

DISS. ETH NO. 22621

**Neuroscience Robotics to Investigate Sensorimotor
Control of the Upper Extremity in Humans and
Animal Models**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

BOGDAN CRISTIAN VIGARU

M.S.E. in Mechanical Engineering, The Johns Hopkins University
born on 06.12.1981
citizen of Romania

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Roger Gassert, examiner
Prof. Dr. med. Andreas Luft, co-examiner
Prof. Dr. James Sulzer, co-examiner

2015

Abstract

Upper limb movements and hand grasping represent some of the most common actions that we execute in our daily activities, and understanding how the brain controls interactions with the surrounding environment is a fundamental topic of research in neuroscience. Gaining a better understanding of these processes would not only help us advance the knowledge about the underpinnings of motor control, but could also serve as a basis for further developments of rehabilitation technology for people affected by neurologic disorders which prevent them from using their manipulation skills at full capacity. With the current experimental methodologies it is nevertheless difficult to properly quantify and dynamically manipulate the various parameters necessary for more advanced experimental studies, leaving potential for new investigational methods that can take advantage of recent advances in robotics technology. The goals of this thesis were to design, develop and evaluate two robotic platforms that would allow further investigations of motor control in humans and rat models during upper extremity tasks performed under variable dynamic conditions.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) investigations into neural grasp control have revealed great advances, but the harsh MRI environment has proven to be a challenge to devices capable of delivering a large variety of stimuli necessary for well-controlled studies. The first part of this thesis presents a new fMRI-compatible haptic interface (NeuRoGrasp) to investigate the neural mechanisms underlying precision grip control. The interface, located at the scanner bore, allows both active and passive finger movements, as well as the rendering of a wide range of mechanical object properties. It is remotely controlled by a shielded electromagnetic actuation system positioned at the end of the scanner bed, through a high stiffness, low inertia cable transmission. A detailed performance characterization was performed in terms of friction, position and force bandwidth, output impedance and Z-width identification, important metrics particularly when comparing the similarities/differences between various interfaces developed for the same application. An in-depth fMRI-compatibility evaluation showed no degradation in the operation of the haptic interface or the image quality. Preliminary fMRI experiments during a stiffness identification pilot study validated the usability of the haptic interface and revealed promising data on the neural correlates of stiffness perception, illustrating the possibilities offered by this device. Fiberoptic force sensors within the MRI environment are a common and well-established solution to measure interaction forces with subjects or to reduce the inherent dynamics of

Abstract

haptic interfaces through force feedback. The elastic probes for such sensors are typically fabricated by expensive methods such as electro-erosion of non-ferromagnetic metals, injection moulding or milling of polymers, resulting in bulky structures. In consequence, a compact and integrated elastic probe, developed using low-cost off-the-shelf 3D printing technology, is proposed for fiberoptics-based force sensing. Characterization of the sensor probe showed high linearity and repeatability, as well as high reproducibility in terms of the manufacturing process. The sensor was integrated into a linear grasper to evaluate its performance in force-feedback applications, underlining the potential of this technology for use in fMRI-compatible haptic devices.

Although fMRI allows non-invasive brain investigation of functional changes in response to sensorimotor stimuli, human studies are limited by the complex logistics, heterogeneous populations and large dropout rates. Furthermore, while invasive methods offer better temporal and spatial resolution, they are not feasible in humans, and the assessment of basic synaptic mechanisms is thus restricted. Invasive electrophysiology has been used in nonhuman primates, however, these studies are limited by small experimental sample sizes and the large effort required to train the animal. A substitute to explore the neural mechanisms underlying human sensorimotor control and learning may be provided by rat models, which share similarities of fundamental brain regions with humans and provide the possibility to study large and homogeneous populations. Nevertheless, as behavioral readouts of rat motor learning tasks are typically restricted to a binary measure of performance (i.e. "success" vs. "failure"), the assignability of research in rodents to concepts gained in humans is still limited. To address this problem, the second part of this thesis introduces a new robotic platform (the ETH Pattus), specifically developed for motor learning experiments involving rat forelimb movements. The device can provide objective assessments of motor performance and allows to automate the time consuming training period. Furthermore, it can render virtual dynamics in a well-controlled and repeatable manner, offering the possibility of implementing various force fields to assist or perturb the forelimb movement in order to investigate motor learning, adaptation and recovery after stroke in rat models. A study was performed to validate this robotic platform as a tool to investigate motor learning. In two different forelimb-reaching paradigms the presence of different independent sub-processes contributing to motor learning was identified. The similarities with findings from human and primate studies suggest comparable motor control and optimization strategies. Combining the accurate behavioral readout of this robotic platform with the possibility to invasively assess learning related changes within the brain could enable novel ways of manipulating experimental conditions to probe neural mechanisms and link brain activity to behavior.

It is hoped that the two robotic platforms presented in this thesis will advance the study of motor control and recovery following neurological injury, and facilitate the transfer of insights from animal models to human patients.

Zusammenfassung

Die Bewegungen der oberen Extremitäten und das Greifen mit der Hand stellen einige der häufigsten Aktivitäten im Alltag dar. Das Verständnis, wie das Gehirn durch die Hand mit der Umwelt interagiert, ist ein fundamentales Forschungsgebiet in den Neurowissenschaften. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse würde nicht nur helfen das Grundlagenwissen der Bewegungskontrolle zu erweitern, sondern könnte auch als Basis für weitere Entwicklungen in der Rehabilitationstechnik für Personen mit neurologischen Störungen, deren Handlungsspielraum in der Kontrolle von Bewegung beeinträchtigt ist, dienen. Mit den aktuellen Versuchsmethoden ist es nichtsdestotrotz schwierig in fortschrittlichen Studien die verschiedenen Parameter genau zu quantifizieren und dynamisch zu manipulieren, was Raum für neue Untersuchungsmethoden, die sich neue Fortschritte in der Robotik zunutze machen, lässt. Die Ziele dieser Arbeit waren das Entwerfen, die Entwicklung und die Evaluation von zwei Roboterplattformen, welche weitere Untersuchungen von Bewegungsabläufen in Menschen und Ratten während Tätigkeiten mit den oberen Extremitäten unter verschiedenen dynamischen Konditionen erlauben.

Untersuchungen der neuralen Kontrolle von Griffhandlungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) haben zwar grossartige Fortschritte ergeben, jedoch hat sich die raue MRI-Umgebung als eine Herausforderung für Geräte, die eine grosse Vielfalt von Stimuli für gut kontrollierte Studien bieten, herausgestellt. In dem ersten Teil dieser Arbeit wird eine neue fMRT-kompatible haptische Schnittstelle (NeuRoGrasp) für die Untersuchung der feinmechanischen Griffkontrolle zugrundeliegenden neuralen Mechanismen präsentiert. Die Schnittstelle, platziert in der Gehäuseöffnung des Magneten, erlaubt aktive und passive Fingerbewegungen, sowie die Darstellung einer Vielzahl an mechanischen Eigenschaften. Es wird von einem abgeschirmten elektromagnetischen Antriebssystem, das an dem Ende des Scanner-Betts positioniert wird, mittels einer sehr steifen und trägheitsarmen Kabelübertragung angetrieben. Es wurde eine detaillierte Leistungscharakterisierung hinsichtlich Reibung, Positionsbandbreite, Ausgangsimpedanz und Identifikation der Z-Weite durchgeführt; alle wichtige Kennwerte – besonders wenn Gemeinsamkeiten/Unterschiede zwischen verschiedenen Schnittstellen, welche für dieselben Anwendungen entwickelt wurden identifiziert werden sollen. Eine ausführliche fMRT-Kompatibilitätsevaluation zeigte, dass keine Verschlechterung in dem Betrieb der haptischen Schnittstelle oder der Signalqualität auftritt. Vorläufige Pilotexperimente einer Steifigkeitsidentifizierungsstudie bestätigten

Zusammenfassung

die Funktionstüchtigkeit der haptischen Schnittstelle und lieferten vielversprechende Daten über die neuronale Repräsentation der Steifigkeits-Wahrnehmung, und das Potenzial des Gerätes aufzeigen.

In MRI-Umgebungen stellen fiberoptische Kraftsensoren eine übliche und bewährte Lösung dar um Interaktionskräfte zu messen, oder die inhärente Dynamik von haptischen Schnittstellen durch Krafrückkopplung zu reduzieren. Die elastischen Strukturen für solche Sensoren werden meist mithilfe von teuren Herstellungsverfahren, wie dem Funkenerodieren, Spritzgiessen, oder Fräsen von Polymeren, hergestellt, was zu sperrigen Strukturen führt. In der Folge wird eine kompakte und integrierte elastische Struktur vorgestellt, welche mittels günstiger, handelsüblicher 3D Drucker-Technologie hergestellt wurde. Die Charakterisierung der Sensorstruktur zeigte eine hohe Linearität und Wiederholbarkeit, sowie eine hohe Reproduzierbarkeit in Bezug auf den Herstellungsprozess. Der Sensor wurde in einen linearen Greifer integriert um seine Effizienz in einer Krafrückkopplungs-Anwendung zu evaluieren, wodurch das Potenzial dieser Technologie für fMRT-kompatible haptische Schnittstellen hervorgehoben werden konnte.

Obwohl fMRT nicht-invasive Untersuchungen von funktionellen Änderungen in Reaktion auf sensomotorische Stimuli im Gehirn erlaubt, sind Studien mit Menschen wegen komplexer Logistik, heterogener Populationen und grossen Abbruchquoten eingeschränkt. Des Weiteren sind invasive Methoden, obwohl sie oft bessere zeitliche und räumliche Auflösung bieten, nicht anwendbar am Menschen und die Auswertung von grundlegenden synaptischen Mechanismen daher beschränkt. Invasive Elektrophysiologie wird am Primaten angewendet, jedoch sind diese Studien wiederum durch eine kleine Anzahl von Versuchsobjekten und dem grossen Aufwand die Tiere zu trainieren limitiert. Ein Ersatzmodell für die Erforschung von neuronalen Mechanismen, welche der sensomotorischen Steuerung und dem sensomotorischen Lernen zugrunde liegen, kann durch Rattenmodelle, die Ähnlichkeiten mit den fundamentalen Gehirnregionen in Menschen teilen, bereitgestellt werden, wodurch die Möglichkeit grosse und homogene Versuchsgruppen zu studieren ermöglicht wird. Nichtsdestotrotz, da motorische Lernaufgaben bei Ratten in der Regel auf eine binäre Leistungsmessung (d.h. 'Erfolg' oder 'Misserfolg') beschränkt sind, ist die Übertragbarkeit von Forschung mit Nagetieren zu Konzepten, die mit Menschen gewonnen wurden, immer noch limitiert. Um dieses Problem anzugehen wird im zweiten Teil dieser Arbeit eine neue robotische Plattform (ETH Pattus) vorgestellt, die eigens für motorische Lernexperimente bei Vorderpfotenbewegungen bei Ratten entwickelt wurde. Die Plattform ermöglicht objektive Auswertungen von motorischen Fähigkeiten und erlaubt die Automatisierung der zeitintensiven Trainingsperioden. Zusätzlich kann der ETH Pattus virtuelle Dynamiken in einer wiederhol- und kontrollierbaren Weise wiedergeben, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, verschiedene Kraftfelder zur Assistenz oder Störung der Vorderpfotenbewegung zu implementieren. Dadurch kann motorisches Lernen, Anpassung und Erholung nach Gehirnschlägen in Rattenmodellen untersucht werden. Eine Studie wurde durchge-

führt um die robotische Plattform als Mittel zur Untersuchung von motorischem Lernen zu validieren. In zwei unterschiedlichen Paradigmen zum Greifen mit Vorderpfoten wurde die Anwesenheit von zwei verschiedenen unabhängigen Teilprozessen beim motorischen Lernen identifiziert. Die Ähnlichkeiten mit Ergebnissen aus Studien mit Menschen oder Primaten legen eine ähnliche Bewegungskontrolle und Optimierungsstrategie nahe. Die Kombination der genauen Verhaltensmasse des ETH Pattus mit der Möglichkeit, durch Lernen hervorgerufene Änderungen im Gehirn invasiv auszuwerten, könnte neue Möglichkeiten der experimentellen Manipulation zur Erforschung von neuronalen Mechanismen bieten, und eine präzisere Verknüpfung von Gehirnaktivität mit Verhalten ermöglichen. Es wird gehofft, dass die beiden hier präsentierten robotischen Plattformen die Erforschung von Bewegungssteuerung und Genesung nach einer neurologischen Verletzung vorwärtsbringen, und dass der Transfer der Ergebnisse von Tieren zu menschlichen Patienten erleichtert werden kann.