje zamora postignuto terapijom pomoći VF i NF protokola (levo) i odnos vremena zamora između NF i VF protokola u testovima pre i posle terapije.

protokol (Slika 6.6, levo). Wilcoxon-ovim testom za uparene uzorke je potvrđeno da su dobijeni rezultati statistički značajni ( $p>0.05$ ). Iako su postignuti bolji rezultati treniranjem mišića pomoću VF protokola, NF protokol se pokazao boljim u uporednim testovima pre i posle terapije. Pre terapije, vreme zamora indukovano NF protokolom je bilo 26.2% (5.9% - 81%) duže nego prilikom VF protokola na istoj nozi, a nakon terapije je taj odnos smanjen na 18.3% (3.5% - 50.8%) (Slika 6.6, desno). Wilcoxon-ov test za uparene uzorke je pokazao da razlike medijana pre i posle terapije nisu značajne.

#### 6.4. DISKUSIJA

Rezultati su potvrdili da asinhrona, distribuirana stimulacija pomoću jedne anode i 4 katode (16 Hz) omogućava značajno duže intervale upotrebe FES-a u odnosu na konfiguraciju sa jednom anodom i katodom (30 Hz). Kod pojedinih ispitanika je razlika u vremenu zamora bila čak 273% (Tabela 6.2, subjekt 5, leva nogu, pre terapije) dok je kod nekih ispitanika distribuiranom stimulacijom postignut lošiji rezultat nego klasičnim pristupom (Tabela 6.2, subjekt 3, leva nogu, pre terapije). Obzirom da je kod većine subjekata dobijen pozitivan rezultat, moguće je da položaj i raspored katoda u nekim testovima nije bio optimalan. Preklapanje strujnih puteva između dve ili više katoda i anode bi dovelo do višestrukog pobuđivanja istih motornih jedinica. Obzirom da je frekvencija impulsa na jednom kanalu stimulatora (katodi) bila podešena na 16 Hz, pobuđivanjem istih motornih jedinica pomoću dva ili više kanala stimulacije postigao bi se efekat stimulacije na 32, 48 ili 64 Hz, što je znatno više od učestanosti korišćene u protokolu stimulacije sa jednom katodom.

Distribuirana stimulacija je u terapiji dala lošije efekte od klasičnog FET-a pomoću jedne katode i anode. Svakodnevnim treningom mišića postignuta je veća otpornost na zamor, ali je produženje vremena zamora bilo veće na nozi koja je tretirana klasičnim FET-om. Jedan od razloga može biti u sledećem: u protokolu sa jednom katodom se koristila velika pravougaona elektroda (7 x 10 cm) koja je kod većine paraplegičara sa oslabljenim kvadricepsom pokrivala skoro celu površinu mišića; stimulacijom na mestu jedne velike katode istovremeno se aktivirao veliki broj mišićnih motornih jedinica sa učestanošću od 30 Hz; na taj način se postizao intenzivniji trening jednog velikog dela mišića (veća učestanost) nego stimulacijom četiri manja dela mišića (4 x 6 cm) sa niskom učestanošću (16 Hz). U toku tretmana na nozi na kojoj je korišćen VF protokol je bilo potrebno češće povećavanje intenziteta stimulacije da bi se održao zadovoljavajući nivo ekstenzije u kolenu, što je još jedan pokazatelj da klasična stimulacija izaziva brži zamor. Na taj način su

mišići koji su tretirani VF protokolom tokom istog vremenskog perioda, osim višom učestanošću, tretirani i višim intenzitetima struje, što takođe može biti uzrok boljeg efekta terapije pomoću VF protokola.

Testovi sprovedeni nakon isteka 20 sesija terapije (4 nedelje) su pokazali neznatno manju prednost distribuirane stimulacije nego pre početka terapije, ali ta razlika nije bila statistički značajna. Zaključeno je da je klasičan FET pomoću dve velike elektrode i visoke učestanosti stimulacije dobar za trening mišića, dok je asinhrona, distribuirana stimulacija sa sniženom učestanošću pogodnija za upotrebu u asistivnim sistemima za stajanje, hod i hvatanje.

## 6.5. ZAKLJUČAK

Pretpostavljeno je da se upotreboom asinhronne, distribuirane površinske električne stimulacije može značajno produžiti vreme nastanka mišićnog zamora. Takođe je pretpostavljeno da se treniranjem mišića na isti način može postići veća otpornost na zamor. Sprovedena je četvoronedeljna studija na pacijentima koji nisu imali voljne pokrete u donjim ekstremitetima (paraplegičari) da bi se pokazao uticaj predložene električne stimulacije na zamor mišića, kao i napredak postignut terapijom. Rezultati su pokazali da asinhrona, distribuirana stimulacija (NF protokol) omogućava značajno produženje intervala zamora u odnosu na klasičnu jednokanalnu stimulaciju (VF protokol) - 26.2% (5.9% - 81%) pre terapije i 18.3% (3.5% - 50.8%) posle terapije. Nasuprot očekivanjima, terapija jednokanalnom stimulacijom se pokazala efikasnijom od distribuirane stimulacije – vreme zamora je produženo za 31.4% (20.7% - 43.6%) na nozi na kojoj je primenjivan VF protokol i 4.3% (-2.2% - 16.5%) na nozi na kojoj je primenjivan NF protokol. Zaključeno je da je klasična, jednokanalna stimulacija pogodnija za vežbanje mišića, dok je asinhrona, distribuirana stimulacija bolja za upotrebu u asistivnim sistemima jer omogućava produženo vreme upotrebe sistema pre pojave zamora mišića.

## **VII.ZAKLJUČAK**

---

U ovom poglavlju je prikazan zbirni pregled postignutih rezultata i izvedenih zaključaka, kao i smernice za buduća istraživanja u cilju poboljšanja učinka predloženog rešenja sistema za supresiju tremora ruke.

---

Cilj teze je bio razvoj aktivnog sistema za potiskivanje tremora ruke na bazi funkcionalne električne stimulacije, sa sledećim zahtevima: neometano obavljanje svakodnevnih aktivnosti rukom na kojoj se koristi sistem, male dimenzije sistema i mogućnost integracije u neku vrstu odevnog predmeta (rukav ili sl.), jednostavno rukovanje i postavljanje i mogućnost celodnevног korišćenja. Na osnovu navedenih zahteva, pre početka istraživanja su definisane četiri polazne hipoteze (videti poglavlje 1.5). Ispitivanje svake od navedenih hipoteza je zahtevalo dizajniranje i sprovodenje različitih studija na pacijentima sa izraženim tremorom u rukama (hipoteze I i II), zdravim ispitanicima (hipoteze I, II i III) ili pacijentima sa paraplegijom (hipoteza IV). U okviru ovog poglavlja su sumirani rezultati svih studija i dati odgovori na sve četiri hipoteze, što ujedno predstavlja osnovni doprinos teze.

**HIPOTEZA 1:** „*Senzorski sistem baziran na inercijalnim senzorima je dovoljno osetljiv za detekciju tremora i dovoljno je malih dimenzija da se može ugraditi u neku vrstu odevnog predmeta.*“

U kliničkoj praksi se koriste najrazličitiji senzori za merenje tremora kao što su merači sile, laserski sistemi, pretvarači istezanja, ugaoni potenciometri, goniometri, EMG, detektori vibracija, inercijalni senzori, itd. Samo neki od njih zadovoljavaju osnovne kriterijume koji se postavljaju pri projektovanju nosive ortoze, a to su: portabilnost, male dimenzije i izdržljivost. U drugom poglavlju teze su navedene prednosti i mane najpopularnijih senzora za merenje tremora - goniometara, EMG-a, akcelerometara i žiroskopa. Goniometri su praktični zato što direktno mere ugao u zglobu između dva segmenta ruke, ali su veliki, lako lomljivi i skupi. EMG omogućava bolji uvid u parametre tremora kao što su amplitude mišićnih aktivnosti, migracija tremora na druge mišice i sl., ali tehničke mogućnosti ne dozvoljavaju upotrebu EMG-a u prisustvu višekanalne električne stimulacije. Akcelerometri mere linearno ubrzanje ali se u različitim konfiguracijama mogu koristiti i za merenje ugaonog ubrzanja između segmenata ruke ili supinacije i pronacije podlaktice. Pored linearog ubrzanja tela akcelerometri mere i komponentu ubrzanja koja potiče od gravitacione sile. Postoje različite metode za smanjivanje uticaja gravitacije na merenja. Pri izračunavanju ugla iz ubrzanja (dvostruka integracija) javlja se problem *drift-a*. Žiroskopi mere ugaonu brzinu. Kod njih ne postoji uticaj gravitacije kao kod akcelerometara ni izražena pomeranja bazne linije pri pokretima velikih amplituda kao kod goniometara, što olakšava proces filtriranja tremora iz snimljenog signala. Za izračunavanja ugla signal se integrali samo jednom tako da je *drift* je slabije izražen (linearan) nego kod akcelerometara (eksponencijalan). Dodatna prednost upotrebe žiroskopa u

povratnoj sprezi sa stimulacijom za potiskivanje tremora je u pogodnom fizičkom značenju karakterističnih tačaka snimljenog signala. Za pravovremeno upravljanje stimulacijom je najbitnije određivanje trenutka započinjanja fleksije ili ekstenzije zgloba. U signalu sa akcelerometra su to lokalni ekstremumi, što može biti problematično u prisustvu i najmanjeg šuma (veliki broj lažnih ekstremuma) i zahteva dodatno filtriranje signala. Kod žiroskopa su to trenuci u kojima signal menja znak.

**PREDLOG ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA:** Korišćenjem senzorskog sistema koji kombinuje EMG i žiroskope omogućilo bi se istovremeno praćenje amplitudne, faze i učestanosti tremora (EMG) i nivo prigušenja oscilacija nastalog usled FES-a (ugaona brzina). Da bi snimanje EMG-a bilo moguće za vreme višekanalne stimulacije potrebno je razviti vrlo precizan i brz metod *blank*-iranja signala za vreme trajanja stimulacionih impulsa i M - talasa. Potencijalno rešenje problema je u sinhronom generisanju stimulacionih impulsa na svim kanalima čije se trenutne aktivnosti preklapaju.

**HIPOTEZA 2:** „*Na smanjenje amplitude tremora se može uticati samo ukoliko je filtriranje senzorskih signala adaptivno, ne unosi kašnjenje u povratnu spregu i dovoljno je brzo i stabilno da prati prirodne promene u frekvenciji, pre svega u trenucima zaustavljanja i pojave tremora.*“

U trećem poglavlju teze je prikazan novi algoritam za adaptivno filtriranje tremora iz signala snimljenih inercijalnim senzorima ili EMG-a. Opisane su karakteristike algoritma, pokazano je da filter ne unosi kašnjenje u signal, a poređenje performansi sa trenutno najpopularnijim algoritmom za filtriranje tremora u realnom vremenu je pokazalo da je ABPF brži, stabilniji i robusniji [104]. U četvrtom poglavlju teze je prikazan algoritam za upravljanje stimulacijom u kontra fazi tremora, koji se bazira na filtriranim signalima sa žiroskopa. Upravljanje u povratnoj sprezi je adaptivno u odnosu na promene karakteristika tremora i obavlja se u realnom vremenu. Trigerovanje stimulacije je prediktivno u odnosu na trenutak kada signal ugaone brzine tremora menja znak, sa vremenskom konstantom jednakom polovini izračunatog perioda tremora. Algoritmi su testirani na pacijentima sa različitim etiologijama tremora u ručnom zglobu ili prstima. Pokazano je da strategija stimulacije u kontra fazi tremora značajno smanjuje amplitudu oscilacija u jednom zglobu. Primećeno je da kod nekih pacijenata početni niz stimulacionih impulsa menja fazu rezultujućeg pokreta (tremora). Takođe je primećeno da kod nekih pacijenata stimulacija dovodi do potpunog izostanka tremora čak i nakon prestanka generisanja impulsa.

**PREDLOG ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA:** U toku istraživanja je primećeno da kod nekih pacijenata mišićne aktivnosti na antagonistima nisu uvek u suprotnim fazama, što se može primetiti iz EMG – a ali se ne vidi u snimcima sa senzora pokreta. Kada bi tehničke mogućnosti dozvolile upotrebu EMG – a u toku višekanalne stimulacije to bi omogućilo kontinualno praćenje učestanosti i faze tremora na svakom mišiću za bolju kontrolu stimulacionih impulsa. Amplituda površinskog EMG – a zavisi od načina i mesta postavljanja elektroda i nije merodavan pokazatelj intenziteta mišićne aktivnosti. Zato bi snimak rezultujućeg pokreta sa žiroskopa ili nekog drugog senzora mogao da služi za korekciju intenziteta stimulacije.

**HIPOTEZA 3:** „*Upotrebom matričnih elektroda za površinski FES i automatskim izborom optimalnog broja i rasporeda aktivnih polja može se postići selektivno upravljanje pokretima u različitim zglobovima ruke, čime se višestruko skraćuje vreme potrebno za pravilno postavljanje elektroda.*“

Da bi korisnicima bila omogućena samostalna upotreba sistema za potiskivanje tremora pomoću FES-a, proces izbora optimalnih polja za stimulaciju mora biti potpuno automatizovan. U petom poglavlju teze su opisane prednosti upotrebe matričnih elektroda, kao što su: lakše i brže postavljanje i mogućnost izbora optimalne površine za stimulaciju (broj i raspored aktivnih polja) čime se postiže selektivno upravljanje pokretima. U tezi je predložen metod za automatsku kalibraciju matrične elektrode koji podrazumeva optimalan izbor aktivnih polja za selektivno stimulisanje pokreta šake i prstiju na bazi povratne sprege sa jednog akcelerometra koji se postavlja na dorzalnu stranu šake. Razlika od postojećih rešenja je u smanjenom broju senzora, čije postavljanje je jednostavno i ne ometa prirodne opsege pokreta.

**PREDLOG ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA:** Opisano rešenje se odnosi isključivo na fleksiju i ekstenziju prstiju i ručnog zgloba. Upotreba dodatnih senzora na podlaktici i nadlaktici bi mogla da obezbedi proširenu kalibraciju matrične elektrode za supinaciju i pronaciju podlaktice i fleksiju i ekstenziju laka.

**HIPOTEZA 4:** „*Zamor mišića indukovani upotrebom FES-a se može značajno usporiti korišćenjem asinhronih, distribuiranih površinskih električnih stimulacija.*“

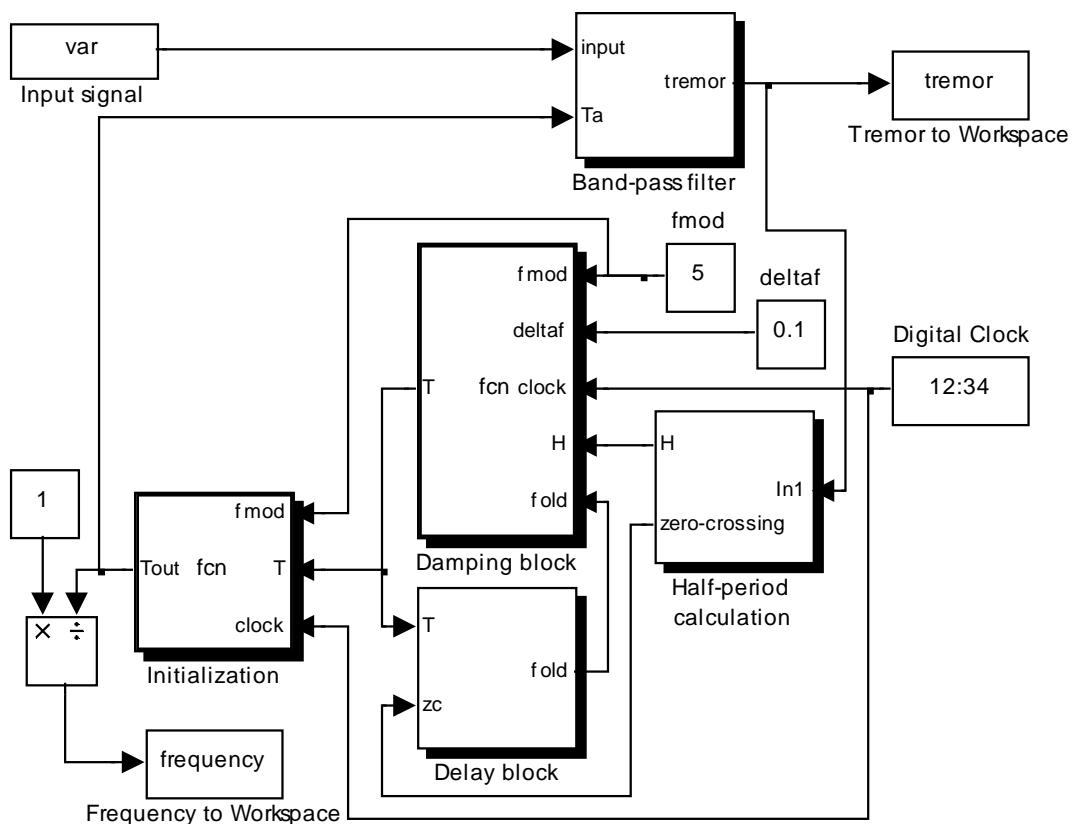
Električna stimulacija mišića je nefiziološki metod pobuđivanja mišićnih vlakana koji vrlo brzo dovodi do zamora mišića. To je ograničavajući faktor za dugotrajnu upotrebu sistema za potiskivanje tremora na bazi FES-a. U šestom poglavlju teze je pokazano da se upotrebom asinhronih, distribuiranih površinskih

električne stimulacije, koja delimično oponaša fiziološke mehanizme pobuđivanja motornih jedinica, može značajno produžiti vreme nastanka mišićnog zamora.

**PREDLOG ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA:** Zbog tehničkih ograničenja korišćenih stimulatora u prikazanoj studiji je korišćeno samo četiri kanala stimulacije. Zbog malog broja kanala, minimalna učestanost stimulacije na pojedinačnim kanalima koja nije izazivala podrhtavanje mišića je bila 16 Hz. Pretpostavlja se da bi se povećanjem broja kanala i dodatnim sniženjem učestanosti postiglo još drastičnije produženje intervala zamora.

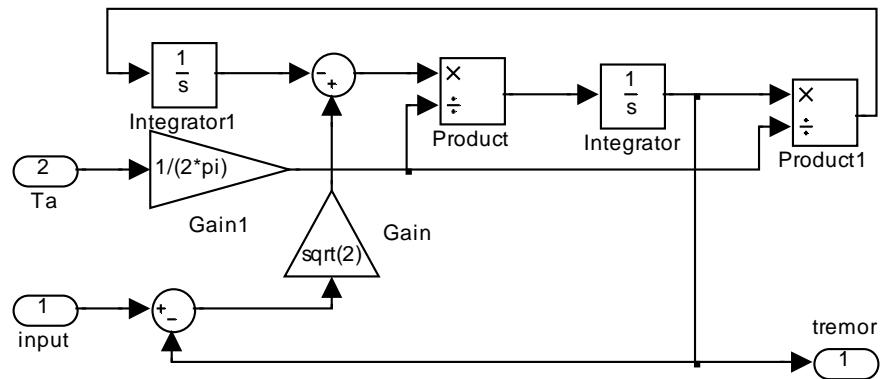
## PRILOG A

Simulink blok dijagram ABPF algoritma za adaptivno filtriranje tremora bez kašnjenja iz signala snimljenih inercijalnih senzorima je prikazan na Slici A.1. Osnovni blokovi su filter propusnik opsega učestanosti drugog reda (*Band-pass filter*), blok za određivanje polu-perioda signala na izlazu filtra (*Half-period calculation*) i blok za ublažavanje naglih promena u proceni polu-perioda (*Damping block*). Pomoći blokovi, koji omogućavaju ispravan rad algoritma, su blok za pamćenje poslednje procene polu-perioda (*Delay block*) i blok za inicijalizaciju (*Initialization*) u okviru koga se definišu početne vrednosti promenljivih.

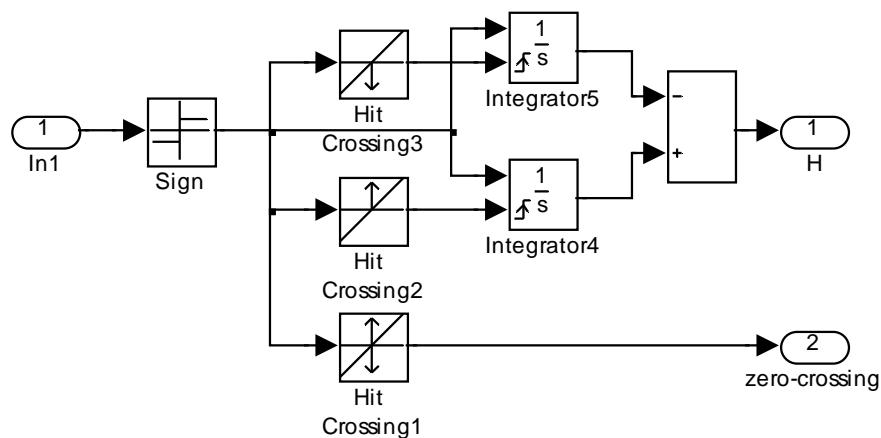


Slika A.1. Simulink model ABPF algoritma za filtriranje tremora u realnom vremenu.

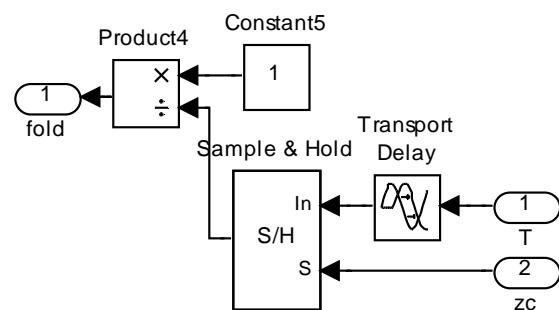
Struktura blokova *Band-pass filter*, *Half-period calculation* i *Delay* je prikazana na Slikama A.2 – A.4, respektivno.



Slika A.2. Simulink model filtra propusnika opseg-a učestanosti drugog reda. Ulazi modela su snimak sa senzora i period filtra,  $T_a=1/2\pi f_a$ . Izlaz je filtrirana komponenta signala koja potiče od tremora.



Slika A.3. Simulink model bloka za izračunavanje polu-perioda tremora,  $H$ .



Slika A.4. Simulink model Delay bloka u okviru ABPF algoritma.

U okviru Damping bloka ABPF algoritma je implementiran sledeći kod:

```
function T = fcn(fmod,deltaf,clock,H,fold)
```

```
% T is output from the Damping block, fmod is modal frequency, deltaf is frequency step, H is
% half-period, fold is the last frequency estimation
```

```

fin=1/2/T2;
fin=(fin+fold)/2;
if clock<=0.3
    fout = fmod;
else
    fout=fin;
% if the change trend diverges from fmod, maximal step is constrained to deltaf
if fin>=fold+deltaf
    fout=fold+deltaf;
end
if fin<=fold-deltaf
    fout=fold-deltaf;
end
% if the change trend converges to fmod, maximal step is constrained to 2*deltaf
if fin>=fold+2*deltaf && fold<=fmod-2*deltaf
    fout=fold+2*deltaf;
end
if fin<=fold-2*deltaf && fold>=fmod+2*deltaf
    fout=fold-2*deltaf;
end
% limiting frequency estimates
if fout>fmod+1.5
    fout=fmod+1.5;
end
if fout<fmod-1.5
    fout=fmod-1.5;
end
T=1/fout;

```

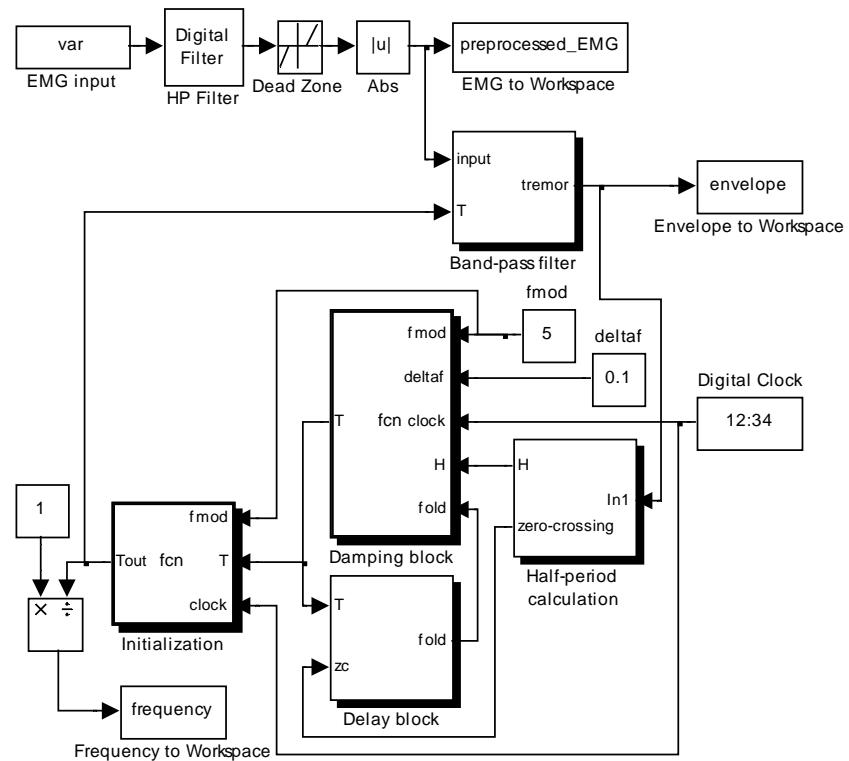
Kod realizovan u okviru *Initialization* bloka je:

```

function Tout = fcn(fmod,T,clock)
if clock<=0.007
Tout = 1/fmod;
else
Tout=T;
end

```

Simulink blok dijagram proširenog ABPF algoritma za određivanje anvelope EMG signala je prikazan na Slici A.5.



Slika A.5. Simulink model proširenog ABPF algoritma za određivanje anvelope EMG signala.

## REFERENCE

- [1] Deuschl, G., Bain, P., and Brin, M., "Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor," *Movement Disorders*, vol. 13, no. S3, pp. 2-23, 1998.
- [2] Anouti, A. and Koller, W. C., "Tremor disorders - Diagnosis and management," *Western Journal of Medicine*, vol. 162, no. 6, pp. 510-513, 1995.
- [3] McAuley, J. H. and Marsden, C. D., "Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control," *Brain*, vol. 123, no. 8, pp. 1545-1567, 2000.
- [4] Manto, M., Grimaldi, G., Lorivel, T., Farina, D., Popovic, L., Conforto, S., D'Alessio, T., Belda-Lois, J. M., Pons, J. L., and Rocon, E., "Bioinformatic approaches used in modelling human tremor," *Current Bioinformatics*, vol. 4, no. 2, pp. 154-172, 2009.
- [5] Louis, E. D., Marder, K., Cote, L., Pullman, S., Ford, B., Wilder, D., Tang, M. X., Lantigua, R., Gurland, B., and Mayeux, R., "Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY," *Archives of Neurology*, vol. 52, no. 12, pp. 1201-1205, 1995.
- [6] Žiropada, L., Stefanova, E., Potrebić, A., and Kostić, V., "Quality of life in Serbian patients with Parkinson's disease," *Quality of Life Research*, vol. 18, no. 7, pp. 833-839, 2009.
- [7] Louis, E. D. and Ferreira, J. J., "How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor," *Movement Disorders*, vol. 25, no. 5, pp. 534-541, 2010.
- [8] Bain, P. G., "The management of tremor," *Neurology in Practice*, vol. 72, no. 1, SUPPL i3:i9, 2002.
- [9] Grimaldi, G. and Manto, M., "Tremor: From Pathogenesis to Treatment," *Synthesis Lectures on Biomedical Engineering*, vol. 3, no. 1, pp. 1-212, 2008.
- [10] Mansur, P.H., Cury, L.K., Andrade, A.O., Pereira, A.A., Miotto, G.A., Soares, A.B., and Naves, E.L., "A review on techniques for tremor recording and quantification," *Crit Rev Biomed Eng.*, vol. 35, no. 5, pp. 343-362, 2007.

- [11] Hurtado, J. M., Lachaux, J. P., Beckley, D. J., Gray, C. M., and Sigvardt, K. A., "Inter- and intralimb oscillator coupling in Parkinsonian tremor," Movement Disorders, vol. 15, no. 4, pp. 683-691, 2000.
- [12] Timmermann, L., Gross, J., Dirks, M., Volkmann, J., Freund, H. J., and Schnitzler, A., "The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor," Brain, vol. 126, no. 1, pp. 199-212, 2003.
- [13] Elble, R. J., "Central Mechanisms of Tremor," Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 13, no. 2, pp. 133-144, 1996.
- [14] Rothwell, J. C., "Physiology and anatomy of possible oscillators in the central nervous system," Movement Disorders, vol. 13, no. SUPPL. 3, pp. 24-28, 1998.
- [15] Blesić, S., Marić, J., Dragasević, N., Milanović, S., Kostić, V., and Ljubisavljević, M., "Scaling analysis of bilateral hand tremor movements in essential tremor patients," Journal of Neural Transmission, pp. 1-8, 18. Feb 2011.
- [16] Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C. W., Tanner, C., and Marek, K., "Levodopa and the progression of Parkinson's disease," The New England journal of medicine, vol. 351, no. 24, pp. 2498, 2004.
- [17] Kostić, V. S., Marinković, J., Svetel, M., Stefanova, E., and Przedborski, S., "The effect of stage of Parkinson's disease at the onset of levodopa therapy on development of motor complications," European Journal of Neurology, vol. 9, no. 1, pp. 9-14, Jan.2002.
- [18] Selby, G., "Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part 2. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations)," Journal of the Neurological Sciences, vol. 5, no. 2, pp. 343-375, 1967.
- [19] Lang, A. E., Lozano, A. M., Montgomery, E., Duff, J., Tasker, R., and Hutchinson, W., "Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease," New England Journal of Medicine, vol. 337, no. 15, pp. 1036-1042, 1997.
- [20] Benazzouz, A. and Hallett, M., "Mechanism of action of deep brain stimulation," Neurology, vol. 55, no. 12 SUPPL. 6, 2000.
- [21] Berić, A., Kelly, P. J., Rezai, A., Sterio, D., Mogilner, A., Zonenshayn, M., and Kopell, B., "Complications of deep brain stimulation surgery," Stereotactic and Functional Neurosurgery, vol. 77, no. 1-4, pp. 73-78, 2002.

- [22] Blomstedt, P., Hariz, G. M., Hariz, M. I., and Koskinen, L. O. D., "Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: A long-term follow-up," *British Journal of Neurosurgery*, vol. 21, no. 5, pp. 504-509, 2007.
- [23] Kotovsky, J. and Rosen, M. J., "A wearable tremor-suppression orthosis," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 35, no. 4, pp. 373-387, 1998.
- [24] Loureiro, R. C. V., Belda-Lois, J. M., Lima, E. R., Pons, J. L., Sanchez-Lacuesta, J. J., and Harwin, W. S. "Upper limb tremor suppression in ADL via an orthosis incorporating a controllable double viscous beam actuator", *Proceedings of International Conference of Rehabilitation Robotics*, pp. 119-122, 2005.
- [25] Belda-Lois, J. M., Martinez-Reyero, A. I., Castillo, A., Rocon, E., Pons, J. L., Loureiro, R., Manto, M., Normie, L., and Soede, M., "Controllable mechanical tremor reduction. Assessment of two orthoses," *Technology and Disability*, vol. 19, no. 4, pp. 169-178, 2007.
- [26] Rocon, E., Manto, M., Pons, J., Camut, S., and Belda, J., "Mechanical suppression of essential tremor," *The Cerebellum*, vol. 6, no. 1, pp. 73-78, 2007.
- [27] Manto, M., Topping, M., Soede, M., Sanchez-Lacuesta, J., Harwin, W., Pons, J., Williams, J., Skaarup, S., and Normie, L., "Dynamically responsive intervention for tremor suppression," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 22, no. 3, pp. 120-132, 2003.
- [28] Rocon, E., Belda-Lois, J. M., Ruiz, A. F., Manto, M., Moreno, J. C., and Pons, J. L., "Design and validation of a rehabilitation robotic exoskeleton for tremor assessment and suppression," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 15, no. 3, pp. 367-378, 2007.
- [29] Rocon, E., Ruiz, A. F., Pons, J. L., Belda-Lois, J. M., and Sanchez-Lacuesta, J. J. "Rehabilitation robotics: a wearable exo-skeleton for tremor assessment and suppression", *Proceedings of International Conference of Robotics and Automation*, pp. 2271-2276, 2005.
- [30] Hashemi, S., Golnaraghi, M., and Patla, A., "Tuned vibration absorber for suppression of rest tremor in Parkinson's disease," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 42, no. 1, pp. 61-70, 2004.
- [31] Michaelis J., "Introducing the neater eater," *Action Res*, vol. 6, no. 1, pp. 2-3, 1988.

- [32] Rosen, M. J., Arnold, A. S., Baiges, I. J., Aisen, M. L., and Eglowstein, S. R., "Design of a controlled-energy-dissipation orthosis (CEDO) for functional suppression of intention tremors," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 32, no. 1, pp. 1-16, 1995.
- [33] Arnold, A. S., Rosen, M. J., and Aisen, M. L., "Evaluation of a controlled-energy-dissipation orthosis for tremor suppression," *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 3, no. 3, pp. 131-148, 1993.
- [34] Rosen, M., Multiple degree of freedom damped hand controls, United States Patent MIT [5,107,080], 1992.
- [35] Pledgie, S., Barner, K. E., Agrawal, S. K., and Rahman, T., "Tremor suppression through impedance control," *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 8, no. 1, pp. 53-59, 2000.
- [36] Hall, W. D., Hand-held gyroscopic device, United States Patent [5058571], 1991.
- [37] Prochazka, A., Elek, J., and Javidan, M., "Attenuation of pathological tremors by functional electrical stimulation I: Method," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 20, no. 2, pp. 205-224, 1992.
- [38] Popović, D., Sinkjær, T., Control of movement for the physically disabled: control for rehabilitation technology, Springer, London, 2000.
- [39] Liberson, W.T., Holmquest, H., Scot, and Dow, M., "Functional electrotherapy, stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients," *Arch Phys Med*, vol. 42 pp. 101-105, 1961.
- [40] Popović, D. B., Popović, M., and Janković, M., Biomedicinska merenja i instrumentacija, Akademmska misao, 2010.
- [41] Popović, M. B., Popović, D. B., Sinkjær, T., Stefanović, A., and Schwirtlich, L., "Clinical evaluation of Functional Electrical Therapy in acute hemiplegic subjects," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 40, no. 5, pp. 443-453, 2003.
- [42] Ring, H. and Rosenthal, N., "Controlled study of neuroprosthetic functional electrical stimulation in sub-acute post-stroke rehabilitation," *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 37, no. 1, pp. 32-36, 2005.
- [43] Popović, D. B., Popović, M. B., and Sinkjær, T., "Neurorehabilitation of upper extremities in humans with sensory-motor impairment," *Neuromodulation*, vol. 5, no. 1, pp. 54-67, 2002.

- [44] Davoodi, R., Andrews, B. J., Wheeler, G. D., and Lederer, R., "Development of an indoor rowing machine with manual FES controller for total body exercise in paraplegia," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 10, no. 3, pp. 197-203, 2002.
- [45] Wheeler, G. D., Andrews, B., Lederer, R., Davoodi, R., Natho, K., Weiss, C., Jeon, J., Bhambhani, Y., and Steadward, R. D., "Functional electric stimulation-assisted rowing: Increasing cardiovascular fitness through functional electric stimulation rowing training in persons with spinal cord injury," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 83, no. 8, pp. 1093-1099, 2002.
- [46] Hunt, K. J., Stone, B., Nega'èrd, N. O., Schauer, T., Fraser, M. H., Cathcart, A. J., Ferrario, C., Ward, S. A., and Grant, S., "Control Strategies for Integration of Electric Motor Assist and Functional Electrical Stimulation in Paraplegic Cycling: Utility for Exercise Testing and Mobile Cycling," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 12, no. 1, pp. 89-101, 2004.
- [47] Kralj, A., and Bajd, T., *Functional Electrical Stimulation: Standing and walking after spinal cord injury*, Boca Raton, Florida: CRC Press ed. 1989.
- [48] Triolo, R. J., Bieri, C., Uhlir, J., Kobetić, R., Scheiner, A., and Marsolais, E. B., "Implanted functional neuromuscular stimulation systems for individuals with cervical spinal cord injuries: Clinical case reports," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 77, no. 11, pp. 1119-1128, 1996.
- [49] Agarwal, S., Kobetić, R., Nandurkar, S., and Marsolais, E. B., "Functional electrical stimulation for walking in paraplegia: 17-Year follow-up of 2 cases," *Journal of Spinal Cord Medicine*, vol. 26, no. 1, pp. 86-91, 2003.
- [50] Mangold, S., Keller, T., Curt, A., and Dietz, V., "Transcutaneous functional electrical stimulation for grasping in subjects with cervical spinal cord injury," *Spinal Cord*, vol. 43, no. 1, pp. 1-13, 2005.
- [51] Saxena, S., Nikolic, S., and Popović, D., "An EMG-controlled grasping system for tetraplegics," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 32, no. 1, pp. 17-24, 1995.
- [52] Peckham, P. H., Kilgore, K. L., Keith, M. W., Bryden, A. M., Bhadra, N., and Montague, F. W., "An advanced neuroprosthesis for restoration of hand and upper arm control using an implantable controller," *Journal of Hand Surgery*, vol. 27, no. 2, pp. 265-276, 2002.

- [53] Peckham, P. H. and J.S.Knutson, "Functional electrical stimulation for neuromuscular applications," *Ann Rev Biomed Eng*, vol. 7 pp. 327-360, 2005.
- [54] Zhang, D., Poignet, P., Widjaja, F., and Tech Ang, W., "Neural oscillator based control for pathological tremor suppression via functional electrical stimulation," *Control Engineering Practice*, vol. 19, no. 1, pp. 74-88, 2011.
- [55] Riener, R., "Model-based development of neuroprostheses for paraplegic patients", *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 354, no. 1385, pp. 877-894, 1999.
- [56] Henneman, E., Somjen, G., and Carpenter, D. O., "Functional significance of cell size in spinal motoneurons," *Journal of Neurophysiology*, vol. 28 pp. 560-580, 1965.
- [57] Henneman, E., "The size-principle: A deterministic output emerges from a set of probabilistic connections," *Journal of Experimental Biology*, vol. 115 pp. 105-112, 1985.
- [58] Henneman, E. and Mendell, L. M., *Functional Organization of Motoneuron Pool and its Inputs*, John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [59] A.Kralj and T.Bajd, *Functional Electrical Stimulation, Standing and Walking after Spinal Cord Injury* , CRC Press, Boca Raton, Florida ed. 1989.
- [60] Hausdorff, J. M. and Durfee, W. K., "Open-loop position control of the knee joint using electrical stimulation of the quadriceps and hamstrings," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 29, no. 3, pp. 269-280, 1991.
- [61] Fuglevand, A. J., Macefield, V. G., and Bigland-Ritchie, B., "Force-Frequency and Fatigue Properties of Motor Units in Muscles That Control Digits of the Human Hand," *Journal of Neurophysiology*, vol. 81, no. 4, pp. 1718-1729, 1999.
- [62] Bigland-Ritchie, B., Jones, D. A., and Woods, J. J., "Excitation frequency and muscle fatigue: Electrical responses during human voluntary and stimulated contractions," *Experimental Neurology*, vol. 64, no. 2, pp. 414-427, 1979.
- [63] Kesar, T. and Binder-Macleod, S., "Effect of frequency and pulse duration on human muscle fatigue during repetitive electrical stimulation," *Experimental Physiology*, vol. 91, no. 6, pp. 967-976, 2006.

- [64] Cooper, R. G., Edwards, R. H., Gibson, H., and Stokes, M. J., "Human muscle fatigue: frequency dependence of excitation and force generation," *The Journal of Physiology Online*, vol. 397, no. 1, pp. 585-599, 1988.
- [65] Bijelić, G., Popović-Bijelić, A., Jorgovanović, N., Bojanić, D., and Popović, D.B., "Actitrode: The New Selective Stimulation Interface for Functional Movements in Hemiplegic Patients," *Serb Journal of Electrical Engineering*, vol. 1, no. 3, pp. 21-28, 2004.
- [66] Kuhn, A., Keller, T., Micera, S., and Morari, M., "Array electrode design for transcutaneous electrical stimulation: A simulation study", *Medical Engineering & Physics*, vol. 31, no. 8, pp. 945-951, 2009.
- [67] Popović-Bijelić, A., Bijelić, G., Jorgovanović, N., Bojanić, D., Popović, M. B., and Popović, D. B., "Multi-Field Surface Electrode for Selective Electrical Stimulation," *Artificial Organs*, vol. 29, no. 6, pp. 448-452, 2005.
- [68] Popović, D. B. and Popović, M. B., "Automatic determination of the optimal shape of a surface electrode: Selective stimulation," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 178, no. 1, pp. 174-181, 2009.
- [69] Bo, A. P. L., Poignet, P., Zhang, D., and Ang, W. T., "FES-controlled co-contraction strategies for pathological tremor compensation", *Proceedings of Intelligent Robots and Systems*, pp. 1633-1638, 2009.
- [70] Javidan, M., Elek, J., and Prochazka, A., "Attenuation of pathological tremors by functional electrical stimulation II: Clinical evaluation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 20, no. 2, pp. 225-236, 1992.
- [71] O'Suilleabhain, P. E. and Matsumoto, J. Y., "Time-frequency analysis of tremors," *Brain*, vol. 121, no. 11, pp. 2127-2134, 1998.
- [72] Spieker, S., Boose, A., Breit, S., and Dichgans, J., "Long-Term Measurement of Tremor," *Movement Disorders*, vol. 13, no. S3, pp. 81-84, 1998.
- [73] Boose, A., Spieker, S., Jentgens, C., and Dichgans, J., "Wrist tremor: Investigation of agonist-antagonist interaction by means of long-term EMG recording and cross-spectral analysis," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control*, vol. 101, no. 4, pp. 355-363, 1996.
- [74] Riviere, C. N., Riviere, C. N., Rader, R. S., and Thakor, N. V., "Adaptive cancelling of physiological tremor for improved precision in microsurgery," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 45, no. 7, pp. 839-846, 1998.

- [75] Riviere, C. N., Riviere, C. N., and Thakor, N. V., "Modeling and canceling tremor in human-machine interfaces," *Engineering in Medicine and Biology Magazine*, IEEE, vol. 15, no. 3, pp. 29-36, 1996.
- [76] Zhang, D. and Ang, W. T., "Reciprocal EMG controlled FES for pathological tremor suppression of forearm", *Proceedings of Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4810-4813, 2007.
- [77] Widjaja, F., Shee, C. Y., Latt, W. T., Au, W. L., Poignet, P., and Ang, W. T., "Kalman filtering of accelerometer and electromyography (EMG) data in pathological tremor sensing system", *Proceedings of International Conference of Robotics and Automation*, pp. 3250-3255, 2008.
- [78] Grimaldi, G. and Manto, M., "Neurological tremor: Sensors, signal processing and emerging applications," *Sensors*, vol. 10, no. 2, pp. 1399-1422, 2010.
- [79] Rocon, E., Belda-Lois, J. M., Sanchez-Lacuesta, J. J., and Pons, J. L., "Pathological tremor management: Modelling, compensatory technology and evaluation," *Technology and Disability*, vol. 16, no. 1, pp. 3-18, 2004.
- [80] Hyde, R. A., Ketteringham, L. P., Neild, S. A., and Jones, R. J. S., "Estimation of Upper-Limb Orientation Based on Accelerometer and Gyroscope Measurements," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 55, no. 2, pp. 746-754, 2008.
- [81] Nikolić, Z. M., Popović, D. B., Stein, R. B., and Kenwell, Z., "Instrumentation for ENG and EMG recordings in FES systems," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 6, pp. 703-706, 1994.
- [82] Merletti, R., Botter, A., Troiano, A., Merlo, E., and Minetto, M. A., "Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: State of the art," *Clinical Biomechanics*, vol. 24, no. 2, pp. 122-134, 2009.
- [83] Mandrile, F., Farina, D., Pozzo, M., and Merletti, R., "Stimulation Artifact in Surface EMG Signal: Effect of the Stimulation Waveform, Detection System, and Current Amplitude Using Hybrid Stimulation Technique," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 11, no. 4, pp. 407-415, 2003.
- [84] Thorsen, R., "An artefact suppressing fast-recovery myoelectric amplifier," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, no. 6, pp. 764-766, 1999.

- [85] Freeman, J. A., "An electronic stimulus artifact suppressor," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 31, no. 2, pp. 170-172, 1971.
- [86] Merletti, R., Knaflitz, M., and DeLuca, C. J., "Electrically evoked myoelectric signals," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 19, no. 4, pp. 293-340, 1992.
- [87] Frigo, C., Ferrarin, M., Frasson, W., Pavan, E., and Thorsen, R., "EMG signals detection and processing for on-line control of functional electrical stimulation," *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 10, no. 5, pp. 351-360, 2000.
- [88] Sennels, S., Biering-Sorensen, F., Andersen, O. T., and Hansen, S. D., "Functional neuromuscular stimulation controlled by surface electromyographic signals produced by volitional activation of the same muscle: Adaptive removal of the muscle response from the recorded EMG-signal," *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 5, no. 2, pp. 195-206, 1997.
- [89] Petersen, K., "Biomedical applications of MEMS", Proceedings of Science and Technology Conference, pp. 239-242, 1996.
- [90] Merryn, J. M., Coster, C.F.A., Lovell, H.N., and Celler, G.B., "Accelerometry: providing an integrated, practical method for long-term, ambulatory monitoring of human movement", *Physiological Measurement*, vol. 25, no. 2, R1, 2004.
- [91] Nielsen, I.S., Popović, M.B., and Popović, D.B., "Estimation of joint angles with capacitive accelerometers", Proceedings of Annual IEEE Conference, 2008.
- [92] Popović, L.Z., and Robertson, J., "Estimation of forearm rotation with a "virtual stick" ", Proceedings of ETRAN 53, ME1.2-1.4, 2009.
- [93] Popović, L., and Popović, M.B., "Extraction of Tremor for Control of Neural Prostheses: Comparison of Discrete Wavelet Transform and Butterworth Filter", Proceedings of 9<sup>th</sup> NEUREL, pp.137-140, 2008, ISBN: 978-1-4244-2903-5140.
- [94] Gresty, M. and Buckwell, D., "Spectral analysis of tremor: Understanding the results," *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 53, no. 11, pp. 976-981, 1990.
- [95] Timmer, J., Lauk, M., and Deuschl, G., "Quantitative analysis of tremor time series," *Electroencephalography and Clinical*

Neurophysiology/Electromyography and Motor Control, vol. 101, no. 5, pp. 461-468, 1996.

- [96] Elble, R. J. and Koller, W. C., Tremor, Baltimore: John Hopkins University Press, 1990.
- [97] Juan, G. G., and John, C. C., "A new approach to suppressing abnormal tremor through signal equalization", Proceedings of RESNA Annual Conference, 1995.
- [98] Riley, P. O. and Rosen, M. J., "Evaluating manual control devices for those with tremor disability," Journal of rehabilitation R&D, vol. 24, no. 2, pp. 99-110, 1987.
- [99] Widjaja, F., Shee, C. Y., Au, W. L., Poignet, P., and Ang, W. T., "An Extended Kalman Filtering of accelerometer and surface electromyography data for attenuation of pathological tremor", Proceedings of Biomedical Robotics and Biomechatronics, pp. 193-198, 2008.
- [100] Bo, A. P. L., Poignet, P., and Geny, C., "Pathological Tremor and Voluntary Motion Modeling and Online Estimation for Active Compensation," Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on, vol. 19, no. 2, pp. 177-185, 2011.
- [101] Riviere, C. N., Reich, S. G., and Thakor, N. V., "Adaptive Fourier modeling for quantification of tremor," Journal of Neuroscience Methods, vol. 74, no. 1, pp. 77-87, 1997.
- [102] Rocon, E., Miranda, J. A., and Pons, J. L., "TechFilter: Filtering undesired tremorous movements from PC mouse cursor," Technology and Disability, vol. 18, no. 1, pp. 3-8, 2006.
- [103] Lauk, M., Timmer, J., Guschlbauer, B., Hellwig, B., and cking, C. H., "Variability of frequency and phase between antagonistic muscle pairs in pathological human tremors," Muscle and Nerve , vol. 24, no. 10, pp. 1365-1370, 2001.
- [104] Popović, L.Z., Šekara, T.B., and Popović, M. B., "Adaptive band-pass filter (ABPF) for tremor extraction from inertial sensor data", Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 99, no. 3, pp. 298-305, 2010.
- [105] Popović Maneski, L., and Popović, M.B., "Real time tracking of tremor EMG envelopes", Accepted for European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, Budapest, Hungary, 2011.

- [106] Popović, L., Malešević, N., Petrović, I., and Popović, M. B., "Closed-loop tremor attenuation with Functional Electrical Stimulation", Abstract on ISEK Conference, 2010, ISBN: 978-87-7094-047-4.
- [107] Popović, L., Malešević, N., Petrović, I., and Popović, M. B., "Semi-closed loop tremor attenuation with FES", Abstract in Artificial Organs, vol. 34, no. 8, A31, 2010.
- [108] Popović, L., Malešević, N., Petrović, I., and Popović, M. B., "Semi-closed loop tremor attenuation with FES", Proceedings of IFESS, pp. 65-67, Vienna, Austria, 2010.
- [109] Deuschl G., "Differential diagnosis of tremor," J Neural Transm Suppl., no. 56, pp. 211-220, 1999.
- [110] Deuschl, G., Krack, P., Lauk, M., and Timmer, J., "Clinical neurophysiology of tremor," Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 13, no. 2, pp. 110-121, 1996.
- [111] Popović, L.Z, Malešević, N, and Popović, M.B., "Optimization of Multi-pad Surface Electrode: Selective Stimulation of Wrist", Proceedings of IEEE EuroCON, pp. 142-145, 2009.
- [112] Elsaify, A., Fothergil, J.C. and Peasgood, W., "Portable FES Systems optimizes electrode array using twitch response", Proceedings of 9th Annual Conference of IFESS, pp. 27-29, 2004.
- [113] O'Dwyer, S. B., O'Keeffe, D. T., Coote, S., and Lyons, G. M., "An electrode configuration technique using an electrode matrix arrangement for FES-based upper arm rehabilitation systems," Medical Engineering & Physics, vol. 28, no. 2, pp. 166-176, 2006.
- [114] Popović, L.Z., Malešević, N., Bijelić, G., and Kvaščev, G., "Classification of muscle twitch response using ANN: Application in multi-pad electrode optimization", Proceedings of Neurel, Belgrade, Serbia, 2010.
- [115] Malešević, N., Popović, L., Bijelić G., and Kvaščev, G., "Muscle twitch responses for shaping the multi-pad electrode for functional electrical stimulation," Journal of Automatic Control, vol. 20, no. 1, pp. 53-57, 2010.
- [116] Popović, M.R., Popović, D.B., and Keller, T., "Neuroprostheses for grasping," Neurological Research, vol. 24, no. 5, pp. 443-452, 2002.
- [117] Prochazka, A., Gauthier, M., Wieler, M., and Kenwell, Z., "The bionic glove: An electrical stimulator garment that provides controlled grasp and hand

opening in quadriplegia," Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, vol. 78, no. 6, pp. 608-614, 1997.

- [118] Weingarden, H.P., Zeilig, G., Heruti, R., Shemesh, Y., Ohry, A., Dar, A., Katz, D., Nathan, R., and Smith, A., "Hybrid functional electrical stimulation orthosis system for the upper limb: Effects on Spasticity in Chronic Stable Hemiplegia1," American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, vol. 77, no. 4, 1998.
- [119] Popović, L.Z., and Malešević, N.M., "Muscle fatigue of quadriceps in paraplegics: comparison between single vs. multi-pad electrode surface stimulation", Proceedings of Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 7685-6788, 2009.
- [120] Malešević, N., Popović, L.Z., Schwirtlich, L., and Popović, D.B., "Distributed low-frequency functional electrical stimulation delays muscle fatigue compared to conventional stimulation," Muscle & Nerve, vol. 42, no. 4, pp. 556-562, 2010.