

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ЕЛЕКТРОТЕХНИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Небојша М. Малешевић

**СИСТЕМ ЗА ФУНКЦИОНАЛНУ
ЕЛЕКТРИЧНУ СТИМУЛАЦИЈУ БАЗИРАН
НА ЕЛЕКТРОДАМА СА ВЕЋИМ БРОЈЕМ
ПРОВОДНИХ ПОЉА**

докторска дисертација

Београд, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING

Nebojša M. Malešević

**SYSTEM FOR FUNCTIONAL ELECTRICAL
STIMULATION BASED ON MULTI-PAD
ELECTRODES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ И ЧЛАНОВИМА КОМИСИЈЕ

Ментор:

Проф. др Дејан Поповић, Универзитет у Београду - Електротехнички факултет, дописни члан САНУ

Чланови комисије:

Проф. др Дејан Поповић, Универзитет у Београду - Електротехнички факултет, дописни члан САНУ

Проф. др Мирјана Поповић, Универзитет у Београду - Електротехнички факултет

Проф. др Бранко Ковачевић, Универзитет у Београду - Електротехнички факултет

Проф. др Ласло Швиртлих, Државни универзитет у Новом Пазару

Проф. др Љубица Константиновић, Универзитет у Београду - Медицински факултет

Датум одбране: _____.

Захвалница

Израда ове дисертације не би била могућа без људи који су ме окруживали и подржавали, неретко инспирисали и чинили мој рад продуктивнијим и једноставнијим.

Захваљујем се свом ментору, професору Дејану Поповићу, који ми је дао шансу да се опробам у пољу биомедицинског инжењерства, давао ми путоказе ка новим истраживањима, делио своје велико искуство, активно учествовао на изради свих аспеката тезе и учинио протекли рад интересантним.

Захваљујем се професорки Мирјани Поповић на концизним и конкретним саветима које ми је давала, нарочито у домену адекватног приказа резултата истраживања.

Захваљујем се свим члановима комисије за корисне сугестије и савете током прегледа ове дисертације.

Велику захвалност дугујем свом директору, Мр Горану Бијелићу, из фирме Tescalia, који ми је осим подршке у реализацији истраживања пружио и пријатељски однос чиме је мој рад у једној мултинационалној компанији добио лични карактер.

Моје колеге из групе за Биомедицинско инжењерство на Електротехничком факултету Ивана Миловановић, Лана Поповић Манески, Милица Ђурић-Јовичић, Надица Миљковић, Вера Милер-Јерковић, Матија Штрбац, Андреј Савић, Милош Костић и Владимир Којић, чинили су да сваки рад постане прилика за дружење и шалу омогућујући шире погледе на наша истраживања.

Захваљујем се и својим колегама Др Војину Илићу, професору Николи Јорговановићу и Др Тјерију Келеру, са којима је увек било задовољство сарађивати у планирању и практичној реализацији електронских система приказаних у дисертацији.

Захваљујем се лекарима и терапеутима из Клинике за рехабилитацију "Др Мирослав Зотовић" професору Ласлу Швиртлиху, професору Љубици Константиновић, Мр Александри Драгин, Мр Радоју Чобељићу, Анђелки Пјановић и Јелени Миловановић на стрпљењу и корисним саветима које су ми давали током планирања и извођења клиничких студија.

Захваљујем се Министарству за науку и технолошки развој Републике Србије и предузећу Tescalia, Београд, који су финансирали рад на докторској дисертацији.

Посебно се захваљујем својим пријатељима и породици на подршци која се директно осликавала на моја интересовања и истраживања. Највише се захваљујем својим

родитељима Милки и Милану, сестри Јовани и брату Марку на условима за развој моје личности.

Небојша Малешевих

СИСТЕМ ЗА ФУНКЦИОНАЛНУ ЕЛЕКТРИЧНУ СТИМУЛАЦИЈУ БАЗИРАН НА ЕЛЕКТРОДАМА СА ВЕЋИМ БРОЈЕМ ПРОВОДНИХ ПОЉА

Резиме - Функционална електрична стимулација (ФЕС) је техника артифицијелне активације инервисаних скелетних мишића пацијената након повреде или болести централног нервног система (ЦНС) путем ексцитације мотонеурона електричним импулсима. Ова метода омогућује пацијентима који су изгубили моћ вољне контроле појединих мишића или комплетних удова да коришћењем електронског уређаја (стимулатора) поврате неке од функција неопходних за повећање квалитета живота. Сам процес електричне стимулације обухвата интерпретацију команди пацијента или терапеута, дефинисање параметара стимулације, генерисање струјних импулса прецизно одређених параметара (облик импулса, амплитуда, трајање и фреквенција), конвертовање струје електрона у струју јона која ствара услове за ексцитацију неурона. Примена електричне стимулације је започела и развије се интензивно од шездесетих година двадесетог века, али су унапређења у свим аспектима неопходна у циљу широког прихватања и употребе система за ФЕС. Највећи проблеми при пројектовању и примени ФЕС система су дефинисање и реализација управљачког механизма, нефизиолошко активирање мишића које резултује замором и неселективношћу стимулације, односно потреба за независним управљањем појединачним мишићима упркос просторној близини њихових моторних неурона и активирању рефлексних одговора ексцитацијом сензорних неурона. Решавањем ових отворених питања бави се више научних група широм света и користи различите приступе. Тако је развијена технологија имплантираних система којом је могуће постићи селективну стимулацију мотонеурона, али која са собом носи ризике везане за хируршку операцију. Висока цена, инвазивност, потреба за одржавањем система која укључује могућност поновљене операције као и техничка несавршеност имплантираних уређаја су, уз чињеницу да добитак за пацијента није довољан, примарни разлози малог броја оваквих система у свету. Са друге стране, површинска стимулација не конкурише имплантираном систему у погледу селективности стимулације, естетике и једноставности припреме система при свакој употреби. Као унапређење технике површинске стимулације, у последњој деценији развијена је методологија коришћења површинске електроде сачињене од већег броја независних поља (матричне електроде) чиме су отклоњени неке од недостатака конвенционалне површинске стимулације. Такође, коришћење матричних електрода отвара потенцијал увођења нових образаца стимулације намењених приближавању вештачки генерисаних и природних покрета.

Предмет истраживања представљених у овој дисертацији је анализа ефеката при примени површинске матричне електроде и пројектовање система који оптимизује функционалну употребу стимулационог система. Истраживања су усмерена решавању отворених проблема у области функционалне електричне стимулације. Ту се првенствено

мисли на протокол за остваривање селективне стимулације, затим на методу за смањење мишићног замора при ФЕС-у и нове алгоритме намењене контроли овако комплексног система. Протокол за повећање селективности електричне стимулације се ослања на употреби матричне електроде са великим бројем релативно малих проводних поља која се могу независно активирати и сензора који пружају повратну информацију о генерисаном покрету. На овај начин је могуће циљано усмерити контролисану количину јона у жељене неуралне структуре, што је неопходан услов за селективну активацију мишића. Сензори намењени квантификацији покрета пружају могућност употребе аутоматизованих алгорита који формирају стимулационе шеме такве да њихово покретање резултује траженим покретом.

Примена концепта стимулације коришћењем матричних електрода омогућује и успорење настанка мишићног замора у поређењу са брзином настанка замора при конвенционалној стимулацији. Просторно-временским дистрибуирањем стимулационих импулса на више поља електроде, таквих да свако ексцитује различити део нерва, могуће је постићи ефекат сумирања мишићних сила уз смањење учестаност активирања појединачних мишићних влакана. Принцип дистрибуиране стимулације је веома битан за проширење могућности ФЕС-а код апликација код којих је потребно остварити контракцију мишића у дужем временском периоду, нпр. код стајања и ходања или дужег држања предмета при стимулацији руке. Са побољшањем могућности ФЕС система базираних на матричним електродама долази до вишеструког увећања контролабилних степени слободе што изискује "интелигентне" алгоритме управљања који у реалном времену аутоматски одређује параметре стимулације. Алгоритми представљени у овој дисертацији су намењени аутоматизованом генерисању стимулационих шема и динамичкој промени стимулационих шема у зависности од задате трајекторије спрегнуте са вољном контролом пацијента.

Кључне речи: електрична стимулација, матричне електроде, селективна стимулација, замор мишића, неуралне мреже.

Научна област: техничке науке, електротехника

Ужа научна област: биомедицинско инжењерство

УДК број: 621.3

SYSTEM FOR FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATION BASED ON MULTI-PAD ELECTRODES

Abstract - Functional electrical stimulation (FES) is a technique for activation of innervated skeletal muscles in patients after injury or disease of the central nervous system (CNS) by controlled bursts of electrical impulses. The FES allows patients who have lost their volitional control of movement to restore some of the functions necessary for the improved quality of life. An effective FES comprises the following: interpretation of command signal originating from a patient or a therapist, selection of the appropriate set of parameters of stimulation for a given patient and her/his status, generation of electrical pulses with precisely defined parameters (pulse shape, amplitude, duration, and frequency) that are converted into ionic current in the tissues where the neurons will be excited. FES has been introduced in sixties of the XX century for the assistance of the dropfoot and closing of the hand. New designs and improved knowhow in the domain of neurosciences contributed to the improved performance of the FES; yet, it still has not reached its maturity and it is not used widely in the clinical and home environment. Major problems are the non-physiological activation of muscles that results in fast occurrence of fatigue, lack of selectivity (the independent management of individual muscles, despite their spatial proximity innervations zone) and control which would allow the user to concentrate on what she/he is doing and not on how to use the FES.

One approach presented in literature and brought to the market suggests implanted systems that provide selective stimulation of motoneurons but introduce risks associated with surgical procedure. More precisely, the high cost, invasiveness, the need to maintain such a system which includes the possibility of repeated surgery and technical imperfection of implanted devices are the reasons that only a small number of such systems have been accepted by the users. On the other hand, conventional surface stimulation cannot achieve sufficient level of selectivity, aesthetics and ease of the system set-up for application, which are the reasons for slow translation of the technology to practice. During the last decade methodology based on electrode comprising multiple, independent pads (multi-pad electrode) succeeded to resolve some of drawbacks associated with conventional surface electrical stimulation. In parallel, the utilization of multi-pad electrodes permits application of new stimulation paradigms designed for generating "natural like" artificial movements.

The aim of this research was the evaluation of the effects of electrical stimulation delivered through multi-pad electrodes and development of the stimulation system which optimize functional use of such stimulation system. The research was directed to solving present problems in the field of functional electrical stimulation, primarily for the therapy. This refers to the protocol for achieving selective stimulation, then a novel method of reducing muscle fatigue in FES and new algorithms designed for the control of this complex system. The protocol for increasing the selectivity of electrical stimulation is based on the use of the multi-pad electrode with a large number of relatively small conductive fields that can be independently activated and

sensors that provide feedback information about the generated movement. In this way, it is possible to direct a controlled amount of ions in the desired neural structure, which is a necessary condition for the selective activation of the muscle. Sensors designed for the quantification of movements provide the possibility of using automated algorithms that form the stimulation scheme, such that their initiation results in the required movement.

Application of the concept of multi-pad electrode stimulation delays the occurrence of muscle fatigue when compared to the conventional stimulation. Using spatio-temporal distribution of stimulation pulses to several electrode pads, such that each excites a different portion of the nerve, it is possible to achieve the effect of summation of muscle force while lowering frequency of single muscle fibers activation. The principle of distributed stimulation is very important to expand the possibilities of FES in applications where it is necessary to achieve muscle contraction over a long period of time, e.g. for standing and walking, or prolonged holding of objects during hand stimulation. Improving capabilities of FES systems based on multi-pad electrodes leads to increase of controllable degrees of freedom which requires real-time "intelligent" control algorithm for automatic determination of stimulation parameters. The algorithms presented in this thesis are intended for automated generation of stimulation schemes and the dynamic changes of determined schemes depending on the predefined trajectory coupled with the voluntary control of the patient.

Key words: electrical stimulation, multi-pad electrodes, selective stimulation, muscle fatigue, neural networks.

Scientific area: technical sciences, electrical engineering

Specific scientific area: biomedical engineering

UDK number: 621.3

Садржај

Предговор	1
Циљ истраживања	2
Полазне хипотезе истраживања	2
Резултати и допринос истраживања	3
Преглед садржаја докторске дисертације	4
1. Увод	6
Неуро-мишићни систем	7
Електрична стимулација.....	8
Стимулација површинским електродама.....	9
2. Нумеричка симулација ефеката електричне стимулације у биолошком ткиву	13
Адаптирано из радова:.....	13
Увод	14
Метод	16
<i>In vitro</i> мерење	16
<i>In vivo</i> мерење	18
Нумерички модел	19
Резултати	21
<i>In vitro</i> мерење	21
<i>In vivo</i> мерење	23
Математички модел	25
Дискусија	29

Закључак	30
3. Дизајн стимулаторског система базираног на матричним електродама	31
Увод	32
Метод	35
Матрична електрода.....	36
Стимулатор	38
Функционалности стимулатора	43
Резултати	46
Дискусија	51
4. Просторно-временска дистрибуирана електрична стимулација: Метода за смањење замора мишића	52
Увод	53
Метод	54
<i>Мерење на квадрицепсу</i>	54
Субјекти.....	54
Апаратура	55
Протокол.....	56
<i>Мерење на флексорима прстију</i>	60
Субјекти.....	60
Апаратура	60
Протокол.....	63
Резултати	67
<i>Мерење на квадрицепсу</i>	67
<i>Мерење на флексорима прстију</i>	69
Дискусија	70
Закључак	72

5. Селективност и оптимизација стимулације матричним електродама	73
Увод	74
Метод	77
<i>Селективност - инерцијални сензори и неуралне мреже</i>	<i>77</i>
Субјекти	77
Апаратура	77
Протокол	79
Обрада података	79
<i>Селективност - сензорска рукавица и функција рангирања</i>	<i>80</i>
Субјекти	80
Апаратура	80
Протокол	81
Резултати	83
<i>Селективност - инерцијални сензори и неуралне мреже</i>	<i>83</i>
<i>Селективност - сензорска рукавица и функција рангирања</i>	<i>86</i>
Дискусија	89
6. Примена система за електричну стимулацију за контролу скочног зглоба	91
Увод	92
Метод	96
Субјекти	96
Апаратура	96
Матрична електрода	97
Сензори	97
Рачунарска апликација	98
Стезник	99
Протокол	99
Резултати	102
Дискусија	105
7. Закључак	107

8. Предлог за даљи рад	109
Минимизација уређаја за електричну стимулацију	109
Развој алгоритма за адаптацију стимулационе шеме у реалном времену	109
Литература	110
Биографија аутора	119

СПИСАК СЛИКА

Слика 1.1. Еквивалентни модел импедансе коже.....	10
Слика 1.2. Крива активације ексцитабилних ткива.....	11
Слика 1.3. Приказ мишићне силе при електричној стимулацији различите фреквенције. Са слике је могуће видети да се фузиона контракција постиже фреквенцијама стимулације изнад 30 Hz.....	12
Слика 2.1. Поставка <i>in vitro</i> мерења.....	17
Слика 2.2. Поставка <i>in vivo</i> мерења. Мерење је реализовано игленим електродама док је стимулација извршена са два типа матричних електрода и стимулатором ИНТФЕС верзије 1.....	19
Слика 2.3. Нумерички модел направљен за потребе нумеричке симулације методом коначних елемената. Иницијалне димензије су узете из литературе док су модификације направљене на основу <i>in vivo</i> мерења.....	20
Слика 2.4. Узорак ткива и поставка мерења у лабораторијским условима.....	21
Слика 2.5. Стимулациони импулс снимљен игленим електродама на позицијама а3, б3, ц3 и д3. На слици су обележене тачке у којима је извршена аквизиција. Амплитуда стимулационих импулса је 10 mA.....	22
Слика 2.6. Графици електричних потенцијала и струјница унутар ткива при стимулацији пољима А1 и А2. Графици струјница су израчунати на основу градијената електричних потенцијала. Анализом путања добијених струјница може се проценити селективност стимулације матричним електродама.....	23
Слика 2.7. Сигнали измерени игленим електродама постављеним 5 mm у ткиву. Неутрална електрода мерења је анода стимулације. Приметан је капацитивни ефекат споја електрода-кожа који проузрокује карактеристичне експоненцијалне криве пуњења, односно пражњења кондензатора. Струја стимулације је 2 mA. Модуло импедансе ткива израчунат помоћу максималног мереног напона и струје стимулације, је износио око 2 kΩ.....	24

Слика 2.8. Импулси унутар мишићног ткива при стимулацији пољима А1 (лево) и А2 (десно) матричне електроде. Приказани сигнали су мерени пољима а2, b2 и с2. .	24
Слика 2.9. Приказ граничних изопотенцијалних површина на прелазима између ткива. Са леве стране дати су графици при симулацији модела А1, док је са десне модел Б1. На основу облика еквипотенцијалних површина може се приметити да се при великој вредности импедансе коже губи селективност стимулације.....	27
Слика 2.10. Приказ граничних изопотенцијалних површина на прелазима између ткива. Са леве стране дати су графици при симулацији модела А2, док је са десне модел Б2.	28
Слика 3.1 Шема стимулатора, адаптирано из [33].	33
Слика 3.2. Матричне електроде дизајниране за студије ресторације хвата, контролу лакта, корекцију падајућег стопала и снимање електрофизиолошких сигнала (Tecnalia Research & Innovation).	38
Слика 3.3. Стимулатори ИНТФЕС верзије 1 (лево) и верзије 2 (десно) (Tecnalia Research & Innovation).	39
Слика 3.4. Дијаграм тока протокола аутоматизованог одабира стимулационих шема.	44
Слика 3.5. Дијаграм тока протокола мануелног одабира стимулационих шема.....	45
Слика 3.6. Импедансе поља А2 (лево) и Б4 (десно) матричне електроде у конфигурацији за стимулацију мишића подлактице. Плавом бојом је приказан модуо импедансе а црвеном фаза.	48
Слика 3.7. Протокол мерења струјних импулса. Излазни степен стимулатора прикључен је на катоду и аноду струјног кола.....	49
Слика 3.8. Стимулациони импулс амплитуде 2 mA и трајања 500 μ s. Прескок задате вредности струје на узлазној и силазној ивици је последица оптимизације трајања транзијентног периода импулса.	49
Слика 3.9. Приказ поворки импулса генерисаних за активацију поља електроде.	50
Слика 3.10. Приказ дистрибуирања генерисаних стимулационих импулса на 4 поља матричне електроде (горе). Променом паузе између узастопних импулса постиже	

се ефекат повећане силе (доле десно) или повећане отпорности мишића на замор (доле лево).	50
Слика 4.1. Поставка мерења мишићног замора квадрицепса.	56
Слика 4.2. Дијаграм тока клиничке студије мерења ефикасности просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС) у односу на класичну парадигму стимулације; мерење на квадрицепсу.	57
Слика 4.3. Поставка електрода за мерења и терапију стимулацијом мишића квадрицепса пацијената са параплегијом.	58
Слика 4.4. Поставка терапијских третмана стимулације мишића квадрицепса пацијената са параплегијом.	59
Слика 4.5. Стимулациони и мерни систем током мерења настанка замора мишића флексора прстију шаке услед електричне стимулације.	61
Слика 4.6. Уређај намењен мерењу просторне расподеле силе при хвату (Патент: П-2012/0291, Уређај за мерење просторне силе при хвату, Н. Малешевић, Д.Б. Поповић, Ј. Поповић Манески, А1, 13.07.2012.).	62
Слика 4.7. Постављање матричних електрода у студији настанка замора при стимулацији мишића флексора прстију.	63
Слика 4.8. Дијаграм тока студије мерења ефикасности просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС) у односу на класичну парадигму стимулације (КС); мерење на мишићима флексорима прстију.	65
Слика 4.9. Протокол квази-синхроне стимулације која одговара класичној стимулацији (КС) и асинхроне просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС).	66
Слика 4.10. Нормализована сила при стимулацији протоколима конвенционалне стимулације (КС) и просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС). Параметар t_f је време за које мишићна сила падне испод 70% иницијалне силе. Слика А приказује мишићне силе пре протокола вежбања мишића, а слика В приказ мишићних сила након 30 третмана јачања мишића, код истог пацијента.	67

Слика 4.11. Продужење интервала замора услед терапије (А) и предност дистрибуиране стимулације у односу на класичну стимулацију.	69
Слика 4.12. Измерени временски интервали пре дефинисаног настанка мишићног замора. Приказани су сигнали два пацијента, за оба стимулациона протокола.	69
Слика 5.1. Систем Actitrode, постављање електроде и прекидачка кутија.	75
Слика 5.2. Поставка мерења селективности електричне стимулације матричним електродама при мишићним трзајима и фузионим контракцијама.	78
Слика 5.3. Поставка мерења генерисања селективног хвата код пацијента са хемиплегијом.....	81
Слика 5.4. Пример табеле која се добија као резултат протокола оптимизације стимулације матричним електродама.	82
Слика 5.5. Мишићни трзаји произведени електричном стимулацијом и њихова класификација (з - зглоб, п - прстењак, с - средњи прст, х - без покрета). Амплитудском дискриминацијом снимљених сигнала направљена је иницијална класификација покрета која је коришћена у процесу обучавања и тестирања неуралне мреже чији је задатак био да на основу само сигнала са зглоба класификује покрете.	83
Слика 5.6. Мишићни трзаји при покретању ручног зглоба (прва 3 трзаја) и при покретању прстију (друга 3 трзаја).	84
Слика 5.7. Одбирци трзаја при флексији зглоба (горе) и флексији прстију (доле).	85
Слика 5.8. Мишићни трзаји током протокола оптимизације снимљени сензорима савијања. Означени сигнали су приказани на слици 5.9.	86
Слика 5.9. Увећани сигнали приказани на слици 5.8.	87
Слика 5.10. Поља одабрана оптимизационом функцијом. На слици су приказане стимулационе шеме за три пацијента (1-3) за покрете отварање шаке (А), затварање шаке (Б) и стабилизацију зглоба (В).	88
Слика 5.11. Углови прстију и зглоба при генерисању функционалног хвата.	89

Слика 6.1. Основни покрети стопала човека.....	92
Слика 6.2. Комерцијално доступни стимулациони системи за корекцију падајућег стопала.	94
Слика 6.3. Клинички прототип ИНТФЕС система за корекцију падајућег стопала (Tecnalia Research & Innovation).....	97
Слика 6.4. Постављање сензора за аутоматску асистенцију електричном стимулацијом при ходу.	98
Слика 6.5. Протокол оптимизације. Пацијент седи са паретичном ногом ослоњеном на здрој ноzi. Инерцијални сензор са стопала прикупља сигнале који се користе за квантификацију трзаја стопала. Протокол се иницира и контролише преко рачунарске апликације на табличном рачунару.	99
Слика 6.6. Детектовање фаза хода на основу сигнала инерцијалних сензора. Алгоритам детекције фаза хода се ослања на тренутне вредности и трендове у последњих 0,5 s скупа сензора.	101
Слика 6.7. Угаона брзина стопала при кораку здравих испитаника (лево) и паретичног стопала пацијената са хемиплегијом (десно).	102
Слика 6.8. Угаона брзина хемиплегичног стопала пацијента при ходу, на почетку, средини и крају терапије. Ружичастом линијом је означена медијана корака при ходу по правој путањи у дужини од 10 метара, жутом средња вредност.	104

СПИСАК ТАБЕЛА

Табела 2.1. Проводности различитих ткива коришћених у моделу. За потребе симулације направљена су 4 модела која за параметре имају граничне вредности параметара коже и мишића.	26
Табела 2.2. Прорачунати проценат укупне снаге депонован у појединим ткивима за различите математичке моделе који репрезентују граничне вредности импеданси ткива. Снага по јединици запремине је прорачуната за струју стимулације од 10 mA.	29
Табела 3.1. Параметри излазних степена комерцијално доступних стимулатора.....	34
Табела 3.2. Импедансе електроде са гелом за различите конфигурације мерних места.	47
Табела 4.1. Демографски подаци пацијената укључених у студију замора мишића квадрицепса.	55
Табела 4.2. Демографски подаци пацијената укључених у студију замора мишића флексора прстију.....	60
Табела 4.3. Времена замора мишића квадрицепса пацијената са параплегијом при електричној стимулацији.	68
Табела 4.4. Времена замора и параметри стимулације при електричној стимулацији хвата пацијената са хемиплегијом.	70
Табела 5.1. Проценти тачно класификованих покрета неуралним мрежама.....	85
Табела 6.1. Поља матричне електроде изабрана од стране лекара специјалиста у односу на поља добијена аутоматским алгоритмом.	103
Табела 6.2. Процент детекција фаза хода алгоритма управљања базираног на минималном и оптималном броју сензорских сигнала.....	103

Предговор

У дисертацији је представљен део истраживачког рада реализован током претходних шест година у оквиру групе за биомедицинску инструментацију и технологије при Електротехничком факултету у Београду и фирме Tecnalia Serbia DOO.

Истраживања која су приказана у дисертацији су спроведена у Лабораторији за биомедицинску инструментацију и технологије, Електротехничког факултета у Београду, и на Клиници за рехабилитацију „Др Мирослав Зотовић“ у Београду.

Истраживања су финансирана пројектом "FESAPP - Functional Electrical Stimulation Applications" предузећа Tecnalia Serbia DOO, Београд, Србија и делимично финансирана пројектима Министарства науке и технолошког развоја Републике Србије: #ЕТ 11019 – Електронски систем за управљање покретима особа са инвалидитетом (2008-2010, руководилац - професор Дејан Поповић) и 175016 - Ефекти асистивних система у неурорехабилитацији: опоравак сензорно-моторних функција (2011-2014, руководилац - професор Мирјана Поповић).

Циљ истраживања

Циљ истраживања је дефинисање нове парадигме електричне стимулације засноване на употреби матричних електрода. Коришћењем матричних електрода отвара се могућност циљаног депоновања наелектрисања унутар запремине ткива у којој се налазе нерви одговорни за активацију жељених мишића.

Одабиром просторних параметара примењеног електричног поља постижу се ефекти селективне стимулације, док се одабиром времена активације остварују мишићне силе жељених карактеристика. За валидацију наведених ефеката употребљене су квалитативне и квантитативне мере.

У циљу адекватне контроле јонских струја које су неопходне за ексцитацију неурона развијени су аутоматизовани алгоритми намењени генерисању функционалних покрета. Основна улога алгоритама је одабир скупа стимулационих параметара који резултују жељеном покретом. Стимулациони параметри који чине једну стимулациону шему укључују количну наелектрисања, позицију депоновања и временску секвенцу ексцитовања различитих нерава.

Полазне хипотезе истраживања

1. Применом просторно-временски дистрибуиране стимулације могуће је успорити замор мишића у поређењу са конвенционалном методом електричне стимулације.
2. Електричном стимулацијом матричним електродама постиже се селективна активација неуро-мишићних структура.
3. Посебаним дизајном стимулаторског система могуће је детерминистички управљати просторно-временском дистрибуираном стимулацијом матричним електродама.
4. Примена система за електричну стимулацију базираног на матричним електродама за контролу скочног зглоба има терапијски ефекат.

Резултати и допринос истраживања

Допринос ове докторске дисертације је нова методологија генерисања функционалних покрета електричном стимулацијом базираном на матричним електродама.

У оквиру докторске дисертације показани су следећи резултати:

1. Развијен је математички модел намењен проучавању локалних појава при електричној стимулацији. Параметри модела су добијени на основу *in vitro* и *in vivo* мерења, а модел је примењен на прорачун депоноване енергије при стимулацији.

2. Дефинисана је и верификована парадигма о селективној стимулацији матричним електродама.

3. Дефинисана је и верификована парадигма о просторно-временски дистрибуираној стимулацији и њеном утицају на смањење брзине настанка мишићног замора у односу на конвенционалну парадигму стимулације.

4. Дизајниран је и направљен уређај који може да управља стимулационим параметрима подржавајући дефинисане парадигме селективности и просторно-временски дистрибуиране стимулације.

5. На примеру контроле скочног зглоба пацијената са хемиплегијом показана је функционалност конструисаног уређаја и нових парадигми електричне стимулације.

Теза је базирана на следећим публикацијама:

1. **N. Malešević**, L. Popović Maneski, V. Ilić, N. Jorgovanović, G. Bijelić, T. Keller, D. Popović, A Multi-Pad Electrode based Functional Electrical Stimulation System for Restoration of Grasp, Journal of Neuroengineering and Rehabilitation, vol. 9, p. 66, 2012.
M21 (Engineering, Biomedical).
2. **N. Malešević**, L. Popović, L. Schwirtlich and D.B. Popovic, Distributed low-frequency functionalelectrical stimulation delays muscle fatigue compared to conventional stimulation, Muscle and Nerve, pp. 42(4): 556-562, 2010, DOI 10.1002/mus.21736.
M23(neuroscience)
3. L. Z. Popović Maneski, **N. M. Malešević**, A. M. Savić, T. Keller, and D. B. Popović, Surface distributed low-frequency asynchronous stimulation (sDLFAS) delays fatigue of stimulated muscles, Muscle & Nerve, pp. 48(6): 930-937, 2013.
M23(neuroscience)
4. **N. Malešević**, L. Popović, G. Bijelić and G. Kvaščev, Muscle twitch responses for shaping the multi-pad electrode for functional electrical stimulation, Journal of Automatic Control, Vol. 20(1), pp.53-58, DOI: 10.2298/JAC1001053M.
(M52)

5. M. Prodanović, J. Malešević, M. Filipović, T. Jevtić, G. Bijelić, and N. Malešević, Numerical simulation of the energy distribution in biological tissues during electrical stimulation, Serbian Journal of Electrical Engineering, vol. 10, pp. 165-173, 2013. (M52)

Преглед садржаја докторске дисертације

1. Увод
2. Нумеричка симулација ефеката електричне стимулације у билошком ткиву
3. Дизајн стимулаторског система базираног на матричним електродама
4. Просторно-временска дистрибуирана електрична стимулација: Метода за смањење замора мишића
5. Селективност и оптимизација стимулације матричним електродама
6. Примена система за електричну стимулацију за контролу скочног зглоба
7. Закључак
8. Препоруке за даљи рад.

У уводном поглављу изложени су основни биолошки механизми функционисања неуро-мишићног система. Описани су процеси који доводе до губитка моторне контроле и принцип електричне стимулације који се користи као једна од рехабилитационих метода. Детаљно су размотрени параметри стимулације и њихови утицаји на мишићни одговор.

У другом поглављу је приказан утицај електричне стимулације матричном електродом на контролисано уношење јона у одабрану запремину ткива у којој се налази мотоневрон. Ова студија обухвата симулацију електричне стимулације коришћењем методе коначних елемената, *in vitro* и *in vivo* мерење електричних потенцијала унутар ткива током електричне стимулације и анализу локално депоноване енергије услед Цулових губитака током електричне стимулације.

У трећем поглављу приказан је развој матричних електрода таквих да анатомски и електрично одговарају функционалности којој су намењене и стимулатора способног да одговори захтевима управљања системом са великим бројем степени слободе. Овде је посебна пажња обрађена хардверској оптимизацији и модуларности система, аутоматизованим алгоритмима управљања.

У четвртном поглављу дефинисана је и потврђивања хипотезе о смањењу замора мишића услед ФЕС-а. Спроведене клиничке студије на клиници за рехабилитацију "др Мирослав Зотовић" су показале предности коришћења парадигме просторно-временски дистрибуиране стимулације на смањење брзине настанка мишићног замора у односу на конвенционалну стимулацију. Студије су обухватиле мерења на квадрицепсу пацијената са параплегијом и мишићима флексорима прстију пацијената са хемиплегијом.

У петом поглављу приказана је хипотеза о повећаној селективности матричне електроде. Мерењима на здравим испитаницима са инерцијалним сензорима као повратном спрегом и пацијентима са сензорима савијања у повратној спреси су потврдила потенцијал матричних електрода да генеришу селективне покрете. У овом делу тезе су детаљно описани аутоматизовани алгоритми за дефинисање стимулационих шема које резултују жељеним покретима.

У шестом поглављу приказана је примена потврђених парадигми стимулације матричним електродама на контролу скочног зглоба код пацијената са хемилјегијом. Описани клинички протокол укључује дизајн анатомски прилагођене матричне електроде, сензора на основу којих се врши управљање протезом, оптимизацију стимулационих шема за постизање дорзифлексије и плантарне флексије и алгоритам асистираниог хода пацијената са падајућим стопалом.

У седмом поглављу је приказан збирни преглед постигнутих резултата и изведених закључака.

У осмом поглављу дате су препоруке за будући рад.

1. Увод

Неуро-мишићни систем

Нервни систем човека представља спону између људи, окружења, мисли и осећаја. Проучавањем и анализом кроз векове, спознате су неке од функција нервног система. Једна од основних и општеприхваћених класификација односи се на поделу на централни нервни систем (ЦНС) који се састоји од мозга и кичмене мождине, и периферног нервног система сачињеног од нерава који се пружају из централног нервног система [1]. Даљим рашчлањивањем према функцији периферне нерве, који су у форми снопа нервних ћелија или неурона, можемо поделити на аферентне (сензорне) и еферентне (моторне). Механизми који ће бити описани у тези се углавном односе на функционисање еферентних нерава и њихову улогу у контроли скелетних мишића.

Нервна ћелија која је основна јединица нервног система састоји се од тела (соне), дендрита и аксона. Дендрити служе као универзални пријемници информација који на примитиван начин раде иницијалну обраду примљених дражи. Дугачки аксон обавља функцију преносника и предајника информација, и у случају периферних неурона обавијен је мијелинским омотачем који омогућује брже простирање информација дуж ћелије [2]. Повезивање неурона у централизован систем остварује се синапсама које путем хемијске реакције преносе информације ка, или од ЦНС-а [3].

Спрега између нервног система и мишићног остварује се путем моторних јединица, основних неуро-мишићних структура. Под директном контролом ЦНС-а, команда се путем аксона преноси до инервационе зоне где долази до активације мишићних влакана која се огледа у интеракцији филамената актина и миозина производећи мишићну контракцију. Моторна контрола представља компликован механизам који при нормалном функционисању користи бројне управљачке сигнале укључујући рефлексну компоненту иницирану сензорним информацијама добијеним аферентним неуронима и вољну компоненту контроле потекле од ЦНС-а која је хијерархијски виши вид контроле покрета. Симултаним функционисањем ова два процеса остварују се покрети карактеристични за здраве особе.

Информације и контролни сигнали дуж неурона се преносе акционим потенцијалима. У периоду док неурон не преноси информације налази се у стању мировања, када се услед разлике у концентрацији јона унутар и изван ћелије одржава разлика електричног потенцијала од 70-90 mV, при чему је са унутрашње стране мембране негативан потенцијал. Генерисање акционог потенцијала може потицати од електричног, хемијског или механичког надражаја а простирање се одвија ланчаним процесом деполаризације ћелијске мембране. Деполаризација мембране је последица наглог отварања јонских канала натријума који услед дифузије повећавају мембрански потенцијал. Недуго затим долази до отварања калијумових канала чија концентрација је значајно већа унутар ћелије. Дифузијом позитивних калијумових јона електрични потенцијал опада чинећи процес реполаризације мембране. Након транзијентних процеса

услед дифузије покреће се активни процес транспорта јона кроз мембрану који у наредних 2-5 ms враћа концентрације јона на ниво пре генерисања акционог потенцијала. Без обзира на узрок настанка, генерисани акциони потенцијал се самоодрживо пропагира дуж нервног влакна.

За генерисање акционог потенцијала важи правило све или ништа, односно уколико побуда не прелази праг активације неће доћи до његовог настанка и пропагације. За екстерно генерисање акционог потенцијала електричним пољем са циљем контракције мишића, стимулус мора бити адекватног интензитета и трајања при чему нервне ћелије имају значајно нижи праг активације од мишићних.

Немогућност контроле скелетних мишића јавља се као последица повреда, најчешће кичмене мождине, или болести међу којима су најзаступљенији мождани удар. Мождани удар је последица престанка исхране кортикалних и субкортикалних структура. Узрокован је поремећајем циркулације крви у мозгу, услед наглог прекида протока крви у крвном суду (мождани инфаркт, исхемија) или услед пуцања крвног суда (мождано крварење, хеморагија). Један је од најчешћих узрока смрти, али и у случајевима када пацијент преживи оставља тешке последице на физичке, менталне и емоционалне аспекте живота. Неке од функција оштећених можданим ударом могуће је кроз процес рехабилитације повратити на ниво карактеристичан за здраве особе. Иако је успешност терапије често индивидуална, одређене технике рехабилитације у многоне доприносе бољем и бржем процесу рехабилитације.

Електрична стимулација

Функционална електрична стимулација (ФЕС) је техника рехабилитације којом је могуће повратити покрете пружајући већи квалитет живота [4]. Пионирски рад Либерсона на корекцији падајућег стопала електричном стимулацијом из 1961. године обично се узима за почетак примене ФЕС-а [5]. Потом су истраживачи почели да примењују електричну стимулацију мишића за обнављање и других функција тела као што су ходање, стајање, функције руке и функције мишића срца, уводећи специјализовани термин: функционална електрична стимулација. Осим улоге активне ортозе, ФЕС активирањем неуро-мишићног система производи и терапеутски ефекат који је показан у бројним истраживањима [6-9].

Електрична стимулација остварује се преко два контакта, односно две електроде, који представљају интерфејс између електронског извора електричног поља (стимулатора) и ткива, трансформишући струју електрона коју производи стимулатор у струју јона која изазива ексцитацију неурона. На основу позиције, електроде које се користе за електричну стимулацију могу се поделити на две основне групе:

- Имплантибилне електроде: позициониране испод коже хируршким захватом, могу бити причвршћене на телу мишића у близини инервационе зоне или обмотане око нерва еластичном опном; контрола и стимулациони импулси се доводе до активне површине електроде жицама или бежично, комбинацијом имплантираног пријемника и спољног предајника електричне енергије и контролних сигнала.
- Површинске електроде: позициониране на површини коже што ближе запремини ткива која се жели ексцитовати; оптимална позиција електрода се одређује итеративним поступком током кога се тестира одговор мишића на различите конфигурације стимулационих електрода.

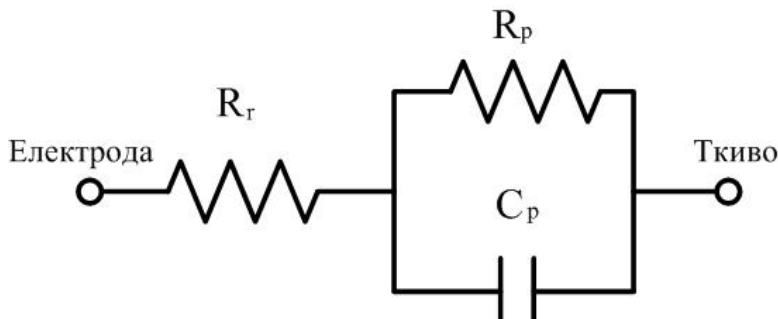
Основне разлике наведених методологија стимулације су у интензитету електричног поља за остваривање функције и у селективности при одабиру мишића који се желе активирати. Без обзира на тип употребљених електрода, стимулација се изводи постављањем активне електроде (катоде) што ближе инервационој зони или нерву при чему је пожељно да неактивна електрода (анода) буде у близини мишићне тетиве [10]. Имплантибилне електроде, иако супериорне по питању селективности, нису у широкој примени услед техничких недостатака. Питања непоузданости батерија, конектора и имплантираних електрода су отворена и стога, стимулација површинским електродама задржава примат.

Стимулација површинским електродама

Довођењем електричног поља на електроде иницира се електрично коло кроз ткиво. У зависности од поларитета примењеног поља дефинише се и улога електрода, односно да ли ће проузроковати ексцитацију (катода) или инхибицију (анода) захваћених нерава. Основни ефекат који се производи на прелазу између електронског извора поља и унутрашњости ткива је капацитивни ефекат, помоћу којег се остварује проток и депоновање јона (доминантно јона натријума и калијума). Активација неурона, односно генерисање акционог потенцијала одвија се под утицајем спољашњег електричног поља које узрокује локалну деполаризацију ћелијске мембране испод катоде. Истовремено, испод аноде, долази до хиперполаризације мембране која инхибира процес генерисања и транспорта акционог потенцијала. Уколико се нерв налази у запремини ткива блиској катоде, уз адекватан интензитет електричног поља, долази до настанка акционог потенцијала, који простирањем дуж нерва стиже до мишића и изазива контракцију.

Параметри који утичу на могућност активације нерва су импеданса ткива, величина и конфигурација електрода и облик стимулационог импулса. Доминантни фактор при процени импедансе стимулисаног ткива је импеданса коже, посебно површински слој (*stratum corneum*) сачињен од мртвих ћелија [11]. Еквивалентни електрични модел коже дат је на слици 1.1. У зависност од димензија електрода и припреме коже пре постављања електрода, резистивна компонента R_p кретаће се у границама од 500 Ω до 5 k Ω . Редна отпорност је релативно константна и износи око 100 Ω , док се паралелна капацитивност

налази у опсегу од 100 nF до 300 nF. Бољом припремом коже и коришћењем гелова који продиру у наборе коже, повећава се ефективна контактна површина и постиже селективнија стимулација уз ниже вредности спољног поља.



Слика 1.1. Еквивалентни модел импедансе коже.

Бол и непријатност проузроковани електричном стимулацијом, као и методе за њихово смањење, тема су бројних научних публикација [12-14]. Применом ФЕС-а долази до надражаја сензорних рецептора лоцираних у кожи, а повећањем интензитета стимулације активирају се нерви одговорни за сензацију бола. Прагови надражаја и бола су индивидуални, али се оптимизацијом електрода и параметара стимулације могу значајно подићи, чиме се омогућује примена виших интензитета стимулације [15].

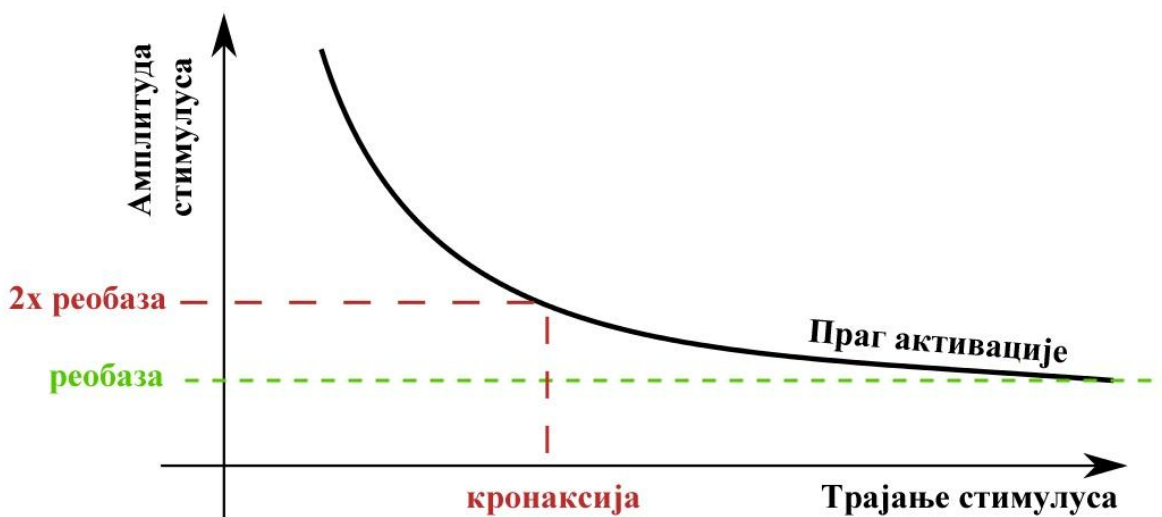
Димензије електрода утичу на селективност и комфор стимулације. Правило је да се повећањем електрода смањује селективност и повећава комфор, стога се оптимизацијом димензија електроде постиже компромис између селективности и сензације. Минимална површина електрода испод које сензација постаје доминантна, је око 1 cm², што је приказано у радовима [14-17].

Стимулациони параметри којима се управља у циљу постизања ефикасне електричне стимулације су:

- Природа стимулуса: Стимулус може бити струјно или напонски контролисан. Одабиром природе стимулуса прави се избор између контролабилности и конзистентности стимулације (струјни) и сигурности стимулације (напонски). Већина данашњих стимулатора је дизајнирана са струјним излазним степеном где је ефекат стимулације мање зависан од импеданси ткива и електрода.

- Таласни облик стимулуса: Од почетака примене електричне стимулације тестирани су мишићни одговори на велики број таласних облика стимулуса и данас се најчешће користе правоугаони импулси. Применом монофазних импулса долази до нагомилавања јона у простору испод електрода при чему су негативни јони испод аноде у стању да проузрокују озбиљна оштећења ткива. Зато се у већини стимулатора користе бифазни стимулуси, са компензацијом наелектрисања која може имати експоненцијални, симетрични или асиметрични облик.

- Амплитуда и трајање стимулуса: Пошто је за генерисање акционог потенцијала најбитнији фактор количина наелектрисања, односно јона, која се доводи у циљану запремину ткива, амплитуда и трајање импулса морају се посматрати као међузависне величине. Функција која описује однос амплитуде и трајања импулса довољних за активацију нерава дата је на слици 1. За трајање импулса веће од 300 μ s потребна амплитуда импулса је константна и назива се вредност реобазе. Вредност трајања импулса на кривој активације за амплитуду једнаку двострукој вредности реобазе назива се кронаксија (слика 1.2). Овим величинама се карактеришу ексцитабилности различитих ткива.

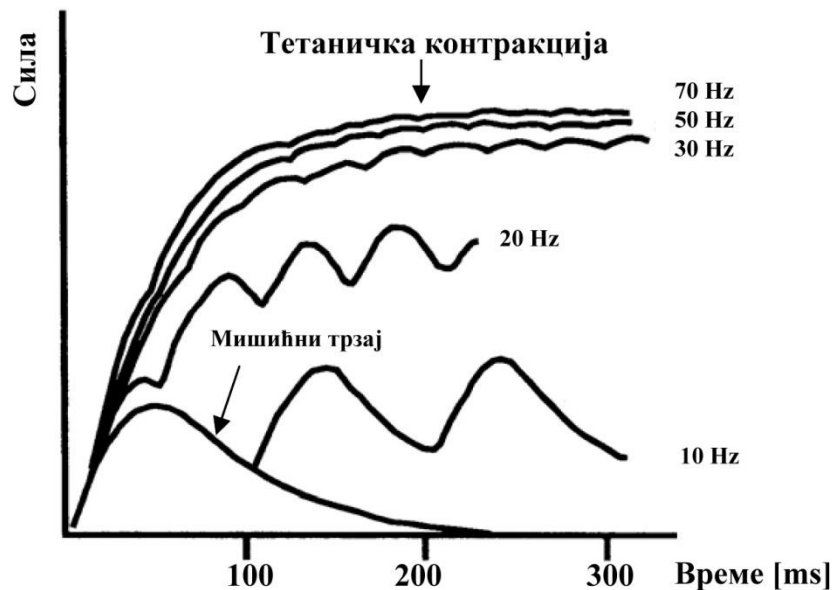


Слика 1.2. Крива активације ексцитабилних ткива.

Функција мишићне силе у односу на примењену количину наелектрисања је изразито нелинеарна функција; након остваривања прага активације мишићна сила брзо расте и достиже плато, а даљим повећањем интензитета стимулације мишићна сила показује мали прираст амплитуде.

- Фреквенција стимулације: Фреквенције стимулације које су неопходне за глатку, фузиону контракцију имају знатно више вредности од природних фреквенција активирања неурона (0,3-5 Hz). Разлог за то лежи у начину активирања појединачних моторних јединица, које се природним путем активирају асинхроно, а стимулацијом синхроно. Ниским фреквенцијама стимулације производе се мишићни трзаји трајања 200-500 ms; повећањем фреквенције долази до сумације појединачних трзаја чиме мишићна сила постаје уједначенија (слика 1.3). Оптимизацијом таласања амплитуде силе у односу

на замор мишића (брзина настанка замора се повећава повећавањем фреквенције стимулације) установљене су уобичајене вредности фреквенције стимулације које се крећу у опсегу 25-40 Hz.



Слика 1.3. Приказ мишићне силе при електричној стимулацији различите фреквенције. Са слике је могуће видети да се фузиона контракција постиже фреквенцијама стимулације изнад 30 Hz.

Водећи се принципима оптимизације стимулационих система, у циљу постизања селективног и контролабилног мишићног одговора, тежило се смањивању стимулационих поља и повећавању броја електрода којима би се управљало независно. Резултат таквих тенденција је појава и примена матричних електрода, електрода које се састоје од већег броја релативно малих поља распоређених у произвољној конфигурацији. Предности матричних електрода се превасходно огледају у могућности прецизног депоновања наелектрисаних честица у жељену запремину ткива, док основни проблем при њиховом коришћењу представља велики број степени слободе система управљања, за чију контролу је неопходан комплексан управљачки механизам који обухвата адекватан електронски склоп и алгоритам.

2. Нумеричка симулација ефеката електричне стимулације у биолошком ТКИВУ

Адаптирано из радова:

M. Prodanović, J. Malešević, M. Filipović, T. Jevtić, G. Bijelić, and N. Malešević, Numerical simulation of the energy distribution in biological tissues during electrical stimulation, Serbian Journal of Electrical Engineering, vol. 10, pp. 165-173, 2013.

N. Malešević, G. Bijelić, Methods for in vitro study of electrical current and electrical field distribution in layered biological tissue, Artificial Organs Vol. 34, No. 8, 2010, A35.

Увод

Проблем оптимизације електричне стимулације се првенствено огледа у контролисању запремине ткива у коју се спољашњом побудом доводи наелектрисање. Као услов функционалне употребе електричне стимулације наводи се селективно активирање појединих мишића или мишићних група, што је испуњено при активацији одговарајућих нерава, уз избегавање активације нерава задужених за контролу мишића који не учествују у жељеном покрету.

Систем електричне стимулације заснован на коришћењу површинских електрода намеће глобално електрично поље које укључује сва ткива између катоде и аноде [18]. Под утицајем електричног поља долази до кретања јона унутар биолошког ткива, и нагомилавања позитивних јона у простору испод катоде и негативних јона испод аноде. Интензитет и правац линија поља зависи од медијума кроз који се простире. У случају биолошког ткива медијум је анизотропан и нехомоген што отежава процену запремине ткива унутар које ће неурони бити ексцитовани изнад прага активације. Одређивање локалних вредности електричних величина битно је за примену механизма електричне стимулације.

Локалне вредности електричних величина је могуће мерити и симулирати. Директно мерење се може спровести на синтетичком моделу биолошког ткива: *in vitro* на узорку ткива и *in vivo* на лабораторијским животињама или људима [19, 20]. Свака од ових метода је ограничена мерним системом и одабиром референтног узорка за мерење. Мерни систем у резултате уноси грешке услед квантизације мерених величина, позиционирања мерних сонди и њиховог утицаја на околно ткиво, као и ограничење по питању временске резолуције низа података [21]. Одабир адекватног медијума на коме се примењује електрична стимулација и истовремено мере ефекти је од кључне важности за релевантност добијених закључака. Физичке карактеристике медијума - димензије, дебљине појединих ткива и њихове проводности - морају одговарати карактеристикама ткива на којима ће систем бити коришћен (нпр. структури подлактице или структури потколена).

Симулација процеса електричне стимулације представља нумерички поступак базиран на методи коначних елемената [22-27]. Основна предност ове методе је могућност дефинисања свих релевантних параметара медијума и стимулационих електрода, параметара стимулације, као и просторних и временских резолуција симулираних величина. Недостаци нумеричке симулације огледају се у апроксимативном решавању физичког проблема, могућој дивергенцији итеративног доласка до стабилног решења система једначина и проблему дефинисања вредности граничних услова за задавање иницијалног стања физичког система. Апроксимативна природа решавања проблема настаје из методологије која се заснива на употреби апроксимативних линеарних једначина за описивање физичких процеса, уместо на употреби система парцијалних

диференцијалних једначина. За разлику од парцијалних диференцијалних једначина, чије решавање изискује сложени аналитички поступак који у већини реалних геометрија није изводљив, линеарне једначине решиве су једноставним алгебарским операцијама.

Прелазак са система парцијалних диференцијалних једначина на систем линеарних једначина је основа методе коначних елемената. Процес започиње од диференцијалне једначине која описује физички проблем од интереса, а завршава се линеарним једначинама у матричном облику. Цео процес је најбоље показати на примеру Поасонове диференцијалне једначине која описује велики број физичких појава.

$-\nabla \cdot (\lambda \nabla u) = f$	Поасонова једначина
$-(\nabla \cdot (\lambda \nabla u))v = fv$	множење са тест функцијом v
$\int -(\nabla \cdot (\lambda \nabla u))v dV = \int fvdV$	интеграљење по целој запремини
$-(\nabla \cdot (\lambda \nabla u))v = \lambda \nabla u \cdot \nabla v - \nabla \cdot (\lambda (\nabla u)v)$	идентитет вектора
$\int \lambda \nabla u \cdot \nabla v dV = \int fvdV + \oint \lambda (\nabla u)v \cdot \mathbf{n} dS$	према теореме Гаус-Острограцког
$\nabla u \cdot \mathbf{n} = \frac{du}{dn}$	
$\int \lambda \nabla \phi_j \cdot \nabla \phi_i dV u_j = \int f \phi_i dV + \oint \lambda \frac{du}{dn} \phi_i dS$	слаба формулација Поасонове једначине
$\oint \lambda \frac{du}{dn} \phi_i dS$	гранични услов
$v = \phi_i; \quad u = \sum u_j \phi_j$	смене
$K_{ij} u_j = F_i$	матрични облик где су:
$K_{ij} = \int \lambda \nabla \phi_j \cdot \nabla \phi_i dV$	
$F_i = \int f \phi_i dV + \int \lambda \frac{du}{dn} \phi_i dS$	
$K_{ij}^E = \int \lambda \nabla \phi_j \cdot \nabla \phi_i dV^E \approx \sum_{q=0}^{N_q-1} \lambda(x_q) \nabla \phi_i(x_q) \cdot \nabla \phi_j(x_q) \omega_q \det J(\hat{x}_j) $	прелаз на коначне елементе
$f_i^E = \int f \phi_i dV^E \approx \sum_{q=0}^{N_q-1} f(x_q) \phi_i(x_q) \omega_q \det J(\hat{x}_j) $	

Претходним математичким поступком добијамо систем линеарних једначина решивих у итеративном поступку минимизације грешке између вредности тражене величине и вредности тест функције. Избор функције минимизације грешке зависи од поставке проблема, као и од специфичности геометрије која се разматра.

Следећи корак у методологији решавања физичког проблема методом коначних елемената је подела простора на под-елементе коначних димензија, што је и дало назив овој методи. Димензије елемената могу бити неуниформне, тако пратећи подручја геометрије у којима се захтева већа резолуција и прецизност добијеног решења. У зависности од димензионалности проблема, простор може бити подељен на троуглове (најчешће), правоугаонике и друге многоуглове код планарних геометрија, или призме, паралелопипеде, тетраедре (најчешће) и друге фигуре код тродимензионалних геометрија.

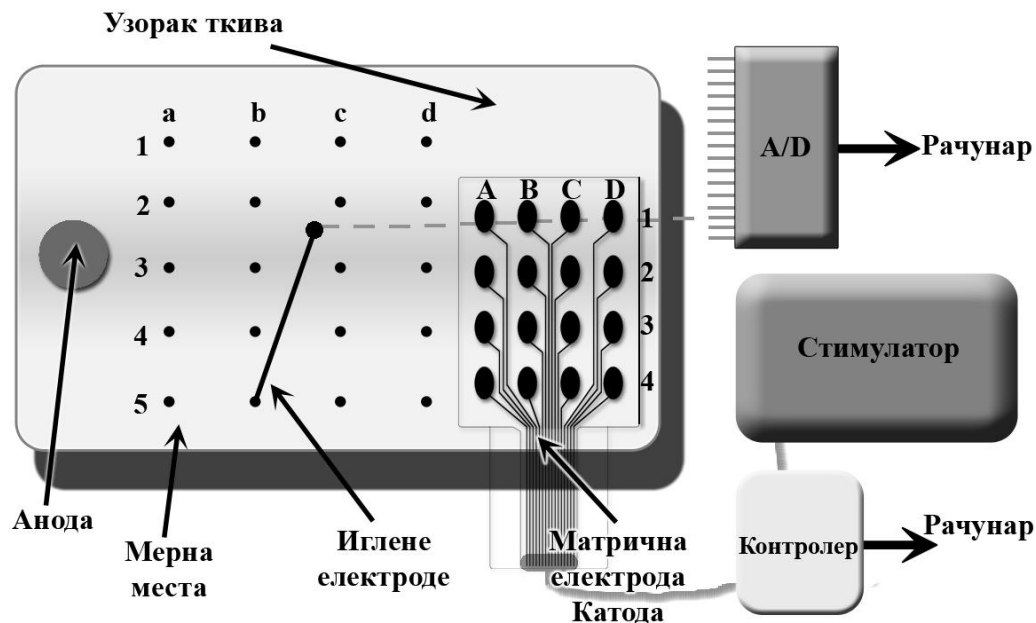
Директним или итеративним поступком решавања долазимо до нумеричких вредности физичке величине у чворовима дефинисане мреже подемената. Вредности у остатку простора добијају се линеарном интерполацијом суседних чворова.

У овом поглављу биће приказана методологија и резултати развоја модела електричне стимулације, приказани у радовима [20, 28]. Развој модела је кључна ставка за разумевање феномена који се јављају применом електричног поља на живом ткиву, а посебно за процену утицаја параметара стимулације на ефективност циљане активације нерава у ткиву.

Метод

In vitro мерење

За лабораторијско мерење смо одабрали свињски бут стандардних димензија, нетретиран средствима за отклањање површинског слоја коже и длачица. Површина узорка је очишћена алкохолем пре почетка мерења. Процедура мерења се састојала од активирања једног по једног поља матричне електроде (која одговара електроди из симулације) струјним импулсима растуће амплитуде. Активирање поља је реализовано коришћењем оптокаплера PVT412 који су, преспојени у конфигурацију мултиплексера, спроводили излаз струјног генератора на једно од поља електроде. Синхронизовано са стимулацијом, игленим електродама постављеним у конфигурацији 4 x 4, монополарно је измерена расподела електричних поља унутар ткива, чиме смо добили процену селективности електричне стимулације која се огледала у приказу протока струје кроз ткиво. Неутрална електрода при мерењу је била такође и анода стимулације. Приказ протокола мерења је дат на слици 2.1.



Слика 2.1. Поставка *in vitro* мерења.

Електрични потенцијали мерени врховима иглених електрода су дигитализовани А/Д конвертором USB NI6212 (National Instruments, Austin, TX). Приказ тренутних вредности и снимање података је реализовано у програмском пакету LabView (National Instruments, Austin, TX). Релативно велики мерни опсег аквизиционе картице од ± 15 V и шеснаестобитна резолуција омогућују квантификацију ефеката примене спољашњег електричног поља у широком спектру амплитуда. Узимајући у обзир тежњу да на основу транзијентних појава мерених величина дођемо до непознатих параметара модела и методологије за описивање индукованих ефеката, осим амплитудске квантизације, битан технички параметар мерења је и временска резолуција. Због кратког трајања струјних импулса (150-500 μ s) неопходно је фреквенцију одабирања поставити на начин да се не изгуби податак о напонским облицима током успонских ивица импулса и платоа напона. Узимајући декларисани максимум аквизиционе картице дефинисана је фреквенција одабирања од 20 kHz по каналу.

Протокол је подразумевао мерење електричних потенцијала унутар запремине узорка између електрода, што је постигнуто симултаним утискивањем свих иглених електрода у узорак. Стимулациона шема је понављана на дубинама 5 mm, 15 mm и 30 mm, након чега је било могуће проценити тродимензионалну расподелу потенцијала, а тиме и тродимензионално простирање стимулационе струје кроз захваћено ткиво.

Након завршетка електричних мерења приступљено је премеравању дебљина појединачних ткива у експерименталном узорку. Просечне дебљине коже и масног ткива (MT) су забележене док се остатак запремине узорка сматрао сачињеним од мишићног

ткива. Позиција и димензије кости, иако немају велики утицај на електричне величине од интереса, су унете у модификовани математички модел.

У процесу обраде снимљених сигнала поступци су били издвајање електричних потенцијала са иглених електрода током стимулационих импулса и генерисање тродимензионалних матрица потенцијала. Приказом ових потенцијала на мерним местима, уз линеарну интерполацију вредности електричног потенцијала у простору обухваћеном мерним електродама, могуће је одредити простирање наметнутог електричног поља. Рачунањем градијента електричних потенцијала приказ постаје обогаћен јасном визуелном репрезентацијом простирања струје кроз биолошко ткиво.

In vivo мерење

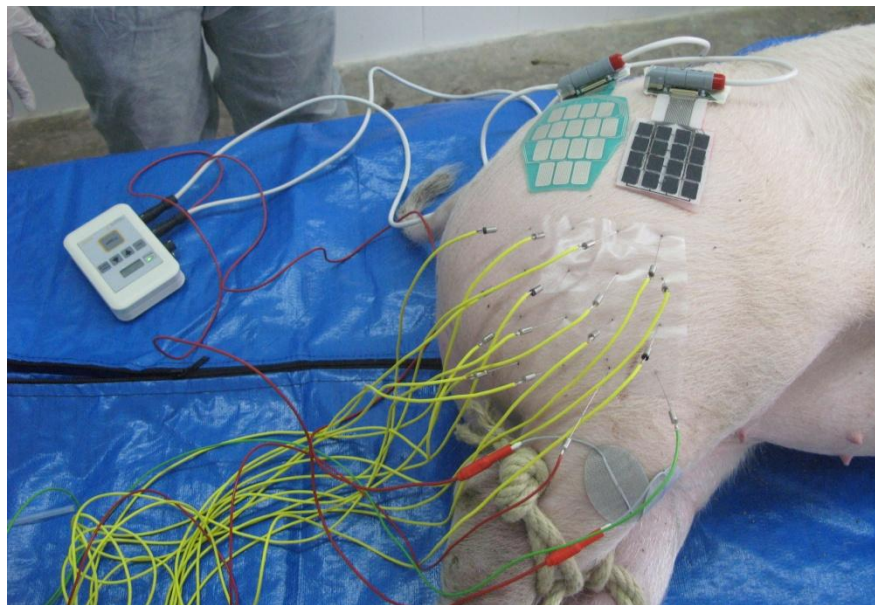
Развој математичког модела за испитивање ефеката електричне стимулације на биолошка ткива имплицирао је познавање електричних особина симулираних ткива. Релевантност граничних параметара обезбеђена је *in vivo* мерењем на лабораторијским свињама. Избор свиње за проверу модела који ће се користити за симулацију електричне стимулације људи направљен је услед сличности неуро-мишићног система са људским. Посебно у домену електричне проводности ткива и релативних односа слојева појединачних ткива, можемо бити уверни да ће симулације на свињском моделу бити апликабилна и на моделу модификованом да опише делове људског тела подвргнуте спољном електричном пољу.

Сам протокол мерења се није разликовао од протокола током *in vitro* мерења. Циљ, и у овом случају, је био квантификовање електричних потенцијала унутар ткива током ексцитације електричном стимулацијом. Током овог мерења, стимулациони систем је био већ развијени ИНТФЕС систем, који ће бити приказан у наредним главама тезе, док је аквизициони систем остао непромењен, ослањајући се на иглене електроде и аквизициону картицу USB NI6212 (National Instruments, Austin, TX). Извођење мерења је морало да буде детаљно дефинисано и временски лимитирано због ограниченог деловања тоталне анестезије којом је лабораторијска животиња упасивљена. Научни институт за ветеринарство је обезбедио услове за реализацију експеримента и обезбедио дозволе за овакву врсту истраживања. Инвазивност мерног система и анестезија нису имали последице на здравље животиња укључених у студији.

Укупно 3 лабораторијске животиње су подвргнуте мерењима описаним протоколом. Успављивање одабраних јединки изведено је од стране стручне особе која је надгледала извођење мерења и по потреби, додавала анестезију. Након завршетка протокола, животиње су стављане у карантин где је праћено њихово стање у периоду опоравка од анестезије. Праћено је да ли је дошло до промена на кожи на местима

стимулационих и мерних електрода и опште стање животиње након експерименталног протокола.

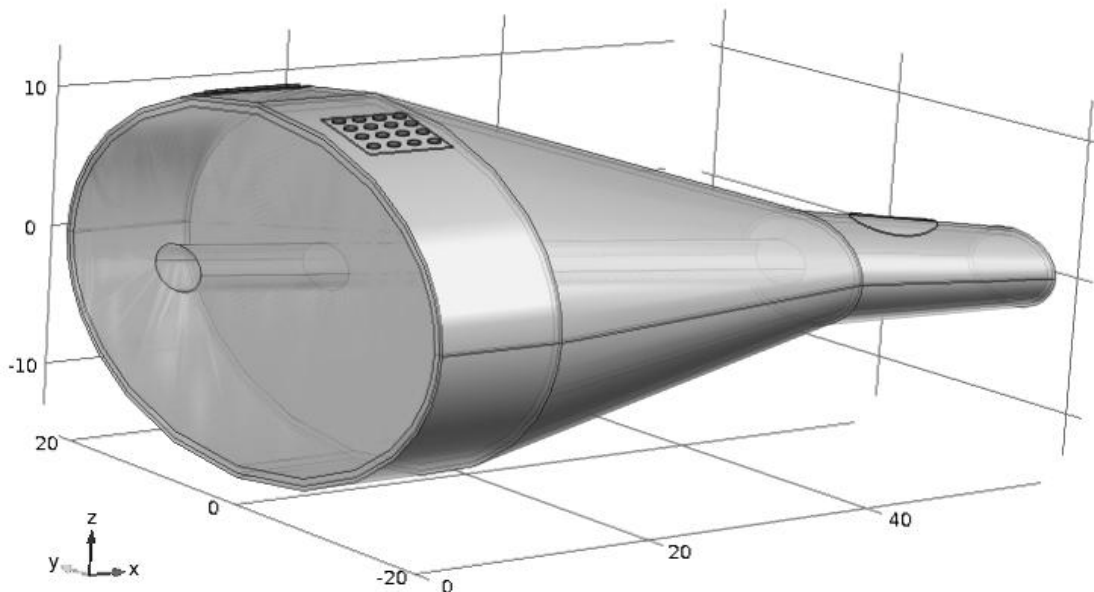
Посебна пажња је обрађена на третман површине укључене у мерење, што је подразумевало чишћење водом и алкохолом. Лепљење шаблона је убрзавало процес намештања иглених електрода и поставку стимулационих електрода на дефинисана места. Иглени електроди су постављани у 4 x 4 конфигурацији и убадани на 5, 15 и 30 mm дубине. Стимулациони импулси амплитуда 2, 5, 10, 20 и 30 mA су генерисани и секвенцијално прослеђивани на свако од поља матричних електрода. Осим електроде коришћене у *in vitro* мерењу, експериментални протокол је укључивао и мерење новоразвијеном матричном електродом за стимулацију подлактице. Поставка мерења дата је на слици 2.2. Наведено проширење процедуре је уведено услед провере нешкодљивости и ефикасности електроде.



Слика 2.2. Поставка *in vivo* мерења. Мерење је реализовано игленим електродима док је стимулација извршена са два типа матричних електрода и стимулатором ИНТФЕС верзије 1.

Нумерички модел

Развој нумеричког модела је реализован у две етапе. У првој етапи направљен је модел на основу података из литературе [29-32]. Ту се првенствено мисли на дефинисање глобалних димензија, димензија појединих ткива унутар модела и електричних особина биолошких ткива која сачињавају физички модел. На основу плана да се подаци симулације верификују *in vitro* на узорку ткива и *in vivo* на лабораторијским животињама нумерички модел је базиран на буту свиње који садржи изотропне слојеве коже, масног ткива, мишића и кости (слика 2.3).



Слика 2.3. Нумерички модел направљен за потребе нумеричке симулације методом коначних елемената. Иницијалне димензије су узете из литературе док су модификације направљене на основу *in vivo* мерења.

Облик и позиција стимулационих електрода су кључни параметри при развоју модела јер тај аспект модела представља фокус докторске тезе. Основна поставка моделираних електрода је направљена на основу конвенционалног постављања стимулационих електрода при стимулацији људског квадрицепса, што претпоставља катоду позиционирану изнад инервационе зоне мишића и аноду постављену дистално, у простору са најмање инервационих зона, што је у овом случају простор у близини колена. Матрична електрода која има улогу катоде, моделирана је сребрним контактима у 4x4 конфигурацији на танком слоју хидрогела, који је интерфејс између електронских кола и биолошког ткива. Димензије појединачних поља су узете као минималне димензије електрода према подацима из литературе, што је процењено из услова постизања функционалне контракције мишића при чему сензација не прелази границу бола. Површина од 1 cm^2 је у већини релевантних радова означена као гранична величина транскуталних електрода, што смо и уврстили у модел. Димензије хидрогела и његове електричне особине су узете на основу стимулационих хидрогелова доступних на тржишту. Модел, нумеричка симулација и приказ добијених резултата су урађени у програмском пакету COMSOL Multiphysics® који интегрише CAD модалитет за генерисање геометрије, предефинисане системе једначина за већину физичких проблема, све релевантније функције минимизација и постпроцесирање резултата зарад интуитивне графичке представе релевантних података.

Након *in vitro* и *in vivo* мерења на лабораторијским свињама направљена је модификација основног нумеричког модела. Мерење на узорку свињског бута нам је

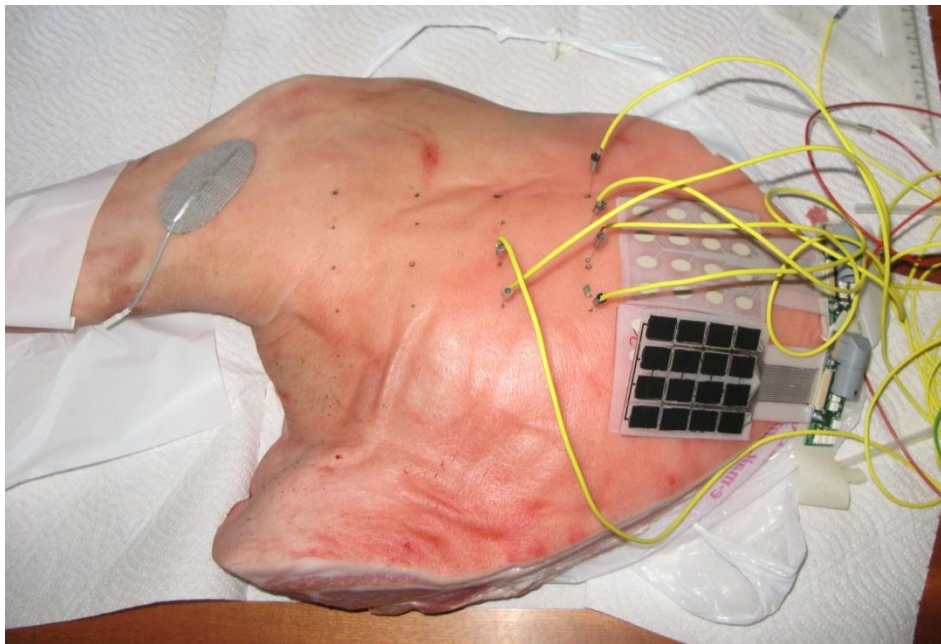
омогућило да боље проценимо дебљине појединих ткива што смо унели у параметре модела. Друга модификација нумеричког модела урађена је након мерења на лабораторијској свињи. На основу мерених електричних величина били смо у могућности да добијемо и реалне електричне параметре, првенствено проводност биолошких ткива. Модификацијом модела остварен је услов за релевантност математичког прорачуна.

Параметар који је евалуиран коришћењем модификованог модела је локална дистрибуција енергије при електричној стимулацији. При електричној стимулацији долази до протока струје кроз ткива услед електричног поља доведеног на електроде. Производња електричног поља изискује енергију која се највећим делом троши на савлађивање отпора ткива. При протоку кроз резистивне структуре, електрична струја генерише Џулове губитке, при чему се утрошена електрична енергија претвара у топлоту. На основу изопотенцијалних површина унутар појединачних ткива и задате струје добија се ослобођена снага у ткивима и ослобођена снага у ткивима по јединици запремине. При овој студији, битно је проценити утицај параметара на које не можемо деловати, као што су електричне особине биолошких ткива, и са друге стране, параметара које можемо мењати у циљу оптимизације депоновања енергије у шта спадају импеданса хидрогела у конфигурација активних поља матричне електроде.

Резултати

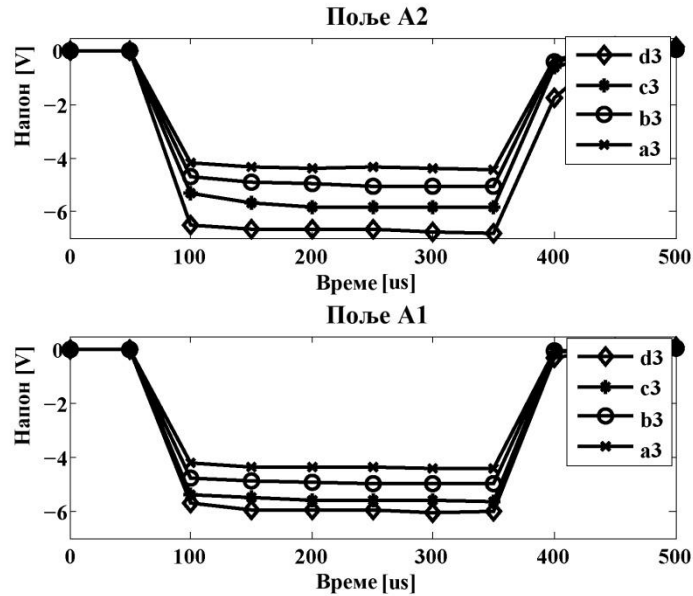
In vitro мерење

За потребе *in vitro* мерења коришћен је необрађени свињски бут са слике 2.4.



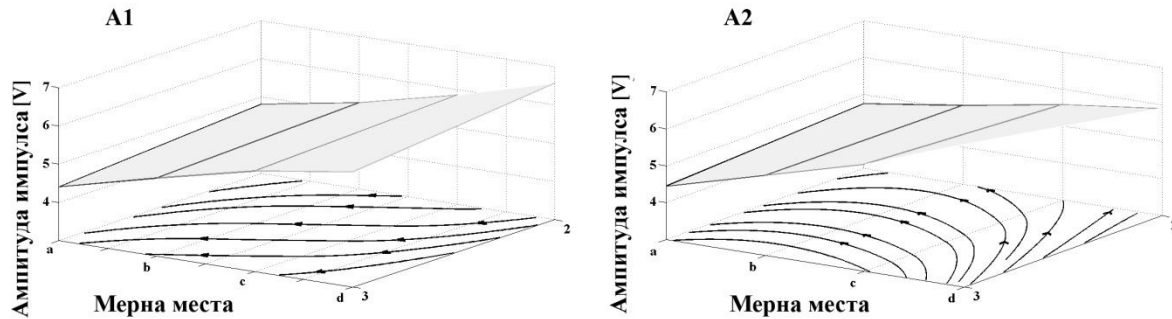
Слика 2.4. Узорак ткива и поставка мерења у лабораторијским условима.

Мерне (иглене) електроде су постављене у конфигурацији 4x4 при чему је међусобно растојање између суседних електрода 2,5 cm. Пример снимљених сигнала игленим електродама а3, б3, ц3 и д3 при стимулацији пољима А1 и А2 електроде дати су на слици 2.5. Параметар од интереса је у овом случају била амплитуда напонских импулса на различитим мерним местима и при стимулацији. Четвородимензиона матрица где су 3 димензије позиције мерних електрода (латерална и радијална позиција и дубина у ткиву) а четврта димензија је позиција активног стимулационог поља. Вредности ове матрице искоришћене су у процесу прављења математичког модела као контролне вредности.



Слика 2.5. Стимулациони импулс снимљен игленим електродама на позицијама а3, б3, ц3 и д3. На слици су обележене тачке у којима је извршена аквизиција. Амплитуда стимулационих импулса је 10 mA.

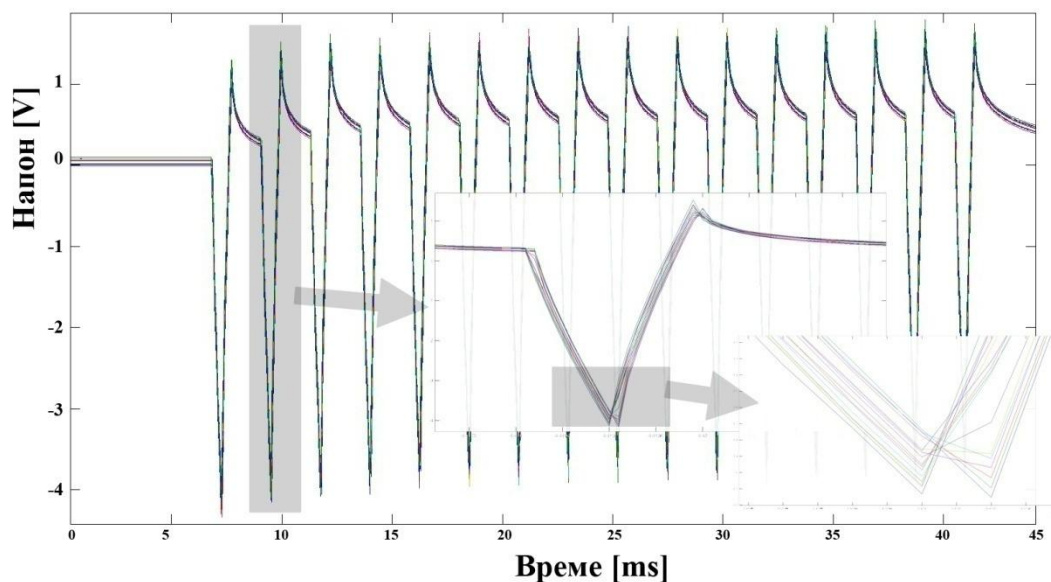
Коришћењем ове матрице добијени су градијентни графици електричних потенцијала и графици струјница (слика 2.6). Графици струјница су анализирани квалитативно, при чему је посебна пажња посвећена екстраполацији прорачунатих струјница уз процену позиције активне површине.



Слика 2.6. Графици електричних потенцијала и струјница унутар ткива при стимулацији пољима А1 и А2. Графици струјница су израчунати на основу градијената електричних потенцијала. Анализом путања добијених струјница може се проценити селективност стимулације матричним електродама.

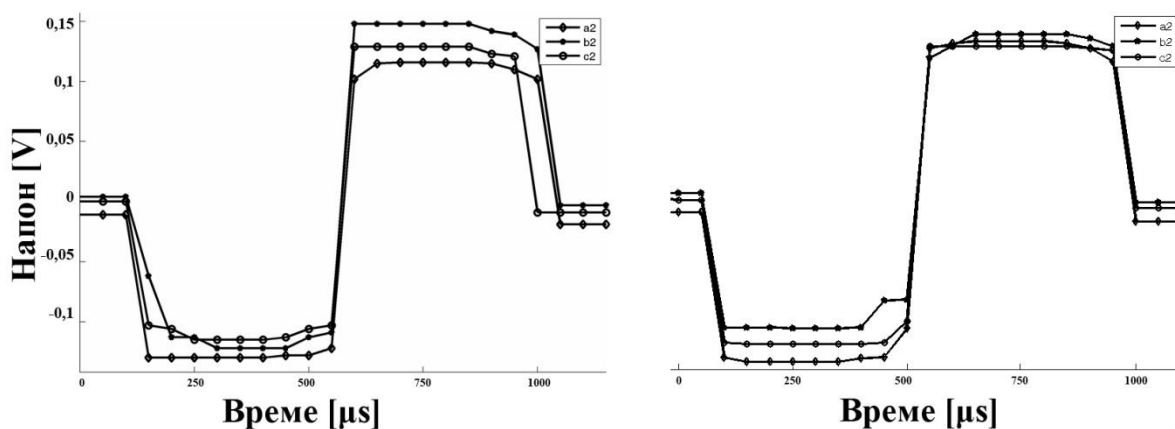
In vivo мерење

Слично као у случају *in vitro* мерења, превасходни циљ мерења је био прављење базе референтних вредности електричних потенцијала у ткивима током електричне стимулације. Као додатни податак узет је напон излазног степена стимулатора. Овом променом у протоколу мерења омогућена је робуснија процена импедансе која потиче од проводности коже и споја електрода-кожа. Осталих 15 канала аквизиционе картице дигитализовало је електричне потенцијале са врхова иглених електрода. За разлику од мерења на узорку ткива, мерење на лабораторијским животињама показало је одступање од изабраних параметара из литературе. Основна разлика се односи на знатно већу импедансу споја кожа-електрода, која је осим резистивне, показала и значајну капацитивну компоненту. Сигнали мерени током експеримента су приказани на слици.



Слика 2.7. Сигнали измерени игленим електродама постављеним 5 mm у ткиву. Неутрална електрода мерења је анода стимулације. Приметан је капацитивни ефекат споја електрода-кожа који проузрокује карактеристичне експоненцијалне криве пуњења, односно пражњења кондензатора. Струја стимулације је 2 mA. Модуло импедансе ткива израчунат помоћу максималног мереног напона и струје стимулације, је износио око 2 k Ω .

Градијентна мапа је, као и у првом случају мерења на узорку ткива, добијена рачунањем напона између мерних места (слика 2.8.). Овим поступком се губи капацитивни ефекат унутар узорка имплицирајући да је његово порекло на споју коже и хидрогела.



Слика 2.8. Импулси унутар мишићног ткива при стимулацији пољима A1 (лево) и A2 (десно) матричне електроде. Приказани сигнали су мерени пољима a2, b2 и c2.

Мерења извршена на 3 лабораторијске животиње допринела су процени варијабилности и граничним вредностима параметара од интереса.

Математички модел

Основни модел свињског бута је направљен на основу података са специјализованог интернет портала. Димензије су дате по попречним пресецима што је имплементирано и при прављењу математичког модела.

Због недостатака релевантних електричних параметара за ткива свиње, а услед сличности са ткивима човека која су детаљно обрађена у литератури, за иницијалне вредности електричне проводности модела искоришћене су познате вредности истих ткива код људи. Ове вредности су дате у табели. Облик и позиција стимулационе електроде је детаљно пренета са експеримената на лабораторијским животињама.

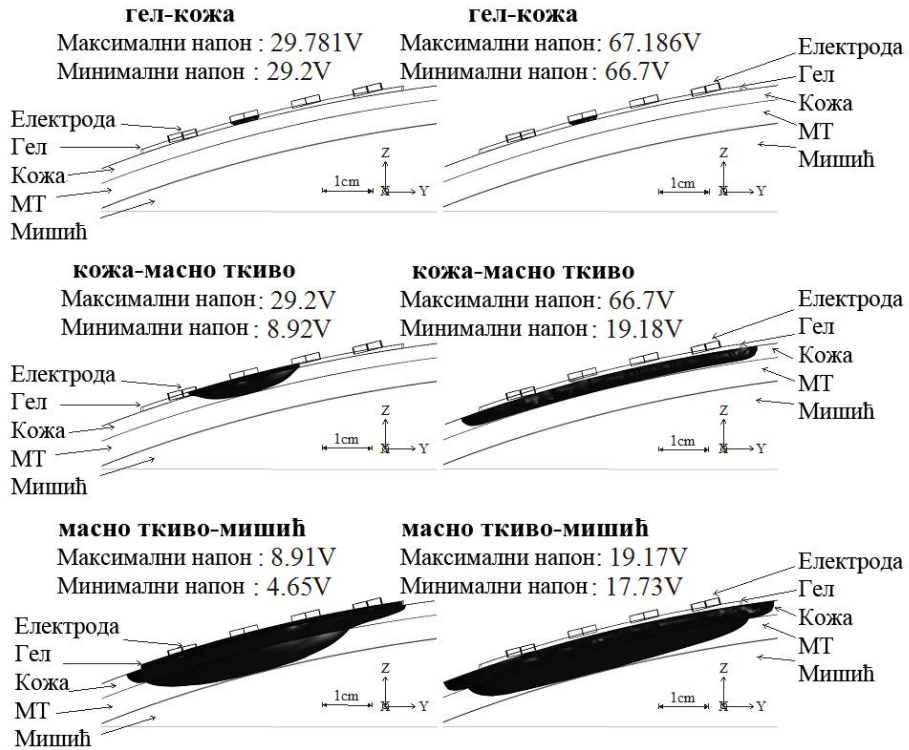
Након експерименталних мерења приступило се модификацији основног модела са циљем изједначавања мерених и симулираних вредности електричних потенцијала. Овај процес се одвијао итеративно, уз симулацију модификованог модела и процену конвергенције решења у свакој итерацији. Симулација је дефинисана као параметарска, тако да су за задате опсеге проводности и дебљина слојева рачунате фамилије нумеричких решења из чега се дошло до процене утицаја појединачних аспеката модела на тражене вредности. У следећој итерацији фамилије решења, опсези су сужени и подељени на већи број дискретних нивоа. Анализом нумеричког решења са најмањим одступањем од мерења, дошло се до параметара модела који кореспондирају експерименталном узорку, односно експерименталној животињи.

Највећа модификација основног модела је направљена је за вредност проводности коже, чије екстремне вредности се разликују за ред величина док се показало да импеданса коштаног ткива нема значајног утицаја на локалне вредности електричних потенцијала. Табела граничних вредности електричних особина ткива је дата у наставку.

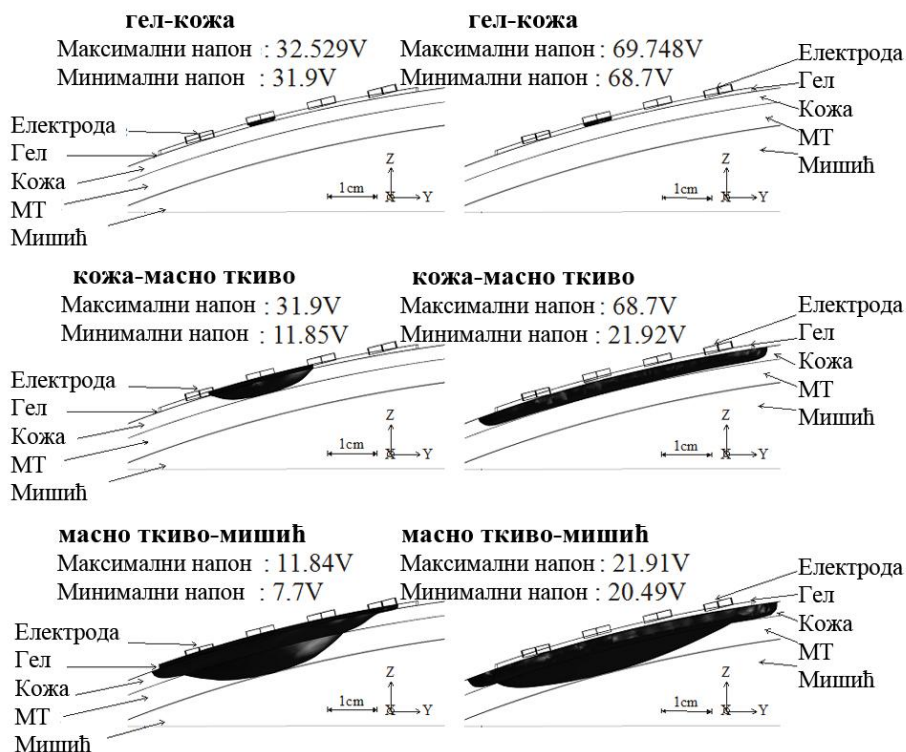
Табела 2.1. Проводности различитих ткива коришћених у моделу. За потребе симулације направљена су 4 модела која за параметре имају граничне вредности параметара коже и мишића.

Ткиво	Проводност [S/m]
Кожа	Модел А: 0.00333
	Модел Б: 0.0004271
Масно ткиво	0.019555
Мишићи	Модел 1: 0.23329
	Модел 2: 0.09
Кост	0.020055

Откривање опсега у којима можемо очекивати да буду реалне електричне константе које карактеришу биолошка ткива, омогућило је употребу модела за прорачуне локалних ефеката услед електричне стимулације. Један од испитаних ефеката је и локално депоновање топлотне енергије настале као резултат Џулових губитака. Изопотенцијалне површине од интереса за процену локалног депоновања енергије у појединачним ткивима су оне на прелазима између два ткива. Користећи разлику потенцијала на границама ткива, уз познату укупну струју пропуштenu кроз модел, и претпостављену изотропност густине струје унутар мале запремине коју ограничавају границе ткива и изопотенцијалне површине, израчуната је енергија депонована у тој запремини ткива. Изопотенцијалне површине које су биле основа за рачунање енергије су приказане на следећим сликама.



Слика 2.9. Приказ граничних изопотенцијалних површина на прелазима између ткива. Са леве стране дати су графици при симулацији модела А1, док је са десне модел Б1. На основу облика еквипотенцијалних површина може се приметити да се при великој вредности импедансе коже губи селективност стимулације.



Слика 2.10. Приказ граничних изопотенцијалних површина на прелазима између ткива. Са леве стране дати су графици при симулацији модела А2, док је са десне модел Б2.

Као што се види на претходним сликама, највећи пад напона при проласку струје кроз биолошка ткива дешава се у кожи. У зависности од узетих електричних параметара ткива та вредност се креће од 60% до 70% од укупног примењеног напона, за дату геометрију стимулационих електрода. Такође, у зависности од проводности коже унете у модел, глобална вредност напона неопходна за остваривање константне струје од 10 mA, је у опсегу 30-70 V. Овај податак осликава круцијалност припреме коже за остваривање ефикасне употребе електричне стимулације. Осим на савлађивање импедансе коже испод поља матричне електроде, значајан део енергије остаје депонован и у кожи испод аноде, али због знатно веће активне површине, импеданса а самим тим и депонована енергија је редукована. Приказ депоноване снаге у ткивима за моделе дат је у табели 2.2.

Табела 2.2. Прорачунати проценат укупне снаге депонован у појединим ткивима за различите математичке моделе који репрезентују граничне вредности импеданси ткива. Снага по јединици запремине је прорачуната за струју стимулације од 10 mA.

Ткиво	Снага [%]	Снага по јединици запремине [W/cm ³]	Снага [%]	Снага по јединици запремине [W/cm ³]
	Модел А1: Кожа = 0.00333 [S/m] Мишићи = 0.23329 [S/m]		Модел Б1: Кожа = 0.00042719 [S/m] Мишићи = 0.23329 [S/m]	
Кожа (Катода)	67.43	0.2933	70.13	0.0370
МТ (Катода)	14.30	0.0109	2.14	0.0007
Мишићи	7.49	2.5E-06	2.88	2.2E-06
Кожа (Анода)	6.01	0.0018	22.51	0.0208
МТ (Анода)	1.68	0.0003	0.80	0.0004
	Модел А2: Кожа = 0.00333 [S/m] Мишићи = 0.09 [S/m]		Модел Б2: Кожа = 0.00042719 [S/m] Мишићи = 0.09 [S/m]	
Кожа (Катода)	61.17	0.3057	67.07	0.0369
МТ (Катода)	12.29	0.0160	2.04	0.0023
Мишићи	16.66	6.2E-06	6.99	5.6E-06
Кожа (Анода)	5.11	0.0017	21.43	0.0138
МТ (Анода)	1.51	0.0004	0.76	0.0004

Дискусија

Нумеричка симулација електричне стимулације је иницијално направљена на основу података доступних из литературе и специјализованих истраживачких база података. У циљу модификације а самим тим и верификације математичког модела урађена су мерења на узорку ткива и лабораторијским животињама. Протокол мерења је био такав да омогући једнозначну идентификацију параметара од интереса и њихову једноставну имплементацију у математичком моделу. На основу урађених мерења дошло се до закључка да до највећих одступања од иницијалних вредности, преузетих из литературе, долази код параметра проводности коже. Варијација проводности коже, у зависности од посматраног узорка, присуства и густине длачица, и припреме коже пре постављања стимулационих електрода, је у опсегу 0,0033-0,00043 [S/m]. Узимајући у обзир апсолутне вредности проводности осталих ткива (0,02-0,2 S/m) и њихове варијабилности ($\pm 50\%$) долазимо до закључка доминантног утицаја коже на ефективност електричне стимулације. Овај параметар осим на укупан удео у импеданси ткива и енергије апсорбоване при електричној стимулацији, утиче и на селективно побуђивање

нерава унутар ткива. Тај ефекат је присутан при граничним вредностима импедансе коже када због знатне разлике између проводности хидрогела и коже долази до дифузионог простирања електричне струје латерално кроз гел пре проласка кроз кожу (слике 2.7. и 2.8. модели Б1 и Б2). Овим ефектом, губи се основна улога матрице као стимулационог медија за циљано нагомилавање јона у ткиву непосредно испод активне електроде, чиме и сам ефекат добија на значају.

Закључак

Ова фаза истраживања укључивала је развој математичког модела за симулацију електричне стимулације, његову модификацију и верификацију на основу *in vitro* и *in vivo* мерења и примену за прорачун локалног депоновања енергије при електричној стимулацији.

Захваљујући генерисаном нумеричком моделу за симулацију електричне стимулације могуће је проучавање локалних ефеката од интереса. Развијени модел се може сматрати алатом за оптимизацију облика нових матричних електрода за примене на различитим деловима тела. Нумеричка анализа омогућује евалуацију и корекцију геометрије електроде и употребљеног хидрогела тако да електрода задржи селективност за читав опсег параметара биолошких ткива, а да при томе не превазиђе сигурносне мере у погледу снаге стимулације и оштећења ткива.

3. Дизајн стимулаторског система базираног на матричним електродама

Адаптирано из рада:

N. M. Malešević, L. Z. P. Maneski, V. Ilić, N. Jorgovanović, G. Bijelić, T. Keller, et al., "A multi-pad electrode based functional electrical stimulation system for restoration of grasp," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 9, p. 66, 2012.

Увод

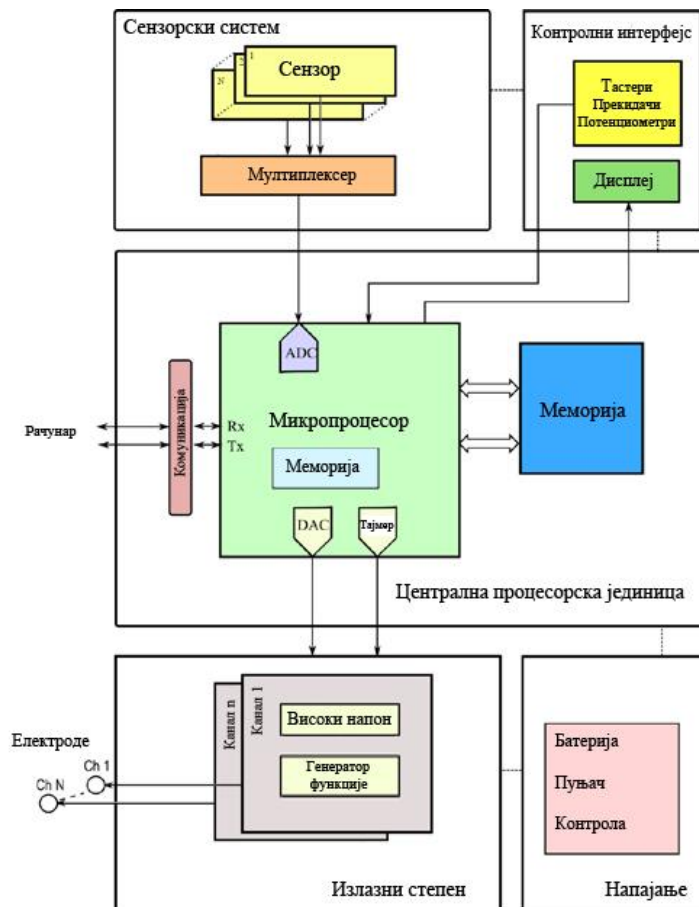
Електронски стимулатори су уређаји намењени генерисању електричног поља на инервационим зонама мишића, у циљу производње вештачке контракције[33]. Уколико је резултат електричне стимулације функционални покрет, као што је асистирано хватање предмета или ход, стимулација добија назив функционална. Почетак функционалне електричне стимулације везује се за Либерсона и 1961. годину [5], када је документован дизајн једног од првих електронских стимулатора прилагођених конкретној функцији, у овом случају корекција падајућег стопала код пацијената са хемиплегијом. Либерсонов стимулатор је пацијентима са оштећеном контролом скочног зглоба, током хода стимулисао перонеални нерв, изазивајући дорзифлексију пацијентовог стопала у фази замаха. Након успеха и демонстрације функционалности електричне стимулације Либерсоновог стимулатора, долази до проширења потенцијалних примена електричне стимулације. Уз развој технике и технологије, електронски стимулатори добијају своју примену за стимулацију већине скелетних мишића пацијената са различитим дијагнозама (хемиплегија, параплегија, тетраплегија, мултипла склероза и друге). Лонг и Маскарели [34] уводе функционалну електричну стимулацију у рехабилитацију хвата, док група из Словеније [35, 36] реализује двоканални систем електричне стимулације за отварање и затварање шаке пацијената са тетраплегијом. Потврдом ефективности функционалне електричне стимулације клиничким студијама започиње и појављивање комерцијалних система који формирају овај сегмент тржишта медицинске опреме [37-42].

Начин примене генерисаног електричног поља се, такође, са развојем технологије прилагођавао захтевима функционалне стимулације. Облик, димензије и позиција електрода, било да је реч о површинским или имплантибилним, пратио је научна сазнања у периоду експанзије примена електричне стимулације. Најједноставнији и најмање инвазиван начин стимулисања, путем површинских електрода позиционираних што ближе инервационе зоне мишића описан је у бројним научним публикацијама [16, 43, 44]. Иако је анализом испитан утицај свих параметара споја електрода-ткиво на процес активације нерава и мишића, сама методологија стимулације се није значајно мењала. У основи електричне стимулације површинским електродама остала је употреба две дискретне електроде, катодe и аноде, задатих димензија, чије је постављање намењено стручним лицима, било да се ради о лекарима специјалистима, терапеутима или обученим пацијентима.

Класична шема конструкције електронског стимулатора је дата на слици 3.1 и подразумева:

- Централну процесорску јединицу задужену за контролу стимулације, интеракцију са корисником, прикупљање и обраду сензорских података и рад са стимулационим шемама у меморији.

- Излазни степен стимулатора задужен за генерисање стимулационих импулса предефинисаних облика на основу команди централне процесорске јединице. Високонапонско напајање излазног степена је најчешће галвански одвојено од остатка електронике.
- Контролни интерфејс који представља скуп управљачких елемената дизајнираних да на једноставан начин омогуће кориснику одабир стимулационих параметара и прикажу статус стимулације.
- Сензорски систем који интегрише мерне јединице префериране за непосредну контролу процеса стимулације.



Слика 3.1 Шема стимулатора, адаптирано из [33].

Ова функционална шема се и даље користи при дизајну стимулатора уз стално модификовање појединих блокова и коришћење савремених технологија. Основни захтев при дизајну електронског стимулатора је сигурност свих корисника система, након чега следи функционалност, једноставност коришћења и ергономија.

Централна процесорска јединица је доживела највеће промене током вишедеценијског развоја система за стимулацију. Од аналогне електронике, преко

дискретних дигиталних компонената, дигиталних процесора до савремених микроконтролера велике процесорске моћи и доступних периферијских модула. Функционалност целог стимулационог система је често искључиво одређена програмом централног процесора. Ово такође омогућује дефинисање различитих функција коришћењем истог система уз модификацију програмског нивоа.

За разлику од централне процесорске јединице, дизајн излазног степена се није значајније мењао. Основна функција електронског кола излазног степена је генерисање прецизно дефинисаних облика стимулационих импулса који могу бити струјно или напонски контролисане форме. Најкоришћенији облици стимулуса су монофазни, бифазни асиметрични и бифазни симетрични импулси. Монофазни импулси, иако најефикаснији у смислу активације неурона, се ретко користе због електролизе електроде и ткива испод аноде услед нагомилавања наелектрисања у дужем временском периоду. Проблем оштећивања ткива током стимулације решава се бифазним импулсима који балансирају концентрације јона у ткиву. Избор симетричних или асиметричних импулса зависи од конструкције система, при чему симетрични импулси дају већи степен контроле параметара. Избор напонски контролисаних стимулуса доприноси већој сигурности система јер струјна густина опада у случају лошег споја електрода-кожа. Основна мана напонских импулса је велика зависност ефекта стимулације од импедансе, што уноси варијабилност у остварене моторне одговоре током дужег коришћења или при свакој примени система. Струјни импулси обезбеђују већу поновљивост моторних одговора на исти стимулус али при лошем контакту између електроде и коже могу довести до велике густине струје у појединим деловима изазивајући оштећење ткива. Излазни степен у себи интегрише и високонапонски извор чији се напон и снага дефинишу у складу са применом. Преглед параметара излазних степена неких од најкоришћенијих стимулатора је дат у следећој табели.

Табела 3.1. Параметри излазних степена комерцијално доступних стимулатора.

	Bionic Glove	Parastep 1	STIWELL med4	Complex Motion	Duo-STIM	UNAFET 8	CEFAR REHAB X4
Излазни степен	Струјно контролисан	Струјно контролисан	Напонски контролисан	Струјно контролисан	Напонски контролисан	Струјно контролисан	Струјно контролисан
Број канала	3	4 или 6	4	4	2	8	4
Модулација	Амплитуда	Амплитуда	Амплитуда / Импулсна ширина	Амплитуда	Амплитуда / Импулсна ширина	Амплитуда / Импулсна ширина	Амплитуда / Импулсна ширина
Импулси	Бифазни	Монофазни или бифазни	Бифазни	Монофазни или бифазни	Бифазни	Бифазни	Бифазни
Амплитуда импулса	25-35 V	до 70 V	100 mA 80 V (1 k Ω)	0-120 mA	до 72 V	0-50 mA (150 V max)	0-120 mA
Импулсна ширина	100-200 μ s	120 или 150 μ s	50 μ s-250 ms	0-16 ms	100-500 μ s	0-1 ms	450 μ s max
Фреквенција стимулације	20-30 Hz	24 Hz	0.1-140 Hz	1-100 Hz	5-50 Hz	5-80 Hz	120 Hz max

Контролни интерфејс омогућава кориснику стимулационог система да подеси све релевантне параметре стимулације. Од комплексности и степена аутономије контролног алгорита зависи и сет параметара доступних кориснику. Код најједноставнијих система, контрола може бити интегрисана у виду пар потенциометара, док код комплекснијих система неопходно је графичко представљање контролабилних параметара. Осим задавања, контролни интерфејс може да врши индикацију тренутног стања и параметара.

Сензорски систем представља компоненту стимулационог система специфично дизајнирану за конкретну употребу стимулатора. Коришћени сензори могу бити једноставни тастери намењени интуитивном иницирању стимулационих протокола, инерцијални, сензори притиска и силе развијени или електрофизиолошки појачавачи дизајнирани да генерисани покрети буду функционалнији.

Процес позиционирања површинских електрода, тако да се добије жељена функција, се и до данас наводи као основна потешкоћа при рутинској употреби система електричне стимулације са површинским електродама. Превазилажење овог недостатка се у последњој деценији решава повећањем броја електрода уз смањивање димензија појединачних активних површина. Независно активирање свих површинских електрода према конвенционалном дизајну стимулационих система, подразумева постојање одвојених високонапонских излазних канала стимулатора, чиме и електронски склоп добија на комплексности. Систем базиран на употреби великог броја електрода, уз употребу класичне парадигме електронског стимулатора резултује гломазним уређајем, велике комплексности и потрошње где би већина стимулационих канала била неактивна већину времена.

У реализацији предложеног система кренуло се од идеје коришћења електрода са више поља у матричној конфигурацији, чиме се желела постићи селективнија активација мишића у поређењу са конвенционалном стимулацијом. Техничка реализација стимулационог система базираног на употреби матричних електрода ће бити описана у овом поглављу.

Метод

При дизајну система за генерисање просторно-временски дистрибуиране стимулације коришћењем мултиплексираних импулса из поворке, омогућена је функционална употреба три хипотезе које се односе на ефекте електричне стимулације:

1. Стимулација различитих моторних јединица једног мишића, или мишића синергиста, преко више поља матричне електроде. Ова хипотезе се ослања на рефракторни период нерва, који након иницијалне активације онемогућује наредне активације у периоду од 5 ms. Генерисањем поворке стимулационих импулса унутар овог периода гарантује да ће се сваки захваћени нерв, односно моторна јединица, активирати само једанпут, што глобално гледано има ефекат исти синхроној активацији истих поља

матричне електроде, односно једнак коришћењу једне виртуелне електроде површине једнаке површини појединачних активних поља. Мишићна сила без трзаја се обезбеђује глобалном фреквенцијом од 20-50 Hz између поворки импулса.

2. Електрична стимулација мишићних јединица са повећаном силом и брзином одзива на стимулусе. Наведена хипотеза изискује узастопне активације истих моторних јединица са периодом у опсегу 5-10 ms. Знајући да се мишићни одзив на спољну побуду понаша као нископропусни филтер, овакав период узастопних активација обезбеђује рапидан пораст мишићне силе. Ефекат стимулације дублетима и триплетима био је предмет бројних истраживања која су показала функционалност таквог алгорита стимулације [45-48]. Као и код прве хипотезе стимулације, мишићна сила без трзаја се обезбеђује глобалном фреквенцијом од 20-50 Hz између поворки импулса.

3. Електрична стимулација са ефектом смањења брзине настанка мишићног замора. Хипотеза смањења мишићног замора просторно-временском дистрибуираном стимулацијом представља централну ставку при дизајну алгорита контроле матричне електроде. Основна премиса ове хипотезе је да је могуће постићи глатку мишићну силу жељене амплитуде уз смањење укупне фреквенције стимулације. Овај ефекат се постиже активирањем појединих стимулационих поља секвенцијално, уз еквидистантни период између узастопних импулса који је количник глобалног периода стимулације и броја стимулационих импулса. На овај начин, са сваким стимулационим импулсом долази до парцијалне активације мишића, док суперпозиција дејстава појединих мишићних јединица формира силу са минималним подрхтавањима [49-51]. Хипотеза нискофреквентне просторно-временски дистрибуиране стимулације допушта значајно смањење фреквенције побуђивања појединачних поља на вредности испод 20 Hz.

Компоненте неопходне за реализацију наведених захтева су описане у даљем тексту.

Матрична електрода

Идеја о стимулационој електроди са великим бројем малих, независних поља је централни елемент овог истраживања. Из проблема ограничене селективности површинских електрода индуковано је истраживање о минималним димензијама и конфигурацији стимулационих електрода. Појам о стимулационој матрици се јавио као потенцијално решење проблема селективности, али уносећи нове потешкоће које се огледају у усложњавању процеса функционалне стимулације великим бројем степена слободе.

Дизајн матричне електроде, приказан у овој тези, настоји да прошири функционалност матричних електрода уз поједностављивање процедуре употребе.

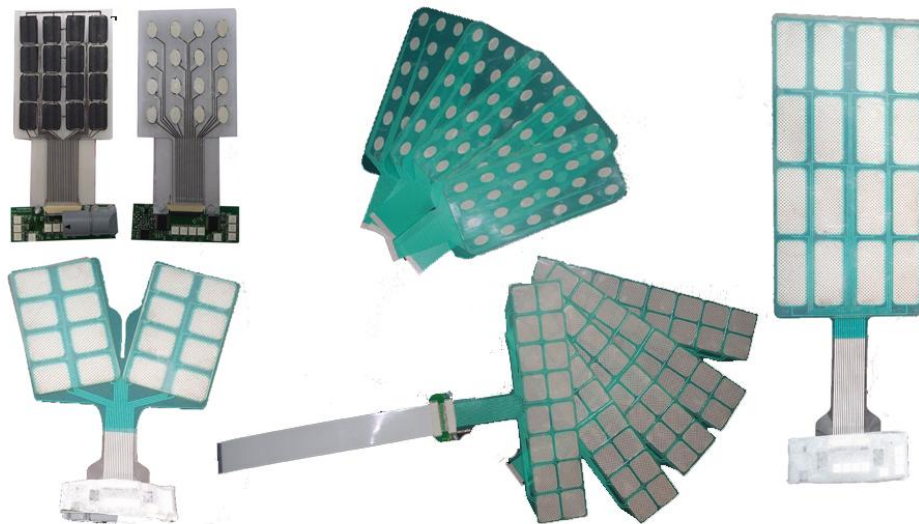
Технолошки процес прављења електрода је описан у радовима наше групе [52-54]. Техником ситоштампе, наноси се слој сребра на 150 μm дебео супстрат од полиестера. Мала дебљина супстрата и наноса сребра омогућује велику флексибилност и дуготрајност електрода направљених овом техником. На крају производног процеса ситоштампе, наноси се слој изолатора којим проводне површине у контакту са ткивом добијају свој коначан облик, обезбеђујући отпорност приступних водова на спољашње утицаје као што је влага или нежељена интеракција. Финални спољашњи облик електроде се производи ласерским сечењем, а перфорацијом или просецањем појединих сегмената матричне електроде може се додатно повећати флексибилност структуре. Наведени технолошки процес омогућује дизајн електрода произвољних димензија, облика, конфигурације и броја поља електроде.

Питање интерфејса између металних, проводних контаката електроде и ткива одређује функционалност електричне стимулације у мери упоредивој са утицајем облика активне површине електроде. Развојем технологије, употреба хидрогела [55], прецизно дефинисаних електричних и механичких особина, постаје општеприхваћена. Утицај параметара гела на ефикасност стимулације разматрана је у више научних публикација [16, 18, 44]. Један од основних разлога стимулације при којој сензација прелази границе индивидуалног комфора је ивични ефекат, који се јавља на границама електрода, резултујући знатно вишим густинама струје од оних на остатку површине електроде. Са друге стране, ивице електрода ограничавају ширење електричног поља, строго дефинишућу активну површину. Користећи резултате наведених истраживања као и резултате нумеричке симулације, направљен је компромис између локализовања електричног поља и непријатности при стимулацији великом густином струје. Употребом једног танког парчета гела, релативно високе импедансе, који прекрива сва поља матричне електроде избегнут је ивични ефекат појединачних поља. Малом дебљином и великом импедансом је ограничено латерално ширење стимулационих струја, уз стварање градијента густине који опада идући од активне површине. На овај начин је значајно повећан комфор при стимулацији малим пољима електрода. Са друге стране, на основу нумеричких прорачуна, добијено је да се активна површина електроде, на овај начин повећава до 40% у случајевима релативно малих стимулационих поља (за већа поља овај проценат је значајно мањи), што је узето у обзир при пројектовању матричне електроде.

Као опција за контролу матричне електроде дизајниран је и посебан сензорски систем за интуитиван одабир активних поља и подешавање амплитуда стимулације на појединачним пољима. Матрица сензора силе, конфигурације и димензија идентичних стимулационој електроди, постављена је директно изнад супстрата стимулационог слоја. Техником ситоштампе и коришћењем истих материјала као код израде стимулационе електроде, направљена је густа мрежа сребрних контаката која чини основу сензорског слоја. Налеганем резистивног материјала осетљивог на примењену силу остварује се

мерна функција сензора која региструје позицију и остварену силу на површини, која кореспондира неком од поља матричне електроде .

Примери електрода израђених за примену на различитим мишићним групама су дати на слици 3.2.



Слика 3.2. Матричне електроде дизајниране за студије ресторације хвата, контролу лакта, корекцију падајућег стопала и снимање електрофизиолошких сигнала (Tecnia Research & Innovation).

Стимулатор

Коришћење матричне електроде за стимулацију изискује пројектовање стимулаторске јединице посебних могућности. Велики број степени слободе, уз могућност динамичке промене стимулационе шеме искључује употребу класичне парадигме дизајна стимулатора, која се базира на принципу независних канала стимулације за сваку электроду. Иако је овакав стимулатор могуће реализовати, техничка комплексност, димензије, потрошња, велики број каблова и мала прилагодљивост на промене у дизајну матричних електрода чине га нефункционалним за клиничку, а посебно кућну примену.

Парадигма електричне стимулације која је примењана при дизајну стимулатора намењеног раду са матричним електродама заснива се на употреби само једног канала стимулације који се мултиплексира на поља матричне електроде. Наиме, стимулација се заснива на генерисању струјних n -лета, поворке импулса, где је за сваки импулс могуће дефинисати трајање, амплитуду и растојање између импулса. Појединачни импулси из поворке импулса генерисани на овај начин се затим дистрибуирају на тачно дефинисана

поља матричне електроде. Ову парадигму стимулације смо назвали просторно-временски дистрибуирана стимулација.

Током развоја направљен је стимулациони систем ИНТФЕС (ИНТелигентна Функционална Електрична Стимулација) за компанију Tecnia, Research and Inovation, Сан Себастиан, Шпанија. Након н година употребе система, направљена је нова редизајнирана серија уређаја.



Слика 3.3. Стимулатори ИНТФЕС верзије 1 (лево) и верзије 2 (десно) (Tecnia Research & Innovation).

Централна процесорска јединица ИНТФЕС стимулатора верзије 1 базирана је на микроконтролеру ATmega1284P (San Jose, California), док је за управљање стимулатором верзије 2 дизајниран двопроесорски систем сачињен од микроконтролера ATmega1284P и ARM Stellaris LM3S9B95 (Texas Instruments, Dallas, Texas). ATmega1284P је 8-битни микроконтролер са 128 килобајта програмабилне флеш меморије чији је процесорски такт подешен на 11 MHz. Од модула који су искоришћени у пројектовању могу се издвојити два I²C модула брзине 400 kHz, 16-то битни тајмери, SPI и UART. Због повећаних захтева, у верзији 2 стимулатора, ARM процесору је додат ARM процесор значајно већег потенцијала процесирања: 32-битна архитектура са 256 килобајта флеш меморије и процесорским тактом од 80 MHz. Дистрибуција управљања је реализована тако да Atmel процесор опслужује процесе генерисања струјних импулса и контролисања прикључених матричних електродама, док ARM процесор врши комуникацију са периферијама стимулатора (аквизициони модули, Bluetooth, CAN и wifi модули, дисплеј, меморијска картица), одржава комуникацију са спољним уређајима и контролише извршавање унетих стимулационих протокола у реалном времену.

Напајање стимулатора је батеријско, а због веће ефикасности DC/DC конвертора за излазни степен стимулатора, две пуњиве Li-ion батерије са по 750 mAh везане су на ред. Јадан од основних пројектних захтева везаних за безбедност уређаја захтевао је потпуно галванско раздвајање стимулационог степена и електронских кола која долазе у контакт са корисником система. Галванска изолација је направљена тако да једно напајање имају процесор и високонапонски степен а мултиплексерска јединица и сензори друго. Таквим дизајном, при квару или неправилном коришћењу, модули који потенцијално могу да дођу у контакт са корисником неће моћи да затворе струјно коло са високонапонским извором, што би могло довести до јаког бола или озбиљнијих последица.

Излазни степен стимулатора је задужен за генерисање бифазних симетричних струјних импулса. Електронско коло намењено овој функцији је реализовано у форми Ха-моста, амплитуду импулса генерише 8-битни D/A конвертор а трајање директног и компензационог импулса један 16-битни тајмер микроконтролера. Да би направио струјне импулсе амплитуда у прописаном опсегу, у зависности од импедансе ткива, излазни степен регулише напон стимулације до максималних 94 V.

Уз минимизацију броја стимулационих канала, смањен је и број жица између стимулаторске јединице и матричних електрода дизајном мултиплексерске јединице на самом конектору матричне електроде. Мултиплексерска јединица представља један од најважнијих елемената стимулаторског система. Основни електронски елементи мултиплексерске јединице су декодер команди централне процесорске јединице на стимулатору и електронски прекидачи који пропуштају високонапонски стимулациони импулс на једно од поља матричне електроде. Команде које мултиплексерска јединица добија од централног процесора на стимулатору се преносе серијским протоколом (I²C код верзије 1 система и RS485 код верзије 2), чиме је комуникација сведена на 2 жице. Примљене команде декодирају се адресабилним порт експандером PCA3670 (верзија 1) односно микроконтролером ARM STM32F103RB (верзија 2). Након декодирања поруке са адресом поља за следећи импулс унутар n-лета, декодер команди активира кореспондирајући електрични прекидач, који је реализован употребом опто-релеја ASSR-4110. Времена отварања, односно затварања електронских прекидача су мања од 0,5 ms, што омогућује генерисање n-лета са импулсима међусобно раздвојеним периодом већим од 0,5 ms. При дефинисању алгоритма функционисања стимулаторског система ИНТФЕС минимални период између узастопних импулса је ограничен на 1 ms. Верзија 2 мултиплексерске јединице укључује и инерцијални сензор са 6 степени слободe: троосни акцелерометар и троосни жироскоп. Наведено проширење уведено као супституција спољних сензора позиционираних у близини мултиплексерских јединица, као што је сензор на потколелу, где је такође постављен мултиплексер перонеалне електроде.

Основа комплексне интеграције система за контролу матричне електроде са корисничким графичким интерфејсом и комплементарним системима у рехабилитацији је могућност повезивања стимулатора и других уређаја. Најбезбеднији начин повезивања два

уређаја при којој се избегава појава кратких спојева и изолација од мрежног напона је путем бежичне комуникације. Један од најраспрострањенијих протокола бежичне комуникације већине уређаја је Bluetooth који је интегрисан и у ИНТФЕС стимулациони систем. Bluetooth протокол омогућује безбедно повезивање између 2 уређаја на релативно малим растојањима. При одабиру бежичног протокола ИНТФЕС стимулатора испоштовани су функционални захтеви који се односе на количину информација, кашњење и поузданост комуникације. Дефинисањем функционалности стимулатора ишло се ка дистрибуираној шеми управљања при којој се процесору стимулатора поверавају процеси са критичним временским условима док уређаји повезани са стимулатором бежичним протоколом контролишу и задају параметре стимулације и иницирају предефинисане стимулационе протоколе који се извршавају у програму стимулатора. Хијерархијска расподела управљања не захтева велике и честе протоке података и наредби, нити неопходност управљања у реалном времену, стога ограничења Bluetooth протокола задовољавају пројектне захтеве. Бежична комуникација омогућује и пренос релевантних података са стимулатора, укључујући податке са сензора и статус стимулације током извршавања протокола, тако да повезани уређај постаје складиште података. Једна од додатних функционалности система је и платформа за телерехабилитацију реализована у виду апликације на рачунару, која након прикупљања параметара стимулације и управљачких сигнала са стимулатора, ажурира вредности на серверу. Подацима је могуће приступити уз адекватна подешавања, а промене начињене са удаљене локације се директно примењују на статус стимулатора.

Повезивањем путем бежичног протокола рачунарска апликација постаје интегрални део ИНТФЕС система. Предност употребе рачунарских ресурса се огледа у:

1. Значајној процесорској снази: Рачунарска апликација користи савремене процесоре опште намене.

2. Великом и централизованом меморијском простору: Апликација користи сву расположиву меморију рачунара и предефинисани простор на мрежи коме приступа путем стандардне интернет конекције. При коришћењу већег броја стимулатора у терапији или студији, погодно је да се персонализовани параметри чувају у централној меморији, не у меморији стимулатора, и да се на почетку третмана проследе као параметри стимулатору.

3. Напредним функцијама за процесирање: Виши програмски језици и алати могу се укључивати у алгоритме и функције рачунарске апликације. Један од најраспрострањенијих математичких алата за једноставно прављење алгоритама (Matlab) је тако укључен у протокол оптимизације стимулационих параметара. Реализација сличног алгорита у програму микроконтролера би захтевала опсежан програмерски рад, а свака модификација велики додатни поступак.

4. Повезивање са мрежним базама података и уређајима путем мрежног протокола: Коришћењем ресурса матичног рачунара и мрежних протокола реализује се функционалност телерехабилитације што подразумева активно праћење и процену рехабилитационих третмана од стране медицинског стручњака или обученог професионалца.

5. Графичко окружење: Употребом специјализованих алата намењених персоналним рачунарима (нпр. LabView) креирање и модификација адекватног корисничког окружења се реализује брзо и једноставно.

6. Повезивање са спољним уређајима путем стандардних рачунарских интерфејса: Велики број доступних уређаја је дизајниран тако да користи неки од рачунарских протокола за шта су развијени одговарајући драјвери. Употребом апликације на рачунару интеграција оваквих компоненти се реализује на једноставан начин, док би успостављање комуникације са стимулатором захтевало на првом месту отвореност комуникационог протокола за повезивање са новим типом уређаја, а затим релативно велики временски период за имплементацију таквог протокола у фирмвер контролера стимулатора.

Основна рачунарска апликација намењена иницирању оптимизационог протокола стимулације, прикупљању и складиштењу података са сензора, рачунању оптималних стимулационих параметара на основу снимљених података и дефинисање и иницирање функционалних протокола направљена је у програмском окружењу LabView, уз интеграцију са Matlab функцијама унутар оптимизационог алгорита.

Интеграцијом сензора у оквир система постигнут је ефекат управљања неуралном протезом са повратним информацијама о ефикасности стимулационе шеме. Сензори најпогоднији за дуготрајно коришћење и постављање, са робусним и поновљивим сигнаlima су инерцијални сензори направљени у МЕМС технологији. Укључивањем мреже минијатурних сензора, од којих сваки квантификује трајекторију појединачних сегмената тела направљен је подсистем за процену покрета услед деловања алгорита управљања. Прва верзија ИНТФЕС стимулатора се искључиво ослањала на постојање аналогних улаза којима су очитаване вредности прикључених сензора. Шест улаза на стимулатору је довољно да интегрише сензоре са по једним степеном слободe позиционираним на прстима и зглобу шаке (за контролу хвата) или два сензора са по три степена слободe позиционираним на потколелу и стопалу паретичне ноге пацијента (за контролу скочног зглоба). Тип и позиција сензора је одређена функционалном применом електричне стимулације и осим описаних инерцијалних сензора може да укључи и сензоре притиска, даљине, савијања, угла, електрофизиолошке појачаваче или било које друге адекватне сензоре са аналогним излазима.

Шест улазних канала и интерфејс са жицама представљали су ограничење у погледу употребе комплекснијих алгорита управљања, једноставности и модуларности

система за електричну стимулацију. Проширење могућности сензорског система у верзији 2 ИНТФЕС стимулатора је направљено интеграцијом бежичног ZigBee модула који је омогућио рад са знатно већим бројем аутономних сензорских јединица. Постављање прикључених сензора је такође унапређено овом модификацијом. Бежичне сензорске јединице се базирају на истим бежичним модулима уграђеним у стимулатор чиме се поједностављује програмирање бежичног протокола између сензора и стимулатора. За потребе стимулације хвата развијен је бежични сензорски систем који чине 5 акцелерометара, бежични модул, батерија и контролор пуњења батерије. Прикључени акцелерометри су постављени на све прсте осим малог и шаку. За потребе евалуације покрета шаке при електричној стимулацији искоришћена је само по једна оса акцелерометра, оса сензора управна на осу ротације прстију и шаке. Подаци са сензора се дигитализују на самом модулу, након чега се уз додавање контролних података шаљу процесорској јединици стимулатора или рачунару у зависности од тога где се извршава алгоритам управљања параметрима стимулације. У случају неуралне протезе за контролу скочног зглоба код пацијената са падајућим стопалом, систем укључује више бежичних јединица, сваку са по 6 степени слободе, што је омогућено уграђеном инерцијалном јединицом (троосни акцелерометар и троосни жироскоп). Позиционирањем инерцијалних јединица на сегменте здраве и паретичне ноге остварује се детаљно праћење трајекторије хода, неопходно за правилну синхронизацију стимулације са фазама хода и процену ефикасности стимулационе шеме.

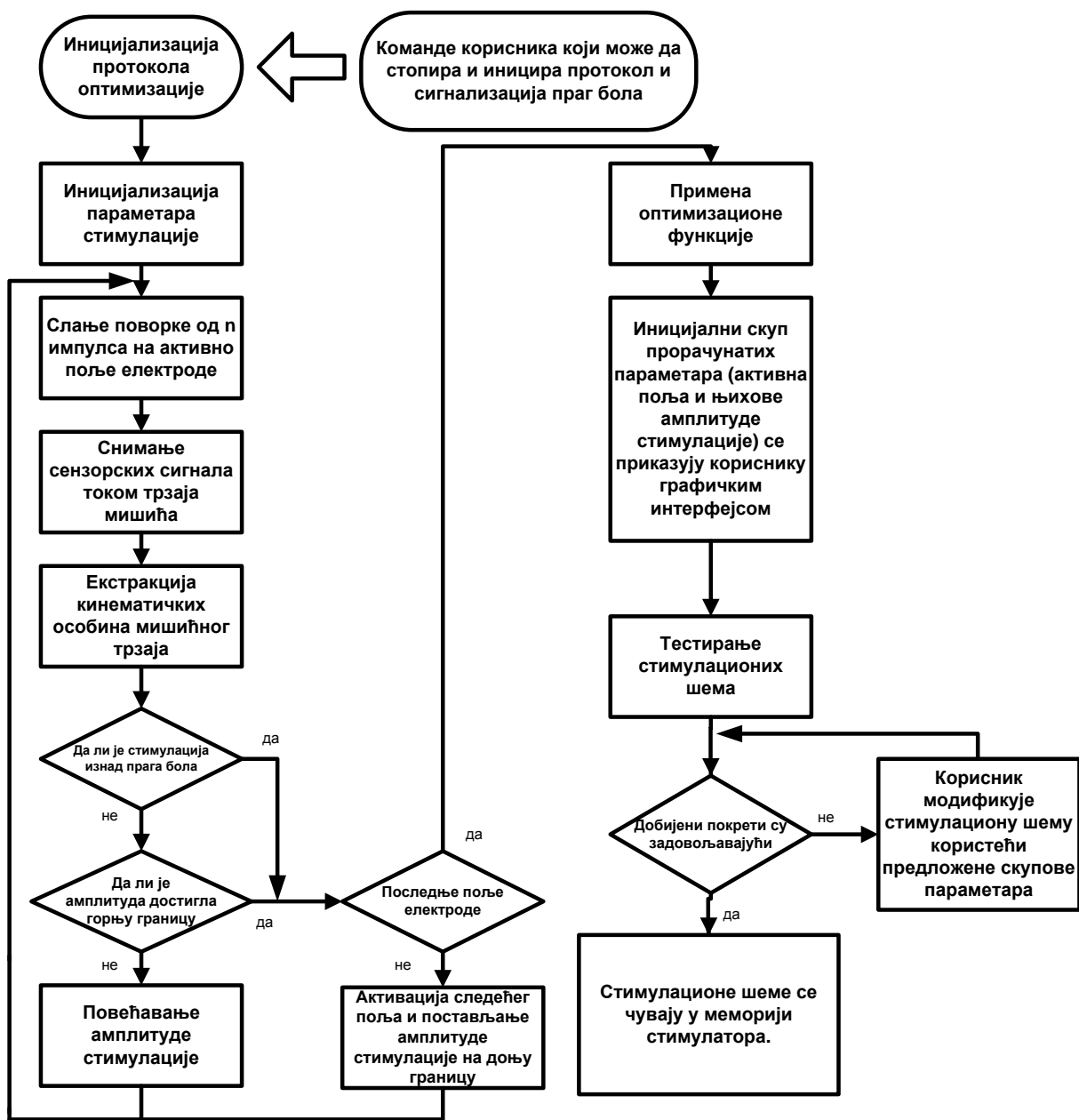
Функционалности стимулатора

За функционалност стимулационог система задужена су два основна алгоритма:

1. Алгоритам за оптимизацију стимулационих шема
2. Алгоритам за динамичку промену стимулационих шема при функционалној употреби електричне стимулације

Алгоритам за оптимизацију стимулационих шема је аутоматизовани протокол који као резултат има скуп поља матричне електроде и амплитуда струјних импулса дефинисаних за појединачна поља, тако да примена наведених параметара стимулације генерише жељени покрет. Алгоритам за оптимизацију је у основи свих примена система базираних на употреби матричне електроде (контрола шаке, подлактице, скочног зглоба и др.).

У основи овог алагоритма је тестирање одговора неуро-мишићног система на спољашњу струјну побуду. Протокол оптимизације стимулационих шема се односи на прављење функције преноса између забележених трајекторија зглобова од интереса и стимулационих параметара, након чега оптимизациона функција рангира параметре и даје предлог комбинације поља за остваривање жељених покрета. Дијаграм тока протокола је дат на слици 3.4.

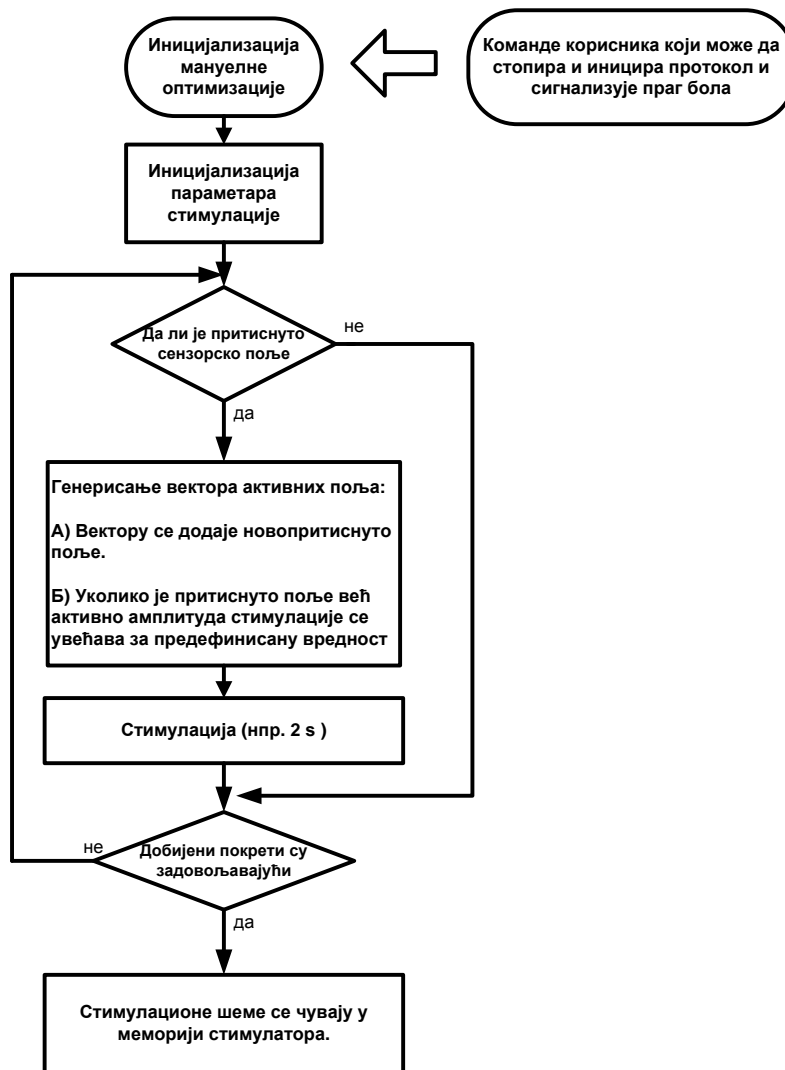


Слика 3.4. Дијаграм тока протокола аутоматизованог одабира стимулационих шема.

Електронски систем шаље кратке стимулационе поворке, које чине 1-7 идентичних импулса, секвенцијално на свако од поља матричне електроде. При томе, алгоритам предвиђа слање и више узастопних поворки импулса на исто поље електроде са тим што свака поворка садржи импулсе веће амплитуде у односу на претходну. Опсег и корак повећавања амплитуда се дефинишу у корисничкој апликацији. Ефекат примене малог броја стимулуса је мишићни трзај. Амплитуда и убрзање трзајем генерисаног покрета су директно пропорционалне снази покрета при континуалној стимулацији [56], при чему

користећи се мишићним трзајима могуће је тестирати знатно већи број параметара стимулације за исти временски период. Период између два импулса унутар поворке је 25 ms, а покрет који се састоји из елонгације услед стимулације и повратка у равнотежни положај траје мање од 0,5 s. Трајање и трајекторија покрета зглоба зависи од броја стимулационих импулса и механичких особина зглоба чији покрет се генерише.

Алтернатива аутоматском одабиру оптималне шеме стимулације је мануелно подешавање датих параметара путем сензорног слоја саме електроде. Ова опција је првенствено намењена искусним лекарима и терапеутима. Алгоритам овог поступка је дат на слици 3.5. при чему, уколико је детектована активација више поља, стимулатор генерише дистрибуирану стимулацију са предефинисаним периодом између активације два поља у једном n-лету. Након завршетка мануелне оптимизације могуће је запамтити одабрану шему у меморији стимулатора или рачунарске апликације.



Слика 3.5. Дијаграм тока протокола мануелног одабира стимулационих шема.

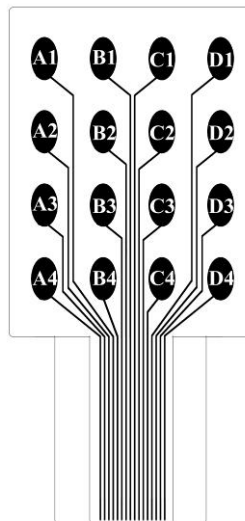
Резултати

Дизајн матричних електрода праћен је мерењима која су замишљена тако да опишу селективност нове серије електрода. Селективност се може проценити кроз импедансе електроде при протоку струје кроз слој гела у трансферзалном односно латералном правцу. Са повећањем латералне импедансе у односу на импедансу директно испод проводне површине електроде смањује се ширење електричног поља при стимулацији, а самим тим постиже се ефекат локализације електричне стимулације. У овом поглављу биће дати резултати мерења коришћењем матричне електроде са слике.

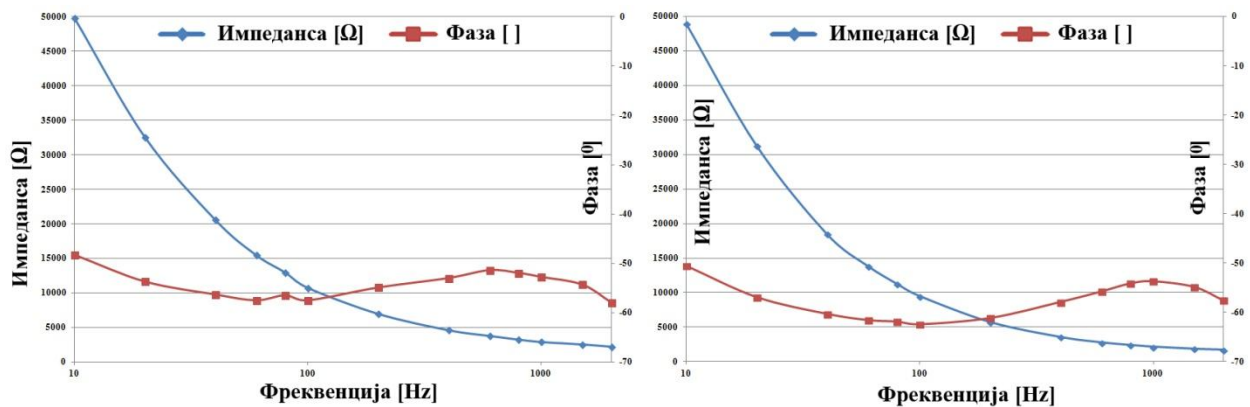
Мерење импеданси које потичу од конфигурације електроде и употребљеног гела урађена су коришћењем уређаја за мерење импедансе HP LCR Meter 4263 који даје модуо и фазу импедансе. Током мерења направљена је структура сачињена од две идентичне електроде и једног парчета гела, тако да су обе електроде, једна наспрам друге, залепљене на гел. Сва поља електроде су изведена на контакте којима се може приступити уређајем за мерење. Протокол је укључивао мерење импеданси између парова поља наспрамних електрода и поља на истој електроди. Сва мерења су вршена синусним напонским сигналом фреквенција 100 Hz, 1 kHz, 10 kHz, 100 kHz и амплитуда 20 mV, 100 mV, 500 mV и 1 V. Резултати за електроду са овалним пољима и гел AG702 су дати у табели 3.2.

Табела 3.2. Импедансе електроде са гелом за различите конфигурације мерних места.

A2-A2				A1-A3				A2-A3				B1-A3				A1-A2 са исте страна			
	f	Z [Ω]	°		f	Z [Ω]	°		f	Z [Ω]	°		f	Z [Ω]	°		f	Z [Ω]	°
20 mV	100 Hz	950	-58	20 mV	100 Hz	9000		20 mV	100 Hz	8000		20 mV	100 Hz	9000		20 mV	100 Hz	14000	-30
	1 kHz	290	-20		1 kHz	8200	-10		1 kHz	6500	-7		1 kHz	8600	-10		1 kHz	7500	-10
	10 kHz	250	-3.5		10 kHz	6900	-6		10 kHz	6000	-3		10 kHz	7400	-5		10 kHz	6300	-5.5
	100 kHz	247	-1		100 kHz	6200	-8		100 kHz	5600	-6		100 kHz	6700	-8		100 kHz	5700	-12
100 mV	100 Hz	850	-57	100 mV	100 Hz	12500	-20	100 mV	100 Hz	8500	-15	100 mV	100 Hz	11000	-14	100 mV	100 Hz	10500	-15
	1 kHz	290	-22		1 kHz	8300	-10		1 kHz	6700	-7		1 kHz	8600	-9.5		1 kHz	7500	-10
	10 kHz	247	-4		10 kHz	6900	-6		10 kHz	6000	-3.5		10 kHz	7400	-5		10 kHz	6400	-5.5
	100 kHz	242	-1		100 kHz	6200	-11		100 kHz	5600	-7		100 kHz	6700	-8		100 kHz	5700	-11
500 mV	100 Hz	670	-45	500 mV	100 Hz	11500	-19	500 mV	100 Hz	8500	-15.5	500 mV	100 Hz	11000	-15	500 mV	100 Hz	10000	-14
	1 kHz	318	-24		1 kHz	8200	-10		1 kHz	6600	-7		1 kHz	8500	-9		1 kHz	7400	-10
	10 kHz	254	-5.7		10 kHz	6900	-6		10 kHz	6000	-3.6		10 kHz	7400	-5		10 kHz	6400	-5
	100 kHz	245	-1.5		100 kHz	6200	-13		100 kHz	5600	-9.3		100 kHz	6700	-8.3		100 kHz	5700	-13
1 V	100 Hz	470	-34	1 V	100 Hz	11000	-18	1 V	100 Hz	8200	-14	1 V	100 Hz	11000	-16	1 V	100 Hz	9800	-17.5
	1 kHz	286	-16.8		1 kHz	7900	-10		1 kHz	6500	-6.7		1 kHz	8400	-9		1 kHz	7300	-9.4
	10 kHz	250	-3.8		10 kHz	6900	-5.3		10 kHz	6000	-3.4		10 kHz	7350	-4.6		10 kHz	6400	-5.1
	100 kHz	244	-1		100 kHz	6200	-13		100 kHz	5600	-9		100 kHz	6700	-8.9		100 kHz	5800	-13

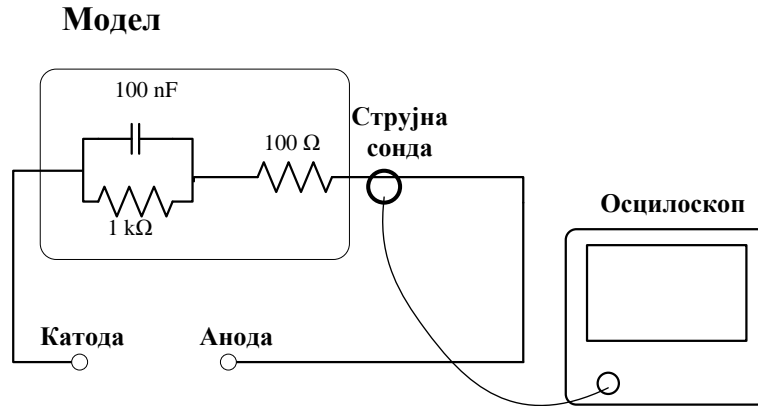


Осим мерења импеданси електрода које потичу од конфигурације поља електроде и особина гела, урађена су и мерења у условима сличним онима при функционалној употреби стимулације. Овај протокол је подразумевао позиционирање матричне електроде на подлактици као при стимулацији мишића флексора шаке док је друга електрода, анода, постављена на зглобу испитаника. Мерење је спроведено коришћењем система за мерење импедансе сачињеног од рачунарске апликације, аквизиционе картице и извора синусоидалног напона. Резултат мерења је табела која садржи фреквенцију извора на којој је мерена импеданса, модуо и фазу импедансе. Импеданса је бележена између појединачних поља електроде и аноде, чиме се укључују доприноси електронског кола, проводних контаката електроде, гела матричне електроде, ткива и конвенционалне електроде која има улогу аноде. Приказ импеданси неких од поља је дат на слици 3.6.

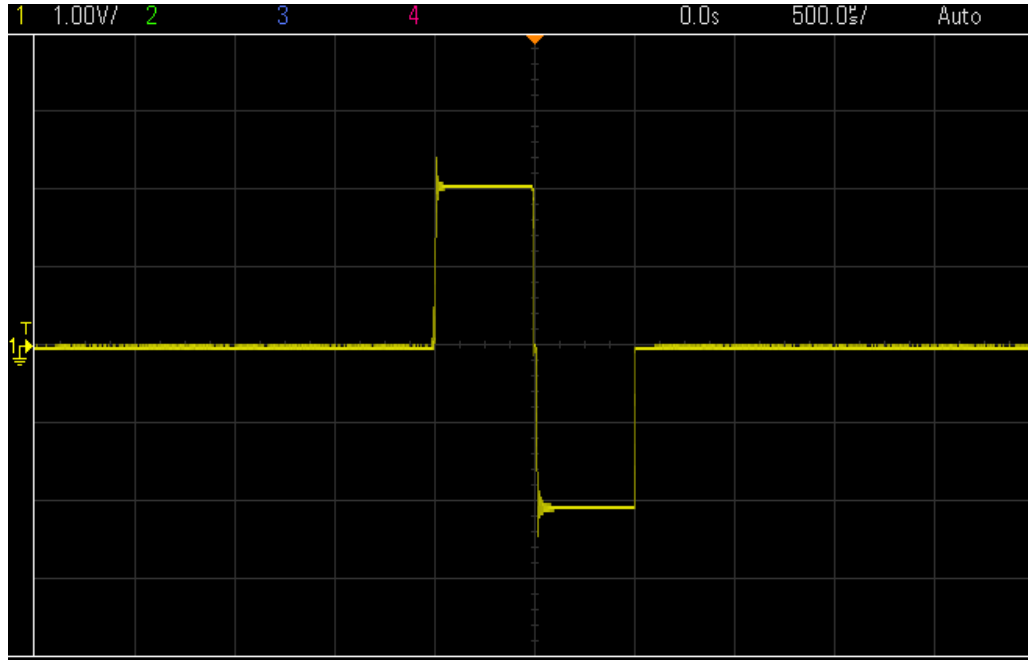


Слика 3.6. Импедансе поља А2 (лево) и Б4 (десно) матричне електроде у конфигурацији за стимулацију мишића подлактице. Плавом бојом је приказан модуо импедансе а црвеном фаза.

Тестирање излазног степена стимулатора урађено је на еквивалентном моделу електричних особина коже. Параметри модела узети су из литературе, а протокол мерења приказан је на слици 3.7.

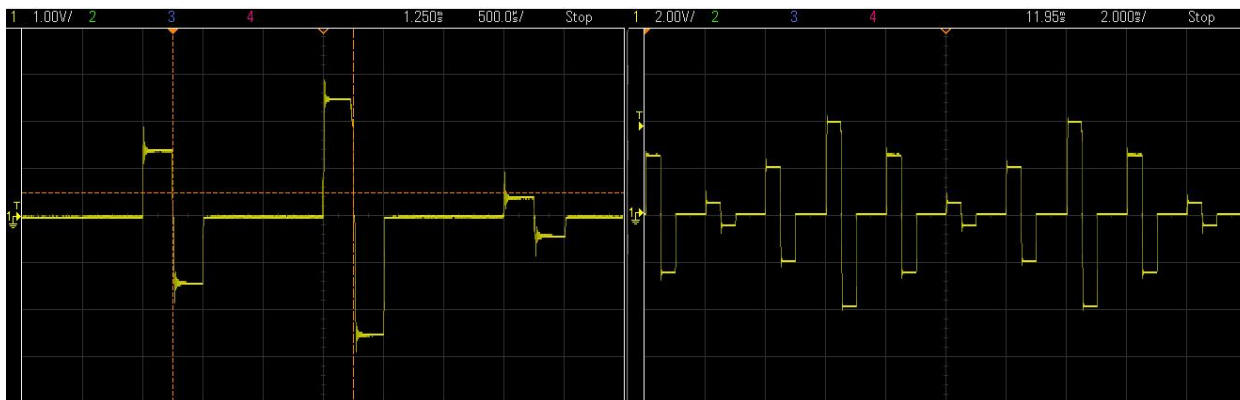


Слика 3.7. Протокол мерења струјних импулса. Излазни степен стимулатора прикључен је на катоду и аноду струјног кола.



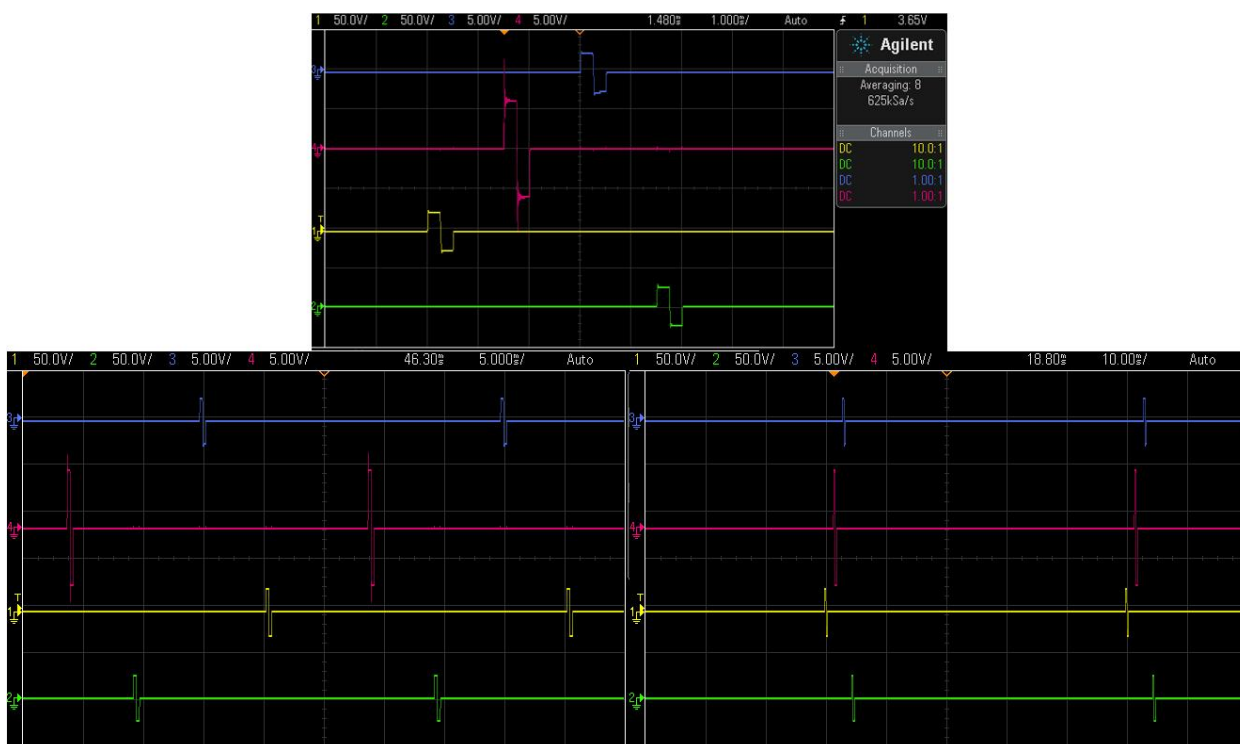
Слика 3.8. Стимулациони импулс амплитуде 2 mA и трајања 500 μ s. Прескок задате вредности струје на узлазnoj и силазноj ивици је последица оптимизације трајања транзијентног периода импулса.

Бифазни симетрични струјни сигнал генерисан излазним степеном стимулатора приказан је на слици 3.8. Парадигма просторно-временске стимулације заснива се на генерисању поворке импулса који се мултиплексирају на дефинисана поља матричне електроде, при чему је могуће је независно одредити амплитуду сваком од импулса у поворци. Приказ генерисаних импулса излазног степена током просторно-временски дистрибуиране стимулације дат је на слици 3.9.



Слика 3.9. Приказ поворки импулса генерисаних за активацију поља електроде.

Тестирање процеса мултиплексирања је урађено одабиром 4 поља електроде на која су везана еквивалентна кола као у случају тестирања излазног степена стимулатора. Четири канала осцилоскопа су затим пратила процес мултиплексирања, слика 3.10.



Слика 3.10. Приказ дистрибуирања генерисаних стимулационих импулса на 4 поља матричне електроде (горе). Променом паузе између узастопних импулса постиже се ефекат повећане силе (доле десно) или повећане отпорности мишића на замор (доле лево).

Дискусија

У овом поглављу описани су дизајн и реализација система за електричну стимулацију намењеног ефикасном раду са матричним електродама. Основа истраживања је развој матричних електрода тако да омогуће селективну активацију неуро-мишићног система уз услов поузданости и робусности током примене. Развијени технолошки поступак и употреба адекватних материјала допринела је технолошком унапређењу матричних електрода, и повећању потенцијала за њихову ширу примену. Коришћење једног парчета гела релативно високе импедансе који прекрива сва поља електроде допринео је већем комфору стимулације, док на основу мерења импедансе можемо закључити да селективност није редукована.

Електронски систем, чији централни део чини стимулатор, дизајниран је тако да пружи велике могућности за интеграцију чинећи га модуларним. Жични и бежични комуникациони протоколи допуштају додавање управљачких или сензорских компоненти. Дистрибуираним управљањем минимизовано је оптерећење процесорске јединице стимулатора, а миграцијом мултиплексера стимулационих импулса на конектор електроде направљена је велика уштеда у броју излазних канала стимулатора и жица између стимулаторске јединице и матричних електрода. Резултати тестирања потврдили су да систем за електричну стимулацију испуњава све пројектне захтеве.

Функционалне новине имплементирани у ИНТФЕС систем за електричну стимулацију су:

1. Могућност селективне активације поља матричне електроде, а тиме и неуро-моторних структура у ткиву
2. Могућност генерисања просторно-временске дистрибуиране стимулације
3. Могућност интеграције великог броја различитих сензора као повратне спреге у контроли електричне стимулације
4. Могућност динамичке модификације стимулационе шеме у сладу са протоколом

4. Просторно-временска дистрибуирана електрична стимулација: Метода за смањење замора мишића

Адаптирано из радова:

N. Malešević, L. Popović, L. Schwirtlich and D.B. Popovic, Distributed low-frequency functionalelectrical stimulation delays muscle fatigue compared to conventional stimulation, *Muscle and Nerve*, pp. 42(4): 556-562, 2010.

L. Z. Popović Maneski, **N. M. Malešević**, A. M. Savić, T. Keller, and D. B. Popović, Surface distributed low-frequency asynchronous stimulation (sDLFAS) delays fatigue of stimulated muscles, *Muscle & Nerve*, pp. 48(6): 930-937, 2013.

Увод

Једна од највећих препрека у масовном прихватању и коришћењу Функционалне електричне стимулације је релативно брз замор стимулираних мишића у поређењу са вољном контракцијом тих мишића истом силом. Замор мишића представља смањење максималне силе коју мишић може да генерише што може да утиче на извршење моторног задатка у коме тај мишић учествује. Основни разлог за настајање мишићног замора је потрошња извора енергије непосредно доступних метаболизму мишићних ћелија односно мишићних влакана. Мишићна влакна, која су основни градивни елементи мишића, могу се, на основу својих карактеристика, поделити на две велике групе, мишићна влакна типа I и влакна типа II. Мишићна влакна типа I се одликују спором и релативно слабом силом коју генеришу након побуде, инервисани су танким неуронима, док им велика густина капилара и митохондрија омогућује да енергију за вишечасовни рад добијају из аеробних процеса трошећи триглицериде. Насупрот њима, мишићна влакна типа II веома брзо постижу контракцију релативно јаке силе, побуђују их неурони великог пречника, а енергију добијају користећи гликоген, креатин и АТП у анаеробним процесима.

Током вољне контракције мишића, прво долази до асинхроне активације мишићних влакана типа I ниском учестаношћу ексцитовања појединачних влакана. При захтеву за већом укупном силом мишића почиње активација и влакана типа II при чему број активираних влакана расте са повећањем силе. Такође, у циљу повећања силе долази и до повећања учестаности активације појединачних мишићних влакана. Без обзира на број ексцитованих влакана њихова активација је асинхрона, где укупна сила нема подрхтавања услед неуједначеног броја активних влакана током времена.

При електричној стимулацији је овај принцип независног управљања појединачним влакнима нарушен [57, 58]. Спољним деловањем на нерве путем уношења јона, није могуће циљано деполарисати појединачне мембране неурона унутар снопа, већ се селекција неурона унутар снопа дешава на основу количине унетог наелектрисања и пречника неурона, тј. површине неурона изложене промени међућелијске концентрације јона. Довођењем негативно наелектрисаних јона до површине нерва, неурони највећег пречника ће први генерисати акциони потенцијал. Повећањем количине јона унетих у зону нерва број активираних неурона, а са тиме и укупна сила, расте до тренутка кад су сви деполарисани. Спољним деловањем на активност нерава сви захваћени нерви се ексцитују синхронно постижући ефекат оштрог мишићног трзаја.

Када упоредимо механизаме вољне и индукване контракције мишића долазимо до закључка да су два основна принципа активирања мишићних влакана различита:

1. Приликом вољне контракције прво се активирају влакна отпорнија на замор док са повећањем силе долази до активирања снажнијих влакана склоних брзом замарању, док

се код електричне стимулације прво активирају бржа и јача влакна док са повећањем интензитета стимулуса долази до активације свих захваћених влакана.

2. Током вољне контракције активација мишићних влакана је асинхрона а учестаност ексцитације појединачних влакана је независна, док електричном стимулацијом долази до истовремене контракције свих обухваћених влакана.

У циљу генерисања покрета који је што приближнији нормалном покрету, неопходно је произвести електричне стимулусе који што ближе опонашају природне механизме контракције мишића. Методологија којом је показано да је могуће продужити контракције мишића ослања се на имплантирање електрода на различите моторне нерве истог мишића [59-63]. На овај начин постиже се ефекат селективне стимулације делова мишића асинхроно, нижом фреквенцијом од оне неопходне за уједначену контракцију при синхроној стимулацији. Због ограничења у виду мале селективности површинске стимулације овај принцип није употребљен на неком од комерцијалних или истраживачких система базираних на површинској стимулацији. Развојем матричних електрода постало је могуће методе намењене за имплантибилну, циљану електричну стимулацију користити и у неинвазивним системима.

У истраживању мишићног замора насталог као последица електричне стимулације испитана је могућност имплементације алгорита стимулације способног да умањи ефекат брзог настанка замора услед нефизиолошког активирања мишићних влакана. Основа овог алгорита је просторно-временски дистрибуирана електрична стимулација. Под овим појмом се подразумева слање електричних импулса на различита поља матричне електроде у различитим временским тренуцима. Ефикасност наведене методологије стимулације евалуиран је на примеру замора квадрицепса и мишића одговорних за флексију прстију [49, 50, 64]. Избор ових мишића је начињен са циљем провере делотворности дистрибуиране стимулације на замор великих и малих мишића.

Метод

Мерење на квадрицепсу

Субјекти

Почетно истраживање ефеката електричне стимулације на замор мишића је спроведено на пацијентима са параплегијом, ASIA скала А (комплетна лезија) из више разлога:

- Искључивање доприноса вољне контракције мишића контракцији услед електричне стимулације
- Тестирање хипотезе на мишићима делимично атрофираним након повреде

- Тестирање појављивања мишићног спазма током стимулације и након третмана електричном стимулацијом

У мерењу замора квардицепса је учествовало 6 пацијената, од којих 5 пацијената са параплегијом и један са квадриплегијом. Сви пацијенти су упознати са протоколом мерења и потписали су пристанак за учествовање у студији.

Табела 4.1. Демографски подаци пацијената укључених у студију замора мишића квадрицепса.

Субјект	Године старости	Пол	Ниво повреде	ASIA	Време након повреде кичме (месеци)	Пацијент узима лекове против спастицитета
1	56	М	T9/T10	A	9	Да
2	34	М	T11/T12	A	7	Не
3	22	М	T7/T8	A	6	Не
4	28	М	C6/C7	A	9	Не
5	48	Ж	T9/T10	A	5	Не
6	40	Ж	T5/T6	A	7	Не

Протокол мерења је укључивао стимулацију квадрицепса пацијената при чему је вршено поређење између активације мишића коришћењем једне велике катодe постављене преко мишића, и коришћењем четири мање електроде распоређене преко различитих делова мишића.

Апаратура

Током мерења пацијенти су били смештени у посебну столицу намењену мерењу изометричне силе потколенице пацијента (слика 4.1). Коришћењем појаса постављених око струка и натколенице осигуран је стабилан положај пацијента, док је потколеница причвршћена на сам претварач силе (Lebow 3397). Мерења на левој или десној ноzi су извршена премештањем претварача силе и имобилисањем одговарајуће натколенице пацијента. Аналогни сигнал са претварача силе је дигитализован путем А/Д конвертора РСМСИ6062 (National Instruments, Austin, TX). Приказ тренутне вредности силе и снимање података је реализовано у програмском пакету Matlab-у (MathWorks R2006b). На основу максималне вредности силе генерисане на потколеници, прорачунат је услов завршетка стимулације који је био дефинисан као 70% максималне вредности. За стимулацију мишића искоришћени су четворо-канални програмабилни електрични стимулатор UNA-FET (Una Sistemi, Београд, Србија) способни да произведу струјне импулсе амплитуде до 125 mA. Узимајући у обзир импедансу између стимулационих електрода, амплитуду струјних импулса је могуће повећавати све до напонског ограничења од 250 V. Трајање стимулационих импулса је постављено на 500 μ s.



Слика 4.1. Поставка мерења мишићног замора квадрицепса.

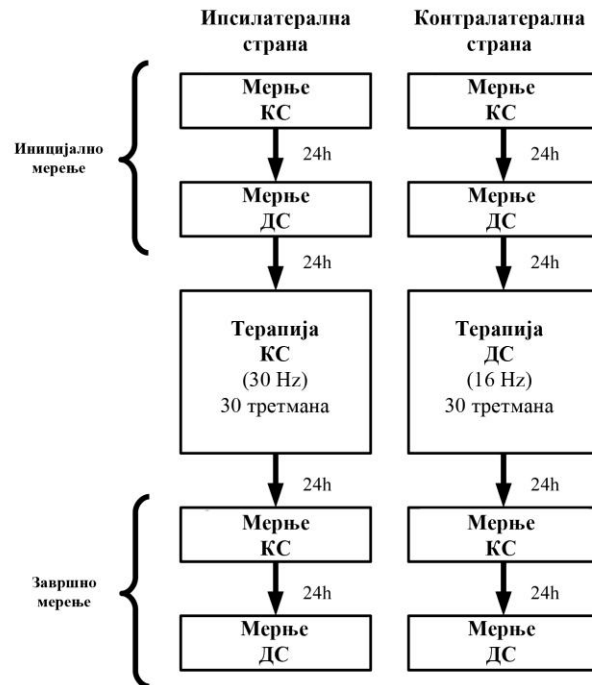
Протокол

Током испитивања парадигме о просторно-временској дистрибуираној стимулацији и њеном утицају на замор мишића квадрицепса, дефинисана су два клиничка протокола:

- Тестирање брзине настанка мишићног замора током конвенционалне и просторно-временски дистрибуиране електричне стимулације квадрицепса. Осим тестирања замора мишића, испитана је и могућност генерисања мишићне силе без подрхтавања, на ниским учестаностима стимулације.

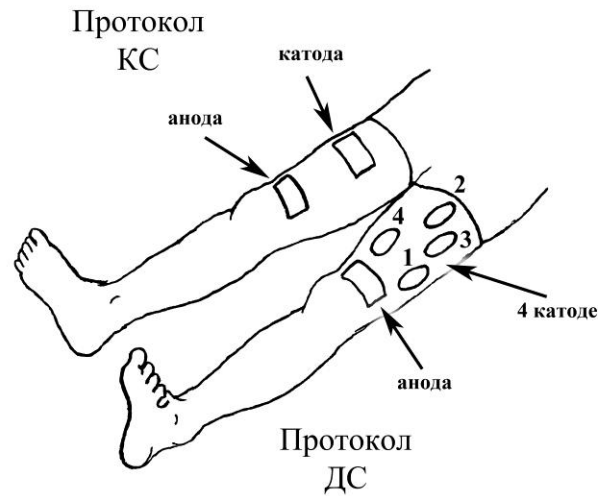
- Тестирање ефикасности вежбања мишића пацијената са параплегијом.

Дијаграм тока ове клиничке студије дат је на слици 4.2.



Слика 4.2. Дијаграм тока клиничке студије мерења ефикасности просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС) у односу на класичну парадигму стимулације; мерење на квадрицепсу.

Током оба протокола електроде су биле постављене на идентичан начин. На једној нози пацијента је постављен један пар правоугаоних електрода на средини квадрицепса (катода) и у близини колена (анода), димензија 7 x 10 cm, а фреквенција стимулације је била 30 Hz (КС). Ово је уобичајена поставка стимулације квадрицепса. На другој нози пацијента, одређеној за просторно-временски дистрибуирану стимулацију, постављене су 4 овалне катодe, димензија 4 x 6 cm, док је правоугаона анода, димензије 7 x 10 cm, позиционирана у близини колена (слика 4.3). У овом случају, електронски стимулатор је слао струјне импулсе циклично, на једну по једну катоду са временским размаком од 15,6 ms, чинећи да фреквенција стимулације на појединачним пољима буде 16 Hz, а укупна фреквенција стимулације 64 Hz (ДС).



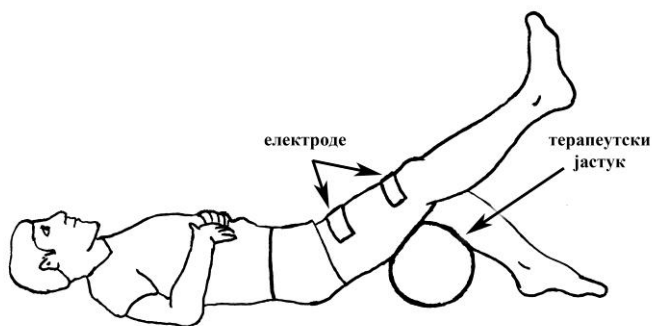
Слика 4.3. Поставка електрода за мерења и терапију стимулацијом мишића квадрицепса пацијената са параплегијом.

Као мера ефикасности ове две технике електричне стимулације узет је временски период од почетка стимулације до тренутка када сила потколенице не опадне испод 70% максималне вредности. Из анализе су искључене нагле и краткотрајне промене силе настале услед невољних мишићних грчења, спазма. Да би ове методе биле упоредиве, интензитети стимулација су димензионисани тако да мишићи производе једнаке максималне силе. Овај услов је дефинисан тако што је пре мерења, током кратког интервала у коме је амплитуда стимулације инкрементирана, одређена максимална амплитуда струје за коју долази до повећања мишићне силе. Након овог протокола уследила би пауза у трајању од 5 min неопходна за опоравак мишића. По завршетку паузе би било извршено мерење мишићног замора. Следећег дана, другом методом стимулације је током кратког временског интервала инкрементирана амплитуда струјних импулса све до тренутка постизања мишићне силе једнаке сили генерисаној претходног дана. Ова вредност амплитуде струјних импулса би била коришћена током мерења мишићног замора истом методом електричне стимулације.

Мерење замора мишића је спроведено у 3 циклуса са петоминутним паузама између циклуса. Сваки од мерних циклуса је прекидан након слабљења мишићне силе испод 70% иницијалне вредности.

Осим мерења утицаја методе стимулације на могућност мишића да одрже висок ниво силе током функционалне употребе, тестирана је и ефикасност вежбања мишића особа са параплегијом. И у овом истраживању, упоређене су класична методологија базирана на употреби 2 велике електроде, катоде и аноде, и дистрибуирана стимулација на 4 катоде при затварању електричног кола на једној аноди. Два метода вежбања су спроведена паралелно, где је једна од метода стимулације примењивана на једној, а друга

метода на другој ноzi пацијената. Током терапијских третмана пацијенти су били у кревету са терапеутским јастуком постављеним испод колена чиме је омогућено несметано подизање и спуштање ногу услед стимулације (слика 4.4). Избор методе за вежбање одређене ноге пацијента извршен је на случајан начин уз услов да удео стимулационих метода на доминантним ногама пацијената буде подједнак. Протокол вежбања се састојао од 20 третмана у трајању од по 30 минута. На почетку третмана терапеут би подесио иницијалне вредности стимулационих струја тако да стимулација производи екстензију оба колена. Током сваког третмана терапеут је пратио одзив мишића на стимулацију и повећавао интензитет струјних импулса док контракције не достигне задовољавајући ниво према процени терапеута. Вредности иницијалних и крајњих интензитета струје, уз коментаре о току третмана, су записивани у дневник студије. Током протокола, електрична стимулација је производила екстензију колена једне ноге у трајању од 6 s, након чега би следила екстензија другог колена уз релаксацију претходно стимулисаног, са цикличним понављањем наведене шеме стимулације.



Слика 4.4. Поставка терапијских третмана стимулације мишића квадрицепса пацијената са параплегијом.

Пре и након завршетка третмана вежбања мишића електричном стимулацијом спроведени су протоколи мерења мишићног замора услед електричне стимулације. Као и у претходном протоколу, мерење је имало за циљ компаративну анализу конвенционалне и просторно-временски дистрибуиране стимулације.

Подаци добијени мерењем су статистички обрађени, а за квантификацију ефикасности протокола вежбања коришћена је следећа формула:

$$E_{l,j} = \frac{t_{fl,j}(Dc) - t_{fl,j}(KC)}{t_{fl,j}(KC)} \cdot 100\%$$

где је j број субјекта, а l означава ногу (лева или десна).

Квантификација поређења брзине настанка мишићног замора током конвенционалне и просторно-временски дистрибуиране електричне стимулације направљена је коришћењем следеће формуле:

$$I_{p,j} = \frac{t_{fp,j}(пре) - t_{fp,j}(после)}{t_{fp,j}(после)} \cdot 100\%$$

где је j број субјекта, p означава протокол (ДС или КС), а t време замора (време за које мишићна сила падне испод 70% иницијалне).

Мерење на флексорима прстију

Субјекти

Тестирање хипотезе о смањењу замора мишића флексора прстију урађена је на пацијентима са хемиплегијом. Избор да се хипотеза тестира на пацијентима са хемиплегијом донет је јер је и намена система да пружи асистенцију током и након рехабилитације, ако за тиме постоји потреба. Избор пацијената за студију је направљен уз асистенцију лекара специјалиста, а према критеријуму да имају лимитирану, или уопште немају способност својеволне флексије прстију. У овом делу студије је учествовало 6 пацијената, 3 мушкарца и 3 жене. Сви пацијенти су упознати са протоколом мерења и потписали су пристанак за учествовање у студији.

Табела 4.2. Демографски подаци пацијената укључених у студију замора мишића флексора прстију.

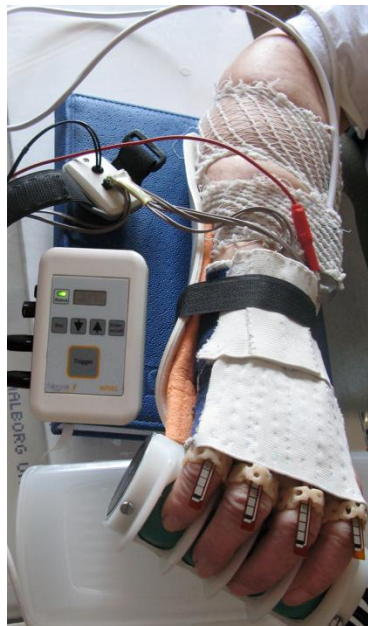
Субјект	Године старости	Пол	Хемиплегична страна	Време након повреде кичме (месеци)	Вољна контракција
1	63	М	Лева	10	Слаба
2	38	М	Лева	7	Не
3	52	М	Десна	6	Не
4	76	Ж	Лева	1	Не
5	70	Ж	Десна	4	Слаба
6	72	Ж	Десна	6	Не

Мерења су извршена на Клиници за рехабилитацију "Др Мирослав Зотовић" у Београду.

Апаратура

У односу на мерење на квадрицепсу који је крупан мишић, за потребе мерења на релативно ситним мишићима, флексорима прстију, развијен је систем базиран на

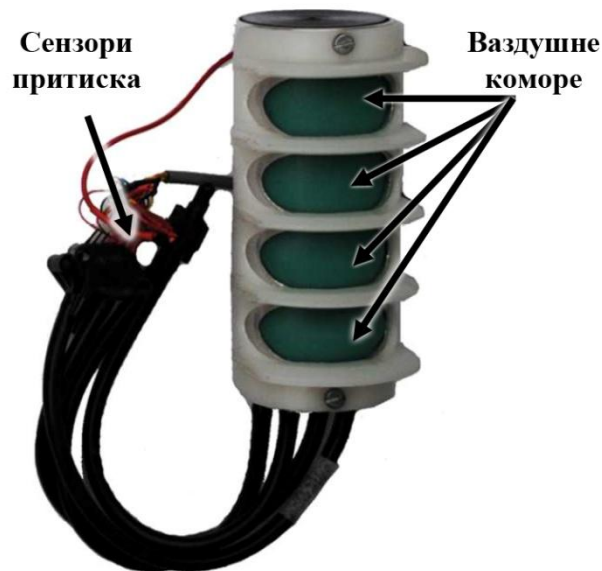
матричним електродама са великом бројем малих, независних поља, описан у претходној глави тезе. Током протокола стимулације коришћене су две матричне електроде постављене на воларну страну подлактице. Свака од матричних електрода сачињена је од 16 овалних поља површине 1 cm^2 , распоређених у 4×4 конфигурацији. Струјно контролисане стимулационе импулсе је генерисао специјално дизајнирани једноканални стимулатор спрегнут са мултиплексером, задуженим за дистрибуирање импулса на поља матричних електрода. Поједностављивање процеса тражења оптималне стимулационе шеме за остваривање максималне флексије свих прстију уз минимизацију нежељене флексије зглоба урађено је уз повратну информацију са сензора. У овој студији коришћени су сензори савијања, интегрисани у форму рукавице, постављени паралелно са фалангама прстију како би мерили флексије појединачних прстију, не ометајући покрете. Спрега сензора и прстију је реализована специјално дизајнираним прстеновима који омогућавају несметано клизање сензора кроз прорез. Мерење угла савијања се огледа у промени отпорности сензора. Напајањем сензора извором константне струје постиже се пропорционалност излазног напона са отпорношћу сензора. Калибрацијом сензора савијања добијена је функција преноса чијом инверзијом из мереног напона сензора процењујемо апсолутни угао савијања прстију. Сензорска рукавица је коришћена током оптимизације стимулационих шема али и током евалуације хвата добијеног применом прорачунатих шема стимулације. Аналогни сигнали са сензора су дигитализовани аквизиционом картицом DAQ 6212 (National Instruments) на фреквенцији одабирања од 1 kHz. Снимање и обрада података урађена је коришћењем програмског пакета LabView. (слика 4.5).



Слика 4.5. Стимулациони и мерни систем током мерења настанка замора мишића флексора прстију шаке услед електричне стимулације (Tecnia Research & Innovation).

За процену наступања замора развијен је мерни систем са слике 4.6. Систем је дизајниран тако да независно мери притисак који прсти остварују током хвата. Мерење притиска је реализовано конструкцијом изолованих ваздушних комора на предмету од интереса. Ваздушне коморе су са активне стране затворене силиконском мембраном која се под притиском угиба, пружајући отпор притиском ваздуха у комори. Степен угибања мембране зависи од запремине гаса у комори који се може подешавати мењањем дужине прикључног црева. Дуже црево повећава укупну запремину ваздуха чиме се повећава степен угибања мембране при константном спољашњем притиску. Принцип деформабилног мерног система представља комплетнију процену функције шаке у односу на изометријско мерење код кога се занемарује опсег покрета и природни начин манипулације већином предмета. Знајући површине деформабилних мембрана могућа је и процена остварене силе сваког од прстију. Мерење притиска прстију се реализује сензором MPX5010 који ради у опсегу 0 - 10 kPa. Измерени притисци се дигитализују аквизиционом картицом NI USB-6009, а апликација реализована у програмском пакету LabView 8.2 (National Instruments, Austin, TX, USA) приказује и бележи одбирке сигнала током мерења.

Модуларност мерног система и дефинисања облика коморе према потреби омогућују имплементацију мерача тако да спољашњи облик одговара облику неког од предмета који се често користи, нпр. флаша (пластична или стаклена), чаша, козметички препарати, храна...



Слика 4.6. Уређај намењен мерењу просторне расподеле силе при хвату (Патент: П-2012/0291, Уређај за мерење просторне силе при хвату, Н. Малешевић, Д.Б. Поповић, Л. Поповић Манески, А1, 13.07.2012.).

Предност овог уређаја је постојање већег броја мерача који дају просторну расподелу сила на предмету од интереса чиме се постиже процена опоравка свих сегмената шаке. Друга предност је употреба флексибилних мерача који кроз дефинисани опсег покрета шаке мере остварене вредности силе при прогресивном покретању фаланги прстију током неизометричног стиска. Интеграција мерача притиска у ИНТФЕС систем је направљена путем рачунарске апликације која прикупља податке са сензора преко аквизиционе картице NI USB-6009, и у исто време управља функционисањем стимулатора путем Bluetooth конекције.

Протокол

Током мерења силе флексора прстију при стимулацији, пацијент је седео на столици са паретичном руком ослоњеном на сто. Две матричне електроде, свака са по 16 поља, су постављене са воларне стране подлактице пацијента, тако да прекривају површину испод које се налазе мишићи флексори прстију. Анода је постављена у близини ручног зглоба, такође са воларне стране руке (слика 4.7.).

Десна рука



Лева рука

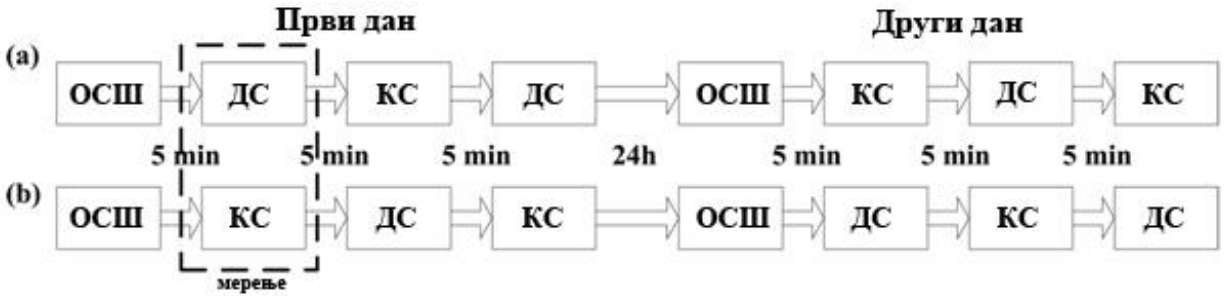


Слика 4.7. Постављање матричних електрода у студији настанка замора при стимулацији мишића флексора прстију.

Почетна фаза мерења је конципирана на проналажењу 4 поља матричних електрода која производе најјачу контракцију једног од 4 прста. Избором једног од прстију, за који је остварена доминантна контракција, фокусирамо се на селективну активацију само једног малог мишића и утицај стимулационог протокола на индуковани замор. При одабиру стимулационих поља примењен је само принцип максимизације утицаја изабраних поља на генерисану силу прста. Број активних поља је предефинисан на 4 због релевантнијег интерсубјектног квантификовања резултата мерења, иако је број поља кандидата за активацију селектованог мишића у неким случајевима био већи. Осим овог разлога, ограничење на 4 активна поља је примењен ради поређења резултата тестирања замора квадрицепса и флексора прстију.

Изолација флексије прстију тако да флексија ручног зглоба не утиче на мерење флексије прстију је остварена коришћењем сплинта који ограничава покрете у зглобу. У случају да пацијент има делимичну вољну контролу прстију замољен је да не покушава да се супротставља или потпомаже индуковане покрете.

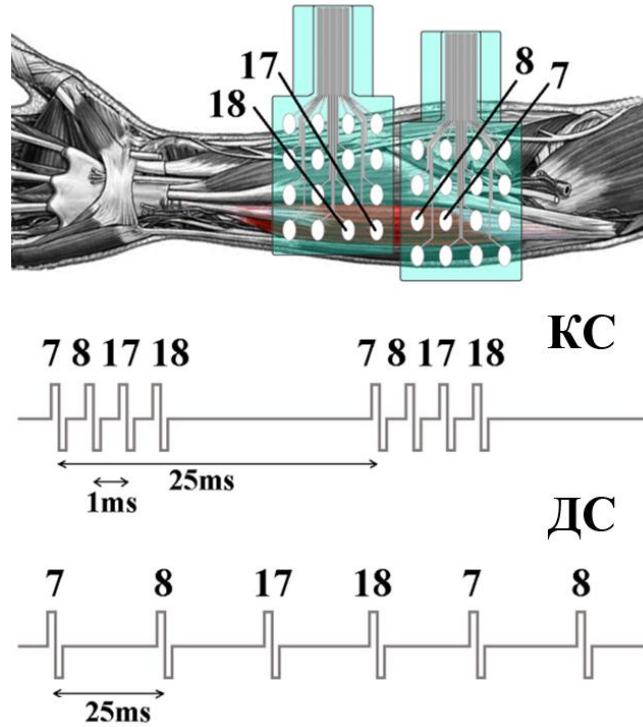
Протокол мерења је приказан на слици 4.8. Први део протокола представља процедура оптимизације стимулационе шеме (ОСШ) за активацију флексора једног од прстију. Процедура оптимизације стимулације заснива се на секвенцијалном слању кратке поворке струјних импулса растуће амплитуде на свако од поља матричне електроде. Резултујућа табела процедуре садржи амплитуде мишићних трзаја свих прстију и зглоба као функције амплитуде стимулационих импулса и активног поља. На основу табеле трзаја, оптимизациона функција одређује прст који остварује највеће релативно померање и даје листу поља са амплитудима импулса сортираних по опадајућем ефекту. Затим се листа лимитира на 4 поља и дефинише као оптимална за остваривање селективне стимулације. Евалуацијом квази-синхроног (са 1 ms паузе између импулса на селектованим пољима) и асинхроног (са $T/4$ паузом између импулса, где је T период активације истог поља) проверава се одсуство подрхтавања мишићне силе и уједначености максималних вредности генерисане силе услед примене ове две стимулационе шеме. Уједначавање максималних (иницијалних) сила се постиже модификацијом амплитуда струјних импулса. Постизањем једнаких сила контракције, које допуштају компарацију стимулационих метода, завршава се процес оптимизације.



Слика 4.8. Дијаграм тока студије мерења ефикасности просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС) у односу на класичну парадигму стимулације (КС); мерење на мишићима флексорима прстију.

Протокол квази-синхроне активације је дефинисан тако да ефекат стимулације коренспондира конвенционалној, класичној стимулацији (КС) са 2 електроде, као у случају мерења на квадрицепсу. Основа протокола заснива се на генерисању поворке импулса унутар рефракторног периода нерава ексцитованих стимулацијом (слика 4.9). Током тог периода који траје 5 ms, долази до поновне поларизације ћелијске мембране и наредна активација нерва услед спољне побуде није могућа. Узимајући ову чињеницу у обзир, слање 4 стимулациона импулса унутар 5 ms ће произвести само једну активацију захваћеног нерва као у случају стимулације са само две електроде. Постојање 4 активна поља обезбеђује да се сви нерви који активирају различите делове жељеног мишића активирају, а тиме и да се сва мишићна влакна инервисана активираним нервима побуде.

У случају асинхроне, просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС), период између два узастопна стимулациона импулса на два различита поља матричне електроде је већи од рефракторног периода нерва, односно 5 ms. Дефинисањем паузе између пулсева од 25 ms, постиже се ефекат независне стимулације на 4 активна поља и могућност смањивања укупне фреквенције стимулације на 10 Hz, што је знатно ниже од 40 Hz из претходног протокола стимулације.



Слика 4.9. Протокол квази-синхроне стимулације која одговара класичној стимулацији (КС) и асинхроне просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС).

Као и у случају мерења на квадрицепсу, статистичка процена ефикасности протокола стимулације извршена је над временима за које сила прста опадне до 70% иницијалне. Статистичка анализа је урађена у програму MatLab R2009b. У циљу равноправног описивања два стимулациона протокола, избегавајући утицај редоследа мерења на резултате, сва мерења су спроведена током 2 дана. Првог дана је мерено три пута, наизменично различитим протоколима, док су наредног дана, мерења вршена протоколима али по обрнутом редоследу.

Евалуација ефикасности протокола временско-просторне дистрибуиране стимулације (у овом случају асинхроног протокола) направљена је коришћењем следеће формуле:

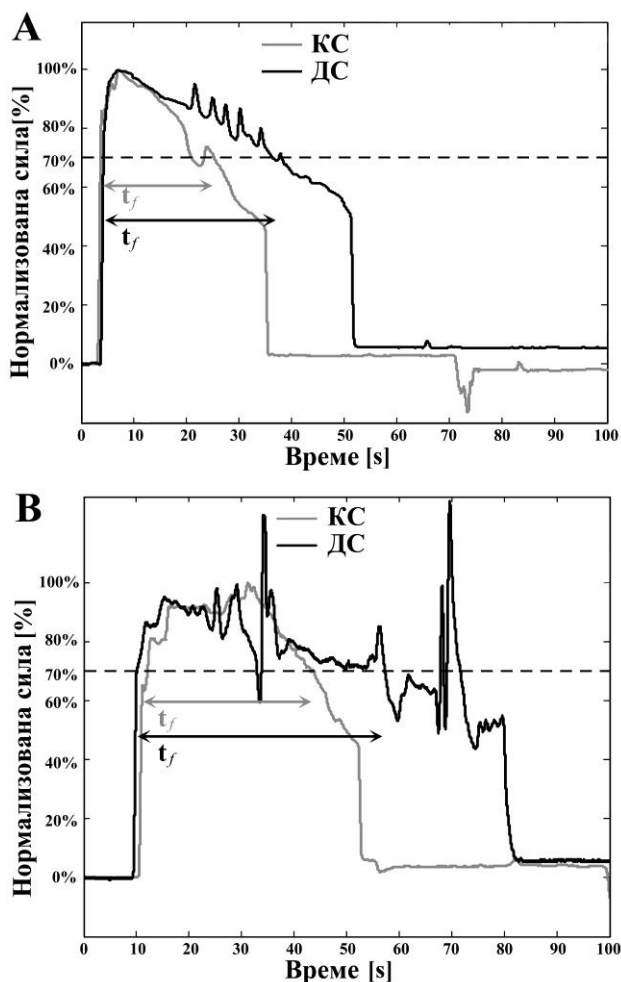
$$E = \frac{t_{f_ДС} - t_{f_КС}}{t_{f_КС}} * 100 \text{ [%]}$$

где је t_f време замора за класичну стимулацију (КС) и просторно-временски дистрибуирану стимулацију (ДС).

Резултати

Мерење на квадрицепсу

Резултати мерења на пацијентима су нормирани према максималној сили коју су били у стању да произведу. У зависности од степена атрофираности мишића, максимални моменти силе мишића генерисане услед електричне стимулације су биле између 4 Nm и 60 Nm. Приказ снимљених сигнала мишићне силе једног пацијента дат је на слици 4.10.



Слика 4.10. Нормализована сила при стимулацији протоколима конвенционалне стимулације (КС) и просторно-временски дистрибуиране стимулације (ДС). Параметар t_f је време за које мишићна сила падне испод 70% иницијалне силе. Слика А приказује мишићне силе пре протокола вежбања мишића, а слика В приказ мишићних сила након 30 третмана јачања мишића, код истог пацијента.

Слика 4.10. приказује јасну предност коришћења протокола просторно-временски дистрибуиране стимулације за остваривање функционалног покрета. Такође, видљив је и

напредак издржљивости мишића након спроведеног протокола вежбања, након кога оба протокола стимулације показују боље ефекте на замор.

Током терапије је бележен и субјективни осећај пацијената о бенефитима ове врсте терапије. Као основни коментар, 4 од 6 пацијената је навело смањење мишићног спазма у периоду након терапијске сесије.

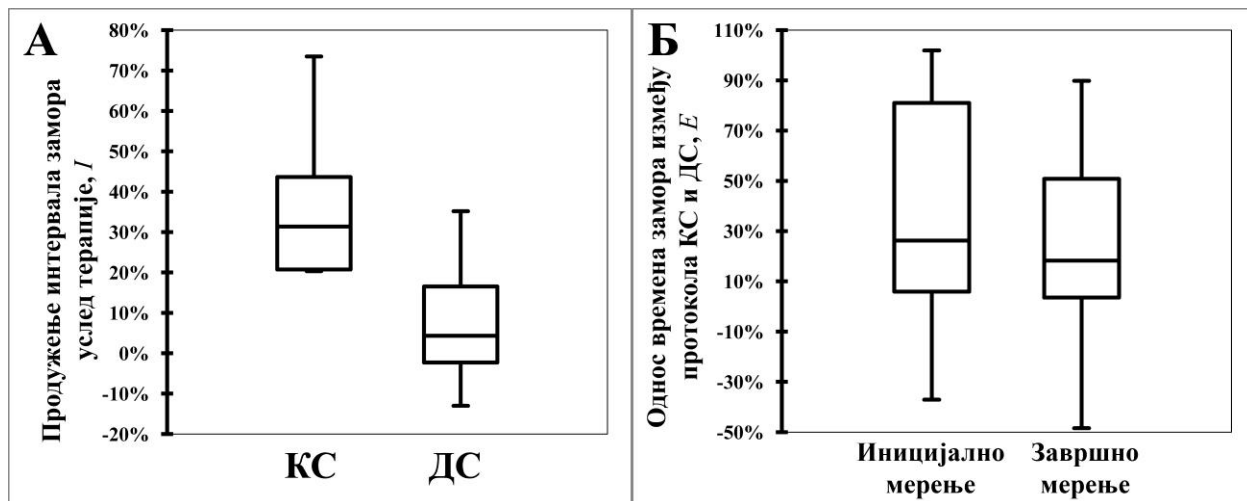
Резултати временских интервала замора код свих испитаника су приказани у следећој табели 4.3.

Табела 4.3. Времена замора мишића квадрицепса пацијената са параплегијом при електричној стимулацији.

Субјект	Нога	Терапијски протокол	Време до настанка замора \pm SD (s)			
			Мерење: Иницијално		Мерење: Завршно	
			КС	ДС	КС	ДС
1	десна	КС	18 \pm 2	11 \pm 3	25 \pm 3	19 \pm 3
	лева	ДС	19 \pm 3	21 \pm 3	24 \pm 2	24 \pm 5
2	десна	ДС	33 \pm 3	36 \pm 5	33 \pm 3	37 \pm 4
	лева	КС	18 \pm 2	33 \pm 5	32 \pm 4	48 \pm 5
3	десна	КС	37 \pm 4	39 \pm 4	30 \pm 3	34 \pm 6
	лева	ДС	32 \pm 3	21 \pm 3	29 \pm 3	25 \pm 5
4	десна	ДС	30 \pm 4	22 \pm 3	38 \pm 4	45 \pm 6
	лева	КС	27 \pm 3	27 \pm 3	24 \pm 3	22 \pm 4
5	десна	ДС	30 \pm 3	42 \pm 4	30 \pm 3	57 \pm 6
	лева	КС	11 \pm 2	41 \pm 5	14 \pm 4	51 \pm 5
6	десна	ДС	24 \pm 3	39 \pm 5	25 \pm 3	34 \pm 5
	лева	КС	18 \pm 3	36 \pm 4	25 \pm 4	43 \pm 4

Предност просторно-временског протокола стимулације у односу на класични протокол је демонстрирана продуженим временским интервалом пре замора мишића. То продужење је износило 26.2% (5.9% - 81%) пре терапије, односно 18.3% (3.5% - 50.8%) након терапије. Wilcoxon-ов тест за поређење упарених података је показао да нема статистички значајних разлика пре и после терапије, тј. да се предност просторно-временски дистрибуиране стимулације задржава на сличном нивоу без обзира на врсту терапије.

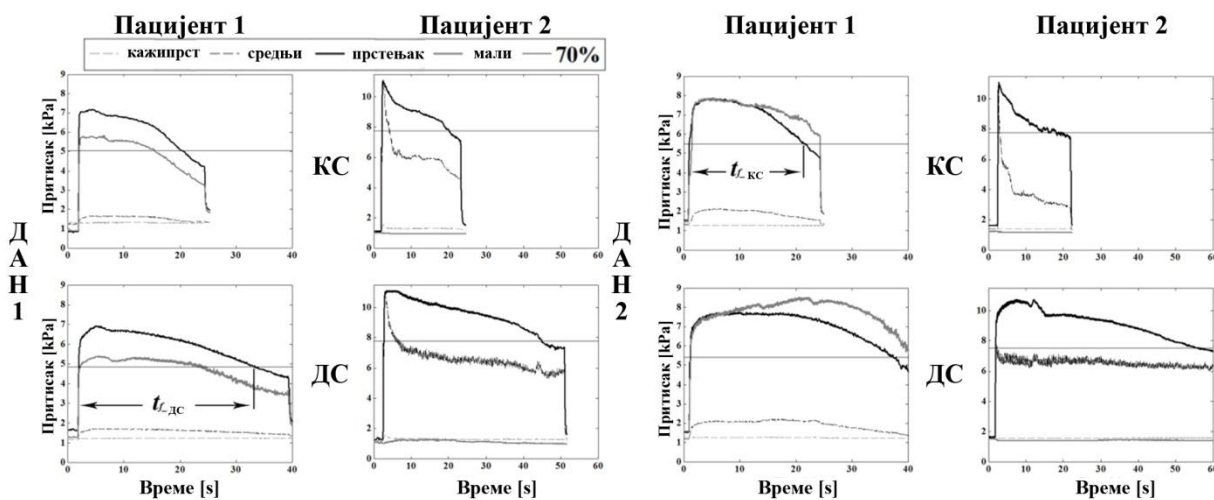
Ефективност терапије урађена поређењем времена замора за исте протоколе пре и после терапије. Резултати су показали продужење времена замора од 31.4% (20.7% - 43.6%) за протокол вежбања конвенционалном стимулацијом и 4.3% (-2.2% - 16.5%) за протокол вежбања просторно-временском дистрибуираном стимулацијом. Ови резултати су показали статистичку значајност употребом Wilcoxon-овог теста за упарене податке ($p > 0.05$).



Слика 4.11. Продужење интервала замора услед терапије (А) и предност дистрибуиране стимулације у односу на класичну стимулацију.

Мерење на флексорима прстију

Следећа слика демонстрира протокол мерења и карактеристичне сигнале снимљене током мерења.



Слика 4.12. Измерени временски интервали пре дефинисаног настанка мишићног замора. Приказани су сигнали два пацијента, за оба стимулациона протокола.

Избор активних поља је варирао од пацијента до пацијента, али и због извесне варијабилности током позиционирања матричних електрода, и код истог пацијента током два дана. Из овог разлога је оптимизациона процедура понављана сваки дан код сваког пацијента, чиме је осигурана оптимална стимулациона шема. Током уједначавања иницијалне силе два протокола модификоване су амплитуде стимулационих импулса. Преглед резултујућих струјних амплитуда дат је у табели 4.4, из које се може видети да је, у просеку, амплитуда при асинхроној стимулацији била виша 15%.

Табела 4.4. Времена замора и параметри стимулације при електричној стимулацији хвата пацијената са хемиплегијом.

Пацијент	Рука	Прст	Одабрана поља 1. дан	Одабрана поља 2. дан	Први протокол	КС			ДС			Е [%]
						I [mA]	P _{МАХ} [kPa]	t _{f_кс} [s]	I [mA]	P _{МАХ} [kPa]	t _{f_дс} [s]	
1	Л	П	18,19,20,22	13,14,30,31	ДС	14	5.8	25	20	5.2	83	231
2	Л	П	4,7,10,14	7,11,16,17	ДС	10	10.6	17	12	11	46	176
3	Д	П	1,4,11,12	1,2,3,5	КС	17	7.2	19	20	7.9	33	75
4	Л	К	1,2,3,4	5,6,7,8	ДС	24	3.3	23	24	3.4	36	57
5	Д	П	5,6,9,13	1,5,6,9	КС	23	3.3	51	25	3.5	77	49
6	Д	М	17,18,19,20	17,18,19,21	КС	15	4.6	68	17	4.6	94	38

Евалуација ефикасности асинхроног протокола (просторно-временски дистрибуиране стимулације) показала је значајно повећање времена пре наступања мишићног замора, који је износио 104 ± 80 %.

Дискусија

Резултати мерења показали су значајно продужење ефикасног времена стимулације пре наступања мишићног замора при коришћењу парадигме стимулације засноване на просторно-временској дистрибуцији стимулационих импулса. Процент продужења времена се кретао у веома широком опсегу вредности. Разлог ове варијабилности резултата се вероватно може наћи у начину постављања електрода и задатим параметрима стимулације. Идеја просторно-временски дистрибуиране стимулације почива на секвенцијалном активирању делова мишића путем ексцитовања различитих неуро-моторних структура. При постављању електрода на начин како је то урађено током ових мерења, није било могуће осигурати да различите електроде активирају различите делове мишића, чиме се потенцијално добија да нека мишићна

vlakna reaguju na stimulaciju koja potиче од две или више електрода. У случају преклапања активираних запремина испод две или више електрода, нерви унутар ове зоне би били активирани фреквенцијама које су умножак основне (16 Hz), што резултује бржим замором. Ова варијабилност је показала неопходност постојања методологије за позиционирање активних електрода, односно за одабир активних поља унутар матрице, тако да свако од одабраних поља ексцитује део мишићних влакана неопходних за жељени покрет.

Истраживање везано за утицај стимулационе методологије на ефикасност терапије је показало предност коришћења конвенционалне методологије са две електроде у односу на дистрибуирану стимулацију. Овај ефекат је последица физиологије процеса вежбања при коме до повећања мишићне масе и издржљивости долази након преоптерећења мишића. Као што је показано при поређењу класичне и дистрибуиране парадигме стимулације, класична поставка стимулационог протокола резултује бржим настанком мишићног замора. Насупрот функционалној електричној стимулацији где је потребно производити поновљиве и довољно снажне мишићне контракције у што дужем временском периоду, у случају тренинга снаге, ограниченог временског трајања, неопходно је достићи границу мишићног замора. Анализом података о инкрементацији амплитуде струје током једног третмана, а у циљу одржавања нивоа мишићних контракција, које је бележио терапеут, може се видети да је терапеут чешће морао да повећава интензитет стимулације на нози која је стимулирана класичном поставком електрода. То несумњиво указује да је граница замора брже достигнута након чега је долазило до преоптерећења мишића.

Мерење након завршене терапије показало је да није дошло до статистички значајне промене што се тиче предности дистрибуиране у односу на класичну стимулацију квадрицепса.

Студија на мишићима флексорима прстију је спроведена у циљу потврде хипотезе о смањењу брзине настанка индукованог замора током функционалне електричне стимулације просторно-временском дистрибуираном стимулацијом малих мишића. За разлику од стимулације релативно крупног мишића квадрицепса, који је осим значајних димензија, сачињен и од 4 главе мишића у потпуности независне у погледу инервационих тачака, мишићи флексори прстију су ситни мишићи са малим бројем мишићних влакана, а самим тим и инервационих тачака. И поред наведених потешкоћа за функционалну употребу електричне стимулације путем површинске стимулације, постављена хипотеза је предвиђала парцијално активирање појединих мишићних јединица унутар истог мишића. Резултати су показали да су релативно мала поља успела да захвате делове мишића, што је при дистрибуираној стимулацији произвело глатку мишићну силу уз смањен замор. Потврда ефикасности електричне стимулације матричним електродама у погледу настанка замора малих мишића отвара пут оваквој методологији стимулације у рехабилитацији.

Закључак

Почетна хипотеза у раду на овој фази истраживања су биле да је коришћењем просторно-временски дистрибуиране стимулације могуће продужити време употребе неуралне протезе, у односу на стимулациони поступак који се користи у оквиру електро терапије на клиникама за рехабилитацију. Додатна хипотеза која је испитана унутар овог истраживања се односила на ефикасност терапије јачања мишића пацијената са квадриплегијом базиране на просторно-временски дистрибуираној стимулацији у поређењу са конвенционалном стимулацијом.

У склопу четворонедељне терапије вежбања мишића, урађена су мерења остварене мишићне силе. Резултати ових мерења су показала да просторно-временска дистрибуирана стимулација обезбеђује дуже време функционалне употребе стимулације 26.2% (5.9% - 81%) пре терапије, односно 18.3% (3.5% - 50.8%) након терапије.

Испитивањем ефикасности метода стимулације за терапијско јачање мишића квадрицепса показано је да се бољи резултати вежбања остварују конвенционалном стимулацијом: 31.4% (20.7% - 43.6%) у односу на 4.3% (-2.2% - 16.5%), колики је напредак употребом протокола просторно-временски дистрибуиране стимулације.

Испитивање ефикасности просторно-временски дистрибуиране стимулације за стимулацију малих мишића је такође потврдило предност овакве стимулације у односу на конвенционалну. Предност стимулације базиране на употреби матричних електрода је износила 104 ± 80 %, што је значајна разлика када се ради о потенцијалној функционалној употреби ортозе након завршетка рехабилитационог процеса.

5. Селективност и оптимизација стимулације матричним електродама

Адаптирано из радова:

N. Malešević, L. Popović, G. Bijelić, and G. Kvašček, "Muscle twitch responses for shaping the multi-pad electrode for functional electrical stimulation," *Journal of Automatic Control*, vol. 20, pp. 53-57, 2010 2010.

N. Malešević, L. Popović Maneski, V. Ilić, N. Jorgovanović, G. Bijelić, T. Keller, D. Popović, A Multi-Pad Electrode based Functional Electrical Stimulation System for Restoration of Grasp, *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, vol. 9, p. 66, 2012.

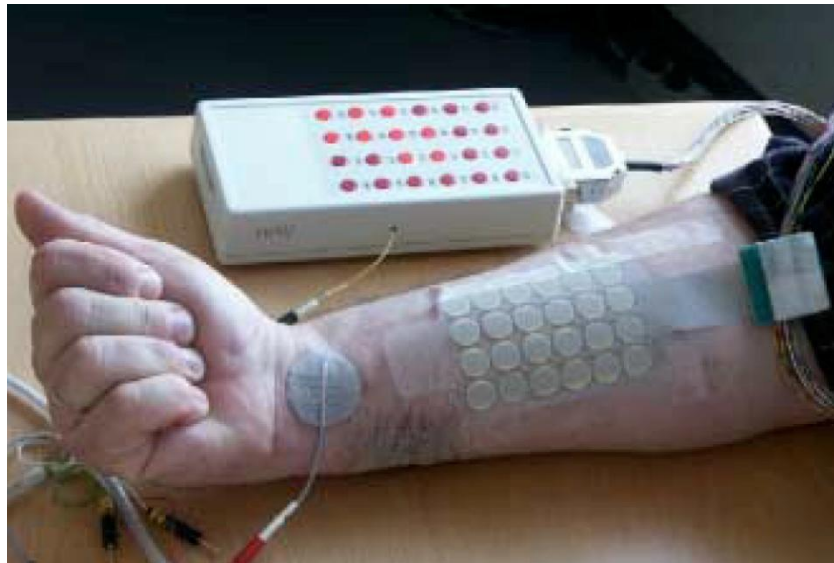
Увод

За употребу површинске електричне стимулације, било у клиничком или кућном окружењу, један од најважнијих услова функционалности је остваривање селективности стимулације. Повећаном селективношћу активације мишића повећава се и контролабилност генерисаних покрета који постају приближнији покретима здраве особе. Употреба конвенционалних електрода релативно великих димензија резултује активацијом група мишића при чему неки од активираних мишића не спадају у синергисте за жељени покрет, нпр. при стимулацији палмарног хвата, осим флексије прстију често долази и до флексије ручног зглоба чиме се нарушава нормалан процес хвата.

Решење ове препреке ка широкој употреби електричне стимулације за прављење функционалних покрета су имплантирани системи, који су детаљно описани у великом броју публикација [65-69]. Иако супериорне у погледу селективности, имплантибилне електроде и даље са собом носе ризике услед инвазивног приступа при уградњи, ограниченог века трајања, проблема напајања и конектора, енкапсулације, одбацивања уређаја и високе цене. Ови разлози су допринели малим бројем имплантираних система функционалне електричне стимулације за контролу скелетних мишића.

Још пре више од 30 година Натан је публикувао резултате којима је показао да је могуће остварити селективну стимулацију употребом прецизно позиционираних малих електрода. При овом протоколу је такође запазио да постоји велика веријабилност у позицији електрода код различитих субјеката. Пратећи наведене публикације више истраживачких група је отпочело развој електрода са већим бројем малих поља распоређених у различитим конфигурацијама. Уз развој електрода текао је и развој алгоритама и протокола за контролу великог броја степени слободе које уносе електроде са више поља. Први практични систем базиран на матричним електродама приказао је Фуци [70] који је на основу мишићних трзаја одређивао параметре стимулације и активације поља. Група истраживача из Цириха је развила текстилне матричне електроде за које су управљање базирани на основу математичких модела, експеримената и алгоритама са сензорском повратном спрегом [71, 72]. Резултати ових истраживања понудили су оптималне димензије и конфигурације матричних електрода за селективну и комфорну стимулацију. Истраживања представљена у овој тези се директно настављају на истраживања потекла из групе са Електротехничког факултета у Београду, иницирана од стране професора Дејана Поповића и Горана Бијелића [54, 73]. Уређај Actitrode [52] кога сачињавају матрична електрода са 24 поља, стимулатор и прекидачка кутија са 24 прекидача која омогућује активацију једног или групе поља, употребљен је на мишићима подлактице за опоравак хвата и на мишићу *tibialis anterior* за опоравак дорзифлексија пацијената са хемиплегијом [74]. Елсаифи је предложио употребу мишићних трзаја у протоколу редукције степени слободе и оптимизације стимулационе шеме [75, 76]. Његово истраживање на примени наведеног алгорита за оптимизацију стимулације

дорзифлексије показало је афирмативне резултате у прилог примене система који сачињавају матрица формирана од конвенционалних електрода и инерцијалног сензора на стопалу. Истраживачи са Унивезитета Лимерик у Ирској [77] приказали су употребљивист система са матричним електродама у рехабилитацији горњих екстремитета. Приказом ефикасности електричне стимулације матричним електродама фокус многих истраживачких група се померио ка развоју методологије за оптимизацију ове врсте стимулације великих могућности али и велике комплексности.



Слика 5.1. Систем Actitrode, постављање електроде и прекидачка кутија.

Основни недостатак досадашњих система електричне стимулације односи се на протокол оптимизације стимулационе шеме која траје дуго, захтева професионалну и искусну особу која извршава процес оптимизације и сензоре за аутоматизацију овог процеса који често са собом уносе додатну техничку сложеност система. Предмет истраживања у овом поглављу тезе је нова методологија аутоматизоване оптимизације параметара стимулације коју чине два основна елемента:

1. Сензорски систем дизајниран да омогући једноставно постављање и рад у клиничким условима
2. Алгоритам који на основу података са сензора дефинише оптималне стимулационе шеме за жељене покрете

Сензорски системи приказани у публикацијама који су употребљивани у процесу оптимизације, иако способни да на квантитативан начин опишу покрете настале услед примене електричне стимулације, нису задовољили критеријуме робусности и једноставности употребе када је у питању клиничка примена, односно портабилности за кућну апликацију. Гломазни сензори изометричне силе, рукавице са сензорима неприкладне за постављање на паретичне шаке, непоуздани и тешки за постављање

гониометри неки су од сензорских система који поред успешности у лабораторијским условима нису довели до прављења функционалног прототипа за захтевније примене. У овом истраживању је дат посебан акценат на дизајн сензорских система који би задовољили критеријуме континуиране употребе за специфициране примене.

Развијени алгоритми оптимизације и управљања стимулацијом употребом матричних електрода су адаптирани природи покрета који се жели постићи. Алгоритми са сензорском повратном спрегом, базирани на минимизацији грешке између жељене и остварене трајекторије покрета са једне стране или обучене неуралне мреже за класификацију остварених покрета са друге, су развијени и тестирани [78-80].

Мотивација за истраживање на протоколу оптимизације директно води ка широј примени система са матричним електродама који је у могућности да повећаном селективношћу у активирању неуро-мишћног система произведе покрете сличне покретима здравих особа.

Метод

Током истраживања селективности стимулације матричним електродама и могућих алгоритама за одабир стимулационих шема адекватних за генерисање спроведене су две студије. Обе студије су се односиле на контролу прстију и шаке при чему је једна базирана на инерцијалним сензорима и алгоритму класификације стимулационих поља неуралним мрежама, док је друга за повратну спрегу користила рукавицу са сензорима савијања и алгоритам за рангирање поља унутар стимулационих шема.

Селективност - инерцијални сензори и неуралне мреже

Методологија редукција степени слободе управљања класификацијом поља матричне електроде на три класе: флексори прстију, флексори ручног зглоба и поља без функције, реализована је аутоматским алгоритмом чиме се смањује време подешавања стимулационих параметара пре почетка функционалног коришћења електричне стимулације. Повратна спрега неопходна за аутоматски алгоритам обезбеђена је инерцијалним сензорима израђеним у МЕМС технологији.

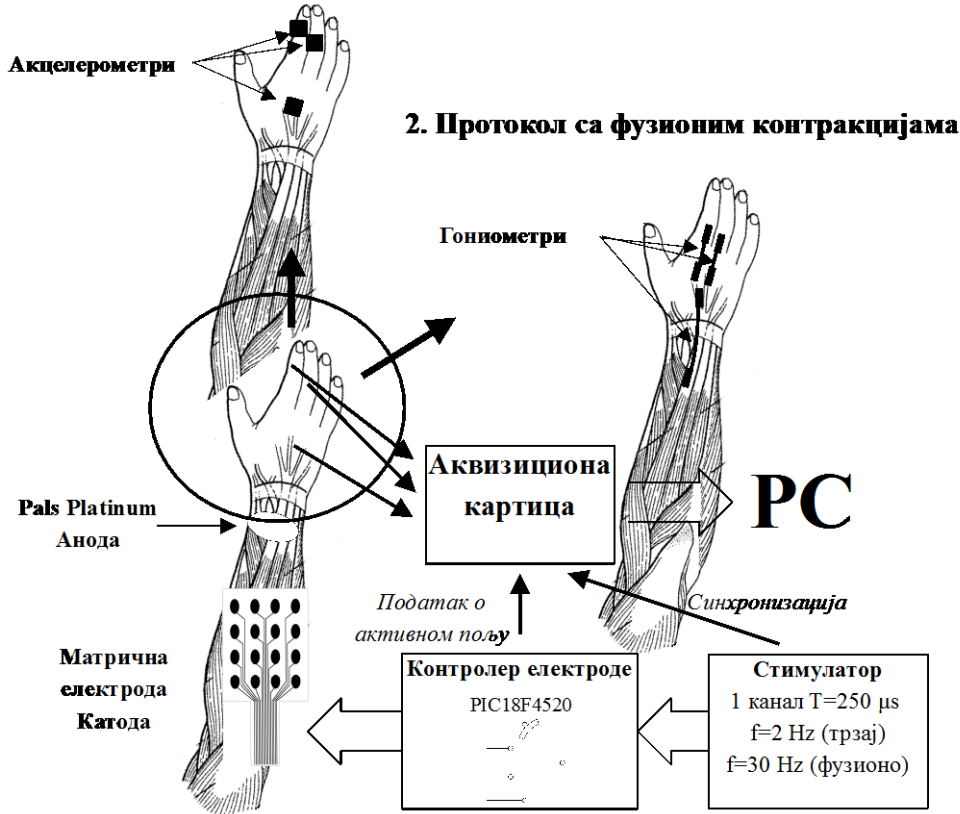
Субјекти

У мерењима је учествовало 6 здравих добровољаца који су информисани о протоколу стимулације.

Апаратура

Инерцијални сензори коришћени у мерењима селективности су 3 једноосна акцелерометра NMA7260Q са опсегом ± 3 g. Минијатурни сензори позиционирани су на кажипрсту, средњем прсту и надланици (слика 5.2). Као референтни мерни систем искоришћен је мерни систем фирме Penny & Giles, Biometrics који садржи три гониометра и електронске јединице за кондиционирање излазног сигнала ADU301. Поставка гониометарског система имала је функцију упоређивања мерења са два система тако да су гониометри позиционирани на истим зглобовима на којима су били акцелерометри. Аналогни излазни сигнали акцелерометара и гониометарског система су дигитализовани уз помоћ USB A/D картице DAQ 6212 (National Instruments) на фреквенцији одабирања од 1 kHz. Снимање и обрада података урађена је коришћењем програмског пакета Matlab.

1. Протокол са мишићним трзајима



Слика 5.2. Поставка мерења селективности електричне стимулације матричним електродама при мишићним трзајима и фузионим контракцијама.

Стимулациони систем сачињавали су модули:

1. ФЕС излазни степен који синхроно са спољним контролним сигналом генерише струјне импулсе трајања $250 \mu s$. Амплитуда стимулације је одређивана пре почетка мерења тако да одговара најмањој вредности која производи видљиве покрете.
2. Матрична електрода са мултиплексерским системом. У мерењима је коришћена електрода са 16 поља у 4×4 конфигурацији димензија $7 \times 10 \text{ cm}$ која је имала улогу катоде. На конектору електроде постављено је електронско коло са 16 електронских прекидача који су контролисани дигиталним сигнаlima.
3. Као анода је коришћена комерцијално доступна електрода Pals Platinum (Axelgaard Manufacturing Co, Fallbrook, CA, SAD).
4. Контролер стимулационог степена и мултиплексера стимулационих сигнала био је реализован микроконтролером PIC18F4520 (Microchip, Chandler, USA). Програм микроконтролера је задавао фреквенцију стимулације, активно поље матричне електроде и број послатих импулса на свако од активних поља електроде.

Протокол

Током мерења испитаници су руку са постављеном електродом и сензорима држали опуштenu поред тела. Тестирање селективности и алгоритма класификације је поновљено два пута за сваког од субјеката при чему је позиција матричне електроде мењана поновним постављањем чиме је постигнута варијабилност захваћених моторних тачака неуро-мишићног система. При сваком постављању матрична електрода се налазила на воларној страни подлактице како би се доминантно стимулисали мишићи флексори прстију и шаке.

Процедура мерења је подељена на два протокола:

1. Протокол са мишићним трзајима. Електрична стимулација се састојала од слања 9 појединачних струјних импулса на поље матричне електроде са временским размаком од 500 ms. Након тога импулси су прослеђивани на следеће поље електроде све до последњег поља. Период између импулса је довољан да се након мишићног трзаја зглоб врати у неутрални положај а мерењем акцелерометрима којима погодује брз и кратак покрет, генерисани покрет је квантификован.

2. Протокол са фузионом контракцијом. Електрична стимулација током овог протокола имала је карактер класичне стимулације фреквенцијом од 30 Hz. На свако од поља матричне електроде је мултиплексирана стимулација у трајању од 2 s, након чега је следила пауза од 1 s пре активације следећег поља. Фузионом контракцијом остварује се померај захваћеног зглоба за одређени угао који се мери гониомерским системом.

Обрада података

Употребом сензора постављених на сваки зглоб могуће је једнозначно одредити генерисани покрет. У циљу минимизације и поједностављења процедуре поставке сензорског система разматрана је могућност коришћења само сензора са надланице, који осим мерења покрета ручног зглоба, носи и податке везане за покрете у прстима који се механички преносе и на покрет у зглобу. Анализом сигнала снимљених овим сензором уочена је јасна разлика у облику при покретима прстију и покрету зглоба.

Снимљени сигнали су прво усредњени покретном прозорском функцијом у 30 тачака, затим је одузета средња вредност сигнала филтром пропусником високих фреквенција на 0.1 Hz а на крају је урађено подабирање сигнала са фреквенцијом од 400 Hz. За класификацију добијених таласних облика направљена су два класификатора реализована као неуралне мреже:

1. Прва тестирана неурална мрежа је перцептронска. Улази у мрежу су временски одбирци првих 200 ms (80 одбирака) након стимулационог импулса. Ограничењем на 200 ms након стимулације постигнуто је да се класификација фокусира на стимулисани покрет, док су покрети током враћања зглобова и потенцијални вољни

покрети искључени из даље анализе. Мрежа има три излаза: флексори прстију, флексори ручног зглоба и поља без функције. За тренирање мреже искоришћени су сигнали снимљени гониометрима у протоколу са фузионим контракцијама. Мрежа је тренирана само једним снимљеним сетом једног од испитаника док је тестирана на свим подацима.

2. Друга тестирана мрежа је *feed-forward backpropagation* неурална мрежа са 10 неурона у скривеном слоју. За улаз у мрежу коришћене су фреквенцијске особине снимљених сигнала. Над снимљеним сигналима трзаја извршена је Фуријеова трансформација. Узимајући у обзир да се кључне разлике налазе на релативно ниским учестаностима, за улазе у мрежу селековано је првих 15 компоненти фреквенцијског спектра сигнала. Излазни слој, као и код прве мреже, је имао три стања: флексори прстију, флексори ручног зглоба и поља без функције. Сва три слоја су имала хиперболичку тангент сигмоид преносну функцију.

Додатни услов за класификацију поља у једну од класа, код обе мреже је био да је покрет класификован у једну класу у најмање 5 од 9 случајева стимулације трзаја.

Селективност - сензорска рукавица и функција рангирања

Протокол оптимизације стимулационе шеме тако да стимулирани хват одговара хвату здраве особе захтева активацију мишића синергиста. Употребом матричне електроде долази до селективне стимулације мишића или групе мишића након чега је неопходно класификовати поља и амплитуде стимулације према функцији коју остварују. Оптимизациони протокол управо је задужен да се ова функционалност реализује што једноставније и у што краћем временском периоду. Дизајн практичног сензорског система и протокола стимулације пружа могућност генерисања комплексних покрета.

Субјекти

Три пацијента са хемиплегијом су учествовала у студији. Сви пацијенти су се сложили са протоколом мерења што је евидентирано потписом у документу протокола.

Апаратура

У овој студији коришћени су сензори савијања, интегрисани у форму рукавице, постављени паралелно са фалангама прстију како би мерили флексије појединачних прстију (слика 4.5).

Систем за електричну стимулацију ИНТФЕС, описан у претходним поглављима тезе, употребљен је за студију генерисања селективног хвата. Две матричне електроде са по 16 поља су постављене на воларној и дорзалној страни подлактице. Две конвенционалне Pals Platinum електроде димензија 4 x 6 cm су постављане на зглобу испитаника.

Рачунарска апликација која контролише протокол оптимизације путем Bluetooth конекције са стимулатором, скупљала сигнале са сензора, израчунавала оптималне стимулационе шеме и иницирала прорачунате шеме у процесу евалуације хвата направљена је у програмском пакету LabView.

Протокол

Током протокола пацијенти су седели у столици са паретичном руком ослоњеном на сто који се налазио латерално (слика 5.3). Шака пацијента је била одигнута од површине стола захваљујући терапеутском јастуку који је стајао испод зглоба.



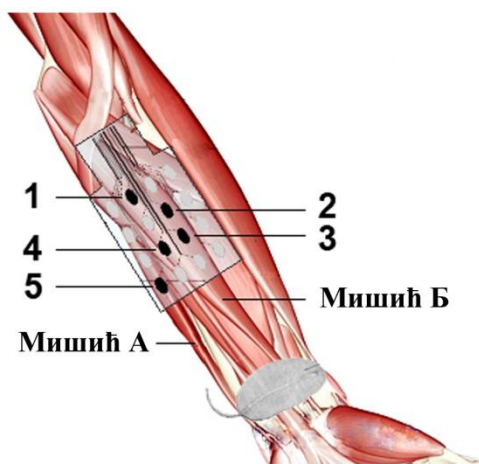
Слика 5.3. Поставка мерења генерисања селективног хвата код пацијента са хемиплегијом.

Протокол стимулације састојао се од производње мишићних трзаја који су мерени сензорском рукавицом. Са циљем оптимизације не само активних поља која чине стимулациону шему, него и појединачних амплитуда струјних импулса за свако од одабраних поља унутар стимулационе шеме, у стимулациони протокол је укључено тестирање мишићног одговора на различите амплитуде стимулације. На овај начин, стимулациона шема добија још једну димензију која омогућава контролу нелинеарног система какав је неуро-мишићни. Излаз оптимизационог протокола представља матрица у којој су уписани параметри управљања (поља и тестиране струје) и њихови ефекти, као у примеру са слике 5.4. Узимајући наведени пример, направљени алгоритам рангира поља и

амплитуде стимулације тако да осликавају покрете у зглобовима при жељеном покрету (отварање шаке, затварање, стабилизација ручног зглоба). Због синергијског карактера већине покрета који се генеришу електричном стимулацијом, поља која побуђују групу мишића синергиста имаће већи ранг иако не производе селективну стимулацију. Оптимизациона функција за рангирање поља уз процену оптималне амплитуде стимулације на пољима је дата следећим изразом:

$$q_f(i) = \left(\sum_{\text{кажипрст}}^{\text{мали}} W_f A_f(i) + \sum_{\text{флексција}}^{\text{екстензија}} W_w A_w(i) \right) + \frac{1}{2} \left(\sum_{\text{кажипрст}}^{\text{мали}} W_f A_f(i+1) + \sum_{\text{флексција}}^{\text{екстензија}} W_w A_w(i+1) \right) + \frac{1}{2} \left(\sum_{\text{кажипрст}}^{\text{мали}} W_f A_f(i+1) + \sum_{\text{флексција}}^{\text{екстензија}} W_w A_w(i+1) \right)$$

где је q_f квалитет флексије, W_f тежински фактор за прсте, A_f амплитуда трзаја прста, W_w тежински фактор за зглоб, A_w амплитуда трзаја зглоба. Употребљена функција фаворизује поља код којих постоји постепено повећање амплитуде покрета са амплитудом стимулације у односу на поља са израженим прагом активације, чиме је постигнуто да одабрана стимулациона шема буде отпорнија на промене током времена.



Поље	Интензитет	Ефекат (покрет)
1	Минимални	Зглоб
1	Максимални	Зглоб
2	Минимални	Прст А
2	Максимални	Прст А
3	Минимални	Прсти А, Б и В
3	Максимални	Прсти А, Б и В
4	Минимални	Прст А
4	Максимални	Прст А и зглоб
5	Минимални	Без покрета
5	Максимални	Без покрета
...

Слика 5.4. Пример табеле која се добија као резултат протокола оптимизације стимулације матричним електродама.

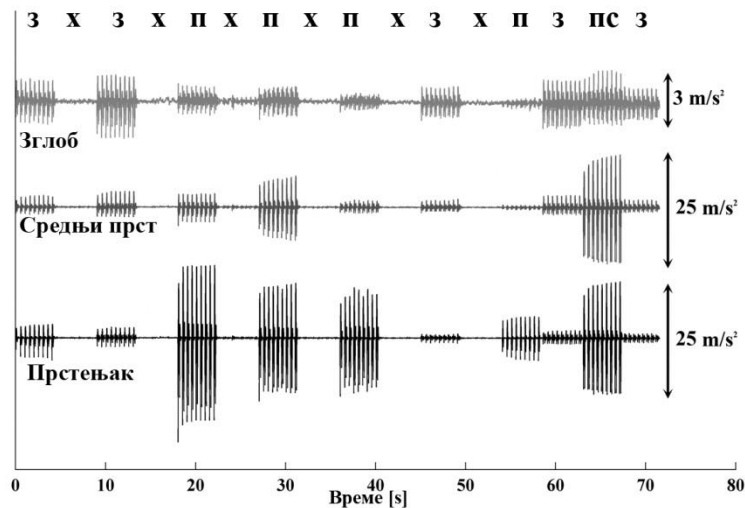
Функција преферира поља која при повећавању амплитуде стимулације постепено повећавају амплитуде покрета што доприноси томе да се при функционалној стимулацији постигне већа контрола мишићне контракције. Улазне вредности покрета зглобова се добијају као амплитуде покрета у периодима између поворки струјних импулса.

Осим статичке примене стимулационе шеме, контролни алгоритам је дизајниран да динамички мења шему стимулације како би произвео комплексне покрете, нпр. секвенца отварање шаке, стабилизација ручног зглоба, затварање шаке, отварање шаке, релаксација.

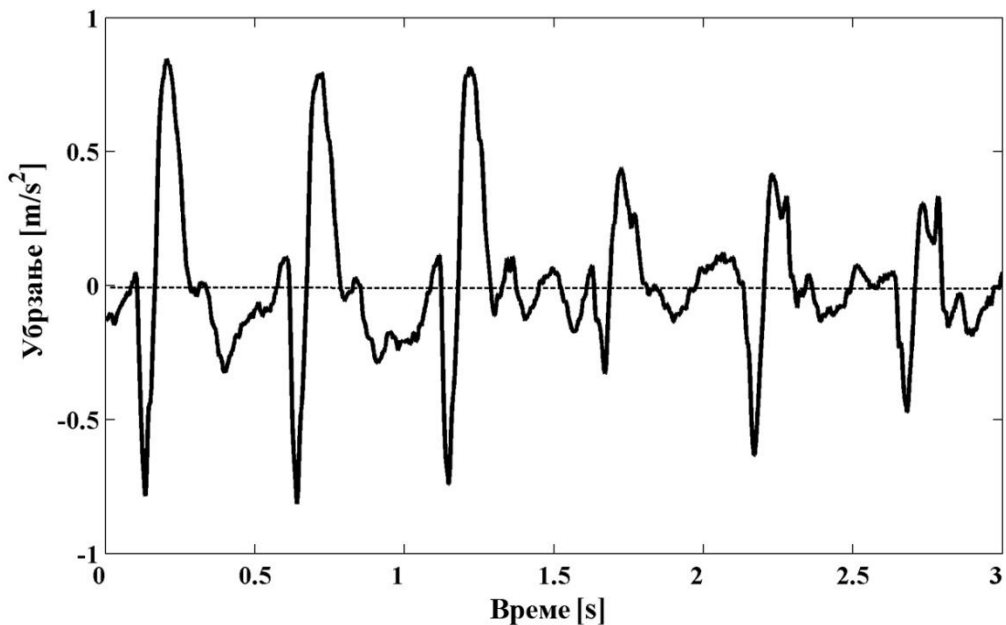
Резултати

Селективност - инерцијални сензори и неуралне мреже

Сигнали измерени коришћењем акцелерометара, коришћени за класификацију генерисаног покрета дати су на слици 5.5. Разлике у таласном облику сигнала су коришћене као критеријум класификације могу се јасно видети на слици 5.6. на којој су издвојени трзаји снимљени акцелерометром на надланици при стимулацији са два узастопна поља електроде.

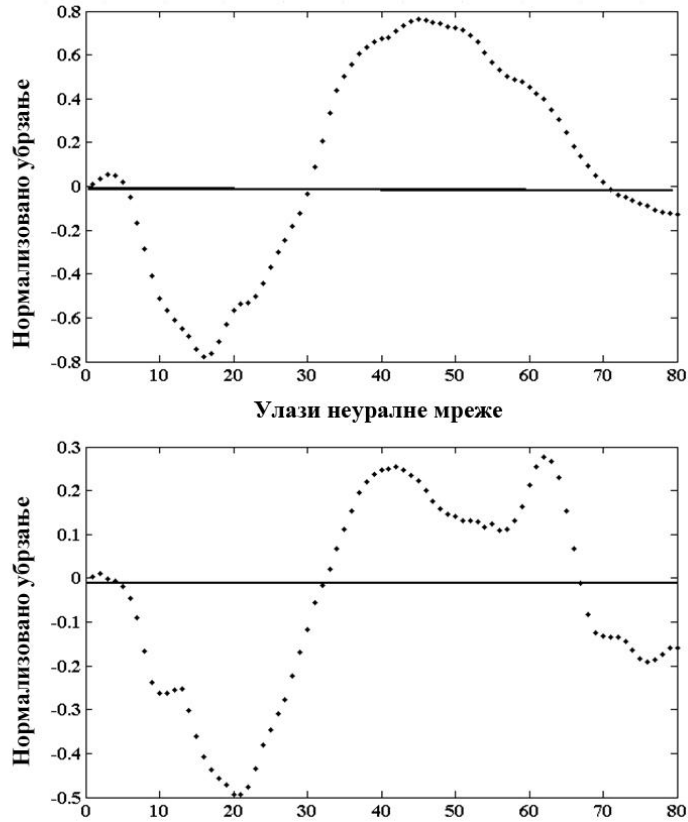


Слика 5.5. Мишићни трзаји произведени електричном стимулацијом и њихова класификација (з - зглоб, п - прстењак, с - средњи прст, х - без покрета). Амплитудском дискриминацијом снимљених сигнала направљена је иницијална класификација покрета која је коришћена у процесу обучавања и тестирања неуралне мреже чији је задатак био да на основу само сигнала са зглоба класификује покрете.



Слика 5.6. Мишићни трзаји при покретању ручног зглоба (прва 3 трзаја) и при покретању прстију (друга 3 трзаја). Покрети су снимљени сензором на надланици. Класификација покрета се врши на основу таласног облика сигнала.

Сигнали снимљени акцелерометром током протокола трзаја су коришћени као улази неуралне мреже. Одбирци појединачних трзаја приказани су на слици 5.7.



Слика 5.7. Одбирци трзаја при флексији зглоба (горе) и флексији прстију (доле).

Резултати протокола класификације поља матричне електроде неуралним мрежама дат је у табели 5.1.

Табела 5.1. Проценти тачно класификованих покрета неуралним мрежама.

Испитаник	Сет података	Тачне класификације	
		Необрађени	FFT
1	Тренирање	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%

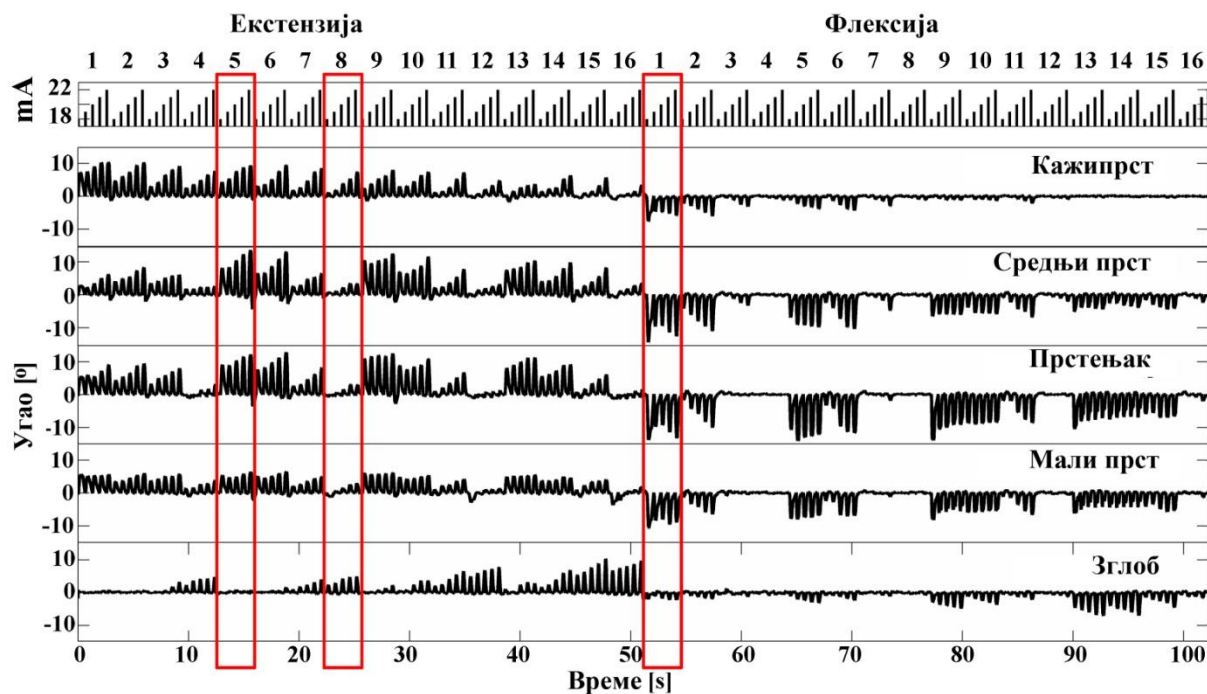
При тестирању снимљених сигнала у алгоритму класификације перцептронском неуралном мрежом резултати показију висок степен тачних класификација, док код примене исте мреже на сигнаlima субјеката чији сигнали нису били укључени у сет за тренирање неуралне мреже тачност је опала на $81 \pm 8 \%$, што практично значи да је 3 ± 1 било погрешно класификовано.

Овај проценат код друге мреже је нешто већи $88 \pm 5 \%$, што је 2 ± 1 погрешно класификовано поље.

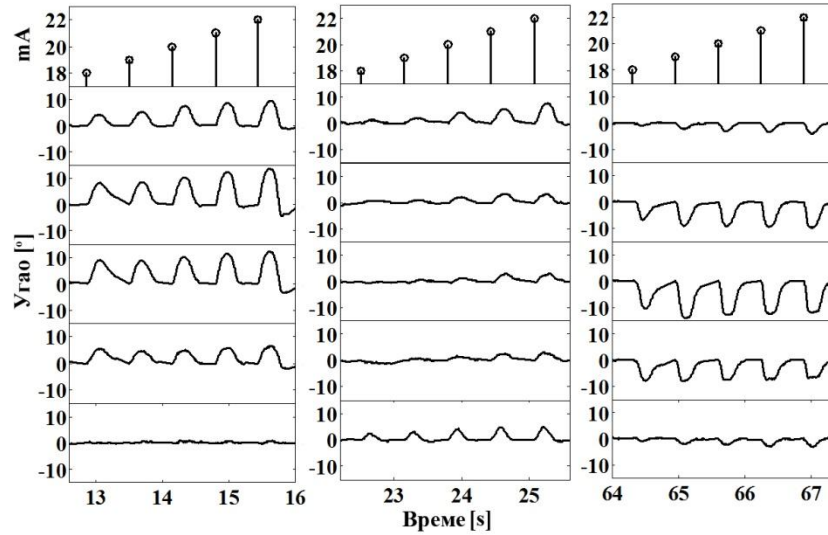
Селективност - сензорска рукавица и функција рангирања

Један од најбитнијих резултата применљивости система за аутоматску оптимизацију стимулационих шема је и време за које је могуће поставити и кренути са функционалном употребом система са матричном електродом. У случају студије оптимизације стимулације ИНТФЕС системом са сензорском рукавицом ово време је краће од 4 минута.

Резултати оптимизационог протокола су приказани на примеру једног од пацијената. Сигнали са сензора су приказани на сликама 5.8. и 5.9.



Слика 5.8. Мишићни трзаји током протокола оптимизације снимљени сензорима савијања. Означени сигнали су приказани на слици 5.9.

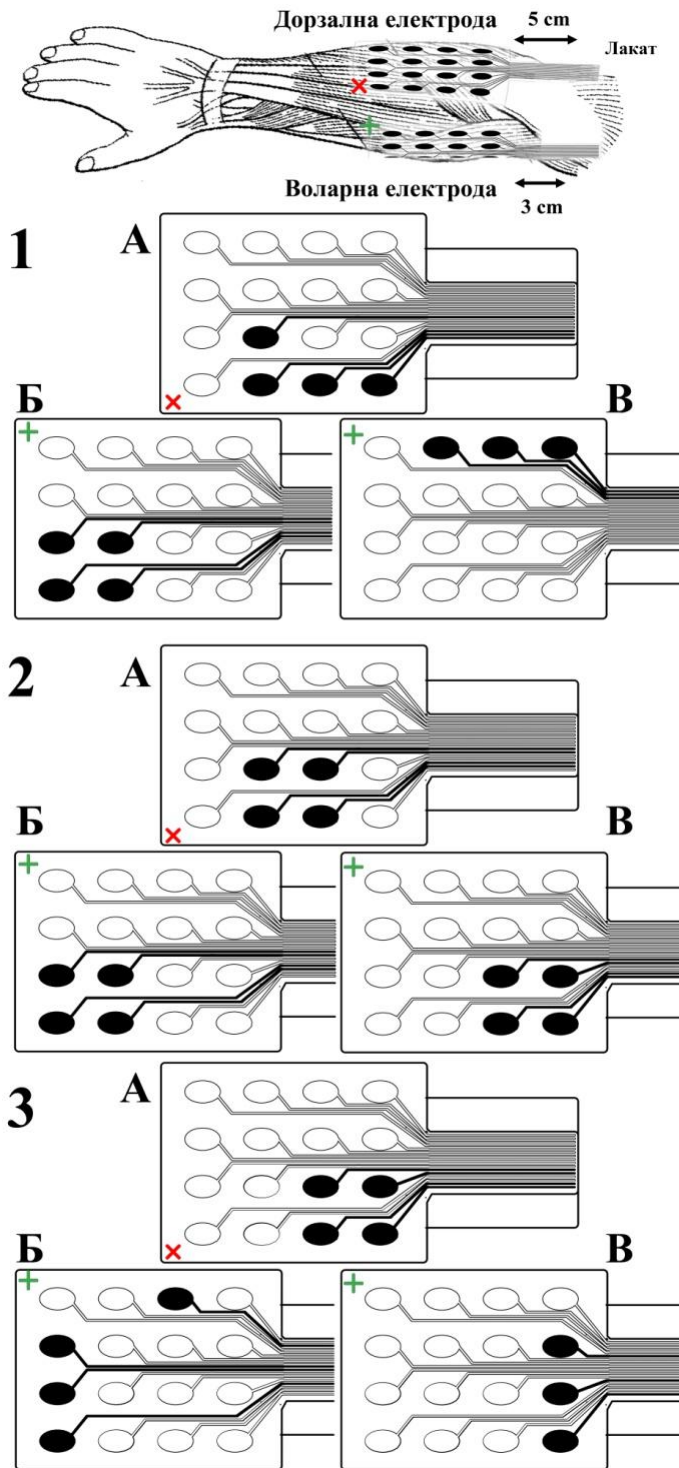


Слика 5.9. Увећани сигнали приказани на слици 5.8.

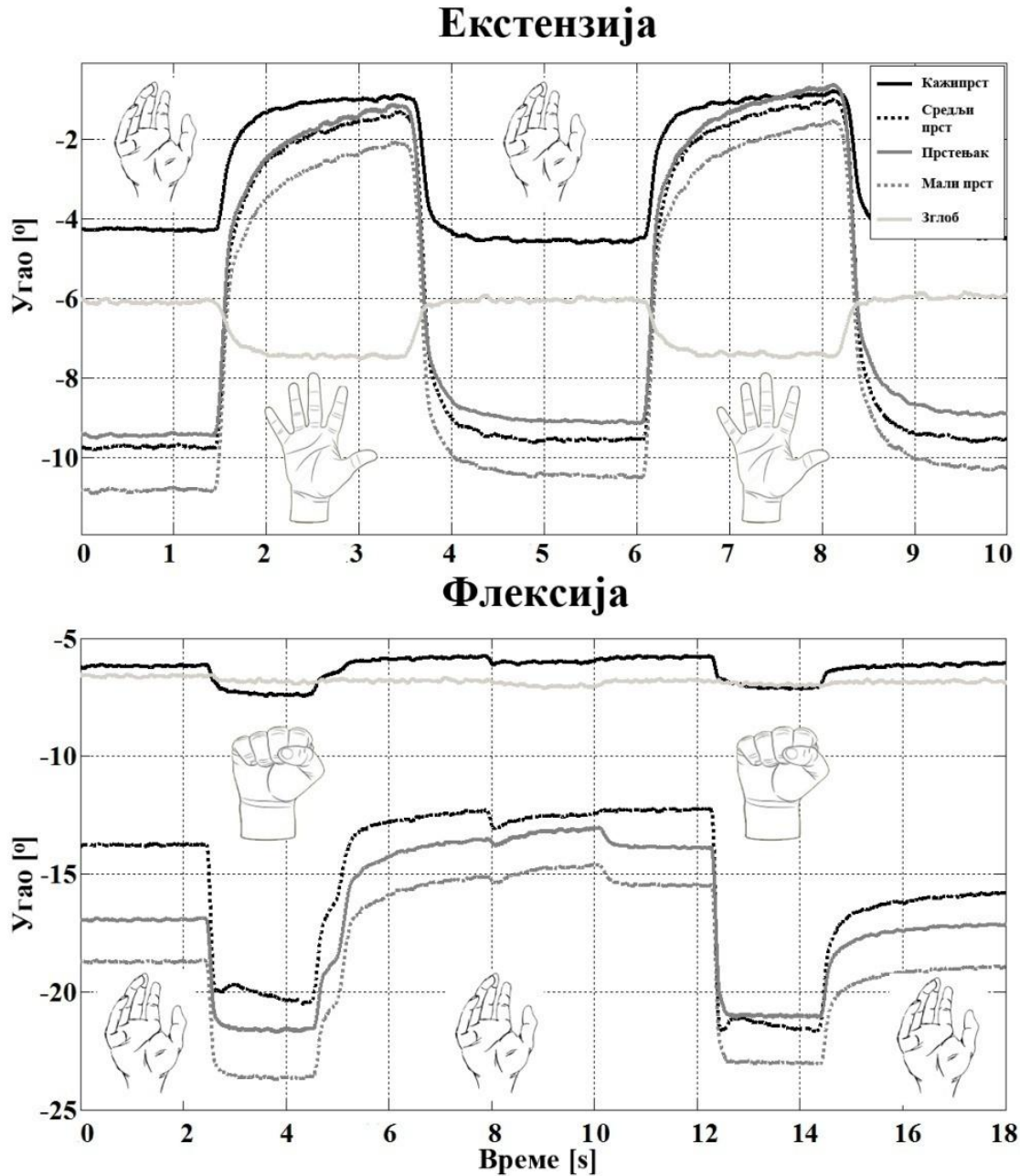
Дефинисањем тежинских фактора за флексију прстију $W_f=1$, $W_w = -5$ добијене су следеће стимулационе шеме (поље и струја):

1. 5 (22 mA), 6 (21 mA), 9 (18 mA) и 13 (18 mA) за отварање шаке
2. 1 (22 mA), 2 (22 mA), 5 (19 mA) и 6 (21 mA) за хват
3. 8 (19 mA), 12 (20 mA) and 16 (21 mA) за стабилизацију зглоба

Графички приказ одабраних стимулационих шема за сва три пацијента дат је на слици 5.10. Након одабира поља тестирана је функционална стимулација, а резултат примене стимулационих шема дат је на слици 5.11.



Слика 5.10. Поља одабрана оптимизационом функцијом. На слици су приказане стимулационе шеме за три пацијента (1-3) за покрете отварање шаке (А), затварање шаке (Б) и стабилизацију зглоба (В).



Слика 5.11. Углови прстију и зглоба при генерисању функционалног хвата. Слика демонстрира селективност хвата током кога долази до пуног опсега покрета прстима (са изузетком мале флексије кажипрста) уз минимални покрет у ручном зглобу.

Дискусија

Селективност електричне стимулације површинским матричним електродама је испитивана током експеримената на здравим испитаницима и пацијентима са

хемиплегијом. Резултати мерења показали су да је релативно малим стимулационим пољима могуће селективно активирати појединачне мишиће или групе мишића синергиста, чак и веома ситних и просторно густо распоређених мишића као у случају анатомије подлактице. Применом матричне електроде на подлактици успешно су произведени хватови који нису садржали флексију ручног зглоба, што је најчешћи нежељени ефекат за ову функцију. Употребом просторно-временски дистрибуиране стимулације којом се група одабраних поља активира секвенцијално, избегава се ефекат суперпозиције електричног поља који би осим селективно одабраних, ексцитовао и неуроне који су испод прага активације при појединачним деловањима поља матрице. Са друге стране, дистрибуираном стимулацијом, мултиплексирањем стимулационих импулса на одабрана поља, постиже се ефекат сумирања мишићних сила. Наведени ефекат је и потврђен у мерењима селективности где је након протокола појединачне активације поља електроде следио протокол активације групе поља која су као што је и предвиђено, доводила до покрета који представљају суперпозицију појединачних покрета.

Функционалност система за електричну стимулацију базираних на матричним електродама у многоне је ограничена дуготрајним процесом подешавања стимулационих параметара. Велики број могућих комбинација активних поља и интензитета стимулације је неопходно редуковати селекцијом подскупова стимулационих параметара, у виду стимулационе шеме. Основна предност аутоматских алгоритама за оптимизацију стимулације матричним електродама је значајно скраћење времена процедуре припреме стимулационог система за употребу. У приказаним мерењима укупно време поставке стимулационог и мерног система, трајања протокола стимулације за сврху тестирања мишићних одзива на различите побуде и прорачуна стимулационих шема за задате покрете било је краће од 5 минута, што је велики напредак у односу на мануелни процес.

Дизајн сензорског система пружа могућност квантификације мишићних трзаја током протокола оптимизације стимулационих шема и праћења покрета добијених применом одабраних параметара. Посебна пажња је посвећена ергономији система како би самостално постављање било омогућено и особама са моторним дефицитом. Додатно разматрање поједностављења сензорског система је приказано кроз студију класификације мишићних одговора на стимулацију коришћењем само једног инерцијалног сензора постављеног на надланици и алгорита са неуралним мрежама. Виши ниво тачне класификације код испитаника на коме је мрежа тренирана у поређењу са случајем постојања универзалног класификатора, говори у прилог персонализације класификационог алгорита за сваког корисника тако што би се један од снимљених сета сигнала користио за тренирање неуралне мреже.

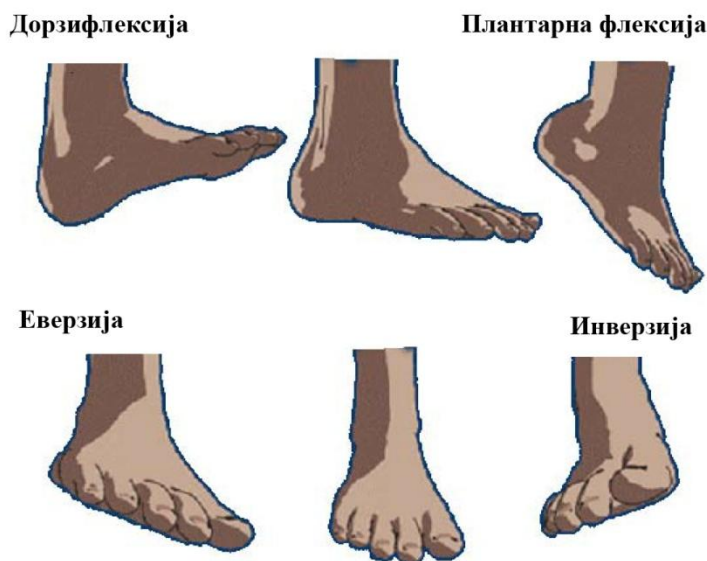
6. Примена система за електричну стимулацију за контролу скочног зглоба

Увод

Цереброваскуларни инсулт, или шлог, је најчешћи узрок дугорочних, најчешће тешких, последица као што су одузетост појединих делова тела, поремећај говора, испади појединих врста осећаја, сметње у координацији покрета и хода или поремећајима свести, а у скоро 33% случајева долази до смртног исхода. Последице можданог удара чине највећу и најтежу групу инвалидности. Особе које су доживеле мождани удар су у великој мери зависне од људи из окружења у задовољавању основних животних потреба. Падајуће стопало представља немогућност дорзифлексије и плантарне флексије стопала при ходу и губитак нормалне функције колена, а јавља се код преко 20% људи након шлога. Поремећај функције настаје услед слабости или спастичности мишића потколенице.

Манифестација падајућег стопала је уочљива током фазе замаха када пацијент није у могућности да адекватно подигне предњи део стопала што нарушава његову укупну покретљивост. Промена у нормалној контроли скочног зглоба се огледа у редукцији или појачавању неких од четири основна покрета стопала (слика 6.1):

- Дорзифлексија: покрет стопалан на горе
- Плантарна флексија: покрет стопала на доле
- Инверзија: ротација стопала ка унутра
- Еверзија: ротација стопала ка споља



Слика 6.1. Основни покрети стопала човека.

Током периода опоравка пацијенти са падајућим стопалом често развијају компензаторне механизме, као што су циркумдукција и подизање кука, у циљу повећања брзине хода. Последица развоја неправилних стратегија хода је трајни образац који осим

естетских има и анатомске недостатке повећавајући оптерећење на поједине зглобове и мишиће. Ход хемиплегичних пацијената иако у просеку дупло спорији од хода здравих људи, обично изискује и до 20% више енергије. Многе студије су показале да је за правилан опоравак хода пожељно рано започињање терапијског процеса. За корекцију падајућег стопала користе се две врсте помагала: механичка ортоза и функционална електрична стимулација. Основни задатак ортозе је да савлада спастичност мишића листа (*Soleus* и *Gastrocnemius*) и поспешу функцију мишића *Tibialis anterior* у фази замаха. Коришћењем механичког помагала ограничава се опсег покрета стопала и олакшава ход пацијента али у исто време спречава потпуну рехабилитацију шеме хода. Ортоза базирана на ФЕС-у ексцитује мишиће синхронно са циклусом хода што је показано да осим ортопешког производи и терапеутски ефекат.

За сврсисходно коришћење електричне стимулације у циљу корекције падајућег стопала неопходно је прецизно позиционирање стимулационих електрода тако да се њиховом активацијом генеришу жељени покрети скочног зглоба. За остваривање функционалног замаха што је најчешћи захтев једне ортозе, пожељно је произвести јаку дорзифлексију уз присуство еверзије што се остварује активацијом грана перонеалног нерва. Ова функција се обично остварује постављањем пара електрода директно изнад тела мишића од интереса, уз модификацију позиције за сваког од пацијената како би остварени одзив мишића био адекватан.

Једна од првих успешних примена електричне стимулације за генерисање функционалних покрета је била за корекцију падајућег стопала. Након иницијалног успеха, техника третирања падајућег стопала електричном стимулацијом се проширила како у смислу броја пацијената и установа које користе ортозе базиране на ФЕС-у, тако и по броју комерцијалних уређаја са различитим функционалностима доступним на тржишту. Неколико околности је утицало на снажан развој области:

- Релативно велика популација људи са овим недостатком што омогућује истраживачима да изведу коректне клиничке студије нових уређаја и технологија. Унутар ове популације налази се и велики број потенцијалних корисника система.
- Пацијенти са падајућим стопалом углавном спадају у лакше случајеве са мањим степеном оштећења услед шлога што пружа већи степен сигурности при коришћењу електричне стимулације чак и изван рехабилитационе установе.
- Коришћење система за контролу скочног зглоба је могуће у потпуности препустити пацијенту који након обуке постаје способан да самостално намести систем и подеси све релевантне параметре стимулације тако да генерисана функција задовољава субјективни критеријум.

Први документовани систем за стимулацију перонеалног нерва дело је Либерсона (1961. године) који се сматра зачетником примене електричне стимулације за реконструкцију функционалних покрета. Тај систем је на основу прекидача смештен под испод пете пацијента активирао дорзифлексију пружајући асистенцију при ходу. Убрзо затим Мо и Пост конструишу портабилни уређај сличне функционалности [81]. Искорак у

техничком и комерцијалном смислу прави група из Љубљане која у наредним годинама конструише серију уређаја [82-84]. Комерцијализација не заобилази и велике произвођаче електронских уређаја као што је Philips, а њихов систем доноси нову технологију сензора који је израђен у виду гуменог улошка испуњеног ваздухом у ципели и електронског мерача притиска који је детектовао фазе хода [85]. Неки од комерцијално најуспешнијих уређаја су: Cefar Step 2, Bioness L300 [86], ODFS® Pace [87] и WalkAide [88].



Слика 6.2. Комерцијално доступни стимулациони системи за корекцију падајућег стопала.

Наведени уређаји имају веома сличну функционалност која се заснива на једноканалној стимулацији, конвенционалним стимулационим електродама и прекидачу испод пете. Изузетак је уређај WalkAide који за контролу стимулације користи инерцијални сензор постављен на потколеници што доприноси естетици и робусности сензорског подсистема.

Једна од најважнијих иновација током историјског развоја стимулатора за контролу скочног зглоба је проширење функционалности додавањем канала стимулације. Повећањем степени слободе тежи се постизању трајекторије покрета тако да одговара покретима здравих људи. Први вишеканални уређај дизајнирала је група из Љубљане [89]. Троканални и шестоканални стимулатори стимулисали су групе мишића заступљене током хода док је контрола и даље базирана на улошцима у ципели који су детектовали кључне тренутке [90]. Први вишеканални систем контролисан општенаменским микроконтролером публикован је 1984. године и приказује потенцијал оваквог уређаја да контролише шестоканалну стимулацију и врши анализу хода у реалном времену [91]. Програмабилни четвороканални стимулатор Complex Motion [92] понудио је велику

модуларност са могућношћу измене сензора и повезивања са спољним уређајима. Заједничка особина свих вишеканалних стимулатора, наведена у публикацијама, је велика комплексност система која се огледа у повећаним димензијама у односу на једноканалне стимулаторе и захтевном протоколу позиционирања електрода и подешавања стимулационих параметара за независне канале. Ови недостаци онемогућују употребу система у условима који нису у потпуности контролисани од стране обучених лекара и инжењера као што је самостално намештање система од стране пацијента у кућним условима.

За превазилажење препрека ка широкој примени вишеканалних система код пацијената са падајућим стопалом често се наводи конструкција аутоматизованог уређаја који је способан да самостално, уз надгледање корисника, оптимизује стимулационе параметре и тиме скрати време које претходи самој функционалној употреби. Један од првих радова о матричним електродама потеклих из наше групе односио се на протокол идентификације стимулационе шеме чијом употребом се долази до дорзифлексије пацијената са хемиплегијом [74]. Елсаифи је осим дефинисања сензорске повратне спреге за аутоматизовану оптимизацију стимулационих параметара конструисао портабилни стимулатор предвиђен за рад са матричним електродама [75].

Избор сензорског система за синхронизацију стимулације са кинематиком хода и алгоритам управљања су честе теме у истраживањима везаним за корекцију падајућег стопала. Велика већина система за стимулацију ослања се на неку врсту сензора притиска постављених у обући пацијента. Алгоритам управљања се обично састоји из скупа дефинисаних правила са временским кашњењима (која је могуће подесити) за иницирање и прекидање стимулације у односу на тренутке које детектују сензори (подизање/спуштање пете/прстију). Без обзира да ли су у питању механички прекидачи, отпорници осетљиви на притисак или ваздушне коморе сензори овог типа показали су се неугодни при дужем коришћењу. Алтернативни приступ базира се на употреби инерцијалних сензора. Акцелерометри, жироскопи и магнетометри постављени на различите сегменте паретичне и/или здраве ноге пацијента квантификују кинематику хода што је неопходно за детекцију тренутака у којима је потребно активирати поједине мишиће. За ову сврху креиран је широк дијапазон алгоритама који су приказани у научним публикацијама [93-98].

Корекција падајућег стопла кроз активну контролу скочног зглоба пацијента представља предмет истраживања у овом поглављу тезе. Развијени стимулациони систем ИНТФЕС је у основи уређаја који обавља функцију аутоматизације процеса селективне активације мишића одговорних за контролу скочног зглоба и његову контролу током хода. Сензорски систем и алгоритми контроле тестирани су на здравим испитаницима и пацијентима са хемиплегијом.

Метод

Субјекти

У истраживању је учествовало 10 здравих испитаника (24 ± 2 године старости) и 12 пацијената са хемиплегијом (54 ± 8 година старости). Сигнали снимљени на здравим испитаницима су коришћени за прављење алгоритама за оптимизацију стимулационих параметара, алгорита за управљање стимулацијом при ходу и критеријума за евалуацију успешности стимулације. Мерења на пацијентима су спроведена за потребе прављења базе хода пацијената током дизајнирања алгорита управљања, протокола евалуације алгорита за оптимизацију стимулације док је један пацијент прошао целу терапију електричном стимулацијом током које је бележен напредак. Сви испитаници су информисани о протоколу мерења и добијена је писмена сагласност потписом у документу протокола.

Апаратура

Стимулаторски систем коришћен за потребе контроле скочног зглоба описан у претходним поглављима тезе. Клинички прототип приказан је на слици 6.3. Адаптација система ИНТФЕС верзије 2 огледала се у следећем:

- Дизајн матричних електрода анатомски предвиђених за стимулацију мишића потколена.
- Сензорски систем са минијатурним, бежичним инерцијалним јединицама намењеним једноставном постављању.
- Рачунарска апликација на табличном рачунару намењена за клиничку употребу.
- Анатомски стезник за једноставно постављање матричних електрода и сензора на потколону.
- Протоколи за оптимизацију стимулационих шема и контролу стимулације при ходу пацијената са хемиплегијом.



Слика 6.3. Клинички прототип ИНТФЕС система за корекцију падајућег стопала (Tecnalia Research & Innovation).

Матрична електрода

Матрична електрода намењена стимулацији неуро-мишићног система потколена дизајнирана је тако да селективно активира еферентне нерве на месту где су најближи површини коже. Најпогодније место за позиционирање електрода за ову сврху је са задње стране колена (Popliteal Fossa). Да би се омогућило селективно активирање појединачних нерава или грана истог нерва на месту гранања, повећана је резолуција попречно са ногом док је уздужна резолуција редукована. Електрода у конфигурацији 2 x 8 (слика) поставља се непосредно испод превоја колена, померена латерално чиме се избегава ексцитација аферентних нерава који углавном пролазе са унутрашње стране колена. Током хода и промене положаја (седење-стајање) нога на месту постављања електроде значајно мења пречник услед контракције мишића. Са циљем смањења оптерећења и веће флексибилности, електрода и хидрогел су ласерски просечени у простору између активних поља. Хидрогел коришћен за конструкцију електрода је AG702, релативно велике импедансе која спречава латерално простирање струје кроз гел.

Сензори

Сензорски систем за корекцију падајућег стопала дизајниран је тако да задовољи критеријуме поузданости, модуларности, ергономије и естетике. Уместо најчешће

коришћених сензора притиска постављених унутар ципеле пацијента који због своје непоузданости не задовољавају дефинисане критеријуме, одабрани су инерцијални сензори израђени у МЕМС технологији. Фузија троосних акцелерометара и жироскопа је узета за основ инерцијалне сензорске јединице. Жељено повећање робусности се остварује алгоритмом управљања који одлучивање заснива на сигнаlima са потколена и стопала на којима је постављена по једна мерна јединица. Увођењем нових сензорских јединица долази до потребе за остваривањем бежичне комуникације између стимулационе јединице и свих сензора. Свака од инерцијалних јединица осим сензора поседује и микроконтролер, бежични ZigBee модул, пуњиву батерију и контролер пуњења батерије. Свака од јединица смештена је у кутији димензија 4,5 x 3,5 cm чинећи је погодном за постављање и неометајући ход (слика 6.4).



Слика 6.4. Постављање сензора за аутоматску асистенцију електричном стимулацијом при ходу.

Рачунарска апликација

Иницијализација протокола стимулације, контрола аутоматизованог процеса и снимање података поверено је рачунарској апликацији направљеној у програмском пакету LabView. У основи апликације је континуирана комуникација са стимулатором путем Bluetooth протокола. Велика процесорска снага рачунара у односу на процесор стимулатора искоришћена је за процесирање података са сензора током процеса оптимизације. Након завршетка алгоритма оптимизације стимулационе шеме се враћају на стимулатор који их затим користи током протокола асистираниг хода. Клиничко окружење није погодно за коришћење персоналних рачунара због чега је рачунарска

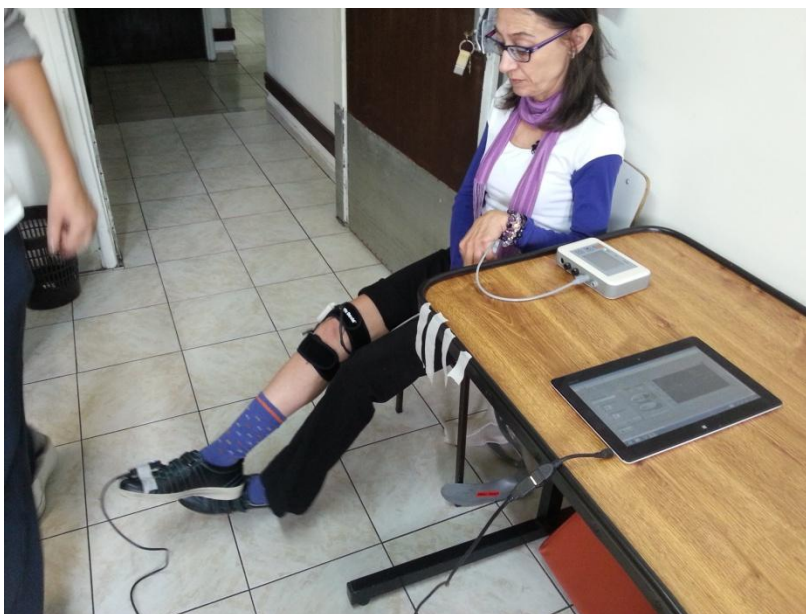
апликација инсталирана на табличном рачунару који поред малих димензија поседује и екран осетљив на додир који олакшава контролу стимулатора.

Стезник

Улога стезника је да одржава постојан контакт између електроде и коже. Осим основне улоге, стезник је тако направљен да омогући једноставно и поновљиво постављање електроде на предвиђену позицију. Путем Velcro траке за стезник су причвршћени и мултиплексер електроде и сензор на потколелу чинећи један интегрални систем.

Протокол

Протокол оптимизације стимулационих шема, као и у случају оптимизације хвата, заснива се на евоцирању мишићних трзаја кратким поворкама стимулационих импулса, и квалитативној и квантитативној анализи добијених покрета. Стимулациони импулси се шаљу на свако од поља електроде а тестирање се врши серијама импулса у опсегу амплитуда дефинисаном од стране лекара или терапеута. У случају стимулације мишића потколенице ширина стимулационих импулса је повећана на 450 μ s а њихов број подигнут на 7. Као и у случају оптимизације хвата, поворке импулса се шаљу сваких 500 ms са размаком између суседних импулса од 25 ms.



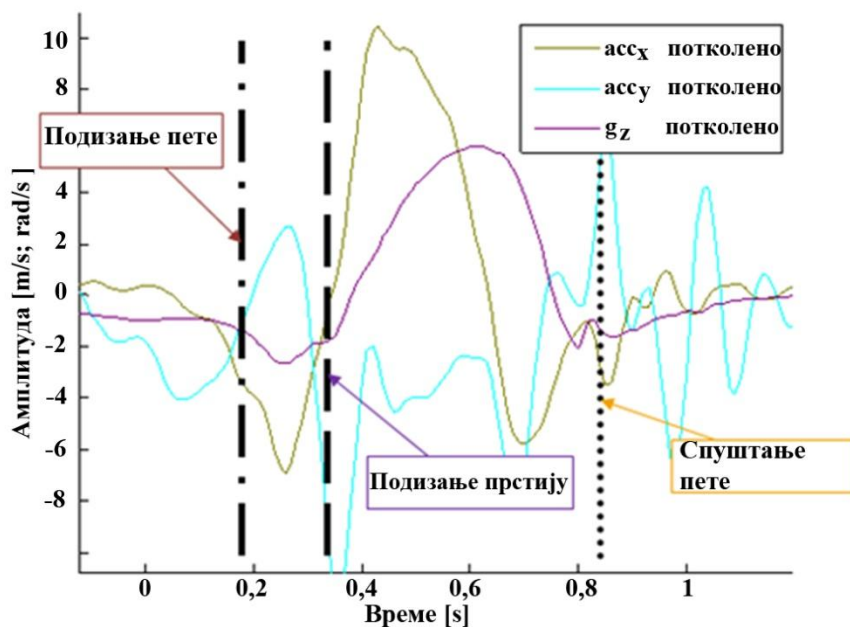
Слика 6.5. Протокол оптимизације. Пацијент седи са паретичном ногом ослоњеном на здравој нози. Инерцијални сензор са стопала прикупља сигнале који се користе за квантификацију трзаја стопала. Протокол се иницира и контролише преко рачунарске апликације на табличном рачунару.

Сензор предвиђен за карактеризацију остварених покрета постављен је на горњем делу стопала (слика 6.5). Сигнали акцелерометра се прослеђују рачунарској апликацији која снима трајекторије током мишићних трзаја и по завршетку протокола иницира алгоритам оптимизације. Оптимизациони алгоритам је заснован на детерминистичком процесу. Из снимљених сигнала алгоритам издваја амплитуде трзаја и смер првог екстермума у временској серији за све трзаје. Резултат овог процеса је прелаз са сензорских сигнала у вектор трзаја у равни основних покрета стопалом. Након тога алгоритам рангира поља и амплитуде и класификује их у подскупове: дорзифлексија, плантарна флексија, еверзија и инверзија. Рангирање поља и амплитуда унутар класа је реализовано минимизацијом одступања остварене од идеалне трајекторије, нпр. идеална трајекторија за дорзифлексију је кретање стопала на горе максималном амплитудом оствареном у протоколу, без латералног убрзања. На дисплеју рачунарске апликације се затим приказују по 4 поља са оптималним амплитудама са опадајућим рангом за сваки од покрета стопалом. Лекар или терапеут тада може да одабере поља чији ефекат би желео да процени када је у питању континуална стимулација. Након одабира једног или комбинације поља (стимулационе шеме) стимулацијом у трајању од 2 секунде на 40 Hz тестира се генерисани покрет. Током протокола оптимизације од значаја је дефинисање стимулационе шеме за дорзифлексију и плантарну флексију. Одабиром оптималних шема за постизање ових покрета завршава се процес оптимизације и шеме се са рачунара пребацују у меморију стимулатора ради коришћења током протокола асистираниг хода.

Један од услова релевантности протокола оптимизације је да не долази до померања нерава релативно у односу на позицију електроде, што је изражено при посматрању нерава у седећем односно стојећем положају. Да би се избегао овакав ефекат за протокол оптимизације је изабран положај при коме пацијент седи са паретичном ногом испруженом и ослоњеном на здраву ногу (слика). Током истраживања тестирани су и други положаји као што су: седећи положаји са паретичном ногом ослоњеном на земљу, терапеутски јастук или држаном од стране терапеута и стојећем положају са ослонцем на обе ноге или потпуним ослањањем на здраву ногу.

Протокол асистенције при ходу који се иницира рачунарском апликацијом, односи се на стимулацију дорзифлексије у фази замаха и плантарне флексије у фази одгуривања. Стимулацијом и дорзифлексије и плантарне флексије систем добија све карактеристике двоканалног стимулатора, а терапија постаје ефективнија остваривањем трајекторије скочног зглоба сличне трајекторији нормалног хода. Активирањем мишића у функционалној временској секвенци постиче се и пластицитет централног нервног система доприносећи бржем опоравку након шлога. Након иницијализације протокол се у потпуности извршава на процесору стимулатора чиме се избегава кашњење или неправилни рад стимулатора услед грешака у комуникацији са рачунаром. Стимулација се врши позивањем шеме из меморије стимулатора у адекватном тренутку одређеном уласком у дефинисане фазе хода. Основни задатак алгоритма управљања је прецизна

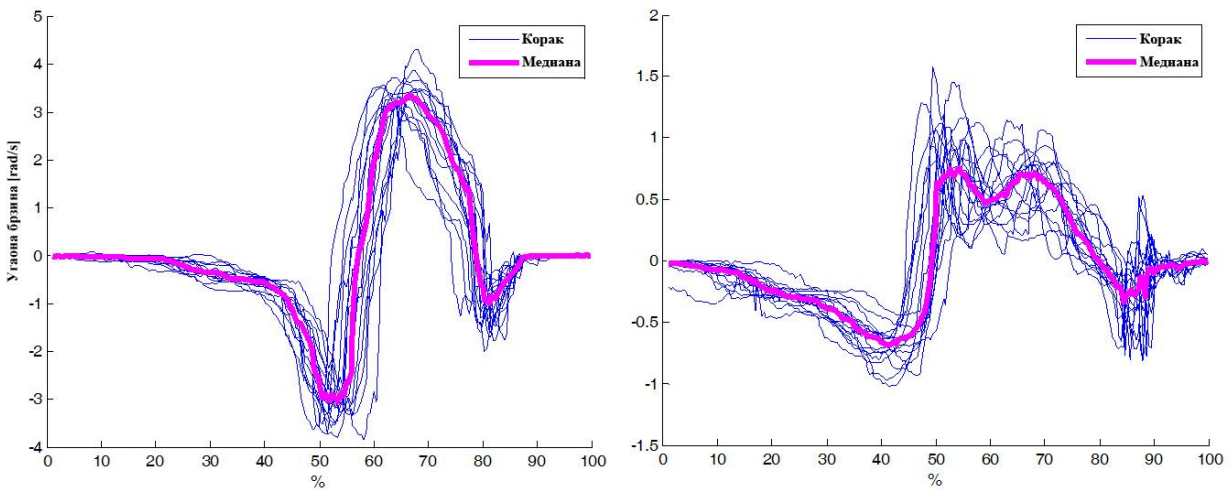
детекција транзиције између две фазе у ходу, када је неопходно променити активну групу мишића променом шеме стимулације. Детекција се врши на основу групе правила која узимају односе тренутних вредности сигнала сензора и трендове сигнала у претходних 0,5 s. Основни сет правила за детекцију је узет из литературе а модификацијом почетних и додавањем нових услова постигнута је прецизнија детекција и већа робусност. Пример детекције је дат на слици 6.6.



Слика 6.6. Детектовање фаза хода на основу сигнала инерцијалних сензора. Алгоритам детекције фаза хода се ослања на тренутне вредности и трендове у последњих 0,5 s скупа сензора.

Референтни протокол укључује сигнале са сензора на потколелу (на стезнику испод колена) и сензору постављеном на спљошашњој страни ципеле. За потребе минимизације броја сензора тестирана је детекција фаза хода коришћењем само сензора постављеног на стезнику испод колена. Алгоритам базиран на сигналима обе сензорске јединице имплементиран је у процесору стимулатора и коришћен је у процесу терапије. Један пацијент је прошао комплетну пилот студију ефикасности терапије падајућег стопала употребом функционалне електричне стимулације матричним електродама у трајању од 3 месеца. Протокол студије предвиђао је 3 получасовна третмана електричном стимулацијом недељно. Евалуација ефикасности урађена је компарацијом кинематике хода на почетку, средини и крају терапије. Као релевантни параметар узета је угаона брзина паретичног стопала пацијента која укључује максималне вредности (позитивне и негативне) и евалуацију сличности профила угаоне брзине стопала здравих испитаника и пацијената. Направљена је база угаоних брзина стопала здравих и пацијената са хемиплегијом из које су усредњавањем добијене репрезентативне вредности за ове две

групе (слика 6.7). Анализом таласних облика уочавају се разлике у трајекторији и амплитуди угаоне ротације стопала што су показатељи немогућности пацијената да у потпуности подигну стопало и развијених компензаторних механизма који нарушавају симетрију и "глаткост" покрета. Овај недостатак најизраженије се види кроз одсуство израженог максимума угаоне брзине на чијем месту се код пацијената налази локални минимум који иницира компензаторни покрет неопходан за подизање стопала. Процена ефикасности терапије која се огледа у успешности ресторацији нормалних образаца хода извршена је поређењем трајекторије стопала пацијента са трајекторијом здравих испитаника. Сва мерења су извршена на Клиници за рехабилитацију "Др Мирослав Зотовић" у Београду.



Слика 6.7. Угаона брзина стопала при кораку здравих испитаника (лево) и паретичног стопала пацијената са хемиплегијом (десно). На приказу угаоне брзине паретичног стопала приметан је изостанак адекватног подизања стопала (одсуство израженог максимума) што је компензовано покретом у куку (постојање другог максимума).

Резултати

На основу алгоритма за оптимизацију стимулационих шема, за сваки покрет предложена су по 4 најбоље рангирана поља са одговарајућим амплитудама стимулације. Као мера успешности алгоритма направљено је поређење између поља предложених аутоматским алгоритмом и поља преферираних од стране лекара тако да се остваре најбоља дорзифлексија и плантарна флексија.

Табела 6.1. Поља матричне електроде изабрана од стране лекара специјалиста у односу на поља добијена аутоматским алгоритмом.

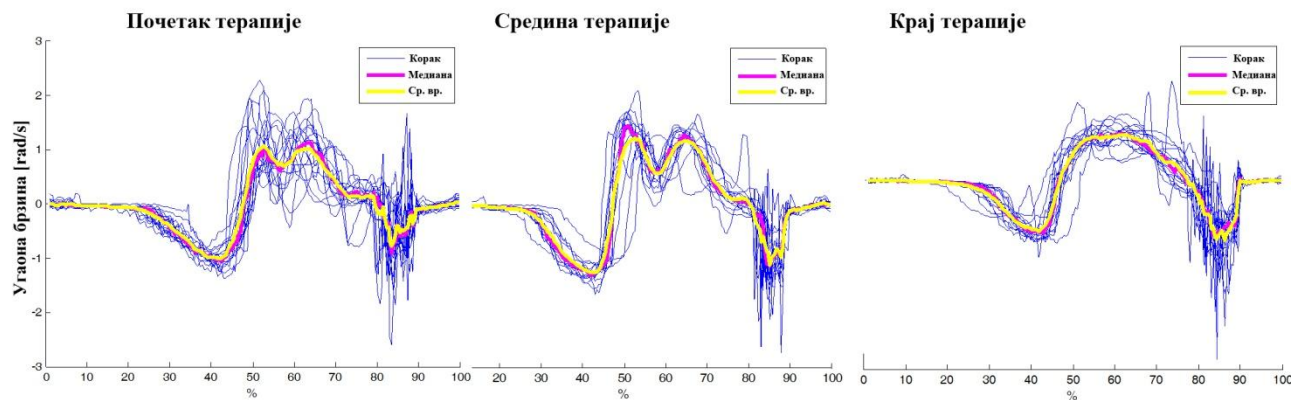
Поље	Процент одабира поља од стране лекара
Рангирано као 1.	82,6%
Рангирано као 2.	54,3%
Рангирано као 3.	26%
Рангирано као 4.	18,1%
Рангирано као инверзија/еверзија	23,9%
Није међу предложеним	2,1%

Алгоритам за детекцију фаза хода тестиран је на бази снимљених сигнала здравих особа и особа са хемиплегијом. Резултати детектовања фаза корака за протокол са сензорима на потколелу и стопалу, и минимизираним бројем сензора дати су у табели.

Табела 6.2. Процент детекција фаза хода алгоритма управљања базираног на минималном и оптималном броју сензорских сигнала.

Здрави испитаници (150 корака)			Пацијенти (150 корака)	
	Број детекција	Процент детекција [%]	Број детекција	Процент детекција [%]
Минимизирани број сензора				
Детектовано подизање пете	150	100	142	94.7
Детектовано подизање прстију	150	100	143	95.3
Детектовано спуштање прстију	150	100	146	97.3
Оптимални број сензора				
Детектовано подизање пете	150	100	150	100
Детектовано подизање прстију	150	100	150	100
Детектовано спуштање прстију	150	100	150	100

На слици 6.8 приказане су трајекторије стопала пацијента на почетку, средини и крају терапије падајућег стопала употребом функционалне електричне стимулације матричним електродама. Приказане вредности су временски нормализоване вредности корака хемиплегичном ногом.



Слика 6.8. Угаона брзина хемиплегичног стопала пацијента при ходу, на почетку, средини и крају терапије. Ружичастом линијом је означена медијана корака при ходу по правој путањи у дужини од 10 метара, жутом средња вредност. На слици је приметан напредак пацијента у погледу инхибиције компензаторних покрета. На графику који приказује угаону брзину паретичног стопала пацијента на крају терапије може се видети да постоји само један максимум који потиче од покрета у стопалу.

Дискусија

Истраживања приказана у овом поглављу тезе су резултовала дизајну система за корекцију падајућег стопала базираног на матричним електродама. Методологија оптимизације стимулационих параметара приказана на примеру индуковања хвата модификована је и имплементирана за потребе контроле скочног зглоба. Минијатурни, бежични сензор постављен на стопалу чини повратну спрегу алгоритму оптимизације. Резултат овог процеса је евалуиран у односу на стимулационе шеме одабране од стране лекара специјалиста. Изражено поклапање аутоматског процеса и избора лекара уз скраћење потребног времена за извршавање процедуре припреме система за коришћење потврђује оправданост увођења аутоматског протокола. У само 3% случајева лекари су у скуп поља додавали поље које није било предложено од стране алгоритма оптимизације. Најбоље рангирана поља алгоритма у неким случајевима нису одабрана од стране лекара због прејакне контракције која је код пацијента стварала непријатан осећај. Анализом одабраних поља код истог пацијента али различитим данима примећује се велика варијабилност која упућује на неопходност аутоматског алгоритма за оптимизацију стимулације који би се извршавао пре започињања хода (у засебној процесури) или током самог хода на основу сензорске повратне спреге.

Прикупљањем података о ходу здравих и пацијената направљена је база која је искоришћена за прављење и тестирање алгоритма управљања скочним зглобом током хода. Додавањем великог броја услова у односу на скуп правила приказан у радовима тежило се постизању робусног алгоритма за препознавање фаза хода што је и практично потврђено током тестирања на клиници. Алгоритам са минималним бројем сензора није постигао стопостотну детекцију фаза хода на снимљеним сигнаlima хода пацијената са хемиплегијом тако да је у клиничком протоколу искоришћен алгоритам са обе сензорске јединице.

Анализом профила угаоне брзине стопала током клиничког протокола запажа се постепена ресторација секвенце хода и ублажавање научених компензаторних механизма. Трајекторија стопала добија облик сличан облику код здравих особа, уз ниже амплитуде угаоне брзине паретичне ноге. Овај резултат студије указује на позитиван дугорочни ефекат који се постиже асистираним ходом.

Један од запажених ефеката који није квантификован у претходним студијама је ефекат продуженог дејства електричне стимулације. Под овим појмом се мисли на ограничени временски период након полчасовне стимулације, након ког су пацијенти били у стању самостално да контролишу скочни зглоб, знатно боље него пре стимулације. Код око 20% пацијената евидентиран је овај ефекат у наредних неколико сати након завршетка протокола стимулације што наводи на закључак да се прецизно

синхронизованом активацијом мишића у цикличној секвенци сличној секвенци код здравих особа, поспешује пластичност централног нервног система и бржи опоравак.

7. Закључак

Истраживања везана за тему докторске тезе заснивала су се на хипотезама:

1. Применом просторно-временски дистрибуиране стимулације могуће је успорити замор мишића
2. Електричном стимулацијом матричним електродама постиже се селективна активација неуро-мишићних структура
3. Дизајн стимулаторског система који омогућује рад са матричним електродама и просторно-временском дистрибуираном стимулацијом
4. Примена система за електричну стимулацију базираног на матричним електродама за контролу скочног зглоба постиже се терапеутски ефекат.

Све наведени истраживачки задаци дефинисани почетним хипотезама успешно су реализовани.

Новим алгоритмом стимулације названим просторно-временски дистрибуирана стимулација остварен је ефекат смањења брзине настанка замора. Срж функционалности овакве стимулације инхерентна је топологији матричних електрода. Асинхронном активацијом поља матричне електроде која ексцитују различите мишићне јединице једног мишића или мишиће синергисте, могуће је снизити фреквенцију стимулаије што се директно пресликава на мањи замор. Хипотеза о утицају просторно-временски дистрибуиране стимулације на замор мишића је потврђена мерењима на квадрицепсима пацијената са параплегијом и мишићима флексорима прстију код пацијената са хемиплегијом.

Потврда хипотезе о повећању селективности стимулације матричним електродама у односу на конвенцијалну стимулацију реализована је мерењима на пацијентима са хемиплегијом при протоколу генерисања секвенце хвата. Циљ мерења је био контролисани хват са независним управљањем трајекторијама прстију и ручног зглоба. За остваривање овог циља, осим могућности циљаног депоновања јона, неопходно је било дефинисање протокола који обезбеђује брзу и поуздану оптимизацију стимулационих шема. Да би систем са великим бројем независних степени слободе, као што је систем са матричним електродама, остваривао своју функцију дизајниран је аутоматизовани алгоритам који прави подскупове поља и одговарајућих амплитуда симулације за сваки од покрета из дефинисане секвенце. Наведени алгоритам базиран је на сензорској повратној

спрези која квантификује мишићне трзаје настале тестирањем свих релевантних параметара стимулације.

Након потврда хипотеза о смањеном замору и повећаној селективности стимулације конструисан је уређај способан да примени све дотадашње закључке везане за селективну електричну стимулацију матричним електродама која пружа дужи функционални период употребе пре настанка мишићног замора. Модуларност дизајна уређаја омогућио нам је једноставним модификацијама тестирање и других хипотеза које потенцирају предности стимулације матричним електродама у односу на конвенционалну парадигму стимулације. Адаптацијом облика електрода и одабиром адекватних сензора систем за електричну стимулацију може се применити на различитим скелетним мишићима и у различитим протоколима стимулације.

Једна од приказаних примена односи се на контролу скочног зглоба пацијената са падајућим стопалом. Дизајном флексибилне и растегљиве електроде постало је могуће стимулирати нерве који контролишу мишиће потколена на месту где су најексцитабилнији у дужем временском периоду. Бежични инерцијални сензори и алгоритам управљања матрицом задовољили су критеријуме постављене од стране лекара и пацијената међу којима су предњачили једноставност употребе и адаптације за сваког пацијента. Протокол стимулације који обухвата оптимизацију стимулационих параметара и терапију хода пацијента уз асистенцију електричне стимулације показао се успешним у ресторацији обрасца хода код пацијента са хемиплегијом тако да одговара ходу здравих особа.

8. Предлог за даљи рад

Минимизација уређаја за електричну стимулацију

Тренутни дизајн система за електричну стимулацију је направљен тако да својом модуларношћу и могућношћу прилагођавања омогући примену на различитим мишићним групама и протоколима. Један од услова функционалности уређаја са матричним електродама за контролу скочног зглоба је смањење димензија и масе како би постављање и ношење система што мање ометало ход и свакодневне активности корисника система. Циљ минимизације је конструкција аутономног уређаја позиционираног у близини електроде на нози, контролисаног бежичним путем апликацијом која би садржала параметре подложне промени од стране корисника.

Развој алгоритма за адаптацију стимулационе шеме у реалном времену

Могућност динамичке промене стимулационих шема током рада је особина инхерентна матричним електродама и просторно-временски дистрибуираној електричној стимулацији. Управљање стимулационим шемама представљено у овој дисертацији је реализовано на основу протокола оптимизације који претходи функционалној употреби електричне стимулације. Виши вид контроле стимулационих шема је адаптација стимулационих шема у реалном времену на основу сензорске повратне спреге. Улога таквог алгоритма управљања је да континуирано прати одзиве мишића на стимулацију и да модификацијом параметара одржава ниво покрета на дефинисаном нивоу. Међу контролабилне параметре спадају појединачне амплитуде стимулуса приписане пољима матричне електроде унутар стимулационе шеме, фреквенција стимулације, активна поља која чине стимулациону шему и периоди између два стимулациона импулса.

Литература

- [1] A. Davies, A. G. Blakeley, and C. Kidd, *Human physiology*: Churchill Livingstone, 2001.
- [2] I. B. L. P. D. David, *The Neuron: Cell and Molecular Biology: Cell and Molecular Biology*: Oxford University Press, 2001.
- [3] A. J. Vander and D. JH Luciano, "Humanphysiology: the mechanisms of body function," 1980.
- [4] D. B. Popovic and T. Sinkjaer, *Control of Movement for the Physically Disabled* vol. II Edition: Center for Sensory-Motor Interaction, 2003.
- [5] W. T. Liberson, H. J. Holmquest, D. Scot, and M. Dow, "Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients," *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 42, p. 101, 1961 1961.
- [6] D. B. Popović, T. Sinkjaer, and M. B. Popović, "Electrical stimulation as a means for achieving recovery of function in stroke patients," *NeuroRehabilitation*, vol. 25, pp. 45-58, 2009 2009.
- [7] M. B. Popovic, D. B. Popovic, T. Sinkjaer, A. Stefanovic, and L. Schwirtlich, "Clinical evaluation of functional electrical therapy in acute hemiplegic subjects," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 40, pp. 443 - 454 2003.
- [8] M. B. Popovic, D. B. Popovic, T. Sinkjær, A. Stefanovic, and L. Schwirtlich, "Restitution of reaching and grasping promoted by functional electrical therapy," *Artificial Organs*, vol. 26, pp. 271-275, 2002.
- [9] R. Merletti, R. Acimovic, S. Grobelnik, and G. Cvilak, "Electrophysiological orthosis for the upper extremity in hemiplegia: feasibility study," *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 56, pp. 507-513, 1975.
- [10] R. Nathan, "An FNS-based system for generating upper limb function in the C4 quadriplegic," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 27, pp. 549-556, 1989.
- [11] W. Stephens, "The current-voltage relationship in human skin," *Medical electronics and biological engineering*, vol. 1, pp. 389-399, 1963.

- [12] G. Lyons, G. Leane, M. Clarke-Moloney, J. O'brien, and P. Grace, "An investigation of the effect of electrode size and electrode location on comfort during stimulation of the gastrocnemius muscle," *Medical engineering & physics*, vol. 26, pp. 873-878, 2004.
- [13] B. R. Bowman and L. L. Baker, "Effects of waveform parameters on comfort during transcutaneous neuromuscular electrical stimulation," *Annals of biomedical engineering*, vol. 13, pp. 59-74, 1985.
- [14] F. Gracanin and A. Trnkoczy, "Optimal stimulus parameters for minimum pain in the chronic stimulation of innervated muscle," *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 56, p. 243, 1975.
- [15] G. Alon, "High Voltage Stimulation Effects of Electrode Size on Basic Excitatory Responses," *Physical Therapy*, vol. 65, pp. 890-895, 1985.
- [16] A. Kuhn, T. Keller, M. Lawrence, and M. Morari, "The influence of electrode size on selectivity and comfort in transcutaneous electrical stimulation of the forearm," *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 18, pp. 255-262, 2010.
- [17] D. R. McNeal and L. L. Baker, "Effects of joint angle, electrodes and waveform on electrical stimulation of the quadriceps and hamstrings," *Annals of biomedical engineering*, vol. 16, pp. 299-310, 1988.
- [18] L. M. Livshitz, J. Mizrahi, and P. D. Einziger, "Interaction of array of finite electrodes with layered biological tissue: effect of electrode size and configuration," *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 9, pp. 355-361, 2001 2001.
- [19] S. Grimnes, "Pathways of ionic flow through human skin in vivo," *Acta dermato-venereologica*, vol. 64, p. 93, 1984.
- [20] N. Malešević, G. Bijelić, "Methods for in vitro study of electrical current and electrical field distribution in layered biological tissue", *Artificial Organs* Vol. 34, No. 8, 2010.
- [21] L. Bernard, L. Nicolas, and N. Burais, "Accuracy of Bio-Electromagnetic Characterisation and Computation," *Journal of Microwaves and Optoelectronics*, vol. 6, p. 137, 2007.
- [22] G. Dhatt, E. Lefrançois, and G. Touzot, *Finite element method*: John Wiley & Sons, 2012.

- [23] N. Sha, L. P. Kenney, B. W. Heller, A. T. Barker, D. Howard, and M. Moatamedi, "A finite element model to identify electrode influence on current distribution in the skin," *Artificial organs*, vol. 32, pp. 639-643, 2008.
- [24] A. Kuhn, T. Keller, S. Micera, and M. Morari, "Array electrode design for transcutaneous electrical stimulation: a simulation study," *Medical engineering & physics*, vol. 31, pp. 945-951, 2009.
- [25] A. Kuhn, T. Keller, M. Lawrence, and M. Morari, "A model for transcutaneous current stimulation: simulations and experiments," *Medical & biological engineering & computing*, vol. 47, pp. 279-289, 2009.
- [26] J. H. Kim, J. B. Davidson, O. Röhrle, T. K. Soboleva, and A. J. Pullan, "Anatomically based lower limb nerve model for electrical stimulation," *Biomedical engineering online*, vol. 6, p. 48, 2007.
- [27] A. F. Peterson, S. L. Ray, and R. Mitra, *Computational methods for electromagnetics* vol. 24: IEEE press New York, 1998.
- [28] M. Prodanović, J. Malešević, M. Filipović, T. Jevtić, G. Bijelić, and N. Malešević, "Numerical simulation of the energy distribution in biological tissues during electrical stimulation," *Serbian Journal of Electrical Engineering*, vol. 10, pp. 165-173, 2013.
- [29] S. Gabriel, R. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz," *Physics in medicine and biology*, vol. 41, p. 2251, 1996.
- [30] S. Gabriel, R. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues," *Physics in medicine and biology*, vol. 41, p. 2271, 1996.
- [31] Human/Pig Comparisons
<http://www.goshen.edu/bio/pigbook/humanpigcomparison.html>, Приступљено 02.03.2014.
- [32] Calculation of the Dielectric Properties of Body Tissues
<http://niremf.ifac.cnr.it/tissprop/htmlclie/uniquery.php?func=atsffun&freq=50&outform=tabl&tisname=on&conduct=on&permitt=on&losstan=on&wavelen=on&pendept=on>, Приступљено 02.03.2014.
- [33] B. J. Broderick, P. P. Breen, and G. ÓLaighin, "Electronic stimulators for surface neural prosthesis," *Journal of Automatic Control*, vol. 18, pp. 25-33, 2008.

- [34] C. Long 2nd, "AN ELECTROPHYSIOLOGIC SPLINT FOR THE HAND," *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 44, pp. 499-503, 1963.
- [35] S. Rebersek and L. Vodovnik, "Proportionally controlled functional electrical stimulation of hand," *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 54, p. 378, 1973.
- [36] D. Rudel, T. Bajd, S. Rebersek, and L. Vodovnik, "FES assisted manipulation in quadriplegic patients," *Popovi c, D (Ed), Advances in External Control of Human Extremities*, vol. 8, pp. 273-282, 1984.
- [37] M. Ijzerman, T. Stoffers, M. Klatter, G. Snoek, J. Vorsteveld, R. Nathan, *et al.*, "The NESS Handmaster orthosis," *Journal of rehabilitation sciences*, vol. 9, pp. 86-89, 1996.
- [38] H. Hendricks, M. IJzerman, J. De Kroon, and G. Zilvold, "Functional electrical stimulation by means of the 'Ness Handmaster Orthosis' in chronic stroke patients: an exploratory study," *Clinical rehabilitation*, vol. 15, pp. 217-220, 2001.
- [39] D. O'Keeffe and G. Lyons, "A versatile drop foot stimulator for research applications," *Medical engineering & physics*, vol. 24, pp. 237-242, 2002.
- [40] P. P. Breen, G. J. Corley, D. T. O'Keeffe, R. Conway, and G. ĘLaighin, "A programmable and portable NMES device for drop foot correction and blood flow assist applications," *Medical engineering & physics*, vol. 31, pp. 400-408, 2009 2009.
- [41] S. Simcox, G. Davis, A. Barriskill, J. Middleton, I. Bruinsma, M. Duncan, *et al.*, "A portable, 8-channel transcutaneous stimulator for paraplegic muscle training and mobility--a technical note," *Journal of Rehabilitation Research & Development*, vol. 41, 2004.
- [42] J. Minzly, J. Mizrahi, E. Isakov, Z. Susak, and M. Verbeke, "Computer-controlled portable stimulator for paraplegic patients," *Journal of biomedical engineering*, vol. 15, pp. 333-338, 1993.
- [43] G. Cooper, A. T. BARKER, B. W. Heller, T. Good, L. P. J. KENNEY, and D. HOWARD, "The use of hydrogel as an electrode-skin interface for electrode array FES applications," *Medical engineering & physics*, 2011 2011.
- [44] T. Keller and A. Kuhn, "Electrodes for transcutaneous (surface) electrical stimulation," *Journal of Automatic Control*, vol. 18, pp. 35-45, 2008 2008.
- [45] G. R. Routh and W. K. Durfee, "Doublet stimulation to reduce fatigue in electrically stimulated muscle during controlled leg lifts," pp. 1531-1534.

- [46] Z. P. Fang and J. T. Mortimer, "A method to effect physiological recruitment order in electrically activated muscle," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 38, pp. 175-179, 1991 1991.
- [47] M. B. Kebaetse, S. C. K. Lee, and S. A. BinderGÇÉMacleod, "A novel stimulation pattern improves performance during repetitive dynamic contractions," *Muscle & nerve*, vol. 24, pp. 744-752, 2001 2001.
- [48] W. B. Scott, S. C. K. Lee, T. E. Johnston, J. Binkley, and S. A. BinderGÇÉMacleod, "Effect of electrical stimulation pattern on the force responses of paralyzed human quadriceps muscles," *Muscle & nerve*, vol. 35, pp. 471-478, 2007 2007.
- [49] N. M. Malešević, L. Z. Popović, L. Schwirtlich, and D. B. Popović, "Distributed low frequency functional electrical stimulation delays muscle fatigue compared to conventional stimulation," *Muscle & nerve*, vol. 42, pp. 556-562, 2010 2010.
- [50] L. Z. P. Maneski, N. M. Malešević, A. M. Savić, T. Keller, and D. B. Popović, "Surface distributed low-frequency asynchronous stimulation (sDLFAS) delays fatigue of stimulated muscles," *Muscle & nerve*, 2013.
- [51] R. Nguyen, K. Masani, J. Juandi, S. Micera, M. Morari, and M. R. Popovic, "Spatially distributed sequential stimulation to reduce fatigue of electrically stimulated muscles," Seoul, Korea.
- [52] G. Bijelim, A. Popovim-Bijelim, N. Jorgovanovim, D. Bojanim, and D. B. Popovim, "E Actitrode: The new selective stimulation interface for functional movements in hemiplegics patients," *Serbian Journal of Electrical Engineering*, vol. 1, pp. 21-28, 2004 2004.
- [53] A. Popović-Bijelić, G. Bijelić, N. Jorgovanović, D. Bojanić, M. B. Popović, and D. B. Popović, "Multi-field surface electrode for selective electrical stimulation," *Artificial Organs*, vol. 29, pp. 448-452, 2005.
- [54] D. B. Popovic and M. B. Popovic, "Automatic determination of the optimal shape of a surface electrode: Selective stimulation," *Journal of neuroscience methods*, vol. 178, pp. 174-181, 2009 2009.
- [55] J. Axelgaard and S. Heard, "Medical electrode," ed: Google Patents, 2000.
- [56] C. Häger-Ross, C. S. Klein, and C. K. Thomas, "Twitch and tetanic properties of human thenar motor units paralyzed by chronic spinal cord injury," *Journal of neurophysiology*, vol. 96, pp. 165-174, 2006.

- [57] B. Bigland-Ritchie, D. Jones, and J. Woods, "Excitation frequency and muscle fatigue: electrical responses during human voluntary and stimulated contractions," *Experimental neurology*, vol. 64, pp. 414-427, 1979.
- [58] L. A. Benton, M. Smith, and J. Montgomery, *Functional electrical stimulation: a practical clinical guide*: Royal Victorian Institute for the Blind. Tertiary Resource/Production Service, 1991.
- [59] P. M. Rack and D. Westbury, "The effects of length and stimulus rate on tension in the isometric cat soleus muscle," *The Journal of physiology*, vol. 204, p. 443, 1969.
- [60] T. I. H. Brown, Y. Huang, D. L. Morgan, U. Proske, and A. Wise, "A new strategy for controlling the level of activation in artificially stimulated muscle," *Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 7, pp. 167-173, 1999.
- [61] G. E. Loeb, R. A. Peck, W. H. Moore, and K. Hood, "BION (TM) system for distributed neural prosthetic interfaces," *Medical engineering & physics*, vol. 23, pp. 9-18, 2001 2001.
- [62] D. Popovic, L. L. Baker, and G. E. Loeb, "Recruitment and comfort of BION implanted electrical stimulation: implications for FES applications," *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 15, pp. 577-586, 2007.
- [63] T. Cameron, F. J. Richmond, and G. E. Loeb, "Effects of regional stimulation using a miniature stimulator implanted in feline posterior biceps femoris," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 45, pp. 1036-1043, 1998.
- [64] L. Z. Popovic and N. M. Malesevic, "Muscle fatigue of quadriceps in paraplegics: comparison between single vs. multi-pad electrode surface stimulation," pp. 6785-6788.
- [65] D. Popovic, T. Gordon, V. Rafuse, and A. Prochazka, "Properties of implanted electrodes for functional electrical stimulation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 19, pp. 303-316, 1991.
- [66] W. M. Grill and J. T. Mortimer, "Quantification of recruitment properties of multiple contact cuff electrodes," *Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 4, pp. 49-62, 1996 1996.
- [67] W. M. Grill Jr and J. T. Mortimer, "Quantification of recruitment properties of multiple contact cuff electrodes," *Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 4, pp. 49-62, 1996.

- [68] K. Yoshida and K. Horch, "Selective stimulation of peripheral nerve fibers using dual intrafascicular electrodes," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 40, pp. 492-494, 1993.
- [69] R. B. Stein, P. H. Peckham, and D. Popović, *Neural prostheses: replacing motor function after disease or disability*: Oxford University Press, 1992.
- [70] T. Fujii, K. Seki, and Y. Handa, "Development of a new FES system with trained super-multichannel surface electrodes," in *Proc. 9th Annual Conf IFEES, Bournemouth, UK*, 2004, pp. 21-24.
- [71] M. Lawrence, T. Kirstein, and T. Keller, "Electrical stimulation of the finger flexors using virtual electrodes," in *Proc 8th Vienna Intern Workshop Functional Electrical Stimulation, Vienna, Austria, September*, 2004, pp. 10-13.
- [72] M. Lawrence, G. Pitschen, T. Keller, A. Kuhn, and M. Morari, "Finger and wrist torque measurement system for the evaluation of grasp performance with neuroprosthesis," *Artif Organs*, vol. 32, pp. 634-638, 2008.
- [73] A. Popovic-Bijelic, G. Bijelic, N. Jorgovanovic, D. Bojanic, M. B. Popovic, and D. B. Popovic, "Multi-Field Surface Electrode for Selective Electrical Stimulation," *Artificial Organs*, vol. 29, pp. 448-452, 2005.
- [74] C. Azevedo-Coste, G. Bijelic, L. Schwirtlich, and D. B. Popovic, "Treating drop-foot in hemiplegics: the role of matrix electrode," in *11th Mediterranean Conference on Medical and Biomedical Engineering and Computing 2007*, 2007, pp. 654-657.
- [75] A. Elsaify, "A self-optimising portable FES system using an electrode array and movement sensors," University of Leicester, 2005.
- [76] A. Elsaify, "Portable FES system optimizes electrode array using twitch response," in *Proc 9th annual conference of IFEES, 2004*, 2004.
- [77] S. O'Dwyer, D. O'Keeffe, S. Coote, and G. Lyons, "An electrode configuration technique using an electrode matrix arrangement for FES-based upper arm rehabilitation systems," *Medical engineering & physics*, vol. 28, pp. 166-176, 2006.
- [78] N. Malešević, L. Popović, G. Bijelić, and G. Kvaščev, "Muscle twitch responses for shaping the multi-pad electrode for functional electrical stimulation," *Journal of Automatic Control*, vol. 20, pp. 53-57, 2010 2010.

- [79] N. M. Malešević, L. Z. Popović, G. Bijelić, and G. Kvaščev, "Classification of muscle twitch response using ANN: Application in multi-pad electrode optimization," 2010.
- [80] N. M. Malešević, L. Z. P. Maneski, V. Ilić, N. Jorgovanović, G. Bijelić, T. Keller, *et al.*, "A multi-pad electrode based functional electrical stimulation system for restoration of grasp," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 9, p. 66, 2012.
- [81] J. Moe and H. Post, "Functional electrical stimulation for ambulation in hemiplegia," *The Journal-lancet*, vol. 82, p. 285, 1962.
- [82] A. Kralj and T. Bajd, *Functional electrical stimulation : standing and walking after spinal cord injury*. Boca Raton, FLA: CRC Press, 1989.
- [83] L. Vodovnik, M. Dimitrijevic, T. Prevec, and M. Logar, "Electronic walking aids for patients with peroneal palsy," in *Proceedings of the European Symposium on Medical Electronics*, 1965, pp. 58-61.
- [84] R. Acimovic, N. Gros, M. Malezic, P. Strojnik, M. Kljajic, U. Stanic, *et al.*, "A comparative study of the functionality of the second generation of peroneal stimulators," in *10th RESNA conference*, 1987, pp. 19-23.
- [85] K. Takebe, C. Kukulka, M. Narayan, M. Milner, and J. Basmajian, "Peroneal nerve stimulator in rehabilitation of hemiplegic patients," *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 56, p. 237, 1975.
- [86] S. Israel, S. Kotowski, N. Talbott, K. Fisher, and K. Dunning, "The therapeutic effect of outpatient use of a peroneal nerve functional electrical stimulation neuroprosthesis in people with stroke: a case series," *Topics in stroke rehabilitation*, vol. 18, pp. 738-745, 2011.
- [87] P. N. Taylor, J. H. Burridge, A. L. Dunkerley, D. E. Wood, J. A. Norton, C. Singleton, *et al.*, "Clinical use of the Odstock dropped foot stimulator: its effect on the speed and effort of walking," *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 80, pp. 1577-1583, 1999.
- [88] M. Wieler, S. Naaman, and R. Stein, "23. WALKAID: AN IMPROVED FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATOR FOR CORRECTING FOOT-DROP," 1996.
- [89] A. Kralj, A. Trnkoczy, and R. Acimovic, "Improvement of locomotion in hemiplegic patients with multichannel electrical stimulation," *Human Locomotor Engineering—A Review of Developments in the Field Including Advances in Prosthetics and the Design of Aids and Controls*, pp. 45-50, 1971.

- [90] P. Strojnik, A. Kralj, and I. Ursic, "Programmed six-channel electrical stimulator for complex stimulation of leg muscles during walking," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, pp. 112-116, 1979.
- [91] U. Bogataj, M. Kljajic, U. Stanic, R. Acimovic, and N. Gros, "Gait pattern behavior of hemiplegic patients under the influence of a six-channel microprocessor stimulator in a real environment," in *Proc. 2nd Int. Conf. Rehabil. Eng*, 1984.
- [92] T. Keller, M. R. Popovic, I. P. Pappas, and P. Y. Müller, "Transcutaneous functional electrical stimulator "Compex Motion"," *Artificial organs*, vol. 26, pp. 219-223, 2002.
- [93] J. Rueterbories, E. G. Spaich, B. Larsen, and O. K. Andersen, "Methods for gait event detection and analysis in ambulatory systems," *Medical engineering & physics*, vol. 32, pp. 545-552, 2010.
- [94] D. Kotiadis, H. Hermens, and P. Veltink, "Inertial Gait Phase Detection for control of a drop foot stimulator: Inertial sensing for gait phase detection," *Medical engineering & physics*, vol. 32, pp. 287-297, 2010.
- [95] A. M. Sabatini, C. Martelloni, S. Scapellato, and F. Cavallo, "Assessment of walking features from foot inertial sensing," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 52, pp. 486-494, 2005.
- [96] J. M. Jasiewicz, J. H. Allum, J. W. Middleton, A. Barriskill, P. Condie, B. Purcell, *et al.*, "Gait event detection using linear accelerometers or angular velocity transducers in able-bodied and spinal-cord injured individuals," *Gait & Posture*, vol. 24, pp. 502-509, 2006.
- [97] H. Lau and K. Tong, "The reliability of using accelerometer and gyroscope for gait event identification on persons with dropped foot," *Gait & posture*, vol. 27, pp. 248-257, 2008.
- [98] P. Veltink, P. Slycke, J. Hemssems, R. Buschman, G. Bultstra, and H. Hermens, "Three dimensional inertial sensing of foot movements for automatic tuning of a two-channel implantable drop-foot stimulator," *Medical engineering & physics*, vol. 25, pp. 21-28, 2003.

Биографија аутора

Небојша Малешевић рођен је 09. марта 1983. у Београду где је завршио Трећу београдску гимназију, природно-математички смер, 2002. године и дипломирао на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, смер Медицинска и нуклеарна техника. Дипломски рад под насловом " Моторни погон за контролу положаја карлице при ходу ", код ментора проф. др Дејана Поповића је одбранио 2007. године. Исте године уписује докторске студије на смеру Управљање системима и обрада сигнала.

По завршетку основних студија, Небојша Малешевић је ступио у радни однос на Електротехничком факултету као Сарадник на пројекту у лабораторији за Биомедицинско инжењерство и технологије. Од октобра 2008. године је ангажован као истраживач и у компанији "Тесналиа Serbia" у Београду која се бави истраживачким радом у области моторне контроле и рехабилитације горњих екстремитета помоћу електричне стимулације мишића. Кандидат је био укључен у неколико домаћих и међународних пројеката:

- Пројекат #ТР 11019 који финансира Министарство Науке Србије под називом „Развој програмске подршке за управљање ходањем и управљање манипулацијом и хватањем“, руководиоца: проф. Дејан Поповић. (2008-2010)
- Пројекат #ТР 175016 који финансира Министарство Науке Србије под називом „Ефекти асистивних система у неурорехабилитацији: опоравак сензорно-моторних функција“, руководиоца: проф. Мирјана Поповић. (2011-2014)
- Пројекат у компанији "Fatronik Serbia" под називом "INTFES" (INTelligent FES), руководиоца: Небојша Малешевић. (2009-2010)
- Пројекат у компанији " Тесналиа Serbia" под називом " FESAPP Lower Extremities " , руководиоца: Небојша Малешевић. (2011-2013)

Небојша Малешевић је објавио четири рада и два абстракта у међународним часописима са *impact* фактором који су на *SCI* листи, шест радова и један абстракт на међународним конференцијама, три рада у националним часописима и осам радова који су презентирани на националним конференцијама.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Небојша М. Малешевић

број индекса 5003/2007

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

СИСТЕМ ЗА ФУНКЦИОНАЛНУ ЕЛЕКТРИЧНУ СТИМУЛАЦИЈУ БАЗИРАН НА
ЕЛЕКТРОДАМА СА ВЕЋИМ БРОЈЕМ ПРОВОДНИХ ПОЉА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 21.05.2014.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Небојша М. Малешевић
Број индекса 5003/2007
Студијски програм Управљање системима и обрада сигнала
Наслов рада Систем за функционалну електричну стимулацију базиран на
електродама са већим бројем проводних поља
Ментор Проф. др Дејан Поповић, Универзитет у Београду -
Електротехнички факултет, дописни члан САНУ

Потписани/а Небојша М. Малешевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 21.05.2014.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

СИСТЕМ ЗА ФУНКЦИОНАЛНУ ЕЛЕКТРИЧНУ СТИМУЛАЦИЈУ БАЗИРАН НА ЕЛЕКТРОДАМА СА ВЕЋИМ БРОЈЕМ ПРОВОДНИХ ПОЉА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 21.05.2014.



1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.