

Modeling Parkinsonian Gait and Investigating some Approaches to Increase the Gait Speed

Ghoreishian, Fatemeh¹/Pooyan, Mohammad^{2*}

¹ - M.Sc., Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, Shahed University, Tehran, Iran

² - Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, Shahed University, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2021.135873.1621

Received: 4 September 2020

Revised: 30 December 2020

Accepted: 12 January 2021

KEYWORDS

Parkinson's Disease
Modeling
Gait Speed
Improving

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurological disorder that mainly affects dopamine-producing neurons and motor system. The most obvious symptoms of PD are tremor, slow movement, stiffness and difficulty with walking. Walking in PD is slower than normal walking. In this paper, the gait in patients with PD is modeled by a mathematical and computational method. This model includes structures which are involved in PD, such as basal ganglia, thalamus, cortex, supplementary motor area (SMA), muscle and joint-load dynamics. The output of the model is walking speed in PD. The output value is 0.83 m/s, which is in the range reported by clinical results (0.18-1.21 m/s). Some methods which increase the gait speed in PD are investigated too. These methods include deep brain stimulation, drug prescription and strengthening the muscles. The results show that each of these methods will improve the gait speed, in fact, by using these methods, the value of output increases and approaches the walking speed range in healthy individuals (1.36-1.30 m/s). Moreover, the effect of rigidity on gait speed is studied; it has been observed that the stiffness and speed of the gait are inversely related. Finally a control method is offered which improve the gait speed by increasing the magnitude response of the closed-loop system.

*Corresponding Author

Address	Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, Shahed University, Tehran, Iran		
Postal Code	3319118651	Tel	+98-21-51212030
E-Mail	pooyan@shahed.ac.ir	Fax	+98-21-51210





مدل سازی راه رفتن در بیماران پارکینسون و بررسی روش‌های بالابردن سرعت حرکت

قریشیان امیری، سیده فاطمه^۱ / پویان، محمد^{۲*}

^۱ - کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی مهندسی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

^۲ - دانشیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی مهندسی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2021.135873.1621

پذیرش: ۲۳ دی ۱۳۹۹

بازنگری: ۱۰ دی ۱۳۹۹

ثبت در سامانه: ۱۴ شهریور ۱۳۹۹

چکیده

واژه‌های کلیدی

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی است که به طور عمده بر نورون‌های تولید کننده‌ی دوپامین تاثیر گذاشته و موجب اختلال در سیستم حرکتی می‌شود. بارزترین علائم این بیماری شامل لرزش، حرکت آهسته، سفتی و دشواری در راه رفتن است. راه رفتن بیماران پارکینسون با کندی در حرکت همراه است. در این مقاله با استفاده از روش‌های ریاضی و کامپیوتری، راه رفتن بیماران پارکینسون مدل سازی شده است. این مدل متشکل از ساختارهای درگیر در بیماری پارکینسون بوده که از مغز شروع شده و تا مفصل زانو ادامه دارد و شامل عقده‌های قاعده‌ای، تالاموس، کورتکس، ناحیه‌ی موتوری تکمیلی (SMA)، عضله و مفصل می‌باشد. خروجی مدل به صورت سرعت راه رفتن در بیماران پارکینسون بوده و برابر با 0.83 m/s به دست آمده است که در محدوده‌ی گزارش شده توسط نتایج کلینیکی ($0.18 - 1.21 \text{ m/s}$) قرار دارد. در این مطالعه روش‌هایی برای افزایش سرعت راه رفتن در بیماران پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته که شامل تحریک عمقی مغز، استفاده از دارو و تقویت عضله است. نتایج نشان می‌دهد که هر یک از این روش‌ها موجب بهبود سرعت راه رفتن شده است. در واقع با به کارگیری این روش‌ها روی مدل، مقدار خروجی افزایش یافته و به محدوده‌ی سرعت راه رفتن در افراد سالم ($1.30 - 1.36 \text{ m/s}$) نزدیک شده است. هم‌چنین اثر سفتی روی سرعت راه رفتن مورد مطالعه قرار گرفته و مشاهده شده است که سفتی عضلانی با سرعت رابطه‌ی عکس دارد. در پایان نیز یک روش کنترلی برای بهبود سرعت پیشنهاد شده که با افزایش پاسخ سیستم حلقه بسته موجب افزایش سرعت راه رفتن شده است.

بیماری پارکینسون

مدل سازی

سرعت راه رفتن

بهبود

*نویسنده‌ی مسئول

گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی مهندسی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

نشانی

تلفن ۹۸-۲۱-۵۱۲۱۲۰۳۰

۳۳۱۹۱۱۸۶۵۱

کد پستی

دورنگار ۹۸-۲۱-۵۱۲۱۰

pooyan@shahed.ac.ir

پست الکترونیک



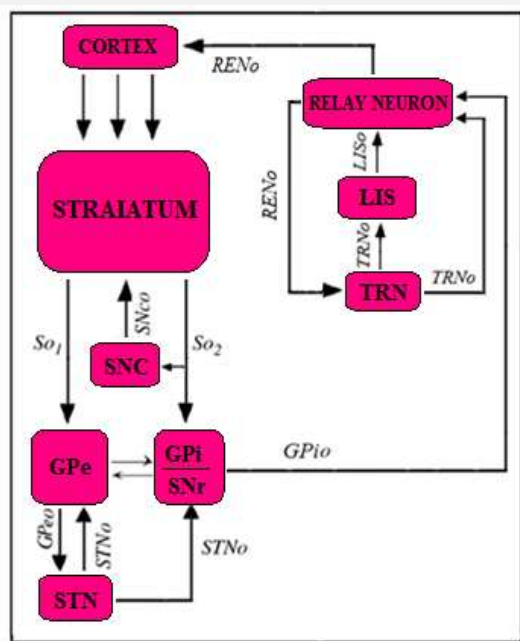
۱- مقدمه

بیماری پارکینسون یک اختلال مزمن در سیستم عصبی مرکزی است که به طور عمده بر سیستم حرکتی تاثیر می‌گذارد. اولین بار جیمز پارکینسون در سال ۱۹۱۷ به توصیف این بیماری پرداخته است. در این بیماری سابستنسیا نیگرا^۱ (SN) که یکی از اجزای عقده‌های قاعده‌ای است به شدت آسیب دیده و سطح دوپامین آزاد شده از این بخش که به استرایاتوم^۲ (یکی از هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای) می‌ریزد، کاهش می‌یابد. مهم‌ترین عوارض بیماری پارکینسون سفتی^۳، لرزش و کندی حرکت است. در صورت پیش‌رفت شدید بیماری، مفصل زانو، ران و تنه حالت خمیده پیدا کرده و سر به جلو تمایل پیدا می‌کند. همچنین بسیاری از این بیماران دچار اختلال در تکلم و بلع، افزایش تعریق و افزایش فعالیت غدد چربی می‌شوند. اختلال در راه رفتن یکی از مهم‌ترین علایم این بیماری است. راه رفتن بیماران مبتلا به پارکینسون به طور قابل توجهی با راه رفتن طبیعی متفاوت بوده که با کند شدن سرعت حرکت، کاهش طول گام، کاهش ریتم و هماهنگی، کاهش نوسان بازوها و اختلال در طول گام همراه است [۱-۳]. لازم به ذکر است که راه رفتن هم در افراد عادی و هم در بیماران پارکینسون شبه‌پریودیک است [۴]. هیچ درمان قطعی برای بیماری پارکینسون وجود ندارد اما برخی از درمان‌ها به منظور کاهش علایم انجام می‌شود. یکی از این روش‌های درمانی استفاده از داروی L-dopa است که روی طول گام، سرعت نوسان و سرعت اوج تاثیر می‌گذارد. تحریک عمقی مغز در گلوبوس پالیدوس^۴ (GP) و هسته‌های ساب‌تالامیک^۵ (STN) نیز اثرات مثبتی بر ناهنجاری‌های راه رفتن در بیماری پارکینسون دارد. علاوه بر این ورزش و فیزیوتراپی نیز تاثیرات مثبتی بر پارامترهای راه رفتن در بیماران مبتلا به پارکینسون می‌گذارد [۵].

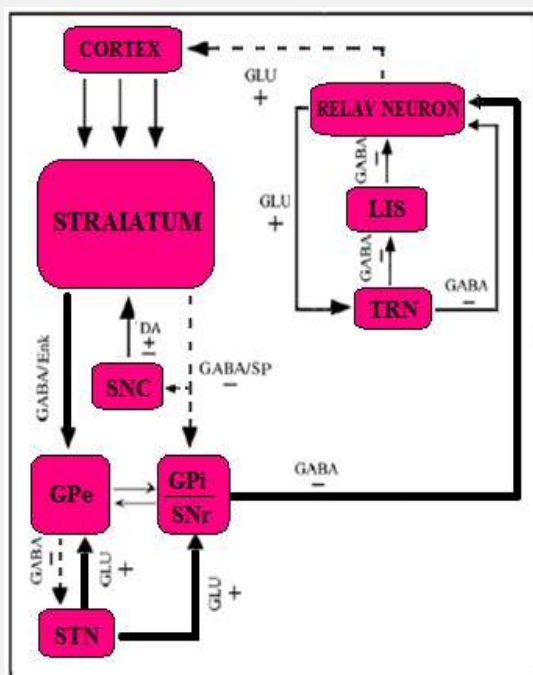
مطالعات مختلفی روی بیماری پارکینسون انجام شده است. در مقاله‌ی سرباز و هم‌کارانش مدلی از رفتار عقده‌های قاعده‌ای برای شبیه‌سازی راه رفتن بیماران پارکینسون و افراد سالم ارائه شده است. به دلیل نقش بازخوردی دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای، این بخش توسط شبکه‌ی عصبی المان و سایر بخش‌های عقده‌های قاعده‌ای توسط شبکه‌ی عصبی پیش‌خور شبیه‌سازی شده است. همچنین برخی از ویژگی‌های سیگنال گام^۶ شامل میانگین، واریانس، بعد برخال^۷ و^۸ ضریب از حوزه‌ی

طیفی استخراج شده و با افزودن ۱۰٪ ترانس به وزن شبکه‌های عصبی و استفاده از الگوریتم ژنتیک، پارامترهای مناسب برای مدل‌سازی هر فرد پیدا شده است [۶]. در پژوهش مندی‌میلرکوپ و هم‌کارانش راه رفتن بیماران پارکینسون با استفاده از تکنولوژی تلفن همراه مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع در این تحقیق دو هدف دنبال شده است. در هدف اول تعیین این که آیا معیارهای بیومکانیکی واحد اندازه‌گیری اینرسی در دستگاه تلفن همراه به اندازه‌ی کافی حساس است که بتواند اثرات داروی ضد پارکینسون را در آزمایش TUG^۸ مشخص کند و در هدف دوم توسعه‌ی برنامه‌ی کاربردی کلینیک کلیولند^۹ به منظور فراهم‌سازی امکان ارائه‌ی گزارش به پزشکان مد نظر قرار داده شده است [۷]. در مقاله‌ی پاکر و هم‌کارانش سرعت راه رفتن و عوامل مرتبط با آن در بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده که سن، شدت بیماری، جنسیت، قد، تحرک، سقوط قبلی، کیفیت زندگی، عمل‌کرد بدنی و حالات عاطفی و شناختی با سرعت راه رفتن مرتبط است و بین وضعیت شناختی و سرعت راه رفتن همبستگی معنی‌داری وجود دارد [۸]. در پژوهش توحیدخواه و هم‌کارانش حرکت مفصل با استفاده از روش کنترل امپدانس پیش‌بین مدل‌سازی شده است. این مدل مبتنی بر کنترل امپدانس مفصل، ورودی خارجی (به منظور اضافه کردن گشتاور ناشی از سایر مفاصل، منابع یا هر دو) و کنترل‌کننده‌ی پیش‌بین بوده و روی سه نوع از حرکات مفصل شامل حرکت دارای ریتم، حرکت ردیابی با یک اختلال پیش‌بینی نشده و یک مدل ناپایدار از پیاده‌روی انسان پیاده‌سازی شده است [۹]. در مقاله‌ی روپر و هم‌کارانش اثرات تحریک عمقی مغز بر سرعت راه رفتن در بیماران مبتلا به پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که تحریک عمقی مغز چه در صورت استفاده از دارو و یا عدم استفاده از آن باعث بهبود سرعت بیماران شده و تحریک عمقی هم به صورت یک‌طرفه و هم به صورت دوطرفه می‌تواند سرعت راه رفتن را بهبود بخشد [۱۰]. در تحقیق کلمب کلرک و هم‌کارانش اثر تحریک عمقی ساقه‌ی مغز و عقده‌های قاعده‌ای روی راه رفتن و میزان تعادل در بیماران پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که تحریک عمقی گلوبوس پالیدوس داخلی^{۱۰} (GPI) و STN سبب بهبود پارامترهای راه رفتن شده و تحریک عمقی

^۶ Stride^۷ Fractal^۸ Timed Up and Go^۹ Cleveland^{۱۰} Internal Globus Pallidus^۱ Substantia Nigra^۲ Striatum^۳ Rigidity^۴ Globus Pallidus^۵ Subthalamic Nucleus



شکل (۱) - ارتباط بین اجزای BGTCS در فرد سالم



شکل (۲) - ارتباط بین اجزای BGTCS در بیمار پارکینسون

ورودی عقده های قاعده ای، استریاتوم و خروجی های آن GPi و SNr است. ورودی های تالاموس، سلول های رله کننده^۴ و هسته ی مشبک^۵ (TRN) و خروجی اصلی آن سلول های رله کننده است. این اجزا تاثیر تحریکی یا مهارتی بر یکدیگر دارند. در ارتباط تحریک کننده، تغییرات دامنه ی خروجی رابطه ی مستقیمی با تغییرات دامنه ی ورودی دارد به طوری که

سابستنسیا نیگرا پارس رتیکولاتا^۱ (SNr) سبب بهبود کنترل وضعیت راه رفتن می شود اما بر پارامترهای راه رفتن تاثیری ندارد [۱۱]. در پژوهش پترسون و هم کارانش به بررسی مواردی که هم زمان با سرعت راه رفتن در بیماران پارکینسون تغییر می کنند پرداخته شده است. بدین منظور راه رفتن ۶۷ بیمار پارکینسون و ۴۰ فرد سالم به مدت ۲ دقیقه به صورت عادی و سریع (با سرعت دل خواه) مورد ارزیابی قرار گرفته و نشان داده شده که راه رفتن سریع در بیماران پارکینسون مشابه راه رفتن عادی در افراد سالم است. مقایسه ی راه رفتن سریع و عادی در بیماران پارکینسون، تغییرات قابل توجهی را در طول گام، آهنگ گام، زمان گام و پایداری ناحیه ی کمر و تنه نشان داده است. مقایسه ی راه رفتن بیماران پارکینسون و افراد سالم در سرعت یکسان نشان دهنده ی تفاوت در چرخش، پایداری ناحیه ی کمر و طول و آهنگ گام بین این دو گروه است [۱۲].

در این مقاله یک مدل ریاضی و محاسباتی از سیستم عقده های قاعده ای-تالاموس-قشر مغز^۲ (BGTCS) ارائه شده و علاوه بر مدل سازی سیستم عصبی مرکزی، سیستم عصبی محیطی، عضلات آگونیست و آنتاگونیست و دینامیک مفصل نیز مدل سازی شده است. در واقع برای مدل سازی راه رفتن در بیماری پارکینسون، مسیری از مغز تا مفصل زانو مورد مطالعه قرار گرفته است. لازم به ذکر است که تمرکز مطالعات پیشین در زمینه ی مدل سازی پارکینسون روی یک بخش از مسیر بوده و تمام بخش های درگیر و مرتبط با راه رفتن بیمار (سیستم عصبی مرکزی، سیستم عصبی محیطی، عضلات و مفصل) به طور هم زمان شبیه سازی نشده است. مدل ارائه شده در این مقاله مبتنی بر اطلاعات بالینی و فیزیولوژیکی است و قابلیت بررسی تاثیر افزایش قدرت عضلات، تحریک عمقی مغز، درمان با گاما آمینه بوتیریک اسید^۳ (GABA) و سفتی عضلانی بر سرعت راه رفتن را دارد. با بررسی این موارد روی مدل مشخص شده است که هر یک از این موارد تاثیر مثبتی در بهبود راه رفتن بیمار پارکینسون دارد. در پایان نیز یک روش کنترلی برای افزایش سرعت پیشنهاد شده که با توجه به خروجی مدل باعث بهبود سرعت راه رفتن شده و البته به منظور صحت سنجی باید به صورت کلینیکی مورد آزمایش قرار گیرد.

۲- پیشینه ی فیزیولوژیکی

ارتباط بین عقده های قاعده ای، تالاموس و قشر مغز در شکل (۱) نشان داده شده است.

^۴ Relay Neurons

^۵ Thalamic Reticular Nucleus

^۱ Substantia Nigra Pars Reticulate

^۲ Basal Ganglia Thalamocortical System

^۳ Gamma Amino Butyric Acid

فعالیت آن‌ها متناسب است. در واقع اگر فعالیت هسته بیشتر از حالت نرمال باشد نرخ آتش آن نیز بیش از حد نرمال بوده و اگر این فعالیت کمتر از حد نرمال باشد نرخ آتش آن نیز کمتر از حالت نرمال است بنابراین می‌توان میزان نرخ آتش را متناظر با میزان فعالیت هسته‌ها در نظر گرفت. در این تحقیق از رابطه‌ی بین مقادیر نرخ آتش در هسته‌های مختلف برای تعیین مقادیر پارامترها استفاده شده به طوری که اگر نرخ آتش در هسته‌ی ۱ بیش‌تر از هسته‌ی ۲ باشد پارامترهای هسته‌ی ۱ طوری تنظیم شده که میزان خروجی (فعالیت) هسته‌ی ۱ بیش‌تر از هسته‌ی ۲ باشد و این روابط در تمام هسته‌ها رعایت شده است. هم‌چنین در تعیین پارامترها تطابق اندازه‌ی خروجی مدل با مقادیر اندازه‌گیری شده‌ی کلینیکی نیز در نظر گرفته شده است. مقادیر نرخ آتش برای هسته‌های مختلف در جدول (۱) ارائه شده که از اطلاعات فیزیولوژیکی دریافت شده و مربوط به مقادیر نرخ آتش در هسته‌های مغز میمون است [۱۴].

جدول (۱) - مقادیر نرخ آتش در هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای

و تالاموس در فرد سالم و بیمار

هسته	حالت بیماری	حالت سالم
Cortex	۱۲	۱۲
D ₁	۲/۲	۷/۴
D ₂	۱۲	۳/۵
Gpi/SNr	۱۱۰	۶۹
GPe	۴۷	۴۸
STN	۳۶	۲۸
Relay nuclei	۱۰	۱۴
TRN	۲۷	۲۸

در توابع عقده‌های قاعده‌ای و تالاموس از یک بهره (p) برای نشان دادن رفتار انتقال دهنده‌های عصبی استفاده شده است. بین مقدار انتقال دهنده‌های عصبی و مقدار بهره یک رابطه‌ی غیرمستقیم در نظر گرفته شده است. به عبارت دیگر افزایش مقدار انتقال دهنده‌ی عصبی با بهره‌ی $1/p$ و کاهش آن با بهره‌ی p مدل‌سازی شده است. در این روابط اثر مهارتی و تحریکی انتقال دهنده‌های عصبی به ترتیب با علایم منفی و مثبت نشان داده شده است. تابع تبدیل استرایاتوم با $h_1(s)$ نشان داده شده و این مولفه دارای دو خروجی So_1 و So_2 است.

$$h_1: So_1(s) = \frac{1}{p} \times \frac{300}{s+30} SNco(s), \quad (1)$$

$$So_2(s) = p \times \frac{5500}{s+30} SNco(s)$$

افزایش (و یا کاهش) دامنه‌ی ورودی موجب افزایش (و یا کاهش) مقدار خروجی می‌شود. هم‌چنین در ارتباط مهارکننده رابطه‌ی غیرمستقیمی بین ورودی و خروجی وجود دارد به طوری که با افزایش دامنه‌ی ورودی مقدار خروجی کاهش می‌یابد (و برعکس). اتصالات مهارکننده شامل ماده‌ی GABA و اتصالات تحریک کننده شامل گلوتامات^۱ (GLU) است. ارتباط بین اجزای BGCS در بیماری پارکینسون در شکل (۲) ارائه شده که در آن خطوط ضخیم بیان‌گر فعالیت بیش از حد نرمال و خطوط شکسته بیان‌گر فعالیت کم‌تر از حد نرمال بوده و اثرات مهارتی و تحریکی اجزا بر یک‌دیگر به ترتیب با علامت‌های منفی و مثبت نشان داده شده است.

۳- مدل ریاضی

۳-۱- مدل عقده‌های قاعده‌ای و تالاموس

در هر یک از اجزای عقده‌های قاعده‌ای و تالاموس تعداد زیادی نورون موازی وجود داشته که هر نورون دارای سه ویژگی غیرفعال^۲ شامل مقاومت عرضی غشا، خازن غشا و مقاومت طولی در آکسون‌ها و دندریتها است. از آن‌جا که پاسخ غشا به ورودی پله به صورت یک تابع نمایی است، مقاومت و خازن در غشا باید به صورت موازی با یک‌دیگر قرار گیرند. در واقع مقاومت و خازن غشا با یک‌دیگر موازی بوده و مقاومت آکسون و دندریت به صورت سری با آن‌ها قرار دارد زیرا با عبور سیگنال از آکسون هیچ‌گونه تغییری در سیگنال به وجود نمی‌آید بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که آکسون مانند یک مقاومت عمل کرده و به صورت سری با مقاومت و خازن غشا قرار گرفته است. با توجه به توضیحات داده شده می‌توان هر نورون را به صورت یک سیستم درجه‌ی یک در نظر گرفت [۱۳]. در هر یک از هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای تعداد زیادی از این نورون‌ها به صورت موازی با یک‌دیگر فعالیت می‌کنند. از این رو رفتار کلی هسته به صورت یک سیستم درجه‌ی یک در نظر گرفته می‌شود. با توجه به توضیحات ارائه شده، رفتار کلی هر یک از اجزای عقده‌های قاعده‌ای و تالاموس توسط یک سیستم مرتبه‌ی اول مدل‌سازی شده است [۱۳].

پارامترهای سیستم برای یک نورون تا حدی در مقالات تعیین شده اما برای تعداد نامشخصی از نورون‌ها این پارامترها نامعلوم است. در این مقاله از نرخ آتش^۳ هر هسته برای تعیین پارامترها استفاده شده است. با استفاده از اطلاعات فیزیولوژیکی می‌توان دریافت که در بیماری پارکینسون نرخ آتش در هسته‌ها با

^۱ Firing Rate

^۱ Glutamate

^۲ Passive



در رابطه‌ی (۹)، I اینرسی استخوان ساعد حول مفصل آرنج و برابر با 0.1 kg.m^2 است [۱۵]. پارامترهای D, K, B و m نیز به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$D = \frac{k_s}{c}, \quad B = a^2 k_p, \quad K = a^2 k_s, \quad m = a \frac{k_s}{c} F_0 \quad (10)$$

در این روابط k_s و k_p و c به ترتیب سفتی فنر سری، سفتی فنر موازی و ضریب میرایی دمپر در مدل هیل بوده و طبق مقادیر اندازه‌گیری شده‌ی فیزیولوژیکی به ترتیب برابر با $133/4 \text{ N/m}$ ، $73/6 \text{ N/m}$ و 49 Ns/m در نظر گرفته شده است. پارامترهای a و F_0 نیز به ترتیب بازوی گشتاور (فاصله‌ی عضله‌ی بازو تا مفصل آرنج) و نیروی اعمال شده به عضله بوده و به ترتیب برابر با $1/8 \text{ cm}$ و 15 N در نظر گرفته شده است. با توجه به مقادیر فوق مقادیر D, K, B و m به ترتیب برابر با $1/72 \text{ s}$ ، $1/4$ ، 0.4 ، 0.2 N.m و 0.7 N.m/s به دست آمده است.

سیستم اعصاب محیطی به وسیله‌ی یک حلقه‌ی بلند مدل شده است که از دوک عضلانی شروع شده و پس از عبور از شاخ خلفی طناب نخاعی، ناحیه‌ی موتور تکمیلی^۴ و قشر مغز دوباره به عضله بر می‌گردد [۱۶]. طبق اطلاعات فیزیولوژیکی زمانی که عضله‌ی آگونیست فعال است عضله‌ی آنتاگونیست در حال استراحت قرار دارد (و برعکس). این ویژگی به وسیله‌ی دو بهره‌ی s_a و s_{an} در طناب نخاعی شبیه‌سازی شده است. برای حالتی که عضله‌ی آگونیست تحریک شده و عضله‌ی آنتاگونیست در حال استراحت است، مقدار s_a برابر با یک و مقدار s_{an} برابر با صفر در نظر گرفته شده است (و برعکس).

۳-۳-۳- مدل قشر مغز و SMA

قشر مغز ورودی خود را از SMA و تالاموس دریافت کرده و خروجی خود را به عضله و نورون‌های حرکتی آلفا می‌فرستد. در مدل پیشنهادی، فرمان قشر مغز به عضله به وسیله‌ی دو پارامتر k_a و k_{an} اعمال شده است. پارامتر k_a مربوط به عضله‌ی آگونیست بوده و مقدار آن در صورت فعال بودن برابر با یک و در صورت غیرفعال بودن برابر با صفر است. پارامتر k_{an} نیز مربوط به عضله‌ی آنتاگونیست بوده و در حال فعالیت برابر با یک و در صورت عدم فعالیت برابر با صفر است [۱۶].

در افراد نرمال SMA نقش بازدارندگی روی قشر مغز دارد و فرمان‌های قشر مغز بر عضله را مهار می‌کند اما در بیماری پارکینسون این خاصیت بازدارندگی کاهش یافته و به خاصیت تحریک‌کنندگی تبدیل می‌شود. بنابراین SMA به وسیله‌ی یک

تابع تبدیل SNc به صورت زیر تعریف شده است. این بلوک شامل یک تابع غیرخطی (تابع علامت) بوده که نشان دهنده‌ی رفتار غیرخطی عقده‌های قاعده‌ای است [۱۳].

$$h_2(s): SNco(s) = \text{sgn}(A(s)), \\ A(s) = p \times \frac{1}{s} \times \frac{-100}{s+40} So2(s) \quad (2)$$

تابع $h_3(s)$ رفتار گلوبوس پالیدوس خارجی^۱ (GPe) را مدل سازی کرده و دارای دو ورودی است.

$$h_3(s): GPeo(s) = \\ p \times \left(\frac{-1425}{s+10} So1(s) + \frac{200}{s+10} STNo(s) \right) \quad (3)$$

برای مدل سازی STN از تابع $h_4(s)$ استفاده شده است.

$$h_4(s): STNo(s) = \frac{1}{p} \times \frac{-4.7}{s+50} GPeo(s) \quad (4)$$

رفتار GPI (و SNr) توسط تابع $h_5(s)$ مدل سازی شده است.

$$h_5(s): GPio(s) = \\ \frac{1}{p} \times \left(\frac{-40}{s+10} So2(s) + \frac{11.5}{s+10} STNo(s) \right) \quad (5)$$

سلول‌های رله‌کننده‌ی تالاموس دارای سه ورودی مهارکننده بوده و با تابع $h_6(s)$ مدل سازی شده است.

$$h_6(s): RENO(s) = p \times \frac{-40}{s+30} GPeo(s) \\ + \frac{-35}{s+30} LISo(s) + \frac{-80}{s+30} TRNo(s) \quad (6)$$

تابع تبدیل TRN به صورت $h_7(s)$ تعریف شده است.

$$h_7(s): TRNo(s) = \frac{96}{s+10} RENO(s) \quad (7)$$

تابع تبدیل LIS^۲ نیز به صورت $h_8(s)$ تعریف شده است.

$$h_8(s): LISo(s) = \\ \frac{20}{s+20} RENO(s) + \frac{-20}{s+20} TRNo(s) \quad (8)$$

۳-۳-۲- مدل سازی عضله و سیستم اعصاب محیطی

در این مقاله عضله بر پایه‌ی مدل هیل^۳ شبیه‌سازی شده و برای به کارگیری مدل هیل از روابط مینز و سوئیچینگ [۱۵] استفاده شده است. معادلات مربوط به عضله که در نرم‌افزار سیمولینک متلب مدل سازی شده به صورت زیر است.

$$M(s) = \frac{ms^2}{Is^3 + I.Ds^2 + (K+B)s + DB} \quad (9)$$

^۱ Hill Model

^۲ Supplementary Motor Area

^۱ External Globus Pallidus

^۲ Local Interneuron

در این رابطه مقادیر B ، J و K به ترتیب برابر با $5/2$ Nms/rad، $0/4$ kg.m و 17 Nm/rad در نظر گرفته شده است [۹]. ورودی مفصل، نیروی عضله و خروجی آن زاویه‌ی مفصل (θ) است. تصویری کامل از مدل ارائه شده در این مطالعه در شکل (۳) نشان داده شده است.

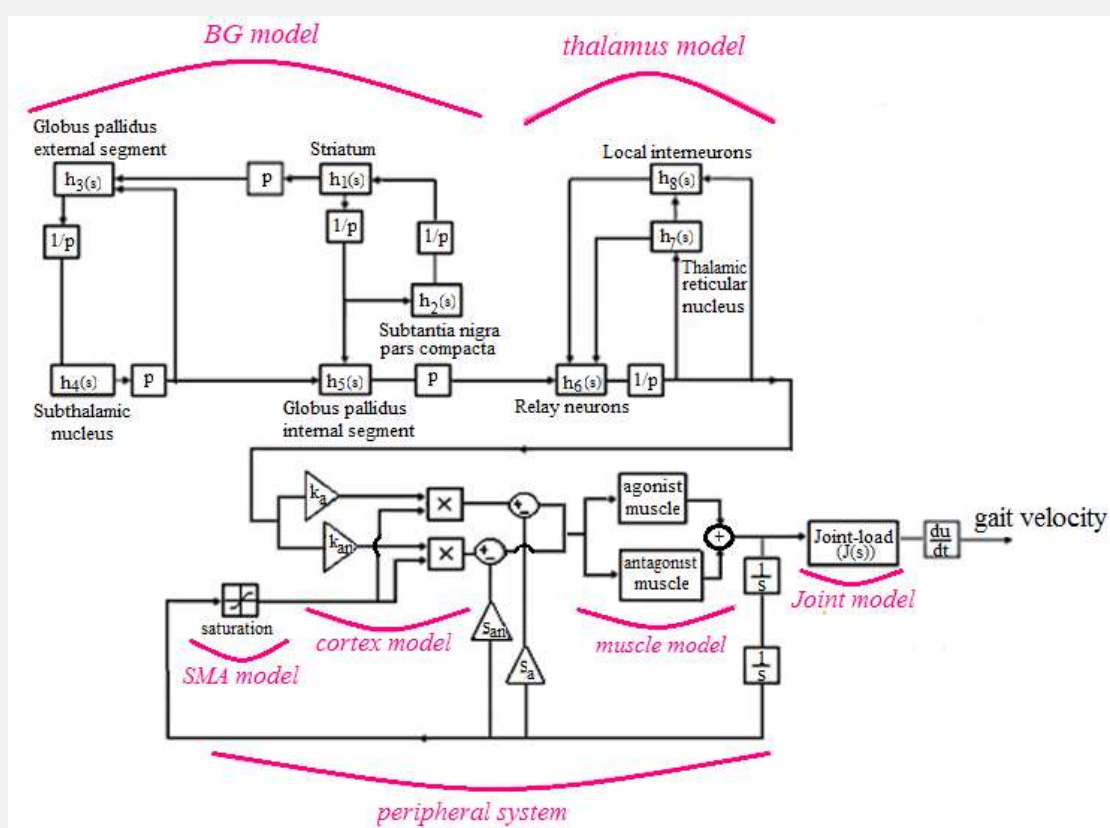
خروجی مدل (سرعت راه رفتن) در وضعیت بیماری در شکل (۴) نشان داده شده است. مطالعات نشان می‌دهد که اندازه‌ی سرعت راه رفتن در وضعیت بیماری پارکینسون در بازه‌ی $0/18$ - $1/21$ m/s و در وضعیت سالم در بازه‌ی $1/30$ - $1/36$ m/s قرار دارد [۸]. همان‌طور که در شکل (۴) مشاهده می‌شود خروجی مدل با داده‌های کلینیکی مطابقت خوبی دارد.

تابع اشباع^۱ مدل‌سازی شده است [۱۶]. وجود بلوک اشباع در مدل SMA برای کنترل خروجی قشر مغز بوده به طوری که اگر این خروجی کوچک‌تر از ۱ باشد اثر SMA مهاری و اگر بزرگ‌تر از ۱ باشد این اثر تحریک‌کنندگی است.

۳-۴- مدل مفصل

در این پژوهش به منظور مدل‌سازی مفصل از روابط ارائه شده در مقاله‌ی توحیدخواه و هم‌کارانش [۹] استفاده شده است. در رابطه‌ی زیر $J(s)$ بیان‌گر معادله‌ی مربوط به مفصل زانو است.

$$J(s) = \frac{1}{Js^2 + Bs + K} \quad (11)$$



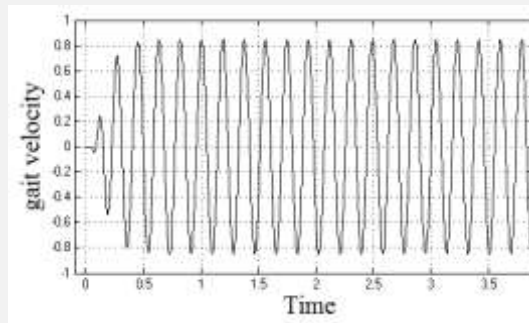
شکل (۳) - مدل ارائه شده در این مقاله

۴- بهبود سرعت راه رفتن

سرعت راه رفتن در بیماران پارکینسون کم‌تر از افراد سالم است [۱۰، ۱۱]. در این مقاله برای افزایش سرعت از سه روش تحریک عمقی مغز، درمان دارویی و تقویت عضله استفاده شده است.

۴-۱- تحریک عمقی مغز

تحریک عمقی مغز باعث تغییر سطح دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای [۱۷، ۱۸] و در نتیجه تغییر در سرعت راه رفتن [۱۹،



شکل (۴) - خروجی مدل در وضعیت بیماری پارکینسون

^۱ Saturation Function



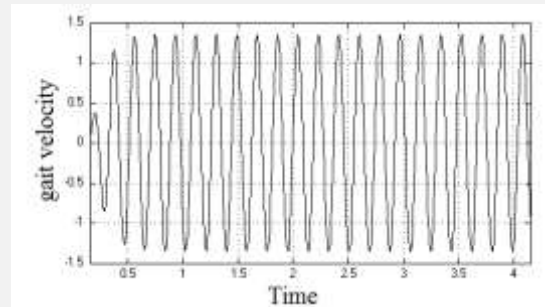
۴-۲- درمان دارویی

یکی از انتقال دهنده های عصبی مهم در عقده های قاعده ای، GABA است. خروجی GPe و استریاتوم حاوی GABA است. در بیماری پارکینسون فعالیت این هسته ها و در نتیجه مقدار GABA کاهش می یابد [۱۳]. در این مقاله برای ارزیابی اثر افزایش GABA بر سرعت راه رفتن، از بهره ی g در مسیرهای حاوی GABA استفاده شده و در واقع مقدار GABA با بهره ی g شبیه سازی شده است. مدل عقده های قاعده ای و خروجی آن پس از اضافه کردن بهره ی g در شکل های (۶) و (۷) ارائه شده است. مشاهده می شود که پس از به کارگیری بهره ی g سرعت راه رفتن بهبود یافته و از 0.83 m/s به 1.3 m/s رسیده است. داروی گاباپنتین^۱ موجب افزایش مقدار GABA در مغز می شود [۲۱]. با توجه به نتایج به دست آمده، داروی گاباپنتین می تواند موجب بهبود سرعت راه رفتن در بیماران پارکینسون شود.

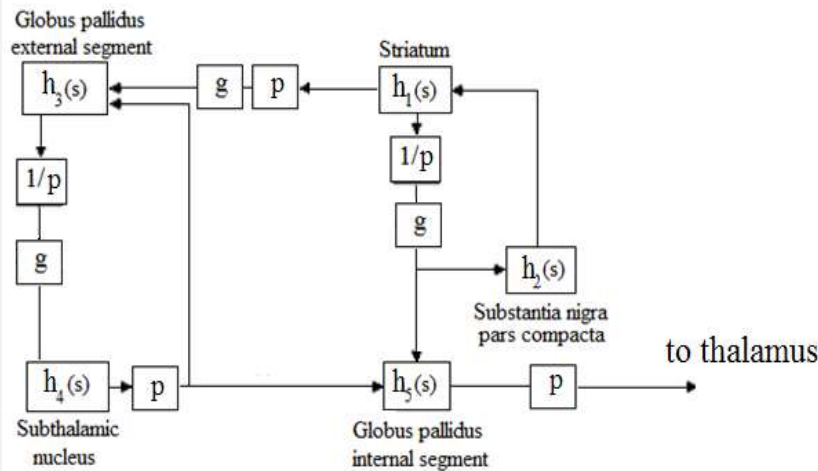
۴-۳- تقویت عضله

در این مقاله از مدل هیل برای مدل سازی عضله استفاده شده که مطابق شکل (۸) شامل دو فنر است.

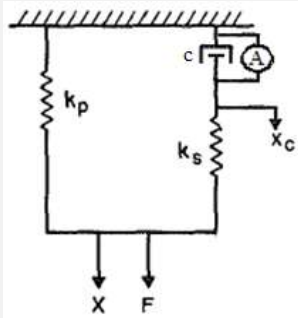
[۲۰] می شود. تحقیقات کلمب کلرک و هم کارانش نشان می دهد که تحریک عمقی STN موجب افزایش سرعت می شود [۱۱]. در این مقاله انتقال دهنده های عصبی توسط بهره های p و $1/p$ مدل سازی شده است. با تغییر مقدار انتقال دهنده های عصبی در مدل، اثر تحریک عمقی مغز بر سرعت راه رفتن قابل ارزیابی است. خروجی مدل پس از اعمال تحریک عمقی در شکل (۵) نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود خروجی مدل افزایش یافته و از 0.83 m/s به 1.32 m/s رسیده که این افزایش سرعت مطابق نتایج کلینیکی است.



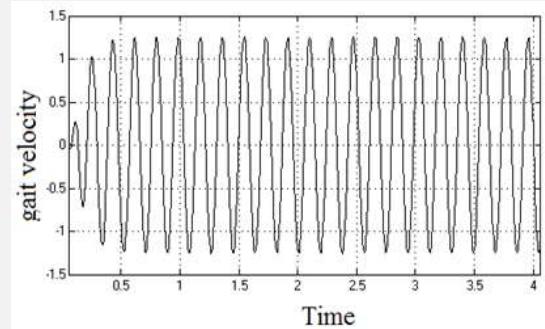
شکل (۵) - خروجی مدل پس از اعمال تحریک عمقی مغز



شکل (۶) - مدل عقده های قاعده ای پس از اضافه کردن بهره ی g



شکل (۸) - مدل هیل

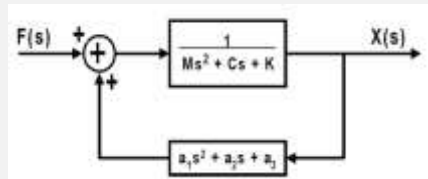


شکل (۷) - سرعت راه رفتن پس از به کارگیری بهره ی g

^۱ Gabapentine

۶- به کارگیری یک روش کنترلی به منظور افزایش سرعت راه رفتن

در مقاله‌ی پلدجی و هم‌کارانش [۲۴] به منظور کاهش لرزش در بیماری پارکینسون، یک روش مکانیکی طراحی شده و در محیط آزمایشگاهی روی انسان اجرا شده است. در این روش یک نیروی مقاومتی بر عضو بیمار وارد شده است تا از این طریق انرژی لرزش کاهش یابد. برای اجرای این روش از ربات PHANTOM استفاده شده است. بازوی مکانیکی ربات به وسیله‌ی یک فیدبک منفی درجه‌ی دو به عضله‌ی بیمار نیرو وارد می‌کند. هدف این روش، کم کردن اندازه‌ی پاسخ سیستم حلقه بسته است تا از این طریق خروجی سیستم (لرزش دست) کاهش یابد. در مقاله‌ی حاضر آزمایش‌های پلدجی و هم‌کارانش در محیط سیمولینک متلب شبیه‌سازی شده اما به جای فیدبک منفی از فیدبک مثبت در حلقه‌ی فیدبک استفاده شده است. فیدبک مثبت سبب افزایش اندازه‌ی پاسخ سیستم حلقه بسته و در نتیجه افزایش سرعت راه رفتن می‌شود. سیستم فیدبک در شکل (۱۱) نشان داده شده است.



شکل (۱۱) - سیستم فیدبک

در مسیر مستقیم، M ، C و K به ترتیب بیان‌گر جرم، میرایی و سفتی توام عضله و ربات است [۲۴]. تابع تبدیل سیستم حلقه بسته به صورت زیر است.

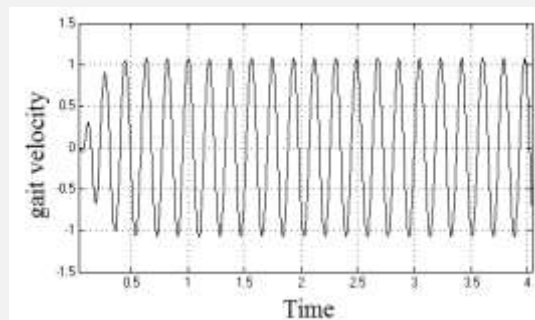
$$T(s) = \frac{X(s)}{F(s)} = \frac{1}{(M - a_1)s^2 + (C - a_2)s + (K - a_3)} \quad (12)$$

ضرایب فیدبک (a_1 ، a_2 و a_3) به گونه‌ای انتخاب شده است که باعث افزایش اندازه‌ی پاسخ سیستم حلقه بسته شود. اندازه‌ی پاسخ سیستم حلقه بسته به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$R_\omega = \frac{1}{\sqrt{[K - a_3 - (M - a_1)\omega^2]^2 + (C - a_2)^2\omega^2}} \quad (13)$$

مقدار a_3 برابر با صفر در نظر گرفته شده زیرا زمانی که ω برابر با صفر است (بیمار راه نمی‌رود) سیستم فیدبک نباید تاثیری بر فرد داشته باشد. برای محاسبه‌ی مقادیر a_1 و a_2 ، سطح مشخصی برای میزان تقویت سیستم حلقه بسته ($R_{\omega t}$) تعیین شده و

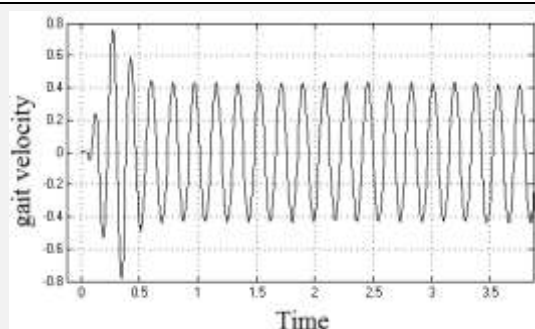
همان‌طور که در مطالعات پیشین اشاره شده، در این مدل سختی فنر در واقع بیان‌گر سختی عضله است [۲۲]. از آن‌جا که با افزایش سختی فنر قدرت آن افزایش می‌یابد، می‌توان میزان سختی فنر را معادل میزان قدرت عضله در نظر گرفت. در این مطالعه با افزایش میزان سختی فنرهای موجود در مدل عضله، تاثیر افزایش قدرت عضله بر سرعت راه رفتن مورد بررسی قرار گرفته است. خروجی مدل پس از افزایش سختی فنرها (k_p و k_s) در شکل (۹) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که با افزایش سختی فنر (افزایش قدرت عضله) سرعت بهبود یافته و از 0.83 m/s به 1.13 m/s رسیده است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ورزش‌هایی که قدرت عضلات را افزایش می‌دهند در بهبود سرعت موثر هستند.



شکل (۹) - خروجی مدل پس از افزایش قدرت عضلات

۵- تاثیر سفتی بر سرعت راه رفتن در بیماران پارکینسون

سفتی یکی از علایم اصلی در بیماری پارکینسون است که موجب افزایش تونوس عضله می‌شود [۲۳]. در مدل ارائه شده، سفتی عضله با انقباض هم‌زمان عضلات آگونیست و آنتاگونیست مدل‌سازی شده که بدین منظور مقادیر k_a و k_{an} (نماینده‌ی فرمان قشر مغز بر عضله) به ترتیب برابر با ۱ و -۱ و مقادیر s_a و s_{an} برابر با ۱ در نظر گرفته شده است [۱۶]. خروجی مدل پس از اعمال سفتی در شکل (۱۰) نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود با اعمال سفتی سرعت راه رفتن کاهش یافته و از 0.83 m/s به 0.41 m/s رسیده است.



شکل (۱۰) - خروجی مدل پس از اعمال سفتی

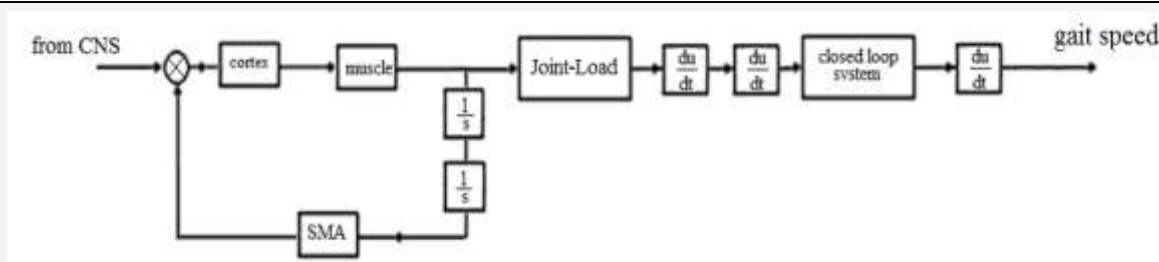
با توجه به مقادیر ارائه شده در مقاله ی [۲۴] مقادیر M ، C و K به ترتیب برابر با 1 kg ، 40 Ns/m و 100 N/m در نظر گرفته شده و مقادیر a_1 و a_2 نیز برابر با $0/5 \text{ kg}$ و $1/64 \text{ Ns/m}$ محاسبه شده است. مدل ارائه شده در این مقاله که سیستم حلقه بسته به آن اضافه شده در شکل (۱۲) نشان داده شده است. خروجی مدل پس از به کارگیری سیستم حلقه بسته در شکل (۱۳) نشان داده شده است. با توجه به نتایج به دست آمده، به کارگیری یک فیدبک مثبت روی پای بیمار اثرات مثبتی بر سرعت راه رفتن گذاشته است.

سپس ضرایب فیدبک به کمک روابط (۱۴) و (۱۵) محاسبه شده است.

$$a_1 = M - \left(\frac{1}{\omega_f^2} \left[K - \sqrt{\left(\frac{1}{R\omega_f} \right)^2 - C^2 \omega_f^2} \right] \right) \quad (14)$$

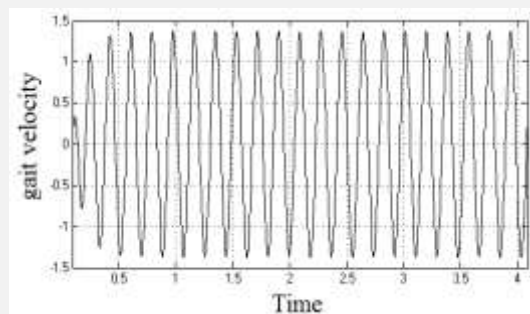
$$a_2 = C - \left(\frac{1}{\omega_f} \sqrt{\left(\frac{1}{R\omega_f} \right)^2 - (K - M\omega_f^2)^2} \right) \quad (15)$$

در این روابط ω_f فرکانس انجماد^۱ بوده که در بازه ی ۲ تا ۶ هرتز قرار دارد [۲۵] و در این جا برابر با ۵ در نظر گرفته شده است.



شکل (۱۲) - مدل ارائه شده شامل سیستم حلقه بسته

از این روش ها موجب بهبود سرعت شده است. هم چنین ارتباط بین سرعت راه رفتن و سفتی که یکی دیگر از عوارض بیماری پارکینسون است مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده که سرعت و سفتی رابطه ی عکس دارند. در انتها نیز روشی برای افزایش سرعت ارائه شده که بر پایه ی روش مکانیکی ارائه شده توسط پلدجی و هم کارانش [۲۴] استوار است. در این مقاله از یک فیدبک مثبت برای افزایش پاسخ سیستم حلقه بسته استفاده شده است. نتایج نشان می دهد که این روش سرعت راه رفتن را تا حد مناسبی بهبود بخشیده و بنابراین استفاده از این روش درمانی برای افزایش سرعت راه رفتن در بیماران مبتلا به پارکینسون مفید است. پیشنهاد می شود در آینده این روش در کلینیک به صورت عملی شبیه سازی شود.



شکل (۱۳) - خروجی مدل پس از به کارگیری سیستم حلقه بسته

۷- نتیجه گیری

دست یابی به چگونگی عمل کرد مغز انسان یکی از اهداف مهم علم امروز است. ترکیب علوم پزشکی و ریاضی یکی از حوزه های میان رشته ای است که مهندسی و پزشکی را به هم پیوند می دهد. در این تحقیق یک مدل ریاضی از راه رفتن در بیماری پارکینسون ارائه شده است. به منظور مدل سازی سرعت راه رفتن در بیماران پارکینسون، مدل های ریاضی و محاسباتی از اجزای عقده های قاعده ای، تالاموس، قشر مغز، SMA، عضلات آگونیست و آنتاگونیست و مفصل زانو ارائه شده است. در این مقاله تاثیر تحریک عمقی مغز، تقویت عضلات و درمان پزشکی با GABA بر سرعت راه رفتن مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج به دست آمده از این مدل سازی نشان می دهد که هر یک

۸- مراجع

- [1] M. Morris, R. Iansek, T. Matyas, and J. Summers, "Abnormalities in the stride length-cadence relation in Parkinsonian gait," *Mov Disord.*, Vol. 13(1), pp. 61-69, 1998.
- [2] J.F. Aita, "Why patients with Parkinson's disease fall," *JAMA.*, Vol. 247 (4), pp. 515-516, 1982. doi:10.1001/jama.247.4.515.
- [3] W.C. Koller, S. Glatt, B. Vetere-Overfield, and R. Hassanein, "Falls and Parkinson's disease," *Clin Neuropharmacol.*, Vol. 12 (2), pp. 98-105, 1989.

^۱ Freezing Frequency



- [16] M. MashhadiMalek, F. Towhidkhah, Sh. Gharibzadeh, V. Daeichin, and M. A. Ahmadi-Pajouh, "Are rigidity and tremor two sides of the same coin in Parkinson's disease?," *Computers in Biology and Medicine.*, vol. 38, pp. 1133–1139, 2008.
- [17] P. Brown, P. Mazzone, A. Oliviero, MG. Altibrandi, F. Pilato, PA. Tonali, et al, "Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease," *Exp Neurol.*, pp.480-490, 2004.
- [18] RG. Brown, PL. Dowsey, P. Brown, M. Jahanshahi, P. Pollak, AL. Ben- abid, et al, "Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease," *Ann Neurol.*, Vol. 45, 473-488, 1999.
- [19] K. Smulders, M. L. Dale, P. Carlson-Kuhta, J. G. Nutt, F. B. Horak, "Pharmacological treatment in Parkinson's disease: Effects on gait," *Parkinsonism and Related Disorders.*, Vol. 31, 3-13, 2016.
- [20] S. Stuart, R. Morris, A. Giritharan, J. Quinn, J. G. Nutt, M. Mancini, "Prefrontal Cortex Activity and Gait in Parkinson's Disease With Cholinergic and Dopaminergic Therapy," *Wiley Online Library.*, DOI. 10.1002/mds.28214, 2020.
- [21] N. Van Blercom, A. Lasa, K. Verger, X. Masramón, V. M. Sastre , and G. Linazasoro, "Effects of gabapentin on the motor response to levodopa: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with complicated Parkinson disease," *Clin Neuro pharmacol*, Vol. 27 (3), pp. 124-128, 2004.
- [22] M. Ashrostaghi, H. Sadeghi, E. Shirzad, "Review of the Concept of Stiffness in the Research on Mechanical Properties and Behavior of Human Body and Its Measurement Methods in Lower Extremity," *Rehabilitation Medicine, Neurosurgery, and Psychiatry.*, Vol. 6(2), pp. 258–270, 2017.
- [23] J. Jankovic, "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis," *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.*, Vol. 79, No. 4, pp. 368–76, 2008.
- [24] S. Pledgie, K. Barner, and S. Agrawal, "Tremor Suppression Through Impedance Control," *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering.*, vol. 8, no. 1, pp. 53–59, 2000.
- [25] A. Suppa, A. Kita, G. Leodori, A. Zampogna, E. Nicolini, P. Lorenzi, R. Rao, and F. Irrera, "l-DOPa and Freezing of gait in Parkinson's Disease: Objective assessment through a Wearable Wireless system," *Frontiers in Neurology.*, Vol. 8, 2017.
- [4] Y. Sarbaz, F. Towhidkhah, M. Banaie, M. Pooyan, and Sh. Gharibzadeh, "Modeling the gait of normal and Parkinsonian persons for improving the diagnosis," *Neuroscience Letters.*, 2011.
- [5] C. J. De Goede, SH. Keus, G. Kwakkel, et al, "The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis," *Arch Phys Med Rehabil.*, Vol. 82 (4), pp. 509–515, 2001.
- [6] Y. Sarbaz, Sh. Gharibzadeh, F. Towhidkhah, M. Banaie, and A. Jafari, "A Gray-Box Neural Network Model of Parkinson's Disease Using Gait Signal," *Basic and Clinical Neuro Science.*, Vol.2, No. 3, 2011.
- [7] M. M. Koop, S. J. Ozinga, A. B. Rosenfeldt, and J. L. Alberts, "Quantifying turning behavior and gait in Parkinson's disease using mobile technology," *IBRO Reports.*, Vol.5, pp. 10–16, 2018.
- [8] N. Paker, D. Bugdayci, G. Goksenoglu, D. Tekdöş Demircioğlu, N. Kesiktas, and N. Ince, "Gait speed and related factors in Parkinson's disease," *Physical Therapy Science.*, Vol. 27(12), pp. 3675–3679, 2015.
- [9] F. Towhidkhah, R. E. Gander, and H. C. Wood, "Model Predictive Impedance Control: A Model for Joint Movement," *Journal of Motor Behavior.*, Vol. 29, No. 3, pp. 209-222, 1997.
- [10] J. A. Roper, N. Kang, J. Ben, J. H. Cauraugh, M. S. Okun, and C. J. Hass, "Deep brain stimulation improves gait velocity in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis," *J Neural.*, Vol. 263, pp. 1195–1203, 2016.
- [11] A. Collomb-Clerca, and M. L. Welter, "Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review," *Clinical Neurophysiology.*, Vol. 45, pp. 371-388, 2015.
- [12] D. S. Peterson, M. Mancini, P. C. Fino, F. Horak, K. Smulders, "Speeding Up Gait in Parkinson's Disease," *Journal of Parkinson's Disease.*, Vol. 10, pp. 245-253, 2020.
- [13] M. Haeri, Y. Sarbaz, and Sh. Gharibzadeh, "Modeling the Parkinson's tremor and its treatments," *Theoretical Biology.*, Vol. 236, pp. 311–322 , 2005.
- [14] S. J. Van Albada, and P. A. Robinson, "Mean-field modeling modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I Firing rates in healthy and parkinsonian states," *Theoretic. Biol.*, Vol. 257, pp. 642-663, 2009.
- [15] R. E. Mains, and J. F. Soechting, "A model for the neuromuscular response to sudden disturbances," *Dynamic Systems, Measurement and Control.*, vol. 93(4), pp. 247-251, 1971.