

## Mejoras tecnológicas en estimuladores cerebrales profundos y su proceso de implantación en pacientes con Parkinson

Luciano Schiaffino <https://orcid.org/0000-0002-9966-4944>

Autor: Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta provincial 11, km 10, Oro Verde, Entre Ríos. Argentina

Contacto: [luciano.schiaffino@uner.edu.ar](mailto:luciano.schiaffino@uner.edu.ar)

### RESUMEN

Un estimulador cerebral profundo (DBS) se utiliza para el tratamiento de los trastornos motores del Parkinson. Con técnicas estereotácticas se implantan dos electrodos de estimulación en los núcleos subtalámicos del cerebro. Los objetivos centrales del PID fueron: a) Obtener un modelo de clasificación supervisado, haciendo uso de herramientas del aprendizaje automático, que pueda utilizarse en un sistema de soporte para la correcta implantación de los electrodos de un DBS y b) proponer las bases de la estrategia de control de un DBS a lazo cerrado en miras a mejorar la tecnología actual.

Se obtuvo un modelo de clasificación supervisada mediante stacking con selección de características cuyos indicadores de desempeño (Exactitud 95%, Especificidad 96% y Sensibilidad 94%) y tiempos de validación logran cumplir el primer objetivo propuesto. Se modelizó un sistema de control para un DBS a lazo cerrado utilizando lógica difusa mediante un modelo Mamdani con método del centroide para defuzzificación y biomarcadores internos y externos como señales de realimentación. El modelo a lazo cerrado logró considerar el estado clínico del paciente para definir la estimulación además de obtener un ahorro de energía promedio del 56% al compararlo con el DBS a lazo abierto.

**Palabras clave:** Estimulación cerebral profunda (DBS); DBS a lazo cerrado; Clasificación supervisada de señales eléctricas neuronales; Enfermedad de Parkinson

## OBJETIVOS

### **General:**

- Lograr mejoras tecnológicas en los estimuladores cerebrales profundos y en su proceso de implantación en pacientes con Parkinson.

### **Específicos:**

- Obtener un modelo de clasificación supervisado, haciendo uso de las herramientas del aprendizaje automático, que a partir de características temporales de los registros MER pueda detectar la zona STN con una performance superior a la reportada actualmente.

- Determinar los ajustes necesarios que deben realizarse al modelo de clasificación para que el mismo pueda trabajar en tiempo real.

- Proponer las bases iniciales de la estrategia de control para que un sistema DBS trabaje a lazo cerrado.

- Difundir los resultados de la investigación en revistas indexadas, congresos y reuniones científicas, así como también al público en general a través de los medios de comunicación.

- Formar recursos humanos en el área de tecnologías innovadoras para el tratamiento del Parkinson

## MARCO TEÓRICO Y METODOLÓGICO

El marco teórico y metodológico se abordará mediante 2 grandes secciones planteadas en el objetivo general del proyecto de investigación (PID): **a)** referido a la mejora del procesos de implantación de electrodos de los estimuladores cerebrales profundos mediante aprendizaje automático, y **b)** referida a mejoras tecnológicas de éstos estimuladores, proponiendo las bases iniciales para que esta tecnología trabaje a lazo cerrado.

### **A) Mejora del proceso de Implantación de Electrodo de los estimuladores cerebrales profundos mediante machine learning**

La enfermedad de Parkinson (EP) es una degeneración del sistema nervioso central caracterizada por un deterioro progresivo de funciones motoras como lentitud de movimientos, temblor, rigidez e inestabilidad postural.

Un estimulador cerebral profundo (DBS por sus siglas en inglés) es una tecnología novedosa (también denominada estimulación cerebral profunda) para el tratamiento de los trastornos motores de la EP en los casos donde la medicación no es efectiva o cuando dichos fármacos generan efectos secundarios muy discapacitantes como las discinesias. Básicamente el DBS consiste en un neuroestimulador implantado o marcapasos del cerebro que mediante 2 microelectrodos estimula con pulsos de alta frecuencia al núcleo subtalámico (STN por sus siglas en inglés) de ambos hemisferios cerebrales para reducir la hiperactividad crónica de las neuronas involucradas.

Para la implantación del DBS se emplean procedimientos estereotácticos con el objetivo de realizar una cirugía lo menos invasiva posible para el paciente. Utilizando un instrumento fijo al cráneo del paciente, es posible localizar tridimensionalmente una estructura cerebral de referencia. Para localizar la zona STN y dependiendo de la tecnología disponible en cada institución se utilizan: imágenes de resonancia previas a la cirugía, atlas genéricos que en algunos casos se superponen a las imágenes obtenidas, imágenes de tomografía realizadas durante la cirugía, reconstrucción 3D de la fusión de imágenes de resonancia y tomografía (co-registro), el análisis de ritmo beta del STN y el análisis visual y acústico de las señales obtenidas mediante microelectrodos de registro (MER por sus siglas en inglés). Los MER tienen menos de 100 micrómetros de diámetro y mediante el sistema estereotáctico mecanizado in-

gresan al cerebro atravesando distintas estructuras funcionales del mismo como son el tálamo anterior (TH), la zona incerta (ZI), el núcleo subtalámico (STN) y la sustancia negra pars reticulata (SNr). Cada una de estas zonas presenta registros eléctricos específicos y diferenciados. El análisis de los registros MER para determinar si los electrodos están en la zona de implantación es uno de los procedimientos más utilizados en las instituciones de salud.

La detección del área objetivo (STN) es una tarea compleja y la exactitud con que se cumpla depende del éxito del tratamiento con un DBS. Recientemente se han publicado los primeros trabajos que utilizando aprendizaje automático mediante algoritmos individuales de clasificación supervisados determinan si los registros obtenidos mediante los MER corresponden al STN.

## **Materiales**

### **Registro de Datos**

Se adquirieron señales MER de 22 pacientes con Parkinson de  $57 \pm 6$  años (12 hombres/10 mujeres) a los cuales se les realizó una cirugía bilateral para la implantación de un dispositivo DBS en STN (88 tracks o trayectorias totales). Todos los pacientes fueron seleccionados mediante criterio médico y firmaron un consentimiento informado. Las cirugías fueron desarrolladas en su totalidad en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, España El Comité de Ética para Investigación Biomédicas del Hospital La Fe aprobó los procedimientos de investigación del proyecto con el número de registro 2015/0824.

Según el protocolo clínico estándar, las coordenadas del STN y la trayectoria planificada de inserción de los electrodos de registro se identificaron mediante resonancia magnética (MRI) preoperatoria, que se fusionó con una tomografía computada (TC) estereotáxica (co-registro de neuroimágenes) realizada el día de la cirugía una vez colocado el marco estereotáctico. La fusión de imágenes se realizó en una plataforma de neuro navegación (StealthStation, Medtronic Corp, Minneapolis, MN, USA) con el fin de ajustar las coordenadas del STN. Los pacientes habían interrumpido la medicación para el Parkinson previo a la cirugía siguiendo el protocolo clínico.

Se siguieron técnicas estereotácticas estándares para la inserción de dos cánulas cerebrales por hemisferio cerebral y los microelectrodos MER mediante los cuales se obtuvieron los registros eléctricos neuronales monopolares individuales utilizando el sistema "MicroGuide" (AlphaOmega Engineering, Nazareth, Israel). Los electrodos MER de tungsteno recubiertos de poliamida (Alpha Omega) presentan una impedancia típica de  $1M\Omega$  a 1000 Hz. La impedancia fue monitorizada por el equipo MicroGuide durante todas las cirugías con el fin de asegurar la adecuada adquisición. Por cada hemisferio cerebral se insertaron 2 MER paralelos separados por una distancia de 2 mm. La señal se amplificó 10000 veces y se aplicó un filtro pasabanda entre 200 y 6000 Hz, de tipo *Butterworth* de 4° orden para la frecuencia de corte bajo y 2° orden para la frecuencia de corte alto. La frecuencia de muestreo fue de 12 kHz y se utilizó un convertidor A/D de 12 bits. Durante una cirugía de DBS, los electrodos de registro descendieron en la trayectoria planificada hasta localizarse 7 mm antes de STN, de acuerdo con la posición establecida por imágenes. A partir de esta posición, se comenzó la adquisición de la señal eléctrica mediante los MER en pasos descendentes de 0,2 mm hasta hacia las coordenadas del STN planificadas por imágenes. En cada nivel de profundidad se registraron como mínimo 30 s de actividad eléctrica cerebral.

Dos especialistas neurofisiólogos experimentados, pertenecientes al equipo de neurocirugía del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, analizaron durante la intervención quirúrgica y para cada nivel de profundidad, si las señales MER visualizadas en el monitor se correspondían al STN u a otra zona del cerebro. Por lo que los registros quedaron etiquetados como "STN" o "no STN". Con la idea de minimizar posibles errores humanos en el proceso de etiquetación de los registros se analizaron posteriormente a cada cirugía las imágenes de corregritos con TC intraoperatorio realizadas durante la cirugía (al inicio y al final de la misma) lo que permitió determinar mediante imágenes la profundidad a la cual se ingresó al STN. Con los registros adquiridos se conformó una base de datos precisa donde para cada nivel de

profundidad del registro MER y por paciente se definió su etiqueta como “no STN” o “STN”.

### **Características obtenidas de los registros MER**

Para cada nivel de profundidad se eliminaron en forma automática los registros asociados a ruidos de movimiento, mecánicos o eléctricos siguiendo la metodología propuesta en [1]. Luego se dividió el registro en ventanas de 4 s solapadas al 50%. Se calcularon *off line* las características temporales por cada ventana utilizando el software Matlab®. Las 16 características temporales adoptadas según el estado del arte [1]–[3] permiten describir las principales variables temporales de las señales obtenidas mediante los MER asociadas a la actividad de fondo y a la actividad de las espigas neuronales. Las mismas se enumeran continuación con su codificación entre paréntesis mediante el cual se las referenciará en el presente documento. Las características o variables numeradas del 1 al 8 caracterizan la actividad de fondo de los registros y las numeradas del 9 al 16 son describen el comportamiento de las espigas neuronales:

- Valor de la amplitud basal (1. Basal).
- Curtosis (2. Curt).
- Longitud de la curva (3. CL).
- Umbral (4. TH).
- Cantidad de Picos (5. PK).
- La media cuadrática normalizada o valor cuadrático medio normalizado (6. RA).
- Energía no lineal promedio (7. NE).
- Cruces por cero (8. ZC).
- Índice de ráfaga de espigas (9. SBI)
- Índice de pausa de espigas (10. SPI)
- Ratio de pausa (11.SPR)
- Frecuencia de disparos de las espigas calculadas en espigas por segundo (12. SC).
- Amplitud diferencial media de espigas (13. SMAD)
- Desviación estándar de los intervalos entre espigas (14. SSD).
- Ratio del conteo de espigas (15. SCR).
- Mediana de la frecuencia de disparo de las espigas en Hz (16. SF).

Las características calculadas se estandarizaron por paciente para conformar una base de datos que por cada nivel de profundidad etiquetada como “no STN” y “STN” que luego se utilizó para el entrenamiento y validación de los clasificadores. En total la base de datos contó con un una composición del 59% etiquetados como “no STN” y un 41% como “STN”.

### **Software**

Para el desarrollo del proyecto de utilizaron los siguientes programas informáticos: Matlab® versión 2017a (MathWorks, Massachusetts, Estados Unidos), con los siguientes herramientas específicas: Statistics and Machine Learning Toolbox™ y Signal Processing Toolbox™; PRTools 4.2.0 que se ejecuta como una aplicación en Matlab®; Software R versión 3.4.5 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) y Sistema operativo Windows® 10 Home de 64 bits.

### **Hardware**

Para el procesamiento de señales, obtención de las características, generación de modelos, cálculos y validación de los clasificadores se utilizó una computadora portátil con procesador Intel® Core™ i7 – 4710HQ 2,5 GHz, con 16 Gb de memoria RAM DDR3, disco duro SATA-III 6.0 Gb/s y 5400 RPM y capacidad de 1 TB. Para los cálculos de optimización de algoritmos con el fin de definir los parámetros que logren

un mejor desempeño de cada tipo de clasificador se utilizó un sistema de *cluster* informático del centro de Computación de Alto Rendimiento de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina.

## Metodología

Se realizaron pruebas preliminares con la base de datos para determinar los algoritmos de clasificación con menor error de clasificación. De las pruebas exploratorias se seleccionaron los de mejor desempeño como clasificadores individuales: K-vecinos más cercanos y árboles de decisión como así también los clasificadores combinados: *bagging* y *stacking*. Luego se procedió a trabajar y explorar en profundidad estos cuatro tipos de clasificadores seleccionando los parámetros de configuración de cada algoritmo para maximizar su rendimiento.

### Algoritmo de K vecinos más cercanos (KNN)

El algoritmo estadístico de K vecinos más cercanos (KNN por su denominación en inglés *K Nearest Neighbours*) es uno de los más simples en la clasificación de patrones. La estructura es similar a la utilizada en las redes de Bravais, aunque fue desarrollado por Fix y Hodges en 1951. Realiza una estimación a posteriori de la probabilidad sobre la cercanía de sus vecinos siendo un método no paramétrico, dado que no hace ninguna suposición sobre la distribución que siguen los datos [4].

En la fase de entrenamiento se almacenan las clases y las características que se deben tener en cuenta. Posteriormente se pasa a la fase de clasificación, que evalúa las muestras de las que se desconoce la clase a la que pertenece según el patrón de los datos evaluados inicialmente, calculando las distancias y seleccionando los K vecinos más cercanos, que permitirá definir la clase a la que pertenecerá el nuevo elemento.

Sea  $R(z) \subset \mathfrak{R}_N$  una hiperesfera con volumen  $V$  con centro  $z$ , siendo  $N_k$  el número de muestras del conjunto de entrenamiento  $T_k$  para el clasificador KNN y  $w_k$  la clase asignada. La probabilidad de tener exactamente  $n$  muestras dentro de  $R(z)$  tiene una distribución binomial según la ecuación 1 [4].

$$E[n] = N_k \int_{y \in R(z)} p(y | w_k) dy \approx N_k V p(y | w_k) \quad (1)$$

Si se selecciona un radio alrededor de  $z$  que genere un volumen que contenga exactamente  $K$  muestras, entonces ese radio y su volumen dependen de la posición  $z$  en el espacio de medición. Por lo tanto podemos escribir  $V(z)$  en lugar de  $V$  siendo la estimación de la densidad la indicada en 2 [4]. En KNN se fija el valor de  $K$  para estimar el modelo y se calcula el volumen  $V(z)$  mínimo que abarcan esas  $K$  muestras [4]. La ecuación 2 indica que en las regiones donde la estimación de densidad es grande, se espera que el volumen sea chico. Esto es similar a tener una zona reducida de interpolación. Si, por otra parte, la estimación es pequeña la esfera necesita crecer con el fin de recoger las muestras necesarias [4].

$$\hat{p}(z | w_k) dy = \frac{K}{N_k V(z)} \quad (2)$$

El parámetro  $K$  controla el equilibrio entre el sesgo y la varianza, según lo indicado en la ecuación 3 [4]

$$\begin{aligned}
 &K \rightarrow \infty \text{ y } N_k \rightarrow \infty \text{ para obtener una varianza baja} \\
 &\frac{K}{N_k} \rightarrow 0 \text{ y } N_k \rightarrow \infty \text{ para obtener un sesgo bajo}
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

La técnica KNN tiene un interés práctico ya que trabaja sobre el conjunto de muestras para estimar el modelo sin calcular la densidad de probabilidad. Si  $K$  es el número de muestras vecinas encontradas de la clase  $w_k$  entonces un estimador de la densidad condicional se expresa en la ecuación 4 [4]. Combinando la ecuación 2 con el clasificador de Bayes con función de costo uniforme se obtiene la clasificación estimada expresada en la ecuación 4 [4].

$$\begin{aligned}
 \hat{w}(z) = w_k & \text{ con la clase } k \text{ definida como} & k \\
 & = \arg \arg \max_{i=1, \dots, K} \{ \hat{p}(z | w_k) \cdot \hat{P}(w_i) \} \\
 & = \arg \arg \max_{i=1, \dots, K} \left\{ \frac{K_i}{N_i V(z)} \frac{N_i}{N_s} \right\} \square =
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

De la expresión anterior se concluye que la clase asignada al vector  $z$  es aquella con mayor número de muestras vecinas de la clase  $w_k$  más cercana a  $z$ . Para medir la cercanía de los vecinos, dependiendo de la aplicación y las características de los datos, se utilizan distintos tipos de métricas de distancia ( $D$ ) como: Euclídea, Mahathan (también denominada City Block), Camberra, Mahalanobis, etc. [5], [6].

Para definir los valores óptimos de la cantidad de vecinos ( $K$ ) y el tipo de medición de distancia que mejora el desempeño del algoritmo KNN se utiliza la optimización Bayesiana, entre otras opciones, que en el PID se implementó en Matlab®, tomando como criterio la minimización la función error de clasificación. El algoritmo de optimización se configuró para indagar específicamente el rango de valores extremos e intermedios de  $K$  desde 1 hasta 14049, como así también para verificar que tipo de distancia y métrica podría minimizar la función objetivo (error de clasificación).

### Árboles de decisión

Un árbol de decisión (AD) es un clasificador expresado como una partición recursiva del espacio de entrada que consta de nodos que forman un árbol que nace con un nodo raíz. En un AD, cada nodo interno divide el espacio de instancia en dos o más subespacios (ramas) según una determinada función discreta que se evalúa a partir de los valores de los atributos de su entrada [7]. Las ramas del árbol están etiquetadas con los posibles valores de la prueba. A su vez los nodos terminales se denominan hojas del árbol y especifican el valor de una clase que representa el valor objetivo más apropiado. Alternativamente, la hoja puede contener un vector de probabilidad que indica la probabilidad de que el atributo objetivo tenga un cierto valor. Las instancias se clasifican navegándolas desde la raíz del árbol hasta una hoja, según el resultado de las pruebas a lo largo de las ramas [7]. Los AD fueron desarrollados a principios de los años 60 mediante distintos algoritmos: CLS (Hunt y col., 1966), ID3 (Quinlan, 1979), CART (Breiman y col., 1984), ACLS (Niblett y col., 1982), ASSISTANT (Cestnik y col., 1987), C4.5 (Quinlan, 1993), etc [7], [8].

En el caso de los atributos numéricos, los AD se pueden interpretar geoméricamente como una colección de hiperplanos, cada uno ortogonal a uno de los ejes. De acuerdo a Breiman y col. (1984) la complejidad del árbol tiene un efecto crucial en su exactitud. La complejidad está explícitamente con-

trolada por los criterios de stop o finalización utilizados y el método de poda empleado. Por lo general, la complejidad del AD se mide con una de las siguientes métricas: el número total de nodos, el número total de hojas, la profundidad del árbol y la cantidad de atributos utilizados.

Muchos de los algoritmos o inductores que construyen los AD trabajan en forma recursiva bajo la estrategia conocida como “divide y vencerás”. En cada iteración, el algoritmo considera la partición del conjunto de entrenamiento utilizando el resultado de una función discreta de los atributos de entrada. La selección de la función más apropiada se realiza de acuerdo con algunas medidas de división. Después de la selección de una división apropiada, cada nodo subdivide aún más el conjunto de entrenamiento en subconjuntos más pequeños, hasta que no se satisfaga ninguna ganancia de división suficiente o se llegue a un criterio de detención.

Los inductores del AD construyen automáticamente un árbol a partir de un conjunto de datos determinado. Normalmente, el objetivo es encontrar el AD óptimo al minimizar el error de generalización. Sin embargo, también se pueden definir otras funciones objetivos, por ejemplo, minimizar el número de nodos o minimizar la profundidad promedio del árbol. Hay varios algoritmos de AD descendentes como ID3, C4.5, C5.0, QUEST, CART, CHAID, etc. Algunos consisten en dos fases conceptuales: crecimiento y poda (C4.5, CART, CHAID) y otros realizan solo la fase de crecimiento. En el presente proyecto el algoritmo de construcción de AD tipo CHAID (*Chi-square Automatic Interaction and Detection* por sus siglas en inglés) resultó el que evidenció mejor desempeño en las pruebas exploratorias con la base de datos.

CHAID como algoritmo inductor fue diseñado originalmente para manejar atributos nominales solamente [7]. Para cada atributo de entrada  $a_i$ , CHAID encuentra el par de valores  $V_i$  que difiere significativamente menos respecto del atributo objetivo. La diferencia significativa se mide por el valor  $p$  obtenido de una prueba estadística. La prueba estadística utilizada depende del tipo de atributo destino: si es continuo se usa una prueba F, si es nominal, se usa una prueba Chi-cuadrado de Pearson y si es ordinal entonces se usa una prueba de probabilidad de ratios.

Para cada par seleccionado, CHAID verifica si el valor de  $p$  obtenido es mayor que un determinado umbral de fusión. Si la respuesta es positiva, fusiona los valores y busca un par potencial adicional para fusionar. El proceso se repite hasta que no se encuentran pares significativos [8]. El mejor atributo de entrada que se utilizará para dividir el nodo actual se selecciona a continuación, de modo que cada nodo secundario se compone de un grupo de valores homogéneos del atributo seleccionado.

En la mayoría de los casos, las funciones de división discretas son univariadas lo que implica que un nodo interno se divide según el valor de un solo atributo. En consecuencia, el algoritmo busca el mejor atributo sobre el cual dividir. Hay varios criterios univariantes que se pueden caracterizar en dos grupos [8]:

- De acuerdo con la estructura de la medida: criterios basados en impurezas o impurezas normalizadas y criterios binarios.
- Según el origen de la medida: teoría de la información, dependencia y distancia.

En el presente proyecto el criterio de división del índice de Gini fue el adoptado de acuerdo a los resultados de la optimización Bayesiana. Dicho criterio está basado en un criterio de impurezas y mide las divergencias entre las distribuciones de probabilidad de los valores del atributo objetivo. Queda definido según la ecuación 5 [7], [8].

$$Gini(y, S) = 1 - \sum_{c_j \in dom(y)} \left( \frac{|S_{y=c_j}|}{|S|} \right)^2 \quad (5)$$

En consecuencia, el criterio de evaluación para seleccionar el atributo  $a_i$  se define en la ecuación 6.

$$GananciaGini(a_i, S) = Gini(y, S) - \sum_{v_{i,j} \in dom(a_i)} \left( \frac{|S_{a_i=v_{i,j}}|}{|S|} \cdot Gini(y, S_{a_i=v_{i,j}}) \right) \quad (6)$$

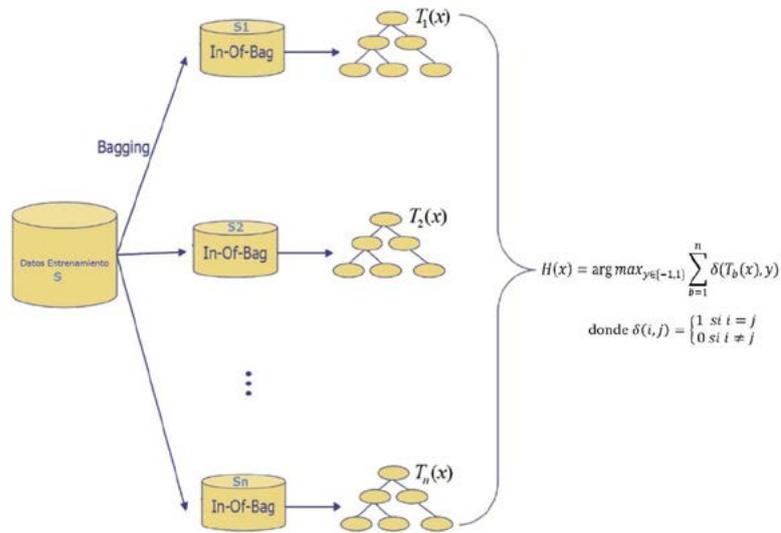
Emplear criterios estrictos de detención tiende a crear AD pequeños y mal adaptados y su extremo opuesto tiende a generar grandes árboles que están sobre ajustados para el conjunto de entrenamiento. Los métodos de poda (*pruning* por su denominación en inglés) originalmente sugeridos por Breiman y col. se desarrollaron para resolver este dilema [6]. De acuerdo con esta metodología, se usa un criterio de detención relajado, lo que permite que el árbol de decisión sobreajuste el conjunto de entrenamiento. Luego, el árbol sobre equipado se corta en un árbol más pequeño al eliminar las subdivisiones que no contribuyen a la exactitud de la generalización. Se ha demostrado en varios estudios que el empleo de métodos de poda puede mejorar el rendimiento de generalización de un AD, especialmente en dominios ruidosos. En el proyecto se utilizaron podas por nivel para los AD tipo CHAID.

### Bagging

Uno de los problemas más habituales a la hora de establecer un clasificador para un conjunto de datos, es el tamaño limitado del conjunto de entrenamiento. Aunque este problema afecte especialmente a los métodos paramétricos, supone un reto para cualquier clasificador. Cuanto más pequeño sea el conjunto de datos disponibles, menos seguro se puede estar que este conjunto represente fielmente a la población total. En general, los clasificadores construidos en conjuntos pequeños pueden estar sesgados y presentarán una elevada varianza en la probabilidad de clasificación errónea.

En muchos casos no se puede disponer de más observaciones  $y$ , por tanto, el conjunto de entrenamiento está limitado. Existen diversas técnicas que intentan obtener clasificadores más estables, y actualmente éste es uno de los campos de investigación abiertos en el ámbito de los sistemas de clasificación. Una posible solución es utilizar *bagging* (por la contracción gramatical del inglés *bootstrap aggregating*) que se basa en la idea de promediar un conjunto de observaciones para reducir la varianza y aumentar la exactitud [8]. Para esto es posible obtener múltiples muestras de la población, ajustar un modelo distinto  $T_n$  con cada una de ellas, y hacer la media (la moda en el caso de variables cualitativas) de las predicciones resultantes [9]. La figura 1 muestra un esquema gráfico de la forma de trabajo de *bagging* propuesto inicialmente por Breiman en 1996 [9].

Cada clasificador está entrenado con un conjunto muestreado con reemplazo del conjunto total de entrenamiento (*bootstrapping*). Dado que se utiliza el muestreo con reemplazo, algunas de las posiciones originales de  $S$  pueden aparecer más de una vez en  $S_n$  y algunas pueden no estar incluidas en absoluto. Entonces, los conjuntos de entrenamiento  $S_n$  son diferentes entre sí, pero ciertamente no son independientes. Cuando se extrae un sub conjunto mediante *bootstrapping* del conjunto de entrenamiento inicial  $S = \{(x_1, y_1), \dots, (x_m, y_m)\}$ , la probabilidad de que la observación  $i$ -ésima  $x_i$  ( $i=1, 2, \dots, m$ ) sea



**Figura 1:** Ejemplo de la forma de cálculo y clasificación del algoritmo Bagging. Adaptado de [10].

incluida  $n$  veces ( $n= 0,1, 2, \dots, m$ ) en esa muestra *bootstrap*,  $S_n$ , vendrá dada por la distribución binomial  $B(m, 1/m)$ , donde  $1/m$  es la probabilidad que tiene  $x_i$  de ser seleccionada en cada extracción y  $m$  es el número de extracciones con reposición que se efectúan, según la ecuación 7 [9].

$$P(m) = \binom{m}{n} \left(\frac{1}{m}\right)^n \left(1 - \frac{1}{m}\right)^{m-n} \tag{7}$$

Cuando  $1/m < 0,1$ , es decir, para conjuntos de más de diez observaciones, se puede aproximar la distribución binomial a través de la de Poisson, resultando la probabilidad según se indica en la ecuación 8.

$$P(n) = \frac{e^{-1}}{n!} \tag{8}$$

Si se quiere obtener la probabilidad de que una observación no sea incluida en la muestra se hace  $n=0$  en la ecuación 7 resultando aproximadamente un valor de . Por lo tanto, se puede esperar que, en término medio, aproximadamente el 37% de las observaciones queden afuera de una muestra *bootstrap* [9]. De esta forma, las posibles observaciones ruidosas del conjunto de entrenamiento no aparecerán en algunas de esas muestras. En ese caso, el clasificador construido bajo esas condiciones obtendrá mejor tasa de error que el construido en el conjunto de entrenamiento original con observaciones ruidosas.

Para clasificar una nueva instancia se utiliza cada clasificador  $T_n$  que devuelve la predicción de clase para la instancia desconocida. El clasificador compuesto por *bagging*,  $H(x)$ , devuelve la clase que se ha predicho con mayor frecuencia mediante el método de votación mayoritaria [9].

*Bagging* produce un modelo combinado que en general ha demostrado mejor desempeño que un clasificador individual construido a partir de los datos totales de entrenamiento [8]. Breiman señala que esto es cierto especialmente para los inductores inestables porque *bagging* puede eliminar su inestabilidad [9]. En este contexto, un inductor se considera inestable si los cambios en el conjunto de aprendizaje

pueden causar modificaciones significativas en el clasificador construido. Realizar *bagging* para clasificadores individuales estables como KNN no aporta mayor exactitud general al modelo combinado, motivo por el cual generalmente se utilizan árboles de decisión [9].

En el proceso de *bagging*, el número de clasificadores individuales utilizados no es un parámetro crítico en cuanto a que, por mucho que se incremente el número, no se aumenta el riesgo de *overfitting* [10]. Alcanzado un determinado número de árboles, la reducción del error se estabiliza. A pesar de ello, cada clasificador individual ocupa memoria, por lo que no es conveniente utilizar más de los necesarios.

El proceso de *bagging* consigue mejorar la capacidad predictiva en comparación a los modelos basados en un único clasificador pero esto tiene un coste asociado: la interpretabilidad del modelo se reduce. Al tratarse de una combinación de múltiples clasificadores, no es posible obtener una representación gráfica sencilla del modelo y no es inmediato identificar de forma visual qué predictores son más importantes [10]. Sin embargo, el tener múltiples clasificadores, abre la posibilidad de nuevas estrategias para cuantificar la importancia de los predictores que hacen de los modelos de *bagging* una herramienta muy potente, no solo para predecir, sino también para el análisis exploratorio [8].

### **Stacking**

*Stacking* es una técnica cuyo propósito es lograr la mayor exactitud de generalización utilizando un meta aprendizaje que permite inducir cuáles de los clasificadores de niveles inferiores que lo integran son más confiables y producen menor error de clasificación. *Stacking* generalmente se emplea para combinar modelos construidos por diferentes inductores. La idea es crear un meta *dataset* que contenga una tupla para cada tupla en el conjunto de datos original. Sin embargo, en lugar de utilizar los atributos de entrada originales, usa la clasificación predicha de los clasificadores como atributos de entrada. El atributo de destino permanece como en el conjunto de entrenamiento original [8].

La instancia de prueba primero se clasifica por cada uno de los clasificadores básicos. Estas clasificaciones se introducen en un conjunto de entrenamiento de meta nivel a partir del cual se produce un meta clasificador. Este clasificador combina las diferentes predicciones en una final. Se recomienda que el conjunto de datos original se divida en dos subconjuntos. El primer subconjunto está reservado para formar el meta *dataset* y el segundo subconjunto se usa para construir los clasificadores de nivel base. En consecuencia, las preferencias del meta clasificador reflejan el verdadero rendimiento de los algoritmos de aprendizaje de nivel base [8]. Los rendimientos de *stacking* podrían mejorarse utilizando las probabilidades de salida para cada etiqueta de clase de los clasificadores de nivel base. En tales casos, el número de entradas en los atributos en el meta *dataset* se multiplica por el número de clases.

Dzeroski y Zenko [11] han evaluado varios algoritmos para construir conjuntos de clasificadores con *stacking* y demostraron que el conjunto funciona en el peor de los casos de forma comparable a la clasificación que realiza el mejor clasificador del conjunto.

### **Selección supervisada de características**

La selección de características para clasificación se puede definir como un problema de optimización combinatoria mediante el cual se selecciona un conjunto de características que maximiza la calidad de la hipótesis aprendida de estas características. Los métodos supervisados de selección de características se pueden categorizar en forma general en: modelos de filtros, modelos de envoltura y modelos integrados [12].

Los modelos de filtro separan la selección de características del aprendizaje del clasificador, de modo que el sesgo de un algoritmo de aprendizaje no interactúe con el sesgo de un algoritmo de selección de características [13]. Se basa en medidas de las características generales de los datos de entrenamiento tales como distancia, consistencia, dependencia, información y correlación. Relief y los métodos

basados en la ganancia de información se encuentran entre los algoritmos más representativos de los modelos de filtro [14].

Los modelos de envoltura utilizan la precisión predictiva de un algoritmo de aprendizaje predeterminado para determinar la calidad de las características seleccionadas. Estos métodos son costosos computacionalmente y con poca aplicabilidad en los casos donde hay que procesar muchos datos con una gran cantidad de características [41]. Son ejemplos de estos modelos la eliminación hacia atrás (*backward* por su denominación del inglés), la selección hacia adelante (*forward* por su denominación del inglés) y *branch and bound* [12]

Los modelos integrados incorporan criterios estadísticos, como lo hace el modelo de filtro, para seleccionar varios subconjuntos de características candidatas y luego selecciona el subconjunto con la mayor exactitud de clasificación. Por lo tanto, estos modelos logran una precisión comparable a los algoritmos de envoltura y una eficiencia comparable al modelo del filtro [12]. El modelo integrado realiza la selección de características simultáneamente con el proceso de entrenamiento como es el caso de los árboles de decisión, *Bagging*, *Random Forest*, *Boosting* entre otros. Durante el desarrollo del proyecto se aplicaron todos los algoritmos antes referidos resultando *branch and bound* el que permitió mejorar con mayor diferencia el desempeño de todos los clasificadores analizados, tanto individuales como combinados.

### **Índices de desempeño de los clasificadores**

Dado que se contó con el registro MER de 22 pacientes se procedió a entrenar los clasificadores con los datos de 21 pacientes (datos de entrenamiento) dejando los datos del paciente excluido para validación (datos de validación). Este proceso se repitió 22 veces dejando un paciente distinto por vez en cada conjunto de entrenamiento-validación. Esta generación de conjuntos de datos es un proceso de validación cruzada donde la formación fue “*leave one out*” por paciente. Cada conjunto de datos de validación, que representa a un paciente, se encuentra conformado por los registros MER de 4 trayectorias totales de los 2 hemisferios cerebrales.

Para obtener el valor medio de cada índice o indicador de desempeño se promediaron los resultados de las 22 pruebas. Dado que se utilizaron para todos los clasificadores diseñados los mismos 22 conjuntos de entrenamiento - validación los resultados de desempeño son comparables. De esta forma, ningún dato del proceso de validación formó parte de los datos de entrenamiento siendo a su vez una prueba de cómo sería el desempeño medio de los clasificadores obtenidos funcionando realmente durante una cirugía con los datos de un nuevo paciente.

Como indicador de desempeño de los clasificadores se utilizaron los reportados en el estado del arte [15], [16]: Exactitud (ACC), Sensibilidad (SEN), Especificidad (ESP). Área bajo la Curva ROC (AUC) y Capacidad de Diagnóstico (DOR).

### **Tiempos de entrenamiento y validación**

En el presente proyecto se definió como tiempo de entrenamiento individual al tiempo en segundos que le demande a un algoritmo de clasificación tener su modelo o estructura a partir de los datos de entrenamiento. El **tiempo de entrenamiento** reportado en la sección de resultados resulta del promedio de los tiempos de entrenamiento individuales de 22 clasificadores, uno por cada conjunto de entrenamiento. Este tiempo a los fines de la utilización de un sistema de clasificación automático, como herramienta de soporte en una cirugía para implantar un DBS, no tiene relevancia ya que es un proceso que se realizaría previo a la cirugía.

El tiempo de validación individual se define en el marco del presente proyecto al tiempo en segundos que insume un algoritmo ya entrenado en obtener el resultado de la clasificación ante un nuevo conjunto de datos. El **tiempo de validación** reportado en la sección de resultados es el promedio de los tiempos

de validación individuales de 22 clasificadores, uno por cada conjunto de validación.

En las próximas secciones cuando se refiera al **rendimiento** de un clasificador implicará una valoración de su desempeño a través de los indicadores definidos en la sección “Índices de desempeño de los clasificadores” como así también de su tiempo de validación.

### **Análisis Estadístico**

Se realizaron estudios estadísticos descriptivos y comparaciones estadísticas con pruebas no paramétricas, después de verificar los supuestos de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov, con rechazo de hipótesis nula con  $p < 0,05$ ). Para las comparaciones pareadas se utilizó el test de Friedman [16] y en caso de significancia global se utilizó Nemenyi como test *post hoc* lo que permitió en los casos posibles la comparación entre pares de clasificadores. El umbral de significancia entre las comparaciones se aceptó al 95% ( $p < 0,05$ ). Todos los resultados se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar (SD). Los cálculos estadísticos fueron realizados mediante el *Statistics Toolbox* de Matlab®.

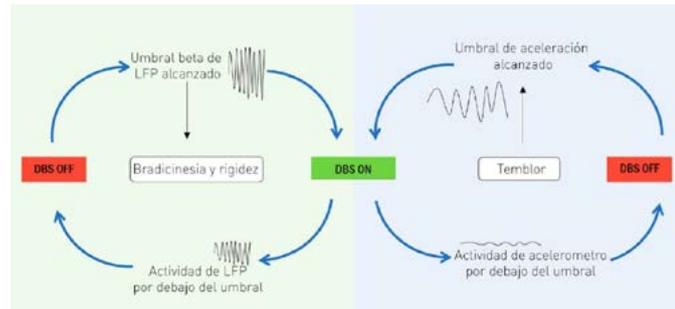
### **B) Mejoras tecnológicas en los estimuladores cerebrales profundos**

En esta sección se presentan los materiales y la metodología para abordar el segundo objetivo del proyecto referido a mejoras tecnológicas de los estimuladores cerebrales profundos. Los dispositivos actuales DBS funcionan estimulando eléctricamente el STN/GPi a parámetros constantes fijados en la etapa posquirúrgica. En este contexto, programar adecuadamente un dispositivo DBS puede requerir hasta 6 meses de trabajo del neurólogo/neurofisiólogo para encontrar los parámetros adecuados. Además, una programación inadecuada del mismo puede conducir a daños en el tejido nervioso o bien, inducir efectos secundarios psicológicos y cognitivos si se supera la densidad de carga recomendada de 30  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  [17]. Esto se debe controlar especialmente en las primeras semanas posteriores a la cirugía, debido a las variaciones en la impedancia de los tejidos [18]. Por último, es importante tener en cuenta que la batería en un DBS tiene una vida útil que varía entre 3 y 6 años para estimuladores no recargables, y 9 años para estimuladores recargables. La duración de la misma depende de los parámetros de estimulación programados y de los chequeos de impedancia del tejido que realice el dispositivo [18].

Los DBS actuales, si bien brindan una solución aceptable a los EP, trabajan estimulando de manera constante y a lazo abierto, es decir, sin basarse en el estado clínico y/o cerebral del paciente a tiempo real. La terapia DBS puede mejorarse significativamente mediante el ajuste automático de la estimulación en respuesta a señales biológicas como estados neuronales y signos de alteraciones motoras, llamadas biomarcadores. Esta forma de operar se la conoce como DBS a lazo cerrado o DBS adaptativa.

### **Biomarcadores para realimentación**

En base al estado del arte de DBS a lazo cerrado y pruebas experimentales realizadas en el marco del proyecto, se propone utilizar dos biomarcadores, combinando uno interno (BI) y uno externo (BE) como se observa en la figura 2. El BI adoptado es la potencia en la banda frecuencial beta (BP) obtenida de un registro de potenciales de campo local (LFP) [19]–[23], que representa la actividad eléctrica oscilatoria de una población neuronal cercana al electrodo, y el BE seleccionado es la magnitud de la aceleración obtenida mediante sensores inerciales [19], [20], [24]. Estos biomarcadores en forma conjunta caracterizan los principales trastornos motores de la EP: bradicinesia, rigidez y temblor. Los LFP como BI presentan como ventaja que no es necesaria otra intervención quirúrgica para implantar electrodos de registro, utilizando para tal fin los mismos electrodos de estimulación. Además ofrecen una buena resolución temporo-espacial y una estabilidad a largo plazo proporcionada por la interfaz electrodo-tejido [21], [25]. Por otro lado, los registros inerciales no son invasivos y actualmente pueden ser obtenidos por dispositivos portables, como relojes inteligentes y celulares, facilitando la transmisión de los datos.



**Figura 2:** Esquema de lazo cerrado para la tecnología DBS en base a los biomarcadores seleccionados.

### Adquisición y procesamiento de los biomarcadores

Se registraron los LFP mediante microelectrodos de registro implantados en los dos STN de 5 ratas hemi Parkinsonianas a las que se les indujo la EP sólo de un hemisferio cerebral siguiendo el procedimiento descrito en [26]. Los LFP fueron pre amplificados mediante un equipo Astro-Med Grass P55 con ganancia de 100 y luego amplificados mediante el equipo Cibertec Ampli4G21 con ganancia de 10. Se aplicaron en el amplificador filtros de línea de 50 Hz y pasa banda con frecuencias de corte en 0.3 Hz y 300 Hz. Para digitalizar los registros se utilizó una placa Data Translation modelo DT9812 con una frecuencia de muestreo de 15151,52 Hz. Digitalmente en forma off-line se utilizó Matlab® para obtener la BP siguiendo la metodología propuesta por [27], [28], para lo que se aplicó un filtro pasa banda tipo Butterworth entre 3 y 100 Hz y se estimó la densidad espectral de potencia (PSD) aplicando el método de Welch con ventanas de Hanning de 1 s y 50% de solapamiento.

Para los registros inerciales, se utilizó un reloj inteligente Samsung Gear Fit 2 (SGF) y un software diseñado e implementado en el marco del proyecto para adquirir señales de aceleración en los tres ejes. Para la adquisición de los registros inerciales se colocó el SGF en la muñeca de 3 sujetos sanos, y mediante la aplicación diseñada se realizaron rutinas de 1 minuto en las cuales los sujetos realizaron movimientos de pronación-supinación con diferentes intensidades, simulando temblor. Cada sujeto evaluado realizó las rutinas simulando tres intensidades de temblor, clasificadas según la misma en baja, media y alta. Los registros se componen de periodos de reposo y periodos de temblor, los cuales se intercalan con una duración de 10 segundos hasta completar el minuto de registro.

Los registros divididos en ventanas de 1 s se les calcularon la magnitud de la aceleración ( $A$ ) según la ecuación 9, donde  $\alpha_x$ ,  $\alpha_y$  y  $\alpha_z$  son las aceleraciones en los ejes  $x$ ,  $y$ ,  $z$  respectivamente. Posteriormente  $A$  fue normalizada por sujeto.

$$A = \sqrt{a_x^2 + a_y^2 + a_z^2} \quad (9)$$

### Diseño del modelo de control

Luego de estudiar mediante pruebas exploratorias diferentes estrategias de control, se adoptó la lógica difusa (*fuzzy logic* por su denominación en inglés), que han sido reportados con buenos resultados para la detección de episodios de temblor y permite establecer estados intermedios en la caracterización de los síntomas de la EP según los biomarcadores.

Dos tipos de inferencia difusa resultan los más reportados en el estado del arte: *Mamdani* y *Sugeno* [29]. La principal diferencia entre ambos es la forma en que se presentan las salidas del sistema, siendo un conjunto difuso para el tipo *Mamdani*; y una función lineal o una constante para el tipo *Sugeno* [29].

Un controlador difuso está formado por diferentes módulos: módulo de fuzzificación de las variables de entrada y salida; la base de conocimiento; el motor de inferencia, y el módulo de defuzzificación. La relación entre los módulos y dichos elementos se establece en la figura 3.

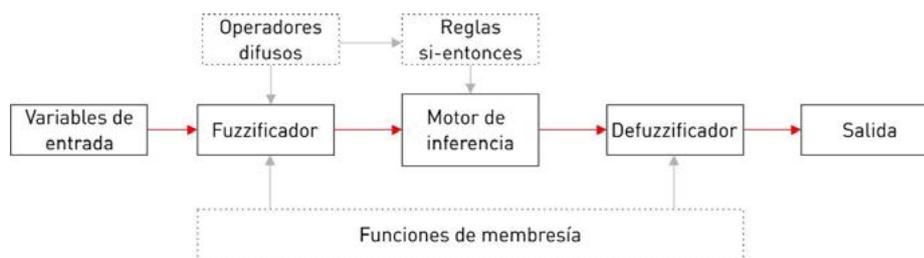


Figura 3: Esquema de un controlador de lógica difusa.

Las variables de entrada al sistema son BP y A, incorporando además sus derivadas dado que representan indicadores de cambios de las entradas, lo cual enriquece al sistema de control brindando información que permite ajustar paulatinamente la estimulación.

La variable de salida del sistema, representa un porcentaje del nivel máximo de estimulación del DBS, dado que la variación en el voltaje de estimulación es el factor más importante para el alivio de los síntomas motores de la enfermedad [18].

Una vez caracterizadas las señales de entrada y de salida, se trabajó sobre las funciones de membresía (MFs) que transformarían dichas entradas y salidas en conjuntos difusos. Las MFs utilizadas se detallan en la tabla 1 y conforman el módulo de fuzzificación del controlador.

La base de conocimiento se conformó con 88 reglas que rigen el control del estimulador. Para definir las se estudió detalladamente el comportamiento de las variables de entrada, se consultó con profesionales especialistas en implantación y programación de dispositivos DBS y se consideró lo reportado en el estado del arte sobre la variación de parámetros de estimulación en dispositivos DBS y su efectividad en el tratamiento de los EP [18], [30].

Entradas y Salida	Cantidad de MF	Tipo de MF
Entrada 1: Magnitud de la aceleración (A)	3	Doble campana de Gauss
Entrada 2: Potencia en banda beta (BP)	3	Doble campana de Gauss
Entrada 3: Derivada de A	4	Doble campana de Gauss
Entrada 4: Derivada de BP	4	Doble campana de Gauss
Salida: Porcentaje de amplitud de salida del estimulador	5	Triangular
<b>Tabla 1:</b> Detalle de las entradas, salidas y las funciones de membresía utilizadas para la fuzzificación y defuzzificación.		

Para la inferencia difusa se diseñaron 3 modelos mediante el *toolbox* de Matlab® *fuzzy logic designer*:

- 1) Modelo Mamdani-Centroide: inferencia tipo *Mamdani* con defuzzificación por método del centroide.
- 2) Modelo Mamdani-Bisectriz: inferencia tipo *Mamdani* con defuzzificación por método de la bisectriz
- 3) Modelo Sugeno: inferencia tipo *Sugeno* con defuzzificación por método de promedios ponderados

### Análisis de los modelos de control

Se generaron 10 *trials* de 1 minuto cada uno como entradas a los 3 modelos propuestos. Cada *trial* contenía:

Magnitud de aceleración y su derivada: se generaron señales conformadas por fragmentos de magnitud de aceleración de distintas intensidades, intercaladas por periodos de descanso.

Potencia en banda beta y su derivada: se generaron registros formados por fragmentos de potencia en banda beta parkinsoniana y potencia en banda beta sana, del mismo registro basal para diferentes roedores.

Se analizó la salida de cada modelo ante los mismos trials midiendo la energía total entregada por el IPG (TEED). La TEED de un sistema DBS en un periodo arbitrario de tiempo, se determina mediante los parámetros de estimulación y la impedancia del STN según la ecuación 10.

$$TEED_{1s} = \frac{V^2 f pw}{imp} 1s \quad (10)$$

Donde  $V$  es la amplitud en V del pulso de estimulación,  $f$  es la frecuencia de estimulación en Hz,  $pw$  es el ancho de pulso en  $\mu s$  e  $imp$  la impedancia del STN en un paciente con EP, establecido como valor promedio en  $500 \Omega$  [31]. Para el cálculo de la TEED en los modelos propuestos, se tomó el valor eficaz de la amplitud de salida durante el periodo a evaluar, según lo propuesto por [32].

Otro indicador de desempeño de la salida de los modelos es la densidad de carga teórica recibida en el STN ( $Q$ ) calculada mediante la ecuación 11 [31].

$$Q = \frac{V pw}{imp A} \quad (11)$$

Donde  $A$  es el área de la superficie geométrica del electrodo, establecida en  $0.06 \text{ cm}^2$  para un electrodo típico (*Medtronic® Model 3389*) [31].  $Q$  no debe superar en ningún caso el límite máximo de  $30 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ .

Según la evidencia reportada y a fin de calcular dichos indicadores, se fijaron los siguientes parámetros de estimulación teniendo en cuenta los promedios reportados en la bibliografía: Amplitud de estimulación máxima de 4 V, Frecuencia de estimulación de 130 Hz y Ancho de pulso de 100  $\mu s$ .

### Análisis Estadístico

Se realizaron las mismas pruebas estadísticas que las utilizadas para los clasificadores, las cuales fueron detalladas precedentemente en la metodología "A) Mejora del proceso de Implantación de Electrodo de los estimuladores cerebrales profundos mediante *machine learning*", sección "Análisis Estadístico".

## RESULTADOS

### Resultados con KNN

Inicialmente se realizó un estudio para determinar los valores óptimos de la cantidad de vecinos ( $K$ ) y el tipo de medición de distancia que optimizaba el desempeño del algoritmo KNN. Para esto se utilizó la optimización Bayesiana tomando como criterio la minimización de la función error. Los resultados luego de implementar la optimización en Matlab® se presentan en la figura 7.6. El algoritmo de optimización bayesiano indaga sobre valores extremos e intermedios de  $K$  que van desde 1 hasta 14049, como así también verifica que tipo de distancia minimiza el error de clasificación.

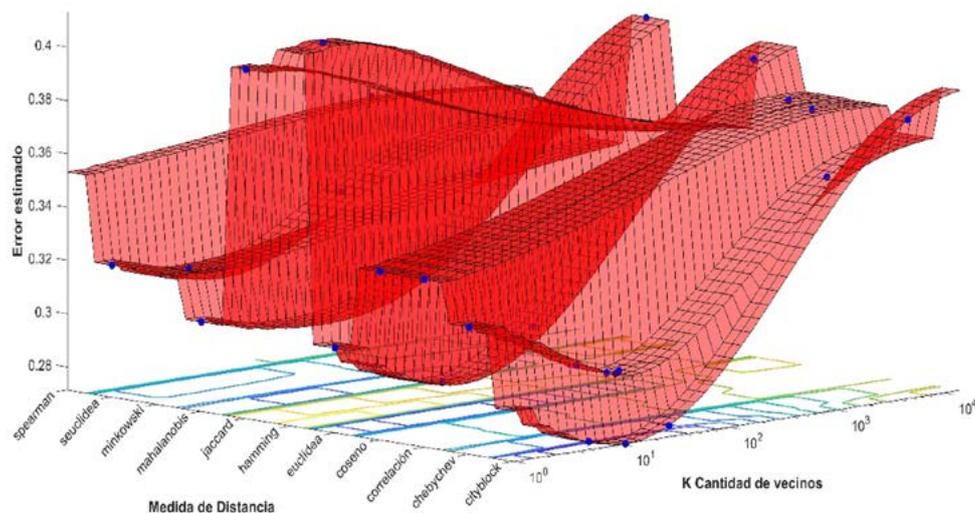
Se observa que existen varias configuraciones posibles para  $K$  y tipo de distancia que logran minimizar la función objetivo. En particular se selecciona un valor de  $K=11$  y tipo de medición de distancia Manhattan (también denominada *Cityblock*) ya que minimizan la función de error siendo a su vez la configuración de menor tiempo de ejecución del optimizador. Asimismo al resultar  $K$  impar facilita el proceso de clasificación, ya que evita las situaciones de empate de vecinos.

Se generaron los 22 modelos KNN (todos con  $K=11$ , distancia *Cityblock* y peso la inversa de la distancia al cuadrado) en base a los datos de entrenamiento y validación descriptos precedentemente. Los resultados por cada modelo e indicador de desempeño se presentan en la Tabla 2. El tiempo de entrenamiento promedio por clasificador fue de  $0,031\pm 0,006$  s y el de validación por paciente de  $0,196\pm 0,018$  s resultando el tiempo de validación es aproximadamente 6 veces superior al de entrenamiento.

Se logra con la configuración de KNN propuesta una exactitud promedio (ACC) con los datos de validación de  $0,751\pm 0,013$ . Este desvío estándar indica que no existe una elevada dispersión en los valores individuales de ACC por paciente, lo mismo que ocurre con los otros indicadores de desempeño. Se observa de la tabla 2 que el algoritmo KNN presenta una especificidad porcentual promedio (78,6%) superior a la sensibilidad porcentual promedio (70%), lo que representa mayor capacidad de clasificación sobre la clase no STN. El área bajo la curva ROC es superior a la situación por azar presentando un área de promedio de  $0,816\pm 0,013$ .

### Resultados con Árboles de Decisión

La optimización bayesiana para los árboles de decisión tipo CHAID (Figura 3) permitió determinar para la configuración óptima del algoritmo para minimizar la función de error de clasificación, resultando una mínima cantidad de hojas igual a 3, máxima cantidad de divisiones en 7091 y criterio de división de Gini.



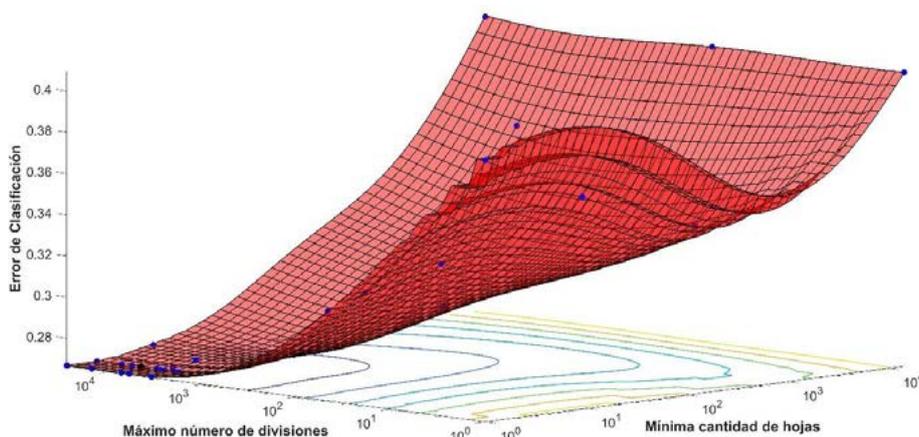
**Figura 4:** Gráfica del estudio de optimización Bayesiana para determinar los valores de K y tipo de distancia óptimos para el algoritmo KNN en base a los datos del proyecto.

Datos de Validación	ACC	ESP	SEN	AUC	DOR	tiempo validación [s]
Paciente 1	0,758	0,796	0,703	0,823	9,241	0,253
Paciente 2	0,750	0,792	0,690	0,811	8,434	0,186
Paciente 3	0,761	0,781	0,732	0,823	9,770	0,200
Paciente 4	0,754	0,780	0,717	0,815	9,000	0,201
Paciente 5	0,746	0,790	0,682	0,808	8,084	0,229
Paciente 6	0,768	0,788	0,740	0,828	10,544	0,192
Paciente 7	0,770	0,803	0,721	0,834	10,550	0,179
Paciente 8	0,738	0,764	0,699	0,809	7,534	0,172
Paciente 9	0,734	0,773	0,677	0,799	7,144	0,189
Paciente 10	0,754	0,790	0,701	0,822	8,821	0,200
Paciente 11	0,750	0,797	0,682	0,810	8,385	0,190
Paciente 12	0,749	0,790	0,689	0,814	8,346	0,195
Paciente 13	0,768	0,797	0,726	0,829	10,394	0,190
Paciente 14	0,763	0,801	0,709	0,827	9,801	0,190
Paciente 15	0,747	0,779	0,700	0,826	8,215	0,190
Paciente 16	0,763	0,798	0,711	0,830	9,732	0,193
Paciente 17	0,727	0,767	0,669	0,787	6,641	0,170
Paciente 18	0,755	0,779	0,721	0,815	9,075	0,206
Paciente 19	0,750	0,784	0,700	0,815	8,466	0,201
Paciente 20	0,756	0,808	0,680	0,829	8,944	0,203
Paciente 21	0,746	0,792	0,680	0,810	8,056	0,189
Paciente 22	0,724	0,754	0,680	0,789	6,517	0,183
Valor medio	<b>0,751</b>	<b>0,786</b>	<b>0,7</b>	<b>0,816</b>	<b>8,713</b>	<b>0,196</b>
Desvío Estándar	<b>0,013</b>	<b>0,013</b>	<b>0,020</b>	<b>0,013</b>	<b>1,152</b>	<b>0,018</b>

**Tabla 2:** Medidas de desempeño de los 22 clasificadores KNN entrenados utilizando como datos de validación las 16 características calculadas por paciente.

Con la configuración de CHAID propuesta la exactitud promedio de los 22 modelos fue de  $0,734 \pm 0,004$ . Este desvío estándar indica que no existe una elevada dispersión en los valores individuales de ACC por paciente, situación que se repite con los otros indicadores de desempeño. La especificidad porcentual promedio (77,7%) superior a la sensibilidad porcentual promedio (67,1%), similar a KNN, representa mayor capacidad de clasificación CHAID sobre la clase no STN. El área bajo la curva ROC mejora la situación por azar presentando un área promedio de  $0,783 \pm 0,010$  inferior a la obtenida con KNN

El tiempo de entrenamiento promedio fue de  $0,342 \pm 0,036$  s y el de validación promedio de  $0,002 \pm 0,0002$  s. Se resalta el tiempo de validación el cual resulta aproximadamente 170 veces más rápido que el tiempo promedio de entrenamiento, situación opuesta a KNN. Esto indica que CHAID es un algoritmo muy rápido para realizar el proceso de clasificación de los datos de validación.



**Figura 3:** Gráfica del estudio de optimización Bayesiana para determinar los valores de máximo número de divisiones y mínima cantidad de hojas el algoritmo CHAID en base a los datos del proyecto.

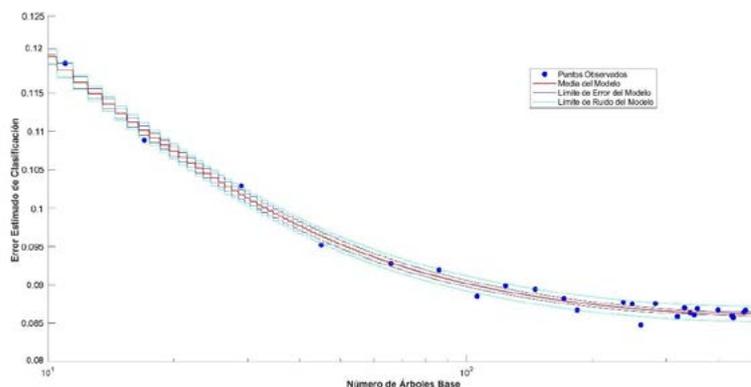
Se aplicó un algoritmo de poda para CHAID con la idea de indagar si es posible obtener árboles con menor cantidad de ramas con similar exactitud (ACC). Se aplicaron algoritmos de poda por nivel en base al criterio de error, realizando podas de nivel al 25%, 50% y 75%. Los resultados de los índices de desempeño para el CHAID sin podar y las podas propuestas se presentan en la tabla 3. Se observa que con el proceso de poda del 50% es el que mejora levemente en promedio todos los indicadores de desempeño para CHAID.

	ACC	ESP	SEN	DOR	tiempo validación [s]
<b>CHAID sin podar</b>	0,734±0,009	0,777±0,014	0,670±0,019	7,151±0,675	0,00200±0,00020
<b>CHAID podados al 75%</b>	0,7160±0,010	0,777±0,014	0,680±0,028	6,034±0,799	0,00060±0,00005
<b>CHAID podados al 50%</b>	0,734±0,010	0,777±0,012	0,670±0,018	7,213±0,779	0,00080±0,00005
<b>CHAID podados al 25%</b>	0,731±0,009	0,768±0,011	0,650±0,015	7,165±0,725	0,00120±0,00010

**Tabla 3:** Índices de desempeño promedio (ACC, ESP, SEN y DOR) y tiempo de validación promedio obtenidos con los datos de validación en los 22 modelos CHAID sin podar y con podas de nivel al 25%, 50% y 75%.

### Resultados con Bagging

La cantidad de clasificadores individuales que componen el ensemble, se estableció mediante optimización Bayesiana (Figura 4) cuando la cantidad árboles CHAID varió de 1 a 500. Los resultados luego de implementar la optimización en Matlab® indicaron que mejor desempeño resultaba con la utilización de 261 árboles tipo CHAID dado que minimizaron la función de error.



**Figura 4:** Gráfica del estudio de optimización Bayesiana para determinar la cantidad de árboles de decisión tipo CHAID óptimos para componer el clasificador *bagging*.

Datos Val.	ACC	ESP	SEN	AUC	DOR	Tiempo Val. [s]
Paciente 1	0,929	0,942	0,911	0,950	165,829	0,555
Paciente 2	0,921	0,941	0,892	0,950	131,514	0,561
Paciente 3	0,928	0,940	0,911	0,957	158,555	0,555
Paciente 4	0,927	0,932	0,920	0,958	157,253	0,578
Paciente 5	0,922	0,934	0,905	0,950	135,933	0,572
Paciente 6	0,929	0,934	0,922	0,953	168,112	0,578
Paciente 7	0,926	0,936	0,913	0,954	151,897	0,586
Paciente 8	0,916	0,923	0,907	0,942	116,632	0,587
Paciente 9	0,922	0,940	0,898	0,955	136,398	0,605
Paciente 10	0,919	0,937	0,894	0,948	125,373	0,612
Paciente 11	0,922	0,940	0,896	0,948	133,408	0,587
Paciente 12	0,924	0,932	0,912	0,947	142,417	0,604
Paciente 13	0,924	0,932	0,912	0,950	142,417	0,601
Paciente 14	0,917	0,931	0,898	0,949	117,335	0,624
Paciente 15	0,925	0,934	0,912	0,953	148,411	0,598
Paciente 16	0,927	0,945	0,901	0,948	155,882	0,656
Paciente 17	0,919	0,931	0,903	0,949	124,877	0,643
Paciente 18	0,922	0,929	0,912	0,952	136,859	0,645
Paciente 19	0,922	0,937	0,901	0,954	135,677	0,630
Paciente 20	0,926	0,943	0,901	0,958	152,132	0,599
Paciente 21	0,922	0,936	0,903	0,947	135,613	0,635
Paciente 22	0,921	0,929	0,909	0,950	130,823	0,622
Valor medio	<b>0,923</b>	<b>0,935</b>	<b>0,906</b>	<b>0,951</b>	<b>140,343</b>	<b>0,601</b>
Desvío Est.	<b>0,004</b>	<b>0,005</b>	<b>0,008</b>	<b>0,004</b>	14,602	0,030

**Tabla 4:** Medidas de desempeño de los 22 clasificadores *bagging* entrenados utilizando como datos de validación las 16 características temporales calculadas por paciente.

Bagging presentó una exactitud porcentual promedio para los datos de validación de 92,3% (tabla 4) con un área bajo la curva ROC promedio del 95,1%. La especificidad porcentual promedio (93,5%) superior a la sensibilidad porcentual promedio (90,6%) implica mayor capacidad de clasificación de Bagging sobre la clase no STN. Todos los indicadores de desempeño resultaron en promedio un 23% superiores a los obtenidos con los clasificadores individuales de los tipos KNN y CHAID. El tiempo de validación promedio por paciente fue de  $0,601 \pm 0,03$  s el cual resulta más lento que los obtenidos con KNN y CHAID en las siguientes proporciones: 3 y 300 respectivamente.

### Resultado con Stacking

Los clasificadores que se seleccionaron como nivel 0 para luego entrenar el meta clasificador de nivel 1 fueron aquellos que presentaron una baja correlación entre sí: KNN, CHAID y *Bagging*. Para seleccionar los clasificadores de nivel 1 del *stacking* se realizó una prueba mediante validación cruzada con los datos del proyecto utilizando los clasificadores más reportados en el estado del arte: regresión lineal, árboles de decisión, máquinas de soporte vectorial, KNN, *boosting*, *bagging* y *random forest*. De los resultados exploratorios se obtuvieron mejores valores de exactitud promedio con estos últimos 3 como clasificadores de nivel 1. En la tabla 5 se presentan las configuraciones de nivel 0 y nivel 1 de los clasificadores *stacking* seleccionados. Para los clasificadores de nivel 0 se utilizaron las configuraciones reportadas en las secciones anteriores.

Denominación	Clasificador Nivel 1	Clasificadores nivel 0
Stack1	GentleBoost	KNN
		CHAID
		<i>bagging</i>
Stack2	<i>Bagging</i>	KNN
		CHAID
		<i>bagging</i>
Stack3	<i>Random Forest</i>	KNN
		CHAID
		<i>bagging</i>

**Tabla 5:** Detalle de cada clasificador *stacking* con su composición a nivel 1 y nivel 0.

Se implementaron los scripts correspondientes en Matlab® entrenando, por cada *stacking* propuesto, 22 clasificadores compuestos de 3 clasificadores de nivel 0 y un clasificador de nivel 1 según se detalla en la tabla 5.

Los índices promedio de desempeño de cada clasificador *stacking* se detallan en la tabla 6, resultando un 10% mejor en promedio el modelo Stack2. Con Stack2 se obtienen los mejores índices promedio de desempeño con los datos de validación de todos los clasificadores utilizados en el proyecto: exactitud del 94,6%, especificidad del 95,4% y sensibilidad del 93,5%. El tiempo de entrenamiento fue de  $52,48 \pm 2,77$  s resultante de la suma de los tiempos de entrenamiento de los clasificadores individuales de base más el tiempo propio de entrenamiento para realizar *stacking*. El tiempo de validación promedio de  $1,213 \pm 0,023$  s implica aproximadamente el doble más lento que *Bagging*.

## Resultados de la selección de características

De los distintos algoritmos de selección de características supervisados se reporta el que obtuvo mejores resultados: método de envoltura *branch and bound*. Este método se aplicó a los clasificadores cuyos resultados se presentaron en las secciones precedentes con el objetivo de disminuir sus tiempos de validación conservando su desempeño general. Los resultados de *branch and bound* fueron para KNN (KNN\_BBoud), Bagging (*Bag\_CHAID\_BBoud*) y Stack2 (*Stack2\_BBoud*) las siguientes características/variables: 2kur, 3CL, 5PK, 8ZC, 12SC y 15SCR. Se procedió a entrenar los 22 clasificadores de cada tipo con este subconjunto de características y luego se los validó. Los resultados promedio de los indicadores de desempeño para cada clasificador con el subconjunto de características adoptado como resultado de *branch and bound* se presentan en la tabla 7. Los tiempos de entrenamiento y validación promedio para cada caso figuran en la tabla 8.

	ACC	ESP	SEN	DOR	tiempo validación [s]
<b>Stack1</b>	0,863±0,007	0,882±0,007	0,835±0,011	38,034±4,394	1,110±0,147
<b>Stack2</b>	0,946±0,003	0,954±0,003	0,935±0,004	297,911±30,911	1,213±0,023
<b>Stack3</b>	0,851±0,007	0,871±0,012	0,821±0,014	31,174±3,227	0,615±0,051

**Tabla 6:** Índices de desempeño promedio (ACC, ESP, SEN y DOR) y tiempo de validación promedio obtenidos con los datos de validación en los 22 modelos mediante stacking.

Clasificadores con <i>branch and bound</i>	ACC	ESP	SEN	AUC
KNN_BBoud	0,780±0,010	0,820±0,015	0,720±0,014	0,840±0,009
<b>Bag_CHAID_BBoud</b>	0,920±0,004	0,930±0,005	0,900±0,007	<b>0,950±0,004</b>
Stack2_BBoud	0,950±0,002	0,960±0,003	0,940±0,003	0,950±0,002

**Tabla 7:** Medidas de desempeño promedio de los 22 clasificadores para KNN, Bagging (*Bag\_CART*) y Stack2 entrenados con el subconjunto de características seleccionado por el algoritmo *branch and bound*. En negrita se indican los mayores valores de cada índice de desempeño.

Clasificadores con <i>branch and bound</i>	tiempo entrenamiento [s]	tiempo validación [s]
KNN_BBoud	0,056±0,004	0,012±0,001
<b>Bag_CART_BBoud</b>	32,043±2,390	0,623±0,138
Stack2_BBoud	43,947±5,320	1,047±0,280

**Tabla 8:** Tiempos de entrenamiento y validación promedio para KNN, Bagging y Stack2 entrenados con el subconjunto de características seleccionado por el algoritmo *branch and bound*. En negrita se indican los menores valores de cada tiempo.

*Branch and bound* para los 3 clasificadores estudiados selecciona las mismas variables las cuales caracterizan en mayor proporción a la actividad de fondo y con menor peso a las espigas presentes. Es

importante resaltar que *branch and bound* selecciona 6 características de las 16 totales, lo que representa una disminución porcentual de características utilizadas del 62,5%.

En todos los casos *branch and bound* al ser un algoritmo tipo envoltura selecciona las características de acuerdo al clasificador propuesto manteniendo o mejorando el desempeño de los clasificadores como se desprende de la tabla 7 y disminuye los tiempos de entrenamiento y validación (tabla 8). Por ejemplo para la ACC de KNN que es de  $0,751\pm 0,013$  pasa en KNN\_BBoud a  $0,780\pm 0,010$ ; Baggin con CHAID (Bag\_CHAID) de  $0,923\pm 0,004$  pasa con Bag\_CHAID\_BBoud a  $0,920\pm 0,004$  y Stack2 con  $0,946\pm 0,003$  se incrementa en Stack2\_BBoud a  $0,950\pm 0,002$ .

### Resultados de estudio Estadístico Comparativo

Se presentan los resultados estadísticos comparativos de los índices de desempeño de los clasificadores reportados en las secciones anteriores: árbol de decisión tipo CHAID podado al 50% (entrenado con todas las características) al que se ha denominado CHAID50 junto con KNN\_BBoud, Bag\_CHAID\_BBoud y Stack2\_BBoud.

Se estudió estadísticamente mediante el test de Friedman las variables de desempeño que fueron definidas anteriormente: ACC, ESP, SEN y DOR junto con los tiempos de entrenamiento (tiempo Entre.) y tiempo de validación (tiempo Val.). El test de Friedman arrojó significancia global ( $p<0,01$ ) para todos los indicadores, por lo que se procedió a realizar Nemenyi para la comparación de a pares de clasificadores. Los resultados completos se presentan en la tabla 9 y la figura 5 representa el diagrama de cajas para la comparación de rangos para ACC.

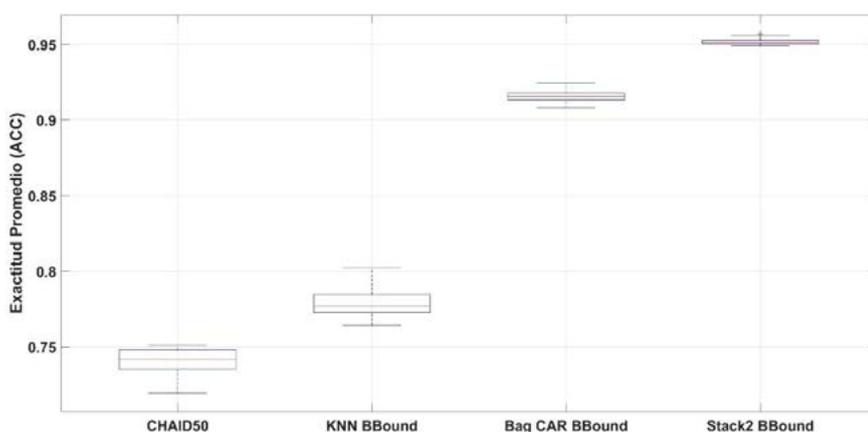
	valor p ACC	valor p ESP	valor p SEN	valor p DOR	valor p tiempo Entre.	valor p tiempo Val.
Significancia global Friedman	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
CHAID50 vs KNN_BBoud	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>
<b>CHAID50 vs Bag_CART_BBoud</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,05	<b>&lt;0,01</b>
<b>CHAID50 vs Stack2_BBoud</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
KNN_BBoud vs Bag_CART_BBoud	0,04	0,04	0,04	0,04	<0,01	0,04
KNN_BBoud vs Stack2_BBoud	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bag_CART_BBoud vs Stack2_BBoud	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,09

**Tabla 9:** Resultados de los test de Friedman y Nemenyi para cada indicador de desempeño y tiempos de entrenamiento y validación cuando se compara de a pares los clasificadores con mejor rendimiento que han resultado de la selección de características: CHAID50, KNN\_BBoud, Bag\_CART\_BBoud y Stack2\_BBoud. Valores en negrita indican significancia estadística para  $\alpha=0,05$ .

Se observa en la figura 5 que Stack2\_BBoud tiene la mejor exactitud al compararlo con el resto de los clasificadores de este grupo con poca dispersión de datos y un valor medio de ACC de  $0,950\pm 0,002$ , presentando una diferencia estadísticamente muy significativa ( $p<0,01$ ) o significativa con CHAID50, KNN\_BBoud y Bag\_CART\_BBoud, tanto para ACC como para el resto de los indicadores de desempeño ESP, SEN y DOR. El segundo clasificador con mejor desempeño promedio es Bag\_CART\_BBoud con un valor promedio de ACC de  $0,920\pm 0,004$  presentando diferencias estadísticamente significativas con KNN\_BBoud ( $p=0,04$ ) y muy significativas con CHAID50 ( $p<0,01$ ). Siguiendo en el orden de desempeño continúan KNN\_BBoud con un valor promedio de ACC de  $0,780\pm 0,010$  y por último CHAID50 con

0,734±0,010, presentando entre ellos tanto para ACC como para el resto de los indicadores de desempeño diferencias significativas ( $p=0,04$ ). Por lo tanto, Stack2\_BBound tienen un desempeño superior al compararlo estadísticamente con los otros clasificadores de este grupo.

Analizando al desempeño en general es claro que el incremento de la complejidad de los clasificadores analizados va logrando mejores índices de desempeño. Por ejemplo, si se considera ACC se inicia con un promedio de exactitud del 73% utilizando CHAID50 hasta llegar al 95% de Stack2\_BBound, representando un incremento porcentual del 30%. Al incrementar la complejidad algorítmica de los clasificadores también crecen sus tiempos de entrenamiento y validación. Para los clasificadores analizados, el proceso de clasificación de los datos de validación que demandó menos tiempos fue CHAID50 con  $0,0008\pm 0,0001$  s, continuando en orden creciente KNN\_BBound con  $0,012\pm 0,001$  s, Bag\_CART\_BBound con  $0,623\pm 0,138$  s y el de mejor desempeño con el mayor tiempo de validación de  $1,047\pm 0,280$  s. Todos estos tiempos son admisibles para los objetivos del presente proyecto según se definió en la sección “Tiempos de entrenamiento y validación”.

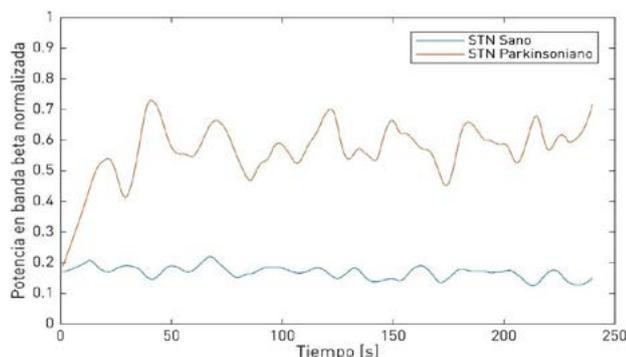


**Figura 5:** Diagrama de cajas para la exactitud promedio (ACC) de CHAID50, KNN\_BBound, Bag\_CART\_BBound y Stack2\_BBound.

### Resultados del acondicionamiento de señales de realimentación del sistema de control (biomarcadores)

#### Acondicionamiento de registros LFP

Se calculó la potencia en la banda beta de los registros eléctricos neuronales de roedores hemiparkinsonianos según lo detallado en la sección “Adquisición y procesamiento de los biomarcadores”. Se representa en la figura 6 el procesamiento para un caso donde se observa que la potencia en la banda beta del hemisferio parkinsoniano es mayor respecto a la potencia en la banda beta del hemisferio sano en el mismo roedor de prueba.



**Figura 6:** Potencia normalizada de banda beta, obtenida de registros de LFP de una rata hemiparkinsoniana.

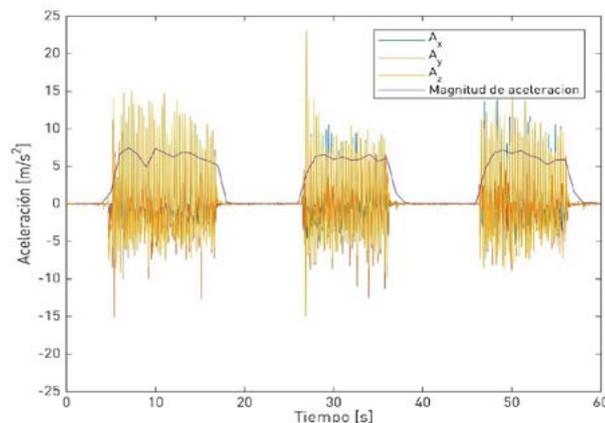
Como resultado de acondicionar las señales de LFP, se obtuvieron las potencias en banda beta promedio de los hemisferios sanos y parkinsonianos de las ratas. Esto permitió establecer los parámetros de diseño para las funciones de membresía de una de las variables de entrada al módulo de control.

### Acondicionamiento de registros inerciales

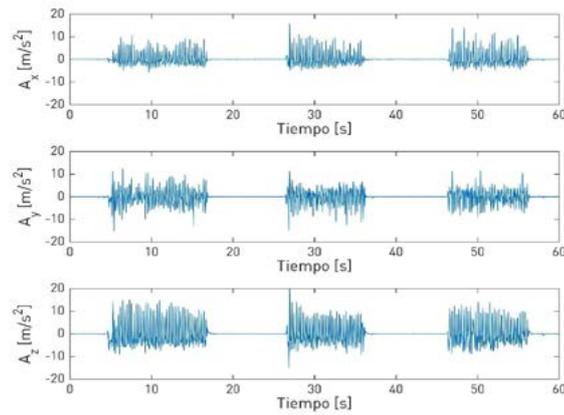
Luego de implementar las rutinas de adquisición a diferentes niveles de temblor, se aplicaron los pasos planteados en la sección “Adquisición y procesamiento de los biomarcadores” y se obtuvo la magnitud de la aceleración por cada segundo de registro. Posteriormente, se normalizan los registros para un mismo sujeto, lo que permite establecer los niveles de temblor en las funciones de membresía en una de las variables de entrada al módulo de control. Estos registros se presentan en la figura 7 donde se puede observar las aceleraciones en los tres ejes y la magnitud resultante.

Si bien la magnitud de la aceleración indica una información integrada de los tres ejes, analizando el comportamiento de las aceleraciones en cada uno, se pudo observar que el mayor aporte en aceleración se registró en el eje  $y$  y en menor medida en el eje  $x$ . La componente que menos aporta a la magnitud de aceleración es la registrada en el eje  $z$ , como se puede observar en la figura 8. Esto se puede atribuir a la posición en la que se tomaron los registros en los sujetos, ya que se encontraban sentados y con el antebrazo paralelo al suelo. En esta posición el sensor inercial del reloj se vería afectado principalmente en los ejes  $x$  y  $y$ .

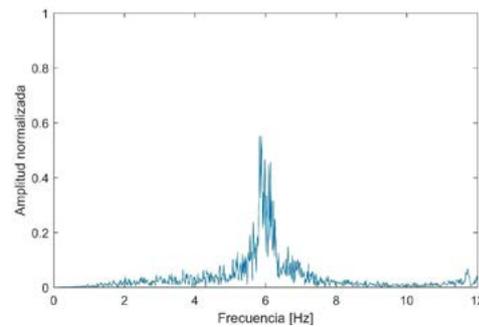
Se analizó la respuesta en frecuencia con la que se produjeron los movimientos simulando el temblor parkinsoniano, verificando que se encuentra dentro de los rangos clasificados como temblor en reposo comprendido entre 3,5 y 7,5 Hz [33], [34]. Los registros obtenidos y procesados, presentaron un pico de mayor energía entre los 3,5 y 6 Hz, coincidiendo con lo reportado en la bibliografía. En el ejemplo de la figura 9 se puede observar un caso registrado con pico de mayor energía en 6 Hz.



**Figura 7:** Magnitud de la aceleración y sus componentes en los tres ejes cartesianos.



**Figura 8:** Aceleraciones registradas en los tres ejes cartesianos.



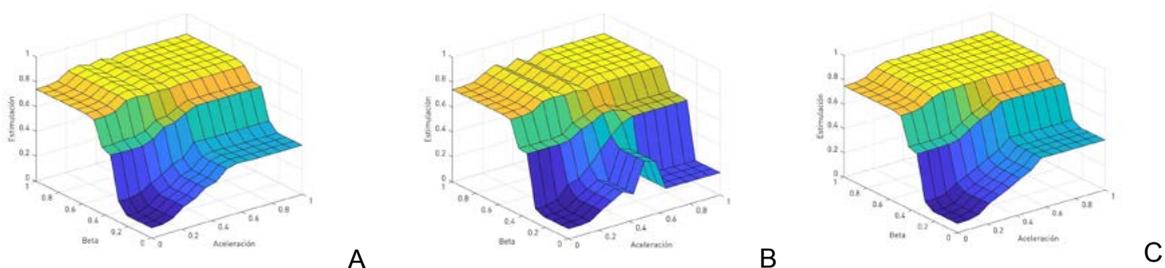
**Figura 9:** Espectro de frecuencia calculado para un registro inercial de persona sana simulando temblor Parkinsoniano.

## Superficies de control de los modelos de inferencia difusa

### Modelo Mamdani-Centroide

En la figura 10-A se representa la superficie de control calculada para el modelo de inferencia tipo Mamdani con método de centroide para defuzzificación. Se puede observar que la curva tiende a tomar valores más elevados de estimulación conforme aumenta la magnitud de aceleración y potencia de beta. En la figura 10-A, se puede observar una llanura cuando los valores de potencia de banda beta superan el valor normalizado de 0,6, esto se atribuye a que a partir de ese valor las funciones de membresía para potencia de banda beta definen a la entrada con pertenencia unitaria a la función de membresía "alta" y, por lo tanto, según las reglas establecidas, requiere de una estimulación elevada. En cuanto a la magnitud de aceleración, podemos observar que luego de superar el valor normalizado 0,7 y con una potencia baja en banda beta, la estimulación obtenida es media. Esto se atribuye principalmente a la definición y estructura de la base de reglas de los controladores difusos.

La superficie no alcanza el máximo o mínimo de estimulación y esto se debe a la superposición de funciones de membresía de salida, y al método de defuzzificación utilizado, dado que si existe una pertenencia de alguna de las reglas a más de una función de membresía de salida, en el proceso de defuzzificación la salida se verá afectada según el grado de pertenencia a cada una de dichas funciones de membresía.



**Figura 10:** Superficie de control calculada para la entrada magnitud de aceleración y potencia en banda beta, en los modelos de inferencia difusa A) Mamdani-Centroide, B) Mamdani-Bisectriz y C) Sugeno

### Modelo Mamdani-Bisectriz

En la figura 10-B se representa la superficie de control calculada para el modelo de inferencia tipo *Mamdani* con método de la bisectriz para defuzzificación. Se puede observar que la curva presenta valores más elevados de estimulación conforme aumenta la magnitud de aceleración y potencia de beta. Las transiciones son suaves ante las variaciones de las variables de entrada de acuerdo a lo que se espera como óptimo de la superficie de control, excepto para los valores de magnitud de aceleración comprendidos entre 0,4 y 0,6 y beta entre 0,2 y 0,4 la superficie resultante presenta cambios abruptos. Este comportamiento podemos atribuirlo al método de defuzzificación utilizado dado que da como resultado un valor que corresponde a la línea vertical que divide la región del conjunto en dos subconjuntos de igual área. Dicho conjunto resultante está formado por el aporte de varias reglas de diferentes funciones de membresía y puede diferir del resultado que se obtiene aplicando el método del centroide.

De igual manera que en el caso anterior, como se puede ver en la figura, la llanura presentada para valores de potencia de banda beta mayores a 0,6 puede atribuirse a que a partir de ese valor las funciones de membresía para potencia de banda beta definen a la entrada con pertenencia unitaria a la función de membresía "alta" y, por lo tanto, según las reglas establecidas, requiere de una estimulación elevada.

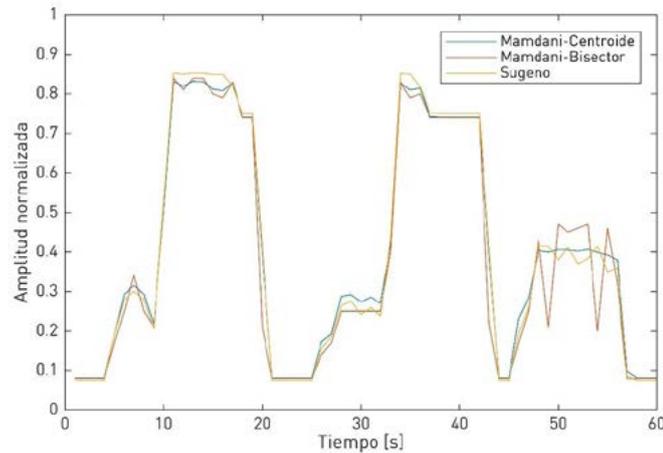
### Modelo Sugeno

En la figura 10-C se representa la superficie de control obtenida para el modelo diseñado de inferencia tipo *Sugeno*, en la cual se puede ver que la curva presenta transiciones más suaves que las superficies de los modelos anteriores. De igual manera, su comportamiento indica que tiende a tomar valores más elevados de estimulación conforme aumenta la magnitud de aceleración y potencia de beta. Se observa que el porcentaje de amplitud de estimulación alcanza valores mayores a los modelos de inferencia difusa tipo *Mamdani*. Dicha diferencia puede atribuirse al método de promedios ponderados que se utiliza para la defuzzificación, el cual realiza un promedio del aporte de cada salida constante del sistema.

### Análisis de la variación de las amplitudes de estimulación en los modelos de inferencia difusa

Cada uno de los 10 trial propuestos se aplicaron como entrada a los modelos de control diseñados para obtener las variaciones de amplitud de estimulación como salida de los mismos. A modo de ejemplo se presenta en la figura 11 la salida para el trial 6. En todos los modelos se observa que la respuesta es coherente según el comportamiento de las entradas, anticipándose a los cambios de magnitud de aceleración y potencia en banda beta y de acuerdo a las superficies de control obtenidas. En el modelo *Mamdani-Bisectriz* se observa que en tramo entre los 45 a 60 segundos, el modelo responde bruscamente ante una variación pequeña en la señal de magnitud de aceleración. Estos cambios no favorecen la respuesta clínica del paciente ya que pueden inducir parestesia, es decir, una sensación de cosquilleo

superficial y generalmente no doloroso [32], [35]. La variabilidad observada en la respuesta del modelo puede atribuirse al comportamiento que adopta la superficie de control según el análisis realizado en la sección anterior. Este comportamiento del modelo de control, tanto en su respuesta ante las entradas como la variabilidad, se observó para todos los trials propuestos.



**Figura 11:** Curvas de respuesta de los diferentes modelos de inferencia difusa.

### Energía total entregada por el estimulador (TEED)

Para evaluar el desempeño de los algoritmos y cuantificar la energía que entrega el estimulador (IPG) se calculó la TEED, aplicando la metodología descrita en la sección titulada “Análisis de los modelos de control”. En la tabla 10, se presenta la TEED calculada de cada *trial* para cada modelo de inferencia difusa propuesto.

La TEED promedio para el modelo de *Mamdani-Centroide* fue de  $138,90 \pm 57,22 \mu\text{W}$ , para *Mamdani-Bisectriz* de  $136,80 \pm 59,07\text{E-}06 \mu\text{W}$  y para el modelo *Sugeno* de  $142,41 \pm 59,99 \mu\text{W}$ . En cuanto a la TEED en DBS a lazo abierto, con parámetros de estimulación constante definidos en la sección “Análisis de los modelos de control”, se obtuvo un valor promedio de  $416 \mu\text{W}$  significativamente mayor a los valores obtenidos en los modelos de DBS propuestos a lazo cerrado. El ahorro de energía promedio, calculado en base a los resultados de la TEED de todos los modelos propuestos, fue del 66% al compararlo con el valor promedio del DBS a lazo abierto.

### Análisis cuantitativo de la densidad de carga (Q) recibida en STN

Se evaluó la densidad de carga ( $Q$ ) teórica recibida por el STN, utilizando para el cálculo las fórmulas detalladas en la sección de metodología titulada “Análisis de los modelos de control”. En la tabla 11, se presenta la  $Q$  de cada *trial* para los modelos de inferencia difusa diseñados. La  $Q$  promedio para el caso del modelo de *Mamdani-Centroide* fue de  $7,56 \pm 1,57 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ , en el modelo de *Mamdani-Bisectriz* de  $7,49 \pm 1,62 \mu\text{C}/\text{cm}^2$  y en el modelo de *Sugeno* de  $7,65 \pm 1,63 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ .

Los resultados obtenidos indican que la  $Q$  para los modelos de inferencia difusa propuestos no superaron el límite de densidad de carga peligrosa de  $30 \mu\text{C}/\text{cm}^2$  en ninguno de los *trials* propuestos. En todos los casos la  $Q$  promedio a lazo cerrado fue menor (aproximadamente en un 50%) que en la terapia DBS a lazo abierto con parámetros de estimulación constantes.

Trial	TEED [W] de DBS a lazo cerrado			TEED [W] de DBS a lazo abierto
	Mamdani - Centroide	Mamdani - Bisector	Sugeno	
1	97,22E-06	94,16E-06	98,56E-06	416,00E-06
2	197,73E-06	199,07E-06	204,29E-06	
3	234,69E-06	236,59E-06	242,83E-06	
4	133,11E-06	125,85E-06	137,05E-06	
5	113,38E-06	110,54E-06	115,23E-06	
6	99,63E-06	96,26E-06	101,89E-06	
7	82,57E-06	74,57E-06	84,61E-06	
8	69,61E-06	71,52E-06	68,48E-06	
9	207,20E-06	206,85E-06	213,98E-06	
10	153,88E-06	152,63E-06	157,17E-06	

**Tabla 10:** Valores de TEED calculados por trial para los diferentes modelos de inferencia difusa y para DBS a lazo abierto con estimulación constante.

### Análisis estadístico comparativo de los modelos de inferencia difusa

Se aplicó el test de Friedman para los valores de TEED y  $Q$  reportados en las tablas 10 y 11 obteniendo para cada caso diferencias estadísticamente significativas globales ( $\chi^2$ ), por lo que se aplicó el test post-hoc de Nemenyi (tabla 12) dado que los datos no seguían una distribución normal. El análisis estadístico indica que existe diferencia significativa para TEED y  $Q$  solo entre el modelo tipo Mamdani-Bisectriz y el modelo tipo Sugeno.

El rechazo de la hipótesis nula para la comparación estadística de Mamdani-Centroide y Sugeno es débil ( $p=0,06526$ ) en cambio los modelos Mamdani-Centroide y Mamdani-Bisectriz claramente no presentaron diferencias estadísticamente significativas para TEED y  $Q$  ( $p=0,64383$ ), por lo que podrían ser opciones de estrategias de control para un sistema DBS a lazo cerrado.

Trial	[C/cm] de DBS a lazo cerrado [W]			[C/cm] de DBS a lazo abierto
	Mamdani - Centroide	Mamdani - Bisector	Sugeno	
1	6,45E-06	6,34E-06	6,49E-06	15,00E-06
2	9,19E-06	9,22E-06	9,34E-06	
3	10,01E-06	10,06E-06	10,19E-06	
4	7,54E-06	7,33E-06	7,65E-06	
5	6,96E-06	6,87E-06	7,02E-06	
6	6,53E-06	6,41E-06	6,60E-06	
7	5,94E-06	5,65E-06	6,01E-06	
8	5,45E-06	5,53E-06	5,41E-06	
9	9,41E-06	9,40E-06	9,56E-06	
10	8,11E-06	8,08E-06	8,20E-06	

**Tabla 11:** Valores de la  $Q$  calculados por trial para los diferentes modelos de inferencia difusa y para DBS a lazo abierto con parámetros de estimulación constante.

<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>	<b>para TEED</b>	<b>para Q</b>
<i>Mamdani-Centroide</i>	<i>Mamdani-Bisectriz</i>	0,64383	0,64383
<i>Mamdani-Centroide</i>	<i>Sugeno</i>	0,06526	0,06526
<i>Mamdani-Bisectriz</i>	<i>Sugeno</i>	0,00497	0,00497

**Tabla 12:** Comparación estadística de a pares de modelos de control para TEED y Q como resultado del test post-hoc de Nemenyi.

La diferencia muy significativa ( $p=0,00497$ ) encontrada entre el modelo tipo *Mamdani-Bisectriz* y el modelo tipo *Sugeno*, puede atribuirse a dos factores: por un lado, luego de analizar las superficies de control de los modelos propuestos, se observó que la curva que rige el comportamiento del modelo tipo *Sugeno* adopta mayores niveles de amplitud de estimulación. Consecuentemente, la energía que entrega el estimulador es menor en el caso del modelo tipo *Mamdani-Bisectriz* respecto al modelo tipo *Sugeno*. Por el otro, la variabilidad presentada en las respuestas del modelo tipo *Mamdani-Bisectriz* podría ser otra causante de esta diferencia significativa.

## DISCUSIONES y CONCLUSIONES

### Clasificadores individuales

De los clasificadores individuales analizados se observa que KNN presentó mayor desempeño promedio con valores porcentuales de exactitud del 75,1%, especificidad 78,6%, sensibilidad 70% y valor promedio de DOR de 8,713. KNN tuvo menor capacidad para clasificar como STN los registros etiquetados STN en la base de datos, dada la menor sensibilidad al compararla con la especificidad. Este clasificador presentó el menor tiempo de entrenamiento promedio  $0,031\pm 0,006$  s y un tiempo de validación muy aceptable de  $0,196\pm 0,018$  s. En general se observa que el algoritmo KNN es mucho más veloz para entrenar que para clasificar nuevos datos.

*Branch and bound* permitió seleccionar las características 2kur, 3CL, 5PK, 8ZC, 12SC y 15SCR que incrementaron el rendimiento de KNN logrando índices de desempeño porcentuales de ACC del 78%, ESP 82%, SEN 72% y DOR con un valor de 11,82. Para el caso de DOR que representa la capacidad de discriminación de clases el incremento fue de aproximadamente un 21%. Si bien las características que maximizaron su rendimiento corresponden a una mezcla de las que describen la actividad de base (2kur, 3CL, 5PK, 8ZC) y las vinculadas a las espigas (12SC y 15SCR) es claro que la proporción de las primeras es superior e indicaría que tienen mayor capacidad para discriminar las clases con el algoritmo KNN. La versión KNN\_BBbound presentó tiempos de entrenamiento y validación menores que KNN.

Art Chaovalitwongse y col. [2] trabajaron con 13 características temporales (6 vinculadas a la actividad de fondo e independientes de las espigas y 7 dependientes de las espigas) y señales MER provenientes de 17 pacientes. Reportaron para KNN dos versiones: una con  $K=3$  que arrojó una exactitud promedio de 82,25%, una sensibilidad promedio para la clase STN de 78,82% y especificidad del 81,96%; y otra con  $K=9$  con una exactitud promedio de 79,22%, una sensibilidad promedio para la clase STN de 77,94% y especificidad de 82,81%. En ambos casos los resultados obtenidos están en el orden de los obtenidos en el presente proyecto pero son superiores. En [2] se optimizó  $K$  variando el valor de 1 a 9 siempre con distancia Euclidiana y se realizó la validación cruzada de los clasificadores con la misma metodología que en el proyecto ("*leave one patient out*"). En el trabajo no se realiza un estudio estadístico para comparar ambos desempeños y analizar si los resultados obtenidos pudieran haber sido obtenidos por azar, tampoco se informan tiempos de entrenamiento y validación.

En la publicación de Rajpurohit y col. [3] también se reportó el desempeño del algoritmo KNN entrenando el clasificador con 13 características temporales (6 vinculadas a la actividad de fondo e independientes

de las espigas y 7 dependientes de las espigas) con datos provenientes de 26 pacientes. En [3] se optimizó K variando el valor de 1 a 10 siempre con distancia Euclidiana. Cuando se utilizaron las 13 características estandarizadas con los valores de todos los pacientes KNN presentó un error promedio de 0,2 (por lo que se asume que la exactitud fue del 80%) similar pero superior al obtenido en el presente proyecto. En el trabajo también se reportó la selección de características por 2 métodos de envoltura: *backward* seleccionando 7 características y *forward* seleccionando 6 características en ambos casos 5 de ellas vinculadas a la actividad de fondo. El error promedio de clasificación en ambos casos disminuye a 0,1. Esta reducción produce un incremento de la exactitud del 12,5% superior a la obtenida que representó el 4% de ACC con el subconjunto de características seleccionadas por *branch and bound*. En [3] se realiza un estudio estadístico comparativo y utiliza la validación de los clasificadores de la misma forma que en el proyecto (validación cruzada "leave one patient out") sin informar los tiempos de entrenamiento y validación.

En el presente proyecto KNN se utilizó con un valor de  $K=11$  y distancias tipo *Cityblock* resultantes de la optimización Bayesiana, ensayando una combinación de rangos mucho más amplio de K que los trabajos antes reportados (de 1 a 14049) junto con distintas medidas de distancia, lo que permitió elegir los valores óptimos que minimizan el error de clasificación con la base de datos utilizada. Definir un valor óptimo de K es importante ya que dicho parámetro regula la relación entre el sesgo y la varianza del algoritmo de clasificación.

Se observa que con KNN en [2] la mejor ACC es de 81,96%, en [36] del 86,13%, en [3] se logró una ACC del 90,00% y en esta investigación la mejor ACC fue del 78,00%. Bajo las condiciones experimentales del presente proyecto se analizaron muchas configuraciones posibles y óptimas para KNN junto con diversos métodos de selección de características pero no fue posible superar una ACC promedio del 78,00%.

Los trabajos reportados utilizaron otras bases por lo que los resultados del proyecto de investigación no se pueden comparar en forma directa y sirven a manera referencial. Asimismo la cantidad de pacientes con la que se entrenó y validó a los clasificadores en cada trabajo es otra variable importante en la diferencia de resultados que se obtienen. Se concluye que los clasificadores individuales estudiados con mejores desempeños (KNN y CHAID) tuvieron un rendimiento aceptable pero no superior al reportado en otros trabajos.

### **Clasificadores combinados**

La combinación de clasificadores individuales que varíen su estructura ante pequeños cambios de los datos de entrenamiento (inestables) y que no se encuentren altamente correlacionados, producen al combinarse, una disminución del sesgo y la varianza del error total en los resultados de la clasificación combinada.

De los clasificadores combinados las estrategias de *bagging* con Bag\_CHAID y *stacking* con Stack2 presentaron los mejores desempeños. Bag\_CHAID obtuvo los siguientes indicadores porcentuales promedio: ACC del 92,3%, especificidad 93,5%, sensibilidad 90,6% y valor promedio de DOR de 140,34. Este clasificador presentó un tiempo de entrenamiento promedio  $32,50 \pm 1,13$  s y un tiempo de validación de  $0,601 \pm 0,030$  s. *Branch and bound* permitió seleccionar 6 características 2kur, 3CL, 5PK, 8ZC, 12SC y 15SCR que mantuvieron el rendimiento (desempeño y tiempos) de Bag\_CHAID.

Stack2 obtuvo los siguientes indicadores porcentuales promedio: ACC del 94,6%, especificidad 95,6%, sensibilidad 93,5% y valor promedio de DOR de 297,91. Presentó un tiempo de entrenamiento promedio de  $52,480 \pm 2,770$  s y un tiempo de validación de  $1,213 \pm 0,023$  s. *Branch and bound* permitió seleccionar 6 características 2kur, 3CL, 5PK, 8ZC, 12SC y 15SCR que mejoraron el rendimiento de Stack2 en lo que se denominó Stack2\_BBound, pasando ACC al 95%, ESP al 96%, SEN al 94% y el valor promedio de DOR a 383,8. Este clasificador tuvo el mejor desempeño de todos los analizados en el presente proyecto.

Las características seleccionadas por el algoritmo *branch and bound* tanto para Bag\_CHAID como para Stack2 se corresponden a una mezcla aquellas que describen la actividad de base (2kur, 3CL, 5PK,

8ZC) y las vinculadas a las espigas (12SC y 15SCR), con mayor proporción de las primeras, indicando que ambos clasificadores son más sensibles a las características vinculadas a la actividad de fondo.

No se han reportado publicaciones que utilicen clasificadores supervisados combinados para detectar la zona STN entrenados con características temporales de las señales MER, por lo que a manera referencial se analizan los desempeños de Stack2\_BBound con los mejores resultados reportados con otras estrategias para la misma aplicación.

El trabajo de Art Chaovaitwongse y col. [2], el cual ya se ha caracterizado y sintetizado en los párrafos precedentes, obtuvo con árboles de decisión binarios entrenado con 13 características temporales y criterio de división de ganancia de información una exactitud promedio de 89,61%, una sensibilidad promedio para la clase STN de 91,47% y especificidad de 89,88% en todos los casos inferior a la lograda con Bag\_CHAID\_BBound y Stack2\_BBound del presente proyecto. En [2] se evalúan asimismo KNN y Naive Bayes.

Rajpurohit y col. [3], también ya antes detallado, reporta el menor error de clasificación de 0,1056 (exactitud de 89,4%) con KNN cuando se selecciona un subconjunto de 7 características fuertemente relacionadas con la actividad de fondo. En este trabajo también se evalúan regresión logística, Naive Bayes Gaussiano y máquinas de soporte vectorial (SVM). También este trabajo logra menor exactitud promedio que Bag\_CHAID\_BBound y Stack2\_BBound.

En Cagnan y col. [1] proponen un método de clasificación propio con una estructura similar a un árbol de decisión binario, trabajan con 2 características temporales (una relacionada a la actividad de fondo y otra a la cantidad de espigas) y 2 frecuenciales vinculadas a la potencia en el rango de frecuencias beta y gamma, con el objetivo de detectar la entrada y salida del electrodo en STN. Los datos provienen del registro MER de 48 pacientes procesados sin preselección de datos y tratando de representar lo que ocurría en el quirófano. Logran un acuerdo porcentual promedio con las clasificaciones que realizan los neurofisiólogos del 87-88. La validación se realiza separando al azar trayectorias completas, lo cual puede arrojar un porcentaje sobredimensionado de aciertos ya que no se asegura que el clasificador pueda haber estado entrenado con algunas otras trayectorias del mismo paciente. Realizaron un estudio estadístico comparativo y no reportaron tiempos de entrenamiento y validación. También en este caso los resultados de desempeño obtenidos con Bag\_CHAID\_BBound y Stack2\_BBound del presente proyecto de investigación, ambos entrenados con 6 características temporales, son superiores a los reportados en [1].

Stack2\_BBound como meta clasificador está conformado a nivel 0 por KNN\_BBound y Bag\_CHAID\_BBound además de con árboles CHAID sin podar, por lo que la acción conjunta de estos algoritmos con el *Random forest* entrenado con las características seleccionadas por *branch and bound* como nivel 1 le otorgan robustez y un incremento sustancial y funcional para la clasificación de los registros MER.

### **DBS a lazo cerrado**

Se logró procesar exitosamente los registros eléctricos neuronales con EP y calcular la potencia en la banda beta, tanto en hemisferio sano como parkinsoniano. De esta manera, se caracterizó uno de los biomarcadores a utilizar en los modelos de inferencia difusa. Los resultados obtenidos coinciden con lo reportado por otros autores que han realizado estudios sobre roedores con EP inducido. En los mismos se informa que existe una marcada actividad en la banda frecuencial beta respecto a un roedor normal. Una rata sana en reposo, mantiene una actividad en banda beta normal, principalmente en beta baja comprendida entre los 13 y 25 Hz, la cual se suprime o disminuye cuando realiza un movimiento. En el caso de una rata con EP, la potencia elevada en esta banda no disminuye lo suficiente y conduce a la imposibilidad de realizar un movimiento [37], [38]. Según un estudio realizado en 2005, la potencia en banda beta de un roedor con EP es entre 136 y 200% más elevada en comparación con un roedor de control [39].

Por otro lado, fue posible simular, adquirir y procesar registros inerciales mediante un software diseñado para tal fin implementado en un reloj inteligente. Se logró caracterizar la señal de temblor y su implementación como biomarcador en el sistema de control. Algunos autores han desarrollado sistemas

de control para DBS a lazo cerrado utilizando registros inerciales: en [40] se utilizó un reloj inteligente con sistema Android para detectar episodios de temblor y de esta manera encender la estimulación. Los resultados indicaron una disminución en la amplitud de estimulación y una reducción en la energía utilizada por el estimulador de 84,5% respecto a la DBS a lazo abierto; en otro caso, se utilizó un reloj inteligente LG G-watch para la detección de temblor y de esta manera, variar la amplitud de estimulación. Los resultados indicaron una disminución de la amplitud de estimulación del 76,35% ( $p=0,002$ ) y se redujo en un 51,5% ( $p=0,002$ ) el tiempo en el cual el estimulador se encuentra encendido.

Los 3 modelos de inferencia difusa estudiados en base al análisis de la respuesta a los 10 *trials* con los que fueron ensayados presentaron similitudes morfológicas de variación del voltaje de estimulación, que se correlacionan con el estado de los biomarcadores. Se logró modelar los sistemas para obtener un comportamiento adecuado y robusto debido a tres factores principales: las funciones de membresía diseñadas para cada biomarcador; la base de conocimiento conformada por 88 reglas que relacionan combinaciones de estados de biomarcadores con la salida del estimulador; y los métodos implementados para la defuzzificación.

El ahorro de energía promedio, calculado en base a los resultados promedio de la TEED de todos los modelos propuestos, fue del 66% al compararlo con el valor promedio del DBS a lazo abierto. Si consideramos que aproximadamente un 10% de la energía se utilizaría en el módulo de sensado y procesamiento de señales [31], el ahorro de energía promedio sería de un 56%.

De los resultados reportados en otros trabajos de DBS a lazo cerrado se puede informar que en [41] se realizó una experiencia en 8 pacientes que recibieron terapia DBS a lazo cerrado en STN: se reportó que la TEED a lazo cerrado,  $132 \pm 21 \mu\text{W}$  la cual fue significativamente menor a diferencia de DBS a lazo abierto,  $270 \pm 37 \mu\text{W}$  ( $p<0,0001$ ). Se debe señalar que la diferencia en la TEED de DBS a lazo abierto entre la calculada en el presente proyecto y la reportada en el trabajo de [41], se debe a los valores de amplitud de estimulación utilizado en dicha la experiencia, en promedio 2,1 V.

Posteriormente, en el año 2015, los mismos autores realizaron otra experiencia en 4 pacientes con EP y sus resultados indicaron que la TEED de DBS a lazo cerrado fue de  $223 \pm 31 \mu\text{W}$ , y la TEED de DBS a lazo abierto calculada con la misma amplitud fue de  $491 \pm 44 \mu\text{W}$ , es decir una disminución 54,58% [42]. Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente proyecto con los métodos de inferencia difusa propuestos. Por otro lado, en [43] se reportó un estudio realizado en 10 pacientes con EP que recibieron terapia DBS a lazo cerrado. Se informa una disminución del  $73,6 \pm 22,9\%$  de energía. Para el caso de DBS a lazo cerrado, la TEED fue de  $44,6 \pm 47,9 \mu\text{W}$ , significativamente menor a la TEED de DBS a lazo abierto de  $158,7 \pm 69,7 \mu\text{W}$  ( $p<0,0005$ ) Los valores de TEED obtenidos en la experiencia difieren de la calculada en el proyecto debido a la amplitud de estimulación utilizada para el cálculo de la misma.

Es importante señalar que no es posible realizar una comparación directa de los sistemas de DBS a lazo cerrado estudiados previamente con los modelos de inferencia difusa propuestos, principalmente porque el método de control es diferente. En los trabajos mencionados el sistema DBS a lazo cerrado actúa por superación de umbral como método de control para activar o modificar la estimulación, lo cual difiere del método abordado en el presente proyecto. Por otro lado, no se utilizaron las mismas variables para realimentar el sistema y, además, las rutinas de evaluación no fueron las mismas. Otra consideración a tener en cuenta es que, si bien el cálculo de la TEED es un parámetro utilizado para evaluar el desempeño de algoritmos de DBS a lazo cerrado, no toma en cuenta algunos parámetros como el tiempo de registro de biomarcadores y su respuesta o la forma de onda del pulso de estimulación. En los trabajos reportados en el estado del arte [41]–[43] el biomarcador utilizado fue la potencia de la banda beta calculada a partir de registros de LFP y la estrategia de control consistió en un ajuste de la amplitud del estimulador DBS cuando el biomarcador superaba un umbral determinado.

En todos los modelos de inferencia difusa propuestos la promedio a lazo cerrado fue aproximadamente un 50% menor que en la terapia de DBS a lazo abierto con parámetros de estimulación constan-

tes. El análisis de la no es un parámetro reportado en otros trabajos del estado del arte de DBS a lazo cerrado. No obstante, es importante incluirlo en los estudios ya que una estimulación inadecuada puede conducir a daños a los tejidos neuronales. Principalmente, luego de las primeras semanas posteriores a la cirugía de implantación, ya que el edema causado, genera variaciones en la impedancia del tejido y consecuentemente en la densidad de carga aplicada al mismo [18].

Un sistema de DBS optimizado debería generar un beneficio clínico máximo a la menor TEED y , resultando en una mayor vida útil de la batería y disminuyendo las complicaciones relacionadas a la estimulación [44]. De los modelos obtenidos *Mamdani-Centroide* no presenta para TEED diferencias estadísticamente significativas con *Mamdani-Bisectriz*, tiene el menor máximo promedio y una respuesta con cambios paulatinos en la superficie de control para los trials ensayados. Por lo tanto, bajo las condiciones experimentales del presente trabajo, el modelo *Mamdani-Centroide* es la estrategia de control adecuada para implementar un sistema DBS a lazo cerrado.

## CONCLUSIONES FINALES

Con el desarrollo de las investigaciones realizadas en el presente proyecto se pudo obtener un modelo combinado de clasificación supervisada mediante la metodología *stacking* al que se ha denominado *Stack2\_BBoud*, cuyos indicadores de desempeño y tiempos de validación indican que puede ser utilizado, con excelente rendimiento, en un proceso de clasificación automática para detectar señales del STN a partir de procesar señales eléctricas cerebrales provenientes de micro electrodos de registros, durante cirugías para implantar un estimulador cerebral profundo en paciente con Parkinson.

Los resultados del proyecto de investigación contribuyen con un modelo novedoso (*Stack2\_BBoud*) que constituye un avance importante para obtener un sistema de clasificación automático que trabaje en el quirófano como herramienta de soporte a los neurofisiólogos y neurocirujanos al momento de definir la localización óptima del electrodo de estimulación de un sistema DBS en pacientes con Parkinson. Un sistema de éstas características permitirá reducir los tiempos de una cirugía de esta naturaleza además de brindar un resultado de clasificación objetivo.

En las propuestas de mejora de la tecnología actual de DBS se logró modelizar un sistema de control para un DBS a lazo cerrado utilizando lógica difusa como estrategia de control y las señales de LFP (de la cual se calculó la potencia en banda beta) e inerciales como información de realimentación. A diferencia de los trabajos estudiados en el estado del arte de DBS a lazo cerrado, los modelos propuestos presentan cuatro variables de entrada al sistema, combinando biomarcadores internos y externos. Específicamente el modelo *Mamdani* con método del centroide para defuzzificación resultó el propuesto como posible algoritmo para un DBS a lazo cerrado en base a los resultados obtenidos.

En virtud de las discusiones y conclusiones que se fueron desarrollando precedentemente como así también en base a los informes de avance oportunamente presentados, las publicaciones obtenidas junto con presentaciones en congresos, se considera que bajo las condiciones experimentales del presente proyecto de investigación se han cumplido los objetivos propuestos.

## REFERENCIAS

- [1] H. CAGNAN *et al.*, «Automatic subthalamic nucleus detection from microelectrode recordings based on noise level and neuronal activity», *J. Neural Eng.*, vol. 8, n.º 4, p. 046006, 2011.
- [2] W. CHAOVALITWONGSE, Y. Jeong, M. K. Jeong, S. Danish, y S. Wong, «Pattern Recognition Approaches for Identifying Subcortical Targets during Deep Brain Stimulation Surgery», *IEEE Intell. Syst.*, vol. 26, n.º 5, pp. 54-63, sep. 2011.

- [3] V. RAJPUROHIT, S. F. Danish, E. L. Hargreaves, y S. Wong, «Optimizing computational feature sets for subthalamic nucleus localization in DBS surgery with feature selection», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 126, n.º 5, pp. 975-982, may 2015.
- [4] F. VAN DER HEIJDEN, R. P. Duin, D. de Ridder, y D. M. J. Tax, *Classification, Parameter Estimation and State Estimation: An Engineering Approach Using MATLAB*, 1 edition. Chichester, West Sussex, Eng. ; Hoboken, NJ: Wiley, 2004.
- [5] C. M. BISHOP, *Pattern Recognition and Machine Learning*. New York: Springer, 2011.
- [6] W. L. MARTINEZ y A. R. Martinez, *Computational Statistics Handbook with MATLAB, Third Edition*, 3 edition. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2015.
- [7] W.-Y. LOH, «Classification and regression trees», *Wiley Interdiscip. Rev. Data Min. Knowl. Discov.*, vol. 1, n.º 1, pp. 14-23, ene. 2011.
- [8] O. MAIMON Y L. ROKACH, Eds., *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*, 2nd ed. 2010 edition. New York: Springer, 2010.
- [9] L. BREIMAN, «Bagging Predictors», *Mach. Learn.*, vol. 24, n.º 2, pp. 123-140, ago. 1996.
- [10] M. GALAR, A. Fernandez, E. Barrenechea, H. Bustince, y F. Herrera, «A Review on Ensembles for the Class Imbalance Problem: Bagging-, Boosting-, and Hybrid-Based Approaches», *IEEE Trans. Syst. Man Cybern. Part C Appl. Rev.*, vol. 42, n.º 4, pp. 463-484, jul. 2012.
- [11] S. DŽEROSKI Y B. ŽENKO, «Is Combining Classifiers with Stacking Better than Selecting the Best One?», *Mach. Learn.*, vol. 54, n.º 3, pp. 255-273, mar. 2004.
- [12] JILIANG TANG, Salem Alelyani, y Huan Liu, «Feature Selection for Classification: A Review», en *Data Classification*, 0 vols., Chapman and Hall/CRC, 2014, pp. 37-64.
- [13] J. CAI, J. Luo, S. Wang, y S. Yang, «Feature selection in machine learning: A new perspective», *Neurocomputing*.
- [14] M. ROBNIK-ŠIKONJA Y I. KONONENKO, «Theoretical and Empirical Analysis of ReliefF and RReliefF», *Mach. Learn.*, vol. 53, n.º 1-2, pp. 23-69, oct. 2003.
- [15] P. EUSEBI, «Diagnostic Accuracy Measures», *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 36, n.º 4, pp. 267-272, 2013.
- [16] J. DEMŠAR, «Statistical Comparisons of Classifiers over Multiple Data Sets», *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 7, n.º Jan, pp. 1-30, 2006.
- [17] M. K. HOSAIN, A. KOUZANI, y S. Tye, «Closed loop deep brain stimulation: an evolving technology», *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, vol. 37, n.º 4, pp. 619-634, dic. 2014.
- [18] A. WAGLE SHUKLA, P. Zeilman, H. Fernandez, J. A. Bajwa, y R. Mehanna, «DBS Programming: An Evolving Approach for Patients with Parkinson's Disease», *Park. Dis.*, vol. 2017, pp. 1-11, 2017.
- [19] M. ARLOTTI, M. Rosa, S. Marceglia, S. Barbieri, y A. Priori, «The adaptive deep brain stimulation challenge», *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 28, pp. 12-17, jul. 2016.
- [20] M. MALEKMOHAMMADI et al., «Kinematic Adaptive Deep Brain Stimulation for Resting Tremor in Parkinson's Disease: Letters: New Observations», *Mov. Disord.*, vol. 31, n.º 3, pp. 426-428, mar. 2016.
- [21] M. PARASTARFEIZABADI Y A. Z. Kouzani, «Advances in closed-loop deep brain stimulation devices», *J. NeuroEngineering Rehabil.*, vol. 14, n.º 1, dic. 2017.
- [22] A. PRIORI, G. Foffani, L. Rossi, y S. Marceglia, «Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations», *Exp. Neurol.*, vol. 245, pp. 77-86, jul. 2013.
- [23] A. EUSEBIO et al., «Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 82, n.º 5, pp. 569-573, may 2011.
- [24] J. A. Herron, M. C. Thompson, T. Brown, H. J. Chizeck, J. G. Ojemann, y A. L. Ko, «Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient», *J. Neurosurg.*, vol. 127, n.º 3, pp. 580-587, sep. 2017.
- [25] A. MOHAMMED, R. Bayford, y A. Demosthenous, «Toward adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease: a review», *Neurodegener. Dis. Manag.*, vol. 8, n.º 2, pp. 115-136, abr. 2018.

- [26] I. AVILA, L. C. Parr-Brownlie, E. Brazhnik, E. Castañeda, D. A. Bergstrom, y J. R. Walters, «Beta Frequency Synchronization in Basal Ganglia Output during Rest and Walk in a Hemiparkinsonian Rat», *Exp. Neurol.*, vol. 221, n.º 2, pp. 307-319, feb. 2010.
- [27] X. GENG *et al.*, «Comparison of oscillatory activity in subthalamic nucleus in Parkinson's disease and dystonia», *Neurobiol. Dis.*, vol. 98, pp. 100-107, feb. 2017.
- [28] M. C. HENRICH Y Á. TEPPER, «Diseño de un sistema de soporte para cirugías de implantación de electrodos en terapias DBS de pacientes con Enfermedad de Parkinson», p. 214, 2016.
- [29] MATLAB®, «Fuzzy Logic Toolbox User's Guide». 2018.
- [30] I. MARTINEZ TORRES, «Optimización y cuantificación de los parámetros de estimulación en la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson», p. 270, 2014.
- [31] T. ITAKURA, *Deep brain stimulation for neurological disorders: theoretical background and clinical application*. New York: Springer, 2015.
- [32] N. C. SWANN *et al.*, «Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing», *J. Neural Eng.*, vol. 15, n.º 4, p. 046006, ago. 2018.
- [33] T. HEIDA, E. Wentink, y E. Marani, «Power spectral density analysis of physiological, rest and action tremor in Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation», *J. NeuroEngineering Rehabil.*, vol. 10, n.º 1, p. 70, 2013.
- [34] H. J. LEE *et al.*, «Tremor frequency characteristics in Parkinson's disease under resting-state and stress-state conditions», *J. Neurol. Sci.*, vol. 362, pp. 272-277, mar. 2016.
- [35] C. W. Olanow, F. Stocchi, y A. E. Lang, Eds., *Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd., 2011.
- [36] L. Schiaffino *et al.*, «Feature selection for KNN classifier to improve accurate detection of subthalamic nucleus during deep brain stimulation surgery in Parkinson's patients», *Springer IFMBE*, vol. 60, pp. 441-444, 2017.
- [37] I. AVILA, L. C. Parr-Brownlie, E. Brazhnik, E. Castañeda, D. A. Bergstrom, y J. R. Walters, «Beta frequency synchronization in basal ganglia output during rest and walk in a hemiparkinsonian rat», *Exp. Neurol.*, vol. 221, n.º 2, pp. 307-319, feb. 2010.
- [38] N. MALLETT *et al.*, «Disrupted Dopamine Transmission and the Emergence of Exaggerated Beta Oscillations in Subthalamic Nucleus and Cerebral Cortex», *J. Neurosci.*, vol. 28, n.º 18, pp. 4795-4806, abr. 2008.
- [39] A. SHAROTT, P. J. Magill, D. Harnack, A. Kupsch, W. Meissner, y P. Brown, «Dopamine depletion increases the power and coherence of  $\beta$ -oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat», *Eur. J. Neurosci.*, vol. 21, n.º 5, pp. 1413-1422, mar. 2005.
- [40] J. A. HERRON, M. C. Thompson, T. Brown, H. J. Chizeck, J. G. Ojemann, y A. L. Ko, «Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient», *J. Neurosurg.*, vol. 127, n.º 3, pp. 580-587, sep. 2017.
- [41] S. LITTLE *et al.*, «Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease: Adaptive DBS in PD», *Ann. Neurol.*, vol. 74, n.º 3, pp. 449-457, sep. 2013.
- [42] S. LITTLE *et al.*, «Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 87, n.º 7, pp. 717-721, jul. 2016.
- [43] M. ROSA *et al.*, «Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients: DBS Controls Levodopa-Induced Side Effects», *Mov. Disord.*, vol. 32, n.º 4, pp. 628-629, abr. 2017.
- [44] A. M. KOSS, R. L. Alterman, M. Tagliati, y J. L. Shils, «Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems», *Ann. Neurol.*, vol. 58, n.º 1, pp. 168-168, jul. 2005.

## Indicadores de producción

- (1) **“STN area detection using K-NN classifiers for MER recordings in Parkinson patients during neurostimulator implant surgery”**. L. Schiaffino, A. Rosado Muñoz, J. Guerrero Martínez, J. Francés Villora, A. Gutiérrez, I. Martínez Torres y D. R. Kohan. Journal of Physics. Volumen 705(1). Año 2016. ISSN 1742-6588. Editorial OP Publishing Ltd. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/705/1/012050>.
- (2) **“Comparación de métodos de estimación espectral para señales neurales de microelectrodos obtenidas de pacientes con Parkinson”**. Tepper, Á., Henrich, M. C., Schiaffino, L., Rosado Muñoz, A., Guerrero Martínez, J., Gutiérrez, A., & Martínez Torrez, I. Cognitive Area Networks, Volumen 4(1), pp. 55-60. Año 2017. ISSN 2341-4243.
- (3) **“Feature selection for KNN classifier to improve accurate detection of subthalamic nucleus during deep brain stimulation surgery in Parkinson’s patients”**. Schiaffino, L., Muñoz, A. R., Villora, J. F., Battaller, M., Gutiérrez, A., Torres, I. M., Martínez, J. G. Springer IFMBE Proceedings. Volumen 60, pp. 441-444. Año 2017. ISSN 1680-0737. Editorial Springer. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-4086-3\\_111](https://doi.org/10.1007/978-981-10-4086-3_111).
- (4) **“Selection of the Optimal Algorithm for Real-Time Estimation of Beta Band Power during DBS Surgeries in Patients with Parkinson’s Disease”**. Tepper, Á., Henrich, M. C., Schiaffino, L., Rosado Muñoz, A., Guerrero Martínez, J., Gutiérrez, A. y Martínez Torrez, I. Computational Intelligence and Neuroscience. Volumen 1, pp.1-9. Año 2017. ISSN 1687-5265. EISSN 1687-5273. Editorial Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2017/1512504>
- (5) **“Simultaneous Humidity and Temperature Fuzzy Logic Control in Neonatal Incubators”**. S. A. I. Flores, H. J. Konno, A. M. Massafra, y L. Schiaffino. IEEE Conferences Series, 2018 Argentine Conference on Automatic Control (AADECA), pp. 1-6, dic 2018. <https://doi.org/10.23919/AADECA.2018.8577290>
- (6) **“Optimization of the KNN Supervised Classification Algorithm as a Support Tool for the Implantation of Deep Brain Stimulators in Patients with Parkinson’s Disease”**. G. M. Bellino, L. Schiaffino, M. Battisti, J. Guerrero, y A. Rosado-Muñoz, Entropy, vol. 21, n.o 4, p. 346, abr. 2019. ISSN 1099-4300. Editorial MDPI. <https://doi.org/10.3390/e21040346>.
- (7) **“Fuzzy Logic as a Control Strategy to Command a Deep Brain Stimulator in Patients with Parkinson Disease”**. G. M. Bellino, C. R. Ramirez, A. M. Massafra y L. Schiaffino, CLAIB 2019, IFMBE Proceedings 75, pp. 129-137, oct 2019. Online ISSN 1433-9277. Editorial Springer Nature Switzerland. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9_18)

En proceso de Evaluación:

- (8) **“Prediction of Hand Movement Speed and Force from Single-trial EEG with Convolutional Neural Networks”**. José Biurrun Manresa, Ramiro Gatti; Yanina Atum; Luciano Schiaffino y Mads Jochumsen. Applied Soft Computing. ISSN: 1568-4946. Editorial Elsevier. <https://www.journals.elsevier.com/applied-soft-computing>
- (9) **“High accuracy classification of microelectrode recordings acquired during DBS surgery for localization of the subthalamic nucleus in Parkinson patients”**. L. Schiaffino, A. Rosado Muñoz, J. Francés Villora, M. Bataller, A. Gutiérrez, I. Martínez Torres, V. Teruel and J. Guerrero Martínez. Biomedical Journal. ISSN 23202890. Editorial Elsevier BV. <https://www.journals.elsevier.com/biomedical-journal>

## ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS DE DIFUSIÓN CIENTÍFICA

Difusión científica mediante nota “Tratamiento del Parkinson con estimulación cerebral profunda (DBS)” publicada en UNER Noticias: <https://noticias.uner.edu.ar/entrevistas/7149/tratamiento-del-parkinsoncon-estimulacion-cerebral-profunda-dbs>

### **Premios y distinciones**

Premio al mejor trabajo de Estudiante de Doctorado otorgado por la Federación Internacional de Ingeniería en Medicina y Biología (IFMBE) por el trabajo “Feature selection for KNN classifier to improve accurate detection of subthalamic nucleus during deep brain stimulation surgery in Parkinson’s patients” presentado en el VII Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica (CLAIB 2016).

Selección del trabajo “Optimización del algoritmo de clasificación supervisada KNN como herramienta de soporte para la implantación de estimuladores cerebrales profundos en pacientes con Parkinson” dentro de los 10 mejores del Congreso de la Sociedad Española de Bioingeniería (CASEIB 2018). Premio de 1600 francos Suizos con destino específico a financiar la publicación del trabajo ampliado en la revista indexada Entropy (Q1-Q2).

### **PRESENTACIONES A CONGRESOS NACIONALES**

- (1) “Adquisición y Procesamiento de Señales Biomédicas”. E. Filomena. Simposio Argentino de Sistemas Embebidos (SASE 2017). Agosto 2017, Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- (2) “Control de humedad y temperatura en incubadoras neonatales mediante lógica difusa”. 26 Congreso Argentino de Control Automático (AADECA 2018). S. A. I. Flores, H. J. Konno, A. M. Massafra, y L. Schiaffino. Noviembre de 2018, Facultad de Ingeniería de la Universidad de Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- (3) “Aplicación del algoritmo de clasificación k vecinos más cercanos como herramienta de soporte en cirugías para la implantación de un estimulador cerebral profundo en pacientes con Parkinson”. Schiaffino L., Bellino G., Battisti M., Fernández M., Tornero Arnaudo W. J. y Gross E. M. Primeras Jornadas de Ciencia, Técnica y Arte La investigación en la UADER. Octubre de 2018, Universidad Autónoma de Entre Ríos, Paraná.
- (4) “Algoritmos de minería de datos para la localización del STN en cirugías para la implantación de electrodos cerebrales profundos en pacientes con Parkinson”. Battisti M; Fernandez M.; Bellino G. M.; Schiaffino L. II Jornadas Provinciales de la Facultad de Ciencias de la Vida y la Salud. Octubre de 2019, Universidad Autónoma de Entre Ríos, Paraná.
- (5) “Reconocimiento de la zona de implantación de electrodos de estimulación cerebral en pacientes con Parkinson a través de Random Forest”. Battisti, M., Quaglino, M., Vitelleschi, M., Schiaffino, L. XLVII Coloquio Argentino de Estadística. Octubre de 2019, Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina
- (6) “El rol de la enfermería en el tratamiento de Parkinson con neuro estimuladores implantados”. Luna, M. N., ROLDÁN A. E., Schiaffino L., Gross, E. M. XVI Jornadas Anuales de Enfermería. Octubre de 2019, Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina. EN EVALUACIÓN:
- (7) “Association Rules applied to the detection of the subthalamic nucleus for DBS surgery in patients with Parkinson’s disease”. Fernández M, Battisti M., Rosado Muñoz A. y Schiaffino L. XXII Congreso Argentino de Bioingeniería (SABI 2020). Que se realizará del 4 al 6 de marzo de 2020 en la Ciudad de Piriápolis, Uruguay.
- (8) “Adaptive neuro-fuzzy as a closed-loop model for deep brain stimulation in Parkinson’s disease”. Bellino G. y Schiaffino L. XXII Congreso Argentino de Bioingeniería (SABI 2020). Que se realizará del 4 al 6 de marzo de 2020 en la Ciudad de Piriápolis, Uruguay.

### **PRESENTACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES**

- (1) “Selección de características para lograr la detección precisa del núcleo subtalámico utilizando clasificadores KNN durante cirugías para implantar estimuladores cerebrales profundos en pacientes con Parkinson”. Schiaffino L., Muñoz, A. R., Villora, J. F., Bataller, M., Gutiérrez, A., Torres, I. M., Martínez,

- J. G. VII Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica (CLAIB 2016) realizado del 26 al 28 de octubre de 2016 en Bucaramanga, Colombia. (2) "Clasificación de registros de microelectrodo para localización de zonas de estimulación en pacientes de Parkinson". J. V Francés Villora, A Rosado Muñoz, M Bataller Mompeán, L Schiaffino, A Gutiérrez Martín, V Teruel Martí, I Martínez Torres, P Rubio, J Martínez Ricós, A Cervera Ferri, S Martínez Bellver, J Guerrero Martínez. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Bioingeniería realizado del 23 al 25 de noviembre de 2016 en Valencia, España.
- (3) "Comparación de métodos de estimación espectral para señales neurales de microelectrodos obtenidas de pacientes con Parkinson". Tepper, Á., Henrich, M. C., Schiaffino, L., Rosado Muñoz, A., Guerrero Martínez, J., Gutiérrez, A., & Martínez Torrez, I. 9 Simposio CEA de Bioingeniería realizado del 7 al 8 de julio de 2017 en el Instituto Guttmann, Barcelona, España. (4) "Optimización del algoritmo de clasificación supervisada KNN como herramienta de soporte para la implantación de estimuladores cerebrales profundos en pacientes con Parkinson". G. Bellino, M. Battisti, J. Guerrero, y A. Rosado. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Bioingeniería realizado del 21 al 23 de noviembre de 2018 en Ciudad Real, España

### CONVENIOS

2017- Convenio específico con la Universidad de Valencia para el desarrollo de pruebas experimentales con ratones en el laboratorio de Anatomía y Embriología Humana de la Fac. de Medicina

2018 - Fundación Centro de Neurociencias, Investigación y Tratamiento (CENIT). Con la firma del presente convenio se podrá durante el año 2019 obtener mayor cantidad de registros de cirugías de DBS en pacientes con Parkinson además de vincularnos con el mayor referente nacional en DBS para Parkinson y otras patologías, el Dr. Fabián C. Piedimonte

### CURSOS DICTADOS COMO CONSECUENCIA DE LA INVESTIGACIÓN REALIZADA

Título	Lugar	Año
Seminario Interno la estimulación cerebral profunda como solución tecnológica en la enfermedad de Parkinson a cargo de Luciano Schiaffino y Antonio Gutierrez	Facultad de Ingeniería, UNER	2017
Programación de aplicaciones sobre la EDU-CIAA en C sin Sistema Operativo a cargo de Eduardo Filomena	Facultad de Ingeniería, UBA	2017
Dictado del Curso de Posgrado Neuromodulación mediante estimulación eléctrica para el tratamiento de Parkinson, distonía, epilepsia y temblor central. A cargo de Luciano Schiaffino	Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.	2018
Seguridad en el Ámbito Hospitalario. A cargo de Alejandro Massafra.	Facultad de Ingeniería, UNER	2018
Clase abierta sobre neuromodulación con estimulación eléctrica a cargo de Azul Quiroga (Empresa Medtronic) y Luciano Schiaffino	Facultad de Ingeniería, UNER	2019

## TÍTULO DE POSGRADO OBTENIDO

Título de Posgrado	Fecha de Obtención	
Doctor en Ingeniería Electrónica obtenido por Luciano Schiaffino	13/07/2018	
<b>Especialista en Ing. Clínica obtenido por Carlos Rodolfo Ramirez</b>	<b>08/2019</b>	

## CURSOS DE POSGRADO REALIZADOS

Nombre del Curso Fs. Bioestadística aplicada: Análisis de interpretación de datos experimentales. Facultad de Ingeniería UNER, 90 horas. Aprobado. Curso realizado por los integrantes del PID Marisa Battisti, Rodolfo Ramirez y Luciano Schiaffino.

Taller de R: Introducción a la clasificación y a modelos estadísticos, dictado en la Universidad Tecnológica Nacional regional Paraná, 18 horas de duración, 8 y 9 de marzo de 2019. Realizado por Luciano Schiaffino.

## ACTIVIDADES DE EXTENSIÓN REALIZADAS

Actividad de asesoramiento y participación en cirugías de DBS según convenio con CENIT

## OTRAS ACTIVIDADES

Asistencia al Congreso Argentino de Bioingeniería (SABI 2017) realizado en la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Córdoba del 24 al 27 de octubre de 2017 por parte de los integrantes Eduardo Filomena y Alejandro M. Massafra.

Asistencia al Congreso SASE 2017 realizado en la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Buenos Aires de 9 al 11 de agosto de 2017 por parte de los integrantes el PID Alejandro M. Massafra, Rodolfo Ramirez y Eduardo Filomena.

El Director Luciano Schiaffino fue asesor de un PID novel en el marco de la UNER que dirige el integrante Alejandro Massafra.

Asistencia a la tercera Jornada de Bioestadística realizada en la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad del Litoral, Santa Fe el 03 de mayo de 2018 por parte de la integrante Marisa Battisti.

Asistencia al XIII Congreso Internacional de Educación Matemática en Carreras de Ingeniería realizado en la Universidad Tecnológica Nacional (Regional Villa María), Villa María (Córdoba) del 24 al 26 de octubre de 2018 por parte de la integrante Marisa Battisti.

Avances en la finalización de la Maestría en Estadística de la integrante del PID Marisa Battisti quien se encuentra escribiendo su tesis con el objetivo de defenderla para abril de 2020.

Avances en la finalización de la Maestría en Ingeniería Biomédica del integrante del PID Carlos Rodolfo Ramirez quien se encuentra desarrollando su tesis con temática afín al PID con el objetivo de defenderla para julio de 2020.

Asistencia y exposición de trabajos en el Congreso Argentino de Control Automático (AADECA 2018) realizado en la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Palermo, Buenos Aires de 7 al 9 de noviembre de 2018 por parte de los integrantes el PID: Alejandro M. Massafra, Rodolfo Ramirez y Luciano Schiaffino.

Actuación como Evaluador de Luciano Schiaffino en 6 proyectos finales de la carrera de Bioingeniería.

Actuación como Evaluador de Rodolfo Ramirez en un proyecto final de la carrera de Bioingeniería .

**PID 6169**

**Denominación del Proyecto**

Mejoras tecnológicas en estimuladores cerebrales profundos y su proceso de implantación en pacientes con Parkinson

**Director**

Luciano SCHIAFFINO

**Unidad de Ejecución**

Universidad Nacional de Entre Ríos

**Dependencia**

Facultad de Ingeniería

**Contacto**

[luciano.schiaffino@uner.edu.ar](mailto:luciano.schiaffino@uner.edu.ar)

**Integrantes del proyecto**

Docentes de la FIUNER: Marisa Battisti; Eduardo Filomena; Alejandro M. Massafra; Carlos R. Ramirez. Investigador externo: Antonio J. Gutierrez Martín.

**Fechas de iniciación y de finalización efectivas**

01/02/2017 y 31/07/2019

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N°481/2020 (17/12/2020)