



Kharazmi University

Research in Sport Medicine and Technology

Print ISSN: 2252 - 0708 Online ISSN: 2588 - 3925

Homepage: <https://jsmt.khu.ac.ir>

An Adaptive Closed-loop Control Based Machine Learning For Rehabilitation Parkinson's Patients

Saeed Mollahoseini Paghaleh ¹ | Milad Fallahzade ² | Mohammadreza Amirseyfaddini ³

1. PhD Candidate in Sport Biomechanics, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran.
2. PhD Candidate in Sport Biomechanics, Faculty of Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.
3. Associate Professor, Faculty of Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.

Corresponding Author: Saeed Mollahoseini Paghaleh, saeed.mollahoseini@gmail.com



CrossMark

ARTICLE INFO

Article type:

Research Article

Article history:

Received: 2024/10/5

Revised: 2025/05/2

Accepted: 2025/05/12

Keywords:

Parkinson's Disease (PD), Deep Brain Stimulation (DBS), Reinforcement Learning (RL), Proximal Policy Optimization (PPO).

How to Cite:

Saeed Mollahoseini Paghaleh, Milad Fallahzade, Mohammadreza Amirseyfaddini . **An Adaptive Closed-loop Control Based Machine Learning For Rehabilitation Parkinson's Patients**. *Research In Sport Medicine and Technology*, 2025; 23(30): 1-25.

ABSTRACT

Background and Aims: Controlling hand tremors in neurological disorders like Parkinson's has gotten a lot of attention in recent decades. The number of theories about closed-loop deep brain stimulation is rapidly growing. The goal of this work is to offer a machine learning-based automated closed loop system for the rehabilitation of Parkinson's patients with hand tremor symptoms.

Materials and Methods: In the current study, vibration was simulated using a mathematical model that included a muscle model, basal ganglia, cortex, and supplementary motor area. To manage hand tremor, the non-integer PID proportional controller, as well as the intelligent Proximal Policy Optimization (PPO) algorithm as a subset of reinforcement learning, are employed to adapt the coefficients.

Results: One of the advantages of the proposed method, aside from reducing hand tremor and automatic learning to use at various levels of the disease, which has yielded acceptable results when compared to other control methods, is its practical implementation in the real world due to the simplicity of the controller. The automatic adjustment of artificial intelligence network coefficients in the presented strategy (PPO) makes it simple to create intelligent system.

Conclusion: The proposed intelligent system significantly reduces the side effects of continuous brain stimulation in the open-loop manner stimulation, in addition to optimizing output signals such as hand tremor compared to other controllers and being usable for all levels of the disease due to its adaptability.



Published by Kharazmi University, Tehran, Iran. Copyright(c) The author(s) This is an open access article under e: CC BY-NC license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)



کنترل حلقه بسته تطبیقی مبتنی بر یادگیری ماشین برای توان بخشی بیماران پارکینسونی

سعید ملاحسینی پاقلعه^{۱*} | میلاد فلاحزاده^۲ | محمدرضا امیرسیف‌الدینی^۳

۱. دانشجوی دکتری بیومکانیک ورزشی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.
۲. دانشجوی دکتری بیومکانیک ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.
۳. دانشیار، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.

نویسنده مسئول: سعید ملاحسینی پاقلعه saeed.mollahoseini@gmail.com

چکیده

مقدمه و اهداف: در دهه‌های گذشته کنترل لرزش دست در بیماری‌های اختلالات عصبی مانند پارکینسون توجه زیادی را به خود جلب کرده است. تئوری‌های روش تحریک عمیق مغزی به صورت حلقه بسته به طور قابل توجهی در حال افزایش است. هدف از این مقاله، ارائه یک روش حلقه بسته خودکار برای توان بخشی بیماران پارکینسونی دارای علائم لرزش دست با استفاده از یادگیری ماشین است.

مواد و روش: در مقاله حاضر از مدل ریاضی که شامل مدل عضله، عقده‌های قاعده‌ای (Basal ganglia)، قشر مغز و ناحیه حرکتی (Supplementary Motor Area) برای شبیه‌سازی لرزش استفاده شده است؛ و همچنین برای کنترل لرزش دست از کنترل‌کننده تناسبی-مشتق‌گیر-انتگرال‌گیر غیر صحیح (non-integer PID) و همچنین با استفاده از الگوریتم هوشمند Proximal Policy Optimization (PPO) به عنوان زیرمجموعه یادگیری تقویتی برای تنظیم ضرایب استفاده شده است.

یافته‌ها: از مزایای روش پیشنهادی علاوه بر کاهش لرزش دست و یادگیری خودکار برای استفاده در سطح‌های مختلف بیماری که نتایج قابل قبولی نسبت به سایر روش‌های کنترلی داده است، پیاده‌سازی این روش به صورت عملی در دنیای واقعی به دلیل سادگی کنترل‌کننده و همچنین پیاده‌سازی آسان الگوریتم هوشمند به دلیل تنظیم خودکار ضرایب شبکه‌های هوش مصنوعی است.

نتیجه‌گیری: سیستم هوشمند پیشنهادی علاوه بر بهینه‌سازی علائم خروجی مانند لرزش دست در مقایسه با سایر کنترل‌کننده‌ها و همچنین قابل استفاده برای تمام سطوح بیماری به دلیل تطبیقی بودن آن، باعث کاهش چشمگیر اثرات جانبی ناشی از تحریک مداوم مغز در روش تحریک مغز به صورت حلقه باز می‌شود.

اطلاعات مقاله:

نوع مقاله: علمی-پژوهشی

دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۱۴

ویرایش: ۱۴۰۴/۰۲/۱۲

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۲

واژه‌های کلیدی:

اختلال پارکینسونی، تحریک عمیق مغزی، یادگیری ماشین، یادگیری تقویتی، PPO

ارجاع:

سعید ملاحسینی پاقلعه، میلاد فلاحزاده، محمدرضا امیرسیف‌الدینی. کنترل حلقه بسته تطبیقی مبتنی بر یادگیری ماشین برای توان بخشی بیماران پارکینسونی. پژوهش در طب ورزشی و فناوری. ۱۴۰۴: ۲۳ (۳۰): ۱-۲۵

Extended Abstract

Parkinson's disease (PD) stands as one of the most prevalent age-related neurodegenerative disorders, second in incidence only to Alzheimer's disease. It affects approximately 10 million people globally, with incidence rising sharply after the age of sixty. The disease is primarily associated with the progressive death of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc), causing substantial disruption in basal ganglia–thalamo–cortical signalling. The motor symptoms most characteristic of PD — resting tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability — are driven by pathological oscillations within this circuitry, with tremor displaying a frequency range typically between 4–6 Hz.

Standard treatment approaches include pharmacological methods (most notably levodopa), mechanical assistive devices incorporating inertial sensors, and surgical interventions such as Deep Brain Stimulation (DBS). While levodopa and other drugs remain effective in the early stages, their efficacy diminishes over time and they often trigger severe long-term side effects. Open-loop DBS systems, by applying constant electrical stimulation to targeted neural structures like the STN or GPi, reliably suppress motor tremor but fail to adjust based on the patient's real-time state. This absence of feedback control leads to speech and vision problems, emotional disturbances, and battery-hardware strain due to continuous high-amplitude pulses. The limitations of both drug therapy and open-loop DBS underline the pressing need for closed-loop systems able to adapt stimulation dynamically and intelligently, responding to fluctuating conditions and disease progression.

Objectives

The core aim of this study was to develop and validate within simulation an adaptive closed-loop DBS controller that integrates a fractional-order Proportional–Integral–Derivative (PID) controller with a Proximal Policy Optimization (PPO) reinforcement learning algorithm. The motivation for this hybrid architecture is twofold: fractional-order PID provides superior flexibility in tuning time–frequency response to complex, nonlinear physiological systems; PPO enables continuous, data-driven optimization of controller parameters in real time, adjusting automatically to varying patient conditions and disease stages.

Materials and Methods

Physiological System Modelling

To ensure realism, a comprehensive model of the basal ganglia–thalamo–cortical loop was constructed. Each nucleus was represented as a first-order system, calibrated with gain parameters to reflect excitatory or inhibitory dominance. The model included:

Striatum (STR): Receiving cortical and thalamic input, primarily inhibitory GABA outputs to the GPi/GPe.

Substantia nigra pars compacta (SNc): Dopaminergic output modulating striatal processing, incorporating nonlinear tremor generation functions to reflect pathological oscillations.

Globus pallidus externus (GPe) & internus (GPi): Relay structures modulating STN and thalamic activity.

Subthalamic nucleus (STN): Excitatory output to GPi, modelled with gain blocks representing hyperexcitatory PD states.

Relay excitatory neurons (REN), thalamic reticular nucleus (TRN), local inhibitory interneurons (LIS): Providing refinements in feedback signalling.

Connection strengths were encoded through gain constants g for excitatory and $1/g$ for inhibitory pathways, with g values varied to represent disease severity (e.g., $g = 1$, mild; $g = 10$, acute).

Musculoskeletal Dynamics

Upper limb tremor was simulated via the Hill-type muscle model, comprising:

Series Elastic Element: modelling tendon elasticity;

Parallel Elastic Element: representing connective tissue stiffness;

Contractile Element: active muscle fibres, force generation dependent on muscle length;

Viscous damping component: capturing dissipative properties of muscle tissue.

The model translated cortical motor signals into joint displacement angles, enabling measurement of tremor amplitude over time.

Controller Design: Fractional-Order PID

The DBS control signal was generated by a fractional-order PID controller:

$$C(s) = k_p + k_i s^{-\lambda} + k_d s^{\mu}$$

$$C(s) = k_p + s^{-\lambda} k_i + k_d s^{\mu}$$

Here, k_p , k_i , and k_d denote proportional, integral, and derivative gains; λ and μ are fractional orders enabling intermediate behaviours between pure differentiation and integration, offering greater adaptability to system dynamics. Fractional operations were defined via the Grünwald–Letnikov form:

$$D_{\alpha} f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(t-jh)$$

$$D_{\alpha} f(t) = h^{-\alpha} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(t-jh)$$

and implemented using CRONE approximation to transform fractional powers into realizable rational transfer functions in the defined frequency bandwidth.

Reinforcement Learning Optimization with PPO

The PPO algorithm was selected for its ability to handle continuous action spaces and to maintain training stability through clipped policy updates. The hybrid control system employed:

Actor Network: generating fractional PID parameters based on tremor amplitude, velocity, and prior stimulation patterns.

Critic Network: estimating the value function for each state.

Target Networks: stabilizing training by providing delayed parameter updates.

State variables comprised tremor amplitude, error signal between desired and actual tremor suppression, and control effort. Actions adjusted $k_p, k_i, k_d, \lambda, \mu$ in real time. Rewards were calculated as:

$$r_t = 1 - \text{tremor}_t^2 + \epsilon$$

$$r_t = \text{tremor}_t^2 + \epsilon$$

with a small ϵ for numerical stability, incentivizing rapid tremor suppression with minimal stimulation changes.

The controller's tuning procedure involved simulation episodes in MATLAB Simulink, where the PPO agent interacted with the physiological-muscular model, learned optimal parameter adaptation policies, and stored them for deployment in the hybrid controller.

Results

Scenario 1: Mild vs Acute PD

Comparisons between the hybrid PPO–fractional PID controller, conventional PID, and PI controllers in $g = 1$ (mild) and $g = 10$ (acute) conditions showed:

Rapid tremor suppression in both cases: amplitude reductions exceeding 80% within seconds under acute conditions.

Stable convergence without overshoot or oscillatory instability.

Smoother actuation signals, reducing risk of patient discomfort.

Scenario 2: Robustness Across $g \in [1, 10]$

When disease severity was varied continuously across g from 1 to 10:

The hybrid controller consistently achieved lower mean tremor amplitudes than comparators.

The standard deviation of tremor output was reduced, demonstrating robust stability.

Muscle activation profiles indicated balanced agonist–antagonist activity, avoiding harmful co-contractions.

Energy efficiency analysis projected approximately 18% lower stimulation duty cycles relative to conventional PID, indicating potential for extended battery life in clinical DBS units.

Discussion

Fractional-order PID enables finer tuning of control response curves, matching the nonlinear and variable-frequency nature of pathological tremor more closely than integer-order designs. PPO's continuous policy updates ensure that parameters remain optimal despite slow drifts in physiological properties over disease progression. Unlike deep deterministic policy gradient (DDPG), PPO does not require intensive manual hyperparameter tuning and exhibits greater training stability; unlike discrete-action algorithms such as Deep Q-Learning (DQL), PPO easily handles continuous stimulation outputs, crucial for DBS control.

Clinically, the hybrid approach promises:

Personalized stimulation curves for each patient's evolving state.

Reduction in adverse effects linked to excessive stimulation.

Longer device life cycles through optimized energy consumption.

Although validated only in simulation, the physiological fidelity of the model supports feasibility for hardware-in-the-loop testing and eventual patient trials.

Conclusion

This study introduces and validates in simulation an adaptive closed-loop deep brain stimulation (DBS) system that integrates fractional-order Proportional–Integral–Derivative (PID) control with Proximal Policy Optimization (PPO) reinforcement learning. The combination leverages the frequency-domain flexibility of fractional-order PID with the dynamic adaptability of PPO, overcoming key limitations of conventional controllers and static stimulation regimes.

Evaluations on a physiologically realistic basal ganglia–thalamo–cortical and musculoskeletal model showed consistent tremor suppression across mild to acute Parkinsonian states. The system achieved rapid convergence, minimized overshoot, and proved robust to parameter variations. Energy savings of around 18% compared to traditional PID point to extended device life and fewer surgical interventions for battery replacement.

Real-time personalization through PPO allows continuous re-optimization of control parameters, reducing risks of overstimulation side effects such as speech or vision impairment. While limited to in silico validation, the model's physiological fidelity supports progression to hardware-in-the-loop testing for safety and performance assessment under realistic noise and latency. Future extensions could target multi-symptom control, managing tremor, rigidity, and bradykinesia simultaneously.

In summary, the hybrid system offers a promising step toward intelligent, patient-specific neuromodulation therapies, potentially improving quality of life and the sustainability of DBS treatment.

Ethics Statement:

The present study was conducted entirely within a computational simulation framework and did not involve any human participants, patient data, or animal experiments. All modelling and validation procedures adhered to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki for research integrity. Since no biological samples or clinical interventions were performed, formal approval from an institutional ethics committee

was not required. However, the modelling data protocols and software implementation code are available upon request to ensure full transparency and reproducibility.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. All computational resources used for simulation and analysis were provided by the authors' affiliated institutions. The authors declare that there are no financial or non-financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no competing financial interests, personal relationships, or professional affiliations that could have influenced the work reported in this paper. No part of this research has been influenced by any external entity, industry partner, or advocacy group. All analyses, interpretations, and conclusions presented are solely the product of the authors' independent and unbiased scientific judgment.

مقدمه

طی دهه‌های گذشته، بیماری پارکینسون به‌طور مداوم در حال افزایش بوده است و میلیون‌ها نفر از این اختلال عصبی رنج می‌برند. این بیماری یک اختلال شدید سیستم عصبی مرکزی است [۱]، این بیماری مربوط به سیستم عصبی مرکزی است و در اثر مرگ سلول‌های مولد دوپامین در ماده سیاه پارس فشرده (SNc) که ناحیه‌ای از عقده‌های قاعده‌ای است ایجاد می‌شود [۲]. اختلال پارکینسونی به تدریج ایجاد می‌شود و با چهار علامت اصلی که عبارت‌اند از لرزش، سفتی عضلات، کندی در حرکات و بی‌ثباتی وضعیتی قابل تشخیص است. لرزش شایع‌ترین و شناخته‌شده‌ترین علامت بیماری است، لرزش در بیماران پارکینسونی در فرکانس ۴ تا ۶ هرتز اتفاق می‌افتد [۳، ۴].

روش‌های متنوعی برای کنترل و سرکوب لرزش دست در دهه‌های گذشته ارائه شده است که شامل: روش‌های دارویی، نصب سنسور یا قطعات بر روی دست و روش جراحی (تحریک عمیق مغزی) [۵، ۶]. از یک طرف، داروهایی مانند لوودوپا برای بیماران پارکینسون در مراحل اولیه بیماری استفاده می‌شود، اما اثر این داروها در طولانی‌مدت کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، روش‌های دارویی دارای طیف وسیعی از عوارض جانبی است و همچنین نیاز به استفاده مداوم دارد [۷]. سنسور و ابزارهای پوشیدنی مانند GyroGlove و دستکش‌ها که به وسیله سنسورهای سرکوب لرزش مجهز شده‌اند به‌عنوان راهی برای سرکوب موقت لرزش دست در سال‌های اخیر توسط محققان ارائه شده است.

تحریک عمیق مغز به‌عنوان یک روش مؤثر و ایمن برای کاهش لرزش دست و سایر اختلالات حرکتی شناخته شده است. در این روش، سیستم تحریک عمیق مغزی شدت میدان الکتریکی را با فرکانس ۱۳۰ تا ۱۸۰ هرتز برای تحریک نقاط تعیین‌شده تولید می‌کند [۸]. در ادبیات، این سیستم از طریق روش‌های حلقه باز و حلقه بسته قابل انجام است. در استراتژی حلقه باز، هدف خاصی از مغز به‌طور مداوم توسط الکترودها بدون سیگنال بازخورد تحریک می‌شود و پارامترهای سیستم تحریک عمیق مغزی با در نظر گرفتن شدت بیماری توسط پزشکان تنظیم می‌شود؛ بنابراین، تحریک مداوم مغز منجر به چندین عارضه جانبی مختلف مانند اختلال در گفتار، مشکلات بینایی و اضطراب می‌شود. درحالی‌که پیاده‌سازی این سیستم به‌صورت حلقه بسته، باعث تنظیم خودکار پارامترهای سیستم تحریک عمیق مغزی مانند جریان، فرکانس و عرض پالس می‌شود و در نتیجه باعث کاهش عوارض جانبی ناشی از تحریک مداوم و کاهش مصرف انرژی باتری می‌شود. در سال‌های گذشته روش‌های حلقه بسته و حلقه باز متنوعی برای کاهش لرزش دست ارائه شده است مانند تحریک دو ناحیه از عقده‌های قاعده‌ای با استفاده از کنترل‌کننده تطبیقی رد اختلالات فعال [۹]، کنترل‌کننده مرتبه کسری [۱۰]، کنترل‌کننده خطی سازی بازخورد [۱۱]، تحریک عمیق مغزی تطبیقی در حرکت آزادانه [۱۲].

کنترل‌کننده‌های مرتبه صحیح و غیر صحیح معمولی تناسبی_مشتق_گیر_انتگرال_گیر به دلیل سادگی طراحی و اجرای فیزیکی در اکثر مسائل مهندسی کنترل معمولاً استفاده می‌شوند [۱۳]. با این حال، به دلیل فقدان توانایی‌های یادگیری آنلاین، این نوع کنترل‌کننده‌ها برای داشتن عملکرد بهینه در محیط‌های نامشخص در دنیای واقعی نسبتاً ناکارآمد هستند. با توسعه سریع در زمینه یادگیری ماشین و هوش مصنوعی، یادگیری تقویتی عمیق به دلیل قابلیت‌های تطبیقی خود برای مقابله با چالش‌های فوق توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۱۴]. نقطه قوت اصلی این روش این است که

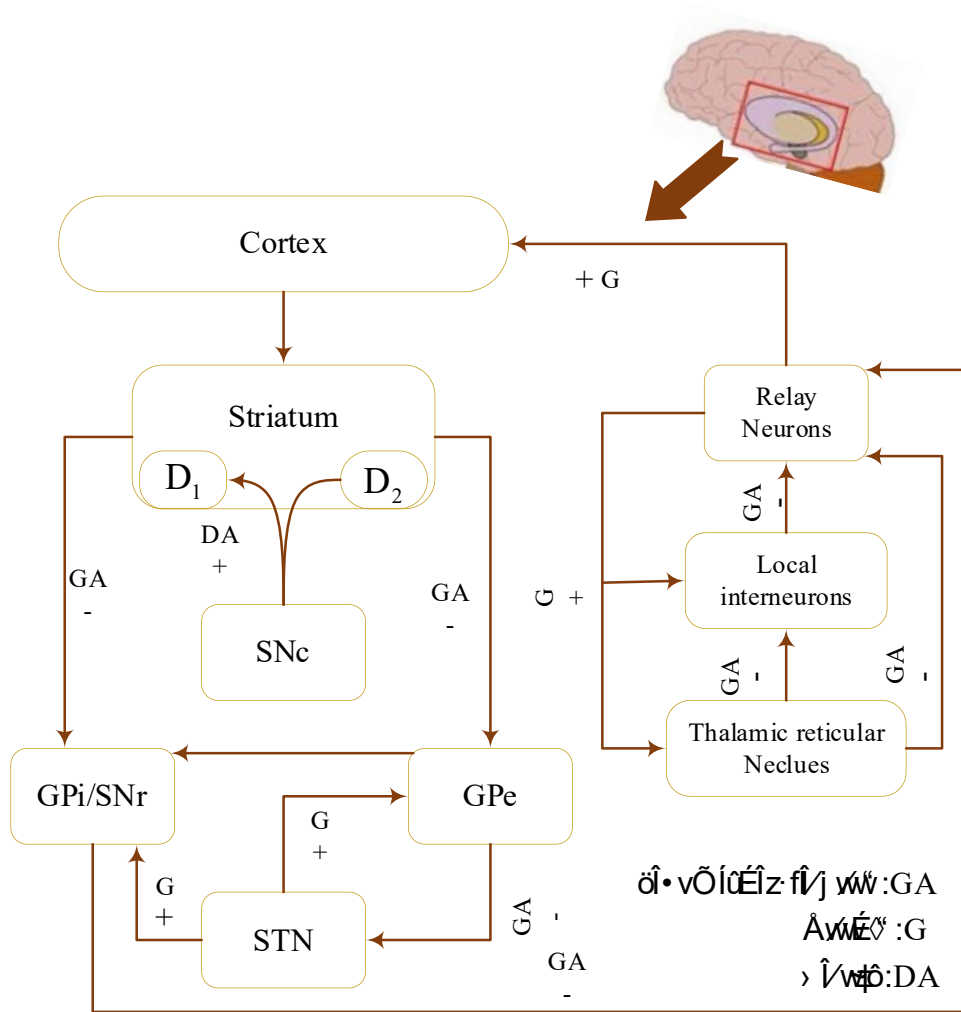
شبکه‌های عصبی عمیق، به‌عنوان تقریب‌کننده‌های تابع، برای پیش‌بینی تابع ارزش عمل به کار گرفته می‌شوند که به‌طور قابل‌توجهی بار محاسباتی را در یادگیری اصلی کاهش می‌دهد. این ویژگی استفاده از این مزیت را برای حل انواع مشکلات مهندسی و پزشکی با فضاهاى حالت بزرگ مناسب می‌کند. از این روش یادگیری برای طیف وسیعی از مشکلات عملی و توان‌بخشی به کار گرفته شده است. به‌عنوان مثال، کنترل الگوهای راه رفتن اسکلت بیرونی با استفاده از یادگیری عمیق [۱۵]، برنامه‌ریزی مسیر ربات توان‌بخشی [۱۶]، توان‌بخشی اندام تحتانی [۱۷]، مدل بیومکانیکی اندام فوقانی [۱۸] و غیره.

با الهام از بحث فوق، در این کار یک سیستم تحریک عمیق مغزی تطبیقی برای توان‌بخشی بیماران پارکینسونی یا علائم لرزش ارائه شده است. در این روش، یک کنترل‌کننده اصلی تناسبی - مشتق گیر - انتگرال گیر به دلیل سادگی پیاده‌سازی در دنیای واقعی و یک کنترل‌کننده تکمیلی مبتنی بر الگوریتم یادگیری تقویتی برای تقویت کنترل‌کننده اولیه در عدم قطعیت‌ها و اختلالات در مرحله اولیه و یادگیری آنلاین و تنظیم پارامترها به‌صورت خودکار در مواجهه با اغتشاشات و مراحل مختلف بیماری در مرحله دوم طراحی شده است.

پیشینه فیزیولوژیکی

در سیستم گانگلیاتالاموکورتیکال پایه، هسته‌ها ممکن است یک تأثیر تحریکی یا بازدارنده بر یکدیگر اعمال کنند. اتصالات بازدارنده حاوی گاما آمینو بوتیریک اسید و اتصالات تحریکی گلوتامات را نگه می‌دارند. برای مدل‌سازی اجزای عقده‌های قاعده‌ای و انتقال‌دهنده‌های عصبی بین هسته‌ها به ترتیب از سیستم مرتبه اول و بلوک‌های متغیر استفاده شده است [۱۹، ۲۰].

هر نورون شامل سه ویژگی است: مقاومت طولی در آکسون‌ها و دندریت‌ها، مقاومت غشایی و ظرفیت غشا. اگر ورودی غشا پله‌ای باشد، خروجی نمایی رخ می‌دهد. این نشان می‌دهد که مقاومت و ظرفیت نورون به‌صورت موازی و مقاومت طولی در آکسون‌ها و دندریت‌ها با آن‌ها به‌هم‌پیوسته است، زیرا سیگنال بدون هیچ تغییری از امتداد آکسون‌ها عبور می‌کند؛ بنابراین هر نورون توسط یک سیستم مرتبه اول مدل شده است. با توجه به اینکه نورون‌ها دارای ویژگی‌های غیرخطی می‌باشند و مؤلفه اصلی ایجاد لرزش توسط SNC ایجاد می‌شود، بنابراین تمام غیرخطی‌ها در این بلوک مدل شده است. با توجه به اینکه در هر یک از اجزای تالاموس و بازال گانگلیا تعداد زیادی نورون موازی وجود دارد، بنابراین می‌توان کل رفتار هر جزء را توسط یک سیستم مرتبه اول مدل کرد. برای مدل‌سازی رفتار سیستم گانگلیاتالاموکورتیکال پایه پارامترهای هر بلوک موردنیاز است. از ادبیات فیزیولوژیکی می‌توان پی برد که میزان سرعت انتقال اجزا در بیماری پارکینسون وابسته به فعالیت اجزا است. در واقع، اگر فعالیت جزء در اختلال پارکینسون بیشتر از حالت عادی باشد، سرعت انتقال آن نیز بیشتر از حالت عادی است و بالعکس. به همین دلیل از رابطه بین نرخ انتقال مؤلفه برای تخمین پارامترهای هر سیستم مرتبه اول بلوک‌های مدار گانگلیاتالاموکورتیکال پایه در حالت پارکینسون استفاده شده است [۲۰-۲۲]. شکل ۱ ارتباطات مدار گانگلیاتالاموکورتیکال پایه نشان می‌دهد.



شکل ۱. ارتباطات سیستم گانگلیاتالامو کورتیکال پایه

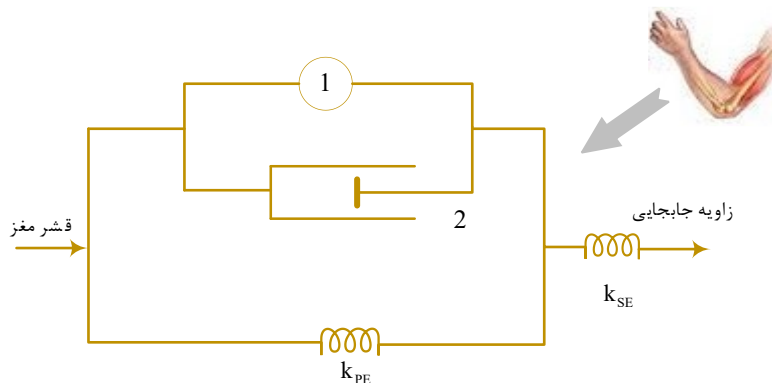
مواد و روش

مواد

مدل ریاضی عضله

مدل سازی عضله دست با استفاده از روش مکانیکی Hill پیاده سازی شده است. همان طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، این مدل از دو فنر که نشان دهنده رفتار غیرفعال تاندون و بافت همبند عضله است، یک مولد نیروی وابسته به طول و یک دمپر که نیروی عضلانی را به سرعت مرتبط می کند، تشکیل شده است. برای به دست آوردن مدل دینامیکی عضله بازو از مدل ریاضی ارائه شده توسط Mains استفاده شده است. سیگنال های قشر مغز به عنوان ورودی سیستم و زاویه جابجایی نیز به عنوان خروجی در نظر گرفته شده است. مدل ریاضی عضله از فرمول زیر پیروی می کند [۲، ۲۰، ۲۱].

$$\frac{\theta(s)}{\alpha(s)} = \frac{m}{Is^3 + DIs^2 + (K + B)_s + DB} \quad (1)$$



شکل ۲. مدل مکانیکی عضله که شامل ۱، مولد نیروی وابسته به طول ۲، دمپر k_{SE} ، کشش سری k_{PE} ، کشش موازی

مدل ریاضی تالاموس و عقده‌های قاعده‌ای

همان‌طور که در قسمت قبل ذکر شد، هر یک از تابع تبدیل‌هایی که در ادامه توضیح داده شده است بیانگر هسته‌های بازال گانگلیا و تالاموس هستند. همچنین بلوک‌های بهره g و $\frac{1}{g}$ برای بیان نحوه رفتار انتقال‌دهنده‌های عصبی در نظر گرفته شده است که به ترتیب بیانگر افزایش و کاهش انتقال‌دهنده‌های عصبی هستند. تأثیرات تحریکی و مهارکنندگی هسته‌ها به ترتیب در جدول ۱ آورده شده است و همچنین توابع ریاضی این هسته‌ها در ادامه فرمول‌بندی شده است [۲۰، ۲۲].

جدول ۱. نحوه رفتار انتقال‌دهنده‌ها در هسته‌های مختلف

مهارکنندگی	تحریکی	هسته
-	دارد	striatum
دارد	-	SNc
دارد	دارد	GPe
دارد	-	STN
دارد	دارد	GPi
-	دارد	REN
-	دارد	TRN
دارد	دارد	LIS

$$\text{Striatum} \rightarrow G_1(s): s_{o1}(s) = g \times \frac{300}{s+30} SN_{co}(s) \quad (2)$$

$$s_{o2}(s) = \frac{1}{g} \times \frac{5500}{s+30} SN_{co}(s)$$

$$\text{SNc} \rightarrow G_2(s): SN_{co}(t) = \text{sgn}(A(t))$$

$$A(s) = \frac{1}{g} \times \frac{1}{s} \times \frac{-100}{s+40} S_{o2}(s) \quad (3)$$

$$GPe \rightarrow G_3(s): GPeo(s) = \frac{1}{g} \times \left(\frac{-1425}{s+10} So_1(s) + \frac{200}{s+10} STNo(s) \right) \quad (4)$$

$$STN \rightarrow G_4(s): STNo(s) = g \times \frac{-4.7}{s+50} GPeo(s) \quad (5)$$

$$GPi \rightarrow G_5(s): GPio(s) = g \times \left(\frac{-40}{s+10} So_2(s) + \frac{11.5}{s+10} STNo(s) \right) \quad (6)$$

$$Relay\ neurons \rightarrow G_6(s): RENO(s) = \frac{1}{g} \times \left(\frac{-40}{s+30} GPio(s) + \frac{-35}{s+30} LISo(s) + \frac{-80}{s+30} TRNo(s) \right) \quad (7)$$

$$Thalamic\ reticular\ nucleus \rightarrow G_7(s): TRNo(s) = \frac{96}{s+10} RENO(s) \quad (8)$$

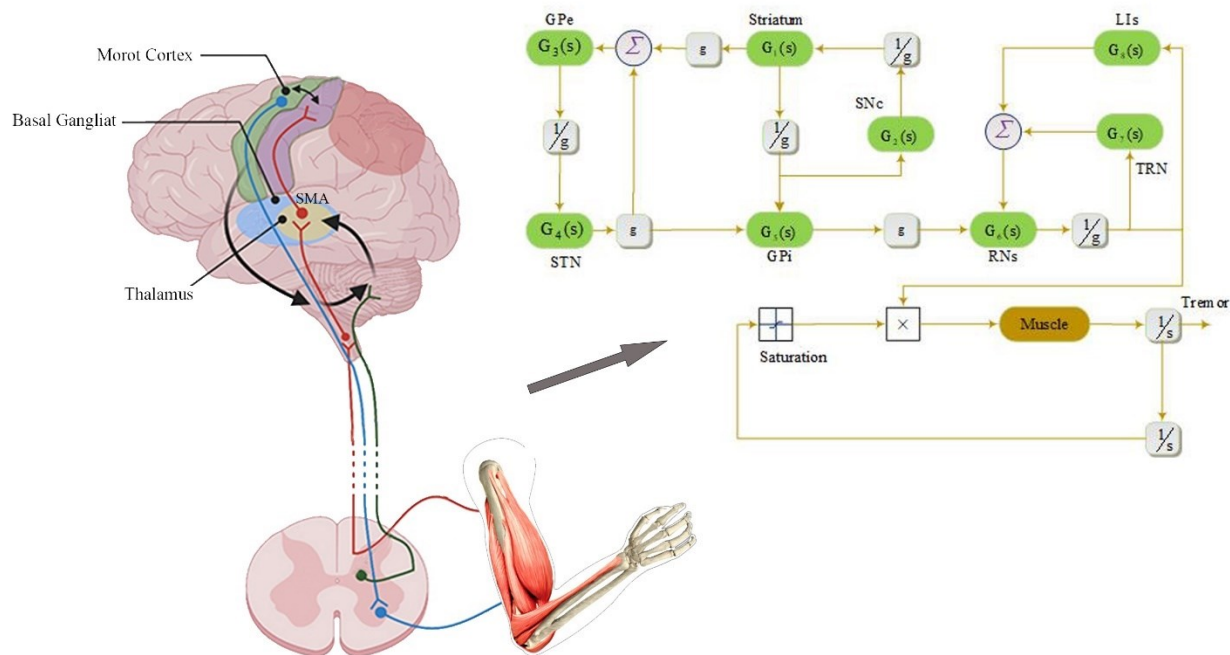
$$Local\ interneurons \rightarrow G_8(s): LISo(s) = \frac{20}{s+20} RENO(s) + \frac{-20}{s+20} TRNo(s) \quad (9)$$

مدل سازی قشر مغز

سیگنال ورودی قشر از تالاموس و ناحیه حرکتی است و خروجی آن به نورون و عضله حرکتی آلفا می‌رود. ناحیه حرکتی در حالت نرمال اثر مهارى بر روی قشر مغز دارد؛ اما در حالت پارکینسونی این اثر بازدارنده کاهش می‌یابد و اثر تحریکی روی قشر مغز می‌گذارد.

مدل سازی ناحیه حرکتی (Supplementary Motor Area)

برای مدل سازی ناحیه حرکتی از یک تابع اشباع و یک بلوک بهره استفاده شده است. مقدار عددی تابع اشباع در حالت پارکینسونی بین ۱-۲ و در حالت نرمال بین ۰/۵-۱ در نظر گرفته شده است [۲۰].
طرح کلی مدل به دست آمده در قسمت بالا که شامل عضله، عقده‌های قاعده‌ای، قشر مغز و ناحیه حرکتی است در شکل ۳ آورده شده است.



شکل ۳. طرح کلی مدل ریاضی مغز و قسمت‌های مختلف مغز

روش

طراحی کنترل کننده تناسبی-مشتق گیر-انتگرال گیر غیر صحیح (Non-Integer PID)

محاسبه کسری شامل تعمیم ادغام و تمایز متوالی مرتبه n یک تابع که به ترتیب شامل هر عدد واقعی دلخواه $n = \alpha$ است.

تاکنون تعاریف زیادی از محاسبات کنترل کننده مرتبه کسری ارائه شده است، مانند تعاریف Riemann–Liouville، Grünwald-Letnikov (GL) و Caputo. در مسائل سیستم کنترلی، تعریف GL برای تحقق عملگرهای مرتبه کسری تعبیه شده در کنترل کننده مرتبه کسری تناسبی-مشتق گیر-انتگرال گیر بسیار محبوب است [۲۳]. این تعریف به صورت زیر بیان می شود:

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{k=0}^{\lfloor \frac{t-a}{h} \rfloor} (-1)^k \binom{\alpha}{k} f(t - kh) \quad (10)$$

در رابطه بالا a و t بیانگر کران بالا و پایین هستند و همچنین α بیانگر مرتبه عملیات است.

$$\binom{\alpha}{k} = \frac{(\alpha)(\alpha - 1)(\alpha - 2) \dots (\alpha - k + 1)}{\Gamma(k - 1)} \quad (11)$$

تابع انتقال کنترل کننده ذکر شده در بالا به صورت زیر نوشته می شود.

$$c(s) = k_p + \left(\frac{k_i}{s^\lambda} \right) + k_d s^\mu \quad (12)$$

همان‌طور که در رابطه بالا بیان شده است، ساختار کنترل‌کننده شامل پنج ضریب قابل تنظیم است که کنترل‌کننده و عملگر مرتبه کسری به ترتیب شامل سه $\{k_p, k_i, k_d\}$ و دو ضریب $\{\lambda, \mu\}$ هستند. برای حل توابع انتقال مرتبه کسری، از رویکردهای تقریبی بیشتر برای تخمین این توابع به توابع مرتبه صحیح استفاده می‌شود. تقریب CRONE، که برای پیاده‌سازی عملگرهای مرتبه کسری در حوزه فرکانس به کار می‌رود و با رابطه (۱۳) بیان می‌شود که نشان‌دهنده یک فیلتر بازگشتی است [۲۴].

$$s^\alpha \approx k \prod_{k=-N}^N \frac{1 + \omega_k}{1 + \omega_k} \quad q > 0 \quad (13)$$

در رابطه $k = \omega_h^\alpha$ ، h بیانگر مرتبه کسری است. و برای محاسبه صفرها و قطب‌های فیلتر با استفاده از روش بازگشتی از رابطه زیر قابل محاسبه است.

$$\omega_k = \omega_l \left(\frac{\omega_h}{\omega_l} \right)^{\frac{k+N+\frac{1}{2}(1+\alpha)}{2N+1}}, \quad \dot{\omega}_k = \omega_l \left(\frac{\omega_h}{\omega_l} \right)^{\frac{k+N+\frac{1}{2}(1+\alpha)}{2N+1}} \quad (14)$$

در رابطه بالا N بیانگر صفرها و قطب‌ها است، همچنین $2N + 1$ نشان‌دهنده ترتیب تقریب است و دامنه فرکانس در این تقریب با $[\omega_l, \omega_h]$ نشان داده می‌شود.

مدل شبکه الگوریتم (PPO) Proximal Policy Optimization

الگوریتم PPO یک الگوریتم یادگیری تقویتی مبتنی بر بازیگر (Actor) و نقاد (Critic) است که یک رویکرد مبتنی بر ارزش (value) و یک رویکرد مبتنی بر خط‌مشی (Policy) را ترکیب می‌کند. معماری الگوریتم از دو بخش تشکیل شده است [۲۵]: بخش یک شامل شبکه بازیگر مبتنی بر رویکرد خط‌مشی است که برای بهینه‌سازی مدل خط‌مشی با تولید کنش‌ها و تعامل با محیط استفاده می‌شود. بخش دو شامل شبکه انتقادی مبتنی بر رویکرد ارزش است که برای تعیین شایستگی یک اقدام و انتخاب عمل بعدی برای بهینه‌سازی تابع ارزش استفاده می‌شود. ساختار شبکه الگوریتم PPO در شکل ۴ نشان داده شده است.

این روش شامل چهار شبکه عصبی است که عبارت‌اند از [۲۶]: شبکه خط‌مشی، شبکه سیاست هدف (Target policy)، شبکه ارزش و شبکه ارزش هدف (Target Value). معماری شبکه خط‌مشی و شبکه ارزش همانند شبکه‌های هدف متناظر آن‌ها است و فقط در پارامترهای شبکه تفاوت‌هایی وجود دارد. در معماری این الگوریتم، شبکه بازیگر داده‌های کنترلی را بر اساس اطلاعات وضعیت خروجی لرزش دست به دست می‌آورد تا سطح بیماری و میزان لرزش عمل را برای بهینه‌سازی کل الگوریتم به دست آورد. با تنظیم پارامترهای کنترل‌کننده و در نتیجه سیستم تحریک عمیق مغزی، لحظه فعلی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و در نتیجه حالت جدید بعدی ایجاد می‌شود.

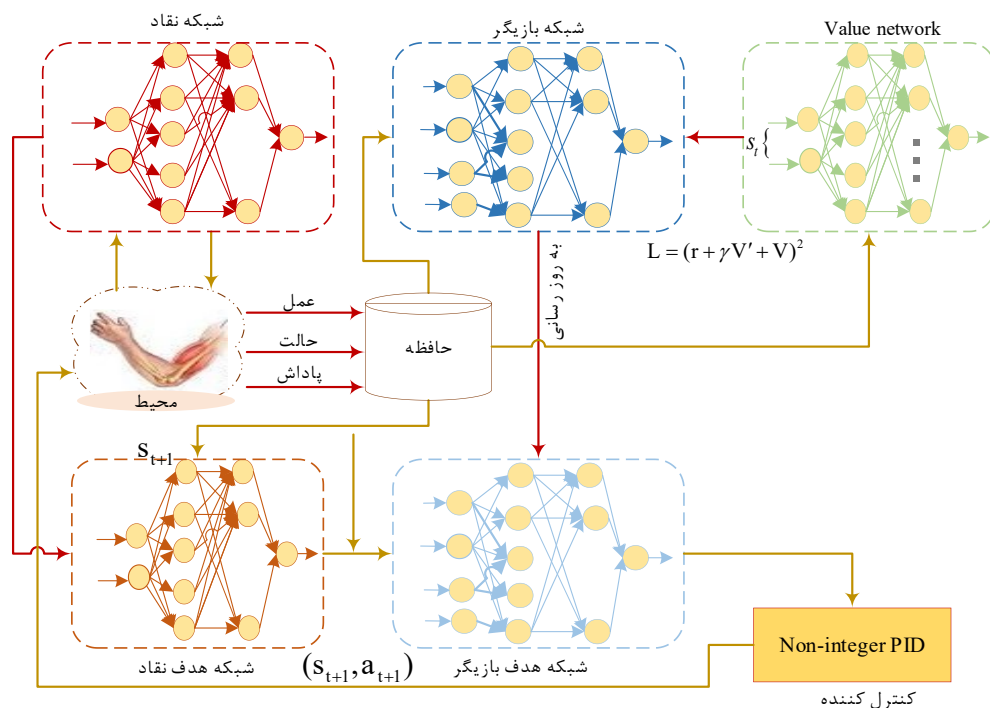
پس از یک دوره تعامل بین عامل و محیط، یک سری داده تولید می‌شود و پارامترهای شبکه با نمونه‌برداری از داده‌های ذخیره‌شده در شبکه حافظه با استفاده از یک گرادیان خط‌مشی به روز می‌شوند. در روش گرادیان خط‌مشی (Policy Gradient)، هدف یادگیری یک خط‌مشی، پارامتری است که یک عمل منحصر به فرد را تعیین می‌کند یا محاسبه تابع

تنظیم ضرایب کنترل کننده تناسبی-مشتق گیر-انتگرال گیر غیر صحیح

در این مقاله، یک الگوریتم PPO به عنوان زیرمجموعه‌ای از استراتژی یادگیری تقویتی برای تنظیم پارامترهای کنترل کننده طراحی شده به صورت تطبیقی پیاده‌سازی شده است. برای این منظور، ضرایب کنترل کننده پیشنهادی از طریق استراتژی PPO از طریق به‌روزرسانی آنالین و خودآموزی شبکه‌های عصبی بازیگر و منتقد تنظیم می‌شوند. با توجه به تکنیک در نظر گرفته شده، استفاده از شبکه‌های عصبی بازیگر و منتقد منجر به تولید سیگنال‌های کنترلی برای تنظیم ضرایب کنترل کننده غیرخطی تطبیقی پیشنهادی می‌شود. پیاده‌سازی تنظیم ضرایب کنترل کننده پیشنهادی بر اساس الگوریتم PPO برای کاهش لرزش دست در شکل ۵ نشان داده شده است. با توجه به اینکه پارامترهای کنترل کننده معمولاً غیر صفر هستند، طرح کنترل کننده غیرخطی مورد نظر به صورت زیر فرمول بندی می‌شود:

$$\begin{aligned}k_{sp}(t+1) &= k_{sp} + dk_{sp}(t) \\k_{si}(t+1) &= k_{si} + dk_{si}(t) \\k_{sd}(t+1) &= k_{sd} + dk_{sd}(t)\end{aligned}\quad (16)$$

نقش اصلی عملگر PPO تنظیم پارامترهای شبکه‌های عصبی نقاد و بازیگر برای به دست آوردن کنترل عینی (کاهش لرزش دست) است. با توجه به هدف کنترلی، لرزش دست (T) به عنوان یک سیگنال پاداش $r_t = \frac{1}{tremor^2}$ در نظر گرفته می‌شود. سیگنال‌های ارائه شده در معادلات ۱۶ به محیط (مغز) در نظر گرفته شده اعمال می‌شود که در نتیجه منجر به لرزش دست می‌شود. در هر تکرار، شبکه‌های عصبی نقاد بردارهای انتقال (s_t, s_{t+1}, r_t, a_t) را می‌گیرد و تا رسیدن به شرایط بهینه ادامه می‌یابد. سپس، پارامترهای وزن و پیکربندی شبکه‌های عصبی بازیگر و نقاد توسط اطلاعات برداری جمع‌آوری شده برای کاهش لرزش دست در حین کارکرد سیستم تحریک عمیق مغزی تنظیم می‌شوند.



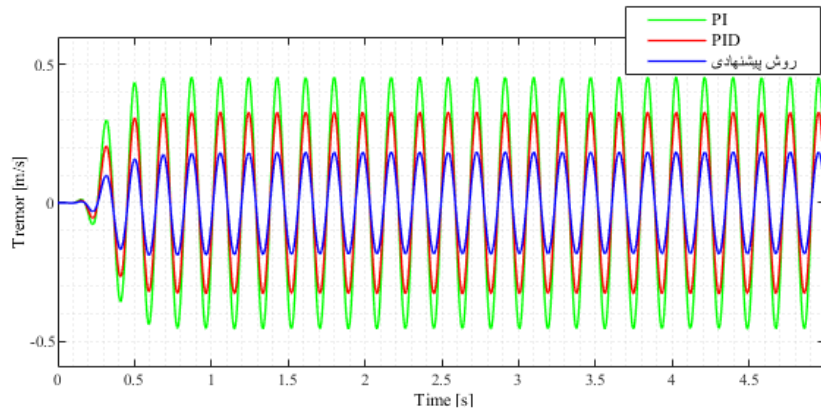
شکل ۵. چگونگی تنظیم ضرایب کنترل کننده با استفاده از الگوریتم PPO

یافته‌ها

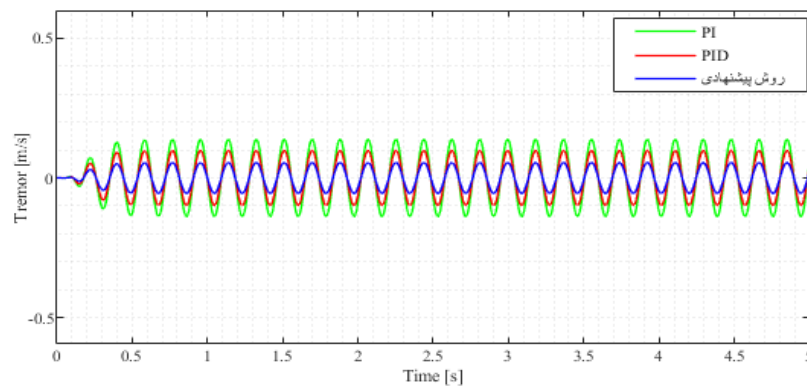
در این بخش، یک کنترل کننده هوشمند مبنی بر یادگیری ماشین (در بخش دوم تشریح شده است) برای اعمال به عقده‌های قاعده‌ای و در نتیجه کاهش لرزش دست پیاده‌سازی شده است. مدل‌سازی لرزش دست بر اساس مقادیر اولیه که در جدول ۱ ذکر شده است، در محیط SIMULINK نرم‌افزار MATLAB شبیه‌سازی شده و کد الگوریتم PPO در محیط m.file برنامه‌نویسی شده است. در یک مطالعه مقایسه‌ای، نتایج طرح پیشنهادی هوشمند حلقه بسته در سه سناریو معمولی با تکنیک‌های پیشرفته مانند تناسبی-مشتق گیر-انترگرال گیر معمولی (Conventional PID)، تناسبی-انترگرال گیر (PI) مقایسه می‌شوند.

سناریو اول: بازده کنترل کننده پیشنهادی در کنترل لرزش

برای ارزیابی کارایی روش پیشنهادی، سیستم تحریک عمیق مغزی حلقه بسته تحت دو شرایط متفاوت $g = 10$ و $g = 1$ شبیه‌سازی شده است. خروجی‌های لرزش دست با استفاده از روش پیشنهادی و سایر کنترل کننده در دو حالت مختلف به ترتیب در شکل ۶ (الف) و ۶ (ب) نشان داده شده‌اند.



(الف)

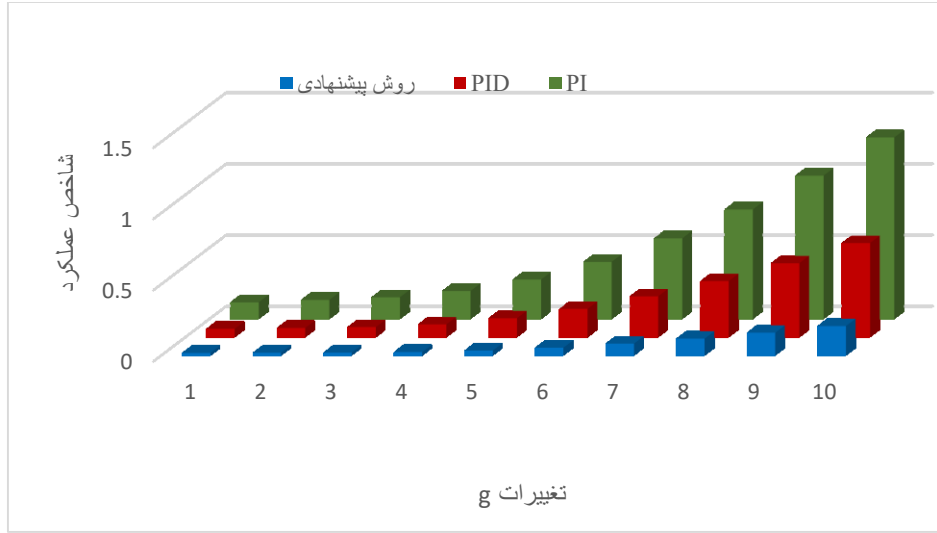


(ب)

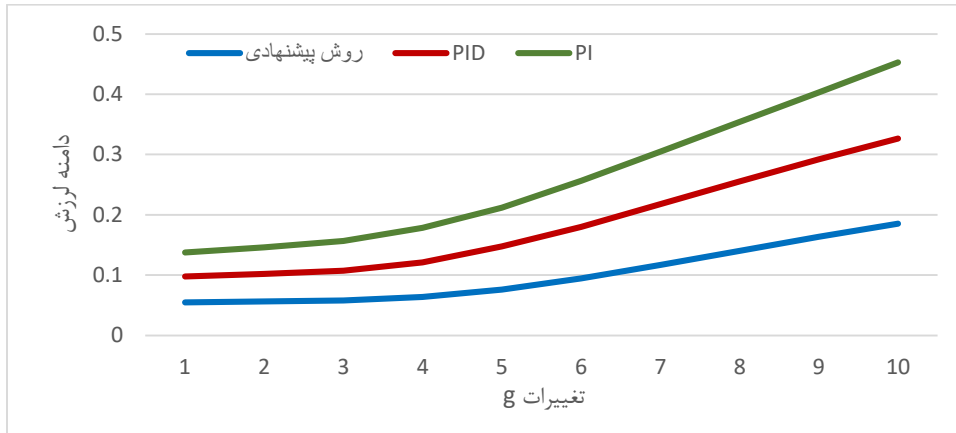
شکل ۶. خروجی لرزش دست پس از اعمال کنترل کننده الف) شرایط حاد $g = 10$ ب) شرایط اولیه $g = 1$

سناریو دوم: ارزیابی سیستم پیشنهادی برای توان بخشی بیماران مختلف با سطح لرزش های متفاوت

برای نشان دادن مقاومت طرح ارائه شده در برابر تغییر مقادیر لرزش، مقادیر g در سیستم آزمایشی از [۱ ۱۰] تغییر می کنند. تغییرات دامنه لرزش دست تحت تغییرات g و همچنین شاخص عملکرد کنترل کننده و دامنه لرزش به ترتیب در شکل ۷ نشان داده شده است. همچنین دامنه تغییرات عضلات آگونیست و آنتاگونیست در شرایط مختلف بیماری در شکل ۸ نشان داده شده است. با توجه به نتایج شکل ۷ و ۸، مشهود است که علی رغم تغییرات شدید سطح لرزش (g)، طرح پیشنهادی همچنان پایداری سیستم BG را حفظ می کند و همچنین درجه بالاتری از کاهش لرزش (توان بخشی بیماران) را در مقایسه با سایر طرح های ارائه شده در سطح های مختلف بیماری فراهم می کند.

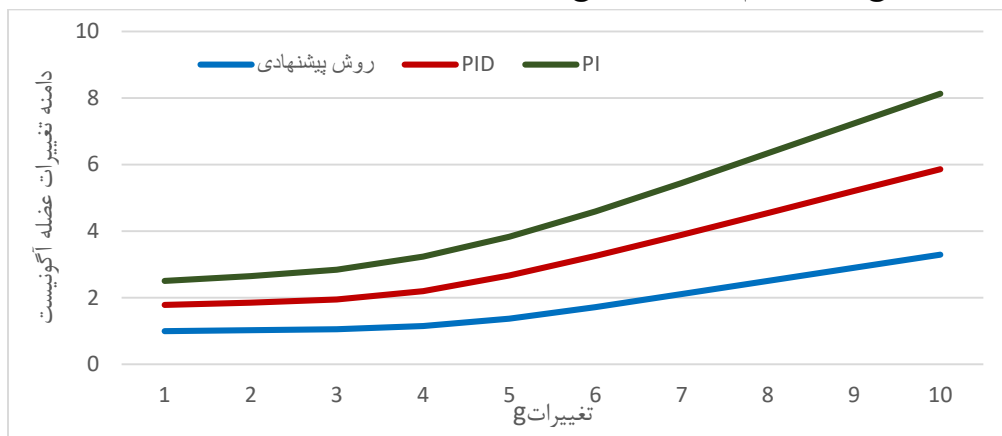


(الف)

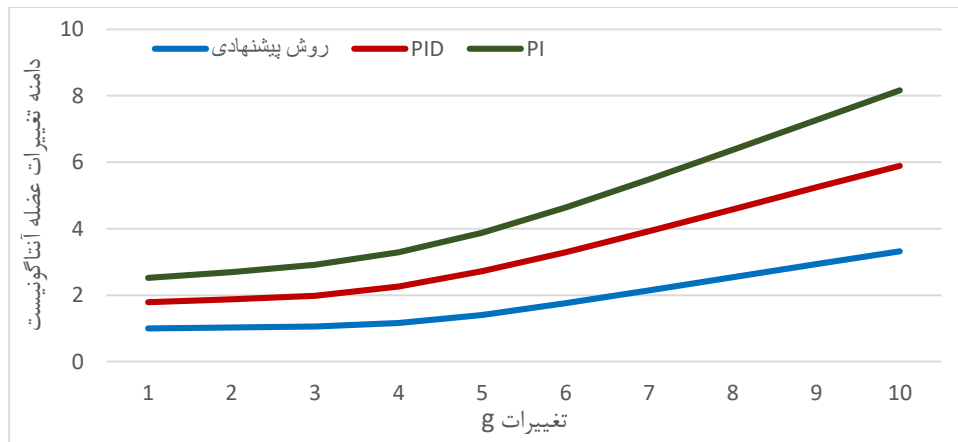


(ب)

شکل ۷. نتایج اعمال سیستم پیشنهادی در سطح‌های مختلف بیماری (الف) شاخص عملکرد (ب) دامنه لرزش



(الف)



شکل ۸. نحوه دامنه حرکات عضله در سطح‌های مختلف بیماری الف (عضله آگونیست ب) عضله آنتاگونیست

بحث

در دهه‌های گذشته، اختلال پارکینسونی به‌عنوان دومین بیماری شایع بعد از آلزایمر محسوب می‌شود که شامل علائمی مانند لرزش سر و دست، کندی در حرکات و سفتی عضلات است. روش‌های درمانی برای بیماران پارکینسون به دو دسته دارویی (لوودوپا) و تحریک عمیق مغزی تقسیم می‌شود. روش درمان دارویی برای مراحل اولیه بیماری استفاده می‌شود، درحالی‌که روش جراحی می‌تواند برای بیماران پارکینسونی در مرحله حاد نیز مؤثر باشد.

در این مقاله، مدل ریاضی لرزش دست که شامل ماهیچه، قشر مغز، عقده‌های قاعده‌ای و ناحیه حرکتی مکمل که در بخش ۲،۱ مورد بحث قرار گرفته است، برای شبیه‌سازی لرزش دست در بیماران پارکینسون پیاده‌سازی شده است [۲۱، ۲۲، ۲۴، ۲۹]. روش‌های مرسوم و یا تحریک مغز به‌صورت حلقه باز و بدون هیچ فیدبکی منجر به طیف گسترده‌ای از عوارض جانبی از جمله مشکلات بینایی، اختلال گفتاری و بی‌تفاوتی می‌شود که در نتیجه شدت میدان زیاد و تحریک مداوم مغز است، اتفاق می‌افتد [۳۰]. به همین دلیل، ارائه سیستم‌های حلقه بسته برای توان‌بخشی بیماران در سال‌های گذشته توجه زیادی از محققان و پزشکان را به خود جلب کرده است. برای این منظور، در ادبیات اخیر، تحریک هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای به‌صورت حلقه بسته بر روی مدل‌های ریاضی متنوعی پیاده‌سازی و مورد مطالعه قرار گرفته و روش‌های مختلفی برای کاهش علائم بیماری مانند کنترل مد لغزشی (SMC) [۸، ۳۱]، کنترل مرتبه کسری (FOC) [۱۰]، کنترل رد اختلالات (ADRC) [۹] و کنترل تطبیقی [۱۱] ارائه شده‌اند. اما از آنجایی که پیاده‌سازی کنترل‌کننده‌های پیچیده برای سیستم تحریک عمیق مغزی به‌صورت تطبیقی نیازمند دقت خاصی برای کارایی بر روی بیماران مختلف است و همچنین به دلیل محدودیت‌های ناشی از پیاده‌سازی این سیستم به دلیل قرارگیری بر روی سطح بدن با مشکلات زیادی مواجه است.

از این رو در مقاله حاضر، یک کنترل‌کننده تناسبی-مشتق گیر-انتگرال گیر غیر صحیح به دلیل سادگی در پیاده‌سازی در دنیای واقعی و همچنین انعطاف بیشتر به دلیل وجود پارامترهای قابل تنظیم بیشتر نسبت به حالت معمولی آن برای

تحریک هسته مغزی در نظر گرفته شده است [۳۲]. از آنجایی که کیفیت خروجی کنترل‌کننده با تنظیم مناسب ضرایب ارتباط مستقیم دارد. چندین الگوریتم بهینه‌سازی فرا ابتکاری مانند سینوسی کسینوس [۱۰] و جستجوی هارمونی و فاخته [۳۳] برای تنظیم دقیق پارامترهای کنترل‌کننده معرفی در مطالعات گذشته ارائه شده‌اند. با این حال، الگوریتم‌های فوق در عمل با مشکلات زیادی از جمله یادگیری ضعیف و مسائل سازگاری مواجه هستند (۲۸). همچنین الگوریتم‌های دیگری مانند Deep Q-learning و همچنین Deep Deterministic Policy Gradient (DDPG) که از زیرشاخه‌های یادگیری تقویتی هستند نیز برای تنظیم ضرایب کنترل‌کننده پیاده‌سازی شده‌اند؛ اما به دلیل اینکه این الگوریتم‌ها به ترتیب DQL توانایی تولید سیگنال پیوسته و داده‌هایی با ابعاد بالا را ندارد و DDPG به دلیل عدم توانایی در تنظیم ضرایب فرآیندهای این الگوریتم مانند تعداد لایه شبکه عصبی نیازمند تنظیم این ضرایب به صورت صحیح و خطا است که برای پیاده‌سازی در دنیای واقعی با مشکلات زیادی روبرو هستند [۳۴].

به همین دلیل، در این پژوهش از یک الگوریتم هوشمند به نام PPO برای تنظیم ضرایب کنترل‌کننده استفاده شده است. این الگوریتم علاوه بر توانایی تولید سیگنال پیوسته و حل مسائل پیچیده با ابعاد بالا، توانایی تنظیم فرآیندهای الگوریتم را به صورت خودکار را دارد [۳۵].

نتیجه‌گیری

شناخت کارکردهای مغز انسان یکی از مهم‌ترین اهداف علم معاصر است. ریاضیات پزشکی یک حوزه بین‌رشته‌ای است که تحقیقات پزشکی و علوم مهندسی را گرد هم می‌آورد. در این مطالعه یک مدل ریاضی و محاسباتی لرزش پارکینسونی برای تجزیه و تحلیل رفتار مغز در مقابل با تحریک هسته‌های مغز در روش تحریک عمیق مغزی توسعه داده شده است. برای این منظور، از یک کنترل‌کننده non-integer PID برای تثبیت لرزش خروجی و همچنین از الگوریتم هوشمند PPO برای تنظیم مؤلفه‌های کنترل‌کننده استفاده شده است. یک تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای برای نشان دادن کارایی بهتر سیستم پیشنهادی در توان بخشی بیماران پارکینسونی نسبت به سایر روش‌های مرسوم مانند PID و PI ارائه شده است. همچنین آزمون‌های مختلفی مانند آزمون مقاومت در برابر تغییرات پارامترهای مدل برای نشان دادن کارایی مؤثر برای پیاده‌سازی روی مدل‌های مختلف و سازگاری با بیماران مختلف و سطح لرزش‌های مختلف پیاده‌سازی و انجام شده است. با توجه به نتایج به دست آمده در قسمت یافته‌ها مشهود است که سیستم تطبیقی پیشنهادی کارایی مؤثر و برتری را در شرایط و مدل‌های مختلف در مقایسه با روش‌های مرسوم داشته است.

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله یک مقاله شبیه‌سازی است و هیچ نمونه انسانی و حیوانی ندارد. هیچ ملاحظات اخلاقی در نظر گرفته نشده است.

حامی مالی

این مقاله هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان تأمین‌کننده مالی در بخش‌های عمومی و دولتی، تجاری، غیرانتفاعی دانشگاه یا مرکز تحقیقات دریافت نشده است.

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

1. Santillán, M., R. Hernández-Pérez, and R. Delgado-Lezama, A numeric study of the noise-induced tremor in a mathematical model of the stretch reflex. *Journal of theoretical biology*, 2003. 222(1): p. 99-115. doi.org/10.1016/S0022-5193(03)00016-X
2. Rouhollahi, K., et al., Designing a robust backstepping controller for rehabilitation in Parkinson's disease: a simulation study. *IET systems biology*, 2016. 10(4): p. 136-146. doi: 10.1049/iet-syb.2015.0068
3. de Paor, A.M. and M.M. Lowery, Analysis of the mechanism of action of deep brain stimulation using the concepts of dither injection and the equivalent nonlinearity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2009. 56(11): p. 2717-2720. doi: 10.1109/TBME.2009.2019962
4. Faraji, B., et al., Optimal Canceling of the Physiological Tremor for Rehabilitation in Parkinson's disease. *Journal of Exercise Science and Medicine*, 2019. 11(2): p. 113-124. doi: 10.32598/JESM.11.2.7
5. Dobkin, R.D., et al., Telephone-based cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2011. 24(4): p. 206-214. doi.org/10.1177/0891988711422529
6. Awantha, W., et al. A novel soft glove for hand tremor suppression: Evaluation of layer jamming actuator placement. in 2020 3rd IEEE International Conference on Soft Robotics (RoboSoft). 2020. IEEE. doi: 10.1109/RoboSoft48309.2020.9115994
7. Mertz, L., Taking on essential tremor: new tools and approaches offer patients increased treatment options. *IEEE pulse*, 2016. 7(3): p. 20-25. doi: 10.1109/MPUL.2016.2538481
8. Gheisarnejad, M., et al., A Close loop multi-area brain stimulation control for Parkinson's Patients Rehabilitation. *IEEE Sensors Journal*, 2019. 20(4): p. 2205-2213. doi: 10.1109/JSEN.2019.2949862
9. Faraji, B., et al., An Adaptive ADRC Control for Parkinson's Patients Using Machine Learning. *IEEE Sensors Journal*, 2020. doi:10.1109/JSEN.2020.3048588
10. Faraji, B., et al., Smart Sensor Control for Rehabilitation in Parkinson's Patients. *IEEE Transactions on Emerging Topics in Computational Intelligence*.2021 , doi: 10.1109/TETCI.2020.3045483
11. Rouhollahi, K., et al., Design of robust adaptive controller and feedback error learning for rehabilitation in Parkinson's disease: a simulation study. *IET systems biology*, 2017. 11(1): p. 19-29. doi: 10.1049/iet-syb.2016.0014
12. Ferleger, B., et al., Fully implanted adaptive deep brain stimulation in freely moving essential tremor patients. *Journal of Neural Engineering*, 2020. 17(5): p. 056026. doi.org/10.1088/1741-2552/abb416
13. Aghababa, M.P., Optimal design of fractional-order PID controller for five bar linkage robot using a new particle swarm optimization algorithm. *Soft Computing*, 2016. 20(10): p. 4055-4067. doi.org/10.1007/s00500-015-1741-2
14. Mohammadi, M., et al., Semisupervised deep reinforcement learning in support of IoT and smart city services. *IEEE Internet of Things Journal*, 2017. 5(2): p. 624-635. doi:10.1109/JIOT.2017.2712560

15. Rose, L., M.C. Bazzocchi, and G. Nejat, A model-free deep reinforcement learning approach for control of exoskeleton gait patterns. *Robotica*, 2021: p. 1-26. doi.org/10.1017/S0263574721001600
16. Wang, X., et al., Deep reinforcement learning-based rehabilitation robot trajectory planning with optimized reward functions. *Advances in Mechanical Engineering*, 2021. 13(12): p. 16878140211067011. doi.org/10.1177/16878140211067011
17. Fischer, F., et al., Reinforcement learning control of a biomechanical model of the upper extremity. *Scientific Reports*, 2021. 11(1): p. 1-15. doi.org/10.1038/s41598-021-93760-1
18. Xu, J., et al., A robotic system with reinforcement learning for lower extremity hemiparesis rehabilitation. *Industrial Robot: the international journal of robotics research and application*, 2021. doi.org/10.1108/IR-10-2020-0230
19. Nahvi, A., F. Bahrami, and S. Hemmati, INVESTIGATING DIFFERENT TARGETS IN DEEP BRAIN STIMULATION ON PARKINSON'S DISEASE USING A MEAN-FIELD MODEL OF THE BASAL GANGLIA-THALAMOCORTICAL SYSTEM. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 2012. 12(02): p. 1240004. doi.org/10.1142/S0219519412400040
20. Pooyan, M. and F. Ghoreishian, An Improved Modeling of Parkinson's Tremor and Investigation of Some Approaches to Remove this Symptom. *International Journal of Engineering Transactions B: Applications*, 2021. 34.(5). doi.org/10.5829/ije.2021.34.05b.20
21. MashhadiMalek, M., et al., Are rigidity and tremor two sides of the same coin in Parkinson's disease? *Computers in Biology and Medicine*, 2008. 38(11-12): p. 1133-1139. doi.org/10.1016/j.compbiomed.2008.08.007
22. Haeri, M., Y. Sarbaz, and S. Gharibzadeh, Modeling the Parkinson's tremor and its treatments. *Journal of theoretical biology*, 2005. 236(3): p. 311-322. doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.03.014
23. Tang, Y., et al., Optimum design of fractional order PI λ D μ controller for AVR system using chaotic ant swarm. *Expert Systems with Applications*, 2012. 39(8): p. 6887-6896. doi.org/10.1016/j.eswa.2012.01.007
24. Gheisarnejad, M. and M.H. Khooban, Design an optimal fuzzy fractional proportional integral derivative controller with derivative filter for load frequency control in power systems. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, 2019. 41(9): p. 2563-2581. doi.org/10.1177/0142331218804309
25. Du, W. and S. Ding, A survey on multi-agent deep reinforcement learning: from the perspective of challenges and applications. *Artificial Intelligence Review*, 2021. 54(5): p. 3215-3238. doi.org/10.1007/s10462-020-09938-y
26. Ceron, J.S.O. and P.S. Castro. Revisiting rainbow: Promoting more insightful and inclusive deep reinforcement learning research. in *International Conference on Machine Learning*. 2021. PMLR. doi.org/10.48550/arXiv.2011.14826
27. Yoo, H., et al., Reinforcement learning based optimal control of batch processes using Monte-Carlo deep deterministic policy gradient with phase segmentation. *Computers & Chemical Engineering*, 2021. 144: p. 107133. doi: 10.1016/j.compchemeng.2020.107133
28. Zimmer, M. and P. Weng, Exploiting the sign of the advantage function to learn deterministic policies in continuous domains. *arXiv preprint arXiv:1906.04556*, 2019. doi.org/10.48550/arXiv.1906.04556
29. Rehan, M. and K.-S. Hong, Modeling and automatic feedback control of tremor: adaptive estimation of deep brain stimulation. *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e62888. doi.org/10.1371/journal.pone.0062888
30. Bellini, G., et al., Clinical impact of deep brain stimulation on the autonomic system in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2020. 7(4): p. 3382-73. doi.org/10.1002/mdc3.12938
31. Rouhollahi, K., et al., Rehabilitation of the Parkinson's tremor by using robust adaptive sliding mode controller: a simulation study. *IET Systems Biology*, 2019. 13(2): p. 92-99. doi: 10.1049/iet-syb.2018.5043
32. Sharma, R., P. Gaur, and A. Mittal, Performance analysis of two-degree of freedom fractional order PID controllers for robotic manipulator with payload. *ISA transactions*, 2015. 58: p. 279-291. doi.org/10.1016/j.isatra.2015.03.013

33. Faraji, B., et al., Optimal Canceling of the Physiological Tremor for Rehabilitation in Parkinson's disease. *Journal of Exercise Science and Medicine*, 2019. 11(2): doi.org/10.32598/JESM.11.2.7
34. Han, S.-Y. and T. Liang, Reinforcement-Learning-Based Vibration Control for a Vehicle Semi-Active Suspension System via the PPO Approach. *Applied Sciences*, 2022. 12(6): p. 3078. doi.org/10.3390/app12063078
35. Hajhosseini, M ,.et al., DC/DC power converter control-based deep machine learning techniques: Real-time implementation. *IEEE Transactions on Power Electronics*, 2020. 35(10): p. 9971-9977. doi: 10.1109/TPEL.2020.2977765